

UDK 616.1:546.41
COBISS.SR-ID 53973257

PREKOMJERNA KONZUMACIJA KALCIJUMA KAO FAKTOR RIZIKA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Marijana Jandrić-Kočić (1), Senada Selmanović (2,3)

(1) DOM ZDRAVLJA KRUPA NA UNI; (2) DOM ZDRAVLJA „DR MUSTAFA ŠEHOVIĆ“ TUZLA; (3) UNIVERZITET U TUZLI MEDICINSKI FAKULTET

Sažetak: Kalcijum je najzastupljeniji mineral u ljudskom tijelu koji učestvuje u izgradnji kostiju i zuba, prenosu nervnih impulsa, unutarćelijskoj signalizaciji, hormonskoj sekreciji, kontrakciji mišića, koagulaciji, osiguranju normalnog ritma srca i fiziološke vrijednosti krvnog pritiska. Prekomjerna koncentracija kalcijuma, predominantno izazvana neprikladnom upotrebom suplemenata, predisponira razvoj kardiovaskularnih bolesti. Visoke vrijednosti kalcijuma u serumu indukuju reprogramiranje i diferencijaciju glatkih mišićnih ćelija u fenotip sličan osteoplastu, translokaciju prohipertrofičnih transkripcijskih faktora kardiomiocita, kompromitovanje diastoličke relaksacije miokarda i nekrozu njegovog kontraktalnog pojasa, poticanje reakcija koagulacije, stimulaciju agregacije trombocita, hemodinamskih promjena i metaboličkih abnormalnosti. Akutna intoksikacija suplemenata kalcijuma rezultuje povećanjem krvnog pritiska. Hronično konzumiranje prekomjerne količine kalcijuma predisponira aterosklerozu i kalcifikaciju krvnih sudova, srčani i moždani udar, hipertrofiju i insuficijenciju srca i poremećaje srčanog ritma. Postoji potreba za jačanjem odgovora i uloge zdravstvenog sistema u informisanju javnosti o nuspojavama prekomjerne konzumacije kalcijuma, ograničavanju širokog propisivanja suplemenata, kao i njihovoj eventualnoj sveobuhvatnoj ponovnoj procjeni.

Ključne riječi: kalcijum, toksičnost, suplementi kalcijuma, kardiovaskularni sistem

Kalcijum u tijelu čovjeka

Kalcijum je najzastupljeniji mineral u ljudskom tijelu (1,5-2% ukupne tjelesne mase, otprilike 1200 g) [1,2]. Oko 98% ukupnog kalcijuma u tijelu nalazi se u kostima [1,2]. Ostatak je lokalizovan u zubima (1%), tjelesnim tečnostima, mišićima i drugim tkivima (1%) [1,2]. U kostima je kalcijum prisutan u obliku kalcijum-fosfatnih kompleksa, prvenstveno hidroksiapatita koji čini gotovo 40% težine kosti [2]. Kostii predstavljaju lako dostupan izvor kalcijuma (50% jonizovanog i fiziološki aktivnog kalcijuma) [1]. U tjelesnim tečnostima može postojati kao slobodni katjon kalcijuma (50%), vezan za proteine (albumin, globulin, kalmodulin i drugi proteini, 40%) i druge jone (kalcijum fosfat, kalcijum karbonat i kalcijum oksalat, 10%) [3,4]. Koncentracija kalcijuma u serumu zdravih ljudi se nalazi u opsegu od 2,2 do 2,7 mmol/l- (milimola na litar krvi) ili 8,9 - 10,4 mg/dl [4].

Apsorpcija, izlučivanje i homeostaza kalcijuma

Kalcijum se apsorbuje aktivnim transportom (niski i umjereni nivo unosa) i pasivnom difuzijom (veliki unos) u tankom crijevu [2]. Aktivni transport regulišu 1,25-dihidroksivitamin D i njegovi crijevni receptori, dok pasivna difuzija podrazumjeva kretanje ovisno o gradijentu koncentracije [2]. Apsorpcija kalcijuma je obrnuto proporcionalna unosu (najviša je u dojenačkoj dobi i ranom pubertetu, sa starenjem postepeno opada) i nešto niža kod osoba ženskog pola [2]. Oko 50% kalcijuma u plazmi (jonizovani i složeni oblik, ultrafiltrabilna frakcija, isključujući oblik vezan na proteine) slobodno se filtrira kroz bubrežni glomerul, približno 99% istog se reapsorbuje duž tubula [5]. 24 sata urin odrasle osobe sadrži oko 200 mg kalcijuma [5]. U toku 24h fecesom se izluči 140 mg kalcijuma (mješavina neresorbovanog kalcijuma, kalcijuma iz ćelija sluznice i crijevnog sekreta), znojem 35±4 mg [6]. U homeostazi kalcijuma (u nivou koštanog sistema, bubrega i tankog creva) učestvuju paratiroidni hormon, kalcitriol (1,25-dihidroksiholekalciferol) i kalcitonin [7]. Paratiroidni hormon podstiče mobilizaciju kalcijuma iz kosti (stimulacija aktivnosti osteoklasta i osteocita), reapsorpciju kalcijuma u tubulima bubrega i sintezu kalcitriola u istom [7]. Kalcitriol povećava koncentraciju kalcijum-vezujućeg proteina u tankom crijevu, kalcitonin smanjuje resorpciju koštanog tkiva (inhibiranje aktivnosti osteoklasta) [7]. Homeostazi

kalcijuma mogu doprinijeti estrogen, testosteron, hormoni nadbubrežne žlijezde, tiroksin, somatotropin i glukagon [6,7].

