

LE RÔLE DE LA VITAMINE D DANS LA NUTRITION DES SUJETS ÂGÉS

[Charlotte Dupuy](#), [Sophie Gillette-Guyonnet](#)

Fondation Nationale de Gérontologie | « [Gérontologie et société](#) »

2010/3 vol. 33 / n° 134 | pages 189 à 206

ISSN 0151-0193

DOI 10.3917/g.s.134.0189

Article disponible en ligne à l'adresse :

<https://www.cairn.info/revue-gerontologie-et-societe1-2010-3-page-189.htm>

Distribution électronique Cairn.info pour Fondation Nationale de Gérontologie.

© Fondation Nationale de Gérontologie. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

LE RÔLE DE LA VITAMINE D DANS LA NUTRITION DES SUJETS ÂGÉS

CHARLOTTE DUPUY¹ & SOPHIE GILLETTE-GUYONNET^{1,2},

1. GÉRONTOPOLE, SERVICE DE MÉDECINE INTERNE ET GÉRONTOLOGIE CLINIQUE,
CHU TOULOUSE PURPAN

2. UNITÉ INSERM 558, TOULOUSE

L'importance de la vitamine D dans le métabolisme osseux est établie de longue date mais il existe actuellement un regain d'intérêt pour cette vitamine en raison de son rôle éventuel dans un certain nombre d'événements cliniques comme les chutes, les fractures, la force, l'équilibre, les troubles cognitifs, et la survenue de certains cancers et de certaines maladies inflammatoires au cours du vieillissement.

La plupart des données de la littérature rapportent une insuffisance en vitamine D définie par une concentration en 25(OH)D inférieure à 20 à 30 ng/ml et une carence définie par une concentration inférieure à 10 ng/ml. La prévalence de l'insuffisance ou de la carence en vitamine D est donc importante dans la population de personnes âgées ; elle reste cependant variable d'une étude à l'autre (de 16 à 78%) probablement du fait de l'utilisation de définitions différentes pour identifier les sujets en insuffisance ou carencés, de l'âge de la population étudiée et du sexe (analyses réalisées conjointement chez les hommes et les femmes, ou par sexe). Seule la double supplémentation calcium + vitamine D paraît efficace dans la prévention des fractures ostéoporotiques chez les sujets âgés. Les recommandations actuelles dans le traitement de l'ostéoporose suggèrent une supplémentation calcique de 1200 mg à 1500 mg/j associée à une supplémentation en vitamine D₃ de 800 UI/j (Grade 2B). Il semble que les produits alimentaires fortifiés (lait, jus d'orange, pain) permettraient de garantir un apport minimum supplémentaire en vitamine D et en calcium.

ROLE PLAYED BY VITAMIN D IN THE NUTRITION OF OLDER SUBJECTS

The importance of vitamin D in bone metabolism has been established for a long time but currently there is a renewed interest for this vitamin because of its possible role during the ageing process in a certain number of clinical events such as falls, fractures, strength, balance, cognitive disorders, and in the appearance of certain cancers and certain inflammatory diseases. Most literature data reports an inadequacy in vitamin D defined by a concentration in 25 (OH) D lower than 20 in 30 ng / ml and a deficiency defined by a concentration lower than 10 ng / ml. Prevalence of the inadequacy or the deficiency in vitamin D is thus important in the population of older people; it remains however variable from one study to the other (from 16 to 78%) probably because of the use of different definitions to identify the subjects in inadequacy or deficiency, in the age of the studied population and the sex (analyses realized collectively with men and women, or by sex). Solely the double supplementation calcium + vitamin D seems effective in the prevention of osteoporotic breaks in older subjects. The current recommendations in the treatment of osteoporosis suggest a calcic supplementation of 1,200 mg in 1,500 mg/j associated with a supplementation in vitamin D₃ of 800 UI/j (Rank 2B). It seems that fortified health food (milk, orange juice, and bread) could guarantee an additional minimum contribution in vitamin D and in calcium.

L'importance de la vitamine D dans le métabolisme osseux est établie de longue date mais il existe actuellement un regain d'intérêt pour cette vitamine en raison de son rôle éventuel dans un certain nombre d'événements cliniques comme les chutes, les fractures, la force, l'équilibre, les troubles cognitifs, et la survenue de certains cancers et de certaines maladies inflammatoires au cours du vieillissement.

La majorité des données de la littérature actuellement disponibles s'intéresse aux effets de la vitamine D sur les mécanismes osseux. Les fractures ostéoporotiques représentent en particulier un véritable problème de santé publique compte tenu de l'augmentation de leur incidence et de leurs conséquences sur le plan socio-économique. Il paraît donc important d'identifier des pistes en prévention primaire. La carence en vitamine D est fréquente chez les sujets âgés, particulièrement chez ceux qui sont institutionnalisés (Orwoll *et al.*, 2009 ; Holick, 2007). La plupart des experts considèrent qu'une concentration en 25(OH)D >75 nmol/l (30 ng/ml) est nécessaire pour prévenir les fractures ostéoporotiques (Dawson-Hughes *et al.*, 2005). De plus, les études s'accordent pour dire que seule la double supplémentation en vitamine D et en calcium est efficace dans la prévention des fractures ostéoporotiques avec des doses de vitamine D de 800 à 1 000 UI/j (Avenell *et al.*, 2009). Dans cet article, nous nous intéresserons aux effets potentiels de la vitamine D chez les sujets âgés. Nous explorerons le domaine des capacités fonctionnelles, musculaires (force, équilibre, chutes ou encore fractures), et de la fragilité. Dans un deuxième temps, nous présenterons les associations récemment identifiées entre vitamine D, maladies cardio-vasculaires, cognition et mortalité.

ORIGINE ET MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D

La vitamine D possède deux origines : la synthèse cutanée (origine endogène) et l'alimentation (origine exogène). Elle peut être synthétisée dans l'organisme à partir du 7 déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme sous l'effet des rayonnements UVB (Ultra-Violet B : 290-315 nm).

