

*Joanna Misiorowska, Waldemar Misiorowski

Rola witaminy D w ciąży

The role of vitamin D in pregnancy

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

witamina D, ciąża, noworodek

Key words

vitamin D, pregnancy, neonate

Streszczenie

Niedobory witaminy D są powszechne tak u dzieci, jak i u dorosłych. Jednak rola witaminy D i znaczenie jej niedoboru w czasie ciąży – zarówno dla matki, jak i dla płodu – pozostają w znacznym stopniu niewyjaśnione. Witamina D stanowi kluczowy czynnik w utrzymaniu homeostazy mineralnej i rozwoju układu kostnego płodu, wykazuje także istotny wpływ na rozwój układów: odpornościowego, mięśniowego, krążenia oraz nerwowego, a także na funkcjonowanie trzustki i kontrolę metabolizmu węglowodanów. Szereg publikowanych wyników badań wskazuje na związek pomiędzy niedostatecznym zaopatrzeniem w witaminę D a zwiększonym ryzykiem powikłań ciąży, takich jak stan przedrzucawkowy, cukrzyca ciążowa czy zwiększone ryzyko infekcji. Ponadto istnieje ścisła zależność pomiędzy stężeniem krążącej 25(OH)D we krwi matki i płodu, a niedobór witaminy D u matki przekłada się na jej niedobór u dziecka. W przypadkach ciężkiej hipowitaminozy D u kobiety ciężarnej, u dziecka może dojść do rozwoju objawowej krzywicy jeszcze w trakcie rozwoju płodowego, z manifestacją kliniczną już od momentu urodzenia. Liczne badania wykazują także na związek pomiędzy zaopatrzeniem w witaminę D u ciężarnej a masą urodzeniową i długością noworodka oraz z rozwojem dziecka w ciągu pierwszego roku życia. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami wszystkim ciężarnym powinna być rekomendowana suplementacja witaminy D w dawkach 1500-2000 IU/d, najpóźniej od drugiego trymestru ciąży aż do rozwiązania.

Summary

Vitamin D deficiencies are common in both children and adults. However, the role of vitamin D and the importance of its deficiencies during pregnancy – both for the mother and the fetus – remains largely unexplained. Vitamin D plays a key role in mineral homeostasis and bone development of the fetus. It has also a significant impact on the development of the immune system, muscular, cardiovascular, and nervous systems, as well as pancreatic function and control of carbohydrate metabolism. A number of published studies have shown a link between insufficient supply of vitamin D and an increased risk of pregnancy complications such as preeclampsia, gestational diabetes and increased risk of infection. In addition, there is a close relationship between the concentration of circulating 25(OH)D in the blood of the mother and the fetus, and vitamin D deficiency in mother is associated with its deficiency in a child. Severe hypovitaminosis D in pregnant women can lead to the development of symptomatic rickets in children even during fetal development with its clinical manifestation from the very moment of birth. Numerous studies also show the relationship between the supply of vitamin D in pregnancy and birth weight and length of the newborn, and child development in the first year of life. According to the current recommendations for all pregnant women should be recommended vitamin D supplementation at doses of 1500-2000 IU/d, at least from the beginning of the second trimester of pregnancy until the delivery.

Adres/address:

*Joanna Misiorowska
Klinika Endokrynologii
Centrum Medyczne Kształcenia
Podyplomowego
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 834-31-31
joanna.misiorowska@gmail.com

WSTĘP

Wraz z upowszechnieniem się suplementacji witaminy D u niemowląt wydawało się, że problem krzywicy został radykalnie rozwiązany, a większość lekarzy uznała, że zjawisko niedoboru witaminy D nie stanowi już przedmiotu ich zainteresowań. Jednak krzywica jest jedynie wierzchołkiem góry lodowej problemów związanych z hi-

powitaminozą D. Okazuje się, że niedobory witaminy D są nadal powszechne, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Niedobór witaminy D powoduje zahamowanie rozwoju i dojrzewania szkieletu w okresie płodowym. Jednak rola witaminy D i znaczenie jej niedoborów w czasie ciąży – zarówno dla matki, jak i dla płodu – pozostają w znacznym stopniu niewyjaśnione. Jak wynika z najnowszych

badań zajmujących się między innymi miękkością potylicy u noworodków, witamina D odgrywa kluczową rolę w homeostazie mineralnej układu kostnego płodu (1-5). Jednak działanie witaminy D nie ogranicza się jedynie do układu kostnego. Wykazuje także istotny wpływ na rozwój układów: odpornościowego (6-10), mięśniowego (11-14), krążenia (15-17) oraz nerwowego – zwłaszcza w rozwoju neuronów (18-21), a także na funkcjonowanie trzustki i kontrolę metabolizmu węglowodanów (22-24). Jednocześnie, szereg publikowanych wyników badań wskazuje na związek pomiędzy zaopatrzeniem w witaminę D a ryzykiem powikłań ciąży, takich jak stan przedrzucawkowy, zakażenia czy cukrzyca ciężarnych i zwiększonym ryzykiem konieczności ukończenia ciąży cięciem cesarskim (25-28). Ponadto rola witaminy D w okresie ciąży wiąże się między innymi z udziałem w implantacji i utrzymaniu zarodka, wsparciem rozwoju ogólnego płodu poprzez dostarczanie wapnia, regulacją wydzielania wielu hormonów łojyskowych i ograniczeniem produkcji cytokin prozapalnych.

