

D-vitamin behov og mangel i Danmark

Steen Ahrenkiel, civ. ing., læge, Poul Møllers Vej 7, 2000 Frederiksberg F. steen-ahrenkiel@get2net.dk

D-vitamin er på mode som mirakelstof, der kan både forebygge og helbrede mange sygdomme. Tidligere har det som fedtopløseligt vitamin været anset for giftigt i selv ret små doser. De fleste læger mener stadig, at et tilskud på 100 µg D-vitamin dagligt er en skadelig monsterdosis, skønt alle er enige om, at huden kan syntetisere langt mere ved få minutters middagssol om sommeren. Moderne D-vitamin forskere mener derfor, at en tilskuddosis af denne størrelse er passende i det moderne vestlige samfund med påklædning, indendørs arbejde, bilkørsel og beboelse på høje bredder. Fortidsmennesker i Afrika fik på denne måde dagligt tilført ca. 500 µg D-vitamin dagligt syntetiseret af UV-B fra sollys i deres hud. Pladshensyn forhindrer en gennemgang af samtlige tidsskrift-artiklers undersøgelser om betydningen af D-vitamin status og nytten af tilskud af D-vitamin. Rent faktisk er der meget få overbevisende resultater, fordi en masse undersøgelser, hvor der er anvendt alt for små mængder, totalt forvirrer billedet. Her kan der f.eks. henvises til IARC's ekstremt negative rapport "Vitamin D and Cancer" [17] på 465 sider (se senere).

Indledning

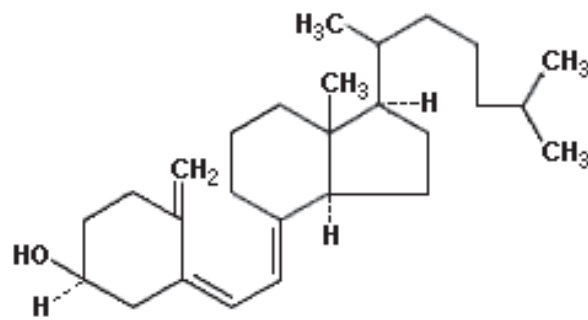
D-vitamin [Figur 1] er et livsvigtigt, hormonlignende vitamin, der ikke kun styrer knoglestofskiftet, men også har mange andre delvis uafklarede funktioner. D-vitamin formodes at have gavnlige effekt på bl.a. følgende funktioner og sygdomme: Knoglestofskiftet (osteoporose, knoglebrud); paradentose; muskulatur, balance og faldtendens; forskellige former for kræft; hjerte-kar-sygdomme og forhøjet blodtryk; immunforsvaret, bakterie- og virus-infektioner f.eks. tuberkulose; diabetes; multipel sclerose; psykiske lidelser: depression (vinterdepression?), skizofreni og autisme m.m.

Den altdominerende kilde til D-vitamin er normalt syntese i huden forårsaget af solens UV-B stråler [Figur 2].

Det menneskelige stofskifte er på denne måde gennem over 5 millioner år tilpasset en dermal syntese på ca. 500 µg D-vitamin i døgnet (ifølge [1, 2] over 250 µg). Alene en halv times helkropssol [3] giver 250-625 µg. Hudsyntesen kræver, at solen står højt på himlen. I Danmark betyder det, at den kun foregår i sommerhalvåret og kun omkring middagstid [3], men hverken morgen, aften eller i vinterhalvåret. Solens D-vitamin syntese i huden er stort set selvregulerende [1], idet der samtidigt foregår en nedbrydning, der øges, når D-vitamin mængden øges. D-vitamin indholdet i almindelig kost er meget lavt [4], dvs. under 5 µg dagligt, hvilket er helt utilstrækkeligt til at dække behovet.

