

SỬ DỤNG CALCIUM TRONG THAI KỲ: THỂ NÀO LÀ PHÙ HỢP?

SV. Hà Xuân Thùy Anh¹, BS. Phan Kiều Linh¹, BS. Nguyễn Hoàng Long²

¹Đại học Y Dược Huế; ²The Chinese University of Hong Kong

ĐẶT VẤN ĐỀ

Calcium là một nguyên tố đóng vai trò nền tảng cho các chu trình sinh hóa tế bào, các quá trình chuyển hóa. Ngoài ra calcium còn tham gia vào quá trình hình thành xương, hoạt động cơ cơ, dẫn truyền thần kinh, quá trình đông máu, bài tiết hormone và hình thành nên chất dẫn truyền thông tin (Alshaikh và Yusuf, 2015). Theo khuyến cáo của Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ (NIH), mỗi người trưởng thành cần một lượng calcium khoảng 1.000 mg/ngày ở độ tuổi từ 19 – 50 tuổi và 1.200 mg/ngày đối với người trên 50 tuổi. Đối với bà mẹ và thai nhi, quá trình tích lũy calcium ở thai nhi diễn ra xuyên suốt thai kỳ, đặc biệt vào quý III (Alshaikh và Yusuf, 2015). Vì vậy thai nhi cần một lượng lớn calcium, chủ yếu được cung cấp từ mẹ. Do đó nhu cầu calcium của thai phụ là rất lớn, kể cả trước và sau sinh khi cho con bú.

Nếu người mẹ không được cung cấp đủ lượng calcium mỗi ngày thì bào thai sẽ lấy lượng calcium thiếu đó từ chính xương của cơ thể mẹ, ảnh hưởng đến sức khỏe sau này của mẹ. Đối với thai nhi, calcium đóng vai trò quan trọng trong quá trình khoáng hóa xương của thai nhi và ngăn ngừa thai chậm phát triển.

Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng calcium góp phần quan trọng trong dự phòng nguy cơ tiền sản giật, cải thiện kết cục thai kỳ, đặc biệt ở những phụ nữ có nguy cơ cao như tăng huyết áp thai kỳ, béo phì, tiền sử tiền sản giật, đái tháo đường, bệnh lý về thận, bệnh lý miễn dịch, mẹ lớn tuổi, mang thai ở độ tuổi vị thành niên (WHO, 2013). Với thai phụ khỏe mạnh,

việc bổ sung calcium thường xuyên không thực sự cần thiết khi chế độ ăn cơ bản đã cung cấp đủ lượng calcium (WHO, 2013). Tuy nhiên ở những thai phụ có chế độ ăn calcium hằng ngày thấp (< 500 mg/ngày) dù cho có sự tăng hấp thu calcium sinh lý nhưng vẫn không đủ để có thể đáp ứng được nhu cầu của thai nhi do vậy việc bổ sung thêm calcium cho nhóm thai phụ này là điều cần thiết (Alshaikh và Yusuf, 2015).

Mặt khác, nếu cung cấp quá nhiều calcium có thể dẫn đến các biến chứng có hại cho thai kỳ như sảy thai hay thai chậm tăng trưởng trong tử cung (Alshaikh và Yusuf, 2015). Vì vậy điều quan trọng nhất là phải hiểu rõ vai trò và nhu cầu của calcium trong thai kỳ để từ đó đưa ra các hướng dẫn về bổ sung calcium trong thai kỳ như thế nào là hợp lý.

SINH LÝ CALCIUM TRONG THAI KỲ

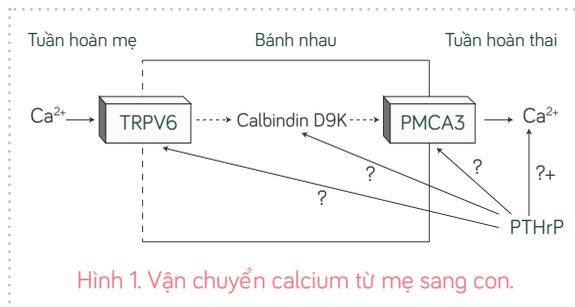
Hấp thu calcium ở ruột

Ở giai đoạn bào thai, thai nhi tích lũy khoảng 30 g calcium và đạt tốc độ lên đến 250 – 350 mg/ngày ở quý III thai kỳ (Bezerra và Donangelo, 2015). Sau sinh, lượng calcium từ mẹ truyền sang thông qua các tuyến vú tiết sữa khoảng 200 – 300 mg mỗi ngày (Bezerra và Donangelo, 2015). Nhu cầu trẻ sơ sinh trong 6 tháng đầu là 210 mg/ngày, từ 6 – 12 tháng 270 mg/ngày. Do đó mẹ cần cung cấp tổng cộng khoảng 35 – 50 g calcium cho con trong vòng 6 tháng đầu đời (Bezerra và Donangelo, 2015). Vì vậy để đáp ứng với nhu cầu về calcium rất cao của thai nhi, ở cơ thể mẹ đã diễn ra một số quá trình sinh lý nhằm thích nghi với tình trạng này, trong

