



W numerze m.in.:

PRACE ORYGINALNE

- Deficyty/niedobory witaminy D u mieszkańców zachodnich regionów Białorusi cierpiących z powodu patologii sercowo-naczyniowej. — *V.A. Snezhitskiy, L.V. Yankovskaya i wsp.*
- Deficyty i niedobory witaminy D w populacji Ukrainy. — *V.V. Povorozniuk, V.Y. Muts i wsp.*
- Oznaczać czy nie oznaczać 25-hydroksywitaminę D: oto jest D(y)-lemat. — *Michael F. Holick*
- Zasady suplementacji i standardy oceny zaopatrzenia organizmu w witaminę D w świetle jej działania plejotropowego. — *Edyta Kryskiewicz, Elżbieta Karczmarewicz i wsp.*
- Bezpieczeństwo witaminy D – mechanizmy i dawkowanie. — *Glenville Jones*
- Przegląd badań dotyczących hipotezy „witamina D-nowotwór- UVB pochodzące ze słońca”. — *William B. Grant*
- Zależności między witaminą D a chorobami autoimmunologicznymi – prewencja i terapia. — *Howard Amital, Yehuda Shoenfeld*
- Czy witamina D ma wpływ na rozwój i przebieg atopowego zapalenia skóry? — *Zbigniew Samochocki*
- Witamina D a stwardnienie rozsiane. — *Katarzyna Kotulska-Jóźwiak, Małgorzata Bilka*
- Witamina D w reumatoidalnym zapaleniu stawów. — *Piotr Głuszko*
- Witamina D w cukrzycy typu 1 i 2 oraz w endokrynopatiach wieku rozwojowego. — *Anna Malinowska, Monika Lech i wsp.*
- Witamina D a cukrzyca typu 1 i 2 w wieku dojrzałym. — *Waldemar Misiorowski*
- Krzywica – aktualny stan wiedzy — *Milan Bayer*
- Witamina D a układ mięśniowo-szkieletowy. — *Edward Czerwiński, Przemysław Borowy i wsp.*
- Witamina D w chorobach przebiegających z zaburzeniami wchłaniania (mukowiscydoza, cholestaza, nieswoiste zapalenie jelit). — *Piotr Socha*
- Witamina D3 a ryzyko sercowo- -naczyniowe i nadciśnienie tętnicze. — *Anna Niemirska, Mieczysław Litwin*
- Witamina D w przewlekłej chorobie nerek w wieku rozwojowym. — *Ryszard Grenda*

Witamina D a kamica układu moczowego. — *Marek Tałała*

- 25(OH)D – aktualny stan wiedzy. — *Graham D. Carter*
- 3-epi-25(OH)D – nowy metabolit, potencjalne działanie biologiczne, problematyka interferencji w oznaczeniach. — *Elżbieta Karczmarewicz, Grażyna Odrowąż - Sypniewska i wsp.*
- Suplementacja witaminy D u kobiet ciężarnych i karmiących oraz ich potomstwa. — *Anna Dobrzańska, Justyna Czech-Kowalska*
- Suplementacja witaminy D u dzieci i młodzieży w Polsce. — *Joanna Golec, Jolanta Karalus i wsp.*
- Witamina D: źródła i korzyści zdrowotne. — *Michael F. Holick*

■ Leczenie deficytów witaminy D u osób dorosłych w grupach ryzyka – „terapia szyta na miarę”.

