

Małgorzata Kupisz-Urbańska, Krzysztof Galus  
Klinika Geriatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

# Epidemiologia niedoboru witaminy D u osób w podeszłym wieku — wybrane zagadnienia

## *Epidemiology of vitamin D deficiency among elderly people — chosen aspects*

### Abstract

Vitamin D plays a critical role in maintaining calcium and phosphorous homeostasis. Its deficiency influences seriously on muscle strength, balance disorders, falls and osteoporotic fractures. Besides it is also well known that its lack influences some cancers, cardiovascular diseases, psychiatric disorders, and metabolic disorder like diabetes type 1. Low plasma concentration of vitamin D active metabolites and its clinical and biochemical symptoms are observed first and foremost among elderly people aged over 65 years. The most often reasons of vitamin D deficiency are: inadequate diet supply with this vitamin, intestinal malabsorption, insufficient synthesis in the skin and sun exposure, and also disorders of the kidneys or liver, which can disturb vitamin D metabolic activation. Low 25-hydroxyvitamin D plasma concentration, despite of the fact that daily vitamin D intake was 400 UI, has been reported as well in some groups of subjects. Up till now such dose was recommended as sufficient. In order to estimate epidemiological situation in the field of vitamin D deficiency and necessity of its supplementation it seems necessary to launch a new research in group of elderly people living in different regions and environments of Poland.

Gerontol. Pol. 2011; 19, 1: 1–6

**key words:** vitamin D deficiency, 25-hydroxyvitamin D, elderly

### Wstęp

Witamina D działa poprzez aktywne metabolity łączące się z receptorem jądrowym w licznych komórkach, gdzie poza spełnianiem najważniejszego zadania — regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej — wpływa na wiele układów i funkcji całego organizmu. W ostatnich latach pojawiło się wiele badań i prac pełniej ukazujących szersze działanie aktywnych metabolitów cholekalcyferolu w organizmie. Opisa- no między innymi znaczenie jego niedoboru w nowotworach prostaty, gruczołu sutkowego, jelita.

Wykazano również związek z chorobami serca, cukrzycą typu 1, chorobami psychicznymi, a nawet zwiększoną śmiertelnością przy jego długotrwałym deficycie [1].

Wśród licznych działań aktywnych metabolitów witaminy D szczególnie istotna jest zależność między jej niedoborem a zmianami zachodzącymi w układzie kostnym u osób po 65. roku życia. Dzieje się tak między innymi dlatego, że istnieje bezpośredni związek tych czynników ze sprawnością ruchową, która stanowi jeden z ważniejszych elementów warunkujących samodzielność osób w podeszłym wieku. Przewlekły niedobór witaminy D powoduje wtórną nadczynność przytarczyc, wysoki obrót kostny i w konsekwencji utratę masy kostnej. Jednocześnie wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, mięśnie i równowagę czyni ją istotnym elementem zagrożeń upadka-

Adres do korespondencji:  
dr n. med. Małgorzata Kupisz-Urbańska  
Klinika Geriatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Oczki 4, 02–007 Warszawa  
tel.: (22) 622 96 80  
tel./faks: (22) 622 96 82  
e-mail: mkupisz@wum.edu.pl

mi, które — jak wynika z danych epidemiologicznych — u 1/5 pacjentów powodują poważne urazy.

### **Ocena niedoboru witaminy D w organizmie i czynniki wpływające na jej metabolizm**

Prowadzone w ostatnich latach badania nie tylko poszerzają wiedzę dotyczącą wielokierunkowego działania witaminy D, ale także dostarczają informacji o grupach wiekowych, w których jej niedobór jest najczęstszy. Zaopatrzenie organizmu w witaminę D jest niewystarczające przede wszystkim u dzieci oraz wśród osób po 65. roku życia, u których synteza własna organizmu nie zaspokaja jego potrzeb. Natomiast, zwłaszcza u osób starszych, niewystarczająca pozostaje także, mimo licznych badań, świadomość potrzeby stałej suplementacji tego prohormonu.

Jednocześnie wiele prac wskazuje na problem niewystarczającej syntezy tej witaminy w skórze, zwłaszcza w populacjach starszych osób zamieszkujących w krajach o umiarkowanym klimacie [2].

