

## **Witamina D – wskaźnik zdrowia u osób starszych w wybranych chorobach neurodegeneracyjnych**

### ***Vitamin D – health index in the elderly in some neurodegenerative disease***

**Joanna Bieniek<sup>1</sup>, Anna Brończyk-Puzoń<sup>1</sup>, Justyna Nowak<sup>2</sup>, Anna Dittfeld<sup>3</sup>, Aneta Koszowska<sup>2</sup>, Karolina Kulik<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Studium Doktoranckie Wydziału Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup> Studium Doktoranckie Wydziału Farmaceutycznego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>3</sup> Studium Doktoranckie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## **Streszczenie**

Witamina D tworzy się w ludzkich komórkach nabłonkowych w wyniku fotochemicznej syntezy, ale również jest dostarczana wraz z pożywieniem. Jej klasyczne działanie obejmuje regulację gospodarki wapniowo-fosforowej oraz metabolizm kości. Obecnie znane są „nieklasyczne efekty” witaminy D, wśród których wyróżnia się regulację rozwoju systemu nerwowego i ochronny wpływ na jego funkcję. Działanie neuroprotektoryjne jest związane z wpływem na produkcję i uwalnianie neurotrofiny, neuromediatorów syntezy, wewnątrzkomórkową homeostazę wapnia oraz zapobieganie oksydacyjnemu uszkodzeniu tkanki nerwowej. Dotychczasowe badania kliniczne sugerują, że niedobór witaminy D prowadzi do zwiększonego ryzyka zapadalności na choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN), przede wszystkim otępienie, chorobę Parkinsona, jak również schizofrenię i stwardnienie rozsiane. Ponadto odpowiednie spożycie witaminy D podczas ciąży i okresu noworodkowego wydaje się mieć kluczowe znaczenie w zakresie zapobiegania tym chorobom. W niniejszej pracy zawarto aktualne wytyczne dotyczące suplementacji witaminy D oraz podjęto próbę przedstawienia wyników badań klinicznych nad efektywnością stosowania witaminy D, głównie w postaci kalcytriolu. W tym celu dokonano przeglądu bazy medycznej PubMed-NCBI i Polskiej Bibliografii Lekarskiej. *Geriatrics* 2014; 8: 49-55.

*Słowa kluczowe: witamina D, ośrodkowy układ nerwowy, otępienie, choroba Parkinsona*

## **Abstract**

Vitamin D is formed in human epithelial cells as results of photochemical synthesis but is also provided with food. His classic action includes the regulation of calcium homeostasis and bone metabolism. At present “unclassic effects” of vitamin D, which are distinguished by its regulation of the development of the nervous system and the protection impact on its function, are known. Neuroprotective effects are related to the production and release of neurotrophin, neuromediator synthesis, intracellular calcium homeostasis prevention damage to the nervous tissue. Recent clinical studies suggest that vitamin D deficiency leads to an increased risk for diseases of the central nervous system (CNS), particularly dementia, Parkinson's disease, as well as schizophrenia and multiple sclerosis. In addition, adequate intake of vitamin D during pregnancy and the neonatal period appears to be crucial in the prevention of these diseases. In this paper contains the current guidelines for vitamin D supplementation, and an attempt to present the results of clinical trials on the effectiveness of the use of vitamin D, mainly in the form of calcitriol. To this end, the authors have made a review of the PubMed-NCBI medical database and The Polish Medical Bibliography. *Geriatrics* 2014; 8: 49-55.

