

Nové perspektivy v léčbě osteoporózy

doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.¹; MUDr. Daniel Feřtek^{1,2}; MUDr. Tomáš Hála¹;
prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.²

¹Center for Clinical and Basic Research (CCBR), Pardubice

²Osteocentrum, ÚKBD, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Úvod

Osteoporóza jako civilizační choroba postihující 7–8 % obyvatelstva představuje velký problém medicínský, sociální, lidský, ale i ekonomický. Její výskyt, již tak vysoký, bude pravděpodobně narůstat a narůstat bude i incidence jejich komplikací, následků, poškození zdraví a životního stylu, ale zřejmě i náklady na její léčbu. Předpokládá se, že v současné době je až 3/4 pacientek nedagnostikovaných a neléčených (nebo léčených špatně a nedostatečně), což vede k předpokladům systematického nárůstu komplikací, především fraktur v oblasti proximálního femuru. Ty mohou vést i k úmrtí nebo k následné závislosti na pomoci druhé osoby.¹ Jestliže v roce 2000 bylo v zemích Evropské unie celkem 414 000 těchto zlomenin, WHO předpokládá do roku 2050 jejich nárůst na 972 000, tedy více než dvojnásobek! V USA jsou obdobná čísla pro rok 2000 337 000 a předpoklad pro rok 2050 je 650 000. V současné době je celoživotní riziko osteoporotické fraktury pro ženy 40 % a riziko fraktury krčku femuru 18 %. Předpokládaný nárůst bude způsoben jednak prodloužením průměrné délky života, jednak i špatným životním stylem, negativními vlivy životního prostředí, nesprávnou životosprávou a mnoha dalšími faktory. Značná část tohoto obrovského výskytu padá i na úkor nedostatečné diagnostiky, a především nedostatečné léčby.

Lze přitom konstatovat, že v současné době je k dispozici velmi široké spektrum velice účinných léků, kterých neustále přibývá. Příčin tohoto paradoxu je několik. Patří mezi ně již zmíněná skutečnost, že značná část pacientů není včas a správně diagnostikována a i z těch, kteří mají diagnózu stanovenou, je řada neléčených. Typickým příkladem je reakce na vertebrální frakturu, zjištěnou při rtg vyšetření páteře.² Při sledování 934 žen, kterým byl proveden rtg snímek hrudníku, detekovali radiologové celkem 132 kompresivních fraktur obratle, ale jen v 17 % případů byl tento nález zmíněn v propouštěcí zprávě a jen 18 % postižených byla nasazena medikamentózní léčba. Přitom při prevalentní fraktuře obratle stoupá riziko následné fraktury pětinašobně.³

Základem terapie osteoporózy je aktivní spolupráce pacienta, přiměřený pohyb se zátěžovou složkou skeletu, zdravá životospráva. Nezbytná je dostatečná saturace vápníkem (včetně obvyklé suplementace 500 mg kalcia medikamentózně) a vitamínem D. Terapie vitamínem D je velmi často podceňována; Välimäki zjistil v zimních měsících deficit vitamínu D u 38,9 % mladých zdravých finských mužů a situace v naší zemi, a především u starší populace je nepochybně mnohem horší. Agresivní intervenční program snižuje riziko fraktur a zvyšuje kvalitu života pacientů s osteoporózou. Obvykle se k dělení dostupných léčiv používá pohled na mechanismus jejich účinku. Dělí se na léky tlumící kostní resorpci a inhibující aktivitu osteoklastů a na léky stimulující kostní novotvorbu a působící primárně na osteoblasty. Toto dělení je značně schematické, protože metabolismus osteoklastů a osteoblastů je tak úzce propojen, že prakticky nelze účinek na jednu skupinu buněk oddělit od účinku na skupinu druhou.^{1,4} Přesto má dělení svou logiku. V dosavadní praxi moderní léčby osteoporózy jednoznačně převládají léky antiresorpční. Mechanismus jejich účinku spočívá v potlačení diferenciaci preosteoklastů, potlačení vzniku osteoklastů a jejich aktivity, zásahu do intracelulárních metabolických procesů v osteoklastech a zvýšení jejich apoptózy. To vede ke zpomalení remodelačního cyklu a zvýšené mineralizaci kostí a snad i ke zlepšení mikroarchitektury kostních trabekul. Léčba osteoporózy je dlouhodobá (minimálně 2 roky). Hlavním cílem léčby je zabránit zlomeninám, mezi další cíle patří zachování množství a kvality kostní hmoty nebo dosažení jejich úpravy. Dalším cílem je zmírnit klinické důsledky fraktur a deformit skeletu a zachovat tělesnou zdatnost. Při užití antiosteoresorpčních léků dochází ke změně BMD axiálního i periferního skeletu, která však nemusí být vždy v přímém vztahu ke změně rizika zlomeniny.^{1,4}

