

Vitamina D e calcitriolo nella terapia dell'osteoporosi

Recenti studi confermano l'importanza della vitamina D e in particolare del calcitriolo sul metabolismo minerale osseo e muscolare in quanto in grado di conservare la massa ossea e di influire positivamente su trofismo e contrazione muscolare, soprattutto in soggetti anziani o più fragili, a più elevato rischio di caduta e frattura

La vitamina D è un secosteroide, che convertito nell'organismo nella sua forma attiva (1.25-diidrossivitamina D) regola l'attività metabolica di diversi tipi cellulari.¹ La più importante fonte di vitamina D è la cute, a livello della quale viene prodotta grazie all'azione dei raggi UV sui precursori steroidei. La vitamina D è presente anche in alcuni alimenti di origine vegetale (vitamina D2 o ergocalciferolo) e animale (vitamina D3 o colecalciferolo).

Viene trasportata nel fegato legata principalmente a una globulina specifica, la vitamin D binding protein. Nel fegato viene metabolizzata a 25-idrossivitamina D (25-(OH)D), che è la principale forma circolante di vitamina D. A livello renale viene convertita dall'enzima 1 α -idrossilasi in calcitriolo (1.25-diidrossivitamina D3 o 1.25(OH) $_2$ D3), molecola responsabile degli effetti biologici a livello sistemico. Tale sintesi è regolata sia dal paratormone (PTH) sia dalla concentrazione ematica del calcitriolo stesso, con meccanismo di feed-back negativo (1 α -idrossilasi, espressione gene PTH).

Il legame del calcitriolo al recettore della vitamina D (VDR, vitamin D receptor), un recettore nucleare specifico che ha un'affinità per il calcitriolo circa 1000 volte superiore rispetto agli altri metaboliti della vitamina D, consente di attivare il VDR stesso che, interagendo con il recettore X dell'acido retinoico (RXR, retinoic acid X receptor), forma il complesso VDR-RXR-cofattore. Questo complesso eterodimerico si

lega al vitamin D responsive element nella regione promotrice di alcuni geni bersaglio al fine di regolarne la trascrizione. Gli organi bersaglio della 1.25(OH) $_2$ D circolante sono essenzialmente: intestino, paratiroidi e tessuto osseo.

I principali effetti del calcitriolo sono: **a)** aumentato assorbimento di calcio a livello intestinale, che determina un incremento della calcemia;

b) diminuzione dei livelli circolanti di PTH sia attraverso l'inibizione diretta della secrezione di PTH da parte delle paratiroidi sia in modo indiretto per l'aumento dei livelli sierici di calcio;

c) diminuito riassorbimento a livello osseo, determinato dalla riduzione del riassorbimento osseo PTH-mediato;

d) aumentata mineralizzazione della matrice osteoide, attraverso il mantenimento delle concentrazioni extracellulari di calcio e fosforo nel range di normalità.

Quando la concentrazione di vitamina D è nella norma, l'intestino (duodeno principalmente) assorbe in genere una quota del calcio assunto con la dieta pari allo 0.2% per pmol di calcitriolo su litro, attraverso un meccanismo transcellulare.

Nel caso di ipovitaminosi D l'assorbimento enterico del calcio si attua principalmente attraverso un trasporto paracellulare passivo che limita l'assorbimento complessivo del calcio.

È da rilevare che la sintesi della vitamina D raggiunge il suo picco massimo in estate, mentre risulta minima nei mesi invernali. È stato

segnalato in letteratura un rapporto inverso tra concentrazione di vitamina D e latitudine. Peraltro le abitudini (vestiti) e le condizioni di vita (sedentaria indoor) sembrerebbero influenzare significativamente, al di là della latitudine e delle ore di esposizione solare, i livelli sierici di vitamina D e paratormone.

La deficienza di vitamina D in età pediatrica determina ritardo di crescita e deformità scheletriche, patologia quest'ultima nota come rachitismo. Negli adulti la deficienza di vitamina D provoca iperparatiroidismo secondario, che determina una perdita di matrice ossea con conseguente incremento del rischio di osteoporosi e di fratture secondarie. Recentemente l'ipovitaminosi D è stata correlata anche ad astenia muscolare, aumentata incidenza di diabete, sclerosi multipla, artrite reumatoide, malattie cardiovascolari e neoplastiche.²

■ Vitamina D, tessuto osseo e tessuto muscolare

Una ridotta assunzione di calcio con la dieta può associarsi a una riduzione della massa ossea e alla comparsa di osteopenia, mentre una grave e cronica deficienza di vitamina D causa osteomalacia, patologia caratterizzata da un'insufficiente mineralizzazione ossea. In pazienti affetti da tale malattia si osservano generalmente livelli sierici di 25(OH)D <5 ng/ml (12.5 nmol/L).

