



Синдром токсичності вітаміну D: ПОГЛЯД ТОКСИКОЛОГА

В.М. Падалка¹, Н.В. Курділь², М.Л. Зінов'єва², Г.І. Петрашенко²

¹ ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

² ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Розлади здоров'я, пов'язані з вітаміном D – глобальна проблемою охорони здоров'я. Зростаюча кількість призначень вітаміну D лікарями в період пандемії COVID-19 та збільшення обсягів самостійного споживання вітаміну D населенням несе ризики виникнення екзогенного гіпервітамінозу D або синдрому, відомого як токсичність вітаміну D (англ., Vitamin D Toxicity).

Мета. Узагальнити результати наукових досліджень, присвячених токсичності вітаміну D та окремих аспектів, що пов'язані з його передозуванням.

Матеріали та методи. Використано методи контент-аналізу, системного та порівняльного аналізу; матеріали наукових оглядів та окремих досліджень, присвячених біохімії та токсикології вітаміну D (Elsevier, PubMed, ToxNet) з глибиною пошуку до 20 років.

Результати та обговорення. У зв'язку із загальновідомими ризиками для здоров'я, обумовленими дефіцитом вітаміну D, він став популярною харчовою добавкою, про що свідчить прогресивне зростання як тематичних наукових публікацій (PubMed), так і обсягів його споживання у багатьох країнах світу. Вживання фармацевтичної продукції та дієтичних добавок є найчастішою причиною виникнення передозувань. Огляд випадків токсичності вітаміну D, спричинених помилками у призначенні або введенні при визначенні необхідної дози, показав, що зрідка вони можуть супроводжуватися розвитком інтоксикації. Існує багато форм екзогенного та ендогенного синдрому токсичності вітаміну D. До синдрому токсичності вітаміну D відносять наступні симптоми: порушення свідомості, апатію, періодичну блювоту, біль у животі, поліурію, полідипсію, дегідратацію, а також – гіперкальціємію, яка хоча трапляється зрідка, але може загрожувати здоров'ю та життю, якщо її не виявити своєчасно, але є важливим симптомом при диференціальному діагнозі у пацієнтів з гіперкальціємією. Незважаючи на різні думки щодо цільової концентрації 25(OH)D або рекомендованих доз вітаміну D для загальної популяції, визначено, що концентрація 25(OH)D > 150 нг/мл являє значний ризик розвитку синдрому токсичності вітаміну D, а схеми лікування дефіциту вітаміну D при застосуванні високих доз потребують регулярного моніторингу.

Висновки. У загальній популяції зростає обізнаність щодо користі вітаміну D для здоров'я. Однак збільшення його споживання загрожуює виникненням специфічного синдрому – токсичності вітаміну D. Слід інформувати сімейних лікарів про небезпеку перевищення рекомендованих (за віком та масою тіла) доз, а також проводити роз'яснювальну роботу з населенням, аби сформувати обізнаність щодо негативного ефекту передозування вітаміну D.

Ключові слова: вітамін D, токсичність.

Vitamin D toxicity syndrome: a toxicologist's view

V. Padalka¹, N. Kurdil², M. Zinovieva², G. Petrashenko²

¹ SI "Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Medical Care and Medicine Disaster of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Interprize), Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Vitamin D-related health problems remain a global health problem. The growing number of prescriptions of vitamin D by doctors during the COVID-19 pandemic and the increase in self-intake of vitamin D by the population carries the risk of exogenous hypervitaminosis D, or a syndrome known as vitamin D toxicity.

Aim: to summarize the results of scientific research on the vitamin D toxicity, and some aspects related to its overdose.

Material and Methods: used methods of content analysis, system and comparative analysis; materials of scientific reviews and separate researches devoted to biochemistry and toxicology of vitamin D (Elsevier, PubMed, ToxNet) with depth of search to 20 years.

Results and Discussion. Due to the well-known health risks of vitamin D deficiency, it has become a popular dietary supplement, as evidenced by the progressive growth of both thematic scientific publications (PubMed) and its consumption in many countries around the world. The use of pharmaceuticals and dietary supplements is the most common cause of over-

dose. A review of cases of vitamin D toxicity caused by errors in prescribing or administering the required dose has shown that they may occasionally be accompanied by the development of intoxication. There are many forms of exogenous and endogenous vitamin D toxicity syndrome. Vitamin D toxicity syndrome includes the following symptoms: loss of consciousness, apathy, intermittent vomiting, abdominal pain, polyuria, polydipsia, dehydration, and hypercalcemia, which, although uncommon, can be life-threatening if not detected timely, and is an important symptom in the differential diagnosis in patients with hypercalcemia. Despite differing opinions on the target concentration of 25(OH)D or recommended doses of vitamin D for the general population, it was determined that the concentration of 25(OH)D > 150 ng/ml is a significant risk of developing vitamin D toxicity syndrome, and vitamin D deficiency treatment regimens at high doses require regular monitoring.

Conclusions: There is a growing public awareness of the health benefits of vitamin D; however, the increase in its consumption carries, inter alia, the risk of a specific syndrome – the vitamin D toxicity. Family physicians should be informed about the danger of exceeding the recommended (age and body weight) doses, and carry out explanatory work with the public to raise awareness of adverse effects vitamin D overdose.

Key Words: vitamin D, toxicity.

Синдром токсичности витамина D: взгляд токсиколога

В.Н. Падалка¹, Н.В. Курдиль², М.Л. Зиновьева², А.И. Петрашенко²

¹ ГУ «Украинский научно-практический центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина

² ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Расстройства здоровья, связанные с витамином D, до сих пор остаются глобальной проблемой здравоохранения. Растущее количество назначений витамина D врачами в период пандемии COVID-19 и увеличение объемов самостоятельного потребления витамина D населением несет риски возникновения экзогенного гипервитаминоза D или синдрома, известного как токсичность витамина D (англ., Vitamin D Toxicity).

Цель. Обобщение результатов научных исследований, посвященных токсичности витамина D и отдельных аспектов, связанных с его передозировкой.

Материалы и методы. Использованы методы контент-анализа, системного и сравнительного анализа; материалы научных обзоров и отдельных исследований, посвященных биохимии и токсикологии витамина D (Elsevier, PubMed, ToxNet) с глубиной поиска до 20 лет.

