

Нарушение минерального обмена и его коррекция препаратом Кальций-Д3 Никомед у беременных с остеопенией

Н.Д. Гаспарян, Л.С. Логутова, Е.Б. Демина, Д.В. Григорьева, С.А. Витушко, Б.Б. Шойбонов, Е.А. Лебедева

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии (дир. — член-корр. РАМН проф. В.И. Краснопольский), кафедра акушерства и гинекологии ФУВ (зав. — член-корр. РАМН проф. В.И. Краснопольский) Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

Для динамического изучения минерального обмена костной ткани были обследованы 99 беременных в I, II и III триместрах. В зависимости от показателей плотности костной ткани (ПКТ) пациентки ретроспективно были разделены на 2 группы: в контрольную вошли 50 беременных с нормальными показателями ПКТ; основную группу составили 49 пациенток с остеопенией. 29 беременных с остеопенией получали Кальций-Д3 Никомед по 1 таблетке 2 раза в день в течение 7 нед в 10—12, 20—22 и 30—32 нед беременности; 20 женщин с диагностированной остеопенией препараты кальция во время беременности не получали. Проведенные исследования показали, что в группе беременных с нормальной ПКТ и скорректированной остеопенией были выявлены однонаправленные изменения минерального метаболизма в процессе беременности, а также замедление костных потерь, что свидетельствует о положительном влиянии препаратов кальция на состояние минерального метаболизма костной ткани у беременных с остеопенией.

Во время беременности происходит изменение функционирования всех систем организма матери, направленных на вынашивание плода. Поскольку для построения скелета плода требуются минеральные вещества, логично предположить, что при беременности происходит перераспределение кальция в организме и создаются предпосылки для изменения костно-минерального метаболизма [1, 8, 12]. Кости являются самым крупным “хранилищем” кальция в организме и, чтобы удовлетворить увеличенную потребность в нем растущего плода,

может произойти мобилизация кальция из костной ткани [3, 16]. У беременных имеется достаточно большой резерв компенсаторно-приспособительных реакций организма для поддержания кальциево-фосфорного гомеостаза [17]. Во время беременности при адекватной обеспеченности витамином D происходит активация всасывания кальция в кишечнике. Однако в ряде случаев изменения костно-минерального метаболизма в процессе беременности могут приводить к снижению плотности костной ткани (ПКТ), т.е. — к остеопении [2, 7, 17].

Нарушения костно-минерального обмена во время беременности влияют не только на состояние костной ткани женщины, но и на плод [13, 18], что приводит к рождению детей (особенно с малой массой тела) с симптомами недостаточной минерализации костной ткани [5, 6, 10, 11]. Кроме того, дефицит кальция у матери может привести к задержке роста плода [4, 8, 13].

Изучением состояния ПКТ у беременных начали заниматься только в последние годы [3, 7], так как внедрение в клиническую практику метода ультразвуковой костной денситометрии открыло новые возможности для ранней диагностики остеопенического синдрома у беременных.

В настоящее время в литературе имеются немногочисленные и неоднозначно интерпретируемые сведения об изменении костно-минерального обмена во время беременности [9, 14, 15, 18]. При этом работ, посвященных динамическому изучению костно-

минерального метаболизма у беременных с нормальной и сниженной ПКТ, мы не обнаружили.

Исходя из изложенного, целью исследования явились динамическое изучение минерального метаболизма в костной ткани в процессе гестации у беременных с нормальной и сниженной ПКТ, а также оценка эффективности коррекции выявленных нарушений у женщин, получавших Кальций-Д3 Никомед.

180 беременным при сроке 10—12 нед было проведено исследование ПКТ с помощью ультразвуковой денситометрии на приборе Omnisense-7000. Критериями включения в исследование явились наличие прогрессирующей беременности и отсутствие хронических экстрагенитальных заболеваний, которые могли отрицательно повлиять на состояние ПКТ.

Было проведено углубленное обследование 99 пациенток в I, II и III триместрах беременности, которые ретроспективно в зависимости от показателей ПКТ были разделены на 2 группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 50 беременных с нормальными показателями ПКТ; 2-ю (основную) группу составили 49 пациенток с остеопенией. С помощью метода слепой выборки в подгруппу 2А включены 29 беременных, которые в 10—12, 20—22 и 30—32 нед гестации получали Кальций-Д3 Никомед по 1 таблетке 2 раза в день (в каждой таблетке содержится 1250 мг карбоната кальция, эквивалентного 500 мг элементарного кальция, и 200 мг холекальциферола) в течение 7 нед, подгруппу 2Б составили 20 женщин с диагностированным остеопеническим синдромом, которые во время беременности не получали препараты кальция.

