Витамин D для здоровья: глобальная перспектива

Араш Хоссейн-нежад, кандидат наук, доктор медицинских наук, Майкл Ф.Холик, доктор медицинских наук, кандидат наук

Vitamin D for Health: A Global Perspective

Arash Hossein-nezhad, MD, PhD, and Michael F. Holick, PhD, MD

MAYO CLINIC PROCEEDINGS. November 7, 2013, Vol.88.

Резюме

Сегодня повсеместно считается, что дефицит витамина D является мировой проблемой, которая отражается не только на здоровье опорно-двигательной системы, но и на целом ряде острых и хронических заболеваний. Однако, остается цинизм по поводу недостатка рандомизированных контролируемых исследований, способных поддержать связанное с этим изучение пользы витамина D для здоровья, не связанной с опорно-двигательным аппаратом. Данный обзор был получен путем поиска в англоязычных исследованиях, опубликованных до 1 апреля 2013 года в PubMed, MEDLINE, и Cochrane Central Register of Controlled Trials (для поиска были использованы термины «Витамин D» и «прием») и сосредоточен на недавних изменениях, касающихся определения дефицита витамина D, и как добиться оптимальной концентрации 25-дигидровитамина D в сыворотке крови с помощью диеты, пищевых добавок и солнечного света. Воздействие витамина D на фетальное программирование эпигенетики и регуляцию генов могло бы потенциально объяснить, почему считается, что витамин D имеет такой широкий круг полезных для здоровья свойств. В перспективе существует большой потенциал роста для повышения содержания витамина D у детей и взрослых по всему миру с целью улучшения опорно-двигательной системы и уменьшения риска хронических заболеваний, включая рак, аутоиммунные заболевания, инфекционные болезни сахарный диабет 2 типа, нейрокогнитивные нарушения, и смертности.

© 2013 Mayo Foundation for Medical Education and Research – Mayo Clin Proc. 2013;88(7):720-755.

Уровень дефицита витамина D был признан пандемическим с несметным числом последствий для здоровья (1, 2). Низкий уровень витамина D связывается с ростом риска заболевания сахарным диабетом 1 типа, сердечнососудистыми заболеваниями, некоторыми видами рака, снижением когнитивных функций, депрессией, осложнениями беременности, аутоиммунными заболеваниями, аллергией и даже слабостью (1, 4). Низкий уровень витамина D в пренатальный период и у новорожденных может повысить восприимчивость к шизофрении, диабету 1 типа и рассеянному склерозу в последующей жизни путем специфического воздействия на определенные органы, включая иммунную систему, или через эпигенетические изменения (5).

Несмотря на многие важные для здоровья положительные качества витамина D, есть противоречие относительно определения дефицита витамина D и того, какова должна быть потребность в нем (2, 6, 7). Кроме того, критические виды воздействия на адекватный уровень витамина D во время вынашивания плода еще остается определить (5, 6), отчасти, из-за отсутствия клинических исследований с долговременными последующими наблюдениями (5-7).

Этот обзор, полученный частично на основе поисков в англоязычных исследованиях, опубликованных до 1 апреля 2013 года в PubMed, MEDLINE, и Cochrane Central Register of Controlled Trials (для поиска были использованы термины «Витамин D» и «прием») и сосредоточен на недавних изменениях, касающихся определения дефицита витамина D, и как добиться оптимальной концентрации 25-дигидровитамина D [25(OH)D]

в сыворотке крови с помощью диеты, пищевых добавок и солнечного света, и основанном на очевидных фактах положительном воздействии на опорно-двигательную систему и другие системы. Таким образом, мы исследуем фетальное программирование и эпигенетические механизмы, которые, возможно, смогли бы объяснить, почему считается, что витамин D имеет такой широкий спектр положительного воздействия на здоровье в течение всей жизни.

Метаболизм и биологические функции витамина D

Витамин D (D представляет собой витамины D2, D3 или оба сразу) представляет собой секостерол, производимый эндогенно в коже благодаря солнечному свету или получаемый из продуктов, содержащих природный витамин D, в числе которых масло печени трески или жирная рыба (например, лососевые, макрель, тунец); подвергавшиеся ультрафиолетовому излучения грибы; пища, усиленная витамином D; добавки (2, 7).

Подвергаясь воздействию солнечного света, 7-дигидрохолестерол (7-DHC) в коже превращается в превитамин D3. 7-дигидрохолестерол присутствует во всех слоях человеческой кожи (7-9). Примерно 65% 7-дигидрохолестерола находится в эпидермисе и более 95% производимого превитамина D3 содержится в живом эпидермисе и, таким образом, не может быть удален из кожи при мытье (9). В то же время, как превитамин D3 синтезирован в коже, он может подвергаться фотоконверсии в люмистерол, тахистерол и 7-дигидрохолестерол или индуцированной теплом с усиленной мембраной изомеризации в витамин D (Рисунок 1) (7, 8). Производство кожей превитамина D3 регулируется. Фотопродукты солнечного излучения (тахистерол и люмистерол), не участвующие в метаболизме кальция, производятся во время продолжительного нахождения под солнечным ультрафиолетовым излучением, таким образом препятствуя индуцированной солнцем интоксикации витамином D (7, 8). Витамин D3 также чувствителен к солнечному излучению и, в связи с этим, не активируется в супрастерол 1 и 2 и в 5,6-трансвитамин D3 (7). Выработка кожей витамина D3 зависит от пигментации кожи, использования солнцезащитных кремов, времени дня, времени года, широты, высоты и загрязненности воздуха (1, 2, 7, 8). Увеличение угла зенита солнца зимой, ранним утром или поздним вечером является причиной более длинного пути солнечных B-фотонов ультрафиолета через озонный слой, который поглощает их. Вот объяснение того, почему выше и ниже широты примерно 33◦ градуса зимой в коже почти не вырабатывается или совсем не вырабатывается витамин D (10, 12). Это также объясняет, почему – на экваторе и в дальних северных и южных регионах мира летом, где солнце светит почти 24 часа в сутки – синтез витамина D3 происходит только между 10 часами утра и 3 часами дня (1, 13). Подобным же образом в городских районах, таких как Лос-Анжелес, Калифорния, и Мехико, Мексика, где высокий уровень диоксида азота и озона, живущие в этих городах люди получают мало витамина D3, вырабатываемого B-фотонами ультрафиолетового излучения (7, 11). Точно так же, поскольку стекло поглощает все B-ультрафиолетовое излучение, витамин D3 не вырабатывается в коже, если кожа получает только солнечное излучение, проходящее сквозь стекло.

Сформировавшись, витамин D3 выбрасывается из кератонцитной клеточной мембраны и переносится в кожную капиллярную сеть с помощью связывающего витамин D белка (DBP) (7, 8). Проглатываемый витамин D включается в состав хиломикронов, которые выбрасываются в лимфатическую систему и поступают в венозную кровь (2, 7), где он связывается со связывающими витамин D белками (DBP) и липопротеинами, поступающими в печень (1, 2, 7). Витамин D2 и витамин D3 25-гидроксилируются благодаря содержащемуся в печени витамину D-25-гидроксилаза (CYP2R1) и вырабатывают основной циркулирующий метаболит витамина D – 25(OH)D, который используется для определения содержания витамина D у пациента (1, 2, 7). Этот метаболит подвергается дальнейшей гидроксилизации 25(OH)D-Iα-гидроксилазой

(CYP27B1) в почках и образует гормон секостероид Iα,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)$_2$D] (Рисунок 1) (2, 7, 12). Метаболит 25(OH)D связанный со связывающим витамин D белком фильтруется в почках и вновь поглощается в проксимальных почечных канальцах благодаря рецепторам мегалина-кубилина (6, 12).

Почечная Iα-гидроксиляция внимательно регулируется и при этом усиливается паратироидным гормоном (PTH), гипокальцемией и гипофосматемией и ингибируется гиперфосфатемией, фактором роста фибробластов-23 и самим 1,25(OH)$_2$D (7, 13, 14).

Гормон 1,25(OH)$_2$D выполняет многие из своих биологических функций по регуляции генной транскрипции через близкородственные ядерные рецепторы витамина D (VDR) (15, 16). Этот активный метаболит витамина D связывается с ядерным рецептором витамина D, который связывает X-рецептор ретиноевой кислоты чтобы образовать гетеродимерный комплекс, который связывается со специфическими рядами нуклеотидов в ДНК, известными как элементы реагирования витамина D. После связывания к этому комплексу присоединяются различные транскрипционные факторы, что выражается либо в повышении, либо в понижении регуляции генной активности (2, 7, 17). Есть от 200 до 2000 генов, которые считаются элементами реагирования на витамин D или косвенно подвергаются его воздействию, возможно через эпигенетику, чтобы контролировать множество генов через геном (2, 16). В результате недавнего микрочипового исследования воздействия содержания витамина D и добавления витамина D3 в экспрессии генома в белые кровяные тельца до и после добавления витамина D3 обнаружилось, что улучшение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови связано, по меньшей мере, с 1,5-кратным изменением в экспрессии 291 гена (17). В этом исследовании утверждается, что любое улучшение содержания витамина D будет значительно способствовать экспрессии генов, которые имеют множество биологических функций и более 80 путей, связанных с раком, аутоиммунными и сердечнососудистыми заболеваниями, связанными с дефицитом витамина D (17).

Одной из основных физиологических функций витамина D является поддержание количества кальция и фосфора в сыворотке крови на уровне здоровой физиологии, чтобы выполнять множество метаболических функций, регуляцию транскрипции и костный метаболизм (Рисунок 1) (2, 7). Гормон 1,25(OH)$_2$D взаимодействует с ядерными рецепторами витамина D в тонком кишечнике и т.о. увеличивает эффективность усвоения кишечником кальция от 10%-15% до 30%-40% и усвоение кишечником фосфора примерно от 60% до 80% (7). Он также взаимодействует с ядерными рецепторами витамина D (VDR) в остеобластах, чтобы стимулировать активирующий рецептор ядерного фактора kappa-B ligand (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, или RANCL), который, в свою очередь, взаимодействует с активирующим рецептором ядерного фактора в kappa-B (receptor activator of nuclear factor kappa-B) в отношении незрелых преостеокластов из кости, стимулируя их стать зрелыми поглощающими кость остеокластами (Рисунок 1) (7, 18). Зрелый остеокласт удаляет кальций и фосфор из костей, чтобы поддержать уровень кальция и фосфора в крови. В почках 1,25(OH)$_2$D стимулирует реабсорбцию кальция из гломерулярного фильтрата (2, 7).

Ядерные рецепторы витамина D (VDR) присутствуют в большинстве тканей и клеток организма (1, 2, 7. 19-25). Многие из этих органов и клеток, включая мозг, гладкие мышцы сосудов, простату, грудь и макрофаги не только содержат ядерные рецепторы витамина D (VDR), но и имеют возможность вырабатывать 25(OH)D, указывая на биологическую важность достаточного уровня этого метаболита витамина D в крови (2, 15, 26).

Две тысячи генов, которые, как считается, не6посредственно или косвенно регулируются с помощью 1,25(OH)$_2$D (2, 7, 17-24, 26) имеют широкий спектр доказанных биологических воздействий, включая ингибицию клеточного размножения, вызывая терминальную дифференцировку, подавляя ангиогенез, стимулируя выработку инсулина, вызывая апоптоз, подавляя выработку ренина и стимулируя выработку макрофагов

кателицидина (1, 2, 7, 16, 17, 26). Кроме того, 1,25(OH)2D стимулирует и их собственное разрушение в почках и в клетках, которые содержат ядерные рецепторы витамина D (VDR) и отвечают на воздействие 1,25(OH)2D увеличением генной экспрессии 25(OH)D – 24-гидроксилазы (CYP24A1), чтобы метаболизировать 25(OH)D и 1,25(OH)2D в водорастворимые неактивные формы, которые выделяются в желчи (Рисунок 1) (1, 7, 19, 27).

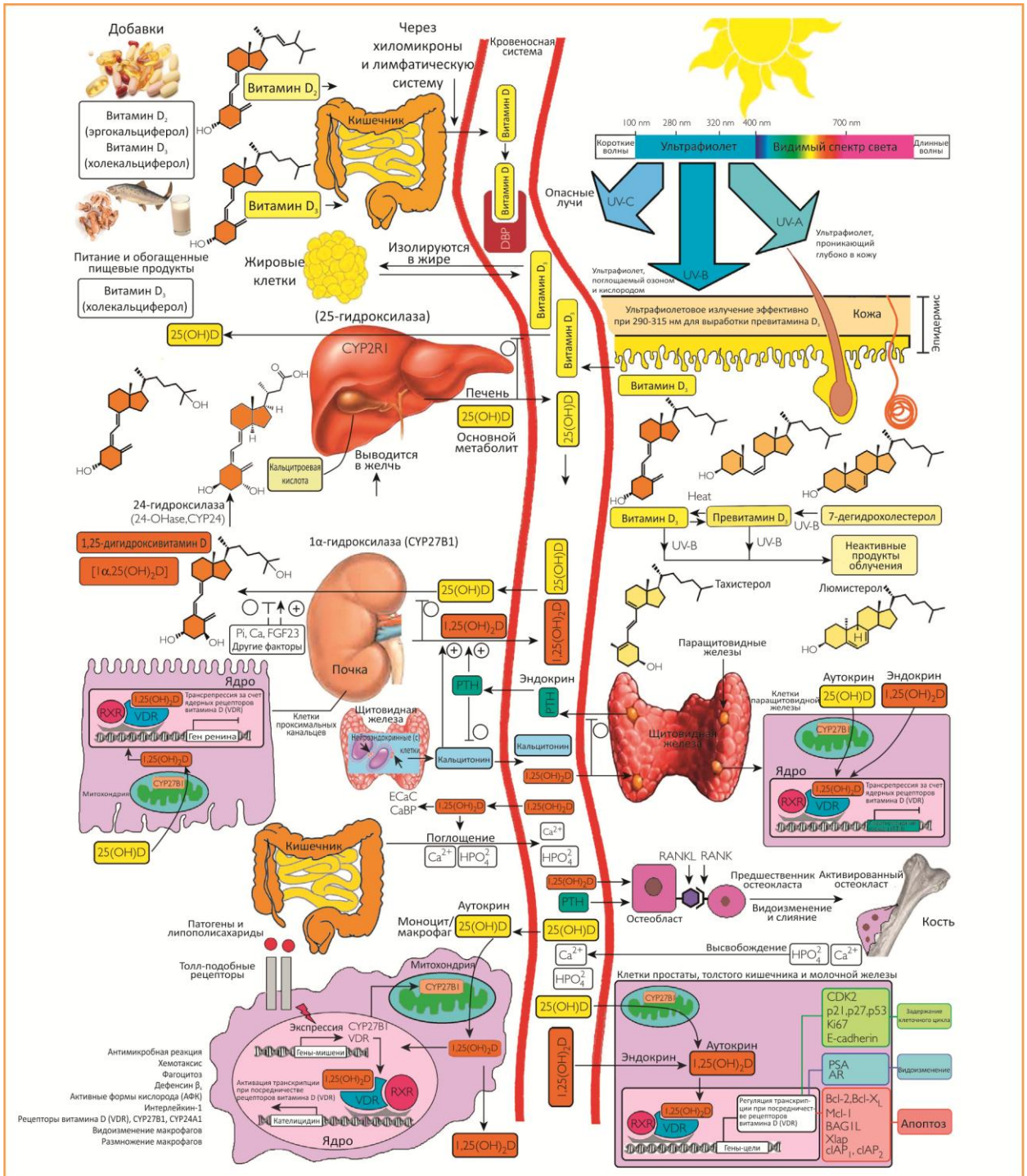

Рисунок 1. Схематическое изображение синтеза и метаболизма витамина D в опорно-двигательной и других системах организма. 1-OHase = 25-гидроксивитамина D-1α-гидроксилаза; 24-OHase = 25-гидроксивитамин D-24-гидроксилаза; 25(OH)D = 25-гидроксивитамин D; 1,25(OH)2D = 1,25-дигидроксивитамин D; CaBP = связывающий кальций белок; CYP27B1 = цитохром P450-27B1; DBP = связывающий витамин D белок; ECaC = эпителиальный канал кальция; FGF-23 = фактор роста фибробласта - 23; PTH = паратироидный гормон; RANK = активатор рецептора NF-kB; RANKL = активатор рецептора NF-kB ligand; RXR = рецептор ретиноевой кислоты; TLR2/1 = толл-подобный рецептор 2/1; VDR = рецептор витамина D; витамин D = витамин D_2 или витамин D_3. © Holick 2013

Метаболизм витамина D во время беременности

Метаболизм витамина D увеличивается в периоды беременности и лактации. Плацента формируется за 4 недели беременности (2, 25). С этого времени в перспективе 25(OH)D передается через плаценту, а концентрация 25(OH)D в пуповинной крови плода находится в связи с концентрацией его в крови матери (27). Однако, активный метаболит 1,25$(OH)_2$D не без труда проникает в плаценту (25, 27). Почки эмбриона и плацента обеспечивают фетальную циркуляцию 1,25$(OH)_2$D с помощью экспрессии 25(OH)D-Iα-гидроксилазы (CYP27B1) (Рисунок 2) (28).

В материнском (децидуальном) и фетальном плацентарном (трофобластическом) компонентах плаценты действует 25(OH)D-Iα-гидроксилаза (CYP27B1); развитые человеческие синцитиотрофобласты и децидуальные клетки синтезируют 1,25$(OH)_2$D3 (27). Пространственно-временная организация плацентарной 25(OH)D-Iα-гидроксилазы (CYP27B1) и ядерных рецепторов витамина D (VDR) в течение всей беременности характеризуется также тем, что энзимы и рецепторы локализуются в материнской и фетальной частях плаценты (29). Уровень связывающего витамин D белка (DBP) в крови возрастает от 46% до 103% во время беременности, что говорит о том, что связывающий витамин D белок (DBP) может играть роль в управлении метаболизмом витамина D и функционировании во время беременности (2, 27, 30). Связывающий витамин D белок (DBP) обладает намного большим связывающим свойством для 25(OH)D, чем для 1,25$(OH)_2$D, и в эпителии клеток почек связывающий витамин D белок (DBP) играет основную роль, сохраняя 25(OH)D путем облегчения его (25(OH)D) восстановления из гломерулярного фильтрата (31, 32).

Трансплацентарная передача кальция плоду также облегчается за счет экспрессии всех ключевых посредников метаболизма витамина D в плаценте. В росте плода участвуют и гормоны, и это влияние на рост активности 25(OH)D-Iα-гидроксилазы (CYP27B1) включает инсулиноподобный фактор роста 1 и человеческий плацентарный лактоген, связанный с паращитовидным гормоном (PTH) белок (PTHrP), эстрадиол и пролактин (2, 31, 33, 34). Связанный с паращитовидным гормоном (PTH) белок (PTHrP) действует в качестве кальциотропного гормона в течение беременности и в период лактации (35-37). Точная роль циркуляции связанного с паращитовидным гормоном (PTH) белка (PTHrP) во время беременности неизвестна, но его повышение может стимулировать выработку почечной 25(OH)D-Iα-гидроксилазы (CYP27B1), способствует увеличению концентрации 1,25$(OH)_2$D и косвенно – подавлению уровня паращитовидного гормона (PTH) (27, 35, 37). Связанный с паращитовидным гормоном (PTH) белок (PTHrP) возникает из различных источников, включая грудь, мышечную оболочку матки, децидуальную (отпадающую) оболочку матки, амнион и паращитовидные железы плода (36). Некоторые функции связанного с паращитовидным гормоном (PTH) белка (PTHrP) постулируются из исследований о животных, в том числе созревание хондроцитов, передача кальция плоду и стимуляция активности 25(OH)D-Iα-гидроксилазы (CYP27B1) (33, 34, 36). Кроме того, карбоксильный конец аминооксидной цепи (carboxyl terminal of PTHrP), остеостатин, связанного с паращитовидным гормоном (PTH) белка (PTHrP) может подавлять деятельность остеокластов и может играть возможную роль в защите костей матери во время беременности (32, 35-37).

Кальцитонин, важный компонент гомеостаза кальция во время беременности (38, 39), известен тем, что помогает транскрипции 25(OH)D-Iα-гидроксилазы (CYP27B1) (40) и поэтому может быть ключевым определителем плацентарного метаболизма витамина D (41). Таким образом, связанный с паращитовидным гормоном (PTH) белок (PTHrP) и кальцитонин, также как другие факторы хорошего здоровья, вызывают повышение уровня 1,25$(OH)_2$D, так как их уровень в сыворотке крови женщины на 3-м триместре беременности вдвое выше, чем у небеременных женщин или женщин после родов (2, 27). Обычно, 1,25$(OH)_2$D сам регулирует свой метаболизм через цепь обратной связи, так что

повышенная концентрация вызывает экспрессию 25(OH)D – 24-гидроксилазы (CYP24A1) с сопутствующей понижающей регуляцией 25(OH)D-Iα-гидроксилазы (CYP27B1) (7, 25, 42). Этот процесс приводит к снижению уровня 25(OH)D и 1,25(OH)$_2$D (9, 29, 30). Однако во время беременности этот процесс становится расцепленным, в результате чего повышается материнская концентрация циркуляции 1,25(OH)$_2$D (27, 43). Способствующая плацентарному метилированию 25(OH)D – 24-гидроксилаза (CYP24A1) уменьшает способность индукции 25(OH)D – 24-гидроксилазы (CYP24A1), подавляет базальный активатор деятельности и устраняет опосредованную активацию обратной связи витамина D. Это эпигенетическое разъединение обратной связи катаболизма витамина D также играет важную роль в усилении биологической доступности 1,25(OH)$_2$D для взаимодействия организма матери и плода (44).

