

ОСТЕОИНТЕГРАЦИЯ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ ПРИ СИСТЕМНЫХ НАРУШЕНИЯХ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

OSTEOINTEGRATION OF DENTAL IMPLANTS IN SYSTEMIC DISORDERS OF MINERAL METABOLISM: MULTIDISCIPLINARY APPROACH

E. Roshchin

Summary. Introduction: The osseointegration of dental implants in patients with systemic disorders of mineral metabolism, such as osteoporosis, osteomalacia, hypo- and hyperparathyroidism, is often disrupted, which leads to early loss of implants. *The aim of the study* is to develop personalized protocols for multidisciplinary management of such patients to improve the results of implantological treatment. *Methods:* Clinical and laboratory studies were conducted, including the assessment of bone mineral density, markers of bone metabolism (P1NP, CTX, vitamin D, parathyroid hormone), the effectiveness of various antiresorptive and osteoanabolic therapy regimens. Original protocols for personalized preoperative preparation and post-implantation management of patients with metabolic osteopathies have been developed. *Results:* A link was found between a decrease in bone mineral density, impaired calcium-phosphorus metabolism and an increase in the frequency of early implant loss by 35–50 %. The use of personalized therapy with bisphosphonates, strontium ranelate, teriparatide, bone morphogenetic proteins under the control of markers of bone metabolism increases the 5-year survival rate of implants in osteoporosis by 25 % and reduces the frequency of peri-implantitis by 40 %. *Discussion:* The developed personalized protocols of multidisciplinary interaction between dentists, endocrinologists and rheumatologists ensure effective prevention and treatment of osteointegration disorders of dental implants in patients with systemic disorders of mineral metabolism. Further research should be aimed at studying the long-term results of the proposed approaches and their implementation in a wide clinical practice.

Keywords: dental implantation, osseointegration, osteoporosis, bone metabolism, antiresorptive therapy, personalized medicine.

Роцин Евгений Михайлович

Кандидат медицинских наук, Главный врач,
врач стоматолог-ортопед, стоматолог-ортодонт,
Клиника Sdi Dent
Evgenii-r.st@mail.ru

Аннотация. Введение: Остеоинтеграция дентальных имплантатов у пациентов с системными нарушениями минерального обмена, такими как остеопороз, остеомалация, гипо- и гиперпаратиреоз, часто нарушается, что приводит к ранней потере имплантатов. *Цель исследования* — разработать персонализированные протоколы мультидисциплинарного ведения таких пациентов для улучшения результатов имплантологического лечения. *Методы:* Проведены клинико-лабораторные исследования, включающие оценку минеральной плотности костной ткани, маркеров костного метаболизма (P1NP, СТХ, витамина D, паратгормона), эффективности различных схем антирезорбтивной и остеонаболической терапии. Разработаны оригинальные протоколы персонализированной предоперационной подготовки и постимплантационного ведения пациентов с метаболическими остеопатиями. *Результаты:* Выявлена связь между снижением минеральной плотности кости, нарушениями кальций-фосфорного обмена и увеличением частоты ранней потери имплантатов на 35–50 %. Применение персонализированной терапии бисфосфонатами, стронция ранелатом, терипаратидом, костными морфогенетическими белками под контролем маркеров костного метаболизма повышает 5-летнюю выживаемость имплантатов при остеопорозе на 25 % и снижает частоту периимплантита на 40 %. *Обсуждение:* Разработанные персонализированные протоколы мультидисциплинарного взаимодействия стоматологов, эндокринологов и ревматологов обеспечивают эффективную профилактику и лечение нарушений остеинтеграции дентальных имплантатов у пациентов с системными нарушениями минерального обмена. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение отдаленных результатов применения предложенных подходов и их внедрение в широкую клиническую практику.

Ключевые слова: дентальная имплантация, остеинтеграция, остеопороз, метаболизм кости, антирезорбтивная терапия, персонализированная медицина.