Farmakologická léčba postmenopauzální osteoporózy je určena pro ženy s denzitometricky dokumentovanou osteoporózou (BMD T-skóre $-2,5$ a nižší), ženy se sníženou denzitou kostního minerálu, které utrpěly osteoporotickou zlomeninou, a měla by být zvážena u žen se sníženou denzitou kostního minerálu a současnými hlavními rizikovými

faktory osteoporózy. V současné době se rýsují nové možnosti léčby osteoporózy. Patří sem nově registrovaná léčiva a též léčiva, která jsou tohoto času ve vývoji.^{1,2}

Nově registrované léky

Parathormon

Teriparatid, syntetický parathormon, resp. část jeho řetězce 1–34 je novým a velmi účinným léčivem. Jde o rekombinantní lidský parathormon, resp. jeho aminoterminální fragment, obsahující aminokyseliny 1–34. Má velmi výrazný osteoanabolický účinek na rozdíl od kontinuálně produkovaného fyziologického hormonu. Ten obsahuje 84 aminokyselin a je hlavním regulátorem metabolismu kalcia a fosforu, především zásahem do metabolismu ledvin a kostí. Rekombinantní fragment 1–34 vykazuje při intermitentním podávání unikátní mechanismus: primárně stimuluje kostní novotvorbu a následně celou kostní remodelaci. Laboratorní ukazatele kostní novotvorby stoupají již během prvního měsíce po nasazení terapie a histomorfometrie kosti ukazuje dramatický vzestup tvorby kortikální kosti. Maxima účinku je dosaženo po asi 12 měsících. Teriparatid zvyšuje tvorbu osteoblastů a současně snižuje jejich apoptózu. To vede k vzestupu absolutního množství osteoblastů v kosti a zvýšené kostní formaci. Zlepšuje se však i kostní mikroarchitektura, počet a pevnost trabekul trámčité kosti, kortikální geometrie a síla kosti. Výrazně klesá riziko fraktur vertebrálních i non-vertebrálních. V proximálním femuru zlepšuje podávání teriparaidu axiální pevnost a zvyšuje kortikální tloušťku i stabilitu v krčku femuru a intertochanterické oblasti.⁵ Účinek je sledovatelný razantní odpovědí biochemických kostních markerů i nárůstem BMD. Po terapii klesá riziko vertebrálních fraktur o 65 % a těžkých vertebrálních fraktur až o 90 %.⁶ Obvyklá denní dávka je 20 mikrogramů, která musí být podávána parenterálně, obvykle dávkovacím perem, obdobným jako při aplikaci inzulínu. Délka terapie je proponována na 18 měsíců a je určena především pro pacienty v těžkém stavu, s vícečetnými frakturami a bez odpovědi na běžnou antiresorpční léčbu. Ve dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii u 1 637 postmenopauzálních žen s osteoporózou vedlo dvouleté podávání 20 či 40 µg teriparaidu denně k nárůstu BMD a k významnému poklesu rizika fraktur obratlů i mimoobratlových zlomenin.⁷ Dávka 20 µg denně snížila riziko zlomenin obdobně jako dávka 40 µg, ale s nižším výskytem nežádoucích účinků.⁷ Ve studii zahrnující 146 postmenopauzálních žen s osteoporózou vedlo 14měsíční podávání teriparaidu (40 µg s. c. denně) k výraznějšímu nárůstu BMD a významnějšímu poklesu mimoobratlových zlomenin v porovnání s alendronatem (10 mg denně p. o.).⁸ Dále bylo prokázáno, že teriparatid má anabolický účinek na trámčitou i kortikální kost.^{9–11} Po ukončení 18měsíční léčby teriparatidem přetrvává snížené riziko zlomenin obratlů ještě dalších 18 měsíců.¹² Mezi nežádoucí účinky léčby patří nauzea a bolesti hlavy.⁷ Léčba teriparatidem je finančně náročná a je určena pacientkám s těžkou osteoporózou. Podávání teriparaidu tudíž přísluší vybraným pracovištím.¹