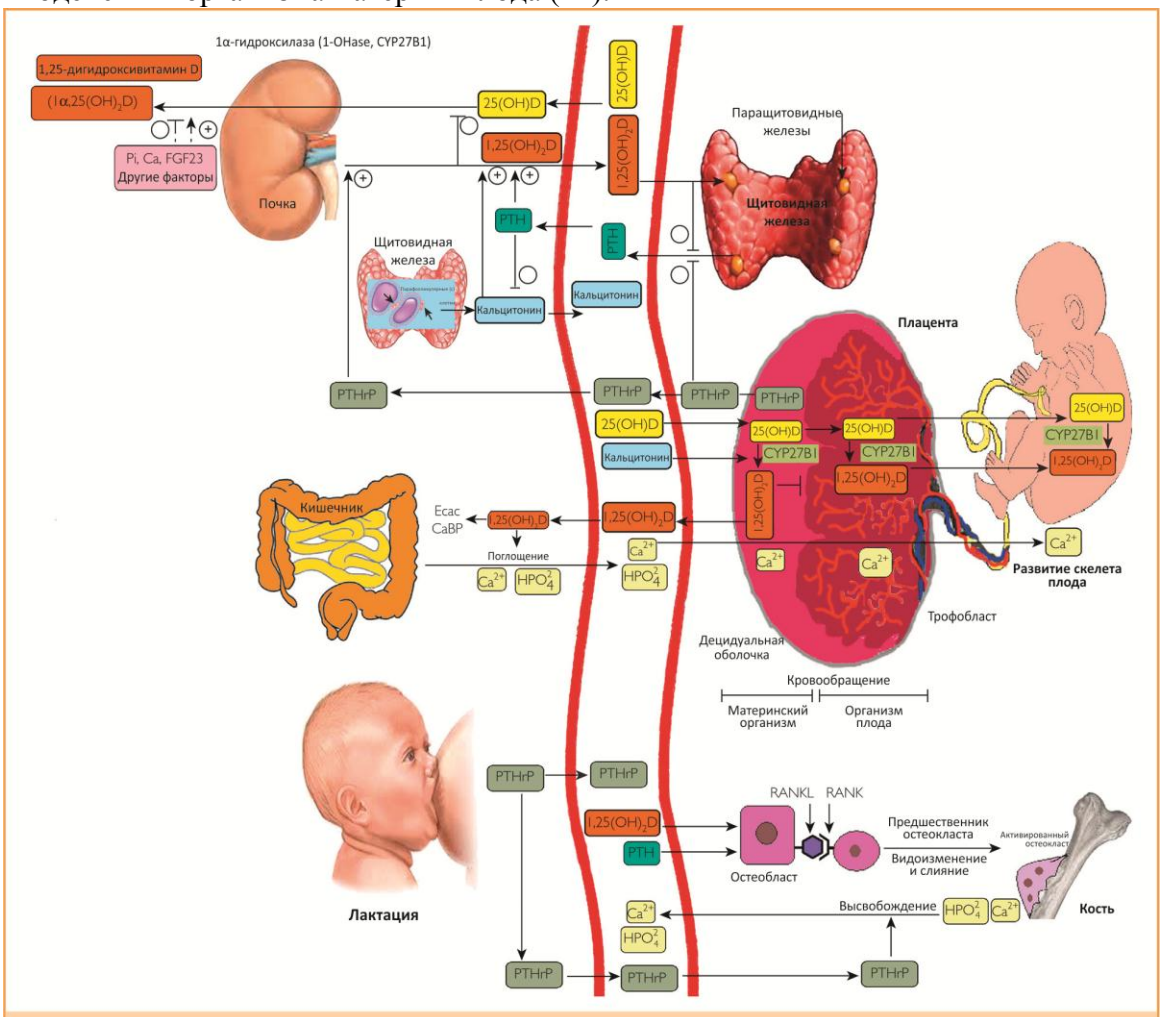

Рисунок 2. Метаболизм витамина D во время беременности и лактации. 25(OH)D в организме матери, как считается, свободно проникает через плаценту. Плацента эксипрессирует рецепторы витамина D (VDR) и вырабатывает 1α-гидроксилазу (1-OHase), чтобы превратить 25(OH)D в 1,25(OH)$_2$D. 1,25-дигидроксивитамин D не без труда проникает в плаценту, так что уровень 1,25(OH)$_2$D плода обыкновенно ниже, чем в крови матери. Низкая концентрация 1,25(OH)$_2$D у плода отражает низкую концентрацию гормонов паращитовидной железы (PTH) и высокую концентрацию фосфора, которые вместе подавляют почечную 1α-гидроксилазу. Хотя уровень связанного с паращитовидным гормоном (PTH) белок (PTHrP) в кровеносной системе плода возрастает, по-видимому, он в меньшей степени способен стимулировать почечную 1α-гидроксилазу, чем гормон паращитовидной железы (PTH). Общая концентрация 1,25(OH)$_2$D (свободной и связанной) удваивается или утраивается в кровеносной системе матери начиная с первого триместра беременности, но исследования показали только повышение концентрации свободной 1,25(OH)$_2$D во время третьего триместра. Это повышение обусловлено материнским синтезом почечной D-1α-гидроксилазы. Витамин D легко поступает в грудное молоко, 25(OH)D поступает очень мало, а 1,25(OH)$_2$D, по-видимому, не попадает вообще (2). Уровень 1,25(OH)$_2$D стремительно падает после беременности и становится нормальным во время лактации (7). Почти исключительно грудное вскармливание в течение 6 месяцев ведет, в среднем, к потере матерью кальция в 4 раза больше, чем во время беременности. Концентрация фосфора может подняться выше нормального уровня, вероятно, из-за его усиленной ресорбции из костей скелета. Уровень связанный с паращитовидным гормоном (PTH) белка (PTHrP), вырабатываемого кормящей грудью, в сочетании с низкой концентрацией эстрадиола, по-видимому, запускает механизм основной физиологической адаптации в ответ на потребность в кальции во время лактации. Грудной ребенок и пролактин – оба ингибируют функцию яичников и стимулируют связанный с паращитовидным гормоном (PTH) белок (PTHrP). Вместе связанный с паращитовидным гормоном (PTH) белок (PTHrP) и низкая концентрация эстрадиола стимулируют ресорбцию костей. Процент реабсорбции почечного кальция возрастает, предположительно благодаря связанному с паращитовидным гормоном (PTH) белку (PTHrP), который повторяет действия гормонов паращитовидной железы (PTH) в почечных канальцах. Определения и аббревиатуры – см. Рисунок 1. © Holick 2013.

Витамин D: Развитие плаценты, фетальное программирование и эпигенетическое изменение

Эпидемиологические свидетельства говорят о связи между событиями в жизни плода и болезнями во взрослой жизни (45-47). Эта парадигма, согласно которой фетальное программирование или истоки развития здоровья и болезней, может оказать глубокое воздействие на стратегию здравоохранения с целью предупреждения основных болезней (2, 48). Роль витамина D в допустимом отклонении имплантации (эмбриона) и развитии плаценты изучена. 1,25(OH)$_2$D3 регулирует ключевые целевые гены, связанные с имплантацией (эмбриона), такие как гомеобокс A10 (HOXA10 – белок, человеческий ген), поскольку мощное иммунодепрессивное действие 1,25(OH)$_2$D3 указывает на роль в плацентарном развитии (49). Возрастание экспрессии 25(OH)D-Iα-гидроксилазы (CYP27B1) и ядерных рецепторов витамина D (VDR) в человеческих трофобластах и децидуальной оболочке в первый триместр (50) может быть связано с иммунодепрессивным эффектом 1,25(OH)$_2$D3 и может помочь улучшить допустимое отклонение имплантациию (эмбриона). Плацентарное развитие играет ключевую роль для здоровой беременности, и его связь с дефицитом витамина D у матери может объяснить связанные с этим неблагоприятные последствия (5, 45). У новорожденных крыс, подвергшихся до родов низкому уровню 25(OH)D в сыворотке крови матери, наблюдалось общее замедление сердечного развития со значительно меньшим весом сердца, пониженная активность синтетазы цитрата и 3-дигидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, а содержание миофибриллярного белка снижена на 15% (46). Двухмесячный человеческий ребенок с дилатационной кардиомиопатией и сильным дефицитом витамина D имел резкое улучшение фракции выброса после приема витамина D (47). Кроме того, дефицит материнского витамина D у крыс стимулировал нефрогенезу у потомков с 20% увеличением числа нефронов и снижением размера почечных частиц, наблюдавшегося между обеспеченными витамином D и испытывающими дефицит витамина D крысами, несмотря на то, что у них не было различий в весе тела, а также в весе и объеме почек (5, 51). Эти данные подтверждают роль витамина D в фетальном программировании и плацентарном развитии.

Эпигенетическое изменение относится к наследуемым изменениям в генной экспрессии, которые не связаны с отклонениями в цепи ДНК (52). Эта гипотеза, впервые высказанная Баркером и др. (53), утверждает, что в период внутриутробного развития эпигенетическое фетальное программирование (как результат экологической ситуации во время беременности) активирует специфические гены и геномные пути, которые контролируют развитие плода и последующий риск возникновения болезней. Роль витамина D в эпигенетических изменениях и фетальном программировании могла бы потенциально объяснить, почему витамину D приписывается такой широкий круг полезных для здоровья свойств. Недавние исследования утверждают, что эпигенетическое разъединение катаболизма обратной связи витамина D играет важную роль в максимизации биологической доступности 1,25(OH)$_2$D между плодом и матерью (25, 44). Модифицированная экспрессия генов, кодирующая плацентарные передатчики кальция при эпигенетической модификации посредством 1,25(OH)$_2$D может представлять собой средство, с помощью которого содержание витамина D в организме матери может повлиять на накопление минералов в костях у новорожденных (54, 55). Поэтому, дефицит витамина D во время беременности может не только нарушить сохранность опорно-двигательного аппарата матери и формирование скелета плода, но и повлиять на фетальный «импринтинг», что может вызвать восприимчивость к хроническому заболеванию вскоре после рождения, как и в последующие годы жизни (Рисунок 3) (15, 56). О трансгенерационном гормональном импринтинге, вызываемом лечением новорожденных крыс уже было сказано выше (57). Недавнее исследование констатирует, что связи ядерных рецепторов витамина D (VDR) с промотором ε-гена зародышевой

линии и проявляет трансрепрессивную активность (58). Подавление выработки иммуноглобулина E (IgE) за счет 1,25(OH)2D опосредуется его трансрепрессивной активностью через корепрессорный комплекс ядерных рецепторов витамина D (VDR), воздействуя на уплотнения хроматин вокруг зоны Iε (58). Кроме того, в клиническом исследовании «случай-контроль» сообщается о связях воздействия солнца в раннем возрасте и вариации зародышевой линии в ядерных рецепторах витамина D (VDR) и 25(OH)D – 24-гидроксилазе (CYP24A1) с риском лимфогранулематоза (лимфомы Ходжкина) (59).

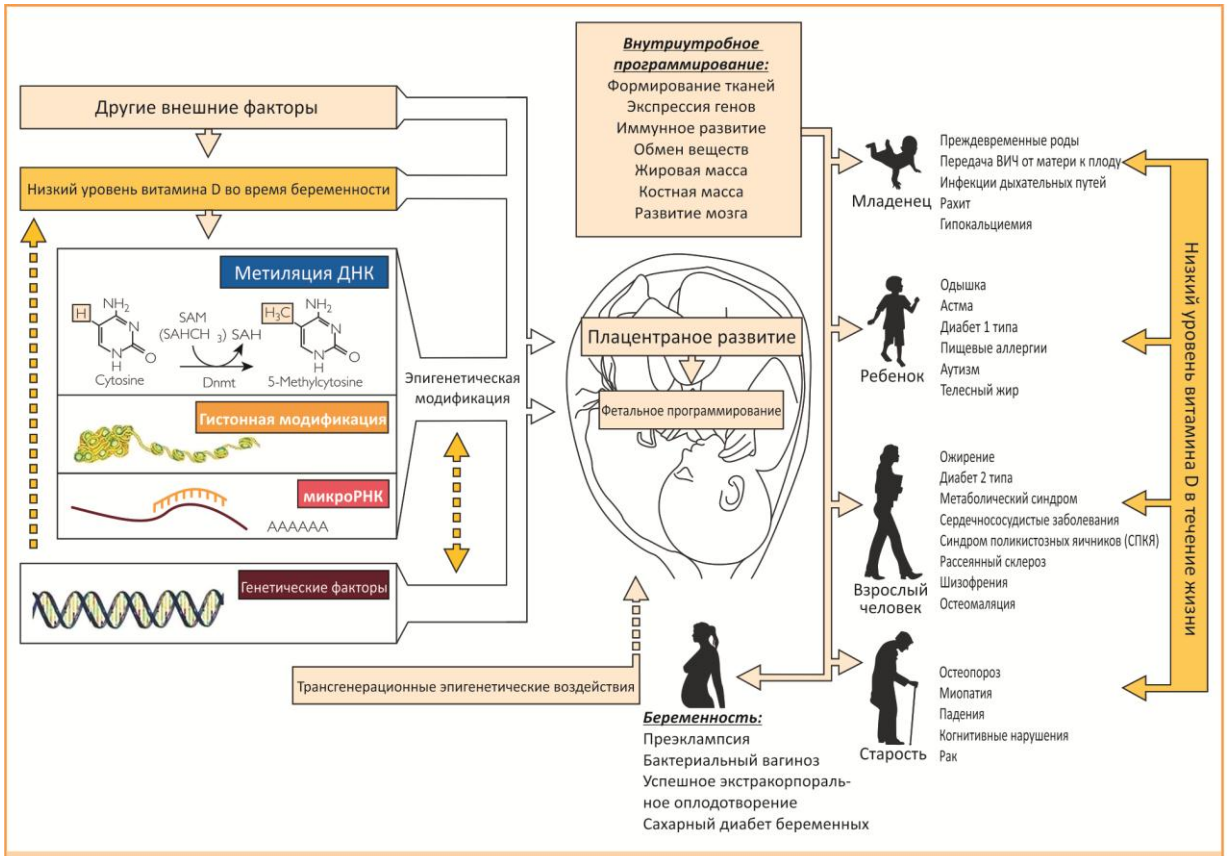

Рисунок 3. Витамин D, развитие плаценты, фетальное программирование и эпигенетические модификации. A = аденозин; Ch3 = метильная группа; HIV = вирус иммунодефицита человека (ВИЧ); IVF = экстракорпоральное оплодотворение; miRNA = микро РНК; SAH = S-аденозилгомоцистеин; SAM = Один углерод из аденомизилметионина. © Holick 2013.

Определение дефицита витамина D

Уровень 25(OH)D в крови является лучшим методом определения содержания витамина D. Хотя 1,25(OH)2D является биологически активной формой, он не дает информации о содержании витамина D, так как он обычно находится в норме или даже повышен у детей и взрослых, имеющих дефицит витамина D (7, 15, 60-63). Недавно Институт медицины (Institute of Medicine, IOM) и Общество эндокринологов США (US Endocrine Society) выпустили отдельные рекомендуемые требования к витамину D (60, 62). Рекомендуемое Институтом медицины и Обществом эндокринологов диетическое содержание витамина D в питании (RDA) обобщено на рисунке 4.

В пересмотренных рекомендациях Института медицины подчеркивается, что суточная потребность в витамине D в целом обеспечивается среди большинства населения и соответствует «достаточному» уровню 20 нг/мл (чтобы перевести в нмоль/л, надо умножить эту цифру на 2,496) (62). В рекомендациях Института медицины использована популяционная модель, чтобы предотвратить дефицит витамина D у 97,5% общего населения. Также, следует отметить, что отчет Института медицины сосредоточен только

на здоровье костей (абсорбция кальция, минеральная плотность костей и остеомаляция/рахит), но не найдено никаких свидетельств того, что концентрация 25(OH)D в сыворотке крови более 20 нг/мл имела бы положительный эффект на уровне населения. Однако, оценивая имеющиеся свидетельства воздействия витамина D на опорно-двигательную и другие системы человека, немногие негативные исследования и отсутствие токсического потенциала у принимаемых в рекомендуемых дозах добавок витамина D, Общество эндокринологов США, используя медицинскую модель, рекомендовало, чтобы во избежание других рисков, связанных с недостаточным уровнем витамина D, уровень 25(OH)D должен составлять 30 нг/мл (7, 60). Поэтому Общество эндокринологов рекомендовало, чтобы дефицит витамина D определялся уровнем 25(OH)D в 20 нг/мл или меньше, недостаточность витамина D – уровнем 21-29 нг/мл, а достаточность витамина D – уровнем в 30 нг/мл или больше для детей и взрослых (60). Это говорит о том, что уровень 25(OH)D в 40 или 60 нг/мл является идеальным (принимая во внимание коэффициент изменчивости в ходе анализов), и что уровень до 100 нг/мл является безопасным (60).

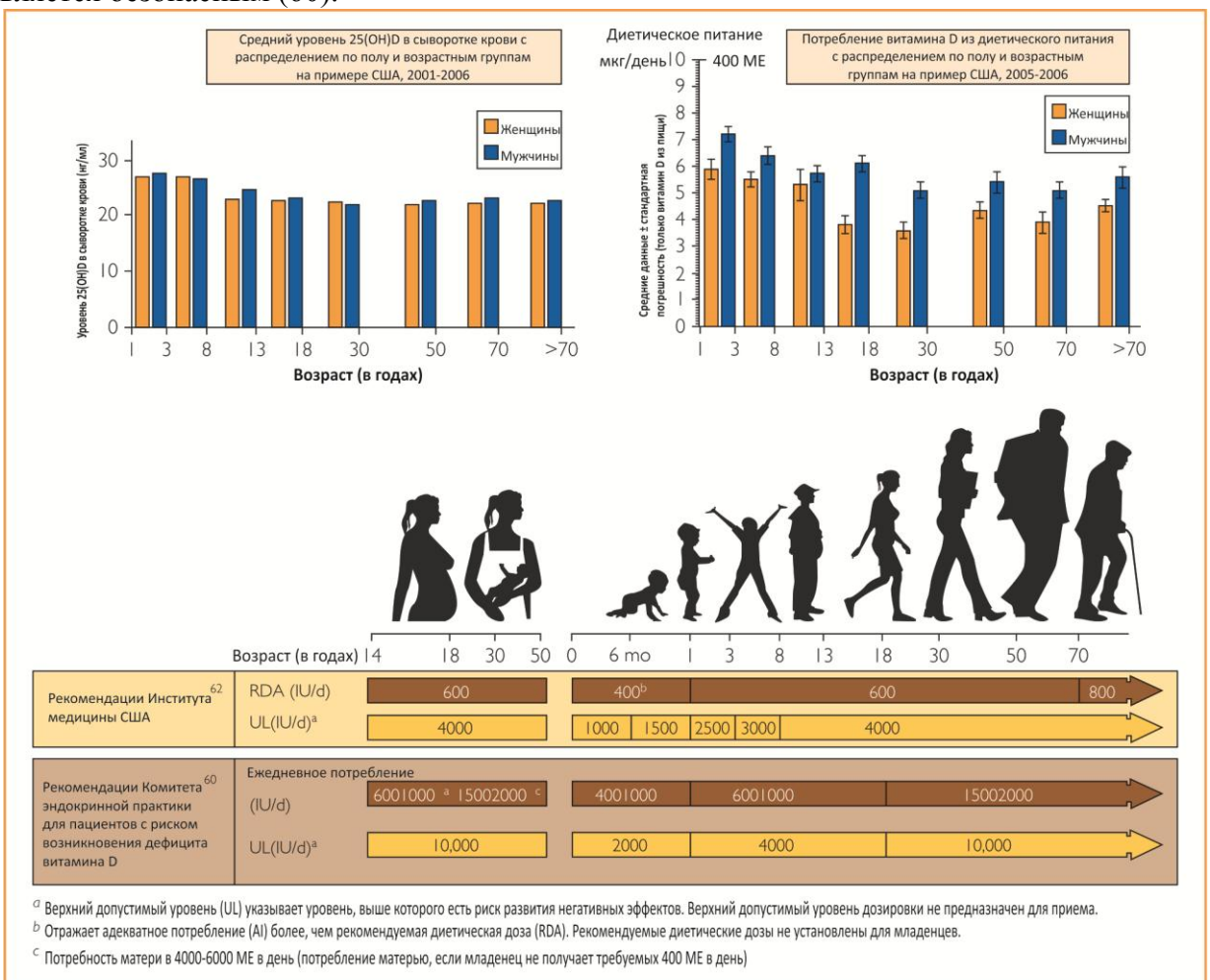

Рисунок 4. Потребление витамина D, предложенное Институтом медицины США и Рекомендациями Комитета эндокринной практики. 25(OH)D = 25-гидроксивитамин D; AI = адекватное потребление; RDA = рекомендуемая диетическая доза; SE = стандартная погрешность; UL = верхний допустимый уровень дозировки; UI/d = МЕ/д. © Holick 2013.

Последствия дефицита витамина D для опорно-двигательного аппарата

Согласно современным свидетельствам биохимического тестирования, наблюдательным исследованиям и рандомизированных контролируемых исследований (РСИ), для нормализации уровня паратироидного гормона (PTH), минимизации риска остеомаляции и оптимального функционирования костей и мышц, требуется уровень

25(OH)D в сыворотке крови 20 нг/мл как минимум, хотя многие эксперты считают минимальным порогом для оптимального здоровья костей 30 нг/мл (7, 16, 61, 64-66). Последствия недостаточности 25(OH)D для опорно-двигательного аппарата включают в себя вторичный гиперпаратиреоз, увеличение метаболизма в костной ткани и потерю костной массы, а также риск переломов (7, 15, 61, 64).