Специальные исследования проводились в обеих группах в сроки беременности 10—12, 20—22, 30—32 нед. Содержание общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора в сыворотке крови, экскрецию кальция и фосфора с мочой определяли с использованием фотометрического метода на биохимическом полуавтоматическом анализаторе электролитов с использованием стандартного набора реактивов.

Концентрацию общей щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови определяли с помощью кинетического УФ-анализа с использованием стандартного набора реактивов на биохимическом полуавтоматическом анализаторе электролитов.

Определение остеокальцина (ОК), паратиреоидного гормона (ПТГ) и β -изомера С-терминального телопептида коллагена I типа (β -CrossLaps) в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-набора на фотометрическом анализаторе.

Исследование ПКТ проводилось на ультразвуковом аппарате. Мы исследовали ПКТ в области средней части большеберцовой и дистальной трети лучевой костей.

Согласно рекомендациям ВОЗ, оценка состояния костной ткани проводилась по T-критерию. Отклонения менее чем на 1 SD трактуются как норма. Снижение

ПКТ на 1—2,5 SD расценивается как остеопения, более чем на 2,5 SD — как остеопороз.

Снижение ПКТ в I триместре беременности было выявлено у 49 из 180 пациенток, что составило 27,1%, т.е. остеопенический синдром был диагностирован практически у каждой четвертой беременной.

Возраст беременных контрольной и основной групп был сопоставим, составляя в среднем $27,6 \pm 0,53$ года в контрольной группе и $26,2 \pm 0,54$ года в основной; большая часть пациенток обеих групп были первородящими (64% — в 1-й группе, 69,4% — во 2-й). Мы не выявили зависимости между возрастом, наличием в анамнезе родов и состоянием ПКТ у обследованных беременных.

Становление менструальной функции у женщин обеих групп в среднем состоялось в 13 лет. Позднее менархе (15 лет и старше) встречалось одинаково часто в обеих группах: в 1-й группе — у 5 (10%) пациенток, во 2-й — у 6 (12,2%). Но при этом дисфункция яичников, в том числе аменорея, выявлялись достоверно чаще ($p \leq 0,05$) у женщин с остеопеническим синдромом. Таким образом, дисгормональные нарушения у пациенток основной группы могли неблагоприятно повлиять на ПКТ в период достижения максимального значения пика костной массы.

Анализ гормонально-зависимых гинекологических заболеваний показал, что миома матки небольших размеров и наружный эндометриоз встречались практически одинаково часто у беременных контрольной и основной групп (1-я группа — 6,0 и 4,0%, 2-я группа — 6,1 и 6,1% соответственно). Но доброкачественные новообразования яичников и бесплодие эндокринного генеза у пациенток основной группы отмечались в 1,8 раза чаще, чем в контрольной, что еще раз свидетельствует о влиянии гормонального статуса на формирование пика костной массы и состоянии ПКТ.

Соматический статус пациенток обеих групп был сопоставим. Наиболее часто, практически у каждой четвертой беременной, наблюдались заболевания желудочно-кишечного тракта: у 13 (26%) пациенток 1-й группы и у 11 (22,5%) — во 2-й. Заболевания почек без нарушения функции отмечались в анамнезе у беременных с нормальными показателями ПКТ (контрольная группа) в 1,8 раза чаще, чем в основной группе. Избыточная масса тела достоверно чаще ($p \leq 0,05$) наблюдалась у беременных с остеопеническим синдромом (32,7 и 18,0% соответственно).

Переломы конечностей в анамнезе встречались одинаково часто у беременных обеих групп: у 11 (22,0%) в 1-й группе и у 10 (20,4%) во 2-й. Однако при опросе 19 (38,8%) пациенток основной группы отмечали наследственный фактор переломов. У 84,0% беременных (16 из 19) они встречались по материнской линии, один случай перелома был зарегистрирован во время беременности матери пациентки. Таким образом, прослеживается наследственная связь между состоянием ПКТ беременных и их матерей. Известно, что одним из факторов риска развития остеопороза является курение. Мы не выявили снижение ПКТ у беременных с этой вредной привычкой: в обеих группах половина пациенток (48,0% в 1-й группе и 51,0% во 2-й) курили до беременности от 3 до 20 сигарет в день.

