

# Wpływ witaminy D na płodność i zdrowie potomstwa – przegląd literatury

## Influence of vitamin D on fertility and fetal development – review of literature

Doroszko Adrian<sup>1</sup>, Niedzielska Ewa<sup>2</sup>, Gronowicz Edyta<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM we Wrocławiu

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM we Wrocławiu

<sup>3</sup> Zakład Pediatrii Społecznej AM we Wrocławiu

### Streszczenie

*Cholekalcyferol został zakwalifikowany przez FDA ( Food and Drug Administration) do kategorii A przy stosowaniu w dawkach rekomendowanych i do kategorii D przy większych dawkach przekraczających RDA (Recommended Dietary Allowance).*

*Opinie badaczy na temat dawkowania witaminy D w ciąży są zróżnicowane, od stwierdzeń, że optymalna dawka witaminy D powinna być większa niż 400j.m./24h, do zdania o braku wystarczającej ilości miarodajnych badań pozwalających na sformułowanie rekomendacji.*

*Pełne zrozumienie objawów i zespołów klinicznych obserwowanych w warunkach deficytu, bądź też nadmiernej podaży witaminy D u ludzi, wymaga często przeprowadzenia badań eksperymentalnych na modelach zwierzęcych. Przy interpretacji tych badań należy jednak zachować ostrożność w aspekcie uogólniania wniosków. Również pojawiające się w literaturze pojedyncze doniesienia kliniczne dotyczące określenia wpływu witaminy D stosowanej w ciąży na rozwój płodu w populacji ludzkiej są często niejednoznaczne.*

*Wszystkie ww. czynniki sprawiają, że rekomendacje dotyczące dawkowania witaminy D w ciąży pozostają nadal nie w pełni ustalone i muszą być tematem dalszych badań.*

Słowa kluczowe: **witamina D – dawkowanie / witamina D – ciąża /  
/ witamina D – eratogenność, rozwój płodu /**

### Adres do korespondencji:

Adrian Doroszko  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego  
AM we Wrocławiu  
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 4  
e-mail: fruggles@wp.pl

Otrzymano: 15.11.2007

Zaakceptowano do druku: 30.01.2008

## Summary

*Cholecalciferol was qualified by FDA (Food and Drug Administration) into the A category if administered in recommended doses and to the D category if the doses exceed RDA (Recommended Dietary Allowance).*

*There are very divergent opinions among researchers concerning the optimal daily dose of vitamin D-according to some of them, the optimal dose of vitamin D should exceed 400 UI/24h. On the other hand, there is no data to estimate the optimal dose and to formulate recommendations. It is necessary to conduct research on animal models to fully comprehend the symptoms and syndromes caused by excess or deficiency of cholecalciferol.*

*However, the conclusions of the research done on animals should not be over-generalized. Moreover, some data concerning the influence of vitamin D administered during the pregnancy on fetal development are often ambiguous. All these facts are the reason why recommendations of vitamin D supplementation in pregnancy still remain uncertain and need thorough investigation.*

Key words: **vitamin D – dosage / vitamin D – pregnancy / vitamin D – teratogenicity / fetal development /**

## Wstęp

Witamina D została odkryta na początku XX wieku, jako składnik pożywienia zapobiegający krzywicy – chorobie charakteryzującej się niewystarczającą mineralizacją kości. Od tamtej pory poglądy na rolę witaminy D bardzo ewoluowały od zdania, że jest ona jedynie niezbędnym składnikiem diety aż do twierdzeń, że witamina D, a w szczególności jej najbardziej aktywny metabolit 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> jest hormonem biorącym udział w złożonych układach wewnątrzwydzielniczych organizmu: regulujących homeostazę mineralną, chroniącym integralność szkieletu oraz modulującym wzrost i różnicowanie się komórek różnych linii tkankowych, także w okresie płodowym [1].