Наиболее распространенная этиология рахита, исторически и в настоящее время, это дефицит витамина D. Было обнаружено, что низкий уровень 25(OH)D у матери находится в соотношении с повышенным расширением дистального отдела бедренной кости у плода, определяемым с помощью ультразвуковых измерений длины бедренной кости и метафизарной ширины (63, 65). У детей начинают проявляться типичные клинические признаки рахита между 6 месяцами и 1,5 годами жизни, включающие в себя «рахитические четки», расширенные эпифизарные бляшки на концах длинных костей и изогнутые деформации ног (66). Общим ранним симптомом у новорожденных является выраженное потение из-за нервно-мышечной возбудимости (66), а уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл типичен у детей, страдающих от деформации конечностей или болей в спине.

Что касается развития опорно-двигательного аппарата у взрослых, рандомизированные контролируемые испытания (РСИ) свидетельствуют о том, что витамин D может считаться пороговым питательным веществом с положительным влиянием на кости, наблюдаемом при уровне 25(OH)D, выше которого уровень паратироидного гормона (PTH) нормализуется (62, 67). Обзор литературы (70 источников) в целом обнаружил пород резкого падения уровня паратироидного гормона (PTH) в сыворотке крови с увеличением уровня 25(OH)D в сыворотке крови, но нет последовательности в определении порогового уровня 25(OH)D в сыворотке крови, который варьируется от 20 до 50 нг/мл (68). Исследование 4100 престарелых взрослых (от 60 лет) в Третьем Обзоре Обследований Национального Здоровья и Питания (NHANES III) обнаружило, что более высокий уровень 25(OH)D связан с более низкой функцией конечностей (61). При уровне 25(OH)D от 9 до 16 нг/мл происходит много улучшений, но они продолжают наблюдаться на уровне до 40 нг/мл (69). Систематическое наблюдение показало, что дополнительный витамин D в суточных дозах от 800 до 1000 МЕ соответственно, благотворно воздействует на силу мышц и баланс (70). В некоторых рандомизированных контролируемых исследованиях сообщается о позитивном воздействии приема витамина D на мышечную функцию и предотвращение падений (72-73). Соответствующее потребление кальция необходимо, чтобы получить оптимальную пользу для улучшения содержания витамина D у тех, кто имеет недостаточный уровень 25(OH)D (67). И наоборот, исследование 173 молодых индийских женщин показало, что после приема витамина D3 (60.000 МЕ в неделю в течение 8 недель, после чего еще 60.000 МЕ каждые две недели) и кальция (500 мг два раза в день в течение 6 месяцев), и несмотря на значительное увеличение уровня 25(OH)D в сыворотке крови, значительных изменений в силе их опорно-двигательного аппарата не произошло (74). Таким образом, на критерии оценки, связанные с мышечными характеристиками и содержанием витамина D, могут повлиять возраст, базовая и конечная концентрации 25(OH)D, а также когда и сколько кальция было добавлено в ходе клинических исследований.

Слабость проксимальной мышцы является главной характеристикой дефицита витамина D (7, 60). Относительное положительное влияние витамина D и кальция для уменьшения риска переломов остается неясным (75), так как улучшение потребления кальция также связано с подавлением уровня паратироидного гормона (PTH) независимо от содержания витамина D (67, 76, 77). Мета-анализ данных рандомизированных контролируемых исследований выявил зависимость «доза-реакция» между увеличением дозы витамина D и увеличением уровня 25(OH)D в сыворотке крови, с предупреждением падений и переломов (67, 76, 77). Наибольший положительный эффект наблюдался дозировке от 700 до 1000 МЕ в день или средней концентрации 25(OH)D в сыворотке крови от 30 до 44 нг/мл (71, 73). Подобные же результаты были получены в ходе более

раннего мета-анализа объединенных данных уровня участников 11 рандомизированных контролируемых испытаний на основе «двойного слепого метода», которым давали орально витамин D с кальцием или без него, по сравнению с участниками, которым давали плацебо или один кальций среди людей в возрасте 65 лет и более (78). Уменьшение риска перелома наблюдалось только при наиболее высоком уровне приема витамина D (средний показатель составлял 800 МЕ в день, а общий диапазон – 792-2000 МЕ в день), с 30% уменьшением риска перелома бедренной кости и 14% уменьшением риска любого другого перелома (кроме позвоночника) (78). Это снижение риска переломов не зависело от прописанной дозы витамина D, возраста, группы, пола, типа жилья и кабинета (78). Некоторые предыдущие мета-анализы показали, что доза витамина D не имеет значения, если витамин D принимается в сочетании с кальцием (79-82). Напротив, анализ объединенной подгруппы на основе 8 тестов рандомизированных контролируемых испытаний «двойным слепым методом», в ходе которых использовался витамин D в сочетании с кальцием, показал, что при их комбинированном применении риск переломов снижается только при наивысшем уровне приема витамина D. Эти результаты поддерживают точку зрения, что уровень 25(OH)D более 24 нг/мл может быть наиболее благоприятным для уменьшения риска переломов (78).

В том же тоне и на туже тему составлен отчет Рабочей Группы по Вопросам Профилактики США. В нем делается вывод, что нынешних доказательств недостаточно для того, чтобы оценить баланс пользы и вреда комбинированного приема витамина D и кальция для первичной профилактики переломов в предменопаузальный период у женщин или среди мужчин (83). Кроме того, они заключили, что нет достаточных доказательств для определения баланса пользы и вреда от ежедневного приема более 400 МЕ витамина D3 и более 1000 мг кальция для первичной профилактики переломов у не находящихся в лечебном учреждении женщин в постменопаузальный период. Они рекомендовали ежедневный прием 400 МЕ или менее витамина D3 и 1000 мг или менее кальция для первичной профилактики переломов у не находящихся в лечебном учреждении женщин в постменопаузальный период. Они также констатировали, что эффективность более высоких доз витамина D и кальция в предупреждении переломов у женщин в постменопаузальный период, а также молодых женщин и мужчин, неясна (83). Однако Рабочая группа заключила, что прием витамина D эффективен для предупреждения падений в общежитиях для людей от 65 лет и старше, что, в свою очередь, снижает риск переломов. Это может помочь объяснить наблюдение Инициативы «Женское здоровье» (Women’s Health Initiative, WHI), что в подгруппе долго наблюдаемых женщин, принимающих кальций и витамин D, снизился риск перелома бедренной кости, но не других переломов (84). Поэтому, что до сих пор неизвестно, это насколько соответствующий прием кальция, особенно из диетических добавок, и поддержание уровня 25(OH)D в сыворотке крови как минимум в количестве 20 нг/мл, как рекомендует Институт медицины США (62), или по меньшей мере 30 нг/мл, как рекомендует Общество эндокринологов (60) в течение жизни сможет уменьшить риск переломов. Большинство свидетельств утверждают, что соответствующий прием кальция и витамина D вместе с упражнениями в детстве улучшает минеральное содержание костей, которое можно поддерживать у молодых и взрослых, если они также придерживаются здорового образа жизни, за счет соответствующего приема кальция и здорового содержания витамина D (60-62, 84-86). Увеличение минерального содержания костей до максимума в детстве и поддержание наивысшей минеральной плотности костей в молодости и в зрелом возрасте уменьшит риск переломов в последующие годы жизни, если произойдет нарушение реконструкции костей из-за менопаузы и старения.

Недавние рекомендации Европейского Общества Клинических и Экономических аспектов Остеопороза и Остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) (87) по оптимальному уходу за пожилыми и женщинами в постменопаузальный период, в который рассматривается прием витамина

D, также указывают, что пациенты с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл имеют увеличенный метаболизм костной ткани, потерю костной ткани и, возможно, нарушения минерализации, сравнимые с тем, что наблюдаются у пациентов в уровнем 25(OH)D в сыворотке крови 20 нг/мл или более. Подобная связь наблюдалась при слабости, непозвоночных и бедренных переломах и смертности, с более плохими результатами менее 20 нг/мл (87). Таким образом, ESCEO заявило, что концентрация 25(OH)D в сыворотке крови 20 нг/мл является минимальной концентрацией на уровне всего населения и у пациентов с остеопорозом, чтобы обеспечить оптимальное здоровье костей. Кроме того, для пожилых лиц, особенно подверженных риску падений и переломов, ESCEO рекомендовало в качестве минимального уровня 25(OH)D в сыворотке крови 30нг/мл для более эффективного предупреждения переломов (87). Это совпадает с рекомендацией Общества эндокринологов (60) и с наблюдением Примеля и др. (79), которые утверждают, что из 675 предположительно здоровых взрослых (в возрасте от 20 до 90 и более лет), погибших в результате несчастного случая, 36% имели признаки остеомаляции. Однако Примель и др. (79) не наблюдал остеомаляции у тех, кто имел уровень 25(OH)D более 30 нг/мл.

Полезное воздействие витамина D для здоровья опорно-двигательной и других систем организма на основе фактических данных

Наблюдательные исследования обнаружили снижение риска возникновения многих нарушений, включая некоторые разновидности рака, умственные расстройства, инфекционные заболевания, сердечнососудистые заболевания, диабет 2 типа и аутоиммунные нарушения, что связано с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови более 28-32 нг/мл (7, 60, 67). Поэтому утверждается, что уровень 25(OH)D должен быть в рамках от 28 до 40 нг/мл, чтобы максимизировать полезные свойства для систем организма, не связанных с опорно-двигательным аппаратом (1, 2, 7, 19, 60, 61).

Результаты некоторых клинических испытаний показали данные, подтверждающие результаты наблюдательных и ассоциативных исследований, тогда как другие не подтверждают это. В Таблице суммируются результаты мета-анализов приема витамина D сравнивая благоприятные и неблагоприятные воздействия витамина D в результатах рандомизированных исследованиях опорно-двигательного аппарата и других систем организма. Таблица дает основание для клинического принятия решений относительно прописания приема витамина D и определяет пробелы в наших знаниях, которые требуют дополнительных рандомизированных контролируемых испытаний, чтобы дать представление, насколько прием витамина D может быть полезен для здоровья других систем организма, не связанных с опорно-двигательной.

Витамин D: ассоциации и механизмы здоровья систем организма (кроме опорно-двигательной)

Рак

Ассоциативные исследования связывают более высокий уровень 25(OH)D в сыворотке крови со снижением заболеваемости многими видами рака. Была выдвинута гипотеза, что местная конверсия 25(OH)D в $1,25(OH)_2D$ в здоровых клетках толстого кишечника, груди и простаты может помочь предотвратить злокачественность путем стимуляции клеточного созревания, стимуляции апоптоза и ингибиции ангиогенеза, усиливая экспрессию генов, включая гены P21 и P27, чтобы контролировать размножение клеток (Рисунок 1) (1, 2, 7, 16, 26). Другой регулируемый витамином D ген – это CYP3A4, чьи белковые продукты детоксифицируют литохолевую кислоту желчных кислот (114). Считается, что литохолевая кислота повреждает ДНК клеток кишечника и может вызывать канцерогенез толстого кишечника. Стимуляция выработки

детоксифицирующего фермента с помощью 1,25(OH)$_2$D могла бы объяснить защитную роль улучшения содержания витамина D для предупреждения рака кишечника (114). Поскольку витамин D регулирует целый диапазон физиологических процессов, включая иммуномодуляцию, сопротивляемость к оксидативному стрессу и модуляцию других гормонов, не удивительно, что низкое содержание витамина D связано с повышенным риском некоторых разновидностей рака и смертности от рака (7, 61, 115-126). Учитывая важную роль некодирующие РНК, способность 1,25(OH)$_2$D регулировать микро-РНК была обнаружена во многих раковых клеточных цепях, тканых пациентов и сыворотках крови. В ходе интервенционных исследований витамина D3, в микро-РНК были замечены значительные отличия между группами пациентов или между исходными и последующими результатами (116). В сыворотке крови пациентов из популяционных исследований специфические различия микро-РНК были связаны с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови. Результаты, таким образом, указывают на то, что увеличение приема витамина D3 у пациентов и повышение 1,25(OH)$_2$D3 in vitro не только регулирует одну или несколько специфических микро-РНК, но также активируют общий уровень РНК (116).

Эпидемиологические исследования утверждают, что соответствующий уровень 25(OH)D является критическим для предотвращения различных солидных опухолей, в том числе простаты, груди, яичников и толстого кишечника (97, 114, 115, 117-120). Мета-анализ для Рабочей Группы по Вопросам Профилактики США, касающийся приема витамина D, заключает, что любое увеличение 25(OH)D в сыворотке крови на 4 нг/мл на 6% уменьшает риск рака кишечника, но статистически значительной связи для ответной дозы в случае рака простаты или груди не выявлено (97). В широком проспективном исследовании летального рака простаты (1260 случаев на 1331 из контрольных), мужчины с наивысшим квартилем уровня 25(OH)D в плазме более чем вдвое меньше подвержены риску летального рака простаты, по сравнению с мужчинами, имеющими самый низкий квартиль уровня 25(OH)D в плазме (115). Мета-анализ, охватывающий 1822 случаев рака толстого кишечника и 868 случаев рака прямой кишки, отмечает обратную связь между уровнем циркуляции 25(OH)D и раком кишечника, особенно с раком прямой кишки (97, 121). Участницы тестов Инициативы «Женское здоровье» (WHI), имевшие исходный уровень 25(OH)D менее 12 нг/мл и принимавшие400 МЕ витамина D3 и 1000 мг кальция ежедневно имели риск возникновения рака кишечника 253% по сравнению с теми женщинами, кто принимал то же самое количество витамина D3 и кальция в течение 7 лет и имел исходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови более 24 нг/мл (84, 122).

Хотя данные в разрезе имеют меньше ограничений, результаты являются генерированием гипотезы и могут быть использованы для развития протоколов рандомизированных контролируемых исследований (84, 123, 124). Результаты из когорты проспективных исследований «случай – контроль», в которых сбор крови проводился за несколько лет до диагноза добавляют новое измерение к имеющимся данным (118). Результаты этих исследований в целом поддерживают прием витамина D для тех, у кого низкий уровень витамина D. Однако некоторые настаивали на осторожности при повышении уровня 25(OH)D и связанных с этим режимами приема, превосходящими дозировки, ясно указанные в рандомизированных контролируемых исследованиях и мета-анализах (7, 97, 103). Сейчас есть некоторые наблюдательные исследования, отмечающие U- или J-образную связь между некоторыми разновидностями рака и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и географической широтой или уровнем ультрафиолетового B-излучения, в которых те, у кого самый высокий процентиль имеют обратный риск, сравнимый с риском для тех, у кого он самый низкий (118, 125-127). Многие рандомизированные контролируемые исследования, в которых оценивается полезность витамина D для систем организма кроме опорно-двигательной, имели проблемы с высоким уровнем заболеваемости из-за несоблюдения режима лечения, неверной интерпретации исходных данных и применения витамина D в дозирорвках ниже тех,

которых были указаны в рекомендациях Института медицины США 2010 года (62, 123, 124, 128). Удачным примером является Инициатива «Женское здоровье» (WHI) (129). Более 50% участниц исследования не принимали кальций и витамин D ежедневно, а концентрация 25(OH)D в крови часто измерялась в начале или в конце исследования (124, 129). Кроме того, авторы признают, что 400 МЕ витамина D недостаточно для того, чтобы поднять уровень 25(OH)D выше 30 нг/мл, который согласно многим исследованиям требуется для снижения риска возникновения рака и других острых и хронических заболеваний, не связанных с опорно-двигательной системой (7, 26, 61, 127, 128). Повторный анализ теста Инициативы «Женское здоровье» (WHI) заключает, что у 15.646 женщин (43%), которые не получали персональной дозы кальция или витамина D при случайном отборе, вмешательство кальция и витамина D значительно снизило риск рака в целом, рака груди и инвазивного рака груди на 14% – 20% и риск рака кишечника на 17% (84). В ходе другого РСИ наблюдалось сокращение на 60% по всем разновидностям рака у женщин в постменопаузальный период, которые принимали ежедневно 1100 МЕ витамина D3 и 1500 мг элементарного кальция в течение 4 лет (130). Есть противоречивые свидетельства о связи витамина D с риском рака поджелудочной железы. Исследование более 120.000 мужчин и женщин в рамках «Health Professionals Follow-up Study» и «Nurses' Health Study» показало, что участники с более высоким потреблением в пищу витамина D постепенно снижающийся риск рака поджелудочной железы по сравнению с теми, кто имел более низкое потребление витамина D (131). В исследовании мужчин и женщин, участвовавших в «Скрининговом исследовании рака простаты, легких, кишечника и яичников» (132) не было обнаружено никакой связи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и риском рака поджелудочной железы. В обобщенном анализе 5 вложенных исследований «случай-контроль» заявляет о наличии обратной связи между уровнем 25(OH)D в плазме крови и последующим риском возникновения рака поджелудочной железы (133). В сравнении с пациентами, имеющими уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл, те, у кого уровень 25(OH)D более 20 нг/мл или больше имеют примерно на 30% меньше риск рака поджелудочной железы.

Грант (120, 134, 135) утверждает, что риск возникновения более 13 видов рака был снижен вследствие достаточного нахождения под солнечным ультрафиолетовым B-излучением. Он подсчитал, что в течение 24 лет (1970-1994) 566.400 американцев и от 19.000 до 25.000 британских граждан в Соединенном Королевстве каждый год преждевременно умирают от рака из-за дефицита витамина D (135, 136). Широкими совместными усилиями были проанализированы данные 10 проспективных исследований, чтобы оценить, связан ли уровень 25(OH)D в сыворотке крови с 7 редкими видами рака (137). «Когортный консорциум по витамину D объединенного проекта по редким видам рака» Национального института рака (National Cancer Institute Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers) включил информацию об уровне 25(OH)D в сыворотке крови и заболеваемости редкими видами рака в подмножестве из 12.000 мужчин и женщин. Исследователи подбирали участников по дате и сезону сбора крови и использовали другие статистические технологии для корректировки сезонных изменений уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Если данные из разных исследований обобщались, общей связи между содержанием витамина D и риском возникновения незлокачественной гранулемы или рака слизистой оболочки матки, пищевода, желудка, почек или яичников не было (137). И наоборот, в недавнем обзоре экологических исследований, связанных с солнечным ультрафиолетовым B-излучением плюс витамином D и возникновением раковых заболеваний обнаружена четкая обратная связь солнечной ультрафиолетовой B-радиации для 15 типов новообразований: рак мочевого пузыря, груди, шейки матки, толстой кишки, слизистой оболочки матки, пищевода, желудка, легких, яичников, поджелудочной железы, прямой кишки, почек, вульвы, а также злокачественная и незлокачественная гранулема (138). Менее подробные данные наблюдались в отношении 9 типов рака: рак мозга, желчного пузыря, гортани, рта и глотки, простаты, щитовидной

железы, а также лейкемия, меланома и миелома (138). Хотя имелись неоспоримые свидетельства связи между приемом витамина D и риском возникновения рака, проведенный Буттильеро и др. (98) мета-анализ не обнаружил воздействия приема витамина D на выживание больных раком пациентов.

Смертность

Дефицит витамина D связан с повышенным риском общей смертности (139). Многие, хотя и не все исследования документально подтверждают повышенный процент смертности среди пациентов с низкой концентрацией 25(OH)D. В ходе обследования 247.574 людей из группы первично заболевших, была отмечена обратная J-образная связь уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и смертностью от разных причин, причем наиболее низкий показатель смертности пришелся на лиц с показателем 25(OH)D 20-24 нг/мл (126). Этот результат подчеркивает важность включения в анализ не только очень низких (4 нг/мл), но и очень высоких (56 нг/мл) уровней 25(OH)D (126). Это также поднивает некоторые вопросы. Как пациенты, имеющие уровень 25(OH)D более 50 нг/мл достигают такого высокого уровня, который обычно наблюдается только среди африканцев, живущих под открытым небом? (128, 140) Вероятно, эти люди принимали мегадозы витамина D и, возможно, другие добавки или лечились от дефицита витамина D. В некоторых учреждениях, исследования искажены или неправильно истолкованы. Например, Институт медицины США утверждает в своем обзоре, что были данные о повышенной смертности среди тех, у кого уровень 25(OH)D превышал 30 нг/мл. Однако, одно из исследований, использованное чтобы поддержать этот вывод Института медицины, в действительности констатировало, что показатель смертности уменьшается, пока уровень 25(OH)D не достиг 50 нг/мл, а показатель смертности, возможно, увеличивался только у женщин, имевших уровень 25(OH)D более 50 нг/мл. По некоторым утверждениям, менее 10% пациентов имеют уровень 25(OH)D более 50 нг/мл, а недавний мета-анализ (126) показал, что только 1,5% участников исследования имели уровень 25(OH)D более 50 нг/мл. Это поднимает вопросы об обоснованности так называемого «анализа кривой J-U».

Мета-анализ проспективных когортных исследований, включающий 5.562 смертей на 62.548 участников исследования, показывает нелинейное снижение риска смертности по мере увеличения концентрации 25(OH)D в крови, причем оптимальные результаты получались при концентрации примерно 30-35 нг/мл (142). В подобном мета-анализе прием витамина D и уровень 25(OH)D в крови были обратно связаны с риском рака кишечника, а увеличение содержания 25(OH)D в крови на 10 нг/мл сводила процент риска к 0,74 (143). Мета-анализ проспективных исследований 6.853 пациентов с хроническими заболеваниями почек обнаружил, что риск смерти снижается на 14% с увеличением уровня 25(OH)D на 10 нг/мл (144). Основной причиной смертности были сердечнососудистые заболевания.

