

Алиева И.М., Эседова А.Э., Идрисова М.А., Магомедова Т.С.

УДК 616.72-002

DOI 10.25694/URMJ.2020.11.30

## Остеопенические нарушение у женщин с ревматоидным артритом в постменопаузальном периоде

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Махачкала

Alieva I.M., Esedova A.E., Idrisova M.A., Magomedova T.S.

### Osteopenic disorder in women with rheumatoid arthritis postmenopausal

#### Резюме

Остеопороз - многофакторное, системное, метаболическое заболевание, в основу патогенеза которого заложено сочетание генетических и внешних факторов, приводящих к резкому снижению костной массы с нарушением ее микроархитектоники, со значительным увеличением хрупкости костей и их переломов. Одну из основных позиций среди причин, ведущих к развитию остеопороза, занимает ревматоидный артрит. Влияние системного аутоиммунного воспаления на костный метаболизм, напрямую отражает потерю костной массы при ревматоидном артрите, что также является неблагоприятным звеном, предрасполагающим к развитию более тяжелой формы остеопороза. Таким образом, можно смело утверждать, что категория женщин с ревматоидным артритом, особенно тех, которые уже вступили в период менопаузы, являются наиболее подверженной развитию остеопороза и более его тяжелому течению

**Ключевые слова:** постменопауза, остеопения, ревматоидный артрит, остеопороз

**Для цитирования:** Алиева И.М., Эседова А.Э., Идрисова М.А., Магомедова Т.С., Остеопенические нарушение у женщин с ревматоидным артритом в постменопаузальном периоде, Уральский медицинский журнал, №11 (194) 2020, с. 117 - 121, DOI 10.25694/URMJ.2020.11.30

#### Summary

Osteoporosis is a multifactorial, systemic, metabolic disease, the pathogenesis of which is based on a combination of genetic and external factors that lead to a sharp decrease in bone mass with a violation of its microarchitectonics, with a significant increase in the fragility of bones and their fractures. One of the leading positions among the causes leading to the development of osteoporosis is rheumatoid arthritis. The effect of systemic autoimmune inflammation on bone metabolism directly reflects the loss of bone mass in rheumatoid arthritis, which is also an unfavorable link predisposing to the development of a more severe form of osteoporosis. Thus, we can safely say that the category of women with rheumatoid arthritis, especially those who have already entered the period of menopause, are the most prone to the development of osteoporosis and its more severe course

**Key words:** postmenopause, osteopenia, rheumatic, arthritis osteoporosis

**For citation:** Alieva I.M., Esedova A.E., Idrisova M.A., Magomedova T.S., Osteopenic disorder in women with rheumatoid arthritis postmenopausal, Ural Medical Journal, No. 11 (194) 2020, p. 117 - 121, DOI 10.25694/URMJ.2020.11.30

Остеопороз (ОП) – одно из древнейших недугов человечества, которому посвящено немалое количество исследований, направленные на изучение данной патологии. Интересен тот факт, что возраст останков, найденных при археологических раскопках, с очевидными остеопоротическими изменениями приравнивается к 2500-2000 лет до нашей эры, но, несмотря на это, в медицине проблемой потери плотности костной ткани стали заниматься сравни-

тельно недавно, только к началу XIX в. и только к 20 - м годам XX в. впервые была описана клиника остеопороза, которая в последствии была внесена в первые клинические рекомендации и учебные пособия [1].