METABOLIZM WAPNIA I WITAMINY D W CIAŻY

W okresie ciąży regulacja gospodarki wapniowej i metabolizm witaminy D kobiety ulegają istotnym modyfikacjom w celu zapewnienia rozwijającemu się dziecku odpowiedniej ilości wapnia. W czasie całej ciąży płód wymaga dostarczenia około 30 g wapnia, większości w trzecim trymestrze. Aby sprostać temu wyzwaniu, już we wczesnym okresie ciąży zwiększa się aktywność 1α -hydroksylazy nerkowej matki, dodatkowo wspomaganą przez 1α -hydroksylazę łożyskową. Powoduje to wzrost syntezy aktywnej metabolicznie formy witaminy D – kalcitriolu [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$]. W konsekwencji, u ciężarnych z prawidłowym zaopatrzeniem w witaminę D stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stopniowo wzrasta, osiągając w trzecim trymestrze wartości dwukrotnie wyższe w stosunku do tych sprzed ciąży.

Wzrost stężenia kalcitriolu powoduje zwiększenie wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego, odzwierciedlane poprzez spadek stężenia PTH w surowicy (29). Uzyskiwany w tym mechanizmie wapń jest transportowany od matki do płodu przez łożysko. Należy podkreślić, że w sytuacji niedostatecznego zaopatrzenia matki w witaminę D, czyli prekursora do produkcji kalcitriolu, lub niedostatecznej podaży wapnia pokarmowego, opisany mechanizm staje się niewydolny. W takiej sytuacji jedynym źródłem wapnia dla potrzeb rozwijającego się płodu staje się szkielet matki, co w konsekwencji może prowadzić do znacznej jego demineralizacji i rozwoju osteoporozy ciężarnych.

Złożony metabolizm i działanie poszczególnych metabolitów witaminy D w ciąży nie są do końca poznane. Transport przezłożyskowy metabolitów witaminy D u ludzi jest nieznan. U szczurów łożysko transportuje $25(\text{OH})\text{D}$ i $24,25(\text{OH})_2\text{D}$, natomiast kalcitriol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] przez łożysko nie przechodzi (30). Ludzka śluzówka macicy produkuje $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i $24,25(\text{OH})_2\text{D}$, a łożysko syntetyzuje $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ (31). Wydaje się, że $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ gromadzi się w kościach płodu, gdzie może odgrywać istotną rolę

w procesach mineralizacji tworzącego się szkieletu, nie wpływając jednocześnie na homeostazę wapniową (30). W badaniu na modelu owczym wykazano, że nerki płodów owiec wykazują aktywność 24-hydroksylazy i mogą syntetyzować $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ z $25(\text{OH})\text{D}$. Główną formą witaminy D płodu jagnięcego jest więc $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ i ten metabolit, a nie kalcitriol, wydaje się nasilać absorpcję wapnia przez łożysko i zwiększać mineralizację szkieletu. Odbywa się to bez wpływu na stężenie wapnia we krwi płodowej lub wydalania wapnia z moczem. Jednocześnie łożysko owiec, podobnie jak ludzkie, produkuje $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, co zwiększa wchłanianie wapnia przez jelita matki, aby sprostać rosnącym wymaganiom rozwijającego się płodu (32).

NIEDOBÓR WITAMINY D W CIAŻY – KONSEKWENCJE DLA MATKI I DZIECKA

Niedobór witaminy D jest powszechny w całej populacji również u kobiet ciężarnych. Nieprawidłowe zaopatrzenie w witaminę D wpływa negatywnie zarówno na matkę, jak i na rozwijający się płód. Standardowa ilość witaminy D w preparatach multiwitaminowych dla kobiet ciężarnych – 400 IU – wykazuje jedynie minimalny wpływ na stężenia krążącej $25(\text{OH})\text{D}$ u matki i płodu (33). Podkreślić należy, że istnieje ścisła zależność pomiędzy stężeniem krążącej $25(\text{OH})\text{D}$ we krwi matki i płodu (we krwi pępowinowej), a w konsekwencji niedobór witaminy D u matki przekłada się na niedobór u dziecka (34-37).

Niedobór witaminy D – konsekwencje dla matki

Wśród powikłań ciąży znajdują się między innymi stan przedrzucawkowy, cukrzyca ciężarnych i nadciśnienie. Choć są one dobrze znane i wiadomo, że przyczyniają się do zwiększonej zachorowalności i śmiertelności w czasie ciąży, to ich związek z zaopatrzeniem ciężarnej w witaminę D stanowi nowy obszar badań. Ponadto najnowsze badania Hollisa i wsp. (33) wykazały, że dostateczna suplementacja witaminą D podczas ciąży może znacząco zmniejszać liczbę powikłań, w tym cięć cesarskich, nadciśnienia ciążowego oraz chorób współistniejących w czasie ciąży. Wykazanie znaczącej roli witaminy D jako uniwersalnego modulatora układu immunologicznego powoduje szczególne zainteresowanie znaczeniem niedoborów witaminy D na procesy odpornościowe w ciąży. Liu i wsp. (38) na modelu zwierzęcym (mysz) wykazali, że poziom witaminy D u matki i płodu odgrywa kluczową rolę w powstawaniu stanu zapalnego łożyska. Wykazano także, że niedobór witaminy D u ciężarnych wiąże się z częstszym występowaniem bakteryjnego zapalenia pochwy, zwłaszcza w populacjach narażonych na endemiczne niedobory witaminy D. Podkreślić należy, że występowanie bakteryjnego zapalenia pochwy w ciąży wiąże się ze wzrostem ryzyka poronień i porodów przedwczesnych (RR 2,4 dla porodów przedwczesnych i RR 6,6 dla poronień) (39-40). Niedobór witaminy D [$25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$] jest również wiązany z chorobą przyzębia u ciężarnych (schorzenie o podłożu immunologicznym). Suplementacja witaminą D stanowi potencjalną strategię terapeutyczną w celu poprawy stanu zdrowia jamy ustnej u matki (41).

