Učinkovitost i sigurnost primjene kalcija i vitamina D u kliničkoj praksi

Turjak Lovrić, Nevena

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:067946

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Nevena Turjak Lovrić

UČINKOVITOST I SIGURNOST PRIMJENE KALCIJA I VITAMINA D U KLINIČKOJ PRAKSI

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

Poslijediplomski specijalistički studij Kliničke farmacije

Mentor rada: doc. dr. sc. Srećko Marušić, dr. med

Specijalistički rad obranjen je dana 18. siječnja 2018. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca

2. nasl.doc.dr.sc. Srećko Marušić

3. prof.dr.sc. Sanda Vladimir Knežević

Rad ima 54 lista.

PREDGOVOR

Specijalistički rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Srećka Marušića, dr. med.

Zahvaljujem svome mentoru doc. dr. sc. Srećku Marušiću, dr. med na pomoći i uloženom vremenu pri izradi ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, suprugu Valentinu i kćekici Korini na podršci i strpljenju tijekom specijalističkog studija.

SAŽETAK

Kalcij i vitamin D bitni su za održavanje homeostaze koštanog sustava te je stoga neophodan njihov pravilan unos u organizmu. Kalcij je dostupan u brojnim namirnicama, poglavito u mliječnim proizvodima, dok se vitamin D prirodnim putem sintetizira prilikom izlaganja sunčevim zrakama. Određena stanja organizma i bolesti, kao što su starija životna dob i osteoporoza, zahtjevaju povećan unos kalcija i vitamina D što omogućuju suplementi. Velik broj studija bavio se promatranjem učinka suplemenata kalcija i vitamina D na organizam pa su se, uz njihove brojne pozitivne učinke, uočile i nuspojave koje su u pitanje dovele njihovu sigurnost. Tako se kalciju, ali i vitaminu D koji je neophodan za apsorpciju kalcija, uz već poznate gastrointestinalne smetnje kao što su konstipacija i nadutost, pripisuje rizik od kardiovaskularnih bolesti te povećan rizik od nastanka bubrežnih kamenaca.

Cilj istraživanja:

Cilj rada je osvrt na znanstvene i stručne radove koji su se bavili temom suplemenata kalcija i vitamina D, njihovim pozitivnim učincima, ali i nuspojavama.

Materijali i metode:

Pri izradi i oblikovanju ovog specijalističkog rada napravljen je sustavni retrospektivni pregled znanstvenih i stručnih radova na temu suplemenata kalcija i vitamina D koristeći baze podataka PubMed i Mediline, a vodeći se smijernicama National Osteoporosis Foundation.

Rezultati:

Rad daje puni pregled o kalciju i vitaminu D, njihovoj upotrebi, izvorima, preporučenim dnevnim dozama, pozitivnim učincima i nuspojavama.

Zaključak:

Sve je veći broj bolesnika s osteoporozom, a njena se učestalost može prevenirati i komplikacije spriječiti pravilnom upotrebom preparata kalcija i vitamina D. Niz istraživanja ukazao je i na moguće neželjene ishode primjene preparata kalcija i vitamina D u slučaju

nepravilnog doziranja ili pogrešne indikacije za primjenu, stoga je poznavanje koristi od nadomjesne terapije kalcijem i vitaminom D u odnosu na rizik primjene veoma važno kako bi se osigurala najveća terapijska korist uz minimalni rizik od nuspojava.

SUMMARY

Calcium and vitamin D are important for maintenance of homeostasis of skeletal system, therefore it is important to ensure their correct input in the organism. Calcium is present in many types of food, especially in dairy products, and vitamin D is naturally synthesized during the exposure to sunlight. Certain conditions and illnesses, such as old age and osteoporosis, require a higher input of calcium and vitamin D and this can be achieved with supplements. Although these supplements have many benefits, studies have shown that the effects of calcium and vitamin D supplements can also have side effects and this questions the safety of their usage. Some of the side effects of using calcium and vitamin D, which is essential for calcium absorption, include not only gastrointestinal disorders such as constipation and bloating, but also a risk of cardiovascular diseases as well as a higher risk of developing kidney stones.

Objectives:

Purpose of this research is to take a look at scientific and professional papers on Calcium and Vitamin D supplements, their positive effects as well as their side effects.

Materials and methods:

For the purpose of this specialist thesis a systematic and retrospective overview of scientific and professional papers on Calcium and Vitamin D supplements has been made, using PubMed and Mediline database, also following the National Osteoporosis Foundation guidelines.

Results:

This thesis gives a full overview of Calcium and Vitamin D, their usage, sources, recommended daily dosage, positive effects and side effects.

Conclusion:

There is an increase in patients suffering from osteoporosis and its occurrence and effects can

be prevented with correct usage of Calcium and Vitamin D supplements. A number of research have shown that intake of these supplements, if not taken properly, can also have negative outcomes and for this reason it is important to know the benefits and side effects of using these supplements in order to ensure a maximum benefit of supplements usage with a minimum risk of side effects.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 3

3. MATERIJALI I METODE 4

4. REZULTATI I RASPRAVA 5

4.1. Kalcij 5

4.1.1. Metabolizam kalcija 5

4.1.2. Izvori kalcija 7

4.1.2.1. Prirodni izvori kalcija 7

4.1.2.2. Hrana obogaćena kalcijem i dodaci prehrani 8

4.1.3. Preporučeni unos kalcija 10

4.1.4. Uloga kalcija u organizmu 11

4.1.4.1. Utjecaj na kosti 12

4.1.4.2. Kontrola tjelesne težine 15

4.1.4.3. Rak debelog crijeva 15

4.1.4.4. Alergije 16

4.1.4.5. Zdravlje žene 16

4.1.5. Nuspojave kalcija 17

4.1.5.1. Hiperkalciurija i bubrežni kamenci 17

4.1.5.2. Kardiovaskularni rizik 19

4.1.5.2.1. Mehanizam negativnog utjecaja kalcija na kardiovaskularni sustav 26

4.1.5.3. Utjecaj na gastrointestinalni sustav 28
4.1.5.4. Rak prostate 28
4.2. Vitamin D 29
4.2.1. Metabolizam vitamina D 30
4.2.2. Izvori vitamina D 32
4.2.2.1. Prirodni izvori vitamina D 32
4.2.2.2. Hrana obogaćena vitaminom D i dodaci prehrani 32
4.2.3. Preporučeni unos vitamina D 33
4.2.4. Nedostatak vitamina D 35
4.2.5. Toksičnost vitamina D 37
4.2.6. Uloga vitamina D 38
4.2.6.1. Metabolizam kalcija 38
4.2.6.2. Zdravlje kostiju 38
4.2.6.3. Imunološki odgovor 39
4.2.6.3.1. Utjecaj na prehladu i gripu 40
4.2.6.3.2. Autoimune bolesti 40
4.2.6.3.3. Multipla skleroza 41
4.2.6.3.4. Psorijaza 42
4.2.6.3.5. Reumatoidni artritis 42
4.2.6.3.6. Metabolizam inzulina 43
4.2.6.4. Regulacija krvnog tlaka 43
4.2.6.5. Karcinom 44

5. ZAKLJUČAK 45

6. LITERATURA 46

7. ŽIVOTOPIS 54

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Kalcij je najzastupljeniji mineral u ljudskom organizmu čija se najveća količina, 99%, nalazi u organskom matriksu kostiju, u obliku kompleksa hidroksiapatita, te u zubima. Ostatak cirkulira krvlju i ima važnu ulogu u brojnim biokemijskim procesima kao što je kontrakcija mišića, zgrušavanje krvi, stanična signalizacija. Razine kalcija u organizmu strogo su kontrolirane paratiroidnim hormonom, 1,25-dihidroksikalciferolom (aktivni oblik vitamina D) i kalcitoninom. Unutrašnja građa kostiju neprestano se mijenja, tj. konstantno se događaju procesi razgradnje i izgradnje. Ukoliko se naruši homeostaza, mijenja se i koncentracija kalcija u krvi pa najčešće dolazi do hipokalcijemije što negativno utječe na kosti i mišiće. Kalcij je zato bitno unositi cijeli život, a njegova se potreba povećava u pubertetu, za vrijeme trudnoće i laktacije te u starijoj životnoj dobi. National Osteoporosis Foundation savjetuje unos kalcija putem prehrane kao vrlo siguran i ekonomski prihvatljiv način očuvanja kostiju i smanjenja njihova loma. Ukoliko se unos potrebnih količina ne može postići putem prehrane, savjetuje se korištenje suplemenata.

Vitamin D svrstava se u vitamine topljive u mastima, iako se po većini obilježja radi o hormonu zbog steroidne strukture, čija je osnovna funkcija kontrola razine kalcija i fosfora u organizmu. Dolazi u dva fiziološka oblika : ergokalciferol i kolekalciferol. Osim tkiva i organa uključenih u homeostazu kalcija i fosfata, receptori za vitamin D otkriveni su i u srčanom mišiću, glatkim mišićima, mozgu, endokrinim žlijezdama, limfocitima B i T , stanicama tumora, folikulima kose, plućima, placenti, ovarijima, testisima, retini, beta stanicama gušterače. Unatoč svakodnevnim manjim potrebama organizma za vitamin D, njegov je nedostatak čest i to poglavito u zimskim mjesecima kada je ograničeno izlaganje suncu, a putem kojeg se na prirodan način stvara u koži. Također ga se može unijeti putem prehrane, ali pri većim potrebama organizma, nužni su suplementi.

Istraživanja sa pozitivnim učincima suplemenata kalcija i vitamina D najčešće su uključivala ona koja se odnose na mineralnu gustoću kostiju i rizik za prijelome. Brojna su istraživanja potvrdila njihovu učinkovitost, ali bilo je i onih koja nisu pokazala nikakav utjecaj. Istraživanja povezuju kalcij sa smanjenjem tjelesne težine, smanjenjem rizika raka debelog crijeva, smanjenjem hipertenzije u trudnoći, no proučavani su i negativni učinci kalcija na organizam pa je tako uočen povećan rizik za bubrežne kamence te kardiovaskularne bolesti

prilikom uzimanja viših doza. Opisani mehanizmi nastanka nuspojava na kardiovaskularnom sustavu zasad su još samo pretpostavka i ne postoje čvrsti dokazi za njih.

Vitamin D sudjeluje u apsorpciji kalcija i to je jedna od njegovih najbitnijih uloga. Istraživanja pokazuju kako utječe na imunološki odgovor makrofaga, dendritičnih stanica te sudjeluje u aktivaciji T i B limfocita. Potiče izlučivanje inzulina u beta stanicama u gušterači te ga se povezuje sa aktivnošću inzulina nakon što se otpustio u krvotok. Vitamin D zaustavlja upalne procese i regulira rast stanica kože pa se zato često koristi u terapiji psorijaze, a također utječe na faktore rasta fibroblasta koji su bitni za rast kose. Putem sustava renina i angiotenzina sudjeluje i u regulaciji krvnog tlaka. Posebna upozorenja kod previsokog unosa vitamina D odnose se na nuspojave nastanka bubrežnih kamenaca te aterosklerozu.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je osvrt na znanstvene i stručne radove koji su se bavili temom unosa dodatnih preparata koji sadrže kalcij i vitamin D, njihovim pozitivnim učincima, ali i nuspojavama. Iz svakodnevne ljekarničke prakse, svjesni smo koliko često savjetujemo uzimanje dodatnih preparata kalcija i vitamina D za određene skupine pacijenata, ali postoje određena ograničenja u upotrebi kojih moramo biti svjesni kako ne bi došlo do neželjenih ishoda i narušavanja kvalitete života pacijenata.

3. MATERIJALI I METODE

Pri izradi i oblikovanju ovog specijalističkog rada napravljen je sustavni retrospektivni pregled znanstvenih i stručnih radova na temu suplemenata kalcija i vitamina D koristeći baze podataka PubMed i Mediline, a vodeći se smijernicama National Osteoporosis Foundation.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Rad daje puni pregled o upotrebi kalcija i vitamina D, njihovim izvorima (prirodnim i putem suplemenata), preporučenim dnevnim dozama, pozitivnim učincima i negativnim ishodima.

4.1. Kalcij

Kalcij je visokozastupljen element u ljudskom organizmu čija se najveća količina, 99%, nalazi u kostima i zubima. Ostatak, odnosno 1%, cirkulira krvlju i ima važnu ulogu u brojnim biokemijskim procesima kao što je kontrakcija mišića, zgrušavanje krvi, stanična signalizacija. Razine kalcija u organizmu strogo su kontrolirane. Nedovoljan unos i posljedična hipokalcijemija nepovoljno utječu na kosti i mišiće, a hiperkalcijemija, iako se najčešće javlja u slučaju poremećaja doštitne žlijezde, a rijetko kad zbog povećanog unosa kalcija, može imati brojne negativne učinke na organizam.

4.1.1. Metabolizam kalcija

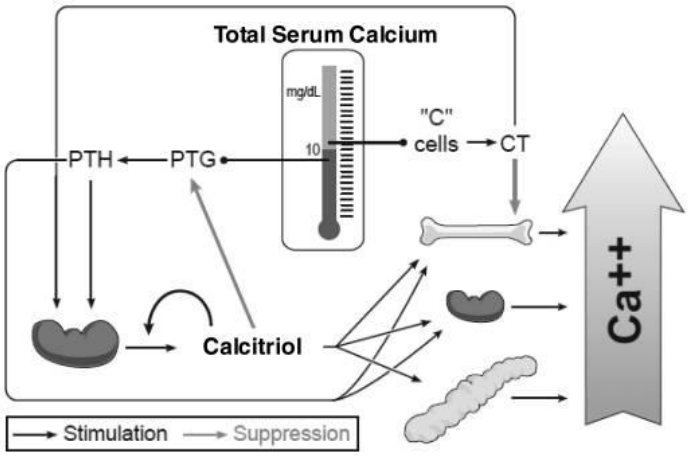
Kalcij se apsorbira aktivnom i pasivnom difuzijom. Kada je koncnetracija u citoplazmi niska, kalcij ulazi u stanicu preko pozitivnog elektrokemijskog gradijenta. Prolazi kroz memebranu preko kalcijevih kanala i prijenosnih proteina, a zatim i citoplazmu vezan za poseban prijenosni protein, kalbindin D9k. Kalbindin D9k je stimuliran kalcitriolom, aktivnim oblikom vitamina D, koji potiče njegovu sintezu. Kalcij iz stanice izlazi opet uz pomoć elektrokemijskog gradijenta, manji dio preko izmjene s natrijem, a veći dio preko kalcijeve pumpe, uz pomoć enzima Ca-Mg ATPaze. Taj enzim hidrolizira ATP prilikom čega se otpušta energija potrebna za izlazak kalcija iz stanice, dok magnezij u nju ulazi. Drugi proces, pasivna difuzija, potaknut je višim koncentracijama kalcija i javlja se u tankom crijevu, većinom u jejunumu i ileumu. Ovaj proces odvija se između stanica, a ne kroz njih pa se ne može zasititi.

Apsorpcija kalcija varira kod zdravih osoba od 15-58 % (1). Smanjena apsorpcija uočena je u slučajevima manjka estrogena, vitamina D, smanjene proizvodnje žučne kiseline te kod problema malapsorpcije. Rast, trudnoća i laktacija povećavaju potrebu za kalcijem, a ujedno

se u tim stanjima i povećava njegova apsorpcija. Tako djeca apsorbiraju ¾ kalcija unesenog hranom.

Apsorpcija se može poboljšati uz prisutnost laktoze, aminokiselina, vitamina D, dok neapsorbirane masne kiseline, ftalati, oksalati, alkohol, visok pH, tanini, dvovalentni kationi mogu ometati njegovu apsorpciju. Tako komponente koje se prirodno nalaze u biljnoj hrani kao što su već spomenute oksalna (špinat, slatki krumpir, grah) i fitinska kiselina (orašasti plodovi, pšenične mekinje) vežu kalcij i umanjuju njegovu apsorpciju.

