

Hypo/hypervitaminózy – část 2. – Vitaminy rozpustné v tucích

Mgr. Miroslava Kamenská

Oddělení léčebné výživy, Fakultní nemocnice Brno

Článek podává shrnutí aktuálních informací o funkci, zdrojích a biologické dostupnosti liposolubilních vitaminů A, D, E a K. Dále uvádí výživové referenční hodnoty dle Evropského úřadu pro bezpečnost potravin pro dospělé populaci, důsledky, rizikové skupiny pro vznik hypovitaminózy a možné komplikace při vysokém příjmu těchto sloučenin.

Klíčová slova: vitaminy, hypovitaminóza, hypervitaminóza, výživové referenční hodnoty.

Hypo/hypervitaminosis, part 2 – Fat-soluble vitamins

This article summarizes current information about the function, source, and bioavailability of fat-soluble vitamins A, D, E, and K. Furthermore, it shows dietary reference values stated by European Food Safety Authority for the adult population, lists hypovitaminosis high-risk groups and states potential complications that could arise from ingesting these compounds.

Key words: vitamins, hypovitaminosis, hypervitaminosis, dietary reference values.

ÚVOD

Vysvětlivky k denní potřebě: Všechny hodnoty uvedené v článku se řídí doporučením Evropského úřadu pro bezpečnost potravin (EFSA) pro dospělé populaci, těhotné a kojící ženy. Použité výživové referenční hodnoty jsou:

Referenční příjem pro populaci (PRI): příjem živiny, který pravděpodobně uspokojí potřeby téměř všech zdravých lidí v populaci (1).

Dostatečný příjem (AI): průměrné množství živin, které denně zkonzumuje typická zdravá populace a které se považuje za odpovídající potřebám populace. Používá se v případě, že není k dispozici dostatek údajů pro výpočet průměrné potřeby (AR) a PRI (1).

Tolerovaná horní hranice příjmu (UL): maximální úroveň celkového chronického příjmu živiny ze všech zdrojů, u nichž se předpokládá, že u lidí pravděpodobně nepředstavuje riziko nepříznivých zdravotních účinků (2).

Vitamin A

Fyziologická funkce a metabolismus: Vitamin A je souhrnný název pro skupinu retinoidů, především retinolu (vitamin A₁) a retinalu (vitamin A₂), kyseliny retinové a retinylesterů. Hraje klíčovou roli při buněčném růstu a diferenciaci zejména pojivových tkání, podílí se na imunitních a reprodukčních funkcích organismu a je základní složkou očního barviva rodopsinu. Karotenoidy provitaminu A jsou rostlinné pigmenty, které lidské tělo dále dokáže metabolizovat na vitamin A. Hlavními zástupci jsou β-karoten, v menší míře i alfa a gama-karoten, jejich účinnost je však nižší. Jiné typy karotenoidů (např. lykopen, lutein, zeaxanthin) mají v lidském organismu spíše antioxidační účinky a nejsou prekurzorem vitaminu A (3, 4). Vitamin A je rozpustný v tucích, a proto je jeho resorpce závislá na přítomnosti tuku ve stravě. Tělo je schopné absorbovat 75–100 % dietárního retinolu. U β-karotenu je absorpce variabilní (5–65 %), značné zlepšení můžeme docílit tepelnou úpravou potravin (1, 4).

Denní potřeba a horní tolerovaná dávka: Různé formy vitaminu A se vzhledem k rozdílné biologické aktivitě uvádějí v jednotkách ekvivalentu retinolu (RE). 1 µg RE se rovná 1 µg retinolu, 6 µg β-karotenu a 12 µg ostatních karotenoidů provitaminu A.

PRI vit. A je u mužů 750 µg RE/den, u žen 650 µg RE/den. Při těhotenství se hodnota PRI navyšuje na 700 µg RE/den a kojící ženy ji mají stanovenou až 1 300 µg RE/den (1).

Tolerovaná horní hranice příjmu UL je pro vit. A 3 000 µg RE/den bez rozdílu pohlaví, platí i v období těhotenství a laktace. Betakaroten tuto hodnotu nemá stanovenou (2).

