

Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза

Е.А.Пигарова, Л.Я.Рожинская

Отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России

Остеопороз является прогрессирующим заболеванием с высокой распространенностью. Основными проявлениями остеопороза служат низкая минеральная плотность кости (МПК) и нарушение архитектоники костной ткани. Серьезную озабоченность при остеопорозе вызывает высокий риск переломов, возникающих без значимой травмы. По статистике каждая третья женщина и каждый пятый мужчина в возрасте старше 50 лет будут иметь по крайней мере один остеопоротический перелом [1]. Переломы, встречающиеся при остеопорозе, делят на позвоночные и внепозвоночные (запястье или бедро). Статистика неумолима – перелом шейки бедра считается по праву наиболее страшным переломом, поскольку ассоциируется с повышенным риском смерти и, как правило, требует длительного пребывания в стационаре, проведения хирургического вмешательства, длительной реабилитационной терапии, а в некоторых случаях и при неуспехе реабилитационных мероприятий – и пожизненной зависимости от посторонней помощи [2]. Переломы позвонков, которые клинически идентифицируются по уменьшению роста пациента (например, сутулость) или компрессии позвонков при рентгенографии в 25% случаев могут не проявляться явной клинической симптоматикой, но также связаны с высокой инвалидизацией пациентов и снижением качества жизни [3].

Риск перелома резко возрастает с увеличением возраста пациентов обоюбого пола и зависит от двух факторов: механической прочности кости и приложенной силы. Механическая прочность сильно зависит от костной массы; этот параметр представляет собой сочетание размера костей и плотности минералов в единице объема. Общепризнано, что костная масса индивидуума и риск переломов в дальнейшей жизни зависят от пика, достигнутого во время роста скелета и последующей скорости потери костной массы, как показано на рис. 1 [4].

Пиковая МПК, измеряемая при двухэнергетической рентгеновской денситометрии (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA), в области позвоночника достигается примерно к 18–20 годам. Если же измерять МПК с помощью количественной компьютерной томографии, то пиковые значения достигаются несколькими годами спустя [5, 6]. При старении резорбция кости превышает формирование, что приводит к постепенной потере костной массы (см. рис. 1). У мужчин снижение МПК может начинаться уже в возрасте 30–40 лет. Она уменьшается медленно, на 0,5–1% ежегодно, без ускоренной потери МПК, которая наблюдается у женщин после менопаузы (до 3–5% ежегодно). Также в отличие от женщин костные трабекулы у мужчин становятся с возрастом тоньше, но не теряют связи между собой [7, 8].

Факторы риска остеопороза

Остеопороз – это многофакторное заболевание, и многие люди, страдающие остеопорозом, имеют несколько предрасполагающих факторов, в то же время у некоторых пациентов болезнь развивается и при отсутствии известных факторов риска заболевания. На некоторые факторы риска мы можем повлиять, тогда

как изменить другие факторы риска невозможно. Таким образом, так же как и при сердечно-сосудистых заболеваниях, факторы риска остеопороза можно разделить на немодифицируемые и модифицируемые.

Немодифицируемые факторы риска остеопороза:

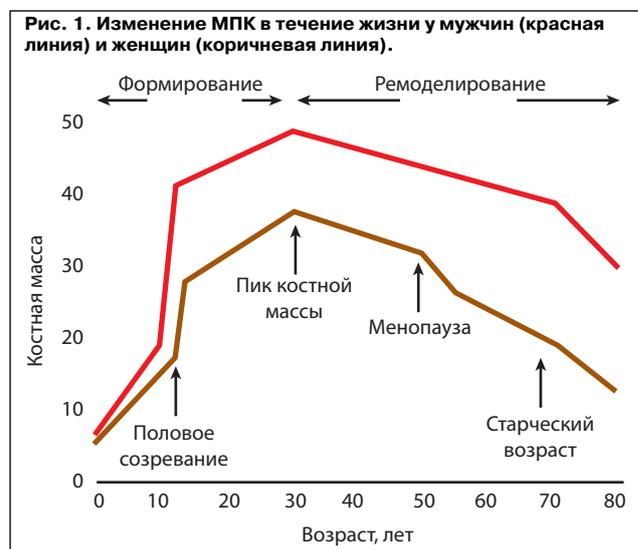
- возраст;
- женский пол;
- белая раса;
- наследственность, отягощенная по остеопорозу.