Niedobór witaminy D ocenia się poprzez oznaczenie stężenia w osoczu 25-hydroksycholekalcyferolu, który koreluje z rzeczywistym stanem zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Jednak w celu jak najlepszej oceny przemian zachodzących w organizmie wskazane jest również jednoczesne oznaczanie 1,25-dihydroksycholekalcyferolu, które umożliwia pełniejsze przesledzenie wytwarzania aktywnych metabolitów oraz aktywność samej 1- $\alpha$ -hydroksylazy w nerkach. Badania można wykonać między innymi przy użyciu zautomatyzowanej metody immunochemiluminescencyjnej lub testów immunoenzymatycznych. Testy te są przeznaczone do ilościowego oznaczania aktywnych metabolitów witaminy D w surowicy przy wykorzystaniu wysoko specyficznych przeciwciał dla 25-hydroksycholekalcyferolu lub 1,25-dihydroksycholekalcyferolu.

Niektórzy autorzy wskazują także na konieczność jednoczesnej oceny tak zwanych „dynamicznych parametrów zaopatrzenia organizmu w witaminę D”, do których należą między innymi wskaźniki obrotu kostnego, stężenie parathormonu, ocena siły mięśniowej i masy kostnej [3]. Szczególną rolę odgrywa tu oznaczenie stężenia parathormonu w surowicy, gdyż jego nadmiar często stanowi pierwszy symptom narastającego niedoboru witaminy D. Dopiero taka ocena pozwala w pełni określić istniejący deficyt i istotne z punktu widzenia klinicznego skutki zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz upośledzenie funkcji poszczególnych układów i narządów. Jednak najczęściej, zarówno ze względów ekonomicznych, jak i możliwości diagnostycznych, ocenia się

tylko stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy.

Stosowana terminologia określająca zaopatrzenie organizmu w aktywne metabolity witaminy D często budzi kontrowersje i nie zawsze w pełni umożliwia właściwą ocenę wskazań do ewentualnej suplementacji. W piśmiennictwie rozróżnia się dwa podstawowe stężenia witaminy D. Pierwsze z nich, określane mianem stężenia prawidłowego, wydaje się niewystarczające dla zapewnienia prawidłowej gospodarki i funkcji zależnych od witaminy D; drugie to tak zwane stężenie optymalne [4], które umożliwia właściwe zaopatrzenie organizmu zapewniające ochronę przed skutkami niedoborów.

Szczegółowy podział niedoboru witaminy D, oparty na zależności skutków klinicznych i zmian wskaźników biochemicznych od stężeń 25-hydroksycholekalcyferolu [25 (OH)D] w surowicy, przedstawiono w tabeli 1.

Powyższy podział daje większe możliwości zaplanowania postępowania diagnostyczno-leczniczego. Uwzględnia także najistotniejszy z medycznego punktu widzenia skutek, jaki wywołuje w organizmie niedobór witaminy D: jego wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy i zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Nie ma jak dotąd jednoznacznych algorytmów postępowania uwzględniających dawki suplementacji i okresy stosowania witaminy D, zależnie od jej stężenia w organizmie i w odniesieniu do różnych przedziałów wiekowych starszych osób [5]. Brak między innymi badań, czy podobna dawka jest wystarczająca dla osób 65-letnich oraz dla najstarszych seniorów.

Istniejący wśród osób w podeszłym wieku deficyt aktywnych metabolitów cholekalcyferolu jest spowodowany kilkoma czynnikami. Do najważniejszych z nich należą: niedostateczna podaż z pożywieniem, niewystarczająca ekspozycja na światło słoneczne i zbyt mała zdolność syntetyzowania witaminy D w skórze. Ponadto w podeszłym wieku na fizjologiczny proces starzenia nakładają się wiele chorób, które mogą upośledzać funkcję wątroby i nerek — narządów koniecznych do właściwego metabolizmu witaminy D. Jednym z czynników wewnętrznych leżących u podłoża patogenezy deficytów witaminy D jest zmniejszająca się w procesie starzenia zawartość w skórze osób w podeszłym wieku 7-dehydrocholekalcyferolu — substratu koniecznego do wewnątrzustrojowej syntezy witaminy D. Jego ilość jest zmniejszona nawet o około 60% w stosunku do młodych osób dorosłych. Nie pozwala to na dostateczną syntezę w organizmie — zwłaszcza u osób, które nie mają

**Tabela 1.** Proponowane nazewnictwo umożliwiające pełną ocenę stężenia witaminy D 25(OH)D w surowicy oraz skutków klinicznych niedoboru [28]

**Table 1.** Suggested nomenclature which could be helpful in estimation of vitamin D 25(OH)D plasma concentration and its clinical symptoms [28]

