

پاراتورمون نوترکیب و پوکی استخوان: مقاله مروری

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۵/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۶/۱۵

چکیده

باقر لاریجانی*

اشرف علی مددی

مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه جلال آل احمد، بیمارستان شریعی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم
تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۳۷

email: emrc@tums.ac.ir

استئوپروز بیماری است که با کاهش توده استخوانی و از بین رفتن ساختار آن مشخص می‌شود. درمان ایده‌آل در این بیماران بر کاهش ریسک بروز شکستگی و در عین حال طبیعی نمودن توده و ساختار استخوانی استوار می‌باشد. هورمون پاراتیروئید (PTH) و آنالوگ اصلی آن تریپاراتید (هورمون پاراتیروئید نوترکیب انسانی) (rhPTH [1-34]) کلاس جدیدی از داروهای آنابولیک هستند که با توجه به اثرات بالقوه‌شان در تسریع ترمیم شکستگی‌ها با افزایش تشکیل استخوان برای درمان استئوپروز شدید به کار برده می‌شوند. این مطالعه مروری سعی می‌شود تاریخچه، انواع، اثرات آنابولیک و کاتابولیک، عوارض، موارد مصرف و منع مصرف این هورمون را مورد بررسی قرار دهد.

کلمات کلیدی: هورمون پاراتیروئید نوترکیب انسانی، استئوپروز، هورمون پاراتیروئید، توده استخوانی، درمان.

تا حدی از ثقل آن بکاهد. درمان ایده‌آل در این بیماران بر کاهش ریسک بروز شکستگی و در عین حال طبیعی نمودن توده و ساختار استخوانی استوار می‌باشد. داروهای مختلفی مانند استروژن و پروژسترون، بیس فسفونات‌ها (ایتیدرونات، رزیدرونات، آندرونات)، رالوکسیفن، کلسیم و ویتامین-د و کلسی تونین با هدف کاهش تعداد، فعالیت و طول عمر استئوکلاست‌ها باز جذب استخوانی را کاهش داده و بدین ترتیب به‌طور غیرمستقیم با افزایش تشکیل استخوان و کاهش ریسک شکستگی در این بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند.^{۹-۷} سدیم فلوراید نیز با وجود داشتن خواص آنابولیک در استخوان‌ها نتوانسته در مطالعات بالینی از شکستگی استخوان‌ها جلوگیری نماید، چرا که به‌نظر می‌رسد استخوانی که به‌دنبال مصرف این دارو ایجاد می‌گردد ساختاری غیر طبیعی دارد.^۱ هورمون پاراتیروئید (PTH) و آنالوگ اصلی آن تریپاراتید (هورمون پاراتیروئید نوترکیب انسانی) (rhPTH [1-34]) کلاس جدیدی از داروهای آنابولیک هستند که برای درمان استئوپروز شدید استخوانی به کار برده می‌شوند.^{۱۱-۱۳} این داروها به‌خصوص برای اثرات بالقوه‌شان در تسریع ترمیم شکستگی‌ها با افزایش تشکیل استخوان شناخته شده‌اند.^{۱۴-۱۳} به‌عبارت دیگر در حالی که کاهش بازجذب استخوانی هدف اصلی استفاده از بیس فسفونات‌ها و سایر داروهای ضد جذب (Antiresorptive) بوده، هورمون پاراتیروئید اثر خود را با افزایش

استئوپروز (Osteoporosis) بیماری است که با کاهش توده استخوانی و از بین رفتن ساختار آن مشخص می‌شود، شرایطی که به کاهش قوای استخوانی و افزایش احتمال بروز شکستگی در آن‌ها منجر می‌گردد.^{۱۵} از بین رفتن تعادل در بازسازی (Remodeling) استخوانی به‌صورت افزایش بازجذب و کاهش تشکیل از مهم‌ترین عوامل ایجادکننده این بیماری می‌باشند. این بیماری حدود ۲۰۰ میلیون نفر را در سراسر جهان گرفتار کرده است و شیوع آن در زنان سفید پوست بالای ۳۰ سال حدود ۳۰٪ تخمین زده می‌شود.^۳ در مطالعه جامعی که توسط دانشگاه علوم پزشکی تهران بر روی افراد سالم ساکن در شهر تهران انجام شد، شیوع استئوپروز در رده سنی ۶۹-۶۰ سال در زنان ۳۲/۴٪ و در مردان ۹/۴٪ نشان داده شده است.^۴ در بررسی دیگری که در ایران انجام گرفته است، دکتر ابوالحسنی نشان داد که مجموع سال‌های از دست رفته ناشی از استئوپروز در جمعیت ایران در سال ۱۳۸۰ معادل ۳۶۰۲۶ بوده که ۱۸۷۵۷ سال آن متعلق به آقایان و ۱۷۲۷۰ سال آن متعلق به خانم‌ها می‌باشد.^۵ استئوپروز سالانه منجر به ۱/۳ میلیون شکستگی تنها در ایالات متحده شده و هزینه سالانه مراقبت‌های بهداشتی و از کارافتادگی ناشی از استئوپروز در این کشور نزدیک به ۱۴ میلیارد دلار است.^۶ شیوع بیماری پوکی استخوان و بار سنگین انسانی و مالی تحمیل شده از سوی آن بر جوامع بشری پژوهشگران را ترغیب به ابداع دارویی نموده است که

۱۹۵۰-۱۹۲۷ پی بردن به اهمیت پاتوفیزیولوژی افزایش یا کاهش هورمون تحت عنوان هایپر یا هایپوپاراتیرویدیسم

۱۹۲۹ رایه پارادوکس افزایش توده استخوانی در موش‌ها به دنبال استفاده از هورمون پاراتیروئید توسط Bauer^{۲۲}

۱۹۳۲ تایید نظریه Bauer^{۱۹}

۱۹۷۲-۱۹۶۵ جداسازی هورمون پاراتیروئید خالص

۱۹۷۰ اثبات اثرات آنابولیک هورمون بر استخوان‌ها در حیوانات، آغاز مطالعات بالینی جهت بررسی نقش آن در درمان استئوپروز در انسان

۱۹۷۵ پیشرفت سریع در تکمیل روش‌های دقیق ارزیابی توده استخوانی

۱۹۹۰ کلونیزاسیون گیرنده هورمون پاراتیروئید، شناخت عملکرد هورمون در سطح مولکولی به خصوص در شرایط بعد از جراحی، پی بردن به عدم توان هورمون تلخیص شده در رفع هیپوکالسمی و هایپر فسفاتمی ناشی از هیپوپاراتیروئیدی به دلیل نیمه عمر کوتاه آن

۲۰۰۱ اثبات کفایت هورمون در افزایش توده استخوانی و جلوگیری از شکستگی‌ها در مطالعات بالینی

۲۰۰۲ تایید درمان استئوپروز با این هورمون توسط FDA

اثرات آنابولیک و کاتابولیک پاراتورمون: هورمون پاراتیروئید انسانی یک پپتید ۸۴- آمینواسیدی می‌باشد که نقش محوری در حفظ و نگهداری سطوح کلسیم و تعادل آن در پستانداران ایفا می‌نماید.^{۲۰،۲۳}