Клинический анализ течения I триместра беременности показал, что основным осложнением в обеих группах было наличие раннего токсикоза, который встречался у 32 (64,0%) пациенток 1-й группы и у 32 (65,3%) — 2-й группы. Угроза прерывания беременности отмечалась у каждой второй пациентки с нормальной и сниженной ПКТ. Во время беременности гиперандрогения была диагностирована практически у каждой второй пациентки как в контрольной группе (23, или 46,0%), так и в основной (23, или 46,9%).

Антифосфолипидный синдром также встречался одинаково часто в 1-й группе (20,0%), и во 2-й (18,4%).

При первом осмотре 77,6% пациенток основной группы предъявляли жалобы на неспецифические симптомы кальциевой недостаточности, проявляющиеся

в виде болей в костях, позвоночнике, парестезий, удорожных подергиваний и сведения икроножных мышц, обострения кариозной болезни зубов, ломкости ногтей, выпадения волос, что в 3,2 раза чаще ($p \leq 0,001$), чем в контрольной группе (24,0%).

Таким образом, проведенный клинико-анамнестический анализ позволяет заключить, что остеопенический синдром, диагностированный в I триместре беременности, является фоновым заболеванием, а не осложнением беременности.

Анализ течения II триместра беременности не выявил достоверных различий исследуемых

показателей в 1-й и 2-й группах.

Наиболее частым осложнением III триместра беременности была угроза преждевременных родов, которая наблюдалась практически у каждой третьей пациентки контрольной группы (16, или 32,0%) и группы с корригированной остеопенией (8, или 27,6%).

У беременных с низкой ПКТ, которые во время гестации не получали препараты кальция, угроза преждевременных родов встречалась чаще: у каждой второй

пациентки (10, или 50,0%). Водянка беременных и гестоз легкой степени тяжести у пациенток с остеопенией, независимо от приема препаратов кальция, наблюдались одинаково часто (2А подгруппа — 34,5%, 2Б подгруппа — 35,0%) и выявлялись в 1,6 раза чаще

чем в контрольной группе (22,0%). Гестоз средней и тяжелой степени выявлен не был. Число беременных с ФПН и СЗРП I степени достоверно не различалось в 1-й и 2-й группах (1-я группа — 26,0%, 2А подгруппа — 24,1%, 2Б подгруппа — 20,0%).

При беременности предъявляются особые требования к обмену кальция. Важную роль в изменении его гомеостаза играют увеличение объема внеклеточной жидкости, изменение белкового состава крови, увеличение клубочковой фильтрации и всасывания

кальция в кишечнике. Объем циркулирующей плазмы растет в течение всей беременности и сопряженная с этим процессом гемодилюция отражается на концентрации кальция в сыворотке крови [1].

Анализ полученных данных показал, что уровень общего кальция в сыворотке крови в I триместре беременности в контрольной группе составил в среднем $2,51 \pm 0,02$ ммоль/л и достоверно не отличался от показателей в основной группе ($2,52 \pm 0,02$ ммоль/л).

Содержание общего кальция в сыворотке крови достоверно снижалось к III триместру беременности во всех группах. В контрольной группе концентрация общего кальция в сыворотке крови в 30—32 нед беременности составила в среднем $2,35 \pm 0,02$ ммоль/л, достоверно отличаясь от показателей в I триместре беременности ($p \leq 0,001$). В основной группе были выявлены аналогичные изменения содержания общего кальция в сыворотке крови и наиболее низкая его концентрация в крови накануне родов была у беременных, не получавших терапию препаратами кальция ($2,27 \pm 0,04$ ммоль/л, $p \leq 0,01$).

Поскольку уровень общего кальция в сыворотке крови не отражает истинного количества биологически активного катиона, участвующего в обменных процессах, нами было проведено определение концентрации ионизированного кальция, результаты

которого представлены в табл. 1.

Уровень ионизированного кальция в сыворотке крови в 10—12 нед беременности был практически одинаковым во всех группах. Независимо от назначения препаратов кальция, во II триместре беременности содержание ионизированного кальция в сыворотке крови имело тенденцию к снижению во всех группах. Но при этом в группе пациенток, получавших препараты кальция, к 30—32-й неделе беременности наметилась тенденция к повышению его уровня в крови ($1,19 \pm 0,01$ ммоль/л), в то время как у беременных с некорригированной остеопенией концентрация ионизированного кальция в крови продолжала достоверно снижаться.

