

Osteoporoz Tedavisinde Paratiroid Hormon (PTH)

Parathyroid Hormone in Osteoporosis Treatment

Akarırmak Ü*, Özkul İ*

ÖZET

Paratiroid hormon kemik yapımını uyarır, kemik kaybını önler, kemik kitle ve kuvvetini artırır ve kırktan korur. Postmenopozal, steroide bağlı ve erkek osteoporozunda PTH tedavisinin etkinliği değişik randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.

SUMMARY

Parathyroid hormone stimulates bone formation, prevents or reverses bone loss, increases bone mass, bone strength and provides protection against fractures. PTH treatment for postmenopausal, male and glucocorticoid-induced osteoporosis proved to be effective in a number of RCTs.

GİRİŞ

Son yıllarda osteoporoz tedavisinde kemik yapımını arttıran ajanlar ağırlık kazanmaya başlamıştır. Bunlar arasında özellikle PTH öne çıkmaktadır. Paratiroid hormonu kullanımı sonucu kemik formasyonu, rezorpsiyonu aşarak kemik kitlesi ve mekanik kuvveti artış gösterir (1).

PARATİROİD HORMON VE KEMİK

Paratiroid hormon kalsiyum homeostazisinin en önemli düzenleyicisidir. Kalsiyum düzeyinin azalması ile PTH salınımı artar ve kemik yıkımı başlar. Paratiroid hormonun paratiroid bezinden salınımı dinamiktir ve ekstrasellüler kalsiyum düzeyine bağlıdır. Süt, yoğurt, kalsi-

yum sitrattan zenginleştirilmiş süt tozu, kalsiyum karbonat içeren tablet veya soya sütü tüketilmesinden 1-4 saat sonrasına kadar serum iyonize kalsiyum düzeyi artar ve serum (inorganik) iPTH düzeyi azalır. En belirgin iPTH baskılanması kalsiyum sitrat içeren süt tozu ile sağlanmıştır. Bu nedenle biyoyararlanımı yüksektir (2). Kalsiyum düzeyi hücre yüzeyinde bulunan bir kalsiyum reseptörü tarafından saptanır (Şekil-1).

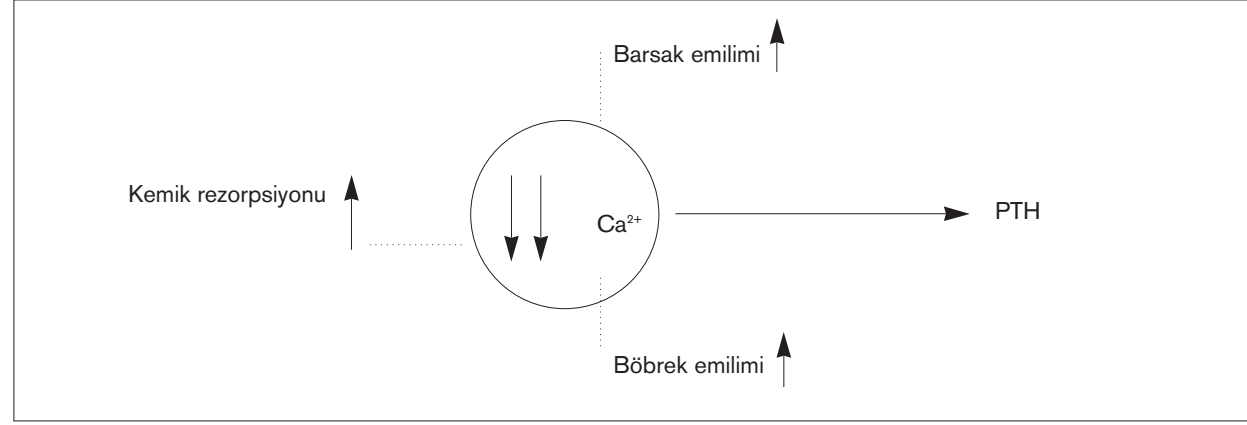
Paratiroid hormon etkileri:

- Kemik rezorpsiyonu artar
- Böbrekte 1α hidroksilaz aktivitesi artar ve $1,25$ (OH) $_2$ D vitamini düzeyi artar
- Barsaktan kalsiyum Emilimi artar
- Böbrek distal tubulusunda kalsiyum geri Emilimi artar.

