

Н.В.ТОРОПЦОВА, д.м.н., О.А.НИКИТИНСКАЯ, к.м.н., ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Кальций, витамин Д

И ДРУГИЕ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

В ПРОФИЛАКТИКЕ ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности кости, нарушением ее структурных и качественных характеристик, увеличением риска переломов. Именно вследствие высокого риска возникновения переломов ОП по медицинской и социальной значимости занимает четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета.

Значимость проблемы ОП как для медицины, так и для социально-экономической сферы жизни общества неуклонно возрастает. В последние годы в России отмечается рост показателей распространенности и первичной заболеваемости ОП. За период с 2000 по 2004 гг. зарегистрированная распространенность ОП в стране увеличилась в 1,8 раза, а первичная заболеваемость в 1,5 раза [1]. В связи с высокой распространенностью ОП актуальным является профилактика этого заболевания.

Необходимым условием успешного формирования, эффективного функционирования, жизнеспособности, своевременного самообновления и сохранности всех структур организма, в т.ч. и скелета, является его постоянное обеспечение всеми незаменимыми пищевыми веществами (витаминами, макро- и микроэлементами) в количествах, соответствующих физиологическим потребностям. Дефицит любого из них, а тем более сочетанный недостаток минеральных веществ, не может не сказаться на структуре и прочности скелета, равно как и на эффективности тех или иных мер, направленных на профилактику ОП. Это положение справедливо и в отношении магния, цинка, меди, марганца, кремния, фтора и бора, которые, подобно кальцию и витамину Д, принимают непосредственное участие в биохимических реакциях и процессах, напрямую связанных с обменом веществ в костной ткани.

Кальций — один из основных минералов, играющий важную роль в формировании и поддержании скелета, и необходимый для нормального обмена в кости. Он не производится в организме, поэтому должен постоянно поступать извне, причем его суточное потребление зависит от возраста человека. Из организма кальций выводится с мочой, и небольшие его потери являются естественными, однако при неправильном питании они могут быть более значительными, что приводит к нарушению равновесия кальция в организме и усилен-

ному выходу его из костей. Потери кальция с мочой увеличиваются при избыточном потреблении поваренной соли, кофе, белка.

Хотя кальций содержится в продуктах питания и его поступление в организм должно быть обеспечено их достаточным потреблением, на практике для многих людей эта задача трудновыполнима.

Биодоступность кальция из пищи составляет около 30% с высокой индивидуальной вариабельностью. Основным источником кальция являются молочные продукты — молоко и его производные (кефир, простокваша, ряженка, йогурт, творог, сыр). Однако у пожилых людей нередко снижена концентрация лактазы в желудочном соке, что приводит к непереносимости молочных продуктов и, следовательно, их низкому потреблению. Эпидемиологическое исследование, проведенное сотрудниками Центра профилактики остеопороза ГУ Института ревматологии РАМН, включавшее более 2000 женщин в возрасте старше 45 лет, проживающих в Москве, показало наличие непереносимости молока у 25% женщин с преобладанием ОП. Анализ потребления кальция с продуктами питания показал, что в среднем оно составляло 705 мг/сут. (при норме 1000—1500 мг), лишь менее 5% опрошенных женщин получали достаточное количество кальция с продуктами. Таким образом, полученные нами данные показали, что содержание кальция в пищевом рационе постменопаузальных женщин не соответствует рекомендованным нормам. Поэтому для обеспечения должного уровня потребления кальция требуется дополнительное назначение медикаментозных препаратов.

Основным регулятором активной абсорбции кальция в организме является витамин Д, кото-

■ Биодоступность кальция из пищи в среднем составляет около 30% с высокой индивидуальной вариабельностью.

рый в форме активных метаболитов принимает непосредственное участие в регуляции процессов ремоделирования кости, всасывания кальция в кишечнике и экскреции его почками. В физиологических условиях уровень кишечной абсорбции кальция не превышает 20–30%, а применение витамина Д увеличивает ее до 60–80%. Поступивший после всасывания в кровь кальций распределяется по системам и органам, и прежде всего поступает в кости, где участвует в процессе минерализации, а также в почки. У взрослых здоровых людей процесс формирования и резорбции кости сбалансирован. В пожилом возрасте, из-за усиления процессов резорбции на фоне развития недостаточности витамина Д, указанный баланс нарушается, и выведение кальция из кости нередко превышает его поступление.

