

Вітамін D для профілактики захворювань: клінічні практичні настанови Ендокринологічного товариства

Частина 4*#□

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)

Дозування вітаміну D

Передісторія

Існує невизначеність щодо найкращого підходу до прийому добавок вітаміну D. Пропонують як щоденний прийом, так і щотижнево або щомісяця. Хоча нечасте дозування може поліпшити дотримання режиму лікування, великі дози вітаміну D пов'язані з вищими рівнями неактивного 24,25(OH)₂-вітаміну D [259], що викликає занепокоєння щодо співвідношення користі та ризику періодичного прийому високих доз вітаміну D. Важливими питаннями є вплив нещоденного дозування на клінічні результати та потенційний вплив на ризик побічних ефектів.

Запитання 11. Слід використовувати щоденний прийом вітаміну D у нижчій дозі чи періодичний прийом вищої дози вітаміну D невагітним жінкам, яким показано лікування вітаміном D?

Рекомендація 11. Для дорослих віком понад 50 років, які мають показання до прийому вітамі-

ну D як додаткового або як лікування, ми пропонуємо щоденний прийом вітаміну D у нижчій дозі замість періодичного прийому вітаміну D у вищій дозі (2 | ●●○○).

Технічне зауваження

- Група не виявила доказів для осіб віком до 50 років.

Короткий виклад доказів

Зведені дані, результати метааналізу та детальний огляд даних і таблиці EtD можна знайти онлайн за адресою <https://guidelines.grade.pro.org/profile/rzh7ywOCsRY>.

Користь і шкода

Два дослідження [260, 261] з участю 537 пацієнтів, які відповідали початковим критеріям залучення, порівняли періодичний прийом високих доз вітаміну D і щоденний прийом низьких доз. Після розширення критеріїв відбору, щоб залучити дослідження, які порівнювали періодичні дози високих доз із плацебо, у систематичний огляд було залучено

* 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). <https://orcid.org/0000-0002-9000-8940>

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

19 рукописів, отриманих із 15 досліджень [29], в яких взяли участь 53 527 учасників. Дози вітаміну D, які приймали щоденно, становили від 400 до 800 МО (10–20 мкг), дози, отримувані кожних 2 тиж – 50 000 МО (1250 мкг), щомісяця – 60 000–100 000 МО (1500–2500 мкг), кожних 2–4 міс – 96 000–150 000 МО (2400–3750 мкг), щорічно – 300 000–500 000 МО (7500–12 500 мкг).

У систематичному огляді було виявлено 5 досліджень [104, 119, 180, 184, 190], в яких оцінювали частоту переломів. Установлено тенденцію до збільшення ризику переломів у разі періодичного прийому високих доз вітаміну D (ВР 1,08 (95 % ДІ: 0,98–1,19)), із розрахунковим абсолютним розміром ефекту на 5 учасників із переломом більше на 1000. Підгрупи з дозами > 100 000 МО (2500 мкг) могли мати вищий ризик переломів (ВР 1,14 (95 % ДІ: 1,02–1,27)), ніж підгрупи з нижчими дозами (ВР 0,94 (95 % ДІ: 0,79–1,12); $p = 0,07$). Для 7 досліджень [118, 174, 180, 184, 185, 260, 261], в яких аналізували загальну кількість переломів, коефіцієнт захворюваності (IRR) для переломів становив 0,96 (95 % ДІ: 0,75–1,21) для періодичного прийому високих доз вітаміну D. Дослідження з дозами > 100 000 МО (2500 мкг) мали IRR 1,23 (95 % ДІ: 0,81–1,61) порівняно з IRR 0,86 (95 % ДІ: 0,71–1,02) для досліджень із дозами 50 000–100 000 МО (1250–2500 мкг) ($p = 0,026$). В аналізі підгруп дослідження інтервал між прийомами високих доз вітаміну D (кожних 1–12 тиж порівняно з > 12 тиж) не був значущим предиктором ризику переломів.

У метааналізі 6 досліджень, в яких аналізували частоту падінь [104, 118, 119, 174, 176, 184], ВР для періодичного прийому високих доз вітаміну D становив 1,01 (95 % ДІ: 0,93–1,10). Аналіз підгруп показав імовірність того, що дози > 100 000 МО (2500 мкг) можуть асоціюватися з вищим ризиком падінь (ВР 1,04 (95 % ДІ: 0,96–1,12)) порівняно з нижчими дозами (ВР 0,79 (95 % ДІ: 0,61–1,03); $p = 0,056$). Дослідження з інтервалом між прийомами вітаміну D більше, ніж кожних 12 тиж, виявили вищий ризик падінь (ВР 1,08 (95 % ДІ: 1,03–1,14)) порівняно з інтервалами від 1 до 12 тиж (ВР 0,98 (0,92–1,04); $p = 0,01$). Для інших 6 досліджень [118, 184, 185, 190, 200, 260], в яких аналізували кількість падінь, ВР становив 1,05 (95 % ДІ: 0,96–1,13) для періодичного прийому високих доз вітаміну D. Аналіз не виявив значущого впливу залежно від дози або інтервалу між прийомами.

У 5 дослідженнях [85, 119, 123, 201, 260] з участю пацієнтів із респіраторними інфекціями не виявлено різниці між високими дозами вітаміну D, які приймали періодично, та плацебо (ВІШ 1,00 (95 % ДІ: 0,98–1,03)). Аналіз 4 досліджень [85, 123, 139, 260], в яких вивчали кількість респіраторних інфекцій, виявив IRR 0,98 (95 % ДІ: 0,88–1,03) для періодичного прийому високих доз вітаміну D. Не вста-

новлено, що доза вітаміну D є предиктор цих результатів дослідження.

У 3 дослідженнях [118, 124, 138], в яких вивчали частоту нефролітіазу, призначали від 50 000 до 100 000 МО (1250–2500 мкг) вітаміну D кожних 2–4 тиж. Для періодичного прийому високих доз вітаміну D ВР становив 1,00 (95 % ДІ: 0,84–1,19). Два дослідження [119, 166] не виявили чіткої різниці за кількістю випадків захворювання нирок (ВР 0,64 (95 % ДІ: 0,28–1,47)), з розрахунковим абсолютним розміром ефекту на 2 менше на 1000. У жодному дослідженні не повідомлено про випадки симптоматичної гіперкальціємії.