В недавнем мета-анализе с участием 70.528 случайно выбранных испытуемых (86,8% женщины), имевших средний возраст 70 лет, прием витамина D с кальцием или без него уменьшил смертность на 7%. Однако, прием одного только витамина D не воздействовал на смертность, но риск смерти уменьшался, если пациенту давали витамин D в сочетании с кальцием (145). «Людвигсхафенское исследование риска и сердечнососудистого здоровья» (Ludwigshaven Risk and Cardiovascular Health Study) стало когортным исследованием пациентов, направленных на коронарную ангиографию между 1997 и 2000 гг., из которых у 1801 был обнаружен метаболический синдром. Смертность была отслежена в среднем за 7,7 лет (146). Чтобы выявить связь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и смертностью был применен многовариантный анализ выживаемости. После полной корректировки, включая компоненты метаболического синдрома, у пациентов с оптимальным уровнем 25(OH)D наблюдалось существенное уменьшение

показателей смертности от любых причин (степень риска 0,25; 95% CI, 0,13-0,46) и сердечнососудистых заболеваний (степень риска 0,33; 95% CI, 0,16-0,66) по сравнению с пациентами с острым дефицитом витамина D. В плане смертности от сердечно сосудистых заболеваний, наблюдалось существенное уменьшение внезапных смертей (степень риска 0,15; 95% CI, 0,04-0,63) и застойной сердечной недостаточности (степень риска 0,24; 95% CI, 0,06-1,04), но не включая инфаркты миокарда. Уменьшение показателя смертности зависело от дозы для каждого из этих случаев (146). В соответствии с благотворным эффектом витамина D на риск смертности, мета-анализ 50 рандомизированных исследований Беляковича и др. (99) обнаружил позитивное воздействие витамина D3 на смертность.

Сердечнососудистые заболевания и диабет 2 типа

Наблюдательные исследования людей показали, что уровни 25(OH)D и 1,25$(OH)_2$D обратно связаны с кальцификацией коронарной артерии (147, 148) и бывают ниже у пациентов с инфарктом миокарда (149). Исследование in vitro утверждает, что низкий уровень 25(OH)D влияет на активность/экспрессию макрофагов и лимфоцитов в атеросклеротических бляшках, тем самым способствуя хроническому воспалению стенок артерии (150). Кроме того, 1,25$(OH)_2$D3 препятствовал формированию ксантомных (пенистых) клеток и способствовал ангиогенезу в образующих колонии клетках эндотелия in vitro, возможно, благодаря увеличению экспрессии фактора эндотелиального роста и активности про-матриксной металлопротеиназы-2 (4, 151). Короткий курс лечения витамином D (4000 МЕ на 5 дней) эффективно смягчает увеличение уровня воспалительных цитокинов после острого коронарного синдрома (150). Эти результаты подтверждают противовоспалительное действие витамина D на сердечнососудистую систему и указывают механизмы, которые способствуют некоторым из его кардиопротективных свойств (4, 150). В дополнение к этому, низкая концентрация 25(OH)D приводит к повышению уровня паратироидного гормона (PTH), который связан с инсулиновым сопротивлением и значительным повышением уровня многих белков острой фазы в сыворотке крови (149).

Уонг и др. (152) обследовали 1.739 участников исследования «Flamingham Offspring Study» (средний возраст 59 лет, 55% женщин, все принадлежащие к белой расе), не имевших ранее сердечнососудистых заболеваний. В течение последних 5,4 лет в среднем 120 человек перенесли первое сердечнососудистое заболевание. Пациенты с уровнем 25(OH)D менее 15 нг/мл имели примерную многовариантную степень риска возникновения сердечнососудистых заболеваний 1,62, по сравнению с теми, у кого уровень 25(OH)D составлял 15 нг/мл или более. Это воздействие было очевидно среди участников исследования, страдающих гипертонией (степень риска 2,13; 95% CI, 1,30-3,48), но не замечалось среди тех, у кого не было гипертонии (152). Наблюдательные исследования указывают, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 30 нг/мл тесно связан с гипертонией и метаболическим синдромом (153). Считается, что этот эффект частично обусловлен регуляцией осями связи ренин – ангиотензин – альдостерон (154). В исследовании «Intermountain Heart collaborative Study Group» проспективно проанализирована большая электронная база данных медицинских записей, содержащая записи о 41.504 пациентах. Уровень 25(OH)D менее 30 нг/мл был связан с очень сильным повышением распространенности диабета 2 типа, гипертонии, гиперлипидемия и заболеваниями периферических сосудов. Уровень 25(OH)D также был тесно связан с заболеваниями коронарной артерии, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, инсультом и с внезапной смертью от сердечной недостаточности, заболеваний коронарной артерии/инфаркта миокарда, инсульта и т.п. (153). Было проведено сравнение между чернокожими детьми с нормальным давлением, получавшими 2000 МЕ витамина D3 в день, и теми, кто получал 400 МЕ в день в течение 16 недель в ходе РКИ. У

тинейнджеров, получавших 400 МЕ витамина D3 в день, средний уровень 25(OH)D (± стандартное отклонение) в плазме крови увеличился с 13,6±4,2 до 23,9±7,2 нг/мл, и не было никакого снижения жесткости стенок артериальных сосудов. И, наоборот, у тинейджеров, получавших 2000 МЕ витамина D3 в день, средний уровень 25(OH)D в плазме (± стандартное отклонение) увеличился с 13,2±3,4 до 34,2±12,1 нг/мл, и значительно понизилась жесткость стенок артериальных сосудов (155). Эти результаты подтверждаются наблюдением, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 30 нг/мл тесно связан с гипертонией, повышенным содержанием глюкозы в крови, с 2,4-кратным риском повышенного кровяного давления и 4-кратным риском метаболического синдрома, предшествующего диабету 2 типа (156).

Мета-анализ 11 проспективных исследований с привлечением 3.612 больных и 55.713 не больных участников дал наиболее широкую и исчерпывающую оценку к настоящему времени о связи уровня 25(OH)D и диабетом 2 типа. В нем утверждается тесная обратная связь между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и возникновением диабета 2 типа. Обобщенная степень риска (risk rate, RR) 0,59 говорит о том, что риск развития диабета в будущем может быть уменьшен на 41% (95% CI, 33%-48%) при уровне 25(OH)D в сыворотке более 32 нг/мл в сравнении с уровнем 25(OH)D менее 19,5 нг/мл в начале исследования (157). MID-SPAN семейное исследование представляло собой проспективное исследование 1040 мужчин и 1298 женщин из Западной Шотландии, привлеченных в 1996 году к исследованию, которое завершилось в среднем через 14,4 года (158). Уровень 25(OH)D в плазме менее 15 нг/мл не был связан с риском сердечнососудистых нарушений в этой когорте с очень низким уровнем 25(OH)D. Средний уровень 25(OH)D в плазме составлял 18,6 нг/мл, а средний прием витамина D был 3,2 μg в день (128 МЕ в день). Однако выяснилось, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 15 нг/мл был связан с общей смертностью (158). Обнаружилась связь между уровнем 25(OH)D и возникновением диабета 2 типа, но в этом исследовании нет свидетельства положительного влияния приема витамина D на предпосылки развития диабета 2 типа (106). Мета-анализ 15 испытаний, проведенный Джорджем и др. (106) не выявил достаточных свидетельств, чтобы рекомендовать прием витамина D для улучшения сопротивления гликемии или инсулину у пациентов с диабетом, нормальным уровнем глюкозы натощак или нарушенной толерантности к глюкозе. Уонг и др. (109) и Питтас и др. (110) точно так же заключили в своих мета-анализах, что ограниченные данные свидетельствуют о том, что умеренные или высокие дозы витамина D могут снизить риск сердечнососудистых заболеваний (109), но большинство исследований, в которых использовались низкие дозы, не показали значительного клинического действия (110).

Аутоиммунные заболевания

Витамин D принято считать природным иммуномодулятором. Эпидемиологические, генетические и базовые научные исследования указывают на потенциальную роль витамина D в патогенезе некоторых системных и относящихся к отдельным органам аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), и болезнь Крона (CD) (159). Воздействие витамина D на врожденный иммунитет оказывается преимущественно через толл-подобные рецепторы, а на приобретенный иммунитет – через дифференциацию Т-клеток памяти, особенно через ответ Т-хелперов 17 (Тн). Поскольку клетки Тн17 важны в патогенезе ревматоидного артирита, это привлекло внимание к воздействию дефицита витамина D при ревматоидном артрите (160). Витамин D препятствует иммунным реакциям в целом, однако он способствует транскрипции эндогенных антибиотиков, таких как кателицидин и дефензины (26, 161). Витамин D подавляет патологию аутоиммунных заболеваний за счет регуляции дифференциации и активности болезни Крона CD4+ Т-

клеток, приводя к балансу Тн1/Тн2 ответ, который способствует уменьшению развития самореактивных Т-клеток и аутоиммунной реакции (162). Зависимые от Тн1 аутоиммунные заболевания, включая рассеянный склероз, диабет 1 типа, болезнь Крона и ревматоидный артрит также подавляются с помощью 1,25(OH)$_2$D3 благодаря ингибиции презентации антигенов, уменьшению поляризации Тн0-клеток до Тн1-клеток и уменьшению производства цитокинов из последних клеток (161). 1,25(OH)$_2$D3 подавляет выработку провоцирующих воспалительные процессы цитокинов (интерлейкин 1β, интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли) в активируемых человеком макрофагах за счет значительного снижения активности ароматазы, и особенно при наличии эстрогенной среды, такой как в синовиальная ткань при ревматоидном артрите (163). Проспективное когортное исследование 29.368 женщин в возрасте от 55 до 69 лет без истории болезни ревматоидным артритом обнаружило обратную связь между приемом витамина D и ревматоидным артритом после 11 лет (164). С увеличением дозы витамина D наблюдалось уменьшение развития ревматоидного артрита на 34%. У женщин, принимавших мультивитамины с содержанием витамина D 400 МЕ риск развития ревматоидного артрита понизился на 40% (164). Применение высоких доз аналога витамина D3 приводило к улучшению симптомов ревматоидного артрита у 89% пациентов вплоть до полной ремиссии (165). Недавние данные показали значительную обратную связь между содержанием 25(OH)D в сыворотке крови и визуальной аналоговой шкалой оценки пациентов с ревматоидным артритом (166). Очень низкий уровень 25(OH)D (≤6 нг/мл) характеризовался пациентами как позитивный для ревматоидного фактора, в т.ч. высокий процент пациентов с очень высокой активностью болезни и очень высокий процент пациентов, нуждающихся в лечении как минимум тремя противоревматическими иммуномодулирующими лекарствами (167).

Есть большой объем данных, связанных с недостатком витамина D в ранний период жизни и развитием диабета 1 типа (168). Употребление витамина D в детстве, как отмечается, дает частичную защиту против аутоиммунной реакции β-клеток (169). Имеются соответствующие данные наблюдательных исследований относительно потенциала долговременного программирующего воздействия приема витамина D на иммунологические заболевания, такие как диабет 1 типа, рассеянный склероз, астма и аллергические заболевания (5). Риск образования антител островковых клеток у потомства снизился на 63% с учетом стандартного отклонения с увеличением (156 МЕ) диетического потребления матерью витамина D во время беременности (5). Точно так же, увеличение потребления печени трески (рыбьего жира) как источника витамина D для материанского организма во время беременности было связано со снижением риска возникновения диабета 1 типа у потомства, а подверженность плода дефициту витамина D была связана с повышенным риском возникновения метаболических и сердечнососудистых заболеваний во взрослой жизни (170).

Финское исследование (с участием 10.366 детей) обнаружило, что дети, которые регулярно принимали рекомендуемую дозу витамина D (2000 МЕ в день) имели коэффициент показателя 0,22 (95% CI, 0,05-0,89) по сравнению с теми, кто регулярно получал дозу менее рекомендованного количества (171). Сообщалось также, что у подопытных животных и в культивируемых клетках 1,25(OH)$_2$D3 улучшает выработку инсулина, модулирует активность Т-клеток и β-клеток, повышает деятельность фагоцитов, улучшает сопротивление гладких мышц сосудов и снижает риск возникновения аутоиммунных заболеваний (7, 155, 162). И наоборот, у здоровых молодых людей (8-18 лет) концентрация 25(OH)D в плазме крови не связана напрямую с показателями гомеостаза глюкозы и чувствительности к инсулину in vivo и функции β-клеток в отношении чувствительности к инсулину (172). Остается еще выяснить, отличается ли связь с дисгликемией у молодых, и действительно ли оптимизация уровня витамина D улучшает чувствительность к инсулину и функцию β-клеток (172).

Продолжают накапливаться данные, подтверждающие защитную роль витамина D от риска и прогрессирования рассеянного склероза. Стоит упомянуть недавние результаты, из которых следует, что высокий уровень 25(OH)D во время первой демиелинизации свидетельствует о более низком уровне риска развития рассеянного склероза и о пониженном риске развития рассеянного склероза у детей, чьи матери имели высокий уровень 25(OH)D (173). Американское исследование более 187.000 женщин, продолжавшееся от 10 до 20 лет, сообщило обещанные результаты относительно женщин, принимавших как минимум 400 МЕ витамина D ежедневно. Риск рассеянного склероза снизился на 41% (174). Эпигенетическое исследование линий лимфобластоидных клеток отмечает относительную способность проникновения в них, что показывает, как витамин D может влиять на иммунную систему и риск возникновения рассеянного склероза через взаимодействие рецепторов витамина D (VDR) с состоянием хроматина в связанных с рассеянным склерозом геномных участках (175). Более высокий уровень 25(OH)D связан со снижением риска обострения рецидивирующего рассеянного склероза (175). Однако, литература по этому вопросу ограничена из-за небольшого объема исследований, неоднородности дозировки, формы тестируемого витамина D и итоговых клинических мероприятий (176). Насколько иммунодолулирующее действие витамина D3 может быть обращено в клиническую пользу для пациентов с рассеянным склерозом – это до сих пор остается предметом споров (176). Высокие дозы витамина D3 (до 280.000 МЕ в неделю в течение 6 недель) были благополучно испытаны на пациентах с рассеянным склерозом (177, 178). Уровень 25(OH)D возрос до среднего показателя 154 нг/мл, не вызвав гиперкальциемии. В этом исследовании не затрагивались прогрессирование и активность рассеянного склероза, но число вызванных гадолинием повреждений на одного пациента, определенное с помощью ядерной магнитно-резонансной томографии мозга, заметно уменьшилось (177). Испытание с использованием высоких доз витамина D2, чтобы поднять уровень 25(OH)D от 52 до 78 нг/мл, согласно магнитно-резонансной топографии, не уменьшило поражения рецидивирующего рассеянного склероза (178). В ходе испытания с постепенно повышавшейся до 40.000 МЕ в день дозировкой витамина D3 в течение 28 недель, после чего следовало снижение дозы до 10.000 МЕ в день в течение 12 недель, не было обнаружено значительных побочных эффектов, и, по видимости, это значительно снизило прогрессирование инвалидности в группе лечения (179).

Секвенирование иммунопреципитации хроматина – определенная карта связи рецепторов витамина D (VDR) по всему геному показывает, что есть 2776 «мест связывания» человеческого генома с как минимум 229 генами, связанными с диабетом 1 типа и болезнью Крона (180). В ходе клинического обследования пациентов с болезнью Крона в период ремиссии, ежедневный прием 1200 МЕ витамина D3 повысил средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови (± стандартное отклонение) с 27,6 ± 12,4 до 38,4 ± 10,8 нг/мл через три месяца (181). Процент рецидивов стал численно ниже у пациентов, принимавших витамин D3 (6 из 46 или 13%), чем у пациентов, получавших плацебо (14 из 48 или 29%), хотя это не совсем достигало значения (P=.06). Образованные из моноцитов дендритные клетки, взятые у 20 пациентов с болезнью Крона были выращены либо с 25(OH)D3, либо с 1,25$(OH)_2$D3 и доведены до полного развития с помощью липополисахарида (182). После стимулирования 25(OH)D3, дендритные клетки пациентов с болезнью Крона показали снижение реакции на липополисахарид вместе с уменьшением способности активировать Т-клетки, по сравнению с дендритными клетками, стимулировавшимися только одним липополисахаридом. В сравнении с одним липополисахаридом, оба метаболита витамина D3 снизили способность дендритных клеток активировать лимфоциты. Эти данные указывают на то, что внутренняя активация 25(OH)D3 к 1,25$(OH)_2$D3 происходит в дендритных клетках пациентов с болезнью Крона и показывает, что более высокий уровень 25(OH)D3 в сыворотке крови потенциально может модулировать функцию дендритных клеток при болезни Крона (182). Хотя некоторые исследования отмечают иммуномодулирующее воздействие витамина D на

биологические функции и развитие процессов аутоиммунных заболеваний, исчерпывающих данных о пользе приема витамина D для предупреждения или лечения аутоиммунных болезней, согласно результатам некоторых кратковременных клинических исследований, пока нет (177, 178, 181).

Заболевания дыхательной системы и одышка

На рубеже прошлого века дети с рахитом подвергались повышенному риску инфекции верхних дыхательных путей и смерти от них (26, 183). Макрофаги имеют рецепторы витамина D (VDR), и когда они проглатывают возбудитель инфекции, такой как туберкулезная бацилла, толл-подобные рецепторы активируются, что приводит к передаче сигнала увеличить экспрессию рецепторов витамина D (VDR) и 25(OH)D-Iα-гидроксилазы (CYP27B1) (7, 26, 28). В свою очередь, 25(OH)D превращается в 1,25$(OH)_2$D, которая сигнализирует ядру увеличить экспрессию кателицидина – дефензина белка, который убивает возбудителей инфекции, таких как бацилла туберкулеза (7, 26, 28).

Уровень 25(OH)D в пуповинной крови связан с толерогенной иммунной регуляцией и воспалительными инфекциями дыхательной системы у новорожденных (184). Кроме того, высокий уровень 25(OH)D во время беременности связан со снижением детской одышки примерно на 50% по сравнению с низким уровнем 25(OH)D во время беременности. У новорожденных с уровнем 25(OH)D менее 10нг/мл вдвое чаще развивались инфекции дыхательной системы по сравнению с теми, у кого уровень был 30 нг/мл или больше, причем увеличение уровня 25(OH)D в пуповинной крови даже на 4 нг/мл снижало совокупный риск возникновения одышки в возрасте до 5 лет (184). Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у 198 здоровых взрослых показала, что уровень в 38нг/мл или выше уменьшает риск острых респираторных инфекций и продолжительность болезни в два раза (185). Японские дети, получавшие 1200 МЕ витамина D в день с декабря по март включительно, по сравнению с теми, кто получал плацебо, имели риск заболеть гриппом «А» на 42% меньше (186). Также было замечено, что у детей, ежедневно принимавших витамин D, на 97% снижался риск астматического приступа по сравнению с теми, кто не принимал витамин D (186). Витамин D также вовлечен в процессы восстановления сопротивления кортикостероидов и самих дыхательных путей, которые являются типичными симптомами хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и тяжелой астмы. Прием витамина D может нормализовать эпигенетическую картину, особенно для генов, отвечающих за подверженность хронической обструктивной болезни легких (187).

Потенциальную роль витамина D в снижении риска развития аллергических заболеваний также можно связать с эпигенетической регуляцией (188, 189). Ошибочное эпигенетическое программирование служит объяснением того, почему дефицит витамина D в период беременности может быть связан с повышенным риском возникновения аллергии у потомка. Уровень 25(OH)D в пуповинной крови показал U-образную связь развития аллергенспецифического иммуноглобулина E с 2,4-кратным соотношением шансов (OR) при низком и 4-кратным соотношением шансов (OR) при высоком уровне 25(OH)D (188, 190). Экзема встречалась значительно чаще у тех, кто имел уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл по сравнению с теми, у кого уровень 25(OH)D составлял 30 нг/мл или более (соотношение шансов (OR) 2,66; 95% CI, 1,24-5,72; P=.0,1) (189). На молекулярном уровне прием матерью витамина D во время беременности увеличивал уровень матричной РНК иммуноглобулиноподобного транскрипта ILT-3 и ILT-4 в пуповинной крови (191). Так как ILT-3 и ILT-4 важны для воспроизводства регуляторных Т-клеток и стимуляции иммунологической толерантности, этот результат, возможно, указывает на раннюю индукцию толерогенных иммунных реакций на прием витамина D матерью у развивающегося ребенка. Кроме того, витамин D стимулирует клетки –

естественные киллеры, которые, как известно, играют иммунорегулирующую роль в предупреждении аутоиммунных заболеваний (2). Таким образом, хотя витамин Dможет благоприятно повлиять на некоторые пути возникновения заболеваний дыхательной системы, имеется мало клинических исследований, чтобы подтвердить позитивное воздействие приема витамина D для этих пациентов. Мета-анализы респираторных последствий (111) и восстановления при туберкулезе (112) не сообщают о положительном воздействии приема витамина D на пациентов с цитстическим фиброзом или туберкулезом, соответственно.

Неврологические расстройства

Мозг имеет рецептор витамина D (VDR) и обладает способностью вырабатывать 1,25(OH)$_2$D3. Исследования на мышах in vivo показали, что в период внутриутробного развития гиповитаминоз D ухудшает развитие мозга и ведет к устойчивым изменениям в мозге взрослых (192). 1,25(OH)$_2$D3 стремительно внедряется в клетки гиппокампа эмбриона, движется к ядру, а затем возвращается в цитоплазму (193). Эти действия задерживают размножение клеток и стимулируют дифференцировке клеток, характеризующуюся экспрессией маркеров дифференцировки, модификацией удлинения сомы и увеличением длины и разветвленности нейритов (193). Крысы с пренатальным дефицитом витамина D при рождении имеют более тяжелый и длинный мозг, расширенные боковые желудочки головного мозга и сниженную толщину коры (5, 192, 194-196). Данные исследований на людях скудные. Одно недавнее исследование обнаружило, что более высокое содержание 25(OH)D в сыворотке крови матери на последних сроках беременности (от 12 до 30 нг/мл) связано с более широким диаметром головы плода в возрасте 9 лет, но не с мерками умственного или психического здоровья (5, 194). Кроме того, возможно критическое окно в поздний период беременности, при котором недостаточность витамина D ускоряет развитие измененного поведенческого фенотипа во взрослой жизни (195). При опытах на крысах, потомок матери с дефицитом витамина D имел значительное ухудшение латентного ингибирования (способности игнорировать не относящиеся к делу стимулы) – особенность, которая часто связана с шизофренией, поскольку эти временно обделенные витамином имели отдельные тонкие изменения в процессах обучения и памяти (196). В финском когортном исследовании было задействовано 9.114 человек из Северной Финляндии, родившихся в 1966 году (197). У мужчин прием как минимум 2000 МЕ витамина D в течение первого года жизни был связан со снижением риска заболевания шизофренией (степень риска 0,23; 95% CI, 0,06-0,95) по сравнению с теми, кто принимал меньшие дозы (197).

