

La vitamine D réduit le risque de cancer. Pourquoi les scientifiques l'acceptent mais pas les médecins

Par William B. Grant, PhD

(OMNS 6 fév. 2019) L'hypothèse de la vitamine D – UVB - Cancer est vieille de près de 40 ans [Garland, 1980]. Au 30 janvier 2019, il existe 5293 publications concernant le cancer et la vitamine D ou la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] dans le titre ou le résumé figurant sur le site pubmed.gov. Néanmoins, cette hypothèse n'a pas été largement acceptée ; en fait, depuis la publication des résultats de la supplémentation en vitamine D pour le cancer dans le « **VIT**amin D and **Om**egA-3 **Tri**AL » (VITAL) [Manson, 2019], le soutien s'est encore érodé. Comme nous le verrons ici, le problème ne semble pas être le manque de preuves, mais plutôt la différence dans la façon dont deux cultures, la communauté "scientifique" et la communauté "médicale", évaluent les preuves.

Etudes Ecologiques

Les preuves scientifiques peuvent prendre de nombreuses formes. Pour la vitamine D et le cancer, il existe plusieurs grands types de preuves. Le premier type utilisé pour développer l'hypothèse et l'étendre est l'approche géographique écologique. Dans cette approche, les populations sont définies par leur situation géographique et les résultats du cancer, dont la moyenne est calculée pour chaque population, sont comparés statistiquement aux indices moyens de la dose d'UVB solaire ainsi qu'à d'autres facteurs modifiant le risque de cancer. Cette approche a permis d'identifier environ 20 types de cancer pour lesquels les doses d'UVB solaires sont inversement corrélées avec les taux de mortalité, principalement dans les pays proches de l'équateur [Moukayed, Grant, 2013]. Mais comme cette approche ne permet pas de prouver la causalité, les critiques se demandent si d'autres facteurs pourraient expliquer les résultats.

Etudes Observationnelles

Une autre approche est appelée "observationnelle". En général, les participants sont inscrits dans des cohortes dont le sang est prélevé au départ et dont l'incidence du cancer est notée de manière prospective pendant une période de suivi de plusieurs années. De telles études ont révélé de très fortes corrélations inverses entre la concentration sérique initiale de 25(OH)D et l'incidence du cancer colorectal [Garland, Gorham, 2017]. Toutefois, pour le cancer du sein, ces études prospectives n'ont pas donné de résultats similaires. Comme expliqué en 2015, le problème que pose l'étude de l'incidence du cancer du sein de cette manière est qu'il se développe très rapidement, de sorte que le 25(OH)D de base après une longue période de suivi peut ne pas être aussi pertinent [Grant, 2015]. Cependant, les études cas-témoins, dans lesquelles le 25(OH)D est mesuré à un moment proche du diagnostic du cancer, révèlent de très fortes corrélations inverses entre le 25(OH)D et l'incidence du cancer du sein [Grant, 2015], [Grant et Boucher, 2017]. Les critiques de cette approche se demandent si le fait d'avoir un cancer affecte le 25(OH)D, c'est-à-dire s'il s'agit d'une "causalité inverse". Il n'y a pas de preuve que ce soit le cas dans les études réalisées près du moment du diagnostic, mais cela pourrait être le cas à mesure que le cancer progresse. Cependant, des inquiétudes ont été soulevées quant à la "causalité inverse" pour expliquer pourquoi certains

essais contrôlés randomisés (ECR) sur la vitamine D ne sont pas en accord avec la plupart des études d'observation [Autier, 2017].

Etudes des Mécanismes biologiques

Une troisième approche consiste à étudier les mécanismes par lesquels la vitamine D réduit le risque de cancer. Ces mécanismes peuvent être regroupés en ceux qui réduisent l'incidence, l'angiogenèse et les métastases - et sont bien connus [Moukayed, Grant, 2013], [Moukayed, Grant, 2017].