Kalcij se u krvi nalazi u tri oblika, 50% je u slobodnom obliku, 40% je vezano za proteine (uglavnom za albumin), a 10% tvori komplekse sa sulfatom, fosfatom i citratom. Koncentracija kalcija u serumu strogo je regulirana hormonima, i to paratiroidnim hormonom, 1,25-dihidroksikalciferolom (aktivni oblik vitamina D) i kalcitoninom, te iznosi između 8.5 i 10.5 mg/dL (2.12 i 2.62 mmol/L). Paratiroidni hormon se luči kada je razina kalcija niska i djeluje na bubrege i kosti. U bubrezima potiče njegovu reapsorpciju, a u kostima njegovo otpuštanje. Paratiroidni hormon također potiče i sintezu 1,25-dihidroksikolekalciferola koji opet utječe na sintezu proteina koji vežu kalcij (jedan od njih je i već spomenuti kalbindin D28k). Na taj način vitamin D povećava apsorpciju kalcija i smanjuje njegovo izlučivanje urinom. Kalcitonin djeluje suprotno od paratiroidnog hormona kojeg, ukoliko koncentracija kalcija u serumu raste, izlučuju parafolikularne stanice, tzv. „C“ stanice štitne žlijezde i onda smanjuje reapsorpciju kalcija iz kostiju i povećava njegovo izlučivanje urinom (Slika 1).



Slika 1. Metabolizam kalcija. (preuzeto : A Catharine Ross, Christine L Taylor, Ann L Yaktine, and Heather B Del Valle. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.)

Dio apsorbiranog kalcija koji se nije uskladištio u kostima, izlučuje se urinom, fecesom i nešto manje kroz kožu, nokte i znoj. Prisustvo natrija, proteina i kofeina povećava urinarno izlučivanje kalcija, a fosfor, oksalati i fitati mogu povećati njegov gubitak putem fecesa.

4.1.2. Izvori kalcija

4.1.2.1. Prirodni izvori kalcija

Mlijeko i mliječni proizvodi najbogatiji su izvor kalcija zbog njegova sadržaja i bioraspoloživosti. Udio masti u tim proizvodima nema utjecaj na sadržaj kalcija, stoga je preporuka uzimati proizvode s nižim udjelom mliječne masti zbog ukupnog energetskog unosa, a u svrhu unosa adekvatne količine kalcija. U 200 ml mlijeka ili jogurta ima oko 240 mg kalcija. Od te količine apsorbira se oko trećine, no mlijeko i mliječni proizvodi sadrže i ostale nutrijente i bioaktivne komponente bitne za koordinaciju hormona i enzima koji sudjeluju u regulaciji i metabolizmu kostiju. To su proteini koji povećavaju razinu IGF-1 u krvi, čime se povećavaju koštana masa i obujam kosti, zatim minerali (fosfor, magnezij, kalij) koji utječu na razinu paratiroidnog hormona, vitamina D i kalcitonina, te kao kofaktori za enzime i hormone, zatim vitamin D i K, laktoza, lipidi, aminokiseline sa sumporom, te laktoferin, bioaktivna tvar koja povećava aktivnost osteoblasta.

Ostali dobri izvori kalcija su sardine s kostima, losos, školjke, povrće (kelj, brokula, kupus, špinat, repa, blitva), sušeno voće (šljive), orašasti plodovi, tofu, soja, zob.

Tablica 1. Prirodni izvori kalcija (preuzeto: http://www.vitamini.hr/1005.aspx)

Sadržaj kalcija u nekim odabranim namirnicama	Količina namirnice	Sadržaj kalcija
Mlijeko i mliječni proizvodi		
Sir - švicarski, Gruyere	50 g	493 mg
Sir -Gouda	50 g	353 mg
Mlijeko - punomasno, 2%, 1%,obrano	250 ml	315 mg
Maslac	250 ml	301 mg
Sir - Mozzarella	50 g	269 mg
Jogurt	175 ml	292 mg
Mlijeko u prahu	45 ml	159 mg
Sladoled	125 ml	93 mg
Svježi, kravlji sir	125 ml	87 mg
Meso, riba, perad i zamjene		
Srdele	8 malih	153 mg
Tuna	200 g	242 mg
Bademi	Pola šalice	200 mg
Sjemenke sezama	Pola šalice	100 mg
Grah	Šalica	90 mg
Soja	Šalica	175 mg
Piletina - na žaru	90 g	13mg
Govedina - na žaru	90 g	7 mg
Tofu	Pola šalice	130 mg
Kruh i pahuljice		
Pecivo	35 g- jedan komad	50 mg
Kruh	30 g -jedna šnita	25 mg
Voće i povrće		
Svježa brokula	Pola šalice	38 mg
Naranča	180 g -1 srednja	52 mg
Banana	175 g -1 srednja	10 mg
Sušene smokve	10 kom	270 mg

4.1.2.2. Hrana obogaćena kalcijem i dodaci prehrani

Kalcijem se obogaćuju brojne žitarice i voćni sokovi. Za obogaćivanje sokova, koristi se kalcijev citrat i malat zbog dobre apsorpcije kalcija te kalcijev fosfat zbog dobre topljivosti u vodi. Za obogaćivanje hrane koristi se kalcijev laktat zbog stabilnosti i neutralnog okusa.

U dodacima prehrani kalcij se javlja u brojnim oblicima, solima, koji imaju utjecaj na njegovu apsorpciju. Tako se najbolje apsorbira kalcijev karbonat, zatim acetat, laktat, citrat te glukonat. Kalcijev karbonat je dobro uzimati uz obrok jer je njegova apsorpcija ovisna o želučanoj kiselini, dok se citratni oblik može uzimati neovisno o obroku, što je vrlo bitno za znati ukoliko pacijent boluje od aklorhidrije, inflamatorne bolesti crijeva ili uzima inhibitore protonske pumpe i inhibitore H2 receptora. Općenito je potreban manji broj tableta kalcijevog karbonata kako bi se postigla odgovarajuća koncentracija u organizmu jer karbonatni oblik omogućuje 41% elementarnog kalcija, za razliku od citratnog oblika koji omogućuje 21% (2). Time su smanjeni troškovi, ali i suradljivost pacijenata je bolja. Također je dostupan i kalcijev karbonat u obliku tableta za žvakanje, što pacijenti sve bolje prihvaćaju. Problem karbonatnog oblika je njegova nuspojava na gastrointestinalni sustav, odnosno pojava zatvora, napuhnutosti i plinova, za razliku od citratnog oblika koji ne stvara te probleme. Bitno je i napomenuti kako kalcij ometa apsorpciju željeza, cinka i magnezija stoga ga je preporuka uzimati između obroka ukoliko je poznat manjak navedenih minerala u organizmu (3).

U radu iz 2013. Booth i Camacho proučavali su učinkovitost apsorpcije i iskoristivosti kalcija unesenog putem hrane i suplementa. Došli su do zaključka kako je biodostupnost kalcija iz prehrane puno bolja jer se dodatno unose tvari koje mu povećavaju apsorpciju, a i manje su doze što također uvelike doprinosi poboljšanoj apsorpciji. Tako se smatra kako kalcij unesen hranom ima veći učinak u izgradnji kostiju nego kao dodatak prehrani. Također bi bilo dobro, ukoliko postoji potreba za suplementom, uzimati manje doze raspoređene tokom dana (1).

Obzirom na, ponekad, nemogućnost postizanja preporučenog dnevnog unosa kalcija putem prehrane, poglavito u strijih osoba i pojedinaca sa dodatnim potrebama, suplementi kalcija ipak igraju veliku ulogu. Bitna je i suradljivost pacijenta, odnosno pridržavanje unosa potrebnih količina u organizam. Pojedini pacijenti su na ristriktivnim dijetama što utječe na unos kalcija, a pacijenti koji uzimaju suplemente mogu odustati od njihova uzimanja zbog gastrointestinalnih nuspojava. Također je važno napomenuti da se prosječan dnevni unos kalcija putem prehrane razlikuje u svijetu. Tako je, primjerice, unos kalcija nizak u istočnoj Aziji i centralnoj Americi, a viši u Europi i Sjevernoj Americi.

Postoje slučajevi rijetke, ali ozbiljne pojave hipokalcijemije kod upotrebe antiresorptivnih lijekova kao što su alendronat, pamidronat, denosumab, zolendronat. Najčešća je hipokalcijemija uzrokovana bisfosfonatima koja može biti uzrokovana kako smanjenim

unosom kalcija, tako i deficitom vitamina D, hipoparatiroidizmom ili oslabljenom bubrežnom funkcijom. U tim slučajevima suplementi kalcija itekako imaju bitnu ulogu (4, 5).

4.1.3. Preporučeni unos kalcija

Kalcij je bitno unositi cijeli život. Potreba za kalcijem se povećava u pubertetu, dobi intenzivnog rasta (vršna koštana masa postiže se između 25. i 35. godine života) i tada je preporučena doza i do 1 300 mg dnevno. Povećane potrebe su i za vrijeme trudnoće i laktacije (1 000-1 500 mg na dan) jer se dio iskorištava za očuvanje vlastite gustoće kostiju, a dio se troši za fetus i proizvodnju mlijeka.

Tablica 2. Preporučeni dnevni unos po dobi. (preuzeto: . International Osteoporosis Foundation 2014 – Ref. 61)

Age/Gender	**Calcium (mg/day)**
Children/Adolescents	
0-6 months old	200
6-12 months old	260
1-3 years old	700
4-8 years old	1,000
9-18 years old	1,300
Female	
Pregnancy/lactation (14-18 years old)	1,300
19-50 years old	1,000
Pregnancy/lactation (19-50 years old)	1,000
Postmenopausal or ≥ 51 years old	1,200
Male	
19-70 years old	1,000
≥ 71 years old	1,200

National Osteoporosis Foundation (NOF) savjetuje unos kalcija putem prehrane kao vrlo siguran i ekonomski prihvatljiv način očuvanja kostiju i smanjenja njihova loma. Za žene starije od 51 godinu, preporuka je 1 200 mg kalcija dnevno, dok je za muškarce u dobi između 50-70 godina preporuka 1 000 mg, a nakon 71. godine 1200 mg kalcija dnevno. Ukoliko se unos tih količina ne može postići putem prehrane, savjetuju se suplementi kalcija do preporučene dnevne doze. Nema dokaza da se daljnjim povećavanjem doze povoljnije utječe na zdravlje kostiju, a čak postoji rizik da doze od 1 200 do 1 500 mg dnevno povećavaju mogućnost pojave bubrežnih kamenaca, kardiovaskularnih bolesti i moždanog udara (6).

Na stranicama NOF-a može se pronaći kalkulator kojim se procjenjuje koliki je dnevni unos kalcija pojedinog pacijenta ovisno o namirnicama koje unosi (https://www.iofbonehealth.org/calcium-calculator). Time se lako može odrediti koliko bi se još kalcija trebalo unijeti u organizam putem suplemenata, ukoliko je to potrebno.

Mnoge studije pokazale su kako unos kalcija i vitamina D kod starijih osoba nije zadovoljavajuć što za posljedicu ima povećan rizik od osteoporoze. Tako u presječnom istraživanju Koreanki kod kojih su zabilježeni prijelomi zbog osteoporoze, njih 80% je putem prehrane uzimalo kalcij i vitamin D ispod preporučenog dnevnog unosa, koji za Koreju iznosi oko 700 mg kalcija i 10 ug vitamina D. (503.7±274.7 mg Ca i 7.5±12.6 µg vitamina D). Pacijentice kod kojih je u obitelji zabilježena osteoporoza, uzimale su više kalcija, dok su starije žene općenito uzimale niže doze (7).

4.1.4. Uloga kalcija u organizmu

Kost se sastoji od organskog matriksa (kolagen i minerali) i koštanih stanica. Kalcij je strukturni dio kostiju i primarno se nalazi u obliku kristala hidroksiapatita $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, mineralnog kompleksa pohranjenog u organskom matriksu. Unutrašnja građa kostiju se neprestano mijenja, tj. konstantno se događaju procesi razgradnje i izgradnje. Posebne koštane stanice, osteoblasti, zadužene su za sintezu nove kosti, tj. mreže kolagenih vlakana, dok druge koštane stanice, osteoklasti, tu mrežu razgrađuju i zadužene su za povećanje razine kalcija. U krvi prilikom pada njegove koncentracije. Bitnu ulogu ima i protein osteokalcin kojeg luče osteoblasti, a sudjeluje u homeostazi kalcija, sintezi nove kosti i njegove mineralizacije.

Maleni dio kalcija, 1%, nalazi se u ioniziranom obliku u krvi i bitan je za brojne fiziološke procese u organizmu. Kalcij tako sudjeluje u procesima zgrušavanja krvi, kontrakciji mišića,

provođenju živčanih impulsa, regulaciji enzima, permeabilnosti membrana, izlučivanju hormona, vazokonstrikciji i vazodilataciji.

Oduvijek su postojala oprečna mišljenja u vezi kalcija i njegove uloge za organizam. 40 - ih godina prošlog stoljeća smatralo se da je postmenopauzalna osteoporoza isključivo utjecaj spolnih hormona, nikako ne kalcija (8). 50 - ih godina smatralo se kako osobe koje su unosile niske količine kalcija nisu izložene riziku prijeloma kostiju. Tako su i World Health Organization i Food and Agriculture Organization of the United Nations 1962. zaključili da, sudeći po dnevnom unosu kalcija putem prehrane, nema nikakve štete za organizam ako se unose količine ispod 300 ili iznad 1 000 mg dnevno, ukoliko je status D vitamina uredan (9). U desetljećima koja su slijedila, mišljenja su se stalno mijenjala. Tako je kalcij dobio ključnu ulogu u patogenezi osteoporoze i studije su isticale kako su količine kalcija ispod 1 000-1 200 mg na dan niske te nepovoljne za zdravlje kostiju. Sve više je bilo studija koje su ukazivale na dobrobit kalcija na gustoću kostiju te kalcija i vitamina D na prijelome. Preporuke dnevnog unosa bile su iznad današnjih.

Studije koje su pratile unos kalcija putem hrane, zabilježile su i protektivne učinke na većinu kardiovaskularnih komorbiditeta kao što je ateroskleroza, krvni tlak, dijabetes, tjelesna težina i rizik od infarkta miokarda i moždanog udara (10). Pokazale su i da izvori hrane bogate kalcijem smanjuju rizik od nefrolitijaze koja se može pojaviti prilikom pretjeranog unosa suplemenata (11). Također, mogu pozitivno djelovati i na druge nutrijente kao što su proteini, a koji su korisni u održavanju gustoće kostiju u odraslih, i smanjiti rizik malnutricije i sarkopenije, koje su indirektno povezane sa kvalitetom kostiju i rizikom za prijelome (12).

4.1.4.1. Utjecaj na kosti

Velik broj studija pokazao je pozitivan učinak suplemenata kalcija na povećanje mineralne gustoće kostiju i utjecaj na smanjenje njihova prijeloma. Osteoporozu upravo i karakterizira smanjenje gustoće kostiju i propadanje mikroarhitekture kosti koja posljedično dovodi do prijeloma. Prijelomi kostiju, poglavito prijelom kuka, povećavaju rizik od smrtnosti. U žena sa osteoporozom, rizik prijeloma seže od 15%, u skupini od 60-64 godine, pa sve do 71% u skupini žena koje su starije od 80 godina. Kod muškaraca su brojke nešto pozitivnije i to 1,6%, u skupini od 60-64 godine, pa do 19% u skupini muškaraca koji imaju više od 81 godinu (13). Iako je primarno dijagnosticirana kod starijih osoba, prevencija bi trebala

započeti već u djetinjstvu i adolescentnom dobu usvajajući zdrave navike koje za posljedicu imaju očuvanje gustoće kostiju. Pod tim se podrazumijeva fizička aktivnost, izbjegavanje pušenja i alkohola, dovoljno izlaganje suncu i konzumacija hrane bogate kalcijem. Tako je jedna od studija, dvostruko slijepi randomizirani klinički slučaj, pratila 220 teenagera koji su kroz dvije godine uzimali malu (otprilike 655 mg kalcija na dan), umjerenu i visoku dozu kalcija (otprilike 1 110 mg/dan) putem kalcijem obogaćenog mlijeka i zabilježili su povećanje mineralne gustoće kostiju u adolescentica koje su uzimale više doze (14).