Quando i livelli di 25(OH)D scendono al di sotto di 10 ng/ml (25 nmol/L) si osserva un incremento dei livelli sierici del PTH con conse-

guente aumento del riassorbimento osseo PTH- mediato che, se protratto nel tempo, può condurre ad osteopenia e osteoporosi.³

La patogenesi della perdita di massa ossea età-correlata sembrerebbe riconoscere molteplici meccanismi, alcuni dei quali riconducibili ad alterazioni dell'asse PTH-calcio-vitamina D: ridotto assorbimento a livello enterico di calcio alimentare, ridotta sintesi cutanea di vitamina D, riduzione della sintesi di 1.25(OH₂)D da parte del parenchima renale per diminuita capacità dell'enzima 1 α -idrossilasi.³⁻⁶

Valori sierici di 25 (OH)D compresi tra 25-50 nmol/L (10-20 ng/ml) definiscono una condizione di lieve deficienza di vitamina D (insufficienza), mentre valori inferiori a 25 nmol/L (10 ng/ml) indicano una deficienza moderata-severa.³ Tale condizione, osservabile soprattutto in pazienti anziani, determina un incremento della secrezione di PTH (iperparatiroidismo secondario) necessaria per mantenere livelli calcemici adeguati, con elevazione del turn-over osseo, conseguente riduzione della massa ossea e aumento del rischio di frattura.^{3,6-7}

Sembrerebbe pertanto importante valutare nei pazienti anziani i valori sierici di 25 (OH)D e PTH per mantenere un adeguato apporto di calcio e di vitamina D per ridurre il rischio di osteoporosi e fratture.⁸

La vitamina D presenta effetti anche a livello muscolare. È noto come nel tessuto muscolare il calcitriolo si leghi a un recettore nucleare altamente specifico⁹ e come la somministrazione di vitamina D aumenti l'attività metabolica muscolare in vitro e in modelli animali.¹⁰⁻¹¹

La vitamina D sarebbe in grado di stimolare l'uptake del fosfato inorganico da parte delle cellule muscolari, vitale per la produzione di ATP e per la contrazione muscolare, promuove la sintesi proteica ed è essenziale per la regolazione della distribuzione del calcio nei compartimenti intracellulari.⁶

Condizioni di ipovitaminosi D severa e iperparatiroidismo secondario si possono associare a quadri di astenia muscolare, miopatia dei muscoli prossimali degli arti e sar-

copenia, con conseguenti disturbi dell'equilibrio, aumentato rischio di cadute e fratture.^{3,6}

Il quadro istologico miopatico in presenza di ipovitaminosi D e iperparatiroidismo secondario è caratterizzato da riduzione delle fibrille muscolari di tipo II, allargamento degli spazi interfibrillari, infiltrazione di tessuto adiposo e fibrosi.¹²

Uno studio recente ha evidenziato come, in soggetti anziani, valori sierici di 25 (OH)D <40 nmol/L siano associati a performance muscolari ridotte rispetto ai soggetti con livelli superiori.¹³ Inoltre Gallagher JC et al hanno dimostrato una correlazione tra rischio di cadute e ridotti livelli sierici di calcitriolo in soggetti con funzione renale compromessa. La somministrazione di calcitriolo in tali pazienti riduceva il numero di cadute.¹⁴

■ Calcitriolo e osteoporosi

L'osteoporosi è una complessa patologia multifattoriale, caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da alterazioni qualitative del tessuto scheletrico, che predispongono all'insorgenza di fratture traumatiche. Negli ultimi anni si è resa sempre più evidente la stretta relazione esistente tra età, BMD e fattori di rischio clinici indipendenti dalla BMD e fratture da fragilità, particolarmente, ma non solo, per la frattura del femore.

