

Gifre L¹, Monegal A¹, Filella X², Muxi A³, Guañabens N¹, Peris P¹

1 Unidad de Patología Metabólica Ósea - Servicio de Reumatología - Hospital Clínic de Barcelona (España)

2 Servicio de Bioquímica y Genética Molecular - Hospital Clínic de Barcelona (España)

3 Servicio de Medicina Nuclear - Hospital Clínic de Barcelona (España)

Factores relacionados con la respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador (teriparatida/PTH 1–84) en pacientes con osteoporosis severa. Resultados preliminares

Correspondencia: Laia Gifre - Hospital Clínic - Servicio de Reumatología - Villarroel, 170 - 08036 Barcelona (España)
Correo electrónico: lgifre@clinic.ub.es

Fecha de recepción: 06/07/2015

Fecha de aceptación: 30/09/2015

Trabajo becado por la SEIOMM para asistir al 36º Congreso de la ASBMR (Houston, 2014).

Resumen

El objetivo de este estudio ha sido analizar la evolución de la masa ósea a largo plazo tras tratamiento osteoformador (teriparatida o PTH 1-84) en pacientes con osteoporosis severa, y determinar la frecuencia y los factores relacionados con una respuesta inadecuada (RI) al tratamiento.

Métodos: Se incluyeron 49 pacientes (46 mujeres:3 hombres) con una edad media de 69,5±11,1 años, tratados con teriparatida (41) o PTH1-84 (8) durante 18/24 meses (84% tenían fracturas vertebrales y 84% habían recibido tratamiento previamente). Se analizaron: factores de riesgo y causa de osteoporosis, fracturas y tratamiento antiosteoporótico previo. Se valoraron los marcadores de recambio óseo (MRO), los niveles de 25-OH vitamina D (25OHD) basal y a los 3, 6, 12 y 18/24 meses, radiografías de columna dorso-lumbar y densitometría ósea (DMO) previa, a los 12 y 18/24 meses. Se definió RI cuando el cambio de DMO lumbar era <3% a los 18/24 meses.

Resultados: 29% de los pacientes presentaron RI al tratamiento. No se observaron diferencias en la edad, DMO basal, valores de 25OHD y/o MRO entre los pacientes con y sin RI. El 92% de pacientes con RI había seguido tratamiento previo con bisfosfonatos (*vs.* el 79% de los pacientes sin RI, $p=0,34$) durante 7±4,8 años (*vs.* 4,9±4,2 años, $p=0,19$). No se observaron diferencias significativas en la evolución de los MRO tras iniciar el tratamiento entre ambos grupos de pacientes.

Conclusión: El 29% de los pacientes con osteoporosis grave presenta una RI al tratamiento osteoformador. Aunque no se han identificado factores predictores de este tipo de respuesta, es posible que el tratamiento prolongado previo con bisfosfonatos pueda estar relacionado con este hallazgo.

Palabras clave: osteoporosis, respuesta adecuada, teriparatida, PTH, metabolismo óseo, marcadores recambio óseo.

Factors related to bone forming inadequate response to treatment (teriparatide/PTH 1-84) in patients with severe osteoporosis. Preliminary results

Summary

The aim of this study was to evaluate the long-term bone mineral density (BMD) response rate to osteoanabolic treatment in patients with severe osteoporosis and the factors related to "inadequate" response (IR).

Methods: 49 patients (46F:3M) with a mean age of 69.5 ± 11.1 years treated with teriparatide (41) or PTH1-84 (8) during 18/24 months were included (84% had vertebral fractures and 84% had previously received bisphosphonates). Previous skeletal fractures and antiosteoporotic treatment, risk factors and cause of osteoporosis were recorded in all patients. Bone turnover markers (BTM) and 25-OH vitamin D (25OHD) levels were assessed before and at 3, 6, 12 and 18/24 months. Lumbar and femoral BMD and spinal X-ray were assessed at baseline and at 12 and 18/24 months. IR was defined by a lumbar BMD change $<3\%$ at 18/24 months.

Results: 29% of patients showed IR to therapy. No significant differences were observed in age, baseline BMD and BTM and 25OHD levels between patients with or without IR. 92% of IR patients had been previously treated with bisphosphonates (vs 79%, $p=0.34$) during 7 ± 4.8 years (vs 4.9 ± 4.2 years, $p=0.19$). No significant differences were observed between groups in the magnitude of changes in BTM throughout the study.

