

# Профілактика остеопорозу: актуальні патогенетичні аспекти. Можливості застосування комбінованих кальцієвмісних засобів

Л. С. Бабінець

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Остеопороз (ОП) є глобальною проблемою системи охорони здоров'я, що характеризується зниженням міцності кісток і підвищеним ризиком переломів.

У статті здійснено огляд сучасних доказових даних щодо розвитку остеопенії та ОП, раннього виявлення та діагностики кісткових порушень, а також щодо можливостей і доцільності нутритивної підтримки кісткової тканини.

Систематичні огляди засвідчують, що близько 20% дорослого населення світу відповідають критеріям ОП, а до 40% – мають остеопенію, що є попереднім етапом розвитку захворювання. Прийом кальцію та вітаміну D може сприяти зниженню ризику переломів і падінь. Кальцію гідроксипатит (ГАП) може бути раціональним вибором для підтримки кісток завдяки фізіологічному нутрієнтному профілю, що сприяє збереженню їхньої мінеральної щільності. Дослідження щодо застосування ГАП свідчать про його значний потенціал.

**Висновки.** Рання діагностика, оцінка факторів ризику та комплексний підхід до ведення пацієнтів є ключовими чинниками зниження впливу ОП на здоров'я населення. Адекватне надходження кальцію, вітамінів D і K, а також білка є важливою складовою підтримки нормального метаболізму кісткової тканини.

**Ключові слова:** остеопороз, остеопенія, гідроксипатит кальцію, вітамін D, вітамін K.

## Prevention of osteoporosis: current pathogenetic aspects. Possibilities of combined calcium-containing products use

L. S. Babinets

Osteoporosis (OP) is a global public health problem which is characterized by reduced bone strength and an increased risk of fractures.

This article reviews the current evidence about the development of osteopenia and OP, early detection and diagnosis of bone disorders, as well as the possibilities and appropriateness of nutritional support for bone tissue.

Systematic reviews show that approximately 20% of the adult population meet the criteria for OP, and up to 40% – have osteopenia, which is a preliminary stage of the disease. Calcium and vitamin D supplementation may be associated with a reduced risk of fractures and falls. Calcium hydroxyapatite (HA) may represent a rational option for bone support due to its physiological nutrient profile supporting the maintenance of bone mineral density. Studies on the use of HA indicate great promise.

**Conclusions.** Early diagnosis, assessment of risk factors, and a comprehensive approach to patient management are key factors in reducing the impact of OP on population health. Adequate intake of calcium, vitamins D and K, and protein is an essential component of maintaining normal bone metabolism.

**Keywords:** osteoporosis, osteopenia, calcium hydroxyapatite, vitamin D, vitamin K.

Остеопороз (ОП) є глобальною проблемою системи охорони здоров'я, що характеризується зниженням міцності кісток і підвищеним ризиком переломів. Систематичні огляди засвідчують, що близько 20% дорослого населення відповідають критеріям ОП, а до 40% мають остеопенію, що є попереднім етапом розвитку захворювання [1]. Це вказує не лише на поширеність, а й на значний контингент осіб із ризиком прогресування до тяжких форм за відсутності своєчасної діагностики та втручання.

Важливим є той факт, що, за даними багатьох дослідників, ОП та інші нозології порушення кісткової тканини (КТ) є чутливими індикаторами патології інших органів, насамперед обмінних і ендокринних. До таких станів належать цукровий діабет, хронічний панкреатит, ревматоїдний артрит, гіпотиреоз та інші

захворювання [2–6]. Згідно з уявленнями багатьох дослідників, скелет людини є не лише опорним органом, а й найбільшим резервом мінеральних речовин і найважливішим регулятором мінерального обміну. КТ є високочутливою до ендогенних та екзогенних впливів. Кісткові клітини характеризуються високою метаболічною активністю та забезпечують складні біохімічні процеси синтезу й розпаду за участю біологічних каталізаторів і ферментів [5]. У нормі КТ постійно перебуває в стані оновлення та ремоделювання під контролем гормональної системи; при цьому вчені-ендокринологи виокремлюють дві форми ОП – з високим і низьким рівнем кісткового обміну [6].

Таким чином, ОП – це системне захворювання скелета, яке характеризується низькою масою кістки й мікроструктурною перебудовою КТ, що призводить до

підвищеної крихкості кісток і, як наслідок, до зростання ризику переломів. З віком відбувається суттєве зниження зв'язувальної здатності організму до утримання кальцію (Ca) [1, 7].

За даними проєкту Global Burden of Disease, низька мінеральна щільність кісток (Low Bone Mineral Density – LBMD) асоціюється з мільйонами років життя, втрачених через інвалідність (Disability-Adjusted Life Years – DALY), і сотнями тисяч смертей щороку [7]. При цьому переломи, спричинені ОП, не лише ускладнюють життя пацієнтів, але й вимагають значних ресурсів для лікування, реабілітації та догляду, що створює суттєвий економічний і соціальний тягар для систем охорони здоров'я [1, 7]. З огляду на глобальну тенденцію до старіння населення та збільшення тривалості життя прогнозується подальше зростання кількості пацієнтів з ОП, що зумовлює необхідність впровадження ефективних стратегій ранньої діагностики й управління [8, 9].

Підступність ОП полягає в його безсимптомному перебігу, унаслідок чого перший перелом може бути єдиним раннім проявом хвороби. Це суттєво підвищує ризик повторних переломів, особливо зважаючи на те, що протягом 12–24 міс. після первинного перелому ймовірність повторного значно зростає [9, 10].

Ключовими ознаками «підступності» ОП є його латентний перебіг (більшість пацієнтів не відчувають симптомів до першого перелому), мікроархітектурний характер ураження КТ (кісткова структура слабшає поступово, що робить КТ крихкою навіть при нормальних рентгенологічних показниках), прогресування ОП після перелому (недостатнє обстеження та терапія після первинного перелому значно підвищують ризик повторного перелому). Отже, ОП є захворюванням із високим потенціалом прихованої шкоди, що потребує активного скринінгу навіть у безсимптомних пацієнтів. Життя з ОП пов'язане з постійним ризиком переломів, у тому числі атравматичних. У світі остеопоротичний перелом трапляється кожні 3 с. Кожна третя жінка і кожен п'ятий чоловік віком понад 50 років протягом життя зазнають остеопоротичного перелому. Після перелому шийки стегнової кістки до 20% пацієнтів помирають протягом наступних 6 міс., близько половини не можуть пересуватися без сторонньої допомоги, а третина втрачає здатність до самообслуговування. У жінок ризик перелому шийки стегна перевищує сумарний ризик раку молочної залози, яєчників і матки, а у чоловіків – ризик раку передміхурової залози [1, 7–10]. У процесі старіння кісткова маса зменшується, а кістка стає більш пористою. Надмірна втрата кісткової маси призводить до розвитку ОП, що підвищує ризик падінь і переломів, спричиняє зростання захворюваності та смертності, втрату незалежності й зниження якості життя. Встановлено, що споживання достатньої кількості кальцію та вітаміну D є необхідною умовою підтримання здоров'я кісток.

