

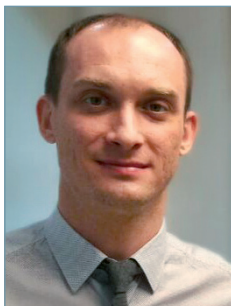
УДК 616-08-031.81

## ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D КАК ФАКТОР СНИЖЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ У ПОДРОСТКОВ

К.А. ПУШКАРЕВ<sup>1,2</sup>, Г.К. КАУСОВА<sup>1</sup>, Ю.А. БЕРЛИЗЕВА<sup>2</sup>, Н.В. ВАСИЛЬЧЕНКО<sup>2</sup>, Г. КАЙРАТ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», г. Алматы, Республика Казахстан,

<sup>2</sup>Центр персональной медицины "Healthcity", г. Алматы, Республика Казахстан



Пушкарев К.А.

Витамин D, имеющий «статус» прогормона в организме человека, в последние годы вызывает все больший интерес в медицинском сообществе. Это связано прежде всего с тем, что он имеет достаточно широкое влияние на работу различных систем и функций организма человека, в том числе и центральную нервную систему. Рандомизированные исследования, проведенные ведущими специалистами во всем мире, доказывают тот факт, что недостаток витамина D у пациентов повышает риск развития метаболических нарушений в костной ткани, а также аутоиммунных, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и развитие инсульта в подростковом возрасте. В Республике Казахстан проблема обеспеченности прогормоном витамином D у подростков относится к разряду малоизученных. Это связано, прежде всего с тем, что нет персонализированного превентивного скрининга в данной группе детского населения, а также отсутствие клинических исследований взаимосвязи между витамином D и метаболическими процессами, которые могут приводить как к формированию патологических процессов в организме при дефиците, так и при гипервитаминозе витамина D.

**Цель исследования.** Выявление гиповитаминоза D у детей-подростков в г. Алматы и его влияние на сердечно-сосудистую систему, а также определение факторов, вызывающих снижение уровня витамина D.

**Материал и методы.** Обследование по американскому стандарту «Stanford 25», подразумевающее в себе поэтапную комплексную персонализированную диагностику, включающую детальную и последовательную оценку всех органов и систем организма ребенка.

**Результаты и обсуждение.** Уровень распространенности гиповитаминоза витамина D по результатам скрининга у подростков г. Алматы составил у обследуемых более 70%.

**Вывод.** После проведенного скрининга в г. Алматы дефицит витамина D у подростков в возрасте от 10 до 15 лет является актуальной и достаточно распространенной проблемой, что требует внедрения в клинические протоколы превентивного скрининга на определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови у данной когорты детей.

**Ключевые слова:** витамин D, подростки, работоспособность, детский инсульт.

**Для цитирования:** Пушкарев К.А., Каусова Г.К., Берлизева Ю.А., Васильченко Н.В., Кайрат Г. Дефицит витамина D как фактор снижения работоспособности у подростков // Медицина (Алматы). – 2018. - №2 (188). – С. 34-38

### Т Ъ Ж Ы Р Ы М

#### ЖАСӨСПІРІМДЕРДІҢ ЖҰМЫСҚА ҚАБІЛЕТТІЛІКТЕРІНІҢ ТӨМЕНДЕУ ФАКТОРЫ РЕТІНДЕ D ДӘРУМЕНІНІҢ ТАПШЫЛЫҒЫ

К.А. ПУШКАРЕВ<sup>1,2</sup>, Г.К. КАУСОВА<sup>1</sup>, Ю.А. БЕРЛИЗЕВА<sup>2</sup>, Н.В. ВАСИЛЬЧЕНКО<sup>2</sup>, Г. КАЙРАТ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>"ҚДСЖМ" Қазақстан медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

