

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

ЧЕПУРНЕНКО СВЕТЛАНА АНАТОЛЬЕВНА, докт. мед. наук, врач-кардиолог кардиологического диспансерного отделения Кардиохирургического центра ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Россия, 344000, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170, ассистент кафедры общей и клинической биохимии № 1 с курсом органической и неорганической химии ФГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, e-mail: ch.svet2013@yandex.ru

МИКАШИНОВИЧ ЗОЯ ИВАНОВНА, докт. биол. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической биохимии с курсом органической и неорганической химии № 1 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

БУЛГАКОВА НАТАЛЬЯ МИХАЙЛОВНА, канд. мед. наук, врач-кардиолог кардиологического диспансерного отделения Кардиохирургического центра ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Россия, 344000, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170

Реферат. Цель исследования — оценка распространенности нарушений метаболизма костной ткани у женщин в постменопаузе с помощью лабораторных методов и выявления модифицируемых патогенетических факторов, замедляющих прогрессирование остеопороза. **Материал и методы.** Параметры метаболизма костной ткани оценивали у 52 пациенток в возрасте (66±7,17) года. Содержание β-CrossLaps и паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови определяли методом электрохемилюминесценции. Методом иммунохемилюминесценции исследовали содержание общего витамина D, эстрадиола (Э). Анализы выполнялись с использованием автоматического анализатора «Roch Cobas e 602», выпускаемого фирмой Roch Diagnostics. Полученные результаты сопоставлялись с данными литературы и референтными значениями (РЗ). **Результаты и их обсуждение.** Средний уровень β-CrossLaps составил (0,46±0,04) нг/мл, что находилось в пределах референтных значений. В 51,92% уровень β-CrossLaps превышал 0,400 нг/мл, что являлось детерминантой тяжелого и/или рецидивирующего образования камней кальция, связанного с усилением костной резорбции. Дефицит витамина D (менее 12 нг/мл) выявлен в 28,85% случаев. Недостаточность витамина D (12—20 нг/мл) определялась в 26,92% случаев. В 42,3% случаев уровень Э был ниже 39,6 пмоль/л, что ассоциировалось с высоким риском переломов бедра и деформацией позвоночника. В этой группе пациентов особенно остро возникала необходимость в медикаментозной коррекции с использованием менопаузальной гормональной терапии (МГТ). В то же время длительность менопаузы более 10 лет не позволяла назначить МГТ у 75% пациенток. Средний уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) в нашей выборке находился в пределах 2,99—9,57 пмоль/л и составил (5,49±0,73) пмоль/л. В 9,62% случаев определялся вторичный гиперпаратиреоз. **Выводы.** Более чем у половины обследованных пациенток выявлен дефицит и недостаточность витамина D, сочетающийся с ростом маркера костной резорбции, что требовало активной медикаментозной терапии, направленной на замедление остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, β-CrossLaps, витамин D, эстрадиол, паратиреоидный гормон.

Для ссылки: Чепурненко, С.А. Возможности ранней диагностики нарушений метаболизма костной ткани в постменопаузе / С.А. Чепурненко, З.И. Микашинович, Н.М. Булгакова // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 1. — С. 71—74.

POSSIBILITY OF EARLY DIAGNOSIS OF BONE METABOLISM DISORDERS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

CHEPURNENKO SVETLANA A., D. Med. Sci., cardiologist of Cardiosurgery center of Rostov regional clinical hospital, assistant of professor of the Department of general and clinical biochemistry with a course of organic and inorganic chemistry № 1 of Rostov State Medical University, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29, e-mail: ch.svet2013@yandex.ru

MIKASHINOVICH ZOYA I., D. Biol. Sci., professor, Head of the Department of general and clinical biochemistry № 1 of Rostov State Medical University, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29

BULGAKOVA NATALIA M., C. Med. Sci., cardiologist of Cardiosurgery center of Rostov regional clinical hospital, Russia, 344000, Rostov-on-Don, Blagodatnaya str., 170

