

# ВІТАМІН D ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ: КЛІНІЧНІ ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЕНДОКРИННОГО ТОВАРИСТВА (2024)\*

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.73.74-78>

## ВСТУП

Епідеміологічні дані свідчать про зв'язок низького рівня вітаміну D із підвищеним ризиком численних поширених розладів, як-от скелетно-м'язові, метаболічні, серцево-судинні, злоякісні, аутоімунні та інфекційні захворювання [1–3]. Проте зазвичай спостережним дослідженням притаманні різні форми упередженості, а причинно-наслідковий зв'язок між низьким рівнем вітаміну D, оціненим за концентрацією 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові, та багатьма розладами чітко не встановлений. Попри це сьогодні широко розповсюджене застосування харчових добавок із цим вітаміном і спостерігається збільшення кількості лабораторних тестів на визначення рівня 25(OH)D у населення загалом. Так, у США додаткове використання вітаміну D у добовій дозі 1000 МО (25 мкг) і більше зросло з 0,3% у 1999–2000 рр. до 18,2% у 2013–2014 рр. [4]. Однак економічну ефективність лабораторного визначення рівня 25(OH)D можна поставити під сумнів, особливо з огляду на невизначеність оптимального рівня 25(OH)D, необхідного для профілактики захворювань.

Вітамін D не є справжнім вітаміном (це нутрієнт, який не може бути ендегенно синтезований), оскільки його споживання не потрібне тим, хто достатньо перебуває на сонці. Проте сезонні коливання доступності ультрафіолетового випромінювання типу B і зменшення інсоляції, пов'язане з одягом і обмеженим часом перебування на свіжому повітрі, призвели до того, що населення все більше покладається на пероральний прийом вітаміну D за допомогою кількох природних джерел, як-от продукти, збагачені вітаміном D, і добавки, що містять цей елемент.

Незалежно від того, чи вітамін D потрапляє в організм із харчуванням або синтезується в шкірі, він перетворюється на 25(OH)D у печінці [5]. Цей процес не є жорстко регульованим, а отже, концентрація 25(OH)D найбільш точно відображає статус вітаміну D. Другий етап гідроксилювання (1-альфа) призводить до утворення активного метаболіта 1,25-дигідроксिवітаміну D у багатьох тканинах. Вважається, що циркулювальний 1,25-дигідроксивітамін D переважно утворюється через ниркове 1- $\alpha$ -гідроксилювання, за відсутності патологічних станів [6]. Хоча мутації, пов'язані з втратою функції гідроксилази вітаміну D, спостерігаються рідко, проте деякі генетичні порушення та певні фармакологічні засоби можуть впливати на їхню активність [7–10]. Метаболіти вітаміну D секретуються із жовчаними кислотами й реабсорбуються в термінальному відділі клубової кишки. Тобто захворювання клубової кишки, а також загальне порушення всмоктування та наявність короткого кишечника (включно

із шунтуванням шлунка) можуть обумовити низький рівень 25(OH)D у сироватці крові.

Також є інші чинники ризику виникнення низької концентрації 25(OH)D. Наприклад, у пацієнтів із нефротичним синдромом із сечею виводяться метаболіти вітаміну D, асоційовані з білком, який зв'язує вітамін D, й альбуміном. Крім того, метаболіти вітаміну D інактивуються переважно 24-гідроксилазою, яка індукується високими рівнями 1,25-дигідроксивітаміну D, а також чинником росту фібробластів за хронічної хвороби нирок [11]. Тож запропоновані рекомендації не застосовуються до осіб із такими захворюваннями, у яких суттєво змінена фізіологія вітаміну D.

Дія метаболітів вітаміну D опосередковується рецепторами вітаміну D (VDR), які експресуються в більшості тканин. Доведено, що VDR регулюють клітинну диференціацію та експресію цільового гена в багатьох типах клітин, зокрема клітинах імунної системи. Найповніше визначена фізіологічна роль VDR, що полягає в сприянні всмоктуванню кальцію в кишечнику, що є критичним для підтримання кісткового та мінерального іонного гомеостазу [12, 13]. Вплив вітаміну D на скелет залежить від достатнього споживання кальцію. Дія вітаміну D на імунну систему зумовлена локальним перетворенням 25(OH)D на 1,25-дигідроксивітамін D та індукцією експресії VDR [14]. Отже, оптимальний рівень 25(OH)D для профілактики захворювань залежить від оцінюваних клінічних результатів. Так само тривалість дії вітаміну D, необхідна для отримання конкретних результатів, різниться залежно від основної патофізіології (наприклад, гострі стани (інфекції) проти хронічних (рак)).