Таким образом, по мере прогрессирования беременности происходит снижение уровня общего и ионизированного кальция в сыворотке крови во всех группах, что свидетельствует об изменении гомеостаза кальция со II триместра беременности.

Содержание неорганического фосфора в сыворотке крови в контрольной и основной группах в I триместре беременности существенно не различалось, равняясь в среднем $1,20 \pm 0,02$ и

1,22±0,02 ммоль/л соответственно. В процессе беременности динамические изменения концентрации фосфора в контрольной группе и в группе беременных с корригированной остеопенией были однонаправленными: происходило достоверное его снижение к III триместру беременности до 1,13±0,02 ммоль/л ($p \leq 0,01$) в 1-й группе и до 1,12±0,04 ммоль/л ($p \leq 0,01$) в подгруппе 2А. У беременных с некорригированной остеопенией к III триместру беременности была выявлена тенденция к повышению содержания неорганического фосфора в сыворотке крови (в среднем 1,24±0,03 ммоль/л). Однако анализ отдельных показателей не всегда отражает изменения, происходящие в организме. Кроме того, метаболизм кальция и метаболизм фосфора тесно связаны между собой и взаимно влияют друг на друга.

Для понимания механизма изменений кальциевофосфорного обмена при беременности мы считаем более информативным проведение анализа кальциево-фосфорного соотношения, результаты которого представлены на рисунке.

В I триместре беременности величина этого показателя была практически одинаковой во всех группах (1-я группа — 2,09, подгруппа 2А — 2,07, 2Б — 2,07) и в контрольной группе незначительно изменялась в течение всей беременности. Независимо от назначения препаратов кальция, во II триместре беременности мы наблюдали снижение этого показателя в обеих основных группах (подгруппа 2А — 1,93, 2Б — 1,96). Но к 30—32-й неделе величина кальциево-фосфорного соотношения в группе беременных, получавших препараты кальция, увеличилась, приближаясь к исходным значениям (2,03), в то время как у беременных с некорригированной остеопенией этот показатель продолжал снижаться (1,83). Полученные нами данные свидетельствуют о нарушенных взаимоотношениях между содержанием кальция и фосфора в сыворотке крови у беременных с остеопенией и положительном влиянии препаратов кальция (Кальций-Д3 Никомед) на это соотношение.

Для изучения регуляции фосфорно-кальциевого обмена исследовалось содержание ПТГ в сыворотке крови у беременных с нормальной и сниженной ПКТ.

У пациенток контрольной и основной групп концентрация ПТГ в сыворотке крови в I триместре беременности в среднем равнялась 25,47±1,41 и 29,74±1,41 пг/мл соответственно, по мере прогрессирования беременности достоверно увеличивалась и достигая максимальных значений к III триместру беременности: 31,13±1,92 пг/мл, ($p \leq 0,05$) в 1-й группе и 39,06±2,38 пг/мл ($p \leq 0,001$) в подгруппе 2А. Повышение уровня ПТГ в ответ на снижение уровня кальция в крови оказывает компенсаторно-защитное действие, предупреждающее развитие кальциевой недостаточности в организме. В основной группе пациенток, не получавших препараты кальция, мы наблюдали абсолютно другую картину динамики ПТГ.

В I триместре беременности его уровень практически не отличался от аналогичного показателя в контрольной группе (29,74±1,76 пг/мл), в 20—22 нед беременности была отмечена тенденция к его снижению (24,26±3,02 пг/мл), а в III триместре содержание ПТГ в крови достигло исходных значений (30,12±3,38 пг/мл).

Снижение секреции ПТГ во II триместре беременности на фоне снижения уровней общего и ионизированного кальция еще больше нарушает кальциево-фосфорное равновесие и может привести к развитию гипокальциемии.

При снижении выработки ПТГ поддерживать концентрацию кальция во внеклеточной жидкости может только усиленная резорбция костной ткани, косвенным показателем которой является повышенная экскреция кальция с мочой.

Суточная экскреция кальция с мочой уже в I триместре у беременных с остеопеническим синдромом в среднем была достоверно выше (7,35±0,45 ммоль/л/24 ч, $p \leq 0,001$), чем в 1-й

группе ($5,29 \pm 0,33$ ммоль/л/24 ч).