Гиповитаминоз Д ассоциируется с отрицательным кальциевым балансом, снижением минерализации костной ткани, а также с мышечной слабостью и болями в спине. Дефицит витамина Д обычно является результатом недостаточности солнечного света или дефицитом потребления продуктов, содержащих витамин Д (жирной рыбы, овощей, злаков). Недостаточность или дефицит этого витамина обуславливают вторичный гиперпаратиреоз, который, в свою очередь, ведет к повышению костного метаболизма. Так, у взрослых людей снижение концентрации 25(ОН)-витамина Д ниже 30 нг/мл вызывает повышение уровня паратгормона (ПТГ) с усилением костной резорбции. В России более 90% пожилых лиц в осенне-зимний период испытывают дефицит витамина Д, требующий коррекции.

■ **В России в осенне-зимний период более 90% пожилых лиц имеют дефицит витамина Д, требующий коррекции.**

Многочисленные исследования показали, что назначение препаратов кальция и/или витамина Д способствует уменьшению потери костной ткани [2–7]. Так, В. Dawson-Hughes и соавт. продемонстрировали, что у женщин в поздней постменопаузе с низким употреблением пищевого кальция его прием предотвращает потерю костной ткани в позвоночнике [8, 9]. McCabe с соавт. [10] показали, что назначение добавок кальция лицам в возрасте от 60 до 72 лет приводило к снижению потери костной массы в области бедра среди белых мужчин и женщин. L. Ruml с соавт. [11] исследовали эффект назначения цитрата кальция на минеральную плотность кости (МПК) у женщин в раннем (до 5 лет) и среднем (от 5 до 10 лет) постменопаузальном периоде в течение 2 лет. На фоне приема 800 мг кальция отмечался прирост

МПК в поясничном отделе на 1%, в то время как в группе, получавшей плацебо, отмечалось значимое снижение минеральной плотности на 2,4%. В области шейки бедра МПК незначимо изменилась в обеих группах, а в области предплечья МПК не изменилась в группе, получавшей кальций, а в группе плацебо отмечалось выраженное снижение МПК этой области (–3%). При анализе влияния кальция, в зависимости от продолжительности постменопаузы, был выявлен протективный эффект назначения кальция у женщин с продолжительностью постменопаузы более 3 лет. При этом отмечалось снижение костного обмена и супрессия функции паратиреоидных желез в группе, получавшей кальций.

В России в 2003–2006 гг. было проведено многоцентровое клиническое исследование по изучению эффективности различных видов лечебно-профилактических вмешательств у женщин с остеопенией, в котором приняли участие три Центра профилактики остеопороза из Иркутска, Москвы, Ярославля.

В исследование вошли 970 женщин в возрасте 45 лет и старше, в т.ч. 240 женщин с нормальными показателями МПК (группа контроля) и 730 — с остеопенией. Женщины с остеопенией были включены в одну из трех групп: 1-я группа (n = 267) получала по 1000 мг кальция и 400 МЕ витамина Д3 (кальций Д3 никомед, по 2 таблетки в день); 2-я группа (n = 108) — 1000 мг кальция (кальция карбонат 2500 мг/сут.); а 3-й группе (n = 355) давались рекомендации по питанию и физической нагрузке в виде памятки. Пациентки всех 3-х групп были сопоставимы по возрасту, росту, весу, возрасту наступления менопаузы, показателям МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра.

Основной конечной точкой исследования была динамика МПК при денситометрическом обследовании: через год наблюдения отмечалась стабильное (+0,92%) состояние МПК позвоночника (L₁-L₄) в группе, получавшей кальций Д3 никомед, которая сохранялась спустя 2 и 3 года наблюдения, достигая статистической достоверности (p < 0,01). При этом в остальных группах изменения МПК (L₁-L₄) не достигали значимых различий по сравнению с исходными значениями на визите включения. Так, не было получено достоверных различий по МПК (L₁-L₄) в группе, получавшей монотерапию карбонатом кальция, что, возможно, связано как с более низкой приверженностью лечению, так и с более плохим усвоением кальция в условиях дефицита витамина Д, а в группе без медикаментозного лечения отмечалось незначительное повышение потребления кальция с продуктами питания (в среднем на 134

мг/сут.). Кроме того, у женщин, получавших кальций Д3 никомед, отмечалось стабильное состояние МПК шейки бедра по сравнению с остальными группами, в которых она через 3 года наблюдения достоверно снижалась ($p = 0,0005$). В отношении МПК в других областях достоверных различий между группами отмечено не было. При анализе динамики МПК в зависимости от занятий физическими упражнениями было отмечено, что наилучшие результаты достигались у пациентов, получавших кальций Д3 никомед: в этой подгруппе прирост МПК (L_1-L_4) составил 3,7%, в группе, получавшей карбонат кальция, — 2,8%, а в группе без медикаментозного лечения — лишь 0,9% ($p < 0,05$).