Preporučeni dnevni unos kalcijuma

U novorođenačkoj dobi se preporučuje unos 400 mg kalcijuma dnevno [6]. U uzrastu 1–3 godine 500 mg/dan, u uzrastu 4–6 godina 600 mg/dan, u uzrastu 7–9 godina 700 mg/dan [6]. U adolescenciji (uzrast 10–18 godina) se preporučuje unos 1300 mg kalcijuma dnevno, u uzrastu 19–65 godina oko 1000 mg/dan [6]. U uzrastu preko 65 godina preporučuje se unos 1300 mg kalcijuma dnevno, u trudnoći i dojenju 1200 mg/dan [6]. Preporučeni dnevni unos se povećava sa smanjenjem biorasploživosti (u situacijama prekomjernog konzumiranja hrane bogate oksalnom i fitinskom kiselinom: špinat, slatki krompir, rabarbara, grah, beskvasni hljeb, sirovi grah, sjemenke, orašasti plodovi, žitarice), ekstremnom fizičkom aktivnošću i mehaničkim opterećenjem, prekomjernom konzumacijom natrijum hlorida, amenorejom (anoreksija nervoza), intolerancijom na glukozu i vegetarijanskom ishranom [8].

Izvori kalcijuma

Unos kalcijuma obično je povezan sa konzumiranjem mliječnih proizvoda (100–180 mg kalcijuma u 100 g mlijeka i jogurta, 1 g kalcijuma u 100 g tvrdog sira) [8]. U 100 grama žitarica nalazi se 30 mg kalcijuma (obogaćenim, 100–180 mg) [8]. Orašasti plodovi i sjemenke (u prvom redu badem i sezam) su bogati kalcijumom (250–600 mg kalcijuma u 100 g). U 100 g kelja, brokule i potočarke, nalazi se 100–150 mg kalcijuma [8]. Ukupan unos kalcijuma iz pojedinih namirnica se mjenja u skladu sa obrascima potrošnje hrane u određenoj populaciji (mliječni proizvodi obezbjeđuju 72 i 58% ukupnog unosa kalcijuma u Sjedinjenim Američkim Državama i Holandiji, povrće obezbjeđuje 46,9% ukupnog unosa kalcijuma u Kini) [8].

Suplementi kalcijuma

Suplementi za oralnu upotrebu uključuju kalcijum u obliku kalcijum karbonata, kalcijum citrata, kalcijum glukonata, kalcijum laktata i kalcijum fosfata [9–12]. Kalcijum karbonat je najčešći i najisplativiji dodatak kalcijuma [9]. Kalcijum iz ovog jedinjenja ima apsorpciju sličnu kalcijumu iz mlijeka (uzima se uz obrok, ovisan je o niskoj vrijednosti ph) [9–12]. Kalcijum citrat se može uzimati bez hrane (predominantno kod osoba sa ahlorhidrijom, osoba koje koriste antagoniste receptora histamina tipa 2 ili inhibitore proteinske pumpe) [9]. Ima veću cijenu i manju efikasnost od kalcijum-karbonata (210 mg Ca u 1000 mg suplementa) [9–12]. Kalcijum glukonat i kalcijum laktat su manje koncentrovani oblici kalcijuma [9]. Upotreba kalcijum fosfata nije preporučena (ograničen broj istraživanja) [9]. U Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi 40% osoba uzrasta 19–65 godina i 70% žena uzrasta preko 65 godina koristi suplemente kalcijuma [8].

Uloga kalcijuma u tijelu čovjeka

Kalcijum učestvuje u izgradnji kostiju i zuba, prenosu nervnih impulsa, unutarćelijskoj signalizaciji, hormonskoj sekreciji, kontrakciji mišića, koagulaciji, osiguranju normalnog ritmasrca i fiziološke vrijednosti krvnog pritiska [13].

Uloga kalcijuma u regulaciji krvnog pritiska

Kalcijum reguliše krvni pritisak putem vazokonstrikcije (promjene u koncentraciji unutarćelijskog kalcijuma u vaskularnim glatkim mišićnim) i povećanja vaskularnog volumena [14]. Svoje dejstvo ostvaruje putem paratiroidnog hormona, vitamina D i sistema renin-angiotenzin-aldosteron [14]. Unos kalcijuma je obrnuto proporcionalan koncentraciji paratiroidnog hormona u plazmi i visini krvnog pritiska [14]. Paratiroidni hormon reguliše krvni pritisak putem povećanja koncentracije slobodnog kalcijuma u citosolu (povećanja vaskularne reaktivnosti, perifernog vaskularnog otpora, reakcije na sistem renin-angiotenzin-aldosteron i simpatički nervni sistem) i receptora paratiroidnog hormona tipa 1 (spaja signalne puteve Gas adenilat ciklaze, protein kinaze A, Gαq fosfolipaze C, β inozitol trifosfata, unutarćelijskog kalcijuma, protein kinaze C, Gα12/13 fosfolipaze D, RhoA i signalne kaskade aktivirane mitogenom protein kinazom) [14]. Povećana koncentracija kalcitriola modulira krvni pritisak genomskim (modifikacija transkripcijskih faktora ekspresije gena unutarćelijskih receptora vitamina D) i negenomskim mehanizmima (stimulacijom kalcijumskih kanala L-tipa putem cikličnog adenzin

monofosfata, signalne kaskade adenilat ciklaze/cikličnog adenozin monofosfata/protein kinaze A/fofolipaze C/inozitol fosfata i aktivacijom sistema za prenos kalcijuma) [14]. Unos kalcijuma je obrnuto proporcionalan aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron (nizak unos stimulira oslobađanje renina, i posljedičnu sintezu angiotenzina II i aldosterona) [14].