مطالعات اولیه بر روی هورمون پاراتیروئید خالص (hPTH [1-84]) نشان دادند که فعالیت بیولوژیک این هورمون در قسمت N-terminal آن قرار دارد.^{۲۴} هورمون پاراتیروئید اولین داروی ضد شکستگی است که اثر خود را با افزایش تعداد و فعالیت استئوبلاست‌ها اعمال می‌کند. مطالعات بالینی که تاکنون در این زمینه انجام شده نشان داده‌اند که مصرف مقطعی هورمون پاراتیروئید، که برای اولین بار در ۱۹۸۰ توسط Reeve شناسایی شد، مقاومت استخوانی را به واسطه افزایش توده استخوانی و بهبودی ساختار آن افزایش می‌دهد.^{۲۵-۲۷} مکانیسم عملکرد هورمون پاراتیروئید در سطح سلولی با سایر داروها متفاوت است. داروهایی که تحت عنوان داروهای ضد بازسازی (Antiremodeling agents) شناخته می‌شوند، ابتدا عمل خود را با مهار بازجذب و سپس با مهار تشکیل که در بیشتر موارد با بازجذب همزمان می‌باشد آغاز می‌کنند.^{۲۸-۳۰} این داروها اثر خود را در استخوان اسفنجی با کاهش بازسازی و بهبود تراکم استخوانی از طریق کاهش فضای مورد بازسازی و حفرات بازجذب (به عنوان جمع کننده‌های

تولید استخوان بروز می‌دهد.^{۱۷،۱۸،۱۹} خواص آنابولیک هورمون پاراتیروئید بر روی استخوان از سال ۱۹۳۲ شناخته شد.^{۱۹} با این وجود، ساختن هورمون سنتتیک تا سال ۱۹۷۴ به تعویق افتاد. مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از هورمون پاراتیروئید و برخی از مشتقات آن توده و ساختار استخوانی را بهبود می‌بخشد.^{۱۴،۱۸} به عبارت دیگر استفاده از این دارو نه تنها پوکی استخوان را درمان می‌کند، بلکه باعث حفظ توده استخوانی به خصوص در استخوان‌های تراپیکولار، افزایش قدرت استخوانی و مهم‌تر از همه کاهش خطر شکستگی می‌شود.^{۲۰،۲۱} هدف پاراتیروئید و اثر آن در درمان بیماری پوکی استخوان، می‌باشد. با هدف بررسی مروری مطالعاتی که در زمینه هورمون پاراتیروئید و اثرات آن در درمان استئوپروز انجام شده است، همه مقالاتی که در این زمینه در ۱۰ سال گذشته به زبان‌های فارسی و انگلیسی در Database های PubMed، Embase، The Cochrane Central Register of Controlled انتشار یافته بود، بررسی شد. برای انجام این جستجو از ترکیب کلمات کلیدی هورمون پاراتیروئید، هورمون پاراتیروئید نو ترکیب انسانی و هورمون پاراتورمون با استئوپروز، توده استخوانی و درمان استفاده گردید. از میان مطالعات به دست آمده آن‌هایی که به بررسی تاثیر هورمون پاراتیروئید و هورمون پاراتیروئید نو ترکیب انسانی بر روی توده استخوانی نمونه‌های انسان پرداخته بود، انتخاب گردید. مطالعات گروه‌های خاص خصوصاً افراد با بیماری‌های غیر مرتبط با پوکی استخوان صورت گرفته بود از لیست خارج گردید. بدین ترتیب حدود ۱۱۰ مطالعه در این مرور وارد گردید. هورمون پاراتورمون:

تعریف و تاریخچه: هورمون پاراتیروئید درمانی جدید برای بیماران مبتلا به استئوپروز می‌باشد. این درمان آنابولیک با تغییر مدلینگ و بازسازی استخوانی به عنوان روشی نوین در کاهش احتمال شکستگی در مبتلایان به پوکی شدید استخوان شناخته شده است. سیر تحولاتی که از شناختن غده پاراتیروئید تا استفاده از هورمون پاراتورمون به عنوان دارویی موثر برای درمان رخ داده، به شرح ذیل می‌باشد:^{۲۰}

۱۹۰۰-۱۸۵۰ کشف غده پاراتیروئید به عنوان عضوی جدا از تیروئید با عملکرد ناشناخته

۱۹۲۵-۱۹۰۰ تشخیص بروز تشنج به دنبال پاراتیروئیدکتومی

۱۹۲۵ کشف نقش ترشح غده در تنظیم سطح کلسیم پلاسما

ساخت و ساز استخوان و پی‌گیری اثر آنابولیک PTH استفاده شده است، چراکه این شناسه بیشترین نسبت Signal به Noise را در مطالعه Fracture Prevention Trial داشته است.^{۴۶،۴۷} تغییرات بزرگ‌تر کوتاه مدت در شناسه‌های واگردش استخوان با PTH درمانی، توام با افزایش بیشتر در BMD ستون فقرات در زنان پس از منوپوز بوده است. این شناسه‌ها در طی درمان می‌توانند به‌عنوان جانشین BMD در ارزیابی نتیجه درمان محسوب شوند با این تفاوت که امکان این ارزیابی را در زمانی نزدیک‌تر (۳-۶ ماه در مقایسه با ۱۸-۱۲ ماه) فراهم می‌سازند.^{۴۶} این شاخص‌ها در سال دوم درمان به مقادیر پایه خود بر می‌گردند.^{۳۶،۳۷،۳۸} اثرات این هورمون در پیشگیری از شکستگی به سطوح اولیه این شاخص‌ها وابسته نمی‌باشد.^{۲۱،۲۵،۴۸}

پاراتورمون و تراکم استخوان: با استفاده متناوب از هورمون پاراتیروئید افزایش توده استخوانی هم در استخوان کورتیکال و هم تراکولار پدید می‌آید،^{۱۲،۲۱} اما به‌نظر می‌رسد که این اثر در استخوان‌های تراکولار واضح‌تر می‌باشد.^{۴۹-۵۱} هورمون پاراتیروئید در تراکم استخوان کورتیکال مچ دست اثرات قابل ملاحظه‌ای ندارد. این هورمون با بهبودی کیفیت استخوان منجر به کاهش احتمال شکستگی-های مهره‌ای و غیرمهره‌ای می‌گردد.^{۳۹،۵۰،۵۲} پس از ۱۸ ماه مصرف اگزورژن این هورمون احتمال شکستگی مهره‌ای تا ۶۵٪ و شکستگی غیر مهره‌ای ۵۰٪ کاهش می‌یابد.^{۲۲،۲۵،۵۳} افزایش ۱۵-۱۰٪ تراکم استخوان در کاهش میزان شکستگی نقش دارد.^{۴۹،۵۴،۵۵}

اثرات هورمون پاراتیروئید وابسته به دوز است و در مقایسه با آلدرونا، افزایش دوز اثرات آن را تقویت می‌کند.^{۱۲،۳۹،۵۶} مصرف دوزهای بالاتر این دارو، اثرات ضد شکستگی آن را افزایش نمی‌دهد.^{۱۱} اثربخشی هورمون پاراتیروئید در افزایش تراکم استخوان تحت تاثیر جنسیت قرار نمی‌گیرد و زنان یائسه و مردان تحت‌درمان به‌طور مشابه از اثرات درمانی آن سود می‌برند؛ به‌نظر می‌رسد که بعد از قطع دارو، سرعت افت تراکم استخوانی در خانم‌ها سریع‌تر از آقایان باشد.^{۲۷،۵۷} در سه ماه اول استفاده از هورمون تشکیل استخوان بر بازجذب آن برتری داشته و در درازمدت تعادل بین آن‌ها به‌وجود می‌آید؛ به‌همین دلیل بیشتر افزایش تراکم استخوانی در ماه‌های اول اتفاق می‌افتد. این در حالی است که اثرات ضد شکستگی دارو در ماه‌های بعد بروز می‌کند.^{۳۰،۳۱،۳۲} برخلاف بیس فسفونات‌ها که اثرات آن‌ها برای سال‌ها بعد از قطع مصرف دارو باقی می‌ماند، تغییرات تراکم استخوانی بعد

