

**骨形成に関連した栄養素（ビタミンD、マグネシウムとカルシウム）
の摂取状況と唾液のアミラーゼ活性や酸化還元度との関係**

清 家 正 博

骨形成に関連した栄養素（ビタミンD、マグネシウムとカルシウム） の摂取状況と唾液のアミラーゼ活性や酸化還元度との関係

清 家 正 博

Relationship between intakes of nutrition related to osteogenesis (vitamin D, magnesium and calcium) and amylase activating and oxidation-reduction degree in the saliva

Masahiro Seike

Abstract

Objective: Vitamin D, magnesium and calcium, the nutrition related to osteogenesis, are in short supply because of the modern dietary habits and light shielding. There is a concern that the shortage of these nutrition will increase the number of patients developing osteoporosis. It recently becomes clear that they have many physiological functions in addition to osteogenesis. In the present study, I investigated relationship between nutrition related to osteogenesis and amylase activating and oxidation-reduction degree in the saliva.

Methods: I surveyed 109 female college students about intakes of food containing large amount of vitamin D, magnesium and calcium during the four months from November 2017 to January 2018. I simultaneously measured the values of amylase activating and oxidation-reduction degree in the saliva.

Results: Intakes of fishes, mushrooms and eggs containing much vitamin D and getting sunburn were statistically unrelated to the values of amylase activating and oxidation-reduction degree of the saliva. The values of amylase activating of students who ate edible seaweeds everyday containing much magnesium were significantly higher than those of students who hardly ate them. On the other hand, the values of oxidation-reduction degree were unrelated to frequency of intakes of edible seaweeds. Intakes of food containing much calcium were statistically unrelated to the values of amylase activating and oxidation-reduction degree of the saliva.

Conclusion: The present study suggests that intakes of edible seaweeds might prevent us from stress and depression, since insufficient intake of magnesium develops depression.

Key Words : vitamin D, magnesium, calcium, amylase activating of the saliva, oxidation-reduction degree of the saliva

要 旨

目的：骨組織の形成と保持に関与するビタミンD、マグネシウムやカルシウムは現代の食事状況や普及した遮光意識により体内において不足していることが指摘されており、骨粗鬆症等の発症の増加が危惧されている。最近、これらの栄養素には骨に関連した機能以外に多くの生理作用があることが明らかになってきている。本研究では、これらの栄養素の多方面での作用に着目し、食事での栄養素の摂取状況等と唾液のアミラーゼ活性や酸化還元度との関係を調査した。

方法：2017年10月から2018年1月にかけて女子大学生109名を対象に、ビタミンD、マグネシウムとカルシウムを多く含む食品の摂取頻度等についてのアンケート調査とストレスの指標となる唾液のアミラーゼ活性と酸化還元度の測定を実施した。唾液のアミラーゼ活性は唾液アミラーゼモニターで、酸化還元度は酸化還元確認計を用いて計測した。本研究は、相模女子大学・短期大学部ヒトを対象とする研究に関する倫理審査委員会の承認を得て行った。

結果：ビタミンDを多く含む鮭等の魚、茸、食品摂取量が多く結果としてビタミンDの摂取量が多くなる卵の摂取頻度や日焼けの程度と唾液のアミラーゼ活性や酸化還元度との間には関連が認められなかった。マグネシウムを多く含む海藻を毎日摂取していると回答した群は、摂取頻度が少ないと回答した群に比べて唾液のアミラーゼ活性は低かった。一方、唾液の酸化還元度には有意差がみられなかった。カルシウムを多く含む食品の摂取頻度と唾液のアミラーゼ活性や酸化還元度には関連が認められなかった。

結論：マグネシウムを多く含む海藻の摂取は唾液のアミラーゼ活性を低下させたことから、マグネシウムはストレスやそれに由来する抑うつ予防に有効である可能性が示唆された。一方、ビタミンDやカルシウムを多く含む食品類の摂取等においては有効性が認められなかった。

1. はじめに

ビタミンD、マグネシウムやカルシウムは骨組織の形成や保持に重要な栄養素であるとともに他に多くの生理機能を有している。ビタミンDはカルシウムの恒常性に重要な調節因子である以外に、免疫系、膵臓と糖および脂肪代謝、心血管系、筋肉、脳機能の5つの生理機能を有していることが注目されている。免疫系では、マクロファージ機能の活性化、抗菌ペプチドの産生や樹状細胞とT細胞の機能などを調節する¹⁻³⁾。膵臓と糖および脂肪代謝では、インスリン分泌を促進させる⁴⁾。心血管系では、レニン-アンギオテンシン系、血液凝固や心筋の機能などを調節する^{5、6)}。筋肉では、骨格筋の発達と筋力改善に働く⁷⁾。脳機能については認知や抑うつなどとの関連が明らかになりつつあり⁸⁾、酸化ストレスへの関与についても報告されている⁹⁾。

マグネシウムは体内における300以上の酵素反応に関わっている。その作用には、DNA、RNAとたんぱく質の合成、細胞増殖と複製、アデニル酸シクラーゼの活性化、細胞内のエネルギー合成と貯蔵、細胞内電解質組成の維持、ミトコンドリアの膜安定などが含まれている¹⁰⁻¹⁴⁾。また、神経伝達の制御、心臓の興奮、神経筋伝達、筋収縮、血管運動神経性

緊張、血圧調節作用などを有しており¹¹⁻¹⁵⁾、ビタミンDと同様に抑うつや酸化ストレスとの関連が注目されている^{16、17)}。

カルシウムは骨の主要成分である以外に、筋肉の収縮、ホルモンの分泌、神経伝達物質の放出、視覚、グリコーゲン代謝、細胞の分化・増殖、運動などの生理反応を活性化するセカンドメッセンジャーとして働く¹⁸⁾。カルシウム摂取量が少ないと骨粗しょう症を引き起こすだけでなく、大腸癌や腎結石の発症に繋がる¹⁹⁻²¹⁾。細胞外カルシウム濃度を維持できないと高血圧、妊娠高血圧腎症、月経前症候群、肥満、多嚢胞性卵巣症候群や副甲状腺機能亢進症の発症リスクが高まる可能性が指摘されている¹⁸⁾。カルシウム不足は抑うつや認知機能低下をもたらす^{22、23)}、抑うつ症状を伴う月経前症候群ではカルシウム投与が症状改善をもたらす^{24、25)}。

