

Вітамін D для профілактики захворювань: клінічні практичні настанови Ендокринологічного товариства

Частина 3*#□

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)

Застосування вітаміну D у дорослих віком ≥ 75 років

Передісторія

Низький рівень 25(OH)D є поширеним явищем серед осіб похилого віку в Сполучених Штатах. Результати опитувань NHANES у 2001–2018 рр. показали, що поширеність низького рівня вітаміну D (25(OH)D ≤ 20 нг/дл (50 нмоль/л)) серед населення США віком понад 80 років становила 19,6 % у жінок та 18,9 % у чоловіків [147]. Багато обсерваційних досліджень повідомили про зворотний зв'язок між рівнем 25(OH)D та несприятливими наслідками для здоров'я, такими як падіння, переломи та респіраторні захворювання [148–152]. Ці стани значною мірою сприяють захворюваності й смертності серед осіб похилого віку. Наприклад, падіння часто трапляються в осіб похилого віку, понад 14 млн дорослих у США віком понад 65 років падають один або кілька разів на рік [153], що призводить до близько 9 млн травм від падінь щорічно [154]. Падіння є основною причиною смерті від травм у цій віковій групі, яка є підгрупою населен-

ня, що збільшується [155]. Щорічні витрати на охорону здоров'я від травм унаслідок падінь становлять близько 50 млрд доларів [156]. Понад 95 % переломів стегна спричинені падіннями [157]. Понад 300 тис. осіб віком понад 65 років щорічно госпіталізують із переломом стегна в Сполучених Штатах [158–160]. Переломи стегна також асоціюються зі збільшенням смертності [161]. Незважаючи на важливість цих станів, пов'язаних із низьким рівнем вітаміну D в обсерваційних дослідженнях, не зрозуміло, чи знижує прийом вітаміну D ризик таких станів. Дані рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень щодо прийому вітаміну D є суперечливими, а систематичні огляди та метааналізи РКД повідомляли про неоднорідні результати для цих наслідків [162–165].

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

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

* 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).

□ Продовження. Початок у № 3, 2025. С. 61–69.

Рекомендація 6. Для загальної популяції віком ≥ 75 років ми пропонуємо емпіричне додавання 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 щоденне споживання добавки вітаміну D.
- Для емпіричного прийому добавок щоденний прийом вітаміну D у нижчих дозах є кращим за нещоденні вищі дози.
- У клінічних дослідженнях, залучених до систематичного огляду, в якому повідомлялося про результати смертності, доза вітаміну D становила від 400 до 3333 МО/добу (від 10 до 83 мкг/добу). Орієнтовне середньозважене значення – 900 МО/добу (23 мкг/добу). Учасникам багатьох досліджень дозволяли продовжувати приймати добавки, зокрема вітаміну D до 800 МО/добу (20 мкг/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 25(OH)D, які б забезпечували переваги для результату, не були встановлені в клінічних дослідженнях.
- Експертна група не рекомендує: а) рутинний скринінг на вміст 25(OH)D для визначення рівня вітаміну D (тобто його наявності або відсутності), б) рутинне подальше тестування на рівень 25(OH)D для визначення дозування вітаміну D.
- Ця рекомендація стосується загалом здорових дорослих, які не мають установлених показань для визначення 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

Короткий виклад доказів

Зведені дані, результати метааналізу та детальний огляд даних і таблиці EtD можна знайти онлайн за адресами <https://guidelines.gradepro.org/profile/3knvwnbvIkQ> та https://guidelines.gradepro.org/profile/ySx1d8ko_C4.

Користь і шкода

Проведено систематичний огляд 25 досліджень (49879 учасників), в яких повідомлялося про вплив вітаміну D на смертність від усіх причин [20, 104, 121, 124, 166–186]. У цих дослідженнях брали участь пацієнти з місцевих громад (n = 17), будинків для осіб похилого віку (n = 6) та лікарень (n = 2). Більшість досліджень оцінювали вплив вітаміну D₃ (холекальциферолу), який зазвичай приймали в щоденній дозі (13 досліджень), окремо або в поєднанні з кальцієм. Тривалість спостереження стано-

вила від 12 тиж до 7 років, медіана – 2 роки. Метааналіз показав, що вітамін D знижує смертність порівняно з плацебо (відносний ризик (ВР) 0,96 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,93–1,00)), з розрахунковим абсолютним розміром ефекту на 6 смертей менше на 1000 осіб. Аналіз підгруп дослідження не виявив відмінностей залежно від ризику систематичної похибки, статі, одночасного застосування кальцію, дози вітаміну D (висока порівняно зі стандартною) або умов ((суспільство, стаціонар, інституціалізація). При обмеженні аналізу дослідженнями з учасниками з громади вітамін D, імовірно, був пов'язаний з подібним зниженням ризику смертності (ВР 0,95 (95 % ДІ: 0,90–0,99)). Серед учасників дослідження з низьким рівнем вітаміну D (< 20 нг/мл (50 нмоль/л)) результати узгоджувалися з даними, отриманими в більшій популяції (ВР смертності – 0,88 (95 % ДІ: 0,46–1,67)).

У систематичному огляді виявлено 14 досліджень [104, 117, 170, 171, 173, 177, 178, 180, 181, 183, 184, 187–190], у яких повідомлялося про кількість учасників із переломом як одиницю вимірювання (43585 учасників), ВР для вітаміну D становив 1,01 (95 % ДІ: 0,94–1,08), з розрахунковим абсолютним розміром ефекту на 1 менше на 1000 осіб. У 14 дослідженнях [168, 172, 175, 191] (чоловіки та жінки, окремо) [174, 180, 184, 185, 188, 189, 192–195] повідомлялося про загальну кількість переломів як одиницю вимірювання (коефіцієнт захворюваності (IRR) був 0,95; 95 % ДІ: 0,82–1,10). Аналіз підгруп дослідження показав, що розрахункове значення IRR може змінюватися залежно від ризику систематичної похибки дослідження, причому оцінки IRR є нижчими порівняно з дослідженнями з низьким або високим ризиком систематичної похибки. IRR для кількості переломів був нижчим в дослідженнях із супутнім застосуванням кальцію (0,78 (95 % ДІ: 0,68–0,90)) порівняно з дослідженнями без супутнього застосування кальцію (1,05 (95 % ДІ – 0,88–1,28), р для гетерогенності = 0,005), але подібної взаємодії не спостерігалося, коли учасники з переломами були одиницею аналізу. Аналіз підгруп дослідження не враховував стать, дозу вітаміну D або середовище (громадське чи інституційне) як значущі предиктори результатів переломів. Дані щодо результатів переломів в осіб із рівнем 25(OH)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л) були недоступні.