(*) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

PTH düzeyi sürekli olarak yüksek olduğunda kemik rezorpsiyonunun güçlü bir uyarıcısıdır. PTH aralıklı enjeksiyonlar halinde uyarıldığında kemik formasyonunun güçlü bir uyarıcısıdır. Paratiroid hormonun serum düzeyi 10-65

pg/ml'dir. Paratiroid hormon molekülü 84 aminoasitten oluşur. Karaciğerde metabolize olarak N- ve C- terminal parçalarına ayrışır. Paratiroid hormon reseptörü tarafından tanınan bölüm biyolojik olarak aktif olan ilk 38 aminoasittir (3).



Şekil 1: Plazma kalsiyumunun düşmesi sonucu PTH uyarılması ve homeostazın sağlanması

Tablo 1: Parathormon (PTH) tedavisinin özellikleri

<p>Etki yeri: - Osteoblast: Anabolizan etki - Kıkırdak: Proteoglikan sentezine etki</p> <p>Etki mekanizması:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Osteoblastik hücreleri çoğaltır - IGF1'in osteoblastlar tarafından sentezlenmesini artırır. - Kemik kollajen sentezini artırır ve sonuçta kemik yapımını artırır. - TGF-B1 düzeyini artırır. - Osteoblastik apoptozu azaltır. <p style="text-align: center;"> Formasyon , ↑ KMY ↑ Trabeküler hacim ve devamlılık ↑ </p> <p>Doz ve uygulama: Günlük 400-800 iu (20 mg veya 40 mg/gün)</p> <ul style="list-style-type: none"> - PTH, 500 iu/gün enjektabl s.c, 6 ay - hPTH (1-34), 500 iu/gün 6 hafta, sonrasında 6 hafta kalsitriol (0.25 mg/gün, 2x1) - PTH 400-800 iu 14 veya 28 gün, sonrasında 70 veya 80 gün ara - PTH ve östrojen - PTH ve nasal kalsitonin <p>Yan etkiler ve dezavantajları: - Enjeksiyon yerinde kızamık - Geçici hiperkalsemi (%20) - Parenteral kullanım güçlüğü ve maliyet</p> <p>Etkinlik: - Lomber KMY iki yıllık tedavi sonucunda %10 kadar artış gösterir. - Etki ilaç bırakıldıktan sonra (en az 1 yıl) devam eder. - Kırık üzerine etkilidir. - Kortikosteroide bağlı osteoporoz tedavisinde etkilidir. - Son yıllarda en çok üstünde durulan tedavi ajanlarından birisidir.</p>

Paratiroid hormon düzeyinin arttığı durumlar:

- Kalsiyum eksikliği
- Primer hiperparatiroidizm
- Sekonder hiperparatiroidizm: Böbrek yetersizliğinde
- Tersiyer hiperparatiroidizm: Böbrek transplantasyonundan sonra PTH düzeyinin yüksek kalmasıdır.

Senil osteoporozda kalsiyum emiliminin bozulmasına bağlı olarak sekonder hiperparatiroidi gelişebildiği bilinmektedir. Chapuy ve ark. çalışmasında günlük 1200 mg kalsiyum ve 800Ü D vitamini (kolekalsiferol) ile 18 aylık tedavi sonunda PTH düzeyi başlangıç değerlerine göre %44 azalırken, 25(OH) D vitamini düzeyi %162 artıyordu (4).

Paratiroid hormonun kemik üzerine etkisi çok karmaşıktır. Yüksek PTH düzeylerinin özellikle kortikal kemikte katabolik etkisi ve kemik mineral yoğunluğunu (KMY) azalttığı bilinmektedir. Aralıklı uygulama ise KMY'yi artırır. Bu paradoks etkisi aydınlatılmaya çalışılacaktır (Tablo-1).

PARATİROİD HORMONUN KEMİK ÜZERİNE ETKİ MEKANİZMASI

Paratiroid hormon ve PTH related peptid (PTH rp veya PTH ile ilgili peptid) kemik hücrelerine iki işaret yolu ile etki ederler (Dual signaling pathway). Başlıca hedef hücreler olgunlaşmamış osteoblastlardır. Osteoblast hücresinde Tip I PTH/PTH rp reseptörü adenil siklaz aktive edici protein olan Gs ve fosfolipaz C aktive edici protein olan Gq prote-

ine bağlanır ve Gs ile Gq'yu aktive eder (1). Paratiroid hormonunun iskelet üzerine etkisi daha çok cAMP ve protein kinaz aktivasyonuna bağlıdır. Bu aktivasyon ise 1-7. aminoasidlerin işlevidir. Diğer yandan 28-32. aminoasid bölümü ise inositol trifosfat/diasilgliserol/protein kinaz C sisteminin aktivasyonunda anahtar rolünü oynar (1).

