

ROMAN S. LORENC, KATARZYNA KŁOCIŃSKA
*Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej
Instytut-Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka
Al. Dzieci Polskich, 04-736 Warszawa
E-mail: czdbioch@warman.com.pl*

ROLA WAPNIA W ETIOPATOGENEZIE I PROFILAKTYCE OSTEOPOROZY

MIEJSCE WAPNIA W HOMEOSTAZIE USTROJOWEJ

Wapń pełni w organizmie wielorakie funkcje. Wraz z kolagenem stanowi podstawowy budulec szkieletu. Jest konieczny do mineralizacji tkanki kostnej, przy zrównoważonej podaży chroni kość przed resorpcją poprzez zahamowanie sekrecji parathormonu. W komórkach wapń stabilizuje błony biologiczne, jest kofaktorem wielu reakcji enzymatycznych, stanowi też uniwersalny przekaźnik informacji

wewnątrz komórek. Ponieważ stężenie wapnia w komórce jest około 1 000 razy niższe niż poza nią, niewielkie zmiany przepuszczalności błony dla wapnia mogą generować szereg dużych zmian w komórkach, począwszy od zmian aktywności enzymów i kofaktorów, poprzez kontrolę skurczu włókien mięśniowych, aktywności mitotycznej, wytwarzania energii, po sekrecję hormonów i neuroprzekaźników.

MECHANIZMY UTRZYMUJĄCE HOMEOSTAZĘ WAPNIOWĄ

Uniwersalnym wykładnikiem ogólnoustrojowej homeostazy wapniowej jest stężenie wapnia w surowicy krwi, które w prawidłowych warunkach wynosi 2,2-2,6 mmol/l. Głównym zadaniem czynników regulujących metabolizm wapnia jest utrzymanie stężenia wapnia we krwi w tych wąskich granicach. Normokalcemia jest wynikiem wymiany wapnia pomiędzy płynami ustrojowymi a rezerwuarem wapnia (tkanką kostną) oraz równowagi pomiędzy wchłanianiem wapnia z przewodu pokarmowego a jego wydalaniem w nerkach.

Wchłanianie wapnia odbywa się w jelicie cienkim i zachodzi najintensywniej w jego proksymalnym odcinku. Wchłanianiu podlega około 30% wapnia zawartego w pokarmach. Proces ten jest stymulowany przez witaminę D, laktozę, niektóre antybiotyki i aminokwasy, a hamowany przez glukokortykoidy, duże ilości fosforanów, kwas fitynowy.

Dobowe wydalanie wapnia z moczem wynosi 100-200 mg, wielkość ta jest w niewielkim stopniu zależna od podaży wapnia w diecie. Niedobór wapnia w diecie nie powoduje zwykle zmniejszenia wydalania tego pierwiastka przez nerki. Tak więc przy niedostatecznej podaży wapnia organizm uzupełnia jego

braki z kości. Ogólne zaburzenia homeostazy wapniowej najczęściej dają zmiany strukturalne, manifestujące się spadkiem masy kostnej.

Około 54% całkowitej ilości wapnia w surowicy ulega przesączaniu w kłębuszkach nerkowych, jednak ogromna większość tego pierwiastka jest wchłaniana zwrótnie. Wzrost resorpcji zwrotnej wapnia w nerkach następuje pod wpływem czynnych metabolitów witaminy D, parathormonu i tiazydowych leków moczopędnych. Z kolei niski poziom nieorganicznych fosforanów w surowicy czy furosemid zmniejszają resorpcję zwrotną wapnia.