На протяжении всего исследования проводилась регистрация нежелательных явлений. Чаще всего регистрировались побочные реакции со стороны ЖКТ (тошнота, запор, метеоризм), они встречались с одинаковой частотой во всех трех группах с остеопений, независимо от того, получали женщины препараты кальция или нет. Не было отмечено связи между потреблением кальция и возникновением мочекаменной болезни. Почечные колики или мочекаменная болезнь, выявленная при ультразвуковом обследовании, были зарегистрированы у 2,1% пациенток, принимавших кальций Д3 никомед, у 4,8% — получавших кальций карбонат, у 1,1% — в группе без медикаментозного лечения и у 1,2% — в группе контроля ($p > 0,05$). Гиперкальциемия и гиперкальциурия встречались крайне редко и не различались между группами (1,7, 0,9 и 1,9% случаев, соответственно, для гиперкальциемии и 3,7, 3,2 и 3,6% случаев, соответственно, для гиперкальциурии).

Необходимо отметить, что среди женщин, не получавших медикаментозного лечения, рекомендации увеличить прием кальция с пищей последовали 60,3% пациенток, однако количество женщин, получавших ежедневно с пищей менее 1000 мг кальция, составляло 89%.

Таким образом, проведенное исследование показало, что длительное применение препаратов кальция и витамина D3 является эффективным и безопасным методом профилактики ОП у женщин в постменопаузе. Так, кальций Д3 никомед повышает МПК позвоночника и снижает потери ее в шейке бедра, уменьшает болевой синдром в позвоночнике. Выполнение физических упражнений приводит к увеличению физической

активности и уменьшению степени ограничения движений в повседневной жизни, а также к усилению влияния препаратов кальция на МПК.

В проведенном недавно мета-анализе [12], основанном на 9 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с общим количеством пациентов более 50000 человек, в 6 из которых сравнивалось комбинированное лечение витамином Д (в дозе 400 или 700–800 МЕ/сут.) и кальцием, с группами плацебо или без лечения, было установлено достоверное снижение риска перелома

бедренной кости на 18% и риска внепозвоночных переломов на 12%, в группах, получавших комбинированную терапию, по сравнению с группами, не получавшими добавок. В исследованиях, где применялся витамин Д в дозе 700–800 МЕ/сут., эффект снижения риска перелома бедра был выше, чем при приеме 400 МЕ/сут. (21 и 18%, соответственно). В исследованиях, где пациенты получали только витамин Д или плацебо (4 РКИ с общей численностью 9083 пациентов), не было получено снижения риска внепозвоночных переломов как при применении дозы 400 МЕ, так и 700–800 МЕ, что подтверждает ранее представленные данные о том, что витамин Д без добавления кальция не снижает риск переломов.

В нашем исследовании за 3-летний период клинических наблюдений переломы позвонков не были зарегистрированы ни в одной из групп наблюдения, однако проведенный морфометрический анализ рентгенограмм грудного и поясничного отделов позвоночника позволил выявить новые случаи деформаций позвонков. Частота деформаций в группе, получавшей кальций Д3 никомед, была ниже, чем в группе без медикаментозного лечения (0,9 и 4,3%, соответственно, $p = 0,02$), с группой, получавшей карбонат кальция, достоверных различий получено не было (0,9 и 3,0%, соответственно, $p > 0,05$). В этом исследовании мы не обнаружили влияния дополнительного приема препаратов кальция и витамина Д на частоту внепозвоночных переломов, что связано, по-видимому, с небольшим количеством данных переломов у женщин нашей выборки, возникших в течение 3 лет проспективного наблюдения.

Наряду с кальцием и витамином Д для нормального развития и формирования скелета, поддержания его структуры и профилактики ОП важны и другие минеральные вещества.

■ Длительное применение препаратов кальция и витамина Д3 является эффективным и безопасным методом профилактики ОП у женщин в постменопаузе.

