

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Sürekli ve İntermitan Kalsitonun Uygulamalarının Etkinliği

The Effect of Continous or İntermittent Calcitonin in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

Taşcıoğlu F*, Öner C*, Armağan O*

ÖZET

Bu çalışma postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda sürekli ve intermitan kalsitonin tedavisinin etkinliğini araştırmak üzere planlandı. Çalışmaya 68 hasta dahil edildi ve hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Otuz üç hastadan oluşan 1. gruba 1 yıl süreyle 200 IU/gün dozda nasal salmon kalsitonini (sCt) ve 1000 mg/gün kalsiyum verildi. Otuz beş hastadan oluşan 2. gruptaki hastalar ise aynı doz ilacı haftanın 5 günü kullandılar. Tedavi öncesinde ve 1 yıl sonunda tüm hastalarda DXA yöntemi ile lomber spinal ve proksimal femurda kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri yapıldı ve serum Ca, P ve ALP düzeyleri ile 24 saatlik idrarda Ca düzeyi ölçüldü. Tedavi sonrasında her iki grupta da ALP düzeylerinde istatistiksel anlamı olan bir düşme saptandı (her iki grup için $p < 0.05$). Diğer biyokimyasal ölçümler açısından bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Grup 1' de yer alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası KMY ölçümleri karşılaştırıldığında L2-L4, trokanterik bölge ve Ward üçgeni KMY' da anlamlı artışlar saptandığı gibi (sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$), ikinci gruptaki hastaların da yine L2-L4, trokanterik bölge ve Ward üçgeni KMY' da anlamlı artışlar mevcuttu (sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.05$ ve $p < 0.05$). İki grupta da femur boynu KMY düzeyleri

SUMMARY

The aim of this study was to compare the efficacy of continuous and intermittent salmon calcitonin in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Sixty-eight women with postmenopausal osteoporosis were randomized to 2 treatment groups. The first group consisting of 33 patients received nasal salmon calcitonin 200 IU/day. Thirty-five patients in the second group were treated with 200 IU of nasal SCT daily for 5 days with a subsequent pause of 2 days. All received a daily supplement of 1000 mg calcium. Both treatment regimen were applied for 12 months. The effect of nasal calcitonin on bone mineral density (BMD) was investigated by DEXA. Serum ALP, Ca and P levels and urinary Ca excretion were assessed before the treatment and at the end of 12 months. Serum ALP levels decreased mildly, but in a statistically significant manner in both groups ($p < 0.05$). There was no significant differences for the other biochemical parameters ($p > 0.05$). There was a significant increase above baseline in the BMD of the lumbar spine, trochanteric region and Ward's triangle in both groups ($p < 0.01$, $p < 0.05$ and $p < 0.05$ respectively). In both groups no signifi-

(*) Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Eskişehir

açısından tedavi sonrasında bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). Bu sonuçlar gerek sürekli gerekse intermitan olarak uygulanan intranazal kalsitonin tedavisinin kemik mineral yoğunluğu üzerinde benzer etkiye sahip olduğunu düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Postmenopozal osteoporoz, kalsitonin, intermitan kalsitonin uygulaması

cant change was observed in femur neck BMD ($p > 0.05$). This study indicates that both continuous and intermittent SCT at a dosage of 200 IU/day are effective in the treatment of postmenopausal osteoporosis .

Key words: Postmenopausal osteoporosis, calcitonin, intermittent application

GİRİŞ

Dünyada en sık görülen metabolik kemik hastalığı olan osteoporoz, pek çok ülkede boyutları artan bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (1-3). Osteoporozun giderek bir halk sağlığı problemine dönüşmesindeki başlıca neden , osteoporozla bağlı gelişen kırıklar ve buna bağlı olarak ortaya çıkan morbidite, mortalite artışı ve oldukça büyük ekonomik kayıplardır (4, 5). Osteoporozun önlenmesi ve tedavisine yönelik uygun yaklaşımlar zamanında başlatılmadığı sürece konu ile ilgili olarak sağlık harcamalarının iki katına çıkacağı ileri sürülmektedir (6). Bu nedenlere bağlı olarak osteoporoz tedavisinde etkili ve güvenilir tedavi yaklaşımlarına olan gereksinim giderek önem kazanmakta ve bu bağlamda HRT, bifosfonatlar ve kalsitonin gibi antiresorptif ajanlara duyulan ilgi artmaktadır.