У систематичному огляді виявлено 16 досліджень [104, 166, 170, 171, 173, 174, 176, 184, 188, 189, 193, 194, 196–199], у яких повідомлялося про кількість учасників з будь-яким падінням як одиницю вимірювання (12342 учасники), IRR при прийомі вітаміну D становив 0,97 (95 % ДІ: 0,91–1,03), з абсолютним розміром ефекту на 16 менше людей з падіннями на 1000. У 15 дослідженнях [166, 173, 175, 184, 185, 187–190, 194, 195, 197–200] повідомлялося про кількість падінь як одиницю вимірювання, а IRR становив 0,91 (95 % ДІ: 0,81–0,99).

Зниження IRR для падінь обмежувалося переважно дослідженнями з високим ризиком систематичної помилки, і жодного ефекту не спостерігалося в дослідженнях з низьким ризиком систематичної похибки (IRR 1,03 (95 % ДІ: 0,92–1,11)). Аналіз підгруп дослідження показав, що вітамін D знижував ризик падінь більше в дослідженнях зі стандартними дозами вітаміну D (BP 0,93 (95 % ДІ: 0,85–1,01); IRR 0,88 (95 % ДІ: 0,76–1,00)) порівняно з дослідженнями з високими дозами вітаміну D (BP 1,06 (95 % ДІ: 1,01–1,11); IRR 1,02 (95 % ДІ: 0,86–1,10), p для взаємодії = 0,007 для BP та 0,033 для IRR). Ризик падінь знижувався при прийомі вітаміну D більшою мірою в дослідженнях із супутнім застосуванням кальцію (BP 0,85 (95 % ДІ: 0,74–0,97); IRR 0,73 (95 % ДІ: 0,53–0,92)) порівняно з дослідженнями без супутнього застосування кальцію (BP 1,04 (95 % ДІ: 1,01–1,08); IRR 0,99 (95 % ДІ: 0,91–1,07), p для взаємодії = 0,004 для BP та 0,007 для IRR). Крім того, аналіз підгруп дослідження показав, що вітамін D більше зменшував загальну кількість падінь в дослідженнях, проведених на базі закладів (IRR 0,82 (95 % ДІ: 0,69–0,94)) порівняно з дослідженнями, проведеними на базі громади (IRR 0,96 (95 % ДІ: 0,83–1,05), p для взаємодії = 0,024), але такої взаємодії не спостерігалося, коли одиницею аналізу були особи, які впали. Два дослідження повідомляли про падіння серед учасників із низьким рівнем вітаміну D (< 20 нг/мл (50 нмоль/л)) [194, 199], BP для падінь при застосуванні вітаміну D становив 0,65 (95 % ДІ: 0,40–1,05).

У систематичному огляді виявлено лише 2 дослідження [168, 201], в яких повідомлялося про вплив вітаміну D на респіраторні інфекції в дорослих віком ≥ 75 років. В обох дослідженнях проаналізовано підгрупи з інфекціями верхніх та нижніх дихальних шляхів разом. У дослідженні ViDA порівнювали щомісячний прийом вітаміну D₃ із плацебо, одиницею вимірювання була кількість учасників, які перенесли інфекцію дихальних шляхів, а скоригований коефіцієнт ризику становив BP – 1,11 (95 % ДІ: 0,94–1,30) [201]. У дослідженні DO-HEALTH, в якому загальна кількість інфекцій була одиницею вимірювання, скоригований IRR становив 1,15 (95 % ДІ – 0,94–1,41) для щоденного прийому 2000 МО (50 мкг) вітаміну D₃ [168]. У жодному дослідженні не повідомлялося про аналіз підгруп, пов'язаний із впливом вітаміну D на респіраторні інфекції, зокрема для осіб із низьким рівнем 25(OH)D у цій віковій групі.

У чотирьох дослідженнях повідомлялося про можливі небажані наслідки у дорослих віком ≥ 75 років [29]. З урахуванням кількості учасників як одиниці вимірювання BP нефролітазу серед 6306 учасників у 3 дослідженнях [20, 138, 168] становив 0,94 (95 % ДІ: 0,54–1,65) для вітаміну D порівняно з плацебо, з розрахунковим абсолютним розміром ефекту на 1 менше на 1000, BP для захво-

рювань нирок серед 5634 учасників у 3 дослідженнях [20, 166, 168] – 0,76 (95 % ДІ: 0,44–1,32) з розрахунковим абсолютним розміром ефекту на 3 менше на 1000.

Ґрунтуючись на найкращих оцінках щодо ефектів лікування, комісія дійшла висновку, що очікувані бажані ефекти вітаміну D, імовірно, невеликі, а очікувані побічні ефекти – незначні. Результати, отримані для учасників дослідження з низьким рівнем вітаміну D, узгоджувалися з даними для більшої популяції.

Інші критерії та міркування щодо доказів для прийняття рішення

Комісія дійшла висновку, що витрати на емпіричне застосування добавок вітаміну D були незначними, оскільки вітамін D є недорогим. Хоча комісія виявила деякі аналізи економічної ефективності, пов'язані з падіннями та переломами, їх було важко застосувати, оскільки систематичний огляд показав незначну або взагалі відсутню користь для результатів падінь і переломів. Незважаючи на це, враховуючи мінімальні витрати на добавки вітаміну D, комісія дійшла висновку, що вітамін D, імовірно, буде економічно ефективним з погляду його користі для зменшення смертності. Оскільки низький статус вітаміну D зазвичай частіше трапляється в осіб із нижчою рівністю у сфері охорони здоров'я, припускаючи, що добавки вітаміну D, найімовірніше, принесуть користь тим, хто має низький статус вітаміну D, та визнаючи, що добавки вітаміну D є недорогими, комісія дійшла висновку, що вітамін D, імовірно, поліпшує рівність, виходячи з його користі для зменшення смертності. Комісія дійшла висновку, що емпіричне застосування добавок вітаміну D буде доцільним і прийнятним для зацікавлених сторін.

Систематичний огляд не виявив доказів того, що користь від вітаміну D обмежується особами з вихідним рівнем 25(OH)D нижче за порогове значення. Крім того, група експертів дійшла висновку, що прийом добавок/лікування вітаміном D, зумовлений скринінгом 25(OH)D, може ускладнюватися (наприклад, у місцях, де доступ до лабораторних досліджень ускладнений). Додавання вимоги щодо тестування на 25(OH)D збільшить витрати й, можливо, зменшить прийнятність для деяких пацієнтів.

