

Дефицит витамина Д и здоровье

Никитина И.Л.¹, Каронова Т.Л.², Гринёва Е.Н.¹

¹ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

²ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Гринёва Е.Н. — директор Института эндокринологии ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий» (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова), доктор медицинских наук; Никитина И.Л. — старший научный сотрудник ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, доктор медицинских наук; Каронова Т.Л. — доцент кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова», кандидат медицинских наук.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156. E-mail: nil@front.ru (Никитина Ирина Леоровна).

Резюме

Широкое распространение дефицита витамина Д в мире и связанное с ним увеличение частоты развития патологии многих органов и систем требует пересмотра отношения к этой проблеме. Расширение спектра заболеваний, ассоциированных с недостатком витамина Д, объясняет научный интерес к проведению исследований в этой области и увеличение популяции обследуемых больных.

Ключевые слова: эргокальциферол, холекальциферол, дефицит витамина Д, остеомалация, рахит.

Vitamin D deficiency and health

I.L. Nikitina¹, T.L. Karonova², E.N. Grineva¹

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

St Petersburg Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15 Parkhomenko av., St Petersburg, Russia, 194156. E-mail: nil@front.ru (Irina L. Nikitina, MD, PhD, Senior Researcher of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

The high prevalence of vitamin D deficiency worldwide and the associated increased risk for different pathologies require re-evaluation of this problem and its significance. The wide spectrum of the diseases associated with vitamin D deficiency explains the high scientific interest and increasing number of clinical trials in this area, and the involvement of larger populations into studies.

Key words: ergocalciferol, cholecalciferol, vitamin D deficiency, osteomalacia, rickets.

Статья поступила в редакцию: 28.03.10. и принята к печати: 05.05.10.

Исследования последних лет значительно расширили представления о спектре биологической активности витамина Д на состояние здоровья человека. Данный витамин-гормон в настоящее время рассматривается как регулятор транскрипционной активности генов, контролирующих минеральный гомеостаз костной ткани и крови, функции иммунной системы, процессы апоптоза, регуляцию артериального давления и другие метаболические процессы. Образование конечной, гормонально активной формы витамина Д является достаточно сложным процессом и зависит от поступления первичного субстрата и метаболизма промежуточных форм. Нарушение на любом уровне приводит к снижению содержания и активности витамина Д, что принято обозначать термином «дефицит или недостаток витамина Д». Результаты исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют, что около 1 млрд. человек в мире имеют дефицит витамина Д [1–4]. Так как большинство биологических эффектов витамина Д реализуется на геномном уровне, то нередко изменения

в состоянии здоровья, возникающие при его дефиците, не всегда напрямую связывают именно с витамином Д. В настоящее время определен ряд заболеваний или патологических состояний, ассоциированных с дефицитом витамина Д. К ним относятся остеопороз и рахит, заболевания сердечно-сосудистой системы, некоторые виды рака, сахарный диабет 1 типа, поражение нервной ткани и некоторые другие [4–9]. Во многих странах дефицит витамина Д рассматривается как «немая эпидемия», имеющая серьезные медицинские и медико-социальные последствия и требующая проведения адекватной коррекции [10–13].

Метаболизм и основные функции витамина Д

Витамин Д — стероид, гидроксированные производные которого обладают гормональной активностью. В литературе часто термином «витамин Д» обозначаются сходные по химическому строению функционально низкоактивные формы (эргокальциферол, холекальциферол, люмистерол, дигидротрахистерол и другие).

Однако на основании биологических эффектов (ферментопосредованный этапный синтез активного субстрата, отдаленный механизм действия, взаимодействие со специфическими ядерными рецепторами) конечный продукт метаболизма витамина Д — кальцитриол — может считаться истинным гормоном.

