

NEVARNOSTI IN UGOTAVLJANJE HIPERVITAMINOZ ASKORBINSKE KISLINE IN VITAMINA D

DANGERS AND DETERMINATION OF ASCORBIC ACID AND VITAMIN D HYPERVITAMINOSIS

AVTOR / AUTHOR:

Boštjan Muminović

Zas. prof. dr. Ivan Malešič, mag. farm.,
spec. med. biokem.

*Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta Maribor,
Taborska ulica 8, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: ivan.malesic@telemach.net

1 UVOD

Vitamini so esencialne organske molekule, ki jih ne moremo sintetizirati sami, a jih med drugim tudi nujno potrebujemo

POVZETEK

Askorbinska kislina (vitamin C) in vitamin D v obliki prehranskih dopolnil sta izjemno pogosto uporabljana pri zdravih ljudeh z raznovrstno prehrano, kljub nedokazanemu ugodnim učinkom jemanja pri tej populaciji. Uporaba vitaminov je v večini primerov dolgotrajna in ni nadzorovana s strani strokovnjakov, kar ima lahko za posledico toksične učinke zaradi presnove in kopičenja teh snovi in njihovih produktov v telesu. V članku predstavljamo nevarnosti hipervitaminoz askorbinske kisline in vitamina D, kako jih ugotavljamo ter kakšen vpliv imajo previsoki vnosi teh dveh vitaminov na organe in organske sisteme.

KLJUČNE BESEDE:

vitamina C in D, hipervitaminoza, prehransko dopolnilo, toksični učinki

POVZETEK

Vitamins C and D are very common as dietary supplements in healthy people who have good nutrition habits, even though actual beneficial properties of these products have not been demonstrated. Usage of these dietary supplements is, in most cases, chronic and not controlled by medical professionals, which can result in toxic effects due to metabolism and accumulation of vitamins and their products in the human body. This article will interpret dangers of hypervitaminosis of ascorbic acid and vitamin D, how to determine them and the effects of hypervitaminosis on the human body.

KEY WORDS:

vitamins C and D, hypervitaminosis, dietary supplement, toxic effects

za metabolizem. Večina vitaminov je prekurzorjev koencimov, nekateri pa so prekurzorji hormonov ali pa delujejo kot hormoni ali antioksidanti (1). Prehranska dopolnila z vitamini (zelo pogosto C in D) so iz dneva v dan bolj priljubljena. Oglase vidimo v trgovinah, časopisih, na televiziji in spletu. Ko pridemo v stik z vitamini v obliki prehranskih dopolnil, navadno vidimo le pozitivne učinke, saj nam mediji zagotavljajo boljše zdravje in bolj kakovostno življenje, saj naj bi delovali po zmotnem principu »čim več, tem bolje«. Uživanje prehranskih dopolnil z vitamini izvira iz dejstva, da le-te tretiramo kot varne snovi, ki naj ne bi dosegale toksičnih vrednosti v telesu. Kot prehranska dopolnila tudi

niso izpostavljeni varnostnim testom, specifičnim za zdravila. Kupimo pa jih lahko tudi v lekarni (2, 3).

Žal koncentracij vitaminov pri osebah, ki jemljejo prehranska dopolnila z vitamini, ne določamo, a bi jih pogosto morali, da ne bi prišlo do hipervitaminoz (preobilja vitaminov v telesu in motenj, ki iz tega izvirajo). Dnevne potrebe po vitaminih pri ljudeh se razlikujejo, saj so odvisne od stanja presnove posameznika, spola, starosti, fizioloških stanj, kot so nosečnost, dojenje, fizična aktivnost in prehrana (1, 4, 5). Raznovrstna prehrana zagotovi dnevne potrebe po vitaminih pri zdravih posameznikih, a je potrebno upoštevati npr. izgube vitamina C, ki se pojavijo zaradi načina skladiščenja in priprave hrane (kuhanje, oksidacija, alkalno okolje itd.) (1,6-11).

