



Климкина К.В., Лапко И.В., Богатырева И.А.

## Некоторые аспекты диагностики остеопенического синдрома у рабочих виброопасных профессий

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия

**Введение.** Неблагоприятные производственные факторы и трудовой процесс оказывают влияние на минеральную плотность костной ткани, повышая риск развития остеопенического синдрома у рабочих вредных производств, что является актуальной социально-гигиенической проблемой в связи с высокой распространённостью и тяжестью медико-социальных последствий.

**Цель работы.** Изучение состояния костной ткани у горнорабочих, профессиональная деятельность которых связана с воздействием вибрации (общей и локальной), для предупреждения прогрессирования патологического процесса и сохранения профессиональной ориентированности.

**Материалы и методы.** За период 2015–2022 гг. были обследованы 310 рабочих горнодобывающего производства, деятельность которых связана с воздействием общей и локальной вибрации (группа 1). Средний возраст рабочих составил  $46,64 \pm 2,33$  года. В группу 2 (сравнения) вошли 290 мужчин без выявленной патологии опорно-двигательного аппарата, не подвергающиеся при трудовой деятельности на производстве воздействию общей и локальной вибрации. От всех участников исследования получено в установленном порядке добровольное согласие. Средний возраст обследуемых составил  $45,57 \pm 2,28$  года. Анализировали маркеры костеобразования и костной резорбции в биологических жидкостях организма. Статистические данные были выражены как среднее значение плюс-минус стандартное отклонение. Различия проверяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

**Результаты.** Показатель *T*-критерия у пациентов группы 1 находился в диапазоне от  $-1$  до  $-2,5$  SD ( $-1,41 \pm 0,07$ ;  $p < 0,05$ ), что соответствовало остеопении. Выявлены повышенные уровни СРБ ( $4,24 \pm 0,20$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), СОЭ ( $8,91 \pm 0,45$  мм/ч;  $p < 0,05$ ) и лейкоцитов ( $12,91 \pm 0,70 \cdot 10^9$  г/л) среди пациентов группы 1. Отмечены изменения в состоянии кальций-фосфорного обмена у пациентов группы 1. Развитие остеопенического синдрома сопровождалось нарушением равновесия между процессами резорбции и формирования кости у пациентов группы 1 ( $p < 0,05$ ).

**Ограничения исследования.** В качестве ограничений выделены: изучаемый процесс — остеопенический синдром, 310 рабочих — количественный параметр, горнодобывающее производство — качественный показатель.

**Заключение.** У рабочих виброопасных профессий по результатам исследований лабораторно-инструментальными методами был выявлен остеопенический синдром. Его ранняя диагностика, определение комплекса лечебно-реабилитационных методик позволят предупредить прогрессирование патологического процесса и сохранить профессиональную ориентированность.

**Ключевые слова:** остеопения; остеопороз; костная система; минеральная плотность костной ткани; остеоденситометрия

**Соблюдение этических стандартов.** Клинические исследования одобрены Этическим комитетом ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (протокол № 3, 2021 г.).

**Согласие пациентов.** Каждый участник исследования (или его законный представитель) дал информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Гигиена и санитария».

**Для цитирования:** Климкина К.В., Лапко И.В., Богатырева И.А. Некоторые аспекты диагностики остеопенического синдрома у рабочих виброопасных профессий. Гигиена и санитария. 2022; 101(12): 1505–1508. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-12-1505-1508> <https://elibrary.ru/ifrlgv>

**Для корреспонденции:** Климкина Кристина Владимировна, мл. науч. сотр. Института общей и профессиональной патологии ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи. E-mail: [cachvin@mail.ru](mailto:cachvin@mail.ru)

**Участие авторов:** Климкина К.В. — написание текста, сбор материала и обработка данных, статистическая обработка; Лапко И.В. — концепция и дизайн исследования, сбор данных литературы, редактирование; Богатырева И.А. — концепция и дизайн исследования, сбор данных литературы, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 22.07.2022 / Принята к печати: 08.12.2022 / Опубликовано: 12.01.2023

Kristina V. Klimkina, Inna V. Lapko, Inessa A. Bogatyreva

## Some aspects of the diagnosis of osteopenic syndrome in workers of vibration-hazardous professions

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation

**Introduction.** The adverse effects of both production factors and the labour process affect the bone mineral density, increasing the risk of developing osteopenic syndrome in workers of harmful industries, which is an urgent social and hygienic problem due to the high prevalence and severity of medical and social consequences.