Обґрунтування рекомендацій

На підставі систематичного огляду можна дійти висновку, що прийом вітаміну D, імовірно, незначно знижує смертність від усіх причин у цій віковій групі (висока вірогідність доказів) та майже не впливає на частоту переломів (висока вірогідність доказів) або побічних ефектів (помірна вірогідність доказів), зокрема падінь. Група експертів висловила занепокоєння тим, що клінічні дослідження з використанням високих доз вітаміну D могли маскувати поліпшення ризику падінь, а аналіз підгруп

дослідження показав, що ризик падінь, імовірно, знижувався у дослідженнях з використанням стандартних доз вітаміну D.

Хоча конкретних даних, пов'язаних із респіраторними інфекціями, було недостатньо (низька вірогідність доказів), непрямі дані для населення загалом свідчать про те, що вітамін D навряд чи буде шкідливим у цьому відношенні. Група експертів віддала пріоритет результату щодо смертності. Оскільки найкращі доступні дані свідчать про невелику, але важливу користь щодо зменшення ризику смертності й мінімальну або відсутню шкоду, група експертів вирішила, що баланс між бажаними та небажаними ефектами, імовірно, свідчить на користь емпіричного прийому добавок вітаміну D. Крім того, група експертів вирішила, що емпіричне додавання вітаміну D зазвичай є недорогим і тому може бути економічно ефективним, підвищити рівність у сфері охорони здоров'я, імовірно, прийнятним для ключових зацікавлених сторін і доцільним для впровадження. З цих причин група експертів пропонує емпіричне додавання вітаміну D. За відсутності високої загальної вірогідності доказів група видала умовну рекомендацію щодо цього.

Систематичний огляд не виявив доказів того, що чиста користь обмежується особами, в яких рівень 25(OH)D нижчий за порогове значення, а кілька доступних клінічних досліджень, які повідомляли про результати аналізу підгруп за рівнем 25(OH)D, не чітко вказували на вихідний рівень 25(OH)D як на значущий предиктор ефекту лікування, але дані визнано недостатніми. Тестування на 25(OH)D і медичні візити пов'язані з витратами, і група експертів вирішила, що рекомендація щодо тестування на 25(OH)D може знизити доцільність і рівність у сфері охорони здоров'я (особливо порівняно з емпіричним прийомом вітаміну D). З цих причин група експертів рекомендує не проводити рутинного тестування на 25(OH)D (наприклад, скринінг) у дорослих віком ≥ 75 років.

Додаткові міркування

Якщо врахувати 25 клінічних досліджень, які містили дані щодо смертності, медіана (міжквартильний діапазон) дози вітаміну D становила 833 (800–1370) МО/добу (21 мкг/добу(20–34 мкг/добу)), а розрахункова середньозважена доза вітаміну D (доза вітаміну D у кожному дослідженні, зважена відповідно до ваги дослідження в метааналізі для показника смертності) – 909 МО/добу (23 мкг/добу). У багатьох дослідженнях учасникам дозволялося продовжувати приймати добавки вітаміну D до 800 МО/добу (20 мкг/добу).

Вітамін D із кальцієм може бути кращим за вітамін D окремо для зниження ризику падінь і переломів. Аналіз підгруп показав, що вітамін D значно знижує ризик переломів при застосуванні з кальцієм, коли результатом була кількість переломів, але коли одиницею вимірювання була кількість

учасників із переломами, взаємодія не була статистично значущою. Медіана дози кальцію, яку використовували в аналізованих дослідженнях, становила 1000 мг/добу (500–1500 мг/добу). Добавки кальцію не збільшували загального ризику серцево-судинних захворювань [202] або ризику смертності в метааналізі [29].

Дослідницькі міркування

З огляду на відомий вплив вітаміну D на опорно-рухову систему, може бути неетичним тримати групу осіб із низьким рівнем 25(OH)D на плацебо протягом тривалого часу для оцінки ефективності добавок вітаміну D щодо падінь або переломів, які є віддаленими результатами. Однак дослідження з використанням різних добових доз вітаміну D та орієнтацією на кілька цільових рівнів 25(OH)D, які запобігають несприятливим наслідкам, є доцільними.

Значна варіабельність протоколів, використаних у клінічних дослідженнях, могла вплинути на оцінку впливу добавок на стан опорно-рухового апарату в цій групі осіб похилого віку. Майбутні дослідження потребуватимуть специфічних протоколів, уникнення болосних доз і відбору осіб із ризиком переломів і падінь для оцінки ефекту втручання.

Добавки вітаміну D під час вагітності

Передісторія

Харчовий статус під час вагітності відіграє вирішальну роль у перинатальному здоров'ї, рості плода та розвитку немовляти. Плід залежить від рівня циркулюючого 25(OH)D у матері для плацентарного метаболізму та передачі метаболітів вітаміну D [203, 204]. Під час вагітності дуже низький рівень вітаміну D (25(OH)D < 10 – 12 нг/мл (< 25 – 30 нмоль/л)) пов'язаний із підвищеним ризиком гіпокальціємічних судом у новонароджених, кардіоміопатії та неонатального рахіту з нежиттєздатними й потенційно смертельними наслідками [18, 205]. Дуже низький рівень вітаміну D під час вагітності поширений у країнах як із низьким, так і з високим рівнем доходу [206, 207].

Багато досліджень, наприклад [208], установили зв'язок між рівнем 25(OH)D < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) і підвищеним ризиком гіпертензивних розладів вагітності (гестаційна гіпертензія, преєклампсія, еклампсія, синдром HELLP (гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів та низький рівень тромбоцитів)). Гіпертензивні розлади вагітності збільшують ризик затримки росту плода, народження дітей із малою вагою для гестаційного віку (SGA) та передчасних пологів, що може мати серйозні й довічні наслідки для розвитку кісток і мозку немовляти, а також для довгострокового кардіометаболічного здоров'я матері та дитини [209]. Економічні витрати при преєклампсії є вдвічі вищими, ніж витрати на післяпологовий догляд за матір'ю,

порівняно зі здоровими вагітностями [210]. За даними Хао та ін. [211], вартість вагітності, ускладненої гіпертензивними розладами, була втричі вищою порівняно з неускладненим доглядом, якщо врахувати витрати як на матір, так і на немовля.