đó quan trọng nhất là quá trình tăng hấp thu calcium ở ruột. Khi mang thai thì mức độ hấp thu calcium tại ruột non sẽ tăng gấp đôi, và quá trình này bắt đầu vào khoảng tuần thứ 12 thai kỳ (Alshaikh và Yusuf, 2015). Chính nhờ vào quá trình này diễn ra ở giai đoạn sớm của thai kỳ đã giúp cho mẹ có thể dự trữ được một lượng lớn calcium vào quý III, thời điểm mà nhu cầu calcium của thai là cao nhất. Một phụ nữ có chế độ ăn calcium đầy đủ thì sẽ hấp thu được khoảng 57% tổng lượng calcium vào quý I và 72% vào quý III thai kỳ, con số này có thể lên đến 87% đối với những thai phụ có chế độ ăn calcium thấp (Hacker, Fung, & King, 2012). Việc tăng hấp thu này liên quan đến một chất trung gian là 1,25 dihydroxylvitamin D3 (calcitriol), trong khi nồng độ của 25-hydroxylvitamin D là hằng định trong thai kỳ thì nồng độ của 1,25 dihydroxylvitamin D3 sẽ tăng gấp đôi vào quý I và duy trì như vậy trong suốt phần còn lại của thai kỳ. 1,25 dihydroxylvitamin D3 giúp tăng cường tổng hợp protein liên kết calcium nội bào phụ thuộc vitamin D (CaBP) bao gồm CaBP-D9K giúp tăng cường vận chuyển calcium qua biểu mô ruột non. Tóm lại, quá trình tăng hấp thu calcium ở ruột non liên quan đến nhiều yếu tố trung gian như calcitriol, prolactin, lactogen nhau thai và một số yếu tố sẵn có (Alshaikh & Yusuf, 2015).

Vận chuyển calcium từ mẹ sang thai nhi

Calcium được vận chuyển tích cực từ mẹ sang con thông qua nhau thai. Quá trình này bắt đầu diễn ra vào cuối quý I và đạt đỉnh tại tuần thai thứ 36, đây là thời điểm mà thai nhi tích lũy calcium cao nhất vào khoảng 250 – 350 mg/ngày (Alshaikh và Yusuf, 2015). Quá trình vận chuyển này liên quan mật thiết đến phức hợp protein vận tải nằm trên lá nuôi hợp bào của nhau thai, diễn ra qua 3 giai đoạn, giai đoạn 1 calcium từ tuần hoàn mẹ sẽ đi vào nhau thai thông qua protein TRPV6 nằm trên diềm bàn chải của hợp bào nuôi. Tiếp theo calcium sẽ được vận chuyển đến trung tâm của nhau thai



Hình 1. Vận chuyển calcium từ mẹ sang con.

nhờ sử dụng các protein liên kết calcium nội bào. Trong số này, CaBP-D9K là chiếm vai trò chủ yếu. Cuối cùng calcium sẽ đi vào tuần hoàn thai nhi nhờ vào kênh protein PMCA3 (Alshaikh & Yusuf, 2015).

ẢNH HƯỞNG CALCIUM LÊN THAI KỲ

Ảnh hưởng calcium lên thai phụ

Trong thai kỳ, các marker sinh hóa của chu trình chu chuyển xương đã có những biến đổi đáng kể, trong đó có hai marker đặc biệt cần lưu ý là 1,25(OH)2D và IGF-1. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng việc tăng nồng độ hormone 1,25(OH)2D và yếu tố IGF-1 làm thúc đẩy quá trình tái hấp thu và tiêu xương ở mẹ. Đặc biệt là ở phụ nữ có chế độ ăn calcium hằng ngày thấp (< 500 mg) thì 1,25(OH)2D huyết thanh tăng cao, IGF-1 tăng lên từ 34% đến 68% trong thai kỳ, mục đích là để tăng khả năng tái hấp thu calcium từ xương của mẹ để bù đắp lượng calcium thiếu hụt, điều này dẫn đến hậu quả ở những thai phụ có chế độ ăn calcium thấp (<500 mg) sẽ có nguy cơ bị mắc các bệnh lý về loãng xương hậu sản (Hacker và cs., 2012).