В контрольной группе во II триместре потери кальция с мочой достоверно повышались ($7,25 \pm 0,45$ ммоль/л/24 ч, $p \leq 0,01$) и оставались практически без изменений к 30—32 нед беременности ($7,38 \pm 0,45$ ммоль/л/24 ч).

У беременных с остеопенией, независимо от приема препаратов кальция, во II триместре беременности происходило достоверное ($p \leq 0,05$) повышение суточной экскреции кальция с мочой (подгруппа 2А — $9,06 \pm 0,65$, 2Б — $8,71 \pm 0,78$ ммоль/л/24 ч), достигая максимальных значений к 30—32-й неделе у беременных, не получавших препараты кальция ($9,71 \pm 0,64$ ммоль/л/24 ч, $p \leq 0,01$).

В тоже время у пациенток с корригированной остеопенией потери кальция с мочой к III триместру уменьшались ($8,64 \pm 0,72$ ммоль/л/24 ч). Показатели суточной экскреции фосфора с мочой изменялись однонаправленно во всех группах: суточные потери фосфора

с мочой имели тенденцию к повышению во II триместре беременности (1-я группа — $27,56 \pm 1,64$, подгруппа 2А — $30,46 \pm 2,03$, 2Б — $29,20 \pm 2,70$ ммоль/л/24 ч) и возвращались к исходному уровню к 30—32-й неделе гестации (1-я группа — $26,12 \pm 1,56$, подгруппа 2А — $27,60 \pm 2,50$, 2Б — $27,01 \pm 2,30$ ммоль/л/24 ч).

Суммируя изложенное, можно заключить, что к III триместру беременности наиболее резкие изменения минерального обмена, выражающиеся в достоверном снижении уровня как общего, так и ионизированного кальция в сыворотке крови, а также достоверном увеличении экскреции кальция с мочой, наблюдаются в группе беременных, которые не получали препараты кальция для коррекции остеопении.

Концентрация ОК (маркер формирования костной ткани) в сыворотке крови изменялась однонаправленно у всех беременных: достоверно увеличивалась в III триместре беременности. На фоне активации формирования костной ткани с увеличением срока гестации уровень \square -CrossLaps (маркер резорбции костной ткани) изменялся также однонаправленно во всех группах, достоверно повышаясь к III триместру беременности

(табл. 2). Проведенный индивидуальный анализ показал, что к концу беременности у подавляющего большинства обследуемых пациенток (92% в контрольной

группе, 93 и 95% в основных подгруппах соответственно) происходила активация костного метаболизма.

При исследовании содержания общей ЩФ в сыворотке крови (маркер формирования костной ткани) отмечено достоверное ($p \leq 0,001$) повышение ее концентрации по мере увеличения срока беременности во всех группах (в 1-й группе в III триместре беременности

до $213,7 \pm 10,54$ ед/л, в подгруппе 2А в I триместре — $183,5 \pm 15,5$ ед/л, 2Б — $192,8 \pm 12,05$ ед/л соответственно). Однако мы считаем, что при беременности нельзя ориентироваться на ЩФ как маркер формирования костной ткани, так как плацента активно участвует в образовании ЩФ и ее концентрация во многом зависит от состояния плода [1].

Таким образом, проведенные исследования показали, что снижение концентрации общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора в сыворотке крови, увеличение экскреции кальция с мочой на фоне снижения процесса костеобразования было зарегистрировано уже во II триместре беременности во всех группах, в том числе в контрольной. Это означает, что у беременных с нормальной ПКТ происходит изменение костно-минерального метаболизма со II триместра беременности, что свидетельствует

о целесообразности проведения профилактической терапии препаратами кальция (Кальций-Д3 Никомед) беременным с 20 нед гестации (соблюдая те же сроки и продолжительность

применения препарата, что и при лечении беременных с остеопенией) при наличии жалоб на неспецифические симптомы кальциевой недостаточности: боли в костях, позвоночнике, парестезии, судорожные подергивания и сведение икроножных мышц, обострение кариозной болезни зубов, ломкость ногтей, выпадение волос.

Результаты исследования состояния ПКТ показали, что у беременных контрольной группы с увеличением срока беременности была выявлена тенденция к снижению ПКТ в обеих исследуемых костях, показатели которой перед родами оставались в пределах референсных значений (табл. 3).

