

LIETUVOS VITAMINO D STOKOS DIAGNOSTIKOS, PROFILAKTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

REKOMENDACIJŲ RAŠYMO PROCESAS.....	3
REKOMENDACIJŲ AUTORIAI.....	3
REKOMENDACIJŲ RECENZENTAI	3
PADĖKA.....	4
ĮVADAS.....	5
SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI	6
PAGRINDINIAI VITAMINO D GAVIMO, GAMYBOS BŪDAI IR FIZIOLOGINIS POVEIKIS	7
VITAMINO D KONCENTRACIJOS SĄSAJOS SU GYVENAMĄJA VIETA	11
VITAMINO D STOKOS KLINIKINĖ REIKŠMĖ.....	12
VITAMINO D ATSARGŲ NUSTATYMAS IR ĮVERTINIMAS	13
REKOMENDUOJAMI TYRIMAI	15
VITAMINO D STOKOS PROFILAKTIKA.....	19
VITAMINO D STOKOS GYDYMAS	21
KALCIO IR MAGNIO SKYRIMO PRINCIPAI.....	25
VITAMINO D IR VITAMINO K KOMBINUOTOS TERAPIJOS PRINCIPAI	26
CHOLEKALCIFEROLIO IR KALCIFEDIOLIO SKIRTUMAI.....	27
VITAMINO D TOKSIKOZĖ.....	27
BENDRASIS VITAMINO D DOZĖS PARINKIMO ALGORITMAS	30
PRIEDAI	32
PRIEDAS nr. 1. Vit. D ištyrimo laboratoriniai aspektai.....	32
PRIEDAS nr. 2. Autorių interesų konfliktai.....	33
LITERATŪROS SĄRAŠAS	33

REKOMENDACIJŲ RAŠYMO PROCESAS

Rekomendacijų idėjos autorius ir pirminio projekto sudarytojas – gydytojas Andrius Bleizgys. Vėliau bendru sutarimu buvo sudaryta darbo grupė, kurios nariai rekomendacijas peržiūrėjo ir koregavo. Esant nuomonių išsiskyrimui, sprendimai buvo priimami daugumos nuomone. Rekomendacijos parengtos sutarimo principu; nesutampant požiūriams, buvo pasirenkama pozicija, labiau palaikoma tarptautinių organizacijų. Šios rekomendacijos buvo ruoštos, remiantis 2011 m. Endokrinologų asociacijos klinikinės praktikos gairėmis [1], 2017 m. NICE gairėmis [2], 2022 m. Centrinės ir Rytų Europos sutarimu [3], 2023 m. atnaujintomis Lenkijos gairėmis [4] bei 2024 m. Endokrinologų asociacijos klinikinėmis praktikos gairėmis [5], minėtų dokumentų nuostatas adaptuojant Lietuvos sąlygoms.

Tolesniame tekste vietoje pilno pavadinimo „Lietuvos vitamino D stokos diagnostikos, profilaktikos ir gydymo rekomendacijos“ bus naudojamas terminas „Rekomendacijos“.

REKOMENDACIJŲ AUTORIAI

Dr. Andrius Bleizgys — šeimos gydytojas, Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas (VU MF)

Dr. Edita Jašinskienė — gydytoja vaikų endokrinologė, Lietuvos Sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikos (LSMUL KK)

Radvilė Matukaitienė — gydytoja endokrinologė, LSMUL KK, LSMU Endokrinologijos institutas (LSMU EI)

Dr. Indrė Petraitienė — gydytoja vaikų endokrinologė, LSMUL KK, LSMU EI

Doc. Lina Radzevičienė — gydytoja endokrinologė, LSMUL KK, LSMU EI

Doc. Ingrida Stankutė — gydytoja vaikų endokrinologė, LSMUL KK, LSMU EI

Rasa Steponavičiūtė — Klinikinės chemijos sektoriaus vadovė, Laboratorinės medicinos klinika, LSMUL KK

Dr. Diana Šimonienė — gydytoja endokrinologė, LSMUL KK

Prof. Džilda Veličkienė — gydytoja endokrinologė, LSMUL KK, LSMU EI

ASOCIACIJOS IR DRAUGIJOS, PRITARIUSIOS ŠIOMS REKOMENDACIJOMS

Lietuvos Endokrinologų Draugija

Vaikų Endokrinologų Asociacija

Lietuvos nefrologijos, dializės ir transplantacijos asociacija

REKOMENDACIJŲ RECENZENTAI

Dr. Agnė Abraitienė — gydytoja endokrinologė, Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

Prof. Edita Žiginskienė — gydytoja nefrologė, LSMUL KK

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkojame gydytojams ir specialistų organizacijoms, pateikusiems vertingų pastabų bei pasiūlymų dr. A. Bleizgio parengtam pirminiam vitamino D gairių variantui: Almai Astafjevai, Jurgitai Knašienei, Mariui Miglinui, Lolitai Rapolienei, Editai Saukaitytei-Butvilei, Ramintai Šidlauskienei, Vaidotui Urbonui, Leonui Valiui, Lietuvos Laboratorinės medicinos draugijai, Lietuvos širdies asociacijai.

IVADAS

Pastaruosius kelis dešimtmečius vitaminas D ir jo poveikis organizmui tiriami itin plačiai. Žinoma, kad šis vitaminas svarbus ne tik kalcio ir fosforo apykaitai, bet ir tinkamai imuninės sistemos ir kitų žmogaus organizmo organų bei sistemų veiklai. Turimi epidemiologiniai duomenys rodo, kad nepakankamas organizmo aprūpinimas vitaminu D išlieka aktualia problema. 2023 m. publikuotoje metaanalizėje, remiantis epidemiologiniais tyrimais, atliktais įvairiose šalyse per paskutiniuosius 20 metų ir įvertinus beveik 8 milijonų asmenų duomenis nustatyta, kad 76,6 proc. tų asmenų 25-hidroksivitamino D koncentracija serume buvo mažesnė nei 75 nmol/l, beveik pusei – mažesnė nei 50 nmol/l ir beveik 16 proc. – mažesnė nei 30 nmol/l [6].

Literatūroje galima rasti daug įvairaus lygmens – šalies, regiono, tarptautinių – vitamino D trūkumo diagnostikos, gydymo bei profilaktikos rekomendacijų, tačiau jose neretai skiriasi požiūris į įvairius vitamino D nepakankamumo ir trūkumo koregavimo aspektus. Lietuvoje šiuo klausimu informacijos yra dar mažiau: atlikta keletas disertacinių darbų, 2015 m. parengtas rachito diagnostikos ir gydymo algoritmas. Iki šiol šiuo klausimu nebuvo parengta nacionalinių rekomendacijų (arba gairių), nors, remiantis I. Gailytės ir A. Bleizgio disertacinių darbų duomenimis, vitamino D trūkumas Lietuvoje labai paplitęs: jauno amžiaus vyrų grupėse buvo nustatytas iki 95 proc. [7, 8]. Šiuo metu įvairių specialybių gydytojai neturi vieningo požiūrio dėl profilaktinių ir gydomųjų vitamino D dozių skyrimo skirtingo amžiaus ir kitais aspektais skirtingoms asmenų grupėms. Visuomenėje taip pat paplitę įvairūs mitai apie vitamino D tyrimo vertę ir ištyrimo tikslą, vitamino D dozavimą profilaktikos bei gydymo tikslais ir skiriamų vitamino D dozių, formų parinkimą įvairių būklių korekcijai, profilaktikai.

Minėtos priežastys paskatino parengti šias praktines vitamino D stokos diagnostikos, profilaktikos ir gydymo rekomendacijas, pritaikytas Lietuvos gyventojams, paremtas mokslinių tyrimų duomenimis, o tais atvejais, kai mokslinių tyrimų duomenys prieštaringi ar jų nėra, arba įrodymų lygmuo žemas – įvairių sričių specialistų sutarimu. Šiose rekomendacijose vartojamas terminas „vitamino D stoka“ apima 2 būkles: vitamino D trūkumą ir vitamino D nepakankamumą. Šių rekomendacijų esmė – standartizuoti vitamino D diagnostiką, dozių parinkimą įvairioms asmenų grupėms, įvairiais gyvenimo laikotarpiais ir tikslais bei atkreipti dėmesį į įvairiapusį (pleotropinį) vitamino D poveikį. Pažymėtina, kad šios rekomendacijos negali apimti visų su vitamino D stoka siejamų būklių, kaip antai rachito arba osteoporozės, diagnostikos, gydymo bei profilaktikos aspektų, kurie nagrinėjami kitose rekomendacijose arba norminiuose dokumentuose. Visgi, rekomendacijų autoriai tikisi, kad šios gairės kaip metodinės rekomendacijos padės įvairių sričių Lietuvos gydytojams kasdieniame darbe teisingai diagnozuoti ir gydyti vitamino D stoką bei pasirūpinti šio vitamino stokos profilaktika įvairaus amžiaus ir kitais aspektais skirtingoms asmenų grupėms bei bus naudingos ir medicinos studentams bei rezidentams.

SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI

1,25(OH) ₂ -D	Kalcitriolis
25(OH)-D	Kalcidiolis
aGFG	Apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis
ALT	Alaninė aminotransferazė
AST	Asparagininė aminotransferazė
Ca	Kalcis
DXA	Dvisrautė radioabsorbcimetrija (angl. <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>)
FGF23	Fibroblastų augimo faktorius 23 (angl. <i>Fibroblast growth factor 23</i>)
GGT	Gamaglutamiltransferazė
LIL	Lėtinė inkstų liga
Mg	Magnis
P	Fosforas
PTH	Parathormonas
RANK	Branduolio <i>kapaB</i> faktoriaus aktyvatorius (angl. <i>Receptor activator nuclear factor-kapaB</i>)
ŠF	Šarminė fosfatazė
TV	Tarptautinis vienetas
UV	Ultravioletinis
VDR	Vitamino D receptorius
Vit. D	Vitaminas D
Vit. K	Vitaminas K

VITAMINO D DOZAVIMO IR KONCENTRACIJOS VIENETŲ KONVERTAVIMAS

1 µg vitamino D atitinka 40 tarptautinių vienetų (toliau – TV).

Klinikinėje praktikoje koncentracijos perskaičiavimui naudojama formulė:

koncentracija [ng/ml] x 2,5 = koncentracija [nmol/l].

PAGRINDINIAI VITAMINO D GAVIMO, GAMYBOS BŪDAI IR FIZIOLOGINIS POVEIKIS

Vitamins D gamyba odoje

Vitaminas D (toliau – vit. D) yra grupė riebaluose tirpių medžiagų. Pagal cheminę prigimtį tai sekosteroidai, t. y. į steroidus panašios molekulės. Žinomos penkios vit. D formos (nuo D1 iki D5), iš kurių klinikoje svarbiausios yra ergokalciferolis (vitaminas D2) ir cholekalciferolis (vitaminas D3). Natūraliomis sąlygomis pagrindinis vit. D šaltinis žmogui yra jo sintezė odoje, kurioje, veikiant ultravioletiniams (toliau – UV) B spektro spinduliams, iš cholesterolio darinio 7-deidrocholesterolio susidaro previtaminas D3 (precholekalciferolis) [9]. Įvairių autorių duomenimis, odoje pasigamina 80–95 proc. viso žmogaus gaunamo vit. D kiekio [10]. Previtaminas D3, veikiant temperatūrai, iš lėto virsta į vitaminą D3 (terminė izomerizacija). Previtamino D3 ar vitamino D3 perteklių saulės šviesa suardo iki neaktyvių fotoproduktų – tachisterolio, lumisterolio, suprasterolio ir 5,6-trans-vitamino D3, todėl, ilgai būnant saulėje, „perdozuoti“ vitamino D3 neįmanoma [11, 12], tačiau yra pavojus gauti pernelyg daug UV spindulių.

Vitamins D gavimas su maistu

Natūralus vitamino D3 šaltinis – kai kurie gyvūniniai produktai: riebi žuvis (lašiša, skumbrė, sardinė, silkė, tunas), žuvų taukai, kiaušinio trynys, pienas ir jo produktai. Vitamino D2 yra kai kuriuose augaluose ir grybuose (daugiau yra saulėje džiovintuose grybuose) [12, 13]. Visgi su maistu galima gauti tik 100–200 TV vit. D per dieną, o tai pernelyg mažas kiekis daugumai žmonių [3]. Kai kuriose šalyse vitaminu D2 arba D3 praturtinami kai kurie maisto produktai, pavyzdžiui, pienas, jogurtai, margarinai, sultys, dribsniai, duona. Lietuvos rinkoje yra vitaminu D3 praturtintų pieno produktų.

