© Коллектив авторов, 2014

И.Н. Захарова[1], С.В. Мальцев[2], Т.Э. Боровик[3], Г.В. Яцык[3], С.И. Малявская[4], И.В. Вахлова[5], Т.А. Шуматова[6], Е.Б. Романцова[7], Ф.П. Романюк[8], Л.Я. Климов[9], Н.И. Пирожкова[10], С.М. Колесникова[11], В.А. Курьянинова[9], С.В. Васильева[1], М.В. Мозжухина[1], Е.А. Евсеева[1]

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «РОДНИЧОК» ПО ИЗУЧЕНИЮ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В РОССИИ

[1]ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ (ректор — акад. РАН, проф. Л.К. Мошетова), Москва; [2]ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ (ректор — проф. К.Ш. Зыятдинов), г. Казань; [3]ФГБУ НЦЗД Российской академии медицинских наук (директор — акад. РАН, проф. А.А. Баранов), Москва; [4]ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» (и.о. ректора — д.м.н. Л.Н. Горбатова), г. Архангельск; [5]ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ректор — проф. С.М. Кутепов), г. Екатеринбург; [6]ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ректор — проф. В.Б. Шуматов), г. Владивосток; [7]ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» МЗ РФ (ректор — проф. Т.В. Заболотских), г. Благовещенск; [8]ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ (ректор —д.м.н. О.Г. Хурцилава), г. Санкт-Петербург; [9]ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ректор — проф. В.Н. Муравьева), г. Ставрополь; [10]ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ректор — проф. И.О. Маринкин), г. Новосибирск; [11]КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ Хабаровского края (ректор — проф. Г.В. Чижова), г. Хабаровск, РФ

Фундаментальными научными исследованиями установлено, что недостаточность витамина D распространена по всему миру и оказывает неблагоприятное воздействие на состояние здоровья населения всех возрастов. Эта проблема является актуальной для России, поскольку большая часть территории расположена выше 42-й географической широты и находится в зоне риска по недостаточности витамина D. Между южными и северными регионами нашей страны имеются значительные различия в расположении, продолжительности светового дня и холодного периода года. С ноября 2013 г. по октябрь 2014 г. в России проводились многоцентровое, проспективное, когортное, фармакоэпидемиологическое исследование по оценке обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в Российской Федерации и анализ фармакотерапии рахита и недостаточности витамина D в широкой клинической практике («РОДНИЧОК»). В статье представлены первые результаты исследования, свидетельствующие о высокой частоте недостаточности и дефицита витамина D у детей первых 3 лет жизни в различных регионах РФ вне зависимости от географического положения и уровня инсоляции. Данные результаты позволяют говорить о необходимости пересмотра действующих методических рекомендаций с учетом современных подходов к профилактике и лечению недостаточности витамина D у детей.

Ключевые слова: *витамин D, метаболизм и эффекты витамина D, недостаточность и дефицит витамина D, «РОДНИЧОК», дети раннего возраста.*

Fundamental researches have revealed high prevalence of vitamin D deficiency all over the world and its unfavourable effects on health state in all age groups. It is a current issue in Russia, as the major part of the territory is situated above a latitude of 42° N, which is a high risk area for vitamin D deficiency. There is a significant difference in geographic location, length of light hours and cold season between southern and northern regions of Russia. During multicentre cohort prospective pharmacoepidemiological study, held in Russia in November 2013 – October 2014, the vitamin D availability was assessed in infants in Russian Federation, pharmacotherapy of rickets and vitamin D insufficiency in clinical practice was analysed («Rodnichok»). The article presents first results of the survey, showing high prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in children in the first

Контактная информация:
Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, главный педиатр Центрального федерального округа России, заслуженный врач РФ
Адрес: Россия, 123480 г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1
Тел.: (495) 495-52-38, **E-mail:** zakharova-rmapo@yandex.ru
Статья поступила 1.12.14, принята к печати 10.12.14.

three years of life from different regions of Russia regardless of the geographic location and insolation. The results of the survey suggest, that the current guidelines need to be reviewed taking into account the modern approach to prevention and treatment of vitamin D deficiency in children.
Key words: *vitamin D, metabolism and effects of vitamin D, vitamin D insufficiency and deficiency, «Rodnichok», infants.*

