

# ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ И НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2023-92-104

УДК: 616-08-039.71

Иванникова Е.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

## Резюме

Для снижения риска падений и переломов у пациентов старшей возрастной группы особое значение имеет популяризация здорового образа жизни и обеспечение адекватного потребления кальция, витамина D и белка. При регулярном выполнении физических упражнений на фоне отказа от вредных привычек, таких как употребление алкоголя и курение, качество костной ткани значительно улучшается. Безусловно, лекарственная антиостеопоротическая терапия считается первой линией в лечении и профилактике переломов у пожилых людей, однако оптимизация рациона представляет собой не менее важный компонент лечения. В данной статье приведены результаты наиболее актуальных на сегодняшний день исследований об особенностях питания при снижении минеральной плотности кости.

**Ключевые слова:** питание; кальций; магний; витамин D; костная масса; падения; переломы; остеопороз; остеопения.

**Для цитирования:** Иванникова Е.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Вопросы питания и нутритивной поддержки при остеопорозе. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023; 2(14): 92–104. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2023-92-104

## NUTRIENTS AND DIETARY PATTERNS FOR OSTEOPOROSIS

Ivannikova E.V., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N.

Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

## Abstract

In order to reduce the risk of falls and fractures in older patients, promoting a healthy lifestyle and ensuring adequate calcium, vitamin D and protein intakes in their diet is of particular importance. When combined with regular exercise and avoiding bad habits such as alcohol and smoking, bone quality improves significantly. Osteoporosis treatment certainly includes the first line in the development and prevention of fractures in older adults, but diet optimization is an equally important component of treatment. This article presents results of the most relevant research to date on the characteristics of nutrition with a decrease in high bone density.

**Keywords:** food; calcium; magnesium; vitamin D; bone mass; falls; fractures; osteoporosis; osteopenia.

**For citation:** Ivannikova E.V., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Nutrients and Dietary Patterns for Osteoporosis. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023; 2(14): 92–104. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2023-92-104

## ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз представляет собой метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1]. Развитие остеопороза зависит от огромного количества факторов, куда включены: образ жизни пациента, генетическая предрасположенность, степень физической активности, наличие сопутствующих заболеваний и прием лекарственных препаратов, темпы старения и индивидуальная ожидаемая продолжительность жизни [2].

Распространенность остеопороза в мире составляет примерно 18,3% или 200 миллионов человек, затрагивая большее количество женщин, чем мужчин (23,1% и 11,7% соответственно) [3]. Ежегодно регистрируется около 8,9 миллионов переломов [4], что в свою очередь приводит к увеличению прямых затрат на лечение [5]. Разработка программ профилактики и компенсации степени потери костной массы может способствовать снижению риска переломов и их последствий, в том числе социально-экономических.

## ФАКТОРЫ ПОТЕРИ КОСТНОЙ МАССЫ

Известен ряд причин, влияющих на состояние структуры костной ткани. Определенное значение имеет наследственность. Пик костной массы, который достигается к концу второго десятилетия жизни, в основном определяется генетическими факторами [6]. Более того, важную роль в формировании кости играет потребление некоторых микроэлементов пищи, в первую очередь кальция и белка. Данные питательные вещества, как правило, содержатся в молочных продуктах, на долю которых приходится 50–60% и 20–30% суточной нормы потребления кальция и белка соответственно. Доказано, что лица, избегающие приема молочных и/или богатых белком продуктов, в том числе дети и подростки, подвергаются более высокому риску переломов. При этом с возрастом зависимость от наследственных факторов меняется. Так, в недавнем исследовании с участием 2716 женщин-близнецов в возрасте от 40 до 80 лет была проведена оценка минеральной плотности кости (МПК) в динамике с интервалом в 4 года и больше (средний срок наблюдения 9,7 лет) [7]. Моаууегі М. и соавт. отметили, что в возрасте 40–45 лет изменения МПК в исходе генетической предрасположенности в среднем составляли 39,9% для всей бедренной кости, 46,4% для шейки бедра и 69,5% для поясничного отдела позвоночника [8]. При достижении возраста 65 лет роль наследственных факторов в потере костной массы уже практически отсутствует и большее значение приобретает образ жизни [6].

Доказанным фактором профилактики переломов считается умеренная физическая нагрузка. Индивидуальные программы упражнений у пожилых людей могут умеренно улучшить состояние костной массы (по данным наблюдений прирост МПК составляет примерно 1–2% в течение года) [7]. Наиболее важным результатом выполнения физических упражнений, в частности упражнений на силу и равновесие, является снижение риска падений [7] как основного фактора риска перелома.

Также стоит учесть влияние потребления кофеина на состояние костной ткани. Как известно, он содержится в кофе, чае, различных безалкогольных и энергетических напитках, в определенных лекарствах и пищевых добавках, а также в продуктах, содержащих какао или шоколад. Результаты наблюдений демонстрируют безопасность кофеина только при условии его умеренного потребления. Так, в небольшом двойном слепом клиническом исследовании было ярко продемонстрировано, что потребление 800 мг кофеина здоровыми добровольцами (около 8 чашек кофе) в день приводит к увеличению уровня кальция в моче на 77% и ассоциировано со снижением МПК [9].

Интересны данные о потреблении сладких газированных напитков. В течение 5 лет

1413 женщин и 1125 мужчин (средний возраст 58,2/59,4 ± 9,5 лет) регулярно проходили обследование с определением МПК в позвоночнике и 3 участках бедренной кости с помощью двух-энергетической рентгеновской абсорбции (DEXA) [10]. У лиц, ежедневно потребляющих колу, регистрировалась наиболее выраженная потеря МПК (ниже на 3,7% в области шейки бедра и 5,4% в треугольнике Варда) по сравнению с группой, где потребление колы не превышало 1 раза в месяц ( $p < 0,001$ ).

Также существуют данные об отрицательном воздействии ряда составных компонентов пищи, уменьшающих биодоступность кальция. Например, при чрезмерном потреблении пищевой клетчатки содержащиеся в ней урсоловые кислоты прочно связывают кальций. Теоретически соблюдение вегетарианской диеты может связать около 350–360 мг кальция, но часть кальция абсорбируется в дистальных отделах кишечника [11].

Помимо дефицита кальция, в рационе вегетарианцев и веганов было продемонстрировано меньшее содержание витаминов D и группы B, белка и омега-3 жирных кислот, которые также играют важную роль в поддержании костной ткани [12]. При этом наблюдается большее количество магния, калия, витамина K и фитонутриентов, которые могут оказывать некоторое защитное действие. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что растительный рацион, особенно веганский, ассоциирован с более высоким риском низкой МПК и развитием переломов [12].

Существует несколько исследований, где была проведена оценка риска переломов у пациентов, соблюдающих вегетарианские диеты. Так, результаты проведенного в 2009 году метаанализа 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 2749 человек показали, что МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника была примерно на 4% ниже, а риск переломов был примерно на 10% выше у вегетарианцев, чем у всеядных [13]. Эти данные были подтверждены в 2015 г. и в масштабном метаанализе 2019 г. [13]. Оценка данных DEXA 37 134 участников показала, что вегетарианская и веганская диеты были связаны с более высоким риском переломов [13].

Важное значение имеет срок соблюдения подобного рациона, определенную роль играют различные здоровые привычки (вегетарианцы реже курят и употребляют алкоголь). Однако понимание, что данная группа населения потребляет меньше кальция (<525 мг/день) [12] и находится в группе риска, требует более тщательного выбора продуктов с коррекцией сопутствующей терапии для устранения дефицита питательных веществ [14,15].

Также в литературе упоминается роль фитиновой кислоты, которая также может связывать

кальций. Высокое содержание фитинов в пшеничных отрубях может объяснить их неблагоприятное влияние на обмен кальция [11]. По мнению ученых и практикующих врачей, отказываться от приема продуктов, богатых данными компонентами, нецелесообразно. Индивидуальный подбор рациона, разный по времени прием источников кальция и источников фитиновой кислоты позволит снизить существующие риски.

### ПИТАНИЕ, НАПРАВЛЕННОЕ НА РАЗВИТИЕ И СОХРАНЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

Сбалансированное питание играет важную роль в общем состоянии здоровья и, в частности, опорно-двигательного аппарата, обеспечивая организм энергией, макроэлементами, витаминами и минералами (см. Рис. 1).

