

Вітамін D для профілактики захворювань: клінічні практичні настанови Ендокринологічного товариства

Частина 1*#

Marie B. Demay, Anastassios G. Pittas, Daniel D. Bikle, Dima L. Diab, Mairead E. Kiely,
Marise Lazaretti-Castro, Paul Lips, Deborah M. Mitchell, M. Hassan Murad, Shelley Powers,
Sudhaker D. Rao, Robert Scragg, John A. Tayek, Amy M. Valent, Judith M.E. Walsh,
Christopher R. McCartney

Co-Sponsoring Organizations: American Association of Clinical Endocrinology (AACE), European Society of Endocrinology (ESE), Pediatric Endocrine Society (PES), American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Vitamin D Workshop, American Society for Nutrition (ASN), Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Society of General Internal Medicine (SGIM), Endocrine Society of India (ESI)

Передісторія. Численні дослідження демонструють зв'язок між концентрацією 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові та поширеними захворюваннями, зокрема захворюваннями опорно-рухового апарату, метаболічними, серцево-судинними, злоякісними, автоімунними та інфекційними захворюваннями. Хоча причинно-наслідковий зв'язок між концентрацією 25(OH)D у сироватці крові та багатьма захворюваннями чітко не встановлений, цей зв'язок спричинив широке поширення прийому вітаміну D та збільшення кількості лабораторних тестів на 25(OH)D у загальній популяції. Співвідношення користі та ризику від збільшення споживання вітаміну D, а також оптимальне споживання вітаміну D і роль тестування на 25(OH)D для профілактики захворювань не визначено.

Мета. Розробити клінічні рекомендації щодо застосування вітаміну D (холекальциферолу (вітамін D₃) або ергокальциферолу (вітамін D₂)) для зниження ризику захворювання в осіб без установлення показань для лікування вітаміном D або визначення рівня 25(OH)D.

Методи. Мультидисциплінарна група клінічних експертів разом з методологією розробки рекомендацій і систематичного огляду літератури визначила пріоритетність 14 клінічно значущих питань, пов'язаних із використанням тестування на вітамін D та 25(OH)D для зниження ризику захворювання. Група віддала перевагу рандомізованим плацебо-контрольованим дослідженням у загальній популяції (без установлених показань для лікування вітаміном D або тестування на 25(OH)D) при оцінці впливу емпіричного введення вітаміну D протягом усього життя, а також за певних станів (вагітність і переддіабет). Група визначила «емпіричне доповнення» як споживання вітаміну D, яке: а) перевищує рекомендовану добову норму споживання (Dietary Reference Intakes (DRI)), б) впроваджується без тестування на 25(OH)D. При проведенні систематичних оглядів здійснювали пошук в електронних базах даних щодо публікацій, пов'язаних із зазначеними 14 клінічними питаннями. Для оцінювання вірогідності доказів та надання рекомендацій була використана методологія класифікації, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій (GRADE). Підхід передбачав урахування думок представника пацієнта, цінності пацієнта, необхідних витрат і ресурсів, прийнятності та доцільності, а також вплив запропонованих рекомендацій на рівність у сфері охорони здоров'я. Під час розробки цієї клінічної настанови

* Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2024;109:1907-1947. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>.

Переклад Н.Б. Зелінської, д. мед. н., проф., доц. кафедри ендокринології, голови Асоціації дитячих ендокринологів України (znb@ukr.net).

не використовували систему оцінки ризиків, і вона не була розроблена для заміни поточної DR1 для вітаміну D.

Результати. Експертна група пропонує емпіричне додавання вітаміну D дітям і підліткам віком від 1 до 18 років для профілактики аліментарного рахіту та через його потенціал для зниження ризику інфекцій дихальних шляхів, для осіб віком ≥ 75 років — через його потенціал для зниження ризику смертності, для вагітних — через його потенціал для зниження ризику прееклампсії, внутрішньоутробної смертності, для осіб із високим ризиком переддіабету — через його потенціал для зменшення прогресування до діабету. Оскільки дози вітаміну D у залучених клінічних випробуваннях значно відрізнялися і багатьом учасникам випробування було дозволено продовжувати приймати власні добавки, що містять вітамін D, оптимальні дози для емпіричного прийому вітаміну D залишаються незрозумілими для розглянутих груп населення. Для невагітних осіб старше 50 років, яким показаний вітамін D, експертна група пропонує щоденне введення вітаміну D, а не періодичне використання високих доз. Експертна група рекомендує не приймати емпіричні добавки вітаміну D у дозі вище за добу рекомендовану для зниження ризику захворювання в здорових дорослих молодше 75 років. Не знайдено жодних клінічних доказів, що підтверджують проведення рутинного скринінгу на 25(OH)D у загальній популяції, а також в осіб з ожирінням або темним кольором шкіри, а також не було чітких доказів оптимального цільового рівня 25(OH)D, необхідного для профілактики захворювань у розглянутих популяціях. Таким чином, група експертів рекомендує не проводити рутинного тестування на 25(OH)D у всіх розглянутих популяціях. Група експертів дійшла висновку, що в більшості випадків емпіричне додавання вітаміну D є недорогим, доцільним, прийнятним як для здорових осіб, так і для медичних працівників, і не має негативного впливу на рівність у сфері охорони здоров'я.