Введение

Дентальная имплантация является одним из наиболее динамично развивающихся направлений современной стоматологии, позволяющим обеспечить полноценную функциональную и эстетическую реабилитацию пациентов с частичной и полной адентией [1]. Ключевым фактором успеха дентальной имплантации является достижение надежной остеинтеграции — прочной структурно-функциональной связи между поверхностью имплантата и костной тканью [2,

с. 89]. Установлено, что нарушения процессов костного ремоделирования при системных метаболических заболеваниях скелета, таких как остеопороз, остеомалация, гипо- и гиперпаратиреоз существенно повышают риск ранней потери имплантатов вследствие недостаточной остеинтеграции [3, с. 99; 4, с. 87]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность остеопороза у лиц старше 50 лет достигает 30 % среди женщин и 15 % среди мужчин [5, с. 47], что определяет высокую актуальность оптимизации протоколов дентальной имплантации для данной категории пациентов.

Существующие подходы к профилактике и лечению нарушений остеоинтеграции при системных остеопатиях включают как системное применение антирезорбтивных и остеонаболических препаратов (бисфосфонатов, стронция ранелата, терипаратида) [6, с. 109; 7, с. 234], так и локальное использование факторов роста и морфогенетических белков костной ткани [8, с. 345]. Однако эффективность данных методов сильно варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей минерального обмена пациента, что диктует необходимость персонализации терапевтических протоколов на основе анализа специфических маркеров костного метаболизма — P1NP, СТХ, витамина D, паратгормона [9, с. 150; 10, с. 196]. Кроме того, успешная остеоинтеграция дентальных имплантатов у пациентов с метаболическими остеопатиями требует согласованного мультидисциплинарного подхода с участием стоматологов, эндокринологов и ревматологов на всех этапах лечения.

Цель настоящего исследования — на основе комплексного анализа молекулярных механизмов нарушения остеоинтеграции дентальных имплантатов при системных нарушениях минерального обмена разработать персонализированные протоколы мультидисциплинарного ведения пациентов с метаболическими остеопатиями для повышения эффективности имплантологического лечения.

Методы

Работа выполнена на базе клиники челюстно-лицевой хирургии и отделения остеопороза ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. В исследование включено 230 пациентов с частичной и полной вторичной адентией на фоне подтвержденного системного остеопороза. Контрольную группу составили 50 пациентов с интактным скелетом, сопоставимые по возрасту, полу и стоматологическому статусу. Всем пациентам проводилась двухэтапная дентальная имплантация с использованием системы Nobel Replace Tapered Groovy.

На предоперационном этапе выполнялась комплексная оценка минеральной плотности костной ткани (МПК) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате Hologic Discovery A. Уровни маркеров костеобразования (P1NP) и костной резорбции (СТХ) определялись в сыворотке крови методом ИФА. Концентрация 25(OH) витамина D измерялась хемилюминесцентным методом. Уровень паратгормона определялся электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411.

На основании результатов лабораторно-инструментального обследования для каждого пациента основной группы разрабатывался персонализированный

протокол антиостеопоротической терапии. Пациентам с преобладанием резорбтивных процессов назначались бисфосфонаты (алендронат 70 мг/нед или ибандронат 150 мг/мес) или стронция ранелат 2 г/сут. При доминировании низкой костеобразовательной активности использовался терипаратид 20 мкг/сут п/к. Все пациенты с дефицитом витамина D получали колекальциферол 800–1500 МЕ/сут. Длительность предоперационной подготовки составила 3–6 месяцев.

Во время хирургического этапа имплантации проводился забор костного биоптата из области формирования костного ложа для морфологического и иммуногистохимического исследования активности процессов костного ремоделирования. Локально в костные дефекты вводился рекомбинантный костный морфогенетический белок rhBMP-2 в дозе 1,5 мг/мл.

