

Рекомендації щодо використання вітаміну D

Pawel Pludowski^a, Michael F. Holick^b, William B. Grant^c, Jerzy Konstantynowicz^d, Mario R. Mascarenhas^e, Afrozul Haq^f, Vladyslav Povoroznyuk^g, Nataliya Balatska^h, Ana Paula Barbosaⁱ, Tatiana Karonova^j, Ema Rudenka^k, Waldemar Misiorowski^l, Irina Zakharova^m, Alena Rudenkaⁿ, Jacek Łukaszkiwicz^o, Ewa Marcinowska-Suchowierska^p, Natalia Łaszcz^a, Pawel Abramowicz^d, Harjit P. Bhattoa^o, Sunil J. Wimalawansa^p

^aКафедра біохімії, радіоімунології та експериментальної медицини, Дитячий меморіальний інститут здоров'я, Варшава, Польща

^bМедичний центр Бостонського університету, 85 Іст-Ньютон Стрит М-1033, Бостон, Массачусетс, 02118, США

^cЦентр дослідження сонячного світла, харчування та охорони здоров'я, а/с 641603, Сан-Франциско, Каліфорнія, 94164-1603, США

^dКафедра педіатричної ревматології, імунології та метаболічних захворювань кісток, медичний університет м. Білосток, Білосток, Польща

^eКафедра ендокринології, діабету і метаболізму, лікарня Св. Марії, ENLN та медичний факультет, Лісабон, Португалія

^fНауково-дослідний відділ, діагностичний центр лікарні Перської затоки, Абу-Дабі, Об'єднані Арабські Емірати

^gІнститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України, Київ, 04114, Україна

^hІнститут ендокринології, Федеральний Північно-західний медичний дослідний центр, Санкт-Петербург, 197341, Російська Федерація

ⁱБілоруська медична академія післядипломної освіти, 220013 Мінськ, Білорусь

^jКафедра ендокринології, медичний центр післядипломної освіти, Варшава, Польща

^kКафедра педіатрії, Російська медична академія післядипломної освіти, Москва, Російська Федерація

^lКафедра кардіології та ревматології Білоруської медичної академії післядипломної освіти, 220013 Мінськ, Білорусь

^mКафедра біохімії та клінічної хімії, Медичний університет м. Варшава, Варшава, Польща

ⁿКафедра геріатрії, медицини внутрішніх захворювань і метаболічних захворювань кісток, медичний центр післядипломної освіти, Варшава, Польща

^oКафедра лабораторної медицини, факультет медицини, Університет Дебрецену, Дебрецен, Угорщина

^pВідділення медицини, ендокринології та харчування, Інститут серцевих захворювань та порушень обміну речовин, Нью-Джерсі, США

ІНФОРМАЦІЯ ПРО СТАТТЮ

Хронологія редагування статті:

Отримано 26 жовтня 2016 р.

Отримано у переглянутому вигляді 26 січня 2017 р.

Прийнято 30 січня 2017 р.

Доступно он-лайн 12 лютого 2017 р.

Ключові слова: вітамін D, 25(OH)D, плейотропний, позаскелетні ефекти, глобальний, рекомендації.

Анотація

Дослідження, які були проведені протягом останніх двох десятиліть, розширили уявлення про роль вітаміну D у регулюванні абсорбції кальцію та фосфату і метаболізму кісток та низки плейотропних ефектів в органах і тканинах тіла. Більшість спостережних та екологічних досліджень повідомляють про зв'язок між підвищеною концентрацією 25-гідроксिवітаміну D [25(OH)D] у сироватці крові з поліпшенням результатів деяких хронічних, інфекційних та неінфекційних захворювань. Отже, численні установи та наукові організації розробили керівництва щодо використання вітаміну D та рекомендації щодо оптимальних сироваткових концентрацій 25(OH)D. Згідно з рекомендаціями керівництва, орієнтованого на здоров'я кісток, цільова концентрація 25(OH)D має становити 20 нг/мл (50 нмоль/л), а дози вітаміну D – 400–800 МО залежно від віку. Рекомендації, орієнтовані на плейотропні ефекти вітаміну D, радять досягати концентрації 25(OH)D 30 нг/мл (75 нмоль/л), а дози вітаміну D мають варіюватися у діапазоні від 400 до 2000 МО на добу залежно від віку, маси тіла, стану захворювання та етнічного походження. Розумний і збалансований вибір рекомендацій зумовлений такими факторами, як стан здоров'я, вік, маса тіла,

регіон проживання, харчові та культурні звички, що робить регіональні або державні рекомендації більш придатними для застосування у клінічній практиці.

У той самий час як отримання вітаміну D з природних джерел, тобто раціону харчування та регіону проживання, може сприяти підвищенню концентрації 25(OH)D у певних підгрупах, для загальної популяції ці джерела вважають неефективними для підтримання цілодобової концентрації 25(OH)D у діапазоні 30-50 нг/мл (75–125 нмоль/л). Побічні ефекти вітаміну D, пов'язані з його самостійним вживанням, такі, як гіперкальціємія та гіперкальціурія, виникають рідко, і, як правило, є результатом застосування надзвичайно високих доз вітаміну D протягом тривалого часу.

1. Вступ

За останні десять років у світі було опубліковано понад 30 000 статей, що описують різноманітні переваги застосування вітаміну D [1]. Тим часом порівняно менша кількість публікацій повідомляє про недостатність доказів позаскелетних біологічних ефектів вітаміну D у людей [2]. Наприклад, Autier та співавтори [3], Bolland та співавтори [4] опублікували оглядові статті, які свідчать про те, що недостатність вітаміну D є вторинним явищем, яке співпадає з поганим результатом лікування [3], і що корекція дефіциту вітаміну D не має корисних ефектів [3]. Вони також стверджують, що проведення рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ), які намагаються встановити залежність результатів лікування від статусу вітаміну D, є марними [4], проте їхній мета-аналіз не був задовільним через упередженість у відборі досліджень.

І навпаки, інші огляди, оригінальні дослідження та мета-аналізи впевнено свідчать про те, що вітамін D має значний позитивний вплив і є важливим мікроелементом у профілактиці низки захворювань [5–10]. Насправді це не дивно, коли лікарі-терапевти, розглядаючи наукові роботи, які демонструють ефекти вітаміну D у зменшенні ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), інсульту, серцевої не-

* Адреса для листування: кафедра біохімії, радіоімунології та експериментальної медицини, Дитячий меморіальний інститут здоров'я, 20, Аля польських дітей, 04730, Варшава, Польща. E-mail: p.pludowski@ipczd.pl, pludowski@yahoo.com (P. Pludowski).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>

0960-0760/© 2017 Elsevier Ltd. Всі права захищені.

достатності, раку, діабету, автоімунних захворювань, інфекцій (на фоні цілорічно високих концентрацій 25-гідроксिवітаміну D [25(OH)D] у сироватці крові), не розуміють, у що вірити, отже ставляться до питання скептично.

Слід зберігати певний рівень скептицизму, коли роблять рішучі заяви про відсутність плеiotропних ефектів вітаміну D, використовуючи дані невеликих короткострокових РКВ з неналежним дизайном, а також мета-аналізи з характерною упередженістю у відборі на користь певних висновків [4, 5, 11]. Незважаючи на запутану ситуацію у науковій і клінічній літературі, споживання добавок з вітаміном D продовжує зростати [12]. У певних популяціях вживання таких добавок сприяє помірно збільшенню сироваткових концентрацій 25(OH)D [13].

Занепокоєння щодо побічних ефектів вітаміну D, зокрема підвищеного ризику гіперкальціємії, нефрокальцинозу та утворення каменів у нирках, є дещо застарілими. Крім того, негативний досвід, зумовлений історичними тенденціями у використанні інших вітамінів (наприклад вітаміну А, С і Е) та потенційною «токсичністю» вітаміну D, може збільшити сумніви.

Незважаючи на критику, вітамін D є одним із найбільш економічно ефективних мікроелементів, що сприяє поліпшенню здоров'я людей [5–10, 14]. Протягом останнього десятиліття був досягнутий значний прогрес щодо розуміння біологічних та патофізіологічних особливостей вітаміну D та його метаболічних шляхів [5–10, 14–16]. Ці сукупні докази змінили погляди вчених, що працюють у цій галузі, і тих клініцистів, які призначають вітамін D. Це змінило парадигму з «орієнтації на здоров'я кісток» до плеiotропних концепцій та підходів [15, 16].

Хоча кількість публікацій та даних, що стосуються вітаміну D, помітно зростає, збільшуються прогалини у знаннях щодо концентрації 25(OH)D, яка охоплює всі можливі плеiotропні ефекти (або навіть окрему перевагу), а також щодо доз вітаміну D, необхідних для їхнього досягнення. Крім того, наявність суперечливих заяв та рекомендацій, наведених у низці опублікованих керівництв [15–19], робить прийняття рішень складним або проблематичним, принаймні в деяких клінічних умовах. Нарешті, термін «достатність» призвів до плутанини та нескінчених диспутів між ученими та клініцистами, орієнтованими на «скелетні переваги» [17, 19], і тими, хто вивчає позаскелетні ефекти вітаміну D [5–10, 15, 16]. Незважаючи на суперечності, важливо поглянути на загальну картину та плеiotропну дію, застосовуючи збалансований підхід, який би сприяв підтримці здоров'я мільйонів людей.

2. Вітамін D: традиційна точка зору

Вітамін D – це жиророзчинний вітамін. Термін «вітамін D» стосується як ергокальциферолу (вітаміну D₂), так і холекальциферолу (вітаміну D₃), які утворюються з відповідних провітамінів, ергостеролу та 7-дегідрохлоesterolу (7-DHC). Переважним природним джерелом вітаміну D₃ у людини є утворення у шкірі, де 7-DHC піддається двоетапній реакції, що включає опромінення ультрафіолетовими променями спектру В (УФ-В) для утворення превітаміну D₃ з подальшою термічною ізомеризацією до вітаміну D₃ [20]. Меншою мірою як вітамін D₃, так і вітамін D₂ можуть бути отримані з різноманітного раціону харчування, а в більш значних кількостях – зі збагачених харчових продуктів та добавок. Жир печінки риби, сорти жирної риби або яєчні жовтки містять більше вітаміну D₃, ніж інші продукти харчування, однак навіть різноманітний раціон не може вважатися ефективним джерелом рекомендованих добових доз. Вітамін D₂ може бути синтезований з рослин та грибів за допомоги впливу УФ-В на ергостерол [21]. Культивовані гриби містять меншу кількість вітаміну D₂, ніж дикі, але після опромінення УФ-В кількість вітаміну D₂ збільшується [22]. Дієтичний вітамін D

абсорбується переважно у тонкій кишці під впливом хіломікронів, що входять у лімфатичну систему.