Sebbene numerosi siano i fattori di rischio identificati per ridotta massa ossea e fratture, recentemente grande interesse è stato rivolto al ruolo svolto dall'ipovitaminosi D e dall'iperparatiroidismo secondario nella patogenesi dell'osteoporosi e delle fratture. I risultati di questi ultimi studi hanno rappresentato le basi per lo sviluppo di trial randomizzati e controllati finalizzati a valutare l'effetto anti-fratturativo della vitamina D e dei suoi metaboliti attivi.

Le forme di vitamina D α -idrossilate, ovvero l'1.25-diidrossicolecalciferolo (calcitriolo) e l'1 α -idrossicalciferolo (alfa-calcidiolo), si sono rivelate efficaci nella prevenzione dell'osteoporosi senile e secondaria all'uso di corticosteroidi.¹⁵

Ambedue le molecole sono in grado di stimolare l'assorbimento del calcio a livello enterico e di determinare una riduzione dei livelli sierici di PTH. A livello del tessuto osseo il calcitriolo determina una diminuzione del riassorbimento mediata dalla riduzione dei livelli sierici di PTH.

È stato ipotizzato anche che mutazioni genetiche del recettore VDR, attivato dal calcitriolo, possano influire sulla risposta sia al 1.25-diidrossicolecalciferolo sia al calcio stesso.

Morrison et al¹⁶ hanno evidenziato come la risposta ai trattamenti con calcio e calcitriolo dipenda dal polimorfismo del locus del VDR.

Studi condotti sull'uomo e su modelli animali hanno dimostrato come la somministrazione di calcitriolo sia in grado di incrementare il numero di precursori degli osteoblasti a livello del midollo osseo. La conoscenza di tale meccanismo spiega come anomalie della sintesi e della distribuzione di 1.25(OH₂)D a livello scheletrico possano determinare una riduzione nella funzionalità degli osteoblasti con conseguente diminuzione della formazione ossea.¹⁷

Alcuni autori^{18,19} hanno dimostrato che donne con recente frattura di femore presentano una riduzione significativa del calcitriolo a livello del tessuto osseo e del calcidiolo circolante. Tale osservazione dimostra un effetto diretto della vitamina D a livello osseo.

In un recente trial condotto su modelli murini è stato osservato come il calcitriolo sia in grado di regolare la formazione di tessuto osseo. A topi di 4 mesi di ambedue i sessi, con osteoporosi, è stato somministrato 1.25-diidrossicolecalciferolo per 6 settimane, rilevando un incremento significativo della BMD a livello del rachide lombare. L'incremento della BMD è risultato significativamente maggiore rispetto al gruppo controllo che ha mostrato un decremento della densità minerale ossea.

L'analisi istomorfometrica del tessuto osseo ha dimostrato un aumento del volume osseo con incremento del grado di formazione ossea subperiostale.²⁰ All'esame istologico si è rilevata una diminuzione nel nume-

ro di osteoclasti e di superfici erose. Si è inoltre registrato un calo dei marker di riassorbimento osseo con un contemporaneo incremento dei marker di neoformazione ossea.²⁰

In una metanalisi comparativa, Richy et al hanno evidenziato come dosi di vitamina D idrossilata superiori a 0.43 µg/giorno, siano in grado di ridurre le fratture vertebrali in misura maggiore di quanto osservato con la vitamina D standard.²¹

Lo stesso studio dimostrava gli effetti positivi del calcitriolo sulla prevenzione della perdita di massa ossea e sulla riduzione di incidenza di fratture in pazienti in trattamento corticosteroidico.

Un'altra metanalisi condotta dallo stesso gruppo²² ha analizzato i trial effettuati dal 1985 al 2003 valutanti l'efficacia della vitamina D e dei suoi analoghi in pazienti affetti da osteoporosi primaria o secondaria alla terapia con corticosteroidi.

Dallo studio si rileva come gli analoghi α-1-idrossilati della vitamina D presentino, in pazienti portatrici di osteoporosi post-menopausale, un'efficacia superiore rispetto alla sola vitamina D, sia sulla prevenzione di fratture osteoporotiche vertebrali, sia sulla BMD a livello della colonna lombare.

I risultati sono stati espressi come rapporto dimensione effetto per la perdita di massa ossea (ES).

Il gruppo trattato con α-calcidiolo e calcitriolo, non in trattamento con corticosteroidi, presentava un rapporto dimensione effetto (ES) pari a 0.39 (p<0.001) nella prevenzione della perdita di massa ossea su tutti i siti.