Чи змінюються потреби у вітаміні D при харчуванні під час вагітності, невідомо, а докази ролі вітаміну D у поліпшенні перинатальних результатів суперечливі [212]. Відповідно, рекомендації щодо прийому вітаміну D до зачаття або для конкретної вагітності не є універсальними, як і немає єдиної думки щодо дозування вітаміну D або рівня 25(OH)D, необхідного для підтримки здорової вагітності. Хоча узгоджених глобальних оцінок не існує, зареєстровані показники поширеності низького та дуже низького статусу вітаміну D (25(OH)D < 20 і < 12 нг/мл (< 50 та < 30 нмоль/л) відповідно) є високими серед жінок репродуктивного віку та під час вагітності, особливо серед осіб зі зниженим його синтезом у шкірі через низький вплив УФ-В світла, низьке споживання вітаміну D, дієти з низькою кількістю поживних речовин і темний колір обличчя [34, 213–216]. Це поряд із залежністю плода від материнського вітаміну D і зворотним зв'язком низького статусу вітаміну D з небажаними наслідками в перинатальний період зумовлює важливість визначити роль добавок вітаміну D під час вагітності. Додаткові клінічні питання високого пріоритету стосуються потенційної користі тестування на 25(OH)D під час вагітності й оптимальних концентрацій 25(OH)D у матері під час вагітності.

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

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

Рекомендація 8. Ми пропонуємо емпіричне призначення добавок вітаміну D під час вагітності з огляду на його потенціал для зниження ризику прееклампсії, внутрішньоутробної смертності, передчасних пологів, народження дітей замалими для гестаційного віку (SGA) 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, пренатальні вітамінні препарати, що містять вітамін D, та/або добавки вітаміну D (таблетки або краплі).
- У клінічних дослідженнях, залучених до систематичного огляду, дози вітаміну D становили від 600 до 5000 МО (від 15 до 125 мкг) зазвичай щодня або щотижня. Орієнтовна середньозважена доза — 2500 МО/добу (63 мкг/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 дослідженнях.

Експертна група не рекомендує: а) рутинний скринінг на рівень 25(OH)D для визначення рівня вітаміну D (його наявність чи відсутність), б) рутинне подальше тестування на рівень 25(OH)D для визначення дозування вітаміну D.

Ця рекомендація стосується загалом здорових вагітних жінок, які не мають установлених показань для визначення 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

Короткий виклад доказів

Зведені дані, результати метааналізу та детальний огляд даних і таблиці EtD можна знайти онлайн за адресами <https://guidelines.gradepro.org/profile/kZ8sir4uV7M> та <https://guidelines.gradepro.org/profile/QSOmqUUCVGE>.

Користь і шкода

Систематичний огляд виявив 10 РКД, які відповідали критеріям залучення [29]. Через апріорне рішення комісії залучати лише дослідження з наявністю контрольної групи, яка отримувала плацебо (замість того, щоб дозволити контрольній групі продовжувати приймати звичайні добавки або отримувати низькі дози вітаміну D), багато РКД були вилучені, зокрема багато зі Сполучених Штатів, де контрольній групі часто давали 400 МО (10 мкг). Три залучені дослідження були проведені в Європі, 2 у Бангладеш, 2 в Індії, 2 в Ірані та 1 у Пакистані. З 2979 учасників близько половини (n = 1298) взяли участь у дослідженні Рота та спів-авт. [217] у Бангладеш. Залучені дослідження значно відрізнялися за частотою дозування (одноразове, щоденне та періодичне) і діапазонами доз (від 600 до 200 000 МО (від 15 до 5000 мкг)). Медіана гестаційного віку, в якому було розпочато втручання (вітамін D чи плацебо), становила 20 тиж. Із 7 досліджень, в яких повідомлялося про вихідні концентрації 25(OH)D, у 4 середні значення становили < 12 нг/мл (30 нмоль/л) [217–220].

Дані 8 досліджень [217, 219, 221–226] (2674 учасники) свідчать про те, що вітамін D може знижувати ризик прееклампсії (BP — 0,73 (95 % ДІ: 0,46–1,15)) із розрахунковим абсолютним розміром ефекту на 23 менше на 1000.

Дані 4 досліджень [217–219, 223] (1738 учасників) указують на те, що вітамін D може дещо знизити ризик внутрішньоутробної смертності (BP 0,70 (95 % ДІ: 0,34–1,46)) із розрахунковим абсолютним розміром ефекту на 6 менше на 1000. Дані 3 досліджень [217, 218, 223] (1576 учасників) свідчать про те, що вітамін D може дещо знизити ризик неона-

тальної смертності (ВР 0,57 (95 % ДІ: 0,22–1,49)) із розрахунковим абсолютним розміром ефекту на 8 менше на 1000.

Дані 6 досліджень [217, 219, 222–225] (2085 учасників) свідчать про те, що вітамін D може знизити ризик передчасних пологів (ВР 0,73 (95 % ДІ: 0,39–1,36)) з розрахунковим абсолютним розміром ефекту на 28 менше на 1000. Дані 5 досліджень [217, 219, 220, 224, 225] (2355 учасників) указують на те, що вітамін D може знизити ризик пологів, пов'язаних із малим гестаційним віком (ВР 0,78 (95 % ДІ: 0,50–1,20)), з розрахунковим абсолютним розміром ефекту на 41 менше на 1000. Статус SGA визначався по-різному в різних дослідженнях.

Побічні ефекти, що становили інтерес (нефролітаз, симптоматична гіперкальціємія, захворювання нирок), були рідкісними (один випадок протейнурії, пов'язаної з нефротичним синдромом, у групі вітаміну D), але більшість досліджень не визначали побічних ефектів заздалегідь, за винятком досліджень Rota та співавт. [217, 223], в яких не повідомлялося про випадки симптоматичної гіперкальціємії.

Аналіз підгруп дослідження не виявив того, що ризик систематичної похибки та доза вітаміну D є значущими предикторами результатів дослідження. Даних було недостатньо, щоб визначити, чи був початковий рівень 25(ОН)D значущим предиктором ефектів лікування.

Грунтуючись на найкращих оцінках щодо ефектів лікування, комісія дійшла висновку, що очікувані бажані ефекти вітаміну D під час вагітності для зазначених результатів, імовірно, будуть помірними. Хоча комісія визнала, що 95 % ДІ включали можливість шкоди для кожного результату, але всі точкові оцінки свідчать на користь прийому вітаміну D. Комісія дійшла висновку, що очікувані небажані ефекти, імовірно, будуть незначними.