Nhiều nghiên cứu hình ảnh học đã cố gắng đo mật độ khoáng xương (BMD) của mẹ trong thời kỳ mang thai và hậu sản, các nhà nghiên cứu đã sử dụng phương pháp DXA để so sánh BMD của mẹ ở thời điểm trước khi thụ tinh và sau khi sinh. Theo đó, kết quả của các nghiên cứu này cho thấy rằng BMD sẽ giảm từ 3,5 – 4,5% sau sinh từ 4 – 6 tuần, tuy nhiên trong 2 tuần đầu tiên thì không có sự thay đổi mật độ xương (Alshaikh và Yusuf, 2015). Theo một nghiên cứu khác của Michael Thomas và

cộng sự năm 2006, kết quả cho thấy BMD của mẹ giảm 3,6% toàn bộ và hơn 5% (có thể đến 7%) tại các vị trí trọng yếu như cột sống, xương hông, cổ xương đùi, đặc biệt trong quý III thai kỳ. Nghiên cứu mới nhất của Andrea Cullers và cộng sự năm 2019 đánh giá ảnh hưởng của việc cung cấp calcium lên xương trong thai kỳ và 1 năm hậu sản. Nghiên cứu này thực hiện trên 64 sản phụ vào tuần thai thứ 16, các sản phụ này sẽ được chia thành 2 nhóm ngẫu nhiên, một nhóm sẽ được uống 1.000 mg Ca/ngày và nhóm còn lại sẽ uống giả dược. Tiến hành đo nồng độ 25-hydroxylvitamin D huyết thanh và các marker của quá trình chu chuyển xương ở tuần thai 16, 26, 36 và tháng thứ 4, tháng thứ 12 sau sinh. Kết quả cho thấy có sự gia tăng đáng kể BMD ở cổ xương đùi ($P=0,02$) và xương chày ($P=0,03$) ở tháng 12 hậu sản so với nhóm sử dụng giả dược. Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu cho thấy không có mối tương quan giữa số lần mang thai và tình trạng loãng xương hậu sản, điều này có thể được giải thích do khả năng phục hồi chất khoáng xương của mẹ trong thời kỳ sau đó (Bezerra và Donangelo, 2015).

Với các chế độ ăn thông thường thì việc gây thừa calcium là rất khó xảy ra. Thông thường, việc thừa calcium xảy ra trong các trường hợp chế độ ăn cung cấp calcium quá mức hoặc các tình trạng bệnh lý nền có sẵn như cường tuyến cận giáp. Nếu mẹ quá dư thừa calcium có thể gây tăng calcium huyết hoặc calcium niệu, hậu quả có thể dẫn đến suy thận, vôi hóa mô mềm hoặc sỏi thận. Theo một báo cáo của Hofmeyr GJ và cộng sự vào năm 2014 rằng nếu cung cấp calcium vượt quá ngưỡng nhu cầu khuyến nghị hàng ngày (1.000 – 1.300 mg) có thể gây hiện tượng dội ngược làm mất chất khoáng sau sinh, gây các tác dụng phụ như hội chứng tan huyết, tăng men gan và giảm tiểu cầu (hội chứng HELLP). Mặt khác khi dùng liều calcium > 800 mg/ngày thì sẽ làm giảm hấp thu sắt, một nguyên tố rất cần thiết cho phụ nữ mang thai (Thomas và Weisman, 2006). Do đó, để tránh tương tác giữa sắt và calcium, nên sử dụng 2 loại chế phẩm

này cách nhau vài giờ (sắt có thể dùng ở giữa các bữa ăn) hơn là sử dụng đồng thời (WHO, 2013). Vì vậy Viện Y tế quốc gia Hoa Kỳ (NIH) đã đưa ra khuyến cáo về giới hạn trên của lượng calcium cung cấp vào đối với phụ nữ mang thai từ 19 – 50 tuổi là không nên vượt quá 2.500 mg/ngày (NIH, 2021).