*Keywords: vitamin D, central nervous system, dementia, Parkinson's disease*

## Fizjologia i metabolizm witaminy D (*Physiology and metabolism of vitamin D*)

Witamina D stanowi grupę związków chemicznych ( $C_{28}H_{43}OH$ ) – steroidów rozpuszczalnych w tłuszczach. Największe znaczenie dla człowieka wykazują witamina  $D_2$  (ergokalcysterol) oraz witamina  $D_3$  (cholekalcyferol). Obie te formy pod wpływem energii słonecznej ulegają przemianom, które prowadzą do powstawania aktywnych metabolitów. Cykl ten znany jest pod nazwą „system endokryny witaminy D” i przebiega w dwóch etapach: pierwszy etap hydroksylacji zachodzi w wątrobie na pozycji 25, pod wpływem którego wytwarza się 25-hydroksywitamina D [25(OH)D<sub>3</sub>] – substancja wykazująca umiarkowaną aktywność biologiczną i stanowiąca główną postać witaminy D w krwiobiegu; z kolei drugi etap przemian zachodzi w nerkach, mózgu i innych narządach – hydroksylacja w pozycji 1 $\alpha$ , prowadząc do syntezy 1,25-dihydroksywitaminy D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] – kalcytriolu, który został uznany za hormon i znany jest jako najbardziej aktywna forma witaminy D w organizmie człowieka. Aktywność biologiczna witaminy D zauważalna jest wobec układów: szkieletowego, krążenia, rodowego, mięśniowego i nerwowego [1,2].

## Epidemiologia niedoboru witaminy D (*The epidemiology of vitamin D deficiency*)

Niedobór witaminy D może być następstwem ograniczonej syntezy w skórze, która zależna jest od kilku parametrów: stopnia nasłonecznienia, strefy geograficznej, pory dnia i roku, ekspozycji części ciała, zawartości melaniny w skórze, masy ciała, zawartości tkanki tłuszczowej oraz stopnia zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego. Poza tym obniżona biodostępność witaminy D z przewodu pokarmowego może wynikać z zaburzonego wchłaniania – w przypadku mukowiscydozy, choroby Leśniowskiego-Crohna

i choroby Whipple'a. Wśród osób z nadmierną masą ciała obserwuje się niemożność użycia zapasów zgromadzonych w tkance tłuszczowej i tym samym niedobór tej witaminy. W tkance tłuszczowej osób otyłych następuje nadmierna sekwestracja witaminy D upośledzając jej biodostępność. Ponadto zaburzenia gospodarki lipidowej i wynikające z tego stosowanie leków obniżających stężenie cholesterolu, skutkuje upośledzonym wchłanianiem witaminy D z przewodu pokarmowego. Za hipowitaminozę witaminy D odpowiada także zaburzony proces hydroksylacji oraz nadmierny jej katabolizm. Leki przyspieszające metabolizm witaminy D to leki przeciwpadaczkowe, glikokortykosteroidy oraz leki stosowane po przeszczepach i w terapii AIDS [1,3,4]. Niedobór może ujawnić się także w wyniku spadku wrażliwości tkanek docelowych na 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> poprzez obecność defektu receptora dla tej witaminy (*VDR – vitamin D receptor*). Tabela I przedstawia konsekwencje niedoboru witaminy D.

Problem deficytu witaminy D na świecie nie jest do końca poznany, mimo to jej niedobór obserwuje się w wielu populacjach w każdym przedziale wiekowym, szczególnie u osób starszych. Czynnikiem, który ogranicza syntezę cholekalcyferolu jest nieunikniony proces starzenia się. Ilość 7-dehydrocholesterolu w skórze spada, nawet o 75% u osób po 70. roku życia [3]. Dodatkowo do niedoboru tej witaminy przyczynia się stosowanie znacznych ilości leków, wielochorobowość oraz niepełnosprawność zmniejszająca ekspozycję na promieniowanie słoneczne [5-7]. U osób starszych niedobór witaminy D stwierdza się u 5% do 25% osób mieszkających samodzielnie i od 60% do nawet 80% u osób przebywających w domach opieki [7]. W badaniu europejskim przeprowadzonym wśród 824 osób starszych z 11 krajów europejskich w okresie zimowym, stwierdzono niedobór witaminy D u 36% mężczyzn i 47% kobiet. W tej grupie u osób, które

Tabela I. Niedobór witaminy D i jego następstwa  
Table I. Vitamin D deficiency and its consequences

Stopień	25-(OH)-D <sub>3</sub>	1,25-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub>	PTH	Kość
I	25-50 nmol/L (10-20 ng/ml)	↔	↑	norma/szybki obrót
II	12,5-25 nmol/L (5-10 ng/ml)	↔/↓	↑↑	szybki obrót
III	< 12,5 nmol/L (< 5 ng/ml)	↓	↑↑↑	szybki obrót/osteomalacja