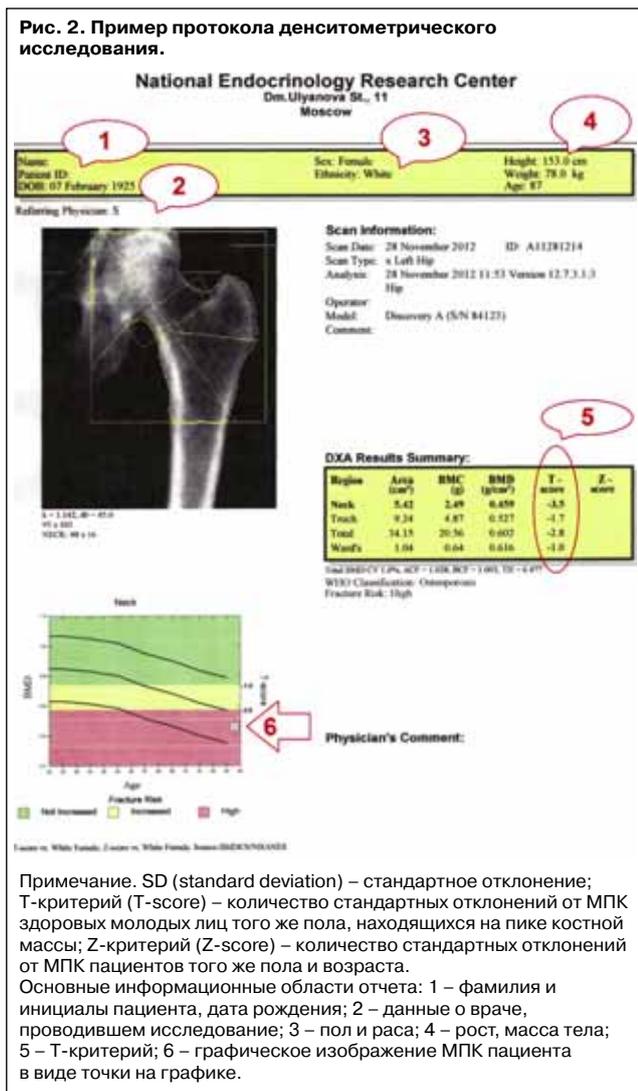
Модифицируемые факторы риска остеопороза:

- вредные привычки (курение, чрезмерное употребление алкоголя);
- низкое потребление кальция с пищей;
- низкий уровень витамина D;
- низкая физическая активность/иммобилизация;
- недостаток половых гормонов (ранняя менопауза, гипогонадизм);
- хронические заболевания, которые влияют на функцию почек, легких, желудка и кишечника, ревматоидный артрит;
- регулярное применение некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, психотропные, ингибиторы протонной помпы, глитазоны).

Генетические факторы в развитии остеопороза

Исследования на однойцевых близнецах и в семьях показали, что до 85% различий МПК можно отнести к генетически связанным [9]. Первоначально сканирование генома не показало существенную связь отдельных генов с развитием остеопороза, что может быть обусловлено низкой чувствительностью методики. Но позже были выявлены ассоциации одиночных нуклеотидных замен, или полиморфизмов генов, с низкой МПК; к настоящему же времени известно уже более 56 таких локусов. Многие из этих генов связаны с регулированием гомеостаза костной ткани [10]. Несмотря на успехи в области генетики остеопороза, в данное время не разработано каких-либо надежных методов определения генетической расположенности к этому заболеванию или прогнозирования терапевтического ответа у пациентов.





С учетом этого расспрос пациентов о наличии диагноза или проявлений остеопороза у ближайших родственников представляется очень важным.

Диагностика остеопороза

«Золотым стандартом» диагностики остеопороза является DXA [11]. Исследование может проводиться в трех отделах: поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедренной кости и костях предплечья. Стандартный отчет денситометрии представлен на рис. 2.

В 1994 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) были сформулированы критерии диагностики остеопороза по степени снижения МПК на основании обследования женщин белой расы (рис. 3) [12]. При

Таблица 1. Первичное обследование пациентов при выявлении остеопороза

Анамнез (наличие предшествующих переломов с обязательным выяснением факторов, которые их спровоцировали; уменьшение роста более чем на 4 см в течение жизни)

Физический осмотр (рост, масса тела, наличие кифотических изменений позвоночника, наличие острых болевых синдромов по ходу позвоночника и костей скелета, андрологический статус у мужчин)

Наследственность (наличие остеопоротических переломов и выраженного кифоза у родственников)

