

Znaczenie witaminy D w okresie ciąży i laktacji

Role of vitamin D in pregnancy and lactation

© GinPolMedProject 1 (19) 2011

Artykuł poglądowy/Review article

JUSTYNA CZECH-KOWALSKA¹, EWA WIETRAK², MARTA POPIEL³¹ Klinika Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Dobrzańska

² Krajowa Rada Suplementów i Odżywek³ Zakład Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Radkowski

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Dr n. med. Justyna Czech-Kowalska

Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Noworodka IPCZD

Aleja Dzieci Polskich 20, 04-736 Warszawa

tel./fax: (22) 815-77-70, 815-17-85; e-mail: j.kowalska@czd.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 3152/3838

Tabele/Tables 1

Ryciny/Figures 3

Piśmiennictwo/References 96

Received: 30.11.2010

Accepted: 10.01.2011

Published: 05.03.2011

Streszczenie

Optymalne zaopatrzenie organizmu w witaminę D odgrywa istotną rolę nie tylko w regulacji homeostazy Ca-P, ale także odpowiada za prawidłowe funkcjonowanie wielu innych narządów. Kobiety ciężarne oraz karmiące piersią należą do grupy zwiększonego ryzyka niedoboru witaminy D. Niedobór witaminy D w tym okresie wpływa niekorzystnie nie tylko na zdrowie kobiety, ale również na zdrowie jej potomstwa i to także w odległej perspektywie czasowej. Wykazano związek niedoboru witaminy D w okresie ciąży ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy ciążowej, stanu przedrzucawkowego, bakteryjnego zapalenia pochwy oraz konieczności ukończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego, a także demineralizacji układu szkieletowego ciężarnej. Niekorzystne konsekwencje dla dziecka to m.in. zwiększone ryzyko hipokalcemii, krzywicy wrodzonej, obniżonej mineralizacji układu szkieletowego, cukrzycy typu 1, chorób atopowych czy infekcji dróg oddechowych, zaburzenia rozwoju zębów. Badania eksperymentalne dodatkowo podkreślają rolę witaminy D w prawidłowym dojrzewaniu mózgu w okresie prenatalnym. Aby zapewnić optymalne zasoby witaminy D kobiecie ciężarnej i rozwijającemu się płodowi, a także matce karmiącej piersią, wskazana jest suplementacja witaminą D w dawce 800 - 1000 IU/d, o ile nie ma dostatecznej syntezy skórnej i/lub podaży z diety. Kontrola stężenia 25(OH)D we krwi zapewnia pełne bezpieczeństwo oraz skuteczność suplementacji (indywidualny dobór dawki witaminy D).

Słowa kluczowe: witamina D, 25(OH)D, ciąża, laktacja**Summary**

Adequate vitamin D intake and its status are important not only for bone health and Ca-P metabolism, but for optimal function of many organs. Pregnant and breastfeeding women are in a group of increased risk of vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency during pregnancy has negative impact not only on women's health but also on their offspring's health. Vitamin D deficiency during pregnancy may increase risk of gestational diabetes, preclampsia, bacterial vaginosis, cesarean section and bone demineralization in pregnant women. Fetal vitamin D deficiency may lead to many negative clinical outcomes, including neonatal hypocalcaemia, hereditary rickets, decreased bone mineralization, disorders of enamel development, diabetes mellitus type 1, atopy and acute lower respiratory tract infections. Experimental studies underline role of vitamin D in fetal brain development. Vitamin D supplementation in dose of 800 - 1000 IU/d in case of lack of vitamin D endogenous synthesis and/or low consumption from diet is necessary during pregnancy and lactation to keep optimal vitamin D status of mother and offspring. Measurement of 25(OH)D concentration is a useful tool in management of vitamin D supplementation according to its safety and efficacy (individualized therapy).

Key words: vitamin D, 25(OH)D, pregnancy, lactation

WPROWADZENIE

Doniesienia naukowe z ostatnich lat wskazują na narastanie problemu niedoboru witaminy D na świecie. Szacuje się, iż niedobór witaminy D dotyczy około 1 miliarda ludzi [1]. Wynika to m.in. ze zmiany nawyków żywieniowych, stylu życia (coraz mniej czasu spędzanego na świeżym powietrzu), powszechnego stosowania kremów ochronnych na skórę z filtrami UVB, zanieczyszczaniem powietrza, starzenia się społeczeństwa [1-3]. Do grupy szczególnego ryzyka wystąpienia niedoboru witaminy D zalicza się kobiety ciężarne oraz karmiące piersią, niemowlęta karmione piersią, osoby starsze oraz otyłe.

Niedobory witaminy D mogą przyczynić się do zwiększenia ryzyka wystąpienia osteoporozy, osteopenii, złamań, krzywicy, ale również mogą zwiększać ryzyko chorób cywilizacyjnych, takich jak nowotwory (prostaty, jelita grubego oraz piersi), chorób autoimmunologicznych (reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, toczeń rumieniowaty układowy), cukrzycy typu 1, zespołu metabolicznego [4]. Leczenie tych patologii niesie za sobą znaczne obciążenie finansowe systemu ochrony zdrowia. Wyliczono, iż zwiększenie w populacji stężenia 25(OH)D z poziomu 26,8 ng/ml do 42 ng/ml pozwoliłoby na redukcję kosztów średnio o 14,4 biliona \$ rocznie [5].

METABOLIZM WITAMINY D

Określenie witamina D obejmuje dwa związki: witaminę D₃ (cholecalciferol) oraz witaminę D₂ (ergocalciferol) [2]. Witamina D nie wykazuje bezpośredniego działania biologicznego, ale ulega w ustroju dalszym przemianom do aktywnego metabolitu - 1,25-dihydroksywitaminy D (1,25(OH)₂D - calcitriol) (Ryc.1). Powstanie calcitriolu poprzedzone jest syntezą 25-hydroksywitaminy D (25OHD), której stężenie we krwi odzwierciedla zasoby ustrojowe witaminy D [6]. Optymalne stężenie 25(OH)D we krwi wynosi 30 - 80 ng/ml (75 - 200 nmol/l) [3].

METABOLIZM WITAMINY D W OKRESIE CIĄŻY I LAKTACJI

W okresie ciąży obserwuje się dwukrotny wzrost syntezy 1,25(OH)₂D, jako mechanizm adaptacyjny mający na celu zwiększenie efektywności wchłaniania jelitowego wapnia. Jest to związane z koniecznością zapewnienia odpowiedniego transferu łożyskowego wapnia do szybko rozwijającego się płodu [8, 9]. Pomimo wysokiego stężenia 1,25(OH)₂D w okresie ciąży, nie obserwuje się jego transportu przez łożysko. W nerkach płodowych zachodzi synteza 1,25(OH)₂D z 25(OH)D transportowanego przez łożysko od matki [10]. Istnieje liniowa zależność między stężeniem 25(OH)D we krwi matki i płodu, a stężeniem stwierdzanym we krwi pępowinowej, stanowiącym około 70% wartości obserwowanych u matki [11, 12].

Po porodzie, stężenie 1,25(OH)₂D powraca do wartości sprzed ciąży i utrzymuje się na takim pozo-

INTRODUCTION

Scientific findings from recent years indicate a worldwide aggravating problem of vitamin D deficiency. It is estimated that vitamin D deficiency affects approximately 1 billion people [1]. This condition stems from a change in dietary habits, lifestyle (increasingly less time spent outdoors), a common application of protective skin creams with UVB filters, air pollution and the growing average age of the population [1-3]. Most prone to vitamin D deficiency are pregnant and lactating women as well as the elderly and obese.

Vitamin D deficiency may contribute to a higher risk of osteoporosis, osteopenia, fractures and rickets but further still it may raise the risk of developing civilization diseases such as neoplasms (of prostate, large intestine, breast), autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus), diabetes type I, metabolic syndrome [4]. The treatment of the said pathologies charges the health care system with considerable expenditures. It has been assessed that the mere increase of 25(OH)D levels in the population from 26,8 ng/ml to 42 ng/ml would allow for a yearly mean reduction of costs by 14,4 trillion USD [5].s

D VITAMIN METABOLISM

The term «vitamin D» refers to two compounds: vitamin D₃ (cholecalciferol) and vitamin D₂ (ergocalciferol) [2]. Vitamin D fails to evince direct bioactivity, although it is further transformed to an active metabolite in the system – 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D – calcitriol) (Fig.1). Calcitriol production is preceded by the synthesis of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) the level of which reflects the systemic resources of vitamin D [6]. The optimal blood concentration of 25(OH)D falls within the range 30 - 80 ng/ml (75 - 200 nmol/l) [3].

