

Bone quality e terapia farmacologica

Bone quality and therapy

G. Guida
 G. Iolascon
 M. Bevilacqua
 A. Matina
 B. Misaggi
 O. Moreschini
 L. Moro
 G. Pedicelli
 L. Pietrogrande
 G. Resmini
 U. Tarantino
 C. Trevisan
 C. Verdoia

RIASSUNTO

L'osteoporosi è causa di un crescente numero di fratture da fragilità, che richiedono uno sforzo terapeutico sempre più mirato.

I meccanismi d'azione dei farmaci ad oggi disponibili producono diversi effetti sull'osso e rendono possibile scegliere se agire primariamente sull'osteoclasta, sull'osteoblasta o sull'intero processo di rimodellamento osseo.

Nel corso del trattamento antiosteoporotico, il solo incremento della BMD non è indicativo della riduzione del rischio di nuove fratture ed è quindi indispensabile valutare l'osso non solo dal punto di vista quantitativo, ma anche e soprattutto sotto l'aspetto qualitativo, grazie all'analisi dei markers sierici ed urinari di rimodellamento osseo.

Tali markers, oltre ad essere utili nella diagnosi, consentono un ottimale follow-up e rendono possibile l'adeguamento della terapia nel corso della vita del paziente.

Il monitoraggio periodico del rimodellamento è indispensabile, poiché un eccessivo blocco del turnover osseo, può scaturire in un accumulo di microdanni ed una aumentata fragilità ossea, con relativo incremento del rischio di fratture.

Oggi un farmaco non deve, quindi, essere più considerato "per sempre", poiché diversi fattori, quali la perdita di efficacia a lungo termine, le variazioni della BMD e del turnover osseo, nonché la comparsa di nuove fratture, impongono di considerare volta per volta l'eventuale modifica della terapia.

Compito dell'ortopedico è non solo quello di riconoscere e trattare le complicanze dell'osteoporosi, cioè le fratture da fragilità, ma anche e soprattutto quello di prevenire la prima frattura, utilizzando al meglio i farmaci tradizionali, quali gli antiriasorbitivi, ed i nuovi farmaci che ripristinano il rimodellamento osseo o che, come il Teriparatide, stimolano la formazione di nuovo osso.

BACKGROUND

L'osteoporosi è causa di un numero sempre maggiore di fratture da fragilità; una donna su due ne farà esperienza sopra i 50 anni di età¹.

È noto, del resto, che solo un terzo delle fratture vertebrali assumono rilevanza clinica, ed è, quindi, probabile che l'incidenza di tali eventi sia circa tre volte superiore a quanto stimato².

Le fratture vertebrali inducono rapidamente un notevole aumento del rischio di ulteriori fratture: 1 donna su 5 ne subirà un'altra nel giro di 1 anno³, dando il via ad una pericolosa escalation ed aumentando significativamente il rischio di fratture di anca nei 3-4 anni successivi⁴.

Dipartimento di Scienze
 Ortopediche, Traumatologiche,
 Riabilitative e Plastico-
 Ricostruttive, Seconda
 Università di Napoli

Ricevuto il 15 settembre 2005

Anche la gravità della frattura vertebrale è un fattore prognostico negativo: infatti l'incidenza di rifrattura è direttamente proporzionale alla gravità dell'evento vertebrale pregresso, valutato secondo l'indice semiquantitativo di Genant⁵.

L'evento più drammatico della patologia osteoporotica è costituito dalla frattura femorale; dopo i cinquanta anni di età questo evento raddoppia il rischio di frattura dell'altro femore⁴, provoca gravi problemi di disabilità⁶, aumenta significativamente la mortalità.

Un'analisi condotta da Cauley sullo studio FIT⁷ conferma che, dopo una frattura vertebrale o di anca, il rischio di mortalità aumenta da 7 a 9 volte; l'osteoporosi deve, quindi, essere considerata come una patologia di notevole gravità ed al suo trattamento, mirato in primis alla prevenzione della prima frattura da fragilità, nonché alla riduzione del rischio di ulteriori eventi fratturativi, deve, quindi, essere dedicata l'adeguata attenzione clinica, attraverso una diagnosi precoce e l'adozione di terapie ad azione rapida e protratta nel tempo.