Клинический анализ крови

Биохимический анализ крови: кальций (общий и ионизированный), магний, фосфор, креатинин, щелочная фосфатаза, альбумин, общий белок

Биохимический анализ суточной мочи: кальций, фосфор, креатинин

Электрофорез белков, β2-микроглобулин – при подозрении на множественную миелому

Гормональный анализ крови: тиреотропный гормон, паратиреоидный гормон (особенно при повышении/снижении кальция крови), при подозрении на гипогонадизм у мужчин (тестостерон, лютеинизирующий гормон, пролактин)

Уровень витамина D в крови в виде депо-формы – 25(OH)D

Денситометрия (DXA) поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и лучевой кости

Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции для выявления структурных изменений/переломов позвонков

снижении МПК на каждое стандартное отклонение (SD) относительный риск переломов увеличивается в 1,5–3 раза. Эти диагностические критерии могут применяться для оценки риска переломов как у женщин в постменопаузе, так и у мужчин старше 50 лет. При наличии низкоэнергетического перелома и снижении МПК до уровня остеопении диагноз остеопороза считается установленным, поскольку сам перелом является прямым подтверждением хрупкости кости [5, 13].

Диагностические критерии ВОЗ не могут быть применены к женщинам до наступления менопаузы, мужчинам до 50 лет и детям. Оценка МПК у данных групп пациентов проводится по Z-критерию. Снижение МПК по Z-критерию до уровня ниже -2,0 SD расценивается как «значение ниже ожидаемого диапазона для данного возраста», а выше -2,0 SD – как «значение в пределах ожидаемого диапазона для данного возраста». Диагноз остеопороза у данных групп пациентов не должен проводиться только на основании денситометрических критериев, необходимо учитывать наличие коморбидных состояний и низкоэнергетических переломов в анамнезе. При этом к низкоэнергетическим переломам относят переломы, возникшие при минимальной травме – например, падении с высоты своего роста, присаживании на стул, чиханье и др.

Клинические проявления

Остеопороз в отсутствие переломов, как правило, протекает бессимптомно. Пациентов могут беспокоить локальные или диффузные боли в костях, возникающие в ответ на физическую нагрузку или в ночное время суток. Только каждый четвертый компрессионный перелом позвонков при остеопорозе имеет яркую клиническую симптоматику, с которой пациент обращается к врачу [14]. Именно поэтому диагностика остеопороза зачастую происходит в поздние сроки при возникновении инвалидизирующих осложнений. Множественные компрессионные переломы позвонков приводят к формированию выраженного грудного кифоза. Подозрительным на наличие компрессионных переломов позвонков также считается суммарная потеря роста тела от роста в молодом возрасте более 4 см у женщин и 6 см у мужчин.

Таблица 2. Препараты для лечения остеопороза

МНН и торговые названия препаратов	Дозировка	Побочные эффекты	Показания для мужчин	Комментарии
Антирезорбтивные средства				
<i>Бисфосфонаты</i>				
Алендроновая кислота	Внутрь 70 мг 1 раз в неделю	Раздражение пищевода	Для лечения остеопороза и глюкокортикоид-индуцированного остеопороза у мужчин	Не применять у пациентов с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин). Не применяют в период активного заболевания и с осторожностью можно применять при наличии язвенной болезни и эрозивного эзофагита в анамнезе. Обязательно инструктировать пациентов принимать препарат натощак, запивая полным стаканом столовой воды, находиться в вертикальном положении (сидеть, стоять, ходить) и не принимать пищу и другие препараты в течение 30–60 мин
Ризедоновая кислота	Внутрь 35 мг 1 раз в неделю			
Ибандоновая кислота	Внутрь 150 мг 1 раз в месяц	Гриппоподобный синдром после первой дозы, остеонекроз нижней челюсти	Нет показаний	Противопоказан пациентам, имеющим скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин. Гипокальциемия и дефицит витамина D должны быть скорректированы до назначения золедроновой кислоты
	Внутривенно 3 мг/3 мл 1 раз в 3 мес		Нет показаний	
Золедроновая кислота	Внутривенно 5 мг ежегодно		Остеопороз у мужчин, профилактика новых переломов бедра у мужчин, глюкокортикоидиндуцированный остеопороз	
<i>Препараты других групп</i>				
Кальцитонин лосося	Интраназально 200 МЕ	Местные реакции слизистой носа/места введения	Профилактика потери МПК при иммобилизации, гиперкальциемия при онкозаболеваниях	Курсы лечения ограничены длительностью 3 мес
	Внутривенно, внутримышечно, подкожно 100 МЕ			
Стронция ранелат	Внутрь, разводя 2 г порошка в 1 стакане воды, ежедневно	Повышен риск тромбозов, аллергических кожных реакций	Остеопороз у мужчин	Не применяется при хронической почечной недостаточности, венозных тромбозах и тромбоэмболических заболеваний в анамнезе
Деносумаб	Подкожно 60 мг каждые 6 мес	Повышенная частота инфекций, экзема, дерматит, остеонекроз нижней челюсти	Остеопороз у мужчин	Гипокальциемия и дефицит витамина D должны быть скорректированы до назначения препарата
<i>Анаболические средства</i>				
Терипаратид	Подкожно 20 мкг/сут	Головокружение, тошнота, сердцебиения	Лечение остеопороза у мужчин с высоким риском переломов	Максимальная продолжительность лечения в течение жизни человека ограничена 2 годами. Противопоказан пациентам, имеющим онкозаболевания костей в анамнезе, болезнь Педжета, гиперкальциемии или получавшим лучевую терапию на область костей
Примечание. МНН – международное непатентованное название.				

