

УДК 616.71–007.234–08–039.73

Современный взгляд на роль кальция и витамина D в профилактике и лечении остеопороза

А.В. Древаль¹, Л.А. Марченкова¹, О.М. Лесняк²

¹ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Российская Федерация

²ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург. Российская Федерация

Ключевые слова: остеопороз, кальций, витамин D, комбинированная терапия

Остеопороз — тяжелое прогрессирующее заболевание скелета, которое развивается вследствие нарушения баланса в процессах костного ремоделирования, приводящего к значительному снижению минеральной плотности кости и нарушению костной микроархитектуры. Для больных остеопорозом характерно повышение риска возникновения тяжелых переломов (в том числе перелома шейки бедренной кости), возникающих при незначительной травме и даже без таковой, что делает это заболевание одной из важнейших медико-социальных и экономических проблем.

Большое количество исследований посвящено изучению эффективности терапии кальцием и витамином D в профилактике костных потерь и переломов различных локализаций. Однако, несмотря на широкий и длительный опыт применения данного вида терапии и понимание целесообразности назначения кальция и витамина D лицам с риском развития остеопороза и больным остеопорозом, до сих пор не достигнут консенсус относительно места комбинированной терапии кальцием и витамином D в современной стратегии профилактики и лечения остеопороза. Это послужило поводом для написания данного обзора на основе анализа и обобщения современных научных данных.

Общие факты

Кальций является самым распространенным минералом человеческого организма. В теле взрослого человека содержится приблизительно 1200 г кальция, из которого 98,9 % приходится на скелет; соли кальция составляют массу костной ткани на 60–65 %. Адекватное потребление кальция с пищей способствует поддержанию достаточной плотности костной ткани, усиливает антирезорб-

тивный эффект эстрогенов на кости и является важной составной частью лечения и профилактики остеопороза [3, 5, 13, 22, 23, 33]. Наоборот, низкая абсорбция кальция в кишечнике и снижение его потребления с возрастом ассоциируются с повышением риска переломов [22]. Абсорбция кальция одинакова из большинства продуктов, однако значительно снижена из продуктов, богатых щавелевой кислотой, за исключением сои [33]. Наиболее приемлемые и одни из самых недорогих источников кальция — молоко и молочные продукты [33]. При недостаточном содержании кальция в пище следует принимать кальций из фармпрепаратов, содержащих соли кальция. Назначение кальция в таблетках имеет те же эффекты, что и использование пищевых источников кальция [33].

Из солей кальция карбонат, трифосфат и цитрат характеризуются наибольшим процентным содержанием элементарного кальция, поэтому их прием наиболее предпочтителен. Исследования показывают, что цитрат кальция всасывается лучше, чем карбонат, однако у лиц с нормальной кислотностью желудочного сока эта зависимость выявлена только при приеме данных солей кальция натощак [22]. Абсорбция карбоната кальция снижается при разовой дозе больше 600 мг ионизированного кальция, поэтому его надо принимать в несколько приемов [22]. В целом, эффективность всех солей кальция одинакова и зависит только от суточной дозы потребления элементарного кальция. Основаниями для выбора препарата кальция должны служить, прежде всего, качество, удобство применения, стоимость и особенности переносимости. Прием глюконата кальция в качестве донатора кальция не рекомендуется, так как в 1 г соли содержится всего 89 мг элементарного кальция [3].

Соли кальция в качестве монотерапии характеризуются более слабой абсорбцией и клинической эффективностью в профилактике и комплексной терапии остеопороза, чем в комбинации с витамином D [10, 31], поэтому для потенцирования клинического эффекта и улучшения всасывания их целесообразно сочетать с последним.