Образование гормонально-активных производных витамина Д в организме человека осуществляется путем двухступенчатого синтеза из эндогенных и экзогенных предшественников. Вклад экзогенного пути обеспечения витамином Д невелик и составляет всего 20–30 %. С пищей (лосось, тунец, треска, печень говядины, сливочное масло, молоко, сыры, желтки яиц, некоторые грибы и злаковые и прочие продукты) экзогенный предшественник — эргокальциферол (витамин Д₂) поступает из пищеварительного тракта в лимфатическую, а затем в кровеносную систему.

Значительно большее значение имеет эндогенный путь образования витамина Д, заключающийся в синтезе из находящегося в дермальном слое кожи 7-дегидрохолестерола эндогенного предшественника — холекальциферола (витамин Д₃) под влиянием коротковолнового ультрафиолетового облучения спектра В (длина волны 290–315 нм), который также поступает в системный кровоток [1, 8, 12].

Наличие кожной пигментации, а также использование закрытой одежды, солнцезащитных кремов способствуют снижению выработки витамина Д₃ в коже. Помимо этого, возраст, использование некоторых медикаментозных средств, количество жировой ткани в организме, синдром мальабсорбции оказывают негативное влияние на экзогенное поступление и эндогенное образование витамина Д в организме человека [4, 12, 14].

Метаболизм витамина Д (поступившего с пищей или синтезированного в коже) состоит в поэтапном ферментопосредованном гидроксировании с образованием конечного, наиболее активного гормона кальцитриола (1,25(ОН)₂Д₃) и менее активной формы 24,25(ОН)₂Д₃. Первый этап гидроксирования происходит в печени и зависит от количества исходного субстрата, контролируется ферментом 25-гидроксилазой и завершается образованием промежуточной формы 25(ОН)Д — кальцидиола. Образование кальцидиола зависит от функционального состояния печени и в случае его нарушения (печеночная недостаточность) может быть снижено. Внеклеточный транспорт витамина Д и его метаболитов осуществляется с помощью витамин Д-связывающего глобулина, липопротеинов и альбуминов, изменение концентрации которых может приводить к изменению статуса витамина Д. Частично 25(ОН)Д депонируется в жировой и мышечной ткани, в основном же транспортируется кровотоком в почки на второй этап гидроксирования. Наличие ожирения может приводить к увеличению объема депо витамина Д и уменьшать концентрацию циркулирующего кальцидиола в крови.

Второй этап гидроксирования осуществляется в основном в проксимальных почечных канальцах и экстраренально (клетки кожи, моноциты, плацента, кость, клетки иммунной системы и некоторые другие ткани) под

влиянием фермента 1 α -гидроксилазы (CYP27B1), завершаясь синтезом кальцитриола. Завершение метаболизма витамина Д осуществляется под влиянием фермента 24-гидроксилазы (CYP24), катализирующего процесс перехода 1,25(ОН)₂Д₃ в водорастворимую биологически неактивную кальцитроевую кислоту, экскретирующуюся с желчью [4, 7].

Образование кальцитриола регулируется комплексом эндогенных и экзогенных факторов. Основным стимулятором синтеза 1,25(ОН)₂Д₃ в почках является паратгормон (ПТГ), на уровень которого в плазме крови по принципу «обратной связи» влияет как концентрация самого 1,25(ОН)₂Д₃, так и содержание кальция и фосфора. Помимо этого, стимулирующим влиянием обладает ряд гормонов: андрогены, эстрогены, кальцитонин, пролактин и гормон роста. К числу ингибиторов синтеза 1,25(ОН)₂Д₃ относятся кортикостероиды, синтетические аналоги кальцитриола, некоторые ростовые факторы (например, фактор роста фибробластов FGF23) и лекарственные средства (глюкокортикоиды, противосудорожные средства и другие) [1, 7–8]. При наличии заболеваний почек, приводящих к развитию нефротического синдрома, доказано увеличение экскреции кальцитриола с мочой, а в случае хронической почечной недостаточности — уменьшение его образования [1, 14].