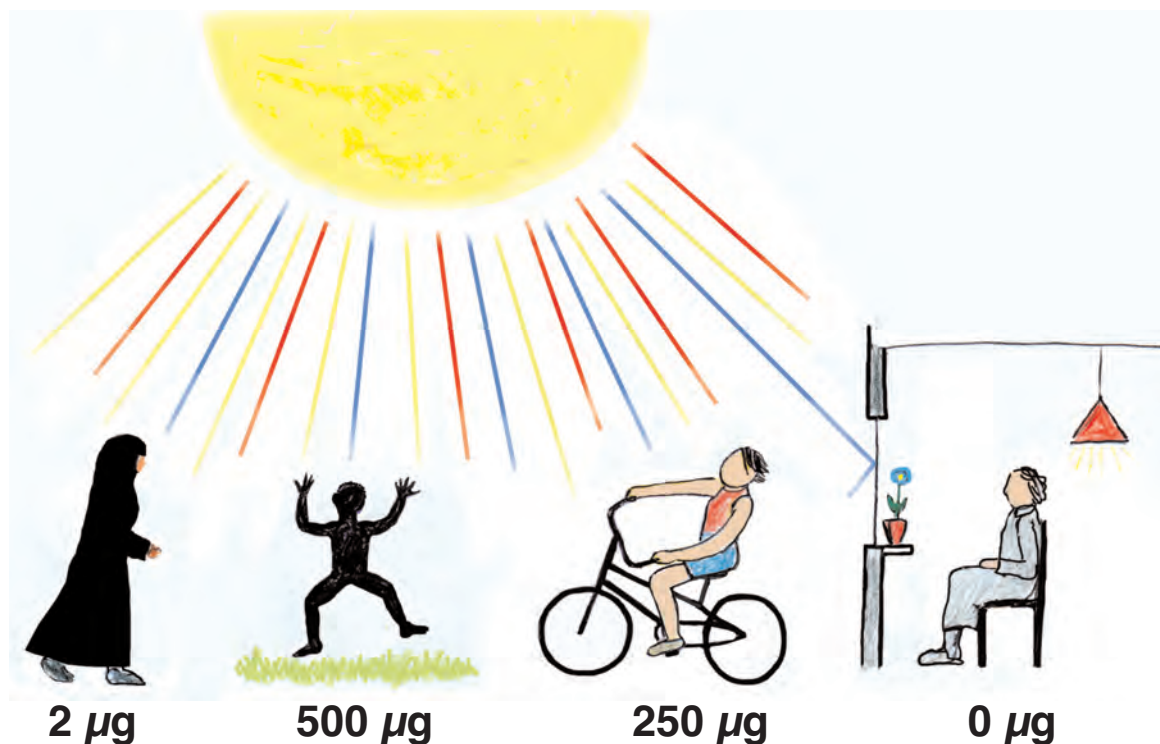
Vesterlandsk kultur med beklædning, meget indendørs ophold og nu også bilruder forhindrer solen i at danne D-vitamin selv i sommersæsonen. Helt galt står det til med muslimsk kvindebeklædning [5]. En stor del af de lande, som vi sædvanligvis sammenligner os med [4], har derfor valgt at berige diverse fødevarer (især mejeriprodukter) for på den måde at tilføre befolkningen det livgivende vitamin. Men altså ikke Danmark!

Desværre er det videnskabelige grundlag for fastsættelsen af den anbefalede daglige dosis af D-vitamin på 5 µg (nu 7,5 µg) totalt latterligt. Ifølge [1] er mængden



Vitamin D3 = Cholecalciferol

Figur 1: Kemisk er D-vitamin afledt af kolesterol, det er således et steroid pro-hormon. Det er egentlig ikke et vitamin, idet 99% oprindeligt dannedes ved UV-B syntese i huden, således at tilførsel udefra var helt overflødig.



FIGUR 2: Den daglige D-vitamin syntese i huden er blevet så kraftigt kulturbestemt, at den for mange er nær nul. Det gælder også billister.

for voksne fastsat som halvdelen af D-vitamin indholdet i den mængde torskelevertran, der for 100 år siden forhindrede børn i at få ”Engelsk Syge”, Rakitis.

I forhold til behovet har almindelig kost et nulindhold af D-vitamin, hvilket også gælder alle multivitamin tabletter, der følger anbefalingerne. Fordi Sundhedsmyndighederne her i landet end ikke har påbudt fødevarer-berigelse, er D-vitamin manglen i Danmark endnu større end i udlandet. Dog har moden med soldyrkelse hjulpet nogle. Nul-anbefalingen udgør således $5\mu\text{g}/500\mu\text{g} = 1\%$ af stofskifte-tilpasningen, hvor over $100\mu\text{g}$ dagligt (inkl. hudens syntese) dvs. over 20 % er nødvendigt for et optimalt stofskifte.

