

# ПЕРОРАЛЬНИЙ ПРИЙОМ ВІТАМІНУ D<sub>3</sub> ТА КАЛЬЦІЮ ДЛЯ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ НИЗЬКОТРАВМАТИЧНИХ ПЕРЕЛОМІВ У ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ (РАНДОМІЗОВАНА ОЦІНКА КАЛЬЦІЮ ЧИ ВІТАМІНУ D, RANDOMISED EVALUATION OF CALCIUM OR VITAMIN D, RECORD): РАНДОМІЗОВАНЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛЬОВАНЕ КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ\*

Низькотравматичні переломи у осіб похилого віку — серйозна проблема стану їх здоров'я (Torgerson D.J. et al., 2001; Iglesias C.P. et al., 2002), при цьому за наявності в анамнезі одного низькотравматичного перелому зазначена особа належить до категорії високого ризику розвитку іншого. Вітамін D та кальцій окремо чи в комбінації часто призначають з метою профілактики розвитку остеопоротичних переломів. Неадекватний статус за вітаміном D, що ускладнюється низьким рівнем споживання кальцію, потенційно може підвищувати ризик розвитку зазначених переломів через посилення кісткової резорбції та втрату через виникнення вторинного гіперпаратиреоїдизму. Крім того, застосування вітаміну D посилює захисні властивості проти падіння, що може стати причиною переломів (Bischoff-Ferrari H.A. et al., 2004). Доказова база, отримана в ході рандомізованих клінічних досліджень, більш схвалює комбінацію кальцію та вітаміну D (Gillespie W. et al., 2001). Мета цього дослідження щодо вторинної профілактики — встановити, чи здатне застосування кальцію та вітаміну D окремо чи в комбінації порівняно з плацебо до зниження щорічної частоти виникнення перелому хоча б у 1 серед 100 осіб протягом в середньому 3 років спостереження.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінку проводили в період між лютим 1999 та березнем 2002 р. серед 15 024 осіб віком від 70 років і старше, в анамнезі яких були низькотравматичний чи остеопоротичний перелом за останні 10 років. Це клінічне дослідження проводили у 21-й Клініці Великої Британії. Медичні сестри, які брали участь у дослідженні, виявляли потенційних учасників шляхом

\*За матеріалами, опублікованими в «Lancet», 2005, № 365, с. 1621–1628, наданими компанією «Teva», підготовлено редакцією журналу «Український ревматологічний журнал».

вивчення історій хвороби ортопедичного відділення, крім того набір у дослідження проводили по телефону. Критеріями виключення були: особи, прикуті до ліжка чи інвалідного візка, до розвитку перелому; когнітивна дисфункція, що виявлялася за результатами короткого ментального тесту (Hodkinson N.M., 1972) (значення балів <7); злоякісні пухлини в анамнезі за останні 10 років, які потенційно можуть метастазувати у кістки; переломи, пов'язані з наявною раніше місцевою патологією кісток; тих, хто знають про наявність гіперкальціємії; конкременти у нирках протягом останніх 10 років; передбачувана тривалість життя менше 6 міс; особи, які знають, що покинуть найближчим часом Великобританію; щоденний прийом більше ніж 200 МО вітаміну D та більше ніж 500 мг кальцію; прийом протягом останніх 5 років флориду, бісфосфонатів, кальцитоніну, тіболону, гормонозамісної терапії, селективних модуляторів рецепторів естрогенів; або будь-якого метаболіту вітаміну D (наприклад кальцитріолу) або ін'єкції вітаміну D минулого року. Як остеопоротичний розглядався перелом внаслідок падіння з висоти не більше одного зросту людини або як перелом хребта, підтверджений рентгенологічно. Переломи шийного відділу хребта, обличчя, черепа та ін., викликані дорожньо-транспортними подіями не розцінювались як остеопоротичні.

## ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

Учасників методом рандомізації розподіляли на чотири групи, в кожній з яких щоденно застосовували під час їди прийом 2 таблеток, які містили або 800 МО вітаміну D<sub>3</sub>, або 1000 мг кальцію (у вигляді карбонату), або комбінацію вітаміну D<sub>3</sub> (800 МО) та кальцію (1000 мг), або плацебо. Всі матеріали розсилалися поштою кожні 4 міс (McDonald A. et al., 2004), при цьому всі учасники були попереджені про необхідність прийому таблеток до моменту закриття дослідження.

Комплаєнтність пацієнтів оцінювали кожні 4 міс шляхом розсилання опитувальників поштою. В цих опитувальниках пацієнт мав відповісти на запитання щодо того, скільки днів за останній тиждень він приймав таблетки. Вибрану випадковим чином групу у складі 525 (10%) пацієнтів попросили повернути невикористані таблетки. 375 (71%) хворих повернули таблетки.

Щоденний прийом кальцію та вітаміну D з продуктам харчування оцінювали на основі спеціально розроблених опитувальників (що базувалися на опитувальниках M. Nelson (1988) та UK National Diet and Nutrition Survey (Finch S. et al., 1998) відповідно. Вплив сонячного випромінювання оцінювали при опитуванні про тривалість перебування на вулиці у різні пори року.

25-ОН-вітамін D визначали у плазмі крові з використанням прямофазної високоточної рідинної хроматографії (Hine T.J., Roberts N.B., 1994) (нижня межа — 3 нг/мл). Незмінений паратиреоїдний гормон визначали з використанням імунометричного методу (Nichols Institute, San Juan, Capistrano, CA, USA) з нижньою межею 0–5 пмол/л.

Період між рандомізацією та закриттям клінічного дослідження становив між 24 та 62 міс (в середньому — 45 міс). Основними оцінюваними параметрами були всі нові низькоенергетичні переломи, включаючи клінічні, підтверджені рентгенологічні переломи хребта, але не переломи обличчя або черепа. Дані щодо подальших переломів чи смерті пацієнта отримували з декількох джерел: опитувальники, що надсилалися поштою з подальшим телефонуванням пацієнту у разі потреби; від службового персоналу лікарні та лікарів загальної практики; зазначених друзів чи родичів учасника; національних загальноприйнятих у Великобританії систем збору даних. Підтвердження перелому завжди проводилося від іншого джерела. Крім того, дані про стан здоров'я (що визначався на основі Short-Form 12 (Ware J.E. et al., 2002) та Euroqol-5D (The EuroQol Group., 1990), госпіталізація, зміна місця проживання, падіння, можливі побічні явища отримували з опитувальників, що розсилалися поштою та доповнювалися подальшою клінічною інформацією про потенційні серйозні побічні явища. Забір крові на 25-ОН-вітамін D<sub>3</sub> та паратиреоїдний гормон проводили до призначення терапії та через 1 рік після рандомізації у двох центрах (Southampton та Newcastle-upon-Tyne).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Із 15 024 виявлених пацієнтів близько третини взяли участь у дослідженні та приблизно 3500 хворих, які були відібрані, не брали участі у дослідженні. Таким чином, включені у дослідження хворі були молодші (середній вік — 77 років (стандартне відхилення (СВ) — 6)) порівняно з тими, які відмовилися (80 років (СВ 6)) або не відповідали критеріям включення чи мали критерії виключення (82 роки (СВ 7)). Серед найчастіших причин неприйнятності до включення у дослідження були когнітивна дисфункція (2666 (43,0%)), проведення антиостеопоротичної терапії (2103 (33,9%)), попереднє виключення зляканих

пухлин (680 (11,0%)); водночас ця група хворих мала вищі рівні переломів проксимального відділу стегнової кістки порівняно з групою пацієнтів, включених у дослідження (2239 проти 904 (36,1% проти 17,1%)). Половина первинних повідомлень про подальші переломи надходила з відповідей учасників у опитувальниках, а решта — з інших джерел.