VITAMIN D METABOLISM DURING GESTATION AND LACTATION

Over the period of gestation the volume of 1,25(OH)₂D synthesis doubles as an adaptive mechanism for augmented efficiency of calcium absorption via intestine. This is to ensure a sufficient placental transfer of calcium to the rapidly developing fetus [8, 9]. Regardless of the high levels of 1,25(OH)₂D during gestation, no placental transfer thereof is observed. 1,25(OH)₂D is synthesised in the fetal kidney out of the 25(OH)D transferred from the mother via placenta [10]. A linear correlation between the maternal and fetal blood levels of 25(OH)D and the levels determined in umbilical cord blood amounting to approximately 70% of maternal values [11, 12].

Following birth, the levels of 1,25(OH)₂D return to their pre-gestation values and remain constant throughout lactation. Contrary to the mechanism in operation during gestation, additional amounts of calcium indi-

mie również w okresie laktacji. W przeciwieństwie do okresu ciąży, w czasie laktacji pozyskiwanie dodatkowych ilości wapnia niezbędnych do wytwarzania mleka odbywa się nie w mechanizmie zwiększonego wchłaniania wapnia z jelita zależnego od $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ale resorpcji kostnej na skutek zwiększonej syntezy peptydu związanego z PTH (PTHrP) oraz niskiego stężenia estradiolu.

W pokarmie kobiecym obecna jest zarówno witamina D, jak i $25(\text{OH})\text{D}$ a ich łączne stężenie odpowiada za tzw. aktywność przeciwrzywiczą pokarmu (IU/l). Witamina D łatwo przenika do pokarmu, $25(\text{OH})\text{D}$ słabo, zaś $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wcale. Stężenie witaminy D w pokarmie stanowi ok. 20 - 30% stężenia we krwi matki, podczas gdy $25(\text{OH})\text{D}$ zaledwie 1%. Ponieważ witamina D jest magazynowana w ustroju głównie w postaci $25(\text{OH})\text{D}$, jej zawartość w pokarmie kobiecym jest niska (ok. 50 IU/l) [13]. Aby zwiększyć zawartość witaminy D w pokarmie kobiecym muszą być stosowane wysokie dawki doustne > 2000 IU/d lub intensywne ekspozycja na słońce [13, 14, 15].

ŹRÓDŁA WITAMINY D

SYNTEZA SKÓRNA

Bardzo ważnym źródłem witaminy D jest synteza skórna pod wpływem promieniowania słonecznego UVB (290 - 315 nm). W naszej strefie geograficznej synteza zachodzi od kwietnia do września przy zapewnieniu min. 15 minutowej ekspozycji przy odsłoniętych przedramionach i częściowo nogach w godzinach od 10 do 15. W pozostałej części roku (październik - marzec) synteza skórna witaminy D praktycznie nie zachodzi [4,

spensable for milk production throughout lactation is obtained not through augmented calcium absorption from intestine dependent on $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ but on bone resorption basing on increased synthesis of a peptides related to PTH (PTHrP) as well as low oestradiol concentration.

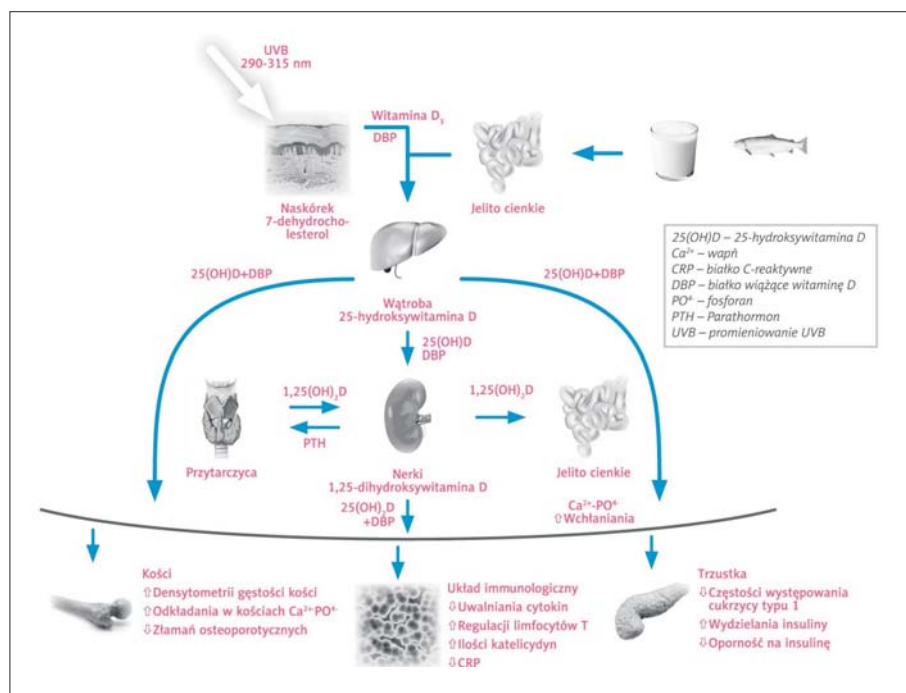
Human breast milk contains both vitamin D and $25(\text{OH})\text{D}$ and their combined concentration accounts for the so-called antirachitic effect of breast milk (IU/l). Vitamin D readily permeates to maternal milk while $25(\text{OH})\text{D}$ passes into milk in small amounts and $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ does not pass at all. The breast milk levels of vitamin D reaches approximately 20 - 30% of maternal blood levels, whereas $25(\text{OH})\text{D}$ - only 1%. Since vitamin D is accumulated within the system in the form of $25(\text{OH})\text{D}$, its content in human breast milk is low (approx. 50 IU/l) [13]. Augmenting the levels of vitamin D in breast milk requires the administration of high oral doses > 2000 IU/d or intense exposure to sunlight [13, 14, 15].

VITAMIN D SOURCES

CUTANEOUS SYNTHESIS

Cutaneous synthesis requiring UVB sun radiation (290 - 315 nm) is an important source of vitamin D. In our geographic zone the synthesis occurs April through September under at least a 1 minutes' exposure with exposed fore-shoulders and partly, legs, from 10 am to 3 pm. During the remainder of the year (October-March) the cutaneous synthesis of vitamin D has practically no way of occurring [4, 16]. An entire day's exposure to summer sunlight in people with a fair

Ryc. 1. Metabolizm witaminy D [7] (modyfikacja własna)
Fig. 1. Vitamin D metabolism [7] (own modification)



16]. Całodniowa ekspozycja słoneczna całego ciała w miesiącach letnich u osób z jasną karnacją powoduje syntezę 10 000 - 20 000 IU, a nawet 50 000 IU witaminy D [16-19]. Nie ma dowodów wskazujących na możliwość zatrucia witaminą D pochodzącą z syntezy skórnej, gdyż jej nadmiar przekształcany jest w związki nieaktywne biologicznie. Należy pamiętać, że kremy ochronne z filtrami UVB obniżają syntezę skórną witaminy D nawet o 90% [4, 20]. Natomiast solaria emitują promieniowanie głównie UVA powyżej 315 nm, zatem nie stymulują syntezy skórnej witaminy D, a nawet mogą powodować jej rozkład [20].

DIETA

Na liście produktów o wysokiej zawartości witaminy D znajdują się przede wszystkim ryby (np.: węgorz - 1200 IU/100g, śledź w oleju ok. 800 IU/100g, łosoś - 540 IU/100g, dorsz - 40 IU/100g, ryby z puszki - ok. 200 IU/100g) [16, 18, 19]. Niestety, ze względu na istniejące obecnie ryzyko zanieczyszczenia ryb (szczególnie z akwenu morza Bałtyckiego) dioksynami i metylortęcią, polecane jest ograniczenie ich spożycia do 1 porcji w tygodniu [21]. Bogatym źródłem witaminy D jest również tran, jednak ze względu na wysoką zawartość witaminy A, o potencjalnym teratogenicznym działaniu dla płodu, nie powinien być zalecany kobietom ciężarnym [22].

Analiza diety polskich kobiet ciężarnych wskazuje na niskie spożycie witaminy D z diety, średnio 140 - 165 IU/d [23]. Stąd istotnym jej źródłem w okresie ciąży i karmienia piersią stają się suplementy diety. Odsetek suplementacji u polskich kobiet ciężarnych szacowany jest na 63 - 80% zaś u matek karmiących na 48% [24-27]. Obserwuje się pewne wahania odsetka suplementacji, m.in. w zależności od wykształcenia matki, miejsca zamieszkania. Dotychczas dostępne preparaty dla ciężarnych zawierają ok. 200 - 500 IU w zalecanej dziennej dawce, czyli ilości niewystarczające dla zapewnienia optymalnych zasobów witaminy D [4].