Abstract. Aim. Assessing the prevalence of disorders of bone metabolism in postmenopausal women using laboratory methods and identify modifiable pathogenetic factors that slow the progression of osteoporosis. **Material and methods.** Parameters of bone metabolism were evaluated in 52 patients aged (66±7,17) years. The content of β-CrossLaps, parathyroid hormone (PTH), total vitamin D and estradiol in blood was measured in the automated analyzer «Roch Cobas e 602» manufactured by Roch Diagnostics. **Results and discussion.** At 51,92% level of β-CrossLaps exceeded 0,400 ng/ml, which is a determinant of severe and/or recurrent calcium stone formation associated with increased bone resorption. Deficiency of vitamin D (less than 12 ng/ml) was detected in 28,85% of cases. Lack of vitamin D (12—20 ng/ml) was determined in 26,92% of cases. In 42,3% of patients the estradiol level was below 39,6 pmol/L, which was associated with a high risk of hip fractures and spinal deformity. Duration of menopause more than 10 years old are not allowed to assign the menopausal hormone therapy for 75% of patients. The average level of PTH in our sample ranged 2,99—9,57 pmol/L was (5,49±0,73) pmol/L. The 9,62% of cases were determined by secondary hyperparathyroidism. **Conclusion.** More than half of the surveyed patients diagnosed deficiency and insufficiency of vitamin D, combined with the growth of the marker of bone resorption, which required the active drug therapy aimed at slowing down osteoporosis.

Key words: osteoporosis, β-CrossLaps, vitamin D, estradiol, parathyroid hormone.

For reference: Chepurnenko SA, Mikashinovich ZI, Bulgakova NM. Possibility of early diagnosis of bone metabolism in postmenopausal women. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (1): 71—74.

Введение. Остеопороз и остеопения являются важными эндокринно-метаболическими заболеваниями. Они развиваются у женщин и мужчин определенного возраста и связаны с высоким риском развития патологических переломов. Это приводит к росту государственных затрат на лечение и реабилитацию [1]. У пожилых пациентов риск развития недостаточности витамина D возрастает. Это вызвано возрастным снижением синтеза витамина D кожей, уменьшением времени пребывания на открытом воздухе, снижением функции печени и почек, в которых происходит формирование активных метаболитов витамина D [2]. В настоящий момент особый интерес ученых, занимающихся проблемами остеопороза, вызывают исследования, направленные на раннюю диагностику костной резорбции до появления рентгенологически заметных нарушений [3].

Одним из информативных биохимических маркеров костной резорбции является β -CrossLaps [4, 5].

Определение уровня β -CrossLaps в сыворотке у женщин в постменопаузе имеет высокую чувствительность — 78,0%, специфичность — 82,1%, что сопоставимо с методикой двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA-денситометрия) и превосходит другие биохимические маркеры диагностики постменопаузального остеопороза [6]. β -CrossLaps используется не только с диагностической целью, но и применяется для оценки эффективности терапии, направленной на уменьшение костной резорбции [7, 8].

Цель исследования — оценка распространенности нарушений метаболизма костной ткани у женщин в постменопаузе с помощью лабораторных методов и выявления модифицируемых патогенетических факторов, замедляющих прогрессирование постменопаузального остеопороза.

Материал и методы. У 52 пациенток в возрасте ($66 \pm 7,17$) года оценивали параметры метаболизма костной ткани. Сроки наступления менопаузы не выходили за пределы физиологической нормы — ($48,6 \pm 3,92$) года. Исследуемые пациентки находились в менопаузе от 4 до 29 лет. В среднем длительность менопаузы составляла ($15,9 \pm 7,52$) года.

Содержание β -CrossLaps и паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови оценивали методом электрохемилюминесценции (референтные значения — 0,330—0,782 нг/мл и 1,6—6,9 пмоль/л соответственно). Методом иммунохемилюминесценции определяли уровень общего витамина D (референтные значения — 6,23—49,9 нг/мл), эстрадиола (референтные значения — 11—65 пмоль/л). Исследования проводили с использованием автоматического анализатора «Roch Cobas e 602», выпускаемого фирмой Roch Diagnostics. Статистическая обработка полученного материала выполнялась в программе Microsoft Excel Windows. Рассчитывались следующие статистические показатели: средняя арифметическая (M), среднее квадратичное отклонение (σ), средняя ошибка средней арифметической (m).

Полученные результаты сопоставлялись с данными литературы и референтными значениями.

Результаты и их обсуждение. β -CrossLaps является продуктом распада коллагена 1-го типа, изомеризованным теполептидом, не подвергающимся дальнейшему катаболизму. Его содержание повышается у пациентов с повышенной резорбцией костной ткани. Показатель специфичен только для костного метаболизма. В нашем исследовании средний уровень β -CrossLaps составил ($0,46 \pm 0,04$) нг/мл, что находилось в пределах референтных значений. В то же время, по литературным данным, уровень β -CrossLaps более 0,400 нг/мл предложено использовать в качестве детерминанты тяжелого и/или рецидивирующего образования камней кальция, связанного с усилением костной резорбции [9]. По нашим данным, в группе риска находилось 51,92% обследованных пациенток с уровнем β -CrossLaps более 0,400 нг/мл. Данный факт требовал медикаментозного вмешательства, направленного на профилактику гиперкальциурии и камнеобразования и уменьшения остеопоротических переломов в дальнейшем.