Висновки. Експертна група пропонує емпіричне призначення вітаміну D особам віком від 1 до 18 років, дорослим віком понад 75 років, вагітним особам та особам із високим ризиком переддіабету. Через дефіцит природних харчових продуктів, багатих на вітамін D, емпіричне додавання може бути досягнуте поєднанням збагачених продуктів і добавок, що містять вітамін D. Оскільки в клінічних випробуваннях не отримано підтверджувальних доказів, група рекомендує не проводити рутинного тестування на 25(OH)D за відсутності показань. Ці рекомендації не призначені для заміни існуючих рекомендованих доз вітаміну D, а також для осіб із установленими показаннями для лікування вітаміном D або тестування на 25(OH)D. Необхідно провести дослідження для визначення оптимальних рівнів 25(OH)D, що мають певні переваги для здоров'я.

Ключові слова: вітамін D, 25-гідроксивітамін D, дефіцит вітаміну D, смертність, вагітність, інфекція, переддіабет, клінічна практична настанова, систематичні огляди.

Роль вітаміну D у регуляції гомеостазу скелетних і мінеральних йонів добре відома. Епідеміологічні дані свідчать про зв'язок низького статусу вітаміну D із підвищеним ризиком розвитку поширених захворювань, зокрема захворюваннями опорно-рухового апарату, метаболічними, серцево-судинними, злоякісними, автоімунними та інфекційними захворюваннями [1–3]. Однак обсерваційні дослідження схильні до змішування результатів і різних форм упередженості, а причинно-наслідковий зв'язок між низьким статусом вітаміну D, оціненим за рівнем 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові, та багатьма захворюваннями не був чітко встановлений. Проте цей зв'язок спричинив широке поширення прийому вітаміну D та збільшення кількості лабораторних тестів на 25(OH)D у загальній популяції. У Сполучених Штатах поширеність додаткового використання вітаміну D у дозі 1000 МО (25 мкг) або більше на добу зросла з 0,3 % у Національному дослідженні здоров'я та харчування (NHANES) 1999–2000 рр. до 18,2 % у NHANES 2013–2014 рр. [4]. Використання тестування на 25(OH)D у клінічній практиці також зростає. Однак економічна ефективність масштабного тестування була поставлена під сумнів, особливо враховуючи невизначеність

щодо оптимального рівня 25(OH)D, необхідного для запобігання розвитку захворювання.

Вітамін D не є справжнім вітаміном (це поживна речовина, яка не може бути ендogenно синтезована), оскільки його споживання не є необхідним для осіб, які отримують достатньо сонячного опромінення. Однак сезонні коливання доступності УФ-В* випромінювання та зменшення сонячного опромінення, пов'язані з одягом та обмеженим часом перебування на свіжому повітрі, призвели до того, що населення загалом дедалі більше залежить від перорального прийому вітаміну D із кількох природних джерел, продуктів, збагачених вітаміном D, та добавок, що містять вітамін D. Незалежно від того, потрапляє він в організм з їжею чи синтезується в шкірі, вітамін D перетворюється на 25(OH)D у печінці [5]. Цей процес не є жорстко регульованим, тому концентрація 25(OH)D найточніше відображає статус вітаміну D. Другий етап гідроксилування (1 α) сприяє утворенню активного метаболіту (1,25-дигідроксивітаміну D) у багатьох тканинах. Вважається, що циркулюючий 1,25-дигідроксивітамін D переважно утворюється внаслідок 1 α -гідроксилування в нирках за відсутності патологічних

* Частина ультрафіолетового спектра сонця з довжиною хвилі 280–315 нм.

станів [6]. Хоча мутації, пов'язані з втратою функції гідроксилази вітаміну D є рідкісними, генетичні варіанти та деякі фармакологічні агенти можуть впливати на їхню активність [7–10]. Метаболіти вітаміну D секретуються з жовчаними кислотами та реабсорбуються в термінальному відділі клубової кишки. Тому захворювання термінального відділу клубової кишки, а також загальна мальабсорбція та короткий кишечник (зокрема внаслідок шунтування шлунка за методом Ру) можуть призвести до низького рівня 25(OH)D у сироватці крові. Існують й інші стани, які пов'язані з ризиком низького рівня 25(OH)D. Наприклад, метаболіти вітаміну D, зв'язані з білком, що зв'язує вітамін D, та альбуміном, втрачаються із сечею в осіб із нефротичним синдромом. Крім того, метаболіти вітаміну D інактивуються переважно 24-гідроксилазою, яка індукується високим рівнем 1,25-дигідроксिवітаміну D, а також фактором росту фібробластів-23, що спостерігається при хронічній хворобі нирок [11]. Важливо, що ці рекомендації не слід застосовувати для осіб з основними захворюваннями, які суттєво змінюють фізіологію вітаміну D.

Дія метаболітів вітаміну D опосередковується рецептором вітаміну D, який експресується в більшості тканин. Показано, що рецептор вітаміну D регулює клітинну диференціацію та експресію генів-мішеней у багатьох типах клітин, зокрема клітинах імунної системи. Найкраще встановлено фізіологічну роллю рецептора вітаміну D є сприяння всмоктуванню кальцію в кишечнику, що є критично важливим для підтримки гомеостазу скелета та мінеральних йонів [12, 13]. Вплив вітаміну D на скелет залежить від адекватного споживання кальцію. Вплив вітаміну D на імунну систему зумовлений локальною активацією 25(OH)D до 1,25-дигідроксивітаміну D та індукцією експресії рецептора вітаміну D [14]. Таким чином, оптимальний рівень 25(OH)D для запобігання розвитку захворювання, імовірно, залежить від клінічних результатів, які оцінюють. Очікується, що необхідна тривалість впливу вітаміну D для досягнення конкретних результатів відрізнятиметься залежно від основної патофізіології (наприклад, гострі (інфекції) порівняно з хронічними захворюваннями (рак)).