**Objective.** The study of the state of bone tissue in miners whose occupational activities are associated with the impact of vibration (general and local).

**Materials and methods.** For the period 2015–2022, there were examined three hundred twenty mining workers, whose activities were associated with exposure to general and local vibration (group 1). The average age of the workers was  $46.64 \pm 2.33$  years. The comparison group (Group 2) consisted of 290 men without identified pathology of the musculoskeletal system, not employed in production associated with exposure to general and local vibration and who gave voluntary consent to the study. The average age of the examined cases is  $45.57 \pm 2.28$  years. Markers of bone formation and bone resorption in body fluids were analyzed. The statistical data were expressed as an average value  $\pm$  standard deviation. The differences were checked using the *T*-test. The values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

**Results.** The *T*-score in patients of group 1 ranged from  $-1$  SD to  $-2.5$  SD ( $-1.41 \pm 0.07^*$ ), which corresponded to osteopenia. Elevated levels of CRP ( $4.24 \pm 0.20$  mmol/L), ESR ( $8.91 \pm 0.45$  mm/h) and leukocytes ( $12.91 \pm 0.70 \times 10^9$  g/L) were revealed among patients of group 1. Changes in the state of calcium-phosphorus metabolism among patients of the 1<sup>st</sup> group were noted. The formation of osteopenic syndrome was accompanied by an imbalance between the processes of resorption and bone formation in group 1 patients ( $p < 0.05$ ).

**Limitations.** The process under study was osteopenic syndrome, 310 workers — a quantitative parameter, mining production — a qualitative indicator.

**Conclusion.** According to the results of laboratory and instrumental methods of research, osteopenic syndrome was revealed in workers in vibrio-hazardous occupations. Its early diagnosis, determination of a complex of specific treatment and rehabilitation techniques will prevent the progression of the pathological process and maintain professional orientation.

**Keywords:** osteopenia; osteoporosis; skeletal system; bone mineral density; osteodensitometry

**Compliance with ethical standards.** Clinical trials have been approved by the Ethics Committee of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation (Protocol No. 3, 2021). **Patient consent.** Each participant of the study (or his/her legal representative) gave informed voluntary written consent to participate in the study and publish personal medical information in an impersonal form in the journal "Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)".

**For citation:** Klimkina K.V., Lapko I.V., Bogatyreva I.A. Some aspects of the diagnosis of osteopenic syndrome in workers of vibration-hazardous professions. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(12): 1505–1508. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-12-1505-1508> <https://elibrary.ru/ifrlgv> (In Russian)

**For correspondence:** Kristina V. Klimkina, junior researcher of the Institute of General and Professional Pathology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation. E-mail: cachvin@mail.ru

#### Information about authors:

Klimkina K.V., <https://orcid.org/0000-0002-6852-4594> Lapko I.V., <https://orcid.org/0000-0001-8468-6166> Bogatyreva I.A., <https://orcid.org/0000-0002-0105-9499>

**Contribution:** Klimkina K.V. — writing text, collection and processing of material, statistical processing; Lapko I.V. — concept and design of research, collection of literature data, editing; Bogatyreva I.A. — concept and design of research, collection of literature data, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: July 22, 2022 / Accepted: December 8, 2022 / Published: January 12, 2023

## Введение

Остеопения представляет собой одну из часто регистрируемых патологий костной системы, проявляется уменьшением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в единице объёма и её разрежением [1]. Основное осложнение остеопении — развитие остеопороза, прогрессирование которого сопровождается переломами трубчатых костей [2].

Переломы шейки бедра являются наиболее тяжёлыми: смертность среди таких пациентов составляет приблизительно 10–45% в течение первого года, почти 20% нуждаются в длительном уходе, до двух третей пациентов не восстанавливают прежний уровень функции или подвижности даже после длительной реабилитации [3–5].

Развитию остеопении у лиц трудоспособного возраста способствует профессиональная занятость, связанная с воздействием физических факторов (36,8%). Доля вибрационной болезни составляет 38,2% этих факторов.

Развитие вибрационной болезни является наиболее частой профессиональной патологией, которая влияет на снижение трудоспособности рабочих. Основной причиной признаны изменения в структурно-функциональных механизмах гомеостаза, оказывающие влияние на все виды обмена, микроархитектонику костной ткани и приводящие к развитию остеопенического синдрома [6–9].