SKALA NIEDOBORÓW WITAMINY D W POLSCE I NA ŚWIECIE

Niedobór witaminy D ($25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$) dotyczy znaczącego odsetka kobiet ciężarnych na całym świecie (Tabela I) [28]. Do czynników zwiększonego ryzyka niedoboru witaminy D u kobiet ciężarnych i karmiących zalicza się: brak ekspozycji na słońce (m.in. ze względów religijnych – muzułmanki, praca zawodowa), stosowanie filtrów UVB, dietę ubogą w ryby, ciążę mnogą, otyłość, niski status socjoekonomiczny oraz rasę czarną i żółtą. Odsetek niedoborów witaminy D w Polsce w badaniach z lat 80 nie odbiega od danych światowych [11, 12]. Problemem jest brak aktualnych badań populacyjnych wśród kobiet ciężarnych i karmiących w Polsce, oceniających obiektywnie zasoby ustrojowe witaminy D na podstawie oznaczenia $25(\text{OH})\text{D}$ we

complexion results in the synthesis of 10 000 - 20 000 IU, and even as much as 50 000 IU of vitamin D [16-19]. There is no evidence for the feasibility of poisoning with skin synthesis-derivative vitamin D as its excess is transformed into biologically inactive compounds. It is to be borne in mind that protective anti-UVB cut down the vitamin D skin synthesis volume even by 90% [4, 20]. Solaria, on the other hand, mainly emit UVA radiation below 315 nm, thus failing to stimulate vitamin D skin synthesis and may even trigger its disintegration [20].

DIET

The list of products high in vitamin D content mainly features fish (e.g.: eel - 1200 IU/100g, herring in oil approx. 800 IU/100g, salmon - 540 IU/100g, cod - 40 IU/100g, canned fish - approx. 200 IU/100g) [16, 18, 19]. Unfortunately, due to the existent risk of fish contamination (especially those from the Baltic Sea) with dioxins and methylmercury their consumption is recommended to be kept to a maximum of one portion per week [21]. A rich source of vitamin D is cod liver-oil but is contraindicated in pregnant women on account of high vitamin A content which has a potential teratogenic effect on the fetus [22].

The analysis of the diet of pregnant women in Poland indicates a low level of consumption of vitamin D, on average 140 - 165 IU/d [23]. It is for this reason that dietary supplements are a its significant source during gestation and lactation. The percentage of pregnant women who receive supplementation is estimated at 63 - 80% and in lactating women - at 48% [24-27]. A variation in supplementation percentage may be seen with respect to the education level of the mother and her place of residence. The heretofore available preparations for pregnant women contain approx. 200 - 500 IU in the daily recommended dose which is not enough to assure optimal vitamin D resources [4].

THE SCALE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN POLAND AND IN THE WORLD

Vitamin D deficiency ($25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$) applies to a considerable percentage of pregnant women globally (Table I) [28]. The factors of higher risk of D vitamin D deficiency in pregnant and lactating women encompass: lack of exposure to sunlight (inter alia, out of religious reasons – Muslim women, occupation), UVB filter use, diet poor in fish, multiple gestation obesity, low socio-economic standing as well as Asian or Black origin. The percentage of the vitamin's deficiency in Poland for the 80s does not stand out from global data [11, 12]. A problem emerges as to no current population studies of pregnant and lactating women in Poland that would objectively evaluate vitamin D systemic resources on the basis of $25(\text{OH})\text{D}$ assay in blood as opposed to the indirect method of content ingested with diet or diet supplements. Although Laskowska-Klita et

krwi, a nie tylko pośrednio, na podstawie spożycia z diety czy suplementów. Laskowska-Klita i wsp. wprawdzie nie podają odsetka niedoborów witaminy D w grupie 138 kobiet ciężarnych, jednak uzyskane średnie stężenia 25(OH)D na poziomie 18 ng/ml potwierdzają istotną skalę problemu [29]. Pośrednio o niedoborach witaminy D w okresie ciąży świadczą wyniki badań u noworodków po urodzeniu, których stężenie 25(OH)D zależy od transferu przezłożyskowego od matki. Odsetek noworodków z niedoborem witaminy D (25(OH)D < 20 ng/ml), pomimo suple-

al. fail to provide the exact percentage of vitamin D deficiencies in the group of 138 pregnant women, the mean concentration of 25(OH)D obtained that was at 18 ng/ml corroborates the remarkable scale of the problem [29]. Indirectly, vitamin D deficiency during gestation may be brought out by the results of neonates examination following birth where the concentration of 25(OH)D depends on the volume of placental transfer from the mother. The percentage of neonates with vitamin D deficiency (25(OH)D < 20 ng/ml), despite supplementation with vitamin D throughout gestation

Tab. 1. Odsetek niedoborów witaminy D u kobiet ciężarnych [11, 12, 30-39]

KRAJ	Liczba badanych	25OHD	% ciężarnych z niedoborami
Irlandia	99	<32ng/ml	100%
Włochy (45N)	24	<30ng/ml	100%
Chiny (lato)	77	<32ng/ml	97,4%
Finlandia	125	<30ng/ml	96%
Belgia	89	<30ng/ml	87,%
Nowa Zelandia	90	<20ng/ml	87%
USA - Pd.Karolina	494	<32ng/ml	82% (67%)
USA - National Study	928	<30ng/ml	69%
Wlk. Brytania	424	<28ng/ml	60,7%
Holandia	3730	<20ng/ml	44,4%
Polska	53	<30ng/ml	68% lato, 97% zima
Polska	45	<30ng/ml	95% (lato), 100% (zima)

Tab. 1. Percentage of cases of vitamin D deficiency in pregnant women [11, 12, 30-39]

COUNTRY	Subjects' no.	25OHD	% of deficiencies in pregnant women
Ireland	99	<32ng/ml	100%
Italy (45N)	24	<30ng/ml	100%
China (summer)	77	<32ng/ml	97,4%
Finland	125	<30ng/ml	96%
Belgium	89	<30ng/ml	87,%
New Zealand	90	<20ng/ml	87%
USA – S.Carolina	494	<32ng/ml	82% (67%)
USA – Stateswide	928	<30ng/ml	69%
Great Britain	424	<28ng/ml	60,7%
Holland	3730	<20ng/ml	44,4%
Poland	53	<30ng/ml	68% summer, 97% winter
Poland	45	<30ng/ml	95% (summer), 100% (winter)

Ryc. 2. Rola witaminy D w okresie prekonceptyjnym i w okresie ciąży [2, 7-9] (modyfikacja własna)

Fig. 2. Role of vitamin D during preconception and pregnancy [2, 7-9] (own modification)



mentacji witaminą D w ciąży w dawce 400 IU/d, wahał się od 70% do nawet 100% w zależności od okresu obserwacji [24, 25].

ROLA WITAMINY D W OKRESIE CIĄŻY

Prawidłowy stan zaopatrzenia ustroju w witaminę D ma istotne znaczenie w okresie prokreacji, gdyż wpływa zarówno na możliwość poczęcia, jak i dalszy przebieg ciąży, rozwój płodu oraz późniejsze lata życia dziecka (Ryc.2)

PŁODNOŚĆ

W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano związek niedoboru witaminy D i zaburzeń w funkcji jajników i spermatogenezy z obniżeniem płodności o 75% i zmniejszeniem wielkości miotu o 30%. Zmniejszenie płodności było również związane ze zwiększeniem prawdopodobieństwa komplikacji podczas ciąży [40].

Wyższe stężenia 25(OH)D w pęcherzyku Graffa i surowicy krwi korelują pozytywnie z powodzeniem zapłodnienia *in vitro*, co potwierdzono również po statystycznej korekcie uwzględniającej wiek matki, BMI, pochodzenie i ilość transferów. Każde zwiększenie poziomu 25(OH)D o 1 ng/ml w płynie pęcherzykowym jajnika kobiety zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia ciąży klinicznej o 7% [41]. Stąd sugestie o pomiarze 25(OH)D w płynie pęcherzykowym jajnika i surowicy krwi podczas przeprowadzania procedury *in vitro* i suplementacji witaminą D w razie potrzeby [41].

Warto również podkreślić związek chorób autoimmunologicznych przebiegających z niedoborem witaminy D z obniżeniem płodności [42].

Problemy z płodnością są częste u kobiet z zespołem policystycznych jajników. W tej grupie kobiet korzystny wpływ na normalizację cykli można uzyskać stosując suplementację wapnia i witaminy D [43, 44].