Після потрапляння в кровообіг у результаті кишкової абсорбції або синтезу зі шкіри вітамін D перетворюється на 25-гідроксивітамін D [25(OH)D] у печінці, а потім на 1,25-дигідроксивітамін D [1,25(OH)₂D] у нирках [23–26]. 25(OH)D та 1,25(OH)₂D циркулюють у крові, пов'язані переважно з вітамін-D-зв'язувальним білком (DBP). Після вивільнення з DBP до тканин 1,25(OH)₂D чинить метаболічні ефекти в організмі за допомогою внутрішньоклітинного рецептора вітаміну D (VDR) [23–26].

У тканинах 1,25(OH)₂D дисоціює з DBP і зв'язується з внутрішньоклітинними рецепторами вітаміну D (VDR), що має деякі метаболічні ефекти у тканинах та органах. Основною функцією 1,25(OH)₂D є підтримка посиленого гомеостазу кальцію та фосфору в кровообігу. На ці процеси також впливає паратиреоїдний гормон (ПТГ) і фактор росту фібробластів (ФРФ-23) [23–27].

У людей сироваткова концентрація кальцію підтримується у дуже вузькому діапазоні – приблизно 2,45–2,65 ммоль/л. Отже, коли концентрація іонізованого кальцію в крові зменшується нижче нормального діапазону, виникає каскад антигіпокальціємічних явищ для відновлення рівня кальцію до фізіологічного діапазону [27]. Основними тканинами-мішенями 1,25(OH)₂D є кишечник, нирки та кістки. У нирках 1,25(OH)₂D стимулює ПТГ-залежну каналцеву реабсорбцію кальцію. ПТГ сам збільшує перетворення 25(OH)D на 1,25(OH)₂D у проксимальних ниркових каналцях [23–27].

У скелетних тканинах 1,25(OH)₂D та ПТГ працюють спільно з метою контролю ремоделювання кісткової тканини. 1,25(OH)₂D взаємодіє з внутрішньоклітинним VDR в остеобластах, збільшуючи геномну експресію декількох генів, особливо ліганд рецептора-активатора ядерного фактора (RANKL). Цей ліганд взаємодіє зі своїм рецептором (RANK) на послідовність моноцитів, індукуючи їх поєднуватися, утворюючи багатоядерні остеокласти [28–30]. Зрілі остеокласти після зв'язування з поверхнею кісток вивільняють колагенази та хлористоводневу кислоту, що зумовлює деградацію колагену та вивільнення кальцію назад у мікросередовище, отже, вивільняє кальцій та фосфор у кровообіг [28–30].

У кишечнику 1,25(OH)₂D підсилює абсорбцію кальцію та фосфору. ПТГ стимулює, а 1,25(OH)₂D інгібує активність 25(OH)D-1α-гідроксилази (CYP27B1) ферменту, що відповідає за перетворення 25(OH)D на 1,25(OH)₂D [23–26]. Крім того, 1,25(OH)₂D пригнічує активність ПТГ, інгібує проліферацію та секрецію паратиреоїдних клітин, а також бере участь у диференціюванні клітин та інгібуванні проліферації клітин. Оскільки 1,25(OH)₂D є секостероїдом, він являє собою потужний гормон, що бере участь у регуляції метаболізму кальцію. Для запобігання нерегульованій активності 1,25(OH)₂D та попередження розвитку гіперкальціємії 1,25(OH)₂D індукує власне знищення, помітно збільшуючи експресію 25(OH)D-24-гідроксилази (CYP24A1) [31]. Цей багатofункціональний фермент каталізує перетворення як 1,25(OH)₂D, так і 25(OH)D на біологічно неактивні водорозчинні метаболіти, які екскретуються з жовчю [31].

З традиційної точки зору дефіцит вітаміну D негативно впливає на метаболізм кісткової тканини, що проявляється у вигляді рахіту в дітей та остеомаляції у дорослому. Обидва захворювання зумовлені порушенням мінералізації кісток через недостатність продукту фосфату кальцію внаслідок дії ПТГ на нирки, що викликає фосфатурію [6, 7, 9, 23, 25–27, 32].

Вітамін D відіграв важливу роль під час еволюції хребетних, коли амфібії вийшли з моря на землю. В еволюційному плані вітамін D є одним із найстаріших гормонів, який також виробляється однією з перших форм життя – фітопланктоном [33, 34]. ПТГ відповідає за підсилення абсорбції

дієтичного кальцію, тим самим підтримуючи концентрації циркулюючого кальцію у межах фізіологічного діапазону. Кальцій і фосфат осідають у колагеновій матриці у вигляді гідроксиапатиту кальцію, який забезпечує міцність кісток та їхню структурну цілісність, що дозволяє хребетним тваринам пересуватися у своєму середовищі [32–34].

3. Вітамін D: плейотропна точка зору

Сьогодні визнано, що майже всі тканини і клітини в організмі людини мають VDR і що багато клітин і тканин також демонструють активність 25(OH)D-1 α -гідроксилази (CYP27B1) [29, 35], тобто здатність генерувати 1,25(OH)₂D у тканинах поза нирками [29, 35, 36]. Позаниркова експресія CYP27B1 не піддається впливу гомеостазу кальцію, але, на відміну від ниркового ферменту, регулюється специфічними факторами, включаючи запальні сигнальні молекули або стадію розвитку клітин [37–41]. Крім того, тканини поза нирками також мають здатність катаболізувати 1,25(OH)₂D шляхом експресії CYP24A1 [24], і цей важливий механізм контролю зменшує аутокринні чи паракринні сигнали 1,25(OH)₂D та потенційний вміст місцевого гормону в кровообігу [42–44].

Позаниркові аутокринні чи паракринні ефекти 1,25(OH)₂D є численними та різноманітними і вмикаються/вимикаються залежно від наявності 25(OH)D, клітинних або тканинних специфічних регуляторних факторів, а також анаболічних-катаболічних реакцій CYP27B1 і CYP24A1. На додачу до добре вивченого метаболізму кальцію-фосфату та мінералізації кісток це частково пояснило б його плейотропні ефекти в різних тканинах та органах.

Відомо, що місцеве продукування 1,25(OH)₂D з наступним його зв'язуванням з VDR відповідає за активацію приблизно 2000 генів, які залучені до низки метаболічних шляхів [29, 33]. Напевно, вони несуть відповідальність за багато некальціємічних переваг, які приписують вітаміну D [5–10, 28, 29, 45, 46]. З'ясувалося, що 1,25(OH)₂D не тільки модулює рист і диференціювання клітин, але також посилює імунну систему (наприклад, виробництво бета-дефензину і кателіцидину та модуляцію виробництва протизапальних цитокінів: IL-4, IL-5) [7, 9, 45–52]. Крім того, він також збільшує лімфоцитарну активність та стимулює вироблення інсуліну [7, 9, 45, 46]. Ці дані допомагають пояснити ефективність вітаміну D та зменшення ризику виникнення деяких захворювань.

Вітамін D продемонстрував потужну імунomodulatory здатність. У макрофагах, дендритних клітинах, Т-лімфоцитах і В-лімфоцитах спостерігається високий рівень VDR, що обґрунтовує концепцію його фундаментальної ролі у боротьбі з бактеріями та запобіганні розвитку як аутоімунних захворювань, так і хронічних запальних станів [47–50]. У дослідженні у дорослих, що живуть у східних Сполучених Штатах, концентрації 25(OH)D 38 нг/мл (95 нмоль/л) порівняно з нижчими значеннями асоціювалися з 2,7-разовим зменшенням частоти випадків гострих вірусних інфекцій дихальних шляхів (p=0,015) і з 4,9-разовим зменшенням відсотку днів хвороби [49]. Автори припустили, що в загальній популяції збільшення концентрації 25(OH)D до значень вище 38 нг/мл (95 нмоль/л) значно зменшує частоту вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів у дорослих [49]. Ще одне дослідження зі Швеції також свідчить про те, що вживання вітаміну D має захисний ефект від інфекцій дихальних шляхів [50, 51], що приводить до зменшення кількості призначень антибіотиків [51].

Ще однією мішенню вітаміну D є серцево-судинна система, оскільки компонентів, пов'язаних з вітаміном D, є багато в серцево-судинній системі, у кровоносних судинах і в серці. Про це свідчить сезонна та географічна поширеність ССЗ та дефіциту вітаміну D [53]. Дані дослідження серцево-судинного ризику багатоцентрового аналізу попередників атеро-

склерозу дітей та підлітків у Фінляндії надали додаткові підтверджуючі докази [54]. Результати випадково відібраної когорти з 2148 осіб із збереженими зразками сироватки, взятими у віці 3–18 років у 1980 та 2007 роках (спостереження), а також зі знімками ультразвукового дослідження товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій (ІМТ, маркера структурного атеросклерозу), корелювали з кількома факторами ризику розвитку ССЗ і прогнозували майбутні серцево-судинні явища у дорослому віці [54].

Це дослідження продемонструвало, що в учасників, які у дитинстві мали концентрацію 25(OH)D у найнижчому квартилі (<40 нмоль/л), шанс досягнення ІМТ підвищеного ризику в подальшому житті значно підвищився, що підтверджувалося результатами аналізів, скоригованими за віком, статтю та як факторами ризику в дитинстві (відношення ризиків 1,70 [95% ДІ: 1,15–2,31], p=0,0007), так і факторами ризику у дорослому житті, включаючи концентрації 25(OH)D (відношення шансів 1,80 [1,30–2,48], P=0,0004) [54]. Ці результати мають важливі клінічні наслідки, оскільки збільшення ІМТ у дорослому віці свідчить про те, що дефіцит вітаміну D (<20 нг/мл, <50 нмоль/л) у дитинстві є важливим фактором ризику розвитку ССЗ у дорослому віці.

Крім того, у жінок з концентраціями 25(OH)D 40 нг/мл (100 нмоль/л) ризик розвитку будь-якого інвазивного раку (крім раку шкіри) був на 67% менший порівняно з тими, що мають рівень 24(OH)D у сироватці нижче <20 нг/мл (50 нмоль/л) (BP=0,33; 95% ДІ: 0,12–0,90) [55]. У РКВ у жінок у постменопаузі в Центральній Америці була відзначена значна кореляція захворюваності на рак із сироватковими рівнями 25(OH)D. У цьому дослідженні рівень 25(OH)D був незалежним предиктором ризику раку і збільшення як рівнів кальцію (додавання 1400–1500 мг кальцію на добу), так і рівнів вітаміну D (додавання кальцію плюс вітамін D у дозі 1100 МО/добу) привело до значного зниження ризику розвитку будь-якого виду раку [56].