Адекватная обеспеченность организма магнием, 60–65% которого находится в скелете, имеет важное значение для нормального обмена кальция и витамина Д. Магний является структурным компонентом приблизительно 300 ферментов, в т.ч. Са-АТФазы, ферментов белкового синтеза, и, образуя кристаллы с фосфатами, принимает участие в росте и стабилизации кристалла гидроксиапатита — структурной единицы минерального компонента костной ткани. Он регулирует секрецию паратгормона (ПГ), нормализует метаболизм витамина Д, повышает чувствительность органов-мишеней к ПГ и витамину Д, стимулирует действие кальцитонина. Обогащение рациона пожилых женщин магнием замедляло возрастную потерю костной массы [13]. В плацебо-контролируемом исследовании регулярный дополнительный прием магния в течение года способствовал увеличению МПКТ у женщин в постменопаузе, тогда как в группе, получавшей плацебо, этот показатель продолжал снижаться [14]. Магний содержится в растительной пище: необработанных зерновых, инжире, миндале и других орехах, темно-зеленых овощах, бананах, а также в воде и соли.

Кроме того, было показано, что дефицит микроэлементов может нарушать формирование и резорбцию костной ткани. Микроэлементы —

это химические вещества, присутствующие в организме в низких (тысячные доли процента и ниже) концентрациях.

Основной источник поступления микроэлементов в организм человека —

пищевые продукты растительного и животного происхождения, а также питьевая вода. Например, медь выступает в качестве кофактора для лизилоксидазы — фермента, ответственного за образование поперечных связей (сшивок) в во-

локах костного коллагена, играющих роль в механической прочности кости. Сниженная концентрация меди в сыворотке крови у пожилых женщин коррелирует с низкой МПК [15]. Дефицит этого микроэлемента у детей ведет к нарушениям развития скелета, задержке роста, переломам. Сообщается об уменьшении возрастной потери костной массы у женщин среднего возраста при дополнительном обогащении пищевого рациона медью в течение 2 лет [16]. Медь содержится в печени, моллюсках, орехах, зерне.

Цинк необходим для поддержания дифференцировки и активности остеобластов, синтеза коллагена и активности щелочной фосфатазы, регулирует уровень инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1). Его дефицит приводит к нарушению синтеза ДНК и метаболизма белка, что ведет к нарушению синтеза органического матрикса. Основным источником цинка являются дрожжи, пшеничные, рисовые и ржаные отруби, зерна злаков и бобовых, какао, морепродукты, грибы.

Марганец активизирует многие ферменты, в т.ч. костную щелочную фосфатазу, что служит указанием на его участие в оссификации. Человек получает этот микроэлемент из чая, растительных соков, цельных злаковых, орехов, листовых зеленых овощей, гороха, свеклы.

Бор уменьшает экскрецию кальция с мочой, повышает уровень витамина Д в крови, улучшает ассимиляцию кальция костной тканью посредством нормализации гормонального фона. Источником бора являются вода, молоко и молочные продукты, фрукты и овощи, орехи.

Суточная потребность человека в различных микроэлементах представлена в *таблице 1*.

До настоящего времени вопрос о месте магния и других микроэлементов в профилактике ОП остается открытым, т.к. не было получено значимых доказательств влияния этих веществ на возрастное снижение МПК и переломы костей. Например, в проведенном P.Saltman 2-летнем клиническом исследовании было показано повышение МПК у женщин в постменопаузе, принимавших кальций в сочетании с цинком, медью и марганцем, в то время как женщины, принимавшие либо только кальций, либо только микроэлементы, либо только плацебо, показали уменьшение МПК, при этом не было отмечено снижения риска переломов [16].

В России в распоряжении врачей имеются комплексные препараты кальция, представляющие собой комбинацию кальция, витамина Д с отдельными микроэлементами (*табл. 2*).

В нашем центре было проведено 2 независимых открытых контролируемых исследований по изучению эффективности для профилактики ОП

■ **Употребление
витамина Д без добавления
кальция не снижает
риск переломов.**

Таблица 1. Суточная потребность в элементах (мг)

Микроэлементы	Суточная потребность, мг
Кальций	1000-1500
Фосфор	800-1200
Магний	300-350
Железо	15
Цинк	15
Марганец	2,5-5
Медь	2-3
Бор	3-5 мкг
Фтор	1

и переносимости комплексных препаратов: витрум остеомег и кальцецин адванс при остеопении у женщин в постменопаузе.

