

## D ვიტამინის გაიდლაინების მიმოხილვა

Pawel Pludowski<sup>a,\*</sup>, Michael F. Holick<sup>b</sup>, William B. Grant<sup>c</sup>, Jerzy Konstantynowicz<sup>d</sup>, Mario R. Mascarenhas<sup>e</sup>, Afrozul Haq<sup>f</sup>, Vladyslav Povoroznyuk<sup>g</sup>, Nataliya Balatska<sup>g</sup>, Ana Paula Barbosa<sup>e</sup>, Tatiana Karonova<sup>h</sup>, Ema Rudenkai<sup>i</sup>, Waldemar Misiorowski<sup>j</sup>, Irina Zakharova<sup>k</sup>, Alena Rudenkai<sup>l</sup>, Jacek Łukaszkiewicz<sup>m</sup>, Ewa Marcinowska-Suchowierska<sup>n</sup>, Natalia Łaszczka<sup>o</sup>, Pawel Abramowicz<sup>d</sup>, Harjit P. Bhattoa<sup>p</sup>, Sunil J. Wimalawansa<sup>p</sup>

a Department of Biochemistry, Radioimmunology and Experimental Medicine, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland b Boston University Medical Center, 85 East Newton Street M-1033, Boston, MA 02118, USA c Sunlight, Nutrition, and Health Research Center, P.O. Box 641603, San Francisco, CA 94164-1603, USA d Department of Pediatric Rheumatology, Immunology, and Metabolic Bone Diseases, Medical University of Białystok, Białystok, Poland e Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hospital de Santa Maria, EHLN and Faculty of Medicine, Lisbon, Portugal f Research and Development, Gulf Diagnostic Center Hospital, Abu Dhabi, United Arab Emirates g D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev 04114, Ukraine h Institute of Endocrinology, Federal North-West Medical Research Centre, St. Petersburg 197341, Russian Federation i Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 220013 Minsk, Belarus j Department of Endocrinology, Medical Center for Postgraduate Education, Warsaw, Poland k Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation l Department of Cardiology and Rheumatology of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 220013 Minsk, Belarus m Department of Biochemistry and Clinical Chemistry, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland n Department of Geriatric, Internal Medicine and Metabolic Bone Disease, Medical Centre for Postgraduate Education, Warsaw, Poland o Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary p Medicine, Endocrinology & Nutrition, Cardio Metabolic Institute, NJ, USA

*P. Pludowski et al. / Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 175 (2018) 125–135*

### სტატია ნათარგმნია ენდოკრინოლოგ ნათია ვაშაყმაძის მიერ

**მოკლე შინაარსი:** ბოლო ორ ათწლეულში ჩატარებულმა კვლევებმა გააფართოვა ცოდნა D ვიტამინის მოქმედების მექანიზმის შესახებ კალციუმისა და ფოსფორის აბსორბციისა და ძვლის მეტაბოლიზმზე გავლენიდან დაწყებული სხვადასხვა ორგანოებსა და ქსოვილებზე მრავალი პლეიოტროპული მოქმედებით დამთავრებული. უმეტესობა ობსერვაციული და ეკოლოგიური კვლევების მიხედვით ნანახია გაუმჯობესებული გამოსავალი სისხლში 25-ჰიდროქსივიტამინ D<sub>3</sub>-ის (25(OH)D<sub>3</sub>) მაღალ დონესა და გარკვეულ ქრონიკულ, გადამდებ და არაგადამდებ დაავადებებს შორის. შესაბამისად, მრავალმა სააგენტომ და სამეცნიერო ორგანიზაციამ გამოსცა რეკომენდაციები D ვიტამინების დანამატებით თერაპიისა და სისხლში ოპტიმალური 25(OH)D<sub>3</sub>-ის კონცენტრაციის შესახებ. ძვალზე ორიენტირებული გაიდლაინები რეკომენდაციას უწევს სამიზნე 25(OH)D<sub>3</sub>-ის დონეს - 20 ნგ/მლ (50 ნმოლი/ლ) და ასაკ-დამოკიდებულ დღიურ D ვიტამინის დანამატების პროფილაქტიკურ დოზას - 400-800 სე. გაიდლაინები, რომლებიც ფოკუსირდება D ვიტამინის პლეიოტროპულ ეფექტებზე რეკომენდაციას უწევს 25(OH)D<sub>3</sub>-ის სამიზნე დონეს >30 ნგ/მლ (75 ნმოლი/ლ) და ასაკის, წონის, დაავადების სტატუსისა და ეთნიკური კუთვნილების გათვალისწინებით D ვიტამინის დანამატების პროფილაქტიკურ დოზას 400 სე-დან 2000 სე-მდე დღეში. რეკომენდაციების მიყვანილი გონივრული და ბალანსირებული არჩევანი დამოკიდებულია ინდივიდუალური პაციენტის ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე, ასაკზე, წონაზე, გეოგრაფიულ მდებარეობაზე (განედის მიხედვით), კვებით და კულტურულ თავისებურებებზე, რაც რეგიონულ და ეროვნულ გზამკვლევებს უფრო გამოყენებადს ხდის კლინიკურ პრაქტიკაში. მიუხედავად იმისა, რომ D ვიტამინის ბუნებრივმა წყაროებმა შესაძლოა გაზარდოს სისხლში 25(OH)D<sub>3</sub>-ის კონცენტრაცია, ინდივიდის კვების თავისებურებებისა და გეოგრაფიული მდებარეობის

შესაბამისად, ზოგადი პოპულაციის კონტექსტში ეს წყაროები მიიჩნევა არაეფექტურად მთელი წლის მანძილზე 25(OH)D3-ის დონის სისხლში 30-50 ნგ/მლ (75-125 ნმოლი/ლ) შესანარჩუნებლად. D ვიტამინის დანამატების თვითნებური მიღებისას განვითარებული არასასურველი მოვლენები, როგორცაა ჰიპერკალცემია და ჰიპერკალციურია, იშვიათია და, ჩვეულებრივ, ვითარდება D ვიტამინის უკიდურესად მაღალი დოზების ხანგრძლივი მიღების შედეგად.

## 1. შესავალი:

ბოლო 10 წლის მანძილზე მსოფლიოში გამოქვეყნდა 30 000-ზე მეტი ხელნაწერი, რომელიც ახდენდა ჯანმრთელობისთვის D ვიტამინის სხვადასხვა სასარგებლო ეფექტების დემონსტრირებას [1]. ხოლო შედარებით მცირე რაოდენობის პუბლიკაციების მიხედვით D ვიტამინს აქვს არასაკმარისი მტკიცებულება, რომ გააჩნია არამკვლევანი ბიოლოგიური ეფექტები ადამიანის ორგანიზმში. [2]. მაგალითისათვის, Autier et al.–მა [3] და Bolland et al.–მა [4] გამოაქვეყნეს მიმოხილვითი სტატიები, რომელთა მიხედვითაც D ჰიპოვიტამინოზი არის ჯანმრთელობის ცუდი გამოსავლის შემთხვევითი თანმხლები ეპიფენომენი [3], და რომ D ვიტამინის დეფიციტის კორექციას არა აქვს არავითარი სასარგებლო ეფექტი [3]. ისინი, ასევე, ამტკიცებენ, რომ ჩატარებული რანდომიზებული კლინიკური კვლევები, რომლებიც იკვლევს D ვიტამინ–დამოკიდებულ ჯანმრთელობის მდგომარეობებს, არის ფუჭი [4]. მათ მიერ ჩატარებული მეტაანალიზი არ არის დამაკმაყოფილებელი, რამდენადაც კვლევები შერჩეულია ტენდენციურად. ამისგან განსხვავებით, სხვა მიმოხილვები, ორიგინალური კვლევები და მეტაანალიზები მკვეთრად მიუთითებს, რომ D ვიტამინს აქვს მნიშვნელოვანი სასარგებლო ეფექტები და მნიშვნელოვანი კომპონენტია დაავადებების პრევენციის საკითხში [5–10]. სინამდვილეში, სრულებითაც არ არის გასაკვირი, რომ, როდესაც მაგ., ოჯახის ექიმები განიხილავენ სამეცნიერო ლიტერატურას, სადაც ნაჩვენებია მთელი წლის მანძილზე D ვიტამინის ნორმალური კონცენტრაციის ეფექტები კარდიოვასკულარული დაავადების, ინსულტის, გულის უკმარისობის, სიმსივნის, დიაბეტის, აუტოიმუნური დაავადებების, ინფექციების რისკის შემცირების შესახებ, ისინი შესაძლოა აღმოჩნდნენ გაურკვეველობაში, თუ რას დაუჯერონ და, შესაბამისად, არიან სკეპტიკურად განწყობილები.

მსგავსი სკეპტიციზმის არსებობა განპირობებულია იმ ხმამაღალი განცხადებებით, რომლებიც უარყოფენ D ვიტამინის პლეოტროპულ სასარგებლო ეფექტებს. მსგავსი განცხადებები რეალურად ეყრდნობიან მცირემასშტაბიან, ცუდად დადიზაინებულ და არასწორად ჩატარებულ ხანმოკლე რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებს და მათ მეტაანალიზს, სადაც კლინიკური კვლევები შერჩეულია ტენდენციურად დასკვნის გასამართლებლად [4,5,11]. მიუხედავად სამეცნიერო და კლინიკური ლიტერატურით გამოწვეული ამ დაბნეულობისა, D ვიტამინის დანამატების მოხმარება პროგრესულად იზრდება [12]. ამ ტენდენციამ გარკვეულ პოპულაციებში გამოიწვია სისხლში 25(OH)D3-ის კონცენტრაციის მსუბუქი მატება [13].

ექვები, D ვიტამინის გვერდით ეფექტებთან დაკავშირებით, კერძოდ, ჰიპერკალცემია, ნეფროკალცინოზი და თირკმლის კენჭები, გარკვეულწილად შესუსტდა დანამატების მიღების ფონზე. უფრო მეტიც, უარყოფითი გამოცდილება, რაც ისტორიულად დაგროვდა სხვა ვიტამინების დანამატების აქტიური გამოყენების ტენდენციისას (მაგ., ვიტამინები A, C და E) და პოტენციურად D ვიტამინის „ტოქსიკურობის“ შესახებ, შესაძლოა ვთქვათ, რომ მნიშვნელოვნად გაქარწყლდა.

მიუხედავად კრიტიკისა, D ვიტამინი არის ერთ-ერთი ყველაზე ხარჯეფექტური დანამატი, რომელიც შედეგად გვაძლევს ადამიანის ჯანმრთელობის მდგომარეობის ზოგად გაუმჯობესებას [5–10,14]. ბოლო ათწლეულის განმავლობაში მნიშვნელოვანი წინსვლაა მიღწეული D ვიტამინის ბიოლოგიისა და პათოფიზიოლოგიის შესწავლისა და მისი მეტაბოლური გზების გაგების საკითხებში [5–10, 14–16]. დაგროვილმა მტკიცებულებებმა შეცვალა ამ თემაზე მომუშავე მეცნიერთა ხედვა და იმ ექიმების შეხედულებები, რომლებიც ნიშნავდნენ D ვიტამინს. შეიცვალა პარადიგმა „ძვალზე ფოკუსირებული“ მიდგომიდან პლეიოტროპული კონცეფციისა და მიდგომისკენ [15,16].