Витамин D — жирорастворимый витамин, существующий в двух формах. Витамин D₂ (эргокальциферол) — поступает в организм человека из пищевых продуктов путем абсорбции в двенадцатиперстной и тонкой кишке. Витамин D₃ (колекальциферол) — образуется в коже из 7-дегидрооксистерола под воздействием ультрафиолетового излучения. Выработка витамина D₃ зависит от выраженности кожной пигментации, широты расположения региона, продолжительности дня, времени года, погодных условий и от площади кожного покрова, не прикрытого одеждой [3]. Например, в странах, расположенных на северных широтах, зимой большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, и в период с октября по март витамин D₃ практически не синтезируется [26]. Другой важный источник витамина D — пищевые продукты. Особенно богата витамином D₂ жирная рыба, такая как сельдь, скумбрия, лосось [26].

Оптимальные дозы кальция и витамина D

Рекомендуемые нормы потребления в среднем возрасте составляют для кальция 500-1000 мг и для витамина D 200-400 МЕ в сутки. Нет доказательств того, что мужчины и женщины до 65 лет, ведущие активный образ жизни и получающие полноценное питание, нуждаются в дополнительном приеме кальция и витамина D [24]. Однако при их хроническом дефиците, возникающем по каким-либо причинам, кальций в комбинации с витамином D в указанных дозировках может назначаться в виде лекарственных препаратов.

Дефицит кальция и витамина D значительно усиливается в пожилом возрасте. Со старением уменьшаются время пребывания на солнце и способность кожи синтезировать витамин D₃, в связи с ослаблением функции почек снижается уровень вырабатываемого в почках активного метаболита витамина D — 1,25(OH)₂D. Это способствует широкой распространенности дефицита витамина D среди пожилых людей [22]. В частности, данные российских исследований продемонстрировали высокую частоту дефицита витамина D у постменопаузальных женщин г. Москвы [4] и пожилых жителей Уральского региона [6]. Поскольку витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма,

его хронический недостаток вызывает вторичный гиперпаратиреоз и, как следствие, активацию костного метаболизма и быструю потерю костной массы.

Charuy M.C. et al. [14] показали, что у пожилых женщин, проживающих в домах для престарелых, ежедневный прием кальция (1200 мг) и витамина D (800 МЕ) в течение 18 мес уменьшает риск перелома шейки бедренной кости на 43 %, всех периферических переломов — на 32 % и повышает МПК в проксимальном отделе бедренной кости на 2,7 % (против снижения на 4,6 % в группе плацебо, p<0,001). Этот эффект может быть утрачен при прекращении приема кальция и витамина D [14]. Трехлетнее назначение кальция в комбинации с витамином D в суточной дозе 700–800 МЕ у постменопаузальных женщин приводит к снижению относительного риска перелома шейки бедренной кости в среднем на 27 % (RR — 0,73, 95 % ДИ: 0,23–0,99) [14]. Эффективность средних доз витамина D (400 МЕ/сут) в предупреждении переломов убедительно не доказана [8]. Кроме того, есть данные о том, что витамин D в дозе 800 МЕ/сут оказывает более выраженный эффект на МПК бедренной кости, чем в средних дозах — 400 МЕ/сут [1]. В мета-анализе Tang B.M.P. et al. [35] было показано, что у пожилых людей терапия кальцием и витамином D оказывает дозозависимый эффект на риск переломов, при этом наиболее эффективны дозировки кальция ≥ 1200 мг/сут и витамина D ≥ 800 МЕ [35].

Таким образом, пациенты старше 65 лет должны получать в сутки минимум 1000-1200 мг кальция в сочетании с витамином D в дозе не менее 400 МЕ, а в тех случаях, когда высок риск развития дефицита витамина D и переломов, — 700–800 МЕ [33].

Монотерапия или комбинация?