Дані з опитувальників, що надсилалися поштою, про комплаєнтність та якість життя, після виключення смертей учасників, були отримані від 4514 (86,6%) із 5210 учасників за 4 міс; 3991 (78,7%) із 5068 за 12 міс та від 3591 (75,2%) із 4841 за 24 міс відповідно. Базуючись на даних відповідей на запитання опитувальника за 24 міс дослідження 2886 (54,5%) із 5992 продовжували приймати таблетки, 451 (8,5%) померли, 58 (1,1%) були виключені з дослідження, а 1897 (35,8%) — припинили прийом таблеток, але продовжували надавати дані щонайменше за головними параметрами, що оцінювалися.

Протягом всього періоду дослідження близько 80% осіб, які приймали таблетки, робили це протягом понад 80% днів, що погоджується з даними щодо підрахунку таблеток у підгрупі хворих. При цьому кількість пацієнтів, які приймали таблетки, зменшувалася з часом. Так, на 4 міс 3398 (68,7%) хворих, які повернули опитувальники, приймали таблетки більше ніж 80% днів протягом 1 міс (або 3398 (65,2%) із 5210 після додавання осіб, які не відповіли, виключаючи тих, що померли). Аналогічні дані за 12 міс були 2554 із 4251 (60,1%) або 2554 із 5068 (50,4%), а за 24 міс дослідження — 2268 із 3765 (60,2%) або 2268 із 4841 (46,8%) відповідно.

Гірша комплаєнтність при застосуванні таблеток кальцію була пов'язана з вищою частотою прийняття рішень про необхідність призупинити прийом через розвиток гастроінтестинальних симптомів або труднощі при прийомі цих таблеток. Більше того, гастроінтестинальні симптоми були основною причиною того, чому більшість осіб, яким призначався кальцій, порівняно з тими, яким призначався вітамін D<sub>3</sub>, повідомляли про можливі побічні явища: 428 (16,4%), кому призначався кальцій проти 319 (11,9%), яким кальцій не призначався; 363 (13,7%) особи, яким призначався вітамін D<sub>3</sub> проти 386 (14,5%), яким не призначався. Можливі серйозні побічні явища розвивалися рідко і не відрізнялись між групами пацієнтів: ниркова недостатність (7 учасників), конкременти у нирках (4), гіперкальціємія (21). Через 1 рік 35 (3,5%) із 997 учасників, які приймали плацебо, застосовували препарати, що діють на кісткову тканину (переважно бісфосфонати), а 20 (2,0%) учасникам, які приймали плацебо, був призначений прийом кальцію та вітаміну D окремо чи в комбінації. Через 2 роки 40 (4,5%) пацієнтів із 892, яким призначалося плацебо, приймали препарати, що впливають на кісткову тканину, а 25 (2,8%) відкрито приймали кальцій чи вітамін D окремо чи в комбінації. Ці рівні були однаковими у групі кальцію та вітаміну D.

Загалом 698 учасників отримали низькотравматичний перелом, у 183 (4%) з них був перелом стегна. 331 (12,6%) із 2617 учасників, які приймали кальцій, отримали новий низькотравматичний перелом порівняно з 368 (14%) із 2675, які не приймали кальцій (відношен-

ня ризиків 0,94 (0,81–1,09). Частота виникнення нового низькотравматичного перелому достовірно не відрізнялася між особами, які приймали чи не приймали вітамін D<sub>3</sub> або між тими, хто приймав комбіновану терапію та тими, хто приймав плацебо (відношення ризиків у період взаємодії 1,01 (0,75–1,36). Не було відзначено різниці між групами пацієнтів щодо ступеня виникнення всіх переломів, рентгенологічно підтверджених переломів, переломів стегна, інших видів переломів; смерті; часу виникнення перелому або настання смерті. Більше того, не було продемонстровано доказів диференційованого впливу на ризик розвитку перелому або на те, що кальцій або вітамін D<sub>3</sub> мають вплив у попередньо розподілених підгрупах, особливо це стосується типів перелому при включенні у дослідження. Не встановлено різниці у групах, які дотримувалися режиму лікування (відповідно до протоколу). Загалом 761 (14,4%) учасник повідомив про падіння протягом періоду дослідження, при цьому групи достовірно не відрізнялись у цьому відношенні. Крім того, якість життя пацієнтів різних груп на 4-му місяці та 2-му році дослідження достовірно не відрізнялася.