З огляду на зазначені особливості, забезпечення ранньої діагностики ОП має принципове значення. Сучасна діагностика об'єднує кількісну оцінку щільності кісток і клінічні фактори ризику, що дозволяє максимально точно ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком переломів.

Клінічними критеріями ОП визнано такі:

- 1) показник T-score (відносний показник мінеральної щільності КТ за даними двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії)  $\leq -2,5$  SD – ОП; від  $-1,0$  до  $-2,5$  SD – остеопенія;
- 2) наявність низькоенергетичного перелому – достатня підстава для встановлення діагнозу навіть при T-score  $> -2,5$ ;
- 3) 10-річний ризик переломів за моделлю FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool)  $\geq 20\%$  (залежно від країни) [9];
- 4) додаткові фактори ризику: вік, стать, спадковість переломів, прийом глюкокортикоїдів, ендокринні порушення, хронічні запальні хвороби, низька фізична активність, тютюнопаління, зловживання алкоголем [9, 10].

Для специфічних груп пацієнтів (наприклад, із хронічною хворобою нирок чи ревматологічними захворюваннями) до діагностики слід залучати мультидисциплінарну команду (нефролог, ревматолог, ендокринолог, ортопед), щоб врахувати особливості обміну мінералів і ремоделювання КТ [7–10].

Для ухвалення рішень щодо стану КТ пацієнтів проводять її оцінку за допомогою методів точної візуалізації щільності кісток. До них належать такі діагностичні методи:

- двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (ДРА) (Dual-energy X-ray Absorptiometry – DXA) – золотий стандарт оцінки щільності кістки хребта, шийки стегна та передпліччя. Відображає мінімальний рівень кісткової маси й дозволяє відстежувати ефективність лікування;
- кількісна комп'ютерна томографія (Quantitative Computed Tomography – QCT) – вимірює об'ємну щільність кістки (volumetric Bone Mineral Density – vBMD), особливо важливо для прогнозу компресійних переломів хребта. Тривимірне моделювання дає змогу точніше оцінювати структурну міцність;
- ультразвукова денситометрія (Quantitative Ultrasound) – швидкий скринінг щільності п'яткової кістки, менш точний ніж ДРА, але дозволяє ідентифікувати групу ризику для подальшого обстеження;
- опортуністична КТ зі штучним інтелектом (opportunistic QCT, використання наявних КТ-знімків для оцінки кісткової щільності) – аналіз уже виконаних КТ-знімків для оцінки ризику переломів. Штучний інтелект аналізує щільність КТ і структурні порушення. Дослідження показують, що цей метод ефективний для раннього виявлення пацієнтів із високим ризиком [11];
- біохімічні маркери кісткового ремоделювання – остеокальцин, С-телепептид (C-terminal telopeptide of type I collagen – CTX) та інші – використовуються для оцінки динаміки кісткового обміну, прогнозування швидкості прогресування ОП та ефективності лікування [1].

Урахування результатів повного обстеження пацієнта з ураженням КТ у бік ОП дає змогу визначити правильну тактику ведення з огляду на можливі наслідки й

ускладнення, у тому числі клінічні та функціональні. Слід пам'ятати про такі довгострокові ризики:

- підвищення смертності після переломів: повторний перелом асоціюється зі зростанням ризику смерті як у чоловіків, так і жінок (коефіцієнт ризику – Hazard Ratio (HR) 1,53–1,80) [12];
- вертебральні компресійні переломи: часто мають безсимптомний перебіг, однак призводять до зниження фізичної активності та здатності до самообслуговування (HR ~ 1,23) [13];
- пацієнти з ОП і хронічним обструктивним захворюванням легень: вертебральні переломи можуть знижувати показники FEV<sub>1</sub> (Forced Expiratory Volume in 1 second – об'єм форсованого видиху за 1 с) та FVC (Forced Vital Capacity – форсована життєва ємність легень), що підвищує ризик смертності (ймовірність – Odds Ratio (OR) ≈ 2,4) [14].

Клінічними проявами морбідності при ОП є такі стани:

- хронічний біль, обмеження рухливості, втрата автономності [15];
- повторні переломи, що збільшують ризик інвалідизації й суттєво погіршують якість життя;
- деформації хребта (кіфоз), які можуть призводити до порушень функції дихальної та серцево-судинної систем.

До соціальних і психоемоційних наслідків належать втрата самостійності, ізоляція, депресивні прояви, зниження здатності до професійної та побутової діяльності.

ОП має суттєву економічну значущість, оскільки лікування переломів, реабілітація та догляд за пацієнтами потребують значних фінансових витрат. Крім того, недостатня профілактика після первинного перелому значно збільшує економічний тягар для систем охорони здоров'я [15, 16].

Відновне лікування та профілактику ОП доцільно здійснювати відповідно до Європейських рекомендацій із профілактики ОП [17].

Жінкам у постменопаузі та чоловікам віком ≥ 50 років із встановленим ОП або підвищеним ризиком переломів і крихкості кісток рекомендується дотримання таких положень:

1. Рациональне, збалансоване харчування з достатнім вмістом поживних речовин.
2. Достатнє споживання кальцію (мінімум 700 мг на добу, оптимально – 800–1000 мг), переважно з їжею або за потреби у формі добавок.
3. Надходження вітаміну D з їжею або вживання добавок вітаміну D щонайменше 800 міжнародних одиниць (МО)/день за наявності недостатності вітаміну D або факторів ризику її розвитку. Особи, які перебувають вдома або в стаціонарних чи медичних закладах, частіше потребують додаткового прийому добавок кальцію та вітаміну D для досягнення рекомендованого рівня споживання.
4. Поєднання регулярних фізичних вправ із навантаженням та вправ для зміцнення м'язів, адаптованих відповідно до потреб і можливостей кожного пацієнта.
5. Поради щодо відмови від тютюнопаління, якщо людина є курцем.

6. Поради щодо обмеження споживання алкоголю до ≤ 2 одиниць/день.

7. Оцінку ймовірності ризику падінь слід проводити всім пацієнтам з ОП та переломами, спричиненими крихкістю кісток; тим, хто перебуває в групі ризику, слід пропонувати програми вправ для покращення рівноваги та/або комбіновані протоколи тренувань [17, 18].

На кожному етапі життя достатнє споживання з їжею ключових поживних речовин для кісток – кальцію, вітаміну D і білка – сприяє підтримці здоров'я кісток і зниженню ризику ОП та переломів у майбутньому [18]. Харчові джерела кальцію є пріоритетними; добавки кальцію доцільно вживати лише особам із недостатнім надходженням кальцію з раціону та високим ризиком ОП.