	Stężenie 25(OH)D w surowicy		Objawy kliniczne i/lub skutki biochemiczne
	[nmol/l]	[ng/ml]	
Deficyt	0–25	0–10	Znaczący wzrost stężenia parathormonu, upośledzenie wchłaniania wapnia, osteomalacja, miopatia
Niedobór	> 25–50	> 10–20	Podwyższone stężenie parathormonu, obniżone wchłanianie jelitowe, zmniejszona gęstość minerału kostnego, subkliniczna miopatia
Hipowitaminoza D	> 50–70	> 20–28	Niskie zasoby witaminy D w organizmie
Stężenie optymalne/zalecane	70–100	> 28–40	Bez zaburzeń funkcji zależnych od witaminy D w organizmie
Stężenie toksyczne	> 250	> 100	Zwiększona ilość wapnia wchłanianego w jelicie, hiperkalcemia

możliwości długiego przebywania w miejscach nasłonecznionych w ciągu roku. Prawdopodobnie dlatego zależność niedoborów witaminy D od pory roku jest bardziej widoczna u osób w podeszłym wieku niż u młodszych.

Kolejnym czynnikiem wpływającym na niedobór witaminy D może być upośledzona funkcja nerek, co w konsekwencji powoduje upośledzenie hydroksylacji witaminy, uniemożliwiając tym samym powstawanie aktywnych metabolitów. Niewydolność narządu, potęgowana przez liczne choroby upośledzające ukrwienie nerek, nasila się z wiekiem. Natomiast u osób powyżej 90. roku życia sam wiek, często w połączeniu z niską w tym okresie życia masą ciała, jest istotnym elementem utrudniającym pracę tego narządu. Zmniejszająca się w tym okresie aktywność 1- $\alpha$ -hydroksylazy jest jednym z czynników patogenetycznych osteoporozy starczej. Podobną rolę może odgrywać upośledzenie funkcji wątroby, w której zachodzi pierwszy etap przemiany metabolicznej w 25-hydroksycholekalcyferol.

Niewątpliwie spośród czynników środowiskowych najistotniejszy wpływ na syntezę skórą mają pora roku i miejsce zamieszkania. Dlatego też niedoborowi witaminy D sprzyja pobyt w domach opieki długoterminowej i domach pomocy społecznej, bądź

trwałe unieruchomienie we własnym miejscu zamieszkania. Niedobory witaminy D związane z mniejszym nasłonecznieniem są rozpowszechnione między innymi w krajach północnej Europy.

Kolejnym istotnym czynnikiem pozaustrojowym jest dowóz z pożywieniem, który również pozostaje niewystarczający. Istnieją dwie formy witaminy D dostarczanej z pokarmami: D2 — ergosterol — znajdujący się między innymi w roślinach i drożdżach oraz forma D3 — cholekalcyferol, około 100-krotnie łatwiej przyswajalny przez organizm. Znajduje się on w dużych ilościach przede wszystkim w tranie, a także w rybach, takich jak łosoś, dorsz, czy tuńczyk, zaś w nieco mniejszych ilościach w jajkach. Nasilające się z wiekiem procesy starzenia w przewodzie pokarmowym utrudniają przyswajanie pokarmów oraz czynniki ekonomiczne powodują, że dieta starszych osób, często jedno- lub dwuskładnikowa, nie zapewnia odpowiedniego zaopatrzenia organizmu.

W zaleceniach żywieniowych dla seniorów, zaproponowanych między innymi przez *Tufts University's USDA Human Nutrition Research Center on Aging*, w zmodyfikowanej piramidzie żywieniowej za jeden z podstawowych elementów uważa się suplementację witaminy D i wapnia — substancji traktowanych jako kluczowe do dostarczania w optymalnej ilości

do organizmu [6]. Podkreśla się również fakt, że zaopatrzenie organizmu w substancje warunkujące prawidłową gospodarkę wapniowo-fosforanową jest niewystarczające w diecie stosowanej powszechnie przez starsze osoby [7]. Jest to jedna z nielicznych grup pacjentów, w której w tak szerokim zakresie zaleca się suplementację, w wielu przypadkach w ramach stałej profilaktyki.

### **Rozpowszechnienie niedoboru witaminy D i jego konsekwencje**

Rozpowszechnienie niedoboru witaminy D u osób w podeszłym wieku waha się od 5% do 25% u osób mieszkających samodzielnie i od 60% do nawet 80% u osób zamieszkujących domy opieki. Wartości te różnią się przede wszystkim zależnie od szerokości geograficznej — miejsca zamieszkania badanych, ich trybu życia, ekspozycji na światło, stosowanej diety oraz suplementacji witaminy D i wapnia [8, 9].