Vitamins D metabolizmas

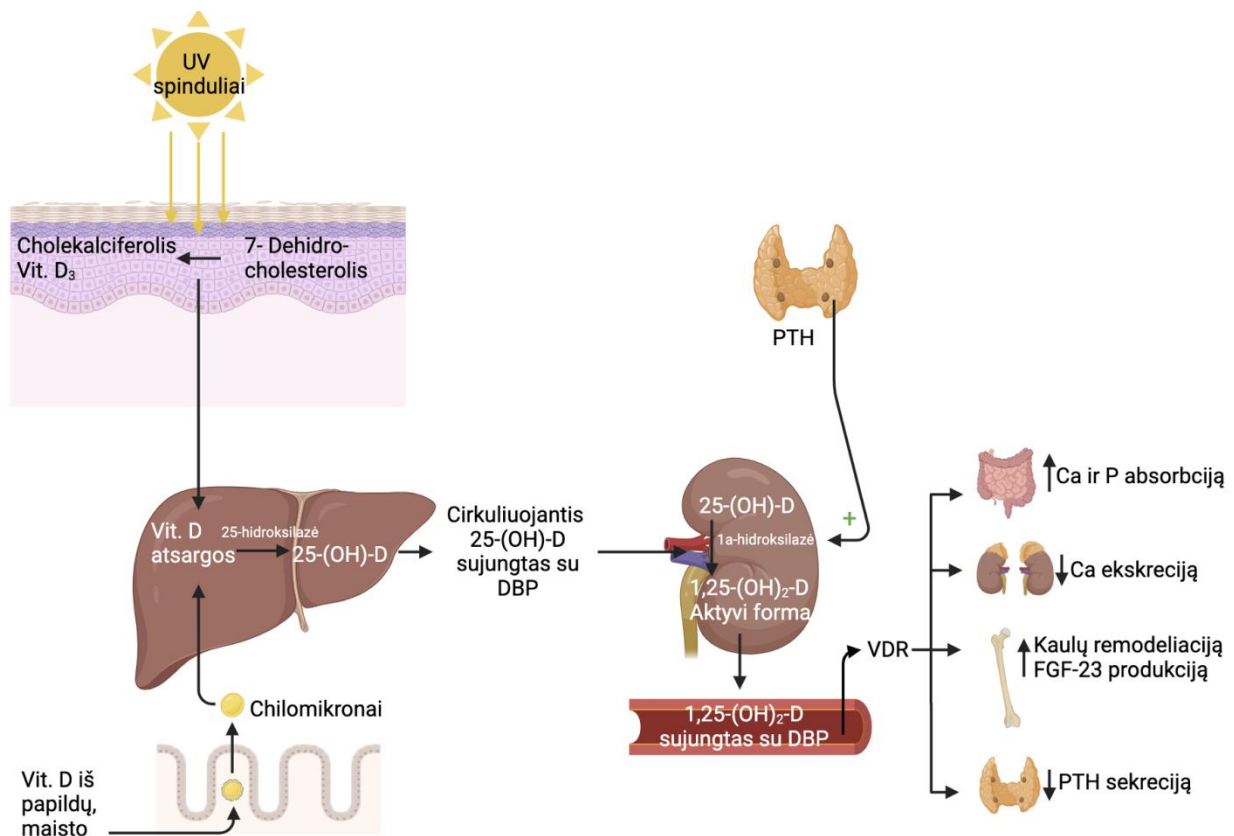
Odoje pasigaminęs cholekalciferolis patenka į kraują, kur jungiasi su vit. D surišančiu baltymu (angl. *D-binding protein*), vadinamu transkalciferinu, priklausančiu *alfa*-globulinams, kuris užtikrina transportą į kepenis [14].

Iš žarnyno vit. D chilomikronų sudėtyje rezorbuojamas į limfinę sistemą, iš jos patenka į kraujo apytaką (1 pav.). Kraujyje beveik visas vit. D pernešamas jau minėto jį surišančio baltymo. Kepenyse, veikiamas fermento D-25-hidroksilazės, vit. D (ir susintetintas odoje, ir gautas su maistu ar papildais) virsta 25-hidroksi-vitaminu D (toliau – 25(OH)-D), kitaip vadinamu kalcidioliu, kuris fiziologiškai yra beveik neaktyvus [15, 16]. Veikiamas fermento 25(OH)-D-1*alfa*-hidroksilazės (CYP27B1) inkstų proksimalinių kanalėlių epitelio ir kituose audiniuose, 25(OH)-D („prohormonas“) virsta 1,25-dihidroksi-vitaminu D (toliau – 1,25(OH)₂-D), kitaip vadinamu kalcitrioliu. Tai aktyvioji, arba hormoninė, vit. D forma, kuri gali veikti per vit. D receptorių (toliau – VDR) (1 pav.). Inkstų 25(OH)-D-1*alfa*-hidroksilazę aktyvina parathormonas (toliau – PTH) ir hipofosfatemija, o slopina kalcio (toliau – Ca) jonai ir pats kalcitriolis (neigiamuoju grįžtamojo ryšiu) bei osteocitų gaminamas fibroblastų augimo faktorius 23 (toliau – FGF23, angl. *Fibroblast*

growth factor 23). Kitų (ne inkstų) audinių 25(OH)-D-1 α -hidroksilazės aktyvumo tokie veiksniai kaip PTH ar FGF23 neveikia, tačiau šį fermentą gali aktyvinti uždegimo mediatoriai, pvz., *gamma*-interferonas, arba bakterijų lipopolisacharidai [16, 17]. VDR randami beveik visuose žmogaus organizmo ląstelių tipuose. Per VDR kalcitriolis gali skatinti arba slopinti įvairių genų raišką [18, 19].

Kalcidiolį ir kalcitriolį inaktyvina fermentas vitamino D 24-hidroksilazė (CYP24A1), paversdamas kalcitroine rūgštimi ir kitais metabolitais, kurie iš organizmo pašalinami su tulžimi arba šlapimu. Ne inkstų kanalėlių ląstelėse susintetintas 1,25(OH)₂-D skatina vitamino D 24-hidroksilazės raišką, taigi inicijuoja savo paties suardymą; šis mechanizmas garantuoja, kad, vietiškai pasigaminęs, 1,25(OH)₂-D įprastinėmis sąlygomis nepateks į kraujotaką ir neturės sisteminio poveikio Ca apykaitai [11]. Paminėtina, kad visose fermentinėse vit. D metabolizmo reakcijose kaip kofaktorių dalyvauja magnis (toliau – Mg), o kalcitriolio, VDR ir genų sąveikoje – cinkas; šių mikroelementų stoka organizme gali sąlygoti vit. D apykaitos sutrikimus ir (arba) silpnesnį vit. D poveikį genų raiškai [20].

1 pav. Vitamino D sintezė, apykaita ir "klasikinis" poveikis



1,25-(OH)₂-D – kalcitriolis, 25-(OH)-D – kalcidiolis, Ca – kalcis, DBP – vitamino D surišantis baltymas, FGF-23 – fibroblastų augimo faktorius 23, P – fosforas, PTH – parathormonas, UV – ultravioletiniai spinduliai, VDR – vit. D receptorių, vit. D - vitaminas D, vit.D₃ – cholecalciferolis.

Vitamino D poveikiai

„Klasikinis“ vit. D vaidmuo – Ca ir fosforo (P) apykaitos reguliacija. Jis kaulinio audinio osteoblastuose didina branduolio faktoriaus *kapa* B receptoriaus aktyvatoriaus (RANK, angl. *Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa B*) ligando gamybą. Šis ligandas skatina preosteoklastų

diferenciaciją į osteoklastus, kurie ardo kaulą. Tokiu būdu Ca ir P atsargos iš kaulų patenka į kraujotaką [13]. Osteoblastuose ir osteocituose vit. D skatina FGF23 gamybą [21]. Be to, vit. D skatina Ca ir fosfatų rezorbciją žarnyne bei Ca reabsorbciją inkstų kanalėliuose. Nesant vit. D, iš maisto pasisavinama tik 10–15 % Ca ir apie 60 % fosforo (P); esant pakankamai 1,25(OH)₂-D, Ca rezorbuojama iki 30–40 %, o P – iki 80 % [5] (1 pav.).

Šiuo metu žinoma, kad vit. D turi įvairialypį (pleotropinį) poveikį organizmui, nesusietą su klasikiniu Ca ir P apykaitos reguliavimu. Yra duomenų, kad vit. D moduliuoja imuninės sistemos veiklą, slopina lėtinį uždegimą, „citokinų audrą“ bei mažina krešėjimą skatinančių faktorių aktyvumą, palaiko normalią endotelio funkciją, gali padėti slopinti navikinių ląstelių proliferaciją bei metastazavimą, turi įtakos gliukozės ir lipidų apykaitai, centrinės nervų sistemos veiklai ir kitiems organizmo procesams [12, 19, 22-24]. Vis tik, nežiūrint eksperimentiniuose tyrimuose stebimų įvairiais aspektais palankių vit. D efektų, atsitiktinės atrankos tyrimai nenustatė, kad vit. D sumažintų širdies ir kraujagyslių ligų ar vėžio dažnį ar mažintų 2 tipo cukrinio diabeto riziką [25, 26].

Todėl, šių gairių autorių nuomone, remiantis turimais įrodymais ir kitų šalių ekspertų išvadomis, vit. D gali tapti pagalbine priemone gydant onkologines, alergines, sisteminės jungiamojo audinio, nervų, širdies ir kraujagyslių, psichikos, medžiagų apykaitos bei kitas ligas, bet tiesioginių naudos įrodymų dar trūksta, o epidemiologiniuose tyrimuose stebimos dažnesnės tam tikros patologijos, esant vit. D trūkumui, dar neparodo priežastinio ryšio.

Svarbu pažymėti, kad vit. D papildų nauda gali būti didesnė specifinėse grupėse – turintiems ryškią vit. D stoką, sergantiems autoimuninėmis ligomis ar vyresnio amžiaus asmenims [27-29]. Tačiau šiuo metu nėra pakankamai įrodymų, kad vit. D papildai turėtų stiprų gydomąjį poveikį daugumai ne skeleto ligų ar būklių.

Informacija apie galimą pleotropinį vit. D poveikį organizmui pateikta lentelėje nr. 1. Paminėti mechanizmai, kurie biologiniu požiūriu yra tikėtini, tačiau tiesiogiai klinikiniuose tyrimuose nepatvirtinti.

Lentelė nr. 1. Pleotropinis vit. D poveikis ir jo mechanizmai.

Sistema/liga	Apibendrinti atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų/metaanalizių rezultatai	Mechanizmas
Onkologinės ligos	Vit. D papildai nesumažina vėžio dažnio, tačiau	Antiproliferacinis poveikis, apoptozės skatinimas, angiogenezės slopinimas [31-35].

	pastebimas nedidelis, bet statistiškai reikšmingas mirtingumo nuo vėžio sumažėjimas (rizikos santykis ~0,88, 95 % pasikliautinis intervalas: 0,80–0,96) [30].	Aktyvioji vit. D forma gali lėtinti vėžio ląstelių augimą stabdydama ląstelės vystymosi ciklą G ₀ /G ₁ fazėje, skatindama ląstelių diferenciaciją [36–38], sukeldama ląstelės apoptozę [31]. 1,25(OH) ₂ -D ₃ veikia angiogenezę, slopindama kraujagyslių augimo faktorių ekspresiją ir slopindama naujų kraujagyslių formavimąsi, keičia vėžio ląstelių adheziją ir migraciją, mažina invaziškumą [32–35].
Širdies ir kraujagyslių ligos	Nerodo aiškaus vit. D papildų poveikio miokardo infarkto, insulto ar mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų dažniui sveikų gyventojų grupėse, nepriklausomai nuo pradinio vit. D kiekio ar dozavimo režimo [25].	Endotelio funkcijos reguliacija, renino-angiotenzino-aldosterono sistemos moduliacija, uždegimo mažinimas [39, 40]. Vit. D receptoriai yra išreikšti endotelio ląstelėse, o trūkstant vit. D, stebimas sustiprėjęs uždegimas, oksidacinis stresas [41], renino-angiotenzino sistemos aktyvacija [39], sumažėjusi azoto oksido sintezė, o tai lemia endotelio funkcijos pablogėjimą ir arterijų standumą [40].
Imuninė sistema	Rodo heterogenišką ir nedidelį vit. D papildų poveikį ūminių kvėpavimo takų infekcijų sumažinimui. Didžiausias poveikis pastebimas asmenims, turintiems vit. D trūkumą. Sergant COVID-19 ir kitomis infekcinėmis ligomis atsitiktinių imčių tyrimai nepatvirtino prevencinio ar gydomojo poveikio bendrojoje populiacijoje, nors tam tikra nauda stebėta vit. D trūkumą turinčiose pacientų grupėse [42]. Prevencinis poveikis autoimuninėms ligoms (išsėtinė sklerozė, reumatooidinis artritas, reumatinė polimialgija, autoimuninis tiroiditas, psoriazė, uždegiminės žarnų ligos), remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, ribotas, tačiau kitų tyrimų metaanalizės rodė galimą naudą [43].	Citokinų balansas, T ląstelių moduliacija, imuninės sistemos moduliacija [23, 44–49]. Vit. D dalyvauja imunotolerancijos autoantigenams didinime, moduluodamas tiek įgimtą, tiek adaptacinį imunitetą [44, 45]. Mažina uždegiminių citokinų IL-2, IL-17 ir interferono (IFN)- γ kiekį ir didina T reguliacinių ląstelių, mažinančių uždegimą, kiekį, taip sumažindamas autoimuninių ligų riziką [48]. Gerina natūralų imuninį atsaką [44]. Stimuliuoja antimikrobinio baltymo katelicidino gamybą mieloidinėse ir epitelio ląstelėse [49].
Pažintinės funkcijos	Tyrimų duomenys neįrodo, kad vit. D papildai mažina demencijos riziką ar lėtina kognityvinių funkcijų nykimą bendrojoje populiacijoje [50, 51], nors kai kurie tyrimai	Vit. D, veikdamas tiek įgimtą, tiek adaptacinį imunitetą, gali slopinti mikroglijos ir astrocytų uždegiminius atsakus, mažinti neurouždegimą [45].

	rodo galimą naudą tam tikrose pacientų grupėse (pvz., esant vit. D stokai ar pažeidžiamoms populiacijoms) [52].	
Ilgaamžiškumas/telomerų pokytis	Kai kurie tyrimai rodo, kad vit. D papildai gali sulėtinti telomerų trumpėjimą. Didesnis telomerų ilgis siejamas su lėtesniu ląstelių senėjimu. VITAL atsitiktinių imčių subtyrimo duomenimis, per 4 metus vitamino D3 (2000 TV/dieną) vartojimas reikšmingai mažino telomerų susitraukimą (~140 bp), palyginti su placebo [53].	Mažina uždegimą ir oksidacinį stresą [54].

