

Witamina D – moda czy rzeczywiste korzyści?

Vitamin D – new trend or real benefis?

Małgorzata Sobstyl^{1,2}, Joanna Tkaczuk-Włach¹, Jacek Sobstyl³, Grzegorz Jakiel⁴

¹Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lechośław Putowski

²Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Mosiewicz

⁴Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2013; 4: 363–367

Streszczenie

Powszechnie znane jest korzystne działanie suplementacji witaminą D na układ kostny. Badania naukowe ostatnich lat donoszą o pozytywnym wpływie witaminy D na wiele chorób układu sercowo-naczyniowego, układu nerwowego, układu mięśniowego, chorób metabolicznych i nowotworów (piersi, jelita grubego, prostaty). Prawidłowa podaż witaminy D mierzona jest stężeniem 25(OH)D w surowicy. U osób dorosłych wartość powinna oscylować między 30 a 80 ng/ml. Profilaktyczna dawka witaminy D dla osób dorosłych wynosi 800–1000 IU/dobę. Zaleca się stosowanie jej od października do marca oraz w miesiącach letnich, kiedy synteza endogenna i podaż pokarmów nie pokrywają dziennego zapotrzebowania na witaminę D.

Słowa kluczowe: witamina D, choroby układu sercowo-naczyniowego, rak piersi, choroby układu mięśniowego, mózg.

Abstract

Vitamin D supplementation plays an important role in the skeleton and calcium metabolism. The results of studies published in the 21st century suggest that vitamin D supports the function of the heart, brain, muscle and plays an important role in cancer (e.g. breast, colorectal, prostate cancer). Serum concentration of 25-OHD is a biomarker of the vitamin D status. The optimal concentration of 25-OHD is between 30 and 80 ng/ml. The daily dose of vitamin D should be between 800 and 1000 IU. For adults, vitamin D supplementation is suggested from October to March.

Key words: vitamin D, cardiovascular diseases, muscle diseases, brain diseases, breast cancer.

Wstęp

Piśmiennictwo przedmiotu poświęca coraz więcej uwagi witaminie D. Jej niedobór przyczynia się do rozwoju zaburzeń ze strony układu kostnego: krzywicy u dzieci, osteomalacji i osteoporozy u dorosłych. Działanie witaminy D wykracza zdecydowanie poza jej wpływ na szkielet. Dowodzą tego badania niedoboru witaminy D w wielu chorobach ogólnoustrojowych takich jak: cukrzyca typu 1, nowotwory, choroby autoimmunologiczne, choroby sercowo-naczyniowe, zespół metaboliczny.

Wskaźnikiem prawidłowego zaopatrzenia organizmu w witaminę D jest stężenie 25-OH-cholekalcyferolu w surowicy. U dorosłego człowieka optymalne stężenie wynosi 30–80 ng/ml (75–200 nmol/l) [1, 2]. Rezultaty 13-letnich prospektywnych badań Uppsala Longitudinal Study of Adult Men wskazują, że ryzyko przedwczesnej śmierci jest mniejsze o połowę u tych, u których stężenie 25(OH)D wynosiło 46–98 nmol/l w porównaniu z osobami ze stężeniem poniżej 40 nmol/l [3].

Adres do korespondencji:

Małgorzata Sobstyl, Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej UM w Lublinie, al.Ractawickie 23, 20-037 Lublin, e-mail: sobma@poczta.onet.pl

Biosynteza i podaż

Głównym źródłem witaminy D jest jej endogenna synteza w skórze pod wpływem promieni ultrafioletowych UVB (długość fali 290–315 nm). Promienie UVB przekształcają 7-dehydrocholesterol do prowitaminy D, która ostatecznie w skórze pod wpływem energii cieplnej ciała ulega konwersji do witaminy D₃ (cholekalcyferolu). Powszechne stosowanie filtrów ochronnych na skórę może ograniczać naturalną produkcję witaminy D nawet do 90% [4]. Drugim źródłem witaminy D jest pożywienie. Witamina D ze skóry i jelit transportowana jest do wątroby, gdzie ulega hydroksylacji do 25-hydroksycholekalcyferolu [25(OH)D], czyli kalcydiolu. Reakcja katalizowana jest przez CYP27A1, CYP3A4, CYP2R1. Aktywna postać witaminy D powstaje w nerkach, w których 25(OH)D przekształcany jest przy udziale 1- α -hydroksylazy do 1,25(OH)D (kalcytriol). Hydroksylacja kalcydiolu występuje również w skórze, monocytach oraz makrofagach. Działanie aktywnej postaci witaminy D uwarunkowane jest obecnością w wielu tkankach receptorów dla witaminy D (*vitamin D receptor* – VDR). Utworzony heterodimer z receptorem kwasu 9-cis retinowego (RXR) ma własności czynnika transkrypcyjnego, przez co zapoczątkowuje ekspresję odpowiednich genów. Kalcytriol zwiększa wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym, a działając na kości, powoduje różnicowanie się osteoblastów i wbudowywanie wapnia do macierzy kostnej. Stężenie 1,25(OH)D regulowane jest na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Nadmiar kalcytriolu hamuje 1- α -hydroksylazę, a pobudza 24-hydroksylazę, która inaktywuje 1,25(OH)D i hamuje uwalnianie parathormonu. Jest to naturalny mechanizm zabezpieczający przed przedawkowaniem lub nadprodukcją endogenną witamin D.

