

**Nadica Laktašić-Žerjavić**

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Zagreb • Hrvatska

## **Uloga vitamina D i kalcija u liječenju osteoporoze**

### **The role of vitamin D and calcium in the management of osteoporosis**

Adresa za dopisivanje:

**prim. dr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić, dr. med.**

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Kišpatićeva 12 • 10000 Zagreb • Hrvatska  
nadica\_laktasic@yahoo.com

#### **Sažetak**

Članak daje pregled spoznaja o dva važna nositelja zdravlja kosti, kalciju i vitaminu D. Navedene su preporuke o

dijetalnom unosu i nadomjestcima kalcija i vitamina D u prevenciji i liječenju osteoporoze.

#### **Ključne riječi**

vitamin D; preparati kalcija; nadomjestci u prehrani; osteoporoza; pad; primarna prevencija

#### **Summary**

This paper reviews two cornerstones of bone health: calcium and vitamin D. Recent recommendations on dietary

intake and supplementation of calcium and vitamin D for prevention and treatment of osteoporosis are given.

#### **Keywords**

vitamin D; calcium compounds; dietary supplements; osteoporosis; accidental falls; primary prevention

#### **Uvod**

Dostatan dnevni unos kalcija i osiguranje dobrog statusa vitamina D u tijelu predstavljaju zdravi način života za kost, zajedno s vježbanjem i prestankom pušenja. Nedostatak vitamina D i nedostatan unos kalcija smatraju se čimbenicima koji pridonose razvoju osteoporoze i frakture (1). Nadoknada kalcija i vitamina D opće su prihvaćene mjere prevencije i osnovnog liječenja osteoporoze te temelj učinkovitosti ciljanog medikamentoznog lije-

čenja (1). Možemo reći da su smjernice brojnih stručnih društava i organizacija koje se bave osteoporozom jednoglasne u tom stavu, uz neke razlike u preporučenim dnevnim dozama. Temeljni cilj liječenja osteoporoze jest prevencija prijeloma, a osnovni čimbenici rizika za prijelom su smanjena mineralna gustoća kosti (BMD, engl. bone mineral density) i pad. Nesporno je da nutritivni deficit kalcija i/ili vitamina D predstavlja čimbenik rizi-

ka ubrzanog gubitka kosti, a nedostatak vitamina D jedan je od čimbenika rizika za pad i za razvoj sarkopenije. Sarkopenija je sindrom karakteriziran progresivnim i generaliziranim gubitkom mišićne mase i snage u starijoj

životnoj dobi, koja se povezuje s povećanim rizikom od smanjene tjelesne sposobnosti, smanjene kvalitete života, i smrti. Sarkopenija predstavlja i čimbenik rizika za pad, a time posredno i za prijelom (2, 3).

## Vitamin D

### Metabolizam i status vitamina D u tijelu

Vitamin D važan je u očuvanju zdravlja kosti. Iako se ova tvrdnja danas čini posve jasnom, ta je spoznaja stara tek stotinjak godina, odnosno tek je početkom 20. stoljeća otkriveno dvostruko podrijetlo vitamina D (endogeno, sintezom u koži, i egzogeno, unosom hrane) i spoznat je ljekovit učinak sunčanja, tj. izlaganja ultraljubičastim (UV) zrakama u liječenju rahitisa (4). Metabolizam vitamina D uključuje 41 metabolit (2, 5). Hranom unosimo vitamin D2 - ergokalciferol, koji je biljnog podrijetla, i vitamin D3 - kolekalciferol, koji je životinjskog podrijetla (masna riba). Iz hrane se vitamin D apsorbira putem hilomikrona u limfu i potom ulazi u cirkulaciju. Glavni izvor vitamina D je endogena sinteza vitamina D3 u koži (80 do 90 % potrebne količine vitamina D). Pod utjecajem UV-B zračenja, fotokemijskom reakcijom iz prekursora 7-dehidrokolesterola (7DHC - provitamin D3) nastaje prekolekalciferol (previtamin D3). Termalnom izomerizacijom u koži iz previtamina D3 nastaje vitamin D3 (kolekalciferol), koji ulazi u cirkulaciju. Dio u koži stvorenog vitamina D3 pohranjuje se u masnom tkivu za kasniju uporabu. Endogeni i egzogeni vitamin D metaboliziraju se na isti način, a u cirkulaciji se transportiraju vezani uz DBP (engl. vitamin D binding protein), koji je protein plazme sličan albuminu. Prva hidroksilacija nije ničim ograničena, a zbiva se u jetri vezano uz citokrom P450 na atomu C-25 pod djelovanjem mitohondrijskog enzima 25-hidroksilaze u 25(OH)D (25-hidroksivitamin D), koji predstavlja glavni cirkulirajući oblik vitamina D. Kada govorimo o vitaminu D, mislimo upravo na 25(OH)D. On odražava status vitamina D u tijelu jer mu je poluživot u plazmi 15 dana i njegova koncentracija korelira s pojavnošću sekundarnog hiperparatiroidizma, rahitisa i osteomalacije. Druga hidroksilacija događa se u bubregu na atomu C-1, pod djelovanjem mitohondrijskog enzima 1 $\alpha$ -hidroksilaze u 1,25(OH)<sub>2</sub>D (1,25-dihidroksivitamin D). On predstavlja aktivni oblik vitamina D tj. hormon D. Poluživot u plazmi mu iznosi 15 sati. Njegovo stvaranje potiče PTH (paratiroidni hormon), a koče ioni kalcija (Ca<sup>2+</sup>) i sami 1,25(OH)<sub>2</sub>D preko kočenja sinteze PTH i aktivnosti 1 $\alpha$ -hidroksilaze. Inaktivira se u bubregu, tako da ga enzim 24-hidroksilaza pretvara u inaktivni 24,25(OH)<sub>2</sub>D (24,25-dihidroksivitamin D) koji je topljiv u vodi i izlučuje se urinom. Slika 1. prikazuje metabolizam vitamina D. Hormon D u tkivima djeluje vežući se za receptor vitamina D (VDR) u stanici, koji je gotovo ubikvitarno prisutan u organiz-