UKŁAD KOSTNY

Podczas ciąży dochodzi do 2-4% ubytku masy kostnej kobiety, który nasilają niedobory wapnia i witaminy D [9, 45]. Wykazano związek między utratą masy kostnej a porą roku. Kobiety, których pierwszy trymestr przypadał w zimie miały większą utratę masy kostnej, niż te, których pierwszy trymestr przypadał w lecie. Dodatkowo, większa ekspozycja na słońce wiązała się z większą szerokością kości piętowej bazowo i podczas całej ciąży [46].

STAN PRZEDRZUCAWKOWY, NADCIŚNIENIE INDUKOWANE CIĄŻĄ

Stan przedrzucawkowy jest groźnym powikłaniem ciąży i może powodować poród przedwczesny, zaburzenia wzrastania wewnątrzmacicznego płodu i małą masę urodzeniową. Z badań przeprowadzonych w ostatnich latach wynika, że jednym z czynników ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego może być niedobór

w a d o s e 400 IU/d, v a r i e d f r o m 70% t o e v e n a 100% d e p e n d i n g o n t h e o b s e r v a t i o n t i m e [24, 25].

THE ROLE OF VITAMIN D DURING GESTATION

A sufficient systemic vitamin D supply plays a crucial role throughout procreation and facilitates both conception and further course of gestation fetal development and later years' in the child's ontogenesis (Fig.2)

FERTILITY

Studies based on an animal model have demonstrated a correlation between vitamin D deficiency and the disorders of ovarian function and spermatogenesis with a drop in fertility by 75% and litter count reduction by 30%. Reduced fertility was associated with an elevated probability of complications during gestation [40].

Higher 25(OH)D levels in Graafian follicle and in blood serum show a positive correlation with successful *in vitro* insemination, what has been defended also after statistical correction with respect to the mother's age, BMI, origin and transfer number. Each increase of 25(OH)D level by 1 ng/ml in the follicular fluid of maternal ovary raises the probability of reaching clinical gestation by 7% [41]. Hence suggestions to assay 25(OH)D in the ovarian follicular fluid as well as in blood serum during *in vitro* procedure and supplement vitamin D if applicable [41].

The detrimental impact of autoimmune disorders with concomitant vitamin D insufficiency on fertility should also be underscored [42].

Fertility is commonly affected in women with polycystic ovary syndrome. In this group of women a favorable result in cycle normalization may be obtained by administering calcium and vitamin D supplements [43, 44].

SKELETAL SYSTEM

Throughout gestation a 2-4% loss of bone mass in women is seen and this aggravate calcium and vitamin D deficiency [9, 45]. An interdependency between the rate of bone mass loss and the season of the year has been demonstrated. Women whose first trimester occurred in winter experienced a larger bone mass loss as compared with those whose first trimester unfolded during summer. In addition, greater exposure to sunlight has been shown to be associated with a greater calcaneus midpoint width throughout gestation [46].

PREECLAMPTIC CONDITION, PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION

Preeclamptic condition is a serious complication of gestation and may cause premature birth, fetal intrauterine development disorders and low birth mass. The studies conducted over the recent years have demonstrated that one of the risk factors of preeclamptic condition may feature the deficiency of vitamin D [9].

witaminy D [9]. Stan przedrzucawkowy częściej występuje w zimie, kiedy brak jest syntezy skórnej witaminy D, w populacji kobiet z ciemną skórą [47] i u kobiet z chorobami autoimmunologicznymi [48], a najrzadziej w lecie i wczesną jesienią [49-51]. Zaobserwowano niższe stężenia 25(OH)D u kobiet ze stanem przedrzucawkowym, a stwierdzenie stężenia 25(OH)D < 15 ng/ml na początku ciąży zwiększało ryzyko jego wystąpienia 5-krotnie [49, 52]. W badaniu populacyjnym obejmującym 23 423 pierwiastki stwierdzono zmniejszenie częstości stanu przedrzucawkowego o 27% u ciężarnych stosujących 400 – 600 IU/d (10 - 15 µg) witaminy D, w porównaniu do kobiet niestosujących suplementacji [53]. Podobne wyniki uzyskano stosując w suplementacji olej z wątroby halibuta (900 IU/d witaminy D) od 20 tygodnia ciąży. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego o 32% [54]. Nie można jednak wykluczyć, iż poprawa związana była z innymi składnikami oleju z wątroby halibuta, czy też stosowanymi dodatkowo witaminami i solami mineralnymi.

ZAKAŻENIA DRÓG RODNYCH

Zakażenia dróg rodnych dotyczą około 1/3 kobiet w wieku reprodukcyjnym. Rozpoznanie bakteryjnego zakażenia dróg rodnych przed 20 tygodniem ciąży zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego i małej masy urodzeniowej [55, 56]. Bodnar i wsp. wykazali, że niedobór witaminy D przed 16 tygodniem ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych dróg rodnych o 26% przy stężeniu 25(OH)D wynoszącym 20 ng/ml i aż o 65% przy stężeniu 8 ng/ml, w porównaniu z grupą ze stężeniem > 30 ng/ml [57]. Jako jeden z możliwych mechanizmów działania podkreśla się rolę 1,25(OH)₂D w regulacji układu immunologicznego oraz antibakteryjny efekt peptydu katelicyny, której synteza jest stymulowana przez 1,25(OH)₂D [58]. W osłabieniu odporności dróg rodnych rolę odgrywają neutrofile, produkty degranulacji neutrofilii, oraz defensyny czy też cytokiny, na których ekspresję oddziałuje 1,25(OH)₂D [57].

CUKRZYCA CIĘŻARNYCH

1,25(OH)₂D odgrywa rolę w utrzymaniu właściwego poziomu glukozy we krwi poprzez stymulację wydzielania insuliny, ale mechanizm tego zjawiska nie jest dobrze poznany. Badania wskazują na związek pomiędzy niedoborami witaminy D, a zwiększeniem ryzyka cukrzycy typu 2 i oporności na insulinę również u kobiet ciężarnych [59-62].

Zhang i wsp. wykazali, że niedobór witaminy D (25(OH)D < 20 ng/ml) w 16 tygodniu ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej 2,66 razy, a każdy spadek stężenia 25(OH)D o 5 ng/ml zwiększa to ryzyko o 29% [62]. Obserwowano niższe średnie stężenia 25(OH)D u kobiet z cukrzycą ciążową w porównaniu z kobietami w ciąży, ale bez cukrzycy [60, 61].

Preeclampsic condition is more common in the winter season when cutaneous vitamin D synthesis remains low, in the population of women with a dark complexion [47] and in women with autoimmune diseases [48], and is least frequent during summer and in early autumn [49-51]. Lower levels of 25(OH)D have been seen in women suffering from preeclampsic condition, and the values of 25(OH)D concentration that fell below < 15 ng/ml as determined at the outset of gestation have proved to raise the risk of developing the condition 5-fold [49, 52]. In a population study covering 23 423 elements the incidence of preeclampsic condition was found to be reduced by 27% in pregnant women treated with 400 – 600 IU/d (10 - 15 µg) of vitamin D as compared with women who failed to administer such supplements [53]. Similar results were obtained in a study with a supplement made from halibut liver-oil (900 IU/d vitamin D) administered from the 20th week of gestation. Preeclampsic condition risk was seen reduced by 32% [54]. It cannot be ruled out that improvement was due to other ingredients of halibut liver-oil or other vitamins and mineral salts that were also given to the group of women under examination.

GENITAL TRACT INFECTIONS

Genital tract infections affect approximately 1/3 of women in reproductive age. A diagnosed bacterial infection of the genital tract prior to the 20th week of gestation elevates the risk of premature birth and low birth mass [55, 56]. Bodnar et al. have demonstrated that vitamin D deficiency prior to the 16th week of gestation increases the risk of bacterial infections of genital tract by 26% with the 25(OH)D levels at 20 ng/ml and by as much as 65% with the levels at 8 ng/ml, as compared with > 30 ng/ml [57]. A possible mechanism features the role of 1,25(OH)₂D in the regulation of the immune system as well as the antibacterial effect of cathelicidin, peptide the synthesis of which is stimulated by 1,25(OH)₂D [58]. Neutrophils, the products of neutrophil degranulation, as well as defensins or cytokines, whose expression is influenced by 1,25(OH)₂D, contribute to the weakening of the resistance of the genital tract [57].

GESTATIONAL DIABETES

1,25(OH)₂D plays a role in the maintaining a sufficient level of glucose in blood via insulin stimulation but the mechanism behind the phenomenon described is little understood. Available study results indicate an interdependency between vitamin D deficiency and a higher risk of diabetes type 2 and resistance to insulin also in pregnant women [59-62].