Наиболее частыми локализациями переломов при остеопорозе являются бедренная кость, позвоночник, кости предплечья [15, 16].

Обследование при остеопорозе

Наличие переломов и денситометрическое обследование позволяют диагностировать остеопороз, но не дают представления о его причинах и механизмах развития. В то же время выявление субклинических переломов при рентгенографии позвоночника в боковой проекции может повлиять на оценку вероятности риска переломов и принятие решения о проведении медикаментозного лечения. Дальнейшее обследование (табл. 1) настоятельно рекомендовано также для исключения вторичных причин остеопороза, особенно

при выявлении Z-критерия ниже $-2,0$ SD (на 2 SD ниже возрастной нормы) при проведении костной денситометрии.

Лечение

Решение, касающееся назначения специфического медикаментозного лечения при остеопорозе, должно основываться на абсолютном риске переломов, поскольку целью лечения и является именно предотвратить переломы. Выраженность снижения МПК является ключевым фактором в процессе принятия данного решения, но в некоторых особых случаях может быть дополнена риском переломов.

Фармакологическая терапия показана следующим группам пациентов:

- при T-критерии в области шейки бедра или позвоночника от -2,5 SD и менее;
- при наличии низкотравматического перелома бедра или позвоночника (один случившийся перелом связан с повышенным риском дальнейших переломов);
- при T-критерии в области шейки бедра или позвоночника от -1,0 SD до -2,4 SD **в сочетании** с 10-летним риском перелома бедра от 3% и выше или общего риска переломов от 20% и выше, рассчитанных по калькулятору риска переломов FRAX (www.shef.ac.uk/FRAX/) [13].

Медикаментозное лечение

По основному механизму воздействия на костную ткань антиостеопоротические препараты делятся на две группы: подавляющие разрушение костной ткани (антирезорбтивные средства) и стимулирующие образование костной ткани (анаболические средства). Сейчас на фармацевтическом рынке России имеется более семи разных лекарственных препаратов для лечения остеопороза, большинство из них разрешено для применения у мужчин (табл. 2).

Бисфосфонаты являются наиболее часто используемой группой препаратов для лечения остеопороза. Алендронат (или алендроновая кислота) является признанным «золотым стандартом» лечения остеопороза и применяется как эталонная терапия в исследованиях препаратов антиостеопоротической терапии. Алендронат, как и другие бисфосфонаты, является структурным аналогом пирофосфата – одного из важных компонентов костной ткани, и проявляет выраженную тропность к костной ткани. При поглощении бисфосфонатов клетками костной ткани, отвечающими за резорбцию, – остеокластами, происходит их гибель, что резко снижает темпы разрушения костной ткани и способствует ее естественному восстановлению [17].

Алендронат в 1995 г. был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration, FDA) и с конца 1990-х годов с успехом применяется в России для лечения и профилактики постменопаузального остеопороза, для коррекции снижения костной массы у мужчин, лечения остеопороза, вызванного глюкокортикоидами, и болезни Педжета у женщин и мужчин.

Эффективность алендроната по снижению риска позвоночных и периферических переломов была доказана в исследовании III фазы FIT (Fracture Intervention Trial – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование), в котором препарат показал снижение частоты позвоночных переломов на 44–47% и переломов бедра на 55% [16, 18].

