

促进骨形成药物的研究进展

徐进 荣海钦

随着世界人口的老龄化,原发性骨质疏松症已成为老年人尤其是绝经后妇女常见的全身性骨病,由它所导致的骨折严重地影响了老年人的身心健康和生活质量,也给社会带来沉重的经济负担。因此,有关骨质疏松的基础和临床研究进展也极为迅速。目前治疗骨质疏松症的药物分为以抑制骨吸收为主和以刺激骨形成为主两大类。临床上常用的能有效治疗骨质疏松的药物,如雌激素、选择性雌激素受体调节剂、降钙素、二磷酸盐类等均属于前者,而从理论上讲刺激骨形成的药物更为理想。近年来,关于促进骨形成药物的研究越来越多,先后出现了氟化物、生长激素、胰岛素样生长因子、甲状旁腺激素及甲状旁腺激素相关肽、他汀类等可用于增加骨质合成的药物,并且取得了一些进展。

1 氟化物

氟离子通过促进成骨细胞的有丝分裂使成骨细胞数增加,促进骨的形成,同时氟可以替代羟磷灰石中的 OH 而形成氟磷灰石晶体更能抵抗骨吸收。氟化钠是最早用于治疗绝经后骨质疏松的骨形成促进药,用氟化物治疗骨质疏松已有 40 年的历史。但它却始终未被美国 FDA 批准作为骨质疏松的治疗药物,原因之一是在早期的临床研究发现应用氟化物治疗的患者及骨密度虽然增加,但椎体骨折的发生并不减少。但近年来的临床研究显示,只要剂量适当,氟化物能在提高骨密度的同时降低骨折率。Ringe^[1]、Reginster 等^[2]应用低剂量的另一种氟化物合成物-单氟磷酸盐临床研究就取得了积极的效果,氟离子每天仅 10~20 mg,4 年后骨密度中度增加,而新发的椎骨骨折率明显低于对照组,胃肠道副作用也有所减少。同时,作为一种促进骨形成的药物,它与骨吸收抑制剂的联合应用问题也受到关注,已有多项临床试验表明,氟化物与双磷酸盐类或雌激

素受体调节剂雷诺芬联合应用,在升高骨密度、减少骨折发生率方面明显优于单独用药^[3,4]。目前应用于临床的氟化物,即特乐定,是单氟磷酸谷氨酰胺和钙组成的混合物,其氟离子可以促进成骨细胞形成新骨,钙盐可以使形成的新骨得以矿化,从而恢复丢失的骨量。但该药有一定的副作用,如产生钙化缺陷,因而不适宜长期应用。

2 生长激素

生长激素(GH)影响骨代谢的作用机理一般有直接和间接两种方式,直接方式是指 GH 通过成骨细胞的相关受体发挥作用,间接方式则是指通过促进胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的合成间接发挥作用。研究显示,随着人的衰老,GH 分泌逐渐减少,血中 IGF-1 及 IGF 结合蛋白-3(IGFBP3)的浓度明显低于青年人^[5,6],GH 作为一种潜在的促进骨形成因子开始受到关注。Rosen 等^[7]做了一项包括对 132 名低骨密度的老年人的临床试验,发现给予 rhGH 治疗 1 年后,血清 IGF-1 和骨钙素明显升高,同时反应骨吸收的指标-尿 N 端肽也明显升高,其升高程度相同,说明骨形成与骨吸收是一对偶联因素,rhGH 不仅增加骨形成,同时也激活整个骨转换过程。Gillberg 等^[8]进行了一项为期 3 年的试验观察,分别给予 29 名男性特发性骨质疏松患者持续或间歇性生长激素治疗 2 年后,其腰椎及全身骨密度、骨矿含量均增加,而且这种作用可以持续到治疗后 1 年,甚至更长。关于生长激素对绝经后妇女骨质疏松的治疗作用,Landin-Wilhelmsen 等^[9]进行了至今为止规模最大、时间最长的随机双盲研究。他们把 80 名 50~70 岁绝经后骨质疏松患者随机分为安慰剂组、小剂量生长激素组(1.0 U/d)及大剂量生长激素组(2.5 U/d) 安慰剂组在 18 个月时停止试验,两个生长激素组均持续治疗 3 年并追踪观察了 2 年,所有患者维持原激素替代治疗,并同时给予钙及维生素 D 结果发现,治疗 18 个月时大剂量组患者全身骨矿含量最高 3 年治疗结束时,两个生长激素组的全身及股骨颈骨密度均有明显升高,两组之间无明显差异 停