TV – tarptautiniai vienetai, vit. D – vitaminas D

VITAMINO D KONCENTRACIJOS SĄSAJOS SU GYVENAMĄJA VIETA

Šalyse, esančiose šiauriau nei 35° lygiagrete (įskaitant ir Lietuvą), kur saulėtų dienų, taigi ir UV B spindulių, nuo vėlyvo rudens iki ankstyvo pavasario yra mažai, efektyvi odos vit. D sintezė nevyksta [12, 55]. Tyrimai Europoje rodo, jog žiemos laikotarpiu gyventojų 25(OH)-D koncentracija reikšmingai sumažėja, o vit. D trūkumas tampa labai dažnas, nepriklausomai nuo amžiaus ar laisvalaikio lauke [56]. Nuo pusiaujo nutolusių šalių gyventojams didžiausia 25(OH)-D koncentracija būna po saulėčiausio vasaros laikotarpio praėjus 30–60 dienų [9]. 15 minučių saulės poveikio neuždengtomis rankomis ir kojomis bei veidu 2–3 kartus (t. y., iš viso 30-45 min.) per savaitę leidžia vaikų ir jaunų suaugusių organizme susidaryti apie 1000 TV vit. D [57], priklausomai nuo odos tipo, amžiaus ir UV intensyvumo bei sezoniškumo. Vyresniems asmenims ar esant mažesniai atvirai odos plotui gali prireikti ilgesnio buvimo saulėje [58]. Remiantis aukščiau pateiktais duomenimis, praktiškai visiems Lietuvos gyventojams net ir vit. D stokos profilaktikai vit. D papildus būtina vartoti bent laikotarpiu nuo spalio mėn. iki balandžio mėn. imtinai, nes tuo laikotarpiu natūralūs šio vitamino šaltiniai dažniausiai negali užtikrinti organizmui reikiamo jo kiekio [3, 55, 59].

Lietuvos gyventojų faktinės mitybos tyrimai rodo, kad vit. D su maistu gaunama per mažai – mažiau nei 5 µg, t. y. mažiau nei 200 TV per parą; tik mokyklinio amžiaus vaikai gauna kiek daugiau nei 7 µg (apie 300 TV) [60-62].

Apibendrinant: maisto produktai ir natūrali saulės šviesa ne visiems Lietuvos gyventojams gali užtikrinti pakankamą vit. D kiekį. Esant vit. D stokai, pagrindiniu jo šaltiniu tampa maisto papildai arba receptiniai vaistiniai preparatai.

VITAMINO D STOKOS RIZIKOS VEIKSNIAI

Dažniausiai vit. D stoką lemia kelių rizikos veiksnių, veikiančių ilgą laiką, visuma (pvz., senyvas amžius, lėtinės ligos ir gyvensenos ypatumai). Visada rekomenduojama nustatyti rizikos veiksnius, nes dalį jų galima koreguoti ir tai yra svarbi vit. D stokos gydymo ir profilaktikos plano dalis. Remiantis tarptautinėmis rekomendacijomis, bendru autorių sutarimu, vit. D [25(OH)-D] koncentraciją kraujo serume tikslinga tirti šioms pacientų grupėms [2-5, 63]:

A. Pacientai, turintys simptomų/požymių, galinčių rodyti vit. D trūkumą:

- Kaulų, raumenų skausmai, raumenų silpnumas, griuvimai anamnezėje
- Lėtinis nuovargis be aiškos priežasties
- Osteomaliacijos/rachito požymiai

B. Pacientai, priklausantys rizikos grupei:

- Osteoporozė, kaulų lūžiai
- Bet kokios kilmės malabsorbcija, įskaitant dėl atliktos bariatrinės operacijos
- Nutukimas
- Lėtinė inkstų liga ($\geq$ G3 stadija)
- Granulomatozinės ligos
- Autoimuninės ligos
- Onkologinės ligos
- Ilgalaikis gydymas antikonvulsantais, rifampicinu, priešvirusiniais vaistais
- Vyresni nei 70 m. / mažai saulės gaunantys / tamsesnės odos / globos namuose gyvenantys
- Nėščiosios
- Kūdikiams, tik esant papildomiems rizikos veiksniams, t. y., nepilnavertė mityba, malabsorbcija, tamsi oda, mažas saulės poveikis.

Jei pacientas yra sveikas, be simptomų ir nėra rizikos grupėje, rutininė patikra dėl vitamino D stokos nerekomenduojama.

VITAMINO D STOKOS KLINIKINĖ REIKŠMĖ

Ilgalaikis vit. D trūkumas sukelia rimtus kaulų metabolizmo sutrikimus. Klasikinė vit. D stokos išraiška vaikams (iki kaulų augimo zonų užsidarymo) yra:

- rachitas, pasireiškiantis kaulų formavimosi sutrikimais, skeleto deformacijomis,
- raumenų silpnumas,
- didėjantis ūgio atsilikimas,
- sulėtėjusi raida,
- traukuliai,
- raumenų spazmai,
- didesnė kaulų lūžių tikimybė,
- sutrikusi vidaus organų veikla.

Suaugusiesiems, esant vit. D stokai, būdinga:

- osteomaliacija, kuri gali būti besimptomė arba pasireikšti kaulų skausmais, raumenų skausmais, raumenų (ypač proksimalinių grupių) silpnumu, mėšlungiu,
- didesnė griuvimų bei kaulų lūžių rizika,

- radiologiniais metodais nustatoma osteopenija arba osteoporozė,
- gali būti galūnių tirpimai, dilgčiojimai,
- bendras silpnumas, greitas nuovargis.

VITAMINO D ATSARGŲ NUSTATYMAS IR ĮVERTINIMAS

Organizmo aprūpinimą vit. D, nepriklausomai nuo to, iš kokio šaltinio jis gautas, tiksliausiai parodo 25(OH)-D koncentracijos kraujo serume tyrimas. Šio tyrimo rezultatai dažniausiai pateikiami ng/ml arba nmol/l. Koncentracijos perskaičiavimo formulė pateikta šių rekomendacijų 6 psl.

Daugelį metų buvo teigiama, kad „normali“ 25(OH)-D koncentracija kraujyje yra 50 nmol/l, nes daugeliui bendrosios populiacijos individų to turėtų užtekti gerai kaulų būklei palaikyti [64]. Visgi dauguma ekspertų sutaria, kad tik 75 nmol/l ir didesnė 25(OH)-D koncentracija yra pakankama užtikrinti normalią griaučių ir raumenų struktūrą bei funkciją [1, 12, 65, 66]. Daugėja duomenų, kad rekomenduotina palaikyti bent 100 nmol/l 25(OH)-D koncentraciją, siekiant anksčiau aptarto pleotropinio vit. D poveikio [23, 67-73]. Optimali (bent 100 nmol/l) 25(OH)-D koncentracija reiškia, kad vit. D pakanka visoms žmogaus organizmo sistemoms, o ne vien tik kauliniam audiniui [72]. Kai kurių autorių teigimu, laboratoriniais metodais nustatyta 100 nmol/l 25(OH)-D koncentracija kraujo serume užtikrintai rodo, jog tikroji individo 25(OH)-D koncentracija serume yra didesnė nei 75 nmol/l [1].

Vit. D atsargoms įvertinti siūlome naudoti verčių ribas, pateiktas lentelėje nr. 2 (parengta remiantis [1, 3, 12, 13, 22, 68, 74, 75]).

Lentelė nr. 2. Vitamino D atsargų lygmens vertinimas pagal 25(OH)-D koncentraciją kraujo serume

Kategorija		25(OH)-D konc. ng/ml	25(OH)-D konc. nmol/l
Stoka	Trūkumas (angl. <i>deficiency</i>)	<20	<50
	Nepakankamumas (angl. <i>insufficiency</i>)	<30	<75
Pakankamumas (pakankamos atsargos)		≥30	≥75
Optimali koncentracija (optimalios audinių/ląstelių atsargos)		40 – 60	100 – 150
Padidėjusi koncentracija		60 – 100	150 – 250
Perdozavimas		≥100	≥250
Intoksikacija*		≥150	≥375

*Esant padidėjusiai Ca koncentracijai kraujyje, kuri atsirado vartojant vit. D preparatus, vit. D intoksikacija reiktų laikyti ir mažesnę nei 150 ng/ml (375 nmol/l) 25(OH)-D koncentraciją kraujo serume. 25(OH)-D – kalcidiolis.

Pastabos dėl 25(OH)-D koncentracijos tyrimų atlikimo ir įvertinimo:

1. Klinikinėje praktikoje rekomenduojama vertinti bendrąją 25(OH)-D koncentraciją.
2. Esant galimybei, pakartotinis 25(OH)-D koncentracijos tyrimas turėtų būti atliekamas toje pačioje laboratorijoje, naudojant tą pačią įrangą ir tyrimo metodą. Skirtingose laboratorijose atliktų, skirtingais tyrimo metodais nustatytų 25(OH)-D tyrimų rezultatai gali skirtis, todėl jų interpretavimas, lyginant rezultatus, gali būti netikslus ir neteisingas.
3. Nerekomenduojama vit. D atsargų įvertinimui tirti 1,25(OH)₂-D koncentraciją kraujyje. 1,25(OH)₂-D koncentracija yra gana nepastovi, nes ją veikia įvairūs hormonai ir kiti veiksniai; jos lygis ne visada koreliuoja su 25(OH)-D koncentracija. 1,25(OH)₂-D rekomenduojama tirti tik tam tikrais atvejais, pavyzdžiui, įtariant retą rachito formą, sergant inkstų funkcijos nepakankamumu, nustačius hiperkalcemiją, įtariant granuliomatozinę patologiją ir pan. [76].
4. Vit. D vartojimo prieš atliekant 25(OH)-D tyrimą, jei tikslas yra įvertinti esamą vit. D būklę ar gydymo efektyvumą, net ir vartojant dideles dozes, nutraukti nereikia [57]. Siekiant išvengti tiesioginio poveikio rezultatui, vit. D rekomenduojama nevartoti tik tyrimo dieną. 25(OH)-D koncentracija parodo bendrą vit. D kiekį organizme, įskaitant papildų poveikį, todėl tyrimas turi būti atliekamas vartojant įprastą dozę, norint objektyviai įvertinti gydymo efektyvumą ar perdozavimo riziką.
25(OH)-D pusėjimo trukmė yra apie 15-25 d., todėl norint ištirti 25(OH)-D koncentraciją kraujyje, kuriame nėra suvartoto vit. D priemonių, kraujo tyrimą reikėtų atlikti ne anksčiau kaip po 3-4 sav. nutraukus vit. D preparatų naudojimą.
5. Tirti 25(OH)-D koncentraciją visai populiacijai nerekomenduojama [5], tuo tarpu asmenims, priklausantiems vit. D stokos rizikos grupėms, toks tyrimas yra rekomenduojamas [1, 3, 4, 77, 78].
6. Pradėjus vartoti vit. D preparatus, pakartotinį 25(OH)-D koncentracijos tyrimą gali būti rekomenduojama atlikti po 2-3 mėn. Jeigu prieš skiriant vit. D preparatus 25(OH)-D koncentracija nebuvo tirta, rekomenduojama atlikti 25(OH)-D koncentracijos tyrimą po 3 mėn. nuo vit. D preparatų vartojimo pradžios [1, 12, 79, 80].
7. Ūmaus uždegiminio proceso organizme metu, esant galimybei, rekomenduojama atidėti 25(OH)-D koncentracijos kraujyje tyrimą, nes yra duomenų, kad uždegimo metu gali reikšmingai sumažėti 25(OH)-D koncentracija [81-83].
8. Pacientams, sergantiems 3a-5 st. lėtine inkstų liga (LIL), dializuojamiems dėl 5 LIL stadijos ir pacientams po inksto transplantacijos siūloma tirti 25(OH)D koncentraciją, o pakartotinių tyrimų poreikį nustatyti pagal pradinius rodiklius ir taikomas intervencijas [107].