Calcitonin osteoklastlar üzerine etki eden antiresorptif bir ajandır. Osteoklastik aktiviteyi inhibe eder ve uzun süreli kullanımda osteoklast prekürsörlerinin üretimini inhibe ederek osteoklastların sayısında da bir azalmaya neden olur (7). Gerek kısa süreli ve kontrolsüz, gerekse uzun süreli ve plasebo kontrollü çalışmalar kalsitoninin postmenopozal osteoporozun tedavisinde etkili olduğunu ortaya koymuştur (8-13). Intranazal olarak uygulanan kalsitoninin doza bağlı olarak, özellikle vertebral kemik kütlelerini arttırdığı 50-400 IU arasında farklı dozların kullanıldığı çalışmalarda gösterilmiştir (14). Kısa zaman önce yapılan bir çalışmada sonuçları da kalsitoninin postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda yeni ver-

tebral fraktür gelişme riskini belirgin bir biçimde azalttığını ortaya koymuştur (15). Kalsitoninin kemik kütleleri üzerindeki bu pozitif etkisinin yanı sıra hormonun önemli bir analjezik etkisi de söz konusudur (16). Intranazal uygulanan formunun geliştirilmesiyle, uzun süreli tedavi cazip bir hale gelmiş, hasta uyumu artmış ve olası yan etkiler de azalmıştır (7).

Kemik kaybının azaltılmasında pek çok tedavi yöntemi bulunmakla birlikte halen kalsitoninlerle ilgili olarak optimal doz ya da uygulama şekli açısından görüş birliği söz konusu değildir. Gerek intermitan gerekse siklik uygulanan kalsitonin tedavilerinin kemik mineral yoğunluğunu arttırdığını ortaya koyan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (10, 12, 17, 18).

Bu çalışmamızın başlıca amacı iki farklı yöntem ile uygulanan 200 IU/ gün dozda uygulanan intranazal kalsitonin tedavisinin postmenopozal kadınlarda gelişen kemik kaybının önlenmesindeki etkinliğini değerlendirmektir. Intranazal kalsitonin uygulaması oldukça pahalı bir tedavi şekli olduğu için, bu çalışmadaki bir diğer amacımız da rölatif olarak daha ekonomik bir tedavi uygulamasının etkinliğini araştırmaktır.

HASTALAR VE METOD

Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon bölümüne başvuran 68 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Osteoporoz tanısı klinik değerlendirme, anteroposterior ve lateral spinal grafiler, lomber vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ve laboratuvar bulgularına dayanarak konuldu. En az bir yıldır menopozda

olan ve DXA tekniği ile vertebral kemik mineral yoğunluğu değerleri genç erişkin değerlerine göre 2.5 SD' dan düşük olduğu saptanan hastalar çalışmaya alındı.

Sekonder osteoporozu neden olan patolojileri ekarte etmek amacıyla tedavinin başlangıcında hemogram, ESR, rutin biyokimyasal tetkikler, 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi, tiroid hormonları, growth hormon, kortizol, PTH düzeyleri ve serum protein elektroforezi tetkikleri yapıldı. Mineral metabolizmasını etkileyecek herhangi bir hastalığı olanlar, önemli bir sistemik hastalık ve malignite öyküsü olanlarla kemik metabolizmasını etkilediği bilinen ilaçları uzun süre kullandığı belirlenen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 68 hasta randomize olarak iki tedavi grubuna ayrıldı.

Grup 1: 33 hastadan oluşan bu gruptaki hastalar 12 ay süreyle 200 IU/gün dozda salmon kalsitonin kullandılar. Ayrıca bu gruptaki hastalara 1000 mg/gün dozda kalsiyum uygulandı.

Grup 2: Bu gruptaki 38 hasta ise haftanın birbirini izleyen 5 günü 200 IU/ gün dozda kalsitonin kullandılar, haftanın kalan 2 gününü ise ilaçsız olarak geçirdiler. Bu hastalara da yine 1000 mg/gün dozda kalsiyum verildi.