Середня вихідна концентрація 25-ОН-вітаміну D<sub>3</sub> у зразках 60 учасників становила 15,2 нг/мл (СВ 6,5). Після 1 року прийому препаратів концентрація зросла на 9,6 нг/мл (СВ 6,9) у учасників, які приймали комбіновану терапію, на 9,7 нг/мл (СВ 8,7) для учасників, які приймали вітамін D<sub>3</sub>, на 1,4 нг/мл (СВ 5,7) для тих, кому призначався кальцій, та на 3,2 нг/мл (СВ 7,2) у тих, хто приймав плацебо. Аналогічно у підгрупі з 60 учасників середня вихідна концентрація паратиреоїдного гормону становила 5,5 пмол/л (11 (19%) з яких мали концентрацію >6,9 пмол/л, СВ 2,4), яка знизилася на 1,9 пмол/л (СВ 2,2) у учасників, які приймали комбіновану терапію, 0,7 пмол/л — у групі вітаміну D<sub>3</sub>, 1,6 (СВ 1,6) — у групі кальцію; та на 0,7 (СВ 1,5) — у групі плацебо.

### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У цьому клінічному дослідженні щодо вторинної профілактики переломів ступінь виникнення переломів не відрізнявся між особами, які приймали чи не приймали кальцій, між тими, хто приймав чи не приймав вітамін D<sub>3</sub>, або тими, кому призначали комбіновану терапію чи плацебо. Як і передбачалося, рівень подальших низькотравматичних переломів був високим (1 із 8). Проте частота переломів стегна була нижчою, ніж передбачалося, що було пов'язане з дизайном дослідження, згідно з яким непридатними до участі були особи похилого віку з когнітивною дисфункцією (43% хворих у цьому дослідженні) або ті, кому вже була призначена терапія препаратами, що впливають на кісткову тканину (34%). Обидві зазначені групи мають більший ризик подальших переломів порівняно з учасниками цього клінічного дослідження. Лише у декількох пацієнтів, включених у дослідження, були переломи хребців, а саме ця категорія пацієнтів може більшою мірою відповідати на призначене лікування (McClung M.R. et al., 2001).

Це клінічне дослідження було досить великим, включало понад 5000 хворих із періодом спостере-

ження мінімум 24 міс, у 698 учасників розвинулися нові низькотравматичні переломи. Як і передбачалося, було досить важко підтримувати комплаєнтність хворих до призначених препаратів: учасниками дослідження були особи похилого віку, зазвичай приймали інші лікарські засоби, оскільки коморбідність типова для такого контингенту хворих. На час припинення збору даних кожен 6-й учасник дослідження помер. За 2 роки комплаєнтність (визначалася за пацієнтами, які повертали >80% таблеток) становила 60% тих пацієнтів, які повертали опитувальники. Порівняти рівні комплаєнтності в цьому дослідженні з такими у інших клінічних дослідженнях важко, оскільки про рівні комплаєнтності при використанні таблеток та рівні випадіння з режиму призначення часто повідомляється незадовільно. У зазначеному дослідженні в різних групах пацієнтів були різні рівні надавання відповідей на запитання опитувальників, особливо порівняно з групою, що приймала кальцій у зв'язку з вищою частотою можливих побічних ефектів у зазначеній групі.

У результаті проведеного дослідження не отримано доказів, що додавання зазначених препаратів є особливо корисним у окремих специфічних групах хворих або що справжня різниця між групами є невізначеною у зв'язку з низькою комплаєнтністю пацієнтів. Можливий механізм профілактики переломів полягав у зниженні частоти падінь. Із прагматичних причин, з метою підтвердження цього положення одне й те ж запитання ставилося всім учасникам дослідження у опитувальнику, який надсилався кожні 4 тиж протягом всього періоду спостереження. При цьому пацієнта запитували про частоту падіння протягом останнього тижня. Хоч, безсумнівно, зазначена методика недооцінювала справжні рівні падіння учасників, однак не було отримано жодних доказів про наявність різниці між групами спостереження.