Европейское руководство по диагностике и лечению остеопороза (ESCEO) у женщин в постменопаузе для профилактики возрастного ухудшения состояния опорно-двигательного аппарата

рекомендует прием не менее 1000 мг/день кальция, 800 МЕ/день витамина D и 1 г/сут на кг массы тела белка ежедневно [2]. Результаты наблюдений демонстрируют, что для пожилых людей характерно изменение рациона с уменьшением потребления белка и суточной калорийности до 20% [16]. В совокупности со снижением/отсутствием физической активности вероятность падений и переломов, развития остеопороза и саркопении увеличивается, что требует изменения тактики лечения [17].

На развитие и сохранение костной массы влияют многие питательные вещества. Наиболее хорошо изученными из них являются кальций и витамин D, прием которых традиционно рекомендуется в виде молочнокислых продуктов [2, 16] (Таблица 1). Больше половины населения европейских стран [18] и около 60–70% американцев [19] только за счет обогащения рациона и добавления молочнокислых продуктов получают суточную норму кальция, а также значительную часть магния, фосфора, калия, рибофлавина.

Таблица 1.

Содержание питательных веществ на 100 г различных продуктов [6, 12]

| Источник              | Кальций (мг) | Фосфор (мг) | Калий (мг) | Витамин D (МЕ) | Белок (г) |
|-----------------------|--------------|-------------|------------|----------------|-----------|
| Цельное жирное молоко | 119          | 93          | 151        | 20–25          | 3,3       |
| Обезжиренное молоко   | 122          | 101         | 156        | –              | 3,4       |
| Швейцарский сыр       | 791          | 567         | 77         | 20             | 26,9      |
| Сыр чеддер            | 721          | 512         | 98         | 24             | 24,9      |
| Сливочный сыр         | 98           | 106         | 138        | 25             | 5,9       |
| Йогурт обезжиренный   | 183          | 144         | 234        | –              | 5,3       |
| Мороженое             | 128          | 105         | 199        | 0              | 3,5       |
| Дикий лосось          | 9            | 0           | 360        | 600–1000       | 38        |
| Яйца                  | 56           | 197         | 138        | 20             | 12,5      |

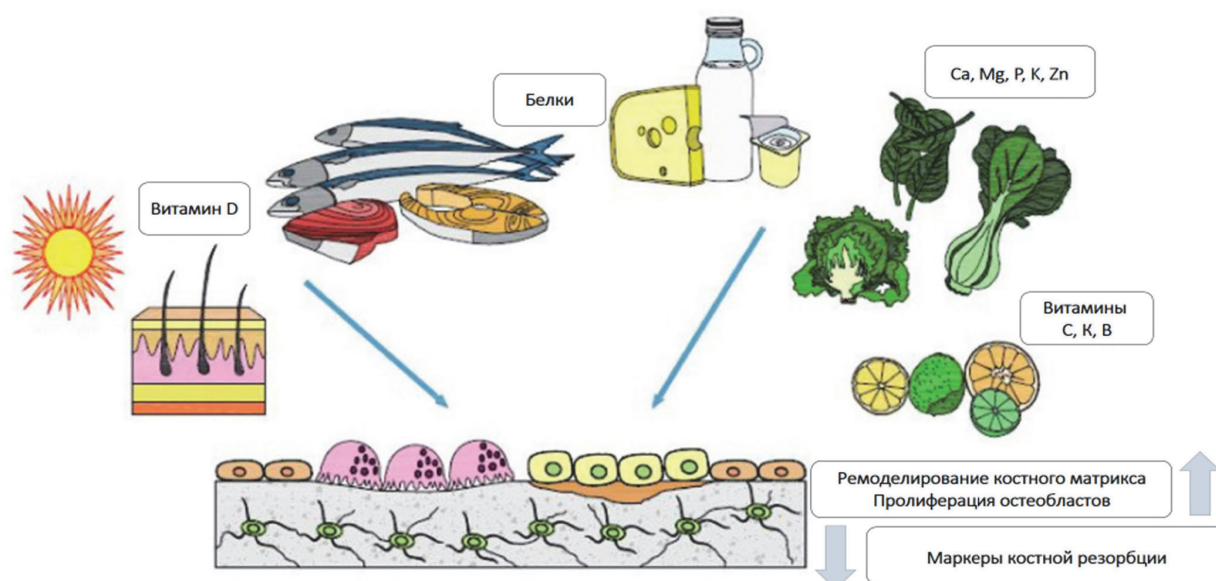


Рис. 1. Эффекты влияния нутриентов на состояние костной ткани. Адаптировано [12].

## КАЛЬЦИЙ

Кальций выполняет множество задач, в первую очередь, участвуя в развитии и сохранении костей скелета. Также известна его роль во внутриклеточной передаче сигналов, в функционировании сосудов и нервов, определении работы мышечного волокна [7]. Около 99% кальция в организме человека содержится в костях и зубах. Кальций входит в состав гидроксиапатита, кристаллического компонента кости, который придает кости твердость и прочность. Накопление кальция наблюдается до достижения пика костной массы, после чего наступает весьма долгий период сохранения набранного материала. Недостаточное потребление кальция приводит к уменьшению абсорбции кальция, снижению концентрации циркулирующего ионизированного кальция и повышенной секреции паратиреоидного гормона (ПТГ), мощного стимулятора резорбции костной ткани. Ежедневно около 5 нмоль (200 мг) кальция выводится из скелета. Потребление достаточно высокого уровня кальция из пищевых продуктов или биологически активных добавок, например 1000 мг в день или более, снижает уровень ремоделирования костной ткани на 10–15% у мужчин и женщин старшего возраста, и степень подавления, по-видимому, зависит от дозы [49].

Кальций всасывается с наибольшей скоростью в двенадцатиперстной кишке. Однако из-за большей длины и абсорбирующей поверхности тонкого кишечника значительная часть кальция фактически абсорбируется в нем (см. Рис. 2). Кальций проникает в клетки в результате активного транспорта через клетки слизистой оболочки, чему

способствует активный метаболит витамина D, 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)<sub>2</sub>D]. Он также поглощается с помощью пассивного транспорта: пропорционально градиенту концентрации между люминальной и серозной поверхностями. Активный транспорт является доминирующим видом абсорбции при низком потреблении кальция, а пассивный транспорт преобладает при высоких дозах. Абсорбция кальция имеет наследственный компонент, связанный с аллелями рецептора витамина D, и проявляется этот компонент при низком потреблении кальция [49, 20].

## ВИТАМИН D

Витамин D поступает в организм в основном за счет синтеза в коже после пребывания на солнце. УФ-лучи стимулируют превращение предшественника 7-дегидрохолестерина в витамин D<sub>3</sub>. Витамин D<sub>2</sub> и витамин D<sub>3</sub> поступают из растительной и животной пищи, соответственно. Их абсорбция требует присутствия желчных кислот и происходит в проксимальной части тонкой и дистальной части подвздошной кишки путем пассивной диффузии [49]. Эффективность пребывания на солнце зависит от широты, высоты, времени суток, степени пигментации кожи, использования солнцезащитного крема и других факторов. В более северных широтах, выше 35° с.ш., пребывание на солнце зимой не способствует синтезу витамина D в коже, поскольку необходимые ультрафиолетовые лучи не достигают поверхности Земли. Статус витамина D, оцениваемый клинически путем измерения уровня 25-гидроксивитамина D (25-OHD)