Uloga kalcijuma u regulaciji srčanog rada

Normalna funkcija srca zahtijeva dovoljno visoku koncentraciju kalcijuma u sistoli i nisku u diastoli [15,16]. Kalcijum predstavlja važan regulator srčane funkcije koji povezuje električnu depolarizaciju sa kontrakcijom kardiomiocita [15,16]. Intracelularni porast kalcijuma omogućava kontraktinim nitima aktina i miozina da se aktiviraju i klize jedna pored druge, čime skraćuju ćelije i stvaraju snagu za pokretanje krvi [15,16]. Depolarizacija uzrokovana akcionim potencijalom aktivira kalcijumove kanale pod naponom, što omogućava njegov protok preko sarkoplazmatskog retikuluma u citoplazmu [15,16]. Difundovanje kalcijumovih jona pokreće kontrakciju vezujući se za troponin C unutar miofibrila [15,16]. Zahvaljujući sekvestraciji u sarkoplazmatskom retikulumu (enzimskom procesu zavisnom od adenozin trifosfata) kalcijum se oporavlja do nivoa mirovanja (diastole) [15,16]. Miociti također posjeduju sarkoplazmatsku kalcijum adenozin trifosfatazu (mali doprinos ekstruziji kalcijuma) [15,16]. Bliska povezanost između poprečnih tubula i sarkoplazmatskog retikuluma u ventrikularnim miocitima osigurava sinhroni porast kalcijuma tokom sistole (što dokazuje izrazito heterogeni prijelaz kalcijuma od površine sarkoleme do ćelijskog centra kao posljedica hemijske detubulacije s formamidom) [15,16].

Uloga kalcijuma u koagulaciji

Kalcijumovi joni igraju važnu ulogu u regulaciji koagulacije. Osim aktivacije trombocita, odgovorni su za aktivaciju nekoliko faktora koagulacije, uključujući faktor koagulacije XIII (odgovoran za kovalentno umrežavanje formiranih ugrušaka fibrina, sprečavajući njihovu prevremenu fibrinolizu). Faktor koagulacije XIII cirkulira u plazmi kao heterotetramerna protransglutaminaza sastavljena od dimernih podjedinica katalitičkog faktora koagulacije A i zaštitnih, regulatornih podjedinica faktora koagulacije B. Faktor koagulacije A se aktivira kombinacijom vezivanja kalcijuma i proteolitičkog cijepanja trombina N-terminalne 37-aminokiselinske regije [17]. U ekstrinzičnom putu koagulacije krvi, faktor X aktivira se kompleksom tkivnog faktora, faktora VIIa i jona kalcijuma [18].

Smanjena konzumacija kalcijuma

Neadekvatan unos dijetalnog kalcijuma kratkoročno ne daje simptome [18-20]. Hipokalcemija nastaje kao rezultat medicinskih problema ili njihovog tretmana (hipoparatiroidizma, bubrežne insuficijencije, pseudohipoparatiroidizma, insuficijencija jetre, hirurškog uklanjanja želuca, nedostatka vitamina D, hipomagnezijemije, hipermagnezijemije, Fankonijevog sindroma, visoke doze intravenskih bifosfonata, visoke doze diuretika) [18-20]. Dugoročno, neadekvatan unos kalcijuma uzrokuje osteopeniju, osteoporozu i povećava rizik od prijeloma kostiju (osobe starije životne dobi) [18-20].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma

Prekomjerna konzumacija suplemenata kalcijuma, poznata i kao sindrom suplementacije kalcijuma, predstavlja značajan uzrok hiperkalcijemija (učestalost premašuju samo primarni hiperparatiroidizam i maligne bolesti) [21-24]. Povišenu koncentraciju kalcijuma u krvi predisponiraju hronične bolesti i lijekovi koji se koriste u njihovoj terapiji (tiazidni diuretici, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatori angiotenzinskih receptora i nesteroidni antiupalni lijekovi) [21-24]. Hiperkalcemija predisponira smanjenje glomerularne filtracije, aterosklerozi, nekontrolisanu hipertenziju, progresivnu srčanu disfunkciju [21-24].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma i hipertenzija

Prekomjeran unos suplemenata kalcijuma uzrokuje akutno povećanje koncentracije kalcijuma u serumu, porast krvnog pritiska i ukupnog perifernog vaskularnog otpora [25]. Akutna hiperkalcijemija rezultuje povećanim minutnim volumenom koji brzo napreduje u hemodinamski obrazac s povišenim perifernim vaskularnim otporom [25]. Povećanu koncentraciju kalcijuma u serumu karakteriše neprimjereno visok srčani volumen (izostanak kompenzacijskog smanjenja srčanog rada uzrokovan

perifernom vazokonstrikcijom) [25]. Hipertenzija nastaje kao posljedica direktnog uticaja kalcijuma na vaskularne glatke mišićne ćelije (oslobođanje kalcijuma iz sarkoplazmatskog retikuluma aktivira kalmodulin i miozin kinazu, skraćuje miofilamente i uzrokuje vazokonstrikciju), dok kalcijumom posredovano povećanje oslobađanja epinefrina iz medule nadbubrežne žlijezde doprinosi njenom razvoju [25,26]. Akutna hiperkalcijemija je praćena porastom hematokrita i padom volumena plazme (povećanjem kapilarne filtracije izazvano pritiskom, povećanjem natriureze), nepromjenjenom aktivnošću noradrenalina, renina, aldosterona i dopamina [25,26]. Studija grupe autora iz Kalifornije u kojoj je učestvovalo 57 osoba (7 osoba s normalnom funkcijom bubrega i 50 osoba s blagom do teškom insuficijencijom bubrega) utvrdila je postojanje statistički značajne povezanosti akutnog povećanja koncentracije kalcijuma u serumu i porasta sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (razvoj ili pogoršanje hipertenzija kod jedne osobe s normalnom funkcijom bubrega i 41 osobe s blagom do teškom insuficijencijom bubrega) [27]. Hipertenzivni odgovor na povećanje serumskog kalcijuma bio je izdraženiji kod pacijenata sa uznapredovalom bubrežnom insuficijencijom (serumski kreatinin > 4 mg/100 ml ili >320 $\mu\text{mol/L}$) [27].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma, ateroskleroza i kalcifikacija krvnih sudova