Koncentracije vitaminov v kliničnih preiskavah redko določamo. Slednje bi morali izvajati pogosteje, saj pri hipovitaminozah navadno še ni kliničnih znakov, ti so opazni šele pri avitaminozah. Koristno bi bilo tudi spremljati koncentracije vitaminov pri vitaminski terapiji, saj bi se s tem izognili hipervitaminozam (12).

1.1 ASKORBINSKA KISLINA – VITAMIN C

Po količini potrebuje človek, od vseh vitaminov, največ askorbinske kisline (6). Pred odkritjem askorbinske kisline, so se ljudje seznanili s simptomi in znaki, ki se pojavijo ob njenem pomanjkanju. Severnoevropski mornarji so bolezen poznali pod imenom skorbut. Do slednjega je prišlo zaradi pomanjkanja vitamina C, ker na ladji niso imeli svežega sadja in zelenjave.

Biološko aktivna oblika vitamina C je L-askorbinska kislina, ki je močan reducent in se reverzibilno oksidira do dehidroaskorbinske kisline. Slednja ima majhno fiziološko aktivnost, a je kot reducent enakovredna L-askorbinski kislini (10). Rastline in večina živali lahko askorbinsko kislino sintetizirajo same iz glukoze preko vmesnih produktov, kot so D-glukoronska kislina, L-glukonska kislina in L-glukonolakton. S pomočjo L-glukonolakton-oksidade pretvorijo L-glukonolakton v askorbinsko kislino. Slednjega procesa nekateri sesalci, vključno z ljudmi, niso zmožni, zato so zanje edini viri askorbinske kisline sveže sadje in zelenjava (citrusi, jagode, melone, paradižnik, brokoli itd.), pozimi pa sta to krompir in zelje (5-7, 10).

Potrebna količina askorbinske kisline, ki preprečuje klinične znake skorbuta, znaša 10 miligramov na dan (mg/d), kar je najverjetneje blizu minimalnih dnevnih potreb za odraslo osebo. Pomembno je poudariti, da 10 mg/d ni zadostna količina za vzdrževanje primerne koncentracije askorbinske kisline v tkivih organizma (10). V literaturi navajajo različne vrednosti dnevnih potreb človeka po askorbinski kislini. Ve-

čina jih priporoča med 1,0 in 1,2 mg na kilogram telesne mase oziroma približno 75 mg/d za ženske in 90 mg/d za moške (5, 10). Potrebe so višje pri kadilcih, nosečnicah in doječih materah ter bolnikih s kroničnimi boleznimi, pri uporabi kortikosteroidov in antikoncepcijskih sredstev (5, 6). Zmanjšane vrednosti askorbinske kisline v serumu so ugotovili pri različnih vnetjih, virozah, po možganski kapi, pri alkoholnem hepatitisu, cirozi in karcinomu jeter, virusnem hepatitisu, sladkorni bolezni in arterijski bolezni koronarnih žil. Povečana potreba po askorbinski kislini se pojavi tudi pri stresu in različnih travmah, ker pride do padca koncentracije v plazmi. Večina askorbinske kisline se v teh primerih mobilizira iz celega telesa v nadledvično žlezo ali pa na področje travme. Če se v teh stanjih odločimo za nadomeščanje askorbinske kisline, je vsekakor koristna in pomembna predhodna laboratorijska ugotovitev njenega pomanjkanja v telesu (5). Za dojenčke je izjemno pomembno, s kakšnim mlekom jih hranimo, saj materino mleko vsebuje več askorbinske kisline kot kravje mleko. To je tudi eden izmed razlogov, da je zelo priporočeno dojenje otroka vsaj do prvega leta starosti. Materino mleko vsebuje v povprečju približno 50 mg/L askorbinske kisline. Dojeni otroci dobivajo na začetku dohranjevanja, med četrtem in šestim mesecem življenja, dovolj askorbinske kisline. Tovarniško pripravljena adaptirana mleka, ki jih uporabljamo v primeru, ko mati nima mleka, so obogatena z askorbinsko kislino v zadostni količini. Če dojenčka hranimo s kravjim mlekom, moramo v prvih mesecih življenja askorbinsko kislino dodajati v obliki prehranskih dopolnil, v odmerku 30 mg/d. Običajna mešana prehrana (dohranjevanje), s katero pričnemo med četrtem in šestim mesecem otrokovega življenja, zagotavlja otroku zadostno količino askorbinske kisline (13).