Per quanto riguarda la colonna lombare questo particolare effetto è risultato essere di 0.43 (p<0.001). α-calcidiolo e calcitriolo hanno inoltre dimostrato di ridurre significativamente l'incidenza globale di fratture (RR = 0.52) e in particolare le fratture vertebrali (RR = 0.53). Nelle pazienti con osteoporosi secondaria a terapie con glucocorticoidi sono stati rilevati risultati simili.

In un recente studio,²³ 271 donne affette da osteopenia post-menopausale od osteoporosi complicata da ipovitaminosi D sono state randomizza-

te a ricevere 4000 UI di calcidiolo in unica somministrazione settimanale e 1 g di calcio/die oppure colecalciferolo 800-880 UI in associazione con 1 g di calcio al giorno. Sono state valutate la compliance al trattamento e i livelli sierici di calcidiolo e PTH.

È stato rilevato che più del 50% delle pazienti in terapia di associazione vitamina D e calcio ha interrotto il trattamento entro 6 mesi per intolleranza al supplemento di calcio. Invece la compliance del calcidiolo in somministrazione settimanale è risultata essere >90% e in grado di garantire adeguati livelli sierici di calcidiolo.

È da sottolineare che dalla maggior parte degli studi clinici si ricava una dose terapeutica di calcitriolo (in soggetti non osteomalacici) pari a 0.5 µg/giorno: tale dose è risultata in grado di incrementare la BMD in vari distretti scheletrici a fronte di un buon profilo di tollerabilità e sicurezza. Dosi superiori a 0.8 µg/giorno possono causare ipercalcemia.

In uno studio²⁴ della durata di 4 anni è stata valutata l'efficacia a lungo termine sulla BMD a livello femorale e vertebrale di una terapia con calcitriolo somministrato alla dose di 0.5 µg/die verso placebo. I risultati hanno dimostrato che nel gruppo trattato con calcitriolo la BMD risultava incrementata del 3% a livello del collo femorale, mentre nel gruppo placebo appariva diminuita del 1.6% (figura 1). Tale incremento è stato mantenuto per oltre 4 anni.

Un altro lavoro, multicentrico, randomizzato e controllato su donne con fratture vertebrali al basale, cioè in prevenzione secondaria, affette da osteoporosi post-menopausale e trattate con calcitriolo 0.5 µg/giorno o calcio 1 g/die ha dimostrato come questa molecola sia in grado di ridurre in modo statisticamente significativo le fratture a livello vertebrale.²⁵

L'efficacia di una terapia combinata estrogeni/calcitriolo è stata valutata su alcuni studi randomizzati e controllati pubblicati negli ultimi 5 anni. In uno studio prospettico, randomizzato, della durata di 5 anni 489 pazienti in post-menopausa, sono state randomizzate a ricevere: terapia sostitutiva con estrogeni, calcitriolo, te-

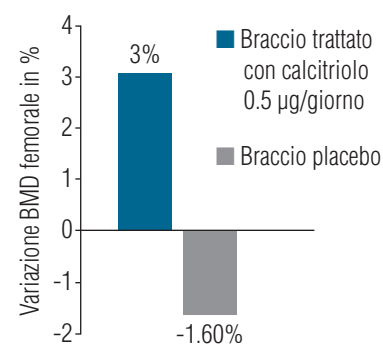
rapia sostitutiva + calcitriolo e placebo.²⁶ Lo studio ha valutato non solo l'effetto delle terapie sulla densità ossea, ma anche l'effetto prodotto dalla sospensione dei trattamenti.

Il gruppo trattato con la terapia di combinazione ha dimostrato un importante incremento dei valori della BMD a livello della colonna e del collo femorale. La sospensione del trattamento determinava in tutti i gruppi una rapida perdita di massa ossea, più rilevante nel primo anno di sospensione della terapia.