作者单位:250031 济南,山东省交通医院(徐进) 山东省内分泌代谢病研究所(荣海钦)

通讯作者:徐进,Email xu-jin@21cn.com

止治疗1年后,大剂量组的全身、腰椎及股骨颈的骨矿含量及骨密度仍较安慰剂组有明显升高;治疗结束两年后再次观察时才发现各组骨密度及骨矿含量无明显差异,认为生长激素对骨有滞后的、延长的、剂量依赖性作用,且副作用很少,可以作为促进骨形成药物用于治疗骨质疏松。但生长激素真正应用于临床治疗骨质疏松,仅仅依靠这些小样本试验是远远不够的,还需要大规模临床试验,同时生长激素对骨折发生率的影响、其给药的最佳剂量、频率、安全性以及与骨吸收抑制剂联合应用等具体问题也有待进一步探索。

3 胰岛素样生长因子-1

胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 是生长激素作用于肝脏或其他组织产生,以肝产生为主,骨组织产生居第二位。IGF-1 在局部可以促进软骨细胞及成骨细胞的增殖,并参与骨形成和骨吸收的偶联。成骨细胞分泌的 IGF-1 被结合到骨基质并储存到骨中,在破骨细胞骨吸收时释放 IGF-1 并作用于前体成骨细胞和成骨细胞,使骨不断更新。已有多项研究显示血清或骨骼中 IGF-1 水平与骨密度有相关性^[10-12]。更有两项前瞻性调查研究证实,低 IGF-1 水平者髌部及脊柱骨折的危险性明显增大^[13,14]。这就为 IGF-1 作为骨形成促进剂治疗骨质疏松提供了理论依据。Chiron 等^[15]通过临床试验提出,不同剂量的 IGF-1 对骨形成的作用可能不同。他们对 16 名健康老年妇女给予 28 d 重组人 IGF-1 (rhIG-1) 治疗后发现,高剂量治疗组 ($60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 的骨形成和骨吸收生化标志物均升高,而低剂量治疗组 ($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 仅血清骨钙素和 I 型原胶原羧基端延长肽升高,反应骨吸收的总吡啶啉无明显变化,说明低剂量的 rhIGF-1 可以直接增强成骨细胞功能而最小限度地增加骨吸收。Boonen 等^[16]则做了另一项小样本的随机双盲试验,观察 rhIGF-1 及其结合蛋白的复合物 (rhIGF-1/IGFBP-3) 能否增强 IGF-1 的作用并增加其安全性,对 30 名一侧髌骨骨折的老年妇女分别给予安慰剂及不同剂量 rhIGF-1/IGFBP-3 复合物治疗 2 个月后,安慰剂组股骨骨量及握力明显下降;而治疗组,尤其是大剂量组 ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 骨量无明显丢失,握力明显增加,且患者能耐受,无任何副作用出现。从理论上讲,IGF-1 能更直接地刺激骨形成,避免可能出现的骨骼生长激素抵抗,减少生长激素引起的腕管综合征、糖尿病等副作用,在治疗骨质疏松方面应当比生长激素更有优势。也许这些优点