Velike opservacione studije utvrdile su da povećanje koncentracije serumskog kalcijuma uzrokovano prekomjernom konzumacijom suplemenata (1g suplementa kalcijuma povećava koncentraciju serumskog kalcijuma 1,22–1,30 mmol/L), ali ne i kalcijuma u ishrani, doprinosi razvoju ateroskleroze i kalcifikacije krvnih sudova [28–32]. Kalcifikacija intime krvnih sudova potiče iz apoptičnih glatkih mišićnih ćelija ili matrikularnih vezikula koje se oslobađaju odu blizini unutrašnje elastične lamine [28]. Njen razvoj pospješuju odlaganje lipida i upala u neointimi [28]. Kalcifikacija se može javiti i u medijalnom sloju (duž elastičnih lamela i okolnih glatkih mišićnih ćelija) [28]. Visoke koncentracija suplemenata kalcijuma indukuju reprogramiranje i diferencijaciju glatkih mišićnih ćelija u fenotip sličan osteoblastu i generišetaloženje vezikula kalcifikovanog matriksa u zidu krvnog suda [28]. Osim toga, opterećenje kalcijumom smanjuje paratiroidni hormon (povećava rizik od adinamičke ili niske koštane obnove) [28]. Studija američkih autora koja je obuhvatila 5448 odrasle osobe bez klinički dijagnostikovane kardiovaskularne bolesti uvrđila je postojanje statistički značajne povezanosti prekomjerne upotrebe suplemenata kalcijuma sa kalcifikovanjem koronarnih arterija (relativni rizik 1,22) [29]. Dvogodišnje istraživanje sprovedeno u Sjedinjenim Američkim Državama koje je obuhvatilo 5147 osoba sa verifikovanim promjenama na koronarnim krvnim sudovima ustanovilo je da upotreba suplemenata kalcijuma dovodi do povećanja taloženja kalcijuma u istim (nezavisno od volumena plaka) [30]. Studija grupe britanskih autora je utvrdila da povišene serumske koncentracije kalcijuma i fosfora kod pacijenata na hemodijalizi povećavaju kardiovaskularni rizik i mortalitet [31]. Hiperkalcijemija indukuje gubitak funkcionalnih receptora kalcijuma na površini vaskularnih glatkih mišićnih ćelija koji direktno sprečavaju taloženje mineralnog matriksa u zidovima krvnih sudova [31]. Primjena kalcimimetika kod bubrežnih bolesnika može smanjiti taloženje minerala u glatkim mišićnim ćelijama [31]. Istraživanje grupe autora iz Kanade utvrdilo je da upotreba suplemenata kalcijuma, ali ne i kalcijuma u ishrani, rezultira statistički značajnim povećanjem kalcifikacije abdominalne aorte [33,34]. Studije grupe autora iz Italije i Japana utvrdile su postojanje statistički značajne povezanosti visoke koncentracije serumskog kalcijuma i kalcifikacije infrarenalnog segmenta adominalne aorte [35,36].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma i infarkt miokada

Prekomjerna konzumacija kalcijuma predisponira ektopični koštani osteoid u arterijama i srčanim zaliscima i razvoj infarkta miokarda [37–42]. Studije američkih autora ustanovile su da izuzetno visok unos kalcijuma (> 2500 mg dnevno) kod osoba starije životne dobi statistički značajno povećava mogućnost infarkta miokarda [37]. Petogodišnje istraživanje u Novom Zelandu koje je obuhvatilo 2421 žena starosti 55 ili više godina, sa očekivanim životnim vijekom dužim od pet godina, utvrdilo je statistički značajno veću učestalost infarkta miokarda kod žena koje su konzumirale 1000 mg kalcijuma dnevno (u odnosu na placebo) [38]. Osamnaestogodišnja kohortna studija u Švedskoj verifikovala je povišene vrijednosti kalcijuma u serumu kao nezavisni, prospektivni faktor rizika infarkta miokarda u muškaraca srednje životne dobi (od 2183 učesnika, miokardni infarkt je razvilo 180 osoba sa statistički značajno većom incijalnom koncentracijom serumskog kalcijuma u odnosu na ostatak kohorte, $2,37 \pm 0,09$ mmol/l naspram $2,35 \pm 0,09$ mmol /l, $p < 0,03$) [39]. Dvanaestogodišnje istraživanje u Sjedinjenim Američkim

Državama koje je obuhvatilo 388 229 osoba uzrasta 50-71 godina utvrdilo je statistički značajnu povezanost upotrebe suplemenata kalcijuma i razvoja infarkta miokarda kod osoba muškog pola (RR, 1,19; 95% CI, 1,03-1,37) [40]. Upotreba dijetetskih suplemenata je češća i redovnije kod žena (postignuta ravnoteža i stabilan nivo kalcijuma prije studije), koje imaju blaže izražen učinak dodatnog kalcijuma u odnosu na muškarce (koji su suplemente kalcijuma počeli uzimati u starijoj dobi) [40]. Prema istim autorima, infarkt miokarda ne predisponira ukupno opterećenje, već nagle promjene u unosu i u serumskoj koncentraciji kalcijuma [40]. Jedanaestogodišnja evropska prospektivna studija koja je obuhvatila 23 980 učesnika utvrdila je statistički značajnu povezanost upotrebe suplemenata kalcijuma i razvoja infarkta miokarda (HR=2,39; 95% CI 1,12 do 5,12) [41]. Istraživanje u Švedskoj u trajanju od 10,8 godina detektovalo je da povećanje serumskog kalcijuma (gornje referentne vrijednosti) statistički značajno povećava incidencu infarkta miokarda kod muškaraca starosti ispod 50 godina [41]. Do sličnih rezultata došla je grupa američkih autora [43]. Muškarci koji su uzimali više od 1000 mg kalcijuma dnevno imali su 20% veći rizik od infarkta miokarda u odnosu na muškarce koji nisu uzimali isti (dodatni unos kalcijuma kod žena nije povezan sa razvojem infarkta miokarda) [43]. Ženska zdravstvena inicijativa utvrdila je da suplementi kalcijuma (1000 mg/dan) povećavaju rizik od infarkta miokarda kod žena koje nisu uzimale suplemente kalcijuma prije ulaska u studiju [44]. Prema istim autorima, prekomjerni unos kalcijuma iz suplemenata proizvodi privremenu hiperkalcemiju povezanu s povećanom koagulabilnošću krvi, vaskularnom kalcifikacijom i krutošću arterija koje predisponiraju infarkt miokarda [43-47].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma, hipertrofija i insuficijencija srca