Al 3° anno di trattamento con estrogeni/calcitriolo, si è riscontrato un aumento del 7.1% della BMD a livello della colonna e del 4.5% a livello del collo del femore (figura 2). Al 4° anno, con la sospensione della terapia, si rilevava nel gruppo precedentemente trattato con terapia di associazione, una riduzione del 4.3% a livello della colonna e del 3% a livello del femore (figura 3). Tale studio metteva in evidenza, in pazienti post-menopausali, l'efficacia del trattamento combinato terapia sostitutiva/calcitriolo, e come l'interruzione di tale trattamento dopo tre anni, determini una perdita di massa ossea. Più recentemente un altro studio,²⁷ ha valutato l'effetto sulla BMD della terapia estrogenica sostitutiva da sola o in associazione con calcitriolo in donne con osteoporosi post-menopausale (figura 4). Le pazienti, trattate per due anni, hanno dimostrato una ri-

Figura 1

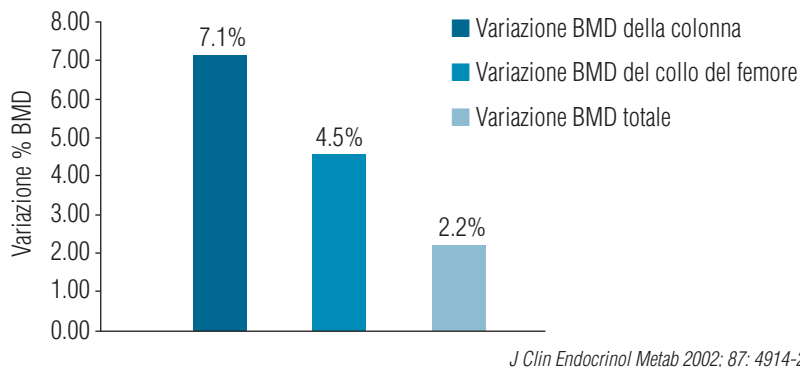
Risposta (BMD femorale) al trattamento dopo 4 anni in pazienti trattati con calcitriolo 0.5 µg/die o placebo



Calcit Tissue Int 2000; 67: 122-27

Figura 2

Variazione percentuale della BMD dopo tre anni di trattamento combinato terapia sostitutiva/calcitriolo



dotta incidenza di fratture in ambedue i gruppi di trattamento rispetto al gruppo placebo. Gli autori ipotizzano sulla base dei risultati che l'azione degli estrogeni sulla BMD in donne osteoporotiche possa essere potenziata in modo significativo con l'impiego di calcitriolo. È interessante notare come le pazienti di entrambi i gruppi presentavano livelli sierici basali di 25(OH)D nella norma.

Anche in alcune forme di osteoporosi secondarie (glucocorticoidi e trapianti) il calcitriolo si è dimostrato un efficace trattamento nel ridurre la perdita ossea. Il meccanismo di azione potrebbe essere correlato alla correzione dell'iperparatiroidismo secondario. Griffin et al. propongono l'utilizzo del calcitriolo nel regime di trattamento convenzionale per pazienti sottoposti a trapianto di

rene. Questi sono infatti soggetti a rischio di osteoporosi e iperparatiroidismo persistente.²⁸

Anche Ebeling sottolinea come l'associazione dei metaboliti attivi della vitamina D al trattamento con bisfosfonato possa offrire dei vantaggi nella gestione della malattia ossea correlata ai trapianti e all'uso di corticosteroidi.²⁹

Calcitriolo e cadute

Il rischio di frattura nell'anziano, in particolare nell'anziano fragile, è correlato al rischio di caduta. Annualmente il 30% degli ultrasessantacinquenni e il 40-50% degli ultraottantenni subisce una caduta.

L'ipovitaminosi D e l'iperparatiroidismo secondario possono, se protratti nel tempo, determinare altera-

zioni muscolari tali da incrementare il rischio di caduta. Numerose condizioni cliniche e funzionali potenzialmente associate con le cadute sono state infatti recentemente correlate all'ipovitaminosi D e all'iperparatiroidismo secondario.^{30,31}

Una metanalisi del 2004 su 1.237 pazienti anziani (5 studi) ha dimostrato che la somministrazione di diversi analoghi della vitamina D per periodi variabili da 2 mesi a 3 anni, portava a una riduzione statisticamente significativa del rischio di cadute rispetto al gruppo placebo.³² Nelle conclusioni gli autori sottolineavano la necessità di studi randomizzati e controllati disegnati ad hoc per identificare i metaboliti più efficaci nel ridurre le cadute.