Źródło: Walicka M, Jasik A, Paczyńska M i wsp. Niedobór witaminy D – problem społeczny, Wydawnictwo Borgis, Postępy Nauk Medycznych 2008; 1: 14-22.

stosowały suplementację witaminy D lub korzystały z lamp opalających stężenie 25(OH)D<sub>3</sub> było wyższe (54 nmol/L) niż u osób niestosujących suplementacji i lamp opalających (31 nmol/L) [8]. W innym badaniu przeprowadzonym przez Omdahl i wsp. wśród 304 osób powyżej 60. roku życia stwierdzono również niższe stężenie 25(OH)D<sub>3</sub> w grupie osób starszych (15,5 ng/ml) w porównaniu z grupą kontrolną osób młodszych (29,1 ng/ml). Dodatkowo zaobserwowano, że wyższe stężenie 25(OH)D<sub>3</sub> wśród osób przyjmujących suplementy witaminy D w porównaniu do grupy osób jej niesuplementujących, nie podlega zmianom w ciągu roku [9].

### Normy spożycia (*Dietary Reference Intake*)

Normy dla witaminy D na poziomie zalecanego spożycia AI (*Adequate Intake* -Wystarczające Spożycie), rekomendowane przez FAO/WHO i obowiązujące w Polsce od 2012 roku zostały opracowane przez Instytut Żywności i Żywienia [10]. Dane przedstawia tabela II.

Tabela II. Normy wystarczającego spożycia witaminy D, ustalone na podstawie nowelizacji norm dla populacji osób starszych z 2012 roku

Table II. Standards sufficient intake of vitamin D, established on the basis of the revision of standards for the elderly population of the 2012

Grupy ludności	Zalecane normy dietetyczne [µg / dzień]
Mężczyźni 51-65 lat	10
Mężczyźni 66-75 lat	15
Mężczyźni powyżej 75 lat	15
Dziewczeta 9-13 lat	5
Młodzież żeńska 14-18 lat	5
Kobiety 19-30 lat	5
Kobiety 31-50 lat	5
Kobiety 51-65 lat	10
Kobiety 66-75 lat	15
Kobiety powyżej 70 lat	15

Źródło: Jarosz M. Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja, Instytuty Żywności i Żywienia, Warszawa 2012.

W związku z korzystnym działaniem kalcytriolu, a także istotnych jego niedoborach w krajach Europy Środkowej, Zespół Ekspertów w kwietniu 2012 roku opracował nowe wytyczne dotyczące suplementacji witaminy D w populacji Europy Środkowej dla każdej z poszczególnych grup wiekowych [11].

W grupie osób starszych ze stwierdzonymi niedoborami witaminy D (przy stężeniu 25(OH)D<sub>3</sub> mniejszym niż 20 ng/ml (50 nmol/l)) stosuje się dawki wyższe, tzw. dawki terapeutyczne, których celem jest otrzymanie stężenia witaminy D zakresie 30-50 ng/ml (75-125 nmol/l). Okres leczenia to czas 1-3 miesięcy, po którym należy wykonać ponownie badanie oceny stężenia 25(OH)D<sub>3</sub> w surowicy krwi. W przypadku ciężkich niedoborów witaminy D zaleca się monitorowanie stężenia wapnia, fosforu, całkowitej aktywności fosfatazy zasadowej, calciurii w próbce moczu co 3 miesiące. Po osiągnięciu zamierzonych wartości stężenia 25(OH)D<sub>3</sub> zaleca się stosowanie dawek profilaktycznych przedstawionych w tabeli III. Wśród osób z niedoborem witaminy D i z masą ciała poniżej 135 kg w celu dokładnego określenia dawki suplementacji

Tabela III. Suplementacja witaminy D w grupie osób starszych (bez stwierdzonych niedoborów witaminy D)

Table III. Supplementation with vitamin D in the general population (no observed with vitamin D)