Выдающийся на то время английский хирург и анатом Э.Купер еще в далеком 1824 г. впервые опубликовал статью, в которой призывал обратить внимание на факт, чрезмерной ломкости костей у пожилых людей. Опубли-

кованные материалы начали вызывать бурную реакцию и чрезмерный интерес к сравнительно новой проблеме среди ученых, начались новые исследования, и уже в конце 70-х годов XIX в. Ж.-М. Шарко с группой врачей представила миру подробное описание процесса разрыхления структуры костной ткани. Позднее не менее выдающимся немецким хирургом и исследователем Зудеком в 1900 г., в своих работах было подмечено, что при воспалительных заболеваниях костей и суставов на снимке наблюдается повышение прозрачности костного рисунка и наименовал это «костной атрофией». В 1941 г. впервые американским эндокринологом Ф. Олбрайтом были описан и представлен миру постменопаузальный остеопороз, а в 1947 г. уже выдвинута теория, что заболевание может быть проявлением недостаточности местного белкового обмена в тканях. В 1968 г. швейцарским ученым Г.Флейшом был испытан пирофосфат в биологических жидкостях, благодаря чему было положено начало в создании первого и самого эффективного средства в лечении остеопороза, путем замены в молекуле атома фосфора на атом углерода. Первый одобренный препарат (алендронат) появился в 1995 г. [2].

Остеопороз (ОП) - как немая эпидемия нынешнего века, олицетворяет серьезную угрозу для современного общества. Удивляя своей способностью протекать, завуалировано, без явной клинической симптоматики, но верно и метко разрушая «стержень», опору – человеческого организма она остается одной из основных причин инвалидизации женщин современной эпохи. Говоря о структуре заболеваемости и смертности остеопороз продолжает занимать важную роль наряду с инфарктом миокарда, инсультами, онкологической патологией и сахарным диабетом [3].

ОП можно сформулировать, как – заболевание многофакторное, системное, в основу патогенеза которого заложены в совокупности как генетические так внешние триггеры, способствующие резкому снижению минеральной плотности костной ткани с нарушением ее микроархитектоники, прогрессирующим снижением хрупкости костей и их переломами [4].

Принимая во внимание реальные масштабы эпидемии и высокую стоимость медицинских услуг, можно смело говорить, что ОП для современного общества означает реальные потери валового национального продукта на его диагностику, дальнейшее лечение и социальную поддержку больных [5]. На основании результатов многочисленных эпидемиологических исследований, посвященных проблеме остеопороза, можно сказать, что после 50 лет у каждой второй женщины и у каждого пятого мужчины происходит перелом кости различной локализации. Соответствии с установленными критерия ВОЗ при денситометрическом обследовании лиц, достигших пятидесяти лет и старше остеопороз в России выявлен у 36,4-38,2 % женщин и у 23,6-24,3 % мужчин; при населении 146 599 110 млн. (данные переписи 2019 г.) это составляет более 14,5 млн (более 10% от общего населения). [6].

По результатам пневмоаудита, проведенного Меж-

дународным Фондом остеопороза (IOF), на территории Российской Федерации (РФ) в группе потенциального риска по остеопоротическим переломам находится более 36 млн человек (25% населения). До 2009 г. на территории Российской Федерации не проводилось ни одного полномасштабного исследования, посвященного изучению данной проблемы, что в значительной мере затрудняло возможность оценки динамики и распространенности остеопороза на территории страны, в связи с чем судить о динамике приходилось, основываясь и опираясь на результаты мировой статистики. Количество людей с признаками остеопороза и остеопении с начала 80-х годов прошлого века, продолжает расти в геометрической прогрессии. В тоже время начались первые массовые обследования в этой области медицины [7].

На основании последних материалов предоставленных Всемирной Организацией Здравоохранения остеопоротические переломы как причина инвалидности и смертности больных, среди неинфекционных заболеваний занимают четвертое место уступая почетные места лидерам таким заболеваниям как инсульт, ишемическая болезнь сердца и др. [8].

Согласно статистике, ежегодно на территории России происходит до 2 млн компрессионных переломов у женщин, ежеминутное число переломов на фоне остеопороза достигает до 18 переломов в минуту, а на долю переломов шейки бедренной кости приходится один перелом на каждые пять минут. Ученные дают неутешительные прогнозы на будущее, прогнозируя заметный рост к 2035 г. Лечение остеопоротического перелома с последующей реабилитацией и социальной поддержкой больного требует колоссальных затрат со стороны государства, так финансовые затраты на лечение остеопороза в России достигает трехсот миллиардов рублей [9].