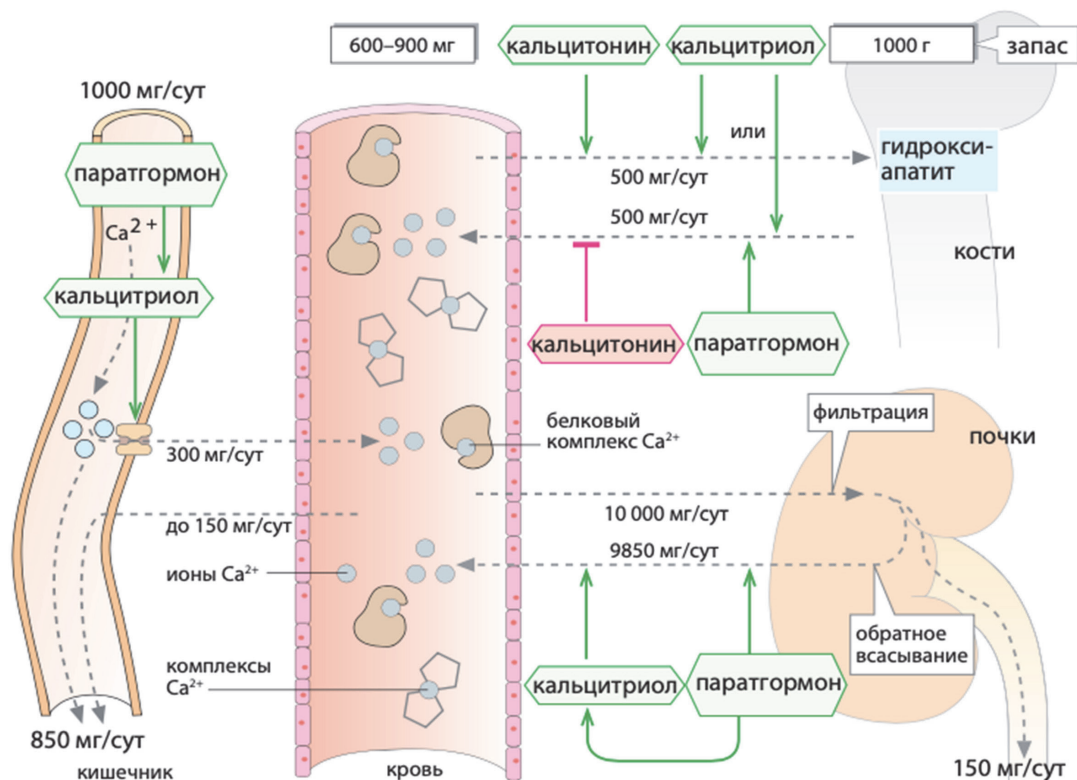


Рис. 2. Метаболизм кальция. Адаптировано [20].

в сыворотке, обычно является низким у пожилых людей по нескольким причинам. Кожа у пожилых людей при пребывании на солнце производит меньше витамина D, чем у молодых людей, потому что концентрация предшественника витамина D в коже ниже [49]. Кроме того, многие пожилые люди избегают пребывания на солнце из-за опасений по поводу злокачественных новообразований кожи. Эффективность абсорбции пищевого витамина D не снижается при старении, однако с возрастом наблюдается снижение активности кишечных рецепторов витамина D.

Витамин D снижает риск переломов, влияя на мышцы, равновесие и риск падения, а также участвует в гомеостазе кальция. В нескольких поперечных исследованиях установлено, что уровни 25-ОНD в сыворотке крови имеют обратную связь с уровнями ПТГ в сыворотке крови и положительно связаны с МПК [49]. Более того, в РКИ демонстрировалось, что прием биологически активных добавок витамина D снижал показатели потери костной массы у пожилых людей, причем клинический эффект был наиболее выражен в зимнее время. Считается, что эффективность витамина D в отношении снижения риска переломов обусловлена улучшением силы и способности удерживать равновесие и снижением риска падения.

Во многих странах изучалось влияние приема витамина D с кальцием и без кальция на частоту переломов у пожилых мужчин и женщин. Так, анализ данных 8 РКИ, куда вошло 30 970 женщин в постменопаузе, получавших терапию препаратами кальция (1000–1200 мг/день) и витамина D (800 МЕ/день) в течение 2 лет, показал, что они имели меньшие риски переломов: в целом на 15% всех переломов и на 30% — перелома шейки бедра [24].

Метаанализ на уровне отдельных субъектов, учитывающий возраст, пол, условия жизни (в

своем доме или в специализированных медицинских учреждениях), назначенное лечение, дозу витамина D, потребление кальция и соблюдение пациентом инструкций по приему назначенных биологически активных добавок (плацебо или витамин D с кальцием или без кальция), был выполнен у 31 022 пациентов в возрасте 65 лет и старше [49]. В статистическом анализе всех рандомизированных пациентов участники, которым было назначено лечение витамином D, имели снижение риска перелома шейки бедра на 10% по сравнению с плацебо (ОР 0,90; доверительный интервал 95% [ДИ] 0,80–1,04) и снижение риска невертебральных переломов на 7% (ОР 0,93 [ДИ] 0,76–0,96). Риск перелома шейки бедра был на 30% ниже в самом высоком quartile потребления, 792–2000 МЕ в день, в среднем 800 МЕ в день, в сравнении с другими quartile, после поправки на исследование, возрастную группу, пол и условия проживания (см. Рис. 2). Эти результаты показывают, что для снижения риска переломов у мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше необходимо потребление не менее 800 МЕ в день (см. Рис. 3) [22].

### БЕЛОК

Адекватное потребление белка также необходимо для формирования и поддержания костного матрикса: примерно 50% объема кости и около трети костной массы состоит из белков. В процессе минерализации белки в составе коллагена интегрируются в органический матрикс кости [42].

ESCEO и Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендуют потреблять минимум 1,0–1,2 г белка на кг массы тела в день для здоровых пожилых людей и 1,2–1,5 г белка на кг массы тела в день при наличии хронических или острых заболеваний [42, 23, 24].

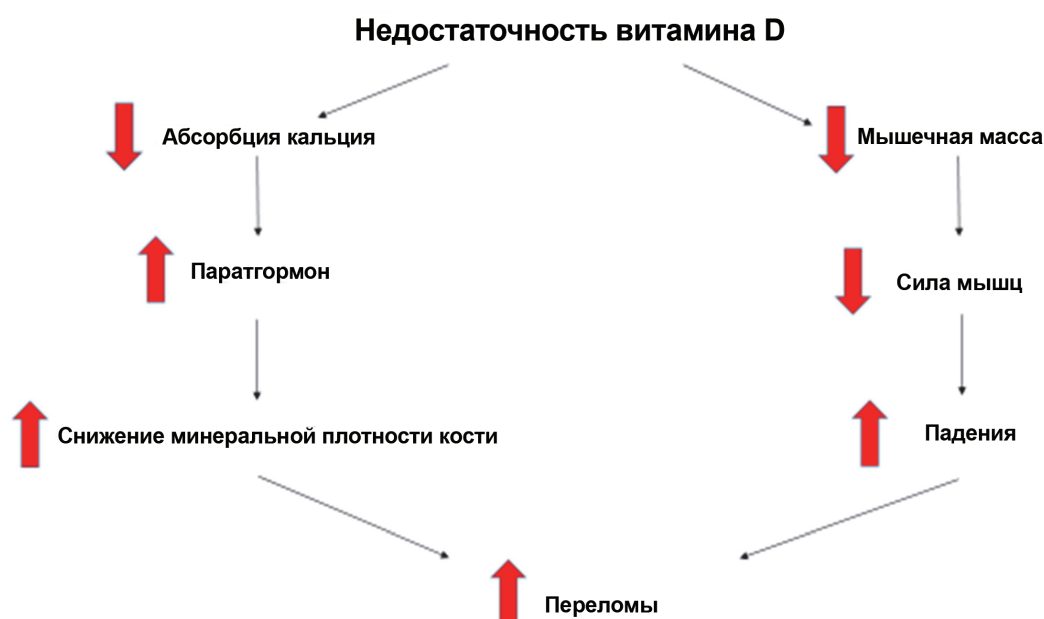


Рис. 3. Механизм влияния витамина D на риск переломов.

В метаанализе 36 исследований, как рандомизированных, так и когортных с участием 454 002 пациентов (большинство из них женщины в постменопаузе) было продемонстрировано положительное влияние достаточного потребления белка на опорно-двигательный аппарат, однако какой-либо существенной связи с риском переломов авторы не выявили [25]. В научной среде возник вопрос понятия объема оптимальной порции. Эти нюансы учел Groenendijk I. и соавт. в метаанализе дозозависимой оценки (13 исследований: 1 рандомизированное и 12 когортных исследований) потребления белка у пожилых пациентов старше 65 лет ( $n = 273\,087$ ) [26]. При потреблении более 0,8 г/кг массы тела наблюдалось снижение частоты переломов на 11%.

Особое внимание уделяется пациентам с нарушением функции почек. Определенные опасения были связаны с «гипотезой пищевой кислотной нагрузки» при чрезмерно высоком потреблении белка, которое может привести к отрицательному балансу кальция на фоне пагубной гиперкальциурии и потери костной массы [27]. Однако метаанализ 13 исследований (1 рандомизированное и 12 когортных) ( $n = 271\,963$ ) подтвердил, что потребление белка более 1 г/кг массы тела у пациентов старше 65 лет не ухудшает функцию почек и при этом приводит к значительному снижению частоты переломов бедра (-16%) (см. Рис. 4) [28].