Нормальное функционирование остеобластов, от которого зависит преобладание процессов распада костной ткани над синтезом, во многом определяется содержанием эстрогенов в организме женщины. Исследование уровня эстрадиола не выявило каких-либо различий с референтными значениями, характерными для постменопаузы (11—65 пмоль/л). В среднем этот показатель равнялся ($53,19 \pm 1,65$) пмоль/л. В то же время в литературе имеются данные, подтверждающие высокий риск переломов бедра и деформаций позвоночника при содержании эстрадиола менее 39,6 пмоль/л [10]. В нашей выборке в 42,3% случаев уровень эстрадиола был ниже указанного уровня. Таким образом, в этой группе пациентов особенно остро возникала необходимость в медикаментозной коррекции с использованием менопаузальной гормональной терапии. В то же время длительность менопаузы более 10 лет не позволяла назначить ее у 75% пациенток.

Ключевым показателем, характеризующим состояние костного метаболизма, является уровень витамина D. Он обеспечивает всасывание в кишечнике кальция, способствует поддержанию кальция и фосфатов на оптимальном уровне, необходимом для костной минерализации и участвует в процессах ремоделирования кости за счет влияния на деятельность остеокластов и остеобластов [2]. Содержание 25(OH)D в сыворотке крови является интегративным параметром, отражающим общее количество витамина D, вырабатываемое кожей и поступающее с продуктами питания и препаратами, содержащими витамин D. Одним из преимуществ данного показателя является длительный период полувыведения — около 15 дней [2]. Важно подчеркнуть, что сывороточная концентрация витамина D не отражает его тканевое содержание. В то же время активная форма витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) имеет короткий период полувыведения (менее 15 ч) и зависит от

содержания кальция, фосфатов и паратгормона. Его концентрация в сыворотке крови снижается только в случае выраженного дефицита витамина D [11]. Поэтому данный параметр не может быть использован в качестве индикатора.

В нашем исследовании уровень общего витамина D составил $(18,53 \pm 1,88)$ нг/мл, что не выходило за пределы референтных значений (6,23—49,9 нг/мл). По содержанию витамина D в сыворотке крови пациентки разделились на 5 групп.

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови менее 30 нмоль/л (12 нг/мл) расценивалась как дефицит витамина D, что может привести к рахиту у детей и остеопорозу у взрослых. В нашем исследовании дефицит витамина D выявлен в 28,85% случаев.

Уровень 25(OH)D, составляющий 30—50 нмоль/л (12—20 нг/мл), относится к недостаточности витамина D, которая определялась в 26,92% случаев.

При уровне витамина 25(OH)D ≥ 50 нмоль/л (≥ 20 нг/мл) состояние расценивалось как норма витамина D. Данный уровень позволяет в 97,5% покрыть потребность в указанном витамине. В 44,23% случаев витамин D содержался в достаточном количестве.

Избыток витамина D расценивался при его содержании более 125 нмоль/л (>50 нг/мл), что может вызвать потенциально неблагоприятные эффекты. Ни у одной из обследованных нами пациенток избытка витамина D выявлено не было.

Мониторинг данного показателя особенно важен, так как в 50% случаев у пожилых пациентов с бедренными переломами уровень 25(OH)D в сыворотке крови был менее 30 нмоль/л (12 нг/мл) [12]. Кроме того, снижение содержания витамина D менее 30 нг/мл у взрослых пациентов вызывает рост концентрации паратгормона, что приводит к усилению костной резорбции [1]. Дефицит витамина D приводит к вымыванию кальция из костной ткани и усиленному выведению его с мочой. Клинические проявления этого состояния характеризуются болями в спине и мышечной слабостью.