Zhang et al. have shown that vitamin D deficiency (25(OH)D < 20 ng/ml) in the 16th week of gestation raises the risk of gestational diabetes by 2,66 times, while each drop in the level of 25(OH)D by 5 ng/ml increases the risk by 29% [62]. Lower mean levels of 25(OH)D in women with gestational diabetes have been

Choć Clifton-Bligh i wsp. nie potwierdzili związku hipowitaminozy D z cukrzycą, to wykazali ujemną korelację 25(OH)D ze stężeniem glukozy i insuliny na czczo oraz opornością na insulinę [60]. Z kolei badanie z Indii nie wykazało zależności pomiędzy występowaniem niedoboru witaminy D a diagnozą cukrzycy ciężarnych, ale nie można wykluczyć wpływu różnic etnicznych [63]. Dla potwierdzenia korzyści z suplementacji witaminą D w zmniejszeniu ryzyka cukrzycy ciężarnych potrzebne są kontrolowane badania kliniczne z randomizacją.

CIEĆCIA CESARSKIE

Ostatnie dane wskazują na występowanie częstszego odsetka cięć cesarskich w przypadku niedoboru witaminy D. Wykazano, że kobiety ze stężeniem 25(OH)D < 15 ng/ml miały prawie czterokrotnie częściej wykonywany zabieg cięcia cesarskiego niż kobiety ze stężeniem = 15 ng/ml [64]. Podłoże tej obserwacji można powiązać z obecnością receptorów dla 1,25(OH)₂D w mięśniach oraz słabą wydolnością i siłą mięśni w stanach niedoboru witaminy D. Dodatkowo, we wczesnej fazie porodu i w pracy mięśni gładkich istotną rolę odgrywa stężenie wapnia we krwi, które jest zależne m.in. od witaminy D. Niewątpliwie konieczne są dalsze badania, aby potwierdzić wpływ niedoboru witaminy D na sposób zakończenia ciąży i w pełni zrozumieć patomechanizm zależności.

WPŁYW WITAMINY D NA DZIECKO

Rozwijający się płód, jak również niemowlę karmione wyłącznie piersią, są całkowicie zależne od matczynych zasobów witaminy D [2]. Dlatego tak ważne jest odpowiednie zaopatrzenie matki w witaminę D, aby sprostać wymaganiom organizmu matki, jak i rozwijającego się dziecka. Wykazano, iż negatywny wpływ niedoboru witaminy D w okresie ciąży dotyczy nie tylko płodu i noworodka, ale może być nadal widoczny w późniejszych okresach życia dziecka.

UKŁAD KOSTNY

Niedobory witaminy D mogą prowadzić do zaburzenia homeostazy wapniowo-fosforanowej i demineralizacji układu szkieletowego ujawniającej się w postaci obniżonej masy kostnej, rozmiękania potylicy, czy w skrajnych przypadkach, wrodzonej krzywicy i ciężkiej hipokalcemii [65-70]. Mahoon i wsp. oceniający przynasady kości udowych płodu w badaniu USG 3D wykazali ich poszerzenie (analogiczne do obserwowanego w krzywicy) w przypadku ciąży z potwierdzonym niedoborem witaminy D. Zmiany te były widoczne już w 19 tygodniu ciąży [39].

Niedobór witaminy D w okresie ciąży może również skutkować zaburzeniami rozwoju zawiązków zębowych u płodu [45, 71]. Cockburn i wsp. wykazali, iż suplementacja witaminy D w ciąży zmniejsza odsetek defektów szkliwa w 3 roku życia (7% dzieci matek

observed as opposed to women with pregnant women not experiencing pregnancy [60, 61]. Although Clifton-Bligh et al. have failed to confirm the interrelation between hypovitaminosis D with diabetes, they have shown a negative correlation between 25(OH)D with glucose and insulin fasting concentrations as well as with resistance to insulin [60]. On the other hand, a study conducted in India has revealed no interdependency between the incidence of vitamin D deficiency and diagnosis of gestational diabetes but the influence of ethnic factors is not to be ruled out [63]. Randomized clinical trials with controls are in place in order to confirm the beneficial effect of vitamin D supplementation on the risk of developing gestational diabetes.

CESAREAN SECTIONS

The latest data point to a higher incidence of C-sections resulting from vitamin D deficiency. It has been demonstrated that women with a concentration of 25(OH)D at < 15 ng/ml are subject to C-section four times more frequently than women with a concentration of ? 15 ng/ml [64]. The reason behind this finding may involve the fact that 1,25(OH)₂D receptors are present in the muscles as well as poor performance and smooth muscle function in states of vitamin D deficiency. Additionally, at an early stage of delivery and in smooth muscle function the levels of calcium in blood play a role and these are dependent on vitamin D, among others. Further research is unquestionably necessary to confirm the impact of vitamin D deficiency on the way of gestation termination and fully understand the patomechanism behind the correlations.

VITAMIN D EFFECT ON THE CHILD

The developing fetus as well as breast-fed infant are exclusively dependent on the maternal vitamin D resources [2]. It is for this reason that a suitable supplementation of the mother in vitamin D is called for to cover the needs of both the mother and the developing child. It has been manifested that the negative effect of vitamin D deficiency during gestation does not solely affect the fetus or neonate but may be also visible in later stages of the child's life.

SKELETAL SYSTEM

Vitamin D deficiency may induce imbalance of the calcium-phosphorus homeostasis and skeletal system demineralization as evidenced by lower bone mass, occipital osteomalacia or, in extreme cases, congenital rickets and severe hypocalcemia [65-70]. Mahoon et al. who evaluated the metaphyses of fetal femoral bones by means of USG 3D examination have shown their elongation (analogously as in rickets) with respect to cases of gestation accompanied by a confirmed deficiency of vitamin D. These lesions were visible as early as in the 19th week of gestation [39].

Vitamin D deficiency during gestation may also involve fetal tooth buds development disorders [45, 71].

suplementowanych vs. 48% z dzieci matek niesuplementowanych) [72].

Udowodniono długofalowy efekt niedoboru witaminy D u ciężarnej na stan kości potomstwa. Stwierdzono obniżoną masę kostną (BMC) oraz gęstość kości (BMD), a także całkowitą powierzchnię szkieletu u dzieci 9-letnich, których matki pod koniec ciąży miały niedobory witaminy D, w porównaniu do dzieci matek z prawidłowymi zasobami witaminy D [73]. Ponadto, wykazano pozytywną zależność pomiędzy matczyną ekspozycją na słońce w 3 trymestrze ciąży, a BMC, BMD i powierzchnią układu szkieletowego u potomstwa w wieku 9,9 lat. Ekspozycja na UVB w ciąży, a więc pośrednio zasoby witaminy D u ciężarnej, ma bezpośredni wpływ na okołookostnowe formowanie kości i odległe konsekwencje dla ryzyka złamań kości [74].

UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

Badania ostatnich lat wskazują na wyraźny związek pomiędzy niskim spożyciem witaminy D w czasie ciąży, a ryzykiem wystąpienia chorób alergicznych u dzieci [75-77]. Kobiety ciężarne z najwyższym spożyciem witaminy D (średnio 724 IU/d), miały niższe ryzyko urodzenia dziecka z nawracającymi świszczącymi oddechami ocenianymi w wieku 3 lat, w porównaniu do tych o najniższym spożyciu (średnio 356 IU/d). Zwiększenie spożycia witaminy D w czasie ciąży nawet o 100 IU/d powodowało zmniejszenie ryzyka świszczących oddechów u potomstwa [75]. Również Devereux i wsp. stwierdzili mniejsze ryzyko występowania świszczącego oddechu u 5-latków, których matki deklarowały najwyższe spożycie witaminy D (średnio 275 IU/d), w stosunku do tych o najniższym spożyciu witaminy D (średnio 77 IU/d) [76]. Errkola i wsp. wykazali zaś, że niskie spożycie witaminy D w czasie ciąży (w najniższym kwintylu), w porównaniu do spożycia w najwyższym kwintylu, koreluje z częstszym występowaniem astmy i alergicznego nieżyty nosa u 5-letnich dzieci [77].

Wykazano również związek między niedoborem witaminy D u noworodka jako konsekwencji niedoborów z życia płodowego (deficyty witaminy D u matki w okresie ciąży) i zwiększonym ryzykiem infekcji dróg oddechowych. Karateki i wsp. stwierdzili w grupie noworodków z ostrą infekcją dolnych dróg oddechowych, a także u ich matek, niższe stężenia 25(OH)D w porównaniu z grupą noworodków zdrowych i ich matek [78].