Результаты и обсуждение. В связи с общеизвестными рисками для здоровья, обусловленными дефицитом витамина D, он стал популярной пищевой добавкой, о чем свидетельствует прогрессивный рост как тематических научных публикаций (PubMed), так и объемов его потребления во многих странах мира. Применение фармацевтической и диетических добавок является наиболее частой причиной возникновения передозировки. Обзор случаев токсичности витамина D, вызванных ошибками в назначении или введении при определении необходимой дозы, показал, что изредка они могут сопровождаться развитием интоксикации. Существует много форм экзогенного и эндогенного синдрома токсичности витамина D. Для синдрома токсичности витамина D характерны следующие симптомы: нарушение сознания, апатия, периодическая рвота, боль в животе, полиурия, полидипсия, дегидратация, а также – гиперкальциемия, которая хотя случается редко, но может угрожать здоровью и жизни, если ее не обнаружить своевременно, и является важным симптомом при дифференциальной диагностике у пациентов с гиперкальциемией. Несмотря на различные мнения относительно целевой концентрации 25(OH)D или рекомендованных доз витамина D для общей популяции, определено, что концентрация 25(OH)D > 150 нг/мл представляет значительный риск развития синдрома токсичности витамина D, а схемы лечения дефицита витамина D при применении высоких доз, требуют регулярного мониторинга.

Выводы. В общей популяции растет осведомленность о пользе витамина D для здоровья; однако увеличение его потребления несет угрозу возникновения специфического синдрома – токсичности витамина D. Следует информировать семейных врачей об опасности превышения рекомендованных (по возрасту и массе тела) доз и проводить разъяснительную работу с населением для формирования осведомленности о негативных эффектах передозировки витамина D.

Ключевые слова: витамин D, токсичность.

Вступ. Вітамін D – прогормон, який відіграє життєво важливу роль у забезпеченні здорових кісток і рівня кальцію. Дефіцит вітаміну D призводить до гіпокальціємії та дефектів мінералізації кісток, розвитку позаскелетних ускладнень, таких як аутоімунні захворювання, хронічна обструктивна хвороба легень, рак та метаболічний синдром. Дефіцит вітаміну D є глобальною проблемою охорони здоров'я.

Introduction. Vitamin D is a hormone that plays a vital role in maintaining healthy bones and calcium levels. Vitamin D deficiency leads to hypocalcemia and bone mineralization defects, the development of extraskelatal complications such as autoimmune diseases, chronic obstructive pulmonary disease, cancer and metabolic syndrome. Vitamin D deficiency is a global health problem.

Через зростаючу обізнаність про дефіцит вітаміну D та пов'язані з цим проблеми зі здоров'ям, вітамін D став популярною добавкою його вживання помітно зросло.

Збільшення споживання вітаміну D серед населення та зростаюча кількість призначень (включаючи дуже високі дози) без медичного спостереження може призвести до виникнення екзогенного гіпервітамінозу D із симптомами гіперкальціємії, також відомими як токсичність вітаміну D (англ., Vitamin D Toxicity, VDT).

Мета. З огляду на вищезазначене, метою даної роботи обрано узагальнення результатів наукових досліджень, присвячених токсичності вітаміну D та окремих аспектів, що пов'язані з його передозуванням.

Матеріали та методи. Використані методи контент-аналізу, системного та порівняльного аналізу, наукових оглядів та окремих досліджень, присвячених біохімії та токсикології вітаміну D переважно за останні 20 років (Elsevier, PubMed, ToxNet).

Результати та обговорення. Вітамін D – загальна назва групи сполук, серед яких ергокальциферол (вітамін D₂) та холекальциферол (вітамін D₃) є основними формами вітаміну з огляду на роль цих сполук в організмі людини. Вітамін D є важливим регулятором гомеостазу кальцію та фосфатів. Проте результати досліджень, проведених у другій половині 20 століття показали, що роль вітаміну D в організмі вищих хребетних набагато складніша і включає функцію прогормону [1-4].

Джерела надходження вітаміну D з їжею для людини обмежені. Він міститься в деяких харчових продуктах тваринного походження (яйця, риба, печінка та жир морських ссавців) і відсутній у рослинній їжі. Така ситуація призвела до розробки різноманітної технологічно збагаченої вітаміном D харчової продукції. Переважно це молочні продукти та рослинні олії, які сьогодні можна вважати одним із значимих дієтичних джерел цього вітаміну.

Окрім цього, вітамін D виробляється в шкірі, що піддається дії ультрафіолетового спектра сонячного світла. Синтез вітаміну D₃ у шкірі протягом літніх місяців може бути його основним джерелом для організму людини. Фотолітичний процес, що діє на холестериноподібний попередник (7-дегідрохолестерин), призводить до вироблення пре-вітаміну D, який потім повільно ізомеризується до вітаміну D₃. Протягом весни, літа та осені 10-15-хвилинне перебування на сонці в період з 10 до 15 години (за умов відкритих рук та обличчя, або рук та ніг) вважається достатнім для утворення необхідної кількості ендogenous вітаміну D у людей зі світлою шкірою. Механізми синтезу ендogenous D₃ у шкірі під впливом сонячного світла відрізняються від механізмів трансформації вітаміну D₃, що надходить з продуктами харчування. Це може призводити до суттєвих розбіжностей

Due to the growing awareness of vitamin D deficiency and related health problems, vitamin D has become a popular supplement, and its use has increased significantly.

Increased vitamin D intake in the population and an increasing number of prescriptions (including very high doses) without medical supervision can lead to exogenous hypervitaminosis D with symptoms of hypercalcemia, also known as vitamin D toxicity (VDT).

In view of the above, the aim of this paper is to summarize the results of scientific research on the toxicity of vitamin D and some aspects related to its overdose.

Material and Methods. Used methods of content analysis, systematic and comparative analysis, scientific reviews and individual studies on the biochemistry and toxicology of vitamin D, mainly for the last 20 years (Elsevier, PubMed, ToxNet).

Results for Discussion. Vitamin D is the general name of a group of compounds, among which ergocalciferol (vitamin D₂) and cholecalciferol (vitamin D₃) are the main forms of vitamin given the role of these compounds in the human body. Vitamin D is an important regulator of calcium and phosphate homeostasis. However, the results of studies conducted in the second half of the 20th century showed that the role of vitamin D in higher vertebrates is much more complex and includes the function of the hormone [1-4].