L'ortopedico è spesso il primo o l'unico specialista che interagisce con il paziente quando si presenta una frattura da fragilità; egli ha quindi l'opportunità di assicurarsi che chi è a rischio di osteoporosi sia adeguatamente valutato e trattato.

ANALISI

La riduzione della BMD ha per molto tempo condizionato l'approccio al problema osteoporosi; oggi tuttavia una lunga serie di nuove acquisizioni testimonia che la densità minerale ossea rappresenta solo uno dei fattori che concorrono a garantire all'osso adeguate proprietà meccaniche e che non è sufficiente agire esclusivamente su questo fronte quando si vuole svolgere una efficace azione di prevenzione delle fratture da fragilità.

La prevenzione della prima frattura da fragilità rappresenta l'obiettivo focale del trattamento antirassorbitivo. Diversi studi randomizzati, condotti mediante l'uso di farmaci antirassorbitivi in donne con osteoporosi postmenopausale, mostrano che il solo aumento della BMD non è sufficiente a giustificare la riduzione del rischio di prima frattura vertebrale o di rifrattura⁸.

Un lavoro pubblicato da Lindsay⁹ mostra come la riduzione del rischio di frattura vertebrale dovuto a terapie antirassorbitive sia addirittura indipendente dall'incremento della BMD.

Lo stesso concetto viene confermato da Delmas⁸ per quanto concerne le fratture non vertebrali.

Il paradigma dell'osteoporosi sta quindi mutando, assegnando ruoli secondari ad elementi una volta considerati prioritari, quali la BMD, la nutrizione e i fattori ormonali, e riconoscendo nello sfasamento del rimodellamento osseo il punto focale della patologia¹⁰.

Infatti, è noto che nella popolazione postmenopausale affetta da osteoporosi, si assiste ad una netta accelerazione del rimodellamento e che il mantenimento od il ripristino del processo entro i limiti fisiologici, garantisca, invece, all'osso un'adeguata resistenza allo stress meccanico, agendo sia sugli aspetti quantitativi che su quelli qualitativi.

Un eccessivo rimodellamento provoca aumento degli *stress risers* (zone deboli), aumento della perforazione e perdita di connettività trabecolare, con conseguente aumento del rischio di fratture da fragilità.

Per contro, un eccessivo blocco del rimodellamento osseo, pur permettendo un aumento della BMD, comporta una prolungata mineralizzazione secondaria ed una insufficiente riparazione dei microdanni, con conseguente eccessivo aumento della fragilità ossea e relativo incremento del rischio di fratture¹¹.

Per capire i meccanismi del cedimento strutturale, è necessario lo studio della morfologia e delle proprietà meccaniche dell'osso, come pure dei processi responsabili della perdita di queste proprietà meccaniche, nonché la conoscenza dei principali fattori strutturali alla base della fragilità ossea.

Bisogna inoltre tenere conto di altri elementi, quali la durata della mineralizzazione secondaria e l'eterogeneità dell'osso neoformato.

In ogni BMU, la mineralizzazione inizia approssimativamente 15 giorni dopo che l'osteotide si è formato e continua per diversi mesi (mineralizzazione primaria).

Non è attualmente conosciuto il tempo richiesto per completare la mineralizzazione di un osteone (mineralizzazione secondaria), ma è certo che se la mineralizzazione secondaria si prolunga nel tempo, aumentano la densità minerale tissutale e l'omogeneità della distribuzione del minerale e si viene così ad ampliare la possibilità di propagazione dei microdanni.

L'omogeneità della distribuzione minerale nell'osso è dunque essa stessa causa di fragilità, poiché la progressione del microdanno è prevenuta dalla irregolarità (o eterogeneità) della densità minerale.

Infatti i microcracks richiedono energia per progredire

nell'osso; quando la densità minerale è alta e omogenea, è richiesta un'energia minore (derivata dalla deformazione) per la progressione del microdanno¹¹.