Conclusions: 29% of patients with severe osteoporosis presented IR to osteoanabolic therapy. Although no predictive factors related to this finding were identified, previous prolonged therapy with bisphosphonates may play a role.

Key words: osteoporosis, adequate response, teriparatide, PTH, bone metabolism, bone turnover markers.

Introducción

La eficacia terapéutica de la mayoría de los tratamientos antiosteoporóticos recomendados en las guías de práctica clínica y en el ámbito de los ensayos clínicos es alta, especialmente cuando ésta se valora mediante la cuantificación de la densidad mineral ósea (DMO). Sin embargo, en la práctica clínica habitual, el fallo terapéutico es relativamente frecuente, sobre todo cuando se valora de forma individual. En este sentido, entre el 18 y 35% de los pacientes tratados con antirresortivos, fundamentalmente bisfosfonatos (dependiendo del criterio utilizado), presentan un fallo de respuesta y/o una respuesta inadecuada al tratamiento¹⁻³. Aunque la falta de adherencia suele ser una de las principales causas de respuesta inadecuada, otros factores como las enfermedades asociadas, el tratamiento antiosteoporótico previo, la severidad de la enfermedad o la deficiencia de vitamina D, entre otros, pueden influir en la respuesta al tratamiento antiosteoporótico¹⁻³.

Del mismo modo, el tratamiento osteoformador con hormona paratiroidea (PTH) y/o teriparatida se ha asociado a un marcado aumento de la DMO, del orden del 10,5% en columna lumbar a los 18 meses de tratamiento, y a una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales (65%)⁴⁻⁶. Es interesante recordar que en dicho estudio (el ensayo de referencia), que incluía únicamente pacientes con osteoporosis severa, el tratamiento con teriparatida se asoció a un aumento significativo de la DMO en columna lumbar ($>3\%$) en el 94% de los pacientes a los 18 meses de tratamiento. Por ello, este agente está especialmente indicado en pacientes con osteoporosis severa y múltiples fracturas y/o con respuesta inadecuada a otros tratamientos⁷. Sin embargo, al igual que ocurre con los tratamientos antirresortivos, en la práctica clínica algunos

pacientes presentan una falta de respuesta a este tipo de tratamiento, con cifras que oscilan entre el 8% y 32%⁸⁻¹⁰. Si bien, la causa de esta respuesta deficiente al tratamiento osteoformador no está aclarada, factores como el recambio óseo y el valor de DMO basales, el uso previo de bisfosfonatos y la respuesta inicial de los marcadores de recambio óseo al tratamiento, han sido relacionados con la magnitud de la respuesta de la DMO a largo plazo con dicha terapia^{8,9,11,12}. De hecho, algunos autores recomiendan cuantificar el cambio de los valores de PINP (un marcador de formación ósea) tras iniciar el tratamiento con teriparatida, indicando que si existe un incremento >10 ng/ml a los 3 meses de iniciar el tratamiento, la DMO aumentará de forma significativa a largo plazo¹³⁻¹⁶.

Actualmente, tanto la incidencia como los factores relacionados con la respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador son poco conocidos. Dadas las indicaciones específicas de este tipo de tratamiento, especialmente en aquellos pacientes con osteoporosis severa y múltiples fracturas, es preciso identificar los factores que puedan repercutir en su eficacia terapéutica.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio ha sido analizar la evolución de la DMO a largo plazo tras tratamiento osteoformador (teriparatida o PTH 1-84) en pacientes con osteoporosis severa, y determinar la frecuencia y los factores relacionados con una respuesta inadecuada al tratamiento.

Pacientes y métodos

Población del estudio

Estudio retrospectivo que incluyó todos los pacientes que siguieron un tratamiento osteoformador (teriparatida o PTH 1-84) durante 18 o 24 meses en una Unidad de Metabolismo Óseo del

Servicio de Reumatología del Hospital Clínic de Barcelona. Se analizaron los pacientes tratados desde 2006 hasta enero de 2014. Todos los pacientes tratados con teriparatida o PTH seguían un protocolo clínico que comprendía:

- *Análisis de factores de riesgo de osteoporosis:* antecedentes familiares de fractura de fémur, historia personal de fracturas, consumo de tabaco y alcohol, ingesta de calcio por dieta (mg/día) y antecedentes de litiasis renal.

