

TRATAMIENTO ANABÓLICO DE LA OSTEOPOROSIS. INFLUENCIA DE LOS TRATAMIENTOS ANTIRRESORTIVOS

E. JÓDAR GIMENO, E. GARCÍA FERNÁNDEZ, G. MARTÍNEZ DÍAZ-GUERRA Y F. HAWKINS CARRANZA

UNIDAD DE METABOLISMO MINERAL. SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. MADRID.

La reciente aparición de teriparatida (TRPT) para el tratamiento anabólico de la osteoporosis grave reabre la necesidad de esclarecer algunos puntos en relación con su uso asociado con fármacos antirresortivos.

Las mujeres osteoporóticas tratadas con alendronato (ALN) o raloxifeno (RLX) mantienen su capacidad para responder al tratamiento con TRPT, aunque las pretratadas con RLX tienen ganancias de densidad mineral ósea (DMO) similares a las esperadas en mujeres sin tratamiento previo, mientras que la respuesta de las pretratadas con ALN fue más retrasada y limitada, aunque no abolida.

El tratamiento combinado con ALN y hormona paratiroidea (PTH) (en mujeres) o TRPT (en varones) no presenta ningún efecto sinérgico, aunque la respuesta sobre la DMO lumbar es mayor que el de ALN solo. Sobre el cuello femoral, el uso combinado de ALN reduce la pérdida aparente de DMO evaluada por DXA. Por el contrario, el uso combinado con ALN atenúa el efecto del tratamiento anabólico sobre los marcadores de remodelado y la DMO volumétrica.

En varones previamente tratados con TRPT durante 18 meses, la suspensión del tratamiento produce una pérdida de DMO lumbar cercana al 4% en un año, mientras que el tratamiento inmediato con ALN induce en el mismo período una ganancia adicional del 5%. En mujeres osteoporóticas tratadas durante un año con PTH, el tratamiento posterior e inmediato con ALN diario produjo una importante ganancia adicional de DMO que casi duplica la conseguida con PTH.

Sea como fuere, la ausencia de datos sobre fracturas hace que las dudas en cuanto a la eficacia de la asociación de tratamientos antirresortivos y anabólicos no puedan aclararse aún de forma definitiva.

PALABRAS CLAVE: osteoporosis, tratamiento anabólico, tratamientos antirresortivos.

The recent appearance of teriparatide (TRPT) for the anabolic treatment of severe osteoporosis reopens the need to explain some points in relationship with its use associated with antiresorptive drugs.

Osteoporotic women treated with alendronate (ALN) or raloxifene (RLX) maintain their capacity to respond to treatment with TRPT, although those pre-treated with RLX have BMD gains similar to those expected in women without previous treatment, while the response of those pre-treated with ALN is more delayed and limited, although not abolished.

Combined treatment with ALN and PTH (in women) or TRPT (in men) does not have any synergic effect, although the response on the lumbar BMD is greater than that of ALN alone. On the femoral neck, the combined use of ALN reduces the apparent loss of BMD evaluated by DXA. On the contrary, the combined use of ALN lessens the effect of anabolic treatment on the remodeling markers and volumetric BMD.

In men previously treated with TRPT for 18 months, discontinuation of treatment causes loss of lumbar BMD close to 4% in one year, while immediate treatment with ALN induces an additional gain of 5% in the same period. In osteoporotic women treated with PTH for one year, later and immediate treatment with daily ALN causes an important additional gain of BMD that almost doubles that obtained with PTH.

One way or the other, absence of data on fractures makes it impossible to clarify definitively the doubts regarding the efficacy of the association of antiresorptive and anabolic treatments.

KEY WORDS: osteoporosis, anabolic treatment, antiresorptive treatments.