Papildoma informacija apie laboratorinius vit. D koncentracijos ištyrimo metodus pateikiama priede nr. 1.

REKOMENDUOJAMI TYRIMAI

Nustačius, įtariant ir (ar) gydant vit. D stoką, rekomenduojama pagal indikacijas atlikti kitus tyrimus, galinčius padėti nustatyti pirminę ligą, turinčią įtakos vit. D stokai ir (ar) parinkti tolimesnę tyrimų ir gydymo taktiką (lentelė nr. 3; parengta pagal [1, 3, 12, 84-88], lentelė nr. 4, parengta pagal [2-5, 63]).

Lentelė nr. 3. Rekomenduojami tyrimai, diagnozavus vit. D stoką, esant indikacijoms

Tyrimai	Pastabos
Laboratoriniai tyrimai	
Bendras hematologinis kraujo tyrimas, albuminas kraujo serume/plazmoje	Esant anemijai ir (ar) hipoalbuminemijai, galima įtarti malabsorbciją arba mitybos sutrikimus.
ŠF, ALT, AST, GGT, bilirubino ir jo frakcijos kraujo serume/plazmoje	Įtariant kepenų ligą, galinčią sukelti kepenų funkcijos nepakankamumą. Didelė ŠF koncentracija būdinga rachitui/osteomaliacijai, didelė arba maža koncentracija gali būti būdinga retoms kaulų ligoms.
Kreatininas kraujo serume/plazmoje, apskaičiuojant glomerulų filtracijos greitį (aGFG)	Įtariant inkstų ligą, galinčią sukelti inkstų funkcijos nepakankamumą.
Bendras Ca kraujo serume/plazmoje (įtariant albumino pakitimus, kartu tirti albuminą, o esant jo patologinėms vertėms, rekomenduojama nustatyti koreguotą kalcį) <i>arba</i> Ca ²⁺	Padedą nustatyti vit. D apykaitos sutrikimų priežastis, vit. D perdozavimą.
P kraujo serume/plazmoje	Padedą nustatyti vit. D apykaitos sutrikimų priežastis.
PTH kraujo serume/plazmoje	Galimas antrinis hiperparatiroidizmas dėl vit. D stokos. Reikia atlikti esant rachitui, neaiškios kilmės hipo- ar hiperkalcemijai, P apykaitos sutrikimams.
Mg kraujo serume/plazmoje	Esant vit. D stokai, kliniškai įtariant Mg stoką ir (arba) esant nepakankamam vit. D stokos gydymo efektui. Mg stoka gali trikdyti vit. D įsisavinimą ir metabolizmą.
Ca ir P paros šlapime arba Ca ir P ekskrecija paros šlapime	Naudinga tiriant dėl hiperkalcemijos arba įtariant vit. D intoksikaciją, gydant rachitą.
Kalcio/kreatinino santykis šlapime	Gydant rachitą, esant hiperkalcemijai, įtariant retą patologiją.

1,25(OH) ₂ -D kraujo serume/plazmoje	Esant granulimotozei arba kitoms retoms ligoms.
Instrumentiniai tyrimai	
Kelių ir riešų rentgenogramos	Įtariant rachitą.
Kaulų mineralinio tankio tyrimas DXA metodu	Įtariant osteopeniją/osteoporozę.

1,25(OH)₂-D – kalcitriolis, aGFG – apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis, ALT – alaninė aminotransferazė, AST – asparagininė aminotransferazė, Ca – kalcis, Ca²⁺ – jonizuotas kalcis, DXA – dvisrautė radioabsorbcimetrija, GGT – gamaglutamiltransferazė, Mg – magnis, ŠF – šarminė fosfatazė, P – fosforas, PTH – parathormonas, vit. D – vitaminas D.

Lentelė nr. 4. Rekomenduojamų tyrimų etapiškumas ir specialios situacijos

Laikotarpis / situacija	Rekomenduojami tyrimai	Kam tirti / kada atlikti / kada kartoti	Tikslas/Pastabos
Įtarus vit. D stoką	25(OH)-D kraujo serume/plazmoje Ca, albuminas, P, kreatininas kraujo serume/plazmoje	Tirti tik rizikos grupes, ne visą populiaciją	
Patvirtinus vit. D stoką	Ca, albuminas, P, Mg, kreatininas kraujo serume/plazmoje, aGFG, DXA		DXA atlikti, jei yra osteoporozės rizika
Prieš intensyvią didelių dozių terapiją arba jei ≥ 3 mėn. skiriamos didelės dozės	Ca, kreatininas kraujo serume/plazmoje, aGFG; Ca paros šlapime arba Ca ekskrecija paros šlapime	Ypač rizikos grupėms ir vaikams	Atmesti hiperkalcemiją ar esant sarkoidozei prieš skiriant dideles vit. D dozes
Skiriant gydymą (trumpalaikė kontrolė)	Ca ir 25(OH)-D kraujo serume/plazmoje	Po 2-3 mėn. nuo gydymo pradžios. Tolesnė kontrolė – pagal kliniką (dažniausiai kas 6–12 mėn.)	Vertinama hiperkalcemijos rizika ir gydymo efektyvumas
Ilgalaikė palaikomoji terapija		Rutininis testavimas nereikalingas, jei nėra rizikos veiksnių	Jei vit. D dozė ≤ 2000 TV/d – nereikia rutininio 25OH-D tyrimo.
Specialios situacijos	<i>Granulimatozinė liga:</i> 25(OH)-D, 1,25(OH) ₂ -D, Ca kraujo serume/plazmoje. <i>Lėtinė inkstų liga:</i> P, PTH kraujo serume/plazmoje	Kontrolė dažnesnė – kas 1–3 mėn. arba individualiai	Specifinės būklės keičia vit. D metabolizmą arba didina hiperkalcemijos riziką.
Jei gydymas neveikia	Kartoti 25(OH)-D kraujo serume/plazmoje, Mg kraujo serume/plazmoje,	Išlieka vit. D stokos simptomai bei rizikos grupių pacientams	Apsvarstyti 25(OH)-D ištyrimą kitoje laboratorijoje. Įvertinti Mg stokos galimybę, vaistų vartojimą,

	PTH		vaistų sąveikas. Ištirti PTH dėl galimos prieskydinių liaukų patologijos.
--	-----	--	---

25(OH)-D – kalcidiolis, 1,25(OH)₂-D – kalcitriolis, Ca – kalcis, aGFG – apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis, DXA – dvisrautė radioabsorbcimetrija, Mg – magnis, P – fosforas, PTH – parathormonas, vit. D – vitaminas D.

BENDRIEJI VITAMINO D DOZAVIMO IR VARTOJIMO PRINCIPAI

1. Nėra universalios matematinės formulės, kurios dėka būtų galima konkrečiam pacientui apskaičiuoti tinkamiausią profilaktinę arba gydomąją vit. D dozę.
2. Būtina atsižvelgti į paciento amžių, kūno masę (ne tik kūno masės indeksą), gretutines ligas, gyvensenos ypatumus, nuolat vartojamus vaistus. Svarbu išsiaiškinti, kokius maisto papildus pacientas vartoja, galbūt tuose papilduose yra vit. D ir (ar) Ca. Atkreiptinas dėmesys, kad inkstų akmenligė *per se* nėra kontraindikacija vit. D preparatams [3].
3. Įvardinti tikslą – ar padėti pacientui pasiekti ir palaikyti bent 75 nmol/l 25(OH)-D koncentraciją, ar siekti optimalios 100–150 nmol/l koncentracijos, užtikrinančios geriausią ląstelių ir audinių aprūpinimą vit. D.
4. Esant vit. D trūkumui, mažos vit. D dozės (600-800 TV/parai) gana greitai gali padidinti 25(OH)-D koncentraciją iki 50 nmol/l. Pasiekus šią ribą, 25(OH)-D koncentracijos kitimo kreivė plokštėja: apskaičiuota, kad suvartota 100 TV vit. D padidina 25(OH)-D koncentraciją suaugusiojo kraujyje maždaug 2,5 nmol/l (per 2-3 mėn.). Todėl, siekiant didesnės nei 75 nmol/l 25(OH)-D koncentracijos, reikalinga gauti daugiau nei 1000 TV vit. D per parą [13] ir tuo grindžiamos šiuolaikinių gairių rekomendacijos dėl 2000 TV ir didesnių vit. D paros dozių, ypač norint greičiau padidinti vit. D atsargas organizme [72].
5. Asmenims, priklausantiems vit. D stokos rizikos grupei, ypač nutukusiems (kūno masės indeksas 30 kg/m² ir didesnis) arba kurių kūno masė didesnė nei 90 kg, senyvo amžiaus, sergantiems malabsorbciją sukeliančiomis ligomis ar vartojantiems kai kuriuos vaistus (pvz., valproatus), rekomenduojama 1,5–2 kartus (atskirais atvejais – 3 kartus) didesnės negu bendrajai populiacijai vit. D dozės [1, 3, 12, 13, 23, 66, 72, 74, 83, 89]. Tačiau vienkartinė vit. D dozė neturėtų viršyti 50 000 TV. Esant didesnės dozės poreikiui, rekomenduojama ją suvartoti per kelis kartus (pvz., per 2 kartus per savaitę) [3].
6. Lietuvos gyventojams būtina vartoti vit. D papildus nepakankamo saulėtumo laikotarpiu – nuo spalio iki balandžio mėn. Kitais mėnesiais vartoti vit. D papildus rekomenduojama pacientams, priklausantiems vit. D stokos rizikos grupėms [3].
7. Įprastas vit. D preparatų vartojimo būdas – *per os*. Rekomenduojama juos vartoti valgio metu. Vaistinio preparato forma (kapsulė, aliejinis tirpalas, purškalas etc.) neturi reikšmingo poveikio preparato efektyvumui [72], tačiau pagalbinės medžiagos gali turėti įtakos preparato toleravimui [66].

8. Vit. D skyrimas injekcijomis (didelėmis dozėmis) į raumenis nerekomenduojamas, nebent pacientui nustatyta sunki malabsorbcija [90, 91].
9. Parenkant vit. D preparatų vartojimo režimą, būtina atsižvelgti į paciento pageidavimus [3]. Tinkamiausias, fiziologiškiausias ir stabiliausias vit. D koncentraciją lemiantis vit. D vartojimo režimas – kasdien arba 1 kartą per savaitę ar 1 kartą kas kelias savaites. Dideles vit. D dozes galima vartoti kartą per mėnesį ar rečiau (ypač profilaktikos tikslu). Nustatyta, kad vartojant kartą per savaitę ar kartą per mėnesį, pacientai geriau laikosi vartojimo režimo ir greičiau pasiekama tikslinė koncentracija [92-94]. Tačiau kai kurie autoriai pabrėžia: naudojant dideles vienkartinės dozes, nors greitai padidėja 25(OH)D koncentracija, bet aktyvuojami kataboliniai fermentai (CYP24A1), todėl dalis vit. D gan greit metabolizuojama į neaktyvius metabolitus [95, 96].
10. Nerekomenduojamos didelės vienkartinės pradinės įsotinamosios dozės (angl. „*loading doses*“) [12, 66, 68, 74, 97-100]. Tačiau esant didelei rizikai, ypač vaikų populiacijoje, rachito profilaktikai ar gydymui gali būti skiriama vadinamoji smūginė terapija (angl. *Stoss therapy*), kai didelė vit. D dozė suvartojama vienkartinai arba – rečiau – padalinta į mažesnes kelių dienų dozes [13, 101].
11. Vit. D stokos, rachito, osteomaliacijos gydymui rekomenduojama skirti Lietuvoje registruotus vaistinius vit. D preparatus.
12. Vartojant vit. D preparatus, būtina užtikrinti pakankamą organizmo aprūpinimą Ca ir Mg (Lentelė nr. 6, skyrius „Kalcio ir magnio papildai“).
13. Vit. D ir vitamino K (toliau – vit. K) kombinuoto gydymo aspektai pateikti skyriuje „Vitamino D ir vitamino K kombinuotos terapijos principai“.
14. Cholekalciferolio ir kalcifediolio skirtumai aptarti skyriuje „Cholekalciferolio ir kalcifediolio skirtumai“.

VITAMINO D STOKOS PROFILAKTIKA

Suaugusiems

Siūlome tiksliai laikyti 75-150 nmol/l 25(OH)-D koncentraciją ir ne rizikos grupės asmenims skirti vit. D dozes, nurodytas lentelėje nr. 5 (parengta pagal literatūros šaltinius [1, 3, 12, 75, 85, 100]). Kai kurios gairės nurodo, kad vyresniems nei 6 mėn. vaikams ir suaugusiems iki 65 m. šiltuoju laikotarpiu papildomai vit. D galima nevartoti, jeigu užtikrinama vit. D sintezė odoje [3]. Visgi netgi vasarą dėl įvairių priežasčių didelė dalis Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų saulės šviesos gauna nepakankamai, taigi racionalu visus metus vartoti vit. D papildus, ypač rizikos grupių pacientams [102]. Nerekomenduojame naudoti dirbtinės UV spinduliuotės šaltinių (soliariumų ir kt.) kaip priemonės organizmo vit. D atsargoms padidinti [103].