L'alimentation apporte de la vitamine D₂ (ou ergostérol d'origine végétale) et de la vitamine D₃ (ou cholécalciférol d'origine animale) principalement concentrée dans les huiles de foie de poisson, les poissons gras, les œufs, le beurre, les champignons.

Ces deux formes de vitamine D sont absorbées dans l'intestin grêle grâce à des sels biliaires (Holick, 2007 ; Holick, 2006). La vitamine D est transportée dans le sang par une protéine porteuse (DBP: Vitamin D binding protein) jusqu'au foie où elle est hydroxylée en 25OHD (forme inactive) puis au niveau du rein pour une deuxième hydroxylation par la 1α -hydroxylase en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Cette hydroxylation est particulièrement stimulée par la parathormone (PTH), par l'hypophosphatémie et les carences en calcium. La $1,25$ dihydroxyvitamine D (ou calcitriol) obtenue est la forme active de la vitamine D responsable des effets osseux et extra-osseux.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ possède un rôle majeur dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et dans l'homéostasie calcique, en agissant à la fois sur les parathyroïdes, le rein et l'intestin. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ permet de maintenir le taux de calcium en augmentant l'absorption intestinale du calcium, et elle agit directement au niveau des os via une action sur le récepteur de la vitamine D (VDR, *vitamin D receptor*) situé dans les ostéoblastes.

En résumé, il existe deux formes de vitamine D: la vitamine D_2 ou ergocalciférol, produite par les végétaux, et la vitamine D_3 ou cholécalciférol, produite par les animaux. Chez l'homme, ces deux formes exercent les mêmes activités biologiques, puisqu'elles sont converties en $1,25$ -dihydroxyvitamine D (communément appelé vitamine D), leur principal métabolite actif.

PRÉVALENCE DU DÉFICIT EN VITAMINE D : UN PHÉNOMÈNE UNIVERSEL

TAUX DE VITAMINE D

Un certain nombre de facteurs permettent d'expliquer le déficit en vitamine D comme l'habillement, la pigmentation de la peau, l'utilisation de crème solaire, l'horaire de l'exposition, la saison, la latitude.

La synthèse de la vitamine D est également influencée par l'âge (diminution des capacités de production) (Holick, 2006). Les personnes âgées, particulièrement celles vivant en institution, représentent une population particulièrement à risque de carence en vitamine D (faible exposition, besoins accrus, etc.).

L'étude Européenne SENECA portant sur l'alimentation et la santé des personnes âgées de 70 ans et plus, réalisée dans 19 villes de 12 pays européens, a montré que 36% des hommes et 47% des femmes, vivant à domicile, avaient des concentrations de 25(OH)D inférieures à 30 ng/ml (Van der Wielen *et al.*, 1995). Au Pays-Bas, 50% des plus de 65 ans ont une concentration plasmatique de 25(OH)D inférieure au seuil de 50 ng/ml. Des données similaires ont été retrouvées chez 1 195 femmes belges vivant au domicile, âgées en moyenne de 76 ans, avec une prévalence du déficit en vitamine D (25(OH)D < 30 ng/ml) de 15,9% (Neuprez *et al.*, 2007). Selon l'étude Optiford (Andersen *et al.*, 2005), 50 à 92% des femmes âgées (âge moyen $71,8 \pm 1,4$ ans) vivant au Danemark, en Finlande, en Irlande ou encore en Pologne lors de la saison d'hiver, présenteraient de faibles concentrations en 25(OH)D (concentrations inférieures à 50 ng/ml). En moyenne, la prévalence du déficit en vitamine D chez les sujets âgés vivant en Amérique du Nord (± 50 ans), en Nouvelle Zélande (± 65 ans), en Australie (± 75 ans), ou encore au Japon (± 65 ans) semble être plus faible qu'en Europe (± 70 ans) (Peterlik *et al.*, 2009).

La plupart des données de la littérature rapportent une insuffisance en vitamine D définie par une concentration en 25(OH)D inférieure à 20 à 30 ng/ml et une carence définie par une concentration inférieure à 10 ng/ml. En France, dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX (Chapuy *et al.*, 1997), la prévalence de l'insuffisance en vitamine D (concentration inférieure à 30 ng/ml) a été estimée à 78% chez les femmes âgées de 50 ans et plus. Enfin, dans leur étude réalisée sur 55 sites de 18 pays des différents continents (Europe, Asie, Océanie, Amérique latine), Lips *et al.* ont retrouvé une carence en vitamine D (définie par une concentration 25(OH)D inférieure à 30 ng/ml) de 50 à 60% chez des femmes ostéoporotiques. (Lips *et al.*, 2006).

La prévalence de l'insuffisance ou de la carence en vitamine est donc importante dans la population de personnes âgées; elle reste cependant variable d'une étude à l'autre (de 16 à 78%) probablement du fait de l'utilisation de définitions différentes pour identifier les sujets en insuffisance ou carencés, de l'âge de la population étudiée et du sexe (analyses réalisées conjointement chez les hommes et les femmes, ou par sexe). La posologie de la vitamine D est parfois donnée en unités internationales (UI). Il faut savoir qu'un microgramme (μg) correspond à 40 UI. Les prescriptions d'une supplémentation en vitamine D (on parle ici

de concentration de vitamine D) par les professionnels de santé se font généralement au trimestre ou au semestre. Les équivalences sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1
Différentes unités de mesures de la vitamine D et leurs équivalences

Equivalent à	
75 nmol/l	30 ng/ml
1 µg	40 UI
1 UI	0,02 5µg

VITAMINE D ALIMENTAIRE

Les apports nutritionnels recommandés (ANC) de vitamine D (Martin, 2001) ont été définis en considérant que la production endogène couvre 50 à 70% des besoins quotidiens en vitamine D. Les apports conseillés par semaine s'élevaient donc à 35 µg par semaine (Anses, 2010). A titre indicatif, pour satisfaire les apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine D, il faut une cuillère et demie d'huile de foie de morue ou 20 sardines ou encore 22 œufs durs. Il paraît donc difficile de couvrir ces besoins par le seul moyen de l'alimentation.