Sources of vitamin D with human food are limited. It is found in some foods of animal origin (eggs, fish, liver and fat of marine mammals) and is absent in plant foods. This situation has led to the development of a variety of technologically vitamin D-enriched foods. These are mainly dairy products and vegetable oils, which today can be considered one of the important dietary sources of this vitamin.

In addition, vitamin D is produced in the skin, which is exposed to the ultraviolet spectrum of sunlight. The synthesis of vitamin D₃ in the skin during the summer months can be its main source for the human body.

The photolytic process acting on the cholesterol-like precursor (7-dehydrocholesterol) leads to the production of pre-vitamin D, which is then slowly isomerized to vitamin D₃. During spring, summer and autumn, a 10-15 minute stay in the sun between 10 am and 3 pm (with open arms and face, or arms and legs) is considered sufficient for the formation of the required amount of endogenous vitamin D in people with fair skin. The mechanisms of synthesis of endogenous D₃ in the skin under the influence of sunlight differ from the mechanisms of transformation of vitamin D₃ that comes with food. This can lead to significant differences in the results of estimating the vol-

результатів оцінки обсягів та мішеней його розподілу в організмі [4-5].

Ключовою особливістю кінетики вітаміну D_3 в організмі при його надходженні з продуктами харчування або дієтичними добавками є те, що D_3 всмоктується з кишкового тракту за допомогою хіломікронів, які проникають у лімфатичну систему, а вже потім повертаються через грудну протоку до венозного русла. Приблизно третина вітаміну D_3 , що потрапляє в організм через шлунково-кишковий тракт, транспортується ліпопротеїнами, а решта – з білками, що зв'язують вітамін D (далі - БЗД).

D_3 як ендogenous, так і екзогенного походження переноситься кров'ю або з БЗД або з ліпопротеїдами та проходить двоступеневе послідовне гідроксилювання до утворення активних метаболітів. Спочатку він перетворюється 25-гідроксилазою на моногідрокси-похідне – $25(OH)D_3$ (кальциферол, кальцидіол). Цей процес відбувається переважно в печінці, але може мати місце і в інших тканинах.

Кальциферол – основна циркулююча форма вітаміну D, період напіввиведення якої становить 2-3 тижні. Його рівень вимірюють для діагностичного визначення вітаміну D. Далі відбувається гідроксилювання $25(OH)D$ за допомогою 1-альфа-гідроксилази до активної дигідроксильної форми $1,25(OH)_2D$, яка має період напіввиведення 4-6 годин. Цей процес регулюється паратиреоїдним гормоном та іншими медіаторами, включаючи гормон росту, а також рівнем фосфатів у крові [3]. Процес відбувається переважно в капілярах, що оточують проксимальні звивисті каналці нирок. Хоча нирка є основним органом в якому відбувається циркуляція $1,25(OH)_2D$, але важливим є факт, що фермент, який продукує активну форму, також був виявлений у судинних клітинах і моноцитах інших тканин та органів. Основні особливості метаболізму та біологічної активності вітаміну D у людини показані на рис. 1.

Впродовж останніх десятиліть стало ясно, що ефекти $1,25(OH)_2D$ не обмежуються підтримкою гомеостазу кальцію та фосфатів. Дійсно, $1,25(OH)_2D$ регулює численні клітинні процеси, впливаючи на нормальний та злоякісний ріст та диференціацію клітин, на вроджену та адаптивну імунну функцію, на серцево-судинну функцію та на складну взаємодію з іншими гормонами [6].

Така надзвичайно широка функціональна активність вітаміну D та особливості його фармакокінетики викликали суперечливі погляди на його потенційно негативний вплив на здоров'я за умов передозування. Токсичність вітаміну D, що виникає внаслідок тривалого прийому великих доз вітаміну D, пов'язана зі збільшенням концентрації в сироватці крові $25(OH)D$ та деяких інших метаболітів вітаміну D, але зазвичай не активного метаболіту $1,25(OH)_2D$.

ume and targets of its distribution in the body [4-5].

A key feature of the kinetics of vitamin D_3 in the body when it comes with food or dietary supplements is that D_3 is absorbed from the intestinal tract by chylomicrons, which enter the lymphatic system and then return through the thoracic duct to the venous bed. About a third of vitamin D_3 , which enters the body through the gastrointestinal tract, is transported by lipoproteins, and the rest by Vitamin D binding Protein (hereinafter, DBP).

D_3 of endogenous and exogenous origin is transported in the blood with either DBP or lipoproteins and undergoes two-step sequential hydroxylation to form active metabolites. Initially, it is converted by 25-hydroxylase to a monohydroxy derivative – $25(OH)D_3$ (calciferol, calcidiol). This process occurs mainly in the liver, but can also occur in other tissues.

Calciferol is the main circulating form of vitamin D, the half-life of which is 2-3 weeks. Its level is measured for the diagnostic determination of vitamin D. Next is the hydroxylation of $25(OH)D$ using 1-alpha-hydroxylase to the active, dihydroxyl form, $1,25(OH)_2D$, which has a half-life of 4-6 hours. This process is regulated by parathyroid hormone and other mediators, including growth hormone, as well as the level of phosphates in the blood [3].

The process occurs mainly in the capillaries surrounding the proximal convoluted tubules of the kidneys. Although the kidney is the main organ in which $1,25(OH)_2D$ circulates, importantly, the enzyme that produces the active form has also been found in vascular cells and monocytes of other tissues and organs. The main features of metabolism and biological activity of vitamin D in humans are shown in Fig. 1.

In recent decades, it has become clear that the effects of $1,25(OH)_2D$ are not limited to maintaining calcium and phosphate homeostasis. Indeed, $1,25(OH)_2D$ regulates numerous cellular processes, affecting normal and malignant cell growth and differentiation, innate and adaptive immune function, cardiovascular function, and complex interactions with other hormones [6].

This extremely broad functional activity of vitamin D and its pharmacokinetic properties have led to conflicting views on its potential health effects in the event of an overdose. Vitamin D toxicity due to long-term "high" doses of vitamin D is associated with increased serum concentrations of $25(OH)D$ and some other metabolites of vitamin D, but usually not the active metabolite $1,25(OH)_2D$.