Bu iki sistemin dengesi PTH'nın biyolojik etkisini sağlamaktadır. PTH'nın adenil siklazı aktive etmesi ise osteoblast fonksiyonu için mutlaka gereklidir.

Paratiroid hormon etkisi ile değişik büyüme faktör genleri uyarılır. IGF-I, IGF-II ve TGF-β (Tümör büyüme faktörü) yanında TGF BP1-4 ve 5 (Bağlayıcı proteinler) bunlar arasındadır. Aralıklı uygulanan PTH tedavisi trabeküler kalınlığı artırırken trabeküler sayısını arttırmaz. Bunun sonucunda KMY ve kemik kuvveti artar. Kemikte trabeküler, endosteal ve periosteal appozisyon oluşur. Hücre düzeyinde PTH preosteoblast yapımını ve olgunlaşmasını sağlar ve kollajen sentezi artar (5,6). Ek olarak PTH osteoblastik sitokinleri aktive ederek (İL-6 gibi) osteoklastları da uyarır. Bunun sonucunda kemik rezorpsiyonu ile birlikte formasyonu döngüsüne imkan verir. Ancak formasyon yanıtı daha erken ve güçlüdür ve bu sayede aralıklı PTH anabolik etki yapar. Ancak PTH'nın bu anabolik etkisinin moleküler fizyolojisi ile ilgili pek çok bilinmeyen yön vardır. Aralıklı ve devamlı PTH uygulamalarının etkilerinin neden bu kadar farklı olduğu da tam olarak açıklanamamaktadır.

Tablo 2: PTH ile yapılan önemli randomize kontrollü çalışmalar(RCT)

Çalışmacı adı	Yılı	Hasta Sayısı	Süre	Bel KMY ↑	Kalça KMY ↑	Kırık Etkinliği	Referans
Lane NE	1998	51,K	1 yıl	%11	(-)	?	15
Kurland ES	1998	23,E	18 ay	%13.5 (+)	%3	(+)	8
Scheele WH	2001	437,E 20-40µg	11 ay	(+)	(+)	RR 0.5 (+)	9
Rittmaster RS	1999	207,K	1 yıl	%8	(-)	?	7
Neer RM	2001	1637,K	18 ay	%9-13	%3-6	(+)	10
Lindsay R	1997	60,K	3 yıl	%13	%2,7	(+)	11

İNTERMİTAN (ARALIKLI) PTH'İN KADIN VE ERKEK OSTEOPOROZUNDA ETKİLERİ

Aralıklı PTH uygulaması trabeküler kemik kitlesini belirgin olarak arttırır. Vertebra ve femoral mekanik kuvveti artış gösterir.

Son yıllarda yapılan 24 çalışmada PTH'ın KMY ve kırık ile ilişkisi araştırılmıştır. Hem kadın hem erkeklerde hem de hayvanlarda PTH 1-34 veya 1-84 ile, kombine olarak antirezorptiflerle veya tek başına olmak üzere farklı, çok sayıda çalışmalar söz konusudur. En sık kullanılan rekombinan human PTH 1-34 (rhPTH 1-34).

Randomize ve plasebo kontrollü olarak yapılmış yüksek değere sahip çalışmalar klinik için büyük önem taşırlar. Postmenopozal osteoporoz tanısı konulan 207 kadında, 100µg (400 iu) PTH kullanımı ile 1 yılda lomber KMY %8 artarken ($p<0.001$) femoral KMY değişmiyordu. Daha düşük dozlarda PTH ile KMY artışı da daha az oluyordu. Yan etki olarak %20 olguda geçici hiperkalsemi dışında önemli bir yan etkiye rastlanmıyordu (7).