Referenčne vrednosti askorbinske kisline so odvisne od časa meritve, saj uživamo v različnih letnih časih različno hrano, kar pa vpliva na njeno koncentracijo v serumu. Referenčni interval za skupni vitamin C (askorbinska kislina in dehidroaskorbinska kislina) v plazmi, določen s spektrofotometrično metodo, znaša 23–85 $\mu\text{mol/L}$ (14). Leta 1999 sta Malešič in Meško objavila referenčne vrednosti askorbinske kisline, določene zdravim ljudem februarja in marca, ki so znašale 27,6–93,6 $\mu\text{mol/L}$ (5). Starostniki imajo manjše vrednosti. Pomanjkanje vitamina C je izrazito pri koncentracijah, ki so manjše od 11 $\mu\text{mol/L}$ (5). Pri starostnikih je zato smiselno pomanjkanje ustrezno popraviti, zlasti če se pojavijo tudi simptomi.

1.2 VITAMIN D

Vitamin D (kalciferol, 25(OH)D) spada v skupino lipidotopnih vitaminov, zaradi česar se skladišči v telesu v adipoznem

tkivu za daljše obdobje. Cirkulirajoče vrednosti 25(OH)D so večje poleti in manjše pozimi, a le pri ogroženih skupinah, kot so starejši, vegetarijanci in osebe, odvisne od alkohola. Najpogostejša vzroka pomanjkanja vitamina D sta malabsorpcija maščob ter huda obolenja ledvic ali jeter (pri slednjih zato, ker ne pride do hidroksilacije vitamina D₃ ali D₂ do kalcifediola) (15).

Razpolovni čas vitamina D in njegovih metabolitov prikazuje preglednica 1. Za razliko od vodotopnih vitaminov, kot sta vitamina C in B, vitamini, topni v maščobah, ne delujejo kot koencimi (16). Vitamin D je vitamin, ki nastane tudi endogeno v koži, pod vplivom ultravijolične svetlobe (UV), kot vitamin D₃ (D₃) in z absorpcijo iz hrane v prebavilih, kot vitamin D₂ (D₂). Vitamin D se nato v telesu metabolizira s hidroksilacijo vitaminov D₂ in D₃ v aktivno obliko; 1,25-dihidroksiholekalciferol [1,25-(OH)₂-D], poimenovan tudi kalcitriol, ki se veže na znotrajcelične receptorje in stimulira ali zavre transkripcijo tarčnih genov. Vitamin D igra pomembno vlogo pri uravnavanju plazemskih koncentracij kalcija in fosfata (17, 18). S hrano pridobimo največ vitamina D iz ribjega olja, jeter in jajčnega rumenjaka. Mleko ni dober vir vitamina D, razen če le-tega dodamo. Materino mleko ga prav tako vsebuje premalo, zato priporočamo dodajanje vitamina D dojenim otrokom (16, 18, 19).

Vitamin D dajemo otrokom v obliki farmacevtskega pripravka (tablete ali kapljice), neprekinjeno od prvega meseca do konca prvega leta življenja, vsak dan v odmerku 400 IU (tj. kontinuirana profilaksa). V drugem in tretjem letu dajemo isti odmerek, a le v zimskih mesecih. Pri nedonošenih otrocih in/ali dvojčkih, ki se rodijo z manjšimi zalogami kalcija in vitamina D ter hitro rastejo, se profilaksa rahitisa prične že v drugem tednu življenja, običajno z nekoliko večjim odmerkom vitamina D, in sicer 1000 IU/d (13). Pri nekaterih dojenčkih se lahko pojavi hiperreaktivnost na majhne odmerke vitamina D. Do toksičnih vrednosti vitamina D lahko, pri majhnih otrocih, pripelje nenamerno zaužitje tablet, ki so namenjene odraslim, zato je potrebno pazljivo rokovanje s pripravki z vitaminom D (17).