Osoby w wieku podeszłym (>65 r.ż.)	dawka 800–2000 IU/dobę (20,0–50,0 µg/dobę): zależnie od masy ciała w okresie od września do kwietnia lub przez cały rok (jeśli synteza skórna jest niewystarczająca)
	dawka 800–2000 IU/dobę (20,0–50,0 µg/dobę) u osób w wieku podeszłym przez cały rok; gorsza skuteczność wytwarzania wit. D
	osoby otyłe (BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> ) aplikacja przez cały rok dawką 1600–4000 IU/dobę (40–100 µg/dobę): zależnie od stopnia otyłości

Źródło: Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M i wsp. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska* 2013; 64 (4): 319-327.

można skorzystać ze **wzoru Gronnigena**, przedstawionego poniżej:

$$\text{całkowita dawka w terapii [IU]} = 40 \times (75 - \text{stężenie } 25(\text{OH})\text{D}_3 \text{ [nmol/l]}) \times \text{masa ciała [kg]}$$

Uzyskaną wartość dawki należy rozdzielić na 2-3 miesiące kuracji, podawaną codziennie lub 1 x na tydzień [11,12].

### **Rola witaminy D w leczeniu schorzeń neurologicznych** **(The role of vitamin D in the treatment of neurological disorders)**

Niedobór witaminy D jest powszechny wśród osób starszych, dotyczy blisko 90% populacji w tym wieku [5]. Udział witaminy D w funkcji ośrodkowego układu nerwowego jest wynikiem obecności enzymu 25(OH)D-1 $\alpha$ -hydroksylazy, odpowiedzialnej za tworzenie czynnej postaci witaminy D, jak również obecność receptorów witaminy D w mózgu, głównie w podwzgórzu i dopaminergicznych neuronach istoty czarnej. Poza tym występowanie receptora VDR (*Vitamin D Receptor*), należącego do rodziny receptorów steroidowych, stwierdzono w mózgu oraz licznych obszarach centralnego i obwodowego układu nerwowego. Powiązanie niedoborów witaminy D z nieprawidłowym rozwojem mózgu sprawia, że witamina ta jest jednym z potencjalnych środków służących do leczenia szeregu schorzeń neurologicznych. Dlatego można wykorzystać witaminę D jako czynnik neuroprotektoryjny w łagodnych zaburzeniach poznawczych i otępieniu [13].

Otępienie przyczynia się do znacznego spadku funkcji intelektualnych, co przejawia się przede wszystkim pogorszeniem codziennego funkcjonowania w zakresie aktywności złożonych (finanse, robienie zakupów, używanie telefonu, korzystanie ze środków transportu), a w późniejszej fazie choroby wpływa również na pogorszenie podstawowych czynności życiowych, takich jak: utrzymanie higieny, ubieranie i jedzenie [11,14].

### **Choroba Alzheimerera** **(Alzheimer's disease)**

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że witamina D wpływa istotnie na funkcję poznawczą, a jej niedobór jest jednym z czynników warunkujących

wystąpienie choroby Alzheimerera (AD) [15]. Witamina D poprzez obecność receptorów jądrowych VDR w neuronach i komórkach glejowych w hipokampie, korze mózgowej, substancji podkorowej, we wszystkich regionach odpowiedzialnych za funkcje poznawcze, może wykazywać działanie plejotropowe w obrębie układu nerwowego. Wiązanie witaminy D z VDR ochrania neurony przed chorobą Alzheimerera i procesami degeneracyjnymi [16].

Osoby starsze są szczególnie narażone na niedobór witaminy D, zwłaszcza te z chorobą Alzheimerera, gdzie niedobór witaminy D dotyka 70-90% osób [17]. W badaniu Olde Rikkert i wsp. mającym na celu ocenę stanu odżywienia 79 osób z postacią lekką choroby Alzheimerera wcześniej nielezionej (MMSE  $\geq$  20 – 20,0-30,0) w porównaniu z grupą 93 osób zdrowych bez zaburzeń poznawczych (MMSE: 29,0 – 23,0-30,0) stężenie witaminy D, selenu i urydyny w surowicy krwi w grupie badanej było niższe niż w grupie kontrolnej. Odsetek osób suplementujących witaminę D w grupie badanej jak i kontrolnej był niski i stanowił odpowiednio 2,5% i 4,3% badanych osób [18]. W innych badaniach opisuje się również niższe stężenie 25 hydroksywitaminy D w płynie mózgowo-rdzeniowym i wyższe stężenia białka wiążącego witaminę D w grupie osób z chorobą Alzheimerera w porównaniu z osobami zdrowymi [16]. Z kolei w badaniu Annweiler i wsp. wśród 498 kobiet powyżej 75. roku życia podczas siedmioletniej obserwacji wykazano, że wyższe spożycie witaminy D z diety było związane z mniejszym ryzykiem rozwoju AD wśród badanych osób [19].