W grupie 129 osób badanych w Australii u 74% stwierdzono stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy poniżej 50 nmol/l, zaś u 7 osób obserwowano deficyt poniżej 12,5 nmol/l. Odnotowano także istotną statystycznie różnicę średnich stężeń 25-hydroksycholekalcyferolu w porze zimowej (35 nmol/l) i letniej (43 nmol/l). Zwraca uwagę fakt, że u ponad połowy pacjentów otrzymujących suplementację witaminy D także obserwowano stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy poniżej 50 nmol/l [10]. Wśród osób długowiecznych rozpowszechnienie niedoboru witaminy D jest jeszcze bardziej powszechne. W badaniach przeprowadzonych we Włoszech w grupie 104 osób, u 99 z nich stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy było nieoznaczalne [11]. Podobne wyniki uzyskano w pracy własnej — w badanej grupie 97 ponadstuletnich osób u 87% stwierdzono niedobór 25-hydroksycholekalcyferolu [12].

Utrzymanie optymalnego stężenia witaminy D ma szczególne znaczenie u starszych osób, gdyż do najniebezpieczniejszych skutków niedoboru należą zaburzenia równowagi, związana z nimi zwiększona częstość upadków i złamań osteoporotycznych, których ryzyko i częstotliwość występowania rośnie z wiekiem [13]. Ponadto, zazwyczaj niedobór witaminy D przebiega pod postacią utajonej hipowitaminozy i powoduje wtórną nadczynność przytarczyc. Wpływa ona na przyspieszenie resorpcji kości, upośledza jej mineralizację i osłabia strukturę [14].

Niedobór witaminy D jest jednym z najistotniejszych czynników prowadzących do osteoporotycznego ubytku tkanki kostnej i powstających w jej wyniku

złamań, które powodują inwalidztwo, a nawet śmierć. W jednym z badań u osób po 85. roku życia w domach opieki wskaźnik występowania osteoporozy wynosił 85,8% [15]. W innych badaniach, wykonanych u 237 kobiet, których średnia wieku wynosiła 84 lata, osteoporoza rozpoznawana na podstawie wskaźnika *T-score* była obecna u 95% badanych [16].

Związane często z osteoporozą osłabienie siły mięśniowej sprzyjające występowaniu upadków zależy także od niedostatecznego stężenia witaminy D. U osób, u których stwierdzono niskie stężenie witaminy D, jej podawanie powoduje zwiększenie siły mięśniowej obniżając ryzyko upadków i złamań [17]. Niewątpliwie zmiany zachodzące w układzie kostno-szkieletowym są stosunkowo najlepiej zbadaną grupą schorzeń zależnych od niedoboru 25-hydroksycholekalcyferolu. Jednak jego konsekwencje można obserwować także w innych układach i narządach. Obserwowano między innymi wpływ niedoboru metabolitów witaminy D na zaburzenia funkcji psychicznych, a receptory dla 1,25-dihydroksycholekalcyferolu odkryto także w ośrodkowym układzie nerwowym. Deficyt aktywnych metabolitów witaminy D sprzyja między innymi rozwojowi depresji, która może również zaburzać zdolności poznawcze i aktywność ruchową osób w podeszłym wieku. Wykazano, że starsze osoby chorujące na depresję częściej mają niedobór witaminy D i wtórną nadczynność przytarczyc. Spośród 1282 osób w wieku od 65 do 95 lat zbadanych w Holandii, niedobór witaminy D stwierdzono u blisko 39% mężczyzn i 57% kobiet. U osób z depresją (195 badanych) średnie stężenie witaminy D w surowicy było niższe o 14% w stosunku do badanych bez objawów choroby [18]. Niepełne są jeszcze dane dotyczące powiązania z występowaniem schizofrenii i zespołów otępiennych, chociaż w tych chorobach wykazano zależność od niedoboru witaminy D.

Kolejną grupę chorych, u których stwierdzono zależność od niedoboru witaminy D, stanowią pacjenci z chorobami nowotworowymi. Wyniki badań epidemiologicznych wykazały, że istnieje związek między niedoborem witaminy D u kobiet a częstością występowania raka sutka oraz nasileniem procesu chorobowego [19]. W badaniach pilotażowych w niewielkiej grupie pacjentów wprowadzono także witaminę D do schematu leczenia raka prostaty [20].