Формирование остеопении является неотъемлемой частью реакции организма на воздействие общей и локальной вибраций, а её прогрессирование чревато формированием остеопороза. В связи с этим раннее выявление остеопенического синдрома посредством проведения комплекса исследований лабораторно-инструментальными методами позволит избежать развития остеопороза и сохранить профессиональную ориентированность рабочих.

**Цель работы** — изучение состояния костной ткани у горнорабочих, профессиональная деятельность которых связана с воздействием вибрации (общей и локальной), для предупреждения прогрессирования патологического процесса и сохранения профессиональной ориентированности.

## Материалы и методы

За период 2015–2022 гг. были обследованы 310 рабочих горнодобывающего производства, деятельность которых связана с воздействием общей и локальной вибрации (группа 1). Средний возраст рабочих составил  $46,64 \pm 2,33$  года. В группу 2 (сравнения) вошли 290 мужчин-рабочих, профессиональная деятельность которых не связана с воздействием вибрационного фактора. Средний возраст обследуемых составил  $45,57 \pm 2,28$  года.

При проведении исследований применяли спектрофотометр автоматический многофункциональный ЕРОСНТМ для определения показателей костеобразования (остеокальцина и костного изофермента щелочной фосфатазы) и костной резорбции (С-концевых телопептидов) в биологических жидкостях организма. Также анализировали показатели общего кальция и неорганического фосфора в сыворотке крови.

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости изучали по результатам выполненной остеоденситометрии. Показатель МПКТ до  $-1$  SD соответствовал нормальным значениям, от  $-1$  до  $-2,5$  SD свидетельствовал о наличии остеопении. Снижение МПКТ более чем на  $-2,5$  SD свидетельствовало о наличии остеопороза.

Статистический анализ проводили с использованием программных систем и ряда веб-ресурсов: StatPages.net, G-Power, SPSS. Все параметры в нашем исследовании были распределены нормально. Данные выражали как среднее значение плюс-минус стандартное отклонение. Различия проверяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистическая значимость достигалась при значениях показателя  $p < 0,05$ .

## Результаты

Сравнительная характеристика показателя Т-критерия и неспецифических маркеров воспаления у обследуемых групп пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

### Сравнительная характеристика показателя Т-критерия и неспецифических маркеров воспаления у обследуемых групп пациентов

#### Comparative characteristics of T-test signs and non-specific markers of inflammation in the examined groups of patients

Параметр Options	Группа 1 1 <sup>st</sup> group	Группа 2 2 <sup>nd</sup> group
Т-критерий, SD / T-test, SD	$-1.41 \pm 0.07^*$	$0.20 \pm 0.11$
СРБ, ммоль/л (CRP, mmol/L)	$4.24 \pm 0.20^*$	$2.35 \pm 0.12$
СОЭ, мм/ч (ESR, mm/h)	$8.91 \pm 0.45^*$	$4.20 \pm 0.21$
Лейкоциты $\cdot 10^9$ /л (Leukocytes $\cdot 10^9$ /L)	$12.91 \pm 0.70$	$9.02 \pm 0.45$

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* —  $p < 0,05$  — статистическая значимость различий между группами.

Note: Here and in Table 2: \* —  $p < 0.05$  — statistical significance between groups.

Таблица 2 / Table 2

**Анализ биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов обследуемых групп**  
**Analysis of biochemical markers of bone metabolism among patients of the examined groups**

Параметр Options	Группа 1 1 <sup>st</sup> group	Группа 2 2 <sup>nd</sup> group
Кальций общий, ммоль/л (Calcium total, mmol/L)	1.33 ± 0.07*	1.75 ± 0.09
Фосфор неорганический, ммоль/л (Phosphorus inorganic, mmol/L)	1.12 ± 0.06*	1.96 ± 0.09
Остеокальцин, нг/мл (Osteocalcin, ng/ml)	18.80 ± 0.04*	11.72 ± 0.59
Костный изофермент щелочной фосфатазы, ед./л (Bone isoenzyme of alkaline phosphatase, u/L)	23.75 ± 1.19	32.14 ± 1.61
Фрагменты коллагена 1-го типа в сыворотке крови, нг/мл Fragments of type 1 collagen in blood serum, ng/ml	0.34 ± 0.02*	0.21 ± 0.01

В соответствии с полученными данными показатели Т-критерия у пациентов группы 1 находились в диапазоне от  $-1$  до  $-2,5$  SD, что соответствует остеопении. Повышение уровня СРБ и СОЭ у пациентов группы 1 может быть следствием взаимосвязи активности воспалительного процесса и особенностей ремоделирования костной ткани.