mu, što mu daje obilježja pravog steroidnog hormona i upućuje na to da njegova uloga nije ograničena samo na metabolizam kalcija (6). Nedostatak vitamina D ovisno o težini klasificira kao insuficijencija ili deficijencija. U određivanju granične vrijednosti koncentracije vitamina D presudnu ulogu imala je utvrđena jasna i obrnuta povezanost između koncentracije vitamina D i PTH. Serumska koncentracija PTH pada kako raste serumska koncentracija 25(OH)D, a stabilizira se kada je koncentracija 25(OH)D oko 75 nmol/L (30 ng/ml). Stoga se suficijentnom ili dostatnom koncentracijom vitamina D (25(OH)D) smatra koncentracija  $\geq$  75 nmol/L (30 ng/ml). Koncentracije između 50 i 75 nmol/L (20 do 30 ng/ml) smatraju se nedostatkom (insuficijencijom) vitamina D. Vrijednosti 25(OH)D < 50 nmol/L smatraju se deficitom vitamina D i imaju jasan negativan učinak na kost. Vrijednosti 25(OH)D < 30 nmol/L smatraju se teškim deficitom vitamina D, dok vrijednosti 25(OH)D < 20 nmol/L uzrokuju ozbiljan poremećaj metabolizma kosti (rahitis ili osteomalaciju) i miopatiju D (7, 8, 9).

### Biokemijski pokazatelji u hipovitaminozu D

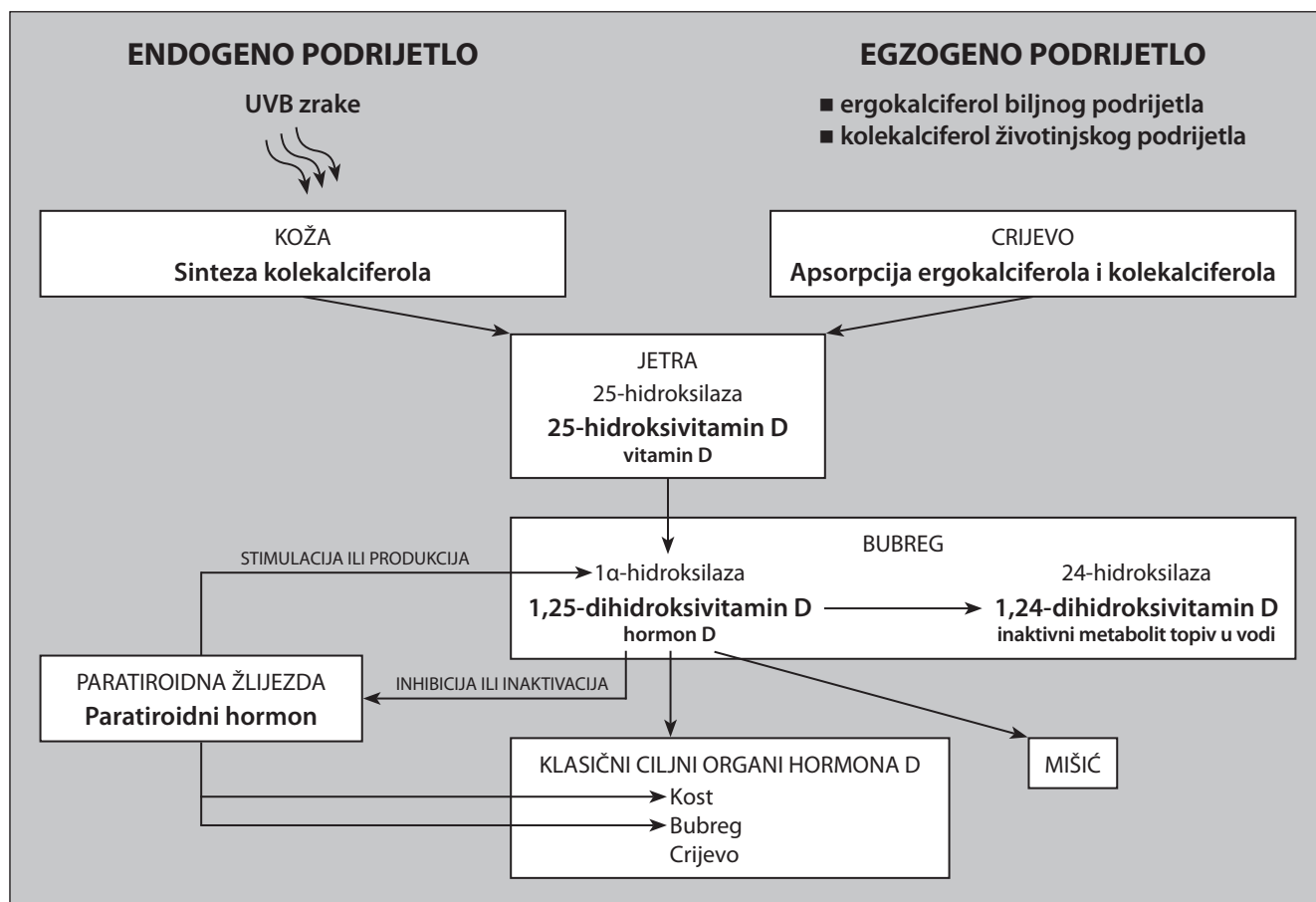
Negativan utjecaj neadekvatne koncentracije vitamina D na kost direktna je posljedica nedostatne apsorpcije kalcija u crijevu uslijed nedostatka hormona D (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Hipokalcemija ili tendencija hipokalcemiji uzrokuje porast PTH, što rezultira aktivacijom osteoklasta i ubrzanom resorpcijom i pregradnjom kosti s ciljem održanja normokalcemije pri čemu se prije svega gubi kortikalna kost. Obilježja hipovitaminoze D su sekundarni hiperparatiroidizam uz nisku vrijednost serumskog 25(OH)D, nisko normalan ili snižen serumski kalcij i snižen serumski fosfor. Hipofosfatemija je izražena i javlja se prije hipokalcemije, a nastaje zbog smanjene apsorpcije fosfata u crijevu, koja prati smanjenu apsorpciju kalcija, te zbog pojačanog izlučivanja fosfata bubrezima, što je posljedica direktnog utjecaja PTH na bubreg. S druge strane PTH zaustavlja kalcij u bubrezima, stoga hipofosfatemija obično prethodi hipokalcemiji. Uslijed PTH-om posredovane aktivacije osteoklasta povišeni su i markeri koštane pregradnje. Da bi se osiguralo zdravlje kosti (odnosno spriječio pad BMD-a), potrebna je koncentracija 25(OH)D od najmanje 50 nmol/L (2, 10).

