

ความเสี่ยงจากการบริโภคสารเสริมอาหารแคลเซียม

RISKS FROM DIETARY CALCIUM SUPPLEMENTS

มาศ ไผ่ประเสริฐ*

Mart Maiprasert*

* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์, รองคณบดีฝ่ายแพทย์ และผู้อำนวยการหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต

* Assistant Professor and MD., Deputy Dean for Medical and Director, Master of Science Program in Anti-aging and Regenerative Medicine, College of Integrative Medicine, Dhurakij Pundit University

* Email: martdr2007@yahoo.co.th

บทคัดย่อ

การบริโภคสารเสริมอาหารเริ่มมีบทบาทเพิ่มมากขึ้นในสังคมปัจจุบัน เพราะผู้คนเริ่มตระหนักถึงการดูแลสุขภาพด้วยตนเองมากขึ้น และปัญหาการขาดสารอาหารที่จำเป็นและสำคัญหลายชนิดในอาหารที่มีการแปรรูปอย่างมากมายในปัจจุบัน ทางแพทย์เวชศาสตร์ชะลอวัยยังพบว่าการพร่องสารอาหารเหล่านี้ในระยะยาวสัมพันธ์กับโรคเสื่อมหลายชนิด และเมื่ออายุชั้ยโดยเฉลี่ยของมนุษย์มีแนวโน้มเริ่มสูงขึ้น ทำให้อุบัติการณ์โรคเสื่อมต่าง ๆ ตามอายุเพิ่มมากขึ้นด้วยเช่นกันโดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคสมองเสื่อม หลอดเลือดหัวใจเสื่อม และภาวะกระดูกพรุน อาหารเสริมในกลุ่มวิตามินและเกลือแร่โดยเฉพาะอย่างยิ่งแคลเซียมจึงได้รับความนิยมในกลุ่มผู้บริโภคทั่วไป โดยจุดประสงค์ที่สำคัญอย่างหนึ่งก็คือ เพื่อป้องกันหรือรักษาภาวะกระดูกพรุนแต่การบริโภคสารเสริมอาหารให้ได้ผลและปลอดภัยนั้น จำต้องเข้าใจในกลไกการเกิดโรคอย่างแท้จริง มิฉะนั้นอาจจะนำมาซึ่งผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์ได้เช่นกัน

ในภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุนของผู้สูงอายุซึ่งมักจะตรวจพบว่ามีแคลเซียมสะสมในกระดูกลดน้อยลงนั้น อาจจะไม่ได้หมายความว่าร่างกายขาดแคลเซียมหรือได้รับไม่เพียงพอเสมอไป แต่อาจจะเกิดจากการขาดโปรตีน วิตามินซี วิตามินดี และวิตามินเค อันเป็นองค์ประกอบพื้นฐานที่สำคัญของการสร้างกระดูก ซึ่งทำให้แร่ธาตุต่าง ๆ รวมไปถึงแคลเซียมไม่สามารถเข้าไปสะสมที่กระดูกได้ ดังนั้น การให้แคลเซียมเสริมอาหารในกรณีนี้ อาจจะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแคลเซียมสูงขึ้นทั้งนอกเซลล์และภายในเซลล์ ซึ่งภาวะเหล่านี้ทำให้เพิ่มภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันภายในเซลล์ ซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์โดยตรงและนำมาซึ่งโรคเสื่อมต่าง ๆ รวมไปถึงภาวะแคลเซียมสะสมอยู่ผิดที่ และเพิ่มความเสี่ยงต่อการกลายเป็นมะเร็งอีกด้วย

คำสำคัญ: แคลเซียม สารเสริมอาหาร กระดูกพรุน กระดูกบาง

Abstract

Dietary supplements have a vital role in a modern social life. As general population is concerned about health care on their own and the problem of many essential nutrition deficiencies in industrialized foods. In Anti-Aging medicine, we found that sub-optimal deficiency of these essential nutrients in long term are associated with many chronic degenerative diseases. As lifespan of human tends to increase, the more chronic degenerative diseases are found especially dementia, cardiovascular disease and osteoporosis. Dietary supplements in a form of multivitamins and minerals are very popular among the general population, especially calcium in order to prevent or treat osteoporosis. But, the way to take dietary supplements to achieve the desirable outcome without any adverse effects, we should clearly understand the true pathological mechanism of each disease. Otherwise, it may lead to undesirable effects.

As a diagnosis of osteopenia and osteoporosis in the elderly, we found that there is less calcium deposit in their bone. But this does not mean that the body is always lack of calcium. Because the deficiency of protein, vitamin C, vitamin D and vitamin K also plays an important role in the foundation of bone synthesis that lead to many minerals including calcium cannot deposit in the bone. So, dietary calcium supplements in the second it ions will increase the risk of extracellular and intracellular calcium which increase the oxidative stress in the cell resulting in cellular toxicity. Furthermore, this leads to chronic degenerative diseases and ectopic calcification and increases the risk of many cancers, too.

Keywords: Calcium, Supplements, Osteoporosis, Osteopenia

บทนำ: บทบาทของการให้แคลเซียมเสริมอาหารมีมากขึ้น

ในปัจจุบัน ต้องยอมรับว่าผู้คนให้ความสนใจในการดูแลสุขภาพกันมากขึ้น จากการสำรวจในประชากรของกรุงเทพฯ ในปี พ.ศ. 2557 พบว่า มีการบริโภคอาหารเสริมมากถึง 52% และเป็นการบริโภคเพื่อส่งเสริมสุขภาพของตนเอง 65% เพื่อการรักษา 52% ในขณะที่ความรู้ความเข้าใจในการบริโภคสารเสริมอาหารยังมีไม่มากนักทั้งในกลุ่มของแพทย์และคนทั่วไป (Tangkiatkumjai M et al., 2014)

แร่ธาตุแคลเซียมจัดเป็นสารเสริมอาหารอีกชนิดหนึ่งที่มีความตื่นตัวกันอย่างมากในการให้เป็นสารเสริมอาหาร หรือเน้นให้บริโภคอาหารที่มีแร่ธาตุนี้สูงๆ ในช่วงสองสามทศวรรษที่ผ่านมา โดยใช้เพื่อการป้องกันและการรักษาภาวะกระดูกบาง หรือกระดูกพรุน รวมไปถึงเพื่อการมีสุขภาพโดยรวมที่ดีขึ้นอีกด้วย แม้ว่าแร่ธาตุแคลเซียมจะมีบทบาทและหน้าที่ที่สำคัญของการทำงานอันเป็นปกติของเซลล์ก็ตาม แต่มีการศึกษาในระยะหลังๆ หลายการศึกษากลับพบว่า ระดับของแร่ธาตุแคลเซียมที่สูงมากๆ ทั้งภายในเซลล์และภายนอกเซลล์ (Intracellular and extracellular calcium) กลับเป็นต้นเหตุที่สำคัญ ที่นำไปสู่โรคเสื่อมเรื้อรังต่างๆ (Chronic degenerative disease) ทำให้เซลล์ตายก่อนกำหนด (Premature cell death) รวมไปถึงเป็นต้นเหตุและปัจจัยที่ส่งเสริมการแพร่กระจายของมะเร็งอีกหลายชนิด