このようにビタミンD、マグネシウムとカルシウムはストレスに由来する抑うつなどの神経症状や酸化反応に関与している可能性が示唆されている。本研究では、成人女性を対象にして、ビタミンD、マグネシウムやカルシウムを多く含む食品の摂取状況等とストレスの指標としての唾液のアミラーゼ活性と酸化還元度との関係について検討した。

2. 方法

2-1 被験者

S女子大学に通っている女子学生109名を被験者とした。本研究は、相模女子大学・短期大学部ヒトを対象とする研究に関する倫理審査委員会の承認（受理番号1789号）を得て実施した。

2-2 アンケート調査

ビタミンDを多く含む食品としての①鮭、秋刀魚、鰯、鰻などの魚、②卵（鶏卵1個程度）、③きくらげ、しいたけ、まいたけなどの茸、マグネシウムを多く含む食品としての④わかめ、海苔、昆布などの海藻、カルシウムを多く含む食品としての⑤牛乳、チーズ、ヨーグルトなどの乳製品、⑥しらす干しのような骨ごと食べる魚、⑦干しエビ、桜エビのような殻ごと食べる甲殻類、⑧納豆などの大豆食品、⑨ごま、アーモンド、ピーナッツなどの木の实についての最近6カ月間の摂取状況について調査した。ビタミンDに関連して日焼けの程度（よくした・あまりしなかった）についての調査も実施した。

2-3 唾液アミラーゼ活性の測定

専用の唾液採取紙を舌下に入れ30秒間保持した後、採取紙に付着した唾液のアミラーゼ活性を唾液アミラーゼモニター（NIPRO、大阪市）により測定した。

2-4 唾液酸化還元度の測定

口腔内を飲料水で十分にうがいをした後に唾液の酸化還元度を測定した。測定には酸化還元確認計（佐藤商事、川崎市）を用いた。

2-5 統計処理

唾液のアミラーゼ活性および酸化還元度の測定値は平均±標準誤差で示し、t検定にて $p<0.05$ を有意差ありとして評価した。

3. 結果

3-1 唾液のアミラーゼ活性

3-1-1 ビタミンDを多く含む食品など

唾液のアミラーゼ活性は、鮭、秋刀魚、鰯、鰻などの魚の摂取頻度が多い順に 16.0 ± 5.0 、 16.2 ± 2.9 、 18.9 ± 3.9 、 18.7 ± 1.7 であった（図1A）。卵では、 16.9 ± 3.9 、 20.2 ± 2.4 、 15.8 ± 2.1 、 16.5 ± 3.7 、 30.6 ± 9.3 であった（図1B）。きくらげ、しいたけ、まいたけなどの茸では、 15.1 ± 3.2 、 19.1 ± 2.9 、 20.6 ± 2.9 、 17.2 ± 2.2 であった（図1C）。全般に摂取頻度が多い群の方が摂取頻度が少ない群より測定値が低い傾

向がみられたが、いずれも最多摂取頻度群と最少摂取頻度群との間で有意差は認められなかった。日焼けをよくした群の測定値は 17.5 ± 2.5 で、あまりしなかった群の 18.3 ± 1.7 と比べて食品と同様にビタミンDが多い方では測定値が低い傾向が認められたが有意差はなかった（図1D）。

3-1-2 マグネシウムを多く含む食品

唾液のアミラーゼ活性は、わかめ、海苔、昆布などの海藻の摂取頻度が多い順に、 10.6 ± 1.5 、 15.0 ± 2.8 、 21.4 ± 3.3 、 18.7 ± 2.8 、 17.9 ± 2.7 で摂取頻度の最多の群は摂取頻度が少ない群よりも有意に測定値が低かった（図2）。

3-1-3 カルシウムを多く含む食品

唾液のアミラーゼ活性は、牛乳、チーズ、ヨーグルトなどの乳製品の摂取頻度が多い順に、 20.4 ± 2.7 、 18.5 ± 3.7 、 15.5 ± 2.2 、 19.9 ± 3.5 、 14.5 ± 2.7 であった（図3A）。納豆などの大豆食品では、 15.8 ± 5.6 、 17.2 ± 4.4 、 19.9 ± 2.5 、 19.7 ± 3.0 、 15.7 ± 2.5 であった（図3B）。ごま、アーモンド、ピーナッツなどの木の实では、 18.9 ± 3.5 、 18.8 ± 3.8 、 17.8 ± 3.4 、 17.7 ± 1.8 であった（図3C）。干しエビ、桜エビのような殻ごと食べる甲殻類では、 19.7 ± 9.4 、 18.0 ± 1.4 であった（図3D）。しらす干しのような骨ごと食べる魚では、 27.5 ± 7.7 、 13.5 ± 2.1 、 18.7 ± 1.6 であった（図3E）。いずれも最多摂取頻度群と最少摂取頻度群との間で有意差は認められなかった。

3-2 唾液の酸化還元度

3-2-1 ビタミンDを多く含む食品など

唾液の酸化還元度は、鮭、秋刀魚、鰯、鰻などの魚の摂取頻度が多い順に 80.2 ± 8.3 、 99.9 ± 8.4 、 91.2 ± 6.8 、 92.6 ± 4.2 であった（図4A）。卵では、 93.1 ± 9.7 、 86.0 ± 4.8 、 91.2 ± 5.5 、 107.7 ± 7.5 、 118.2 ± 14.0 であった（図4B）。きくらげ、しいたけ、まいたけなどの茸では、 100.7 ± 7.0 、 91.2 ± 5.6 、 88.2 ± 6.1 、 93.1 ± 6.6 であった（図4C）。いずれも最多摂取頻度群と最少摂取頻度群との間で有意差は認められなかった。日焼けをよくした群の測定値は 84.1 ± 5.6 で、あまりしなかった群の 95.9 ± 3.8 と比べて低いものの有意差はなかった（図4D）。