Desværre har Sundhedsmyndighedernes nul-dosering medført, at næsten alle de forsøg, der er blevet gennemført for at undersøge D-vitamins gavnlige indflydelse på diverse sygdomme, er totalt værdiløse. I mange af undersøgelserne er der således ikke taget hensyn til årstidsvariationen, rejser sydpå, solarier og lignende, der har langt større indflydelse på D-vitamin status end de i forsøgene givne tilskud. Det er således ikke nødvendigvis ”middelhavskosten”, der er skyld i sydeuropæerne længere levetid, og det er ikke nødvendigvis ”fiskeolien”, der er årsag til færre hjerte-kar-sygdomme og mindre af de europæiske kræftformer hos de grønlandske fangere. Nedenfor er forklaret, at dette lige så vel kan forklares med forskelle i D-vitamin status. Ligeledes er det muligt, at mange lægevidenskabelige undersøgelser er misvisende, fordi der ikke er taget hensyn til D-vitamin status. Nedenfor er forklaret, at dette er en mulig løsning på ”Selen-gåden”.

Måling af D-vitamin status

Det menneskelige D-vitamin stofskifte er naturligvis uhyre indviklet [6], men der er almindelig enighed om, at en god indikator for D-vitamin status hos den enkelte person er P-25(OH)D dvs. blodplasmaets indhold af 25-hydroxyvitamin-D. Et meget stort problem er, at forskellige analysemetoder giver op til 100 % forskellige resultater af P-25(OH)D indholdet ved analyse af samme blodprøve. Der er desværre også problemer indenfor samme metode, idet en fortynding af en prøve med fx vand ikke giver resultater, der er overensstemmende med den kendte fortynding.

Den absolutte værdi af P-25(OH)D i forskellige undersøgelser kan derfor kun sammenlignes, hvis der er anvendt samme analysemetode, men der kan også være problemer med forskellige koncentrationer i en given undersøgelse. Specielt giver grænser for P-25(OH)D ingen mening, hvis analysemetoden ikke er anført. I nedenstående er der ikke forsøgt at korrigere for eventuelle ”analysefejl”.

Nødvendig D-vitamin mængde

Fastlæggelsen af den nødvendige/optimale D-vitamin mængde (og specielt vigtighed/konsekvens heraf) er der mindre enighed om. Man kunne f. eks. bruge et følgende principper:

(1) Naturlig indtagelse gennem føden.

Føden har aldrig været en primær kilde til D-vitaminer, bortset fra visse nordlige fanger-kulturer, hvor fed fisk har udgjort en stor del af kosten. I dagens Danmark

dækker kostens bidrag kun 1-5 % af D-vitamin behovet, så metoden må forkastes.

(2) Naturlig tilførsel.

Solens UV-B stråler syntetiserer 250-500 µg D-vitamin i huden dagligt hos "the naked ape" i troperne.

Hudfarve og alder ændrer ikke dette forhold. Hos mørkhudede (meget melanin i huden) og gamle foregår syntesen ganske vist væsentlig langsommere end hos unge lyshudede (henholdsvis op til 10 og 6 gange langsommere), men talrige undersøgelser har vist, at i troperne er slutresultatet for P-25(OH)D uafhængig af dette forhold, fordi der både er sol og tid nok [3].

Fedme forrykker derimod resultatet. Selv om produktionen af 25(OH)D i huden er identisk, så bliver P-25(OH)D (dvs. blodkoncentrationen) alligevel væsentlig lavere hos fede personer, idet en stor del af det dannede 25(OH)D især deponeres i fedtvævet i både hud og indvolde [7], selv om 25(OH)D også deponeres i andet væv. Denne lavere P-25(OH)D værdi giver sig udtryk i målelige ændringer i blodet hos fede [7] af de vigtige hormoner m.m., der afhænger af D-vitamin.

Hudens D-vitamin syntese i troperne fastlægger den naturlige tilførsel af D-vitamin, men er behovet mindre? Naturen har ikke fundet genveje til D-vitamin. Da mennesket flyttede mod højere breddegrader (mindre sol), begyndte evolutionen straks at favorisere lys hud, der kunne udnytte den mindre UV-B stråling bedre. Genet for den meget lysfølsomme hud hos rødhårede er således oprindeligt opformeret i Norge, men er allerede i vikingetiden eksporteret til Irland.

(3) P-25(OH)D status i plasma.

