|  |  |
| --- | --- |
| **ZINĀTNISKAIS ATZINUMS** |  |

PIEŅEMTS 2018. gada 28. jūnijā

doi: 10.2903/j.efsa.2018.5365

**Atjaunināta informācija par pieļaujamo augstāko uzņemamo D vitamīna daudzumu zīdaiņiem**

*EFSA* Diētisko produktu, uztura un alerģiju ekspertu grupa (*EFSA NDA* ekspertu grupa), Dominiks Tarks [*Dominique Turck*], Žans-Luijs Bresons [*Jean-Louis Bresson*], Barbara Barlingeima [*Barbara Burlingame*], Tara Dīna [*Tara Dean*], Sūzena Feirvezera-Taita [*Susan Fairweather-Tait*], Marina Heinonena [*Marina Heinonen*], Kerena Ildiko Hirša-Ernsta [*Karen Ildico Hirsch-Ernst*], Inge Mangelsdorfa [*Inge Mangelsdorf*], Harijs J. Makardls [*Harry J McArdle*], Andronike Naska [*Androniki Naska*], Gražina Novicka [*Grażyna Nowicka*], Kristina Pentjeva [*Kristina Pentieva*], Jolanda Sansa [*Yolanda Sanz*], Alfonso Sjāni [*Alfonso Siani*], Anderss Sedīnss [*Anders Sjödin*], Martīns Šterns [*Martin Stern*], Daniels Tomē [*Daniel Tomé*], Henks Vanloverēns [*Henk Van Loveren*], Marko Vinčeti [*Marco Vinceti*], Pīters Vilets [*Peter Willatts*], Mērija Fjūtrela [*Mary Fewtrell*], Kristela Lamberga-Allarda [*Christel Lamberg-Allardt*], Hildegarde Przirembela [*Hildegard Przyrembel*], Davidi Arčella [*Davide Arcella*], Selīna Dimā [*Céline Dumas*], Lučia Fabiani [*Lucia Fabiani*], Laura Martino [*Laura Martino*], Daniēla Tomčikova [*Daniela Tomcikova*] un Monika Noihauzere-Bertholda [*Monika Neuhäuser-Berthold*]

# **Rezumējums**

Pēc Eiropas Komisijas lūguma Diētisko produktu, uztura un alerģiju (*NDA*) ekspertu grupai tika dots uzdevums pārskatīt 2012. gadā zīdaiņiem (≤ 1 gadu veciem bērniem) noteikto pieļaujamo augstāko uzņemamo D vitamīna daudzumu (AD). Pārskatot literatūru, ekspertu grupa secināja, ka, nosakot AD zīdaiņiem, nevar izmantot tikai pieejamos pierādījumus par dienā uzņemamo D vitamīna daudzumu un nevēlamu blakusparādību (hiperkalciūrijas, hiperkalciēmijas, nefrokalcinozes un patoloģiskas augšanas) risku. Ekspertu grupas dalībnieki veica apkopoto datu metaregresijas analīzi, lai noteiktu, kāda ir devas un atbildes reakcijas saistība starp katru dienu ar uztura bagātinātājiem uzņemto D vitamīna daudzumu un vidējo sasniegto 25(OH)D koncentrāciju serumā. Tā kā maz ticams, ka 25(OH)D koncentrācija serumā 200 nmol/l vai zemāka radīs nevēlamu blakusparādību risku zīdaiņiem, ekspertu grupa aprēķināja to zīdaiņu procentuālo daudzumu, kam, uzņemot dažādu D vitamīna daudzumu, tiek sasniegta par šo līmeni augstāka koncentrācija. Ņemot vērā visus pierādījumus, ekspertu grupa saglabāja AD 25 μg dienā zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam un noteica AD 35 μg dienā 6–12 mēnešus veciem zīdaiņiem. Ekspertu grupai tika lūgts arī sniegt atzinumu par tādu maisījumu zīdaiņiem nekaitīgu patēriņu, kas satur palielinātu maksimālo D vitamīna daudzumu 3 μg/100 kcal (Komisijas Deleģētā regula (ES) 2016/127, ar ko 2020. gadā atceļ Direktīvu 2006/141/EK). Novērtējot D vitamīna uzņemšanu zīdaiņiem līdz 4 mēnešu vecumam, konstatēja, ka, izmantojot barošanai maisījumus zīdaiņiem, kas satur D vitamīnu 3 μg/100 kcal, daži zīdaiņi jau ar maisījumiem zīdaiņiem vien var uzņemt lielāku daudzumu par AD 25 μg dienā, neskaitot D vitamīna uzņemšanu ar uztura bagātinātājiem. 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem D vitamīna uzņemšanas 95. procentile (liela daudzuma uzņēmējiem), kas aprēķināta, ņemot vērā D vitamīna daudzumu, kas uzņemts ar maisījumiem un ar D vitamīnu bagātinātiem vai nebagātinātiem pārtikas produktiem, nepārsniedz AD, ja netiek ņemts vērā ar uztura bagātinātājiem uzņemtais D vitamīna daudzums.

© 2018 Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestāde. *EFSA Journal* izdod *John Wiley and Sons Ltd* Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestādes uzdevumā.

**Atslēgvārdi:** D vitamīns, zīdaiņi, nevēlamas blakusparādības, 25(OH)D, AD, uzņemšana

**Pieprasījumu iesniedza:** Eiropas Komisija

**Vaicājuma numurs:** EFSA-Q-2017-00208

**Sarakstei:** nda@efsa.europa.eu

**Ekspertu grupas dalībnieki:** Žans-Luijs Bresons, Barbara Barlingeima, Tara Dīna, Sūzena Feirvezera-Taita, Marina Heinonena, Kerena Ildiko Hirša-Ernsta, Inge Mangelsdorfa, Harijs J. Makardls, Andronike Naska, Monika Noihauzere-Bertholda, Gražina Novicka, Kristina Pentjeva, Jolanda Sansa, Alfonso Sjāni*,* Anderss Sedīns, Martīns Šterns,Daniels Tomē, Dominiks Tarks, Henks Vanloverēns, Marko Vinčeti unPīters Vilets.

**Pateicības:** Ekspertu grupa vēlas pateikties *EFSA* darbiniekiem – Matiasam Amundsenam [*Mathias Amundsen*], Kricijai Ferrini [*Krizia Ferrini*]*,* Irēnei Munjosai Gvahardo [*Irene Muñoz Guajardo*], Ritai Souzai [*Rita Sousa*], Cjincjinai Suņai [*Qingqing Sun*] un Ermolajam Ververim [*Ermolaos Ververis*] par atbalstu šī zinātniskā atzinuma sagatavošanā.

**Atsaucēm:** *EFSA NDA* ekspertu grupa (EFSA Diētisko produktu, uztura un alerģiju ekspertu grupa), D. Tarks, Ž.-L. Bresons, B. Barlingeima, T. Dīna, S. Feirvezera-Taita, M. Heinonena, K. I. Hirša-Ernsta, I. Mangelsdorfa, H. J. Makardls, A. Naska,G. Novicka, K. Pentjeva , J. Sansa, A. Sjāni, A. Sedīns, M. Šterns, D. Tomē, H. Vanloverēns, M. Vinčeti, P. Vilets, M. Fjūtrela, K. Lamberga-Allarda, H. Przirembela, D. Arčella, S. Dimā, L. Fabiani, L. Martino, D. Tomčikova un M. Noihauzere-Bertholda, 2018. Zinātniskais atzinums par jauno pieļaujamo augstāko uzņemamo D vitamīna daudzumu zīdaiņiem. EFSA Journal 2018;16(8):5365, 118 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5365.

Šā dokumenta tulkojumu veicis Valsts valodas centrs, un tas nav oficiāls EFSA tulkojums. Dokumenta autentiskais teksts ir apstiprināts angļu valodā un ir pieejams tīmekļa vietnē Wiley Online.

**ISSN:** 1831-4732

© 2018 Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestāde. *EFSA Journal* izdod *John Wiley and Sons Ltd* Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestādes uzdevumā.

Šis ir brīvpieejas raksts saskaņā ar *Creative Commons Attribution-NoDerivs* licences nosacījumiem, kas pieļauj tā izmantošanu un izplatīšanu jebkurā vidē, ja vien tiek precīzi citēts oriģinālais darbs un netiek veiktas izmaiņas vai pielāgojumi.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | *EFSA Journal* ir Eiropas Savienības aģentūras Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestādes izdevums. |  |

# **Kopsavilkums**

Pēc Eiropas Komisijas lūguma Diētisko produktu, uztura un alerģiju (*NDA*) ekspertu grupai tika dots uzdevums pārskatīt tās 2012. gada atzinumu par pieļaujamo augstāko uzņemamo D vitamīna daudzumu (AD) attiecībā uz zīdaiņiem, t. i., bērniem līdz 1 gada vecumam noteikto AD.[[1]](#footnote-1) AD ir maksimālais kopā dienā ilgstoši uzņemtais uzturvielas daudzums no visiem avotiem (t. i., no pārtikas produktiem, kā arī uztura bagātinātājiem[[2]](#footnote-2)), kam nav raksturīga spēja izraisīt nevēlamu blakusparādību risku cilvēkiem.

Šis lūgums izteikts saistībā ar Komisijas Deleģēto regulu (ES) 2016/127[[3]](#footnote-3), ar kuru no 2020. gada tiks aizstāta Direktīva 2006/141/EK[[4]](#footnote-4) un ar kuru maksimālais pieļaujamais D vitamīna daudzums maisījumos zīdaiņiem (MZ) tiek palielināts no 2,5 līdz 3 μg/100 kcal, t. i., lai sasniegtu tādu pašu daudzumu kā papildu ēdināšanas maisījumos zīdaiņiem (PĒMZ). Lai nodrošinātu augstākā līmeņa aizsardzību zīdaiņiem, kas tiek baroti ar maisījumiem, Eiropas Komisija lūdz Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestādei (EFSA) sniegt atzinumu par MZ un PĒMZ, kas satur 3 μg D vitamīna/100 kcal, nekaitīgu patēriņu zīdaiņiem.

Iepriekšējā 2012. gadā saņemtajā EFSA atzinumā par Pārtikas zinātniskās komitejas (SCF) 2003. gadā noteiktā D vitamīna AD pārskatīšanu tika secināts, ka dati par zīdaiņiem, uz ko balstoties tiek noteikts nenovērojamās nelabvēlīgās ietekmes līmenis vai zemākais novērojamās nelabvēlīgās ietekmes līmenis (NOAEL vai LOAEL), nav pietiekami. Īpaši ņemot vērā pieejamos pierādījumus par liela D vitamīna daudzuma uzņemšanu un aizkavētas augšanas vai hiperkalciēmijas nekonstatēšanu zīdaiņiem un to, ka kopš iepriekšējās riska vērtēšanas (SCF, 2003) nav pieejami jaunāki dati no iejaukšanās pētījumiem veseliem zīdaiņiem, ekspertu grupa 2012. gadā nolēma saglabāt iepriekš zīdaiņiem noteikto AD 25 μg D vitamīna dienā.[[5]](#footnote-5)

D vitamīns ir pārtikā esošā ergokalciferola (D2 vitamīna) un holekalciferola (D3 vitamīna) vispārējs apzīmējums. D3 vitamīns tiek sintezēts arī endogēni ādā pēc ultravioletā (UV) B starojuma iedarbības. Lai gan citu vecuma grupu pārstāvjiem, izņemot zīdaiņus, D3 vitamīna sintēze ādā vasaras mēnešos var būt galvenais D vitamīna avots un var apmierināt indivīda vajadzības, ekspertu grupa uzskata, ka zīdaiņiem tā var nebūt, tādēļ ir vairāk atkarīgi no D vitamīna uzņemšanas ar uzturu. Organismā D vitamīns aknās tiek hidroksilēts par 25-hidroksi-D vitamīnu (25(OH)D), kas pēc tam galvenokārt nierēs tiek hidroksilēts par bioloģiski aktīvu metabolītu 1,25-hidroksi-D vitamīnu (1,25(OH)2D), kura koncentrācija asinīs tiek stingri regulēta. D vitamīnu, 25(OH)D un 1,25(OH)2D asinīs transportē galvenokārt D vitamīnu saistošā olbaltumviela (*D-binding protein; DBP*). 1,25(OH)2D galvenā funkcija ir uzturēt kalcija un fosfora homeostāzi.

25(OH)D koncentrāciju serumā izmanto kā D vitamīna uzņemšanas biomarķieri iedzīvotājiem ar vāju UV-B starojuma iedarbību un kā D vitamīna statusa biomarķieri. Visām tās mērīšanai izmantotajām analītiskajām metodēm ir nenoteiktības, kuru dēļ var tikt noteikta pārāk augsta vai pārāk zema koncentrācija. Īpaši zīdaiņiem ar dažām analītiskām metodēm var tikt noteikta pārāk augsta 25(OH)D koncentrācija serumā, jo ar tām tiek konstatēts arī 25(OH)D C3-epimērs, kas pirmajos 3 dzīves mēnešos (atšķirībā no vecākiem bērniem un pieaugušajiem) var veidot līdz aptuveni 40 % no kopējā 25(OH)D daudzuma. Taču C3-epimēra metaboliskā nozīme nav skaidra. 25(OH)D koncentrāciju serumā zīdaiņiem var ietekmēt D vitamīna uzņemšanas daudzums, forma un biežums, sākotnējā 25(OH)D koncentrācija serumā, saules iedarbība, gadalaiks, ķermeņa masa (vai vecums) un ķermeņa taukaudi, kā arī mātes īpašības grūtniecības un krūts barošanas laikā (piemēram, D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošana mātei).

D vitamīna toksicitāte, ko izraisa lielu D vitamīna devu ilgstoša lietošana, ir saistīta ar 25(OH)D un dažu citu D vitamīna metabolītu, bet parasti ne ar aktīvā metabolīta 1,25(OH)2D koncentrācijas paaugstināšanos serumā. Ir izteiktas dažas hipotēzes par toksicitātes mehānismiem. Paaugstināta brīvā 1,25(OH)2D koncentrācija serumā, neraugoties uz normālu kopējā 1,25(OH)2D koncentrāciju serumā, liecina, ka D vitamīna toksicitātes gadījumā 25(OH)D vai citi metabolīti izstumj 1,25(OH)2D no saistīšanās vietām ar *DBP* un ka tā rezultātā var pastiprināties brīvā 1,25(OH)2D ieplūšana mērķšūnās, kur tas var stimulēt gēnu transkripciju.

Pamatojoties uz šo iespējamo toksicitātes mehānismu un saskaņā ar iepriekšējiem *EFSA* un citu iestāžu novērtējumiem, ekspertu grupa lielāko uzmanību pievērsa šādām četrām nevēlamām blakusparādībām: hiperkalciūrijai, hiperkalciēmijai, ektopiskai kalcifikācijai, piemēram, nefrokalcinozei, un patoloģiskai augšanai.

Ekspertu grupa apkopoja datus par 25(OH)D koncentrāciju serumā saistībā ar D vitamīna uzņemšanu vai nevēlamām blakusparādībām, atzīstot, ka augsta koncentrācija pati par sevi nav nevēlama blakusparādība, bet to var uzskatīt par papildu mērķparametru.

Ekspertu grupa vispirms definēja stratēģiju un metodiku, pēc kā zīdaiņiem vērtēt iespējamo saistību starp dienā uzņemto D vitamīna, t. i., D2 vai D3, daudzumu no visiem uztura avotiem, tostarp no bagātinātas pārtikas un uztura bagātinātājiem, un nevēlamām blakusparādībām vai mērķparametriem. 2017. gada jūnijā ekspertu grupa literatūrā sistemātiski meklēja pētījumus un novērojumpētījumus par iznēsātiem, veseliem, ar krūti barotiem vai standarta MZ vai PĒMZ barotiem zīdaiņiem, kas, iespējams, saņem papildu pārtiku, un novērtēja pētījumu neobjektivitātes risku (*risk of bias, RoB*).

Ekspertu grupa apsprieda pētījumos un novērojumpētījumos iegūtos pierādījumus par četrām nevēlamām blakusparādībām (hiperkalciūriju, hiperkalciēmiju, nefrokalcinozi un patoloģisku augšanu). Lai gan kopš 2012. gada par zīdaiņiem ir pieejams vairāk datu, ekspertu grupa secina, ka, nosakot D vitamīna AD zīdaiņiem, nevar izmantot tikai šos datus par dienā uzņemto D vitamīna daudzumu un nevēlamām blakusparādībām. Tas saistīts ar pētījumu metodoloģiskajiem ierobežojumiem, kas ietver neskaidru atsauces vērtību izmantošanu attiecībā uz kalcija līmeni zīdaiņu serumā vai urīnā, un ar atsevišķiem mērījumiem, kas nevar sniegt informāciju par ilgstoši paaugstinātas koncentrācijas radīto risku. Turklāt pētījumu rezultāti nebija viennozīmīgi vai liecināja par devas un atbildes reakcijas saistības neesamību starp D vitamīna uzņemšanu (vai 25(OH)D koncentrāciju serumā) un nevēlamām blakusparādībām. Ekspertu grupa atzīmē, ka nav datu par noteiktu D vitamīna devu, kas lielākas par 50 μg dienā, sistemātisku došanu veseliem zīdaiņiem ētisku apsvērumu dēļ.

Dienā uzņemtā D vitamīna daudzumu vai 25(OH)D koncentrāciju serumā, kas ir saistīts ar nevēlamu blakusparādību rašanos, nav iespējams noteikt, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, un ekspertu grupa nevarēja noteikt *NOAEL* D vitamīna uzņemšanai. Taču, ņemot vērā iepriekšējos *EFSA* un citu iestāžu novērtējumus, kuros iztirzāta augsta 25(OH)D koncentrācija serumā (ne tieši zīdaiņiem), kā arī pieejamos datus, kas iegūti, literatūrā meklējot informāciju tieši par zīdaiņiem, ekspertu grupa secina, ka maz ticams, ka 25(OH)D koncentrācija serumā 200 nmol/l vai zemāka radītu nevēlamu blakusparādību risku veseliem zīdaiņiem. Tā nav jāuzskata par toksicitātes robežvērtību, bet par piesardzīgi izvēlētu vērtību, no kuras var atvasināt AD.

Ir ziņots par nevēlamām blakusparādībām zīdaiņiem saistībā ar ilgstošu tādu D vitamīna devu došanu katru dienu, kas aptuveni 4,5–20 reizes pārsniedz *EFSA* 2016. gadā šai vecuma grupai noteikto atbilstošo uzņemamo daudzumu (AUD) 10 μg dienā; šie iznākumi bija saistīti ar paaugstinātu 25(OH)D koncentrāciju serumā. Taču, tā kā šie ziņojumi ir par atsevišķiem konstatējumiem, tie nav piemēroti, lai definētu D vitamīna *LOAEL* zīdaiņiem.

Izmantojot literatūras meklēšanas laikā atlasīto pētījumu grupu datus, ekspertu grupa veica apkopoto datu metaregresijas analīzi, lai noteiktu devas un atbildes reakcijas saistību starp katru dienu uztura bagātinātāju veidā dotu D vitamīnu un vidējo sasniegto 25(OH)D koncentrāciju serumā. Šos datus koriģēja atbilstoši sākotnējai 25(OH)D koncentrācijai serumā, vecumam un uztura bagātinātāju došanas ilgumam. Šīs analīzes pamatā bija apvienoti dati no sešiem pētījumiem ar ierobežotu *RoB,* kas atbilst 17 grupām un 58 laika punktiem. Šajos pētījumos tika izmantoti D vitamīnu saturoši uztura bagātinātāji un parasti netika vērtēts ar uzturu uzņemtais D vitamīna daudzums. Izmantojot šo modeli, no daudzām simulācijām ieguva informāciju par vidējās sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā empīrisko sadalījumu. Pēc tam, izmantojot šos datus, simulēja indivīdiem iespējamo 25(OH)D koncentrācijas serumā sadalījumu un dažādam uzņemtajam D vitamīna daudzumam aprēķināja tādu zīdaiņu procentuālo daudzumu, kam tiktu sasniegta par 200 nmol/l augstāka koncentrācija.

Attiecībā uz zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam ekspertu grupa secina, ka pieejamais pierādījumu kopums atbalsta iepriekš noteiktā AD 25 μg dienā saglabāšanu. Ekspertu grupa atzīmē, ka ar modeli iegūtās prognozes atbalsta šo secinājumu. Šīs prognozes arī liecina, ka pie konkrētā D vitamīna uzņemšanas daudzuma par 6 mēnešiem vecākiem zīdaiņiem tiek sasniegta zemāka 25(OH)D koncentrācija serumā nekā zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam, ko iespējams izskaidrot ar ķermeņa masas palielināšanos. Tādējādi attiecībā uz zīdaiņiem vecumā no 6 līdz 12 mēnešiem ekspertu grupa uzskata, ka prognozēšanas rezultātā iegūtie pierādījumi atbalsta AD 35 μg dienā.

Ekspertu grupa secinājumus par D vitamīna AD gūst, pamatojoties uz datiem galvenokārt par D3 vitamīnu, jo devas un atbildes reakcijas analīzē, lai paredzētu, kādam procentuālam daudzumam indivīdu 25(OH)D koncentrācija serumā pārsniegs 200 nmol/l, bija iekļauti pētījumi, kuros tika izmantoti D3 vitamīnu saturoši uztura bagātinātāji. Taču jaunais AD 25 μg un 35 μg dienā attiecas gan uz D2, gan uz D3 vitamīnu.

Lai raksturotu risku, ka zīdaiņi varētu uzņemt par AD lielāku D vitamīna daudzumu, ekspertu grupa novērtēja, kāds Eiropā ir dienā uzņemtais D vitamīna daudzums, īpaši ņemot vērā tādas MZ un PĒMZ izmantošanu, kas satur 3 μg D vitamīna/100 kcal. Uzņemto daudzumu vērtēja atsevišķi zīdaiņiem līdz 4 mēnešu vecumam un 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem, lai ņemtu vērā papildu D vitamīna uzņemšanu saistībā ar papildu ēdināšanas uzsākšanu.[[6]](#footnote-6)

Ekspertu grupa atzīmē, ka Eiropas Savienības (ES) valstīs ir atšķirīga D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanas kārtība zīdaiņiem un šīs kārtības ievērošana dažādās valstīs var būt dažāda. Turklāt ekspertu grupas rīcībā bija ierobežota informācija no Eiropā veiktajām aptaujām par zīdaiņiem attiecībā uz tādu zīdaiņu procentuālo daudzumu, kuri saņem D vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus bez informācijas par to sastāvā esošo D vitamīna daudzumu. Arī informācija par iespējamām neatbilstībām starp izstrādājuma marķējumu un faktisko D vitamīna daudzumu (bagātinātiem pārtikas produktiem vai uztura bagātinātājiem) bija ierobežota. Līdz ar to ekspertu grupa savā novērtējumā par D vitamīna uzņemšanu neizteica pieņēmumu par šādām neatbilstībām vai D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošanu.

Lai salīdzinātu *EFSA* veiktā D vitamīna uzņemšanas novērtējuma iznākumu ar citiem pieejamajiem datiem, tika apkopoti dati no publicētiem pētījumiem, valstu kompetento iestāžu ziņojumiem vai konsultācijām, ko Eiropas Komisija bija sniegusi dalībvalstīm.

Zīdaiņiem vecumā līdz 4 mēnešiem saskaņā ar aprēķiniem, pamatojoties uz maksimālo regulēto D vitamīna daudzumu MZ un EFSA zinātniskās komitejas 2017. gadā sākotnēji noteikto lielo MZ patēriņu, ekspertu grupa secina, ka atkarībā no atsauces ķermeņa masas, zīdaiņu vecuma un MZ enerģētiskās vērtības (neņemot vērā ar uztura bagātinātājiem papildus uzņemto daudzumu vai iespējamās neatbilstības starp marķējumā norādīto un faktisko MZ sastāvu)”

* maksimālā D vitamīna daudzuma 3 μg/100 kcal izmantošana MZ (saskaņā ar Deleģēto regulu (ES) 2016/127) var būt cēlonis tam, kādēļ daži zīdaiņi no maisījumiem vien uzņem tādu D vitamīna daudzumu, kas pārsniedz AD 25 μg dienā. Pēc pieejamajiem datiem precīzu šādu zīdaiņu procentuālo daudzumu nav iespējams noteikt;
* maksimālā D vitamīna daudzuma 3 μg/100 kcal izmantošana MZ (saskaņā ar Deleģēto regulu (ES) 2016/127) var būt cēlonis tam, kādēļ daži zīdaiņi no maisījumiem vien uzņem tādu D vitamīna daudzumu, kas pārsniedz AD 25 μg dienā. Atšķirība starp aprēķināto ar maisījumiem uzņemto daudzumu un AD ir no 1 līdz 9 μg dienā.

4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem D vitamīna uzņemšanu vērtēja atsevišķi ar MZ un PĒMZ barotiem un ar MZ un PĒMZ nebarotiem zīdaiņiem. Uzņemšanu vērtēja:

* izmantojot individuālos datus, kas *EFSA* 2017. gadā bija pieejami no sešām aptaujām par pārtikas patēriņu zīdaiņiem, kuras bija veiktas laikā no 2001. līdz 2011. gadam, un to lielākā daļa visaptveroši raksturoja situāciju attiecīgajās ES valstīs,
* un ņemot vērā astoņus D vitamīna uzņemšanas scenārijus, pamatojoties uz minimālo vai maksimālo D vitamīna daudzumu MZ un PĒMZ saskaņā ar diviem normatīvajiem dokumentiem (Direktīvu 2006/141/EK un Komisijas Deleģēto regulu (ES) 2016/127), kā arī pamatojoties uz to pārtikas produktu sastāvu, kas ir vai nav bagātināti ar D vitamīnu (neņemot vērā iespējamās neatbilstības starp marķējumā norādīto un faktisko produktu sastāvu), informāciju iegūstot no *EFSA* uzturvielu sastāva datubāzes un no *Mintel* globālās jaunās produktu datubāzes.

Tika pieņemts, ka šie astoņi scenāriji raksturo situāciju, kas var rasties ES tirgū, ņemot vērā brīvprātīgu pārtikas produktu bagātināšanu, zīdaiņiem lietotās pārtikas iespējamās atšķirības, bet neņemot vērā ar uztura bagātinātājiem uzņemto D vitamīna daudzumu un izvērtējot obligāti bagātinātajiem pārtikas produktiem noteiktā D vitamīna satura diapazona galējās vērtības. To mērķis nebija atainot bagātināšanas prakses sešās ES valstīs, kuras sniedza informāciju par pārtikas patēriņu. Lai raksturotu AD pārsniegšanas risku (neņemot vērā ar uztura bagātinātājiem uzņemto papildu daudzumu) 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem, izmantoja aprēķinātā uzņemtā D vitamīna daudzuma vidējās vērtības un 95. procentiles (P95):

* zīdaiņiem, kas netiek baroti ne ar maisījumiem, ne ar bagātinātiem pārtikas produktiem, un tiem, kas netiek baroti ar maisījumiem, bet saņem bagātinātus pārtikas produktus, aprēķinātās uzņemtā D vitamīna daudzuma vidējās vērtības un P95 atbilst AUD 10 μg dienā vai ir par to mazākas;
* zīdaiņiem, kas tiek baroti ar MZ vai PĒMZ, kurš satur D vitamīnu maksimālajā daudzumā 3 μg/100 kcal, bet kas ar uzturu neuzņem bagātinātus pārtikas produktus, aprēķinātās D vitamīna uzņemšanas vidējās vērtības un P95 ir lielākas nekā iepriekš aprakstītajā gadījumā, bet nepārsniedz AD 35 μg dienā (t. i., 6–12 mēnešus veciem zīdaiņiem). Atšķirība starp aprēķināto D vitamīna uzņemšanas P95 ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem un AD 35 μg dienā ir robežās no aptuveni 15 līdz 22 μg dienā. Atšķirība, kas aprēķināta, izmantojot AD 25 μg dienā (t. i., 4–6 mēnešus veciem zīdaiņiem), ir robežās no aptuveni 5 līdz 12 μg dienā.
* Ja zīdainis papildus tiek barots ar bagātinātiem pārtikas produktiem, aprēķinātās D vitamīna uzņemšanas vidējās vērtības un P95 ir lielākas nekā iepriekš aprakstītajā gadījumā, bet nepārsniedz AD 35 μg dienā (t. i., 6–12 mēnešus veciem zīdaiņiem). Atšķirība starp aprēķināto D vitamīna uzņemšanas P95 ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem un AD 35 μg dienā ir robežās no aptuveni 10 līdz 18 μg dienā. Atšķirība, kas aprēķināta, izmantojot AD 25 μg dienā (t. i., 4–6 mēnešus veciem zīdaiņiem), ir robežās no aptuveni 0,4 līdz 8 μg dienā.

Izmantojot visās ES dalībvalstīs veiktās aptaujas, kas visaptveroši raksturo situāciju valstī, netika iegūta informācija par novēroto zīdaiņu barošanas veidu, un pārtikas bagātināšanas prakses valstīs būtiski atšķiras. Ekspertu grupa atzīmē, ka tas ir jāatceras, izvērtējot aprēķināto D vitamīna uzņemto daudzumu dažādās situācijās. Atšķirību starp aprēķināto uzņemtā D vitamīna daudzuma P95 ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem un AD dažādās definētās barošanas situācijās var uzskatīt par rādītāju, kas raksturo uztura bagātinātāju došanas iespējamo papildu ietekmi. Šis rādītājs jāvērtē, ņemot vērā normatīvās prasības, kas noteiktas maisījumu sastāvam, valstī spēkā esošās tiesību normas uztura bagātinātāju lietošanas jomā un šīs kārtības ievērošanas precizitāti.

Atbalsta nolūkā A pielikumā ir iekļauta visa informācija par statistisko pieeju, kas izmantota, ar D vitamīna biomarķieri analizējot zīdaiņu atbildes reakciju uz šī vitamīna uzņemšanu katru dienu, bet B pielikumā (*Excel*® datnē) ir iekļauta visa informācija (P5, P95, mediānas un vidējās vērtības) no aprēķiniem, kas izmantoti, lai novērtētu D vitamīna uzņemšanu vecumā no 4 mēnešiem līdz 1 gadam. Abu veidu rezultāti ir apkopoti turpmākajās iedaļās.

*NDA* ekspertu grupa šī zinātniskā atzinuma projektu sabiedriskai apspriešanai nodeva 2018. gada 9. aprīlī. Dokumenta projektu pārskatīja un, ja nepieciešams, papildināja atbilstoši saņemtajiem komentāriem. Saņemtie komentāri tika iztirzāti un publicēti tehniskajā ziņojumā.

**Saturs**

[Rezumējums 1](#_Toc80083387)

[Kopsavilkums 4](#_Toc80083388)

[1. Ievads 13](#_Toc80083389)

[1.1. Eiropas Komisijas sniegtā pamatinformācija 13](#_Toc80083390)

[1.2. Eiropas Komisijas noteiktie darba uzdevumi 14](#_Toc80083391)

[1.3. Darba uzdevumu interpretācija un identificētie apakšjautājumi (apdraudējuma raksturojums, uzņemtā daudzuma novērtēšana un riska raksturojums) 14](#_Toc80083392)

[1.4. Iepriekšējie D vitamīna novērtējumi 14](#_Toc80083393)

[1.5. D vitamīna formas (vitamēri) un to avoti pārtikā 16](#_Toc80083394)

[1.6. Vispārīgi apsvērumi par zīdaiņu pārtiku 16](#_Toc80083395)

[1.7. D vitamīna funkcijas, fizioloģija un metabolisms 17](#_Toc80083396)

[1.7.1. D vitamīna fizioloģija 17](#_Toc80083397)

[1.7.1.1. D vitamīna sintēze ādā 17](#_Toc80083398)

[1.7.1.2. D vitamīna uzsūkšanās zarnās 18](#_Toc80083399)

[1.7.1.3. D vitamīna transports asinīs un metabolisms 18](#_Toc80083400)

[1.7.1.4. Izkliede audos un uzglabāšana 19](#_Toc80083401)

[1.7.1.5. Sadalīšanās un eliminācija 19](#_Toc80083402)

[1.7.2. Bioloģiski aktīvā metabolīta 1,25(OH)2D funkcijas 19](#_Toc80083403)

[1.7.3. Genotipu ietekme uz D vitamīna metabolismu 20](#_Toc80083404)

[1.8. 25(OH)D koncentrācija serumā kā D vitamīna biomarķieris 20](#_Toc80083405)

[1.8.1. 25(OH)D serumā – saistība starp D vitamīna uzņemšanu un sākotnējo 25(OH)D koncentrāciju 20](#_Toc80083406)

[1.8.2. 25(OH)D serumā – D vitamīna formas (D2 vai D3) ietekme 21](#_Toc80083407)

[1.8.3. 25(OH)D serumā – D vitamīna došanas biežuma ietekme 23](#_Toc80083408)

[1.8.4. 25(OH)D serumā – citi tā koncentrāciju ietekmējoši faktori 23](#_Toc80083409)

[1.8.5. 25(OH)D mērķkoncentrācija serumā 25](#_Toc80083410)

[1.8.6. Analītiskās metodes 25(OH)D noteikšanai serumā 26](#_Toc80083411)

[1.8.6.1. Analītiskās metodes 25(OH)D noteikšanai serumā – vispārīgi apsvērumi 26](#_Toc80083412)

[1.8.6.2. Analītiskās metodes 25(OH)D noteikšanai serumā – specifiski aspekti zīdaiņiem 26](#_Toc80083413)

[1.8.6.3. Analītiskās metodes 25(OH)D noteikšanai serumā – secinājumi 26](#_Toc80083414)

[1.8.7. Secinājumi par 25(OH)D koncentrāciju serumā kā D vitamīna biomarķieri 27](#_Toc80083415)

[1.9. Iespējamie D vitamīna toksicitātes mehānismi 27](#_Toc80083416)

[1.10. Apdraudējuma identifikācija – zīdaiņiem ar pārmērīgu D vitamīna uzņemšanu saistītās nevēlamās blakusparādības un mērķparametri 28](#_Toc80083417)

[2. Dati un metodikas 29](#_Toc80083418)

[3. Pārmērīgas D vitamīna uzņemšanas izraisīto nevēlamo blakusparādību novērtējums zīdaiņiem (apdraudējuma raksturojums) 30](#_Toc80083419)

[3.1. Dienā uzņemtais D vitamīna daudzums un nevēlamās blakusparādības zīdaiņiem – *EFSA* veiktā visaptverošā literatūras meklēšana 30](#_Toc80083420)

[3.1.1. Literatūras meklēšana – D vitamīna avoti un formas 30](#_Toc80083421)

[3.1.2. Literatūras meklēšana – mērķgrupu iedzīvotāji 30](#_Toc80083422)

[3.1.3. Literatūras meklēšana – piemērotības kritēriji 30](#_Toc80083423)

[3.1.4. Literatūras meklēšana – bibliogrāfiskās datubāzes un meklēšanas stratēģijas 31](#_Toc80083424)

[3.1.5. Literatūras meklēšana – pētījumu atlase 32](#_Toc80083425)

[3.1.6. Literatūras meklēšana – pēc pētījumu atlases procesa izlasē iekļautie pētījumi 32](#_Toc80083426)

[3.1.7. Datu izgūšana un datu kopas pārbaude 32](#_Toc80083427)

[3.1.8. Skaitlisko vērtību transformācija pēc datu izgūšanas 32](#_Toc80083428)

[3.2. Dienā uzņemtais D vitamīna daudzums un nevēlamās blakusparādības zīdaiņiem – iekļauto pētījumu novērtējums 33](#_Toc80083429)

[3.2.1. Novērtējums – neobjektivitātes riska instruments un metodika iekšējā un ārējā derīguma vērtēšanai 33](#_Toc80083430)

[3.2.2. Novērtējums – neobjektivitātes riska līmeņa definīcija atbilstoši iznākumam 34](#_Toc80083431)

[3.2.3. Novērtējums – iespējamie jaucējfaktori un modificējošie faktori 34](#_Toc80083432)

[3.2.4. Novērtējums – nenoteiktību iemesli attiecībā uz D vitamīna uzņemšanu iekļautajos pētījumos 36](#_Toc80083433)

[3.2.4.1. Novērtējums – iekļauto pētījumu neobjektivitātes riska novērtēšanai izmantotais kritērijs 36](#_Toc80083434)

[3.2.4.2. Citi nenoteiktības iemesli, vērtējot D vitamīna uzņemšanu iekļautajos pētījumos 36](#_Toc80083435)

[3.2.5. Novērtējums – nenoteiktības iemesli, vērtējot iekļauto pētījumu iznākumus/mērķparametrus 37](#_Toc80083436)

[3.2.5.1. Novērtējums iznākumu vērtējumi ar kopumā zemu neobjektivitātes risku (*RoB*) 37](#_Toc80083437)

[3.2.5.2. Novērtējums – iznākuma vērtējums ar zemu vai augstu neobjektivitātes risku (augšana/antropometriskie parametri) 37](#_Toc80083438)

[3.2.5.3. Novērtējums – iznākuma vērtējums ar kopumā augstu neobjektivitātes risku (25(OH)D serumā) 38](#_Toc80083439)

[3.3. Iekļauto pētījumu rezultāti attiecībā uz dienā uzņemto D vitamīna daudzumu zīdaiņiem 38](#_Toc80083440)

[3.3.1. Vērtēšanai izmantoto iekļauto pētījumu iezīmes (pierādījumu kopums) 39](#_Toc80083441)

[3.3.2. Hiperkalciūrijas datu novērtējums 41](#_Toc80083442)

[3.3.2.1. Hiperkalciūrija – definīcijas 42](#_Toc80083443)

[3.3.2.2. Hiperkalciūrija – pētījumi no neobjektivitātes riska 1. līmeņa 42](#_Toc80083444)

[3.3.2.3. Hiperkalciūrija – pētījumi no neobjektivitātes riska 2. līmeņa 43](#_Toc80083445)

[3.3.2.4. Hiperkalciūrija – pētījumi no neobjektivitātes riska 3. līmeņa 43](#_Toc80083446)

[3.3.2.5. Dienā uzņemtais D vitamīna daudzums un vidējā kalcija/kreatinīna attiecība urīnā zīdaiņiem 44](#_Toc80083447)

[3.3.2.6. Hiperkalciūrija – secinājums 44](#_Toc80083448)

[3.3.3. Hiperkalciēmijas datu novērtējums 44](#_Toc80083449)

[3.3.3.1. Hiperkalciēmija – definīcijas 44](#_Toc80083450)

[3.3.3.2. Hiperkalciēmija – pētījumi no neobjektivitātes riska 1. līmeņa 45](#_Toc80083451)

[3.3.3.3. Hiperkalciēmija – pētījumi no neobjektivitātes riska 2. līmeņa 46](#_Toc80083452)

[3.3.3.4. Hiperkalciēmija – pētījumi no neobjektivitātes riska 3. līmeņa 46](#_Toc80083453)

[3.3.3.5. Hiperkalciēmija – citi dati 47](#_Toc80083454)

[3.3.3.6. Dienā uzņemtais D vitamīna daudzums un vidējā kopējā kalcija koncentrācija serumā zīdaiņiem 48](#_Toc80083455)

[3.3.3.7. Dienā uzņemtais D vitamīna daudzums un vidējā jonizētā kalcija koncentrācija serumā zīdaiņiem 49](#_Toc80083456)

[3.3.3.8. Hiperkalciēmija – secinājums 50](#_Toc80083457)

[3.3.4. Ektopiskās kalcifikācijas (piemēram, nefrokalcinozes) datu novērtējums 50](#_Toc80083458)

[3.3.4.1. Ektopiska kalcifikācija, piemēram, nefrokalcinoze – definīcija 51](#_Toc80083459)

[3.3.4.2. Nefrokalcinoze – pieejamie pētījumi 51](#_Toc80083460)

[3.3.4.3. Nefrokalcinoze – secinājums 51](#_Toc80083461)

[3.3.5. Par patoloģisku augšanu sniegtās informācijas novērtējums 51](#_Toc80083462)

[3.3.5.1. Patoloģiska augšana: definīcija 51](#_Toc80083463)

[3.3.5.2. Patoloģiska augšana – pētījumi, kuros tiek mērīta augšana 52](#_Toc80083464)

[3.3.5.3. Pētījumi, kuros mērīta sasniegtā ķermeņa masa/augums / galvas apkārtmērs 52](#_Toc80083465)

[3.3.5.4. Patoloģiska augšana – secinājums 53](#_Toc80083466)

[3.3.6. Par augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā iegūto datu novērtējums 53](#_Toc80083467)

[3.3.6.1. Augsta 25(OH)D koncentrācija serumā – oficiālo iestāžu un ārstu asociāciju sniegtās definīcijas 54](#_Toc80083468)

[3.3.6.2. Augsta 25(OH)D koncentrācija serumā – pētījumi no 2. neobjektivitātes riska līmeņa 55](#_Toc80083469)

[3.3.6.3. Augsta 25(OH)D koncentrācija serumā – pētījumi no 3. neobjektivitātes riska līmeņa 56](#_Toc80083470)

[3.3.6.4. Augsta 25(OH)D koncentrācija serumā – citi dati 56](#_Toc80083471)

[3.3.6.5. Augsta 25(OH)D koncentrācija serumā – secinājums 57](#_Toc80083472)

[3.4. Saindēšanās ar D vitamīnu gadījumu apraksti un pētījumi, kuros D vitamīna devas zīdaiņiem nedod katru dienu 58](#_Toc80083473)

[3.4.1. Rakstu identificēšana 58](#_Toc80083474)

[3.4.2. Gadījumu aprakstos par zīdaiņu saindēšanos ar D vitamīnu minētie rezultāti 58](#_Toc80083475)

[3.5. D vitamīna uzņemšana katru dienu salīdzinājumā ar vidējo sasniegto 25(OH)D koncentrāciju serumā – saistības starp devu un atbildes reakciju novērtējums 61](#_Toc80083476)

[3.5.1. Galīgā pierādījumu kopuma identificēšana analīzes vajadzībām 61](#_Toc80083477)

[3.5.2. Devas un atbildes reakcijas modelēšana pētījuma grupā, nosakot vidējo 25(OH)D koncentrāciju serumā un dienā ar uztura bagātinātājiem uzņemto D vitamīna daudzumu 62](#_Toc80083478)

[3.5.2.1. Moderatora mainīgie rādītāji 62](#_Toc80083479)

[3.5.2.2. Modeļa pieņēmumi – linearitāte, konstanta dispersija un normalitāte 64](#_Toc80083480)

[3.5.2.3. Labākais prognostiskais modelis 64](#_Toc80083481)

[3.5.2.4. Prognozētā pētījuma grupas vidējās un individuāli sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā izkliede 65](#_Toc80083482)

[3.5.2.5. Rezultāti – tādu zīdaiņu procentuālais daudzums, kam ir pārsniegta 25(OH)D koncentrācija serumā 66](#_Toc80083483)

[3.5.2.6. Nenoskaidroti nenoteiktības iemesli 68](#_Toc80083484)

[4. Dienā uzņemtā D vitamīna daudzuma novērtējums Eiropā dzīvojošiem zīdaiņiem (≤ 1 gada vecumā) 68](#_Toc80083485)

[4.1. Pārtikas patēriņa dati 68](#_Toc80083486)

[4.1.1. Pārtikas patēriņa dati, kas ir publicēti vai apkopoti, Eiropas Komisijai konsultējot dalībvalstis 68](#_Toc80083487)

[4.1.1.1. Informācija par bagātinātās pārtikas sastāvu Somijā 68](#_Toc80083488)

[4.1.1.2. Informācija par MZ un PĒMZ sastāvu Francijā 69](#_Toc80083489)

[4.1.1.3. Informācija par bagātinātās pārtikas sastāvu Nīderlandē 69](#_Toc80083490)

[4.1.1.4. Informācija par sastāvu no analītiski noteiktā D vitamīna daudzuma datu kopas 69](#_Toc80083491)

[4.1.1.5. No Nīderlandes un Apvienotās Karalistes saņemtā informācija par dozas palielinājumu 70](#_Toc80083492)

[4.1.1.6. Secinājums par publicētajiem vai dalībvalstu konsultāciju laikā apkopotajiem pārtikas sastāva datiem 70](#_Toc80083493)

[4.1.2. *EFSA* uzturvielu sastāva datubāzē iegūtā informācija par pārtikas sastāvu 70](#_Toc80083494)

[4.1.3. Informācija par pārtikas sastāvu no “Mintel” globālās jauno produktu datubāzes (*GNPD*) 71](#_Toc80083495)

[4.1.4. Zīdaiņiem paredzētās pārtikas ar normatīvajos aktos noteiktu D vitamīna daudzumu saturs 71](#_Toc80083496)

[4.2. Pārtikas patēriņš un D vitamīna uzņemšanas vai modelēšanas dati 72](#_Toc80083497)

[4.2.1. Informācija par D vitamīna uzņemšanu vai modelēšanas dati, kas publicēti vai apkopoti, Eiropas Komisijai konsultējot dalībvalstis 72](#_Toc80083498)

[4.2.1.1. Zīdaiņu uzņemtais D vitamīna daudzums – *EFSA* iepriekšējie novērtējumi 72](#_Toc80083499)

[4.2.1.2. No Nīderlandes saņemtā informācija par uzņemtā daudzuma modelēšanu un uzņemto daudzumu 72](#_Toc80083500)

[4.2.1.3. Uzņemtā daudzuma modelēšana Īrijā 73](#_Toc80083501)

[4.2.1.4. Informācija par uzņemto daudzumu no Beļģijas 74](#_Toc80083502)

[4.2.1.5. Informācija par uzņemto daudzumu no Dānijas 74](#_Toc80083503)

[4.2.1.6. Informācija par uzņemto daudzumu no Apvienotās Karalistes 75](#_Toc80083504)

[4.2.1.7. Informācija par uzņemto daudzumu no Somijas 75](#_Toc80083505)

[4.2.1.8. Secinājumi par D vitamīna uzņemšanas vai modelēšanas datiem, kas publicēti vai apkopoti, Eiropas Komisijai konsultējot dalībvalstis 75](#_Toc80083506)

[4.2.2. *EFSA* pieejamā informācija par individuālo pārtikas patēriņu zīdaiņiem ES 76](#_Toc80083507)

[4.3. *EFSA* veiktie uzņemtā daudzuma aprēķini 0–4 mēnešus veciem (ar maisījumiem barotiem) zīdaiņiem 78](#_Toc80083508)

[4.3.1. Aprēķinu metode (0–4 mēnešus veci ar maisījumiem baroti zīdaiņi) 78](#_Toc80083509)

[4.3.2. Aprēķinu rezultāti (0–4 mēnešus veci ar maisījumiem baroti zīdaiņi) 79](#_Toc80083510)

[4.4. *EFSA* veikts uzņemtā daudzuma novērtējums 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem 80](#_Toc80083511)

[4.4.1. Uzņemtā daudzuma vērtēšanas metode (vecums 4–12 mēneši) 80](#_Toc80083512)

[4.4.1.1. Dabisko D vitamīna saturu pārtikā raksturojošo datu atlase 80](#_Toc80083513)

[4.4.1.2. Par bagātināto pārtiku pieejamo datu atlase – netipisko vērtību analīze un datu tīrīšana 80](#_Toc80083514)

[4.4.1.3. Vērtību atlase D vitamīna satura noteikšanai nebagātinātā un bagātinātā pārtikā 82](#_Toc80083515)

[4.4.1.4. Ierosinātie uzņemšanas scenāriji 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem 84](#_Toc80083516)

[4.4.2. Uzņemtā daudzuma vērtēšanas rezultāti 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem 85](#_Toc80083517)

[5. Pieļaujamā augstākā uzņemamā D vītamīna daudzuma zīdaiņiem atvasināšana 88](#_Toc80083518)

[5.1. Hiperkalciūrija 88](#_Toc80083519)

[5.2. Hiperkalciēmija 89](#_Toc80083520)

[5.3. Ektopiska kalcifikācija (piemēram, nefrokalcinoze) 89](#_Toc80083521)

[5.4. Patoloģiska augšana 90](#_Toc80083522)

[5.5. Secinājumi par D vitamīna uzņemšanu katru dienu un nevēlamām blakusparādībām 90](#_Toc80083523)

[5.6. 25(OH)D koncentrācija serumā 90](#_Toc80083524)

[5.6.1. Zīdaiņi līdz 6 mēnešu vecumam 91](#_Toc80083525)

[5.6.2. 6–12 mēnešus veci zīdaiņi 92](#_Toc80083526)

[5.6.3. Vispārīgi komentāri par modeli 92](#_Toc80083527)

[5.6.4. Gadījumu apraksti 92](#_Toc80083528)

[6. Riska raksturojums 93](#_Toc80083529)

[6.1. Riska raksturojums par 6 mēnešiem jaunākiem zīdaiņiem 93](#_Toc80083530)

[6.2. Riska raksturojums ≥ 6 mēnešus veciem zīdaiņiem 93](#_Toc80083531)

[7. Secinājumi 94](#_Toc80083532)

[7.1. Secinājumi par D vitamīna AD zīdaiņiem 94](#_Toc80083533)

[7.2. Secinājumi par maksimālo normatīvajos aktos noteikto D vitamīna saturu zīdaiņiem (līdz 4 mēnešu vecumam) paredzētajos maisījumos 94](#_Toc80083534)

[7.3. Secinājumi par 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem 95](#_Toc80083535)

[8. Ieteikumi izpētei 96](#_Toc80083536)

[Atsauces 97](#_Toc80083537)

[Saīsinājumi 115](#_Toc80083538)

[A pielikums. Sistemātiska literatūras meklēšana apdraudējuma raksturošanai – literatūras meklēšanas rezultātu kartēšana atbilstoši valodai (piemēram, “Embase” datubāzē) 118](#_Toc80083539)

[B pielikums. Sistemātiska literatūras meklēšana apdraudējuma raksturošanai – sākotnējie piemērotības kritēriji saistībā ar pētījuma īpašībām/grupām 119](#_Toc80083540)

[C pielikums. Sistemātiska literatūras meklēšana apdraudējuma raksturošanai – meklēšanas stratēģijas 122](#_Toc80083541)

[D pielikums. Sistemātiska literatūras meklēšana apdraudējuma raksturošanai – iepriekš definēts parametru saraksts datu izgūšanai no iekļautajiem pētījumiem. 128](#_Toc80083542)

[E pielikums. Sistemātiska literatūras meklēšana apdraudējuma raksturošanai – meklēšanas un skrīninga iznākums 131](#_Toc80083543)

[F pielikums. Neobjektivitātes riska vērtēšana – instruments ar domēnam specifiskiem jautājumiem un atbilstošais pētījuma plānojums 132](#_Toc80083544)

[G pielikums. Neobjektivitātes riska noteikšana atsevišķiem pētījumiem, kuros pētīta hiperkalciūrija / kalcija līmenis urīnā 134](#_Toc80083545)

[H pielikums. Neobjektivitātes riska noteikšana atsevišķiem pētījumiem, kuros pētīta hiperkalciēmija / kalcija līmenis serumā 136](#_Toc80083546)

[I pielikums. Neobjektivitātes riska noteikšana atsevišķiem pētījumiem, kuros pētīta nefrokalcinoze 138](#_Toc80083547)

[J pielikums. Neobjektivitātes riska noteikšana atsevišķiem pētījumiem, kuros pētīti antropometriskie rādītāji 139](#_Toc80083548)

[K pielikums. Neobjektivitātes riska noteikšana atsevišķos pētījumos, kuros pētīta augsta 25(OH)D koncentrācija serumā 140](#_Toc80083549)

[L pielikums. Novērtējums – plašas literatūras meklēšanas rezultātā iekļauto pētījumu īpašību kopsavilkums 142](#_Toc80083550)

[M pielikums. Novērtējums – pētījumi, kuros ziņots par kalcija/kreatinīna attiecību urīnā 153](#_Toc80083551)

[N pielikums. Novērtējums – pētījumi, kuros ziņots par kopējo kalcija koncentrāciju serumā (3. līmenis) 154](#_Toc80083552)

[O pielikums. Novērtējums – pētījumi, kuros norādītas jonizētā kalcija vērtības 157](#_Toc80083553)

[P pielikums. Datu izklājgrafiks par pētījumiem, kuros norādīts vidējais ķermeņa garums (cm) un vidējā ķermeņa masa (g) (1.–2. līmenis) 158](#_Toc80083554)

[Q pielikums. Novērtējums – D vitamīna saturs zīdaiņiem līdz 1 gada vecumam paredzētos 46 uztura bagātinātājos 160](#_Toc80083555)

[A pielikums. Statistikas metodes, kas izmantotas, lai aprēķinātu uzņemtā daudzuma un 25(OH)D koncentrācijas serumā atbildes reakcijas saistību, uzņemot D vitamīnu ar uztura bagātinātājiem katru dienu, un lai noteiktu tādu zīdaiņu procentuālo daudzumu, kam ir pārsniegta 25(OH)D koncentrācija serumā 162](#_Toc80083556)

[B pielikums. 4–12 mēnešus vecu zīdaiņu dienā uzņemtā D vitamīna daudzuma un 8 uzņemšanas scenāriju novērtēšanas rezultāti 163](#_Toc80083557)

# **1. Ievads**

# **1.1. Eiropas Komisijas sniegtā pamatinformācija**

Komisijas Direktīvā 2006/141/EK4 ir ietvertas prasības ES tirgū pieejamajiem maisījumiem zīdaiņiem un papildu ēdināšanas maisījumiem zīdaiņiem. Ar Komisijas Deleģēto regulu (ES) 2016/1273 no 2020. gada atceļ Direktīvu 2006/141/EK un pārskata maisījumiem zīdaiņiem un papildu ēdināšanas maisījumiem zīdaiņiem piemērojamos noteikumus, ņemot vērā Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestādes (*EFSA*) 2014. gada atzinumu.[[7]](#footnote-7)

Direktīvā 2006/141/EC noteikts, ka maisījumiem zīdaiņiem D vitamīns jāsatur daudzumā no 1 līdz 2,5 μg/100 kcal, bet papildu ēdināšanas maisījumiem zīdaiņiem – diapazonā no 1 līdz 3 μg/100 kcal. Deleģētajā Regulā (ES) 2016/127 Komisija ir noteikusi, ka D vitamīna līmenis maisījumiem zīdaiņiem un papildu ēdināšanas maisījumiem zīdaiņiem ir diapazonā no 2 līdz 3 μg/100 kcal. Minimālo daudzumu 2 μg/100 kcal *EFSA* ieteica savā 2014. gada zinātniskajā atzinumā, un maksimālais daudzums 3 μg tika attiecināts arī uz maisījumiem zīdaiņiem, jo tas bija droši izmantots papildu ēdināšanas maisījumos zīdaiņiem un, ņemot vērā tehnoloģiskos apsvērumus, to ierosināja ražotāji.

Tika izteiktas bažas, ka, barojot zīdaiņus ar lielu daudzumu maisījumu, kas satur 3 μg D vitamīna/100 kcal, un vēl arī saņemot D vitamīnu saskaņā ar attiecīgās valsts uztura bagātinātāju uzņemšanas kārtību (piemēram, 10 μg dienā ar uztura bagātinātājiem, kā tas ieteikts Somijā), daži zīdaiņi var uzņemt D vitamīnu tādā daudzumā, kas var radīt nekaitīguma apdraudējumu. Šīs bažas rada aprēķini, kas liecina, ka dažiem zīdaiņiem, lietojot uzturā lielā daudzumā maisījumus, kas satur 3 μg D vitamīna/100 kcal, un vēl arī saskaņā ar valstī spēkā esošo uztura bagātinātāju došanas kārtību uzņemamo daudzumu, kopējais dienā uzņemtais D vitamīna daudzums var pārsniegt *EFSA* 2012. gadā D vitamīnam noteikto pieļaujamo augstāko uzņemamo daudzumu (zīdaiņiem 25 μg dienā).[[8]](#footnote-8) Tika aktualizēta problēma, kas saistīta ar to, ka pašlaik spēkā esošais pieļaujamais augstākais uzņemamais D vitamīna daudzums zīdaiņiem noteikts, pamatojoties uz eksperimentiem ar tādu D vitamīna formu (D2 vitamīnu), kas var būt mazāk efektīva nekā pašlaik pārtikas bagātināšanai un uztura bagātinātājos izmantotā D vitamīna forma (D3 vitamīns).

Lai nodrošinātu augstāko aizsardzības līmeni ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem, Komisija vēlētos saņemt *EFSA* atzinumu par šo tēmu. Proti, Komisija vēlētos, lai *EFSA* novērtē, vai tādu maisījumu izmantošana, kas satur D vitamīnu 3 μg/100 kcal, ņemot vērā papildu D vitamīna uzņemšanu ar uztura bagātinātājiem, ir droša zīdaiņiem un kādos apstākļos.

Lai vislabākajā veidā atbildētu uz šo jautājumu, *EFSA* jāizvērtē jaunākie zinātniskie pierādījumi un, ja nepieciešams, jāpārskata tās 2012. gada atzinums par zīdaiņiem pieļaujamo augstāko uzņemamo D vitamīna daudzumu. Tā kā *EFSA* atzinums ir pieņemts salīdzinoši nesen, *EFSA* uzmanība jāpievērš tikai zīdaiņiem, nevis citām 2012. gada atzinumā ietvertajām iedzīvotāju grupām.

# **1.2. Eiropas Komisijas noteiktie darba uzdevumi**

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 178/2002[[9]](#footnote-9) 29. panta 1. punkta a) apakšpunktu Eiropas Komisija lūdz *EFSA* sniegt atzinumu, ja nepieciešams, atbilstoši jaunākajiem zinātniskajiem pierādījumiem pārskatot D vitamīna pieļaujamo augstāko uzņemamo daudzumu (AD), kas nevar radīt nevēlamu blakusparādību risku zīdaiņiem.

# **1.3. Darba uzdevumu interpretācija un identificētie apakšjautājumi (apdraudējuma raksturojums, uzņemtā daudzuma novērtēšana un riska raksturojums)**

Ņemot vērā turpmākajās iedaļās izklāstītos apsvērumus, īpaši attiecībā uz apdraudējuma identificēšanu (1.10. iedaļa), *EFSA* šo uzdevumu interpretē šādi:

- apdraudējuma raksturojums:

a) pamatojoties uz sistemātisku informācijas meklēšanu literatūrā (3. iedaļa), novērtēt zīdaiņiem (t. i., bērniem vecumā līdz 12 mēnešiem) iespējamo saistību starp D vitamīna uzņemšanu un nevēlamām blakusparādībām, kā arī mērķparametriem, lai atbildētu uz šādiem jautājumiem:

i) vai ir pieejami jauni pierādījumi par liela D vitamīna daudzuma uzņemšanu un nevēlamām blakusparādībām / mērķparametru nevēlamām izmaiņām?

ii) vai ir pietiekami pierādījumu, lai mainītu pašlaik zīdaiņiem noteikto D vitamīna AD 25 μg dienā?

b) ja piemērojams, veikt devas un atbildes reakcijas saistības kvantitatīvu novērtējumu;

- uzņemšanas novērtēšana – novērtēt, cik daudz D vitamīna dienā uzņem zīdaiņi Eiropā (4. iedaļa);

- riska raksturojums – novērtēt risku, ka daži zīdaiņi varētu uzņemt par AD lielāku daudzumu D vitamīna, īpaši ņemot vērā lielo tādu maisījumu patēriņu, kas satur līdz 3 μg D vitamīna/100 kcal (6. iedaļa).

# **1.4. Iepriekšējie D vitamīna novērtējumi**

**AD** ir maksimālais no visiem avotiem kopā (t. i., no pārtikas produktiem, kā arī uztura bagātinātājiem2) dienā ilgstoši uzņemtais uzturvielas daudzums, kam nav raksturīga spēja izraisīt nevēlamu blakusparādību risku cilvēkiem (EFSA NDA Panel, 2010).

Tā kā divos pētījumos (Ala-Houhala, 1985; Vervel et al., 1997) netika konstatēta ar D2 vitamīna lietošanu saistīta hiperkalciēmija, ES Pārtikas zinātniskā komiteja (SCF, 2003) 0–24 mēnešus veciem zīdaiņiem un maziem bērniem noteica AD 25 μg dienā. Šajos pētījumos līdz 5 mēnešiem pēc dzimšanas ar krūti barotie vai ar maisījumiem barotie zīdaiņi saņēma 25 μg D vitamīna dienā un vēl arī D vitamīnu no maisījuma zīdaiņiem (MZ) ar D vitamīna piedevu. Daudzumu 25 μg D vitamīna dienā uzskatīja par nenovērojamās nelabvēlīgās ietekmes līmeni (*no observed adverse effect level; NOAEL*), un par piemērotu uzskatīja nenoteiktības koeficientu (*uncertainty factor; UF*) 1, jo abos pētījumos 25-hidroksi-D vitamīna (25(OH)D) koncentrācija serumā (1.8. iedaļa) bija zem paaugstināta hiperkalciēmijas riska sliekšņa vērtības, kas pieaugušajiem bija augstāka par 200 nmol/l. **Turpmākajās šī zinātniskā atzinuma iedaļās konsekventi tiks izmantots termins 25(OH)D koncentrācija serumā** neatkarīgi no tā, vai mērījumi patiesībā tika veikti serumā vai plazmā.

Ziemeļamerikā ASV Medicīnas institūts 0–6 mēnešus veciem zīdaiņiem kā AD noteica 25 μg dienā, pamatojoties uz *NOAEL* 45 μg dienā un piemērojot *UF* 0,5, lai izvairītos no toksicitātes arī zīdaiņiem agrīnā vecumā, kā arī iegūto vērtību noapaļojot (IOM, 2011). Šī *NOAEL* vērtība iegūta no datiem par normālu augšanu zīdaiņiem, kas saņem vidēji 45 μg D vitamīna dienā (Fomon et al., 1966) (3.3.5. iedaļa). Tika pieņemts, ka 6–12 mēnešus veciem zīdaiņiem ar lielāku ķermeņa masu panesamība uzlabosies, līdz ar to *IOM* pievienoja 12,5 μg dienā 0–6 mēnešus veciem zīdaiņiem noteiktajam AD, iegūstot LD 37,5 μg dienā.

Pēc Eiropas Komisijas 2010. gadā izteiktā lūguma pārskatīt *SCF* 2003. gadā visām iedzīvotāju grupām noteiktos D vitamīna AD, *EFSA* ņēma vērā, ka aizvien nav pietiekamu datu par zīdaiņiem, kurus izmantot *NOAEL* vai zemākā novērojamās nelabvēlīgās ietekmes līmeņa (*lowest observed adverse effect level; LOAEL*), noteikšanai, un iztirzāja septiņas atsauces (EFSA NDA Panel, 2012a). Šajā zinātniskajā atzinumā ir aprakstīti vēsturiskie pierādījumi par aizkavētu augšanu, kas iegūti vienā nelielā pētījumā deviņiem zīdaiņiem, kuri līdz 1 gada vecumam saņēma D vitamīnu atbilstoši dažādām shēmām līdz 45 μg dienā, salīdzinot ar sešiem zīdaiņiem, kuri saņēma 8,5 μg dienā vai mazāku daudzumu (Jeans un Stearns, 1938). Taču citā nelielā pētījumā, dodot devas līdz 54 μg D3 vitamīna dienā (vidēji 45 μg dienā) līdz aptuveni 5 mēnešu vecumam, šādu ietekmi nekonstatēja (Fomon et al., 1966) (3.3.5. iedaļa). Liels, ilgstošs, prospektīvs kohortu pētījums (Hyppönen et al., 2011) (3.3.5. iedaļa), kurā salīdzināja augumu pētāmajām personām, kas zīdaiņa vecumā bija saņēmušas D vitamīnu (nekonkretizējot) 50 μg dienā, < 50 μg dienā vai > 50 μg dienā, neapstiprināja Džīnsa [*Jeans*] un Stīrnsas [*Stearns*] (1938) konstatējumus par aizkavētu augšanu. Pētījumi par agrīnu iejaukšanos, dodot devas līdz 25 μg D2 vitamīna dienā (papildus daudzumam, kas tiek uzņemts ar mātes pienu vai ar bagātinātu MZ) līdz 5 mēnešiem pēc dzimšanas, neliecināja, ka šāda daudzuma uzņemšana zīdaiņiem būtu saistīta ar hiperkalciēmiju (Ala-Houhala, 1985; Vervel et al., 1997). Tika izvērtēti divi citi ar zīdaiņiem veikti pētījumi, taču tie netika izmantoti AD noteikšanai, jo vienā tika lietota lielas D vitamīna devas (trieciendevas) terapija (Barrueto et al., 2005), bet otrs pētījums bija īslaicīgs (Gordon et al., 2008). Ņemot vērā ierobežoto pierādījumu daudzumu, kas iegūts kopš pēdējās riska novērtēšanas (*SCF*, 2003), ekspertu grupa uzskatīja, ka iepriekš 0–12 mēnešus veciem zīdaiņiem noteiktais **AD 25 μg D vitamīna dienā** ir jāsaglabā. Šajā pašā atzinumā AD 1–10 gadus veciem bērniem bija noteikts 50 μg dienā.

Zinātniskā konsultatīvā komiteja uztura jomā (*Scientiﬁc Advisory Committee on Nutrition*; *SACN*, 2016) un Pārtikā, plaša patēriņa precēs un vidē esošo ķīmisko vielu toksicitātes izvērtēšanas komiteja (*Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment;COT*, 2015) piekrita, ka *EFSA* zīdaiņiem noteiktā D vitamīna AD 25 μg dienā saglabāšana ir atbilstoša.

Citā kontekstā pēc Eiropas Komisijas lūguma atjaunināt *SCF* (1993) iepriekš noteiktās ar uzturu uzņemtās devas atsauces vērtības (*dietary reference values; DRV*) *EFSA* analizēja devas un atbildes reakcijas saistību starp kopējo uzņemto D vitamīna daudzumu un vidējo sasniegto 25(OH)D koncentrāciju serumā (D vitamīna statusa biomarķieri) katrā no 83 grupām 35 pētījumos, kuros lietots D3 vitamīns un kuri veikti, pieņemot, ka ādā notiek minimāla D vitamīna sintēze (metaregresija) (EFSA NDA Panel, 2016). Šo modeli izmantoja, lai noskaidrotu, kāds D vitamīna daudzums ir jāuzņem pieaugušajiem un bērniem, lai sasniegtu 25(OH)D mērķa koncentrāciju serumā 50 nmol/l, kas noteikta, pamatojoties uz saistību ar kaulu un muskuļu sistēmu ietekmējošiem iznākumiem. Noskaidrotais uzņemamais daudzums atbilst D vitamīnam noteiktā atbilstošā uzņemtā daudzuma (AUD) definīcijai.[[10]](#footnote-10) Taču iekļaušanas kritērijiem šajā analīzē atbilda pārāk mazs daudzums par zīdaiņiem iegūto datu, un AUD 10 μg dienā zīdaiņiem bija noteikts, pamatojoties uz citiem datiem (EFSA NDA Panel, 2016).

Šajā īsajā pārskatā ekspertu grupa akcentē divas attiecībā uz D vitamīnu zīdaiņiem ES noteiktās atsauces vērtības, t. i., AUD 10 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2016) un AD 25 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2012a). Devas un atbildes reakcijas saistību starp D vitamīna uzņemšanu un biomarķieri ekspertu grupa iepriekš izmantoja, lai noteiktu AUD pieaugušajiem un bērniem, bet ne zīdaiņiem, jo nebija pieejami dati. Ekspertu grupa ņem vērā, ka iepriekš AD zīdaiņiem (ES vai ārpus tās) bija noteikts, ņemot vērā informāciju par D vitamīna uzņemšanu un lineāro augšanu, kā arī informāciju par D vitamīna uzņemšanu un kalcija līmeni serumā vai hiperkalciēmijas risku. Ekspertu grupa arī ņēma vērā, ka, lai gan *IOM* ir noteikusi atšķirīgas D vitamīna AD vērtības pirmajā un otrajā dzīves pusgadā, gan *SCF*, gan *EFSA* ir noteikušas vienu vienotu AD pirmajam dzīves gadam.

# **1.5. D vitamīna formas (vitamēri) un to avoti pārtikā**

D vitamīns ir taukos šķīstošs vitamīns un D2 vitamīna (ergokalciferola) un D3 vitamīna (holekalciferola) vispārējs apzīmējums.[[11]](#footnote-11) D2 vitamīns tiek sintezēts, kad augos, sēnēs un rauga sēnītēs esošais ergosterols tiek pakļauts ultravioletā (UV) B starojuma ietekmei, bet D3 vitamīns var veidoties cilvēka un dzīvnieka organismā pēc ādas pakļaušanas UV-B starojuma iedarbībai (1.7.1.1. iedaļa), kā arī tiek sintezēts dažos augos (ķērpjos).

Tika iztirzāti galvenie dabiskā D vitamīna avoti pārtikā (EFSA NDA Panel, 2016). Īsumā:

* D3 vitamīna avoti ir dzīvnieku izcelsmes pārtikas produkti, piemēram, zivis (jo īpaši treknas zivis un zivju aknas), subprodukti (īpaši aknas), gaļa, gaļas produkti un olu dzeltenumi;
* 25(OH)D dažādā daudzumā ir dažu dzīvnieku izcelsmes produktu sastāvā. Tā kā tiek uzskatīts, ka 25(OH)D bioloģiskā aktivitāte pārtikas produktos ir lielāka nekā dabiskajam D vitamīnam, aprēķinot kopējo D3 vitamīna daudzumu, dažās pārtikas produktu sastāva tabulās 25(OH)D3 ir izmantots pārrēķina koeficients 5, tostarp Apvienotajā Karalistē, Dānijā un Šveicē;
* dabisks D2 vitamīna avots ir dažas augstākās sēnes, piemēram, ēdamās sēnes, ja tās tiek pakļautas UV-B starojuma iedarbībai.

Pārtikas produktiem[[12]](#footnote-12), kā arī uztura bagātinātājiem var pievienot D3 un D2 vitamīnu.[[13]](#footnote-13)

# **1.6. Vispārīgi apsvērumi par zīdaiņu pārtiku**

Zīdaiņus kopš dzimšanas var barot tikai ar mātes pienu, tikai ar maisījumiem vai abējādi, noteiktā vecumā uzsākot papildu ēdināšanu (EFSA NDA Panel, 2009).

Vidējā D vitamīna koncentrācija mātes pienā veselām, ar krūti barojošām sievietēm, kas nelieto uztura bagātinātājus (vai lieto uztura bagātinātājus, bet D vitamīna daudzums ir mazāks par AD), ir zema – diapazonā no 0,25 līdz 2,0 μg/l (Dawodu un Tsang, 2012; EFSA NDA Panel, 2013, 2016). Maisījumi zīdaiņiem un papildu ēdināšanas[[14]](#footnote-14) maisījumi zīdaiņiem (MZ un PĒMZ) pašlaik tiek bagātināti ar D vitamīnu,[[15]](#footnote-15) tāpat kā daži komerciāli pieejamie papildu ēdināšanai izmantotie pārtikas produkti.[[16]](#footnote-16) Citos papildu ēdināšanai izmantotajos pārtikas produktos var būt dabiski zems (piemēram, augļos vai dārzeņos) vai dabiski augsts (piemēram, zivīs) D vitamīna līmenis vai arī tie var būt bagātināti ar D vitamīnu. Ekspertu grupa ņēma vērā, ka Eiropas Bērnu gastroeneterologu, hepatologu un uztura speciālistu asociācijas (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; ESPGHAN*) Uztura komiteja iesaka visiem zīdaiņiem pirmā dzīves gada laikā, sākot no dzimšanas brīža, katru dienu iekšķīgi uztura bagātinātāju veidā dot 10 μg D vitamīna (Braegger et al., 2013; EFSA NDA Panel, 2016).

# **1.7. D vitamīna funkcijas, fizioloģija un metabolisms**

D vitamīna funkcijas organismā īsteno tā aktīvais metabolīts 1,25-dihidroksi-D vitamīns (1,25(OH)2D: 1,25(OH)2D2 vai 1,25(OH)2D3, ko dēvē par kalcitrioliem). Pie tām pieder kalcija un fosfora koncentrācijas uzturēšana un regulēšana, kas ir kritiski svarīgi veselīgu kaulu attīstībai un uzturēšanai, kā arī būtiski ietekmē citus audus (1.7.2. iedaļa). D vitamīna fizioloģijas vispārīgie aspekti, funkcijas un metabolisms ir iztirzāti iepriekš (EFSA NDA Panel, 2016), un šī informācija ir apkopota turpmākajās iedaļās, ja iespējams, īpaši akcentējot uz zīdaiņiem attiecināmos datus.

## **1.7.1. D vitamīna fizioloģija**

## **1.7.1.1. D vitamīna sintēze ādā**

D3 vitamīns tiek sintezēts ādā no 7-dehidroholesterīna pēc ādas pakļaušanas saules vai citu avotu radīta UV-B starojuma iedarbībai. Vispirms veidojas D3 vitamīna sākotnējā forma, kas tūlīt termiskas izomerizācijas rezultātā tiek pārveidota par D3 vitamīnu. Ādā sintezētais D3 vitamīns iekļūst asinsritē, saistīts pie D vitamīnu saistošās olbaltumvielas (*DBP*). Ja āda ilgstoši tiek pakļauta saules/UV-B starojuma iedarbībai, ādā notiek gan D3 vitamīna sākotnējās formas, gan D3 vitamīna fotosadalīšanās par bioloģiski neaktīviem izomēriem (Webb et al., 1989), līdz ar to tiek novērsta D vitamīna toksiskā iedarbība ilgstošas saules iedarbības rezultātā (Holick, 1994).

Endogēnā D vitamīna sintēze ādā ir atkarīga no daudziem faktoriem (piemēram, no ģeogrāfiskā platuma, gadalaika, ozona slāņa, mākoņiem, virsmas veida, piemēram, sniega, ārpus telpām pavadītā laikā, lietotā aizsarglīdzekļa pret sauli, ādas tipa, vecuma) (EFSA NDA Panel, 2016). Palielinoties ģeogrāfiskajam platumam, saules gaismas kvalitāte un kvantitāte daļu gada nav pietiekama D3 vitamīna sintēzei ādā (Engelsen et al., 2005; EFSA NDA Panel, 2016).

Raizējoties par UV starojuma izraisītu ādas un acu bojājumu, tiek sniegti ieteikumi mazināt UV starojuma iedarbību uz zīdaiņiem, jo to uzskata par kaitīgu veselībai (American Academy of Pediatrics, 1999; Wagner un Greer, 2008; Balk, 2011). Šī ieteikuma rezultātā endogēnā D vitamīna sintēze zīdaiņiem var būt vāja.

Lai gan citu vecuma grupu pārstāvjiem, izņemot zīdaiņus, D3 vitamīna sintēze ādā vasaras mēnešos var būt galvenais D vitamīna avots un var apmierināt indivīda vajadzības, **ekspertu grupa uzskata**, ka zīdaiņiem tā var nebūt, tādēļ ir vairāk atkarīgi no D vitamīna uzņemšanas ar uzturu.

## **1.7.1.2. D vitamīna uzsūkšanās zarnās**

D vitamīns no pārtikas uzsūcas tievajās zarnās, uzsūkšanās efektivitāte parasti ir 55–99 %, un atšķirības starp D2 un D3 vitamīnu netiek konstatētas (Thompson et al., 1966; Lo et al., 1985; Jones, 2014; Borel et al., 2015; Reboul, 2015). Uzsūkšanās process ir efektīvāks žults sāļu klātbūtnē un tad, ja tievo zarnu lūmenā ir ar uzturu uzņemtie tauki. Pēc uzsūkšanās no zarnām D vitamīns tiek iekļauts hilomikronu sastāvā, kuri caur limfātisko sistēmu nokļūst sistēmiskajā asinsritē (Jones, 2013). Pētījumā ar iznēsātiem zīdaiņiem D2 vitamīna uzsūkšanās (pēc ievadīšanas caur orogastrālu zondi) bija laba gan jaunākiem, gan vecākiem zīdaiņiem (attiecīgi vienu dienu veciem vai par 10 dienām vecākiem zīdaiņiem). Uzsūkšanās efektivitāte palielinājās līdz ar vecumu, pastiprinoties žults sāļu sekrēcijai (Hollis et al., 1996). Vērtējot asinsritē esošā D vitamīna koncentrācijas paaugstināšanu, D3 vitamīna palmitāts brīvam D2 vitamīnam bija līdzvērtīgs tikai aptuveni 3 mēnešu vecumā, kas skaidrojams ar atkarību no kuņģa-zarnu trakta brieduma un esterāžu sekrēcijas (Hollis et al., 1996).