Etudes Génétiques

Une quatrième approche consiste à utiliser des études de randomisation mendélienne (RM) sur les variantes de gènes qui régulent les concentrations sériques de 25(OH)D [Zheng et al. 2017]. Cette approche est considérée comme indépendante de l'exposition aux UVB et de l'apport oral en vitamine D, et devrait donc permettre d'évaluer la causalité. Malheureusement, les mutations étudiées jusqu'à présent n'affectent le 25(OH)D qu'en petites quantités, de sorte que pour être définitive, cette approche nécessiterait une large cohorte de participants, peut-être 100 000. Bien qu'il y ait eu de nombreuses études par RM sur la vitamine D et le cancer, une seule, pour le cancer des ovaires [Ong, 2016], a trouvé un effet bénéfique du sérum 25(OH)D élevé par des variantes de gènes, et une étude ultérieure du même auteur n'en a pas trouvé [Ong, 2018].

Essais Contrôlés Randomisés (ECR)

Cela nous amène à la cinquième approche, celle que privilégie la profession médicale : l'essai contrôlé randomisé (ECR). Les deux hypothèses de base des ECR pour les médicaments pharmaceutiques sont que l'essai est la seule source de l'agent et qu'il existe une relation dose-réponse linéaire. Aucune des deux hypothèses n'est satisfaite pour la vitamine D ; une augmentation de la dose de vitamine D induit un changement plus faible du taux sérique de 25(OH)D avec des niveaux de base de 25(OH)D plus élevés, de sorte qu'à des niveaux de base de 25(OH)D plus élevés, la même dose produit une réduction plus faible du risque de cancer. Robert Heaney a souligné en 2014 que la bonne façon de mener des ECR pour des nutriments tels que la vitamine D nécessitait une évaluation du statut de la vitamine D [Heaney, 2014], une approche qui a été développée en 2018 [Grant et al., 2018]. Dans ce contexte, nous pouvons passer en revue les ECR sur la vitamine D et le cancer signalés à ce jour.

Le premier ECR sur la vitamine D-cancéreuse qui a été rapporté et qui a montré les bénéfices d'une supplémentation a été réalisé par l'Université de Creighton [Lappe, 2007]. Cette étude portait sur des femmes ménopausées vivant au Nebraska qui étaient en moyenne légèrement en surpoids (indice de masse corporelle 29), avec un 25(OH)D de base de 29 ng/mL. Celles d'un groupe de traitement ont reçu 1000 UI/j de vitamine D3 plus 1450 mg/j de calcium, celles d'un second groupe de traitement ont reçu 1450 mg/j de calcium et un placebo, tandis que celles du groupe de contrôle n'ont reçu que les placebos. Cette étude a montré que la réduction de l'incidence du cancer dans le groupe Ca + D était de 60 % et dans le groupe Ca-seulement de 47 %. Mais lorsque l'analyse a été effectuée pour les cancers diagnostiqués après les 12 premiers mois, la réduction pour le groupe Ca + D est passée à 77% alors qu'elle n'a pas changé de manière significative pour le groupe Ca seulement. Dans cette étude, le traitement à la vitamine D et le 25(OH)D basal se sont avérés être des prédicteurs significatifs et indépendants du risque de cancer.[Lappe, 2007].

Le deuxième rapport d'un ECR réussi sur la vitamine D était une nouvelle analyse des données de l'Initiative pour la santé des femmes. Cette étude a révélé, dans un groupe de plus de 15 000 femmes, que pour celles (43%) qui ne prenaient pas de suppléments personnels de calcium ou de vitamine D au début de l'essai, les suppléments de Ca/D donnés à une sélection aléatoire d'entre elles réduisaient de manière non significative le risque de cancer colorectal de 17%, mais diminuaient de manière significative le risque de cancer total, de cancer du sein et de cancer du sein invasif de 14 à 20% . Chez les femmes qui prenaient des suppléments personnels de calcium ou de vitamine D, les suppléments supplémentaires n'ont pas modifié le risque de cancer.[Bolland, 2011].. Ces résultats concordent avec le fait que les femmes qui ne prenaient pas de suppléments de vitamine D avant de participer à l'étude avaient des taux sériques de 25(OH)D faibles au départ.