CUKRZYCA TYPU 1

Właściwy poziom witaminy D podczas ciąży i w okresie noworodkowo-niemowlęcym prowadzi do zmniejszenia ryzyka występowania cukrzycy typu 1. Jedną z najczęstszych hipotez wyjaśniających ten mechanizm jest to, że zbyt niskie stężenia witaminy D występują najczęściej w drugim trymestrze, kiedy rozwija się

Cockburn et al. have shown that supplementation of vitamin D during gestation reduces the percentage of enamel defects in the 3rd year of age (7% in supplemented mothers' children vs. 48% non supplemented mothers' children) [72].

A long-term effect of vitamin D deficiency of pregnancy on the bone condition in children have been detected. Reduced bone mass (BMC) as well as bone density (BMD) along with total skeletal surface has been seen in 9-year old children whose mothers suffered from vitamin D deficiency towards the end of gestation as opposed to the children of mothers with normal vitamin D resources [73]. Furthermore, a positive correlation has been found between maternal exposure to sunlight in the 3rd trimester of gestation, and the values of BMC, BMD parameters and the overall surface of the skeletal system in offspring aged 9,9 years. Exposure to UVB during gestation, and thus, indirectly, the vitamin D resources in the pregnant woman, have an immediate effect on periosteal formation and a remote effect on bone fracture risk [74].

IMMUNE SYSTEM

Recent years' studies clearly point to a correlation between low vitamin D intake during gestation and risk of allergic diseases in children [75-77]. Pregnant women with the highest vitamin D intake (mean 724 IU/d), were less susceptible to giving birth to a child with recurrent expiratory wheezing as diagnosed at 3 years' of age by contrast with those with the lowest intake (mean 356 IU/d). The increase in the intake of vitamin D during gestation even by 100 IU/d led to a reduction of risk of expiratory wheezing in children [75]. Devereux et al. have also revealed lower risk of expiratory wheezing in 5-year-olds whose mothers declared the highest vitamin D intake (mean 275 IU/d) with respect to those with the lowest vitamin D intake (mean 77 IU/d) [76]. Errkola et al. have pointed out, in turn, that low intake of vitamin D during gestation (in the lowest quintile), by contrast with the intake in the highest quintile, correlates with a higher incidence of asthma and allergic rhinitis in 5-year-olds [77].

A correlation has also been observed between neonatal vitamin D deficiency as a consequence of fetal deficiency (maternal vitamin D deficit during gestation) and an increased risk of respiratory tract infections. Karateki et al. have observed a lower concentration of 25(OH)D in the group of neonates with acute bottom respiratory tract infection as well as in their mothers as opposed to a group of healthy neonates and their mothers [78].

DIABETES TYPE 1

A sufficient level of vitamin D during gestation and in neonatal-infantile period helps keep down the incidence of diabetes type II. One of the commonest hypothesis employed in the clarification of this mechanism is the fact that an excessively low concentration of vitamin D usually occurs in the 2nd trimester when the fetal

trzustka płodu [79]. Obserwacyjne badania norweskie porównujące 85 osobową grupę dzieci z cukrzycą typu 1 z grupą kontrolną ponad 1000 dzieci bez cukrzycy, wykazały mniejszą zapadalność na cukrzycę, jeśli matki dzieci przyjmowały podczas ciąży tran, czyli bogate źródło witaminy D [80]. Autor podkreśla, że w tym przypadku efekt ochronny mógł być związany z witaminą D, kwasami omega-3 bądź obydwoma czynnikami łącznie.

ROZWÓJ MÓZGU

Badania eksperymentalne na zwierzętach wskazują na udział witaminy D w rozwoju mózgu. Badania na ciężarnych szczurach potwierdzają, że niedobór witaminy D zaburza rozwój mózgu płodu, a zmiany te utrzymują się również w życiu dorosłym [81]. Te zmiany obejmują poszerzenie komór bocznych, zmniejszenie grubości kory mózgowej, zmniejszenie zawartości czynnika wzrostu nerwów (NGF) oraz ekspresji genów odpowiedzialnych za anatomie neuronów oraz procesy neurotransmisji. Niedobór witaminy D w okresie ciąży może zakłócać u potomstwa również równowagę pomiędzy proliferacją komórek macierzystych a ich apoptozą [82].

MASA URODZENIOWA

Niestety, badania oceniające związek zasobów witaminy D u ciężarnej z masą ciała potomstwa nie dają jednoznacznej odpowiedzi w tej kwestii. Jednak większość badań wskazuje, iż niedobór witaminy D wpływa na zmniejszenie masy urodzeniowej [83-86]. Poprawa zaopatrzenia w witaminę D zmniejsza ryzyko urodzenia dziecka z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania [85]. Mannion i wsp. wykazali, iż każdy dodatkowy mikrogram witaminy D na dzień (40 IU/d) spożyty przez ciężarną powoduje wzrost wagi urodzeniowej o 11 g [84].

Jednak inni badacze nie wykazali negatywnego wpływu niedoboru witaminy D u ciężarnej na masę urodzeniową potomstwa, a nawet wyższą masę urodzeniową noworodków matek z hipowitaminozą D [87-89].

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA WITAMINY D

Najwyższy tolerowany poziom spożycia – (UL – Tolerable Upper Intake Level), obecnie ustalony na poziomie 2000 IU, w opinii wielu ekspertów jest zbyt restrykcyjny i powinien zostać zwiększony do poziomu 10 000 IU, czyli ilości, jaką można uzyskać poprzez jednorazową syntezę skórą. Hollis i Wagner przekonują, że obecne poziomy zarówno RDA (Recommended Dietary Allowances), DRI (Dietary Reference Intake), i NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) dla dorosłych są oparte na badaniach prowadzonych z błędami metodologicznymi i na małych próbach i dlatego mogą być szkodliwe z uwagi na zbyt niski poziom rekomendowanych do spożycia dawek, co powoduje szerzenie się niedoborów i ich poważnych konsekwencji [17, 19].

pancreas is forming [79]. A Norwegian comparative study of a group of 85 children with diabetes type 1 and a control group of over 1000 children without diabetes indicates that the incidence of diabetes is lower if the mother takes cod liver-oil during gestation, which is a rich source of vitamin D [80]. However, the author underscores that the protective effect might have been due to vitamin D, omega-3 acid or both factors jointly.

CEREBRAL DEVELOPMENT

Experimental studies on animals indicate the role of vitamin D in cerebral development. Research on pregnant rats testify to the fact that vitamin D deficiency disrupts fetal cerebral development, and the changes may persist well into adulthood [81]. These lesions include ventricular dilatation, a decrease in neocortex thickness, a drop in the neuron growth factor (NGF) as well as in the expression of genes responsible for neuron anatomy and neurotransmitting. Vitamin D deficiency during gestation may disturb in offspring the homeostasis between the proliferation of stem cells and their apoptosis [82].

BIRTH MASS

Unfortunately, most studies evaluating the relation between the resources of vitamin D in the body of the pregnant woman and the body mass of her offspring, fail to produce unequivocal response in this respect. The majority of the studies, nonetheless, indicate that vitamin D deficiency induces lower birth mass [83-86]. An increased supplementation in vitamin D brings down the risk of giving birth to a child with intrauterine growth retardation [85]. Mannion et al. have demonstrated that each additional microgram of vitamin D per day (40 IU/d) taken by the pregnant women results in the increase of birth mass by 11 g [84].

Contrary to the specified results, other researchers failed to reveal a negative effect of vitamin D deficiency in pregnant women on the birth mass of their children and, conversely, they have propounded a higher birth mass of newborns of mothers with hypovitaminosis D [87-89].

THE SAFETY OF VITAMIN D APPLICATION

The Tolerable Upper Intake Level (UL), currently set at 2000 IU, is by far excessively restrictive in the opinion of many experts and should be increased to 10 000 IU, which corresponds to the amount available upon a single skin synthesis. Hollis and Wagner persuade that the present levels of either RDA (Recommended Dietary Allowances), DRI (Dietary Reference Intake), and NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) for adults are based on methodologically flawed studies and on samples that are too small and, thus, could be detrimental in terms of laying down too low recommended intake doses that further propagates deficiencies and their serious outcome [17, 19].

U kobiet niebędących w ciąży wykazano bezpieczeństwo i efektywność uzupełniania niedoborów do odpowiedniego poziomu przy zastosowaniu witaminy D w dawkach 2000 - 4000 IU [90]. Wiele danych wskazuje, że do osiągnięcia u ciężarnych poziomu > 20 ng/ml 25(OH)D wymagane są dawki 1000 IU/d witaminy D [72, 83, 87, 90-94].