WITAMINA D A STAN PRZEDZRUCAWKOWY

Stan przedzruciawkowy jest wielonarządową chorobą, której częstość występowania szacuje się na 3-8% ciąż w krajach zachodnich (42-43). Ponadto, 10-15% zgonów ciężarnych bezpośrednio wiąże się ze stanem przedzruciawkowym i ruciawką. Część danych epidemiologicznych sugeruje, że etiologia stanu przedzruciawkowego ma podłoże genetyczne i immunologiczne. W przypadku kobiet posiadających wywiady rodzinne ruciawki lub stanu przedzruciawkowego ryzyko rośnie od dwóch do pięciu razy. Jako inne czynniki ryzyka wymienia się nadciśnienie, choroby nerek, cukrzycę, otyłość, wiek powyżej 35 lat, pierwszą ciążę, ciążę bliźniaczą, stan przedzruciawkowy w poprzedniej ciąży i wady wrodzone płodu (44-45). Stan przedzruciawkowy może stanowić zagrożenie życia dla matki i dziecka, często także prowadzi do przedwczesnego porodu lub wymusza przedwczesne rozwiązanie ciąży (43). U matki stan przedzruciawkowy może zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca czy udar mózgu (46). Wystąpienie stanu przedzruciawkowego u matki wiąże się także z wyższym prawdopodobieństwem urodzenia dziecka hipotroficznego, ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu, choroby wieńcowej serca i zespołu metabolicznego w dorosłym życiu (47-49).

Stan przedzruciawkowy występuje częściej u kobiet ciężarnych z niedoborem witaminy D (zarówno u tych, które rozpoczęły ciążę ze stanem niedoboru, jak i u tych, które niedobór nabyły już w okresie ciąży). Występowanie stanu przedzruciawkowego wiąże się z obniżeniem stężenia czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF oraz zwiększonym uwalnianiem cytokin prozapalnych. Ponieważ ekspresja genów dla VEGF i cytokin pozostaje pod silnym, modulującym wpływem witaminy D, może to tłumaczyć wpływ jej niedoboru na występowanie stanu przedzruciawkowego (50-52). W prospektywnym badaniu 274 kobiet ciężarnych, obserwowanych od 16. tygodnia ciąży do porodu, Bodnar i wsp. (27) wykazali, że u 55 kobiet, u których wystąpił stan przedzruciawkowy, skorygowane stężenie 25(OH)D na początku ciąży było znacząco niższe. Spadek 25(OH)D poniżej 20 ng/ml był związany z dwukrotnym wzrostem ryzyka wystąpienia stanu przedzruciawkowego. Wykazano także liniową zależność pomiędzy stężeniem 25(OH)D a ryzykiem wystąpienia stanu przedzruciawkowego w okresie do 22 tygodni przed porodem. Ponadto u noworodków matek ze stanem przedzruciawkowym dwukrotnie częściej stwierdzano stężenie 25(OH)D poniżej 15 ng/ml. Autorzy podkreślają, że niedobór witaminy D może być niezależnym czynnikiem ryzyka stanu przedzruciawkowego, zaś suplementacja witaminy D we wczesnym okresie ciąży powinna mieć istotny wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia stanu przedzruciawkowego.

Haugen i wsp. (53) wykazali, że iloraz szans wystąpienia stanu przedzruciawkowego u kobiet suplementujących w ciąży witaminę D w dawkach 600-800 IU/d jest znacząco niższy i wynosi OR = 0,76 w porównaniu z kobietami spożywającymi mniej niż 200 IU/d. Autorzy

badania zwracają uwagę, że przedstawione wyniki potwierdzają wcześniejsze doniesienia o ochronnym działaniu witaminy D na rozwój stanu przedzruciawkowego. Jednak dodatkowo podkreślają, że w badanej populacji spożycie witaminy D było silnie skorelowane z przyjmowaniem kwasów tłuszczowych omega-3 w diecie norweskiej, stąd potrzeba dalszych badań, aby rozdzielić efekty tych dwóch składników.

WITAMINA D A CUKRZYCA CIĘŻARNYCH

Istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających udział witaminy D w utrzymaniu prawidłowej homeostazy glukozy. Zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i na ludziach niedobór witaminy D jest istotnie związany ze wzrostem insulinooporności i zaburzeniem wydzielania insuliny. Efekt ten jest odwracalny po uzupełnieniu witaminy D (23, 54-56). Związek pomiędzy niedoborem witaminy D i dysfunkcją komórek beta trzustki zauważany jest w populacji osób zdrowych, z nietolerancją glukozy i z cukrzycą (57-59). Jednak dane na temat roli witaminy D w regulacji homeostazy glukozy w okresie ciąży i wpływu jej niedoboru na ryzyko rozwoju cukrzycy ciążowej (GDM) są skąpe, a wyniki często sprzeczne.