Hlavní zdroje: Obsah vitaminu A v potravinách je nejvyšší v játrech, nachází se i v rybách, vejci a mléčných produktech. Většina přijatého provitaminu A ve formě karotenoidů pochází ze zeleniny oranžové a žluté barvy, listové zeleniny, rajčatových produktů, ovoce a některých rostlinných olejů (4).



Mgr. Miroslava Kamenská
Oddělení léčebné výživy, Fakultní nemocnice Brno
Kamenska.Miroslava@fnbrno.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(3):180-184

Článek přijat redakcí: 25. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 29. 5. 2023

Hypovitaminóza

- **Patofyziologie a klinické projevy:** Nejčastějším klinickým příznakem nedostatku vitamínu A je šeroslepost a xeroftalmie, která může v závažných případech vést až k trvalé slepotě. Chronický nedostatek vitamínu A je také spojován s abnormálním vývojem plic, respiračními onemocněními a zvýšeným rizikem vzniku anémie. Dalším důsledkem může být zhoršení průběhu infekcí (zejména spalniček a infekčních průjmů) (3, 4).
- **Příčiny nedostatku a rizikové skupiny:** Nedostatek vitamínu A je ve vyspělých krajinách vzácný, problematické jsou hlavně oblasti subsaharské Afriky a Asie, kde je odpovědný až za 2 % všech úmrtí u dětí mladších 5 let.
 - Rizikovou skupinou mohou být lidé s gastrointestinální malabsorpcí, např. pacienti s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou. Až 90 % lidí s cystickou fibrózou trpí pankreatickou insuficiencí, což může vést k zhoršenému vstřebávání tuků, a tím také ke zvýšenému riziku deficitu vitamínu A (3, 4).
 - Mezi rizikové pacienty dále patří lidé s chronickým onemocněním jater a nadužíváním alkoholu. Zvýšenou pozornost je potřebné věnovat pacientům s chronickým onemocněním ledvin, u kterých můžeme paradoxně pozorovat zvýšené i snížené hladiny retinolu v séru v závislosti na stupni a délce poškození (3).
 - Těhotné ženy mají zvýšenou potřebu vit. A, při suplementaci je však vzhledem k jeho teratogenním účinkům potřebná zvýšená opatrnost (viz sekce hypervitaminóza) (3).
- **Léčba a suplementace:** Nejčastěji obsahují doplňky stravy vit. A ve formě retinylacetátu a retinylpalmitátu, u provitaminu A je to beta-karoten. Absorpce esterů vit. A z doplňků stravy činí 70–90 %, u betakarotenu je stejně jako u potravinových zdrojů absorpce velmi variabilní (8–65 %) (4).

Hypervitaminóza

- **Patofyziologie a klinické projevy:** Akutní toxicita vzniká během dnů až týdnů po požití jedné nebo několika velmi vysokých dávek vitamínu A (typicky více než 100násobek PRI). Projevuje se obvykle silnou bolestí hlavy a svalů, rozmazaným viděním, nauzeou a problémy s koordinací. V těžkých případech se může zvýšit tlak mozkomíšního moku, což vede k ospalosti, kómatu a ojedinele k smrti. Chronická hypervitaminóza může způsobit suchou kůži, bolesti svalů a kloubů, únavu, depresi a abnormální výsledky jaterních testů (3, 4).
- **Rizikové skupiny:** Nadměrný příjem vitamínu A u těhotných žen může způsobit vrozené vady plodu (malformace oka, lebky, plic a srdce plodu) až teratogenitu. U těhotných a kojících žen nebo před plánovaným těhotenstvím se proto doporučuje omezit užívání vysokých dávek (více než 3 000 µg RE/den). Zdrojem mohou být doplňky stravy, ale i medikace či kosmetické přípravky používané při léčbě akné nebo psoriázy. Příklad takhle vysokých dávek jenom pomocí stravy je velmi nepravděpodobný (3, 4).
Není známo, že by měl beta-karoten teratogenní účinky nebo vedl k reprodukční toxicitě. Nejčastějším důsledkem dlouhodobého nadužívání je kerotenodermie, neškodný stav, při kterém se kůže stává žlutooranžovou. Dlouhodobá suplementace vysokými dávkami však může dle výzkumů zvyšovat riziko rakoviny plic a ischemické choroby srdeční u mužských kuřáků (4).
- **Interakce:** Orlistat může snížit vstřebávání vitamínu A, dalších vitaminů rozpustných v tucích a beta-karotenu. Retinoidy používané k léčbě různých kožních problémů mohou zvýšit riziko hypervitaminózy vit. A. Proto je u daných pacientů potřebná zvýšená opatrnost při kombinaci užívání doplňků stravy s obsahem tohoto vitamínu (4).