Комісія також розглянула систематичний огляд 2019 р., проведений Паласіосом та співавт. [227]. Згідно з цим метааналізом прийом вітаміну D під час вагітності знижував ризик прееклампсії (ВР 0,48 (95 % ДІ: 0,30–0,79)), низької ваги при народженні (ВР 0,55 (95 % ДІ: 0,35–0,87)) та гестаційного діабету (ВР 0,51 (95 % ДІ: 0,27–0,97)), зниження ризику передчасних пологів було незначним (ВР 0,66 (95 % ДІ: 0,34–1,30)).

Інші критерії та міркування щодо доказів для прийняття рішення

Хоча комісія не виявила прямих доказів, вона вирішила, що прийом добавок вітаміну D буде прийнятним і доцільним під час вагітності, коли медичний нагляд часто доступний. Комісія вважала, що запобігання низькому статусу вітаміну D під час вагітності, особливо серед осіб, які мають найбільший ризик низького статусу вітаміну D [206, 213], може поліпшити рівність у сфері охорони здоров'я. Флорескул [71] повідомив, що безкоштовне забезпечення добавками вітаміну D вагітних жінок і

дітей віком до 4 років для профілактики рахіту в Сполученому Королівстві буде клінічно ефективним та економічно вигідним для учасниць із «темним та середнім тоном шкіри», особливо в регіонах із високим рівнем захворюваності на рахіт.

Обґрунтування рекомендації

Систематичний огляд показав очікувану користь від емпіричного прийому вітаміну D для всіх обраних результатів: прееклампсія (очікуване абсолютне зниження на 2,3 % з низькою вірогідністю доказів), внутрішньоутробна смертність (очікуване абсолютне зниження на 0,6 % з помірною вірогідністю доказів), передчасні пологи (очікуване абсолютне зниження на 2,8 % з низькою вірогідністю доказів), народження дітей SGA (очікуване абсолютне зниження на 4,1 % з низькою вірогідністю доказів) і неонатальна смертність (очікуване абсолютне зниження на 0,8 % з помірною вірогідністю доказів). Метааналіз, проведений Паласіосом та співавт. [227], показав переваги в одному напрямі (нижчий ризик прееклампсії, низької ваги при народженні, гестаційного діабету та передчасних пологів). Група експертів вирішила, що ці бажані очікувані ефекти були помірно суттєвими. Однак для всіх описаних результатів 95 % ДІ включали потенційну шкоду, а наявні докази материнської смертності та побічних ефектів у матерів були не дуже переконливими. З огляду на те, що найкращі доступні докази (точкові оцінки) свідчать про помірну користь і мінімальну шкоду, група експертів дійшла висновку, що баланс між бажаними та небажаними ефектами свідчить на користь емпіричного прийому добавок вітаміну D. Крім того, група експертів вирішила, що емпіричний прийом вітаміну D зазвичай недорогий, може бути економічно ефективним, підвищити рівність у сфері охорони здоров'я, а також, імовірно, прийнятний для ключових зацікавлених сторін і його можна впровадити. Таким чином, група пропонує емпіричний прийом вітаміну D під час вагітності. З огляду на низьку загальну вірогідність доказів група видала умовну рекомендацію.

Наявні докази не дали змоги зробити обґрунтоване судження про користь від тестування на 25(ОН)D під час вагітності з подальшим прийомом вітаміну D лише жінками з низьким рівнем 25(ОН)D. Крім того, порівняно з емпіричним прийомом вітаміну D необхідність тестування на 25(ОН)D призведе до збільшення витрат. Комісія експертів вважала, що тестування також може знизити рівність у сфері охорони здоров'я. Тому комісія пропонує, щоб прийом добавок вітаміну D не супроводжувався тестуванням на вихідний рівень 25(ОН)D та подальшим моніторингом вмісту 25(ОН)D для оцінки реакції на добавки за умови, що дози вітаміну D відповідають допустимому верхньому рівню споживання, встановленому DRI.

Додаткові коментарі

Ці рекомендації відрізняються від рекомендацій ВООЗ щодо добавок вітаміну D під час вагітності, які були опубліковані в 2016 р. [228] та оновлені у 2020 р. [229]. Значною мірою ґрунтуючись на систематичних оглядах Де-Регіля [230], які виявили можливий корисний вплив вітаміну D на зниження ризику прееклампсії, низької ваги при народженні та передчасних пологів, але потенційний несприятливий вплив добавок кальцію та вітаміну D на ризик передчасних пологів, група, що розробила рекомендації, не рекомендувала прийом вітаміну D під час вагітності для поліпшення здоров'я матері та дитини [228]. Рекомендації ВООЗ 2020 р. [229], які також не рекомендували прийому вітаміну D, значною мірою ґрунтувалися на систематичному огляді Паласіоса та ін. [227], в яких повідомлялося про результати, подібні до тих, що містяться в цих рекомендаціях, щодо прееклампсії, передчасних пологів, низької ваги при народженні та побічних ефектів. Існували деякі відмінності в дослідженнях, відібраних для синтезу даних, оскільки Паласіос та співавт. [227] залучили більшу кількість досліджень, зокрема дослідження, в яких учасникам контрольної групи вводили або дозволяли приймати низькі дози вітаміну D, і дослідження, в яких одночасно приймали вітамін D та кальцій. При розробці цієї настанови проаналізовано новіші РКД, зокрема проведені Рота та співавт. [217]. Група експертів виявила дуже мало доказів шкоди від прийому добавок вітаміну D поряд з деякими доказами користі.

Оптимальне дозування вітаміну D для профілактики ускладнень у матері та плода не встановлено. У дослідженнях, залучених до систематичного огляду, розрахункова медіанна доза вітаміну D для оцінки прееклампсії становила 3161 МО/добу (79 мкг/добу), розрахункова середньозважена доза — 2639 МО/добу (66 мкг/добу). Розрахункові медіанні дози вітаміну D у дослідженнях, що оцінювали внутрішньоутробну та неонатальну смертність, становили 3375 МО/добу (84 мкг/добу) і 2750 МО/добу (69 мкг/добу) відповідно, розрахункові середньозважені дози — 2908 МО/добу (73 мкг/добу) та 3052 МО/добу (76 мкг/добу). У дослідженнях, які оцінювали частоту передчасних пологів та SGA, розрахункові медіанні дози становили 3375 МО/добу (84 мкг/добу) та 2750 МО/добу (69 мкг/добу) відповідно, розрахункові середньозважені дози — 2735 МО/добу (68 мкг/добу) і 2642 МО/добу (66 мкг/добу).