Synteza skórna witaminy D w naszej strefie klimatycznej zachodzi od kwietnia do września. Określa się ją jako efektywną, jeżeli ekspozycji na słońce bez zabezpieczenia filtrami ochronnymi podlega 18% powierzchni ciała (przedramiona, częściowo nogi) w godzinach 10.00–15.00 przez kwadrans [5]. W miesiącach zimowych synteza skórna praktycznie nie ma żadnego znaczenia klinicznego [6]. Wpływ na intensywność syntezy skórnej mają również czynniki osobniczo zmienne: karnacja skóry, wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), ilość tkanki tłuszczowej, wiek pacjentki [7]. Codzienna podaż pokarmów zapewnia dobowe zapotrzebowanie na witaminę D zaledwie w 3–5%. Jest to spowodowane tym, że niewiele pokarmów zawiera odpowiednią dawkę tej witaminy. Najwięcej zawierają jej ryby (węgorz, śledź, dorsz, łosoś, makrela), mleko, masło, żółtko jajka, soja, mleko sojowe [7].

Stosując stężenie 25(OH)D jako biomarker poziomu witaminy D w surowicy, przyjmuje się, że objawy niedoboru witaminy D₃ pojawiają się, kiedy stężenie wynosi 25–50 nmol/l, ale są one relatywnie łagodne.

Ciężki niedobór witaminy określa się, gdy stężenie jest ma wartość poniżej 25 nmol/l i skutkuje klasycznymi objawami niedoboru witaminy [8]. Niedostateczna podaż witaminy obniża skuteczną absorpcję wapnia z przewodu pokarmowego, powodując krzywicę u dzieci i osteomalację u dorosłych [9]. Dodatkowo niedobór witaminy D stymuluje wzrost wydzielania parathormonu przez przytarczycę, powodując wtórną nadczynność przytarczyc ze wzrostem destrukcyjnej resorpcji kości, pojawieniem się osteoporozy i zwiększeniem ryzyka złamań [10].

Układ sercowo-naczyniowy

Pierwsze doniesienia o związku witaminy D z chorobami sercowo-naczyniowymi były publikowane w latach 80. ubiegłego wieku. Prospektywne badania obejmujące 10-letnią obserwację mężczyzn w badaniu *Health Professional Follow-Up Study* wskazują, że ryzyko rozwoju pierwszego zawału serca było dwukrotnie większe u osób ze stężeniem 25(OH)D mniejszym niż 37,5 nmol/l w porównaniu z grupą ze stężeniem 75 nmol/l [11]. Stwierdzono również, że ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych było niższe o 16% u mężczyzn przyjmujących 600 IU/dobę witaminy D [12]. Piśmiennictwo przedmiotu donosi o wpływie stężenia 25(OH)D na parametry ciśnienia tętniczego. W badaniach Japończyków mieszkających na Hawajach wykazano, że wartość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego była związana z dziennym przyjmowaniem witaminy D₃. W badaniu brało udział 613 mężczyzn i 1198 kobiet. Obserwowano trzykrotny wzrost ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób ze stężeniem 25(OH)D mniejszym niż 37,5 nmol/l w porównaniu z grupą ze stężeniem 75 nmol/l [13]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu 6810 pacjentów w Wielkiej Brytanii, gdzie stwierdzono mniejsze ryzyko nadciśnienia tętniczego o 25% u pacjentów, których stężenie 25(OH)D wynosiło 68–231 nmol/l w porównaniu z grupą, w której wyniosło ono poniżej 45 nmol/l [14]. Suplementacja witaminą D może mieć dodatni wpływ na normalizację ciśnienia tętniczego. Dziesięcioletnie badania *Women's Health Study* wśród 28 886 kobiet początkowo z prawidłowym ciśnieniem tętniczym wykazały istotnie obniżone ryzyko pojawienia się nadciśnienia tętniczego u kobiet przyjmujących witaminę D w dawce 250 IU w porównaniu z dawką niższą niż 140 IU [15]. Pozytywne działanie witaminy D na układ sercowo-naczyniowy naukowcy przypisują mechanizmom przeciwwzapalnym witaminy, hamowaniu wydzielania reniny czy zwiększeniu kurczliwości mięśnia sercowego [16].