Пацієнтам, які отримують терапію з метою захисту КТ, зазвичай рекомендують комбіновані добавки кальцію (0,5–1,2 г/добу) та вітаміну D (400–800 МО/добу), оскільки більшість рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності втручань базуються на одночасному прийомі добавок кальцію та вітаміну D [19]. Комбінація кальцію та вітаміну D може зменшувати вторинний гіперпаратиреоз і знижувати ризик перелому проксимального відділу стегнової кістки, особливо в осіб літнього віку, які проживають у закладах для людей похилого віку [20, 21]. У 6 дослідженнях, включених до метааналізу [21], ризик перелому стегна становив 0,61 (95% довірчий інтервал [0,46–0,62]) при прийомі добавок кальцію та вітаміну D. Натомість нещодавній метааналіз не виявив зниження ризику переломів у літніх людей, які проживають у громаді та отримують кальцій, вітамін D або їхню комбінацію [22]. Останній метааналіз включав 7 досліджень, з яких лише 3 перетиналися з аналізом [21]. Дискусії щодо кальцію посилюються результатами метааналізу, який показав, що вживання добавок кальцію без одночасного прийому вітаміну D пов'язано зі збільшенням ризику інфаркту міокарда приблизно на 30% [23]. Добавки вітаміну D самі по собі можуть знижувати ризик переломів і падінь за умови вживання в дозі понад 700 МО [24, 25].

Молочні продукти є джерелом як білка, так і кальцію: 1 л молока містить приблизно 32 г білка та 1200 мг кальцію. Частина молочних продуктів збагачується кальцієм та/або вітаміном D. Їх споживання знижує рівень паратгормону, підвищує концентрацію інсуліноподібного фактора росту-1 (Insulin-like Growth Factor-1) та знижує маркери резорбції кісток [26]. Споживання молочних продуктів асоціюється з вищою міцністю кісток як у чоловіків, так і у жінок [27]. У чоловіків і жінок старшого віку у США більше споживання молока пов'язане з нижчим ризиком перелому стегна. Таким чином, збагачені кальцієм і вітаміном D молочні продукти (йогурт, молоко), що забезпечують щонайменше 40% від рекомендованої добової норми кальцію (400 мг) та 200 МО вітаміну D на порцію, є цінним варіантом для задоволення потреб осіб похилого віку.

З огляду на зазначене вище слід зазначити:

- 1) прийом добавок кальцію та вітаміну D може сприяти незначному зниженню ризику переломів, хоча втручання на рівні населення не було доведено як ефективна стратегія охорони здоров'я;

- 2) добавки лише кальцію не знижують ризик переломів;
- 3) побічними ефектами прийому добавок кальцію є утворення ниркових каменів і поява шлунково-кишкових симптомів;
- 4) добавки вітаміну D, а не кальцію можуть знизити ризик падінь;
- 5) підвищений серцево-судинний ризик внаслідок прийому добавок кальцію не цілком переконливо, але підтверджується сучасними дослідженнями.

Важливо визначитися, які солі кальцію є найбільш доцільними для прийому. Відомо, що **кальцію карбонат (CaCO<sub>3</sub>)** є однією з найпоширеніших форм добавок кальцію, що містить близько 40% елементного кальцію. Для адекватної абсорбції потребує достатньої кислотності шлунка, тому його рекомендовано приймати з їжею. Карбонат є дешевим і у великих дозах забезпечує значну кількість елементного кальцію [28]. Однак він має низку недоліків: може викликати шлунково-кишкові побічні ефекти (закрепи, метеоризм) [29]. Великі дози можуть асоціюватися з підвищеним ризиком серцево-судинних подій (атеросклерозу та кальцифікації судин), що часто пов'язано з різким і значним підвищенням рівня кальцію в сироватці крові (гіперкальціємією) [30]. Також у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунка (наприклад, після гастректомії або при прийомі інгібіторів протонної помпи) ефективність всмоктування може бути знижена [31]. Тому рекомендовано не перевищувати 500–600 мг елементного кальцію за 1 прийом для оптимальної абсорбції [28].

**Кальцію цитрат (Ca citrate)** рекомендується міжнародними гайдлайнами (NOF, Endocrine Society) при ОП. Містить лише 21% елементного кальцію, проте має кращу розчинність при меншій кислотності шлунка. Абсорбція кальцію з цитрату приблизно на 22–27% вища, ніж із карбонату. Він забезпечує стабільне підвищення мінеральної щільності КТ, особливо в комбінації з вітаміном D. Цитрат менш залежний від кислотності шлунка, тому є кращим варіантом для осіб із гіпоацидністю або тих, хто приймає антациди або інгібітори шлункової кислоти [29]. Однак на 1 таблетку цитрату припадає менша кількість елементного кальцію, що потребує більших таблеток або більшої їх кількості. Вартість зазвичай вища, ніж у карбонату [29–31].

Серед менш поширених, але перспективних форм солей кальцію дослідниками й клініцистами застосовуються також такі препарати кальцію. **Цитрат малат (Ca Citrate Malate – ССМ)** – комплексна сіль кальцію, що забезпечує високу водорозчинність та хорошу біодоступність [32]. Абсорбція кальцію з ССМ значно вища, ніж із трикальційфосфату або лактату [33]. ССМ підтримує кісткову масу у дітей та дорослих, зокрема у жінок у постменопаузальний період [34]. Добре всмоктується незалежно від прийому їжі [35]. Водночас характеризується надзвичайно високою вартістю, складністю виробництва та потребує додаткових досліджень нових варіантів [35]. **Кальцію лізинат** має дуже високу біодоступність і сприяє покращенню мінеральної щільності кістки, що є клінічно доведеним. Менш поширений на ринку, потребує більше досліджень безпеки й ефективності в різних групах [36]. **Кальцію глюкогеп-**

**тонат** відзначається високою розчинністю та доброю переносимістю. Менш популярний, проте може бути ефективним для осіб із порушенням когнання. Містить низький відсоток елементного кальцію (~ 8,2%), тому потребує застосування великих доз або об'єму [37]. Розглядаються також **постбіотичні/мікробіологічні інноваційні форми кальцію (LAB/SC)**, інтегровані в *Lactobacillus* або *Saccharomyces cerevisiae*. Вони характеризуються високою біодоступністю, потенційно вищою порівняно з цитратом, доброю переносимістю та відсутністю серйозних побічних ефектів. Додатково відзначається позитивний вплив на мікробіом. Однак це нові форми, які потребують подальших довгострокових досліджень і стандартизації виробництва [38].