მიუხედავად იმისა, რომ პუბლიკაციებისა და მონაცემების რაოდენობა D ვიტამინთან დაკავშირებით მნიშვნელოვნად გაიზარდა, არ გვაქვს საკმარისი ინფორმაცია, თუ რა არის 25(OH)D3-ის ის იდეალური კონცენტრაცია, რომელიც მოიცავდა ყველა შესაძლო პლეიოტროპულ ეფექტს და, ასევე, უცნობია D ვიტამინის დანამატების რა დოზაა საჭირო ამ კონცენტრაციის მისაღწევად. მეტიც, სხვადასხვა გაიდლაინში წინააღმდეგობრივი წინადადებებისა და რეკომენდაციების ირგვლივ კონსენსუსების არეობის მნიშვნელოვანი დეფიციტია [15–19], რაც ართულებს გადაწყვეტილებების მიღებას, სულ მცირე გარკვეულ კლინიკურ შემთხვევებში. და ბოლოს, ტერმინი „საკმარისობა“ იწვევს დაბნეულობასა და დაუსრულებელ კამათს მეცნიერებსა და კლინიკისტებს შორის, რომლებიც ფოკუსირებული არიან „ძვლოვან სარგებელზე“ [17,19], და მათ შორისაც, რომლებიც იკვლევენ არამძვლოვან სხვა პლეიოტროპულ მოქმედებებსაც [5–10,15,16]. მიუხედავად წინააღმდეგობებისა, მნიშვნელოვანია შევხედოთ დიდ სურათს და იმ პლეიოტროპულ მოქმედებებს, რომელთა რაციონალური გამოყენებაც დაეხმარება მილიონობით ადამიანის ზოგად ჯანმრთელობას.

## 2. D ვიტამინი: კლასიკური პერსპექტივა

D ვიტამინი არის ცხიმში ხსნადი ვიტამინი. ტერმინი „D ვიტამინი“ გულისხმობს როგორც ერგოკალციფეროლს (D2 ვიტამინი), ისე ქოლეკალციფეროლს (D3 ვიტამინი), რომლებიც წარმოიქმნება მათი შესაბამისი პროვიტამინებისაგან, ერგოსტეროლისა და 7-დეჰიდროქოლესტეროლისაგან, შესაბამისად; D3 ვიტამინის ძირითადი ბუნებრივი წყარო ადამიანებში არის მისი წარმოქმნა კანში 7-დეჰიდროქოლესტეროლისაგან, რომელსაც მოყვება შესაბამისი 2-საფეხურიანი რეაქცია, რომელიც საჭიროებს ულტრაიისფერ B სხივებს (UV-B). შედეგად მიიღება პროვიტამინი D3, რომელიც განიცდის შემდგომ თერმულ იზომერიზაციას D3 ვიტამინამდე [20]. ორივე, D3 და D2 ვიტამინი შესაძლოა მცირე ოდენობით მივიღოთ საკვები პროდუქტებისგან და უფრო დიდი ოდენობა D ვიტამინით გამდიდრებული საკვებისა

და დანამატებისაგან. თევზის ღვიძლის ცხიმი, ცხიმოვანი თევზი, ან კვერცხის გული შეიცავს მაღალი რაოდენობით D3 ვიტამინს სხვა საკვებ პროდუქტებთან შედარებით, თუმცა ძალიან მრავალფეროვანი დიეტითაც კი შეუძლებელია სრულად მივიღოთ D ვიტამინის დღიური რეკომენდებული დოზა. D2 ვიტამინი შესაძლოა დასინთეზდეს მცენარეებსა და სოკოებში, რაც ანალოგიურად საჭიროებს ულტრაიისფერი B სხივების (UV-B) ზემოქმედებას ერგოსტეროლზე [21]. კულტივირებული სოკოები შეიცავენ შედარებით ნაკლებ D2 ვიტამინს ვიდრე ბუნებრივად გაზრდილი. თუმცა, თუკი კულტივირებული სოკოების დასხივება მოხდა ულტრაიისფერი B სხივებით, D2 ვიტამინის რაოდენობა მასში იზრდება [22]. საკვები D ვიტამინი შეიწოვება ძირითადად წვრილ ნაწილაკში, ლაგდება ქილომიკრონებში, რომლებიც გადადიან ლიმფურ სისტემაში და შემდგომ დრენირდებიან ზემო ღრუ ვენაში.

ნაწლავიდან შეწოვილი ან კანში სინთეზირებული D ვიტამინი სისხლის მიმოქცევაში მოხვედრის შემდგომ ღვიძლის მიერ გარდაიქმნება 25-ჰიდროქსი D ვიტამინად [25(OH)D3], ხოლო შემდგომ 1,25-დიჰიდროქსი D ვიტამინად [1,25(OH)<sub>2</sub>D3] თირკმელში [23–26]. 25(OH)D3 და 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 სისხლში ცირკულირებს D ვიტამინის შემბოჭველ ცილასთან (DBP) ერთად.

DBP-სგან გამოთავისუფლების შემდგომ 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 გადადის უჯრედში და უკავშირდება უჯრედშიგა D ვიტამინის რეცეპტორს (VDR), რის შემდგომაც ჩართავს უამრავ მეტაბოლურ მოქმედებას ორგანიზმში [23–26]. 1,25(OH)<sub>2</sub>D3-ის მთავარი ფუნქციაა კალციუმისა და ფოსფორის ჰომეოსტაზის მკაცრი კონტროლი, რაც, ასევე, მოდულირდება პარათირეოიდული ჰორმონითა (PTH) და ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორით (FGF-23) [23–27].

ადამიანებში შრატში კალციუმის კონცენტრაცია ნარჩუნდება ძალიან ვიწრო ფარგლებში, დაახლოებით 2.2–2.65 მმოლი/ლ; შესაბამისად, როდესაც სისხლში იონიზებული კალციუმის კონცენტრაცია მცირდება ნორმის ქვედა ზღვრის ქვემოთ, ანტიჰიპოკალცემიური მოქმედებების სერია დააბრუნებს კალციუმს სისხლში ნორმის ფარგლებში [27]. 1,25(OH)<sub>2</sub>D3-ის მთავარი სამიზნე ქსოვილებია ნაწლავები, თირკმელი და ძვალი. თირკმელში 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 ასტიმულირებს PTH-დამოკიდებული კალციუმის ტუბულარულ რეაბსორბციას. PTH თავის მხრივ ზრდის 25(OH)D3-ის გარდაქმნას 1,25(OH)<sub>2</sub>D3-ად, თირკმლის პროქსიმალურ მილაკებში [23–27].

ძვალში 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 და PTH მუშაობენ შეთანხმებულად, რომ გააკონტროლონ ძვლის მეტაბოლიზმი. ოსტეობლასტებში 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 ურთიერთქმედებს უჯრედშიდა VDR-თან და ამ გზით ზრდის გარკვეული გენების ექსპრესიას, განსაკუთრებით რეცეპტორ-აქტივირებული ბირთვული ფაქტორის ლიგანდის (RANKL) რაოდენობას. ეს ლიგანდი ურთიერთქმედებს რეცეპტორთან, მონოციტების ხაზის RANK-სთან, რაც იწვევს მათ გარდაქმნას მრავალბირთვიანი ოსტეოკლასტების აგრეგატებად [28–30]. მომწიფებული ოსტეოკლასტები, ძვლის ზედაპირთან დაკავშირების შემდგომ გამოათავისუფლებენ კოლაგენაზებსა და მარილმჟავას, რაც იწვევს კოლაგენის დეგრადაციას, გამოათავისუფლებს კალციუმს მიკროგარემოში და, შესაბამისად, გამოათავისუფლებს კალციუმსა და ფოსფორს სისხლის მიმოქცევაში [28–30].

ნაწლავებში  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  აძლიერებს კალციუმისა და ფოსფორის შეწოვას. ფერმენტ 1-ალფა ჰიდროქსილაზას (CYP27B1) მოქმედება, რომელიც  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -ს გარდაქმნის  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -ად, სტიმულირდება პარათირეოიდული ჰორმონით (PTH) და ინჰიბირდება თვითაქტიური D ვიტამინით – კალციტრიოლით –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [23–26]. დამატებით,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  თრგუნავს PTH აქტივობას, აინჰიბირებს პარათირეოიდული უჯრედების პროლიფერაციას და მის სეკრეციას და ჩართულია უჯრედების დიფერენციაციისა და უჯრედების პროლიფერაციის ინჰიბირების პროცესში. რამდენადაც არის სეკო-სტეროიდი,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  არის ძლიერი ჰორმონი, რომელიც ჩართულია კალციუმის მეტაბოლიზმის რეგულაციაში. იმისათვის, რომ არ განვითარდეს  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -ის დაურეგულირებელი მოქმედება და ჰიპერკალცემია,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  იწვევს საკუთარი დესტრუქციის ინიცირებას ფერმენტ  $25(\text{OH})\text{D}-24$ -ჰიდროქსილაზას (CYP24A1) რაოდენობის მკვეთრად გაზრის გზით [31]. ეს მულტიფუნქციური ფერმენტი აკატალიზებს ორივე ფორმის,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  და  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , გარდაქმნას ბიოლოგიურად არააქტიურ, წყალში ხსნად მეტაბოლიტად, რომელიც გამოიყოფა ორგანიზმიდან ნაღვლის გზით [31].

კლასიკური პერსპექტივიდან, D ვიტამინის დეფიციტი არღვევს ძვლის მეტაბოლიზმს, რომელიც მანიფესტირდება რაქიტის სახით ბავშვთა ასაკში და ოსტეომალაციის სახით ზრდასრულებში. ორივე დაავადება გამოწვეულია ძვლის დარღვეული მინერალიზაციით, კალციუმისა და ფოსფორის პროდუქტების ნაკლებობის გამო, რაც თავის მხრივ გამოწვეულია პარათირეოიდული ჰორმონის მოქმედებით თირკმელზე, რის შედეგადაც ვითარდება ფოსფატურია [6,7,9,23,25–27,32].

როგორც ჩანს, D ვიტამინი კრიტიკულად მნიშვნელოვანი იყო ხერხემლიანების ევოლუციისას, როდესაც ამფიბია ამოვიდა წყლიდან ხმელეთზე. ევოლუციური კუთხიდან თუ შევხედავთ, D ვიტამინი არის უძველესი ჰორმონი, რომელიც, ასევე, წარმოიქმნება გარკვეულ ადრეულ, ფიტოპლანქტონურ სიცოცხლის ფორმებში [33,34]. პარათჰორმონი პასუხისმგებელია საკვებით მიღებული კალციუმის აბსორბციის გაძლიერებაზე, ამდენად, ინარჩუნებს მოცირკულირე კალციუმის კონცენტრაციას ფიზიოლოგიურ ნორმის ფარგლებში. კალციუმი და ფოსფორი ჩალაგებულია კოლაგენის მატრიქსში კალციუმის ჰიდროქსიაპატიტის სახით და უზრუნველყოფს ძვლების სიძლიერესა და სიმტკიცეს. ამ გზით ხერხემლიანებს საშუალებას აძლევს ჰქონდეთ სტრუქტურული ერთიანობა და სწარაფად გადაადგილდნენ გარემოში [32–34].