Måling af P-25(OH)D er som nævnt en god indikator for D-vitamin status, men P-25(OH)D mængden varierer naturligvis efter tilførslen, dvs. den vokser efter UV-B bestråling, og metoden siger intet om depoterne af D-vitamin i vævet [7]. Hertil kommer problemet med at fastlægge referenceværdier, hvor værdien afhænger af analysemetoden. Førende amerikanske forskere som Vieth, Holick og Heaney er stort set enige om et interval på 90-220 nmol/L med ca. 125 nmol/L som det optimale [8]. Førende danske læger [9], der er vant til, at en tilsyneladende rask patient kan have en afsindig lav D-vitamin status, er betydeligt mere konservative, og taler først om let D-vitamin mangel ved værdier under 50 nmol/L. Dette til trods for at værdier op til 100 nmol/L fortsat ændrer visse fysiologiske ligevægte [1, 8].

(4) Det klinisk optimale.

Den eneste fornuftige måde at bestemme grænserne for P-25(OH)D er ved at studere de kliniske effekter, og intervallet på 90-220 nmol/L er bestemt på denne måde, idet man har valgt, at selv den mest følsomme parameter skal tilfredsstilles [1]. Til gengæld er der ikke gennemført relevante undersøgelser over D-vitamins betydning til forebyggelse og behandling af sygdomme, idet der pga. af alle Sundhedsmyndigheders NUL-anbefalinger (5 µg

aldrig har været anvendt tilstrækkelig høje doseringer (100-250 µg) i de kliniske forsøg. Alligevel viser nogle af de gennemførte undersøgelser såvel indenfor kræft som indenfor hjerte-kar-sygdomme, at personer med P-25(OH)D over 75 nmol/L bliver signifikant mindre syge end personer med under, dvs. at den optimale sygdomsforebyggelse nås væsentligt over 75 nmol/L.

Danskernes D-vitamin status

Elitegruppen dvs. raske, danske bloddonorer (alder 18-64 år, snit 43 år) har en D-vitamin status, der fremgår af figurerne 3A og 3B; målt i Århus år 2001 [4, 9]. Figur 3A viser, at 64 % har P-25(OH)D under 90 nmol/L (30 % under 70 nmol/L) sent om sommeren. Figur 3B viser, at 76 % har P-25(OH)D under 90 nmol/L (54 % under 70 nmol/L, 33 % under 50 nmol/L) sent på vinteren.

I elitegruppen findes mangel på D-vitamin både sommer og vinter, under 8 % når op på den optimale P-25(OH)D værdi på 125 nmol/L selv om sommeren, men manglen er værst om vinteren.

Årstidsvariationen er alligevel forbløffende lille i elitegruppen. Om sommeren er værdierne relativt lave, fordi folk kører bil, bruger tøj mod solen og opholder sig indendørs. Om vinteren er værdierne relativt høje, fordi mange tager på sol-rejser til syden og andre anvender solarium.

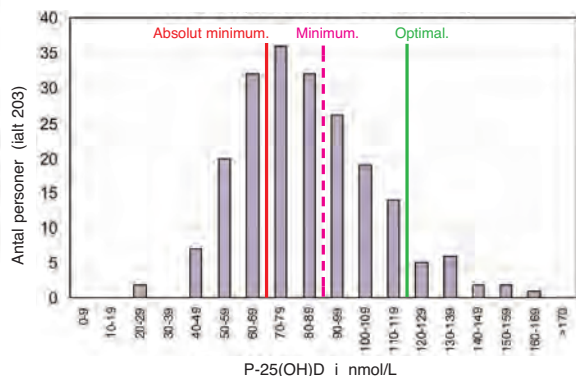
Patientgrupper viser katastrofal mangel [10]. Ud af 280 undersøgte havde 40 (14 %) under 12 nmol/L; 107 (38 %) under 25 nmol/L; 223 (80 %) under 50 nmol/L. Ud af disse 280 var kun 23 indvandrere. Mørkhudede med indvandrerbaggrund har størst mangel (værst hos tilslørede kvinder), men det er også slemt hos ældre og invalide danskere m.fl., der ikke kommer meget ud [5, 10]. Den kulturelle tilsøring af muslimske kvinder (ikke påbudt i koranen) er helbredsmæssigt katastrofal. Således er P-25(OH)D for tilslørede arabiske kvinder 7 nmol/L i DK og 9 nmol/L i Saudi Arabien [5]. Så det er indlysende, at disse kvinder ikke orker ret meget, for de er også fysisk stærkt svækkede!

