

УДК 616.71–007.234–084–092.6

Профилактика остеопороза. Четырехлетнее наблюдение за группой постменопаузальных женщин, леченных оссеин-гидроксиапатитным комплексом

Antonio Fernandez-Pareja¹, Elena Hernandez-Blanco², Jose Manuel Perez-Maceda¹, Vicente Jose Riera Rubio¹, Javier Haya Palazuelos³ and Jose Manasanch Dulmau⁴

¹ Centro de Madrid Salud Tetuan, Madrid, Spain

² SERMAS, Alcobendas — San Sebastian de los Reyes, Madrid, Spain

³ Obstetrics and Gynecological Department, Sta.Cristina University Hospital, Madrid, Spain

⁴ Pierre Fabre Iberica S.A., Barselona, Spain

Источник публикации: Clinical Drug Invest. — 2007. — Vol. 27 (4). — P. 227–232.

Background: The long-term effects of ossein-hydroxyapatite compound (OHC), a drug used for osteoporosis prevention, have not been previously reported. The aim of this study was to assess the long-term efficacy of OHC in postmenopausal women with bone mineral density (BMD) in the osteopenia range. **Methods:** We performed a retrospective 4-year follow-up study in a primary-care setting to assess changes in BMD in a cohort of 112 postmenopausal women included in an osteoporosis programme that included health and dietary advice and who were treated with OHC 1660mg every 12 hours. BMD was measured annually in the distal part of the forearm, with T- and Z-score values being calculated for trabecular and total bone. **Results:** A progressive and statistically significant increase in BMD was observed in trabecular and total T- and Z-score mean values. At baseline, mean \pm SD trabecular T- and Z-scores were -1.27 ± 0.7 and -1.03 ± 0.7 , respectively, and -0.86 ± 0.7 and -0.62 ± 0.7 , respectively, at the end of the 4-year follow-up period (both $p < 0.0001$). Mild constipation was observed in 3.2% of patients during the follow-up period. **Conclusion:** Ossein-hydroxyapatite compound could be an effective and safe agent for the prevention of bone loss in postmenopausal osteopenic women, with significant increases in BMD being observed in this group of patients.

Мета: Про тривалі ефекти осеїн-гідроксіапатитного комплексу (ОГК) — препарату, що використовується для профілактики остеопорозу, раніше не повідомляли. Мета даного дослідження — оцінити тривалу ефективність впливу ОГК на мінеральну щільність кістки (МЩК) у жінок у постменопаузі з остеопенією. **Методи:** Нами подано ретроспективне чотирьохрічне спостереження в умовах первинної ланки медичної допомоги з метою оцінки змін МЩК в групі 112 жінок у постменопаузальному періоді, що взяли участь в програмі з остеопорозу, яка включає рекомендації зі здоров'я та дієти, та приймали ОГК 1660 мг через кожні 12 годин. МЩК вимірювали раз на рік в дистальному відділі передпліччя з подальшим підрахунком показників T- і Z-індексів трабекулярної кістки та скелета в цілому. **Результати:** Встановлено прогресивне і статистично значуще підвищення середніх значень МЩК T- і Z-індексів трабекулярної кістки і скелета в цілому. На початку середні \pm SD T- і Z-індекси трабекулярної кістки склали $-1,27\pm 0,7$ та $-1,03\pm 0,7$ відповідно та наприкінці чотирьохрічного періоду спостереження $-0,86\pm 0,7$ та $-0,62\pm 0,7$ відповідно (обидва $p < 0,0001$). Легкі запори спостерігались у 3,2% пацієнток впродовж всього періоду спостереження. **Висновок:** ОГК може використовуватися як ефективний та безпечний засіб для профілактики втрати кісткової маси у жінок у постменопаузальному періоді з остеопенією, який значно підвищує МЩК у цієї групи пацієнток.

*Матеріал предоставлен компанією Евромедэкс Франс

Перевод — профессор Борткевич О.П., ННЦ «Институт кардиологии имени акад. М.Д. Стражеска» АМН Украины, Киев

Введение

Распространенность остеопороза в женской популяции Испании, как и в других европейских странах [1], составляет около 13% [2], однако этот процент повышается до 35% у женщин в возрасте 50 лет и старше [3]. Несмотря на высокую распространенность, доля женщин, получающих профилактическое лечение, остается очень низкой, а остеопороз во всем мире недостаточно диагностируется и лечится [4–8].