До того ж статус вітаміну D є важливим фактором зниження ризику розвитку інших видів раку, таких, як рак грудної залози, колоректальний рак та колоректальна аденома [57]. Оптимальна концентрація 25(OH)D для запобігання раку та виживання хворих дорівнює 30–40 нг/мл (75–100 нмоль/л) [58]. На додачу, особи з більш високими концентраціями 25(OH)D під час діагностики раку мають кращі показники виживаності при раку та загальної виживаності [57, 58].

Пацієнти з такими порушеннями, як хвороба Альцгеймера, деменція, зниження когнітивних здібностей та іншими формами нейродегенеративних розладів, також отримали користь від наявності фізіологічної концентрації 25(OH)D у крові. Як було встановлено у дослідженні InCHIANTI, особи літнього віку з дуже тяжкою формою дефіциту вітаміну D (концентрації 25(OH)D нижче 10 нг/мл (<25 нмоль/л), знаходяться у групі підвищеного ризику зниження когнітивних здібностей протягом 6 тиж (BP=1,6, 95% ДІ: 1,2–2,0) порівняно зі своїми ровесниками, в яких рівні 25(OH)D перевищують 30 нг/мл (75 нмоль/л) [59].

Подібні результати були описані Slinin та співавторами [60]: BP=1,6 (95% ДІ: 1,1–2,2) для глобального зниження когнітивних здібностей було розраховане на підставі клінічних даних чоловіків з концентраціями 25(OH)D 25(OH)D нижче 10 нг/мл (<25 нмоль/л) порівняно з тими, в кого концентрації 25(OH)D становили 30 нг/мл (75 нмоль/л). В іншому дослідженні дуже низькі рівні 25(OH)D (<10 нг/мл; <25 нмоль/л) у жінок літнього віку на вихідному рівні були предиктором початку деменції, не зумовленої хворобою Альцгеймера, протягом 7-річного періоду [61], а підвищене дієтичне споживання вітаміну D асоціювалося з нижчим ризиком розвитку хвороби Альцгеймера [62]. Крім того, нещодавно за допомогою менделівської рандомізації (MR) на

підставі даних майже 7500 пацієнтів з цим захворюванням був підтверджений причинно-наслідковий зв'язок дефіциту вітаміну D та розсіяного склерозу (РС) [63].

Також було зроблено припущення, що низькі концентрації 25(OH)D пов'язані зі значним збільшенням ризику смерті [64–67]. Аналіз 73 когорт, що включали 849 412 учасників досліджень, підтвердив те, що учасники з рівнями 25(OH)D <10 нг/мл (<25 нмоль/л) мали відносно низький ризик смерті 1,50 (95% ДІ: 1,21–1,87) порівняно з тими, хто мав рівні 30 нг/мл (75 нмоль/л) [68].

Сьогодні постійно надходять дані про позаскелетні ефекти вітаміну D та відповідні переваги для здоров'я [5, 7, 9, 45–69]. Безумовно, доступність 25(OH)D для ендокринних, автокринних та паракринних шляхів має вирішальне значення для зниження ризику розвитку таких захворювань, як рак, автоімунні захворювання (наприклад розсіяний склероз, діабет 1-го типу тощо), бронхіальна астма та рецидивуюча задишка, ССЗ та інсульт, системний червоний вовчак, atopічний дерматит, нейрокогнітивна дисфункція, включаючи хворобу Альцгеймера, аутизм, інфекційні захворювання, включаючи грип та туберкульоз, ускладнення вагітності, цукровий діабет 2-го типу, остеопороз та переломи, рахіт, остеомаліція та ін. [5, 7, 9, 45–69], а також смерть від усіх причин [5, 64–68].

Наукові знання мають бути збалансованими, тому слід враховувати результати огляду 290 когорт та 172 РКВ [3], що стосувалися вітаміну D та/або його метаболітів, які не показали основних переваг для здоров'я. З іншого боку, окрім упередженості у відборі, більшість досліджень, включених до зазначеного вище огляду, не були спеціально розроблені для оцінювання кінцевих точок, пов'язаних з вітаміном D. Крім того, висновки цієї статті дуже важко застосовувати в окремих випадках у конкретних пацієнтів, коли потреба у вітаміні D може бути очевидною.

4. Вітамін D: мінімальна, максимальна, оптимальна концентрація

Позиція щодо того, які саме концентрації 25(OH)D вказують на дефіцит та достатність вітаміну D, є суперечливою. Метою вживання вітаміну D є досягнення і підтримка оптимальної концентрації 25(OH)D за відсутності небажаних явищ. 25(OH)D є субстратом 25(OH)D-1 α -гідроксилази (CYP27B1) для синтезу 1,25(OH)₂D як у тканині нирок, так і в тканинах поза нирками. Повідомлялося, що тільки 50% максимальної активності 25(OH)D-1 α -гідроксилази (K_m) досягається при наблизенні концентрації 25(OH)D до 40 нг/мл (100 нмоль/л), що у свою чергу залежить від наявності достатньої кількості вітаміну D [26].

Додаткові докази були отримані щодо мінімальних концентрацій 25(OH)D, необхідних для виникнення низки позаскелетних ефектів. Більшість цих досліджень встановили, що оптимальна концентрація 25(OH)D знаходиться у діапазоні від 30 до 50 нг/мл (75–125 нмоль/л), що наближується до K_m 1 α -гідроксилази [26]. Кінетика 25(OH)D-1 α -гідроксилази та результати численних мета-аналізів, РКВ і спостережних досліджень надають переконливі докази того, що цільова концентрація 25(OH)D, яка відповідає потребам тканин людини, що містять рецептор вітаміну D (VDR), становить приблизно 40 нг/мл (100 нмоль/л) [5, 7, 9, 28, 32, 45, 48, 53, 58, 59]. Проте відмінності в мінімальній ефективній концентрації можуть варіюватися залежно від типу тканини [69–71]. Останнє припущення призвело до висунення концепції, що 1 α -гідроксилаза вимагає іншої критичної концентрації 25(OH)D для синтезу 1,25(OH)₂D на фоні ендокринної активності у порівнянні з автокринними/паракринними шляхами [26, 69–71].

Якщо доступність 25(OH)D падає нижче клітинних чи тканинних критичних концентрацій, у клітині чи тканині ви-

никає дефіцит вітаміну D, що спричиняє місцеві метаболічні ускладнення [24, 54–56], тоді як сироваткові рівні 25(OH)D все ще можуть знаходитися в межах так званого нормально-го діапазону. Коли клітини або тканини піддаються впливу фізіологічно субоптимальних або патологічних концентрацій 25(OH)D (тобто нижчих за ті, які потрібні для забезпечення ефективної активності 1 α -гідроксилази), це може мати специфічні для тканини шкідливі наслідки [26, 69–71].

Spedding та співавтори [70] запропонували різноманітні значення мінімальної ефективної концентрації 25(OH)D, пов'язаної з найнижчим ризиком для розвитку кісткових розладів та нескелетних захворювань. За даними австралійських дослідників мінімальні сироваткові ефективні концентрації 25(OH)D є нижчими для скелетних захворювань, наприклад, рахіту (10 нг/мл; 25 нмоль/л) чи остеопрозних переломів (20 нг/мл; 50 нмоль/л) порівняно з тими для передчасної смерті (30 нг/мл; 75 нмоль/л) чи нескелетних захворювань, включаючи депресію (30 нг/мл; 75 нмоль/л), цукровий діабет та серцево-судинні захворювання (32 нг/мл; 80 нмоль/л), падіння та інфекції дихальних шляхів (38 нг/мл; 95 нмоль/л) і рак (40 нг/мл; 100 нмоль/л) [70].

5. Керівництва щодо використання вітаміну D: зроби розумний вибір

5.1. Рекомендації для загальної популяції

До кінця 2000 років (1990–2000 р.), перед публікацією Інституту медицини США (ІОМ) у 2010 р., рекомендована добова норма вітаміну D (RDA) у віці до 50 років становила 200 МО/добу [19, 28, 32–34]. Ця рекомендація ґрунтувалася на переконанні, що для запобігання рахіту достатньо отримання дози 200 МО/добу [72]. Однак це припущення не враховувало всіх інших фізіологічних корисних ефектів вітаміну D. Ще зовсім недавно переважна більшість полівітамінних препаратів в Європі та багатьох інших країнах містили лише 5 мг (200 МО) холекальциферолу з позначкою «100% RDA». У 2010 р. ІОМ визнав норму 200 МО/добу неправильною та рекомендував такі дози: 400 МО/добу (10 мг) для дітей, 600 МО/добу (15 мг) для дітей, підлітків та дорослих та 800 МО/добу (20 мг) для дорослих віком понад 70 років для підтримки бажаної концентрації 25(OH)D [19]. Як і у випадку рекомендації ІОМ, мінімальна концентрація 25(OH)D 20 нг/мл (50 нмоль/л) вважається фізіологічно адекватною, але це було оскаржено багатьма науковцями [16, 73–75].

Проте в більшості досліджень, в яких аналізували концентрації 25(OH)D з метою виявлення зв'язку між станом здоров'я та ризиком розвитку захворювань, в якості необхідної мінімальної концентрації для благополуччя людини використовували більш високі концентрації 25(OH)D у діапазоні 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) або 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л), а не 20 нг/мл (50 нмоль/л) [5, 7, 9, 16, 45, 46, 49, 51, 55, 57, 58, 70, 73–78]. Навіть для належної мінералізації кісткової тканини концентрація, рекомендована ІОМ, що становить щонайменше 20 нг/мл (50 нмоль/л), викликає полеміку, а концентрація 25(OH)D >30 нг/мл (75 нмоль/л) краще підходить для профілактики субклінічної остеомаліції [75].

Товариство ендокринологів США випустило керівництво з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D, в якому рекомендувало досягнення сироваткових концентрацій 25(OH)D більше ніж 30 нг/мл (>75 нмоль/л) з переважним діапазоном 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л) [16]. Також рекомендовані дози становили 400–1000 МО/добу (10–25 мг) для дітей віком до 1 року, для дітей старше 1 року 600–1000 МО/добу (15–25 мг) і 1500–2000 МО/добу (37,5–50 мг) для всіх дорослих [16]. Для людей з ожирінням (ІМТ >30 кг/м²) була встановлена «втричі» більша добова доза вітаміну D, ніж рекомендована доза для осіб з нормальною масою тіла [16].

ЗАРУБЕЖНІЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблиця 1

Деякі керівництва щодо використання вітаміну D, опубліковані з 2010 року

Установа	Країни	Цільова популяція	Вік, роки	Захворювання	25(OH)D, нмоль/л	Пероральний вітамін D, МО/добу	Джерело
Інститут медицини	США, Канада	Загальна популяція	< 1	Здоров'я кісток	> 50	400	Ross [19]
			1–70			600	
			> 70			800	
Товариство ендокринологів	США	Загальна популяція	0–1	Ризик дефіциту вітаміну D	> 75	400	Holick (2012) [16]
			1–18			600–1000	
			> 19			1500–2000	
Країни DACH	Австрія	Загальна популяція	< 1	Здоров'я кісток	> 50	400	DGE [80]
	Німеччина		> 1			800	
	Швейцарія						
EMAS		Жінки у період постменопаузи		Загальний стан здоров'я	> 75	800–1000	Pérez-López [81]
ESPGHAN		Немовлята, діти, підлітки	< 19	Загальний стан здоров'я	> 50	400	Braegger [82]
Лідери думки у сфері застосування вітаміну D (EVIDAS)	Центральна Європа	Загальна популяція	0–6 міс.	Загальний стан здоров'я	> 75	400	Pludowski [76]
			6–12 міс			400–600	
			1–18			600–1000	
			> 18			800–2000	
		Жінки	16–45	Профілактика ускладнень вагітності та розвитку плода		1500–2000	
ESCEO		Жінки літнього віку		Здоров'я кісток	> 50	800–1000	Rizzoli [83]
		Ослаблені особи літнього віку			> 75		
Американське геріатричне товариство		Особі літнього віку		Падіння, переломи	> 75	1000+	Judge [84]
SBEM		Особі з остеопорозом		Профілактика вторинного гіперпаратиреозу, запобігання падінню, маса та щільність кісткової тканини	> 75	1000–2000	Maeda [85]
AADMD				Загальний стан здоров'я	> 75	800–4000	Grant [77]
Консенсус 11 установ	Усі країни світу	Діти	< 1	Профілактика рахіту		400	Munns [86]
			> 1	Рахіт, запобігання остеомаляції		≥600	
				Лікування рахіту		2000–6000, залежно від віку	
GULF	Об'єднані Арабські Емірати	Загальна популяція	0–6 міс	Загальний стан здоров'я	> 75	400	Haq [78].
			6–12 міс			400–600	
			1–18			600–1000	
			19–65			800–2000	
			> 65			1000–2000	
		Жінки	16–45	Профілактика ускладнень вагітності та розвитку плода	1500–2000		

Примітки: AADMD – Американська академія порушень нервово-психічного розвитку та стоматології; EMAS – Європейське товариство менопаузи та андропаузи; ESCEO – Європейське товариство клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартриту; ESPGHAN – Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування; EVIDAS – Європейська Асоціація вітаміну D; SBEM – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Бразильське товариство ендокринології і науки про обмін речовин).

У 2013 році були опубліковані Центральноевропейські рекомендації, які висвітлювали проблему дефіциту вітаміну D у цьому регіоні [76]. На відміну від керівництва ІОМ [19], керівництва Товариства ендокринологів [16], Американської Академії розумової відсталості [77] та Центральноевропейської рекомендації [76] підтверджують достовірність як скелетних, так і плейотропних ефектів вітаміну D, і тому мають важливе значення у клінічній практиці. Європейські керівництва рекомендували використовувати добавки з вітаміном D для досягнення та підтримки оптимальної цільової концентрації 25(OH)D у діапазоні 30-50 нг/мл (75–125 нмоль/л) [76]. Крім того, керівництва щодо використання вітаміну D у клінічній практиці в Об'єднаних Арабських Еміратах (ОАЕ) та у країнах Перської затоки охоплюють плейотропні ефекти вітаміну D [78]. Слід підкреслити, що у цьому сонячному регіоні показник дефіциту вітаміну D є одним з найвищих [78].

Необхідно зазначити, що з точки зору повсякденної практики вибір відповідних рекомендацій з наявних керівництв щодо використання вітаміну D залежить від кількох факторів, включаючи клінічні чинники та фактори навколишнього середовища [15, 79]. Крім того, при складанні єдиного керівництва слід враховувати відмінності, пов'язані з районом проживання, впливом сонячного світла, пігментацією шкіри, раціональному харчування, одягом і культурними звичками, системою охорони здоров'я та багатьма іншими факторами, що стосуються населення [45, 53, 58, 73, 76–78].

Тому для загальної популяції, яка на перший погляд вважається здоровою, вибір керівництва щодо використання вітаміну D має бути зроблений з урахуванням вікової групи, маси тіла, етнічного походження (типу шкіри) та району проживання. Керівництво ІОМ було замовлене урядами Сполучених Штатів та Канади з метою забезпечення здоров'я населення, а не для використання в якості керівництва для клінічної практики для населення, що проживає в Північній Америці [19]. Крім того, рекомендації ІОМ були встановлені на підставі доказів, які зосереджені лише на метаболізмі кальцію та фосфату та вимогах щодо здоров'я кісток [19]. Отже, рекомендації ІОМ, що стосуються кісток, мають враховуватися головним чином у контексті здоров'я кісток, крім того, їхня корисність обмежується лише населенням Північної Америки. Більше того, рекомендації ІОМ не можуть використовуватися в якості керівництва для лікування пацієнтів.

З огляду на зазначені вище висловлювання, рекомендації з урахуванням віку, маси тіла та району проживання виглядають як неодмінний або, щонайменше, більш раціональний інструмент боротьби з дефіцитом вітаміну D на національному або регіональному рівнях. Викликає занепокоєння те, що певні діагностичні лабораторії пристосували граничні значення ІОМ до своєї практики, що є серйозною помилкою, яка не тільки вводить в оману, але також може зашкодити деяким пацієнтам [19].

Дані табл. 1 демонструють огляд керівництв щодо використання вітаміну D, випущених для медичної спільноти з 2010 року.

5.2. Рекомендації для пацієнтів з певними захворюваннями

Для конкретного пацієнта з певним захворюванням розумний вибір керівництва щодо використання вітаміну D має базуватися на специфіці того чи іншого захворювання, яке відповідає дефіциту вітаміну D або є його наслідком. Нещодавно опубліковані «Глобальні консенсусні рекомендації щодо профілактики та лікування нутритивного рахіту» є гарним прикладом та правильною відправною точкою, оскільки ці рекомендації були встановлені лише для цього окремого специфічного захворювання та базуються на наявних доказах щодо факторів ризику розвитку нутритивного рахіту, перебігу та терапії захворювання, його поширеності та частоти виникнення [86]. Інші приклади рекомендацій щодо використання вітаміну D, які є специфічними для захворювання, були роз-

роблені кількома спеціалізованими науковими товариствами, такими, як Європейське товариство клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартриту (ESCEO) [83], Європейське товариство менопаузи та андропаузи (EMAS) [81], Хвороба нирок: поліпшення глобальних результатів лікування (KDIGO) [87] або Американське гериатричне товариство [84], Американська академія порушень нервово-психічного розвитку та стоматології (AADMD) [77, 88] тощо. Окремі для кожного захворювання рекомендації щодо використання вітаміну D були розроблені для застосування, головним чином, в якості допоміжного інструменту у складі терапії цих захворювань або в межах об'єднаної стратегії профілактики цих захворювань та їхніх клінічних ускладнень.

Наприклад, «...в ослаблених осіб літнього віку, які знаходяться в групі підвищеного ризику падіння та переломів, ESCEO рекомендує 75 нмоль/л (30 нг/мл) 25(OH)D в якості мінімальної концентрації, що найбільше впливає на переломи» [83]. Подібним чином, «Робоча група Американської академії порушень нервово-психічного розвитку та стоматології (AADMD) щодо використання вітаміну D рекомендує, щоб концентрація 25(OH)D (для оптимального здоров'я людей з порушеннями нервово-психічного розвитку та інтелектуальними порушеннями) знаходилась у діапазоні 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л), що може бути досягнуто із застосуванням доз вітаміну D₃ від 800 до 4000 МО/добу та розумного впливу опромінення УФ-В» [77].

Крім того, рекомендації, створені Американською робочою групою гериатричного товариства щодо використання вітаміну D у людей похилого віку заявляють, що «...сироваткова концентрація 25-гідроксивітаміну D 25 г/мл (75 нмоль/л) повинна бути мінімальною ціллю досягнення у людей літнього віку, особливо в ослаблених дорослих, які знаходяться у групі підвищеного ризику падіння, травм та переломів» [84]. Загалом більшість специфічних для захворювання рекомендацій послідовно заявляють, що мінімальна сироваткова концентрація 25(OH)D має становити 30 нг/мл, а верхня межа – 50–60 нг/мл (з 75–125 до 150 нмоль/л); досягнення та підтримка таких значень вимагає регулярного вживання вітаміну D у дозі 3000–5000 МО/добу [89].

5.3. Рекомендації з лікування дефіциту вітаміну D

Пацієнтам з лабораторно підтвердженим дефіцитом вітаміну D, тобто концентрацією 25(OH)D нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л), слід призначати вітамін D. У пацієнтів з дефіцитом вітаміну D терапевтична доза, яка залежить від віку та маси тіла, має застосовуватися відповідно до наявних регіональних або державних рекомендацій з лікування, при цьому лікування має тривати від 1 до 3 міс. Першу контрольну перевірку концентрації 25(OH)D слід здійснювати не раніше, ніж через 8–12 тиж після початку лікування [16, 76, 78, 90, 91].

Дуже важливо отримати інформацію про супутні захворювання до початку лікування. Дозу слід встановити таким чином (діапазон залежить від маси тіла): 1000 МО/добу (25 мг/доба) для немовлят (тобто, у віці до 1 міс), 2000–3000 МО/добу (50–75 мг/добу) для дітей від 1 міс та дітей ясельного віку, 3000–5000 МО/добу (75–125 мг/доба) для дітей та підлітків віком 1–18 років, 7000–10 000 МО/добу (175–250 мг/добу) або 50 000 МО/тиж (1250 мг/тиж) для дорослих та осіб літнього віку [76]. Крім того, для пацієнтів із порушенням абсорбції в кишечнику, вітамін D слід призначати у великих пероральних дозах до 50 000 МЕ 2–3 рази на тиждень або внутрішньом'язових дозах. Альтернативою є вплив сонячного світла або штучного денного освітлення як від освітлювального приладу, що випромінює промені УФ-В, або від солярію, що випромінює промені УФ-В [92].