Główny udział w utrzymywaniu homeostazy wapniowej przypada parathormonowi, kalcytoninie i witaminie D. Parathormon (PTH) jest peptydem syntetyzowanym w komórkach głównych przytarczyc. Bodźcem do jego sekrecji jest spadek kalcemii poniżej 2,25 mmol/l. Stymulacja wydzielania PTH może również nastąpić pod wpływem hipomagnezemii. Parathormon działa bezpośrednio na nerki i tkankę kostną. W kościach pobudza czynność osteoklastów, co powoduje zwiększenie resorpcji tkanki kostnej. Działanie PTH w nerkach powoduje wzrost resorpcji zwrotnej wapnia i magnezu oraz zwiększone wydalanie so-

du, potasu, wodorowęglanów. PTH stymuluje również nerkową syntezę biologicznie aktywnego metabolitu witaminy D. W efekcie działania parathormonu następuje wzrost stężenia wapnia w surowicy. Regulacja poziomu PTH następuje na zasadzie ujemnych sprzężeń zwrotnych PTH — Ca i PTH — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (dwuhydroksylowa forma witaminy D). Wzrost kalcemii jest bodźcem do zahamowania syntezy PTH.

Wzrost kalcemii powyżej 2,65 mmoli/l powoduje wydzielanie kalcytoniny (CT). Jest to hormon peptydowy syntetyzowany przez komórki C tarczycy. Jego syntezę stymulują też hipermagnezemia, niski poziom fosforanów, wysokie stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Kalcytonina stanowi najsilniejszy inhibitor osteoklastycznej resorpcji kości, hamuje też uwalnianie wapnia z kości przez PTH. Pod wpływem CT następuje zwiększone wydalanie wapnia, fosforanów, magnezu, sodu i potasu z moczem. Skutkiem działania kalcytoniny jest spadek stężenia wapnia w surowicy.

Witamina D jest sekosterolem, którego źródłem dla organizmu jest synteza skórna pod wpływem promieniowania ultrafioletowego oraz pokarmy zwierzęce (źródło witaminy D_3) i roślinne (źródło witaminy D_2). Jednym z najważniejszych biologicznie aktywnych metabolitów witaminy D jest jej dwuhydroksylowana forma — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ powstająca w nerkach. Synteza tego związku jest stymulowana pośrednio przez niskie stężenie wapnia w surowicy, które powoduje wydzielanie parathormonu a ten z kolei działa na hydroksylazy nerkowe, dzięki którym witamina D przekształca się w aktywną postać. Hamowanie syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ następuje pod wpływem wysokiego poziomu wapnia w surowicy i niskiego poziomu PTH. Aktywne metabolity witaminy D umożliwiają wchłanianie wapnia pokarmowego w jelicie cienkim, zwiększają resorpcję zwrotną wapnia i fosforanów w nerce, produkcję kolagenu, alkalicznej fosfatazy i osteokalcyny przez osteoblasty oraz hamują wydzielanie PTH w przytarczycach.

ROLA WAPNIA W DYNAMICE ZMIAN MASY KOSTNEJ

Prawidłowy rozwój szkieletu jest zdeterminowany czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, z których najważniejsze są: aktywność fizyczna i sposób odżywiania (głównie odpowiednia podaż wapnia i witaminy D). Szczytowa masa kostna, osiągana jest pomiędzy 25 a 35 rokiem życia, ale 90% tej wartości organizm deponuje w okresie wzrostu aż do zamknięcia nasad kostnych około 20 roku życia. Wartość szczytowej masy kostnej ma decydujący wpływ na odporność mechaniczną kości oraz ryzyko osteoporozy. Wyróżnia się trzy fazy rozwoju tkanki kostnej: faza wzrostu (pierwsze 20 lat życia), konsolidacji, kończąca się przed osiągnięciem szczytowej masy kostnej (kolejne 10–15 lat) i inwolucji (35–40 rok życia). Po osiągnięciu szczytowej masy kostnej procesy resorpcji tkanki kostnej zaczynają przeważać nad procesami kościotworzenia i dochodzi do mniej lub bardziej intensywnego ubytku masy kostnej, sięgającego 1–3% rocznie. Różne okresy życia charakteryzują się różnymi wartościami bilansu wapniowego, to jest różnicy pomiędzy ilością wapnia przyjętego z pokarmami a wydalonego z moczem, kałem i potem.