3-2-2 マグネシウムを多く含む食品

唾液の酸化還元度は、わかめ、海苔、昆布などの海藻の摂取頻度が多い順に、 99.3 ± 8.5 、 96.1 ± 7.5 、 90.0 ± 5.6 、 87.4 ± 6.4 、 98.3 ± 8.1 で最多摂取頻度群と最少摂取頻度群との間で有意差は認められなかった（図5）。

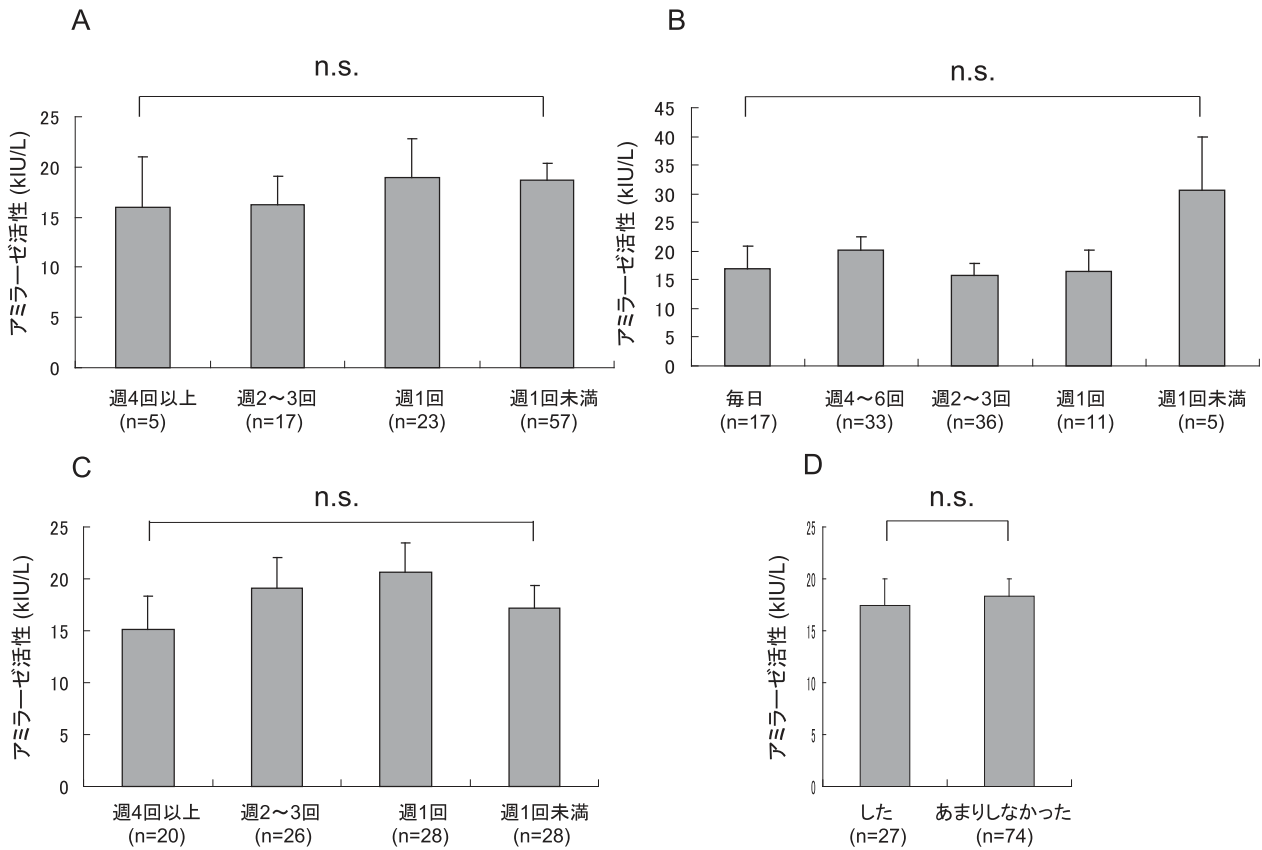


図1 ビタミンDを多く含む食品の摂取頻度などと唾液のアミラーゼ活性の関係
 A：鮭、秋刀魚、鰯、鰻などの魚 B：卵（鶏卵1個程度） C：きくらげ、しいたけ、まいたけなどの茸 D：日焼けの程度 n.s.：有意差なし