### 3. D ვიტამინი: პლეოტროპული პერსპექტივა

დღეისათვის ცნობილია, რომ ქსოვილებისა და უჯრედების უმეტესობას აქვს VDR (D ვიტამინის რეცეპტორი) და რომ ქსოვილებისა და უჯრედების უმეტესობა ავლენს 1-ალფა ჰიდროქსილაზურ აქტივობას (CYP27B1) [29,35]; ანუ არსებობს შესაძლებლობა, რომ თირკმლის გარდა სხვა ქსოვილებსა და უჯრედებში წარმოიქმნას აქტიური  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ვიტამინი [29,35,36]. ექსტრარენული 1-ალფა ჰიდროქსილაზას ექსპრესიაზე არ ახდენს გავლენას კალციუმის ჰომეოსტაზი, არამედ თირკმლის ფერმენტისგან განსხვავებით იგი რეგულირდება სპეციფიკური ფაქტორებით, მათ შორის ანთებითი სასიგნალო მოლეკულებით

ან უჯრედის განვითარების დონით [37–41]. უფრო მეტიც, ექსტრარენულ ქსოვილებს აქვს შესაძლებლობა, რომ მოახდინონ 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-ის კატაბოლიზმი CYP24A1 [24] ფერმენტის ექსპრესიის გზით და ეს მნიშვნელოვანი საკონტროლო მექანიზმი ამცირებს 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-ის აუტო, ან პარაკრინულ სიგნალებს და შესაძლოა ზღუდავდეს ლოკალურად წარმოქმნილი ჰორმონის გადასვლას ცირკულაციაში [42–44]. ექსტრარენული 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-ის აუტო- ან პარაკრინული მოქმედება ძალიან მრავლისმომცველი და განსხვავებულია და მისი ჩართვა/გამორთვა დამოკიდებულია 25(OH)D<sub>3</sub>-ის ხელმისაწვდომობაზე, უჯრედ- და ქსოვილ-სპეციფიკურ ფაქტორებსა და CYP27B1-ისა და CYP24A1-ის ფერმენტების ანაბოლურ-კატაბოლურ უკუკავშირზე. დამატებით, კალციუმ-ფოსფორის მეტაბოლიზმსა და ძვლის მინერალიზაციაზე ძალიან კარგად გასაგები ეფექტებისა, ეს ნაწილობრივ ხსნის D ვიტამინის პლეიოტროპულ მოქმედებას მრავალ ქსოვილსა და უჯრედზე.

ცნობილია, რომ 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-ის ლოკალურ წარმოქმნას მოსდევს მისი დაკავშირება VDR-თან და შედეგად ხდება დაახლოებით 2000-მდე გენის up-რეგულაცია. შესაბამისი გენის პროდუქტები ჩართულია მრავალ მეტაბოლურ გზაში [29,33]. სავარაუდოდ, სწორედ ეს არის პასუხიმგებელი იმ მრავალი არაკალციემიური სარგებლისა, რაც აღწერილია D ვიტამინთან მიმართებაში [5–10,28,29,45,46]. დამტკიცებულია, რომ 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> არეგულირებს არა მხოლოდ უჯრედების ზრდასა და დიფერენციაციას, არამედ აძლიერებს იმუნური სისტემის მუშაობას (მაგ., ბეტა დეფენსინისა და კატელიციდინის წარმოქმნა და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების IL-4, IL-5 წარმოქმნის რეგულირება) [7,9,45–52]. იგი, ასევე, ზრდის ლიმფოციტურ აქტივობას და ასტიმულირებს ინსულინის წარმოქმნას [7,9,45,46]. ეს აღმოჩენები ხსნის D ვიტამინის მრავალ მოქმედებას და მის ასოციაციას მრავალი დაავადების განვითარების რისკის შემცირებაში.

D ვიტამინმა გამოამჟღავნა ძლიერი იმუნომოდულაციური უნარი. D ვიტამინის რეცეპტორები (VDR) ძალიან უხვად არის განლაგებული მაკროფაგებში, დენდრიტულ უჯრედებში, T და B ლიმფოციტებში. ეს აღმოჩენა ამყარებს კონცეფციას D ვიტამინის ფუნდამენტურ როლზე ბაქტერიების წინააღმდეგ ბრძოლისა და აუტოიმუნური დაავადებებისა და ქრონიკული ანთებითი მდგომარეობების პრევენციის საკითხში [47–50]. აღმოსავლეთ შტატებში მცხოვრებ ზრდასრულებზე ჩატარებულ კვლევაში, 25(OH)D კონცენტრაცია - 38 ნგ/მლ (95 ნმოლი/ლ) ასოცირებული იყო მწვავე ვირუსული რესპირატორული ტრაქტის ინფექციების 2,7-ჯერ უფრო ნაკლებ სიხშირესთან D ვიტამინის დაბალ მაჩვენებლებთან შედარებით (p = 0.015) და ავადობის დღეების 4,9-ჯერ უფრო ნაკლებ პროცენტთან [49]. ავტორები მიიჩნევენ, რომ ზოგად პოპულაციაში D ვიტამინის კონცენტრაციის გაზრდა სისხლში 38 ნგ/მლ-ზე მეტად (95 ნმოლი/ლ) მნიშვნელოვნად შეამცირებს ზედა რესპირაციული ტრაქტის ვირუსული ინფექციების სიხშირეს ზრდასრულებში [49]. სხვა კვლევამ, რომელიც ჩატარდა შვედეთში, აჩვენა, რომ D ვიტამინის დანამატების გამოყენებას ჰქონდა დამცველობითი ეფექტი რესპირაციული ტრაქტის ინფექციების წინააღმდეგ [50,51], რის შედეგადაც შემცირდა ანტიბიოტიკების გამოწერის რაოდენობა [51].

D ვიტამინის ერთ-ერთი სამიზნე კარდიოვასკულარული სისტემაა, რამდენადაც D ვიტამინთან დაკავშირებული კომპონენტები უხვადაა კარდიოვასკულარულ სისტემაში, სისხლძარღვებსა და გულში. ამის მაგალითად შეიძლება მოვიყვანოთ კარდიოვასკულარული დაავადებებისა და D ვიტამინის დეფიციტის სეზონური და გრძელ-ასოცირებული გავრცელება [53]. ფინეთის ბავშვებსა და მოზარდებში ათეროსკლეროზის პრეკურსორების შემსწავლელი Cardiovascular Risk in Young Finns კვლევის ქვეკვლევის მონაცემები დამატებით ამყარებს მტკიცებულებებს [54]. რანდომულად შერჩეული კოჰორტის 2148 ინდივიდის 3-18 წლამდე აღებული სისხლის შრატის ნიმუშები შეინახეს 1980 და 2007 (განმეორებით ვიზიტი) წლებში. ამ ინდივიდებში ულტრაბერით შეისწავლეს კაროტიდული არტერიის ინტიმა-მედიის სისქე (IMT; სტრუქტურული ათეროსკლეროზის მარკერი); რომელიც კორელაციაშია მრავალ კარდიოვასკულარულ რისკ-ფაქტორთან და მომავალში კარდიოვასკულარული მოვლენის განვითარების პრედიქტორს წარმოადგენს [54]. ამ კვლევამ გამოავლინა, რომ მონაწილეებს, რომლებსაც ბავშვობაში 25(OH)D3-ის კონცენტრაცია ჰქონდათ ყველაზე დაბალი (<40 ნმოლი/ლ), მოგვიანებით ზრდასრულობაში ჰქონდათ მნიშვნელოვნად გაზრდილი საძილე არტერიების ინტიმა-მედიის სისქე, რაც ნაჩვენებია იყო ასაკის, სქესის და სხვა ბავშვობის რისკ-ფაქტორების გათანაბრების შემდგომ (odds ratio, 1.70 [95% CI, 1.15–2.31],  $p = 0.0007$ ), მათ შორის ზრდასრულობაში არსებული რისკ-ფაქტორების გათანაბრების შემდგომაც, რომელიც მოიცავდა 25(OH)D3 ვიტამინსაც (odds ratio 1.80 [1.30–2.48],  $P = 0.0004$ ) [54]. ამ შედეგებს აქვს მნიშვნელოვანი კლინიკური გამოყენება. როგორც შეფასდა ზრდასრულობისას ინტიმა-მედიის სისქის გამოთვლით, D ვიტამინის დეფიციტი (<20 ნგ/მლ; <50 ნმოლი/ლ) ბავშვობისას წარმოადგენს მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორს კარდიოვასკულარული დაავადების განვითარებისთვის ზრდასრულობაში.

უფრო მეტიც, ქალებს 25(OH)D3-ის დონით >40 ნგ/მლ (100 ნმოლი/ლ), ჰქონდათ ინვაზიური სიმსივნეების (კანის კიბოს გამოკლებით) განვითარების 67%-ით ნაკლები რისკი, იმ ქალებთან შედარებით, რომლებსაც 25(OH)D3-ის დონე ჰქონდათ <20 ნგ/მლ (50 ნმოლი/ლ) ( $HR = 0.33$ , 95%  $CI = 0.12–0.90$ ) [55]. აშშ-ში პოსტმენოპაუზურ ქალებზე ჩატარებულ რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებში გამოვლინდა მნიშვნელოვანი კორელაცია შრატში D ვიტამინის დონესა და სიმსივნეს შორის. ამ კვლევაში 25(OH)D3-ის დონე წარმოადგენდა სიმსივნის დამოუკიდებელ პრედიქტორს და კალციუმისა (დანამატებით 1400-1500 მგ კალციუმი დღეში) და D ვიტამინის (დანამატები კალციუმისა და D ვიტამინის 1100 სე დღეში) გამოყენებამ გამოიწვია ყველა სიმსივნის რისკის შემცირება [56].

უფრო მეტიც, D ვიტამინის სტატუსი მნიშვნელოვანი ფაქტორია ისეთი სიმსივნეების რისკის შემცირებაში, როგორცაა ძუძუს კიბო, კოლორექტალური კარცინომა და კოლორექტალური ადენომა [57]. ოპტიმალური 25(OH)D3-ის კონცენტრაცია, რომელიც გამოდგება სიმსივნის პრევენციისა და პროფილაქტიკისთვის, როგორც ჩანს, არის 30-40 ნგ/მლ ფარგლებში [58]. უფრო მეტიც, ინდივიდებს, რომელთაც სიმსივნის დიაგნოსტიკისას 25(OH)D3-ის კონცენტრაცია ჰქონდათ უფრო მაღალი, აღენიშნებოდათ უკეთესი სიმსივნე-სპეციფიკური და ჯამური გამოსავალი [57,58].

პაციენტებმა, რომელთაც ჰქონდათ ალცჰეიმერის დაავადება, დემენცია, კოგნიტური ფუნქციების დაქვეითება და ნეიროდეგენერაციული დაავადების სხვა ფორმები, მიიღეს სარგებელი 25(OH)D3 ვიტამინის ფიზიოლოგიური კონცენტრაციისგან. როგორც ნაჩვენებია CHIANTI კვლევაში, ასაკოვან პირებს, რომელთაც ჰქონდათ 25(OH)D3 ვიტამინის ძალიან მძიმე დეფიციტი, 25(OH)D3 კონცენტრაცია სისხლში < 10 ნგ/მლ (<25 ნმოლი/ლ) დაკავშირებული იყო კოგნიტური ფუნქციების დაქვეითებასთან შემდეგი 6 წლის მანძილზე (RR = 1.6, 95% CI: 1.2–2.0), ვიდრე პირებში, სადაც 25(OH)D3 დონე მეტი იყო 30 ნგ/მლ (>75 ნმოლი/ლ) [59].

მსგავსი შედეგები ნანახი იქნა Slinin et al.; the OR = 1.6 (95% CI: 1.1–2.2) ჩატარებულ კვლევაში [60]. სხვა კვლევაში, 25(OH)D3-ის ძალიან დაბალი დონე წარმოადგენდა არაალცჰეიმერის დემენციის პრედიქტორს, შემდეგი 7 წლის მანძილზე [61]. საკვებით D ვიტამინის დიდი ოდენობით მიღება ასოცირებული იყო ალცჰეიმერის განვითარების შედარებით დაბალ რისკთან [62]. უფრო მეტიც, ბოლო პერიოდში ჩატარებული მენდელის რანდომიზაციული (mendelian randomization, MR) ანალიზის მიხედვით გაჩნდა მტკიცებულება მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის შესახებ D ვიტამინის დეფიციტსა და გაფანტული სკლეროზის მიმართ მგრძობიანობას შორის, შედეგები ეყრდნობა 7500 პაციენტზე მიღებულ მონაცემებს [63].