На відміну від попередніх настанов, які стосувалися оцінки, лікування та профілактики дефіциту вітаміну D, з наголосом на менеджменті пацієнтів, які мають ризик його дефіциту [15], мета даного керівництва полягає в розробці рекомендацій щодо використання вітаміну D для зниження ризику захворювань в осіб без показань до лікування вітаміном D та для визначення рівня 25(OH)D. Оскільки клінічні результати відрізняються залежно від цільової популяції, рекомендації надаються окремо для популяції дітей (віком від 1 до 18 років), а також для вікових категорій 19–49 років, 50–74 років, 75 років і старше. Інші популяції охоплюють вагітних і хворих на переддіабет, темношкірих та осіб з ожирінням. Наявні на сьогодні керівництва рекомендують емпіричне застосування вітаміну D протягом першого року життя дитини для запобігання аліментарному рахіту [16–18], тому ця вікова група до уваги не бралася.

Докази, отримані в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) були пріоритетними для формування

\*Стаття опублікована в The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 109, Issue 8, August 2024, Pages 1907–1947. DOI: 10.1210/clinem/dgae290  
3 повною версією рекомендацій можна ознайомитись за посиланням: <https://academic.oup.com/jcem/article/109/8/1907/7685305?login=false>

систематичних оглядів і розробки рекомендацій. Великі (> 1000 учасників) поздовжні обсерваційні когортні дослідження розглядалися тільки за браком достатньої кількості РКД. Дослідження, де використовувався аналог або метаболіт вітаміну D, відмінний від вітаміну D<sub>2</sub> або вітаміну D<sub>3</sub>, виключалися. РКД із менделівською рандомізацією не розглядалися, оскільки вони не оцінюють реакції на прийом добавки.

Для оцінки вірогідності доказів та надання рекомендацій була використана система класифікації, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) (табл. 1).

| Вірогідність доказів | Інтерпретація  |
|----------------------|--|
| Висока<br>⊕⊕⊕⊕       | Висока впевненість, що справжній ефект близький до оцінки ефекту.  |
| Помірна<br>⊕⊕⊕○      | Помірна впевненість в оцінці ефекту; справжній ефект, найімовірніше, буде близький до оцінки ефекту, але існує ймовірність, що він суттєво відрізнятиметься. |
| Низька<br>⊕⊕○○       | Впевненість в оцінці ефекту обмежена; справжній ефект може суттєво відрізнятися від оцінки ефекту.   |
| Дуже низька<br>⊕○○○  | Слабка впевненість в оцінці ефекту; справжній ефект, найімовірніше, суттєво відрізнятиметься від оцінки ефекту.  |

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Запитання 1. Чи слід емпірично застосовувати добавки вітаміну D дітям і підліткам (віком від 1 до 18 років)?**

### Рекомендація 1

Дітям і підліткам віком від 1 до 18 років ми рекомендуємо емпірично застосовувати добавки вітаміну D для профілактики аліментарного рахіту та потенційного зниження ризику інфекцій дихальних шляхів (2 / ⊕⊕○○).

- Емпіричний прийом вітаміну D може передбачати щоденне вживання збагаченої вітаміном їжі, вітамінних препаратів, що містять вітамін D та/або щоденний прийом добавок вітаміну D (таблеток або крапель).

- У клінічних дослідженнях із вивчення інфекцій дихальних шляхів у дітей добова доза вітаміну D коливалася від 300 до 2000 МО (7,5–50 мкг). Розрахункова середньозважена доза становила приблизно 1200 МО (30 мкг) на добу.

**Запитання 2. Чи слід використовувати емпірично добавки вітаміну D для невагітних дорослих віком до 50 років?**

**Запитання 3. Чи використовувати добавки вітаміну D для невагітних дорослих віком до 50 років слід лише тоді, коли рівень 25(OH)D нижчий за порогове значення?**

### Рекомендація 2

Для дорослого населення віком до 50 років ми не рекомендуємо вживання емпіричних добавок вітаміну D (2 / ⊕○○○).