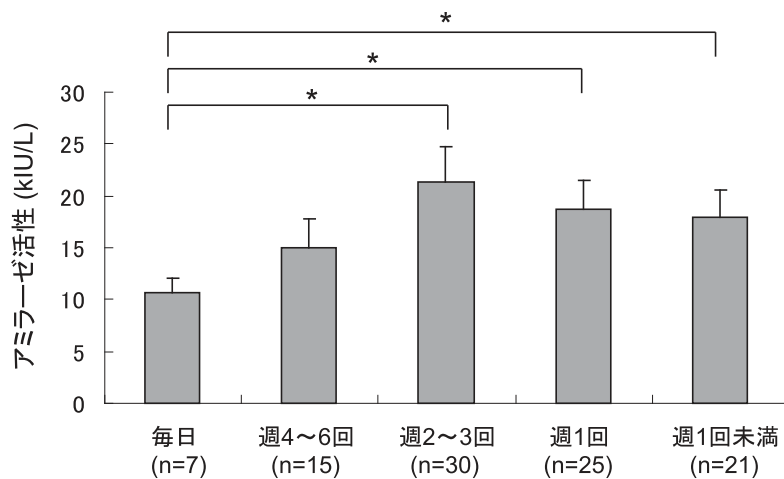


図2 マグネシウムを多く含む食品の摂取頻度と唾液のアミラーゼ活性の関係
 わかめ、海苔、昆布などの海藻 *：p<0.05

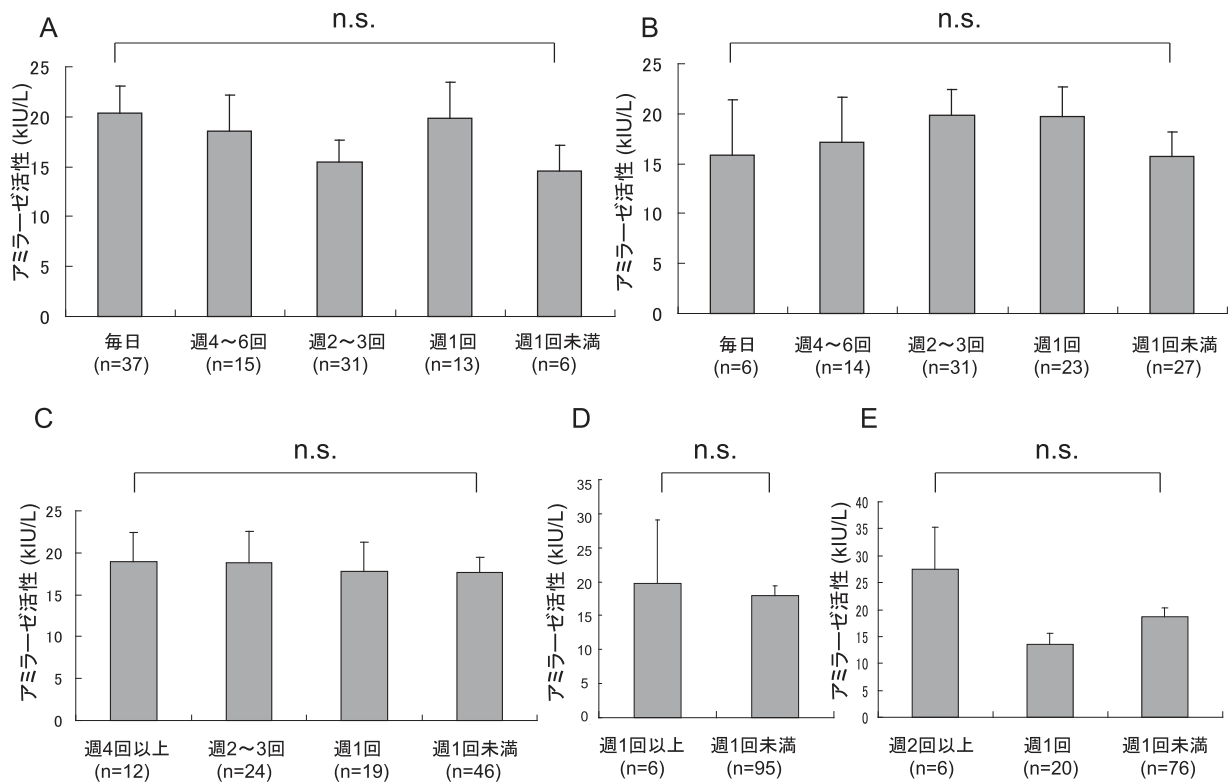


図3 カルシウムを多く含む食品の摂取頻度と唾液のアミラーゼ活性の関係

A：牛乳、チーズ、ヨーグルトなどの乳製品 B：納豆などの大豆食品 C：ごま、アーモンド、ピーナッツなどの木の実 D：干しエビ、桜エビのような殻ごと食べる甲殻類 E：しらす干しのような骨ごと食べる魚 n.s.：有意差なし