Существуют отдельные работы о позитивном влиянии препаратов кальция на МПК и риск переломов, однако в целом прием кальция в виде монотерапии характеризуется более слабыми клиническими возможностями в профилактике и комплексной терапии остеопороза, чем в комбинации с витамином D [10, 29]. По некоторым данным, адекватное потребление кальция в постменопаузе замедляет потерю костной массы, вызванную дефицитом эстрогенов [28, 29], и даже может снижать риск возникновения переломов костей [25, 28]. В частности, Recker R. et al. [28] в своей работе сделали вывод о том, что у независимо живущих пожилых женщин ежедневный прием 600 мг кальция в течение 4 лет уменьшает риск развития переломов позвонков, особенно при наличии

подобных переломов в анамнезе (в группе плацебо по сравнению с группой лечения риск перелома составил 2,45, 95 % ДИ: 1,42–4,20) [28]. Однако в мета-анализе 59 печатных работ, проведенном Shea V. et al. [34], было показано, что позитивное воздействие на костную массу соли кальция оказывают только при их применении в высоких, сверхфизиологических дозах — 2000–3000 мг/сут, а убедительных данных о положительном влиянии монотерапии кальцием (без добавок витамина D) на частоту переломов в целом нет [34].

Известно, что терапия препаратами витамина D в дозировке выше 700 МЕ/сут достоверно снижает риск возникновения переломов при падении [23]. В то же время недавний мета-анализ Voonen S. et al. [11], включивший в себя 9 рандомизированных клинических исследований с общим количеством пациентов 53260 человек, показал, что монотерапия витамином D (без добавок кальция) не оказывает при этом существенного эффекта на риск переломов, в частности на вероятность перелома шейки бедренной кости [11]. Эта же работа убедительно продемонстрировала, что комбинированное применение кальция и витамина D снижает риск перелома шейки бедренной кости на 25 % (95 % ДИ: 4–42) и риск всех периферических переломов — на 23 % (95 % ДИ: 1–40) в сравнении с монотерапией витамином D [11]. Комбинированная терапия кальцием и витамином D является экономически выгодной. В мета-анализе, включившем исследования с высокими показателями комплаентности, суммированные данные показали, что для предотвращения одного перелома шейки бедренной кости необходимо назначить кальций и витамин D 45 больным (95 % CI: 28–114), а какого-либо периферического перелома в целом — всего 27 пациентам (95 % CI: 19–49) [8].

С учетом низкой стоимости терапии кальцием и витамином D относительно значительных экономических потерь, ассоциирующихся с переломами на фоне остеопороза, применение комбинированной терапии кальцием и витамином D является экономически целесообразным. Кроме того, назначение комбинированных препаратов кальция и витамина D способствует повышению комплаентности терапии и уменьшению материальных расходов, связанных с лечением остеопороза [31]. Анализ минимизации затрат при приеме препаратов кальция и витамина D, проведенный в России, показал, что одним из наименее затратных из комбинированных препаратов, содержащих кальций и витамин D, является «Кальций D3 Никомед Форте» [2].

В комбинированные препараты кальция и витамина D иногда включается дополнительный комплекс минералов и микроэлементов. Следует отметить, что в российских и зарубежных клинических рекомендациях [3, 5, 13, 22, 33] нет данных о самостоятельной роли каких-либо минералов (за исключением кальция) и микроэлементов в профилактике и лечении остеопороза, а также о целесообразности комбинации препаратов кальция и витамина D с дополнительным комплексом минералов и микроэлементов. В ряде работ была показана эффективность комбинированных препаратов, содержащих кальций, витамин D и дополнительные минеральные компоненты, по предотвращению постменопаузальной потери костной массы [7, 12, 30]. Однако исследований по сравнению эффективности препаратов, в состав которых входят витамин D, кальций и дополнительные минералы или микроэлементы, с препаратами, содержащими только кальций и витамин D, не проводилось, следовательно, их преимущества перед комбинацией кальция с витамином D не доказаны.

Должна ли терапия остеопороза сочетаться с кальцием и витамином D?