Существуют несколько препаратов, которые предотвращают потерю костной массы и снижают риск переломов, возникающих вследствие хрупкости костей [9], однако важным является выбор наиболее подходящего лечения для каждого пациента с целью получения приемлемого соотношения «риск/преимущество». Два исследования, проведенные с участием молодых женщин в постменопаузе, леченных либо витамином Д и кальцием [10], либо алендроновой кислотой [11], показали значительное повышение костной массы по сравнению с группой плацебо, что подтверждает роль превентивного лечения у молодых женщин в постменопаузе.

Осеин-гидроксиапатитный комплекс (ОГК) показал свою эффективность, как в виде монотерапии [12], так и в комбинации с заместительной гормональной терапией (ЗГТ) [13], в поддержании МПК и профилактике развития постменопаузального остеопороза. ОГК также был эффективен для профилактики глюкокортикоид-индуцированного остеопороза [14, 15]. В подобных ситуациях (постменопаузальный и глюкокортикоид-индуцированный остеопороз) существенное сохранение костной массы наблюдалось у женщин, получавших ОГК, в сравнении с потерей костной массы в группе пациенток, получавших карбонат кальция или в контрольной группе. Кроме того, повышение МПК было получено при использовании ОГК в комбинации с другими препаратами (например, ЗГТ и витамин D).

Таблетка ОГК (830 мг) состоит из: 178 мг кальция, 82 мг фосфора и протеинов костного метаболизма (остеокальцин — 5,8 мкг; коллаген I типа — 216 мг; инсулиноподобный фактор роста I [IGF-I] — 168 нг; IGF-II — 84 нг; трансформирующий фактор роста β [TGF- β] — 21 нг). В экспериментальных исследованиях органические компоненты ОГК показали свое существенное влияние на регенерацию кости, что подтверждает остеогенную активность ОГК [16,17]. Другие исследователи показали способность ОГК стимулировать костный метаболизм [18], в особенности при пониженной остеобластической активности.

Данный эффект может быть связан со стимуляцией и пролиферацией остеобластов за счет TGF- β [19] и IGF-I [20].

Из-за недостаточности данных о долговременной эффективности ОГК по предотвращению потери костной массы у женщин в постменопаузальном периоде настоящее ретроспективное исследование выполнено в течение 4 лет с целью оценки динамики МПК в группе пациенток, у которых показатели МПК соответствовали остеопении и их лечили с использованием ОГК. Обследуемые женщины участвовали в программе по менопаузе, проводимой в центре первичной медицинской помощи г. Мадрида.

Материал и методы

Женщины, включенные в исследование, были родом из районов Tetuan и Chamartin г. Мадрида. Все они были добровольными участниками программы по менопаузе, проводящейся Centro Madrid Salud Tetuan (CMST). Программа, основанная Мадридским Городским советом (Madrid City Council), началась в 1994 году и продолжается по настоящее время.

Программа включает мероприятия, направленные на предотвращение и/или лечение клинических патологий высокого риска развития у женщин в менопаузе (например, остеопороз, сердечно-сосудистая патология, климактерическая симптоматика), а также скрининг рака молочной железы и репродуктивных органов. Каждая женщина также сообщает о количестве потребленных продуктов питания за сутки, что позволяет оценить потребление кальция с пищей, а также о физических упражнениях.

Программа включает женщин в возрасте 45–55 лет, женщин более молодого возраста, со спонтанной или хирургически индуцированной менопаузой, и женщин более старшего возраста, у которых последняя менструация зафиксирована в течение предшествующих 5 лет. Любая женщина с перечисленными выше критериями, переселившаяся в город во время выполнения программы, может в ней участвовать.

При включении в исследование у каждой участницы собирают полный анамнез, проводят полное гинекологическое обследование, в комплексе с дополнительными исследованиями, такими как лабораторные анализы (общие и гормональные параметры), маммография, УЗИ органов малого таза, костная денситометрия и цитологическое исследование при необходимости. Все участницы также прослушивают три образовательные лекции по менопаузе, которые включают рекомендации

по здоровой диете в период менопаузы и рекомендации по регулярному выполнению физических упражнений. Последующие оценки проводят ежегодно, кроме тех пациенток, которым необходимо более частое специальное наблюдение.