В настоящее время наблюдается значительная эволюция знаний о витамине D, уточнены метаболические пути и новые рецепторно-опосредованные механизмы его действия. Как показали многочисленные исследования, это не витамин в классическом понимании этого термина, а стероидный прегормон, который превращается в организме в активные метаболиты. Роль метаболитов витамина D не ограничивается только регуляцией фосфорно-кальциевого обмена (его классическая функция). Установлено, что витамин D – эндокринная система, определяемая по присутствию специфического рецептора к гормонально активной форме витамина D (Vitamin-D-receptor – VDR), который функционирует почти в каждой клетке человеческого организма [1, 2]. В этих тканях-мишенях VDR функционирует не только в ядрах клеток (как фактор, определяющий транскрипцию около 3% генома человека), но и в плазматических мембранах (как модулятор экспрессии генов и активности важнейших физиологических систем). Установлено, что низкий уровень обеспеченности витамином D высоко ассоциирован с риском развития инфекционных (острые респираторные вирусные инфекции, туберкулез), сердечно-сосудистых (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность), хронических воспалительных (болезнь Крона, целиакия), аллергических (бронхиальная астма), аутоиммунных (рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, псориаз) и различных неопластических заболеваний (рак молочной железы, рак прямой кишки, рак простаты) [3–12]. Установлена достоверная связь между приемом витамина D и снижением уровня смертности [13] (рис. 1). Таким образом, признано, что витамин D пересек границы регулятора метаболизма кальция и фосфатов и стал фактором, необходимым для обеспечения важнейших физиологических функций.

Критерием оценки обеспеченности организма витамином D является содержание 25(OH)D в сыворотке крови. Большинство экспертов, изучающих влияние витамина D на обменные процессы в организме, сходятся в следующей интерпретации его уровня:

- дефицит 25(OH)D <20 нг/мл;
- недостаточность 25(OH)D – 21–29 нг/мл;
- норма 25(OH)D >30 нг/мл.

Признано, что содержание 25(OH)D на уровне выше 50 нг/мл необходимо для обеспечения всех внекостных влияний этого витамина на организм человека [14, 15]. На основании научных данных установлено, что избыточным считается уровень витамина D в крови выше 100–120 нг/мл. Интоксикация витамином D проявляется развитием гиперкальциемии, гиперкальциурии и гиперфосфатемии [16, 17].

В настоящее время показано, что 30–50% населения, проживающего как в Европе, так и США, имеют недостаточность витамина D [16]. Популяционные исследования свидетельствуют о том, что распространенность гиповитаминоза D среди детского населения высока. Например, 61% детей, проживающих в США, имеют 25(OH)D на уровне 15–29 нг/мл и 9% – меньше, чем 15 нг/мл [18]. Согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного в Бразилии, высокая распространенность дефицита и недостаточности витамина D установлена в этой стране, несмотря на наличие достаточной инсоляции (дефицит витамина D менее 20 нг/мл – у 14% детей до 10 лет и у 24% подростков) [19]. В Объединенных Арабских Эмиратах у 183 детей проведена оценка статуса витамина D в 4 возрастных группах. Установлена более высокая частота дефицита витамина D у детей от 8 до 14 лет по сравнению с детьми 2–7 лет. Таким образом, дети пубертатного возраста подвержены наибольшему риску дефицита витамина D. Это усугубляется тем, что потребность данной возрастной группы в витамине D часто не учитывается [20].

Высокая частота недостаточности витамина D широко распространена у детей, поскольку в условиях современной жизни велико число факторов риска гиповитаминоза D.

Основные факторы, определяющие развитие недостаточности витамина D у детей и подростков [21]:



Рис. 1. Факторы риска и возможные последствия недостаточности витамина D.

I. Снижение потребления или синтеза витамина D:

• рождение от матери с дефицитным статусом витамина D;

• недоношенность;

• длительное исключительно грудное вскармливание;

• темный цвет кожи;

• уменьшение солнечной инсоляции – чрезмерное использование солнцезащитного крема, ношение закрывающей одежды, хронические болезни или частые госпитализации;

• низкое потребление продуктов, содержащих витамин D;

II. Нарушение переваривания и всасывания:

• целиакия;

• недостаточность поджелудочной железы (например, муковисцидоз);

• билиарная обструкция (например, желчная атрезия);

III. Снижение синтеза или повышенное разрушение 25(OH)D или 1,25(OH)$_2$D:

• хронические заболевания печени или почек;

• прием некоторых лекарственных средств (рифампицин, изониазид, противосудорожные препараты и др.).