Her iki grupta yer alan hastalarda, tedavi öncesi ve sonrasında serum ALP, Ca, P düzeyleri ve 24 saatlik idrarda Ca düzeyleri standart yöntemlerle belirlendi.

Tedavinin başlangıcında ve 12. ayda DXA yöntemi (Hologic QDR 4500 W) kullanılarak lomber vertebra ve femur (femur boynu, trokanterik bölge ve Ward üçgeni) kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapıldı.

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

	Grup 1 (n= 33)	Grup 2 (n= 35)	p
Yaş (yıl)	60.19±1.47	58.88±1.39	> 0.05
Menopoz süresi (yıl)	10.86±1.55	11.03±1.30	> 0.05
Ağırlık (kg)	69.33±1.92	67.94±1.86	> 0.05
Boy (cm)	159.02±0.88	158.13±1.25	> 0.05
VKİ (kg/cm2)	28.41±0.73	27.98±0.77	> 0.05

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. İstatistiksel analizlerde t testi kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubumuzu oluşturan 68 hastanın demografik özellikleri Tablo 1' de verilmiştir. Yaş, menopoz süresi ve vücut kitle indeksi değerleri açısından gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Tedavi öncesinde gruplar arasında serum Ca, P, ALP ve 24 saatlik idrar Ca düzeyleri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tedavi sonrasında elde edilen veriler değerlendirildiğinde, serum ALP düzeyinin her iki grupta az da olsa istatistiksel olarak anlamlı biçimde düştüğü gözlemlendi ($p < 0.05$). Tedavi sonrasında Ca, P ve 24 saatlik idrarda Ca atılımı yönünden iki grupta da tedavi öncesine göre bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Grup 1 ve 2' de yer alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası KMY ölçümleri karşılaştırıldığında L2-L4, trokanterik bölge ve Ward üçgeni KMY' unda anlamlı artışlar saptandı (her iki grup içinde sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$). (Tablo 3, 4, 5). Buna karşın her iki grupta da hastaların femur boynu KMY' unda tedavi sonrası anlamlı bir artış olmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Tablo 2: Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri

	Gruplar	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Ca (mg/dl)	1 (n= 33)	9.42±0.14	9.38±0.16
	2 (n= 35)	9.65±0.08	9.58±0.06
P (mg/dl)	1 (n= 33)	3.75±0.09	3.66±0.10
	2 (n= 35)	3.81±0.08	3.68±0.06
ALP (IU/L)	1 (n= 33)	218.44±8.81	207.89±7.88 *
	2 (n= 35)	214.95±11.45	202.43±8.97*
24 saatlik idrarda Ca atılımı (mg/dl)	1 (n= 33)	169.58±14.38	177.49±13.47
	2 (n= 35)	171.43±15.26	178.44±15.04

*; $p < 0.05$ (tedavi öncesi değerlere göre)

Çalışma süresince hiçbir hastamızda tedavinin kesilmesini gerektiren önemli bir yan etki ortaya çıkmadı.

TARTIŞMA

Normal menopoz sürecine çoğu kez hızlanmış bir kemik döngüsü eşlik eder ve bu da sonuçta önemli bir kemik kaybına ve osteoporoz gelişmesine yol açar. Uygulanan tedavilerin başlıca amacı bu artmış kemik döngüsünü, özellikle de artmış kemik rezorpsiyonunu baskılamaya yöneliktir (19).

Salmon kalsitonin osteoklastik aktiviteyi inhibe eden antirezorptif bir ajandır ve osteoporoz tedavisinde yaygın bir biçimde uygulanmaktadır. Ancak en etkili tedavi şemasını belirlemek açısından, optimal doz ile ilgili farklı

Tablo 3: Tedavi öncesi ve sonrası L2-L4 KMY değerleri (gr/cm²)

	Grup 1 (n= 33)	Grup 2 (n= 35)
Tedavi öncesi	0.698±0.022	0.709±0.014
Tedavi sonrası	0.721±0.018	0.726±0.021
p	< 0.01	< 0.01

Tablo 4: Tedavi öncesi ve sonrası trokanterik bölge KMY değerleri (gr/cm²)

	Grup 1 (n= 33)	Grup 2 (n= 35)
Tedavi öncesi	0.731±0.017	0.738±0.017
Tedavi sonrası	0.746±0.018	0.751±0.017
p	< 0.05	< 0.05