Ґрунтуючись на найкращих оцінках ефектів лікування в пацієнтів віком ≥ 50 років, група вирішила, що будь-які бажані ефекти від періодичного прийому високих доз вітаміну D (порівняно зі щоденним прийомом нижчих доз вітаміну D), імовірно, є незначними, так само, як і очікувані побічні ефекти.

Інші критерії та міркування щодо доказів для прийняття рішення

Вітамін D є відносно недорогим і доступним без рецепта, але вищі дози можуть потребувати рецептів, що збільшує вартість і навантаження. Група не виявила жодних досліджень економічної ефективності, які б розглядали щоденне застосування вітаміну D у нижчих дозах порівняно з періодичним прийомом вітаміну D у вищих дозах. Група не виявила жодних досліджень, які б розглядали потенційний вплив періодичного прийому вітаміну D у високих дозах порівняно зі щоденним прийомом вітаміну D у нижчих дозах на рівність у сфері охорони здоров'я, хоча будь-які додаткові витрати й вимоги до відвідувань медичних закладів можуть знизити рівність у сфері охорони здоров'я. Група не виявила жодних досліджень, які б розглядали можливість різної прийнятності або доцільності періодичного прийому вітаміну D у високих дозах порівняно зі щоденним прийомом вітаміну D у нижчих дозах. Група припустила, що менше часте дозування (щотижня, щомісяця або щорічно) може бути прийнятнішим для деяких осіб і, можливо, може бути пов'язане з кращим дотриманням режиму лікування, з урахуванням досвіду застосування таких препаратів, як бісфосфонати, для яких нещоденне застосування поліпшує дотримання режиму лікування [262].

Обґрунтування рекомендації

Наявні дані (які особливо стосуються осіб віком > 50 років) свідчать про те, що порівняно зі щоденним прийомом нижчих доз вітаміну D або плацебо періодичний прийом високих доз вітаміну D не дає бажаних ефектів і може бути пов'язаний із небажаними очікуваними ефектами (помірна вірогідність доказів свідчить про оціночне абсолютне збільшення ризику переломів на 0,5 %). Група вирішила, що

потенційна перевага зручності періодичного прийому високих доз вітаміну D може нівелюватися імовірністю небажаних очікуваних ефектів. Група не виявила жодних доказів суттєвих відмінностей за вартістю, справедливістю або доцільністю, хоча вартість, імовірно, є меншою у разі щоденного прийому вітаміну D у нижчих дозах, оскільки вищі дози зазвичай потребують рецепта, а отже, пов'язані з витратами на відвідування лікаря. Оскільки загальна вірогідність доказів була дуже низькою, а люди можуть по-різному оцінювати очікувані переваги та недоліки, група видала умовну рекомендацію.

Скринінг на низький рівень вітаміну D за допомогою тесту 25(OH)D

Дефіцит вітаміну D традиційно клінічно визначають як наявність симптомів та ознак рахіту або остеомалачії. Хоча ці стани не є рідкістю, «дефіцит» вітаміну D частіше діагностують за рівнем 25(OH)D у крові. Однак вміст 25(OH)D для визначення дефіциту чітко не встановлено, тому поширеність дефіциту вітаміну D варіює залежно від використаного порогу 25(OH)D. Наприклад, якщо дефіцит вітаміну D визначають як концентрацію 25(OH)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л), то 24 % дорослих у США відповідають цьому критерію, а якщо «дефіцитом» є рівень 25(OH)D < 10 нг/мл (25 нмоль/л) — то 6 % [82].

Низький рівень вітаміну D пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку таких поширених хронічних захворювань, як остеопороз (ризик переломів), серцево-судинні захворювання та діабет. Однак не зрозуміло, чи знижує прийом вітаміну D ризик розвитку таких наслідків у загалом здорових осіб. Показники скринінгу на низький рівень 25(OH)D збільшилися останніми роками. Наприклад, в одному дослідженні тестування на вміст 25(OH)D у групі ризику зросло з 0,29 на 1000 людино-років (95 % ДІ: 0,27–0,31) у 2005 р. до 16,1 на 1000 людино-років (95 % ДІ: 15,9–16,2) у 2015 р. [263].

Група визначила пріоритетність трьох клінічних питань, пов'язаних зі скринінгом рівня 25(OH)D і тим, чи слід призначати вітамін D лише особам, в яких вміст 25(OH)D нижчий за пороговий рівень, визнаючи, що порогові значення, імовірно, варіюють залежно від результату, який цікавить. Група вирішила розглянути скринінг на вміст 25(OH)D у дорослих із темним кольором шкіри, в осіб з ожирінням та загальній дорослій популяції, яка не має встановлених показань для скринінгу (наприклад, гіпокальціємії). Ці скринінгові питання стосуються того, чи може прийом вітаміну D бути переважно або виключно корисним для дорослих із рівнем 25(OH)D нижче за популяційно-специфічне (досі не визначене) порогове значення. Якщо користь від прийому добавок вітаміну D стосується осіб із низьким рівнем 25(OH)D, то може бути важливим провести тестування на вміст 25(OH)D для виявлення цих осіб. Якщо користь від прийому вітаміну D

спостерігається не лише в осіб, в яких рівень 25(OH)D нижче за певний поріг (тобто якщо користь також спостерігається в осіб, в яких вміст 25(OH)D перевищує цей поріг), або якщо користь від прийому вітаміну D не є очевидною, то скринінг на 25(OH)D у цих популяціях, імовірно, буде недоцільним.