Изучение распространенности недостаточности витамина D у детей с целью разработки современных рекомендаций по ее предупреждению и лечению с учетом особенностей нашей страны является важнейшей задачей отечественной педиатрии. Большая часть территория Российской Федерации с географической точки зрения является зоной сниженной инсоляции и закономерно относится к регионам мира, в которых риск формирования дефицита и недостаточности витамина D достаточно высок. Между южными и северными регионами нашей страны имеются значительные различия по продолжительности светового дня и холодного периода года, когда прогулки на свежем воздухе для детей раннего возраста могут быть ограничены, а иногда невозможны.

Характер вскармливания детей является также важным фактором, который отражается на обеспеченности витамином D в грудном возрасте. Общеизвестно, что в женском грудном молоке содержание витамина D невелико, в то время как одним из важных принципов адаптации заменителей грудного молока является их обогащение витамином D. Очевидно, что вид вскармливания (естественное или искусственное) на первом году жизни определяет обеспеченность витамином D, а наши усилия по увеличению числа детей, находящихся на грудном вскармливании, при отсутствии сапплементации рациона питания препаратами витамина D могут повышать риск формирования его недостаточности или дефицита.

Не менее актуальной является проблема обеспеченности витамином D детей второго и третьего года жизни, когда дети перестают потреблять обогащенные витамином D продукты, а эндогенный его синтез под влиянием инсоляции недостаточен. К сожалению, в России в отличие, например, от стран Северной Европы, практически отсутствует технология обогащения витамином D продуктов для детей и взрослых. Перевод ребенка на так называемый «общий стол», как правило, ухудшает его обеспеченность витамином D.

В нашей стране Методические рекомендации Минздрава СССР «Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста» были выпущены в 1990 г. Их следует считать устаревшими, поскольку проблема недостаточности витамина D тогда вообще не обсуждалась. Согласно этим рекомендациям, оптимальным методом предупреждения экзогенного гиповитаминоза D у доношенных детей раннего возраста является его ежедневное назначение в дозе 400–500 МЕ в сутки. Эта доза в условиях средней полосы рекомендовалась в осенний, зимний и весенний периоды, начиная с 3–4-недельного возраста. С июня по сентябрь проведение специфической профилактики рахита не рекомендовалось ввиду достаточной инсоляции в этот период года.

При наличии факторов риска (дети, родившиеся у женщин с акушерской и хронической экстрагенитальной патологией, с синдромом мальабсорбции, врожденной патологией гепатобилиарной системы, часто болеющие, из двоен, от повторных родов с малыми промежутками между ними, на раннем искусственном несбалансированном вскармливании, получающие противосудорожную терапию) суточную дозу витамина D рекомендовано было увеличить до 1000–1500 МЕ в те же сроки и сезон года (осень, зима и весна, с 3–4-й недели жизни). Для лечения рахита рекомендовалось использование лечебных доз витамина D, которые в 4–10 раз превышали профилактические: 2000–5000 МЕ в сутки в течение 30–45 дней. После достижения терапевтического эффекта лечебную дозу витамина D заменяли профилактической, которую ребенок должен был получать ежедневно в течение первых 2 лет и в зимний период на 3-м году жизни. Однако в настоящее время пасмурное лето, проживание в экологически неблагоприятном регионе, северных областях России и недостаточное пребывание на солнце могут стать показанием к отказу от летнего перерыва и назначения профилактической дозы витамина D (500 МЕ) и в летние месяцы.

Как на самом деле обстоит дело в нашей стране с профилактическим назначением витамина D и лечением рахита у детей, точно сказать невозможно. Работы, посвященные изучению статуса витамина D у российских детей в зависимости от региона проживания и времени года, возраста и вида вскармливания на первом году жизни, отсутствуют. Назрела необходимость создания новых НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, отражающих современные подходы к профилактике и лечению недостаточности витамина D и рахита у детей.

Кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ в 2013 г. было организовано мультицентровое, проспективное, когортное фармакоэпидемиологическое исследование по оценке обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в Российской Федерации и анализ фармакотерапии рахита и недостаточности витамина D в широкой клинической практике («РОДНИЧОК»).

В задачи исследования вошли:

- оценка обеспеченности витамином D детского населения в возрасте от 1 месяца до 3 лет в различных регионах РФ;
- изучение факторов риска развития недостаточности витамина D у детей раннего возраста в Российской Федерации на современном этапе;
- анализ реальной практики профилактики недостаточности витамина D в популяции детей раннего возраста в России;
- на основании полученных данных по обеспеченности детей витамином D в разных регионах страны разработать Национальную программу Союза педиатров России по диагностике, профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей и внедрение ее в педиатрическую практику.

Материалы и методы исследования

Для выполнения репрезентативной выборки в исследование включены 7 ведущих региональных исследовательских центров, охватывающих территории Северо-Запада, Центра, Юга, Приволжья, Урала, Сибири и Дальнего Востока РФ. Города расположены на разных широтах и соответственно с разным количеством солнечных дней в году, среди них: Нарьян-Мар, Архангельск (город с самой низкой годовой инсоляцией в стране), Санкт-Петербург, Москва, Казань, Ставрополь, Екатеринбург, Владивосток, Благовещенск, Хабаровск, Новосибирск. В каждом городе под наблюдением находились от 65 до 130 детей в возрасте от 0 до 3 лет.

Пациенты подбирались методом случайного подбора (по очередности поступления) с учетом критериев включения/исключения. Для оценки обеспеченности детей витамином D проводили лабораторное обследование с количественным определением 25-гидроксивитамина D (25-OH витамина D) и других гидроксилированных метаболитов витамина D в сыворотке и плазме крови с ЭДТА и гепарином лития методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью анализатора LIAISON.

Мы очень благодарны компании ОАО «АКРИХИН», которая организовала обследование детей в единой сертифицированной лаборатории, обеспечив доставку исследуемых образцов с соблюдением правил холодовой цепи.

Результаты и их обсуждение

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о высокой частоте недостаточности и дефицита витамина D в различных реги-



РЕКЛАМА

Рег. уд. П N 014088/01

АкваДетрим®

ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ
ВОДНЫЙ РАСТВОР ВИТАМИНА D_3[1]

Водный раствор вит. D_3 всасывается в ЖКТ ребенка независимо от степени его зрелости и сопутствующей патологии[2,3]

15 солнечных лет

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ: ОАО «АКРИХИН» 142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, 29. ТЕЛ. (495) 702-9506

1 http://grls.rosminzdrav.ru по состоянию на янв.2014
2 Инструкция по медицинскому применению Аквадетрим
3 Стенина О.И. «Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни» //Практика педиатра, февраль 2013

Таблица 1

Уровень обеспеченности витамином D у детей раннего возраста в регионах РФ

Город	Дефицит (<20 нг/мл)	Недостаточность (21–29 нг/мл)	Норма (>30 нг/мл)
Москва (Центральный ФО), n=205	55 (26,8%)	63 (30,7%)	87 (42,4%)
Екатеринбург (Уральский ФО), n=130	37 (28,5%)	31 (23,8%)	62 (47,7%)
Архангельск (Северо-Западный ФО), n=155	47 (30,3%)	38 (24,5%)	70 (45,2%)
Нарьян-Мар (Северо-Западный ФО), n=59	20 (33,9%)	16 (27,1%)	23 (39%)
Санкт-Петербург (Северо-Западный ФО), n=101	35 (34,7%)	28 (27,7%)	38 (37,6%)
Благовещенск (Дальневосточный ФО), n=129	55 (42,6%)	26 (20,2%)	48 (37,2%)
Хабаровск (Дальневосточный ФО), n=56	24 (42,9%)	17 (30,4%)	15 (26,8%)
Ставрополь (Северо-Кавказский ФО), n=131	60 (45,8%)	40 (30,5%)	31 (23,7%)
Новосибирск (Сибирский ФО), n=60	39 (65%)	9 (15%)	12 (20%)
Казань (Приволжский ФО), n=138	93 (67,4%)	22 (15,9%)	23 (16,7%)
Владивосток (Дальневосточный ФО), n=66	48 (72,7%)	10 (15,2%)	8 (12,1%)
Итого, n=1230	513 (41,7%)	300 (24,4%)	417 (33,9%)

онах РФ независимо от географического положения и уровня инсоляции (табл. 1).