Le troisième grand ECR réussi sur la vitamine D a été réalisé par l'université de Creighton, toujours avec des personnes en moyenne légèrement en surpoids (IMC 30) avec un niveau de base de 25(OH)D de 33 ng/mL. Les personnes du groupe de traitement ont reçu 2000 UI/j de vitamine D3 plus 1500 mg/j de calcium, tandis que celles du groupe de contrôle ont reçu des placebos ; cette étude a révélé que l'incidence du cancer sur 4 ans était de 4,2 % dans le groupe vitamine D3 + calcium et de 6 % dans le groupe placebo, une différence non significative.[Lappe, 2017]. Cependant, les données d'observation de cet ECR, rapportées dans le supplément en ligne, ont montré que le taux sérique de 25(OH)D obtenu était significativement inversement associé à l'incidence du cancer, car par rapport à ceux ayant un taux sérique de 25(OH)D de départ < 30 ng/ml, l'incidence du cancer pour ceux ayant un taux de 25(OH)D entre 30 et 55 ng/ml était réduite de 35 pour cent.

L'ECR sur la vitamine D et cancer dont les résultats sont les plus récents est VITAL [[Manson, 2019](#)]. Cet ECR comptait plus de 25 000 participants, dont 5106 participants afro-américains. La moitié d'entre eux ont reçu 2 000 UI/j de vitamine D3 et l'autre moitié un placebo. Là encore, la plupart étaient légèrement en surpoids (IMC 28). La moyenne de base de 25(OH)D dans le groupe de traitement était de 28 ng/ml pour les hommes (sur la base de 395 participants) et de 32 ng/ml pour les femmes (sur la base de 441 participants). Sur une période de suivi de 5,3 ans, l'étude a révélé un cancer chez 1617 participants (vitamine D : 793, placebo : 824). Le groupe vitamine D présentait un risque de décès par cancer inférieur de 17 % (341 décès), un risque légèrement plus élevé (2 %) pour le cancer du sein, un risque légèrement plus élevé (9 %) pour le cancer colorectal et un risque inférieur de 12 % pour le cancer de la prostate. Cependant, il a également indiqué que, en excluant les deux premières années de suivi, le risque de décès par cancer était réduit de 25 %, et que pour ceux qui étaient à la limite de la surcharge pondérale (IMC < 27), le risque était réduit de 14 %, tandis que ceux qui n'étaient pas en surcharge pondérale avaient un risque de cancer invasif inférieur de 26 % ! Chez les sujets ayant la peau foncée, le risque était réduit de 13% de façon non significative. Comme une dose donnée de vitamine D augmente davantage le taux sérique de 25(OH)D chez les personnes minces que chez les personnes grasses, ces résultats d'IMC étaient prévisibles, et comme les personnes à la peau foncée ont un taux sérique moyen de 25(OH)D inférieur à celui des personnes à la peau claire, ces différences étaient également prévisibles.

S'il est compréhensible que le *New England Journal of Medicine* ait pour politique de ne rapporter qu'un seul résultat majeur pour un ECR, ce qui n'est pas compréhensible, c'est que les résultats non significatifs de l'étude susmentionnée pour le cancer ont été rapportés mais pas les résultats significatifs. Malheureusement, la grande majorité des rapports ne faisaient référence qu'aux résultats mentionnés dans le résumé, citant souvent le premier auteur, mais sans mentionner les effets bénéfiques de la supplémentation. Un facteur qui a contribué à ces déclarations erronées est

probablement le fait que l'étude VITAL a été conçue avant 2012 [Manson, 2012], lorsque l'importance d'évaluer le statut en vitamine D en mesurant le 25(OH)D a été largement reconnue pour la première fois. De plus, des inquiétudes ont été soulevées lors de l'étude de l'Institute of Medicine sur la vitamine D, concernant la possibilité d'une relation en forme de U entre le 25(OH)D et les résultats pour la santé [Ross, 2011], sur la base de certaines études d'observation. Ainsi, au lieu d'utiliser une dose plus élevée de vitamine D3, comme 4000 UI/j, seulement 2000 UI/j ont été administrés. Il a ensuite été souligné que les résultats les plus médiocres observés avec des niveaux élevés de 25(OH)D ont été analysés sans que l'on sache quand ces sujets ont commencé à prendre des suppléments [Grant, 2016]. Cependant, si ces sujets n'avaient commencé la supplémentation que récemment, soit pour une maladie courante telle que l'ostéoporose, soit pour des symptômes non spécifiques associés à leur maladie, le retard dans l'augmentation de leur taux de 25(OH)D pouvait fausser le résultat.