ถึงแม้ว่าภาวะกระดูกพรุนจะเป็นภาวะที่มีปริมาณเนื้อกระดูกลดน้อยลง โดยตรวจวินิจฉัยได้จากการตรวจความหนาแน่นของกระดูก (Bone Mineral Density Test; BMD test) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงปริมาณของแคลเซียมที่สะสมในกระดูกลดลงก็ตาม แต่นั่นก็ไม่ได้หมายความว่าร่างกายจะขาดแคลเซียมเสมอไป เพราะอาจจะเป็นไปได้ว่า แคลเซียมไม่สามารถเข้าไปสะสมในเนื้อกระดูกได้ สืบเนื่องมาจากการขาดสารตั้งต้นที่สำคัญในการสร้างกระดูกอันได้แก่โปรตีน วิตามินซี วิตามินดี และวิตามินเค ซึ่งมีบทบาทสำคัญที่จะทำให้กระดูกมีความสมบูรณ์พร้อมที่จะให้แร่ธาตุต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งแคลเซียมเข้าไปสะสม ดังนั้นการให้แคลเซียมเสริมเพื่อแก้ไขปัญหาระดับแคลเซียมในกระดูกนั้น อาจจะไม่ตรงปัญหาที่แท้จริง และในทางตรงกันข้ามอาจจะทำให้เกิดภาวะแคลเซียมเกินทั้งภายในเซลล์และภายนอกเซลล์ อันนำมาซึ่งการเกิดภาวะแคลเซียมเกาะนอกกระดูก โรคหลอดเลือดเสื่อม และโรคเสื่อมต่าง ๆ รวมไปถึงมะเร็งได้อีกด้วย

การให้แคลเซียมเสริมจะช่วยป้องกันภาวะกระดูกพรุนได้จริงหรือไม่

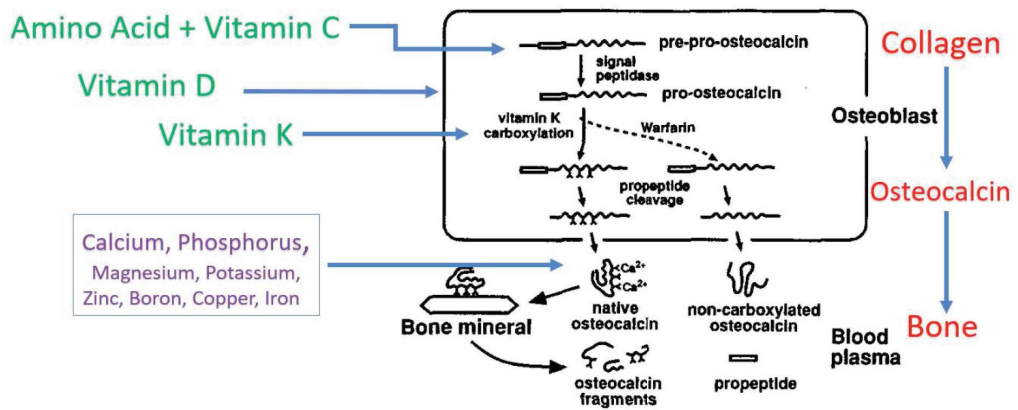
ถึงแม้ว่าหลายการศึกษาจะพบว่า การให้แคลเซียมเสริมแต่เพียงอย่างเดียว ให้ผลการตรวจความหนาแน่นของกระดูก (BMD test) มีค่าที่ดีขึ้น (ค่าความหนาแน่นของกระดูกที่ดีขึ้นในการศึกษาส่วนใหญ่ที่ดีขึ้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น) แต่ตัวเลขที่ดีขึ้นนั้นอาจจะไม่ได้แสดงถึงความสมบูรณ์หรือความแข็งแรงของกระดูกได้อย่างแท้จริง เพราะไม่สามารถลดหรือป้องกันกระดูกหักในภาวะกระดูกพรุนได้นั่นก็คือกระดูกนั้นไม่ได้มีความแข็งแรงเพิ่มขึ้นจริงๆ เปรียบเทียบคล้ายกับสีที่ทาเคลือบลงไปบนไม้หรือเหล็กที่ผุ หรือการเอาเครื่องลำอาณมาปิดปิดความบกพร่องของผิวหน้า ซึ่งอาจจะให้ผลลัพธ์ที่ดูสวยงามเหมือนใหม่ แต่ไม่ได้ทำให้ไม้หรือเหล็กที่ผุนั้นมีโครงสร้างที่ดีขึ้น หรือหยุดการผุกร่อนได้ สุดท้ายแล้วก็ทรุดโทรมกลับไปเหมือนเดิม (Kurabayashi et al, 2012)

มีการศึกษาที่พบว่า การให้แคลเซียมเสริมเพื่อลดภาวะกระดูกหักในกระดูกพรุนอย่างได้ผลดีนั้น มักจะมีการให้วิตามินดีร่วมเสริมไปด้วยเสมอ ซึ่งพบว่า ผลการวิจัยที่ได้ผลดีนั้น จะให้ปริมาณวิตามินดีเสริม 800 IU (International Unit) ต่อวัน แต่หากให้วิตามินดีเสริมร่วมด้วยในระดับ 400 IU ต่อวันมักไม่ค่อยได้ผลในการป้องกันภาวะกระดูกหักได้ (Bischoff-Ferrari et al., Willet, Orav, & Lips, 2012; Jackson, LaCroix, Gass, & Wallace, 2006) และการให้วิตามินดีเสริมแต่เพียงอย่างเดียวกลับสามารถลดภาวะกระดูกหักได้อย่างน่าเชื่อถือ (Bischoff-Ferrari et al., 2012; Rizzoli, Bonnen, Brandi, & Bruyère, 2013)

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาเชิงไปข้างหน้า 19 ปี ในผู้หญิง 61,433 คน พบว่าผู้หญิงที่มีการบริโภคอาหารที่มีปริมาณแคลเซียมสูงและสารเสริมอาหารแคลเซียม มีความเสี่ยงสูงขึ้น 2.5 เท่าจากอัตราการตายจากทุกสาเหตุ เทียบกับผู้ที่ไม่ได้ทานแคลเซียมเสริม (Michálsón, Melhus, Warensjö, Lemming, Wolk, & Byberg, 2013)

การให้สารเสริมอาหารอื่นๆ ก็ป้องกันภาวะกระดูกพรุนได้

หากศึกษาถึงสรีรวิทยาและชีวเคมีของธรรมชาติการสร้างกระดูกนั้น พบว่าร่างกายมนุษย์เริ่มสร้างกระดูกจากสายคอลลาเจน ซึ่งมีองค์ประกอบที่สำคัญคือกรดอะมิโน โพรตีนและวิตามินซี หลังจากนั้นคอลลาเจนที่กระดูกจะต้องถูกเปลี่ยนแปลงให้มีความพร้อมที่จะเป็นคอลลาเจนของกระดูกที่เรียกว่า Osteocalcin โดยอาศัยวิตามินที่สำคัญ 2 ชนิดก็คือ วิตามินดี และวิตามินเค ซึ่งทำให้คอลลาเจนที่กระดูกแตกต่างไปจากคอลลาเจนบริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่ออื่น ๆ นั่นก็คือมีแร่ธาตุต่างๆ มาเกาะ ทำให้มีความแข็งแรงพร้อมเป็นโครงสร้างของร่างกายได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งวิตามินเค มีบทบาทสำคัญในขบวนการดีคาร์บอกซิเลชัน (Decarboxylation) คือการทำให้กรดอะมิโนชนิดกลูตามีน (Glu) ในโครงสร้างของคอลลาเจนนั้น กลายเป็น Gla-Protein ซึ่งหมายถึงกรดอะมิโนชนิดกลูตามีนที่มีหมู่คาร์บอกซิล (Carboxyl Group:-COOH) ถึง 2 หมู่ทำให้สามารถจับกับแร่ธาตุที่มีประจุ 2+ ต่างๆ ได้ เช่น แคลเซียม (Ca^{2+}) แมกนีเซียม (Mg^{2+}) เป็นต้น ดังภาพประกอบที่ 1