Vitamin D

Fyziologická funkce a metabolismus: Jednou z hlavních funkcí vitamínu D je udržování fyziologické koncentrace vápníku a fosfátu v krvi a podpora vstřebávání vápníku v trávicím traktu, čím umožňuje normální mineralizaci kostí a zabraňuje hypokalcemické tetanii. Hraje klíčovou roli při růstu a remodelaci kostí nejen u dětí, ale i dospělé populace (1, 5).

Vitamin D má v lidském těle i další role, včetně regulace zánětlivých a imunitních procesů, neuromuskulárních funkcí a metabolismu glukózy. Částečně je jeho přítomnost ovlivňována exprese některých genů regulujících buněčnou proliferaci, diferenciaci a apoptózu (1, 5).

Vitamin D získaný působením slunečního záření, potravin a doplňků stravy je biologicky inertní a pro aktivaci musí v těle projít dvěma hydroxylacemi. Ty se uskutečňují v játrech a následně v ledvinách, kde vznikne fyziologicky aktivní 1,25-dihydroxyvitamin D, také známý jako kalcitriol (5).

Denní potřeba a horní tolerovaná dávka: Hodnota AI je u vitamínu D stanovena na 15 µg/den pro obě pohlaví, stejně jako při graviditě nebo kojení. Tato hodnota platí při předpokladu minimální kožní syntézy vitamínu D (1).

Hodnota UL pro dospělé populaci činí 100 µg/den (2).

Další jednotkou používanou při udávání množství vit. D je International Unit (IU), kde platí vztah 1 µg = 40 IU nebo 0,025 µg = 1 IU (1).

Hlavní zdroje: Pro velkou část populace je hlavním zdrojem vit. D endogenní syntéza. UV záření typu B (UVB) s vlnovou délkou přibližně 290–320 nanometrů proniká nekrytou kůží a přeměňuje kožní 7-dehydrocholesterol na provitamin D₃, který se následně stává vitaminem D₃. Účinnost této proměny je multifaktoriální, což stěžíze vytvoření plošných doporučení pro běžnou populaci. Ovlivňujícími faktory jsou např. roční období, část dne, oblačnost, smog a obsah kožního melaninu. UVB záření neproniká sklem, takže vystavení slunečnímu záření v interiéru neprodukuje vitamin D (1, 5).

Jeho dalším zdrojem je perorální příjem. Mezi nejlepší nefortifikované potravinové zdroje patří maso z tučných ryb (losos, tuňák a makrela) a olej z rybích jater. V menším množství je obsažen v hovězích játrech, vaječném žloutku a mléčném tuku. S ohledem na běžnou konzumaci těchto potravin jsou v naší populaci pro většinu lidí nejvýznamnějším potravinovým zdrojem vit. D. Mezi další zdroje patří houby, které poskytují variabilní množství vitamínu D₂. Koncentrace závisí na délce a intenzitě jejich vystavení UV záření (3, 5).