W badaniu obserwacyjnym prowadzonym przez Lau i wsp. (60) wykazano, że u kobiet ciężarnych z cukrzycą ciążową stężenia 25(OH)D były odwrotnie proporcjonalne do glikemii na czczo i w trakcie testu tolerancji glukozy oraz do stężenia hemoglobiny glikowanej. W analizie wieloczynnikowej regresji autorzy wykazali, że zarówno glikemia, jak i stężenie 25(OH)D stanowią niezależne czynniki predykcyjne stężenia hemoglobiny glikowanej. Autorzy formułują wniosek, że u ciężarnych z GDM niskie stężenie 25(OH)D wiąże się z gorszą kontrolą glikemii. Ponadto podkreślają oni fakt, że 41% badanych wykazywało niedostateczne zaopatrzenie w witaminę D [25(OH)D < 20 ng/ml]. Również Parlea i wsp. (61) wskazali, że zaopatrzenie w witaminę D może istotnie wpływać na tolerancję glukozy podczas ciąży. Autorzy ci zalecają rutynowe badania stężenia witaminy D u ciężarnych i uzupełnianie jej niedoborów jako potencjalną interwencję w celu zapobiegania cukrzycy ciążowej. Maghbooli i wsp. (24) w przekrojowym badaniu obejmującym 741 kobiet w ciąży wykazali związek pomiędzy niskim stężeniem witaminy D u matki a zachorowalnością na cukrzycę ciążową. Występowanie ciężkiego niedoboru witaminy D okazało się prawie dwukrotnie częstsze u kobiet z cukrzycą ciążową (44 vs. 23,5%). Wykazano również zależność między poziomem witaminy D a stopniem insulinooporności. Clifton-Bligh i wsp. (62) na podstawie analizy badań 307 kolejnych kobiet w ciąży wykazali, że glikemia na czczo wykazuje odwrotną zależność ze stężeniem 25(OH)D w surowicy. W badaniach Rudnickiego i Molsted-Pedersen (63) oceniano wpływ suplementacji kalcitriolu podawanego drogą dożylną i doustną u 12 kobiet z cukrzycą ciążową na glikemię i insulinooporność. Po dwóch tygodniach podawania kalcitriolu autorzy w teście doustnego obciążenia glukozą nie wykazali u badanych wpływu leczenia na stężenia glukozy w surowicy, ale obniżeniu uległy stężenia insuliny. Wskazuje to na istotny

wzrost insulinowrażliwości w odpowiedzi na zwiększoną ekspozycję na $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Nie wszystkie badania wskazują na związek między zaopatrzeniem w witaminę D a występowaniem cukrzycy ciążowej. Problemem wielu badań są czynniki zakłócające, takie jak pochodzenie etniczne, ekspozycja na słońce czy nadmierna masa ciała.

Niedobór witaminy D – konsekwencje dla dziecka

W przypadkach ciężkiej hipowitaminozy D u kobiety ciężarnej, u dziecka może dojść do rozwoju objawowej krzywicy jeszcze w trakcie rozwoju płodowego, z manifestacją kliniczną już od momentu urodzenia (64). Liczne badania wykazują także związek między stężeniem $25(\text{OH})\text{D}$ u ciężarnej a masą urodzeniową i długością noworodka oraz wzrastaniem w ciągu pierwszego roku życia (65). Witamina D w okresie płodowym odgrywa kluczową rolę w rozwoju szkieletu, tworzeniu szkliwa zębów oraz ogólnym wzroście płodu (66-67). Mahon i wsp. (68) w badaniu kohortowym obejmującym grupę ponad 400 ciężarnych badali wpływ stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ matki na długość kości udowej, przekroju poprzecznego przynasady dalszej kości udowej oraz stosunku przekroju poprzecznego przynasady dalszej kości udowej do długości kości udowej FSI (ang. *femoral splaying index*) płodu. Gorsze zaopatrzenie matki w witaminę D nie wykazywało wpływu na długość kości udowej płodu, ale wiązało się z większym polem przekroju poprzecznego przynasady dalszej kości udowej płodu i wyższym wskaźnikiem FSI zarówno w 19., jak i w 34. tygodniu ciąży. W 19. tygodniu ciąży u płodów kobiet z najniższym zaopatrzeniem w witaminę D ($\leq 10 \text{ ng/ml}$, 5,9% badanych) średni wskaźnik FSI wyniósł 0,084, co klasyfikowało go jako wadliwy. Uzyskane wyniki sugerują, że zaopatrzenie w witaminę D u matki może wywierać znaczący wpływ na rozwój kości udowej (a prawdopodobnie całego szkieletu) płodu już w 19. tygodniu ciąży. Uzasadnia to konieczność wprowadzania suplementacji witaminą D już w początkowym okresie ciąży. W badaniach Morleya i wsp. (69) wykazano, że niskie stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ ($< 11,2 \text{ ng/ml}$) u matki jest związane z gorszym wewnątrzmacicznym wzrostem kości długich płodu oraz krótszym czasem trwania ciąży. W kolejnym badaniu przekrojowym 125 matek i ich niemowląt wykazano, że dzieci matek z lepszym zaopatrzeniem w witaminę D charakteryzowały się większą gęstością mineralną kości i większym polem przekroju poprzecznego kości piszczelowej. Ponadto autorzy podkreślają, że niezależnie od deklarowanego przez ciężarne średniego spożycia witaminy D zgodnego z zaleceniami obowiązującymi w krajach nordyckich, niedobór witaminy D stwierdzono u 71% badanych kobiet (70). Javaid i wsp. (71) wykazali, że dzieci matek z niedoborem witaminy D w późnym okresie ciąży, badane w wieku 9 lat, charakteryzowały się niższą gęstością mineralną kości całego ciała („total body”) i odcinka lędźwiowego kręgosłupa w porównaniu do średniej populacyjnej dla płci i wieku. Wskazuje to na długofalowe skutki niedoboru witaminy D w okresie życia płodowego na dalszy rozwój dziecka.