Dlatego tak duże znaczenie mają badania oceniające rolę preparatów witaminy D dla prawidłowego rozwoju płodu, a także ryzyko działań niepożądanych i toksyczności w trakcie jej stosowania. Jakkolwiek znanych jest wiele objawów i zespołów klinicznych obserwowanych w warunkach deficytu, bądź też nadmiernej podaży witaminy D u ludzi, pełne ich zrozumienie wymaga często przeprowadzenia badań eksperymentalnych. Z etycznych względów wiele z nich jest niemożliwych do przeprowadzenia na ludziach, w związku z czym pojawia się konieczność dokonywania rozsądnej ekstrapolacji obserwacji poczynionych na modelach zwierzęcych na populację ludzką.

Mając na uwadze fakt, że wiele szlaków metabolicznych, procesy histo- i organogenezy w wielu przypadkach przebiegają w sposób identyczny u człowieka i u zwierząt, eksperymentalne modele zwierzęce stanowią doskonałą egzemplifikację obserwacji populacji ludzkiej. Nie należy jednak zapominać o istniejących, często istotnych odrębnościach ww. procesów, co z kolei nakazuje zachowanie pewnej ostrożności w aspekcie uogólniania wniosków płynących z badań na zwierzętach.

## Wpływ witaminy D na płodność i zdrowie potomstwa

W badaniach na zwierzętach obserwowano m.in. spontaniczne poronienia i specyficzne zaburzenia rozwojowe.

Przykładem mogą być obserwacje prowadzone u potomstwa myszy otrzymujących zbyt duże dawki witaminy D, które sugerowały wystąpienie zaburzeń rozwojowych CUN, nieprawidłowości w obrębie twarzoczaszki, obejmujące również nieprawidłowości w budowie nosa i języka oraz układu mięśniowo-szkieletowego. Z kolei badania przeprowadzone na szczurach ujawniły efekty nadmiernej podaży witaminy D u ciężarnych w postaci: zaburzeń laktacji, upośledzenia żywotności, zaburzeń hormonalnych, zaburzeń w układzie mięśniowo-szkieletowym [2].

Przegląd pozostałych najważniejszych badań na modelach zwierzęcych dotyczących wpływu witaminy D na płodność i zdrowie potomstwa przedstawiają tabele I i II.

## Bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży a teratogenność. Wyniki obserwacji poczynionych na populacji ludzkiej.

W latach 60-tych Black i Bohman-Carter wykazali istnienie silnej dodatniej korelacji pomiędzy hiperkalcemią w ciąży indukowaną nadmierną podażą witaminy D a deformacją twarzoczaszki, nadzastawkowym zwężeniem aorty i częstością płucnego u noworodków, u których ponadto rozwój umysłowy nie przebiegał w sposób prawidłowy (dając w sumie obraz kliniczny zbliżony do genetycznie uwarunkowanego zespołu Williamsa, gdzie skutek mutacji genu elastyny dochodzi do podobnych anomalii rozwojowych, ale zaburzenia metabolizmu witaminy D są w tym przypadku zjawiskiem wtórnym) [10].

Jednak kliniczne prospektywne badanie przeprowadzone na dzieciach kobiet leczonych w okresie ciąży dużymi dawkami wit. D z powodu hipokalcemii w przebiegu niedoczynności przytarczyc nie wykazało istnienia żadnej z w/w cech zespołu u żadnego z dzieci [11].

Badanie przeprowadzone na grupie 27 dzieci urodzonych przez 15 kobiet z niedoczynnością przytarczyc przyjmujących średnio 107 tys. j.m. wit. D w okresie ciąży, trwające do ukończenia 16 roku życia, nie wykazało występowania u nich żadnych zaburzeń rozwojowych twarzoczaszki ani układu sercowo-naczyniowego.

Tabela I. Wpływ przyjmowanych preparatów witaminy D na reprodukcję i rozwój potomstwa. Modele zwierzęce – szczury.