VITAMINE D ET RECOMMANDATIONS ACTUELLES

SUPPLÉMENTATION PAR PRISE COMBINÉE DE VITAMINE D ET DE CALCIUM (COMPRIMÉS)

Seule la double supplémentation calcium + vitamine D semble efficace dans la prévention des fractures ostéoporotiques chez les sujets âgés (Boonen *et al.*, 2007). Les recommandations actuelles dans le traitement de l'ostéoporose suggèrent une supplémentation calcique de 1 200 mg à 1 500 mg/j associée à une supplémentation en vitamine D₃ de 800 UI/j (Grade 2B). Cependant, un effet significatif n'est constaté dans les cohortes que si la compliance (correspondant à l'adhérence et au suivi de l'intervention proposée dans le respect du protocole) au traitement est au moins de 80% (Tang *et al.*, 2007).

SUPPLÉMENTATION PAR PRISE ALIMENTAIRE DE PRODUITS FORTIFIÉS

Une relation dose/effet de la vitamine D alimentaire est retrouvée équivalente avec les suppléments en vitamine D. Une étude

récente a été réalisée chez 45 résidents d'une maison de retraite (Mocanu *et al.*, 2009). L'objectif était de déterminer l'efficacité et la sécurité de la consommation quotidienne d'un pain enrichi en vitamine D₃ (5000 UI) et en calcium (320mg). Les résultats ont montré que la valeur moyenne de concentration en vitamine D₃ était de 28,5 ± 10,8 nmol/l, à l'inclusion et de 125,6 ± 38,8 nmol/l à 1 an (>74 nmol/l pour 92% des participants). À six, neuf et douze mois, la concentration de PTH était significativement abaissée par rapport à l'inclusion (p=0,001). Durant le suivi, aucune modification significative de la calcémie n'a été notée. À trois et six mois, la calciurie était augmentée (p<0,05) et à six mois le rapport calcium/créatinine urinaires était également majoré par rapport à l'inclusion (p<0,05). Entre l'inclusion et la visite à un an, le z-score au niveau du rachis lombaire et de la hanche avait significativement augmenté (p<0,001). Il apparaissait par ailleurs clairement que l'enrichissement d'un pain en vitamine D₃, à une dose supérieure à celle utilisée habituellement, n'entraînait pas d'effets indésirables chez des résidents de maison de retraite dont l'exposition solaire était limitée, et augmentait la densité minérale osseuse (DMO). L'enrichissement d'un pain avec 5000 UI de vitamine D₃ consommé quotidiennement permettrait donc chez des sujets âgés carencés en vitamine D d'atteindre un seuil plasmatique de 25(OH)D supérieur à 75 nmol/l (seuil pour lequel il existe une insuffisance en vitamine D). Une autre étude réalisée chez des hommes âgés avec du lait enrichi en vitamine D et en calcium (800 UI vitamine D + 1000 mg Ca/jour) a montré un effet positif sur la masse osseuse et la force (Daly, Bass *et al.*, 2006; Daly, Brown *et al.*, 2006). Il existe également des jus d'orange fortifiés en vitamine D₂ pouvant servir d'alternative au lait fortifié (Lamberg-Allardt, 2006; O'Donnell *et al.*, 2008). Il semble que les produits alimentaires fortifiés (lait, jus d'orange, pain) permettraient de garantir un apport minimum supplémentaire en vitamine D et en calcium.

INJECTION DE VITAMINE D

Un essai clinique randomisé (ECR) (Smith *et al.*, 2007) en double aveugle comprenant une injection annuelle intra-musculaire (IM) de 300000 UI de vitamine D₂ *versus* placebo, pendant trois ans, a été réalisé chez 9440 sujets âgés de 75 ans et plus recrutés par leur médecin généraliste. L'objectif principal de cette étude était d'analyser le taux de fractures non vertébrales. Les critères secondaires étaient le taux de fractures de hanche/poignet

et le nombre de chutes. Cinq cent quatre-vingt-cinq sujets ont présenté une fracture non vertébrale au cours du suivi avec un risque relatif (RR) pour le groupe bénéficiant de la vitamine D₂ à 1,09 (95 % IC=0,93- 1,28; p=0,29). Ce risque s'élevait à 1,22 (95% IC=0,85- 1,76; p=0,04) pour les fractures de poignet et à 1,49 (95 % IC=1,02- 2,18; p=0,29) pour les fractures de hanche. Aucun effet n'a été retrouvé sur le taux de chutes. On peut conclure ici qu'une injection annuelle de 300 000 UI de vitamine D₂ n'est pas efficace dans la prévention des fractures non vertébrales des sujets âgés. Bien que ces résultats soient négatifs, il s'agit du plus grand ECR concernant la prévention primaire des fractures ostéoporotiques dans une population âgée par une injection annuelle de vitamine D.