Velika je većina studija, ipak, proučavala utjecaj kalcija na mineralnu gustoću kostiju i prijelome kod starijih osoba. Rezultati su bili različiti, brojne studije pokazale su kako kalcij nema preveliki učinak na gustoću kostiju, dok ih je veliki broj pokazao da ipak ima. Studija Auckland Calcium Study pokazala je pozitivan učinak kalcija na mineralnu gustoću kostiju, ali i statistički značajno povećanje rizika prijeloma kuka (15). Meta-analize studija u kojima je korištena monoterapija kalcijem također su pokazale povećanje rizika prijeloma kuka. Suprotno tome, studije u kojima je uz kalcij korišten i vitamin D, pokazale su zajednički protektivan učinak (16). Moguće je da kalcij ima suprotan efekt po pitanju prijeloma kuka putem inhibicije sekrecije paratiroidnog hormona koji utječe na širinu vrata bedrene kosti, što onda smanjuje tendenciju prijeloma.

U studiji iz 2014. godine, Kim i suradnici promatrali su 7 260 muškaraca i žena starijih od 50 godina i uočili da je unos kalcija manji od 400 mg/dan bio povezan sa nižom mineralnom gustoćom kosti u lumbalnoj kralježnici, nižom mineralnom gustoćom bedrene kosti u oba spola i nižom mineralnom gustoćom vrata bederne kosti u žena. Suprotno tome, unos viši od 1 200 mg/dan bio je pozitivno povezan sa mineralnom gustoćom u lumbalnoj kralježnici i vratu femoralne kosti, ali samo u muškaraca (17). Općenito, starije osobe koje unose više hrane bogate kalcijem imaju manji rizik od prijeloma. Kalcij ima slabi antiresorptivni učinak zbog supresije sekrecije paratiroidnog hormona. Pretpostavlja se da je to mehanizam pomoću kojeg se usporava gubitak koštane mase kod žena u menopauzi prilikom uzimanja suplemenata kalcija. Studije su također pokazale da suplementi kalcija reduciraju resorpciju kosti samo za kratko vrijeme, nema dokaza o kumulativnom učinku.

Još jedna velika studija kao zaključak je imala smanjeni rizik prijeloma i pozitivne brojke parametrara vezanih za mineralnu gustoću kostiju u žena koje su kroz 5 godina koristile suplemente kalcija i bile dosljedne u njegovu uzimanju za više od 80%. Dosljednost u redovitom uzimanju kalcija također sugerira kako adherencija pacijenta čini vrlo bitnu stavku

u učinkovitosti djelovanja samog suplementa. Niska ustrajnost pacijenta u pridržavanju terapije je i mogući uzročnik oprečnih rezultata istraživanja (18). Različitosti rezultata studija ovisne su i o samom dnevnom unosu kalcija, ali i geografskom položaju. Tako se pokazalo da suplementi kalcija imaju bolji učinak kod osoba čiji je unos kalcija putem prehrane mali, a graničan kod osoba čiji je unos dobar. Primjerice, prosječan dnevni unos kalcija putem hrane u Kini, Japanu i Tajlandu iznosi <500 mg/dan i u tim zemljama je zabilježen veliki pozitivni utjecaj suplemenata kalcija na mineralnu gustoću kostiju.

Velik broj meta-analiza bavio se promatranjem i uspoređivanjem učinka suplemenata kalcija, suplemenata vitamina D i njihovom kombinacijom u starijih osoba. Rezultati su pokazali kako suplementi vitamina D neznatno smanjuju rizik prijeloma kostiju, suplementi kalcija umjereno, dok kombinacija, odnosno suplementi koji sadrže i kalcij i vitamin D, pogotovo u osoba sa niskim statusom vitamina D, smanjuju sveukupne prijelome, uključujući prijelom kuka. Zato bi starije osobe trebale uzimati kalcij primarno putem prehrane i to u količini višoj od 1 100 mg/dan, zajedno s vitaminom D čija koncentracija u krvi mora biti u optimalnim razmjerima (veća od 60 nmol/L 25(OH)D). Obzirom da je malo vjerojatno da će osobe samo putem prehrane postići dnevne preporučene doze, postoji hrana obogaćena kalcijem koja to omogućuje, za razliku od vitamina D kojeg, ako se osoba ne izlaže dovoljno suncu, treba unijeti putem suplementa. Deficit vitamina D može nepovoljno djelovati na gustoću kostiju zbog smanjene apsorpcije kalcija iz gastrointestinalnog trakta i posljedično povećanog izlučivanja paratiroidnog hormona koji opet potiče resorpciju kosti kako bi se u balans dovela razina kalcija u krvi. Mogućnost povećanja apsorpcije kalcija iz crijeva štiti i mlađu i stariju populaciju od demineralizacije kosti. Ipak, ta sposobnost se smanjuje u starijih osoba što utječe na homeostazu kalcija i povećava rizik za osteoporozu. Starije osobe imaju niže razine 7-dehidrokolesterola u koži i zbog toga su manje sposobne sintetizirati vitamin D nakon izlaganja suncu što pogoršava ravnotežu kalcija u organizmu i rezultira hiperparatiroidizmom. Zato neadekvatan status vitamina D može pogoršati štetne utjecaje smanjenog unosa kalcija u organizmu te je zbog toga vitamin D nužan zbog apsorpcije kalcija do razina koje su dovoljne kako ne bi došlo do preinaka u kostima. Tako je zaključak brojnih studija koje su analizirale utjecaj kombiniranih suplemenata (kalcij + vitamin D) kako takvi pripravci imaju pozitivan učinak na očuvanje mineralne gustoće kosti, održavanje serumskog paratiroidnog hormona niskim te posljedično imaju pozitivan učinak na smanjenje rizika prijeloma.

To je pokazala i dopunjena meta analiza National Osteoporosis Foundation koja je pretraživala randomizirano kontrolirane slučajeve koji su proučavali učinak suplemenata

kalcija i vitamina D na prijelome iz perioda od srpnja 2011. do srpnja 2015. Iz 8 proučavanih studija, kod 30 970 sudionika ukupno, bilo je zabilježeno 195 prijeloma kuka i 2 231 ukupnih prijeloma. Prilikom korištenja suplemenata kalcija i vitamina D, uočeno je smanjenje ukupnih prijeloma za 15% te za 30% smanjenje prijeloma kuka (19).

Suplementacija kalcijem i vitaminom D ne bi se smjela primjenjivati općenito, odnosno treba procijeniti da li je osobama koje imaju nizak rizik za prijelome uopće potrebna. Tako nije rijetkost da studije, u kojima je promatrana učinkovitost suplemenata kalcija i vitamina D, nisu dokazale njihovu dobrobit vezanu uz prijelome upravo iz razloga što su u studiji bili ispitanici koji su imali nizak rizik za prijelome. Zato je preporuka navedene suplemente preporučiti pacijentima koji imaju povišen rizik za prijelome kao što su starije osobe, osobe sa dijagnozom osteoporoze i osobe koje dugoročno uzimaju glukokortikoide (20).

4.1.4.2. Kontrola tjelesne težine

Pojedina istraživanja povezuju prehranu bogatu kalcijem sa smanjenjem tjelesne težine. Točan mehanizam još se ne zna, no pretpostavlja se da se povećanje tjelesne težine može povezati s povećanim koncentracijama vitamina D i paratiroidnog hormona uslijed niskog unosa kalcija i njegove, posljedično niske, koncentracije u krvi. Pri visokim razinama vitamina D i paratiroidnog hormona, kalcij ulazi u adipocite više nego što je normalno, što rezultira lipogenezom i inhibicijom lipolize. Tako se prilikom višeg unosa kalcija, smanjuje njegov ulazak u adipocite, što rezultira lipolizom i inhibicijom lipogeneze. Također, kalcij iz hrane ili dodataka prehrani može se vezati za masti u probavnom sustavu i time spriječiti nihovu apsorpciju. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja na tom polju jer postoje istraživanja koja ne nalaze nikakvu poveznicu među navedenim parametrima (21,22).

4.1.4.3. Rak debelog crijeva

Poveznica između unosa kalcija i raka debelog crijeva još je uvijek nerazjašnjena. Točan mehanizam djelovanja se ne zna, no pretpostavlja se da kalcij sudjeluje u smanjenju rizika od razvoja raka debelog crijeva zbog njegove sposobnosti vezanja žučnih i slobodnih masnih kiselina što utječe na njihovo izlučivanje. Navedene kiseline djeluju kao „promicatelji“ raka tako što potiču hiperproliferaciju stanica debelog crijeva. Studija iz 2016. godine, pratila je

oko 88 000 žena i 47 000 muškaraca kod kojih je dokumentirano 3 078 slučajeva raka debelog crijeva. Uočeno je kako je viši unos kalcija (veći od 1 400 mg/dan) rezultirao smanjenjem rizika za karcinom debelog crijeva, pogotovo njegovog distalnog dijela. Studija je također navela kako uzimanje kalcija otprilike 10 godina prije postavljanja same dijagnoze, smanjuje rizik od pojave raka. Sve to ipak treba uzeti s rezervom jer postoji puno studija koje nisu pronašle nikakvu poveznicu između njih (23).

4.1.4.4. Alergije

Poznata je i znanstveno dokazana uloga kalcija u prevenciji i olakšanju simptoma alergijskih reakcija. Alergija je reakcija imunološkog sustava prilikom čega dolazi do preosjetljivosti organizma na tvari koje su inače same po sebi neškodljive, a koje organizam kod ponovnog kontakta prepoznaje kao „strane" i štetne. Imunoglobulini prepoznaju alergen i nastoje ga izbaciti iz organizma, a slijedom reakcija iz specifičnih stanica (mastociti i bazofili) oslobađa se histamin koji izaziva povećanu propusnost krvnih i limfnih žila te iz njih izlazi tekućina i izaziva oticanje sluznica, pojačano lučenje sluzi, a u bronhima stezanje mišića bronha, što otežava prolazak zraka. Kalcij svojim pozitivnim ionima stabilizira propusnost stanične membrane i na taj način snižava razinu histamina te smanjuje propusnost stijenki krvnih žila. Osobito je koristan kod alergija na sunce (fotosenzitivnost). Ako je alergijska reakcija akutna i teška, kalcij se daje u intravenoznim injekcijama, a najčešće se uzima peroralno u obliku tableta ili eferveta u smislu prevencije i to u dozama od 1 000 mg.

4.1.4.5. Zdravlje žene

Istraživanja su pokazala kako kalcij ima ulogu u smanjenju pojavnosti hipertenzije uzrokovane trudnoćom (preeklampsija i eklampsija). Točnije, kalcij ima utjecaj na smanjenje rizika od hipertenzije u trudnoći samo u žena koje pripadaju visokorizičnoj skupini i u žena s niskim razinama kalcija. Kod žena koje nisu u rizičnoj skupini i imaju zadovoljavajuće razine kalcija u krvi, nema značajniji učinak (24).

Studije također povezuju kalcij s predmenstrualnim sindromom, odnosno njegov utjecaj na smanjenje simptoma kao što su umor, razdražljivost, zadržavanje tekućine i osjetljivost dojki. U studiji iz 2016. sudjelovalo je 76 studentica koje su bile podijeljene u dvije skupine. Jedna

skupina je primala kalcij u dozi od 500 mg i vitamin B6 u dozi od 40 mg, a druga skupina je primala samo vitamin B6 dva puta dnevno i to kroz period od dva mjeseca. Obje grupe zabilježile su smanjenje neugodnih simptoma, ali ono je bilo značajnije u skupini koja je uz vitamin B6 primala i kalcij (25).

4.1.5. Nuspojave kalcija

4.1.5.1. Hiperkalciurija i bubrežni kamenci

Bubrežni kamenci su 80-90% sastavljeni od kalcija, bilo u formi kalcijevog oksalata ili kalcijevog fosfata. U većini slučajeva uzrok bolesti nije poznat. Mogu se javiti kao posljedica bolesti metabolizma koja dovodi do promjena urina ili stvaranja viška litogenih tvari, a prema nekim teorijama bolest može imati nasljedni karakter. Ipak, postoji bolest koja može biti siguran uzrok bubrežnih kamenaca, a to je primarni hiperparatiroidizam koji uzrokuje povećanje kalcija u krvi i u urinu, što može potaknuti stvaranje kamenaca. Pojava bubrežnih kamenaca puno je češća kod muškaraca nego kod žena, a najčešće se javlja u srednjoj životnoj dobi.

Metabolizam kalcija i njegova homeostaza u organizmu kompleksni su procesi koji uključuju više organskih sustava. Temeljito razumijevanje svih čimbenika koji sudjeluju u homeostazi kalcija bitno je za otkrivanje abnormalnosti do kojih može doći ukoliko se naruši regulacija kalcija putem crijeva, vitamina D, paratiroidnog hormona, kostiju i bubrega.

Apsorpcija kalcija u crijevima vrlo vjerojatno utječe na stvaranje bubrežnih kamenaca iako nijedna studija to nije dokazala sa 100%-tnom sigurnošću. Pacijenti kod kojih se u crijevima apsorbira veća količina kalcija, imaju i veći gubitak kalcija putem urina. Za procjenu povezanosti između apsorpcije kalcija i njegova gubitka putem urina korišten je radioaktivni izotop kalcija. Studija iz 2012. godine pokazala je kako je kod žena, koje su u povijeti bolesti već imale bubrežne kamence, uočena veća apsorpcija kalcija neovisno radilo se o unosu kalcija putem prehrane ili putem suplemenata. Također, povećan unos kalcija, opet neovisno o onom unesenom putem hrane ili suplementa, povezan je sa smanjenom apsorpcijom kalcija u crijevima te posljedičnim smanjenjem vjerojatnosti nefrolitijaze za 45-54%. Iz toga bi se dalo zaključiti kako se apsorpcija kalcija jednostavno razlikuje od osoba koje imaju predispoziciju za bubrežne kamence i onih koje nemaju te da povećan unos kalcija neće utjecati na stvaranje bubrežnih kamenaca u zdravih osoba (26).

Vodeći faktor rizika za kalcijeve kamence je hiperkalciurija, nasljedno stanje koje se javlja u 50% muškaraca i 75% žena s kalcijevim kamencima. Takve osobe imaju normalne koncentracije kalcija u serumu, ali povišene u mokraći pa tako pogođeni muškarci izlučuju >7,5 mmol/dan (>300 mg/dan), a žene >6,2 mmol/dan (>250 mg/dan). Dugo godina se savjetovao smanjeni unos kalcija u osoba koje su imale rizik od nastanka bubrežnih kamenaca. Međutim, velike prospektivne observacijske studije pokazale su potencijalne rizike smanjenog unosa. Tako su 1993. godine Curhan i suradnici, koristeći podatke od više od 45,000 muškaraca iz studije Health Professionals Follow-up Study, pokazali kako je nizak unos kalcija putem prehrane povećao rizik od bubrežnih kamenaca za više od 51% za razliku od muškaraca koji su uzimali visoke količine kalcija (27). Isti rezultati dobiveni su i u drugim velikim studijama (Nurses Health Studies I i II, Womenś Health Initiative). Iz toga bi se dalo zaključiti kako unos kalcija putem prehrane ima zaštitnu ulogu u sprječavanju stvaranja bubrežnih kamenaca. Ta inverzna povezanost između niskog unosa kalcija i povećanog rizika za bubrežne kamence vjerojatno je povezana s povećanjem oksalata u urinu. Naime, kada se kalcij i oksalati unose zajedno u istom obroku, u probavnom traktu formira se njihov kompleks koji ograničuje njihovu apsorpciju i posljedičnu ekskreciju slobodnih oksalata putem urina. Ta činjenica je i potvrđena u randomizirano kontroliranom slučaju koji je pratio 2 002 muškarca sa hiperkalciurijom i periodičnim pojavljivanjem bubrežnih kamenaca. Ispitanicima je propisan smanjen unos soli, životinjskih proteina, a unos kalcija od oko 1 200 mg/dan uspoređivao se s unosom od oko 400 mg/dan. Objema grupama savjetovan je smanjen unos oksalata i nakon 5 godina uočena je smanjena pojavnost povratka kamenaca za više od 50% u skupini muškaraca koja je uzimala veće količine kalcija. Dok su razine kalcija u urinu bilježile pad koncentracije, razina oksalata u urinu povećala se u muškaraca sa niskim unosom kalcija (28).