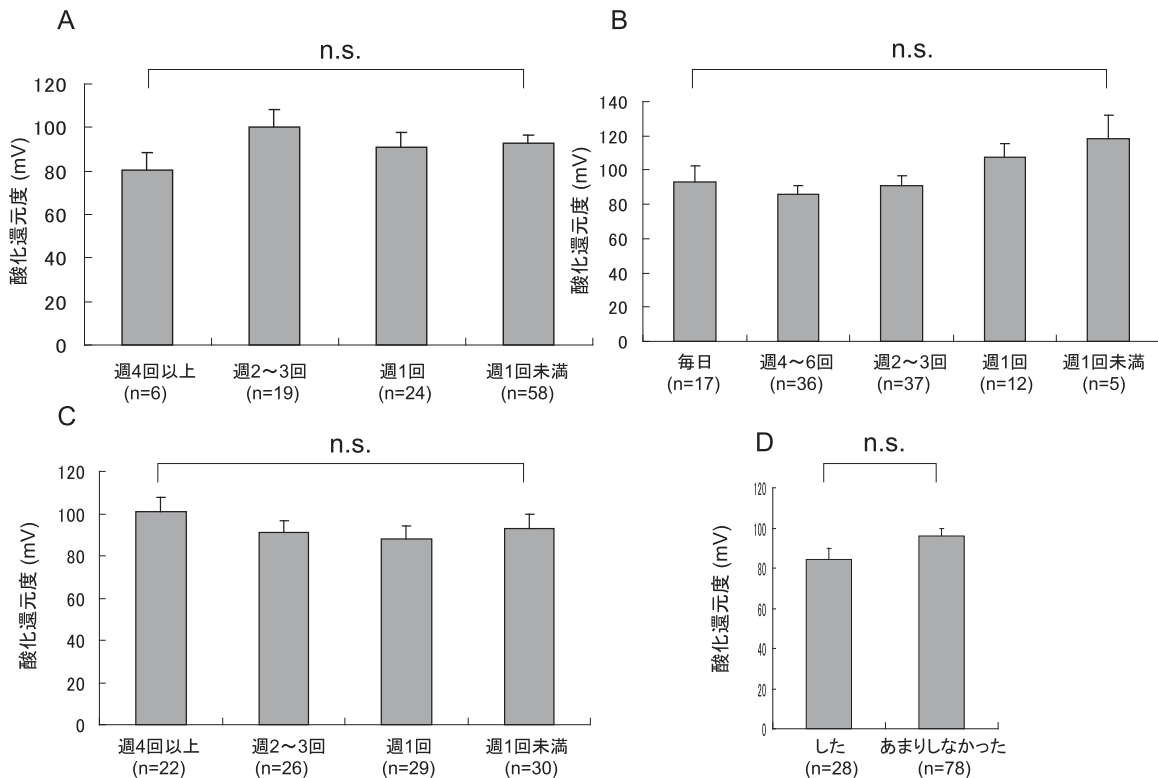


図4 ビタミンDを多く含む食品の摂取頻度などと唾液の酸化還元度の関係

A：鮭、秋刀魚、鰯、鰻などの魚 B：卵（鶏卵1個程度） C：きくらげ、しいたけ、まいたけなどの茸 D：日焼けの程度 n.s.：有意差なし

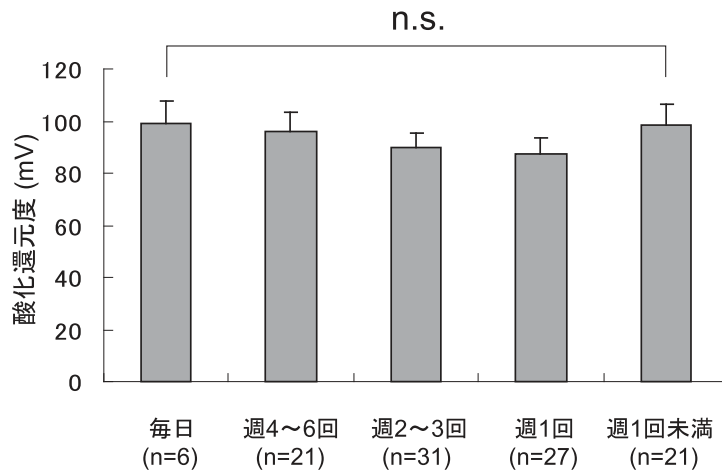


図5 マグネシウムを多く含む食品の摂取頻度と唾液の酸化還元度の関係
わかめ、海苔、昆布などの海藻 n.s.: 有意差なし

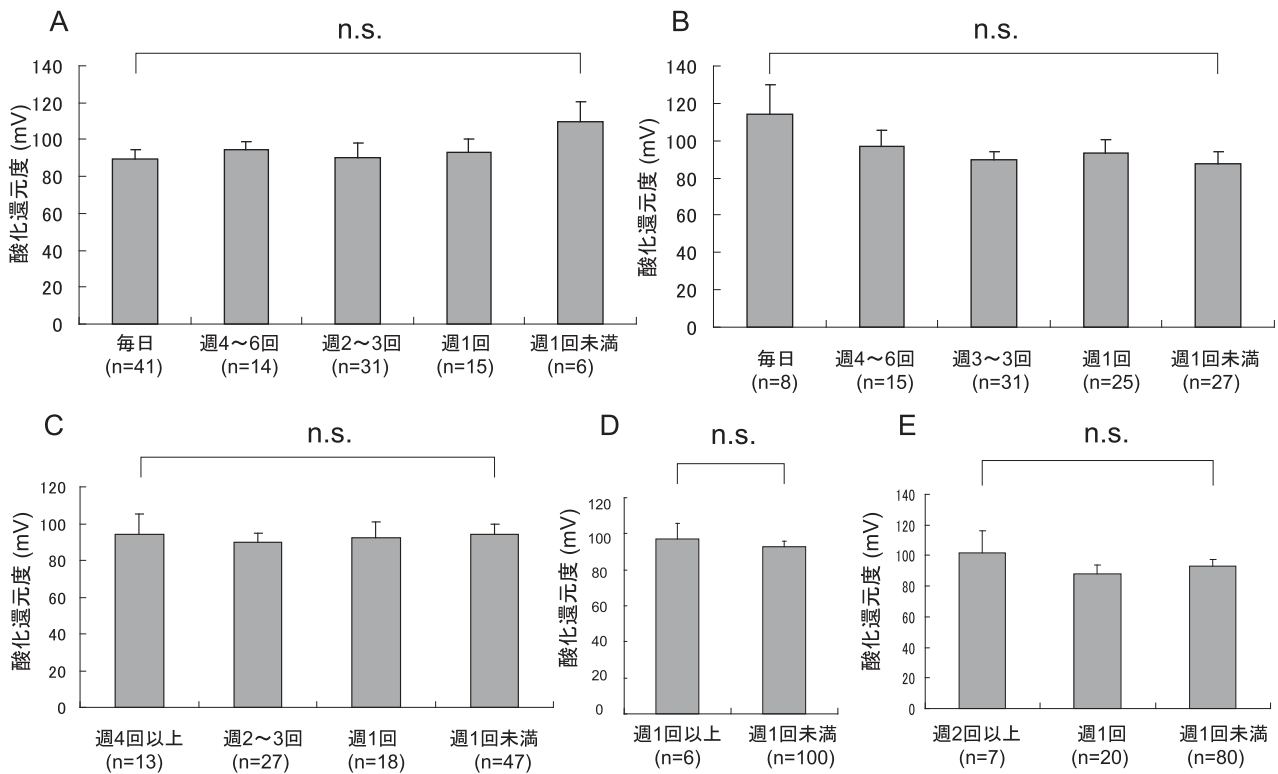


図6 カルシウムを多く含む食品の摂取頻度と唾液の酸化還元度の関係
A: 牛乳、チーズ、ヨーグルトなどの乳製品 B: 納豆などの大豆食品 C: ごま、アーモンド、ピーナッツなどの木の実 D: 干しエビ、桜エビのような殻ごと食べる甲殻類 E: しらす干しのような骨ごと食べる魚 n.s.: 有意差なし