Funkcija lijeve komore osjetljiva je na poremećaje u metabolizmu kalcijuma [48]. Kontrakciju i relaksaciju kardiomiocita u velikoj mjeri određuje homeostaza citozomalnog kalcijuma [48]. Pozitivna ravnoteža kalcijuma može ubrzati kalcifikaciju mekog tkiva i krvnih sudova što predisponira hipertrofiju lijeve komore čak i bez hiperkalcemije [48]. Povećanje serumskog kalcijuma je potencijalni okidač translokacije prohipertrofičnih transkripcijskih faktora uključenih u razvoj kardiomiocita [48]. Osim toga trajno povećanje intracelularnog kalcijuma može dovesti do prekomjerne aktivacije kalcineurina (kalcineurinski kardiomiociti su neorganizovani i izrazito hipertrofični) [48]. Povećana koncentracija serumskog kalcijuma za posljedicu ima hemodinamske promjene (povećan udarni volumen lijeve komore) i razvoj hipertenzije kojanarušava metabolizam kalcijuma koji opet predisponira hipertrofiju miokarda [48]. Metaboličke abnormalnosti (intolerancija glukoze, dijabetes, centralna pretilost, dislipidemija, hiperurikemija) uzrokovane povećanom koncentracijom kalcijuma u serumu takođe predisponiraju hipertrofiju lijeve komore [48]. Povećanje koncentracije serumskog kalcijuma rezultira intracelularnom hiperkalcemijom koja narušava repolarizaciju (dijastoličku relaksaciju) miokarda i uzrokuje nekrozu njegovog kontraktilnog pojasa (prekomjerno stezanje miofibrila i naknadnu miocitolizu) što je čini važnim faktorom naprelazu iz kompenzacije u insuficijenciju srca [48,49]. Studija kineskih autora koja je obuhvatila 833 pacijenta oboljela od dijabetesa melitusa tipa 2 utvrdila je da osobe sa vrijednostima serumskog kalcijuma u gornjim referentnim granicama imaju statistički značajno veću učestalost hipertrofije lijeve komore (analiza serumskog kalcijuma korigovanog albuminom kao kontinuirane varijable, sa porastom serumskog kalcijuma 1 mg/dl, odnos vjerovatnoća (OR) za hipertrofiju lijeve komore iznosi 2,400 (1,552-3,713), $p < 0.001$) [48].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma i poremećaji srčanog ritma

Hiperkalcemija je povezana sa poremećajima srčanog ritma, u prvom redu skraćenim QT intervalom, i tek ponekad sa blago produženim PR segmentom i QRS intervalom [51]. S hiperkalcijemijom povezana hipertrofična kardiomiopatija uzrokuje transkripcijsku disregulacijukalcijum zavisne protein kinaze II ili kalcineurinskog puta, konstitutivnu aktivaciju kalcijum zavisne protein kinaze II δ i posljedičnu mutaciju u debelim i tankim nitima sarkomera, što rezultira abnormalnim upravljanjem kalcijuma i aritmogenim potencijalom [52]. Smanjenje ekspresije i aktivnosti gena sarkoplazmatske endoplazmatske retikularne kalcijum adenozin trifosfataze dokazana je na animalnom modelu ali ne i kod ljudi [52]. Opterećenje hipertrofijom i ožiljcima doprinosi razvoju aritmije [52]. U literaturi su opisani slučajevi opetovanih ventrikularnih aritmija (ventrikularne bigeminije, monomorfne i polimorfne ventrikularne fibrilacije) refrakternih na antiaritmiju terapiju koje su nestale sa normalizovanjem vrijednosti kalcijuma u serumu [50-53]. Istraživanje američkih autora koje je obuhvatilo 871 029 učesnika sa dijagnostikovanom fibrilacijom atrijuma utvrdilo je da osobe sa povišenom koncentracijom serumskog

kalcijuma imaju veću smrtnost, povećanu dužinu boravka u bolnici, kao i povećane ukupne troškove hospitalizacije u odnosu na osobe sa normalnom koncentracijom kalcijuma [54,55].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma i embolija pluća

Smatra se da visoka koncentracija kalcijuma u krvi kao posljedica prekomjerne konzumacije suplemenata kalcijuma može imati značajnu ulogu u razvoju embolije pluća [56,57]. Hiperkalcijemija dovodi do vazokonstrukcije, pokreće i ubrzava reakcije koagulacije, stimuliše agregaciju trombocita [57]. Pored toga, ona narušava reapsorpciju natrijuma i vode u bubrežima, dok nekompenzovana poliurija zbog mučnine i anoreksije predisponira dehidraciju i hiperkoagulabilno stanje [57]. Nadalje, povišene koncentracije kalcijuma u serumu imaju citotoksične efekte odgovorne za ćelijsku apoptozu i trombozu [57].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma i moždani udar