## **1.7.1.3. D vitamīna transports asinīs un metabolisms**

D2 un D3 vitamīni pēc atbrīvošanās no hilomikroniem vai *DBP* aknās tiek pakļauti 25-hidroksilācijai attiecīgi par 25(OH)D2 un 25(OH)D3 (IOM, 2011; Jones, 2014). 25(OH)D pēc tam nokļūst asinsritē, piesaistīts pie *DBP*. Pieaugušajiem 85–90 % 25(OH)D asinīs tiek transportēti saistītā veidā ar *DBP*, 10–15 % – saistītā veidā ar albumīnu un < 1 % – brīvā formā (Bikle et al., 1985; Powe et al., 2013; Chun et al., 2014; Yousefzadeh et al., 2014).

25(OH)D koncentrācija serumā atspoguļo D vitamīna daudzumu, kas sintezēts ādā un uzņemts ar pārtiku. Serumā esošais 25(OH)D2 ir uzņemts tikai ar uzturu, bet serumā esošais 25(OH)D3 var būt uzņemts ar uzturu vai sintezēts ādā. Nieres ir galvenā vieta, kur notiek 25(OH)D 1α-hidroksilācija (Jones, 2014) par 1,25(OH)2D. 1α-hidroksilāzes darbību regulē kalcijs, fosfāti un tos regulējošie hormoni. Asinīs 1,25(OH)2D tiek transportēts galvenokārt saistītā veidā ar *DBP* un albumīnu (Bikle et al., 1986; Jones et al., 1998; Powe et al., 2013). 25(OH) D koncentrācija serumā ir aptuveni 1000 reižu augstāka nekā 1,25(OH)2D koncentrācija. Pieaugušajiem 25(OH)D vidējais pusperiods serumā ir aptuveni 13–15 dienas (Jones et al., 2014), bet 1,25(OH)2D pusperiods serumā ir dažas stundas (Jones et al., 1998; IOM, 2011). Ekspertu grupas rīcībā nav datu, kas liecinātu, ka 25(OH)D pusperiods serumā zīdaiņiem pēc vitamīna uzņemšanas parastā veidā būtu citāds.

25(OH)D C3-epimērs (3-epi-25(OH)D) serumā ir konstatēts 20–98 % **zīdaiņu** (piemēram, (Singh et al., 2006; Gallo et al., 2013a)). 3-epi-25(OH)D var veidot līdz aptuveni 40 % no kopējās 25(OH)D koncentrācijas serumā, kas noteikta zīdaiņiem agrīnā vecumā (Stepman et al., 2011; Ooms et al., 2016). 1050 zīdaiņu kohortā (Kiely et al., 2017) zīdaiņiem, kuriem 25(OH)D3 līmenis bija > 15 nmol/l (99,4 % visu zīdaiņu), kas atbilst vidēji (diapazonam) 11,2 (6–35) % no kopējās 25(OH)D koncentrācijas, 3-epi-25(OH)D3 konstatēja arī nabassaites asiņu serumā. Šajā kohortā 3-epi-25(OH)D3 koncentrācija nabassaites asinīs bija nozīmīgi pozitīvā veidā saistīta ar 25(OH)D3 daudzumu nabassaites asinīs un negatīvā veidā – ar gestācijas vecumu un mātes vecumu.

Omss [*Ooms*] *et al*. (2016) ziņoja, ka 3-epi-25(OH)D3 koncentrācija pirmajās dzīves nedēļās bija salīdzinoši zema (vidēji (diapazonā) 3 (1–7) nmol/l) ar mazu relatīvo ieguldījumu 25(OH)D3 koncentrācijas veidošanā (< 10 %). 3-epi-25(OH)D3 koncentrācija paaugstinājās no otrās dzīves nedēļas, augstāko līmeni novēroja otrajā un trešajā mēnesī, kad tas dažiem zīdaiņiem bija pat 200 nmol/l. Relatīvais 3-epi-25(OH)D3 ieguldījums 25(OH)D3 koncentrācijas veidošanā bija līdz 36 % iznēsātiem zīdaiņiem. No 3 mēnešu vecuma novēroja strauju 3-epi-25(OH)D3 absolūtā vai relatīvā līmeņa pazemināšanos, pēc tam tas saglabājās relatīvi konstantā zemā koncentrācijā (vidēji (diapazonā) 8 (1–62) nmol/l, < 10 % no 25(OH)D3).

Augsta 3-epi-25(OH)D koncentrācija zīdaiņa vecumā, iespējams, ir saistīta ar tā veidošanos pēc piedzimšanas, nevis ar uzkrājumiem augļa organismā (Bailey et al., 2014). 3-epi-25(OH)D metaboliskā nozīme nav skaidra. Tas tiek pārveidots par 3-epi-1,25(OH)2D, kas saistās pie D vitamīna receptora (VDR) ar mazāku afinitāti nekā 1,25(OH)2D. Tas ir konstatēts arī vecāku bērnu un pieaugušo serumā, taču daudz zemākā koncentrācijā (piemēram, (Bailey et al., 2013)). Specifiskie aspekti, ar ko jāsastopas, analizējot 25(OH)D koncentrāciju serumā zīdaiņiem, īpaši attiecībā uz 3-epi-25(OH)D koncentrāciju, ir iztirzāti 1.8.6.3. iedaļā.

## **1.7.1.4. Izkliede audos un uzglabāšana**

Dažu stundu laikā pēc norīšanas vai sintēzes ādā D vitamīns nokļūst aknās vai arī D vitamīna vai tā 25(OH)D un 1,25(OH)2D metabolītu veidā nokļūst dažādos audos, no kuriem taukaudi tiek uzskatīti par galveno D vitamīna krātuvi organismā (Blum et al., 2008).

25(OH)D caur **placentu** nokļūst augļa organismā, un arī tur tas tiek pārveidots par 1,25(OH)2D vai 24,25(OH)2D (Paulson un DeLuca, 1986; Salle et al., 2002; Kovacs, 2008; Dror un Allen, 2010; Shin et al., 2010; Young et al., 2014).

## **1.7.1.5. Sadalīšanās un eliminācija**

Brīvais 1,25(OH)2D, kas nokļūst mērķšūnās, vai nu tiek strauji metabolizēts, vai piesaistīts pie VDR (Lehmann un Meurer, 2010). D vitamīna metabolīti organismā tiek sadalīti oksidatīvā veidā CYP24A1 (24-hidroksilāzes) ietekmē (EFSA NDA Panel, 2016). 1,25(OH)2D stingri kontrolē pats savu sadalīšanos, stimulējot 24-hidroksilāzi (IOM, 2011). Lielākā daļa D vitamīna sadalīšanās ceļa metabolītu izdalās žultī (Jones, 2013) un pēc tam ar izkārnījumiem. Ekspertu grupas rīcībā nav specifiskas informācijas par D vitamīna sadalīšanos un elimināciju zīdaiņiem.

## **1.7.2. Bioloģiski aktīvā metabolīta 1,25(OH)2D funkcijas**

1,25(OH)2D (t. i., 1,25(OH)2D3 un 1,25(OH)2D2) galvenā funkcija ir kopā ar parathormonu (PTH) un fibroblastu augšanas faktoru (FGF-23) uzturēt asinsritē kalcija un fosfora homeostāzi (EFSA NDA Panel, 2012a, 2016; Jones, 2013). Galvenie 1,25(OH)2D mērķaudi ir zarnas, nieres un kauli. Zarnās 1,25(OH)2D saistās pie VDR, lai veicinātu kalcija un fosfora uzsūkšanos aktīvā veidā. Nierēs 1,25(OH)2D stimulē no PTH atkarīgo kalcija reabsorbciju kanāliņos, kā rezultātā pastiprinās 1,25(OH)2D veidošanās no 25(OH)D proksimālajos kanāliņos (Holt un Wysolmerski, 2011). Kaulos PTH un 1,25(OH)2D mijiedarbojas, lai aktivizētu osteoklastus, kas nodrošina kaulaudu resorbciju, izdalot asinsritē kalciju un fosforu (Holick, 2006b, 2007). Kalcija un fosfātu homeostāzes uzturēšana ir īpaši svarīga **zīdaiņa vecumā**, jo šajā laikā notiek ātra skeleta augšana un minerālvielu uzkrāšanās.

1,25(OH)2D ir svarīgs arī citos audos (Bouillon et al., 2008; *EFSA NDA* ekspertu grupa, 2012a; Jones, 2014), kuros ir VDR, kā arī 1a-hidroksilāze 25(OH)D pārveidošanai par 1,25(OH)2D (Holick, 2007). 1,25(OH)2D funkcijas ir šūnu diferenciācija un antiproliferatīva iedarbība dažāda veida šūnās, piemēram, kaula smadzenēs, pie imūnsistēmas piederošās šūnās, ādā, krūts dziedzera un prostatas epitēlijšūnās, muskuļos un zarnās (Norman, 2008; Jones, 2014).

Lai gan D2 un D3 vitamīniem ir strukturālas atšķirības, tie organismā ierosina identisku bioloģisko atbildes reakciju kopumu, galvenokārt regulējot viena un tā paša VDR mediētu gēna ekspresiju. Neviens no specifiskās D vitamīna signālu pārvades kaskādes posmiem molekulārā līmenī D2 un D3 vitamīnam neatšķiras (Jones, 2013). Vērtējot spēju izārstēt rahītu, D2 un D3 vitamīnus uzskata par bioloģiski līdzvērtīgiem (Jones, 2013).

## **1.7.3. Genotipu ietekme uz D vitamīna metabolismu**

Daži gēnu polimorfismi var ietekmēt D vitamīna metabolismu/endogēno sintēzi (Berry un Hyppönen, 2011). Pacientiem ar idiopātisku zīdaiņa vecuma hiperkalciēmiju (*idiopathic infantile hypercalcaemia; IIH*) ir aprakstītas vairākas 24-hidroksilāzes (*CYP24A1)* (Schlingmann et al., 2011; Dinour et al., 2013) un nieru nātrija-fosfātu kotransportvielas 2A *(SLC34A1)* mutācijas (Schlingmann et al., 2016). Šādas mutācijas gan homozigotiskiem, gan kombinēti heterozigotiskiem pacientiem ir saistītas ar paaugstinātu jutību pret D vitamīnu profilaktiskās devās (10–12,5 μg dienā) vai ļoti lielās *bolus* devās (15 mg atkārtoti) un ir bijušas saistītas arī ar nefrolitiāzi un nefrokalcinozi (Jones G. et al., 2012; Jones et al., 2017). Aprēķināts, ka ar *CYP24A1* mutāciju saistītas *IIH* biežums Polijā ir 1:32 465 dzimušajiem, bet *CYP24A1* mutāciju biežums Polijas iedzīvotājiem ir 1,11 % (Pronicka et al., 2017).

Taču tā kā visu genotipu izkliede nav labi zināma un tā kā vienas mutācijas nesēja statusa ietekme uz jutību pret D vitamīnu nav skaidra, **ekspertu grupa uzskata,** ka pieejamie dati nav pietiekami, lai tos šobrīd ņemtu vērā, nosakot D vitamīna AD veseliem zīdaiņiem.

# **1.8. 25(OH)D koncentrācija serumā kā D vitamīna biomarķieris**

Šajā iedaļā informācija ir sniegta galvenokārt par 25(OH)D koncentrāciju serumā. Ir iztirzāti arī citi D vitamīna uzņemšanas vai statusa biomarķieri (*EFSA NDA* ekspertu grupa, 2016) – tie ir brīvā 25(OH)D koncentrācija serumā (Powe et al., 2013; Chun et al., 2014; Johnsen et al., 2014), kaulu veidošanās vai metabolisma marķieri (Bonjour et al., 2014), 1,25(OH)2D un PTH koncentrācija serumā. Iepriekš izklāstīto iemeslu dēļ (EFSA NDA Panel, 2016) **ekspertu grupa uzskata, ka** šos citus biomarķierus nevar izmantot D vitamīna AD noteikšanai zīdaiņiem.

## **1.8.1. 25(OH)D serumā – saistība starp D vitamīna uzņemšanu un sākotnējo 25(OH)D koncentrāciju**

25(OH)D koncentrācija serumā atspoguļo kopējo D vitamīna daudzumu, kas gan iegūts pēc UV-B starojuma iedarbības (sintezēts ādā), gan uzņemts ar uzturu, un to izmanto kā ar uzturu uzņemtā D vitamīna biomarķieri iedzīvotājiem ar vāju saules radītā UV-B starojuma iedarbību (EFSA NDA Panel, 2012a). Uzņemot D vitamīnu iekšķīgi, 25(OH)D koncentrācija serumā paaugstinās bez efektīva regulatorā mehānisma (Holick, 2006a; EFSA NDA Panel, 2012a).

Pieaugušajiem, palielinot iekšķīgi uzņemtā D vitamīna daudzumu, paaugstinās 25(OH)D koncentrācija serumā, līdz pēc aptuveni 6 nedēļām tiek sasniegts plato, kas var liecināt par līdzsvaru starp 25(OH)D sintēzi un sadalīšanos (Vieth, 1999; Viljakainen et al., 2006; Seamans un Cashman, 2009). Ziņots par lineāru saistību starp D vitamīna uzņemšanu un 25(OH)D koncentrāciju serumā, līdz kopējais dienā uzņemtais D vitamīna daudzums sasniedz 35 μg (Cashman et al., 2011) un 50 μg (Cranney et al., 2007). *IOM* (2011) konstatēja straujāku 25(OH)D koncentrācijas serumā pieaugumu, uzņemot līdz 25 μg D vitamīna dienā, un lēnāku, vienmērīgāku atbildes reakciju, vēl palielinot uzņemto daudzumu.

Pieaugušajiem un bērniem 25(OH)D koncentrācijas serumā atbildes reakcijas uz kopējo uzņemto D vitamīna daudzumu modeļa metaregresijas stratificētā analīze (1.4. iedaļa) bija veikta iepriekš (EFSA NDA Panel, 2016). Šajā analīzē paredzētā vidējā 25(OH)D koncentrācija serumā bija diapazonā no 37 līdz 106 nmol/l pieaugušajiem (74 grupas, 31 pētījums) un no 43 līdz 124 nmol/l 2–17 gadus veciem bērniem (9 grupas, 4 pētījumi), uzņemot no 5 līdz 100 μg dienā. Dati par atlasītajiem iekļaušanas kritērijiem atbilstošiem zīdaiņiem šai metaregresijas analīzei nebija pieejami (EFSA NDA Panel, 2016).

**Zīdaiņiem**, uzņemot D2 vai D3 vitamīnu, paaugstinās 25(OH)D koncentrācija serumā. 113 iznēsātiem zīdaiņiem, kurus nejauši izvēlējās D3 vitamīna saņemšanai vecumā no 2 nedēļām līdz 3 mēnešiem pa 10, 30 vai 40 μg dienā, sākotnējās 25(OH)D koncentrācijas serumā mediāna 53 nmol/l pēc 3 mēnešiem palielinājās līdz vidējai vērtībai attiecīgi 88, 124 un 153 nmol/l, maksimālā novērotā koncentrācija bija 125, 198 un 230 nmol/l (Holmlund-Suila et al., 2012) (3.3.2.3. iedaļa). Citā pētījumā 132 veselus, iznēsātus, pēc vienaugļa grūtniecības dzimušus, ar krūti barotus zīdaiņus pēc nejaušības principa iedalīja 10, 20, 30 vai 40 μg D3 vitamīna dienas devas saņemšanai vecumā no 1 līdz 12 mēnešiem (Gallo et al., 2013a) (3.3.2.2. iedaļa). Pēc 3 mēnešiem 55 % (95 % ticamības intervāls (TI), 38 %–72 %) zīdaiņu 10 μg dienas devas grupā tika panākta 25(OH) D koncentrācija serumā 75 nmol/l vai augstāka, salīdzinot ar 81 % (95 % TI, 65 %–91 %) 20 μg dienas devas grupā, 92 % (95 % TI, 77 %–98 %) 30 μg dienas devas grupā un 100 % 40 μg dienas devas grupā. 25 (OH)D koncentrācija serumā vecumā no 3 līdz 12 mēnešiem pazeminājās visās vecuma grupās, lai gan ar uzturu uzņemtais D vitamīna daudzums (avotu skaits) palielinājās. Visas devas 25(OH)D koncentrāciju serumā 50 nmol/l vai augstāku 3 mēnešu vecumā uzturēja 97 % zīdaiņu, un 98 % zīdaiņu tā šāda saglabājās līdz 12 mēnešu vecumam.

Veseliem, ar krūti barotiem 1 mēnesi veciem zīdaiņiem (n = 52), kas saņēma 10 μg D2 vai D3 vitamīna dienā, vidējā (± SN) sākotnējā 25(OH)D3 koncentrācija serumā bija 44,2 ± 23,8 (D2) un 54,6 ± 23,7 nmol/l (D3). Veicot novērošanu pēc 4 mēnešiem, vidējā kopējā 25(OH)D koncentrācija serumā bija 64,8 ± 26,2 (D2) un 76,8 ± 17,4 nmol/l (D3) (Gallo et al., 2013b). Kombinētajās grupās sākotnējā 25(OH)D koncentrācija serumā bija apgrieztā veidā saistīta ar kopējā 25(OH)D daudzuma izmaiņām (r = – 0,52; p < 0, 001).

**Ekspertu grupa** **atzīmē**, ka D vitamīna uzņemšana zīdaiņiem izraisa 25(OH)D koncentrācijas serumā paaugstināšanos no devas atkarīgā veidā, ka D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanas izraisītā pieauguma apjoms var būt atkarīgs no sākotnējās 25(OH)D koncentrācijas serumā un ka konkrētā D vitamīna daudzuma uzņemšana zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam izraisa augstāku 25(OH)D koncentrāciju serumā nekā vecākiem zīdaiņiem.

## **1.8.2. 25(OH)D serumā – D vitamīna formas (D2 vai D3) ietekme**

Vairākos pētījumos pierādīts, ka D2 vitamīnu saturoši uztura bagātinātāji 25(OH)D koncentrāciju serumā paaugstina vai uztur mazāk efektīvi nekā D3 vitamīns (Jones, 2013; Lehmann et al., 2013; Itkonen et al., 2016). Lai gan D2 un D3 vitamīni specifiskās D vitamīna signālu pārvades kaskādes ziņā neatšķiras un, vērtējot spēju izārstēt rahītu, tiek uzskatīti par bioloģiski līdzvērtīgiem (1.7.2. iedaļa), dati liecina, ka, iespējams, konversijai aknās par 25(OH)D kā substrāts biežāk tiek izmantots D3 vitamīns (Holmberg et al., 1986; Tripkovic et al., 2012). Dati arī liecina, ka D3 vitamīnam un tā metabolītiem saistīšanās ar *DBP* afinitāte ir lielāka nekā D2 vitamīnam (Houghton un Vieth, 2006). Dati no toksicitātes un daudzuma atjaunošanas pētījumiem liecina par zināmu fakultatīvu D2 vitamīna nespecifisku katabolismu (salīdzinājumā ar D3 vitamīnu), kas paātrina tā sadalīšanos, īpaši lietojot lielas devas (Jones, 2013).

Lielākā daļa datu par D2 vai D3 vitamīna ietekmes uz 25(OH)D koncentrāciju serumā salīdzinājumu cilvēkiem ir iegūta ar pieaugušajiem vai bērniem veiktajos pētījumos.

Tačers [*Thacher*] *et al.* (2010) deva vienu D2 vai D3 vitamīna perorālu 1,25 mg devu 49 Nigērijā dzīvojošiem 15–120 mēnešus veciem bērniem, no kuriem 28 bija kalcija deficīta izraisīts rahīts, bet 21 bija vesels kontroles grupas dalībnieks. Kopējā 25(OH)D koncentrācija serumā maksimumu sasniedza 3. dienā, un pieaugums, dodot D2 un D3 vitamīnu bērniem ar rahītu (attiecīgi 72,5 ± 42,5 un 62,5 ± 27,5 nmol/l) un kontroles grupas bērniem (attiecīgi 82,5 ± 32,5 un 77,5 ± 40 nmol/l), bija līdzīgs. Kopējā serumā esošā 25(OH)D daudzuma izzušanas rādītājs pēc 3 dienām D2 un D3 vitamīna lietošanas gadījumā kontroles grupas bērniem bija līdzīgs. Lineārās regresijas analīzē, kā kovariāti izmantojot 25(OH)D koncentrāciju serumā 3. dienā, 25(OH)D koncentrācijas pazeminājums 7. un 14. dienā bērniem ar rahītu D2 vitamīna grupā bija nozīmīgi lielāks (p < 0,001) nekā D3 vitamīna grupā, kas atbilst faktam, ka 25(OH)D2 klīrenss ir ātrāks nekā 25(OH)D3 klīrenss.

Sistemātiskā pārskatā un metaanalīzē, salīdzinot pieaugušajiem ar D2 un D3 vitamīnu veiktos uztura bagātinātāju lietošanas pētījumus (Tripkovic et al., 2012), lai gan ar D3 vitamīna *bolus* devām (> 125 μg dienā) kopējo 25(OH)D koncentrāciju serumā varēja paaugstināt efektīvāk nekā ar D2 vitamīna devām (trijos pētījumos no četriem), lietojot mazākās dienas devas, atšķirības starp abām D vitamīnu saturošo uztura bagātinātāju formām izzuda (seši pētījumi). 12 nedēļu ilgā nejaušinātā kontrolētā pētījumā (*randomised controlled trial*; *RCT*) veselām Dienvidāzijas un baltādainām Eiropas sievietēm gan D3, gan D2 vitamīns efektīvi paaugstināja 25(OH)D koncentrāciju serumā, lietojot 15 μg dienā ziemas laikā, lai gan D3 vitamīns bija efektīvāks nekā D2 vitamīns (Tripkovic et al., 2017).

Datu par D2 un D3 vitamīna ietekmes uz 25(OH)D koncentrāciju serumā salīdzinājumu **zīdaiņiem** ir maz. Ar krūti barotiem zīdaiņiem, kas katru dienu 3 mēnešus uztura bagātinātāju veidā saņēma 10 μg D2 vai D3 vitamīna, 25(OH)D daudzuma serumā izmaiņas būtiski neatšķīrās (Gallo et al., 2013b) (1.8.1. iedaļa). Citā pētījumā zīdaiņiem un maziem bērniem ar D hipovitaminozi (25(OH)D koncentrācija serumā < 50 nmol/l), kurus ārstēja, 6 nedēļas iekšķīgi dodot 50 μg D2 vitamīna dienā (n = 15) vai 50 μg D3 vitamīna dienā (n = 15), nekonstatēja statistiski ticamas atšķirības starp D2 un D3 vitamīna ietekmi uz 25(OH)D koncentrācijas serumā izmaiņām (no 39,3 līdz 109,8 nmol/l, dodot D2 vitamīnu, un no 34,3 līdz 103 nmol/l, dodot D3 vitamīnu; ietekmes atšķirība ir 7 %) (Gordon et al., 2008) (3.3.3.5. iedaļa). Ekspertu grupa ņēma vērā mazo paraugkopas lielumu šajos pētījumos.

**Ekspertu grupa atzīmē**, ka par zīdaiņiem pieejamo datu apjoms ir ierobežots, kas neļauj gūt secinājumu par to, vai D2 un D3 vitamīna ietekme uz 25(OH)D koncentrāciju serumā zīdaiņiem ir atšķirīga. Taču, ņemot vērā salīdzinājuma rezultātus D2 un D3 vitamīna ietekmei uz 25(OH)D koncentrāciju serumā pieaugušajiem, ekspertu grupa uzskata, ka tad, ja ir pieejami pietiekami dati, analizējot devas un atbildes reakcijas saistību starp D vitamīna uzņemšanu un 25(OH)D koncentrāciju serumā zīdaiņiem, lai novērtētu D vitamīna AD, jāņem vērā D vitamīna forma (D2 vai D3, vai arī “nekonkretizēta”) (3.5. iedaļa un A pielikums).

## **1.8.3. 25(OH)D serumā – D vitamīna došanas biežuma ietekme**

Tā kā D vitamīna aprite organismā ir lēna (pusperiods ir aptuveni 2 mēneši) (Jones, 2008), to bieži lieto vienas lielas reizes devas veidā, vairāku lielu reizes devu veidā ar dažādiem starplaikiem vai reizi nedēļā līdzvērtīgās devās, nevis katru dienu. Atkarībā no D vitamīna devas un uztura bagātinātāju lietošanas ilguma pieaugušajiem attiecīgi sasniegtā 25(OH)D koncentrācija serumā, lietojot uztura bagātinātājus reizi nedēļā, var būt līdzīga vai nedaudz zemāka, lietojot uztura bagātinātājus katru dienu (EFSA NDA Panel, 2012a).

Vairākos pētījumos ir aprakstīta ar rahītu slimojošu un neslimojošu **zīdaiņu** un mazu bērnu ārstēšana ar vienu (Cesur et al., 2003; Billoo et al., 2009; Mittal et al., 2014; Harnot et al., 2017) vai atkārtotām atsevišķākām lielām perorālām (Pietrek et al., 1976; Markestad et al., 1987; Zeghoud et al., 1994; Shajari et al., 2009; Shakiba et al., 2010, 2014; Manaseki-Holland et al., 2012; Huynh et al., 2017) D vitamīna devām līdz 15 mg. Dažos no šiem pētījumiem atsevišķas lielas perorālās devas salīdzināja ar katru dienu iekšķīgi lietotiem D vitamīnu saturošiem uztura bagātinātājiem devās no 5 līdz 10 μg (Shajari et al., 2009; Shakiba et al., 2010, 2014; Huynh et al., 2017). Ekspertu grupa ņēma vērā, ka lielas devas (parasti viena vai atkārtotas lielas iekšķīgi lietojamas *bolus* devas) dažreiz bija saistītas ar augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā līdz > 300 nmol/l (Markestad et al., 1987). Ekspertu grupa uzskata, ka šajos pētījumos ir pierādīta arī lielas iekšķīgi lietotas *bolus* devas atšķirīgā kinētika ar straujāku maksimālās 25(OH)D koncentrācijas serumā sasniegšanu pēc 2–3 nedēļām, tādēļ šos datus ir grūti izmantot, lai gūtu secinājumus par regulāri dienā uzņemamo daudzumu, kāds nepieciešams, lai sasniegtu vēlamo 25(OH)D koncentrāciju serumā vai tādu 25(OH)D koncentrāciju, kas var būt saistīta ar nevēlamu ietekmi. Pētījumu, kuros zīdaiņiem pārbaudīta došana reizi nedēļā salīdzinājumā ar došanu katru dienu, ir maz (3.4.1. iedaļa un L pielikums).

**Ekspertu grupa uzskata, ka** tamdēļ, lai noteiktu D vitamīna AD zīdaiņiem, nevar izmantot datus no pētījumiem, kuros reti dotas lielas devas, un nolēma izmantot tikai pētījumus, kuros vitamīna deva dota katru dienu.

## **1.8.4. 25(OH)D serumā – citi tā koncentrāciju ietekmējoši faktori**

25(OH)D koncentrācija serumā mainās ne tikai atkarībā no D vitamīna uzņemšanas, formas un lietošanas biežuma, bet arī no sākotnējās 25(OH)D koncentrācijas serumā un saules iedarbības atkarībā no gadalaika. Viszemākā koncentrācija ir ziemas beigās, un visaugstākā koncentrācija ir vasarā (Hintzpeter et al., 2008). Tas kopumā atspoguļo endogēnās D vitamīna sintēzes apjomu pēc UV-B starojuma iedarbības (1.7.1.1. iedaļa).

Zīdaiņiem pirmajā dzīves gadā 25(OH)D koncentrācijai serumā ir ciklisks veids, kas atbilst saules iedarbības raksturam (Specker et al., 1985; Specker un Tsang, 1987; Mimouni un Shamir, 2009; Kiely et al., 2017). 25(OH)D koncentrācijas serumā sezonālās izmaiņas ar krūti barotiem zīdaiņiem ir atkarīgas no ārpus telpām pavadītā laika un no saules iedarbībai pakļautā ādas laukuma. Saskaņā ar Špekera [*Specker*] *et al.* konstatēto (1985), lai uzturētu 25(OH)D koncentrāciju serumā virs 27,5 nmol/l, Sinsinati pietiek, ja pilnībā apģērbtu (bez cepures) vai daļēji apģērbtu zīdaini (autiņbiksītēs) pakļauj saules iedarbībai attiecīgi 2 stundas vai 20 minūtes. ASV 120 dažādu tautību ar krūti barojošu sieviešu-zīdaiņu pāriem (Dawodu et al., 2014) mazākā saules iedarbības ilguma kvartile,[[17]](#footnote-17) maza saules iedarbībai pakļautā ķermeņa virsmas laukuma procentuālā daļa (% ĶVL) (p = 0,04) un mazs saules iedarbības indekss[[18]](#footnote-18) (p < 0,001) bija nozīmīgi saistīts ar lielāku tādu gadījumu izplatību, kad 25(OH)D koncentrācija serumā zīdaiņiem ir[[19]](#footnote-19) < 50 nmol/l. Citā prospektīvā pētījumā par sieviešu un ar krūti barotu zīdaiņu pāriem ASV (n = 119), Ķīnā (n = 112) un Meksikā (n = 113) (Dawodu et al., 2015) datus par uzvedību saistībā ar sieviešu un zīdaiņu pakļaušanu saules iedarbībai (% ĶVL un saules iedarbības indekss) ar anketu palīdzību apkopoja 4, 13, 26, 52 un 108 nedēļas pēc dzemdībām. 25(OH)D koncentrāciju serumā mērīja 26 nedēļas vecu zīdaiņu apakšgrupā rudenī un ziemā. Trijos pētījuma centros 25(OH)D koncentrācija serumā zīdaiņiem bija būtiski saistīta ar saules iedarbības indeksu. Kumulatīvais saules iedarbības indekss zīdaiņiem 6 mēnešu vecumā Deli pozitīvā veidā korelēja ar 25(OH)D koncentrāciju serumā un bija aprēķināts, ka, vismaz 16 nedēļas vairāk nekā 40 % ķermeņa virsmas laukuma (autiņbiksītēs ģērbtam zīdainim) vismaz 30 minūtes vienreiz nedēļā pakļaujot pēcpusdienas saules iedarbībai, tiek nodrošināta 25(OH)D koncentrācija serumā > 50 nmol/l (Meena et al., 2017).

Ķermeņa taukaudi ietekmē 25(OH)D koncentrāciju serumā pieaugušajiem (Saneei et al., 2013; Vanlint, 2013) un zīdaiņiem (Hazell et al., 2014). Nekļuva skaidrs, vai no vecuma atkarīgā 25(OH)D koncentrācijas serumā pazemināšanās, kas Gallo *et al.* (2013a) veiktajā pētījumā novērota vecumā no 3 līdz 12 mēnešiem (1.8.1. un 3.3.2.2. iedaļa), bija saistīta ar zīdaiņu ķermeņa masas palielināšanos. Prospektīvā kohortu novērojumpētījumā zīdaiņiem pētīja D vitamīna uzņemšanu (ar uzturu un uztura bagātinātājiem), antropometriskos datus un 25(OH)D koncentrāciju serumā 6 mēnešu (n = 134) un 12 mēnešu vecumā (n = 98, novājināšanās 27 %) (Pludowski et al., 2011) (3.3.6. iedaļa). Vidējais (± SN) katru dienu uzņemtais D vitamīna daudzums 6 un 12 mēnešu vecumā neatšķīrās (26,6 ± 17,4 un 23,5 ± 15,5 μg). Taču, izsakot uz kg ķermeņa masas, D vitamīna uzņemšana būtiski samazinājās no 3,5 μg 6 mēnešu vecumā līdz 2,3 μg 12 mēnešu vecumā (p < 0,0001), kas bija saistīts ar vidējās 25(OH)D koncentrācijas serumā pazemināšanos no 107,5 līdz 72,5 nmol/l. Ekspertu grupa uzskata, ka konkrētais uzņemtais D vitamīna daudzums, ķermeņa masa vai vecums var būt 25(OH)D koncentrāciju serumā nosakoši faktori.

Augļa organismā 25(OH)D sintēze nav iespējama, tādēļ tiek izmantots tikai caur placentu saņemtais daudzums (1.7.1.4. iedaļa). Vairākos novērojumpētījumos ziņots par pozitīvu korelāciju starp 25(OH)D koncentrāciju mātes serumā un nabassaites asinīs ar koeficientu diapazonā no 0,42 līdz 0,95 (Nicolaidou et al., 2006; Bodnar et al., 2007; Josefson et al., 2013; Godang et al., 2014; Saraf et al., 2016; Wegienka et al., 2016). Līdz ar to faktori, kas ietekmē 25(OH)D koncentrāciju mātes serumā, tostarp mātes uzņemtais daudzums, aptaukošanās, ādas pigmentācija, pārklājums un gadalaiks, ietekmē 25(OH)D koncentrāciju jaundzimušā serumā. Vairumā iepriekš minēto pētījumu arī ziņots, ka 25(OH)D koncentrācija zīdaiņa serumā ir zemāka nekā mātes serumā. Taču šie pētījumi bija veikti zīdaiņiem, kam mātes D vitamīna statuss (25(OH)D koncentrācija serumā) bija zemā vai normālā diapazonā. Liela mātes uzņemtā D vitamīna daudzuma ietekmi uz jaundzimušā D vitamīna statusu pētīja ASV veiktā *RCT* par D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošanu grūtniecības laikā (Hollis et al., 2011). Sievietes ar vienaugļa grūtniecību (n = 502) saņēma 10, 50 vai 100 μg D3 vitamīna dienā no 12. līdz 16. grūtniecības nedēļai līdz dzemdībām. Jaundzimušajiem 25(OH)D koncentrācija nozīmīgi korelēja ar 25(OH)D koncentrāciju mātes serumā kopumā, 1 mēnesi pirms dzemdībām un dzemdību laikā (r2 = 0,6). Vidējā (± SN) koncentrācija jaundzimušajiem būtiski atšķiras atkarībā no intervences grupas – 45,5 ± 25,3 nmol/l, 57,0 +/– 24,5 nmol/l un 66,3 +/– 25,8 nmol/l attiecīgi 10, 50 un 100 μg grupās (p < 0,0001). Augstākā 25(OH)D koncentrācija, par ko ziņots jaundzimušajiem no 100 μg grupas, bija 130 nmol/l. *RCT* sistemātisks pārskats (ar metaanalīzi) (Bi et al., 2018)[[20]](#footnote-20) liecināja, ka tad, ja grūtniecības laikā māte ir lietojusi D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju (salīdzinājumā ar kontroles grupu), jaundzimušajiem ir nozīmīgi augstāka 25(OH)D koncentrācija (14 *RCT* ar 2361 dalībnieku) un augstāka kalcija koncentrācija (deviņi *RCT* ar 1007 dalībniekiem).

Pētījumos pētīts, vai D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošana ar krūti barojošām sievietēm var paaugstināt 25(OH)D koncentrāciju serumā viņu barotajiem zīdaiņiem. Rezultāti liecina, ka mātei lietotās 10–25 μg dienas devas 25(OH)D koncentrāciju serumā ar krūti barotam zīdainim ietekmē maz vai neietekmē nemaz (Greer et al., 1982; Rothberg et al., 1982; Ala-Houhala, 1985; Ala-Houhala et al., 1988; Hollis un Wagner, 2004). Rezultāti arī liecina, ka tamdēļ, lai nodrošinātu nozīmīgu D vitamīna daudzumu mātes pienā ar krūti barotiem zīdaiņiem, mātei ar uztura bagātinātājiem ir jāuzņem vismaz 50 μg dienā (Ala-Houhala et al., 1988; Saadi et al., 2009). Citos pētījumos, lietojot mātei 100 μg dienas devu, vidējā 25(OH)D koncentrācija zīdaiņiem paaugstinājās līdz 75 nmol/l, kas tika pārsniegta visiem zīdaiņiem, ja mātes lietoja 160 μg dienā (Hollis un Wagner, 2004; Basile et al., 2006; Wagner et al., 2006). *RCT* (Hollis et al., 2015) tikai ar krūti barojošas sievietes no Čarlstonas Dienvidkarolīnā vai no Ročesteras Ņujorkā 4–6 nedēļas pēc dzemdībām tika iedalītas 10, 60 vai 160 μg D3 vitamīna dienas devas lietošanai 6 mēnešus. Tikai 10 μg grupā iekļauto sieviešu barotie zīdaiņi saņēma iekšķīgi 10 μg D3 vitamīna dienā, bet 60 μg un 160 μg grupās iekļautie zīdaiņi saņēma placebo. Ja mātes ar uztura bagātinātājiem uzņēma tikai 60 μg dienā, šis daudzums nebija pietiekams, lai nepieļautu, ka 25(OH)D koncentrācija serumā zīdaiņiem ir < 50 nmol/l. Pēc 4 mēnešiem 25(OH)D vidējā (± SN) koncentrācija serumā zīdaiņiem, kas ar uztura bagātinātājiem saņēma 10 μg dienā (109 ± 48 nmol/l, n = 74), bija tāda pati kā zīdaiņiem, kuru mātes saņēma 160 μg dienā (106,9 ± 35,1 nmol/l, n = 74). Nevēlamā ietekme sievietēm un zīdaiņiem dažādās grupās bija vienāda, un to neuzskatīja par saistītu ar D vitamīna devu. Ekspertu grupa ņēma vērā, ka, lietojot D3 vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju mātei pa 160 μg dienā krūts barošanas laikā, 25(OH)D koncentrācija serumā zīdaiņiem nepaaugstinājās vairāk kā tad, ja zīdaiņi saņēma uztura bagātinātājus pa 10 μg dienā.

**Ekspertu grupa atzīmē**, ka līdztekus D vitamīna uzņemšanai, formai un došanas biežumam, sākotnējai 25(OH)D koncentrācijai serumā un saules iedarbībai citi faktori, kas zīdaiņiem ietekmē 25(OH)D koncentrāciju serumā, ir gadalaiks, ķermeņa masa (vai vecums kā mainīgais lielums) un ķermeņa taukaudi, mātes īpašības grūtniecības un krūts barošanas laikā, īpaši mātes D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošana.

## **1.8.5. 25(OH)D mērķkoncentrācija serumā**

Ekspertu grupa uzskatīja, ka 25(OH)D koncentrācija serumā 50 nmol/l ir piemērota mērķvērtība visām vecuma un dzimuma grupām, tostarp zīdaiņiem, un noteica D vitamīna AUD zīdaiņiem 10 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2016).

## **1.8.6. Analītiskās metodes 25(OH)D noteikšanai serumā**

## **1.8.6.1. Analītiskās metodes 25(OH)D noteikšanai serumā – vispārīgi apsvērumi**

Vispārīgie apsvērumi par analītiskajām metodēm 25(OH)D koncentrācijas noteikšanai serumā ir izklāstīti iepriekš (*EFSA NDA* ekspertu grupa, 2016). No daudzajām šim mērījumam izmantotajām metodēm par zelta standartu uzskata šķidruma hromatogrāfiju-tandēma masas spektrometriju (*liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LC-MS/MS*) un augstas izšķirtspējas šķidruma hromatogrāfiju (*high- performance liquid chromatography; HPLC*) (Wallace et al., 2010; Carter, 2011). Šo metožu priekšrocība ir spēja noteikt 25(OH)D3 un 25(OH)D2 daudzumu atsevišķi (Tai et al., 2010; Carter, 2011). Agrāk visu metožu trūkums bija starptautiska kopīga standarta neesamība, kas veicina rezultātu dažādību 25(OH)D koncentrācijas serumā mērījumiem. Īstenojot D vitamīna ārējo kvalitātes novērtēšanas shēmu (*Vitamin D External Quality Assessment Scheme; DEQAS*), konstatētas vērā ņemamas atšķirības starp metodēm (gan vienā laboratorijā, gan starp laboratorijām), kas rada bažas par dažādu testu un laboratoriju sniegto rezultātu salīdzināmību un precizitāti (Snellman et al., 2010; Carter, 2011; Farrell et al., 2012; Heijboer et al., 2012). Solis uz priekšu tādas atsauces mērījumu procedūras izveidē, pret ko varētu standartizēt testus, ir ASV Nacionālā standartu un tehnoloģiju institūta (*National Institute of Standards and Technology; NIST*) apstiprinātais standarta atsauces materiāls D vitamīna noteikšanai cilvēka serumā, kas jāizmanto testu standartizēšanai (Carter; 2012). D vitamīna standartizācijas programmas (*Vitamin D Standardization Program; VDSP*) ietvaros ir izstrādāti protokoli 25(OH)D mērīšanas procedūru standartizēšanai nacionālajos veselības/uztura pētījumos, lai laika gaitā dažādās vietās un laboratorijās iegūtie 25(OH)D mērījumu rezultāti būtu precīzi un salīdzināmi, kā arī lai uzlabotu sabiedrības veselības mērījumiem izmantojamo datubāzi (Cashman et al., 2013).

## **1.8.6.2. Analītiskās metodes 25(OH)D noteikšanai serumā – specifiski aspekti zīdaiņiem**

Salīdzinot divus tirdzniecībā pieejamos imūntestus 25(OH)D koncentrācijas serumā noteikšanai **zīdaiņiem** ar *LC-MS/MS*, rezultāti (vidējā vērtība ± SN), kas iegūti ar abiem imūntestiem (46,9 ± 17,1 nmol/l ar radioloģisko imūntestu (*radioimmunoassay*; *RIA*) un 75,5 ± 29,3 nmol/l ar enzīmu imūntestu (*enzyme immune assay;* *EIA*)), būtiski atšķiras no rezultātiem, kas iegūti ar *LC-MS/MS* (58,9 ± 21,6 nmol/l) (Gallo et al., 2014a).

25(OH)D C3-epimērs (1.7.1.3. iedaļa) var ietekmēt 25(OH)D noteikšanu, īpaši ar *HPLC* un *LC-MS/MS* testiem. *LC-MS/MS* ir atkarīga no masas pārneses monitoringa, un ar LC-MS/MS metodēm nav iespējams identificēt vienlaicīgi izskalotus izomēriskus savienojumus ar identisku elementu sastāvu, bet atšķirīgu struktūru. Tā dēļ tika noteikta pārāk augsta 25(OH)D koncentrācija serumā. Līdz ar to pirms *MS* identifikācijas jāizmanto *LC* kolonnas, kuras spēj nodrošināt pietiekamu hromatogrāfisko selektivitāti (Bailey et al., 2013). Tā kā tika konstatēta šī problēma, daudzās *LC-MS/MS* laboratorijās tagad tiek izmantota šī jaunākā pieeja (piemēram, (Singh et al., 2006; Gallo et al., 2014a; Kiely et al., 2017)).

Veicot lielāko daļu imūntestu, C3-epimērs nevar ietekmēt 25(OH)D koncentrācijas noteikšanu serumā, taču tā nav visos gadījumos (Bailey et al., 2013), savukārt Gallo [*Gallo*] *et al.* (2014a) ziņo, ka citiem metabolītiem gan var būt šāda ietekme.

## **1.8.6.3. Analītiskās metodes 25(OH)D noteikšanai serumā – secinājumi**

**Ekspertu grupa uzskata**, ka visām analītiskajām metodēm, kas ir piemērotas, lai zīdaiņiem mērītu 25(OH)D koncentrāciju serumā, ir raksturīgas nenoteiktības. Ekspertu grupa uzskata, ka tad, ja ir pieejams pietiekami daudz datu, analizējot devas un atbildes reakcijas saistību starp D vitamīna uzņemšanu un 25(OH)D koncentrāciju serumā, lai novērtētu D vitamīna AD zīdaiņiem, jāņem vērā 25(OH)D koncentrācijas serumā mērīšanai izmantotās analītiskās metodes (3.5. iedaļa un A pielikums).

Ekspertu grupa ņēma vērā, ka, interpretējot datus par 25(OH)D koncentrāciju serumā zīdaiņiem pirmajos 3 dzīves mēnešos, jāņem vērā 3-epi-25(OH)D koncentrācija, citādi kļūdaini var tikt diagnosticēts pietiekams D vitamīna daudzums, jo 3-epi-25(OH)D īpatsvars kopējā noteiktā 25(OH)D daudzumā ir liels (Singh et al*.*, 2006)*.* Iespējams, ar vecākām *LC-MS/MS* metodēm pirmajos trīs dzīves mēnešos ir noteikta pārāk augsta 25(OH)D koncentrācija serumā, jo ar tām tika noteikts arī C3-epimēra daudzums, bet jaunākajām *LC-MS/MS* metodēm šis aspekts tiek ņemts vērā. C3-epimērs ar dažām imūntestu metodēm netiek identificēts, bet ar citām tiek identificēts.

## **1.8.7. Secinājumi par 25(OH)D koncentrāciju serumā kā D vitamīna biomarķieri**

**Ekspertu grupa uzskata,** ka 25(OH)D koncentrācija serumā ir apstiprināts D vitamīna uzņemšanas biomarķieris iedzīvotājiem ar vāju UV-B starojuma iedarbību un D vitamīna statusa biomarķieris iedzīvotāju līmenī (*EFSA NDA* ekspertu grupa, 2016). Zīdaiņiem 25(OH)D koncentrāciju serumā var ietekmēt D vitamīna uzņemšana, forma un došanas biežums, sākotnējā 25(OH)D koncentrācija serumā, saules iedarbība, gadalaiks, ķermeņa masa (vai vecums) un ķermeņa taukaudi, mātes īpašības grūtniecības un krūts barošanas laikā, īpaši mātes D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošana. Analizējot devas un atbildes reakcijas saistību starp D vitamīna uzņemšanu un 25(OH)D koncentrāciju serumā, lai novērtētu D vitamīna AD zīdaiņiem, ja ir pieejami pietiekami dati, jāņem vērā tādi faktori kā D vitamīna forma (D2 vai D3) un analītiskā metode (3.5. un 7. iedaļa un A pielikums).

# **1.9. Iespējamie D vitamīna toksicitātes mehānismi**

Informācija par D vitamīna toksicitātes mehānismiem ir apkopota iepriekš (EFSA NDA Panel, 2012a; SACN, 2016).

Dažādi pētījumi pieaugušajiem un bērniem liecina, ka lielu D vitamīna devu lietošana (piemēram, 125–1000 μg dienā vismaz 1 mēnesi) izraisa 25(OH)D koncentrācijas serumā paaugstināšanos, bet aktīvā metabolīta 1,25(OH)2D koncentrācija serumā nemainās (Jones, 2008) vai pat pazeminās (*IOM*, 2011).

Ir izteiktas dažas hipotēzes par toksicitātes mehānismiem. Paaugstināta brīvā 1,25(OH)2D koncentrācija serumā, neraugoties uz normālu kopējā 1,25(OH)2D koncentrāciju serumā, liecina, ka D vitamīna toksicitātes gadījumā 25(OH)D vai citi metabolīti izstumj 1,25(OH)2D no saistīšanās vietām ar *DBP* un ka tā rezultātā var pastiprināties brīvā 1,25(OH)2D ieplūšana mērķšūnās, kur tas var stimulēt gēna transkripciju (Pettifor et al*.*, 1995; SACN, 2016). Norādīts arī tas, ka 25(OH)D koncentrācija serumā pārsniedz *DBP* saistīšanas kapacitāti, līdz ar to brīvais 25(OH)D iekļūst šūnā un tiešā veidā ietekmē gēna ekspresiju (SACN, 2016).

Kā minēts iepriekš (1.7.2. iedaļa), 1,25(OH)2D galvenā funkcija ir uzturēt kalcija un fosfora homeostāzi. Normālos apstākļos kalcija līmenis serumā tiek stingri regulēts. Kalcija koncentrāciju serumā nosaka pēc kalciju uztverošiem virsmas receptoriem, kas atrodas epitēlijķermenīšos un vairogdziedzera gaišajās šūnās, nierēs, zarnās, kaula smadzenēs un citos audos. Ilgstoši lietojot lielas D vitamīna devas, rodas kalcija homeostāzes traucējumi.

Pārmērīga D vitamīna uzņemšana, kuras rezultātā 25(OH)D koncentrācija serumā ir ļoti augsta, var izraisīt hiperkalciēmiju (Vieth, 1990; Pettifor et al., 1995; Holick, 2006a). Zīdaiņu hiperkalciēmijas epidēmiju novēroja Apvienotajā Karalistē 20. gadsimta 50. gados, kad ar pārtiku, tostarp ar zīdaiņu pārtiku, tika uzņemti līdz 100 μg D vitamīna dienā. Kad tika samazināts D vitamīna daudzums šajos pārtikas produktos, ziņotā hiperkalciēmijas sastopamība zīdaiņiem samazinājās (Fraser, 1967; SCF, 2003). Kalcija koncentrācijas serumā paaugstināšanās nomāc PTH atbrīvošanos un stimulē kalcitonīna atbrīvošanos, kas zīdaiņiem un bērniem ir galvenais aizsargmehānisms pret hiperkalciēmiju (Weaver un Heaney, 2014). Ar hiperkalciēmiju saistītās klīniskās izpausmes var būt nogurums, muskuļu vājums, anoreksija, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, tahiaritmija; mīksto audu kalcifikācija; augšanas aizture; poliūrija, osteolīze, dehidratācija un ķermeņa masas zudums (Debre, 1948). 20. gadsimta 30. gados veikts pētījums liecināja par aizkavētu lineāro augšanu zīdaiņiem, kas saņēma 45–113 μg D vitamīna dienā (Jeans un Stearns, 1938) (1.4. iedaļa). Mīksto audu pārkaļķošanās pārmērīgas D vitamīna uzņemšanas un ar to saistītās hiperkalciēmijas dēļ ir konstatēta īpaši nierēs, sirdī un artēriju audos. Šī pārkaļķošanās ietekmē minēto orgānu un audu darbību (Peng un Taylor, 1980).

Nieru darbība tiek ietekmēta, jo augsta kalcija koncentrācija (serumā un pēc tam izfiltrētajā urīnā) izmaina vazopresīna antidiurētisko iedarbību uz nieru kanāliņiem. Kopējais rezultāts ir samazināta urīna koncentrēšanas spēja, kas parasti izpaužas kā poliūrija. Hiperkalciūrija ir viena no agrīnākajām D vitamīna toksicitātes pazīmēm, un tā rodas pirms hiperkalciēmijas. Sākotnējā hiperkalciūrija, nieru mazspējai progresējot, var mazināties, jo samazinās kalcija klīrenss. Kad samazinās asins plūsma nierēs, nieru kamoliņos nokļūst mazāk kalcija, un hiperkalciēmija var strauji progresēt (Cusano et al., 2011).

Noturīgas hiperkalciēmijas un hiperkalciūrijas sekas ir nefrolitiāze (nierakmeņi), nefrokalcinoze un nieru darbības pavājināšanās (Ronnefarth un Misselwitz, 2000; EFSA NDA Panel, 2012a,b). Nāve hiperkalciēmijas dēļ sastopama reti.

**Ekspertu grupa atzīmē, ka** D vitamīna toksicitāte, ko izraisa lielu D vitamīna devu ilgstoša lietošana, ir saistīta ar 25(OH)D un dažu citu D vitamīna metabolītu, bet parasti ne ar aktīvā metabolīta 1,25(OH)2D koncentrācijas paaugstināšanos serumā. Ir izteiktas dažas hipotēzes par toksicitātes mehānismiem. Paaugstināta brīvā 1,25(OH)2D koncentrācija serumā, neraugoties uz normālu kopējā 1,25(OH)2D koncentrāciju serumā, liecina, ka D vitamīna toksicitātes gadījumā 25(OH)D vai citi metabolīti izstumj 1,25(OH)2D no saistīšanās vietām ar *DBP* un ka tā rezultātā var pastiprināties brīvā 1,25(OH)2D ieplūšana mērķšūnās, kur tas var stimulēt gēnu transkripciju.. Ir novēroti arī kalcija homeostāzes traucējumi.

# **1.10. Apdraudējuma identifikācija – zīdaiņiem ar pārmērīgu D vitamīna uzņemšanu saistītās nevēlamās blakusparādības un mērķparametri**

Ņemot vērā iepriekšējos LD novērtējumos (SCF, 2003; IOM, 2011; EFSA NDA Panel, 2012a; COT, 2015) (1.4. iedaļa) un 1.9. iedaļā iekļauto informāciju, kā arī ekspertu zināšanas, ekspertu grupa identificēja un atlasīja attiecībā uz D hipervitaminozi zīdaiņiem piemērotākās nevēlamās blakusparādības un mērķparametrus.

Nosakot D vitamīna AD zīdaiņiem, **ekspertu grupa galveno uzmanību pievērsa** šādiem četriem iznākumiem – hiperkalciūrijai, hiperkalciēmijai, ektopiskai kalcifikācijai, piemēram, nefrokalcinozei, un patoloģiskam augšanai.

Ņemot vērā iepriekšējo novērtējumu, kurš veikts, lai noteiktu D vitamīna AUD (EFSA NDA ekspertu grupa, 2016) (1.4. iedaļa), un kurā, lai sniegtu informāciju AD noteikšanai, izmantoja galvenokārt datus par devas un atbildes reakcijas saistību starp kopējo uzņemto D vitamīna daudzumu un 25(OH)D koncentrāciju serumā, ekspertu grupa pievērsa uzmanību arī 25(OH)D koncentrācijai serumā. Par pārmērīgu D vitamīna uzņemšanu liecina 25(OH)D koncentrācijas serumā paaugstināšanās, kas ir saistīta ar palielinātu iepriekš minēto nevēlamo blakusparādību risku. Tādēļ paaugstināta 25(OH)D koncentrācija serumā var liecināt par bīstamu D vitamīna uzņemšanu, pirms tā izraisa klīniskas nevēlamas blakusparādības.

Citas D hipervitaminozes iespējamās pazīmes/simptomi var būt, piemēram, gastrointestināli simptomi (anoreksija, vemšana, sāpes vēderā, kolikas, aizcietējums), poliūrija un neiroloģiski simptomi (samaņas zudums), taču tie nav specifiski D hipervitaminozei. Šajā novērtējumā **ekspertu grupa tās neuzskatīja** par primāriem iznākumiem un mērķparametriem.

Lai sniegtu šo zinātnisko atzinumu par zīdaiņiem, **ekspertu grupa atlasīja** šādas nevēlamās blakusparādības un mērķparametrus: hiperkalciūrija / kalcija līmenis urīnā, hiperkalciēmija / kalcija līmenis serumā, ektopiska kalcifikācija, piemēram, nefrokalcinoze, patoloģiska augšana / antropometriskie parametri un 25(OH)D koncentrācija serumā.

# **2. Dati un metodikas**

Ekspertu grupa ņēma vērā šādus *EFSA* un *SCF* **vadlīniju dokumentus**:

* Guidelines of the Scientiﬁc Committee on Food for the development of ULs for vitamins and minerals [Pārtikas zinātniskās komitejas vadlīnijas vitamīnu un minerālvielu AD noteikšanai] (SCF, 2000);
* Guidance of EFSA Scientiﬁc Committee on the risk assessment of substances present in food intended for infants below 16 weeks of age [*EFSA* zinātniskās komitejas norādījumus par zīdaiņiem līdz 16 nedēļu vecumam paredzētās pārtikas sastāvā esošo vielu riska novērtēšanu] (EFSA Scientiﬁc Committee et al*.*, 2017b);
* Guidance of EFSA Scientiﬁc Committee on the use of the benchmark dose approach in risk assessment [*EFSA* zinātniskās komitejas norādījumus par etalondevas pieejas izmantošanu riska vērtēšanā] (EFSA Scientiﬁc Committee et al., 2009);
* Updated guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment [Atjauninātos norādījumus par etalondevas pieejas izmantošanu riska vērtēšanā] (EFSA Scientiﬁc Committee et al., 2017a);
* Guidance of EFSA on the application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making [*EFSA* norādījumus par sistemātiska pārskata metodikas izmantošanu pārtikas un barības nekaitīguma vērtēšanā lēmuma pieņemšanas atvieglošanai] (EFSA, 2010).

Kā minēts 1.3. iedaļā, ekspertu grupa veica **sistemātisku literatūras pārskatīšanu**. **Pieeja** šai pārskatīšanai ir aprakstīta 3.1. un 3.2. iedaļā, un identificēto rakstu rezultāti ir aprakstīti 3.3. un 3.5. iedaļā (kvantitatīva devas un atbildes reakcijas saistības analīze).

Ekspertu grupa **vērtēja** D vitamīna **uzņemšanu** zīdaiņiem, pamatojoties uz *EFSA* pieejamajiem datiem (4. iedaļa).

Lai salīdzinātu *EFSA* veiktā D vitamīna uzņemšanas novērtējuma iznākumu (4. iedaļa) ar citiem pieejamajiem datiem, tika apkopoti dati no **publicētiem pētījumiem,** valstu kompetento iestāžu **ziņojumiem** vai no **konsultācijām**, ko Eiropas Komisija, izmantojot e-pastu, bija sniegusi **dalībvalstīm** (DV).[[21]](#footnote-21) Šīs meklēšanas rezultātā 4.1.1. un 4.2.1. iedaļā ir norādīti dati vai informācija, kas attiecas uz šim zinātniskajam atzinumam izvirzīto uzdevumu (piemēram, liels zīdaiņu uzņemtais D vitamīna daudzums, dati par zīdaiņu pārtikas sastāvu).

# **3. Pārmērīgas D vitamīna uzņemšanas izraisīto nevēlamo blakusparādību novērtējums** **zīdaiņiem (apdraudējuma raksturojums)**

Ekspertu grupa vispirms definēja stratēģiju un metodiku, kas izmantojama, lai novērtētu iespējamo saistību starp D vitamīna uzņemšanu un nevēlamām blakusparādībām zīdaiņiem, kā arī devas un atbildes reakcijas saistību starp D vitamīna uzņemšanu un biomarķieri(-iem), ja piemērojams(-i). Turpmāk aprakstītās darbības tika īstenotas saskaņā ar šo definīciju.

# **3.1. Dienā uzņemtais D vitamīna daudzums un nevēlamās blakusparādības zīdaiņiem – *EFSA* veiktā visaptverošā literatūras meklēšana**

## **3.1.1. Literatūras meklēšana – D vitamīna avoti un formas**

Atbilstoši šī novērtējuma uzdevumam sistemātiski tika meklēta literatūra par dienā no visiem uztura avotiem, tostarp no bagātinātiem pārtikas produktiem un uztura bagātinātājiem, uzņemto D vitamīna (t. i., D2 vai D3 vitamīna) daudzumu. Ekspertu grupa izmantoja tikai datus par iekšķīgu lietošanas veidu, neņemot vērā datus par citiem lietošanas veidiem.

## **3.1.2. Literatūras meklēšana – mērķgrupu iedzīvotāji**

Atbilstoši šī novērtējuma uzdevumam literatūrā tika meklēta informācija par tādiem iznēsātiem[[22]](#footnote-22) veseliem zīdaiņiem vecumā līdz 12 mēnešiem, kas tika baroti ar krūti vai baroti iekšķīgi ar standarta MZ vai PĒMZ un, iespējams, saņēma papildu ēdināšanu.

Šī novērtējuma kontekstā ekspertu grupa nolēma nenoteikt specifisku AD zīdaiņu apakšgrupām atkarībā, piemēram, no etniskās piederības vai vides apstākļiem (piemēram, izteiktākas vai vājākas saules iedarbības).

## **3.1.3. Literatūras meklēšana – piemērotības kritēriji**

Kritēriji, kas nosaka piemērotību šim novērtējumam, ietver ar literatūras (ziņojuma) īpašībām saistītus kritērijus un ar pētījuma īpašībām un pētījumā iesaistītiem iedzīvotājiem saistītus kritērijus.

Meklēšanai izvēlējās angļu, vācu un franču valodu bez publicēšanas datuma ierobežojuma. Ar valodu saistītais kritērijs izriet no 34 dažādu valodu kartēšanas, veicot literatūras meklēšanu *Embase* datubāzē ar piedāvātajām meklēšanas virknēm. Pārliecinoši visbiežāk informācija bija pieejama angļu valodā (4450 sakritības), mazāk, bet vienlīdz daudz sakritību bija franču un vācu valodā (attiecīgi 162 sakritības un 161 sakritība). Šīs trīs valodas izvēlētas kā kompromiss starp centieniem iegūt visu informāciju un laika ierobežojumu.

Tika atlasīti primārie zinātniskajos žurnālos publicētie raksti. Līdz ar to tika izslēgtas cita veida publikācijas – ekspertu atzinumi, ievadraksti, viedokļu izklāsti, vadlīnijas, raksti no populāriem plašsaziņas līdzekļiem, kopsavilkumi, konferenču materiāli, protokoli, disertāciju tēzes, vēstules redaktoram, tekstuāli apraksti un sistemātiski pārskati.

Ekspertu grupa atlasīja cilvēkiem veiktus eksperimentālus pētījumus un novērojumpētījumus (retrospektīvus vai prospektīvus kohortas pētījumus vai gadījumu kontroles pētījumus). Sīkāka informācija par sākotnējiem ar pētījuma īpašībām un pētījumā iesaistītiem iedzīvotājiem saistītiem piemērotības kritērijiem ir pieejama B pielikumā. Noderīgu informāciju, piemēram, par mehānismiem, īpaši var sniegt preklīniskie pētījumi (dzīvniekiem, *in vitro* un *in silico* iegūtie dati), taču to ekstrapolācija uz zīdaiņiem ir saistīta ar nenoteiktībām, tādēļ šos pētījumus neiekļāva izlasē. Ekspertu grupa galveno uzmanību pievērsa dienā iekšķīgi uzņemtajam D vitamīna daudzumam (atsevišķi vai nē) un pētījumiem, kuros dotas par 10 μg dienā lielākas devas, kas atbilst zīdaiņiem noteiktajam D vitamīna AUD (EFSA NDA Panel, 2016). Ņēma vērā informāciju par abām D vitamīna formām (D2 un D3 vitamīnu), kā arī pētījumi par D vitamīnu (nekonkretizējot), bet pētījumus/grupas, kurās pētīti D vitamīna metabolīti, novērtējumā neiekļāva. No literatūras meklēšanas turpmākajiem posmiem izslēdza pētījumus/grupas, kurās izmantotas *bolus* / reizi nedēļā / reizi mēnesī lietojamas devas, un gadījumu aprakstus, taču tos saglabāja atsevišķi, lai ar kvalitāti saistītu apsvērumu dēļ, iespējams, izmantotu zinātniskā atzinuma gatavošanai (3.4. iedaļa). Specifiski piemērotības kritēriji vērtēšanas metodēm, piemēram, metodei, kas izmantota uzņemtā D vitamīna daudzuma vai 25(OH)D koncentrācijas serumā mērīšanai, netika noteikti. Lai gan rūpīgi savākts 24 h urīns būtu piemērotākā metode izdalītā kalcija līmeņa mērīšanai (3.3.2. iedaļa), zīdaiņiem tā savākšana ir apgrūtināta, tādēļ tika izvērtēti citi urīna vākšanas veidi (piemēram, atsevišķs urīna paraugs). Pamatojoties uz iepriekšējo darbu (Brouwer-Brolsma et al., 2016; EFSA NDA Panel, 2016), nepiemēroja specifisku piemērotības kritēriju attiecībā uz ģeogrāfisko platumu vai valsti.

Šajā novērtējumā neiekļāva pētījumos iesaistītos iedzīvotājus, kas ietvēra tikai slimus zīdaiņus, jo šiem zīdaiņiem saistību starp D vitamīna uzņemšanu un ietekmi uz veselību var ietekmēt slimība un/vai lietotās zāles. Izņēmums šai ziņā ir zīdaiņi ar D vitamīna deficīta izraisītu rahītu, kas tiek ārstēts, iespējams, dodot lielas D vitamīna devas – sākotnēji uzskatīja, ka šie pētījumi varētu sniegt noderīgu informāciju, nosakot AD veseliem zīdaiņiem. Taču pēc atlasīto pētījumu sākotnējās statistiskās analīzes, kā aprakstīts 3.5. iedaļā, tika panākta vienošanās par sākotnēji definētās metodikas grozījumiem, un ekspertu grupa no šī novērtējuma izslēdza divas publikācijas (Seino et al., 1981; Emel et al., 2012), kurās bija minētas pētāmās personas ar D vitamīna deficīta izraisītu rahītu.

## **3.1.4. Literatūras meklēšana – bibliogrāfiskās datubāzes un meklēšanas stratēģijas**

Meklēšana tika veikta trijās datubāzēs: “Embase”, “PubMed” un “Cochrane”.[[23]](#footnote-23) “Embase” un “PubMed” uzskatīja par galvenajām datubāzēm, meklējot biomedicīnisku zinātnisku informāciju, “Cochrane Library” datubāzē meklēja sistemātiskus pārskatus un *RCT* par cilvēka veselības aprūpi ietekmējošām intervencēm. Šīs datubāzes identificēja atbilstoši pārskatīšanai definētajam darba uzdevumam, pamatojoties arī uz *EFSA* informācijas avotu sarakstu[[24]](#footnote-24) un atbilstoši visaptverošas literatūras meklēšanas pieejai, ko *EFSA* vajadzībām nodrošina ārštata darbuzņēmējs, sniedzot atbalstošus pierādījumus iepriekš veiktajai D vitamīna AUD novērtēšanai (Brouwer-Brolsma et al., 2016).

*EFSA* informācijas speciālists izstrādāja īpašas meklēšanas stratēģijas. Datums, kad katrā datubāzē veikta meklēšana, meklēšanas stratēģijas un atbilstošais sakritību skaits ir norādīts C pielikumā.

## **3.1.5. Literatūras meklēšana – pētījumu atlase**

Rakstus novērtējumā iekļāva pēc virsraksta un kopsavilkuma daļas, pēc tam tika veikts visa teksta skrīnings atbilstoši noteiktajiem piemērotības kritērijiem (3.1.3. iedaļa un B pielikums).

Pēc virsraksta un kopsavilkuma daļas skrīninga visiem rakstiem, kuru iekļaušanu izlasē ierosināja pirmais pārskatītājs, tūlīt tika veikts visa teksta skrīnings. Taču visu to rakstu izslēgšana, kurus izslēgšanai bija nodevis pirmais pārskatītājs, bija jāapstiprina otram pārskatītājam. Šaubu gadījumā raksti tika novirzīti visa teksta skrīningam.

Pilnu teksta skrīningu veica divas personas – ja divi pārskatītāji vienojās rakstu neiekļaut, turpmākās darbības ar to neveica; ja divi pārskatītāji vienojās rakstu iekļaut, ar to veica turpmākās darbības; iespējamās pārskatītāju viedokļu atšķirības vai šaubas tika pārrunātas ar ekspertiem.

Skrīninga posmā pārskatītāji atzīmēja to, vai ir pieejami dati par pētīto zīdaiņu mātēm (piemēram, uztura bagātinātāju lietošana grūtniecības laikā, izglītības līmenis, līdzvērtīgas iespējas), pakļaušanu saules iedarbībai, dzimšanas vai pētījuma veikšanas gadalaiku un ādas tipu. To darīja, lai vēlāk, iespējams, veiktu kvalitātes izvērtējumu, jo ekspertu grupa paredzēja, ka pētījumu skaits, kuros minēti šie aspekti, būs ierobežots (līdz ar to kvantitatīvās analīzes posmā statistisku iemeslu dēļ šos parametrus nevarēs uzskatīt par kovariantēm).

## **3.1.6. Literatūras meklēšana – pēc pētījumu atlases procesa izlasē iekļautie pētījumi**

No 25 izlasē iekļautajiem rakstiem dažos bija sniegta informācija par diviem vai trim pētījumiem, līdz ar to datu izgūšana un vērtēšana tika veikta 31 pētījumam. Notikumu grafikā E pielikumā ir norādīti pētījumu atlases procesa dažādu posmu rezultāti.

## **3.1.7. Datu izgūšana un datu kopas pārbaude**

Izgūstamo parametru saraksts bija iepriekš definēts (D pielikums). Datus, kas bija parādīti tikai grafiku/līkņu/attēlu veidā, tā arī identificēja. Skaitliskos iznākumus izguva tādā veidā, kā tie bija minēti rakstos, piemēram, kā absolūtās vērtības vai izmaiņas, kā procentuālās izmaiņas starp laika punktiem, un ar rakstos izmantotajām mērvienībām. Datu kopa tika izveidota visiem pēc skrīninga atlasītajos pētījumos pētītajiem laika punktiem, un to pārbaudīja cits pārskatītājs, lai izlabotu kļūdas.

## **3.1.8. Skaitlisko vērtību transformācija pēc datu izgūšanas**

*EFSA* datus vairākkārt pārveidoja, lai:

* + - * vienādotu dažādos pētījumos izmantotās mērvienības:
        + zīdaiņu vecumu un uztura bagātinātāju došanas ilgumu pārveidoja nedēļās;[[25]](#footnote-25) uzņemto D vitamīna daudzumu pārveidoja μg (1 SV = 0,025 μg); garuma/auguma mērījumus pārveidoja cm;
        + kalcijam izmantoja molekulāro masu 40,1 g/mol;
        + 25(OH)D koncentrāciju serumā izteica nmol/l (1 ng/ml = 2,5 nmol/l);
      * izteiktu izmaiņas no sākotnējā stāvokļa absolūtos skaitļos;
      * atbilstoši PVO Daudzcentru augšanas atsauces pētījuma grupas (2006) noteiktajiem augšanas standartiem z rādītāju veidā izteikto ķermeņa garumu, masu un galvas apkārtmēru pārveidotu atpakaļ oriģinālajās vērtībās. Tā kā šie PVO standarti ir specifiski vecumam un dzimumam, no dzimumam specifiskajām vērtībām pēc pārveidošanas izvēlējās vidējās vērtības, piešķirot abiem dzimumiem vienādu proporciju;
      * vidējo un standarta novirzi, ja nepieciešams, pārveidotu ln transformācijas skalā. Izmantoja Haiginsa [*Higgins*] *et al.* (2008) aprakstīto momentpieeju;
      * vidējie dati, ja tie norādīti atsevišķi atbilstoši dzimumam (Ziegler et al., 2014).

Iztirzājot hiperkalciūrijas robežvērtības (3.3.2. iedaļa), vieglākai informācijas uztveršanai kalcija/kreatinīna attiecību urīnā, izmantojot atbilstošās molekulmasas 40 un 113 g/mol, pārveidoja mmol/mmol.

# **3.2. Dienā uzņemtais D vitamīna daudzums un nevēlamās blakusparādības zīdaiņiem – iekļauto pētījumu novērtējums**

## **3.2.1. Novērtējums – neobjektivitātes riska instruments un metodika iekšējā un ārējā derīguma vērtēšanai**

Vispirms tika definēta metodika atlasīto rakstu iekšējā[[26]](#footnote-26) un ārējā[[27]](#footnote-27) derīguma vērtēšanai. Lai novērtētu iekšējo derīgumu, katram atsevišķam izlasē iekļautam pētījumam, izmantojot Veselības vērtēšanas un interpretēšanas biroja / Nacionālās toksikoloģijas programmas (*Ofﬁce of Health Assessment and Translation/National Toxicology Program; OHAT/NTP*) izveidoto *RoB* rīku, novērtēja neobjektivitātes risku (*RoB*).[[28]](#footnote-28) Šo rīku izmantoja tikai attiecībā uz aspektiem, kas ir nozīmīgi cilvēkiem veiktiem klīniskiem pētījumiem (nejaušinātiem un tādiem, kas nav nejaušināti, kontrolētiem un nekontrolētiem) un prospektīviem novērojumpētījumiem (kohortu un gadījumu kontroles pētījumiem). Rīkam bija seši neobjektivitātes domēni (atlase, jaucējfaktoru ietekme, veiktspēja, atpalicība/izslēgšana, identificēšana un selektīva ziņošana), kā arī vērtējums “citi neobjektivitātes iemesli” (piemēram, nepiemērotas statistiskās metodes (F pielikums).

Cenšoties rast kompromisu starp metodiskām prasībām un laika ierobežojumu, spriedumus pieņēma, izmantojot divu līmeņu vērtēšanas skalu:

* + - * zems *RoB* – ir iegūti tieši vai netieši pierādījumi par praksi ar zemu *RoB* VAI tiek pieņemts, ka novirzes no prakses ar zemu *RoB* šiem kritērijiem pētījuma laikā neradītu vērā ņemamu neobjektīvu ietekmi uz rezultātiem;
      * augsts *RoB* – iegūti tieši vai netieši pierādījumi par praksi ar augstu *RoB* VAI nav sniegts pietiekami daudz informācijas par pētījuma norisi, lai izslēgtu iespējamību, ka izmantotas prakses ar augstu *RoB*.

Lai gan norāde par sagaidāmo neobjektivitātes virzienu ir noderīga (t. i., patiesā ietekme var būt novērtēta nepietiekami/pārvērtēta/neobjektīvi novērtēta abos virzienos), šī novērtējuma vajadzībām tā nebija obligāti nepieciešama.

Katram atlasītajam rakstam vērtēja iekšējo derīgumu, nosakot iznākuma *RoB* līmeni, kas ir atkarīgs no konkrētā iznākuma, jo vienam un tam pašam pētījumam plānojums un norise neobjektivitātes risku var ietekmēt dažādi atkarībā no vērtētajiem iznākumiem. Ja pieejamā informācija bija neskaidra (piemēram, vienkārši pieminēta nejaušināšana, nesniedzot sīkāku informāciju), tika piemērots piesardzīgāks vērtējums (piemēram, augsts *RoB*). Angļu un vācu valodā atlasītos rakstus vērtēja divas reizes[[29]](#footnote-29), un iespējamās neatbilstības koleģiāli pārrunāja. Iekšējā derīguma vērtēšanas rezultāti atbilstoši neobjektivitātes domēnam, atlasītajam rakstam un ar veselību saistītam iznākumam/mērķparametram ir norādīti G–K pielikumā.

Pēc rīka izmēģinājuma testēšanas ekspertu grupa nolēma ar ārējo derīgumu saistīto *RoB* novērtēt visiem iegūtajiem datiem (nevis katram rakstam atsevišķi) (3.3.1. iedaļa).

## **3.2.2. Novērtējums – neobjektivitātes riska līmeņa definīcija atbilstoši iznākumam**

Vispārēju *RoB* novērtējumu ieguva, katru rakstu iedalot noteiktā *RoB* līmenī atbilstoši ar veselību saistītam iznākumam/mērķparametram. Šo informāciju var lasīt vertikāli, t. i., par katru rakstu, G–K pielikumā iekļautajās tabulās. Sākotnēji pamatojumam izmantoja trīs galveno domēnu definīciju – nejaušināšana (pētījumiem) vai jaucējfaktori (novērojumpētījumiem), iedarbības raksturojums (uzņemtā D vitamīna daudzuma novērtējums), iznākuma novērtējums. Pēc tam attiecībā uz katru iznākumu katru pētījumu iedalīja šādi definētā *RoB* līmenī:

* + - * 1. līmenis (zems kopējais *RoB*) – nav augsts *RoB* galvenajos domēnos un vismaz 50 % domēnu *RoB* ir zems.
      * 2. līmenis (vidējs kopējais *RoB*): –viens vai vairāki augsta *RoB* gadījumi galvenajos domēnos un vismaz 50 % domēnu *RoB* ir zems.
      * 3. līmenis (augsts kopējais *RoB*) – viens vai vairāki augsta *RoB* gadījumi galvenajos domēnos un mazāk nekā 50 % domēnu *RoB* ir zems.

Tas nozīmē, ka viens un tas pats pētījums var būt iedalīts dažādos *RoB* līmeņos atbilstoši izvērtētajam ar veselību saistītajam iznākumam/mērķparametram, piemēram, Gallo *et al.* (2013a) raksts bija iekļauts *RoB* 1. līmenī attiecībā uz hiperkalciūriju / kalcija līmeni urīnā vai hiperkalciēmiju / kalcija līmeni serumā un 2. līmenī attiecībā uz 25(OH)D koncentrāciju serumā.

## **3.2.3. Novērtējums – iespējamie jaucējfaktori un modificējošie faktori**

Ekspertu grupa *a priori* izveidoja sākotnējo sarakstu, iekļaujot tajā jaucēfaktorus[[30]](#footnote-30) un/vai modificējošos faktorus[[31]](#footnote-31), kas varētu ietekmēt saistību starp D vitamīna uzņemšanu un ar veselību saistītiem iznākumiem (1. attēls). Šāds saraksts bija noderīgs vērtēšanai, kā arī iespējamo statistiskai analīzei izmantojamo kovarianšu apspriešanai (3.5. apakšpunkts un A pielikums).