Hypovitaminóza

- **Patofyziologie a klinické projevy:** U dětí se nedostatek vitamínu D projevuje jako křivice. Onemocnění je charakterizované nedostatečnou mineralizací kostní tkáně, což má za následek měkké kosti a deformity skeletu. Těžký stupeň křivice může způsobit neprospívání, opožděný vývoj, hypokalcemické záchvaty, tetanické křeče, kardiomyopatii a dentální abnormality (1, 5).
 - U adolescentů a dospělé populace může nedostatek vit. D vést k osteomalacii, kdy je stávající kost neúplně nebo defektně mineralizována během procesu remodelace, což má za následek zvýšenou křehkost kosti. Příznaky a symptomy osteomalacie jsou podobné jako u křivice (1, 5).
- **Příčiny nedostatku a rizikové skupiny:** Deficit vitamínu D může být způsoben nedostatečnou expozicí slunečnímu záření, obvykle v kombinaci s dlouhodobě sníženým perorálním přísunem nebo poruchou vstřebávání v trávicím traktu. Strava s insuficientním obsahem vitamínu D je častější u lidí, kteří mají alergii na bílkovinu kravského mléka nebo intoleranci laktózy. Další důvodem může být porucha proměny 25(OH)D na aktivní formu v ledvinách (1, 3, 5).
 - Schopnost syntetizovat vitamin D klesá s věkem. Zhoršená kondice a zdraví seniorů taktéž často omezuje jejich čas strávený na slunci a v kombinaci s jednotvárným složením jídelníčku přispívá k zvýšenému riziku deficitu (1, 5).
 - Obézní jedinci mívají nižší hladiny sérové hodnoty vit. D. Bariatrické operace jako žaludeční bypass mohou způsobit deficit z důvodu obcházení horní částí tenkého střeva, kde se vitamin D vstřebává (1, 5).
 - Malabsorpce tuku při některých typech jaterních onemocnění, cystické fibróze, celiakii, Crohnově chorobě a ulcerózní kolitidě zvyšuje riziko hypovitaminózy podobně jako u jiných liposolubilních vitaminů (1, 5).
- **Léčba a suplementace:** Doplnky stravy mohou obsahovat vitamíny D₂ (ergokalciferol) a D₃ (cholecalciferol), které se chemicky liší pouze strukturou postranního řetězce. Ergokalciferol se vyrábí pomocí UV ozařování ergosterolu v kvasinkách. Cholecalciferol vzniká ozařováním 7-dehydrocholesterolu lanolinu z ovčí vlny, na trhu je také veganská verze pocházející z lišejníků (5).
 - Obě formy se dobře vstřebávají v tenkém střevě. Účinnost na nárůst plazmatické hladiny se ale dle výzkumu jeví lepší u formy D₃. Současná přítomnost tuku zvyšuje vstřebávání, ale část vitamínu D se vstřebává i bez něho. Stárnutí ani obezita nemění vstřebávání vitamínu D ze střeva (5).

Hypervitaminóza

- **Patofyziologie a klinické projevy:** Protože vitamin D zvyšuje vstřebávání vápníku v gastrointestinálním traktu, nadměrné množství vede k výrazné hyperkalcemii a hyperkalciurii. Může se projevovat nevolností, zvracením, svalovou slabostí, neuropsychiatrickými poruchami, ztrátou apetitu, dehydratací, polyurií a ledvinovými kameny. V extrémních případech způsobuje toxické množství vitamínu D selhání ledvin, kalcifikaci měkkých tkání, srdeční arytmie a dokonce smrt (3, 5).
- **Rizikové skupiny:** Intoxikace je vzácná, byla popsána při předávkování doplňky stravy v denní dávce nad >10 000 IU. Dál se může výjimečně vyskytnout u lidí se zvýšenou citlivostí na vitamin D, např. idiopatická infantilní hyperkalcemie (3).
 - Nadměrné slunění pravděpodobně nevede k toxickému množství vitamínu D. Časté používání solárií však může ojediněle vést k hladinám 25(OH)D nad 375–500 nmol (5).
- **Interakce:** Statiny mohou snižovat hodnoty vit. D omezením dostupnosti cholesterolu, který je potřebný pro jeho endogenní syntézu. Naopak vysoký příjem vitamínu D může negativně ovlivnit účinnost statinů z důvodu soutěžení o stejný metabolizující enzym (5).
 - Prednison může snižovat absorpci vápníku a zhoršovat metabolismus vitamínu D. Thiazidová diuretika snižují vylučování vápníku močí a kombinace s nadměrným množstvím vit. D může vést zejména u seniorů, jedinců s poruchou funkce ledvin anebo hyperparatyreózou k hyperkalcemii (5).

Vitamin E

Fyziologická funkce a metabolismus: Vitamin E je souhrnný název pro skupinu sloučenin s antioxidačními účinky. Vyskytuje se v osmi chemických formách, za nejúčinnější se považuje alfa-tokoferol.