Средний уровень паратиреоидного гормона в нашей выборке составил $(5,49 \pm 0,73)$ нмоль/л. В 9,62% случаев он был выше референтных значений. Выявлена слабая обратная корреляционная связь между уровнем витамина D и содержанием паратгормона ($-0,357$), что, вероятно, связано с развитием вторичного гиперпаратиреоза на фоне дефицита витамина D. Слабый характер связи объясняется результатами M.H. Kroll et al. (2015). Они установили, что сезонные колебания уровня витамина D имели вид синусоидальной кривой с пиками концентрации в сентябре и минимумами в марте. Уровни паратиреоидного гормона имели форму перевернутой синусоидальной кривой с задержкой 4 нед [11].

Уровень паратгормона является независимым фактором риска смертности и сердечно-сосудистых событий среди пациентов, перенесших коронарную ангиографию [13].

Сывороточный уровень витамина D и паратиреоидного гормона независимо связаны с риском

развития ишемической болезни сердца у китайского пожилого населения в одиночных и множественных регрессионных моделях ($p < 0,05$). При анализе подгрупп с разбивкой по полу и возрасту получены аналогичные результаты [14].

У пожилых больных с концентрацией сывороточного 25(OH)D менее 15 нг/мл относительный риск развития инфаркта миокарда на 25%, а риск смерти на 29% был больше. Концентрация паратгормона ≥ 65 пг/мл была связана с ростом риска развития сердечной недостаточности на 30% [15].

Доказана зависимость кальцификации сосудов от выраженности остеопороза, особенно у женщин [16]. Имеются достоверные данные, подтверждающие связь остеопороза и атеросклеротического поражения сосудов, а также кальцификации аорты и клапанов сердца. Кальцификация атеросклеротической бляшки повышает вероятность сосудистых катастроф — инфаркта миокарда, инсульта, приводит к нежелательным результатам хирургических вмешательств на сосудах [3]. Поэтому представляется целесообразным корректировать гиповитаминоз витамина D с использованием препаратов, не содержащих кальций, для уменьшения риска кальцификации клапанов и сосудов. В последнее время внимание ученых привлечено к использованию активных метаболитов витамина D, к которым относится *альфакальцидол*.

Выводы:

1. Дефицит и недостаточность витамина D выявлен у 55,77% женщин в постменопаузальном периоде. Раннее выявление данного состояния и его своевременная коррекция препаратами витамина D или активными метаболитами способствует предупреждению развития остеопороза и дает возможность избежать более труднопереносимой терапии, включающей бифосфонаты.

2. В 51,92% случаев уровень β -CrossLaps превышал 0,400 нг/мл, что являлось маркером склонности к нефролитиазу, вызванному усилением костной резорбции.

3. В 41,67% случаев уровень эстрадиола был ниже 39,6 пмоль/л, что требовало медикаментозной коррекции с использованием менопаузальной гормональной терапии.

4. В то же время длительность менопаузы более 10 лет не позволяла назначить менопаузальную гормональную терапию у 75% пациенток.