Cette étude présente néanmoins plusieurs limites d'un point de vue méthodologique :

– il existe un manque de données concernant le statut vitamini- que des sujets inclus ainsi que les facteurs influençant la survenue de fractures tels que les apports calciques alimentaires, le statut tabagique, la consommation d'alcool et le niveau d'activité physique. Seul un sous-groupe de sujets a bénéficié de prélèvements biologiques dont les résultats ont montré que peu de sujets présentaient une carence vitamini- que (la prévalence du déficit en vitamine D définie par une valeur de 25-OHD inférieure à 30 ng/ml, était de seulement de 25%). Or plusieurs études antérieures ont montré que les sujets âgés présentaient souvent une carence en vitamine D (Orwoll *et al.*, 2009 ; Holick, 2007) ;

– le second point concerne l'utilisation de vitamine D₂ qui a été choisie sur la base des résultats de la Finnish Study (Heikinheimo *et al.*, 1992). Les données de la littérature tendent cependant à montrer que la vitamine D₃ augmenterait plus efficacement les concentrations plasmatiques de 25-OHD que la vitamine D₂ (Armas *et al.*, 2004 ; Trang *et al.*, 1998). Dans ce sens, il est actuellement recommandé d'utiliser la vitamine D₃ dans le traitement de l'ostéoporose (Grade 2C). D'autres résultats sont toutefois en faveur d'un bénéfice de la vitamine D₂. Heikinheimo R.J. *et al* (1992) ont en effet conduit un ECR portant sur une injection annuelle IM de 150 000 à 300 000 UI de vitamine D₂ dans une population de sujets âgés de ≥85 ans. Ils ont montré des effets positifs en termes de réduction du taux de fractures durant les cinq ans de suivi par rapport au groupe placebo. Il est toutefois possible que

l'on retrouve un effet bénéfique compte tenu de l'âge avancé de la population testée.

LA VITAMINE D: UNE PISTE À EXPLORER DANS LA PRÉVENTION DE LA PERTE DES CAPACITÉS FONCTIONNELLES, DES CHUTES ET DES FRACTURES CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

Des données récentes ont illustré le rôle de la vitamine D sur les muscles. Quatre points majeurs soutiennent un rôle de la vitamine D dans les performances motrices des sujets âgés.

– Tout d'abord, la faiblesse musculaire est une caractéristique prédominante du syndrome clinique du déficit en vitamine D. En effet, une étude transversale, réalisée à partir de 4 100 patients ambulatoires âgés de plus de 60 ans recrutés à partir de la population américaine NHANES III (Third National Health and Nutrition Survey), a montré qu'il existe une diminution de la fonction musculaire chez les sujets qui ont une concentration sérique de vitamine D inférieure à 40 ng/ml (100 nmol/l). Cette association restait significative après ajustement sur les facteurs de risque habituels de réduction de l'activité physique (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2004). Des résultats similaires ont été retrouvés dans une cohorte allemande (Wicherts *et al.*, 2007). Après trois ans de suivi, et après ajustement sur des facteurs de confusion potentiels (pratique et niveau d'activité physique, saison, concentration de créatininémie, nombre de pathologies chroniques, statut tabagique, indice de masse corporelle, [IMC]), les personnes ayant un faible taux de 1,25(OH)₂D (<25 nmol/l) lors de l'inclusion avaient 2,14 fois plus de risque de développer une expérience sarcopénique par rapport aux personnes qui avaient un taux élevé (>50 nmol/l).

– Deuxièmement, il apparaît clairement que les VDR (*vitamin D receptor*) sont exprimés dans le tissu musculaire humain (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2004) et que leur activation peut promouvoir la synthèse protéique de novo dans le muscle (Boland, 1986; Sorensen *et al.*, 1979). Une étude faite à partir de biopsies musculaires chez des femmes en période post-ménopausique et ayant des antécédents d'ostéoporose rapporte une diminution du diamètre et du nombre de fibres de type II après trois mois de traitement avec 1 α -calcidiol (Sorensen *et al.*, 1979).

– Troisièmement, ces données fondamentales sont confirmées par trois études cliniques (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2009; Pfeifer *et al.*,

2001, Pfeifer *et al.*, 2009) randomisées en double aveugle, *versus* placebo. Ces données récentes concluent que 800 UI de vitamine D₃ permettent un gain de force musculaire de 4 à 11 % et une amélioration de 28 % de l'équilibre.

– Enfin, des études transversales suggèrent une association positive entre la 1,25(OH)₂D, la force musculaire et le déficit des performances fonctionnelles chez les personnes âgées. En effet, une récente méta-analyse publiée en 2004 (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2004) et portant sur cinq études randomisées sélectionnées en raison de leurs qualités méthodologiques, montre que la vitamine D réduit le risque de chute d'environ 22 % (OR ajusté=0,78; IC à 95 % [0,64-0,92]) par rapport au calcium ou au placebo. Cette réduction du risque est indépendante du type de vitamine D, de la durée du traitement et du sexe. Il apparaît également qu'une supplémentation à long terme (trois ans) avec 700 UI de vitamine D₃ associée à 500 mg de calcium chez des personnes âgées vivant à domicile réduirait le risque de chute de 46 % (OR=0,54; IC à 95 % [0,30-0,97]) (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2006). Récemment, à travers une revue de la littérature, Kalyani *et al.* (2010) ont étudié l'efficacité de la vitamine D dans la prévention des chutes. Sur les 1 679 articles, seuls 10 possédaient les critères d'inclusion(s). D'après les analyses en sous-groupe (en intention de traiter [N=15]), la vitamine D (200-1 000 UI) permettait de diminuer le risque de chutes de 14 % comparé au placebo ou au calcium (RR=0,86; IC à 95 % [0,79-0,93]). L'équipe de Sanders *et al.* (2010) a également examiné dans une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo, l'efficacité d'une dose annuelle de 500 000 UI en vitamine D₃ sur le risque de chute et fracture ainsi que la compliance au traitement durant trois à cinq ans chez 2 256 femmes âgées de 70 ans et plus. L'incidence des fractures était de 1,26 (IC à 95 % [1,00-1,59]; p=0,47) lorsque l'on comparait le groupe vitamine D au groupe placebo. Concernant les chutes, toujours en comparant le groupe vitamine D au groupe placebo, l'incidence était de 1,31 après les trois premiers mois de traitement, puis de 1,13 après neuf mois de suivi. Il semble qu'une dose élevée annuelle de cholécalférol augmentait le risque de fractures et de chutes chez des femmes âgées vivant à domicile. Des résultats similaires avaient été retrouvés dans l'étude de Smith par injection annuelle IM de 300 000 UI de vitamine D₂.