Diğer bir çalışmada ise idiopatik osteoporozlu 23 erkek hasta 18 ay süreyle 400 iu PTH (1-34) subkutan olarak kullanmışlardır. Ek olarak 1500 mg kalsiyum ve D vitamini verilmiştir. Plasebo grubu ise kalsiyum ve D vitamini kullanmıştır. Tedavi grubunda 18 ayın sonunda lomber bölgede kemik kitlesinde %13.5 artış saptanırken, plasebo grubunda KMY'de değişme yoktu. Femur boynunda KMY %3 artıyordu ($p<0.05$), ön kolda ise değişmiyordu. Pridinolin çapraz bağı ve osteokalsin takip için yararlı bulunan belirleyicilerdi ve PTH tedavisi sırasında kemik formasyonunun hakim olduğuna işaret ediyordu (8). PTH ile yapılan çalışmalar trabeküler kemik üzerine belirgin artış dışında kortikal kemikte olumsuz bir etki ortaya koymamıştır. Ancak birlikte kalsiyum ve D vitamini takviyesi uygun bulunmuştur (1).

Scheele ve ark. 437 (ortalama yaş 59) erkek

üzerinde yaptığı randomize kontrollü çalışmasında 20 ve 40 mg/gün dozda PTH enjeksiyonlarını 11 ay süreyle uygulamıştır. Ek olarak kalsiyum ve D vitamini verilen ve T skorlarının (-2) SD'nin altında olduğu hastaların KMY artarken yeni kırık oluşumunun anlamlı olarak azaldığı saptanıyordu (RR=0.5, $p=0.086$) (9).

Neer ve ark'larının daha önce kırık geçirmiş 1637 postmenopozal hastada yaptığı randomize kontrollü çalışmada subkutan günde 20 µg PTH, 40 µg PTH ve plasebo kullanan 3 grup incelenmiştir. Belde KMY 20 µg PTH ile %9, 40 µg PTH ile %13 artarken, femur boynunda sırasıyla %3 ve %6 artış gösteriyordu. Vertebral ve vertebra dışı kırık riski hem 20 µg, hem de 40 µg kullanan grupta anlamlı olarak azalıyordu. 40 µg PTH kullanan grupta bulantı %8 ve baş ağrısı %13 oranında görülürken, 20 µg PTH kullanan grupta ise başta sersemlik %9 ve bacakta kramp %6 oranında görülmüştür. Hiperkalsemi 20 µg PTH kullanan grupta %11, 40 µg PTH kullanan grupta %28 oranında saptanmıştır (10)

PTH İLE POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZDA KOMBİNE TEDAVİLER

Değişik çalışmalarda PTH ile kombine D vitamini, h PTH ile östrojenin KMY ve kırıktan koruma açısından olumlu etkileri bildirilmiştir (1). Lindsay ve arkadaşları PTH (1-34) ile östrojeni 3 yıl sürede, 60 kadında, kombine kullanmışlardır (11). PTH ile birlikte östrojene 17 kadında, sadece östrojene ise 17 kadında 3 yıl devam edilmiştir. PTH grubunda lomber KMY %13, femoral KMY %2.7 ve total vücut KMY %8 artış gösteriyordu. Östrojen grubunda ise KMY değişmiyordu. PTH ile kombine östrojen kullanan grupta vertebra kırığı anlamlı olarak azalıyordu. Anabolik ve antirezorptif ajanların insandaki sinerjik etkisini gösteren ilk çalışma olması açısından bu çalışma değerlidir.

Roe ve ark. 74 kadında 400 iu PTH (1-34) ve Premarin veya sadece Premarini 24 ay süreyle kullanmışlardır (12). Kombine tedavi gören grupta KMY karşılaştırmada omurgada %30, femurda %11 daha fazla artış gösteriyordu. Özetle PTH ile kombine kullanılan östrojen KMY üzerine daha etkilidir. Etki hem omurga hem de femurda belirgindir. PTH ile bifosfonatların birlikte kullanıldığı açık bir çalışmada 1 yıl PTH'yı takiben 1 yıl alendronat (10mg/gün) kullananlarda KMY iki yılın sonunda omurgada %14.3 ve femur boynunda %3.4 artış gösteriyordu (7).

KORTİKOSTEROİDE BAĞLI OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE PTH

PTH reseptörleri kemik iliğinde preosteoblastik hücrelerin üzerinde bulunur. PTH enjeksiyonları ile yapılan tedavinin osteoblast olgunlaşmasına ve kemik yapımına uyarıcı etkisi bulunmaktadır. PTH osteoblastların çalışmasını sağlarken, diğer yandan apoptozunu azaltır (13).

