

Роль дефіциту вітаміну D у виникненні патології у жінок перименопаузального віку

Х.В. Козак

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Науково-медичний центр «Свята Параскева», м. Львів

У статті представлений аналіз літературних джерел щодо сучасних поглядів на роль дефіциту вітаміну D у проблемах здоров'я жінок у перименопаузальний період.

За даними досліджень останніх років, вітамін D відіграє роль не тільки у контролі кальцій-фосфорного обміну, а й має значення у патогенезі серцево-судинних та неврологічних захворювань, інсулінорезистентності та цукрового діабету, у розвитку раку та автоімунних станів, особливо у жінок перименопаузального віку. Важливо продовження вивчення взаємозв'язку між недостатністю/дефіцитом вітаміну D та клімактеричними і менопаузальними порушеннями. На сьогодні неоднозначно оцінюються існуючі засади та ефективність корекції недостатності вітаміну D у покращанні якості життя жінок перименопаузального віку, що зумовлює актуальність даного напрямку досліджень.

Ключові слова: перименопаузальний період, недостатність/дефіцит вітаміну D.

Охорона здоров'я жінок у перименопаузальний період є предметом дослідження низки наукових шкіл та пріоритетним науковим напрямком сьогодення. Соціальні явища, як-от зміна демографічної ситуації у світі в останні роки із тенденцією до збільшення кількості людей старших вікових категорій, збільшення чисельності та тривалості життя жіночого населення, актуалізували необхідність вивчення особливостей перебігу перименопаузального періоду та підходів у профілактиці, діагностиці, лікуванні різних патологічних станів, що виникають у цей час на тлі гормональної перебудови в організмі жінки [1–5].

Відомо, що час появи та ступінь проявів симптомів клімактеричного періоду індивідуальні, а період перименопаузи структурований та охоплює премопаузу (декілька років, що передують менопаузі, коли спостерігаються ендокринологічні та клінічні ознаки згасання функції яєчників), менопаузу (остання менструація, що встановлюється ретроспективно), а також один рік після менопаузи [2]. Досліджено патогенетичні механізми, що призводять до перименопаузальних порушень і є результатом збою основного алгоритму функціонування репродуктивної системи жінки: циклічності секреції естрогенів, прогестерону, гонадотропних гормонів. Такі вікові зміни є важливою причиною появи клімактеричних симптомів, прогресування гінекологічної патології, погіршення перебігу екстрагенітальної патології [2, 6].

Доведено значний негативний вплив на здоров'я жінок пізнього репродуктивного віку та у перименопаузальний період невідповідних соціально-економічних умов протягом життя, що зумовлює виникнення екстрагенітальної патології (уражень серцево-судинної, травної, сечовидільної, автоімунної систем і порушень обміну речовин тощо) та відзначається у 60% випадків, причому у 2/3 пацієнток ця патологія має хронічний характер [7–9].

У жінок даної вікової категорії відзначається зростання кількості гінекологічної патології, що, за дослідженнями окремих авторів, становить від 45 до 65% (запальні захворювання органів малого таза у 50–55% випадків; міома матки,

опущення статевих органів, порушення менструального циклу) [10]. Онкологічні захворювання репродуктивної системи жінок у цьому віці переважають онкологічні ураження інших органів та систем [10]. Разом із цим потребує вивчення кореляція ступеня проявів клімактеричних симптомів, екстрагенітальної патології та вмісту вітаміну D у сироватці крові жінок.

Вітаміни відіграють важливу роль у фізіологічних процесах організму на різних етапах життя людини, а їхню недостатність пов'язують з низкою патологічних станів. В останні роки інтенсивні наукові дослідження встановили, що функції вітаміну D не обмежені тільки контролем кальцій-фосфорного обміну. Його рівень в організмі впливає на інші фізіологічні процеси, такі, як модуляція клітинного росту, нервово-м'язова провідність, імунітет і запалення. Експресія великої кількості генів, котрі кодують білки та беруть участь у проліферації, диференціюванні й апоптозі, також регулюється вітаміном D [1, 11–14].