Дослідницькі міркування

Запропоновані такі напрями дослідження:

1. Клінічні дослідження з достатнім обсягом вибірки й задалегідь визначеними результатами для з'ясування того, чи впливає вітамін D на важливі перинатальні результати та якою мірою як у здорових осіб, так і в осіб із вагітністю високого ризику. Особливу увагу слід приділити

особам із високим ризиком несприятливих наслідків вагітності та перинатального періоду, середнім і темним кольором шкіри, низьким рівнем впливу УФ-В випромінювання та ожирінням. У майбутніх дослідженнях критично важливо оцінити базовий статус вітаміну D і з'ясувати роль стратегій дозування вітаміну D та супутніх добавок кальцію.

2. Майбутні дослідження мають передбачити аналіз пуповинної крові на 25(OH)D і план спостереження протягом раннього дитинства.

Вітамін D для дорослих із переддіабетом*Передісторія*

Цукровий діабет становить значну проблему для глобальної охорони здоров'я. Переддіабет підвищує ризик розвитку діабету та серцево-судинних захворювань. У Сполучених Штатах майже кожен третій дорослий віком понад 18 років має переддіабет, лише близько 20 % цих осіб були поінформовані про переддіабетичний статус медичним працівником. У світі на діабет хворіють понад 537 млн осіб. За прогнозами, їхня кількість збільшиться до 643 млн до 2030 р. та до 783 млн до 2045 р. [231]. У клінічних дослідженнях зміна способу життя, яка передбачає втрату маси тіла та збільшення фізичної активності, знизилася ризик розвитку діабету серед дорослих із переддіабетом, які мали порушену толерантність до глюкози. Однак ці зміни способу життя важко підтримувати в довгостроковій перспективі. Навіть за успішного впровадження залишається ризик, і в більшості осіб із переддіабетом він прогресує до діабету. Хоча деякі препарати, схвалені для лікування діабету 2 типу, знижують ризик розвитку діабету в осіб із переддіабетом [232], використання фармакотерапії для профілактики діабету не набуло широкого поширення або взагалі не рекомендується через пов'язане з цим навантаження та вартість. Пошук втручань, незалежних від маси тіла, простих у впровадженні та недорогих залишається пріоритетом для зниження ризику діабету. Протягом останнього десятиліття кілька досліджень повідомили про роль вітаміну D у зменшенні прогресування до діабету 2 типу у дорослих із переддіабетом.

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 дослідження, на яких ґрунтується ця рекомендація, стосувалися переважно дорослих із високим ризиком переддіабету, визначених як такі, що відповідають 2 або 3 критеріям глікемії Американської діабетичної асоціації (рівень глюкози 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 дослідженнях, залучених до систематичного огляду, дози вітаміну D становили від 842 до 7543 МО/добу (від 21 до 189 мкг/добу). Орієнтовне середньозважене значення — 3500 МО/добу (88 мкг/добу). Учасникам деяких досліджень дозволялося продовжувати приймати звичайні добавки до 1000 МО/добу (25 мкг/добу) вітаміну D щодня.

Короткий виклад доказів

Зведені дані, результати метааналізу та детальний огляд даних і таблиці EtD можна знайти онлайн за адресою <https://guidelines.gradepro.org/profile/zE0nxO7MCXw>.

Користь і шкода

Замовлений систематичний огляд охоплював 11 РКД [233–243], які повідомляли про вплив вітаміну D на вперше виявлений діабет у дорослих із переддіабетом (загалом 5316 учасників). Дослідження проведено в Індії (n = 4), Ірані (n = 1), Греції (n = 1), Норвегії (n = 1), Японії (n = 1) та Сполучених Штатах (n = 3). Комісія також розглянула нещодавно опублікований метааналіз даних окремих учасників (individual participant data meta-analysis, IPD-MA) (101) трьох досліджень вітаміну D. На відміну від метааналізу сукупних даних IPD-MA збільшує статистичну потужність для виявлення переваг і ризиків, позбавлений систематичної похибки при вивченні джерел гетерогенності досліджень, а також завдяки гармонізації даних підвищує точність результатів та дає змогу проводити додаткові аналізи.

У 9 дослідженнях [233–239, 241, 242] використовували холекальциферол (вітамін D₃), в 1 [240] — як холекальциферол, так і ергокальциферол (D₂), ще в 1 [243] — ельдекальцитол, активний аналог вітаміну D. Хоча комісія не розглядала аналогів вітаміну D в інших питаннях, вона визнала важливість залучення другого за величиною дослідження профілактики діабету (DPVD) [243], в якому тестували ельдекальцитол, при розгляді питання про вітамін D і профілактику діабету, тому результати дослідження DPVD були залучені до синтезу доказів. Такий підхід узгоджує замовлений систематичний огляд з 3 недавніми метааналізами з цієї теми [101, 244, 245], забезпечуючи узгодженість синтезу доказів. Результати замовленого систематичного огляду були подібними з дослідженням DPVD або без нього, але, щоб забезпечити узгодженість з

рештою рекомендацій, спочатку представлено результати метааналізу без дослідження DPVD, а потім із дослідженням DPVD.

Учасники залучених досліджень мали високий ризик розвитку діабету через порушення толерантності до глюкози або відповідності 2 чи 3 глікемічним критеріям (рівень глюкози натще, HbA1c, рівень глюкози через 2 год після перорального введення 75 г глюкози) для переддіабету. Середній базовий рівень 25(OH)D в 11 дослідженнях становив від 12 до 28 нг/мл (30–70 нмоль/л). У 8 дослідженнях, які не включали низького базового рівня 25(OH)D як критерій прийнятності, середній базовий рівень 25(OH)D становив від 18 до 28 нг/мл (45–70 нмоль/л). При об'єднанні даних із 10 досліджень [233–242], в яких використовували холекальциферол або ергокальциферол, вітамін D знижував ризик розвитку діабету (ВР 0,90 (95 % ДІ: 0,81–1,00)). Розрахунковий абсолютний розмір ефекту становив на 24 менше на 1000 випадків прогресування до діабету 2 типу. Після залучення дослідження DPVD [243] результати були порівнянними (ВР 0,90 (95 % ДІ: 0,81–0,99)). IPD-MA 3 досліджень [233, 234, 243], спеціально розроблених для профілактики діабету (загалом 4190 учасників), показав 15 % зниження частоти виникнення діабету в дорослих із переддіабетом, рандомізованих у групу вітаміну D, порівняно з плацебо (ВР 0,85 (95 % ДІ: 0,75–0,96)) [101]. У цих дослідженнях вплив вітаміну D на розвиток діабету був додатковим до впливу на спосіб життя учасників для профілактики діабету.