Vitamin E zamezuje produkci reaktivních forem kyslíku. Dále se podílí na imunitních funkcích, buněčné signalizaci, regulaci genové exprese a dalších metabolických procesech. Alfa-tokoferol např. inhibuje aktivitu proteinkinázy C (enzym účastní se buněčné proliferace a diferenciaci v hladkém svalstvu, krevních destičkách a monocitech) (3, 6).

Denní potřeba a horní tolerovaná dávka: U dospělých mužů je AI pro alfa-tokoferol stanovena na 13 mg/den a u žen 11 mg/den nezávisle na graviditě nebo kojení (1). Hodnota UL je pro dospělou populaci určena na 300 mg/den (2). Některé zdroje používají mezinárodní jednotku IU, kde pro vit. E platí vzorec 1 mg alfa-tokoferolu = 1,49 IU přírodní formy nebo 2,22 IU syntetické formy (viz sekce Léčba a suplementace) (1).

Hlavní zdroje: Mezi nejlepší zdroje patří rostlinné oleje, klíčky, skořápkové plody a semena. Vitamin E je citlivý na opakované zahřívání, světlo a kyslík, proto je vhodné oleje skladovat ve tmě a omezit výrazné změny teplot (1, 6).

Hypovitaminóza

- **Patofyziologie a klinické projevy:** Deficit vitamínu E není častý a klinické příznaky nedostatku jsou vzácné. Mezi symptomy patří periferní neuropatie, ataxie, kostní myopatie, retinopatie a porucha imunitní odpovědi (1, 6).
- **Příčiny nedostatku a rizikové skupiny:** Stejně jako u jiných liposolubních vitaminů jsou v riziku hlavně jedinci s malabsorpcí tuku (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, cystická fibróza atd.). Do této skupiny patří i lidé se vzácnou genetickou poruchou abetalipoproteinemií, která vede ke špatnému vstřebávání tuků z potravy a vyžaduje enormní dávky vitamínu E (přibližně 100 mg/kg nebo 5–10 g/den) (1, 6).
- **Léčba a suplementace:** Doplnky stravy vitamínu E většinou obsahují alfa-tokoferol. Pro lepší zachování jeho antioxidačních vlastností je často esterifikován a tělo hydrolyzuje a absorbuje tyto estery (alfa-tokoferylacetát a sukcinát) stejně účinně. Přirozeně se vyskytující alfa-tokoferol existuje v jedné stereoizomerní formě, syntetické preparáty však obvykle obsahují mix vícero stereoizomerů, což snižuje jejich aktivitu o přibližně polovinu (6).

Hypervitaminóza

- **Patofyziologie a klinické projevy:** Zatím nebyly zjištěny žádné nepříznivé účinky konzumace vitamínu E z potravinových zdrojů. Vysoké dávky doplňků stravy s alfa-tokoferolem však mohou inhibovat agregaci krevních destiček a způsobit krvácení. Některé studie naznačují při dlouhodobém nadužívání zvýšené riziko hemoragické mrtvice (1, 6).
- **Interakce:** Užívání léků s antikoagulačními anebo antitrombotickými účinky jako je warfarin může zvýšit riziko krvácení, zejména ve spojení s nízkým příjmem vitamínu K. Množství vitamínu E potřebné k vyvolání klinicky významných účinků není známo, ale pravděpodobně překračuje 400 IU/den (6).
 - Onkologové obecně nedoporučují užívání antioxidačních doplňků stravy během chemoterapie nebo radioterapie. Důvodem je možné snížení účinnosti terapie inhibicí buněčného oxidačního poškození v maligních buňkách, proto je vždy vhodná konzultace užívání s odborníkem (6).

Vitamin K

Fyziologická funkce a metabolismus: Vitamin K je obecný název pro skupinu sloučenin zahrnující fylochinon (vitamin K₁) a řadu menachinonů (vitamin K₂). V těle funguje jako koenzym pro vitamin K-dependentní karboxylázu (enzym nezbytný pro syntézu protrombinu, který se přímo podílí na srážení krve) a osteokalcinu podílejícím se na mineralizaci a přeměně kostí (1, 7).

Lidské tělo zadržuje asi jenom 30–40 % perorálního příjmu fylochinonu, přičemž exkrece probíhá hlavně cestou žluče a v menší míře i močí. Následkem jsou jeho relativně nízké zásoby ve srovnání s ostatními vitaminy rozpustnými v tucích. O vstřebávání a transportu vitamínu K produkovaného střevními bakteriemi je známo jen málo, v tlustém střevě však vzniká značné množství menachinonů s dlouhým řetězcem s předpokladem alespoň částečného vstřebávání (1, 7).