**Гідроксиапатит кальцію (ГАП)** за хімічною структурою Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> – мінеральна форма, близька до природного складу кістки. ГАП забезпечує менш виражене підвищення кальцію в сироватці крові, що потенційно знижує ризик судинних і ниркових ускладнень. На відміну від карбонату кальцію, ГАП містить кальцій та фосфор у природному співвідношенні (2:1), що забезпечує його вищу засвоюваність і ефективність для підтримки структури скелета. ГАП вважається однією з найефективніших форм для профілактики та лікування ОП завдяки своїй структурі, яка максимально наближена до складу людської кістки. Основними перевагами порівняно з традиційними солями (карбонатом або цитратом) є вища ефективність у збереженні щільності КТ. Метааналізи та клінічні дослідження останніх років підтверджують, що ГАП значно ефективніше запобігає зменшенню мінеральної щільності КТ. В одному з досліджень група, що приймала ГАП, показала зменшення щільності лише на 0,8%, тоді як група карбонату кальцію – на 1,8% за той самий період [39]. На відміну від цитрату і карбонату, ГАП часто демонструє кращі результати завдяки вмісту колагену I типу та неколагенових білків (зокрема остеокальцину, факторів росту), що сприяють анаболічному ефекту на КТ. У дослідженні за участю жінок похилого віку прийом 1 г/добу кальцію у формі ГАП меншою мірою підвищував рівень іонізованого кальцію, ніж традиційні форми (цитрат/карбонат), проте значно знижував маркери руйнування кістки (зокрема С-телопептид), що свідчить про високу метаболічну активність [40]. На відміну від чистих солей кальцію, ГАП містить не лише мінерали, а й органічні компоненти – колаген та протеїни, що стимулюють ріст кісткових клітин (остеобластів), а також фосфор, наявний у природному співвідношенні 2:1 до кальцію, що є критично важливим для правильної ремінералізації. ГАП характеризується високим профілем безпеки для серцево-судинної системи: традиційні добавки кальцію (особливо карбонат) можуть спричинити різкі «стрибки» рівня кальцію в крові, що пов'язують із ризиком кальцифікації судин, а ГАП засвоюється поступово, не спричиняючи різкої гіперкальціємії, що робить його безпечнішим для серця та нирок. ГАП має здатність не лише слугувати «будівельним матеріалом» (остеоіндукція), а й стимулювати формування власних нових клітин КТ (остеоіндукція). Препарати на основі ГАП зазвичай краще переносяться пацієнтами та рідше спричиняють побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) порівняно

з карбонатом кальцію. Саме тому для тривалої профілактики ОП ГАП є кращим вибором завдяки кращому біологічному профілю, вищій ефективності в підтримці мінеральної щільності КТ та нижчому ризику серцево-судинних ускладнень. Дослідження щодо застосування ГАП свідчать про його значний потенціал [39, 40].

Клінічна практика і наукові дослідження підтверджують доцільність прийому вітамінів D і K, а також мінералів, інших макро- та мікронутрієнтів для посилення ефективності засвоєння солей кальцію з метою профілактики ОП. Вітаміни D і K є жиророзчинними й відіграють ключову роль у метаболізмі кальцію. Вітамін D сприяє синтезу вітаміну K-залежних білків, які потребують вітаміну K для карбоксилювання та належного функціонування.

Метою цього огляду є узагальнення наявних доказів синергетичної взаємодії між вітамінами D і K для здоров'я кісток і серцево-судинної системи. Дослідження на тваринах та людях демонструють, що оптимальні концентрації обох вітамінів корисні для здоров'я кісток і серцево-судинної системи, що підтверджується генетичними, молекулярними, клітинними й клінічними дослідженнями на пацієнтах. Більшість клінічних випробувань вивчали взаємодію добавок вітамінів D і K зі станом КТ у жінок у постменопаузі. Невелика кількість інтервенційних випробувань вивчали взаємодію добавок вітамінів D і K із серцево-судинними наслідками [41]. Ці обмежені дослідження вказують на те, що комбіноване застосування може бути корисним для серцево-судинного здоров'я. Поточні дані підтверджують припущення, що поєднане вживання вітамінів D і K може бути ефективнішим, ніж їхнє ізольоване споживання, для підтримки здоров'я кісток на тлі серцево-судинних змін. Оскільки накопичується дедалі більше фактів щодо ефективності комбінації вітамінів D і K, це дає підставу для урахування необхідності цього поєднання нутрієнтів при формуванні здорового харчування, включно з різноманітними продуктами, як-от овочами та ферментованими молочними продуктами, що необхідно для здоров'я кісток і серцево-судинної системи.

У світі значній частині населення призначають додатковий прийом вітаміну D та кальцію. В Європі, залежно від країни та статі, від 1 до 66% дорослого населення вживають добавки вітаміну D [41, 42]. Протягом останнього десятиліття пропагується значне збільшення кількості добавок вітаміну D для відновлення концентрації 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) і вважається безпечним у кількості до 4000 МО на добу [43, 44]. Водночас дані щодо довготривалого прийому високих доз вітаміну D залишаються обмеженими [43–45].

**Вітамін D** – це вітамін, який може надходити з їжею (жирна риба, молочні продукти, яйця), однак основна його кількість синтезується шкірою людини під впливом сонячного світла. У печінці вітамін D гідроксильється до 25(OH)D – основного циркулюючого метаболіту вітаміну D, який вимірюється для оцінки та класифікації статусу вітаміну D. Циркулюючий 25(OH)D далі метаболізується нирками для повної біологічної активності до його найактивнішої форми – 1,25-дигідроксивітаміну D (1,25(OH)D), відомого як кальцитріол. Кальцитріол також може утворюватися ендогенно шляхом поза-

ниркової продукції через периферичну 1 $\alpha$ -гідроксилазу та позитивно впливати на імунну функцію та протираксову активність [46–48]. Вітамін D відіграє провідну роль у регуляції метаболізму кальцію, підвищуючи його абсорбцію в кишечнику [49]. Численні дані свідчать про доцільність прийому добавок вітаміну D для профілактики падінь і переломів [50, 51]; водночас існують повідомлення про можливе відкладення солей кальцію в судинах та інші потенційні побічні ефекти [45, 52–55].

**Вітамін K** – ще один жиророзчинний вітамін, представлений двома формами: вітамін K<sub>1</sub> (філохінон), який міститься переважно в зелених листових овочах, та K<sub>2</sub> (менахінон), який міститься переважно у ферментованих молочних продуктах і синтезується молочнокислими бактеріями в кишечнику [56]. Запаси вітаміну K в організмі обмежені, проте вони можуть бути частково перероблені [57]. Вітамін K<sub>1</sub> транспортується переважно до печінки, регулюючи вироблення факторів згортання крові, тоді як вітамін K<sub>2</sub> транспортується до позапечінкових тканин (кістки та судинна стінка), регулюючи активність матричного Gla (Gamma-carboxyglutamic acid)-білка (Matrix Gla Protein – MGP) та остеокальцину (кісткового Gla-білка) – основних вітамінів K-залежних білків. Для належного функціонування цих білків необхідне карбоксилювання за участю вітаміну K. Якщо концентрація вітаміну K у крові недостатня, більша частина MGP та остеокальцину залишається некарбоксильованою, що пов'язано з несприятливими наслідками, як-от серцево-судинними захворюваннями й ОП [58]. Поточна рекомендація щодо споживання вітаміну K<sub>1</sub> становить 70 мкг /добу для дорослих, що визначається як адекватне споживання [62]. Ця кількість базується виключно на підтримці функції згортання крові та може бути недостатньою для оптимального карбоксилювання інших вітамінів K-залежних білків, які потребують більшої кількості вітаміну K [59].