გამოთქმული იყო მოსაზრება, რომ 25(OH)D3-ის დაბალი კონცენტრაცია სისხლში დაკავშირებულია სიკვდილობის მნიშვნელოვანმატებასთან [64–67]. 73 კოჰორტის (849,412 მონაწილე) დიდი ანალიზით მიღებული ინფორმაციით, მონაწილეებს, რომელთა D ვიტამინი იყო <10 ნგ/მლ (<25 ნმოლი/ლ) ჰქონდათ სიკვდილობის შედარებით გაზრდილი რისკი 1,50 (95% CI: 1.21–1.87) [68] იმ მონაწილეებთან შედარებით, რომელთა D ვიტამინის დონე იყო  $\geq$ 30 ნგ/მლ ( $\geq$ 75 ნმოლი/ლ);

მტკიცებულებების რაოდენობა D ვიტამინის არამელოვან ეფექტებსა და მასთან დაკავშირებულ ჯანმრთელობისთვის სასარგებლო შედეგებზე იზრდება [5,7,9,45–69]. უდავდოა, რომ 25(OH)D3-ის ენდოკრინული, აუტოკრინული და პარაკრინული სასიგნალო გზები კრიტიკულად მნიშვნელოვანია სიმსივნეების, აუტოიმუნური დაავადებების (მაგ., გაფანტული სკლეროზი, ტიპი 1 შაქრიანი დიაბეტი და ა.შ.), ასთმის და რეციდიული ხიხინის, კარდიოვასკულარული დაავადების, ინსულტის, სისტემური წითელი მგლურას, ატოპიური დერმატიტის, ნეიროკოგნიტური დისფუნქციის, მათ შორის ალცჰეიმერის დაავადების, აუტიზმის, ინფექციური დაავადებების, მათ შორის გრიპისა და ტუბერკულოზის, ორსულობის გართულებების, ტიპი 2 დიაბეტის, წაქცევების, ოსტეოპოროზის, მოტეხილობების, რაქიტის, ოსტეომალაციისა და სხვათა რისკის შესამცირებლად [5,7,9,45–69], ისევე, როგორც ყველა მიზეზით სიკვდილობის შესამცირებლად [5,64–68].

მეცნიერება მოითხოვს დაბალანსებას, ისე, რომ 290 კოჰორტული და 172 რანდომიზებული კლინიკური კვლევისგან მიღებული შედეგები, რომლებიც მოიცავდა D ვიტამინს, მის მეტაბოლიტებს და არ აჩვენა ჯანმრთელობის დიდი სარგებელი, უნდა ვიქონიოთ მხედველობაში. მეორე მხრივ, კვლევების შერჩევის ტენდენციურობის გარდა, კვლევების უდიდესი ნაწილი, რომლებიც ზემოთ იყო განხილული, არ იყო სპეციფიკურად დადიზაინებული D ვიტამინ-დაკავშირებული მყარი საბოლოო გამოსავლის სანახავად. უფრო მეტიც, ამ დოკუმენტების შეჯამების გადმოტანა ინდივიდუალურ პაციენტზე ძალიან



რთულია მაშინ, როცა D ვიტამინის დანამატების გამოყენების საჭიროება შესაძლოა ძალიან აშკარა იყოს.

#### 4. D ვიტამინი: მინიმუმი, მაქსიმუმი, ოპტიმუმი

არის მრავალი ურთიერთწინააღმდეგობა იმის შესახებ, თუ რა არის ზუსტად 25(OH)D<sub>3</sub>-ის ის კონცენტრაცია, რომელიც განსაზღვრავს D ვიტამინის დეფიციტსა და საკმარისობას. D ვიტამინის დანამატების გამოყენების მთავარი მიზანია მივაღწიოთ 25(OH)D<sub>3</sub>-ის ოპტიმალურ კონცენტრაციას გვერდითი ეფექტების გარეშე. 25(OH)D<sub>3</sub> წარმოადგენს 1-ალფა ჰიდროქსილაზას (CYP27B1) სუბსტრატს როგორც თირკმელში, ისე ექსტრარენულ ქსოვილებში, რის შედეგადაც წარმოიქმნება 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. ნანახია, რომ 1-ალფა ჰიდროქსილაზას მაქსიმალური აქტივობის 50% (ანუ ფერმენტის K<sub>m</sub>) მიიღწევა, როდესაც 25(OH)D<sub>3</sub>-ის კონცენტრაცია ახლოსაა 40 ნგ/მლ (100 ნმოლი/ლ), რომელიც თავის მხრივ დამოკიდებულია ადეკვატური რაოდენობით D ვიტამინის არსებობაზე [26].

დამატებითი მტკიცებულებები გაფართოვდა 25(OH)D<sub>3</sub>-ის იმ მინიმალური კონცენტრაციის შესახებ, რომელსაც შეიძლება ჰქონდეს არაკალცემიური ეფექტები. კვლევების უმეტესობამ გამოავლინა 25(OH)D<sub>3</sub>-ის ოპტიმალური დონე, რომელიც მერყეობს 30-დან 50 ნგ/მლ-მდე (75-125 ნმოლი/ლ), რაც ახლოსაა 1-ალფა ჰიდროქსილაზას K<sub>m</sub>-თან [26]. 1-ალფა ჰიდროქსილაზას კინეტიკა და მრავალი მეტა-ანალიზის შედეგები, რანდომიზებული კონტროლირებული და ობსერვაციული კვლევები უზრუნველყოფენ დამაჯერებელ მონაცემებს, რომ 25(OH)D<sub>3</sub>-ის სამიზნე კონცენტრაცია, რომელიც შესაბამისი იქნებოდა D ვიტამინის რეცეპტორების (VDR) მოთხოვნისა, არის დაახლოებით 40 ნგ/მლ (100 ნმოლი/ლ) [5,7,9,28,32,45,48,53,58,59]. თუმცა, ქსოვილსპეციფიკური მინიმალური ეფექტური კონცენტრაცია შეიძლება განსხვავდებოდეს [69–71]. ამ უკანასკნელმა წინადადებამ საფუძველი ჩაუყარა კონცეფციას, რომ 25(OH)D<sub>3</sub>-ის განსხვავებული კრიტიკული კონცენტრაციაა საჭიროა 1-ალფა ჰიდროქსილაზასთვის, რომ დაასინთეზოს 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ენდოკრინული მოქმედებისთვის აუტოკრინულ და პარაკრინულ სასიგნალო გზებთან შედარებით [26,69–71].

თუკი 25(OH)D<sub>3</sub>-ის დონე დაეცემა უჯრედ- და ქსოვილსპეციფიკურ კრიტიკულ კონცენტრაციაზე დაბლა, უჯრედი ან ქსოვილი შედის D ვიტამინის დეფიციტურ მდგომარეობაში, რაც იწვევს ადგილობრივ მეტაბოლურ შედეგებს [24,54–56] მაშინაც კი, როცა შრატში 25(OH)D<sub>3</sub>-ის დონე შესაძლოა იყოს ე.წ. ნორმის ფარგლებში. როდესაც უჯრედები ან ქსოვილები ხვდებიან 25(OH)D<sub>3</sub>-ის ფიზიოლოგიურად სუბოპტიმალურ ან პათოლოგიურ დონეს (მაგ., 1 ალფა ჰიდროქსილაზას გააქტივებისთვის საჭირო კონცენტრაციაზე დაბალი დონე), მაღალი ალბათობაა იმისა, რომ ამას ქსოვილსპეციფიკური, დამაზიანებელი შედეგები მოყვება [26,69–71].

განსხვავებული მინიმალური ეფექტური 25(OH)D<sub>3</sub>-ის კონცენტრაცია, რომელიც ასოცირებულია ძვლის დაავადებების განვითარების მინიმალურ რისკთან და არაკალცემიური დაავადებების განვითარების რისკის შემცირებასთან, შემოთავაზებულ იქნა Spedding et al. [70] მიერ. როგორც ავსტრიელი მკვლევარის მიერ იყო დემონსტრირებული, 25(OH)D<sub>3</sub>-ის მინიმალური ეფექტური კონცენტრაცია ბევრად დაბალია ძვლის დაავადებებისთვის – მაგ., რაქიტი (10 ნგ/მლ; 25 ნმოლი/ლ) ან ოსტეოპოროზული მოტეხილობები (20 ნგ/მლ; 50 ნმოლი/ლ) ნაადრევი სიკვდილობის პროფილაქტიკასთან (30 ნგ/მლ; 75 ნმოლი/ლ), ან

არამკვლევან დაავადებებთან შედარებით, რომლებიც მოიცავს დეპრესიას (30 ნგ/მლ; 75 ნმოლი/ლ), დიაბეტს და კარდიოვასკულარულ დაავადებას (32 ნგ/მლ; 80 ნმოლი/ლ), წაქცევებს, რესპირატორული ტრაქტის ინფექციებს (38 ნგ/მლ; 95 ნმოლი/ლ) და სიმსივნეს (40 ნგ/მლ; 100 ნმოლი/ლ) [70].

## 5. D ვიტამინის გაიდლაინები: საჭიროა ავარჩიოთ გონივრულად

### 5.1. რეკომენდაციები ზოგადი პოპულაციისთვის

2000 წლის ბოლო პერიოდისთვის (1990-2000 წწ.), სანამ ამერიკის მედიცინის ინსტიტუტი IOM 2010 წელს გამოაქვეყნებდა D ვიტამინის დასაშვებ დღიურ რეკომენდებულ რაოდენობას (RDA), 50 წლამდე პირებისთვის D ვიტამინის დასაშვები დღიური რეკომენდებული რაოდენობა იყო 200 სე დღეში (5 მკგ დღეში) [19,28,32–34]. ეს რეკომენდაცია ეყრდნობოდა მოსაზრებას, რომ 200 სე დღეში საკმარისია რაქიტის პრევენციისთვის [72]. თუმცა, ეს მოსაზრება წინააღმდეგობაში მოდის D ვიტამინის ყველა სხვა ფიზიოლოგიურ ეფექტებთან. ამ დრომდე მულტივიტამინების უმეტესობა ევროპასა და სხვა ქვეყნებში შეიცავდა 5 მკგ (200 სე) ქოლესტეროლს, რომელიც ინსტრუქციაში მითითებულია, როგორც „100%“-იანი დასაშვები დღიური რეკომენდებული რაოდენობა. 2010 წელს ამერიკის მედიცინის ინსტიტუტმა აღიარა, რომ 200 სე დღეში დოზა არ არის ადეკვატური და დასაშვები დღიური რეკომენდებული რაოდენობა ახალშობილებისთვის გახდა - 400 სე (10 მკგ), ბავშვებისთვის, მოზარდებისა და ზრდასრულებისთვის - 600 სე (15 მკგ), ხოლო ასაკოვნებისთვის >70 წ. 800 სე დღეში (20 მკგ), რომ შეინარჩუნონ D ვიტამინის სასურველი დონე სისხლში. [19]. IOM რეკომენდაციის მიხედვით D ვიტამინის მინიმალური კონცენტრაცია არის 20 ნგ/მლ (50 ნმოლი/ლ), რაც ითვლება ადეკვატურ ფიზიოლოგიურ კონცენტრაციად, მაგრამ ამას ბევრი არ ეთანხმება და ეს კრიტიკის საგანია. [16,73–75].