Siekiant optimalios 100-150 nmol/l koncentracijos, profilaktikos tikslu rekomenduojama skirti didesnes dozes, tačiau neviršijant pateikiamų didžiausių toleruojamų vit. D dozių (angl. *Upper Tolerable Limits*) bendrosios populiacijos konkrečiai amžiaus grupei.

Nutukusiems ir sergantiesiems malabsorbciją sukeliančioms ligomis reiktų skirti dvigubai didesnes dozes nei rekomenduojama atitinkamos amžiaus grupės pacientams [5].

Vaikams

Vaikams, ypač kūdikiams, dėl didelės vit. D intoksikacijos rizikos reiktų vengti skirti labai dideles dozes, nesant galimybių reguliariai atlikti 25(OH)-D ir Ca koncentracijos kraujo serume tyrimus [104, 105].

Neišnešioti naujagimiai priskiriami didelės rizikos grupei; jiems vit. D turi būti skiriamas pradėjus enterinį maitinimą ir dozuojamas atsižvelgiant į kūno masę: iki 1,5 kg – po 200-400 TV/parai, nuo 1,5 kg – po 400-800 TV/parai, nuo 2,5 kg – kaip išnešiotam kūdikiui [85].

Nėščiosioms ir žindyvėms

Nėščiosioms, jeigu nėra galimybės atlikti 25(OH)-D koncentracijos kraujo serume tyrimo, ir žindyvėms vit. D skiriamas remiantis bendrosios populiacijos rekomendacijomis. Tyrimą rekomenduojama atlikti esant rizikos veiksniams: gretutinėms ligoms, įtariant nepakankamą mitybą, nevartojant papildų [5, 12].

Lentelė nr. 5. Rekomenduojamos profilaktinės vitamino D dozės įvairių kategorijų asmenims

Paciento amžius	Rekomenduojama dienos dozė* (TV/dienai)	Rekomenduojama protarpinė dozė	Didžiausia toleruojama paros dozė (TV)
Naujagimiai ir kūdikiai <6 mėn.	400-600	–	1000
Kūdikiai 6-12 mėn.	600-800	–	1000
Vaikai 1-10 m.	600-1000	–	2000
Paaugliai 11-18 m.	800-2000	25000 TV kas 2-5 sav.	4000

Suaugusieji 18-70 m.	1000-2000	25000 TV kas 2-4 sav.	4000
Suaugusieji ≥ 70 m.	2000-4000	25000 TV kas 1-2 sav.	4000

* Parenkant paros dozę, atsižvelgti į kūno masę ir gretutines ligas (sergantiems nutukimu ar malabsorbcija rekomenduojama dvigubai didesnė dozė; vyresniems ≥ 70 m. - didžiausia vienkartinė rekomenduojama paros dozė).

TV – tarptautiniai vienetai

VITAMINO D STOKOS GYDYMAS

Vitamino D dozės

Diagnozavus vit. D deficitą arba nepakankamumą, rekomenduojama pradžioje skirti gydomąsias vit. D dozes, atsižvelgiant į nustatytą 25(OH)D koncentraciją ir paciento amžių (lentelė nr. 6 [1, 3, 4, 12, 65, 72, 75, 88, 94, 100, 101, 106]).

Nutukusiems ir sergantiesiems malabsorbciją sukeliančioms ligomis reiktų skirti dvigubai didesnes gydomąsias dozes nei rekomenduojama atitinkamos amžiaus grupės pacientams [5].

Nėščiosioms ir žindyvėms vit. D stoka gydoma remiantis tais pačiais bendraisiais vit. D dozės parinkimo principais.

Preparato pasirinkimas

Vit. D stokos, rachito, osteomaliacijos gydymui rekomenduojama skirti Lietuvoje registruotus vaistinius vit. D preparatus.

Gydymo vitaminu D režimas

Pirmenybė turėtų būti teikiama režimui, kai vit. D preparatai vartojami kasdien arba kas savaitę.

Labai didelės vienkartinės gydomosios vit. D dozės (>50000 TV) turi būti skiriamos tik išimtiniais atvejais!

Gydymo efektyvumo stebėjimas ir vertinimas

25(OH)-D koncentracijos ir Ca koncentracijos kraujyje monitoravimo ir tolimesnės gydymo taktikos principai pateikti algoritme 31 psl. (parengti pagal [1, 12, 65, 88, 94, 100, 101, 106]).

Jeigu per numatytą gydymo laiką nepavyksta pasiekti tikslinės 25(OH)-D koncentracijos, būtina įvertinti:

- ar buvo paskirta adekvati vit. D dozė;
- ar tinkamas vartojimo režimas;
- ar tinkamas vit. D preparato tipas;
- ar pacientas laikėsi rekomendacijų;
- ar ne per trumpai vartojo vit. D preparatus;
- ar pacientas nepradėjo vartoti vaistų, galinčių reikšmingai paveikti vit. D metabolizmą;
- reiktų apsvarstyti malabsorbcijos galimybę, t. y. galbūt pacientas serga liga, dėl kurios vit. D pasisavinimas ne tik iš maisto, bet ir iš vit. D preparatų gali būti sutrikęs, ir paskirti papildomus tyrimus tos ligos diagnostikai. Tai ypač svarbu, kai 25(OH)-D reikšmingai nepakinta tuomet, kai buvo skirta dvigubai didesnė negu anksčiau vartota vit. D dozė;
- ar pacientas gauna pakankamai Ca ir Mg.

25(OH)-D koncentracijai pasiekus 75-150 ng/ml, rekomenduojama pereiti prie palaikomųjų vit. D dozių (žr. lentelė nr. 6). Rizikos grupių pacientams palaikomosios vit. D dozės rekomenduojamos vartoti visą laiką, įskaitant ir vasaros mėnesius, nes tikimybė, kad jie natūraliai gaus pakankamą šio vitamino kiekį, yra nedidelė.

25(OH)-D koncentracijai viršijus 150 nmol/l, rekomenduojama, o viršijus 250 ng/ml – būtina atlikti Ca koncentracijos kraujo serume/plazmoje tyrimą. Nesant hiperkalcemijos, rekomenduojama nutraukti arba sumažinti vit. D dozes (arba didinti tarpus tarp dozių, jeigu taikomas protarpinis vartojimo režimas), o esant hiperkalcemijai (kuri atsirado vartojant vit. D preparatus) – nutraukti vit. D bei Ca preparatų vartojimą, spręsti dėl hiperkalcemijos gydymo (žr. skyrių „Vitamins D toksikozė“).

Lentelė nr. 6. Rekomenduojamos gydomosios ir palaikomosios vit. D dozės gydant vit. D trūkumą/nepakankamumą

Paciento amžius	Gydomosios dozės		Palaikomoji dozė*
	Rekomenduojama dienos dozė* ir trukmė	Rekomenduojama protarpinė dozė ir trukmė	
25(OH)-D koncentracija <50 nmol/l			
Kūdikiams iki 1 mėn.	1000 TV/d 2-3 mėn.	–	400 TV/d
Kūdikiams 1-3 mėn.	2000 TV/d 2-3 mėn.	–	
Kūdikiams 3-12 mėn.	2000 TV/d 2-3 mėn.	–	
Vaikams 1-10 m.	3000-6000 TV/d 2-3 mėn.	–	600-1000 TV/d
Paaugliai 11-18 m.	6000 TV/d 2-3 mėn.	50 000 TV/sav. 2-3 mėn.	800-2000 TV/d
Suaugusieji	6000 TV/d 3 mėn.	50 000 TV/sav. 3 mėn.	1000-2000 TV/d arba 25 000 TV/kas 2 sav.
25(OH)-D koncentracija <75 nmol/l			
Kūdikiams iki 1 mėn.	Jeigu vartojo vit. D preparatą anksčiau – didinti dozę 2 kartus. Jeigu nevartojo – skirti maksimalią	–	400 TV/d
Vaikams 1-10 m.		–	600-1000 TV/d
Paaugliai 11-18 m.		25 000 TV/sav. 2-3 mėn.	800-2000 TV/d

	profilaktinę dozę pagal amžiaus grupę. Trukmė 2-3 mėn.		
Suaugusieji	• Jeigu vartojo vit. D preparatą anksčiau – didinti dozę 2 kartus. • Jeigu nevartojo – skirti maksimalią profilaktinę dozę pagal amžiaus grupę. • Trukmė 3 mėn.	50 000 TV/sav. 3 mėn.	1000-2000 TV/d arba 25 000 TV/kas 2 sav.
25(OH)-D koncentracija 75-150 nmol/l			
Vaikai Suaugusieji	• Pereiti prie palaikomųjų vit. D dozių		
25(OH)-D koncentracija 150-250 nmol/l			
Vaikai Suaugusieji	• Sumažinti vit. D preparato dozę perpus 1-2 mėn. • Esant indikacijų, tirti kalcio koncentraciją kraujyje. • Nustačius hiperkalcemiją – nutraukti vit. D preparatus, gydyti kaip vit. D perdozavimą.		
25(OH)-D koncentracija ≥ 250 nmol/l			
Vaikai Suaugusieji	• Nutraukti vit. D preparatus bent 3 mėn. • Būtina tirti kalcio koncentraciją kraujyje, • Esant hiperkalcemijai – gydyti kaip vit. D perdozavimą.		

* Parenkant paros dozę, atsižvelgti į kūno masę ir gretutines ligas (sergantiems nutukimu ar malabsorbcija rekomenduojama dvigubai didesnė dozė; vyresniems ≥ 70 m. - didžiausia vienkartinė rekomenduojama paros dozė).

** Kūdikiams, vaikams ir paaugliams skiriant didesnes vit. D dozes, gydytojo sprendimu galima atlikti vit. D tyrimą po 2 mėn. 25(OH)-D – kalcidiolis, TV – tarptautiniai vienetai, vit. D – vitaminas D

Pacientams, kuriems yra hiperkalcemija arba didelė jos rizika, pvz., sergant granuliominėmis ligomis, vit. D dozė turi būti parenkama individualiai, reguliariai atliekant Ca koncentracijos kraujyje ir šlapime, 25(OH)-D, PTH, 1,25(OH)₂-D koncentracijos kraujyje tyrimus

[12]. Tokiems pacientams rekomenduojamos mažos vit. D dozės, siekiant palaikyti 25(OH)-D koncentraciją ne didesnę nei 75 nmol/l [1].

Pacientams, sergantiems LIL, įskaitant dializuojamus ir pacientus po inksto transplantacijos, siūloma vitamino D trūkumą ir nepakankamumą koreguoti vadovaujantis bendrajai populiacijai rekomenduojamais gydymo principais. Pacientams, sergantiems 4-5 st. LIL ir ypač jau dializuojamiems, esant sunkiam ir progresuojančiam antriniam hiperparatiroidizmui, jo gydymui tikslinga skirti aktyvų vit. D ar jo metabolitą (alfakalcidolį), jei nėra hiperkalcemijos ir/ar hiperfosfatemijos [3, 107].

KALCIO IR MAGNIO SKYRIMO PRINCIPAI

Gydant vit. D stoką, taip pat jos profilaktikai rekomenduojama užtikrinti pakankamą organizmo aprūpinimą Ca ir Mg. Rekomenduojamos Ca ir Mg dienos normos pateiktos lentelėje nr. 7 (parengta pagal [108]).

Magnis kaip kofaktorius dalyvauja visose fermentinėse vit. D apykaitos reakcijose. Magnio šaltiniai: grūdų produktai, ankštiniai, petražolės, krapai, špinatai, rūgštynės ir kitos žaliaalapės daržovės, juodoji arbata, kakava, džiovinti grybai, jūros kopūstai, krabai, krevetės, moliūgai [109]. Gydant vit. D stoką, rekomenduojama per parą gauti 250-500 mg Mg (elementinio) [68]. Prireikus gali būti skiriami Mg turintys papildai, ypač suaugusiesiems ir mokyklinio amžiaus vaikams, nes faktinės Lietuvos gyventojų mitybos studijos rodo, kad su maistu gaunamo Mg kiekis dažnai yra nepakankamas [60, 61], nors ikimokyklinio amžiaus Lietuvoje vaikai su maistu Mg gauna pakankamai ar net per daug [62]. Rekomenduojama vengti didelių Mg dozių skyrimo pacientams, sergantiems pažengusia inkstų liga dėl padidėjusios hipermagnezijos rizikos [20].

Pagrindiniai **kalcio** šaltiniai – pienas ir jo produktai (ypač varškė ir sūriai), rupūs ruginiai miltai; kiti Ca turintys produktai – riešutai (pvz., migdolai), daržovės (kopūstai, brokoliai, petražolės), įvairios kruopos, žuvis (pvz., sardinė, lašiša), mėsa [12, 110]. Svarbu suprasti, kad ilgalaikis Ca trūkumas gali skatinti vit. D nepakankamumą: net ir vartojant pakankamai vit. D, 25(OH)-D koncentracija gali mažėti dėl kompensacinio hiperparatiroidizmo, kuris inkstuose skatina kalcitriolio sintezę, naudodamas 25(OH)-D atsargas. Pakankamas organizmo aprūpinimas Ca leidžia tikėtis geresnio atsako į gydymą vit. D preparatais [19, 91].