Manjše serumske koncentracije 25(OH)D so prisotne pri premajhni izpostavljenosti soncu, nezadostnem vnosu vitamina D s hrano, malabsorpciji, hepatocelularni bolezni, pri

povečanemu katabolizmu zaradi terapije z antikonvulzivi ter pri preveliki izgubi zaradi nefrotskega sindroma. Manjše koncentracije 1,25(OH)₂D opazimo pri stanjih, kot so: ledvična odpoved, hiperfosfatemija, hipomagnezemija, hipoparatiroidizem in pri psevdoparatiroidizmu. Referenčne vrednosti vitamina D so odvisne od metode, s katero jih določamo.

Reprezentativne vrednosti so: 25(OH)D – (25–162 nmol/L) ter 1,25(OH)₂D – (36–144 pmol/L) (16). Priporočeni dnevni vnosi vitamina D za osebe, stare 70 let ali manj, znašajo 600 IU (1 µg vitamina D = 40 IU) ter 800 IU/d za starejše od 70 let (20). Priporočene zgornje vrednosti dolgotrajnega jemanja vitamina D so 1000 IU za otroke, mlajše od enega leta starosti, ter 2000 IU za starejše otroke in odrasle. Hipervitaminoza lahko nastane zaradi prevelikega vnosa sinteznih analogov vitamina D (25(OH)D, 1,25(OH)₂D). Intoksikacija z vitaminom D ne more nastati kot posledica prevelike izpostavljenosti soncu, najverjetneje zaradi tega, ker lahko UV žarki spremenijo D₃ in njegove prekurzorje v neaktivne metabolite. Čeprav vitamin D poveča absorpcijo kalcija v črevesju, je dominanten mehanizem hiperkalcemije močno povečana resorpcija kostnine (21). Na produkcijo vitamina D₃ v koži vplivajo zemljepisna širina, letni čas, staranje, uporaba kozmetičnih izdelkov za zaščito proti soncu in pigmentacija kože (17, 19, 21).

Koncentracije cirkulirajočih metabolitov vitamina D variirajo s starostjo in so zvečane med nosečnostjo. Koncentracija 1,25(OH)₂D je mnogo večja med nosečnostjo in v otroški dobi v primerjavi z odraslimi osebami. Četudi obstajajo dognanja, da se koncentraciji 25(OH)D in 1,25(OH)₂D v krvi z leti zmanjšujeta, naj bi bilo to posledica slabe prehrane in zmanjšane izpostavljenosti soncu. Koncentracije teh metabolitov se s starostjo niso spreminjale v raziskavah, ki so bile omejene na zdrave in fizično aktivne posameznike (16, 22).

1.3 PRIPOROČENI DNEVNI VNOSI TER DOPUSTNA ZGORNJA MEJA VNOSA ASKORBINSKE KISLINE IN VITAMINA D

Priporočeni dnevni vnosi in zgornje meje so prikazani v preglednici 2.

Preglednica 1: Vitamin D in njegovi metaboliti v plazmi (16).

Table 1: Vitamin D and its plasma metabolites (16).

Snov	Koncentracija (nmol/L)	Prosta oblika (%)	Razpolovni čas
Vitamin D	< 0.5–52	/	1–2 dni
25(OH)D	25–162	0,03	2–3 tedne
1,25(OH) ₂ D	0,036–0,144	0,4	4–6 ur

Preglednica 2: Priporočeni dnevni vnosi* ter dopustna zgornja meja vnosa askorbinske kisline in vitamina D (10, 23).

Table 2: Recommended daily intake and upper tolerable limit of ascorbic acid and vitamin D (10, 23).