За даними сучасних досліджень, вітамін D є гормоном, що відіграє значну роль у патогенезі серцево-судинних і неврологічних захворювань, інсулінорезистентності та цукрового діабету, у розвитку раку, автоімунних станів [1, 13, 15, 16].

Дефіцит вітаміну D, на думку експертів Міжнародного ендокринологічного суспільства, визначається при рівні 25(OH)D у сироватці крові менше 20 нг/мл, рівні між 20–30 нг/мл мають розцінюватися як недостатність вітаміну D, а оптимальний рівень – більше 30 нг/мл, особливо для літніх пацієнтів. Виражений дефіцит вітаміну D (менше 10 нг/мл) дуже поширений на Близькому Сході та у Південній Азії, де середні рівні коливаються від 4 до 12 нг/мл. Збільшення кількості жінок з надмірною масою тіла призводить до підвищення поширеності дефіциту вітаміну D, що пов'язують з його депонуванням у підшкірно-жировій клітковині та недостатністю для центрального кровотоку. Іншими причинами дефіциту вітаміну D є порушення травлення і всмоктування [5, 8]. Питання поширення дефіциту вітаміну D у жінок, що проживають в Україні назагал та у регіонах із різними клімато-географічними характеристиками, є важливою проблемою та потребує подальшого вивчення.

25(OH)D гідроксильється в багатьох клітинах в активну форму – 1,25(OH)₂D, яка діє локально, індукуючи диференціювання клітин і ангиогенез і притягуючи інвазивний клітинний ріст. ВООЗ опублікувала у 2008 році огляд на тему зв'язку вітаміну D і ракових захворювань та стала ініціатором досліджень щодо цього [10].

Усе більше досліджень демонструють, що вітамін D може відігравати певну роль у профілактиці та лікуванні цукрового діабету 1-го типу, порушенні толерантності до глюкози й інсулінорезистентності, цукрового діабету 2-го типу, гіпертензії, розсіяного склерозу, ревматоїдного артрити, ГРЗ і ГРВІ, туберкульозу, запальних захворювань кишечника тощо [1, 5, 11, 13, 15, 17, 18].

Вікове згасання гормональної функції яєчників призводить до зміни багатьох метаболічних компонентів, спричинює комплексні зміни, що вимагають хороших адаптаційних можли-

востей організму жінки. У багатьох жінок вже у перименопаузі виявляють несприятливі метаболічні зміни, такі, як збільшення маси тіла, порушення ліпідного, вуглеводного обмінів, а також ендотеліальна дисфункція, у розвитку яких певну роль може відігравати дефіцит вітаміну D, патологія травного тракту, тиреоїдна дисфункція [2, 3, 12, 15, 19]. Організовані подальші наукові дослідження допоможуть довести цей зв'язок.

За даними світової статистики, у галузі охорони здоров'я у країнах Східної Європи порівняно з усіма країнами континенту найвища смертність від ІХС. Особливо високий ризик захворіти на ІХС і померти від її наслідків у жінок 50-річного віку (46% та 31% відповідно). У жінок віком понад 50 років ймовірність передчасної смерті від ІХС у 10 разів вища, ніж від раку грудної залози, перелому шийки стегна, та у 20 разів вища, ніж від раку ендометрія [20–23].

Проблемою сьогодення є трактування патофізіологічних аспектів формування остеопорозу та атеросклерозу в одного й того самого пацієнта як незалежних один від одного процесів. При цьому не беруться до уваги вивчені факти, що на рівні тканин обидва процеси стартують практично одночасно і завжди включають значні порушення обміну і кальцію, і вітаміну D₃. Дані великомасштабних клінічних досліджень, у тому числі результати 25-річних спостережень за Фрамінгемською когортою, свідчать про незаперечний зв'язок між кальцифікацією артерій і остеопорозом як у жінок, так і у чоловіків. Дослідження товщини стінки інтими та щільності лумбальних кісток у 2000 осіб виявило, що товщина стінки інтими (показник прогресії атеросклерозу) – обернено пропорційна щільності кісток, що відображає стан кальцієвого депо організму [9, 24, 25].