استرس مکانیکی)، و حفظ ساختار آن، و در استخوان کورتیکال با افزایش تراکم استخوانی و کاهش حفرات اعمال می‌کند.^{۳۱-۳۳} بالعکس پاراتورمون عمل خود را با تحریک تشکیل استخوان از طریق افزایش سرعت بازسازی انجام می‌دهد. تحت اثر پاراتورمون خارجی، ضخامت Osteon‌ها یا استخوان‌هایی که در هر واحد بازسازی ذخیره می‌شوند افزایش می‌یابد.^{۳۴،۳۵،۳۶} این افزایش در سرعت بازسازی و همچنین میزان استخوان در هر کدام از واحدهای بازسازی، باعث افزایش پیشرونده بافت استخوانی به‌صورت افزایش ضخامت بافت تراکولار می‌شود.^{۳۴} علاوه بر افزایش واحدهای بازسازی، استفاده از تریپاراتید ضخامت و اتصالات میان بافت تراکولار را نیز افزایش می‌دهد.^{۳۶،۳۷} این خاصیت در بیس فسفونات‌ها که در آن‌ها ساختار تراکولار حفظ شده و تغییر نمی‌یابد وجود ندارد.^{۳۷} برخی مطالعات بر این باورند که افزایش بافت اسفنجی به‌دنبال مصرف این دارو با تحلیل استخوان کورتیکال به‌دست می‌آید ولی این موضوع ثابت نشده است.^{۳۸،۳۹،۴۰} بدین ترتیب هورمون پاراتیروئید اثر مشخصی بر اندازه استخوان داشته و می‌تواند کاهش بافت استخوانی ناشی از افزایش سن را جبران نماید.^{۴۰،۴۱} تغییراتی که توسط پاراتورمون ایجاد می‌شود در قسمت‌های مختلف اسکلت استخوانی متفاوت بوده و خصوصاً در استخوان کورتیکال با تفاوت در تحمل وزن مرتبط می‌باشد.

پاراتورمون و شناسه‌های واگردش استخوان (Bone turnover Biomarkers): اثرات استفاده از این دارو در ۲۸ روز اول استفاده از آن آغاز می‌شود.^{۱۲،۴۲،۴۳} افزایش در شاخص (مارکر)‌های تولید [آلکالین فسفاتاز استخوانی، (P1NP) N-terminal procollagen 1، C-terminal procollagen 1 (C1NP)، استئوکلسین سرم] و جذب استخوان [N-terminal cross-linking tellopeptide (NTX) ادراری، C-terminal cross-linking tellopeptide ادرار و (CTX) سرم] در ۱۰۰٪ افراد تحت درمان مشاهده شده است.^{۳۸،۳۹،۴۰} درمان متناوب با PTH واگردش استخوان را افزایش می‌دهد و تعادل مثبت ساخت و ساز استخوان، نسبت به جذب آن ایجاد می‌کند. بین افزایش زودرس در شناسه‌های بیوشیمیایی واگردش استخوان و پاسخ بعدی افزایش تراکم استخوان (BMD) به درمان روزانه PTH، ارتباط مثبتی یافت شده است.^{۴۴} افزایش زودرس در P1NP و PICP بهترین پیش‌گویی‌کننده پاسخ BMD به PTH در چندین مطالعه بوده است.^{۴۵،۴۶،۴۷} در اکثر مطالعات از P1NP به‌عنوان شناسه انتخابی

مهراهی در خانم‌های یائسه مبتلا به استئوپروز و دارای سابقه شکستگی قبلی به علت بیماری می‌باشند؛ این تاثیر با تعداد شکستگی‌های قبلی در این بیماران رابطه‌ای ندارد.^{۱۱،۵۰،۵۶} مطالعات متعددی اثر بخشی پاراتورمون را در مردان نشان داده و بیان نموده‌اند که خاصیت ضد شکستگی دارو در زنان و مردان مشابه می‌باشد.^{۱۲،۲۹،۳۳}

۲- بیماران (خانم‌های یائسه و مردان) با دانسیته استخوانی بسیار پایین. تسریع در افزایش دانسیته استخوانی به دنبال مصرف تریپاراتید، این دارو را درمانی مناسب برای بیماران با دانسیته استخوانی بسیار پایین (T scores کمتر از ۳/۵ در غیاب شکستگی و یا کمتر از ۲/۵ در حضور شکستگی) نموده است. در بعضی مطالعات نشان داده شده که این دارو نسبت به بیس فسفونات‌ها در جلوگیری از شکستگی برتری نداشته و با توجه به قیمت بالایشان توصیه نشده‌اند.^{۳۹}

۳- بیمارانی که به داروهای ضد جذب استخوان (Antiresorptive) موجود پاسخ مناسب را نداده‌اند و یا برای استفاده از آن‌ها کنترا-اندیکاسیون دارند (آشالازی، اسکلوودرمی مری، تنگی مری). عدم تحمل بیس فسفونات‌ها به علت حساسیت دستگاه گوارش فوقانی یکی از اندیکاسیون‌های مهم استفاده از هورمون پاراتیروئید می‌باشد. بروز شکستگی در حین استفاده از بیس فسفونات‌ها به عنوان اندیکاسیون استفاده از این دارو محسوب نمی‌شود، چراکه هیچ دارویی نمی‌تواند ریسک شکستگی را به صفر کاهش دهد.

۴- بیمارانی که به جهت استفاده طولانی از گلوکورتیکوئیدها دچار استئوپروز شده‌اند.^{۲۵}

ممنوعیت‌های درمان با پاراتورمون: بیشتر مطالعات موجود بر روی زنان یائسه و مردان بالای ۵۰ سال انجام شده ولی به نظر نمی‌رسد هیچ محدودیت سنی برای استفاده از تریپاراتید یا پاراتورمون خالص وجود داشته باشد؛ هرچند که استفاده از این داروها برای زنان و مردان جوان‌تر با دانسیته استخوانی پایین به عنوان تنها اختلال موجود توصیه نمی‌شود. در مطالعه‌ای در زنان غیر یائسه، پاراتورمون موجب ۲/۱ درصد افزایش تراکم استخوانی مهره‌های کمری شده است.^{۷۷}

درباره مضرات استفاده از این داروها در زنان حامله اطلاعات زیادی در دست نمی‌باشد ولی استفاده از هورمون پاراتیروئید در زنان در سنین باروری توصیه نمی‌شود. همچنین استفاده از این دارو برای مدت طولانی‌تر از دو سال پیشنهاد نمی‌شود چراکه مطالعات قبلی روی موش‌ها از سرطان‌زایی این دارو در استفاده‌های طولانی مدت