INTRODUCCIÓN

La reciente disponibilidad del primer tratamiento indiscutiblemente anabólico para el tratamiento de la osteoporosis, el fragmento 1-34 de la hormona paratiroidea (PTH) humana obtenida por recombinación genética (teriparatida [TRPT] Forsteo®), hace surgir en los clínicos dedicados a la osteoporosis una serie de importantes cuestiones con aplicabilidad clínica inmediata.

La TRPT, a la dosis aprobada de 20 µg/día por vía subcutánea durante un período de 18 a 20 meses, produce una importante reducción de la tasa de fracturas vertebrales y no vertebrales (65% y 53%, respectivamente) a la vez que incrementa las concentraciones de marcadores de remodelado óseo (MRO) con notables aumentos de la densidad mineral ósea (DMO) axial, especialmente en la columna lumbar (9,7%)¹. Vista la potencia anabólica de este compuesto surgen las siguientes preguntas: ¿La eficacia del tratamiento anabólico está condicionada por el uso previo de antirresortivos? ¿Influye la potencia del antirresortivo?

¿Se reduce la eficacia de los anabólicos por el uso concomitante de antirresortivos?

¿Se mitigan los efectos anabólicos con el tiempo? ¿Debe utilizarse un antirresortivo postratamiento anabólico? ¿Cuál?

En el presente artículo se revisarán los datos disponibles que nos permitan arrojar algo de luz sobre estas cuestiones.

¿LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANABÓLICO ESTÁ CONDICIONADA POR EL USO PREVIO DE ANTIRRESORTIVOS? ¿INFLUYE LA POTENCIA DEL ANTIRRESORTIVO?

DATOS EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

En ratas ooforectomizadas (Ovx), la respuesta a dos meses de tratamiento con TRPT no se influye por el pretratamiento a largo plazo (10 meses) con estrógenos (E₂), alendronato (ALN) o ralo-

Correspondencia: E. Jódar Gimeno. Unidad de Metabolismo Mineral. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avd. Andalucía km 5,4. 28041 Madrid.

Correo electrónico: ejodar.hdoc@salud.madrid.org

xifeno (RLX). Los incrementos medidos del área trabecular tras TRPT fueron: control/TRPT: +105%; E_2 /TRPT: +36%; ALN/TRPT: +113%; RLX/TRPT: +48%. En todos los grupos se produjeron aumentos en la superficie de mineralización, aposición mineral y formación ósea, mejorando las propiedades biomecánicas en todos los grupos².

DATOS EN SERES HUMANOS

Hace unos meses, Ettinger et al³ han publicado los resultados de un estudio prospectivo, abierto, no randomizado, en el que 59 pacientes de entre 60 y 87 años, previamente tratados por un período de 18 a 36 meses con ALN o RLX, recibieron tratamiento con TRPT durante 18 meses. La DMO inicial (*T-score*) fue <-2 en todos los sujetos. En este estudio, el tratamiento previo con ALN frente a RLX originó elevaciones más modestas de MRO, tanto de formación como de resorción, así como menores ganancias de DMO lumbar (+4,1% frente a +10,2%) y femoral (+0,3% frente a +1,8%).

Más recientemente, Farrerons et al⁴ han presentado los resultados preliminares del estudio europeo Eurofors. En este estudio abierto se incluyeron 863 pacientes, tanto sin tratamiento previo como previamente tratados con bifosfonatos, que recibieron TRPT (20 µg/día por vía subcutánea) además de calcio y vitamina D. Las ganancias de DMO lumbar tras 6 meses de tratamiento fueron también menores en los sujetos que recibieron tratamiento previo con bifosfonatos, aunque las diferencias frente a los sujetos sin tratamiento previo fueron menores que en otros estudios.

CONCLUSIONES

Si bien los pacientes tratados previamente con ALN o RLX responden a TRPT, el pretratamiento con antirresortivos potentes reduce el pico alcanzado de MRO y la ganancia de DMO. No obstante, la significación clínica de estos hallazgos es incierta visto el muy bajo tamaño muestral, la ausencia de grupo placebo y de randomización pretratamiento, la corta dura-

ción del ensayo y la ausencia de datos sobre fracturas de estos estudios.