U noworodków ilość wapnia w szkielecie wynosi około 25 g (1% masy ciała). Najintensywniejszy wzrost, sięgający 18 cm rocznie notuje się w pierwszym roku życia. Przy podaży

wapnia w diecie rzędu 1200 mg i przy odpowiednim zaopatrzeniu w witaminę D w kościach odkłada się 400–500 mg wapnia dziennie (około 44% wapnia pokarmowego). W wieku 2–8 lat, kiedy wzrost jest wolniejszy, organizm jest w stanie odłożyć w kościach 200 mg wapnia dziennie. Obniżenie dziennej podaży wapnia z 1100 do 500 mg powoduje 5–6-krotny spadek magazynowania wapnia w kościach, co może zaburzać osiągnięcie szczytowej masy kostnej w wieku dorosłym.

Okres dojrzewania charakteryzuje się między innymi bardzo intensywnym wzrostem szkieletu i masy mięśniowej. Skala zmian kostnych jest tu zbliżona do szybkości metabolizmu wapnia w okresie niemowlęcym. U młodzieży (11–18 lat) dzienna podaż wapnia rzędu 1200 mg umożliwia odłożenie w kościach około 400 mg wapnia.

Późniejsze lata życia, to jest okres konsolidacji kości, charakteryzują się wciąż przewagą kościotworzenia, które jednak przebiega znacznie wolniej niż w okresie młodzieńczym. Wzrost tkanki kostnej między 18 a 30 rokiem życia stanowi 10% całkowitego wzrostu, co odpowiada dziennej retencji wapnia około 25 mg. Kości przestają już rosnać na długość, natomiast zachodzą w nich intensywne procesy remodelacji.

W trzeciej dekadzie życia po osiągnięciu szczytowej masy kostnej bilans wapniowy zaczyna przybierać wartości ujemne. Procesy resorpcyjne tkanki kostnej dominują nad ko-

ściotworzeniem. Zjawisko to nasila się u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym, co wiąże się z brakiem ochronnego wpływu estrogenów na tkankę kostną.

WAPŃ A ROZWÓJ OSTEOPOROZY

Osteoporoza wiąże się z redukcją masy kostnej i zmianami w mikroarchitekturze tkanki kostnej, prowadzącymi do spadku odporności mechanicznej kości i złamań, głównie kręgosłupa, szyjki kości udowej i przedramienia. Ubytek masy kostnej określany poprzez pomiar gęstości kości (BMD) jest w osteoporozie znacząco większy niż równowiekowych grup kontrolnych, a tak zwany próg złamań jest oszacowany przez wartości 2,5 odchylenia standardowego w stosunku do szczytowej masy kostnej.

Po osiągnięciu szczytowej masy kostnej następuje powolny spadek gęstości tkanki kostnej. W ciągu całego życia kobiety tracą 35–50% kości beleczkowej i 25–30% korowej, a mężczyźni odpowiednio 15–45% i 5–15%.

Rozwój osteoporozy zależy przede wszystkim od zdeterminowanej genetycznie wielkości szczytowej masy kostnej. Nie bez znaczenia są też czynniki środowiskowe, zwłaszcza aktywność fizyczna i odpowiedni sposób odżywiania. Największe predyspozycje do zachorowania na osteoporozę mają kobiety rasy białej o wątej budowie ciała i niskiej masie ciała. Szczególnie zagrożenie zbyt szybką resorpcją kości dotyczy kobiet w wieku pomenopauzalnym. Przekwitanie wiąże się ze spadkiem stężenia estrogenów w organizmie i zwiększonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy menopauzalnej. Estrogeny wywierają ochronny wpływ na tkankę kostną. Pod ich wpływem osteoblasty wzmagają proliferację i syntezę kolagenu, a osteoklasty wykazują spadek aktywności resorpcyjnej i zmniejszoną aktywność enzymów lizosomalnych. Niedobór estrogenów powoduje wzrost resorpcji tkanki kostnej, szczególnie w zakresie kości beleczkowej, co prowadzi do osłabienia jej wytrzymałości na obciążenia. Podczas i po menopauzie tempo ubytku masy kostnej może wzrosnąć z 1% do 3–5% rocznie. Substytucja hormonalna określana mianem hormonalnej terapii zastępczej jest leczeniem z wyboru w tym okresie.