Пацієнти із серйозною дисфункцією печінки або хронічним захворюванням нирок є єдиними групами, які потребують застосування активованих метаболітів вітаміну D. При хронічно-

Рекомендації щодо вищих значень допустимого споживання, залежних від віку, які не спричиняють небажаних явищ

Вікова група	Максимальне припустиме значення	Джерела
Немовлята (віком до 1 міс)	До 1000 МО/добу (25 мг/добу)	[16, 19, 76, 78]
Діти віком від 1 міс до 10 років	До 2000 МО/добу (50 мг/добу)	[16, 19, 76, 78]
Діти та підлітки віком 11–18 років	До 4000 МО/добу (100 мг/добу)	[16, 19, 76, 78]
Дорослі та особи літнього віку	До 4000 МО/добу (100 мг/добу)	[16, 19, 76, 78]
	До 10 000 МО/добу (250 мг/добу)	[16, 76, 78]

му захворюванні печінки рекомендується за можливості застосувати кальцифедол, а при хронічному захворюванні нирок оптимальними варіантами вважаються альфакальцидіол або 1,25-дигідроксивітамін D₃ (кальцитріол). Пацієнти з хронічним захворюванням нирок також мають отримувати достатню кількість вітаміну D для підтримки рівня 25(OH)D у крові щонайменше 30 нг/мл (75 нмоль/л). Грануломатозні порушення (наприклад саркоїдоз) та деякі лімфоми потребують ретельного нагляду, оскільки у пацієнтів з такими захворюваннями може виникнути гіперкальціємія, якщо концентрація 25(OH)D перевищить 30 нг/мл (75 нмоль/л). Для профілактики остеопорозу та гіперкальціємії у таких пацієнтів рівні в крові мають знаходитися у діапазоні від 20 до 30 нг/мл. Пацієнти з первинним гіперпаратиреозом і гіперкальціємією мають отримувати лікування з приводу дефіциту вітаміну D, оскільки занепокоєння з приводу погіршення гіперкальціємії є необґрунтованим.

Деякі пацієнти з третинним гіперпаратиреозом, спричиненим хронічним дефіцитом вітаміну D або хронічною нирковою недостатністю, часто можуть отримати користь від зниження рівнів ПТГ і кальцію в сироватці шляхом лікування вітаміном D, щоб досягти концентрації щонайменше 30 нг/мл (75 нмоль/л) 25(OH)D [93].

6. Іноді менша доза може бути більш корисною

Зростання кількості безрецептурних добавок з вітаміном D, доступних у аптеках та через Інтернет, що супроводжується медіа-кампаніями та рекламою продукції, викликає у медичній спільноті занепокоєння щодо безпеки застосування вітаміну D. Насправді, через рекламну тактику деякі споживачі можуть повірити, що споживання більшої кількості вітаміну D зумовлює більшу користь для здоров'я. Хоча останнє не обов'язково є правдою, така поведінка може призвести до передозування. При неправильному застосуванні довготривале самостійне вживання вітаміну D може призвести до гіперкальціємії та гіперкальціурії [94]. Отже, медичні працівники та особи, що визначають політику у сфері охорони здоров'я, мають бути попереджені та вживати активних заходів для мінімізації небезпек, зумовлених незнанням та маркетинговою тактикою. Рекомендованими заходами є освіта споживачів та вирішення важливих питань, таких, як вибір ефективної дози [94].

Простим та ефективним інструментом, який допомагає запобігти неконтрольованому надмірному вживанню вітаміну D у здоровій популяції, є визначення максимальних припустимих значень споживання (верхньої межі, ВМ) [16, 19, 76, 78, 95]. Слід зазначити, що максимальні припустимі значення, відомі на сьогодні, зазвичай є придатними для певного віку, незалежно від джерела отримання, на відміну від суперечливих рекомендованих доз вітаміну D для лікування та профілактики дефіциту вітаміну D та визначення концентрації 25(OH)D, що відображає достатність вітаміну D. Глобальні, регіональні або державні рекомендації щодо добових доз вітаміну D, які є безпечними, наведені у табл. 2.

Крім того, доза 10 000 МО/добу була визнана рівнем відсутності спостережуваного шкідливого впливу (NOAEL), окресливши безпечні граничні значення вживання вітаміну D [16, 19].

7. Вітамін D: загрозна J/U-подібна крива для результатів лікування

Було проведено низку досліджень, які оцінювали зв'язок між сироватковою концентрацією 25(OH)D та хронічними захворюваннями чи смертю [96]. Деякі з досліджень, які порівнювали сироваткові концентрації 25(OH)D з показниками смерті від хронічних захворювань, показали, що дефіцит вітаміну D пов'язаний із підвищеним ризиком і ризик поступово знижується із збільшенням концентрації 25(OH)D, що зазвичай досягає стійкого найнижчого рівня в діапазоні від 30 до 40 нг/мл (75–100 нмоль/л) [5, 70, 96].

Проте деякі з повідомлень вказували на незначне збільшення ризику хронічних захворювань чи смерті на фоні концентрації 25(OH)D, що перевищувала 50 нг/мл (125 нмоль/л) [97, 98]. Це підняло питання про наявність потенційного негативного впливу на здоров'я, якщо така концентрація (наприклад підтримувана сироваткова концентрація 25(OH)D вище 50 нг/мл) буде досягнута із застосуванням добавок з вітаміном D. ІОМ припустив, що ризик смерті зростає, якщо концентрація 25(OH)D перевищує 30 нг/мл (75 нмоль/л) [17, 19].

І навпаки, у воїнів масаї, які більшість часу живуть на відкритому повітрі, середні концентрації 25(OH)D дорівнюють приблизно 50 нг/мл (125 нмоль/л), і вони, здається, мають добре здоров'я [99].

Для переважної більшості людей їжа не забезпечує достатню кількість вітаміну D на щоденній основі. Отже, без щоденного опромінення достатньою кількістю сонячного світла навряд чи комусь вдасться досягти концентрації 25(OH)D 30 нг/мл (125 нмоль/л) за винятком осіб з рідкісними мутаціями, пов'язаними з 24-гідроксилазою (CYP24A1) [23–25, 100, 101].

На підтвердження результатів інших досліджень мета-аналіз Garland та співавторів [5] виявив, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з більш високим ризиком смерті, що в концентрації 25(OH)D близько 36 нг/мл (90 нмоль/л) ризик смерті поступово знижується до стійкого найнижчого показника і є незмінним до досягнення щонайменше 70 нг/мл (175 нмоль/л) без ознак U- або J-подібної кривої. Подібні результати спостерігалися у недавньому дослідженні, яке вивчало U- або J-подібні зв'язки між концентраціями 25(OH)D та результатами лікування [102]. Водночас кількість захворювань, для яких підвищені концентрації 25(OH)D асоціювались із несприятливими наслідками – алергічними реакціями, була незначною [102]. Докази того, що концентрації 25(OH)D >40 нг/мл (>100 нмоль/л) для тих, кому проведена операція на серці, пов'язані з підвищеним ризиком несприятливих наслідків, також обмежені [103].

Нещодавно були отримані повідомлення про відношення J-подібна концентрація 25(OH)D-показник смерті від ССЗ [98]. Проте для досягнення концентрації 25(OH)D >40 нг/мл (>100 нмоль/л) зазвичай необхідне застосування добавок з вітаміном D, а в більшості спостережених досліджень не запитували про вживання добавок. Як зазначили Grant та співавтори [102], якщо вживання добавок було ініційоване незадовго до включення до когортного дослідження, можливо, за

рекомендацією лікаря для лікування захворювання, зумовленого дефіцитом вітаміну D, такого, як остеомаліція або остеопороз, у деяких з пацієнтів з максимальними концентраціями 25(OH)D ці значення були помилково встановлені у неправильному квантилі 25(OH)D.

Важливо відзначити, що фізіологічні концентрації 25(OH)D (від 30 до 50 нг/мл) асоціюються з деякими плейотропними перевагами для здоров'я та зниженням ризику смерті від усіх причин. Однак досягнення та підтримка концентрації 25(OH)D, що перевищує рекомендовану, не є доцільним, бо «більше» не завжди означає «краще». Самостійне застосування вітаміну D, особливо парентерального, не є панaceaю для лікування захворювань та зменшення ризику смерті, отже рекомендується з обережністю вживати вітамін D у дозах, вищих за рекомендовані для загальної популяції. Винятком є лабораторно підтверджений дефіцит вітаміну D, який слід лікувати короткочасними терапевтичними дозами під наглядом лікаря.

8. Чи можуть високі дози вітаміну D бути токсичними?

Токсичність вітаміну D залишається нез'ясованим питанням для лікарів та державних органів охорони здоров'я. Хоча наразі не існує наукових даних, це є важливою причиною, чому уряди протистоять поширенню їжі, збагаченої вітаміном D, такої, як молоко та молочні продукти. До 50-х років ХХ століття збагачення харчових продуктів вітаміном D було поширеним явищем, оскільки він вважався однією з чудових поживних речовин, корисних для лікування хронічних захворювань від туберкульозу до ревматоїдного артриту [104].

Дійсно, окрім молока, цим жиророзчинним вітаміном збагачувались заварний крем в Англії, пиво у Сполучених Штатах, крем для гоління та мило у Німеччині та ін. [104, 105]. Проте на початку 50-х років ХХ століття у Великій Британії було зареєстровано декілька випадків патології обличчя, надклапанного аортального стенозу, розумової відсталості та гіперкальціємії у немовлят [106]. Пізніше були отримані додаткові повідомлення про гіперкальціємію у деяких немовлят у Великій Британії [107–109]. Королівському коледжу лікарів та Британській педіатричній асоціації було доручено знайти причину. Після вивчення літератури та проведення опитувань щодо раціону харчування, був зроблений висновок, що можливою причиною було нерегульоване збагачення молока вітаміном D, а також надмірне споживання вітаміну D з різних продуктів, збагачених вітаміном D [107–109].

Хоча Королівський коледж лікарів не зміг надати чітких доказів і їхній висновок переважно базувався на літературних даних щодо вагітних самок гризунів, які отримували високі дози вітаміну D і народжували потомство з дисморфними ознаками, стенозом аорти та гіперкальціємією. Британська педіатрична асоціація задокументувала виникнення гіперкальціємії, але тільки в окремих випадках у дітей, які отримували приблизно 1500–1725 МО вітаміну D на добу [107–109], проте вони могли отримувати додаткові дози, щодо чого не було здійснено пошуку інформації. Крім того, у той час не було розроблено надійного аналізу для вимірювання рівнів вітаміну D або достовірного оцінювання споживання дієтичного вітаміну D, тому ці цифри були приблизними. Цілком імовірно, що деякі з цих дітей (окремі випадки) мали синдром Вільямса-Бьюрена, який був пов'язаний з обличчям ельфа, стенозом аорти, розумовою відсталістю та гіперкальціємією внаслідок підвищеної чутливості до вітаміну D [110–112]. Як наслідок, уряд запровадив політику суворого регулювання збагачення харчових продуктів вітаміном D та застосування добавок вітаміну D для широкої громадськості. Отже сьогодні в деяких країнах діти та дорослі можуть отримувати вітамін D, тільки якщо він призначений медичними працівниками [86, 110, 113].

Зазвичай вважається, що концентрація 25(OH)D у сироватці до 100 нг/мл (250 нмоль/л) безпечна для дітей та дорослих, за винятком тих, хто має підвищену чутливість до вітаміну D. Остання група включає дітей та дорослих з ідіопатичною інфантильною гіперкальціємією [100, 101], синдромом Вільямса-Бьюрена [111, 112], грануломатозними порушеннями та деякими типами лімфоми [105, 110]. У керівництві Товариства ендокринологів був зроблений висновок про те, що токсичні ефекти вітаміну D є не тільки надзвичайно рідкісними, але для їхнього виникнення необхідна концентрація 25(OH)D щонайменше 150 нг/мл (375 нмоль/л) [16, 105, 110].