Układ nerwowy

Neurony mózgu, w szczególności komórki Purkiniego, neurony kory mózgu i hipokampa wykazują ekspre-

sję dla receptorów witaminy D. Ponadto witamina D zwiększa syntezę neurotransmiterów, głównie dopaminy, co ma znaczenie w chorobie Parkinsona [17]. Przeciwwzrostowe właściwości witaminy D łączy się z mniejszym ryzykiem zachorowania na stwardnienie rozsiane. Pacjenci przyjmujący 2000 IU witaminy D wykazywali znaczące zmniejszenie stężenia czynnika martwicy nowotworu alfa (*tumor necrosis factor alpha* – TNF- α) – prozapalnej cytokiny, oraz znaczący wzrost przeciwzapalnej interleukiny 10 (IL-10) [18, 19]. Stwierdzono, że u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosunek prozapalnych limfocytów Th1 do przeciwzapalnych Th2 spadał wraz ze zwiększeniem stężenia 25(OH)D [19]. Badanie obejmujące 1 187 563 kobiety z dwóch perspektywnych badań (*Nurses' Health Study I i II*) wykazały, że ryzyko rozwoju stwardnienia rozsianego było o połowę mniejsze przy suplementacji 400 IU witaminy D w porównaniu z kobietami nieprzyjmującymi witaminy [20, 21]. Wstępne badania sugerują, że wśród osób cierpiących na chorobę Parkinsona przeważają chorzy ze stężeniem 25(OH)D mniejszym niż 75 nmol/l [22]. Większe ryzyko wystąpienia choroby Parkinsona miały osoby, u których stwierdzono stężenie 25(OH)D mniejsze niż 29 nmol/l w porównaniu z osobami ze stężeniem 50 nmol/l [23]. Ponadto pojawiło się wiele doniesień, że prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń nastroju czy depresji rośnie, kiedy stężenie 25(OH)D jest mniejsze od 25 nmol/l [3, 34]. Podczas 3-letniej obserwacji pacjentek w badaniu *Women's Health Initiative* (WHI) wzrosła częstość objawów depresji, gdy dobową dawkę przyjmowanej witaminy D była niższa od 400 IU [24].

Układ mięśniowy

Korelację między witaminą D a sprawnością fizyczną wykazano w wielu pracach klinicznych. Przykładem może być badanie zdrowych nastolatek, których siła i wytrzymałość mięśni nóg były skorelowane dodatnio ze stężeniem 25(OH)D w surowicy [25]. Takie korzyści nie są ograniczone tylko dla młodego wieku. W grupie mężczyzn i kobiet 65-letnich oraz starszych cieszących się prawidłową siłą mięśniową, co oceniano poprzez możliwość komfortowego, szybkiego marszu, stężenie 25(OH)D przekraczało 90 nmol/l [26]. W badaniach starszych kobiet otrzymujących 800 IU witaminy D przez 12 tygodni stwierdzono 49-procentowy spadek liczby upadków. W innym badaniu przy suplementacji dawką 1000 IU przez rok wykazano 39-procentowy spadek liczby upadków [27]. Przeprowadzono również metaanalizę dotychczasowych publikacji i zanotowano, że dawka witaminy D 400 IU zmniejsza ryzyko upadków przeciętnie o 13% [28]. Naukowcy ten fenomen tłumaczą zwiększoną syntezą adenozyntroójfosforanu (ATP) przy udziale witaminy D na modelu szczurzym [28].