Як встановлено дослідженнями низки авторів, які займаються вивченням проблеми остеопорозу, важливими завданнями кальцієвого обміну є постійне поновлення кісткової тканини, що сприяє підтриманню її на відповідних параметрах міцності та поповнення запасів цього важливого макроелементу. При остеопорозі формується розбалансованість між утворенням нової кісткової тканини та резорбцією (втратою кальцію) кістки [24, 26, 27]. Особливість перименопаузального періоду, а саме – дефіцит естрогенів, приводить у невідповідність взаємодію остеобластів та остеокластів і, в свою чергу, прискорює втрату кісткової тканини, формуючи передумови розвитку остеопорозу [24, 26, 27].

Як відомо, кісткова тканина – це депо та головний орган мінерального обміну кальцію, звідки він вививається за необхідності. Проте його рівень у сироватці крові залежить також від його всмоктування у кишечнику та фільтрації й абсорбції нирками. Ці складні процеси регулюються та контролюються естрогенами та іншими глюкокортикоїдними, соматотропними, кальцерегулювальними гормонами (паратиреоїдним, кальцитріолом, кальцитоніном), місцевими факторами, інсуліноподібним фактором росту, фактором тромбоцитарного походження та росту фібробластів [18].

Установлення зв'язку рівня дефіциту вітаміну D з ураженнями опорно-рухового апарату у перименопаузальний період, розроблення підходів щодо корекції порушень є важливим завданням подальших наукових досліджень.

Дефіцит естрогенів призводить до розбалансування між рівнем кальцію у сироватці крові та гормонами: паратиреоїдним, кальцитріолом, кальцитоніном, зумовлює дефіцит кальцію, вітаміну D та розвиток вторинного гіперпаратиреозу [28]. Разом з цим формуванню дефіциту кальцію та вітаміну D у перименопаузальний період сприяє:

– зменшення надходження кальцію з їжею, що пов'язане з порушеннями процесів всмоктування у травному (мальабсорбція, недостатня секреція лактази тощо), а також його втратою із сечею внаслідок натрійзалежного порушення ниркової реабсорбції мікроелементу;

– зменшення синтезу вітаміну D у шкірі, зумовленого зменшенням часу перебування на сонці;

– зниження синтетичної функції нирок на тлі недостатності 1 α -гідроксислази та, як наслідок, зменшення утворення активної форми вітаміну D [28].

Додатковим ризиком розвитку ІХС є зниження рівня вітаміну D у плазмі крові, що пов'язано із обмеженням рухової, фізичної активності на тлі порушень нервово-м'язової провідності, координації, недостатності кровообігу тощо.

Дані епідеміологічних досліджень когорт пацієнтів і здорових донорів свідчать, що дефіцит вітаміну D асоціюється з підвищенням артеріальним тиском, атеросклерозом, цукровим діабетом і активацією процесів запалення. Під час обстеження 654 пацієнтів віком 55–96 років (середній вік – 75,5 року) без ІХС та інсульту в анамнезі було встановлено, що товщина інтими сонної артерії зменшувалася зі збільшенням у плазмі крові рівня 25(ОН)D₃ – одного з основних метаболітів вітаміну. У масштабному дослідженні когорти з 16 600 чоловік віком понад 18 років було встановлено, що знижені рівні 25(ОН)D₃ відповідали підвищенню ризику серцево-судинних захворювань [29]. Це дослідження відрізняється від інших ретельним аналізом даних і достовірним встановленням ефектів впливу вітаміну D незалежно від віку, статі, етнічної приналежності, сезону, фізичної активності, індексу маси тіла, куріння, наявності гіпертонії, цукрового діабету, підвищених рівнів тригліцеридів, холестерину і ліпопротеїдів низької щільності, хронічних захворювань нирок та ін.