Першим проявом надлишкової активності вітаміну D є збільшення екскреції кальцію із сечею за рахунок зменшення абсорбції кальцію з ниркових каналців унаслідок зниження рівня ПТГ. На тлі зменшення ниркової екскреції, коли нирки не можуть більше справлятися з кількістю кальцію, що потрапляє у кровотоки з їжі та внаслідок кісткової мобілізації, рівень кальцію у сироватці починає підвищуватися. Зниження рівня ПТГ також призводить до зменшення ниркової екскреції фосфатів.

Підвищені концентрації 25(OH)D безпосередньо взаємодіють з VDR у кишечнику, що посилює кишкову абсорбцію кальцію та фосфату. Це спричиняє збільшення рівнів як кальцію, так і фосфату в сироватці, у результаті чого утворюється перенасичений продукт фосфату кальцію, який, ймовірно, буде осідати в м'яких тканинах, включаючи нирки, що призводить до нефрокальцинозу та атеросклеротичного кальцинозу судин (третинного гіперпаратиреозу) [20, 105, 110]. Гіперкальціємія також призводить до вазоконстрикції, що викликає гіпертензію. Гіперкальціємія індукує виникнення кількох інших неспецифічних симптомів, включаючи закрепи, депресію, сплутаність свідомості, поліурію та полідипсію, серцеві аритмії [110].

Численні дослідження вказують на те, що вітамін D є одним із найменш токсичних жиророзчинних вітамінів. Dudenkov та співавтори [114] провели аналіз більше 20 000 результатів вимірювання 25(OH)D, виконаних у клініці Мейо за період з 2002 по 2011 рр. з метою оцінювання потенційної токсичності вітаміну D (яка визначається за наявності гіперкальціємії). У той самий час як вони спостерігали 20-кратне збільшення кількості осіб із сироватковими рівнями 25(OH)D >50 нг/мл (>75 нмоль/л), ці концентрації були пов'язані з нормальною концентрацією кальцію в сироватці [114]. Вони виявили лише одну особу з гіперкальціємією, в якій концентрація 25(OH)D у крові дорівнювала 364 нг/мл (910 нмоль/л) [114].

Pietras та співавтори [115] повідомили, що у здорових дорослих, які в клінічних умовах отримували 50 000 МО вітаміну D₂ раз на 2 тиж (еквівалент приблизно 3300 МО на добу) протягом періоду до 6 років, концентрації 25(OH)D зберігалися у бажаному діапазоні 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л) за відсутності ознак токсичності вітаміну D. На підтвердження цього спостереження Екварт та співавтори [89] повідомили, що у дорослих канадців, які щоденно приймали до 20 000 МО вітаміну D₃, концентрації 25(OH)D значно підвищилися, досягнувши 60 нг/мл (150 нмоль/л), без будь-яких ознак токсичності. Вони також підтвердили, що дорослі з ожирінням потребують у 2,5 рази більше вітаміну D для підтримки концентрації 25(OH)D у тому самому діапазоні, що і в осіб з нормальною масою тіла, що узгоджується з керівництвом Товариства ендокринологів [89].

9. Висновки

Було визнано, що дефіцит вітаміну D є глобальною проблемою для здоров'я. Ця глобальна пандемія дефіциту вітаміну D має негативний вплив на здоров'я та добробут дітей та дорослих, а також на роботу систем охорони здоров'я. Було

висловлене припущення, що більшість витрат на охорону здоров'я, пов'язаних із захворюваннями, які асоціюються з дефіцитом та недостатністю вітаміну D, можуть бути суттєво зменшені [116–118].

Основні причини глобальної пандемії дефіциту вітаміну D:

– відсутність розуміння того факту, що доцільний вплив сонячного світла є безпечним та недорогим засобом отримання вітаміну D природним шляхом;

– дуже мало харчових продуктів природно містять вітамін D, тому здоровий збалансований раціон харчування не забезпечить його необхідної кількості;

– необґрунтоване занепокоєння з боку урядів, органів охорони здоров'я та фахівців у галузі охорони здоров'я щодо того, що вітамін D є надзвичайно токсичним жиророзчинним вітаміном, тому його потрібно ретельно регулювати, що він може спричинювати дефіцит вітаміну D;

– обмежена кількість даних РКВ про те, що вітамін D має користь для здоров'я.

Можливою причиною неуспіху багатьох РКВ вітаміну D є те, що дані випробування були отримані насамперед з досліджень фармакологічних препаратів (тобто, є вторинними результатами), а не тих, які підходять для вивчення поживних речовин. Випробування фармацевтичних препаратів помилково припускають, що єдине джерело поживної речовини учасники отримують у дослідженні і що існує лінійний зв'язок доза–відповідь. Жодне з припущень не є вірним для вітаміну D. Майбутні такі дослідження повинні дотримуватися принципів керівництв з проведення клінічних випробувань Heaney та співавторів та інших, зосередившись на ефектах поживних речовин [15, 46, 105].

Що стосується вітаміну D, першим етапом буде достовірна оцінка відношення концентрації 25(OH)D у крові: результат лікування, вимірювання сироваткової концентрації 25(OH)D до включення у дослідження та включення лише тих, хто має низьку концентрацію, застосування достатньої

кількості вітаміну D₃ для досягнення концентрації 25(OH)D, за якої може виникнути позитивний ефект, з наступним вимірюванням досягнутої концентрації 25(OH)D для підтвердження зберігання досягнутих рівнів [15].

Практичним рішенням для подолання цієї кризової ситуації можуть стати заходи з боку органів охорони здоров'я та законодавчих органів, які полягають у впровадженні харчових продуктів з відповідними необхідними кількостями вітаміну D, таких, як молоко, хліб та макарони, причому ці значення, швидше за все, відрізняться залежно від країни та потреб населення [105]. Крім того, застереження щодо уникання впливу сонячного світла для зменшення ризику виникнення раку шкіри та меланоми мають бути поєднані з рекомендацією щодо отримання вітаміну D внаслідок доцільного впливу сонячного світла вдень (протягом декількох хвилин) або з добавок.

За відсутності регулярного впливу сонячного світла використання відповідних добавок з вітаміном D є найбільш ефективним способом збільшення концентрації 25(OH)D. До того ж, навіть за умови збагачення харчових продуктів споживання вітаміну D є недостатнім для досягнення та підтримки цільової концентрації 25(OH)D, що становить щонайменше 30 нг/мл (75 нмоль/л), а деякі режими, що використовуються для отримання харчових продуктів, не дозволяють їм досягти тих, хто дійсно цього потребує (наприклад рису). Управління з контролю харчових продуктів та лікарських засобів США нещодавно затвердило збільшення кількості вітаміну D, який може бути доданий в якості обов'язкового компонента до молока, і схвалило додавання вітаміну D до напоїв, вироблених з їстівних рослин, призначених в якості альтернативних молочних продуктів, наприклад, напоїв із сої, мигдалю та кокосового горіха, а також до їстівних рослинних альтернатив йогуртам [119]. Ми вважаємо, що це правильні кроки в правильному напрямку, які можуть бути адаптовані іншими країнами.

ЛІТЕРАТУРА

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=vitamin+D> on 16.10.2016.
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=vitamin+D+and+pleiotropic> on 16.10.2016.
3. P. Autier, M. Boniol, C. Pizot, P. Mullie, Vitamin D status and ill health: a systematic review, *Lancet Diab. Endocrinol.* 2 (1) (2014) 76–89.
4. M.J. Bolland, A. Grey, G.D. Gamble, Reid IR The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis, *Lancet Diab. Endocrinol.* 2 (4) (2014) 307–320.
5. C.F. Garland, J.J. Kim, S.B. Mohr, E.D. Gorham, W.B. Grant, E.L. Giovannucci, et al., Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D, *Am. J. Public Health* 104 (8) (2014) E43–E50.
6. A. Hossein-nezhad, M.F. Holick, Vitamin D for health: a global perspective, *Mayo Clin. Proc.* 88 (7) (2013) 720–755.
7. P. Pludowski, M.F. Holick, S. Pilz, C.L. Wagner, B.W. Hollis, W.B. Grant, et al., Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence, *Autoimmun. Rev.* 12 (10) (2013) 976–989.
8. Y. Song, L. Wang, A.G. Pittas, L.C. Del Gobbo, C. Zhang, J.E. Manson, et al., Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes, *Diab. Care* 36 (5) (2013) 1422–1428.
9. J.C. Souberbielle, J.J. Body, J.M. Lappe, M. Plebani, Y. Shoenfeld, T.J. Wang, et al., Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice, *Autoimmun. Rev.* 9 (11) (2010) 709–715.
10. L. Wang, Y. Song, J.E. Manson, S. Pilz, W. Maerz, K. Michaelsson, et al., Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies, *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 5 (6) (2012) 819–829.
11. J.F. Aloia, R. Dhaliwal, A. Shieh, M. Mikhail, S. Islam, J.K. Yeh, Calcium and Vitamin D supplementation in postmenopausal women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98 (11) (2013) E1702–E1709, doi:<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2121>.
12. <http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/vitamin-d-market-22034298.html> on 16.10.2016.
13. R.L. Schleicher, M.R. Sternberg, D.A. Lacher, C.T. Sempos, A.C. Looker, R.A. Durazo-Arvizu, et al., The vitamin D status of the US population from 1988 to 2010 using standardized serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D shows recent modest increases, *Am. J. Clin. Nutr.* 104 (2) (2016) 454–461.
14. <https://www.vitaminadncouncil.org/health-conditions> on 16.10.2016.
15. R.P. Heaney, Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects, *Nutr. Rev.* 72 (1) (2014) 48–54.
16. M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari, C.M. Gordon, D.A. Hanley, R.P. Heaney, et al., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96 (7) (2011) 1911–1930.
17. C.J. Rosen, S.A. Abrams, J.F. Aloia, P.M. Brannon, S.K. Clinton, R.A. Durazo-Arvizu, et al., IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97 (4) (2012) 1146–1152.
18. W.F. Sullivan, J. Heng, D. Cameron, Y. Lunsy, T. Cheetham, B. Hennen, et al., Consensus guidelines for primary health care of adults with developmental disabilities, *Can. Fam. Physician* 52 (11) (2006) 1410–1418.
19. A.C. Ross, J.E. Manson, S.A. Abrams, J.F. Aloia, P.M. Brannon, S.K. Clinton, et al., The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96 (1) (2011) 53–58.
20. T. Chen, Z. Lu, M.F. Holick, Photobiology of Vitamin D, in: M.F. Holick (Ed.), *Vitamin D. Physiology, Molecular Biology and Clinical Application*, 2010.
21. R.L. Horst, T.A. Reinhardt, Vitamin D metabolism, in: D. Feldman, J.W. Pike, F. H. Glorieux (Eds.), *Vitamin D*, 2nd ed., Elsevier, Amsterdam, 2005.
22. A. Teichmann, P. Dutta, A. Staffas, M. Jagerstad, Sterol and vitamin D-2 concentrations in cultivated and wild grown mushrooms: effects of UV irradiation, *LWT Food Sci. Technol.* 40 (2007) 815–822.
23. G. Jones, Metabolism and biomarkers of Vitamin D, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 72 (2012) 7–13.
24. G. Jones, D.E. Prosser, M. Kaufmann, 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role