Istraživanja su također pokazala kako je vrlo bitno jesu li kalcijevi suplementi dani uz obrok ili odvojeno od njega. Kako bi procijenili ispravno vrijeme uzimanja kalcija, Domrongkitchaiporn i suradnici proveli su randomiziranu križnu studiju u kojoj su mladi zdravi muškarci primali ili po 1 000 mg kalcijevog karbonata prilikom sva tri obroka (3 000 mg ukupno) ili jednokratnu dozu od 3 000 mg kalcijevog karbonata prije spavanja. Razine kalcija u urinu bile su povišene u obje skupine, ali oksalati u urinu bili su puno niži u skupini muškaraca koji su kalcij uzimali za vrijeme obroka u podijeljenim dozama. Unatoč povećanju razine kalcija u urinu, protektivni učinak na oksalate u urinu spriječio je povećanu saturaciju kalcijevog oksalata (29).

Kao zaključak navedenih studija, predlaže se uzimanje suplemenata kalcija uz obrok u osoba koje zbog rizika i liječenja od osteoporoze moraju uzimati veće dnevne količine. Pacijenti sa povećanim rizikom od stvaranja bubrežnih kamenaca, a koji uzimaju suplemente kalcija, trebali bi redovito kontrolirati urin, a također im treba savjetovati uzimanje što više kalcija putem hrane, ukoliko je to moguće. Također bi trebali izbjegavati sol i hranu kao što su špinat, blitva i rabarbara zbog visokog udjela oksalata.

4.1.5.2. Kardiovaskularni rizik

Mnogi randomizirani kontrolirani slučajevi pokazali su pozitivan učinak suplemenata kalcija na razinu lipida u krvi (30) i smanjenje krvnog tlaka (31, 32). Uzimajući u obzir te slučajeve, bilo je za očekivati kako suplementi kalcija povoljno djeluju na kardiovaskularni sustav. Kalcij se primjenjivao kao primarna terapija u prevnciji i liječenju osteoporoze, no unazad 15 godina upotreba kalcija stavljena je pod upitnik zbog istraživanja koja su upućivala na rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti.

Među prvim studijama koja je zabilježila negativan utjecaj kalcija na kardiovaskularni sustav, bila je randomizirano kontrolirana studija, Auckland Calcium Study, koja je primarno pratila utjecaj kalcija na mineralnu gustoću kostiju i prijelome. Negativan ishod na kardiovaskularni sustav, koji je uočen, dalje su promatrali Bolland i suradnici 2008. Studija je pratila 1 471 ženu u postmenopauzi koje su bile podijeljene u skupinu koja je primala 1 g kalcijevog citrata i u skupinu koja je primala placebo. Kardiovaskularne događaje ispitanice su same izvještavale. Zabilježen je povišen rizik od infarkta miokarda u skupini koja je primala kalcij, ali i smanjen rizik od angine pektoris. Moždani udar i iznenadna smrt također su statistički više uočeni u skupini koja je uzimala kalcij. Svejedno zbog samostalnog izvještaja svake ispitanice posebno i posljedično heterogenih rezultata, studija nije dobila na važnosti iako je potaknula razmišljanja o mogućnostima nastanka kardiovaskularnih bolesti prilikom upotrebe suplemenata kalcija (33). Ograničavajući čimbenik bio je i taj što se proučavao samo utjecaj kalcija, a ne i vitamina D koji se u kliničkoj praksi najčešće daje uz kalcij za prevenciju i/ili liječenje osteoporoze.

Jedna od idućih velikih studija, Whomen`s Health Initiative, nije pronašla poveznicu između unosa suplemenata kalcija i vitamina D i rizika od kardiovaskularnih bolesti i moždanog udara. Bila je to randomizirana, placebom kontrolirana studija koja je trajala 7 godina.

Ispitivana skupina primala je 1 g kalcija i 400 IU vitamina D dnevno. U studiji koju su objavili Bolland i suradnici 2010. godine, između ostalog, bio je objavljen i osvrt i kritika na tu studiju. Kao nedostatak isticali su što su se uspoređivale visoke doze kalcija sa niskim, a ne kalcija s placebom. Zatim, suplementima kalcija pridodan je i vitamin D čiji je manjak općenito povezan sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, a uz čiju je optimalnu prisutnost u organizmu smanjena smrtnost. Također, ispitanicima je bilo dopušteno uzimati dodatne suplemente kalcija i vitamina D na svoju ruku, koji nisu bili dio protokola, i taj se broj kretao od 54% na početku i porastao do 69% na kraju studije. Bolland je smatrao kako bi se trebala napraviti ponovna analiza studije što je i učinio i rezultate objavio 2011. godine. Izdvojio je podatke pacijenata koji nisu uzimali dodatne suplemente te je uključio još tri randomizirano kontrolirane studije i uočio povećan rizik za infakt miokarda za 21% i za moždani udar za 20%. Zbog sličnosti rezultata između studija u kojima su korišteni kalcij i vitamin D te studija u kojima je korišten samo kalcij, u meta analizu uključene su još brojne studije i zaključno se došlo do rezultata kako kalcij/kalcij + vitamin D povećava rizik infarkta miokarda za 24-26% i moždanog udara za 15-19% (34).

2010. godine, Bolland i suradnici su u još jednoj svojoj studiji pokazali štetnost suplemenata kalcija. Radilo se o meta analizi 11 randomizirano kontroliranih studija, a rezultat je bio 30% povećane incidencije za infarkt miokarda u pacijenata koji su uzimali suplemente kalcija. Što se tiče moždanog udara i ukupne smrtnosti nije bilo veće pojavnosti. Nedostatak studije je bio što se u obzir nisu uzimali eventualni komorbiditeti pacijenata kao što su dijabetes, hipertenzija, hiperlipidemija, te nisu uključene studije kod kojih su ispitanici uz kalcij uzimali i vitamin D tako da se rezultati ne mogu odnositi na kombinirane suplemente koji se najčešće i koriste. Također, niti jedna studija nije imala kao primarni cilj istraživanje kardiovaskularnih rizika, a i pacijenti su sami izvještavali o eventualnim nuspojavama što uvelike utječe na nepovjerljivost rezultata (35).

Studije koje su bile su fokusirane na kardiovaskularne bolesti kao primarnu točku istraživanja, pokazale su sigurnost upotrebe kalcija u odnosu na kardiovaskularni sustav (36, 37).

Tablica 3. Kronološki pregled bitnijih istraživanja povezanosti suplemenata kalcija i kardiovaskularnih bolesti (preuzeto: Lima GA, Lima PD, Barros Mda G i sur. Calcium intake: good for the bones but bad for the heart? An analysis of clinical studies. Arch Endocrinol Metab. 2016 Jun;60(3):252-63.)

Authors	Year	Number of participants	Characteristics of participants	Study design	Results
Bostick and cols.	1999	34,486	55-69 years Post-menopausal women without previous ischemic heart disease (IHD)	Prospective cohort study Follow-up 8 years	No correlation between calcium supplementation and IHD death
Hsia and cols.	2007	36,282	50-79 years Post-menopausal women WHI participants	Prospective RCT study Follow-up 7 years	No correlation between calcium/vitamin D supplementation and MI/stroke
Bolland and cols.	2008	1,471	Post-menopausal women	Prospective RCT study Follow-up 5 years	Positive trends between calcium supplementation and MI/stroke
Pentti and cols.	2009	10,555	52-62 years Women without CHD at baseline	Prospective cohort study Follow-up 7 years	Positive correlation between calcium/vitamin D supplementation and CHD (24%)
Bolland and cols.	2010	20,072	Double-bind RCT studies > 40 years Calcium supplements	Meta-analysis (15 RCT studies)	Positive correlation between calcium supplementation and MI (27%) No correlation between calcium supplementation and stroke/sudden death/ MI + stroke + sudden death
Bolland	2011	28,072	RCT studies	Meta-	Positive correlation between

Authors	Year	Number of participants	Characteristics of participants	Study design	Results
and cols.			Calcium or calcium/vitamin D supplements	analysis (9 RCT studies)	calcium/vitamin D supplementation and MI (24%)/MI + stroke (15%)
Lewis and cols.	2011	1,460	75 ± 2.7 years Women with preexisting atherosclerotic vascular disease	Prospective double-bind RCT study Follow-up 4,5 years	No correlation between calcium supplementation and atherosclerosis/general mortality
Avenell and cols.	2012	5,292	≥ 70 years (women: 85%) Previous osteoporotic fracture	Prospective RCT study Follow-up 24-68 months	No correlation between calcium calcium/vitamin D supplementation and general mortality No correlation between calcium or calcium/vitamin D supplementation and vascular disease mortality
Li and cols.	2012	23,980	35-64 years (women: 54%) Without major CVD events	Prospective cohort study Follow-up 11 years	Positive correlation between calcium supplementation and MI (86%) No correlation between calcium supplementation and stroke/general mortality
Rejnmark and cols.	2012	70,528	Vitamin D or calcium/vitamin D supplements Women (86,8%) Median age: 70 years	Meta-analysis (8 RCT studies)	Negative correlation between calcium supplementation and general mortality (9%)
Langsetmo and cols.	2013	9,033	≥ 25 years (women: 69.6%) Non-missing	Prospective cohort study Follow-up	Negative correlation between calcium supplementation + dietary calcium and general

Authors	Year	Number of participants	Characteristics of participants	Study design	Results
			Calcium/Vitamin D intakes	10 years	mortality (22%), independently of vitamin D intake
Prentice and cols.	2013	46,892	50-79 years Post-menopausal women WHI participants	Prospective RCT study Follow-up 7 years	No correlation between calcium/vitamin D supplementation and MI/stroke/CVD death/general mortality
Van Hemelrijck and cols.	2013	20,024	≥ 17 years (women: 52,5%) without history of heart disease NHANES III participants	Prospective cohort study	No correlation between calcium supplementation and CVD death
Xiao and cols.	2013	388,229	50-71 years (Women: 43,5%) NIH participants	Prospective cohort study Follow-up 12 years	Positive correlation between calcium supplementation and CVD death in men (20%) No correlation between calcium supplementation and stroke in women No correlation between calcium supplementation and CVD death/stroke in women
Paik and cols. (20)	2014	74,285	30-55 years Women without history of CVD or cancer	Prospective cohort study Follow-up 24 years	Negative correlation between calcium supplementation + CVD (18%)/MI (29%) in women No correlation between calcium supplementation and stroke

Istraživan je i utjecaj kalcija iz hrane na kardiovaskularne ishode. U jednoj od studija, u kojoj je sudjelovalo 34 486 žena u postmenopauzi, u skupini koja je uzimala oko 1 400 mg kalcija na dan, zabilježen je smanjeni rizik od kardiovaskularne smrtnosti za 33% u usporedbi sa skupinom koja je uzmala manje od 700 mg kalcija na dan (38). Također je jedna od nedavnih publikacija bila i ona Khana i suradnika u kojoj je grupa, koja je uzimala više dnevne doze kalcija (srednja vrijednost 1 348 mg/dan), pokazala dobar kardiovaskularni profil (smanjnje smrtnosti za 14%, smanjenje od 16% za pojavnost kardiovaskularnih bolesti i smanjnje od 31% od moždanog udara), za razliku od skupine koja je uzimala niže doze kalcija (srednja vrijednost 473mg/dan) (39). No, bilo je i studija koje su uočile negativnu povezanost između kalcija iz hrane i infarkta miokarda i moždanog udara (40).

Tablica 4. Pregled studija koje su proučavale utjecaj kalcija iz hrane na pojavnost kardiovaskularnih bolesti (preuzeto: Lima GA, Lima PD, Barros Mda G i sur. Calcium intake: good for the bones but bad for the heart? An analysis of clinical studies. Arch Endocrinol Metab. 2016 Jun;60(3):252-63.)

Authors	**Year**	**Number of participants**	**Characteristics of participants**	**Study design**	**Results**
Bostick and cols.	1999	34,486	55-69 years Women post-menopausal without previous IHD	Prospective cohort study Follow-up 8 years	Negative correlation between dietary calcium and CVD death (37%)
Iso and cols.	1999	85,764	34-59 years Women NHS participants	Prospective cohort study Follow-up 14 years	Negative correlation between dietary calcium and stroke (31%) in women
Li and cols.	2012	23,980	35-64 years (women: 54%) without major CVD events	Prospective cohort study Follow-up 11 years	Negative correlation between dietary calcium and MI (31%) No correlation between dietary calcium and stroke/CVD death

Authors	Year	Number of participants	Characteristics of participants	Study design	Results
Langsetmo and cols.	2013	9,033	≥ 25 years (Women: 69,6%) Non-missing CaVit D intakes	Prospective cohort study Follow-up 10 years	Trends to negative correlation between dietary calcium and general mortality
Larsson and cols.	2013	9,095	History of stroke	Meta-analysis (11 RCT studies)	Negative correlation between dietary calcium and stroke (22%)
Levitan and cols.	2013	3,340	50-79 years Post-menopausal women WHI participants Heart failure hospitalization	Prospective cohort study Follow-up 4-6 years	No correlation between dietary calcium and CVD death
Van Hemelrijck and cols.	2013	20,024	≥ 17 years (women: 52,5%) without history of heart disease NHANES III, participants	Prospective cohort study	No correlation between dietary calcium and CVD death
Xiao and cols.	2013	388,229	50-71 years (Women: 43,5%) NIH participants	Prospective cohort study Follow-up 12 years	No correlation between dietary calcium and CVD death/stroke
Khan and cols.	2015	34,468	40-69 years (women: 60,3%) Without CVD, cancer and diabetes previous	Prospective cohort study Follow-up 12 ± 1,5 years	Negative correlation between dietary calcium and all-cause mortality (14%)/non-fatal CVD (16%)/stroke (31%)