3-2-3 カルシウムを多く含む食品

唾液の酸化還元度は、牛乳、チーズ、ヨーグルトなどの乳製品の摂取頻度が多い順に、 89.3 ± 5.1 、 94.2 ± 4.8 、 90.0 ± 7.9 、 93.4 ± 6.6 、 109.7 ± 11.1 であった（図6A）。納豆などの大豆食品では、 114.4 ± 15.2 、 96.7 ± 8.8 、 89.6 ± 4.1 、 93.3 ± 7.0 、 87.3 ± 7.0 であった（図6B）。ごま、アーモンド、ピーナッツなどの木の実では、 94.4 ± 11 、 89.9 ± 5.0 、 92.6 ± 8.5 、 94.4 ± 5.0 であった（図6C）。干しエビ、桜エビのような殻ごと食べる甲殻類では、 97.3 ± 8.6 、 92.5 ± 3.3 であった（図6D）。しらす干しのような骨ごと食べる魚では、 102.1 ± 13.9 、 87.9 ± 6.0 、 93.3 ± 3.8 であった（図6E）。いずれも最多摂取頻度群と最少摂取頻度群との間で有意差は認められなかった。

4. 考察

ビタミンDの受容体は帯状皮質や海馬を含む広範な領域に存在している神経細胞やグリア細胞に存在しており、抑うつ状態の病態生理に関与していると考えられている²⁶⁾。セロトニン遺伝子のpromotor領域にビタミンDが関わっており²⁷⁾、海馬においてビタミンDの受容体と糖質コルチコイドの受容体との間にも相互作用がある²⁸⁾。ビタミンDが欠乏すると、意気消沈し、認知機能の低下を招く⁸⁾。ストレスとビタミンDとの関連についても検討がなされている。施設に入所した高齢者におけるビタミンD不足がストレスに対する忍容力の低下を招く可能性が示唆されている²⁹⁾。一方、若年男性における血中ビタミンD濃度は抑うつ状態とは相関があったものの焦燥とストレスとはなかったとの報告もある³⁰⁾。南極派遣部隊での研究によって、ビタミンD不足が血中副甲状腺ホルモンを上昇させるとともに、抑うつ状態やストレス関連の指標も上昇させることが示唆されている³¹⁾。ストレス下のラットでは視床下部のビタミンD受容体や代謝酵素の変動が指摘されている³²⁾。ビタミンD療法はビタミンD欠乏者の抑うつ症状を緩和させる³³⁻³⁵⁾。健常人の精神状態に対しても、ビタミンD療法は有効である^{36, 37)}。2型糖尿病患者では健常人に比べて血中のビタミンD濃度が低く、glutathione peroxidase活性も低下している³⁸⁾。ビタミンD不足を伴う2型糖尿病患者においては、ビタミンDの投与により酸化ストレスが減少し血管の機能も改善する⁹⁾。ビタミンD不足を伴う喘息患者において、酸化ストレスとDNA損傷は増加しており、ビタミンD投与によって代償される³⁹⁾。

細胞レベルでは、ビタミンDは血管内皮細胞におけるdextroseが誘導する酸化ストレスや錐体細胞における過酸化水素により生じる酸化ストレスを減少させる^{40, 41)}。さらに、ビタミンD欠乏は酸化ストレスやDNA損傷によりマウス腫瘍細胞の増殖を促す⁴²⁾。ビタミンD投与はシリカのマウス皮膚接種によって生じる酸化ストレスを軽減させる⁴³⁾。高脂肪食による肥満ラットにおけるglutathione peroxidaseやsuperoxide dismutaseの活性はビタミンDの投与で上昇する⁴⁴⁾。本研究では、鮭などの魚、卵、きくらげなどの茸の摂取頻度や日焼けは、個別には唾液のアミラーゼ活性や酸化還元度に有意に影響を及ぼさなかった。ビタミンDの体内量には多くの因子が関わるので、更なる調査が必要である。

マグネシウム欠乏は、摂取不足、アルコールの過剰摂取、利尿剤などの薬剤投与および吸収不良によって起こる⁴⁵⁾。マグネシウム欠乏の初期症状は、食欲減退、吐き気、嘔吐、倦怠感や脱力感がある。マグネシウム欠乏がさらに進行すると、しびれ、うずき、筋収縮やけいれん発作、人格障害や狭心症を招く^{45, 46)}。マグネシウム欠乏は低カルシウム血症、神経の興奮、骨粗鬆症、糖尿病、高血圧、不整脈、狭心症、急性心筋梗塞、脂質異常症を引き起こす^{47, 48)}。マグネシウム摂取不足は抑うつの症状と関連しており¹⁶⁾、マグネシウム投与はうつ症状に対する有効な治療法の可能性が示唆されている⁴⁹⁾。マウスにおいては、低マグネシウム血症は不安を増強し⁵⁰⁾、マグネシウム投与は不安に関連した行動を減少させる^{51, 52)}。ヒトにおいてもマグネシウム摂取量と不安行動との関連が指摘されている¹⁶⁾。糖尿病患者においては血中マグネシウム濃度の減少は酸化LDL濃度の増加と相関するが、マグネシウム濃度が正常な患者では酸化LDLの増加は認められない¹⁷⁾。赤血球中のマグネシウム量と循環している還元型/酸化型のグルタチオン濃度は相関する⁵³⁾。慢性的にストレスに暴露されているヒトにおいては、マグネシウム量と酸化ストレスの指標である血漿中のsuperoxide anionとmalondialdehydeが負の相関を示す⁵⁴⁾。しかし、韓国人の成人ではマグネシウムの摂取量不足と抗酸化能との間に関連は認められない⁵⁵⁾。細胞レベルにおいては、アスパラギン酸マグネシウムはフリーラジカルを消去し、xanthine oxidaseやnicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidaseの活性を抑制する⁵⁶⁾。鶏胎児の肝細胞ではマグネシウム欠乏によってhydrogen peroxideの産生と酸化ダメージが増加する⁵⁷⁾。マグネシウムが欠