Основною метою Комісії з розробки рекомендацій для цієї настанови, що замінює попередні рекомендації [15], було визначити клінічні рекомендації щодо використання вітаміну D для зниження ризику захворювання в осіб без установлених показань для лікування вітаміном D або тестування на 25(OH)D. Комісія визнала, що існує багато важливих клінічних питань щодо використання тестування на вітамін D і 25(OH)D у загальній популяції, але через обмежені ресурси 14 із цих клінічних питань були пріоритетними, для кожного питання було розглянуто від 4 до 6 результатів. Оскільки очікується, що важливі для пацієнта клінічні результати відрізнятимуться залежно від цільової популя-

ції, комісія запропонувала конкретні результати для дитячої популяції (віком від 1 до 18 років), а також для віку від 19 до 49 років, від 50 до 74 років і ≥ 75 років. Чинні настанови рекомендують емпіричний прийом вітаміну D у перший рік життя, зокрема для профілактики аліментарного рахіту [16–18], тому ця демографічна група не була розглянута. Іншими дослідженими популяціями були вагітні особи та особи з переддіабетом, темним кольором шкіри та ожирінням. Група також розглянула питання про те, чи слід рекомендувати щоденний прийом вітаміну D, а не періодичний (нешоденний) прийом вищих доз вітаміну D, і чи слід обмежувати прийом добавок тими, у кого рівень 25(OH)D у крові нижчий за певний пороговий рівень.

Для систематичних оглядів пріоритет віддавали доказам, отриманим у рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД). Великі (> 1000 учасників) поздовжні обсерваційні когортні дослідження розглядали, якщо вони містили відповідні порівняльні матеріали (додаткове вживання порівняно з відсутністю добавок) та результати, але лише за умови недостатньої кількості РКД. Дослідження, в яких втручанням був аналог або метаболіт вітаміну D, відмінний від вітаміну D₂ або вітаміну D₃, були виключені, оскільки ці сполуки доступні не в усьому світі. Менделівські рандомізовані дослідження були виключені, оскільки вони не оцінюють відповіді на добавки. Для оцінки вірогідності доказів та обґрунтування рекомендацій використовували методологію класифікації, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій (GRADE). Група шукала докази, що стосуються всіх елементів структури «Від доказів до рішення» (Evidence-to-Decision (EtD)), тобто цінності та уподобання зацікавлених сторін (зокрема внесок клінічних експертів та представника пацієнтів), витрат й інших необхідних ресурсів, економічної ефективності, прийнятності, доцільності та впливу на рівність у сфері охорони здоров'я. Група не виявила переконливих доказів, що стосуються цих елементів EtD, для більшості клінічних питань.

Обмеження

Під час розробки цієї Клінічної настанови виникло кілька труднощів, які вплинули на формулювання остаточних рекомендацій.

1. Оскільки очікується, що особи, які мають нижчі вихідні рівні 25(OH)D, отримають більше користі від добавок вітаміну D, ніж ті, хто має вищий рівень [19], основним обмеженням у формулюванні рекомендацій була недостатня кількість РКД, що стосуються ефективності та безпечності добавок вітаміну D у популяціях із низькими вихідними рівнями 25(OH)D. Середні вихідні рівні 25(OH)D у багатьох великих дослідженнях були в діапазоні, який більшість вважала б адекватним (наприклад, 31 нг/мл (78 нмоль/л) у дослідженні VITAL) [20]. У таких дослідженнях відсутність ефекту вітамі-