Результаты анализа биохимических маркеров костного метаболизма у обследуемой группы пациентов приведены в табл. 2.

Отмечены изменения в состоянии кальций-фосфорного обмена у пациентов группы 1. Выявлен дисбаланс между процессами резорбции и формирования кости у пациентов группы 1 ( $p < 0,05$ ), что может также свидетельствовать о формировании остеопенического синдрома.

## Обсуждение

Анализ литературных данных свидетельствует о влиянии фактора производственной вибрации на формирование остеопении. Её развитие многие авторы объясняют нарушениями равновесия между процессами костеобразования и резорбции [10–12].

Оценка маркеров костной резорбции и костеобразования включает изучение уровня остеокальцина в крови, щелочной фосфатазы. Основными изучаемыми маркерами костной резорбции являются ионизированный кальций крови, фосфор и общий кальций в крови, а также уровень кальция, фосфора, соотношение кальция и креатинина в утренней порции мочи. Результаты исследования этих показателей продемонстрировали изменения, характерные для остеопенического синдрома. У обследуемых горнорабочих значения рентгеновской денситометрии были в диапазоне от  $-1$  до  $-2,5$  SD.

Отечественными исследователями Суховой А.В. и соавт. было продемонстрировано, что даже начальные проявления вибрационной болезни у рабочих сопровождаются снижением минеральной плотности костной ткани. Исследователями была отмечена корреляционная связь между клинико-функциональными, клинико-лабораторными показателями и длительностью воздействия вибрационного фактора, лабораторными показателями щелочной фосфатазы, остеокальцина, соотношения «кальций – креатинин» ( $r = 0,72-0,85$ ) [13].

Исследования подтверждают наличие связи между развитием остеопении и воздействием производственных факторов – локальной и общей вибрации. Кроме того, дополнительные вредные производственные факторы способствуют прогрессированию данного патологического процесса [14–17].

## Заключение

1. У рабочих виброопасных профессий отмечено снижение показателя Т-критерия по данным рентгеноденситометрии ( $-1,41 \pm 0,07$ , SD), соответствующее остеопении.

2. В лабораторных исследованиях зафиксировано повышение уровня маркеров воспалительного процесса (СРБ, СОЭ и уровня лейкоцитов) у пациентов первой группы, что может косвенно свидетельствовать о процессе ремоделирования костной ткани вследствие воздействия вибрации.

3. Выявленный у рабочих виброопасных профессий дисбаланс в кальций-фосфорном обмене (снижение уровня общего кальция, неорганического фосфора и повышение уровней остеокальцина и фрагментов коллагена 1-го типа в сыворотке крови) подтверждает развитие у них остеопенического синдрома.

## Литература

(п.п. 2–5, 16, 17 см. References)

- Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Кузнецова В.А., Ткачева О.Н. Остеопороз у пожилых пациентов. *Остеопороз и остеопатии*. 2019; 22(3): 34–40. <https://doi.org/10.14341/osteo12352>
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза. *Consilium Medicum*. 2014; 16(4): 82–7.
- Струков В.И. *Актуальные проблемы остеопороза*. Пенза: Ростра; 2009.
- Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2017; (5): 90–7. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789590-97>
- Кудашева А.Р., Якупов Р.Р. Проблема остеопении среди работников горнодобывающего предприятия. *Медицина труда и промышленная экология*. 2011; (8): 27–9.
- Кармановская С.А., Шпагина Л.А. Применение биомаркеров в оценке костного ремоделирования при комбинированном лечении профессиональных артрозов. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2014; (1): 89–92.
- Алешкина Е.Е., Шелехова Т.В., Богословская С.И. Сравнительный анализ эффективности различных схем лечения диффузного остеопороза у пациентов с вибрационной болезнью. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2014; (5–6): 26–31.
- Сухова А.В., Крючкова Е.Н. Оценка состояния костной ткани у рабочих виброопасных профессий. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(6): 542–6. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-6-542-546>
- Кудашева А.Р. *Остеопения у рабочих, занятых добычей медно-цинковых колчеданных руд подземным способом и обоснование мер её профилактики*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
- Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В. Взаимосвязь между концентрациями маркеров костного ремоделирования, наличием остеопороза и риском патологических переломов костей у больных ревматоидным артритом. *Якутский медицинский журнал*. 2019; (4): 43–4. <https://doi.org/10.25789/УМЖ.2019.68.10>
- Закиров Ф.Х., Красильников А.А., Лубышев Е.А., Чубанова Г.Р. Перспективы использования биомаркеров остеопороза в диагностике и лечении. *Хирургическая практика*. 2019; (1): 45–7. <https://doi.org/10.17238/issn2223-2427.2019.1.45-47>