Z wiekiem maleje jelitowe wchłanianie wapnia. Ma to związek między innymi ze zmniejszoną zdolnością organizmu do syntezy biologicznie aktywnej formy witaminy D, wykazującej stymulacyjne działanie w kierunku efektywnego przyswajania wapnia z przewodu pokarmowego. Niedobory wapnia w dzieci, a

także często zdarzające się niedobory witaminy D w połączeniu ze zmniejszonym wchłanianiem jelitowym wapnia, prowadzą do zwiększonej resorpcji tkanki kostnej. Mała ilość $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, obok upośledzenia absorpcji jelitowej wapnia, jest niewystarczająca do zahamowania aktywności parathormonu, który zwiększa stężenie wapnia w surowicy poprzez resorpcyjne działanie na kość. W osteoporozie związanej z wiekiem (osteoporozie starczej) obserwuje się nadczynność przytarczyc i wysoki poziom parathormonu w surowicy. Osteoporoza starcza dotyka ludzi po 70 roku życia, zarówno mężczyzn, jak i kobiety. Jej przyczyną jest podeszły wiek, a manifestuje się złamaniami kręgosłupa i szyjki kości udowej. Ubytek masy kostnej dotyczy kości beleczkowej i korowej, występuje zmniejszone wchłanianie jelitowe wapnia, pierwotnie zmniejszona synteza $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i nadczynność przytarczyc. Zagrożenie osteoporozą pomenopauzalną dotyczy głównie kobiet w wieku 50–75 lat, a jej przyczyną jest niedobór estrogenów związany z przekwitaniem. Największy ubytek tkanki kostnej występuje w kości beleczkowej, a złamania występują w kręgosłupie i w części dystalnej kości promieniowej. Tu również zmniejsza się absorpcja jelitowa wapnia, jednak bez drastycznych zmian w aktywności przytarczyc.

U podstaw rozwoju osteoporozy leżą zaburzenia gospodarki wapniowej ustroju. Jeżeli wystąpią niedobory pokarmowe wapnia, będzie on czerpany z tkanki kostnej, co zwiększy tempo spadku gęstości masy kostnej. Przyczyną jednej trzeciej złamań osteoporotycznych jest nieprawidłowe odżywianie, głównie zbyt mała podaż wapnia. Znaczenie wapnia w minimalizowaniu skutków osteoporozy jest o wiele mniejsze w osteoporozie pomenopauzalnej niż starczej. Sam wapń nie jest w stanie zastąpić hormonalnej stymulacji komórek kostnych, stąd potrzeba stosowania hormonalnej terapii zastępczej lub innych terapii hamujących działanie osteoklastów (np. podawanie kalcytoniny lub bisfosfonianów) po menopauzie. Jednak bez wapnia nie jest możliwa ani profilaktyka, ani leczenie osteoporozy. W młodym wieku wapń jest konieczny dla pełnej realizacji programu genetycznego organizmu w za-

kresie rozwoju szczytowej masy kostnej. W późniejszym okresie życia natomiast może w znacznym stopniu przyczynić się do zwolnie-

nia a czasem wręcz zahamowania ubytku masy kostnej, głównie przez hamowanie sekrecji PTH w przytarczycach.