- in the degradation of vitamin D, *Arch. Biochem. Biophys.* 523 (1) (2012) 9–18.
25. G. Jones, D.E. Prosser, M. Kaufmann, Thematic review series: fat-soluble vitamins: vitamin D cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D, *J. Lipid Res.* 55 (1) (2014) 13–31.
26. A.W. Norman, From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health, *Am. J. Clin. Nutr.* 88 (2) (2008) 491S–499S.
27. C.M. Weaver, R.P. Heaney, Calcium, *Modern Nutrition in Health and Disease*, Lippincott Williams & Wilkins, MD, Philadelphia, PA, USA Baltimore, 2006, pp. 194–210.
28. M.F. Holick, Vitamin D deficiency, *New Engl. J. Med.* 357 (3) (2007) 266–281.
29. A. Hossein-nezhad, A. Spira, M.F. Holick, Influence of vitamin D status and vitamin D-3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial, *PLoS One* 8 (3) (2013).
30. K. van der Meijden, A.D. Bakker, H.W. van Essen, A.C. Heijboer, E.A.J.M. Schulten, P. Lips, et al., Mechanical loading and the synthesis of 1,25(OH)₂D in primary human osteoblasts, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 156 (2016) 32–39.
31. K.D. Cashman, A. Hayes, K. Galvin, J. Merkel, G. Jones, M. Kaufmann, et al., Significance of serum 25-hydroxyvitamin D in the assessment of Vitamin D status: a double-edged sword? *Clin. Chem.* 61 (4) (2015) 636–645.
32. M.F. Holick, Resurrection of vitamin D deficiency and rickets, *J. Clin. Invest.* 116 (8) (2006) 2062–2072.
33. M.F. Holick, Evolution and Function of Vitamin D, (2003).
34. M.F. Holick, Vitamin D: a millenium perspective, *J. Cell Biochem.* 88 (2) (2003) 296–307.
35. G. Jones, Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D-2, vitamin D-3, and Vitamin D analogs, *Annu. Rev. Nutr.* 33 (2013) 23–44.
36. D. Zehnder, R. Bland, M.C. Williams, R.W. McNinch, A.J. Howie, P.M. Stewart, M. Hewison, Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D(3)-1 alpha-hydroxylase, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86 (2) (2001 Feb) 888–894.
37. K. Stoffels, L. Overbergh, R. Bouillon, C. Mathieu, Immune regulation of 1alpha-hydroxylase in murine peritoneal macrophages: unravelling the IFNgamma pathway, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 103 (3–5) (2007 Mar) 567–571.
38. K. Stoffels, L. Overbergh, A. Giulietti, L. Verlinden, R. Bouillon, C. Mathieu, Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D3-1alpha-hydroxylase in human monocytes, *J. Bone Miner. Res.* 21 (1) (2006) 37–47.
39. L. Esteban, M. Vidal, A. Dusso, 1alpha-Hydroxylase transactivation by gamma-interferon in murine macrophages requires enhanced C/EBPbeta expression and activation, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 89–90 (1–5) (2004) 131–137.
40. S. Pillai, D.D. Bikle, P.M. Elias, 1,25-Dihydroxyvitamin D production and receptor binding in human keratinocytes varies with differentiation, *J. Biol. Chem.* 263 (11) (1988) 5390–5395.
41. J.S. Adams, B. Rafison, S. Witzel, R.E. Reyes, A. Shieh, R. Chun, K. Zavalala, M. Hewison, P.T. Liu, Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 144 (Pt A) (2014) 22–27.
42. G. Makin, D. Lohnes, V. Byford, R. Ray, G. Jones, Target cell metabolism of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 to calcitric acid. Evidence for a pathway in kidney and bone involving 24-oxidation, *Biochem. J.* 262 (1) (1989) 173–180.
43. D. Lohnes, G. Jones, Further metabolism of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in target cells, *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* (1992) Spec No. 75–78.
44. J.S. Adams, M. Hewison, Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase, *Arch. Biochem. Biophys.* 523 (1) (2012) 95–102.
45. S.J. Wimalawansa, Non-musculoskeletal benefits of vitamin D, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 175 (2018) 60–81, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmb.2016.09.016 pii: S0960-0760(16)30252-7.
46. S.J. Wimalawansa, Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (2016), doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmb.2016.09.017 pii: S0960-0760(16)30253-9.
47. A. Antico, M. Tampona, R. Tozzoli, N. Bizzaro, Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature, *Autoimmun. Rev.* 12 (2) (2012) 127–136.
48. H. Harant, P.J. Andrew, G.S. Reddy, E. Foglar, I.J.D. Lindley, 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D-3 and a variety of its natural metabolites transcriptionally repress nuclear-factor-kappa B-mediated interleukin-8 gene expression, *Eur. J. Biochem.* 250 (1) (1997) 63–71.
49. J.R. Sabetta, P. DePetrillo, R.J. Cipriani, J. Smardin, L.A. Burns, M.L. Landry, Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults, *PLoS One* 5 (6) (2010).
50. P. Bergman, A.C. Norlin, S. Hansen, R.S. Rekha, B. Agerberth, L. Björkhem-Bergman, L. Ekström, J.D. Lindh, J. Andersson, Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study, *BMJ Open* 2 (2012), doi:http://dx.doi.org/ 10.1136/bmjopen-2012-001663.
51. A.C. Norlin, S. Hansen, E. Wahren-Borgström, C. Granert, L. Björkhem-Bergman, P. Bergman, Vitamin D3 supplementation and antibiotic consumption results from a prospective, observational study at an immune-deficiency unit in Sweden, *PLoS One* 11 (9) (2016) e0163451.
52. R. Bouillon, G. Carmeliet, L. Verlinden, E. van Etten, A. Verstuyf, H.F. Luderer, et al., Vitamin D and human health: lessons from Vitamin D receptor null mice, *Endocr. Rev.* 29 (6) (2008) 726–776.
53. R. Scragg, Seasonality of cardiovascular-disease mortality and the possible protective effect of UV radiation, *Int. J. Epidemiol.* 10 (4) (1981) 337–341.
54. M. Juonala, A. Voipio, K. Pahkala, J.S.A. Viikari, V. Mikkilä, M. Kahonen, et al., Childhood 25-OH Vitamin D levels and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100 (4) (2015) 1469–1476.
55. S.L. McDonnell, C. Baggerly, C.B. French, L.L. Baggerly, C.F. Garland, E.D. Gorham, et al., Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations >=40 ng/ml are associated with >65% lower cancer risk: pooled analysis of randomized trial and prospective cohort study, *PLoS One* 11 (4) (2016).
56. J.M. Lappe, D. Travers-Gustafson, K.M. Davies, R.R. Recker, R.P. Heaney, Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial, *Am. J. Clin. Nutr.* 85 (6) (2007) 1586–1591.
57. W.B. Grant, 25-hydroxyvitamin D and breast cancer, colorectal cancer, and colorectal adenomas: case-control versus nested case-control studies, *Anticancer Res.* 35 (2) (2015) 1153–1160.
58. W.B. Grant, Roles of solar UVB and Vitamin D in reducing cancer risk and increasing survival, *Anticancer Res.* 36 (3) (2016) 1357–1370. P. Pludowski et al. / *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 175 (2018) 125–135 133[59. D.J. Llewellyn, I.A. Lang, K.M. Langa, G. Muniz-Terrera, C.L. Phillips, A. Cherubini, et al., Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons, *Arch. Intern. Med.* 170 (13) (2010) 1135–1141.
60. Y. Slinin, M.L. Paudel, B.C. Taylor, H.A. Fink, A. Ishani, M.T. Canales, et al., 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men, *Neurology* 74 (1) (2010) 33–41.
61. C. Annweiler, Y. Rolland, A.M. Schott, H. Blain, B. Vellas, O. Beauchet, Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: a 7-Year longitudinal study, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 32 (4) (2011) 273–278.
62. C. Annweiler, Y. Rolland, A.M. Schott, H. Blain, B. Vellas, F.R. Herrmann, et al., Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-Year follow-up, *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 67 (11) (2012) 1205–1211.
63. B. Rhead, M. Bäärnhielm, M. Gianfrancesco, A. Mok, X. Shao, H. Quach, L. Shen, C. Schaefer, J. Link, A. Gyllenberg, A.K. Hedström, T. Olsson, J. Hillert, I. Kockum, M.M. Glymour, L. Alfredsson, L.F. Barcellos, Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk, *Neurol. Genet.* 2 (September (5)) (2016) e97, doi:http:// dx.doi.org/ 10.1212/nxg.000000000000097.
64. S. Pilz, H. Dobnig, A. Tomaschitz, K. Kienreich, A. Meintzer, C. Friedl, D. Wagner, C. Pisinger-Sölkner, W. März, Fahrleitner-Pammer A. Low 25-hydroxyvitamin D is associated with increased mortality in female nursing home residents, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97 (2012) E653–E657.
65. K. Michaëlsson, J.A. Baron, G. Snellman, R. Gedeberg, L. Byberg, J. Sundström, L. Berglund, J. Arnlöv, P. Hellman, R. Blomhoff, A. Wolk, H. Garmo, L. Holmberg, H. Melhus, Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study, *Am. J. Clin. Nutr.* 92 (2010) 841–848.
66. G.N. Thomas, B. Ó. Hartaigh, J.A. Bosch, S. Pilz, A. Loerbroks, M.E. Kleber, J.E. Fischer, T.B. Grammer, B.O. Böhm, W. März, Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study, *Diab. Care* 35 (2012) 1158–1164.
67. S. Pilz, M. Grubler, M. Gaksch, V. Schwetz, C. Trummer, B.O. Hartaigh, N. Verheyen, A. Tomaschitz, W. März, Vitamin D and mortality, *Anticancer Res.* 36 (3) (2016) 1379–1387.
68. R. Chowdhury, S. Kunutsor, A. Vitezova, C. Oliver-Williams, S. Chowdhury, J.C. Kieffe-de-Jong, H. Khan, C.P. Baena, D. Prabhakaran, M.B. Hoshen, B.S. Feldman, A. Pan, L. Johnson, F. Crowe, F.B. Hu, Franco OH: Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies, *BMJ* 348 (2014) g1903.
69. H.A. Morris, P.H. Anderson, Auto-crine and paracrine actions of vitamin D: the clinical biochemist, *Rev. Aust. Assoc. Clin. Biochem.* 31 (4) (2010) 129–138.
70. S. Spedding, S. Vanlint, H. Morris, R. Scragg, Does Vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients* 5 (12) (2013) 5127–5139.
71. P.H. Anderson, S. Iida, J.H.T. Tyson, A.G. Turner, H.A. Morris, Bone CYP27B1 gene expression is increased with high dietary calcium and in mineralising osteoblasts, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 121 (1–2) (2010) 71–75.
72. P.C. Jeans, Vitamin D, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 143 (2) (1950) 177–181.
73. W.B. Grant, S.J. Wimalawansa, M.F. Holick, Vitamin D supplements and