1,25-(ОН)₂Д₃, подобно другим стероидным гормонам, связывается и активирует свои рецепторы (VDR), которые принадлежат к классу ядерных и выполняют роль транскрипционных факторов, контролирующей экспрессию большого количества генов. Получены данные о наличии рецепторов к витамину Д в более чем в 40 тканях, при взаимодействии с которыми осуществляется контроль 3–5 % генома человека [7–8, 15]. Лишь некоторые клетки, такие как эритроциты, гладкомышечные клетки матки, клетки Пуркинье головного мозга, не имеют рецепторов к витамину Д [8]. При снижении активности VDR, что нередко обусловлено генетическими факторами, нарушаются пострецепторные эффекты 1,25(ОН)₂Д₃, что в свою очередь приводит к гипокальциемии вследствие снижения интестинальной абсорбции и ренальной реабсорбции кальция, увеличению продукции паратиреоидного гормона и развитию вторичного гиперпаратиреоза [7–8].

К основным биологическим эффектам витамина Д относится участие в поддержании кальциево-фосфорного гомеостаза и ремоделировании костной ткани. Витамин Д стимулирует экспрессию ряда белковых транспортеров (системы TRV5,6, кальций-связывающий белок calbindin — CaBP-9k, CaBP-28k и другие). Основной функцией транспортных белков является связывание ионов кальция, в меньшей степени ионов магния и фосфатов, с последующим их транспортом через ионные каналы энтероцитов тонкого кишечника в лимфатическую систему, а затем в кровь, а также реабсорбция кальция в дистальных отделах нефрона [8]. Взаимодействуя со своими рецепторами, расположенными на остеобластах, кальцитриол увеличивает синтез неколлагеновых белков, таких как остеокальцин, остеопонтин, остеопектин, повышает активность костной фракции щелочной фос-

фатазы и снижает образование коллагена I типа. Также $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ активирует дифференцировку остеокластов из клеток предшественников и ускоряет резорбцию кости с выходом минеральных составляющих в сосудистое русло. Таким образом происходит процесс ремоделирования костной ткани и поддержание нормального уровня кальция крови.

Витамин D частично контролирует экспрессию генов, кодирующих белки клеточной дифференцировки, процессы апоптоза, иммунной регуляции, липидного и углеводного метаболизма, и исполняет роль защитного фактора в развитии кардиоваскулярных, аутоиммунных, онкологических и других заболеваний [7–8, 16–17].

Понятие дефицита витамина D и его диагностика

Дефицит витамина D может возникнуть вследствие нарушения поступления, метаболизма либо действия этого гормона. Распространенность витамин D-дефицита чрезвычайно велика. В последнем десятилетии в мире проводилось большое количество популяционных исследований, имевших целью решение вопросов эпидемиологического и клинического характера в ассоциации со статусом витамина D. Была установлена высокая распространенность витамин D-дефицитных состояний. Так, результаты, представленные NHANES (2002–2006), свидетельствуют, что в США нормальную обеспеченность витамином D имели лишь 29 % мужчин и 17 % женщин обследованной популяции. Были выделены группы больных, в которых дефицит витамина D встречался наиболее часто. К ним относились жители северных широт, лица пожилого возраста и дети, беременные, представители темнокожих этнических групп. Выявлено, что на концентрацию витамина D оказывали влияние культурные и религиозные традиции (закрытая одежда у жителей южных стран, использование солнцезащитных кремов, приверженность к вегетарианству и другие). В силу географического расположения большинство территорий Российской Федерации могут относиться к группе высокого риска по недостатку витамина D [1, 5].

Для оценки статуса витамина D используется определение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ (кальцидиола) в крови, который отражает общий пул витамина D (экзогенно поступившего и эндогенно образованного) и имеет, в отличие от $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, довольно длинный период полураспада (15 дней). Все это позволяет рекомендовать его определение в качестве маркера статуса витамина D. Уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не может быть использован для оценки статуса витамина D, так как имеет короткий период полураспада (несколько часов), а также «жесткий» контроль со стороны системы «паратгормон-кальций-фосфор». Данные особенности $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ обуславливают снижение концентрации этого гормона только при значительном выраженном дефиците витамина D [2, 4]. В последние годы в качестве критерия достаточного обеспечения витамина D многими исследователями принято считать уровень $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ нг/мл (75 нмоль/л). Значения от 21 до 29 нг/мл (52–72 нмоль/л) предлагается расценивать как недостаток витамина D, а значения ниже 20 нг/

мл (50 нмоль/л) считать его дефицитом [8, 20]. Однако возможность и необходимость поддержания такого высокого уровня витамина D до сих пор остается предметом дискуссии [12, 14].