4.1.5.2.1. Mehanizam negativnog utjecaja kalcija na kardiovaskularni sustav

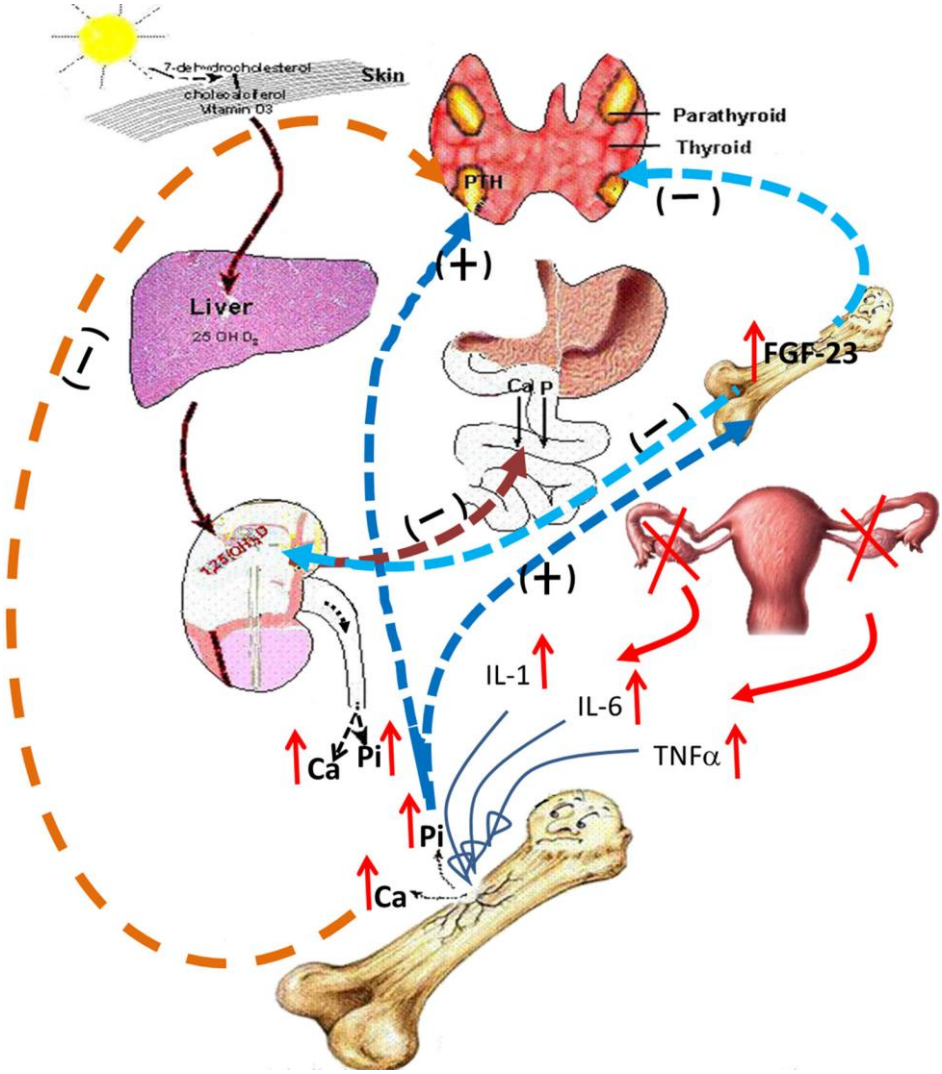
O mehanizmima kojima bi kalcij povećavao rizik od kardiovaskularnih bolesti puno se raspravlja. Jedan od pretpostavljenih mehanizama je da upotreba kalcijevih suplemenata naglo podiže razinu kalcija u krvi i na taj se način kalcij ukomponira u zidove koronarnih arterija. Kalcifikacija i jest jedan od procesa nastanka aterosklerotičnih bolesti, ali povećanje koncentracije kalcija u serumu, prilikom uzimanja suplementa, kratkotrajno je i skromne magnitude te puno ispod koncentracija koje bi dovele do stvarne saturacije kalcija i fosfata. Ispitivači su također navodili kako unos kalcija povećava krvožilni otpor te dovodi do aritmija (33). Burt i suradnici su zato pratili endotelnu funkciju i parametre perfuzije miokarda prije i 3 sata nakon uzimanja suplementa kalcijevog citrata od 1000 mg i zaključili kako je, unatoč povišenim razinama kalcija u krvi, perfuzija miokarda bila povišena, što dovodi do zaključka kako suplementi kalcija čak imaju kardioprotektivan učinak (40).

Tkiva, općenito, ne mogu znati iz kojeg je izvora kalcij došao, putem hrane ili suplementa, ona samo reagiraju na promjene koncentracija kalcija u serumu ili na hormonalne faktore koji su promijenjeni pod utjecajem hrane ili suplemenata. Apsorpcijom kalcija dolazi do pada koncentracije paratiroidnog hormona što onda rezultira padom sistoličkog i dijastoličkog tlaka, a tako i smanjenja rizika za infarkt miokarda. Do infarkta miokarda dolazi zbog okluzije koronarnih arterija. Aterosklerotska lezija često kalcificira što je rezultat lokalnih tkivnih faktora, a ne cirkulirajućeg kalcija (41).

Spomenuti učinak kalcija na snižavanje krvnog tlaka ipak bi mogao biti jedan od mehanizama nastanka nuspojava, kako navode neke studije. Naime, sistolički tlak se naglo spusti, i do 10 mm Hg, ukoliko se kalcij aplicira intravenski (42). Međutim, aplicirani oralno, suplementi kalcija kod starijih osoba smanjuju redukciju sistoličkog tlaka u jutarnjim satima za oko 6-9 mm Hg za razliku od placeba. U zdravih osoba zabilježen je ranojutarnji pad krvnog tlaka te za vrijeme spavanja, a kod starijih osoba tlak padne i nakon obroka. Tako je i dizajnirana studija koja je pratila sistolički tlak i serumsku koncentraciju kalcija u starijih osoba prije obroka te 2, 4 i 6 h nakon obroka prilikom čega je jedna skupina dobila suplement kalcija, a druga je bila placebo skupina. Uočen je smanjeni pad sistoličkog tlaka kod grupe koja je primala kalcij (43).

Nadalje, poznato je da estrogen održava homeostazu kalcija i fosfata (Slika 2). U menopauzi, pogotovo u njezinim ranijim stadijima, opadanje koncentracije estrogena povećava inhibitorni efekt citokina uključujući IL-1, IL-6 i TNF-alfa koji djeluju na resorpciju kosti putem

osteoklasta. Kao rezultat, više je kalcija i fosfata dostupno u cirkulaciji koji onda djeluju i na paratiroidni hormon. S jedne strane, povećana koncentracija kalcija smanjuje lučenje PTH, a povećanje fosfata će zahtijevati lučenje PTH i time antagonistički povećati njegovu koncentraciju. Istodobno, povišenje fosfata će povećati i koncentraciju fibroblastnog čimbenika rasta (FGF-23) koji će onda utjecati na smanjenje lučenja PTH kako bi se zaštitilo daljnje otpuštanje kalcija i fosfata iz kosti. No, također će smanjiti koncentaciju $1,25(OH)_2D_3$ kako bi se smanjila apsorpcija kalcija i fosfata iz crijeva. Tako će, zaključno, koncentracija PTH-a biti nepromijenjena unatoč resorpciji kostiju i oslobađanju kalcija i fosfata. Povećanje koncentracije kalcija će onda rezultirati njegovom ekskrecijom putem bubrega. Prilikom korištenja suplemenata kalcija, povećavamo koncentraciju kalcija i fosfata u krvi i posljedično dolazi do njegova premještanja izvan kostiju, uključujući koronarne arterije (44).



Slika 2. Pretpostavljeni mehanizam nastanka nuspojave na kardiovaskularni sustav. (preuzeto: Karolina Paziana, Michael Pazianas (2015). Calcium supplements controversy in

osteoporosis: a physiological mechanism supporting cardiovascular adverse effects. Endocrine. 2015 Apr;48(3):776-8.)

4.1.5.3. Utjecaj na gastrointestinalni sustav

Suplementi kalcija mogu uzrokovati gastrointestinalne probleme, najviše konstipaciju, ali i nadimanje i plinove, ukoliko je korišten kalcijev karbonat. Iako ih se ubraja u manje neugodne nuspojave, pokazalo se da često uzrokuju prekid u korištenju . Kod citratnog oblika takvi problemi nisu uočeni.

Već spomenuti problem nepovjerljivih rezultata studija do kojeg dolazi prilikom korištenja podataka koje su pacijenti samostalno izvještavali, prikazan je i u studiji Lewisa i suradnika. Naime, ispitanici su često gastrointestinalne nuspojave povezivali sa simptomima infarkta miokarada što je davalo netočne rezultate. Tako je 3,6 % ispitanika izvjestilo o simptomima infarkta miokarda u skupini koja je koristila suplemente kalcija, dok je u placebo skupini taj postotak bio manji, 2,1%. Nakon korekcije rezultata, pojavnost infarkta miokarda pala je na 2,4%, odnosno na 1,6% u placebo skupini. Veća pojavnost gastrointestinalnih nuspojava bila je uočena kod ispitanika koji su primali kalcij (14,1%), za razliku od placeba (10,0%). Također se došlo do podatka iznenađujuće velikog broja prijema u bolnicu zbog abdominalnih problema i to 6,8% u skupini koja je uzimala kalcij kroz 5 godina te 3,6% u placebo skupini. Zapanjujuća činjenica jest da je postotak bolničkih prijema u ispitivanim grupama bio veći od postotka pozitivnog utjecaja suplemenata kalcija na prijelom kuka (45).

4.1.5.4. Rak prostate

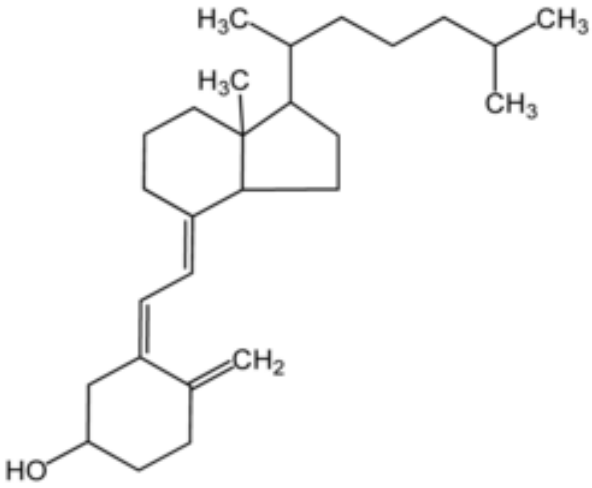
Istraživanja u Finskoj pokazala su da dnevni unos kalcija u dozama većim od 2 000 mg može biti povezan s povećanim rizikom od razvoja raka prostate za čak 3 do 4 puta u odnosu na doze manje od 500 mg (46). Brojne druge studije potvrdile su slično, neke studije su navele kako taj rizik ipak nije preveliki, dok neka istraživanja uopće ne nalaze značajniju poveznicu. Točan mehanizam još se ne zna, no pretpostavlja se da ima veze s vitaminom D jer visoke razine kalcija u organizmu uzrokuju smanjenje razine kalcitriola, aktivnog oblika vitamina D, koji je pak pokazao zaštitnu ulogu u procesu razvoja raka. Svakako su potrebna dodatna istraživanja kako bi se sve potvrdilo.

4.2. Vitamin D

Vitamin D otkriven je početkom 20. stoljeća istražujući rahitis, metaboličku bolest kostiju koju karakterizira zaostajanje u rastu i deformacija dugih kostiju, a koju uzrokuje manjak kalcija, fosfora i vitamina D (Slika 3). Vitamin D se svrstava u vitamine topljive u mastima, iako se po većini obilježja radi o hormonu zbog njegove steroidne strukture (Slika 4). Osnovna mu je funkcija kontrola razine kalcija i fosfora u organizmu, a dolazi u dva fiziološka oblika : vitamin D_2 (ergokalciferol) i vitamin D_3 (kolekalciferol). Vitamin D_2 nastaje u beskralježnjacima, biljkama i gljivama iz provitamina ergosterola u reakciji sa sunčevom svjetlosti, a vitamin D_3 sintetizira se u koži preko 7-dehidrokolesterola, prekursora kolesterola, a prirodno je prisutan u ribama kao što su losos, skuša, haringa. Oba oblika imaju istovjetna biološka djelovanja.

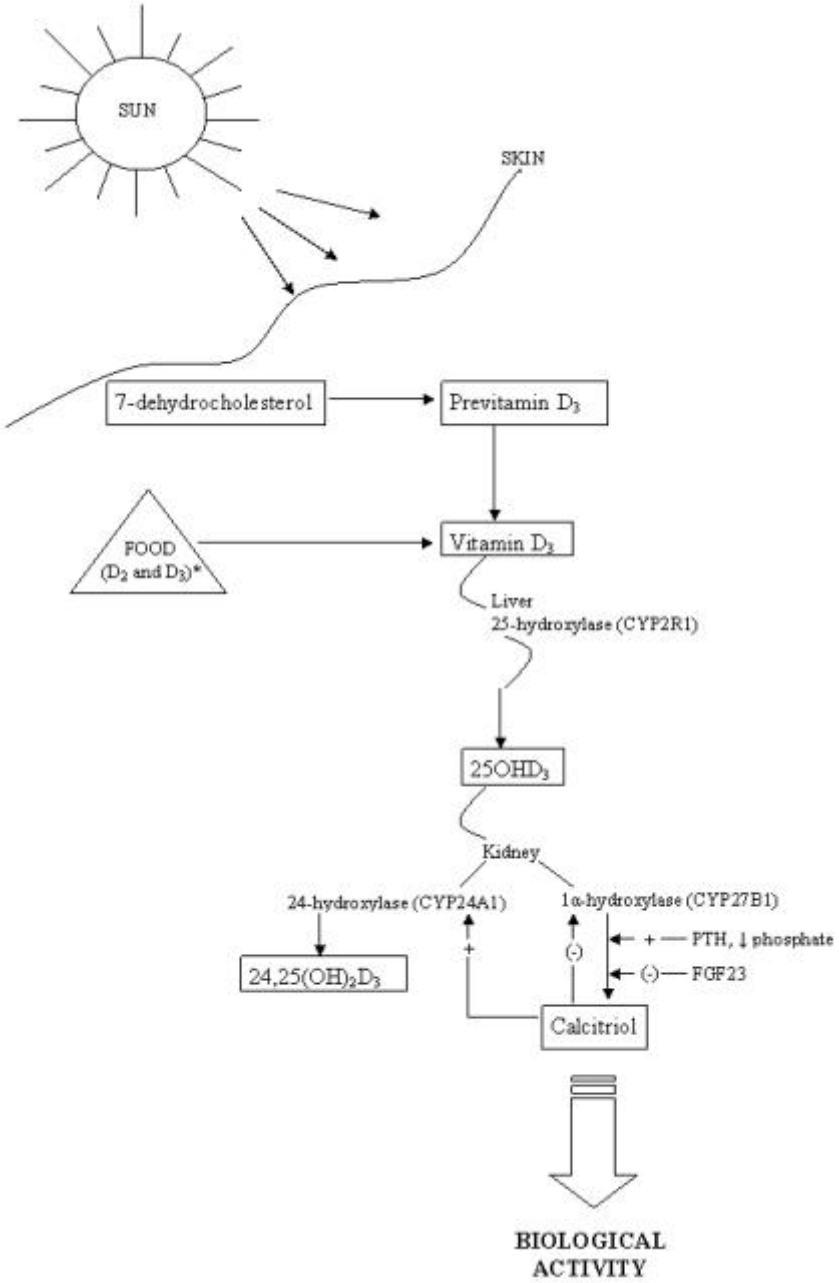


Slika 3. Rahitis (preuzeto: http://chronik1936-1945.at/ww2-1943/2.Weltkrieg/ueber-mittelohrentzuendung-und-rachitis/)



Slika 4. Struktura kolekalciferola (preuzeto: http://www.tablicakalorija.com/vitamini/vitamin-d.html)

4.2.1. Metabolizam vitamina D



Slika 5. Metabolizam vitamina D (preuzeto: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL i sur.. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.)

Prilikom izlaganja sunčevoj svjetlosti, pod utjecajem UVB zračenja, epidermalna zaliha 7-dehidrokolesterola (provitamin D_3) se fotolizira u prekolekalciferol (previtamin D_3) koji je nestabilan i pod utjecajem tjelesne temperature brzo izomerizira u kolekalciferol (D_3). Ako se vitamin D unosi hranom, oslobađa se probavom u želucu i crijevima gdje se uklapa u micele i tako prenosi do crijevnih resica gdje se apsorbira pasivnom difuzijom. Nakon apsorpcije, vitamin D se uklapa u hilomikrone i prenosi specifičnim proteinima do jetre preko limfnog sustava i krvotoka (Slika 5).

Vitamin D koji ulazi u organizam putem kože, hrane ili dodataka prehrani inertan je i zahtjeva hidroksilaciju u jetri do $25(OH)D_3$ (25-hidroksikolekaciferol, kalcidiol). U tom obliku može biti uskladišten do 2 mjeseca u adipoznom i mišičnom tkivu. Spomenuta hidroksilacija se događa uz pomoć $25(OH)D_3$-hidroksilaze, enzima koji se nalazi u jetrenim mikrosomima i mitohondriju. Vitamin D_2 se hidroksilira na C-24, a vitamin D_3 na C-25 položju. Aktivnost enzima se smanjuje sa prisutnošću žučnih soli, inzulina i kalcitriola u crijevima i bubrezima.