Отже, дефіцит вітаміну D, що формується у перименопаузальний період, є наслідком вікових особливостей, наявності різнопланової екстрагенітальної патології, з одного боку, а з іншого – зумовлює прояви клімактеричних симптомів та може слугувати маркером їхньої тяжкості, а його корекція сприятиме покращанню самопочуття жінки. Дослідження параметрів співвідношення показників, серед яких рівень вітаміну D, особливо в умовах певного регіону, – важливий напрямок вивчення особливостей перименопаузального періоду.

Низка авторів наводять епідеміологічні дані, що свідчать про досить вузький фізіологічний діапазон споживання вітаміну D. Вихід за рамки цього діапазону (дефіцит або гіпервітаміноз D) збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань [29]. Слід розрізняти фізіологічні (тобто рекомендовані добові) дози вітаміну і терапевтичне застосування вітаміну D₃. Щоденне і тривале споживання вітаміну D₃ у фізіологічних дозах є нормою харчування, а також абсолютно необхідним для довготривалої профілактики судинної патології та остеопорозу.

У той самий час при терапевтичному вживанні короткочасними курсами дози можуть значно перевищувати рекомендовані рівні 200–600 МО/добу. За даними досліджень, після тримісячного вживання у дозі 3000 МО/добу з метою компенсації гіповітамінозу D у пацієнтів спостерігалися зменшення стенозу артерій і збільшення рівнів лептину (гормону, що регулює метаболізм жирової тканини). У цілому питання дозування вітаміну D для профілактики/терапії судинних захворювань залишається відкритим. Індивідуально пацієнтам, ймовірно, можуть призначати дещо підвищені дози вітаміну D₃. Фізіологічні дози вітаміну D₃, особливо у період низької інсоляції, є необхідними практично кожному пацієнтові [14, 31].

Дослідженнями низки авторів було доведено та патогенетично обґрунтовано, що клінічно ефективно та економічно вигідно призначати жінкам у перименопаузальний період гормональні препарати (естрогени, естроген-прогестерони). Проте наявність протипоказань до застосування препаратів гормональної терапії, а також небажання жінок їх вживати, унеможливають тривале призначення такої терапії. Це вимагає здійснювати пошук негормональних препаратів

для лікування патології перименопаузального періоду, що є ефективними у комбінації із менопаузальною гормональною терапією або у разі монотерапії.

Оскільки недостатність вітаміну D у жінок у перименопаузальний період призводить до цілої низки патологічних станів, дослідниками, які працюють у цьому напрямку, розроблено низку настанов та рекомендацій щодо діагностики та лікування його дефіциту [28, 30]. Відомі Клінічні рекомендації Міжнародного фонду остеопорозу, Інституту медицини США (норми вживання кальцію та вітаміну D), Міжнародного ендокринологічного товариства, швейцарської Федеральної комісії з харчування, Товариства дослідження кісток та мінерального обміну Іспанії, Рекомендації для жінок у постменопаузі та осіб старшого віку Європейського товариства з клінічних і економічних аспектів остеопорозу та остеоартриту, Національного товариства з остеопорозу Великої Британії. Ці документи передбачають вживання холекальциферолу та ергокальциферолу й інших вітамінів цієї самої групи з харчовими продуктами, лікарськими препаратами, а також із харчовими добавками. Поряд із тим перспективними є комплекси, що містять біологічно активні речовини, які покращують якість життя жінок у клімактерич-

ний період, сприяють покращанню засвоєння кальцію. Прикладом цього є препарат, у якому поєднуються фітоестроген (транс-ресвератрол) та вітаміни D₃ (холекальциферол) і відомий антиоксидант вітамін E (α-токоферол). Препарат сприяє пом'якшенню клімактеричних симптомів, профілактиці остеопорозу, ускладнень з боку серцево-судинної, нервової та ендокринної систем тощо [25, 27, 28, 31–33].