У замовленому систематичному огляді корисний вплив вітаміну D на ризик діабету був однаковим у всіх підгрупах за ризиком систематичної помилки або дозуванням вітаміну D. В IPD-MA вплив вітаміну D був виразнішим у таких підгрупах: вік ≥ 62 роки (ВР 0,81 (95 % ДІ: 0,68–0,98)), вихідний рівень 25(OH)D < 12 нг/мл (30 нмоль/л) (ВР 0,58 (95 % ДІ: 0,35–0,97)) та індекс маси тіла < 30 кг/м² (ВР 0,79 (95 % ДІ: 0,66–0,95)) [101]. Однак значення р для цих взаємодій не були статистично значущими.

У систематичний огляд було залучено 15 РКД [234–240, 242, 246–252], які повідомляли про вплив холекальциферолу або ергокальциферолу на HbA1c у дорослих із переддіабетом, 12 РКД [234–238, 241, 242, 246–248, 251, 253], які повідомляли про рівень глюкози в крові натще, та 13 РКД [234–238, 241, 242, 246, 248–251, 254], які повідомляли про рівень глюкози в крові через 2 год після перорального навантаження 75 г глюкози. Порівняно з плацебо вітамін D знижував рівень глюкози в крові натще (середня різниця –5,3 мг/дл (95 % ДІ: –7,9...–2,7)) і рівень глюкози в крові через 2 год після перорального тесту на толерантність до глюкози (середня різниця –7,6 мг/дл (95 % ДІ: –12,6...–2,7)). Спостерігалася тенденція до зниження рівня HbA1c при прийомі вітаміну D (середня

різниця $-0,05\%$ (95 % ДІ: $-0,10...+0,01$). Після залучення дослідження DPVD [243] результати були порівнянними (середня різниця за рівнем глюкози в крові натще $-4,9$ мг/дл (95 % ДІ: $-7,3...-2,4$, рівень глюкози в крові через 2 год після перорального тесту на толерантність до глюкози $-6,6$ мг/дл (95 % ДІ: $-11,2...-2,1$), HbA1c $-0,04\%$ (95 % ДІ: $-0,90...+0,00$).

У систематичному огляді також розглядали інші результати, окрім ризику діабету в цій популяції. Дослідження Тромсе [234] не виявило відмінностей за частотою інфекцій верхніх дихальних шляхів між тими, хто приймав 20 000 МО (500 мкг) вітаміну D на тиждень, і тими, хто приймав плацебо. У цьому дослідженні в чоловіків, які отримували вітамін D, спостерігалось менше зниження мінеральної щільності шийки стегнової кістки порівняно з тими, хто приймав плацебо (0,000 проти $-0,01$ г/см²; $p = 0,008$). Не виявлено відмінностей за мінеральною щільністю шийки стегнової кістки у жінок і мінеральною щільністю стегна в обох статей. Дослідження не виявило різниці за частотою переломів між групами вітаміну D та плацебо, але дані про переломи були обмеженими.

Метааналізи 2 досліджень [234, 255], в яких використовували холекальциферол, не показали чіткої різниці за смертністю від усіх причин при застосуванні вітаміну D (ВР 0,75 (95 % ДІ: 0,26–2,18), розрахунковий абсолютний розмір ефекту на 1 випадок менше на 1000) або частотою серцево-судинних подій [234, 256] (ВР 1,08 (95 % ДІ: 0,33–3,57), розрахунковий абсолютний розмір ефекту на 1 випадок більше на 1000). Після залучення дослідження DPVD результати не змінилися.

У систематичному огляді не виявлено чіткої різниці за частотою нефролітіазу [234, 255] при застосуванні вітаміну D (ВР 1,20 (95 % ДІ: 0,71–2,03); розрахунковий абсолютний розмір ефекту на 3 випадки більше на 1000). У жодному дослідженні не зареєстровано випадків симптоматичної гіперкальціємії. У дослідженні D2d зафіксовано 1 випадок вперше діагностованої хвороби нирок у групі вітаміну D та 2 випадки в групі плацебо (ВР 0,50 (95 % ДІ: 0,05–5,51)) [255]. В IPD-MA частота побічних ефектів, що становлять інтерес (нефролітіаз, гіперкальціємія та гіперкальціурія), була низькою. Не виявлено різниці між групами з вітаміном D і плацебо [101]. У дослідженні D2d побічні ефекти загалом спостерігалися рідше в групі з вітаміном D (4000 МО/добу (100 мкг/добу) холекальциферолу) порівняно з плацебо (IRR 0,94 (95 % ДІ: 0,90–0,98)) [255].

На основі точкових оцінок, отриманих з метааналізів доступних клінічних досліджень, група експертів дійшла висновку, що очікувані бажані ефекти вітаміну D для профілактики діабету, імовірно, є помірними, тоді як очікувані побічні ефекти – незначними.

Інші критерії та міркування щодо доказів для прийняття рішення

Вітамін D зазвичай можна придбати без рецепта, і він недорогий. Немає досліджень економічної ефективності вітаміну D для профілактики діабету, переломів, смертності від усіх причин, серцево-судинних подій або респіраторних інфекцій у дорослих із переддіабетом. Однак є докази суттєвої економічної цінності запобігання розвитку діабету 2 типу за допомогою втручань, не пов'язаних із вітаміном D (наприклад, зміна способу життя, метформін), які є дорожчими та складнішими у впровадженні, ніж вітамін D [257]. Тому група експертів вважала, що використання вітаміну D для профілактики діабету, імовірно, сприятиме економії коштів.

Комісія вирішила, що використання вітаміну D буде прийнятним для дорослих із переддіабетом та для інших зацікавлених сторін (клініцисти). З огляду на легкість застосування та низьку вартість комісія визнала емпіричний прийом вітаміну D як засіб зниження ризику діабету доцільним втручанням для дорослих із переддіабетом.