Важливо, що для трьох питань, пов'язаних зі скринінгом рівня 25(OH)D, не виявлено досліджень, які б порівнювали скринінговий підхід (тестування на рівень 25(OH)D із подальшим лікуванням вітаміном D за показаннями) із нескринінговим. Таким чином, підхід комісії до 3 питань, пов'язаних зі скринінгом рівня 25(OH)D, відповідає структурі, запропонованій Murad і співавт. [264]. Ці критерії можна згрупувати в міркування, пов'язані із даним захворюванням, характеристиками тесту та загальним впливом на догляд за пацієнтом. Згідно з цією структурою, скринінг буде виправданим за таких умов:

- важливість: зазначений стан є важливою проблемою охорони здоров'я через поширеність та/або наслідки.
Група експертів зазначила, що низький рівень вітаміну D пов'язаний із низькою важливих проблем зі здоров'ям;
- природний перебіг: захворювання, для якого проводиться скринінг, має добре вивчений природний перебіг із латентною (доклінічною) фазою.
Група експертів погодилася, що несприятливі наслідки низького рівня вітаміну D можуть виявлятися лише після тривалого латентного періоду. Раннє виявлення може призвести до кращих віддалених результатів.
- різниця в веденні пацієнта й доступності лікування: осіб із позитивними результатами скринінгового тесту лікуватимуть інакше, ніж осіб із негативними результатами.
Група експертів погодилася, що добавки вітаміну D широко доступні, недорогі та дуже ефективні для підвищення рівня 25(OH)D;
- точність і безпечність тесту: докази високої або помірної вірогідності підтверджують прийнятну точність скринінгового тесту (наприклад, прийнятні показники хибнопозитивних і хибнонегативних результатів).
Протягом останнього десятиліття докладено значних зусиль для стандартизації тесту на вміст 25(OH)D. Ці аналізи стали значно відтворюванішими, ніж у минулому, оскільки більшість великих лабораторій дотримуються протоколу стандартизації (https://www.cdc.gov/labstandards/csp/pdf/hs/vitamin_d_protocol-508.pdf). Однак існує значна варіабельність аналізів на рівень 25(OH)D. Систематичний огляд не виявив жодних досліджень, які б показали, що тестування на 25(OH)D є шкідливим;
- доступне лікування: доступне ефективне лікування, яке поліпшує важливі для пацієнта

результати, якщо його застосовувати на латентній (доклінічній) фазі.

Добавки вітаміну D є дуже ефективними для підвищення рівня 25(OH)D. З'ясування того, чи знижує добавка вітаміну D ризик важливих для пацієнта наслідків, зокрема в тих, хто має низький рівень 25(OH)D, було основною метою замовлених систематичних оглядів, описаних у цьому документі;

- різниця в результатах: переваги ведення пацієнтів відповідно до результатів скринінгу переважають шкоду від скринінгу (наприклад, гіпердіагностика, непотрібне лікування при хибно-позитивних результатах, тривога, стигма тощо). Група не виявила жодної шкоди, пов'язаної зі скринінгом, окрім фінансових витрат, спричинених тестуванням, візитами до лікарів і (потенційно) непотрібним лікуванням;
- інші міркування: стратегія скринінгу має бути економічно ефективною, прийнятною для відповідних зацікавлених сторін та можливою для впровадження.

Добавки вітаміну D та визначення рівня 25(OH)D вважаються прийнятними та доцільними. Дані щодо витрат на впровадження та економічної ефективності є недостатніми.

У цьому розділі розглядається питання про те, чи слід проводити скринінг за допомогою тесту на вміст 25(OH)D у загалом здорових людей. Експертна група не розглядала питання про те, чи слід обстежувати та/або лікувати тих, у кого задокументовано низький рівень 25(OH)D, і як саме.

Скринінг вітаміну D за допомогою тесту на 25(OH)D у здорових дорослих

Передісторія

Установлено тенденцію до зростання показників скринінгу статусу вітаміну D із використанням сироваткового вмісту 25(OH)D у загальній популяції. Зокрема, частота тестування в групі ризику на 25(OH)D зростає з 0,29 на 1000 людино-років у 2005 р. до 16,1 на 1000 людино-років до 2015 р., що свідчить про зростання інтересу пацієнтів і лікарів до оцінки статусу вітаміну D [263, 265]. Проведення рутинного скринінгу рівня 25(OH)D у здорових дорослих залежить від демонстрації того, що він може ефективно виявляти осіб із низьким рівнем 25(OH)D, яких неможливо виявити за допомогою традиційних оцінок чинників ризику, і що прийом добавок вітаміну D після виявлення низького вмісту 25(OH)D сприяє поліпшенню клінічних результатів (наприклад, профілактика остеопорозу, серцево-судинних захворювань, діабету, респіраторних інфекцій, загальної смертності).

Скринінг на низький рівень 25(OH)D у загалом здорових дорослих (тих, хто не має підвищеного ризику дефіциту вітаміну D) передбачає тестуван-

ня великої кількості людей, що матиме важливі наслідки для систем охорони здоров'я.

Робоча група з профілактичних послуг США (USPSTF) дійшла висновку, що немає достатніх доказів для прийняття рішення щодо балансу користі та шкоди від скринінгу на дефіцит вітаміну D за допомогою 25(OH)D у безсимптомних дорослих [266]. Рекомендація щодо недоцільності скринінгу населення на дефіцит вітаміну D за допомогою 25(OH)D використана в кампанії «Вибирати розумно» — ініціативи Американської ради з внутрішньої медицини, спрямованої на обговорення клініцистами та пацієнтами значення загальних тестів (choosingwisely.org).

Запитання 12. Чи слід проводити скринінг здорових дорослих за допомогою тесту на 25(OH)D (з додаванням/лікуванням вітаміном D лише за нижчого порогового значення)?

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

Технічні зауваження

- У здорових дорослих рівень 25(OH)D, який би забезпечував певні результати, не встановлений у клінічних випробуваннях.
- Ця рекомендація стосується дорослих без установлених показань до визначення рівня 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємія).

Користь і шкода

Користь та шкода від прийому вітаміну D у невагітних дорослих із концентрацією 25(OH)D нижче за порогове значення розглядаються в клінічних запитаннях 3, 5 і 7. Наявних даних клінічних досліджень було недостатньо для задовільної оцінки того, чи змінюється чиста користь залежно від початкового рівня 25(OH)D. Якщо такі дані були доступні, то аналіз підгруп чітко не вказував на те, що користь від вітаміну D наявна для тих, хто має низький початковий рівень 25(OH)D. Однак висновки, зроблені на основі аналізів підгруп у дослідженнях, обмежені, оскільки підгрупи не мали достатньої статистичної потужності. Метааналізи сукупних даних досліджень та окремо за підгрупами відповідно до середнього рівня 25(OH)D у дослідженні не були залучені до систематичних оглядів, замовлених для цієї настанови.