$25(OH)D_3$ zahtjeva daljnju hidroksilaciju u bubrezima uz pomoć 25-hidroksivitamin-D_3-1α-hidroksilaze na C-1 položaju do aktivne forme vitamina D $1,25(OH)_2D_3$ (1,25-dihidroksikolekalciferol, kalcitriol). Stvaranje aktivnog oblika u bubrezima regulirano je mehanizmom povratne sprege u koji su uključeni paratiroidni hormon kojeg izlučuje doštitna žlijezda, kalcitonin štitne žlijezde, koncentracija kalcija, fosfata i koncentracija samog kalcitriola. Tako je, prilikom niskih razina kalcitriola ili niskih razina kalcija, aktivnost bubrežne 1-hidrokislaze na maksimumu, a pri visokim razinama kalcitriola i visokim razinama kalcija, situacija obrnuta. Ujedno, ako je povećana koncentracija kalcija u krvi, izlučuje se kalcitonin kojeg proizvodi štitna žlijezda te se smanjuje apsorpcija kalcija (kalcij se ne apsorbira nego se izlučuje). U bubrezima također dolazi i do hidroksilacije na C-24 položaju uz pomoć 25-hidroksivitamin-D_3-24-hidroksilaze i pri tom nastaje $24,25(OH)_2D_3$.

Jetra ima sposobnost kataboliziranja vitamina D u visoko polarne produkte koji se izlučuju u žuč, a većina je konjugirana s glukuronskom kiselinom. Samo mali dio vitamina D se izlučuje u žuč u nepromijenjenom obliku, odnosno ¾ vitamina D se katabolizira i izlučuje bez da se skladišti u tijelu ili metabolizira u $25(OH)D_3$. Glavni produkt metabolizma kalcitriola je kalcitroična kiselina, no ima i drugih hidroksiliranih te oksidiranih metabolita. Manji dio vodotopljivh konjugata vitamina D izlučuje se urinom.

4.2.2. Izvori vitamina D

4.2.2.1. Prirodni izvori vitamina D

Najveći izvor vitamina D je sunčeva svjetlost i to UVB zračenje valne dužine od 290 do 320 nm. Tako proizveden vitamin D se zadržava u organizmu barem dva puta dulje od onog unesenog oralno. Čimbenici koji utječu na sintezu vitamina D u koži su godišnje doba, doba dana, oblačnost, smog, količina melanina u koži, korištenje kreme za sunčanje, pokrivenost odjećom. Tako npr. potpuna naoblaka smanjuje UV zračenje za 50 %, a hlad za 60 %. UVB zračenje također ne prolazi kroz staklo pa izlaganje suncu u unutarnjim prostorima, preko prozora, ne rezultira sintezom vitamina D. Obzirom na zabrinutost od rizika pojave raka kože, mnoge osobe se uopće ne izlažu suncu, a mnoge se štite dodatnom odjećom i kremama sa zaštitnim faktorom, što posljedično blokira sintezu vitamina D. Međutim, ljudi većinom ne nanose dovoljne količine kreme za sunčanje i ne nanose ih pravilno i na cijelo tijelo, stoga koža ipak uspijeva sintetizirati vitamin D i prilikom njihova korištenja.

Prirodni izvori vitamina D su ulje jetre bakalara, ribe (srdela, losos, tuna, bakalar, haringa), goveđa jetra, maslac, žutanjak, žitarice, sirevi, gljive (šampinjoni i shitake), mlijeko i mliječni proizvodi. Plava riba, posebice srdela i skuša, sadrži veće količine vitamina D, dok ga rakovi, školjke i bijela riba sadrže u tragovima.

4.2.2.2. Hrana obogaćena vitaminom D i dodaci prehrani

Današnje tržište nudi i obogaćene prehrambene proizvode poput margarina, mlijeka, cjelovitih žitarica i voćnih sokova koji osiguravaju potreban unos vitamina D. U tako obogaćenoj hrani, ali i u dodacima prehrani, vitamin D je dostupan i u obliku ergokalciferola i kolekalciferola. Oba se smatraju ekvivalentima, međutim neka istraživanja pokazuju da je pri visokim dozama vitamin D_2 manje učinkovit.

Vitamin D lako oksidira kada je izložen svjetlu i toplini, stoga se, prilikom obrade hrane na višim temperaturama, dio gubi. Zato je bitno čuvati namirnice bogate vitaminom D u hladnjaku te dalje od jakog svjetla.

Tablica 5. Izvori vitamina D. (preuzeto: Michael F. Holick, Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari i sur. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab (2011) 96 (7).)

Cod liver oil	~400–1,000 IU/teaspoon vitamin D_3
Salmon, fresh wild caught	~600–1,000 IU/3.5 oz vitamin D_3
Salmon, fresh farmed	~100–250 IU/3.5 oz vitamin D_3, vitamin D_2
Salmon, canned	~300–600 IU/3.5 oz vitamin D_3
Sardines, canned	~300 IU/3.5 oz vitamin D_3
Mackerel, canned	~250 IU/3.5 oz vitamin D_3
Tuna, canned	236 IU/3.5 oz vitamin D_3
Shiitake mushrooms, fresh	~100 IU/3.5 oz vitamin D_2
Shiitake mushrooms, sun-dried	~1,600 IU/3.5 oz vitamin D_2
Egg yolk	~20 IU/yolk vitamin D_3 or D_2
Sunlight/UVB radiation	~20,000 IU equivalent to exposure to 1 minimal erythemal dose (MED) in a bathing suit. Thus, exposure of arms and legs to 0.5 MED is equivalent to ingesting ~3,000 IU vitamin D_3.
Fortified foods	
Fortified milk	100 IU/8 oz, usually vitamin D_3
Fortified orange juice	100 IU/8 oz vitamin D_3
Infant formulas	100 IU/8 oz vitamin D_3
Fortified yogurts	100 IU/8 oz, usually vitamin D_3
Fortified butter	56 IU/3.5 oz, usually vitamin D_3
Fortified margarine	429 IU/3.5 oz, usually vitamin D_3
Fortified cheeses	100 IU/3 oz, usually vitamin D_3
Fortified breakfast cereals	~100 IU/serving, usually vitamin D_3
Pharmaceutical sources in the United States	
Vitamin D_2 (ergocalciferol)	50,000 IU/capsule
Drisdol (vitamin D_2) liquid	8,000 IU/cc
Supplemental sources	
Multivitamin	400, 500, 1,000 IU vitamin D_3 or vitamin D_2
Vitamin D_3	400, 800, 1,000, 2,000, 5,000, 10,000, and 50,000 IU

IU = 25 ng. [Reproduced with permission from M. F. Holick: *N Engl J Med* 357:266–281, 2007 (3). © Massachusetts Medical Society.]

Kao dodatak prehrani, vitamin D_3 se najčešće oblikuje u gel kapsule u tekućem obliku (raspršen u ulju lana ili maslinovom ulju), ali dostupan je i u obliku praha (u kapsulama i tabletama) te u nekapsuliranim tekućim oblicima (kapi). Poteškoće se javljaju pri odabiru medija za obogaćivanje zbog nestabilnosti i hidrofobnih svojstava kolekalciferola.

4.2.3. Preporučeni unos vitamina D

Za provjeru statusa vitamina D u organizmu koristi se 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) kao cirkulirajući oblik čije poluvrijeme eliminacije iznosi 2-3 tjedna. Za usporedbu, aktivna forma vitamina D, kalcitriol, ima poluvrijeme eliminacije oko 4 sata i stoga ne može dati odgovor o rezervama vitamina D u organizmu. Preporuka je da se 25-hidroksivitamin D prati u pojedinaca sa povećanim rizikom od mogućih nuspojava manjka vitamina D kao što je osteoporoza, dok za pojedince kod kojih ne postoji rizik, nema potrebe za mjerenjem.

Koncentracije 25-hidroksivitamina D u serumu koje se krecu oko 75 nmol/L (30 ng/ml) i više su normalne, nedovoljne (insufficiency) su one između 50 i 75 nmol/L (21-29 ng/ml), manjak (deficiency) se bilježi kod vrijednosti ispod 50 nmol/L (20 ng/ml), a sve ispod 25 nmol/L obilježava se kao teški manjak (severe deficiency) (47).

Suplementi vitamina D preporučuju se kako bi koncentracija 25(OH)D u serumu bila oko 75 nmol/L, što je posebno važno za pacijente sa dijagnozom osteoporoze. Mnogim takvim pacijentima bit će potrebna doza i veća od 800-1 000 IU dnevno, koju za osobe starije od 50 godina preporučuje National Osteoporosis Foundation. Prema istraživanjima iz 2010. godine, gornja granica za unos vitamina D iznosi 4 000 IU dnevno (48).

Tablica 6. Preporučeni unos vitamina D. (preuzeto: Holick MF, Gordon CM. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30.)

Life stage group	IOM recommendations				Committee recommendations for patients at risk for vitamin D deficiency	
	AI	EAR	RDA	UL	Daily requirement	UL
Infants						
0 to 6 months	400 IU (10 μg)			1,000 IU (25 μg)	400–1,000 IU	2,000 IU
6 to 12 months	400 IU (10 μg)			1,500 IU (38 μg)	400–1,000 IU	2,000 IU
Children						
1–3 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	2,500 IU (63 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
4–8 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	3,000 IU (75 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
Males						
9–13 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
14–18 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
51–70 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
>70 yr		400 IU (10 μg)	800 IU (20 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Females						
9–13 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
14–18 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
51–70 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
>70 yr		400 IU (10 μg)	800 IU (20 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Pregnancy						
14–18 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Lactation[a]						
14–18 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU

AI, Adequate intake; EAR, estimated average requirement; UL, tolerable upper intake level.

[a] Mother's requirement, 4,000–6,000 IU/d (mother's intake for infant's requirement if infant is not receiving 400 IU/d).

Biološka aktivnost 1 μg vitamina D, ekvivalentna je 40 IU.

IU = internacionalna jedinica je vrijednost koja označava biološku aktivnost i vrijednost od 1 IU vitamina D definira se kao aktivnost 0,025 μg kolekalciferola.

[serum] 2.5 nmol/L = 1 ng/mL

Tablica 6. prikazuje preporučene dnevne doze vitamina D po dobi, spolu i posebnim stanjima kao što su trudnoća i laktacija. Preporuke su bazirane na temelju mišljenja stručnjaka, konsenzusa i observacijskih studija. Tako je u slučaju djeteta do 1 godine dnevna preporuka za vitamin D 400 IU, kako bi se smanjio rizik pojave rahitisa i osiguralo zdravlje kostiju. Fetus dobiva vitamin D putem placente te nakon rođenja, obzirom na vrijeme polueliminacije 25(OH)D od 2-3 tjedna, dijete ima određene rezerve, ali nakon toga treba adekvatan unos putem sunca i majčinog mlijeka. Obzirom da majčino mlijeko ne sadrži dovoljnu količinu vitamina D koja je potrebna novorođenčetu, bitno ga je dodatno unositi, što se posebno odnosi na zimsko vrijeme kada je manji broj sunčanih sati. U prilog tome stoji studija u kojoj je kod 40 novorođenčadi i njihovih majki uočena koncentracija 25(OH)D vitamina ispod 25 nm/ml i to kod 76% majki i 81% novorođenčadi neovisno što su za vrijeme trudnoće majke uzimale vitamin D putem suplementa u dozi od 600 IU i pile dvije čaše mlijeka dnevno (49). Za djecu od 9 -18 godina potreban je, također, adekvatan unos vitamina D obzirom na nagli rast i izgradnju zdravih kostiju. Za skupinu od 19 -50 godina, preporuka je unos od 600 IU dnevno, a u slučaju potencijalnog rizika, razine 25(OH)D vitamine trebaju biti iznad 30 ng/ml te su stoga potrebne i više doze koje se kreću od 1 500-2 000 IU dnevno. Slično se odnosi i za dobnu skupinu od 50 - 70 godina.

4.2.4. Nedostatak vitamina D

Nedostatak vitamina D, odnosno hipovitaminoza D, dijagnosticira se, kako je već ranije navedeno, mjerenjem koncentracije 25-hidroksivitamina D u krvi (kalcidiol), prekursora aktivnog oblika, 1,25-dihidroksivitamina D, a ozbiljni manjak očituje se ukoliko je njegova koncentracija ispod 25 nmol/L.

Glavni čimbenici za razvoj nedostatka ili smanjenog stvaranja vitamina D su :

- nedovoljno izlaganje suncu tijekom duljih razdoblja (npr. osobe koje žive u staračkim domovima ili pojedinci sa zanimanjima koja su vezana za unutarnji prostor)

- nedovoljan unos vitamina D hranom
- poremećaj apsorpcije masti (nedostatak probavnih enzima, upalne bolesti crijeva, celijakija, cistična fibroza, jetrena oboljenja, kirurško odstranjeni dijelovi probavnog trakta)
- poremećaj metabolizma vitamina D (funkcionalna oštećenja u jetri i bubrezima)
- prehrana koja ne sadrži dovoljne količine vitamina D, a povezana je sa alergijom (intolerancija na laktozu) ili načinom prehrane (veganstvo)
- vrlo tamna boje kože koja je bogata melaninom (takvim osobama potrebno je 3-5 puta duže izlaganje suncu kako bi se stvorile iste količine vitamina D kao u osoba svjetlije puti (50)
- debljina (velika količina potkožnog tkiva kod osoba čiji je indeks tjelesne mase veći od 30kg/m2, zadržava više vitamina D i mijenja njegovo otpuštanje u krvotok)
- korištenje određenih lijekova kao što su kortikosteroidi, antifungici, antikonvulzivi i lijekovi za liječenje AIDS/HIV koji potiču katabolizam kalcidiola i kalcitriola (51)
- starija životna dob (organima kao što su jetra i bubrezi, smanjena je učinkovitost pretvorbe vitamina D u aktivan oblik)
- produljeno dojenje bez suplementacije vitaminom D

Nedostatak vitamina D očituje se u promjenama u koncentracijama kalcija i fosfata u organizmu, što ostavlja posljedice na kosti i njihov metabolizam. Naime, dolazi do smanjene apsorpcija kalcija i fosfata u crijevima, što rezultira povišenjem paratiroidnog hormona. Pojava sekundarnog hiperparatireoidizma ima za posljedicu otpuštanje kalcija iz kostiju i povećanje izlučivanja fosfata putem bubrega. Sve to dovodi do promjena u mikroarhitekturi kostiju, odnosno dolazi do gubitka mineralne koštane gustoće što rezultira osteopenijom i osteoporozom. Kod djece ovakvo stanje dovodi do rahitisa.

Simptomi, odnosno negativni učinci na zdravlje uslijed hipovitaminoze D jesu smanjena biosinteza i otpuštanje inzulina, što posljedično dovodi do dijabetesa, depresija, kroničan umor, slabost mišića (proksimalne skupine), difuzni bolovi u mišićima, poremećaj hoda (gegajući hod), gubitak tjelesne težine, bolesti srca, osteoporoza, neplodnost (vitamin D potiče

proizvodnju spolnih hormona), učestalije pojavljivanje autoimunih bolesti kao što su reumatoidni artritis, multipla skleroza, Chronova bolest.

Zanimljiv je i podatak kako je nedostatak vitamina D povezan sa nedostatkom magnezija. Naime, magnezij ima ulogu u pretvorbi vitamina D u njegov aktivni oblik, stoga su mnogi od simptoma nedostatka vitamina D zapravo simptomi nedostatka magnezija (konstipacija, grčevi u mišićima, nesanica, uznemirenost, lupanje srca) te nestaju ako se magnezij i vitamin D uzimaju zajedno (52).

Za odrasle osobe, kod kojih je ustanovljen nedostatak vitamina D u organizmu, National Osteoporosis Foundation savjetuje unos od 50 000 IU vitamina D tjedno kroz 8 - 12 tjedana kako bi koncentracija 25(OH)D u krvi dosegla koncentraciju od približno 30 ng/ml, a nakon toga se savjetuje doza održavanja od 1 500 - 2 000 IU/dan kako bi se održala željena koncentracija u krvi (6).