از دوره ۱۸ ماهه مصرف پاراتورمون شروع به کاهش می‌نماید.^{۱۱،۵۱،۵۸} پاراتورمون نوترکیب و اشکال مختلف آن: در پلی‌پپتید کامل پاراتورمون (Intact PTH [1-84])، بخش آمینوترمینال آن است که فعالیت بیولوژیک هورمون را بر عهده دارد. بر این اساس، اشکال گوناگون [PTH [1-31]، PTH [1-34] و PTH [1-38]] دارای اثرات آنابولیک مشابه PTH [1-84] بر روی استخوان‌ها می‌باشند. لکن این اثرات در هورمون‌های کوتاه‌تر دیده نمی‌شود.^{۲۴،۵۹،۶۰}

- teriparatida یا human recombinant PTH [1-34] آنالوگ بیوسنتتیک PTH می‌باشد.^{۱۴،۱۶،۶۲} این هورمون از موثرترین درمان‌های استئوپروز بوده و تنها آنالوگی از پاراتورمون می‌باشد که مصرف آن با کاهش شکستگی‌های غیرمهراهی همراه است.^{۲۹،۳۳،۶۴} طول عمر این دارو در تزریق زیرجلدی حدود ۷۵ دقیقه و در تزریق وریدی ۱۰ دقیقه می‌باشد.^{۶۵} این هورمون در کبد و کلیه‌ها متابولیزه می‌شود.^{۶۶،۶۷}

- PTH [1-31] نوترکیب: قدرت بیولوژیک این دارو نیز همانند تریپاراتید با هورمون پاراتیروئید مشابه می‌باشد.^{۲۵}

- PTH [1-84] نوترکیب: مصرف روزانه ۱۰۰ μg از این شکل جدید نوترکیب، با افزایش تراکم استخوان و کاهش قابل ملاحظه در احتمال بروز شکستگی مهره‌ای در بیماران استئوپروتیک همراه می‌باشد.^{۳۳}

- پاراتورمون [7-84] از شکسته شدن PTH [1-84] به دست آمده و بازجذب استخوانی به دنبال مصرف PTH [7-84] مهار می‌شود.^{۲۶}

- PTH-related protein (PTHrP) یا hPTHrP-[1-36] همولوگ PTH بوده و همانند این هورمون، و با همان قدرت، فعالیت خود را از طریق گیرنده PTH-1 بر روی استئوبلاست‌ها و سلول‌های استرومایی مغز استخوان اعمال می‌کند.^{۶۸-۷۰} مطالعات متعددی نشان داده‌اند که مصرف دوزهای بالای این دارو به صورت زیرجلدی برای سه ماه با افزایش دانسیته استخوانی در خانم‌های یائسه همراه می‌باشد.^{۷۱} اثرات جذبی این دارو نسبت به هورمون PTH کمتر بوده و به همین دلیل استفاده از این دارو با عوارض جانبی کمتری همراه می‌باشد.^{۶۶،۷۲،۷۳}

افراد کاندید درمان با پاراتورمون: هزینه بالا، نحوه استفاده (تزریق زیرجلدی) و نگرانی از عوارض طولانی‌مدت از عواملی هستند که مصرف هورمون پاراتیروئید را محدود نموده است. افرادی که کاندید درمان با تریپاراتید هستند در چهار گروه تقسیم می‌شوند:^{۲۵،۷۴،۷۵}

۱- بیماران با سابقه شکستگی ناشی از استئوپروز. مطالعات موجود موید نقش این دارو در کاهش ریسک شکستگی‌های مهره‌ای و غیر

طبیعی نمی‌باشد.^{۱۱۳} شیوع سردرد و گیجی در بیمارانی که [1-PTH] 84 را به‌تنهایی و یا توأم با آلدروونات دریافت نموده بودند نسبت به کسانی که تحت درمان با آلدروونات به‌تنهایی بودند بیشتر بود.^{۱۱۳} افزایش سطوح خونی اسید اوریک و بروز نقرس حاد در افرادی که با تریپاراتید و یا هورمون پاراتیروئید خالص درمان شده بودند، نیز گزارش گردیده است.^{۱۱۳} در برخی از مطالعات بروز کم‌رزد به‌دنبال مصرف [1-34] PTH مشاهده شده است.^{۸۲}

پروتکل‌های مصرف: تریپاراتید ([1-34] hPTH) اولین دارو با اثرات آنابولیک می‌باشد که استفاده از آن در اروپا و آمریکا برای درمان استئوپروز در خانم‌های یائسه با دوز ۲۰ μg/day برای ۱۸ ماه (در اروپا) یا ۲۴ ماه (در آمریکا) مجاز شناخته شده است.^{۶۶}

استفاده متقطع از هورمون پاراتیروئید، تنها حالتی است که اثرات آنابولیک آن بر استخوان توسط FDA به اثبات رسیده است.^{۸۳،۸۴} به‌عبارت دیگر در حالی که مصرف مقطعی هورمون پاراتیروئید ساخته شدن استخوان را تسریع می‌نماید، مصرف دایم آن اثرات کاتابولیک داشته و با بازجذب استخوانی (Bone resorption) همراه می‌باشد.^{۲۷،۸۵،۸۶} در مطالعه‌ای که توسط Dobnig و Turner (۱۹۹۷)

انجام شد، نشان داده شد که مصرف هورمون پاراتیروئید برای زمانی کمتر از دو ساعت باعث تحریک پاسخ آنابولیک در استئوبلاست‌ها می‌شود، در حالی که تماس‌های طولانی‌مدت‌تر با پاسخ کاتابولیک همراه است.^{۸۷} از آنجا که درمان با هورمون پاراتیروئید با تغییر مستقیم تشکیل استخوان جدید باعث درمان پوکی استخوان می‌شود، برخی معتقدند که استفاده از آن می‌بایست به‌صورت روزانه باشد که با توجه به قیمت بالای دارو باعث محدود شدن استفاده از این هورمون به‌صورت روتین شده است.^{۱۱۳،۸۸،۸۹} برخی مطالعات برای افزایش

مقبولیت دارو در جامعه، روش‌های جدیدی را پیشنهاد نموده‌اند که علاوه بر حفظ خاصیت آنابولیک دارو از دفعات استفاده از آن بکاهد: استفاده از هورمون پاراتیروئید [1-84] برای یک‌سال و ادامه درمان با آلدروونات برای دو سال، استفاده هفتگی از هورمون پاراتیروئید [1-34] در دوره‌های سه‌ماهه، تزریق هفتگی هورمون بعد از مصرف آن به‌مدت یک‌ماه به‌صورت روزانه از جمله این روش‌ها می‌باشد.^{۲۷،۸۹،۹۰} مطالعات بالینی بر روی تریپاراتید و Intact PTH شامل الگوریتم‌هایی برای تنظیم دوز دارو بر اساس سطح کلسیم می‌باشد. چهار تا شش ساعت بعد از تزریق هورمون پاراتیروئید، سطح کلسیم خون حدود

خبر داده‌اند.^{۶۶} از میان ۳۰۰,۰۰۰ بیماری که تاکنون با این دارو درمان شده‌اند، استئوسارکوم تنها در یک خانم یائسه که تریپاراتید دریافت نموده است گزارش شده است؛ با این وجود رابطه قطعی میان مصرف دارو و بروز استئوسارکوم در این بیمار به اثبات نرسیده است.^{۷۸} در مطالعه دیگری نیز بروز استئوسارکوم در چهار بیمار مبتلا به هایپرپاراتیروئیدیسم اولیه گزارش شده است.^{۷۹}