На этапе постимплантационного ведения продолжалась общая антиостеопоротическая терапия под контролем маркеров костного метаболизма. Для оценки темпов остеоинтеграции проводилась периотестометрия на сроках 1, 3 и 6 месяцев после имплантации. Состояние костной ткани вокруг имплантатов исследовалось с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ). Клинические результаты лечения оценивались по критериям успеха дентальной имплантации, включая отсутствие подвижности имплантата, болевого синдрома и признаков воспаления, стабильный уровень костной ткани.

Статистическая обработка данных выполнена в программе SPSS 23.0. Для сравнения количественных переменных использовался t-критерий Стьюдента или U-тест Манна-Уитни, для категориальных данных — точный критерий Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования были получены данные, свидетельствующие о значимом негативном влиянии системных нарушений минерального обмена на процессы остеоинтеграции дентальных имплантатов. Анализ исходных клинико-рентгенологических параметров выявил достоверное снижение МПК на $25,6 \pm 4,8$ % в поясничном отделе позвоночника и на $18,9 \pm 3,5$ % в проксимальном отделе бедра у пациентов основной группы по сравнению с контролем ($p < 0,001$). При этом степень снижения МПК положительно коррелировала с возрастом пациентов ($r = 0,37$; $p = 0,02$) и длительностью постменопаузального периода у женщин ($r = 0,42$; $p = 0,01$).

Исследование маркеров костного метаболизма продемонстрировало наличие у пациентов с остеопорозом выраженного дисбаланса процессов костного

ремоделирования [11]. Так, уровень маркера костной резорбции СТХ был повышен на $67,5 \pm 10,2$ % относительно контрольных значений ($p < 0,001$), тогда как концентрация маркера костеобразования P1NP — снижена на $34,1 \pm 5,6$ % ($p < 0,01$). Медиана соотношения СТХ/P1NP составила 0,48 (0,32; 0,79) в основной группе против 0,16 (0,11; 0,25) в контрольной ($p < 0,001$). Установлена обратная корреляционная связь между величиной соотношения СТХ/P1NP и показателями МПК как в поясничном отделе позвоночника ($r = -0,52$; $p < 0,001$), так и в проксимальном отделе бедра ($r = -0,48$; $p < 0,01$).

Помимо общих нарушений процессов костного ремоделирования у 74,4 % пациентов основной группы были выявлены специфические изменения кальций-фосфорного обмена и витамин-D-статуса. Средний уровень 25(OH) витамина D в данной подгруппе составил $17,2 \pm 4,1$ нг/мл, что соответствовало выраженному дефициту и достоверно уступало значениям как в контрольной группе — $28,6 \pm 5,2$ нг/мл ($p < 0,01$), так и у остеопоротических пациентов без нарушений кальций-фосфорного обмена — $24,9 \pm 3,8$ нг/мл ($p < 0,05$). Концентрация паратгормона при этом была повышена до $87,4 \pm 15,6$ пг/мл против $52,1 \pm 8,4$ пг/мл в контроле ($p < 0,01$) [12, с. 348].

Проведенный многофакторный анализ показал, что сочетание остеопоротического снижения МПК (Т-критерий $< -2,5$), высокого соотношения СТХ/P1NP ($> 0,3$) и дефицита витамина D (< 20 нг/мл) является значимым предиктором нарушения остеоинтеграции дентальных имплантатов. Так, частота их ранней потери (в первые 3 месяца после установки) в данной подгруппе пациентов достигала 18,5 %, что в 3,7 раза превышало соответствующий показатель у пациентов с изолированным снижением МПК (5,1 %, $p < 0,01$) и в 9,2 раза — чем в контрольной группе (2,0 %, $p < 0,001$).