Diagram

Description automatically generated

**1. attēls.** Jaucējfaktori un modificējošie faktori

Šim novērtējumam:

* mātes īpašības, piemēram, izglītības līmeni, ienākumus, vecumu, māte pusaudžu vecumu salīdzinājumā ar māti pieaugušā vecumu, var uzskatīt par jaucējfaktoriem visiem interesējošiem iznākumiem;
* visiem interesējošiem iznākumiem par jaucējfaktoriem vai modificējošiem faktoriem (atkarībā no katra konkrētā gadījuma) var uzskatīt zīdaiņu barošanas veidu, D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanas biežumu un zīdaiņu veselības stāvokli (piemēram, veseli zīdaiņi vai zīdaiņi ar ārstētu D vitamīna deficīta izraisītu rahītu);
* genotipu uzskatīja par iespējamu modificējošu faktoru visiem interesējošiem iznākumiem (nav ziņots nevienā no atlasītajiem rakstiem);
* kalcija uzņemšanu / uztura bagātinātāju uzņemšanu zīdaiņiem uzskatīja par iespējamu modificējošu faktoru, īpaši attiecībā uz kalcija līmeni serumā/kalcija līmeni urīnā zīdaiņiem;
* attiecībā uz 25(OH)D koncentrāciju zīdaiņu serumā iespējamo modificējošo faktoru sarakstā bija zīdaiņu pakļaušana D vitamīna iedarbībai pirms pētījuma sākuma; gadalaiks, kurā notiek pētījums; gadalaiks, kurā zīdainis dzimis; zīdaiņa pakļaušana saules iedarbībai (vai ārpus telpām pavadītais laiks); ģeogrāfiskais platums (kā mainīgais lielums saules iedarbībai); ādas tips (piemēram, etniskā izcelsme, ādas jutība, Ficpatrika klasifikācija); sākotnējā 25(OH)D koncentrācija serumā pētījuma sākumā (klīniskajiem pētījumiem); mātes īpašības, piemēram, D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošana grūtniecības laikā, veselība vai D vitamīna statuss, vai arī uzņemšana ar uzturu grūtniecības laikā, mātes ļaušanās saules iedarbībai, ar saules gaismu saistīta uzvedība (piemēram, aizsarglīdzekļu pret sauli lietošana, ārpus telpām pavadītais laiks u. c.). Zīdaiņu vecumu sākotnēji neuzskatīja par jaucējfaktoru/modificējošu faktoru, vērtējot ar asinīm/urīnu saistītos parametrus, taču pēc pieejamo pierādījumu iztirzāšanas (1.8.4. un 3.5. iedaļa un A pielikums) ķermeņa masas ietekmi, kas stipri korelēja ar vecumu, pētīja attiecībā uz 25(OH)D koncentrāciju (un galu galā devas un atbildes reakcijas saistības analīzē ņēma vērā vecumu);
* attiecībā uz patoloģisku augšanu un antropometriskiem parametriem sarakstā bija iekļauts garums un galvas apkārtmērs dzimšanas brīdī (priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem) (modificējošs faktors), vecāku auguma garums (saistībā ar bērna augumu) (modificējošs faktors), retrospektīviem kohortu pētījumiem (ja tādi ir veikti) – infekciju/veselības statuss (piemēram, vesels vai slimojošs ar D vitamīna deficīta izraisītu rahītu) (modificējošs faktors), mātes smēķēšanas statuss (modificējošs faktors), zīdaiņu dzimums (jaucējfaktors vai modificējošs faktors atkarībā no katra konkrētā gadījuma), zīdaiņu dzimšanas svars (jaucējfaktors vai modificējošs faktors atkarībā no katra konkrētā gadījuma). Pētījumiem ar jauktām pētījumā iesaistīto iedzīvotāju grupām, iesaistot iznēsātus un priekšlaicīgi dzimušus zīdaiņus (neziņojot rezultātus atsevišķi katrai no šīm iedzīvotāju apakšgrupām) – grūtniecības ilgums var ietekmēt augšanas veidu. Taču uzskatīja, ka pētījumiem, kuros iekļauti tikai iznēsāti zīdaiņi, grūtniecības ilgums neietekmē šajā novērtējumā interesējošos iznākumus.

Ja novērtēja, ka nejaušināšana atlasītajam pētījumam ir pieņemama, iespējamos jaucējfaktorus neuzskatīja par problemātiskiem. Vērtējot *RoB* 25 atlasītajām publikācijām, ekspertu grupa uzskatīja, ka 16 publikācijām *RoB* attiecībā uz nejaušināšanu (nejaušinātiem pētījumiem) vai atbilstošām salīdzinājuma grupām (pētījumiem, kas nav nejaušināti, prospektīviem kohortu pētījumiem) ir augsts (G–K pielikums).

## **3.2.4. Novērtējums – nenoteiktību iemesli attiecībā uz D vitamīna uzņemšanu iekļautajos pētījumos**

## **3.2.4.1. Novērtējums – iekļauto pētījumu neobjektivitātes riska novērtēšanai izmantotais kritērijs**

Lai novērtētu iedarbības raksturojumu (D vitamīna uzņemšanu), ekspertu grupa nolēma galveno uzmanību pievērst tam, vai iekļautajos pētījumos ir pieminēta zīdainim dotā uztura bagātinātāja vai bagātinātās pārtikas faktiskā D vitamīna daudzuma analītiska pārbaude. Ja šāda pārbaude nav veikta, pastāv risks, ka faktiskais D vitamīna daudzums ir lielāks vai mazāks. Ekspertu grupa parasti uzskatīja, ka iedarbības raksturojumam ir augsts *RoB*, t. i., 19 publikācijas no 25 atlasītajām (G–K pielikums).

## **3.2.4.2. Citi nenoteiktības iemesli, vērtējot D vitamīna uzņemšanu iekļautajos pētījumos**

* *Līdzestība pētījumiem* (faktiski uzņemtā D vitamīna daudzuma pārvērtēšanas risks ierobežotas līdzestības gadījumā). Šo informāciju izguva no atlasītajiem rakstiem (D pielikums).
* *Zīdaiņa barošanas veids iekļaušanas brīdī pētījumā* – iekļautie pētījumi var būt veikti tikai ar krūti barotiem zīdaiņiem, tikai ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem vai zīdaiņiem, kas saņem, piemēram, mātes pienu un maisījumus, un, iespējams, papildu ēdināšanu (1.6. iedaļa). Šo informāciju izguva no atlasītajiem rakstiem (D pielikums). Kopumā vidējā D vitamīna koncentrācija tādu veselu, ar krūti barojošu sieviešu krūts pienā, kas nelieto D vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus vai lieto D vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus par AD mazākā devā, ir zema (1.6. iedaļa). Līdz ar to D vitamīna daudzumu, ko nodrošina mātes piens tikai ar krūti barotiem zīdaiņiem papildus konkrētā pētījumā dotajiem uztura bagātinātājiem, var uzskatīt par nenozīmīgu.
* Fona D vitamīna uzņemšana pētījumos – ja par šo uzņemšanu netiek ziņots, pastāv risks nepietiekami novērtēt faktisko kopējo uzņemto D vitamīna daudzumu. Šī informācija tika izgūta no atlasītajiem rakstiem (D pielikums), tomēr lielākajā daļā no tiem tā nebija norādīta. Proti, no statistiskajā analīzē iekļautajiem rakstiem (Holst-Gemeiner et al., 1978; Gordon et al., 2008; Holmlund-Suila et al., 2012; Gallo et al., 2013a; Grant et al., 2014; Ziegler et al., 2014) (3.5. iedaļa un A pielikums) tikai vienā (Gallo et al., 2013a) bija vērtēta D vitamīna fona uzņemšana.
* *Zīdaiņiem doto D vitamīnu saturošo uztura bagātinātāju veidi* – uztura bagātinātāji tablešu veidā, uztura bagātinātāji pilienu veidā (jo tos var būt grūtāk saskaitīt), uztura bagātinātāji (nekonkretizētā veidā), maisījums vai jebkāda cita bagātināta pārtika/maltīte. Šo informāciju izguva no atlasītajiem rakstiem (D pielikums).

## **3.2.5. Novērtējums – nenoteiktības iemesli, vērtējot iekļauto pētījumu iznākumus/mērķparametrus**

## **3.2.5.1. Novērtējums iznākumu vērtējumi ar kopumā zemu neobjektivitātes risku (*RoB*)**

*Attiecībā uz hiperkalciūriju/kalcija līmeni urīnā*

Kalcija līmeņa noteikšana urīnā (koncentrācija vai attiecība pret kreatinīnu) ir standarta prakse slimnīcās, tādēļ tika uzskatīts, ka publikācijās, kurās vērtēts šis iznākums, šī vērtējuma *RoB* ir zems. Tas redzams, G pielikumā esošajā tabulā sniegto informāciju par iekšējā derīguma vērtēšanu nolasot horizontāli. Taču dažādu autoru/laboratoriju izmantotā hiperkalciūrijas definīcija var būt atšķirīga. Pētījumi var nebūt tieši salīdzināmi arī tādēļ, ka urīna savākšanai ir izmantotas atšķirīgas metodes (24 h salīdzinājumā ar vienu vai vairākiem atsevišķiem urīna paraugiem, urīna vākšanas dienu skaits, pilnīga vai nepilnīga urīna savākšana u. c.) (3.3.2.1. iedaļa).

*Attiecībā uz hiperkalciēmiju/kalcija līmeni serumā*

Kalcija koncentrācijas mērīšana serumā ir standartprakse slimnīcās, tādēļ tika uzskatīts, ka atlasītajās publikācijās, kurās vērtēts šis iznākums, šī vērtējuma *RoB* ir zems. Tas redzams, H pielikumā esošajā tabulā sniegto informāciju par iekšējā derīguma vērtēšanu nolasot horizontāli. Taču dažādu autoru/laboratoriju izmantotā hiperkalciēmijas definīcija var būt atšķirīga (3.3.3.1. iedaļa).

*Attiecībā uz nefrokalcinozi/ektopisku kalcifikāciju*

Ultrasonogrāfijas attēlā nav standartizēta nefrokalcinozes diagnostiskā kritērija, t. i., redzamo plankumu uzskatīšana par kalcinātiem vai tikai attēla artefaktiem ir atkarīga no pētījumos iesaistītā radiologa/pediatra. Uzskatīja, ka šī vērtējuma *RoB* ir zems (I pielikums).

## **3.2.5.2. Novērtējums – iznākuma vērtējums ar zemu vai augstu neobjektivitātes risku (augšana/antropometriskie parametri)**

Attiecībā uz z rādītāju veidā ziņotiem rezultātiem pētījumos var būt izmantotas atšķirīgas augšanas atsauces vai standarti, līdz ar to nav iespējama rezultātu tieša salīdzināšana. Taču visos izlasē iekļautajos rakstos, no kuriem izguva z rādītājus, bija izmantoti PVO augšanas standarti (Gallo et al., 2013a, 2016).

Turklāt garumu/augumu vai ķermeņa masu varēja būt mērījuši pētnieki vai paziņojuši paši vecāki un rakstos varēja būt un varēja arī nebūt aprakstīta mērīšanas metode un sniegta norāde par atkārtotiem mērījumiem (piemēram, attiecībā uz zīdaiņa galvas apkārtmēru atkārtoti mērījumi ar neelastīgu mērlenti liecina par labāku mērījumu kvalitāti).

Šo informāciju izguva no pētījumiem (D pielikums) un ņēma vērā vērtēšanas procesā, četrām publikācijām *RoB* šim iznākumam uzskatīja par augstu (J pielikums).

## **3.2.5.3. Novērtējums – iznākuma vērtējums ar kopumā augstu neobjektivitātes risku (25(OH)D serumā)**

Visām analītiskajām metodēm, kas pieejamas 25(OH)D koncentrācijas serumā mērīšanai zīdaiņiem, ir nenoteiktības (1.8.6. iedaļa), un autori dažos no iekļautajiem pētījumiem augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā var būt definējuši atšķirīgi (piemēram, kā pārtraukšanas noteikumu, vērtējot uztura bagātinātāju došanas nekaitīgumu). Tika izgūta informācija par 25(OH)D mērījumu analītisko(-ajām) metodi(-ēm), iespējamo autoru izmantoto augstas 25(OH)D koncentrācijas serumā definīciju un par ārējās kvalitātes kontroles/standartizācijas esamību vai neesamību (D pielikums). Ekspertu grupa uzskatīja, ka problēmas, kas saistītas ar iespējamu ārējas kvalitātes kontroles un standartizācijas neesamību (1.8.6.1. iedaļa), mērot 25(OH)D koncentrāciju serumā, ir svarīgas. Līdz ar to šā novērtējuma *RoB* 19 publikācijām, kurās bija pētīts šis iznākums, atzina par augstu (K pielikums).

# **3.3. Iekļauto pētījumu rezultāti attiecībā uz dienā uzņemto D vitamīna daudzumu zīdaiņiem**

Šī vērtējuma pamatā ir pierādījumu kopums, ko *EFSA* ieguvusi, veicot plašu literatūras meklēšanu (3.1. iedaļa), t. i., pētījumi ar zīdaiņiem par dienā uzņemto D vitamīna daudzumu (vismaz vienā grupā). Attiecībā uz turpmākajos apakšpunktos katram iznākumam/mērķparametram aprakstītajiem iemesliem ekspertu grupa nolēma:

* + - pakļaut metaanalīzei par devas un atbildes reakcijas saistību starp dienā ar uztura bagātinātājiem uzņemto D vitamīna devu un 25(OH)D koncentrāciju serumā ar kvantitatīviem modeļiem apkopotos datus (3.5. iedaļa un A pielikums), lai prognozētu sagaidāmās pētījumā iesaistīto iedzīvotāju vidējās un individuālās atbildes reakcijas;
    - ja vien iespējams, atainot grafiski izklājgrafiku veidā vai skaitliski tabulās apkopotos datus par D vitamīna dienā ar uztura bagātinātājiem uzņemto daudzumu un citiem mērījumiem (t. i., kopējā un jonizētā kalcija koncentrāciju serumā, kalcija/kreatinīna attiecību urīnā, ķermeņa masu, garumu/augumu), kā arī tekstuālu aprakstu veidā apkopot pētījumu rezultātus (norādot *RoB* līmeni, pētījuma veidu un publicēšanas datumu) (3.3.2.–3.3.6. iedaļa).

Turklāt devas un atbildes reakcijas saistības analīzē un grafiskajos attēlojumos neiekļāva grupas/pētījumus, ja nebija norādīti ar D vitamīna uzņemšanu saistīti rezultāti (piemēram, Pitarda [*Pittard*] *et al.* (1991) veiktajā pētījumā kopēja un jonizētā kalcija koncentrācija serumā un ķermeņa masa bija norādīta tikai atbilstoši laika punktam, bet ne atbilstoši devai).

Ekspertu grupa bija informēta par lielu sistemātisku gan veseliem, gan slimiem bērniem (0–18 gadus veciem) veiktu klīnisko pētījumu pārskatu, kuram pētījumus atlasīja, ja tajos bija dota liela D vitamīnu saturoša uztura bagātinātāja deva, kas definēta kā (katru dienu vai nē) uzņemts par *IOM* zīdaiņiem un bērniem noteikto *DRV* lielāks daudzums (bez devas ierobežojuma zīdaiņiem ar mazu dzimšanas svaru un priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem) (Nama et al., 2016). Šim sistemātiskajam pārskatam (par lielu bērnu vecuma diapazonu) izmantotie iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji ir līdzīgi tiem, ko ekspertu grupa izmantoja šim zīdaiņu novērtējumam, taču ne pilnībā identiski. Izvērtējot Namas [*Nama*] *et al.* (2016) identificētos pētījumus par veseliem jaundzimušajiem vai zīdaiņiem, kas katru dienu saņem par *IOM* noteikto *DRV* lielākas D vitamīna dienas devas, ekspertu grupa ņēma vērā, ka 14 raksti bija tie paši, ko literatūras meklēšanā bija atlasījusi ekspertu grupa (vēl četrus pētījumus ekspertu grupa iztirzā).

## **3.3.1. Vērtēšanai izmantoto iekļauto pētījumu iezīmes (pierādījumu kopums)**

No 31 pētījuma, kas identificēts 25 rakstos pēc literatūras skrīninga, 24 bija (dažāda plānojuma) pētījumi un 7 bija prospektīvi pētījumi (1. tabula). Kā minēts 3.1.3. iedaļā, pēc sākotnējās statistiskās analīzes izslēdza divus rakstus (trīs pētījumus), kuros bija minētas pētāmās personas ar D vitamīna deficīta izraisītu rahītu.

**1. tabula.** Biežuma izkliede atbilstoši iekļauto pētījumu plānojumam

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma biežuma izkliede atbilstoši pētījuma plānojumam** | | |
| **Plānojums** | **Absolūtais biežums** | **Relatīvais biežums (%)** |
| *RCT* | 14 | 45 |
| *RNCT* | 3 | 10 |
| *NRCT* | 3 | 10 |
| *NRNCT* | 4 | 13 |
| *PROSP* | 7 | 22 |
| **KOPĀ** | **31** | 100 |
| GRUPAS | 74 |  |
| LAIKA PUNKTI | 223 |  |

*RCT* – nejaušināts kontrolēts pētījums (*randomised controlled trial*); *RNCT* – nejaušināts nekontrolēts pētījums (*randomised non-controlled trial*); *NRCT* – kontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts (*non-randomised controlled trial*); *NRNCT* – nekontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts (*non- randomised non-controlled trial*); PROSP – prospektīvs pētījums.

Attiecībā uz 25(OH)D koncentrāciju serumā no šā 31 pētījuma bija pieejamas 74 grupas, kurās dotas dažādas uztura bagātinātāju devas un veikti 223 mērījumi[[32]](#footnote-32), daži no tiem bija atkārtoti mērījumi tajā pašā pētījuma grupā dažādos laika punktos (1. tabula).

2. tabulā norādīts, kāds 31 atlasītajā pētījumā ir bijis šī zinātniskā atzinuma vajadzībām par nozīmīgiem atzīto iznākumu/mērķparametru vērtēšanas biežums. Dati par hiperkalciēmiju, hiperkalciūriju, patoloģisku augšanu / antropometriskiem parametriem un nefrokalcinozi ir norādīti kursīvā. 25(OH)D koncentrācija serumā un kopējais kalcija līmenis bija visbiežāk mērītie mērķparametri (attiecīgi 87 % un 74 % gadījumu), mazliet retāk bija veikti antropometriski mērījumi (proti, ķermeņa masa un garums/augums).

Attiecībā uz hiperkalciēmiju, hiperkalciūriju un augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā diagnozes noteikšanai izmantotās robežvērtības var būt dažādas atkarībā no laboratorijas un izmantotajām analītiskajām metodēm. Tāpat kā iepriekšējā novērtējumā (EFSA NDA Panel, 2012a), turpmākajos apakšpunktos nevēlamās blakusparādības būs definētas atbilstoši katrā konkrētā pētījumā autoru izvēlētai robežvērtībai (2. tabula). Vairāk informācijas par šo robežvērtību izmantošanu pētījumu kontekstā (piemēram, to zīdaiņu vecums, kam tās ir piemērotas) ir sniegts turpmākajos apakšpunktos.

**2. tabula.** Vērtēto iznākumu/mērķparametru (iespējams, vairāku iznākumu/mērķparametru katram pētījumam) biežums izlasē iekļautajos pētījumos

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Iznākums** | **Pētījumu skaits** | **Pētījumi (%)** | **Autoru izmantotā definīcija** |
| Kalcija līmenis urīnā | 2 | 6 |  |
| Kalcija/kreatinīna attiecība urīnā | 8 | 26 |  |
| *Hiperkalciūrija* | *4* | *13* | *kalcija/kreatinīna attiecība (mg/mg) 0,8*  *kalcija/kreatinīna attiecība (mmol/mmol) 2,2* |
| 25(OH)D serumā | 27 | 87 | Attiecībā uz augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā –  150, 250 nmol/l;  60, 100 ng/ml |
| Kopējais kalcija līmenis serumā | 23 | 74 |  |
| Jonizētā kalcija līmenis serumā | 4 | 13 |  |
| *Hiperkalciēmija* | *7* | *23* | *2,6 mmol/l; 11,2 mg/dl* |
| *Nefrokalcinoze* | *2* | *6* | *Zīdaiņu skaits* |
| Ķermeņa masa | 12 | 39 |  |
| Garums/augums | 12 | 39 |  |
| Galvas apkārtmērs | 4 | 13 |  |
| *Patoloģiska augšana / antropometriskie parametri* | *3* | *10* | *Zīdaiņu skaits* |

Pētījumi tikai ar mātes pienu un tikai ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem bija vienlīdz bieži (3. tabula), bet visbiežāk bija veikti pētījumi, kuros iekļauti jauktu ēdināšanu saņemoši zīdaiņi (piemēram, daļēji barošana ar krūti vai daļēji barošana ar maisījumiem un papildu ēdināšana).

**3. tabula.** Biežuma izkliede atbilstoši pētījumos iekļautu zīdaiņu barošanas veidam pētījumu sākumā

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Barošanas veids iekļaušanas brīdī pētījumos** | **Pētījumu skaits** | **Pētījumi (%)** |
| Tikai baroti ar krūti | 6 | 19 |
| Baroti tikai ar maisījumiem | 6 | 19 |
| Jaukta barošana | 13 | 42 |
| Nav ziņots | 2 | 7 |
| Neskaidrs | 4 | 13 |

No šā 31 pētījuma 19 pētījumos skaidri bija norādīts, ka visas iekļautās pētāmās personas bija iznēsātas (bet pārējiem 12 pētījumiem šis aspekts nebija skaidri norādīts).

D vitamīna avots visbiežāk bija uztura bagātinātāji nekonkretizētā veidā (11 no 25 rakstiem), uztura bagātinātāji pilienu veidā (10 rakstos), tabletes (divos rakstos), bagātināti maisījumi (vienā rakstā) un vienā rakstā bija ziņots par pētījumu, kurā izmantots gan uztura bagātinātājs (nekonkretizēts), gan bagātināti maisījumi. Visbiežāk izmantotais D vitamīna veids (vitamērs) bija D3 vitamīns (13 pētījumos no 31) vai tas nebija norādīts (10 pētījumos no 31), un ierobežotā skaitā pētījumu tika izmantots D2 vitamīns (7 no 31) vai abi vitamēri (1 pētījums). Atlasītajos pētījumos lielākā izmantotā deva bija 50 μg dienā. Tikai 8 pētījumos no 31 bija sniegta informācija par D vitamīna fona uzņemšanu. Uztura bagātinātāja došanas ilgums un zīdaiņu vecums bija mainīgs – diapazonā no dažām dienām līdz 1 gada vecumam.

Tika izvērtēts plašs valstu un līdz ar to arī ģeogrāfisko platumu loks (Austrija, Kanāda, Vācija, Somija, Francija, Gabona, Japāna, Jaunzēlande, Polija, Šveice, Turcija, ASV).

Informācija par mātēm (piemēram, uztura bagātinātāju lietošana grūtniecības laikā, izglītības līmenis) bija pieejama 18 no 25 rakstiem, par Saules iedarbību – 6 no 25 rakstiem, par dzimšanas gadalaiku (10 no 25 rakstiem), par pētījuma veikšanas gadalaiku (15 no 25 rakstiem), par ādas tipu vai pigmentāciju (10 no 25 rakstiem). Kā paredzēts (3.1.5. iedaļa), šī informācija nebija sniegta visos atlasītajos rakstos un, ja bija sniegta, tās apjoms bija mainīgs.

**Ekspertu grupa** ņēma vērā, ka pēc literatūras meklēšanas atlasīto pētījumu plānojums ir mainīgs. Ekspertu grupa arī uzskata, ka pētījumos iesaistīto zīdaiņu dažādība apliecina atlasīto pētījumu ārējo derīgumu.

## **3.3.2. Hiperkalciūrijas datu novērtējums**

Hiperkalciūrija kā iznākums bija iztirzāta četros pētījumos, par kuriem ziņots trijās publikācijās (Czech-Kowalska et al., 2012; Holmlund-Suila et al., 2012; Gallo et al., 2013a). Sīkāka informācija par pētījumu plānojumiem ir sniegta L pielikumā. Starp pētījumiem, kuros bija mērīts kalcija līmenis urīnā, neatkarīgi no tā, vai bija novērota hiperkalciūrija, piecos pētījumos bija minēta kalcija/kreatinīna attiecība urīnā, ko iedalīja 1. līmenī (Gallo et al., 2013a), 2. līmenī (Czech-Kowalska et al., 2012; Holmlund-Suila et al., 2012) vai 3. līmenī attiecībā uz šo iznākumu (Hoppe et al., 1997; Siafarikas et al., 2011).

## **3.3.2.1. Hiperkalciūrija – definīcijas**

Hiperkalciūrija bija definēta, pamatojoties uz kalcija koncentrāciju urīnā (mmol vai mg litrā un vai uz kg ķermeņa masas dienā). Lai gan lielākā daļa autoru piekrīt, ka ar urīnu izvadītā kalcija daudzuma augšējā robeža veselām pētāmām personām ir 4 mg/kg ķermeņa masas dienā gan pieaugušajiem (Heaney et al., 1999; Curhan et al., 2001; Chandhoke, 2007; Jones et al., 2010; Jones AN et al., 2012)), gan bērniem (Ghazali un Barratt, 1974; Ring un Borkenstein, 1987; Dumas, 1997; Tekin et al., 1997; Audran un Legrand, 2000; Leslie un Taneja, 2017), pieaugušajiem izstrādātās hiperkalciūrijas definīcijas piemērotība zīdaiņiem nav tik skaidra. No vērtības 4 mg/kg ķermeņa masas dienā ir atvasinātas citas plaši izmantotas definīcijas vīriešiem (> 275 mg dienā) un sievietēm (> 250 mg dienā) (Chandhoke, 2007) (Leslie un Taneja, 2017) vai arī noteikta kalcija koncentrācija 24 h laikā savāktā urīnā > 200 mg/l (jeb 5 mmol/l) (Leslie un Taneja, 2017).

Lai gan hiperkalciūriju vislabāk diagnosticēt, pamatojoties uz kalcija līmeni 24 h urīnā, zīdaiņiem to ir grūti izdarīt praktisku apsvērumu dēļ. Līdz ar to uzskatīja, ka kalcija un kreatinīna attiecība (Ca/Cr) nejauši vai noteiktā laikā ņemtā urīna paraugā definē hiperkalciūrijas robežvērtības, un Ca/Cr attiecības noteikšana nejauši ņemtā urīnā paraugā ir slimnīcās izmantota standarta prakse. Lielākā daļa autoru piekrīt, ka Ca/Cr attiecība urīnā (mg/mg) 0,2–0,25 (jeb 0,56–0,70 mmol/mmol) ir normālā diapazona augšējā robeža pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma (Ring un Borkenstein, 1987; Sargent et al., 1993; Dumas, 1997; Matos et al., 1997; Tekin et al., 1997; Koyun et al., 2007; Jones et al., 2010; Arrabal-Polo et al., 2016; Leslie un Taneja, 2017). Ca/Cr attiecība urīnā zīdaiņiem ir lielāka un, pieaugot vecumam, samazinās (EFSA NDA Panel, 2012b; Gallo et al., 2014b). Ziņots, ka nejauši ņemtos urīna paraugos noteiktā Ca/Cr attiecība < 7 mēnešus, 7–18 mēnešus, 19 mēnešus līdz 6 gadus veciem bērniem un pieaugušajiem ir attiecīgi 0,9, 0,6, 0,42 un 0,22 (mg/mg) (jeb 2,5, 1,7, 1,2, 0,62 mmol/mmol) (Sargent et al., 1993).

**Ekspertu grupa** **atzīmē**, ka pasaulē izmantotais standarts hiperkalciūrijas diagnosticēšanai ir kalcija noteikšana 24 h urīnā. Iegūto rezultātu var izmantot, lai aprēķinātu dienā uz kg ķermeņa masas izvadīto kalcija daudzumu. Palielināta Ca/Cr attiecība vienā urīna paraugā var radīt aizdomas par hiperkalciūriju, taču tā ir jāapstiprina, veicot atkārtotus mērījumus un vislabāk nosakot 24 stundu laikā ar urīnu izvadīto kalcija daudzumu.

## **3.3.2.2. Hiperkalciūrija – pētījumi no neobjektivitātes riska 1. līmeņa**

Gallo *et al.* (2013a) (1.8.1. iedaļa) 132 veseliem sākotnēji ar krūti barotiem zīdaiņiem pētīja D3 vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanas ietekmi uz 25(OH)D koncentrāciju serumā (saistību starp devu un atbildes reakciju), dažādiem ar veselību saistītiem iznākumiem un blakusparādībām. 1–12 mēnešus vecus zīdaiņus pēc nejaušības principa iedalīja vienā no šādām D vitamīna došanas (VIDI) grupām – 10 μg dienā (n = 39), 20 μg dienā (n = 39), 30 μg dienā (n = 38) vai 40 μg dienā (n = 16). Ar uzturu uzņemto D vitamīna daudzumu vērtēja pēc apēstā mātes piena tilpuma un pēc trīsdienu uztura pierakstiem, bet endogēno vitamīna sintēzi aprēķināja reizi nedēļā pēc Saules iedarbībai pakļautās ĶVL procentuālās daļas. Zīdaiņiem kontrolēja ar kalcija homeostāzi saistīto nekaitīguma iznākumu rašanos, tostarp Ca/Cr attiecību urīnā (4 h laikā savāktā urīnā) pētījuma sākumā, 2, 3, 6, 9 un 12 mēnešu vecumā. Zīdainim augot, Ca/Cr attiecība urīnā pakāpeniski samazinājās. Iespējamu hiperkalciūriju (Ca/Cr attiecība urīnā > 3,3 (mmol/mmol), virs slimnīcas atsauces diapazona) konstatēja vienam bērnam katrā ar 20 μg, 30 μg un 40 μg dienā ārstētajā grupā, taču visu turpmāko nekaitīguma pārbaužu (elektrokardiogrammas un nieru ultrasonogrāfiskās izmeklēšanas) rezultāti bija normāli.

## **3.3.2.3. Hiperkalciūrija – pētījumi no neobjektivitātes riska 2. līmeņa**

Holmlunda-Suila [*Holmlund-Suila*] *et al.* (2012) (1.8.1. iedaļa) veica dubultmaskētu devas un atbildes reakcijas saistības *RCT*, lai noteiktu D3 vitamīna dienas devu, kāda nepieciešama, lai ar krūti barotiem zīdaiņiem bez blakusparādību pazīmēm sasniegtu 25(OH)D koncentrāciju serumā 80 nmol/l vai augstāku. Iznēsātus zīdaiņus ar gestācijas vecumam atbilstošu dzimšanas svaru (n = 113) pētījumā iekļāva 2 nedēļu vecumā un pēc nejaušības principa iedalīja D3 vitamīna saņemšanai 10 nedēļas pa 10 μg, 30 μg vai 40 μg dienā. Ca/Cr attiecību urīnā atsevišķos urīna paraugos analizēja iejaukšanās noslēgumā (kad zīdaiņi bija 3 mēnešus veci) un nekonstatēja atšķirības starp iejaukšanās grupām. Hiperkalciūriju (definēta kā Ca/Cr attiecība urīnā > 2,2 mmol/mmol) konstatēja 39 % visu dalībnieku.[[33]](#footnote-33) Individuālās Ca/Cr attiecības urīnā bija norādītas zīdaiņiem, kam 25(OH)D koncentrācija serumā bija > 150 nmol/l (diapazons 150–230 nmol/l), un tās bija diapazonā no 0,31 līdz 6,34 mmol/mmol. Ekspertu grupa ņēma vērā, ka hiperkalciūrijas izplatība grupās bija līdzīga. Turklāt, veicot analīzi, netika ņemta vērā zīdaiņu barošanas atšķirību iespējamā ietekme un pētījums bija salīdzinoši īss (10 nedēļas), kas ierobežo šīs izpētes iespēju sniegt uzticamus pierādījumus par pārbaudīto D vitamīna uzņemšanas daudzuma nekaitīguma aspektiem.

Čeha-Kovaļska [*Czech-Kowalska*] *et al.* (2012) 10 nedēļas prospektīvi novēroja 30 iznēsātus zīdaiņus ar D hipovitaminozi (25(OH)D koncentrācija serumā pētījuma sākumā < 50 nmol/l) vecumā no 15 līdz 94 dienām. Zīdaiņiem deva D3 vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus, uzņemtā daudzuma mediāna bija aptuveni 14 μg dienā (kopējā ar pārtiku un uztura bagātinātājiem uzņemtā daudzuma mediāna bija aptuveni 18 μg dienā).[[34]](#footnote-34) Zīdaiņus iedalīja deficīta grupā (25(OH)D koncentrācija serumā pētījuma sākumā < 28 nmol/l) un nepietiekama daudzuma grupā (25(OH)D koncentrācija serumā pētījuma sākumā 28–50 nmol/l), bet datus ziņoja par kombinēto grupu. D vitamīna un kalcija statusa parametrus analizēja pētījuma sākumā un noslēgumā. Salīdzinājumā ar pētījuma sākumu 25(OH)D koncentrācija serumā iejaukšanās beigās bija sešas reizes augstāka (no 21,1 nmol/l līdz 136,5 nmol/l). Ca/Cr attiecība urīnā, kas noteikta atsevišķos urīna paraugos, abos laika punktos bija līdzīga, taču hiperkalciūriju, kas definēta kā Ca/Cr attiecība urīnā > 0,8 mg/mg (2,27 mmol/mmol[[35]](#footnote-35)), izpētes beigās konstatēja septiņiem zīdaiņiem (trim no šiem zīdaiņiem 25(OH)D koncentrācija serumā bija > 150 nmol/l un vienam 25(OH)D koncentrācija serumā bija > 200 nmol/l). Ekspertu grupa ņēma vērā, ka kontroles grupas neesamība ierobežo šīs izpētes vērtību.

## **3.3.2.4. Hiperkalciūrija – pētījumi no neobjektivitātes riska 3. līmeņa**

Siafariks [*Siafarikas*] *et al.* (2011) veica pētījumu 40 jaundzimušajiem, kas bija pēc nejaušības principa iedalīti vienādās grupās, lai saņemtu D3 vitamīnu pa 6,25 μg dienā vai 12,5 μg dienā no dzimšanas līdz 6 nedēļu vecumam. Visi zīdaiņi tika baroti ar krūti, un, lai ņemtu vērā Saules iedarbības atšķirības, puse zīdaiņu piedalījās pētījumā rudenī/ziemā, bet otra puse – pavasarī/vasarā. Kalcija koncentrācija atsevišķos urīna paraugos un Ca/Cr attiecība urīnā starp abām grupām pētījuma sākumā un iejaukšanās noslēgumā būtiski neatšķīrās. Nav zināms, vai abās zīdaiņu grupās bija kāds hiperkalciūrijas gadījums. Ekspertu grupa ņēma vērā, ka šis bija īss pētījums un ka izmantotais D vitamīnu saturošo uztura bagātinātāju došanas daudzums bija tuvs zīdaiņiem noteiktajam AUD 10 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2016), līdz ar to blakusparādības nav gaidāmas.

Hope [*Hoppe*] *et al.* (1997) prospektīvi novēroja 37 iznēsātus zīdaiņus vecumā no 1 līdz 60 dienām. Zīdaiņus baroja ar mātes pienu bez D vitamīna piedevas (n = 16) vai ar maisījumiem (n = 21), viņi saņēma arī D3 vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus pa 12,5 μg dienā, un Ca/Cr attiecību urīnā noteica atsevišķos urīna paraugos. Ekspertu grupa ņēma vērā, ka nebija zināms, vai šiem zīdaiņiem ir bijis kāds hiperkalciūrijas gadījums; taču izmantotais D vitamīnu saturošo uztura bagātinātāju došanas daudzums bija tuvs zīdaiņiem noteiktajam AD 10 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2016); tādējādi blakusparādības nav gaidāmas. Turklāt zīdaiņus baroja ar dažādiem maisījumiem ar nezināmu D vitamīna saturu, kā dēļ šai grupai nav iespējams aprēķināt kopējo dienā uzņemto vitamīna daudzumu.

## **3.3.2.5. Dienā uzņemtais D vitamīna daudzums un vidējā kalcija/kreatinīna attiecība urīnā zīdaiņiem**

M pielikums, kurā iekļauti dati no iepriekšējās iedaļās aprakstītajiem pētījumiem, nesniedz pierādījumus par devas un atbildes reakcijas saistību starp D vitamīna uzņemšanu ar uztura bagātinātājiem pārbaudīto devu diapazonā un vidējo Ca/Cr attiecību urīnā.

## **3.3.2.6. Hiperkalciūrija – secinājums**

**Ekspertu grupa atzīmē**, ka lielākā daļa šo pētījumu ietvēra īslaicīgu nelielu iejaukšanos un nevienā no tiem netika mērīta kalcija izdalīšanās ar urīnu 24 stundu laikā. Lai gan vienā pētījumā tika ziņots par vairākiem hiperkalciūrijas gadījumiem zīdaiņu grupā, kurā uzņemtais D vitamīna daudzums bija aptuveni 20 μg dienā (Czech-Kowalska et al., 2012), divos *RCT*, kuros tika pārbaudītas vairākas D vitamīna devas diapazonā no 10 līdz 40 μg dienā (Holmlund-Suila et al., 2012; Gallo et al., 2013a), netika konstatētas nozīmīgas autoru definētas hiperkalciūrijas izplatības atšķirības starp D vitamīna devām. Ekspertu grupa arī ņēma vērā, ka šie *RCT*, kuros bija iekļauts lielāks skaits dalībnieku, sniedz neviennozīmīgus rezultātus ar būtisku nesakritību attiecībā uz hiperkalciūrijas biežumu (no 3–6 % līdz 39 %) un ka Ca/Cr attiecība nevienā no šiem pētījumiem nebija saistīta ar zīdaiņiem doto D vitamīna devu.

**Ekspertu grupa uzskata**, ka šie pētījumi **nav informatīvi,** lai noteiktu saistību starp D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju devām un hiperkalciūrijas risku.

## **3.3.3. Hiperkalciēmijas datu novērtējums**

Par hiperkalciēmiju jeb augstu kalcija koncentrāciju serumā kā par iznākumu ziņots astoņos pētījumos, kas aprakstīti sešās publikācijās (Vervel et al., 1997; Czech-Kowalska et al., 2012; Holmlund-Suila et al., 2012; Gallo et al., 2013a; Grant et al., 2014; Ziegler et al., 2014). Sīkāka informācija par pētījumu plānojumu ir sniegta L pielikumā.

## **3.3.3.1. Hiperkalciēmija – definīcijas**

Hiperkalciēmija jeb augsta kalcija koncentrācija serumā ir definēta, ņemot vērā kopējo kalcija un/vai jonizētā kalcija koncentrāciju serumā. Kalcija koncentrācijas mērīšana serumā ir standarta prakse slimnīcās. Taču robežvērtība, ko izmanto hiperkalciēmijas jeb augstas kalcija koncentrācijas serumā definēšanai, dažādās laboratorijās un dažādiem autoriem var būt atšķirīga. Hiperkalciēmija ir definēta kā kalcija koncentrācija serumā virs 2,75 mmol/l (EFSA NDA Panel, 2012a,b) vai jonizētā kalcija koncentrācija virs 1,35 mmol/l (SCF, 2003). Taču ziņotās vērtības kalcija līmeņa serumā atšķiras atkarībā no vecuma, un ziņotā 97,5. procentile < 12 mēnešus veciem zīdaiņiem ir augstāka nekā pieaugušajiem un diapazonā starp 2,75 un 3,00 mmol/l (Gallo et al., 2014b).

Gallo *et al.* (2014b) vērtēja vairākus plazmas un urīna analītus 132 veseliem, iznēsātiem, ar krūti barotiem zīdaiņiem, kas piedalās D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanas pētījumā (Gallo et al., 2013a) (1.8.1. un 3.3.2.2. iedaļa). Rezultāti netika ziņoti atbilstoši grupai, bet gan atbilstoši vecumam mēnešos, līdz ar to šis raksts nebija starp tiem pētījumiem, kas izlasē iekļauti pēc plašas sistemātiskas literatūras pārskatīšanas (3.1. iedaļa). Taču tas sniedz papildu informāciju, jo tā mērķis bija definēt analītu atsauces vērtības asinīs un urīnā. Vecumā no 1 līdz 12 mēnešiem jonizētā un kopējā kalcija līmenis serumā būtiski samazinājās (vērtību mediānas no 1,40 līdz 1,33 mmol/l un no 2,53 līdz 2,47 mmol/l attiecīgi jonizētajam kalcijam un kopējam kalcija līmenim), bet kreatinīna līmenis serumā būtiski paaugstinājās. Jonizētā kalcija līmenis 1 mēneša vecumā bija paaugstināts, tā diapazons (1,29–1,52 mmol/l) pārsniedza pieaugušajiem noteikto augšējo robežu (1,15–1,29 mmol/l, *Radiometer America®*). Neraugoties uz pazemināšanos laika gaitā, 12 mēnešu vecumā 25 % zīdaiņu šis līmenis aizvien pārsniedza atsauces diapazonu 97,5. procentili. Arī kopējā kalcija koncentrācija, salīdzinot ar atsauces datiem par vecākiem bērniem, bija paaugstināta – aptuveni 25 % zīdaiņu virs augšējām pieaugušajiem/bērniem noteiktajām robežām (2,23–2,58 mmol/l, *Beckman Coulter®*). Kopējais kalcija līmenis samazinājās vēlāk nekā jonizētā kalcija līmenis. Taču klīnisko nekaitīguma novērtējumu (piemēram, hiperkalciēmijas pazīmes) rezultāti bija normāli.

Arī jonizētā kalcija atsauces diapazons atšķiras atkarībā no izmantotās metodes, un nav panākta vienošanās par atsauces diapazoniem zīdaiņiem. Valkama [*Valkama*] *et al.* (2017) ziņoja par jonizētā kalcija koncentrāciju 762 zīdaiņiem VIDI pētījumā, izmantojot somu *HUSLAb* laboratorijas atsauces diapazonus[[36]](#footnote-36) (< 4 dienas 1,05–1,5 mmol/l pH 7,4; 1–30 dienas 1,1–1,4 mmol/l pH 7,4; 1–12 mēneši 1,16–1,39 mmol/l pH 7,4). Viņi novēroja būtisku vieglas hiperkalciēmijas izplatības samazināšanos 6–12 mēnešu vecumā; viegla hiperkalciēmija bija definēta kā pieaugums līdz 10 % virs vecumam noteiktās augšējās robežas. Augstāka jonizētā kalcija koncentrācija bija saistīta ar sieviešu dzimumu un mazāku vecumu. Viņi secināja, ka nav skaidrs, vai šīs nedaudz paaugstinātās vērtības liecina par īstu hiperkalciēmiju vai drīzāk par nepareizām atsauces vērtībām. Tikai 4 no 762 zīdaiņiem (0,5 %) 12 mēnešu vecumā vienlaicīgi bija gan viegla hiperkalciēmija, gan subnormāls PTH līmenis; lielākajai daļai zīdaiņu bija normāls PTH līmenis, kas liecina, ka šī nedaudz paaugstinātā jonizētā kalcija koncentrācija bija fizioloģiska un klīniski nenozīmīga.

**Ekspertu grupa atzīmē**, ka pieejamie dati liecina par to, ka gan kopējā kalcija, gan jonizētā kalcija koncentrācija zīdaiņiem var būt augstāka nekā vecākiem bērniem un pieaugušajiem un ka nav iespējams definēt skaidru hiperkalciēmijas robežvērtību. Izvērtējot šīs publikācijas, tiek ziņots, ka autoru izmantotā hiperkalciēmijas definīcija parasti tika balstīta uz augstu kalcija koncentrāciju serumā. Taču ekspertu grupa ņēma vērā, ka kalcija koncentrācija serumā tiek stingri regulēta (1.9. iedaļa), atsevišķi kalcija koncentrācijas serumā mērījumi, kas parasti norādīti šajās publikācijās, nevar liecināt par noturīgi paaugstinātas kalcija koncentrācijas serumā (kas *per se* liecina par hiperkalciēmiju) risku.

## **3.3.3.2. Hiperkalciēmija – pētījumi no neobjektivitātes riska 1. līmeņa**

Gallo *et al.* (2013a) (1.8.1. un 3.3.2.2. iedaļa) nejauši izvēlējās veselus ar krūti barotus zīdaiņus, lai tie vecumā no 1 līdz 12 mēnešiem saņemtu D3 vitamīna dienas devu no 10 līdz 40 μg. Iespējamu hiperkalciēmiju diagnosticēja, pamatojoties uz jonizētā kalcija koncentrāciju serumā virs slimnīcā pieņemtā atsauces diapazona (1,15–1,38 nmol/l), un par to tika ziņots attiecīgi 0, 2, 2 un 2 zīdaiņiem katrā pētījuma grupā. Taču elektrokardiogrammas un nieru ultrasonogrāfiska izmeklēšana šajos aizdomīgajos gadījumos neliecināja par patoloģijām.

Cīglers [*Ziegler*] *et al.* (2014) veica *RCT* veseliem ar krūti barotiem zīdaiņiem, kurus nejauši izvēlējās 5 (n = 56), 10 (n = 60), 15 (n = 56) vai 20 (n = 41) μg D vitamīna dienas devas saņemšanai vecumā no 28 dienām līdz 9 mēnešiem. Kalcija koncentrāciju > 12,0 mg/100 ml (3 mmol/l) novēroja vienā gadījumā, dodot 5 μg dienā, četros gadījumos, dodot 10 μg dienā, trīs gadījumos, dodot 15 μg dienā, un trīs gadījumos, dodot 20 μg dienā. Pamatojums šādas robežvērtības noteikšanai nebija sniegts, un autori to nedēvēja par augstu kalcija koncentrāciju serumā vai par hiperkalciēmiju, lai gan diskusijā viņi komentē, ka hiperkalciēmijas risks neradās, dodot pat 20 μg dienā. Saistību starp 25(OH)D koncentrāciju serumā un hiperkalciēmijas risku nebija iespējams noteikt.

## **3.3.3.3. Hiperkalciēmija – pētījumi no neobjektivitātes riska 2. līmeņa**

Holmlunda-Suila *et al.* (2012) nejauši izvēlējās veselus ar krūti barotus zīdaiņus D3 vitamīna saņemšanai vecumā no 2 nedēļām līdz 3 mēnešiem dienas devā no 10 līdz 40 μg (1.8.1. un 3.3.2.3. iedaļa). Vidējā kalcija koncentrācija serumā starp grupām neatšķīrās, un netika konstatēta korelācija starp kalcija un 25(OH)D koncentrāciju serumā. Atsevišķos gadījumos par kalcija koncentrāciju serumā tika ziņots attiecībā uz zīdaiņiem, kam 25(OH)D koncentrācija serumā bija > 150 nmol/l (diapazons 150–230 nmol/l), un tā bija diapazonā no 2,44 līdz 2,78 mmol/l (3 gadījumos – virs 2,75 mmol/l). Nevienam zīdainim neattīstījās hiperkalciēmija, kas šajā pētījumā tika vērtēta, pamatojoties uz simptomiem (slikta dūša, vemšana, vāja ēdiena uzņemšana vai ilgstošs aizcietējums), nevis definēta pēc kalcija koncentrācijas serumā.

Čeha-Kovaļska *et al.* (2012) prospektīvi pētīja 30 iznēsātus zīdaiņus, kam 25(OH)D koncentrācija serumā pētījuma sākumā bija < 50 nmol/l un kas saņēma D3 vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus (kopējā uzņemtā daudzuma mediāna aptuveni 18 μg dienā) (3.3.2.3. iedaļa). Lai gan definīcija nebija sniegta, autori ziņoja, ka nevienam no zīdaiņiem pēc 10 nedēļām nebija hiperkalciēmijas.

Grants [*Grant*] *et al.* (2014) veica *RCT*, lai pētītu uztura bagātinātāju lietošanu katru dienu grūtniecēm (no 27. grūtniecības nedēļas līdz dzemdībām) un viņu zīdaiņiem (no dzimšanas līdz 6 mēnešu vecumam; 95 % piedzimstot baroti ar krūti), dodot placebo (n = 87) vai D3 vitamīnu pa 25 μg mātei/10 μg zīdainim (n = 87) vai pa 50 μg mātei/20 μg zīdainim (n = 86). Par hiperkalciēmiju, kas definēta kā kopējā kalcija koncentrācija serumā virs 11,2 mg/dl (2,8 mmol/l), netika ziņots nevienam zīdainim, ieskaitot piecus zīdaiņus, kam 25(OH)D koncentrācija serumā 2 mēnešu vecumā bija > 250 nmol/l.

## **3.3.3.4. Hiperkalciēmija – pētījumi no neobjektivitātes riska 3. līmeņa**

Vervels [*Vervel*] *et al.* (1997) (1.4. iedaļa) veica *RCT*, lai mērītu 25(OH)D koncentrāciju serumā pēc 1 mēneša (n = 70) un 3 mēnešiem (n = 52) zīdaiņiem, kas dzimuši mātēm, kuras grūtniecības laikā ir vai nav lietojušas D vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus (1.4. iedaļa). Zīdaiņu barošanai izmantoja ar D vitamīnu bagātinātu pienu, un viņus nejauši izvēlējās D2 vitamīna saņemšanai pa 12,5 μg vai 25 μg dienā. Kopējā kalcija koncentrācija serumā 1 un 3 mēnešu vecuma grupās bija vienāda. Kalcija koncentrācija serumā 3 mēnešu vecumā bija diapazonā no 2,42 līdz 2,80 mmol/l zīdaiņiem, kas saņēma 12,5 μg dienā papildus bagātinātam MZ, un no 2,46 līdz 2,79 mmol/l tiem, kas ar uztura bagātinātājiem saņēma 25 μg dienā. Starp zīdaiņiem, kuru mātes nebija lietojušas uztura bagātinātājus,[[37]](#footnote-37) tādu zīdaiņu procentuālais daudzums, kam kalcija koncentrācija serumā bija > 2,60 mmol/l, bija 15 % un 50 % 25 μg D2 grupā 1 un 3 mēnešu vecumā, salīdzinot ar 36 % un 60 % 12,5 μg D2 grupā. Taču šīs 2,60 mmol/l robežvērtības izvēli autori nebija pamatojuši un viņi to nebija definējuši kā hiperkalciēmiju.

## **3.3.3.5. Hiperkalciēmija – citi dati**

Vēl vienā publikācijā hiperkalciēmija bija minēta diskusijas sadaļā, taču tā nebija aprakstīta vai definēta metožu vai rezultātu sadaļā. Gordons [*Gordon*] *et al.* (2008) (vērtēts kā atbilstošs 1. līmenim attiecībā uz kalcija koncentrāciju serumā, 1.4. un 1.8.2. iedaļa) četrdesmit 8–24 mēnešus vecus zīdaiņus un mazus bērnus ar D hipovitaminozi (25(OH)D koncentrācija serumā < 50 nmol/l) nejauši izvēlējās D2 vai D3 vitamīna saņemšanai pa 50 μg dienā 6 nedēļas. Pētījuma sākumā tika ziņots par lielāku vieglas hiperkalciēmijas (nedefinētas) kopējo sastopamību nekā pētījuma beigās, iespējams, tas saistīts ar D vitamīna nepietiekamību (hipovitaminozi). Tika ziņots, ka nevienai pētāmajai personai simptomu nav, un netika konstatēta statistiski ticama korelācija starp vieglas hiperkalciēmijas esamību pētījuma sākumā un pēc katras iejaukšanās.

Vienā pētījumā tika sniegti dati par jonizētā kalcija koncentrāciju serumā, taču hiperkalciēmija nebija definēta un iztirzāta. Pitarda [*Pittard*] *et al.* veiktajāpētījumā (1991) iznēsātiem zīdaiņiem, kas saņem D vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus pa 10 (n = 11) vai 20 μg dienā (n = 5), kopējā un jonizētā kalcija koncentrācija serumā astoņos laika punktos vecumā no 0 līdz 16 nedēļām bija attiecīgi 2,2–2,4 mmol/l un 1,2–1,4 mmol/l. Taču vērtības netika ziņotas saistībā ar D vitamīna devu (daži zīdaiņi saņēma 10 vai 20 μg D vitamīna dienā, citi saņēma 0,85 vai 1,5 μg 25(OH)D3).

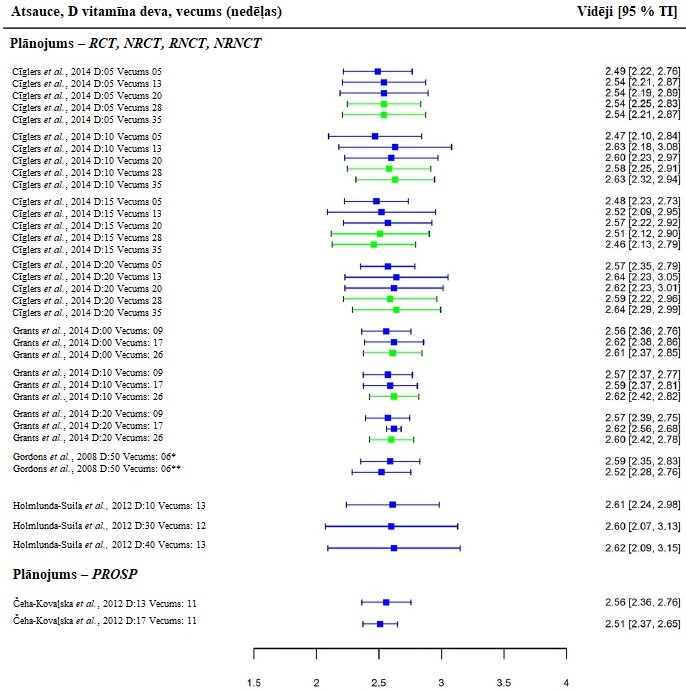
Ekspertu grupa atzīmē, ka divos pēc sistemātiskās literatūras meklēšanas perioda publicētos rakstos (3.1. iedaļa) ziņots par sākotnējās analīzes rezultātiem (Valkama et al., 2017) (3.3.3.1. iedaļa) un pēc tam par VIDI pētījuma galīgās analīzes rezultātiem (tie publicēti pēc tam, kad bija noslēgusies šī atzinuma publiskā apspriešana) (Rosendahl et al., 2018). Hiperkalciēmijas sastopamība bija vērtēta 987 piemērotiem veseliem zīdaiņiem, kas pēc nejaušības principa vecumā no 2 nedēļām līdz 24 mēnešiem saņēma D3 vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus pa 10 vai 30 μg dienā (762 bija iekļauti Valkamas *et al.* (2017) veiktajā pētījumā; Rozendāla [*Rosendahl*] *et al.* (2018) veiktajā pētījumā 12 zīdaiņus pēc nejaušināšanas izslēdza, atstājot 489 un 486 attiecīgi 10 un 30 μg grupā ). Dzimšanas brīdi aptuveni 95 % zīdaiņu 25(OH)D koncentrācija serumā bija augstāka par 50 nmol/l. Autori hiperkalciēmiju bija definējuši kā jonizētā kalcija koncentrāciju virs 1,39 mmol/l 6 un 12 mēnešu vecumā (3.3.3.1. iedaļa) un virs 1,35 mmol/l 24 mēnešu vecumā. Smaga hiperkalciēmija bija definēta kā jonizētā kalcija koncentrācija virs 1,53 mmol/l (par 10 % pārsniedzot atsauces diapazona augšējo robežu) 6 un 12 mēnešu vecumā un virs 1,48 mmol/l 24 mēnešu vecumā. Smagas hiperkalciēmijas gadījumā 25(OH)D un kalcija koncentrācija serumā tiktu mērīta vēlreiz un tiktu pētīti par hiperkalciēmiju liecinošie simptomi. Jonizētā kalcija vidējā koncentrācija starp grupām neatšķīrās. Tādu pētāmo personu skaits (%), kam kalcija koncentrācija pārsniedza hiperkalciēmiju definējošo vērtību, bija 121 (27 %) un 124 (28 %) 6 mēnešu vecumā attiecīgi 10 μg un 30 μg grupā, 6 (1 %) un 10 (2 %) 12 mēnešu vecumā un 27 (7 %) un 32 (9 %) 24 mēnešu vecumā. Smaga hiperkalciēmija neradās, un netika ziņots par hiperkalciēmijas klīniskajām pazīmēm. Ekspertu grupa atzīmē, ka šajā *RCT* D vitamīnu saturoši uztura bagātinātāji zīdaiņiem un maziem bērniem katru dienu tika doti visilgāk.

## **3.3.3.6. Dienā uzņemtais D vitamīna daudzums un vidējā kopējā kalcija koncentrācija serumā zīdaiņiem**

Par kopējā kalcija vidējo koncentrāciju serumā kā iznākumu bija ziņots piecos iepriekš aprakstītos *RCT* (Gordon et al., 2008; Holmlund-Suila et al., 2012; Gallo et al., 2013a; Grant et al., 2014; Ziegler et al., 2014) un vienā novērojumpētījumā (Czech-Kowalska et al., 2012) (1. vai 2. līmenis). Tā bija mērīta arī astoņos 3. līmenī vērtētajos pētījumos (Pincus et al., 1954; Fomon et al., 1966; Ala-Houhala, 1985; Pittard et al., 1991; Vervel et al., 1997; Zeghoud et al., 1997; Nguema-Asseko et al., 2005; Siafarikas et al., 2011). Sīkāka informācija par pētījumu plānojumu ir sniegta L pielikumā; turpmāk sniegts īss iepriekš neiztirzāto pētījumu apraksts. Informāciju par kalcija koncentrāciju serumā sniedza arī Hāzels [*Hazell*] *et al*.. (2017) 3 gadus ilgas Gallo *et al.* (2013A) veiktajā pētījumā iekļauto pētāmo personu novērošanas laikā. Taču ekspertu grupa uzskatīja, ka 3 gadu periods šiem mērījumiem ir pārāk ilgs, lai pierādītu zīdaiņa vecumā uzņemtā D vitamīna daudzuma ietekmi uz kalcija koncentrāciju serumā.

Ala-Hohala [*Ala-Houhala*] (1985) (1.4. iedaļa) pētīja 100 veselu sieviešu un iznēsātu zīdaiņu pārus vasarā un ziemā un mērīja kalcija un 25(OH)D koncentrāciju serumā. Visi zīdaiņi tika tikai baroti ar krūti, un pētāmās personas pēc nejaušības principa iedalīja trīs uztura bagātinātāju došanas stratēģiju piemērošanai – uztura bagātinātājs mātei pa 25 μg dienā vai uztura bagātinātājs zīdainim pa 10 μg vai 25 μg dienā. Fomons [*Fomon*] *et al.* (1966) (1.4. iedaļa) mērīja kalcija koncentrāciju serumā reizi mēnesī veseliem iznēsātiem vīriešu dzimuma zīdaiņiem. Zīdaiņi tika baroti ar maisījumiem, kas nodrošināja D vitamīna uzņemšanu aptuveni i) pa 45 μg dienā (n = 13) vai ii) pa 11 μg dienā (n = 11), vai arī iii) tika baroti ar krūti, papildus tika ēdināti ar vienu maisījumu un saņēma uztura bagātinātāju, kā rezultātā kopējais dienā uzņemtais D vitamīna daudzums bija aptuveni 7,5 μg (n = 26). Pinkass [*Pincus*] *et al.* (1954) mērīja kalcija koncentrāciju serumā dzīves 1. un 5. dienā veseliem iznēsātiem zīdaiņiem, iedalot piecās grupās – baroti ar krūti un saņem 15 μg (n = 13) D vitamīna dienā salīdzinājumā ar tiem, kas uztura bagātinātāju nesaņem (n = 15); baroti ar D vitamīnu nesaturošiem maisījumiem un saņem 15 μg (n = 30) D vitamīna dienā uztura bagātinātāja veidā vai nesaņem uztura bagātinātāju (n = 46); baroti ar maisījumiem, kas satur 10 μg D vitamīna dienas devā (n = 52). Ngema-Aseko [*Nguema-Asseko*] *et al.* (2005) Gabonā mērīja kalcija koncentrāciju serumā veseliem iznēsātiem zīdaiņiem dzimšanas brīdi, 3 un 6 mēnešu vecumā. Visi zīdaiņi tika tikai tika baroti ar krūti līdz 3 mēnešu vecumam un iedalīti D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju saņemšanai pa 25 μg dienā (n = 41) vai to nesaņemšanai (n = 38). Siafariks [*Siafarikas*] *et al.* (2011) mērīja kalcija koncentrāciju serumā pēc piedzimšanas un 6 nedēļu vecumā 40 veseliem, iznēsātiem, ar krūti barotiem zīdaiņiem, kas pēc nejaušības principa iedalīti 6,25 μg vai 12,5 μg D3 vitamīna saņemšanai dienā (3.3.2.4. iedaļa). Zeguds [*Zeghoud*] *et al.* (1997) mērīja kalcija koncentrāciju serumā 80 veseliem iznēsātiem zīdaiņiem 3–6 dienas pēc piedzimšanas; paraugus atkārtoti 1 un 3 mēnešu vecumā ņēma 52 ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem, kas saņēma 12,5 vai 25 μg D2 vitamīna dienā.

Izklājgrafikā parādīti dati par vidējo kopējā kalcija koncentrāciju serumā 1. vai 2. līmenī iedalītajos pētījumos (2. attēls). Ekspertu grupa uzskata, ka šis izklājgrafiks neliecina par skaidru saistību starp D vitamīna uzņemšanu pa 5–50 μg dienā vai zīdaiņa vecumu un vidējo kopējā kalcija koncentrāciju serumā. Dati par vidējo kopējā kalcija koncentrāciju serumā atbilstoši dažādām D vitamīna devām no 3. līmenī iedalītajiem pētījumiem ir redzami N pielikumā. Ekspertu grupa secina, ka šajos pētījumos nav iegūta noderīga informācija attiecībā uz D vitamīna AD definīciju.



Kopējā kalcija koncentrācija (mmol/l)

\*D3 vitamīns \*\*D2 vitamīns

TI – ticamības intervāls; D – D vitamīna deva (μg dienā).

Vērtības klīniskiem pētījumiem (*NRCT* – kontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts; *NRNCT* – nekontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts; *RCT* – nejaušināts kontrolēts pētījums; *RNCT* – nejaušināts nekontrolēts pētījums) un prospektīviem pētījumiem (PROSP) ir norādītas atsevišķi.

Vecums – zīdaiņu vecums nedēļās (noapaļots). Kalcija koncentrācija pētījuma sākumā nav norādīta. Mērījumi pirms 6 mēnešu vecuma (zilā krāsā) vai pēc 6 mēnešu vecuma (zaļā krāsā).

**2. attēls.** Kopējās kalcija koncentrācijas serumā izklājgrafiks pētījumiem ar 1. un 2. līmenim atbilstošu *RoB*.

## **3.3.3.7. Dienā uzņemtais D vitamīna daudzums un vidējā jonizētā kalcija koncentrācija serumā zīdaiņiem**

Iepriekš aprakstītais Gallo *et al.* (2013a) veiktais *RCT* (1. līmenis) sniedz informāciju par dienā uzņemto D vitamīna daudzumu un jonizētā kalcija vidējo koncentrāciju serumā (O pielikums) zīdaiņiem, kas nejauši bija izvēlēti D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju saņemšanai pa 10, 20, 30 vai 40 μg dienā. Dati neliecina par devas un atbildes reakcijas saistību ar uztura bagātinātāju veidā uzņemto D vitamīna daudzumu un vidējo jonizētā kalcija koncentrāciju, lai gan vecākiem zīdaiņiem koncentrācija bija zemāka, par ko ziņo gan Gallo *et al.* (2014B), gan Valkama *et al.* (2017).

## **3.3.3.8. Hiperkalciēmija – secinājums**

**Ekspertu grupa secina**, ka datiem, kas pieejami par saistību starp D vitamīna uzņemšanu un augstu kalcija koncentrāciju serumā vai hiperkalciēmiju, ir vairāki ierobežojumi, kas apgrūtina to interpretēšanu, tostarp mainīga kvalitāte, par ko liecina neobjektivitātes riska novērtējums. Ekspertu grupa ņēma vērā, ka kalcija koncentrācija serumā tiek stingri regulēta (1.9. iedaļa), atsevišķi kalcija koncentrācijas serumā mērījumi, kas bieži minēti iztirzātajās publikācijās, nevar liecināt par noturīgi paaugstinātas kalcija koncentrācijas serumā (kas *per se* liecina par hiperkalciēmiju) risku.

Izvērtējot publikācijas, kurās sniegta informācija par šiem iznākumiem, vienā hiperkalciēmija nebija novērota, bet nebija sniegta nekāda definīcija (Czech-Kowalska et al., 2012), trijās (Vervel et al., 1997; Grant et al., 2014; Ziegler et al., 2014) bija izmantota kopējā kalcija līmeņa serumā robežvērtība (2,8, 2,6 vai 3,0 mmol/l), bet tikai vienā (Grant et al., 2014) tā bija izmantota, lai definētu hiperkalciēmiju, vienā publikācijā hiperkalciēmija bija diagnosticēta, pamatojoties uz simptomiem (Holmlund-Suila et al., 2012), bet divos pētījumos (trijās publikācijās) hiperkalciēmija bija diagnosticēta, pamatojoties uz jonizētā kalcija koncentrāciju serumā virs slimnīcā izmantotā diapazona augšējās robežas (Gallo et al., 2013a; Valkama et al., 2017; Rosendahl et al., 2018). Vienam pētījumam viegla hiperkalciēmija bija pieminēta tikai diskusijas sadaļā un nebija sniegta definīcija (Gordon et al., 2008), vēl vienā pētījumā bija sniegta informācija par jonizēto kalciju (Pittard et al., 1991), taču nebija iztirzāta vai definēta hiperkalciēmija. Veseliem zīdaiņiem, kas saņēma līdz 40 μg D vitamīna dienā ( 2,5 mēnešus vai 11 mēnešus), tostarp zīdaiņiem, kuriem 25(OH)D koncentrācija pārsniedza 150 vai 250 nmol/l, netika ziņots par klīniskām pazīmēm, kas liecinātu par hiperkalciēmiju. Vienā pētījumā ar zīdaiņiem, kam 25(OH)D koncentrācija serumā pētījuma sākumā bija < 50 nmol/l un kas saņēma 50 μg dienā, netika ziņots par gadījumiem, kad būtu redzami hiperkalciēmijas simptomi (Gordon et al., 2008). Novērtētie pētījumi neliecina par pārliecinošu saistību starp D vitamīna uzņemšanu un hiperkalciēmijas risku. Arī izklājgrafikā (2. attēls) un tabulā (N pielikums) nav sniegti pierādījumi par devas un atbildes reakcijas saistību starp D vitamīna uzņemšanu uztura bagātinātāju veidā pārbaudīto devu diapazonā un vidējo kopējā kalcija koncentrāciju serumā. Arī pēc sistemātiskas literatūras meklēšanas izlasē iekļautajā pētījumā (Gallo et al., 2013a), kurā vienīgajā bija norādīta jonizētā kalcija vidējā koncentrācija serumā zīdaiņiem, kas saņem D vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus dažādās devās, arī nebija norāžu par saistību starp devu un atbildes reakciju (O pielikums).

**Ekspertu grupa uzskata**, ka šie pētījumi **nav informatīvi,** lai noteiktu saistību starp D vitamīnu saturošā uztura bagātinātāja devām un hiperkalciēmijas risku.

## **3.3.4. Ektopiskās kalcifikācijas (piemēram, nefrokalcinozes) datu novērtējums**

Nefrokalcinoze kā iznākums bija iztirzāta tikai vienā pētījumā, kas attiecībā uz šī iznākuma *RoB* bija iedalīts 3. līmenī (Hoppe et al., 1997). Tā tika pārbaudīta arī Gallo *et al.* (2013a) veiktajā pētījumā (1. līmenis attiecībā uz kalcija līmeni urīnā un serumā, kā arī uz antropometriskajiem parametriem, 2. līmenis attiecībā uz 25(OH)D koncentrāciju serumā). Sīkāka informācija par pētījumu plānojumu ir sniegta L pielikumā.

## **3.3.4.1. Ektopiska kalcifikācija, piemēram, nefrokalcinoze – definīcija**

Kalcinoze ir hroniska slimība, bet kalcifikācija var būt akūta un pat atgriezeniska. Nefrokalcinoze ir viena no ektopiskās kalcifikācijas izpausmēm; ļoti smagi slimiem zīdaiņiem līdztekus nefrokalcinozei var būt citi kalcija izgulsnējumi ādā, taukaudos un asinsvados.

## **3.3.4.2. Nefrokalcinoze – pieejamie pētījumi**

Hope *et al.* (1997) prospektīvi pētīja 37 iznēsātus zīdaiņus vecumā no 1 līdz 60 dienām, kurus baroja ar nebagātinātu mātes pienu vai maisījumiem un kuri dienā ar uztura bagātinātājiem saņēma 12,5 μg D3 vitamīna (3.3.2.4. iedaļa). Veicot ultrasonogrāfisku izmeklēšanu 26 zīdaiņiem, nefrokalcinozi nekonstatēja. Ekspertu grupa atzīmē arī to, ka deva bija līdzīga AUD 10 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2016) un iejaukšanās bija īslaicīga; tādēļ nefrokalcinoze nav gaidāma.

Gallo *et al.* (2013A) veiktajā *RCT* (1., 3.3.2. un 3.3.3. iedaļa) zīdaiņi 1–12 mēnešu vecumā saņēma D3 vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus pa 10–40 μg dienā. Zīdaiņiem ar iespējamu hiperkalciūriju vai iespējamu hiperkalciēmiju sekundārās analīzes vajadzībām veica nieru ultrasonogrāfisku izmeklēšanu un elektrokardiogrammu, taču patoloģijas nekonstatēja.

## **3.3.4.3. Nefrokalcinoze – secinājums**

Ekspertu grupa atzīmē, ka tikai divos pētījumos tika kontrolēts nefrokalcinozes rašanās risks D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanas rezultātā, dodot devu līdz 40 μg dienā, un nefrokalcinozes gadījumi netika konstatēti. Ekspertu grupa atzīmē, ka vienā no šiem pētījumiem ar uztura bagātinātājiem uzņemtais D vitamīna daudzums bija līdzīgs AUD (kopējais dienā uzņemtais daudzums nav zināms) un pētījums bija īslaicīgs.

**Ekspertu grupa uzskata**, ka šie pētījumi **nav informatīvi,** lai noteiktu saistību starp D vitamīnu saturošo uztura bagātinātāju devām un nefrokalcinozes risku.

## **3.3.5. Par patoloģisku augšanu sniegtās informācijas novērtējums**

Vienpadsmit rakstos bija iztirzāta patoloģiska augšana un/vai antropometriskie parametri (Fomon et al., 1966; Pittard et al., 1991; Nguema-Asseko et al., 2005; Hyppönen et al., 2011; Siafarikas et al., 2011; Czech-Kowalska et al., 2012; Holmlund-Suila et al., 2012; Gallo et al., 2013a, 2016; Ziegler et al., 2014; Hazell et al., 2017) (visi līmeņi). Sīkāka informācija par pētījumu plānojumu ir sniegta L pielikumā, un *RoB* līmeņi visiem pētījumiem ir norādīti turpmāk.

## **3.3.5.1. Patoloģiska augšana: definīcija**

Lai novērtētu augšanu pētījumos par D vitamīna uzņemšanu, bija izmantoti dažādi antropometriskie mērījumi, piemēram, ķermeņa masa, garums/augums, galvas apkārtmērs un to atbilstošie z rādītāji. Patoloģiska augšana parasti tiek definēta kā zēniem un meitenēm izveidoto PVO standarta augšanas līkņu normālam diapazonam (3.–97. centile) neatbilstošs augšanas ātrums vai z rādītāji zem –2 vai virs +2.

Dažos pieejamajos pētījumos bija norādītas antropometrisko mērījumu vai z rādītāju izmaiņas dažādos laika punktos, ko var uzskatīt par augšanu. Taču citos pētījumos rezultāti bija izteikti ķermeņa masas/garuma / galvas apkārtmēra absolūtajos skaitļos, ko nevar uzskatīt par augšanas raksturojumu, taču šie mērījumi tomēr var būt informatīvi, lai novērtētu dažādu D vitamīna devu ietekmes atšķirības.

## **3.3.5.2. Patoloģiska augšana – pētījumi, kuros tiek mērīta augšana**

Gallo *et al.* (2013A) veiktajā *RCT* (1. līmenis) (1., 3.3.2., 3.3.3. un 3.3.4. iedaļa) zīdaiņi vecumā no 1 līdz 12 mēnešiem uztura bagātinātāju veidā saņēma D3 vitamīnu pa 10–40 μg dienā. Ķermeņa masu, garumu un galvas apkārtmēru mērīja un atbilstošos z rādītājus vērtēja pētījuma sākumā (1 mēneša vecumā) un 2, 3, 6, 9 un 12 mēnešu vecumā. Visu pētījumā iekļauto zīdaiņu augšanas ātrums bija normāls, un augšanas parametru būtiskas atšķirības starp grupām nekonstatēja nevienā pētītajā laika punktā. Taču lielākās devas grupā tika konstatēta nozīmīga atpalicība. Šī pētījuma dalībniekus vēlreiz novēroja 3 gadu vecumā, un vecumam atbilstošie auguma z rādītāji vai vecumam atbilstošie ķermeņa masas z rādītāji neliecināja par nozīmīgām atšķirībām starp D vitamīna grupām (Gallo et al., 2016; Hazell et al., 2017) (1. līmenis).

Cīglers *et al.* (2014) (1. līmenis) (3.3.3.2. iedaļa) veselus ar krūti barotus zīdaiņus nejauši iedalīja četrās grupās, kas vecumā no 28 dienām līdz 9 mēnešiem uztura bagātinātāju veidā saņēma 5–20 μg D vitamīna dienā. Nevienam dzimumam ķermeņa masas un garuma pieaugums vecumā no 1 līdz 4 mēnešiem un vecumā no 4 līdz 9 mēnešiem starp grupām būtiski neatšķīrās.

Holmlunda-Suila *et al.* (2012) (2. līmenis) (1.8.1., 3.3.2. un 3.3.3. iedaļa) ar krūti barotus zīdaiņus pēc nejaušības principa iedalīja D3 vitamīna devas saņemšanai pa 10–40 μg dienā vecumā no 2 nedēļām līdz 3 mēnešiem. Ķermeņa masa, garums, galvas apkārtmērs, kreisā lielā lielakaula garums, kreisā apakšstilba apkārtmērs un to izmaiņas pirms un pēc iejaukšanās (vērtējot abus dzimumus kopā) neliecināja par nozīmīgām atšķirībām starp grupām.

Fomons *et al.* (1966) (3. līmenis) (1.4. un 3.3.3.6. iedaļa) novēroja 50 veselus iznēsātus vīriešu dzimuma zīdaiņus, kas vecumā no 9 līdz 168 dienām saņēma vai nu maisījumus ar dažādu D vitamīna saturu, vai mātes pienu, maisījumus un uztura bagātinātāju. Garuma un ķermeņa masas pieauguma ātrums dažādās barošanas grupās visos pētītajos laika punktos bija līdzīgs. Ekspertu grupa atzīmē, ka šis ir pētījums, kas nav nejaušināts, nelielam skaitam tikai vīriešu dzimuma zīdaiņu, kas ierobežo tā rezultātu vispārināmību.

## **3.3.5.3. Pētījumi, kuros mērīta sasniegtā ķermeņa masa/augums / galvas apkārtmērs**

Hiponena [*Hyppönen*] *et al.* (2011) (3. līmenis) 10 060 Ziemeļsomijā dzimušo kohortas pētījuma dalībniekiem analizēja saikni starp D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanu zīdaiņa vecumā un sasniegto augumu bērnībā un agrīnā pieaugušā vecumā. Informāciju par zīdaiņa vecumā doto D vitamīna devu (< 50 μg dienā, 50 μg dienā vai > 50 μg dienā) un uztura bagātinātāju došanas biežumu (nemaz, neregulāri vai regulāri) ieguva, kad bērni bija 1 gadu veci, bet informāciju par ķermeņa masu, kā arī dažādiem nozīmīgiem jaucējfaktoriem apkopoja 1, 14 un 31 gada vecumā. Pētījumā netika konstatēta nozīmīga saistība starp D vitamīnu saturošā uztura bagātinātāja devu vai došanas biežumu un dalībnieku augumu trīs dažādos laika punktos pēc korekcijas atbilstoši vairākiem jaucējfaktoriem. Ekspertu grupa atzīmē augsto *RoB*, kas saistīts ar faktu, ka liela daļa datu par augumu, D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošanu un dažādiem jaucējfaktoriem bija iegūta, pamatojoties uz pašu pētījuma dalībnieku sniegto informāciju.