Įtariant, jog Ca su maistu gaunama nepakankamai (pvz., pacientas beveik ar visiškai nevartoja pieno ir jo produktų) ir visiems osteoporoze sergantiems pacientams rekomenduojama skirti Ca turinčių papildų, įvertinus naudos/rizikos santykį [3, 12]. Lietuvos gyventojų faktinės mitybos tyrimai parodė, kad visų amžiaus grupių suaugusieji (ir vyrai, ir moterys) su maistu Ca gauna nepakankamai – mažiau nei 600 mg/parai [60]. Taigi suaugusiems Lietuvos gyventojams, ypač vyresniesiems, reiktų rekomenduoti iš papildų per parą gauti maždaug 500-600 mg Ca (elementinio).

Lietuvos vaikų faktinės mitybos tyrimai nustatė, kad mokyklinio amžiaus grupių vaikai su maistu Ca gauna per mažai [61], tačiau ikimokyklinukai gauna pakankamai arba beveik pakankamai [62]. Mokyklinio amžiaus pacientams svarstytinas Ca turinčių papildų skyrimas (200-400 mg/dienai, priklausomai nuo amžiaus). Visiems vaikams, sergantiems rachitu ir esant padidėjusiai PTH koncentracijai (gydymo pradžioje), kol vartojamos didelės (gydomosios) vit. D dozės, reiktų per parą papildomai skirti 30-75 mg/kg elementinio Ca, siekiant išvengti galimos hipokalcemijos dėl PTH koncentracijos sumažėjimo gydymo metu [88].

Ca papildus rekomenduojama vartoti kartu su maistu (per kelis valgymus). Tokiu būdu didėja Ca galimybės žarnyne prisijungti maiste esančius oksalatus, sumažėja oksalatų absorbcija, jų

ekskrecija su šlapimu ir inkstų akmenligės rizika, ypač jeigu pacientas vartoja pakankamai skysčių [111].

Lentelė nr. 7. Rekomenduojamos kalcio ir magnio paros normos

Pacientų grupės	Rekomenduojama kalcio dozė (elementinio kalcio mg/dienai)	Rekomenduojama magnio dozė (elementinio magnio mg/dienai)
Naujagimiai ir kūdikiai <6 mėn.	360	60
Kūdikiai 7-12 mėn.	540	80
Vaikai 1-3 m.	600	150
Vaikai 4-6 m.	700	200
Vaikai 7-10 m.	800	250
Mergaitės 11-14 m.	900	280
Berniukai 11-14 m.	900	300
Mergaitės 15-18 m.	1000	300
Berniukai 15-18 m.	1000	350
Moterys ≥19 m.	900	300
Vyrai ≥19 m.	900	350
Nėščiosios	1100	350
Žindytės	1000	350

Lentelė nr. 8. Elementinio kalcio kiekis skirtinguose preparatuose (parengta pagal [112])

Kalcio druska	Elementinio kalcio dalis	Pavyzdys
Kalcio karbonatas	40 proc.	1000 mg kalcio karbonato bus 400 mg elementinio kalcio
Kalcio citratas	21 proc.	1000 mg kalcio citrato bus 210 mg elementinio kalcio

VITAMINO D IR VITAMINO K KOMBINUOTOS TERAPIJOS PRINCIPAI

Rutininė kombinuota vitamino K (toliau – vit. K) ir vit. D suplementacija visiems pacientams nėra būtina, tačiau ji gali būti naudinga tam tikroms pacientų grupėms, ypač sergantiesiems osteoporoze, moterims po menopauzės [113, 114]. Atsargiai vit. K reikėtų vartoti pacientams, vartojantiems varfariną, nes padidėjęs organizme vit. K kiekis gali sumažinti varfarino antikoaguliacinį poveikį. Bendrojoje populiacijoje rekomenduojama užtikrinti pakankamą vit. K gavimą su maistu, o vit. K papildai svarstyti individualiai, atsižvelgiant į rizikos veiksnius, klinikinę situaciją ir gretutines ligas. Vit. K yra reikalingas osteokalcino ir matrikso Gla-proteino

karboksilinizacijai. Yra duomenų, jog veikdamas per šią grandį, vitamino K, ypač K2 formos kombinuotas vartojimas gali sustiprinti vit. D poveikį kaulų mineralizacijai, taip pat gali sumažinti kraujagyslių kalcifikacijos riziką, nors ilgalaikių klinikinių tyrimų duomenų šiuo klausimu vis dar trūksta [20, 115, 116]. Europos maisto saugos tarnyba rekomenduoja 70 µg per dieną visiems suaugusiems, įskaitant nėščias ir žindančias moteris, remiantis filochinono (vitamino K1) poreikiu. Jungtinių Amerikos Valstijų Medicinos institutas (angl. *Institute of Medicine* - IOM) rekomenduoja gauti vit. K 120 µg per dieną vyrams ir 90 µg per dieną moterims, remiantis epidemiologinių tyrimų duomenimis [117, 118].

CHOLEKALCIFEROLIO IR KALCIFEDIOLIO SKIRTUMAI

Palyginus su cholekalciferoliu, kalcifediolis yra lengviau absorbuojamas žarnyne, hidrofiliškesnis, nėra hidroksilinamas kepenyse, todėl pasižymi trumpesniu pusinės eliminacijos laiku. Remiantis šiomis savybėmis kalcifediolį rekomenduojama skirti esant kai kurioms būklėms [119, 120]:

- nutukimui (esant nutukimui yra sumažėjęs vitamino D3 biologinis prieinamumas iš riebalinio audinio),
- malabsorbcijai (pvz., sergant celiakija, Krono liga; esant po bariatrinės operacijos),
- kepenų funkcijos sutrikimui; tai apima lėtinę/pažengusią kepenų ligą (pvz., kepenų cirozę, fibrozę, aktyvų hepatitą, alkoholio sukeltą kepenų pažeidimą, pirminį biliarinį cholangitą, nealkoholinį steatohepatitą pažengusioje stadijoje, kepenų transplantacijos recipientus ir kitus atvejus, kai laboratoriniai ar klinikiniai duomenys rodo kepenų funkcijos nepakankamumą, arba kai cholekalciferolis nepakankamai didina serumo 25(OH)-D koncentraciją [119],
- kai reikalingas greitas koregavimas (pvz., prieš operaciją arba esant sunkiam vit. D trūkumui, ūmiai infekcijai),
- kai nepavyksta pasiekti optimalios 25(OH)-D koncentracijos gydant cholekalciferoliu.

VITAMINO D TOKSIKOZĖ

Vit. D intoksikacija galima, tačiau dažniausiai ji įvyksta vartojant dideles vit. D dozes ilgą laiką be adekvačios gydytojo priežiūros arba suvartojus ypač dideles dozes (pvz., 1 milijoną TV) per kelias dienas [69, 98]. Taip pat aprašomi atvejai, kai apsinuodijimas įvyko dėl vit. D preparato gamintojo neteisingo ženklinimo, kai pacientai, to nežinodami, vartojo labai dideles dozes [121, 122]. Laikoma, kad dozė iki 10 000 TV per dieną yra saugi daugumai pacientų [68].

Pagrindinė vit. D perdozavimo žala organizmui siejama su hiperkalcemija bei hiperkalciurija. Hiperkalcemijos rizika labai padidėja 25(OH)-D koncentracijai pasiekus 250 nmol/l,

ypač viršijus 375 nmol/l. Mažai daliai pacientų gali būti vadinamasis „hiperjautrumo vitaminui D“ fenomenas: jiems hiperkalcemija gali pasireikšti ir esant kur kas mažesnei 25(OH)-D koncentracijai, sergant kai kuriomis ligomis, pvz., sarkoidoze arba aktyvia tuberkulioze [1, 12, 84], kai į kraujotaką patenka daug kalcitriolio, pagaminto labai aktyviuose makrofaguose, arba esant retiems genetiniams sindromams, kai yra sutrikęs vit. D metabolitų katabolizmas (pvz., dėl CYP24A1 geno mutacijos) [123].

Hiperkalcemijos simptomai ir požymiai labai įvairūs [85, 87, 124]:

- bendras silpnumas, svorio mažėjimas,
- pykinimas, vėmimas, pablogėjęs apetitas, obstipacijos, pilvo skausmai,
- galimos peptinės opos ar pankreatitas,
- poliurija, troškulys, dehidratacija,
- karščiavimas,
- širdies ritmo sutrikimai,
- pablogėjusi nuotaika, dėmesio koncentracijos sutrikimas, sumišimas (sunkiais

atvejais galima psichozė, stuporas ar koma).

Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai, esant hiperkalcemijai:

- Ca ir fosfatų sandaupos įvairiuose organuose ir audiniuose,
- inkstų funkcijos nepakankamumas,
- sumažėjusi PTH koncentracija ar PTH visai neaptinkamas,
- elektrokardiogramoje – sutrumpėjęs QT intervalas, ST segmento pakilimas, bradiaritmijos su I laipsnio AV blokada, Osborn'o bangos atsiradimas.

Radus hiperkalcemiją, be PTH, rekomenduojama atlikti kitus laboratorinius tyrimus (P, Mg koncentraciją kraujo serume, Ca, P koncentraciją paros šlapime arba ekskreciją paros šlapime), kurie gali padėti diferencijuoti hiperkalcemijos priežastis [124].

Vit. D intoksikacijos gydymo principai:

1. Visiškai nutraukti vit. D ir Ca preparatų vartojimą.
2. Ryškiai sumažinti Ca vartojimą su maistu.
3. Vartoti daugiau skysčių.
4. Sunkesniais atvejais: izotoninio natrio chlorido tirpalo infuzijos, kilpiniai diuretikai, gliukokortikoidai, antirezorbcinė terapija (pvz., bifosfonatai) [87, 124].

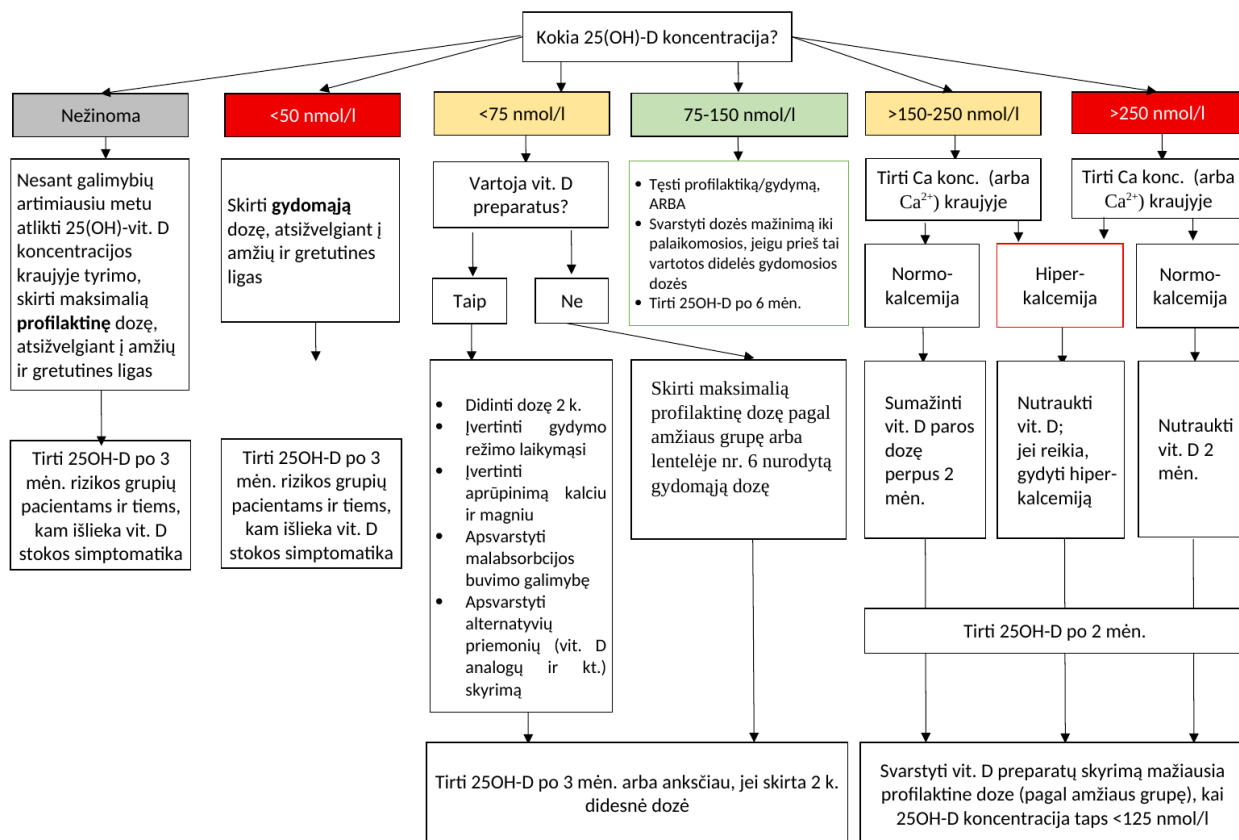
Paciento ilgalaikis stebėjimas vit. D intoksikacijos atveju:

- 25(OH)-D koncentraciją tirti kas 1 mėn., kol ji sumažės iki ≤ 125 nmol/l,
- pasiekus tokią 25(OH)-D koncentraciją ir esant normokalcemijai ir normokalciurijai, galima skirti vit. D preparatus mažiausiomis

profilaktinėmis dozėmis, ekskludavus vitamino D hiperjautrumą ir kitas hiperkalcemijos priežastis [12].