— Ewa Marcinowska-Suchowierska



www.standardy.pl/pediatrics

Witamina D a kamica układu moczowego

Vitamin D and urolithiasis

Marek Tałała

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Streszczenie

Sugerowano, że stosowanie witaminy D i wapnia może zwiększać ryzyko kamicy układu moczowego. Liczne badania dowodzą jednak, że właściwa podaż wapnia i witaminy D ogranicza niebezpieczeństwo krystalizacji szczawianu wapnia w drogach moczowych. U zdrowych osób dieta z prawidłową zawartością wapnia rzędu 1000–1300 mg/d przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania złogów o około 30–50% w porównaniu z dietą zawierającą 400–600 mg wapnia dziennie. Wyższe spożycie wapnia w diecie powoduje wiązanie szczawianów w świetle przewodu pokarmowego, ograniczenie ich absorpcji z jelit i wydalania z moczem. Wykazano, że dodatkowa suplementacja wapnia nie powoduje wzrostu ryzyka kamicy nerkowej, jeśli wapń przyjmowany jest wraz z posiłkami, a całkowite spożycie tego pierwiastka nie przekracza 2000 mg/d.

Stwierdzono, że witamina D przyjmowana przez kilka miesięcy w dawkach do 10 000 IU/d nie powoduje hiperkalcemii, hiperkalciurii i nie zwiększa ryzyka tworzenia złogów w drogach moczowych. Nie są znane potwierdzone przypadki toksyczności witaminy D, gdy stężenie 25(OH)D w surowicy krwi jest niższe niż 150 ng/ml. Aby osiągnąć taki poziom, konieczne jest przyjmowanie witaminy D w dawce powyżej 20 000 IU na dobę.

Należy podkreślić, że w wielu badaniach klinicznych czas leczenia pacjentów witaminą D mógł być zbyt krótki, by doszło do wytworzenia złogów w układzie moczowym.

Abstract

It was suggested that supplementation with vitamin D and calcium can increase the risk of kidney stone formation. Numerous studies showed, however, that adequate calcium and vitamin D intake reduced the risk of crystallization of calcium oxalate in the urinary tract. In healthy individuals a diet with normal calcium intake of 1000–1300 mg per day is associated with a reduction in kidney stone formation by approximately 30–50% as compared with a diet containing 400–600 mg calcium daily. Higher dietary calcium intake results in binding of oxalate in the gut, diminished oxalate absorption from the intestine and reduced urinary oxalate excretion. It was shown that additional calcium supplementation was not associated with increased risk of kidney stones unless calcium is taken apart from meals and total calcium intake exceeds 2000 mg per day.

It was shown that vitamin D in the doses of up to 10,000 IU per day given over several months did not result in hypercalcemia, hypercalciuria and kidney stone formation. No cases of confirmed intoxication with vitamin D have been reported if serum 25(OH)D concentrations were below 150 ng/ml. Doses of vitamin D needed to produce such levels are in excess of 20,000 IU daily.

It should be stressed that the duration of vitamin D exposure in many clinical trials could be too short to form urinary stones.

SŁOWA KLUCZOWE:

■ OSTEOPOROZA ■ WAPŃ ■ WITAMINA D ■ KAMICA UKŁADU MOCZOWEGO

KEY WORDS:

■ OSTEOPOROSIS ■ CALCIUM ■ VITAMIN D ■ UROLITHIASIS



Wprowadzenie

Ocenia się, że kamica układu moczowego występuje u 10–15% mężczyzn i 3–6% kobiet^{1,2}. Złogi tworzące się w układzie moczowym zbudowane są w 70–80% z soli wapniowych, najczęściej ze szczawianu wapnia^{1,3}.

Etiopatogeneza kamicy wapniowej

Powstawaniu złogów w drogach moczowych sprzyja znaczne zagęszczenie moczu oraz występowanie w nim dużych ilości substancji mineralnych. Badania przeprowadzone wśród pacjentów z kamicią układu moczowego wykazały, że większość z nich wydala z moczem nadmierne ilości krystaloidów. U 30–70% badanych osób stwierdzono hiperkalcamię, u 20–30% – hiperoksalurię, a u około 30% – hiperurykurię³.