На сегодняшний день в России зарегистрировано несколько оригинальных бисфосфонатов, различающихся по способу и кратности введения (см. табл. 2). Объединяющим фактором оригинальных препаратов является их высокая стоимость, что делает их малодоступными для пациентов с ограниченными материальными возможностями, прежде всего для пенсионеров, которые составляют большую долю пациентов с остеопорозом. Поскольку механизмы развития заболевания требуют длительного и непрерывного курса лечения – не менее 3–5 лет, вопросы приверженности лечению вследствие экономических причин встают очень остро. Ведь слабая приверженность терапии сопряжена со снижением эффективности лечения, а комплаентность менее 50% приравнивается к отсутствию лечения вообще [19, 20]. При этом необходимо отметить, что 35,8% случаев самостоятельной отмены препаратов лечения остеопороза связано именно с высокой стоимостью [21]. Преимущество применения алендроната у пациентов с остеопорозом – наличие генериче-

Таблица 3. Общие рекомендации по профилактике остеопороза и изменению образа жизни при его развитии [24, 25]

Адекватное потребление кальция (1200–1500 мг в день из всех источников) с помощью диеты, пищевых добавок или того и другого.

Адекватное потребление витамина D (800–2000 МЕ в день; целевой уровень сывороточного 25(OH) витамина D 30 нг/мл и более, или 75 нмоль/л).

Силовые тренировки, включающие упражнения на сопротивление, применение разных весов, в том числе массы тела собственного тела, для повышения мышечной массы, силы и баланса (по крайней мере 3 раза в неделю).

Отказ от курения.

Отказ от чрезмерного употребления алкоголя (более 0,5 л пива, 200 мл вина или 60 мл крепких спиртных напитков в день).

Минимизировать прием лекарственных препаратов, влияющих на баланс, быстроту реакции и силу мышц.

Профилактика падений:

- организация «безопасного» дома (хорошее освещение, удобная домашняя обувь, убрать половики и другие предметы, о которые можно споткнуться, надежные поручни и др.);

- коррекция зрения (очки);

- улучшение баланса (упражнения лечебной физической культуры, использование трости и ходунков).

ских препаратов, доказавших свою фармакокинетическую и фармакодинамическую эффективность; к такому относится препарат Фороза (Сандоз, Швейцария) [16]. Сравнительный анализ стоимости терапии разными препаратами для профилактики остеопоротических переломов в России (с использованием базы IMS за I квартал 2010 г.) показал, что стоимость лечения доступна при использовании препарата Фороза, это наиболее выражено при использовании упаковки, рассчитанной на 2 и 3 мес лечения (8 и 12 таблеток соответственно) [16].

Современный подход к лечению остеопороза можно представить в виде следующего алгоритма. Прежде всего, назначаются препараты **пероральных бисфосфонатов**. Пациентов необходимо ориентировать на длительное лечение не менее 2–3 лет. Как правило, через 1–2 года проводится оценка эффективности лечения по динамике МПК при денситометрии, возможно также определение уровней маркеров костной резорбции исходно и на фоне лечения [22]. При отсутствии эффективности (см. ниже) и исключении нарушения комплаентности и правильности приема применяемых препаратов проводится замена пероральных бисфосфонатов на **внутривенные бисфосфонаты или деносуаб**. При неэффективности последних рекомендуется применение препарата анаболического действия **терипаратида** [22, 23].

Клиническая оценка ответа на антиостеопоротическое лечение

У пациентов, получающих антирезорбтивное лечение, у которых в течение 1 года не было новых переломов, МПК повысилась и маркеры костной резорбции снизились, наиболее вероятно, что риск переломов уменьшен и лечение должно быть продолжено. Если не все критерии ответа на лечение выполнены в течение 1 года от начала лечения, необходимо рассмотреть вопрос о коррекции лечения. Наиболее частыми причинами отсутствия должного ответа на лечение являются низкая комплаентность и наличие вторичных причин остеопороза. Если эти факторы исключены, то изменить лечение рекомендуется в следующих случаях [22, 23]:

- наличие двух или более остеопоротических переломов;
- наличие одного остеопоротического перелома и повышение маркеров костной резорбции исходно и без значимого снижения во время лечения;

- наличие одного остеопоротического перелома и значимого снижения МПК;
- отсутствие значимого снижения маркеров костной резорбции в сыворотке крови и значимое снижение МПК.