Ņijema-Aseko *et al.* (2005) (3. līmenis) (3.3.3.6. iedaļa) Gabonā dzīvojošiem zīdaiņiem uztura bagātinātāja saņemšanas (25 μg D vitamīna dienā) un nesaņemšanas gadījumā 3 mēnešus ilgas iejaukšanās noslēgumā konstatēja līdzīgu ķermeņa masu, garumu un galvas apkārtmēru.

Pitards *et al.* (1991) (3. līmenis) (3.3.3.5. iedaļa) mērīja ķermeņa masu iznēsātiem zīdaiņiem, kas no dzimšanas līdz 16 nedēļu vecumam uztura bagātinātāju veidā saņēma 10 vai 20 μg dienā. Ķermeņa masas pieaugums pēc dzimšanas visiem zīdaiņiem pētījuma periodā atbilda vispārpieņemtajām normas vērtībām, un abās grupās iekļautie zīdaiņi auga normāli, taču grupu salīdzinājums nebija sniegts.

Siafariks [*Siafarikas*] *et al.* (2011) (3. līmenis) (3.3.2.4. un 3.3.3.6. iedaļa) pēc nejaušības principa jaundzimušos iedalīja D3 vitamīna saņemšanai pa 6,25 vai 12,5 μg dienā no dzimšanas līdz 6 nedēļu vecumam. Iejaukšanās perioda beigās ķermeņa masa un garums zīdaiņiem, kas uztura bagātinātāju veidā saņēma D vitamīnu pa 12,5 μg dienā, bija nozīmīgi mazāks nekā zīdaiņiem, kas D vitamīnu saņēma pa 6,25 μg dienā (4195 g salīdzinājumā ar 4768 g, p = 0,02; 56 cm salīdzinājumā ar 58 cm, p = 0,02). Ekspertu grupa atzīmē, ka šis ir īslaicīgs pētījums un izmantotā D vitamīna deva bija līdzīga AUD.

Čeha-Kovaļska *et al.* (2012) (3. līmenis) (3.3.2.3. un 3.3.3.3. iedaļa) deva D3 vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus (kopējā uzņemtā daudzuma mediāna aptuveni 18 μg dienā) 30 iznēsātiem zīdaiņiem. Zīdaiņu ķermeņa masa un garums 15 un 94 dienu vecumā atbilda normas diapazonam.

Izklājgrafiki, kuros redzams, kāds ir bijis vidējais sasniegtais garums un ķermeņa masa dažādu D vitamīnu devu grupās divos *RCT* (Holmlund-Suila et al., 2012; Gallo et al., 2013a) un divos prospektīvos novērojumpētījumos (Gallo et al., 2016; Hazell et al., 2017) (1. un 2. līmenis), ir iekļauti P pielikumā. Izklājgrafiki nesniedz pierādījumus par devas un atbildes reakcijas saistību starp D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanu dažādās pārbaudītajās devās un vidējo sasniegto garumu un ķermeņa masu.

## **3.3.5.4. Patoloģiska augšana – secinājums**

Ekspertu grupa atzīmē, ka pētījumos, kuros pētīta saistība starp uzņemtā D vitamīna daudzumu diapazonā no 6,25 μg dienā līdz vairāk nekā 50 μg dienā un augšanas veidu un/vai antropometriskajiem parametriem, iegūtie rezultāti ir savstarpēji saskanīgi. Tie neliecina par saistību starp D vitamīna uzņemšanu un patoloģisku augšanu, līdz ar to ir pretrunā ar agrāk Džīnsa un Stīrnsas (1938) (1.4. iedaļa) veiktā pētījuma secinājumiem. Lielākā daļa pierādījumu balstās uz nelieliem pētījumiem, kas bija īslaicīgi un/vai primāri nebija plānoti šī aspekta pētīšanai.

**Ekspertu grupa uzskata**, ka šie pētījumi **nav informatīvi,** lai noteiktu saistību starp D vitamīnu saturošo uztura bagātinātāju devām un patoloģiskas augšanas risku.

## **3.3.6. Par augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā iegūto datu novērtējums**

Par augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā kā par iznākumu ziņots septiņos pētījumos, kas aprakstīti piecās publikācijās (Vervel et al., 1997; Czech-Kowalska et al., 2012; Holmlund-Suila et al., 2012; Gallo et al., 2013a; Grant et al., 2014). Tie visi iedalīti 2. līmenī, izņemot Vervela *et al.* (1997) veikto pētījumu, kas iedalīts 3. līmenī. Nevienam no pētījumiem *RoB* vērtējums neatbilda 1. līmenim.

Trīspadsmit pētījumus neizmantoja devas un atbildes reakcijas saistības analīzei (3.5. iedaļa un A pielikums), jo tie bija vai nu *RoB* 3. līmenī iedalīti pētījumi, vai prospektīvi novērojumpētījumi. No šiem 13 pētījumiem seši pētījumi (Ala-Houhala, 1985; Pittard et al., 1991; Vervel et al., 1997; Zeghoud et al., 1997; Nguema- Asseko et al., 2005; Siafarikas et al., 2011) un trīs prospektīvi novērojumpētījumi (Czech-Kowalska et al., 2012; Gallo et al., 2016; Hazell et al., 2017) jau ir iztirzāti iepriekšējās iedaļās. Devas un atbildes reakcijas saistības analīzei neizmantoja vēl trīs citus pētījumus (Ribot, 1981; Kunz et al., 1982; Pehlivan et al., 2003) un vienu citu prospektīvu novērojumpētījumu (Pludowski et al., 2011). Sīkāka informācija par pētījumu plānojumu ir apkopota L pielikumā.

## **3.3.6.1. Augsta 25(OH)D koncentrācija serumā – oficiālo iestāžu un ārstu asociāciju sniegtās definīcijas**

Dažādi autori un ekspertu grupas par augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā liecinošām uzskata atšķirīgas vērtības, parasti šo koncentrāciju vērtējot saistībā ar D vitamīna toksicitātes simptomiem, hiperkalciēmiju vai hroniskas slimības iznākumiem un mirstību. Dažādu atlasīto vērtību pamatojums ir apkopots turpmāk.

*SCF* (2003) ziņoja, ka 25(OH)D augstākais atsauces līmenis zīdaiņiem ir 130–150 nmol/l (Markestad, 1984; Holick, 1999). Tā uzskatīja, ka koncentrācija 130–150 nmol/l ir būtiski zemāka par robežvērtību, kas liecina par paaugstinātu hiperkalciēmijas risku un kas, domājams, pieaugušajiem ir virs 200 nmol/l.

Iepriekšējā atzinumā par D vitamīna AD *EFSA* akcentēja, ka tajā laikā nav pieejami papildu dati un ņēma vērā, ka ar hiperkalciēmiju saistītās 25(OH)D koncentrācijas serumā diapazons ir ļoti plašs, tādēļ 25(OH)D koncentrāciju serumā nevar uzskatīt par piemērotu hiperkalciēmijas prognostisko faktoru (EFSA NDA Panel, 2012a). Tā arī norāda, ka *IOM* (2011) līdztekus citiem datiem ņēma vērā arī novērojumpētījumos par hroniskas slimības iznākumiem iegūtos pierādījumus, kas liecina, ka riska paaugstināšanās ir saistīta ar tādu 25(OH)D koncentrāciju, kas pārsniedz aptuveni 125–150 nmol/l, un iztirzā U vai J formas saistību starp 25(OH)D koncentrāciju serumā un mirstību vai citiem pieaugušajiem konstatētajiem hroniskas slimības iznākumiem (EFSA NDA Pandel, 2012a).

Vairākos epidemioloģiskos pētījumos ir pētīta saistība starp 25(OH)D koncentrāciju serumā un mirstību pieaugušiem un gados veciem iedzīvotājiem (Autier un Gandini, 2007; Melamed et al., 2008; Pilz et al., 2009; Hutchinson et al., 2010; Michaelsson et al., 2010;). Pētījumos 25(OH)D koncentrāciju serumā parasti mērīja vienā laika punktā un vērtēja saistību starp šo mērījumu un pēc dažiem gadiem ziņoto iznākumu (piemēram, mirstību). Lai gan analīzes tika koriģētas atbilstoši iespējamiem jaucējfaktoriem, nevar izslēgt vēl citu jaucējfaktoru ietekmi vai pierādīt cēloņskarību. Turklāt koncentrācija, kas šajos pētījumos bija saistīta ar paaugstinātu risku, nepārsniedza 125 nmol/l un bija būtiski zemāka par koncentrāciju, kas, ņemot vērā hiperkalciēmijas vai toksicitātes risku, būtu jāuzskata par augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā. **Ekspertu grupa uzskata**, ka šos datus par ilgstošu iedarbību un iznākumiem pieaugušajiem nevar izmantot, lai noteiktu, kāda ir augsta 25(OH)D koncentrācija serumā, vai iegūtu informāciju AD noteikšanai zīdaiņiem, īpaši ņemot vērā, ka pakļaušana konkrētā D vitamīna daudzuma iedarbībai zīdaiņa vecumā ir salīdzinoši īslaicīga un ka līdz ar vecumu uz kg ķermeņa masas uzņemtais D vitamīna daudzums parasti samazinās.

Zinātniskajā atzinumā, kurā aprakstīta D vitamīna AUD noteikšana (EFSA NDA Panel, 2016), ņēma vērā, ka augsta 25(OH)D koncentrācija serumā (> 220 nmol/l) var izraisīt hiperkalciēmiju, kas eventuāli var izraisīt mīksto audu kalcifikāciju un tai sekojošu nieru un kardiovaskulārās sistēmas orgānu bojājumu. Vienā no šo apgalvojumu atbalstošajām publikācijām atrodama atsauce uz Hīneja [*Heaney*] *et al.* (2003) veikto pētījumu, kurā 67 Omahā dzīvojošiem veseliem vīriešiem ziemas laikā aptuveni 20 nedēļas D3 vitamīnu deva katru dienu 0, 25, 125 un 250 μg devā. Ja 25(OH)D koncentrācija serumā pēc iekšķīgas D3 vitamīna lietošanas pa 250 μg dienā bija 220 nmol/l, nekonstatēja, ka būtu mainījusies kalcija koncentrācija serumā.

Endokrinologu asociācija (Holick et al., 2011) norādīja, ka, lai gan nav zināms, kāda ir droša 25(OH)D augstākā vērtība, lai novērstu hiperkalciēmiju, lielākajā daļā bērniem un pieaugušajiem veikto pētījumu minēts, ka pamats bažām ir tad, ja līmenis asinīs pārsniedz 150 ng/ml [375 nmol/l]. Līdz ar to augstākais līmenis 100 ng/ml [250 nmol/l] ir nekaitīguma robeža hiperkalciēmijas riska mazināšanai.

Globālā konsensa ieteikumā, ko sniegušas 11 starptautiskas zinātniskas organizācijas, tostarp 10 ar pediatriju saistītas organizācijas (Munns et al., 2016), arī norādīts, ka toksicitāte ir definēta kā hiperkalciēmija un 25(OH)D koncentrācija serumā > 250 nmol/l ar hiperkalciūriju un nomāktu PTH sekrēciju. [..] Lai saglabātu lielu nekaitīguma robežu, konsensa grupa uzskatīja, ka par ieteicamo 25(OH)D koncentrācijas serumā augšējo robežu ir prātīgi izmantot koncentrāciju 250 nmol/l, lai gan par simptomātisku toksicitāti *RCT* ziņots tikai tad, ja līmenis ir > 500 nmol/l.

Ekspertu grupa ņēma vērā, ka zinātniskās iestādes un ārstu asociācijas augstas 25(OH)D koncentrācijas serumā definēšanai ir ierosinājušas dažādas vērtības un ka tās nav noteiktas tieši zīdaiņiem.

## **3.3.6.2. Augsta 25(OH)D koncentrācija serumā – pētījumi no 2. neobjektivitātes riska līmeņa**

Holmlunda-Suila *et al.* (2012) pēc nejaušības principa iedalīja ar krūti barotus zīdaiņus D3 vitamīna devas saņemšanai pa 10–40 μg dienā vecumā no 2 nedēļām līdz 3 mēnešiem (1., 3.3.2., 3.3.3. un 3.3.5. iedaļa). Autori augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā šajā pētījumā definēja kā > 150 nmol/l, mērot ar automatizētu hemiluminescenses imūntestu (*CLIA*, kas saskaņā ar Beilija [*Bailey*] *et al.* (2013) sniegto informāciju neatpazīst C3-epimēru ). Par augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā > 150 nmol/l ziņots 7 no 35 un 20 no 37 zīdaiņiem attiecīgi no 30 μg un 40 μg dienas devas grupas. Nevienam zīdainim neattīstījās hiperkalciēmija, un nekonstatēja hiperkalciūrijas biežuma atšķirības starp grupām. Lai gan šajā pētījumā netika izmantots apzīmējums augsta 25(OH)D koncentrācija serumā, ekspertu grupa atzīmē arī to, ka dažiem zīdaiņiem (n = 4 no 37), kas saņēma 40 μg D vitamīna dienā, 25(OH)D koncentrācija pārsniedza 200 nmol/l.

Gallo *et al.* (2013a) (1., 3.3.2., 3.3.3., 3.3.4. un 3.3.5. iedaļa) deva zīdaiņiem D3 vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus pa 10–40 μg dienā no 1 līdz 12 mēnešiem. Autori ziņoja, ka 15 no 16 zīdaiņiem 40 μg dienas devas grupā tika sasniegta augsta 25(OH)D koncentrācija serumā, kas norādīta pētījuma pārtraukšanas noteikumos (250 nmol/l 3 mēnešu vecumā, nosakot ar enzīmu imūnsorbenta testu (*ELISA*)), un viņiem pēc tam izmantoja 10 μg dienas devu. Taču nevienam zīdainim simptomu nebija un pētījuma laikā nekonstatēja patoloģiskas augšanas novirzes. Lai gan šo analītisko metodi pārtraukšanas noteikumos minētās koncentrācijas noteikšanai šajā pētījumā neizmantoja, ekspertu grupa atzīmē arī to, ka attēls, kurā redzamas ar *LC-MS/MS* metodi mērītās 25(OH)D koncentrācijas serumā līknes atbilstoši vecumam katrā grupā, liecina, ka 3 mēnešu vecumā dažiem zīdaiņiem, kas saņēma 30 μg dienā (n = 3 no 27), un vairāk zīdaiņiem, kas saņēma 40 μg dienā (n = 5 no 13), 25(OH)D koncentrācija serumā pārsniedza 200 nmol/l.

Grants *et al.* (2014) (3.3.3.3. iedaļa) pēc nejaušības principa katru dienu deva D vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus grūtniecēm grūtniecības laikā un viņām piedzimušajiem bērniem no dzimšanas līdz 6 mēnešu vecumam (D3 vitamīns pa 25 μg mātei/10 μg zīdainim vai pa 50 μg mātei/20 μg zīdainim, salīdzinot ar placebo). Divu mēnešu vecumā par augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā, kas šajā pētījumā definēta kā > 250 nmol/l, mērot ar *LC-MS*, ziņots vienam zīdainim no 25/10 μg dienas devas grupas (325 nmol/l) un četriem zīdaiņiem no 50/20 μg dienas devas grupas (260, 320, 325, 335 nmol/l). Nevienam no šiem zīdaiņiem nebija hiperkalciēmijas, kas definēta kā paaugstināta kalcija koncentrācija serumā (> 11,2 mg/dl, t. i., 2,8 mmol/l).

Čeha-Kovaļska *et al.* (2012) (3.3.2.3. un 3.3.3.3. iedaļa) prospektīvi pētīja 30 iznēsātus zīdaiņus, kam 25(OH)D koncentrācija serumā pētījuma sākumā bija < 50 nmol/l un kas saņēma D3 vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus (kopējā uzņemtā daudzuma mediāna aptuveni 18 μg dienā). Autori ziņoja par augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā 30 iznēsātiem zīdaiņiem, mērot ar *CLIA*. Par 25(OH)D koncentrāciju serumā > 150 nmol/l ziņots 12 zīdaiņiem (40 %), no kuriem pieciem 25(OH)D koncentrācija serumā bija > 200 nmol/l. Nevienam no zīdaiņiem nebija hiperkalciēmijas, un hiperkalciūrijas sastopamība zīdaiņiem ar normālu un augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā bija vienāda. Septiņiem pētījumā iekļautajiem zīdaiņiem bija hiperkalciūrija (definēta kā Ca/Cr attiecība urīnā > 0,8 mg/mg, t. i., 2,27 mmol/mmol), trijiem no tiem 25(OH)D koncentrācija serumā bija > 150 nmol/l un vienam – > 250 nmol/l.

## **3.3.6.3. Augsta 25(OH)D koncentrācija serumā – pētījumi no 3. neobjektivitātes riska līmeņa**

Vervels *et al.* (1997) baroja zīdaiņus (kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ir vai nav lietojušas D vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus) ar pienu, kam pievienots D vitamīns, un pēc nejaušības principa iedalīja viņus 12,5  μg vai 25 μg D2 dienas devas saņemšanai (1.4. un 3.3.3.4. iedaļa). Mērot ar konkurējošo proteīnu saistīšanas testu (c*ompetitive protein-binding assay; CPBA*), nevienam no zīdaiņiem 25(OH)D koncentrācija serumā nepārsniedza veseliem pieaugušajiem novēroto vērtību augšējo robežu (100 nmol/l), augstākajai sasniegtajai koncentrācijai esot 87,5 nmol/l 1 mēneša vecumā vai 92,5 nmol/l 3 mēnešu vecumā.

## **3.3.6.4. Augsta 25(OH)D koncentrācija serumā – citi dati**

Sākotnējā analīzē (n = 762 iekļauti pētījumā no 987 piemērotiem zīdaiņiem) (Valkama et al., 2017)[[38]](#footnote-38) un galīgajā analīzē (n = 975 nejauši izvēlēti no 987 piemērotiem zīdaiņiem) (Rosendahl et al., 2018)[[39]](#footnote-39) VIDI pētījumā (3.3.3.1. un 3.3.3.5. iedaļa) 25(OH)D koncentrāciju serumā mērīja ar *CLIA* zīdaiņiem, kas bija nejauši izvēlēti 10 μg vai 30 μg D3 vitamīna dienas devas saņemšanai no 2 nedēļām līdz 2 gadiem (attiecīgi 489 un 486 pētāmās personas). Dzimšanas brīdi aptuveni 95 % zīdaiņu 25(OH)D koncentrācija serumā bija augstāka par 50 nmol/l. Par visiem pētījumā iesaistītajiem iedzīvotājiem iegūtie rezultāti liecināja, ka 18 % pētāmo personu 25(OH)D koncentrācija serumā 12 mēnešu vecumā bija > 125 nmol/l, taču tā nebija saistīta ar hiperkalciēmijai raksturīgiem klīniskiem simptomiem (Valkama et al., 2017). Tādu indivīdu skaits (%), kam 25(OH)D koncentrācija serumā pārsniedza 125 nmol/l, bija 23 (4,8 %) un 19 (4,0 %) nabassaites asinīs attiecīgi 10 μg un 30 μg grupā, kā arī 6 (1,5 %) un 130 (32,2 %) 12 mēnešu vecumā un 13 (3,2 %) un 159 (38,8 %) 24 mēnešu vecumā (Rosendahl et al., 2018). Nevienam zīdainim koncentrācija nepārsniedza 250 nmol/l. Šarma [*Sharma*] *et al.* (2017), pamatojoties uz 5527 visu vecuma grupu pacientu ziņojumiem, identificēja subklīniskas un klīniskas D hipervitaminozes sastopamības palielināšanos 6 gadu laikā (no 2011. līdz 2016. gadam) hospitalizētiem pacientiem. D hipervitaminozi, kas šajā pētījumā bija definēta kā 25(OH)D koncentrācija serumā > 250 nmol/l, konstatēja 4,1 % pacientu, no kuriem 2,7 % pacientu 25(OH)D koncentrācija serumā bija > 375 nmol/l. Pacientiem, kas jaunāki par 20 gadiem, D hipervitaminoze bija nozīmīgi lielāka nekā gados vecāku cilvēku grupās. 25(OH)D koncentrācijai serumā konstatēja nozīmīgu pozitīvu korelāciju ar kalcija koncentrāciju serumā (r = 0,212, p < 0,001). No pacientiem, kam 25(OH)D koncentrācija serumā bija 250–375 un > 375 nmol/l, attiecīgi 8,11 % un 30,5 % pacientu bija paaugstināta kalcija koncentrācija serumā (> 2,55 mmol/l). Taču no pacientiem, kam 25(OH)D koncentrācija serumā bija 75–250 un 50–75 nmol/l, tikai attiecīgi 0,58 % un 0,1 % bija paaugstināta kalcija koncentrācija serumā, un paaugstinātu kalcija koncentrāciju serumā nekonstatēja nevienam pacientam, kam 25(OH)D koncentrācija serumā bija < 50 nmol/l.

No šiem un iepriekšējās iedaļās (t. i., 3.3.6.2.–3.3.6.4. iedaļā) iztirzātajiem rakstiem **ekspertu grupa atzīmē**, ka vienā pētījumā (Grant et al., 2014) ziņots par augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā zīdaiņiem 2 mēnešu vecumā, mērot ar *LC-MS*, kas, iespējams, ietvēra C3-epimēru (līdz ar to, iespējams, ir noteikta pārāk augsta 25(OH)D koncentrācija serumā); pārējos pētījumos bija izmantoti testi, ar kuriem netiek mērīts C3-epimēra daudzums (Bailey et al., 2013).

## **3.3.6.5. Augsta 25(OH)D koncentrācija serumā – secinājums**

Pamatojoties uz iepriekšējās iedaļās (3.3.6.2.–3.3.6.4. iedaļā) iekļauto informāciju, kas iegūta no apkopotajiem pētījumiem par 25(OH)D koncentrāciju serumā, kas zīdaiņiem sasniegta pēc D vitamīnu saturoša uztura bagātinātāja došanas katru dienu (uzņemot dažādu D vitamīna daudzumu), zīdaiņiem, kam 25(OH)D koncentrācija serumā pārsniedza 125, 150, 200 vai 250 nmol/l (atkarībā no izvērtētā pētījuma), nekonstatēja klīniskos simptomus, kas liecinātu par hiperkalciēmiju vai patoloģisku augšanu.

Iepriekšējos apakšpunktos ekspertu grupa ņēma vērā arī iepriekšējos *EFSA* un citu iestāžu sagatavotos novērtējumus, kuros iztirzāta augsta 25(OH)D koncentrācija serumā (ne tieši zīdaiņiem). Šīs vērtības bija diapazonā no 125 līdz 250 noml/l. **Ekspertu grupa** **uzskata**, ka epidemioloģiskos datus par ilgstošu D vitamīna iedarbību un nelabvēlīgiem iznākumiem pieaugušajiem nevar izmantot, lai noteiktu, kāda ir augsta 25(OH)D koncentrācija serumā, vai iegūtu informāciju AD noteikšanai zīdaiņiem, īpaši ņemot vērā to, ka pakļaušana konkrētā D vitamīna daudzuma iedarbībai zīdaiņa vecumā ir īslaicīga un ka līdz ar vecumu uz kg ķermeņa masas uzņemtais D vitamīna daudzums samazinās. **Ekspertu grupa uzskata**, ka pierādījumi, kas izmantoti iepriekš aprakstīto 25(OH)D koncentrācijas serumā robežvērtību noteikšanai, nav pietiekami, lai definētu uz pierādījumiem balstītu augstas 25(OH)D koncentrācijas serumā nekaitīguma robežvērtību zīdaiņiem.

Taču, ņemot vērā iepriekšējos atzinumus/novērtējumus, īpaši *EFSA NDA* ekspertu grupas (2016) sagatavoto atzinumu, kurā tika uzskatīts, ka par 220 nmol/l augstāka koncentrācija var izraisīt hiperkalciēmiju (3.3.6.1. iedaļa), kā arī pieejamos datus par šajā atzinumā vērtētajiem zīdaiņiem, ekspertu grupa uzskata, ka maz ticams, ka 25 (OH)D koncentrācija serumā **200 nmol/l** vai zemāka radīs nevēlamu blakusparādību (hiperkalciūrijas, hiperkalciēmijas, nefrokalcinozes, patoloģiskas augšanas) risku veseliem zīdaiņiem. Tā nav jāuzskata par toksicitātes robežvērtību, bet gan par **piesardzīgu vērtību,** atbilstoši kurai, izmantojot saistības starp dienā uztura bagātinātāju veidā uzņemto D vitamīna daudzumu un 25(OH)D koncentrāciju serumā metaregresijas analīzi, iespējams noteikt AD (3.5. iedaļa).

# **3.4. Saindēšanās ar D vitamīnu gadījumu apraksti un pētījumi, kuros D vitamīna devas zīdaiņiem nedod katru dienu**

## **3.4.1. Rakstu identificēšana**

Veicot literatūras skrīningu, identificētos gadījumu aprakstus par vismaz vienu no nevēlamajām blakusparādībām/mērķparametriem zīdaiņiem pēc D vitamīna uzņemšanas augstā *RoB* dēļ *EFSA* neizmantoja turpmākai datu izgūšanai, vērtēšanai un devas un atbildes reakcijas saistības analīzei. Taču ziņojumus par atsevišķiem gadījumiem, kuros skaidri norādīta lielākā uzņemtā D vitamīna deva un aprakstīta vismaz viena no zīdaiņiem novērotajām nevēlamajām blakusparādībām/mērķparametriem, skrīninga laikā atzīmēja, lai zinātniskajā atzinumā, iespējams, ar kvalitāti saistītu apsvērumu dēļ ņemtu vērā atsevišķi no iekļautajiem cita plānojuma pētījumiem.

Lai gan meklēšanai netika izvirzīta prasība attiecībā uz D vitamīna došanas biežumu (B pielikums), ekspertu grupa uzskatīja, ka kalcija koncentrācijas izmaiņas serumā vai urīnā vai 25(OH)D koncentrācijas izmaiņas serumā pēc D vitamīna došanas retāk nekā reizi dienā vai pēc atsevišķu lielu D vitamīna devu došanas nav iespējams tiešā veidā salīdzināt ar izmaiņām, kas rodas pēc D vitamīna došanas katru dienu. Līdz ar to, lai gan literatūras meklēšanas laikā atlasīja pētījumus par D vitamīna došanu katru dienu, veicot visa teksta skrīningu turpmākai datu izgūšanai, vērtēšanai un kvantitatīvai analīzei, pētījumus par reizi nedēļā vai reizi mēnesī dotām devām, *bolus* devām vai trieciendevu profilaksi, tāpat kā gadījumu aprakstus, atzīmēja, lai zinātniskajā atzinumā, iespējams, ar kvalitāti saistītu apsvērumu dēļ ņemtu vērā atsevišķi no iekļautajiem cita plānojuma pētījumiem (1.8.3. iedaļa). Šāda veida pētījumiem nepilnīgās datu apkopošanas mērķis bija, iespējams, atbalstošu pierādījumu iegūšana.

Lai rakstus varētu vieglāk salīdzināt, no gadījumu aprakstiem un pētījumiem, kuros D vitamīna devas nav dotas katru dienu, izguva daļu datu (D pielikums). Meklējot literatūru, tika identificēti 116 gadījumu apraksti, vairākus no kuriem neiekļāva izlasē dažādu iemeslu dēļ, piemēram, nav vērtētas nevēlamās blakusparādības zīdaiņiem, nav vērtēta D2 vai D3 vitamīna došana, D vitamīns dots mātei, nevis zīdainim, nav meklēšanai norādītajās valodās, nav vērtēta iekšķīga lietošana. Pārējos 89 gadījumu aprakstus, no kuriem lielākā daļa (2/3) bija angļu valodā, bet pārējie – vācu vai franču valodā, pārskatītāji izskatīja un lielāko daļu no tiem neiekļāva izlasē dažādu iemeslu dēļ (piemēram, nav par zīdaiņiem, ir par priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, nav gadījuma apraksta, nav zināma D vitamīna deva u. c.). Vēl citus gadījumu aprakstus identificēja manuālas meklēšanas laikā.

Meklējot literatūru, *EFSA* identificēja un īsi iztirzāja (1.8.3. iedaļa) trīs pētījumus, kuros salīdzināta viena grupa, kas saņem devu katru dienu, ar vismaz vienu grupu, kas saņem devu retāk nekā reizi dienā (Holst-Gemeiner et al., 1978; Gordon et al., 2008; Emel et al., 2012), kā arī 18 pētījumus, kuros pētītas tikai katru dienu nelietotas devas (Pietrek et al., 1976; Markestad et al., 1987; Zeghoud et al., 1994; Cesur et al., 2003; Billoo et al., 2009; Shajari et al., 2009; Shakiba et al., 2010, 2014; Manaseki-Holland et al., 2012; Mittal et al., 2014; Harnot et al., 2017; Huynh et al., 2017).

## **3.4.2. Gadījumu aprakstos par zīdaiņu saindēšanos ar D vitamīnu minētie rezultāti**

D hipervitaminozes gadījumu apraksti, ja tajos ir rūpīgi dokumentēta kopējā D vitamīna dienas deva un došanas/uzņemšanas ilgums, kā arī nevēlamo blakusparādību veids, var sniegt norādi par aptuvenu D vitamīna devu, kas zīdaiņiem pārslogo homeostāzes kontroles mehānismus. Gadījumus, kad ilgstoši katru dienu dots D vitamīns, var iedalīt atbilstoši devai, piemēram, 1. grupā gadījumi, kad dots daudzums, kas līdz 20 reizēm pārsniedz AUD, salīdzinājumā ar 2. grupu, kurā ir daudz augstāki rādītāji, kas pat > 1000 reižu pārsniedz zīdaiņiem noteikto AUD (EFSA NDA Panel, 2016); un tie jānošķir no ziņojumiem par atsevišķu miligramiem lielu D vitamīna devu (5–15 mg) atkārtotu došanu, kas dažās valstīs līdz 20. gadsimta 80. gadiem tika izmantotas rahīta profilaksei (Dietzsch, 1957; Braun un Kauderer, 1966; West et al., 1971; Ulbrych-Jablonska, 1972; Misselwitz un Hesse, 1986; Mete et al., 1997; Doneray et al., 2008; Sharawat, 2016). Ekspertu grupa uzskata, ka gadījumu apraksti par atkārtotu D vitamīna došanu atsevišķu miligramiem lielu devu veidā nav informatīvi, lai noteiktu ilgstoši katru dienu dota D vitamīna *LOAEL* vai *NOAEL*.

No uzskaitītajiem piemērotajiem gadījumu aprakstiem tikai pieci ir iedalāmi 1. grupā (4. tabula) un var tikt uzskatīti par informatīviem, jo D vitamīns zīdaiņiem vecumā no 2 nedēļām līdz 2 mēnešiem 1–4 mēnešus bija dots devā, kas vairākas (4,5–20) reizes pārsniedz rahīta profilaksei ieteikto devu (AUD 10 μg dienā) (Marie et al., 1969; Chambellan-Tison et al., 2007; Ahmad un Al-Agha, 2013; Pavlovic un Berenji, 2014; Radlovic et al., 2014). Visiem zīdaiņiem konstatēja hiperkalciēmiju un hiperkalciūriju ar pazeminātu PTH koncentrāciju un 25(OH)D koncentrāciju serumā 175 nmol/l vai augstāku. Diviem zīdaiņiem bija nefrokalcinoze (Ahmad un Al-Agha, 2013; Chambellan-Tison et al., 2007), un vienam no viņiem pēc 3 mēnešiem attīstījās arī nefrokalcinoze ar nefrogēnisku bezcukura diabētu (Ahmad un Al-Agha*,* 2013). Vienam zīdainim, kas 1 mēnesi bija uzņēmis D vitamīnu daudzumā, kas 16 reizes pārsniedz AUD, neattīstījās klīniski simptomi, bet bija nepieciešama par 2 mēnešiem ilgāka ārstēšana, lai normalizētu patoloģiskās laboratoriskās vērtības (Radlovic et al., 2014). Kopumā šie gadījumu apraksti liecina par to, ka D vitamīna uzņemšana katru dienu 44–200 μg dienas devā zīdaiņiem agrīnā vecumā var izraisīt D hipervitaminozes pazīmes 1 mēneša laikā, bet klīniskie simptomi rodas pēc mazliet ilgāka laika. Četros no pieciem gadījumiem zīdaiņi tika baroti ar krūti, kas nozīmē, ka kopējais uzņemtais D vitamīna daudzums nebūtu daudz lielāks kā uztura bagātinātāju uzņemšanas gadījumā. Visos šajos gadījumos uzņemtais daudzums pārsniedza pašlaik D vitamīnam noteikto AD.

Pārējie 2. grupā iekļautie gadījumu apraksti attiecas uz zīdaiņiem, kam 10–60 dienas tika dotas ārkārtīgi lielas D vitamīna dienas devas (kas pat > 1000 reižu pārsniedz ieteicamo profilaktisko devu) vai nu pārpratuma un nepareiza preparāta marķējuma dēļ, vai skaidri nenorādīta iemesla dēļ. Visiem attīstījās smagi simptomi, kas liecina par saindēšanos ar D vitamīnu (Lukaszkiewicz et al., 1987; Besbas et al., 1989; Elarqam et al., 2007; Rajakumar et al., 2013; Kara et al., 2014; Smollin un Srisansanee, 2014; Ketha et al., 2015; Sagsak et al., 2015). Papildus šiem gadījumu aprakstiem atsevišķos gadījumos ziņots par nāvi D2 vitamīna pārdozēšanas dēļ, tostarp diviem bērniem, kas nomira 20 un 16 mēnešu vecumā pēc tam, kad bija saņēmuši kopējo devu attiecīgi 280 mg un 455 mg (Debre, 1948).

Nesen par D hipervitaminozes gadījumiem ziņots arī Dānijā, kad dots uztura bagātinātājs, kā rezultātā nejauši uzņemti aptuveni 750 μg D vitamīna dienā (Bøgevig et al., 2017; Stafford, 2016). Zīdaiņi un mazi bērni, kas bija saņēmuši šo uztura bagātinātāju, bija jaunāki par 2 gadiem, un viņiem 25(OH)D koncentrācija serumā bija > 150 nmol/l, bet jonizētā kalcija koncentrācija serumā – no > 1,35 mmol/l līdz > 1,49 mmol/l. Klīniskie simptomi bija samazināta ēstgriba, vemšana, uzbudināmība un aizkavēta augšana.

**Ekspertu grupa uzskata**, ka šīs 1–2 mēnešus dotās ļoti lielās D vitamīna devas viennozīmīgi ir toksiskas un nav jāņem vērā, nosakot D vitamīna *LOAEL* zīdaiņiem. Ekspertu grupa atzīmē, ka nav saņemti ziņojumi par D vitamīna pārdozēšanas pazīmēm, uzņemot devu, kas atbilst pašlaik noteiktajam AD 25 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2012a).

**4. tabula.** Gadījumu apraksti par zīdaiņiem, kam, dodot D vitamīnu katru dienu, ir attīstījusies D hipervitaminoze

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autors** | **Pacients** | **D vitamīna dienas deva** | **D vitamīna uzņemšanas ilgums** | **Simptomi** | **Laboratorija** |
| **D vitamīna došana katru dienu devās, kas līdz 20 reizēm pārsniedz AUD** | | | | | |
| **Marī [*Marie*] *et al.* (1969)** | 8 mēnešus vecs laikā dzimis zēns, 3 mēnešus barots tikai ar maisījumiem, tad sākta papildu ēdināšana; anoreksija | No dzimšanas līdz 4 mēnešu vecumam normāla D vitamīna profilakse;  4 mēnešu vecumā sāk dot **100 μg dienā**, 6 mēnešu vecumā – **200 μg dienā** | 4 mēneši  **2 mēneši**  **2 mēneši** | Anoreksija, kas sākusies 1 mēnesi pēc D vitamīna devas palielināšanas, patoloģiskas EKG konstatējums (saīsināts QT intervāls), samazināta glomerulārā filtrācija, rentgenoloģiski blīvas kaulu galu metafizeālās joslas | **Ca** serumā  **4,5 mmol/l**  **Ca** urīnā **8 mg/kg dienā** |
| **Šambelans-Tisons [*Chambellan- Tison*] *et al.* (2007)** | 4 mēnešus vecs zēns, barots ar krūti, nozīmēti 30 μg D vitamīna dienā, saņēmis aptuveni 70 μg dienā | **70 μg dienā** | **4 mēneši** | Kopš 2 nedēļu vecuma anoreksija, hipotonija, vājums, aizcietējums, poliūrija, dehidratācija, neiroloģiski simptomi, nefrokalcinoze, patoloģiskas EKG konstatējums (pagarināts QT intervāls) | **Ca** serumā  4,28 mmol/L  **Jonizētais Ca**  2,52 mmol/l (norma < 1,32)  **Ca** urīnā 3,6 mmol/kg dienā  **Ca/Cr** urīnā 5,3 (vienības nav norādītas) (norma 0,5)  **25(OH)D**  800 nmol/L  **PTH ↓** |
| **Ahmads [*Ahmad*] un Agha [*Al-Agha*] (2013)** | Dzimis priekšlaicīgi  (30 nedēļas, dzimšanas svars 950 g, hialīno membrānu slimība, ko ārstē ar TPN (4 nedēļas) | **2–5 mēnešu vecumā – 35 μg dienā** plus D vitamīns no maisījuma  **40–50 μg dienā) *(aprēķināts)*** | **3 mēneši** | 5 mēnešu vecumā – ķermeņa masa 2,2 kg < 5. centile, hipotonija, poliūrija, hipernatriēmija, nefrogēnisks bezcukura diabēts, medulāra nefrokalcinoze | 5 mēnešu vecumā –  **Ca** serumā  2,95 mmol/l  **Ca** urīnā  6,52 mmol/L  **25(OH)D** 175 nmol/l,  **PTH ↓**  Na 156 mmol/l, Cl 112 mmol/l, osmolalitāte serumā 320, urīnā  20 mosmol/kg |
| **Radlovičs [*Radlovic*] *et al.* (2014)** | 1,5 mēnešus veca meitene. Iznēsāta, vesela, dzimšanas svars 3600 g, barots ar krūti; pārpratuma pēc saņēmusi 16 reizes lielāku devu par profilaktisko devu. 1,5 mēnešu vecumā garums un ķermeņa masa atbilst 50. centilei | No 15 līdz 45 dienu vecumam 167 μg D3 vitamīna dienā | **1 mēnesis** | Klīnisku simptomu nav | 1,5 mēnesis – **Ca** serumā 2,72 mmol/l  **25(OH)D**  > 400 nmol/l  **PTH ↓**  **Ca/Cr** urīnā  1,6 mg/mg (norma  < 0,8 mg/mg) |
| **Pavlovičs [*Pavlovic*] un Bereņji [*Berenji*] (2014)** | 4,5 mēneši, ar ķermeņa masas zudumu (4,25 kg, t. i. < 3. centile), barots ar krūti 2,5 mēnešus, pēc tam ar maisījumiem | 33 μg dienā  **44 μg dienā** | No 2 nedēļu līdz 2,5 mēnešu vecumam (D2) **= 8 nedēļas**  No  2,5 mēneša vecuma plus 11 μg (D3) no maisījumiem **= 8 nedēļas** | Vemšana, aizcietējums | **Ca** serumā  4,91 mmol/L  **Ca/Cr** uīnā 2,81 (vienības nav norādītas) (norma < 0,2), **25(OH)D** > 375 nmol/l  **PTH ↓** |

25(OH)D – 25-hidroksi-D vitamīns, Ca/Cr – kalcija/kreatinīna attiecība, EKG – elektrokardiogramma, PTH – parathormons.

# **3.5. D vitamīna uzņemšana katru dienu salīdzinājumā ar vidējo sasniegto 25(OH)D koncentrāciju serumā – saistības starp devu un atbildes reakciju novērtējums**

Ekspertu grupa veica statistisku analīzi, lai raksturotu devas un atbildes reakcijas saistību starp lielu dienā ar uztura bagātinātājiem uzņemto D vitamīna daudzumu un **vidējo** sasniegto 25(OH)D koncentrāciju serumā pētījuma grupās veseliem zīdaiņiem. Šīs analīzes mērķis bija noteikt tādu zīdaiņu procentuālo daudzumu, kam 25(OH)D koncentrācija serumā varētu pārsniegt 200 nmol/l (3.3.6. iedaļa), kura, pēc ekspertu grupas domām, diez vai radīs nevēlamu blakusparādību (hiperkalciūrijas, hiperkalciēmijas, nefrokalcinozes, patoloģiskas augšanas) risku veseliem zīdaiņiem. Sīkāka informācija par statistisko analīzi, kas veikta, lai izveidotu uzņemšanas un atbildes reakcijas saistības modeli un noteiktu procentuālo pārsniegumu, ir sniegta A pielikumā.

## **3.5.1. Galīgā pierādījumu kopuma identificēšana analīzes vajadzībām**

No 31 pētījuma, ko *EFSA* iekļāva izlasē pēc plaša literatūras pārskata (3.1. un 3.2. iedaļa), 22 pētījumos tika mērīta 25(OH)D koncentrācija serumā, četri no tiem bija prospektīvi novērojumpētījumi, bet pārējie bija dažādu plānojumu pētījumi.

Lai mazinātu metodisko un bioloģisko heterogenitāti:

* + - * novērojumpētījumus tekstuāli iztirzāja iepriekšējās iedaļās un neiekļāva statistiskajā analīzē;
      * pēc sākotnējās analīzes pētījumus/grupas, kur bija iekļauti zīdaiņi ar D vitamīna deficīta izraisītu rahītu vai kas bija iedalīti 3. *RoB* līmenī, neiekļāva devas un atbildes reakcijas saistības analīzē.

Galīgo pierādījumu kopumu, ko izmantoja statistiskai analīzei, veidoja **seši pētījumi** (Holst-Gemeiner et al., 1978; Gordon et al., 2008; Holmlund-Suila et al., 2012; Gallo et al., 2013a; Grant et al., 2014; Ziegler et al., 2014), **kuros kopā bija 17 grupas un veikti 58 novērojumi dažādos laika punktos.** No šiem sešiem pētījumiem, kuros visos deva D3 vitamīna devas, pieci bija *RCT* (L pielikums) Lai dažus mainīgos rādītājus iedalītu citās kategorijās, veica transformāciju (5. tabula).

**5. tabula.** Mainīgo raksturlielumu iedalīšana kategorijās

|  |  |
| --- | --- |
| **Mainīgais raksturlielums** | **Kategorijas** |
| Ģeogrāfiskais platums (grādi) | 1: no –40° līdz +40°(a)  2: (no –50° līdz –40°) vai (no +40° līdz +50°)  3: (–50° un mazāks) vai (+50° un lielāks) |
| Uztura bagātinātāja došanas ilgums mēnešos (nedēļas) | 0: pētījuma sākumā  1: (0,4]  3: (4,12]  6: (12,24]  12: > 24 |
| 25(OH)D analītiskā metode | *CPBA*: *CPBA*(a)  *LC-MS/MS*: *LC-MS/MS RIA:* *RIA* vai *CLIA*  NN: nav norādīts |
| 25(OH)D koncentrācija pētījuma sākumā (nmol/l) | 1: [10,30)  2: [30,60)  3: [60 100) |

*CLIA* – automatizēts hemiluminescenses imūntests (*automated chemiluminiscence immunoassay*); *CPBA* – konkurējošo proteīnu saistīšanas tests (*competitive protein-binding assay*); *LC-MS/MS* – šķidruma hromatogrāfija-tandēma masas spektrometrija (*liquid chromatography- tandem mass spectrometry*); RIA – radioimūntests (*radioimmunoassay*).

NB. Diapazoni, kas norādīti kā [a–b), nozīmē, ka a vērtība ir ietverta, bet b vērtība nav ietverta.

a) Nav iekļauts pierādījumu galīgajā kopumā.

## **3.5.2. Devas un atbildes reakcijas modelēšana pētījuma grupā, nosakot vidējo 25(OH)D koncentrāciju serumā un dienā ar uztura bagātinātājiem uzņemto D vitamīna daudzumu**

Vidējo 25(OH)D koncentrāciju serumā kā nepārtraukto iznākumu *EFSA* analizēja, izmantojot apkopotus datus, kas izgūti par katru pētījuma grupu un laika punktu – paraugkopas lielums, sākotnējās un sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā vidējā vērtība un standarta novirze.

Par **fona uzņemšanu** bija ziņots tikai vienā no iekļautajiem pētījumiem (Gallo et al., 2013a). Ekspertu grupa nolēma neiekļaut datus par fona uzņemšanu kopējā uzņemtā D vitamīna daudzuma aprēķinos, jo šīs novērtēšanas mērķis bija noteikt AD (nevis vidējo nepieciešamo daudzumu vai AUD) un tai bija atvēlēts ierobežots laiks. Tādēļ uzņemšanas un atbildes reakcijas saistību noteica, pamatojoties tikai uz sešos pētījumos papildus doto D vitamīna devu. Ekspertu grupa uzskata, ka fona uzņemšanas datu neiekļaušanas rezultātā tiktu noteikta mazāka D vitamīna deva atbilstoši AD, un novērtēja šo pieeju kā piesardzīgu.

Šo D vitamīna papildu devu vienmēr deva **ar uztura bagātinātāju**, nevis ar D vitamīnu bagātinātas pārtikas veidā. Līdz ar to šo analīzi veica, pieņemot, ka D vitamīna biopieejamības atšķirības, ja tas tiek dots uztura bagātinātāju veidā, ir dabiski pieejams vai pievienots pārtikai, var uzskatīt par ierobežotām, jo par šo aspektu ir pieejams maz datu (EFSA NDA Panel, 2016) (5.6.3. iedaļa).

## **3.5.2.1. Moderatora mainīgie rādītāji**

Vairākus *a priori* minētus faktorus, kas, iespējams, ietekmē devas un atbildes reakcijas saistību (3.2.3. iedaļa), pētīja vizuāli, lai atlasītu tos, kurus iekļaut modelī, lai raksturotu dažādās grupās iegūto rezultātu un atkārtotu mērījumu heterogenitāti. Šie faktori bija vidējā koncentrācija serumā pētījuma sākumā, analītiskās metodes, ģeogrāfiskā platuma kategorijas, uztura bagātinātāju došanas ilguma kategorijas, (vidējais) vecums (nedēļās) salīdzinājumā ar (vidējo) ķermeņa masu (g), barošanas veids pētījuma sākumā, gestācijas ilguma kategorijas. Par genotipu (piemēram, tautības) un dažu dzīvesveida ieradumu iespējamo ietekmi iekļautajos pētījumos bija ziņots reti, tādēļ tā turpmāk nav analizēta.

Grafiska izpēte liecina, ka augstākas biomarķiera vērtības tiek sasniegtas tad, ja **koncentrācija pētījuma sākumā** ir augstāka. Sākotnējās koncentrācijas ietekme ir uzskatāmāka, ja uzņemtais D vitamīna daudzums ir ļoti mazs vai ļoti liels (mazāk par 10 μg dienā un vairāk par 30 μg dienā). Šis mainīgais rādītājs modelī bija iekļauts pēc noklusējuma bioloģisku iemeslu dēļ (1.8.1. iedaļa).

Tikai divas šajos pētījumos izmantotās analītiskās metodes galu galā iekļāva pierādījumu kopumā (*LC-MS/MS* un *RIA*, skatīt 5. tabulu). Ar *RIA* metodi iegūtie mērījumu rezultāti bija lielāki devām līdz aptuveni 35 μg dienā. Lielākām devām konstatējama pretēja saistība.

**Attiecībā uz ģeogrāfisko platumu** analīze liecināja, ka 25(OH)D koncentrācija serumā ziemeļu valstīs dzīvojošiem zīdaiņiem ir augstāka. Tas ir pretrunā ar pieņēmumu, ka pie lielāka ģeogrāfiskā platuma D vitamīns ādā tiek sintezēts mazāk (1.7.1.1. iedaļa). Iespējamais šī rezultāta izskaidrojums bija fakts, ka ģeogrāfiskais platums šajos pētījumos maskēja citus valstij specifiskus faktorus (piemēram, valstij specifiska D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošanas prakse mātēm vai zīdaiņiem) un/vai zīdaiņa pakļaušana saules iedarbībai bija pārāk ierobežota, lai būtu gaidāma ietekme uz biomarķieri. Tādēļ ekspertu grupa nolēma izslēgt šo faktoru no modeļa.

**Dažādam uztura bagātinātāju došanas ilgumam** konstatēja devas un atbildes reakcijas saistības un sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā formas atšķirības, 6 mēneši (t. i., vairāk nekā 3–6 mēneši, 5. tabula) bija kategorija, kas nodrošināja augstāko vidējo koncentrāciju pētījuma grupā, dodot lielākās D vitamīna devas.

Ekspertu grupa iztirzāja, vai **ķermeņa masa** vai **vecums** bija nozīmīgāki faktori, kas izskaidro sasniegto vidējo 25(OH)D koncentrāciju serumā (3.2.3. iedaļa). Abu mainīgo rādītāju korelācija pieejamajā pierādījumu kopumā bija ļoti liela (r = 0,99) (multikolinearitāte), tādēļ modelī iekļāva vienu mainīgo rādītāju. Vecumu atlasīja, jo tas pētījuma dalībniekiem vienmēr bija norādīts, bet ķermeņa masa dažreiz nebija norādīta.

Attiecībā uz barošanas veidu pētījuma sākumā ekspertu grupa uzskatīja, ka šajā dzīves posmā barošana var strauji mainīties un, iespējams, tikai pētījuma sākumā veiktie novērojumi sevišķi precīzi neraksturo barošanas veidu turpmākajās nedēļās. Tādēļ šo mainīgo rādītāju izslēdza no turpmākās analīzes.

Vērtējot D vitamīna uzņemšanas un atbildes reakcijas saistību dažādām **gestācijas ilguma** kategorijām (t. i., grupām, kurās iekļauti iznēsāti zīdaiņi vai jauktas iedzīvotāju grupas), nekonstatēja pārliecinošu veidu.

Iepriekš izskaidroto iemeslu dēļ analīzes turpmākajiem posmiem tika atlasīti **visi oriģinālajā sarakstā minētie moderatora mainīgie rādītāji,** izņemot ģeogrāfisko platumu, vidējo ķermeņa masu un barošanas veidu pētījuma sākumā.

## **3.5.2.2. Modeļa pieņēmumi – linearitāte, konstanta dispersija un normalitāte**

**Normalitāte, dispersijas vienveidība**, dodot dažādas devas (t. i., homoscedasticitāte), **un** **linearitāte** ir standarta pieņēmumi regresijas un metaregresijas analīzē. Grafiski attēli var palīdzēt identificēt svarīgas novirzes no šiem pieņēmumiem.

**Linearitātes pieņēmumu** apstiprināja pēc tam, kad bija izpētīta devas un atbildes reakcijas saistības iespējamā forma, aplūkojot vidējās 25(OH)D koncentrācijas serumā grafisko attēlu atkarībā no uzņemtā D vitamīna daudzuma, neņemot vērā korekciju atbilstoši moderatora mainīgajiem rādītājiem (A pielikums). Secināja, ka linearitātes pieņēmums, šķiet, atbilst datiem salīdzinoši labi, izņemot situāciju, kad ir uzņemts liels D vitamīna daudzums (t. i., 40 μg dienā un vairāk), kad lielākā daļa punktu sistemātiski atrodas virs vai zem regresijas līnijas.

No bioloģiskā viedokļa būtu pamats sagaidīt, ka sasniegtais 25(OH)D līmenis serumā, dodot lielas D vitamīna devas (nevis devu pastāvīgi palielinot vienādā ātrumā), izlīdzinās. Taču sešos atlasītajos pētījumos 50 μg D vitamīna dienā saņēma tikai zīdaiņi ar hipovitaminozi, t. i., 25(OH)D koncentrāciju serumā < 50 nmol/l (Gordon et al., 2008). Līdz ar to maz datu par lielu devu došanu un iedzīvotāju īpašībām neļauj kliedēt nenoteiktības, kas saistītas ar devas un atbildes reakcijas saistības patieso formu situācijā, kad zīdainis uzņem lielu D vitamīna daudzumu.

Tika pārbaudīta arī iespējamā novirze no **normalitātes** pieņēmuma. Aplūkojot vidējās 25(OH)D koncentrācijas serumā izkliedi dažādās grupās un laika punktos, secināja, ka tuvināšanās normalitātei nav pilnībā panākta, jo labā (augšējā) izkliedes aste ir garāka nekā normālai izkliedei (slīpums pa labi) (A pielikums). Izkliedes stratificēšana pēc uzņemtajām D vitamīna devām un moderatora mainīgajiem rādītājiem ļautu labāk izpētīt normalitātes pieņēmumu. Tas nebija iespējams ierobežotā novērojumu skaita dēļ.

Līdztekus analīzei ar oriģinālo skalu izmantoja arī atbildes reakcijas mainīgā rādītāja (vidējās sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā), pētnieciskā mainīgā rādītāja (D vitamīna uzņemšanas) un vienas kovariantes (sākotnējās 25(OH)D koncentrācijas serumā) **dabisku logaritmisku transformāciju (ln-transformāciju)**. Šīs lntransformācijas mērķis bija uzlabot tuvināšanos normalitātei, mazināt slīpumu un uzlabot dispersijas vienveidību, nedaudz pasliktinot lineāro atbilstību.

## **3.5.2.3. Labākais prognostiskais modelis**

Lai izskaidrotu moderatora mainīgo rādītāju ietekmi uz D vitamīna uzņemšanas un devas saistību un ņemtu vērā datu hierarhisko struktūru, izmantoja **jauktas ietekmes metaregresīvas devas un atbildes reakcijas saistības modeli.** Ņemot vērā vispārējo piemērotību, moderatora mainīgo rādītāju bioloģisko nozīmību un statistisko ticamību, labākais identificētais prognostiskais modelis (skatīt A pielikumu) **papildus D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanai katru dienu** ietvēra vairākus moderatora mainīgos rādītājus, t. i., **sākotnējo vidējo 25(OH)D koncentrāciju serumā, uztura bagātinātāju došanas ilguma kategoriju un vecumu.** Pētījuma grupas labākais prognostiskais modelis attiecībā uz vidējo 25(OH)D koncentrāciju serumā D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanas laikā ir aprakstīts turpmāk:

* + - * + **sasniegtā S25(OH)D** = β0(sākotnējā S25(OH)D) + β1(D vitamīna uzņemšana) + β2(vecuma) + β3(uztura bagātinātāja došanas ilguma kategorija) + nejauša pētījuma grupas ietekme + nejauša pētījuma grupā atkārtoti veiktu mērījumu ietekme *(1. modelis)*;
        + **ln(sasniegtā S25(OH)D)** = β0ln(sākotnējā S25(OH)D) + β1ln(D vitamīna uzņemšana) + β2(vecuma) + β3(uztura bagātinātāja došanas ilguma kategorija) + nejauša pētījuma grupas ietekme + nejauša pētījuma grupā atkārtoti veiktu mērījumu ietekme *(2. modelis)*.

Mainīgo rādītāju parametrus aprēķināja abiem iepriekš minētajiem modeļiem, izmantojot attiecīgi:

* + - * + **visus mainīgos rādītājus oriģinālajā skalā** (1. modelis);
        + vidējās sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā, uztura bagātinātāju veidā uzņemtā D vitamīna daudzuma un sākotnējās 25(OH)D koncentrācijas serumā **ln-transformāciju** (2. modelis), atstājot vecumu un ilgumu oriģinālajā skalā.

Nekonstatēja būtiskas iezīmes, kas varētu radīt bažas par kādu no abiem modeļiem saistībā ar attiecības linearitāti vai netipisku vērtību esamību (skatīt A pielikuma 1.1.6. iedaļu).

**Ekspertu grupa atzīmē, ka** ln transformācijas modelis labāk atbilst normalitātes un homoscedasticitātes pieņēmumiem, bet oriģinālās skalas modelis labāk atbilst linearitātei. Ekspertu grupa atzīmē arī to, ka, **vērtējot abus modeļus (abas skalas) kopā,** rodas nedrošības sajūta, kas saistīta ar vairākām izvēlēm metodikas līmenī un to ietekmi uz rezultātiem.

## **3.5.2.4. Prognozētā pētījuma grupas vidējās un individuāli sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā izkliede**

Sešiem atlasītajiem pētījumiem, kas atbilst 17 grupām un 58 laika punktiem, kad mērīta vidējā 25(OH)D koncentrācija, **vidējā** sasniegtā 25(OH)D līmeņa serumā izkliedi simulēja, izmantojot divus prognostiskus modeļus, t. i., iepriekšējā apakšpunktā aprakstīto oriģinālo un ln transformācijas modeli. Prognostiskās vērtības analizēja sīkāk, lai simulētu **indivīdiem** iespējami sasniegtās 25(O H)D koncentrācijas serumā izkliedi.

*Paredzamā pētījuma grupas vidējās 25(OH)D koncentrācijas serumā izkliede*

Tika izvirzīta hipotēze, ka pētījuma grupas vidējie rādītāji pierādījumu kopumā veido nejaušu paraugu no vidējo vērtību teorētiskas pētījumā iesaistīto iedzīvotāju grupas, kuras izkliedi iespējams aprakstīt nosacīti atbilstoši pētniecisko mainīgo rādītāju (D vitamīna uzņemšanas, sākotnējās 25(OH)D koncentrācijas serumā un vecuma) vērtībai. Tā kā pierādījumu kopumā bija pārāk maz novērojumu, tika īstenots empīriskais sadalījums ar daudzām simulācijām (pēc nejaušības principa), lai labāk izprastu patieso izkliedi.

Lai padarītu ar modeli iegūtās prognozes reālistiskākas, 25(OH)D sākotnējai koncentrācijai serumā izmantoja varbūtības sadalījumu, lai atspoguļotu šim faktoram pētījumu teorētiskā pētījumu dalībnieku grupā sagaidāmo mainīgumu.[[40]](#footnote-40) Izkliedi noskaidroja, izmantojot ekspertu zināšanas. Ekspertu grupa sākotnējās 25(OH)D koncentrācijas serumā aprauto normālo izkliedi ar vidējo vērtību 50 nmol/l, standarta novirzi 20 nmol/l un diapazonu no 10 līdz 100 nmol/l uzskatīja par reālistisku (A pielikums). Aprauto normālo izkliedi izvēlējās, lai izvairītos no bioloģiski nereālām vērtībām (t. i., sākotnējā pētījuma vidējā koncentrācija zemāka par 10 un augstāka par 100 nmol/l).

Par piemērotu atzina arī katru dienu uzņemamās D vitamīnu saturošā uztura bagātinātāja devas diapazonu 5–50 μg dienā (šāds diapazons ir ietverts pierādījumu kopumā) un zīdaiņu vecuma diapazonu 1–52 nedēļas (kas atbilst mērķiedzīvotāju vecumam) (A pielikums).

Uztura bagātinātāja došanas ilguma kategorijas iestatījums vienmēr bija 6 mēneši (t. i., vairāk nekā 3 mēneši un līdz 6 mēnešiem, 5. tabula). Šo ilgumu izvēlējās, jo atlasītajos pētījumos tas atbilda augstākajai serumā sasniegtajai 25(OH)D koncentrācijai, dodot lielākas devas (3.5.2.1. iedaļa).

Lai apvienotu sākotnējās 25(OH)D koncentrācijas serumā un katru dienu uzņemamā D vitamīna daudzuma un vecuma vērtību empīrisko sadalījumu un prognozētu sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā pētījuma grupas vidējo vērtību, izmantoja Montekarlo metodi (Burmaster un Anderson, 1994)  
Pavisam generēja 1 196 000 prognožu. Informācija par prognozētās vidējās sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā empīrisko sadalījumu un atbilstošām kvartilēm, kas noteiktas, izmantojot modeli oriģinālajā un ln transformācijas skalā, ir sniegta A pielikumā.

*Paredzamā individuāli sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā izkliede*

Katru pētījuma grupas vidējās 25(OH)D koncentrācijas prognostisko vērtību izmantoja, lai **simulētu** **individuāli sasniegtās biomarķiera (25(OH)D koncentrācijas serumā) izkliedi.**

Atlasītajiem pētījumiem aprēķināja **vidējo variāciju koeficientu**, un to piemēroja pētījuma grupas vidējām vērtībām, lai noskaidrotu, kāda ir individuāli sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā mainība iedzīvotājiem.

Ģenerēja divas **individuāli** sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā izkliedes kopas. Katru kopu stratificēja atbilstoši sākotnējai 25(OH)D koncentrācijai serumā (kategorijas – 10–30 nmol/l; 30–60 nmol/l; 60–100 nmol/l) un D vitamīnu saturošā uztura bagātinātāja devai (grupas no 5 līdz 50 μg dienā, ik pa 5 μg dienā). Tādu zīdaiņu procentuālo daudzumu, kam aprēķinātā individuāli sasniegtā 25(OH)D koncentrācija serumā pārsniedz 200 nmol/l, izskaitļoja atsevišķi zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam un 6–12 mēnešu vecumā.

Ar abiem modeļiem (ar oriģinālās skalas modeli un ar ln transformācijas skalas modeli attiecībā uz atbildes reakciju, D vitamīna uzņemšanu un biomarķiera sākotnējo vērtību) iegūtās prognozes par tādu indivīdu procentuālo daudzumu, kam 25(OH)D koncentrācija serumā pārsniegs noteiktu vērtību, interpretēja apvienotā veidā.

## **3.5.2.5. Rezultāti – tādu zīdaiņu procentuālais daudzums, kam ir pārsniegta 25(OH)D koncentrācija serumā**

Prognozētais tādu zīdaiņu procentuālais daudzums, kam 25(OH)D koncentrācija serumā varētu pārsniegt 200 nmol/l, ir norādīts 6.–7. tabulā atbilstoši oriģinālās skalas un ln transformācijas skalas modeļiem i) zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam ii) un 6–12 mēnešu vecumā.

**6. tabula.** Tādu par 6 mēnešiem jaunāku (ieskaitot 26 nedēļu vecumu) zīdaiņu procentuālais daudzums, kam 25(OH)D koncentrācija serumā pārsniedz 200 nmol/l. Modelis oriģinālajā un ln transformācijas skalā

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **D vitamīna uzņemšana (μg dienā)** | **6.a tabula. Oriģinālā skala** | | | | **6.b tabula. Ln transformācijas skala** | | | |
| **Zīdaiņi, kam sasniegtā 25(OH)D koncentrācija serumā ir augstāka par 200 nmol/l (%)** | | | | **Zīdaiņi, kam sasniegtā 25(OH)D koncentrācija serumā ir augstāka par 200 nmol/l (%)** | | | |
| **Attiecībā uz 25(OH)D koncentrāciju serumā pētījuma sākumā (nmol/l)** | | | | **Attiecībā uz 25(OH)D koncentrāciju serumā pētījuma sākumā (nmol/l)** | | | |
| **[10, 30)** | **[30,60)** | **[60,100]** | **Jebkāda vērtība** | **[10, 30)** | **[30,60)** | **[60,100]** | **Jebkāda vērtība** |
| **[5–10)** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 | 1,4 | 0,5 |
| **[10–15)** | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0,2 | 2,2 | 0,8 |
| **[15-20)** | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0,3 | 2,9 | 1,0 |
| **[20-25)** | 0 | 2 | 4 | 2 | 0 | 0,4 | 3,5 | 1,3 |
| **[25-30)** | 1 | 3 | 7 | 4 | 0 | 0,5 | 4,1 | 1,5 |
| **[30-35)** | 3 | 6 | 11 | 7 | 0 | 0,6 | 4,6 | 1,7 |
| **[35-40)** | 6 | 10 | 16 | 11 | 0 | 0,7 | 5,2 | 1,9 |
| **[40-45)** | 10 | 15 | 21 | 17 | 0 | 0,8 | 5,6 | 2,1 |
| [45-50) | 15 | 20 | 27 | 22 | 0 | 0,9 | 6,0 | 2,3 |

**7. tabula.** Tādu zīdaiņu procentuālais daudzums, kam 25(OH)D koncentrācija serumā 6–12 mēnešu vecumā (izņemot 26 nedēļu vecumu) pārsniedz 200 nmol/l. Modelis oriģinālajā un ln transformācijas skalā

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **D vitamīna uzņemšana (μg dienā)** | **7.a tabula. Oriģinālā skala** | | | | **7.b tabula. Ln transformācijas skala** | | | |
| **Zīdaiņi, kam sasniegtā 25(OH)D koncentrācija serumā ir augstāka par 200 nmol/l (%)** | | | | **Zīdaiņi, kam sasniegtā 25(OH)D koncentrācija serumā ir augstāka par 200 nmol/l (%)** | | | |
| **Attiecībā uz 25(OH)D koncentrāciju serumā pētījuma sākumā (nmol/l)** | | | | **Attiecībā uz 25(OH)D koncentrāciju serumā pētījuma sākumā (nmol/l)** | | | |
| **[10, 30)** | **[30,60)** | **[60,100]** | **Jebkāda vērtība** | **[10, 30)** | **[30,60)** | **[60,100]** | **Jebkāda vērtība** |
| **[5-10)** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0, 6 | 0,2 |
| **[10-15)** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 | 1 | 0,3 |
| **[15-20)** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 | 1,4 | 0,5 |
| **[20-25)** | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0,1 | 1,7 | 0,6 |
| **[25-30)** | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0,2 | 2,1 | 0,7 |
| **[30-35)** | 1 | 2 | 4 | 2 | 0 | 0,2 | 2,4 | 0,8 |
| **[35-40)** | 2 | 4 | 8 | 5 | 0 | 0,3 | 2,7 | 1,0 |
| **[40-45)** | 4 | 7 | 12 | 8 | 0 | 0,3 | 3,0 | 1,1 |
| **[45-50)** | 7 | 11 | 17 | 12 | 0 | 0,3 | 3,3 | 1,2 |

NB. Diapazoni, kas norādīti kā [a–b), nozīmē, ka a vērtība ir ietverta, bet b vērtība nav ietverta.

Vērtējot **par 6 mēnešiem jaunākus zīdaiņus** un pamatojoties uz oriģinālās skalas prognostiskā modeļa sniegtajiem rezultātiem (6.a tabula), uzņemot līdz **25 μg** D vitamīna **dienā**, kas ir *EFSA NDA* ekspertu grupas iepriekš (2012a) noteiktais AD, atkarībā no sākotnējās 25(OH)D koncentrācijas serumā **0–4 %** zīdaiņu sasniegtā 25(OH)D koncentrācija serumā būtu augstāka par 200 nmol/l. Ar ln transformācijas skalu iegūtie rezultāti par D vitamīnu saturošā uztura bagātinātāja devu līdz 25 μg dienā atbilst ar oriģinālo skalu iegūtajiem rezultātiem (6.b tabula).

Zīdaiņiem **vecumā no 6 līdz 12 mēnešiem** prognozētais tādu indivīdu procentuālais daudzums, kam 25(OH)D koncentrācija serumā ir augstāka par 200 nmol/l, būtu **0–1 %**, dodot D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju devā līdz 25 μg dienā, 0–2 %, dodot līdz 30 μg dienā, un 1–4 %, dodot līdz **35** μg dienā (7.a tabula, oriģinālā skala). Ln transformācijas skalā šis procentuālais rādītājs bija diapazonā no **0 līdz** **aptuveni 2 %** devām līdz **35** μg dienā (7.b tabula).

Kā norādīts 3.5.2.3. iedaļā, **vērtējot abus modeļus (abas skalas) kopā**, rodas nenoteiktības sajūta, kas saistīta ar vairākām izvēlēm metodikas līmenī un to ietekmi uz rezultātiem. Iepriekš minētie rezultāti ir prognozes, kas iegūtas, īstenojot modelēšanu, izmantojot simulācijas un līdzīgus pieņēmumus (kas aprakstīti iepriekš). Pārsnieguma procenti **nav jāinterpretē kā precīzi aprēķini, bet gan vairāk kā apzināti kvantitatīvi spriedumi** par paredzamo tādu zīdaiņu procentuālo daudzumu, kam 25(OH)D koncentrācija serumā, uzņemot dažādu D vitamīna daudzumu, varētu tikt pārsniegta, ņemot vērā biomarķiera sākotnējās vērtības un vecuma grupas (A pielikums).

## **3.5.2.6. Nenoskaidroti nenoteiktības iemesli**

Dažus nenoteiktības iemeslus šajā statistiskajā analīzē, veidojot D vitamīna uzņemšanas un atbildes reakcijas saistības modeli un nosakot procentuālo pārsniegumu, nebija iespējams noskaidrot. Tie ir minēti turpmāk:

* + - * + saistība starp uzņemšanu un atbildes reakciju ir noteikta, izmantojot apkopotus datus, t. i., pētījuma grupas vidējo vērtību. Sakarība, kas novērota, izvēloties pētījumu vidējās vērtības, var nebūt tāda pati kā vienā pētījumā novērotā sakarība. Daži iespējami jaucējfaktori vai modificējošie faktori pētījumos nav mērīti un nevar tikt iekļauti modelī;
        + starpindivīdu mainīgums, kas jāzina, lai noteiktu individuāli sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā izkliedi, nebija zināms, un to aplēsa, pamatojoties uz vidējo variāciju koeficientu starp pētījuma grupām, ko pieņēma par starpindivīdu mainīguma aizstājēju;
        + nenoteiktību, kas saistīta ar paraugatlasi, t. i., 25(OH)D koncentrācijas serumā mērījumu nenoteiktību, kas rodas izmantotās pētījumu paraugkopas dēļ, neņēma vērā. Izmantoja vidējo prognozi (lai aprēķinātu tādu indivīdu procentuālo daudzumu, kam 25(OH)D koncentrācija serumā pārsniedz noteiktu līmeni), nevis prognozes prognostiskā intervāla augšējo robežu.

# **4. Dienā uzņemtā D vitamīna daudzuma novērtējums Eiropā dzīvojošiem zīdaiņiem (≤ 1 gada vecumā)**

# **4.1. Pārtikas patēriņa dati**

## **4.1.1. Pārtikas patēriņa dati, kas ir publicēti vai apkopoti, Eiropas Komisijai konsultējot dalībvalstis**

## **4.1.1.1. Informācija par bagātinātās pārtikas sastāvu Somijā**

Visvairāk Somijas tirgū laikā no 2012. līdz 2016. gadam konstatētās bagātinātās pārtikas bija norādīts kā “*piens un piena produkti*” (n = 197), 75 % no tiem saturēja vismaz 1 µg D vitamīna/100 g (kopumā, satura mediāna 1 µg/100 g, kas ir arī 116 piena produktiem, t. i., 60 % visu produktu, atbilstošā vērtība) (Evira, 2017). Otra biežāk minētā kategorija ir “*īpaši uztura produkti*”, pie kuriem pieder, piemēram, MZ un PĒMZ, kā arī apstrādāti graudaugi ar satura mediānu 2,5 µg/100 g, kam seko cita bagātinātā pārtika, kura satur 1–20 µg D vitamīna/100 g.

## **4.1.1.2. Informācija par MZ un PĒMZ sastāvu Francijā**

2012. gadā pētīja MZ (n = 36) un PĒMZ (n = 43), kā arī maziem bērniem paredzēto maisījumu (n = 50) marķējumā norādīto informāciju, aptverot 89 % Francijas tirgū pieejamo šā veida izstrādājumu (lielveikalos un aptiekās, izņemot īpašiem medicīniskiem nolūkiem paredzētu pārtiku) (Oqali, 2014). MZ un PĒMZ marķējumā norādītā enerģētiskā satura mediāna bija 67 kcal/100 ml. Marķējumā norādītā D vitamīna satura mediāna bija 1,0 µg/100 ml MZ un 1,10 µg/100 ml PĒMZ. Marķējumā ieteiktais lietojamais tilpums bija aptuveni 0,7–1 l dienā pirmos 6 mēnešus un aptuveni 0,6 l dienā otros 6 mēnešus.

## **4.1.1.3. Informācija par bagātinātās pārtikas sastāvu Nīderlandē**

Lai novērtētu D vitamīna uzņemšanu Nīderlandē dzīvojošiem zīdaiņiem, Verkaika-Klostermane [*Verkaik-Kloosterman*] *et al.* (2017a) izmantoja Nīderlandes datubāzē (NEVO 2011[[41]](#footnote-41)) iekļautos datus par marķējumā norādīto sastāvu, kā arī 2011. gadā veiktās Nīderlandes tirgū pieejamās ar D vitamīnu bagātinātās, 0–4 gadus veciem bērniem paredzētās pārtikas uzskaites datus.[[42]](#footnote-42) Pārtikas grupas, kuras identificēja kā brīvprātīgi bagātinātu pārtiku, bija biezputras un brokastu pārslas, cepumi zīdaiņiem, piena produkti[[43]](#footnote-43) un dzērieni,[[44]](#footnote-44) kuros D vitamīna saturs bija diapazonā no 0,74 līdz 16,5 µg/100 g.

## **4.1.1.4. Informācija par sastāvu no analītiski noteiktā D vitamīna daudzuma datu kopas**

Informāciju par D vitamīna daudzumu pārtikas produktos ieguva, *EuroFIR* standartus (Milesevic et al., 2018) izmantojot ar mērķi izveidot datu kopu par D vitamīna saturu pārtikas produktos, pamatojoties uz analītiskiem datiem. Analītiskie dati galvenokārt bija apkopoti i) no deviņām dažādu valstu datubāzēm no ES vai ārpus tās, kurās dokumentētas kopējā D, D2, D3 vitamīna daudzuma un 25(OH)D koncentrācijas vērtības (t. i., neņemot vērā aprēķinus un imputācijas), vai ii) no literatūras publikācijām, vai arī iii) specifiski par bagātinātu pārtiku no ražotāju sniegtās informācijas (apkopota ziemeļvalstīs vai Nīderlandē). Visbiežāk izmantotā analītiskā metode bija *HPLC*. Lielāko daļu datu izguva no gaļas, bagātinātās pārtikas /  maisījumu un zivju grupām.Lielākā daļa datu bija par kopējo D vitamīna daudzumu un tika iegūti par bagātinātu pārtiku, jaunajiem pārtikas produktiem, maisījumiem, pienu un piena produktiem. Dati par D3 vitamīnu lielākoties iegūti no zivju, gaļas un piena produktu grupām. Informācijas par D2 vitamīnu Eiropas datu kopā nebija, bet tā bija ASV Lauksaimniecības departamenta (*USDA*) datubāzē (sēnes un piena aizvietotāji). Informāciju par 25(OH)D3 ieguva no gaļas un zivju grupām, kā arī olām un piena produktiem. MZ netika izdalīti kā atsevišķa kategorija, bet autori tos bija iedalījuši bagātināto maisījumu kategorijā, kurā bija arī ēdienreizes aizstājēji un funkcionālas uzkodas vai pulveri ar dažādu D vitamīna saturu uz 100 g.

## **4.1.1.5. No Nīderlandes un Apvienotās Karalistes saņemtā informācija par dozas palielinājumu**[[45]](#footnote-45)

Verkaika-Klostermane *et al.* (2017B), izmantojot *HPLC*, mērīja D vitamīna saturu 29 bagātinātajā pārtikā (galvenokārt PĒMZ un biezputrās) un 15 Nīderlandes tirgū pieejamos un 6–12 mēnešus veciem zīdaiņiem paredzētos uztura bagātinātājos. Par bagātināto pārtiku iegūtie rezultāti liecināja, ka analīzē konstatēti 50–153 % no marķējumā norādītā daudzuma. Proti, analizētais D vitamīna daudzums bija 50–127 % diapazonā no šķīstošām zīdaiņu biezputrām noteiktajām vērtībām un 74–81 % diapazonā lietošanai gatavām zīdaiņu biezputrām. Analizētais daudzums atbilda 102–153 % no PĒMZ marķējumā norādītās vērtības un 8–177 % no uztura bagātinātāju marķējumā norādītās vērtības.