BENDRASIS VITAMINO D DOZĖS PARINKIMO ALGORITMAS

25(OH)-D koncentracijos kraujyje tyrimas ne visuomet prieinamas laiku net ir rizikos grupių pacientams. Be to, dalis pacientų pradeda vartoti vit. D nepasitarę su gydytoju. Jei nėra galimybės atlikti tyrimo ir nežinomi ankstesnių 25(OH)-D koncentracijos kraujyje tyrimų rezultatai, rekomenduojama skirti vidutinę vit. D dozę, preziumuojant, kad koncentracija, tikėtina, yra mažesnė nei 75 nmol/l (3 pav.). Šis algoritmas taip pat apima pagrindinius vit. D dozavimo principus, kai 25(OH)-D koncentracija yra nustatyta ([12, 22, 73, 75, 100]).



* Parenkant paros dozę, atsižvelgti į kūno masę ir gretutines ligas (sergantiems nutukimu ar malabsorbcija rekomenduojama dvigubai didesnė dozė; vyresniems ≥70 m. - didžiausia vienkartinė rekomenduojama paros dozė).

** Kūdikiams, vaikams ir paaugliams skiriant didesnes vit. D dozes gydytojo sprendimu galima atlikti vit. D tyrimą po 2 mėn. gydytojo sprendimu.

PRIEDAI

PRIEDAS nr. 1. Vit. D ištyrimo laboratoriniai aspektai

1. 25(OH)-D koncentracijos nustatymui naudojami įvairūs metodai. Lietuvoje populiariausias yra imunoanalizės metodas su įvairiomis modifikacijomis, kurias siūlo analizinių sistemų gamintojai. Pirmo pasirinkimo metodai laboratorijoms turėtų būti tie, kurie yra standartizuoti pagal VDSCP (angl. *Vitamin D Standardization-Certification Program*) kriterijus.
2. Daliai asmenų, ypač mažiems vaikams, kūdikiams ir nėščiosioms, kraujyje gali būti didelis kiekis vadinamųjų C3-epimerų (biologiškai mažai aktyvių 25(OH)-D stereoizomerų) [125, 126]. Dėl nepakankamo įprastų 25(OH)-D tyrimo metodų specifiškumo C3-epimerų bei kitų metabolitų interferencija tyrimo metu gali lemti klaidingai padidintus 25(OH)-D rezultatus, nes C3-epimerai priskaičiuojami prie bendro 25(OH)-D kiekio. Nustatyta per didelę 25(OH)-D koncentraciją ne visuomet rodo, kad tikroji 25(OH)-D koncentracija yra padidėjusi, t. y. asmuo nebūtinai yra perdozavęs vit. D [127, 128]. Nustačius padidėjusią 25(OH)-D koncentraciją, reikėtų atsižvelgti į laboratorijos, kurioje atliekamas tyrimas, metodo ypatumus, galimas kryžmines interferencijas (kryžmiškai reaguojančius ir galinčius lemti klaidingai padidėjusį rezultatą vitamino D metabolitus bei kitas medžiagas). Tyrimą reikėtų kartoti ne anksčiau kaip po 3-4 sav. nutraukus vit. D preparatų naudojimą. Jei koncentracija išlieka padidėjusi, rekomenduojama atlikti papildomus tyrimus, siekiant atmesti hiperkalcemiją.
3. Ir vaikams, ir suaugusiems rekomenduojama kraują 25(OH)-D koncentracijos tyrimui imti iš venos. Veninis kraujas – pirmo pasirinkimo ėminys, standartizuojant laboratorijoje naudojamas procedūras, siekiant išvengti praskiedimo audinių skysčiais ir netikslių tyrimo rezultatų pateikimo. Atkreiptinas dėmesys, kad visos klinikinės vit. D studijos buvo atliktos naudojant kraujo serumą ar kraujo plazmą, referentinės 25(OH)-D koncentracijos reikšmės paskaičiuotos pagal serumą/plazmą, todėl negalima kapiliarinio kraujo laikyti lygiaverte alternatyva veniniam kraujui.

PRIEDAS nr. 2. Autorių interesų konfliktai

Andrius Bleizgys – kviestinis lektorius Berlin Chemie Menarini Baltic, Orivas

Edita Jašinskienė – konfliktų neturiu.

Radvilė Matukaitienė – kviestinė lektorė Berlin Chemie Menarini Baltic, Orivas

Indrė Petraitienė – konfliktų neturiu.

Lina Radzevičienė – kviestinė lektorė Berlin Chemie Menarini Baltic, KRKA Lietuva, Orivas, Polpharma, Worwag pharma.

Ingrida Stankutė – konfliktų neturiu.

Rasa Steponavičiūtė – konfliktų neturiu.

Diana Šimonienė – kviestinė lektorė Berlin Chemie Menarini Baltic, Orivas

Džilda Veličkienė – konfliktų neturiu.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(7): p. 1911–30.
2. (NICE), N.I.f.H.a.C.E., *Vitamin D: supplement use in specific population groups*. 2014(Public Health Guideline (PH56)).
3. Pludowski, P., et al., *Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement*. Nutrients, 2022. 14(7).
4. Pludowski, P., et al., *Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland*. Nutrients, 2023. 15(3).
5. Demay, M.B., et al., *Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2024. 109(8): p. 1907–1947.
6. Cui, A., et al., *Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants*. Front Nutr, 2023. 10: p. 1070808.
7. I., G., *Jaunų sveikų vyrų vitamino D koncentracijos, kūno sandaros, endokrininės ir psichologinės būklės bei gyvenimo kokybės sąsajos: daktaro disertacija*. Kaunas, LSMU. 2013

8. A., B., *Jaunų vyrų vitamino D koncentracijos kraujyje sezoninių kitimų sąsajos su tirpiosiomis endotelio ląstelių adhezijos molekulėmis*. . Vilnius, 2014.
9. Zhang, R. and D.P. Naughton, *Vitamin D in health and disease: current perspectives*. Nutr J, 2010. 9: p. 65.
10. Wimalawansa, S.J., M.S. Razzaque, and N.M. Al-Daghri, *Calcium and vitamin D in human health: Hype or real?* J Steroid Biochem Mol Biol, 2018. 180: p. 4–14.
11. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med, 2007. 357(3): p. 266–81.
12. Rusinska, A., et al., *Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update*. Front Endocrinol (Lausanne), 2018. 9: p. 246.
13. Holick, M.F., *The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention*. Rev Endocr Metab Disord, 2017. 18(2): p. 153–165.
14. Duchow, E.G., et al., *Vitamin D binding protein is required to utilize skin-generated vitamin D*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019. 116(49): p. 24527–24532.
15. Adams, J.S. and M. Hewison, *Update in vitamin D*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(2): p. 471–8.
16. Borges, M.C., L.A. Martini, and M.M. Rogero, *Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases*. Nutrition, 2011. 27(4): p. 399–404.
17. Rojas-Rivera, J., et al., *The expanding spectrum of biological actions of vitamin D*. Nephrol Dial Transplant, 2010. 25(9): p. 2850–65.
18. Carlberg, C., *The physiology of vitamin D-far more than calcium and bone*. Front Physiol, 2014. 5: p. 335.
19. Christakos, S., et al., *New developments in our understanding of vitamin metabolism, action and treatment*. Metabolism, 2019. 98: p. 112–120.
20. Bleizgys, A., *Zinc, Magnesium and Vitamin K Supplementation in Vitamin D Deficiency: Pathophysiological Background and Implications for Clinical Practice*. Nutrients, 2024. 16(6).
21. van Driel, M. and J. van Leeuwen, *Vitamin D and Bone: A Story of Endocrine and Auto/Paracrine Action in Osteoblasts*. Nutrients, 2023. 15(3).
22. Bleizgys, A., *Vitamin D and COVID-19: It is time to act*. Int J Clin Pract, 2020: p. e13748.
23. Charoenngam, N. and M.F. Holick, *Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease*. Nutrients, 2020. 12(7): p. 2097.
24. Holick, M.F., *Vitamin D: extraskeletal health*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. 39(2): p. 381–400.
25. Manson, J.E., et al., *Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease*. N Engl J Med, 2019. 380(1): p. 33–44.
26. Pittas, A.G., et al., *Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2019. 381(6): p. 520–530.
27. Liu, D., et al., *Vitamin D and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials, and Mendelian Randomization Studies*. Adv Nutr, 2022. 13(4): p. 1044–1062.
28. Bouillon, R., et al., *The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies*. Nat Rev Endocrinol, 2022. 18(2): p. 96–110.
29. Bouillon, R., M.S. LeBoff, and R.E. Neale, *Health Effects of Vitamin D Supplementation: Lessons Learned From Randomized Controlled Trials and Mendelian Randomization Studies*. J Bone Miner Res, 2023. 38(10): p. 1391–1403.
30. Guo, Z., et al., *Association between vitamin D supplementation and cancer incidence and mortality: A trial sequential meta-analysis of randomized controlled trials*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2023. 63(26): p. 8428–8442.

31. González-Pardo, V., et al., *Cell cycle arrest and apoptosis induced by 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ and TX 527 in Kaposi sarcoma is VDR dependent*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014. 144 Pt A: p. 197–200.
32. Höbaus, J., et al., *Role of calcium, vitamin D, and the extrarenal vitamin D hydroxylases in carcinogenesis*. Anticancer Agents Med Chem, 2013. 13(1): p. 20–35.
33. Swami, S., et al., *Dietary vitamin D $_3$ and 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ (calcitriol) exhibit equivalent anticancer activity in mouse xenograft models of breast and prostate cancer*. Endocrinology, 2012. 153(6): p. 2576–87.
34. Sherman, M.H., et al., *Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy*. Cell, 2014. 159(1): p. 80–93.
35. Vanoirbeek, E., et al., *PDLIM2 expression is driven by vitamin D and is involved in the pro-adhesion, and anti-migration and -invasion activity of vitamin D*. Oncogene, 2014. 33(15): p. 1904–11.
36. Jensen, S.S., et al., *Inhibitory effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase-controlling machinery*. Mol Endocrinol, 2001. 15(8): p. 1370–80.
37. Washington, M.N., J.S. Kim, and N.L. Weigel, *1 α ,25-dihydroxyvitamin D $_3$ inhibits C4-2 prostate cancer cell growth via a retinoblastoma protein (Rb)-independent G1 arrest*. Prostate, 2011. 71(1): p. 98–110.
38. Chang, S., et al., *miR-145 mediates the antiproliferative and gene regulatory effects of vitamin D $_3$ by directly targeting E2F3 in gastric cancer cells*. Oncotarget, 2015. 6(10): p. 7675–85.
39. Li, Y.C., et al., *1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system*. J Clin Invest, 2002. 110(2): p. 229–38.
40. Andrukhova, O., et al., *Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice*. Mol Endocrinol, 2014. 28(1): p. 53–64.
41. Grant, W.B., et al., *Vitamin D and Cardiovascular Health: A Narrative Review of Risk Reduction Evidence*. Nutrients, 2025. 17(13).
42. Meng, J., et al., *The role of vitamin D in the prevention and treatment of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Clin Nutr, 2023. 42(11): p. 2198–2206.
43. Low, C.E., et al., *Vitamin, antioxidant and micronutrient supplementation and the risk of developing incident autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis*. Front Immunol, 2024. 15: p. 1453703.
44. Christakos, S., et al., *Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects*. Physiol Rev, 2016. 96(1): p. 365–408.
45. Artusa, P. and J.H. White, *Vitamin D and its analogs in immune system regulation*. Pharmacol Rev, 2025. 77(2): p. 100032.
46. Hahn, J., et al., *Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial*. Bmj, 2022. 376: p. e066452.
47. Dobson, R. and G. Giovannoni, *Multiple sclerosis - a review*. Eur J Neurol, 2019. 26(1): p. 27–40.
48. Joshi, S., et al., *1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A*. Mol Cell Biol, 2011. 31(17): p. 3653–69.
49. Gombart, A.F., N. Borregaard, and H.P. Koeffler, *Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$* . Faseb j, 2005. 19(9): p. 1067–77.
50. Kang, J.H., et al., *Effect of vitamin D on cognitive decline: results from two ancillary studies of the VITAL randomized trial*. Sci Rep, 2021. 11(1): p. 23253.
51. Pham, H., et al., *Vitamin D supplementation and cognition-Results from analyses of the D-Health trial*. J Am Geriatr Soc, 2023. 71(6): p. 1773–1784.
52. Chen, L.J., et al., *The associations of serum vitamin D status and vitamin D supplements use with all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: a UK Biobank based prospective cohort study*. Am J Clin Nutr, 2024. 119(4): p. 1052–1064.