- *Valoración de la causa de la osteoporosis, las comorbilidades y el tratamiento concomitante:* incluyendo el tratamiento con glucocorticoides, y la presencia, tipo y duración del tratamiento antiosteoporótico previamente recibido. Se consideró tratamiento antiosteoporótico prolongado aquél con una duración superior a 5 años.

- *Determinaciones analíticas:* para las que se practicó extracción sanguínea entre las 8 y 10 de la mañana, tras ayuno nocturno, en el momento basal (previo al inicio del tratamiento) y a los 3, 6, 12 y 18 o 24 meses del tratamiento, realizándose un perfil de bioquímica que incluía calcio, fosfato, creatinina, fosfatasa alcalina total (FAT), niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD) y PTH, determinados por técnicas estándares.

Asimismo, se determinaron los siguientes marcadores bioquímicos de formación: fosfatasa alcalina ósea (FA ósea, IDS, Vitro) y propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP, método automatizado Cobas e411, Roche), y de resorción ósea: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTx, método automatizado Cobas e411, Roche) y telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTx urinario, método ELISA, Osteomark).

- *Cuantificación de la DMO:* la DMO de columna lumbar y fémur proximal (fémur total y cuello femoral) se cuantificó en todos los pacientes mediante absorciometría dual de rayos X (DXA; Lunar Prodigy, Radiation Corporation Madison, Wisconsin, EE.UU.) en el momento basal y a los 12 y 18 o 24 meses de tratamiento. Las categorías densitométricas de riesgo (DMO normal, osteopenia y/o osteoporosis) fueron definidas según los criterios de la OMS¹⁷.

- *Estudio radiológico:* se realizaron radiografías de columna dorsal y lumbar (antero-posterior y lateral) en el momento basal y a los 12 y 18 o 24 meses de tratamiento. Se identificaron las fracturas vertebrales basales y durante el seguimiento según los criterios de Genant¹⁸.

El estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital.

Análisis estadístico

Se definió "respuesta inadecuada" como una disminución o un aumento de la DMO lumbar inferior al 3% a los 18/24 meses de tratamiento⁹. Además, se analizó el porcentaje de pacientes con un aumento de los valores de PINP >10 mg/ml a los 3 meses del inicio del tratamiento osteoformador en todos los pacientes¹³. Se incluyeron únicamente los pacientes que habían seguido tratamiento correctamente con teriparatida *vs.* PTH durante 18/24 meses.

Los resultados se han expresado mediante la media \pm desviación estándar de la media (DE). Las diferencias entre medias de las variables continuas se analizaron mediante la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney, y las diferencias entre proporciones mediante la prueba de Fisher. Para la comparación entre variables apareadas se utilizó el Test de Wilcoxon. Para valorar asociación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. El valor $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS (versión 18.0, Chicago, EE.UU.).