Інші критерії та міркування щодо доказів для прийняття рішення

Група вирішила, що скринінг на 25(OH)D буде прийнятним для відповідних зацікавлених сторін за умови очікуваної користі. Хоча група вирішила, що скринінг буде здійсненим для багатьох осіб, існують супутні витрати (прямі та непрямі витрати на візит для тесту, вартість тесту на 25(OH)D, час

і вартість візиту до медичного працівника для перегляду результатів, а також візити для консультації та додаткового тестування). Різний доступ до тестування на 25(OH)D може бути важливою перешкодою для деяких. Крім того, скринінг усього дорослого населення пов'язаний зі значними витратами та зусиллями, тому доцільність для суспільства не встановлена. Група не виявила досліджень, які б належним чином розглядали економічну ефективність скринінгу на 25(OH)D у всіх дорослих. В одному дослідженні виявлено, що серед білих дорослих віком від 65 до 80 років скринінг буде дещо ефективнішим, ніж універсальне доповнення, для зменшення падінь і смертності [267]. Однак у цьому дослідженні ґрунтувалися на даних, опублікованих понад 15 років тому, тому його поточна актуальність не зрозуміла.

Впливу скринінгу на рівність у сфері охорони здоров'я не визначено. Скринінг на вміст 25(OH)D може погіршити рівність у сфері охорони здоров'я, оскільки він потребує ресурсів, які можуть бути не повсюди доступними або легкодоступними, але він може поліпшити рівність у сфері охорони здоров'я, якщо він дасть змогу виявити та ефективно лікувати поширені й серйозні захворювання в неблагополучних верств населення.

Обґрунтування рекомендації

Умовна рекомендація комісії щодо протидії рутинному скринінгу рівня 25(OH)D у загалом здорових дорослих осіб зумовлена відсутністю доказів, отриманих у клінічних дослідженнях, щодо того, який рівень 25(OH)D вплине на рішення про лікування та ефект від лікування вітаміном D порівняно з відсутністю скринінгу. Група також урахувала відсутність доказів, отриманих у клінічних дослідженнях, про користь для тих, у кого рівень 25(OH)D нижче за порогове значення. Група не була впевнена, що будь-які очікувані переваги від скринінгу переважають збільшення навантаження та витрат, і чи буде доцільним впровадження універсального скринінгу 25(OH)D. Група визнала, що, можливо, не існує єдиного порогового рівня 25(OH)D, який підходить для всієї популяції.

Скринінг вітаміну D за допомогою тесту 25(OH)D для дорослих зі смаглявою шкірою

Передісторія

Темний колір обличчя визначається фенотипом, який включає колір очей, волосся та шкіри. Комісію цікавило питання щодо пігментації шкіри, яка визначається кількістю меланіну, що може перешкоджати виробленню вітаміну D у відповідь на вплив УФ-В-променів. До групи підвищеного ризику низького рівня вітаміну D належать особи з темною шкірою, зазвичай ті, чії предки походять із сонячніших регіонів планети,

зокрема особи африканського походження та нащадки корінних народів Америки, Океанії та Азії. Крім того, деякі [268, 269], але не всі [270] дослідження показують, що підвищення рівня 25(OH)D у відповідь на прийом добавок вітаміну D не таке виразне в осіб із темним кольором обличчя порівняно з тими, хто має світліший колір обличчя. Важливо, що багато таких досліджень оцінювали групи за расою/етнічною приналежністю, а не за кольором шкіри, тому не зрозуміло який ступінь темного кольору обличчя впливає на концентрацію 25(OH)D у крові. Оскільки нижчі рівні 25(OH)D постійно реєструються у популяціях із темнішим кольором шкіри [147], група експертів вирішила, що важливо визначити, чи є скринінг на 25(OH)D корисним для осіб зі смаглявим кольором шкіри.

Запитання 13. Чи слід проводити скринінг на 25(OH)D (із прийомом добавок/лікуванням вітаміном D лише якщо його рівень нижчий за порогове значення) для дорослих зі смаглявою шкірою?

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

Технічні зауваження

- Ця рекомендація стосується загалом здорових дорослих осіб зі смаглявим кольором шкіри, в яких немає встановлених показань для визначення 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).
- Група не виявила жодних досліджень, які б пов'язували клінічні результати з кольором шкіри. Вторинний аналіз не виявив чіткої користі від вітаміну D для тих, хто ідентифікує себе як чорношкірих. Група визнала, що самоідентифікована раса є неточним показником темного кольору шкіри.

Короткий виклад доказів

Зведені дані, результати метааналізу та детальний огляд даних і таблиці EtD можна знайти онлайн за адресою <https://guidelines.grade.pro.org/profile/pHw68lfsrzU>.

Користь і шкода для осіб зі смаглявою шкірою

У систематичному огляді не виявлено жодних досліджень того, чи поліпшує скринінг на вміст 25(OH)D (і лікування вітаміном D, коли рівень 25(OH)D є низьким) результати в осіб із темним кольором шкіри. У систематичному огляді також не виявлено жодних досліджень вітаміну D, які б оцінювали, чи змінюються результати залежно від кольору шкіри. Відсутність високоякісних доказів була основною причиною, чому група експертів не рекомендувала проводити рутинне скринінгове визначення рівня 25(OH)D у дорослих із темним кольором шкіри.