Замечено, что определенную роль играют белки, богатые лейцином, поскольку они обладают анаболическими свойствами [29, 30, 31]. При обогащении пищи лейцином наблюдается увеличение скорости синтеза белка, прирост массы тела за счет мышечного компонента [4]. Интересны результаты дополнительного введения протеина 219 женщинам в постменопаузе в течение 2 лет. Пациентки были разделены на 2 группы: 1-я получала 30 г сывороточного протеина; 2-я — плацебо по добавкам, но с потреблением белка в продуктах из расчета 2,1 г/кг. В результате прием протеин-содержащих добавок не принес ни пользы, ни вреда

костной структуре, однако в 1-й группе было отмечено значительное увеличение инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), который, как известно, улучшает всасывание кальция и фосфора в кишечнике; он участвует в синтезе кальцитриола и увеличивает скорость реабсорбции фосфатов в почках [12], но может увеличивать и вероятность развития онкопатологии [32].

Животные источники белка, как правило, легче усваиваются, и считается, что распределение незаменимых аминокислот лучше соответствует потребностям человека, особенно для формирования мышц и костей [6]. С учетом разных причин отказа от потребления белков животного происхождения пожилыми пациентами, связанных, например, с соблюдением религиозных постов или с социально-экономическими причинами, длительное ограничение может быть связано со снижением МПК. Результаты DEXA 37 134 участников подтвердили, что у вегетарианцев и веганов МПК в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника ниже по сравнению со всеядными, а наиболее высокая частота переломов — у веганов [33].

## ДРУГИЕ МИНЕРАЛЫ

Кости представляют собой кальцинированные ткани, состоящие из 5–10% воды, 50–70% гидроксиапатита и 20–40% органических компонентов, включая коллаген I типа и 10% неколлагеновых белков, участвующих в минерализации костей [34]. Кость постоянно ремоделируется путем чередования процессов резорбции и сращения [35]. Помимо уже упомянутых выше элементов, рост и метаболизм костной ткани также модулируются микроэлементами, такими как железо, цинк, медь, фосфор и магний [36]. Предполагается, что как дефицит, так и избыток этих микроэлементов могут быть фактором риска развития остеопороза [12].

Фосфор — это важнейший макроэлемент, участвующий во многих биологических процессах. Он является ключевым внутриклеточным

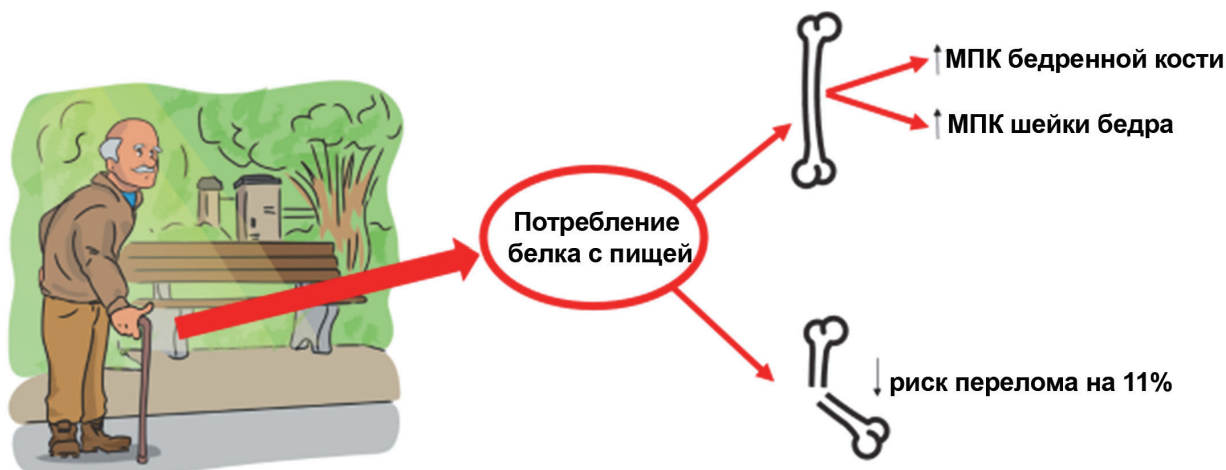


Рис. 4. Роль белка в профилактике переломов у пожилых. Адаптировано [12].

анионом, который регулирует кислотно-щелочной баланс в организме, участвует в создании буферных систем в крови и моче [37]. Фосфор является вторым после кальция основным компонентом костной ткани. В организме человека он присутствует в количестве 550–770 г, почти 85% хранится в костях и зубах в виде фосфопротеинов и кристаллов гидроксиапатита. Гомеостаз фосфора регулируется тремя основными факторами: ПТГ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и фактором роста фибробластов 23 (FGF23), который секретируется остеоцитами [34]. Соотношение Ca:P в рационе важно для правильного формирования костей. Дефицит фосфора в рационе у людей встречается очень редко и в большинстве случаев это связано с нарушением реабсорбции фосфора в почках.

Известно, что избыточное потребление продуктов, богатых калием, может привести к истощению запасов кальция в костях и, наоборот, его патологическому накоплению в почках. В корейском популяционном исследовании у 3135 мужчин и 4052 женщин старше 50 лет была выявлена положительная ассоциация между достаточным потреблением калия и более высокими показателями МПК в поясничном отделе, тазобедренном суставе и шейке бедренной кости [38]. Метаанализ, проведенный Lambert и соавт., подтвердил, что добавление щелочных солей калия было связано со значительным снижением почечной экскреции кальция и маркера резорбции кости — сшитых N-телопептидов коллагена типа I (NTX) [39]. Однако добавление калия в пищу не влияло на маркеры костеобразования или показатели МПК. Оптимальным объемом потребления калия для пожилого человека стоит считать 2500 мг в сутки [24].

Также стоит выделить роль магния, который участвует не только в метаболизме кальция, но и в активации работы нервного волокна и мышечных сокращений [23]. Магний активирует около 300 ферментов, участвующих в метаболизме углеводов, нуклеиновых кислот и белков [34]. В структуре костной ткани ионы магния индуцируют пролиферацию остеобластов [40, 41] и участвуют в метаболизме витамина D [42]. Рекомендуемая суточная доза магния составляет 400 мг [24]. В ряде исследований продемонстрирована ассоциация снижения уровня магния с остеопорозом [43]. Концентрация магния в костях определяется такими факторами, как возраст, пол, физическая активность и курение. В организме пожилого человека уровень магния снижается до 60–80% по сравнению с детским возрастом [34].

Дефицит магния оказывает влияние на кости, воздействуя на основные регуляторы гомеостаза кальция — ПТГ и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Гипомагниемия препятствует высвобождению ПТГ и, возможно, также снижает чувствительность к циркулирующему ПТГ в органах-мишенях, создавая таким образом биохимический паттерн, идентичный первичному гиперпаратиреозу [43]. Наоборот,

повышенный уровень магния может оказывать негативное влияние на жесткость и прочность костей [44]. Было обнаружено, что повышенное потребление магния у женщин в постменопаузе сопровождается более частыми переломами запястья [45]. Можно предположить, что высокие уровни магния изменяют соотношение Ca/Mg, что приводит к нарушению регуляции клеточной функции.

Небольшое количество исследований было посвящено изучению роли других минералов, в том числе цинка и меди [46]. Существуют данные, что дополнительный прием меди способствует снижению потери минеральной плотности трабекулярной кости позвонков. А более низкие концентрации цинка в сыворотке крови и костях были описаны у пациентов с остеопорозом [47].

## ДРУГИЕ ВИТАМИНЫ

Польза добавления в рацион овощей и фруктов известна давно. В первую очередь, выделяют крестоцветные и луковые [48]. Например, достаточно съесть 100–120 г капусты брокколи на обед, что обеспечит суточную потребность взрослого человека в витамине К—120 мкг и витамине С—70–120 мг.