Имеются минимальные данные о связи низкого уровня витамина D в крови матери с риском развития аутизма (5). Дети смуглокожих матерей, особенно тех, кто иммигрировал в районы с низким уровнем ультрафиолетового излучения, такие как Миннесота, могут подвергаться повышенному риску, но этот результат является противоречивым (198).

1,25(OH)$_2$D3, по-видимому, играет защитную роль, включая ремиелинизацию эндогенными прогениторными клетками и стимуляцию очистки от β-амилоида макрофагами у пациентов с болезнью Альцгеймера (199). Диета, обогащенная витамином D3, вызывает снижение числа амилоидных бляшек и воспаления в мозге подопытных мышей, содержащем предшественник β-амилоида (AβPP) (199). Эти наблюдения показывают, что диета, обогащенная витамином D3, может снизить риск возникновения болезни Альцгеймера, а также депрессии и нейрокогнитивных расстройств. Австралийское исследование 743 беременных белых женщин обнаружило, что недостаточность витамина D в организме матери во время беременности существенно связано с нарушением речи (200). Дефицит витамина D также связан с сильными изменениями в поведении и нейрохимии мозга у взрослых мышей (201). В последующем

британском когортном исследовании (n=7401) настоящий и последующий риск депрессии в среднем возрасте был связан с низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови (202). Это исследование показало снижение риска депрессии при уровне 25(OH)D между 20 и 34 нг/мл. Мета-анализ когортных исследований показал, что имелось значительное повышение коэффициента риска (HR, hazard ratio) возникновения депрессии при низших показателях витамина D по сравнению с высшими (HR, 2,21; 95% CI, 1,40-3,49) (203). В рамках районных лечебных учреждений, взрослые с депрессией имели значительно более низкий уровень 25(OH)D, чем те, у кого депрессии не было (204). Многие исследования обнаружили связь между низким уровнем 25(OH)D и высоким процентом депрессии (205, 206). Пациенты, получавшие от 400 до 800 МЕ витамина D с кальцием в течение 6-12 месяцев не имели улучшений в показателях психического здоровья. Однако у пациентов, которые принимали 400-800 МЕ витамина D с кальцием в течение 5 дней или одну разовую дозу витамина D в 100.000 МЕ, наблюдалось улучшение в оценке депрессии (207, 208). Хотя и существует тесная связь между риском неврологических расстройств и концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови, имеются лишь немногие кратковременные клинические испытания витамина D на пациентах с рассеянным склерозом, которые не сообщают о полезном эффекте, и вовсе нет клинических испытаний, касающихся борьбы с другими неврологическими расстройствами (177, 178).

Неблагоприятный исход беременности

Недавний мета-анализ данных 24 исследований показал, что женщины с уровнем 25(OH)D во время беременности менее 20 нг/мл подвержены повышенному риску возникновения преэклампсии (соотношение шансов (OR) 2,09; 95% CI, 1,50-2,90), сахарного диабета беременных (соотношение шансов (OR) 1,38; 95% CI, 1,12-1,70), преждевременных родов (соотношение шансов (OR) 1,58; 95% CI, 1,08-2,31) и рождения недоношенных детей (соотношение шансов (OR) 1,52; 95% CI, 1,08-2,15) (209). Однако многие из этих результатов редки и требуют широкого круга образцов для изучения, представляя собой вызов когортам с ограниченным числом сохраненных образцов. Экспериментальные исследования содержат данные о прерванном метаболическом гомеостазе витамина D в плаценте в период преэклампсии и показывают, что усиление оксидативного стресса может быть провоцирующим фактором изменения метаболизма витамина D в плаценте в период преэклампсии (50). В нормальной плаценте экспрессия связывающего витамин D белка (DBP), CYP24A1 и рецепторов витамина D (VDR) локализована в основном в трофобластах, в то время как экспрессия CYP2R1 и CYP27B1 была локализована в основном в ворсистой основе сосудов эпителия плода (50). Экспрессия белка CYP2R1 и рецепторов витамина D (VDR) была снижена, но экспрессия CYP27B1 и CYP24A1 увеличивалась в период преэклампсии по сравнению с плацентой при нормальном давлении (50). Подобная же картина наблюдалась на модели in vitro. Это показало, что гипоксия, спровоцированная пониженной регуляцией связывающего витамин D белка (DBP), CYP2R1 и рецепторов витамина D (VDR) и повышенной регуляцией CYP27B1 и CYP24A1 (50). Эти данные указывают на то, что фетальный (трофобластный) аутокринный синтез $1,25(OH)_2D3$ может играть ведущую роль в контроле над воспалительными процессами в плаценте и преэклампсией.

Одной из основных патогенных черт преэклампсии является эндотелиальная дисфункция материнского организма, которая вызывается замедленным ангиогенезом и снижением эндотелиальной восстановительной способности. $1,25(OH)_2D3$ улучшает ангиогенетические свойства эндотелиальных прогениторных клеток. Эти результаты могли бы объяснить позитивный эффект витамина D3 в профилактике риска преэклампсии (151).

Есть также обратная связь между уровнем 25(OH)D и родоразрешением путем кесарева сечения. В исследовании «случай – контроль», после классификации пациентов

по расе, возрасту, уровню образования, страховому статусу, употреблению алкоголя, женщины с уровнем 25(OH)D менее 15 нг/мл почти в 4 раза чаще рожали через кесарево сечение, чем женщины с уровнем 25(OH)D как минимум 15 нг/мл (210).

Мета-анализ 3 опытов с участием 463 женщин показал, что женщины, принимавшие витамин D во время беременности реже рожают детей с весом менее 2.500 грамм при рождении, чем те, кто не получал такого лечения или принимал плацебо; статистическая значимость была пограничной (89). С точки зрения других условий, не было обнаружено значительных различий в побочных эффектах – включая нефротический синдром, мертворождение, смерть новорожденных – среди женщин, которые получали витамин D и теми, кто не получал лекарства или получал плацебо (89). Мета-анализ обнаружил значительную обратную связь уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и возникновением сахарного диабета беременных. В целом, дефицит витамина D (25(OH)D менее 20 нг/мл) во время беременности тесно связан с возникновением сахарного диабета беременных с соотношениеv шансов (OR) 1,61 (211). Однако остается неясным, насколько эта связь является причиной в связи с наблюдательным характером исследований. Недавно были сделаны мета-анализы Торн-Лаймана и Фавзи (88) и Де-Реджила и др. (89), в которых говорится о подобном полезном воздействии витамина D на вес ребенка, но не отмечается значительного воздействия на другие аспекты здоровья матери и новорожденного.

Оценка содержания витамина D в организме

Хотя общепринятой меркой статуса витамина D является концентрация 25(OH)D, пока нет особого согласия относительно того, какой метод анализа следует использовать. Обыкновенно используемые анализы включают competitive protein-binding assay, радиоиммунный анализ, иммуноферментный анализ, хемилюминесцентный иммунный анализ и высокоэффективная жидкостная хроматография в тандеме с масс-спектрометрией (LC-MS\MS); каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки (212, 213). Бинкли и др. (214) отмечает, что результаты измерения уровня 25(OH)D в большой степени изменялись в зависимости от лаборатории и использовавшегося метода, при этом средний результат (у 10 здоровых взрослых людей) варьировался от 17,1 до 35,6 нг/мл. Исследование, проведенное в рамках «Схемы внешней оценки качества витамина D» (Vitamin D External Quality Assessment Scheme) в 31% проценте случаев обнаружило завышение данных с помощью иммунологического метода (215). Его специфика требует исключения значительных помех со стороны С-3 эпимера 25(OH)D, который является более распространенным у младенцев младше 1 года (216).

Радиоиммунный анализ на оборудовании DiaSorin (DiaSorin Corp.), использовавшемся в Третьем Обзоре Обследований Национального Здоровья и Питания (NHANES III), имел среднее отклонение 12% при сравнении статуса витамина D у населения США в 1988-1994 и в 2000-2004 гг. Это различие, возможно, было вызвано изменениями в реагентах и градуировке партий товара, выпускаемых производителем (217, 218). Это делает диагностические и терапевтические решения на основании абсолютных значений дефицита витамина D крайне проблематичными (219, 220) и мешает сравнению результатов проспективных и эпидемиологических исследований. С ноября 2010 года предпринимались усилия чтобы заново градуировать мерки 25(OH)D из всех образцов, собранных в Третьем Обзоре Обследований Национального Здоровья и Питания (NHANES III) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии вместе с масс-спектрометрией (LC-MS\MS). Эти усилия предпринимаются в рамках международного подхода к стандартизации мер 25(OH)D в национальных обследованиях, «Программы стандартизации витамина D» (Vitamin D Standardization Program)4 публикация результатов планируется в середине 2013 года (221). Чтобы гарантировать, что лаборатории предоставляют правильные результаты тестов, важно, чтобы их метод

тестирования учитывали меру общего уровня 25(OH)D (25(OH)D2 и 25(OH)D3) и имел приемлемую точность. Иммунный анализ остается доминирующим способом измерения уровня 25(OH)D. Большинство, если не все из этих анализов имеют проблемы с эквимолярным извлечением уровней 25(OH)D2 и 25(OH)D3 (222). Уровень 25(OH)D2 недооценивается в 20% - 80% случаев и может варьироваться для разных пациентов, получавших витамин D2 в то же самое время. Стандартизация всех анализов усовершенствовала, но не решила проблему с доступными в настоящее время справочными материалами, как следует из «Схемы внешней оценки качества витамина D» (Vitamin D External Quality Assessment Scheme) (222). Выбор метода для каждой лаборатории по-прежнему зависит, в основном, от времени обработки, удобства, стоимости и специфики и точности полученной информации (208). Признавая важность справочных материалов по 25(OH)D2 и 25(OH)D3, Национальный институт стандартов и технологии (National Institute of Standards and Technology) выпустил 4-уровневый Справочник стандартов, SRM972 (221). Поэтому лечение витамином D2 не может точно контролироваться при использовании множества из коммерческих анализов, так как эти анализы антител часто недооценивают уровень 25(OH)D2 и, тем самым, общий уровень 25(OH)D, что и было отмечено в этом отчете. Эта проблема особенно важна для пациентов, которые не ощущают улучшений от замещающей терапии витамином D2 (наиболее часто используемая и одобренная Управлением по продовольствию и медикаментам фармацевтическая форма витамина D); отсутствие повышения общего уровня 25(OH)D указывает на несоблюдение приема или неусвояемость витамина (223). Для этих пациентов применение «золотого стандарта» высокоэффективной жидкостной хроматографии вместе с масс-спектрометрией (LC-MS\MS) могло бы качественно показать уровни 25(OH)D2, 25(OH)D3 и общий уровень 25(OH)D.

Содержание витамина D во время беременности, рождения и детства

Дефицит витамина D у матери предрасполагает к низкому запасу витамина D у новорожденного и увеличивает риск развития детского рахита (224), так как мать служит для ребенка единственным источником витамина D во время беременности. Распространенность дефицита или недостаточности витамина D во время беременности является особым вопросом и ранжируется от 8% до 100%, в зависимости от страны проживания и определений дефицита или недостаточности витамина D (Рисунок 5) (2). В Соединенных Штатах дефицит и недостаточность витамина D у беременных женщин оцениваются приблизительно от 27% до 91% (2). Как показано на Рисунке 5, этот процент в Канаде составляет от 36% до 65%, в Азии от 45% до 98%, в Европе от 70% до 100%, в Австралии и Новой Зеландии от 25% до 65% (124, 128).

Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди детей в Китае является высоким, особенно у детей от 6 до 16 лет (211). В Соединенных Штатах, как считается, 50% детей в возрасте от 1 до 5 лет и 70% детей в возрасте от 6 до 11 лет страдают от дефицита или недостаточности витамина D (156). Недавние исследования показали, что взрослые и молодежь также подвержены риску дефицита витамина D (16, 128, 217). Также, высокая распространенность дефицита витамина D отмечается в профильном исследовании, проведенном в одном центре специализированного медицинского обслуживания в западной Индии (225).

Данные указывают на то, что дети и взрослые в Соединенных Штатах стали более подвержены дефициту и недостаточности витамина D из-за роста случаев ожирения, уменьшения потребления молока и увеличения защиты от солнца (15, 217). Недавние данные особо подчеркивают высокую распространенность дефицита витамина D по всему миру, не только в группах риска (Рисунок 5) (7, 15, 217, 224-230).

Распространенность дефицита витамина D среди подростков и взрослых

Считается, что от 20% до 80% мужчин и женщин в США, Канаде и Европе страдает от дефицита витамина D (228, 229). Уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл распространен среди одной трети населения США (32%) (217). Более 70% неиспаноязычного черного населения и более 40% испано-мексиканского населения относятся к группе риска при уровне ниже 20 нг/мл (228). В канадской национальной когорте у 57,5% мужчин и 60,7% женщин выявлен уровень 25(OH)D менее 30 нг/мл, и этот процент повышается до 73,5% весной (мужчины) и 77,5% (женщины) (229). В исследовании «Здоровый образ жизни в Европе и питание в подростковом возрасте» (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) уровень 25(OH)D ниже 30 нг/мл отмечен примерно у 80% подростков из 9 европейских стран (230). При этом уровень 25(OH)D в северной Европе был выше, чем в южной, а в западной Европе выше, чем в восточной (230). Более высокий уровень 25(OH)D в северной Европе был также отмечен в некоторых совместных исследованиях разных научных центров, в которых было использовано одно и те же лабораторное оборудование (230).

Более высокий уровень 25(OH)D в сыворотке крови в Норвегии и Швеции, вероятно, объясняется высоким потреблением рыбы и рыбьего жира. Низкий уровень 25(OH)D в Испании, Италии и Греции, возможно, связан с большей пигментацией кожи, стремлением избегать солнечного света и загрязненностью воздуха озоном и диоксидом азота, который уменьшает выработку под влиянием солнца витамина D (226).

На Ближнем Востоке и в Азии дефицит витамина D у детей и взрослых высоко распространен (7, 227). Смуглокожие дети и взрослые подвергаются особо высокому риску из-за недостаточной выработки кожей витамина D3 (1, 2, 7). В исследовании статуса витамина D у взрослых Австралии, дефицит витамина D (когда уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл) составил 31% (22% у мужчин и 39% у женщин); 73% имели уровень 25(OH)D ниже 30 нг/мл (226). Женщины, носящие пурду (т.е. одежду и другие атрибуты, чтобы избежать взглядов мужчин и чужих людей), а также дети и взрослые, избегающие находиться на солнце или использующие солнцезащитный крем, также подвергаются большому риску (7, 231).

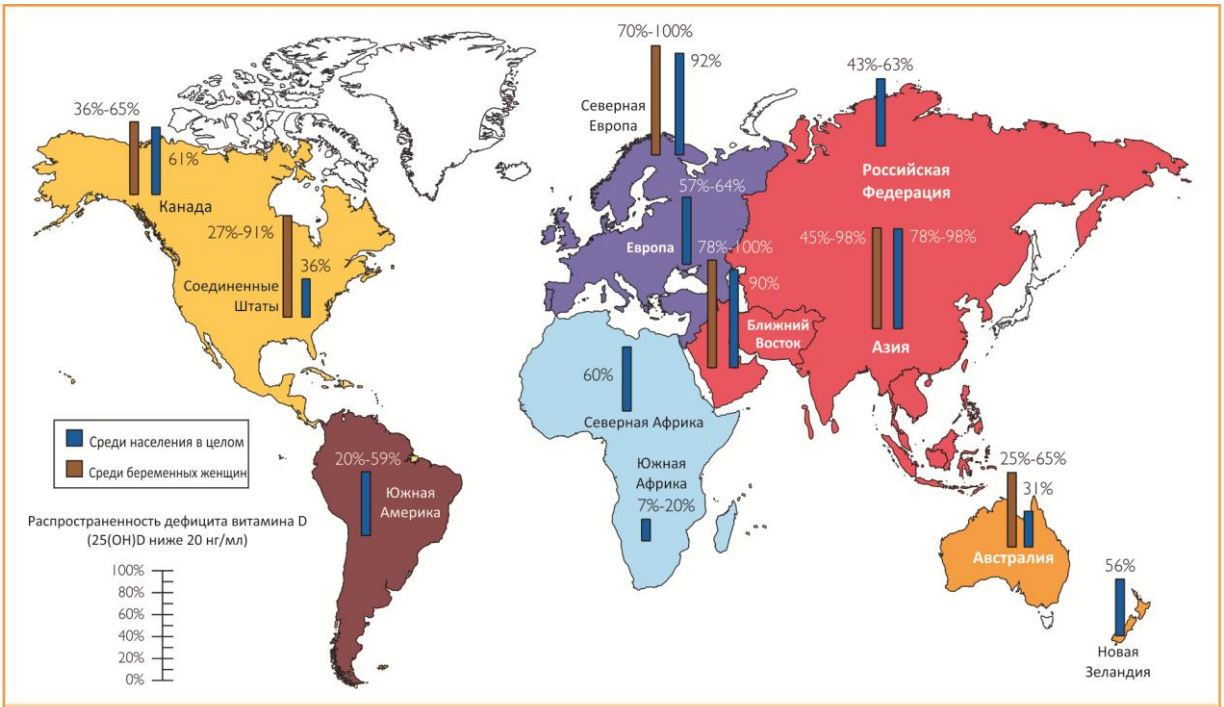

Рисунок 5. Частота случаев дефицита витамина D, определенная на базе уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) ниже 20 нг/мл у беременных женщин и у населения в целом по всему миру. Чтобы перевести значения 25(OH)D в наномоль на литр, надо умножить их на 2,496. © Holick 2013.

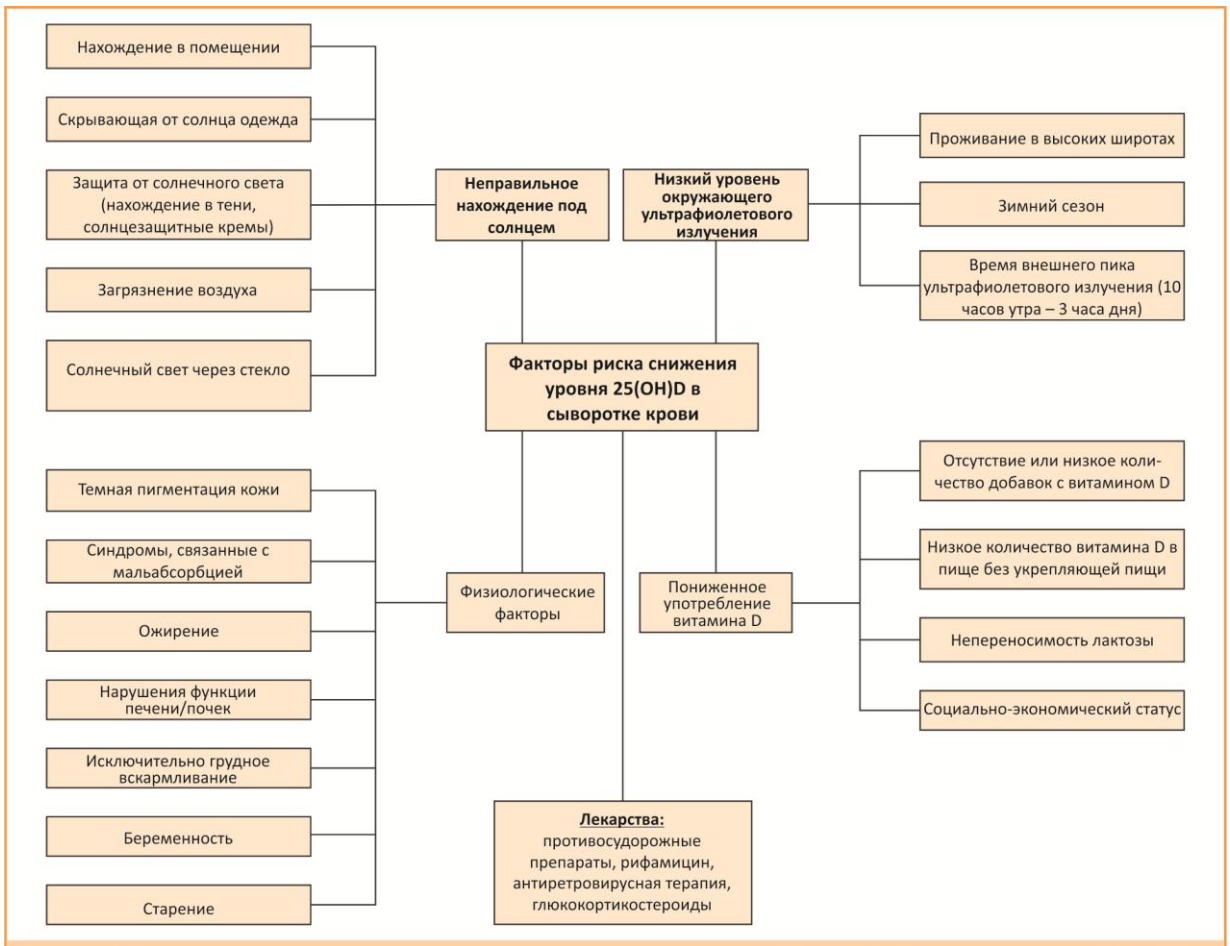

Рисунок 6. Факторы риска развития низкого витаминного статуса витамина D. 25(OH)D = 25-гидроксивитамин D. © Holick 2013.