### Biološki učinci hormona D na ciljna tkiva važna u prevenciji i liječenju osteoporoze, prijeloma i pada

Aktivnost hormona D ostvaruje se preko genomskog i negenomskog učinka. Negenomski učinak nastaje veza-

Slika 1. Metabolizam vitamina D

Figure 1. Vitamin D metabolism



njem za membranski VDR i očituje se brzo, već unutar nekoliko minuta, a dovodi do aktivacije intracelularnih enzima ili ionskih kanala modulirajući aktivnost stanice. Genomski učinak ostvaruje se sporo preko vezanja na visok ospecifični VDR u jezgri stanice, što u konačnici dovodi do moduliranja aktivnosti na vitamin D osjetljivog gena i time moduliranja sinteze njime regulirane bjelančevine, tj. događa *de novo* sinteza proteina pod utjecajem hormona D (6, 11).

Biološko djelovanje hormona D u crijevu ostvaruje se genomskim učinkom. Intestinalna apsorpcija kalcija važan je proces u homeostazi  $Ca^{2+}$  i odvija se najvećim dijelom u tankom crijevu (uglavnom ileumu), dvojako aktivnim transcelularnim transportom koji je u uglavnom reguliran hormonom D i pasivnim paracelularnim transportom. Posljednji ovisi o koncentracijskom i električnom gradijentu kroz epitel, nesaturacijski je i predominantan je kod adekvatnog unosa kalcija hranom, a njime se apsorbira najviše 10 do 15 % unesena kalcija (12). U aktivnom transcelularnom transportu hormon D, vežući se za nuklearni VDR crijevne epitelne stanice, dovodi do pojačane ekspresije bjelančevina esencijalnih u transcelularnom transportu kalcija. Hormon D potičući aktivni transport povećava pri određenom unosu kalcija efikasnost apsorpcije kalcija, odnosno ona raste s porastom koncentracije 25(OH)D do 80 nmol/L (2, 12, 13, 14). Za

efikasnu apsorpciju kalcija potreban je i dobar status vitamina D u tijelu i dostatan unos kalcija prehranom i/ili suplementima. Kod niskog unosa kalcija ukupna količina apsorbiranog kalcija je niska neovisno o statusu vitamina D, iako efikasnost apsorpcije raste s porastom koncentracije vitamina D. Gotovo je nemoguće ostvariti dovoljnu apsorpciju kalcija bez aktivne apsorpcije posredovane hormonom D, čak i pri vrlo visokom dnevnom unosu kalcija od nekoliko grama (13).

Biološko djelovanje hormona D na kost ostvaruje se genomskim učinkom. Kod nedostatnog unosa kalcija tj. u uvjetima niske vrijednosti  $Ca^{2+}$  u krvi, vrši se primarna funkcija hormona D u održavanju kalcemije, odnosno hormon D potiče diferencijaciju, sazrijevanje i aktivnost osteoklasta preko RANK/RANKL-signalizacije koja se smatra esencijalnom u osteoklastogenezi, dovodeći do razgradnje kosti te oslobađanja  $Ca^{2+}$  i  $HPO_4^{2-}$  u krv (15, 16).

Biološko djelovanje hormona D na mišić ostvaruje se genomski i negenomski. Negenomski učinak nastaje preko vezanja za membranski receptor i ostvaruje se brzo, već unutar nekoliko sekundi ili minuta, ubrzavajući transport  $Ca^{2+}$  i raspoloživu količinu  $Ca^{2+}$  za kontrakciju mišića. Genomski učinak hormona D u mišiću ostvaruje se preko visoko specifičnog VDR-a u stanici koji pokazuje genski polimorfizam i odgovoran je za dugotrajne

strukturne promjene u mišiću. VDR je prisutan na mišićnim vlaknima tipa II, a kod deficita vitamina D dolazi do atrofije mišićnih vlakana upravo tipa II, koja se brzo aktiviraju i odgovorna su za brzinu i snagu mišićne kontrakcije, a prva se aktiviraju pri padu (17, - 19).