<sup>2</sup>Жеке медицина орталығы «Healthcity», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Адамның ағзасында қосалқы гормон деген «мәртебесі» бар D дәрумені соңғы жылдары медициналық қоғамдастықта көп қызығушылық туғызуда. Бұл адам ағзасының түрлі жүйелері мен атқарымдарының жұмысына, оның ішінде орталық жүйке жүйесіне кең түрде жеткілікті әсерін тигізетіндігімен байланысты. Әлемдегі алдыңғы қатарлы мамандар тарапынан жүргізілген рандомизацияланған зерттеулер емделушілерде D дәруменінің жетіспеушілігі сүйек тінінде метаболизмдік бұзушылықтардың, сонымен қатар, аутоиммунды, онкологиялық және жүрек-қан тамырлары ауруларының дамуын, оның ішінде, жасөспірім жасында инсульттің дамуының қаупін арттыру фактін дәлелдейді. Қазақстан Республикасында жасөспірімдерде D дәруменінің қосалқы гормонымен қамтамасыз етудің мәселесі аз зерттелген мәселелердің қатарына жатады. Бұл бірінші кезекте, балаларға арналған ортада осы топта дербестендірілген сақтандыратын скринингтің жоқтығына, сонымен қатар, тапшылық кезінде болсын, D дәруменіне гипер дәруменсіздік кезінде болсын ағзада патологиялық үдерістерді құруға алып келуі мүмкін метаболизмдік үдерістер мен D дәруменінің арасындағы өзара байланысты клиникалық зерттеудің жоқтығына байланысты болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты.** Алматы қаласындағы жасөспірім балаларда D гиподәруменсіздігін және оның жүрек-қан тамырларына әсерін анықтау, сонымен қатар, D дәруменінің деңгейін төмендететін факторларды анықтау.

**Материал және әдістері.** Баланың барлық органдары мен жүйесін толық және рет-ретімен бағалауды қосатын кезең-кезеңмен кешенді дербестендірілген диагностиканы білдіретін «Stanford 25» американдық стандарты бойынша зерттеу.

**Нәтижелері және талқылауы.** Алматы қаласындағы жасөспірімдерде жүргізілген скринингтің нәтижелері бойынша D дәруменіне гиподәруменсіздігінің таралуының деңгейі зерттелушілердің 70% астамын құрады.

**Қорытынды.** Скрининг жүргізгеннен кейін, Алматы қаласында 10 мен 15 жас аралығындағы жасөспірімдерде D дәруменінің тапшылығы өзекті және кең тұрғыдан таралған проблема болып табылады, ол осы топтағы балалардағы қанының сарысуында 25(OH)D деңгейін анықтауға сақтандыратын скринингтің клиникалық әдістерін енгізуді талап етеді.

**Негізгі сөздер:** D дәрумені, жасөспірімдер, жұмысқа қабілеттілік, балалар инсульті.

**Контакты:** Пушкарев Константин Андреевич, MD, MBA, PhD докторант, Директор департамента педиатрической службы, врач детский невропатолог ТОО "Город Здоровья", г. Алматы, ул. Мусабаяева 8, индекс 050043. E-mail: pushkarev\_kostya@inbox.ru

**Contacts:** Konstantin P. Andreevich, MD, MBA, PhD student, Director of pediatric service department, physician, pediatric therapist of "Gorod Zdorovya" LLP, Almaty c., Mussabayeva 8, index 050043. E-mail: pushkarev\_kostya@inbox.ru

Поступила: 23.02.2018

## SUMMARY

## VITAMIN D DEFICIENCY AS A PERFORMANCE DECREMENT FACTOR IN ADOLESCENTS

KA PUSHKAREV<sup>1,2</sup>, GK KAUSOVA<sup>1</sup>, YA BERLIZEVA<sup>2</sup>, NV VASSILCHENKO<sup>2</sup>, G. KAIRAT<sup>2</sup><sup>1</sup>Kazakhstan's Medical University "KSPH", Almaty c., Republic of Kazakhstan,<sup>2</sup>Center of Personal Medicine "HealthCity", Almaty c., Republic of Kazakhstan

Vitamin D, having the "status" of a prohormone in a human body, is becoming of greater interest in medical community over recent years. This is primarily due to the fact that it has a fairly wide influence on operation of various systems and functions of the human body, including the central nervous system. Randomized studies conducted by the world's leading specialists evidence that the vitamin D deficiency in patients increases the risk of metabolic disorders in bone tissue, as well as the risk of autoimmune, cancer and cardiovascular diseases, including the development of stroke during adolescence. The problem of provision with a prohormone Vitamin D in adolescents in the Republic of Kazakhstan is not well studied. This is, first of all, because there is no personalized preventive screening in this group of pediatric population, and no clinical studies of interaction between vitamin D and metabolic processes that may lead to forming of pathologic processes in both vitamin D deficiency and excess.