Allens [*Allen*] *et al.* (2014) aprakstīja Valsts diētas un uztura pētījuma (*NDNS*) uzturvielu datu bankas atjaunināšanas metodiku un rezultātus,[[46]](#footnote-46) 2011. gadā tai pievienojot informāciju par 257 no 289 pārtikas produktiem vai uztura bagātinātājiem, kas identificēti kā bagātināti ar D vitamīnu (gan ar D2, gan ar D3 vitamīnu). Autori norāda, ka no ražotājiem saņemtā informācija liecina, ka dozas palielinājums[[47]](#footnote-47) bija 20–30 % ar D vitamīnu bagātinātai pārtikai un 20–40 % D vitamīnu saturošiem uztura bagātinātājiem. Autori uzskatīja, ka visiem produktiem var piemērot standartdozas palielinājumu par 25 %. Viņi arī aprēķināja, ka patēriņa brīdī dozas palielinājums pēc iespējamiem D vitamīna zudumiem apstrādes laikā un sadalīšanās rezultātā ir samazinājies par 50 %. Līdz ar to, lai ietvertu ražotāju norādītos dozas palielinājumus un iespējamos zudumus sadalīšanās un apstrādes rezultātā, šajā pētījumā visai bagātinātajai pārtikai un uztura bagātinātājiem piemēroja vispārēju dozas palielinājumu par 12,5 %. Aprēķinot jaunākos datus par uzņemto D vitamīna daudzumu un aprēķiniem izmantojot no *NDNS* iegūtos datus par patēriņu 2008.–2010. gadā un jaunākos datus par D vitamīna saturu, konstatēja, ka dienā uzņemtais D vitamīna daudzums ir palielinājies par 3 % (par 6 %, ņemot vērā 12,5 % dozas palielinājumu) (no 3,5 līdz 3,6 μg dienā).

## **4.1.1.6. Secinājums par publicētajiem vai dalībvalstu konsultāciju laikā apkopotajiem pārtikas sastāva datiem**

Ekspertu grupa atzīmē, ka ir publicēts maz informācijas par dažādās ES valstīs zīdaiņu uzturā lietojamās ar D vitamīnu bagātinātās pārtikas sastāvu. Ekspertu grupa jo īpaši atzīmē D vitamīna daudzumu bagātinātā pienā un piena produktos Somijā. Ekspertu grupa atzīmē arī nelielu skaitu rakstu, kuros ziņots par iespējamu neatbilstību starp marķējumā norādīto un faktisko (analīzēs konstatēto) bagātinātās pārtikas un uztura bagātinātāju sastāvu (dozas palielinājumu).

## **4.1.2. *EFSA* uzturvielu sastāva datubāzē iegūtā informācija par pārtikas sastāvu**

Lai specifiski novērtētu uzņemto daudzumu, no *EFSA* uzturvielu sastāva datubāzes tika iegūta informācija par D vitamīna un holekalciferola (D3 vitamīna) daudzumu pārtikas produktos un dzērienos (Roe et al., 2013). Ja attiecībā uz konkrētiem pārtikas kodiem nebija pieejami valstij specifiski dati, nacionālo datu veidotāji, kuri iesniedza datubāzi *EFSA*, aizņēmās saderīgus datus no citām valstīm un/vai līdzīgiem pārtikas produktiem. Lai vienādotu iesniegtos datus, visi ieraksti par pārtikas produktiem šajā datubāzē ir klasificēti atbilstoši pārtikas klasifikācijas un aprakstīšanas sistēmai “FoodEx2” (EFSA, 2011a).

Pēc datu tīrīšanas bija pieejama informācija par D vitamīnu, kas iegūta 12 valstīs[[48]](#footnote-48) un minēta 3027 ierakstos, izmantojot 394 dažādus “FoodEx2” kodus (4.4.1.2. iedaļa). Lai gan bagātināšana bija viens no šīs datubāzes kārtošanai izmantotajiem rādītājiem, informācija par to, vai ar konkrēto kodu apzīmētie pārtikas produkti ir bagātināti ar D vitamīnu, parasti nebija pieejama. Lielākoties (aptuveni 2/3) metode, ko attiecīgo valstu datu veidotāji bija izmantojuši, lai iegūtu *EFSA* iesniegto informāciju par visu šo pārtikas produktu D3 vai D vitamīna saturu, nebija zināma. Pārējiem pārtikas produktiem atkarībā no valsts D vitamīna daudzumu noteica analītiski (6 no 12 valstīm), galvenokārt ar *HPLC*, vai arī šos datus ieguva ar dažādām aprēķinu procedūrām (sastāva saraksta vai sastāvdaļu līmenī) vai datu imputācijām. Trīs valstis norādīja, ka kopējais D vitamīna saturs dažiem pārtikas produktiem ir aprēķināts kā D3 vitamīna un 25(OH)D3[[49]](#footnote-49)(piemērojot koeficientu 5–25(OH)D3), un, iespējams, arī D2 vitamīna summa.

## **4.1.3. Informācija par pārtikas sastāvu no “Mintel” globālās jauno produktu datubāzes (*GNPD*)**

Lai novērtētu uzņemto daudzumu, *EFSA* no “Mintel” globālās jauno produktu datubāzes (*GNPD*) ieguva informāciju par D vitamīna līmeni **bagātinātajā pārtikā**. Tā ir tiešsaistes datubāze, kuras veidotāji uzrauga produktu nonākšanu visos pasaules tirgos mazumtirdzniecības iepakojumos. Informācija par Eiropas Savienības pārtikas tirgiem “Mintel” *GNPD* ir iekļauta, sākot ar 1996. gadu, pašlaik sniedzot datus par 20 no 28 dalībvalstīm, kā arī Norvēģiju. Meklēšanas laikā šajā datubāzē bija iekļauta informācija par vairāk nekā 2 miljoniem pārtikas produktu un dzērienu, no kuriem vairāk nekā 900 000 ir vai ir bijuši pieejami Eiropas pārtikas tirgū. “Mintel” *GNPD* ir redzams sastāvdaļu saraksts, marķējumā iekļautā uzturvielu tabula un produktu iepakojumu attēli.

Šī zinātniskā atzinuma vajadzībām *EFSA* meklēja informāciju “Mintel” *GNPD*, jo īpaši:

* lai pārbaudītu, cik bieži sastāvdaļu sarakstā ir minēts D/D2/D3 vitamīns, tādējādi identificējot ES pieejamo ar D vitamīnu bagātināto pārtiku,
* un lai pārbaudītu, kāds ir marķējumā norādītais šī D vitamīna daudzums.

## **4.1.4. Zīdaiņiem paredzētās pārtikas ar normatīvajos aktos noteiktu D vitamīna daudzumu saturs**

Komisijas Direktīvā **2006/141/EK**4 (1.1. iedaļa) ir noteikts, ka D vitamīna satura diapazons (minimālā un maksimālā vērtība) MZ un PĒMZ ir attiecīgi 1–2,5 un 1–3 µg D vitamīna/100 kcal. Abu veidu maisījumiem enerģētiskajam saturam jābūt diapazonā no 60 līdz 70 kcal/100 ml. Komisijas Deleģētajā regulā (ES) **2016/127**3, ar kuru no 2020. gada tiks aizstāta Direktīva 2006/141/EK (1.1. iedaļa), šīs vērtības ir pārskatītas, un MZ un PĒMZ ir noteikts vienāds D vitamīna līmenis diapazonā no 2 līdz 3 µg/100 kcal. Saskaņā ar šiem normatīvajiem dokumentiem MZ ir vienīgais pārstrādātais pārtikas produkts, kas pilnībā atbilst zīdaiņu uzturam izvirzītajām prasībām pirmajos dzīves mēnešos līdz atbilstošas papildu ēdināšanas uzsākšanai (bet PĒMZ ir paredzēti zīdaiņiem pēc atbilstošas papildu ēdināšanas uzsākšanas).

Komisijas Direktīvā **2006/125/EK**[[50]](#footnote-50) ir noteikts, ka “bērnu pārtiku” nevar bagātināt ar D vitamīnu. “Graudaugi, kam pievienota pārtika ar augstu olbaltumvielu saturu, kura ir pagatavota vai kuru var pagatavot ar ūdeni vai citiem šķidrumiem, kas nesatur olbaltumvielas”, obligāti ir jābagātina, pievienojot 1–3 µg D vitamīna/100 kcal (daudzums lietošanai gatavā pārtikā). “Parastu graudaugu pārtiku, kas ir pagatavota vai ko var pagatavot ar pienu vai citiem piemērotiem barības vielu šķidrumiem”, “makaronu ēdienus, ko izmanto pēc vārīšanas ūdenī vai citos piemērotos šķidrumos”, “sausiņus un cepumus, ko izmanto vai nu tieši, vai pēc saberšanas, pievienojot ūdeni, pienu vai citus piemērotus šķidrumus”, var bagātināt, pievienojot ne vairāk kā 3 µg D vitamīna/100 kcal (daudzums lietošanai gatavā pārtikā). Šīm pēdējām trim pārtikas kategorijām minimālais D vitamīna saturs nav norādīts.

# **4.2. Pārtikas patēriņš un D vitamīna uzņemšanas vai modelēšanas dati**

## **4.2.1. Informācija par D vitamīna uzņemšanu vai modelēšanas dati, kas publicēti vai apkopoti, Eiropas Komisijai konsultējot dalībvalstis**

## **4.2.1.1. Zīdaiņu uzņemtais D vitamīna daudzums – *EFSA* iepriekšējie novērtējumi**

Atzinumā par ES zīdaiņiem un maziem bērniem izvirzītajām uzturvielu prasībām un ar uzturu uzņemamajiem daudzumiem *EFSA* norādīja, ka 18 valstīs no 23, par kurām *EFSA* bija pieejama informācija, D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došana galvenokārt pilienu vai tablešu formā, kā arī mencu aknu eļļas došana ziemeļvalstīs tiek ieteikta valsts līmenī. Taču uztura bagātinātāju došanas ilgums ir dažāds un var būt no pirmā dzīves gada līdz 18 gadu vecumam (EFSA NDA Panel, 2013).

Atzinumā par MZ un PĒMZ pamatsastāvu (EFSA NDA Panel, 2014a) norādīts, ka tiek ziņots, ka “uzņemtā D vitamīna daudzuma vidējā vērtība/mediāna ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem līdz sešu mēnešu vecumam ir aptuveni 9–10 μg dienā (Noble un Emmett, 2006; Fantino un Gourmet, 2008; Lennox et al., 2013) un ar krūti barotiem zīdaiņiem – 3,5 μg dienā (Lennox et al., 2013). Tika novērots, ka 6–12 mēnešus veciem zīdaiņiem uzņemtā D vitamīna daudzuma vidējā vērtība/mediāna bija 3,6–10,4 μg dienā (Noble un Emmett, 2001; de Boer et al., 2006; DGE, 2008; Fantino un Gourmet, 2008; Marriott et al., 2008; Thorsdottir et al., 2008; Lennox et al., 2013).”

## **4.2.1.2. No Nīderlandes saņemtā informācija par uzņemtā daudzuma modelēšanu un uzņemto daudzumu**

Verkaika-Klostermane *et al.* (2017a) vēlējās novērtēt pārmērīgas D vitamīna uzņemšanas risku 0–19 mēnešus veciem bērniem, ņemot vērā pārtikas bagātināšanas un uztura bagātinātāju došanas praksi Nīderlandē un pieņemot, ka D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanai pa 10 μg dienā ir 100 % atbilstība.

Tā kā dati par patēriņu Nīderlandē nebija pieejami, **0–6 mēnešus veciem zīdaiņiem** tika modelēta ierastā D vitamīna uzņemšana (pieņemot, ka nenotiek papildu ēdināšana), ņemot vērā dienā nepieciešamo enerģijas daudzumu, maisījumu enerģētisko saturu 65 kcal/100 ml un 2011. gadā ziņoto D vitamīna saturu MZ (1,8 μg/100 kcal).

* + - * + Izmantojot barošanai tikai maisījumus, aprēķinātā uzņemtā D vitamīna daudzuma mediāna 0–6 mēnešus veciem zīdaiņiem bija diapazonā no 6,4 (0–1 mēnesi vecām meitenēm) līdz 11,7 μg dienā (5–6 mēnešus veciem zēniem) un P97,5 šīm vecuma/dzimuma grupām bija 7,9–14,7 μg dienā.
        + Pieņemot, ka D vitamīna došanai uztura bagātinātāju veidā pa 10 μg dienā ir 100 % atbilstība, aprēķinātā kopējā (ar maisījumiem un uztura bagātinātājiem) uzņemtā D vitamīna daudzuma mediāna bija diapazonā no 16,4 līdz 21,7 μg dienā un P97,5 bija diapazonā no 17,9 līdz 24,7 μg dienā. Līdz ar to neviena no šīm aprēķinātajām vērtībām nepārsniedza AD 25 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2012a).

**Attiecībā uz** **7–12 mēnešus veciem zīdaiņiem** Verkaika-Klostermane *et al.* (2017a) izmantoja datus par patēriņu, kas iegūti *VoedingsstoffenInnameOnderzoek* (*VIO*) krusteniskā pētījumā, kuru veica valstiski reprezentatīvā tādu veselu, iznēsātu, ar krūti nebarotu zīdaiņu grupā, kam dzimšanas svars bija vismaz 2,5 kg.

* + - * + Aprēķinātā ar pārtiku uzņemtā D vitamīna daudzuma mediāna bija attiecīgi 10,9 μg dienā 7 mēnešu vecumā un 5,7 μg dienā 12 mēnešu vecumā, un 95. procentile (P95) bija diapazonā no 13,5 līdz 16,7 μg dienā.
        + Pieņemot, ka D vitamīna došanai uztura bagātinātāju veidā pa 10 μg dienā ir 100 % atbilstība, aprēķinātā kopējā (ar uzturu un uztura bagātinātājiem) uzņemtā D vitamīna daudzuma mediāna bija diapazonā no 15,4 līdz 21,1 μg dienā attiecīgi 12 un 7 mēnešu vecumā un P95 bija diapazonā no 23 līdz 26,5 μg dienā (P99 – 27–29 μg dienā). Autori secināja, ka 4–11 % zīdaiņu 7–11 mēnešu vecumā ir pakļauti AD 25 μg dienā pārsniegšanas riskam (EFSA NDA Panel, 2012a). Autori ziņoja par dozas palielinājuma gadījumiem[[51]](#footnote-51) un, iespējams, sliktāku atbilstību D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanai.

**10*–*11 mēnešu vecumā** ar pārtiku uzņemtā D vitamīna daudzuma mediāna un aprēķinātā P95 vērtība citā (valstiski nereprezentatīvā) dalībvalsts iesniegtā pētījumā (pētījumā “Eat Complete”) (De Jong-Rubingh un Bausch-Goldbohm, 2015) nepārsniedz AD 25 μg dienā (5,3 un 13,1 μg dienā).

## **4.2.1.3. Uzņemtā daudzuma modelēšana Īrijā**

Īrijas Pārtikas nekaitīguma iestāde[[52]](#footnote-52) modelēja, kāds ir ar maisījumiem un uztura bagātinātājiem uzņemtais D vitamīna daudzums zīdaiņiem, kas aug atbilstoši PVO augšanas līknes 0,4., 50. un 99,6. procentilei. Augsta procentile (P99,6) tika izvēlēta, lai ņemtu vērā faktu, ka dzimšanas brīdī zīdaiņi Īrijā ir smagāki nekā citās valstīs un tiem ir nosliece būt smagākiem, nekā norādīts PVO augšanas standartos[[53]](#footnote-53), un līdz ar to būtu iekļauta informācija par 95 % Īrijā dzīvojošo zīdaiņu. Lielākā daļa zīdaiņu Īrijā tiek baroti ar maisījumiem.

Veidojot modeli, tika pieņemts, ka 1–6 mēnešu vecumā dienā tiek uzņemti 150 ml maisījuma par katru ķermeņa masas kilogramu, šim daudzumam pakāpeniski samazinoties līdz 12 mēnešu vecumam papildu ēdināšanas uzsākšanas dēļ, kā arī tika pieņemts, ka maisījuma maksimālais D vitamīna saturs ir 3 μg/100 kcal un enerģētiskais saturs – 65 kcal/100 ml. Tika ņemts arī vērā, ka šajā vecumā ieteikts ar uztura bagātinātājiem uzņemt 5 μg D vitamīna dienā[[54]](#footnote-54).

Modelētais tikai ar maisījumiem uzņemtais D vitamīna daudzums 3–6 mēnešus veciem zēniem pie P99,6 bija atbilstošs AD 25 μg dienā vai lielāks (EFSA NDA Panel, 2012a). Modelētais kopējais uzņemtais D vitamīna daudzums (no maisījumiem un uztura bagātinātājiem) pie P99,6 bija lielāks par AD 2, 3, 4, 5, 6 un 7 mēnešu vecumā un pie P50 – lielāks par AD 5 un 6 mēnešu vecumā. Tika ziņots, ka par meitenēm iegūtie dati ir līdzīgi. Veidojot modeli, ņēma vērā arī zemāko un augstāko pieļaujamo novirzi (–20 %, +50 %)[[55]](#footnote-55) no uztura bagātinātāju marķējumā norādītā D vitamīna satura 5 μg. Līdz ar to kopējā uzņemtā D vitamīna daudzuma augstāko modelēto P99,6 ieguva 6 mēnešu vecumā – 38 μg dienā P99,6 pie ķermeņa masas 10,5 kg.

## **4.2.1.4. Informācija par uzņemto daudzumu no Beļģijas**

Beļģijā tika veikts krustenisks pētījums (pētījums “VITADEK”) (Moyersoen et al., 2017, 2018) ar mērķi novērtēt taukos šķīstošo vitamīnu uzņemšanu no pārtikas produktiem (obligāti vai brīvprātīgi bagātināti[[56]](#footnote-56) vai nav bagātināti) un no uztura bagātinātājiem, īpaši zīdaiņiem (0–11 mēneši, n = 455). Valstī noteikts, ka 0–10 gadu vecumā ar uztura bagātinātājiem jāuzņem 10 μg D vitamīna dienā, lai gan dati atšķiras flāmu (10–15 μg dienā) un franciski runājošajās (15–30 μg dienā) Beļģijas daļās.

Aprēķinātā uzņemtā D vitamīna daudzuma P95 ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem bija augstāka nekā ar krūti barotiem zīdaiņiem. Aprēķinātā ar pārtiku uzņemtā daudzuma P95, neskaitot ar uztura bagātinātājiem uzņemto D vitamīna daudzumu, visās vecuma grupās ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem aizvien bija mazāka par 14 μg dienā, tātad mazāka par AD 25 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2012a). Ņemot vērā ar uztura bagātinātājiem uzņemto D vitamīna daudzumu, aprēķinātā kopējā uzņemtā D vitamīna daudzuma P95 0–12 mēnešus veciem zīdaiņiem un visām vērtētajām apakšgrupām bija 25 μg dienā vai vairāk. Tādu zīdaiņu īpatsvars, kam kopējais uzņemtais D vitamīna daudzums pārsniedz AD, bija 6 % (0–6 mēneši) un 17 % (7–12 mēneši) ar krūti barotiem zīdaiņiem un 17 % (0–6 mēneši) un 26 % (7–12 mēneši) ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem. Uztura bagātinātāji veidoja 92 % un 87 % no kopējā uzņemtā vitamīna daudzuma attiecīgi 0–6 mēnešus un 7–11 mēnešus veciem ar krūti barotiem zīdaiņiem un 53 % un 56 % attiecīgi 0–6 mēnešus un 7–11 mēnešus veciem ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem.

## **4.2.1.5. Informācija par uzņemto daudzumu no Dānijas**

2006.–2007. gadā Dānijā sagatavotajā valsts pētījumā (Trolle et al., 2013) zīdaiņiem tika norādīts aprēķinātais no pārtikas uzņemtais D vitamīna daudzums (vidējā vērtība un dažādas procentiles) zēniem un meitenē šādās vecuma grupās: 6–7 mēneši, 8–9 mēneši un 10–11 mēneši.[[57]](#footnote-57) Augstākā aprēķinātā (no pārtikas) uzņemtā D vitamīna daudzuma P95 tika konstatēta 6–9 mēnešu vecumā (11–12 μg dienā). Saskaņā ar autoru pausto vislielākā daudzuma uzņemšana šajā vecuma diapazonā skaidrojama ar MZ un PĒMZ, kā arī mākslīgo biezputru izmantošanu zīdaiņu barošanai. Ņemot vērā D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju papildu devumu, kas pētījuma sagatavošanas laikā (2006) saskaņā ar valsts politikas ieteikumiem bija 10 μg dienā visiem zīdaiņiem vecumā no 14 dienām līdz 1 gadam, autori norāda, ka nevienam zīdainim netika pārsniegts AD 25 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2012a). Autori ziņo, ka ar uztura bagātinātājiem tiek uzņemti aptuveni 60–70 % no kopējā uzņemtā D vitamīna daudzuma (visās vecuma grupās) un ka lielākā daļa zīdaiņu (ne vienmēr katru dienu) uztura bagātinātāju ir saņēmuši pilienu veidā.

## **4.2.1.6. Informācija par uzņemto daudzumu no Apvienotās Karalistes**

Apvienotajā Karalistē valsts reprezentatīvā 4–18 mēnešus vecu bērnu paraugkopā (n = 2246) (Lennox et al., 2013) aprēķinātā tikai ar pārtiku uzņemtā D vitamīna daudzuma P95 bija 8,2–9,6 μg dienā ar krūti barotiem zīdaiņiem un 14,8–15,6 μg dienā ar krūti nebarotiem zīdaiņiem. Kopējā (ar pārtiku, tostarp uztura bagātinātājiem) uzņemtā D vitamīna daudzuma aprēķinātā P95 vienmēr bija mazāka par AD 25 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2012a) un diapazonā 9,6–15,7 μg dienā ar krūti barotiem zīdaiņiem un 15,7–17,1 μg dienā ar krūti nebarotiem zīdaiņiem.

No pārtikas produktiem (bez uztura bagātinātājiem) uzņemtā D vitamīna daudzuma procentuālais īpatsvars ir norādīts tikai ar krūti nebarotiem zīdaiņiem. Ar krūti nebarotie zīdaiņi (72–85 % atkarībā no izvērtētā vecuma) lielāko daudzumu D vitamīna uzņēma no MZ un PĒMZ. Nākamā pēc apjoma bija “zīdaiņiem paredzēta rūpnieciski ražota pārtika” (9–12 %), īpaši “graudaugu pārtika un ēdieni” (6–7 %)*.*

## **4.2.1.7. Informācija par uzņemto daudzumu no Somijas**

Helsinkos dzīvojošus 2 nedēļas līdz 2 gadus vecus veselus zīdaiņus iekļāva *RCT* (publikācijas sagatavošanas laikā vēl turpinās) D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanas pētīšanai (10 vai 30 μg dienā, “VIDI” pētījums), un ir norādīta šo pētāmo personu krusteniska analīze 1 gada vecumā (Hauta-Alus et al., 2017). Autori norāda, ka kopš 2010. gada Somijā bagātināšanai izmantotais D3 vitamīna daudzums ir 1 μg/100 ml šķidra piena produkta un 20 μg/100 g piena tauku.

Vidējais (SN, diapazons) aprēķinātais uzņemtais D vitamīna daudzums daļēji ar krūti barotiem un ar krūti nebarotiem zīdaiņiem bija attiecīgi 3,8 (3,0, 0–30,7) un 7,5 (3,2, 0,6–28,3) μg dienā.

95 % visu zīdaiņu tika baroti ar “rūpnieciski ražotu zīdaiņu pārtiku”. Gan ar krūti barotie (attiecīgi 25 % un 11 %), gan ar krūti nebarotie zīdaiņi (attiecīgi 19 % un 31 %) lielāko daudzumu D vitamīna uzņēma no biezputrām (uz piena bāzes vai “rūpnieciski ražota zīdaiņu pārtika”) un “maisījumiem zīdaiņiem”. Citi nozīmīgi D vitamīna uzņemšanas avoti bija zivju ēdieni, īpaši ar krūti barotiem zīdaiņiem (24 %), un piens, īpaši ar krūti nebarotiem zīdaiņiem (17 % vājpiens, 12 % piens ar zemu tauku saturu). Aprakstīts arī gaļas ēdienu un uztura tauku devums.

## **4.2.1.8. Secinājumi par D vitamīna uzņemšanas vai modelēšanas datiem, kas publicēti vai apkopoti, Eiropas Komisijai konsultējot dalībvalstis**

Pamatojoties uz šiem datiem, ekspertu grupa ņēma vērā, ka aprēķinātā no pārtikas produktiem uzņemtā D vitamīna daudzuma augstās procentiles (piemēram, P95), neskaitot zīdaiņiem dotos uztura bagātinātājus, kopumā bija mazākas par AD 25 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2012a). Taču aprēķinātā ar pārtiku uzņemtā D vitamīna daudzuma augstās procentiles (piemēram, P95), pieskaitot zīdaiņiem dotos uztura bagātinātājus, var pārsniegt AD.

## **4.2.2. *EFSA* pieejamā informācija par individuālo pārtikas patēriņu zīdaiņiem ES**

Lai aprēķinātu, kāds ir ar uzturu uzņemtais D vitamīna daudzums, *EFSA* izmantoja informāciju par pārtikas patēriņu no *EFSA* visaptverošās pārtikas patēriņa datubāzes (EFSA, 2011b).[[58]](#footnote-58) Šajā datubāzē ir iekļauts detalizēts pieejamās informācijas attiecīgo valstu reprezentatīvs (vai reģionāli reprezentatīvs, piemēram, Somijā sagatavotais pētījums) apkopojums par pārtikas patēriņu ES, un šī informācija ir klasificēta atbilstoši pārtikas klasifikācijai un “FoodEx2” aprakstu sistēmai. Patēriņa dati tika apkopoti individuālā līmenī, izmantojot vienreizējus vai atkārtotus 24 vai 48 stundu dotā uztura atstātus vai uztura pierakstus par 3–7 dienām.

**Attiecībā uz zīdaiņiem līdz 4 mēnešu vecumam** šī novērtējuma gatavošanas laikā informācija par pārtikas patēriņu bija pieejama tikai no viena Bulgārijā sagatavota pētījuma, tādēļ to neizmantoja uzņemtā daudzuma novērtēšanai. Metodika, ko *EFSA* izmantoja uzņemtā daudzuma vērtēšanai šajā vecuma grupā, ir aprakstīta 4.3.1. iedaļā.

**Attiecībā uz 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem** uzņemtā daudzuma vērtēšanai tika izmantota informācija par pārtikas patēriņu sešās valstīs (Bulgārijā, Dānijā, Somijā, Vācijā, Apvienotajā Karalistē un Itālijā), kas iegūta dotā uztura pētījumos par pētāmām personām ar vismaz divas dienas ilgu ziņošanas periodu, ietverot pavisam 3375 indivīdus (1. tabula). Šajos pētījumos bija iekļauta informācija par dažāda vecuma zīdaiņiem. Salīdzinot ar citiem pārskatiem, Somijā sagatavotajā pētījumā tika iekļauti salīdzinoši mazi zīdaiņi, jo visu pētāmo personu vecumu pētījuma autori bija noapaļojuši līdz 0,5 vai 1 gadam un visas 1 gadu vecās pētāmās personas *EFSA* visaptverošajā pārtikas patēriņa datubāzē tika uzskatītas par “maziem bērniem” (bērniem vecumā no 1 līdz 3 gadiem). Tā kā Itālijā sagatavotajā pētījumā bija iekļauts ļoti maz zīdaiņu, pamatojoties uz tā rezultātiem, iespējams gūt ierobežotus secinājumus.

Šo divu kategoriju (par 4 mēnešiem jaunāki un vecāki zīdaiņi) identificēšana šī atzinuma mērķgrupā arī nosaka papildu D vitamīna uzņemšanu saistībā ar papildu ēdināšanas uzsākšanu (EFSA NDA Panel, 2009).[[59]](#footnote-59) (8. tabula.)

**8. tabula.** Pētījumi par zīdaiņiem, kuru individuālie dati bija pieejami *EFSA*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Valsts** | **Pētījums** | **Pētāmo personu skaits** | **Ar maisījumiem baroto zīdaiņu skaits** | **Uztura novērtējums** | **Vecums (gadi)** | |
| **min.** | **maks.** |
| Bulgārija | NUTRICHILD 2007 | 510 | 220 | Atcerēšanās par 2 dienām 24 h | 0,42 | 0,92 |
| Dānija | IAT 2006\_07 | 826 | 598 | 7 dienu svērtais UP | 0,44 | 0,99 |
| Somija | DIPP\_2001\_2009 | 500 | 303 | 3 dienu svērtais UP | 0,5 | 0,5 |
| Vācija | VELS 2001 | 159 | 110 | 6 dienu UP | 0,4 | 0,99 |
| Itālija | INRAN\_SCAI\_2005\_2006 | 11 | 6 | 3 dienu UP | 0,4 | 0,9 |
| AK | DNSIYC\_2011 | 1369 | 1188 | 4 dienu svērtais UP | 0,39 | 0,99 |

*DIPP* – 1. tipa cukura diabēta prognozēšanas un profilakses pētījums; UP – uztura pieraksts; *IAT* – pētījums par zīdaiņiem un maziem bērniem (*Infants And Toddlers*); *INRAN–SCAI –* *Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione – Studio sui Consumi Alimentari in Italia*; min. – minimums; maks. – maksimums; *VELS* – *Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Sӓuglingen und Kleinkindern für die Abschӓtzung eines akuten Toxizitӓtsrisikos durch Rückstӓnde von Pﬂanzenschutzmitteln*; AK – Apvienotā Karaliste

8. tabulā redzams katrā pētījumā iekļauto ar maisījumiem baroto to zīdaiņu skaits, kas definēti kā indivīdi, kuri ziņotajās dienās vismaz vienreiz ir saņēmuši zīdaiņu pārtiku vai PĒMZ. Līdz ar to termins “ar maisījumiem baroti zīdaiņi” šajā zinātniskajā atzinumā un tā B pielikumā nav jāuzskata par sinonīmu terminam “ar krūti nebaroti zīdaiņi” (piemēram, daži zīdaiņi, iespējams, saņēma uzturā maisījumu un mātes pienu). Iepriekšējie uzņemtā daudzuma novērtējumi zinātniskajiem atzinumiem par *DRV* liecināja, ka lielākā daļa šajos pētījumos iekļauto zīdaiņu tika daļēji baroti ar krūti; ar krūti baroto zīdaiņu īpatsvars bija 58 % Somijā sagatavotajā pētījumā, 40 % Vācijā sagatavotajā pētījumā, 44 % Itālijā sagatavotajā pētījumā un 21 % AK sagatavotajā pētījumā. Kopumā šajā novērtējumā iekļautajos pētījumos šis īpatsvars ir 33 %. Somijā sagatavotajā pētījumā, aprēķinot uzņemto daudzumu, mātes pienu neņēma vērā, jo netika ziņota informācija par barošanas ar krūti epizodēm. Aprēķinot zīdaiņu uzņemto D vitamīna daudzumu, **ekspertu grupa atzīmē** zīdaiņu uzņemtā mātes piena daudzuma vērtēšanai izmantoto metožu ierobežojumus[[60]](#footnote-60) un ar tiem saistītās nenoteiktības. Taču, ņemot vērā mazo D vitamīna daudzumu mātes pienā, ekspertu grupa to neuzskatīja par nozīmīgu nenoteiktības iemeslu.

Šajos 2001.–2011. gadā par zīdaiņiem sagatavotajos pētījumos bija pieejama ierobežota informācija par D vitamīnu saturošu **uztura bagātinātāju** patēriņu:

* uztura bagātinātājus saņēmušo zīdaiņu procentuālais daudzums katrā valstī: par (jebkādus) vitamīnus saturošu uztura bagātinātāju došanu ziņots Somijā, AK un Itālijā; uztura bagātinātāju saņēmušo zīdaiņu procentuālais daudzums bija 90 % Somijā sagatavotajā pētījumā, bet tikai 6 % AK un 19 % Itālijā sagatavotajā pētījumā, kurā bija ziņots tikai par trim uztura bagātinātājus saņēmušiem zīdaiņiem;
* doto vitamīnus saturošo uztura bagātinātāju nosaukumi bez informācijas par sastāvu.

Kā norādījusi *EFSA NDA* ekspertu grupa (2016), *ESPGHAN* Uztura komiteja iesaka visiem zīdaiņiem pirmajā dzīves gadā, sākot no dzimšanas brīža, katru dienu ar uztura bagātinātājiem uzņemt 10 μg D vitamīna (Braegger et al., 2013) (1.6. iedaļa). Taču ES valstīs ir atšķirīga D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanas politika zīdaiņiem (1.1. iedaļa), un arī šīs politikas ievērošana dažādās valstīs var būt atšķirīga. Turklāt šajos sešos pētījumos nebija pieejama informācija par D vitamīna daudzumu, ko zīdaiņi uzņēmuši no D vitamīnu saturošām zālēm. Šajā kontekstā un ņemot vērā šī zinātniskā atzinuma darba uzdevumu (1.1. iedaļa), kas saistīts ar izmaiņām normatīvajos dokumentos attiecībā uz noteikto D vitamīna saturu MZ, **vērtējot uzņemto daudzumu, ekspertu grupa neizdarīja nekādus pieņēmumus par D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanu.**

Tomēr *EFSA* meklēja informāciju “Mintel” *GNPD* datubāzē par pēdējiem 5 gadiem (līdz ar to par produktiem, kas kļuvuši pieejami pēc jaunākā iztirzātā pētījuma sagatavošanas) un par visām ES valstīm, kuru dati iekļauti datubāzē. Kopumā dati par D vitamīnu saturošiem uztura bagātinātājiem (19 valstis, 151 preparāts) un par[[61]](#footnote-61) zīdaiņiem līdz 1 gada vecumam paredzētiem D vitamīnu saturošiem uztura bagātinātājiem bija pieejami no 12 valstīm un par 46 preparātiem piecos dažādos veidos (kapsulas, pilieni, tabletes, košļājamas pastilas vai pulveris). No šiem preparātiem (44 no tiem saturēja D3 vitamīnu, pārējiem šī informācija nebija norādīta) 33 ar dažādiem lietošanas nosacījumiem un dažādos veidos (lielākoties pilieni vai atveramas kapsulas) nodrošināja uzņemto daudzumu 10 μg dienā. Pārējie preparāti atbilstoši atšķirīgiem lietošanas nosacījumiem nodrošināja D vitamīna daudzumu no 1,75 līdz 15 μg dienā (Q pielikums). **Ekspertu grupa atzīmē**, ka, lai gan daļa informācijas par preparātu sastāvu bija pieejama “Mintel” *GNPD* datubāzē, tā liecināja, ka papildus ar uztura bagātinātājiem uzņemtais D vitamīna daudzums bija atšķirīgs (1,75–15 μg dienā). Šajā datubāzē nav pieejama informācija par pārtikas un uztura bagātinātāju patēriņu.

**Ekspertu grupa nolēma** uzņemto daudzumu vērtēt atsevišķi zīdaiņiem līdz 4 mēnešu vecumam un pēc 4 mēnešu vecuma, lai ņemtu vērā papildu D vitamīna daudzumu, kas uzņemts, uzsākot papildu ēdināšanu (1.6. iedaļa). Lai novērtētu 4–12 mēnešus vecu zīdaiņu uzņemto daudzumu, bija pieejami dati par pārtikas patēriņu no sešās valstīs sagatavotiem valsts vai reģionāli reprezentatīviem zīdaiņu uztura pētījumiem. Iepriekš aprakstīto iemeslu dēļ, **vērtējot uzņemto daudzumu, ekspertu grupa neizdarīja nekādus pieņēmumus par D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanu.**

# **4.3. *EFSA* veiktie uzņemtā daudzuma aprēķini 0–4 mēnešus veciem (ar maisījumiem barotiem) zīdaiņiem**

## **4.3.1. Aprēķinu metode (0–4 mēnešus veci ar maisījumiem baroti zīdaiņi)**

Lai novērtētu par 4 mēnešiem jaunāku zīdaiņu uzņemto D vitamīna daudzumu, ekspertu grupa izmantoja *EFSA* zinātniskās komitejas *et al.* (2017b) ierosināto lielam maisījumu patēriņam ieteikto vērtību (2. iedaļa). Šajos metodiskajos norādījumos, pieņemot, ka ar krūti nebarotiem zīdaiņiem maisījums ir vienīgais uztura avots pirmās 16 dzīves nedēļas, ieteiktā vērtība 260 ml/kg ķermeņa masas dienā aptuveni 1 mēnesi veciem zīdaiņiem ir definēta kā vislielākais relatīvais patēriņš atbilstoši ķermeņa masai visu pirmo 16 nedēļu periodu. Šī vērtība atbilst arī Bulgārijā sagatavotajā pētījumā iegūtajiem datiem par maisījumu patēriņu ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem (t. i., ne visiem pētījumā iesaistītajiem) (4.2.2. iedaļa).

Ekspertu grupa šiem aprēķiniem izmantoja arī maisījumu patēriņa P95 aptuveni 4 mēnešus veciem zīdaiņiem, kas noteikta, pamatojoties uz tiem pašiem metodiskajiem norādījumiem un tajā pašā pētījumā, t. i., 195 ml/kg ķermeņa masas dienā 4 mēnešu vecumā.

Tā kā ekspertu grupa AD noteica, pamatojoties uz katru dienu uzņemto daudzumu (nevis atbilstoši ķermeņa masai), ekspertu grupa reizināja ieteikto vērtību ar atsauces ķermeņa masas rādītājiem. Šiem aprēķiniem izmantoja zēnu un meiteņu ķermeņa masas **mediānu**. Ķermeņa masas mediāna bija izvēlēta, pamatojoties uz nepieciešamību veikt aprēķinus atsauces/standarta situācijai. Ekspertu grupa uzskatīja, ka augstākas procentiles (piemēram, P95) izvēle atspoguļotu galējo scenāriju un līdz ar to būtu pārāk piesardzīga. Ekspertu grupa pieņēma, ka liels maisījumu patēriņš, izsakot ml/kg ķermeņa masas dienā, varētu būt novērojams smagākajiem zīdaiņiem, kā arī vieglākajiem zīdaiņiem, kam palielinājies augšanas ātrums.

Aprēķiniem izmantotā ķermeņa masas mediāna ir ņemta no diviem avotiem:

* ķermeņa masas mediāna 1 mēnesi un 4 mēnešus veciem zēniem un meitenēm atbilstoši PVO augšanas standartiem (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006). Tie tika izveidoti, izmantojot longitudinālus primāros augšanas datus un ar tiem saistīto informāciju par 8440 dažādas etniskās izcelsmes un kultūras grupu veseliem ar krūti barotiem zīdaiņiem un maziem bērniem (Brazīlijā, Ganā, Indijā, Norvēģijā, Omānā un ASV). Ekspertu grupa atzīmē, ka šajā datu kopā bija iekļauti dati tikai par vienu Eiropas valsti (Norvēģiju); taču PVO augšanas standarti ES valstīs tiek plaši izmantoti;
* ES dzīvojošo vīriešu un sieviešu dzimuma zīdaiņu izmērītās ķermeņa masas mediāna saskaņā ar van Būrena [*van* *Buuren*] *et al.* (2012). Šis ārējais zinātniskais ziņojums tika iesniegts *EFSA* un satur ziņojuma gatavošanas laikā pieejamos antropometriskos datus par (0–18 gadus veciem) zīdaiņiem un bērniem no 27 ES dalībvalstīm. Aprēķiniem izmantoja ķermeņa masas mediānu 4–5 nedēļu vecumā (kā aizstājēju 1 mēneša vecumam) un 18 nedēļu vecumā (kā aizstājēju 4 mēnešu vecumam).

Aprēķinus veica, izmantojot maksimālo gan Direktīvā 2006/141/EK, gan Komisijas Deleģētajā regulā (ES) 2016/127 atļauto D vitamīna saturu (attiecīgi 2,5 un 3 μg/100 kcal) un MZ enerģētisko saturu no 60 līdz 70 kcal/100 ml, kas norādīts abos tiesību aktos. Lai gan ziņots par iespējamu dozas palielinājumu, piemēram, maisījumos (4.1.1.5. iedaļa), ekspertu grupa šajos aprēķinos neizdarīja pieņēmumus par iespējamu dozas palielinājumu. **Ekspertu grupa arī neizdarīja pieņēmumus par to, kāds D vitamīna daudzums ir uzņemts ar uztura bagātinātājiem** (4.2.2. iedaļa).

## **4.3.2. Aprēķinu rezultāti (0–4 mēnešus veci ar maisījumiem baroti zīdaiņi)**

Rezultāti ir norādīti 9. tabulā. Aprēķinātais uzņemtais D vitamīna daudzums, kas pārsniedz pašlaik zīdaiņiem noteikto AD 25 μg dienā, ir norādīts treknrakstā un slīprakstā.

**9. tabula.** Aprēķins uzņemtā daudzuma novērtēšanai zīdaiņiem vecumā līdz 4 mēnešu vecumam

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Vecums** | **Atsauces ķermeņa masa (kg)** | | **Absolūtais patērētais maisījumu tilpums (ml dienā)** | | **Saskaņā ar Direktīvu 2006/141/EK aprēķinātais uzņemtais D vitamīna daudzums** | | **Saskaņā ar Deleģēto regulu (ES) 2016/127 aprēķinātais uzņemtais D vitamīna daudzums** | |
| **min.–maks. (μg dienā)c)** | | **min.–maks. (μg dienā)d)** | |
| **Zēni** | **Meitenes** | **Zēni** | **Meitenes** | **Zēni** | **Meitenes** | **Zēni** | **Meitenes** |

**Ieteiktā vērtība 1 mēneša vecumā=260 ml/kg ķermeņa masas dienāe)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 mēnesis | 4,5a) | 4,2a) | 1170 | 1092 | 18–21 | 16–19 | 21–***25*** | 20–23 |
| 4 nedēļas | 4,2b) | 4b) | 1092 | 1040 | 16–19 | 16–18 | 20–23 | 19–22 |
| 5 nedēļas | 4,4b) | 4,2b) | 1144 | 1092 | 17–20 | 16–19 | 21–24 | 20–23 |

**Ieteiktā vērtība 4 mēneša vecumā=195 ml/kg ķermeņa masas dienāe)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 4 mēneši | 7a) | 6,4a) | 1365 | 1248 | 21–24 | 19–22 | 25–***29*** | 23–***26*** |
| 18 nedēļas | 6,6b) | 6,2b) | 1287 | 1209 | 19–23 | 18–21 | 23–***27*** | 22–***25*** |

a) atsauces ķermeņa masas mediāna atbilstoši PVO augšanas standartiem (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006).

b) ķermeņa masas mediāna atbilstoši ziņojumam (van Buuren et al., 2012).

c) aprēķinātais maisījumos zīdaiņiem esošā D vitamīna daudzuma maksimālo vērtību diapazons ir 2,5 μg/100 ml x 60–70 kcal = 1,5–1,75 μg/100 ml.

d) aprēķinātais maisījumos zīdaiņiem esošā D vitamīna daudzuma maksimālo vērtību diapazons ir 3 μg/100 ml x 60–70 kcal = 1,8–2,1 μg/100 ml.

e) *EFSA* zinātniskās komitejas *et al.* ieteiktās vērtības (2017b).

Saskaņā ar Komisijas Deleģētajā regulā (ES) 2016/127 norādīto maksimālo D vitamīna saturu MZ (3 μg D vitamīna/100 kcal) **ekspertu grupa atzīmē**, ka atkarībā no atsauces ķermeņa masas, liela maisījumu patēriņa, zīdaiņu vecuma (aptuveni 1 vai 4 mēneši) un maisījumu enerģētiskā satura (neņemot vērā ar uztura bagātinātājiem uzņemto papildu daudzumu un iespējamos dozas palielinājumus[[62]](#footnote-62)):

* dažos gadījumos aprēķinātais lielais uzņemtais D vitamīna daudzums nepārsniedz 2012. gadā noteikto AD 25 μg dienā;
* citos tas pārsniedz šo AD 25 μg dienā un ir mazāks par 30 μg dienā.

Pamatojoties uz Direktīvā 2006/141/EK norādīto maksimālo MZ pieļaujamo D vitamīna saturu (2,5 μg D vitamīna/100 kcal), **ekspertu grupa atzīmē**, ka visos 9. tabulā norādītajos gadījumos aprēķinātais uzņemtais D vitamīna daudzums ir mazāks par 2012. gadā noteikto AD 25 μg dienā (nepieskaitot ar uztura bagātinātājiem uzņemto papildu daudzumu un neņemot vērā iespējamo dozas palielinājumu).

# **4.4. *EFSA* veikts uzņemtā daudzuma novērtējums 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem**

## **4.4.1. Uzņemtā daudzuma vērtēšanas metode (vecums 4–12 mēneši)**

## **4.4.1.1. Dabisko D vitamīna saturu pārtikā raksturojošo datu atlase**

Pie pārtikas, kas dabiski satur D vitamīnu (t. i., kas nav bagātināta ar šo vitamīnu) un ir D3 vitamīna avoti, pieder dzīvnieku izcelsmes pārtika (piemēram, zivis, subprodukti, gaļa, olu dzeltenumi) (1.5. iedaļa), kurai D vitamīna saturs var atšķirties atkarībā no vairākiem faktoriem, tostarp no D vitamīna satura dzīvnieku barībā (EFSA NDA Panel, 2016). Potenciālajiem D2 vitamīna dabiskajiem avotiem, t. i., augstākajām sēnēm, D vitamīna saturs var būt atkarīgs no tā, vai sēnes ir kultivētas tumsā un vai rauga sēnītes ir bijušas pakļautas UV starojuma iedarbībai (Kristensen et al., 2012; EFSA NDA Panel, 2014b).

Šajā uzņemtā daudzuma vērtējumā ēdiena pagatavošanas veids (cepšana, tvaicēšana u. c.) netika ņemts vērā. Attiecībā uz pienu vai fermentētiem piena produktiem vājpiens, puskrejots piens un pilnpiens netika vērtēts atsevišķi (nebagātinātam pienam tika noteikts vidējais D vitamīna saturs, skatīt 4.4.1.3. iedaļu). Arī gaļai un gaļas produktiem dažādi gaļas izcirtumi konkrētam dzīvniekam (piemēram, kakla daļa, pleca daļa, kāja, fileja) netika vērtēti katrs atsevišķi.

## **4.4.1.2. Par bagātināto pārtiku pieejamo datu atlase – netipisko vērtību analīze un datu tīrīšana**

Tā kā *EFSA* uzturvielu sastāva datubāzē informācija par pārtikas produktu bagātināšanas līmeni parasti nebija pieejama (4.1.2. iedaļa), *EFSA* veica savas datu kopas netipisko vērtību analīzi, lai konstatētu visas vērtības, kas neatbilst citām konkrētajam pārtikas kodam noteiktajām vērtībām. Mērķis bija atšķirt vērtības, kas saistītas ar atšķirīgu dabisko D vitamīna saturu, no vērtībām, kas saistītas ar bagātināšanu. Tika novērstas arī iespējamas pārtikas kodu piešķiršanas kļūdas konkrētajā pārtikas grupā un/vai šie ieraksti tika dzēsti.

*EFSA* netipiskās vērtības analizēja tām pārtikas produktu kategorijām, kam *EFSA* uzturvielu sastāva datubāzē D vitamīna satura minimālās un maksimālās vērtības atšķīrās vairāk nekā 10 reizes, un *EFSA* visaptverošajā pārtikas patēriņa datubāzē bija minēti vairāk nekā 10 gadījumi, kad šādi produkti izmantoti barošanai.

* + - * + Ja konkrētajam pārtikas kodam netipiskas vērtības netika konstatētas, kā unikālo vērtību izmantoja D vitamīna vidējo saturu.
        + Ja konkrētajam pārtikas kodam tika konstatētas netipiskas vērtības, augstāko un zemāko vērtību salīdzināja ar publicētajiem datiem, tiešsaistē pieejamajām attiecīgo valstu pārtikas sastāva datubāzēm, kā arī ar “Mintel” datubāzē iekļautajiem datiem un internetā pieejamajiem sastāva aprakstiem (saliktiem pārtikas produktiem, piemēram, cepumiem). Ja šīs meklēšanas rezultātā netika iegūti pierādījumi par dabisku dažādību, pieņēma, ka lielāks D vitamīna saturs ir saistīts ar bagātināšanu. Daži pārtikas produkti (piemēram, avokado, gaļas burgeri) neuzticamu D vitamīna satura datu dēļ (kurus *EFSA* bija saņēmusi no dažām valstu datubāzēm) netika iekļauti analīzē.

Lai pārtikas produktus ar dabisku D vitamīna saturu atšķirtu no pārtikas produktiem, kas bagātināti ar D vitamīnu, *EFSA*, lai identificētu ES tirgū pēdējo 5 gadu laikā (2012.–2017.) pieejamos pārtikas produktus, kuru sastāvā ir D vitamīns, meklēja informāciju“Mintel” *GNPD* datubāzē. Šīs meklēšanas rezultātā, vērtējot valstī tādu pārtikas produktu skaitu, kas identificēti kā D vitamīnu saturoši, [[63]](#footnote-63)vai šādu pārtikas produktu pieminēšanas biežumu katrā “Mintel” datubāzes pārtikas kategorijā konkrētajā valstī, tika konstatēts, ka bagātināšanas prakses ES ir ļoti dažādas.[[64]](#footnote-64)

Analizējot netipiskās vērtības un pārbaudot faktisko situāciju “Mintel” datubāzē, šim uzņemtā D vitamīna daudzuma novērtējumam ņēma vērā 58 pārtikas kategorijas, kurām *EFSA* visaptverošajā pārtikas patēriņa datubāzē bija pieejama informācija par patēriņu zīdaiņiem un kuru sastāvā saskaņā ar *EFSA* uzturvielu sastāva datubāzē iekļauto informāciju varētu būt D vitamīns. 14 no šīm pārtikas kategorijām bija ņemta vērā iespējama bagātināšana ar D vitamīnu. Katrai pārtikas kategorijai, bagātinātiem un nebagātinātiem variantiem, ja piemērojams, tika aprēķināts vidējais D vitamīna saturs (4.4.1.3. iedaļa).

Ja dažiem pārtikas produktiem no 58 pārtikas kategorijām, kuru sastāvā varēja būt D vitamīns, atbilstošā vērtība bija nulle, aprēķinos tika iekļautas tikai par ticamām uzskatītās un dabiskai dažādībai raksturīgās vērtības (piemēram, nebagātinātas brokastu pārslas). Par neticamām uzskatītās nulles vērtības aprēķinos netika izmantotas (piemēram, nulle D vitamīna govs pilnpienā) vai tās tika atbilstoši pārklasificētas.

Dažiem dzīvnieku izcelsmes pārtikas kodiem identificētās D vitamīna satura nesakritības starp valstīm, kas bija iesniegušas datus *EFSA*, var būt skaidrojamas ar to, ka dažās atsevišķu valstu pārtikas sastāva datubāzēs dzīvnieku pārtikas produktos esošā 25(OH)D daudzuma izteikšanai kopējā D vitamīna daudzumā izmantots koeficients 5 (EFSA NDA Panel, 2016) (4.1.2. iedaļa). Šādos gadījumos *EFSA* veica korekcijas, lai visas vērtības pārveidotu uz D3 vitamīnu.

Atšķaidīšanas/pārejas koeficientus izmantoja, pamatojoties uz iepriekšējo ziņojumu,[[65]](#footnote-65) kurā tie bija definēti, ņemot vērā “Mintel” *GNPD* datubāzē iegūto informāciju, kas apstiprināja citās riska vērtēšanas jomās izmantotos parastos koeficientus.

* MZ un PĒMZ, kas sastāva datubāzē bija norādīti kā pulveri, tika izmantots pārejas koeficients 8, lai visas formas pārvērstu šķidrumā.
* Tā kā attiecībā uz zīdaiņiem paredzēto apstrādāto graudaugu pārtiku normatīvajos aktos noteiktais D vitamīna saturs ir izteikts uz izšķīdinātiem veidiem (t. i., lietošanai gataviem veidiem, skatīt 4.1.4. iedaļu), tika izmantoti dažādi koeficienti, lai visus patēriņa datus pārveidotu par šiem veidiem atbilstošām vērtībām. “Vienkāršiem graudaugiem, kas jāpagatavo ar pienu vai citiem piemērotiem barības vielu šķidrumiem”, tika piemērots pārejas koeficients 4.[[66]](#footnote-66) “Graudaugiem, kam pievienota pārtika ar augstu olbaltumvielu saturu, kura ir pagatavota vai kuru var pagatavot ar ūdeni vai citiem šķidrumiem, kas nesatur olbaltumvielas”, tika piemērots koeficients 7.[[67]](#footnote-67)

## **4.4.1.3. Vērtību atlase D vitamīna satura noteikšanai nebagātinātā un bagātinātā pārtikā**

Lai novērtētu uzņemto daudzumu, ekspertu grupa ņēma vērā D vitamīna daudzumu šādā bagātinātā pārtikā:

* + - * + normatīvajos aktos **noteikto** MZ un PĒMZ un apstrādātas graudaugu pārtikas zīdaiņiem un maziem bērniem sastāvu (4.1.4. iedaļa). Tā kā normatīvajos aktos D vitamīna saturs bija izteikts uz 100 kcal lietošanai gatavas pārtikas, *EFSA* apkopoja “Mintel” *GNPD* datubāzē pieejamos datus par katras konkrētās zīdaiņiem paredzētās apstrādātās graudaugu pārtikas produktu kategorijas specifisko enerģētisko saturu (Direktīva 2006/125/EK50). Lai pārveidotu normatīvajos aktos noteikto D vitamīna saturu uz 100 g vai ml, *EFSA* izmantoja enerģētiskā satura mediānu (10. tabula). Attiecībā uz MZ un PĒMZ tika ņemts vērā minimālais un maksimālais normatīvajos aktos norādītais saturs (līdz ar to netika ņemta vērā maisījumu D vitamīna satura izkliede starp šīm divām galējām vērtībām) (10. tabula);
        + attiecībā uz **bagātināto pienu** ekspertu grupa par maksimālo ES tirgū pieejamo D vitamīna saturu izvēlējās 1 μg/100 ml, kas pieejams Somijā;
        + **pārējai** zīdaiņu barošanai izmantotajai **pārtikai** tika izmantots *EFSA* uzturvielu sastāva datubāzē norādītais vidējais D vitamīna saturs (4.1.2. iedaļa). Pārējām 11 iespējami bagātinātām pārtikas kategorijām *EFSA* izmantoja šajā *EFSA* datubāzē bagātinātiem un nebagātinātiem produktiem pēc datu tīrīšanas norādīto vidējo D vitamīna saturu (11. tabula, 4.4.1.4. iedaļa).

Lai gan tiek ziņots par **dozas palielinājumu** bagātinātā pārtikā (vai uztura bagātinātājos) (4.1.1.5. iedaļa), gatavojot šo uzņemtā daudzuma vērtējumu, *EFSA* neizdarīja nekādus pieņēmumus par iespējamu dozas palielinājumu.

**10. tabula.** D vitamīna saturs, ko ņēma vērā trim zīdaiņiem dodamām obligāti bagātināmām pārtikas kategorijām

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Pārtikas kategorija** | **Vecais regulējums (Direktīva 2006/141/EK)** | | **Vidējais saturs (μg/100 g vai 100 ml)** | | | |
| **Jaunais regulējums (Del. Reg.(ES) Nr. 2016/127)** | | **Direktīva 2006/125/EK** | |
| **Min.** | **Maks.** | **Min.** | **Maks.** | **Min.** | **Maks.** |
| Maisījumi zīdaiņiem | 0,60 | 1,75 | 1,20 | 2,10 |  |  |
| Papildu ēdināšanas maisījumi zīdaiņiem | 0,60 | 2,10 | 1,20 | 2,10 |  |  |
| Graudaugi, kuru šķīdināšanai izmantota pārtika ar augstu olbaltumvielu saturu |  |  |  |  | 0,81 | 2,43 |

**11. tabula.** 11 pārtikas kategorijām izmantotais D vitamīna saturs ar bagātināšanu vai bez tās

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pārtikas kategorija** | **Vidējais saturs (μg/100 g vai 100 ml)** | |
| **Nebagātināta pārtika** | **Bagātināta pārtika** |
| Cepumi un sausiņi bērniem | 2,80 | 10,00 |
| Cepumi | 0,40 | 2,20 |
| Siers | 0,29 | 2,10 |
| Margarīni un līdzīgi izstrādājumi | 0,28 | 5,97 |
| Piens un piena pulveri | 0,20 | 2,10 |
| Piena deserts un līdzīgi produkti | 0,15 | 0,44 |
| Piens | 0,14 | 1,00 |
| Fermentēti piena produkti | 0,07 | 0,27 |
| Brokastu pārslas | 0,00 | 2,08 |
| Piena aizstājēji | 0,00 | 1,04 |
| Parasti graudaugi zīdaiņiem vai bērniem, izšķīdināti | 0,00 | 2,43 |

Izmantojot “Mintel” *GNPD* datubāzi, *EFSA* veica vēl vienu faktiskās situācijas pārbaudi, īpašu uzmanību pievēršot D vitamīna saturam 11. tabulā norādīto pārtikas kategoriju bagātinātajās versijās. Tika meklēta informācija par pēdējiem 5 gadiem un par piecām no valstīm, kas bija iesniegušas uztura pētījumos iegūtus datus par pārtikas patēriņu zīdaiņiem (Itālija, Dānija, Somija, Apvienotā Karaliste, Vācija, 8. tabula).[[68]](#footnote-68) Šī faktiskās situācijas pārbaude (12. tabula) apstiprināja, ka, vērtējot no pārtikas, kas tiek uzskatīta par bagātinātu, uzņemto daudzumu, D vitamīna satura vidējās vērtības bija tādas pašas vai mazākas nekā vērtības, par kurām šai saskaņā ar “Mintel” datubāzi tirgū pieejamajai bagātinātajai pārtikai tiek ziņots visbiežāk (bez pārāk liela daudzuma noteikšanas). Tā kā pieejamie dati, kas apkopoti no literatūras un dalībvalstīm, par D vitamīna uzņemšanu zīdaiņiem liecināja, ka galvenie D vitamīna uzņemšanas avoti ir uztura bagātinātāji un obligātā bagātinātā pārtika (piemēram, maisījumi) (4.2.1. iedaļa), tika uzskatīts, ka papildu dati par brīvprātīgi bagātinātās pārtikas sastāvu šim novērtējumam nav nepieciešami.

**12. tabula.** *EFSA* uzturvielu sastāva datubāzē un “Mintel” *GNPD* datubāzē bagātinātu pārtikas produktu kategorijām norādītā D vitamīna satura salīdzinājums

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ar D vitamīnu bagātinātu pārtikas produktu kategorija** | **D vitamīna saturs (saskaņā ar *EFSA* datiem)a)** | **D vitamīna saturs (saskaņā ar “Mintel” *GNPD*)** | **“Mintel” *GNPD* iekļauto produktu skaits** |
| **vidējais rādītājs**  **(μg/100 ml vai /100 g)** | **veids**  **(μg/100 ml vai /100 g)** |  |
| Piena aizstājēji | 1 | 0,75 | 241 |
| Siers | 2,10 | 6,25 | 29 |
| Margarīni un līdzīgi izstrādājumi | 5,97 | 7,5 | 191 |
| Piens un piena pulveri | 2,10 | 2 (sagatavots/izšķīdināts) | 7 |
| Piena deserts un līdzīgi produkti | 0,44 | 0,75 | 138 |
| Piens | 1,00 | 1 | 26 |
| Fermentēti piena produkti | 0,27 | 0,75 | 272 |
| Brokastu pārslas | 2,08 | 4,2 | 281 |
| Cepumi | 2,2 | 1,5 | 34 |
| Cepumi un sausiņi zīdaiņiem | 10 | 10 | 5 |

*GNPD* – globālā jauno produktu datubāze (*Global New Products Database*).

a) – *EFSA* uzturvielu sastāva datubāze (Roe et al., 2013). Meklēšanas laiks – no 2017. gada decembra līdz 2018. gada februārim

## **4.4.1.4. Ierosinātie uzņemšanas scenāriji 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem**

Ar pārtiku uzņemtais D vitamīna daudzums (bez uztura bagātinātājiem) individuālā līmenī tika aprēķināts, reizinot vidējo dienā uzņemto katra pārtikas produkta vai noteiktas grupas pārtikas produktu daudzumu ar atbilstošo D vitamīna saturu un saskaitot atbilstošo ar visu uzturu uzņemto daudzumu. Būtībā neprecīza pārtikas patēriņa un pārtikas sastāva datu saskaņošana var būt par iemeslu nenoteiktībām (noteikts pārāk mazs vai pārāk liels daudzums); taču tika uzskatīts, ka tās ir ierobežotas. Netika izdarīti pieņēmumi par uztura bagātinātāju vai D vitamīnu saturošu zāļu patēriņu zīdaiņiem (4.2.2. iedaļa).

Šī darba uzdevuma kontekstā *EFSA* aprēķināja ar pārtiku uzņemtā D vitamīna daudzuma izkliedi (P5, P95, mediāna un vidējā vērtība) divās apakšgrupās – ar maisījumiem barotiem un ar maisījumiem nebarotiem zīdaiņiem. Ar maisījumiem baroti zīdaiņi bija definēti kā zīdaiņi, kas maisījumu saņem vismaz vienreiz dienā (4.2.2. iedaļa). *EFSA* iztirzāja dažādus **scenārijus**, lai aprēķinātu, kāds ir 4–12 mēnešus vecu zīdaiņu ar pārtiku uzņemtais D vitamīna daudzums (neņemot vērā uztura bagātinātājus). Kopējie rezultāti ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem ir iztirzāti šī atzinuma pamattekstā, bet izvērstāki rezultāti ar maisījumiem barotiem un ar maisījumiem nebarotiem zīdaiņiem ir pieejami B pielikumā (“Excel”® datne).

Tika definēti divi galvenie scenāriji – izmantojot ar D vitamīnu bagātinātu pārtiku un neizmantojot ar D vitamīnu bagātinātu pārtiku. Turpmāk sīki izstrādāti scenāriji bija definēti, pamatojoties uz minimālo un maksimālo D vitamīna saturu zīdaiņu pārtikā un PĒMZ, kas saskaņā ar diviem normatīvajiem dokumentiem par šīm pārtikas kategorijām ir galvenais D vitamīna avots zīdaiņiem (10. tabula).

**1.–4. scenārijā** (scenāriji **“bez bagātinātas pārtikas”**) tika ņemti vērā visi pārtikas produkti atbilstoši to dabiskajam D vitamīna saturam (arī tad, ja tas ir nulle) un trīs obligāti ar D vitamīnu bagātināmu pārtikas produktu kategorijas (10. tabula) – zīdaiņu pārtika, PĒMZ un graudaugi, kam pievienota pārtika ar augstu olbaltumvielu saturu, kura ir pagatavota vai kuru var pagatavot ar ūdeni vai citiem šķidrumiem, kas nesatur olbaltumvielas (apstrādātas graudaugu pārtikas zīdaiņiem un maziem bērniem apakškategorija).

**5.–8. scenārijā** (scenāriji **“ar bagātinātu pārtiku”**) tika ņemtas vērā 11 pārtikas kategorijas (11. tabula), kurām D vitamīna saturu nosaka bagātināšana, un trīs pārtikas kategorijas, pie kurām piederošie produkti obligāti bagātināti ar D vitamīnu.

Dažādos scenārijos tiek ņemta vērā MZ un PĒMZ, kas bagātināti ar minimālo (1. un 3., 5. un 7. scenārijs) vai maksimālo (2. un 4., 6. un 8. scenārijs) abos normatīvajos aktos (Direktīva 2006/141/EK un Komisijas Deleģētā regula (ES) 2016/127) noteikto D vitamīna daudzumu (1.1. un 4.1.4. iedaļa). Tajos tiek ņemti vērā arī zīdaiņiem un maziem bērniem paredzētā apstrādātā graudaugu pārtika ar minimālo (1. un 3. scenārijs) un/vai maksimālo (6. un 8. scenārijs) normatīvajos aktos noteikto vērtību (4.1.4. iedaļa).

Atkarībā no scenārija aprēķiniem attiecīgi bez bagātinātās pārtikas vai ar bagātināto pārtiku 11 pārtikas produktu kategorijām, kas norādītas 4. tabulā, tika izmantots par dabisku uzskatītais D vitamīna saturs vai pēc bagātināšanas iegūtais saturs. Piemēram:

* 1.–4. scenārijā, ja bija norādīts konkrēto cepumu sastāvs, tika pieņemts, ka neviens cepumu kategorijas pārtikas produkts nav bagātināts. Līdz ar to tika izmantots vidējais D vitamīna saturs nebagātinātajā versijā, kas šai pārtikas kategorijai norādīts *EFSA* uzturvielu sastāva datubāzē (t. i., 0,4 μg/100 g);
* turpretim 5.–8. scenārijā, ja bija norādīts konkrēto cepumu sastāvs, tika pieņemts, ka visa cepumu kategorijas pārtika ir bagātināta ar vidēji 2,2 μg/100 g.

Precīzāki aprēķinātā uzņemtā D vitamīna daudzuma rezultāti (P5, P95, mediāna un vidējā vērtība) katram scenārijam ir pieejami B pielikumā (“Excel”® datne), bet rezultātu kopsavilkums ir iztirzāts 4.4.2. iedaļā.

Ņemot vērā šo pieeju, jāuzsver **svarīgākie aspekti**:

* bagātinātās pārtikas scenārijos (5.–8. scenārijs) netika izdarīts pieņēmums par, iespējams, brīvprātīgi bagātinātās pārtikas īpatsvaru katrā no 11 pārtikas kategorijām;
* individuālā .līmenī var būt sniegta informācija par to, ka barošanai nav izmantota neviena, ir izmantota viena vai pat visas šīs 11 pārtikas kategorijas, kas var būt brīvprātīgi bagātinātas. Tas nozīmē, ka, piemēram, ja par konkrētu indivīdu tika ziņots par visu šo 11 pārtikas kategoriju produktu ēšanas reizēm, tika uzskatīts, ka neviens no šiem produktiem nav bagātināts (1.–4. scenārijs) vai ka tie visi ir bagātināti (5.–8. scenārijs) 11. tabulā norādītajā līmenī;
* tas nozīmē, ka, lai gan pārtikas **patēriņa** dati raksturo situāciju valstī, kurā sagatavots pētījums (piemēram, Bulgārijā, Apvienotajā Karalistē, Dānijā), netika sagaidīts, ka bagātinātās pārtikas scenārijos izmantotie **patēriņa** dati atspoguļos bagātināšanas praksi šajā konkrētajā valstī. Scenāriji drīzāk bija definēti tā, lai raksturotu galējās situācijas, kas var rasties ES tirgū attiecībā uz brīvprātīgi bagātinātu pārtiku, ņemot vērā dažādus iespējamos pārtikas veidus zīdaiņiem, un divas galējās situācijas attiecībā uz D vitamīna satura diapazonu obligāti bagātinātajā pārtikā.

## **4.4.2. Uzņemtā daudzuma vērtēšanas rezultāti 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem**

Ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem visos astoņos scenārijos un sešos pētījumos, kurus *EFSA* iztirzāja, vērtējot uzņemto daudzumu, MZ vai PĒMZ ieguldījums ar pārtiku uzņemtā D vitamīna daudzumā (neņemot vērā uztura bagātinātājus) bija dažāds, un sīkāki rezultāti ir sniegti B pielikumā (“Excel”® datne). Vidējais MZ un PĒMZ (kombinētais) devums visos scenārijos un valstīs bija diapazonā **no 31 % līdz 97 %**. Tas atbilst pieejamajiem publicētajiem vai no dalībvalstīm apkopotajiem datiem (4.2.1. iedaļa) un liecina, ka no pārtikas (bez uztura bagātinātājiem) D vitamīns tiek uzņemts galvenokārt ar obligāti bagātinātu pārtiku (arī ar apstrādātu graudaugu pārtiku).

Kā minēts iepriekš (4.4.1.4. iedaļa), astoņi scenāriji bija definēti kā ES tirgū iespējamo situāciju apraksti attiecībā uz brīvprātīgi bagātinātu pārtiku, ņemot vērā dažādus iespējamos zīdaiņu pārtikas veidus, un uz divām galējām situācijām saistībā ar D vitamīna saturu obligāti bagātinātajā pārtikā (tie netika veidoti, lai atspoguļotu bagātināšanas prakses konkrētās valstīs). Informācija par pārtikas veidiem visos ES dalībvalstīs sagatavotajos valstu reprezentatīvajos pētījumos nebija pieejama, un pārtikas bagātināšanas prakses dažādās valstīs būtiski atšķiras. **Ekspertu grupa atzīmē, ka par to jāatceras, iztirzājot aprēķināto uzņemto D vitamīna daudzumu dažādu scenāriju gadījumā.**

13. un 14. tabulā ir norādīts aprēķinātais uzņemtais D vitamīna daudzums (vidējā vērtība un P95, t. i., zīdaiņiem, kam tiek dots liels daudzums D vitamīna) ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem saskaņā ar Komisijas Deleģēto Regulu (ES) 2016/127 izstrādātajiem scenārijiem. Sīkāki šo scenāriju rezultāti, minētais normatīvais dokuments, kā arī saskaņā ar Direktīvu 2006/141/EK izstrādāto scenāriju rezultāti un rezultāti, kas iegūti ar maisījumiem nebarotiem zīdaiņiem, ir pieejami B pielikumā (“Excel”® datne). **Ekspertu grupa atzīmē**, ka aprēķinātais ar pārtiku (bez uztura bagātinātājiem) uzņemtais D vitamīna daudzums ar maisījumiem nebarotiem zīdaiņiem ir daudz mazāks nekā ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem (iztirzāts turpmāk); aprēķinātais vidējais uzņemtais daudzums ar maisījumiem nebarotiem zīdaiņiem pētījumos un izstrādātajos scenārijos bija būtiski mazāks par zīdaiņiem noteikto AUD 10 μg dienā un pat aprēķinātā uzņemtā daudzuma P95 ar maisījumiem nebarotiem zīdaiņiem atbilda AUD vai mazākam daudzumam (EFSA NDA Panel, 2016).

B pielikumā un 13.–14. tabulā ir norādīts (sarkanā krāsā B pielikumā un slīprakstā tabulās) aprēķinātais uzņemtais daudzums, kas ir mazāks par zīdaiņiem noteikto **AUD** 10 μg dienā. Tika identificēti (treknrakstā un slīprakstā tabulās) arī dati par uzņemto daudzumu, kas ir tuvs 2012. gadā zīdaiņiem noteiktajam **AD** 25 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2012a). Šī informācija lasītājam ir sniegta, lai atvieglotu aprēķinātā uzņemtā daudzuma apmēra un izkliedes interpretāciju dažādu scenāriju gadījumā. **Iepazīstoties ar B pielikumu, lai aprēķinātu konkrētā valstī uzņemto D vitamīna daudzumu, vēlams ņemt vērā arī valsts pārtikas patēriņa modeli, valsts pārtikas bagātināšanas praksi un valsts uztura bagātinātāju došanas politiku.**

**13. tabula.** Vidējais ar pārtiku (bez uztura bagātinātājiem) uzņemtais D vitamīna daudzums 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem, kas tiek baroti tikai ar maisījumiem, saskaņā ar Komisijas Deleģēto Regulu (ES) 2016/127 četru scenāriju (S) gadījumā

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Valsts** | **Pētījums (pārtikas patēriņa dati)** | **Pētāmo personu skaits** | **Vidējais**  **uzņemtais D vitamīna daudzums (μg dienā)** | | | |
| **scenāriji bez bagātinātās pārtikasa)** | | **scenāriji ar bagātināto pārtikub)** | |
| **Min. S3** | **Maks. S4** | **Min. S7** | **Maks. S8** |
| Bulgārija | *NUTRICHILD* | 220 | *7,1* | 11,3 | *9,6* | 13,9 |
| Vācija | *VELS* | 110 | *4,5* | *7,1* | *7,2* | *9,8* |
| Dānija | IAT 2006\_07 | 598 | *5,3* | *8,5* | *6,9* | 10,1 |
| Somija | DIPP\_2001\_2009 | 303 | *5,6* | *9,5* | *6,2* | 10,2 |
| AK | DNSIYC\_2011 | 1188 | *7,2* | 11,8 | *9,1* | 13,8 |
| Itālija | INRAN\_SCAI\_2005\_06 | 6 | *5,1* | *8,7* | *6,5* | 10 |

*DIPP* – 1. tipa cukura diabēta prognozēšanas un profilakses pētījums; UP – uztura pieraksti; *IAT* – pētījums par zīdaiņiem un maziem bērniem (*Infants And Toddlers*); *INRAN–SCAI –* *Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione – Studio sui Consumi Alimentari in Italia*; min. – minimums; maks. – maksimums; *VELS* – *Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Sӓuglingen und Kleinkindern für die Abschӓtzung eines akuten Toxizitӓtsrisikos durch Rückstӓnde von Pﬂ anzenschutzmitteln*; AK – Apvienotā Karaliste

a) – minimālais (S3) un maksimālais (S4) normatīvajos aktos noteiktais D vitamīna saturs maisījumos, neņemot vērā brīvprātīgi bagātināto pārtiku.

b) – minimālais (S7) un maksimālais (S8) normatīvajos aktos noteiktais D vitamīna saturs maisījumos, ņemot vērā obligāti un brīvprātīgi bagātināto pārtiku.

**14. tabula.** Ar pārtiku (bez uztura bagātinātājiem) uzņemtā D vitamīna daudzuma P95 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem, kas tiek baroti tikai ar maisījumiem, saskaņā ar Komisijas Deleģēto Regulu (ES) 2016/127 četru scenāriju (S) gadījumā

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Valsts** | **Pētījums (pārtikas patēriņa dati)** | **Pētāmo personu skaits** | **Uzņemtā D vitamīna daudzuma P95 (μg dienā)** | | | |
| **scenāriji bez bagātinātās pārtikasa)** | | **scenāriji ar bagātināto pārtikub)** | |
| **Min. S3** | **Maks. S4** | **Min. S7** | **Maks. S8** |
| Bulgārija | *NUTRICHILD* | 220 | 12,1 | 19,9 | 16,7 | *24,6* |
| Vācija | *VELS* | 110 | *8,2* | 13,2 | 12,9 | 16,9 |
| Dānija | IAT 2006\_07 | 598 | *9,7* | 16,4 | 11,2 | 17,7 |
| Somija | DIPP\_2001\_2009 | 303 | 10,3 | 17,9 | 10,4 | 18,1 |
| AK | DNSIYC\_2011 | 1188 | 11,2 | 18,8 | 13,5 | 20,5 |
| Itālija | INRAN\_SCAI\_2005\_06 | 6 | \* | \* | \* | \* |

*DIPP* – 1. tipa cukura diabēta prognozēšanas un profilakses pētījums; UP – uztura pieraksti; *IAT* – pētījums par zīdaiņiem un maziem bērniem (*Infants And Toddlers*); *INRAN–SCAI –* *Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione – Studio sui Consumi Alimentari in Italia*; min. – minimums; maks. – maksimums; *VELS* – *Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Sӓuglingen und Kleinkindern für die Abschӓtzung eines akuten Toxizitӓtsrisikos durch Rückstӓnde von Pﬂanzenschutzmitteln*; AK – Apvienotā Karaliste

\* – 95. procentilei atbilstošs uzņemtais daudzums, kas aprēķināts, izmantojot datus par mazāk nekā 60 pētāmām personām, jāinterpretē uzmanīgi, jo šie rezultāti var nebūt statistiski ticami (EFSA, 2011b), tādēļ šiem uztura pētījumiem 95. procentiles aprēķini pie uzņemtā daudzuma rezultātiem nav norādīti.

a) – minimālais (S3) un maksimālais (S4) normatīvajos aktos noteiktais D vitamīna saturs maisījumos, neņemot vērā brīvprātīgi bagātināto pārtiku.

b) – minimālais (S7) un maksimālais (S8) normatīvajos aktos noteiktais D vitamīna saturs maisījumos, ņemot vērā obligāti un brīvprātīgi bagātināto pārtiku.

Attiecīgi 3. un 4. scenārijs atspoguļo aprēķinus scenārijiem ar minimālo (2 μg/100 kcal) un maksimālo (3 μg/100 kcal) normatīvajos aktos noteikto D vitamīna saturu MZ un PĒMZ saskaņā ar Komisijas Deleģēto regulu (ES) 2016/127, kas stāsies spēkā 2020. gadā (turpmāk tekstā – jaunā Regula).

Salīdzinājumam – 7. un 8. scenārijs atspoguļo sliktākā gadījuma situāciju ar attiecīgi minimālo un maksimālo normatīvajos aktos noteikto D vitamīna saturu saskaņā ar Komisijas Deleģētajā regulā (ES) 2016/127, kura stāsies spēkā 2020. gadā, norādītajām ierosinātajām vērtībām.

**Ekspertu grupa atzīmē**, ka ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem vidējais uzņemtais daudzums vairumā gadījumu ir mazāks par AUD scenārijiem bez bagātinātās pārtikas (3. un 4.) un AUD aptuveni līdzīgs scenārijiem ar bagātināto pārtiku (7. un 8.). Uzņemtā daudzuma P95 scenārijiem bez nebagātinātās pārtikas aptuveni atbilst AUD, ņemot vērā minimālo normatīvajos dokumentos norādīto D vitamīna saturu, taču uzņemtā daudzuma P95 7. un 8. scenārija gadījumā pārsniedz AUD, bet ir mazāka par 25 μg dienā.