Relevant tilskuds dosis

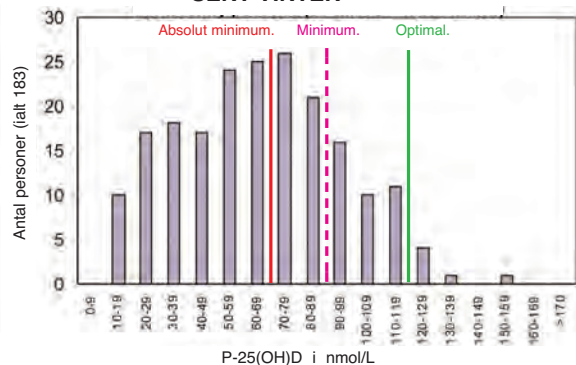
Hovedparten af de lande, som vi normalt sammenligner os med, beriger deres fødevarer med D-vitamin [4], men berigelsen er generelt helt utilstrækkelig. I verdens førende ernærings-tidsskrift havde 15 af Verdens førende D-vitamin forskere i 2007 en redaktionel leder [11] om, at man skulle begynde at anvende adækvate doser af D-vitamin. I artiklen står direkte, at et tilskud på 10 µg (Multivitaminer har indeholdt 5 µg i DK) er en latterlig narredosis, der ikke giver resultater.

Striden om størrelsen af vitamin D tilskuddet skyldes især, at forskerne ikke har opdaget, at P-25(OH)D i blodet nok afhænger af logaritmen til dosis af D-vitamin (tilført som tilskud eller sollys). Det fremgår tydeligt af Figur 2, side 849 i [1]. Koordinatsystemet på figuren er semilogaritmisk og viser en ret linje indenfor det fysiologiske interval, men forfatteren R. Vieth, der el-

FIGUR 3A:
D-vitamin status i dansk elitegruppe.
SENT SOMMER



FIGUR 3B:
D-vitamin status i dansk elitegruppe.
SENT VINTER



Figur 3: D-vitamin status hos raske danske bloddonorer (Elitegruppe).
3A: 99 mænd + 104 kvinder = 203 ialt. Målt sent sommer i Århus.
3B: 87 mænd + 102 kvinder = 189 ialt. Målt sent vinter i Århus.
Ikke de samme personer sommer og vinter.

lers er en ørn til tal, har alligevel ikke opdaget denne simple sammenhæng. Forskerne diskuterer derimod, om proportionalitetsfaktoren ("slope") mellem vitamin D og forhøjelsen af P-25(OH)D er 2 (som det ses ved lille forøgelse af P-25(OH)D), eller den er 0,5 (som det ses ved en stor forøgelse af P-25(OH)D). Muligvis er forskellene betinget af forskellig 25(OH)D opmagasiner i kropsvævet.

En anden undersøgelse [12] angiver at påvise linearitet, den anfører ikke forsøgsresultaterne (men tal behandlet efter ligninger) og er foretaget på en bredde svarende til Napoli, hvilket man dog har forsøgt at tage hensyn til.

En tredje undersøgelse [13] finder et knæk ved 35 µg dagligt. Her foreslås et generelt tilskud på 115 µg til alle eller et differentieret tilskud på 125 µg til personer med P-25(OH)D under 55 nmol/L og 95 µg dagligt til personer med over 55 nmol/L.

En faktor af stor betydning for D-vitamin tilskudet er halveringstiden for P-25(OH)D i organismen. Halveringstiden er beregnet til en måned, men dette til trods angives den i [1] til 1-2 måneder, og sandsynligvis afhænger den både af udgangsværdien for P-25(OH)D samt mængden af 25(OH)D i vævsdepoterne, således at der slet ikke eksisterer en fast halveringstid. Under alle

omstændigheder er halveringstiden så kort, at sommerens solskabte D-vitamin ikke rækker til hele vinterperioden i lande på høje bredder som Danmark.