ภาพประกอบที่ 1 สารอาหารที่จำเป็นและสำคัญในการสร้างกระดูก (ดัดแปลงเพื่อประกอบการบรรยาย) ที่มา: www.nzdl.org (Bone formation markers, Osteocalcin)

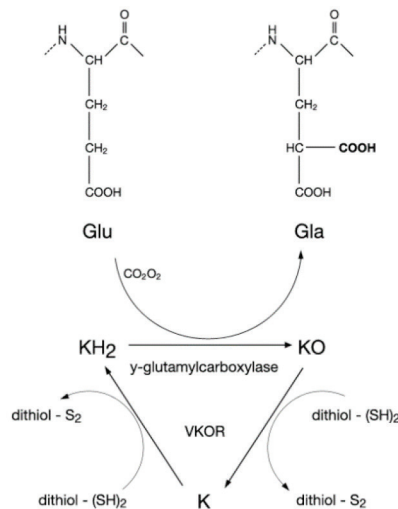
ดังนั้น หากร่างกายขาดสารต่างๆ ที่จำเป็นเบื้องต้นในการสร้างกระดูกหรือ Osteocalcin ได้แก่ โพรตีน วิตามินซี วิตามินดี และวิตามินเคแล้วนั้น ก็จะส่งผลทำให้คอลลาเจนที่เป็นโครงสร้างหลักของกระดูกไม่สมบูรณ์ หรือไม่มีความพร้อมให้แร่ธาตุต่างๆ ไปเกาะ (Deposit) ที่กระดูกได้นั่นเอง

มีหลายการศึกษาที่พบว่า การให้วิตามินซีเสริมแต่เพียงอย่างเดียวก็สามารถป้องกันหรือแก้ไขภาวะกระดูกพรุนได้ (Alcantara-Martos et al., 2007; Leveille et al., 1997; Moton et al., 2001; Martinez-Ramirez et al., 2007; Sahni et al., 2009) เราทราบกันอยู่แล้วว่าการขาดวิตามินซีส่งผลทำให้การสร้างคอลลาเจนที่เป็นองค์ประกอบของหลอดเลือดไม่สมบูรณ์ ทำให้เส้นเลือดเปราะฉีกขาดง่าย เกิดภาวะเลือดออกตามไรฟัน (Scurvy) หรือโรคลักปิดลักเปิด และวิตามินซีก็มีบทบาทสำคัญในการทำให้คอลลาเจนในกระดูกแข็งแรงเช่นกัน (Munday et al., 2005) ซึ่งในบางรายจึงเรียกภาวะกระดูกพรุนนี้ โดยอุปมาอุปไมยว่าเหมือนกับภาวะลักปิดลักเปิดของกระดูก (Scurvy of bone) เพื่อให้สื่อความหมายเข้าใจว่าภาวะกระดูกพรุนนั้น คือภาวะการขาดวิตามินซีอีกรูปแบบหนึ่งที่แสดงอาการที่กระดูกนั่นเอง

นอกจากวิตามินซี จะมีบทบาทสำคัญในการสร้างเส้นใยคอลลาเจนชนิดที่ 3* ซึ่งจำเป็นต่อการกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์สร้างกระดูก (Osteoblast) แล้ว (Carinci et al., 2005; Maehata et al., 2007) ยังพบว่า วิตามินซียังสามารถกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดให้พัฒนาไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก (Osteoblast) ได้ (Choi et al., 2008) รวมไปถึงยับยั้งการทำงานของเซลล์ที่สลายกระดูก (Osteoclast) (Hie and Tsukamoto, 2011) และวิตามินซียังมีบทบาทสำคัญการลดการอักเสบ ลดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (Oxidative stress) ที่เกิดขึ้นภายในกระดูกและส่งผลให้เกิดภาวะกระดูกพรุนได้ด้วยเช่นกัน (Lacativa and Farias, 2010; Mikirova et al., 2012; Nakamura et al., 2011)

สำหรับ**วิตามินดี**นั้น เราพบว่า มีบทบาทสำคัญในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุน โดยช่วยเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ และนำแคลเซียมไปสะสมที่กระดูก แม้จะให้เสริมแต่เพียงอย่างเดียว หรือให้ร่วมกับแคลเซียมด้วยก็ตาม ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น (Bolland et al., 2010; Lips and van Schoor, 2011; Pekkinen et al., 2012)

ส่วน**วิตามินเค**นั้น มีบทบาทสำคัญในการเติมหมู่คาร์บอกซิลเข้าไป 1 หมู่ที่ตำแหน่งของกรดอะมิโนกลูตาไมนที่เป็นองค์ประกอบของคอลลาเจน ทำให้กลายเป็นหมู่แกมมาคาร์บอกซีกลูตาเมต (γ-carboxyglutamate: Gla Protein) ซึ่งส่วนของกรดอะมิโนกลูตาไมนที่มีหมู่คาร์บอกซี 2 หมู่นี้ ก็จะทำให้แร่ธาตุที่มีประจุ 2+ เช่นแคลเซียมจับกันได้พอดี (ดังภาพประกอบที่ 2) นั่นก็หมายความว่าหากร่างกายขาดวิตามินเค ก็จะทำให้สายคอลลาเจนที่จะสร้างเป็นกระดูกนั้น ไม่มีความสมบูรณ์พร้อมที่จะให้แร่ธาตุต่างๆ ที่สะสมในกระดูกเข้าไปเกาะได้นั่นเอง (Saito, 2009; Shiraki et al., 2000; van Summeren et al., 2009)



ภาพประกอบที่ 2 แสดงการเปลี่ยนหมู่ของกรดอะมิโนกลูตาไมนในสายโปรตีนให้เป็น Gla Protein (γ-carboxyglutamate) ซึ่งเป็นการเติมหมู่คาร์บอกซี (Carboxy group) เข้าไป 1 หมู่ โดยอาศัยเอนไซม์ γ-glutamylcarboxylase ซึ่งอาศัยวิตามินเคเป็น Co-factor

* เส้นใยคอลลาเจนมี 6 ชนิด ที่พบมากจากจำนวน 26 ชนิด โดยชนิดที่ 1 และ 3 จะพบมากที่สุดเป็นส่วนใหญ่ในผิวหนัง กระดูก เส้นเอ็น กล้ามเนื้อ และผนังหลอดเลือด ชนิดที่ 2 พบในหมอนรองกระดูกและกระดูกอ่อน ส่วนชนิดที่ 4, 5, 6 พบได้น้อย โดยชนิดที่ 4 พบในเยื่อหุ้มเซลล์และกล้ามเนื้อ ชนิดที่ 5 พบในกล้ามเนื้อและเยื่อหุ้มเซลล์ที่สร้างไขในสตรี ชนิดที่ 6 พบในกล้ามเนื้อและผิวหนัง