Hiperkalcamię rozpoznaje się, gdy dobowe wydalanie wapnia z moczem przekracza 300 mg u mężczyzn i 250 mg u kobiet. Przyczyną hiperkalcemii może być zwiększone uwalnianie wapnia z kości, upośledzona reabsorpcja tego jonu przez komórki cewek nerkowych oraz nadmierne wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego. Do zwiększonego wchłaniania wapnia z jelit przyczynia się m.in. bogatobiałkowa dieta oraz nadmierna podaż witaminy D lub jej aktywnych metabolitów.

Istotną przyczyną krystalizacji złogów szczawianu wapnia w drogach moczowych jest hiperoksaluria. Nadmierne, przekraczające 40 mg/d, wydalanie szczawianów z moczem może być wynikiem zwiększonej syntezy endogennej, spowodowanej m.in. pierwotną hiperoksalurią typu 1 lub 2, niedoborem witaminy B₆ oraz przyjmowaniem dużych dawek witaminy C. Hiperoksaluria może być też następstwem spożywania znacznych ilości szpinaku, orzechów, czekolady oraz picia kakao i mocnej herbaty, które są bogatym źródłem szczawianów⁴. Stwierdzono, że nadmierne wydalanie szczawianów z moczem stymuluje tworzenie złogów znacznie silniej niż hiperkalcemia³.

Spożycie wapnia w diecie a kamica układu moczowego

Witamina D, stymulując resorpcję kości i zwiększając wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, może powodować hiperkalcamię, nasilać kalcamię i zwiększać ryzyko powstawania złogów wapniowych w układzie moczowym. Podejrzewano, że zagrożenie kamicią jest szczególnie duże w przypadku stosowania witaminy D w połączeniu z bogatowapniową dietą lub dodatkową suplementacją wapnia.

Wyniki badań epidemiologicznych dowodzą, że w rzeczywistości częstość występowania kamicy układu moczowego nie wzrasta proporcjonalnie do ilości wapnia

spożywanego w diecie. Wykazano, że prawdopodobieństwo krystalizacji złogu jest stosunkowo najmniejsze u osób, których dobową dietę zawiera od 800 do 1300 mg wapnia elementarnego, zwiększa się natomiast zarówno w przypadku niedostatecznego, jak i zbyt wysokiego spożycia wapnia w diecie.

U osób spożywających jedynie 400–500 mg wapnia na dobę częstość występowania kamicy jest zwiększona o 34–49%^{5,6}. Badanie, w trakcie którego przez 4 lata monitorowano ponad 45 tysięcy mężczyzn w wieku od 40 do 75 lat, pozwoliło stwierdzić, że częstość objawowej kamicy układu moczowego wśród 20% osób o najwyższym spożyciu wapnia jest o 34% niższa w porównaniu z grupą 20% badanych o najmniejszej zawartości wapnia w diecie⁷. Przedłużona do 14 lat obserwacja tej samej populacji mężczyzn potwierdziła, że ryzyko powstawania złogów w drogach moczowych wśród 1/5 badanych o największym spożyciu wapnia jest o 31% niższe w porównaniu z analogiczną grupą osób o najmniejszej zawartości tego pierwiastka w diecie⁵.

Zbliżone wyniki przyniosło, trwające 12 lat, epidemiologiczne badanie NHS (*Nurses' Health Study II*), którym objęto ponad 91 tys. kobiet w wieku 34–59 lat. Wykazało ono, że częstość epizodów kamicy wśród 20% kobiet o najwyższym spożyciu wapnia była o 35% mniejsza niż w analogicznej grupie osób o najwyższej zawartości wapnia w diecie, już po uwzględnieniu takich istotnych czynników ryzyka kamicy, jak wskaźnik masy ciała oraz spożycie białka zwierzęcego, alkoholu i sodu⁸.