Især Sundhedsmyndighederne, men også konservative læger i Danmark er rædselsslagne for at give D-vitamin tilskud store nok til at hjælpe de alvorligt trængende. Et tilskud på fx 100 µg dagligt ville gavne de fleste og ingen skade, men det betegner man som "unødvendig intervention". Tilsvarende kan opremses: Jod-manglen var stor i Danmark gennem mere end 50 år; en del måtte opereres for struma og nogle døde af det. På medicinerstudiet lærte vi, at vi skulle købe jod-beriget bordsalt i Sverige, da det var forbudt i DK. Først for nyligt har Sundhedsmyndighederne fået lovgivet om jod-berigelse af alt salt til ernæring i Danmark. Folsyre (folinsyre) synes også at være et mangelstof (selv med multivitaminer), hvilket især går ud over fostre. Selen-tilskud fedter man også med. En virkningsfuld dosis for cancer prævention kræver minimum 150 µg dagligt (anbefalet dosis er 40 µg). E-vitamin anbefalingen burde måske også fordobles (skønnet ud fra selen og E-vitamin synergi).

Ingen forgiftnings risiko

D-vitamin har fejlagtigt ry for at være særlig giftigt i overdosis som fedtopløseligt vitamin, hvor overskuddet ikke kan udskilles gennem nyrerne. Tværtimod er det vidtgående ugiftigt. Tropesolen giver et nøgent menneske en daglig dosis på 250-500 µg, og en lyshudet dansker i sommerklæder, der opholder sig en halv time i middags sommersonen, kan syntetisere op til 250 µg D-vitamin i huden. En daglig dosis gennem 8 uger på 1250 µg [14] gav således ingen målelige bivirkninger hos nogen af de 14 forsøgspersoner. Hvis man antager, at daglig dosis er 100 µg, og sætter maksimal dosis til 250 µg, så giver det en sikkerhedsmargin på 500 %.

To uafhængige forsøg [12, 14] med doser på 250 µg dagligt gav således P-25(OH)D værdier på 213 og 220 nmol/L, hvilket er under de P-25(OH)D værdier, der er målt blandt visse påklædte udendørs-arbejdere. Ved sammenligning med vand, hvor dagligt indtag er 2 liter, og 5 liter er maksimal dosis, så ville man næppe ustraffet kunne drikke 25 liter vand dagligt gennem to måneder. I det perspektiv er vand altså langt giftigere end D-vitamin. Reviews over risikoen for forgiftning [1, 15] viser, at lejlighedsvis indsprøjtning af enorme engangsdoser ofte giver bivirkninger, hvilket vel ikke kan undre, men aldrig dødsfald.

D-vitamin ødelægger forskning

D-vitamin glemmes altid i medicinske undersøgelser, fordi det hverken spises eller indsprøjtes, men opstår pga. solens UV-B lys. Yderligere er alle D-vitaminets kliniske effekter endnu så ukendte, at de ikke indgår i overvejelserne. Medens føde, væske og medicin indgår som en naturlig del af de fleste patientjournaler, så ville de fleste læger nok undre sig, hvis man begyndte at notere solskin. Men det ville nok være yderst relevant.

(1) Levnedsmiddelforskning: middelhavskost.

Fordi man ikke har kunnet finde andre årsager til lang levetid, færre hjerte-kar-sygdomme og mindre kræft i Sydeuropa, så har man udråbt "middelhavskosten" til at være specielt sund. Hvis man nu i stedet antager, at sydeuropæernes længere levetid skyldes, at de syntetiserer mere D-vitamin, dels fordi solen står højere på himlen en større del af året, og dels fordi de ældre har (eller har haft) en større udekultur, så kunne D-vitamin være årsagen. Rent faktisk kunne den højt besungne "middelhavskost" måske være junkfood.

Hvis man slår efter, så observerer man ganske vist, at sydeuropæerne tilsyneladende ikke har bedre D-vitamin status end nordboerne, og dermed falder den hypotese? Det passer ikke. D-vitamin status måles på byboer, og det er landboerne, der får glæde af solen. Desuden har kulturen ændret sig så meget, at en stor del af de personer, der nu tæller i statistikken, kommer fra landet.

(2) Levnedsmiddelforskning: Fiskeolie.

En del af begrundelsen for fiskeoliens lyksaligheder var oprindeligt de grønlandske fangeres sundhedstilstand med meget lav forekomst af de europæiske kræftformer og lav forekomst af hjerte-kar-sygdomme (mængder af fedt til trods). Årsagen til dette behøver imidlertid ikke være omega-3 fedtsyrer i fiskeolien, men kan skyldes de rigelige mængder af både D-vitamin og Selen, som grønlænderne fik fra deres havdyrskost.