با وجود آن‌که خطر بروز استئوسارکوما به‌دنبال مصرف این دارو در انسان ثابت نشده ولی استفاده از تریپاراتید در بیمارانی که در ریسک بروز این بیماری هستند مانند افراد جوان که اپیفیز آن‌ها باز است، افراد مسن مبتلا به بیماری پاز، بیماران با تومورهای بدخیم استخوانی، آن‌هایی که سطح آلکالن فسفاتاز خون آن‌ها بدون هیچ توجیه خاصی بالاست و یا قبلاً تحت رادیوتراپی قرار گرفته‌اند توصیه نمی‌شود.^{۷۸،۸۰} استفاده از این هورمون همچنین در بیماران با سابقه سرطان قلی و یا مبتلا به سنگ کلیه، نارسایی کلیه و نقرس به‌جز در مواردی که سایر داروها بی‌نتیجه مانده و خواص دارو نسبت به عوارض آن برتری داشته باشد، تنها بعد از کنترل دقیق سطوح کلسیم و اسید اوریک سرم و ادرار، پیشنهاد می‌شود.^{۲۵،۸۱}

بیماران با سطح اسید اوریک بالاتر از ۷/۵ نیز نباید تا زمانی که سطح اسید اوریک کنترل نشده باشد با پاراتورمون درمان شوند.^{۲۸} استفاده از این دارو در افرادی که دیجیتالیس مصرف می‌کنند نیز می‌بایست با احتیاط صورت گیرد. در هنگام استفاده از این دارو مصرف کلسیم روزانه (چه از غذا و چه مکمل‌های غذایی) می‌بایست در حد ۱۵۰۰ mg باشد. این بیماران می‌بایست مقادیر مناسب ویتامین-د را دریافت نمایند. این دارو نباید در بیماران دارای آلرژی به تریپاراتید، کودکان و خانم‌های شیرده استفاده شود.^{۲۵،۶۶}

عوارض: در حالت کلی تریپاراتید ([1-34] PTH) و [1-84] PTH به‌خوبی تحمل می‌شوند.^{۱۸،۲۸،۲۹} مطالعه Neer تنها مطالعه بزرگی است که به بررسی ابعاد و عوارض جانبی تریپاراتید پرداخته است.^{۱۱۳،۲۵} در این مطالعه آنتی‌بادی‌های تریپاراتید در ۳٪ خانم‌ها با دریافت روزانه ۲۰ μg از دارو گزارش گردید؛ این آنتی‌بادی‌ها در یافته‌های بالینی این مطالعه نقشی نداشتند. همچنین این آنتی‌بادی‌ها در بیمارانی که هورمون پاراتیروئید خالص دریافت می‌نمودند دیده نشد.^{۱۸} سردرد، تهوع، گیجی و کرامپ عضلانی شایع‌ترین عوارضی بود که در این بیماران گزارش گردید هر چند که شیوع این عوارض بیشتر از افراد

آن‌ها حاصل نشده است و بعضاً از پروتکل‌های مشابه دست‌آوردهای متناقضی به دست آورده است.^{۲۸ و ۲۹}

استروژن: مطالعات در زنان حامله‌ای که برای مدت طولانی قبل از شروع درمان با هورمون پاراتیروئید استروژن و یا گلوکوکورتیکوئید مصرف می‌نموده و مصرف آن‌را حتی بعد از شروع درمان ادامه می‌دادند، نشان‌دهنده پاسخ بهتر به درمان، افزایش بیشتر شاخص‌های زیست‌شناختی تولید استخوان و دانسیته استخوانی می‌باشد.^{۴۹ و ۳۰} استفاده از بتا- بلوکر (β -blockers) در این افراد نیز با بهبود نتایج همراه بوده است.^{۹۳} از طرف دیگر استفاده همزمان از هورمون پارا- تیروئید و هورمون درمانی (HRT) هیچ برتری نسبت به هورمون پارا- تیروئید به‌تنهایی نداشت؛ اگرچه نتایج به‌دست آمده در این مطالعه بهتر از مجموعه هورمون پاراتیروئید و آندروژنات بود.^{۹۱} بعد از یک سال تفاوتی در نتایج به‌دست آمده در بیمارانی که تحت درمان با هورمون پاراتیروئید، هورمون پاراتیروئید و آندروژنات، و آندروژنات تنها بودند گزارش نگردید.^{۳۸} افزایش طول درمان با هورمون پارا- تیروئید در این افراد از ۱۸ به ۲۴ ماه نیز با افزایش قابل ملاحظه‌ای در تراکم استخوانی همراه بود. برخی مطالعات دیگر، بهبود نتایج به‌دنبال اضافه نمودن هورمون پاراتیروئید به HRT را گزارش نموده‌اند.^{۵۳}

رالوکسیفن: مطالعات انجام شده در خانم‌های یائسه‌ای که برای حداقل ۱۲ ماه قبل از شروع تریپاراتید رالوکسیفن دریافت نموده بودند، نشان داد که استفاده قبلی یا همزمان رالوکسیفن تاثیری در کم کردن اثرات آنابولیک هورمون پاراتیروئید نداشته و حتی سطح شاخص‌های زیست‌شناختی را افزایش می‌دهد.^{۹۴ و ۹۵}

بیس فسفونات‌ها: برخی مطالعات نشان داده‌اند که بیس فسفونات‌ها به‌خصوص آندروژنات اثربخشی هورمون پاراتیروئید را کاهش داده و شروع اثر آن‌را به تاخیر می‌اندازد.^{۹۶-۹۸} برخی دیگر از مطالعات نشان- دهنده نتایج بهتر در خانم‌های یائسه‌ای بود که حداقل به مدت یک سال قبل از شروع پاراتورمون با آندروژنات تحت درمان بودند.^{۹۹ و ۱۰۰}

bFGF (b-Fibroblastic Growth Factor): درمان همزمان bFGF و هورمون پاراتیروئید نیز با بهبود قدرت استخوانی در مقایسه با هورمون پاراتیروئید به‌تنهایی همراه می‌باشد.^{۱۱}

درمان با داروهای ضد جذب استخوان: به‌دنبال استفاده از هورمون پاراتیروئید با این‌که اثرات ضد شکستگی هورمون پاراتیروئید برای مدت‌ها بعد از قطع درمان باقی می‌ماند ولی تراکم استخوانی بعد از

افزایش می‌یابد ولی سطح آن همواره در حد طبیعی فیزیولوژیک باقی می‌ماند.^{۲۵} این افزایش سطح کلسیم برای مدتی باقی‌مانده و قبل از آن‌که دوز دوم تزریق گردد، به سطح طبیعی باز می‌گردد.^{۲۵ و ۹۱} اگرچه، براساس راهنمایی‌های بالینی اخیر FDA نیازی به پایش مداوم سطح کلسیم خون در بیماران دریافت‌کننده هورمون نیست؛ چراکه هیپرکلسمی مداوم در این بیماران نادر بوده و در صورت وقوع بسیار خفیف می‌باشد؛^{۱۱ و ۲۸} این عارضه در بیمارانی که دوزهای بالاتری از تریپاراتید را دریافت می‌کنند (40mcg) شایع‌تر است.^{۱۱ و ۲۹} همچنین هیپرکلسمی در بیماران مصرف‌کننده PTH [1-84] بیشتر گزارش شده است.^{۱۸} تهوع و استفراغ در این بیماران شدید، ولی ناشایع است.^{۲۵} بسیاری از پزشکان ترجیح می‌دهند سطح سرمی کلسیم ناشتا را قبل از شروع درمان و یک‌ماه پس از مصرف روزانه هورمون اندازه‌گیری نمایند. در صورت هیپرکلسمی مداوم کاهش میزان مصرف مکمل‌های کلسیم اولین اقدام می‌باشد و با تداوم هیپرکلسمی کاهش دفعات تزریق هورمون به نحو یک روز در میان، توصیه می‌شود. هایپرکلسیوری واضح و تشکیل سنگ کلیه به‌عنوان یک مشکل بالینی در بیمارانی که تریپاراتید دریافت می‌کنند به‌حساب نمی‌آید. با وجود گزارش‌هایی از افزایش واضح سطوح اسید اوریک در بیماران تحت درمان با تریپاراتید و Intact PTH، پایش سطح اسیداوریک در بیماران بدون تاریخچه‌ای از بیماری نقرس کاربردی ندارد. افت فشار خون و تاکی‌کاردی نیز به‌دنبال مصرف اولین دوزهای دارو دور از انتظار نیست.^{۲۷ و ۲۵}