Izvērtējot D vitamīna daudzumu, kas uzņemts ar maisījumiem, kuru sastāvs atbilst Komisijas Deleģētās regulas (ES) 2016/127 prasībām, atkarībā no pārtikas veida ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem konkrētā valstī **ekspertu grupa atzīmē, ka:**

* **valstīs, kurās pārtika tiek bagātināta bieži**, zīdaiņi, kas tiek baroti ar **lielu daudzumu** maisījumu (uzņemtā D vitamīna daudzuma P95),ar pārtiku var uzņemt aptuveni 10–25 μg D vitamīna dienā (7.–8. scenārijs);
* **valstīs, kurās pārtika tiek bagātināta reti**, zīdaiņi, kas tiek baroti ar **lielu daudzumu** maisījumu (uzņemtā D vitamīna daudzuma P95), ar pārtiku var uzņemt aptuveni 8–20 μg D vitamīna dienā (3.–4. scenārijs).

Pieņemot, ka visi maisījumi satur maksimālo normatīvajos aktos norādīto D vitamīna daudzumu, brīvprātīgas pārtikas bagātināšanas ietekme pie pašreizējā D vitamīna satura ir parādīta, salīdzinot 4. un 8. scenāriju. **Ekspertu grupa atzīmē, ka** atkarībā no barības veida un zīdaiņu vecuma pārtikas bagātināšana P95 gadījumā uzņemto daudzumu var palielināt par aptuveni 5 μg dienā.

Salīdzinājumam aprēķinātā uzņemtā daudzuma P95 atšķirība vecā (Direktīva 2006/141/EK) (6. scenārijs) un jaunā regulējuma (Komisijas Deleģētā regula (ES) 2016/127) (8. scenārijs) gadījumā ir mazāka (piemēram, aptuveni 3 μg pie P95) (B pielikums).

**Ekspertu grupa atzīmē arī to**, ka, lai gan PZ un PĒMZ sastāvs būtiski ietekmē D vitamīna uzņemšanu, *papildu* efekts, ko rada pāreja no vecā uz “jauno” *maksimālo* D vitamīna saturu, ir salīdzinoši mazs. Atšķirība starp lielāko aprēķināto uzņemto daudzumu pie vidējās vērtības vai pie P95 jaunā un vecā scenārija gadījumā (B pielikums) ir maza, t. i., salīdzinājumam:

* 2. un 4. scenārijs bez bagātinātās pārtikas (attiecīgi lielākā vidējā vērtība aptuveni 11 μg dienā salīdzinājumā ar aptuveni 12 μg dienā, un lielākā P95 vērtība aptuveni 17 μg dienā salīdzinājumā ar aptuveni 20 μg dienā);
* 6. un 8. scenārijs ar bagātināto pārtiku (attiecīgi lielākā vidējā vērtība aptuveni 13 μg dienā salīdzinājumā ar aptuveni 14 μg dienā, un lielākā P95 vērtība aptuveni 22 μg dienā salīdzinājumā ar aptuveni 25 μg dienā).

# **5. Pieļaujamā augstākā uzņemamā D vītamīna daudzuma zīdaiņiem atvasināšana**

Ņemot vērā iespējamo toksicitātes mehānismu (1.9. iedaļa) un iepriekšējos *EFSA* un citu iestāžu vērtējumus (1.4. un 1.10. iedaļa), ekspertu grupa galveno uzmanību pievērsa šādām četrām nevēlamām blakusparādībām – hiperkalciūrijai, hiperkalciēmijai, ektopiskai kalcifikācijai, piemēram, nefrokalcinozei, un patoloģiskai augšanai. Nevēlamos iznākumus, kas zīdaiņiem saistīti ar lielu dienā uzņemto D vitamīna daudzumu, ekspertu grupa pētīja sistemātiska literatūras pārskata rezultātā atrastajos klīniskajos pētījumos un novērojumpētījumos (3. iedaļa). Hiperkalciūriju uzskata par agrīnāko pārmērīgas D vitamīna uzņemšanas pazīmi (1.9. iedaļa).

# **5.1. Hiperkalciūrija**

Bija pieejami divi prospektīvi novērojumpētījumi un trīs *RCT*, kuros bija mērīta Ca/Cr attiecība urīnā veseliem zīdaiņiem, kam 6 nedēļas–11 mēnešus ar uztura bagātinātājiem dotais D vitamīna daudzums bija līdz 40 μg dienā (3.3.2. iedaļa). Šo pētījumu rezultāti bija nekonsekventi, ar būtiskām hiperkalciūrijas biežuma nesakritībām (no 3–6 % līdz 39 %). Nevienā no šiem pētījumiem netika konstatēta devas un atbildes reakcijas saistība ar Ca/Cr attiecību urīnā un doto D vitamīna devu (M pielikums).

Ekspertu grupa atzīmē ar plānojumu saistītos pētījumu metodoloģiskos ierobežojumus, faktu, ka atbilstoši Ca/Cr attiecībai urīnā hiperkalciūrija pētījumos bija definēta dažādi un ka Ca/Cr attiecība urīnā bija mērīta atsevišķos urīna paraugos, kas ierobežo šo pētījumu spēju sniegt uzticamu informāciju par kopējo ar urīnu izvadīto kalcija daudzumu.

**Ekspertu grupa uzskata,** ka pieejamie dati par saistību starp uzņemto D vitamīna daudzumu un hiperkalciūrijas risku **nav izmantojami,** lai noteiktu D vitamīna AD zīdaiņiem.

# **5.2. Hiperkalciēmija**

Sešpadsmit rakstos (katrā minēts viens vai vairāki pētījumi) bija aprakstīti kalcija līmeņa serumā mērījumi un/vai bija ziņots par hiperkalciēmiju veseliem zīdaiņiem, kas līdz 11 mēnešiem ilgi ar uztura bagātinātājiem saņēmuši līdz 50 μg D vitamīna dienā (3.3.3. iedaļa). Šis skaits ietver dažus iepriekšējā *EFSA* atzinumā izmantotus rakstus (EFSA NDA Panel, 2012a) un vēl divus rakstus, kas publicēti pēc literatūras meklēšanas noslēguma (3.1. iedaļa). Šajos pētījumos tika analizēts vai nu kopējais, vai jonizētā kalcija līmenis serumā. Trīs pētījumos (četros rakstos) tika ziņots par hiperkalciēmiju, kas bija definēta kā augsta kalcija koncentrācija serumā. No tiem vienā *RCT* bija ziņots par iespējamu hiperkalciēmiju, pamatojoties uz jonizētā kalcija līmeni dažiem zīdaiņiem katrā pētījuma grupā, kurā D vitamīns uztura bagātinātāju veidā dots pa 10–40 μg dienā. Klīniskie simptomi, kas liecinātu par hiperkalciēmiju, netika novēroti nevienā no šiem pētījumiem, nebija arī norāžu par saistību starp D vitamīna devu un hiperkalciēmijas risku. Par devas un atbildes reakcijas saistības neesamību liecināja arī kopējā kalcija vidējās koncentrācijas un ar uztura bagātinātājiem uzņemtā D vitamīna daudzuma (līdz 50 μg dienā) izklājgrafiki pētījuma grupās dažādos laika punktos par 6 mēnešiem jaunākiem un vecākiem zīdaiņiem (2. attēls).

Ekspertu grupa atzīmē, ka pētījumos izmantotā hiperkalciēmijas definīcija bija dažāda un bieži tika ziņots tikai par atsevišķiem kalcija līmeņa serumā mērījumiem, kas var neliecināt par noturīgi paaugstinātas kalcija koncentrācijas serumā risku. Ekspertu grupa atzīmē arī to, ka gadījumu aprakstos par hiperkalciēmiju liecinoši klīniskie simptomi ir saistīti ar D vitamīna uzņemšanu pa 44 μg dienā un lielākā devā (3.4. iedaļa).

**Ekspertu grupa uzskata,** ka pieejamie dati par saistību starp uzņemto D vitamīna daudzumu un hiperkalciēmijas risku **neļauj gūt secinājumus,** kas būtu nozīmīgi, nosakot D vitamīna AD zīdaiņiem.

# **5.3. Ektopiska kalcifikācija (piemēram, nefrokalcinoze)**

Vienā pētījumā veseliem zīdaiņiem izvērtēja nefrokalcinozes rašanās risku, 2 mēnešus dodot D3 vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus pa 12,5 μg dienā (3.3.4. iedaļa). Šajā pētījumā netika konstatētsneviens nefrokalcinozes gadījums, taču ekspertu grupa ņēma vērā, ka D vitamīna deva bija daudz mazāka par pašlaik noteikto AD (tuva AUD 10 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2016). Citā pētījumā, kurā veseli zīdaiņi 11 mēnešus ar uztura bagātinātājiem uzņēma D3 vitamīnu līdz 40 μg dienā, papildu nekaitīguma vērtēšanas procedūras (elektrokardiogramma vai nieru izmeklēšana ar ultraskaņu) zīdaiņiem ar iespējamu hiperkalciēmiju vai iespējamu hiperkalciūriju sekundārajā analīzē neliecināja par patoloģiskām novirzēm (3.3.2 un 3.3.3. iedaļa).

**Ekspertu grupa** atzīmē, ka datu par ektopisku kalcifikāciju saistībā ar D vitamīna uzņemšanu ir maz, un uzskata, ka pieejamos datus **nevar izmantot**, lai noteiktu D vitamīna AD zīdaiņiem.

# **5.4. Patoloģiska augšana**

Vienpadsmit rakstos (dažos no tiem minēti nelieli pētījumi) bija aprakstīta augšana un/vai antropometriskie rādītāji noteiktā vecumā (nevis to palielinājums laika gaitā, kas labāk raksturotu augšanu) veseliem zīdaiņiem, kam līdz 11 mēnešiem ilgi uztura bagātinātāju veidā dots D vitamīns devā līdz 40 μg dienā (3.3.5. iedaļa). Kopš iepriekšējā atzinuma (EFSA NDA Panel, 2012a), kurā bija aprakstīti agrīnāku pētījumu rezultāti, kas nesniedza konsekventus rezultātus, vēl trīs *RCT* kā par sekundāriem iznākumiem tika ziņots par tādu zīdaiņu augšanu, kuriem ar uztura bagātinātājiem dots D vitamīns (līdz 40 μg dienā). Izklājgrafiki (P pielikums) nesniedza pierādījumus par devas un atbildes reakcijas saistību starp dienā ar uztura bagātinātājiem uzņemto D vitamīna daudzumu pārbaudīto devu diapazonā (t. i., līdz 40 μg dienā) un absolūtajām sasniegtā garuma un svara vidējām vērtībām dažādos laika punktos. Ekspertu grupa atzīmē, ka lielākajā daļā pētījumu augšana nebija izpētes primārais mērķkritērijs.

**Ekspertu grupa uzskata,** ka pieejamie dati par saistību starp uzņemto D vitamīna daudzumu un patoloģiskas augšanas risku **nav izmantojami,** lai noteiktu D vitamīna AD zīdaiņiem.

# **5.5. Secinājumi par D vitamīna uzņemšanu katru dienu un nevēlamām blakusparādībām**

Ekspertu grupa atzīmē, ka ētisku apsvērumu dēļ nav pieejami dati par noteiktu, par 50 μg lielāku D vitamīna dienas devu sistemātisku došanu veseliem zīdaiņiem.

Ekspertu grupa uzskata, ka pieejamie dati par **nevēlamām blakusparādībām** (hiperklaciūriju, hiperkalciēmiju, nefrokalcinozi, patoloģisku augšanu) **atsevišķi nav izmantojami,** lai noteiktu D vitamīna AD zīdaiņiem.

# **5.6. 25(OH)D koncentrācija serumā**

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, ekspertu grupa nevar noteikt dienā uzņemtā D vitamīna daudzumu vai 25(OH)D koncentrāciju, kas ir saistīta ar nevēlamām blakusparādībām. Ņemot vērā nenoteiktības, kas saistītas ar pētījumos iegūtajiem pierādījumiem par zīdaiņu dienā uzņemto D vitamīna daudzumu un dažādām nevēlamām blakusparādībām (5.5. iedaļa), ekspertu grupa nevarēja definēt *NOAEL* D vitamīna uzņemšanai. Taču ekspertu grupa atzīmē iespējamos mehānismus, ar kādiem ilgstoši paaugstināta 25(OH)D koncentrācija serumā varētu izraisīt nevēlamas blakusparādības (1.9. iedaļa). 3.3.6. iedaļā aprakstīto iemeslu dēļ ekspertu grupa uzskata, ka 200 nmol/l vai zemāka 25(OH)D koncentrācija serumā nerada zīdaiņiem nevēlamu blakusparādību (hiperkalciūrijas, hiperkalcēmijas, nefrokalcinozes, patoloģiskas augšanas) risku. Šī koncentrācija nav jāuzskata par toksicitātes robežvērtību, bet gan kā **piesardzīga vērtība**, no kuras var atvasināt AD.

Līdz ar to ekspertu grupa D vitamīna AD zīdaiņiem noteica, pamatojoties uz devas un atbildes reakcijas saistību ar dienā ar uztura bagātinātājiem uzņemto D vitamīna daudzumu un 25(OH)D koncentrāciju serumā, kas nerada nevēlamu blakusparādību risku. Ekspertu grupa atzīst, ka **25(OH)D koncentrācija serumā *per se* nav nevēlama blakusparādība, taču to var uzskatīt par aizvietojošu mērķkritēriju.**

Tādēļ, lai noteiktu D vitamīna AD zīdaiņiem, ekspertu grupa izmantoja tādu pašu pieeju kā D vitamīna AUD noteikšanai (EFSA NDA Panel, 2016), t. i., devas un atbildes reakcijas saistības novērtēšanu ar dienā uzņemto D vitamīna daudzumu un sasniegto 25(OH)D koncentrāciju serumā, pamatojoties uz apkopotajiem datiem (metaregresija). Šajā atzinumā varēja tikt iztirzātas tikai ar uztura bagātinātājiem uzņemtās D vitamīna devas (nevis kopējais uzņemtais D vitamīna daudzums D vitamīna AUD noteikšanai), tika ņemta vērā datu korelētā struktūra (vairākas grupas vienā pētījumā un atkārtoti mērījumi dažādos laika punktos vienā grupā), un, lai šis atzinums būtu pēc iespējas prospektīvāks, tika izvērtētas dažādas kovariātu vērtības (nevis, piemēram, to vidējās vērtības).

Šī ekspertu grupas izvēlētā pieeja atbilst *EFSA* zinātniskās komitejas norādījumiem etalondevas modelēšanai (*Benchmark Dose Modelling; BMD*), kuros, lai noteiktu ar veselību saistītās paraugvērtības, atsauces punkta (izejas punkta) atrašanai ieteikts izmantot devas un atbildes reakcijas saistības modelēšanas pieeju (EFSA Scientiﬁc Committee et al., 2017a). Ekspertu grupa nolēma par atsauci izvēlēties 25(OH)D koncentrāciju serumā. Lai atlasītu modeli, tika piemērots Akaikes [*Akaike*] informācijas kritērijs (3.5. iedaļa un A pielikums).

Izmantojot *EFSA* veiktā sistemātiskā literatūras pārskata rezultātus, lai raksturotu devas un atbildes reakcijas saistību starp dienā ar uztura bagātinātājiem uzņemto D vitamīna daudzumu (no 5 līdz 50 μg dienā) un vidējo sasniegto 25(OH)D koncentrāciju serumā katrā pētījuma grupā, kvantitatīvajā meta-analītiskajā sintēzē iekļāva sešus pētījumus par veseliem zīdaiņiem (kas atbilst 17 grupām un 58 laika punktiem) ar ierobežotu neobjektivitātes risku (3.1. un 3.5. iedaļa un A pielikums). Šis modelis bija stratificēts atbilstoši 25(OH)D koncentrācijai serumā pētījuma sākumā (10–30, 30–60, 60–100 nmol/l) un vecuma grupām (< 6 mēneši, ≥ 6 mēneši), un noteiktais D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanas ilgums bija 3–6 mēneši. Šajā modelī ar daudzām simulācijām tika izveidota vidējās sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā empīriskā izkliede. Izmantojot šos datus, tika simulēta indivīdiem iespējami sasniegtās 25(OH)D koncentrācijas serumā izkliede, un ekspertu grupa dažādam uzņemtam D vitamīna daudzumam kā skaitlisku robežvērtību aprēķināja tādu zīdaiņu procentuālo daudzumu, kuriem koncentrācija varētu pārsniegt 200 nmol/l.

Izmantojot šādu pieeju, tika izveidoti modeļi, pamatojoties uz oriģinālo un ln transformācijas skalu – ln transformācijas modelis labāk atbilst pieņēmumiem par normalitāti un homoscedasticitāti, bet oriģinālās skalas modelis labāk atbilst linearitātei, un, **izvērtējot abus modeļus (abas skalas) kopā**, rodas iespaids par nenoteiktību saistībā ar vairākām izvēlēm metodoloģiskā līmenī un to ietekmi uz rezultātiem.

Analīzes rezultāts liecina, ka tādu zīdaiņu procentuālais daudzums, kam 25(OH)D koncentrācija serumā pārsniedz 200 nmol/l, palielinās līdz ar uztura bagātinātājiem uzņemtās D vitamīna devas pieaugumu. Šis procentuālais daudzums ir lielāks, jo augstāka ir 25(OH)D koncentrācija serumā, un mazinās līdz ar vecumu.

## **5.6.1. Zīdaiņi līdz 6 mēnešu vecumam**

Pamatojoties uz prognozes modeļa rezultātiem oriģinālajā skalā (6. tabula), 25 μg dienā var tikt identificēts kā dienā uzņemtais D vitamīna daudzums, kas atkarībā no 25(OH)D koncentrācijas serumā pētījuma sākumā 0–4 % par 6 mēnešiem jaunāku indivīdu izraisītu par 200 nmol/l augstāku 25(OH)D koncentrāciju serumā. Rezultāti ln transformācijas skalā, ar uztura bagātinātājiem dodot D vitamīnu pa 25 μg dienā, atbilst rezultātiem oriģinālajā skalā. Ekspertu grupa atzīmē, ka ar modeli iegūtās prognozes 0–6 mēnešus veciem zīdaiņiem atbalsta *SCF* (2003) noteikto un *EFSA NDA* ekspertu grupas saglabāto (2012a) AD 25 μg dienā.

Attiecībā uz zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam ekspertu grupa secina, ka pieejamie pierādījumi pamato iepriekš noteiktā AD 25 μg dienā saglabāšanu.

## **5.6.2. 6–12 mēnešus veci zīdaiņi**

Ekspertu grupa atzīmē, ka prognozes modelī pie konkrētā uzņemtā D vitamīna daudzuma par 6 mēnešiem vecākiem zīdaiņiem tiek sasniegta zemāka 25(OH)D koncentrācija serumā nekā par 6 mēnešiem jaunākiem zīdaiņiem, ko var izskaidrot ar ķermeņa masas palielināšanos (6. un 7. tabula). Ekspertu grupa atzīmē arī to, ka 1–10 gadus veciem bērniem noteiktais AD ir 50 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2012a).

Pamatojoties uz prognozes modeļa rezultātiem (oriģinālajā skalā) (7. tabula), zīdaiņiem vecumā no 6 līdz 12 mēnešiem prognozētais tādu indivīdu procentuālais daudzums, kam 25(OH)D koncentrācija serumā ir augstāka par 200 nmol/l, būtu 0–1 %, dodot D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju devā līdz 25 μg dienā, 0–2 %, dodot līdz 30 μg dienā, un 0–4 %, dodot līdz 35 μg dienā. Ln transformācijas skalā indivīdu, kam 25(OH)D koncentrācija serumā pārsniedz 200 nmol/l, procentuālais daudzums bija diapazonā no 0 līdz aptuveni 2 %, dodot devas līdz 35 μg dienā. Līdz ar to attiecībā uz 6–12 mēnešus veciem zīdaiņiem ekspertu grupa uzskata, ka prognozējot iegūtie pierādījumi pamato D vitamīna AD 35 μg dienā.

## **5.6.3. Vispārīgi komentāri par modeli**

Apzinoties iegūto pierādījumu heterogenitāti un ar modelēšanu saistītās nenoteiktības, šīs devas un atbildes reakcijas saistības analīze dod iespēju noteikt ar uztura bagātinātājiem uzņemtā D vitamīna daudzumu, kas minimālam procentuālam daudzumam zīdaiņu izraisa augstu 25(OH)D koncentrāciju serumā (3.5. iedaļa un A pielikums).

Šajā modelī vērā tiek ņemts tikai ar uztura bagātinātājiem uzņemtais D vitamīna daudzums, jo informācija par D vitamīna daudzumu, kas uzņemts no citas barošanai izmantotās pārtikas, lielākajā daļā pētījumu nebija pieejama. Tādēļ ir iespējams, ka zīdaiņiem, kam 25(OH)D koncentrācija serumā pārsniedz 200 noml/l, kopējais uzņemtais D vitamīna daudzums pārsniedz ar uztura bagātinātājiem uzņemto daudzumu.

D vitamīna AD zīdaiņiem ir noteikts, pamatojoties uz pētījumiem, kuros izmantoti D vitamīnu saturoši uztura bagātinātāji, nevis ar noteiktu D vitamīna daudzumu bagātināti maisījumi. Nav zināms, vai D vitamīna absorbcija un biopieejamība no maisījumiem būs citāda nekā no uztura bagātinātājiem, jo datu par pārtikas matricas ietekmi uz D vitamīna uzsūkšanos ir maz (EFSA NDA Panel, 2016).

## **5.6.4. Gadījumu apraksti**

Gadījumu aprakstos ir minētas nevēlamās blakusparādības (skat. iepriekš), kas saistītas ar atkārtotu mg lielu D vitamīna devu došanu vienam vai dažiem zīdaiņiem, kā arī ar ilgstošu tādu vitamīna devu došanu katru dienu, kas aptuveni 4,5–20 reizes pārsniedz šai vecuma grupai noteikto AUD 10 μg dienā (EFSA NDA Panel, 2016) (3.4. iedaļa). Ekspertu grupa atzīmē, ka šajos gadījumu aprakstos minētās nevēlamās blakusparādības bija saistītas ar paaugstinātu 25(OH)D koncentrāciju serumā un pazeminātu PTH koncentrāciju. Tā kā šajos ziņojumos sniegto informāciju nav iespējams izteikt dienas devās vai tā ir pamatota ar atsevišķām konstatācijām, ekspertu grupa secina, ka šie ziņojumi nav piemēroti D vitamīna *LOAEL* noteikšanai zīdaiņiem.

# **6. Riska raksturojums**

Risks, ko rada par AD lielāka D vitamīna daudzuma uzņemšana, ir norādīts atsevišķi zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam un 6–12 mēnešus veciem zīdaiņiem.

Risks raksturots, pamatojoties uz uzņemtā daudzumu novērtējumu, kas sagatavots atsevišķi zīdaiņiem līdz 4 mēnešu vecumam un 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem, lai ņemtu vērā papildu D vitamīna uzņemšanu saistībā ar papildu ēdināšanas uzsākšanu (4.2.2. iedaļa). Iepriekš aprakstīto iemeslu dēļ (4.1.1.5. un 4.2.2. iedaļa) ekspertu grupa, vērtējot uzņemto daudzumu, neizdarīja pieņēmumu par D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanu vai iespējamo dozas palielinājumu bagātinātai pārtikai vai uztura bagātinātājiem.

# **6.1. Riska raksturojums par 6 mēnešiem jaunākiem zīdaiņiem**

Tikai **ar** **krūti barotiem** zīdaiņiem nav gaidāms AD pārsniegšanas risks, jo D vitamīna saturs mātes pienā ir zems (diapazonā no 0,25 līdz 2,0 μg/l, (EFSA NDA Panel, 2016)).

**Tikai ar maisījumiem barotiem** zīdaiņiem aprēķini ir balstīti uz lielu MZ patēriņu pa 260 un 195 ml/kg ķermeņa masas dienā attiecīgi aptuveni 1 un 4 mēnešu vecumā (EFSA Scientiﬁc Committee et al., 2017b), uz atsauces ķermeņa masas 50. procentili (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006; van Buuren et al., 2012) un uz maksimālo normatīvajos aktos norādīto D vitamīna saturu MZ 2,5 μg/100 kcal (Direktīva 2006/141/EK) vai 3 μg/100 kcal (Komisijas Deleģētā regula (ES) 2016/127).

* Atkarībā no maisījumu enerģētiskā satura, kas var būt 60–70 kcal/100 ml, D vitamīna daudzums, kas dienā uzņemts tikai no MZ ar maksimālo normatīvajos dokumentos norādīto D vitamīna saturu 3 μg/100 kcal, dažiem zīdaiņiem aptuveni 4 mēnešu vecumā var pārsniegt AD 25 μg dienā (4.3.2. iedaļa, 9. tabula). Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, precīzu šādu zīdaiņu procentuālo daudzumu nav iespējams noteikt. Aprēķinātais no MZ vien uzņemtais D vitamīna daudzums būtu mazāks par 30 μg dienā.
* D vitamīna daudzums, kas dienā uzņemts no MZ ar maksimālo normatīvajos dokumentos norādīto D vitamīna saturu 2,5 μg/100 kcal, nepārsniegs AD 25 μg dienā (4.3.2. iedaļa, 9. tabula). Atšķirība starp aprēķināto ar maisījumiem uzņemto daudzumu un AD ir no 1 līdz 9 μg dienā atkarībā no atsauces ķermeņa masas, liela maisījumu patēriņa, vecuma (aptuveni 1 vai 4 mēneši) un izvērtētā enerģētiskā satura.

# **6.2. Riska raksturojums ≥ 6 mēnešus veciem zīdaiņiem**

Uzņemto daudzumu 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem vērtēja atsevišķi ar MZ un PĒMZ barotiem un ar MZ un PĒMZ nebarotiem zīdaiņiem (4.4. iedaļa). Uzņemto daudzumu novērtēja:

* izmantojot no sešiem pētījumiem iegūtos datus par pārtikas patēriņu zīdaiņiem, no kuriem lielākā daļa bija situāciju ES valstīs raksturojoši un sagatavoti laikā no 2001. līdz 2011. gadam, un to individuālie dati *EFSA* bija pieejami 2017. gadā,
* un izvērtējot astoņus uzņemšanas scenārijus. Tie bija definēti, pamatojoties uz minimālo vai maksimālo D vitamīna saturu MZ vai PĒMZ saskaņā ar diviem normatīvajiem dokumentiem (Direktīvu 2006/141/EC un Komisijas Deleģēto regulu (ES) 2016/127) un uz informāciju par tādas pārtikas sastāvu, kas bagātināta ar D vitamīnu vai nav bagātināta un kas ņemta no *EFSA* uzturvielu sastāva datubāzes un no “Mintel” *GNPD*.

Tika pieņemts, ka scenāriji raksturo ES tirgū iespējamas situācijas, ņemot vērā brīvprātīgi bagātinātas pārtikas esamību un dažādus iespējamos zīdaiņu barošanas veidus, bet neņemot vērā ar uztura bagātinātājiem uzņemto daudzumu (4.2.2. iedaļā izskaidroto iemeslu dēļ), kā arī izvērtējot D vitamīna satura diapazona divas galējās vērtības obligāti bagātinātajā pārtikā. Tie netika veidoti, lai atspoguļotu bagātināšanas prakses sešās pārtikas patēriņa datus iesniegušajās ES valstīs.

Lai raksturotu risku, ka uzņemtais daudzums var pārsniegt D vitamīna AD, izmantoja Eiropas iedzīvotājiem aprēķinātā uzņemtā D vitamīna daudzuma vidējās un P95 vērtības (13. un 14. tabula).

* Zīdaiņiem, kas netiek baroti ne ar maisījumiem, ne ar bagātinātu pārtiku, un tiem, kas netiek baroti ar maisījumiem, bet tiek baroti ar bagātinātu pārtiku, aprēķinātās uzņemtā D vitamīna daudzuma vidējās vērtības un P95 atbilst AUD 10 μg dienā vai ir mazākas.
* Zīdaiņiem, kas tiek baroti ar MZ vai PĒMZ ar maksimālo normatīvajos aktos noteikto D vitamīna saturu (t. i., 3 μg/100 kcal), bet netiek baroti ar bagātinātu pārtiku, aprēķinātās uzņemtā D vitamīna daudzuma vidējās vērtības un P95 ir attiecīgi diapazonā no aptuveni 7 līdz 12 μg dienā un no aptuveni 13 līdz 20 μg dienā. Atšķirība starp uzņemtā D vitamīna daudzuma P95 ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem un AD 35 μg dienā ir diapazonā no aptuveni 15 līdz 22 μg dienā.
* Papildus uzņemot bagātinātu pārtiku, aprēķinātās uzņemtā D vitamīna daudzuma vidējās vērtības un P95 ir attiecīgi diapazonā no aptuveni 10 līdz 14 μg dienā un no aptuveni 17 līdz 24,6 μg dienā. Atšķirība starp uzņemtā D vitamīna daudzuma P95 un AD 35 μg dienā ir diapazonā no aptuveni 10 līdz 18 μg dienā.

Ekspertu grupa secina, ka dažādās Eiropas zīdaiņu grupās iegūtie dati liecina, ka 6–12 mēnešus veciem zīdaiņiem, kas tiek baroti ar lielu daudzumu maisījumu un bagātināto pārtiku, uzņemtais D vitamīna daudzums ir mazāks par AD 35 μg dienā.

# **7. Secinājumi**

# **7.1. Secinājumi par D vitamīna AD zīdaiņiem**

Ekspertu grupa secina, ka < 6 mēnešus veciem zīdaiņiem noteiktais AD ir 25 μg dienā un ≥ 6 mēnešus veciem zīdaiņiem noteiktais AD ir 35 μg dienā (5. iedaļa).

Ekspertu grupa secina par D vitamīna AD, pamatojoties galvenokārt uz datiem par D3 vitamīnu (A pielikums), jo devas un atbildes reakcijas analīzē, kas veikta, lai paredzētu, kādam procentuālam daudzumam zīdaiņu 25(OH)D koncentrācija serumā pārsniegs 200 nmol/l, bija iekļauti pētījumi, kuros tika izmantoti D3 vitamīnu saturoši uztura bagātinātāji. Taču atjauninātais AD 25 un 35 μg dienā attiecas gan uz D2, gan uz D3 vitamīnu.

# **7.2. Secinājumi par maksimālo normatīvajos aktos noteikto D vitamīna saturu zīdaiņiem (līdz 4 mēnešu vecumam) paredzētajos maisījumos**

Izmantojot MZ maksimālo Komisijas Deleģētajā regulā (ES) 2016/127 norādīto D vitamīna saturu 3 μg/100 kcal, daži aptuveni 4 mēnešus veci zīdaiņi no maisījumiem vien var uzņemt tādu D vitamīna daudzumu, kas pārsniedz AD 25 μg dienā (neņemot vērā papildus ar uztura bagātinātājiem uzņemto daudzumu un iespējamo dozas palielinājumu) (4.1.1.5., 4.3.1., 4.3.2. un 6.1. iedaļa). Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, precīzu šādu zīdaiņu procentuālo daudzumu nav iespējams noteikt.

Izmantojot MZ maksimālo Direktīvā 2006/141/EK norādīto D vitamīna saturu 2,5 μg/100 kcal, ar maisījumiem vien netiek uzņemts par AD 25 μg dienā lielāks D vitamīna daudzums (neņemot vērā ar uztura bagātinātājiem papildus uzņemto daudzumu un iespējamo dozas palielinājumu). Atšķirība starp aprēķināto ar maisījumiem uzņemto daudzumu un AD ir diapazonā no 1 līdz 9 μg dienā (4.1.1.5., 4.3.1. un 4.3.2. iedaļa).

# **7.3. Secinājumi par 4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem**

4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem, kas tiek baroti ar MZ vai PĒMZ ar maksimālo D vitamīna daudzumu (t. i., 3 μg/100 kcal saskaņā ar Komisijas Deleģēto regulu (ES) 2016/127), bet netiek baroti ar bagātinātu pārtiku un nesaņem uztura bagātinātājus (4.2.2., 4.4.2. iedaļa un B pielikums):

* atšķirība starp uzņemtā D vitamīna daudzuma P95 ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem un AD 35 μg dienā (t. i., 6–12 mēnešus veciem zīdaiņiem) ir diapazonā no aptuveni 15 līdz 22 μg dienā (4. scenārijs);
* atšķirība, kas aprēķināta, izmantojot AD 25 μg dienā (t. i., 4–6 mēnešus veciem zīdaiņiem), ir diapazonā no aptuveni 5 līdz 12 μg dienā (4. scenārijs).

Papildus izmantojot barošanai bagātinātu papildu pārtiku (4.4.2. iedaļā un B pielikumā aprakstītie scenāriji):

* atšķirība starp aprēķināto uzņemtā D vitamīna daudzuma P95 ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem un AD 35 μg dienā (t. i., 6–12 mēnešus veciem zīdaiņiem) ir diapazonā no aptuveni 10 līdz 18 μg dienā (8. scenārijs);
* atšķirība, kas aprēķināta, izmantojot AD 25 μg dienā (t. i., 4–6 mēnešus veciem zīdaiņiem), ir diapazonā no aptuveni 0,4 līdz 8 μg dienā (8. scenārijs).

4–12 mēnešus veciem zīdaiņiem, kas tiek baroti ar MZ vai PĒMZ ar maksimālo D vitamīna saturu (t. i., attiecīgi 2,5 vai 3 μg/100 kcal saskaņā ar Direktīvu 2006/141/EK), bet netiek baroti ar bagātinātu pārtiku un nesaņem uztura bagātinātājus (4.2.2., 4.4.2. iedaļa un B pielikums):

* atšķirība starp uzņemtā D vitamīna daudzuma P95 ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem un AD 35 μg dienā (t. i., 6–12 mēnešus veciem zīdaiņiem) ir diapazonā no aptuveni 18 līdz 22 μg dienā (2. scenārijs);
* atšķirība, kas aprēķināta, izmantojot AD 25 μg dienā (t. i., 4–6 mēnešus veciem zīdaiņiem), ir diapazonā no aptuveni 8 līdz 12 μg dienā (2. scenārijs).

Papildus izmantojot barošanai bagātinātu papildu pārtiku (4.4.2. iedaļā un B pielikumā aprakstītie scenāriji):

* atšķirība starp uzņemtā D vitamīna daudzuma P95 ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem un AD 35 μg dienā (t. i., 6–12 mēnešus veciem zīdaiņiem) ir diapazonā no aptuveni 13 līdz 20 μg dienā (6. scenārijs);
* atšķirība, kas aprēķināta, izmantojot AD 25 μg dienā (t. i., 4–6 mēnešus veciem zīdaiņiem), ir diapazonā no aptuveni 3 līdz 10 μg dienā (6. scenārijs).

Informācija par pārtikas veidiem visās ES dalībvalstīs sagatavotajos valstu reprezentatīvajos pētījumos nebija pieejama, un pārtikas bagātināšanas prakses dažādās valstīs būtiski atšķiras. Ekspertu grupa atzīmē, ka par to jāatceras, iztirzājot aprēķināto uzņemto D vitamīna daudzumu dažādu scenāriju gadījumā. Atšķirība starp uzņemtā D vitamīna daudzuma aprēķināto P95 ar maisījumiem barotiem zīdaiņiem un AD dažādu definēto pārtikas patēriņa scenāriju gadījumā var tikt uzskatīta par uztura bagātinātāju iespējamo papildu ietekmi. Šis rādītājs jāvērtē, atceroties par normatīvajām prasībām maisījumu sastāvam un ņemot vērā specifisko katras valsts uztura bagātinātāju došanas politiku un šīs politikas īstenošanu.

# **8. Ieteikumi izpētei**

* Pārtikas patēriņa pētījumi, kas sniedz informāciju par uztura (tostarp bagātinātās pārtikas) un D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju uzņemšanu zīdaiņiem un atbilstību D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanas politikai dažādās valstīs. Uzņemtā daudzuma datu modelēšana, lai noteiktu, kāda daļa zīdaiņu uzņemtā D vitamīna daudzuma ir no pārtikas, tostarp no bagātinātas pārtikas un uztura bagātinātājiem, un kāda ir pārtikas ietekme uz zīdaiņiem, kas uzņem nelielu vai lielu pārtikas daudzumu (lai mazinātu gan D vitamīna deficīta, gan AD pārsniegšanas risku).
* Tādi pētījumi par zīdaiņiem, kuros tiek salīdzināta D2 un D3 vitamīna ietekme uz 25(OH)D koncentrāciju serumā.
* Tādi pētījumi par zīdaiņiem, kas sniedz informāciju par fizioloģiska kalcija līmeņa serumā un urīnā normas diapazonu.
* Longitudināli pētījumi, kuros regulāri, uzticamā un standartizētā veidā tiek mērīta kalcija koncentrācija serumā un urīnā, 25(OH)D un PTH koncentrācija serumā un tiek vērtēta ektopiska kalcifikācija saistībā ar kopējo uzņemto D vitamīna daudzumu (pārtikas produkti un uztura bagātinātāji); informāciju iespējams arī iegūt, pārskatot iepriekš izveidotās datu kopas.
* Pētījumi par 25(OH)D C3-epimēra funkcionālo nozīmi.
* Pētījumi, kas sniedz informāciju par devas un atbildes reakcijas saistību ar uzņemto D vitamīna daudzumu un 25(OH)D, kā arī par D vitamīna metabolītu koncentrāciju serumā.
* Pētījumi, lai labāk raksturotu dažādu faktoru ietekmi uz 25(OH)D koncentrāciju serumā (īpaši zīdaiņiem), piemēram, D vitamīna došanas biežums, sākotnējā 25(OH)D koncentrācija serumā, saules iedarbība, gadalaiks, ķermeņa masa (vai vecums) un ķermeņa taukaudi, mātes īpašības grūtniecības un krūts barošanas laikā, īpaši D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošana mātei.

# **Atsauces**

Ahmad IA and Al-Agha AE, 2013. Hypervitaminosis D causing nephrogenic diabetes insipidus in a 5-month-old infant. Saudi Medical Journal, 34, 187–189.

Ala-Houhala M, 1985. 25-Hydroxyvitamin D levels during breast-feeding with or without maternal or infantile supplementation of vitamin D. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 4, 220–226.

Ala-Houhala M, Koskinen T, Parviainen MT and Visakorpi JK, 1988. 25-Hydroxyvitamin D and vitamin D in human milk: effects of supplementation and season. American Journal of Clinical Nutrition, 48, 1057–1060.

Allen RE, Dangour AD and Tedstone AE, 2014. Update of the vitamin D content of fortiﬁed foods and supplements in the UK National Diet and Nutrition Survey Nutrient Databank. Nutrition Bulletin, 39, 247–245.

American Academy of Pediatrics, 1999. Ultraviolet light: a hazard to children. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. Pediatrics, 104, 328–333.

Arrabal-Polo MA, del Carmen Cano-Garcia M and Arrabal-Martin M, 2016. The fasting calcium/creatinine ratio in patients with calcium stones and the relation with hypercalciuria and phosphocalcium metabolism. Archivos Espanoles de Urologia, 69, 117–120.

Audran M and Legrand E, 2000. Hypercalciuria. Joint, Bone, Spine, 67, 509–515.

Autier P and Gandini S, 2007. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of Internal Medicine, 167, 1730–1737.

Bailey D, Veljkovic K, Yazdanpanah M and Adeli K, 2013. Analytical measurement and clinical relevance of vitamin D(3) C3-epimer. Clinical Biochemistry, 46, 190–196.

Bailey D, Perumal N, Yazdanpanah M, Al Mahmud A, Baqui AH, Adeli K and Roth DE, 2014. Maternal-fetal-infant dynamics of the C3-epimer of 25-hydroxyvitamin D. Clinical Biochemistry, 47, 816–822.

Balk SJ, 2011. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. Pediatrics, 127, e791–e817.

Barrueto F Jr, Wang-Flores HH, Howland MA, Hoffman RS and Nelson LS, 2005. Acute vitamin D intoxication in a child. Pediatrics, 116, e453–e456.

Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, Horst RL and Hollis BW, 2006. The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants. Breastfeeding Medicine, 1, 27–35.

Berry D and Hyppo€nen E, 2011. Determinants of vitamin D status: focus on genetic variations. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 20, 331–336.

Besbas N, Oner A, Akhan O, Saatci U, Bakkaloglu A and Topaloglu R, 1989. Nephrocalcinosis due to vitamin D intoxication. Turkish Journal of Pediatrics, 31, 239–244.

Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C and Wei SQ, 2018. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatrics, 172, 635–645.

Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E and Haddad JG, 1985. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 61, 969–975.

Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E and Haddad JG, 1986. Assessment of the free fraction of 25- hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 63, 954–959.

Billoo AG, Murtaza G, Memon MA, Khaskheli SA, Iqbal K and Rao MH, 2009. Comparison of oral versus injectable vitamin-D for the treatment of nutritional vitamin-D deﬁciency rickets. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan, 19, 428–431.

Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, Saltzman E and Dawson-Hughes B, 2008. Vitamin D(3) in fat tissue. Endocrine, 33, 90–94.

Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM and Simhan HN, 2007. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. Journal of Nutrition, 137, 2437–2442.

de Boer E, Hulshof K and Doest D, 2006. Voedselconsumptie van jonge peuters [Food consumption of young children]. TNO Report, 6269, 37.

Bøgevig S, Hoegberg LCG, Schou AJ, Schmidt IM, Vojdeman FJ, Kamperis K, Mølgaard C, Brot C and Christesen H, 2017. National vitamin D intoxication outbreak among infants due to a manufacturing error of vitamin D droplets: challenges for the healthcare system. Clinical Toxicology, 55, 385–386.

Bonjour JP, Kohrt W, Levasseur R, Warren M, Whiting S and Kraenzlin M, 2014. Biochemical markers for assessment of calcium economy and bone metabolism: application in clinical trials from pharmaceutical agents to nutritional products. Nutrition Research Reviews, 27, 252–267.

Borel P, Caillaud D and Cano NJ, 2015. Vitamin D bioavailability: state of the art. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 55, 1193–1205.

Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C and Demay M, 2008. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocrine Reviews, 29, 726–776.

Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Moμgaard C, Shamir R, Turck D and Van Goudoever J on Behalf of the ESPGHAN Committee on Nutrition, 2013. Vitamin D in the healthy European paediatric population. Journal of Pediatric, Gastroenterology and Nutrition, 56, 692–701.

Braun OH and Kauderer B, 1966. Nil nocere. Prevention of rickets in the neonatal period. Münchener Medizinische Wochenschrift, 108, 104–108.

Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, Vaes AMM, Dullemeijer C, de Groot LCPGM and Feskens EJM, 2016. Collection and analysis of published scientiﬁc information as preparatory work for the setting of Dietary Reference Values for Vitamin D. EFSA supporting publication 2016:EN-766, 171 pp.

Burmaster DE and Anderson PD, 1994. Principles of good practice for the use of Monte Carlo techniques in human health and ecological risk assessments. Risk Analysis, 14, 477–481.

van Buuren S, Schӧnbeck Y and van Dommelen P, 2012. Collection, collation and analysis of data in relation to reference heights and reference weights for female and male children and adolescents (0-18 years) in the EU, as well as in relation to the age of onset of puberty and the age at which different stages of puberty are reached in adolescents in the EU. Project developed on the procurement project CT/EFSA/NDA/2010/01. EFSA Supporting publication 2012:EN-255, 59 pp. https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2012.en-2255

Carter GD, 2011. Accuracy of 25-hydroxyvitamin D assays: confronting the issues. Current Drug Targets, 12, 19–28. Carter GD, 2012. 25-hydroxyvitamin D: a difﬁcult analyte. Clinical Chemistry, 58, 486–488.

Cashman KD, FitzGerald AP, Viljakainen HT, Jakobsen J, Michaelsen KF, Lamberg-Allardt C and Moμgaard C, 2011. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adolescent white girls. American Journal of Clinical Nutrition, 93, 549–555.

Cashman KD, Kiely M, Kinsella M, Durazo-Arvizu RA, Tian L, Zhang Y, Lucey A, Flynn A, Gibney MJ, Vesper HW, Phinney KW, Coates PM, Picciano MF and Sempos CT, 2013. Evaluation of Vitamin D Standardization Program protocols for standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data: a case study of the program’s potential for national nutrition and health surveys. American Journal of Clinical Nutrition, 97, 1235–1242.

Cesur Y, Caksen H, Gundem A, Kirimi E and Odabas D, 2003. Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deﬁciency rickets. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 16, 1105–1109.

Chambellan-Tison C, Horen B, Plat-Wilson G, Moulin P and Claudet I, 2007. Severe hypercalcemia due to vitamin D intoxication. Archives de Pe'diatrie, 14, 1328–1332.

Chandhoke PS, 2007. Evaluation of the recurrent stone former. Urologic Clinics of North America, 34, 315–322.

Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS and Hewison M, 2014. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 144 Pt A, 132–137.

COT (Committee on toxicity of chemicals in foods, consumer products and the environment), 2015. Statement on adverse effects of high levels of vitamin D. 78 pp.

Cranney A, Horsley T, O’Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garritty C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A and Mamaladze V, 2007. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evidence Report/Technology Assessment (Full Report), 158, 1–235.

Curhan GC, Willett WC, Speizer FE and Stampfer MJ, 2001. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. Kidney International, 59, 2290–2298.

Cusano NE, Thys-Jacobs S and Bilezikian JP, 2011. Hypercalcemia due to vitamin D toxicity. In: Feldman D, Pike JW and Adams JS (eds). *Vitamin D*. Academic Press, Elsevier, London. pp. 1381–1402.

Czech-Kowalska J, Pludowski P, Dobrzanska A, Kryskiewicz E, Karczmarewicz E, Gruszfeld D, Pleskaczynska A and Golkowska M, 2012. Impact of vitamin D supplementation on markers of bone mineral metabolism in term infants. Bone, 51, 781–786.

Dawodu A and Tsang RC, 2012. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. Advances in Nutrition, 3, 353–361.

Dawodu A, Zalla L, Woo JG, Herbers PM, Davidson BS, Heubi JE and Morrow AL, 2014. Heightened attention to supplementation is needed to improve the vitamin D status of breastfeeding mothers and infants when sunshine exposure is restricted. Maternal and Child Nutrition, 10, 383–397.

Dawodu A, Davidson B, Woo JG, Peng YM, Ruiz-Palacios GM, de Lourdes Guerrero M and Morrow AL, 2015. Sun exposure and vitamin D supplementation in relation to vitamin D status of breastfeeding mothers and infants in the global exploration of human milk study. Nutrients, 7, 1081–1093.

De Jong-Rubingh C and Bausch-Goldbohm RA, 2015. De Eet Compleet Test: 2-daags voedselconsumptie onderzoek onder kinderen van 1-4 jaar die een kinderdagverblijf bezoeken. TNO 2014 R11714 98 pp.

Debre R, 1948. Toxic effects of overdosage of vitamin D2 in children. American Journal of Diseases of Children, 75, 787–791.

DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernӓhrung), 2008. Ernӓhrungsbericht2008 [Nutrition Report 2008]. 442 pp. Dietzsch HJ, 1957. Avoidable disorders due to overdosage with vitamin D in infant welfare clinics. Deutsche Gesundheitswesen, 12, 266–272.

Dinour D, Beckerman P, Ganon L, Tordjman K, Eisenstein Z and Holtzman EJ, 2013. Loss-of-function mutations of CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis. Journal of Urology, 190, 552–557.

Doneray H, Ozkan B, Caner I, Ozkan A and Karakelleoglu C, 2008. Intragastric alendronate therapy in two infants with vitamin D intoxication: a new method. Clinical Toxicology, 46, 300–302.

Dror DK and Allen LH, 2010. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. Nutrition Reviews, 68, 465–477.

Dumas R, 1997. Hypercalciuria: etiologies and treatment. Archives de Pe'diatrie, 4, 351–358.

EFSA (European Food Safety Authority), 2010. Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making. EFSA Guidance for those carrying out systematic reviews. EFSA Journal 2010; 8(6):1637, 90 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1637

EFSA (European Food Safety Authority), 2011a. Report on the development of a food classiﬁcation and description system for exposure assessment and guidance on its implementation and use. EFSA Journal 2011;9(12):2489, 84 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2489

EFSA (European Food Safety Authority), 2011b. Use of the EFSA Comprehensive European Food Consumption Database in Exposure Assessment. EFSA Journal 2011;9(3):2097, 34 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2097

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2009. Scientiﬁc Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. EFSA Journal 2009;7(12):1423, 38 pp.

https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1423

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2010. Scientiﬁc Opinion on principles for deriving and applying Dietary Reference Values. EFSA Journal 2010;8(3):1458, 30 pp. https://doi.org/ 10.2903/j.efsa.2010.1458

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies), 2012a. Scientiﬁc Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. EFSA Journal 2012;10(7):2813, 45 pp. https://doi.org/10.2903/j.ef sa.2012.2813 https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2813

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies), 2012b. Scientiﬁc Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium. EFSA Journal 2012;10(7):2814, 44 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa. 2012.2814

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2013. Scientiﬁc Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA Journal 2013; 11(10):3408, 103 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3408

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014a. Scientiﬁc Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. EFSA Journal 2014;12(7):3760, 106 pp. https://doi.org/ 10.2903/j.efsa.2014.3760

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies), 2014b. Scientiﬁc Opinion on the safety of vitamin D-enriched UV-treated baker’s yeast. EFSA Journal 2014;12(1):3520, 19 pp. https://doi.org/10.2903/ j.efsa.2014.3520, 19 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3520

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientiﬁc Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D. EFSA Journal 2016;14(10):4547, 179 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547

EFSA Scientiﬁc Committee, Barlow S, Chesson A, Collins JD, Flynn A, Hardy A, Jany K-D, Knaap A, Kuiper H, Larsen J-C, Lovell D, Le Neindre P, Schans J, Schlatter S, Silano V, Skerfving S and Vannier P, 2009. Guidance of the Scientiﬁc Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA Journal 2009;7(6):1150, 72 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1150

EFSA Scientiﬁc Committee, Hardy A, Benford D, Halldorsson T, Jeger MJ, Knutsen KH, More S, Mortensen A, Naegeli H, Noteborn H, Ockleford C, Ricci A, Rychen G, Silano V, Solecki R, Turck D, Aerts M, Bodin L, Davis A, Edler L, Gundert-Remy U, Sand S, Slob W, Bottex B, Abrahantes JC, Marques DC, Kass G and Schlatter JR, 2017a. Update: Guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA Journal 2017;15(1):4658, 41 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4658

EFSA Scientiﬁc Committee, Hardy A, Benford D, Halldorsson T, Jeger MJ, Knutsen HK, More S, Naegeli H, Noteborn H, Ockleford C, Ricci A, Rychen G, Schlatter JR, Silano V, Solecki R, Turck D, Bresson J-L, Dusemund B, Gundert-Remy U, Kersting M, Lambre C, Penninks A, Tritscher A, Waalkens-Berendsen I, Woutersen R, Arcella D, Court Marques D, Dorne J-L, Kass GEN and Alicja M, 2017b. Guidance on the risk assessment of substances present in food intended forinfants below 16 weeks of age. EFSA Journal 2017;15(5):4849, 58 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4849

Elarqam L, Babakhouya A, Chaouki S, Atmani A, Bouharrou A and Hida M, 2007. L’intoxication par la vitamine D chez le nourrisson. Journal de Pe'diatrie et de Pue'riculture, 20, 203–205.

Emel T, Dogan DA, Erdem G and Faruk O, 2012. Therapy strategies in vitamin D deﬁciency with or without rickets: efﬁciency of low-dose stoss therapy. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 25, 107–110.

Engelsen O, Brustad M, Aksnes L and Lund E, 2005. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. Photochemistry and Photobiology, 81, 1287–1290.

Evira, 2017. D-vitamiinilla tӓydennetyt elintarvikkeet Suomessa, tuotteiden markkinoilletulo ja koostumus vuosina 2012-2016. Eviran raportti. DNo 7187/0071/2016, 35 pp.

Fantino M and Gourmet E, 2008. Nutrient intakes in 2005 by non-breast fed French children of less than 36 months. Archives de Pe'diatrie, 15, 446–455.

Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P and Herrmann M, 2012. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. Clinical Chemistry, 58, 531–542.

Fomon SJ, Younoszai MK and Thomas LN, 1966. Inﬂuence of vitamin D on linear growth of normal full-term infants. Journal of Nutrition, 88, 345–350.

Fraser D, 1967. The relation between infantile hypercalcemia and vitamin D–public health implications in North America. Pediatrics, 40, 1050–1061.

Gallo S, Comeau K, Vanstone C, Agellon S, Sharma A, Jones G, L’Abbe M, Khamessan A, Rodd C and Weiler H, 2013a. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. Journal of the American Medical Association, 309, 1785–1792.

Gallo S, Phan A, Vanstone CA, Rodd C and Weiler HA, 2013b. The change in plasma 25-hydroxyvitamin D did not differ between breast-fed infants that received a daily supplement of ergocalciferol or cholecalciferol for 3 months. Journal of Nutrition, 143, 148–153.

Gallo S, Comeau K, Agellon S, Vanstone C, Sharma A, Jones G, L’Abbe M, Khamessan A, Weiler H and Rodd C, 2014a. Methodological issues in assessing plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in newborn infants. Bone, 61, 186–190.

Gallo S, Comeau K, Sharma A, Vanstone CA, Agellon S, Mitchell J, Weiler HA and Rodd C, 2014b. Redeﬁning normal bone and mineral clinical biochemistry reference intervals for healthy infants in Canada. Clinical Biochemistry, 47, 27–32.

Gallo S, Hazell T, Vanstone CA, Agellon S, Jones G, L’Abbe M, Rodd C and Weiler HA, 2016. Vitamin D supplementation in breastfed infants from Montreal, Canada: 25-hydroxyvitamin D and bone health effects from a follow-up study at 3 years of age. Osteoporosis International, 27, 2459–2466.

Ghazali S and Barratt TM, 1974. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. Archives of Disease in Childhood, 49, 97–101.

Godang K, Froslie KF, Henriksen T, Qvigstad E and Bollerslev J, 2014. Seasonal variation in maternal and umbilical cord 25(OH) vitamin D and their associations with neonatal adiposity. European Journal of Endocrinology, 170, 609–617.

Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A and Cox JE, 2008. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 93, 2716–2721.

Grant CC, Stewart AW, Scragg R, Milne T, Rowden J, Ekeroma A, Wall C, Mitchell EA, Crengle S, Trenholme A, Crane J and Camargo CA Jr, 2014. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. Pediatrics, 133, e143–e153.

Greer FR, Searcy JE, Levin RS, Steichen JJ, Steichen-Asche PS and Tsang RC, 1982. Bone mineral content and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in breast-fed infants with and without supplemental vitamin D: one-year follow-up. Journal of Pediatrics, 100, 919–922.

Harnot J, Verma S, Singhi S, Sankhyan N, Sachdeva N and Bharti B, 2017. Comparison of 300,000 and 600,000 IU Oral Vitamin-D Bolus for Vitamin-D Deﬁciency in Young Children. Indian Journal of Pediatrics, 84, 111–116.

Hauta-Alus HH, Korkalo L, Holmlund-Suila EM, Rosendahl J, Valkama SM, Enlund-Cerullo M, Helve OM, Hytinantti TK, Makitie OM, Andersson S and Viljakainen HT, 2017. Food and nutrient intake and nutrient sources in 1-year-old infants in Finland: A cross-sectional analysis. Nutrients, 9, pii: E1309.

Hazell TJ, Gallo S, Berzina I, Vanstone CA, Rodd C and Weiler HA, 2014. Plasma 25-hydroxyvitamin D, more so than its epimer, has a linear relationship to leaner body composition across infancy in healthy term infants. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 39, 1137–1143.

Hazell TJ, Gallo S, Vanstone CA, Agellon S, Rodd C and Weiler HA, 2017. Vitamin D supplementation trial in infancy: body composition effects at 3 years of age in a prospective follow-up study from Montreal. Pediatric Obesity, 12, 38–47.

Heaney RP, Recker RR and Ryan RA, 1999. Urinary calcium in perimenopausal women: normative values. Osteoporosis International, 9, 13–18.

Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF and Barger-Lux MJ, 2003. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. American Journal of Clinical Nutrition, 77, 204–210.

Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP and Buijs MM, 2012. Accuracy of 6 routine 25-hydroxyvitamin D assays: inﬂuence of vitamin D binding protein concentration. Clinical Chemistry, 58, 543–548.

Higgins JP, White IR and Anzures-Cabrera J, 2008. Meta-analysis of skewed data: combining results reported on log-transformed or raw scales. Statistics in Medicine, 27, 6072–6092.

Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Muller MJ and Scheidt-Nave C, 2008. Vitamin D status and health correlates among German adults. European Journal of Clinical Nutrition, 62, 1079–1089.

Holick MF, 1994. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D–new horizons for the 21st century. American Journal of Clinical Nutrition, 60, 619–630.

Holick MF, 1999. Vitamin D. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC(ed.). Modern nutrition in health and disease. Lippincott Willams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp 329-345.

Holick MF, 2006a. Vitamin D. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B and Cousins RJ (eds.). Modern Nutrition in Health and Disease. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. pp. 376–395.

Holick MF, 2006b. Resurrection of vitamin D deﬁciency and rickets. Journal of Clinical Investigation, 116, 2062–2072.

Holick MF, 2007. Vitamin D deﬁciency. New England Journal of Medicine, 357, 266–281.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM and Endocrine Society, 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deﬁciency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 96, 1911–1930.

Hollis BW and Wagner CL, 2004. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. American Journal of Clinical Nutrition, 80, 1752S–1758S.

Hollis BW, Lowery JW, Pittard WB 3rd, Guy DG and Hansen JW, 1996. Effect of age on the intestinal absorption of vitamin D3-palmitate and nonesteriﬁed vitamin D2 in the term human infant. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 81, 1385–1388.

Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M and Wagner CL, 2011. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. Journal of Bone and Mineral Research, 26, 2341–2357.

Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, Ebeling M, Shary JR, Smith PG, Taylor SN, Morella K, Lawrence RA and Hulsey TC, 2015. Maternal Versus Infant Vitamin D Supplementation During Lactation: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics, 136, 625–634.

Holmberg I, Berlin T, Ewerth S and Bjorkhem I, 1986. 25-Hydroxylase activity in subcellular fractions from human liver. Evidence for different rates of mitochondrial hydroxylation of vitamin D2 and D3. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 46, 785–790.

Holmlund-Suila E, Viljakainen H, Hytinantti T, Lamberg-Allardt C, Andersson S and Makitie O, 2012. High-dose vitamin d intervention in infants–effects on vitamin d status, calcium homeostasis, and bone strength. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 97, 4139–4147.

Holst-Gemeiner D, Gemeiner M, Pilz I and Swoboda W, 1978. Plasma 25-hydroxycholecalciferol after daily vitamin D administration in comparison with massive single-dose prophylaxis (author’s transl). Wiener Klinische Wochenschrift, 90, 509–512.

Holt E and Wysolmerski JJ, 2011. Parathyroid hormone, parathyroid hormone-related protein, and calcitonin. In: Vitamin D (ed.). Feldman D, Pike JW and Adams JS. Academic Press, San Diego, CA, USA. pp. 725–745.

Hoppe B, Hesse A, Neuhaus T, Fanconi S, Blau N, Roth B and Leumann E, 1997. Inﬂuence of nutrition on urinary oxalate and calcium in preterm and term infants. Pediatric Nephrology, 11, 687–690.

Houghton LA and Vieth R, 2006. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. American Journal of Clinical Nutrition, 84, 694–697.

Hutchinson MS, Grimnes G, Joakimsen RM, Figenschau Y and Jorde R, 2010. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromso study. European Journal of Endocrinology, 162, 935–942.

Huynh J, Lu T, Liew D, Doery JC, Tudball R, Jona M, Bhamjee R and Rodda CP, 2017. Vitamin D in newborns. A randomised controlled trial comparing daily and single oral bolus vitamin D in infants. Journal of Paediatrics and Child Health, 53, 163–169.

Hyppӧnen E, Fararouei M, Sovio U, Hartikainen AL, Pouta A, Robertson C, Whittaker JC and Jarvelin MR, 2011. High-dose vitamin D supplements are not associated with linear growth in a large Finnish cohort. Journal of Nutrition, 141, 843–848.

IOM (Institute of Medicine), 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press, Washington, DC, USA, 1115 pp.

Itkonen ST, Skaffari E, Saaristo P, Saarnio EM, Erkkola M, Jakobsen J, Cashman KD and Lamberg-Allardt C, 2016. Effects of vitamin D2-fortiﬁed bread v. supplementation with vitamin D2 or D3 on serum 25-hydroxyvitamin D metabolites: an 8-week randomised-controlled trial in young adult Finnish women. British Journal of Nutrition, 115, 1232–1239.

Jeans PC and Stearns G, 1938. The effect of vitamin D on linear growth in infancy: II. The effect of intakes above 1,800 U.S.P. units daily. Journal of Pediatrics, 13, 730–740.

Johnsen MS, Grimnes G, Figenschau Y, Torjesen PA, Almas B and Jorde R, 2014. Serum free and bio-available 25- hydroxyvitamin D correlate better with bone density than serum total 25-hydroxyvitamin D. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 74, 177–183.

Jones G, 2008. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. American Journal of Clinical Nutrition, 88, 582S–586S.

Jones G, 2013. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D(2), vitamin D(3), and vitamin D analogs. Annual Review of Nutrition, 33, 23–44.

Jones G, 2014. Vitamin D. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR (ed.). Modern nutrition in health and disease. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, PA, USA. pp. 278–292.

Jones G, Strugnell SA and DeLuca HF, 1998. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiological Reviews, 78, 1193–1231.

Jones AN, Blank RD, Lindstrom MJ, Penniston KL and Hansen KE, 2010. Adjustment for body mass index and calcitrophic hormone levels improves the diagnostic accuracy of the spot urine calcium-to-creatinine ratio. Osteoporosis International, 21, 1417–1425.

Jones AN, Shafer MM, Keuler NS, Crone EM and Hansen KE, 2012. Fasting and postprandial spot urine calcium-to- creatinine ratios do not detect hypercalciuria. Osteoporosis International, 23, 553–562.

Jones G, Prosser DE and Kaufmann M, 2012. 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. Archives of Biochemistry and Biophysics, 523, 9–18.

Jones KS, Assar S, Harnpanich D, Bouillon R, Lambrechts D, Prentice A and Schoenmakers I, 2014. 25(OH)D2 half- life is shorter than 25(OH)D3 half-life and is inﬂuenced by DBP concentration and genotype. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 99, 3373–3381.

Jones G, Kottler ML and Schlingmann KP, 2017. Genetic diseases of vitamin D metabolizing enzymes. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 46, 1095–1117.

Josefson JL, Feinglass J, Rademaker AW, Metzger BE, Zeiss DM, Price HE and Langman CB, 2013. Maternal obesity and vitamin D sufﬁciency are associated with cord blood vitamin D insufﬁciency. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 98, 114–119.

Kara C, Gunindi F, Ustyol A and Aydin M, 2014. Vitamin D intoxication due to an erroneously manufactured dietary supplement in seven children. Pediatrics, 133, e240–e244.

Kersting M and Clause K, 2003. Ernӓhrungsphysiologische Auswertung einer reprӓsentativen Verzehrsstudie bei Sӓuglingen und Kleinkindern VELS mit dem Instrumentarium der DONALD Studie, 103 pp.

Ketha H, Wadams H, Lteif A and Singh RJ, 2015. Iatrogenic vitamin D toxicity in an infant–a case report and review of literature. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 148, 14–18.

Kiely M, O’Donovan SM, Kenny LC, Hourihane JO, Irvine AD and Murray DM, 2017. Vitamin D metabolite concentrations in umbilical cord blood serum and associations with clinical characteristics in a large prospective mother-infant cohort in Ireland. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 167, 162–168.

Kovacs CS, 2008. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. American Journal of Clinical Nutrition, 88, 520S–528S.

Koyun M, Guven AG, Filiz S, Akman S, Akbas H, Baysal YE and Dedeoglu N, 2007. Screening for hypercalciuria in schoolchildren: what should be the criteria for diagnosis? Pediatric Nephrology, 22, 1297–1301.

Kristensen HL, Rosenqvist E and Jakobsen J, 2012. Increase of vitamin D(2) by UV-B exposure during the growth phase of white button mushroom (Agaricus bisporus). Food & Nutrition Research, 56, 7114.

Kunz C, von Lilienfeld-Toal H, Niesen M and Burmeister W, 1982. 25-hydroxy-vitamin-D in serum of newborns and infants during continuous oral vitamin D treatment (author’s transl). Padiatrie und Padologie, 17, 181–185.

Lehmann B and Meurer M, 2010. Vitamin D metabolism. Dermatologic Therapy, 23, 2–12.

Lehmann U, Hirche F, Stangl GI, Hinz K, Westphal S and Dierkes J, 2013. Bioavailability of vitamin D(2) and D(3) in healthy volunteers, a randomized placebo-controlled trial. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 98, 4339–4345.

Lennox A, Sommerville J, Ong K, Henderson H and Allen R (Department of Health, Food Standards Agency), 2013. Diet and Nutrition Survey of Infants and Young Children, 2011. 108 pp.

Leslie SW and Taneja A, 2017. Hypercalciuria. In: StatPearls. Treasure Island (FL).

Lo CW, Paris PW, Clemens TL, Nolan J and Holick MF, 1985. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. American Journal of Clinical Nutrition, 42, 644–649.

Lukaszkiewicz J, Proszynska K, Lorenc RS and Ludwiczak H, 1987. Hepatic microsomal enzyme induction: treatment of vitamin D poisoning in a 7 month old baby. British Medical Journal (Clinical Research Edition), 295, 1173.

Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, Mughal MZ, Masher MI, Bhutta ZA, Walraven G and Chandramohan D, 2012. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. Lancet, 379, 1419–1427.

Marie J, Hennequet A, Marandian H and Momenzadeh A, 1969. Hypervitaminosis D2 due to daily ingestion of hydro-alcoholic solution of 400 U.I. per drop. Recovery following calcium-free diet and corticotherapy. Annales de Pe'diatrie, 16, 24–26.

Markestad T (Doctoral Thesis. University of Bergen, Bergen, Norway), 1984. Studies on vitamin D requirements and vitamin D metabolism in infancy and early childhood.

Markestad T, Hesse V, Siebenhuner M, Jahreis G, Aksnes L, Plenert W and Aarskog D, 1987. Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: effect on vitamin D metabolites, calcium, and phosphorus. American Journal of Clinical Nutrition, 46, 652–658.

Marriott LD, Robinson SM, Poole J, Borland SE, Godfrey KM, Law CM, Inskip HM and Southampton Women’s Survey Study G, 2008. What do babies eat? Evaluation of a food frequency questionnaire to assess the diets of infants aged 6 months. Public Health Nutrition, 11, 751–756.

Matos V, van Melle G, Boulat O, Markert M, Bachmann C and Guignard JP, 1997. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. Journal of Pediatrics, 131, 252–257.

Meena P, Dabas A, Shah D, Malhotra RK, Madhu SV and Gupta P, 2017. Sunlight Exposure and Vitamin D Status in Breastfed Infants. Indian Pediatrics, 54, 105–111.

Melamed ML, Michos ED, Post W and Astor B, 2008. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. Archives of Internal Medicine, 168, 1629–1637.

Mete E, Dilmen U, Energin M, Ozkan B and Guler I, 1997. Calcitonin therapy in vitamin D intoxication. Journal of Tropical Pediatrics, 43, 241–242.

Michaelsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeborg R, Byberg L, Sundstrom J, Berglund L, Arnlov J, Hellman P, Blomhoff R, Wolk A, Garmo H, Holmberg L and Melhus H, 2010. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. American Journal of Clinical Nutrition, 92, 841–848.

Milesevic J, Samaniego L, Kiely M, Glibetic M, Roe M and Finglas P, 2018. Specialized food composition dataset for vitamin D content in foods based on European standards: Application to dietary intake assessment. Food Chemistry, 240, 544–549.

Mimouni FB and Shamir R, 2009. Vitamin D requirements in the ﬁrst year of life. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 12, 287–292.

Misselwitz J and Hesse V, 1986. Hypercalcemia following prophylactic vitamin D administration. Kinderarztliche Praxis, 54, 431–438.

Mittal H, Rai S, Shah D, Madhu SV, Mehrotra G, Malhotra RK and Gupta P, 2014. 300,000 IU or 600,000 IU of oral vitamin D3 for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trial. Indian Pediatrics, 51, 265–272.

Moyersoen I, Demarest S, De Ridder K, Tafforeau J, Lachat C and Van Camp J, 2017. Fat-soluble vitamin intake from the consumption of food, fortiﬁed food and supplements: design and methods of the Beμgian VITADEK study. Archives of Public Health, 75, 31.

Moyersoen I, Lachat C, Cuypers K, Ridder K, Devleesschauwer B, Tafforeau J, Vandevijvere S, Vansteenland M, De Meulenaer B, Van Camp J and Van Oyen H, 2018. Do current fortiﬁcation and supplementation programs assure adequate intake of fat-soluble vitamins in Beμgian infants, toddlers, pregnant women, and lactating women? Nutrients, 10, 223.

Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Makitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Savendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hypponen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G and Hogler W, 2016. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 101, 394–415.

Nama N, Menon K, Iliriani K, Pojsupap S, Sampson M, O’Hearn K, Zhou LL, McIntyre L, Fergusson D and McNally JD, 2016. A systematic review of pediatric clinical trials of high dose vitamin D. PeerJ, 4, e1701.

Nguema-Asseko B, Ganga-Zandzou PS, Ovono F, Lendoye E, Lemamy GJ, Akendengue B and Milama EN, 2005. Vitamin D status in Gabonese children. Archives de Pe'diatrie, 12, 1587–1590.

Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J, Floropoulou E, Lagona E, Tsagris V, Costalos C and Antsaklis A, 2006. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. Calciﬁed Tissue International, 78, 337–342.

Noble S and Emmett P, 2001. Food and nutrient intake in a cohort of 8-month-old infants in the south-west of England in 1993. European Journal of Clinical Nutrition, 55, 698–707.

Noble S and Emmett P, 2006. Differences in weaning practice, food and nutrient intake between breast- and formula-fed 4-month-old infants in England. Journal of Human Nutrition and Dietetics, 19, 303–313.

Norman AW, 2008. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. American Journal of Clinical Nutrition, 88, 491S–499S.

Ooms N, van Daal H, Beijers AM, Gerrits GP, Semmekrot BA and van den Ouweland JM, 2016. Time-course analysis of 3-epi-25-hydroxyvitamin D3 shows markedly elevated levels in early life, particularly from vitamin D supplementation in preterm infants. Pediatric Research, 79, 647–653.

Oqali (Observatoire de la qualite' de l’alimentation), 2014. Laits infantiles. Premie're caracte'risation du secteur (donne'es 2012). 93 pp.

Paul AA, Black AE, Evans J, Cole TJ and Whitehead RG, 1988. Breastmilk intake and growth from two to ten months. Journal of Human Nutrition and Dietetics, 1, 437–450.

Paulson SK and DeLuca HF, 1986. Vitamin D metabolism during pregnancy. Bone, 7, 331–336.

Pavlovic M and Berenji K, 2014. From Rickets Prevention to Vitamin D Intoxication. European Journal of General Medicine, 11, 200–202.

Pehlivan I, Hatun S, Aydogan M, Babaoglu K and Gokalp AS, 2003. Maternal vitamin D deﬁciency and vitamin D supplementation in healthy infants. Turkish Journal of Pediatrics, 45, 315–320.

Peng SK and Taylor CB, 1980. Probably role of excesses of vitamin D in genesis of arteriosclerosis. Paroi Arterielle, 6, 63–67.

Pettifor JM, Bikle DD, Cavaleros M, Zachen D, Kamdar MC and Ross FP, 1995. Serum levels of free 1, 25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. Annals of Internal Medicine, 122, 511–513.

Pietrek J, Preece MA, Windo J, O’Riordan JL, Dunnigan MG, McIntosh WB and Ford JA, 1976. Prevention of vitamin-D deﬁciency in Asians. Lancet, 1, 1145–1148.

Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD, Snijder MB, van Dam RM and Dekker JM, 2009. Vitamin D and mortality in older men and women. Clinical Endocrinology, 71, 666–672.

Pincus JB, Gittleman JF, Sobel AE and Schmerzler E, 1954. Effects of vitamin D on the serum calcium and phosphorus levels in infants during the ﬁrst week of life. Pediatrics, 13, 178–185.

Pittard WB 3rd, Geddes KM, Hulsey TC and Hollis BW, 1991. How much vitamin D for neonates? American Journal of Diseases of Children, 145, 1147–1149.

Pludowski P, Socha P, Karczmarewicz E, Zagorecka E, Lukaszkiewicz J, Stolarczyk A, Piotrowska-Jastrzebska J, Kryskiewicz E, Lorenc RS and Socha J, 2011. Vitamin D supplementation and status in infants: a prospective cohort observational study. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 53, 93–99.

Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, Tamez H, Zhang D, Bhan I, Karumanchi SA, Powe NR and Thadhani R, 2013. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. New England Journal of Medicine, 369, 1991–2000.

Pronicka E, Ciara E, Halat P, Janiec A, Wojcik M, Rowinska E, Rokicki D, Pludowski P, Wojciechowska E, Wierzbicka A, Ksiazyk JB, Jacoszek A, Konrad M, Schlingmann KP and Litwin M, 2017. 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. Journal of Applied Genetics, 58, 349–353.

Radlovic N, Lekovic Z, Ristic D, Radlovic V, Djuricic G, Dimitrijevic A and Vuletic B, 2014. Case report of acute vitamin D intoxication in an infant. Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo, 142, 736–739.

Rajakumar K, Reis EC and Holick MF, 2013. Dosing error with over-the-counter vitamin D supplement: a risk for vitamin D toxicity in infants. Clinical Pediatrics, 52, 82–85.

Reboul E, 2015. Intestinal absorption of vitamin D: from the meal to the enterocyte. Food & Function, 6, 356–362.

Ribot C, 1981. Etude des taux plasmatiques de 25-OH-D, chez le nouveau-ne' a' terme et le pre'mature', apre's administration de 1000 UI de vitamine D par voie orale. Le Journal des Agreges, 14, 5.

Ring E and Borkenstein M, 1987. Use of the calcium-creatinine ratio in diagnosis and therapy. Padiatrie und Padologie, 22, 245–250.

Roe MA, Bell S, Oseredczuk M, Christensen T, Westenbrink S, Pakkala H, Presser K and Finglas PM, 2013. Updated food composition database for nutrient intake. Project developed on the procurement project CFT/EFSA/DCM/ 2011/03. EFSA Supporting publication 2013:EN-355, 21 pp. https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2013.en-2355

Ronnefarth G and Misselwitz J, 2000. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. Members of the Arbeitsgemeinschaft fur padiatrische Nephrologie. Pediatric Nephrology, 14, 1016–1021.

Rosendahl J, Valkama S, Holmlund-Suila E, Enlund-Cerullo M, Hauta-Alus H, Helve O, Hytinantti T, Levalahti E, Kajantie E, Viljakainen H, Makitie O and Andersson S, 2018. Effect of higher vs standard dosage of vitamin D3 supplementation on bone strength and infection in healthy infants: a randomized clinical trial. JAMA Pediatrics, 172, 646–654. [Epub ahead of print].

Rothberg AD, Pettifor JM, Cohen DF, Sonnendecker EW and Ross FP, 1982. Maternal-infant vitamin D relationships during breast-feeding. Journal of Pediatrics, 101, 500–503.

Saadi HF, Dawodu A, Afandi B, Zayed R, Benedict S, Nagelkerke N and Hollis BW, 2009. Effect of combined maternal and infant vitamin D supplementation on vitamin D status of exclusively breastfed infants. Maternal and Child Nutrition, 5, 25–32.

SACN (Scientiﬁc Advisory Committee on Nutrition), 2016. Vitamin D and Health report. 304 pp.

Sagsak E, Savas-Erdeve S, Keskin M, Cetinkaya S and Aycan Z, 2015. The use of pamidronate for acute vitamin D intoxication, clinical experience with three cases. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 28, 709– 712.

Salle BL, Delvin E and Glorieux F, 2002. [Vitamin D and pregnancy]. Bulletin de L’Academie Nationale de Medecine, 186, 369–376; discussion 376-367.