ดังนั้น อาจกล่าวได้ว่าภาวะกระดูกบาง (Osteopenia) หรือกระดูกพรุน (Osteoporosis) ที่วินิจฉัยได้จากการเอกซเรย์พิเศษเพื่อตรวจหาความหนาแน่นของกระดูก (BMD test) นั้น ถึงแม้จะพบว่ามีความหนาแน่นของเนื้อกระดูกลดลง (เพราะปริมาณของแคลเซียมในกระดูกลดลง) นั้นก็ไม่ได้หมายความว่าร่างกายจะขาดแคลเซียมเสมอไป แต่อาจจะหมายความว่าแคลเซียมไม่สามารถเข้าไปเกาะที่กระดูกได้ เนื่องจากร่างกายขาดสารอาหารอื่นๆ ที่จำเป็นเบื้องต้นในการสร้างองค์ประกอบของกระดูกที่สำคัญ อันได้แก่ โปรตีน วิตามินซี วิตามินดี และวิตามินเคนั่นเอง

การให้สารเสริมอาหารชนิดแคลเซียม อาจมีความเสี่ยงอย่างไร

ดังนั้น หากคอลลาเจนในกระดูกไม่มีความพร้อมที่จะให้แร่ธาตุต่างๆ ไปสะสมหรือเรียกว่าไม่เกิด Osteocalcin ที่สมบูรณ์ ก็จะทำให้เกิดภาวะกระดูกบางหรือกระดูกพรุนตามมานั่นเอง และการให้แร่ธาตุแคลเซียมเสริมเข้าไปเพื่อแก้ไขปัญหากระดูกพรุน นอกจากอาจจะไม่สามารถแก้ไขปัญหาได้อย่างจริงจังแล้วก็อาจจะทำให้ระดับของแคลเซียมสูงขึ้นได้ทั้งในเลือด หรือในเซลล์และนอกเซลล์ และนำไปสู่ความเสียหายตามมาได้นั่นเอง

แร่ธาตุแคลเซียมในร่างกายส่วนใหญ่จะอยู่ในกระดูกถึง 99% มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่อยู่ในกระแสเลือด ซึ่งมีบทบาทสำคัญในเรื่องการแข็งตัวของเลือด การควบคุมความดัน การติดต่อสื่อสารระหว่างเซลล์ การหลั่งสารสื่อประสาท การหดตัวของกล้ามเนื้อและหัวใจ เป็นต้น ซึ่งระดับแคลเซียมในเลือดนี้จะมีค่าไม่สูงมากนัก และร่างกายจะมีกลไกการควบคุมระดับแคลเซียมนี้ ไม่ให้สูงหรือต่ำเกินไป โดยอาศัยฮอร์โมนที่สำคัญ 2 ชนิดนั่นก็คือฮอร์โมนแคลซิโทนิน(Calcitonin) และพาราไทรอยด์ (Parathyroid) เพราะหากระดับแคลเซียมสูงขึ้นทั้งภายในเซลล์และภายนอกเซลล์ (Extracellular and Intracellular Calcium) จะก่อให้เกิดปัญหาได้ เนื่องจากภาวะแคลเซียมที่สูงเกินไปจะเป็นพิษโดยตรงต่อเซลล์เพราะเป็นการเพิ่มภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (Oxidative Stress) ภายในเซลล์อีกด้วย (Embi et al., 2012; Parri and Chiarugi, 2013)

ภาวะแคลเซียมสูงขึ้นในเซลล์ (Increase Intracellular Calcium)

มีการศึกษาที่พบว่าระดับของแคลเซียมที่สูงขึ้นภายในเซลล์ (Intracellular Calcium) ส่งผลต่อการตายของเซลล์ (Garcia-Prieto et al., 2013; Schwartz et al., 2013) สารพิษส่วนใหญ่มักจะมีการก่อการเป็นพิษโดยการทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมในเซลล์ ส่งผลทำให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันสูงขึ้น และทำให้เซลล์ตายในที่สุด (Li et al., 2012)

โรคเสื่อมหลายชนิดมักจะพบว่ามีระดับแคลเซียมในเซลล์ที่สูงขึ้น เช่น โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) หรือในภาวะโรค ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis) เป็นต้น (Corona et al., 2011; Kawamata and Manfredi, 2010) ในปัจจุบันก็มีการศึกษาการใช้ยาในกลุ่มที่ยับยั้งแคลเซียมเข้าเซลล์ (Calcium Channel Blocker: CCB) ในการรักษาโรคดังกล่าวข้างต้นอย่างได้ผลดีอีกด้วยรวมไปถึงในโรคต่างๆ ดังต่อไปนี้ ที่พบว่าเมื่อยาในกลุ่ม CCB เพื่อลดระดับของแคลเซียมภายในเซลล์แล้ว ทำให้อาการดีขึ้นได้ด้วย

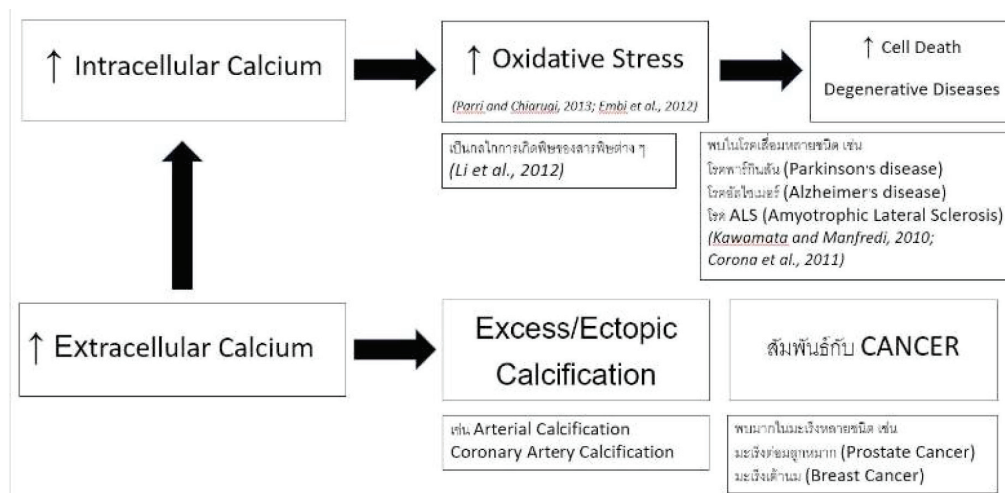
1. Coronary Artery Spasm (Kusama et al., 2011), Angina Pectoris (Siana et al., 2013)
2. Anti-Atherosclerosis (Ishii et al., 2012)
3. Pulmonary Hypertension (Montani et al., 2010)
4. Epilepsy (Iannetti et al., 2009)
5. Alzheimer's disease (Anekonda and Quinn, 2011)
6. Parkinson's disease (Pasternak et al., 2012)
7. Osteoporosis (rat study, Shimizu et al., 2012)

ภาวะแคลเซียมสูงขึ้นนอกเซลล์ (Increase Extracellular Calcium)