**Study objective.** Detection of vitamin D deficiency in adolescent children in Almaty and its influence on cardiovascular system, as well as determination of factors causing vitamin D reduction.

**Material and methods.** Examination according to US standard "Stanford 25" which implies a stepwise comprehensive personified diagnostics including detailed and sequential evaluation of all organs and systems of a child's body.

**Results and discussions.** Based on the screening, the Vitamin D deficiency prevalence rate in adolescents in Almaty was above 70% of subjects.

**Conclusions.** After the screening, vitamin D deficiency in adolescents aged 10 to 15 years in Almaty is a topical and a quite common problem, which requires implementation of preventive screening into clinical protocols to determine the serum level of 25(OH)D in this cohort of children.

**Keywords:** Vitamin D, adolescents, performance, pediatric stroke.

**For reference:** Pushkarev KA, Kausova GK, Berlizeva YA, Vassilchenko NV, Kairat G. Vitamin D deficiency as a performance decrement factor in adolescents. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;2(188): 34-38 (In Russ.)

**Н**изкая работоспособность, высокая утомляемость и снижение концентрации внимания – одна из ведущих общемедицинских, социальных и экономических проблем в странах с высоким уровнем дохода, связанная, прежде всего, с быстрой урбанизацией и технократизацией крупных городов. Немаловажную роль, безусловно, играет влияние информационных факторов, вызывающих психологический и информационный стресс, прежде всего в подростковом возрасте, которому на сегодняшний день уделяется недостаточное внимание. Зачастую, согласно данным зарубежной литературы, нарушение внимания в подростковом возрасте напрямую связано со стрессоустойчивостью подростков, а также с высокими нагрузками в школе, а не с какими-либо органическими нарушениями в головном мозге.

В последние годы все больший интерес ученых всего мира вызывает оценка влияния витамина D, имеющего «статус» прогормона в организме, влияющего на различные системы и функции организма человека, в том числе и центральную нервную систему (ЦНС), и подходам к разработке компенсации дефицита витамина D в крови как у детского населения, так и у взрослых. Достаточно большое количество проведенных контролируемых рандомизированных исследований доказывает тот факт, что при недостатке витамина D у пациентов возрастает риск развития не только метаболических нарушений в костной ткани, но и аутоиммунных, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и развитие инсульта в подростковом возрасте.

Немаловажна и постоянная работа международных экспертов как консультативной группы Всемирной организации

здравоохранения (ВОЗ) в области питания (NUGAG), так и постоянного комитета Организации Объединенных Наций (ООН) по проблемам питания (SCN), в которые входят специалисты из различных консультативных комитетов области эпидемиологии, общественного здравоохранения, педиатрии и реализации программ. Данная группа специалистов постоянно оказывает содействие в разработке глобальных руководств по мерам в области диетологии, в частности проблем дефицита витамина D, и жестко регламентирует процесс внедрения своих руководств в практическое здравоохранение на основе использования имеющихся надежных фактических данных.

Согласно экспертам ВОЗ существуют четкие критерии нормы оценки статуса витамина D в организме человека (табл. 1), определяемые уровнем 25(OH)D в сыворотке крови, при этом рекомендуется проверка надежности используемого в клинической практике метода определения 25(OH)D согласно международным стандартам (DEQAS, NIST).