La valutazione dell'effettivo stato di compromissione del rimodellamento, e l'utilizzo di farmaci che ripristinano le condizioni fisiologiche del turnover osseo, rappresentano il razionale terapeutico per un trattamento più efficace dell'osteoporosi.

Dati i diversi meccanismi d'azione dei farmaci attualmente disponibili, che producono effetti differenti sul metabolismo osseo, diventa, quindi, fondamentale la valutazione dei markers di rimodellamento osseo, sia per lo start-up della terapia, sia per l'adeguamento della stessa nel tempo.

Proprio la diversa azione degli svariati farmaci a livello di osteoclasta, osteoblasta e turnover osseo, rende indispensabile conoscere quali siano al basale le condizioni qualitative dell'osso, affinché la terapia possa sortire i migliori effetti.

Farmaci quali alcuni aminobisfosfonati provocano una prolungata e sensibile soppressione del rimodellamento ed un notevole prolungamento della mineralizzazione secondaria; si assiste conseguentemente all'aumento dell'omogeneità minerale.

Pertanto, pure in presenza di aumenti di BMD talvolta vistosi, la terapia con aminobisfosfonati può rischiare di favorire la costituzione di un osso privo delle caratteristiche di resistenza e di elasticità indispensabili per assicurare la funzione di supporto e protezione propria dell'osso stesso.

Inoltre, dalla letteratura emergono dati che confermano come, a lunga distanza, l'efficacia degli aminobisfosfonati si riduca¹².

Da questo punto di vista, la valutazione dei markers del turnover osseo è di grande aiuto nella scelta della terapia e, soprattutto nel follow-up della paziente in terapia.

Un interessante lavoro di Sarkar¹³, condotto su donne affette da osteoporosi postmenopausale, senza fratture o con una frattura pregressa, trattate con Raloxifene, ha analizzato la relazione tra la variazione percentuale dell'osteocalcina e della BMD femorale in corso di terapia ed il rischio di fratture a un anno.

Nonostante la relazione tra la variazione percentuale dell'osteocalcina e della BMD fosse statisticamente significativa, la variazione del rischio di nuove fratture vertebrali in funzione della soppressione dell'osteocalcina risultava indipendente dai cambiamenti della BMD.

Ciò che emerge chiaramente dal lavoro di Sarkar è che,

nelle donne in postmenopausa trattate con Raloxifene, la variazione percentuale dell'osteocalcina predice maggiormente la riduzione del rischio di frattura vertebrale rispetto alla variazione percentuale della BMD femorale¹³.

Alla base di questo risultato vi è il meccanismo d'azione di Raloxifene, mirato prevalentemente alla normalizzazione del turnover osseo, mediante la preservazione dell'attività osteoblastica e la riconduzione dell'attività osteoclastica nel range fisiologico¹⁴, determinando un pattern normale di mineralizzazione dell'osso, aumentando conseguentemente la resistenza meccanica¹⁵.

Questi risultati, riducendo il rischio di nuove fratture vertebrali cliniche, mostrano come il ripristino del corretto turnover osseo offra maggiori garanzie di efficacia rispetto all'azione di blocco del rimodellamento¹⁶; tuttavia è nel lungo termine che l'azione sul turnover osseo offre effetti ancora più visibili.

Alcuni Autori hanno documentato una netta perdita di efficacia intorno al quinto anno degli aminobisfosfonati ed una diminuzione dell'effetto protettivo nei confronti di nuove fratture vertebrali, tale da indurre a sconsigliare il prosieguo della terapia con tali molecole oltre questi tempi ed a ipotizzarne per il futuro la limitazione dell'utilizzo a semplici cicli di terapia¹². Altri studi a lungo termine (5-10 anni) dimostrano una pressoché sovrapponibile incidenza di eventi fratturativi, sia vertebrali che non vertebrali, tra i pazienti trattati con alendronato ed il gruppo placebo¹⁷.

Pertanto, soprattutto nelle donne più giovani, con una aspettativa di vita significativa, l'utilizzo di potenti inibitori del riassorbimento osseo deve essere attentamente valutato dal punto di vista rischio/beneficio, poiché l'accumulo di microdanni dovuto all'eccessiva soppressione del rimodellamento osseo può essere notato per circa 15-20 anni dopo la menopausa.