Rak piersi

Publikowanych jest wiele doniesień, że suplementacja witaminą D zmniejsza ryzyko wystąpienia raka piersi oraz progresję choroby. Szesnastoletnia obserwacja kobiet w wieku przedmenopauzalnym w badaniu *Nurses' Health Study* przyjmujących 150 IU oraz 500 IU witaminy D wykazała, że u pacjentek stosujących większą dawkę ryzyko zachorowania na raka piersi było mniejsze o 28% [29]. Doniesienia z badania *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) wskazują, że ryzyko śmierci z powodu raka piersi było większe o 72% w grupie pacjentek ze stężeniem 25(OH)D poniżej 50 nmol/l w porównaniu z kobietami ze stężeniem powyżej 50 nmol/l [30]. Piśmiennictwo przedmiotu podaje, że u kobiet ze stężeniem 25(OH)D powyżej 130 nmol/l ryzyko wystąpienia raka piersi jest mniejsze o 30% w porównaniu z kobietami ze stężeniem mniejszym niż 50 nmol/l. Wykazano ponadto, że ryzyko rozwoju raka piersi spada o 5% na każde zwiększenie stężenia 25(OH)D o 10 nmol/l w surowicy powyżej 50 nmol/l. Przeprowadzono symulację, w której oszacowano, że zwiększenie stężenia 25(OH)D w surowicy kobiet do minimum 100 nmol/l mogłoby zapobiec wystąpieniu 58 000 nowych przypadków raka piersi w USA i Kanadzie bez wystąpienia działań ubocznych [31].

Mięśniaki

Badania naukowe potwierdzają, że niedobory witaminy D są ważnym czynnikiem rozwoju mięśniaków. Kobiety z prawidłowym stężeniem 25(OH)D w surowicy ryzyko rozwoju mięśniaków było o 32% mniejsze niż u kobiet z deficytem 25(OH)D [32].

Bezpieczeństwo i dawka witaminy D

Oceniając bezpieczeństwo dawek witaminy D, posłużono się najmniejszym stężeniem 25(OH)D w surowicy, przy którym pojawiają się pierwsze objawy przedawkowania witaminy D. Badania wskazują, że należą do nich: hiperkalcemia, uszkodzenie nerek, kalcyfikacja naczyń krwionośnych i hiperkalciuria. Występują one w dawce większej niż 40 000 IU witaminy D, co świadczy o dużym zakresie bezpieczeństwa jej stosowania. U zdrowych osób przyjmujących witaminę D w dawce 40 000 IU może pojawić się hiperkalcemia, gdy w surowicy stężenie 25(OH)D wynosi powyżej 750 nmol/l [33]. Wiele badań wykazuje, że prawidłowe stężenie 25(OH)D w surowicy u zdrowych osób bez hiperkalcemii i hiperkalciurii waha się w granicach 25–250 nmol/l. Dodatkowo u osób z niedoczynnnością przytarczyc stwierdza się stężenie 25(OH)D nawet do 717 nmol/l bez objawów ubocznych [34, 35]. Oczekuje się, że suplementacja witaminą D w dawce 10 000 IU dziennie może spowodować zwiększenie stężenia 25(OH)D do 100–200 nmol/l [36],

jakkolwiek obserwuje się u ok. 1% osób zwiększenie stężenia powyżej 200 nmol/l [36]. Dzienna suplementacja 10 000 IU witaminy D przez 4 miesiące u kobiet z przerzutami raka piersi powodowała zwiększenie stężenia 25(OH)D do 230 nmol/l bez objawów ubocznych [36]. Na podstawie licznych badań naukowych Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) przyjęła stanowisko, że dawka 10 000 IU spełnia kryteria najwyższej bezpiecznej dawki. Objawy uboczne takie jak hiperkalcemia i/lub hiperkalcuria oraz zwiększenie stężenia 25(OH)D powyżej 375 nmol/l przy tej dawce nie powinny występować [37].

W Polsce podaje się witaminę D noworodkom w dawce 400 IU/dobę od pierwszych dni życia, niemowlętom karmionym piersią w dawce 400 IU/dobę, niemowlętom karmionym mlekiem modyfikowanym 400 IU/dobę (łącznie z dietą i preparatami farmaceutycznymi). Dzieci od 1. do 18. roku życia powinny otrzymywać dawkę 400 IU z żywności i/lub preparatów farmaceutycznych w okresie od października do marca oraz w miesiącach letnich, jeżeli nie występuje prawidłowa synteza skórna. U dzieci otyłych należy rozważyć zwiększenie dawki do 800–1000 IU/dobę. Dorosłym zaleca się podaż witaminy D z pokarmem i/lub preparatami farmaceutycznymi w łącznej dawce 800–1000 IU/ml od października do marca i miesiącach letnich przy niewystarczającej produkcji skórnej. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) kobiety ciężarne i karmiące piersią powinny suplementować witaminę D w dawce 800–1000 IU/dobę od II trymestru ciąży, jeżeli nie jest zapewniona prawidłowa podaż z diety i/lub synteza skórna. Przed planowaną ciążą, w jej trakcie i w okresie karmienia piersią optymalnie byłoby oznaczać stężenie 25(OH)D w surowicy i utrzymywać jego wartość powyżej 30 ng/ml. Niedobory witaminy D mierzone stężeniem 25(OH)D poniżej 10 ng/ml wymagają dawek leczniczych uzależnionych od indywidualnych potrzeb. W Polsce zalecana jest dawka lecznicza witaminy D do 7 000 IU/dobę. Podczas terapii wydaje się zasadnym oznaczanie stężenia wapnia, 25(OH)D, fosfatazy alkalicznej w surowicy oraz wydalania wapnia z moczem co 1–3 miesiące [38].