4.2.5. Toksičnost vitamina D

Priroda vitamina D, odnoso njegova topljivost u mastima, može rezultirati prekomjernim taloženjem i zadržavanjem u organizmu. Ukoliko koncentracija kalcidiola u krvi prijeđe 160 nmol/L, vrlo vjerojatno će se pojaviti neki od simptoma toksičnosti, odnosno „trovanja“ vitaminom D.

Najčešći simptomi hipervitaminoze D su dehidracija, mučnina, povraćanje, glavobolja, smanjen apetit (anoreksija), iritabilnost, konstipacija, umor, slabost mišića. Kod kroničnog predoziranja mogu se razviti i poremećaji osjetila, vrućica, žeđ, učestalo mokrenje, apatija, zastoj u rastu, infekcije mokraćnog sustava. Može doći i do promjena rezultata krvnih pretraga (povišene razine kreatinina u krvi), taloženja kalcija izvan kostiju, u krvnim žilama i zglobovima, vrtoglavice pa čak i kome (53).

Simptomi hipervitaminoze D pojavljuju se nekoliko mjeseci nakon pretjeranog unosa vitamina D. U gotovo svakom slučaju prehranom sa niskim količinama kalcija, prestankom uzimanja vitamina D te uz uzimanje kortikosterida, osoba se može oporaviti od hipervitaminoze kroz nekoliko mjeseci. Ipak, šteta koju su pretjerane količine vitamina D vrlo često uzrokovale na bubrezima, može biti nepovratna.

Bitno je napomenuti kako je vrlo tesko predozirati se vitaminom D putem hrane jer ona sadrži male doze. Također, pretjerano izlganje suncu ne može uzrokovati hipervitaminozu D. Nakon 20-ak minuta izloženosti suncu, postiže se ravnoteža te se spriječava daljnja sinteza vitamina D (54).

4.2.6. Uloga vitamina D

Razvojem molekularne biologije i raznih dijagnostičkih metoda otkrivene su brojne funkcije vitamina D. Osim tkiva i organa uključenih u homeostazu kalcija i fosfata, u brojnim drugim tkivima i stanicama otkriveni su receptori za vitamin D kao što su glatki mišići, srčani mišić, mozak, endokrine žlijezde, limfociti B i T, stanice tumora, folikuli kose, pluća, placenta, ovariji, testisi, retina, B stanice gušterače itd. Time je otvoreno pitanje povezanosti određenih bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, dijabetes, autoimune bolesti, karcinomi sa niskim statusom vitamina D u organizmu.

4.2.6.1. Metabolizam kalcija

Najvažnija uloga vitamina D, i to u obliku kalcitriola, jest održavanje ravnoteže kalcija u organizmu. Jedan od mehanizama jest poticanje apsorpcije kalcija duž cijelog tankog crijeva, s najvećom aktivnošću u duodenumu i jejenumu. Kalcitriol također održava razinu fosfata u organizmu te djeluje u suradnji sa paratiroidnim hormonom. Paratiroidni hormon se luči kada je razina kalcija u plazmi niska i tada stimulira enzim 25(OH)D-1α hidroksilazu kako bi se proizvelo što više kalcitriola koji će posljedično utjecati na apsorpciju kalcija. Također, zajedno pospješuju reapsorpciju kalcija u distalnim tubulima bubrega. Ukoliko taj mehanizam ne osigura homeostazu kalcija, dolazi do povlačenja (resorpcije) kalcija iz kosti, tj. do demineralizacije, čime se postiže njegova potrebna razina u krvi.

4.2.6.2. Zdravlje kostiju

Dostatne razine vitamina D održavaju kosti zdravima i jakima te mogu spriječiti rahitis kod djece, osteoporozu u starijih i neaktivnih ljudi, žena u menopauzi i pojedinaca na kroničnoj terapiji sterodima. Učinkovitost vitamina D u prevenciji prijeloma kostiju pokazale su brojne

studije. Ispitivanja u osoba starijih od 60 godina, u kojima je korištena doza od 700-800 IU vitamina D na dan, sa ili bez suplementacije kalcijem, pokazala su smanjenje rizika od frakture kuka od 26% u odnosu na placebo ili samo kalcij. Unos vitamina D u nižim koncentracijama, od oko 400 IU dnevno, nije pokazao takav povoljan učinak. Također je uočeno kako vitamin D u dnevnoj dozi od 700 - 1 000 IU smanjuje rizik od pada starijih osoba za 19%, dok koncentracija 25-hidroksivitamina D u serumu manja od 60 nmol/l ili unos niži od 700 IU dnevno nema takav protektivan učinak (55, 56).

Spomenute koncentracije 25-hidroksivitamina, koje bi zajamčile zdravlje kostiju, bitno je pratiti kako ne bi bile niske, što bi za posljedicu imale porast koncentracije paratiroidnog hormona u serumu i resorpciju kostiju. Prateći upravo koncentraciju 25-hidroksivitamina, studije su potvrdile kako njegova koncentracija mora biti barem 31 ng/mL, odnosno kretati se između 37–42 ng/mL. Randomizirane studije u kojima je serumska koncentracija bila u spomenutim razmjerima pokazele su pozitivan utjecaj vitamina D na smanjenje loma kostiju dok studije u kojima je koncentracija bila ispod 19.9 ng/ml nisu pokazale takav učinak (57).

Bilo je i studija koje nisu ukazale na prevelik pozitivan utjecaj vitamina D na prevenciju loma kostiju. Jedna od njih bila je meta analiza iz 2010. godine u kojoj u 7 izdojenih randomizirano kontroliranih slučajeva nije uočena razlika u prevenciji loma kuka kod osoba koje su uzimale manje od 800 IU vitamina D, ali i kod onih koje su uzimale više od 800 IU (59).

Bitna činjenica, koju nipošto ne treba zanemariti je trenutno zdravstveno stanje ispitanika koji sudjeluju u studijama zbog čega rezultati često znaju biti različiti. Tako nije svejedno da li je kod pacijenata koncentracija 25-hidroksivitamina D ispod 25nmol/L izmjerena ljeti ili zimi. Također u zdravog pojedinca, dodatni unos vitamina D neće dodatno doprinijeti puno za kosti.

4.2.6.3. Imunološki odgovor

Vitamin D utječe na imunološki odgovor makrofaga te sudjeluje u aktivaciji T i B limfocita. Također, utječe na imunitiet poticanjem proizvodnje katelicidina, antimikrobnog peptida koji neutralizira infektivne agense, te kontrolira i spriječava imunološki sustav da napadne vlastito tijelo.

4.2.6.3.1. Utjecaj na prehladu i gripu

Brojna istraživanja povezuju vitamin D sa smanjenjem pojave gripe, prehlade i brojnih respiratornih infekcija. Prisutnost patogenih mikroorganizama izaziva proizvodnju hidroksilaze koja pretvara 25(OH)D u 1,25(OH) $_2$D te se izlučuju epitelne stanice i makrofazi koji pojačano proizvode antimikrobne peptide i na taj način oštećuju lipoproteinske membrane patogena. Taj je mehanizam kod dostatne koncentracije vitamina D u serumu povezan s boljom obranom organizma pa se zaključuje da je veća pojavnost gripe u zimskim mjesecima povezana s nedostatnom sintezom vitamina D zbog slabije izloženosti suncu. Posebno važan utjecaj vitamin D ima na smanjenje infekcija kod oboljelih od astme i kronične opstruktivne plućne bolesti (59).

4.2.6.3.2. Autoimune bolesti

Vitamin D je bitan za akitivaciju T stanica koje se onda mogu pretvoriti u dva tipa imunoloških stanica: „stanice ubojice“ koje napadaju i uništavaju patogene mikroorganizme ili stanice koje pomažu imunološkom sustavu da „zapamti“ patogeni mikroorganizam kako bi ga mogao brže prepoznati i djelovati kada se opet pojavi u organizmu. No, aktivne T stanice se mogu namnožiti do te mjere da uzrokuju upalni proces, do čega može doći nakon transplantacije organa, a prilikom čega T stanice vide transplantirani organ kao „strano tijelo“. Također i kod autoimunih bolesti, T stanice doživljavaju stanice tijela kao strane te ih napadaju. Istraživanja su pokazala kako postoji veza između nedostatka vitamina D i autoimunih bolesti kao što su multipla skleroza, dijabetes, reumatoidni artritis, psorijaza i različiti ekcemi na koži te upalne promjene crijeva. Pri tome treba napomenuti kako se radi o visokim dozama koje, kao nuspojavu, posljedično imaju hiperkalcijemiju.

Među prvim studijama na tom polju, uočena je poveznica između multiple skleroze i gegorafske širine, odnosno izloženosti suncu. Tako su osobe koje žive u području sa manje sunčanih dana u godini, te posljedično manjom proizvodnjom vitamina D preko kože, izložene većem riziku pojavnosti multiple skleroze. Izuzetak su bile osobe koje su konzumirale velike količine ribe te osobe sa genskim varijacijama (60). Veza između geografske širine i pojavnosti bolesti, uočena je i kod drugih autoimunih bolesti kao što su inflamatorne bolesti crijeva i dijabetes tipa 1. Dodatni dokaz ovisnosti o izloženosti suncu bila je i poveznica između mjeseca rođenja i pojavnosti bolesti. To se odnosilo na sjevernu

hemisferu gdje je uočen povećan rizik za pojavu bolesti prilikom rođenja u 4.mjesecu za razliku od 10. i 11. mjeseca (61).

Obzirom da izloženost suncu nije jedini izvor vitamina D, pratio se i njegov unos putem hrane i dodataka prehrani. Tako je uočeno kako je pojavnost reumatoidnog artritisa smanjena prilikom adekvatnog unosa vitamina D. Također je pokazano kako unos vitamina D u ranom djetinjstvu smanjuje rizik nastanka dijabetesa tipa 1 do 30% (62). Smatra se kako je unos vitamina D za vrijeme trudnoće također bitan u prevenciji nastanka dijabetesa kod djeteta, no još nema dovoljno čvrstih dokaza za to.

Obzirom da je teško procijeniti koliki je točan unos vitamina D putem sunca, hrane i vitamina D, studije su se najčešće koristile serumskim koncentracijama $25(OH)D_3$ vitamina kako bi se utvrdila poveznica sa autoimunim bolestima. Tako je u brojnim studijama i pokazano kako je niža koncentracija $25(OH)D_3$ vitamina povezana sa većom pojavnosti navedenih bolesti.

U obzir svakako treba uzeti i polimorfizme receptora za vitamin D pa su tako proučavana četiri dobro poznata polimorfizma s kojima se traži poveznica sa autoimunim bolestima, a to s ApaI, BsmI, TaqI, and FokI (63).

Unatoč pozitivnim učincima vitamina D na autoimune bolesti u eksperimentalnim modelima, u kliničkoj praksi se upotreba visokih doza vitamina D koristi jedino kod tretiranja psorijaze dok je sve drugo još u fazi istraživanja.

4.2.6.3.3. Multipla skleroza

Protokol liječenja visokim dozama vitamina D_3 razvio je prije 15-ak godina brazilski neurolog i profesor Cicero Galli Coimbra, a dosad su uz pomoć ovog tretmana zabilježeni brojni slučajevi usporavanja bolesti, smanjenje simptoma i dovođenje u remisiju. Princip je da se daje dnevna doza od minimalno 10 000 IU, koja se s vremenom postupno povećava kako bi se dobio željeni efekt i povlačenje bolesti. Prije nekoliko godina, dr. Coimba je došao do idealne doze koja supresira autoimuni napad, a to je 1 000 IU vitamina D_3 po kilogramu težine (64). Prilikom provođenja protokola, važno je držati se određene vrste prehrane pa je tako neophodno iz prehrane isključiti namirnice bogate kalcijem, poput mlijeka i mliječnih proizvoda, ali i sličnih proizvoda obogaćenih kalcijem poput rižinog ili sojinog mlijeka. Ukoliko se poduzmu sve potrebne mjere opreza, uz dovoljno hidracije (minimalno 2,5 litre

tekućine dnevno), tako visoke doze vitamina D smatraju se sigurnima, navodi Coimbra. Protokol se, naravno, mora provoditi pod liječničkom kontrolom i uz vitamin D obično je potrebno uzimati i druge suplemente kao što su vitamin B_2, magnezij glicinat, vitamin K_2, omega 3, cink, B_1 i drugi.

4.2.6.3.4. Psorijaza

Kod bolesnika koji boluju od psorijaze, uobičajeno propisana terapija uključuje izlaganje UV zrakama (fototerapija) te korištenje različitih lokalnih pripravaka (kortikosteroidne kreme, vitamin D kreme itd.) Plak psorijaza (psorijaza vulgaris) najčešći je oblik psorijaze karakteriziran crvenilom i zadebljanjem kože i upravo korištenje krema koje sadrže vitamin D utječu na rast stanica kože te zaustavljaju upalni proces. U studiji iz 2013. godine sudjelovalo je 34,808 ispitanika iz 177 randomizirano kontroliranih slučajeva i zaključeno je kako su kortikosteroidi jednako učinkoviti kao i kreme s vitaminom D koje uzrokuju i manje iritacija kože te imaju manje nuspojava (65).

U prilog vitaminu D ide i studija koja je usporedila 43 bolesnika s psorijazom i 43 sukladna kontrolna ispitanika te je utvrđeno kako je serumska razina vitamina D (25OH)D) bila značajno niža u ispitanika s psorijazom (66). Međutim, potrebna su dodatna istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se mogao bolje utvrditi jasan patofiziološki mehanizam te značaj manjka vitamina D kao rizičnog čimbenika za pojavu psorijaze.

4.2.6.3.5. Reumatoidni artritis

Unatoč pozitivnom učinku kolekalciferola na reumatoidni artritis u eksperimentalnim modelima, malo je studija učinjeno kako bi se sa sigurnošću mogao dokazati utjecaj vitamina D na aktivnost bolesti. Ipak uočena pozitivna iskustva, kao što je npr. slučaj u studiji Dehghana i suradnika u kojoj je korištenjem kolekalciferola uočeno smanjenje pogoršanja bolesti u jednog pacijenta na njih deset (67), potiču na daljnje proučavanje. Ergokalciferol, manje potentni oblik vitamina D nije pokazao povoljan učinak na aktivnost bolesti (68).

4.2.6.3.6. Metabolizam inzulina

Diabetes tipa 2 karakterizira visoka koncentracija glukoze u krvi zbog inzulinske rezistencije i samog deficita inzulina. Prehrana i životni stil uvelike utječu na samu bolest, no u zadnje vrijeme se dosta istražuje upotreba suplemenata vitamina D u prevenciji dijabetesa. Tako je 70-ih godina prošlog stoljeća u istraživanjima na životinjama pronađen receptor u gušterači za aktivni oblik vitamina D. Velike količine kalcija se nakupljaju u stanicama kada nedostaje vitamin D u organizmu te kada se otpušta paratiroidni hormon u velikim količinama. Pretjerano nakupljanje kalcija u masnim stanicama uzrokuje pretjeranu proizvodnju kortizola, hormona koji neutralizira djelovanje inzulina. Nakupljanje kalcija u masnim i mišičnim stanicama također sprječava sintezu specifičnog proteina koji pomaže u prijenosu šećera, a reguliran je inzulinom pa se tako kod nedostatka vitamina D stvara premalo tog proteina i inzulin nema učinkovito djelovanje (69).

Što se dijabetesa tipa 1 tiče, dodatak vitamina D u prehrani djece smanjuje rizik njegova nastanka za 80 %. Istraživanja su tako pokazala da djeca, kojima nedostaje vitamina D te su oboljela od rahitisa, imaju 3 puta veći rizik od razvoja od šećerne bolesti (70).