## References

1. Dudinskaya E.N., Brailova N.V., Kuznetsova V.A., Tkacheva O.N. Osteoporosis in the elderly. *Osteoporoz i osteopatii*. 2019; 22(3): 34–40. <https://doi.org/10.14341/osteo12352> (in Russian)
2. Gold T., Williams S.A., Weiss R.J., Wang Y., Watkins C., Carroll J., et al. Impact of fractures on quality of life in patients with osteoporosis: a US cross-sectional survey. *J. Drug. Assess.* 2019; 8(1): 175–83. <https://doi.org/10.1080/21556660.2019.1677674>
3. Singer A., Exuzides A., Spangler L., O'Malley C., Colby C., Johnston K., et al. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States. *Mayo Clin. Proc.* 2015; 90(1): 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.09.011>
4. Askari M., Lotfi M.H., Owlia M.B. Survey of osteoporosis risk factors (review article). *J. Sabzevar. Univ. Med. Sci.* 2019; 25(6): 854–63.
5. Salari N., Ghasemi H., Mohammadi L., Behzadi M.H., Rabieenia E., Shohaimi S., et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J. Orthop. Surg. Res.* 2021; 16(1): 609. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02772-0>
6. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya. Modern approaches to the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Consilium Medicum*. 2014; 16(4): 82–7. (in Russian)
7. Strukov V.I. *Actual Problems of Osteoporosis [Aktual'nye problemy osteoporoza]*. Penza: Rostra; 2009. (in Russian)
8. Verbovoy A.F., Pashentseva A.V., Sharonova L.A. Osteoporosis: current state of the art. *Terapevicheskiy arkhiv*. 2017; (5): 90–7. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789590-97> (in Russian)
9. Kudasheva A.R., Yakupov R.R. Osteopenia problem in workers engaged into mining industry. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2011; (8): 27–9. (in Russian)
10. Karmanovskaya S.A., Shpagina L.A. Biomarkers in the evaluation of bone remodeling in the combined treatment of professional arthrosis. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2014; (1): 89–92. (in Russian)
11. Aleshkina E.E., Shelekhova T.V., Bogoslovskaya S.I. Comparative analysis of different treatments diffuse osteoporosis in patients with vibration disease. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni*. 2014; (5-6): 26–31. (in Russian)
12. Sukhova A.V., Kryuchkova E.N. Assessment of the status of bone tissue in the working vibration threatening occupations. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018; 97(6): 542–6. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-6-542-546> (in Russian)
13. Kudasheva A.R. *Osteopenia in workers engaged in mining copper-zinc pyrite ores by underground method and justification of measures for its prevention*: Diss. Moscow; 2010. (in Russian)
14. Akhverdyan Yu.R., Zavodovskiy B.V., Polyakova Yu.V. Interrelation between the concentrations of bone remodeling markers, osteoporosis and the risk of pathological bone fractures in patients with rheumatoid arthritis. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; (4): 43–4. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2019.68.10> (in Russian)
15. Zakirov F.Kh., Krasil'nikov A.A., Lubyshev E.A., Chubanova G.R. Perspectives of usage osteoporosis biomarkers in diagnostics and treatment. *Khirurgicheskaya praktika*. 2019; (1): 45–7. <https://doi.org/10.17238/issn2223-2427.2019.1.45-47> (in Russian)
16. Bhattoa H.P. Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers. *EJIFCC*. 2018; 29(2): 117–28.
17. Eastell R., Pigott T., Gossiel F., Naylor K.E., Walsh J.S., Peel N.F.A. Diagnosis of endocrine disease: Bone turnover markers: are they clinically useful? *Eur. J. Endocrinol.* 2018; 178(1): R19–31. <https://doi.org/10.1530/eje-17-0585>