Strontium ranelat

Strontium ranelat je sůl kyseliny ranelové, obsahující dva atomy strontia. Ve studiích *in vitro* zvyšuje replikaci osteoblastů i jejich aktivitu. Současně však tlumí aktivitu osteoklastů, a je proto označován jako první lék s tzv. duálním účinkem na kostní metabolismus. Po perorálním podání léku se vstřebá asi 25 % podaného množství strontia, které se distribuuje především do kostní tkáně. Tam se sice jen minimálně inkorporuje do krystalické mřížky hydroxyapatitu, přesto však mají nové krystaly pravidelnější strukturu a novotvořená kost je pevnější.¹³ *In vitro* působí strontium ranelat jako agonista kalcium senzitivního receptoru. V rámci duálního účinku zvyšuje replikaci preosteoblastů i syntézu kolagenu a současně tlumí aktivitu osteoklastů i jejich diferenciaci. Netlumí přitom kostní mineralizaci. Tento účinek v důsledcích vede ke zvýšení kostní hmoty, zlepšení kostní mikroarchitektury i pevnosti kostí a snížení riziku fraktur. Placebem kontrolované klinické studie II. fáze u 513 postmenopauzálních žen prokázaly významný vzestup denzity kostního minerálu po 1–2letém podávání strontium ranelatu v dávce 1 000–2 000 mg denně.¹⁴ Placebem kontrolované, randomizované, dvojité zaslepené studie III. fáze u 5 082 postmenopauzálních žen s osteoporózou přinesly důkazy, že strontium ranelat v dávce 2 000 mg denně významně snižuje riziko obratlových i mimoobratlových zlomenin.^{15,16} Nežádoucí účinky jsou velmi vzácné, patří sem mírná nauzea a průjmovité stolice. Strontium ranelat je tudíž velice perspektivním léčivem pro léčbu osteoporózy.

Ibandronat

Ibandronat (kyselina ibandronová) je antiresorpční léčivo patřící do skupiny aminobisfosfonátů. Charakteristickou vlastností je selektivní účinek na kostní tkáň, zvláště specifická inhibice aktivity osteoklastů bez přímého ovlivnění kostní novotvorby. Výhodou je podávání jedné tablety ibandronatu 1x měsíčně (v dávce 150 mg p. o.).^{17–21} Ve studii zahrnující 1 609 žen s postmenopauzální osteoporózou se tato dávka ukázala po 1 roce jako neúčinnější (v porovnání s 50 a 100 mg 1x měsíčně či 2,5 mg denně) pro nárůst BMD.¹⁸ Tato dávka též významně snížila kostní obrát.²⁰ Denní podávání ibandronatu v dávce 2,5 mg ženám s postmenopauzální osteoporózou po dobu 3 let vedlo k významnému poklesu rizika zlomenin obratlů.^{19,21} Na základě výsledků recentní studie lze očekávat, že perorálně podávaný ibandronat v dávce 150 mg jednou měsíčně bude ještě účinnější v prevenci zlomenin než při podávání v dávce 2,5 mg jednou denně.¹⁹

Léky v klinickém hodnocení

V současné době existují publikované literární údaje o léčivech (nebo nových indikacích již dříve registrovaných léčiv), které procházejí II. a III. fází klinického hodnocení nebo jsou v registračním řízení.