– Par ailleurs, un certain nombre d'études randomisées en double aveugle, montrent qu'une supplémentation en vitamine D

augmenterait la force musculaire et l'équilibre (Bischoff-Ferrari & Staehelin, 2008). Elles mettent également en évidence une diminution du risque de chutes chez des personnes vivant à domicile ou en institution (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2005).

– Finalement, Wilhelm-Leen *et al.* (2010) se sont également intéressés au lien entre vitamine D et fragilité (définie sur la base des critères de Fried, 2001) à partir des données de la cohorte américaine NHANES III (patients âgés de plus de 60 ans). Ils décrivent la fragilité comme un déclin des capacités fonctionnelles (faible IMC, vitesse de marche ralentie, difficulté à réaliser les activités de la vie quotidienne, pratique plus faible d'activité physique) et une vulnérabilité telle que la présence de maladies et/ou la survenue d'hospitalisation. Dans cette étude, il semble qu'un déficit en vitamine D (< 15 ng/ml) est associé à une augmentation de la fragilité (chez les blancs: OR=3,7; IC à 95% [2,1-6,8] et chez les non-blancs: OR=4; IC à 95% [1,7-9,2]). Cette association persiste après une analyse de sensibilité ajustée sur la saison, la latitude afin de réduire les erreurs de classement du statut en vitamine D.

Pour résumer, la plupart des données de la littérature actuelle suggèrent que la vitamine D améliorerait les performances fonctionnelles (force motrice, équilibre) et réduirait le risque de survenue de complications sévères chez la personne âgée telles que les chutes et les fractures. La vitamine D serait également un facteur associé à l'institutionnalisation. Une étude menée chez 1 260 sujets âgés de 65 ans et plus proposée par Visser *et al.* (2006) a en effet mis en évidence une association significative entre les concentrations de vitamine D et le risque d'institutionnalisation. Ce risque augmentait pour des concentrations inférieures à 50 nmol/l après ajustement sur des facteurs de confusions potentiels (incluant: âge, sexe, niveau d'éducation, maladies chroniques, concentration de créatinine, statut cognitif, symptômes, dépressifs, statut tabagique, consommation d'alcool, indice de masse corporelle, niveau d'activité physique, performance fonctionnelle, concentration en albumine et en cholestérol).

D'autres études doivent être conduites pour nous permettre de confirmer ces données. En effet, une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo (Janssen *et al.*, 2010) n'a pas retrouvé de bénéfice sur les performances physiques (force et équilibre) chez des sujets recevant 400 UI de vitamine D/j + 500 mg Ca/j comparées aux femmes bénéficiant du placebo + 50 mg Ca/j.

Les données fondamentales rapportent un effet potentiel de la vitamine D sur la synthèse protidique des fibres musculaires. Néanmoins, d'autres mécanismes tels que l'amélioration de la conduction nerveuse, du recrutement des unités motrices (Dohert & Beecher, 2003) ou encore des performances cognitives comme l'attention (Annweiler *et al.*, 2010), pourraient être impliqués.

VITAMINE D, MALADIES CARDIO-VASCULAIRES, COGNITION ET MORTALITÉ

MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Des études suggèrent qu'une carence en vitamine D pourrait altérer le système cardio-vasculaire (Forman *et al.*, 2007 ; Wang *et al.*, 2008). Une récente revue de la littérature (Barnard & Colon-Emeric, 2010) portant sur des études observationnelles et expérimentales s'est également intéressée aux associations entre vitamine D et maladies cardio-vasculaires chez des sujets âgés. Dans cette étude, 42 articles ont été inclus. D'après ces données, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D (<30 ng/ml) chez des personnes de 65 ans et plus, variait de 40 à 100%. Certaines données épidémiologiques et des essais randomisés portant sur de faibles effectifs suggèrent l'existence d'une association entre le déficit en vitamine D (définie par une concentration 25-OHD < 10 ng/ml) et la survenue des pathologies cardio-vasculaires (incluant l'hypertension et les maladies ischémiques). Les données de la WHI Study (Women's health initiative) semblent cependant nous montrer des résultats contradictoires. Il s'agit d'une étude randomisée, vitamine D₃ (400 UI) + Ca (1 000 mg) *versus* placebo, sur un large effectif (n=36 282). Cette étude a été réalisée chez des femmes ménopausées de 50 ans à 79 ans, suivies pendant sept ans. Les résultats n'ont pas montré de diminution du risque cardio-vasculaire (pression artérielle, infarctus du myocarde, décès suite à un événement cardio-vasculaire).

Les VDR sont exprimés par les cellules endothéliales des vaisseaux et dans les cardiomyocytes (O'Connell & Simpson, 1995). Les mécanismes physiologiques qui peuvent expliquer cette possible association entre vitamine D et maladie cardio-vasculaire sont : la diminution des marqueurs inflammatoires (Rigby *et al.*, 1987), un effet direct sur les parois des vaisseaux sanguins (Merke *et al.*, 1987) et une diminution de l'activité rénale (Li *et al.*, 2002).