还未得到人们的普遍认识和确认,关于 IGF-1 的动物和人体试验还相对较少,需要进一步研究证实。

4 甲状旁腺激素及甲状旁腺激素相关肽

甲状旁腺激素 (PTH) 是维持机体钙磷代谢平衡的一种重要的调钙激素,骨骼是其主要的靶器官之一。研究表明,PTH 通过促进成骨祖细胞增生分化、直接抑制成骨细胞凋亡延长成骨作用时间、促进衬里细胞向成骨细胞转化及刺激成骨细胞产生 IGF-1 和转化生长因子 (TGF) 发挥其骨合成效应^[17,18]。PTH 促进骨骼合成代谢作用取决于低剂量及间歇给药方式,而当 PTH 大剂量应用时,一方面引起破骨细胞广泛活化,一方面成骨细胞内特异性转录因子、骨钙素、骨唾液蛋白和 I 型胶原蛋白的表达水平均有不同程度的下调,反映了成骨细胞的功能受到抑制^[19]。关于 PTH 的临床研究很多,其中最大最具代表性的是由 Neer 领导的随机、双盲、对照研究,包括 1637 例绝经后骨质疏松妇女 (骨密度低并有椎骨骨折),随机分为安慰剂、 $20 \mu\text{g/d}$ 和 $40 \mu\text{g/d}$ hPTH1-34 皮下注射 3 组,平均疗程 21 个月。3 组均同时服用元素钙 1000 mg 和维生素 D 400 ~ 1200 IU,结果显示新发椎骨骨折率安慰剂组为 14%,而 $20 \mu\text{g/d}$ 组和 $40 \mu\text{g/d}$ 组则分别仅为 5% 和 4%,与安慰剂组比较,治疗组发生椎骨骨折的相对危险性分别为 0.35、0.31,新发非椎骨骨折安慰剂组为 6%,两治疗组均为 3%;骨密度方面, $20 \mu\text{g/d}$ 和 $40 \mu\text{g/d}$ 治疗组腰椎骨密度与治疗前相比分别增高 9.7% 和 13.7%,髌部及全身骨密度也有不同程度的升高,安慰剂组无明显变化,而以皮质骨为主的桡骨远端骨密度无显著改变;不良反应发生率低,主要有恶心、头痛和头晕。Jiang 等^[21]的研究则显示,TH 对提高松质骨和皮质骨的骨密度及减少骨折发生率同样有效。PTH 不仅对绝经后骨质疏松妇女有效,Orwoll 等^[22]通过对 437 例男性骨质疏松患者给予 hPTH1-34 治疗后发现,hPTH1-34 用于男性骨质疏松的治疗,同样可以明显增加男性骨质疏松患者的脊椎及股骨颈的骨密度。上述资料表明,PTH 可使骨密度增加,再次发生骨折的危险性降低,不良反应较少。2002 年礼来公司生产的特立帕肽 (rhPTH1-34) 已被美国 FDA 批准作为骨质疏松的治疗药物。

作为一种新型的骨形成促进剂,PTH 与骨吸收抑制剂的联合应用问题也引起关注。关于 PTH 与雌激素的联合应用的动物和临床试验开展较早,得到的结论也比较一致。Roe 等^[23]在对 76 名绝经后

妇女的临床试验中发现,接受联合治疗的妇女脊柱和股骨骨密度比单独接受雌激素治疗者分别高 30% 和 11%。因此,PTH(1-34)与雌激素合用作用应当强于二者单独应用,PTH 应当与钙、维生素 D 同时应用,并可以联合激素替代治疗^[24]。目前关于 PTH 与双膦酸盐联合应用的临床试验较多,Finkelstein 等^[25]对 83 名低骨密度男性,Black 等^[26]对 238 名绝经后骨质疏松的妇女分别进行了 PTH 联合阿伦膦酸钠治疗的随机双盲研究。他们把患者随机分为 PTH 组、阿伦膦酸钠组及二者联合治疗组,治疗后得到相同的结论,即阿伦膦酸钠与 PTH 同时应用治疗骨质疏松时,疗效并不强于单独应用;二者的作用不是累加的,相反地双膦酸盐会减弱 PTH 刺激骨形成、增加骨密度的能力。Rittmaster 和 Kurland 等^[27,28]则观察了 PTH 与双膦酸盐先后应用的临床效果,发现骨质疏松患者接受 1~2 年的 PTH 治疗结束后,立即给予阿伦膦酸钠,可以使腰椎骨密度得到持续升高,维持并加强 PTH 的作用。根据目前的研究资料,多数学者认为 PTH 不应与双膦酸盐类药物同时应用,甚至先前用过的双膦酸盐类药物也会减弱 PTH 的骨形成作用。他们建议在 PTH 应用 1 年半到 2 年停用后,再给予双膦酸盐类巩固其作用^[29]。而 PTH 与降钙素等的联合应用问题研究还较少,作用也不确定。因此,尽管 PTH 已经成功地应用于临床治疗骨质疏松症,但还存在些问题,如安全性问题,与骨吸收抑制剂联合用药问题,合理而有效的给药时间,剂量以及药物对皮质骨的确切影响等尚待深入研究。