Mannion i wsp. (72) badając związek pomiędzy ilością spożywanego mleka i witaminy D przez ciężarne a parametrami antropometrycznymi dziecka, wykazali prostą zależność pomiędzy spożyciem witaminy D a masą urodzeniową noworodków. Każde kolejne 40 IU spożyte przez matkę było związane ze wzrostem masy urodzeniowej o 11 g. Pawley i Bishop (73) wykazali istotny związek pomiędzy stężeniem $25(\text{OH})\text{D}$ we krwi pępowinowej, a obwodem głowy dziecka bezpośrednio w okresie poporodowym, a także po 3 i 6 miesiącach, w analizie regresji utrzymujący się po wykluczeniu innych czynników. Maghbooli i wsp. (74) stwierdzili istotnie większą średnicę ciemniaczka tylnego u niemowląt matek z niedoborem witaminy D niż u noworodków matek z prawidłowym zaopatrzeniem w witaminę D. W holenderskich badaniach kohortowych obejmujących prawie 4000 kobiet ciężarnych różnego pochodzenia etnicznego wykazano, że noworodki matek z niższymi stężeniami $25(\text{OH})\text{D}$ ($< 11,96 \text{ ng/ml}$) charakteryzowały się niższą masą urodzeniową i długością ciała oraz wyższym ryzykiem SGA (ang. *small for gestational age*) niż dzieci matek ze stężeniami $25(\text{OH})\text{D} > 20 \text{ ng/ml}$. Ponadto noworodki matek z niedoborem witaminy D wykazywały przyspieszony wzrost masy i długości ciała w ciągu pierwszego roku życia (75).

Nie wszystkie badania potwierdzają jednak istnienie związku pomiędzy zaopatrzeniem w witaminę D a wielkością noworodka. Wyniki badań kohortowych Bodnara i wsp. (76) sugerują, że związek witaminy D z kompleksowym wzrostem płodu może być zależny od rasy etnicznej. Wykazano brak związku między stężeniem $25(\text{OH})\text{D}$ u matki a ryzykiem rozwoju SGA u dziecka w przypadku rasy czarnej, natomiast dla rasy białej wykazano zależność mniejszego ryzyka rozwoju SGA u dzieci matek, u których stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ wynosiły 24-32 ng/ml.

Wobec dobrej znajomości patomechanizmów wpływu witaminy D na gospodarkę wapniową i metabolizm kostny, skutki jej niedoboru na rozwój układu kostnego płodu i noworodka są łatwe do zrozumienia. Trudniej jednak wytłumaczyć wpływ hipowitaminozy D na inne układy, chociażby rozwijający się układ immunologiczny i jego dysfunkcje oraz późniejsze skłonności do infekcji (71, 77-80). Najnowsze badania podkreślają, że stany niedoboru witaminy D w ciąży przekładają się na częstsze ostre infekcje wirusowe i zapalenia oskrzelików wirusem RSV u niemowląt (81-83). Obecnie trwają liczne badania mające na celu określenie związku pomiędzy płodowym i wczesnoniemowlęcym niedoborem witaminy D a rozwojem takich chorób autoimmunologicznych, takich jak cukrzyca typu 1, stwardnienie rozsiane czy toczeń, a także ryzykiem zachorowania na schizofrenię, niektóre nowotwory i choroby układu sercowo-naczyniowego (18-20, 84-86). Potwierdza to teorię, że rola witaminy D w okresie płodowym nie ogranicza się do układu kostnego.

SUPLEMENTACJA WITAMINĄ D W CIĄŻY

Według stanowiska Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie suplementacji witaminami i mikroelementami podczas ciąży

ży, dawką witaminy D rekomendowaną dla ciężarnych jest 800-1000 IU/d (87). Jak jednak wynika z najnowszych badań, dawka taka u większości kobiet nie zapewnia uzyskania optymalnego zaopatrzenia ciężarnej i płodu, zwłaszcza w okresie jesienno-zimowym. Znacznie wyższego dawkowania witaminy D wymagają także kobiety z głębokim niedoborem witaminy D występującym jeszcze przed zajściem w ciążę. Wyniki badań Hollisa i Wagnera (88) pokazują, że dopiero dawka 2000-4000 IU/d w czasie ciąży normalizuje zaopatrzenie w witaminę D, a w konsekwencji zmniejsza liczbę powikłań, takich jak ilość cięć cesarskich i chorób towarzyszących ciąży.

Większość badań interwencyjnych nad stosowaniem witaminy D w ciąży pochodzi z lat 80. XX wieku. Aktualnymi badaniami RCT są między innymi badania Hollisa i wsp. z 2011 roku (33) oraz opublikowane w 2014 roku badanie Zerofsky'ego i wsp. (89). Ponadto w 2013 roku Dawodu i wsp. opublikowali wyniki randomizowanego badania przeprowadzonego na grupie arabskich kobiet ciężarnych należących do grupy z endemicznym niedoborem witaminy D (90).

Jedne z pierwszych badań dotyczących suplementacji witaminą D w czasie ciąży zostały przeprowadzone w 1980 roku. Brooke i wsp. (66) stwierdzili większą częstość występowania SGA wśród noworodków matek, które otrzymywały placebo, niż noworodków matek, które otrzymywały 1000 IU witaminy D₂ na dobę podczas ostatniego trymestru ciąży. Noworodki w grupie placebo miały również większe ciemniaczko niż noworodki z grupy matek suplementowanych. Należy pokreślić, że grupa placebo wykazywała ciężką hipowitaminozę D. W innym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na ciężarnych pochodzenia azjatyckiego również stosowano 1000 IU witaminy D vs. placebo w ostatnim trymestrze ciąży. Autorzy badania wykazali, że w ciągu pierwszego roku życia dzieci matek suplementowanych osiągnęły większą masę ciała i wyższy współczynnik liniowy wzrostu niż niemowlęta grupy matek niesuplementowanych (67). U 1000 ciężarnych badanych w Wielkiej Brytanii od 12. tygodnia ciąży do rozwiązania stosowano suplementację witaminą D 400 IU/d vs. placebo. Wykazano, że stosowana dawka witaminy D jedynie w niewielkim stopniu zwiększa stężenie 25(OH)D w surowicy, jednak ilość ta wystarczyła, aby po trzech latach obserwacji wykazać istotnie częstsze wady w wytwarzaniu szkliwa u dzieci matek z grupy placebo (91). W badaniu z podwójnie ślepą próbą azjatyckich kobiet mieszkających w Londynie, w grupie suplementowanej witaminą D₂ 1000 IU/d podawaną w ostatnim trymestrze ciąży stwierdzono istotnie wyższe stężenia białka wiążącego retinol i prealbuminy, co wskazuje na lepszy stan odżywienia białkowo-energetycznego. Prawie dwa razy więcej noworodków matek z grupy niesuplementowanej ważyło poniżej 2500 g przy urodzeniu i miało znacznie niższy poziom białka wiążącego retinol niż dzieci matek suplementowanych (92).