- ну D не обов'язково означає, що він не впливає на відповідний результат. Досліджувані популяції, імовірно, мали вихідні рівні 25(OH)D, адекватні для бажаного результату.
2. На відміну від типових випробувань фармакологічних препаратів, в яких учасників контрольної групи не піддавали впливу втручання, усі учасники випробувань вітаміну D регулярно отримували його внаслідок впливу сонячного світла та з харчових продуктів. Крім того, багато випробувань дозволяли учасникам продовжувати приймати свої добавки, що містили вітамін D, що часто відображало рекомендовану добову дозу (наприклад, 600–800 МО (15–20 мкг) щодня для дорослих). Такі обставини могли призвести до упереджених результатів випробувань у бік нульової гіпотези.
 3. Більшість досліджень вітаміну D не розглядали специфічного рівня 25(OH)D як критерій прийнятності, жодне дослідження не було розроблено або спрямоване на вивчення впливу вітаміну D у підгрупах, стратифікованих за початковим або досягнутим рівнем 25(OH)D. Це завадило групі експертів запропонувати порогові значення для адекватності 25(OH)D або встановити цільові рівні 25(OH)D для профілактики захворювань, оскільки порогові значення 25(OH)D, імовірно, відрізнятимуться залежно від популяції та результату. Хоча багато систематичних оглядів містять аналіз підгруп відповідно до середніх початкових рівнів 25(OH)D, такі аналізи схильні до помилки, коли висновки про окремих осіб ґрунтуються на сукупних групових даних. Тому замовлений систематичний огляд, на якому ґрунтується ця настанова, не містить аналізу підгруп дослідження відповідно до середніх початкових рівнів 25(OH)D.
 4. Багато досліджень вважали недостатньо тривалими для адекватної оцінки впливу втручання вітаміну D на деякі результати через тривалий латентний період розвитку хронічних захворювань, таких як рак, діабет, серцево-судинні захворювання (ССЗ) та остеопороз.
 5. Оскільки в залучених дослідженнях використовували різні дози та схеми введення вітаміну D, конкретні рекомендації щодо дозування вітаміну D не можна було запропонувати для певних груп населення. У технічних зауваженнях узагальнено дози вітаміну D, які використовували в аналізованих дослідженнях.
 6. Дослідження, які розглядала комісія, проведено в загалом здорових популяціях із середнім ризиком щодо результатів, що нас цікавлять, тому рекомендації обмежуються загалом здоровими особами без установлених показань для лікування вітаміном D або визначення рівня 25(OH)D.
 7. У більшості випробувань учасники дослідження були переважно європейського походження або ідентифікувалися як білі неіспаномовного походження, і дуже мало випробувань проведено з участю великої кількості представників інших рас чи етнічних груп.
 8. Комісія розробила клінічні питання для різних вікових груп дорослих (< 50, від 50 до 74 та ≥ 75 років), щоб представити різні етапи життя. Однак комісія визнає дещо довільний характер цих категорій і те, що в багатьох дослідженнях популяції охоплювали всі ці вікові категорії. Як наслідок, було складно безпосередньо застосувати результати дослідження до вузько визначених вікових груп.
 9. У багатьох дослідженнях, проведених за участю осіб віком понад 50 років, вітамін D поєднувався з кальцієм, що ускладнює відокремлення ефекту вітаміну D від ефекту кальцію. Це особливо актуально для результатів, пов'язаних зі здоров'ям скелета, для якого як вітамін D, так і кальцій вважаються необхідними.
 10. Через обмеженість ресурсів не всі потенційні результати, що становлять інтерес, були враховані в усіх досліджуваних групах населення. Комісія видала пріоритет результатам, які, на її думку, були найбільш релевантними для певних груп населення.
- Таким чином, ці клінічні рекомендації стосуються використання вітаміну D для зниження ризику захворювання в осіб без установлених показань для лікування вітаміном D або тестування на 25(OH) D. Група з розробки рекомендацій припустила, що дози та споживання вітаміну D, рекомендовані Інститутом медицини (Institute of Medicine's (IOM), нині Національна академія медицини) [21], є базовим стандартом для всіх осіб. Рекомендації групи не слід екстраполювати на осіб із супутніми захворюваннями, що, як відомо, негативно впливають на фізіологію вітаміну D. Для тих, хто живе в країнах, де збагачення їжі вітаміном D не є стандартним або харчові добавки не використовуються регулярно, можуть знадобитися втручання для забезпечення базового споживання, що відповідає рекомендованим IOM DRI.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДАЦІЙ

Запитання 1. Слід застосовувати емпіричне чи неемпіричне додавання вітаміну D для дітей і підлітків (віком від 1 до 18 років)?

Рекомендація 1. Дітям та підліткам віком від 1 до 18 років ми пропонуємо емпіричне додавання вітаміну D для запобігання аліментарному рахіту та потенційного зниження ризику інфекцій дихальних шляхів (2 | ●●○○).

Технічні зауваження

- Емпіричне лікування вітаміном D може передбачати щоденне споживання збагачених продуктів, вітамінних препаратів, що містять вітамін D, та/або добавки вітаміну D (таблетки або краплі).
- У клінічних дослідженнях, залучених до систематичного огляду, щодо інфекцій дихальних

шляхів у дітей дози вітаміну D становили від 300 до 2000 МО (від 7,5 до 50,0 мкг) на добу. Розрахункове середньозважене значення — близько 1200 МО (30 мкг) на добу.

Запитання 2. Чи слід застосовувати емпіричне додавання вітаміну D для невагітних дорослих віком < 50 років?

Запитання 3. Чи слід використовувати добавки вітаміну D невагітним дорослим віком < 50 років, якщо рівень 25(OH)D нижчий за порогове значення?

Рекомендація 2. Для загальної дорослої популяції віком до 50 років ми рекомендуємо не приймати емпіричних добавок вітаміну D понад рекомендовану добову норму споживання для цієї групи населення (2 | ●○○○).

Технічне зауваження

- Ця рекомендація стосується емпіричного прийому вітаміну D, що перевищує рекомендовані добові норми, встановлені ІОМ. Дорослі цієї вікової групи повинні дотримуватися рекомендованої добової норми, встановленої ІОМ (600 МО (15 мкг) щодня).

Рекомендація 3. Для загального дорослого населення віком до 50 років ми не рекомендуємо проводити рутинне тестування на 25(OH)D (2 | ●○○○).

Технічні зауваження

- У цій популяції рівні 25(OH)D, які б забезпечували певні результати, не були встановлені в клінічних випробуваннях.
- Експертна група не рекомендує: а) рутинного скринінгу на вміст 25(OH)D для визначення наявності чи відсутності вітаміну D; б) рутинного подальшого тестування на рівень 25(OH) D для визначення дози вітаміну D.
- Ця рекомендація стосується в основному здорових дорослих, які не мають установлених показань для визначення рівня 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

Запитання 4. Чи слід використовувати емпіричне додавання вітаміну D дорослим віком від 50 до 74 років?

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

Рекомендація 4. Для загальної популяції віком від 50 до 74 років ми рекомендуємо не приймати регулярно добавки вітаміну D понад рекомендовану для цієї групи населення добову норму споживання (2 | ●●●○).