Badania obserwacyjne znalazły potwierdzenie w pięcioletnim, kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym, którym objęto mężczyzn z hiperkalcemią oraz kamicią szczawianowo-wapniową w wywiadach. Wykazano, że w grupie pacjentów spożywających produkty zawierające 1200 mg wapnia elementarnego oraz nie więcej niż 52 g białka zwierzęcego i 50 mmol sodu ryzyko krystalizacji kolejnego złogu w układzie moczowym było niższe o 51% w porównaniu z osobami mającymi normalną dietę, zawierającą m.in. około 400 mg wapnia dziennie⁶.

Zwiększone ryzyko powstawania złogów w drogach moczowych u osób ze zbyt małą zawartością wapnia w diecie wynika prawdopodobnie z nasilenia jelitowej absorpcji szczawianów, które nie zostają związane przez kationy wapnia w świetle przewodu pokarmowego⁹. W warunkach fizjologicznych około 90% szczawianów zawartych w pokarmach ulega związaniu z wapniem w jelicie cienkim i zostaje wydalone z kałem, a jedynie 10% ulega absorpcji i ostatecznie usuwane jest przez układ moczowy¹⁰. Wykazano, że znaczne obniżenie spożycia wapnia nasila jelitową absorpcję szczawianów i zwiększa oksalurię o 16–56%^{3,8,11}.

Suplementacja wapnia a kamica układu moczowego

Zależność między farmakologiczną suplementacją wapnia a częstością występowania kamicy układu moczowego oceniano w trakcie badania WHI (*Women's Health Initiative*), do którego włączono 36 282 kobiety w wieku od 50 do 79 lat. Uczestniczące w badaniu pacjentki zostały losowo podzielone na dwie grupy, z których jedna przez 7 lat otrzymywała dodatkowo codzienną suplementację 1000 mg wapnia elementarnego oraz 400 IU witaminy D₃. Wykazano, że częstość objawowej kamicy dróg moczowych wśród pacjentek przyjmujących preparaty wapnia i witaminy D była o 17% wyższa niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 353/100 000/rok i 301/100 000/rok¹². Zbliżone wyniki przyniosło badanie NHS, którego autorzy stwierdzili, że dodatkowa suplementacja wapnia zwiększa – średnio o 20% – ryzyko tworzenia złożeń w układzie moczowym¹³.

Szczegółowa analiza wyników badania WHI wykazała, że biorące w nim udział kobiety, poza zalecanymi preparatami wapnia i witaminy D₃, przyjmowały w pokarmach oraz w postaci dozwolonej suplementacji aż 1150 mg wapnia oraz 365 IU witaminy D¹². Tak duża ilość wapnia w diecie pozwala na całkowite związanie szczawianów w świetle przewodu pokarmowego, a dodatkowa suplementacja tego pierwiastka może prowadzić do znacznego wzrostu kalciurii. Zwrócono również uwagę, że liczba odnotowanych w badaniu objawowych epizodów kamicy mogła być fałszywie wysoka, gdyż oparta była na zgłaszanych przez pacjentki, typowych dolegliwościach bólowych, które nie były weryfikowane badaniami obrazowymi.

Zastrzeżenia budzi również uproszczona interpretacja wyników badania NHS. Wykazano, że względna częstość występowania kamicy układu moczowego nie wzrasta proporcjonalnie do stosowanej suplementacji wapnia i wynosi 1,24 u osób przyjmujących ≤ 100 mg wapnia dziennie, tylko 0,98 wśród kobiet stosujących suplementację w zakresie 101–500 mg/d i jedynie 0,94 u osób przyjmujących > 500 mg wapnia dziennie¹³.

W przeprowadzonej przez Heaneya metaanalizie kontrolowanych badań klinicznych wykazano, że suplementacja wapnia nie zwiększa ryzyka wystąpienia kamicy układu moczowego. Obliczono, że wśród 5513 osób przyjmujących preparaty wapnia przez średnio 2,3 roku objawowa kamica występowała z częstością 77/100 000/rok, natomiast w grupie 4706 osób otrzymujących placebo – z częstością 80/100 000/rok. Zbliżoną częstość objawowej kamicy, wynoszącą 107/100 000/rok, a więc znacznie niższą niż w badaniach WHI i NHS, stwierdzono także u pacjentów, którzy stanowili grupy kontrolne w badaniach klinicznych leków

stosowanych w terapii osteoporozy i przyjmowali wapń w ilości 400–1000 mg dziennie³.