Группа из 112 женщин, получавших 2 таблетки ОГК дважды в день перорально (остеогенон, 830 мг в таблетке, производства “Pierre Fabre Medicament”, France) и имевших собственноручно заполненный комплайнс >80%, были отобраны из всех участниц программы. Лечебное соответствие определялось самими участницами, которых просили описать, как часто они принимали препарат в рекомендованных дозах, с помощью следующих ответов: «всегда», «почти всегда», «в половине случаев», «иногда», «никогда». Только участниц, ответивших «всегда» или «почти всегда», включали в анализ.

ОГК назначали по какому-либо из следующих показаний: МПК у пациентки ниже нормы в соответствии с критериями ВОЗ (Т-индекс ≤ -1 SD) или нормальная МПК, но недостаточное потребление кальция с пищей и отсутствие вероятности улучшения диеты. Лечение антирезорбтивным препаратом рекомендовали, когда у женщины Т-индекс составлял < -2 SD, однако если пациентка отказывалась принимать антирезорбтивное лечение, вместо этого предлагали ОГК.

Таблица 1. Исходные показатели в исследуемой группе (n=112)

Показатель	n	%
Остеопороз в семейном анамнезе	58	51,8
Личный анамнез		
— сахарный диабет	3	2,7
— боль в костях	100	89,3
Характеристики образа жизни		
— курение	29	25,9
— физические упражнения	45	40,2
— потребление алкоголя (< 15-30 г/сут)	2	1,8
— суточное потребление продуктов*		
молоко	104	92,9
йогурт	36	32,1
сыр	10	8,9
другие молочные продукты	2	1,8

* — потребление продукта как минимум 1 раз в день

Таблица 2. Исходные значения Т- и Z-индексов (трабекулярная кость и скелет в целом) в группе (n=112)

Показатель	Значение
Трабекулярная кость	
— Т-индекс (среднее \pm SD)	-1,27 \pm 0,7
— Q ₁ -Q ₃ *	от -1,7 до -0,8
— Z-индекс (среднее \pm SD)	-1,03 \pm 0,7
— Q ₁ -Q ₃ *	от -1,5 до -0,7
Скелет в целом	
— Т-индекс (среднее \pm SD)	-0,67 \pm 0,9
— Q ₁ -Q ₃ *	от -1,3 до 0,0
— Z-индекс (среднее \pm SD)	-0,17 \pm 1,0
— Q ₁ -Q ₃ *	от -0,8 до 0,5

* — 25 и 75 перцентилей

Всех участниц наблюдали в течение 4 лет. Исходные данные денситометрии в области дистального отдела лучевой кости с определением Т- и Z-индексов трабекулярной кости и кости в целом были получены у всех участниц.

Измерения МПК проводили в дистальном отделе предплечья с помощью периферической количественной компьютерной томографии (ПККТ), на денситометре “STRATEC® XCT-960”. Коэффициент вариабельности этого денситометра составляет 2%. МПК выражалась показателями Т- и Z-индексов, которые автоматически вычислялись прибором. Документировали также побочные эффекты в течение периода наблюдения.

Статистический анализ. Полученные данные анализировали с помощью описательной статистики. Качественные величины описывали в процентах, количественные — с использованием средних величин, SD, 25 и 75 перцентилей. Динамику МПКТ в группе женщин за 4 года оценивали с помощью теста Фридмана для парных данных. Уровень значимости принимали при $p < 0,05$ для всех тестов. Статистический анализ проведен с помощью пакета SAS версия 8.2.

Результаты

Исходно средний возраст по группе составил 51,5 \pm 2,3 года. Основные характеристики пациенток представлены в табл. 1.

В табл. 2 показаны исходные значения Т- и Z-индексов трабекулярной кости и кости в целом. Среднее значение и его отклонение (m \pm SD) для Т-индекса трабекулярной кости составило по группе -1,27 \pm 0,7, что подтверждает наличие остеопении у большинства участниц.

Уровни МПК трабекулярной кости и скелета в целом, которые измеряли в течение четырехгодичного исследования, представлены в табл. 3.

В группе отмечено значительное повышение трабекулярной и общей костной массы как по Т-, так и по Z-индексам ($p < 0,0001$). Для трабекулярной кости повышение на 0,41 \pm 0,2 от исходных уровней отмечено как для Т-, так и Z-индексов. Для скелета в целом среднее повышение составило 0,46 \pm 0,3 и 0,39 \pm 0,15 для Т- и Z-индексов соответственно.

Повышение МПК было более выраженным после первого года лечения. Ни одна женщина в исследовании не получала до исследования или на его протяжении других препаратов, оказывающих влияние на костный метаболизм, кроме ОГК.