Vì vậy, đối với những phụ nữ có chế độ ăn calcium hằng ngày đáp ứng đủ tiêu chuẩn, thì vấn đề loãng xương hậu sản không phải là mối lo ngại do khả năng tự phục hồi sau đó. Tuy nhiên đối với những thai phụ có chế độ cung cấp calcium hằng ngày thấp (<500 mg/ngày) thì nguy cơ của tình trạng loãng xương là rất lớn. Do đó việc cung cấp thêm calcium (>1.000 mg/ngày) có thể cải thiện được quá trình tự phục hồi và ngăn ngừa các bệnh lý loãng xương (Alshaiikh & Yusuf, 2015). Mặt khác đối với phụ nữ đã cung cấp đủ lượng calcium hoặc mắc các bệnh lý như cường tuyến cận giáp thì việc cung cấp thêm calcium là không cần thiết và có thể gây nhiều hậu quả bất lợi như đã đề cập ở trên.

Ảnh hưởng của calcium lên thai nhi

Chiều dài, cân nặng, chu vi vòng cánh tay và tổng lượng calcium trong cơ thể của trẻ sơ sinh đã được cho là có mối tương quan thuận với chế độ cung cấp calcium của mẹ (Hacker và cs., 2012). Ngoài ra ở vị trí xương dài của trẻ sơ sinh cũng nhận thấy có sự gia tăng chất khoáng xương khi mẹ được bổ sung thêm calcium liều <1.000 mg/ngày (Raman và cs., 1978). Tuy nhiên đây là một nghiên cứu không được đồng thuận và có nhiều nghiên cứu khác không tìm thấy mối tương quan này. Điều này đặt ra một vấn đề là liệu việc bổ sung thêm calcium chỉ có lợi cho những đứa trẻ ở những bà mẹ có chế độ ăn calcium thấp hay là trẻ sơ sinh ở bất kỳ thai phụ nào. Nghiên cứu của Javaid và cộng sự năm 2006 cho thấy có mối tương quan thuận của chế độ ăn giàu calcium của mẹ và nồng độ chất khoáng trong xương của con vào lúc 9 tuổi. Vì vậy, nếu trẻ sơ sinh khi không được cung cấp đủ lượng calcium cần thiết sẽ dẫn đến các nguy cơ

mắc các bệnh lý như còi xương, nhuyễn xương và loãng xương. Mặc dù vậy, các nghiên cứu về ảnh hưởng lâu dài của chế độ calcium từ mẹ lên con thường không được phổ biến trong y văn, điều này có thể lý giải rằng bởi vì tình trạng dinh dưỡng về lâu dài của những đứa trẻ phụ thuộc nhiều hơn bởi chế độ dinh dưỡng ở thời thơ ấu hơn là việc cung cấp calcium của mẹ trong khi mang thai (Alshaikh và Yusuf, 2015).

Tuy nhiên, khi thai nhi nhận được quá nhiều calcium thì có thể gây hại. Đơn cử trong trường hợp mẹ mắc bệnh lý về cường tuyến cận giáp nguyên phát, việc truyền một lượng lớn calcium từ mẹ sang thai sẽ làm ức chế các tuyến cận giáp của con. Điều này dẫn đến một hậu quả rất nghiêm trọng là trong vòng 3 ngày đầu sau sinh, trẻ sơ sinh có thể bị co giật do hạ calcium huyết, vì lúc này đã không còn nhận được calcium của mẹ truyền qua và các tuyến cận giáp của con đã bị ức chế từ trước (Alshaikh và Yusuf, 2015). Ngoài ra, hàm lượng calcium trong máu hoặc nước tiểu cao có thể gây ra tình trạng nhược cơ, suy giảm chức năng thận, táo bón, mệt mỏi. Do đó, Viện Y tế quốc gia đã đưa ra khuyến cáo về giới hạn trên của lượng cung cấp calcium hằng ngày đối với trẻ trong 6 tháng đầu đời không nên vượt quá 1.000 mg/ngày, từ 6 tháng đến 12 tháng là 1.500 mg/ngày (NIH, 2021).

Theo những kết quả trên có thể thấy rằng đối với những bà mẹ có chế độ ăn calcium hằng ngày thấp (<500 mg) nên bổ sung calcium để tránh cho trẻ sơ sinh mắc các bệnh lý về còi xương, nhuyễn xương, tuy nhiên không nên bổ sung vượt ngưỡng giới hạn trên theo các khuyến cáo của NIH để tránh các tác dụng phụ đã đề cập ở trên.