Autorzy	Badana grupa	Spostrzeżenia
Zane, 1976 [3]	Myszy; wit. D <sub>2</sub> 50 000 j.m./d p.o. Grupa badana n=50 (25 myszy otrzymało wit. D <sub>2</sub> w 0-3 dniu ciąży oraz 25 myszy otrzymało witaminę D <sub>2</sub> w 4-7 dniu ciąży).	1. Brak różnic w liczebności miotów i częstości resorpcji zarodków. 2. Masa urodzeniowa potomstwa podobna do grupy kontrolnej. 3. Zwiększona ilość malformacji: mikrocefalia, nieprawidłowości w obrębie podniebienia, twarzoczaszki i szkieletu w grupie myszy otrzymujących wit. D <sub>2</sub> od 4 do 7 dnia ciąży. 4. Opóźnienie kostnienia w obrębie mostka, kości palczkowych i odcinka krzyżowego kręgosłupa.
Ornoy i wsp., 1971 [4]	Szczury; 40000j.m./d p.o. wit. D od 9 dnia ciąży.	1. Niższa masa ciała i masa kostna, zaburzenia kostnienia. 2. Zgon u 60% potomstwa wkrótce po urodzeniu.
Tshibangu i wsp., 1975 [5]	Szczury; podawano wit. D <sub>2</sub> 320 000 j.m. vs 480 000 j.m./dobę p.o. w okresie: 1, 2 lub 4 dni w trakcie ciąży.	1. Spadek masy ciała u ciężarnych samic, zwiększona śmiertelność u matek. 2. Opóźnienie wzrastania wewnątrzmacicznego płodu i wzrostu łożyska. 3. Obrzęki i nieprawidłowa struktura łożyska, również zmiany degeneracyjne. 4. U płodów: zaburzenia kostnienia, zmiany w obrębie twarzoczaszki u 33-39% potomstwa- tzw. „płody karnawałowe” z perlowymi przebarwieniami wokół oczu i uszu.
Ariyuki, 1987 [6]	Szczury rasy <i>Wistar</i> Analiza wybranych wskaźników wzrostu u 21-dniowych płodów: masa ciała, kostnienie w obrębie krzyżowo-guzicznej części kręgosłupa oraz w obrębie palczków bliższych kończyn przednich.	1. Opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego płodu indukowane w 3. trymestrze przez głodzenie ciężarnych szczurów i/lub przez podaż wysokich dawek cholekalcyferolu. 2. Niska masa ciała i opóźnione kostnienie w obrębie krzyżowo-guzicznej części kręgosłupa zaznaczone w grupie głodzonej. Kostnienie w obrębie palczków bliższych kończyn górnych znacznie opóźnione w przypadku nadmiernej podaży witaminy D <sub>2</sub> . Połączenie głodzenia z nadmiarem witaminy D bardziej upośledzało wzrastanie płodu niż każda z tych komponent osobno.

Również badania przeprowadzone na grupie matek 15 dzieci z rozpoznaniem nadzastawkowym zwężeniem aorty nie wykazały u nich nadmiernej podaży witaminy w okresie ciąży [12]. Z kolei Brooke i wsp. odnotowali częstsze występowanie konstytucjonalnego zahamowania wzrostu u dzieci urodzonych z matek otrzymujących *placebo* w porównaniu z otrzymującymi 1000j.m. cholekalcyferolu dziennie w okresie trzeciego trymestru ciąży [13].

Wśród noworodków matek z grupy *placebo* stwierdzono występowanie istotnie statystycznie większej powierzchni ciemniaczka. Do uzyskanego wyniku należy jednak odnieść się krytycznie ze względu na występowanie znacznej hipowitaminozy wśród matek tworzących grupę *placebo*.

Duże prospektywne wieloośrodkowe badanie populacji >1000 kobiet ciężarnych w Wielkiej Brytanii przeprowadził Cockburn i wsp. Podawano 400 j.m. witaminy D dziennie lub *placebo* w okresie od 13 tygodnia do rozpoczęcia laktacji. Poziom 25(OH)D przy takiej dawce suplementacji zmieniał się nieznacznie, jednak w dalszej obserwacji dzieci stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek występowania wad szkliva zębowego w 3.r.ż. w grupie dzieci urodzonych przez matki otrzymujące *placebo* [14].

Maxwell i wsp. w badaniu z podwójnie ślełą próbą wykazali lepszy stan odżywienia u przyjmujących 1000j.m./24h cholekalcyferolu ciężarnych mieszkanek Londynu pochodzenia azjatyckiego w porównaniu z grupą *placebo*.