- Ця рекомендація стосується емпіричного застосування добавок вітаміну D, які перевищують рекомендовану харчову норму (Dietary Reference Intake (DRI)), встановлену Інститутом медицини США (Institute of Medicine, IOM). Дорослі цієї вікової групи мають дотримуватися рекомендованої добової норми, встановленої IOM, – 600 МО (15 мкг).

### Рекомендація 3

Дорослим особам віком до 50 років ми рекомендуємо відмовитися від рутинного визначення рівня 25(OH)D (2 / ⊕○○○).

- Для цієї популяції в клінічних дослідженнях не були встановлені рівні 25(OH)D, які б забезпечували специфічні переваги.

- Пропонуємо відмовитися від:

- регулярного скринінгу на рівень 25(OH)D для прийняття рішення щодо призначення вітаміну D;

- регулярного подальшого тестування на рівень 25(OH)D для прийняття рішення щодо дозування вітаміну D.

- Ця рекомендація стосується загалом здорових дорослих, які не мають інших показань для визначення рівня 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

**Запитання 4. Чи слід емпірично використовувати добавки вітаміну D для дорослих віком від 50 до 74 років?**

**Запитання 5. Чи використовувати добавки вітаміну D дорослим віком від 50 до 74 років слід лише тоді, коли рівень 25(OH)D нижчий за порогове значення?**

### Рекомендація 4

У загальній популяції віком від 50 до 74 років ми рекомендуємо відмовитися від регулярного прийому вітаміну D (2 / ⊕⊕⊕○).

- Ця рекомендація стосується емпіричних добавок вітаміну D, які перевищують DRI. Дорослі цієї вікової групи мають дотримуватися рекомендованої добової норми, встановленої IOM, – 600 МО (15 мкг) для осіб віком 50–70 років, 800 МО (20 мкг) для людей старше за 70 років.

### Рекомендація 5

У загальній популяції віком від 50 до 74 років ми рекомендуємо відмовитися від рутинного визначення рівня 25(OH)D (2 / ⊕○○○).

- Для цієї популяції в клінічних дослідженнях не були встановлені рівні 25(OH)D, які б забезпечували специфічні переваги.

- Пропонуємо відмовитися від:

- регулярного скринінгу на рівень 25(OH)D для прийняття рішення щодо призначення вітаміну D;

- регулярного подальшого тестування на рівень 25(OH)D для прийняття рішення щодо дозування вітаміну D.

- Ця рекомендація стосується загалом здорових дорослих, які не мають інших показань для визначення рівня 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

**Запитання 6. Чи слід емпірично приймати добавки вітаміну D дорослим віком  $\geq 75$  років?**

**Запитання 7. Чи приймати добавки вітаміну D дорослим віком  $\geq 75$  років слід лише тоді, коли рівень 25(OH)D нижчий за порогове значення?**

## Рекомендація 6

Для загальної популяції віком 75 років і старше ми рекомендуємо емпіричне застосування вітаміну D, оскільки це може знизити ризик смертності (2 / ⊕⊕⊕○).

- Емпіричний прийом вітаміну D може передбачати щоденне вживання збагаченої їжі, вітамінних препаратів, що містять вітамін D та/або щоденне споживання добавки вітаміну D.

- В емпіричному прийомі харчових добавок перевагу надають щоденним низьким дозам вітаміну D порівняно з його нещоденними високими дозами.

- У клінічних дослідженнях, що повідомляють про смертність, дозування вітаміну D коливалося від 400 до 3333 МО (10–83 мкг) добового еквівалента. Розрахункова середньозважена добова доза становила приблизно 900 МО (23 мкг). Учасникам багатьох досліджень дозволялося і далі приймати звичні добавки, а саме до 800 МО (20 мкг) вітаміну D на добу.

## Рекомендація 7

Для загальної популяції віком 75 років і старше ми рекомендуємо відмовитися від рутинного визначення рівня 25(OH)D (2 / ⊕○○○).