VAI TRÒ CỦA CALCIUM TRONG PHÒNG NGỪA TIỀN SẢN GIẬT

Rối loạn tăng huyết áp là một bệnh lý khá thường gặp ở phụ nữ mang thai, ảnh hưởng đến 10% tổng số thai kỳ trên toàn thế giới. Rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ có thể gây biến chứng lên đến 10% các trường hợp mang thai và

là nguyên nhân hàng đầu gây ra bệnh tật và tử vong cho cả mẹ và thai nhi (WHO, 2013).

Mối liên quan giữa việc bổ sung calcium trong thai kỳ và dự phòng nguy cơ tiền sản giật được mô tả lần đầu bởi Belizan năm 1980, ở những người da đỏ có thói quen ngâm ngô trong vôi để nấu ăn, sau đó các nhà nghiên cứu đã điều tra và thấy rằng tỷ lệ mắc các bệnh lý tiền sản giật, sản giật ở nhóm dân cư này thấp (Hofmeyr và cs., 2018). Cơ chế của quá trình này có thể được mô tả như sau: thiếu calcium gây ra tăng huyết áp do kích thích hoặc hormone tuyến cận giáp hoặc kích thích tiết renin, làm tăng calcium trong tế bào cơ trơn mạch máu và dẫn đến co mạch. Bổ sung đủ calcium làm giảm phóng thích các hormone tuyến cận giáp và calcium nội bào, do đó làm giảm sự co bóp của cơ trơn.

Một phân tích gộp Cochrane từ 13 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, thực hiện ở những thai phụ được bổ sung calcium muộn nhất vào tuần thai thứ 34 so với giả dược cho thấy bổ sung calcium liều cao >1.000 mg/ngày (13 nghiên cứu trên 15.730 phụ nữ) làm giảm 55% nguy cơ tiền sản giật (RR 0,45; KTC 95%, 0,31 – 0,65, P<0,0001). Trong khi đó bổ sung calcium liều thấp <1.000 mg/ngày (10 nghiên cứu trên 2.234 phụ nữ) cũng cho thấy có lợi ích làm giảm 62% nguy cơ tiền sản giật (RR 0,38; KTC 95%, 0,28 – 0,52, P<0,0001) (Hofmeyr và cs., 2018).

Vai trò của cung cấp calcium ở những phụ nữ nguy cơ thấp với chế độ ăn uống bình thường, lượng calcium đầy đủ cho thấy bổ sung calcium không có ý nghĩa trong việc ngăn ngừa tiền sản giật. Tại Hoa Kỳ, nghiên cứu của R J Levine và cộng sự (1997) thử nghiệm trên 4.589 phụ nữ mang thai con so khỏe mạnh tuổi thai 13 – 21 tuần được phân ngẫu nhiên nhóm nhận được calcium (2 gam/ngày) và nhóm giả dược. Kết luận không có sự khác biệt giữa hai nhóm này về tỷ lệ xuất hiện tiền sản giật 6,9% so với 7,3% (RR 0,94; KTC 95%, 0,76 – 1,16) (Levine, 1997).

Tóm lại, việc bổ sung calcium đối với nhóm đối tượng có nguy cơ cao mắc các bệnh lý về

rối loạn tăng huyết áp thai kỳ, đặc biệt ở nhóm có lượng cung cấp calcium hằng ngày thấp thì việc bổ sung calcium giúp làm giảm các nguy cơ của tiền sản giật, hoặc làm giảm mức độ trầm trọng của bệnh lý này. Mặt khác đối với nhóm nguy cơ thấp và chế độ ăn uống cung cấp đầy đủ calcium thì việc bổ sung calcium là không có ý nghĩa trong việc ngăn ngừa tiền sản giật.

KHUYẾN CÁO SỬ DỤNG CALCIUM THAI KỲ TỪ CÁC TỔ CHỨC CHUYÊN MÔN

Theo hướng dẫn ban hành của Bộ Y tế Việt Nam năm 2017 về hướng dẫn dinh dưỡng cho phụ nữ có thai và bà mẹ cho con bú thì liều lượng calcium hằng ngày nên được bổ sung là 1.200 mg/ngày đối với phụ nữ có thai và 1.300 mg/ngày đối với bà mẹ cho con bú. Theo báo cáo của Balk và cộng sự năm 2017 thì chế độ ăn calcium của người Việt Nam là 345 mg/ngày (< 500 mg/ngày), do đó khuyến cáo các thai phụ nên sử dụng thêm các chế phẩm calcium để có thể đạt đủ nhu cầu cần thiết.