Технічне зауваження

- Ця рекомендація стосується емпіричного прийому вітаміну D понад рекомендовані ІОМ добові норми. Особи, які належать до цієї вікової групи, мають дотримуватися рекомендованої ІОМ

добової норми (600 МО (15 мкг) щодня для осіб віком від 50 до 70 років, 800 МО (20 мкг) щодня для осіб віком понад 70 років).

Рекомендація 5. Для загальної популяції віком від 50 до 74 років ми не рекомендуємо проводити рутинне тестування на 25(OH)D (2 | ●○○○).

Технічні зауваження

- У цій популяції рівні 25(OH)D, які б забезпечували певні результати, не були встановлені в клінічних випробуваннях.
- Експертна група не рекомендує: а) рутинного скринінгу на вміст 25(OH)D для визначення наявності чи відсутності вітаміну D; б) рутинного тестування на рівень 25(OH)D для визначення дози вітаміну D.
- Ця рекомендація стосується в основному здорових дорослих, які не мають установлених показань для визначення рівня 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

Запитання 6. Чи слід дорослим віком ≥ 75 років використовувати емпірично добавки вітаміну D?

Запитання 7. Чи слід приймати добавки вітаміну D дорослим віком ≥ 75 років, якщо рівень 25(OH)D нижчий за порогове значення?

Рекомендація 6. Для загальної популяції віком ≥ 75 років ми пропонуємо емпірично використовувати добавки вітаміну D через його потенціал для зниження ризику смертності (2 | ●●●○).

Технічні зауваження

- Емпіричне лікування вітаміном D може передбачати щоденне споживання збагачених продуктів, вітамінних препаратів, що містять вітамін D, та/або добавки вітаміну D.
- Для емпіричного використання щоденний прийом вітаміну D у нижчих дозах є кращим за нещоденні вищі дози.
- У клінічних випробуваннях, залучених до систематичного огляду, в якому повідомлялося про результати смертності, дози вітаміну D становили від 400 до 3333 МО (від 10 до 83 мкг) на добу. Розраховане середньозважене значення — близько 900 МО (23 мкг) на добу. У багатьох випробуваннях учасникам дозволялося продовжувати приймати свої звичайні добавки до 800 МО (20 мкг) вітаміну D на добу.

Рекомендація 7. Для загальної популяції віком ≥ 75 років ми не рекомендуємо проводити рутинне тестування на рівень 25(OH)D (2 | ●○○○).

Технічні зауваження

- У цій популяції порогові значення вмісту 25(OH)D, які б забезпечували певні переваги для результату, не були встановлені в клінічних випробуваннях.

- Експертна група не рекомендує: а) рутинного скринінгу на вміст 25(OH)D для визначення наявності чи відсутності вітаміну D; б) рутинного тестування на рівень 25(OH)D для визначення дози вітаміну D.
- Ця рекомендація стосується загалом здорових дорослих, які не мають установлених показань для визначення 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

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

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

Рекомендація 8. Ми пропонуємо емпіричне призначення добавок вітаміну D під час вагітності через його потенціал для зниження ризику пре-еклампсії, внутрішньоутробної смертності, передчасних пологів, пологів із малою вагою для гестаційного віку та неонатальної смертності (2 | ●●○○).

Технічні зауваження

- Ця рекомендація ґрунтується на даних досліджень, проведених на здорових особах під час вагітності.
- Емпіричне лікування вітаміном D може передбачати щоденне споживання збагачених продуктів, пренатальних вітамінних препаратів, що містять вітамін D, та/або добавок вітаміну D (таблетки або краплі).
- У клінічних випробуваннях, залучених до систематичного огляду, дози вітаміну D становили від 600 до 5000 МО (від 15 до 125 мкг) на добу зазвичай щодня або щотижня. Розрахована середньозважена доза — близько 2500 МО (63 мкг) на добу.

Рекомендація 9. Під час вагітності ми не рекомендуємо проводити рутинне тестування на 25(OH)D (2 | ●○○○).

Технічні зауваження

- У цій популяції рівні 25(OH)D, які забезпечують переваги, пов'язані з результатами вагітності, не були встановлені в клінічних випробуваннях.
- Експертна група не рекомендує: а) рутинного скринінгу на вміст 25(OH)D для визначення наявності чи відсутності вітаміну D; б) рутинного тестування на рівень 25(OH)D для визначення дози вітаміну D.
- Ця рекомендація стосується загалом здорових вагітних жінок, які не мають установлених показань для визначення рівня 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

Запитання 10. Чи слід емпірично приймати вітамін D дорослим із переддіабетом (за глікемічними критеріями)?

Рекомендація 10. Для дорослих із високим ризиком переддіабету, окрім зміни способу життя, ми пропонуємо емпіричний прийом добавок вітаміну D для зниження ризику прогресування до діабету (2 | ●●●○).

Технічні зауваження

- Модифікація способу життя має бути рутинним компонентом лікування дорослих із переддіабетом.
- Клінічні випробування, на яких ґрунтується ця рекомендація, стосувалися переважно дорослих із високим ризиком переддіабету, які відповідають 2 або 3 критеріям глікемії Американської діабетичної асоціації (глюкоза натще, глікований гемоглобін (HbA1c), рівень глюкози через 2 год після перорального введення 75 г глюкози) для переддіабету, та осіб із порушеною толерантністю до глюкози.
- У клінічних випробуваннях, залучених до систематичного огляду, дози вітаміну D становили від 842 до 7543 МО (від 21 до 189 мкг) на добу. Розраховане середньозважене значення — близько 3500 МО (88 мкг) на добу. У деяких випробуваннях учасникам дозволялося продовжувати приймати свої звичайні добавки до 1000 МО (25 мкг) вітаміну D щодня.