- Для цієї популяції в клінічних дослідженнях не були встановлені рівні 25(OH)D, які б забезпечували специфічні переваги.

- Пропонуємо відмовитися від:

- а) регулярного скринінгу на рівень 25(OH)D для прийняття рішення щодо призначення вітаміну D;

- б) регулярного подальшого тестування на рівень 25(OH)D для прийняття рішення щодо дозування вітаміну D.

- Ця рекомендація стосується загалом здорових дорослих, які не мають інших показань для визначення рівня 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

**Запитання 8. Чи слід емпірично використовувати добавки вітаміну D під час вагітності?**

**Запитання 9. Чи використовувати добавки вітаміну D під час вагітності слід лише тоді, коли рівень 25(OH)D нижчий за порогове значення?**

## Рекомендація 8

Ми рекомендуємо емпіричне застосування вітаміну D під час вагітності з огляду на його потенціал у зниженні ризиків прееклампсії, внутрішньоутробної смертності, передчасних пологів, народження дітей, малих для гестаційного віку, та неонатальної смертності (2 / ⊕⊕○○).

- Ця рекомендація базується на результатах досліджень, проведених за участю здорових вагітних.

- Емпіричний прийом вітаміну D може охоплювати щоденне споживання збагаченої їжі, пренатальні вітамінні препа-

рати, які містять вітамін D, та/або добавки вітаміну D (у формі таблеток або крапель).

- У клінічних випробуваннях дозування вітаміну D коливалося від 600 МО до 5000 МО (15–125 мкг) добового еквівалента, що зазвичай приймався щодня або щотижня. Розрахункова середньозважена добова доза становила приблизно 2500 МО (63 мкг).

## Рекомендація 9

Під час вагітності ми рекомендуємо відмовитися від рутинного визначення рівня 25(OH)D (2 / ⊕○○○).

- Для цієї популяції в клінічних дослідженнях не були встановлені рівні 25(OH)D, які б забезпечували специфічні переваги.

- Пропонуємо відмовитися від:

- а) регулярного скринінгу на рівень 25(OH)D для прийняття рішення щодо призначення вітаміну D;

- б) регулярного подальшого тестування на рівень 25(OH)D для прийняття рішення щодо дозування вітаміну D.

- Ця рекомендація стосується загалом здорових дорослих, які не мають інших показань для визначення рівня 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

**Запитання 10. Чи слід емпірично використовувати добавки вітаміну D для дорослих із переддіабетом (за критеріями глікемії)?**

## Рекомендація 10

Дорослим із високим ризиком переддіабету додатково до зміни способу життя ми рекомендуємо емпіричне застосування добавок вітаміну D, щоб зменшити ризик прогресування діабету (2 / ⊕⊕⊕○).

- Рутинним компонентом лікування дорослих пацієнтів із переддіабетом повинна бути модифікація способу життя.

- Клінічні випробування в цьому напрямі стосувалися передусім дорослих із переддіабетом високого ризику, що визначався як відповідність двом або трьом критеріям глікемії Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association) (рівень глюкози натщесерце, глікований гемоглобін, 2-годинний рівень глюкози після перорального прийому 75 г глюкози) за наявності переддіабету та порушення толерантності до глюкози.

- У клінічних дослідженнях із цього питання дозування вітаміну D коливалося від 842 до 7543 МО (21–189 мкг) добового еквівалента. Розрахункова середньозважена добова доза становила приблизно 3500 МО (88 мкг). Учасникам деяких випробувань дозволялося далі приймати звичні добавки, зокрема до 1000 МО (25 мкг) вітаміну D щодобово.

**Запитання 11. Чи слід застосовувати щоденну меншу дозу вітаміну D або нещоденну (тобто періодичну) високу дозу вітаміну D для невагітних осіб, яким показане лікування вітаміном D?**

## Рекомендація 11

Дорослим віком 50 років і старше, які мають показання до прийому добавки або до лікування вітаміном D, ми рекомен-

дуємо щоденну меншу дозу вітаміну D замість нещоденної високої дози (2 / ⊕⊕○○).

- Ми не виявили доказів стосовно осіб молодше за 50 років.