Tablo 5: Tedavi öncesi ve sonrası femur Ward's üçgeni KMY değerleri (gr/cm²)

	Grup 1 (n= 33)	Grup 2 (n= 35)
Tedavi öncesi	0.456±0.016	0.463±0.023
Tedavi sonrası	0.471±0.018	0.478±0.021
p	< 0.05	< 0.05

Tablo 6: Tedavi öncesi ve sonrası femur boynu KMY değerleri (gr/cm²)

	Grup 1 (n= 33)	Grup 2 (n= 35)
Tedavi öncesi	0.653±0.013	0.651±0.023
Tedavi sonrası	0.648±0.019	0.647±0.021
p	>0.05	> 0.05

görüşler olduğu gibi sürekli ya da intermitan uygulamalar konusunda da çeşitli görüşler bulunmaktadır. Bu noktadan yola çıkarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda sürekli ve intermitan olarak uyguladığımız 200 IU/ gün dozda kalsitoninin kemik mineral yoğunluğu düzeylerine olan etkisini araştırdık.

Çalışmamızda farklı tedavi protokolünü uyguladığımız hastaların lomber KMY' da anlamlı bir artış elde ettik. Literatürde intranasal kalsitonin tedavisinden elde edilen sonuçlar oldukça çelişkilidir. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde 200 IU/gün dozunu uygulayan pek çok araştırmacı lomber kemik mineral yoğunluğunda artış tanımlamıştır (3, 15, 20-22). Ancak sayısı az da olsa bunun tam tersini savunan araştırmacılar da vardır. Downs 2000 yılında gerçekleştirdiği çalışmasında postmenopozal osteoporozu olan hastalara 1 yıl süre ile 200 IU/gün dozda kalsitonin uygulamış ve bu tedavinin sonunda lomber omurga KMY' da önemli bir artışın olmadığını belirtmiştir (23).

Diğer taraftan uygulama yöntemi ile ilgili olarak sürekli uygulama dışında intermitan kalsitonin uygulamasının da postmenopozal osteoporozda etkili olduğu ileri sürülmektedir. Bu amaçla yapılan araştırmalarda değişik intermitan tedavi şekilleri üzerinde çalışılmıştır. Reginster haftanın 5 günü uyguladığı 200 IU/gün dozda kalsitoninle hastalarının lomber spinal KMY' da önemli bir artış elde etmiştir (18). Yine aynı araştırmacı 1994 yılında yaptığı çalışmasında 50 IU/gün gibi daha düşük dozda kalsitonini haftanın 5 günü postmenopozal osteoporozlu hastalara uygulamış ve lomber omurga KMY' da önemli bir artış elde ettiğini bildirmiştir (12). Bir başka çalışmada ise yine 200 IU/gün dozda kalsitonin bir grupta 3 ay süreyle kullanılmış ve sonra bir ay süreyle ilaca ara verilmiş, ikinci grupta ise aynı doz ilaç sürekli olarak kullanılmış ve bu her iki tedavi şeması ile radial kemik mineral yoğunluğunda artış görüldüğü bildirilmiştir (17).