Запитання 11. Чи слід щоденно приймати вітамін D у нижчій дозі або періодично вищу дозу вітаміну D невагітним жінкам, яким показано лікування вітаміном D?

Рекомендація 11. Для дорослих віком понад 50 років, які мають показання до прийому вітаміну D як добавки або лікування, ми пропонуємо щоденний прийом вітаміну D у нижчій дозі замість періодичного прийому вітаміну D у вищій дозі (2 | ●●○○).

Технічне зауваження

- Комісія не виявила доказів, що стосуються осіб віком до 50 років.

Запитання 12. Чи слід проводити скринінг на вміст 25(OH)D (з прийомом добавок/лікуванням вітаміном D, якщо рівень 25(OH)D нижчий за порогове значення) для здорових дорослих?

Рекомендація 12. У здорових дорослих ми рекомендуємо не проводити рутинного скринінгового обстеження на рівень 25(OH)D (2 | ●○○○).

Технічні зауваження

- У здорових дорослих рівні 25(OH)D, які б забезпечували певні результати, не були встановлені в клінічних випробуваннях.
- Ця рекомендація стосується дорослих, в яких немає встановлених показань для визначення рівня 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

Запитання 13. Чи слід проводити скринінг на вміст 25(OH)D (із прийомом добавок/лікуванням

Вік 1—18	Вік 19—49 років	Вік ≥75 років	Вагітні	Переддіабет
Емпіричне додавання вітаміну D*	Не емпіричне додавання вітаміну D*	Емпіричне додавання вітаміну D*	Емпіричне додавання вітаміну D*	Емпіричне додавання вітаміну D*
Для профілактики харчового рахіту та зниження ризику респіраторних інфекцій	Дотримуватися рекомендованої добової норми Інституту медицини	Для зниження ризику смертності	Для зниження ризику прееклампсії, внутрішньоутробної смертності, передчасного народження, народження дитини, маленької для гестаційного віку, і неонатальної смертності	Для зниження ризику прогресування діабету
<p>Експертна група припустила, що всі мають дотримуватися добових норм споживання, рекомендованих Інститутом медицини США (нині Національна академія медицини). Рекомендована добова норма становить 600 МО (15 мкг) для осіб віком 0—17 років та 800 МО (20 мкг) для осіб віком понад 70 років. Під час вагітності рекомендована Інститутом медицини й Американським коледжем акушерів-гінекологів добова норма становить 600 МО (15 мкг).</p> <p>* Емпіричне додавання вітаміну D стосується вітаміну D (холекальциферолу (D₃) або ергокальциферолу (D₂) зазвичай у формі таблеток або крапель), який: а) перевищує рекомендовану добову норму споживання, б) застосовують без тестування на 25-гідроксивітамін D. Дози вітаміну D у залучених клінічних дослідженнях значно відрізнялися (див. технічні зауваження в розділі «Рекомендації»), тому оптимальні дози не встановлено.</p> <p>Для осіб віком понад за 50 років, яким показано лікування вітаміном D, група експертів пропонує щоденне введення вітаміну D, а не періодичні високі дози.</p> <p>Група експертів не рекомендує проводити рутинне тестування на 25-гідроксивітамін D для загалом здорових осіб, які не мають установлених показань для тестування на 25-гідроксивітамін D (наприклад, гіпокальціємію). Група експертів не розглядала питання про те, чи слід проводити тестування на 25-гідроксивітамін D та/або лікувати осіб із низьким рівнем 25-гідроксивітаміну D.</p> <p>* Важливо, що ця настанова не стосується осіб із супутніми захворюваннями, які суттєво змінюють фізіологію вітаміну D, зокрема зі станами, пов'язаними зі зниженим усмоктуванням (наприклад, короткий кишечник, шунтування шлунка, запальне захворювання кишечника), підвищеним катаболізмом/зниженою активацією (наприклад, деякі лікарські препарати) та підвищеними нирковими втратами (наприклад, нефротичний синдром). Крім того, ця настанова не стосується осіб, які мають високий ризик переломів</p>				

Рис. 1. Застосування вітаміну D для профілактики захворювань

вітаміном D, якщо рівень 25(OH)D нижчий за порогове значення) у темношкірих дорослих?

Рекомендація 13. Дорослим із темним кольором шкіри ми рекомендуємо не проводити рутинного скринінгового обстеження на рівень 25(OH)D (2 | ●○○○).

Технічні зауваження

- Ця рекомендація стосується загалом здорових дорослих осіб із темним кольором шкіри, в яких немає встановлених показань для визначення рівня 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).
- Комісія не виявила жодних клінічних випробувань, які б пов'язували клінічні результати зі шкірою як такою. Вторинний аналіз не виявив чіткої чистої користі від вітаміну D для тих, хто ідентифікує себе як чорношкірих. Комісія визнала, що самоідентифікована раса є неточним та проблематичним показником темного кольору шкіри.

Запитання 14. Чи слід проводити скринінг на вміст 25(OH)D (із прийомом добавок/лікуванням вітаміном D, якщо рівень 25(OH)D нижчий за порогове значення) у дорослих з ожирінням?

Рекомендація 14. У дорослих з ожирінням ми рекомендуємо не проводити рутинного скринінгового дослідження рівня 25(OH)D (2 | ●○○○).