Nel 2006 uno studio multicentrico ha dimostrato, su un campione di più di 9000 donne (range età 67-75 anni), come più elevati livelli di calcitriolo circolante fossero associati a una ridotta incidenza di cadute, indipendentemente dalla supplementazione di vitamina D, dai valori di PTH e 25 (OH)D (figura 5).³³

I pazienti con concentrazione sierica di calcitriolo maggiore di 33 pg/ml, presentavano un rischio di caduta <27%. Tali pazienti inoltre risultavano in grado di alzarsi più velocemente da una sedia rispetto ai soggetti con concentrazioni di calcitriolo inferiori (figura 6). Sulla base dei risultati i livelli sierici di calcitriolo più che quelli della 25 (OH)D sembrerebbero avere effetti positivi sul rischio di caduta, probabilmente per un'interazione con il recettore specifico localizzato a livello del miocita.

In uno studio condotto su pazienti con valori di clearance della creatinina inferiori a 60 ml/min altri autori hanno osservato che la somministrazione di calcitriolo 0,25 µg due volte/die determinava una riduzione statisticamente significativa del 53% nel rischio di caduta.³⁴

Conclusioni

Dai dati disponibili in letteratura si evince l'importanza della vitamina D e del calcitriolo sul metabolismo minerale osseo e muscolare, in quanto

Figura 3

Variazione percentuale della BMD dopo un anno di sospensione della terapia di associazione estrogeni/calcitriolo

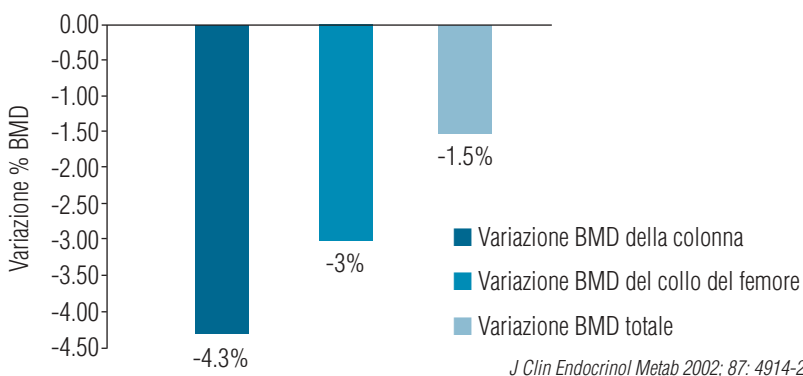
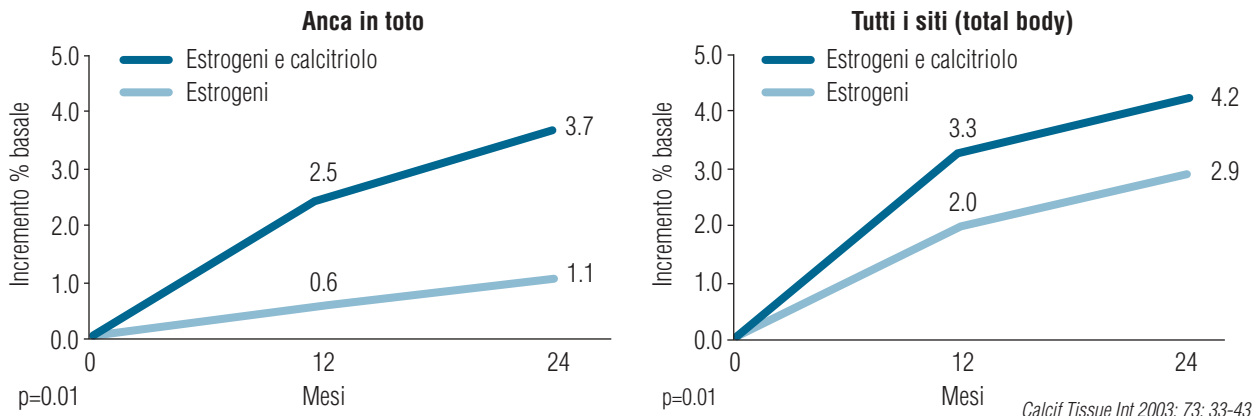


Figura 4

Modificazioni della BMD in pazienti con osteoporosi in terapia con estrogeni o estrogeni e calcitriolo



in grado di conservare la massa ossea in alcune condizioni cliniche e biochimiche e di influire positivamente su trofismo e contrazione muscolare. Tali vantaggi in termini di robustezza dell'osso e funzione muscolare sembrerebbero più accentuati nei soggetti anziani o comunque più fragili, a più elevato rischio di caduta e frattura.