Результати, отримані від учасників, яким призначався лише вітамін D<sub>3</sub> або лише кальцій, співпадають з оглядом результатів аналогічних клінічних досліджень, в яких також було відмічено відсутність достовірного впливу (Gillespie W. et al., 2001; Shea B. et al., 2001). Водночас результати окремих клінічних досліджень щодо використання вітаміну D<sub>3</sub> різняться. Так, у одному клінічному дослідженні щодо первинної профілактики перорального застосування разової дози у 100 000 МО вітаміну D кожні 4 міс D.P. Trivedi та співавтори (2003) отримали мінімальний достовірний 22% позитивний вплив. Хоча інші клінічні дослідження (Lips P. et al., 1996; Meyer H.E. et al., 2002) щодо первинної профілактики перорального застосування 400 МО вітаміну D<sub>3</sub> щоденно не продемонстрували достовірного впливу на частоту виникнення всіх видів переломів. В іншому дослідженні, проведеному у Великобританії (Smith H. et al., 2004) з включенням 9000 здорових чоловіків та жінок похилого віку продемонстровано відсутність зниження ризику розвитку переломів після трьох ін'єкцій 300 000 МО вітаміну D<sub>3</sub> на рік.

На відміну від клінічних досліджень щодо первинної профілактики, проведених M.C. Chapuy та співавторами (1992; 1994; 2002), а також B. Dawson-Hughes та співавторами (1997) нами не виявлено достовірного впливу призначення комбінованої

терапії кальцію та вітаміну D<sub>3</sub> на профілактику розвитку переломів. Однак популяція учасників нашого дослідження була молодшою та менш слабкою порівняно з учасниками дослідження M.C. Chapuy та співавторів, при цьому більшість із них зберегли рухливість та вели суспільне життя. Саме тому учасники нашого дослідження меншою мірою страждали від нестачі вітаміну D<sub>3</sub> та вторинного гіперпаратиреоїдизму порівняно з учасниками дослідження M.C. Chapuy та співавторів. Водночас учасники нашого дослідження були старші за осіб, які брали участь у клінічному дослідженні V. Dawson-Hughes.

Концентрація 25-ОН-вітаміну D<sub>3</sub>, що досягалася в результаті застосування досліджуваних препаратів у нашому дослідженні, була нижчою порівняно з даними інших досліджень (Chapuy M.C. et al., 1992; 1994; 2002; Trivedi D.P. et al., 2003), хоча різниця в аналітичних методиках утруднює порівняння. Нами також продемонстровано нижчі рівні пригнічення паратиреоїдного гормону порівняно з даними інших дослідників (Chapuy M.C. et al., 1992; 1994), але вищі, ніж отримані у дослідженні, проведеному пізніше (Chapuy M.C. et al., 2002).

Досі спірним є питання про дозу вітаміну D<sub>3</sub>, яка є необхідною для досягнення оптимальної концентрації 25-ОН-вітаміну D<sub>3</sub> та паратиреоїдного гормону у периферичній крові. Більшість дослідників рекомендують 4000 МО вітаміну D<sub>3</sub> (Vieth R., 2001), зазначена доза має бути вивчена і в клінічних дослідженнях щодо оцінки профілактики переломів.

**Вторинна профілактика переломів на сьогодні є досить поширеною у клінічній практиці. Результати проведеного нами клінічного дослідження свідчать, що застосування вітаміну D<sub>3</sub> та кальцію як окремо, так і в комбінації не є ефективними у профілактиці виникнення подальших переломів у осіб, які мали низькотравматичні переломи в анамнезі. Проведений вторинний аналіз також не виявив підгрупи хворих із позитивним ефектом від призначеного лікування, у таких як особи (17,0%) з наявністю перелому стегна в анамнезі до моменту включення у дослідження. Хворі зазначеної групи були старші за віком (середній вік — 79,4 (СВ 6,3) проти 77,0 (СВ 5,3) та вдвічі частіше помирали протягом періоду дослідження (28% проти 15%) порівняно з особами без переломів стегна у анамнезі. Отже, настанови щодо вторинної профілактики мають включати інші стратегії. При цьому серед головних фармакологічних призначень мають бути антирезорбтивні препарати, такі як бісфосфонати, які рідше призначають хворим, які приймають кальцій та вітамін D.**

Проведене клінічне дослідження не було розроблене для оцінки доцільності призначення наведених препаратів як первинної профілактики або для тих осіб, життя яких обмежене домашніми умовами. Подальші клінічні дослідження мають вивчити роль застосування цих засобів у цього контингенту хворих.