GrassrootsHealth.net a pris l'initiative et mène des études sur la supplémentation en vitamine D sur la base de mesures du 25(OH)D. Dans leur première étude, ils ont mis en commun les résultats de 1135 femmes de la cohorte de volontaires de GrassrootsHealth et de 1169 femmes du premier ECR de l'université de Creighton [Lappe, 2017], et ont constaté une réduction importante et significative du risque (67%) de l'incidence de tous les cancers pour des taux sériques de 25(OH)D > 40 ng/ml contre < 20 ng/ml [McDonnell, 2016]. Dans leur deuxième étude, basée sur 3325 femmes des deux cohortes de l'université de Creighton et 1713 femmes de la cohorte GrassrootsHealth, ils ont constaté des réductions de l'incidence du cancer du sein qui étaient associées à des niveaux plus élevés de 25(OH)D sérique de base. Les femmes présentant des concentrations de 25(OH)D \geq 60 ng/ml avaient un risque de cancer du sein inférieur de 80 % à celui des femmes présentant des concentrations < 20 ng/ml après ajustement en fonction de l'âge, de l'IMC, du statut tabagique, de la prise de suppléments de calcium et de l'étude d'origine. [McDonnell, 2018]

Discussion

Rétrospectivement, les études écologiques ont été basées principalement sur les taux de mortalité par cancer, pour lesquels les preuves des effets bénéfiques de la vitamine D sont plus fortes que pour les taux d'incidence du cancer. Cependant, la combinaison de tous les différents types d'études suggère que le fait d'avoir un sérum de 25(OH)D dans la gamme de 40-60 ng/ml réduit de manière significative le risque de, et augmente la survie à, de nombreux types de cancer courants. Une exception est le cancer de la prostate, pour lequel un sérum 25(OH)D plus élevé semble prédire un taux d'incidence plus élevé [Gao, 2018], mais augmente également les taux de survie [Song, 2018]. Il convient également de noter que la peau foncée réduit les taux de survie spécifiques au cancer par rapport à la peau claire, même après ajustement en fonction du statut socio-économique, du stade du diagnostic et du traitement, ce qui est probablement attribuable au fait que les personnes ayant la peau foncée ont des taux de 25(OH)D plus faibles [Grant, Peiris, 2012].

Pour maintenir le 25(OH)D dans la fourchette 40-60 ng/ml, il peut être nécessaire d'administrer des doses de 2000-5000 UI/j de vitamine D3 ou plus, en fonction de nombreux facteurs.

Tant les scientifiques que les médecins prétendent avoir une approche scientifique, prenant en compte un large éventail de preuves. Par exemple, l'utilisation des critères de Hill pour systématiser les preuves de causalité dans un système biologique [Hill, 1965] peut inclure la force de l'association, la cohérence, la temporalité, le gradient biologique, la plausibilité, la cohérence, les preuves expérimentales (par exemple, ECR) et l'analogie. Ces critères ont été examinés pour la vitamine D et le cancer et il a été constaté qu'ils sont généralement satisfaits [Grant, 2009 ; Mohr, 2012]. Les médecins ont toutefois l'habitude de juger les agents pharmaceutiques sur la base des