Denní potřeba a horní tolerovaná dávka: U dospělé populace je hodnota AI stejná, a to 70 µg fylochinonu/den (1). Hodnota UL není EFSA stanovena (2).

Hlavní zdroje: Fylochinon je u běžné populace hlavním zdrojem vitamínu K. Potravinové zdroje zahrnují zejména listovou zeleninu (špenát, brokolice, ledový salát) a rostlinné oleje. Menachinony, které jsou převážně bakteriálního původu, jsou v malých množstvích přítomny v různých živočišných a fermentovaných potravinách. Absorpce volného fylochinonu je přibližně 80 %. V rostlinách je obvykle pevně vázán na chloroplasty, což výrazně zhoršuje jeho biologickou dostupnost. Konzumace zeleniny současně s tukem zlepšuje jeho vstřebávání (1, 7).

Hypovitaminóza

- **Patofyziologie a klinické projevy:** Následkem deficitu je typicky prodloužení protrombinového času s poruchou srážlivosti krve, krvácení se vyskytuje pouze v těžkých případech. Vzhledem k tomu, že vitamin K je nezbytný pro karboxylaci osteokalcinu v kostech, deficit může také snížit mineralizaci kostí a přispět k osteoporóze (1, 7).
- **Příčiny nedostatku a rizikové skupiny:** Klinicky významný nedostatek vitamínu K je u dospělých s pestrou stravou vzácný. Obvykle je omezen na osoby s malabsorbními poruchami nebo na ty, kteří užívají léky, které interferují s metabolismem vitamínu K (3, 7).
- **Léčba a suplementace:** V doplňcích stravy se používá několik forem vitamínu K. Menadion, který se někdy nazývá „vitamin K₃“, je syntetická forma vitamínu K, v doplňcích stravy se ale z důvodu hepatotoxicity nepoužívá (7).

Hypervitaminóza a interakce

Užívání vitamínu K₁ a K₂ má nízké riziko toxicity. U intravenózního podání byly vzácně hlášeny anafylaktoidní reakce s bronchospasmem a srdeční zástavou (3).

Vitamin K může mít závažnou a potenciálně nebezpečnou interakci s antikoagulanty, typicky např. warfarinem. Tyto léky antagonizují aktivitu vitamínu K, což vede k depleci koagulačních faktorů závislých na vitamínu K. Lidé užívající warfarin musí udržovat konzistentní příjem vitamínu K, protože náhlé změny v příjmu mohou zvýšit nebo snížit jeho antikoagulační účinek (7).

Antibiotická léčba může zničit bakterie produkující vitamin K ve střevě, což potenciálně může snížit stav vitamínu K v organismu. Tento účinek je výraznější u cefalosporinových antibiotik, protože mohou také inhibovat účinek vitamínu K v těle (3, 7).

Sekvestranty žlučových kyselin brání reabsorpci žlučových kyselin, čímž mohou také snižovat vstřebávání vitamínu K a dalších vitaminů rozpustných v tucích. Klinický význam tohoto účinku není jasný.

LITERATURA

1. Dietary Reference Values for nutrients – Summary report. European Food Safety Authority (EFSA); 2019 Sep [cited 2023 Mar 30]. Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/sp.efsa.2017.e15121>.
2. In: Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals [Internet]. Luxembourg: Publications Office; 2006 [cited 2023]. Available from: https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/nda-tolerableuil.pdf.
3. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. Espen micro-nutrient guideline. *Clinical Nutrition*. 2022;41(6):1357-424.
4. Office of dietary supplements – vitamin A and carotenoids [Internet]. U. S. Department of Health and Human Services; 2022 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional>.
5. Office of dietary supplements – vitamin D [Internet]. U. S. Department of Health and Human Services; 2022 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional>.
6. Office of dietary supplements – vitamin E [Internet]. U. S. Department of Health and Human Services; 2021 [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional>.
7. Office of dietary supplements – vitamin K [Internet]. U. S. Department of Health and Human Services; 2021 [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional>.