¿SE REDUCE LA EFICACIA DE LOS ANABÓLICOS POR EL USO CONCOMITANTE DE ANTIRRESORTIVOS?

DATOS EN CULTIVOS CELULARES Y ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

En cultivos celulares de estirpe osteoblástica (UMR-106), la resorción mediada por osteoclastos puede verse afectada por PTH e ibandronato (IBN) tanto de forma directa e independiente, como de forma conjunta. La actividad resortiva final dependerá de las concentraciones relativas de PTH e IBN en el tejido óseo⁵.

Los datos en animales de experimentación son mucho más conflictivos. En ratas Ovx el tratamiento concomitante con PTH y E_2 o risedronato (RSN) no aporta beneficios sobre la ganancia de DMO ni sobre la resistencia biomecánica⁶, aunque el cotratamiento con TRPT e incadronato (ICN) no bloquea el efecto de TRPT en el estudio histomorfométrico del fémur⁷. Tanto en ratones como en ovejas el tratamiento concomitante con PTH e ICN o tiludronato (TLN), respectivamente, no parece aportar beneficio sobre la DMO, los MRO o la histomorfometría^{8,9}.

DATOS EN SERES HUMANOS

Recientemente han aparecido diversas publicaciones que han demostrado la ausencia de cualquier tipo de efecto aditivo sobre la DMO o los MRO del tratamiento combinado con anabólicos y antirresortivos. Black et al¹⁰ han estudiado el efecto del tratamiento combinado con PTH (1-84) y ALN sobre 238 mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea (*T-score* ≤ -2,5 o ≤ -2,0 con un factor de riesgo adicional de fractura osteoporótica) randomizadas a recibir tratamiento diario con PTH (1-84) (100 µg; n = 119), alendronato (10 mg; n = 60), o ambos (n = 59) durante 12 meses. La DMO en columna lumbar aumentó en todos los grupos sin existir diferencias significativas entre el grupo tratado con PTH y la terapia combinada con ALN.

Los incrementos de DMO volumétrica (DMOv) integral de columna tampoco mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, aunque el componente trabecular aumentó más del doble en los sujetos tratados con PTH sola. La DMOv en cadera total y zonas trabeculares de cadera tampoco mostró diferencias significativas entre los pacientes tratados con PTH sola o asociada a ALN, aunque sí se detectó una reducción en la DMOv cortical de cadera asociada a un aumento del volumen de hueso cortical en esa localización en las mujeres que sólo recibieron PTH. El marcado aumento de los MRO inducido por la PTH se vio bloqueado por el ALN.

Neer et al¹¹ en un grupo más reducido de mujeres (n = 93) han reportado datos similares en el tratamiento combinado con PTH y ALN, esto es, menores ganancias de DMO lumbar y femoral, menores pérdidas de DMO radial y mayores ganancias de DMO corporal total.

Lindsay et al¹², también en un pequeño grupo (n = 34) de mujeres con osteoporosis densitométrica o con fractura osteoporótica en tratamiento previo con terapia hormonal sustitutiva (THS) durante al menos un año, han demostrado el efecto del tratamiento con TRPT (25 µg/día por vía subcutánea) con ganancias importantes de DMO lumbar (10%-15% en 36 meses) y más modestas en el cuello femoral. Caso de confirmarse, resultan más atractivos aún los datos preliminares de un estudio multicéntrico¹³, en el que 137 mujeres con osteoporosis postmenopáusica sin tratamiento previo recibieron en un ensayo clínico controlado, además de calcio y vitamina D, TRPT sola o asociada a RLX. El cotratamiento con RLX frente a placebo se asoció a menores incrementos de MRO de resorción (-52%, p = 0,01) sin diferencias en el aumento de los MRO de formación. Los incrementos de DMO fueron similares en ambos grupos salvo en la DMO de cadera total, donde la ganancia fue superior entre los que recibieron tratamiento combinado.