Również w chorobach układu sercowo-naczyniowego dostrzega się wpływ niedoboru witaminy D jako pośredniego czynnika ryzyka chorób serca i zwiększonej śmiertelności wśród badanych [21].

Ze względu na wielokierunkowość działania aktywnych metabolitów witaminy D należy zawsze rozważyć wskazania do stałego bądź czasowego stosowania suplementacji. Prowadzone w ostatnich latach randomizowane badania wskazują, że zalecana przed laty dawka 400 j.m./dobę nie wystarcza, by zapewnić optymalne stężenie aktywnych metabolitów witaminy D w surowicy [22]. Niektórzy eksperci sugerują, że dawka suplementacji powinna wynosić powyżej 1000 j.m./dobę i dopiero ona może zapewnić optymalne dla zdrowia osób w podeszłym wieku stężenie witaminy D [23]. W piśmiennictwie pojawiają się prace zalecające stosowanie większych dawek, przy jednoczesnej podaży wapnia [24, 25]. Wykazano, że podawanie 1800–4000 j.m./dobę pozostaje bezpieczne i zapewnia utrzymanie optymalnego stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy [26]. Suplementacja witaminy D przy jednoczesnym stosowaniu wapnia jest istotnym elementem profilaktyki złamań osteoporotycznych. Dowodzą tego między innymi badania przeprowadzone przed laty przez Chapuy i wsp. Z 3270 kobiet, których średnia wieku wynosiła 84 lata, stosowanie 1200 mg/dobę wapnia i 800 j.m./dobę witaminy D zmniejszyło częstość występowania złamań u 37% badanych [27]. Wiadomo także, że stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy krwi związane ze zmniejszoną liczbą złamań i korzystnym wpływem na pozostałe układy i narządy powinno wynosić powyżej 75 nmol/l

[28]. Sama dieta nie zawsze prowadzi do uzyskania optymalnego stężenia w surowicy 25-hydroksycholekalcyferolu, nawet przy stosowaniu produktów spożywczych wzbogacanych o tę witaminę. Wprowadzenie w Stanach Zjednoczonych na rynek żywienia wzbogacanego w witaminę D nie do końca spełniło oczekiwania autorów projektu i pokazało, że wielu pacjentów wymaga jednak dodatkowego stosowania tej witaminy.

### Podsumowanie

Niewątpliwie niedobór witaminy D w populacji starszych osób jest powszechny. Składa się na to wiele elementów, takich jak niedostateczna podaż z żywieniem, niewystarczająca ekspozycja na światło słoneczne, upośledzenie syntezy skórnej lub zaburzenia powstawania aktywnych metabolitów w wątrobie i nerkach. Konieczne wydaje się prowadzenie badań populacyjnych w celu jak najpełniejszej oceny niedoborów witaminy D w różnych grupach wiekowych. Niewystarczające są także informacje dotyczące najstarszych osób. Wyniki większości przeprowadzonych dotychczas badań wskazują na niedostateczne stężenie witaminy D w surowicy przede wszystkim u starszych osób zamieszkałych w domach opieki i tych, u których ekspozycja na światło słoneczne jest zbyt mała. Rezultaty te sygnalizują konieczność stosowania suplementacji witaminy D, najlepiej opartej na pomiarach stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu w osoczu.

### Streszczenie

*Witamina D odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy gospodarki wapniowo-fosforanowej. Jej niedobór istotnie wpływa na osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia równowagi i zwiększoną częstość występowania upadków oraz złamań osteoporotycznych. Ponadto odnotowano wpływ jej deficytu na rozwój i przebieg chorób nowotworowych, chorób serca, chorób psychicznych oraz cukrzycy typu 1. Niedostateczne stężenie w surowicy aktywnych metabolitów witaminy D, a także kliniczne i biochemiczne skutki ich niedoboru obserwuje się przede wszystkim u osób po 65. roku życia. Najczęstszymi przyczynami niedoboru witaminy D u osób w podeszłym wieku są: niedostateczna podaż z żywieniem, zaburzone wchłanianie jelitowe, zbyt mała synteza skórna i ekspozycja na światło słoneczne. Do innych przyczyn często należy upośledzenie w wątrobie i nerkach procesów przemiany witaminy D w aktywne metabolity. Obserwowano także zbyt małe stężenia w surowicy 25-hydroksycholekalcyferolu mimo stosowania 400 j.m. witaminy D na dobę — w dawkach uznawanych dotychczas za dostateczne. W celu kompleksowej oceny sytuacji epidemiologicznej niedoboru witaminy D u osób w podeszłym wieku oraz wpływu suplementacji tej witaminy jest wskazane przeprowadzenie badań populacyjnych osób mieszkających w różnych regionach i środowiskach Polski.*