Причины и факторы риска возникновения дефицита витамина D

Традиционные группы риска по дефициту витамина D включают в себя беременных женщин, детей, пожилых людей, работников учреждений и иммигрантов не из стран Запада (7, 228). Основным источником витамина D для детей и взрослых служит естественный солнечный свет (7, 61). Племена маасаи и хадзабе в Танзании (Восточная Африка) с их традиционным стилем жизни, живущие в предполагаемой колыбели человечества, которая постоянно освещена тропическим солнцем имеют средний уровень 25(OH)D 46 нг/мл (140).

На выработку кожей витамина D влияют разные факторы. Солнцезащитный крем с фактором защиты от солнца 30 снижает способность кожи вырабатывать витамин D на 95% - 99%. Смуглокожие люди, имеющие естественную защиту в виде повышенного содержания пигмента – меланина, менее активно вырабатывают витамин D, так как его выработка кожей снижена более чем на 90% по сравнению с белыми людьми (232). В дополнение к этому, загрязнение воздуха из-за роста содержания озона и диоксида азота (известно, что оба по своему опасны для здоровья) поглощает ультрафиолетовое излучение и является часто игнорируемым фактором риска, ведущим к развитию гиповитаминоза витамина D (61, 233). Важные факторы риска возникновения дефицита витамина D показаны на Рисунке 6.

Распространенность дефицита и недостаточности витамина D зависит также от сезонных изменений и географической широты. Дефицит увеличивается в конце зимы – весной и снижается летом (234). Исследование влияния образования на витаминный статус витамина D в организме показало, что женщины с низшим образованием имеют

более низкий уровень 25(OH)D по сравнению с женщинами с высшим образованием, а женщины из низшего квартиля 25(OH)D имеют более высокий риск рождения недоношенного ребенка (235).

Пожилое население представляет собой особую группу риска из-за клинических осложнений, связанных с низким уровнем 25(OH)D. С возрастом нахождение на солнце обычно ограничивается из-за изменений факторов стиля жизни, таких как одежда, работа вне дома. Диета также может стать более однообразной, с более низким содержанием в ней витамина D. Однако самое важное, это то, что выработка кожей витамина D под влиянием солнечного ультрафиолетового излучения с возрастом снижается из-за атрофических изменений в коже, включая уменьшение общего количества его предшественника, 7-дегидрохолестерола (7-DHC) (236, 237). Сравнение общего количества превитамина D3, вырабатываемого кожей у детей и подростков от 8 до 18 лет, и общего количества, вырабатываемого кожей пожилых людей от 77 до 82 лет, обнаружило, что старение может снижать способность кожи вырабатывать превитамин D3 более чем в 2 раза (237).

Хотя наследственность в передаче витаминного статуса витамина D кажется значительным фактором, специфические генетические детерминанты уровня 25(OH)D только начинают определяться. Недавний обзор 141 однонуклеоидных полиморфизмов (SNP) в когорте 1514 белых испытуемых, принявших участие в коммунальном «Исследовании сердечнососудистого здоровья» (Cardiovascular Health Study), показал, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови связан с коэффициентом риска (HR) составного исхода (composite outcome) 1,40 для тех, кто имеет 1 минимальный аллель при rs7968585 (в рецепторах витамина D (VDR)) и 1,82 для тех, у кого 2 минимальных аллеля (238, 239). Это исследование генов-кандидатов показывает, что известные связи низкого уровня 25(OH)D с клиническими результатами могут варьироваться в зависимости от генетических отличий в рецепторах витамина D (VDR). У черных пациентов есть значительные связи в 3 однонуклеоидных полиморфизмах (SNP) в генах пути витамина D (rs2282679, rs2298849, rs10877012), все из которых повторяют ранние результаты в популяциях европйеских предков (239). В их число был включен rs2282679, что является особо важным результатом 2 недавних исследований в направлении полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) (240, 241), в ходе одного из которых было обнаружено повышения риска развития дефицита витамина D на 49% (25(OH)D менее 20 нг/мл), связанное с минимальным аллелем rs2282679 у белых людей (241). Другое исследование генетических предикторов 25(OH)D у черных людей включало в себя 513 пациентов из 42 семей Лос-Анжелеса, Калифорния, и определило 30 однонуклеоидных полиморфизмов (SNP) в связывающем витамин D белке (DBP), рецепторах витамина D (VDR) и CYP27B1 (242). Недавние результаты эпигенетических исследований определили 3 гена (DHCR7, CYP2R1 и CYP24A1) из 4 генов, обнаруженных в результатах полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), что усиливает ключевую роль, которую играют эти три гена в метаболизме витамина D (243). DHCR7 кодирует фермент 7-дигидрохолестерол (7-DHC) редуктазу, которая превращает 7-дигидрохолестерол (7-DHC) в холестерол, при этом устраняя субстрат из синтетического пути витамина D3 (239). DHCR7 – новый ген, чья связь с уровнем 25(OH)D была обнаружена в 2 недавних исследований полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) (240, 241). CYP24A1, который кодирует 25(OH)D – 24-гидроксилазу, был определен как ген-кандидат для недостаточности витамина D в одном исследований полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), но не был замечен в других (240-242). Этот митохондриальный белок инициирует распад 1,25$(OH)_2$D3 и играет роль в гомеостазе кальция и метаболизме витамина D. Эти эпигеномные данные показывают, что лица с дефицитом витамина D более часто страдают от сниженного синтеза и повышенного катаболизма 25(OH)D и 1,25$(OH)_2$D (143).

Генетический вклад в оборот 25(OH)D представляет собой комплексного признака, для которого семейные исследования показали наследуемость от 43% до 80% (244).

Обобщение геномных и эпигеномных данных позволило лучше понять физиологию и этиологию комплексных признаков. Дальнейшее разъяснение генетической архитектуры этого комплексного признака за пределами окружающих детерминантов 25(OH)D потенциально может определить тех, кто подвержен риску развития недостаточности витамина D (244). Это может также дать полезную доверенность на воздействие витамина D в течение всей жизни, которая может быть применена в анализах инструментальных переменных при исследовании связи между витамином D и общим комплексом болезней. Однако недавнее исследование полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) проспективно собранных данных о 25(OH)D в 5 исследованиях с участием 5.575 человек показало, что известные однонуклеоидные полиморфизмы (SNP), связанные с полногеномным поиском ассоциаций (GWAS), объясняют только часть наблюдавшихся вариаций в уровне 25(OH)D (т.е. примерно 5,2%) (244). В редких случаях, некоторые пациенты, отказывавшиеся принимать витамин D, имели неожиданно нормальный уровень 25(OH)D в пределах от 40 до 80 нг/мл. Считается, что это было вызвано генетической мутацией CYP24A1, которая уменьшает катаболизм 25(OH)D и 1,25$(OH)_2$D и может быть причиной младенческой гиперкальциемии (245). Поэтому, эти недавние геномные и эпигеномные данные служат дополнительным свидетельством взаимодействия генетики и окружающей среды и их воздействия на уровень 25(OH)D.

Лечение и предупреждение дефицита и недостаточности витамина D с помощью солнечного света и ультрафиолетового B излучения

Люди получают значительное количество требуемого витамина D из солнечного света (7, 140). Хотя продолжительное пребывание под солнечными лучами увеличивает риск возникновения немеланомного рака кожи, который легко определяется и легко лечится, нет свидетельств того, что нахождение под солнцем, которое легко переносили наши предки-охотники, увеличивает риск (124, 246). Более того, самая смертельная форма меланомного рака кожи, которая распространена в наименее освещенных солнцем районах, реже встречается у взрослых, которые работают на воздухе (1, 124, 246, 247). Поэтому не следует пренебрегать солнечным светом, так как он является отличным источником витамина D (7, 124). Взрослый человек в купальном костюме получает 1 минимальную эритемальную дозу (легкое порозовение кожи через 24 часа после нахождения на солнце), что эквивалентно оральному приему примерно 20.000 МЕ (500 микрограмм) витамина D2 (7, 15). Таким образом, достаточно обнажить руки и ноги для получения 0,5 минимальной эритемальной дозы, эквивалентной приему примерно 3.000 МЕ витамина D3 (7, 60). Взрослые, часто посещающие солярий, имеют стабильный уровень 25(OH)D, составляющий примерно 46 нг/мл, и имеют более высокую минеральную плотность костей бедра по сравнению со здоровыми взрослыми людьми, которые не посещают солярии в Бостоне, Массачусетс, в конце зимы (248). Было определено, что если все жители Соединенных Штатов удвоят свою дозу ультрафиолетового B излучения, чтобы поднять уровень 25(OH)D в крови до 45 нг/мл, прямым результатом будет уменьшение смертности на 400.000 случаев по сравнению с увеличением смертности от меланомы и других видов рака кожи всего на 11.000 случаев (249). Солнечное время дня, сезон года, географическая широта и степень пигментации кожи определяют сколько витамина D3 вырабатывается во время пребывания на солнце. Если для солнечного излучения открыты руки и ноги (а, если возможно, то и живот и спина) от 2 до 3 раз в неделю примерно 25-50% времени, то это приводит к мягкому загару (минимальная эритемальная доза), что заставляет кожу вырабатывать достаточно витамина D. Для белых людей, если 30 минут проведенных на солнце в июне в полдень вызывают умеренный загар, то тогда 10-15 минут, после которых следует хорошая защита от солнца, будут достаточны для выработки необходимого количества витамина D (7). Нет необходимости даже подставлять лицо под солнечные лучи. Хотя оно более других частей тела находится под солнечным светом, это дает мало витамина D3. Бесплатное

приложение dminder.info доводит до пользователя информацию о влиянии солнечного света и выработке витамина D. Для пациентов с синдромом мальабсорбции жиров, что делает оральное употребление добавок с витамином D неэффективным, для повышения уровня 25(OH)D может быть полезно иногда находиться под лампой ультрафиолетового B излучения (250).

Пищевые источники

Очень немногие природные продукты содержат витамин D; примером продуктов с большим содержанием витамина D служат свежая семга (лосось) и выросшие под ультрафиолетовым излучением грибы (7). Пища, обогащенная витамином D, обычно содержит 100 МЕ на порцию. Анализ приема витамина D детьми и взрослыми в Соединенных Штатах показал, что они не способны получить рекомендуемое для питания количество (RDA) витамина D из каких бы то ни было продуктов питания (251).

Прием витамина D может быть усилен за счет потребления пищи, обогащенной витамином D. Недавний системный обзор обнаружил, что обогащение пищи витамином D (особенно в молоке) значительно повышает уровень 25(OH)D у населения (7, 252). Другие пищевые продукты включают в себя некоторые каши, соки, другие молочные продукты и некоторые сорта маргарина. Среднестатистический человек получает приблизительно 11 микрограмм в день (440 МЕ в день) из обогащенной пищи (от 120 до 1000 МЕ в день), что увеличивает концентрацию 25(OH)D на 7,7 нг/мл; соответственно, уровень 25(OH)D увеличивается на 0,48 нг/мл от каждых потребленных 40 МЕ (1 микрограмм) (252).

Добавки с витамином D

Рекомендуемое содержание витамина D в питании (RDA) и допустимая верхняя граница его концентрации варьируются в разных возрастных группах и при некоторых условиях (7, 60, 62). Хотя предпочтительно, чтобы рекомендуемая доза (RDA) соответствовала требованиям по оптимизации здоровья костей и составляла в 600 – 800 МЕ в день (62), для большинства населения требуется более высокая доза витамина D (1000 – 2000 МЕ), чтобы добиться уровня 25(OH)D более 30 нг/мл и поддержать его (7, 60). Было обнаружено, что от каждых 100 МЕ принятого вовнутрь витамина D уровень 25(OH)D в крови повышается примерно от 0,6 до 1 нг/мл (253). Если уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 15 нг/мл, 100 МЕ витамина D повысят уровень 25(OH)D на 2 – 3 нг/мл (7, 71). Эффективной стратегией лечения дефицита и недостаточности витамина D у детей и взрослых является прием 50.000 МЕ витамина D2 в неделю в течение 6 и 8 недель соответственно (60, 254). Чтобы предупредить рецидив дефицита витамина D у детей, достаточно приема от 600 до 1000 МЕ в день (60). Для предупреждения рецидива дефицита витамина D у взрослых прописывается 50.000 МЕ витамина D2 каждые две недели (7, 60, 255). Эта стратегия показала свою эффективность в поддержании концентрации 25(OH)D в крови примерно на уровне от 40 до 60 нг/мл в течение 6 лет без каких-либо признаков интоксикации (255).

Витамин D можно принимать ежедневно, раз в неделю, раз в месяц или раз в 4 месяца, чтобы поддержать нужную концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови (7, 256, 258). Пилюли с большой дозой витамина D (до 300.000 МЕ) могут сначала использоваться людьми с острым дефицитом витамина D. Повторный прием пилюль с большой дозой витамина D с 6-ти и 12-ти месячным интервалом были использованы в условиях дома для престарелых, но стойкая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови лучше достигается в результате более частого применения меньших доз витамина D. Одно исследование утверждает, что пилюля в 500.000 МЕ витамина D3 повышает риск переломов в течение 3 месяцев (256), но другие исследования сообщают о снижении риска переломов (257, 258).

Добавки с витамином D во время беременности и лактации

25(OH)D попадает из плаценты в кровеносную систему плода. Поскольку период полувыведения 25(OH)D составляет примерно от 2 до 3 недель, у младенца останется достаточно витамина D на несколько недель после рождения, если у матери было достаточно витамина D (2).

В исследовании 40 преимущественно черных беременных женщин, принимавших примерно 600 МЕ витамина D в день, ко времени родов у 76% имелся дефицит витамина D, как определяется Институтом медицины США, т.е. уровень 25(OH)D был ниже 20 нг/мл (259). 81% из их новорожденных также имели дефицит витамина D (259). Прием матерями 2000 и 4000 МЕ витамина D в день во время беременности улучшил витаминный статус витамина D у матерей и новорожденных (260). Ни у одной из беременных женщин не наблюдалось значительных изменений в уровне кальция в сыворотке крови или 24-часовом уровне кальция в моче. Очевидность снижения риска инфекции, преждевременных родовых схваток и преждевременных родов была убедительной, хотя и требовала дополнительных исследований (260, 261).

Человеческое грудное молоко и необогащенное коровье молоко содержат немного витамина D (7, 260, 261). Только после того, как кормящая женщина приняла от 4000 до 6000 МЕ витамина D в день, его количество в грудном молоке будет достаточным, чтобы удовлетворить потребность ребенка в витамине D (260, 261).

Добавки с витамином D в специальных условиях

Так как телесный жир изолирует витамин D, в настоящее время признано, что детям и взрослым с ожирением требуется в 2 – 5 раз больше витамина D для лечения и предупреждения дефицита витамина D (7, 60). Пациентам, принимающим противосудорожные средства, лекарства против СПИДа и глюкокортикостероиды, часто также требуется больше витамина D для удовлетворения потребностей организма (7, 60). Однако пациенты с гранулематозными расстройствами, такими как саркоидоз и туберкулез, рискуют получить гиперкальциурию и гиперкальциемию, если уровень 25(OH)D в крови будет более 30 нг/мл из-за повышенного уровня 1,25$(OH)_2$D в сыворотке, вырабатываемого макрофагами в гранулемах (7). Поэтому для них прием витамина D должен тщательно наблюдаться и контролироваться (7, 60). Следовательно, дневная потребность в витамине D, необходимая для достижения и поддержания желательного уровня 25(OH)D в сыворотке крови может быть рассчитана исходя из базовой концентрации 25(OH)D. Добавки с витамином D предпочтительно давать пациентам орально или внутримышечно (последнее не доступно в Соединенных Штатах), а для пациентов с синдромом мальабсорбции использовать для выработки витамина D «лампу Сперти», где это возможно (250, 262).

Типы добавок с витамином D

Как витамин D2, так и витамин D3 могут использоваться в качестве добавок витамина D, хотя есть противоречие относительно витамина D3 и витамина D2, какой из них позволяет добиться и поддержать более высокий уровень 25(OH)D в сыворотке крови. Хотя недавний мета-анализ показал, что витамин D3 более эффективен для повышения концентрации 25(OH)D, чем витамин D2 (2, 102), некоторые проспективные исследования показали, что они одинаково эффективны для повышения и поддержания уровня 25(OH)D у детей и взрослых (263, 264). Холик и др. (264) огбнаружили, что 11-недельный курс лечения витамином D2 при дозировке 1000 МЕ в день, витамином D3 при дозировке 1000 МЕ в день или комбинацией по 500 МЕ в день витамина D2 и по 500 МЕ в день витамина D3 вызывают аналогичное увеличение общего уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Кроме того, группа, которая получала витамин D2, не почувствовала существенных изменений

уровня общего уровня 25(OH)D. Гордон и др. (265) и Тэчер и др. (266) также выяснили, что у младенцев и малышей, начинающих ходить, лечение 2000 МЕ витамина D2 и 2000 МЕ витамина D3 ежедневно в течение 6 недель или единовременный прием 50.000 МЕ витамина D2 или витамина D3 были одинаково эффективны для повышения общего уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Биологическая активность витамина D3 уже хорошо подтверждена, а биологическая активность витамина D2, получаемого из грибов, оказалась сравнимой с биологической активностью добавок с витамином D2 (267). Наконец, у взрослых пациентов, которых лечили витамином D2, не только повысился общий уровень 25(OH)D в крови, но и сохранился общий уровень 1,25$(OH)_2$D на том же уровне, что и у взрослых, получавших ту же дозу витамина D3 (263).

Интоксикация и меры предосторожности

Интоксикация витамином D характеризуется гиперкальциемией, гиперкальциурией и гиперфосфатемией, которые, в свою очередь, вызывают кальциноз мягких тканей и сосудов и почечнокаменную болезнь спустя длительное время. У лиц с интоксикацией витамином D уровень 25(OH)D в сыворотке крови обычно заметно повышен (150 нг/мл и более) (7, 69, 90). Дневные дозы витамина D3 до 10.000 МЕ были безопасны для здоровых мужчин, и при этом не было никаких признаков гиперкальциемии или гиперкальциурии за 5 месяцев (253, 268). Это общее количество намного выше допустимого верхнего уровня, определенного в рекомендациях Института медицины США (4.000 МЕ). Более высокие дозы витамина D (до 40.000 МЕ в день) также безопасны при условии, что не превышена концентрация 25(OH)D в 200 нг/мл в сыворотке крови. Недавний отчет о младенце, которому по ошибке давали 12.000 МЕ витамина D3 ежедневно в течение 20 дней, и у которого уровень 25(OH)D в сыворотке крови вырос до 425 нг/мл, не содержит признаков интоксикации. Как только прием витамина D был прекращен, уровень 25(OH)D в течение 2 месяцев снизился менее чем до 100 нг/мл (169).

Заключение

Дефицит витамина D является распространенным и недостаточно изученным условием, которое привлекло к себе внимание всего мира. Рекомендации Общества эндокринологов США и Института медицины США предлагают проводить скрининг только тех людей, кто входит в группы риска, так как в настоящее время нет данных, которые могли бы подтвердить скрининг на уровне населения. Кандидаты на скрининг уровня витамина D включают в себя тех, кто подвержен специфическому риску возникновения дефицита витамина D и пациентов, которые имеют или рискуют приобрести медицинские показания, связанные с гиповитаминозом витамина D.

Последнее доказательство на основе сотен источников показывает, что витамин D важен для снижения риска развития множества хронических болезней. Обнаружение рецепторов витамина D (VDR) во большинстве тканей и клеток и наблюдение, показывающее, что многие гены могут прямо или косвенно регулироваться с помощью 1,25$(OH)_2$D, предоставили разумное объяснение пользы витамина D для здоровья не только опорно-двигательной, но и других систем организма. Исследование здоровых взрослых людей, получавших от 400 до 2.000 МЕ витамина D3 в день в течение 3 месяцев в зимнее время года показало, что 291 ген подавляется или активируется с помощью витамина D. То, что эти гены воздействуют более чем на 80 разных метаболических процессов (от иммунной модуляции до повышения антиоксидантной активности) подчеркивает значение повышения витаминного статуса витамина D для всего мира (17). Наблюдение, что 1,25$(OH)_2$D может также влиять на эпигенетику, дает дополнительное основание для концепции, согласно которой повышение витаминного статуса витамина D у детей и взрослых не имеет недостатков. Дефицит витамина D во время беременности

может негативно повлиять на плацентарное развитие и фетальное программирование. Дефицит витамина D у обоих родителей может также негативно воздействовать на исход беременности и подверженность ребенка различных болезням во взрослой жизни, причем даже в следующем поколении.

В смысле улучшения общего состояния здоровья и самочувствия потенциально есть большая выгода в том, чтобы поднять уровень содержания 25(OH)D в сыворотке крови выше 30 нг/мл. Эффективная стратегия предупреждения дефицита и недостаточности витамина D состоит в том, чтобы добиться достаточного нахождения людей на солнце, потребления продуктов, содержащих витамин D, и пищевых добавок с витамином D.