Hollis i wsp. uznają, że dawka jaką powinny przyjmować kobiety karmiące piersią powinna zostać zwiększona do 4000 IU, gdyż wtedy efektywnie można podnieść poziom witaminy D w mleku kobiecym, aby zabezpieczyć również potrzeby niemowlęcia karmionego piersią, nie obserwując skutków ubocznych [14, 15]. Jednak dużo prostszą metodą suplementacji niemowlęcia karmionego piersią, zamiast suplementacji matki tak wysokimi dawkami, jest podaż witaminy dziecku w dawce 400 IU/d [4].

NOWE ZALECENIA SUPLEMENTACJI

Obecnie spożycie witaminy D przez kobiety ciężarne i karmiące jest zbyt niskie w stosunku do ich potrzeb oraz potrzeb ich potomstwa. Wobec szerokiej gamy dowodów wskazujących na ogromne znaczenie tej witaminy w czasie ciąży i karmienia piersią, niezbędne jest zapewnienie właściwej suplementacji witaminy D w tym okresie. W 2009 roku ukazały się polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D, obejmujące również grupę ciężarnych i karmiących [4].

Warto wspomnieć o zaleceniach Kanadyjskiego Towarzystwa Pediatricznego, które dla kobiet w ciąży i karmiących piersią sugeruje dawkę 2000 IU witaminy D (szczególnie w miesiącach zimowych), ze wskazaniem na potrzebę prowadzenia okresowej kontroli stężenia 25(OH)D i wapnia w surowicy w celu oceny skuteczności tej suplementacji i ewentualnych efektów

In non-pregnant women the safety and efficiency of supplementation of deficient values to a suitable level by means of vitamin D administration in doses 2000 - 4000 IU has been manifested [90]. Much data point to the fact that reaching the level of > 20 ng/ml 25(OH)D in pregnant women requires doses of 1000 IU/d of vitamin D [72, 83, 87, 90-94].

Hollis et al. consider the dose suitable for lactating women to be at 4000 IU as opposed to the current lower one as only such a dose allows to efficiently raise vitamin D level in human breast milk to a concentration that also secures the needs of the breast-fed neonate without adverse effects [14, 15]. However, rather than to supplement the mother with such high doses, a much simpler method of supplementing a breast-fed newborn consists in the administration of vitamin D to the child in a dose of 400 IU/d [4].

NEW SUPPLEMENTATION GUIDELINES

Currently, the intake of vitamin D by pregnant and lactating women is too low to meet their and their offspring's needs. In view of the entire gamut of evidence indicating the prominent role of this vitamin during gestation and lactation, it is indispensable to assure a suitable supplementation with vitamin D in this period. In 2009 the recommendations for the prevention of vitamin D deficiencies, applicable also to pregnant and lactating women, were published in Poland [4].

What is noteworthy are the recommendations of the Canadian Paediatric Society with the suggestion that the dose of vitamin D for women during gestation and lactation be at 2000 IU vitamin D (especially in winter months) and the further indication of the requirement to perform periodical control of the concentration of 25(OH)D and serum levels of calcium to evaluate the

Ryc. 3. Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D u kobiet ciężarnych i karmiących [4]

Fig. 3. Polish recommendations for the prevention of vitamin D deficiency in pregnant and lactating women [4]

Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D u kobiet ciężarnych i karmiących.

1. Zapewnienie prawidłowych zasobów witaminy D przed planowaną ciążą.
2. Dotychczas stosowana w preparatach wielowitaminowych dla ciężarnych dawka witaminy D (400 IU/d) jest niewystarczająca do zbudowania odpowiednich zasobów witaminy D zarówno u kobiety ciężarnej/ matki karmiącej jak i jej potomstwa.
3. Suplementację witaminą D w dawce **800 – 1000 IU/d** należy prowadzić od II-go trymestru ciąży i przez cały okres karmienia piersią o ile nie jest zapewniona właściwa podaż z diety i/lub synteza skórna.
4. Suplementacja ma na celu utrzymanie stężenia 25(OH)D > 30 ng/ml. Oznaczenia stężenia 25(OH)D pozwalają na indywidualny dobór dawki witaminy D, gdyż istnieją doniesienia o konieczności stosowania witaminy D w dawce > 1000 IU/d.

ubocznych [95]. Również w zaleceniach z Australii i Nowej Zelandii podkreśla się potrzebę monitorowania stężenia 25(OH)D, szczególnie u kobiet z grup ryzyka. Oznaczenia powinny być wykonywane w I trymestrze ciąży. W przypadku stwierdzenia ciężkich niedoborów zaleca się stosowanie dawek leczniczych witaminy D tj. 3000 - 5000 IU/d do uzyskania stężenia 25(OH)D > 20 ng/ml [96].

PODSUMOWANIE

Kobiety ciężarne oraz karmiące są szczególnie narażone na niedobory witaminy D. Negatywne skutki niedoboru witaminy D mają wpływ nie tylko na zdrowie kobiety, ale również jej potomstwa. Szczególną troskę budzą odległe negatywne skutki niedoboru witaminy D z okresu życia płodowego. Zatem kluczowe jest zapewnienie optymalnych zasobów witaminy D od poczęcia, aż przez cały okres ciąży. Należy zatem zwracać uwagę na zawartość witaminy D w polecanych preparatach wielowitaminowych tak, aby zapewnić podaż witaminy na rekomendowanym poziomie 800 - 1000 IU/d.

efficiency of the said supplementation and its potential adverse effects[95]. The recommendations in Australia and New Zealand also highlight the need to monitor the concentration of 25(OH)D, especially in women who belong to the group of risk. The assays should be made in the first trimester of gestation. In case of the detection of serious deficiencies the administration of therapeutic doses of vitamin D, i.e., 3000 - 5000 IU/d, is suggested until reaching a concentration of 25(OH)D > 20 ng/ml [96].

SUMMARY

Pregnant as well as lactating women are particularly susceptible to vitamin D deficiency. The negative effects of vitamin D deficiency affect not only the health of the woman but also her offspring. A particular source of concern are the remote negative effects of fetal vitamin D deficiency. It is therefore essential to assure optimal vitamin D resources since conception and throughout entire gestation period. At issue is the vitamin D content in the recommended multivitamin preparations sufficient to secure a supply of the vitamin at the recommended level of 800 - 1000 IU/d.

Piśmiennictwo / References:

- Holick MF.**: High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:353-73.
- Walicka M, Marcinowska-Suchowierska E.**: Niedobór witaminy D w okresie ciąży i laktacji. *Ginekol Pol* 2008; 79:780-84.
- Kaczmarewicz E, Lukaszewicz J, Lorenc RS.**: Witamina D - dowody naukowe, propozycje nowych zasad suplementacji. *Stand Med* 2007; 4:309-16.
- Charzewska J, Chlebna-Sokol D, Chybicka A i wsp.**: Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D - 2009. *Ginekol Pol* 2010; 81:149-153.
- Grant WB, Schwalfenberg GK, Genus SJ i wsp.**: An estimate of the economic burden and premature deaths due to vitamin D deficiency in Canada. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54:1172-81.
- Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I.**: Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:500S- 506S.
- Mulligan ML, Felton SK, Riek AE i wsp.**: Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:429 e1-9.
- Lapillonne A.**: Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses* 2010; 74:71-5.
- Lewis S, Lucas RM, Halliday J i wsp.**: Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54:1092-102.
- Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A i wsp.**: Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1317S-24S.
- Kokot F, Pietrek J, Cekanski A.**: Concentration of 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) in peripheral and uterine blood of pregnant women, in amniotic fluid and in the umbilical cord blood. *Acta Med Pol* 1980; 21:31-8.
- Pluta A, Karwicki M, Proszynska K i wsp.**: Zasoby ustrojowe witaminy D matek i noworodków w chwili urodzenia w zależności od pory roku. *Pol Tyg Lek* 1987; 42:254-6.
- Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW.**: Vitamin D supplementation during lactation to support infant and mother. *J Am Col Nutr* 2008; 27: 690-701.
- Hollis BW.**: Vitamin D requirement during pregnancy and lactation. *J Bone Miner Res* 2007; 22 Suppl 2:V39-44.
- Hollis BW, Wagner CL.**: Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1752S-8S.
- Pludowski P, Kaczmarewicz E, Czech-Kowalska J i wsp.**: Nowe spojrzenie na suplementację witaminą D. *Stand. Med* 2009; 6:23-41.
- Wagner CL, Greer FR.**: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122:1142-52.
- Hollis BW, Wagner CL.**: Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ* 2006; 174:1287-90.
- Hollis BW, Wagner CL.**: Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:717-26.