Confusion, apathy, vomiting, abdominal pain, polyuria, polydipsia, and dehydration are the most often noted clinical symptoms of vitamin D toxicity (VDT; also called vitamin D intoxication or hypervita-

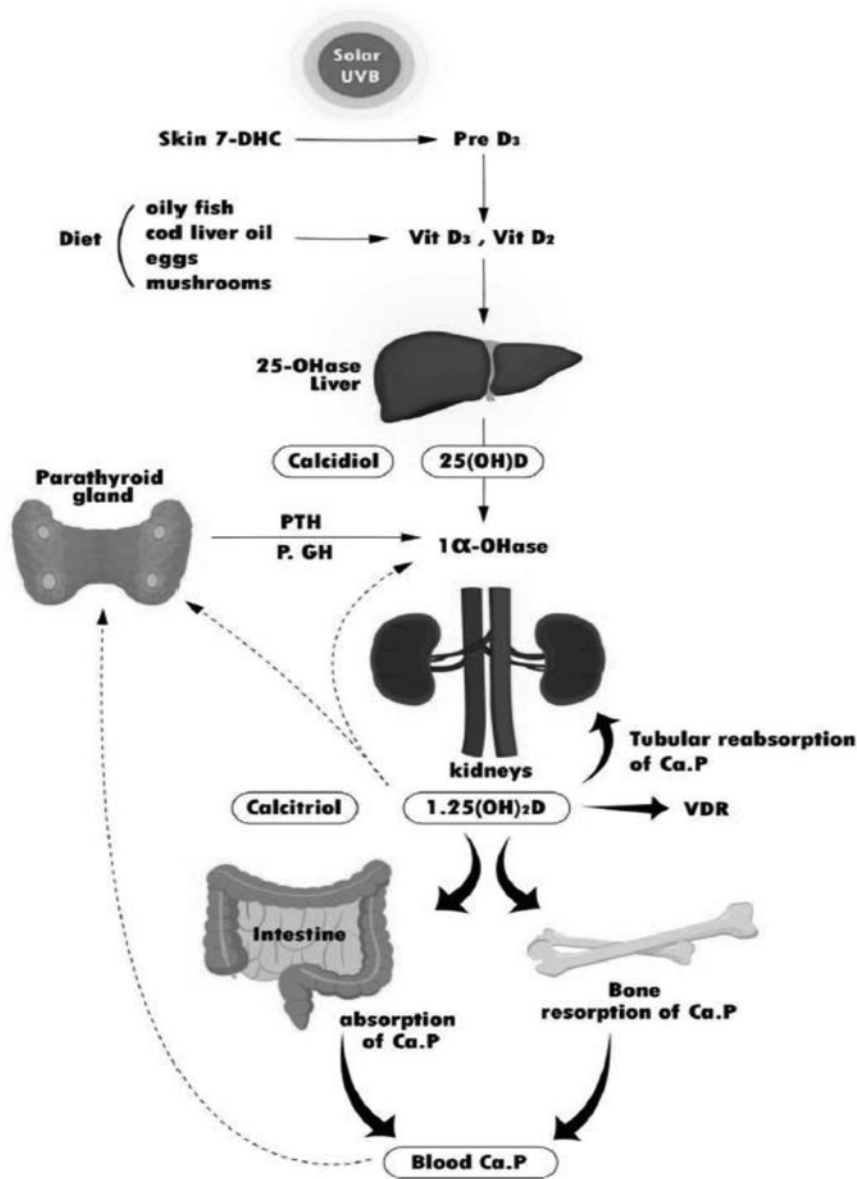


Рис. 1. Метаболізм та біологічна активність вітаміну D. Суцільними стрілками позначено прямий вплив продуктів його трансформації в організмі, а пунктирні лінії – негативний зворотний зв'язок з рівнем кальцію плазми або $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Позначення: Ca – кальцій; 7-DHC – 7-дегідрохолестерин; GH – гормон росту; 1 α -OHase – 1-альфа-гідроксилаза; 25-OHase – 25-гідроксилаза; P – фосфат, PTH – паратиреоїдний гормон; VDR – рецептор вітаміну D; Vit – вітамін) [5]

Fig. 1. Metabolism and biological activity of vitamin D. Solid arrows indicate the direct effect of the products of its transformation in the body, and dotted lines - negative feedback with the level of plasma calcium or $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Designation: Ca - calcium; 7-DHC - 7-dehydrocholesterol; GH - growth hormone; 1 α -OHase - 1-alpha-hydroxylase; 25-OHase - 25-hydroxylase; P - phosphate, PTH - parathyroid hormone; VDR - vitamin D receptor; Vit - vitamin) [5]

Сплутана свідомість, апатія, блювота, біль у животі, поліурія, полідипсія та дегідратація – це основні клінічні симптоми прояву токсичності вітаміну D (VDT; також називається інтоксикацією вітаміном D або гіпервітамінозом D). Важка гіперкальціємія також може бути пов'язана з надмірним

minosis D). Severe hypercalcemia may also be associated with excessive long-term intake of vitamin D, malfunctions of the vitamin D metabolic pathway, or the existence of diseases accompanied by the production of active metabolites of vitamin D.

Some hypotheses about the mechanisms of vitamin

тривалим прийомом вітаміну D, порушеннями в роботі метаболічного шляху вітаміну D або існуванням захворювань, що супроводжуються продукцією активних метаболітів вітаміну D.

Запропоновано деякі гіпотези щодо механізмів токсичності вітаміну D. Наявність підвищеної концентрації вільного $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у сироватці крові, за умов нормального рівня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, свідчить про його заміщення у БЗД на $25(\text{OH})\text{D}$ або інші метаболіти, внаслідок чого може відбуватися надходження $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ до клітин-мішеней з подальшою стимуляцією транскрипції генів [1]. Існуючі сьогодні гіпотези токсичності вітаміну D остаточно не підтверджені експериментально та клінічно [7-15].

Потенціальна токсичність вітаміну D розглядається як гіперкальціємія з наступною кальцифікацією стінок судин та нирок, що може призводити до гіпертонії, ниркової та серцевої недостатності [7].

Верхня межа безпечного застосування препаратів екзогенного вітаміну D сьогодні визначена на рівні 4000 МО/добу і базується на визначенні рівня $25(\text{OH})\text{D}$ в організмі та ризику виникнення гіперкальціємії [9-12].

Проте потрібно також враховувати індивідуальні особливості, які впливають на безпечність дози вітаміну – поточний рівень його в організмі, індивідуальні дози та схеми лікування, клінічного стану пацієнта (наприклад, наявність гіперкальціємії та гіперкальціурії), вік та стать пацієнта.