甲状旁腺激素相关肽(PTHrP)是在研究恶性肿瘤引起的高钙血症机制的过程中被发现的一种多肽类物质,因其氨基末端结构与功能与 PTH 十分相似而得名。研究中发现,PTHrP(1-36)与 PTH(1-34)不仅一级序列同源,三级结构相似,而且能与共同的受体结合,因此提出 PTHrP(1-36)可能与 PTH(1-34)一样能有效促进骨形成。近年来这方面的研究取得了一定进展^[30],已经有动物实验证明它确实可以促进大鼠的骨骼形成^[31],小规模临床试验也正在进行。Plotkin 等^[32]给予 13 名绝经后妇女皮下注射 PTHrP 2 周后,结果反应骨形成的生化指标明显升高,其升高程度与 PTH 治疗 2 周的结果相似;但令人惊奇的是,反应骨吸收的指标却明显下降,这与 PTH 完全不同。他们认为这可能是因为 PTHrP 吸收和清除速度比 PTH 快,因此提出 PTHrP 只选择性地刺激骨形成,不激活甚至降低骨吸收过程,是一种优

于 PTH 的纯粹的骨形成促进剂。最近,Horwitz 等^[33]做了一项为期 3 个月的大剂量 PTHrP 双盲、前瞻性研究,将 16 名健康绝经后妇女随机分为 PTHrP 治疗组(6.56 g/kgd,或 400 g/d)和安慰剂组;所有受试者均给予钙剂及维生素 D 治疗,并继续激素替代治疗;3 个月后 PTHrP 组腰椎骨密度升高 4.7%,血清骨钙素升高,而反应骨吸收的脱氧吡啶啉等无升高,而且大剂量(超过 PTH 10~20 倍)用药对内环境矿物质的稳定没有不良影响,也未出现明显副作用。可以预言,PTHrP 作为一种骨骼合成剂用于治疗骨质疏松具有潜在的临床应用前景,但要真正用于临床还有大量的问题,比如:PTHrP 的作用方式,对其他组织的影响。PTHrP 应用的最佳剂量、用药时间、抗骨折效果、安全性及与骨吸收抑制剂联合应用还需要更深入、大量的研究来解决。

5 他汀类

近年来人们在对 he汀类药物应用过程中发现,它不仅可以调节血脂,还能降低骨折发生率,可能对骨质疏松具有一定的治疗作用。为此,许多专家进行了大量的基础和临床试验。Mundy 等^[34]首先做了一系列实验。他们将 he汀类药物加入到大鼠或人骨细胞中,发现骨形态发生蛋白-2(BMP-2)表达水平明显增加,加入到培养的新生颅骨内孵育 3~7 d 后,发现所有分化阶段的新骨和成骨细胞数目增加 2~3 倍;将辛伐他汀注射到大鼠颅骨皮下组织,共注射 5 和 21 d 后处死大鼠发现骨形成增加约 50%;最后他们给去卵巢大鼠和正常大鼠口服 he汀类药物 35 d 后取其右胫骨、右股骨及腰椎,发现骨小梁增加 39%~94%。此后,又有一些学者就 he汀类刺激骨形成作用进行了大量实验研究也得到了类似的结论^[35,36]。临床研究也逐渐展开,Lupattelli 等^[37]研究了绝经后妇女口服 he汀类药物对骨密度的影响,40 例高胆固醇患者服用斯伐他汀(40 mg/d)2 年后,其腰椎和股骨骨密度较安慰剂组明显升高。研究还发现 he汀类药物在升高骨密度的同时也降低骨折危险性。Chan 等^[38]对美国不同地区年龄超过 60 岁的妇女进行回顾性的调查发现:服用 he汀类药物超过 2 年(928 例)较未服用者(2747 例)非病理性骨折的危险性降低约一半。Paseo 等^[39]对美国某一社区 1375 名妇女的调查则显示:在控制了年龄、体重、生活方式等影响因素后,服用 he汀类药物的妇女较未服用者股骨颈骨密度增加 3%,股骨颈、脊柱及全身骨折的危险性降低 60%。Reinmar 等^[40]则在丹麦进行了