ZALECENIA DZIENNEJ PODAŻY WAPNIA W RÓŻNYCH OKRESACH ŻYCIA

Źródłem wapnia są dla organizmu pokarmy — głównie mleko i jego przetwory, zwłaszcza sery i jogurty a także niektóre warzywa. Pokarmy roślinne nie są zbyt dobrym źródłem łatwo przyswajalnego wapnia z uwagi na wysoką zawartość szczawianów, włókniaka i kwasów fitynowych, które obniżają biodostępność wapnia. Wydajność wchłaniania jelitowego wapnia wynosi około 30%. Wielkość wchłaniania oraz ilość wapnia wydalanego z moczem mogą ulegać zmianom zależnie od różnych składników towarzyszących wapniowi w pokarmie. Odpowiednie zaopatrzenie organizmu w witaminę D optymalizuje absorpcję wapnia. Ważny jest również stosunek ilości wapnia do fosforanów w diecie, który powinien wynosić 1:1. Zmiana tego stosunku na 1:2 czy 1:4 jest częstym błędem żywieniowym i upośledza wchłanianie wapnia i syntezę witaminy D, a to przyczynia się do wzrostu syntezy PTH i nasila procesy resorpcyjne kości. Z kolei zbyt duża ilość białka w diecie powoduje wzrost stężenia

anionów siarczanowych w moczu, które nasilają utratę wapnia z moczem. Podobnie wywiera kofeina. Dobry stan tkanki kostnej, prócz odpowiedniego zaopatrzenia w wapń, wymaga też odpowiedniej ilości energii, szeregu witamin (D, K, C, B) i pierwiastków śladowych (m.in. cynku i boru).

Zapotrzebowanie organizmu na wapń jest różne na różnych etapach rozwoju organizmu. Zwiększa się podczas intensywnego wzrostu, w ciąży i w okresie laktacji. Minimalna dzienna podaż wapnia dla dorosłych wynosi 800 mg. Większość osób w Polsce nie osiąga nawet połowy tej dawki. Niedobory wapnia są szczególnie częste u osób unikających mleka i jego przetworów, nie tolerujących laktozy, stosujących dietę vegetariańską, mających niedobory witamin D i K, nadużywających alkoholu i kofeiny, niedożywionych. W przypadkach gdy ilość wapnia przyjmowanego z pokarmem nie pokrywa dziennego zapotrzebowania, zaleca się suplementację wapniem.

CELE I EFEKTY SUPLEMENTACJI WAPNIEM

Zapotrzebowanie na wapń zmienia się w różnych fazach życia. Suplementacja powinna odzwierciedlać tę zmienność a także aktualny stan zaopatrzenia organizmu w ten pierwiastek, poziom absorpcji jelitowej i ilość wapnia przyjmowanego z pokarmami. Przyjmowanie wapnia w postaci suplementów wydaje się być praktyczniejsze niż próby zwiększenia podaży poprzez zmianę sposobu odżywiania a w przypadkach nietolerancji laktozy czy w niedożywieniu jedyną metodą uzupełniania niedoborów.

Najwięcej wapnia elementarnego znajduje się w węglanie wapnia, który jednak nie jest zalecany przy zaburzeniach ze strony układu pokarmowego. Najczęstszy sposób suplementacji wapniem polega na podawaniu mieszaniny organicznych (glukonian, mleczan, cytrynian) i nieorganicznych soli wapnia.

Suplementacja wapniem dzieci i młodzieży poprawia parametry kostne, umożliwia szybszy wzrost i osiągnięcie szczytowej masy kostnej. Bonjour i współpracownicy badali przez rok 144 dziewczęta w wieku 7–9 lat ze średnim dobowym spontanicznym spożyciem wapnia

900 mg. Grupę badawczą suplementowano dodatkową dawką 850 mg wapnia elementarnego. Pomiarzy densytometryczne po roku suplementacji wykazały większe wartości BMD i BMC w kręgosłupie lędźwiowym i stawie biodrowym w porównaniu z grupą placebo. Dziewczynki otrzymujące większą ilość wapnia wykazywały również szybszy wzrost. Pozytywne efekty suplementacji były najlepiej widoczne u dziewcząt, których normalna podaż wapnia w diecie była niska. Badania Lloyda także wykazały korzystny wpływ większej podaży wapnia u dzieci. Przebadanych zostało 112 dziewcząt w wieku 11–12 lat. Grupa suplementowana otrzymywała 500 mg wapnia elementarnego w postaci cytrynianu. Dobowe spożycie wapnia w grupach suplementowanej i kontrolnej wynosiło odpowiednio 1037 mg i 934 mg. Półtoraroczna suplementacja dała efekt około 20% wzrostu wartości BMD i BMC kręgosłupa w grupie badawczej w porównaniu z kontrolną.