თუმცა, კვლევების უმეტესობა, რომელიც მოიცავდა 25(OH)D3-ის კონცენტრაციას და ანალიზებდა კავშირს ჯანმრთელობის მდგომარეობასა და დაავადების განვითარების რისკებს შორის, მიუთითებს 25(OH)D3-ის შედარებით მაღალ კონცენტრაციას, მაგ., 30-50 ნგ/მლ (75-125 ნმოლი/ლ), ან 40-60 ნგ/მლ (100-150 ნმოლი/ლ) და არა 20 ნგ/მლ (50 ნმოლი/ლ), როგორც აუცილებელ მინიმალურ კონცენტრაციას ადამიანების ჯანმრთელობისა და კეთილდღეობისათვის [5,7,9,16,45,46,49,51,55,57,58,70,73–78]. ძვლის ნორმალური მინერალიზაციისთვისაც კი, ამერიკის მედიცინის ინსტიტუტი რეკომენდაციას უწევს სულ მცირე 20 ნგ/მლ (50 ნმოლი/ლ) კონცენტრაციას სისხლში, რაც წინააღმდეგობრივია და ამბობს, რომ 25(OH)D3-ის კონცენტრაცია >30 ნგ/მლ უკეთესია, რომ მოხდეს სუბკლინიკური ოსტეომალაციის პრევენცია [75].

ამერიკის ენდოკრინოლოგთა საზოგადოებამ შექმნა რეკომენდაციები D ვიტამინის დეფიციტის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისათვის. იგი რეკომენდაციას უწევს 25(OH)D3-ის დონეს >30 ნგ/მლ (>75 ნმოლი/ლ), სადაც სასურველ ზღვრად მიიჩნევა 40-60 ნგ/მლ (100-150 ნმოლი/ლ) [16]. ახალშობილებში 1 წლამდე D ვიტამინის რეკომენდებული დოზა არის 400-1000 სე (10-25 მკგ), ბავშვებისთვის 1 წლიდან ზემოთ 600-1000 სე (15-25 მკგ) და ყველა სხვა ზრდასრულისთვის რეკომენდებული დოზაა 1500-2000 სე დღეში (37,5-50 მკგ) [16]. მსუქან პირებში (სმი >30 კგ/მ<sup>2</sup>) D ვიტამინის დღიური დოზები სამჯერ მაღალია, ვიდრე სტანდარტულად რეკომენდებული ნორმალური სხეულის მასის მქონე პირებისთვის [16].

2013 წელს გამოვიდა ცენტრალური ევროპის რეკომენდაციები, რომელნიც ხაზს უსვამდა პრობლემას ამ რეგიონში [76]. ამერიკის მედიცინის ინსტიტუტისგან განსხვავებით [19], ამერიკის ენდოკრინოლოგთა საზოგადოებამ [16], ამერიკის განვითარების დარღვევის აკადემიამ [77] და ცენტრალური ევროპის რეკომენდაციებმა [76] გაითვალისწინეს ის მტკიცებულებები, რომლებიც არსებობს D ვიტამინის როგორც კლასიკურ, ისე პლეიოტროპულ ეფექტებთან დაკავშირებით. ამდენად, შესაბამისი რეკომენდაციებია კლინიკური პრაქტიკისთვის. ევროპული გაიდლაინები რეკომენდაციას უწევს D ვიტამინის დანამატების გამოყენებას, რომ შეინარჩუნოს სისხლში 25(OH)D3-ის დონე 30-50 ნგ/მლ-ის (75-125 ნმოლი/ლ) ფარგლებში. დამატებით არაბთა გაერთიანებული ემირატებისა (UAE) და სპარსეთის ყურეს პოპულაციის კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინები მოიცავს D ვიტამინის პლეიოტროპულ ეფექტებსაც [78]. აღსანიშნავია, რომ D ვიტამინის დეფიციტი ერთ-ერთი ყველაზე ხშირია მსოფლიოს მზიან რეგიონებში [78]. აღსანიშნავია, რომ ყოველდღიურ პრაქტიკაში ადეკვატური რეკომენდაციების შერჩევა D ვიტამინის დეფიციტის მრავალი სხვადასხვა გაიდლაინიდან დამოკიდებულია სხვადასხვა ფაქტორზე, მათ შორის კლინიკურ და გარემო ფაქტორებზე [15,79]. უფრო მეტიც, განსხვავება გრძელდება შორის, მზის სხივებთან ექსპოზიცია, კანის პიგმენტაცია, კვებითი თავისებურებები, ჩაცმისა და კულტურული თავისებურებები, ჯანდაცვის სისტემა და ბევრი სხვა პოპულაცია-სპეციფიკური ფაქტორი უნდა იქნას გათვალისწინებული, რომ შეირჩეს სწორი გაიდლაინი [45,53,58,73,76-78].

ამდენად, ზოგადი პოპულაციისთვის, რომელიც სხვაგვარად მიიჩნევა ჯანმრთელად, D ვიტამინის გაიდლაინის შერჩევა უნდა იყოს სპეციფიკური ასაკობრივი ჯგუფის, სხეულის წონის, ეთნიკურობისა (კანის ფერი) და იმ გრძელისთვის, სადაც ცხოვრობს ეს პირი. ამერიკის მედიცინის ინსტიტუტის გაიდლაინები გამოქვეყნებულია ამერიკის შეერთებული შტატებისა და კანადის მთავრობის მიერ ჩრდილოეთ ამერიკის მოსახლეობის ზოგადი ჯანდაცვის მიზნებისათვის და არა როგორც კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინი. [19]. დამატებით IOM გაიდლაინი ეყრდნობა მხოლოდ იმ მტკიცებულებებს, რომლებიც კალციუმ-ფოსფორის მეტაბოლიზმსა და ძვლის ჯანმრთელობას მოიცავს [19]. შესაბამისად, IOM ძვალზე ფოკუსირებული გაიდლაინები შესაძლოა გათვალისწინებულ იქნას გარკვეულ კონტექსტში, ძვლის ჯანმრთელობასთან დაკავშირებით და IOM-ის რეკომენდაციების გამოყენება შეზღუდულია ჩრდილოეთ ამერიკის კონტინენტზე მცხოვრები პოპულაციისთვის. გარდა აღნიშნულისა, IOM-ის რეკომენდაციები მოუხერხებელია კლინიკურ პრაქტიკაში პაციენტების სამკურნალოდ გამოსაყენებლად.

ზემოთ აღნიშნული მოსაზრებებიდან გამომდინარე, პაციენტის ასაკი, წონა, გრძელ-დამოკიდებული რეკომენდაციები, როგორც ჩანს, აუცილებელი პირობაა და, როგორც მინიმუმ, საჭიროა უფრო რაციონალური მიდგომა D ვიტამინის სამკურნალოდ, როგორც ეროვნულ, ისე რეგიონულ დონეზე. საყურადღებოა, რომ გარკვეული ლაბორატორიები იყენებენ IOM-ის ზღვრებს [19] 25(OH)D3-ის რეფერენსული საზღვრების მითითების დროს, რაც დიდი შეცდომაა, რაც არის არა მხოლოდ არასწორი, არამედ საზიანოც კი გარკვეული პაციენტებისთვის.

## 5.2. რეკომენდაციები დაავადებების მქონე პაციენტებისთვის

ინდივიდუალური პაციენტისთვის, რომელსაც აქვს სხვა თანმხლები დაავადება, გონივრული არჩევანი უნდა გაკეთდეს D ვიტამინის რეკომენდაციების გაცემისას, გათვალისწინებულ უნდა იქნას თანმხლები დაავადების არსებობა, რომელიც შემთხვევით

თანხვედრაშია, ან შედეგად იწვევს D ვიტამინის დეფიციტს. ბოლო პერიოდში გამოქვეყნებული „გლობალური კონსენსუსი ნუტრიციული რაქიტის პრევენციისა და მართვის“ შესახებ კარგი მაგალითია და პოსტულატია, რამდენადაც ეს გაიდლაინები შეიქმნა მხოლოდ ერთი სპეციფიკური დაავადებისთვის და ემყარება არსებულ მტკიცებულებებს ნუტრიციული რაქიტის რისკ-ფაქტორებს, მიმდინარეობას, მკურნალობას, გავრცელებასა და სიხშირეს [86].

D ვიტამინის დანამატებით თერაპიის რეკომენდაციების სხვა მაგალითები, რომლებიც დაავადება-სპეციფიკური გაიდლაინებია, მოდის სხვადასხვა პროფესიული სამეცნიერო საზოგადოებებიდან, მაგ., როგორცაა ევროპის ოსტეოპოროზისა და ოსტეოართრიტის კლინიკური და ეკონომიკური ასპექტების სამეცნიერო საზოგადოება (ESCEO) [83], ევროპის მენოპაუზისა და ანდროპაუზის საზოგადოება (EMAS) [81], თირკმლის დაავადება: კლინიკურ პრაქტიკაში გლობალური შედეგების გაუმჯობესება (KGIDO) [87], ამერიკის გერიატრიული საზოგადოება [84], ამერიკის განვითარების მედიცინისა და სტომატოლოგიის აკადემია (AADMD) [77,88] და სხვა. ეს დაავადება-სპეციფიკური D ვიტამინის რეკომენდაციები მიღებულია როგორც ძირითადი დაავადების მკურნალობაზე დამატებითი თერაპია, ან ძირითადი დაავადებისა და მისი კლინიკური გართულებებისთვის გაერთიანებული პრევენციის სტრატეგია.

მაგ., „ასაკოვან დაუძლურებულ პირებში, რომლებსაც მაღალი აქვთ წაქცევებისა და მოტეხილობის რისკი, ESCEO-ის რეკომენდაციით, შრატში 25(OH)D3-ის მინიმალურ დონედ ჩაითვალოს 75 ნმოლი/ლ (30 ნგ/დლ), რასაც ყველაზე დიდი გავლენა ექნება მოტეხილობებზე [83]. „AADMD რეკომენდაციას უწევს შრატში 25(OH)D3 კონცენტრაციას (ნეიროგანვითარების დარღვევებისა და ინტელექტუალური შეზღუდვების მქონე პირების ოპტიმალური ჯანმრთელობისთვის) 30-50 ნგ/მლ-ის (75-125 ნმოლი/ლ) ფარგლებში, რაც მიიღწევა დღეში 800 – 4000 სე D3 ვიტამინის გამოყენებითა და ულტრაიისფერ B გამოსხივებასთან კანის ექსპოზიციით“ [77].

უფრო მეტიც, ამერიკის გერიატრიის საზოგადოების გაიდლაინის მიხედვით, ასაკოვნებში „შრატში 25(OH)D3 ვიტამინის კონცენტრაცია 30 ნგ/მლ (75 ნმოლი/ლ) უნდა იყოს მინიმალური სამიზნე ასაკოვან, განსაკუთრებით დაუძლურებულ, პირებში, რომლებსაც მაღალი აქვთ წაქცევების, დაზიანებებისა და მოტეხილობების რისკები.“ [84]. ზოგადად, დაავადება-სპეციფიკური რეკომენდაციების უდიდესი ნაწილი ითვალისწინებს შრატში 25(OH)D3-ის მინიმალურ კონცენტრაციას 30 ნგ/მლ, ხოლო ზედა ზღვარს – 50 ან 60 ნგ/მლ (75-125-დან 150 ნმოლი/ლ); ამ დონის მიღწევა და შენარჩუნება საჭიროებს D ვიტამინის დანამატების რეგულარულად მიღებას დოზით 3000-5000 სე დღეში [89].