ภาวะแคลเซียมที่สูงขึ้นภายนอกเซลล์ (Extracellular Calcium excess) ก็ส่งผลเสียด้วยเช่นกัน มีการศึกษาที่พบว่า Excess Calcification คือภาวะที่มีการเกาะตัวของแคลเซียมในบริเวณที่ไม่ใช่กระดูกโดยส่วนใหญ่แล้วมักจะมีภาวะแคลเซียมเกินนำมาก่อน Guzman ได้ทำการศึกษาในปีค.ศ. 2007 ในชาวอเมริกันที่มีอายุ 45 ปีขึ้นไป พบว่า หนึ่งในสามมีการเกาะของแคลเซียมที่หลอดเลือดแดง (Arterial Calcification) และยังพบว่า ค่าแคลเซียมในหลอดเลือดหัวใจ (Coronary Artery Calcium-CAC Score) สัมพันธ์กับอัตราการตายจากโรคหัวใจ รวมไปถึงอัตราการตายจากสาเหตุอื่น ๆ ด้วย นอกจากนี้มักจะพบว่ามี การเกาะตัวของแคลเซียมผิดที่ (Ectopic Calcification) ในคนไข้ส่วนใหญ่ที่เป็นมะเร็ง

Bai et al. (2013) ได้ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากพบว่า ส่วนใหญ่มีการเกาะตัวของแคลเซียม ในต่อมลูกหมาก (Prostatic Calcification) และการศึกษาของ Holmberg et al. (2013) พบว่าจากการตรวจ สตรีที่เป็นมะเร็งเต้านมด้วยเครื่องแมมโมแกรม (Mammography) มักจะพบมีการเกาะตัวของแคลเซียม ทั้งขนาดเล็กและขนาดใหญ่ (Macro-and Micro-Calcification) นอกจากนี้ผลการศึกษาของ Zhang et al. (1997) ยังพบว่าผู้หญิงที่มีค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกที่สูงมาก ๆ ยิ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็ง เต้านม

การศึกษาข้างต้นเหล่านี้ น่าจะพอบ่งชี้ได้ว่า การมีภาวะแคลเซียมเกินนอกเซลล์ (Extracellular Calcium Excess) และการเกาะตัวของแคลเซียมผิดที่ (Ectopic Calcification) น่าจะเป็นตัวบ่งชี้หลักที่ดี และน่าเชื่อถือในการทำนายถึงการเพิ่มอัตราการเสี่ยงต่อการตายจากโรคเสื่อมต่างๆ ได้ และการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมนอกเซลล์เป็นเวลานานๆ (Chronic Extracellular Calcium Excess) ก็จะก่อให้เกิดภาวะ แคลเซียมภายในเซลล์ที่สูงขึ้นในเวลาต่อมา (Secondary Chronic Intracellular Calcium Excess) ได้อีกด้วย



ภาพประกอบที่ 3 แผนภาพสรุปแสดงให้เห็นถึงผลกระทบหากมีภาวะแคลเซียมเกินทั้งในและนอกเซลล์ ที่มา: ดัดแปลงจากบทความนี้เพื่อประกอบการบรรยาย

นอกจากนี้ มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับแคลเซียมในเซลล์ (Intracellular Calcium Excess) กับการเป็นมะเร็งและเป็นที่ยอมรับกันแล้วว่า ระดับแคลเซียมในเซลล์ที่ยิ่งเพิ่มสูงขึ้นก็จะยิ่งเพิ่มระดับความรุนแรงของเซลล์มะเร็งทั้งในการแบ่งตัว (Proliferation) และการลุกลามของมะเร็ง (Invasiveness/Metastatic Capacity) (Gudermann and Roelle, 2006; Kaufmann and Hollenberg, 2012; Ryu et al., 2013)

ในทางตรงกันข้ามการขจัดแคลเซียมที่อยู่ระหว่างเซลล์ (Intracellular Space) ให้ลดลง ก็จะส่งผลทำให้ลดระดับความรุนแรงของเซลล์มะเร็งลงได้ด้วยเช่นกัน (Lin et al., 2010; 2013; Poch et al., 2012)

สรุป การที่มีระดับแคลเซียมเพิ่มสูงขึ้นในกระแสเลือด จะนำไปสู่ภาวะแคลเซียมเกินทั้งภายในและภายนอกเซลล์ อันส่งผลต่อการเพิ่มภาวะเครียดจากออกซิเดชัน ทำให้เซลล์ตาย และนำไปสู่โรคเสื่อมต่าง ๆ รวมไปถึงการเกาะตัวของแคลเซียมนอกกระดูกที่มากเกินไป (Ectopic Calcification) ซึ่งพบว่าสัมพันธ์กับโรคเมเร็งหลายชนิด ดังแผนภาพที่ 3

ดังนั้น การบริโภคแคลเซียมเสริมควรพิจารณาเมื่อมีหลักฐานว่า ร่างกายขาดแคลเซียมจริง ๆ โดยอาจจะพิจารณาร่วมกับการตรวจวัดระดับแคลเซียมในเลือดเป็นระยะๆ หรือตรวจหาภาวะ Ectopic calcification เช่น Coronary Calcium Score ร่วมไปด้วยนั่นเอง

ทางเลือกอื่นในการป้องกันและรักษาภาวะกระดูกพรุน

ความแข็งแรงของกระดูกนั้น ขึ้นกับ 3 สภาวะ ได้แก่

1. การสร้างกระดูก (แร่ธาตุ คอลลาเจน โปรตีน แคลเซียม ฮอร์โมนต่างๆ) ดังที่ได้กล่าวไปแล้วว่าสิ่งสำคัญต้องเริ่มต้นตั้งแต่สารตั้งต้นในการสร้างกระดูก ได้แก่สารอาหารในกลุ่มโปรตีน วิตามินซี วิตามินดี และวิตามินเคส่วนแร่ธาตุที่เกี่ยวข้องกับกระดูกนั้นไม่ได้มีเพียงแค่อำนาจแคลเซียมเพียงอย่างเดียว แต่ยังมีแมกนีเซียม สังกะสี ทองแดงและแมงกานีส เป็นต้น (Ryder et al., 2005) ยาบางชนิดที่อาจจะส่งผลต่อการดูดซึมสารอาหารเหล่านี้ เช่น ยาลดกรด ก็เป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงด้วยเช่นกัน นอกจากนี้ การให้ฮอร์โมนสเตียรอยด์ต่างๆ เช่นฮอร์โมนเพศหญิง เอสโตรเจน และโปรเจสเทอโรน (de Villiers and Stevenson, 2012) ฮอร์โมนเพศชายเทสโทสเตอโรน (Torremad-Barrera et al., 2013) หรือแม้แต่ไทรอยด์ฮอร์โมน (William, 2009; Wojcicka et al., 2013) ก็พบว่ามียาเหล่านี้สำคัญในการเสริมสร้าง ป้องกันและรักษาภาวะกระดูกพรุนได้ด้วยเช่นกัน