Sono invece più confortanti i dati provenienti dalla clinica laddove la scelta farmacologica è stata orientata nei confronti di un modulatore del turnover osseo. Recentemente, è stato introdotto anche in Italia, un nuovo presidio terapeutico, profondamente diverso dagli anti-riassorbitivi in quanto caratterizzato da una specifica attività di formazione di nuovo osso, denominato Teriparatide.

Teriparatide è costituito dal frammento biologicamente attivo 1-34 del paratormone umano (PTH).

Il meccanismo d'azione di Teriparatide si basa sulla dimostrazione scientifica che, mentre l'esposizione continua a PTH aumenta il riassorbimento osseo e riduce il

volume trabecolare, la somministrazione parenterale di dosaggi intermittenti di PTH è in grado di aumentare la neoapposizione ossea.

Teriparatide agisce con un meccanismo tipicamente anabolico, stimolando primariamente l'attività osteoblastica e, quindi, la deposizione di nuovo tessuto osseo¹⁸.

Per la prima volta siamo, quindi, di fronte ad un principio attivo in grado non solo di rallentare od arrestare il processo osteoporotico, ma di invertirne il corso, favorendo un ripristino della massa ossea perduta.

In seguito al trattamento con Teriparatide, infatti, si assiste all'aumento volumetrico ed al miglioramento della microarchitettura dell'osso trabecolare, nonché all'aumento dello spessore dell'osso corticale. La qualità dell'osso neoformato è garantita dal fatto che il trattamento con Teriparatide determina la formazione, sia a livello corticale che trabecolare, di osso eterogeneo, inizialmente poco mineralizzato, più resistente e meno incline all'accumulo di microdanni²⁰.

Teriparatide è in grado di indurre significative variazioni dell'attività osteoblastica già al primo mese di terapia, evidenziate dalle modificazioni di markers umorali di neoformazione ossea²¹ e confermate, nel lavoro pubblicato da Jiang, tramite biopsie della cresta iliaca al basale ed al termine dei 22 mesi di trattamento con Teriparatide²².

La clinica conforta i dati sopra riportati, confermando come Teriparatide sia in grado di ridurre il rischio di nuove fratture vertebrali moderate o severe, indipendentemente dal numero e dalla gravità delle fratture pregresse, nonché il rischio di nuove fratture vertebrali multiple e di fratture non-vertebrali²⁴.

Un aspetto unico di questo principio attivo, diretta conseguenza della sua capacità di ricostruire massa ossea, è rappresentato dal mantenimento nel tempo dell'effetto terapeutico, anche dopo la sospensione della terapia.

Infatti, le pazienti arruolate nello studio registrativo di Teriparatide sono state seguite in un protocollo di follow-up per altri 30 mesi. Lindsay ha pubblicato i risultati sulla riduzione del rischio di fratture vertebrali, che si mantiene per almeno 18 mesi dopo il termine del trattamento²⁵; Prince, invece, ha pubblicato i dati relativi al mantenimento della riduzione di fratture non vertebrali da fragilità dopo 30 mesi dalla sospensione del trattamento con Teriparatide²⁶.

Si apre così uno scenario che per la prima volta propone un trattamento a termine dell'osteoporosi e non una terapia continuativa nel tempo, come fino ad oggi era da

intendersi ogni trattamento antiassorbitivo.

Oggi l'uso di Teriparatide è approvato a livello europeo nelle pazienti affette da osteoporosi postmenopausale, con almeno una frattura, vertebrale o non vertebrale pregressa.

CONCLUSIONI

Un panorama clinico complesso come quello relativo all'osteoporosi, rende arduo il compito di fornire linee guida applicabili ad ogni paziente; tuttavia sono riconoscibili parametri e metodiche utilizzabili in linea generale. Recenti acquisizioni indicano con certezza che è necessario trattare farmacologicamente, oltre che con opportune manovre di igiene di vita, tutte le pazienti osteoporotiche, sia con pregresse fratture, che senza fratture cliniche accertate.