Disponemos también de algún trabajo realizado en varones con baja masa ósea. Finkelstein et al¹⁴ estudiaron 83 varones de 46 a 85 años de edad randomizados a tratamiento con PTH (1-84) (40 µg/día por vía subcutánea), ALN (10 mg/día) o am-

bos. Como en el caso de las mujeres con osteoporosis postmenopáusica, los incrementos de DMO lumbar y femoral fueron menores en pacientes en tratamiento combinado frente a los que recibieron PTH sola, aunque mayores que los tratados sólo con ALN. La DMOv trabecular lumbar mostró un comportamiento similar. Sobre la DMO radial y corporal total, el tratamiento combinado con PTH y ALN produjo menores pérdidas y mayores ganancias, respectivamente, que el tratamiento con PTH sola. Los cambios de las concentraciones de fosfatasa alcalina siguieron unos cambios similares a los descritos en mujeres.

CONCLUSIONES

Los pacientes que reciben tratamiento combinado con ALN, RLX o THS junto a PTH (TRPT en el caso de RLX) responden al tratamiento anabólico. El cotratamiento con antirresortivos más potentes reduce el pico observado de MRO y la ganancia de DMO lumbar y femoral, así como la DMOv trabecular, aunque aminora las pérdidas de DMO radial y mejora las ganancias de DMO corporal total. Nuevamente surgen cuestiones en relación con la significación clínica de estos hechos, siendo válidas las mismas limitaciones enumeradas en el epígrafe anterior. En cualquier caso, estos tratamientos combinados producen mayores respuestas de MRO y DXA que el uso aislado de cualquiera de los antirresortivos citados.

¿SE MITIGAN LOS EFECTOS ANABÓLICOS CON EL TIEMPO? ¿DEBE UTILIZARSE UN ANTIRRESORTIVO TRATAMIENTO ANABÓLICO? ¿CUÁL?

DATOS EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Desde hace años se conoce que los efectos anabólicos de PTH y TRPT se pierden de forma precoz en ratas, tras sólo 8 semanas de su suspensión¹⁵. También es conocido que los efectos beneficiosos de PTH o TRPT en ratas se pueden mante-

ner con el tratamiento posterior con bifosfonatos¹⁶.

DATOS EN SERES HUMANOS

Felicia Cosman et al¹⁷ comprobaron el efecto de la administración diaria de TRPT (25 µg, por vía subcutánea) durante tres años y de su suspensión en mujeres con osteoporosis tratadas con THS durante al menos dos años. El efecto de TRPT fue similar al comentado en el apartado anterior, si bien el mantenimiento de THS tras la suspensión de TRPT produjo un mantenimiento de la ganancia obtenida durante los tres años de TRPT. Un trabajo mucho más reciente del mismo grupo, aparecido como resultados preliminares¹⁸, ha investigado el efecto de RLX en un pequeño grupo de mujeres con osteoporosis postmenopáusica (n = 40) tras un ciclo de tratamiento con TRPT, mostrando que el RLX mantiene la mayor parte del efecto anabólico conseguido con TRPT, aunque con una ligera pérdida neta (columna lumbar: -2,6% tras un año de RLX (pico con TRPT + 13,6%); cuello femoral total -1,1% (pico con TRPT + 3,6%).

El empleo de los antirresortivos más poderosos disponibles –los aminobifosfonatos– tras el uso de PTH (a dosis de 50, 75, 100 µg/día por vía subcutánea durante un año) ha sido probado en un grupo de mujeres con osteoporosis postmenopáusica (n = 66). Los incrementos de la DMO conseguidos durante la terapia anabólica (todas las dosis combinadas frente a placebo: +7,1 ± 5,6% [columna lumbar], +0,3 ± 6,2% [cuello femoral] y -2,3 ± 3,3% [corporal total]) no sólo se mantuvieron, sino que se incrementaron tras instaurar tratamiento con ALN (10 mg/día) durante un año más (+13,4 ± 6,4% [columna lumbar], +4,4 ± 7,2% [cuello femoral] y +2,6 ± 3,1% [corporal total]). El tratamiento con ALN también indujo una normalización de las concentraciones de MRO elevados por la terapia anabólica¹⁹.