Витамин К включает семейство различных молекулярных форм: витамин K1 представляет собой единственную форму, синтезируемую растениями, тогда как группа витаминов K2 включает несколько форм, в основном синтезируемых бактериями. Витамин К принимает активное участие в формировании костного матрикса при минерализации. Он действует как кофактор для микросомальной  $\gamma$ -карбоксилазы, что облегчает посттрансляционное превращение глутамила в  $\gamma$ -карбоксиглутамиловые остатки в остеокальцине, а также влияет на другие витамин К-зависимые белки. В своем  $\gamma$ -карбоксилированном состоянии остеокальцин представляет собой кальций-связывающий белок в костях, облегчающий процесс минерализации. При оценке дневников питания и результатов ДEXA 72 327 женщин в постменопаузе и 77 410 пациентов старше 75 лет, включая мужчин, было доказано, что низкое потребление витамина К ассоциировано с повышенным риском переломов [49,50]. Единого мнения о рациональности дополнительного приема витамина К в настоящее время нет. При наблюдении 2 групп (148 женщин в постменопаузе) в течение 12 месяцев авторами был сделан вывод, что прием 375 мкг витамина К может способствовать сохранению трабекулярной микроархитектоники, а также снижению уровня некарбоксилированного остеокальцина (ucOC) [49,50]. При этом недавний метаанализ, включавший более 11 000 пациентов [51], клинически значимого снижения МПК и исходов переломов при добавлении витамина К в рацион не показал. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, так как данный анализ включал гетерогенные группы, особенно в отношении

режимов лечения. Более того, клиническое использование пероральных антагонистов витамина К в составе антикоагулянтной терапии не было связано ни с уменьшением МПК, ни с повышенным риском переломов [52]. Это подтверждает ранее опубликованные результаты, свидетельствующие об отсутствии клинически значимого эффекта приема витамина К на МПК. Учитывая наличие определенной вероятности развития неблагоприятных исходов сочетанной терапии антикоагулянтами и витамином К на фоне отсутствия положительного эффекта на состояние МПК, широкое назначение витамина К нецелесообразно.

Витамин С играет важную роль кофактора в синтезе коллагена, который способствует формированию матрикса кости [12]. Также он может регулировать остеобластогенез и остеокластогенез посредством экспрессии  $\gamma$ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, и экспрессии активатора рецептора ядерного фактора каппа-лиганда-В (RANKL) соответственно [53], что позволяет избежать эффектов перекисного окисления липидов в хрящевых и костных клетках [54]. Существуют данные, что антиоксидантные свойства витамина С за счет подавления активности остеокластов могут улучшить прогноз для пожилых людей. В дополнение, витамин С действует как кофактор дифференцировки остеобластов и участвует в образовании коллагена. Однозначного мнения относительно пользы или вреда приема витамина С для костной ткани также не существует. Текущие исследования показали, что потребление витамина С было связано с более высокой плотностью костей и меньшим риском перелома бедра, однако многие из них отличаются по дизайну и использованным методам оценки [55]. Но проведенный метаанализ с оценкой ассоциации доза–реакция у 7908 пациентов в группе контроля и 2899 пациентов с переломом бедренной кости убедительно подтверждает теорию о том, что дополнительное потребление

витамина С с пищей может снизить риск переломов (ОШ = 0,73, 95% ДИ = 0,55–0,97, I<sup>2</sup> = 69,1%), а увеличение дозы витамина С на 50 мг/день снижает риск перелома бедра на 5% (ОШ = 0,95, 95% ДИ 0,91–1,00, P = 0,05) [53].

Витамины группы В — фолиевая кислота и В12 — также могут влиять на костную ткань за счет влияния на концентрацию гомоцистеина, который в свою очередь связан с более низкой МПК и более высоким риском переломов [56]. Недавний метаанализ, включавший 7475 человек из четырех проспективных исследований, показал снижение риска переломов на 4% при увеличении концентрации витамина В12 на каждые 50 пмоль/л [12].

## КИСЛОМОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

Как известно, в формировании костной ткани важную роль играет потребление кальция и белка. Наиболее богаты ими кисломолочные продукты: 1 литр коровьего молока содержит 1200 мг кальция, 1150 мг фосфора, 32–35 г белка (казеина и сывороточного белка) (Таблица 2) [6]. Различные интервенционные исследования показали неоднозначное влияние потребления молочных продуктов на метаболизм костной ткани у взрослых. Например, Malmir Н. и соавт. продемонстрировали, что потребление молока не связано с профилактикой остеопороза и переломов (ОР = 0,79; 95% ДИ: 0,57–1,08), однако при достаточном потреблении уже кисломолочных продуктов (не менее 250 граммов) наблюдались положительные ассоциации ( $p = 0,0005$ , ОР = 0,63; 95% ДИ: 0,55–0,73) [57]. В метаанализе, оценивающем роль моделей питания в состоянии костной ткани, было продемонстрировано что пациенты, соблюдающие диету с высоким содержанием молочнокислых продуктов, на 41% реже имели низкие значения МПК [58].

Стоит подчеркнуть, что в обсервационных исследованиях потребление ферментированных молочных продуктов, которые помимо кальция,

Таблица 2.

**Аминокислотный состав белков коровьего молока по сравнению с источниками белка животного и растительного происхождения (г аминокислот/100 г белка) [59]**

| Аминокислота | Коровье молоко | Казеин | Сыворотка | Треска | Курица | Яйцо | Говядина | Свинина | Чечевица | Бобы | Соя   |
|--------------|----------------|--------|-----------|--------|--------|------|----------|---------|----------|------|-------|
| Лейцин       | 10,4           | 10,4   | 11,1      | 8,28   | 7,41   | 8,4  | 8,09     | 7,61    | 9,02     | 8,35 | 7,34  |
| Изолейцин    | 6,4            | 5,7    | 6,8       | 4,65   | 5,43   | 6,22 | 4,98     | 4,95    | 5,08     | 4,55 | 4,66  |
| Валин        | 6,8            | 6,8    | 6,8       | 5,34   | 5,06   | 7,48 | 5,43     | 5,62    | 5,94     | 5,12 | 4,61  |
| Триптофан    | 1,4            | 1,4    | 2,1       | 1,18   | 1,3    | 1,51 | 1,12     | 1,19    | 1,07     | 0,99 | 1,18  |
| Метионин     | 2,8            | 2,9    | 2,2       | 2,94   | 2,67   | 3,03 | 2,47     | 2,79    | 0,94     | 1,24 | 1,52  |
| Аргинин      | 3,7            | 4      | 3         | 5,93   | 6,48   | 5,97 | 5,99     | 5,97    | 9,57     | 6,36 | 6,181 |

фосфора и белка содержат пробиотики, было ассоциировано с более низким риском перелома шейки бедра [6], а каждые дополнительные 200 г молочнокислых продуктов и молока были связаны со снижением риска остеопороза на 22% и 37% соответственно (Таблица 3). Наблюдение 428 женщин в постменопаузе в течение  $3,0 \pm 0,5$  лет также позволило сделать вывод, что потребление именно ферментированных молочнокислых продуктов оказывает значимый положительный эффект на уровень паратиреоидного гормона и  $\beta$ -телопептида коллагена типа I [60]. Согласно результатам DEXA и компьютерной томографии (КТ) (кортикальная (Ct) и трабекулярная (Tb) (v) МПК, с оценкой микроструктуры дистального отдела лучевой кости и большеберцовой кости) пациентки с ферментированной продукцией в рационе имели более низкую массу абдоминального (на 23%,  $p = 0,008$ ) и висцерального жира (на 20%,  $p = 0,009$ ), распространенность ожирения также была меньше (12 против 24%,  $p = 0,043$ ). У потребителей ферментированных продуктов потеря Ct МПК была меньше в дистальном отделе лучевой кости, особенно при добавлении терапии витамином D, причем независимо от исходного уровня витамина D. Интересно, что потеря Ct периферического скелета была обратно пропорциональна частоте потребления йогурта [60]. Авторы предположили, что меньшее количество жировой массы у потребителей ферментированной продукции ассоциировано с лучшей биодоступностью витамина D, соответственно, с уменьшением риска развития вторичного гиперпаратиреоза [61].

Доказано, что ферментированные молочнокислые продукты содержат пребиотики и пробиотики, которые могут влиять на микробиоту кишечника [62,63]. Несколько доклинических исследований продемонстрировали влияние кишечной микробиоты на обмен кальция, синтез провоспалительных цитокинов и ключевого звена гомеостаза костной ткани RANKL, что приводит к снижению резорбции костей [64].

Схожие результаты были получены в поперечном исследовании у 2009 лиц старше 60 лет, живущих дома. Достаточное употребление йогуртов

было связано с улучшением МПК на 3,1–3,9% ( $p < 0,05$ ) и мышечной функции [65]. От одной порции йогурта риск развития остеопороза был на 39% (ОШ 0,61, 95% ДИ (0,42–0,89);  $p = 0,012$ ) и 52% (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,24–0,96;  $p = 0,038$ ) ниже у женщин и мужчин соответственно. У 65-летних здоровых женщин потеря кортикальной кости периферического скелета была обратно пропорциональна частоте потребления йогурта [60].