Роль вітаміну K у підтриманні здоров'я серцево-судинної системи вивчалася переважно ізольовано [60], проте дедалі більше доказів свідчать про його синергетичний ефект у поєднанні з вітаміном D [61–66]. Вітамін D стимулює синтез вітамінів K-залежних білків, що було продемонстровано в експериментальних дослідженнях на щурах P. Karl et al. ще в 1985 р. [67]. Ці висновки неможливо пояснити сучасним розумінням біохімічної ролі вітаміну K, але вони свідчать про те, що вітамін D може чинити вплив на вітамін K-залежні білки [68]. Основна увага дослідників щодо синергетичної дії цих вітамінів приділяється загальній популяції та включає обсерваційні дослідження, в яких вивчали статус як вітаміну D, так і вітаміну K, з вимірюваннями результатів, а також дослідження добавок, в яких призначалися вітаміни D і K.

У 2005 р. J. Iwamoto et al. визнали, що вітамін K<sub>2</sub> має властивості, які запобігають розвитку ОП, що спонукало їх до подальших досліджень цього процесу. Це дослідження на тваринах вивчало механізм, який дає змогу менахінону діяти як антиоксидант, споріднений за дією естрогену, шляхом порівняння старших самок щурів із молодшими. На відміну від більшості попередніх досліджень не виявило впливу на рівень остеокальцину в сироватці крові, що свідчить про те, що мінералізація

кісток не збільшилася. Це поставило під сумнів, чи є вітамін К<sub>2</sub> корисним у лікуванні ОП і чи здатний він запобігти виникненню переломів на ранніх стадіях ОП, як повідомляли інші дослідники [69, 70]. Однак значення цього дослідження є невизначеним, оскільки воно проводилося на тваринах, а не на людях.

Взаємодія між вітамінами D і K розглядається в курсі здоров'я серцево-судинної системи, окрім здоров'я кісток. MGP – судинний маркер статусу вітаміну K – потребує карбоксилювання  $\gamma$ -глутамату для пригнічення судинної кальцифікації [71, 72]. В експериментальній моделі на щурах варфарин вводили для індукції дефіциту вітаміну K, що спричинило артеріальну кальцифікацію, яка прискорювалася при введенні токсичних доз вітаміну D та призвело до передчасної смерті [73]. У чеському перехресному дослідженні MONICA було встановлено, що суб'єкти в найвищому квартилі дефосфорильованого-некарбоксилюваного (dephosphorylated-uncarboxylated) MGP (dp-ucMGP) та найнижчому квартилі концентрацій 25(OH)D мали найвищу швидкість пульсової хвилі у здорових дорослих осіб середнього віку [74]. Крім того, досліджувалася потенційна взаємодія між статусом вітаміну K і поліморфізмами рецепторів вітаміну D. Швидкість пульсової хвилі була вищою зі збільшенням кількості поліморфізмів алеля G, а найвищою у верхньому квартилі dp-ucMGP – для генотипу рецептора вітаміну D GG. Результати нідерландського проспективного когортного дослідження свідчать про те, що поєднання низького рівня вітаміну D < 50 ммоль/л та низького рівня K  $\geq$  323 ммоль/л dp-ucMGP було пов'язане з підвищенням систолічного та діастолічного артеріального тиску та виникненням гіпертензії після 6 років спостереження [75]. Дотепер жодне дослідження не вивчало поєднання оптимального статусу вітамінів D і K у зв'язку з кальцифікацією коронарних артерій і серцево-судинними подіями після тривалого спостереження. Це надало б цінну інформацію про те, чи беруть участь вітаміни D і K у розвитку серцево-судинних захворювань. Дотепер було проведено 2 дослідження за участю здорових людей, які вивчали комбінований вплив вітамінів D і K на функцію судин та кальцифікацію [75, 76]. У жінок у постменопаузальний період після 3 років прийому добавок (1000 мкг/добу вітаміну K<sub>1</sub> + 320 МО вітаміну D) у групі комбінованого прийому вітамінів D + K зберігалися характеристики стінки судин сонної артерії, тоді як у контрольній групі та групі, що отримувала лише вітамін D, їх стан значно погіршився протягом 3 років спостереження [75]. Водночас статус вітаміну K не вимірювався як маркер дотримання режиму лікування з метою дослідження імовірних наслідків прийому добавок. Крім того, у 3-річному подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні за участю чоловіків і жінок літнього віку без клінічних ознак серцево-судинних захворювань щоденне додаткове вживання вітаміну K у кількостях, досяжних завдяки високому споживанню зелених листових овочів з їжею (500 мкг/добу) у поєднанні з 600 мг карбонату кальцію та 10 мкг (400 МО) вітаміну D не призвело до зниження прогресування кальцифікації коронарних артерій, оціненої за допомогою комп'ютерної томографії, порівняно з групою кальцію + вітаміну D. У

підгруповому аналізі учасників із високою прихильністю до лікування ( $\geq$  85%) у групі вітаміну K у поєднанні з кальцієм та вітаміном D спостерігалася менш виражене прогресування кальцифікації коронарних артерій, ніж у групі кальцію та вітаміну D окремо [76], при цьому статус карбоксилювання MGP не визначався. Ці дані є гіпотетичними, і для уточнення механізму необхідні подальші дослідження. Однак зрозуміло, що запобігання кальцифікації при проведенні лікування солями кальцію є важливим чинником, який необхідно враховувати при формуванні ефективних і безпечних комбінованих добавок для профілактики ОП.

Кальцифікація – це синдром, що характеризується кальцифікацією кровоносних судин, коагулопатією та некрозом шкіри. Він спостерігається переважно у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, однак може виникати й за відсутності ниркової недостатності. Застосування антагоністів вітаміну K може зумовлювати його розвиток [77–81]. Синдром може спричинити значну захворюваність і смертність. Однак слід визнати, що термін «кальцифікація» стосується гетерогенного розладу, який характеризується некрозом м'яких тканин і судин, а також клінічною картиною від легкої до тяжкої. Основні причини кальцифікації недостатньо вивчені, проте повідомляється про фактори ризику, що включають жіночу стать, ожиріння, підвищений рівень фосфату кальцію, вживання варфарину і похідних вітаміну D, наприклад, кальцитріолу, кальцієвих сполучних речовин або системних стероїдів, низьку концентрацію альбуміну в крові та цукровий діабет 2-го типу [81].

Нещодавнє дослідження серед пацієнтів на гемодіалізі з кальцифікацією продемонструвало вищі концентрації некарбоксилюваного MGP у плазмі крові порівняно з контрольною групою (не на діалізі), що свідчить про роль MGP у патофізіології кальцифікації. Частка загального карбоксилюваного MGP також була нижчою у пацієнтів із кальцифікацією, ніж у контрольній групі. Зниження відносної концентрації карбоксилюваного MGP, спричинене дефіцитом вітаміну K, може відігравати певну роль у патогенезі кальцифікації [81]. Це може бути додатково опосередковано комбінованим застосуванням похідних вітаміну D і варфарину. Крім того, інше дослідження показало, що застосування антагоністів вітаміну K спричиняє розвиток кальцифікації в термінальній стадії ниркової недостатності [78]. Існує нагальна потреба в додаткових дослідженнях щодо комбінованої ролі застосування антагоністів вітаміну K та вітаміну D для здоров'я кісток і серцево-судинної системи.