Nie jest pewne, na ile trwałe są korzystne efekty suplementacji u dzieci. Lee analizował grupę 84 dzieci z Hong-Kongu suplementowa-

nych 300 mg elementarnego wapnia. Po 18 miesiącach suplementacji uzyskano w badanej grupie wzrost parametrów densytometrycznych kręgosłupa. Jednak gdy po 18 miesiącach od przerwania suplementacji powtórzono badania densytometryczne i antropometryczne, okazało się, że grupy badawcza i kontrolna nie różnią się między sobą ani pod względem wagi, wzrostu, spożycia wapnia i energii, ani pod względem wartości określających masę kostną. Przyczyny tego zjawiska nie są jasne; być może wynikają z odwracalnych zmian w przebudowie tkanki kostnej, przebiegających różnie w zależności od aktualnego poziomu podaży wapnia. Niemniej jednak mechanizm tych zmian pozostaje nie wyjaśniony.

Ogromna ilość badań jest poświęcona problemowi roli suplementacji wapniowej i wysokości dziennej podaży u ludzi w podeszłym wieku, zwłaszcza chorujących na osteoporozę starczą. Ważnym celem suplementacji wapniem u ludzi starszych jest zahamowanie aktywności przytarczyc i tym samym ochrona kości przed resorpcyjnym działaniem PTH. Stosowano różne wielkości dawek wapnia elementarnego, od 400 mg do 2 500 mg dziennie. Niektórzy autorzy potwierdzają pozytywny wpływ wapnia na zwolnienie tempa ubytku masy kostnej czy redukcji ilości złamań osteoporotycznych. Pojawiają się też doniesienia, że suplementacja wapniem w wieku starszym może podnieść wartości BMD czy BMC. Jednak wiele badań świadczy o niekorzystnym

wpływie dużych (powyżej 2 000 mg dziennie) dawek wapnia, które mogą podwyższać ryzyko złamań osteoporotycznych lub też pozostają bez wpływu na tempo obrotu kostnego czy parametry densytometryczne. Generalnie lepsze skutki daje suplementacja równocześnie witaminą D i niewielką ilością wapnia niż dostarczanie organizmowi dużej dawki samego wapnia.

Zalety suplementacji solami wapnia nie podlegają dyskusji, niemniej jednak należy pamiętać, że wzrost podaży jednego składnika pokarmowego stanowi tylko część kompleksowej terapii lub profilaktyki osteoporozy. Notuje się dużą rozpiętość spontanicznego dziennego spożycia wapnia w różnych krajach, od 200 mg w Indiach, Japonii, Peru czy Afryce do powyżej 1 000 mg w krajach skandynawskich czy Holandii. W dodatku w populacjach o bardzo niskiej podaży wapnia notuje się także niewiele chorób związanych z niedoborami tego pierwiastka, co może wynikać z pozytywnych efektów wysiłku fizycznego. Wapń nie jest więc jedynym czynnikiem warunkującym dobrą kondycję układu kostnego ani panaceum przeciwko osteoporozie czy innym chorobom kości. Bez wątplenia należy dążyć do zapobiegania niedoborom wapnia poprzez odpowiednio zbilansowaną dietę lub suplementację. Pozwoli to na niezakłócony rozwój szczytowej masy kostnej, umożliwi utrzymanie jej jak najdłużej na wysokim poziomie i zminimalizuje tempo ubytku kości związanego z wiekiem.