Starost	Priporočeni dnevni vnos askorbinske kisline (mg/d)	Priporočeni dnevni vnos vitamina D (µg/d) ^{a,b}	Dopustna zgornja meja vnosa askorbinske kisline (mg/d)	Dopustna zgornja meja vnosa vitamina D (µg/d)
Dojenčki 0–12 mesecev	40–50	5	ni določeno	25
Otroci 1–3 leta	15	5	400	50
Otroci 4–8 leta	25	5	650	50
Moški 14–18 let	75	5	1800	50
Moški 19–50 let	90	5	2000	50
Moški 51–70 let	90	10	2000	50
Moški > 70 let	90	15	2000	50
Ženske 14–18 let	65	5	1800	50
Ženske 19–50 let	75	5	2000	50
Ženske 51–71 let	75	10	2000	50
Ženske > 70 let	75	15	2000	50
Nosečnost	85	5	1800–2000	50
Laktacija	120	5	1800–2000	50

* Priporočeni dnevni vnosi predstavljajo povprečno zaužito koncentracijo na dan, ki zagotovi prehranske potrebe večine (97–98 %) zdrave populacije.

^a V obliki holkalciferola, pri čemer velja, da je 1 µg holkalciferola enako 40 IU vitamina D.

^b Te vrednosti veljajo za ljudi, ki niso zadosti izpostavljeni sončni svetlobi.

Dopustna zgornja meja je maksimalna vrednost vnesenega hrana na dan, ki verjetno ne bo imela neželenih učinkov na zdravje pri splošni populaciji.

2 RAZPRAVA

2.1 TOKSIČNOST ASKORBINSKE KISLINE

Toksičnost askorbinske kisline je relativno majhna. Pri aplikaciji 2–4 g/d se lahko pojavi iritacija gastrointestinalnega sistema. Najpogosteje se kaže kot trebušni krči in diareja, ki pa je posledica osmoze zaradi neabsorbirane askorbinske kisline (10). Zaenkrat nimamo dokazov, ki bi nakazovali na kancerogenost ali teratogenost askorbinske kisline. Glavni izpostavljeni organi toksičnim učinkom askorbinske kisline so gastrointestinalni trakt, ledvice in krvni sistem (24). Pri posameznikih, ki imajo pomanjkanje glukoza-6-fosfat-

dehidrogenaze, se ob velikih odmerkih askorbinske kisline lahko pojavi hemolitična anemija (25).

Objavljene so številne raziskave, ki dokazujejo ali zavračajo povezavo med tvorbo oksalata in povečano pojavnostjo ledvičnih kamnov. Nekateri avtorji opozarjajo, da morajo pacienti s ponavljajočo se tvorbo ledvičnih kamnov in tisti, ki imajo ledvično okvaro z motnjo v metabolizmu askorbinske kisline ali oksalata, omejiti dnevni vnos askorbinske kisline na 100 mg/d (26).

Askorbinska kislina poveča absorpcijo Fe²⁺ v gastrointestinalnem traktu ter regulira privzem celičnega železa in njegov metabolizem. Slednje omogoča s stimulacijo sinteze feritina, inhibira lizosomsko degradacijo feritina in zmanjša iztok celičnega železa. Prav tako askorbinska kislina stimulira privzem železa iz nizkomolekulskih železo-citratnih kompleksov (27). Askorbinska kislina ima vpliv na status zaloga železa v telesu, a ne more privedi do kopičenja toksičnih vrednosti le-tega pri zdravih ljudeh (28). Maksimalna dovoljena koncentracija askorbinske kisline v serumu je 193 µmol/L, zato je pri dolgotrajni terapiji potrebno nadzorovati raven askorbinske kisline v serumu,



predvsem pri bolnikih, ki so na kronični intermitentni hemodializi (29).

2.2 TOKSIČNOST VITAMINA D

Vedno večje zanimanje za prehranska dopolnila z vitaminom D je privedlo do porasta njihove uporabe in posledično do večjega tveganja za hipervitaminoze ter tudi možne toksične učinke na organizem. Znaki intoksikacije organizma z vitaminom D so povezani s hiperkalcemijo, saj vitamin D povzroči povečano resorpcijo kalcija iz gastrointestinalnega trakta ter stimulira demineralizacijo kosti. Znaki hiperkalcemije so zaprtje, letargija, zmedenost, poliurija in polidipsija. Posledično lahko privede do povečane kalcifikacije mehkih tkiv, kar vodi v konjunktivitis, ektopične kalcifikacije, hipertenzijo in srčne aritmije (30-33).