Враховуючи все зазначене, можна стверджувати про необхідність збалансованого підходу щодо підбору засобів профілактики й відновного лікування пацієнтів з ОП та остеопенією, особливо на тлі коморбідних захворювань [17, 82–84].

На українському фармацевтичному ринку представлено достатню кількість лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять кальцій та вітаміни.

Прикладом вдалого збалансованого складу є комплексна дієтична добавка «Остеоцерт 1000» у формі суспензії. Склад дієтичної добавки «Остеоцерт 1000» на 1 стік 15 г (г): кальцій (у формі кальцію гідроксиапатиту –

2381 мг (mg) та кальцію лактату – 272 мг (mg)) – 1000 мг (mg), гідролізований колаген I типу Peptan 2000, Rousselot, Франція – 500 мг (mg), нативний (неденату- рований) колаген II типу TM Collavant n2, Bioberika, Іспанія – 40 мг (mg), вітамін K<sub>2</sub> (менахінон) – 50 мкг (μg), водорозчинна форма вітаміну D<sub>3</sub> (холекальциферол) – 1000 МО (IU).

Кальцій 1000 мг у складі дієтичної добавки «Остеоцерт 1000» міститься у формі ГАП (95%) і кальцію лактату (5%), що може забезпечувати повнішу абсорбцію кальцію у ШКТ та нижчий ризик утворення конкрементів у сечовивідних шляхах при тривалому застосуванні порівняно з кальцію карбонатом; також відзначається менша частота проявів дисфункції з боку ШКТ у вигляді здуття та закрепів [39, 40]. Спосіб вживання: дорослим по 1 стіку 15 г (g) 1 раз на добу після їди, або за рекомендацією лікаря. Термін вживання: 3–4 тиж. Надалі термін і можливість повторного споживання узгоджуються з лікарем. Протипоказання: не вживати в разі індивідуальної підвищеної чутливості до компонентів, дітям та жінкам під час вагітності й годування грудьми. Зазначена дієтична добавка може розглядатися для використання в раціоні дієтичного харчування як додаткове джерело кальцію, колагену, вітамінів D<sub>3</sub> та K<sub>2</sub> у дорослих осіб за рекомендацією лікаря з урахуванням індивідуальних потреб і стану здоров'я, як доповнення до збалансованого раціону.

## ВИСНОВКИ

1. ОП і остеопенія є поширеними станами, що асоціюються зі зниженням мінеральної щільності КТ та

підвищеним ризиком переломів, особливо в осіб старшого віку.

2. Рання діагностика, оцінка факторів ризику й комплексний підхід до ведення пацієнтів є ключовими чинниками зменшення тягаря захворювання.

3. Адекватне надходження кальцію, вітамінів D і K та білка є важливою складовою підтримки нормально- го метаболізму КТ.

4. Дієтичні добавки, що містять зазначені нутрієнти, можуть бути рекомендованими як додаткове джерело поживних речовин у складі раціону, однак не замінюють медикаментозну терапію ОП.

5. Комбіновані нутрієнтні формули можуть розглядатися як елемент харчової підтримки у дорослих пацієнтів із підвищеною потребою у кальції та супутніх нутрієнтах. Кальцієвісна дієтична добавка «Остеоцерт 1000» може слугувати прикладом такого доповнення до раціону як додаткове джерело кальцію, колагену I та II типу, вітамінів K<sub>2</sub> і D<sub>3</sub>.

6. Дієтичні добавки не є лікарськими засобами та не призначені для лікування або профілактики захворювань. Вживання дієтичних добавок можливе лише як доповнення до раціону. Рішення щодо діагностики та лікування ОП ухвалюється лікарем відповідно до чинних клінічних рекомендацій.

7. Ефективна профілактика ОП можлива за умови своєчасного виявлення осіб із підвищеним ризиком його розвитку. Оптимізація харчування, модифікація способу життя та впровадження профілактичних заходів у групах ризику здатні суттєво знизити темпи поширення ОП в Україні.

## Відомості про автора

**Бабінець Лілія Степанівна** – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (067) 352-07-43. E-mail: [lilyababinets@gmail.com](mailto:lilyababinets@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-0560-1943

## Information about the author

**Babinets Liliia S.** – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MoH of Ukraine; tel.: (067) 352-07-43. E-mail: [lilyababinets@gmail.com](mailto:lilyababinets@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-0560-1943

## ПОСИЛАННЯ

1. GBD 2021 Low Bone Mineral Density Collaborators. The global, regional, and national burden attributable to low bone mineral density, 1990–2020: an analysis of a modifiable risk factor from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2025. doi: 10.1016/S2665-9913(25)00105-5.
2. Babinets' LS, Semenova IV, Borovyk IO. Comparative analysis of programs of complete correction osteogenic in patients with chronic pancreatitis. *Wlad Lek.* 2014;67(2):282-4.
3. Babinets LS, Nazarchuk NV, Kytasy KY. Structural state of the pancreas and coprogram parameters for assessment patients with chronic pancreatitis after cholecystectomy. *Likars'ka Sprava.* 2014;(11):82-4. doi: 10.31640/LS-2014-11-14.
4. Semenova IV, Babinets LS, Kotsaba YY, Kryskiv OI, Velyka OB, Zayec TA. Ways of osteodeficiency correction at chronic pancreatitis. *Ach Clin Experimental Med.* 2017;(2):147-50. doi: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7747.
5. Babinets LS, Semenova IV. Osteodeficiency in chronic pancreatitis: predictors, optimization of prediction and correction. *Ternopil: Osadtsa Yu. V.*; 2020. 136 p.
6. Babinets L. Chronic pancreatitis and trophological polynutrient deficiency: Predictors of formation, approaches to its correction. *Lviv: Publisher Marchenko T. V.*; 2020. 328 p.
7. Global Health Metrics. Low bone mineral density – risk data from GBD 2021: Report [Internet]. Available from: <https://www.healthdata.org/gbd/2021>.
8. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1):136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
9. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
10. Löffler MT, Jacob A, Valentinitzsch A, Riemüller A, Zimmer C, Ryang Y-M, et al. Improved prediction of incident vertebral fractures using opportunistic QCT compared to DXA. *Eur Radiol.* 2019;29(9):4980-89. doi: 10.1007/s00330-019-06018-w.
11. Rühling S, Schwarting J, Froelich MF, Löffler MT, Bodden J, Hernandez Petzsche MR, et al. Cost-effectiveness of opportunistic QCT-based osteoporosis screening for the prediction of incident vertebral fractures. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1222041. doi: 10.3389/fendo.2023.1222041.
12. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-33. doi: 10.1007/s00198-006-0172-4.
13. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group.* *Arch Intern Med.* 1999;159(11):1215-20. doi: 10.1001/archinte.159.11.1215.
14. Kakoullis L, Sampsonas F, Karamouzou V, Kyriakou G, Parperis K,