Ponadto ponad dwukrotnie częściej obserwowano narodziny dzieci z niską masą urodzeniową (<2500g) i hipalbuminemią w grupie *placebo* [15].

Wyniki badań dotyczących określenia wpływu bardzo wysokich dawek witaminy D stosowanych w ciąży są również niejednoznaczne. W jednym przypadku opisano np. wystąpienie spontanicznego poronienia 10-tygodniowego płodu po 5 tygodniach od spożycia przez matkę bardzo dużej dawki cholekalcyferolu [16]. Z kolei Marx i wsp. opisali przypadek prawidłowego rozwoju *in utero* płodu, którego matka przyjmowała nadmierne ilości witaminy D [17]. 28-letnia kobieta przyjmowała 1,25(OH)2D od 5 roku życia, w dawce 17-36mg dziennie od 24 r.ż. z powodu wrodzonej niewrażliwości na witaminę D. Oznaczenia poziomu witaminy D i jej metabolitów oraz kalcemii we krwi pępowinowej wykazały znaczne przekroczenie wartości referencyjnych. W pierwszych dwóch dniach życia dziecko manifestowało objawy łagodnej hiperkalcemii, jednak nie zaobserwowano żadnej dysmorfii, ani nadzastawkowego zwężenia aorty. Przez okres 7-miesięcznej obserwacji dziecko rozwijało się prawidłowo. Zatem autor w oparciu o analizę tego przypadku i kilku innych kwestionuje teratogenne działanie witaminy D i jej metabolitów *per se*.

Tabela II. Wpływ przyjmowanych preparatów witaminy D na reprodukcję i rozwój potomstwa. Modele zwierzęce – króliki.

Autorzy	Badana grupa	Spostrzeżenia
Friedman i wsp., 1966 [7]	Króliki rasy <i>New Zealand</i>	1. U potomstwa matek otrzymujących 1 500 000 j.m.: anomalie w obrębie aorty (u14 z 34) - głównie nadzastawkowe zwężenie aorty. 2. U wszystkich ciężarnych samic otrzymujących dawki >2500000 j.m. wystąpił samoistny zgon do 65 dnia od początku podaży wit. D <sub>2</sub> . 3. Wszystkie samice albo poroniły jeszcze przed śmiercią, albo ich płody były zmacerowane, jak wykazały badania anatomopatologiczne.
Friedman i wsp., 1969 [8]	Króliki rasy <i>New Zealand</i> (n=34)	1. Mioty samic otrzymujących wit. D <sub>2</sub> były mniej liczne, masa urodzeniowa noworodków była niższa niż w grupie kontrolnej. 2. U 86,4% potomstwa wystąpił zgon w ciągu 7 dni od urodzenia. Badania ujawniły: przedwczesne zarośnięcie szwów czaszkowych, mniejsze wymiary czaszki, niedorozwój szklwi siekaczy centralnych u 95% potomstwa. 3. U królików, które przeżyły obserwowano: zezę, krótsze uszy, brak zawiązków niektórych zębów, podniebienie gotyckie.
Chan i wsp., 1971 [9]	3 grupy królików które otrzymywały podczas ciąży 100000j.m., 10000j.m. lub 1000j.m. witaminy D w domięśniowej iniekcji. Czwarta grupa otrzymywała jedynie placebo.	1. W połowie ciąży stwierdzono u matek otrzymujących witaminę D istotnie wyższe poziomy wapnia, fosforanów, 25(OH)D <sub>3</sub> oraz cholesterolu w porównaniu z grupą kontrolną. U 2 królików z grupy otrzymującej najwyższe dawki zaobserwowano zwapnienia w obrębie aorty. W grupie tej wystąpiła również znacząco wyższa liczba poronień (6 na 27) w porównaniu z brakiem poronień w grupie kontrolnej (0 na 27). 2. W grupie otrzymującej dawkę wit.D 10000j.m. (n=11) rozpoznano nadzastawkowe uszkodzenie aorty u 2 królików (p<0,05), w grupie otrzymującej dawkę 100000j.m. (n=20) tę samą zmianę zaobserwowano u 6 królików (p<0,05), w grupie kontrolnej i grupie otrzymującej 1000 j.m. nie stwierdzono uszkodzeń w obrębie aorty.