Влияние дефицита витамина D на состояние здоровья

В настоящее время известна большая группа заболеваний, тесно связанных с дефицитом витамина D. К ним относятся не только патология костной системы (рахит, остеопороз), но и отдельные формы рака, заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия). Обсуждается влияние витамина D на неврологические и психические (инсульт, депрессия, шизофрения) заболевания, миопатию, болезни периодонта, аутоиммунную патологию (сахарный диабет I типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит) [16–26].

Роль дефицита витамина D в развитии остеопороза чрезвычайно велика у лиц пожилого возраста и может быть связана с уменьшением длительности пребывания на солнце, снижением способности синтезировать холекальциферол в коже, а также нарушением образования кальцитриола почками. Многочисленные исследования показали, что лица старше 65 лет должны принимать дополнительно витамин D в дозе не менее 800 МЕ в сутки [23, 27–28]. Есть сведения, что прием витамина D в дозе, превышающей 700 МЕ, достоверно снижает риск падений [15], хотя убедительных данных недостаточно. Большинство исследователей рекомендуют проведение серьезных исследований для выработки единой стратегии коррекции дефицита витамина D, так как до настоящего времени отсутствует стандартизированная тактика в решении данной проблемы [2, 18, 29].

Результаты ряда когортных исследований подтвердили наличие взаимосвязи между распространенностью и смертностью от злокачественных опухолей молочной железы, толстой кишки, яичников и предстательной железы и интенсивностью солнечной радиации в месте постоянного проживания пациентов, продолжительностью их пребывания на солнце и уровнем витамина D в сыворотке крови. Объяснением этому может служить регуляция пролиферации и дифференцировки не только в нормально функционирующих, но и в раковых клетках, которую осуществляет витамин D. Однако следует отметить, что результаты исследований, направленных на установление роли витамина D в инцидентности онкологических событий, являются неоднозначными. Так, при анализе более 150 исследований и систематических обзоров (за период с 1969 по 2008 г.) Агентством по контролю качества исследований в здравоохранении (ANCRQ) было установлено лишь небольшое количество рандомизированных контролируемых исследований, представивших доказательства связи дефицита витамина D с онкологической смертностью и редуции последней при дополнительном приеме препаратов витамина D в суточной дозе более 1000 МЕ. При этом такие исследования, как 5-летнее British-Study, 7-летнее Women Health Initiative-Study, не выявили значимой корреляции между обсуждаемыми факторами. Большинство исследователей

объясняют подобные результаты разнородностью когорт исследуемых, дизайна и целевых установок собственно исследований, и рекомендуют продолжить изучение в данном направлении [7–8, 15, 20, 30]. В этой связи в 2010 г. планируется начать проспективное контролируемое исследование VITaminD and omega-3 trial (VITAL), имеющее целью изучение превенции рака, кардиоваскулярной патологии и инсульта в популяции лиц пожилого возраста при дополнительном приеме витамина Д в дозе 2000 МЕ/сут. и 1 г рыбьего жира [2]. Изучение внескелетных механизмов действия витамина Д показало, что в условиях его дефицита возрастает частота артериальной гипертензии и других кардиоваскулярных заболеваний. Одна из причин этого — контроль витамином Д на генном уровне экспрессии генов продукции ренина, а также генов, ассоциированных с гипертрофией миокарда, включая натрийуретический пептид. Результаты проспективных исследований Health Professionals Follow-Up Study и Nurses Health Study показали, что снижение уровня 25(ОН)Д ниже 15 нг/мл повышает риск развития артериальной гипертензии в 3 раза по сравнению с лицами с нормальным обеспечением витамином Д (более 30 нг/мл) [2]. Результаты других авторов подтверждают приведенные выше данные и свидетельствуют, что уровень 25(ОН)Д в плазме крови обратно пропорционален риску развития артериальной гипертензии [21–22, 34–35]. S. Pilz и соавт. (2008) выявили высокий риск дисфункции миокарда и внезапной сердечной смерти у лиц с дефицитом витамина Д [17].