### 5.3. რეკომენდაციები D ვიტამინით მკურნალობის შესახებ

პაციენტებს, რომელთაც აქვთ ლაბორატორიულად დადასტურებული D ვიტამინის დეფიციტი, მაგ., 25(OH)D3-ის კონცენტრაცია სისხლში ნაკლები აქვთ 20 ნგ/მლ (50 ნმოლი/ლ), უნდა დაენიშნოთ D ვიტამინის დანამატები. D ვიტამინდეფიციტურ პაციენტებში D ვიტამინის დოზა უნდა დაინიშნოს ასაკისა და სხეულის მასის გათვალისწინებით, საერთაშორისო, ან ადგილობრივი რეკომენდაციების მიხედვით. მკურნალობის ხანგრძლივობა შეადგენს 1-3 თვეს. პირველი საკონტროლო კვლევა და 25(OH)D3-ის კონცენტრაციის დინამიკაში კონტროლი უნდა განხორციელდეს მკურნალობის დაწყებიდან 8-12 კვირის განმავლობაში [16,76,78,90,91].

შესაბამისად, მკურნალობის დაწყებამდე მნიშვნელოვანია თანმხლები დაავადებების არსებობის შესახებ ინფორმაციის არსებობა. დოზირება უნდა იყოს შემდეგი (ფარგლები დამოკიდებულია სხეულის მასის ინდექსზე): ახალშობილებისთვის (1 თვეზე ნაკლები ასაკის) 1000 სე დღეში (25 მგ დღეში); ბავშვებისთვის 1 თვიდან მოზრდილობამდე 2000 - 3000 სე დღეში (50 - 75 მგ დღეში), ბავშვებისა და თინეიჯერებისთვის 1-18 წელი 3000 - 5000 სე დღეში (75-125 მგ დღეში); ზრდასრულებისთვის და ასაკოვნებში 7000 - 10 000 სე დღეში (175-250 მგ დღეში) ან 50 000 სე კვირაში (1250 მგ კვირაში) [76]. უფრო მეტიც, პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებათ შეწოვის პრობლემა (მაღაბსორბცია), D ვიტამინი უნდა დაენიშნოთ უფრო მაღალი დოზით 50 000 სე 2-3-ჯერ კვირაში ან კუნთში D ვიტამინის ინიექციები (თუკი ასეთი ხელმისაწვდომია). ალტერნატიული გზაა მზის ან სიმულირებული მზის გამოსხივებისთვის კანის ექსპოზიცია [92].

პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებათ ღვიძლის დისფუნქცია, ან თირკმლის ქრონიკული დაავადება, წარმოადგენს ერთადერთ ჯგუფს, რომელსაც ესაჭიროება აქტიური D ვიტამინის მეტაბოლიტები. ღვიძლის ქრონიკული დაავადებისას რეკომენდებულია კალციფედოლი (თუკი ასეთი ხელმისაწვდომია) და თირკმლის ქრონიკული დაავადებისას კი ალფაკალციდოლი, ან 1,25 დიჰიდროქსიქოლეკალციფეროლი (კალციტრიოლი) წარმოადგენს ოპტიმალურ ვარიანტს. პაციენტები თირკმლის ქრონიკული დაავადებით უნდა იღებდნენ ადეკვატური რაოდენობით D ვიტამინის დანამატებს, რომ სისხლში 25(OH)D3-ის დონე შენარჩუნდეს, როგორც მინიმუმ 30 ნგ/მლ (ნმოლი/ლ) ფარგლებში. გრანულომატოზური დაავადებების (მაგ., სარკოიდოზი) და გარკვეული ლიმფომების შემთხვევაში საჭიროა სიფრთხილე, რამდენადაც აღნიშნული დაავადებების დროს პაციენტებს შესაძლოა განუვითარდეთ ჰიპერკალცემია, თუ 25(OH)D3 დონე გადააჭარბებს 30 ნგ/მლ (75 ნმოლი/ლ). ამ პაციენტებში 25(OH)D3 დონე უნდა შევინარჩუნოთ 20-დან 30 ნგ/მლ-მდე (75 ნმოლი/ლ), რათა მოვახდინოთ ოსტეომალაციისა და ჰიპერკალცემიის პროფილაქტიკა. პაციენტებთან, რომლებსაც აქვთ ჰიპერპარათირეოზი და ჰიპერკალცემია, D ვიტამინის დეფიციტი უნდა იმართებოდეს ჩვეულებრივ, რამდენადაც არ არის არანაირი მტკიცებულება, ან საფუძვლიანი ეჭვი ჰიპერკალცემიის გაუარესებისა. D ვიტამინის ქრონიკული დეფიციტის გამო განვითარებული მესამეული ჰიპერპარათირეოზის ან თირკმლის ქრონიკული დაავადების მქონე პირებში, ხშირად სასარგებლოა D ვიტამინის დანამატებით მკურნალობა, რამდენადაც ქვეითდება შრატში PTH-ისა და კალციუმის დონე, როდესაც 25(OH)D3 კონცენტრაცია სისხლში აღწევს სულ მცირე 30 ნგ/მლ (75 ნმოლი/ლ) [93].

## 6. ნაკლები ზოგჯერ უფრო სასარგებლოა

აფთიაქებში ურეცეპტოდ გასაყიდი D ვიტამინის დანამატების მზარდმა რაოდენობამ, რასაც მოყვა მედია კამპანიები და პროდუქტების რეკლამა, სამედიცინო საზოგადოებაში გაზარდა ეჭვები D ვიტამინის უსაფრთხოების შესახებ. სინამდვილეში, რეკლამის ტაქტიკის/შეცდომისა და გარკვეული მომხმარებლების მიერ ჯადოსნური ეფექტების მოლოდინების გამო, შესაძლოა გავრცელდეს მცდარი აზრი, რომ რაც უფრო მაღალია D ვიტამინის დოზა, მით უფრო სასარგებლოა იგი ჯანმრთელობისათვის. რამდენადაც ეს უკანასკნელი მოსაზრება არ შეესაბამება სიმართლეს, ასეთმა ქცევამ შესაძლოა გამოიწვიოს D ვიტამინის ჰიპერდოზირება. D ვიტამინის ხანგრძლივმა თვითნებურმა მოხმარებამ შესაძლოა გამოიწვიოს ჰიპერკალცემია და ჰიპერკალციურია [94]. აქედან გამომდინარე, სამედიცინო საზოგადოება და ჯანდაცვის პოლიტიკა უნდა იყოს მიმართული მინიმუმამდე შეამციროს მსგავსი საფრთხეების რაოდენობა უცოდინარობის, ან მარკეტინგული ტაქტიკების გამო. მომხმარებლების

განათლება და ეფექტური დოზირების შესახებ ინფორმირება მეტად რეკომენდებული ტაქტიკაა [94].

მარტივი და ეფექტური საშუალება, რომ არ მოხდეს ჯანმრთელი მოსახლეობის მიერ D ვიტამინის უკონტროლო, ჭარბი დოზებით გამოყენება, არის გაიდლაინის მიწოდება, სადაც მოცემული იქნება D ვიტამინის უსაფრთხო ზედა ზღვრული დოზა (Upper Limit, UL) [16,19,76,78,95]. გასაკვირია, რომ სხვადასხვა გაიდლაინში D ვიტამინის უსაფრთხო ზედა ზღვრული დოზის შესახებ მიღწეულია თანხმობა მაშინ, როდესაც D ვიტამინის ნორმალური დონის, ასევე, პროფილაქტიკური და სამკურნალო რეკომენდებული დღიური დოზების შესახებ მიმდინარეობს აქტიური დისკუსია. გლობალური, რეგიონული და ნაციონალური გაიდლაინები თანხმდებიან, რომ D ვიტამინის დღიური დოზა, რომელიც არ შეიცავს არანაირ რისკს, ილუსტრირებულია ცხრილში N2.

უფრო მეტიც, დოზა 10 000 სე დღეში ნაჩანია, რომ არ არის დაკავშირებული რაიმე გვერდით ეფექტთან (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) და არ ცდება D ვიტამინის უსაფრთხოების საზღვრებს [16,19].

**ცხრილი N2** გაიდლაინების მიხედვით D ვიტამინის დასაშვები ზედა ზღვარი, რომელიც არ არის დაკავშირებული რაიმე სახის არასასურველ მოვლენებთან

ასაკობრივი ჯგუფი	დასაშვები ზედა ზღვარი	რეფერენსები
ნეონატები (1 თვეზე ნაკლები ასაკის ახალშობილები)	1000 სე-მდე დღეში (25 მკგ დღეში)	[16,19,76,78]
ახალშობილები და ბავშვები 1 თვიდან 10 წლამდე	2000 სე-მდე დღეში (50 მკგ დღეში)	[16,19,76,78]
ბავშვები და მოზარდები 11-18 წ.	4000 სე-მდე დღეში (100 მკგ დღეში)	[16,19,76,78]
ზრდასრულები და ასაკოვნები	4000 სე-მდე დღეში (100 მკგ დღეში)	[16,19,76,78]
	10 000 სე-მდე დღეში (250 მკგ დღეში)	[16, 76,78]

### 7. D ვიტამინი: ჯანმრთელობის გამოსავლის J/U-მაგვარი მრუდი

ჩატარებულია მრავალი კვლევა, რომელმაც შეაფასა 25(OH)D3-ის კონცენტრაციასა და ქრონიკულ დაავადებებსა და/ან სიკვდილობას შორის კორელაცია [96]. ამ კვლევათა ნაწილმა, რომლის მიზანი იყო 25(OH)D3-ის კონცენტრაციასა და ქრონიკული დაავადებებით გამოწვეულ სიკვდილობას შორის კავშირის შეფასება, აჩვენა, რომ D ვიტამინის დეფიციტი ასოცირებული იყო ქრონიკული დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილობის გაზრდილ რისკებთან. აღნიშნული კვლევების მიხედვით, რისკი თანდათანობით მცირდებოდა შრატში 25(OH)D3-ის კონცენტრაციის მატების პროპორციულად და გარკვეული კონცენტრაციის შემდგომ აღინიშნებოდა პლატო. კონცენტრაცია, რომლის მიღწევის შემდგომ კვლევებით დაფიქსირდა პლატო ფაზა, არის 30-დან 40 ნგ/მლ-მდე (75-100 ნმოლი/ლ) [5,70,96].

თუმცა, რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ ქრონიკული დაავადებებისა და სიკვდილობის მსუბუქი მატება აღინიშნებოდა, როდესაც 25(OH)D3 კონცენტრაცია აჭარბებდა 50 ნგ/მლ-ს (125 ნმოლი/ლ) [97,98]. ამან აღძრა კითხვები, ხომ არ აქვს 25(OH)D3-ის კონცენტრაციას >50 ნგ/მლ-ზე უარყოფითი გავლენა ჯანმრთელობის გამოსავალზე. IOM-ის მოსაზრებით, შესაძლოა გაიზარდოს სიკვდილობის რისკი, თუკი 25(OH)D3-ის კონცენტრაცია აჭარბებს 30 ნგ/მლ-ს (75 ნმოლი/ლ) [17,19].

ამის საპირისპიროდ, მასაი (Maasai) მეზრდოლებს, რომლებიც ცხოვრობენ და დღის უმეტეს ნაწილს ატარებენ გარეთ, 25(OH)D3-ის საშუალო კონცენტრაცია სისხლის შრატში აქვთ დაახლოებით 50 ნგ/მლ (125 ნმოლი/ლ) და, როგორც ჩანს, აქვთ საკმაოდ კარგი ზოგადი ჯანმრთელობა [99].