20. **Kaczmarewicz E, Lukaszkiwicz J, Lorenc RS.:** Witamina D - metabolizm działania, badania epidemiologiczne, zasady suplementacji. *Stand. Med* 2007; 2:169-74.
21. **Czajkowski K, Czerwionka-Szaflarska M, Charzewska J i wsp.:** Stanowisko grupy ekspertów w sprawie suplementacji kwasu dokozaheksaenowego i innych kwasów tłuszczowych omega-3 w populacji kobiet ciężarnych, karmiących piersią oraz niemowląt i dzieci do lat 3. *Stand. Med* 2010; 40:1-7.
22. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Survey of vitamin A in Retail Liver Report of the Food Safety and Science Group, London: MAFF. 1993.
23. **Szponar L, Sekula W, Rychlik E, i wsp.:** Badania indywidualnego spożycia żywności i stanu odżywienia w gospodarstwach domowych. *Prace IŻŻ*, Warszawa, 2003.
24. **Czech-Kowalska J, Dobrzanska A.:** Zasoby ustrojowe witaminy D u noworodków urodzonych o czasie. *Klin Perinatol Ginekol* 2002; 36:41-46.
25. **Czech-Kowalska J, Dobrzanska A, Gruszczyńska D i wsp.:** High prevalence of neonatal vitamin D deficiency - rationale for reevaluation of vitamin D supplementation during pregnancy. *Arch Perinatal Med* 2008; 14:18-22..
26. **Hamulka J, Wawrzyniak A, Pawłowska R.:** Ocena spożycia witamin i składników mineralnych z suplementami diety przez kobiety w ciąży. *Rocz PZH* 2010; 61:269-75.
27. **Wawrzyniak A, Hamulka J, Gorzel K.:** Ocena spożycia witamin i składników mineralnych z suplementami diety wśród kobiet karmiących. *Rocz PZH* 2009; 60:325-56.
28. **Yetley EA.:** Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:558S- 64S.
29. **Laskowska-Kłita T, Chelchowska M, Ambroszkiewicz J i wsp.:** Wpływ suplementacji witaminowo-mineralnej na stężenia witaminy D, A (bata-karotenu) i E we krwi kobiet ciężarnych i krwi pępowinowej ich dzieci. *Prz Lek* 2004; 61, 7:755-59.
30. **Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD i wsp.:** Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr* 2009; 102:876-81.
31. **Gaggero M, Mariani L, Guarino R i wsp.:** Vitamin D at term of pregnancy and during lactation in white and black women living in Northern Italy. *Minerva Ginecol* 2010; 62:91-6.
32. **Wang J, Yang F, Mao M i wsp.:** High prevalence of vitamin D and calcium deficiency among pregnant women and their newborns in Chengdu, China. *World J Pediatr* 2010; 6:265-7.
33. **Viljakainen HT, Saarnio E, Hytintantti T i wsp.:** Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1749-57.
34. **Cavalier E, Delanaye P, Morreale A i wsp.:** [Vitamin D deficiency in recently pregnant women]. *Rev Med Liege* 2008; 63:87-91.
35. **Judkins A, Eagleton C.:** Vitamin D deficiency in pregnant New Zealand women. *N Z Med J* 2006; 119:U2144.
36. **Johnson DD, Wagner CL, Hulsey TC i wsp.:** Vitamin D Deficiency and Insufficiency is Common during Pregnancy. *Am J Perinatol* 2010 [In press].
37. **Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM i wsp.:** Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:436.e1-8.
38. **Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M.:** Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr* 2010; 104:108-17..
39. **Mahon P, Harvey N, Crozier S i wsp.:** Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010; 25:14-9.
40. **Halloran BP, DeLuca HF.:** Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *J Nutr* 1980; 110:1573-80.
41. **Ozkan S, Jindal S, Greenfield K i wsp.:** Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94:1314-9.
42. **Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H i wsp.:** Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109:385-400.
43. **Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O i wsp.:** Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; 92:1053-8.
44. **Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A i wsp.:** Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids* 1999; 64:430-5.
45. **Specker B.:** Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1740S-7S.
46. **Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC i wsp.:** Maternal and seasonal predictors of change in calcaneal quantitative ultrasound during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5182-7.
47. **MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK.:** Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97:533-8.
48. **Hypponen E.:** Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis. *Nutr Rev* 2005; 63:225-32.
49. **Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN i wsp.:** Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3517-22.
50. **Magnu P, Eskild A.:** Seasonal variation in the occurrence of pre-eclampsia. *BJOG* 2001; 108:1116-9.
51. **Ros HS, Cnattingius S, Lipworth L.:** Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1998; 147:1062-70.
52. **Kolusari A, Kurdoglu M, Yildizhan R i wsp.:** Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, and vitamin A, D and E levels in pre-eclampsia. *J Int Med Res* 2008; 36:1335-41.
53. **Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L i wsp.:** Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009; 20:720-6.
54. **Olsen SF, Secher NJ.:** A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial. *Br J Nutr* 1990; 64:599-609.
55. **Allsworth JE, Peipert JF.:** Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol* 2007; 109:114-20.
56. **Svare JA, Schmidt H, Hansen BB i wsp.:** Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG* 2006; 113:1419-25.
57. **Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN.:** Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr* 2009; 139:1157-61.

58. **Maalouf NM.**: The noncalcitropic actions of vitamin D: recent clinical developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17:408-15.
59. **Pittas AG, Lau J, Hu FB i wsp.**: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2017-29.
60. **Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A.**: Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med* 2008; 25:678-84.
61. **Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F i wsp.**: Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24:27-32.
62. **Zhang C, Qiu C, Hu FB i wsp.**: Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008; 3:e3753.
63. **Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC i wsp.**: Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63:646-52.
64. **Merewood A, Mehta SD, Chen TC i wsp.**: Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:940-5.
65. **Pawley N, Bishop NJ.**: Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1748S-51S.
66. **Russell JG, Hill LF.**: True fetal rickets. *Br J Radiol* 1974; 47:732-4.
67. **Orbak Z, Karacan M, Doneray i wsp.**: Congenital rickets presenting with hypocalcaemic seizures. *West Indian Med J* 2007; 56:364-7.
68. **Reif S, Katzir Y, Eisenberg Z i wsp.**: Serum 25-hydroxyvitamin D levels in congenital craniotabes. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:167-8.
69. **Congdon P, Horsman A, Kirby PA i wsp.**: Mineral content of the forearms of babies born to Asian and white mothers. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286:1233-5.
70. **Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K i wsp.**: Craniotabes in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1784-8.
71. **Purvis RJ, Barrie WJ, MacKay GS i wsp.**: Enamel hypoplasia of the teeth associated with neonatal tetany: a manifestation of maternal vitamin-D deficiency. *Lancet* 1973; 2:811-4.
72. **Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ i wsp.**: Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J* 1980; 281:11-4.
73. **Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC i wsp.**: Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367:36-43.
74. **Sayers A, Tobias JH.**: Estimated maternal ultraviolet B exposure levels in pregnancy influence skeletal development of the child. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:765-71.
75. **Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA i wsp.**: Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:788-95.
76. **Devereux G, Litonjua AA, Turner SW i wsp.**: Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:853-9.
77. **Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI i wsp.**: Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:875-82.
78. **Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O i wsp.**: Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63:473-7.
79. **Harris SS.**: Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *J Nutr* 2005; 135:323-5.
80. **Stene LC, Ulriksen J, Magnus P i wsp.**: Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia* 2000; 43:1093-8.
81. **Feron F, Burne TH, Brown J i wsp.**: Developmental Vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 2005; 65:141-8.
82. **Cui X, McGrath JJ, Burne TH i wsp.**: Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *Int J Dev Neurosci* 2007; 25:227-32.
83. **Brooke OG, Butters F, Wood C.**: Intrauterine vitamin D nutrition and postnatal growth in Asian infants. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283:1024.
84. **Mannion CA, Gray-Donald K, Koski KG.**: Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ* 2006; 174:1273-7.
85. **Sabour H, Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z i wsp.**: Relationship between pregnancy outcomes and maternal vitamin D and calcium intake: A cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22:585-9.
86. **Scholl TO, Chen X.**: Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum Dev* 2009; 85:231-4.
87. **Mallet E, Gugi B, Brunelle P i wsp.**: Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol* 1986; 68:300-4.
88. **Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R i wsp.**: Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ* 2005; 172:757-61.
89. **Gale CR, Robinson SM, Harvey NC i wsp.**: Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:68-77.
90. **Heaney RP, Davies KM, Chen TC i wsp.**: Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:204-10.
91. **Brooke OG, Brown IR, Bone CD i wsp.**: Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980; 280:751-4.
92. **Maxwell JD, Ang L, Brooke OG i wsp.**: Vitamin D supplements enhance weight gain and nutritional status in pregnant Asians. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:987-91.
93. **Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH i wsp.**: Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr* 1986; 109:328-34.
94. **Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD.**: Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:288-94.
95. **Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants.** *Paediatr Child Health* 2007; 12:583-98.
96. **Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC i wsp.**: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18-28.