Первое исследование было многоцентровым и проходило в 5 центрах России в течение 12 мес. В нем приняли участие 334 женщины в возрасте 50–70 лет. Все пациентки были разделены на 3 группы: 1-я — получала витрум остеомег по 2 таб./день (суточная доза составляла 1200 мг кальция, 400 МЕ витамина Д₃, 80 мг магния, 15 мг цинка, 2 мг меди, 3,6 мг марганца и 500 мкг бора); 2-я — 1000 мг карбоната кальция. Пациентки 3 группы не получали медикаментозного лечения и составили группу контроля. На фоне проводимой терапии препаратом витрум остеомег был отмечен достоверный прирост МПК на 0,59–1,15% в различных областях измерения, в то время как во 2-й и 3-й группах отмечалась отрицательная динамика (на 0,24–1,09% и 1,9–2,91%, соответственно), хотя во 2-й группе, получавшей карбонат кальция, отрицательная динамика была достоверно меньше, чем в группе контроля. Кроме того, было отмечено положительное влияние исследуемого препарата на болевой синдром, тогда как в группе контроля имела тенденция к усилению боли в спине. Побочные действия препарата встречались у 14% пациентов и были сопоставимы с таковыми при назначении только карбоната кальция, т.е. присоединение к кальцию витамина Д₃, магния и микроэлементов не влияло на переносимость препарата. Следует отметить, что не было зафиксировано ни одного случая нефролитиаза в группе, получавшей комбинированный препарат.

Второе исследование являлось частью международного исследования «Профилактика первич-

ного остеопороза препаратом кальцецин адванс». В нашем центре в нем приняли участие 100 женщин в возрасте от 45 до 65 лет из поликлинической выборки пациентов с остеопенией.

Пациентки были случайным образом разделены на 2 группы. Женщины из 1-й группы получали кальцецин адванс (по 1 таб. 2 раза в день, что составляло 1000 мг кальция, 400 МЕ холекальциферола, 80 мг магния, 15 мг

цинка, 2 мг меди, 3,6 мг марганца и 500 мкг бора в сутки); пациентки из 2-й (контрольной) группы не получали медикаментозного лечения, им давались рекомендации по питанию. Продолжительность исследования составила 1 год с промежуточными визитами к врачу через 3 и 6 мес. и заключительным визитом через 12 мес.

Анализ МПК через 12 мес. наблюдения показал, что в группе, получавшей терапию кальцецином адванс, отмечалось стабильное состояние МПК, в то время как в контрольной группе минеральная плотность уменьшилась во всех оцениваемых зонах, что было особенно выражено в поясничном отделе позвоночника, и это снижение было достоверным (табл. 3).

Анализ динамики болевого синдрома в грудном и поясничном отделах позвоночника показал достоверное уменьшение выраженности болей через 3, 6 и 12 мес. в обоих отделах позвоночника у женщин, получавших терапию, по сравнению с выраженностью его на визите включения в исследование и по сравнению с контролем. В группе контроля так же отмечалось незначительное уменьшение болей, но оно было статистически незначимым. Кроме того, в данном исследовании оценивалось качество жизни пациентов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и по-

Основным источником поступления микроэлементов в организм человека являются продукты растительного и животного происхождения, а также питьевая вода.

Таблица 2. Комплексные препараты

Название препарата	Микроэлементы, входящие в состав	Содержание в 1 таблетке	
		Элементарный кальций в мг	вита-мин Д в МЕ
Витрум остеомег	Кальция карбонат, холекальциферол, магний, цинк, марганец, медь и бор	600	200
Кальцецин	Кальция цитрат, кальция карбонат, холекальциферол, магний, цинк, марганец, медь и бор	250	50
Кальцецин адванс	Кальция цитрат, кальция карбонат, холекальциферол, магний, цинк, марганец, медь и бор	500	200
Остеокеа	Кальция карбонат, холекальциферол, магния гидроксид, цинка сульфат	400	100

Таблица 3. Процент изменения МПК за 12 мес.