Randomize kontrollü bir çalışmada hPTH (human PTH, 1-34 fragmanları) HRT kullanan bir grup postmenopozal kadında 1 yıl süreyle uygulanırken, kontrol grubu sadece HRT ile takip edildi. HRT ile kombine PTH grubunda, lomber KMY anlamlı olarak artış gösteriyordu (%11). Kalçada KMY artışı %1 olarak bulunuyordu. Kalçada KMY artışı tedavinin sonundan 1 yıl sonra %5 artmaya devam ediyordu (14).

Kemik formasyonunun biyokimyasal belirteçleri PTH tedavisinin başlangıcından 1 ay sonra %200'e yakın anlamlı artış gösteriyordu. Bu bulgular PTH tedavisi ile kemik yapım ve yıkım döngüsünün, yapım yönüne doğru erken değişmesinin KMY artışında etken olduğunu düşündürmektedir. Özellikle antirezorptif tedavinin yeterli olmadığı olgularda hPTH kullanımı önerilebilir(1).

KORTİKOSTEROİDE BAĞLI OSTEOPOROZUN ÖNLENMESİNDE VE TEDAVİSİNDE PTH İLE KOMBİNE ANTİREZORPTİF AJANLAR

Kortikosteroide bağlı osteoporozda negatif kalsiyum dengesine bağlı olarak kemik yıkımı artarken, diğer yandan kemik yapımı da bozulmuştur. Bifosfonat tedavisi etkili olmakla birlikte PTH ile kombine bifosfonat kullanımının etkinliği arttırıp arttırmadığı konusu araştırılmaktadır.

Lane ve ark'larının kronik enflamatuvar bir hastalık nedeniyle (RA) kronik kortikosteroid (>5mg/gün Prednizon) ve östrojen replasman tedavisi kullanan 51 kadında 12 ay süreyle h PTH (1-34) ile yaptıkları çalışmada KMY sonuçları karşılaştırılmıştır (15). PTH ile östrojen kombine tedavisi görenlerde spinal KMY %11 artarken, sadece östrojen kullananlarda sadece %1.7 artıyordu. Kalça veya ön kol yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuyordu. Kemik yapım belirleyicileri PTH tedavisinin ilk ayından itibaren anlamlı bir artış gösteriyordu. Belirleyiciler ile KMY'de 1 yıl sonra izlenen artış paralellik gösteriyordu. PTH tedavisi kullanıldıktan ve bırakıldıktan sonraki 1 yılda da lomber KMY artışı %15 olarak saptanıyordu.

Sonuç olarak;

- 1- Kortikosteroide bağlı osteoporoz tedavisinde PTH ile kombine östrojen etkilidir.
- 2- Kemik yapımı kombine tedavide anlamlı olarak artar.
- 3- PTH'nın iskelet üzerindeki etkileri tedavi kesildikten sonraki yılda da devam eder (15,16).

PTH İLE ANABOLİK OSTEOPOROZUN TEDAVİSİNİN GELECEĞİ

PTH ile ilgili elimizdeki veriler şunlardır:

1. Randomize kontrollü çalışmalar
2. Kullanım kolaylığı

3. Güvenli yan etki profili

4. PTH'nın kemiğe spesifik etkisi ve sistemik etkisinin olmayışıdır.

PTH'nın güvenli kullanımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir, ancak kısa süreli kullanımda insanlarda önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır.

PTH'NIN EKLEM KIKIRDAĞI BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİNDE GELECEKTEKİ YERİ

PTH'nın kronik romatizmal hastalıklarda çok yararlı olması beklenmektedir. Kronik romatizmal hastalıklarda osteopeni patogenezi multifaktöryeldir. RA ve SLE'de kemik kaybı nedeni olarak aktive olmuş lenfositlerden sitokin ve makrofaj salınımı gösterilmektedir. Özellikle eklem çevresine lokalize osteoporoz görülür. Ayrıca immobilizasyon da kemik yapımını azaltarak kemik kaybını artırır. Ek olarak bir çok otoimmün hastalığın ortaya çıkışı perimenopozal döneme rastlar. Tedavi için sıklıkla başvurulan kortikosteroidler de KMY'yi azaltır ve kemik riskini artırır.