Также в своем ежегодном докладе «Всемирная статистика здравоохранения» ВОЗ констатирует факт роста неинфекционных заболеваний над инфекционными, в частности инсультов, которые с каждым годом все больше затрагивают интересы детского населения планеты. В 2013 году был утвержден «Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013-2020 годы», который направлен, прежде всего, на сокращение числа случаев преждевременной смерти от данной группы заболеваний на 25% к 2025 году.

Эксперты установили закономерность развития инсульта с низким показателем 25(OH)D, однако ряд международных

исследований демонстрирует отсутствие статистически значимого снижения смертности от инфаркта и инсульта. В свою очередь другие исследования показывают значимость витамина D в снижении смертности от инсульта, так как данный прогормон подавляет высвобождение воспалительных цитокинов, регулирует артериальное давление, электролитный баланс и гомеостаз.

В Республики Казахстан проблема обеспеченности прогормоном витамином D у подростков относится к разряду малоизученных. Это связано прежде всего с тем, что нет персонализированного превентивного скрининга в данной группе детского населения, а также отсутствие клинических исследований взаимосвязи между витамином D и метаболическими процессами, которые могут приводить к формированию патологических процессов в организме при дефиците, так и при гипervитаминозе витамина D. Данный факт подтверждает актуальность и необходимость проведенного настоящего исследования.

В данном исследовании были поставлены несколько целей: во-первых, выявление гиповитаминоза D у детей-подростков и его влияние на сердечно-сосудистую систему, во-вторых, определение факторов, влияющих на снижение уровня витамина D, на территории г. Алматы, на основании комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов, в-третьих, организация адекватной комплексной медикаментозной коррекции для восстановления нормальных показателей витамина D, и, наконец, оценка информированности населения в вопросах диагностики, профилактики и коррекции дефицита витамина D у детей-подростков.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В процессе проведенного исследования были обследованы 1387 здоровых детей в возрасте от 10 до 15 лет, у которых ранее не выявлялся дефицит витамина D и которые предъявляли общие жалобы на приемах у врачей-педиатров, невропатологов и эндокринологов, не связанных с дефицитом витамина D, но косвенно относящихся к его недостатку.

Все пациенты обследованы по американскому стандарту «Stanford 25», которое подразумевает в себе поэтапную комплексную персонифицированную диагностику, включающую детальную и последовательную оценку всех органов и систем организма ребенка.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Из предъявленных жалоб в 96% случаев (1331 ребенок) в первую очередь жаловались на высокую утомляемость в школе, общая слабость наблюдалась у 87% (1234), изменение настроения и раздражительность были у 84,9% (1178), низкий иммунитет, как жалоба у часто болеющих детей в школе, у 47,3% (940), на мышечную слабость 38% (527) пациентов, у мышечные судороги в ногах в ночное время и боли в суставах 23,1% (321), проблемы с весом у 20,7% (287).

Лабораторные анализы включали в себя общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с показателями гликированного гемоглобина, глюкозы, общего белка, щелочной фосфатазы, железа в сыворотке крови, общего кальция и кальция ионизированного, магния, неорганического фосфора, натрия, кальцидиола (25(OH)D) (результаты анализов приведены в табл. 2).

**Таблица 1 – Нормы концентрации 25 (OH)D<sub>3</sub> в крови**

Категория статуса витамина D	Уровень 25(OH)D <sub>3</sub> , нг/мл	Уровень 25(OH)D <sub>3</sub> , нмоль/мл
Гиповитаминоз и авитаминоз	<12	<30
Риск неадекватного потребления	12-29	30-49
Достаточное потребление	30 (36...40)-100(125...150)	50-125
Уровень, выше которого применение витамина D рекомендовано с осторожностью; по показаниям; при уровне выше 100 - нежелательно	>100 - обсуждается	
Примечание. Единицы измерения: нг/мл x 2,496 = нмоль/л		