Известно, что коровье молоко — высококонсервативная сигнальная система, которая контролируется геномом лактации. Этот сложный каскад импульсов функционирует у матери и новорожденного в том числе и с целью оптимизации видоспецифичной активации mTORC1 (мишень рапамицина млекопитающих). mTORC1 в свою очередь выступает уже связующим звеном для регуляции роста эукариотических клеток и контроля аутофагии. Потребление молока (грудного в том числе) активирует пять основных путей, стимулирующих mTORC1 через огромное количество факторов роста, включая (1) гормон роста (ГР), инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1); (2) аминокислоты, особенно с разветвленной цепью (BCAA); (3) пальмитиновую кислоту, полученную из молочного жира; (4) лактозу ( $\beta$ -D-галактопиранозил-(1→4)-D-глюкоза); (5) эпигенетические модификаторы [66]. Вызванное молоком усиление передачи сигналов ГР через рецептор ГР (rГР) и аминокислоты, полученные из молочного белка, особенно триптофан, метионин и аргинин, усиливают синтез и секрецию ИФР-1 в печени [67–69]. Именно это свойство молока в ряде исследований авторами было расценено как ассоциация потребления молока с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа (СД2), акне, нейродегенеративными заболеваниями, а также гепатоцеллюлярной карциномой, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой [70]. Позже в метаанализе результатов 21 РКИ, куда вошли 3609 случаев онкозаболеваний и 7137 пациентов в контрольных группах, было подтверждено, что высокая концентрация ИФР-1 ассоциируется с высоким риском рака предстательной железы (РПЖ) и рака молочной железы в предменопаузальном возрасте [71, 72]. Также, как и результаты

Таблица 3.

### Содержание кальция в кисломолочных продуктах [6]

| Продукт, 100 г                   | Кальций, мг | Натрий, мг | Фосфор, мг | Белок, г |
|----------------------------------|-------------|------------|------------|----------|
| Молоко 3,7%                      | 119         | 151        | 93         | 3,3      |
| Обезжиренное молоко              | 122         | 156        | 101        | 3,4      |
| Йогурт натуральный, обезжиренный | 183         | 234        | 144        | 5,3      |
| Йогурт фруктовый, обезжиренный   | 169         | 216        | 133        | 4,9      |
| Сыр чеддер                       | 721         | 98         | 512        | 24,9     |
| Творог обезжиренный              | 86          | 137        | 190        | 10,3     |
| Мягкое мороженое, шоколадное     | 131         | 177        | 116        | 4,1      |

Таблица 4.

## Растительные аналоги молока [79]

| Параметр/100 мл    | Коровье молоко | Соевое молоко | Миндальное молоко | Рисовое молоко | Овсяное молоко |
|--------------------|----------------|---------------|-------------------|----------------|----------------|
| Калорийность, ккал | 64             | 55            | 47                | 54             | 50             |
| Белок, г           | 3,4            | 3,1           | 0,7               | 0,1            | 0,6            |
| Жиры, г            | 3,5            | 2,3           | 2,2               | 0,9            | 1              |
| Углеводы, г        | 4,9            | 5,3           | 5,9               | 10,3           | 9,7            |
| Витамин А, RE      | 35,3           | 0             | 0                 | 0              | 0,34           |
| Витамин В2, мг     | 0,18           | 0,01          | 0,02              | 0              | 0,01           |
| Витамин В12, мкг   | 0,39           | 0             | –                 | –              | –              |
| Кальций, мг        | 119            | 9,86          | 8,8               | 1,85           | 6,56           |
| Фосфор, мг         | 91             | 44,1          | 14,3              | 28             | 13,2           |

наблюдений рациона пациентов в период с 1981 г. по 1990 г., авторы которых предположили, что потребление молока может приводить к развитию онкопатологии [73]. Однако в большинстве исследований, проведенных ранее, вопрос объема потребляемых порций коровьего молока не был открыт. Метаанализ 15 РКИ с учетом подобных нюансов продемонстрировал отсутствие убедительных данных о наличии такой взаимосвязи при умеренном содержании коровьего молока в рационе пациентов [73–75]. Опубликованный в 2019 г. впечатляющий по объему выборки метаанализ с включением 6 РКИ, куда вошли 848 395 пациента / 38 107 случаев РПЖ и 12 435 пациентов (случай-контроль), также продемонстрировал отсутствие рисков развития РПЖ при умеренном потреблении молочно-кислых продуктов, а именно: 400 г/сутки молочных продуктов ОШ 1,07 (95% ДИ: 1,02–1,12), 200 мл/сутки коровьего молока ОШ 0,98 до 1,06 (цельного, маложирного и обезжиренного), 50 г/сутки сыра ОШ 1,10 (95% ДИ: 1,03–1,18), 100 г/сутки йогурта ОШ 1,08 (95% ДИ: 0,93–1,24) в течение 4–28 лет наблюдения пациентов [76].

Часто среди пищевых привычек пациентов встречается замена молока животного происхождения на аналоги из растительных источников. Однако пищевая ценность большинства растительных напитков заметно отличается [6].

Стоит обратить внимание, что в данной продукции практически отсутствуют жирорастворимые витамины, белки, однако количество углеводов может двукратно превышать показатели коровьего молока. Различные типы используемого сырья, отсутствие единой системы учета добавленных ингредиентов для улучшения питательной ценности напитков на растительной основе, используемые производителями процесс экстракции и обработка привели к обширному разбросу в составе. Пищевые аспекты этих напитков заметно различаются (энергетическая ценность может варьироваться от 6 до 183 ккал/100 мл;

содержание углеводов — от 0,00 до 22,29 г/100 мл; белков — от 0,06 до 12,43 г/100 мл, липидов — от 0,00 до 19,00 г/100 мл, пищевых волокон — от 0,00 до 4,40 г/100 мл, кальция — от 0,00 до 1252,94 мг/100 мл, железа — от 0,04 до 1,40 мг/100 мл, магния — от 0,84 до 10 178,60 мг/100 мл, натрия — от 0,00 до 343,43 мг/100 мл) (Таблица 4) [77, 78].

Учитывая эти данные, потребление растительного молока пожилым лицам в больших количествах не рекомендуется в связи с высоким риском развития ожирения и не может быть расценено как оптимальный источник кальция по сравнению с молочными продуктами животного происхождения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При достижении возраста 65 лет роль наследственных факторов в потере костной массы уже практически отсутствует и большее значение приобретает образ жизни человека. Отказ от курения, потребления алкоголя и сладких газированных напитков, а также кофеина в больших количествах на фоне расширения физической нагрузки, в частности за счет упражнений на силу и равновесие, способствует сохранению костной массы.

Рекомендованный суточный прием кальция не менее 1000 мг/день, витамина D—800–1000 МЕ/день, белка — не менее 1 г/сут на кг массы тела для пожилого человека рассматривается как один из ключевых факторов профилактики и лечения остеопороза. Достаточное потребление кисломолочной продукции рассматривается как наиболее доступный и оптимальный вариант. В случае выбора пациентом растительного рациона, особенно веганского, стоит более тщательно выбирать продукты питания с проведением коррекции сопутствующей терапии и контролем лабораторных и инструментальных показателей с целью устранения дефицита питательных веществ, так как подобное ограничение ассоциировано с более высоким риском низкой МПК. Существуют данные,