Переносимость ОГК была отличной. Наиболее частой побочной реакцией был преходящий легкий запор, наблюдавшийся у 3,2% женщин. У

Табл. 3. Изменения минеральной плотности трабекулярной кости и скелета в целом в течение четырехлетнего периода наблюдения в группе (n=112)

Год	Трабекулярная кость		Скелет в целом	
	T-индекс (среднее±SD)	Z-индекс (среднее±SD)	T-индекс* (среднее±SD)	Z-индекс (среднее±SD)
Исходно	-1,27±0,7	-1,03±0,7	-0,67±0,9	-0,17±1,0
1 год	-1,20±0,7	-0,96±0,7	-0,55±0,9	-0,06±1,0
2 год	-1,08±0,7	-0,84±0,7	-0,45±0,9	0,02±0,9
3 год	-0,97±0,7	-0,69±0,8	-0,33±0,9	0,15±0,9
4 год	-0,86±0,7**	-0,62±0,7**	-0,21±0,9**	0,22±0,9**

* — размер выборки был 111 для данного измерения
 ** — p<0,0001, тест Фридмана

одной женщины (0,8%) появилась изжога, которая полностью была устранена при временном назначении антацидов и не потребовала перерыва в применении ОГК.

Обсуждение

Учитывая высокую распространенность остеопороза [21,22] в развитых странах, особенно у женщин в постменопаузальном периоде, и прогрессирующее демографическое старение населения в этих странах, необходимо внедрять профилактические меры относительно остеопороза согласно рекомендациям ВОЗ [23], совместно с лечебными мероприятиями при диагнозе «остеопороз».

Хотим напомнить, что это исследование является первым в оценке эффективности и переносимости ОГК на протяжении четырехлетнего периода в группе женщин с начальными проявлениями остеопении. В настоящем исследовании получены интересные результаты относительно повышения МПК в группе женщин в постменопаузальном периоде, которые постоянно лечились ОГК. Результаты длительного наблюдения, вытекающие из этого исследования, показали, что повышение костной массы на протяжении четырехлетнего периода является не линейным, а имеет выраженное повышение после первого года терапии.

Отсутствие стандартизированных сравнительных рисков переломов (учитывая разное диагностическое оборудование) при переломах различных локализаций может рассматриваться как ограничение этого исследования, в котором измерения проводили только на предплечье. Несмотря на это, применение периферической количественной компьютерной томографии предплечья позволило определить значительное повышение средних показателей МПК в исследуемой группе (p<0,0001). Эти результаты могут быть подтверждением целесообразности использования ОГК для предотвращения потери костной массы, как было предположено ранее [12, 24].

Кроме того, результаты настоящего исследования, в котором показано, что у женщин, ле-

ченных ОГК, МПК повышается на протяжении четырехлетнего периода, согласуются с таковыми, полученными в трех ранее проведенных рандомизированных исследованиях [12, 13,24]. В них было показано, что исходная МПК сохраняется в группах женщин, леченных ОГК (то есть не отмечено потери костной массы при приеме ОГК), тогда как в контрольной группе зафиксировано снижение МПК. Одно из этих исследований [12] было с двухгодичным периодом наблюдения, открытым, проспективным, со сходным дизайном, и проведено у женщин в постменопаузе с нормальным исходным показателем МПК. В этом исследовании средняя МПК поясничного отдела позвоночника (измеренная с помощью двойной рентгеновской абсорбциометрии) в группе принимавших ОГК, оставалась стабильной на протяжении всего исследования и значительно снижалась в группах, леченных только карбонатом кальция (-3,7%, p<0,05) и в контрольной группе пациенток, не получавших лечения (-5,6%, p<0,01). Также интересно отметить, что в этом исследовании суточная доза кальция, входящая в состав ОГК-комплекса, принимаемая пациентами этой группы, была ниже по сравнению с пациентками, принимавшими карбонат кальция (712 мг и 1000 мг соответственно). Эта находка укрепляет идею о том, что эффективность ОГК может определяться не только его минеральным составом [25], но также и органической фракцией комплекса.

В другом исследовании [24] сравнивали эффективность ОГК и карбоната кальция (с эквивалентными дозами кальция) у женщин в постменопаузе с остеопорозом и одним или более переломами тел позвонков. Отмечено сохранение периферической трабекулярной МПК в группе пациенток, получавших ОГК, по сравнению со значительным снижением трабекулярной МПК в группе пациенток, леченных карбонатом кальция.