*Користь і шкода для осіб,
які ідентифікують себе як чорношкірі*

Група мала на меті розглянути скринінг на 25(OH)D в осіб із темним кольором шкіри, оскільки меланін може перешкоджати виробленню ендogenous вітаміну D у відповідь на вплив сонця (UV-B). Група також визнала, що питання щодо корисності скринінгу на 25(OH)D часто ставляться для расових груп, у яких темний колір шкіри є поширеним (хоча й варіативним). Група вирішила, що такі клінічні питання не є безпідставними, особливо з огляду на різницю за рівнем 25(OH)D в осіб різних рас та етнічних груп. У дослідженні NHANES, проведеному в Сполучених Штатах, вміст 25(OH)D < 10 нг/мл (< 25 нмоль/л) виявлено в 1 % тих, хто ідентифікував себе як білих, і в 11 % тих, хто ідентифікував себе як чорних, 12–20 нг/мл (25–50 нмоль/л) – у 14 та 49 % тих, хто ідентифікував себе як білих і чорних відповідно [147]. Однак група визнала, що расові категорії є соціальними, а не біологічними конструктами, самоідентифікована раса – неточним показником кольору шкіри [271]. Хоча як група, особи, які ідентифікують себе як чорношкірі, мають темніший колір шкіри, у них дуже варіабельна пігментація шкіри. Тому використання раси як показника кольору шкіри є помилкою, що призведе до неправильної класифікації багатьох осіб. Крім того, інші чинники (наприклад, соціальні детермінанти здоров'я) можуть бути пов'язані як із самоідентифікованою расою та ризиком низького рівня 25(OH)D, так і з результатами, що цікавлять (наприклад, ризик діабету), що зумовлює невизначеність щодо ступеня, до якого пігментація шкіри сама по собі може прогнозувати результати, пов'язані з вітаміном D, у клінічних дослідженнях [271]. З огляду на те, що у клініцистів часто виникають такі питання для підгруп, визначених за расою, систематичний огляд передбачав вторинний аналіз потенційних переваг і шкоди від скринінгу 25(OH)D в осіб, які ідентифікували себе як чорношкірі або афроамериканці.

У систематичному огляді не виявлено жодних досліджень того, чи поліпшуються результати скринінгу 25(OH)D (із лікуванням вітаміном D, коли рівень 25(OH)D є низьким) в осіб, які ідентифікують себе як чорношкірі. Тому група експертів отримала дані з клінічних досліджень, які повідомляли про результати для певних показників, що цікавлять, в аналізі підгруп за самоідентифікованою расою.

У систематичному огляді виявлено 2 рандомізованих контрольованих дослідження (РКД), в яких повідомляли про аналіз підгруп щодо ризику переломів в осіб, які ідентифікували себе як чорношкірі. У дослідженні VITAL [105] не повідомлено про різницю за частотою загальних, неverteбральних переломів і переломів стегна серед 5106 чорношкірих учасників, які отримували 2000 МО (50 мкг/добу) вітаміну D щодня порівняно з плацебо (BP 0,89 (95 %

ДІ: 0,62–1,30)). Базовий рівень 25(OH)D у 5106 чорношкірих учасників становив 25 нг/мл (62,5 нмоль/л), когорта мала низький базовий ризик переломів. Дослідження Ініціативи жіночого здоров'я (WHI) [110] не показало статистично значущої переваги низької дози вітаміну D (400 МО/добу, 10 мкг/добу), який приймали разом із кальцієм, порівняно з плацебо (BP 0,73 (95 % ДІ: 0,16–3,32)) щодо переломів стегна в підгрупі із 3317 жінок у постменопаузі, які ідентифікували себе як чорношкірі.

У одному дослідженні [272] повідомлено про підгруповий аналіз смертності від усіх причин у жінок, які ідентифікували себе як чорношкірі, без різниці між підгрупами вітаміну D (який приймали разом із кальцієм) та плацебо (BP 0,97 (95 % ДІ: 0,84–1,11)).

Три РКД [20, 126, 272, 273] повідомили про вплив вітаміну D на серцево-судинні побічні ефекти в темношкірих осіб. У дослідженні VITAL [20] ризик серйозних серцево-судинних побічних ефектів у тих, хто був рандомізований для прийому вітаміну D, на відміну від плацебо був подібним у тих, хто ідентифікував себе як темношкірий (BP 0,91 (95 % ДІ: 0,65–1,26), 5106 учасників) і як білий (BP 0,93 (95 % ДІ: 0,79–1,10)). У дослідженні PODA (фізична працездатність, остеопороз і вітамін D в афроамериканських жінок, BP 2,23 (95 % ДІ: 0,85–6,23), 260 учасниць афроамериканського походження) [126] і дослідженні WHI (вітамін D, який приймали разом із кальцієм, BP 0,99 (95 % ДІ: 0,87–1,13), 3325 темношкірих учасниць) [272] не виявлено жодної різниці за серцево-судинними захворюваннями між групами вітаміну D та плацебо. Серед темношкірих жінок у дослідженні WHI [272, 273] не встановлено суттєвої різниці між групами вітаміну D (разом із прийомом кальцію) і плацебо щодо ризику інфаркту міокарда (BP 0,89 (95 % ДІ: 0,66–1,20)), серцевої недостатності (BP 0,95 (95 % ДІ: 0,73–1,23)), інсульту (BP 0,87 (95 % ДІ: 0,68–1,12)), транзиторної ішемічної атаки (BP 0,99 (95 % ДІ: 0,71–1,38)), за аортокоронарним шунтуванням або перкутанною транслюмінальною коронарною ангіопластиком в анамнезі (BP 1,05 (95 % ДІ: 0,80–1,38)).

У систематичному огляді виявлено 2 РКД [20, 272] та 1 обсерваційне дослідження [274], в яких повідомлялося про ризик розвитку раку в чорношкірих учасників: у дослідженні VITAL [20] – BP 0,77 (95 % ДІ: 0,59–1,01), 5106 учасників), у дослідженні WHI [272] – BP 0,99 (95 % ДІ: 0,84–1,16), 3325 учасників). У дослідженні WHI у групі вітаміну D, який приймали разом із кальцієм, не виявлено статистичної різниці від групи плацебо щодо ризику розвитку раку шлунково-кишкового тракту (BP 0,83 (95 % ДІ: 0,60–1,15)), гематологічного раку (BP 0,72 (95 % ДІ: 0,52–1,23)), раку легень (BP 0,98 (95 % ДІ: 0,63–1,51)), раку молочної залози (BP 0,95 (95 % ДІ: 0,74–1,23)) [272]. У 10-річному обсерваційному когортному дослід-

женні [274] жінок, сестри яких хворіли на рак молочної залози, не виявлено зв'язку між вживанням добавок вітаміну D і раком молочної залози серед чорношкірих жінок (ВР 0,89 (95 % ДІ: 0,68–1,2)).