Количество переломов шейки бедренной кости с каждым днем неуклонно растет, стоит отметить, что перелом шейки бедренной кости является одним из самых грозных осложнений остеопороза, на долю которых приходится до 85% всех расходуемых средств на лечение и социальную поддержку данного контингента больных [10].

По статистике в различных городах России смертность в течение первого года после перелома колеблется от 31,4 до 36,1%, причем из числа выживших пациентов 79% спустя год после перелома и 68,5% спустя два года продолжают нуждаться в постоянном уходе. Смертность от ОП продолжает прогрессивно и неуклонно расти с увеличением возраста, стоит отметить что до 28% пациентов, перенесших перелом шейки бедра, умирают в течение первых шести месяцев после перелома. Только 20-50% из общего количество пациентов, перенесших остеопоротические переломы возвращаются к прежнему образу жизни и уровню подвижности, остальные не в состоянии без посторонней помощи справиться с повседневными занятиями [11].

Говоря о факторах, провоцирующих развитие данной патологии, можно выделить основную группу такие как: физическая активность, питание, возраст, пол, расовую принадлежность, хронические системные за-

болевания и их течение, а также длительность приема препаратов. Ключевым фактором, предрасполагающими развитию ОП у женщин в менопаузальном периоде, является выраженный дефицит эстрогенов. Необходимо подчеркнуть, что эстрогены играют не последнюю роль в формировании скелета и в предотвращении потерь костной массы [12].

В возрасте, характерном для постменопаузального остеопороза, отмечается резкое повышение активности остеокластов при уменьшении их апоптоза. Резорбция кости начинает резко преобладать над формированием новой ткани, что сопряжено с ежегодной потерей > более 5% костной массы. Рецепторы к эстрогенам обнаружены практически на всех основных типах костных клеток (остеокласты, остеобласты и остециты). Путем подавления активности остеокластов эстрогены предотвращают резорбцию костной ткани. Выраженный недостаток эстрогенов на фоне менопаузы вызывает активацию новых костных ремоделирующих единиц, последние приводят к ускоренной потере костной массы независимо от причин гипофункции яичников. Однако, несмотря на многочисленные исследования, все механизмы воздействия эстрогенов на костную ткань (как при дефиците, так и при избытке) остаются не до конца изученными [13]. Учитывая данные последних исследований о рецепторах к эстрогенам на остеобластах, было выдвинуто предположение об их прямом влиянии на костную ткань. По аналогии существует гипотеза, в соответствии с которой дефицит эстрогенов ведет к снижению продукции кальцитонина, что провоцирует усиление костной резорбции, которая подтверждена данными о том, что уровень базального и стимулированного кальцитонина в постменопаузальном периоде ниже у женщин с ОП, а применение эстрогенов нормализует исходно сниженный уровень кальцитонина [14].

Другой не прямой механизм развития остеопении на фоне дефицита эстрогенов связывают со снижением синтеза активного метаболита витамина D и уменьшением абсорбции кальция в кишечнике [15].

Имеются и данные о том, что эстрогены изменяют чувствительность костных клеток к паратиреоидному гормону, замедляя стимулированную им резорбцию костной ткани, и ингибируют коллагеназную активность макрофагов. Низкий уровень андрогенов (вследствие снижения их продукции в инволютивных яичниках) может играть роль дополнительного триггера в механизме развития ПМОП, поскольку андрогены стимулируют костеобразование [16].

Не в полной мере изучено значение и роль прогестин в постменопаузальной потере костной массы. Полагается, что определенную роль при ПМОП играет выброс цитокинов, которые считаются истинными медиаторами резорбции кости, и подавление факторов роста. К факторам риска ПМОП относят также снижение физической активности и связанный с естественными процессами старения дефицит рецепторов к витамину D [17].