Ciąża

Niedobór witaminy D podczas ciąży może prowadzić do wielu problemów zdrowotnych zarówno u matek, jak i płodów. Zwiększa się ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego, cukrzycy ciężarnych i wzrasta odsetek cięć cesarskich. Konsekwencją niedoboru witaminy D w czasie ciąży może być wystąpienie u dziecka małej masy urodzeniowej, zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu i zaburzenie rozwoju szkieletu. U noworodków matek z niedoborem witaminy D rośnie ryzyko hipokalcemii i drgawek. Stwierdzono, że deficyt witaminy D u matek w czasie ciąży może spowodować częstsze pojawienie się

cukrzycy typu 1 oraz zaburzeń układu odpornościowego u potomstwa w dzieciństwie [39].

Podsumowanie

Niedobory witaminy D są powszechne na całym świecie, w tym również w Polsce.

Suplementacja witaminą D wydaje się zasadna zarówno wśród dzieci, jak i dorosłych, ze względu na jej udowodniony korzystny wpływ na wiele chorób ogólnoustrojowych.

Piśmiennictwo

- Holic MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- Bogaczewicz J, Sysa-Jędrzejowska A, Karczmarewicz E, et al. Analysis of the dynamics of vitamin D status in the population of the Lodz region – a preliminary report. *Post Dermatol Alergol* 2011; XXVIII, 3: 17-4
- Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 841-8.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Czech-Kowalska I i wsp. Nowe spojrzenie na suplementację witaminą D. *Standardy Med* 2009; 1: 23-41.
- Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373-8.
- Kolanko M, Brzezińska-Wcisło L. Vitamin D and its receptor – role and activity in the human body. Anomalies of metabolism and structure associated with psoriasis. *Post Dermatol Alergol* 2011; XXVIII, 3: 212-6.
- Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 17-25.
- Wilkins CH, Shelton YI, Roe CM, et al. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 1032-40.
- Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 50-60.
- Jurutka PW, Bartik L, Whitfield GK, et al. Vitamin D receptor: key roles in bone mineral pathophysiology, molecular mechanism of action, and novel nutritional ligands. *J Bone Miner Res* 2007; 22 Suppl 2: V2-10.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-80.
- Sun Q, Shi L, Rimm EB, et al. Vitamin D intake and risk of cardiovascular disease in US men and women. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 534-42.
- Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063-9.
- Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008; 57: 298-305.
- Wang L, Manson JE, Buring JE, et al. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008; 51: 1073-9.
- Li YC. Vitamin D regulation of the rennin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327-31.
- Newmark HL, Newmark J. Vitamin D and Parkinson's disease – a hypothesis. *Mov Disord* 2007; 22: 461-8.
- Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996; 93: 704-11.
- Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, et al. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 412-7.
- Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 575-80.

21. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60-5.
22. Evatt ML, DeLong MR, Kumari M, et al. High prevalence of hypovitaminosis D status in patients with early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2011; 68: 314-9.
23. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, et al. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 808-11.
24. Bertone-Johnson ER, Powers SJ, Spangler L, et al. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1104-12.
25. Ward KA, Das G, Berry JL, et al. Vitamin D status and muscle function in post-menarchal adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 559-63.
26. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87.
27. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343-51.
28. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
29. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, et al. Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1301-11.
30. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1594-602.
31. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeleton and extraskeleton health. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 110-7.
32. Paffoni A, Somigliana E, Viganò P, et al. Vitamin d status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1374-8.
33. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 6-18.
34. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 582S-6.
35. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135: 317-22.
36. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 513S-9.
37. FAO/WHO. A model for establishing upper levels of intake for nutrients and related substances. Report of a joint FAO/WHO technical workshop on nutrient risk assessment. World Health Organization, Geneva 2005.
38. Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – 2009. Stanowisko Zespołu Ekspertów. *Ginekol Pol* 2010; 81: 149-53.
39. Barrett H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 527-39.

Prawidłowe odpowiedzi do Testowego programu edukacyjnego
dotyczącego witaminy D,
zamieszczonego w numerze 3/2013 *Przeglądu Menopauzalnego*:

1. b, 2. b, 3. c, 4. d, 5. a, 6. d, 7. a, 8. a, 9. b, 10. d, 11. b, 12. b