Saneei P, Salehi-Abargouei A and Esmaillzadeh A, 2013. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews, 14, 393–404.

Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr and Grant CC, 2016. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. Maternal and Child Nutrition, 12, 647–668.

Sargent JD, Stukel TA, Kresel J and Klein RZ, 1993. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. Journal of Pediatrics, 123, 393–397.

SCF (Scientiﬁc Committee for Food), 1993. Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientiﬁc Committee for Food, 31st Series. Food - Science and Technique, European Commission, Luxembourg, 248 pp.

SCF (Scientiﬁc Committee on Food), 2000. Guidelines of the Scientiﬁc Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. SCF/CS/NUT/UPPLEV/11 Final, 11 pp.

SCF (Scientiﬁc Committee on Food), 2003. Opinion of the Scientiﬁc Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. 35 pp.

Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, Misselwitz J, Klaus G, Kuwertz-Broking E, Fehrenbach H, Wingen AM, Guran T, Hoenderop JG, Bindels RJ, Prosser DE, Jones G and Konrad M, 2011. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. New England Journal of Medicine, 365, 410–421.

Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, Dursun I, Patti M, Kranz B, Pronicka E, Ciara E, Akcay T, Bulus D, Cornelissen EA, Gawlik A, Sikora P, Patzer L, Galiano M, Boyadzhiev V, Dumic M, Vivante A, Kleta R, Dekel B, Levtchenko E, Bindels RJ, Rust S, Forster IC, Hernando N, Jones G, Wagner CA and Konrad M, 2016. Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. Journal of the American Society of Nephrology, 27, 604–614.

Seamans KM and Cashman KD, 2009. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. American Journal of Clinical Nutrition, 89, 1997S–2008S.

Seino Y, Ishii T, Shimotsuji T, Ishida M and Yabuuchi H, 1981. Plasma active vitamin D concentration in low birthweight infants with rickets and its response to vitamin D treatment. Archives of Disease in Childhood, 56, 628–632.

Shajari A, Shakib M, Nourani F, Zaki M and Kheirandish M, 2009. Urinary calcium/creatinin ratio with different dosages of vitamin D3 prophylaxis in infants. Iranian Journal of Pediatrics, 19, 159–163.

Shakiba M, Sadr S, Nefei Z, Mozaffari-Khosravi H, Lotﬁ MH and Bemanian MH, 2010. Combination of bolus dose vitamin D with routine vaccination in infants: a randomised trial. Singapore Medical Journal, 51, 440–445.

Shakiba M, Pahloosye A, Mirouliaei M and Islami Z, 2014. Comparison of two regimens of vitamin D supplementation for vitamin D-deﬁcient neonates. Singapore Medical Journal, 55, 266–270.

Sharawat IK, 2016. Hypervitaminosis D with dyslipidemia: an unusual scenario. Indian Pediatrics, 53, 174–175.

Sharma LK, Dutta D, Sharma N and Gadpayle AK, 2017. The increasing problem of subclinical and overt hypervitaminosis D in India: An institutional experience and review. Nutrition, 34, 76–81.

Shin JS, Choi MY, Longtine MS and Nelson DM, 2010. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. Placenta, 31, 1027–1034.

Siafarikas A, Piazena H, Feister U, Bulsara MK, Meffert H and Hesse V, 2011. Randomised controlled trial analysing supplementation with 250 versus 500 units of vitamin D3, sun exposure and surrounding factors in breastfed infants. Archives of Disease in Childhood, 96, 91–95.

Singh RJ, Taylor RL, Reddy GS and Grebe SK, 2006. C-3 epimers can account for a signiﬁcant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 91, 3055–3061.

Smollin C and Srisansanee W, 2014. Vitamin D toxicity in an infant: case ﬁles of the University of California, San Francisco medical toxicology fellowship. Journal of Medical Toxicology, 10, 190–193.

Snellman G, Melhus H, Gedeborg R, Byberg L, Berglund L, Wernroth L and Michaelsson K, 2010. Determining vitamin D status: a comparison between commercially available assays. PLoS ONE, 5, e11555.

Specker BL and Tsang RC, 1987. Cyclical serum 25-hydroxyvitamin D concentrations paralleling sunshine exposure in exclusively breast-fed infants. Journal of Pediatrics, 110, 744–747.

Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N and Tsang RC, 1985. Sunshine exposure and serum 25- hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. Journal of Pediatrics, 107, 372–376.

Stafford N, 2016. News. Vitamin D supplements poison dozens of Danish children. BMJ. British Medical Journal, 354, i4534.

Stepman HC, Vanderroost A, Stockl D and Thienpont LM, 2011. Full-scan mass spectral evidence for 3-epi-25- hydroxyvitamin D(3) in serum of infants and adults. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 49, 253–256.

Tai SS, Bedner M and Phinney KW, 2010. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Analytical Chemistry, 82, 1942–1948.

Tekin N, Kural N and Torun M, 1997. Renal function in children with hypercalciuria. Turkish Journal of Pediatrics, 39, 335–339.

Thacher TD, Fischer PR, Obadoﬁn MO, Levine MA, Singh RJ and Pettifor JM, 2010. Comparison of metabolism of vitamins D2 and D3 in children with nutritional rickets. Journal of Bone and Mineral Research, 25, 1988–1995.

Thompson GR, Lewis B and Booth CC, 1966. Absorption of vitamin D3-3H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. Journal of Clinical Investigation, 45, 94–102.

Thorsdottir I, Thorisdottir AV and Pa'lsson GI, 2008. Mataræði 'ıslenskra ungbarna 2005–2007. University Press, Reykjav'ık, Iceland. p. 59.

Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppӧnen E, Berry J, Vieth R and Lanham-New S, 2012. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Clinical Nutrition, 95, 1357–1364.

Tripkovic L, Wilson LR, Hart K, Johnsen S, de Lusignan S, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G and Elliott R, 2017. Daily supplementation with 15 μg vitamin D2 compared with vitamin D3 to increase wintertime 25- hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12-wk randomized, placebo- controlled food-fortiﬁcation trial. The American Journal of Clinical Nutrition, 106, 481–490.

Trolle E, Holmboe Gondolf U, Ege M, Kørup K, Hess Ygill K and Christensen T, 2013. Danskernes kostvaner Spaedog småbørn 2006-2007. DTU Fødevareinstituttet, pp. 82.

Ulbrych-Jablonska A, 1972. The hypocalcemic effect of glucagon in cases of hypercalcemia. Helvetica Paediatrica Acta, 27, 613–615.

Valkama S, Holmlund-Suila E, Enlund-Cerullo M, Rosendahl J, Hauta-alus H, Helve O, Hytinantti T, Viljakainen H, Andersson S and Mӓkitie O, 2017. No Severe Hypercalcemia with Daily Vitamin D3 Supplementation of up to 30 μg during the First Year of Life. Hormone Research in Paediatrics, 88, 147–154.

Vanlint S, 2013. Vitamin D and Obesity. Nutrients, 5, 949–956.

Verkaik-Kloosterman J, Beukers MH, Jansen-van der Vliet M and Ocke MC, 2017a. Vitamin D intake of Dutch infants from the combination of (fortiﬁed) foods, infant formula, and dietary supplements. European Journal of Nutrition, 56, 581–590.

Verkaik-Kloosterman J, Seves SM and Ocke MC, 2017b. Vitamin D concentrations in fortiﬁed foods and dietary supplements intended for infants: Implications for vitamin D intake. Food Chemistry, 221, 629–635.

Vervel C, Zeghoud F, Boutignon H, Tjani JC, Walrant-Debray O and Garabedian M, 1997. Fortiﬁed milk and supplements of oral vitamin D. Comparison of the effect of two doses of vitamin D (500 and 1,000 UI/d) during the ﬁrst trimester of life. Archives de Pe'diatrie, 4, 126–132.

Vieth R, 1990. The mechanisms of vitamin D toxicity. Bone and Mineral, 11, 267–272.

Vieth R, 1999. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. American Journal of Clinical Nutrition, 69, 842–856.

Viljakainen HT, Palssa A, Karkkainen M, Jakobsen J and Lamberg-Allardt C, 2006. How much vitamin D3 do the elderly need? Journal of the American College of Nutrition, 25, 429–435.

Wagner CL and Greer FR, 2008. Prevention of rickets and vitamin D deﬁciency in infants, children, and adolescents. Pediatrics, 122, 1142–1152.

Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M and Hollis BW, 2006. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. Breastfeeding Medicine, 1, 59–70.

Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C and Ashwell M, 2010. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. Steroids, 75, 477–488.

Weaver C and Heaney R, 2014. Calcium. In: Ross A, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR (ed.). Modern Nutrition in Health and Disease. Lippincott Williams & Wilkins / Wolters Kluwer, Baltimore. pp. 133–149.

Webb AR, DeCosta BR and Holick MF, 1989. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 68, 882–887.

Wegienka G, Kaur H, Sangha R and Cassidy-Bushrow AE, 2016. Maternal-Cord Blood Vitamin D Correlations Vary by Maternal Levels. Journal of Pregnancy, 2016, 7474192.

West TE, Sinclair L, Joffe M and O’Riordan JL, 1971. Treatment of hypercalcaemia with calcitonin. Lancet, 1, 675–678. WHO Multicentre Growth Reference Study Group (World Health Organization), 2006. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. 312 pp.

Young BE, Cooper EM, McIntyre AW, Kent T, Witter F, Harris ZL and O’Brien KO, 2014. Placental vitamin D receptor (VDR) expression is related to neonatal vitamin D status, placental calcium transfer, and fetal bone length in pregnant adolescents. FASEB Journal, 28, 2029–2037.

Yousefzadeh P, Shapses SA and Wang X, 2014. Vitamin D binding protein impact on 25-Hydroxyvitamin D levels under different physiologic and pathologic conditions. International Journal of Endocrinology, 2014, 981581.

Zeghoud F, Ben-Mekhbi H, Djeghri N and Garabedian M, 1994. Vitamin D prophylaxis during infancy: comparison of the long-term effects of three intermittent doses (15, 5, or 2.5 mg) on 25-hydroxyvitamin D concentrations. American Journal of Clinical Nutrition, 60, 393–396.

Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H, Walrant-Debray O, Boutignon H and Garabedian M, 1997. Subclinical vitamin D deﬁciency in neonates: deﬁnition and response to vitamin D supplements. American Journal of Clinical Nutrition, 65, 771–778.

Ziegler EE, Nelson SE and Jeter JM, 2014. Vitamin D supplementation of breastfed infants: a randomized dose- response trial. Pediatric Research, 76, 177–183.

# **Saīsinājumi**

1,25(OH)2D 1,25-dihidroksi D vitamīns

25(OH)D 25-hidroksi D vitamīns

AUD atbilstošs uzņemtais daudzums

*BMD* etalondevas modelēšana

ĶMI ķermeņa masas indekss

ĶVL ķermeņa virsmas laukums

TI ticamības intervāls

*CLIA* automatizēts hemiluminescences imūntests

*COT* AK Pārtikā, plaša patēriņa produktos un vidē esošo ķīmisko vielu toksicitātes vērtēšanas komiteja [*UK Committee on toxicity of chemical in food, consumer products and the environment*]

*CPBA* konkurējošo proteīnu saistīšanas tests

CYP24A1 citohroma P450 24. grupas A apakšgrupas 1. elements

*DBP* D vitamīnu saistošais proteīns

*DEQAS* D vitamīna ārējā kvalitātes vērtēšanas shēma

*DGE* *Deutsche Gesellschaft für Ernährung*

*DRV* ar uzturu uzņemtās devas atsauces vērtība

EKG elektrokardiogramma

*EIA* enzīmu imūntests

*ELISA* enzīmu imūnsorbenta tests

*ESPGHAN* Eiropas Bērnu gastroenterologu, hepatologu un uztura speciālistu biedrība [*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*]

*FFQ* aptaujas anketa par pārtikas produktu lietošanas biežumu

*FGF* fibroblastu augšanas faktors

PĒMZ papildu ēdināšanas maisījums zīdaiņiem

FoodEx2 *EFSA* pārtikas klasifikācijas un aprakstīšanas sistēma (2. redakcija)

*GNPD* Globālā jauno produktu datubāze

*HPLC* augstas izšķirtspējas šķidruma hromatogrāfija

MZ maisījumi zīdaiņiem

*IIH* idiopātiska zīdaiņu hiperkalciēmija

*IOM* ASV Medicīnas institūts

SV starptautiskā vienība

*LC–MS/MS* šķidruma hromatogrāfija-tandēma masas spektrometrija

*LOAEL* zemākais novērojamās nelabvēlīgās ietekmes līmenis

DV dalībvalsts

*NDA* Diētisko produktu, uztura un alerģiju ekspertu grupa [*Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies*]

*NDNS* Nacionālais diētas un uztura pētījums

*NEVO* *Nederlands Voedingsstoffenbestand*

*NIST* ASV Nacionālais standartu un tehnoloģiju institūts

*NOAEL* nenovērojamās nelabvēlīgās ietekmes līmenis

*NRCT* kontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts

*NRNCT* nekontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts

NTP Nacionālā toksikoloģijas programma

*OHAT* Veselības vērtēšanas un tulkošanas birojs [*Ofﬁce of Health Assessment and Translation*]

*OR* izredžu attiecība

P95 95. procentile

PROSP prospektīvs kohortas pētījums

PTH parathormons

*RCT* nejaušināts kontrolēts pētījums

*RIA* radioimūntests

*RNCT* nejaušināts nekontrolēts pētījums *RoB* neobjektivitātes risks

*RIA* radioimūntests

*SACN* Zinātniskā konsultatīvā komiteja uztura jomā [*Scientiﬁc Advisory Committee on Nutrition*]

*SCF* Pārtikas zinātniskā komiteja

SN standartnovirze

*SLC* vielas nesējs

*UF* nenoteiktības koeficients

AD pieļaujamais augstākais uzņemamais daudzums

*USDA* ASV Lauksaimniecības ministrija

UV ultraviolets

*VDSP* D vitamīna standartizācijas programma

VDR D vitamīna receptors

*VIDI* D vitamīna intervence

*VIO* *VoedingsstoffenInnameOnderzoek* (uzturvielu uzņemšanas pētījums)

*VITADEK* pētījums par A, D, E un K vitamīna uzņemšanu

D2 vitamīns ergokalciferols

D3 vitamīns holekalciferols

PVO Pasaules Veselības organizācija

# **A pielikums. Sistemātiska literatūras meklēšana apdraudējuma raksturošanai – literatūras meklēšanas rezultātu kartēšana atbilstoši valodai (piemēram, “Embase” datubāzē)**

Datums: 2017. gada jūnijs

|  |  |
| --- | --- |
| **Valoda** | **“Embase”** |
| **Angļu** | **4450** |
| **Franču** | **162** |
| Vācu | 161 |
| Spāņu | 81 |
| Poļu | 59 |
| Itāļu | 42 |
| Krievu | 27 |
| Turku | 22 |
| Čehu | 21 |
| Japāņu | 20 |
| Ķīniešu | 19 |
| Nīderlandiešu | 19 |
| Ungāru | 11 |
| Portugāļu | 9 |
| Zviedru | 8 |
| Dāņu | 7 |
| Horvātu | 6 |
| Norvēģu | 6 |
| Bulgāru | 5 |
| Nav zināma | 5 |
| Persiešu | 4 |
| Ukraiņu | 4 |
| Rumāņu | 3 |
| Serbu | 3 |
| Slovāku | 3 |
| Arābu | 2 |
| Somu | 2 |
| Islandiešu | 2 |
| Afrikāņu | 1 |
| Katalāņu | 1 |
| Igauņu | 1 |
| Grieķu | 1 |
| Korejiešu | 1 |

# **B pielikums. Sistemātiska literatūras meklēšana apdraudējuma raksturošanai – sākotnējie piemērotības kritēriji saistībā ar pētījuma īpašībām/grupām**

Ievēro! Turpmāk aprakstīti ekspertu grupas sākotnēji izvēlētie kritēriji. Dažus no šiem kritērijiem ekspertu grupa vēlāk pielāgoja (3. iedaļa).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījumu grupas (D vitamīna uzņemšanas laikā)** | **Tiek iekļauti** | 1) Pētījumi par **veseliem** iznēsātiem zīdaiņiem (no dzimšanas līdz 12 mēnešu vecumam). Ja pētījums ir veikts par jauktu grupu, piemēram, pētījums par zīdaiņiem (t. i., > 12 mēnešu vecumā) un maziem bērniem (1–3 gadu vecumā), par kuriem rezultāti netiek ziņoti atsevišķi, to var iekļaut, ja ir izpildīti citi piemērotības kritēriji.  2) Pētījumi par iznēsātiem zīdaiņiem **ar ārstētu D vitamīna deficīta izraisītu rahītu**.  3) Var tikt iztirzāti arī pētījumi par iznēsātiem un priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem bez nodalīšanas vai arī pētījumi par zīdaiņiem bez skaidras/nepārprotamas informācijas par to, vai zīdaiņi ir dzimuši laikā vai nav. |
| **Netiek iekļauti** | 1) Pētījumi un pētījumu grupas, kurās **nepārprotami iekļauti tikai priekšlaikus** dzimuši zīdaiņi (definēti kā zīdaiņi, kas dzimuši pirms 37. grūtniecības nedēļas). Tika uzskatīts, ka datu eksptrapolācija no agrīni/priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, kas ir heterogēna grupa, uz iznēsātiem zīdaiņiem nav iespējama.  2) Pētījumi vai prospektīvi pētījumi, kas veikti tikai **slimiem zīdaiņiem**[[69]](#footnote-69) (izņemot iznēsātus zīdaiņus ar ārstētu D vitamīna deficīta izraisītu rahītu), netiek iekļauti. Šis kritērijs neattiecas uz retrospektīviem kohortas pētījumiem, gadījumu kontroles pētījumiem vai interesējošo iznākumu gadījumu aprakstiem. Nav jāiekļauj retrospektīvie pētījumi, kas veikti tikai slimiem cilvēkiem. Ja pētījums ir veikts jauktai grupai (piemēram, zīdaiņiem ar **D vitamīna deficītu izraisītu rahītu un ar papildu slimībām vai bez tām,** par kuriem rezultāti netiek ziņoti atsevišķi), to var iekļaut, ja ir izpildīti citi piemērotības kritēriji.  3) Pētījumi, kuros tiek pētīta saistība starp **D vitamīna daudzumu, ko grūtniece vai ar krūti barojoša sieviete uzņēmusi ar uzturu vai ar uztura bagātinātājiem, un (nevēlamām) blakusparādībām viņas pēcnācējam.**  4) Pētījumi, kuros tiek pētīti zīdaiņi ar **ļoti** mazu dzimšanas svaru.  Pētījumi zīdaiņiem ar mazu dzimšanas svaru (definēts kā mazāk nekā 2,5 kg vai arī kā gestācijas vecumam mazi zīdaiņi) tiks iekļauti, jo veselus iznēsātus zīdaiņus ar mazu dzimšanas svaru aizvien var barot ar standarta maisījumiem zīdaiņiem vai barot ar krūti un viņi var pat saņemt lielāku daudzumu maisījumu. Taču zīdaiņi ar **ļoti** mazu dzimšanas svaru (definēts kā svars mazāks par 1,5 kg) bieži ir (ļoti) neiznēsāti vai dzimuši laikā, bet ar nelabvēlīgām veselības izmaiņām un/vai tiek baroti parenterāli vai enterāli caur zondi, un/vai tiek baroti ar neiznēsātiem zīdaiņiem paredzētiem maisījumiem. Līdz ar to šiem zīdaiņiem veiktie pētījumi netiks iekļauti šajā novērtējumā, jo to rezultātus nav iespējams ekstrapolēt uz laikā dzimušu veselu zīdaiņu vispārējo grupu. |
| **Pētījumu plānojumi** | **Tiek iekļauti** | 1) **Nejaušināti kontrolēti pētījumi,** kuros vērtēta dažādu uzņemtā D vitamīna daudzumu ietekme uz atsevišķām nevēlamām blakusparādībām un mērķkritērijiem.  Ņemot vērā izvērtēto nevēlamo blakusparādību dažādību, minimālais pētījuma ilgums netiks pieprasīts.  2) **Nekontrolēti nejaušināti pētījumi** (piemēram, pētījumi, kuros salīdzināta vienāda D2 un D3 vitamīna deva), **kontrolēti pētījumi, kas nav nejaušināti, nekontrolēti pētījumi, kas nav nejaušināti.** |
|  |  | 3) **Novērojumpētījumi (retrospektīvi un prospektīvi kohortas**  **pētījumi, gadījumu kontroles pētījumi)**, izņemot krusteniskus pētījumus.  Gadījumu kontroles un retrospektīvos kohortu pētījumos iekļautajiem indivīdiem jābūt identificētai vismaz vienai nevēlamai blakusparādībai. Ņemot vērā dažādās izvērtētās nevēlamās blakusparādības, kas var rasties dažādā laikā, novērošanas ilguma ierobežojumi netiks noteikti (piemēram, tiks ņemts vērā pētījums, kurā tiek ziņots par iznākumiem bērna vai pieaugušā vecumā pēc D vitamīna došanas zīdaiņa vecumā).  Īpaša uzmanība tiks pievērsta:   * galveno jaucējfaktoru izvērtēšanai; * pētījuma plānojuma kvalitātei (piemēram, vai tika mērīta ķermeņa masa, vai tika vērtēta saules iedarbība, vai tiek ziņots par gadalaiku, vai deva ir analītiski pārbaudīta). |
| Netiek iekļauti | 1) **Krusteniski novērojumpētījumi.**  Šā veida pētījumi sniedz tikai informācijas kopsavilkumu par uztura bagātinātāja uzņemšanu/devu un tā saistību ar nevēlamo blakusparādību rašanās biežumu.  2) **Preklīniskie pētījumi** (dzīvniekiem, *in vitro*, *in silico* dati).  3) **Gadījumu apraksti**. Gadījumu apraksti netiks izvērtēti turpmākai atlasei, datu izgūšanai, vērtēšanai un devas un atbildes reakcijas saistības analīzei, jo tajos ir aprakstīta akūta/īslaicīga D vitamīna došana un tiem ir augsts neobjektivitātes risks. Taču ziņojumi par indivīdiem, kam konstatēta vismaz viena no identificētajām nevēlamajām blakusparādībām, gatavojot zinātnisko atzinumu, var tikt ņemti vērā kvalitatīvi, bet atsevišķi no cita plānojuma pētījumiem un tad, ja ir skaidri identificējama dotā D vitamīna deva un klīniski aprūpējamajiem zīdaiņiem novērotā nevēlamā blakusparādība. Līdz ar to gadījumu aprakstos iekļautos datus var izmantot kā papildu pierādījumus. Tādēļ tie tiks atzīmēti un iekļauti īpašā kategorijā, lai tos būtu viegli atrast. |
| **Intervence (1. vai 2. pētījuma plānojums) vai ekspozīcija (3. pētījuma plānojums)** | Tiek iekļauti | Klīniskajiem pētījumiem D vitamīna **perorāla** **uzņemšana atsevišķi vai vienlaikus** ar citu(-ām) uzturvielu(-ām) (piemēram, D vitamīns un kalcijs). Klīniskajos pētījumos jāizvērtē par 10 μg dienā lielāka(-as) D vitamīna deva(-as) (vērtība, kas zīdaiņiem noteikta atbilstoša daudzuma uzņemšanai  (EFSA NDA Panel, 2016)).  Tā kā D vitamīna saturs mātes pienā ir zems un D vitamīna daudzums dažos pārtikas produktos (piemēram, augļos un dārzeņos) bieži ir ierobežots, pētījumi, kuros netiek vērtēta D vitamīna uzņemšana no citiem avotiem papildus intervencei, netiks izslēgti (piemēram, pētījums par D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanu ar krūti barotiem zīdaiņiem bez informācijas par D vitamīna daudzumu mātes pienā netiks izslēgts). |
| Netiek iekļauti | 1) Intervence ar **parenterālu D vitamīna ievadīšanu.**  2) Intervence, dodot **tikai D vitamīna devas 10 μg dienā vai mazāk**.  3) Lai gan meklēšanai vai nosaukuma/kopsavilkuma skrīninga laikā netiks izvirzītas prasības par D vitamīna perorālas došanas biežumu,  kalcija koncentrācijas serumā vai urīnā un 25(OH)D koncentrācijas serumā izmaiņas pēc D vitamīna došanas reizi nedēļā, reizi mēnesī vai atsevišķu lielu devu došanas nevar tieši salīdzināt ar izmaiņām, kas rodas pēc D vitamīna došanas katru dienu vai reizi nedēļā. Tādējādi klīniskos pētījumus par katru dienu uzņemtām devām var izmantot turpmākai kvantitatīvai analīzei, piemēram, kā iepriekš minētie gadījumu apraksti, savukārt **klīniskie pētījumi (vai klīnisko pētījumu grupas), kurās devas dotas reizi nedēļā, reizi mēnesī, izmantotas *bolus* devas vai trieciendevas terapija,** tiks atzīmēti un iekļauti īpašā kategorijā, lai tos varētu viegli atrast. |
| **Interesējošie iznākumi** | Tiek iekļauti | Iepriekš minētie ar veselību saistītie iznākumi:   * hiperkalciūrija – gadījumu skaits vai gadījumu procentuālais daudzums, dati par kalcija koncentrāciju urīnā vai kalcija/kreatinīna attiecība urīnā; * hiperkalciēmija – gadījumu skaits vai gadījumu procentuālais daudzums, dati par kalcija koncentrāciju serumā, jonizētā kalcija koncentrāciju; * ektopiska kalcifikācija, īpaši nefrokalcinoze – gadījumu skaits vai nefrokalcinozes gadījumu % īpatsvars; |
|  |  | * slikta augšana – ilgtermiņā sniegta informācija par ķermeņa masu, garumu/augumu un galvas apkārtmēru; * augsta 25(OH)D koncentrācija serumā. |
| Netiek iekļauti | Jebkādi citi ar veselību saistīti iznākumi vai mērķkritēriji.  Proti, atbilstoši nebūs pētījumi, kuros pētītas tikai nabassaites asinis (izņemot gadījumus, kad ir pieejami arī 25(OH)D koncentrācijas serumā/plazmā mērījumi vēlāk zīdaiņa vecumā), jo 25(OH)D koncentrācija nabassaites asinīs vairāk liecinās par mātes D vitamīna statusu un D vitamīna nodošanu no mātes auglim. |

# **C pielikums. Sistemātiska literatūras meklēšana apdraudējuma raksturošanai – meklēšanas stratēģijas**

Katrai datubāzei ir norādīts sakritību galīgais skaits (treknrakstā) pirms dubulto sakritību atdalīšanas.

1) “Pubmed”

Meklēšanas datums: 19/06.2017.

Ierobežojumi: publikācijas angļu, franču vai vācu valodā

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Meklēšana** | | **Vaicājums** | **Sakritības** |
| **#24** | | **Meklēt #22 UN #23** | **3304** |
| #23 | | Meklēt English[Language] VAI French[Language] VAI German[Language] | 24 243 150 |
| #22 | | Meklēt #20, NEVIS #21 | 3551 |
| #21 | | Meklēt “Editorial” [Publication Type] VAI “Letter” [Publication Type] | 1 381 109 |
| #20 | | Meklēt #18, NEVIS #19 | 3585 |
| #19 | | Meklēt (rat[ti] VAI rats[ti] VAI mouse[ti] VAI mice[ti] VAI murine[ti] VAI rodent[ti] VAI rodents[ti] VAI hamster[ti] VAI hamsters[ti] VAI pig[ti] VAI pigs [ti] VAI porcine[ti] VAI rabbit[ti] VAI rabbits[ti] VAI animal[ti] VAI animals[ti] VAI dogs[ti] VAI dog[ti] VAI cats[ti] VAI bovine[ti] VAI sheep[ti] VAI ovine [ti] VAI monkey[ti] VAI monkeys[ti]), NEVIS medline[sb] | 96 381 |
| #18 | | Meklēt #16, NEVIS #17 | 3595 |
| #17 | | Meklēt “animals”[MeSH Terms], NEVIS “humans”[MeSH Terms] | 4 338 097 |
| #16 | | Meklēt #15 UN #2 | 3750 |
| #15 | | Meklēt #13 VAI #14 | 18 602 |
| #14 | | Meklēt “Vitamin D/adverse effects”[Mesh:noexp] VAI “Vitamin D/complications”[Mesh:noexp] VAI “Vitamin D/toxicity”[Mesh:noexp] VAI “Vitamin D/ poisoning”[Mesh:noexp] VAI “Cholecalciferol/adverse effects”[Mesh:noexp] VAI “Cholecalciferol/complications”[Mesh:noexp] VAI “Cholecalciferol/ toxicity”[Mesh:noexp] VAI “Cholecalciferol/poisoning”[Mesh:noexp] VAI “Ergocalciferols/adverse effects”[Mesh:noexp] VAI “Ergocalciferols/complications”[Mesh:noexp] VAI “Ergocalciferols/toxicity”[Mesh:noexp] VAI “Ergocalciferols/poisoning”[Mesh:noexp] | 1846 |
| #13 | | Meklēt #12 UN #5 | 17 413 |
| #12 | | Meklēt #11 VAI #10 VAI #9 VAI #8 VAI #7 VAI #6 | 5 552 060 |
| #11 | | Meklēt (((((“Hydroxycholecalciferols”[Mesh] VAI “25-Hydroxyvitamin D 2”[Mesh] VAI hydroxycholecalciferol\*[tiab] VAI hydroxycolecalciferol\*[tiab] VAI hydroxyergocalciferol\*[tiab] VAI “hydroxyvitamin d”[tiab] VAI “hydroxyvitamins d”[tiab] VAI “hydroxyvitamin d3”[tiab] VAI “hydroxyvitamins d3”[tiab] VAI “hydroxivitamin d”[tiab] VAI “hydroxivitamins d”[tiab] VAI “hydroxivitamin d3”[tiab] VAI “hydroxivitamins d3”[tiab] VAI calcifediol[tiab] VAI 25ohd[tiab] VAI “25 ohd”[tiab] VAI “25 oh d”[tiab] VAI “25ohd3”[tiab] VAI “25 ohd3”[tiab] VAI “25 oh d3”[tiab] VAI “25 oh d 3”[tiab] VAI calcidiol[tiab]) UN (serum[tiab] VAI plasma[tiab] VAI blood[tiab]))) VAI (“Hydroxycholecalciferols/blood”[Mesh] VAI “25-Hydroxyvitamin D 2/ blood”[Mesh]))) UN (((concentration\*[tiab] VAI elevat\*[tiab] VAI high[tiab] VAI higher[tiab] VAI increas\*[tiab]))) | 14 786 |
| #10 | | Meklēt “Hypercalcaemia”[Mesh] VAI “Calcium/blood”[Mesh] VAI Hypercalcaemia[tiab] VAI hypercalciema[tiab] VAI hypercalcaemia[tiab] VAI calcemia[tiab] VAI ((blood[tiab] VAI serum[tiab] VAI plasma[tiab]) UN calcium[tiab]) VAI “Hypercalciuria”[Mesh] VAI “Calcium/urine”[Mesh] VAI hypercalciuria[tiab] VAI hypercalcinuria[tiab] VAI calciuria[tiab] VAI (urinary[tiab] UN calcium[tiab]) VAI calcium ratio[tiab] VAI calcium homeostasis [tiab] VAI (calcium[tiab] UN homoeostasis[tiab]) | 124 450 |
| #9 | Meklēt “Urolithiasis”[Mesh] VAI ((urinary[tiab] VAI kidney\*[tiab] VAI renal[tiab] VAI bladder[tiab] VAI vesical[tiab] VAI ureter\*[tiab]) UN (calcu\* [tiab] VAI stone\*[tiab] VAI lithias\*[tiab])) VAI nephrolith\*[tiab] VAI urolith\*[tiab] VAI cystolith\*[tiab] | | 78 590 |
| #8 | Meklēt “Nephrocalcinosis”[Mesh] VAI nephrocalcinos\*[tiab] VAI ((kidney\*[tiab] VAI renal[tiab] VAI tubulus[tiab] VAI tubular[tiab] VAI nephric[tiab]) UN (calcinosis[tiab] VAI calcinoses[tiab] VAI calciﬁcation[tiab] VAI calciﬁed[tiab])) VAI ectopic calciﬁcation\*[tiab] VAI abnormal calciﬁcation\*[tiab] VAI acute calciﬁcation\*[tiab] VAI ectopic calcinos\*[tiab] | | 10 013 |
| #7 | Meklēt “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”[Mesh] VAI “Toxicity Tests”[Mesh] VAI “Poisoning”[Mesh:noexp] VAI “Substance-Related Disorders”[Mesh:noexp] VAI “Drug Overdose”[Mesh] VAI “No-Observed-Adverse-Effect Level”[Mesh] VAI “Dose-Response Relationship, Drug”[Mesh] VAI ((adverse[tiab] VAI side[tiab] VAI undesirable[tiab] VAI unwanted[tiab]) UN (effect[tiab] VAI effects[tiab] VAI reaction\*[tiab] VAI event[tiab] VAI events[tiab] VAI outcome\*[tiab])) VAI complication\*[tiab] VAI upper intake\*[tiab] VAI upper limit\*[tiab] VAI intake limit\*[tiab] VAI noael[tiab] VAI noel[tiab] VAI no observed effect\*[tiab] VAI toxic\*[tiab] VAI intoxic\*[tiab] VAI poison\*[tiab] VAI excess\*[tiab] VAI risk[tiab] VAI risks [tiab] VAI hypervitaminos\*[tiab] VAI hyper vitaminos\*[tiab] VAI supervitaminos\*[tiab] VAI “super vitaminosis”[tiab] VAI “super vitaminoses”[tiab] VAI “dose response”[tiab] VAI “dose effect”[tiab] VAI “dosage effect”[tiab] VAI “dosage response”[tiab] VAI “dose activity”[tiab] VAI “dosage activity”[tiab] | | 4 048 172 |
| #6 | Meklēt ((“Body Weight”[Mesh] VAI “Growth and Development”[Mesh:NoExp] VAI “Growth”[Mesh] VAI “Body Height”[Mesh] VAI “Body Mass Index”[Mesh] VAI growth[tiab] VAI weight[tiab] VAI “body size”[tiab] VAI “body mass”[tiab] VAI BMI[tiab] VAI length[tiab] VAI height[tiab] VAI “head circumference”[tiab] VAI development\*[tiab]) UN (retard\*[tiab] VAI disorder\*[tiab] VAI reduc\*[tiab] VAI trajector\*[tiab] VAI disturb\*[tiab] VAI curve\*[tiab] VAI limit\*[tiab] VAI negative[tiab] VAI adverse[tiab] VAI rate[tiab] VAI factor affect\*[tiab] VAI factors affect\*[tiab] VAI factor inﬂuenc\*[tiab] VAI factors inﬂuenc\*[tiab] VAI factor alter\*[tiab] VAI factors alter\*[tiab] VAI factor chang\*[tiab] VAI factors chang\*[tiab] VAI failure [tiab] VAI abnormal\*[tiab])) VAI “Growth Disorders”[Mesh] VAI “Body Weight Changes”[Mesh] VAI “Failure to Thrive”[Mesh] VAI “failure to thrive”[tiab] | | 1 922 815 |
| #5 | Meklēt #3 UN #4 | | 24 263 |
| #4 | Meklēt “Dietary Supplements”[Mesh:NoExp] VAI “Food, Fortiﬁed”[Mesh] VAI “Infant Food”[Mesh] VAI “Milk”[Mesh] VAI intake\*[tiab] VAI consum\* [tiab] VAI supplement\*[tiab] VAI diet[tiab] VAI diets[tiab] VAI dieta\*[tiab] VAI diete\*[tiab] VAI food\*[tiab] VAI administrat\*[tiab] VAI intervention [tiab] VAI fortif\*[tiab] VAI milk[tiab] VAI formula\*[tiab] VAI high dose[tiab] VAI higher dose[tiab] VAI high dosage[tiab] VAI higher dosage[tiab] VAI overdos\*[tiab] VAI over dosage\*[tiab] VAI over dose[tiab] | | 2 696 723 |
| #3 | Meklēt“Vitamin D”[Mesh:NoExp] VAI “Cholecalciferol”[Mesh:NoExp] VAI “Ergocalciferols”[Mesh:NoExp] VAI “vitamin d”[tiab] VAI “vit d”[tiab] VAI vitd[tiab] VAI “vitamin d2”[tiab] VAI “vit d2”[tiab] VAI vitd2[tiab] VAI “vitamin d3”[tiab] VAI “vit d3”[tiab] VAI vitd3[tiab] VAI ergocalciferol\*[tiab] VAI calciferol\*[tiab] VAI cholecalciferol\*[tiab] VAI colecalciferol\*[tiab] VAI calciol[tiab] | | 64 610 |
| #2 | Meklēt “Infant”[Mesh] VAI “Pediatrics”[Mesh:NoExp] VAI “Neonatology”[Mesh] VAI infan\*[tiab] VAI newborn\*[tiab] VAI “new born”[tiab] VAI “new borns”[tiab] VAI perinat\*[tiab ] VAI neonat\*[tiab] VAI baby[tiab] VAI babies[tiab] VAI toddler\*[tiab] VAI preschoolchild\*[tiab] VAI boy[tiab] VAI boys [tiab] VAI girl[tiab] VAI girls[tiab] VAI child[tiab] VAI children[tiab] VAI childhood[tiab] VAI kid[tiab] VAI kids[tiab] VAI pediatric\*[tiab] VAI paediatric\* [tiab] VAI “month old”[tiab] VAI “months old”[tiab] | | 2 290 689 |

2) “Embase”

Meklēšanas datums: 20.06.2017.

Ierobežojumi: publikācijas angļu, franču vai vācu valodā

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Meklēšana** | | **Vaicājums** | **Sakritības** |
| **#22** | | **#19, NEVIS #20 UN ([english]/lim VAI [french]/lim VAI [german]/lim)** | **4688** |
| #21 | | #19, NEVIS #20 | 5085 |
| #20 | | [conference abstract]/lim VAI [editorial]/lim VAI [letter]/lim VAI ‘conference review’/it | 4 127 436 |
| #19 | | #15, NEVIS #18 | 6779 |
| #18 | | #16, NEVIS #17 | 5 248 835 |
| #17 | | ‘human’/exp VAI ‘human experiment’/de | 18 295 966 |
| #16 | | ‘animal’/exp VAI ‘animal experiment’/exp | 23 543 619 |
| #15 | | #1 UN #14 | 7079 |
| #14 | | #12 VAI #13 | 33 627 |
| #13 | | ‘vitamin d intoxication’/exp VAI ‘vitamin d’/dd\_ae,dd\_to VAI ‘ergocalciferol’/dd\_ae,dd\_to VAI ‘colecalciferol’/dd\_ae,dd\_to | 3065 |
| #12 | | #4 UN #11 | 31 975 |
| #11 | | #5 VAI #6 VAI #7 VAI #8 VAI #9 VAI #10 | 6 731 707 |
| #10 | | ‘Hypercalcaemia’/exp VAI ‘calcium blood level’/exp VAI ‘calcium homeostasis’/exp VAI Hypercalcaemia:ab,ti VAI hypercalciema:ab,ti VAI hypercalcaemia:ab,ti VAI calcemia:ab,ti VAI ((blood VAI serum VAI plasma) NEAR/3 calcium):ab,ti VAI ‘hypercalciuria’/exp VAI ‘calcium urine level’/ exp VAI hypercalciuria:ab,ti VAI hypercalcinuria:ab,ti VAI calciuria:ab,ti VAI (urinary NEAR/3 calcium):ab,ti VAI ‘calcium ratio’:ab,ti VAI ‘calcium homeostasis’:ti,ab VAI ‘calcium homoeostasis’:ti,ab | 94 693 |
| #9 | | ‘hydroxycolecalciferol’/exp VAI ‘25 hydroxyvitamin d’/exp VAI ‘calcifediol’/exp VAI hydroxycholecalciferol\*:ab,ti VAI hydroxycolecalciferol\*:ab,ti VAI hydroxyergocalciferol\*:ab,ti VAI ‘hydroxyvitamin d’:ab,ti VAI ‘hydroxyvitamins d’:ab,ti VAI ‘hydroxyvitamin d3’:ab,ti VAI ‘hydroxyvitamins d3’:ab,ti VAI ‘hydroxivitamin d’:ab,ti VAI ‘hydroxivitamins d’:ab,ti VAI ‘hydroxivitamin d3’:ab,ti VAI ‘hydroxivitamins d3’:ab,ti VAI calcifediol:ab,ti VAI 25ohd:ab,ti VAI ‘25 ohd’:ab,ti VAI ‘25 oh d’:ab,ti VAI ‘25ohd3’:ab,ti VAI ‘25 ohd3’:ab,ti VAI ‘25 oh d3’:ab,ti VAI ‘25 oh d 3’:ab,ti VAI calcidiol:ab,ti UN (serum:ti, ab VAI plasma:ti,ab VAI blood:ti,ab VAI ‘blood level’/de VAI ‘vitamin blood level’/exp) UN (concentration\*:ti,ab VAI elevat\*:ti,ab VAI high\*:ti,ab VAI increas\*:ti,ab VAI level\*:ti,ab) | 21 352 |
| #8 | | ‘urolithiasis’/exp VAI ((urinary VAI ‘urinary tract’ VAI kidney\* VAI renal VAI bladder VAI vesical VAI ureter\*) NEAR/3 (calcul\* VAI stone\* VAI lithias\*)): ti,ab VAI nephrolith\*:ti,ab VAI urolith\*:ti,ab VAI cystolith\*:ti,ab | 72 056 |
| #7 | | ‘kidney calciﬁcation’/exp VAI ((kidney\* VAI renal VAI tubulus VAI tubular VAI nephric) NEAR/3 (calcinosis VAI calcinoses VAI calciﬁcation VAI calciﬁed)):ti,ab VAI nephrocalcinos\*:ti,ab VAI ((ectopic VAI abnormal VAI acute) NEXT/3 calciﬁcation\*):ti,ab VAI (ectopic NEXT/3 calcinos\*):ti,ab | 8171 |
| #6 | ‘growth disorder’/de VAI ‘failure to thrive’/exp VAI ‘growth retardation’/exp VAI ‘growth, development and aging disorders’/de VAI ‘body weight disorder’/exp VAI ((growth VAI weight VAI ‘body size’ VAI height VAI ‘body mass’ VAI bmi VAI length VAI ‘head circumference’ VAI development\*) NEAR/7 (retard\* VAI disorder\* VAI disturb\* VAI trajector\* VAI curve\* VAI reduc\* VAI limit\* VAI negative VAI adverse VAI rate VAI failure VAI abnormal\*)):ti,ab VAI (growth:ti,ab VAI weight:ti,ab VAI ‘body size’:ti,ab VAI height:ti,ab VAI ‘body mass’:ti,ab VAI bmi:ti,ab UN (factor\* NEAR/3 (affect\* VAI inﬂuenc\* VAI alter\* VAI chang\*)):ti,ab) VAI ‘failure to thrive’:ti,ab VAI (‘body growth’/exp VAI ‘body weight’/exp VAI ‘body size’/exp VAI ‘body height’/exp VAI ‘body mass’/exp UN (retard\*:ti,ab VAI disorder\*:ti,ab VAI disturb\*:ti,ab VAI trajector\*:ti,ab VAI curve\*:ti,ab VAI reduc\*:ti,ab VAI limit\*:ti,ab VAI negative:ti,ab VAI adverse:ti,ab VAI rate:ti,ab VAI failure:ti,ab VAI abnormal\*:ti,ab)) | | 1 251 502 |
| #5 | ‘drug overdose’/exp VAI ‘drug safety’/exp VAI ‘adverse drug reaction’/de VAI ‘complication’/de VAI ‘hypervitaminosis’/de VAI ‘no-observed-adverse- effect level’/exp VAI ‘intoxication’/de VAI ‘toxicity’/exp VAI ‘risk’/de VAI ‘dose response’/exp VAI ((adverse VAI side VAI undesirable VAI unwanted) NEAR/3 (effect\* VAI reaction\* VAI event VAI events VAI outcome\*)):ti,ab VAI complication\*:ti,ab VAI ((upper VAI intake) NEAR/3 limit\*):ti,ab VAI ‘upper intake’:ti,ab VAI noael:ti,ab VAI noel:ti,ab VAI ‘no observed effect level’:ti,ab VAI ‘no observed effect levels’:ti,ab VAI toxic\*:ti,ab VAI intoxic\*: ti,ab VAI poison\*:ti,ab VAI excess\*:ti,ab VAI safety:ti,ab VAI risk:ti,ab VAI risks:ti,ab VAI hypervitaminos\*:ti,ab VAI ‘hyper vitaminosis’:ab,ti VAI ‘hyper vitaminoses’:ti,ab VAI supervitaminos\*:ti,ab VAI ‘super vitaminosis’:ti,ab VAI ‘super vitaminoses’:ti,ab VAI ‘dose response’:ti,ab VAI ‘dose effect’:ti,ab VAI ‘dosage effect’:ti,ab VAI ‘dosage response’:ti,ab VAI ‘dose activity’:ti,ab VAI ‘dosage activity’:ti,ab | | 5 839 586 |
| #4 | #2 UN #3 | | 46 331 |
| #3 | ‘vitamin intake’/exp VAI ‘vitamin supplementation’/exp VAI ‘dietary supplement’/exp VAI ‘baby food’/exp VAI ‘milk’/exp VAI intake\*:ti,ab VAI consum\*:ti,ab VAI supplement\*:ti,ab VAI diet\*:ti,ab VAI food\*:ti,ab VAI administrat\*:ti,ab VAI intervention:ti,ab VAI fortif\*:ti,ab VAI milk:ti,ab VAI formula\*:ti,ab VAI (high\* NEAR/3 (dose VAI dosage)):ti,ab VAI overdos\*:ti,ab VAI ‘over dosage’:ti,ab VAI ‘over dose’:ti,ab | | 3 668 797 |
| #2 | ‘vitamin d’/de VAI ‘ergocalciferol’/exp VAI ‘colecalciferol’/exp VAI ‘vitamin d’:ab,ti VAI ‘vit d’:ab,ti VAI vitd:ab,ti VAI ‘vitamin d2’:ab,ti VAI ‘vit d2’:ab,ti VAI vitd2:ab,ti VAI ‘vitamin d3’:ab,ti VAI ‘vit d3’:ab,ti VAI vitd3:ab,ti VAI ergocalciferol\*:ab,ti VAI calciferol\*:ab,ti VAI cholecalciferol\*:ab,ti VAI colecalciferol\*:ab,ti VAI calciol:ab,ti | | 113 962 |
| #1 | ‘infant’/exp VAI ‘toddler’/exp VAI ‘neonatology’/exp VAI ‘pediatrics’/de VAI infan\*:ab,ti VAI newborn\*:ab,ti VAI ‘new born’:ab,ti VAI ‘new borns’:ab,ti VAI perinat\*:ab,ti VAI neonat\*:ab,ti VAI baby:ab,ti VAI babies:ab,ti VAI toddler\*:ab,ti VAI preschoolchild\*:ab,ti VAI boy:ab,ti VAI boys:ab,ti VAI girl: ab,ti VAI girls:ab,ti VAI child:ab,ti VAI children:ti,ab VAI childhood:ti,ab VAI kid:ab,ti VAI kids:ab,ti VAI pediatric\*:ab,ti VAI paediatric\*:ab,ti VAI ‘month old’:ti,ab VAI ‘months old’:ti,ab | | 2 907 454 |

3) “Cochrane Library”

Meklēšanas datums: 20.06.2017.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ID** | **Meklēšana** | **Sakritības** |
| #1 | [mh infant] vai [mh ^paediatrics] vai [mh neonatology] vai infan\*:ti,ab,kw vai newborn\*:ti,ab,kw vai “new born”:ti,ab,kw vai “new borns”:ti,ab,kw vai perinat\*:ti,ab,kw vai neonat\*:ti,ab,kw vai baby:ti,ab,kw vai babies:ti,ab,kw vai toddler\*:ti,ab,kw vai preschoolchild\*:ti,ab,kw vai boy:ti,ab,kw vai boys:ti,ab, kw vai girl:ti,ab,kw vai girls:ti,ab,kw vai child:ti,ab,kw vai children:ti,ab,kw vai childhood:ti,ab,kw vai kid:ti,ab,kw vai kids:ti,ab,kw vai pediatric\*:ti,ab,kw vai paediatric\*:ti,ab,kw vai “month old”:ti,ab,kw vai “months old”:ti,ab,kw | 134 248 |
| #2 | [mh ^”Vitamin D”] vai [mh ^Cholecalciferol] vai [mh ^Ergocalciferols] vai “vitamin d”:ti,ab,kw vai “vit d”:ti,ab,kw vai vitd:ti,ab,kw vai “vitamin d2”:ti,ab,kw vai “vit d2”:ti,ab,kw vai vitd2:ti,ab,kw vai “vitamin d3”:ti,ab,kw vai “vit d3”:ti,ab,kw vai vitd3:ti,ab,kw vai ergocalciferol\*:ti,ab,kw vai calciferol\*:ti,ab,kw vai cholecalciferol\*:ti,ab,kw vai colecalciferol\*:ti,ab,kw vai calciol:ti,ab,kw (tika meklētas arī izmaiņas “Word” formāta dokumentos) | 6704 |
| #3 | (([mh “Body Weight”] vai [mh ^”Growth and Development”] vai [mh Growth] or [mh “Body Height”] vai [mh “Body Mass Index”] vai growth:ti,ab,kw vai weight:ti,ab,kw vai “body size”:ti,ab,kw vai “body mass”:ti,ab,kw vai BMI:ti,ab,kw vai length:ti,ab,kw vai height:ti,ab,kw vai “head circumference”:ti,ab,kw vai development\*:ti,ab,kw) un (retard\*:ti,ab,kw vai disorder:ti,ab,kw vai reduc\*:ti,ab,kw vai limit\*:ti,ab,kw vai negative:ti,ab,kw vai adverse:ti,ab,kw vai rate:ti, ab,kw vai failure:ti,ab,kw vai abnormal\*:ti,ab,kw vai (factor\*:ti,ab,kw near/3 (affect\*:ti,ab,kw vai inﬂuenc\*:ti,ab,kw vai alter\*:ti,ab,kw vai chang:ti,ab,kw)))) vai [mh “Growth Disorders”] vai [mh “Body Weight Changes”] vai “failure to thrive”:ti,ab,kw vai [mh “Failure to thrive”] | 116 445 |
| #4 | [mh “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”] vai [mh “Toxicity Tests”] vai [mh ^Poisoning] vai [mh ^”Substance-Related Disorders”] vai [mh “Drug Overdose”] vai [mh “No-Observed-Adverse-Effect Level”] vai [mh “Dose-Response Relationship, Drug”] vai ((adverse:ti,ab,kw vai side:ti,ab,kw vai undesirable:ti,ab,kw vai unwanted:ti,ab,kw) near/3 (effect:ti,ab,kw vai effects:ti,ab,kw vai reaction\*:ti,ab,kw vai event:ti,ab,kw vai events:ti,ab,kw vai outcome\*:ti,ab,kw)) vai complication\*:ti,ab,kw vai upper intake\*:ti,ab,kw vai upper limit\*:ti,ab,kw vai intake limit\*:ti,ab,kw vai noael:ti,ab,kw vai noel:ti,ab, kw vai no observed effect\*:ti,ab,kw vai toxic\*:ti,ab,kw vai intoxic\*:ti,ab,kw vai poison\*:ti,ab,kw vai excess\*:ti,ab,kw vai risk:ti,ab,kw vai risks:ti,ab,kw vai hypervitaminos\*:ti,ab,kw vai hyper vitaminos\*:ti,ab,kw vai supervitaminos\*:ti,ab,kw vai “super vitaminosis”:ti,ab,kw vai “super vitaminoses”:ti,ab,kw vai “dose response”:ti,ab,kw vai “dose effect”:ti,ab,kw vai “dosage effect”:ti,ab,kw vai “dosage response”:ti,ab,kw vai “dose activity”:ti,ab,kw vai “dosage activity”:ti,ab,kw | 403 722 |
| #5 | [mh Nephrocalcinosis] vai nephrocalcinos\*:ti,ab,kw vai ((kidney\*:ti,ab,kw vai renal:ti,ab,kw vai tubulus:ti,ab,kw vai tubular:ti,ab,kw vai nephric:ti,ab,kw) near/3 (calcinosis:ti,ab,kw vai calcinoses:ti,ab,kw vai calciﬁcation:ti,ab,kw vai calciﬁed:ti,ab,kw)) vai ((ectopic:ti,ab,kw vai abnormal:ti,ab,kw vai acute:ti,ab, kw) near/2 calciﬁcation\*:ti,ab,kw) vai (ectopic:ti,ab,kw near/3 calcinos\*:ti,ab,kw) | 97 |
| #6 | [mh Hypercalcaemia] vai [mh Calcium/BL] vai Hypercalcaemia:ti,ab,kw vai hypercalciema:ti,ab,kw vai hypercalcaemia:ti,ab,kw vai calcemia:ti,ab,kw vai ((blood:ti,ab,kw vai serum:ti,ab,kw vai plasma:ti,ab,kw) un calcium:ti,ab,kw) vai [mh Hypercalciuria] vai [mh Calcium/UR] vai hypercalciuria:ti,ab,kw vai hypercalcinuria:ti,ab,kw vai calciuria:ti,ab,kw vai (urinary:ti,ab,kw near/3 calcium:ti,ab,kw) vai “calcium ratio”:ti,ab,kw vai “calcium homeostasis”:ti,ab,kw vai (calcium:ti,ab,kw near/3 homoeostasis:ti,ab,kw) | 13 420 |
| #7 | ((([mh Hydroxycholecalciferols] vai [mh “25-Hydroxyvitamin D 2”] vai hydroxycholecalciferol\*:ti,ab,kw vai hydroxycolecalciferol\*:ti,ab,kw vai hydroxyergocalciferol\*:ti,ab,kw vai “hydroxyvitamin d”:ti,ab,kw vai “hydroxyvitamins d”:ti,ab,kw vai “hydroxyvitamin d3”:ti,ab,kw vai “hydroxyvitamins d3”: ti,ab,kw vai “hydroxivitamin d”:ti,ab,kw vai “hydroxivitamins d”:ti,ab,kw vai “hydroxivitamin d3”:ti,ab,kw vai “hydroxivitamins d3”:ti,ab,kw vai calcifediol:ti, ab,kw vai 25ohd:ti,ab,kw vai “25 ohd”:ti,ab,kw vai “25 oh d”:ti,ab,kw vai “25ohd3”:ti,ab,kw vai “25 ohd3”:ti,ab,kw vai “25 oh d3”:ti,ab,kw vai “25 oh d 3”:ti, ab,kw vai calcidiol:ti,ab,kw) un (serum:ti,ab,kw vai plasma:ti,ab,kw vai blood:ti,ab,kw)) vai ([mh Hydroxycholecalciferols/BL] vai [mh “25-Hydroxyvitamin D 2”/BL])) un (concentration\*:ti,ab,kw vai elevat\*:ti,ab,kw vai high:ti,ab,kw vai higher:ti,ab,kw vai increas\*:ti,ab,kw) | 2360 |
| #8 | [mh Urolithiasis] vai ((urinary:ti,ab,kw vai kidney\*:ti,ab,kw vai renal:ti,ab,kw vai bladder:ti,ab,kw vai vesical:ti,ab,kw vai ureter\*:ti,ab,kw) near/3 (calcu\*:ti, ab,kw vai stone\*:ti,ab,kw vai lithias\*:ti,ab,kw)) vai nephrolith\*:ti,ab,kw vai urolith\*:ti,ab,kw vai cystolith\*:ti,ab,kw | 2649 |
| #9 | #8 vai #7 vai #6 vai #5 vai #4 vai #3 | 456 639 |
| #10 | #9 un #2 | 5156 |
| #11 | [mh ^”Vitamin D”/AE,CO,TO,PO] vai [mh ^Cholecalciferol/AE,CO,TO,PO] vai [mh ^Ergocalciferols/AE,CO,TO,PO] | 160 |
| #12 | #10 vai #11 | 5168 |
| #13 | #12 un #1 | 829 |
| #14 | [mh ^”Dietary Supplements”] vai [mh “Food, Fortiﬁed”] vai [mh milk] vai [mh “Infant Food”] vai intake\*:ti,ab,kw vai consum\*:ti,ab,kw vai supplement\*:ti, ab,kw vai diet\*:ti,ab,kw vai food\*:ti,ab,kw vai administrat\*:ti,ab,kw vai intervention:ti,ab,kw vai fortif\*:ti,ab,kw vai milk:ti,ab,kw vai formula\*:ti,ab,kw vai (high\* near/3 (dose vai dosage)):ti,ab,kw vai overdos\*:ti,ab,kw or (over near/1 dosage\*):ti,ab,kw vai “over dose”:ti,ab,kw | 397 557 |
| **#15** | **#13 un #14** | **718** |

# **D pielikums. Sistemātiska literatūras meklēšana apdraudējuma raksturošanai – iepriekš definēts parametru saraksts datu izgūšanai no iekļautajiem pētījumiem.**

**Iekļautajiem pētījumiem (kuros ņemts vērā dienā uzņemtais D vitamīna daudzums)**

**1) No katra raksta izgūtie dati par pētījuma struktūru**

* Pētījumu skaits (ja vienā rakstā minēti vairāki pētījumi)
* Pētījuma plānojums
* Plānojuma veids
* Klīniskajiem pētījumiem – vai ir vērtēta atbilstība (jā/nē)
* Ilgums (klīniskajiem pētījumiem) vai novērošanas ilgums (novērojumpētījumiem)
* Ģeogrāfiskais platums (decimāldaļskaitlim norādot vienu ciparu aiz komata). Ja šī informācija nav pieejama, pilsēta/reģions, valsts kods. Ja rakstā ģeogrāfiskais platums nebija norādīts, šo informāciju pievienoja datu analīzes posmā, pamatojoties uz informāciju par pilsētu/valsti
* Pētījuma grupa
* Vecuma kategorija D vitamīna došanas laikā (tikai zīdaiņi vai zīdaiņus ietverošas jauktas grupas)
* Dzimums – tikai vīrieši, tikai sievietes, jaukta grupa
* Veselības statuss, piemēram, klīniski veseli zīdaiņi, zīdaiņi ar D vitamīna deficīta izraisītu rahītu, zīdaiņi ar D hipovitaminozi
* Grūtniecības ilguma kategorija – visi iznēsāti (vai nu nepārprotami norādīts rakstā, vai pētāmo personu iekļaušanas kritērijs definēts kā dzimis 37. grūtniecības nedēļā vai vēlāk), jaukta grupa (t. i., skaidri norādīts vai iespējams/nav norādīts)
* Barošanas veids, iekļaujot pētījumā – visi tikai baroti ar krūti, visi baroti tikai ar maisījumu, jaukts barošanas veids (t. i., jebkuri citi gadījumi, piemēram, daļēji baroti ar krūti, saņem papildu ēdināšanu)  
  Informācija par paraugkopas lielumu (visa pētījuma grupa vai katrai grupai) un vai ir sniegta informācija par veidu/iemesliem, kādēļ novērošanas laikā zaudēts kontakts

**2) No katra raksta tiks izgūta informācija par iznākumiem/mērķkritērijiem dažādos laika punktos (arī pētījuma sākumā)**

* Pētījumu skaits
* Pētījuma plānojums
* Pētījuma grupa
* Citi mainīgie, kas jānorāda, ja grupas definētas ne tikai pēc uzņemtā D vitamīna daudzuma (piemēram, viena grupa saņem D2 vitamīnu, bet otra grupa saņem D3 vitamīnu)
* Laika punkti (0–N) vai katra laika punkta datums (ja rakstā ir norādīts)
* Vecums katrā laika punktā.
* D vitamīna uzņemšana
* Papildu D vitamīna avots (piemēram, uztura bagātinātāji tablešu formā, uztura bagātinātāji pilienu formā, uztura bagātinātāji (nenorādot formu), maisījumi/ēdienreize/kāds cits bagātināts pārtikas produkts)
* Papildus uzņemtā D vitamīna forma (D2, D3, D nekonkretizējot, D2+D3)
* Uztura bagātinātāju došanas biežums katrā grupā (informācija par došanu katru dienu jāizgūst turpmākai analizēšanai; informācija par došanu vienreiz nedēļā, vienreiz mēnesī, *bolus* devu veidā, atsevišķu devu veidā jāiekļauj atsevišķā kategorijā; informācija par injekcijām šajā darba uzdevumā nav jāņem vērā)
* Uztura bagātinātāju došanas ilgums
* Vai deva ir analītiski pārbaudīta
* Vai ir vērtēta atbilstība/norādījumu ievērošana
* Informācija par D vitamīna uzņemšanu (novērojumpētījumos) vai fona D vitamīna uzņemšanu (klīniskos pētījumos, t. i., papildus ar nolūku dotai D vitamīna devai)
* Informācija par kalciju saturošu uztura bagātinātāju došanu / kalcija uzņemšanu
* Interesējošie iznākumi dažādos laika punktos, arī dzimšanas brīdī (ja šāda informācija ir pieejama) (vienam pētījumam var būt vairāki iznākumi)
* Ķermeņa masa
* Vai tiek izmantoti z rādītāji – vai ir izmantoti PVO augšanas standarti vai citi standarti
* Gestācijas vecumam mazu zīdaiņu procentuālais īpatsvars (ja tiek ziņots)
* Garums/augums
* Vai tiek izmantoti z rādītāji – vai ir izmantoti PVO augšanas standarti vai citi standarti
* Galvas apkārtmērs
* Vai ir mērīti vai ziņoti antropometriskie rādītāji un, ja ir mērīti, vai mērījumi ir atkārtoti
* Sliktas augšanas gadījumu skaits vai % īpatsvars
* Hiperkalciēmijas gadījumu skaits vai % īpatsvars
* Autoru izmantotā hiperkalcēmijas definīcija, robežvērtība mmol/l
* Kopējā kalcija koncentrācija serumā
* Jonizētā kalcija koncentrācija serumā, ja šāda informācija ir pieejama; hiperkalciūrijas gadījumu skaits vai % daudzums
* Autoru izmantotā hiperkalciūrijas definīcija, izmantotā robežvērtība
* Kalcija koncentrācija urīnā
* Dienā izdalītā urīna tilpums
* Urīna vākšanas ilgums (24 h, atsevišķs urīna paraugs, cits)
* Viens vai vairāki atsevišķi urīna paraugi
* Vākšanas dienu skaits
* Informācija par kalcija/kreatinīna attiecību urīnā; kreatinīna koncentrācija urīnā
* Nefrokalcinozes/ektopiskas kalcifikācijas gadījumu skaits vai % daudzums
* 25(OH)D koncentrācija serumā
* Vai augsta 25(OH)D koncentrācija rakstā ir definēta un kāda ir definīcija; jā tā ir definēta – gadījumu skaits vai gadījumu % īpatsvars, 25(OH)D koncentrācijas serumā noteikšanai izmantotā(-ās) analītiskā(-ās) metode(-es): *HPLC*, *LC-MS/MS*, *CPBA*, enzīmu imūnsorbenta tests (*ELISA*), radioimūntests (RIA), citas, nekonkretizētas
* Ārējā kvalitātes kontrole (jā/nē) – minēta laboratorijas sertifikācija atbilstoši D vitamīna ārējās kvalitātes novērtēšanas shēmas (*DEQAS*) un Nacionālā standartu un tehnoloģiju institūta (*NIST*) standarta atsauces materiālam.
* Papildu komentāri, ja nepieciešams.

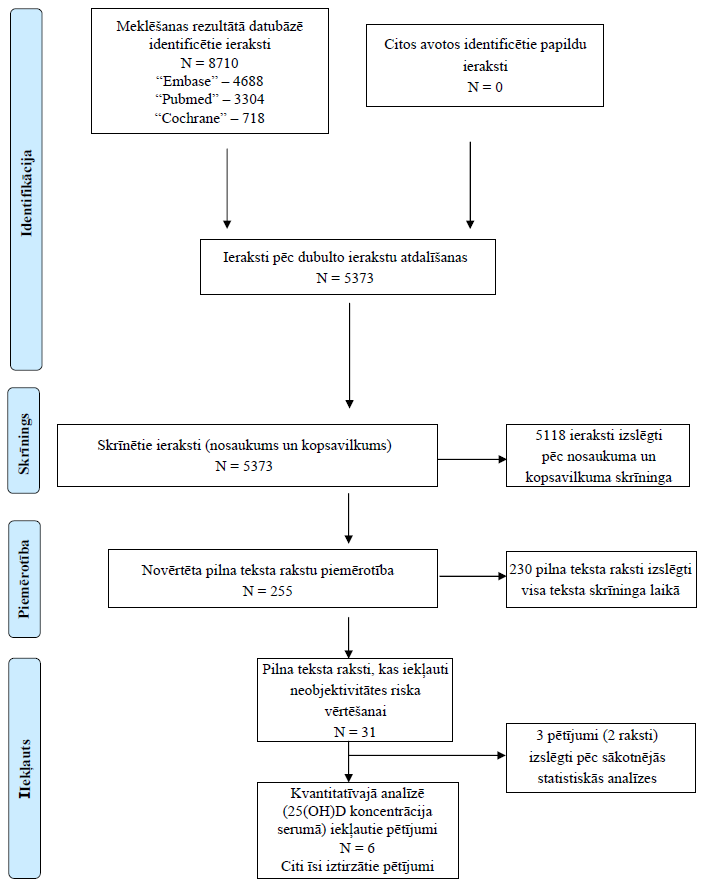
**Vienkāršota datu izgūšana no tāda veida pētījumiem, kas netiek izvērtēti turpmākai datu izgūšanai, vērtēšanai un devas un atbildes reakcijas saistības analīzei, bet zinātniskajā atzinumā tiek kvalitatīvi ņemti vērā (3.4. iedaļa)**

Gadījumu aprakstiem – identificēja tādu informāciju kā gadījumu skaits, vecums, D vitamīna uzņemšana, D vitamīna forma (D2, D3, abas, nav norādīts), došanas ilgums

No pētījumiem, kuros D vitamīna devas nedeva katru dienu, ieguva šādu informāciju:

* pētījuma veids (piemēram, *RCT*);
* vai ir vērtēta līdzestība (jā/nē);
* pētījuma ilgums/novērošana;
* ģeogrāfiskais platums, ja šī informācija ir pieejama, vai arī pilsēta un valsts;
* zīdaiņu veselības statuss (piemēram, veseli, ar D vitamīna deficīta izraisītu rahītu, zīdaiņi ar mazu dzimšanas svaru);
* paraugkopas lielums;
* iznēsāti vai neiznēsāti zīdaiņi;
* jauktas vīriešu un sieviešu dzimuma grupas vai nē;
* barošanas veids, iekļaujot pētījumā;
* vecums;
* grupu skaits;
* D vitamīna deva;
* D vitamīna forma;
* uztura bagātinātāju došanas biežums;
* uztura bagātinātāju došanas ilgums;
* lietošanas veids (piemēram, pilieni);
* kalcija uzņemšana
* un vai ir vērtēta vai ziņota (jā/nē) informācija par kalcija līmeni urīnā, hiperkalciūriju, kalcija līmeni serumā, hiperkalciēmiju, nefrokalcinozi, 25(OH)D koncentrāciju serumā, antropometriskiem
* parametriem, patoloģisku augšanu.

# **E pielikums. Sistemātiska literatūras meklēšana apdraudējuma raksturošanai – meklēšanas un skrīninga iznākums**



# **F pielikums. Neobjektivitātes riska vērtēšana – instruments ar domēnam specifiskiem jautājumiem un atbilstošais pētījuma plānojums**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Neobjektivitātes domēni un jautājumi** | **Pētījumu plānojumi** | | | | | |
|  | **Nejaušināti kontrolēti pētījumi** | **Kontrolēti pētījumi, kas nav nejaušināti** | **Nejaušināti nekontrolēti pētījumi** | **Nekontrolēti pētījumi, kas nav nejaušināti** | **Prospektīvi novērojumpētījumi** | **Retrospektīvi pētījumi** |
| **Iekšējā derīguma novērtēšana**  Pētījuma spēja sniegt objektīvu pētījumā aprēķināt paredzētā(-o) parametra(-u) patiesās vērtības aprēķinu. | | | | | | |
| **AR ATLASI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | |
| 1. Vai dotā deva vai ekspozīcijas līmenis bija atbilstoši nejaušināts? | X |  | X |  |  |  |
| 2. Vai iedalīšana pētījuma grupās bija pienācīgi maskēta? | X |  | X |  |  |  |
| 3. Vai, atlasot pētījuma dalībniekus, tika izveidotas atbilstošas salīdzinājuma grupas? |  | X |  | X | X | X |
| **AR JAUCĒJFAKTORIEM SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | |
| 4. Vai pētījuma plānojumā vai analīzē ir ņemti vērā nozīmīgi iznākuma jaucējfaktori un modificējošie faktori? Vai jaucējfaktori un modificējošie faktori ir mērīti uzticami un konsekventi? | X | X | X | X | X | X |
| **AR IZPILDI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | |
| 5. Vai, izvērtējot ar veselību saistīto iznākumu “slikta augšana”, informācija par pētījuma grupu pētījuma personālam un pētāmām personām pētījuma laikā bija maskēta? | X | X | X | X |  |  |
| **AR VĒRTĒŠANU/IZSLĒGŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | |
| 6. Vai informācija par iznākumu bija pilnīga bez vērtēšanas vai izslēgšanas no analīzes? | X | X | X | X | X |  |
| **AR KONSTATĒŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | |
| 7. Vai varam uzticēties ekspozīcijas raksturojumam? | X | X | X | X | X | X |
| 8. Vai varam uzticēties iznākuma vērtējumam, ņemot vērā iznākuma veidu? | X | X | X | X | X | X |
| **AR SELEKTĪVU ZIŅOŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | |
| 9. Vai, izvērtējot iznākumu, ir ziņots par visiem vērtētajiem iznākumiem? | X | X | X | X | X | X |
| **CITI NEOBJEKTIVITĀTES AVOTI** |  |  |  |  |  |  |
| 10. Vai nav kādi citi iekšējo derīgumu apdraudoši faktori (piemēram, vai statistiskās metodes bija atbilstošas un vai pētnieki ievēroja pētījuma protokolu)? | X | X | X | X | X | X |

Adaptēts no *OHAT/NTP* neobjektivitātes riska vērtēšanas instrumenta (https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pubs/riskofbiastool\_508.pdf).

# **G pielikums. Neobjektivitātes riska noteikšana atsevišķiem pētījumiem, kuros pētīta hiperkalciūrija / kalcija līmenis urīnā**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Gallo *et al*. (2013a)** | **Holmlunda-Suila *et al*. (2012)** | **Siafariks *et al*. (2011)** | **Emels [*Emel*] *et al*. (2012)a)** | **Čeha-Kovaļska *et al*. (2012)** | **Hope *et al*. (1997)** | **VĒRTĒJUMS “A” KOPĀ** |
| ***RCT*** | | | ***NRNCT*** | **PROSP** |  |  |
| **AR ATLASI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (nejaušināšana)** | | | | | | |  |
|  | **Z** | **A** | **Z** | **A** | NP | **A** | **3** |
| **AR ATLASI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (maskēta iedalīšana grupās)** | | | | | | |  |
|  | **L** | **L** | **A** | NA | NA | NA | **1** |
| **AR JAUCĒJFAKTORIEM SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **3** |
| **AR IZPILDI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (maskēšana)** | | | | | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **A** | **A** | **NA** | **NA** | **2** |
| **AR VĒRTĒŠANU/IZSLĒGŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **A** | **Z** | **Z** | **A** | **2** |
| **AR KONSTATĒŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (ekspozīcijas raksturojums)** | | | | | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **A** | **4** |
| **AR KONSTATĒŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (iznākuma vērtēšana)** | | | | | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **0** |
| **AR SELEKTĪVU ZIŅOŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **0** |
| **CITS NEOBJEKTIVITĀTES AVOTS** | | | | | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **A** | **A** | **Z** | **A** | **3** |
| **VĒRTĒJUMS “A” KOPĀ** | **0** | **1** | **5** | **5** | **2** | **5** |  |
| **LĪMENIS** | **1** | **2** | **3** | **3** | **2** | **3** |  |

A = augsts neobjektivitātes risks.

Z = zems neobjektivitātes risks.

NP = nav piemērojams pētījuma īpašību dēļ.

NA = nav atbilstīgs pētījuma plānojuma dēļ.

*NRNCT* – nekontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts (*non-randomised non-controlled trial*); *NRCT* – kontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts (*non-randomised controlled trial*); PROSP – prospektīvs kohortas pētījums; *RCT* – nejaušināts kontrolēts pētījums (*randomised controlled trial*).

a) – pētāmās personas izslēgtas no statistiskās analīzes D vitamīna deficīta izraisīta rahīta dēļ.

# **H pielikums. Neobjektivitātes riska noteikšana atsevišķiem pētījumiem, kuros pētīta hiperkalciēmija / kalcija līmenis serumā**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Gallo *et al*.**  **(2013a)** | **Grants *et al*. (2014)** | **Holmlunda-Suila *et al*. (2012)** | **Ngema-Aseko *et al*. (2005)** | **Pitards *et al*. (1991)** | **Siafariks *et al*. (2011)** | **Zeguds *et al*.**  **(1997)** | **Gordons *et al*.**  **(2008)** | **Vervels *et al*. (1997)** | **Cīglers *et al*. (2014)** | **Fomons *et al*.**  **(1966)** | **Emels [*Emel*] *et al*.**  **(2012)a)** | **Pinkass *et al*.**  **(1954)** | **Seino [*Seino*] *et al*.**  **(1981)a)** | **Ala-Hohala (1985)** | **Čeha-Kovaļska *et al*. (2012)** | **Gallo *et al*. (2016)** | **Hāzels *et al*.**  **(2017)** | **VĒRTĒJUMS “A” KOPĀ** |
|  | ***RCT*** | | | | | | | | | | ***NRCT*, *RNCT*, *NRNCT*** | | | | | **PROSP** | | | |
| **AR ATLASI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (nejaušināšana)** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |
|  | **Z** | **L** | **A** | **A** | **A** | **Z** | **A** | **Z** | **A** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **A** | **A** | NP | **Z** | **Z** | **10** |
| **AR ATLASI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (maskēta iedalīšana grupās)** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **A** | **A** | **A** | **Z** | NA | NA | NA | NA | **A** | NA | NA | NA | **7** |
| **AR JAUCĒJFAKTORIEM SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **Z** | **A** | **A** | **Z** | **A** | **Z** | **A** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **A** | **A** | **A** | **Z** | **Z** | **10** |
| **AR IZPILDI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (maskēšana)** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **A** | **A** | **A** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **A** | **A** | NA | NA | NA | **11** |
| **AR VĒRTĒŠANU/IZSLĒGŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **Z** | **A** | **Z** | **A** | **A** | **Z** | **A** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **A** | **Z** | **Z** | **Z** | **5** |
| **AR KONSTATĒŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (ekspozīcijas raksturojums)** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |
|  | **Z** | **A** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **A** | **Z** | **A** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **A** | **A** | **A** | **Z** | **Z** | **12** |
| **AR KONSTATĒŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (iznākuma vērtēšana)** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **0** |
| **AR SELEKTĪVU ZIŅOŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **A** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **1** |
| **CITS NEOBJEKTIVITĀTES AVOTS** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **A** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **A** | **A** | **A** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **10** |
| **VĒRTĒJUMS “A” KOPĀ** | **0** | **1** | **1** | **7** | **6** | **5** | **7** | **2** | **7** | **1** | **5** | **5** | **5** | **6** | **6** | **2** | **0** | **0** |  |
| **LĪMENIS** | **1** | **2** | **2** | **3** | **3** | **3** | **3** | **1** | **3** | **1** | **3** | **3** | **3** | **3** | **3** | **2** | **1** | **1** |  |

A = augsts neobjektivitātes risks.

Z = zems neobjektivitātes risks.

NP = nav piemērojams pētījuma īpašību dēļ.

NA = nav atbilstīgs pētījuma plānojuma dēļ.

*NRNCT* – nekontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts (*non-randomised non-controlled trial*); PROSP – prospektīvs kohortas pētījums; *RCT* – nejaušināts kontrolēts pētījums (*randomised controlled trial*); RNCT – nejaušināts nekontrolēts pētījums (*randomised non-controlled trial*).

a) – pētāmās personas izslēgtas no statistiskās analīzes D vitamīna deficīta izraisīta rahīta dēļ.