Технічні зауваження

- У дорослих з ожирінням порогові значення вмісту 25(OH)D, які б забезпечували певні переваги для результату, не були встановлені в клінічних випробуваннях.
- Ця рекомендація стосується загалом здорових дорослих з ожирінням, які не мають установлених показань для визначення 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

Примітки:

- Група з розробки рекомендацій не знайшла доказів клінічних випробувань, які б підтверджували встановлення чітких порогових значень 25(OH) D, пов'язаних із певними перевагами, у досліджених популяціях. Отже, Ендокринологічне товариство більше не підтримує цільового рівня 25(OH)D 30 нг/мл (75 нмоль/л), запропонованого у попередніх рекомендаціях [15]. Також Ендокринологічне товариство більше не підтримує певних рівнів 25(OH)D для визначення достатності, недостатності та дефіциту вітаміну D.
- У чинних настановах на відміну від настанов 2011 р. не рекомендовано проводити рутинний скринінг на 25(OH)D (за відсутності чітко встановлених показань), зокрема у дорослих та дітей з ожирінням, дорослих і дітей із темним кольором шкіри, а також під час вагітності [15].

Методи розробки клінічної практичної настанови, що ґрунтуються на доказах

Ці рекомендації були розроблені з використанням процесу, детально описаного на веб-сайті Ендокринологічного товариства (<https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/methodology>) та узагальненого тут. Ендокринологічне товариство дотримується методології GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [22] (табл. 1 та 2). Ця методологія передбачає використання структури «від доказів до рішення» (Evidence-to-Decision (EtD)), щоб забезпечити врахування всіх важливих критеріїв під час розробки рекомендацій [23, 24]. Було задіяно the GRADEpro Guideline Development Tool (GRADEpro GDT) [25]. Комісія з розробки рекомендацій (GDP) складалася з експертів з питань контенту, які представляють такі спеціальності: ендокринологія дорослих, загальна

внутрішня медицина, акушерство й гінекологія, дитяча ендокринологія, харчування та епідеміологія. До складу комісії також було залучено представника пацієнтів. Членів комісії обирала Рада директорів Ендокринологічного товариства та Комітет із клінічних рекомендацій (CGC). Їх було перевірено відповідно до політики конфлікту інтересів [26], якої дотримувалися протягом усього процесу розробки рекомендацій для управління та врегулювання конфлікту інтересів. Детальна інформація про членів групи та стратегії управління, застосовані під час розробки рекомендацій, міститься в Додатку А. Крім того, до складу групи входив методолог клінічних рекомендацій з Центру доказової практики Майо, який очолював команду, що проводила систематичні огляди та метааналізи, і методолог з Ендокринологічного товариства, який консультував із питань методології, застосування структури EtD та розробки рекомендацій.

Таблиця 1
Класифікація GRADE впевненості в доказах

Упевненість у доказах	Інтерпретація
Висока ●●●○	Ми дуже впевнені, що справжній ефект близький до оціненого ефекту
Помірна ●●●○	Ми маємо помірну впевненість в оцінці ефекту; справжній ефект, можливо, буде близьким до оцінки ефекту, але існує ймовірність того, що він суттєво відрізняється
Низька ●●○○	Наша впевненість в оцінці ефекту обмежена; справжній ефект може суттєво відрізнитися від оціненого ефекту
Дуже низька ●○○○	Ми маємо дуже мало впевненості в оцінці ефекту; справжній ефект, імовірно, суттєво відрізнятиметься від оцінки ефекту.

Джерело. Передруковано з дозволу Schünemann HJ, Brozek J, Guyatt GH, Oxman AD. Довідник GRADE. Довідник з оцінювання якості доказів та сили рекомендацій за допомогою підходу GRADE. Оновлено в жовтні 2013 р. [27].

Таблиця 2
GRADE класифікація та інтерпретація рекомендацій за силою

Сила рекомендації	Критерії	Інтерпретація пацієнтами	Інтерпретація медичними працівниками	Інтерпретація політиками
1. Наполеглива рекомендація «за» чи «проти»	Бажані наслідки ЧІТКО ПЕРЕВИЩУЮТЬ небажані наслідки в більшості випадків (або навпаки)	Більшість людей у цій ситуації хотіли б дотримуватися рекомендованого плану дій і лише невелика частина — ні	Більшість людей мають дотримуватися рекомендованого плану дій. Формальні засоби для прийняття рішень деякими пацієнтами з урахуванням їхніх цінностей та уподобань навряд чи знадобляться	Цю рекомендацію можна прийняти як політику в більшості ситуацій. Дотримання цієї рекомендації відповідно до настанов можна використати як критерій якості або показник ефективності
2. Умовна рекомендація «за» або «проти»	Бажані наслідки, ІМОВІРНО, ПЕРЕВИЩУЮТЬ небажані наслідки в більшості випадків (або навпаки)	Більшість людей у цій ситуації хотіли б дотримуватися запропонованого плану дій, але багато хто — ні. Допоміжні засоби для прийняття рішень з урахуванням індивідуальних ризиків, цінностей та уподобань можуть бути корисними для пацієнтів	Клініцисти мають усвідомлювати, що для різних людей будуть доцільними різні варіанти, і що вони мають допомогти кожній людині прийняти рішення щодо лікування, яке відповідає її цінностям та уподобанням	Розробка політики потребуватиме обговорення та залучення різних зацікавлених сторін. Слід оцінити показники ефективності, щоб визначити чи є прийняте рішення доцільним

Джерело. Передруковано з Schünemann HJ, et al. Blood Adv, 2018;2(22):3198-3225. © Американське товариство гематології, видано Elsevier [28].