ადამიანთა უდიდესი ნაწილისთვის, ყოველდღიურ ცხოვრებაში საკვები პროდუქტები ვერ უზრუნველყოფს D ვიტამინის ადეკვატური რაოდენობით მიღებას. ამდენად, მზის სხივებთან კანის საკმარისი დროით ექსპოზიციის გარეშე ნაკლებად მოსალოდნელია, რომ შრატში 25(OH)D3-ის დონე მიაღწევს >30 ნგ/მლ (125 ნმოლი/ლ), გარდა იმ იშვიათი მუტაციებისა, რომლებიც დაკავშირებულია 24-ჰიდროქსილაზას (CYP24A1) [23–25,100,101] დეფიციტთან.

სხვა კვლევების მსგავსად, Garland et al-ის მეტაანალიზის მიხედვით, D ვიტამინის დეფიციტი ასოცირებული იყო სიკვდილობის გაზრდილ რისკთან, სიკვდილობის რისკი თანდათანობით მცირდებოდა და აღწევდა პლატოს 25(OH)D3-ის კონცენტრაციისას 36 ნგ/მლ (90 ნმოლი/ლ) და ნარჩუნდებოდა უცვლელად 25(OH)D3-ის კონცენტრაციის 70 ნგ/მლ-ზე U ან J-მაგვარი მრუდის გარეშე [5]. მსგავსი შედეგები მიიღეს ბოლო პერიოდში ჩატარებულ კვლევაშიც, რომელიც აკვირდებოდა U- ან J-მაგვარ დამოკიდებულებას 25(OH)D3-ის კონცენტრაციასა და ჯანმრთელობის გამოსავალს შორის [102], სადაც გამოვლინდა რამდენიმე მდგომარეობის, მაგ., ალერგიული რეაქციების სახით გვერდითი ეფექტები 25(OH)D3-ის მაღალი კონცენტრაციისას [102]. ასევე, არსებობს შეზღუდული ოდენობით მტკიცებულება, რომ 25(OH)D3-ის კონცენტრაციას >40 ნგ/მლ (>100 ნმოლი/ლ) უარყოფითი გვერდითი ეფექტები აქვს პაციენტებისთვის, რომლებიც გადიან კარდიოქირურგიულ ოპერაციებზე [103]. ბოლო პერიოდში გამოქვეყნებული მონაცემების მიხედვით, ნანახია J-ის მაგვარი დამოკიდებულება 25(OH)D3-ის კონცენტრაციასა და კარდიოვასკულარულ სიკვდილობას შორის [98], თუმცა, იმისათვის, რომ მივაღწიოთ 25(OH)D3-ის კონცენტრაციას > 40 ნგ/მლ (<100 ნმოლი/ლ), ჩვეულებრივ, საჭიროა D ვიტამინის დანამატების გამოყენება და ობსერვაციული კვლევების უმეტესობა, მათ შორის ეს კვლევა, არ მოიცავდა მონაცემებს D ვიტამინის დანამატების გამოყენების შესახებ.

მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ფიზიოლოგიური 25(OH)D3-ის კონცენტრაცია (მაგ., 30-50 ნგ/მლ ფარგლებში) ასოცირებულია ძლიერ პლეოტროპულ, ჯანმრთელობისთვის სასარგებლო ეფექტებთან და ყველა მიზეზით სიკვდილობის შემცირებასთან. თუმცა, 25(OH)D3-ის კონცენტრაციის უფრო მაღალ მაჩვენებლებამდე მიღწევა და შენარჩუნება არ არის რეკომენდებული. D ვიტამინის დანამატების თვითნებური მიღება, განსაკუთრებით პარენტერალური გზით, არ არის დაავადებების მკურნალობის პანაცეა, არ ამცირებს სიკვდილობის რისკს და სიფრთხილით უნდა გამოიყენებოდეს D ვიტამინის ზოგადი პოპულაციისთვის რეკომენდებულ დოზებზე უფრო მაღალი დოზები. გამონაკლისს წარმოადგენს D ვიტამინის ლაბორატორიულად დადასტურებული დეფიციტი, რომლის მკურნალობაც უნდა მოხდეს D ვიტამინის თერაპიული დოზებით ექიმის მეთვალყურეობით.

## 8. შესაძლოა D ვიტამინის უფრო მაღალი დოზები ტოქსიკური იყოს?

D ვიტამინის ტოქსიკურობა რჩება სადავო საკითხად ექიმებსა და სახელმწიფო ჯანდაცვის სააგენტოებს შორის. მიუხედავად იმისა, რომ არ არსებობს უკანასკნელ პერიოდში მოპოვებული სამეცნიერო მონაცემები, ეს არის მნიშვნელოვანი მიზეზი იმისა, თუ რატომ ეწინააღმდეგება სახელმწიფო სამსახურები საკვების გამდიდრებას D ვიტამინით, მაგ., რძე და რძის პროდუქტები. 1950 წლამდე ფართოდ იყო გავრცელებული საკვების D ვიტამინით

გამდიდრება, რადგან ითვლებოდა, რომ ის არის ერთ-ერთი „ჯადოსნური“ ნუტრიენტი და გამოსადეგი ქრონიკული დაავადებების სამკურნალოდ, ტუბერკულოზიდან რევმატოიდული ართრიტით დამთავრებული [104].

მართლაც, გარდა რძისა, ხდებოდა D ვიტამინით გამდიდრება, ასევე, ლუდის - შეერთებულ შტატებში, კრემის - ინგლისში, საპარსი კრემებისა და საპნის - გერმანიაში და ა.შ. გამდიდრება ხდებოდა ცხიმში ხსნადი ვიტამინებით [104,105]. თუმცა, 1950-იანი წლების დასაწყისში დაფიქსირდა რამდენიმე შემთხვევა ახალშობილების სახის პათოლოგიით, სუპრა-სარქვლოვანი აორტის სტენოზით, მენტალური რეტარდაციითა და ჰიპერკალცემიით დიდ ბრიტანეთში [106]. ამას მოყვა დიდ ბრიტანეთშივე დამატებით ჰიპერკალცემიის ახალი შემთხვევების ზრდა ახალშობილებში [107–109]. ექიმთა სამეფო კოლეჯსა და ბრიტანეთის პედიატრთა ასოციაციას დაევალა ამ შემთხვევების მიზეზის გამოვლენა. ლიტერატურის დეტალური შეფასებისა და საკვები პროდუქტების კვლევის შედეგად დაასკვნეს, რომ ამ მაღფორმაციებისა და ჰიპერკალცემიის მიზეზი შესაძლოა იყო რძისა და საკვები პროდუქტების არარეგულირებულად ჭარბად გამდიდრება და D ვიტამინის დიდი ოდენობით მიღება ამ გზით [107–109]. მიუხედავად იმისა, რომ სამეფო კოლეჯის ექიმებმა ვერ შეძლეს წარმოედგინათ აღნიშნულის დამადასტურებელი სარწმუნო მტკიცებულება, მათი დასკვნა ძირითადად ემყარებოდა ლიტერატურულ წყაროებს ორსულ მღრღნელებზე, რომლებიც იღებდნენ D ვიტამინის მაღალ დოზებს და განუვითარდათ ნაყოფები დისმოფრული მახასიათებლებით, აორტის სტენოზებითა და ჰიპერკალცემიით. ბრიტანეთის პედიატრის ასოციაციამ წარმოადგინა ჰიპერკალცემიის დადასტურებული, მაგრამ მხოლოდ იზოლირებულ შემთხვევებში, სადაც ახალშობილი იღებდა დაახლოებით 1500-1725 სე D ვიტამინს ყოველდღიურად [107– 109].

თუმცა, ისინი შესაძლოა იღებდნენ დამატებით D ვიტამინის დანამატებსაც, რაც არ არის დოკუმენტირებული. უფრო მეტიც, იმ დროისათვის არ არსებობდა რაიმე სანდო რეაქტივი, რომელიც განსაზღვრავდა D ვიტამინის დონეს სისხლში ან სანდოდ გაზომავდა და შეაფასებდა D ვიტამინის დღიურ მიღებას საკვებიდან. ამდენად, D ვიტამინის ეს გამოთვლილი დოზაც ძალიან მიახლოებული და არაზუსტია. მეტად სავარაუდოა, რომ ამ ახალშობილებს (იზოლირებული შემთხვევები) ჰქონდათ უილიამს-ბოირენის (Williams-Beuren) სინდრომი, რომელიც ასოცირებული იყო ელფის მაგვარ სახესთან, აორტის სტენოზთან, გონებრივ განუვითარებლობასა და ჰიპერკალცემიასთან D ვიტამინის მიმართ ჰიპერმგრძობელობის გამო [110–112]. შედეგად, მთავრობამ შეიმუშავა პოლიტიკა, რომ მკაცრად გაეკონტროლებინა D ვიტამინით საკვების გამდიდრება და D ვიტამინის დანამატების გამოყენება ზოგადი პოპულაციისთვის. შედეგად, ზოგიერთ ქვეყანაში დღეს, ბავშვები და ზრდასრულები შესაძლოა იღებენ მხოლოდ D ვიტამინის დანამატებს ექიმების რეკომენდაციით [86,110,113].

საზოგადოდ მიღებულია, რომ შრატში 25(OH)D<sub>3</sub>-ის კონცენტრაცია 100 ნგ/მლ-მდე (250 ნმოლი/ლ) უსაფრთხოა ბავშვებისა და ზრდასრულებისთვის, გამონაკლისს წარმოადგენენ პირები, რომელთაც აქვთ ჰიპერმგრძობელობა D ვიტამინის მიმართ. ეს უკანასკნელი მოიცავს ბავშვებსა და ზრდასრულებს იდიოპათიური ჰიპერკალცემიით [100,101], უილიამს-ბოირენის (Williams-Beuren) სინდრომით [111,112], გრანულომატოზური დაავადებებითა და ზოგიერთი ლიმფომით [105,110]. ენდოკრინოლოგთა საზოგადოების გაიდლაინის მიხედვით D ვიტამინის ტოქსიკურობა არ არის უკიდურესად იშვიათი, თუმცა, 25(OH)D<sub>3</sub>-ის კონცენტრაციამ სისხლში სულ მცირე 150 ნგ/მლ-ს (375 ნმოლი/ლ) უნდა მიაღწიოს, რომ განვითარდეს D ვიტამინის ტოქსიკურობისთვის დამახასიათებელი მოვლენები [16,105,110].



ჭარბი D ვიტამინის აქტივობის პირველი მანიფესტაცია არის შარდში კალციუმის გაზრდილი ექსკრეცია, რაც ვითარდება თირკმლის მილაკების მიერ კალციუმის რეაბსორბციის შემცირების გზით, მეორადად, PTH-ის დაბალი დონის საპასუხოდ. როდესაც თირკმლის მიერ კალციუმის გამოყოფა არ არის საკმარისი, თირკმელი ვეღარ უმკლავდება კალციუმის გაზრდილ რაოდენობას, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან კალციუმის გაზრდილი შეწოვისა და ძვლიდან მობილიზაციის შედეგად ცირკულაციაში გადასული კალციუმის გამო, შრატში კალციუმის დონე იზრდება. პარათირეოიდული ჰორმონის დონის შემცირება, ასევე, იწვევს ფოსფატის ექსკრეციის შემცირებას თირკმელში.