PTH'nın otoimmün hastalıklarda kullanımı, kortikosteroid tedavisinde de uygun oluşu nedeniyle yeni tedavi alternatifleri sunmaktadır (15,16,17). Bu tür hastalıklarda PTH ile KMY artarken kırık riski azalma gösterir. Özellikle JRA gibi erken başlangıçlı kronik hastalıklarda tedavide PTH öncelikli bir rol oynayabilecektir.

PTH'nın kırıkta üzerinde de önemli etkisi bulunmaktadır (Tablo-1). Kırıkta büyüme zonunda PTH reseptörleri bulunmaktadır. PTH kırıkta proteoglikan ve poliamin sentezini de uyarmaktadır. İn vitro yapılan çalışmalarda gözlenen bu etkilerin in vivo olarak da saptandığı çalışmalar henüz yoktur.

PTH'nın kondrosit üzerine etkisinin klinik sonuçları henüz açık değildir. Teoretik olarak PTH enkontral kalsifikasyonu artırarak kırık iyileşmesinde etkili olabilir. Ayrıca PTH iske-

lette İGF-1 sentezini artırarak kırıkta büyümesinde ve kırık iyileşmesinde etkili olabilir. Diğer yandan PTH, İGF düzenleyici sisteme etkisi üzerinden osteofit gelişimini ve ilerde osteoartrite zemin hazırlayabilir. Ancak PTH'nın doku spesifik etkilerinin daha çok araştırılmasına gereksinim vardır.

PTH ile ilgili araştırma konuları:

- PTH uygulama süresi
- Kombine tedavinin optimal süresi ve sırası
- Kırık etkinliği ve mekanizması
- PTH uygulama alternatifleri

Şimdilik PTH'nın osteoporoz tedavisinde anabolizan olarak önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Rosen CJ, Rackoff PJ: Emerging anabolic treatments for osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*; 27 (1): 215-233.
- 2- Talbot JR, Guardo P, Seccia S, et al: Calcium bioavailability and PTH acute changes after oral intake of dairy and nondairy products in healthy volunteers. *Osteoporos Int* 1999; 10:137-147.
- 3- Kronenberg HM: PTH: Mechanism of action. In Favus M (Ed). *Primer on Metabolic Bone Diseases*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996, 68-70.
- 4- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al: Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637.
- 5- Abou-Samra AB, Juppner H, Westerberg D, et al: PTH causes translocation of PKC from cytosol to membranes in rat osteosarcoma cells. *Endocrinology* 1989; 124: 1107-1113.
- 6- Hock JM, Gera I, Fonesca J, et al: Human PTH increases rat bone mass in ovariectomized and orchidectomized rats. *Endocrinology* 1988; 122: 2899-2904.
- 7- Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger ME, et al: Enhancement of bone mass in osteoporotic women with PTH followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 85: 2129-2134.
- 8- Kurland ES, Cosman F, McMahan DJ, et al: PTH increases cancellous bone mass markedly in men with idiopathic osteoporosis. *Bone* 1998; 23 (Suppl): 158.
- 9- Scheele WH: Teriparatide injection (r DNA origin) use in males. *Lilly Global Medical Conferences*. November 2001, Indiana, USA;pp 18.
- 10- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetto JR, et al: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis.

- sis. *N Engl J Med* 2001, 344:1434-1441.
- 11- Lindsay R, Nieves J, Formica J, et al: Randomized controlled study of the effect of PTH on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550-555.
 - 12- Roe EB, Sanchez SD, Puerto AG, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with human PTH 1-34 and eustrogen. In: *Proceedings of the Endocrine Society, San Diego, 1999*, 59.
 - 13- Lane NE: An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27(1):247-248.
 - 14- Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al: Parathyroid hormone treatment can reverse cortico-steroid-induced osteoporosis. *J Clin Invest* 1998;102:1627-1633.
 - 15- Lane NE, Sanchez S, Genant HK, et al: Short term increases in bone turnover markers predict PTH induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 434-442.
 - 16- Lane NE, Pierini E, Modin G, et al: Bone mass continues to increase at the hip after PTH treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 944-951.
 - 17- Mosekilde L, Reeve J: Treatment with PTH peptides. Chapter 68. Marcus R, Feldman D, Kelsey F (Eds). *Osteoporosis*. San Diego, Rowen Press Inc, 1996; 1293-1311.