Несомненный интерес представляют исследования, касающиеся метаболических эффектов витамина Д. Так, при изучении углеводного метаболизма был установлен более высокий уровень гликемии и риск развития сахарного диабета при наличии недостаточности витамина Д [6–8, 26, 32]. Получены данные о наличии VDR на β-клетках поджелудочной железы, при взаимодействии с которыми витамин Д осуществляет регуляцию нормальной продукции инсулина [8]. Известно, что лечение животных с индуцированным сахарным диабетом 1 типа при помощи витамина Д замедляет развитие инсулита и прогрессию диабета. Добавление больших доз витамина Д с пищей у детей из групп риска приводит к снижению частоты развития сахарного диабета 1 типа в этой популяции, однако механизмы реализации данного эффекта остаются неясными [6–7, 25].

В настоящее время получены данные, указывающие на взаимосвязь дефицита витамина Д с развитием мышечной слабости и миопатий. Также опубликованы результаты исследований, выявивших риск депрессий, инсульта, аутоиммунных заболеваний в группах лиц с дефицитом витамина Д. Однако следует подчеркнуть, что вышеперечисленные результаты не являются окончательными и нуждаются в расширении доказательной базы [3, 7–8, 16, 24].

В последние годы в научной литературе появились сведения об ассоциации дефицита витамина Д с ростом не только заболеваемости, но и смертности от разных причин. Так, мета-анализ 18 независимых рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований

показал ассоциацию нарушений статуса витамина Д с повышением общей смертности (от разных причин), а также способность дополнительного приема обычных доз витамина Д (300–2000 МЕ/сут.) снижать риск общей смертности. Дополнительный прием кальция, а также витаминов А, Е и С при этом на относительный риск общей смертности влияния не оказывал. В США получены данные о 17 %-м снижении общего числа случаев рака и 29 %-м снижении общей смертности, обусловленной злокачественными опухолями при повышении уровня 25(ОН)Д на 10 нг/мл. Установлено, что во многих случаях лишь достаточно высокая концентрация витамина Д (более 70–75 или даже 100 нмоль/л) в крови способствует снижению заболеваемости и смертности больных [2, 12, 33, 36].

Недостаточное обеспечение витамином Д негативно отражается на течении беременности и внутриутробном развитии плода. При неизменном уровне кальцитриола концентрация кальцитриола в плазме беременной существенно возрастает за счет синтеза последнего не только канальцами почек, но и плацентой. Повышенное содержание кальцитриола приводит к увеличению кишечной абсорбции кальция и активации остеокластов костной ткани, что в совокупности обеспечивает возрастающие потребности плода. Дефицит витамина Д во время беременности часто приводит к увеличению частоты развития преэклампсии — у 2–8 %, преждевременных родов — у 15 %. Помимо этого, установлено, что у женщин с низким уровнем витамина Д частота оперативных родов значительно выше, чем у женщин с нормальной концентрацией витамина Д. Объяснением этого факта может служить развитие мышечной слабости в условиях его дефицита [5, 24, 31].

Таким образом, высокая распространенность дефицита витамина Д и его немаловажная роль в развитии не только скелетной, но и органной, в том числе кардиоваскулярной, патологии обосновывает необходимость организации единой стратегии по диагностике и коррекции витамин Д-дефицитных состояний, что может найти отражение в создании Национальной программы.