Ураховуючи викладене вище, важливо вивчити та розширити уявлення про патогенетичні механізми взаємозв'язку між недостатністю/дефіцитом вітаміну D та проявами клімактеричних і метаболічних порушень, виникненням гінекологічної патології у жінок у перименопаузальний період із захворюваннями травного тракту, субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту. Необхідно опрацювати критерії ефективності терапії, спрямованої на покращання якості життя жінок у перименопаузальний період, у тому числі з використанням препаратів для корекції рівня вітаміну D. Розроблення діагностично-лікувальних алгоритмів індивідуалізованого ведення пацієнток із екстрагенітальною патологією та дефіцитом вітаміну D дозволить покращити якість життя жінок у перименопаузі та попередити пізні менопаузальні порушення.

Роль дефіцита вітаміна D в розвитку патології у жінок перименопаузального віку
К.В. Козак

В статтю представлено аналіз літературних джерел, що стосуються сучасних поглядів на ролі дефіциту вітаміну D в проблемах здоров'я жінок у перименопаузальний період. По даним досліджень останніх років, вітамін D грає роль не тільки в контролі кальцій-фосфорного обміну, але й має значення в патогенезі серцево-судинних і неврологічних захворювань, інсулінорезистентності і сахарного діабета, в розвитку раку і аутоімунних захворювань, особливо у жінок перименопаузального віку. Важливо продовжити дослідження взаємозв'язку між недостатністю / дефіцитом вітаміну D і клімактеричними і менопаузальними порушеннями. На сьогодні неодноразово оцінюються існуючі принципи і ефективність корекції дефіциту вітаміну D в покращенні якості життя жінок перименопаузального віку, що обумовлює актуальність даного напрямку досліджень.

Ключевые слова: перименопаузальний період, недостатність/дефіцит вітаміну D.

The role of vitamin D deficiency in the development of pathology in women of perimenopausal age
Kh.V. Kozak

The article presents an analysis of literary sources about contemporary views on the role of vitamin D deficiency in the health problems of women of the perimenopausal period. According to research data of recent years, vitamin D plays a role not only in the control of calcium-phosphorus metabolism, but also plays a role in the pathogenesis of cardiovascular and neurological diseases, insulin resistance and diabetes, in the development of cancer and autoimmune conditions, especially in women of perimenopausal age. It is important to continue the study of the relationship between vitamin D deficiency and menopausal and menopausal disorders. Currently, the existing principles and effectiveness of the correction of lack of vitamin D in improving the quality of life of women of perimenopausal age are ambiguously assessed, which determines the relevance of this research direction.

Key words: perimenopausal period, insufficiency/deficiency of vitamin D.

Сведения об авторе

Козак Кристина Викторовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 70-17-44

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Томилова ИК, Ощепкова ЕВ. Возможна ли профилактика кальцификации сосудов препаратами кальция и витамина D₃? Экспертное мнение. 2011; 3(11): 17-24.
2. Маличенко СБ, Волкова ВА, Халидова КК. Системные изменения в климактерии. Постменопаузальный синдром: дефицит кальция и витамина D. Клин. геронтология. 2008; 3: 54-62.
3. Anderson JL, May HT, Horne BD. [et al.]: Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group 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.
4. Povoznyuk W, Balatska NL, Muts VY, Klymovytsky F, Synenky O. Deficyty i niedobory witaminy D w populacji Ukrainy. Standardy Medyczne – Pediatria. 2012; (9): 584-589.
5. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M.[et al.]: Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. Endokrynol. Pol. 2013; 64: 319-327.
6. Mercurio G, Zoncu S, Cherchi A, Rosano G.M. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? Ital. Heart J. 2010; 2(10):719-727.
7. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E. [et al.]. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet. 2010; 37: 895-905.
8. Snezhitskiy VA, Yankovskaya LV, Povoznyuk W. [et al.]. Vitamin D deficiency/insufficiency among residents of the Western Region of Belarus suffering from cardiovascular pathology. Standardy Medyczne. Pediatria. 2012. (9): 577-582.
9. Wilson PW, Meigs JB. Cardiometabolic risk: a Framingham perspective. Int. J. Obes. 2008; 32 (2): 17-20.
10. Garland CF. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. Ann. Epidemiol. 2009; 19: 468-483.
11. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94 (1): 26-34.
12. Bellia A, Gargovich C, D'Adamo M. [et al.]. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. Intern. Emerg. Med. 2011; 25: 34-7.
13. Buchares S, Barberato SR, Stingham AEM. [et al.]. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. J. Ren. Nutr. 2011. doi: 10.1053/j.jrn.2011.07.001.
14. Chen TC, Lu Z, Holick MF. Photobiology of Vitamin D. Nutrition and Health. 2010; 35-60.