A questo proposito è stato proposto recentemente come la presenza di ipovitaminosi D e iperparatiroidismo secondario possa rappresentare, nel soggetto anziano, non solo un fattore di rischio per frattura (femore) ma un vero e proprio marcatore di fragilità, in grado di individuare i soggetti a più elevato rischio di caduta, frattura e perdita dell'autosufficienza.³⁵

Figura 5

Correlazione tra livelli sierici di calcitriolo e rischio di caduta in una popolazione di donne anziane viventi in una comunità

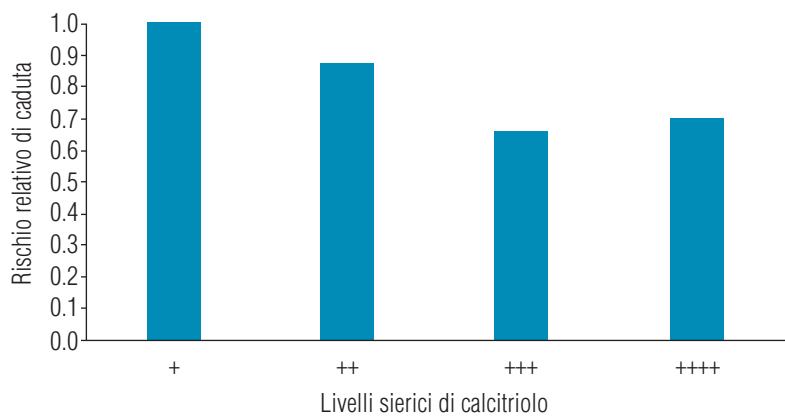
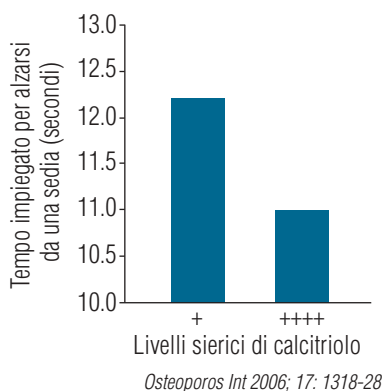


Figura 6

Correlazione tra livelli sierici di calcitriolo e rapidità nell'alzarsi da una sedia



BIBLIOGRAFIA

1. Reichel H et al. *N Engl J Med* 1989; 320: 980-91.
2. Holick MF. *J Nutr* 2005; 135: 2739S-48S.
3. Lips P. *Endocr Rev* 2001; 22: 477-501.
4. Gallagher JC et al. *J Clin Invest* 1979; 64: 729-36.
5. Sahota O et al. *Clin Endocrinology* 1999; 51: 217-21.
6. Mosekilde L. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 265-81.
7. Parfitt AM et al. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1014-31.
8. Gennari C. *Public Health Nutr* 2001; 4: 547-59.
9. Simpson RU et al. *J Biol Chem* 1985; 260: 8882-91.
10. Costa EM et al. *Endocrinology* 1986; 119: 2214-20.
11. Birge SJ et al. *J Clin Invest* 1975; 56: 1100-7.
12. Pfeifer M et al. *Osteoporos Int* 2002; 13: 187-94.
13. Bischoff-Ferrari HA et al. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 752-58.
14. Gallagher JC et al. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 610-13.
15. Nuti R et al. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 239-40.
16. Morrison NA et al. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 127-35.
17. DeLuca HF. *Osteoporos Int* 1997; 7: S24-S29.
18. Lidor C et al. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 146-48.
19. Nuti R et al. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 422: 208-13.
20. Duque G et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E723-30.
21. Richey F et al. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 176-86.
22. Richey F et al. *Osteoporos Int* 2004; 15: 301-10.
23. Rossini M et al. *Minerva Med* 2005; 96(2 Suppl 2): 1-7.
24. Sairanen S et al. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 122-27.
25. Tilyard MW et al. *N Engl J Med* 1992; 326: 357-62.
26. Gallagher JC et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4914-23.
27. Gutteridge DH et al. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 33-43.
28. Griffin MD et al. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 213-18.
29. Ebeling PR. *Curr Osteoporos Rep* 2007; 5: 29-37.
30. Giusti A et al. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 809-13.
31. Di Monaco M et al. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 42-47.
32. Bischoff-Ferrari HA et al. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
33. Faulkner KA et al. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1318-28.
34. Gallagher JC. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 51-58.
35. Barone A et al. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1561-62.