2. การสลายกระดูก ควรหลีกเลี่ยงภาวะที่ส่งเสริมการสลายกระดูก เช่น การบริโภคอาหารกลุ่มแป้งและน้ำตาล น้ำหวาน น้ำอัดลม เนื้อสัตว์ เพราะจะส่งผลให้เลือดมีสภาวะเป็นกรด (ในสภาวะที่เลือดมีความเป็นกรด จะส่งเสริมการทำงานของเอนไซม์ Acid Phosphatase ส่งผลให้เกิดการสลายกระดูก) การอดอาหารนานๆ การบริโภคอาหารเพื่อลดน้ำหนักแบบแอทกิน (Atkin's diet)* ก็มีผลทำให้เลือดมีสภาวะเป็นกรดได้ด้วยเช่นกัน นอกจากนี้ฮอร์โมนที่มีบทบาทในการควบคุมระดับแคลเซียมในเลือดได้แก่ แคลซิโทนิน (Calcitonin) และพาราไทรอยด์ (Parathyroid) ก็มีการนำมาใช้ในการช่วยเสริมสร้างกระดูก และลดการสลายกระดูกได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

3. ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันที่ยังคงดำเนินอยู่ (Ongoing oxidative stress) ได้แก่ ความเครียด การติดเชื้อ การอักเสบ สารพิษมลพิษมลภาวะ สารโลหะหนักสะสมในร่างกาย การสูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ หรือกาแฟ หากภาวะนี้สูงจะทำให้เกิดการทำลายกระดูก ดังนั้น การลดสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะนี้ก็เป็นสิ่งสำคัญเช่นกันโดยอาจจะรวมไปกับการให้เสริมสารอาหารที่ช่วยต้านอนุมูลอิสระ เช่น เบต้าแคโรทีน วิตามินอี แอลฟาไลโปอิกแอซิด (Alpha lipoic Acid) NAC และกลูตาไธโอน (Glutathione) เพื่อช่วยลดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันอีกทั้งยังช่วยส่งเสริมการล้างสารพิษของร่างกาย (Liver Detoxification) ไปพร้อมกันด้วย นอกจากนี้สารลดการอักเสบอื่นๆ ได้แก่ กรดไขมันโอเมก้า 3 ก็มีบทบาทสำคัญในการป้องกันและรักษาภาวะกระดูกพรุนได้ด้วยเช่นกัน (Farina et al., 2012; Moon et al., 2012) การพิจารณาการล้างโลหะหนักออกจากร่างกายหรือดีเลชั่นก็มีบทบาทสำคัญเพราะโลหะหนักจะทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระในร่างกายนั่นเอง

Atkin's diet* เป็นการควบคุมอาหารโดยจำกัดกลุ่มคาร์โบไฮเดรต และเน้นการบริโภคอาหารกลุ่มโปรตีนและไขมันสูง ซึ่งเมื่อร่างกายเผาผลาญอาหารกลุ่มโปรตีนและไขมันแทนคาร์โบไฮเดรต จะเกิดสารคีโตนในร่างกายเป็นปริมาณมาก ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด (Ketoacidosis)

การเสริมสร้างกระดูกให้แข็งแรง

เพิ่มการสร้างกระดูก		ลดการสลายกระดูก	ลดความเครียดออกซิเดชัน	
<u>สารอาหารกลุ่ม</u>	<u>ฮอร์โมน</u>	<u>เลี้ยงอาหารกลุ่ม</u>	<u>หลีกเลี่ยง</u>	<u>สารต้านอนุมูลอิสระ</u>
โปรตีน	เอสโตรเจน	แป้ง	ความเครียด	เบต้าแคโรทีน
วิตามินซี	โปรเจสเทอโรน	น้ำตาล	การติดเชื้อ	วิตามินอี
วิตามินดี	เทสโทสเตอโรน	น้ำหวาน น้ำอัดลม	การอักเสบ	แอลฟาไลโปอิกแอซิด
วิตามินเค	โทรอซต์ซอร์โมน	เนื้อสัตว์	สารพิษ มลพิษ	NAC
* แร่ธาตุต่าง ๆ เช่น แคลเซียม	แคลซิโทนิน	แอลกอฮอล์	โลหะหนัก	กลูตาไธโอน
แมกนีเซียม	พาราไทรอยด์	<u>เลี้ยงพฤติกรรม</u>	บุหรี่	<u>สารต้านการอักเสบ</u>
สังกะสี		การลดอาหารนาน ๆ	แอลกอฮอล์	โอมะก้า 3
ทองแดง		<u>สูตรอาหารลดน้ำหนักแบบแอทกิน</u>	กาแฟ	อื่น ๆ
และสังกะสี				การล้างสารพิษโลหะหนัก

* ควรพิจารณาให้เมื่อพบว่าขาด และควรให้ไปพร้อมกับแร่ธาตุรวมข้างต้น รวมถึงสารอาหารที่จำเป็นก่อนหน้านั้น

ภาพประกอบที่ 4 แผนภาพสรุปแนวทางการเสริมสร้างกระดูกให้แข็งแรง

นอกจากนี้แล้วการออกกำลังกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งประเภทที่มีการลงน้ำหนักกับกระดูก (Weight Bearing Exercise) เช่น การวิ่ง บาสเกตบอล วอลเลย์บอล ก็มีความสำคัญในการเสริมสร้างความแข็งแรงของกระดูกเช่นกัน แต่ในผู้สูงอายุอาจจะต้องระมัดระวังในรายที่มีปัญหาเรื่องข้อเข่าหรือกระดูกสันหลัง การออกกำลังกายแบบยกน้ำหนักเฉพาะส่วน (Resistance Training) เช่น การยกน้ำหนัก อาจจะช่วยแก้ไขปัญหานี้ได้ และยังสร้างความแข็งแรงให้กล้ามเนื้อได้อีกด้วยเช่นกัน

แพทย์บางท่านอาจจะมีการเลือกใช้ยาอื่นเสริมอย่างเฉพาะเจาะจง เช่น SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators), Biphosphonates, Calcitonin, Strontium ranelate และ Parathyroid Hormone ซึ่งควรพิจารณาให้ภายหลังจากที่คนไข้ให้ความร่วมมือในการปฏิบัติตัวในการปรับปรุงวิถีชีวิตและให้สารต่างๆ ข้างต้นเสริมไปจนครบหมดแล้ว แต่ยังไม่ให้ผลลัพธ์ที่ดีมากเพียงพอ (Satisfactory Clinical Outcome) พึงระลึกไว้เสมอว่า ยาต่างๆ ที่กล่าวข้างต้น อาจจะมีผลข้างเคียงที่ยังจะต้องควรจะต้องระมัดระวังด้วยเช่นกัน

ดังนั้น ในการพิจารณาเสริมอาหารเพื่อใช้ในการรักษาหรือป้องกันภาวะกระดูกพรุนนั้น ควรเริ่มตั้งแต่สารอาหารในกลุ่มโปรตีน วิตามินซี วิตามินดี และวิตามินเค เป็นพื้นฐานเบื้องต้นก่อน หลังจากนั้นจึงค่อยพิจารณาการให้เสริมในกลุ่มเกลือแร่อื่นได้แก่กลุ่มแคลเซียมหรือแร่ธาตุอื่น ๆ โดยจะต้องพิจารณาให้แน่ชัดว่า คนไข้มีภาวะการขาดแร่ธาตุแคลเซียมจริง ๆ หรือไม่ และไม่มีภาวะแคลเซียมเกิน (โดยดูจากระดับแคลเซียมในเลือด การตรวจ Coronary Calcium Score หรือการค้นหาภาวะแคลเซียมเกาะตัวผิดปกติอื่นๆ ประกอบกัน) ในขณะที่เดียวกันหากจะทานสารเสริมอาหารแคลเซียม ก็ควรจะมีมั่นใจว่าร่างกายไม่ได้มีภาวะขาดวิตามินซี ดี หรือเค มิฉะนั้นแล้วแคลเซียมที่ได้เสริมเข้าไปก็อาจจะไม่ได้ไปสะสมที่กระดูก แต่อาจจะก่อให้เกิดปัญหาหรือผลกระทบดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นนั่นเอง