В третьем исследовании [13], в котором на протяжении одного года оценивали МПК при использовании ОГК в сочетании с заместительной гормональной терапией (ЗГТ), установлено, что

у пациенток, лечившихся только ОГК, значения МПК оставались стабильными на протяжении всего периода исследования. В контрольной группе женщин, лечившихся только карбонатом кальция, была зарегистрирована значительная потеря костной массы. Еще в одной группе женщин, леченных комбинацией ЗГТ и ОГК, отмечено значительное повышение МПК (4,7%), которое превышало полученное в группе монотерапии ЗГТ (2,2%).

Так как в представленные выше исследования включали больных с различными исходными значениями МПК, которые были получены при использовании различных методов определения, их результаты не могут быть сравнимы с результатами настоящего исследования. Тем не менее, имеют место сходные тенденции, что подтверждает эффективность ОГК в различных клинических ситуациях.

Другим ограничением представленного исследования является то, что его ретроспективный дизайн не позволяет напрямую сравнивать результаты с данными, полученными при проведении проспективных исследований. Кроме того, невозможно создать контрольную группу пациенток с аналогичными характеристиками МПК у женщин, леченных ОГК, в данном исследовании. Кроме того, поскольку результаты данного исследования касаются пациенток с высоким комплаенс >80%, прошедших полностью четырехлетний период наблюдения, они должны быть подтверждены в длительном рандомизированном контролируемом исследовании.

Интересным представляется то, что мы также проанализировали повышение МПК в группе из 125 женщин, включенных в ту же самую программу по менопаузе, но не получавших лечения по поводу остеопороза по причине нормальных показателей МПК (данные не включены в настоящее сообщение). Несмотря на аналогичный контроль и рекомендации по диете, в нелеченной группе отмечено постоянное и значительное снижение трабекулярного Т-индекса (с $0,30 \pm 0,8$ SD до $-0,08 \pm 0,8$ SD ($p < 0,0001$)) за тот же четырехлетний период наблюдения. Даже учитывая несопоставимость этих двух групп в связи с различием в исходной МПК, данное исследование способствует формированию определенной точки зрения на динамику костной массы у женщин в постменопаузальном периоде и обосновывает необходимость прицельного мониторинга МПК с целью профилактики развития остеопороза.

Заключение

В данном ретроспективном не сравнительном исследовании установлено повышение костной

массы за четырехлетний период наблюдения в группе женщин, получавших лечение ОГК. Это сочеталось с хорошей переносимостью препарата и позволяет предположить, что длительное лечение ОГК в предписанных дозах может быть существенным для профилактики потери костной массы у женщин в постменопаузальном периоде, которые недостаточно потребляют кальций с пищей и имеют показатели Т-индекса в пределах слабовыраженной остеопении.

Литература

1. Maggi S. Quantitative heel ultra-sound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOP study / S. Maggi, M. Noale, S. Giannini [et al.] // *Osteoporos Int.* — 2006 — V. 17 (2). — P. 237–244.
2. Driaz Curiel M. Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population / M. Driaz Curiel, J.J. Garcia, J.L. Carrasco [et al.] // *Med. Clin.* — 2001. — V. 116 (3). — P. 86–88.
3. Grupo de Trabajo de la Sociedad Espanola de Investigacion Osea y Metabolismo Mineral (SEIOMM): osteoporosis postmenopausica. Guia de practica clinica. Versiorn resumida. REEMO. — 2002. — V. 1, (2). — P. 67–78
4. Kamel HK. Underutilization of calcium and vitamin D supplements in an academic long-term care facility / H.K. Kamel // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* — 2004. — V. 5 (2). — P. 98–100.
5. Ness J. Underutilization of calcium and vitamin D by older adults in a large general internal medicine practice / J. Ness, W.S. Aronow, E. Newkirk [et al.] // *Am. J. Ther.* — 2005. — V. 12 (2). — P. 113–116.
6. Nguyen T.V. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated / T.V. Nguyen, J.R. Center, J.A. Eisman // *Med. J.* — 2004. — V. 180. — P. 18–22.
7. Petrella R.J. Do patients receive recommended treatment of osteoporosis following hip fracture in primary care? / R.J. Petrella, T.J. Jones // *BMC Fam. Pract.* — 2006. — V. 7. — P. 31.
8. Iba K. Underutilization of antiosteoporotic drugs by orthopedic surgeons for prevention of a secondary osteoporotic fracture / K. Iba, J. Takada, N. Hatakeyama [et al.] // *J. Orthop. Sci.* — 2006. — V. 11 (5). — P. 446–449.
9. Morales A. Avances en el tratamiento de la osteoporosis al comienzo del nuevo milenio / A. Morales // *Rev. Clin. Esp.* — 2002. — V. 202 (1). — P. 23–26.
10. Di Daniele N. Effect of supplementation of calcium and vitamin D on bone mineral density and bone mineral content in peri- and post-menopause women: a double-blind, randomized, controlled trial / N. Di Daniele, M.G. Carbone, N. Candeloro [et al.] // *Pharmacol. Res.* — 2004. — V. 50 (6). — P. 637–641.
11. McClung M.R. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study / M.R. McClung, R.D. Wasnich, D.J. Hosking [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — V. 89 (10). — P. 4879–4885.
12. Castelo-Branco C. Preventing postmenopausal bone loss with ossein-hydroxyapatite compounds: results of a two-year, prospective trial / C. Castelo-Branco, F. Pons, J.J. Vicente [et al.] // *J. Reprod. Med.* — 1999. — V. 44 (7). — P. 601–605.
13. Castelo-Branco C. Ossein-hydroxyapatite compounds for preventing postmenopausal bone loss. Coadjuvant use with