Theo khuyến cáo của WHO 2013, bổ sung 1.200 mg calcium nguyên tố/ngày bao gồm từ chế độ ăn hàng ngày và viên uống bổ sung. Đối với sản phụ ở vùng có lượng tiêu thụ calcium thấp trong chế độ ăn (khoảng 200 – 500 mg/ngày thì cần bổ sung khoảng 1.000 mg calcium nguyên tố/ngày). Đối với sản phụ có chế độ ăn giàu calcium (trứng, sữa, cá, thịt, các loại hạt,...), với lượng calcium tiêu thụ trong chế độ ăn hàng ngày khoảng 500 – 800 mg/ngày thì cần bổ sung khoảng 500 mg/ngày calcium nguyên tố dạng viên uống và không nên vượt ngưỡng 3 g/ngày (WHO, 2013).

Viện Quốc gia Y tế Hoa Kỳ khuyến cáo cho phụ nữ mang thai ở độ tuổi 14 – 18 là uống 1.300 mg calcium/ngày, và 1.000 mg/ngày cho phụ nữ mang thai ở độ tuổi 19 – 50 (NIH, 2021).

Hiệp hội Sản Phụ khoa Canada (SGOC) khuyến cáo cung cấp calcium tối thiểu 1 g/ngày đối với những trường hợp có chế độ ăn hàng ngày cung cấp calcium <600 mg/ngày.

Nhìn chung các khuyến cáo đồng quan điểm liều calcium liều tối thiểu ≥ 1 g/ngày. Riêng đối với Viện Y tế và Chất lượng Điều trị Quốc gia Anh (NICE) và Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG) hiện nay chưa có khuyến cáo nào đưa ra đối với liều điều trị dự phòng tiền sản giật và các biến chứng bằng calcium.

KẾT LUẬN

Không có khuyến cáo cung cấp bổ sung các chế phẩm calcium cho phụ nữ có chế độ ăn calcium đầy đủ để dự phòng tiền sản giật. Ở những quần thể có chế độ ăn nghèo calcium, việc bổ sung calcium như một phần của chương trình chăm sóc tiền sản được khuyến cáo để phòng ngừa tiền sản giật ở phụ nữ mang thai, đặc biệt những người có nguy cơ cao trong rối loạn tăng huyết áp thai kỳ. Vai trò calcium khi bổ sung liều <1.000 mg/ngày phòng ngừa nguy cơ tiền sản giật, giảm rối loạn huyết áp, giảm tỷ lệ sinh non và tử vong chu sinh được ghi nhận tương tự calcium bổ sung liều ≥ 1.000 mg/ngày.

Việc thực hiện các khuyến cáo về bổ sung calcium phải được giám sát chặt chẽ (chế độ ăn, chế phẩm calcium, thuốc kháng acid) sao cho không được vượt ngưỡng giới hạn 3 g/ngày theo khuyến cáo của WHO hay khuyến cáo của Viện Y tế quốc gia Hoa Kỳ (2,5 g/ngày).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. (NIH), NlOH (2021). guideline " Calcium Fact Sheet for Consumers".
2. (WHO), WHO (2013). Guideline: Calcium supplementation in pregnant women.
3. Alshaikh B & Yusuf K (2015). CHAPTER 28. Pregnancy and Calcium. In Calcium: Chemistry, Analysis, Function and Effects (pp. 468–483).
4. Bezerra,FF, & Donangelo CM (2015). CHAPTER 29. Calcium Supplementation during Pregnancy and Lactation: Implications for Maternal and Infant Bone Health. In Calcium: Chemistry, Analysis, Function and Effects (pp. 484–508).
5. Hacker AN, Fung EB & King JC (2012). Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs. *Nutr Rev*, 70(7), 397–409. doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00491.x.
6. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN & Torloni MR (2018). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD001059. doi:10.1002/14651858.CD001059.pub5.
7. Levine RJH, John C; Curet Luis B; Sibai Baha M; Catalano Patrick M; Morris Cynthia D; DerSimonian Rebecca; Esterlitz Joy R; Raymond Elizabeth G; Bild Diane E; Clemens John D; Cutler Jeffrey A; Ewell Marian G; Friedman Steven A; Goldenberg Robert L; Jacobson Sig-Linda; Joffe Gary M; Klebanoff Mark A; Petrus Alice S (1997). Trial of Calcium to Prevent Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 337, 69–77. doi:10.1056/NEJM199707103370201.
8. Thomas M & Weisman SM (2006). Calcium supplementation during pregnancy and lactation: effects on the mother and the fetus. *Am J Obstet Gynecol*, 194(4), 937–945. doi:10.1016/j.ajog.2005.05.032.