- reasonable solar UVB should be recommended to prevent escalating incidence of chronic diseases, *Br. Med. J.* 350 h321 (2015) h321.
74. S.J. Wimalawansa, Vitamin D adequacy and improvements of comorbidities in persons with intellectual developmental disabilities, *J. Child. Dev. Disord.* 2 (3) (2016) 22–33.
75. M. Priemel, C. von Dörmann, T.O. Klatte, S. Kessler, J. Schlie, S. Meier, et al., Bone mineralization defects and Vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-Hydroxyvitamin D in 675 patients, *J. Bone Miner. Res.* 25 (2) (2010) 305–312.
76. P. Pludowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer, G. Carter, D. Chlebna-Sokol, J. Czech-Kowalska, et al., Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency, *Endokrynol. Pol.* 64 (4) (2013) 319–327.
77. W.B. Grant, S.J. Wimalawansa, M.F. Holick, J.J. Cannell, P. Pludowski, J.M. Lappe, et al., Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities, *Nutrients* 7 (3) (2015) 1538–1564.
78. A. Haq, S.J. Wimalawansa, P. Pludowski, F. Al Anouti, Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 175 (2018) 4–11, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.021 pii: S0960-0760(16)30257-6.
79. J.M. Lappe, R.P. Heaney, Why randomized controlled trials of calcium and vitamin D sometimes fail, *Dermatoendocrinol* 4 (2) (2012) 95–100.
80. German Nutrition Society (DGE), New reference values for vitamin D, *Ann. Nutr. Metab.* 60 (2012) 241–246.
81. F.R. Perez-Lopez, M. Brincat, C.T. Erel, F. Tremollieres, M. Gambacciani, I. Lambrioudaki, et al., EMAS position statement: vitamin D and postmenopausal health, *Maturitas* 71 (1) (2012) 83–88.
82. C. Braegger, C. Campoy, V. Colomb, T. Decsi, M. Domellof, M. Fewtrell, et al., ESPGHAN committee on nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 56 (6) (2013) 692–701.
83. R. Rizzoli, S. Boonen, M.L. Brandi, O. Bruyere, C. Cooper, J.A. Kanis, et al., Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), *Curr. Med. Res. Opin.* 29 (4) (2013) 305–313.
84. V. Amer Geriatrics Soc Workgrp, Recommendations abstracted from the American geriatrics society consensus statement on Vitamin D for prevention of falls and their consequences, *J. Am. Geriatr. Soc.* 62 (1) (2014) 147–152.
85. S.S. Maeda, V.Z. Borba, M.B. Camargo, D.M. Silva, J.L. Borges, F. Bandeira, et al., Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM): recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D, *Arch. Endocrinol. Metab.* 58 (5) (2014) 411–433.
86. C.F. Munns, N. Shaw, M. Kiely, B.L. Specker, T.D. Thacher, K. Ozono, et al., Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101 (2) (2016) 394–415.
87. S.M. Moe, T.B. Drüeke, G.A. Block, J.B. Cannata-Andía, G.J. Elder, M. Fukagawa, et al., Kidney disease: improving global outcomes, C. K. D. M. B. D. work group KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD), *Kidney Int. Suppl.* 2009 (113) (2016) S1–130.
88. W.F. Sullivan, B. Elspeth, T. Cheatham, R. Denton, Primary care of adults with developmental disabilities: Canadian consensus guidelines, *Can. Fam. Physician* 57 (5) (2011) 541–553.
89. J.P. Ekwaru, J.D. Zwicker, M.F. Holick, E. Giovannucci, P.J. Veuglers, The importance of body weight for the dose response relationship of oral Vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers, *PLoS One* 9 (11) (2014).
90. S.J. Wimalawansa, Vitamin D: an essential component for skeletal health, *Ann. NYAS* 1240 (1) (2012) 90–98.
91. S.J. Wimalawansa, Vitamin D in the new millennium, *Curr. Osteoporos. Rep.* 10 (1) (2012) 4–15.
92. N.S. Dabaj, P. Pramyothin, M.F. Holick, The effect of ultraviolet radiation from a novel portable fluorescent lamp on serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in healthy adults with Fitzpatrick skin types II and III, *Photodermatology, Photoimmunol. Photomed.* 28 (6) (2012) 307–311.
93. M. Wacker, M.F. Holick, Vitamin D – effects on skeletal and extraskelletal health and the need for supplementation, *Nutrients* 5 (1) (2013) 111–148.
94. R.L. Shea, J.D. Berg, Self-administration of vitamin D supplements in the general public may be associated with high 25-hydroxyvitamin D concentrations, *Ann. Clin. Biochem.* (2016) pii: 0004563216662073.
95. S.J. Wimalawansa, Vitamin D; what clinicians would like to know Sri Lanka journal of diabetes, *Endocrinol. Metab.* 1 (2) (2012) 73–88.
96. W.B. Grant, Critique of the U-shaped serum 25-hydroxyvitamin D level-disease response relation, *Dermatoendocrinol* 1 (6) (2009) 289–293.
97. C.T. Sempos, R.A. Durazo-Arviso, B. Dawson-Hughes, E.A. Yetley, A.C. Looker, R.L. Schleicher, G. Cao, V. Burt, H. Kramer, R.L. Bailey, J.T. Dwyer, X. Zhang, J. Gahche, P.M. Coates, M.F. Picciano, Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98 (2013) 3001–3009.
98. D. Durup, H.L. Jørgensen, J. Christensen, A. Tjønnelund, A. Olsen, J. Halkjaer, B. Lind, A.M. Heegaard, P. Schwarz, A reverse J-shaped association between serum 25-Hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality: the CopD study, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100 (6) (2015) 2339–2346.
99. M.F. Luxwolda, R.S. Kuipers, I.P. Kema, D.A.J. Dijck-Brouwer, F.A.J. Muskiet, Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l, *Br. J. Nutr.* 108 (9) (2012) 1557–1561.
100. M. Gigante, L. Santangelo, S. Diella, G. Caridi, L. Argentiero, M.M. D'Alessandro, et al., Mutational spectrum of CYP24A1 gene in a cohort of Italian patients with idiopathic infantile hypercalcaemia, *Nephron* 133 (3) (2016) 193–204.
101. K.P. Schlingmann, M. Kaufmann, S. Weber, A. Irwin, C. Goos, U. John, et al., Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcaemia, *New Engl. J. Med.* 365 (5) (2011) 410–421.
102. W.B. Grant, S.N. Karras, H.A. Bischoff-Ferrari, C. Annweiler, B.J. Boucher, A. Juzeviene, et al., Do studies reporting 'U'-shaped serum 25-hydroxyvitamin D-health outcome relationships reflect adverse effects? *Dermatoendocrinology* 8 (1) (2016) e1187349-e. 103. A. Zittermann, J. Kuhn, J. Dreier, C. Knabbe, J.F. Gummert, J. Borgermann, Vitamin D status and the risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery, *Eur. Heart J.* 34 (2013) 1358–1364.
104. Institute of Medicine, (US) Committee on Use of Dietary Reference Intakes in Nutrition Labeling, National Academies Press (US), Washington (DC), 2003.
105. M.F. Holick, Vitamin D update 2015: what we need to know about its health benefits and potential for toxicity? *Standardy Medyczne Pediatria* 12 (5) (2015) 759–765.
106. D.A. Williamson, Supravalvar aortic stenosis associated with mental and physical retardation and characteristic physical, *Proc. R. Soc. Med.* 57 (2) (1964) 118–119.
107. R. Lightwood, T. Stapleton, Idiopathic hypercalcaemia in infants, *Lancet* 265 (AUG1) (1953) 255–256.
108. H.S. Samuel, Infantile hypercalcaemia, nutritional rickets, and infantile scurvy in Great Britain, *Br. Med. J.* 1 (5399) (1964) 1659–1661.
109. T. Stapleton, W.B. Macdonald, R. Lightwood, The pathogenesis of idiopathic hypercalcaemia in infancy, *Am. J. Clin. Nutr.* 5 (5) (1957) 533–542. 134 P. Pludowski et al. / *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 175 (2018) 125–135[110. M.F. Holick, Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and an up-to-date perspective, *Mayo Clin. Proc.* 90 (5) (2015) 561–564.
111. K.L. Jones, Williams syndrome: an historical perspective of its evolution, natural history, and etiology, *Am. J. Med. Genet. (Supplement 6)* (1990) 89–96.
112. B.R. Pober, Williams-Beuren syndrome, *New Engl. J. Med.* 362 (3) (2010) 239–252.
113. T.D. Thacher, P. Pludowski, N.J. Shaw, M.Z. Mughal, C.F. Munns, W. Högl, Nutritional rickets in immigrant and refugee children, *Public Health Rev.* 37 (1) (2016) 3.
114. D.V. Dudenkov, B.P. Yawn, S.S. Oberhelman, P.R. Fischer, R.J. Singh, S.S. Cha, et al., Changing incidence of serum 25-hydroxyvitamin D values above 50 ng/mL: a 10-year population-based study, *Mayo Clin. Proc.* 90 (5) (2015) 577–586.
115. S.M. Pietras, B.K. Obayan, M.H. Cai, M.F. Holick, Vitamin D-2 treatment for Vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years, *Arch. Intern. Med.* 169 (19) (2009) 1806–1808.
116. W.B. Grant, An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels, *Eur. J. Clin. Nutr.* 65 (9) (2011) 1016–1026.
117. W.B. Grant, H.S. Cross, C.F. Garland, E.D. Gorham, J. Moan, M. Peterlik, et al., Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 99 (2–3) (2009) 104–113.
118. C.D. Poole, J. Smith, J.S. Davies, Cost-effectiveness and budget impact of Empirical vitamin D therapy on unintentional falls in older adults in the UK, *BMJ Open* 5 (9) (2015).
119. Administration USFaD. Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption; Vitamin D2. (2016).