Практически все данные по эффективности современных препаратов для лечения остеопороза — бисфосфонатов, стронция ранелата, кальцитонина, паратиреоидного гормона, селективных модуляторов эстрогенных рецепторов и др. были получены при их применении на фоне комбинированной терапии кальцием и витамином D. При этом очень мало исследований, где указанные препараты назначали в сочетании только с монотерапией витамином D или кальцием. Имеются данные о том, что базовый дефицит витамина D снижает эффективность антиостеопоротической терапии. В частности, в исследованиях на животных было продемонстрировано, что клинический эффект бисфосфонатов значительно ослабевает при назначении диеты с ограничением витамина D [27]. Таким образом, комбинированная терапия кальцием и витамином D должна быть не только обязательной составляющей профилактики, но и использоваться при лечении установленного остеопороза в сочетании с антирезорбтивными препаратами — бисфосфонатами, ралоксифеном, кальцитонином, стронция ранелатом, эстрогенгестагенной терапией и др.

Безопасность и переносимость препаратов кальция и витамина D

Соли кальция характеризуются хорошим профилем безопасности и минимальным спектром побочных реакций. Самые распространенные побочные эффекты — метеоризм и запор — чаще

встречаются при приеме карбоната, реже — цитрата.

Прием препаратов кальция в дозе до 2500 мг/сут в целом не ассоциируется с риском камнеобразования [16, 20, 33]. Лишь в исследованиях Curhan G.C. et al. [15, 17] добавки кальция у женщин повышали риск камнеобразования на 20 %; авторы объяснили это тем, что участники принимали кальций отдельно от приема пищи. Таким образом, использование препаратов кальция натошак может увеличить риск образования камней в почках, поэтому для минимизации побочных эффектов и улучшения всасывания соли кальция следует принимать во время или сразу после еды [22]. Высокое потребление кальция с пищей, наоборот, предотвращает образование камней в почках [19]. В частности, у женщин в группе с максимальным потреблением кальция (1119 мг/день) отмечен достоверно меньший риск развития камней в почках по сравнению с группой наименьшего потребления (43 мг/день): RR = 0,65 (95 % ДИ: 0,5–0,83) [15]. В исследовании случай-контроль было выявлено, что низкое потребление кальция (683 мг/день) у женщин в постменопаузе является фактором риска развития камней в почках [29]. Среди мужчин, потреблявших в среднем 1326 мг кальция в день, отмечался более низкий риск развития камней (RR = 0,56, 95 % ДИ: 0,43–0,73, $p < 0,001$) по сравнению с группой меньшего потребления (516 мг/день) [17].

В одной из недавних работ были получены данные о том, что регулярный прием цитрата кальция из расчета 1000 мг/сут элементарного кальция ассоциируется с повышением риска серьезных сердечно-сосудистых нарушений у женщин в постменопаузе [9]. Однако на основании единичного исследования преждевременно делать окончательные выводы, и данных о влиянии других солей кальция на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений нет. Кроме того, доказано, что терапия кальцием и витамином D никак не влияет на риск кардиальных или цереброваскулярных осложнений у здоровых женщин в постменопаузе [21].

Терапия препаратами витамина D в средних терапевтических дозах (400 МЕ в возрасте до 65 лет и 800 МЕ в возрасте старше 65 лет) не ассоциируется с побочными реакциями. Безопасная суточная доза витамина D может достигать 2000 МЕ, хотя, по современным представлениям, целесообразности в постоянном ежедневном приеме столь высокой дозировки при остеопорозе нет. Есть данные о том, что даже при приеме витамина D 10000 МЕ в день не было обнаружено каких-либо осложнений, а «минимальная частота побочных реакций» от-

мечена при разовом приеме только 40000 МЕ [36]. При назначении витамина D в физиологических дозах существует незначительный риск развития гиперкальциемии и гиперкальциурии, однако вероятность камнеобразования не доказана (хотя следует учитывать, что в исследования, как правило, не включали пациентов с мочекаменной болезнью) [18]. Абсолютными противопоказаниями для применения препаратов кальция и витамина D являются гиперкальциемия и гиперкальциурия (выделение кальция с мочой более 300 мг/сутки), которые не контролируются тиазидами. Большинству больных препараты кальция и витамина D могут безопасно назначаться на неопределенный срок без какого-либо мониторинга [22].