Ризик розвитку діабету, поширеність діабету і тягар, пов'язаний із діабетом, вищі серед расових та етнічних меншин (переважно латиноамериканського та неіспаномовного азійського населення) у Сполучених Штатах. У клінічних дослідженнях виявлено, що інтенсивні зміни способу життя знижують ризик розвитку діабету незалежно від раси чи етнічної приналежності. Однак доступ до необхідних ресурсів (дієтологи та спортивний зал) може бути обмеженим. Виявлено різницю в доступі до цих ресурсів. Расові й етнічні меншини (у Сполучених Штатах) також мають вищий ризик низького рівня вітаміну D, а споживання добавок вітаміну D у цих групах приблизно вдвічі менше порівняно з білими неіспаномовними групами, що свідчить про різницю у використанні вітаміну D. Хоча вітамін D не слід розглядати як заміну способу життя для профілактики діабету, група експертів вирішила, що його використання в дорослих із переддіабетом, імовірно, матиме сприятливий вплив на рівність у сфері охорони здоров'я, особливо в середовищах з низьким рівнем ресурсів.

Обґрунтування рекомендації

Група експертів обґрунтувала рекомендацію про користь емпіричного застосування вітаміну D дорослими з переддіабетом на підставі помірної вірогідності доказів того, що вітамін D зменшує прогресування до діабету 2 типу, імовірно, без шкоди. У замовленому систематичному огляді виявлено низьку вірогідність доказів щодо серцево-судинних подій і смертності з широкими 95 % ДІ, але жодне із залучених досліджень не було розроблено або не мало достатньої потужності для серцево-судинних подій або смертності, лише 3 дослідження (зокрема DPVD) повідомляли про ці результати.

тати. Даних, пов'язаних із переломами та респіраторними інфекціями, було недостатньо.

Користь від прийому добавок вітаміну D можуть переважно отримати особи з найвищим ризиком його дефіциту. Хоча це не розглядалося в замовленому систематичному огляді, IPD-MA припускає, що найбільша користь може бути для тих, у кого вихідний рівень $25(\text{ОН})\text{D} < 12$ нг/мл (20 нмоль/л) (ВР – 0,58 (95 % ДІ: 0,35–0,97)) [101]. Однак загальні дані не підтверджують користі від тестування на $25(\text{ОН})\text{D}$ у дорослих із переддіабетом із подальшим прийомом добавок вітаміну D особами з низьким рівнем $25(\text{ОН})\text{D}$. Добавки вітаміну D, які сприяють підвищенню рівня $25(\text{ОН})\text{D}$, можуть ще більше знизити ризик діабету [101, 258], але потенційно збільшити ризик побічних ефектів (гіперкальціємія, гіперкальціурія, камені в нирках), хоча в IPD-MA не отримано жодних доказів цього [101]. Крім того, порівняно з емпіричним прийомом вітаміну D тестування на $25(\text{ОН})\text{D}$ збільшить витрати, що зменшить його доцільність і рівність у сфері охорони здоров'я. З огляду на це група експертів не рекомендувала проводити скринінг або рутинний моніторинг за допомогою $25(\text{ОН})\text{D}$ в осіб із переддіабетом для визначення призначення добавок вітаміну D.

Додаткові міркування

Десять досліджень (зокрема DPVD) повідомляють про вплив вітаміну D та регресію до нормальної регуляції глюкози, що визначається як наявність глікемічних показників у межах норми, в осіб із переддіабетом. У замовленому систематичному огляді не об'єднували даних про вплив вітаміну D на регресію до нормальної регуляції глюкози, але інші метааналізи синтезували дані щодо цього результату. Zhang та співавт. об'єднали сукупні дані з 5 досліджень за участю 1080 осіб із переддіабетом та виявили значну користь вітаміну D для регресії до нормальної регуляції глюкози на 48 % порівняно з плацебо (ВР – 1,48 (95 % ДІ: 1,14–1,92)) [244]. У IPD-MA вітамін D збільшив імовірність регресії до нормальної регуляції глюкози на 30 % (ВР – 1,30 (95 % ДІ: 1,16–1,46)) [101].

Клінічні дослідження, на яких ґрунтується ця рекомендація, проведено з участю переважно дорослих із високим ризиком розвитку діабету, виявленим за 2 або 3 критеріями глікемії Американської діабетичної асоціації (рівень глюкози натще, $\text{HbA}_{1\text{c}}$, рівень глюкози через 2 год після перорального введення 75 г) для переддіабету або за порушенням толерантності до глюкози. Використання комісією терміна «переддіабет високого

ризик» узгоджується з даними клінічних досліджень і має на меті зосередити рекомендацію на дорослих із найвищим ризиком розвитку діабету, а не потребувати застосування конкретних методів тестування.

У залучених дослідженнях використовували різні дози холекальциферолу або ергокальциферолу. Медіанна (міжквартильний діапазон) доза становила приблизно 2663 (1410–3893) МО/добу (67 (35–97) мкг/добу), розрахункова середньозважена доза – 3520 МО/добу (88 мкг/добу). Через цю варіабельність комісія не могла рекомендувати певне дозування вітаміну D. Учасникам дослідження як в активній групі, так і в групі плацебо дозволялося приймати добавки вітаміну D самостійно до певної дози, що відповідає їхньому віку.

Хоча абсолютне зниження ризику розвитку вперше виявленого діабету може бути відносно невеликим, група експертів вважала, що такі втручання з помірними перевагами можуть суттєво вплинути на поширені стани, такі як переддіабет. Наприклад, абсолютне 3-річне зниження ризику діабету при застосуванні вітаміну D (на 24 менше на 1000 учасників на основі систематичного огляду або на 33 менше на 1000 на основі IPD-MA) вигідно відрізняється від такого метформіну в Програмі профілактики діабету в Сполучених Штатах (на 70 менше на 1000), особливо якщо врахувати, що в клінічних дослідженнях втручання з вітаміном D застосовували додатково до рекомендованих змін способу життя.

Дослідницькі міркування

Запропоновані такі напрями дослідження:

1. Рандомізовані контрольовані дослідження для оцінки стратегії «лікування для досягнення цільового показника» з метою визначення рівня $25(\text{ОН})\text{D}$, який оптимально знижує ризик розвитку діабету та збільшує час перебування в нормоглікемії.
2. Рандомізовані контрольовані дослідження, розроблені для виявлення субпопуляцій із переддіабетом, що мають більшу ймовірність отримати користь від вітаміну D, з аналізом не лише біологічних чинників, зокрема складу тіла, а й чинників довкілля, способу життя та харчування.
3. Аналіз економічної ефективності.
4. Проводити дослідження для оцінки практичності й ефективності вітаміну D у реальних умовах.
5. Дослідження впливу вітаміну D на осіб із ризиком розвитку або вперше виявленим діабетом 1 типу (автоімунним).

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

Продовження в наступному номері