	Группа, получавшая кальцецин аванс	Группа контроля	p
Отдел	ΔМПК, %(m ±SD)		
L ₁ -L ₄	0,16 ± 4,19	-1,63 ± 4,47	0,04
Шейка бедра	0,63 ± 3,81	-0,18 ± 4,58	0,34
Бедро (общий)	0,12 ± 2,46	-0,42 ± 2,03	0,25

казателям ежедневной физической активности и ограничению движений до начала исследования и через 12 мес. В ходе исследования, как в среднем по группам, так и при сравнении между группами, нами не было получено значимого улучшения показателей качества жизни, а также объема движений и функциональной активности у пациентов. Однако среди пациенток из группы лечения было значимо больше достоверно улучшивших качество жизни, чем в группе контроля (32 и 14%, соответственно, $p = 0,032$).

Нежелательные явления, связанные с приемом препарата, возникли у 10% женщин: тошнота — у 4, метеоризм — у 2, запоры — у 2, судороги в икроножных мышцах — у 2%, соответственно, и не потребовали отмены лечения. Не было выявлено повышения риска развития мочекаменной болезни. Анализ нежелательных явлений показал достаточно хорошую переносимость и безопасность

приема кальцемина аванс, при этом их частота не превышает таковую при применении других комбинированных препаратов [17,18].

Подводя итоги по применению комплексных препаратов в течение года у женщин в постменопаузе с остеопенией, мы выявили их стабилизирующее влияние на минеральную плотность скелета, хорошую переносимость, причем длительное их использование не вызывало увеличения риска мочекаменной болезни. Это позволяет рекомендовать их наряду с комбинированными препаратами для профилактики постменопаузального остеопороза.

В заключение необходимо отметить, что остеопороз широко распространен среди лиц пожилого возраста, поэтому рано начатая профилактика имеет определяющее значение для снижения риска его развития. Первым шагом в нормализации костного обмена является достаточное потребление кальция с продуктами питания, а в случае невозможности изменения диеты показано назначение лекарственных препаратов, содержащих этот минерал и витамин Д3.



■ **Сниженная концентрация меди в сыворотке крови у пожилых женщин коррелирует с низкой МПК.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Фоломеева О.М., Эрдес Ш. Ревматические болезни у взрослого населения в федеральных округах Российской Федерации // Научно-практическая ревматология. 2006. — № 2. — С. 4—10.
2. Shea B, Wells G. et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. (Cochrane review). //Cochrane Library. — 2004; 1.
3. Cumming R.G., Nevitt M.C. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women // J. Bone Mineral. Res. — 1997; 12: 1321—1329.
4. Nordin B.E.C. // Calcium and Osteoporosis. Nutrition. — 1997; 13: 664—686.
5. Baksgaard L., Andersen K.P., Hyldstrup L. Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women // Osteoporosis Int. — 1998; 8: 225—260.
6. Devine A., Prince R.L., Dhalival S.S., et al. Results of a 5 Year Double Blinded, Placebo Controlled Trial of Calcium Supplementation (CAIFOS): Bone Density Outcomes // J. Bone Miner. Res. — 2004; SA 416.
7. Gillespie W.J., Avenell A., Henry D.A., et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review) // The Cochrane Library, Issue 1. — 2004.
8. Dauson-Hughes B., Dallal G.E., Krall E.A. et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women // N. Engl. J. Med. — 1990; 323(13): 878—883.
9. Dauson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A., et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older // N. Engl. J. Med. — 1997; 337(10): 670—676.
10. McCabe L.D., Martin B.R., McCabe G.P. et al. Dairy intakes affect bone density in the elderly. // Am. J. Clin. Nutr. — 2004; 80(4): 1066—1074.
11. Ruml L.A., Sakhaee K., Peterson R., et al. The effect of calcium citrate on bone density in the early and mid-postmenopausal period: a randomized placebo-controlled study. // Am J Ther. — 1999; 6: 303—311.
12. Boonen S., Lips P., Bouillon R. et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with Vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials // J Clin Endocrinol Metab. — 2007; 92: 1415—1423.
13. Rude R.R. Magnesium deficiency; a possible risk factors for osteoporosis. In: Burckhardt P., Dowson-Hughes B., Heaney R.P., eds. Nutritional aspects of osteoporosis // San Diego: Academic Press. — 2001; 263—271.
14. Sojka J.E., Weaver C.M. Magnesium supplementation and osteoporosis // Nutr. Rev. — 1995; 53: 71—74.
15. Lowe N.M., Fraser W.D., Jackson M.J. Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? // Proceedings of the Nutrition Society. — 2002; 61: 181—185.