包括 6660 名髌骨骨折和 33247 名健康者在内的更大规模的调查,认为他汀类药物治疗与降低髌骨骨折的危险性有关。但也有学者持完全相反的观点^[41,42]。总之,虽然有大量的实验和临床回顾性调查证实他汀类药物可以刺激成骨细胞分化,促进骨形成,增加骨密度,减少骨折危险,可能是具有潜能的促进骨形成的药物;但是目前还缺乏大样本随机对照的前瞻性临床研究。同时,他汀类药物首先在肝脏进行代谢,在活体上只有很少量进入骨细胞,还需在现行的药代动力学上加以调整以增强其促进骨形成的作用,而不削弱其他有益的作用。因此,他汀类药物要真正用于临床治疗骨质疏松症需要更深入的研究。

在上述促进骨形成药物中,PTH 是唯一通过美国 FDA 批准作为骨质疏松的治疗药物,也是经临床研究证实最有希望的骨形成促进剂。除此之外,还有一些正在开发的药物,如护骨素、成骨生长肽、雄激素、骨髓基质干细胞治疗等也正在研究之中。我们相信随着对骨质疏松症认识的不断加深,骨形成促进剂将越来越引起专家学者的重视,并且会有广阔的开发应用前景。

【参 考 文 献】

- [1] Ringe JD, Kipshoyen C, Coster A, et al. Therapy of established postmenopausal osteoporosis with monofluorophosphate plus calcium: dose related effects on bone density and fracture rate. *Osteoporos Int*, 1999, 9: 171-178.
- [2] Reginster JY, Meuniers I, Zegels B, et al. The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium in postmenopausal women with moderate osteoporosis: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*, 1998, 129: 1-8.
- [3] Reginster JY, Felsenberg D, Pavo I, et al. Effect of raloxifene combined with monofluorophosphate as compared with monofluorophosphate alone in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, controlled trial. *Osteoporos Int*, 2003, 14: 741-749.
- [4] Morabito N, Gaudio A, Lasco A, et al. Three-year effectiveness of intravenous pamidronate versus pamidronate plus slow-release sodium fluoride for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2003, 14: 500-506.
- [5] Kasukawa Y, Miyakoshi N, Mohan S. The anabolic effects of GH/IGF system on bone. *Curr Pharm Des*, 2004, 10: 2577-2592.
- [6] Biller BMK, Sessimo G, Baum HBA, et al. Withdrawal of long-term physiological GH administration. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 970-976.
- [7] Rosen CJ, Fries J, MacLean D, et al. The RIGHT Study: a randomized placebo controlled trial of recombinant human growth hormone in frail elderly: dose response effects on bone mass and bone turnover. *J Bone Miner Res*, 1999, 14: S208.
- [8] Gillberg P, Mallmin H, Petren-Mallmin M, et al. Two years of treatment with recombinant human growth hormone increases bone mineral density in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 4900-4906.
- [9] Landin-Wilhelmsen K, Nilsson A, Bosneus I, et al. Growth hormone increases bone mineral content in postmenopausal osteoporosis: a randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 393-405.
- [10] Donahue LR, Rosen CJ. IGFs and bone. The osteoporosis connection revisited. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1998, 219: 1-7.
- [11] Boonen S, Aerssens J, Dequeker J, et al. Age-associated decline in human femoral neck cortical and trabecular content of insulin-like growth factor I: potential implications for age-related osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1997, 61: 173-178.
- [12] Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Int*, 2002, 110: 771-781.
- [13] Bauer DC, Rosen C, Cauley J, et al. Low serum IGF-I but not IGFBP-3 predicts hip and spine fracture: the study of osteoporotic fracture. *J Bone Miner Res*, 1998, 23: S561.
- [14] Rosen CJ, Pollak MF. IGF-I and aging: a new perspective for a new century. *Trends Endocrinol Metab*, 1999, 10: 136-142.
- [15] Ghiron L, Thompson J, Halloway L, et al. Effects of rhGH and IGF-I on bone turnover in elderly women. *J Bone Miner Res*, 1995, 10: 1844-1852.
- [16] Boonen S, Rosen C, Bouillon R, et al. Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-I/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 1593-1599.
- [17] Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Inv*, 1999, 104: 439-446.
- [18] Billiard J, Grewal SS, Lukaesko L, et al. Hormonal control of insulin-like growth factor I gene transcription in human osteoblasts: dual actions of cAMP-dependent protein kinase on CCAAT/enhancer-binding protein delta. *J Biol Chem*, 2001, 276: 31238-31246.
- [19] Ma YL, Cain RL, Halladay DL, et al. Catabolic effects of continuous human PTH(1-38) *in vivo* is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology*, 2001, 142: 4047-4054.
- [20] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effects of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1434-1441.
- [21] Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone(1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 1932-1941.
- [22] Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 9-17.