З урахуванням потенційних ризиків для здоров'я, безпечними дозами вітаміну D, що можуть застосовуватися для профілактики та/або корекції його дефіциту в організмі, сьогодні вважаються 800–1000 МО/добу, або 10 мкг/день кальцидіолу – $25(\text{OH})\text{D}$. Більші дози не рекомендовано обирати як для тривалого, так і для періодичного режимів застосування [13].

З'ясування багатогранної ролі вітаміну D в організмі людини та усвідомлення загальної проблеми дефіциту вітаміну D знайшло своє відображення у збільшенні кількості тестувань рівня вітаміну D, яке спостерігається у багатьох лабораторіях, як це видно на рис. 2, на прикладі окремої клініки [16].

У той же час витрати на придбання добавок з вітаміном D, зросли майже у 15 разів з 2001 по 2011 рік [17].

Останніми роками вітамін D став популярною добавкою, про що свідчить прогресивне зростання тематичних наукових публікацій (PubMed), зокрема під час пандемії COVID-19 (рис.3). Така ситуація відображає зростання ризику гіпервітамінозу вітаміну D [18-20].

Аналіз випадків передозування вітаміну D показав, що у більшості пацієнтів, про яких повідомлялося, спостерігалися такі симптоми токсичності: блювота, зневоднення, біль та втрата апетиту. Причинами випадків інтоксикації були помилки при виробництві вітамін D-вмісних продуктів,

D toxicity have been proposed. The presence of an increased concentration of free $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in the serum, under normal levels of $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, indicates its replacement in DBP by $25(\text{OH})\text{D}$ or other metabolites, as a result of which $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, can enter target cells, with subsequent stimulation of gene transcription [1]. The existing hypotheses of vitamin D toxicity have not been definitively confirmed experimentally and clinically [7-15].

The potential toxicity of vitamin D is considered as hypercalcemia, followed by calcification of the walls of blood vessels and kidneys, which can lead to hypertension, renal and heart failure [7].

The upper limit of safe use of exogenous vitamin D drugs today is set at 4000 IU/day and is based on the determination of the level of $25(\text{OH})\text{D}$ in the body and the risk of hypercalcemia [9-12].

However, it is also necessary to take into account individual characteristics that affect the safety of the vitamin dose – its current level in the body, individual doses and treatment regimens, the patient's clinical condition (eg. hypercalcemia and hypercalciuria), age and sex of the patient. Given the potential health risks, safe doses of vitamin D that can be used to prevent and / or correct its deficiency in the body are now considered to be 800-1000 IU/day, or 10 mcg/day of calcidiol – $25(\text{OH})\text{D}$. Larger doses are not recommended for both long-term and intermittent use [13].

The elucidation of the multifaceted role of vitamin D in the human body and the awareness of the general problem of vitamin D deficiency was reflected in the increasing number of vitamin D tests observed in many laboratories, as shown in Fig.2, on the example of a separate clinic [16].

At the same time, the cost of purchasing vitamin D supplements increased almost 15 times from 2001 to 2011 [17]. In recent years, vitamin D has become a popular supplement, as evidenced by the progressive growth of thematic scientific publications (PubMed), in particular during the COVID-19 pandemic (Fig. 3). This situation reflects an increased risk of vitamin D hypervitaminosis [18-20].

Analysis of cases of vitamin D overdose showed that most patients reported toxic symptoms such as vomiting, dehydration, pain, and loss of appetite. Causes of intoxication were errors in the production of vitamin D-containing products, overdoses by patients or doctors, as well as a combination of these factors.

Marcinowska-Suchowierska E. and co-authors (2018) emphasize [21] that vitamin D intoxication can be exogenous (iatrogenic) and endogenous. The lat-

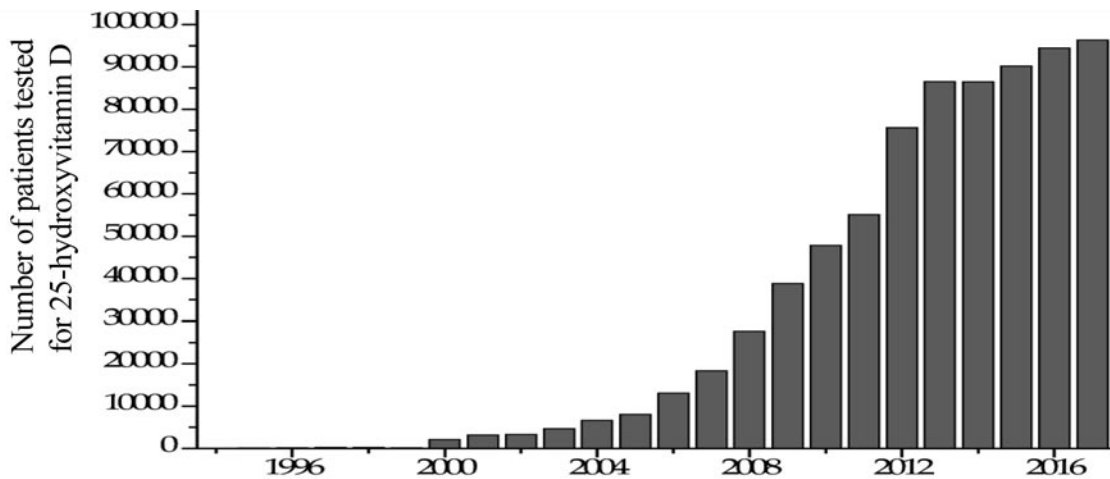


Рис. 2. Зростання обсягів тестування вітаміну D у клініці Мейо (Канада)

Fig. 2. Growth in vitamin D testing at the Mayo Clinic (Canada)

1,612 results



Рис. 3. Збільшення числа публікацій за пошуком «токсичність вітаміну D» в мережі *PubMed*

Fig. 3. The growing number of publications searching for "vitamin D toxicity" in the *PubMed* network

передозування пацієнтами чи лікарями, а також комбінація цих факторів.