Tableau 2
Études observationnelles sur vitamine D et déclin cognitif et/ou démences

Auteurs	Étude	Critère de jugement principal	Principaux résultats
Annweiler <i>et al.</i> (2010)	<ul style="list-style-type: none"> - 752 femmes vivant à domicile, âgées de 75 ans et plus - cohorte française EPIDOS (étude observationnelle) - déficit en vitamine D (n= 129) défini par une concentration en 25-OHD < 10 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> - déclin cognitif défini par un score <8 au SPMSQ (Short Portable Mental State Questionnaire) 	<ul style="list-style-type: none"> - déficit en vitamine D associé au déclin cognitif (OR= 1,99 ; p=0,017) après ajustement sur des facteurs de confusion (âge, IMC, nombre de maladie chronique, HTA (hypertension), dépression, traitement, niveau d'éducation, pratique activité physique, concentration de PTH et calcium)
Buell <i>et al.</i> (2010)	<ul style="list-style-type: none"> - 318 sujets (dont 72,6% de femmes) âgés de 60 ans et plus - étude américaine NAME (Nutrition and Memory Elders) - déficit en vitamine D défini par une concentration en 25-OHD < 10 ng/ml et insuffisance en 25-OHD entre 20 et 10 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> - démence définie par un comité d'expert selon la classification DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) et les critères NINCDS-AIREN (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche en Neuroscience) 	<ul style="list-style-type: none"> - déficit ou insuffisance en vitamine D associés à tous types de démence (OR=2,3 ; IC à 95 % [1,2-4,2], pour MA (OR=2,5 ; IC à 95 % [1,1-6,1] après ajustement sur âge, ethnicité, sexe, IMC, niveau d'éducation)
Slinin <i>et al.</i> (2010)	<ul style="list-style-type: none"> - 1604 hommes de 65 ans et plus suivis pendant 4,6 ans - cohorte américaine MrOs (Osteoporotic Fractures in Men) - Vitamine D utilisée en quartiles (en 4 classes) 	<ul style="list-style-type: none"> - déclin cognitif évalué par 3MS (3 Modified Mini-Mental State Examination) (déficit à l'inclusion si score <80 et lors du suivi : si score \geq5 points ou score <80) ou par TMT B 	<ul style="list-style-type: none"> - association significative (p=0,04) entre l'incidence du déclin cognitif et la vitamine D durant le suivi, retrouvée uniquement pour le 3MS après ajustement sur l'âge, le centre, la saison

Au total, il existerait une association entre vitamine D et risque de maladies cardio-vasculaires avec l'avancée en âge. L'ensemble des données disponibles insiste sur le potentiel de la vitamine D dans la prévention primaire. Des conclusions mettent en évidence que le statut en vitamine D influencerait la structure et la fonction cardio-vasculaire. Malgré les principes sub-cliniques soulignant un lien entre déficit en vitamine D et accroissement des risques cardio-vasculaires, il reste important d'établir un lien de causalité à travers de larges études prospectives qui permettront par la suite de proposer des recommandations et de prescrire une supplémentation journalière en vitamine D que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire des maladies cardio-vasculaires (Swales & Wang, 2010).

Il est également reconnu qu'un déficit en vitamine D est associé à une augmentation des risques de diabète (Chonchol & Scragg, 2007 ; Melamed *et al.*, 2008 ; Scragg *et al.*, 2004). En effet, l'ensemble des études met en évidence un rôle important de la vitamine D dans le contrôle de la glycémie qui contribue à un effet bénéfique sur le système cardio-vasculaire (Judd & Tangpricha, 2009).

DÉCLIN COGNITIF ET MALADIE ALZHEIMER

Les données épidémiologiques actuelles sont en faveur d'un rôle protecteur de certains micronutriments (vitamines du groupe B en relation avec le métabolisme de l'homocystéine, vitamines antioxydantes C et E, flavonoïdes, acides gras polyinsaturés omega-3, vitamine D) et macronutriments (poissons) dans la prévention du déclin cognitif et de la démence (Gillette-Guyonnet *et al.*, 2007).

Trois études observationnelles récentes soulignent par ailleurs qu'un déficit en vitamine D pourrait être un facteur de risque de déclin cognitif et de démence (Annweiler *et al.*, 2010 ; Buell *et al.*, 2010 ; Slinin *et al.*, 2010) (tableau 2). Une revue récente des données de la littérature (études observationnelles) (Pogge, 2010) a également retrouvé un lien entre vitamine D et démence, en particulier de type Maladie Alzheimer (MA).

Même si ces études suggèrent un effet de la vitamine D sur les fonctions cognitives, il semble qu'il existe certaines discordances méthodologiques (facteurs de confusion pris en compte, seuil du déficit ou de l'insuffisance en vitamine D, population, effectif,

mode de recueil du déficit cognitif...). Il reste actuellement difficile de proposer des recommandations spécifiques pour la prévention du déclin cognitif du fait de l'absence de données d'essais randomisés (Gillette-Guyonnet *et al.*, 2007).

MORTALITÉ

A partir des données d'études observationnelles et d'une méta-analyse de 18 études randomisées *versus* placebo (n=57 311 patients), Barnard (Barnard & Colon-Emeric, 2010) a démontré un effet bénéfique sur la mortalité d'une supplémentation en vitamine D₂ ou D₃ (dose moyenne 528 UI/jour). L'insuffisance en vitamine D serait un reflet du risque d'institutionnalisation et donc à court terme de décès. D'autre part, une étude récente (Annweiler *et al.*, 2010) a été réalisée chez 399 personnes âgées institutionnalisées. L'ensemble des sujets possédaient un taux de vitamine D de $34,8 \pm 1,7$ nmol. Soixante-dix-sept décès ont été rapportés. Dans cette étude, le taux de vitamine D était indépendamment associé au décès (OR=0,65; IC à 95% [0,44-0,96]; p=0,029). L'augmentation du taux de vitamine D serait donc à associer à un plus faible taux de mortalité. Il s'agit d'un argument supplémentaire en faveur d'une alimentation enrichie en vitamine D chez des personnes âgées en déficit.