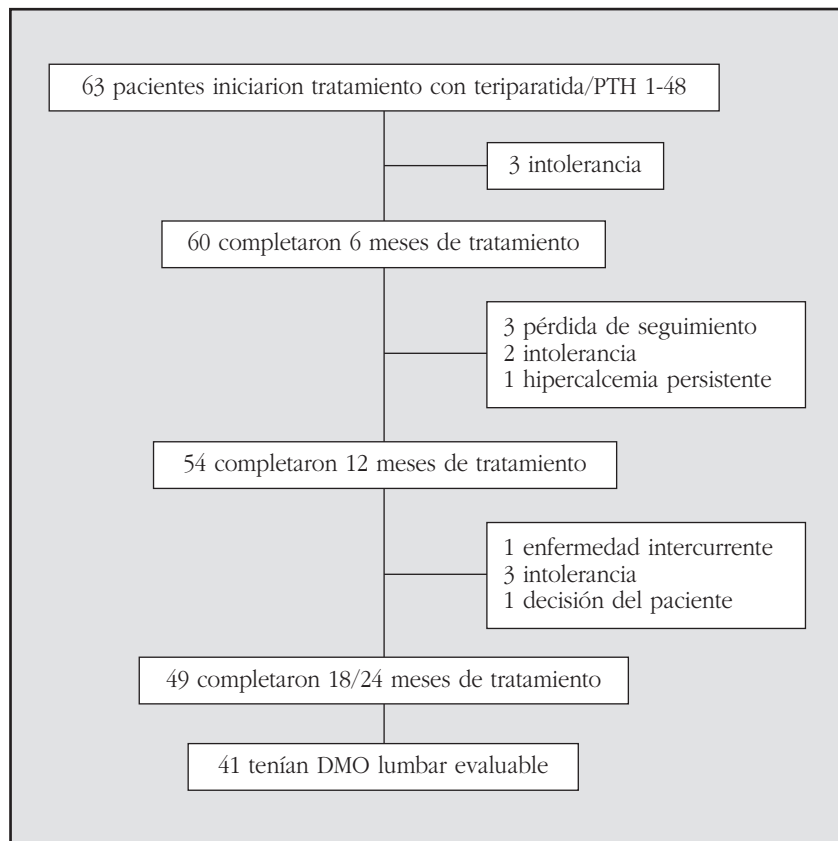
Resultados

La figura 1 muestra el diagrama de flujo de los pacientes incluidos. Se incluyeron 63 pacientes, de los que 49 completaron los 18/24 meses de tratamiento. Las características clínicas de los pacientes incluidos se muestran la tabla 1. De forma breve, se incluyeron 46 mujeres y 3 varones con una edad media de $69,5 \pm 11,1$ años; 41 fueron tratados con teriparatida y 8 pacientes con PTH 1-84 durante 18 o 24 meses. El 84% de los pacientes tenía fracturas vertebrales previas, con una media de 5 fracturas por paciente, y el 84% habían recibido tratamiento previo con bisfosfonatos. La principal causa de osteoporosis fue la postmenopáusica en 32 pacientes (65%), seguida de osteoporosis por glucocorticoides ($n=11$; 22%) y miscelánea en 6 pacientes.

El 29% de los pacientes presentó una respuesta inadecuada al tratamiento a los 18/24 meses. Tal y como se muestra en la tabla 1, no se observaron diferencias en la edad, valores basales en la DMO y en los marcadores de formación y resorción ósea. Tampoco se observaron diferencias en los valores de 25OHD entre los pacientes con y sin respuesta adecuada al tratamiento. Aunque no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes tratados previamente con bisfosfonatos ni en la duración previa de dicho tratamiento entre ambos grupos de pacientes, los pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador habían seguido con más frecuencia tratamiento previo con bisfosfonatos (92% *vs.* 79%, $p=0,34$) y durante más tiempo ($7 \pm 4,8$ *vs.* $4,9 \pm 4,2$ años, $p=0,19$) (Tabla 1).

Como cabe esperar, se observaron diferencias significativas en la evolución de la DMO entre ambos grupos de pacientes (Figura 2). Así, los pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento presentaron una pérdida de la DMO, tanto en columna lumbar (DMO lumbar: -2,7% a los 12 meses, $p=0,646$; -3,4% a los 24 meses, $p=0,021$) como en fémur proximal (DMO fémur total: -2,8% a los 12 meses, $p=0,261$; -0,6% a los 24 meses, $p=0,475$. DMO cuello de fémur: -1,7% a los 12 meses, $p=0,477$; -3,12% a los 24 meses, $p=0,333$), mientras que los pacientes con respuesta adecuada presentaron un incremento significativo de la DMO lumbar (12 meses: 9,4%, $p < 0,001$; 24 meses: 12,8%, $p < 0,001$) y la DMO femoral (fémur total: 12 meses: 4,02%, $p=0,008$; 24 meses: 4,5%, $p=0,001$; cuello de fémur: 12 meses: 2,7%, $p=0,049$; 24 meses: 6,8%, $p < 0,001$).

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos



No se observaron diferencias significativas en la evolución de los marcadores de formación y resorción ósea entre ambos grupos de pacientes a lo largo del estudio (Tabla 2). Tampoco se observaron diferencias en el porcentaje de pacientes con un incremento de los valores de PINP >10 ng/mL a los 3 meses de tratamiento entre ambos grupos de pacientes (Respuesta inadecuada: 82% *vs.* respuesta adecuada: 91%, $p=0,422$), ni en la evolución de los valores de 25OHD durante el seguimiento (Tabla 2).