Inoltre, oggi si concorda sul fatto che sia indispensabile iniziare un trattamento antiassorbitivo anche nelle pazienti osteopeniche con almeno un ulteriore fattore di rischio per fratture da fragilità, definito in base all'anamnesi personale e familiare.

Tra i fattori di rischio si annoverano anche un elevato turnover osseo, valutato attraverso l'analisi dei markers di rimodellamento, la concomitanza di patologie che creano rischio elevato di cadute, o la riduzione della forza muscolare, valutata attraverso il test UPS.

Per un'adeguata personalizzazione della terapia, sono disponibili differenti metodiche, sia per la diagnosi, sia per il follow-up.

In fase di diagnosi la valutazione della BMD rimane fondamentale. Possono essere utili le indagini radiologiche, insieme ad alcuni parametri ematochimici generali, quali calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina totale, gamma-GT (questa per escludere patologie epatiche), ed altri più

Tab. I.

Necessario trattare:

- Pz. osteoporotica con/senza Fx
- Pz. osteopenica + 1 fattore di rischio definito in base a:
 - Anamnesi personale e familiare
 - Alto turnover
 - Grave rischio di cadute, es.:
 - Parkinson
 - Scarso equilibrio o forza muscolare (test UPS)

Tab. II.

Oggi è necessario considerare:

- Gravità iniziale delle Fx
- Modifiche strutturali indotte dai farmaci
- Eterogeneità = Maggiore resistenza*

Un farmaco non è più necessariamente "per sempre", es.:

- BMD che scende
- Turnover eccessivamente depresso
- BMD che sale e turnover decisamente depresso
- Nuova Fx

specifici del turnover osseo, relativi alla neoformazione (fosfatasi alcalina ossea) o al riassorbimento (CTX sierico, desossipiridinolina libera).

Il follow-up terapeutico deve essere invece affidato ai markers specifici di rimodellamento osseo, che meglio consentono di monitorare la risposta alla terapia e di intraprendere le eventuali manovre correttive, poiché è noto che l'aumento di BMD in corso di trattamento non correla con la riduzione del rischio di fratture vertebrali e non vertebrali.

Oggi, infatti, è possibile scegliere se agire sugli osteoclasti, o sugli osteoblasti, oppure mirare a riportare il turnover osseo nel range premenopausale.

Il risultato terapeutico dipende grandemente da queste scelte e dall'accurato monitoraggio dei risultati ottenuti. Una modifica della terapia può essere considerata non soltanto nelle pazienti affette da osteoporosi grave (BMD < -2,5 + una frattura da fragilità), ma anche in altre condizioni, quali le pazienti con più di due fratture

o con fratture severe, le pazienti non responder o quando la BMD peggiora.

Ancora, sono da valutare con attenzione le pazienti nelle quali, attraverso la valutazione dei markers, non si notano segni di miglioramento del turnover osseo, o chi presenta nuove fratture o peggioramento delle fratture pregresse. Un farmaco, oggi, non è più necessariamente "per sempre".

Fattori quali la riduzione della BMD o un turnover eccessivamente depresso, anche in presenza di valori positivi di BMD, devono far considerare l'opzione della modifica terapeutica.

Inoltre, recenti studi dimostrano come farmaci fino ad oggi considerati pietre miliari della terapia antirassorbitiva, quali gli aminobisfosfonati, mostrino una netta perdita di efficacia a lungo termine.

Schematizzando, possiamo dire che nel follow-up della terapia è indispensabile valutare periodicamente i markers di turnover osseo, nonché la presenza di nuove fratture da fragilità.

È possibile proseguire la terapia se i livelli di BMD e le fratture non peggiorano e, soprattutto, se il turnover osseo è rientrato a livelli pre-osteoporosi.

Bisogna modificare la terapia qualora la BMD sia peggiorata, il turnover rimanga persistentemente alto o, al contrario, decisamente ridotto, oppure quando compaiono nuove fratture.

L'esame radiologico è opportuno in caso di nuove fratture, o ogni 12 mesi, integrando l'esame con una morfometria.