У систематичному огляді не виявлено досліджень ролі вітаміну D у профілактиці респіраторних інфекцій у дорослих, які ідентифікують себе як чорношкірі.

У РКД, які проводили підгруповий аналіз дорослих, які ідентифікували себе як чорношкірі, не встановлено суттєвих відмінностей за кількістю випадків ниркових каменів, симптоматичної гіперкальціємії, захворювань нирок або ниркової недостатності.

Таким чином, на підставі аналізу невеликої кількості клінічних досліджень, в яких повідомлялося про результати відповідно до самоідентифікованої раси, вітамін D не мав чіткого позитивного впливу на переломи, смертність, серцево-судинні події або рак серед учасників, які ідентифікували себе як чорношкірі або афроамериканці. Наявні дослідження стосувалися лише осіб зі США, які ідентифікували себе як чорношкірі або афроамериканці, що обмежує узагальнення. Даних для інших груп населення, в яких поширений темний колір обличчя (наприклад, нащадків певних корінних народів Азії, Америки або Океанії), було недостатньо.

Інші критерії та міркування щодо доказів для прийняття рішення

Група вирішила, що тестування на рівень 25(ОН)D (із додаванням/лікуванням вітаміном D за показаннями) буде прийнятним для багатьох, хоча доступ до тестування неоднаковий у різних частинах світу, що може обмежувати доцільність тестування. Прийом добавок вітаміну D на підставі результату тесту на 25(ОН)D збільшить витрати та навантаження. Група не виявила жодних досліджень, які б належним чином вивчали економічну ефективність такого підходу.

Група не виявила жодних досліджень, які б належним чином вивчали потенційний вплив скринінгу 25(ОН)D на рівність у сфері охорони здоров'я для осіб із темним кольором шкіри, хоча група висловила занепокоєння, що такий підхід до тестування може негативно вплинути на рівність у сфері охорони здоров'я, особливо через відсутність доказів користі від добавок вітаміну D для осіб із темним кольором шкіри та низьким рівнем 25(ОН)D. Група розглянула потенційний вплив стратегії скринінгу 25(ОН)D на рівність у сфері охорони здоров'я порівняно з емпіричним прийомом добавок вітаміну D для осіб із темним кольором шкіри. Як і для загальної популяції, з погляду рівності, група вирішила, що емпіричне додавання вітаміну D може бути кращим за стратегію скринінгу, припускаючи користь від додавання вітаміну D. Оскільки це не потребує доступу до медичної допомоги, загальні очікувані витрати будуть нижчими. Додавання вітаміну D вважається безпечним, якщо

його підтримують у межах допустимих верхніх рівнів споживання, рекомендованих ІОМ.

Обґрунтування рекомендації

Умовна рекомендація комісії щодо рутинного скринінгу на 25(ОН)D для осіб із темним кольором шкіри пов'язана переважно з відсутністю клінічних доказів, які б підтверджували користь скринінгу на 25(ОН)D, а також користь, пов'язану з прийомом добавок вітаміну D для осіб із темним кольором шкіри. Група не була впевнена, що будь-які прогнозовані переваги скринінгу переважуватимуть потенційні недоліки, зокрема вартість тестів на 25(ОН)D, і що впровадження скринінгу на 25(ОН)D для осіб із темним кольором шкіри є доцільним.

Дослідницькі міркування

Клінічні випробування мають з'ясувати, чи відрізняються переваги та недоліки скринінгу (та лікування) на вітамін D залежно від кольору шкіри як такого (біологічної характеристики, що стосується вітаміну D), а не використовувати самоідентифіковану расу (соціальний конструкт) як показник кольору шкіри. Необхідно провести дослідження, щоб з'ясувати, чи відрізняються переваги й недоліки скринінгу та/або лікування вітаміном D залежно від раси/етнічної приналежності, а також визначити, як соціальні детермінанти здоров'я порівняно з біологічними чинниками (наприклад, пігментація шкіри) впливають на клінічні результати. Дослідження також мають з'ясувати, чи відрізняється рекомендоване споживання вітаміну D (тобто рекомендовані дози споживання) залежно від кольору шкіри та раси/етнічної приналежності або від них обох.

Важливо провести дослідження для визначення концентрацій 25(ОН)D, які вважаються оптимальними для профілактики захворювань в осіб із темним кольором шкіри, а також доз вітаміну D, необхідних для досягнення цих рівнів.

Особи із темним кольором шкіри становлять велику частку серед іммігрантів у північних широтах та в країнах із обмеженими ресурсами. Наслідки низького рівня вітаміну D у цій популяції недостатньо вивчені.

Скринінг вітаміну D за допомогою тесту на 25(ОН)D у дорослих з ожирінням

Передісторія

Низький рівень 25(ОН)D у сироватці крові є поширеним явищем серед осіб з ожирінням. Це пояснюється багатьма причинами, зокрема недостатнім споживанням вітаміну D з їжею, зменшенням сонячного опромінення, зниженою активністю 25-гідроксилази [275] та змінами в кишковому мікріоїмі, які впливають на засвоєння вітаміну D [276, 277]. Варто уваги, що абсолютне збільшення рівня 25(ОН)D через 2 роки прийому добавок

вітаміну D (2000 МО (50 мкг) на добу) було менш виразним в учасників з ожирінням порівняно з тими, хто мав індекс маси тіла (ІМТ) < 25 кг/м² (10,5 і 13,5 нг/мл (26 та 34 нмоль/л)) [278]. Після коригування на інші потенційні предиктори, у дорослих з ожирінням у Сполучених Штатах було виявлено втричі більшу поширеність вмісту 25(ОН)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л) та вдвічі більшу поширеність рівня 25(ОН)D 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л), ніж у дорослих без ожиріння [279].