Prekomjerna konzumacija kalcijuma, predstavlja značajan faktor rizika moždanog udara [58]. Pozitivna ravnoteža kalcijuma (unos >1400 g/dan) tokom dužeg perioda pospješuje vaskularnu kalcifikaciju i razvoj ateroskleroze [58]. Španska studija kontrole slučaja koje je obuhvatila osobe uzrasta 40-89 godina (2690 osoba sa prvom epizodom nefatalnog ishemijskog moždanog udara i 19 538 kontrola) utvrdila je snažnu povezanost konzumiranja visokih doza suplemenata kalcijuma (≥ 1000 mg/dan) i nefatalnog ishemijskog moždanog udara (odnos verovatnoća 0,76; 95% CI: 0,45–1,26) [58]. Jedanaestogodišnja studija sprovedena u Švedskoj koja je obuhvatila 34670 osobe uzrasta 49-83 godine utvrdila je da prekomjerna unos kalcijuma u ishrani nosi statistički značajan rizik od intracerebralnog krvarenja (prilagođeni relativni rizik 2,04; 95% CI: 1,24-3,35) [59]. Istraživanje australijskih autora ustanovilo je hiperkalcijemijom aktivirani arterijski spazamza etiološki faktor u žarišnim neurološkim lezijama povezanim sa hiperkalcemijom [60]. Studija korejskih autora ustanovila je da visoke koncentracije kalcijuma korigovanog albuminom rezultuju povećanom incidencijom smrtnosti nakon akutnog ishemijskog moždanog udara [61]. Priliv jonizovanog kalcijuma u neuronske ćelije posredovan N metil D aspartat receptorima rezultira ishemijskom smrću iste [61]. U prilog ovome govori činjenica da inhibicija efektor toksičnosti jonizovanog kalcijuma (kalmodulina, kalcineurina, neuronske azotoksid sintaze) štiti neurone od toksičnih efekata ekscitacionih aminokiselina [61]. Odgođenoj smrti neurona doprinosi i kalcijumom uzrokovana mitohondrijska disfunkcija (oksidativni stres i akumulacija kalcijuma u mitohondrijama rezultuju bubrenjem i oslobađanjem sadržaja mitohondrija) [61].

ZAKLJUČAK

Prekomjerna koncentracija kalcijuma, uzrokovana predominantno neprikladnom upotrebom suplemenata, predisponira razvoj kardiovaskularnih bolesti. Visoke vrijednosti kalcijuma u serumu indukuju reprogramiranje i diferencijaciju glatkih mišićnih ćelija u fenotip sličan osteoplastu, translokaciju prohipertrofičnih transkripcijskih faktora kardiomiocita, kompromitovanje dijasolične relaksacije miokarda i nekrozu njegovog kontraktinog pojasa, poticanje reakcija koagulacije, stimulaciju agregacije trombocita, hemodinamskih promjena i metaboličkih abnormalnosti. Akutna intoksikacija suplementima kalcijuma rezultuje povećanjem krvnog pritiska. Hronično konzumiranje prekomjerne količine kalcijuma predisponira aterosklerozi i kalcifikaciju krvnih sudova, srčani i moždani udar, hipertrofiju i insuficijenciju srca iporemećaje srčanog ritma. Postoji potreba za jačanjem odgovora i uloge zdravstvenog sistema u informisanju javnosti o nuspojavama prekomjerne konzumacije kalcijuma, ograničavanju širokog propisivanja suplemenata, kao i eventualnoj sveobuhvatnoj ponovnoj procjeni.

LITERATURA:

1. National Research Council (US) Committee on Diet and Health. Diet and Health. Implications for Reducing Chronic Disease Risk. National Academies Press (US). Washington (DC). 1989. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218743/>.
2. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academies Press (US). Washington (DC). 1987. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109827/>.
3. Fogh-Andersen N, Christiansen TF, Komarmy L, Siggaard-Andersen O. Measurement of free calcium ion in capillary blood and serum. Clin Chem. 1978;24(9):1545-52. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859/>
4. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. CJASN. 2010; 5(Supplement 1): S23-S30. Dostupno na: https://cjasn.asnjournals.org/content/5/Supplement_1/S23