**Таблица 2 - Общий объем проведенных биохимических анализов крови и их результаты**

Показатель	Результат	Норма	Ед. изм.
Гликированный гемоглобин	4,2±1,1	4,1-5,5	%
Глюкоза крови	4,2±0,8	3,3-6,1	ммоль/л
Общий белок	65±2,8	62-82	г/л
Щелочная фосфатаза	43±4,8	39-55	Ед./л
Сывороточное железо	13,8±4,8	11,64 - 30,43	мкмоль/л
Общий кальций	1,8±0,3	2,3-2,87	ммоль/л
Калий	4,0±0,4	3,6-5,1	ммоль/л
Магний	0,8±0,5	0,72-1,2	ммоль/л
Неорганический фосфор	1,0±0,2	1,0-1,8	ммоль/л
Натрий	140±10,3	132-156	ммоль/л
Витамин D 25(OH)	15,2±1,9	30 -100	нг\мл

После проведенного исследования уровня 25(OH)D в сыворотке крови у подростков был выявлен умеренный дефицит у 68% (943) ( $15,2 \pm 1,9$  нг/мл), выраженный дефицит у 31,5% (437) ( $4,2 \pm 2,8$  нг/мл), недостаточное обеспечение 25(OH)D диагностировано только у 0,5% (7) ( $26,4 \pm 1,7$  нг/мл). Так же был снижен общий кальций у подростков с выраженным и умеренным дефицитом витамина D, что составило 71,1% (986) обследуемых.

По результатам неврологического осмотра было выделено только резкое повышение артериального давления, до артериальной гипертензии I и II степени у 80,2% (1112) подростков, особенно в группе детей с выраженным дефицитом витамина D.

Всем подросткам назначена комплексная коррекционная терапия, в состав которой вошел же препарат Аквадетрим 10 мл, компании АО «Химфарм» (торговая марка SANTO Member of Polpharma Group), содержащий в своем составе колекальциферол в объеме 15 000 МЕ/мл. Выбор препарата был основан на том, что данная компания одна из немногих отечественных производителей в Республике Казахстан, чье сырье отвечает качеством международным стандартам, надлежащим производственной практики GMP (англ. Good Manufacturing Practice; Надлежащая производственная практика), сертификат которого был получен в 2011 году.

Дозировка препарата назначалась согласно клиническому протоколу Республиканского центра развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан и составила 2000-4000 МЕ один раз в сутки в зависимости от степени выраженности дефицита витамина D. Продолжительность курса составили 3 месяца приема препарата.

Из предъявленных ранее жалоб у 98% (1359) подростков достаточно хорошо повысилась успеваемость в школе в связи со снижением утомляемости, купировалась слабость,

повышение настроения наблюдалось у 100% (1387) обследованных, около 84% (1165) родителей отметили тот факт, что дети стали меньше болеть, а родители детей с жалобами на мышечные судороги в ногах в ночное время и боли в суставах отметили полное их купирование.

### ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, после проведенного исследования, в г. Алматы в результате обследования 1387 подростков, в возрасте от 10 до 15 лет, дефицит витамина D составляет у более 70% детей, из которых выраженный дефицит диагностирован у 31,5% обследуемых, что требует внедрения в клинические протоколы превентивного скрининга на определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови у данной когорты детей. Были определены основные корреляционные закономерности с нарушением успеваемости и поведением подростков в школе и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови, что также требует дальнейшего превентивного персонализированного наблюдения.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья опубликована при поддержке АО «Санто Химфарм»*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Kumar V., Yadav A.K., Lal A., Kumar V., Singhal M., Billot L., Gupta K.L., Banerjee D., Jha V. A Randomized Trial of Vitamin D Supplementation on Vascular Function in CKD // *J Am Soc Nephrol*. 2017. – Vol. 28(10). – P. 3100-3108. doi: 10.1681/ASN.2017010003. Epub 2017 Jun 30
- 2 Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren // *Am J Clin Nutr*. – 2010. – Vol. 91(5). – P. 1255-1260. doi: 10.3945/ajcn.2009.29094. Epub 2010 Mar 10
- 3 Neale R.E., Armstrong B.K., Baxter C., Duarte Romero B., Ebeling P., English D.R., Kimlin M.G., McLeod D.S., O'Connell R.L., van der Pols J.C., Venn A.J., Webb P.M., Whiteman D.C., Wockner L. The D-Health Trial: A randomized trial of vitamin D for prevention of mortality and cancer // *Contemp Clin Trials*. – 2016. – Vol. 48. – P. 83-90. doi: 10.1016/j.cct.2016.04.005. Epub 2016 Apr 14
- 4 Camargo C.A., Ganmaa D., Frazier A.L., Kirchberg F.F., Stuart J.J., Kleinman K., Sumbazul N., Rich-Edwards J.W. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130(3). – P. 561-567. doi: 10.1542/peds.2011-3029. Epub 2012 Aug 20
- 5 Khalid A., Mohamed A., Khalid Y., Bruce L., Mohamed B., Abdel N. A Randomized Trial of Vitamin D to Reduce Pediatric Asthma Exacerbations // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015. – Vol. 191. – P. 2621