### Wybrane aspekty badań klinicznych dotyczących rekomendowanego dawkowania witaminy D

Opinie badaczy na temat dawkowania witaminy D w ciąży są zróżnicowane, od stwierdzeń, że optymalna dawka wit. D powinna być większa niż 400j.m./24h, do zdania o braku wystarczającej ilości miarodajnych badań pozwalających na sformułowanie rekomendacji [18].

Wiele badań klinicznych wskazuje na znamiennej zależności pomiędzy stężeniem 25(OH)D w krążeniu płodowym i matczynym: we krwi pępowinowej występuje do 60% stężenia 25(OH)D oznaczanego we krwi matki. Zależność ta ma charakter liniowy. Łożysko stanowi barierę dla witaminy D i nie wykazano istotnych korelacji pomiędzy jej poziomem w surowicy noworodka i matki. Metabolizm witaminy D u płodu zaczyna się zatem od etapu 25(OH)D: płód jest w pełni uzależniony od podaży 25(OH)D z ustroju matki, a zatem pośrednio od jej ekspozycji na promieniowanie słoneczne już od pierwszego trymestru ciąży, która zapewnia większą podaż witaminy D niż jej regularna suplementacja w dawce 100j.m./d.

Istotnym wydaje się być określenie wpływu suplementacji poszczególnymi dawkami witaminy na poziom 25(OH)D u matki i u płodu.

#### Przegląd najważniejszych doniesień:

1. Badania nad podażą witaminy D w okresie trzeciego trymestru ciąży w dawce dobowej 1000j.m. dały rozbieżne wyniki.

Brooke i wsp. wykazali znaczny wzrost 25(OH)D w surowicy zarówno matek, jak i noworodków. Inne prace jednak nie potwierdziły tych obserwacji [19].

- Mallet i wsp. wykazali, że podawanie dzienne 1000 j.m. witaminy D w ostatnim trymestrze ciąży powoduje wzrost 25(OH)D w surowicy o 5-6ng/ml [20].
- Badanie przeprowadzone przez Datta i wsp. z dawkowaniem witaminy D w ilości 800-1600j.m. przez cały okres trwania ciąży. W oparciu o nowoczesne metody diagnostyki laboratoryjnej stwierdzono wzrost poziomu 25(OH)D średnio z 5,8±0,9 na początku ciąży do 11,2±6,3 w okresie końcowym. W Stanach Zjednoczonych jako punkt odcięcia określający dolny próg wartości referencyjnych przyjęto stężenie 25(OH)D równe 15ng/ml. Deficyt witaminy D (25(OH)D<15) nie ulega wyrównaniu w okresie ciąży przy stosowaniu dawek dobowych rzędu 800-1600 j.m. [21].

W Polsce zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii dotyczące profilaktyki krzywicy i osteoporozy (2004r.) mówią, że kobiety ciężarne powinny uzupełniać dietę witaminą D w dawce 400j.m. dziennie rozpoczynając od drugiego trymestru ciąży [22].

Natomiast u noworodków donoszonych łączne spożycie witaminy D z diety i preparatów farmaceutycznych powinno wynosić 400j.m. na 24 godziny, a moment rozpoczęcia podawania preparatów witaminy D noworodkowi donoszonemu powinien zależeć od tego, czy matka przyjmowała witaminę D w ostatnim trymestrze ciąży oraz od sposobu żywienia noworodka.

Wpływ witaminy D na płodność i zdrowie potomstwa...

Noworodek karmiony piersią, którego matka nie otrzymywała witaminy D w ostatnim trymestrze ciąży wymaga wcześniejszego rozpoczęcia podawania witaminy D od pierwszych dni życia. Jeżeli matka przyjmowała witaminę D w ostatnim trymestrze ciąży, należy rozpocząć podaż od 3 tygodnia życia.