บทสรุป

ในภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุนของผู้สูงอายุซึ่งตรวจพบจากการตรวจ BMD ว่ามีแคลเซียมสะสมในกระดูกลดน้อยลง อาจจะได้หมายความว่าร่างกายขาดแคลเซียมเสมอไปแต่อาจจะเกิดจากการขาดโปรตีน วิตามินซี วิตามินดี และวิตามินเค อันเป็นองค์ประกอบสำคัญพื้นฐานของการสร้างกระดูก ซึ่งทำให้แร่ธาตุแคลเซียม รวมไปถึงแร่ธาตุต่างๆ ไม่สามารถเข้าไปสะสมที่กระดูกได้ ดังนั้น การให้สารเสริมอาหารแคลเซียมในกรณีเหล่านี้ อาจจะต้องเพิ่มความเลี่ยนต่อภาวะแคลเซียมสูงขึ้นทั้งนอกเซลล์ (Extracellular fluid) และภายในเซลล์ (Intracellular calcium) ซึ่งภาวะเหล่านี้ทำให้เพิ่มภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (Oxidative Stress) ภายในเซลล์ และนำมาซึ่งโรคเสื่อมต่างๆ (Chronic Degenerative Diseases) ภาวะแคลเซียมสะสมอยู่ผิดที่ (Ectopic Calcification) รวมไปถึงการเพิ่มปัจจัยที่ส่งผลต่อการกลายเป็นมะเร็ง (Malignant Transformation) ได้อีกด้วย

การพิจารณาให้แคลเซียมเสริม ควรพิจารณาด้วยว่าร่างกายขาดแคลเซียมจริงหรือไม่ การวัดระดับแคลเซียมในเลือด การวัดระดับแคลเซียมสะสมที่หลอดเลือดหัวใจ (Coronary Calcium Score) อาจจะใช้เป็นตัวช่วยในการพิจารณา เพื่อป้องกันปัญหาของการให้แคลเซียมเสริมเกินความจำเป็น

บรรณานุกรม

- Alcantara-Martos, T., Delgado-Martinez, A.D., Vega, M.V., and Carrascal, M.T. (2007) Effect of vitamin C on fracture healing in elderly Osteogenic Disorder Shionogi rats. *J Bone Joint Surg Br.*, 89(3), 402-7.
- Anekonda, T.S., and Quinn, J.F. (2011). Calcium channel blocking as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: The case for isradipine. *Biochim Biophys Acta.*, 1812(12), 1584-90.
- Bai, Y., Wang, M.Y., Han, Y.H., and Dou, S.W. (2013). Susceptibility weighted imaging: a new tool in the diagnosis of prostate cancer and detection of prostatic calcification. *PLoS One*, 8(1), e53237.
- Bischoff-Ferrari, H.A., Willett, W.C., Wong, J.B., and Giovannucci, E. (2005). Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.*, 293(18), 2257-64.
- Bischoff-Ferrari, H.A., Willett, W.C., Orav, E.J., and Lips, P. (2012). A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.*, 367(1), 40-9.
- Bolland, M.J., Bacon, C.J., Horne, A.M., and Mason, B.H. (2010). Vitamin D insufficiency and health outcomes over 5 y in older women. *Am J Clin Nutr.*, 91(1), 82-9.
- Carinci, F., Pezzetti, F., Spina, A.M., Palmieri, A., and Laino, G. (2005). Effect of Vitamin C on pre-osteoblast gene expression. *Arch Oral Biol.*, 50(5), 481-96.
- Choi, K.M., Seo, Y.K., Yoon H.H., and Song, K.Y. (2008). Effect of ascorbic acid on bone marrow-derived mesenchymal stem cell proliferation and differentiation. *J Biosci Bioeng.*, 105(6), 586-94.
- Corona, C., Pensalfini, A., Frazzini, V., and Sensi, S.L. (2011). New therapeutic targets in Alzheimer's disease: Brain deregulation of calcium and zinc. *Cell Death Dis.*, 2, e176.
- de Villiers, T.J., and Stevenson, J.C. (2012). The WHI: The effect of hormone replacement therapy on fracture prevention. *Climacteric.*, 15(3), 263-6.
- Embi, A., Scherlag, B.J., Embi, P.J., and Menes, M. (2012). Targeted cellular ionic calcium chelation by oxalates: Implications for the treatment of tumor cells. *Cancer Cell Int.*, 12(1), 51.
- Farina, E.K., Kiel, D.P., Roubenoff, R., and Schaefer, E.J. (2012). Plasma phosphatidylcholine concentrations of polyunsaturated fatty acids are differentially associated with hip bone mineral density and hip fracture in older adults: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.*, 27(5), 1222-30.
- Garcia-Prieto, C., Riaz Ahmed, K.B., Chen, Z., and Zhou, Y. (2013). Effective killing of leukemia cells by the natural product OSW-1 through disruption of cellular calcium homeostasis. *J Biol Chem.*, 288(5), 3240-50.
- Gudermann, T., and Roelle, S. (2006). Calcium-dependent growth regulation of small cell lung cancer cells by neuropeptides. *Endocr Relat Cancer.*, 13(4), 1069-84.
- Guzman, R.J. (2007). Clinical, cellular, and molecular aspects of arterial calcification. *J Vasc Surg.*, Suppl A, A57-63.
- Hie, M., and Tsukamoto, I. (2011). Vitamin C-deficiency stimulates osteoclastogenesis with an increase in RANK expression. *J Nutr Biochem.*, 22(2), 164-71.
- Holmberg, L., Wong, Y.N., Tabár, L., and Ringberg, A. (2013). Mammography casting-type calcification and risk of local recurrence in DCIS: analyses from a randomized study. *Br J Cancer.*, 108(4), 812-9.