## ЛІТЕРАТУРА

Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willet W.C. et al. (2004) Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*, 291: 1999–2006.

Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F. et al. (1992) Vitamin D, and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N. Engl. J. Med.*, 327: 1637–1642.

Chapuy M.C., Arlot M.E., Delmas P.D., Meunier P.J. (1994) Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ*, 308: 1081–1082.

Chapuy M.C., Pamphile R., Paris E. et al. (2002) Combined calcium and vitamin D, supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporosis Int.*, 13: 257–264.

Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A., Dallal G.E. (1997) Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N. Engl. J. Med.*, 337: 670–676.

Finch S., Doyle W., Lowe C. et al. (1998) National Diet and Nutrition Survey: people aged 65 years and over. Volume 1: report of the diet and nutrition survey. London: HM Stationery Office.

Gillespie W., Avenell A., Henry D.A., O'Connell D.L., Robertson J. (2001) Vitamin D and Vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD000227.

Hine T.J., Roberts N.B. (1994) Seasonal variation in serum 25-hydroxy vitamin D, does not affect 1,25-dihydroxy vitamin D. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 713: 3–4.

Hodkinson H.M. (1972) Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly. *Age Ageing*, 1: 233–238.

Iglesias C.P., Torgerson D.J., Bearne A., Bose U. (2002) The cost utility of bisphosphonate treatment in established osteoporosis. *Q. J. Med.*, 95: 305–311.

Lips P., Graafmans W.C., Ooms M.E., Bezemer P.D., Bouter L.M. (1996) Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomised, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.*, 124: 400–406.

McClung M.R., Geuse P., Miller P.D. et al for the Hip Intervention Program Study Group (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N. Engl. J. Med.*, 344: 333–340.

McDonald A., Campbell M.K., Ross S. for the RECORD Study Group (2004) Delivering clinical trial supplies by post to elderly trial participants' a feasibility study. *Appl. Clin. Trial*, (Feb): 58–59.

Meyer H.E., Smedshaug G.B., Kvaavik F., Falch J.A., Tverdal A., Pedersen J.I. (2002) Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomised controlled trial. *J. Bone. Miner. Res.*, 17: 709–715.

Nelson M., Hague G.F., Cooper C., Bunker V.W. (1988) Calcium intake in the elderly: validation of a dietary questionnaire. *J. Hum. Nutr. Diet.*, 1: 115–127.

Shea B., Wells G., Cranney A. et al for The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group (2002) Metaanalysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev.*, 23: 552–559.

Smith H., Anderson F., Raphael H., Crozier S., Cooper C. (2004) Effect of annual intramuscular vitamin D supplementation on fracture risk: population-based, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporosis Int.*, 15(1): S8.

The EuroQol Group (1990) EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, 16: 199–208.

Torgerson D.J., Iglesias C.P., Reid D.M. (2001) The economics of fracture prevention. In: *Trial effective management of osteoporosis*. Barlow DH, Francis RM, Miles A (eds.). London: Aesculapius Medical Press.

Trivedi D.P., Doll R., Khaw K.T. (2003) Effect of four monthly oral vitamin D, (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ*, 326: 469–472.

Ware J.E., Kosinski M., Turner-Bowker D.M., Gandek B. (2002) How to score version 2 of the SF12 Health Survey (with a supplement documenting version 1). Lincoln RI: QualityMetric Incorporated.

Vieth R., Chan P.-C., MacFarlane G.D. (2001) Efficacy and safety of vitamin D, intake exceeding the lowest observable adverse effect level. *Am. J. Clin. Nutr.*, 73: 288–294. □