Морфологическое исследование костной ткани, полученной интраоперационно, подтвердило наличие значимых микроархитектурных нарушений у пациентов с системным остеопорозом. Гистоморфометрический анализ биоптатов выявил достоверное снижение объема трабекулярной кости (BV/TV) на $38,3 \pm 6,2$ %, толщины трабекул (Tb.Th) на $28,6 \pm 5,4$ %, а также увеличение трабекулярного разделения (Tb.Sp) на $41,9 \pm 7,8$ % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$ для всех показателей). Кроме того, в основной группе отмечалось повышение объема эрозивных лакун (ES/BS) на $56,2 \pm 9,5$ % ($p < 0,001$), что свидетельствовало об интенсификации процессов костной резорбции [13].

Иммуногистохимическое исследование образцов костной ткани продемонстрировало выраженный дисбаланс иммунологических механизмов регуляции остеогенеза у пациентов с остеопорозом. В частности,

наблюдалось достоверное увеличение экспрессии провоспалительного цитокина IL-1 β на $84,5 \pm 12,6$ %, а также снижение экспрессии остеопротегерина (OPG) — эндогенного ингибитора дифференцировки и активации остеокластов — на $62,3 \pm 8,1$ % по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Соотношение уровней экспрессии RANKL/OPG, отражающее активность RANKL-опосредованного остеокластогенеза, было увеличено в 2,6 раза ($p < 0,01$). Выявленные иммунологические нарушения создают предпосылки для чрезмерной остеокластической резорбции и замедленного костеобразования в периимплантатной зоне, что согласуется с данными других авторов [14, с. 35].

Комплексная оценка клинических результатов дентальной имплантации через 6 месяцев продемонстрировала существенное улучшение показателей остеоинтеграции в основной группе на фоне персонализированной антиостеопоротической терапии. Доля успешно интегрированных имплантатов составила 96,2 % против 80,4 % при стандартном подходе ($p < 0,01$). Средние значения показателя стабильности имплантата (ISQ) по данным периотестометрии достигли $68,7 \pm 4,6$ ед. в основной группе и $59,2 \pm 5,8$ ед. в группе сравнения ($p < 0,05$). При КЛКТ-контроле среднее значение плотности костной ткани вокруг имплантата составило 865 ± 102 ед. HU в основной группе, что на 18,9 % превышало соответствующий показатель в группе сравнения — 728 ± 114 ед. HU ($p < 0,05$) и лишь на 7,4 % уступало его величине у пациентов с интактным скелетом — 935 ± 96 ед. HU ($p > 0,05$).

Персонализированный подбор антиостеопоротических средств с учетом баланса процессов костного ремоделирования и витамин-D-статуса позволил нормализовать показатели метаболизма костной ткани и создать оптимальные условия для остеоинтеграции имплантатов. На фоне терапии бисфосфонатами уровень СТХ снизился на $52,4 \pm 7,6$ % от исходного ($p < 0,001$), а соотношение СТХ/P1NP достигло целевых значений $< 0,3$ у 86,3 % пациентов. Назначение стронция ранелата обеспечило повышение уровня P1NP на $39,2 \pm 5,4$ % ($p < 0,01$), что свидетельствует о стимуляции процессов костеобразования. Пероральный прием колекальциферола в дозе 800–1500 МЕ/сут привел к нормализации уровня 25(OH) витамина D > 30 нг/мл у 92,1 % больных [15, с. 99].

Благодаря дифференцированному воздействию на патогенетические механизмы нарушения остеоинтеграции достигнуто значимое снижение частоты периимплантита и костной резорбции в основной группе. Доля пациентов с рентгенологическими признаками вертикальной потери костной ткани > 2 мм в первые 6 месяцев после имплантации составила 3,8 % при персонализированном подходе и 10,9 % в группе сравнения ($p < 0,05$). Средняя величина внутрикостной резорбции по данным КЛКТ в основной группе не превышала $0,7 \pm 0,2$ мм, что

в 2,4 раза ниже, чем при стандартной тактике ведения — $1,7 \pm 0,5$ мм ($p < 0,01$). Это подтверждает протективное действие антиостеопоротической терапии в отношении тканей периимплантатной зоны.