Таблица. Обобщение мета-анализов применения добавок с витамином D

Ссылка, год	**Исследования**	**Количество образцов**	**Участники**	**Дозировка и длительность**	**Показатели**	**Выводы**
Thorne-Lyman and Fawzi,88 2012	5 рандомизированных исследований, 2 наблюдательных исследования	28.943	Беременные женщины	Витамин D2 и витамин D3 с разными способами приема и дозировкой во время беременности	Перинатальное здоровье и здоровье младенцы	Позитивное воздействие на рождение детей с низким весом; Нет воздействия на рождение недоношенных детей (2 исследования); Нет воздействия на преждевременные роды
De-Regil et al,89 2012	6 исследований	1.023	Женщины во время беременности	Витамин D (1200 МЕ в день) отдельно или в сочетании с 375 мг кальция	Безопасное улучшение показателей здоровья матери и плода	Нет воздействия на преэклампсию; Положительное воздействие на уровень 25(OH)D; Положительное воздействие на вес новорожденного; Нет воздействия на побочные эффекты
Bischoff-Ferrari et al,78 2012	11 двойных слепых РКИ	31.022	Лица от 65 лет и старше	Добавка с витамином D орально с кальцием или без него	Уменьшение переломов	Нет воздействия на риск переломов бедра при дозе до 800 МЕ в день; Положительное воздействие на кости бедра и любые непозвоночные переломы при высших дозах согласно квартилям
Lai et al,90 2010	7 выборочных РКИ и 17 определенных исследований «случай-	801	Лица 74,8 – 85 лет	Витамин D2 и витамин D3 (400-1100 МЕ)	Риск перелома бедра	Нет воздействия на риск перелома бедра

	контроль»					
Bergman et al,80 2010	8 контролируемых исследований	12.658	Женщины в постменопаузальный период	Добавка с витамином D3 (800 МЕ в день) с кальцием или без него	Повышение МПК, Предупреждение переломов	Положительное воздействие на переломы всех костей, в том числе бедра, кроме позвоночника
Bischoff-Ferrari et al,81 2009	12 двойных слепых РКИ	83.165	Пожилые люди (от 65 и старше)	Более 400 МЕ в день	Предупреждение переломов бедра и других костей (кроме позвоночника)	Положительное воздействие на предупреждение непозвоночных переломов в зависимости от дозы витамина D (только высокие дозировки)
Avenell et al,82 2009	45 исследований	83.741	Пожилые люди	Витамин D или его сочетания	Предупреждение переломов	Положительное воздействие витамина D в сочетании с кальцием при переломах бедра; Нет воздействия от одного витамина D при переломах бедра
Abrahamsen et al,75 2010	7 основных рандомизированных исследований	68.517	Лица от 47 до 107 лет	Витамин D2 и витамин D3 (10 микрограмм в день до 300.000 МЕ/12 месяцев)	Эффективность против переломов	Положительное воздействие витамина D при переломах; Нет воздействия от одного витамина D
Izaks,91 2007	11 исследований	Данные не доступны	Общее население	Витамин D2 и витамин D3 после 1 года	Риск переломов	Высокие дозы витамина D могут помочь госпитализированным пациентам, но, вероятно, не эффективны для общего населения
Jackson et al,92 2007	9 исследований	2.410	Женщины в постменопаузальный период	Витамин D3 (исключая потенциальный эффект добавления кальция)	Риск падений и переломов	Положительное воздействие на риск падений у пациентов, принимавших витамин D3
Boonen et al,93 2007	10 РКИ	54.592	Женщины в постменопаузальный период и/или пожилые мужчины (от 50 лет и старше)	Витамин D с кальцием или без него, орально для сравнения с плацебо	Предупреждение переломов бедра	Положительное воздействие при оральном приеме витамина D на уменьшение риска переломов бедра только с добавлением кальция
Avenell et al,94 2005	57 исследований	82.986	Пожилые люди	Витамин D или аналог с кальцием или без него, в сравнении с плацебо	Перелом	Положительное воздействие витамина D в сочетании с кальцием при переломах бедра и других видах переломов,

						кроме позвоночника
Bischoff-Ferrari et al,84 2005	5 РКИ в области переломов бедра; 7 РКИ в области переломов других костей (кроме позвоночника)	19.114	Пожилые люди	Добавка с витамином D (холекальциферол, эргокальциферол) орально с кальцием или без него для сравнения с добавкой кальция	Предупреждение переломов бедра и других костей (кроме позвоночника)	Положительное воздействие (700-800 МЕ в день) на переломы костей бедра и других, кроме позвоночника, в амбулатории или у госпитализированных пожилых людей; Нет воздействия (400 МЕ в день) на предупреждение переломов
Winzenberg et al,85 2011	6 исследований	884	Здоровые дети и подростки (в возрасте от 1 месяца до 20 лет)	Добавка с витамином D для сравнения с плацебо (3 месяца и более)	Улучшение МПК (результат варьировался в зависимости от дозы и статуса витамина D)	Нет воздействия на МСК или на МПК бедра или предплечья; Небольшое положительное воздействие на МПК поясничного отдела позвоночника; Положительное воздействие на общую МСК и кость поясничного отдела позвоночника при низком уровне витамина D
Huncharek et al,86 2008	21 РКИ	Данные не доступны	Дети	Кальциевая диета / ежедневные добавки	МСК	Положительное воздействие диетических молочных продуктов, содержащих кальций, с витамином D или без него, на МСК всего организма и поясничного отдела позвоночника у детей (при низком потреблении в начале исследования)
Bischoff-Ferrari et al,95 2009	8 РКИ	2.426	Пожилые люди	Витамин D2 и витамин D3 (200 – 1000 МЕ) с кальцием или без него	Предупреждение падений	Положительное воздействие добавки с витамином D (700-1000 МЕ в день) на риск падений; Нет воздействия при дозе менее 700 МЕ

Kalyani et al,96 2010	10 статей	2.932	Пожилые люди (в возрасте 60 лет и более)	200-1000 МЕ в день витамина D в течение 1-36 месяцев	Предупреждение падений	Положительное воздействие на риск падений
Chung et al,97 2011	19 РКИ (3 в области рака и 16 в области исходов переломов); 28 наблюдательных исследований (в области исходов рака)	Данные не доступны	Взрослые	Витамин D с кальцием или без него (ограниченные данные РКИ с высокими дозами витамина D (1000 МЕ в день))	Польза и вред добавок витамина D с кальцием или без него для клинического исхода у раковых больных и при переломах	Положительное воздействие высоких доз витамина D на снижение риска общего рака; Положительное воздействие на переломы; Негативное воздействие на камни в почках и мочевом пузыре
Buttiglieri o et al,98 2011	23 исследования (3 рандомизированных с участием пациентов с прогрессирующим раком простаты)	1.273	Онкологические больные	1 опыт: доксекальциферол; 2 опыта: кальциферол. Продолжительность: 11,7-18,32 месяцев	Влияние гиповитаминоза D на прогноз рака; Улучшение исхода с помощью добавок витамина D	Нет воздействия на выживаемость
Bjelakovic et al,99 2011	50 рандомизированных исследований	94.148	Взрослые; в большинстве исследований участвовали пожилые женщины (более 70 лет)	Добавка с витамином D (витамин D3 (холекальциферол) и витамин D2 и (эргокальциферол)) или активная форма витамина D (1α-гидроксивитамин D (альфакальцидол)) в любых дозах, при любой продолжительности и любом пути применения для сравнения с плацебо или невмешательство	Полезное и вредное воздействие витамина D в предупреждении смертности	Положительное воздействие витамина D3 на смертность; Негативное воздействие витамина D3 в сочетании с кальцием на нефролитиаз; Негативное воздействие на гиперкальциемию
Irlam et al,100 2010	16 дополнительных исследований (только 1 с единственной добавкой витамина D)	22.120 участников	Взрослые и дети в ВИЧ-инфекцией	Данные не доступны	Снижение смертности и заболеваемости	Нет воздействия
Autier et al,101 2012	76 исследований	6.207	Белые люди в возрасте более 50 лет	Дозы в среднем 5-250 микрограмм в день (в среднем 20 микрограмм в день)	Уровень 25(OH)D в крови	Положительное воздействие приема витамина D с кальцием на концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови; Нет воздействия сопутствующего приема добавок

						кальция и высокое 25(OH)D в начале исследования
Bjorkman et al,102 2009	52 клинических исследования	6.290	Хронически обездвиженные пациенты	Добавка с витамином D	Реакция на гормон паращитовидной железы (PTH)	Положительное воздействие у хронически обездвиженных пациентов на уровень 25(OH)D, но только легкое воздействие на снижение гормонов паращитовидной железы (PTH)
Tripkovic et al,103 2012	17 исследований	1.016	Лица в возрасте 18-97 лет	Различные дозы и курсы лечения	Сравнение с воздействием витамина D2 и витамина D3 на концентрацию 25(OH)D	Положительное воздействие на уровень витамина D3 по сравнению с витамином D2 в повышении концентрации 25(OH)D
Kandula et al,104 2011	22 исследования	264	Пациенты с независимыми от диализа ХЗП, зависимыми от диализа ХЗП и трансплантированными почками	Эргокальциферол или холекальциферол	Польза и вред добавок с витамином D	Положительное воздействие на уровень 25(OH)D и гормона паращитовидной железы (PTH)
Song et al,105 2013	21 проспективное исследование	81.216	Здоровые лица и пациенты с диабетом 2 типа	Циркуляция 25(OH)D в крови	Связь между уровнем 25(OH)D в крови и риском возникновения диабета 2 типа	Обратная и значительная связь между уровнем 25(OH)D и риском возникновения диабета 2 типа
George et al,106 2012	15 исследований	Данные не доступны	Больные диабетом и здоровые люди	Витамин D или аналоги	Гликемия, резистентность к инсулину, прогрессирование диабета и осложнения при диабете	Нет воздействия на уровень глюкозы натощак, гемоглобина A10 или резистентность к инсулину; Небольное положительное воздействие на уровень глюкозы натощак, резистентность к инсулину у пациентов с диабетом или пониженной переносимостью глюкозы; Нет воздействия на гликированный гемоглобин у пациентов с диабетом
Bath-Hextall	11 исследований	596	Лица с атопической	Витамин D в сравнении с	Лечение выявленной	Негативное воздействие в

et al,107 2012			экземой/дерматитом	витамином E	атопической экземы/дерматита	высоких дозах
Muir et al,70 2011	13 исследований	Данные не доступны	Пожилые люди (60 лет и старше)	Витамин D (800-1000 МЕ в день)	Мышечная сила, равновесие, походка	Положительное воздействие на равновесие и мышечную силу
Annweiler et al,108 2009	16 исследований	24-33.067	Лица 80 лет и старше	Данные не доступны	Мышечная сила, равновесие и улучшение походки	Нет значительного воздействия на равновесие и походку; Положительное (или никакого) воздействие на мышечную силу; Нет воздействия на тест «сесть – встать»
Wang et al,109 2010	18 исследований	Данные не доступны	Взрослые	Данные не доступны	Снижение риска сердечнососудистых заболеваний	Нет воздействия на риск возникновения сердечнососудистых заболеваний
Pittas et al,110 2010	18 исследований	37.162	Полностью здоровые взрослые	Витамин D (400-8571 МЕ в день) с кальцием или без него	Кардиометаболические результаты	Нет воздействия на гликемию или возникновения диабета, кровяное давление и сердечнососудистые показатели
Ferguson and Chang,111 2009	3 двойных слепых рандомизированных поперечных исследования	41	Взрослые и дети с клиническим фиброзом	800 и 1600 МЕ витамина D отдельно или вместе с 1 г кальция	Результаты по респираторным заболеваниям	Нет достаточных данных о пользе или вреде
Abba et al,112 2008	12 исследований	3.393	Пациенты с туберкулезом	Разные витамины, минералы и диеты	Облегчение восстановления после туберкулеза	Нет воздействия на ряд смертей или число участников с положительными результатами теста мокроты
Autier and Gandini, 113 2007	18 независимых РКИ	57.311	Группа риска смерти от любой причины	Добавки с витамином D от 300 до 2000 МЕ в день	Любое состояние здоровья	Нет достаточных данных эффективности решения
BMC = минеральный состав кости (МСК); BMD = минеральная плотность кости (МПК); CKD = хронические заболевания почек (ХЗП); HIV = вирус иммунодефицита человека (ВИЧ); NA = данные не доступны; PTH = гормон паращитовидной железы; RCT = рандомизированное контролируемое исследование (РКИ); 25(OH)D = 25-гидроксивитамин D.						

Аббревиатуры и акронимы: CD = Crohn disease; DBP = vitamin D binding protein; DC = dendritic cell; ESCEO = European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis; GWAS = genomewide association study; HR = hazard ratio; ILT = immunoglobulin-like transcript; IOM = Institute of Medicine; IVF = in vitro fertilization; LC-MS/MS = liquid chromatographye tandem mass spectrometry; LPS = lipopolysaccharide; miRNA = microRNA; MS = multiple sclerosis; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; OR = odds ratio; PTH = parathyroid hormone; PTHrP = parathyroid hormoneerelated protein; RA = rheumatoid arthritis; RDA = recommended dietary allowance; RCT = randomized controlled trial; RR = risk rate; SE = standard error; SNP = single nucleotide

polymorphism; TH = T helper cell; VDR = vitamin D receptor; WHI = Women's Health Initiative; 1,25(OH)2D = 1a,25-dihydroxyvitamin D; 7-DHC = 7-dehydrocholesterol; 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D

Grant Support: This work was supported, in part, by grant UL-1-RR-25711 from the National Institutes of Health and by the Mushroom Council. Potential Competing Interests: Dr Holick is a consultant for Quest Diagnostics, Ontometrics, Vital Choice, Merck, and Bioceuticals. Correspondence: Address to Michael F. Holick, PhD, MD, Boston University School of Medicine, 85 E Newton St, M-1013, Boston, MA 02118 (mfholick@bu.edu).

ИСТОЧНИКИ:

1. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. Rheum Dis Clin North Am. 2012;38(1):141-160.

2. Hossein-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012;15(6):567-579.

3. Smit E, Crespo CJ, Michael Y, et al. The effect of vitamin D and frailty on mortality among non-institutionalized US older adults. Eur J Clin Nutr. 2012;66(9):1024-1028.

4. Holick MF. Nutrition: D-iabetes and D-eath D-efying vitamin D. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(7):388-390.

5. Lucas RM, Ponsonby AL, Pasco JA, Morley R. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. Nutr Rev. 2008;66(12):710-720.

6. Brannon PM, Picciano MF. Vitamin D in pregnancy and lactation in humans. Annu Rev Nutr. 2011;31:89-115.

7. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3): 266-281.

8. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004;80(6, suppl):1678S-1688S.

9. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. Science. 1980;210(4466):203-205.

10. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. J Clin Endocrinol Metab. 1988; 67(2):373-378.

11. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. J Bone Miner Res. 2007;22(suppl 2): V28-V33.

12. Negri AL. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D3 complex. Nephrology. 2006;11(6):510-515.

13. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. J Clin Invest. 2004; 113(4):561-568.

14. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: the "sunshine" vitamin. J Pharmacol Pharmacother. 2012;3(2):118-126.

15. Holick MF. The D-lightful vitamin D for child health. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012;36(1, suppl):9S-19S.

16. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocr Rev. 2005;26(5):662-687.

17. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. PLoS One. 2013;8(3):e58725.

18. Kitazawa S, Kajimoto K, Kondo T, Kitazawa R. Vitamin D3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. J Cell Biochem. 2003;89(4):771-777.

19. Cui X, Pelekanos M, Liu PY, Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW. The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. Neuroscience. 2013;236:77-87.

20. Gonzalez-Parra E, Rojas-Rivera J, Tunon J, Praga M, Ortiz A, Egido J. Vitamin D receptor activation and cardiovascular disease. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(suppl 4):iv17-iv21.

21. Nowak R, Szota J, Mazurek U. Vitamin D receptor gene (VDR) transcripts in bone, cartilage, muscles and blood and microarray analysis of vitamin D responsive genes expression in paravertebral muscles of juvenile and adolescent idiopathic scoliosis patients. BMC Musculoskelet Disord. 2012;13:259.

22. Doig CL, Singh PK, Dhiman VK, et al. Recruitment of NCOR1 to VDR target genes is enhanced in prostate cancer cells and associates with altered DNA methylation patterns. Carcinogenesis. 2013;34(2):248-256.

23. Alimirah F, Peng X, Yuan L, et al. Crosstalk between the peroxisome proliferator-activated receptor g (PPARg) and the vitamin D receptor (VDR) in human breast cancer cells: PPARg binds to VDR and inhibits 1a,25-dihydroxyvitamin D3 mediated transactivation. Exp Cell Res. 2012;318(19):2490-2497.

24. Nagy L, Szanto A, Szatmari I, Szeles L. Nuclear hormone receptors enable macrophages and dendritic cells to sense their lipid environment and shape their immune response. Physiol Rev. 2012;92(2):739-789.

25. Kaludjerovic J, Vieth R. Relationship between vitamin D during perinatal development and health. J Midwifery Womens Health. 2010;55(6):550-560.

26. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(2):471-478.

27. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. Placenta. 2010;31(12):1027-1034.

28. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. Arch Biochem Biophys. 2012;523(1):95-102.

29. Grayson R, Hewison M. Vitamin D and human pregnancy. Fetal Matern Med Rev. 2011;22(1):67-90.

30. Powe CE, Seely EW, Rana S, et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. Hypertension. 2010;56(4):758-763.

31. Zella LA, Shevde NK, Hollis BW, Cooke NE, Pike JW. Vitamin D-binding protein influences total circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D3 but does not directly modulate the bioactive levels of the hormone in vivo. Endocrinology. 2008; 149(7):3656-3667.

32. Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. Arch Biochem Biophys. 2012;523(1):37-47.

33. Ardawi MS, Nasrat HA, BA'Aqueel HS. Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. Eur J Endocrinol. 1997;137(4):402-409.

34. Weisser J, Riemer S, Schmidl M, et al. Four distinct chondrocyte populations in the fetal bovine growth plate: highest expression levels of PTH/PTHrP receptor, Indian hedgehog, and MMP-13 in hypertrophic chondrocytes and their suppression by PTH (1-34) and PTHrP (1-40). Exp Cell Res. 2002; 279(1):1-13.

35. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. Endocr Rev. 1997;18(6):832-872.

36. Mahadevan S, Kumaravel V, Bharath R. Calcium and bone disorders in pregnancy. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(3): 358-363.

37. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. Am J Clin Nutr. 2008;88(2):520S-528S.

38. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. Endocrinol Metab Clin North Am. 2011;40(4):795-826.

39. Moller UK, Streym S, Mosekilde L, et al. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. Osteoporos Int. 2013;24(4):1307-1320.

40. Zhong Y, Armbrecht HJ, Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1a-hydroxylase gene. J Biol Chem. 2009;284(17):11059-11069.

41. Kovacs CS. Bone development in the fetus and neonate: role of the calciotropic hormones. Curr Osteoporos Rep. 2011;9(4): 274-283.

42. Jones G, Kano K, Yamada S, Furusawa T, Takayama H, Suda T. Identification of 24,25,26,27-tetranor-23-hydroxyvitamin D3 as a product of the renal metabolism of 24,25-dihydroxyvitamin D3. Biochemistry. 1984;23(16):3749-3754.

43. Papapetrou PD. The interrelationship of serum 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and 24,25 dihydroxyvitamin D in pregnancy at term: a meta-analysis. Hormones. 2010;9(2):136-144.

44. Novakovic B, Sibson M, Ng HK, et al. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface. J Biol Chem. 2009;284(22): 14838-14848.

45. Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. Curr Opin Obstet Gynecol. 2011; 23(6):422-426.

46. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M, Keenan MJ. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. J Mol Cell Cardiol. 1995;27(6):1245-1250.

47. Kim BG, Chang SK, Kim SM, Hwang JS, Jung JW. Dilated cardiomyopathy in a 2 month-old infant: a severe form of hypocalcemia with vitamin D deficient rickets. Korean Circ J. 2010; 40(4):201-203.

48. Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. Clin Sci. 2007;113(1):1-13.

49. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. J Soc Gynecol Investig. 2004;11(5): 263-271.

50. Ma R, Gu Y, Zhao S, Sun J, Groome LJ, Wang Y. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012;303(7):E928-E935.

51. Maka N, Makrakis J, Parkington HC, Tare M, Morley R, Black MJ. Vitamin D deficiency during pregnancy and lactation stimulates nephrogenesis in rat offspring. Pediatr Nephrol. 2008;23(1):55-61.

52. Stefanska B, Karlic H, Varga F, Fabianowska-Majewska K, Haslberger A. Epigenetic mechanisms in anti-cancer actions of bioactive food components: the implications in cancer prevention. Br J Pharmacol. 2012;167(2):279-297.

53. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. Int J Epidemiol. 2002;31(6):1235-1239.

54. Karlic H, Varga F. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. Clin Epigenetics. 2011;2(1):55-61.

55. Martin R, Harvey NC, Crozier SR, et al. Placental calcium transporter (PMCA3) gene expression predicts intrauterine bone mineral accrual. Bone. 2007;40(5):1203-1208.

56. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. Med Hypotheses. 2010; 74(1):71-75.

57. Tekes K, Gyenge M, Hantos M, Csaba G. Transgenerational hormonal imprinting caused by vitamin A and vitamin D treatment of newborn rats: alterations in the biogenic amine contents of the adult brain. Brain Dev. 2009;31(9):666-670.

58. Milovanovic M, Heine G, Hallatschek W, Opitz B, Radbruch A, Worm M. Vitamin D receptor binds to the epsilon germline gene promoter and exhibits transrepressive activity. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(5):1016-1023.

59. Kelly JL, Drake MT, Fredericksen ZS, et al. Early life sun exposure, vitamin D-related gene variants, and risk of non-Hodgkin lymphoma. Cancer Causes Control. 2012; 23(7):1017-1029.

60. 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.

61. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr. 2006;84(1):18-28.

62. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, 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. 2011;96(1):53-58.