При оценке эффективности лечения необходимо также учитывать следующие факторы [22, 23]:

- В качестве остеопоротических переломов не рассматриваются переломы кисти, черепа, пальцев, стопы и лодыжки.
- Общее снижение МПК должно быть от 5% и более, по крайней мере в двух последовательных измерениях МПК в поясничном отделе позвоночника, или от 4% и более при измерении в области проксимального отдела бедренной кости.
- Отсутствие снижения маркеров костной резорбции на 25% и более по сравнению с исходными уровнями через 6 мес лечения. При антирезорбтивном лечении, если базовые уровни маркеров неизвестны, положительным ответом считается снижение ниже среднего значения для молодых здоровых взрослых. Предполагается, что реакции ответа на антиостеопоротическое лечение схожи между мужчинами и женщинами.
- Так как падения являются важной движущей силой переломов, риск падений должен всегда приниматься во внимание при анализе ответа на лечение.

Немедикаментозное лечение

Вклад немедикаментозного лечения не должен недооцениваться в комплексном подходе к терапии остеопороза. Общие меры профилактики и здорового образа жизни, представленные в табл. 3, улучшают качество костной ткани, повышают эффективность медикаментозного лечения и применимы для всех пациентов с остеопорозом.

Таким образом, остеопороз является одной из важных проблем современного здравоохранения, требующей применения современных подходов к диагностике и лечению, важной характеристикой которых, напрямую связанной с эффективностью данных мероприятий, является доступность и экономичность. Современные препараты терапии остеопороза позволяют проводить успешное лечение данного заболевания и профилактику переломов.

Литература

1. Osteoporosis Facts and Statistics. URL: http://www.osteoporosis.ca/index.php/ci_id/8867/la_id/1.htm
2. Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A et al. Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada. *Osteoporos Int* 2001; 12: 271–8. Doi: 10.1007/s001980170116.
3. Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY et al. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA* 2007; 298: 2761–7. Doi: 10.1001/jama.298.23.2761.

4. Demison E, Cole Z, Cooper C. *Diagnosis and epidemiology of osteoporosis. Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 456–61.
5. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al; Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (6): 1802–22.
6. Ward KA, Roberts SA, Adams JE, Mugbal MZ. Bone geometry and density in the skeleton of pre-pubertal gymnasts and school children. *Bone* 2005; 36 (6): 1012–8.
7. Rao SS, Budhwar N, Ashfaq A. Osteoporosis in men. *Am Fam Physician* 2010; 82 (5): 503–8.
8. Ebeling PR. Osteoporosis in Men. *N Engl J Med* 2008; 358: 1474–82.
9. Das S, Crockett JC. Osteoporosis – a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013; 31 (7): 435–48. Doi: 10.2147/DDDT.S31504.
10. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2010; 31 (5): 629–62.
11. Melton 3rd LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1915–23.
12. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4 (6): 368–81.
13. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2008.
14. Lewiecki EM, Bilezikian JP, Bonewald L et al. Osteoporosis Update: Proceedings of the 2013 Santa Fe Bone Symposium. *J Clin Densitom*. 2014 Mar 7. Pii: S1094-6950(13)00214-X. Doi: 10.1016/j.jocd.2013.11.006.
15. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 2008; 29 (4): 441–64.
16. Скрипникова ИА, Рожинская ЛЯ. Применение дженериков – способ повышения приверженности лечению остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2010; 3: 37–41.
17. Рожинская ЛЯ, Дзеранова ЛК, Марова ЕИ. и др. Результаты лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатом фосамомом (алендронатом). *Остеопороз и остеопатии*. 1998; 2: 28–32.
18. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture intervention Trial Research Group. Lancet* 1996; 348: 1535–41.
19. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users. *J Bone Miner Res* 2008; 23 (9): 1435–41.
20. Siris ES, Harris ST, Rosen CL et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clinic Proc* 2006; 81: 1013–22.
21. Лялина ВВ, Мылов НМ, Дмитриева ЕГ. и др. Изучение переносимости алендроната 70 мг в неделю и причин отмены лечения у больных постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики. *Остеопороз и остеопатии*. 2007; 3: 31–5.
22. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D et al; IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23 (12): 2769–74. Doi: 10.1007/s00198-012-2093-8. Epub 2012 Jul 27.
23. Cairoli E, Eller-Vainicher C, Olivieri FM et al. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25 (4): 1401–10. Doi: 10.1007/s00198-014-2619-3. Epub 2014 Feb 8.
24. Плещева АВ, Пузарова ЕА, Дзеранова ЛК. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм*. 2012; 2: 33–42.
25. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–30.