Особого внимания заслуживают результаты локального применения rhBMP-2 в качестве остеоиндуктивного средства. Данный белок, относящийся к группе факторов роста и дифференцировки, способствует привлечению и активации остеобластов, что ускоряет процесс костеобразования и улучшает качество костной ткани. Включение rhBMP-2 в протокол имплантации позволило дополнительно увеличить показатели стабильности имплантатов до $73,6 \pm 4,2$ ед. ISQ ($p < 0,05$), а также повысить плотность костной ткани вокруг них до 948 ± 89 ед. NU ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание тот факт, что аугментация костных дефектов с помощью rhBMP-2 способствовала поддержанию стабильного уровня периимплантатной кости даже у пациентов с тяжелым течением остеопороза.

Таким образом, реализация персонализированного мультидисциплинарного подхода к дентальной имплантации с применением современных антиостеопоротических средств системного и локального действия позволила повысить эффективность остеointegrации у пациентов с нарушениями минерального обмена до уровня, сопоставимого со здоровым контингентом.

Анализ отдаленных результатов показал, что достигнутый в основной группе высокий уровень остеointegrации сохраняется на протяжении по меньшей мере 3 лет после имплантации (Табл. 1).

Таблица 1.

Отдаленные результаты дентальной имплантации у пациентов с остеопорозом на фоне персонализированной терапии

Показатель	Срок наблюдения
	1 год
Доля успешно интегрированных имплантатов, %	95,4
Средний ISQ, ед.	$71,5 \pm 5,1$
Средняя плотность периимплантатной кости, ед. NU	902 ± 96
Доля пациентов с периимплантитом, %	6,2

Частота поздней потери имплантатов за 3-летний период в основной группе не превысила 7,3 %, что лишь немногим уступает популяционным значениям данного показателя. При этом у пациентов с традиционной тактикой ведения доля потерянных имплантатов за указанный срок достигла 16,2 % ($p < 0,01$). Примечательно, что предложенный персонализированный подход позволил добиться стабильных результатов имплантации даже у пациентов старческого возраста (75 лет и старше), для которых характерна наибольшая выраженность метаболических остеопатий.

Ключевым фактором долгосрочной выживаемости имплантатов стало поддержание оптимального баланса процессов костного ремоделирования в периимплантатной зоне на протяжении всего периода функционирования ортопедических конструкций. Динамический мониторинг маркеров костного метаболизма выявил устойчивую нормализацию соотношения $СТХ/P1NP < 0,3$ у 82,4 % пациентов основной группы через 3 года на фоне продолжающейся антиостеопоротической терапии. Это способствовало поддержанию высокой плотности и качества периимплантатной кости, о чем свидетельствует стабильность показателей денситометрии и КЛКТ.

Важно подчеркнуть, что залогом успешной реализации разработанных персонализированных протоколов имплантологического лечения пациентов с нарушениями минерального обмена является тесное междисциплинарное взаимодействие стоматологов с эндокринологами, ревматологами, геронтологами на всех этапах ведения. Это позволяет обеспечить комплексный подход к диагностике, профилактике и коррекции метаболических остеопатий с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания и фармакологического ответа, что критически важно для достижения оптимальных клинических исходов.

Вместе с тем, проведенное исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо принимать во внимание при интерпретации полученных результатов и планировании дальнейших научных изысканий. Одним из них является относительно непродолжительный период наблюдения (3 года), который не позволяет в полной мере судить об отдаленной эффективности и безопасности предложенных подходов. В этой связи представляется целесообразным проведение проспективных исследований, предусматривающих более длительные сроки наблюдения (5–10 лет и более) для полноценной оценки долгосрочных результатов персонализированной имплантологической реабилитации пациентов с остеопорозом и другими метаболическими остеопатиями.

Другим ограничением является относительно небольшой размер выборки ($n=230$ в основной группе), что несколько снижает статистическую мощность исследования и возможности экстраполяции полученных данных на генеральную совокупность пациентов с нарушениями минерального обмена. Для повышения надежности и воспроизводимости результатов необходимо проведение многоцентровых рандомизированных клинических испытаний с участием большего числа пациентов из различных регионов и медицинских учреждений.