Jedno z badań z zastosowaniem 1000 IU/d u kobiet w ciąży wzbudza niepokój. Badanie Brooke'a i wsp. (66) wykazało drastyczny wzrost stężeń 25(OH)D w surowicy

matki i noworodka. Wiarygodność tych wyników jest jednak podawana w wątpliwość w świetle kolejnych badań. Przedstawione w badaniu Brooke'a stężenia 25(OH)D w surowicy badanych otrzymujących 1000 IU/d odpowiadają stężeniom 25(OH)D w surowicy uzyskiwanym w wyniku podawania witaminy D w dawce 10 000 IU/d przez trzy miesiące (93). Istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że zastosowana w badaniu Brooke'a metodyka oznaczenia 25(OH)D była wadliwa, co dość często zdarzało się w tamtym czasie, lub też, że nastąpiła pomyłka w dawce stosowanej witaminy D (94-95). Jednocześnie należy podkreślić, że u żadnej z badanych ciężarnych w badaniu Brooke'a stężenie witaminy D w surowicy nie osiągnęło wartości toksycznych, a żadna badana nie wykazywała objawów przedawkowania. Zgodnie z badaniami Malleta i wsp. (96) suplementacja witaminą D w ilości 1000 IU/d w trakcie ostatniego trymestru ciąży powoduje tylko niewielki wzrost stężenia 25(OH)D w surowicy matki i dziecka (5-6 ng/ml).

Aktualnie badania Hollisa i wsp. z 2011 roku (33) pozwalają na najszersze spojrzenie na suplementację witaminą D u kobiet w ciąży. Wyniki badania wskazują na istotne różnice pomiędzy osiąganym stężeniem 25(OH)D w surowicy w grupach otrzymujących 400 IU/d vs. 2000 IU/d oraz 400 IU/d vs. 4000 IU/d, natomiast istotne różnice w grupach 2000 IU/d vs. 4000 IU/d występowały jedynie w 24. i 32. tygodniu ciąży ($p < 0,0001$). Wykazano, że suplementacja witaminą D w dawce do 4000 IU/d jest bezpiecznym i najbardziej efektywnym sposobem osiągnięcia optymalnego zaopatrzenia w witaminę D u wszystkich badanych kobiet i ich noworodków, bez względu na rasę.

Dużym zaskoczeniem było nieuwzględnienie badań Hollisa i wsp. (33) w przeglądzie Cochrane w 2012 roku (97). Badanie zostało odrzucone ze względu na brak grupy placebo. Należy podkreślić, że autorzy badania postanowili nie uwzględniać takiej grupy ze względu na nieetyczność takiego działania. Ponadto, w chwili rozpoczęcia badania w wielu krajach obowiązywały zalecenia suplementacji witaminy D w dawce 400 IU/d u wszystkich ciężarnych, stąd też dawka 0 IU/d (placebo) nie zostałaby zatwierdzona przez jakąkolwiek komisję bioetyczną.

Zerofsky i wsp. (89) oceniając efektywność suplementacji witaminą D w dawkach 400 IU/d vs. 2000 IU/d stosowaną od 20. tygodnia ciąży do rozwiązania, wykazali, że uzyskiwane stężenie 25(OH)D w surowicy było znamienne wyższe i osiągnęło zaplanowane wartości w 26. i 36. tygodniu ciąży jedynie w grupie otrzymującej 2000 IU/d. Nie stwierdzono między grupami różnic w ciśnieniu krwi i tolerancji glukozy. Noworodki matek z grupy otrzymującej 2000 IU/d miały nieznacznie większą masę urodzeniową. Podobnie Dawodu i wsp. (90) u kobiet pochodzenia arabskiego z wysokim ryzykiem endemicznego niedoboru witaminy D wykazali, że podawanie w ciąży witaminy D w dawkach 2000-4000 IU/d jest bezpieczne, a dawka 4000 IU/d jest najbardziej efektywna w optymalizacji stężenia 25(OH)D u matki i dziecka. Odkrycia te mogą mieć zastosowanie do innych populacji, w których występuje endemiczny niedobór witami-

ny D. Również w badaniu Wagnera i wsp. (98) zarówno dawka witaminy D 2000 IU/d, jak i 4000 IU/d pozwalała na uzyskanie pożądanego stężenia 25(OH)D w surowicy > 30 ng/ml (odpowiednio 36,2 ng/ml i 37,9 ng/ml). Wyniki te nie różniły się statystycznie, natomiast istotnie różniły się miesięczne przyrosty stężenia 25(OH)D w surowicy badanych.

Wyniki uzyskane w przedstawionych badaniach stały się podstawą aktualnych rekomendacji: amerykańskiego Endocrine Society z 2011 roku (99) oraz polskich rekomendacji z 2013 roku (100) zalecających suplementację witaminą D w dawce 1500-2000 IU/d u wszystkich kobiet w ciąży. Suplementacja taka powinna być włączona nie później niż od początku drugiego trymestru ciąży, wskazuje się jednak na zasadność podejmowania jej od momentu stwierdzenia ciąży. U kobiet stosujących preparaty witaminy D bezpośrednio przed zajściem w ciążę należy jedynie zmodyfikować stosowaną dawkę. Zalecane jest także

w miarę możliwości okresowe monitorowanie stężenia 25(OH)D w surowicy. Celem suplementacji witaminą D jest uzyskanie i utrzymanie przez cały okres ciąży prawidłowego stężenia 25(OH)D w surowicy wynoszącego 30-50 ng/ml. Maksymalna dopuszczalna dobową dawkę witaminy D w wyrównywaniu jej niedoboru została określona u kobiet ciężarnych na 4000 IU/d.