Overgaard 1992 yılında gerçekleştirdiği çalışmasında kalsitonin uyguladıkları postmenopozal hastalarda tedavi etkinliğinin tedavinin 1. yılında en yüksek olduğunu ve daha sonra bunun bir plato oluşturduğunu ve bu şekilde devam ettiğini göstermiş ve bu bulgularının tedavinin intermitan uygulanmasının gerekli olduğunu ileri sürdükleri daha önceki çalışmaları ile uyumlu olduğunu belirtmiştir (7). Konu ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmalarda sürekli tedavi uygulamalarının bir sonucu olarak iskelet cevabında tedrici bir azalma gözlemlendiği belirtilmektedir. Bunun altında yatan gerçek mekanizma halen tam olarak bilinmemektedir. İleri sürülen bir hipotez; heterolog kalsitonine karşı antikor gelişmesidir. Yapılan bir çalışmada kalsitonin kullanan hastalarda bu hormona karşı gelişmiş antikorlar saptanmış ancak bu antikorların biyolojik cevabı etkilediğine dair bir kanıt elde edilememiştir. Kalsitonin etkisinin azalması ile ilgili bir diğer hipotez ise bu hormona kronik şekilde maruz kalma sonucu, spesifik reseptörlerin sayısında ve sensitivitesinde reversibl bir azalma olduğu görüşüdür ve bu görüşe göre intermitan uygulamaların ilaçsız geçen dönemlerinde reseptörlerde meydana gelen bu olası yanıtızlık olayında belli bir ölçüde restorasyon sağlanabileceği ileri sürülmüştür (13, 24-26). Yine gerek sürekli gerekse intermitan tedavi uyguladığımız hastaların trokanterik bölge ve Ward üçgeni kemik mineral yoğunluğunda az da olsa istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Randomize çalışmaların pek çoğunda kalsitoninin proksimal femur KMY' u üzerine çok az bir etkisi olduğu belirtilmektedir (7, 20, 27). Ama buna karşı bazı çalışmalarda da kalsitonin tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin Downs bizimle aynı doz ve aynı sürede uyguladığı kalsitonin tedavisi ile femur boynu KMY' da anlamlı bir artış saptamıştır (23). Bir epidemiolojik çalışmada da kalsitonin tedavisi ile kalça kırık oranında %31 düzeyinde bir azalma olduğu ve

tedavi süresinin uzaması ile elde edilen bu başarının daha da belirgin hale geçtiği ileri sürülmüştür (28). Kortikal kemik kaybının önlenmesinde 400 IU/gün gibi daha yüksek dozların uygulanması gerektiğini ileri süren araştırmacılar da vardır (27). Bu çalışmada KMY açısından artış elde ettiğimiz Ward üçgeni ve trokanterik bölge başlıca trabeküler kemik içeren bölgelerdir. Kalsitonin de başlıca trabeküler kemik üzerine etkili olduğundan, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların doğal ve uyumlu olduğunu düşündük. Kemik yıkımı artışının değerlendirilmesinde yararlı ve ucuz bir yöntem olarak kullanılan 24 saatlik idrarda kalsiyum atılım değerleri, primer osteoporozda genellikle normal sınırlar içindedir. Biz de hastalarımızda 12 aylık tedavi sonrasında herhangi bir değişiklik saptamadık. Bu sonuç klasik bilgiler çerçevesindeki " idrardaki kalsiyum değerleri, primer osteoporozda genellikle normal sınırlardadır" görüşünü destekler niteliktedir (29). Serum total ALP, duyarlılığı ve özgüllüğü zayıf olmakla birlikte kemik döngüsünü belirlemek için sık kullanılan bir göstergedir. Laboratuvarımızda kemiğe spesifik ALP izoenzim tetkiki halen rutin olarak yapılamadığından, biz de bu araştırmada serum total ALP düzeyini kullandık. Çalışmamızda 12 aylık kalsitonin tedavisi ile her iki gruptaki hastalarda az da olsa istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptadık. Sonuçlarımız bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalardan elde edilen sonuçlarla uyum içindeydi (14, 19, 21). Ancak osteoporozun tanısı ve tedavisinin izlenmesinde daha spesifik belirleyicilerin kullanılması ya da en azından birlikte kullanılmalarının daha sağlıklı olacağı düşüncesindeyiz. Sonuç olarak, 12 ay süreli bu tedavinin sonuçları gerek sürekli, gerekse intermitan uygulanan kalsitoninin postmenopozal osteoporozda güvenilir ve etkin bir tedavi şekli olduğunu ortaya koydu. Çalışmada saptanan önemli bir bulgu da intermitan uygulamanın,

sürekli uygulama ile eşit bir etkiye sahip olmasıydı. Bu açıdan ele alındığında daha ekonomik bir tedavi olmasının yanı sıra daha az antikor ve daha az reseptör rezistansı gelişmesi gibi avantajları nedeniyle, intermitan uygulamanın postmenopozal osteoporoz tedavisinde uygun bir seçenek olduğu kanaatine vardık.