résultats d'ECR. Cependant, les ECR portant sur les vitamines ou autres nutriments essentiels ne peuvent être jugés comme s'il s'agissait d'agents médicaux, car, comme nous l'avons vu plus haut, cela est généralement inapproprié. En outre, la formation médicale fournit rarement beaucoup d'informations sur la nutrition. Le temps dont disposent les médecins pour investir dans les sciences fondamentales peut être limité, si bien que beaucoup d'entre eux ne sont guère incités à lire plus que les résumés de documents, même assez importants. Ainsi, pour ceux qui travaillent sur la nutrition, et en particulier ceux qui travaillent sur les bienfaits de la vitamine D pour la santé et sur l'identification des nombreux mécanismes d'action de la vitamine D hormonale, le système médical semble considérer la vitamine D presque comme une menace pour la pratique clinique, peut-être même pour la génération de revenus dans le domaine des soins de santé. De plus, le mépris persistant des actions connues de la vitamine D3 et de ses bienfaits potentiels pour la santé suggère que les méthodes bien connues pour décourager l'acceptation du changement, telles qu'identifiées dans le "Disinformation Playbook" sont utilisées délibérément pour décourager l'apport de vitamine D au grand nombre de personnes souffrant de carences. Cela ne serait pas toléré pour d'autres nutriments de base tels que le fer ou le calcium [Grant, 2018].

Pour combler le fossé entre les communautés scientifiques et médicales concernant la vitamine D et le cancer, il pourrait être nécessaire de mener un essai clinique bien conçu sur la vitamine D3, basé sur la mesure de la base de référence et de l'obtention de 25(OH)D, et de compléter les individus avec différentes doses de vitamine D3 selon les besoins pour atteindre la rassasiement, peut-être jusqu'à 5000 UI/j. Cependant, les médecins peuvent ajouter, et le font souvent, un traitement à la vitamine D à leur gestion du traitement du cancer, et les individus peuvent toujours prendre des suppléments personnels de vitamine D3.

Tant les scientifiques que les médecins prétendent avoir une approche scientifique, prenant en compte un large éventail de preuves. Par exemple, l'utilisation des critères de Hill pour systématiser les preuves de causalité dans un système biologique [Hill, 1965] peut inclure la force de l'association, la cohérence, la temporalité, le gradient biologique, la plausibilité, la cohérence, les preuves expérimentales (par exemple, ECR) et l'analogie. Ces critères ont été examinés pour la vitamine D et le cancer et il a été constaté qu'ils sont généralement satisfaits [Grant, 2009; Mohr, 2012]. Les médecins ont toutefois l'habitude de juger les agents pharmaceutiques sur la base des résultats d'ECR. Cependant, les ECR portant sur les vitamines ou autres nutriments essentiels ne peuvent être jugés comme s'il s'agissait d'agents médicaux, car, comme nous l'avons vu plus haut, cela est généralement inapproprié. En outre, la formation médicale fournit rarement beaucoup d'informations sur la nutrition. Le temps dont disposent les médecins pour investir dans les sciences fondamentales peut être limité, si bien que beaucoup d'entre eux ne sont guère incités à lire plus que les résumés de documents, même assez importants. Ainsi, pour ceux qui travaillent sur la nutrition, et en particulier ceux qui travaillent sur les bienfaits de la vitamine D pour la santé et sur l'identification des nombreux mécanismes d'action de la vitamine D hormonale, le système médical semble considérer la vitamine D presque comme une menace pour la pratique clinique, peut-être même pour la génération de revenus dans le domaine des soins de santé. De plus, le mépris persistant des actions connues de la vitamine D3 et de ses bienfaits potentiels pour la santé suggère que les méthodes bien connues pour décourager l'acceptation du changement, telles qu'identifiées dans le "*Disinformation Playbook*" sont utilisées délibérément pour décourager l'apport de vitamine D au grand nombre de personnes souffrant de carences. Cela ne serait pas toléré pour d'autres nutriments de base tels que le fer ou le calcium [Grant, 2018].

Pour combler le fossé entre les communautés scientifiques et médicales concernant la vitamine D et le cancer, il pourrait être nécessaire de mener un essai clinique bien conçu sur la vitamine D3, basé sur la mesure de la base de référence et de l'obtention de 25(OH)D, et de compléter les individus avec différentes doses de vitamine D3 selon les besoins pour atteindre la rassasiement, peut-être jusqu'à 5000 UI/j. Cependant, les médecins peuvent ajouter, et le font souvent, un traitement à la vitamine D à leur gestion du traitement du cancer, et les individus peuvent toujours prendre des suppléments personnels de vitamine D3.