15. Mitchenko OI, Lutay MI. Dyslipidemia: diagnosis, prevention and treatment. К.: Четверта хвиля 2007. – 56 р. Ukrainian (Мітченко О.І., Лугай М.І. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування. – К.: Четверта хвиля, 2007. – 56 с.).
16. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB. [et al.]. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: The Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; (94): 486-494.
17. Chagas CE, Borges MC, Martini LA. [et al.]. Focus on Vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients.* 2012; 4(1): 52-67.
18. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010; (26):591-595.
19. Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку. *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2012; 4 (08).
20. Кежун ЛВ, Янковська ЛВ, Ляликов СА, Курбат МН. Суточний профіль артеріального тиску при восполненні дефіциту/недостаточності вітаміну D у жінок з артеріальною гіпертензією в ранньому постменопаузальному періоді. *Журнал Гродненського державного медичного університету.* 2014; (3): 112-116.
21. Burgaz A, Orsini N, Latsen SC. [et al.]. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a metanalysis. *J. Hypertens.* 2011; (29): 636-645.
22. Dekker JM, Girman C, Rhodes T. [et al.]. Metabolic Syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn study. *Circulation.* 2005; (112): 666-673.
23. Martins D, Wolf M, Pan D. [et al.]. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167 (11): 1159-1165.
24. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, Patel S, Selby P, Tanna N, Francis R.M. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. *Age Ageing.* 2014; (28).
25. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Kaufman JM, Ringe JD, Weryha G, Reginster JY. 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 Apr., 29(4), 305-13. doi: 10.1185/03007995.2013.766162. Epub 2013 Feb 7.
26. Маличенко СБ, Волкова ВА, Халидова КК. Системные изменения в климактерии. Постменопаузальный синдром: дефицит кальция и витамина D. *Клин. Геронтология.* 2008; 3: 54-62.
27. Gómez de Tejada Romero M.J., Sosa Henríquez M., Del Pino Montes J., Jódar Gimeno E., Quesada Gómez J.M., Cancelo Hidalgo M.J., Díaz Curiel J., Mesa Ramos M., Muñoz Torres M., Carpintero Benítez P., Navarro Ceballos C., Valdés y Llorca C., Giner Ruiz V., Blázquez Cabrera J.A., García Vadillo J.A., Martínez Rodríguez M.E., Peña Arrebola A., Palacios Gil-Antuñano S. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev. Osteoporos Metab. Miner.* 2011; 3 (1):53-64.
28. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M.: Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
29. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL. [et al.]. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension.* 2011; 57: 63-69.
30. Шилін ДЕ. Вітамінгормон D в клініці XXI століття: плейотропні ефекти і лабораторна оцінка. *Клінічна лабораторна діагностика.* 2010; 12: 17-23.
31. Bischoff-Ferrari HA, Burckhardt P, Quack-Loetscher K, Gerber B, l'Allemand D, Laimbacher J, Bachmann M, Rizzoli R. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012. <http://www.iccid.org/p142000804.html>.
32. Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 860-868.
33. Kendrick J, Targher G, Smits G. [et al.]. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atheroscl.* 2009; 255-260.

Стаття постуила в редакцію 21.06.2018