Наиболее высокая частота дефицита витамина D (менее 20 нг/мл) выявлена в следующих городах: Владивосток – у 73% детей, Казань – у 67% детей, Новосибирск – у 65% детей, Ставрополь – у 46% детей. Самая низкая частота дефицита витамина D зарегистрирована в Москве (27%), Екатеринбурге (29%) и Архангельске (30%).

Недостаточность витамина D зарегистрирована почти у каждого третьего ребенка, проживающего в Москве, Ставрополе, Хабаровске и Санкт-Петербурге. Несколько реже (примерно у одного из 5 обследованных) недостаточность витамина D отмечается в Екатеринбурге и Архангельске.

В целом в Российской Федерации только каждый третий ребенок имеет достаточный уровень витамина D (>30 нг/мл) (рис. 2).

Дефицит витамина D (<20 нг/мл) встречается у 35,2% детей до 6 мес, у 20,4% детей до 1 года, у 45,1% детей в возрасте 2 года и у 62,1% детей в возрасте 3 года (табл. 2).

Анализ данных, представленных на рис. 3, демонстрирует распределение детей по возрасту в зависимости от уровня обеспеченности. Так, среди детей с нормальным уровнем (>30 нг/ мл) было лишь 9,6% детей 3-го года жизни.

На рис. 4 представлено распределение детей с нормальным уровнем витамина D в зависимости от сезона года. В июле наблюдается наибольшее количество детей с уровнем витамина D >30 нг/мл, но их всего лишь 44,4%.

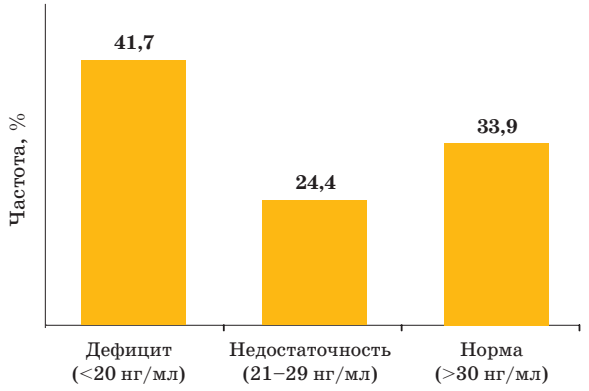


Рис. 2. Средний уровень обеспеченности витамином D у детей раннего возраста в РФ.

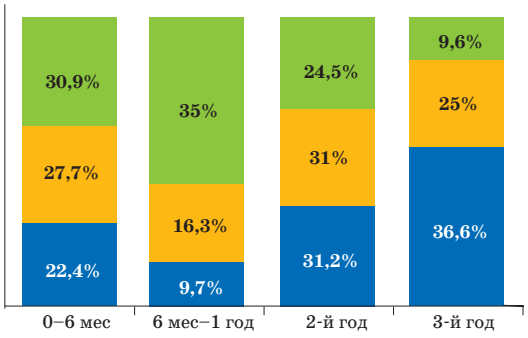


Рис. 3. Распределение детей по возрасту в зависимости от уровня обеспеченности витамином D.
– дефицит (<20 нг/мл); – недостаточность (21–29 нг/мл); – норма (>30 нг/мл).

Таблица 2

Уровень обеспеченности витамином D в зависимости от возраста детей

Уровни витамина 25(OH)D в плазме крови	0–6 мес	6 мес–1 год	2-й год	3-й год
Дефицит (<20 нг/мл)	35,2%	20,4%	45,1%	62,1%
Недостаточность (21–29 нг/мл)	25,4%	20%	26,2%	24,8%
Норма (>30 нг/мл)	39,5%	59,6%	28,7%	13,2%

Выводы

1. В Российской Федерации только каждый третий ребенок первых 3 лет жизни имеет достаточный уровень витамина D (>30 нг/мл). Наиболее высокая частота дефицита витамина D (менее 20 нг/мл) выявлена во Владивостоке – у 73% детей, в Казани – у 67% детей, в Новосибирске – у 65% детей, в Ставрополе – у 46% детей. Самая низкая частота дефицита витамина D зарегистрирована в Москве (27%), Екатеринбурге (29%) и Архангельске (30%).