Le déficit en vitamine D semble être élevé chez les personnes âgées. Le traitement de l'insuffisance en vitamine D n'est pas possible par le seul biais de l'alimentation. Il paraît indispensable d'avoir recours à une alimentation ou une supplémentation enrichie en vitamine D. Depuis quelques années, les arguments de la littérature sont en faveur d'une réduction du risque de fracture par l'administration d'une double supplémentation en vitamine D plus calcium. Les données épidémiologiques supposent par ailleurs l'existence d'une association entre la vitamine D et les performances fonctionnelles, ou encore la survenue des pathologies cardio-vasculaires et de la démence. A l'heure actuelle, la vitamine D n'est pas utilisée comme un traitement systématique chez les sujets âgés carencés. Sur ces éléments, il semble nécessaire de mettre en place des cohortes prospectives afin de mettre en évidence des relations causales et pouvoir, par la suite, propo-

ser des recommandations spécifiques. Actuellement, il n'existe pas suffisamment de données consistantes sur les micronutriments ou les macronutriments qui nous permettent d'établir un potentiel thérapeutique de la vitamine D en prévention du processus d'entrée dans la dépendance motrice, ou comme moyen de prévention du déclin cognitif du sujet âgé.

■

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSEN R., MOLGAARD C., SKOVGAARD L.T., BROT C. *et al.* (2005). *Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. European journal of clinical nutrition* 59(4):533-41.
- ANNWEILER C., POCHIC S., FANTINO B., LEGRAND E. *et al.* (2010). *Serum vitamin D concentration and short-term mortality among geriatric inpatients in acute care settings. Advances in therapy* 27(4):245-9.
- ANNWEILER C., SCHOTT A.M., ALLALI G, BRIDENBAUGH S.A. *et al.* (2010). *Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. Neurology* 74(1):27-32.
- ANSES : Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de la pharmacovigilance et de la sécurité des produits vétérinaires. *Alimentation humaine : Vitamine D.* http://www.afssa.fr/Documents/ANC-Ft-TableauVitDpdf_2010 [cited 2010 1^{er} juillet].
- ARMAS L.A., HOLLIS B.W. & HEANEY R.P. (2004). *Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89(11): 5387-91.
- AVENELL A., GILLESPIE W.J., GILLESPIE L.D. & O'CONNELL D. (2009). *Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane database of systematic reviews (online)* (2): CD000227.
- BARNARD K., COLON-EMERIC C. (2010). *Extraskeletal effects of vitamin D in older adults: cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. The American journal of geriatric pharmacotherapy* 8(1): 4-33.
- BISCHOFF-FERRARI H.A., BORCHERS M., GUDAT F., DURMULLER U. *et al.* (2004). *Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. J Bone Miner Res* 19(2):2 65-9.
- BISCHOFF-FERRARI H.A., DAWSON-HUGHES B., WILLETT W.C., STAEHELIN H.B. *et al.* (2004). *Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. Jama* 291(16):1999-2006.
- BISCHOFF-FERRARI H.A., DIETRICH T., ORAV E.J., HU F.B. *et al.* (2004). *Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function. The American journal of clinical nutrition* 79(5): 659-664.
- BISCHOFF-FERRARI H.A., GIOVANNUCCI E., WILLETT W.C., DIETRICH T. *et al.* (2006). *Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. The American journal of clinical nutrition* 84(1):18-28.
- BISCHOFF-FERRARI H.A. & STAEHELIN H.B. (2008). *Importance of vitamin D and calcium at older age. International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung* 78(6):286-92.

- BISCHOFF-FERRARI H.A., WILLETT W.C., WONG J.B., GIOVANNUCCI E. et al. (2005).** *Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials.* *Jama* 293(18):2257-64.
- BISCHOFF-FERRARI H.A., WILLETT W.C., WONG J.B., STUCK A.E. et al. (2009).** *Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials.* *Archives of internal medicine* 169(6):551-61.
- BOLAND R. (1986).** *Role of vitamin D in skeletal muscle function.* *Endocrine reviews* 7(4):434-48.
- BOONEN S., LIPS P., BOUILLON R., BISCHOFF-FERRARI H.A. et al. (2007).** *Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials.* *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92(4):1415-23.
- BUELL J.S., DAWSON-HUGHES B., SCOTT T.M., WEINER D.E. et al. (2010).** *25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services.* *Neurology* 74(1):18-26.
- CHAPUY M.C., PREZIOSI P., MAAMER M., ARNAUD S. et al. (1997).** *Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population.* *Osteoporos Int* 7(5):439-43.
- CHONCHOL M. & SCRAGG R. (2007).** *25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* *Kidney international* 71(2):134-9.
- DALY R.M., BASS S. & NOWSON C. (2006).** *Long-term effects of calcium-vitamin-D3-fortified milk on bone geometry and strength in older men.* *Bone* 39(4):946-53.
- DALY R.M., BROWN M., BASS S., KUKULJAN S. et al. (2006).** *Calcium-and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial.* *J Bone Miner Res* 21(3):397-405.
- DAWSON-HUGHES B., HEANEY R.P., HOLICK M.F., LIPS P. et al. (2005)** *Estimates of optimal vitamin D status.* *Osteoporos Int* 16(7):713-6.
- DOHERTY R.F. & BEECHER G.R. (2003).** *A method for the analysis of natural and synthetic folate in foods.* *Journal of agricultural and food chemistry* 51(2):354-61.
- FORMAN J.P., GIOVANNUCCI E., HOLMES M.D., BISCHOFF-FERRARI H.A. et al. (2007).** *Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension.* *Hypertension* 49(5):1063-9.
- GILLETTE GUYONNET S., ABELLAN VAN KAN G., ANDRIEU S., BARBERGER GATEAU P. et al. (2007).** *IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging.* *The journal of nutrition, health & aging* 11(2):132-52.
- GILSANZ V., KREMER A., MO A.O., WREN T.A. et al. (2010).** *Vitamin D status and its relation to muscle mass and muscle fat in young women.* *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 95(4):1595-601.
- HEIKINHEIMO R.J., INKOVAARA J.A., HARJU E.J., HAAVISTO M.V. et al. (1992).** *Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones.* *Calcified tissue international* 51(2):105-10.
- HOLICK M.F. (2006).** *High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health.* *Mayo Clinic proceedings* 81(3):353-73.
- HOLICK M.F. (2006).** *The role of vitamin D for bone health and fracture prevention.* *Current osteoporosis reports* 4(3):96-102.
- HOLICK M.F. (2007).** *Vitamin D deficiency.* *The New England journal of medicine* 357(3):266-81.