სისხლში 25(OH)D<sub>3</sub>-ის დონის გაზრდის შედეგად ხდება პირდაპირი ურთიერთკავშირი ნაწლავებში, VDR (რეცეპტორებთან), რაც დამატებით ზრდის კალციუმისა და ფოსფორის შეწოვას კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან. ეს იწვევს კალციუმისა და ფოსფორის გაზრდას სისხლის შრატში, რაც შედეგად იწვევს კალციუმ-ფოსფატის ზეგაჯერებული პროდუქტების წარმოქმნას, რომელიც, დიდი ალბათობით, შესაძლოა ჩალაგდეს რბილ ქსოვილებში, მათ შორის თირკმლებში და გამოიწვიოს ნეფროკალცინოზი და ათეროსკლეროზული ვასკულარული კალციფიკაცია (მესამეული ჰიპერპარათირეოიდიზმის მსგავსად [მთარგმნელის კომენტარი]) [20,105,110]. ჰიპერკალცემია, ასევე, იწვევს ვაზოკონსტრიქციას, რაც განაპირობებს ჰიპერტენზიას. გარდა აღნიშნულისა, ჰიპერკალცემია იწვევს სხვა გარკვეულ არასპეციფიკურ სიმპტომებს, მათ შორის შეკრულობას, დეპრესიას, გონების დაბინდვას, პოლიურიასა და პოლიდიფსიას, არითმიებს [110].

მრავალი კვლევა აჩვენებს, რომ D ვიტამინი, სავარაუდოდ, არის ერთ-ერთი ყველაზე ნაკლებტოქსიკური სხვა ცხიმში ხსნად ვიტამინებს შორის. Dudenkov et al.–მა [114] განიხილა მეიოს კლინიკაში 2002-დან 2011 წლებში შესრულებული 20 000-ზე მეტი 25(OH)D<sub>3</sub>-ის გაზომვა, რათა შეეფასებინა D ვიტამინის პოტენციური ტოქსიკურობა (რაც განისაზღვრებოდა ჰიპერკალცემიის არსებობით). მაშინ, როდესაც ნაწილი იყო 25(OH)D<sub>3</sub> > 50 ნგ/მლ (>75 ნმოლი/ლ) 20-ჯერ მომატებული დონეები, ეს კონცენტრაციები ასოცირდებოდა შრატში კალციუმის ნორმალურ დონესთან [114]. დაფიქსირდა ჰიპერკალცემიის მხოლოდ 1 შემთხვევა, სადაც 25(OH)D<sub>3</sub>-ის დონე იყო 364 ნგ/მლ (910 ნმოლი/ლ) [114].

Pietras et al.–ის [115] მიხედვით, ჯანმრთელი ზრდასრული ინდივიდები, რომელნიც იღებდნენ D ვიტამინს დოზით 50 000 სე ყოველ ორ კვირაში ერთხელ (რაც ექვივალენტურია დაახლოებით 3300 სე-ისა დღეში) 6 წლამდე ხანგრძლივობით, ინარჩუნებდნენ 25(OH)D<sub>3</sub>-ის დონეს სასურველ ფარგლებში, 40-60 ნგ/მლ (100-150 ნმოლი/ლ), D ვიტამინის ტოქსიკურობის ყოველგვარი ნიშანთვისების გარეშე. ამ მტკიცებულების შესაბამისად, Ekwaru et al.–ის [89] დაკვირვებით, კანადელ ზრდასრულებს, რომლებიც იღებდნენ 20 000 სე D<sub>3</sub> ვიტამინს ყოველდღიურად, აღნიშნებოდათ 25(OH)D<sub>3</sub>-ის დონის მნიშვნელოვანი მატება 60 ნგ/მლ-მდე (150 ნმოლი/ლ) D ვიტამინის ყოველგვარი ტოქსიკურობის გარეშე. მსგავსად, ენდოკრინული საზოგადოების გაიდლაინით რეკომენდებულია, რომ სიმსუქნის მქონე პირებში საჭიროა D ვიტამინის 2,5-ჯერ უფრო მაღალი დოზები 25(OH)D<sub>3</sub>-ის კონცენტრაცია სასურველ ფარგლებში შენარჩუნების მიზნით [89].

## 9. შეჯამება

საყოველთაოდ მიღებულია, რომ D ვიტამინის დეფიციტი ჯანდაცვის გლობალური პრობლემაა. გლობალურად, D ვიტამინის დეფიციტის პანდემიას აქვს თავისი გვერდითი ეფექტები და შედეგები ჯანდაცვასა და ბავშვთა და ზრდასრულთა კეთილდღეობაზე, ისევე როგორც ჯანდაცვის სისტემებზე. ვარაუდობენ, რომ შესაძლოა მნიშვნელოვნად შემცირდეს

ჯანდაცვის ხარჯი, რაც დაკავშირებულია D ვიტამინის დეფიციტს ან მის უკმარისობასთან ასოცირებულ დაავადებებთან [116–118].

D ვიტამინის პანდემიის მთავარი მიზეზებია: (1) არასაკმარისად შეფასება იმისა, რომ მზის სხივებთან საკმარისი დროით ექსპოზიცია არის შედარებით\* (მთარგმნელის კომენტარი) უსაფრთხო და იაფი გზა ბუნებრივი გზით D ვიტამინის გამოსამუშავებლად; (2) ძალზე მწირია ჩამონათვალი იმ საკვები პროდუქტებისა, რომელიც შეიცავს D ვიტამინს და, შესაბამისად, ჯანსაღი, დაბალანსებული საკვები რაციონიც კი ვერ უზრუნველყოფს საკმარისი რაოდენობით D ვიტამინის მიღებას; (3) უსაფუძვლო ეჭვები სახელმწიფო სტრუქტურების, ჯანდაცვის ავტორიტეტებისა და ექიმების მხრიდან, რომ D ვიტამინი არის უკიდურესად ტოქსიკური ცხიმში ხსნადი ვიტამინი და, ამდენად, საჭიროებს მკაცრ რეგულაციებს, რაც, თავის მხრივ, ხელს უწყობს D ვიტამინის დეფიციტის განვითარებას; (4) შეზღუდული რაოდენობით მტკიცებულებები რანდომიზირებული კლინიკური კვლევებიდან D ვიტამინის ჯანმრთელობისთვის სასარგებლო ეფექტებზე.

მეტად სავარაუდო მიზეზი, თუ რატომ ვერ შეძლო რანდომიზირებული კლინიკური კვლევების დიდმა ნაწილმა ეჩვენებინა სარგებელი, არის ის, რომ კვლევების მონაცემები, ძირითადად, მიღებულია ფარმაცევტული პრეპარატების კვლევებიდან (მაგ., მეორეული გამოსავალი) და არა შესაბამისი ნუტრიენტ-სპეციფიკური კვლევებიდან. ფარმაცევტულ წამლებზე ჩატარებული კვლევები არასწორად ასკვნის, რომ ნუტრიენტის ერთადერთი წყაროა კვლევაში ჩართული ნუტრიენტ-აგენტი და მის მიერ წარმოდგენილ შედეგებში არის ხაზოვანი დოზადამოკიდებული კავშირი. არც ერთი დაშვება არ არის სწორი D ვიტამინისთვის. მომავალი მსგავსი კვლევები უნდა მიჰყვებოდნენ გაიდლაინებში ხაზგასმულ საკითხებს ამ ნუტრიენტის ეფექტების შესახებ, როგორც მოცემულია Heaney და სხვების მიერ [15,46,105].

D ვიტამინთან დაკავშირებით, მკვლევარის პირველი ნაბიჯი უნდა იყოს სისხლის შრატში 25(OH)D3-ის კონცენტრაციის სანდო მეთოდოლოგიით გაზომვა. მკვლევარს უნდა აინტერესებდეს ჯანმრთელობის გამოსავალთან ურთიერთკავშირის განსაზღვრა, შემდგომ 25(OH)D3-ის კონცენტრაციის განსაზღვრა უშუალოდ კვლევაში ჩართვამდე და ჩართვა მხოლოდ მისი დეფიციტის შემთხვევაში, შემდგომ უნდა მიაღწიოს შრატში 25(OH)D3-ის საკმარის კონცენტრაციას, მნიშვნელოვან სარგებელს, შემდგომ კვლავ 25(OH)D3-ის განსაზღვრა, რომ დადგინდეს რა დონის მიღწევისას გამოვლინდა სარგებელი [15].

ჯანდაცვის კრიზისისა პრაქტიკული გადაწყვეტა მდგომარეობს ჯანდაცვის ავტორიტეტებისა და უფლებამოსილი პირების მიერ D ვიტამინის მხოლოდ საჭირო და შესაბამისი ოდენობით საკვების გამდიდრების უზრუნველყოფა, როგორცაა მაგ., რძე, პური, მაკარონი და ა.შ. ეს დოზები სავარაუდოდ იცვლება ქვეყნებისა და საზოგადოებების მოთხოვნილებათა შესაბამისად [105]. ასევე, მითითება, რომ ერიდნონ მზის სხივებს კანის კიბოსა და მელანომის რისკის შესამცირებლად, უნდა დარეგულირდეს D ვიტამინის მიღების რეკომენდაციებით, შუადღისას რამდენიმე წუთით მზის სხივებთან ექსპოზიციით ან D ვიტამინის დანამატების მიღებით.

მზის სხივებთან ექსპოზიციის არ არსებობის შემთხვევაში, ყველაზე ეფექტური გზა არის D ვიტამინის დანამატების შესაბამისი დოზით გამოყენება, რომ მოხდეს 25(OH)D3-ის კონცენტრაციის გაზრდა. უფრო მეტიც, საკვების გამდიდრების გზით მიღებული D ვიტამინიც კი არ არის საკმარისი სისხლის შრატში 25(OH)D3-ის კონცენტრაციის სულ მცირე 30 ნგ/მლ-ის (75 nmol/L) შესანარჩუნებლად და გარკვეული საკვები, რომლის გამდიდრებაც ხდება, არ აღწევს იმ პირებამდე, ვინც მას საჭიროებს (მაგ., ბრინჯი). ამერიკის საკვებისა და წამლების სააგენტომ (FDA) ბოლო პერიოდში დაამტკიცა D ვიტამინის გაზრდილი რაოდენობა,

რომელიც შეიძლება დაემატოს, როგორც არჩევითი ინგრედიენტი, რძეს და, ასევე, დაამტკიცა D ვიტამინის დამატება სასმელებისთვის, რომლებიც მიღებულია საკვები მცენარეებისაგან და წარმოდგენილია, როგორც რძის ალტერნატივა, ასეთია მაგ., სასმელები სოიოსაგან, ნუშისა და ქოქოსისაგან, რომლებიც მიღებულია საკვები მცენარეებისგან დამზადებული იოგურტების ალტერნატივისგან [119]. ეს არის სათანადო ნაბიჯები გადადგმული სწორი მიმართულებით, რომელიც შეიძლება ადაპტირებული იქნას სხვა ქვეყნების მიერაც.

## გამყენებელი ლიტერატურა:

- [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.vitaminadecouncil.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. Lunskey, 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)<sub>2</sub>D 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 24,25-dihydroxyvitamin 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. Zavala, 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.jsbmb.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.jsbmb.2016.09.017> pii: S0960-0760(16)30253-9.
- [47] A. Antico, M. Tampoia, 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.
- [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.0000000000000097>.
- [64] S. Pilz, H. Dobnig, A. Tomaschitz, K. Kienreich, A. Meintzer, C. Friedl, D. Wagner, C. Piswanger-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. Gröbler, M. Gaksch, V. Schwetz, C. Trummer, B.Ó. 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. Kieft-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, Autocrine 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 Domarus, T.O. Klante, 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. Lambrinoudaki, 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. Cheetham, 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. Veugelers, 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 extraskeletal 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-Arvizu, 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. Tjønneland, A. Olsen, J. Halkjær, 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 hypercalcemia, *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 hypercalcemia, *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. Juzeniene, et al., Do studies reporting 'U'-shaped serum 25-hydroxyvitamin D-health outcome relationships reflect adverse effects? *Dermato-endocrinology* 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, Supraaortic stenosis associated with mental and physical retardation and characteristic facies, *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 hypercalcemia in infancy, *Am. J. Clin. Nutr.* 5 (5) (1957) 533–542.
- [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).