دفعات سنجش تراکم استخوانی در این بیماران با سایر بیماران استئوپروزی تفاوتی ندارد؛ کاهش مشخصی در تراکم استخوانی بافت‌های کورتیکال (دیستال رادیوس) در سال اول درمان دور از انتظار نیست؛ لکن این حالت با افزایش ریسک شکستگی این استخوان همراه نمی‌باشد.^{۱۱} افزایش شاخص‌های بیوشیمیایی واگردش استخوانی در ۳-۱ ماه اول درمان همواره گزارش می‌شود.^{۲۵}

مصرف همزمان هورمون پاراتیروئید و سایر داروهای Antiresorptive: کارآزمایی‌های بالینی متعددی برای یافتن راهکار- های تازه‌ای در جهت افزودن اثرات درمان‌های موجود ضد پوکی استخوان تدوین گردیده است. اکثر این پژوهش‌ها اثرات ترکیبات مختلف داروهای آنابولیک و ضد جذب استخوان را در افزایش تراکم استخوان و کاهش خطر شکستگی آزموده‌اند؛ لکن نتایج یک‌دستی از

هرچند که سطح ویتامین-د در افراد مبتلا به کمبود ویتامین-د شدید قبل از شروع درمان استئوپروز باید اصلاح شده باشد.^{۱۰۷} طبیعی نمودن سطح آکالین فسفاتاز قبل از شروع درمان استئوپروز در مطالعات زیادی توصیه شده است. توصیه‌ها بعد از قطع دارو: مطالعات متعددی نشان داده‌اند که استفاده از آلدروونات به دنبال قطع پاراتورمون با افزایش قابل ملاحظه در توده استخوانی و سطح کلسیم همراه است؛ در این بیماران افت تراکم استخوانی گزارش گردیده ولی سطح تراکم استخوانی بالاتر از افرادی بود که آلدروونات دریافت نموده‌اند.^{۱۰۸، ۱۰۹، ۱۱۰} همچنین درمان مجدد بیمار با تریپاراتید به صورت روزانه بعد از یک دوره یک‌ساله قطع دارو با نتایج بهتر تراکم استخوانی همراه است.^{۱۰۹، ۱۱۰}

مدتی شروع به کاهش می‌کند.^{۱۰۲، ۹۹، ۵۴} لذا در بعضی از مطالعات، تجویز داروهای ضد جذب استخوان را به دنبال مصرف پاراتورمون برای حفظ اثرات آن توصیه نموده‌اند. برخی مطالعات نیز بیان نموده‌اند که درمان قبلی با کلسی تونین، کلودرونات، رزیدرونات و استروژن میزان پاسخ به درمان به پاراتورمون را کاهش نمی‌دهد.^{۱۰۵-۱۰۳} استفاده از دارو در شرایط خاص:

کمبود ویتامین-د: در حالی که مدت‌ها تصور بر آن بود که کمبود ویتامین-د پاسخ به درمان‌های استئوپروز را مختل می‌نماید، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که اثر تریپاراتید در افزایش تراکم استخوانی در زنان یائسه تا وقتی که آن‌ها مکمل‌های کلسیم و ویتامین-د مصرف می‌نمایند، به سطوح پایه ویتامین-د در این افراد بستگی ندارد.^{۱۰۶، ۲۷}

References

- Keramat A, Patwardhan B, Larijani B, Chopra A, Mithal A, Chakravarty D, et al. The assessment of osteoporosis risk factors in Iranian women compared with Indian women. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;27(9):28.
- Moayyeri A, Soltani A, Larijani B, Naghavi M, Alaeddini F, Abolhassani F. Epidemiology of hip fracture in Iran: results from the Iranian Multicenter Study on Accidental Injuries. *Osteoporos Int* 2006;17(8):1252-7.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332(12):767-73.
- Larijani B, Soltani A, Pajouhi M. Changes in BMD values of Tehranian individuals aged between 20 and 60 years. *Teb-e-Jonoob* 2005;1:41-9. [Persian]
- Abolhassani F, Mohammadi M, Soltani A. The burden of osteoporosis in Iran 2002. *Barvareh Nabarvari* 2005;6(1):25-37.
- Ray NF, Chan K, Thamer M. Medical expenditure for treatment of osteoporosis fracture in USA in 1995. *J Bone Miner Res* 1997;12:24-35.
- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):570-8.
- Ringe JD, Orwoll ES, Daifotis A, Lombardi A. Treatment of male osteoporosis: recent advances with alendronate. *Osteoporos Int* 2002;13(3):195-9.
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326(7387):469.
- Haguenaer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2000;11(9):727-38.
- Neer R, Arnaud C, Zanchetta J, Prince R, Gaich G, Reginster J, 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(19):1434-41.
- Orwoll E, Scheele W, Paul S, Adams S, Syversen U, Diez-Perez A, 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.
- Greenspan SL, Bone HG, Marriott TB, Zanchetta JR, Ettinger MP, Hanley DA, et al. Preventing the first vertebral fracture in postmenopausal women with low bone mass using PTH(1-84): results from the TOP study (Abstract). *J Bone Miner Res* 2005;20(S56).
- Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(5):326-39.
- Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, Westmore M, Sato M, Mitlak BH, et al. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34). *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(4):731-41.
- Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, Nonaka K, Seki A, Akiyama T, et al. Human parathyroid hormone (1-34) accelerates the fracture healing process of woven to lamellar bone replacement and new cortical shell formation in rat femora. *Bone* 2005;36(4):678-87.
- Rittmayer R, Bolognese M, Ettinger M, Hanley D, Hodsman A, Kendler D, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2129-34.
- Hodsman A, Hanley D, Ettinger M, Bolognese M, Fox J, Metcalfe A, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5212-20.
- Selye H. On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. *Endocrinology* 1932;16:547-58.
- Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol* 2005;187(3):311-25.
- Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001;16(10):1846-53.
- Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP, Greenspan SL, Ensrud KE, Rosen CJ, et al. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1370-5.