-
- JANSSEN H.C., SAMSON M.M., VERHAAR H.J. (2010). *Muscle strength and mobility in vitamin D-insufficient female geriatric patients: a randomized controlled trial on vitamin D and calcium supplementation. Aging clinical and experimental research* 22(1):78-84.
- JUDD S.E. & TANGPRICHA V. (2009). *Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. The American journal of the medical sciences* 338(1):40-4.
- KALYANI R.R., STEIN B., VALIYIL R., MANNO R. et al. (2010). *Vitamin D Treatment for the Prevention of Falls in Older Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American Geriatrics Society.*
- LAMBERG-ALLARDT C. (2006). *Vitamin D in foods and as supplements. Progress in biophysics and molecular biology* 92(1):33-8.
- LI Y.C., KONG J., WEI M., CHEN Z.F. et al. (2002). *1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. The Journal of clinical investigation* 110(2):229-38.
- LIPS P., HOSKING D., LIPPUNER K., NORQUIST J.M. et al. (2006). *The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. Journal of internal medicine* 260(3):245-54.
- MARTINA. (2001). *Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris: Tec & Doc.*
- MELAMED M.L., MICHOS E.D., POST W. & ASTOR B. (2008). *25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. Archives of internal medicine* 168(15):1629-37.
- MERKE J., HOFMANN W., GOLDSCHMIDT D. & RITZ E. (1987). *Demonstration of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. Calcified tissue international* 41(2):112-4.
- MOCANU V., STITT P.A., COSTAN A.R., VORONIUC O. et al. (2009). *Long-term effects of giving nursing home residents bread fortified with 125 micro (5000 IU) vitamin D(3) per daily serving. The American journal of clinical nutrition* 89(4):1132-7.
- NEUPREZ A., BRUYERE O., COLLETTE J. & REGINSTER J.Y. (2007). *Vitamin D inadequacy in Belgian postmenopausal osteoporotic women. BMC public health* 7:64.
- O'CONNELL T.D. & SIMPSON R.U. (1995). *1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulation of myocardial growth and c-myc levels in the rat heart. Biochemical and biophysical research communications* 213(1):59-65.
- O'DONNELL S., CRANNEY A., HORSLEY T., WEILER H.A. et al. (2008). *Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review. The American journal of clinical nutrition* 88(6):1528-34.
- ORWOLL E., NIELSON C.M., MARSHALL L.M., LAMBERT L. et al. (2009). *Vitamin D deficiency in older men. The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 94(4):1214-22.
- PETERLIK M., BOONEN S., CROSS H.S. & LAMBERG-ALLARDT C. (2009). *Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: an emerging world-wide public health problem. International journal of environmental research and public health* 6(10):2585-607.
- PFEIFER M., BEGEROW B., MINNE H.W., SCHLOTTHAUER T. et al. (2001). *Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109(2):87-92.
- PFEIFER M., BEGEROW B., MINNE H.W., SUPPAN K. et al. (2009). *Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. Osteoporos Int* 20(2):315-22.

- POGGE E. (2010).** *Vitamin d and Alzheimer's disease: is there a link?* *Consult Pharm* 25(7):440-50.
- RIGBY W.F., DENOME S. & FANGER M.W. (1987).** *Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Specific inhibition at the level of messenger RNA.* *The Journal of clinical investigation* 79(6):1659-64.
- SANDERS K.M., STUART A.L., WILLIAMSON E.J., SIMPSON J.A., et al. (2010).** *Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial.* *Jama* 303(18):1815-22.
- SCRAGG R., SOWERS M. & BELL C. (2004).** *Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* *Diabetes care* 27(12):2813-8.
- SLININ Y., PAUDEL M.L., TAYLOR B.C., FINK H.A. et al. (2010).** *25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men.* *Neurology* 74(1):33-41.
- SMITH H., ANDERSON F., RAPHAEL H., MASLIN P. et al. (2007).** *Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women - a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *Rheumatology (Oxford, England)* 46(12):1852-7.
- SORENSEN O.H., LUND B., SALTIN B., LUND B. et al. (1979).** *Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium.* *Clin Sci (Lond)* 56(2):157-61.
- SWALES H.H. & WANG T.J. (2010).** *Vitamin D and cardiovascular disease risk: emerging evidence.* *Current opinion in cardiology.*
- TANG B.M., ESLICK G.D., NOWSON C., SMITH C. et al. (2007).** *Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis.* *Lancet* 370(9588):657-66.
- TRANG H.M., COLE D.E., RUBIN L.A., PIERRATOS A. et al. (1998).** *Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2.* *The American journal of clinical nutrition* 68(4):854-8.
- VAN DER WIELEN R.P., LOWIK M.R., VAN DEN BERG H., DE GROOT L.C. et al. (1995).** *Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe.* *Lancet* 346(8969):207-10.
- VISSER M., DEEG D.J., PUTS M.T., SEIDELL J.C. et al. (2006).** *Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission.* *The American journal of clinical nutrition* 84(3):616-22; quiz 71-2.
- WANG T.J., PENCINA M.J., BOOTH S.L., JACQUES P.F. et al. (2008).** *Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease.* *Circulation* 117(4):503-11.
- WICHERTS I.S., VAN SCHOOR N.M., BOEKE A.J., VISSER M. et al. (2007).** *Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons.* *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92(6):2058-65.
- WILHELM-LEEN E.R., HALL Y.N., DEBOER I.H. & CHERTOW G.M. (2010).** *Vitamin D deficiency and frailty in older Americans.* *Journal of internal medicine* 268(2):171-80.