W przeglądzie systematycznym i metaanalizie Lopes da Silva i wsp. z 2013 roku podano ocenione stężenie w osoczu poszczególnych składników odżywczych w grupie osób z chorobą Alzheimerera i osób zdrowych. Spośród 80. badań zakwalifikowanych, pięć dotyczyło witaminy D. Ich analiza wykazała nieistotne statystyczne niższe stężenie witaminy D w grupie osób z AD [20].

W pracy opublikowanej przez Zanetidou i wsp. w 2011 roku, suplementacja witaminy D została wymieniona jako nowa strategia przyczyniająca się do zmniejszenia objawów depresji u starszych pacjentów z demencją [21]. U pacjentów z chorobą Alzheimerera (AD) patologicznie niskie stężenie witaminy D jest związane z gorszymi wynikami badań funkcji poznawczych, np. korelacje między stężeniem witaminy D a testem *Mini-Mental State Examination* (MMSE), niski poziom witaminy D wiąże się rów-

niez ze znacznym spadkiem zdolności poznawczych w populacji osób starszych (Llewellyn i wsp.) [22]. Znane są cztery duże populacyjne badania, w których analizowano związek pomiędzy stężeniem 25(OH)D3 a zaburzeniem funkcji poznawczych. W pierwszym z nich (McGrath i wsp.), nie stwierdzili powiązań z pamięcią werbalną. Jednak Llewellyn i wsp. zaobserwowali znaczący związek między niskim poziomem 25(OH)D3 a zaburzeniami poznawczymi. Podobnie, Buell i wsp. odnotowali pozytywny związek pomiędzy 25(OH)D i zdolnością wykonawczą oraz szybkością przetwarzania, ale nie pamięcią. Z kolei Lee i wsp. zauważyli znaczący pozytywny związek 25(OH)D3 z testem koncentracji uwagi, ale badanie nie wykazało wpływu 25(OH)D3 na pamięć i zdolności wzrokowo-przestrzenne badanej populacji [22].

### Otępienie w chorobie Parkinsona (*Dementia in Parkinson's disease*)

Jellinger przedstawił częstość występowania otępienia w chorobie Parkinsona, w wynikach badań histopatologicznych mózgow 610 chorych zmarłych z klinicznym rozpoznaniem choroby Parkinsona. U 34,6% spośród nich rozpoznano otępienie (u 82% osób z chorobą Parkinsona z klinicznie rozpoznany otępieniem stwierdzono zmiany neuropatologiczne, charakterystyczne dla choroby Alzheimera), jednak na podstawie badań histopatologicznych, stwierdzono, że demencja była obecna tylko u 3,5% chorych z histopatologicznie „czystą” chorobą Parkinsona [23].

Postępy w diagnostyce i leczeniu wpływają na długotrwałe przeżycie osób w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona. Niestabilność postawy jest jednym z czterech głównych objawów choroby Parkinsona (PD) i jest główną przyczyną chorobowości i śmiertelności w późnej fazie choroby. Liczne doniesienia pokazują, że w tej grupie chorych występuje niski poziom gęstości mineralnej kości (BMD), głównie kręgow łędźwiowych i stawu biodrowego. Wiele badań dowodzi, że witamina D zmniejsza ryzyko upadków osób w starszym wieku, zarówno leczonych ambulatoryjnie, jak i hospitalizowanych [24,25]. Metaanaliza Heike i wsp. mająca na celu ocenę skuteczności doustnej suplementacji witaminą D na ryzyko złamań pozakręgowych i kości udowej u osób powyżej 65 roku życia, dostarczyła następujących dowodów: większa dawka przyjmowanej witaminy D zmniejszyła ryzyko złamań pozakręgowych zarówno u osób leczonych ambulatoryjnie (29%) i hospitalizowanych (15%), niezależnie od suplementacji wapniem [26].

Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że choroba Parkinsona, powinna być wpisana na listę chorób związanych z niedoborem witaminy D [27]. Metaanaliza pięciu badań Zhao i wsp. wykazała niższe stężenie witaminy D wśród 434 pacjentów z PD w porównaniu z 3452 osobami z grup kontrolnych [28]. W badaniu *Harvard Biomarker Study* wśród 388 pacjentów z chorobą Parkinsona (średnia Hoehn and Yahr stage of  $2,1 \pm 0,6$ ) stwierdzono niedobór całkowitego stężenia 25 hydroksywitaminy D wśród 17,6% osób z PD w porównaniu z 9,3% osobami z grupy kontrolnej [29]. Paterson i wsp. ocenili zależność pomiędzy stężeniem witaminy D w surowicy a czynnościami neuropsychiatrycznymi u osób z chorobą Parkinsona. W badaniu stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem witaminy D a otrzymywanymi wynikami z wielu testów neuropsychiatrycznych. Osoby z PD, u których stężenie 25(OH)D3 było wyższe, wykazywały wyższe umiejętności płynności słownej i pamięci werbalnej [30]. Z kolei Knekt i wsp. dokonali przeglądu dokumentacji medycznej 3173 pacjentów z lat 1978/1980-2007. Podczas 29-letniej obserwacji wśród badanych osób zdiagnozowano 50 przypadków wystąpienia choroby Parkinsona. Autorzy badań podjęli próbę odpowiedzenia na pytanie czy poziom witaminy D w surowicy prognozował ryzyko choroby Parkinsona wśród badanych osób. Osoby z wyższymi stężeniami witaminy D w surowicy wykazały zmniejszone ryzyko wystąpienia choroby Parkinsona [31]. Z kolei w badaniu Evatta i wsp., porównującym stężenie 25(OH)D3 w trzech grupach badanych: osób z chorobą Alzheimera, Parkinsona i trzecią grupą osób zdrowych, stwierdzono najniższe średnie stężenie 25(OH)D3 u osób chorujących na chorobę Alzheimera. Stężenie metabolitu witaminy D wśród osób z chorobą Alzheimera było istotnie statystycznie niższe niż w grupie osób chorujących na Parkinsona i w grupie osób zdrowych (odpowiednio 31,9 (13,6) ng/mL w stosunku do 34,8 (15,4) ng/mL i 37,0 (14,5) ng/mL) [32].

### Podsumowanie

Jaka jest rola witaminy D w leczeniu, a przede wszystkim w zapobieganiu chorobom, do końca nie wiadomo, ale genetyczny mechanizm działania witaminy D odgrywa znaczącą rolę. Niedobór witaminy D jest powszechny i związany z wieloma schorzeniami. Precyzyjne poznanie fizjologii witaminy D jest kluczowe w postawieniu diagnozy i w dalszym postępowaniu terapeutycznym.

Obecne badania potwierdzają, że niedobór witaminy D jest istotnie związany z zaburzeniem funkcji poznawczych, choć dalej istnieje potrzeba przeprowadzenia poprawnych metodologicznie i wysokiej jakości badań z randomizacją w celu oceny związku zaopatrzenia organizmu w witaminę D z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i demencją [33].