### REFERENCES

- 1 Kumar V., Yadav AK, Lal A., Kumar V., Singhal M, Billot L, Gupta KL, Banerjee D, Jha V. A Randomized Trial of Vitamin D Supplementation on Vascular Function in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(10):3100-8. doi: 10.1681/ASN.2017010003. Epub 2017 Jun 30.
- 2 Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1255-60. doi: 10.3945/ajcn.2009.29094. Epub 2010 Mar 10.
- 3 Neale RE, Armstrong BK, Baxter C, Duarte Romero B, Ebeling P, English DR, Kimlin MG, McLeod DS, O'Connell RL, van der Pols JC, Venn AJ, Webb PM, Whiteman DC, Wockner L. The D-Health Trial: A randomized trial of vitamin D for prevention of mortality and cancer. *Contemp Clin Trials*. 2016;48:83-90. doi: 10.1016/j.cct.2016.04.005. Epub 2016 Apr 14.
- 4 Camargo CA, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, Sumbazul N, Rich-Edwards JW. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics*. 2012;130(3):561-7. doi: 10.1542/peds.2011-3029. Epub 2012 Aug 20.
- 5 Khalid A, Mohamed A, Khalid Y, Bruce L, Mohamed B, Abdel N. A Randomized Trial of Vitamin D to Reduce Pediatric Asthma Exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191:2621

6 Ann Anderson-Berry, Melissa Thoene, Julie Wagner, Elizabeth Lyden, Glenville Jones, Martin Kaufmann, Matthew Van Ormer, Corrine Hanson Randomized trial of two doses of vitamin D<sub>3</sub> in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D<sub>3</sub> in a NICU population Published: October 10, 2017 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185950>

7 Daniel E Roth, Michael Leung, Elnathan Mesfin, Huma Qamar, Jessica Watterworth, Eszter Papp. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials // *BMJ*. – 2017. – P. 359 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5237> (Published 29 November 2017) Cite this as: *BMJ* 2017;359:j5237

8 Farideh Vaziri, Samira Nasiri, Zohreh Tavana, Farkhondeh Sharif and Peyman Jafari. A randomized controlled trial of vitamin D supplementation on perinatal depression: in Iranian pregnant mothers. *BMC Pregnancy and Childbirth BMC series – open, inclusive and trusted* 2016:239 <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1024-7>

6 Ann Anderson-Berry, Melissa Thoene, Julie Wagner, Elizabeth Lyden, Glenville Jones, Martin Kaufmann, Matthew Van Ormer, Corrine Hanson Randomized trial of two doses of vitamin D<sub>3</sub> in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D<sub>3</sub> in a NICU population Published: October 10, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185950>

7 Daniel E Roth, Michael Leung, Elnathan Mesfin, Huma Qamar, Jessica Watterworth, Eszter Papp. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2017;359 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5237> (Published 29 November 2017) Cite this as: *BMJ* 2017;359:j5237

8 Farideh Vaziri, Samira Nasiri, Zohreh Tavana, Farkhondeh Sharif and Peyman Jafari. A randomized controlled trial of vitamin D supplementation on perinatal depression: in Iranian pregnant mothers. *BMC Pregnancy and Childbirth BMC series – open, inclusive and trusted* 2016:239 <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1024-7>