### **Prevalencija nedostatka vitamina D i uzroci**

Brojne studije pokazuju da je nedostatak vitamina D prisutan u cijelom svijetu, u raznim populacijama ispitanika, što predstavlja važan javno-zdravstveni problem (20, 21). Najveća prevalencija teškog deficita vitamina D (izražena kao koncentracija  $25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ nmol/L}$ ) zabilježena je na području Južne Azije i na Srednjem istoku što je vjerojatno kulturološki uvjetovano smanjenim izlaganjem kože suncu (22, 23). Na području Europe najveća prevalencija nedostatka vitamina D zabilježena je na jugu (23, - 25). U Hrvatskoj je utvrđena visoka prevalencija nedostatka vitamina D u žena u postmenopauzi koje su se liječile od osteoporoze (79 % žena  $25(\text{OH})\text{D} < 75 \text{ nmol/L}$ ; 75 % žena  $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ ) (26). Slična i vrlo visoka prevalencija različitih stupnjeva nedostatka vitamina D zabilježena je i u hrvatskih žena u postmenopauzi koje se nisu liječile od osteoporoze (92 % žena  $25(\text{OH})\text{D} < 75 \text{ nmol/L}$ ; 63 % žena  $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ , 14 % žena  $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ nmol/L}$ ; prosječna koncentracija  $25(\text{OH})\text{D} 46,94 (\pm 16,77) \text{ nmol/L}$ ) (27). Utvrđeni status vitamina D u hrvatskih žena u postmenopauzi lošiji je nego u većini europskih zemalja (25). Dodatno zabrinjava činjenica da gotovo tri četvrtine hrvatskih žena u postmenopauzi ima koncentraciju vitamina D ispod one koja se smatra minimalnom za očuvanje zdravlja kosti, tj. manju od  $50 \text{ nmol/L}$ .

Starija životna dob, ženski spol, tamnija koža, manje izlaganje kože suncu i loše prehrambene navike, uz nepostojanje obogaćivanja hrane vitaminom D, predstavljaju glavne čimbenike povezane s nedostatkom vitamina D (7, 22, 23). Stvaranje vitamina D u koži pri izlaganju UVB-zrakama prije svega ovisi o kutu zenitnog pada sunčevih zraka tj. o zemljopisnoj širini i godišnjem dobu, a ne samo o dobu dana. Na području zemljopisnih širina iznad  $35^\circ$  sjeverne i južne (Hrvatska je smještena između  $42^\circ$  i  $46^\circ$  sjeverne zemljopisne širine) proizvodi se vrlo malo vitamina D u koži od 10. do 3. mjeseca u godini, bez obzira na izlaganje kože suncu. Stoga koncentracija vitamina D pokazuje sezonske varijacije. Najniža je u kasnu zimu i rano proljeće, a najviša u ljeto i ranu jesen (27, 28). Starenjem koža postaje sve tanja i ima manje prekursora vitamina D, čime se smanjuje kapacitet stvaranja vitamina D u koži. Također, starije osobe se manje kreću i manje izlažu kožu suncu. Stoga najniže izmjerene koncentracije vitamina D nalazimo upravo u starijih institucionalno smještenih osoba (29). Bubrežno zatajenje ima negativan utjecaj na drugu hidrosilaciju u bubregu i stvaranje hormona D, što se bilježi već pri smanjenju klirensa kreatinina ispod  $65 \text{ ml/min}$

(30). Pretilost je također prepoznata kao nezavisni rizični čimbenik za nedostatak vitamina D. Glavni razlog je smanjena bioraspoloživost, prije svega u koži sintetiziranog vitamina D, zbog pohrane u masnom tkivu. Manje važan dodatni razlog je smanjena pokretljivost pretilih osoba i smanjeno izlaganje suncu (28, 31, 32, 33). Neke bolesti i lijekovi također se povezuju s većom učestalosti deficita vitamina D (2). Koncentraciju vitamina D u krvi nije potrebno rutinski odrediti u svih bolesnika, već samo u onih koji su pod rizikom težeg nedostatka vitamina D, kao što je slučaj u stanjima malapsorpcije masti (gastrektomija, premosnica ili resekcija tankog crijeva, glutenska enteropatija-celijakija, upalne bolesti crijeva), u kroničnoj renalnoj insuficijenciji, pri uzimanju lijekova koji poboljšavaju razgradnju vitamina D ili dovode do rezistencije ciljnog tkiva na vitamin D (antiepileptici, glukokortikoidi), kod pretilosti te u starijih, nepokretnih i institucionalno smještenih osoba sa smanjenim izlaganjem kože suncu (1).

### **Nadoknada vitamina D**

S obzirom na utvrđenu visoku prevalenciju deficita vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ ) i teškog deficita vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ nmol/L}$ ) u starijih žena (dob  $\geq 65$  godina) u postmenopauzi, preporuke su da se osobama iznad 65 godina života, neovisno o mineralnoj gustoći kosti, osigura tijekom cijele godine suplementacija vitamina D (1, 34, 35, 36, 37). Doza vitamina D od 800 do 1000 IJ/dan trebala bi osigurati u većine osoba koncentraciju vitamina D od najmanje  $50 \text{ nmol/L}$ . Što je niža početna koncentracija  $25(\text{OH})\text{D}$  u krvi to će pri nadoknadi biti potrebna viša dnevna doza odnosno duže vrijeme nadoknade vitaminom D kako bi se osigurao njegov suficijentni status. Osim u dnevnoj dozi, zbog svog dugog poluživota i pohrane u masnom tkivu, vitamin D se može nadoknađivati u tjednim i mjesečnim intervalima (7). Osobama s početno vrlo niskom koncentracijom  $25(\text{OH})\text{D} (< 20 - 30 \text{ nmol/L})$  može se dati početna visoka doza opterećenja vitaminom D (1). Također osobama s manifestnom hipovitaminomozom D (osteomalacija, miopatija, hipokalcemija) kao i osobama koje su pod rizikom od razvoja hipokalcemije, a prije uvođenja snažnih antiresorptivnih lijekova (denosumab, zoledronat), potrebno je dati početno visoku dozu opterećenja vitaminom D (1, 36). U tom slučaju vrijednosti serumskog kalcija potrebno je odrediti mjesec dana po započinjanju nadoknade vitamina D, odnosno po završetku davanja doze opterećenja (36). Početnu dozu opterećenja najčešće nije potrebno davati kod uvođenja peroralnih antiresorptivnih lijekova (36). Također, pri nadoknadi vitaminom D treba misliti i na pretilost, malapsorpciju i liječenje glukokortikoidima. U tih osoba bit će potrebne više dnevne doze vitamina D (do 2000 IJ) (1, 7, 33, 36). Urednim se smatraju koncentracije  $25(\text{OH})\text{D}$  od  $75$  do  $120 (150) \text{ nmol/L}$ . U odraslih se sigurnom smatra dugo-



ročna dnevna primjena vitamina D od 2000 IJ/dan (ponekad i do 4000 IJ/dan) (1, 7, 36). Toksične koncentracije su visoke > 375 nmol/L (150 ng/ml), a uzrokuju hiperkalcemiju i hiperfosfatemiju i ne mogu se postići izlaganjem suncu ili drugim izvorima UV-svjetla (38).