23. Moen MD, Scott LJ. Recombinant full-length parathyroid hormone (1-84). *Drugs* 2006;66(18):2371-81; discussion 2382-5.
24. Armamento-Villareal R, Ziambaras K, Abbasi-Jarhomi SH, Dimarogonas A, Halstead L, Fausto A, et al. An intact N terminus is required for the anabolic action of parathyroid hormone on adult female rats. *J Bone Miner Res* 1997;12(3):384-92.
25. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26(5):688-703.
26. de Paula FJ, Rosen CJ. Back to the future: revisiting parathyroid hormone and calcitonin control of bone remodeling. *Horm Metab Res* 2010;42(5):299-306.
27. Black DM, Bouxsein ML, Palermo L, McGowan JA, Newitt DC, Rosen E, et al. Randomized trial of once-weekly parathyroid hormone (1-84) on bone mineral density and remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2166-72.
28. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349(13):1207-15.
29. Finkelstein JS, Hayes A, Hunselman 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(13):1216-26.
30. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, Fahrleitner-Pammer A, Ste-Marie LG, Gallagher JC, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jul;90(7):3970-7.
31. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27(5):687-94.
32. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzl P, Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001;29(2):185-91.
33. Hernandez C, Beaupre GS, Marcus R, Carter DR. A theoretical analysis of the contributions of remodelling space, mineralization, and bone balance to changes in bone mineral density during alendronate treatment. *Bone* 2001;29(6):511-6.
34. Bradbeer JN, Arlot ME, Meunier PJ, Reeve J. Treatment of osteoporosis with parathyroid peptide (hPTH 1-34) and oestrogen: increase in volumetric density of iliac cancellous bone may depend on reduced trabecular spacing as well as increased thickness of packets of newly formed bone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37(3):282-9.
35. Hodsman AB, Kisiel M, Adachi JD, Fraher LJ, Watson PH. Histomorphometric evidence for increased bone turnover and cortical thickness without increased cortical porosity after 2 years of cyclical hPTH (1-34) therapy in women with severe osteoporosis. *Bone* 2000;27(2):311-8.
36. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18(11):1932-41.
37. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, Johnson TD, Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int* 2003;73(5):423-32.
38. Kurland E, Cosman F, McMahon D, Rosen C, Lindsay R, Bilezikian J. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3069-76.
39. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4528-35.
40. Duan Y, Seeman E, Turner CH. The biomechanical basis of vertebral body fragility in men and women. *J Bone Miner Res* 2001;16(12):2276-83.
41. Duan Y, Turner CH, Kim BT, Seeman E. Sexual dimorphism in vertebral fragility is more the result of gender differences in age-related bone gain than bone loss. *J Bone Miner Res* 2001;16(12):2267-75.
42. Hodsman AB, Fraher LJ, Ostbye T, Adachi JD, Steer BM. An evaluation of several biochemical markers for bone formation and resorption in a protocol utilizing cyclical parathyroid hormone and calcitonin therapy for osteoporosis. *J Clin Invest* 1993;91(3):1138-48.
43. Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL, Toth TL, Hornstein MD, Neer RM. Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone (1-34): a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(12):1067-73.
44. Chen PL, Satterwhite J, Licata A, Lewiecki M, Sipos A, Misurski D, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005;20(6):962-70.
45. Thomas T. Intermittent parathyroid hormone therapy to increase bone formation. *Joint Bone Spine* 2006;73(3):262-9.
46. Han B, Copeland M, Geiser AG, Hale LV, Harvey A, Ma YL, et al. Development of a Highly Sensitive, High-Throughput, Mass Spectrometry-Based Assay for Rat Procollagen Type-I N-Terminal Propeptide (PINP) To Measure Bone Formation Activity. *J Proteome Res* 2007;6(11):4218-29.
47. Dawson-Hughes B, Chen P, Klege J. Response to teriparatide in patients with baseline 25-hydroxyvitamin D insufficiency or sufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(12):4630-6.
48. Hodsman AB, Steer BM. Early histomorphometric changes in response to parathyroid hormone therapy in osteoporosis: evidence for de novo bone formation on quiescent cancellous surfaces. *Bone* 1993;14(3):523-7.
49. 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 and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001;16(5):925-31.
50. Marcus R, Wang O, Sattershite 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(1):18-23.
51. 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(9077):550-5.
52. Lindsay R, Scheele WH, Clancy AD, Hossain A, Mitlak B. Reduction in non-vertebral fragility fractures and increase in spinal bone density is maintained 31 months after discontinuation of recombinant human parathyroid hormone (1-34) in postmenopausal women with osteoporosis (abstract). Endocrine Society, 2002.
53. Fogelman I, Fordham JN, Fraser WD, Spector TD, Christiansen C, Morris SA, et al. Parathyroid hormone(1-84) treatment of postmenopausal women with low bone mass receiving hormone replacement therapy. *Calcif Tissue Int* 2008;83(2):85-92.
54. Horwitz MJ, Tedesco MB, Gundberg C, Garcia-Ocana A, Stewart AF. 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(2):569-75.
55. Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, Hornstein MK, Schiff I, Neer RM. Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. *N Engl J Med* 1994;331(24):1618-23.
56. Sato M, Vahle J, Schmidt A, Westmore M, Smith S, Rowley E, et al. Abnormal bone architecture and biomechanical properties with