5. Jeon US. Kidney and calcium homeostasis. *Electrolyte Blood Press.* 2008;6(2):68-76. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3894479/>.
6. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for calcium. *EFSA Journal.* 2015;13(5):4101. Dostupno na: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4101>
7. Savić Lj, Savić D. Serum calcium and phosphorus concentration and alkaline phosphatase activity in healthy children during growth and development. *Med Preg.* 2008; 61(7-8): 393-9. Dostupno na: <https://scindeks-clanci.ceon.rs/data/pdf/0025-8105/2008/0025-81050808393S.pdf>
8. Cormick G, Belizán JM. Calcium Intake and Health. *Nutrients.* 2019;11(7):1606. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683260/>
9. Straub DA. Calcium Supplementation in Clinical Practice: A Review of Forms, Doses, and Indications. *Nutrition in Clinical Practice.* 2007; 22 (3): 286–96. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0115426507022003286>
10. Zhao Y, Martin BR, Weaver CM. Calcium bioavailability of calcium carbonate fortified soy milk is equivalent to cow's milk in young women. *J. Nutr.* 2005; 135(10): 2379–82. Dostupno na: <https://academic.oup.com/jn/article/135/10/2379/4669853>
11. Martin BR, Weaver CM, Heaney RP, Packard PT, Smith DL. Calcium absorption from three salts and CaSO₄-fortified bread in premenopausal women. *J Agric Food Chem.* 2002; 50(13):3874-6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12059174/>
12. American Society of Health-System Pharmacists. Calcium Salts. 2017. Dostupno na: <https://www.drugs.com/monograph/calcium-salts.html>
13. Beto JA. The role of calcium in human aging. *Clin Nutr Res.* 2015;4(1):1-8. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4337919/>
14. Villa-Etchegoyen C, Lombarte M, Matamoros N, Belizán JM, Cormick G. Mechanisms Involved in the Relationship between Low Calcium Intake and High Blood Pressure. *Nutrients.* 2019;11(5):1112. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566648/>
15. Eisner DA, Caldwell JL, Kistamás K, Trafford AW. Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart. *Circ Res.* 2017;121(2): 181-95. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5497788/>
16. Singh S, Dodt J, Volkens P, Hethershaw E, Philippou H, Ivaskevicius V, et al. Structure functional insights into calcium binding during the activation of coagulation factor XIII A. *Sci Rep.* 2019; 9:11 324. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-47815-z#citeas>
17. Bom VJ, Bertina RM. The contributions of Ca²⁺, phospholipids and tissue-factor apoprotein to the activation of human blood-coagulation factor X by activated factor VII. *Biochem J.* 1990;265(2):327-36. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1136891/>
18. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC: National Academy Press. 2010.
19. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician.* 2012;58(2):158-62. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279267/>.
20. Lewis JL. Hypocalcemia (Low Level of Calcium in the Blood). *Merck Manual Professional Version.* 2020. Dostupno na: <https://www.merckmanuals.com/home/hormonal-and-metabolic-disorders/electrolyte-balance/hypocalcemia-low-level-of-calcium-in-the-blood>
21. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician.* 2003;67(9):1959-66. Dostupno na: <https://www.aafp.org/afp/2003/0501/p1959.html>
22. Karthikeyan VJ, Khan JM, Lip GYH. Hypercalcemia and the cardiovascular system. *Heart Metab.* 2006;30: 25–9. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/265158735_Hypercalcemia_and_the_cardiovascular_system
23. Machado MC, Bruce-Mensah A, Whitmire M, Rizvi AA. Hypercalcemia Associated with Calcium Supplement Use: Prevalence and Characteristics in Hospitalized Patients. *J Clin Med.* 2015;4(3):414-24. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470136/>
24. Nakamura H, Tsujiguchi H, Hara A, Kambayashi Y, Thi T, Nguyen T, et al. Dietary Calcium Intake and Hypertension: Importance of Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients.* 2019; 11(4): 911. Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/nu11040911>
25. Marone C, Beretta-Piccoli C, Weidmann P. Acute hypercalcemic hypertension in man: Role of hemodynamics, catecholamines, and renin. *Kidney International.* 1980; 20: 92-6. Dostupno na: <https://core.ac.uk/download/pdf/82266942.pdf>
26. Somchit Eiam, Somchai E, Pongsak P, Visith S, Narongsak C. Acute hypercalcemia-induced hypertension: The roles of calcium channel and alpha-1 adrenergic receptor. *Journal of the Medical Association of Thailand.* 2004;87(4):410-8. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/8491449_Acute_hypercalcemia-induced_hypertension_The_roles_of_calcium_channel_and_alpha-1_adrenergic_receptor
27. Weidmann P, Massry SG, Coburn et al. Blood Pressure Effects of Acute Hypercalcemia: Studies in Patients with Chronic Renal Failure. *Ann Intern Med.* 1972;76: 741-5. Dostupno na: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-76-5-741>
28. Leopold JA. Vascular calcification: Mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(4):267-74. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4414672/?fbclid=IwAR08Hu7MeEWvH0Q9K5a1ToiXm2XIfoxiZprkixorNKwPx_QZqxXENcoyZA
29. Anderson JJ, Kruszka B, Delaney JA, He K, Burke GL, Alonso A, et al. Calcium Intake From Diet and Supplements and the Risk of Coronary Artery Calcification and its Progression Among Older Adults: 10-Year Follow-up of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10):e003815. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121484/>
30. Bazarbashi N, Kapadia SR, Nicholls SJ, Carlo J, Gad MM, Kaur M et al. Oral Calcium Supplements Associate With Serial Coronary Calcification. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging.* 2021; 14(1): 259–68. Dostupno na: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcmg.2020.06.030>