- Iannetti, P., Parisi, P., Spalice, A., and Ruggieri, M. (2009). Addition of verapamil in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsy Res.*, 85(1), 89-95.
- Ishii, N., Matsumura, T., Shimoda, S., and Araki, E. (2012). Anti-atherosclerotic potential of dihydropyridine calcium channel blockers. *J Atheroscler Thromb.*, 19(8), 693-704.
- Jackson, R.D., LaCroix, A.Z., Gass, M., and Wallace, R.B. (2006). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.*, 354(7), 669-83.
- Jacobs, P.C., Gondrie, M.J., van der Graaf, Y., and de Koning, H.J. (2012). Coronary artery calcium can predict all-cause mortality and cardiovascular events on low-dose CT screening for lung cancer. *AJR Am J Roentgenol.*, 198(3), 505-11.
- Kaufmann, R., and Hollenberg, M.D. (2012). Proteinase-activated receptors (PARs) and calcium signaling in cancer. *Adv Exp Med Biol.*, 740, 979-1000.
- Kawamata, H., and Manfredi, G. (2010). Mitochondrial dysfunction and intracellular calcium dysregulation in ALS. *Mech Ageing Dev.*, 131(7-8), 517-26.
- Kiramijyan, S., Ahmadi, N., Isma'eel, H., and Flores, F. (2013). Impact of coronary artery calcium progression and statin therapy on clinical outcome in subjects with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.*, 111(3), 356-61.
- Kurabayashi, M. (2012). Is calcium supplement useful in aged persons? Calcium supplement doesn't reduce the fracture and vascular risk in aged persons. *Clin Calcium.*, 22(5), 736-9.
- Kusama, Y., Kodani, E., Nakagomi, A., and Otsuka, T. (2011). Variant angina and coronary artery spasm: The clinical spectrum, pathophysiology, and management. *J Nippon Med Sch.*, 78(1), 4-12.
- Lacativa, P.G., and Farias, M.L. (2010). Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*, 54(2), 123-32.
- Leveille, S.G., LaCroix, A.Z., Koepsell, T.D., and Beresford, S.A. (1997). Dietary vitamin C and bone mineral density in postmenopausal women in Washington State, USA. *J Epidemiol Community Health.*, 51(5), 479-85.
- Li, J., Wang, P., Yu, S., and Zheng, Z. (2012). Calcium entry mediates hyperglycemia-induced apoptosis through Ca(2+)/calmodulin-dependent kinase II in retinal capillary endothelial cells. *Mol Vis.*, 18, 2371-9.
- Lin, Q., Balasubramanian, K., Fan, D., and Kim, S.J. (2010). Reactive astrocytes protect melanoma cells from chemotherapy by sequestering intracellular calcium through gap junction communication channels. *Neoplasia.*, 12(9), 748-54.
- Lin, X. Zheng, W., Liu, J., and Zhang, Y. Oxidative stress in malignant melanoma enhances tumor necrosis factor- α secretion of tumor-associated macrophages that promote cancer cell invasion. *Antioxid Redox Signal.*, 19(12), 1337-55.
- Lips, P., van Schoor, N.M. (2011). The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 25(4), 585-91.
- Maehata, Y., Takamizawa, S., Ozawa, S., and Izukuri, K. (2007). Type III collagen is essential for growth acceleration of human osteoblastic cells by ascorbic acid 2-phosphate, a long-acting vitamin C derivative. *Matrix Biol.*, 26(5), 371-81.
- Martínez-Ramírez, M.J., Palma Pérez, S., Delgado-Martínez, A.D., and Martínez-González, M.A. (2007). Vitamin C, vitamin B12, folate and the risk of osteoporotic fractures. A case-control study. *Int J itamNutr Res.*, 77(6), 359-68.

- Michaëlsson, K., Melhus, H., Warensjö, E., Wolk, A., & Byberg, L. (2013). Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: Community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ.*, 12, 346.
- Mikrova, N., Casciari, J., Rogers, A., and Taylor, P. (2012). Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med.*, 10, 189.
- Montani, D., Savale, L., Natali, D., and Jaïs, X. (2010). Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.*, 31(15), 1898-907.
- Moon, H.J., Kim, T.H., Byun, D.W., and Park, Y. (2012). Positive correlation between erythrocyte levels of n-3 polyunsaturated fatty acids and bone mass in postmenopausal Korean women with osteoporosis. *Ann Nutr Metab.*, 60(2), 146-53.
- Morton, D.J., Barrett-Connor, E.L., and Schneider, D.L. (2001). Vitamin C supplement use and bone mineral density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.*, 16(1), 135-40.
- Munday, K., Fulford, A., and Bates, C.J. (2005). Vitamin C status and collagen cross-link ratios in Gambian children. *Br J Nutr.*, 93(4), 501-7.
- Nakamura, K., Saito, T., Kobayashi, R., and Oshiki, R. (2011). C-reactive protein predicts incident fracture in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu study. *Osteoporos Int.*, 22(7), 2145-50.
- Parri, M., and Chiarugi, P. (2013). Redox molecular machines involved in tumor progression. *Antioxid Redox Signal.*, 19(15), 1828-45.
- Pasternak, B., Svanström, H., Nielsen, N.M., and Fugger, L. (2012). Use of calcium channel blockers and Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.*, 175(7), 627-35.
- Pekkinen, M., Viljakainen, H., Saarnio, E., and Lamberg-Allardt, C. (2012). Vitamin D is a major determinant of bone mineral density at school age. *PLoS One.*, 7(7), e40090.
- Poch, M.A., Mehedint, D., Green, D.J., and Payne-Ondracek, R. (2013). The association between calcium channel blocker use and prostate cancer outcome. *Prostate.*, 73(8), 865-72.
- Rizzoli, R., Boonen, S., Brandi, M.L., and Bruyère, O. (2013). Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: A 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.*, 29(4), 305-13.
- Ryder, K.M., Shorr, R.I., Bush, A.J., and Kritchevsky, S.B. (2005). Magnesium intake from food and supplements is associated with bone mineral density in healthy older white subjects. *J Am Geriatr Soc.*, 53(11), 1875-80.
- Ryu, S., McDonnell, K., Choi, H., and Gao, D. (2013). Suppression of miRNA-708 by polycomb group promotes metastases by calcium-induced cell migration. *Cancer Cell.*, 23(1), 63-76.
- Sahni, S., Hannan, M.T., Gagnon, D., and Blumberg, J. (2009). Protective effect of total and supplemental vitamin C intake on the risk of hip fracture—a 17-year follow-up from the Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.*, 20(11), 1853-61.
- Saito, M. (2009). Effect of vitamin K on bone material properties. *Clin Calcium.*, 19(12), 1797-804.
- Schwarz, E.C., Qu, B., and Hoth, M. (2013). Calcium, cancer and killing: the role of calcium in killing cancer cells by cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells. *Biochim Biophys Acta.*, 1833(7), 1603-11.

- Siama, K., Tousoulis, D., Papageorgiou, N., and Siasos, G. (2013). Stable angina pectoris: current medical treatment. *Curr Pharm Des.*, 19(9), 1569-80.
- Shimizu, H., Nakagami, H., Yasumasa, N., and Mariana, O.K. (2012). Cilnidipine, but not amlodipine, ameliorates osteoporosis in ovariectomized hypertensive rats through inhibition of the N-type calcium channel. *Hypertens Res.*, 35(1), 77-81.
- Shiraki, M., Shiraki, Y., Aoki, C., and Miura, M. (2000). Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res.*, 15(3), 515-21.
- Torremadé-Barreda, J., Rodríguez-Tolrà, J., Román-Romera, I., and Padró-Miquel, A. (2013). Testosterone-deficiency as a risk factor for hip fracture in elderly men. *ActasUrol Esp.*, 37(3), 142-6.
- Tangkiatkumjai, M., Boardman, H., and Walker, D.M. (2014). Herbal and dietary supplement use in Bangkok: A survey. *J Complement Integr Med.*, 11(3), 203-11.
- van Summeren, M.J., Braam, L.A., and Lilien, M.R. (2009). The effect of menaquinone-7 (vitamin K2) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children. *Br J Nutr.*, 102(8), 1171-8.
- Williams, G.R. (2009). Actions of thyroid hormones in bone. *Endokrynol Pol.*, 60(5), 380-8.
- Wojcicka, A., Bassett, J.H., and Williams, G.R. (2013). Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. *Biochim Biophys Acta.*, 1830(7), 3979-86.