Dotychczasowe publikacje sugerują, że zagrożenie kamicy układu moczowego wzrasta dopiero wtedy, gdy całkowite dobowe spożycie wapnia zawartego w produktach spożywczych i preparatach farmakologicznych przekracza 2000 mg, zwłaszcza gdy dodatkowa suplementacja wapnia przyjmowana jest między posiłkami^{3,8}.

Witamina D a kamica układu moczowego

Sugerowano, że podawanie wysokich dawek witaminy D, a zwłaszcza jej aktywnych metabolitów, może powodować wzrost jelitowej absorpcji wapnia, nasilenie resorpcji kości, hiperkalcemię, hiperkalciurię, a w konsekwencji zwiększenie ryzyka kamicy układu moczowego, kalcyfikacji mięszu nerkowego i niewydolności nerek¹⁴.

Wykładnikiem zaopatrzenia organizmu w witaminę D jest stężenie w surowicy krwi jej wątrobowego metabolitu 25(OH)-witaminy D [25(OH)D]. Wykazano, że długotrwała suplementacja witaminy D w dawce 1000 IU/d pozwala osiągnąć zalecane stężenie 25(OH)D (kalcyfediolu), wynoszące 30 ng/ml, u co najmniej 50% leczonej populacji. Podawanie witaminy D w dawce 2000 IU/d umożliwia uzyskanie tego poziomu u 85–90% leczonych pacjentów¹⁵.

Stwierdzono, że stężenie kalcyfediolu w surowicy krwi nie wzrasta wprost proporcjonalnie do przyjmowanych przez pacjentów dawek witaminy D. Wykazano, że w wyniku stosowania przez 6 mies. cholekalcyferolu w dawce 600 IU/d dochodzi do podwyższenia stężenia 25(OH)D o 2,2 ng/100 IU/d, natomiast następstwem przyjmowania leku w dawce 4000 IU/d jest wzrost stężenia kalcyfediolu jedynie o 0,6 ng/100 IU/d¹⁶. Podobne zjawisko dotyczy skórnej syntezy witaminy D, która również nie zwiększa się wprost proporcjonalnie do intensywności oddziałującego na skórę promieniowania ultrafioletowego. Wykazano, że już kilkunastominutowa, jednorazowa ekspozycja całego ciała na światło słoneczne powoduje, w zależności od karnacji skóry, syntezę od 10 000 do 20 000 IU witaminy D¹⁷. Natomiast u osób poddanych wielodniowej, intensywnej ekspozycji słonecznej synteza skórna witaminy D rzadko przekracza 20 000 IU/d, a stężenie kalcyfediolu wynosi ≤ 100–125 ng/ml¹⁸. Nawet u przebywających codziennie na plaży ratowników nie dochodzi do uchwytanego wzrostu jelitowej absorpcji wapnia, hiperkalcemii, hiperkalciurii i częstszego występowania kamicy układu moczowego¹⁹.

Dowiedziano, że wzrost stężenia kalcyfediolu w trakcie stosowania witaminy D zależy od początkowego stężenia tego metabolitu w surowicy krwi. Długotrwała suplementacja cholekalcyferolu w dawce 1000 IU/d u pacjentów

ze stężeniem kalcyfediolu wynoszącym 10 ng/ml powoduje jego wzrost o 11 ng/ml, u osób z początkowym stężeniem równym 30 ng/ml – o 8 ng/ml, u pacjentów z poziomem wynoszącym 50 ng/ml – tylko o 5 ng/ml, a u osób z początkowym stężeniem równym 90 ng/ml – jedynie o 1,6 ng/ml²⁰.