### **Učinak nadoknade vitamina D na mineralnu gustoću kosti, prijelom i pad**

Kliničke randomizirane studije pokazuju nekonzistentan učinak vitamina D u prevenciji prijeloma i pada, a čini se da je razlog tomu što je učinak ovisan o dozi i postignutoj koncentraciji vitamina D u krvi. Nadoknada vitamina D u starijih osoba ( $\geq 65$  godina) u dozama > 400 IJ/dan dovodi do redukcije rizika od nevertebralnih prijeloma uključujući i prijelom kuka za oko 20 % (39 - 42), a nadoknada u dozama > 700 IJ/dan dovodi do redukcije rizika od pada također za oko 20 % (40 - 42). Rezultati novije studije Sandersa i suradnika iz 2010. upućuju na to da bi nadoknada vitamina D u starijih osoba (žene dobi  $\geq 70$  godina) u vrlo visokim dozama (500 000 IJ/dan) i u godišnjim intervalima (jedanput godišnje tijekom pet godina) mogla imati paradoksan učinak na pad i prijelom, odnosno da može povećati rizik pada i prijeloma (43). Rizik za pad i prijelom u ovoj studiji bio je najviše povišen upravo u prva tri mjeseca po davanju lijeka uz postignute više koncentracije vitamina D u krvi (koncentracija vitamina D: prije davanja lijeka median 49 nmol/L; mjesec dana po davanju lijeka 82 %  $\geq 100$  nmol/L, 24 %  $\geq 150$  nmol/L; tri mjeseca po davanju lijeka median 90 nmol/L) (43). Iako je riječ o vitaminu dugog poluživota, koji se pohranjuje u masnom tkivu, čini se da vrlo visoke doze vitamina D u godišnjim intervalima mogu izazvati suprotan učinak te da bi nadoknada u manjim dozama te kraćim vremenskim intervalima bila optimalna.

Nadoknada aktivnim oblicima vitamina D (sintetski analog hormona D kalcitriol (1,25-dihidroksikolekalciferol) i provitamin D alfacalcidol (1-hidroksikolekalciferol)) u bolesnika s osteoporozom racionalna je u slučajevima oštećene druge hidroksilacije u bubregu (kronična bubrežna insuficijencija, kronična upalna stanja - reumatoidni artritis, liječenje glukokortikoidima), te kod ubrzanog metabolizma vitamina D i/ili rezistencije ciljnih tkiva na vitamin D (kronična upalna stanja - reumatoidni artritis, liječenje glukokortikoidima) (44 - 47). Nema čvrstih dokaza da je aktivni oblik vitamin D učinkovitiji u prevenciji gubitka kosti i fraktura nego vitamin D u glukokortikoidima induciranoj osteoporozi. Terapija aktivnim oblikom vitamina D povezana je s nešto većim rizikom od hiperkalcemije i hiperkalciurije (48 - 50).

### **Nadoknada kalcija**

Kalcij je vitalna komponenta arhitekture kosti. Više od 99 % kalcija u tijelu nalazi se u kostima i zubima. Važan je ne samo za zdravlje kosti već i za neuromuskularnu aktivnost, koagulaciju i normalnu srčanu funkciju. Sto-

ga je koncentracija kalcija u krvi strogo regulirana. Ako koncentracija kalcija u krvi pada, pokreću se regulacijski mehanizmi koji prije svega mobiliziraju kalcij iz kosti. Kalcij se apsorbira u tankom crijevu, pri čemu je važan vitamin D, a gubi se bubrezima te preko crijeva i kože. Najbolji izvor kalcija je prehrana bogata kalcijem i nju treba poticati u prevenciji i liječenju osteoporoze. Preporučeni dnevni unos za odrasle osobe iznosi 1000 do 1200 mg elementarnog kalcija (1, 35, 37). U razgovoru s bolesnikom neophodno je procijeniti dnevni dijetarni unos kalcija koji u prosječne odrasle osobe iznosi oko 600 mg/dan, što je oko polovice preporučenog dnevnog unosa. Bolesnike treba potaknuti da povećaju dijetarni unos kalcija promjenom prehrane, a suplemente kalcija treba preporučiti samo ako dostatan dnevni unos kalcija nije moguće postići prehranom. Brojni su suplementi kalcija dostupni. Najčešći su kalcijeve soli, kalcijev karbonat koji sadrži 40 % elementarnog kalcija i kalcijev citrat koji sadrži 20 % elementarnog kalcija. Kalcijev karbonat je jeftiniji i zahtijeva uzimanje manjeg broja tableta s obzirom na veći udio elementarnog kalcija. Međutim, on može uzrokovati gastrointestinalne tegobe (nadutost i konstipaciju). U slučaju smanjene kiselosti želučane sluznice (starije osobe, uzimanje lijekova koji smanjuju kiselost želučane sluznice), a kako bi se osigurala adekvatna apsorpcija, kalcijev karbonat potrebno je uzimati s hranom. Općenito se svi preparati kalcija bolje apsorbiraju ako se uzimaju s hranom. Kalcijev citrat je najčešće skuplji, zahtijeva uzimanje više tableta kako bi se unijela potrebna količina elementarnog kalcija, njegova apsorpcija ne ovisi o želučanoj kiselini i u manjem broju slučajeva uzrokuje gastrointestinalne tegobe. Kako bi se osigurala optimalna apsorpcija kalcija, pojedinačna doza elementarnog kalcija ne bi trebala prijeći 500 do 600 mg, neovisno o tipu preparata kalcija. Ako je potrebno nadoknaditi više od 600 mg elementarnog kalcija dnevno, dozu treba podijeliti. Pri suficijentnoj koncentraciji vitamina D koja osigurava efikasnu apsorpciju kalcija, ako je dnevni unos kalcija hranom  $\geq 700$  mg, nije potrebna dodatna nadoknada kalcija (10). Adherencija za uzimanje preparata kalcija je dobra (oko 60 % žena uzima kalcij nakon 12 mjeseci i 55 % nakon pet godina) (51, 52). Rezultati kliničkih studija upućuju na to da suplementi kalcija mogu usporiti pregradnju kosti, usporiti gubitak BMD-a ili čak dovesti do porasta BMD-a (52). Nema čvrstih dokaza da suplementi kalcija mogu smanjiti rizik od prijeloma neovisno o vitaminu D (53). Bolland i suradnici proveli su petogodišnju studiju monoterapijom kalcijem (1 gram elementarnog kalcija na dan u obliku kalcijeva citrata) u zdravih postmenopausalnih žena, s ciljem utvrđivanja učinka na BMD i frakture. Rezultati studije potvrdili su porast BMD-a (ukupno na kuku za 1,6 % i na kralježnici za 1,8 %) te usporenje pregradnje kosti, no učinak na sma-