Следует также отметить, что в рамках данной работы не проводился углубленный анализ фармакоэкономических аспектов персонализированной имплантологической помощи, в том числе оценка затратной

эффективности различных диагностических и лечебных подходов. Учитывая высокую распространенность остеопороза и других метаболических заболеваний скелета, прогнозируемое увеличение потребности в дентальной имплантации у данной категории пациентов, эти вопросы приобретают особую актуальность и должны стать предметом отдельных исследований.

Дополнительного внимания заслуживает изучение влияния генетических факторов на процессы остеоинтеграции и долгосрочную выживаемость имплантатов при нарушениях минерального обмена. В последние годы благодаря достижениям молекулярной биологии и геномики идентифицирован ряд генетических полиморфизмов, ассоциированных с высоким риском развития остеопороза, резистентности к антирезорбтивной терапии и нарушений репаративного остеогенеза. Включение результатов генетического тестирования в алгоритмы персонализированного ведения профильных пациентов может способствовать дальнейшему повышению эффективности имплантологического лечения.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования убедительно демонстрируют, что персонализированный мультидисциплинарный подход к дентальной имплантации пациентов с системными нарушениями минерального обмена позволяет значительно улучшить показатели остеоинтеграции и долгосрочной выживаемости имплантатов за счет нормализации процессов костного ремоделирования в периимплантатной зоне. Предложенные протоколы диагностики и коррекции

метаболических остеопатий с учетом индивидуального профиля маркеров костного обмена, витамин D-статуса и генетических особенностей обеспечивают эффективную предоперационную подготовку, создают оптимальные условия для остеоинтеграции и поддержания стабильности костной ткани вокруг имплантатов.

Полученные данные вносят весомый вклад в развитие концепции персонализированной медицины в стоматологии, открывая новые возможности для повышения качества и доступности имплантологического лечения у растущего контингента пациентов с остеопорозом и другими метаболическими заболеваниями скелета. Разработанные подходы могут быть успешно интегрированы в клиническую практику специализированных центров дентальной имплантации, а также использованы в качестве основы для создания клинических рекомендаций и протоколов ведения профильных пациентов.

Дальнейшие исследования в данном направлении должны быть ориентированы на расширение доказательной базы путем проведения более масштабных длительных клинических испытаний, всестороннюю оценку экономической эффективности персонализированных протоколов, а также изучение роли генетических факторов в развитии нарушений остеоинтеграции и их коррекции. Это позволит вывести концепцию персонализированной имплантологической помощи пациентам с нарушениями минерального обмена на принципиально новый уровень и будет способствовать снижению риска осложнений, повышению качества жизни и социальной реабилитации миллионов людей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Resnick D, editor. Bone and joint imaging. Elsevier Health Sciences; 2004.
2. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1981 Jan 1;52(2):155–70.
3. Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clinical oral implants research*. 2006 Oct;17(5):97–103.
4. Tsaliki IN, Madianos PN, Vrotsos JA. Outcomes of dental implants in osteoporotic patients. A literature review. *Journal of prosthodontics*. 2009 Jun;18(4):309–23.
5. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis international*. 2006 Dec;17(12):1726–33.
6. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2009 Aug 20;361(8):756–65.
7. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Apr 1;96(4):972–80.
8. Simpson AH, Mills L, Noble B. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*. 2006 Jun;88(6):701–5.
9. Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2008 May;67(2):157–62.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England journal of medicine*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
11. Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012 Jul;8(7):379.
12. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *The American journal of medicine*. 2004 May 1;116(9):634–9.
13. Parfitt AM. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. Summary of proposed system. *Bone*. 1988 Jan 1;9(1):67–9.
14. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997 Apr 18;89(2):309–19.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Jul;96(7):1911–30.