На основании вышеизложенного можно утверждать, что адекватное употребление кальция и витамина D с пищей или за счет лекарственных препаратов должно быть обязательной составной частью профилактики и любой схемы лечения остеопороза. С позиций фармакоэкономики и достижения оптимальной комплаентности лечения, использование комбинированных препаратов кальция и витамина D более целесообразно, чем их монотерапия. Наилучшие результаты по снижению риска переломов наблюдаются при назначении комбинации кальция в дозировке 1000–1200 мг/сут и витамина D 700–800 МЕ/сут. В популяции пожилых людей старше 65 лет с высоким риском падений и предрасположенностью к дефициту витамина D назначение добавок кальция в сочетании с витамином D является эффективным, недорогим и безопасным методом предотвращения развития остеопороза и переломов. Таким образом, последние исследования, проведенные в этой области, открывают новые перспективы применения препаратов кальция и витамина D для профилактики и комплексной терапии остеопороза.

Литература

1. Эффективность применения комбинированной терапии кальцием с высокими и средними дозами витамина D3 для профилактики постменопаузального остеопороза / А.В. Древаль, Л.А. Марченкова, И.В. Крюкова с соавт. // Остеопороз и остеопатия. — 2007. — № 1. — С. 20–24.
2. Лесняк Ю.Ф. Анализ минимизации и эффективности затрат на профилактику остеопороза препаратами кальция и витамина D / Ю.Ф. Лесняк, О.М. Лесняк // Росс. сем. врач. — 2004. — № 1. — С. 22–27.
3. Остеопороз: Диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации [под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 176 с.
4. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Уровень витамина D в сыворотке крови у женщин в постменопаузе: сборник тезисов 2-го Российского конгресса по остеопорозу, 29 сентября — 1 октября 2005 г., Ярославль. — С. 97–98.
5. American association of endocrinologists (AAACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmeno-

- pausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // *Endocrine Practice*. — 2003. — Vol. 9, No 6. — P. 544–564.
6. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia / S. Bakhtiyarova, O. Lesnyak, N. Kyznesova et al. // *Osteoporos Int*. — 2006. — Vol. 17. — P. 441–446.
 7. Vitrum osteomag in prevention of osteoporosis in postmenopausal women: results of the comparative open multicenter trial / L.I. Benevolenskaia, N.V. Toroptsova, O.A. Nikitinskaia et al. // *Ter. Arkh.* — 2004. — Vol. 76 (11). — P. 88–93.
 8. Fracture prevention with vitamin D supplementation / H.A. Bishop-Ferrary, W.C. Willett, J.B. Wong et al. // *JAMA*. — 2005. — Vol. 293. — P. 2257–2264.
 9. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized control trial / M.J. Bolland, P.A. Barber, R.N. Doughty et al. // *BMJ published online*. — 2008; doi: 10.1136/bmj.39440.525752.BE.
 10. Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone, or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density / S. Bonnick, S. Broy, F. Kaiser et al. // *Curr Med Res Opin*. — 2007. — Vol. 23 (6). — P. 1341–1349.
 11. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials / S. Boonen, P.Lips, R. Bouillon et al. // *J. Clinical Endocrinology&Metabol*. — 2007. — Vol. 92(4). — P. 1415–1423.
 12. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age / L.A. Braam, M.H. Knapen, P. Geusens et al. // *Calcif Tissue Int*. — 2003. Vol. 73(1). — P. 21–26.
 13. Brown J.P. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada / J.P. Brown, R.G. Josse // *CMAJ*. — 2002. — Vol. 167(10 suppl). — P. S1–S34.
 14. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women / M.C. Chapuy, M.E. Arlot, P.D. Delmas, P.J. Meunier // *BMJ*. — 1994. — Vol. 308. — P. 1081–1082.
 15. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women / G.C. Curhan, W.C. Willett, F.E. Speizer et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 126(7). — P. 497–504.
 16. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II / G.C. Curhan, W.C. Willett, E.L. Knight, M.J. Stampfer // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 64(8). — P. 885–891.
 17. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones / G.C. Curhan, W.C. Willett, E.B. Rimm, M.J. Stampfer // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328 (12). — Vol. 833–838.
 18. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures, associated with involutional and postmenopausal osteoporosis / Gillespie et al. // *The Cochrane Library*, Issue 2. — 2004.
 19. Heller H.J. The role of calcium in the prevention of kidney stones / H.J. Heller // *J. Am. Coll. Nutr.* — 1999. — Vol. 18 (5 Suppl). — P. 373S–378S.
 20. Risk factors for kidney stones in older women in the southern United States / W.D. Hall, M. Pettinger, A. Oberman et al. // *Am J Med Sci*. — 2001. — Vol. 322(1). — P. 12–18.
 21. Women's health initiative investigators Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events / J. Hsia, G. Heiss, H. Ren et al. // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115. — P. 846–854.
 22. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 3rd edition, July 2004. www.icsi.org (дата последнего посещения 11.10.2004).
 23. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J.A. Kanis, N. Burlet, C. Cooper et al. // *Osteoporos Int*. — 2008. — Vol. 19. — P. 399–428.
 24. Calcium and vitamin D supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits / J. Lappe, D. Cullen, G. Haynatzki et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2008. — Vol. 23(5). — P. 741–749.
 25. Double-blind controlled calcium supplementation and bone mineral accretion in children accustomed to a low-calcium diet / W. Lee, S. Leung, S. Wang et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1994. — Vol. 60. — P. 744–750.
 26. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis — related fractures / P. Lips // *European J of Clin Investigation*. — 1996. — Vol. 26. — P. 436–442.
 27. Vitamin D insufficiency reduces the protective effect of bisphosphonate on ovariectomy-induced bone loss in rats / S.R. Mastaglia, G.G. Pellegrini, P.M. Mandalunis et al. // *Bone*. — 2006. — Vol. 39. — P. 837–844.
 28. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spinal fractures in elderly women / R. Recker, S. Hinders, K. Davies et al. // *J. Bone Min. Res.* — 1996. — Vol. 11(12). — P. 1961–1966.
 29. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial / Reid I.R. et al. // *JAMA*. — 1995. — Vol. 98(4). — P. 331–335.
 30. Ringe J.D. Risk of osteoporosis in long-term heparin therapy of thromboembolic diseases in pregnancy: attempted prevention with ossein-hydroxyapatite / J.D. Ringe, A. Keller // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. — 1992. — Vol. 52(7). — P. 426–429.
 31. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis / R. Rizzoli, S. Boonen, M.L. Brandi et al. // *Bone*. — 2008. — Vol. 42. — P. 246–249.
 32. Ruegsegger P. Comparison of the treatment effects of ossein-hydroxyapatite compound and calcium carbonate in osteoporotic females / P. Ruegsegger, A. Keller, MA. Dambacher // *Osteoporos Int*. — 1995. — Vol. 5(1). — P. 30–34.
 33. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) # 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline, June 2003. www.sign.ac.uk (дата последнего посещения 11.10.2004)
 34. A meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis / B. Shea, C.J. Rosen, G. Guyatt et al. // *Osteoporosis Int*. — 2000. — Vol. 11 (Suppl. 2). — S114.
 35. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis / B.M.P. Tang, G.D. Eslick, C. Nowson et al. // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 657–666.
 36. Vieth E. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety / E. Vieth // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69. — P. 842–856.