Bisfosfonáty

Jako perspektivní léčebný postup se jeví intravenózní podávání bisfosfonátů v několikaměsíčních intervalech.¹⁷ Ve studii porovnávající účinek 1 mg nebo 2 mg intravenózně podávaného **ibandronatu** oproti placebo bylo prokázáno, že intravenózní ibandronat v dávce 2 mg podávaný 1x za 3 měsíce vede po 1 roce k významnému nárůstu denzity kostního minerálu.²² Údaje týkající se vlivu intravenózně podávaného ibandronatu na riziko zlomenin nejsou v současné době k dispozici.

Intravenózně podávaný **zoledronat**, který byl původně určen k léčbě hyperkalcemie a kostních afekcí u maligních onemocnění, signifikantně zvyšuje denzitu kostního minerálu u postmenopauzálních žen.²³ Výhodou by mělo být podávání zoledronatu 1x ročně v dávce 4 mg. V současné době probíhá klinické hodnocení III. fáze se zaměřením na redukci rizika fraktur u postmenopauzálních osteoporotických žen s anamnézou nedávné fraktury dolní končetiny (v průběhu 90 dnů před zařazením do studie).²⁴

Z dalších bisfosfonátů byl v randomizované, placebem kontrolované, dvojité zaslepené studii u 593 žen s postmenopauzální či sekundární osteoporózou hodnocen perorální **clodronat** v dávce 800 mg denně. Léčba trvala 36 měsíců, u pacientek léčených clodronatem byl prokázán signifikantní nárůst BMD a pokles rizika zlomenin obratlů.²⁵

Nové generace SERM (selektivních modulátorů estrogenních receptorů)

Mezi nové SERM patří **lasofoxifen** a **bazedoxifen**.^{26–28} Od těchto léčiv se očekávají výraznější antiresorpční účinky a od lasofoxifenu též účinek kardioprotektivní.²⁶ Od roku 2003 probíhaly studie III. fáze s lasofoxifenem zaměřené na změny v denzitě kostního minerálu a riziko fraktur. Registrace lasofoxifenu se očekává do roku 2006.²⁶ Preklinické studie prokázaly pozitivní účinek bazedoxifenu na osový skelet hlodavců.²⁷ V současné době probíhá klinické hodnocení III. fáze se zaměřením na antiresorpční účinek bazedoxifenu.²⁸

Jako potenciální nový léčebný cíl se přitom jeví tzv. **estrogen receptor-related receptor- α (ERR- α)**. Jde o proteiny blízké estrogením receptorům, které mají vysoký stupeň podobnosti se sekvencí estrogenních receptorů – v případě ERR- α asi 68 % v DNA vazebné doméně.²⁹ Neváží estrogeny, ale ovlivňují tzv. estrogení cestu. Mají schopnost se vázat na funkční estrogení response element a aktivovat transkripční děje. Tyto ERR- α jsou exprimovány mimo jiné i v kostní tkáni, především v osteoblastech či jejich prekursorech, ale i v osteoklastech. Blokáda ERR- α v experimentu snižuje počet osteoblastických buněk a tvorbu formačních nodulů. Současně je tlumen cyklin D1 a Runx2 (runt-related transcription factor), který je považován za hlavní marker a regulátor transkripce, nezbytné pro novotvorbu kosti. ERR- α však zasahují i do udržení kostní hmoty a ovlivňují metabolický obrat kostí. Použití agonistů a antagonistů ERR- α je jednou z perspektivních cest léčby osteoporózy. Před jejím užitím však bude ještě nutné vyřešit potenciální negativní účinky stimulace ERR- α v jiných tkáních a orgánech, především ve tkáni prsu.²⁹