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Joanna Bieniek

Studium Doktoranckie Wydziału Nauk o Zdrowiu,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ul. Jana Pawła II 63; 34-326 Pietrzykowice

☎ (48 66) 375 83 10

📧 j.bieniek85@gmail.com

#### Piśmiennictwo

- Walicka M, Jasik A, Paczyńska M i wsp. Niedobór witaminy D – problem społeczny. *Post Nauk Med* 2008;1:14-22.
- Nowak J. Rola witaminy D w chorobach ośrodkowego układu nerwowego. *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2012;7(2):85-92.
- Tukaj C. Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania zdrowia. *Post Hig Med Dosw* 2008;62:502-10. Stan z dnia 14.12.2013.
- Napiórkowska L, Franek E. Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej. *Choroby Serca i Naczyń* 2009;6(4):203-21.
- Skalska A, Fedak D, Gąsowski J. Stężenie 25-hydroksywitaminy D a stan odżywienia mierzony wskaźnikiem masy ciała u osób starszych. *Geront Pol* 2009;17(1):16-2.
- Głuszko P. Znaczenie witaminy D dla rokowania sercowo-naczyniowego i sprawności osób starszych. *Geront Pol* 2010;18(2):66-7.
- Kupisz-Urbańska M, Galus K. Epidemiologia niedoboru witaminy D u osób w podeszłym wieku – wybrane zagadnienia. *Geront Pol* 2011;19(1):1-60.
- van der Wielen RP, Lövik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207-10.
- Omdahl JL, Garry PJ, Hunsaker LA i wsp. Nutritional status in a healthy elderly population: vitamin D. *Am J Clin Nutr* December 1982;36(6):1225-33.
- Jarosz M. Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja. Warszawa: Instytut Żywności i Żywienia; 2012.
- Walczyk J. Wytyczne suplementacji witaminy D – skrót aktualnych zaleceń. *Medycyna praktyczna dla lekarzy*. Diabetologia.mp.pl. Stan z dnia 23.12.2013.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M i wsp. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013;64(4):319-27.
- Anuszevska E. Nowe spojrzenie na witaminę D. *Gazeta Farmaceutyczna* 2010;32-5. Stan z dnia 14.12.2013.
- Liberski P, Kozubski W. *Neurologia*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006.
- Cédric A, Schott A i wsp. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J Gerontol* 2012;67(11):1205-11.
- Annweiler C, Spyridon NK, Anagnostis P i wsp. Vitamin D supplements: a novel therapeutic approach for Alzheimer patients. *Front Pharmacol* 2014;5(6):1-4.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Rikkert MG, Verhey FR, Sijben JW i wsp. Differences in nutritional status between very mild Alzheimer's disease patients and healthy controls. *J Alzheimer's Disease* 2014;10:1-11.
- Annweiler C, Rolland Y, Schott AM i wsp. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:1205-11.
- Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S i wsp. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2013. Stan z dnia: 1.05.2014.
- Zanetidou S, Belvederi Murri M, Buffa A. Vitamin D supplements in geriatric major depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26(11):1209-10.
- Llewellyn D, Lang I, Langa K i wsp. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010;170(13):1135-41.

23. Szczudlik A, Liberski P, Barcikowska M. Otępienie. Sobów T. Definicja otępienia. Kraków: Wydawnictwo UJ; 2004.
24. Iwamoto YSJ, Amano YHN. Vitamin D reduces falls and hip fractures in vascular Parkinsonism but not in Parkinson's disease. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:171-6.
25. Peterson A, Mancini M, Horak F. The relationship between balance control and vitamin D in Parkinson's disease – a pilot study. *Mov Disord* 2013;28(8):1133-7.
26. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB i wsp. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169(6):551-61.
27. Evatt ML. Parkinson disease: Low vitamin D and Parkinson disease – a causal conundrum. *Nat Rev Neurol* 2014;10:8-9.
28. Zhao Y, Sun Y, Ji HF, Shen L. Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: a meta-analysis. *Nutrition* 2013;29(6):828-32.
29. Ding H, Dhima K, Lockhart KC. Unrecognized vitamin D3 deficiency is common in Parkinson disease: Harvard Biomarker Study. *Neurology* 2013;81(17):1531-7.
30. Peterson AL, Murchison C, Zabetian C. Memory, mood, and vitamin d in persons with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2013;3(4):547-55.
31. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H i wsp. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010;67(7):808-11.
32. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N i wsp. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65(10):1348-52.
33. Schlägl M, Holick MF. Vitamin D and neurocognitive function. *Clin Interv Aging* 2014;2(9):559-68.