*Gerontol. Pol. 2011; 19, 1: 1–6*

**słowa kluczowe:** niedobór witaminy D, 25-hydroksycholekalcyferol, osoby starsze

## Písmiennictwo

1. Dobing H., Pilz S., Scharnagl H. i wsp. Independent association of low serum of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all cause and cardiovascular mortality. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1340–1349.
2. Warren T.K., Jiang J. The resurgence of the importance of vitamin D in bone health. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2008; 17: 138–142.
3. Lorenc R.S. (red.). Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie, zalecenia żywieniowe. Wielodyscyplinarna Grupa Robocza. Warszawa 2007.
4. Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease in elderly. *Public Health Nutr.* 2001; 4: 547–549.
5. Karczmarewicz E., Łukaszewicz J., Lorenc R.S. Witamina D — mechanizm działania, badania epidemiologiczne, zasady suplementacji. *Standardy Medyczne* 2007; 4: 171–174.
6. O'Shea B., Rosen C.J., Guyatt G. i wsp. A meta-analysis of Ca supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Osteop. Int.* 2000; 11: S114.
7. McCane R.A., Widdowson M. Food Standards Agency & Institute of Food Research. The Composition of foods. Sixth Summary Edition. Royal Society of Chemistry, Cambridge 2002; 140–160.
8. Lips P., van Ginkel F.C., Jongen M.J. i wsp. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987; 46: 1005–1010.
9. Mc Kenna M. Differences in vitamin D status between countries in young and the elderly. *Am. J. Med.* 1992; 93: 69–77.
10. Chatfield S.M., Brand C., Ebeling P.R. i wsp. Vitamin D deficiency in general medical inpatients in summer and in winter. *Int. Med. J.* 2007; 37: 377–382.
11. Passeri M. Vitamin D and bone turnover, and bone fractures in centenarians. *J. Clin. Endocrinol. Med.* 2003; 88: 5109–5115.
12. Kupisz-Urbańska M. Ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej u osób ponadstuletnich z klinicznymi objawami osteoporozy i porównanie jej z gospodarką wapniowo-fosforanową u osób 65-letnich. Rozprawa doktorska. Warszawa 2010.
13. Misiorowski W. Rola wapnia i witaminy D i jej aktywnych metabolitów. *Przeł. Lek.* 2004; 10: 97–101.
14. Chapuy M.C. Healthy elderly French woman living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1966; 81: 1129–1133.
15. Zimmerman S.I., Girman C.J., Buie V.C. i wsp. The prevalence of osteoporosis in nursing home resident. *Osteoporos. Int.* 1999; 9: 151–157.
16. Ekman A., Michaëlsson K., Ljunghall S. Almost all institutionalized women are osteoporotic, when measured by heel and finger ultrasound. *J. Intern. Med.* 2001; 249: 173–180.
17. Visser M., Deeg D.J., Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The Longitudal Aging Study Amsterdam. *J. Clin. Endocrinol. Med.* 2003; 88: 5766–5772.
18. Hoogendijk J.G. Depression is associated with decreased 25-Hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch. Gen. Psychiatr.* 2008; 65: 508–512.
19. Wang-Gillam A., Miles D.A., Hutchins L.F. Evaluation of vitamin D deficiency in breast cancer patients on bisphosphonates. *The Oncologist Express* 2008; 2: 821–822.
20. Beer T.M., Eilers K.M., Garzotto M. i wsp. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 123–128.
21. Zitterman A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92: 39–68.
22. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willet W.C. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84: 18–28.
23. Bischoff Ferrari H.A., Shao A., Dowson-Hughes B. i wsp. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporosis Int.* 2009; 3: 187–195.
24. Ecraney A. Effectiveness and safety of vitamin D on relation to bone health. *Evid. Rep. Technol. Assess.* 2007; 158: 1–235.
25. Bischoff-Ferrari H.A. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2007; 18: 401–407.
26. Bilezikian J.P. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Am. J. Med.* 2009; 122: 14–21.
27. Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F. i wsp. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1637–1642.
28. Visser M., Deeg D.J., Puts M.T. i wsp. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84: 616–622.