**Запитання 12. Чи слід використовувати для здорових дорослих скринінг на визначення рівня 25(OH)D (під час прийому добавки / лікування вітаміном D і 25(OH)D нижче за порогове значення)?**

### Рекомендація 12

Для здорових дорослих ми не рекомендуємо проводити рутинний скринінг рівня 25(OH)D (2 / ⊕○○○).

- У здорових дорослих у клінічних дослідженнях не були встановлені рівні 25(OH)D, які б забезпечували певні переваги.
- Ця рекомендація стосується дорослих, які не мають інших показань для визначення рівня 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

**Запитання 13. Чи слід проводити скринінг на визначення рівня 25(OH)D (під час прийому добавки / лікування вітаміном D і 25(OH)D нижче за порогове значення) для темношкірих дорослих?**

### Рекомендація 13

Для темношкірих дорослих ми не рекомендуємо проводити рутинний скринінг на визначення рівня 25(OH)D (2 / ⊕○○○).

- Ця рекомендація стосується загалом здорових дорослих людей із темним кольором шкіри, які не мають інших показань для визначення рівня 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).
- Ми не виявили жодних клінічних випробувань, які б пов'язували клінічні результати з кольором шкіри безпосередньо. Вторинний аналіз не показав чіткої чистої користі від вітаміну D в осіб, які вважають себе темношкірими. Комі-

сія з розробки настанов вважає, що самоідентифікація раси є неточною й інколи проблематичною.

**Запитання 14. Чи слід проводити скринінг на визначення рівня 25(OH)D (під час прийому добавки / лікування вітаміном D і 25(OH)D нижче за порогове значення) для дорослих з ожирінням?**

### Рекомендація 14

Для дорослих з ожирінням ми не рекомендуємо проводити рутинний скринінг на визначення рівня 25(OH)D (2 / ⊕○○○).

- У дорослих з ожирінням у клінічних дослідженнях не були встановлені порогові значення 25(OH)D, які б забезпечували певні переваги.
- Ця рекомендація стосується загалом здорових дорослих з ожирінням, які не мають інших показань для визначення рівня 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

### Примітки

• Комісія з розробки настанов не знайшла доказів у клінічних випробуваннях на користь встановлення чітких порогових значень 25(OH)D, пов'язаних із перевагами в досліджуваних популяціях. Отже, Ендокринне товариство (Endocrine Society) більше не підтримує цільовий рівень 25(OH)D 30 нг/мл (75 нмоль/л), запропонований у попередній настанові [15]. Так само Ендокринне товариство більше не підтримує конкретні рівні 25(OH)D для визначення достатнього, недостатнього статусу вітаміну D та його дефіциту.

• Поточні рекомендації виступають проти рутинного скринінгу на визначення рівня 25(OH)D (за браком чітко встановлених показань), зокрема в дорослих і дітей з ожирінням, у темношкірих дорослих і дітей, а також під час вагітності (табл. 2). Це положення також відрізняється від рекомендацій 2011 року [15].

Таблиця 2. Вітамін D для профілактики захворювань

| 1–18 років   | 19–49 років                                       | 50–74 років                          | ≥ 75 років                           | Вагітність   | Переддіабет                          |
|--|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
| Емпіричний прийом добавок вітаміну D   | Емпіричний прийом добавок вітаміну D не показаний | Емпіричний прийом добавок вітаміну D | Емпіричний прийом добавок вітаміну D | Емпіричний прийом добавок вітаміну D   | Емпіричний прийом добавок вітаміну D |
| Профілакувати аліментарний рахіт і можливість зменшити ризик інфекцій дихальних шляхів | Дотримуватися рекомендацій IOM щодо DRI           | Знизити ризик смертності             | Знизити ризик смертності             | Знизити ризик прееклампсії, внутрішньоутробної смертності, передчасних пологів, народження дітей, малих для гестаційного віку, неонатальної смертності | Знизити ризик прогресування діабету  |

Відповідно до рекомендацій IOM, для осіб 1–70 років DRI становить 600 МО (15 мкг) на добу, для осіб старше за 70 років – 800 МО (20 мкг) на добу. Відповідно до рекомендацій IOM та Американського коледжу акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists), DRI упродовж вагітності становить 600 МО (15 мкг) на добу.