乏したラットでは、白血球やマクロファージが活性化し炎症性サイトカインが放出され、フリーラジカルも過度に産生される⁵⁸⁾。Alloxanで糖尿病状態にしたラットにおいては、尿からのマグネシウム排泄が促進され血中のマグネシウム量が減少しsuperoxide dismutaseやglutathione S-transferaseの活性が低下するが、マグネシウムの投与によって両酵素の活性は増加する⁵⁹⁾。22か月間マグネシウム摂取量を減らせたラットでは、血圧、血中interleukin-6、fibrinogenやerythrocyte lysophosphatidylcholineの上昇が認められる⁶⁰⁾。その状態では、plasma thiobarbituric acid reactive substanceやoxysterolとフリーラジカルが引き起こす溶血が増加する⁶⁰⁾。本研究では、わかめなどの海藻類を毎日摂取している群では摂取頻度が少ない群に比べて有意にアミラーゼ活性が低く、海藻類の摂取に抗ストレス作用があることが証明された。海藻に含まれているマグネシウムが奏効した可能性が示唆される。一方、酸化還元度には有意差が認められなかった。

カルシウムの失調は認知症や抑うつのような神経症状に関連している^{22, 23)}。低カルシウム状態は、短気、熱狂や興奮が認められる⁶¹⁾。血漿カルシウムの減少は認知能力の低下をもたらす⁶²⁾。韓国人女性における調査では、カルシウム摂取量が少ないと抑うつ症状を呈する⁶³⁾。抑うつ症状がみられる月経前症候群では、カルシウム投与が症状の改善に有効である^{24, 25)}。妊婦を対象にした抑うつ試験において、抑うつレベルの低い群は高い群に比べてカルシウム摂取量が多い⁶⁴⁾。本研究では、カルシウムを多く含む食品群の摂取頻度は、唾液のアミラーゼ活性や酸化還元度に影響を与えなかった。ビタミンDと同様にカルシウムの体内量には多くの因子が関わるので、最終的には血中カルシウム濃度を調査する等の追加研究が必要である。

5. 結論

マグネシウムを多く含む海藻の摂取は唾液のアミラーゼ活性を低下させたことから、マグネシウムはストレスやそれに由来する抑うつの予防に有効である可能性が示唆された。一方、ビタミンDやカルシウムを多く含む食品類の摂取等には有効性が認められなかった。

謝辞

本研究の実施にあたり、研究対象者としてご協力いただいた学生の皆様に心より御礼を申し上げます。

利益相反

利益相反に相当する事項はない。

参考文献

1. Talat N, Perry S, Parsonnet J, et al. Vitamin D deficiency and tuberculosis progression. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 853-855
2. Williams B, Williams AJ, Anderson ST. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis. *J Pediatr Infect Dis* 2008; 27: 941-942
3. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-2838
4. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017-2029
5. Bouillon R. Vitamin D as potential baseline therapy for blood pressure control. *Am J Hypertens* 2009; 22: 867-870
6. Shea MK, Booth SL, Massaro JM, et al. Vitamin K and D status: association with inflammatory markers in the Framingham Offspring study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 313-320
7. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2009; 339: b3692
8. Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, et al. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 1032-1040
9. Anandabaskar N, Selvarajan S, Dkhar SA, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Vascular Functions and Oxidative Stress in Type 2 Diabetic Patients with Vitamin D Deficiency. *Indian J Endocrinol Metab* 2017; 21: 555-563

10. Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res* 2010; 23: 194-198
11. Chobanov V, Gudermann T, Schlingmann KP. Essential role of TRPM6 in epithelial magnesium transport and body magnesium homeostasis. *Eur J Physiol* 2006; 451: 228-234
12. Bohl CH, Volpe SL. Magnesium and exercise. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2002; 42: 533-563
13. Newhouse IJ, Finstad EW. The effects of magnesium supplementation on exercise performance. *Clin J Sports Med* 2000; 10: 195-200
14. Rude RK, Oldham SB. Disorders of magnesium metabolism. In RD Cohn, B Lewis, KGMM Albetti (eds), *The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease*. Bailliere Tindall, London, pp. 1124-1148
15. Elin RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 616-622
16. Jacka FN, Overland S, Stewart R, et al. Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study. *Aust NZ Psychiatry* 2009; 43: 45-52
17. Wegner M, Araszkievics A, Zozulinska-Ziolkiewics D, et al. The relationship between concentration of magnesium and oxidized low density lipoprotein and the activity of platelet activating factor acetylhydrolase in the serum of patients with type 1 diabetes. *Magnes Res* 2010; 23: 97-104
18. Weaver CM. calcium. In JW Erdman Jr, IA Macdonald, SH Zeisel (eds), *Present Knowledge in Nutrition 10th Edition*. John Wiley & Sons Ltd., New York, pp. 384-395
19. Chia V, Newcomb RA. Calcium and colorectal cancer: some questions remain. *Nutr Rev* 2004; 62: 115-120
20. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, et al. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Nutr Cancer Inst* 2002; 94: 437-446
21. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346: 77-84
22. Konopka LM, Cooper R, Crayton JW. Serotonin-induced increases in platelet cytosolic calcium concentration in depressed, schizophrenic, and substance abuse patients. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 708-713
23. Foster TC, Kumar A. Calcium dysregulation in the aging brain. *Neuroscientist* 2002; 8: 297-301
24. Shobeiri F, Araste FE, Ebrahimi R, et al. Effect of calcium on premenstrual syndrome: A double-blind randomized clinical trial. *Obstet Gynecol Sci* 2017; 60: 100-105
25. Ghanbari Z, Haghollahi F, Shariat M, et al. Effects of calcium supplement therapy in women with premenstrual syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009; 48: 124-129
26. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30
27. Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 2685-2695
28. Obradovic D, Gronemeyer H, Lutz B, et al. Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. *J Neurochem* 2006; 96: 500-509
29. Bracia HS, Ralston TC, Matsukawa JM, et al. Diminished stress resilience in institutionalized elderly patients: is hypovitaminosis D a factor? *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 544-545
30. Black LJ, Jacoby P, Allen KL, et al. Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adult males. *Aust NZ Psychiatry* 2014; 48: 464-471
31. Premkumar M, Sable T, Dhanwal D, et al. Vitamin D homeostasis, bone mineral metabolism, and seasonal affective disorder during 1 year of Antarctic residence. *Arch Osteoporos* 2013; 8: 129
32. Jiang P, Zhang WY, Li HD, et al. Stress and vitamin D: altered vitamin D metabolism in