KAYNAKLAR

1. Consensus Development Conference. *Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis*. *Am J Med* 1991; 90: 107-10.
2. Kanis JA. *The restoration of skeletal mass: a theoretic overview*. *Am J Med* 1991; 91: 107-110.
3. Ellerington MC, Hillard TC, Whitcroft SIJ et al. *Intranasal salmon calcitonin for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis*. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 6-11.
4. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC et al. *Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures*. *Epidemiol Rev* 1985; 7: 178-208.
5. Dolan P, Torgerson DJ. *The cost of treating osteoporotic fractures in the United Kingdom female population*. *Osteoporos Int* 1998; 8: 611-617.
6. Cummings SR, Rubin SM, Black D. *The future of hip fractures in the United States: numbers, costs and potential effects of postmenopausal estrogen*. *Clin Orthop* 1990; 252: 163-6.
7. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB et al. *Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study*. *Br Med J* 1992; 305: 556-61.
8. Gennari C, Agnusdei D, Montagnani M et al. *An effective regimen of intranasal salmon calcitonin in early postmenopausal bone loss*. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 381-383.
9. MacIntyre I, Stevenson JC, Whitehead M et al. *Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss*. *Lancet* 1988; 900-902.
10. Mazzuoli GF, Tabolli S, Bigi F et al. *Effects of salmon calcitonin on the bone loss induced by ovariectomy*. *Calcif Tissue Int* 1990; 47: 209-214.
11. Overgaard K. *Effect of intranasal salmon calcitonin on bone mass and bone turnover in early postmenopausal women: A dose response study*. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 82-86.
12. Reginster JY, Denis D, Deroisy R et al. *Long-term (three years) prevention of trabecular postmenopausal bone loss with low dose intermittent nasal salmon calcitonin*. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 68-73.
13. Reginster JY, Gaspar S, Deroisy R et al. *Prevention of osteoporosis with nasal salmon calcitonin: effect of anti-salmon calcitonin antibody formation*. *Osteoporos Int* 1993; 3: 261-64.
14. Thamsborg G, Storm TL, Sykulski R et al. *Effect of different doses of nasal salmon calcitonin on bone mass*. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 302-307.
15. Chestnut CH, Silverman S, Andriano K et al. *A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study*. *Am J Med* 2000; 109: 276-276.
16. Lyritis GP, Tsakalakos N, Magiasis B et al. *Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures. A double-blind placebo-controlled clinical study*. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 369-372.
17. Fioretti P, Gambacciani F, Taponco F et al. *Effects of continuous and cyclic nasal calcitonin administration in ovariectomized women*. *Maturitas* 1992; 15: 225-232.
18. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP et al. *A double-blind, placebo-controlled, dose finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal spine bone loss*. *Am J Med* 1995; 98(5): 452-8.
19. Kraenzlin ME, Seibel MJ, Trechsel U et al. *The effect of intranasal salmon calcitonin on postmenopausal bone turnover as assessed by biochemical markers: Evidence of maximal effect of continuous treatment*. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 216-220.
20. Thamsborg G, Jensen JE, Kollerup G et al. *Effect of salmon calcitonin on bone remodeling and bone mass in postmenopausal osteoporosis*. *Bone* 1996; 18(2): 207-212.
21. Overgaard K, Christiansen C. *A new biochemical marker of bone resorption for follow-up on treatment with nasal salmon calcitonin*. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 12-16.
22. Grigoriou O, Papoulias I, Vitoratos N et al. *Effects of nasal administration of calcitonin in oophorectomized women: 2-year controlled double-blind study*. *Maturitas* 1997; 28: 147-151.
23. Downs RW, Bell NH, Ettinger MP et al. *Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1783-1788.
24. Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ et al. *Long term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis*. *Metabolism* 1984; 23: 295-303.
25. Gennari C, Chierichetti SM, Bigazzi S et al. *Comparative effects of bone mineral content of calcium and calcium plus salmon calcitonin given in two different regimens in postmenopausal osteoporosis*. *Curr Ther Res* 1985; 38: 455-464.
26. Levy F, Muff R, Dotti-Sigrist S et al. *Formulation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of Paget's disease*. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 541-55.
27. Overgaard K Riis BJ. *Nasal salmon calcitonin in osteoporosis*. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 79-81.
28. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B et al. *Evidence of efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture*. *Br Med J* 1990; 322(12): 1124-8.
29. Christenson RH. *Biochemical markers of bone metabolism: An overview*. *Clin Biochemistry* 1997; 30: 573-593.