- Papachristodoulou E, et al. The impact of osteoporosis and vertebral compression fractures on mortality and association with pulmonary function in COPD: A meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2022;89(1):105249. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105249.
15. Moayyeri A, Warden J, Han S, Suh HS, Pinedo-Villanueva R, Harvey NC, et al. Estimating the economic burden of osteoporotic fractures in a multinational study: A real-world data perspective. *Osteoporos Int*. 2023;34(12):2121-32. doi: 10.1007/s00198-023-06895-4.
16. Willers C, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):23. doi: 10.1007/s11657-021-00969-8.
17. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis 2024 (section 5). NOGG; 2024. 59 p.
18. Rizzoli R. Nutritional aspect of bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:795-808. doi: 10.1016/j.beem.2014.08.003.
19. Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, Bauer J, Branco J, Brandi ML, et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing: an expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int*. 2017;28:447-62. doi: 10.1007/s00198-016-3773-6.
20. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. 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. *Lancet*. 2007;370:657-66. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61342-7.
21. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: An updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27:367-76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5.
22. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318:2466-82. doi: 10.1001/jama.2017.19344.
23. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.
24. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Thiel R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692.
25. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012;367:40-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109617.
26. Rizzoli R. Dairy products, yogurts, and bone health. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(5):1256-62. doi: 10.3945/ajcn.113.073056.
27. Langsetmo L, Shikany JM, Burghardt AJ, Cawthon PM, Orwoll ES, Cauley JA, et al. High dairy protein intake is associated with greater bone strength parameters at the distal radius and tibia in older men: A cross-sectional study. *Osteoporos Int*. 2018;29(1):69-77. doi: 10.1007/s00198-017-4261-3.
28. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: A review of forms, doses and indications. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(4):286-96. doi: 10.1177/0115426507022003286.
29. Hany M, Wuyts S, Abouelnasr AA, Zidan A, Demerdash HM, Hussein HASM, et al. Comparison of calcium citrate and calcium carbonate absorption in patients with a Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, and one-anastomosis gastric bypass: a double-blind, randomized cross-over trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2025;21(4):471-81. doi: 10.1016/j.soard.2024.10.034.
30. Morelli MB, Santulli G, Gambardella J. Calcium supplements: Good for the bone, bad for the heart? A systematic updated appraisal. *Atherosclerosis*. 2020;296:68-73. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.008.
31. O'Keefe JH, Bergman N, Carrera-Bastos P, Fontes-Villalba M, DiNicolantonio JJ, Cordain L. Nutritional strategies for skeletal and cardiovascular health: hard bones, soft arteries, rather than vice versa. *Open Heart*. 2016;3(1):e000325. doi: 10.1136/openhrt-2015-000325.
32. Patrick L. Comparative absorption of calcium sources and calcium citrate malate for the prevention of osteoporosis. *Altern Med Rev*. 1999;4(2):74-85.
33. Hanzlik RP, Fowler SC, Fisher DH. Relative bioavailability of calcium from calcium formate, calcium citrate, and calcium carbonate. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(3):1217-22. doi: 10.1124/jpet.104.081893.
34. Nordin BEC, Ellis BH, McCance DR, Lawrence JE, Fraser WD. The effect of calcium supplementation on bone loss in controlled trials in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2009;20(12):2135-43. doi: 10.1007/s00198-009-0926-x.
35. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (EFSA ANS Panel); Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, et al. Evaluation of di-calcium malate, used as a novel food ingredient and as a source of calcium in foods for the general population, food supplements, total diet replacement for weight control and food for special medical purposes. *EFSA J*. 2018;16(6):e05291. doi: 10.2903/j.efs.2018.5291.
36. Shankar K, Murugesan S, Raizada P, Jain R. A randomized open-label clinical study comparing the efficacy, safety, and bioavailability of calcium lysinate with calcium carbonate and calcium citrate malate in osteopenia patients. *J Nutr Health Food Eng*. 2019;10(5):364-9.
37. Wang HY, Hu P, Jiang J. Pharmacokinetics and safety of calcium L-threonate in healthy volunteers after single and multiple oral administrations. *Acta Pharmacol Sin*. 2011;32(12):1555-60. doi: 10.1038/aps.2011.138.
38. Friling M, Haber A, Furman-Assaf S, Israel D, Harari G, Evans M, et al. Bioavailability of calcium in an enriched postbiotic system compared to calcium citrate in healthy postmenopausal females: A randomized, double-blind, comparator-controlled, crossover study. *Front Nutr*. 2023;10:1073622. doi: 10.3389/frnut.2023.1073622.
39. Zastulka A, Clichici S, Tomoaia-Cotisel M, Mocanu A, Roman C, Olteanu CD, et al. Recent trends in hydroxyapatite supplementation for osteoregenerative purposes. *Materials (Basel)*. 2023;16(3):1303. doi: 10.3390/ma16031303.
40. Bristow SM, Gamble GD, Stewart A, Horne L, House ME, Aati O, et al. Acute and 3-month effects of microcrystalline hydroxyapatite, calcium citrate and calcium carbonate on serum calcium and markers of bone turnover in post-menopausal women: A randomized controlled trial. *Br J Nutr*. 2014;111(12):2113-22. doi: 10.1017/S0007114514002785.
41. Skeie G, Braaten T, Hjartaker A, Lentjes M, Amiano P, Jakszyn P, et al. Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition calibration study. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(4):226-38. doi: 10.1038/ejcn.2009.83.
42. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*. 2014;39(4):322-50. doi: 10.1111/mbu.12108.
43. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Tetens I, ed. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J*. 2012;10(7):2813. doi: 10.2903/j.efs.2012.2813.
44. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, et al. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): A 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. *Eur Heart J*. 2017;38(29):2279-86. doi: 10.1093/eurheartj/ehx235.
45. Adams JS, Rafison B, Witzel S, Reyes RE, Shieh A, Chun R, et al. Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144:22-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.12.009.
46. Dusso A, Brown A, Slatopolsky E. Extrarenal production of calcitriol. *Semin Nephrol*. 1994;14(2):144-55.
47. Cross HS, Kállay E. Nutritional regulation of extrarenal vitamin D hydroxylase expression – potential application in tumor prevention and therapy. *Future Oncol*. 2005;1(3):415-24. doi: 10.1517/14796694.1.3.415.
48. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:36-45. doi: 10.1016/j.mce.2017.04.008.
49. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub3.
50. Avenell A, Mack SC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4.
51. Wen L, Chen J, Duan L, Li S. Vitamin K-dependent proteins involved in bone and cardiovascular health (Review). *Mol Med Rep*. 2018;18(1):3-15. doi: 10.3892/mmr.2018.8940.
52. Thiele I, Linseisen J, Meisinger C, Schwab S, Huth C, Peters A, et al. Associations between calcium and vitamin D supplement use as well as their serum concentrations and subclinical cardiovascular disease phenotypes. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):743-51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.032.
53. Challoumas D, Stavrou A, Pericleous A, Dimitrakakis G. Effects of combined vitamin D–calcium supplements on the cardiovascular system: Should we be cautious? *Atherosclerosis*. 2015;238(2):388-98. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.050.
54. Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, Larson JC, Cochrane B, Gass M, et al. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):270-7. doi: 10.3945/ajcn.110.003350.
55. Booth SL, Al Rajabi A. Determinants of vitamin K status in humans. *Vitam Horm*. 2008;78:1-22. doi: 10.1016/S0083-6729(07)00001-5.
56. Shearer MJ, Newman P. Recent trends in the metabolism and cell biology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis. *J Lipid Res*. 2014;55(3):345-62. doi: 10.1194/jlr.R045559.
57. Lanham-New SA. Importance of calcium, vitamin D and vitamin K for osteoporosis prevention and treatment. *Proc Nutr Soc*. 2008;67(2):163-76. doi: 10.1017/S0029665108007003.

58. Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, et al. Dietary reference values for vitamin K. *EFSA J*. 2017;15(5):e04780. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4780.
59. Booth SL, Dallal G, Shea MK, Gundberg C, Peterson JW, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin K supplementation on bone loss in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1217-23. doi: 10.1210/jc.2007-2490.
60. Van Ballegooijen AJ, Beulens JW. The role of vitamin K status in cardiovascular health: evidence from observational and clinical studies. *Curr Nutr Rep*. 2017;6(3):197-205. doi: 10.1007/s13668-017-0208-8.
61. Fu X, Wang XD, Mernitz H, Wallin R, Shea MK, Booth SL. 9-Cis retinoic acid reduces 1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholecalciferol-induced renal calcification by altering vitamin K-dependent gamma-carboxylation of matrix gamma-carboxyglutamic acid protein in A/J male mice. *J Nutr*. 2008;138(12):2337-41. doi: 10.3945/jn.108.093724.
62. Arbour NC, Darwish HM, DeLuca HF. Transcriptional control of the osteocalcin gene by 1,25-dihydroxyvitamin D-2 and its 24-epimer in rat osteosarcoma cells. *Biochim Biophys Acta*. 1995;1263(2):147-53. doi: 10.1016/0167-4781(95)00091-1.
63. Seyama Y, Horiuchi M, Hayashi M, Kanke Y. Effect of vitamin K2 on experimental calcinosis induced by vitamin D2 in rat soft tissue. *Int J Vitam Nutr Res*. 1996;66(1):36-8.
64. Breen EC, van Wijnen AJ, Lian JB, Stein GS, Stein JL. In vivo occupancy of the vitamin D responsive element in the osteocalcin gene supports vitamin D-dependent transcriptional upregulation in intact cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(26):12902-6. doi: 10.1073/pnas.91.26.12902.
65. Fraser JD, Price PA. Induction of matrix Gla protein synthesis during prolonged 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment of osteosarcoma cells. *Calcif Tissue Int*. 1990;46(4):270-9. doi: 10.1007/BF02555007.
66. Miyake N, Hoshi K, Sano Y, Kikuchi K, Tadano K, Koshihara Y. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 promotes vitamin K2 metabolism in human osteoblasts. *Osteoporos Int*. 2001;12(8):680-7. doi: 10.1007/s001980170068.
67. Karl PL, Carnes DL, Friedman PA. Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol administration on the rat renal vitamin K-dependent carboxylating system. *FEBS Lett*. 1985;192(2):243-6. doi: 10.1016/0014-5793(85)80116-2.
68. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
69. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Treatment with vitamin D3 and/or vitamin K2 for postmenopausal osteoporosis. *Keio J Med*. 2003;52(3):147-50. doi: 10.2302/kjm.52.147.
70. Taira H, Fujikawa Y, Kudo O, Itonaga O, Torisu T. Menatetrenone (vitamin K2) acts directly on circulating human osteoclast precursors. *Calcif Tissue Int*. 2003;73(1):78-85. doi: 10.1007/s00223-002-2061-y.
71. Barrett H, O'Keefe M, Kavanagh E, Walsh M, O'Connor EM. Is matrix Gla protein associated with vascular calcification? A systematic review. *Nutrients*. 2018;10(4):415. doi: 10.3390/nu10040415.
72. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin-induced artery calcification is accelerated by growth and vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(2):317-27. doi: 10.1161/01.atv.20.2.317.
73. Mayer O Jr, Seidlerová J, Wohlfahrt P, Filipovský J, Cífková R, Černá V, et al. Synergistic effect of low K and D vitamin status on arterial stiffness in a general population. *J Nutr Biochem*. 2017;46:83-9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.04.010.
74. Van Ballegooijen AJ, Cepelis A, Visser M, Brouwer IA, van Schoor NM, Beulens JW. Joint association of low vitamin D and vitamin K status with blood pressure and hypertension. *Hypertension*. 2017;69(6):1165-72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08869.
75. Braam LA, Hoeks APG, Brouns F, Hamulyák K, Gerichhausen MJ, Vermeer C. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the arterial vessel wall in post-menopausal women. *Thromb Haemost*. 2004;91(3):373-80. doi: 10.1160/TH03-07-0423.
76. Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordoñas JM, et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1799-807. doi: 10.3945/ajcn.2008.27338.
77. Asemi Z, Raygan F, Bahmani F, Rezavandi Z, Talari HR, Rafiee M, et al. The effects of vitamin D, K and calcium co-supplementation on carotid intima-media thickness and metabolic status in overweight type 2 diabetic patients with CHD. *Br J Nutr*. 2016;116(2):286-93. doi: 10.1017/S0007114516001847.
78. Kurnatowska I, Grzelak P, Masajtis-Zagajewska A, Kaczmarska M, Stefanczyk L, Vermeer C, et al. Effect of vitamin K2 on progression of atherosclerosis and vascular calcification in nondialyzed patients with chronic kidney disease stages 3-5. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(9):631-40. doi: 10.20452/pamw.3041.
79. Kurnatowska I, Grzelak P, Masajtis-Zagajewska A, Kaczmarska M, Stefanczyk L, Vermeer C, et al. Plasma desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein as a marker of kidney damage and cardiovascular risk in advanced stage of chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(3):231-9. doi: 10.1159/000443426.
80. Van Ballegooijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, Gröbler MR, Verheyen N. The synergistic interplay between vitamins D and K for bone and cardiovascular health: A narrative review. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:7454376. doi: 10.1155/2017/7454376.
81. Seo SK, Yun BH, Noe EB, Suh JW, Choi YS, Lee BS. Decreased bone mineral density is associated with coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(2):144-9. doi: 10.5468/ogs.2015.58.2.144.
82. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, Maggi S, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: Update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(11):2603-23. doi: 10.1007/s40520-022-02279-6.
83. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, et al. Ukrainian consensus on diagnosis and management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients*. 2024;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270.
84. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the norms of physiological needs of the population of Ukraine in basic nutrients and energy. Daily need of the elderly [Internet]. 2017. Order No. 1073; 2017 Sep 03. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/go/z1206-17>.

Стаття надійшла до редакції 08.01.2026. – Дата першого рішення 13.01.2026. – Стаття подана до друку 19.02.2026