Следует воздать должное и упомянуть, что важную роль среди причин, ведущих к развитию ОП занимает

ревматоидный артрит (РА) [18]. РА – прогрессирующее хроническое воспалительное заболевание суставов с варибельным течением и прогнозом, которое характеризуется широким спектром клинических проявлений – от сравнительно доброкачественных форм до тяжелых вариантов течения со сложным аутоиммунным патогенезом и быстрой инвалидизацией [18]. Ассоциация ревматологов России рекомендует оценивать активность РА с использованием индекса DAS28 [19]. РА поражает от 0,7% до 2% населения земного шара. Согласно метаданным, в 2019 г летальность от ревматоидного артрита составила порядка 75 тысяч человек по всему миру. Необходимо особо выделить, что заболевание характеризуется высокой инвалидизацией больных (73%) которая наступает сравнительно рано, женщины заболевают в 3-5 раз чаще мужчин. Основной пик заболеваемости РА у женщин приходится на возраст 44-58 лет. Продолжительность и качество жизни больных РА, сравнительно с популяцией в целом резко снижена. Влияние системного аутоиммунного воспаления на костный метаболизм, напрямую отражает потерю костной массы при РА, что также является неблагоприятным звеном, предрасполагающим к развитию более тяжелой формы ОП [20].

Доказано, что на возникновение и течение вторичного ОП при РА оказывают влияние не только традиционные (общепринятые) факторы риска ОП, такие как женский пол, возраст, низкий индекс массы тела, низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ), семейный анамнез ОП, низкая физическая активность, курение, алкоголизм, дефицит витамина D, недостаточное потребление кальция, гипогонадизм, ранняя менопауза, и др., – но и факторы, отражающие патогенез и течение ревматоидного артрита, системные проявления болезни, вовлеченность в патологический процесс внутренних органов [21].

Активация клеточного звена иммунитета и повышенная продукция провоспалительных цитокинов, высокая активность РА и функциональная недостаточность суставов, снижение физической активности, гормональные нарушения, снижение клиренса креатинина, повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови, осложнения терапии глюкокортикостероидами (ГК), цитостатиками рассматриваются как самостоятельные факторы развития вторичного остеопороза на фоне ревматоидного артрита. Абсолютный и относительный вклад каждого из этих триггеров в развитие ОП у больных РА точно не установлен. Результатом высокой активности заболевания могут быть в то же время малоподвижный образ жизни, дефицит половых гормонов и витамина D, прием глюкокортикостероидов, похудание, повышение концентрации провоспалительных цитокинов. Предположительно наиболее существенными из них являются тяжелое течение болезни, длительная неадекватная терапия ГК, ранняя менопауза, пожилой возраст, низкие МПКТ и индекс массы тела (ИМТ) [22].

Полагают, что нарушение метаболизма костной ткани вследствие воспалительного процесса, который лежит в основе патогенеза большинства ревматических болез-

ней, увеличивает риск развития ОП и может рассматриваться как своеобразный показатель «тяжести» заболевания и активности воспаления [23].

В минувшие годы стало очевидным, что при РА прогрессирование деструкции суставов и костной резорбции находятся в тесной патогенетической корреляции, поскольку в основе этих процессов скрыты нарушения в системе иммунитета. При этом периартикулярный остеопороз развивается достаточно быстро – уже через 2 месяца от начала заболевания (более быстрый и тяжелый процесс отмечается у женщин, особенно в постменопаузальном периоде) – и служит одним из ранних проявлений РА, развивающимся до образования костных эрозий [24].

Установлено, что провоспалительные цитокины участвуя в регуляции как локальных, так и системных воспалительных реакций обладают способностью стимулировать резорбцию костной ткани. Весомую лепту в разработку проблемы патогенеза не только ревматоидного артрита, но и остеопороза внесло открытие новой группы цитокинов и их рецепторов, принимающих участие в ремоделировании костной ткани, таких как – RANKL, RANK и остеопротегерина (OPG) [25,26].