Marcinowska-Suchowierska E. та співавтори (2018) наголошують [21], що інтоксикація вітаміном D може бути екзогенною (ятрогенною) та ендогенною. Остання може бути пов'язаною з такими патологічними станами, як гранульоматозні захворювання, лімфоми та ідіопатичною дитячою гіперкальціємією. У цьому випадку гіпервітаміноз, спричинений надмірною продукцією активного метаболіту вітаміну D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Генетичний розлад Синдром Вільямса – Борена також може призвести до інтоксикації вітаміном D через надмірне утворення метаболітів $25(\text{OH})\text{D}$ та $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Підвищений рівень у сироватці крові $25(\text{OH})\text{D}$ (понад 375 нмоль/л), гіперкальціємія та гіперкальціурія свідчать про надмірне дозування

ter may be associated with pathological conditions such as granulomatous diseases, lymphoma and idiopathic childhood hypercalcemia. In this case, hypervitaminosis is caused by excessive production of the active metabolite of vitamin D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Genetic disorder Williams-Boren syndrome can also lead to vitamin D intoxication due to excessive formation of metabolites $25(\text{OH})\text{D}$ and $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Elevated serum levels of $25(\text{OH})\text{D}$ (above 375 nmol/l), hypercalcemia and hypercalciuria indicate an overdose of vitamin D and a risk of toxic effects.

Vitamin D toxicity may also result from excessive efforts to correct vitamin D deficiency in the general population. Although not many of these cases, both patients and physicians should be aware of the

вітаміну D та ризик токсичних ефектів. Токсичність вітаміну D може виникати також внаслідок надмірних зусиль з корекції дефіциту вітаміну D у загальній популяції. Хоча цих випадків не багато, але як пацієнти, так і лікарі, повинні знати про потенційний ризик для здоров'я, пов'язаний із передозуванням вітаміну D [22-25].

Пацієнти мають бути проінформованими щодо правильного вживання добавок, що містять вітамін D, особливо у випадку призначення високих доз. Нині особливу увагу слід приділяти пацієнтам через рекомендоване використання вітаміну D для лікування та профілактики інфекції COVID-19.

Клінічні прояви токсичності вітаміну D різноманітні, але пов'язані, в першу чергу, з гіперкальціємією [26-31].

Симптоми токсичності вітаміну D можуть бути подібними до симптомів інших гіперкальціємічних станів і включати нейропсихіатричні прояви, такі як утруднення концентрації уваги, сплутаність свідомості, апатія, сонливість, депресія, психоз, а в крайніх випадках ступор та кома.

Шлунково-кишкові розлади можуть включати періодичну блювоту, біль у животі, полідипсію, анорексію, запор, виразкову хворобу та панкреатит.

Серцево-судинні прояви зазвичай включають артеріальну гіпертензію та зміни на електрокардіограмі: скорочений інтервал QT, підвищення сегмента ST та брадіаритмію з блокадою першого ступеня [32].

Ниркові симптоми включають гіперкальціурію як першу ознаку, поліурію, полідипсію, дегідратацію, нефрокальциноз та ниркову недостатність. Інші симптоми токсичності вітаміну D, спричинені гіперкальціємією, включають стрічкову кератопатію, втрату слуху та періартикулярний кальциноз [33-35].

Діагностику токсичних ефектів вітаміну D можна здійснити клінічно. Рання діагностика вимагає детального клінічного анамнезу та анамнезу життя. Токсичний синдром у більшості пацієнтів є наслідком надмірних дозувань або занадто частих інтервалів дозування вітаміну D, введених при остеопорозі, гіпаратиреозі, гіпофосфатемії, остеомалачії або нирковій остеодистрофії. Через «надмірну популярність» вітаміну D як лікувального засобу для багатьох захворювань, добавки вітаміну D (включаючи використання терапевтичних доз) стали доволі поширеними серед здорових споживачів. Лікарі загальної практики мають бути уважними до симптомів передозування у пацієнтів, які отримували терапевтичні дози вітаміну D або його метаболітів.

Пацієнтам з гранульоматозними захворюваннями або лімфомою необхідно обстежуватися на наявність гіперкальціємії. Лабораторні результати (крім гіперкальціємії) у пацієнтів із симптоматичним екзогенним D гіпервітамінозом, пов'язаним із передозуванням вітаміну D або 25(OH)D, демон-

potential health risks associated with vitamin D overdose [22-25]. Patients should be informed about the proper use of supplements containing vitamin D, especially in the case of high doses. Today, special attention should be paid to patients due to the recommended use of vitamin D for the treatment and prevention of COVID-19 infection.

Clinical manifestations of vitamin D toxicity are diverse, but are associated primarily with hypercalcemia [26-31].

Symptoms of vitamin D toxicity may be similar to those of other hypercalcemic conditions and include neuropsychiatric manifestations such as difficulty concentrating, confusion, apathy, drowsiness, depression, psychosis, and, in extreme cases, stupor and coma.

Gastrointestinal disorders may include intermittent vomiting, abdominal pain, polydipsia, anorexia, constipation, peptic ulcer disease, and pancreatitis.

Cardiovascular manifestations usually include hypertension and changes in the electrocardiogram: shortened QT interval, increased ST segment and bradyarrhythmia with first-degree blockade [32].

Renal symptoms include hypercalciuria as the first sign, polyuria, polydipsia, dehydration, nephrocalcinosis, and renal failure. Other symptoms of vitamin D toxicity caused by hypercalcemia include tape keratopathy, hearing loss, and periarticular calcification [33-35].

Diagnosis of the toxic effects of vitamin D can be made clinically. Early diagnosis requires a detailed clinical history and life history. Toxic syndrome in most patients is the result of overdose or too frequent vitamin D dosing intervals administered for osteoporosis, hypoparathyroidism, hypophosphatemia, osteomalacia, or renal osteodystrophy. Due to the "excessive popularity" of vitamin D as a treatment for many diseases, vitamin D supplements (including the use of therapeutic doses) have become quite common among healthy consumers. General practitioners should be alert to the symptoms of overdose in patients receiving therapeutic doses of vitamin D or its metabolites.

Patients with granulomatous disease or lymphoma should be screened for hypercalcemia. Laboratory results (except for hypercalcemia) in patients with symptomatic exogenous D hypervitaminosis associated with vitamin D or 25(OH)D overdose show reduced parathyroid hormone (PTH) levels with a concentration of 25(OH)D > 150 ng/ml (> 375 nmol/l), and normal or elevated levels of 1,25(OH)₂D.

Exogenous vitamin D toxicity syndrome resulting from therapy with the active metabolite of vitamin D

струють знижений рівень паратгормону (далі – PTH), з концентрацією 25(OH)D > 150 нг/мл (> 375 нмоль/л), і нормальні або підвищені рівні концентрації 1,25(OH)₂D.