Absorpcja wapnia z jelit osiąga maksymalną wartość przy stężeniu kalcyfediolu w surowicy krwi ≥ 32 ng/ml i nie wzrasta nawet wtedy, gdy poziom 25(OH)D sięga 80 ng/ml²¹. Ocenia się, że dla uzyskania tego progowego stężenia u pacjentów z początkowym stężeniem kalcyfediolu $> 17,5$ ng/ml wystarczy stosowanie witaminy D w dawce 700–800 IU dziennie¹¹.

Istnienie fizjologicznych mechanizmów ograniczających wzrost stężenia kalcyfediolu w surowicy krwi prowadzi do wniosku, że przyjmowanie witaminy D, nawet w wysokich dawkach, może być bezpieczne. Wyniki obserwacji epidemiologicznych oraz kontrolowanych badań klinicznych dowodzą, że stosowanie witaminy D, w dawce 2000 IU/d przez 2 lata lub w dawce 4000 IU/d przez okres do 14 mies., powoduje wprawdzie niewielki wzrost kalcemii i/lub kalciurii, ale nie zwiększa zagrożenia kamicy układu moczowego^{22,23}. W populacji zdrowych mężczyzn bezpieczne okazało się podawanie nawet zdecydowanie wyższych dawek witaminy D. Wykazano, że zarówno pięciomiesięczna suplementacja witaminy D₃ w dawce 10000 IU/d, jak i jej podawanie w dawce 30000 IU/d nie powodują hiperkalcemii ani objawowej kamicy układu moczowego^{22,23}. Powstawania złożeń w drogach moczowych nie stwierdzono także u mężczyzn, którzy przez okres do 5 mies. otrzymywali suplementację witaminy D w dawkach ≥ 50000 IU/d, mimo że stężenie kalcyfediolu w surowicy krwi sięgało 257 ng/ml²⁴. Badanie, którym objęto kobiety w okresie pomenopauzalnym, wykazało, że podawanie witaminy D₂ przez 15 kolejnych dni w dawce 50000 IU/d nie zwiększa wydalania wapnia z moczem, nawet w grupie pacjentek, u których przed rozpoczęciem terapii obserwowano hiperkalciurię²⁵.

Sugerowano, że wystąpienia hiperkalcemii i hiperfosfatemii można oczekiwać dopiero u osób, które przyjmują przewlekłe witaminę D w dawce > 10000 IU/d i u których stężenie 25(OH)D w surowicy krwi przekracza 150 ng/ml²⁶. Opublikowane dotychczas badania nie potwierdziły przypadków toksycznego oddziaływania witaminy D, jeśli stężenie kalcyfediolu w surowicy krwi było niższe od 200 ng/ml. Osiągnięcie takich wartości wymaga długotrwałego stosowania witaminy D w dawce > 20000 IU dziennie, a u większości pacjentów nawet > 50000 IU/d^{27,28}.

Nieliczne opisane przypadki zatrucia witaminą D – manifestującego się poliurią, obniżeniem masy ciała,

gorączką, nudnościami i wymiotami – wskazują, że do wystąpienia objawów toksycznych dochodzi u osób stosujących witaminę D w skrajnie wysokich dawkach. Kliniczne objawy zatrucia opisano m.in. u 2 członków rodziny, którzy przyjmowali cholekalcyferol przez kilka miesięcy w dawce ponad 1600000 IU/d oraz u mężczyzny, który przyjmował witaminę D przez 21 dni w dawce 600000 IU/d²³.