njenje rizika od prijeloma bio je nekonzistentan tj. povezan s prijelomom kralješka i podlaktice, ne i kuka (52). Čini se da je kalcij neučinkovit i u sekundarnoj prevenciji osteoporotičnog prijeloma. Studija Granta i suradnika iz 2005. nije dokazala da kalcij sam (1000 mg/dan) ili u kombinaciji s vitaminom D (800 IJ/dan) može umanjiti rizik od prijeloma u pokretnih starijih osoba koje su već doživjele osteoporotični prijelom (54). Pojedine studije ipak upućuju na to da kalcij zajedno s vitaminom D može smanjiti rizik od prijeloma kuka u zdravih starijih žena (55) i vertebralnih prijeloma u bolesnica s osteoporozom (56). Studija Chapuya i suradnika 1992. uputila je na to da uzimanje 1200 mg elementarnog kalcija uz 800 IJ vitamina D3 može za 18 mjeseci u zdravih starijih žena (medijan dobi 84 godine) znatno smanjiti rizik od prijeloma kuka i drugih nevertebralnih prijeloma (55). Iz svega navedenog nije uputno zaključiti kako adekvatan dnevni unos kalcija nije važan u prevenciji i liječenju osteoporoze, nego samo prihvatiti činjenicu da kalcij predstavlja osnovno a ne ciljano liječenje osteoporoze tj. da sam, a bez ciljane terapije ne može znatno smanjiti rizik od prijeloma. Preparati kalcija mogu uzrokovati ili pogoršati hiperkalciuriju, a neke studije izražavaju zabrinutost da može doći do povećanog rizika razvoja bubrežnih kamenaca, posebno u dozama većim do 1200 do 1500 mg/dan (53). Stoga je preporuka da u bolesnika s anamnezom bubrežnih kamenaca, a prije odluke o nadoknadi kalcija suplementima, treba utvrditi moguće uzroke stvaranja bubrežnih kamenaca i procijeniti kalciuriju. Posljednjih godina sve se više govori o mogućoj povezanosti uzimanja suplemenata kalcija s povećanim rizikom od srčanog udara (IM), moždanog udara (CVI) te mortalitetom od kardiovaskularne bolesti (CV bolest). Najviše upozorenja dolazi od skupine autora iz Novog Zelanda na čelu s Bollandom, a na osnovu sekundarne analize rezultata petogodišnje studije suplementacije kalcijem Reida i Bollanda (52), koja je pokazala povećan kardiovaskularni rizik nakon petogodišnjeg uzimanja 1 grama kalcijeva citrata dnevno (IM RR 1,49; 0,86 - 2,57, CVI RR 1,37; 0,83 - 2,28) (57). Također kompozitni kardiovaskularni ishod (IM, CVI, nagla smrt uz pojavu barem jednog od navedenog) bio je češći u ispitanika koji su uzimali kalcij nego u placebo skupini (RR 1,21; 0,84 - 1,74). Nedostatci ove studije su brojni. Procjena kardiovaskularnog rizika nije bila primarni cilj studije, ukupna dnevna doza elementarnog kalcija bila je viša od 1000 mg (suplement plus dijetarni unos) i prosječna koncentracija vitamina D u ispitanica bila je nedostatna (oko 50 nmol). Također, pri alokaciji ispitanika u terapijsku ili placebo skupinu nije se vodilo računa o prisutnim kardiovaskularnim rizicima, pa je u terapijskoj skupini bilo više bivših pušača, više hipertenzije, dislipidemije te CVI-a i TIA-a. Nakon uključivanja u analizu rezultata poznatih rizičnih čimbenika za kardi-