Références

Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M et al. (2017) Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 5:986-1004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29102433>

Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. (2011) Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr.* 94:1144-1149. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880848>

Gao J, Wei W, Wang G, Zhou H, Fu Y, Liu N. (2018) Circulating vitamin D concentration and risk of prostate cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ther Clin Risk Manag.* 14:95-104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29386901>

Garland CF, Garland FC. (1980) Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* 9:227-231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7440046>

Garland CF, Gorham ED. (2017) Dose-response of serum 25-hydroxyvitamin D in association with risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 168:1-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993551>

Grant WB, Boucher BJ. (2017) Randomized controlled trials of vitamin D and cancer incidence: A modeling study. *PLoS One.* 12(5):e0176448. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0176448>

Grant WB, Boucher BJ, Bhattoa HP, Lahore H. (2018) Why vitamin D clinical trials should be based on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 177:266-269. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28842142>

Grant WB, Karras SN, Bischoff-Ferrari HA, Annweiler C, Boucher BJ, Juzeniene A, Garland CF, Holick MF. (2016) Do studies reporting 'U'-shaped serum 25-hydroxyvitamin D "health outcome relationships reflect adverse effects? *Dermato-Endocrinology.* 8: e1187349. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27489574>

Grant WB, Peiris AN. (2012) Differences in vitamin D status may account for unexplained disparities in cancer survival rates between African and White Americans. *Dermatoendocrinol.* 4:85-94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928063>

Grant WB. (2009) How strong is the evidence that solar ultraviolet B and vitamin D reduce the risk of cancer? An examination using Hill's criteria for causality. *Dermatoendocrinol.* 1(1):17-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20046584>

- Grant WB. (2015) 25-Hydroxyvitamin D and breast cancer, colorectal cancer, and colorectal adenomas: case-control versus nested case-control studies, *Anticancer Res.* 35:1153-1160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667506>
- Grant WB. (2018) Vitamin D acceptance delayed by Big Pharma following the Disinformation Playbook. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v14n22.shtml> (**traduit en français**)
- Heaney RP. (2014) Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev.* 72:48-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330136>
- Hill AB. (1965) The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med.* 58:295-300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14283879>
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. (2007) Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 85:1586-1591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556697>
- Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R et al. (2017) Effect of Vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: A randomized clinical trial. *JAMA.* 317:1234-1243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28350929>
- Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR et al. (2012) The VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials.* 33:159-171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986389>
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W et al. VITAL Research Group. (2019) Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 380:33-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415629>
- McDonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED, Lappe JM, Heaney RP. (2016) 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.* 11(4):e0152441. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27049526>
- McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Baggerly LL et al. (2018) Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations =60 vs < 20 ng/ml (150 vs 50 nmol/L): Pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort. *PLoS One.* 13(6):e0199265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29906273>
- Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, Kane CI et al. (2012) Does the evidence for an inverse relationship between serum vitamin D status and breast cancer risk satisfy the Hill criteria? *Dermatoendocrinol.* 4(2):152-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928071>
- Moukayed M, Grant WB. (2013) Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients.* 5:3993-4023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24084056>
- Moukayed M, Grant WB. (2017) The roles of UVB and vitamin D in reducing risk of cancer incidence and mortality: a review of the epidemiology, clinical trials, and mechanisms. *Rev Endocr Metab Disord.* 18:167-182. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28213657>

- Ong JS, Cuellar-Partida G, Lu Y, Ovarian Cancer Study A, et al. (2016) Association of vitamin D levels and risk of ovarian cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 45:1619-1630. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27594614>
- Ong JS, Gharahkhani P, An J, Law MH, Whiteman DC, Neale RE, MacGregor S. (2018) Vitamin D and overall cancer risk and cancer mortality: a Mendelian randomization study. *Hum Mol Genet.* 27:4315-4322. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30508204>
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF. (2011) 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.* 96:53-58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118827>
- Song ZY, Yao Q, Zhuo Z, Ma Z, Chen G. (2018) Circulating vitamin D level and mortality in prostate cancer patients: a dose-response meta-analysis. *Endocr Connect.* 7:R294-R303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352424>
- Zheng J, Baird D, Borges MC, Bowden J. (2017) Recent Developments in Mendelian Randomization Studies. *Curr Epidemiol Rep.* 4:330-345. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29226067>