31. Alam M, Kirton JP, Wilkinson FL, Towers E, Sinha S, Rouhi M et al. Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells. *Cardiovascular Research*. 2009; 81 (2):260–8. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn279>
32. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium supplements and cardiovascular risk: 5 years on. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2013;199-210. Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2042098613499790#articleCitationDownloadContainer>
33. Morelli MB, Santulli G, Gambardella J. Calcium supplements: Good for the bone, bad for the heart? A systematic updated appraisal. *Atherosclerosis*. 2020;296:68-73. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276095/>
34. Hulbert M, Turner ME, Hopman WM. Changes in vascular calcification and bone mineral density in calcium supplement users from the Canadian multi-center osteoporosis study (CaMOS). *Atherosclerosis*. 2020; 296: 83–90. Dostupno na: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(19\)31609-0/fulltext#secsectitle0115](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(19)31609-0/fulltext#secsectitle0115)
35. Naganuma T, Takemoto Y, Uchida J, Nakatani T, Kabata D, Shintani A. Hypercalcemia Is a Risk Factor for the Progression of Aortic Calcification in Kidney Transplant Recipients. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44: 823–34. Dostupno na: https://www.karger.com/Article/FullText/501740?fbclid=IwAR2N3qUESfCYzakUN_FPipKToNc8Nd3LXDZmSAAkzCyiPqxRcF3yPIBCZNg
36. Meneghini M, Regalia A, Alfieri C, Barretta F, Croci D, Gandolfo MT, et al. Calcium and osteoprotegerin levels predict the progression of the abdominal aortic calcifications after kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;96(1):42–8. Dostupno na: https://www.karger.com/Article/FullText/501740?fbclid=IwAR2N3qUESfCYzakUN_FPipKToNc8Nd3LXDZmSAAkzCyiPqxRcF3yPIBCZNg
37. Anderson JJ, Klemmer PJ. Risk of high dietary calcium for arterial calcification in older adults. *Nutrients*. 2015;5(10):3964-74. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3820054/?fbclid=IwAR3s-xfjE1oroBjkhY-RbrsKTi44xU1gCg4CnCVz5qF40S-JXN-SV5ydQQ>
38. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336(7638):262-6. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2222999/>
39. Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: A new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(8):967-73. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0895435697001042#>
40. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):639-46. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23381719/>
41. 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(12):920-5. Dostupno na: <https://heart.bmj.com/content/98/12/920.long>
42. Leifsson BG, Ahrén B. Serum calcium and survival in a large health screening program. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(6):2149-53. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8964843/>
43. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and Supplemental Calcium Intake and Cardiovascular Disease Mortality: The National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med*. 2013;1-8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23381719/>
44. 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 data set and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d2040. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21505219/>
45. Kopecky SL, Bauer DC, Giulati M, Nieves JW, Singer AJ, Toth PP, et al. Lack of evidence linking calcium with or without vitamin D supplementation to cardiovascular disease in generally healthy adults: A clinical guideline from the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med*. 2016; 165 (12): 867-8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27776362/>
46. Wang L, Manson JE, Sesso HD. Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:105-16. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22283597/>
47. Seely S. Is calcium excess in western diet a major cause of arterial disease? *Int J Cardiol*. 1991;33:191-8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1743778/>
48. Li J, Wu N, Li Y, Ye K, He M, Hu R. Cross-sectional analysis of serum calcium levels for associations with left ventricular hypertrophy in normocalcemia individuals with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14 (4). Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0200-9>
49. Knoll K, Kurowski V, Schunkert H, Sager H. Management of hypercalcaemia-induced heart failure using mechanical circulatory support. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018; 54 (4):784–5. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy139>
50. Guimarães T, Menezes MN, Cruz D, do Valec S, Bordalo A, Veigaa A, et al. Hypercalcemic crisis and primary hyperparathyroidism: Cause of an unusual electrical storm. *Rev Port Cardiol*. 2017. 36 (12): 959.e1-959.e5. Dostupno na: <https://www.revportcardiol.org/en-hypercalcemic-crisis-primary-hyperparathyroidism-cause-articulo-S2174204917303549?fbclid=IwAR32mWeU35aJlHxE9s-DwPWFiuXCmwukNs9x5C990Wcm8Z3UTq7EM6iPaZA>
51. Vella A, Gerber TC, Hayes DL, Reeder GS. Digoxin, hypercalcaemia, and cardiac conduction. *Postgrad Med J*. 1999;75:554-6. Dostupno na: https://pmj.bmj.com/content/75/887/554?fbclid=IwAR0wlGA_kzNZFHqs8vPfxuS2M43vdSfw_cQS_ws4nV6bvTszfXuL67XCtcw
52. Helms SA, Alvarado FJ, Yob J, Tang VT, Pagani F, Russell MW, et al. Genotype-Dependent and -Independent Calcium Signaling Dysregulation in Human Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2016;134:1738–48. Dostupno na:

- https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020086?fbclid=IwAR0gr0ctBf9-uMGMvdSPX7EWGdfAdKu-zoJHzlKIH8Y_WrjPapTHBjOtO8Q
53. Marinheiro R, Parreira L, Amador P, Sardinha F, Gonçalves S, Serra S. Primary Ventricular Fibrillation in a Patient with Mild Hypercalcemia. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(4): 393-6. Dostupno na: <https://doi.org/10.5935/abc.20180059>.
 54. Abed R, Nassar R, Waiming Lam P. Hypercalcemia is a predictor of worse in-hospital outcomes in patients with atrial fibrillation; a 2016 national inpatient sample analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(11 Suppl1): 337. Dostupno na: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/S0735-1097%2820%2930964-5>
 55. Denham NC, Pearman CM, Caldwell JL, Madders GWP, Eisner DA, Trafford AW, et al. Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Front Physiol.* 2018; 9:1380. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6180171/>
 56. Blondon M, Rodabough RJ, Budrys N, Johnson KC, Berger JS, Shikany JM, et al. The effect of calcium plus vitamin D supplementation on the risk of venous thromboembolism. From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):999-1009. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098545/>
 57. Koufakis T, Antonopoulou V, Grammatiki M, Karras SN, Ajjan R, Zebekakis P, et al. The Relationship between Primary Hyperparathyroidism and Thrombotic Events: Report of Three Cases and a Review of Potential Mechanisms. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2018;12(3):175-180. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6305263/>
 58. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Rodríguez-Miguel A, Gil MJ. Risk of Ischemic Stroke Associated With Calcium Supplements With or Without Vitamin D: A Nested Case-Control Study. *JAmHeartAssoc.* 2017;6(5):e005795. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524112/>
 59. Larsson SC, Virtamo J, Volk A. Potassium, calcium, and magnesium intakes and risk of stroke in women. *AmJ Epidemiol.* 2011;174:35-43. Dostupno na: <https://academic.oup.com/aje/article/174/1/35/127202>
 60. Walker GL, Williamson PM, Ravich RB, Roche J. Hypercalcaemia associated with cerebral vasospasm causing infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980;43(5):464-7. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC490578/>
 61. Chung JW, Ryu WS, Kim BJ, Yoon BW. Elevated calcium after acute ischemic stroke: association with a poor short-term outcome and long-term mortality. *J Stroke.* 2015;17(1):54-9. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325634/>
 62. Pivovarova NB, Andrews SB. Calcium-dependent mitochondrial function and dysfunction in neurons. *FEBS J.* 2010;277(18):3622-36.