# **I pielikums. Neobjektivitātes riska noteikšana atsevišķiem pētījumiem, kuros pētīta nefrokalcinoze**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Emels *et al*. (2012)a)** | **Hope *et al*. (1997)** | **VĒRTĒJUMS “A” KOPĀ** |
|  | ***NRNCT*** | **PROSP** |  |
| **AR ATLASI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (nejaušināšana)** | | |  |
|  | **A** | **A** | **2** |
| **AR ATLASI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (maskēta iedalīšana grupās)** | | |  |
|  | NP | NP | **0** |
| **AR JAUCĒJFAKTORIEM SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | |  |
|  | **A** | **A** | **2** |
| **AR IZPILDI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (maskēšana)** | | |  |
|  | **A** | NP | **1** |
| **AR VĒRTĒŠANU/IZSLĒGŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | |  |
|  | **Z** | **A** | **1** |
| **AR KONSTATĒŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (ekspozīcijas raksturojums)** | | |  |
|  | **A** | **A** | **2** |
| **AR KONSTATĒŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (iznākuma vērtēšana)** | | |  |
|  | **Z** | **Z** | **0** |
| **AR SELEKTĪVU ZIŅOŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | |  |
|  | **Z** | **A** | **1** |
| **CITS NEOBJEKTIVITĀTES AVOTS** | | |  |
|  | **A** | **A** | **2** |
| **VĒRTĒJUMS “A” KOPĀ** | **5** | **6** |  |
| **LĪMENIS** | **3** | **3** |  |

A = augsts neobjektivitātes risks.

Z = zems neobjektivitātes risks.

NP = nav piemērojams pētījuma plānojuma dēļ.

*NRNCT* – nekontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts (*non-controlled non-randomised trial)*; PROSP – prospektīvs kohortas pētījums.

a) – pētāmās personas izslēgtas no statistiskās analīzes D vitamīna deficīta izraisīta rahīta dēļ.

# **J pielikums. Neobjektivitātes riska noteikšana atsevišķiem pētījumiem, kuros pētīti antropometriskie rādītāji**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Gallo *et al*.**  **(2013a)** | **Holmlunda-Suila**  ***et al*. (2012)** | **Ngema-Aseko**  ***et al*. (2005)** | **Pitards *et al*. (1991)** | **Siafariks *et al*. (2011)** | **Cīglers *et al*. (2014)** | **Fomons *et al*. (1966)** | **Čeha-Kovaļska *et al*. (2012)** | **Gallo *et al*. (2016)** | **Hāzels *et al*.**  **(2017)** | **Hiponena *et al*. (2011)** | **VĒRTĒJUMS “A” KOPĀ** |
| ***RCT*** | | | | | | ***NRNCT*** | **PROSP** | | | |  |
| **AR ATLASI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (nejaušināšana)** | | | | | | | | | | |  |  |
|  | **Z** | **A** | **A** | **A** | **Z** | **Z** | **A** | NP | **Z** | **Z** | **A** | **5** |
| **AR ATLASI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (maskēta iedalīšana grupās)** | | | | | | | | | | |  |  |
|  | **Z** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **Z** | NA | NA | NA | NA | NA | **3** |
| **AR JAUCĒJFAKTORIEM SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | | | | | |  |  |
|  | **Z** | **Z** | **A** | **A** | **Z** | **Z** | **A** | **A** | **Z** | **Z** | **A** | **5** |
| **AR IZPILDI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (maskēšana)** | | | | | | | | | | |  |  |
|  | **Z** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **Z** | **A** | NA | NA | NA | NA | **4** |
| **AR VĒRTĒŠANU/IZSLĒGŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | | | | | |  |  |
|  | **Z** | **Z** | **A** | **Z** | **A** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **A** | **3** |
| **AR KONSTATĒŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (ekspozīcijas raksturojums)** | | | | | | | | | | |  |  |
|  | **Z** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **Z** | **A** | **A** | **Z** | **Z** | **A** | **6** |
| **AR KONSTATĒŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (iznākuma vērtēšana)** | | | | | | | | | | |  |  |
|  | **Z** | **A** | **A** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **A** | **Z** | **Z** | **A** | **4** |
| **AR SELEKTĪVU ZIŅOŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | | | | | |  |  |
|  | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **Z** | **0** |
| **CITS NEOBJEKTIVITĀTES AVOTS** | | | | | | | | | | |  |  |
|  | **Z** | **Z** | **A** | **A** | **A** | **A** | **A** | **Z** | **Z** | **Z** | **A** | **6** |
| **VĒRTĒJUMS “A” KOPĀ** | **0** | **2** | **8** | **6** | **5** | **1** | **5** | **3** | **0** | **0** | **6** |  |
| **LĪMENIS** | **1** | **2** | **3** | **3** | **3** | **1** | **3** | **3** | **1** | **1** | **3** |  |

H = augsts neobjektivitātes risks.

Z = zems neobjektivitātes risks.

NP = nav piemērojams pētījuma īpašību dēļ.

NA = nav atbilstīgs pētījuma plānojuma dēļ.

*NRNCT* – nekontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts (*non-randomised non-controlled trial*); PROSP – prospektīvs kohortas pētījums; *RCT* – nejaušināts kontrolēts pētījums (*randomised controlled trial*).

# **K pielikums. Neobjektivitātes riska noteikšana atsevišķos pētījumos, kuros pētīta augsta 25(OH)D koncentrācija serumā**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Gallo *et al.* (2013a)** | | **Grant *et al.* (2014)** | | **Holmlund-Suila *et al.* (2012)** | | **Kunz *et al.* (1982)** | | **Ngema-Aseko *et al.* (2005)** | | **Pitards *et al*. (1991)** | | **Siafariks *et al*. (2011)** | | **Gordons *et al*. (2008)** | | **Vervels *et al*. (1997)** | | **Zeguds *et al*. (1997)** | | **Cīglers *et al*. (2014)** | | **Holsts-Gemainers [*Holst-Gemeiner*] *et al*. (1978)** | | **Emels *et al*. (2012)a)** | | **Ribo [*Ribot*] (1981)** | | **Seino [*Seino*] *et al*. (1981)a)** | | **Pehlivans [*Pehlivan*] *et al*. (2003)** | | **Ala-Houhala (1985)** | | **Čeha-Kovaļska *et al*. (2012)** | | **Gallo *et al*. (2016)** | | **Hāzels *et al*. (2017)** | | **Pludovskis [*Pludowski*] *et al*. (2011)** | | **VĒRTĒJUMS “A” KOPĀ** |
|  | | ***RCT*** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ***NRCT*, *RNCT*, *NRNCT*** | | | | | | | | | | | | **PROSP** | | | | | | | |  |
| **ATLASES NEOBJEKTIVITĀTE (nejaušināšana)** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | **Z** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | NP | | **Z** | | **Z** | | **A** | **12** |
| **AR ATLASI SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (maskēta iedalīšana grupās)** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **Z** | | NA | | NA | | NA | | NA | | **A** | | **A** | | NA | | NA | | NA | | NA | **9** |
| **AR JAUCĒJFAKTORIEM SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **A** | **10** |
| **IZPILDES NEOBJEKTIVITĀTE (maskēšana)** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | NP | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | NA | | NA | | NA | | NA | **12** |
| **AR VĒRTĒŠANU/IZSLĒGŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **A** | | **Z** | | **A** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **A** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | **7** |
| **AR KONSTATĒŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (ekspozīcijas raksturojums)** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | **Z** | | **A** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **Z** | | **A** | **15** |
| **AR KONSTATĒŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE (iznākuma vērtēšana)** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **Z** | | **A** | **19** |
| **AR SELEKTĪVU ZIŅOŠANU SAISTĪTĀ NEOBJEKTIVITĀTE** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **A** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | **3** |
| **CITI NEOBJEKTIVITĀTES AVOTI** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **A** | | **A** | | **A** | | **A** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **Z** | | **11** |
| **VĒRTĒJUMS “A” KOPĀ** | | **1** | | **2** | | **2** | | **6** | | **8** | | **6** | | **6** | | **3** | | **8** | | **8** | | **2** | | **3** | | **6** | | **7** | | **7** | | **9** | | **7** | | **3** | | **0** | | **0** | | **4** | |  |
| **LĪMENIS** | | **2** | | **2** | | **2** | | **3** | | **3** | | **3** | | **3** | | **2** | | **3** | | **3** | | **2** | | **2** | | **3** | | **3** | | **3** | | **3** | | **3** | | **2** | | **1** | | **1** | | **3** | |  |

A = augsts neobjektivitātes risks Z = zems neobjektivitātes risks

NP = nav piemērojams pētījuma īpašību dēļ.

NA = nav atbilstīgs pētījuma plānojuma dēļ.

*NRCT* – kontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts (*non-randomised controlled trial*); *NRNCT* – nekontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts (*non-randomised non-controlled trial*); PROSP – prospektīvs kohortas pētījums; *RCT* – nejaušināts kontrolēts pētījums (*randomised controlled trial*); *RNCT* – nejaušināts nekontrolēts pētījums (*randomised non-controlled trial*).

a) – pētāmās personas izslēgtas no statistiskās analīzes D vitamīna deficīta izraisīta rahīta dēļ.

# **L pielikums. Novērtējums – plašas literatūras meklēšanas rezultātā iekļauto pētījumu īpašību kopsavilkums**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Pētījuma grupa** | | | | **Uztura raksturojums** | | | | | | | |
| **Bibliogrāfija** | ***Nb*** | **Veselības stāvoklis** | **Iznēsāti zīdaiņi** | **D vitamīna avota klīniskie pētījumi** | **D vitamīna forma** | **D\_ ned.** | **25(OH)D koncentrācijas serumā noteikšanas metode** | **Analītiski pārbaudītā D vitamīna deva** | **Atbilstības pārbaude** | **Ca saturoši uztura bagātinātāji** | **Komentāri par pētījuma raksturojumu** |
| **(Valsts) Puslode: Ģeogrāfiskais platums** |  |  | ***TofFeed*** |  | **D vitamīna deva**  **μg dienā** | **L- ned.** |  |  |  |  |  |

***PLĀNOJUMS – RCT***

***VECUMA GRUPA – VISI ZĪDAIŅI***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Gallo *et al*. (2013a)** | 132 | Veseli | Iznēsāti zīdaiņi | Pilieni | D3 | 12 | *LC-MS*,*MS* | Jā | Jā | Nē | Autori norādījuši, ka zīdaiņi laika gaitā aug atbilstoši vecumam un atšķirību starp grupām nav.  No citiem pārtikas produktiem, nevis mātes piena uzņemtais D vitamīna daudzums, kas vērtēts, izmantojot 3 dienu uztura pierakstus. |
| (CA)  N:>= 40 un <= 50 |  |  | Jaukta grupa |  | G1:10 G2:20 G3:30 G4:40 | 11 |  |  |  |  |
| **Grants *et al*. (2014)** | 200 | Veseli | Jaukta grupa | Pilieni | D3 | 7 | *LC-MS*,*MS* | Nē | Jā | Nē | Visu zīdaiņu vidējā ķermeņa masa dzimšanas brīdī bija lielāka par 3,4 kg. Priekšlaikus dzimis, saņēmis D vitamīnu kopā ar parenterālo un perorālo barošanu. 2. un 3. grupā iekļauto zīdaiņu mātes, kas grūtniecības laikā lietojušas uztura bagātinātājus. |
| (NZ) S:< 40 |  |  | Jaukta grupa |  | G1:0 G2:10 G3:20 | 6 |  |  |  |  |
| **Holmlunda-Suila *et al*. (2012)** | 113 | Veseli | Iznēsāti zīdaiņi | Pilieni | D3 | 3 | Cits | Jā | Jā | Nē | Analītiskā metode 25(OH)D noteikšanai – automatizēts hemiluminescences imūntests (*automated chemiluminiscence immunoassay; CLIA*). |
| (FI) N:>= 50 |  |  | Jaukta grupa |  | G1:10 G2:30 G3:40 | 3 |  |  |  |  |
| **Kuncs *et al.* (1982)** | 29 | Veseli | Jaukta grupa | Tabletes | NP | 2 | *CPBA* | Nē | Nē | Nē | Zīdaiņi saņēma maisījumus ar D vitamīna saturu 10 μg/l. |
| (DE) N:>= 50 |  |  | Maisījums |  | G1:25 G2:12,5 | 1,4 |  |  |  |  |
| **Ngema-Aseko *et al.* (2005)** | 79 | Veseli | Jaukta grupa | *S-NA* | *NA* | 7 | *NA* | Nē | Nē | Nē | D vitamīns nodrošināts ar “Uvestero”®. Nav skaidrs, vai tikai barots ar krūti (taču ir šāds pieņēmums). Visi zīdaiņi dzimuši augustā. |
| (GA) N:< 40 |  |  | Mātes piens |  | G1:25 G2:0 | 6 |  |  |  |  |
| **Pitards *et al*. (1991)** | 25 | Veseli | Iznēsāti zīdaiņi | *S-NA* | *NA* | 4 | *NA* | Nē | Nē | Nē | Visu pētījuma laiku katram jaundzimušajam deva maisījumu ar enerģētisko vērtību 84 J/30 ml, kura sastāvā bija 12,8 mmol/l kalcija un kuram nebija pievienots D vitamīns. |
| (US) N:< 40 |  |  | Nav skaidrs |  | G1:1 0G2:20 | 3,7 |  |  |  |  |
| **Siafariks *et al*. (2011)** | 40 | Veseli | Iznēsāti zīdaiņi | Tabletes | D3 | 2 | *RIA* | Nē | Nē | Nē | Katrā grupā bija vienāds vasarā un ziemā dzimušu zīdaiņu skaits. |
| (DE) N:>= 50 |  |  | Mātes piens |  | G1:6,25 G2:12,5 | 1,4 |  |  |  |  |
| **Vervels *et al*. (1997**) (1.  un 2. pētījums) | 80 | Veseli | Iznēsāti zīdaiņi | Pilieni | D2 | 4 | *CPBA* | Nē | Jā | Nē | Rezultāti ziņoti i) atbilstoši tam, vai mātes ir (n = 22) vai nav (n = 48) lietojušas uztura bagātinātājus, un ii) atbilstoši zīdaiņiem dotajai devai.  Ziņotais D vitamīna saturs maisījumā. Maisījumu uzņemšana mērīta, bet rezultāti netiek ziņoti.  **1. pētījums** – uztura bagātinātājus nelietojušām mātēm dzimuši zīdaiņi.**2. pētījums** – uztura bagātinātājus lietojošām mātēm dzimuši zīdaiņi. |
| (FR)  N:>= 40 un <= 50 |  |  | Maisījums |  | G1:12,5 G2:25 | 3 |  |  |  |  |
| **Zeguds *et al*. (1997)** | 14 (1. pētījums);  36 (2. pētījums);  29 (3. pētījums) | Veseli | Iznēsāti zīdaiņi | *S-NA* | D2 | 4 | *CPBA* | Nē | Nē | Nē | D vitamīns nodrošināts ar “Uvesterol”®. D vitamīna saturs maisījumā 11 +/– 1 μg/l D3.  **Pētījums nr. 1** – jaundzimušie ar D vitamīna deficītu (25(OH)D < 30 nmol/l) un augstu PTH līmeni (> 60 ng/l).  **Pētījums nr. 2** – jaundzimušie ar 25(OH)D koncentrāciju < 30 nmol/l. **Pētījums nr. 3** – jaundzimušie ar 25(OH)D koncentrāciju pārliecinoši > 30 nmol/l. |
| (FR)  N:>= 40 un = 50 |  |  | Maisījums |  | G1:25 G2:12,5 | 3 |  |  |  |  |
| **Cīglers *et al*. (2014)** | 213 | Veseli | Iznēsāti zīdaiņi | Pilieni | D3 | 9 | *RIA* | Jā | Jā | Nē | Papildu ēdināšana ir iespējama, bet maisījumi nav doti līdz 9 mēnešu vecumam. Turpmāk norādīts vidējais faktiski iedotais D vitamīnu saturošo uztura bagātinātāju daudzums atbilstoši laika punktiem.  1. grupa – 5,5–6 μg dienā;  2. grupa – 10–11 μg dienā;  3. grupa – 14–15 μg dienā;  4. grupa – 19–20,5 μg dienā. |
| (US) N:< 40 |  |  | Mātes piens |  | G1:5 G2:10 G3:15 G4:20 | 11 |  |  |  |  |

***PLĀNOJUMS – RCT***

***VECUMA GRUPA – JAUKTA GRUPA***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Gordons *et al.* (2008)** | 26 | D hipovitaminoze | Jaukta grupa | Pilieni | D2, D3 | 2 | Cits | Jā | Jā | Jā | 25(OH)D koncentrācija noteikta ar hemiluminescences metodi.  Dati par grupu, kurā deva tiek dota vienreiz nedēļā (n = 14), nav izgūti. |
| (US) N:>= 40 un  <= 50 |  |  | Jaukta grupa |  | G1:50 G2:50 | 1,4 |  |  |  |  |

***PLĀNOJUMS – RNCT*, *NRCT*, *NRNCT***

***VECUMA GRUPA – VISI ZĪDAIŅI***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ala-Houhala (1985)** | 47 (1. pētījums)  45 (2. pētījums) | | Veseli | | Iznēsāti zīdaiņi | | | *S-NA* | *NA* | | | 5 | | | *CPBA* | | | Nē | | Nē | | Nē | | No galvenā pētījuma (n = 100, tostarp 8 pilotpētījumā, rezultāti nav izgūti) tika izslēgti 9 zīdaiņi, jo mātes pārtrauca viņus barot tikai ar mātes pienu, taču nav skaidrs, vai viņi pieder pie pilotpētījuma vai galvenā pētījuma. Puse māšu grūtniecības laikā bija lietojušas uztura bagātinātājus.  1. grupā iekļautās mātes pēc dzemdībām lieto uztura bagātinātājus, bet 2. un 3. grupā iekļautās mātes – nelieto.  **1. pētījums** – ziemā novērotie zīdaiņi.  **2. pētījums** – vasarā novērotie zīdaiņi. | |
| (FI) N:>= 50 |  | |  | | Mātes piens | | |  | G1:0 G2:10 G3:25 | | | 4,6 | | |  | | |  | |  | |  | |
| **Fomons *et al*. (1966)** | *NA* | | Veseli | | Iznēsāti zīdaiņi | | | *FORT* | *NA* | | | 6 | | | *NA* | | | Nē | | Nē | | Nē | | Bija atļauts dot tirdzniecībā pieejamos papildu ēdināšanas produktus bez D vitamīna. Katrā grupā vidējā ķermeņa masa dzimšanas brīdī bija 3,4–3,6 kg. **1**. **grupa** – saņēma maisījumu ar D vitamīna saturu 10 μg/405 ml, uzņemtā D vitamīna daudzuma mediāna ir 11,25 μg dienā (diapazons 9–14 μg dienā). 13 pētāmās personas iekļaušanas brīdī (11 piedalījušās pētījumā 112 dienas, un ar 2 kontakts zudis ātrāk novērošanas laikā). **2. grupa –** saņemtais daudzums 40 μg/405 ml. D vitamīna uzņemtā daudzuma mediāna 45 μg dienā (diapazons 34,5–54 μg dienā). | |
| (US)  N:>= 40 un <= 50 |  | |  | | Jaukta grupa | | |  | G1:11,25 G2:45 G3:7,5 | | | 5,6 | | |  | | |  | |  | |  | |
|  |  |  | |  | |  | | | | |  | | |  | | |  | |  | |  | |  | | **3. grupa –** kontroles grupa, kurā iekļauts 31 ar krūti barots zīdainis (ne tikai ar krūti barots, jo šie zīdaiņi saņēma arī 1 μg/100 ml ar maisījumu). D vitamīna daudzums mātes pienā nav noteikts. Vidējais uzņemtais D vitamīna daudzums 2 μg dienā no maisījuma un uztura bagātinātājiem (5 μg dienā). Autori norāda, ka kopējais uzņemtais D vitamīna daudzums šajā grupā bija aptuveni 7,5 μg dienā. |
| **Holsts-Gemainers [*Holst-Gemeiner*] *et al*. (1978)** | 10 | Veseli | | Jaukta grupa | | Pilieni | | | | | D3 | | | 2 | | | *RIA* | | Nē | | Nē | | Nē | | Zīdaiņi saņēma mātes pienu vai maisījumu, bet ne citus D vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus. Dati par *bolus* devu saņēmušo grupu netika izgūti. |
| (AT) N:>= 40 un  <= 50 |  |  | | Jaukta iedzīvotāju grupa | |  | | | | | G1:30 | | | 1,2 | | |  | |  | |  | |  | |
| **Pehlivans [*Pehlivan*] *et al*. (2003)** | 40 | Veseli | | Jaukta grupa | | *S-NA* | | | | | *NA* | | | 4 | | | Cita | | Nē | | Nē | | Nē | | Rakstā minēti 65 zīdaiņi un 40 ar krūti baroti zīdaiņi. Nav skaidrs, vai 65 zīdaiņi ietver minētos 40 zīdaiņus. Izgūti dati tikai par 40 ar krūti barotiem zīdaiņiem. Uztura bagātinātāju došana abās grupās tika sākta otrās nedēļas sākumā. Sākotnējās vērtības nav norādītas. |
| (TR)  N:>= 40 un <= 50 |  |  | | Mātes piens | |  | | | | | G1:10 G2:20 | | | 4 | | |  | |  | |  | |  | |
| **Pinkass *et al*. (1954)** | *NA* | Veseli | | Jaukta grupa | | FORT/*S-NA* | | | | | *NA* | | | 1 | | | *NA* | | Nē | | Nē | | Nē | | Visi zīdaiņi tika baroti ar krūti, taču nav skaidrs, vai tas bija vienīgais barošanas veids. **1. grupa –** bez uztura bagātinātājiem. **2**. **grupa –** uztura bagātinātājs bija preparāts uz ūdens bāzes. **3. grupa** – ar D vitamīnu nesaturošu maisījumu baroti zīdaiņi. **4**. **grupa** – zīdaiņi, kas baroti ar 10 μg D vitamīna/l saturošu maisījumu. Nav skaidrs, kāds maisījuma daudzums tika patērēts, līdz ar to nav zināms faktiski uzņemtais D vitamīna daudzums.  **5. grupa** – ar D vitamīnu nesaturošu maisījumu baroti zīdaiņi. Zīdaiņi saņēma D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju uz ūdens bāzes. |
| (ASV)  N:>= 40 un <= 50 |  |  | | Jaukta grupa | |  | | | | | G1:0 G2:15 G3:0 G4:10 G5:15 | | | 1 | | |  | |  | |  | |  | |
| **Ribo (1981)** | 35 | | Veseli | | Jaukta grupa | | *S-NA* | | | *NA* | | | 1 | | | *CPBA* | | Nē | | Nē | | | Nē | | D vitamīns nodrošināts ar “Uvesterol”®. **1. grupa** – jaundzimušie; **2. grupa** – 2–6 mēnešus veci zīdaiņi. Dati par priekšlaikus dzimušu zīdaiņu grupu nav izgūti. |
| (FR)  N:>= 40 un <= 50 |  | |  | | *NA* | |  | | | G1:25 G2:25 | | | 1 | | |  | |  | |  | | |  | |

***PLĀNOJUMS – PROSP***

***VECUMA GRUPA – VISI ZĪDAIŅI***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Čeha-Kovaļska *et al.* (2012)**  (PL) N:>= 50 | 19 (1. pētījums),  11 (2. pētījums) | D hipovitaminoze | Iznēsāti zīdaiņi | Pilieni | D3 | 3 | Cita | Nē | Jā | Nē | Nav rahīta pazīmju. Dzimšanas svara mediāna 3570 g (3405; 3890). Septiņpadsmit zīdaiņi (56,7 %) bija dzimuši vasarā, un 13 zīdaiņi (43,3 %) bija dzimuši ziemā. Divdesmit pieciem zīdaiņiem (83,3 %) regulāri deva uztura bagātinātājus (1 pilienu dienā), bet 5 gadījumos (4 zīdaiņiem ar deficītu un 1 zīdainim ar nepietiekamību T1) uztura bagātinātāju došanas shēma bija atšķirīga, t. i., laikā no 2. līdz 10. nedēļai dažkārt doti 2 pilieni D vitamīna. Lielākā daļa zīdaiņu tika tikai baroti ar krūti. |
|  |  |  | Jaukta grupa |  |  | 2,3 |  |  |  |  | Uzņemtā daudzuma mediāna 1. laika punktā visam pētījumam 14 μg dienā (P25–P75 12,5–17).  Analītiskā metode 25OHD koncentrācijas noteikšanai – imūnhemiluminescence.  **1. pētījums** – jaundzimušie, kam 25OHD koncentrācija ir zemāka par 27,5 nmol/l (**deficīta grupa**). Visi zīdaiņi  saņēma uztura bagātinātājus, taču pētījuma sākumā viņi nesaņēma D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju.  0. laika punkts, mediāna (*IQR*) – D vitamīnu saturoši uztura bagātinātāji (μg dienā) 0 (0;0); kopā  uzņemtais D vitamīna daudzums (μg dienā) 0,5 (0,5; 0,5).  1. laika punkts, mediāna (*IQR*) – D vitamīnu saturoši uztura bagātinātāji (μg dienā) 17 (12,5;19);  kopā uzņemtais D vitamīna daudzums (μg dienā) 18 (13,5;20).  **2. pētījums** – jaundzimušie ar 25OHD koncentrāciju diapazonā no 27,5 līdz 50 nmol/l (nepietiekamības grupa).  0. laika punkts, mediāna (*IQR*) – D vitamīnu saturoši uztura bagātinātāji (μg dienā) 0 (0;0); kopā  uzņemtais D vitamīna daudzums (μg dienā) 0,5 (0,5; 0,5).  1. laika punkts, mediāna (*IQR*) – D vitamīnu saturoši uztura bagātinātāji (μg dienā) 12,5 (12,5;15); kopējais uzņemtais D vitamīna daudzums (μg dienā) 19 (13,5; 20).  Abas grupas neatšķīrās pēc tādiem rādītājiem kā D vitamīnus saturoša uztura bagātināta lietošana mātei, zīdaiņa vecums, dzimums, dzimšanas svars, dzimšanas gadalaiks, barošanas veids un D vitamīna uzņemšana. 86 % sieviešu ziņoja, ka grūtniecības laikā lietoja D vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus. |
| **Hope *et al*. (1997)** | 37 | Veseli | Iznēsāti zīdaiņi | *S-NA* | D3 | 3 | *NA* | Nē | Nē | Nē | Dzimšanas svars iznēsātiem zīdaiņiem, vidēji (SN) – baroti ar piea maisījumu 3316 (562), baroti ar krūti 3047 (710) g.  Kalcija saturs zīdaiņa barībā (mg/100 ml) – mātes piens 30 –maisījums A 57 – maisījums B 45.  Autori norāda, ka kalcija un kreatinīna koncentrācija serumā bija vecumam atbilstošā normas diapazonā (diapazons nav norādīts).  1. grupa – tikai ar maisījumu baroti iznēsāti zīdaiņi.  2. grupa – tikai ar krūti baroti iznēsāti zīdaiņi. |
| (CH, DE)  N:>= 40 un <= 50 |  |  | Jaukta grupa |  | G1:12,5 G2:12,5 | 2 |  |  |  |  |
| **Pludovskis *et al.* (2011)** | 75 | Veseli | Iznēsāti zīdaiņi | Pilieni | D3 | 7 | Cita | Nē | Jā | Nē | Analītiskā metode 25OHD koncentrācijas noteikšanai – radioreceptoru metode.  No visas pētījuma grupas (n = 132) tika atlasīta 82 zīdaiņu apakšgrupa, par kuriem bija pieejami visi dati, un tos iedalīja 3 apakšgrupās atbilstoši aprūpētāju norādītai D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanas shēmai.  1. Regulāra uztura bagātinātāju došana 6 un 12 mēnešu vecumā (n = 43) (1. grupa).  2. Uztura bagātinātāju došanas shēma 6–12 mēnešu vecumā izmainīta (n = 23), t. i., regulāra uztura bagātinātāju došana, tad periodiska vai otrādi, vai arī uztura bagātinātāju došana pārtraukta (2. grupa).  3. Periodiska uztura bagātinātāju došana gan 6, gan 12 mēnešu vecumā (n = 7). Aptaujas anketa, kas izmantota informācijas apkopošanai par uzturu un D vitamīnu saturošiem uztura bagātinātājiem. No mātes piena uzņemtais D vitamīna daudzums nav ņemts vērā. **1. grupa –** zīdaiņi, kam regulāri dots D vitamīnu saturošs uztura bagātinātājs.  T0. Kopējais uzņemtais daudzums (ar pārtiku un uztura bagātinātājiem) – 29 +/– 18 μg dienā. T1. Kopējais uzņemtais daudzums (ar pārtiku un uztura bagātinātājiem) – 29 +/– 14 μg dienā.  2. grupa – zīdaiņi, attiecībā uz kuriem ziņots par uztura bagātinātāja došanas shēmas izmaiņām. T0. Kopējais uzņemtais daudzums (ar pārtiku un uztura bagātinātājiem) – 28,5 +/– 15,5 μg dienā. T1. Kopējais uzņemtais daudzums (ar pārtiku un uztura bagātinātājiem) – 19 +/– 14 μg dienā. |
| (PL) N:>= 50 |  |  | Jaukta grupa |  | G1:*NA* G2:*NA* | 6 |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

***PLĀNOJUMS – PROSP***

***VECUMA GRUPA – JAUKTA IEDZĪVOTĀJU GRUPA***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Gallo *et al.* (2016)** | 132 | Veseli | Iznēsāti zīdaiņi | Pilieni | D3 | 12 | *LC-MS*, *MS* | Jā | Jā | Nē | Tāda pati kohorta, kā tā, ko 2017. gadā pētīja Hāzels *et al.* Ar citu pārtiku uzņemtais daudzums vērtēts, izmantojot trīs 24 h atcerēšanās anketas un validētu aptauju par pārtikas produktu lietošanas biežumu [*FFQ*] pirmsskolas vecuma bērniem, kas izmantota pēdējā mēneša laikā (ar pārtiku un uztura bagātinātājiem) uzņemtā kalcija un D vitamīna daudzuma novērtēšanai.  Fona uzņemtais daudzums (tikai ar pārtiku) 36 mēnešu vecumā grupām būtiski neatšķīrās, īpaši attiecībā uz kalciju un D vitamīnu; kalcijs – 931–970 mg dienā; D vitamīns – 6–7,5 μg dienā D vitamīna, kopā ar uzturu un uztura bagātinātājiem (1., 2., 3., 4. grupa). 1. trešdaļa – % ≤ 9 μg dienā 40,0, 25,0, 19,0, 36,0. 2. trešdaļa – % 9–13 μg dienā 16,0, 42,0, 46,0, 9,0. 3. trešdaļa – % ≥ 13 μg dienā 44,0, 33,0, 35,0, 55,0. Nav pieejama informācija par daudzumu, kas uzņemts laikā no pētījuma noslēguma līdz vienam mēnesim pirms novērošanas. |
|  |  |  | Jaukta grupa |  |  | 0,1 |  |  |  |  |
| (CA) |  |  |  |  | G1:10 |  |  |  |  |  |
| N:>= 40 un <= 50 | G2:20 |
| G3:30 |
| G4:40 |
| **Hāzels *et al*. (2017)** | 132 | Veseli | Iznēsāti zīdaiņi | Pilieni | D3 | 12 | *LC-MS*,*MS* | Jā | Jā | Nē | Tāda pati kohorta, kā tā, ko 2016. gadā pētīja Gallo *et al.*; Gallo *et al.* (2013a) veiktā pētījuma rezultātu novērošana; no sākotnēji pētījumā iekļautiem 132 dalībniekiem 66 % (49 zēni un 38 meitenes) pēc 3 gadiem atgriezās uz novērošanu. |
| (CA) N:>= 40 un  <= 50 |  |  | Jaukta grupa |  | G1:10 G2:20 G3:30 G4:40 | 0,1 |  |  |  |  |
| **Hiponena *et al.* (2011)** | 12 058 | Jaukta grupa | Jaukta grupa | Pilieni | *NA* | 13 | *NA* | Nē | Jā | Nē | 200 zīdaiņiem konstatēts rahīts. D vitamīna dienas deva aprēķināta, pamatojoties uz D vitamīna koncentrāciju izmantotajā preparātā un ziņoto preparāta devu (pilienu skaita veidā). 84 bērni, kas bija saņēmuši mencu aknu eļļu, tika klasificēti kā ieteicamo devu (50 μg dienā) saņēmuši bērni.  Nav pieejama informācija par D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanu pēc pirmā dzīves gada. Saskaņā ar jaunākajiem ieteikumiem D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došana pa 50 μg dienā tika ieteikta visiem bērniem līdz 2 gadu vecumam, kas var liecināt, ka daudzos gadījumos uztura bagātinātāji sistemātiski tika doti tikai pirmos 2 dzīves gadus.  Pētāmās personas iedalītas grupās atbilstoši uztura bagātinātāju došanas biežumam – nemaz, neregulāri, regulāri. Dati atbilstoši dienas devām analizēti tikai tiem, kas uztura bagātinātājus saņēmuši regulāri. |
|  |  | *NA* |  | G1:0 G2:< 50 G3:50 G4:> 50 | 0,6 |  |  |  |  |

AT – Austrija; mātes piens – iekļaušanas brīdī tikai ar krūti baroti zīdaiņi; CA – Kanāda; Ca-supp – kalciju saturoši uztura bagātinātāji (jā/nē); *CBPA* – konkurējošo proteīnu saistīšanas tests (*competitive protein-binding assay*); CH – Šveice; *CLIA* – automatizēts hemiluminescences imūntests (*automated chemiluminiscence immunoassay*); D – D vitamīna papildu uzņemšanas ilgums (izteikts nedēļās un noapaļots); DE – Vācija; FI – Somija; maisījums – iekļaušanas brīdī pētījumā baroti tikai ar maisījumiem; FORT – bagātināta pārtika (maisījums); FR – Francija; GA – Gabona; L – novērošanas ilgums (izteikts nedēļās un noapaļots); *LCMS-MS* – šķidruma hromatogrāfija-tandēma masas spektrometrija (*liquid chromatography-tandem mass spectrometry*); N – ziemeļi; *Nb* – pētāmo personu skaits nejaušināšanas/iekļaušanas laikā; *NA* – barošanas veids iekļaušanas brīdī pētījumā nav norādīts; *NRCT* – kontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts (*non-randomised controlled trial*); *NRNCT* – nekontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts (*non-randomised non-controlled trial*); NZ – Jaunzēlande; PL – Polija; PROSP – prospetīvs kohortas pētījums; *RCT* – nejaušināts kontrolēts pētījums (*randomised controlled trial*); *RNCT* – nejaušināts nekontrolēts pētījums (*randomised non-controlled trial*); RIA – radioimūntests (*radioimmunoassay*); S – dienvidi; *S-NA* – uztura bagātinātāji nekonkretizētā formā; *TofFeed* – barošanas veids iekļaušanas brīdī pētījumā; TR – Turcija; US – Amerikas Savienotās Valstis; ned. – nedēļas.

# **M pielikums. Novērtējums – pētījumi, kuros ziņots par kalcija/kreatinīna attiecību urīnā**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Plānojums** | **Citētais autors** | **Līmenis** | **D vitamīna deva** | **Vecums** | **Ca/Cr attiecība urīnā** | | |
| **(μg dienā)** | **(nedēļas)** | **vienība** | **(vidēji)** | **(SN)** |
| ***RCT*** | Holmlunda-Suila *et al.* (2012) | 2 | 10 | 13 | mmol/mmol | 2 | n/p |
| 30 | 12 | mmol/mmol | 1,95 | n/p |
| 40 | 13 | mmol/mmol | 2,1 | n/p |
| Gallo *et al.* (2013a) | 1 | 10 | 0 | citsa) | 1,9 | n/p |
| 10 | 4 | citsa) | 1,6 | n/p |
| 10 | 8 | citsa) | 1,7 | n/p |
| 10 | 21 | citsa) | 1,7 | n/p |
| 10 | 34 | citsa) | 0,9 | n/p |
| 10 | 48 | citsa) | 0,85 | n/p |
| 20 | 0 | citsa) | 2,2 | n/p |
| 20 | 4 | citsa) | 2,1 | n/p |
| 20 | 8 | citsa) | 1,85 | n/p |
| 20 | 21 | citsa) | 1,7 | n/p |
| 20 | 34 | citsa) | 0,8 | n/p |
| 20 | 48 | citsa) | 0,5 | n/p |
| 30 | 0 | citsa) | 1,9 | n/p |
| 30 | 4 | citsa) | 2,1 | n/p |
| 30 | 8 | citsa) | 2 | n/p |
| 30 | 21 | citsa) | 1,6 | n/p |
| 30 | 34 | citsa) | 0,6 | n/p |
| 30 | 48 | citsa) | 0,85 | n/p |
| 40 | 0 | citsa) | 1,7 | n/p |
| 40 | 4 | citsa) | 1,9 | n/p |
| 40 | 8 | citsa) | 2,1 | n/p |
| 40 | 21 | citsa) | 1,6 | n/p |
| **PROSP** | Hope *et al.* (1997) | 3 | 12,5 | 0 | mol/mol | 0,1 | 0,41 |
| 12,5 | 0 | mol/mol | 0,22 | 0,48 |
| 12,5 | 9 | mol/mol | 0,27 | 0,87 |
| 12,5 | 9 | mol/mol | 0,36 | 0,6 |
| Čeha-Kovaļska *et al.* (2012) | 2 | 16,75b) | 0 | mg/mg | 0,46 | 0,53 |
| 16,75b) | 11 | mg/mg | 0,57 | 0,28 |
| 12,5c) | 0 | mg/mg | 0,39 | 0,27 |
| 12,5c) | 11 | mg/mg | 0,61 | 0,7 |

PROSP – prospektīvs kohortas pētījums; *RCT* – nejaušināts kontrolēts pētījums (*randomised controlled trial*); SN – standarta novirze.

Siafarika *et al.* (2011) pētījumā iegūtie dati par Ca/Cr attiecību urīnā nav iekļauti, jo rakstā nebija norādīta mērvienība.

a) – neatbilst slimnīcas normas diapazonam (3.3.2.2. iedaļa).

b) – pētāmās personas ar D vitamīna deficītu (3.3.2.3. iedaļa).

c) – pētāmās personas ar D vitamīna nepietiekamību (3.3.2.3. iedaļa).

# **N pielikums. Novērtējums – pētījumi, kuros ziņots par kopējo kalcija koncentrāciju serumā (3. līmenis)**

| **Plānojums** | **Citētais autors** | **D vitamīna deva** | **Vecums** | **Kopējā kalcija koncentrācija serumā** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **(μg dienā)** | **(nedēļas)** | **N (mērījumā iekļauto pētāmo personu skaits)** | **(vidēji)** | **(SN)** |
| ***RCT*** | Ngema-Aseko *et al.* (2005) | 0 | 13 | 27 | 2,23 | 0,6 |
| 0 | 26 | 28 | 2,32 | 0,2 |
| 25 | 13 | 37 | 2,39 | 0,2 |
| 25 | 26 | 24 | 2,45 | 0,2 |
| Siafariks *et al*. (2011) | 6,25 | 0 | 14 | 2,38 | 2,29 |
| 6,25 | 6 | 14 | 2,66 | 2,58 |
| 12,5 | 0 | 14 | 2,38 | 2,29 |
| 12,5 | 6 | 14 | 2,55 | 2,47 |
| Vervels *et al*. (1997)a) | 12,5 | 0 | 28 | 2,44 | 0,15 |
| 12,5 | 4 | 28 | 2,57 | 0,08 |
| 12,5 | 13 | 20 | 2,62 | 0,09 |
| 25 | 0 | 20 | 2,46 | 0,16 |
| 25 | 4 | 20 | 2,53 | 0,06 |
| 25 | 13 | 14 | 2,62 | 0,07 |
| Vervels *et al*. (1997)b) | 12,5 | 0 | 6 | 2,58 | 0,09 |
| 12,5 | 4 | 6 | 2,56 | 0,11 |
| 12,5 | 13 | 4 | 2,58 | 0,14 |
| 25 | 0 | 16 | 2,51 | 0,07 |
| 25 | 4 | 16 | 2,56 | 0,08 |
| 25 | 13 | 14 | 2,58 | 0,07 |
| Zeguds *et al*. (1997) | 12,5 | 0 | n/p | 2,41 | 0,21 |
| 12,5 | 4 | n/p | 2,58 | 0,49 |
| 12,5 | 13 | n/p | 2,65 | 0,51 |
| 25 | 0 | n/p | 2,41 | 0,21 |
| 25 | 4 | n/p | 2,53 | 0,07 |
| 25 | 13 | n/p | 2,6 | 0,12 |
| 12,5 | 0 | n/p | 2,48 | 0,12 |
| 12,5 | 4 | n/p | 2,58 | 0,49 |
| 12,5 | 13 | n/p | 2,58 | 0,49 |
| 25 | 0 | n/p | 2,48 | 0,12 |
| 25 | 4 | n/p | 2,52 | 0,09 |
| 25 | 13 | n/p | 2,6 | 0,12 |
| 12,5 | 0 | n/p | 2,52 | 0,1 |
| 12,5 | 4 | n/p | 2,58 | 0,49 |
| 12,5 | 13 | n/p | 2,6 | 0,5 |
| 25 | 0 | n/p | 2,62 | 0,1 |
| 25 | 4 | n/p | 2,57 | 0,06 |
| 25 | 13 | n/p | 2,6 | 0,12 |
| ***RNCT*, *NRCT*, *NRNCT*** | Ala-Houhala (1985)c) | 0 | 0 | n/p | 2,78 | 0,23 |
| 0 | 8 | n/p | 2,7 | 0,22 |
| 0 | 20 | n/p | 2,7 | 0,22 |
| 10 | 0 | n/p | 2,8 | 0,2 |
| 10 | 8 | n/p | 2,75 | 0,2 |
| 10 | 20 | n/p | 2,7 | 0,2 |
| 25 | 0 | n/p | 2,8 | 0,13 |
| 25 | 8 | n/p | 2,8 | 0,13 |
| 25 | 20 | n/p | 2,75 | 0,13 |
|  | Ala-Houhala (1985)d) | 0 | 0 | n/p | 2,78 | 0,23 |
| 0 | 8 | n/p | 2,7 | 0,22 |
| 0 | 20 | n/p | 2,7 | 0,22 |
| 10 | 0 | n/p | 2,6 | 0,19 |
| 10 | 8 | n/p | 2,7 | 0,2 |
| 10 | 20 | n/p | 2,7 | 0,2 |
| 25 | 0 | n/p | 2,7 | 0,12 |
| 25 | 8 | n/p | 2,7 | 0,12 |
| 25 | 20 | n/p | 2,65 | 0,12 |
| Fomons *et al.* (1966) | 7,5 | 4 | 24 | 2,52 | 0,16 |
| 7,5 | 8 | 23 | 2,45 | 0,08 |
| 7,5 | 12 | 23 | 2,53 | 0,14 |
| 7,5 | 16 | 24 | 2,51 | 0,12 |
| 7,5 | 20 | 20 | 2,48 | 0,11 |
| 7,5 | 24 | 18 | 2,42 | 0,13 |
| 11,25 | 4 | 10 | 2,48 | 0,16 |
| 11,25 | 8 | 8 | 2,53 | 0,11 |
| 11,25 | 12 | 10 | 2,48 | 0,1 |
| 11,25 | 16 | 7 | 2,52 | 0,12 |
| 11,25 | 20 | 9 | 2,49 | 0,11 |
| 11,25 | 24 | 9 | 2,49 | 0,13 |
| 45 | 4 | 9 | 2,47 | 0,12 |
| 45 | 8 | 9 | 2,52 | 0,21 |
| 45 | 12 | 11 | 2,57 | 0,09 |
| 45 | 16 | 7 | 2,46 | 0,12 |
| 45 | 20 | 11 | 2,44 | 0,18 |
| 45 | 24 | 11 | 2,42 | 0,2 |
| Pinkass *et al.* (1954) | 0 | 0 | 15 | 2,23 | 0,16 |
| 0 | 0 | 46 | 2,36 | 0,17 |
| 0 | 1 | 15 | 2,26 | 0,14 |
| 0 | 1 | 46 | 2,28 | 0,23 |
| 10 | 0 | 52 | 2,27 | 0,21 |
| 10 | 1 | 52 | 2,15 | 0,37 |
| 15 | 0 | 13 | 2,29 | 0,08 |
| 15 | 0 | 30 | 2,27 | 0,11 |
| 15 | 1 | n/p | 2,22 | 0,09 |
| 15 | 1 | 30 | 2,04 | 0,29 |

n/p – nav pieejams; *NRCT* – kontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts (*non-randomised controlled trial*); *NRNCT* – nekontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts (*non-randomised non-controlled trial*); *RCT* – nejaušināts kontrolēts pētījums (*randomised controlled trial*); *RNCT* – nejaušināts nekontrolēts pētījums (*randomised non-controlled trial*); SN – standarta novirze

a) – 1. pētījums, zīdaiņi, kas dzimuši uztura bagātinātājus nelietojušām sievietēm.

b) – 2. pētījums, zīdaiņi, kas dzimuši uztura bagātinātājus lietojušām sievietēm.

c) – 1. pētījums, ziemā novērotie zīdaiņi.

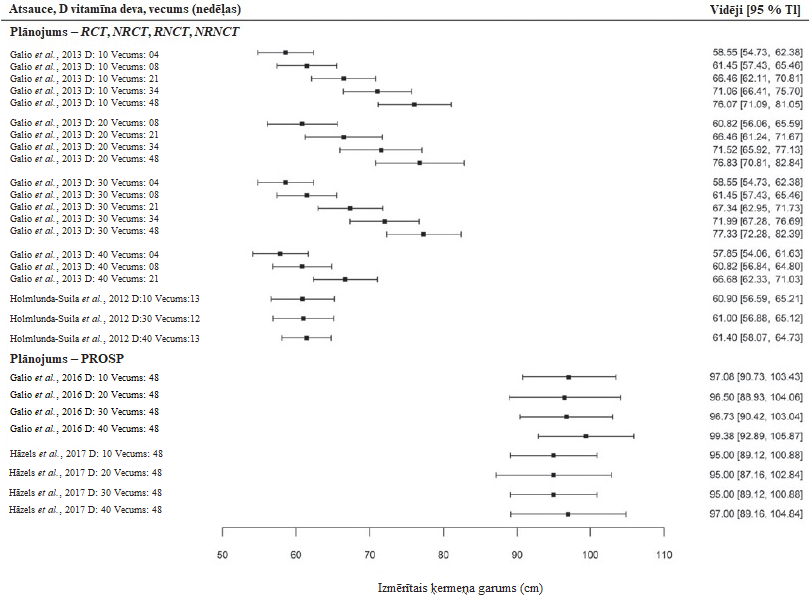
d) – 2. pētījums, vasarā novērotie zīdaiņi.

# **O pielikums. Novērtējums – pētījumi, kuros norādītas jonizētā kalcija vērtības**

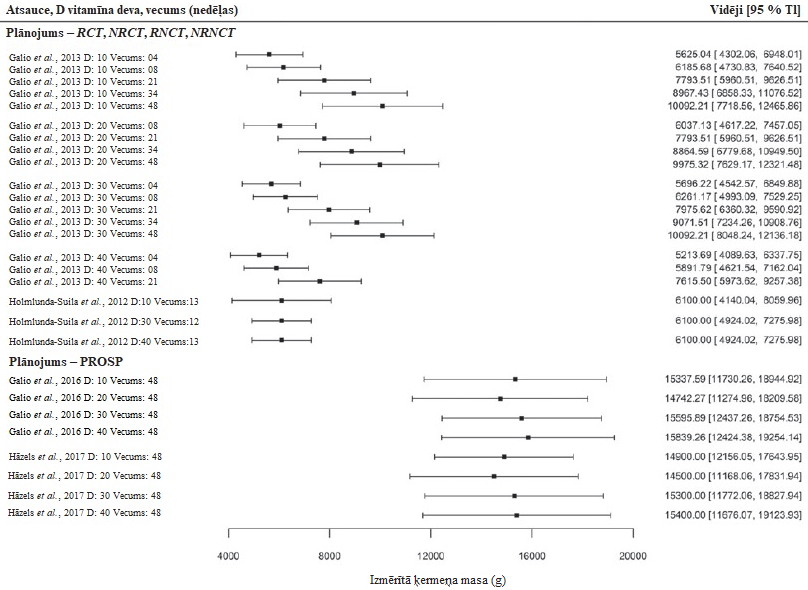
|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Plānojums** | **Citētais autors** | **Deva** | **Vecums** | **Jonizētā kalcija koncentrācija serumā** | | |
| **(nedēļas)** | **Mērvienības** | **(vidēji)** | **(SN)** |
| ***RCT*** | Gallo *et al.* (2013a)a) | 10 | 0 | mmol/l | 1,38 | n/p |
| 10 | 4 | mmol/l | 1,37 | n/p |
| 10 | 8 | mmol/l | 1,37 | n/p |
| 10 | 21 | mmol/l | 1,35 | n/p |
| 10 | 34 | mmol/l | 1,33 | n/p |
| 10 | 48 | mmol/l | 1,32 | n/p |
| 20 | 0 | mmol/l | 1,4 | n/p |
| 20 | 4 | mmol/l | 1,4 | n/p |
| 20 | 8 | mmol/l | 1,37 | n/p |
| 20 | 21 | mmol/l | 1,35 | n/p |
| 20 | 34 | mmol/l | 1,33 | n/p |
| 20 | 48 | mmol/l | 1,32 | n/p |
| 30 | 0 | mmol/l | 1,39 | n/p |
| 30 | 4 | mmol/l | 1,37 | n/p |
| 30 | 8 | mmol/l | 1,36 | n/p |
| 30 | 21 | mmol/l | 1,35 | n/p |
| 30 | 34 | mmol/l | 1,33 | n/p |
| 30 | 48 | mmol/l | 1,32 | n/p |
| 40 | 0 | mmol/l | 1,4 | n/p |
| 40 | 4 | mmol/l | 1,38 | n/p |
| 40 | 8 | mmol/l | 1,37 | n/p |
| 40 | 21 | mmol/l | 1,35 | n/p |
| **PROSP** | Hāzels *et al.* (2017) | 10 | 48 | mmol/l | 1,29 | 0,03 |
| 20 | 48 | mmol/l | 1,3 | 0,05 |
| 30 | 48 | mmol/l | 1,28 | 0,06 |
| 40 | 48 | mmol/l | 1,27 | 0,05 |

n/p – nav pieejams; PROSP – prospektīvs kohortas pētījums; *RCT* – nejaušināts kontrolēts pētījums (*randomised controlled trial*); SN – standarta novirze. a) – šajā rakstā norādītās mērvienības ir nmol/l, bet šeit saskaņā ar Gallo *et al.* (2014b) pausto pieņemtas kā mmol/l.

# **P pielikums. Datu izklājgrafiks par pētījumiem, kuros norādīts vidējais ķermeņa garums (cm) un vidējā ķermeņa masa (g) (1.–2. līmenis)**



Ķermeņa garums (cm)



Ķermeņa masa (g)

D: D vitamīna deva (µg dienā). T: zīdaiņu vecums nedēļās (noapaļots). Sākotnējās vērtības nav parādītas.

Klīnisko pētījumu (*NRCT* – kontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts; *NRNCT* **–** kontrolēts pētījums, kas nav nejaušināts; *RCT* – nejaušināts kontrolēts pētījums; *RNCT* – nejaušināts nekontrolēts pētījums) un prospektīvo novērojumpētījumu (PROSP) vērtības ir norādītas atsevišķi. Gallo *et al.* (2016) un Hāzels et al. (2017) – Gallo *et al.* (2013a) veiktā pētījuma rezultātu novērošana. Z rādītājus bija ziņojis tikai Gallo *et al.* (2016), tos izguva šim rakstam un pārrēķināja atpakaļ absolūtās vērtībās. Hāzels *et al.* (2017) bija norādījis gan z rādītājus, gan absolūtās vērtības, un šim rakstam tika izgūtas tikai absolūtās vērtības.

# **Q pielikums. Novērtējums – D vitamīna saturs zīdaiņiem līdz 1 gada vecumam paredzētos 46 uztura bagātinātājos**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Valsts** | **Formāta veids** | **Devas lielums/lietošanas nosacījumi** | **D vitamīns (dienas deva μg)a)** | **D vitamīna forma** |
| Beļģija | Šķidrs | 2 pilieni dienā | 10 | D3 |
| Beļģija | Tablete | 1 tablete dienā | 10 | D3 |
| Horvātija | Šķidrs | 6 pilieni dienā | 10 | D3 |
| Dānija | Šķidrs | 5 pilieni dienā | 10 | D3 |
| Dānija | Šķidrs | 5 pilieni dienā | 10 | D3 |
| Dānija | Šķidrs | 5 pilieni dienā | 10 | D3 |
| Dānija | Tablete | 1 tablete dienā | 10 | D3 |
| Dānija | Tablete | 1 tablete dienā | 10 | Neprecizēts D vitamīns |
| Dānija | Tablete | 1 tablete dienā | 10 | D3 |
| Dānija | Tablete | 1 tablete dienā | 10 | D3 |
| Vācija | Tablete | 1 tablete dienā | 12,5 | D3 |
| Ungārija | Šķidrs | 2 pilieni dienā | 10 | D3 |
| Īrija | Kapsulas | 1 kapsula dienā | 5 | D3 |
| Itālija | Šķidrs | 30 pilieni dienā | 10 | D3 |
| Itālija | Šķidrs | 4 pilieni dienā | 10 | D3 |
| Itālija | Šķidrs | 0,5 ml dienā | 7,5 | D3 |
| Nīderlande | Šķidrs | 2 pilieni dienā | 10 | D3 |
| Nīderlande | Šķidrs | 10 pilieni dienā | 10 | D3 |
| Norvēģija | Šķidrs | 10 pilieni dienā | 10 | D3 |
| Norvēģija | Šķidrs | 1 kapsula dienā | 10 | D3 |
| Norvēģija | Šķidrs | 5 pilieni dienā | 10 | D3 |
| Polija | Šķidrs | 1 kapsula dienā | 10 | D3 |
| Polija | Šķidrs | 1 kapsula dienā | 10 | D3 |
| Polija | Kapsulas | 1 kapsula dienā | 10 | D3 |
| Polija | Kapsulas | 1 kapsula dienā | 10 | D3 |
| Polija | Kapsulas | 1 kapsula dienā | 10 | D3 |
| Polija | Kapsulas | 1 kapsula dienā | 10 | D3 |
| Polija | Šķidrs | 1 kapsula dienā | 10 | D3 |
| Polija | Kapsulas | 1 kapsula dienā | 15 | D3 |
| Polija | Kapsulas | 1 kapsula dienā | 10 | D3 |
| Polija | Kapsulas | 1 kapsula dienā | 10 | D3 |
| Zviedrija | Šķidrs | 5 pilieni dienā | 10 | D3 |
| Zviedrija | Šķidrs | 0,14 ml dienā | 7,5 | D3 |
| AK | Šķidrs | 1 izsmidzinājums dienā | 10 | D3 |
| AK | Šķidrs | 1 piliens dienā | 10 | D3 |
| AK | Šķidrs | 2,5 ml dienā | 1,75 | Neprecizēts D vitamīns |
| AK | Pulveris | 0,5–1 paciņa dienā | 1,13–2,5 | D3 |
| AK | Šķidrs | 0,3 ml dienā | 10 | D3 |
| AK | Košļājama pastila | 1 pastila dienā | 5 | D3 |
| AK | Šķidrs | pustējkarote dienā | 7 | D3 |
| AK | Šķidrs | 4 pilieni dienā | 7,5 | D3 |
| AK | Šķidrs | 0,5 ml dienā | 8,5 | D3 |
| AK | Šķidrs | 0,5 ml dienā | 10 | D3 |
| AK | Šķidrs | 1 izsmidzinājums dienā | 7,5 | D3 |
| AK | Šķidrs | 8 pilieni dienā | 8 | D3 |
| *UK* | Šķidrs | 5 pilieni dienā | 10 | D3 |

n/p – nav pieejama informācija, kuru izmantojot aprēķināt D vitamīna saturu g/ml; AK – Apvienotā Karaliste. Datums, kad veikta meklēšana“Mintel” *GNPD* datubāzē – 2018. gada februāris.

a) – pamatojoties uz izstrādājumu marķējumā norādīto devas lielumu un lietošanas nosacījumiem.

# **A pielikums. Statistikas metodes, kas izmantotas, lai aprēķinātu uzņemtā daudzuma un 25(OH)D koncentrācijas serumā atbildes reakcijas saistību, uzņemot D vitamīnu ar uztura bagātinātājiem katru dienu, un lai noteiktu tādu zīdaiņu procentuālo daudzumu, kam ir pārsniegta 25(OH)D koncentrācija serumā**

A pielikums ir pieejams šī apkopojuma tiešsaistes versijā sadaļā “Supporting information” [Pamatojoša informācija] vietnē: https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5365

**Apraksts.** Pielikumā sīki aprakstītas statistikas metodes, kas izmantotas, lai aprēķinātu uzņemtā daudzuma un 25(OH)D koncentrācijas serumā atbildes reakcijas saistību, uzņemot D vitamīnu ar uztura bagātinātājiem katru dienu, un lai noteiktu tādu zīdaiņu procentuālo daudzumu, kam ir pārsniegta 25(OH)D koncentrācija serumā. Šīs metodes un iegūtie rezultāti īsi ir aprakstīti šī apkopojuma 3.5. iedaļā.

# **B pielikums. 4–12 mēnešus vecu zīdaiņu dienā uzņemtā D vitamīna daudzuma un 8 uzņemšanas scenāriju novērtēšanas rezultāti**

B pielikums ir pieejams šī apkopojuma tiešsaistes versijā sadaļā “Supporting information” [Pamatojoša informācija] vietnē: https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5365

**Apraksts.** Pielikums ir sagatavots “Excel”® datnes veidā, A1.–A6. tabulā norādot sīku informāciju par iedzīvotāju raksturojumu, pārtikas patēriņu un pārtikas patēriņa datiem, kas izmantoti astoņiem uzņemšanas scenārijiem, lai vērtētu daudzumu, ko uzņēmuši 4–12 mēnešus veci zīdaiņi. Rezultāti īsi ir aprakstīti šī apkopojuma 4.4.2 iedaļā.

1. Šajā atzinumā nav vērtētas definīcijas, kas saistītas ar D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju došanu zīdaiņiem vai sabiedrības veselības aktivitātēm barošanas ar krūti veicināšanai. [↑](#footnote-ref-1)
2. Dažās valstīs profilaktiska D vitamīna lietošana var tikt uzskatīta par zāļu lietošanu. [↑](#footnote-ref-2)
3. Komisijas 2015. gada 25. septembra Deleģētā regula (ES) 2016/127, ar ko attiecībā uz īpašām sastāva un informācijas prasībām, kuras piemēro maisījumiem zīdaiņiem un papildu ēdināšanas maisījumiem zīdaiņiem, un attiecībā uz informācijas prasībām saistībā ar zīdaiņu un mazu bērnu ēdināšanu papildina Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) Nr. 609/2013, OV, L 25, 02.02.2016., 1. lpp. [↑](#footnote-ref-3)
4. Komisijas 2006. gada 22. decembra Direktīva 2006/141/EK par mākslīgajiem maisījumiem zīdaiņiem un mākslīgajiem papildu ēdināšanas maisījumiem zīdaiņiem, un ar ko groza Direktīvu 1999/21/EK, OV, L 401, 30.12.2006., 1. lpp. [↑](#footnote-ref-4)
5. AD, kas iepriekšējā *EFSA* 2012. gadā sagatavotajā atzinumā tika noteikts citām iedzīvotāju grupām, šajā atzinumā netika vērtēts un līdz ar to saglabājās nemainīgs, t. i., 50 µg dienā 1–10 gadus veciem bērniem un 100 µg dienā 11–17 gadus veciem bērniem un visiem pieaugušajiem. [↑](#footnote-ref-5)
6. 2009. gadā sagatavotajā zinātniskajā atzinumā par zīdaiņu papildu ēdināšanas uzsākšanai piemērotu vecumu ekspertu grupa secina, ka veselu iznēsātu zīdaiņu papildu ēdināšanas uzsākšana ES vecumā no 4 līdz 6 mēnešiem ir droša un nerada nevēlamu blakusparādību risku. Šī zinātniskā atzinuma gatavošanas laikā atzinums par papildu ēdināšanas uzsākšanai piemērotu vecumu tika pārskatīts (EFSA-Q-2016-00482). [↑](#footnote-ref-6)
7. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientiﬁc Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. EFSA Journal 2014;12(7):3760. [↑](#footnote-ref-7)
8. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientiﬁc Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. EFSA Journal 2012;10(7):2813. [↑](#footnote-ref-8)
9. Eiropas Parlamenta un Padomes 2002. gada 28. janvāra Regula (EK) Nr. 178/2002, ar ko paredz pārtikas aprites tiesību aktu vispārīgus principus un prasības, izveido Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestādi un paredz procedūras saistībā ar pārtikas nekaitīgumu, OV, L 31, 01.02.2002., 1. lpp. [↑](#footnote-ref-9)
10. Atbilstošs uzņemtais daudzums (AUD) – vērtība, kas aprēķināta, kad nav iespējams identificēt iedzīvotāju uzņemtā daudzuma atsauces vērtību, jo nav iespējams noteikt vidējo nepieciešamo daudzumu. Atbilstošs uzņemtais daudzums ir vidējais novērotais dienā uzņemtais daudzums iedzīvotāju grupā (vai grupās) klīniski veseliem cilvēkiem, ko pieņemts uzskatīt par atbilstošu. [↑](#footnote-ref-10)
11. Uzņemtā D vitamīna daudzuma pārvēršanai no µg uz starptautiskām vienībām (SV) – 1 µg = 40 SV un 0,025 µg = 1 SV. 25(OH)D koncentrācijas serumā pārvēršanai no nmol/l uz ng/ml – 2,5 nmol/l = 1 ng/ml. [↑](#footnote-ref-11)
12. Eiropas Parlamenta un Padomes 2006. gada 20. decembra Regula (EK) Nr. 1925/2006 par vitamīnu un minerālvielu, un dažu citu vielu pievienošanu pārtikai. OV, L 404, 30.12.2006., 26. lpp. [↑](#footnote-ref-12)
13. Eiropas Parlamenta un Padomes 2002. gada 10. jūnija Direktīva 2002/46/EK par dalībvalstu tiesību aktu tuvināšanu attiecībā uz uztura bagātinātājiem. OV, L 183, 12.07.2002., 51. lpp. [↑](#footnote-ref-13)
14. MZ ir tikai apstrādāti pārtikas produkti, kas pilnībā atbilst zīdaiņu uztura vajadzībām dzīves pirmajos mēnešos līdz atbilstošas papildu ēdināšanas uzsākšanai (savukārt PĒMZ ir paredzēti zīdaiņiem, kad jau ir uzsākta atbilstoša papildu ēdināšana). [↑](#footnote-ref-14)
15. Komisijas Deleģētā 2015. gada 25. septembra regula (ES) 2016/127, ar ko attiecībā uz īpašām sastāva un informācijas prasībām, kuras piemēro maisījumiem zīdaiņiem un papildu ēdināšanas maisījumiem zīdaiņiem, un attiecībā uz informācijas prasībām saistībā ar zīdaiņu un mazu bērnu ēdināšanu papildina Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) Nr. 609/2013. OV, L 25, 02.02.2016., 1. lpp. [↑](#footnote-ref-15)
16. Komisijas 2006. gada 5. decembra Direktīva 2006/125/EK par apstrādātu graudaugu pārtiku un bērnu pārtiku zīdaiņiem un maziem bērniem. OV, L 339, 06.12.2006., 16. lpp. [↑](#footnote-ref-16)
17. Saules iedarbībai pakļautā ķermeņa daļa, pārsega veids, vērtēts ar anketām. [↑](#footnote-ref-17)
18. ĶVL (%) x saules iedarbības ilgums stundās nedēļā, ziemā mazāks nekā citos gadalaikos. [↑](#footnote-ref-18)
19. Koncentrācija analizēta pēc 4, 26 un 52 nedēļām. [↑](#footnote-ref-19)
20. Publicēts pēc sistemātiskas literatūras meklēšanas perioda noslēgumā (3.1. iedaļa). [↑](#footnote-ref-20)
21. *EFSA* vēlas pateikties visām dalībvalstu iestādēm, kas šajās konsultācijās sniedza datus par D vitamīnu. [↑](#footnote-ref-21)
22. Iznēsāti zīdaiņi ir definēti kā zīdaiņi, kas dzimuši 37. grūtniecības nedēļā vai vēlāk. [↑](#footnote-ref-22)
23. Katrā datubāzē ietvertais periods – no 1946. gada līdz mūsdienām (“Pubmed”), no 1947. gada līdz mūsdienām (“Embase”), no sākuma līdz mūsdienām (“Cochrane”). [↑](#footnote-ref-23)
24. www.metaxis.com/EFSAINVENTORY [↑](#footnote-ref-24)
25. 1 diena = 1/7 nedēļas un 1 mēnesis = 4,33 nedēļas. [↑](#footnote-ref-25)
26. Pētījuma spēja sniegt objektīvu aplēsi par tā(to) parametra(-u) patieso vērtību, kuru(-us) pētījumā paredzēts izvērtēt. [↑](#footnote-ref-26)
27. Apjoms, kādā pētījumos ir samazināta ārējā neobjektivitāte un rezultāti ir vispārināmi attiecībā uz izvērtēšanai uzdoto jautājumu. [↑](#footnote-ref-27)
28. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pubs/riskofbiastool\_508.pdf [↑](#footnote-ref-28)
29. Ņemot vērā pārskatītāju dzimto valodu, franču valodā publicētie raksti netika vērtēti dubultā. Ar statistiskajiem aspektiem saistītie jautājumi arī netika vērtēti dubultā. [↑](#footnote-ref-29)
30. Neobjektivitāti izraisoša ietekme tiek konstatēta, kad faktors ir saistīts gan ar iedarbību, gan ar iznākumu, bet neļauj novērtēt cēloņsakarību. Lai nepieļautu saistības izkropļojumus, jaucējfaktori ir jālikvidē. [↑](#footnote-ref-30)
31. Modificējošs faktors tiek konstatēts, ja iedarbībai ir atšķirīga ietekme dažādās apakšgrupās. Ietekmes modifikācija ir saistīta ar iznākumu, bet ne ar iedarbību. [↑](#footnote-ref-31)
32. Iepriekš norādītais (starpanalīzes un galīgās analīzes) laika punktu skaits neietver novērojumus pētījumu sākumā (kas vēlāk devas un atbildes reakcijas saistības analīzē izmantoti kā dati par sākotnējo 25(OH)D koncentrāciju serumā, 3.5. apakšpunkts un A pielikums). [↑](#footnote-ref-32)
33. Šī raksta 3. attēlā nav redzamas uzskatāmas hiperkalciēmijas izplatības atšķirības visās trijās grupās. [↑](#footnote-ref-33)
34. P25–P75 uzņemšana – aptuveni 12,5–17 μg dienā no uztura bagātinātājiem, aptuveni 13,5–20 µg dienā no pārtikas, ieskaitot uztura bagātinātājus. [↑](#footnote-ref-34)
35. Pieņemot, ka 1 mg Ca/l = 0,025 mmol Ca/l un ka 1 mg kreatinīna/l = 0,0088 mmol kreatinīna/l. [↑](#footnote-ref-35)
36. http://www.hus.fi/en/medical-care/laboratory/Pages/default.aspx [↑](#footnote-ref-36)
37. Zīdaiņi (%), kas dzimuši uztura bagātinātājus lietojošām sievietēm ar kalcija koncentrāciju serumā virs 2,60 mmol/l – 25 µg grupā 14 % trīs mēnešu vecumā (19 % viena mēneša vecumā); 12,5 µg grupā 25 % trīs mēnešu vecumā (17 % viena mēneša vecumā). [↑](#footnote-ref-37)
38. Raksts publicēts pēc tam, kad ekspertu grupa literatūras meklēšanu bija pabeigusi. [↑](#footnote-ref-38)
39. Raksts publicēts pēc tam, kad beigusies šī atzinuma sabiedriskā apspriešana. [↑](#footnote-ref-39)
40. Piemēram, šo mainīgo rādītāju vidējo vērtību izmantošana nebūtu pietiekami piesardzīga pieeja AD noteikšanai. [↑](#footnote-ref-40)
41. www.rivm.nl/nevo [↑](#footnote-ref-41)
42. Apvienojot datus no divām datubāzēm (www.levensmiddelendatabank.nl un www.innovadatabase.com), lielveikalu inventarizācijas datus un ražotāju tīmekļa vietnēs atrasto informāciju. [↑](#footnote-ref-42)
43. Svaigais siers ar augļiem, lietošanai gatava piena biezputra, jogurta dzēriens. [↑](#footnote-ref-43)
44. Šķīstošs kakao pulveris un sojas dzēriens. [↑](#footnote-ref-44)
45. Šajā publikācijā norādīts: “Daži pētījumi liecina, ka šādu produktu [bagātinātas pārtikas un uztura bagātinātāju] ražotāji var tiem pievienot lielāku mikroelementu daudzumu (tā dēvēto dozas palielinājumu), parasti lai kompensētu zudumus apstrādes un uzglabāšanas laikā.” [↑](#footnote-ref-45)
46. Uzturvielu sastāva datubāze, kas *NDNS* izmantota uzņemtā uzturvielu daudzuma aprēķināšanai visiem pārtikas produktiem, uztura bagātinātājiem un sastāva aprakstiem. [↑](#footnote-ref-46)
47. Šajā publikācijā norādīts, ka “papildu daudzums jeb dozas palielinājums, kas pievienots bagātināšanas un uztura bagātinātāju ražošanas laikā virs marķējumā norādītās vērtības, lai segtu apstrādes un sadalīšanās rezultātā radušos zudumus”. [↑](#footnote-ref-47)
48. Vācija, Dānija, Somija, Francija, Apvienotā Karaliste, Islande, Itālija, Nīderlande, Portugāle, Serbija, Zviedrija, Slovēnija. [↑](#footnote-ref-48)
49. Dānija, Somija un Apvienotā Karaliste. [↑](#footnote-ref-49)
50. Komisijas 2006. gada 5. decembra Direktīva 2006/125/EK par apstrādātu graudaugu pārtiku un bērnu pārtiku zīdaiņiem un maziem bērniem. OV L 339, 06.12.2006., 16. lpp. [↑](#footnote-ref-50)
51. Skatīt 4.1.1.5. iedaļu. [↑](#footnote-ref-51)
52. Approaches for modelling range of micronutrient intakes for infants consuming infant formula in Ireland (2017). M. A. T. Flynn and O. C. Lyons, Public Health Nutrition, Food Safety Authority of Ireland. (Nepublicēts.) [↑](#footnote-ref-52)
53. http://www.who.int/childgrowth/standards/en/ [↑](#footnote-ref-53)
54. Food Safety Authority of Ireland (2007). Recommendations for a National Policy on Vitamin D Supplementation for Infants in Ireland, 46 pp. [↑](#footnote-ref-54)
55. Eiropas Komisija. Metodiskie norādījumi kompetentajām iestādēm šādu ES tiesību aktu ievērošanas kontrolei:

    Eiropas Parlamenta un Padomes 2011. gada 25. oktobra Regula (ES) Nr. 1169/2011 par pārtikas produktu informācijas sniegšanu patērētājiem un par grozījumiem Eiropas Parlamenta un Padomes Regulās (EK) Nr. 1924/2006 un (EK) Nr. 1925/2006, un par Komisijas Direktīvas 87/250/EEK, Padomes Direktīvas 90/496/EEK, Komisijas Direktīvas 1999/10/EK, Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvas 2000/13/EK, Komisijas Direktīvu 2002/67/EK un 2008/5/EK un Komisijas Regulas (EK) Nr. 608/2004 atcelšanu, Padomes 1990. gada 24. septembra Direktīva 90/496/EEK par pārtikas produktu uzturvielu marķējumu un Eiropas Parlamenta un Padomes 2002. gada 10. jūnija Direktīva 2002/46/EK par dalībvalstu tiesību aktu tuvināšanu attiecībā uz uztura bagātinātājiem, kurā noteiktas marķējumā norādīto uzturvielu pieļaujamās vērtības. 2012. [↑](#footnote-ref-55)
56. Šai vecuma grupai brīvprātīgi bagātinātā pārtika bija piena un graudaugu maisījumi un ēdienu pagatavošanai izmantotie tauki. [↑](#footnote-ref-56)
57. 157 zēni (6–7 mēnešus veci), 159 meitenes (6–7 mēnešus vecas), 153 zēni (8–9 mēnešus veci), 136 meitenes (8–9 mēnešus vecas), 114 zēni (10–11 mēnešus veci), 107 meitenes (10–11 mēnešus vecas). [↑](#footnote-ref-57)
58. http://www.efsa.europa.eu/en/food-consumption/comprehensive-database [↑](#footnote-ref-58)
59. Šajā 2009. gadā sagatavotajā zinātniskajā atzinumā par papildu ēdināšanas uzsākšanai piemērotu zīdaiņu vecumu ekspertu grupa secina, ka ES papildu ēdināšanas uzsākšana veseliem iznēsātiem zīdaiņiem 4–6 mēnešu vecumā ir nekaitīga un nerada nelabvēlīgas ietekmes uz veselību risku. Šī zinātniskā atzinuma gatavošanas laikā atzinums par papildu ēdināšanas uzsākšanai piemērotu vecumu tika pārskatīts (EFSA-Q-2016-00482). [↑](#footnote-ref-59)
60. Piemēram, Vācijā veiktajā pētījumā kopējo mātes piena daudzumu aprēķināja, pamatojoties uz Paula *et al.* novērojumiem (1988) par mātes piena patēriņu vienas barošanas reizes laikā dažādās vecuma grupās – vienā barošanas reizē apēstais mātes piena daudzums bija 135 g 6–7 mēnešus veciem zīdaiņiem un 100 g 8–12 mēnešus veciem zīdaiņiem (Kersting un Clausen, 2003). Apvienotajā Karalistē sagatavotajā pārskatā apēsto mātes piena daudzumu vai nu tieši noteica māte (pēc atslauktā mātes piena daudzuma), vai šo informāciju ieguva, ekstrapolējot atbilstoši katras barošanas ar krūti reizes ilgumam. [↑](#footnote-ref-60)
61. Tas attiecas tikai uz lielveikalos pieejamajiem produktiem (piemēram, tas neattiecas uz D vitamīnu saturošiem zīdaiņiem paredzētiem aptiekā pret recepti pieejamajiem pilieniem vai tabletēm). [↑](#footnote-ref-61)
62. Skatīt 4.1.1.5. un 4.3.1. iedaļu. [↑](#footnote-ref-62)
63. Piemēram, visās“Mintel” *GNPD* datubāzē vērtētajās pārtikas kategorijās pēdējo 5 gadu laikā Slovākijā tika identificēti deviņi produkti, kuru sastāvdaļu sarakstā norādīts D vitamīns, bet Apvienotajā Karalistē – aptuveni 430 (informācija meklēta 2017. gada septembrī). [↑](#footnote-ref-63)
64. Piemēram, izmantojot “Mintel” datubāzē pieejamo informāciju, *EFSA* aprēķināja, ka ar D vitamīnu bagātināta sviesta īpatsvars visā Eiropā ir 1,2 %, bet, analizējot situāciju katrā valstī atsevišķi, tika konstatēts, ka, piemēram, Norvēģijā ar D vitamīnu bagātināta sviesta īpatsvars ir 23,7 % (informācija meklēta 2017. gada septembrī). [↑](#footnote-ref-64)
65. *EFSA* iekšējais ziņojums par uztura ekspozīcijas vērtēšanai izmantojamo atšķaidījuma faktoru saskaņošanu. Pieejams: https://zenodo.org/record/1256085#.WxTweC5uaUm [↑](#footnote-ref-65)
66. Jo “ražotāju visbiežāk sniegtā šķīdināšanas pamācība ir graudaugi un ūdens attiecībā 1:4”. [↑](#footnote-ref-66)
67. Jo ražotāju norādītajā atšķaidījuma koeficientu diapazonā (5–10) vairāk nekā pusei produktu konstatējamas norādes par zemāku atšķaidījumu attiecību. [↑](#footnote-ref-67)
68. Šī novērtējuma gatavošanas laikā dati par Bulgārijas tirgu “Mintel” *GNPD* nebija iekļauti. [↑](#footnote-ref-68)
69. Proti, nedrīkst iekļaut pētījumus par idiopātisku zīdaiņu hiperkalciēmiju. [↑](#footnote-ref-69)