53. Zhu, H., et al., *Vitamin D(3) and marine ω -3 fatty acids supplementation and leukocyte telomere length: 4-year findings from the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) randomized controlled trial*. Am J Clin Nutr, 2025. 122(1): p. 39–47.
54. Yang, T., et al., *Vitamin D Supplementation Improves Cognitive Function Through Reducing Oxidative Stress Regulated by Telomere Length in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized Controlled Trial*. J Alzheimers Dis, 2020. 78(4): p. 1509–1518.
55. Khanna, T., et al., *Comprehensive Analysis of Seasonal and Geographical Variation in UVB Radiation Relevant for Vitamin D Production in Europe*. Nutrients, 2022. 14(23).
56. Krzyścin, J.W., J. Jarosławski, and P.S. Sobolewski, *A mathematical model for seasonal variability of vitamin D due to solar radiation*. J Photochem Photobiol B, 2011. 105(1): p. 106–12.
57. Cesareo, R., et al., *Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults*. Nutrients, 2018. 10(5).
58. Elliott, T.M., et al., *Making the sunshine vitamin - How much sun exposure is needed to maintain 25-hydroxy vitamin D concentration?* Photochem Photobiol, 2024. 100(3): p. 746–755.
59. O'Neill, C.M., et al., *Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D*. Nutrients, 2016. 8(9).
60. Barzda, A., et al., *Suaugusių ir pagyvenusių Lietuvos gyventojų faktinės mitybos ir mitybos įpročių tyrimas*. Visuomenės sveikata, 2016. 1(72): p. 85–94.
61. Bartkevičiūtė, R., et al. *Mokyklinio amžiaus vaikų mitybos įpročių, faktinės mitybos ir fizinio aktyvumo įpročių tyrimo (2019-2020) ataskaita*. 2020 2021-03-13]; Available from: http://smlpc.lt/media/image/Naujienoms/2017%20metai/Mityba%20ir%20fizinis%20aktyvumas/Mokiniu_MI_FM_FA_ATASKAITA_galut.pdf.
62. Barzda, A., et al. *Ikimokyklinio amžiaus vaikų, nelankančių ikimokyklinio ugdymo įstaigų, faktiškos mitybos tyrimas (2014–2015)*. 2021-03-13]; Available from: http://smlpc.lt/media/image/Naujienoms/2017%20metai/Mityba%20ir%20fizinis%20aktyvumas/2016_ATASK_tyr_2014_2015_FAKTI%C5%A0K.pdf
63. Giustina, A., et al., *Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows*. Endocr Rev, 2024. 45(5): p. 625–654.
64. Lips, P., et al., *Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society*. Eur J Endocrinol, 2019. 180(4): p. P23–P54.
65. Lopez, A.G., V. Kerlan, and R. Desailoud, *Non-classical effects of vitamin D: Non-bone effects of vitamin D*. Ann Endocrinol (Paris), 2021. 82(1): p. 43–51.
66. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin, D.S.f.O.A., *Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences*. J Am Geriatr Soc, 2014. 62(1): p. 147–52.
67. Ebadi, M. and A.J. Montano-Loza, *Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19*. Eur J Clin Nutr, 2020. 74(6): p. 856–859.
68. Grant, W.B., et al., *Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths*. Nutrients, 2020. 12(4): p. 988.
69. Wimalawansa, S.J., *Global epidemic of coronavirus—COVID-19: what can we do to minimize risks*. Eur. J. Biomed. Pharm. Sci., 2020. 7(3): p. 432–438.
70. Pludowski, P., et al., *Vitamin D supplementation guidelines*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018. 175: p. 125–135.
71. Amrein, K., et al., *Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide*. Eur J Clin Nutr, 2020. 74(11): p. 1498–1513.
72. Kimball, S.M. and M.F. Holick, *Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries*. Eur J Clin Nutr, 2020. 74(11): p. 1514–1518.

73. Grober, U. and M.F. Holick, *The coronavirus disease (COVID-19) - A supportive approach with selected micronutrients*. Int J Vitam Nutr Res, 2021: p. 1–22.
74. Pilz, S., et al., *Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence*. Endocr Connect, 2019. 8(2): p. R27–R43.
75. Bleizgys, A., *Vitamin D Dosing: Basic Principles and a Brief Algorithm (2021 Update)*. Nutrients, 2021. 13(12): p. 4415.
76. Targher, G., et al., *Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2007. 17(7): p. 517–24.
77. Bonham, M.P. and C. Lamberg-Allardt, *Vitamin D in public health nutrition*. Public Health Nutr, 2014. 17(4): p. 717–20.
78. Boyages, S.C., *Vitamin D testing: new targeted guidelines stem the overtesting tide*. Med J Aust, 2016. 204(1): p. 18.
79. Collins, A., *Practice implications for preventing population vulnerability related to vitamin D status*. J Am Assoc Nurse Pract, 2013. 25(3): p. 109–18.
80. Ali, N., *Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity*. J Infect Public Health, 2020.
81. Autier, P., et al., *Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2017. 5(12): p. 986–1004.
82. Speeckaert, M.M. and J.R. Delanghe, *Importance of the Lipid-Bound Character of Vitamin D Binding Protein in the Evaluation of Vitamin D Status in COVID-19 Patients*. Am J Clin Pathol, 2021.
83. Rhodes, J.M., et al., *Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity - plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis*. J Intern Med, 2020.
84. Grant, W.B. and B.J. Boucher, *Requirements for Vitamin D across the life span*. Biol Res Nurs, 2011. 13(2): p. 120–33.
85. Čerkauskienė, R., et al. *Rachito diagnostika ir gydymas (protokolas)*. 2015 2021-02-07]; Available from: [https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Programos_ir_projektai/Asmens_sveikatos_prieziuros_kokybes_gerinimas/Vaiku%20ligu%20protokolai%20\(papildomi%203\).zip](https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Programos_ir_projektai/Asmens_sveikatos_prieziuros_kokybes_gerinimas/Vaiku%20ligu%20protokolai%20(papildomi%203).zip).
86. Trust, S.H.N.F. *Vitamin D Guidelines (Version: 3)*. 2019 2021-02-14]; Available from: https://www.southernhealth.nhs.uk/_resources/assets/attachment/full/0/162463.pdf.
87. Girdžiūtė, M., *Hipokalcemija ir hiperkalcemija: diagnostikos ir gydymo aspektai*. Internistas, 2017. 2 (169): p. 10–13.
88. Misra, M., *Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents*, in UpToDate. 2020.
89. Ferder, L., et al., *Vitamin D Supplementation as a Rational Pharmacological Approach in the Covid-19 Pandemic*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2020.
90. Kaur, P., S.K. Mishra, and A. Mithal, *Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 2015. 83(3): p. 327–31.
91. Mazahery, H. and P.R. von Hurst, *Factors Affecting 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Response to Vitamin D Supplementation*. Nutrients, 2015. 7(7): p. 5111–42.
92. Iglay, K., et al., *Systematic Literature Review and Meta-analysis of Medication Adherence With Once-weekly Versus Once-daily Therapy*. Clin Ther, 2015. 37(8): p. 1813–21 e1.
93. De Niet, S., et al., *A Randomized Study to Compare a Monthly to a Daily Administration of Vitamin D(3) Supplementation*. Nutrients, 2018. 10(6).
94. Dawson-Hughes, B., *Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment*, in UpToDate. 2020.
95. Petkovich, M., et al., *Modified-release oral calcifediol corrects vitamin D insufficiency with minimal CYP24A1 upregulation*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015. 148: p. 283–9.

96. Mazess, R.B., H.A. Bischoff-Ferrari, and B. Dawson-Hughes, *Vitamin D: Bolus Is Bogus-A Narrative Review*. JBMR Plus, 2021. 5(12): p. e10567.
97. Martineau, A.R., et al., *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data*. BMJ, 2017. 356: p. i6583.
98. Hribar, C.A., P.H. Cobbold, and F.C. Church, *Potential Role of Vitamin D in the Elderly to Resist COVID-19 and to Slow Progression of Parkinson's Disease*. Brain Sci, 2020. 10(5).
99. Valimaki, V.V., et al., *How well are the optimal serum 25OHD concentrations reached in high-dose intermittent vitamin D therapy? a placebo-controlled study on comparison between 100 000 IU and 200 000 IU of oral D3 every 3 months in elderly women*. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 84(6): p. 837–44.
100. Pludowski, P., et al., *Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency*. Endokrynol Pol, 2013. 64(4): p. 319–27.
101. Munns, C.F., et al., *Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101(2): p. 394–415.
102. Ferrari, D., et al., *Association between solar ultraviolet doses and vitamin D clinical routine data in European mid-latitude population between 2006 and 2018*. Photochem Photobiol Sci, 2019. 18(11): p. 2696–2706.
103. Pierret, L., et al., *Overview on vitamin D and sunbed use*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019. 33 Suppl 2: p. 28–33.
104. Abiramalatha, T., et al., *Comparative efficacies of vitamin D supplementation regimens in infants: a systematic review and network meta-analysis*. Br J Nutr, 2024: p. 1–13.
105. Vogiatzi, M.G., E. Jacobson-Dickman, and M.D. DeBoer, *Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(4): p. 1132–41.
106. Carpenter, T., *Etiology and treatment of calcipenic rickets in children*, in UpToDate. 2020.
107. *KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. 2017 2021-02-15]; Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GL-Update.pdf>.
108. Stukas, R. and V. Dobrovolskij, *Rekomenduojamos paros maistinių medžiagų ir energijos normos*, in *Rekomenduojamos paros maistinių medžiagų ir energijos normos bei jų taikymas*. 2017, VU leidykla.
109. Stukas, R. and V. Dobrovolskij, *Magnis*, in *Rekomenduojamos paros maistinių medžiagų ir energijos normos bei jų taikymas*. 2017, VU leidykla. p. 33.
110. Stukas, R. and V. Dobrovolskij, *Kalcis*, in *Rekomenduojamos paros maistinių medžiagų ir energijos normos bei jų taikymas*. 2017, VU leidykla. p. 31.
111. Prezioso, D., et al., *Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group*. Arch Ital Urol Androl, 2015. 87(2): p. 105–20.
112. Babey, M., M.L. Brandi, and D. Shoback, *Conventional Treatment of Hypoparathyroidism*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018. 47(4): p. 889–900.
113. Ma, M.L., et al., *Efficacy of vitamin K2 in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Front Public Health, 2022. 10: p. 979649.
114. Aaseth, J.O., et al., *The Importance of Vitamin K and the Combination of Vitamins K and D for Calcium Metabolism and Bone Health: A Review*. Nutrients, 2024. 16(15).
115. Wang, Y., et al., *Combined vitamin K(2) and D(3) therapy improves endoscopic fusion outcomes in osteoporotic lumbar degenerative disease: a prospective study*. Sci Rep, 2025. 15(1): p. 15422.
116. Li, T., Y. Wang, and W.P. Tu, *Vitamin K supplementation and vascular calcification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Front Nutr, 2023. 10: p. 1115069.

117. Turck, D., et al., *Dietary reference values for vitamin K*. Efsa j, 2017. 15(5): p. e04780.
118. Allen, L.H., *Micronutrients - Assessment, Requirements, Deficiencies, and Interventions*. N Engl J Med, 2025. 392(10): p. 1006–1016.
119. Jodar, E., et al., *Calcifediol: a review of its pharmacological characteristics and clinical use in correcting vitamin D deficiency*. Eur J Nutr, 2023. 62(4): p. 1579–1597.
120. Bouden, S., et al., *Effect of cholecalciferol versus calcifediol on serum 25(OH)D concentrations: a systematic review with meta-analysis*. Eur J Clin Nutr, 2025. 79(4): p. 296–305.
121. Anik, A., et al., *Acute vitamin D intoxication possibly due to faulty production of a multivitamin preparation*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2013. 5(2): p. 136–9.
122. Kara, C., et al., *Vitamin D intoxication due to an erroneously manufactured dietary supplement in seven children*. Pediatrics, 2014. 133(1): p. e240–4.
123. Schlingmann, K.P., et al., *Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia*. N Engl J Med, 2011. 365(5): p. 410–21.
124. Marcinowska-Suchowierska, E., et al., *Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective*. Front Endocrinol (Lausanne), 2018. 9: p. 550.
125. Bailey, D., et al., *Analytical measurement and clinical relevance of vitamin D(3) C3-epimer*. Clin Biochem, 2013. 46(3): p. 190–6.
126. Strathmann, F.G., et al., *3-epi-25 hydroxyvitamin D concentrations are not correlated with age in a cohort of infants and adults*. Clin Chim Acta, 2012. 413(1-2): p. 203–6.
127. Bleizgys, A. and J. Kurovskij, *Vitamin D Levels of Out-Patients in Lithuania: Deficiency and Hypervitaminosis*. Medicina, 2018. 54(2): p. 25.
128. Al-Zohily, B., et al., *Epimers of Vitamin D: A Review*. Int J Mol Sci, 2020. 21(2).