(3) D-vitamin og selen synergi.

Da Clark et al. i 1996 offentliggjorde sin Selen-artikel i JAMA [16] om, at et kosttilskud på 200 µg Selen dagligt halverede antallet af kræfttilfælde, ville jubelen ingen ende tage. Desværre gav samtlige efterfølgende undersøgelser langt mindre positive resultater. Dette skabte Selen-gåden. For selv om de efterfølgende undersøgelser ikke var af samme kvalitet som Clark's, syntes resultatet tydeligt. Men hvad var forskellen? Det har verden spekuleret på lige siden. Svaret er formodentlig en synergetisk effekt mellem Selen og D-vitamin. Clark's patienter havde nemlig oceaner af D-vitamin hele året rundt. De boede på landet i det sydligste USA, de var meget udendørs, faktisk havde de alle fået så meget sol, at de havde fået hudkræft af det. I modsætning hertil led de fleste af deltagerne i alle de øvrige kostundersøgelser af stærk mangel på D-vitamin. De boede nordligere, og de kom ikke meget udendørs.

Afslutning

Denne oversigt gennemgår D-vitamin status og eventuelt tilskud, medens gavnligheden af D-vitamin ikke er berørt. Interesserede læsere henvises til IARC's rapport "Vitamin D and Cancer" [17] på 465 sider, hvor der er en meget grundig gennemgang af D-vitamin problematikken i almindelighed og gavnligheden specielt med hensyn til cancer.

Rapporten er ekstremt negativ overfor betydningen af D-vitamin og (med god grund) værdien af de eksisterende undersøgelser. Hovedsynspunkterne i rapporten er, (1) at gavnligheden af tilskud af D-vitamin ikke er tydeligt bevist, samt (2) at når alle undersøgelser viser en sammenhæng mellem høj D-vitamin status og lang levetid med få sygdomme, så er det ikke et resultat af D-vitamin, men et resultat af sund levevis, der giver høj D-vitamin status. Rapporten erkender dog D-vitamins betydning for visse typer cancer samt for hjerte-kar-sygdomme.

IARC-rapporten nærmest forhindrer, at der i fremtiden bliver foretaget forskning med relevant høje tilskud af D-vitamin, fordi man i rapporten begår alle de ovenfor nævnte traditionelle fejltagelser og kun anbefaler D-vitamin tilskud i så små doser, at det nærmer sig nul-dosering. "Jeg kan ikke lide banan, for jeg har aldrig smagt det".

Jenny Helander, M.Sc. takkes for bidrag til artiklen.

Referencer

- [1] Vieth R. Vitamin D supplementation. 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:842-856.
- [2] Holick MF. Sunlight "D"ilemma risk of skin cancer or bone disease and multiple weakness. *Lancet* 2001; 357:2-4.
- [3] Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(suppl):638S-645S.
- [4] Mejborn H et al. Danmarks Fødevarer- og Veterinærforskning, Afdeling for Ernæring: D-vitaminstatus i den danske befolkning bør forbedres. 2004. <http://www.vet.dtu.dk/Files/Filer/Ernæring/ Udredning/d-vitrapport.pdf>
- [5] Glerup H et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Int Med* 2000; 247:260-268.
- [6] Engelsk Wikipedia: http://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin_D, der bruger to enheder: 2,5 nmol/L = 1 ng/ml.
- [7] Wortsman et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690-693.
- [8] Bischoff-Ferrari HA et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18-28.
- [9] Mosekilde L. Vitamin D-mangel. Definition og prævalens i Danmark. *Ugeskr Læger* 2005; 167:29-33.
- [10] Schultz E. D-vitamin-mangel i almen praksis? *Ugeskr Læger* 2008; 170:1573.

[11] Editorial: Vieth R et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:649-650.

[12] Heaney et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:204-210.

[13] Aloia et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1952-1958.

[14] Barger-Lux MJ et al. Vitamin D and its Major Metabolites: Serum Levels after Graded Oral Dosing in Healthy Men. *Osteoporos Int* 1998; 8:220-230.

[15] Hathcock JN et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:6-18.

[16] Clark LC et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. *JAMA* 1996; 274(24):1957-1963.

[17] IARC working groups reports. Vitamin D and Cancer. 2008. <http://www.iarc.fr/en/Publications/PDFs-online/IARC-Working-Group-Reports>