Ovlivnění osy OPG/RANKL/RANK

Osa osteoprotegerin (OPG)/RANKL/RANK zásadním způsobem ovlivňuje kostní obrat.^{30–32} RANK (receptor activator of nuclear factor NF- κ B) je receptor nacházející se na prekursorech osteoklastů, stejně jako na zralých osteoklastech. RANKL (ligand pro RANK – receptor activator of nuclear factor NF- κ B-ligand) je aktivátor, který se váže na RANK. Při vazbě RANKL na RANK dochází k diferenciaci a aktivaci osteoklastů a následnému zvýšení kostní resorpce. Osteoprotegerin (OPG) je peptid, který se kompetitivně váže s RANKL a inhibuje tak diferenciaci a aktivaci osteoklastů. V nedávné době byla vyvinuta protilátka nazvaná **AMG 162 (denosumab)**, která se váže na RANKL obdobným způsobem jako OPG. Oproti OPG má denosumab delší poločas. Je prokázáno, že denosumab snižuje kostní resorpci a zvyšuje denzitu kostního minerálu.^{30,32} Vliv dlouhodobého podávání denosumabu na BMD a na riziko fraktur je prověřován klinickými studiemi u pacientek s postmenopauzální osteoporózou a u nemocných s maligními chorobami.^{31,32}

Calcitonin per os

Je známo, že **calcitonin** podávaný jako nosní sprej snižuje riziko obratlových zlomenin.^{33,34} V současné době se uvažuje o použití perorální formy calcitoninu v léčbě postmenopauzální osteoporózy.^{34,35} Účinnost a bezpečnost perorálně podávaného calcitoninu musí být ověřena příslušnými klinickými studiemi.³⁴

Inhibitory katepsinu K

Katepsin K je enzym (proteáza), který odbourává kostní matrix v průběhu osteoklastické kostní resorpce.³⁶ **Inhibitory katepsinu K** snižují osteoresorpci, aniž by, na rozdíl od bisfosfonátů, ovlivňovaly životnost osteoklastů.³⁶ Vliv inhibitorů katepsinu K na denzitu kostního minerálu a riziko fraktur musí být rovněž prověřeno klinickým hodnocením.³⁷

Glukagon-like peptid-2 (GLP-2)

Glukagon-like peptid-2 (GLP-2) je polypeptid odvozený od proglukagonu, prekursoru glukagonu.³⁸ Aplikace GLP-2 v subkutánních injekcích signifikantně snižuje kostní resorpci.^{38,39} Vliv dlouhodobého podávání GLP-2 na denzitu kostního minerálu a riziko fraktur musí být rovněž prověřen klinickými studiemi.

Závěr

Vývoj nových léčiv probíhá v přímé závislosti na základním výzkumu. Vyhodnocení účinnosti a klinické uplatnění léků podléhá principům medicíny založené na důkazech (evidence based medicine – EBM).⁴⁰ Registraci přípravků musí předcházet klinická hodnocení I.–III. fáze. Hlavním cílem léčby osteoporózy nesmí být prostý nárůst denzity kostního minerálu, nýbrž snížení rizika zlomeniny, zvláště pak osového skeletu. Tím lze zásadně ovlivnit kvalitu života pacientů.