Остеопения, диагностированная в I триместре, независимо от назначения препаратов кальция, сохранялась в процессе беременности. У пациенток с корригированной остеопенией к III триместру беременности было выявлено замедление костной массы потерь как в лучевой (I триместр: $-1,61 \pm 0,11$ SD, III триместр: $-1,59 \pm 0,17$ SD), так и в большеберцовой костях (I триместр: $-1,59 \pm 0,11$ SD, III триместр: $-1,71 \pm 0,18$ SD). В то же время у пациенток с некорригированной остеопенией было выявлено достоверное снижение ПКТ в большеберцовой кости к III триместру беременности (I триместр: $-1,59 \pm 0,11$ SD, III триместр: $-2,03 \pm 0,20$ SD, $p \leq 0,05$).

Проведенный анализ показал, что перед родами у беременных с низкой ПКТ выявлена тесная положительная корреляционная связь между уровнем общего кальция ($r = 0,99$, $p \leq 0,001$ в подгруппе 2А, $r = 0,63$, $p \leq 0,05$ в подгруппе 2Б), ионизированного кальция ($r = 0,99$, $p \leq 0,001$ в подгруппе 2А, $r = 0,92$, $p \leq 0,001$ в подгруппе 2Б) в сыворотке крови и показателями ПКТ, что свидетельствует о влиянии кальция на прочность костной ткани. Отмечена также высоко достоверная отрицательная корреляция между уровнем \square -CrossLaps в сыворотке крови и ПКТ ($r = -0,90$, $p \leq 0,01$ в подгруппе 2А, $r = -0,95$, $p \leq 0,01$ в подгруппе 2Б).

Анализ жалоб на неспецифические симптомы кальциевой недостаточности во время беременности показал, что по мере прогрессирования беременности у пациенток контрольной группы клинически усиливались симптомы кальциевой недостаточности: в 10—12 нед беременности их предъявляли 24,0% женщин, а в 30—32-й неделе — 60,0%, несмотря на то что показатели ПКТ находились в пределах референсных значений.

В то же время у беременных с корригированной остеопенией жалобы на неспецифические симптомы кальциевой недостаточности в процессе гестации уменьшались. Исходно предъявляли жалобы 77,6% беременных, а к концу беременности — 51,7% пациенток.

При этом у 5 (17,2%) беременных к III триместру беременности неспецифические симптомы кальциевой недостаточности полностью купировались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Под ред. Г.М. Савельевой М: Медицина 2000; 816.
2. Гадиева Ф.Г. Акуш и гин 2001; 1: 11—13.
3. Морэ Л. Матер. 14-го Европ. конгр. гин. и акуш. Испания. Гранада 1999; 43.
4. Соколова М.Ю. Гинекология 2004; 5: 5: 268—270.
5. Струков В.И., Радченко Л.Г., Камардина Л.В. Матер. Рос. конгр. по остеопорозу. Ярославль: Литера — М 2003; 95.
6. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Леч врач 2002; 9:

26—30.

7. Щербавская Э.А. Комбинация карбоната кальция и холекальциферола в профилактике и лечении нарушений кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток 2001; 24.
8. Arden N.K., Major P., Poole J.R. et al. QJM 2002; 95: 1: 15—21.
9. Black A.J., Reid R., Reid D.M. et al. J Bone Miner Res 2003; 18: 1: 167—171.
10. Hsu S.C., Levine M.A. Semin Neonatal 2004; 9: 1: 23—36.
11. Jones G., Riley M.D., Dwyer T. Eur J Clin Nutr 2000; 54: 10: 749—756.
12. Li H., Hou S., Wang L. et al. Wei Sheng Yan Jiu 2003; 32: 5: 443—446.
13. Namgung R., Tsang R.C. Clin Chim Acta 2003; 333: 1: 1—11.
14. O'Brien K.O., Nathanson M.S., Mancini J. et al. Am J Clin Nutr 2003; 78: 6: 1188—1193.
15. Oliveri B., Parisi M.S., Zeni S. et al. Nutrition 2004; 20: 2: 235—240.
16. Pluskiewicz W., Drozdowska B., Stolecki M. Osteoporosis Int 2002; 13: 6: 519.
17. Wysolmerski J.J. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2002; 7: 3: 267—276.
18. Zeni S.N., Ortela Soler C.R., Lazzari A. et al. Bone 2003; 33: 4: 606—613.