Dos publicaciones recientes analizan los efectos del tratamiento con bifosfonatos tras el uso de TRPT en varones. En el primero de ellos, Kurland et al²⁰ ponen de manifiesto en un pequeño grupo de varones (n = 21) tras 18 a 30 meses de terapia con TRPT que el tratamiento inmediato con

bifosfonatos (ALN en la inmensa mayoría de los casos) produce una ganancia adicional superior al 5% de la DMO lumbar en un año frente a una pérdida de más del 4% en los no tratados. Además, esa ganancia que puede llegar al 9% tras dos años de bifosfonatos, se pierde parcialmente si el tratamiento se difiere hasta un año después de retirar TRPT.

La segunda publicación²¹ consiste en un seguimiento observacional de 42 meses de pacientes previamente incluidos en un ensayo controlado de los efectos de TRPT en varones. Nuevamente, el empleo de antirresortivos previno la pérdida con incluso una tendencia a mayores ganancias de DMO.

CONCLUSIONES

Los pacientes tratados con antirresortivos tras recibir un ciclo de tratamiento con PTH o TRPT mantienen o aumentan la respuesta sobre la DMO. El inicio precoz post-PTH mejora los resultados sobre la DMO. Nuevamente surgen dudas sobre la significación clínica de estos hallazgos por el bajo tamaño muestral, la corta duración de los ensayos (muchos no controlados) y, especialmente, por la ausencia de datos sobre fracturas. Sea como fuere, la respuesta es mejor que con PTH o TRPT sola, aun siendo difícil interpretar los resultados de la medida de DMO en caso de tratamientos combinados.

COROLARIO

Durante los párrafos previos hemos significado la dificultad de valorar los cambios de marcadores subrogados de fractura (DMO y MRO) en pacientes que reciben tratamiento con anabólicos y antirresortivos ya sea previo, concomitante o posterior. En el momento actual nos encontramos con un paradigma del tratamiento de la osteoporosis con antirresortivos –la mayor capacidad antirresortiva medida por mayores incrementos de DMO y mayores reducciones de MRO suele asociarse a mayor eficacia antifracturaria– junto a un nuevo modelo para el tratamiento con anabólicos –con elevaciones de MRO y DMO axial y reducciones de DMO periférica y

corporal total— de igual o mayor potencia antifracturaria. Es evidente que la conjugación de ambos modelos no es fácil y que, por ende, los cambios de MRO y DMO deben ser valorados con cautela, especialmente mientras no se disponga de datos sobre la prevención de fracturas.