La incidencia de fracturas por fragilidad (≥ 2) fue similar en ambos grupos de pacientes (14% *vs.* 16%, $p=ns$).

El cambio de la DMO lumbar y/o femoral a los 18/24 meses no se relacionó con el cambio en el valor de los marcadores de formación y/o resorción a inicio del tratamiento (3 y 6 meses de tratamiento) (datos no mostrados).

Discusión

Los resultados preliminares de este estudio muestran que un porcentaje relativamente alto de pacientes con osteoporosis severa presenta una respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador cuando éste se analiza mediante la cuantificación de la DMO. Así, alrededor del 30% de pacientes incluidos en este estudio presentaron una respuesta inadecuada, con ausencia de aumento significativo de la DMO a los 18/24 años de tratamiento. Sin embargo, debe recordarse que estos pacientes tenían una osteoporosis asociada a múltiples fracturas y que, además, habían seguido tratamiento previo con bisfosfonatos duran-

te varios años. Aunque no hallamos factores relacionados con la respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador, los pacientes con este tipo de respuesta tenían una tendencia a haber seguido tratamiento previo con bisfosfonatos con mayor frecuencia y durante más tiempo, con una media de 7 años de tratamiento.

Sin embargo, en la mayoría de pacientes (70%) se observó un marcado aumento de la DMO a los 18/24 meses de tratamiento, del orden del 12% en columna lumbar y 4,5% en fémur proximal; un resultado de magnitud similar a los datos publicados en estudios de referencia^{4,6}, pero que difiere en la incidencia de respuesta inadecuada comparada con dichos estudios. Así, sólo el 6% de los pacientes incluidos en el estudio de Neer *et al.*⁶ presentaron una respuesta inadecuada al tratamiento con teriparatida, un hallazgo que se observó en alrededor

del 30% de nuestros pacientes. Además, este grupo de pacientes no sólo no experimentó un aumento de la DMO con el tratamiento osteoformador, sino que presentó una pérdida de masa ósea en columna lumbar y fémur proximal del orden del -3,4% y -0,6%, respectivamente. Aunque las causas de esta mayor incidencia de fallo terapéutico no están aclaradas, es posible que la gravedad de la enfermedad y el tratamiento previo con bisfosfonatos hayan contribuido, en parte, en estos resultados. En este sentido, nuestros pacientes tenían una osteoporosis más severa, con una media de 5 fracturas vertebrales por paciente, el doble que en los estudios de referencia, y con frecuencia (>80%) habían seguido tratamiento previo con bisfosfonatos, un hecho que sólo se observaba en el 14-16% de los pacientes de los estudios referenciales⁶. De hecho, estudios recientes también indican una mayor incidencia de respuesta inadecuada tras tratamiento osteoformador, que alcanza hasta el 32% de pacientes en el estudio de Chen *et al.*⁹, habiéndose sugerido que la DMO y remodelado óseo basal (especialmente los valores bajos de PINP) y el tratamiento previo con bisfosfonatos podrían influir en la magnitud de la respuesta terapéutica con estos agentes^{8,11,18}. En nuestro estudio, aunque las diferencias en el porcentaje y la duración del tratamiento previo con bisfosfonatos entre ambos grupos de pacientes no fueron significativas, más del 90% de los pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador había seguido tratamiento previo con bisfosfonatos durante un tiempo medio de 7 años, lo que sugiere un posible efecto inhibitorio de este tipo de tratamiento.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos

| | Todos los pacientes (n=49) | Respuesta adecuada (n=29) | Respuesta inadecuada (n=12) | p |
|---|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------|
| Mujeres/Hombres (n) | 46/3 | 27/2 | 12/0 | 0,351 |
| Edad (años) | 69,5±11,1 | 68±11 | 70±11 | 0,641 |
| IMC (kg/m ²) | 26±5 | 25±5 | 27±5 | 0,483 |
| Tratamiento | | | | |
| Teriparatida/PTH 1-84 (n) | 41/8 | 25/4 | 10/2 | 0,813 |
| Duración del tratamiento (meses) | 21±3 | 21±3 | 20±3 | 0,47 |
| Fracturas esqueléticas | | | | |
| Fracturas vertebrales previas (%) | 84 | 86 | 75 | 0,386 |
| Número de fracturas vertebrales previas (n) | 5±4 | 5±4 | 4±4 | 0,832 |
| DMO basal | | | | |
| Lumbar (g/cm ²) | 0,775±0,161 | 0,733±0,146 | 0,812±0,166 | 0,197 |
| Fémur total (g/cm ²) | 0,701±0,121 | 0,674±0,087 | 0,701±0,157 | 0,474 |
| Tratamiento antiosteoporótico previo | | | | |
| Pacientes con BF previos (%) | 84 | 79 | 92 | 0,339 |
| Duración del BF previo (años) | 5,8±4,5 | 4,9±4,2 | 7±4,8 | 0,195 |
| Tiempo de discontinuación del BF (meses) | 3,2±7,3 | 2,8±6,8 | 3,1±8,6 | 0,635 |
| Comorbilidades | | | | |
| Tratamiento con glucocorticoides (%) | 22 | 21 | 17 | 0,767 |

IMC: índice de masa corporal; DMO: densidad mineral ósea; BF: bisfosfonato.

Tabla 2. Evolución de los parámetros bioquímicos y marcadores de remodelado óseo a los 3 y 6 meses del tratamiento osteoformador, en los pacientes con respuesta adecuada (RA) e inadecuada (RI) al tratamiento

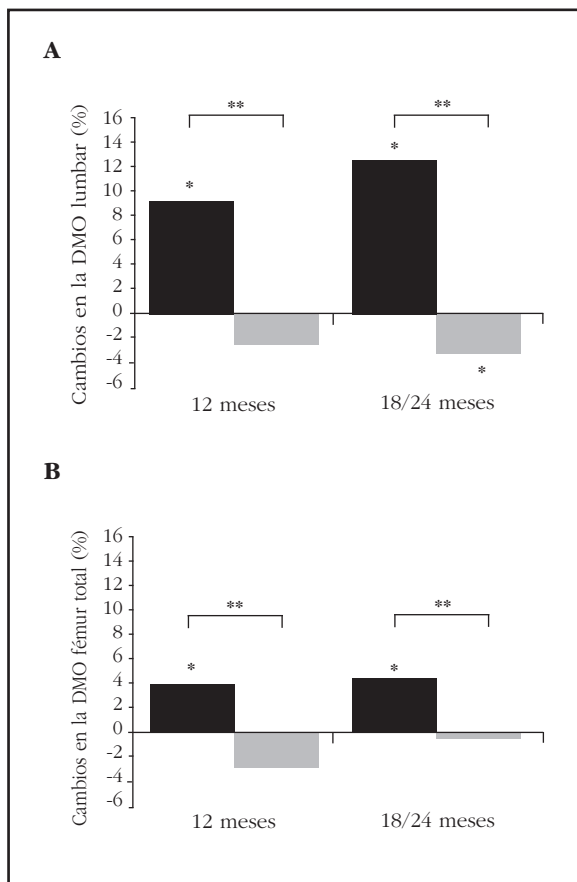
| | Basal | | 3 meses | | 6 meses | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | RA | RI | RA | RI | RA | RI |
| Calcio (mg/dL) | 9,7±0,6 | 9,8±0,4 | 9,9±0,7 | 9,5±1,8 | 9,9±0,7 | 9,9±0,5 |
| FA ósea (ng/mL) | 14,9±7,4 | 14,1±4,7 | 23,3±13,7 | 23,7±13,8 | 34,5±36,2 | 45,3±43,3 |
| PINP (ng/mL) | 45±42 | 36±33 | 132±140 | 126±156 | 184±127 | 191±227 |
| CTx (ng/mL) | 0,42±0,38 | 0,24±0,07 | 0,85±0,76 | 1,06±1,72 | 1,02±0,5 | 1,16±1,14 |
| NTx (ng/mL) | 55±43 | 41±24 | 98±82 | 98±99 | 107±63 | 111±72 |
| 25OHD (ng/mL) | 32±17 | 27±10 | 22±11 | 22±5 | 25±12 | 23±4 |