ovaskularnu bolest izgubila se statistička važnost za CVI i kompozitni ishod ( $p=0,08$ ), no ostala je za IM (57). Bolland i suradnici potaknuti rezultatima ove studije objavili su nekoliko meta-analiza koje pokazuju nešto povećan rizik za kardiovaskularne događaje: ukupni RR 1,24 za IM (95 % CI: 1,07 - 1,45;  $p=0,004$ ), ukupni RR za CVI 1,15 (95 % CI: 1,00 - 1,32;  $p=0,06$ ) i ukupni RR za IM ili CVI 1,15 (95 % CI: 1,03 - 1,27;  $p=0,009$ ) (58, 59, 60). Li i suradnici analizom dijela podataka iz EPIC-studije (eng. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study) dobili su donekle slične rezultate. Ispitanike su podijelili u četiri kvartile, a povećan rizik od IM-a utvrđen je samo u 3. kvartilu tj. samo za one ispitanike koji su ukupno uzimali više doze kalcija (466 mg dijetarni kalcij + 353 mg suplementi). Nakon 11 godina uzimanja utvrđen je statistički znatno povećan rizik od IM (HR 1,86; 95 % CI: 1,17 - 2,96). Povezanost nije utvrđena u 4. kvartilu tj. u ispitanika koji su uzimali visoke doze kalcija dnevno, no uglavnom dijetarnog podrijetla (780 mg dijetarni kalcij + 351 mg suplementi kalcija). Također nisu utvrdili povezanost uzimanja kalcija s CVI-om i mortalitetom od CV-bolesti (61). Navedena upozorenja o mogućoj povezanosti suplemenata kalcija i IM-a potakla su stručnu i znanstvenu javnost na raspravu. IOM (Institute of Medicine) te skupina autora, vodećih stručnjaka u ovom području, smatra da ne treba mijenjati važeće preporuke o nadoknadi kalcija u osoba čiji je dijetarni unos kalcija nedostatan zbog straha od mogućeg rizika za CV. Potrebne su nove studije dizajnirane tako da rizik za CV bude primarni ishod studije kako bi se došlo do pouzdanih podataka (62). Postavlja se i pitanje što bi bilo objašnjenje povezanosti uzimanja suplemenata kalcija i povećanog rizika za CV. Trenutačno nema jasnog objašnjenja. Dijetarni kalcij i kalcij iz suplemenata dovodi do porasta serumske koncentracije kalcija i pada PTH unutar 30 minuta od ingestije. Za sada nema dokaza da bi te male promjene u serumskoj koncentraciji kalcija dovele do pojačanog odlagana u oštećenom tkivu bilo gdje u tijelu, pa tako i u krvnim žilama. Poznato je da čak ni bolesnici s blagim primarnim hiperparatireoidizmom nemaju povećan rizik od mekotkivnih kalcifikacija, iako je kalcemija u njih viša nego nakon uzimanja suplemenata (63). Čini se da je porast koncentracije kalcija u krvi nakon ingestije kalcijeva karbonata sličan onomu nakon ingestije hrane, odnosno da prati normalne dnevne varijacije. S duge strane, taj je porast nakon ingestije kalcijeva citrata u istoj dozi elementarnog kalcija znatno viši (1200 mg elementarnog kalcija u obliku kalcijeva karbonata vs. 1200 mg elementarnog kalcija u obliku kalcijeva citrata vs. placebo) (64). To ne znači da se kalcij iz kalcijeva karbonata ne apsorbira dobro, nego da mehanizmi koji održavaju normokalcemiju mogu ukloniti apsorbirani kalcij iz krvi uslijed sporije apsorpcije kalcijeva karbonata nego što

je apsorpcija kalcijeva citrata, što je povoljno ako razmišljamo o mogućem riziku za CV. Također, kada razmišljamo o kalciju i riziku od CV-a, potrebno je reći da neke studije upućuju na to da kalcij dovodi do povoljnog učinka na brojne rizične čimbenike povezane s bolesti CV-a. Vjerojatno je da kalcij iz suplementa povoljno dje-

luje na serumske lipide, umanjuje agregaciju trombocita, poboljšava glukoregulaciju u tipu II šećerne bolesti i smanjuje krvni tlak. Smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka posljedica je pada koncentracije PTH, što dovodi do smanjenja rizika od IM-a (63, 65, 66, 67, 68, 69, 70).

## Zaključak

Kalcij i vitamin D neophodni su za održanje zdravlja kosti, odnosno predstavljaju osnovu prevencije i liječenja osteoporoze. Omogućuju ostvarivanje punog antifraktornog učinka ciljane farmakološke terapije osteoporoze. Iako postoje radovi koji upućuju na povezanost suplemenata kalcija s povećanim rizikom od kardiovaskularne bolesti, za sada nema sigurnih dokaza. Bolesnike s osteoporozom potrebno je poticati na promjenu načina života i prehrane kako bi se osigurao dostatan unos kalcija i izlaganje

kože suncu prema helioterapijskim smjernicama. Ukupna dnevna doza elementarnog kalcija ne bi trebala biti viša od 1000 do 1200 mg/dan. Nadoknada vitaminom D u dozi 800–1000 IJ/dan potrebna je većini bolesnika s osteoporozom, uz u određenim slučajevima povišenje dnevne doze do 2000 IJ/dan. Početnu dozu opterećenja vitaminom D neophodno je dati samo bolesnicima s manifestnom hipovitaminomozom D i prije uvođenja snažnih antiresorptivnih lijekova radi prevencije hipokalcemije.

## Izjava o sukobu interesa

Autor izjavljuje da nije u sukobu interesa.

## Literatura

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, i sur. NOF clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25:2359-81.
2. Laktašić-Žerjavić N. Vitamin from the past and hormone of the future. *Liječ Vjesn.* 2011;133:194-204.
3. Scott D, Blizzard L, Fell J, Ding C, Winzenberg T, Jones G. A prospective study of the associations between 25-hydroxy-vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73:581-7.
4. Hess A. Influence of light on the prevention of rickets. *Lancet.* 1922;2:1222.
5. Brommage R, DeLuca HF. Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is the physiologically active metabolite of vitamin D<sub>3</sub>. *Endocr Rev.* 1985;6:491-511.
6. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, i sur. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29:726-76.
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
8. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:611-4.
9. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19:73-8.
10. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:789-95.
11. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:4-8.
12. Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J Nutr.* 2004;134:3137-9.
13. Heaney RP. Vitamin D and calcium interactions: functional outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:541S-4S.
14. Heaney RP. 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:835-40.
15. Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. *Calcif Tissue Int.* 1981;33:349-51.
16. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(Supl 1):S1.
17. De Boland AR, Boland RL. Non-genomic signal transduction pathway of vitamin D in muscle. *Cell Signal.* 1994;6:717-24.
18. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, i sur. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J.* 2001;33:19-24.
19. Ceglia L, Niramitmahapanya S, da Silva Morais M, i sur. A randomized study on the effect of vitamin D<sub>3</sub> supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1927-35.
20. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. *QJM.* 2005;98:667-76.
21. Lips P, Hosking D, Lippuner K, i sur. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteo-



- porosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006;260:245-54.
22. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, i sur. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20:1807-20.
23. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:620-5.
24. Lips P, Duong T, Oleksik A, i sur. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis; baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1212-21.
25. Bruyere O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:1939-44.
26. Kraljević I, Kaštelan D, Goršić I, i sur. Vitamin D deficiency in postmenopausal women receiving osteoporosis therapy. *Liječ Vjesn.* 2007;129:304.
27. Laktašić Žerjavić N, Koršić M, Crnčević Orlić Z, Kovač Z, Polašek O, Soldo Jureša D. Vitamin D status, dependence on age and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 2010;29:861-7.
28. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, i sur. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:959-64.
29. Bruyere O, Decock C, Delhez M, Collette J, Reginster JY. Highest prevalence of vitamin D inadequacy in institutionalized women compared with noninstitutionalized women: a case-control study. *Womens Health (Lond Engl).* 2009;5:49-54.
30. Dukas LC, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB. A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos Int.* 2005;16:332-8.
31. Snijder MB, Van Dam RM, Visser M, i sur. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4119-23.
32. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:690-3.
33. Lee P, Greenfield JR, Seibel MJ, Eisman JA, Center JR. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. *Am J Med.* 2009;122:1056-60.
34. Dawson-Huges B, Mithal A, Bonjour JP, i sur. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21:1151-4.
35. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24:23-57.
36. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, i sur. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age Ageing.* 2014;43:592-5.
37. Hrvatski konsenzus o osteoporozi - smjernice za dijagnostiku prevenciju i liječenje osteoporoze - 7. hrvatski kongres o osteoporozi, 2013. [Internet] [pristup 2014 Ruj 15]. Dostupno na: [http://www.osteoporoza.hr/wp-content/uploads/2013/09/Smjernice\\_Opatija2013\\_v5.pdf](http://www.osteoporoza.hr/wp-content/uploads/2013/09/Smjernice_Opatija2013_v5.pdf)
38. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116:2062-72.
39. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res.* 2004;19:370-8.
40. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, i sur. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:1999-2006.
41. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, i sur. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169:551-61.
42. Bischoff-Ferrari HA, Stähelin HB, Dick W, i sur. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2003;18:343-51.
43. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, i sur. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:1815-22.
44. Lau KH, Baylink DJ. Vitamin D therapy of osteoporosis: plain vitamin D therapy versus active vitamin D analog (D-hormone) therapy. *Calcif Tissue Int.* 1999;65:295-306.
45. Scharla SH, Schacht E, Lempert UG. Alfacalcidol versus plain vitamin D in inflammation induced bone loss. *J Rheumatol Suppl.* 2005;76:26-32.
46. Ringe JD, Schacht E. Potential of alfacalcidol for reducing increased risk of falls and fractures. *Rheumatol Int.* 2009;29:1177-85.
47. Oelzner P, Müller A, Deschner F, i sur. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int.* 1998;62:193-8.
48. Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, i sur. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res.* 2003;18:919-24.



49. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2005;76:176-86.
50. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, i sur. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23:2257-76.
51. Porthouse J, Cockayne S, King C, i sur. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ.* 2005;330:1003.
52. Reid I, Mason B, Horne A, i sur. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med.* 2006;119:777-85.
53. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, i sur. (Women's Health Initiative Investigators). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354:669-83.
54. Grant A, Avenell A, Campbell M, i sur. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1621-8.
55. Chapuy M, Arlot M, Duboeuf F, i sur. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327:1637-42.
56. Shea B, Wells G, Cranney A, i sur. (Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group). Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis, VII: meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23:552-9.
57. Bolland M, Barber P, Doughty R, i sur. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;336:262-6.
58. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, i sur. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3691.
59. 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.
60. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium supplements and cardiovascular risk: 5 years on. *Ther Adv Drug Saf.* 2013;4:199-210.
61. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart.* 2012;98:920-5.
62. Heaney RP, Kopecky S, Maki KC, Hathcock J, Mackay D, Wallace TC. A review of calcium supplements and cardiovascular disease risk. *Adv Nutr.* 2012;3:763-71.
63. Nordin BE, Lewis JR, Daly RM, i sur. The calcium scare - what would Austin Bradford Hill have thought? *Osteoporos Int.* 2011;22:3073-7.
64. Hanzlik RP, Fowler SC, Fisher DH. Relative bioavailability of calcium from calcium formate, calcium citrate, and calcium carbonate. *JPET.* 2005;313:1217-22.
65. Bell L, Halstenson CE, Halstenson CJ, Macres M, Keane WF. Cholesterol-lowering effects of calcium carbonate in patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med.* 1992;152:2441-4.
66. Denke MA, Fox MM, Schulte MC. Short-term calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J Nutr.* 1993;123:1047-53.
67. Reid IR, Mason B, Horne A, i sur. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentration in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2002;112:343-7.
68. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of calcium and vitamin D in type-2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2017-29.
69. Saito K, Sano H, Kawahara J, Yokoyama M. Calcium supplementation attenuates an enhanced platelet function in salt-loaded mildly hypertensive patients. *Hypertension.* 1995;26:156-63.
70. van Mierlo LA, Arends LR, Streppel MT, i sur. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens.* 2006;20:571-80.