Literatura

- 1 Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:595–603.
- 2 Gehlbach SH, Bogelow C, Heimisdottir M, et al. Recognition of Vertebral Fracture in a Clinical Setting. *Osteoporosis Int* 2000;11:577–82.
- 3 Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320–3.
- 4 Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005;20:177–84.
- 5 Uusi-Rasi K, Semanick LM, Zanchetta JR, et al. Effects of teriparatide [rhPTH (1–34)] treatment on structural geometry of the proximal femur in elderly osteoporotic women. *Bone* 2005;36:948–58.
- 6 Gallagher JC, Vargas SJ, Crans G, et al. Teriparatide reduces the risk of vertebral fractures regardless of baseline vertebral fracture number and severity. *Calcif Tissue Int* 2003;72:S75.
- 7 Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, 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.
- 8 Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4528–35.
- 9 Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, et al. Effects of teriparatide on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:539–43.
- 10 Eriksen EF. Teriparatide: A bone formation treatment for osteoporosis. *Drugs Today* 2004;40:935–48.
- 11 Dobnig H. A review of teriparatide and its clinical efficacy in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1153–62.
- 12 Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164:2024–30.
- 13 Suchopter J. Strontium ranelate. *Remedia* 2005;15:293–6.
- 14 Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis – A 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060–6.
- 15 Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–68.
- 16 Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816–22.
- 17 Lipton A. New therapeutic agents for the treatment of bone diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:817–32.
- 18 Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1315–2.
- 19 Reginster JY, Felsenberg D, Cooper C, et al. A new concept for bisphosphonate therapy: a rationale for the development of monthly oral dosing of ibandronate. *Osteoporos Int* 2005;Epub ahead of print.
- 20 Reginster JY, Wislon KM, Dumont E, et al. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: Results from the monthly oral pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; Epub ahead of print.
- 21 Ibandronate (Boniva): a new oral bisphosphonate. *Med Lett Drugs Ther* 2005;47:35.
- 22 Adami S, Felsenberg D, Christiansen C, et al. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. *Bone* 2000;34:881–9.
- 23 Doggrel SA. Zoledronate once-yearly increases bone mineral density – implications for osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:1007–9.
- 24 Colon-Emeric CS, Caminis J, Suh TT, et al. The HORIZON Recurrent Fracture Trial: design of a clinical trial in the prevention of subsequent fractures after low trauma hip fracture repair. *Curr Med Res Opin* 2004;20:903–10.
- 25 McCloskey E, Selby P, Davies M, et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double blind, placebo-controlled 3-year study. *J Bone Miner Res* 2004;19:728–36.
- 26 Lasofoxifene: CP 336156, CP-336156. *Drugs RD* 2005;6:56–60.
- 27 Komm BS, Kharode YP, Bodine PV, et al. Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology* 2005;146:3999–4008.
- 28 Gruber C, Gruber D. Bazedoxifene (Wyeth). *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:1086–93.
- 29 Bonnelye E, Aubin JE. Estrogen Receptor-related Receptor α : A mediator of Estrogen Response in Bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3115–21.
- 30 Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059–66.
- 31 Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005 Sep 23; Epub ahead of print.
- 32 Takahashi N, Ozawa H. A new treatment for osteoporosis using fully human monoclonal antibody to RANKL, AMG 162. *Clin Calcium* 2005;15:43–8.
- 33 Cranney A, Tuqwel P, Zytaruk N, et al. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002;23:540–51.
- 34 Munoz-Torres M, Alonso G, Raya MP. Calcitonin therapy in osteoporosis. *Treat Endocrinol* 2004;3:117–32.
- 35 Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, et al. Safety and efficacy of a novel salmon calcitonin (sCT) technology-based oral formulation in healthy postmenopausal women: acute and 3-month effects on biomarkers of bone turnover. *J Bone Miner Res* 2004;19:1531–8.
- 36 Fujita Y, Nakata K, Yasui N, et al. Novel mutations of cathepsin K gene in patients with pycnodysostosis and their characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:425–31.
- 37 Barrett DG, Boncek VM, Catalano JG, et al. P2-P3 conformationally constrained ketoamide-based inhibitors of cathepsin K. *Bioorg Med Chem Lett* 2005;15:3540–6.
- 38 Henriksen DB, Alexandersen P, Byrjalsen I, et al. Reduction of nocturnal rise in bone resorption by subcutaneous GLP-2. *Bone* 2004;34:140–7.
- 39 Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, et al. GLP-2 Administration Attenuates Nocturnal Bone Resorption in Postmenopausal Women: A 14-Day Study. *J Bone Miner Res* 2005;20 Suppl 1:CO 30.
- 40 Hosking DJ, Geusens P, Rizzoli R. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence-based medicine into clinical practice. *QJM* 2005;98:403–13.