что дополнительный прием цинка, магния, витамина С и витаминов группы В снижает риск падений и переломов. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для определения показаний, оценки возможных рисков сопутствующей терапии на фоне определенного рациона для снижения риска развития переломов в будущем.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатия. 2021;24(2):4–47. <https://doi.org/10.14344/osteo12930>
2. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. 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.
3. Salari N., Ghasemi H., Mohammadi L., Behzadi M.H. et al. The Global Prevalence of Osteoporosis in the World: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Orthop. Surg. Res.* 2024, 16, 609.
4. Papadopoulou S.K., Papadimitriou K., Voulgaridou G., Georgaki E. et al. Exercise and Nutrition Impact on Osteoporosis and Sarcopenia-The Incidence of Osteosarcopenia: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Dec 16;13(12):4499. DOI: 10.3390/nu13124499. PMID: 34960050; PMCID: PMC8705961.
5. Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J. et al. Osteoporosis in the European Union: Medical Management, Epidemiology and Economic Burden. *Arch. Osteoporos.* 2013, 8, 136.
6. Rizzoli R. Dairy products and bone health. *Aging Clin Exp Res.* 2022 Jan;34(1):9–24. DOI: 10.1007/s40520-021-01970-4. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34494238; PMCID: PMC8794967.
7. Руководство по клинической диетологии в гериатрии. Под ред. К.У. Бейлс, Д.А. Локер, Э. Залымана; Пер. с англ.; Под ред. О.Н. Ткачевой. ГЭОТАР-Медиа, 2021 год, ISBN 978-5-9704-6464-9.
8. Moayyeri A., Hammond C.J., Hart D.J., Spector T.D. Effects of age on genetic influence on bone loss over 17 years in women: the Healthy Ageing Twin Study (HATS). *J Bone Miner Res.* 2012 Oct;27(10):2170–8. DOI: 10.1002/jbmr.1659. PMID: 22589082.
9. Reuter S.E., Schultz H.B., Ward M.B., Grant C.L., et al. The effect of high-dose, short-term caffeine intake on the renal clearance of calcium, sodium and creatinine in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Nov;87(11):4461–4466. DOI: 10.1111/bcp.14856. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33852164.
10. Tucker K.L., Morita K., Qiao N. et al. Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: the Framingham osteoporosis study. *Am J Clin Nutr.* 84:936–942(2006).
11. Барановский А.Ю. Геронтодиетология, 2012 Издание: LAP Lambert Academic Publishing Страниц: 540 ISBN: 9783848496631.
12. Muñoz-Garach A., García-Fontana B., Muñoz-Torres M. Nutrients and Dietary Patterns Related to Osteoporosis. *Nutrients.* 2020; 12(7):1986. <https://doi.org/10.3390/nu12071986>
13. Chuang T.L., Lin C.H., Wang Y.F. Effects of vegetarian diet on bone mineral density. *Tzu Chi Med J.* 2020 Sep 16;33(2):128–134. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj\_84\_20. PMID: 33912409; PMCID: PMC8059457.
14. Craig W.J., Mangels A.R., Fresán U., Marsh K. et al. The Safe and Effective Use of Plant-Based Diets with Guidelines for Health Professionals. *Nutrients.* 2021 Nov 19;13(11):4144. DOI: 10.3390/nu13114144. PMID: 34836399; PMCID: PMC8623061.
15. Falchetti A., Cavati G., Valenti R., Mingiano C., et al. The effects of vegetarian diets on bone health: A literature review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 5;13:899375. DOI: 10.3389/fendo.2022.899375. PMID: 35992415; PMCID: PMC9388819.
16. Giezenaar C., Chapman I., Luscombe-Marsh N., Feinle-Bisset C., et al. Ageing Is Associated with Decreases in Appetite and Energy Intake – A Meta-Analysis in Healthy Adults. *Nutrients* 2016, 8, 28.
17. Rolland Y., Cesari M., Fielding R.A., Reginster J.Y., et al. The ICFSR Task Force. Osteoporosis in Frail Older Adults: Recommendations for Research from the ICFSR Task Force 2020. *J. Frailty Aging* 2021, 10, 168–175.
18. Yu E., Hu F.B. Dairy products, dairy fatty acids, and the prevention of cardiometabolic disease: a review of recent evidence. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(5):24.
19. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Baron J.A. et al. Milk intake and risk of hip fracture in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Bone Min Res.* 2011;26:833–839.
20. Erem S., Atfi A., Razzaque M.S. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019, 193, 105400.
21. Weaver C.M., Alexander D.D., Boushey C.J., Dawson-Hughes B. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: An updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos. Int.* 2016, 27, 367–376.
22. Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Дефицит витамина D у пожилых лиц с синдромом старческой астении. Профилактическая медицина. 2019;22(5):118–124. <https://doi.org/10.17116/profmed201922051118>
23. Rizzoli R., Stevenson J.C., Bauer J.M., van Loon L.J.C. et al. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: A consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas* 2014, 79, 122–132.
24. Ткачева О.Н., Тутельян В.А., Шестопалов А.Е., Котовская Ю.В., и соавт. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;(1):15–34. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-15-34>
25. Shams-White M.M., Chung M., Du M., Fu Z., et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Am J Clin Nutr.* 2017 Jun;105(6):1528–1543. DOI: 10.3945/ajcn.116.145110. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28404575.
26. Groenendijk I., den Boeft L., van Loon L.J.C., de Groot L.C.P.G.M. High Versus low Dietary Protein Intake and Bone Health in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2019, 17, 1101–1112.
27. Bonjour J.-P. Nutritional disturbance in acid-base balance and osteoporosis: A hypothesis that disregards the essential homeostatic role of the kidney. *Br. J. Nutr.* 2013, 110, 1168–1177.
28. Wallace T.C., Frankenfeld C.L. Dietary Protein Intake above the Current RDA and Bone Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Coll. Nutr.* 2017, 36, 481–496.
29. Mohseni R., Aliakbar S., Abdollahi A., Yekaninejad M.S. et al. Relationship between Major Dietary Patterns and Sarcopenia among Menopausal Women. *Aging Clin. Exp. Res.* 2017, 29, 1241–1248.
30. Liao C.-D., Chen H.-C., Huang, S.-W., Liou, T.-H. The Role of Muscle Mass Gain Following Protein Supplementation Plus Exercise Therapy in Older Adults with Sarcopenia and Frailty Risks: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Trials. *Nutrients* 2019, 11, E1713.
31. Beaudart C., Dawson A., Shaw S.C., Harvey N.C., et al. Nutrition and Physical Activity in the Prevention and Treatment of Sarcopenia: Systematic Review. *Osteoporos. Int.* 2017, 28, 1817–1833.