CALCIUM IN ETHIOPATHOGENESIS AND PREVENTION OF OSTEOPOROSIS

Summary

Peak bone mass and bone loss later in life influence timing of the occurrence of osteoporosis. A variety of factors, including age and hormonal status, interact in determination of the efficacy of calcium supplementation. Increased the intake of a single nutrient such as calcium affects complex nutritional interactions. Calcium supplementation has a differential effect on the skeleton depend-

ing on developmental stage or hormonal status. Beneficial effects of calcium supplements are observed over a broad range of calcium intakes. The most important role of calcium in elderly in the prevention of osteoporosis is suppression of the parathyroid hormone secretion, as this is the mechanism leading to reduction of bone turnover.

LITERATURA

- BADURSKI J., SAWICKI A., BOCZOŃ S., 1994. *Osteoporoza*, Osteoprint Białystok, 52-53.
- BONJOUR J. P., CARRIE A. L., FERRARI S., SLOSMAN D., RIZOLLI R., 1996. *Influence of calcium-fortified foods on bone growth in prepubertal girls*. Osteoporosis, S.E. Papapoulos et al editors, 147-148.
- Compston J. E., 1995. *The role of vitamin D and calcium supplementation in the prevention of osteoporotic fractures in the elderly*. Clin. Endo. 43, 393-405.
- GALUS K., 1994. *Choroby metaboliczne kości*. Med Tour Press International Warszawa, 23-33.
- HEANEY R. P., 1996. *Food: what a surprise!* Am. J. Clin. Nutr. 64, 791-792.
- HOLBROOK T. L., BARRET-CONNOR E. 1995. *An 18-year study of dietary calcium and bone mineral density in the hip*. Calc.Tis.Int. 56, 364-367.
- KREIGER N., GROSS A., HUNTER G., 1992. *Dietary factors and fracture in postmenopausal women: a case control study*. Int. J. Epid. 21(5), 953-958.

- LEE W., LEUNG S., LEUNG D., CHENG J., 1996. *A follow-up study on the effects of calcium-supplement withdrawal and puberty on bone acquisition of children.* Am. J. Clin. Nutr. 64, 71-77.
- LLOYD T., MARTEL J. K., ROLLINGS N., ANDON M. B., KULIN H., DEMERS L.M., EGGLI D.F., KIESELHORST K., CHINCHILLI V. M., 1996. *The effect of calcium supplementation and Tanner stage on bone density, content and area in teenage women.* Osteoporosis Int. 6, 276-283.
- LORENC R. S., 1995. *Metabolizm wapnia w układzie kostnym.* Polski Tygodnik Lekarski 44-47, 48-52.
- MCKANE W. R., KHOSLA S., EGAN K. S., ROBINS S. P., BURRITT M. F., RIGGS B. L., 1996. *Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption.* J. Clin. Endo. Met. 81(5), 1699-1703.
- MICHAELSSON K., HOLMBERG L., MALLMIN H., WOLK A., BERGSTROM R., LJUNGHALL S., 1995. *Diet, bone mass and osteocalcin; a cross-sectional study.* Calc. Tis. Int. 57, 86-93.
- NELSON D. A., 1996. *An anthropological perspective on optimizing calcium consumption for the prevention of osteoporosis.* Osteoporosis Int. 6, 325-328.
- PRESTWOOD K. M., PANNULLO A. M., KENNY A. M., PILBEAM C. C., RAISZ L. G., 1996. *The effect of a short course of calcium and vitamin D on bone turnover in older women.* Osteoporosis Int. 6, 314-319.
- RECKER R. R., HINDERS S., DAVIES M., HEANEY R. P., STEGMAN M. R., LAPPE J. M., KIMMEL D. B., 1996. *Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women.* J. Bone Min. Res. 11(12), 1961-1966.
- WHITING S. J., 1994. *Safety of some calcium supplements questioned.* Nutr. Rev. 52(3), 95-97.