Екзогенний синдром токсичності вітаміну D, що виникає внаслідок терапії із застосуванням активного метаболіту вітаміну D (1,25(OH)₂D і 25(OH)D), характеризується зниженням рівня PTH, підвищенням концентрації 1,25(OH)₂D, а також зниженою або нормальною концентрацією 25(OH)D. Ендогенна інтоксикація, що виникає на фоні гранульоматозних захворювань або лімфоми, може характеризуватися пригніченим рівня PTH та зниженою або нормальною концентрацією 25(OH)D та підвищеною концентрацією 1,25(OH)₂D. У пацієнта з гіперкальціємією гіперфосфатемія свідчить про токсичність вітаміну D, тоді як гіпофосфатемія – про первинний гіперпаратиреоз. Останній стан додатково характеризується підвищеною активністю PTH та збільшенням концентрації 1,25(OH)₂D при нормальній концентрації 25(OH)D [35-41].

Незважаючи на те, що синдром токсичності вітаміну D трапляється рідко, він може призводити до гіперкальціємії та загрожувати життю, якщо його не виявити своєчасно.

Описано багато форм екзогенного (ятрогенного) та ендогенного синдромів токсичності вітаміну D. Ненавмисне передозування через вживання фармацевтичних продуктів є найчастішою причиною його виникнення. Огляд випадків передозувань, спричинених помилками у призначенні або введенні вітаміну D, підтвердив, що тяжка інтоксикація виникає вкрай рідко. Однак про синдром токсичності вітаміну D завжди слід пам'ятати у випадках гіперкальціємії при гранульоматозних захворюваннях, таких як саркоїдоз, туберкульоз або при лімфомі [42-46].

Незважаючи на багато суперечок, пов'язаних з цільовою концентрацією 25(OH)D або рекомендованими дозами вітаміну D для загальної популяції, вчені-медики наголошують, що концентрація 25(OH)D > 150 нг/мл несе ризик розвитку синдрому токсичності вітаміну D, а схеми лікування дефіциту вітаміну D при застосуванні високих доз потребують регулярного моніторингу його концентрації [47-52].

Висновки

У загальній популяції зростає обізнаність про корисність для здоров'я вітаміну D. Однак збільшення його споживання може викликати синдром токсичності вітаміну D. Слід інформувати сімейних лікарів про небезпеку перевищення рекомендованих (за віком та масою тіла) доз та проводити роз'яснювальну роботу серед населення, аби сформувані обізнаність про негативні наслідки передозування, а також виникнення синдрому токсичності вітаміну D.

(1,25(OH)₂D and 25(OH)D) is characterized by decreased PTH levels, increased concentrations of 1,25(OH)₂D, and decreased or a normal concentration of 25(OH)D.

Endogenous intoxication with granulomatous disease or lymphoma may be characterized by suppressed PTH levels and a reduced or normal concentration of 25(OH)D and an increased concentration of 1,25(OH)₂D. In a patient with hypercalcemia, hyperphosphatemia indicates vitamin D toxicity, whereas hypophosphatemia indicates primary hyperparathyroidism.

The latter condition is additionally characterized by increased PTH activity and an increase in the concentration of 1,25(OH)₂D at a normal concentration of 25(OH)D [35-41].

Although vitamin D toxicity syndrome is rare, it can lead to hypercalcemia and be life-threatening if not detected in time.

Many forms of exogenous (iatrogenic) and endogenous vitamin D toxicity syndrome have been described.

Unintentional overdose due to the use of pharmaceutical products is the most common cause of its occurrence. Examination of cases of overdose caused by errors in the appointment or administration of vitamin D, confirmed that severe intoxication is extremely rare. However, vitamin D toxicity syndrome should always be kept in mind in cases of hypercalcemia in granulomatous diseases such as sarcoidosis, tuberculosis, or lymphoma [42-46].

Despite much controversy over the target concentration of 25(OH)D or recommended doses of vitamin D for the general population, current guidelines emphasize that concentrations of 25(OH)D > 150 ng/ml carry a risk of developing vitamin D toxicity syndrome, and Vitamin D deficiency treatment regimens at high doses require regular monitoring of its concentration [47-52].

Conclusions

There is a growing awareness among the general population about the health benefits of vitamin D; however, an increase in its consumption carries, inter alia, the risk of vitamin D toxicity syndrome. Family physicians should be informed about the danger of exceeding the recommended (age and body weight) doses, and explanatory work should be conducted with the public to raise awareness of the negative effects of overdose and occurrence of vitamin D toxicity syndrome.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ (ДЖЕРЕЛ) / REFERENCES

1. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health – The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019 Jun;60(3):237-244.
2. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365-408.
3. Bouillon R. Vitamin D and Extraskeletal Health. *UpToDate* (2015). Available online at: www.uptodate.com
4. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. (2014) 21:319–29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016
5. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly high-dose vitamin d treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. (2016) 176:175–83. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7148
6. Deluca HF, Prah J, Plum LA. 1,25-Dihydroxyvitamin D is not responsible for toxicity caused by vitamin D or 25-hydroxyvitamin D. *Arch Biochem Biophys*. (2011) 505:226–30. doi: 10.1016/j.abb.2010.10.012
7. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients*. 2013 Sep 13;5(9):3605-16. doi: 10.3390/nu5093605.
8. Asif A, Farooq N. Vitamin D Toxicity. 2021 Apr 29. In: *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32491799 Free Books & Documents. Review.
9. Charoenngam N, Hossein-Nezhad A, Hanley DA, Holick MF. Misconception about the cause of vitamin D toxicity. *CMAJ*. 2019 Jul 8;191(27):E769. doi: 10.1503/cmaj.72511.
10. Galior K, Grebe S. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Singh R. Nutrients*. 2018 Jul 24;10(8):953. doi: 10.3390/nu10080953.
11. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. (2008) 88:582–6. doi: 10.1093/ajcn/88.2.582S.
12. Selby PL, Davies M, Marks JS, Mawer EB. Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clin Endocrinol*. (1995) 43:531–6.
13. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*. (1986) 63:954–9.
14. Bikle DD, Gee E. Free, and not total, 1,25-dihydroxyvitamin D regulates 25-hydroxyvitamin D metabolism by keratinocytes. *Endocrinology* (1989) 124:649–54.
15. Pettifor JM, Bikle DD, Cavaleros M, Zachen D, Kamdar MC, Ross FP. Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. *Ann Intern Med*. (1995) 122:511–3.
16. Holick MF. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and up-to-date perspective. *Mayo Clin Proc*. (2015) 90:561–4. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.015
17. Corbet-Dooren J. Supplements may not prevent bone fractures. *Wall Street Journal*. 2013. Electronic resource. Access mode. URL: <https://www.wsj.com/articles/SB10001424127887323884304578326580034502690>.
18. Martineau AR, Forouhi NG. Vitamin D for COVID-19: a case to answer? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Sep;8(9):735–736.
19. Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res*. 2021 Jan 15;292:198–235.
20. Trovas G, Tournis S. Vitamin D and COVID-19. *Hormones (Athens)*. 2021 Mar;20(1):207-208.
21. Marciniowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Sep 20;9:550. doi: 10.3389/fendo.2018.00550.
22. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, Dursun I, Patti M, Kranz B, et al. Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol*. (2016) 27:604–14. doi: 10.1681/ASN.2014101025
23. Pronicka E, Ciara E, Halat P, Janiec A, Wyciek M, Rowinska E, et al. Biallelic mutations in CYP24A1 or SLC34A1 as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IIH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IIH cases. *J Appl Genet*. (2017) 58:349–53. doi: 10.1007/s13353-017-0397-2.
24. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*. (2011) 365:410–21. doi: 10.1056/NEJMoa1103864
25. Potts JT Jr, Juppner H. Disorders of the parathyroid gland and calcium homeostasis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SI, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol. 2. 18th ed. New York, NY: McGraw Hill. (2012). p. 3096–3129.
26. Dinour D, Davidovits M, Aviner S. Maternal and infantile hypercalcemia caused by vitamin-D-hydroxylase mutations and vitamin D intake. *Pediatr Nephrol*. (2015) 30:145–52. doi: 10.1007/s00467-014-2889-1
27. Farnaghi F, Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Gholami N, Gachkar L, Hosseini Yazdi M. Vitamin D toxicity in a pediatric toxicological referral center; a cross-sectional study from Iran. *BMC Pediatr*. 2020 Jul 20;20(1):350. doi: 10.1186/s12887-020-02240-4.
28. Hdusler D, Torke S, Peelen E, Bertsch T, Djukic M, Nau R, Larochelle C, Zamvil SS, Brück W, Weber MS. High dose vitamin D exacerbates central nervous system autoimmunity by raising T-cell excitatory calcium. *Brain*. 2019 Sep 1;142(9):2737-2755. doi: 10.1093/brain/awz190.
29. Chatterjee R, Chatterjee K, Sen C. Reversible Parkinsonism Due to Vitamin D Toxicity. *J Neurosci Rural Pract*. 2017 Apr-Jun;8(2):305-306. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_497_16.

30. Gupta AK, Jamwal V, Sakul, Malhotra P. Hypervitaminosis D and systemic manifestations: a comprehensive review. *JIMSA* (2014) 27:236–7.
31. Sarma A. Vitamin D toxicity presenting with altered sensorium and hypercalcaemia. *Indian J Anaesth*. 2020 Oct;64(10):909-911. doi: 10.4103/ija.IJA_166_20.
32. Demer LL, Hsu JJ, Tintut Y. Steroid Hormone Vitamin D: Implications for Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2018 May 25;122(11):1576-1585.
33. Jones G, Schlingmann KP. Hypercalcemic states associated with abnormalities of vitamin D metabolism. *Front Horm Res*. (2018) 50:89–113. doi: 10.1159/000486073
34. Cusano N, Thys-Jacobs S, Bilezikian JP. Hypercalcemia due to vitamin D toxicity. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editor. *Vitamin D*. London, UK: Elsevier (2011). p. 1394.
35. Lim K, Thadhani R. Vitamin D Toxicity. *J Bras Nefrol*. 2020 Apr 3;42(2):238-244. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0192.
36. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jun;84(6):1121-1127. doi: 10.1111/bcp.13573.
37. Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science. *J Bone Miner Res*. 2007 Dec;22 Suppl 2:V64-8. doi: 10.1359/jbmr.07s221.
38. Virmani A. Vitamin D toxicity. *Indian Pediatr*. 2014 Jan;51(1):63.
39. Khieng V, Stevens C. Vitamin D toxicity: a case study. *N Zeal J Med Lab Sci*. (2010) 64:44–50.
40. Maji D. Vitamin D toxicity. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Mar;16(2):295-6. doi: 10.4103/2230-8210.93773.
41. Misgar RA, Sahu D, Bhat MH, Wani AI, Bashir MI. Vitamin D Toxicity: A Prospective Study from a Tertiary Care Centre in Kashmir Valley. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019 May-Jun;23(3):363-366. doi: 10.4103/ijem.IJEM_116_19.
42. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev*. (2016) 37:521–47. doi: 10.1210/er.2016-1070
43. Bell NH, Stern PH, Pantzer E, Sinha TK, DeLuca HF. Evidence that increased circulating 1 α , 25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. *J Clin Invest*. (1979) 64:218–25. doi: 10.1172/JCI109442
44. Mudde AH, vandenBerg H, Boshuis PG, Breedveld FC, Markusse HM, Kluin PM, et al. Ectopic production of 1,25-dihydroxyvitamin D by B-cell lymphoma as a cause of hypercalcemia. *Cancer* (1987) 59:1543–6.
45. Ziaie H, Razmjou S, Jomhoury R, Jenabi A. Vitamin D Toxicity; Stored and Released from Adipose Tissue? *Arch Iran Med*. 2016 Aug;19(8):597-600.
46. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. (2008) 88:582–6. doi: 10.1093/ajcn/88.2.582S
47. Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS ONE* (2014)9:e111265. doi: 10.1371/journal.pone.0111265
48. Rizzoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? *Aging clinical and experimental research*. 2020 Aug 28:1–6.
49. Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Kramer H, Cao G, Merkel J, Coates PM, et al. The reverse j-shaped association between serum total 25-Hydroxyvitamin D concentration and all-cause mortality: the impact of assay standardization. *Am J Epidemiol*. (2017) 185:720–6. doi: 10.1093/aje/kww244
50. Dudenkov DV, Yawn BP, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Cha SS, et al. Changing incidence of serum 25-hydroxyvitamin D values above 50 ng/ml: a 10-year population-based study. *Mayo Clin Proc*. (2015) 90:577–86. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.02.012
51. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. (2011) 96:1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385
52. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al (2011) The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 96:53–58.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2021

Received June 10, 2021