Литература

1. Шварц Г.Я. Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль Д-эндокринной системы // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 17, № 10. — С. 660–669.
2. Barton D. Vitamin D. — 2008. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.cancernetwork.com/display/article.
3. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health // Mayo Clin. Proc. — 2006. — Vol. 81, № 3. — P. 353–373.
4. Holick M.F. Vitamin D deficiency // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357, № 3. — P. 266–281.
5. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа / Под ред. В.А. Петерковой, Н.А. Коровиной. — М., 2006. — 48 с.
6. Pittas G.A., Lau J. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, № 6. — P. 2017–2029.
7. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 94, № 1. — P. 26–34.
8. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice // Endocrine Rev. — 2008. — Vol. 29, № 6. — P. 726–776.

9. Grant W.G. Commentary: ecologic studies in identifying dietary risk factors for coronary heart disease and cancer // *Int. J. Epidemiol.* — 2008. — Vol. 37, № 6. — P. 1209–1211.
10. Остеопороз / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 272 с.
11. Auer Ph., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality // *Arch. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 167, № 16. — P. 1730–1737.
12. Dietary supplement fact sheet: vitamin D. Office of dietary supplements. National Institutes of Health, Maryland, USA. — 2009. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://dietary-supplements.info.nih.gov/factsheets/vitamin.asp>.
13. National Institute of Standards and Technology. NIST releases vitamin D standard reference material, 2009. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.nist.gov.
14. Yetley E.A. Assessing the vitamin D status of the US population // *Am J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 88. — P. 558–564.
15. Adams J.S., Hewison M. Update in vitamin D // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95, № 2. — P. 471–478.
16. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis // *J. Am. Med. Assoc.* — 2006. — Vol. 296, № 23. — P. 2832–2838.
17. Pilz S., März W., Wellnitz B. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 10. — P. 3927–3935.
18. Boonen S., Lips P., Bouillon R. et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, № 4. — P. 1415–1423.
19. Chiu K.C., Chu A., Go V.L.W., Saad M. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 79, № 5. — P. 820–825.
20. Davis C.D., Hartmuller V., Freedman M. et al. Vitamin D and cancer: current dilemmas and future needs // *Nutr. Rev.* — 2007. — Vol. 65. — P. 71–74.
21. Forman J.P., Curhan G.C., Taylor E.N. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women // *Hypertension.* — 2008. — Vol. 52, № 5. — P. 828–832.
22. Jared P.R. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population // *Pediatrics.* — 2009. — Vol. 124. — P. 371–379.
23. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos Int.* — 2008. — Vol. 19, № 4. — P. 399–428.
24. Kate A.W., Berry D.L., Roberts A.S. et al. Vitamin D status and muscle function in post-menarchal adolescent girls // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 94. — P. 2559–2563.
25. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Li T. et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 650–656.
26. Reis J.P., Muhlen D., Miller E.D. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 159. — P. 41–48.
27. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D // *Can. Fam. Physician.* — 2007. — Vol. 53. — P. 841–854.
28. Scottish Intercollegiate guidelines network (SIGN)71: Management of osteoporosis a national clinical guideline. — June 2003. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.sign.ac.uk.
29. Wagner C.L., Greer F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 122. — P. 1142–1152.
30. Lappe J.M., Travers-Gustafson D., Davies K.M., Recker R.R., Heaney R.P. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 85. — P. 1586–1591.
31. Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N., Holick M.F., Powers R.W., Roberts J.M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, № 9. — P. 3517–3522.
32. McGill A.T., Stewart J.M., Lithander F.E. et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity // *Nutrition J.* — 2008. — Vol. 7, № 1. — P. 1–5.
33. Geleijnse J.M. Vitamin D and hypertension // *Hypertension.* — 2008. — Vol. 52, № 5. — P. 803–804.
34. Wang T.J., Pencina M.J., Both S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117, № 4. — P. 503–511.
35. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — Vol. 3, № 5. — P. 1535–1541.
36. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and treatment of osteoporosis. — 3rd edition. — July 2004. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.icsi.org.