5. В 25% случаев вопрос о назначении менопаузальной гормональной терапии даже не рассматривался гинекологами.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Is the fasting calcium/creatinine a bone resorption marker in patients with calcium renal stones? / M.A. Arrabal-Polo, M. Arrabal-Martin, A. Poyatos-Andujar [et al.] // *Urological research*. — 2012. — Vol. 40, № 3. — P.243—245.
2. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D / A.C. Ross, C.L. Taylor, A.L. Yaktine, H.B. Del Valle. — Washington, DC: National Academy Press (US), 2010. — 662 p.
3. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis / M.A. Arrabal-Polo, M. Arrabal-Martin, T. de Haro-Munoz [et al.] // *BJU international*. — 2011. — Vol. 108, № 11. — P.1903—1908.
4. Relationship between high circulating adiponectin with bone mineral density and bone metabolism in elderly males with chronic heart failure / B. Bozic, G. Loncar, N. Prodanovic [et al.] // *Journal of cardiac failure*. — 2010. — Vol. 16, № 4. — P.301—307.
5. Relationship between osteoporosis and adipose tissue leptin and osteoprotegerin in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P. Pobeha, J. Ukropec, P. Skyba [et al.] // *Bone*. — 2011. — Vol. 48, № 5. — P.1008—1014.
6. Liu, G. Diagnostic efficacy of serum β -Crosslaps and amino terminal procollagen extension propeptide (PINP) measurements for identifying postmenopausal women with osteoporosis / G. Liu, G. Lu // *International Journal of Laboratory Medicine*. — 2010. — Vol. 8. — P.018.
7. Effect of alendronate on HIV—associated osteoporosis: a randomized, double—blind, placebo—controlled, 96-week trial (ANRS 120) / S. Rozenberg, E. Lanoy, M. Bentata [et al.] // *AIDS research and human retroviruses*. — 2012. — Vol. 28, № 9. — P.972—980.
8. Experimental study of the effect of different extracts of epimedium on PINP and NTx in ovariectomized rats / J. Yiwei, L. Zongquan, S. Min, L. Bin // *Chinese Journal of Osteoporosis*. — 2014. — Vol. 20, № 2. — P.142.
9. Biochemical determinants of severe lithogenic activity in patients with idiopathic calcium nephrolithiasis / M.A. Arrabal-Polo, M. Arrabal-Martin, T. de Haro-Munoz [et al.] // *Urology*. — 2012. — Vol. 79, № 1. — P.48—54.
10. Поворознюк, В.В. Менопауза и остеопороз / В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева // *Reproductive Endocrinology*. — 2012. — № 2(4). — С.40—47.
11. Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States / M.H. Kroll, C. Bi, C.C. Garber [et al.] // *PloS one*. — 2015. — Vol. 3. — URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0118108>
12. Плещева, А.В. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения / А.В. Плещева, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова // *Ожирение и метаболизм*. — 2012. — № 2. — С.33—42.
13. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography / S. Pilz, A. Tomaschitz, C. Drechsler [et al.] // *European Heart Journal*. — 2010. — Vol. 31. — P.1591—1598.
14. Vitamin D, parathyroid hormone and risk factors for coronary artery disease in an elderly Chinese population / W.R. Chen, Y.D. Chen, Y. Shi [et al.] // *Journal of Cardiovascular Medicine*. — 2015. — Vol. 16, № 1. — P.59—68.
15. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults / B. Kestenbaum, R. Katz, I. de Boer [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2011. — Vol. 58, № 14. — P.1433—1441.
16. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK / J.A. Kanis, O. Johnell, A. Oden

[et al.] // *Osteoporosis International*. — 2008. — Vol. 19, № 4. — P.385—397.

REFERENCES

1. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Poyatos-Andujar A et al. Is the fasting calcium/creatinine a bone resorption marker in patients with calcium renal stones? *Urological research*. 2012; 40 (3): 243–245.
2. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press (US). 2010; 662 p.
3. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Munoz T et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU international*. 2011; 108 (11): 1903–1908.
4. Bozic B, Loncar G, Prodanovic N et al. Relationship between high circulating adiponectin with bone mineral density and bone metabolism in elderly males with chronic heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2010; 16 (4): 301–307.
5. Pobeha P, Ukropec J, Skyba P et al. Relationship between osteoporosis and adipose tissue leptin and osteoprotegerin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bone*. 2011; 48 (5): 1008–1014.
6. Liu G, Lu G. Diagnostic efficacy of serum β -Crosslaps and amino terminal procollagen extension propeptide (PINP) measurements for identifying postmenopausal women with osteoporosis [J]. *International Journal of Laboratory Medicine*. 2010; 8: 018.
7. Rozenberg S, Lanoy E, Bentata M et al. Effect of alendronate on HIV—associated osteoporosis: a randomized, double—blind, placebo—controlled, 96—week trial (ANRS 120). *AIDS research and human retroviruses*. 2012; 28 (9): 972–980.
8. Yiwei J, Zongquan L, Min S, Bin L. Experimental study of the effect of different extracts of epimedium on PINP and NTx in ovariectomized rats. *Chinese Journal of Osteoporosis*. 2014; 20 (2): 142.
9. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Munoz T et al. Biochemical determinants of severe lithogenic activity in patients with idiopathic calcium nephrolithiasis. *Urology*. 2012; 79 (1): 48–54.
10. Povoroznyuk VV, Grigor'eva NV. Menopauza i osteoporoz [Menopause and Osteoporosis]. *Reproductive Endocrinology*. 2012; 2 (4): 40–47.
11. Kroll MH, Bi C, Garber CC et al. Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. *PloS one*. 2015; 3: URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0118108>
12. Pleshcheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D i metabolism: fakty, mify i predubezhdeniya [Vitamin D and metabolism: facts, myths and prejudices]. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2012; 2: 33–42.
13. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *European heart journal*. 2010; 31: 1591–1598.
14. Chen WR, Chen YD, Shi Y et al. Vitamin D, parathyroid hormone and risk factors for coronary artery disease in an elderly Chinese population. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2015; 16 (1): 59–68.
15. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 58 (14): 1433–1441.
16. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis International*. 2008; 19 (4): 385–397.