PODSUMOWANIE

Rola witaminy D i znaczenie jej niedoboru w czasie ciąży dopiero zaczyna być doceniane. Wiadomo już, że jej działanie zdecydowanie wykracza poza regulację metabolizmu wapniowego i wpływ na układ kostny, a obejmuje układy: nerwowy, mięśniowy, krwionośny i odpornościowy. Nie budzi wątpliwości, że niedostateczne zaopatrzenie w witaminę D wiąże się z licznymi niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi dla matki i dziecka. Rekomendowane dawki witaminy D dla kobiety ciężarnej to 1500-2000 IU/d.

PIŚMIENNICTWO

- Hatun S, Ozkan B, Orbak Z et al.: Vitamin D Deficiency in Early Infancy. *J Nutr* 2005; 135(2): 279-282.
- Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C et al.: Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2004; 89: 781-784.
- Wagner CL, Greer FR: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122(5): 1142-1152.
- Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K et al.: Craniotabes in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5): 1784-1788.
- Anatoliotaki M, Tsilimigaki A, Tsekoura T et al.: Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency in a sunny island of Greece. *Acta Paediatr* 2003; 92(3): 389-391.
- Hewison M: Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 2010; 39(2): 365-379.
- Liu PT, Schenk M, Walker VP et al.: Convergence of IL-1 β and VDR Activation Pathways in Human TLR2/1-Induced Antimicrobial Responses. *PLoS ONE* 2009; 4(6): e5810.
- Liu PT, Stenger S, Li H et al.: Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311(5768): 1770-1773.
- Adams JS, Ren S, Liu PT et al.: Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol* 2009; 182(7): 4289-4295.
- Walker VP, Zhang X, Rastegar I et al.: Cord Blood Vitamin D Status Impacts Innate Immune Responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(6): 1835-1843.
- Fuleihan E, Nabulsi M, Tamim H et al.: Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 405-412.
- Adams JS: Vitamin D as a defensin. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6(4): 344-346.
- Plotnikoff G, Quigley J: Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1463-1470.
- Boyan BD, Sylvia VL, Dean DD et al.: Membrane mediated signaling mechanisms are used differentially by metabolites of vitamin D₃ in musculoskeletal cells. *Steroids* 2002; 67(6): 421-427.
- Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R: Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev* 2006; 11(1): 25-33.
- Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G et al.: Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4): 754-759.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al.: Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2008; 117(4): 503-511.
- Cui X, McGrath JJ, Burne THJ et al.: Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2007; 25(4): 227-232.
- Brown J, Bianco J, McGrath J et al.: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003; 343: 139-143.
- Eyles D, Brown J, MacKay-Sim A et al.: Vitamin D₃ and brain development. *Neuroscience* 2003; 118(3): 641-653.
- Eyles D, Smith S, Kinobe R et al.: Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30.
- Sworen BM, Volkening LK, Wood JR et al.: Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2009; 154(1): 132-134.
- Boucher BJ, Mannan N, Noonan K et al.: Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995; 38(10): 1239-1245.
- Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F et al.: Correlation between vitamin D₃ deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2007 Jul 2.
- Halhali A, Tovar AR, Torres N et al.: Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor 1 and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol* 2000; 85(5): 1828-1833.
- Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW et al.: Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(6): 556.e1-4.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN et al.: Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3517-3522.
- Merewood A, Mehta SD, Chen TC et al.: Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3): 940-945.
- Kovacs CS, Kronenberg HM: Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocrine Reviews* 1997; 18(6): 832-872.
- Noff D, Edelstein S: Vitamin D and its hydroxylated metabolites in the rat. Placental and lactal transport, subsequent metabolic pathways and tissue distribution. *Horm Res* 1978; 9: 292-300.
- Weisman Y, Harell A, Edelstein S et al.: 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979; 281: 317-319.
- Kooh SW, Vieth R: 25-hydroxyvitamin D metabolism in the sheep fetus and lamb. *Pediatric Res* 1980; 14: 360.
- Hollis BW, Johnson D, Hulse TC et al.: Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2341-2357.
- Bouillon R, van Baelen H, DeMoor D: 25-Hydroxy-vitamin D and its binding protein in maternal and cord serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 679-684.
- Bouillon R, Van Assche FA, Van Baelen H et al.: Influence of the Vitamin D-binding protein on serum concentrations of 1,25(OH)₂D. *J Clin Invest* 1981; 67: 589-596.
- Markestad T, Aksnes L, Ulstein M et al.: 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D of D₂ and D₃ origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D₃ supplementation in human pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1057-1063.
- Hollis BW, Pittard WB: Evaluation of the total fetomaternal vitamin D relationships at term: Evidence for racial differences. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 652-657.
- Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V et al.: Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol* 2011; 186(10): 5968-5974.
- 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(6): 1157-1161.

40. Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE et al.: Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(1): e41-e49.
41. Boggess KA, Espinola JA, Moss K et al.: Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *J Periodontol* 2010; 82(2): 195-200.
42. Salzer J, Svenningsson A, Sundstrom P: Season of birth and multiple sclerosis in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2010; 122(1): 70-73.
43. Duley L: The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33(3): 130-137.
44. Barton JR, Sibai BM: Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008; 112(2 Pt 1): 359-372.
45. Rijhsinghani A, Yankowitz J, Strauss RA et al.: Risk of preeclampsia in second-trimester triploid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997; 90(6): 884-888.
46. Meads CA, Cnossen JS, Meher S et al.: Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2008; 12(6): III-IV, 1-270.
47. Osmond C, Kajantie E, Forsen TJ et al.: Infant growth and stroke in adult life: the Helsinki Birth Cohort Study. *Stroke* 2007; 38(2): 264-270.
48. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J et al.: Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 319(7222): 1403-1407.
49. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C et al.: Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ* 1993; 307(6918): 1524-1527.
50. Grant WB: Role of vitamin D in up-regulating VEGF and reducing the risk of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116(12): 871.
51. Cardus A, Panizo S, Encinas M et al.: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter. *Atherosclerosis* 2009; 204(1): 85-89.
52. Diaz L, Noyola-Martinez N, Barrera D et al.: Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol* 2009; 81(1): 17-24.
53. Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L et al.: Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009; 20(5): 720-726.
54. Cade C, Norman AW: Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology* 1987; 120: 1490-1497.
55. Chertow BS, Sivitz WJ, Baranetsky NG et al.: Cellular mechanisms of insulin release: the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology* 1983; 113: 1511-1518.
56. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM et al.: Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823-825.
57. Chiu KC, Chu A, Go VL et al.: Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-825.
58. Gedik O, Akalin S: Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986; 29: 142-145.
59. Isaia G, Giorgino R, Adami S: High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001; 24: 1496.
60. Lau SL, Gunton JE, Athayde NP et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J Aust* 2011; 194(7): 334-337.
61. Parlea L, Bromberg IL, Feig DS et al.: Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012; 29(7): e25-32.
62. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A: Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med* 2008; 25(6): 678-684.
63. Rudnicki PM, Molsted-Pedersen L: Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40(1): 40-44.
64. Hollis BW, Wagner CL: Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 717-726.
65. Scholl TO, Chen X: Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum Dev* 2009; 85(4): 231-234.
66. Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM et al.: Vitamin D supplements in pregnant Asian women: Effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980; 1: 751-754.
67. Brooke OG, Butters F, Wood C: Intrauterine vitamin D nutrition and postnatal growth in Asian infants. *Br Med J* 1981; 283: 1024.
68. Mahon P, Harvey N, Crozier S et al.: Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010; 25(1): 14-19.
69. Morley R, Carlin JB, Pasco JA et al.: Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 906-912.
70. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinen T et al.: Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4): 1749-1757.
71. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC et al.: Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367(9504): 36-43.
72. Mannion C, Gray-Donald K, Koski K: Milk restriction and low maternal vitamin D intake during pregnancy are associated with decreased birth weight. *CMAJ* 2006; 174: 1273-1277.
73. Pawley N, Bishop NJ: Prenatal and infant predictors of bone health: The influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1748S-1751S.
74. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei A et al.: Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007; 12(7): 1.
75. Lefelaar ER, Vrijotte 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(1): 108-117.
76. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM et al.: Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr* 2010; 140(5): 999-1006.
77. Liu PT, Stenger S, Li H et al.: Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-1773.
78. Hollis BW, Wagner CL: Nutritional vitamin D status during pregnancy: Reasons for concern. *CMAJ* 2006; 174: 1287-1290.
79. Medzhitov R, Janeway C: Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338-344.
80. Neu J, Mackey AD: Neonatal Gastrointestinal Innate Immunity. *Neoreviews* 2003; 4: e14 e19.
81. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B et al.: Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011; 127: e1513-e1520.
82. Houben ML, Bont L, Wilbrink B et al.: Clinical prediction rule for RSV bronchiolitis in healthy newborns: Prognostic birth cohort study. *Pediatrics* 2011; 127: 35-41.
83. Hansdottir S, Monick MM, Lohan N et al.: Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol* 2010; 184: 965-974.
84. McGrath J, Feton F, Eyles D: Does "imprinting" with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses* 2001; 56: 367-371.
85. Hollick M: Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
86. McGrath J, Selten JP, Chant D: Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration-data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002; 54: 199-212.
87. Poręba R, Drews K, Karowicz-Bilińska A et al.: Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie suplementacji witamin i mikroelementów podczas ciąży. *Ginekol Pol* 2011; 82: 550-553.
88. Hollis BW, Wagner CL: Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int* 2013; 92(2): 128-139.
89. Zerofsky M, Jacoby B, Stephensen C: A randomized controlled trial of vitamin D supplementation in pregnancy: effects on vitamin D status and clinical outcomes. *FASEB J* 2014; 28 (suppl. 1): 1041-1045.
90. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G et al.: Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(6): 2337-2346.
91. Cockburn F, Belton N, Purvis R et al.: Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J* 1980; 231: 1-10.
92. Maxwell J, Ang L, Brooke O, Brown I: Vitamin D supplements enhance weight gain and nutritional status in pregnant Asians. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 987-991.
93. Heaney R, Davies K, Chen T et al.: Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204-210.
94. Hollis BW: Comparison of equilibrium and disequilibrium assay conditions for ergocalciferol, cholecalciferol and their major metabolites. *J Steroid Biochem* 1984; 21: 81-86.
95. Hollis BW: Detection of vitamin D and its major metabolites. [In:] Feldman D, Glorieux F, Pike J (eds.): *Vitamin D*. Academic Press, New York 2005: 932-950.
96. Mallet E, Gugi B, Brunelle P et al.: Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 300-304.
97. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A et al.: Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 15(2): CD008873.
98. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA et al.: A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(2): 137.e1-13.
99. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al.: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-1930.
100. Pludowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D et al.: Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. *Standardy Medyczne/Pediatrica* 2013; 10: 573-578.

otrzymano/received: 15.10.2014
zaakceptowano/accepted: 07.11.2014