Posebno pozornost je potrebno nameniti uvoženim in/ali nereguliranim prehranskim dopolnilom. Prav tako je pomembno ozaveščanje o zdravilcih, ki ponujajo tako imenovana naravna zdravila, ki pa niso regulirana tako kot prava zdravila in je zato velika verjetnost za prisotnost napačnih koncentracij sestavin v pripravku, kar lahko hitro privede do negativnih izidov. Najpogostejši vzroki z vitaminom D inducirane hiperkalcemije, so napake v odmerjanju različnih oblik vitamina D, predvsem 1,25(OH)₂D. Slednji je indiciran pri hipoparatiroidizmu, renalni osteopatiji in malabsorpciji. Vitaminske preparate z vitaminom D pogosto uporabljamo tudi za zdravljenje osteoporoz. Hiperkalcemija pri pacientih z osteoporozo lahko nastopi že pri vnosu 0,5 µg kalcitriola dvakrat na dan ob hkratnem vnosu kalcija 0,5 g/d. Prav tako lahko nastopi hiperkalcemija zaradi zgoraj navedene terapije pri pacientih s psoriazom. Zaradi nepravilnega odmerjanja in nekontrolirane terapije raste pojavnost hiperkalcemij. Polovični razpolovni čas hiperkalcemije pri vnosu prekomernega odmerka traja približno tri tedne (34). Hipervitaminoza vitamina D je zlasti nevarna pri pacientih, ki prejemajo zdravila s kardiotioničnimi glikozidi škrlatnega naprstca (*Digitalis purpurea*), ker hiperkalcemija poveča toksičnost te terapije (17).

3 ZAKLJUČKI

Pri številnih bolezenskih stanjih je potreben vnos askorbinske kisline. Vsekakor je pred tem koristna laboratorijska ugotovitev pomanjkanja askorbinske kisline v telesu. Na

žalost trenutno pri nas v laboratorijih klinične biokemije rutinsko ne določajo askorbinske kisline.

Terapija z vitaminom D v kombinaciji s preparati kalcija je zelo nevarna, zato je pri kateri koli indicirani uporabi nujno laboratorijsko spremljanje. Dolgotrajno zdravljenje s pripravki vitamina D je lahko nevarno, saj ne poznamo antidota ob prekomernem vnosu. Rutinska kontrola, ki nam prikaže dejansko stanje vitamina D v telesu, je določanje oblike 25(OH)D, kar je sicer precej drago. Če pa slednje ni možno, moramo pri dolgotrajni terapiji vsaj kontrolirati serumske koncentracije kalcija.

4 LITERATURA

1. Koolman J, Roehm KH. *Color Atlas of Biochemistry*. Thieme; 2005: 360-368.
2. Rutkowski M, Grzegorzcyk K. Adverse effects of antioxidative vitamins. *Int J Occup Med Environ Health* 2012; 25(2): 105-121.
3. Garcia-Cortez M, Robles-Diaz M, Ortega-Alonso A, Medina-Caliz I, Andrade RJ. Hepatotoxicity by Dietary Supplements: A Tabular Listing and Clinical Characteristics. *Int J Mol Sci* 2016; 17(4): 537.
4. *Dietary Balances; Regulation of Feeding; Obesity and Starvation; Vitamins and Minerals*. In: Guyton AC, Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Elsevier; 2011: 843-855.
5. Malešič I, Meško M. Vrednosti askorbinske kisline v krvnem serumu zdravih ljudi in bolnikov. *Farm Vestn* 1999; 50: 416-419.
6. Marcus R, Coulston AM. *Water-Soluble Vitamins: The Vitamin B Complex and Ascorbic Acid*. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill; 2001: 1753-1771.
7. Domitrović R. Vitamin C u prevenciji i liječenju bolesti. *Biochemia Medica* 2006; 16(2): 107-125.
8. Sauberlich EH. *Laboratory Tests for the Assessment of Nutritional Status*. CRC Press; 1999. https://books.google.si/books?hl=sl&lr=&id=nay1MOcFRSkC&oi=fnd&pg=PR17&dq=Sauberlich+Vitamin+C+Laboratory+tests+for+assessment+of+nutritional+status&ots=QDZ8y0pfJC&sig=0aJcY0q_CsTCC9pt_XZhMrZXiM&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. Dostop: 27-11-2017.
9. Harvard Health Publications, Harvard Medical School. *Getting your vitamins and minerals through diet*. <http://www.health.harvard.edu/womens-health/getting-your-vitamins-and-minerals-through-diet>. Dostop: 27-11-2017.
10. Shenkin A, Baines M, Fell GS et al. *Vitamins and Trace Elements*. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *TIETZ Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Elsevier; 2006: 1075-1164.
11. Russel RM, Suter PM. *Vitamin and Trace Mineral Deficiency and Excess*. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al. *Principles of Harrison's Internal Medicine*. McGraw-Hill; 2008: 441-450.