В условиях длительного воспаления, и снижения физической активности пациентов происходит присоединение генерализованного остеопороза который характеризуется преимущественным снижением минеральной плотности костной ткани в шейке бедренной кости, а также в поясничном отделе позвоночника. Отмечается связь потери костной массы с длительностью болезни, активностью процесса, проводимой терапией, возрастом и полом пациента. Прогрессированию ОП благоприятствуют потеря массы тела, гипокinezия, которая сопровождается торможением ремоделирования, остеобластического гистогенеза, уменьшение исходного размера кости, деминерализацией [27].

Нарушение синтеза и метаболизма витамина D внесли определенно не последний вклад в развитии остеопороза на фоне ревматоидного артрита. Снижение уровня 1,25(OH)2D3 чревато увеличением костной резорбции за счет, как отрицательного кальциевого баланса, так и

нарушения формирования костной ткани. Вместе с тем, дефицит 1,25(OH)2D3, способствует прогрессированию иммунопатологического процесса вызывая торможение активации Т-лимфоцитов и процесса клеточной пролиферации [28].

При интерпретации результатов определения минеральной плотности костной ткани у больных ревматоидным артритом следует брать в расчет, что утрата костной массы может отражать как «процесс», так и «исход» болезни. Это особенно заметно при оценке результатов одномоментных исследований, которые не позволяют выявить факторы риска остеопороза меняющиеся на протяжении болезни. К примеру, минимальная активность заболевания к моменту определения минеральной плотности костной ткани, не исключает действие предыдущей активности болезни на костную массу. Опираясь на вышесказанное следует быть весьма осторожным при оценке связи между минеральной плотностью костной ткани, клиническими и лабораторными показателями активности заболевания, а также биохимическими маркерами костного метаболизма [28].

Подводя итоги хотелось бы отметить, что значимость проблемы остеопороза на фоне ревматоидного артрита в нашей стране стоит также остро как в мире целом. Нет и тени сомнений, что течение ревматоидного артрита приводит к системной потере костной массы, при этом значимо снижая уровень и качество жизни данной категории больных. Таким образом, можем смело утверждать, что категория женщин с ревматоидным артритом, особенно тех, которые уже вступили в период менопаузы, являются наиболее подверженными развитию остеопороза и более тяжелому его течению сравнительно с популяцией в целом. ■

*Алиева И.М., Эседова А.Э., Идрисова М.А., Магомедова Т.С., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Махачкала*

## Литература:

1. Добровольская ОВ. Осложненный остеопороз: минеральная плотность костной ткани различных отделов скелета, качество жизни, приверженность терапии и затраты на лечение. автореферат дис. кандидата медицинских наук, Москва, 2016. - 22 с.
2. Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). Научно-практическая ревматология. 2010;(1):50–60. [FolomeevaOM, NasonovEL, AndrianovaIA, et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological care of russia: the severity of the disease in a russian patient population: a cross-sectional epidemiological study (RAISER). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya Rheumatology Science and Practice. 2010;(1):50–60. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1406>.
3. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА. 2006. - 784 с.
4. Хашиева Т.Х., Идрисова М.А., Эседова А.Э., Абусуева З.А., Махтибекова П.А. Костный обмен, адипокины и ожирение у женщин в постменопаузальном периоде. Проблемы репродукции, 2016. - Т. 22. - № 1. - С. 74–78.
5. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Белов М.В., Ганерт О.А., Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М., Давтян