Емпіричні добавки вітаміну D містять холекальциферол (D<sub>3</sub>) або ергокальциферол (D<sub>2</sub>) зазвичай у формі крапель чи таблеток, які не перевищують DRI й призначаються без визначення рівня 25(OH)D.

Для здорових осіб не рекомендується рутинне визначення рівня 25(OH)D за виключенням випадків, коли така діагностика показана (наприклад, за гіпокальціємії).

**Важливо:** це керівництво не стосується осіб із порушеннями метаболізму вітаміну D, зокрема з різними станами, асоційованими зі зниженою абсорбцією (наприклад, короткий кишечник, шунтування шлунку, запальні захворювання кишечника), посиленням розпадом / зниженою активацією вітаміну (наприклад, під час прийому деяких ліків), його посиленням виведенням нирками (наприклад, нефротичний синдром). Також ця настанова не призначена для осіб із підвищеним ризиком переломів.



# МІЖНАРОДНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(2): 96–110. DOI: 10.1038/s41574-021-00593-z
2. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, et al. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(1):58–75. DOI: 10.1007/s00223-019-00577-2
3. Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6483. DOI: 10.3390/ijms21186483
4. Rooney MR, Hamack L, Michos ED, et al. Trends in use of high-dose vitamin D supplements exceeding 1000 or 4000 international units daily, 1999–2014. *JAMA*. 2017;317(23):2448–2450. DOI: 10.1001/jama.2017.4392
5. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(20): 7711–7715. DOI: 10.1073/pnas.0402490101
6. Glorieux FH, St-Arnaud R. Molecular cloning of (25-OH D)-1 alpha-hydroxylase: an approach to the understanding of vitamin D pseudo-deficiency. *Recent Prog Horm Res*. 1998;53:341–349; discussion 350.
7. Barry EL, Rees JR, Peacock JL, et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):E2133–E2137. DOI: 10.1210/jc.2014-1389
8. Brodie MJ, Boobis AR, Dollery CT, et al. Rifampicin and vitamin D metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;27(6):810–814. DOI: 10.1038/clpt.1980.115
9. Greenwood RH, Prunty FTG, Silver J. Osteomalacia after prolonged glutethimide administration. *Br Med J*. 1973;1(5854): 643–645.
10. Hahn TJ, Birge SJ, Scharp CR, Avioli LV. Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 1972;51(4): 741–748. DOI: 10.1172/JCI106868
11. Latic N, Erben RG. FGF23 and vitamin D metabolism. *JBMR Plus*. 2021;5(12):e10558. DOI: 10.1002/jbm4.10558
12. Amling M, Priemel M, Holzmann T, et al. Rescue of the skeletal phenotype of vitamin D receptor-ablated mice in the setting of normal mineral ion homeostasis: formal histomorphometric and biomechanical analyses. *Endocrinology*. 1999;140(11): 4982–4987. DOI: 10.1210/endo.140.11.7110
13. Balsan S, Garabédian M, Larchet M, et al. Long-term nocturnal calcium infusions can cure rickets and promote normal mineralization in hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest*. 1986;77(5):1661–1667. DOI: 10.1172/JCI112483
14. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770–1773. DOI: 10.1126/science.1123933
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
16. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398–417. DOI: 10.1542/peds.2007-1894
17. Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium. The national academies collection: reports funded by national institutes of health. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL and Del Valle HB, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. National Academies Press (US), National Academy of Sciences; 2011. DOI: 10.17226/13050
18. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394–415. DOI: 10.1210/jc.2015-2175

### ВІТАМІН D ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРИВАНЬ: КЛІНІЧНІ ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЕНДОКРИННОГО ТОВАРИСТВА (2024)

**Обґрунтування.** Численні дослідження демонструють зв'язок між сироватковою концентрацією 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) і різними поширеними розладами, як-от скелетно-м'язові, метаболічні, серцево-судинні, злоякісні, аутоімунні та інфекційні захворювання. Хоча причинно-наслідковий зв'язок між концентрацією 25(OH)D та багатьма розладами не був чітко встановлений, сьогодні має місце широке застосування вітаміну D і збільшення кількості лабораторних тестів на 25(OH)D у загальній популяції. Співвідношення користі та ризику такого посиленого використання вітаміну D не встановлено, а оптимальне споживання вітаміну D і роль визначення рівня 25(OH)D для профілактики захворювань залишаються невизначеними.