2. Нормальный уровень витамина D у детей первого полугодия выявлен у 39,5%, у детей с 6 мес до 1 года – у 59,6%, у детей 2-го года – у 28,7% и лишь у 13,2% детей 3-го года жизни.

3. В летнее время года обеспеченность витамином D детей первых 3 лет жизни остается низкой. В июле месяце нормальный уровень витамина D (>30 нг/мл) отмечается только у 44,4% детей.

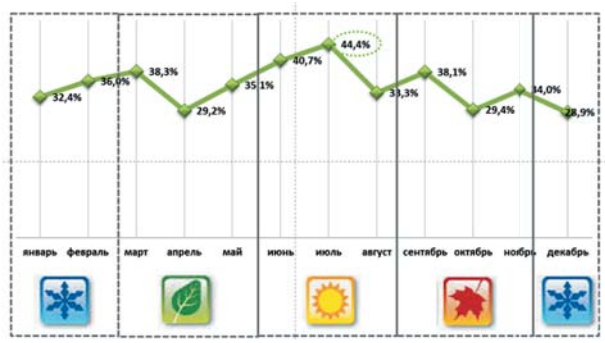


Рис. 4. Количество детей с нормальным уровнем витамина D (>30 нг/мл) в зависимости от сезона года.

4. Полученные данные свидетельствуют о низкой обеспеченности витамином D детей первых 3 лет жизни в Российской Федерации, что требует создания НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ по его коррекции.

Литература

1. *Holick MF.* Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med. 2007; 357: 266–281.
2. *Quesada J.M.* Insuficiencia de calcifediol. Implicacionespara la salud. Drugs of Today. 2009; 45 (Suppl. A): 1–31.
3. *Liu PT, Stenger S, Li H, et al.* Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response. Science. 2006; 311: 1770–1773.
4. *Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension. 2007; 49: 1063–1069.
5. *Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y.* Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. Ann. Rheum. Dis. 2007; 66: 1137–1142.
6. *Pilz S, Marz 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; 93: 3927–3935.
7. *Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et al.* 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. Arch. Intern. Med. 2008; 168: 1174–1180.
8. *Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al.* Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch. Intern. Med. 2008; 168: 1340–1349.
9. *Danescu LG, Levy S, Levy J.* Vitamin D and diabetes mellitus. Endocrine. 2009; 35: 11–17.
10. *Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M.* 25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Atherosclerosis. 2009; 205: 255–260.
11. *Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC.* Vitamin D for cancer prevention: global perspective. Ann. Epidemiol. 2009; 19: 468–483.
12. *Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA.* Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. Am. Geriatr. Soc. 2009; 57: 1595–1603.
13. *Autier P, Gandini S.* Vitamin D supplementation and total mortality: A metaanalysis of randomized controlled trials. Arch. Intern. Med. 2007; 167: 1730–1737.
14. *Holick MF.* High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin. Proc. 2006; 81 (3): 353–373.
15. *Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al.* Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am. J. Clin. Nutr. 2006; 84: 18–28.
16. *Koutkia P, Chen TC, Holick MF.* Vitamin D Intoxication Associated with an Over-the-Counter Supplement. N. Engl. J. Med. 2001; 345 (1): 66–67.
17. *Adams JS, Lee G.* Gains in bone mineral denisty with resolution of vitamin D intoxication. Annals. Int. Med. 1997; 127: 203–206.
18. *Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM.* MLM Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamind D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. Pediatrics. 2009; 124: 362–370.
19. http://www.aacc.org/events/annualmtgdirectory/Documents/AACC_12_Abstracts_B39-B117.pdf (B-75)
20. *Rajah J, Haq A, Pettifor JM.* Vitamin D and calcium status in urban children attending an ambulatory clinic service in the United Arab Emirates.Dermato-Endocrinology. 2012; 41: 1–5.
21. *Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, et al.* Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. MJA. 2006; 185: 268–272.