- near-lifetime treatment of rats with PTH. *Endocrinology* 2002;143(9):3230-42.
57. Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ, Lee HW, Burnett-Bowie SM, Finkelstein JS. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2915-21.
 58. Rosen CJ, Ackert-Bicknell CL, Adamo ML, Shultz KL, Rubin J, Donahue LR, et al. Congenic mice with low serum IGF-I have increased body fat, reduced bone mineral density, and an altered osteoblast differentiation program. *Bone* 2004;35(5):1046-58.
 59. Whitfield JF, Morley P, Ross V, Isaacs RJ, Rixon RH. Restoration of severely depleted femoral trabecular bone in ovariectomized rats by parathyroid hormone-(1-34). *Calcif Tissue Int* 1995;56(3):227-31.
 60. Whitfield JF, Morley P, Willick GE, Ross V, MacLean S, Barbier JR, et al. Comparison of the ability of recombinant human parathyroid hormone, rPTH-(1-84), and hPTH-(1-31)NH₂ to stimulate femoral trabecular bone growth in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int* 1997;60(1):26-9.
 61. Sosa Henriquez M, Diez Perez A. Parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007;24(2):87-97.
 62. Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR, et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006;17(2):273-80.
 63. Cosman F, Lane NE, Bolognese MA, Zanchetta JR, Garcia-Hernandez PA, Sees K, et al. Effect of Transdermal Teriparatide Administration on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):151-8.
 64. Brixen KT, Christensen PM, Ejersted C, Langdahl BL. Teriparatide (biosynthetic human parathyroid hormone 1-34): a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;94(6):260-70.
 65. Fraher LJ, Klein K, Marier KR, Freeman D, Hendy GN, Goltzman D, et al. Comparison of the pharmacokinetics of parenteral parathyroid hormone-(1-34) [PTH-(1-34)] and PTH-related peptide-(1-34) in healthy young humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(1):60-4.
 66. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Garcia-Ocana A, Bisello A, Hollis BW, et al. Safety and tolerability of subcutaneous PTHrP(1-36) in healthy human volunteers: a dose escalation study. *Osteoporos Int* 2006;17(2):225-30.
 67. Lindsay R, Nieves J, Henneman E, Shen V, Cosman F. Subcutaneous administration of the amino-terminal fragment of human parathyroid hormone-(1-34): kinetics and biochemical response in estrogenized osteoporotic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(6):1535-9.
 68. Rosen CJ, Bilezikian JP. Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):957-64.
 69. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993;14(6):690-709.
 70. Strewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 2000;342(3):177-85.
 71. Stewart AF, Cain RL, Burr DB, Turner CH, Hock JM. 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;15:1517-25.
 72. Plotkin H, Gundberg C, Mitnick M, Stewart AF. Dissociation of bone formation from resorption during 2-week treatment with human parathyroid hormone-related peptide-(1-36) in humans: potential as an anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2786-91.
 73. Henry JG, Mitnick MA, Dann PR, Stewart AF. Parathyroid hormone-related protein(1-36) is biologically active when administered subcutaneously to humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:900-6.
 74. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4214-20.
 75. Hodsman AB, Papaioannou A, Ann C, Writing Group on the Systematic Review of Parathyroid Hormone for the Treatment of Osteoporosis. Clinical practice guidelines for the use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *CMAJ* 2006;175(1):48.
 76. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
 77. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496.
 78. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for two years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002;30:312-21.
 79. Betancourt M, Wirfel KL, Raymond AK, Yasko AW, Lee J, Vassilopoulou-Sellin R. Osteosarcoma of bone in a patient with primary hyperparathyroidism: a case report. *J Bone Miner Res* 2003;18:163-6.
 80. Kakaria PJ, Nashel DJ, Nylen ES. Debilitating muscle cramps after teriparatide therapy. *Ann Intern Med* 2005;142:310.
 81. Benson CT, Voelker JR. Teriparatide has no effect on the calcium-mediated pharmacodynamics of digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:87-94.
 82. Genant HK, Halse J, Briney WG, Xie L, Glass EV, Krege JH. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1027-34.
 83. Forteo approved for osteoporosis treatment. *FDA Consum* 2003;37:4.
 84. Wada S, Fukawa T, Kamiya S. Parathyroid and bone. Evidence and perspective of parathyroid therapy for patients with osteoporosis. *Clin Calcium* 2007;17(12):1888-94.
 85. Rubin MR, Bilezikian JP. The potential of parathyroid hormone as a therapy for osteoporosis. *Int J Fertil Womens Med* 2002;47(3):103-15.
 86. Kroll MH. Parathyroid hormone temporal effects on bone formation and resorption. *Bull Math Biol* 2000;62(1):163-88.
 87. Compston JE. Skeletal actions of intermittent parathyroid hormone: Effects on bone remodelling and structure. *Bone* 2007;40(6):1447-52.
 88. Liu H, Michaud K, Nayak S, Karpf DB, Owens DK, Garber AM. The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. *Arch Intern Med* 2006;166:1209-17.
 89. Cosman F, Wermers RA, Recknor C, Mauck KF, Xie L, Glass EV, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3772-80.
 90. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353(6):555-65.
 91. Vestergaard P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Schwarz P. Effects of parathyroid hormone alone or in combination with antiresorptive therapy on bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18(1):45-57.
 92. Cheng Z, Yao W, Zimmermann EA, Busse C, Ritchie RO, Lane NE. Prolonged Treatments with Anti-Resorptive Agents and PTH Have Different Effects on Bone Strength and the Degree of

- Mineralization in Old Estrogen Deficient Osteoporotic Rats. *J Bone Miner Res* 2009;1-43.
93. Pierroz DD, Bouxsein ML, Rizzoli R, Ferrari SL. Combined treatment with a β -blocker and intermittent PTH improves bone mass and microarchitecture in ovariectomized mice. *Bone* 2006;39(2):260-7.
94. Deal C, Omizo M, Schwartz EN, Eriksen EF, Cantor P, Wang J, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005;20(11):1905-11.
95. Ettinger B, San Martin JA, Crans GG, Pavo I. Differential effects of teriparatide after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:745-51.
96. Cosman F, Lindsay R. Therapeutic potential of parathyroid hormone. *Curr Osteoporos Rep* 2004;2(1):5-11.
97. Kaji H, Sugimoto T. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone: evidence and perspective. *Clin Calcium* 2005;15(4):611-5.
98. Gasser JA, Ingold P, Venturiere A, Green JR. Chronic subcutaneous, but not single intravenous dosing of rats with bisphosphonates results in reduced bone anabolic response to PTH. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl 1):S113.
99. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Shen V, Lindsay R. Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1998;13(6):1051-5.
100. Cosman F, Nieves JW, Luckey MM, Zion M, Woelfert L, Lindsay R. Daily versus cyclic PTH combined with alendronate versus alendronate alone for treatment of osteoporosis (Abstract). *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl 2):S32.
101. Iwaniec U, Mosekilde L, Mitova-Caneva N, Thomsen J, Wronski T. Sequential treatment with basic fibroblast growth factor and PTH is more efficacious than treatment with PTH alone for increasing vertebral bone mass and strength in osteopenic ovariectomized rats. *Endocrinology* 2002;143(7):2515-26.
102. Lindsay R, Scheele WH, Clancy AD, Mitlak BH. Incident vertebral fractures during an 18-month observation period following discontinuation of LY333334 [recombinant human parathyroid hormone (1-34), rhPTH (1-34)] use in postmenopausal women with osteoporosis (Abstract). *J Bone Miner Res* 2001;16(Suppl 1):1105.
103. Mosekilde L, Danielsen CC, Gasser J. The effect on vertebral bone mass and strength of long term treatment with antiresorptive agents (estrogen and calcitonin), human parathyroid hormone (1-38), and combination therapy, assessed in aged ovariectomized rats. *Endocrinology* 1994;134(5):2126-34.
104. Cheng PT, Chan C, Muller K. Cyclical treatment of osteopenic ovariectomized adult rats with PTH (1-34) and pamidronate. *J Bone Miner Res* 1995;10(1):119-26.
105. Delmas PD, Vergnaud P, Arlot ME, Pastoureau P, Meunier PJ, Nilssen MHL. 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 remodelling system? *Bone* 1995;16(6):603-10.
106. Koster J, Hackeng W, Mulder H. Diminished effect of etidronate in vitamin D deficient osteopenic postmenopausal women. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51(2):145-7.
107. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HA, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int* 1999;9(5):394-7.
108. Kurland ES, Heller SL, Cosman F, Diamond B, Lindsay R, Bilezikian JP. The post-PTH experience in men with idiopathic osteoporosis: bisphosphonates versus non-pharmacologic therapy (Abstract). *J Bone Miner Res* 2001;16(Suppl 1):F363.
109. Finkelstein JS, Wyland JJ, Leder BZ, Burnett-Bowie SM, Lee H, Jüppner H, et al. Effects of teriparatide retreatment in osteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(7):2495-501.
110. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res* 2009;24(4):726-36.

Recombinant parathormone and osteoporosis: a review article

Received: August 02, 2010 Accepted: September 06, 2010

Abstract

Bagher Larijani MD.*
Ashraf Alimadadi MD.

*Endocrinology and Metabolism
Research Center, Tehran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

Osteoporosis is a condition characterized with reduced bone density and destruction of the bone structure. The ideal treatment aims to reduce the risk of fracture while improving the density and structure of the bone. Parathormone (PTH) and its main analogue triparatide (rhPTH [1-34]) is a new class of anabolic medications which accelerates the healing process in the fractured bone through improving bone formation and therefore is used for treating severe osteoporosis. The present review article was designed to report the history, different types, anabolic and catabolic effects, complications, indications and contraindications of the hormone.

Keywords: Human recombinant parathyroid hormone, osteoporosis, parathyroid hormone, bone mass, treatment.

* Corresponding author: Endocrine and Metabolism Research Institute, Shriati Hospital, Jalal-e-Al-e-Ahmad Highway, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88220037
email: emrc@tums.ac.ir