Qualora l'andamento della patologia e le condizioni della paziente suggeriscano una modifica dell'approccio terapeutico, una valida opzione è rappresentata dal Teriparatide che, grazie al suo particolare meccanismo d'azione, mirato a stimolare elettivamente l'attività osteoblastica e quindi la deposizione di nuovo tessuto osseo, è in grado di rallentare od arrestare il processo osteoporotico e spesso di invertirne il corso, favorendo un ripristino della massa ossea perduta.

Auspichiamo che nuovi studi approfondiscano le caratteristiche di questo principio attivo, destinato a rivestire in futuro un importante ruolo del trattamento dell'osteoporosi postmenopausale, che racchiude nel suo meccanismo d'azione potenzialità che potrebbero portare ad una estensione delle indicazioni terapeutiche anche in altri campi della patologia ortopedica.

Tab. III.

Valutare:

- Turnover osseo
- Presenza di nuove Fx

Perseguire la terapia se:

- BMD, Fx non peggiorano
- Turnover ridotto a livelli pre-osteoporosi

Modificare la terapia:

- BMD peggiorata
- Turnover persistentemente alto o decisamente ridotto
- Fx nuove Fx → Rx ogni 12 m2si con morfometria

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RB. *A model of lifetime osteoporosis impact*. Arch Intern Med 1991;151:2026-32.
- ² Cooper C, Melton LJ 3d. *Epidemiology of osteoporosis*. Trends Endocrinol Metab 1992;3:224-9.
- ³ Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. *Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture*. JAMA 2001;285:320-3.
- ⁴ Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. *Risk factors for hip fracture in white women*. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995;332:767-73.
- ⁵ Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. *Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial*. Bone 2003;33:522-32.
- ⁶ *Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis*. Am J Med 1993;94:646-50.
- ⁷ Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. *Risk of mortality following clinical fractures*. Osteoporos Int 2000;11:556-61.
- ⁸ Delmas PD, Seeman E. *Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy*. Bone 2004;34:599-604.
- ⁹ Lindsay R, Adachi JD, Barton IP, Manhart MD. *Fracture risk reduction due to antiresorptive treatment is independent of the magnitude of BMD improvement*. Presentation at the 2003 ACR Annual Scientific Meeting.
- ¹⁰ Heaney P. *Is the paradigm shifting?* Bone 2003;33:457-65.
- ¹¹ Seeman E. *Bone quality*. Adv Osteoporotic Fracture Management 2002;2:2-8.
- ¹² Ott SM. *Long-term safety of bisphosphonates*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1897-9.
- ¹³ Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. *Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk*. J Bone Miner Res 2004;19:394-401.
- ¹⁴ Taranta A, Brama M, Teti A, De luca V, Scandurra R, Spera G, et al. *The selective estrogen receptor modulator raloxifene regulates osteoclast and osteoblast activity in vitro*. Bone 2002;2:368-76.
- ¹⁵ Boivin G, Lips P, Ott SM, Harper KD, Sarkar S, Pinette KV, et al. *Contribution of raloxifene and calcium and vitamin D3 supplementation to the increase of the degree of mineralization of bone in postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4199-205.
- ¹⁶ Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. *Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study*. J Bone Miner Res 2005;20:1514-24.
- ¹⁷ Black D, et al. (FLEX) OASIS Presentation number 1174.
- ¹⁸ Dobnig H, Turner RT. *The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats*. Endocrinology 1997;138:4607-12.
- ¹⁹ Eriksen EF, et al. Arthr Rheum 2002;46(Suppl.):S584.
- ²⁰ Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, et al. *Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1150-6.
- ²¹ Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. *Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate*. J Bone Miner Res 2004;19:745-51.
- ²² Jiang Y, et al. J Bone Min Res 2002;17(Suppl.):S135.
- ²³ Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. *Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis*. N Engl J Med 2001;344:1434-41.
- ²⁴ Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzki G. *Effect of vitamins D2 and D3 supplement use on serum 25OHD concentration in elderly women in summer and winter*. Calcif Tissue Int 2003.
- ²⁵ Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen Cet al. *Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis*. Arch Intern Med 2004;164:2024-30.
- ²⁶ Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marciniowska E, et al. *Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment*. J Bone Mineral Res 2005;20:1507-13.