63. Hewison M, Adams JS. Vitamin D insufficiency and skeletal development in utero. J Bone Miner Res. 2010;25(1):11-13.

64. Sanders KM, Nicholson GC, Ebeling PR. Is high dose vitamin D harmful? Calcif Tissue Int. 2013;92(2):191-206.

65. Mahon P, Harvey N, Crozier S, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. J Bone Miner Res. 2010;25(1):14-19.

66. Holick MF, Lim R, Dighe AS. Case records of the Massachusetts General Hospital: case 3-2009: a 9-month-old boy with seizures. N Engl J Med. 2009;360(4):398-407.

67. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. Med J Aust. 2012;196(11):686-687.

68. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(3):E436-E446.

69. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged 60 y. Am J Clin Nutr. 2004;80(3):752-758.

70. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2011; 59(12):2291-2300.

71. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. Curr Opin Gastroenterol. 2012;28(2):139-150.

72. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. Osteoporos Int. 2009;20(2):315-322.

73. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. Osteoporos Int. 2010;21(7):1121-1132.

74. Goswami R, Vatsa M, Sreenivas V, et al. Skeletal muscle strength in young Asian Indian females after vitamin D and calcium supplementation: a double-blind randomized controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4709-4716.

75. Abrahamsen B, Masud T, Avenell A, et al. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. BMJ. 2010;12(340):b5463.

76. Elders PJ, Lips P, Netelenbos JC, et al. Long-term effect of calcium supplementation on bone loss in perimenopausal women. J Bone Miner Res. 1994;9(7):963-970.

77. Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. Am J Med. 2006;119(9): 777-785.

78. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med. 2012;367(1):40-49.

79. Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, 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. 2010;25(2):305-312.

80. Bergman GJ, Fan T, McFetridge JT, Sen SS. Efficacy of vitamin D3 supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2010;26(5):1193-1201.

81. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2009;169(6):551-561.

82. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):CD000227.

83. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2013;158(9):691-696.

84. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited access data set. Am J Clin Nutr. 2011;94(4):1144-1149.

85. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2011;342:c7254.

86. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. Bone. 2008;43(2):312-321.

87. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, 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. 2013;29(4):305-313.

88. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Paediatr Perinat Epidemiol. 2012; 1:75-90.

89. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(2):CD008873.

90. Lai JK, Lucas RM, Clements MS, Roddam AW, Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. BMC Public Health. 2010;10(331):1471-2458.

91. Izaks GJ. Fracture prevention with vitamin D supplementation: considering the inconsistent results. BMC Musculoskelet Disord. 2007;8:26.

92. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a metaanalysis. QJM. 2007;100(4):185-192.

93. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(4): 1415-1423.

94. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):CD000227.

95. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009; 339:b3692.

96. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2010;58(7):1299-1310.

97. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2011;155(12):827-838.

98. Buttigliero C, Monagheddu C, Petroni P, et al. Prognostic role of vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in cancer patients: a systematic review. Oncologist. 2011;16(9): 1215-1227.

99. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(7):CD007470.

100. Irlam JH, Visser MM, Rollins NN, Siegfried N. Micronutrient supplementation in children and adults with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(12):CD003650.

101. Autier P, Gandini S, Mullie P. A systematic review: influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(8):2606-2613.

102. Bjorkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: a systematic review of clinical trials. Arch Gerontol Geriatr. 2009;48(2): 160-166.

103. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012;95(6):1357-1364.

104. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(1):50-62.

105. Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care. 2013;36(5):1422-1428.

106. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2012; 29(8):e142-e150.

107. Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC. Dietary supplements for established atopic eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(2):CD005205.

108. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamin D-related changes in physical performance: a systematic review. J Nutr Health Aging. 2009;13(10):893-898.

109. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. Ann Intern Med. 2010;152(5):315-323.

110. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. Ann Intern Med. 2010;152(5):307-314.

111. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD007398.

112. Abba K, Sudarsanam TD, Grobler L, Volmink J. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD006086.

113. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2007;167(16):1730-1737.

114. Harris DM, Go VL. Vitamin D and colon carcinogenesis. J Nutr. 2004;134(12, suppl):3463S-3471S.

115. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, et al. Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. J Natl Cancer Inst. 2012;104(9):690-699.

116. Giangreco AA, Nonn L. The sum of many small changes: microRNAs are specifically and potentially globally altered by vitamin D(3) metabolites. J Steroid Biochem Mol Biol.; 2013 Jan 16 [Epub ahead of print]. http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.01.001.

117. Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(5):1548-1554.

118. Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, Linet MS, Graubard BI. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988-2006). Cancer Res. 2010;70(21): 8587-8597.

119. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007;103(3-5):708-711.

120. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. Cancer. 2002;94(6):1867-1875.

121. Lee JE, Li H, Chan AT, et al. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. Cancer Prev Res. 2011; 4(5):735-743.

122. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med. 2006;354(21):2287-2288.

123. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2005;293(18):2257-2264.

124. Holick MF. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. Dermatoendocrinol. 2012;4(2):183-190.

125. Grant WB. Geographic variation of prostate cancer mortality rates in the United States: implications for prostate cancer risk related to vitamin D. Int J Cancer. 2004; 111(3):470-471.

126. Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of allcause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(8):2644-2652.

127. Vieth R. Enzyme kinetics hypothesis to explain the U-shaped risk curve for prostate cancer vs. 25-hydroxyvitamin D in Nordic countries. Int J Cancer. 2004;111(3):468.

128. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(4): 1153-1158.

129. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med. 2006;354(7):684-696.

130. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. Am J Clin Nutr. 2007; 85(6):1586-1591.

131. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(9):1688-1695.

132. Stolzenberg-Solomon RZ, Hayes RB, Horst RL, Anderson KE, Hollis BW, Silverman DT. Serum vitamin D and risk of pancreatic cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Screening Trial. Cancer Res. 2009;69(4):1439-1447.

133. Wolpin BM, Ng K, Bao Y, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(1):82-91.

134. Holick MF. Vitamin D, sunlight and cancer connection. Anticancer Agents Med Chem. 2013;13(1):70-82.

135. Grant WB. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels. Eur J Clin Nutr. 2011;65(9):1016-1026.

136. Grant WB. Lower vitamin-D production from solar ultraviolet-B irradiance may explain some differences in cancer survival rates. J Natl Med Assoc. 2006;98(3):357-364.

137. Helzlsouer KJ. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. Am J Epidemiol. 2010; 172(1):4-9.

138. Grant WB. Ecological studies of the UV-B-vitamin D-cancer hypothesis. Anticancer Res. 2012;32(1):223-236.

139. Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. Clin Endocrinol. 2011;75(5):575-584.

140. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. Br J Nutr. 2012;108(9):1557-1561.

141. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. Arch Intern Med. 2008;168(15):1629-1637.

142. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Clin Nutr. 2012;95(1):91-100.

143. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. J Clin Oncol. 2011;29(28): 3775-3782.

144. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. Am J Kidney Dis. 2011;58(3):374-382.

145. Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(8):2670-2681.

146. Thomas GN, ó Hartaigh B, Bosch JA, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. Diabetes Care. 2012;35(5):1158-1164.

147. Doherty TM, Tang W, Dascalos S, et al. Ethnic origin and serum levels of 1a,25-dihydroxyvitamin D3 are independent predictors of coronary calcium mass measured by electron-beam computed tomography. Circulation. 1997;96(5):1477-1481.

148. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. Circulation. 1997;96(6):1755-1760.

149. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2006;29(3):722-724.

150. Arnson Y, Itzhaky D, Mosseri M, et al. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review [published online January 12, 2013]. Clin Rev Allergy Immunol. http://dx.doi.org/10.1007/s12016-013-8356-0.

151. Grundmann M, Haidar M, Placzko S, et al. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2012;303(9):29.

152. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation. 2008;117(4):503-511.

153. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. Am J Cardiol. 2010;106(7):963-968.

154. Tamez H, Kalim S, Thadhani RI. Does vitamin D modulate blood pressure? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013;22(2): 204-209.

155. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, et al. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(10):4584-4591.

156. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. Pediatrics. 2009;124(3):e362-e370.

157. Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. Diabetologia. 2012;55(8):2173-2182.

158. Welsh P, Doolin O, McConnachie A, et al. Circulating 25OHD, dietary vitamin D, PTH, and calcium associations with incident cardiovascular disease and mortality: the MIDSPAN Family Study. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12): 4578-4587.

159. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases [published online December 14, 2012]. Clin Rev Allergy Immunol. http://dx.doi.org/10.1007/s12016-012-8342-y.

160. Higgins MJ, Mackie SL, Thalayasingam N, Bingham SJ, Hamilton J, Kelly CA. The effect of vitamin D levels on the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis [published online January 23, 2013]. Clin Rheumatol. http://dx.doi.org/10.1007/s10067-013-2174-x.

161. Szekely JI, Pataki A. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma,COPDand autoimmune diseases: a short review. Expert Rev Respir Med. 2012;6(6):683-704.

162. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. Exp Biol Med. 2004;229(11):1136-1142.

163. Villaggio B, Soldano S, Cutolo M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 downregulates aromatase expression and inflammatory cytokines in human macrophages. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(6): 934-938.

164. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum. 2004;50(1):72-77.

165. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 a (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol. 1999;17(4): 453-456.

166. Sen D, Ranganathan P. Vitamin D in rheumatoid arthritis: panacea or placebo? Discov Med. 2012;14(78):311-319.

167. Haga HJ, Schmedes A, Naderi Y, Moreno AM, Peen E. Severe deficiency of 25-hydroxyvitamin D3 (25-OH-D3) is associated with high disease activity of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2013;15:15.

168. Schwalfenberg GK. Solar radiation and vitamin D: mitigating environmental factors in autoimmune disease. J Environ Public Health. 2012;2012:619381.

169. Knip M, Akerblom HK. Early nutrition and later diabetes risk. Adv Exp Med Biol. 2005;569:142-150.

170. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes in the offspring. Diabetologia. 2000;43(9):1093-1098.

171. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet. 2001;358(9292):1500-1503.

172. Rajakumar K, de las Heras J, Lee S, Holick MF, Arslanian SA. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and in vivo insulin sensitivity and b-cell function relative to insulin sensitivity in black and white youth. Diabetes Care. 2012;35(3):627-633.

173. Simon KC, Munger KL, Ascherio A. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. Curr Opin Neurol. 2012;25(3):246-251.

174. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology. 2004;62(1):60-65.

175. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. Neurology. 2012;79(3): 261-266.

176. Weinstock-Guttman B, Mehta BK, Ramanathan M, et al. Vitamin D and multiple sclerosis. Neurologist. 2012;18(4): 179-183.

177. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. Am J Clin Nutr. 2007;86(3): 645-651.

178. Stein MS, Liu Y, Gray OM, et al. A randomized trial of highdose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology. 2011;77(17):1611-1618.

179. Burton JM, Kimball S, Vieth R, et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. Neurology. 2010;74(23):1852-1859.

180. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. Genome Res. 2010; 20(10):1352-1360.

181. Jorgensen SP, Agnholt J, Glerup H, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 32(3):377-383.

182. Bartels LE, Jorgensen SP, Bendix M, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 modulates dendritic cell phenotype and function in Crohn's disease. Inflammopharmacology. 2013;21(2):177-186.

183. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. 2006;116(8):2062-2072

184. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. Pediatrics. 2011;127(1): e180-e187.

185. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. PLoS One. 2010;5(6):0011088.

186. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr. 2010;91(5):1255-1260.

187. Sundar IK, Rahman I. Vitamin D and susceptibility of chronic lung diseases: role of epigenetics. Front Pharmacol. 2011;2:50.

188. Wjst M. Is vitamin D supplementation responsible for the allergy pandemic? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12(3): 257-262.

189. Tolppanen AM, Williams D, Henderson J, Lawlor DA. Serum 25-hydroxy-vitamin D and ionised calcium in relation to lung function and allergen skin tests. Eur J Clin Nutr. 2011; 65(4):493-500.

190. Jones AP, Palmer D, Zhang G, Prescott SL. Cord blood 25-hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. Pediatrics. 2012;130(5):e1128-e1135.

191. Rochat MK, Ege MJ, Plabst D, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy increases gene expression of ILT3 and ILT4 in cord blood. Clin Exp Allergy. 2010;40(5):786-794.

192. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. Front Neuroendocrinol. 2013;34(1):47-64.

193. Bartoccini E, Marini F, Damaskopoulou E, et al. Nuclear lipid microdomains regulate nuclear vitamin D3 uptake and influence embryonic hippocampal cell differentiation. Mol Biol Cell. 2011;22(17):3022-3031.

194. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. Eur J Clin Nutr. 2008;62(1):68-77.

195. O'Loan J, Eyles DW, Kesby J, Ko P, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D deficiency during various stages of pregnancy in the rat; its impact on development and behaviour in adult offspring. Psychoneuroendocrinology. 2007;32(3):227-234.

196. Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. Behav Brain Res. 2005;161(2):306-312.

197. McGrath J, Saari K, Hakko H, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. Schizophr Res. 2004;67(2-3): 237-245.

198. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. Annu Rev Public Health. 2007;28: 235-258.

199. Yu J, Gattoni-Celli M, Zhu H, et al. Vitamin D3-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of AbPP transgenic mice. J Alzheimers Dis. 2011;25(2): 295-307.

200. Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Kusel MM, Hart PH. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. Pediatrics. 2012; 129(3):485-493.

201. Groves NJ, Kesby JP, Eyles DW, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Burne TH. Adult vitamin D deficiency leads to behavioural and brain neurochemical alterations in C57BL/6J and BALB/c mice. Behav Brain Res. 2013;241:120-131.

202. Maddock J, Berry DJ, Geoffroy MC, Power C, Hypponen E. Vitamin D and common mental disorders in mid-life: crosssectional and prospective findings. Clin Nutr. 2013;21(13): 00030-00037.

203. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2013;202:100-107.

204. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(5):508-512.

205. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. Clin Rheumatol. 2007;26(4): 551-554.

206. Jorde R, Waterloo K, Saleh F, Haug E, Svartberg J. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels: the Tromso study. J Neurol. 2006;253(4):464-470.

207. Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. Psychopharmacology. 1998; 135(4):319-323.

208. Gloth FM III, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. J Nutr Health Aging. 1999;3(1):5-7.

209. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26(9):889-899.

210. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(3):940-945.

211. Poel YH, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2012;23(5):465-469.

212. Hollis BW, Horst RL. The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D: where we are and where we are going. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007;103(3-5):473-476.

213. Schottker B, Jansen EH, Haug U, Schomburg L, Kohrle J, Brenner H. Standardization of misleading immunoassay based 25-hydroxyvitamin D levels with liquid

chromatography tandem-mass spectrometry in a large cohort study. PLoS One. 2012;7(11):e48774.

214. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(7):3152-3157.

215. Carter GD, Carter R, Jones J, Berry J. How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? data from the international vitamin D external quality assessment scheme. Clin Chem. 2004; 50(11):2195-2197.

216. Singh RJ, Taylor RL, Reddy GS, Grebe SK. C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):3055-3061.

217. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D status: United States, 2001-2006. NCHS Data Brief. 2011;59:1-8.

218. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Centers for Danalytical note for NHANES 2000-2006 and NHANES III (1988-1994) 25-hydroxyvitamin D analysis. http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/VitaminD_analyticnote.pdf. Revised November 2010. Accessed June 6, 2013.

219. Carter GD. 25-Hydroxyvitamin D assays: the quest for accuracy. Clin Chem. 2009;55(7):1300-1302.

220. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM. Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2012;243:32-40.

221. Yetley EA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, et al. NHANES monitoring of serum 25-hydroxyvitamin D: a roundtable summary. J Nutr. 2010;140(11):2030S-2045S.

222. Fraser WD, Milan AM. Vitamin D assays: past and present debates, difficulties, and developments. Calcif Tissue Int. 2013; 92(2):118-127.

223. Glendenning P, Taranto M, Noble JM, et al. Current assays overestimate 25-hydroxyvitamin D3 and underestimate 25-hydroxyvitamin D2 compared with HPLC: need for assayspecific decision limits and metabolite-specific assays. Ann Clin Biochem. 2006;43(pt 1):23-30.

224. Thandrayen K, Pettifor JM. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. Rheum Dis Clin North Am. 2012;38(1):61-79.

225. Shivane VK, Sarathi V, Bandgar T, Menon P, Shah NS. High prevalence of hypovitaminosis D in young healthy adults from the western part of India. Postgrad Med J. 2011; 87(1030):514-518.

226. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25(4):671-680.

227. Fields J, Trivedi NJ, Horton E, Mechanick JI. Vitamin D in the Persian Gulf: integrative physiology and socioeconomic factors. Curr Osteoporos Rep. 2011;9(4):243-250.

228. Ganji V, Zhang X, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the U.S. population based on assay-adjusted data. J Nutr. 2012;142(3):498-507.

229. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. Osteoporos Int. 2011;22(5): 1389-1399.

230. Gonzalez-Gross M, Valtuena J, Breidenassel C, et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. Br J Nutr. 2012; 107(5):755-764.

231. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. Clin Endocrinol. 2012;77(1):26-35.

232. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. Lancet. 1982;1(8263):74-76.

233. Manicourt DH, Devogelaer JP. Urban tropospheric ozone increases the prevalence of vitamin D deficiency among Belgian postmenopausal women with outdoor activities during summer. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(10): 3893-3899.

234. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. Curr Drug Targets. 2011;12(1):4-18.

235. van den Berg G, van Eijsden M, Vrijkotte TG, Gemke RJ. Suboptimal maternal vitamin D status and low education level as determinants of small-for-gestational-age birth weight. Eur J Nutr. 2013;52(1):273-279.

236. Godar DE, Pope SJ, Grant WB, Holick MF. Solar UV doses of young Americans and vitamin D3 production. Environ Health Perspect. 2012;120(1):139-143.

237. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. J Clin Invest. 1985;76(4): 1536-1538.

238. Levin GP, Robinson-Cohen C, de Boer IH, et al. Genetic variants and associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with major clinical outcomes. JAMA. 2012;308(18):1898-1905.

239. Signorello LB, Shi J, Cai Q, et al. Common variation in vitamin D pathway genes predicts circulating 25-hydroxyvitamin D levels among African Americans. PLoS One. 2011;6(12): e28623.

240. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. Hum Mol Genet. 2010;19(13):2739-2745.

241. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. Lancet. 2010;376(9736):180-188.

242. Engelman CD, Fingerlin TE, Langefeld CD, et al. Genetic and environmental determinants of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in Hispanic and African Americans. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3381-3388

243. Zhu H, Wang X, Shi H, et al. A genome-wide methylation study of severe vitamin D deficiency in African American adolescents. J Pediatr. 2013;162(5):1004-1009.

244. Hiraki LT, Major JM, Chen C, et al. Exploring the genetic architecture of circulating 25-hydroxyvitamin D. Genet Epidemiol. 2013;37(1):92-98.

245. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. N Engl J Med. 2011;365(5):410-421.

246. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. J Invest Dermatol. 2003;120(6):1087-1093.

247. Garland FC, White MR, Garland CF, Shaw E, Gorham ED. Occupational sunlight exposure and melanoma in the U.S. Navy. Arch Environ Health. 1990;45(5):261-267.

248. Tangpricha V, Turner A, Spina C, Decastro S, Chen TC, Holick MF. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. Am J Clin Nutr. 2004;80(6):1645-1649.

249. Grant WB. In defense of the sun: an estimate of changes in mortality rates in the United States if mean serum 25-hydroxyvitamin D levels were raised to 45 ng/mL by solar ultraviolet-B irradiance. Dermatoendocrinol. 2009;1(4): 207-214.

250. Dabai NS, Pramyothin P, Holick MF. 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. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2012;28(6):307-311.

251. Moore C, Murphy MM, Keast DR, Holick MF. Vitamin D intake in the United States. J Am Diet Assoc. 2004;104(6): 980-983.

252. Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, Kiely M. An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. J Nutr. 2012;142(6): 1102-1108.

253. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr. 2003;77(1):204-210.

254. Demetriou ET, Travison TG, Holick MF. Treatment with 50,000 IU vitamin D2 every other week and effect on serum 25-hydroxyvitamin D2, 25-hydroxyvitamin D3, and total 25-hydroxyvitamin D in a clinical setting. Endocr Pract. 2012; 18(3):399-402.

255. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. Arch Intern Med. 2009;169(19):1806-1808.

256. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; 303(18):1815-1822.

257. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. Calcif Tissue Int. 1992;51(2):105-110.

258. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ. 2003; 326(7387):469.

259. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. Clin Pediatr. 2007;46(1):42-44.

260. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. Calcif Tissue Int. 2013;92(2):128-139.

261. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. Am J Clin Nutr. 2004;80(6, suppl):1752S-1758S.

262. Chandra P, Wolfenden LL, Ziegler TR, et al. Treatment of vitamin D deficiency with UV light in patients with malabsorption syndromes: a case series. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2007;23(5):179-185.

263. Biancuzzo RM, Clarke N, Reitz RE, Travison TG, Holick MF. Serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D2 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in response to vitamin D2 and vitamin D3 supplementation. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(3):973-979.

264. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(3):677-681.

265. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(7):2716-2721.

266. Thacher TD, Fischer PR, Obadofin MO, Levine MA, Singh RJ, Pettifor JM. Comparison of metabolism of vitamins D2 and D3 in children with nutritional rickets. J Bone Miner Res. 2010; 25(9):1988-1995.

267. Keegan R, Lu Z, Bogusz J, Holick M. Photobiology of vitamin D in mushrooms and its bioavailability in humans. Dermato-Endocrinology. 2013;5:1.

268. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. Am J Clin Nutr. 2007;85(1):6-18.

269. Rajakumar K, Reis EC, Holick MF. Dosing error with over-thecounter vitamin D supplement: a risk for vitamin D toxicity in infants. Clin Pediatr. 2013;52(1):82-85.