32. Kerstetter J.E., Bihuniak J.D., Brindisi J., Sullivan R.R., et al. The effect of a whey protein supplement on bone mass in older Caucasian adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015, 100, 2214–2222.
33. Iguacel I., Miguel-Berges M.L., Gómez-Bruton A., et al. (2019) Veganism, vegetarianism, bone mineral density, and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 77:1–18.
34. Ciosek Ż., Kot K., Kosik-Bogacka D., Łanocha-Arendarczyk N., Rotter I. The Effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, Fluoride, and Lead on Bone Tissue. *Biomolecules*. 2021 Mar 28;11(4):506. DOI: 10.3390/biom11040506. PMID: 33800689; PMCID: PMC8066206.
35. Osterhoff G., Morgan E.F., Shefelbine S.J., Karim L. et al. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis. *Injury* 2016, 47, 11–20.
36. Wang, N., Xie D., Wu J., Wu Z. et al. Selenium and bone health: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020, 26, e036612.
37. Soetan K.O., Olaiya C.O., Oyewole O.E. The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review. *Afr. J. Food Sci.* 2010, 4, 200–222.
38. Kong S.H., Kim J.H., Hong A.R., Lee J.H., Kim S.W., Shin C.S. Dietary potassium intake is beneficial to bone health in a low calcium intake population: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) (2008–2011) *Osteoporos. Int.* 2017;28:1577–1585. DOI: 10.1007/s00198-017-3908-4.
39. Lambert H., Frassetto L., Moore J.B., Torgerson D., et al. The effect of supplementation with alkaline potassium salts on bone metabolism: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015 Apr;26(4):1311–8. DOI: 10.1007/s00198-014-3006-9. Epub 2015 Jan 9. PMID: 25572045.
40. De Baaij J.H.F., Hoenderop J.G.J., Bindels R.J.M. Magnesium in man: Implications for health and disease. *Physiol. Rev.* 2015, 95, 1–46.
41. Leidi M., Dellera F., Mariotti M., Maier J.A. High magnesium inhibits human osteoblast differentiation in vitro. *Magnes. Res.* 2011, 24, 1–6.
42. Uwitonze A.M., Razzaque M.S. Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2018, 118, 181–189.
43. Orchard T.S., Larson J.C., Alghothani N., Bout-Tabaku S., et al. Magnesium intake, bonemineral density, and fractures: Results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014, 99, 926–933.
44. Astor M., Lovås K., Wolff A., Nedrebø B., et al. Hypomagnesemia and functional hypoparathyroidism due to novel mutations in the Mg-channel TRPM6. *Endocr. Connect.* 2015, 4, 215–222.
45. Nieves J.W. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporos. Int.* 2013, 24, 771–786.
46. DiSilvestro Robert A. Joseph, Elizabeth L. Zhang, Wenyi Raimo, Adrienne E. and Kim, Young Min 2012. A randomized trial of copper supplementation effects on blood copper enzyme activities and parameters related to cardiovascular health. *Metabolism*, Vol. 61, Issue. 9, p. 1242.
47. Nielsen F.H., Lukaski H.C., Johnson L.K., Roughead Z.K.F. Reported zinc, but not copper, intakes influence whole-body bone density, mineral content and T score responses to zinc and copper supplementation in healthy postmenopausal women. *Br. J. Nutr.* 2014, 106, 1872–1879.
48. Blekkenhorst L.C., Hodgson J.M., Lewis J.R., Devine A. et al. Vegetable and Fruit Intake and Fracture-Related Hospitalisations: A Prospective Study of Older Women. *Nutrients* 2017, 9, 511.
49. Inaba N., Sato T., Yamashita T. Low-Dose Daily Intake of Vitamin K(2) (Menaquinone-7) Improves Osteocalcin  $\gamma$ -Carboxylation: A Double-Blind, Randomized Controlled Trials. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2015, 61, 471–480.
50. Rønn S., Harsløf T., Pedersen S., Langdahl B. Vitamin K2 (menaquinone-7) prevents age-related deterioration of trabecular bone microarchitecture at the tibia in postmenopausal women. *Eur. J. Endocrinol.* 2016, 175, 541–549.
51. Mott A., Bradley T., Wright K., Cockayne E.S., et al. Effect of vitamin K on bone mineral density and fractures in adults: An updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoporos. Int.* 2019, 30, 1543–1559.
52. Veronese N., Bano G., Bertozzo G., Granziera S., et al. Vitamin K antagonists' use and fracture risk: Results from a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2015, 13, 1665–1675.
53. Sun Y., Liu C., Bo Y. et al. Dietary vitamin C intake and the risk of hip fracture: a dose-response meta-analysis. *Osteoporos Int* 29, 79–87 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4284-9>
54. Finck H., Hart A.R., Jennings A., Welch A.A. Is there a role for vitamin C in preventing osteoporosis and fractures? A review of the potential underlying mechanisms and current epidemiological evidence. *Nutr. Res. Rev.* 2014, 27, 268–283.
55. Malmir H., Shab-Bidar S., Djafarian K. Vitamin C intake in relation to bone mineral density and risk of hip fracture and osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br. J. Nutr.* 2018, 119, 847–858.
56. Fratoni V., Brandi M.L. B vitamins, homocysteine and bone health. *Nutrients* 2015, 7, 2176–2192.
57. Malmir H., Larijani B., Esmailzadeh A. Consumption of Milk and Dairy Products and Risk of Osteoporosis and Hip Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020, 60, 1722–1737.
58. Fabiani R., Naldini G., Chiavarini M. (2019) Dietary patterns in relation to low bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr* 10:219–236.
59. Souci S.W., Fachmann W., Kraut H., editors. Food Composition and Nutrition Tables. 8th revised and extended edition. Volume XXXII. MedPharm; Stuttgart, Germany: 2016. 1263p.
60. Biver E., Durosier-Izart C., Merminod F., Chevalley T., van Rietbergen B., Ferrari S.L., Rizzoli R. Fermented dairy products consumption is associated with attenuated cortical bone loss independently of total calcium, protein, and energy intakes in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2018 Aug;29(8):1771–1782. DOI: 10.1007/s00198-018-4535-4. Epub 2018 May 3. PMID: 29725715.
61. Vitezova A., Muka T., Zillikens M.C., Voortman T., Uitterlinden A.G., Hofman A., Rivadeneira F., Kieft-de Jong J.C., Franco O.H. (2017) Vitamin D and body composition in the elderly. *Clin Nutr* 36(2):585–592.
62. Burton K.J., Rosikiewicz M., Pimentel G., Butikofer U., von Ah U., Voirol M.J., Croxatto A., Aeby S., Draï J., McTernan P.G., Greub G., Pralong F.P., Vergeres G., Vionnet N. (2017) Probiotic yogurt and acidified milk similarly reduce postprandial inflammation and both alter the gut microbiota of healthy, young men. *Br J Nutr* 117(9):1312–1322.
63. Lisko D.J., Johnston G.P., Johnston C.G. (2017) Effects of dietary yogurt on the healthy human gastrointestinal (GI) microbiome. *Microorganisms* 5(1):E6.
64. Rizzoli R., Biver E. (2017) Effects of fermented milk products on bone. *Calcif Tissue Int* 102:489–500.
65. Laird E., Molloy A.M., McNulty H. et al (2017) Greater yogurt consumption is associated with increased bone mineral density and physical function in older adults. *Osteoporos Int* 28:2409–2419.
66. Melnik B.C. Lifetime Impact of Cow's Milk on Overactivation of mTORC1: From Fetal to Childhood Overgrowth, Acne, Diabetes, Cancers, and Neurodegeneration. *Biomolecules*. 2021 Mar 9;11(3):404. DOI: 10.3390/biom11030404. PMID: 33803410; PMCID: PMC8000710.
67. Dukes A., Davis C., El Refaey M., Upadhyay S., Mork S., Arounleut P., Johnson M.H., Hill W.D., Isales C.M., Hamrick M.W. The aromatic amino acid tryptophan stimulates skeletal muscle IGF1/p70s6k/mTOR signaling in vivo and the expression of myogenic genes in vitro. *Nutrition*. 2015;31:1018–1024. DOI: 10.1016/j.nut.2015.02.011.
68. Fleddermann M., Demmelmaier H., Grote V., Bidlingmaier M., Grimminger P., Bielohuby M., Koletzko B. Role of selected amino acids on plasma IGF-I concentration in infants. *Eur. J. Nutr.* 2017;56:613–620. DOI: 10.1007/s00394-015-1105-9.
69. Takahashi Y. The role of growth hormone and insulin-like growth factor-I in the liver. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1447. DOI: 10.3390/ijms18071447.

70. Lu W., Chen H., Niu Y., Wu H., Xia D., Wu Y. Dairy products intake and cancer mortality risk: A meta-analysis of 11 population-based cohort studies. *Nutr. J.* 2016;15:91. DOI: 10.1186/s12937-016-0210-9.
71. Renehan A.G., Zwahlen M., Minder C., O'Dwyer S.T., Shalet S.M., Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet.* 2004 Apr 24;363(9418):1346–53.
72. Melnik B.C. Lifetime Impact of Cow's Milk on Overactivation of mTORC1: From Fetal to Childhood Overgrowth, Acne, Diabetes, Cancers, and Neurodegeneration. *Biomolecules.* 2021 Mar 9;11(3):404. DOI: 10.3390/biom11030404. PMID: 33803440; PMCID: PMC8000710.
73. Boyd N.F., Stone J., Vogt K.N., et al. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Br J Cancer* 1993;68: 627–36.
74. Chen L., Li M., Li H. Milk and yogurt intake and breast cancer risk: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Mar; 98(12):e14900. DOI: 10.1097/MD.00000000000014900. PMID: 30896640; PMCID: PMC6709252.
75. Marangoni F., Pellegrino L., Verduci E. A Cow's Milk Consumption and Health: A Health Professional's Guide. *J Am Coll Nutr.* 2019 Mar-Apr;38(3):197–208. DOI: 10.1080/07315724.2018.1491016. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30247998.
76. López-Plaza B., Bermejo L.M., Santurino C., Cavero-Redondo I., Álvarez-Bueno C., Gómez-Candela C. Milk and Dairy Product Consumption and Prostate Cancer Risk and Mortality: An Overview of Systematic Reviews and Meta-analyses. *Adv Nutr.* 2019 May 1;10(suppl 2):S212-S223. DOI: 10.1093/advances/nmz014. PMID: 31089744; PMCID: PMC6518142.
77. Fructuoso I., Romão B., Han H., Raposo A., Ariza-Montes A., Araya-Castillo L., Zandonadi R.P. An Overview on Nutritional Aspects of Plant-Based Beverages Used as Substitutes for Cow's Milk. *Nutrients.* 2021 Jul 30;13(8):2650. DOI: 10.3390/nu13082650. PMID: 34444815; PMCID: PMC8399839.
78. Damasceno L.R.A.D., Botelho R.B.A., de Alencar E.R. Development of novel plant-based milk based on chickpea and coconut. *LWT.* 2020;128:109479. DOI: 10.1016/j.lwt.2020.109479. <https://frida.fooddata.dk/food/1692?lang=en>