Від групи з розробки настанов було призначено 2–3 члени для керівництва кожним питанням. Клінічні питання, розглянуті в цих настановах, обрано як пріоритетні з великого списку потенційних питань шляхом опитування членів групи та обговорення, які визначили 14 питань як найважливіші. Центр доказової практики Майо провів систематичний огляд для кожного питання та створив профілі доказів GRADE, які підсумовували сукупність доказів для кожного питання та їхню вірогідність [29]. Систематичний пошук доказів проведено в лютому 2022 р. та оновлено у грудні 2023 р. Паралельно зі створенням переліку доказів члени групи з розробки настанов шукали та узагальнювали докази з досліджень для інших критеріїв EtD, таких як цінності та вподобання пацієнтів, доцільність, прийнятність, витрати/використання ресурсів, економічна ефективність і рівність у сфері охорони здоров'я. Перелік доказів із досліджень складено з використанням стандартизованих шаблонів термінології для ясності та узгодженості [30]. Під час засідань та відеоконференцій комісія з розробки рекомендацій оцінила співвідношення користі та шкоди, окрім інших критеріїв EtD, щоб визначити спрямованість та силу кожної рекомендації [30, 31] (див. табл. 1 та 2).

Проекти рекомендацій були опубліковані для зовнішнього та внутрішнього рецензування членами Ендокринологічного товариства, а проект рукопису настанови був розглянутий Комітетом із клінічних настанов товариства, представниками організацій-спонсорів, Ради директорів товариства й експерт-рецензентом. Зміни до настанови були внесені на підставі наданих коментарів і схвалені Комітетом із клінічних настанов, експерт-рецензентом та Радою директорів. Також рукопис настанови був розглянутий перед публікацією рецензентами видання «Журнал клінічної ендокринології та метаболізму».

Ці рекомендації переглядатимуть щорічно для оцінки стану доказів та визначення будь-яких змін, які потребуватимуть їхнього оновлення.

Міркування щодо визначення доказів для прийняття рішення, спільні для кількох клінічних питань

Багато з міркувань щодо EtD були спільними для клінічних питань, що стосуються емпіричного прийому вітаміну D. Більшість мультивітамінів містять від 800 до 1000 МО (20–25 мкг) вітаміну D. Вітамін D недорогий і доступний без рецепта. Його вартість від 10 до 50 доларів США на рік у Північній та Південній Америці, Новій Зеландії, Європі, Індії. Оскільки емпіричний прийом добавок вітаміну D обмежується щоденним прийомом легкодоступної добавки, група експертів вирішила, що втручання

буде прийнятним і здійсненим. Більшість представлених на ринку добавок вітаміну D₃ отримано із тваринних джерел (ланолін), але також доступний веганський вітамін D₃ із лишайників. Вітамін D₂ рослинного походження широко доступний і має подібну вартість. Оцінки витрат, прийнятності та доцільності стосуються рутинного використання вітаміну D населенням загалом, а спеціальні міркування, що стосуються дітей і певних демографічних груп, обговорюються в іншому розділі.

Коли було виявлено корисний вплив емпіричного застосування вітаміну D, група експертів дійшла висновку, що емпіричний прийом вітаміну D навряд чи негативно вплине на рівність у сфері охорони здоров'я, але може мати сприятливий вплив на її поліпшення, оскільки низький рівень вітаміну D частіше трапляється серед неблагополучних верств населення, зокрема в тих, хто має нижчий соціально-економічний статус. Крім того, неблагополучні особи зазвичай мають вищий початковий ризик багатьох оцінюваних наслідків (наприклад, погані материнсько-плодові результати, аліментарний рахіт, діабет). Таким чином, якщо очікується користь від таких наслідків, то, на думку експертів, неблагополучні верстви населення отримають більшу абсолютну користь.

Коли втручання передбачало тестування на 25(OH)D перед лікуванням вітаміном D, витрати вважали помірними, а втручання менш прийнятним. Вартість тесту на 25(OH)D становить від 25 до 100 доларів США (без вартості візитів до лікаря для призначення тесту, інтерпретації результатів тесту та потенційної потреби в додатковому тестуванні й візитах до лікаря) у Північній та Південній Америці, Новій Зеландії, Європі. Таким чином, хоча прийом добавок вітаміну D за результатами тесту на 25(OH)D був би прийнятним для багатьох пацієнтів, група експертів вирішила, що такий підхід може бути неприйнятним для деяких осіб. Крім того, доступ до точного тестування на 25(OH)D відрізняється в різних країнах, тому підхід, що потребує такого тестування, може бути неможливим у деяких умовах.

Навіть якщо скринінг на вміст 25(OH)D та лікування на підставі його результату мали позитивний вплив, комісія не була впевнена щодо впливу такого підходу на рівність у сфері охорони здоров'я. Хоча комісія визнала високу поширеність низького рівня вітаміну D серед неблагополучних верств населення, осіб із низьким соціально-економічним статусом і темношкірих людей, витрати та час, необхідні для впровадження цього втручання, можуть обмежити його прийнятність і доцільність для цих груп населення, а також для тих, хто має обмежений доступ до медичної допомоги.

Для кожного клінічного питання детальніша інформація щодо всіх міркувань міститься в додаткових матеріалах, доступних онлайн.

Зі списком літератури можна ознайомитися на сайті <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>

Продовження в наступному номері