- both the hippocampus and myocardium of chronic unpredictable mild stress exposed rats. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 1-8
33. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, et al. Vitamin D deficiency and depression in adults: systemic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 100-107
 34. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, et al. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern med* 2008; 264: 599-609
 35. Zanetidou S, Murri MB, Buffa A, et al. Vitamin D supplements in geriatric major depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 1209-1210
 36. Lansdowne ATG, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 135: 319-323
 37. Vieth R, Kimball S, Hu A, et al. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100mcg (4000IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J* 2004; 3: 8
 38. Saif-Elnasr M, Ibrahim IM, Alkady MM. Role of Vitamin D on glycemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *J Res Med Sci* 2017; 22: 22
 39. Lan N, Luo G, Yang X, et al. 25-Hydroxyvitamin D3-deficiency enhances oxidative stress and corticosteroid resistance in severe asthma exacerbation. *PLoS One* 2014; 9: e111599
 40. Haas MJ, Jafri M, Wehmeier KR, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress by vitamin D in endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 2016; 99: 1-10
 41. Tohari AM, Zhou X, Shu X. Protection against oxidative stress by vitamin D in cone cells. *Cell Biochem Funct* 2016; 34: 82-94
 42. Chen L, Yang R, Qiao W, et al. 1,25-Dihydroxy vitamin D prevents tumorigenesis by inhibiting oxidative stress and inducing tumor cellular senescence in mice. *Int J Cancer* 2018; 143: 368-382
 43. Koul A, Angmo S, Bharati S. Preventive Role of Vitamin D in Silica-Induced Skin Fibrosis: A Study in Relation to Oxidative Stress and Pro-Inflammatory Cytokines. *Int J Vitam Nutr Res* 2017; 8: 1-9
 44. Farhangi MA, Nameni G, Hajiluiian G, et al. Cardiac tissue oxidative stress and inflammation after vitamin D administrations in high fat-diet induced obese rats. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 161
 45. Institute of Medicine. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. 1997 National Academy Press, Washington, DC
 46. Rude RK. Magnesium deficiency: a case of heterogeneous disease in humans. *J Bone Min Res* 1998; 13: 749-758
 47. Gums JG. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1569-1576
 48. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res* 2010; 23: 60-72
 49. Eby GA, Eby KL. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses* 2006; 67: 362-370
 50. Singewald N, Sinner C, Hetzenauer A, et al. Magnesium-deficient diet alters depression- and anxiety-related behavior in mice-influence of desipramine and hypericum perforatum extract. *Neuropharmacology* 2004; 47: 1189-1197
 51. Iezhitsa IN, Spasov AA, Kharitonova MV, et al. Effect of magnesium chloride on psychomotor activity, emotional status, and acute behavioural responses to clonidine, d-amphetamine, arecoline, nicotine, apomorphine, and L-5-hydroxytryptophan. *Nutr Neurosci* 2011; 14: 10-24
 52. Poleszak E, Szewczyk B, Kedzierska E, et al. Antidepressant- and anxiolytic-like activity of magnesium in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 78: 7-12
 53. Barbagallo M, Dominguez LJ, Tagliamonte MR, et al. Effects of glutathione on red blood cell intracellular magnesium: relation to

- glucose metabolism. *Hypertension* 1999; 34: 76-82
54. Cernak I, Savic V, Kotur J, et al. Alterations in magnesium and oxidative status during chronic emotional stress. *Magnes Res* 2000; 13: 29-36
55. Bae YJ, Choi MK. Magnesium intake and its relevance with anti-oxidant capacity in Korean adults. *Biol Trace Elem Res* 2011; 143: 213-225
56. Afanas'ev IB, Suslova TB, Cheremisina ZP, et al. Study of antioxidant properties of metal aspartates. *Analyst* 1995; 120: 859-862
57. Yang Y, Wu Z, Chen Y, et al. Magnesium deficiency enhances hydrogen peroxide production and oxidative damage in chick embryo hepatocyte in vitro. *Biometals* 2006; 19: 71-81
58. Mazur A, Maier JA, Rock E, et al. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458: 48-56
59. Hans CP, Chaudhary DP, Bansal DD. Effect of magnesium supplementation on oxidative stress in alloxanic diabetic rats. *Magnes Res* 2003; 16: 13-19
60. Blache D, Devaux S, Joubert O, et al. Long-term moderate magnesium-deficient diet shows relationships between blood pressure, inflammation and oxidant stress defense in aging rats. *Free Radic Biol Med* 2006; 41: 277-284
61. Jimerson DC, Post RM, Carman JS, et al. CSF calcium: clinical correlates in affective illness and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1979; 14: 37-51
62. Liu J, Zhou XP, Zhang L, et al. Correlation analysis of serum calcium level and cognition in the patients with Parkinson's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016; 96: 3284-3288
63. Bae Y, Kim S. Low dietary calcium is associated with self-rated depression in middle-aged Korean women. *Nutr Res Pract* 2012; 6: 527-533
64. Bae HS, Kim SY, Ahn HS. Comparison of nutrient intake, life style variables, and pregnancy outcomes by the depression degree of pregnant women. *Nutr Res Pract* 2010; 48: 124-129