- [23] Roe EB, Sanchez SD, Puerto AG, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with human PTH(1-34) and estrogen. Proc of the 81st Annual Meet of The Endocrine Soc, 1999, 59.
- [24] Brixen KT, Christensen PM, Ejersted C, et al. Teriparatide (biosynthetic human parathyroid hormone 1-34): a new paradigm in the treatment of osteoporosis. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2004, 94: 260-270.
- [25] Finkelstein JS, Hunzelman JL, Wyland JJ, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. N Engl J Med, 2003, 349: 1216-1226.
- [26] Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 2003, 349: 1207-1215.
- [27] Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with PTH followed by alendronate. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85: 2129-2134.
- [28] Kudrinsky ES, Heller SL, Diamond B, et al. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)]. Osteoporos Int, 2004 [Epub ahead of print].
- [29] Dobnig H. A review of teriparatide and its clinical efficacy in the treatment of osteoporosis. Expert Opin Pharmacother, 2004, 5: 1153-1162.
- [30] Philbrick WM. Parathyroid hormone-related protein is a developmental regulatory molecule. Eur J Oral Sci, 1998, 106 (Suppl): 32-37.
- [31] Stewart AF, Cain RL, Burr DB, et al. Six month daily administration of PTH and PTHrP peptides to adult ovariectomized rats markedly enhances bone mass and biomechanics: a comparison of human PTH (1-34), PTHrP (1-36) and SDZ-PTH-893. J Bone Miner Res, 2000, 15: 1517-1525.
- [32] Plotkin H, Gundberg C, Mitnick M, et al. Dissociation of bone formation from resorption during two-week treatment with hPTHrP (1-36) in humans: potential as an anabolic therapy for osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 2786-2791.
- [33] Herwitz MJ, Tedesco MB, Gundberg C, et al. Short-Term, High-Dose Parathyroid Hormone-Related Protein as a Skeletal Anabolic Agent for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88: 569-575.
- [34] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins. Science, 1999, 286: 1946-1949.
- [35] Oxlund H, Dalstra M, Andreassen TT. Statin given perorally to adult rats increases cancellous bone mass and compressive strength. Calcif Tissue Int, 2001, 69: 299-304.
- [36] Maeda T, Matsunuma A, Kurahashi I, et al. Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. J Cell Biochem, 2004, 92: 458-457.
- [37] Lupatelli G, Semponi AM, Vando G, et al. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. Metabolism, 2004, 53: 744-748.
- [38] Chan KA, Andrade SE, Boles M, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. Lancet, 2000, 355: 2185-2188.
- [39] Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, et al. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: geelong osteoporosis study. Arch Intern Med, 2002, 162: 537-540.
- [40] Rejnmark L, Olsen ML, Johnson SP, et al. Hip fracture risk in statin users-a population-based danish case-control study. Osteoporos Int, 2004, 15: 452-458.
- [41] Sirola J, Sirola J, Honkanen R, et al. Relation of statin use and bone loss: a prospective population-based cohort study in early postmenopausal women. Osteoporos Int, 2002, 13: 537-541.
- [42] Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, et al. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. J Bone Miner Res, 2004, 19: 737-744.