12. Štraus B. Medicinska biokemija. Medicinska naklada; 1992: 731-770.
13. Gjurčić G. Prehrana. In: Mardešić D. Pedijatrija. Školska knjiga; 2003: 231-301.
14. Štraus B. Medicinska biokemija. Medicinska naklada; 2009: 387-388.
15. Chaney SG. Principles of Nutrition II: Micronutrients. In: Devlin TM. Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations. Wiley-Liss; 2006: 1091-1120.
16. Endres DB, Rude RK. Mineral and Bone Metabolism. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Elsevier; 2006: 1891-1965.
17. Marcus R. Agents Affecting Calcification and Bone Turnover: Calcium, Phosphate, Parathyroid Hormone, Vitamin D, Calcitonin and Other Compounds. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill; 2001: 1715-1743.
18. Ferrier DR. Vitamins. In: Harvey RA. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. Lippincott Williams & Wilkins; 2014: 373-394.
19. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM et al. Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL et al. Principles of Harrison's Internal Medicine. McGraw-Hill; 2008: 2365-2377.
20. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(1): 53-58.
21. Greenbaum LA. Rickets and Hypervitaminosis D. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF et al. Nelson Textbook of Pediatrics. Elsevier; 2011: 200-209.
22. Eastell R, Yergoy AL, Vierira NE et al. Interrelationship among vitamin D metabolism, true calcium absorption, parathyroid function and age in women: evidence of an age-related intestinal resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D action. J Bone Miner Res 1991; 6:125-132.
23. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD. Dietary Reference Intakes The Essential Guide to Nutrient Requirements. <https://fnic.nal.usda.gov/sites/fnic.nal.usda.gov/files/uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf>. Dostop: 27-11-2017.
24. National Research Council. Recommended Dietary Allowences. The National Academies Press, 1989.
25. Rees DC, Kelsey H, Richards JD. Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. BMJ 1993; 306(6881): 841-842.
26. Gerster H. No contribution of ascorbic acid to renal calcium oxalate stones. Ann Nutr Metab 1997; 41(5): 269-282.
27. Lane DJ, Richardson DR. The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: much more than just enhanced iron absorption! Free Radic Biol Med 2014; 75:69-83.
28. Cook JD, Watson SS, Simpson KM et al. The effect of high ascorbic acid supplementation on body iron stores. Blood 1984; 64(3): 721-726.
29. Malešič I, Mršek J, Kasum S. Problematika određivanja mokračne kiseline kod dializnih pacienata. Österreichisch-Jugoslawisches Symposium über Lebererkrankungen, Abstrakt Buch. Graz, 1989.
30. Whiting SJ, Calvo MS, Stephensen CB. Current Understanding of Vitamin D Metabolism, Nutritional Status, and Role in Disease Prevention. In: Coulston AM, Boushey CJ. Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease. Elsevier; 2008: 807-832.
31. Mawer EB, Hann JT, Berry JL et al. Vitamin D metabolism in patients intoxicated with ergocalciferol. Clin Sci (Lond) 1985; 68(2): 135-141.
32. Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I et al. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. Clin Nutr 2016. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.02.017.
33. Hathcock JN, Shao A, Vieth R et al. Risk assessment for vitamin D. Am J Clin Nutr 2007; 85(1): 6-18.
34. Lothar T, Ansorg R, Arndt T et al. Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH Books; 2005: 338-370.