Istraživanja na odraslima pokazala su kako kalcitriol ima ulogu zaštite i odgode propadanja β stanica gušterače, ali ne i obnove već propalih stanica tako da je pozitivan učinak suplemenata vitamina D vidljiv samo u početnim fazama bolesti. Tako je studija Li i suradnika pokazala protektivni učinak vitamina D u pacijeneta kod kojih bolest nije trajala duže od godinu dana (71).

4.2.6.4. Regulacija krvnog tlaka

Vitamin D utječe na razinu kalcija u krvi koji onda pomaže u regulaciji krvnog tlaka. Istraživanja su tako pokazala da optimalne razine vitamina D, koje posljedično utječu na zalihe kalcija i fosfata, smanjuju stopu smrtnosti od srčanih bolesti. $1,25(OH)_2D$ stimulira apsorpciju kalcija u stanice srčanog mišića, stoga njegov manjak smanjuje kontraktilnost srčanog mišića. Također, 1,25-dihidroksivitamin D smanjuje ekspresiju gena koji su zaslužni za stvaranje renina, enzima koji katalizira cijepanje angiotenzina I, a koji se dalje pretvara u angiotenzin II te potiče sužavanje žila, povećavajući time krvni tlak. Također, utječe na povećanje koncentracije natrija i posljedično zadržavanje vode (72).

Nedavna studija pratila je i metabolički sindrom, kojeg karakterizira skupina metaboličkih poremećaja koji se očituju kao inzulinska rezistencija, nakupljanje masnog tkiva u području trbuha, visoka razina kolesterola i povišen krvni tlak, pa je tako proučavala poveznicu između koncentracije 25-hidroksivitamina D i kardiovaskularnog rizika. U studiju su bila uključena 124 pacijenta s dijabetesom i kod 27.42% uočene su nedovoljne koncentracije vitamina D u organizmu, a kod čak 59.68% uočen je ozbiljan nedostatak. Povišen sistolički tlak te pojavnost metaboličkog sindroma također je bio u pacijenata sa nedostatkom vitamina D u odnosu na one koji su ga imali dovoljno (73).

4.2.6.5. Karcinom

U brojnim studijama razmatrana je veza između niske razine vitamina D i povećanog rizika karcinoma pluća, debelog crijeva, prostate, grudi i ovarija. Poznato je da stanicama raka nedostaje svojstvo diferencijacije i da se ubrzano dijele, a molekularna osnova za pretpostavku da vitamin D djeluje protiv nastanka raka leži upravo u njegovoj ulozi u transkripciji gena koji inhibiraju proliferaciju i apoptozu te potiču diferencijaciju. Vitamin D također inhibira angiogenezu u tumoru, proces stvaranja krvnih žila, čime se onemogućava dotok hranjivih tvari potrebnih tumoru za rast.

Studija iz 2006. godine obradila je podatke studija koje su proučavale utjecaj vitamina D na karcinome i obrađeno je 30 studija koje su se bavile karcinomom debelog crijeva, 13 karcinomom dojke, 26 karcinomom prostate, a 7 karcinomom jajnika. U 20 studija uočen je pozitivan utjecaj vitamina D kao zaštitnog faktora kod karcinoma debelog crijeva, kod karcinoma dojke pozitivan učinak bio je zabilježen u 9 studija, kod prostate u 13 te kod karcinoma jajnika u njih 5 (74). Istraživanje je također pokazalo povećanje rizika od nastanka raka u zemljama s manje sunčanih dana i posljedično nižim razinama vitamina D. Također je istražena pojavnost karcinoma po rasama i zaključeno je kako crna rasa ima skoro duplo manju serumsku koncentraciju hidroksivitamina D u krvi i ukoliko žive u geografskom području s manje sunčanih sati dnevno, podložniji su većem riziku pojavnosti karcinoma.

5. ZAKLJUČAK

Iz ljekarničke prakse uočljivo je kako broj bolesnika s osteoporozom raste. Osteoporozu karakterizira gubitak koštane mase i prijelomi, a upravo su prijelomi kuka najznačajniji zbog duljine oporavka, gubitka fizičke sposobnosti i zbog mogućnosti smrtnog ishoda. Unos kalcija i vitamina D pokazao je pozitivan utjecaj na prevenciju pojavnosti osteoporoze i na sprječavanje daljnjih komplikacija. Obzirom na laku dostupnost preparata, treba biti pod oprezom jer je niz istraživanja ukazao na moguće neželjene ishode primjene u slučaju nepravilnog doziranja ili pogrešne indikacije za primjenu. Gledajući s ekonomskog aspekta, ukoliko se izuzmu potencijalni rizici, suplementi kalcija i vitamina D isplativa su alternativa i povećavaju godine kvalitetnog života. No, ako se npr. kardiovaskularne nuspojave ipak uključe u priču, njihove posljedice mogu prevagnuti uspoređujući ih sa prijelomima. Ipak, ako se u obzir uzmu kombinacija farmakološke terapije i suplementa kalcija i vitamina D, benefit spriječavanja prijeloma dolazi u ravnotežu s potencijalnim kardiovaskularnim rizicima tako da se takva kombinirana terapija uzima kao najisplativija strategija kod liječenja (75). Iz tog razloga je vrlo bitno poznavati korist nadomjesne terapije kalcijem i vitaminom D u odnosu na potencijalni rizik primjene kako bi se osigurala najveća terapijska korist uz minimalni rizik od nuspojava.

6. LITERATURA

1. Booth A, Camacho P. A closer look at calcium absorption and the benefits and risks of dietary vs supplemental calcium. Postgrad Med j. 2013;125(6):73-81

2. Heaney RP, Dowell MS, Bierman J, Hale CA, Bendich A. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. Journal of the American College of Nutrition. 2001;20(3):239–46.

3. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. Nutrition in Clinical Practice. 2007;22(3):286–96.

4. Maalouf N, Heller H, Odvina C, Kim P, Sakhaee K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia : report of 3 cases and review of the literature. Endocr Prac. 2006;12(1):48-53

5. Talreja DB. Severe hypocalcemia following a single injection of denosumab in a patient with renal impairment. J Drug Assess.2012;1:30-3

6. National Osteoporosis Foundation.Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis 2014

7. Dong Sik Yoon, Young-Kyun Lee, Yong-Chan Ha, Ha-Young Kim. Inadequate dietary calcium and vitamin D intake in patients with osteoporotic fracture. J Bone Metab. 2016 May; 23(2): 55-61.

8. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis- its clinical features. J Am Med Assoc 1941; 116: 2465-74

9. World Health Organisation, Food and Agriculture Organisation of teh United Nations 1962 Calcium requirements : report of an FAO/WHO Expert Group, Rome, Italy, 23 to 30 -may 1961. In : World Health Organisation, ed. vol. 230, Geneva.

10. Cunha Lima G.A.,Araujo Lima P. D., Monteiro de Barros M.G.C.R. i sur. Calcium intake : good for the bones but bad for the heart? An analysis of clinical studies. Arch Endocrinol Metab. 2016;60/3

11. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. Ann Intern Med. 1997;126(7):497-504.

12. Binkley N, Krueger D, Buehring B. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?"

13. Consensus statement. The prevention and management of osteoporosis; Proceeding of Australian National Consensus Conference; Canberra, Australia. 23–24 October 1996.

14. Zhang ZQ, Ma XM, Huang ZW, Yang XG, Chen YM, Su YX. Effects of milk salt supplementation on bone mineral gain in pubertal Chinese adolescents: a 2-year randomized, double-blind, controlled, dose-response trial. Bone. 2014;65:69-76.

15. Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. Am J Med. Sep 2006;119(9):777-785.

16. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. Osteoporos Int. Aug 2008;19(8):1119-1123.

17. Kim KM, Choi SH, Lim S, Moon JH, Kim JH, Kim SW, et al. Interactions between dietary calcium intake and bone mineral density or bone geometry in a low calcium intake population (KNHANES IV 2008-2010). J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(7):2409-17.

18. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. Arch Intern Med. 2006;166(8):869-75.

19. C.M:Weaver, D.D. Alexander, C.J. Boushey i sur. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporos. Int (2016) 27:367-367

20. Verbrugge FH, Gielen E, Milisen K, Boonen S. Who should receive calcium and vitamin supplementation? Age Ageing. 2012;41(5):576-80.

21. Davies, K.M., Heaney, R.P., Recker, R.R. i sur. (2000) Calcium intake and body weight. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 85, 4635-4638.

22. Trowman, R., Dumville, J.C., Hahn, S., Torgerson, D.J. (2006) A systematic review of the effects of calcium supplementation on body weight. Br. J. Nutr. 95, 1033-1038.

23. Zhang X, Keum N, Wu K, Smith-Warner SA, Ogino S, Chan AT, Fuchs CS, Giovannucci EL. Calcium intake and colorectal cancer risk: Results from the nurses' health study and health professionals follow-up study. Int J Cancer. 2016 Nov 15;139(10):2232-42

24. Astrup, A. (2010) Calcium reduces risk of pre-eclampsia. Lancet. 376, 1986-1987.

25. Masoumi SZ, Ataollahi M, Oshvandi K. Effect of Combined Use of Calcium and Vitamin B6 on Premenstrual Syndrome Symptoms: a Randomized Clinical Trial. J Caring Sci. 2016 Mar 1;5(1):67-73

26. Sorensen MD, Eisner BH, Stone KL, et al. Impact of calcium intake and intestinal calcium absorption on kidney stones in older women: the study of osteoporotic fractures. J Urol 2012;187:1287-92.

27. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med 1993;328:833-8.

28. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med 2002;346:77-84.

29. Domrongkitchaiporn S, Sopassathit W, Stitchantrakul W, et al. Schedule of taking calcium supplement and the risk of nephrolithiasis. Kidney Int 2004;65:1835-41.

30. Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. Am J Med. 2002;112:343–347.

31. Reid IR, Horne A, Mason B, et al. Effects of calcium supplementation on body weight and blood pressure in normal older women: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:3824–3829.

32. Reid IR, Ames R, Mason B, et al. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2010;91:131–139.

33. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, Gamble GD, Grey A, ReidIR (2008) Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. BMJ 336:262-266.

34. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ. 2011;342:d2040.

35. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events : meta-analysis. BMJ.2010;341:c3691.

36. Paik JM, Curhan GC, Sun Q, et al. Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women. Osteoporos Int. 2014;25:2047-56

37. Downing L, Islam MA. Influence of calcium supplements on the occurrence of cardiovascular events. Am J Health Syst Pharm. 2013;70(13):1132-9

38. Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. Am J Epidemiol. 1999;149(2):151-61.

39. Khan B, Nowson CA, Daly RM, English DR, Hodge AM, Giles GG, et al. Higher dietary calcium intakes are associated with reduced risks of fractures, cardiovascular events, and mortality: a prospective cohort study of older men and women. J Bone Miner Res. 2015;30(10):1758-66.

40. Burt MG, Mangelsdorf BL, Srivastava D, Petersons CJ. Acute effect of calcium citrate on serum calcium and cardiovascular function. J Bone Miner Res. 2013;28(2):412-8.

41. R.P.Heaney, S. Kopecky, K.C.Maki, J. Hathcock, D. MacKay, T.C.Wallace (2012) A review of calcium supplements and cardiovascular disease risk. American Society for Nutrition. Adv. Nutr. 3:763-771

42. Nilsson IL, Rastad J, Johansson K, Lind L (2001) Endothelial vasodilatory function and blood pressure response to local and systemic hypercalcemia. Surgery 130:986-990

43. E.O. Billington, S.M. Bristow, G.D. Gamble, J.A. de Kwant, A. Stewart, B.V. Mihov, A.M. Horne, I.R. Reid (2016) Acute effects of calcium supplements on blood pressure: randomised, crossover trial in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2017 Jan;28(1):119-125

44. Karolina Paziana, Michael Pazianas (2015). Calcium supplements controversy in osteoporosis: a physiological mechanism supporting cardiovascular adverse effects. Endocrine. 2015 Apr;48(3):776-8.

45. Lewis JR, Zhu K, Prince RL. Adverse events from calcium supplementation: relationship to errors in myocardial infarction self-reporting in randomized controlled trials of calcium supplementation. J Bone Miner Res 2012; 27: 719–22.

46. Mitrou PN, Albanes D, Weinstein SJ, et al. A Prospective Study of Dietary Calcium, Dairy Products, and Prostate Cancer Risk (Finland). International Journal of Cancer 2007;120:2466–73. PMID: 17278090.

47. Adam JS, Hewison M. Update in vitamin D. J. Clin Endocrinol Metab. 2010 Feb;95(2):471-8

48. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.

49. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF 2007. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. Clin Pediatr (Phila) 46:42–44

50. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GB 2008 Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. J Nutr 138:1482–1490

51. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, Thummel KE. 2006 Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. J Clin Invest 116:1703–1712

52. Carpenter, T.O. (1988) Disturbances of vitamin D metabolism and action during clinical and experimental magnesium deficiency. Magnes. Res. 1, 131-139.

53. Hathcock, J.N., Shao, A., Vieth, R., Heaney, R. (2007) Risk assessment for vitamin D. Am. J. Clin. Nutr. 85, 6–18.)

54. Holick, M.F. (1995) Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. Am. J. Clin. Nutr. 61, 638S–645S.

55. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B: Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005, 293:2257-2264.

56. Jane A Cauley, Neeta Parimi, Kristine E Ensrud i sur. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the Risk of Hip and Nonspine Fractures in Older Men. J Bone Miner Res. 2010 Mar; 25(3): 545–553.

57. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. Am J Med. 2004;116:634–639.

58. Lai JK, Lucas RM, Clements MS, Roddam AW, Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. BMC Public Health. 2010 Jun 11;10:331.

59. Ginde, A.A., Mansbach, J.M., Camargo, C.A. (2009) Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch. Intern. Med. 169, 384-390.

60. Simpson S, Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B.. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2011) 82(10):1132–41.10.1136/jnnp.2011.240432

61. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S.. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2013) 84(4):427–32.10.1136/jnnp-2012-303934

62. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. Nutrients (2013) 5(9):3551–62.10.3390/nu5093551

63. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K.. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies. Cell Mol Immunol (2015) 12(2):243–52.10.1038/cmi.2014.47

64. Prof. Dr Cicero Galli Coimbra : Vitamin D protocol for multiple sclerosis 2012.

65. Mason A, Mason J, Cork M, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: an abridged Cochrane systematic review. J Am Acad Dermatol. 2013 Nov;69(5):799-807

66. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. J Am Acad Dermatol. 2012 Nov;67(5):931-8.

67. Dehghan A, Rahimpour S, Soleymani-Salehabadi H, Owlia MB.. Role of vitamin D in flare ups of rheumatoid arthritis. Z Rheumatol (2014) 73(5):461–4.10.

68. Hansen KE, Bartels CM, Gangnon RE, Jones AN, Gogineni J. An evaluation of high-dose vitamin D for rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol (2014) 20(2):112–4.10.1097/RHU.

69. Chiu, K.C., Chu, A., Go, V.L., Saad, M.F. (2004) Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am. J. Clin. Nutr. 79, 820-825.

70. Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M.R., Virtanen, S.M. (2001) Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet. 358, 1500-1503.

71. Li X, Liao L, Yan X, Huang G, Lin J, Lei M, et al. Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). Diabetes Metab Res Rev (2009) 25(5):411–6.10.1002/dmrr.977

72. Li, Y.C., Kong, J., Wei, M., Chen, Z.F., Liu, S.Q., Cao, L.P. (2002) 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J. Clin. Invest. 110, 229-238.

73. Alkhatatbeh MJ, Abdul-Razzak KK, Khasawneh LQ, Saadeh NA. High Prevalence of Vitamin D Deficiency and Correlation of Serum Vitamin D with Cardiovascular Risk in Patients with Metabolic Syndrome. Metab Syndr Relat Disord. 2017 Mar 27.

74. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF. The role of vitamin D in cancer prevention. Am J Public Health. 2006 Feb;96(2):252-61.

75. G. Hagen, T. Wisloff, I.S. Kristiansen (2016) The predicted lifetime costs and health consequences of calcium and vitamin D supplementation for fracture prevention-the impact of cardiovascular effects. Osteoporos Int. DOI 10.1007/s00198-016-3495-9