Хоча ожиріння пов'язане з більшою щільністю кісткової тканини, це не обов'язково означає зниження ризику переломів. У жінок у постменопаузі з ожирінням ризик переломів гомілково-стопного суглоба на 50 % вищий, а ризик переломів стегна – на 70 % [280]. Ожиріння також пов'язане з підвищеним ризиком діабету, смертності від усіх причин, серцево-судинних захворювань, раку та інфекцій нижніх дихальних шляхів. Рівень 25(ОН)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л) пов'язаний із підвищеним ризиком кардіометаболічної смертності. Дані дослідження NHANES свідчать про адитивний ефект ожиріння й низького рівня вітаміну D (25(ОН)D < 12 або 20 нг/мл (30 або 50 нмоль/л)) на серцево-судинні захворювання, смертність від раку та смертність від усіх причин [281].

Таким чином, якщо оптимізація рівня 25(ОН)D знижує ризик зазначених станів, то це може принести користь як на індивідуальному рівні, так і на рівні системи охорони здоров'я.

Запитання 14. Чи слід проводити скринінг на 25(ОН)D (із додаванням/лікуванням вітаміном D лише якщо його рівень нижчий за порогове значення) для дорослих з ожирінням?

Рекомендація 14. У дорослих з ожирінням ми рекомендуємо не проводити рутинне скринінгове дослідження рівня 25(ОН)D (2 | ●○○○).

Технічні зауваження

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

Короткий виклад доказів

Зведені дані, результати метааналізу та детальний огляд даних і таблиці EtD можна знайти онлайн за адресою <https://guidelines.gradepro.org/profile/iNI2fGcamG8>.

Користь і шкода

У систематичному огляді не виявлено жодних досліджень, які б вивчали, чи поліпшує скринінг на

25(ОН)D (із лікуванням вітаміном D, коли рівень 25(ОН)D є низьким) в осіб з ожирінням певні результати. Тому були розглянуті клінічні дослідження, в яких аналіз підгруп проводили за вихідним ІМТ.

У двох РКД, що повідомляли про переломи в учасників з ожирінням, не встановлено значного впливу добавок вітаміну D на частоту переломів у дорослих з ІМТ > 30 кг/м². РКД VITAL, проведене в Сполучених Штатах [105], не показало зниження ризику переломів у дорослих з ІМТ > 30 кг/м², рандомізованих для отримання 2000 МО (50 мкг) вітаміну D щодня порівняно з плацебо (ВР 1,17 (95 % ДІ: 0,95–1,44)). Однак середній вихідний рівень 25(ОН)D в осіб з ІМТ > 30 кг/м² становив 28 нг/мл (72 нмоль/л), когорта мала низький ризик переломів, а результати, що ґрунтуються на вихідному рівні 25(ОН)D в осіб з ожирінням, не були представлені. Дослідження WHI, також проведене в Сполучених Штатах [110], виявило ВР 0,73 (95 % ДІ: 0,49–1,09) для переломів стегнової кістки у жінок з ІМТ > 30 кг/м², яких було рандомізовано для щоденного прийому 1000 мг кальцію та 400 МО (10 мкг) вітаміну D або плацебо. Базові рівні 25(ОН)D у цій підгрупі були невідомі. У загальній когорті дослідження ризик переломів знизився в тих, хто отримував кальцій і вітамін D, але немає даних щодо тих, хто мав ІМТ > 30 кг/м² та приймав ці препарати.

У дослідженні WHI також вивчили вплив вітаміну D (400 МО зі 1000 мг кальцію щодня) на смертність від усіх причин в осіб з ожирінням. Не виявлено статистично значущого ефекту (ВР 0,93 (95 % ДІ: 0,80–1,09)), зокрема в учасників, які приймали досліджувані препарати (ВР 0,87 (95 % ДІ: 0,73–1,04)) [121].

Два РКД [20, 125], що вивчили частоту серйозних серцево-судинних подій в осіб з ожирінням, не виявили загальної користі для тих, хто приймав вітамін D. У дослідженні VITAL учасники з ожирінням, які отримували 2000 МО (50 мкг) вітаміну D щодня, і ті, хто отримував плацебо, мали порівнянний ризик серцевих подій (ВР 0,98 (95 % ДІ: 0,76–1,26)) [20]. Цікаво, що дослідження FIND, проведене у Фінляндії [125], показало зниження ризику серйозної серцево-судинної події в осіб з ІМТ > 30 кг/м², які отримували вищі дози вітаміну D (3200 МО/добу (80 мкг/добу)), що підвищило рівень 25(ОН)D з 30 нг/мл (75 нмоль/л) на початку дослідження до 48 нг/мл (120 нмоль/л) (ВР 0,19 (95 % ДІ: 0,04–0,82)).

Три РКД та одне обсерваційне дослідження вивчили вплив вітаміну D на розвиток раку в дорослих з ожирінням [29]. Жодне з цих досліджень не продемонструвало значного впливу вітаміну D на ризик розвитку раку. У дослідженні VITAL виявлено ВР 1,13 (95 % ДІ: 0,9–1,37), 2000 МО (50 мкг) вітаміну D на добу [20]. У дослідженні FIND [125] ні висока (3200 МО/добу (80 мкг/добу)),

ні нижча (1600 МО/добу (40 мкг/добу)) доза не знизилася ризику раку (ВР 0,91 (95 % ДІ: 0,36–2,32) та ВР 1,61 (95 % ДІ: 0,72–3,59) відповідно). У дослідженні WHI прийом вітаміну D у поєднанні з добавками кальцію не вплинув на ризик розвитку колоректального раку [282] (ВР 1,07 (95 % ДІ: 0,76–1,52)), інвазивного раку молочної залози [283] (ВР 0,93 (95 % ДІ: 0,77–1,12)) і протокового раку молочної залози *in situ* [284] (ВР 0,81 (95 % ДІ: 0,62–1,06)). В обсерваційному дослідженні Sister [274] використання добавок вітаміну D не знижувало ризику розвитку раку молочної залози в жінок з ожирінням, сестри яких хворіли на рак молочної залози (ВР 0,94 (95 % ДІ: 0,82–1,10)). Базові рівні 25(ОН)D для осіб з ожирінням були доступні не в усіх зазначених дослідженнях, але в дослідженні VITAL середній базовий рівень в осіб з ІМТ > 30 кг/м² становив 28 нг/мл (72 нмоль/л).

У дослідженні ViDA, проведеному в Новій Зеландії, не повідомлялося про позитивний вплив вітаміну D на ризик розвитку респіраторних інфекцій у дорослих з ожирінням. Базові рівні 25(ОН)D в учасників з ожирінням не згадувалися.