- В.Г., Пилукова Р.И., Романова М.А., Синицина О.С. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования. Санкт-Петербург: материалы научно-практической конференции «Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века», 2012. – С. 23–27.
6. Клинические рекомендации по остеопорозу, 2016.
  7. Лесняк О.М., Еришова О.Б. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. Naturaprint; 2011
  8. Татарчук Т.Ф. Профилактика постменопаузального остеопороза. Данные доказательной медицины. Медицинские аспекты здоровья женщины № 3/1, Спецвыпуск «ЗГТ и контрацепция», 2009.
  9. Szkudlarek M., Terslev L., Wakefield R.J., Backhaus M., Balint P.V. et al. Summary Findings of a Systematic Literature Review of the Ultrasound Assessment of Bone Erosions in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2016;43(1):12-21. doi: 10.3899/jrheum.141416.
  10. Burch J, Rice S, Yang H et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technology Assessment*. 2014;18(11). doi:10.3310/hta18110.
  11. National Osteoporosis Foundation (NOF) and International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Recommendations to DXA Manufacturers for FRAX® Implementation. Available <http://www.nof.org/files/nof/public/content/resource/862/files/392.pdf>. Accessed January 28, 2013
  12. Kobelt G, Thoughts on health economics in rheumatoid arthritis). *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;6(3): 5–9.
  13. Bone and Joint Decade. European Action towards Better Musculoskeletal Health: A public health strategy to reduce the burden of musculoskeletal conditions. Lund: The Bone and Joint Decade, Department of Orthopedics, University Hospital; 2005.
  14. Schousboe J, Bauer D, Nyman J, Kane R, Melton L, Ensrud K. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporosis International*. 2006;18(2):201-210. doi:10.1007/s00198-006-0218-7.
  15. Kregge J, Lane N, Harris J, Miller P. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2014;25(9):2159-2171. doi:10.1007/s00198-014-2646-0.
  16. Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate J. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2009;21(11):1943-1951. doi:10.1007/s00198-009-1134-4.
  17. McNabb B, Vittinghoff E, Schwartz A et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate. *J Bone Miner Res*. 2013;28(6):1319-1327. doi:10.1002/jbmr.1864.
  18. Bauer D, Schwartz A, Palermo L et al. Fracture Prediction After Discontinuation of 4 to 5 Years of Alendronate Therapy. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(7):1126.
  19. Cosman F, Cauley J, Eastell R et al. Reassessment of Fracture Risk in Women After 3 Years of Treatment With Zoledronic Acid: When is it Reasonable to Discontinue Treatment?. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(12):4546-4554. doi:10.1210/jc.2014-1971.
  20. Goldring S.R. The effects of inflammatory arthritis on bone remodeling. *Arthritis Res* 2005; 7(Suppl 1):S12.
  21. Bezerra M.C., Carvalho J.F., Prokopowitsch A.S., Pereira R.M. RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38(2): 61-70.
  22. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N., Penninger J.M. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006; 12(1):17-25.
  23. T., Hiroshi N., Penninger J.M. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006; 12(1):17-25.
  24. Kazawa N. T2WI MRI and MRI-MDCT correlations of the osteoporotic vertebral compressive fractures. *European Journal of Radiology*. 2012;81(7):1630-1636. doi:10.1016/j.ejrad.2011.04.052.
  25. Baum T, Karampinos D, Liebl H, Rummeny E, Waldt S, Bauer J. High-Resolution Bone Imaging for Osteoporosis Diagnostics and Therapy Monitoring Using Clinical MDCT and MRI. *CMC*. 2013;20(38):4844-4852. doi:10.2174/09298673113206660279.
  26. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos*. 2016 Dec;11(1):25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z.
  27. Baum T, Grande Garcia E, Burgkart R et al. Osteoporosis imaging: effects of bone preservation on MDCT-based trabecular bone microstructure parameters and finite element models. *BMC Medical Imaging*. 2015;15(1). doi:10.1186/s12880-015-0066-z.
  28. Langdahl B, Teglbyjærg C, Ho P et al. A 24-Month Study Evaluating the Efficacy and Safety of Denosumab for the Treatment of Men With Low Bone Mineral Density: Results From the ADAMO Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(4):1335-1342. doi:10.1210/jc.2014-4079.