Desde el punto de vista del uso práctico de TRPT y en función de los datos disponibles, el antecedente del tratamiento con antirresortivos más o menos potentes no debe ser contraindicación para la utilización de TRPT, además, caso de indicarse, no parece razonable recomendar ningún período de lavado y tras su uso (limitado por las autoridades regulatorias a 18 meses), pensamos que debe emplearse un antirresortivo potente. Por último, no debemos olvidar que el tratamiento con TRPT ha demostrado tal poder antifracturario, al menos sobre las fracturas vertebrales, que su potencia es independiente del sexo y la edad del paciente, del número y gravedad de las fracturas prevalentes, de la DMO inicial e incluso de la concentración de MRO²¹⁻²³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neer RM, Amodio CD, Zanchetta JR, Prince R. 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.
2. Ma YL, Bryant HU, Zeng Q, Schmidt A, Hoover J, Cole H, et al. New bone formation with teriparatide [Human parathyroid hormone (1-34)] is not retarded by long-term pretreatment with alendronate, estrogen, or raloxifene in ovariectomized rats. *Endocrinology.* 2003;144:2008-15.
3. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on bone mineral density after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res.* 2004;9:745-51.
4. Farrerons J, Eastell R, Minne H, Audran M, Lyritis G, Simoes E, et al. Early BMD response to teriparatide (rhPTH 1-34) in patients with and without prior antiresorptive treatment. Interim results of the EUROFOR study. *J Bone Miner Res.* 2004;19 Suppl 1:98S.
5. Yu X, Scholler J, Foged NT. Interaction between effects of parathyroid hormone and bisphosphonate on regulation of osteoclast activity by the osteoblast-like cell line UMR-106. *Bone.* 1996;19:339-45.
6. Mosekilde L, Sogaard CH, McOsker JE, Wronski TJ. PTH has a more pronounced effect on vertebral bone mass and biomechanical competence than antiresorptive agents (estrogen and bisphosphonate) assessed in sexually mature, ovariectomized rats. *Bone.* 1994;15:401-8.
7. Zhang L, Endo N, Yamamoto N, Tanizawa T, Tahahashi HE. Effects of single and concurrent intermittent administration of human PTH (1-34) and incadronate on cancellous and cortical bone of femoral neck in ovariectomized rats. *Tohoku J Exp Med.* 1998;186:131-41.
8. Kobayashi S, Shimizu T, Mehdi R, Nawata M, Kojima S, Tsut I, et al. Advantages of concurrent use of anabolic and antiresorptive agents over single use of these agents in increasing trabecular bone volume, connectivity and biomechanical competence of rat vertebrae. *Bone.* 1999;25:703-12.
9. Delmas PD, Vergnaud P, Arlot ME, Pastoureau P, Meunier PJ, Nilsson MH. The anabolic effect of human PTH (1-34) on bone formation is blunted when bone resorption is inhibited by the bisphosphonate tiludronate. Is activated resorption a prerequisite for the in vivo effect of PTH on formation in a remodeling system? *Bone.* 1995;16:603-10.
10. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. PTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1207-15.
11. Neer R, Hayes A, Wyland J, Finkelstein J. Effects of parathyroid hormone, alendronate, or both on bone density in osteoporotic postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2004;19:s98.
12. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet.* 1997;350:550-5.
13. Deal C, Omizo M, Schwartz EN, Eriksen EF, Cantor P, Wang J. Raloxifene in combination with teriparatide reduces teriparatide-induced stimulation of bone resorption but not formation in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19 Suppl 1:S44.
14. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1216-26.
15. Yamamoto N, Takahashi HE, Tanizawa T, Fujimoto R, Hara T, Tanaka S. Maintenance of bone mass by physical exercise after discontinuation of intermittent hPTH (1-34) administration. *Bone Miner.* 1993;23:334-42.
16. Ejersted C, Oxlund H, Andreassen TT. Bisphosphonate maintains parathyroid hormone (1-34)-induced cortical bone mass and mechanical strength in old rats. *Calcif Tissue Int.* 1998;62:316-22.
17. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res.* 2001;16:925-31.
18. Cosman F, Nieves J, Barbuto N, Zion M, Lindsay R. Parathyroid hormone added to raloxifene and subsequent maintenance of BMD gain with raloxifene. *J Bone Miner Res.* 2004;19: Suppl 1:S98.
19. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsman AB, Kendler DL, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2129-34.
20. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)]. *Osteoporosis Int.* 2004;15:992-7.
21. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporosis Int.* 2004; Online first.
22. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis *J Bone Miner Res.* 2003;18:18-23.
23. Delmas PD, Licata AA, Crans GG, Chen P, Misurski DA, Wagman, et al. Fracture risk reduction during treatment with teriparatide is independent of pretreatment bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2004;19 Suppl 1:S44.