Como se ha indicado previamente, varios estudios inciden en el papel de los marcadores de remodelado óseo^{8,9,11,12,15,16,19} para predecir la magnitud de la respuesta al tratamiento osteoformador a largo plazo^{9,12,19}, especialmente cuando se utiliza el marcador de formación PINP^{12,16}. En este sentido, Eastell *et al.*¹³ en un estudio *post-hoc*, señalaron que la cuantificación del cambio de PINP a los 3 meses de iniciar el tratamiento con teriparatida permitía identificar a los pacientes que presentarían un aumento significativo de la DMO a largo plazo, concretamente si el incremento era superior a 10 ng/mL^{9,12-16}. En nuestro estudio se observó un marcado aumento en los valores de todos los marcadores de remodelado óseo tras iniciar el tratamiento osteoformador; la magnitud del incremento fue similar en ambos grupos de pacientes a lo largo del seguimiento. Tampoco

observamos diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que presentaron un incremento del PINP sérico (>10 ng/mL) tras iniciar el tratamiento osteoformador entre ambos grupos de pacientes.

Algunas de las limitaciones de este estudio incluyen el reducido número de pacientes y las características del mismo, ya que se trata de un estudio retrospectivo. No obstante, tal y como se ha indicado inicialmente se trata de un análisis preliminar que a su vez incluye una muestra de pacientes tratados en una unidad especializada en metabolismo óseo. Todos los pacientes fueron evaluados en base a un protocolo terapéutico estandarizado en el que se realizaba la determinación seriada de marcadores biológicos y control densitométrico, radiológico y clínico, permitiendo un estrecho control de la evolución clínica en este grupo de pacientes.

Figura 2. Evolución de la DMO a nivel lumbar (A) y fémur total (B) en pacientes con respuesta adecuada (barra negra) y respuesta inadecuada (barra gris) a los 12 y 24 meses de tratamiento



* $p < 0,05$ comparado con valor basal.

** $p < 0,05$ comparando ambos grupos de respuesta al tratamiento.

En conclusión, aunque se trata de resultados preliminares en un reducido número de pacientes, este estudio muestra que alrededor de un 30% de pacientes con osteoporosis grave presenta una respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador a largo plazo. Si bien en este estudio no se han identificado factores predictores de este tipo de respuesta, es posible que el tratamiento prolongado previo con bisfosfonatos pueda estar relacionado con este hallazgo. Estos resultados indican la necesidad de analizar este hecho en un mayor número de pacientes.

Conflicto de intereses: No existe conflicto de intereses por parte de los autores.

Bibliografía

- Díez-Pérez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:2769-74.
- Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res* 2012;27:817-24.
- Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012;51:54-8.
- Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008;23:1591-600.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
- Comité de Expertos de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. <http://www.seiommm.org/noticia/vista-previa/guia-seiommm-2014>.
- Cohen A, Stein EM, Recker RR, Lappe JM, Dempster DW, Zhou H, et al. Teriparatide for idiopathic osteoporosis in premenopausal women: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1971-81.
- Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, 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;20:962-70.
- Minne H, Audran M, Simões ME, Obermayer-Pietsch B, Sigurdsson G, Marin F, et al. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFOR study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3117-28.
- Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Matsumine A, Kono T, et al. Determinants associated with bone mineral density increase in response to daily teriparatide treatment in patients with osteoporosis. *Bone* 2014;66:26-30.
- 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;91:1370-5.
- Eastell R, Kregge JH, Chen P, Glass EV, Reginster JY. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide. *Curr Med Res Opin* 2006;22:61-6.
- Tsujimoto M, Chen P, Miyauchi A, Sowa H, Kregge JH. PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide. *Bone* 2011;48:798-803.
- Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Matsumine A, Nakamura T, et al. An algorithm using the early changes in PINP to predict the future BMD response for patients treated with daily teriparatide. *Osteoporos Int* 2014;25:377-84.
- Kregge JH, Lane NE, Harris JM, Miller PD. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2159-71.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group, 843. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;1-129.
- Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Christensen L, Cummings SR. Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14:90-101.
- Blumsohn A, Marin F, Nickelsen T, Brixen K, Sigurdsson G, González de la Vera J, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover and their relationship with bone mineral density changes after 24 months of treatment with teriparatide. *Osteoporos Int* 2011;22:1935-46.