**Podsumowanie**

Cholekalcyferol został zakwalifikowany przez FDA do kategorii A przy stosowaniu w dawkach rekomendowanych i do kategorii D przy większych dawkach przekraczających RDA [Poisindex (R) Managements].

Rekomendacje dotyczące dawkowania witaminy D w ciąży są niezwykle ważnym i niedocenianym tematem. Wiadomo, że spożywanie normalnie zalecanych dawek witaminy D w czasie ciąży nie wywołuje objawów niepożądanych u noworodka, a dobową podaż 400 j.m. jest zalecana.

Nie istnieją dane oparte na wynikach badań klinicznych określające wysokość bezpiecznej dawki dla kobiet ciężarnych.

Nadmierna podaż i hiperkalcemia ciężarnej mogą być skojarzone z nadmierną wrażliwością na witaminę D i wystąpieniem niedoczynności przytarczyc i nadzastawkowego zwężenia aorty u płodu.

Ogólnie dawki dobowe powyżej 1000 j.m. nie są zalecane przewlekłe, z wyjątkiem sytuacji, gdzie korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem [Drugdex Drug Evaluations, 2004].

17. Marx S, Swart E, Hamstra A, [et al.]. Normal intrauterine development of the fetus of a woman receiving extraordinary high doses of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980, 51, 1138-1142.
18. Mahomed K, Gulmezoglu A. Vitamin D supplementation in pregnancy *Cochrane Database Syst Rev.* 2000, CD000228.
19. Vieth R, Chan P, MacFarlane G. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr.* 2001, 73, 288-294.
20. 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.
21. 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.
22. Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii dotyczące profilaktyki krzywicy i osteoporozy. *Med Prakt Pediatr.* 2004, 3, 31-32.

**Piśmiennictwo**

1. Sutton A, MacDonald P. Vitamin D: more than a „bone-a-fide” hormone. *Mol Endocrinol.* 2003, 17, 777-791.
2. RTECS: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, OH (Internet Version). Edition expires 2001; provided by Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village CO.
3. Zane C. Assessment of hypervitaminosis D during the first trimester of pregnancy on the mouse embryo. *Preliminary report Arzneimittelforschung.* 1976, 26, 1589-1590.
4. Ornoy A, Godwin D, Nofit D, [et al.]. 24,25-Dihydroxyvitamin D is a metabolite of vitamin D essential for bone formation. *Nature.* 1978, 276, 517-519.
5. Tshibangu K. Effects of massive doses of ergocalciferol plus cholesterol on pregnant rats and their offspring. *J Nutr.* 1975, 105, 741-758.
6. Ariyuki F. Growth retardation induced in rat fetuses by maternal fasting and massive doses of ergocalciferol. *J Nutr.* 1987, 117, 342-348.
7. Friedman W, Roberts W. Vitamin D and the supravalvular stenosis syndrome. The transplacental effects of vitamin D on the aorta of the rabbit. *Circulation.* 1966, 34, 77-86.
8. Friedman W, Mills L. The relationship between vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the supravalvular aortic stenosis syndrome. *Pediatrics.* 1969, 43, 12-18.
9. Chan G, Budino J, Mehlohorn D, [et al.]. Effect of vitamin D on pregnant rabbits and their offspring. *Pediatr Res.* 1979, 13, 121-126.
10. Hollis B, Wagner C. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2004, 79, 717-726.
11. Goodenday L, Gordan G. No risk of vitamin D in pregnancy. *Ann Intern Med.* 1971, 75, 807-808.
12. Anita A, Wiltse H, Rowe R, [et al.]. Pathogenesis of the supravalvular aortic stenosis syndrome. *J Pediatr.* 1967, 71, 431-441.
13. Brooke O, Brown I, Bone C, [et al.]. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J.* 1980, 280, 751-754.
14. 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, 281, 11-14.
15. Maxwell J, Ang L, Brooke O, [et al.]. Vitamin D supplements enhance weight gain and nutritional status in pregnant Asians. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981, 88, 987-991.
16. Down P, Polak A, Regan R, [et al.]. A family with massive acute vitamin D intoxication. *Postgrad Med J.* 1979, 55, 897-902.