У систематичному огляді не виявлено досліджень, які б повідомляли про ризик розвитку гіперкальціємії в пацієнтів з ожирінням, які отримували вітамін D. Ризик нефролітіазу та зниження функції нирок досліджували в 1 РКД. Статистично значущого ефекту від добавок вітаміну D не встановлено [120, 126].

Інші критерії та міркування щодо доказів для прийняття рішення

Обговорювалися міркування щодо необхідних ресурсів (витрат), прийнятності та доцільності. Група не виявила жодних досліджень, які б належним чином вивчали економічну ефективність або потенційний вплив скринінгу 25(ОН)D на рівність для осіб з ожирінням. Однак оскільки ожиріння пов'язане зі зниженням рівності у сфері охорони здоров'я, якщо оптимізація рівнів 25(ОН)D переважно поліпшить результати в осіб з ожирінням і низьким рівнем 25(ОН)D, то скринінг на 25(ОН)D в осіб з ожирінням міг би поліпшити рівність у сфері охорони здоров'я. Група вирішила, що скринінг буде прийнятним для більшості за умови, що очікується користь. Хоча вартість і доступність тестування на рівень 25(ОН)D у різних країнах відрізняються, група вирішила, що воно можливе в багатьох умовах, як і втручання у вигляді щоденного прийому безрецептурних добавок. З огляду на дуже високу поширеність ожиріння в багатьох країнах (наприклад, у Сполучених Штатах 41,9 % [285]), стратегія скринінгу 25(ОН)D для всіх осіб з ожирінням потребуватиме значних зусиль і ресурсів, що може бути нездійсненним.

Обґрунтування рекомендації

Умовна рекомендація комісії щодо заборони рутинного скринінгу на 25(ОН)D для осіб з ожи-

рінням пов'язана переважно з відсутністю клінічних досліджень користі від скринінгу на 25(ОН)D для осіб з ожирінням та лікуванням лише тих, у кого рівень 25(ОН)D нижчий за порогове значення. Аналіз підгруп у доступних клінічних дослідженнях не продемонстрував чіткої користі від прийому вітаміну D для осіб з ожирінням. Група також не була впевнена, що будь-які прогнозовані переваги скринінгу виправдають додаткове навантаження та витрати на тестування на 25(ОН)D, зокрема візити до лікаря (економічна ефективність), та чи буде доцільним впровадження універсального скринінгу на 25(ОН)D для осіб з ожирінням. Крім того, група не була впевнена, який рівень 25(ОН)D потребуватиме прийому вітаміну D.

Дослідницькі міркування

Для визначення того, чи знижує прийом вітаміну D ризик захворювання, чи обмежується користь лише тими, хто має низький базовий його рівень (і який саме рівень), які цільові рівні необхідні для оптимальної профілактики захворювань та які дозування потрібні для досягнення цих цільових рівнів/бажаних результатів, необхідно провести великі РКД за участю осіб з ожирінням. Хоча плацебо-контрольовані дослідження вітаміну D можна розглядати як неетичні для учасників із низьким рівнем 25(ОН)D, вивчення кількох щоденних доз і цільове досягнення кількох рівнів 25(ОН)D дасть змогу визначити дозування та цільові рівні, необхідні для профілактики захворювань.

Клінічні дослідження слід спланувати таким чином, щоб їхня тривалість була достатньою для досягнення певних результатів з урахуванням природного перебігу та патофізіології захворювань, що є предметом інтересу (наприклад, гострі інфекційні захворювання та рак).

Подяки

Ендокринологічне товариство та Експертна група з розробки рекомендацій дякують Марі Макдоннелл, доктору медичних наук, яка виконувала обов'язки голови Комітету з клінічних рекомендацій під час розробки цих клінічних рекомендацій (КПР), за внесок, зроблений завдяки її лідерству та досвіду. Експертна група дякує Морін Корріган, директору з клінічних рекомендацій Ендокринологічного товариства, та Елізабет Йорк, магістру охорони здоров'я, менеджера з клінічних рекомендацій Ендокринологічного товариства, за експертне керівництво та допомогу з усіх аспектів розробки рекомендацій. Ми дякуємо численним учасникам Центру доказової практики Майо, особливо Вішалу Шаху, доктору медичних наук, магістра охорони здоров'я, за їхній внесок у проведення оглядів доказів для цих рекомендацій. Ми також дякуємо Джону Слуйтеру за його внесок у збір даних для учасників ViDA віком до 75 років і понад 75 років. Ми також дякуємо Американській колегії

лікарів за те, що вони обрали Джона Тайєка представником первинної медичної допомоги для цих рекомендацій.

Застереження

Клінічні практичні настанови Ендокринологічного товариства розроблені для допомоги ендокринологам, надаючи рекомендації для певних практичних напрямів. Ці рекомендації не слід розглядати як універсальний підхід до догляду за пацієнтами, який охоплює всі підходи чи методи. Ці рекомендації не можуть гарантувати жодного певного результату, а також не встановлюють стандарту догляду. Ці рекомендації не призначені для лікування конкретного пацієнта. Рішення щодо лікування слід приймати на підставі незалежної думки медичних працівників та індивідуальних обставин пацієнта. Ендокринологічне товариство докладає всіх зусиль для надання точної та вірогідної інформації.

Ендокринологічне товариство не надає жодних гарантій, явних чи неявних, щодо точності та вірогідності цих рекомендацій і спеціально виключає будь-які гарантії товарної придатності та придатності для певного використання чи мети, права власності або непорушення прав третіх осіб. Товариство, його посадові особи, директори, члени, працівники й агенти не несуть відповідальності за прямі, непрямі, спеціальні, випадкові або побічні збитки, зокрема переривання бізнесу, втрату прибутку або інші грошові збитки, незалежно від того, чи можна було передбачити або запобігти таким збиткам, пов'язаним з цією публікацією або використанням чи покладанням на інформацію, що міститься в ній.

Фінансування

Фінансування розробки цієї настанови було надано Ендокринологічним товариством. Жодна інша організація не надала фінансової підтримки.

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