- hormone replacement therapy / C. Castelo-Branco, M.J. Martinez de Osaba, F. Pons [et al.] // *J. Reprod. Med.* — 1999. — V. 44 (3). — P. 241–246.
14. Pines A. Clinical trial of microcrystal-line hydroxyapatite compound in the prevention of osteoporosis due to corticosteroid therapy / A. Pines, H. Raafat, A.H. Lynn [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1984. — V. 8 (10). — P. 734–742.
 15. Stellon A. Microcrystalline hydroxy-apatite compound in prevention of bone loss in corticosteroid-treated patients with chronic active hepatitis / A. Stellon, A. Davies, A. Webb [et al.] // *Post. Grad. Med. J.* — 1985. — V. 61 (719). — P. 791–796.
 16. Annefeld M. The influence of ossein-hydroxyapatite compound on the healing of a bone defect / M. Annefeld, R. Caviezel, E. Schacht [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1986. — V. 10 (4). — P. 241–250.
 17. Schmidt K.H. Examination of new bone growth on aluminium oxide implant contact surfaces after oral administration of ossein-hydroxyapatite compound to rats / K.H. Schmidt, V.M. Woerner, H.J. Buck // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1988. — V. 11 (2). — P. 107–115.
 18. Chavassieux P. Effects of ossein-hydroxyapatite compound on ewe bone remodeling: biochemical and histomorphometric study / P. Chavassieux, P. Pastoreau, G. Boivin [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 1991. — V. 10 (3). — P. 269–273.
 19. Saadeh P.B. Transforming growth factor-beta1 modulates the expression of vascular endothelial growth factor by osteoblasts / P.B. Saadeh, B.J. Mehrara, D.S. Steinbrech [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1999. — V. 277. — P. 628–637.
 20. Rosen C.J. Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection / C.J. Rosen, L.R. Donahue, S.J. Hunter // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1994. — V. 206 (2). — P. 83–102.
 21. Woolf A.D. Burden of major musculoskeletal conditions / A.D. Woolf, B. Pfleger // *Bull. World Health Organ.* — 2003. — V. 81 (9). — P. 646–656.
 22. Ciria M. Laiz A. Benito P. Osteoporosis y grado de conocimiento de la misma en la poblacion Espanola: Sociedad Espanola de Reumatologia y MSD. Estudio EPISER [“Prevalencia e impacto de las enfermedades reumaticas en la poblacion adulta Espanola”]. — 2001. — P. 101–124.
 23. Expert committees and study groups. Prevention and management of osteoporosis. Geneva Report of a WHO Scientific Group; 2000 Apr [online]. Available from URL: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB114/B114_13-en.pdf [Accessed 2006 Feb. 7].
 24. Ruegsegger P. Comparison of the treatment effects of ossein-hydroxyapatite compound in osteoporotic females / P. Ruegsegger, A. Keller, M.A. Dambacher // *Osteoporos. Int.* — 1995. — V. 5 (1). — P. 30–34.
 25. Grupo osteoporosis de la SemFYC. Osteoporosis. Guia de abordaje. Recomendaciones SemFYC. — Barcelona: EDIDE, 2000.