**Мета.** Розробити клінічні рекомендації щодо застосування вітаміну D (холекальциферолу [вітамін D<sub>3</sub>] або ергокальциферолу [вітамін D<sub>2</sub>]) для зниження ризику захворювань в осіб без показань до лікування вітаміном D та щодо визначення рівня 25(OH)D.

**Матеріали та методи.** Мультидисциплінарна група клінічних експертів встановила пріоритетність 14 клінічно значущих питань, пов'язаних із визначенням рівня вітаміну D і 25(OH)D із метою зниження ризику захворювань. Комісія з розробки настанов обрала як пріоритетні рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження в загальній популяції (без показань для лікування вітаміном D і визначення рівня 25(OH)D), оцінюючи ефекти емпіричного застосування вітаміну D протягом усього життя, а також за певних станів (вагітність і переддіабет). Комісія визначила «емпіричні добавки» як прийом вітаміну D, що перевищує рекомендовану харчову норму (DRI) і відбувається без визначення рівня 25(OH)D. Електронні бази медичних даних аналізувалися щодо наявності публікацій, пов'язаних з означеними 14 клінічними питаннями. Для оцінки вірогідності доказів і рекомендацій використовувалася система класифікації, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій GRADE. Підхід враховував цінності пацієнта, витрати та ресурси, прийнятність і придатність, а також вплив запропонованих рекомендацій на стан здоров'я.

**Результати.** Комісія з розробки настанов рекомендує емпірично застосовувати добавки вітаміну D для дітей і підлітків віком від 1 до 18 років для профілактики аліментарного рахіту та з огляду на його потенціал знижувати ризик інфекцій дихальних шляхів; для осіб віком 75 років і старше – завдяки його здатності знизити ризик смертності; для вагітних – через здатність знижувати ризик преєклампсії, внутрішньоутробної смертності, передчасних пологів, народження дітей із малим гестаційним віком, неонатальної смертності; а також для осіб із високим ризиком переддіабету – у зв'язку з його здатністю уповільнювати прогресування діабету.

Оскільки дози вітаміну D у наведених клінічних дослідженнях суттєво відрізнялися, і багатьом учасникам випробувань було дозволено далі приймати добавки, що містять вітамін D, оптимальні дози для емпіричного застосування вітаміну D для розглянутих популяцій залишаються незрозумілими. Для невагітних осіб старше за 50 років, яким показаний вітамін D, експертна група пропонує його щоденний прийом, а не періодичне застосування високих доз. Комісія рекомендує відмовитися від емпіричних добавок вітаміну D, які перевищують DRI, з метою зниження ризику захворювань у здорових дорослих, молодших за 75 років.

Наразі немає інформації про клінічні випробування, які підтверджують доцільність рутинного скринінгу рівня 25(OH)D у загальній популяції, а також в осіб з ожирінням або темним кольором шкіри; не виявлено чітких доказів необхідності визначення оптимального цільового рівня 25(OH)D з метою профілактики хвороб серед вивчених популяцій. Отже, рекомендується відмовитися від рутинного визначення рівня 25(OH)D у всіх розглянутих популяціях.

Комісія дійшла висновку, що здебільшого емпіричні добавки вітаміну D є недорогими і прийнятними для здорових людей, включно з медичними працівниками, й не чинять негативного впливу на стан здоров'я.

**Висновки.** Емпіричний прийом вітаміну D рекомендований особам віком від 1 до 18 років і старше за 75 років, вагітним, а також за наявності переддіабету високого ризику. За дефіциту природних джерел їжі, багатих вітаміном D, емпіричного прийому вітаміну D можна досягти за допомогою комбінованого споживання збагачених ним продуктів і добавок вітаміну безпосередньо. Через брак доказів клінічних випробувань не рекомендується використовувати рутинне визначення рівня 25(OH)D за відсутності показань. Ці рекомендації не призначені для заміни наявних DRI для вітаміну D, а також не стосуються осіб, які мають показання до лікування вітаміном D або до тестування рівня 25(OH)D. Щоб визначити оптимальні рівні 25(OH)D стосовно його певних переваг для здоров'я, потрібні подальші дослідження.