Podsumowanie

Na podstawie licznych badań wykazano, że w celu ograniczenia ryzyka złamań kości konieczne jest przyjmowanie witaminy D w dawce co najmniej 800–1000 IU. Stwierdzono również, że ujawnienie się plejotropowych efektów witaminy D, takich jak m.in. redukcja częstości występowania zawałów serca, cukrzycy typu 1, nowotworów jelita grubego, stercza, piersi i jajników oraz stwardnienia rozsianego wymaga długotrwałego jej stosowania w dawce ≥ 2000 –4000 IU/d. Uwzględniając liczne korzyści wynikające z przewlekłego stosowania witaminy D oraz znikome ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, w tym kamicy układu moczowego, sugeruje się, że długotrwałe przyjmowanie witaminy D w dawkach do 5000 IU/d, a nawet 10000 IU/d może być uznane za uzasadnione i bezpieczne^{18,26,29}.

dr hab. med. Marek Tałała

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości CMKP

Szpital im. prof. W. Orłowskiego

00-416 Warszawa, ul. Czerniakowska 231

✉ kl.med.rodzinnej@szpital-orlowskiego.pl

Piśmiennictwo

- 1 Porena M, Guiggi P, Micheli C. Prevention of stone disease. *Urol Int* 2007;79(suppl 1): 37–46.
- 2 Tiselius TH. Epidemiology and medical management of stone disease. *Br J Urol* 2003;91:758–767.
- 3 Heaney RP. Calcium supplementation and incident kidney stone risk: a systematic review. *J Am Coll Nutr* 2008;27:519–527.
- 4 Pak CY, Adams-Huet B, Poindexter JR i wsp. Relative effect of urinary calcium and oxalate on saturation of calcium oxalate. *Kidney Int* 2004;66:2032–2037.
- 5 Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow up. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3225–3232.
- 6 Borghi L, Schianchi T, Meschi T i wsp. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;346:77–84.
- 7 Curhan GC, Willett WC, Rimm EB i wsp. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993;328:833–838.
- 8 Curhan GC, Willett WC, Speizer FE i wsp. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997;126:497–504.
- 9 de O G Mendonca C i wsp. Effects of an oxalate load on urinary oxalate excretion in calcium stone formers. *J Ren Nutr* 2003;13:39–46.
- 10 Hall PM. Nephrolithiasis: treatment, causes, and prevention. *Clev Clin J Med* 2009;76:583–591.

- ¹¹ Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB i wsp. Fracture prevention with vitamin D supplementation - a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-2264.
- ¹² Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M i wsp. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-683.
- ¹³ Curhan GC, Willet WC, Knight EL i wsp. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2004;164:885-891.
- ¹⁴ Johri N, Cooper B, Robertson W i wsp. An update and practical guide to renal stone management. *Nephron Clin Pract* 2010;116:159-171.
- ¹⁵ Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:13-19.
- ¹⁶ Vieth R, Kimball S, Hu A i wsp. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J* 2004;3:1-10.
- ¹⁷ Armas LAG, Dowell MS, Akhter M i wsp. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:588-593.
- ¹⁸ Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19:73-78.
- ¹⁹ Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4952-4956.
- ²⁰ Garland CF, French CB, Baggerly LL i wsp. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Res* 2011;31:607-612.
- ²¹ Heaney RP, Dowell MS, Hale CA i wsp. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-146.
- ²² 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;73:288-294.
- ²³ Hathcock JN, Shao A, Vieth R i wsp. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18.
- ²⁴ Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1535-1541.
- ²⁵ Penniston KL, Jones AN, Nakada S i wsp. Vitamin D repletion does not alter urinary calcium excretion in healthy postmenopausal women. *BJU Int*. 2009;104:1512-1516.
- ²⁶ Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66(suppl.2):182-194.
- ²⁷ Heaney RP. Vitamin D: criteria for safety and efficacy. *Nutr Rev* 2008;66(Suppl.2):178-181.
- ²⁸ Grant WB. A critical review of vitamin D and cancer. *Dermato-Endocrinol* 2009;1:25-33.
- ²⁹ Garland CF, Gorham ED, Mohr SB i wsp. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol* 2009;19:468-483.