**Ключові слова:** вітамін D, 25-гідроксивітамін D, дефіцит вітаміну D, смертність, вагітність, інфекція, переддіабет, клінічні рекомендації.

### VITAMIN D FOR THE PREVENTION OF DISEASE: AN ENDOCRINE SOCIETY CLINICAL PRACTICE GUIDELINE (2024)

**Background.** Numerous studies demonstrate associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and a variety of common disorders, including musculoskeletal, metabolic, cardiovascular, malignant, autoimmune, and infectious diseases. Although a causal link between serum 25(OH)D concentrations and many disorders has not been clearly established, these associations have led to widespread supplementation with vitamin D and increased laboratory testing for 25(OH)D in the general population. The benefit-risk ratio of this increase in vitamin D use is not clear, and the optimal vitamin D intake and the role of testing for 25(OH)D for disease prevention remain uncertain.

**Objective.** To develop clinical guidelines for the use of vitamin D (cholecalciferol [vitamin D<sub>3</sub>] or ergocalciferol [vitamin D<sub>2</sub>]) to lower the risk of disease in individuals without established indications for vitamin D treatment or 25(OH)D testing.

**Materials and methods.** A multidisciplinary panel of clinical experts identified and prioritized 14 clinically relevant questions related to the use of vitamin D and 25(OH)D testing to lower the risk of disease. The panel prioritized randomized placebo-controlled trials in general populations (without an established indication for vitamin D treatment or 25(OH)D testing), evaluating the effects of empiric vitamin D administration throughout the lifespan, as well as in select conditions (pregnancy and prediabetes). The panel defined “empiric supplementation” as vitamin D intake that exceeds the Dietary Reference Intakes (DRI) and is implemented without testing for 25(OH)D. Systematic reviews queried electronic databases for publications related to these 14 clinical questions. The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology was used to assess the certainty of evidence and guide recommendations. The approach incorporated considered patient values, costs and resources required, acceptability and feasibility, and impact on health equity of the proposed recommendations.

**Results.** The panel suggests empiric vitamin D supplementation for children and adolescents aged 1 to 18 years to prevent nutritional rickets and because of its potential to lower the risk of respiratory tract infections; for those aged 75 years and older because of its potential to lower the risk of mortality; for those who are pregnant because of its potential to lower the risk of preeclampsia, intra-uterine mortality, preterm birth, small-for-gestational-age birth, and neonatal mortality; and for those with high-risk prediabetes because of its potential to reduce progression to diabetes.

Because the vitamin D doses in the included clinical trials varied considerably and many trial participants were allowed to continue their own vitamin D-containing supplements, the optimal doses for empiric vitamin D supplementation remain unclear for the populations considered. For nonpregnant people older than 50 years for whom vitamin D is indicated, the panel suggests supplementation via daily administration of vitamin D, rather than intermittent use of high doses. The panel suggests against empiric vitamin D supplementation above the current DRI to lower the risk of disease in healthy adults younger than 75 years.

No clinical trial evidence was found to support routine screening for 25(OH)D in the general population, nor in those with obesity or dark complexion, and there was no clear evidence defining the optimal target level of 25(OH)D required for disease prevention in the populations considered; thus, the panel suggests against routine 25(OH)D testing in all populations considered.

The panel judged that, in most situations, empiric vitamin D supplementation is inexpensive, acceptable to both healthy individuals and health care professionals, and has no negative effect on health equity.

**Conclusions.** The panel suggests empiric vitamin D for those aged 1 to 18 years and adults over 75 years of age, those who are pregnant, and those with high-risk prediabetes. Due to the scarcity of natural food sources rich in vitamin D, empiric supplementation can be achieved through a combination of fortified foods and supplements that contain vitamin D. Based on the absence of supportive clinical trial evidence, the panel suggests against routine 25(OH)D testing in the absence of established indications. These recommendations are not meant to replace the current DRIs for vitamin D, nor do they apply to people with established indications for vitamin D treatment or 25(OH)D testing. Further research is needed to determine optimal 25(OH)D levels for specific health benefits.

**Keywords:** vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, vitamin D deficiency, mortality, infection, prediabetes, clinical practice guidelines.