

EDITORIALE

**Ombretta Di Munno,
Andrea Delle Sedie**
Dipartimento
di Medicina Interna,
Cattedra
di Reumatologia,
Università di Pisa

**ALENDRONATO IN MONOSOMMINISTRAZIONE SETTIMANALE:
UNA SVOLTA IMPORTANTE NELLA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI**

Introduzione

L'osteoporosi, malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una maggiore fragilità dell'osso con conseguente aumento del rischio di fratture (*Consensus Development Conference 1993*), rappresenta uno dei maggiori e crescenti problemi di salute pubblica in termini di morbidità, mortalità, costi economici e sociali (*Tabella 1*).⁽¹⁻⁴⁾

Tabella 1. Costi dell'osteoporosi

Patologia	Prevalenza	Costi diretti/anno (miliardi di US\$)
Asma	15 milioni	\$ 7,50
Osteoporosi	10 milioni	\$ 13,8
Infarto miocardico	4,6 milioni	\$ 20,3

*National Heart Lung and Blood Institute
National Osteoporosis Foundation
American Heart Association*

Per una donna di razza bianca il rischio di andare incontro ad almeno una frattura è di oltre il 50%⁽⁵⁾ e, se pur con un impatto diverso in rapporto al tipo e alla sede, tutte le fratture sono comunque responsabili di un deterioramento della qualità di vita (*Figura 1*).^(6,7)

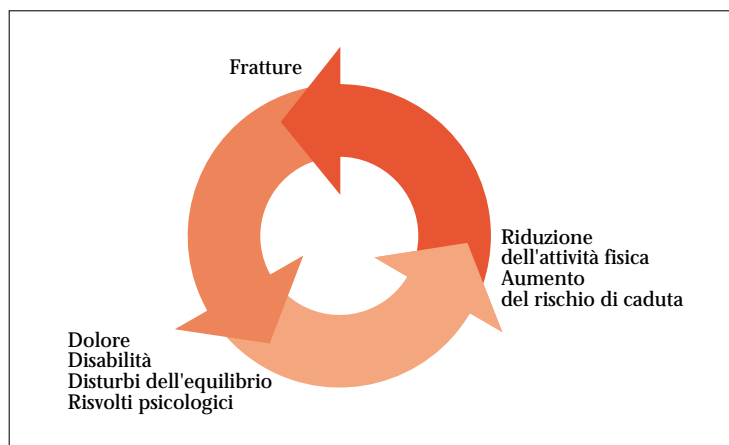


Figura 1.
Circoli viziosi

Nonostante questo aspetto devastante, il fenomeno dell'osteoporosi non è ancora affrontato in modo adeguato sia dalla stessa classe medica, sia dalla popolazione. Da un'indagine condotta dalla IOF (*International Osteoporosis Foundation*) nel 2000 (*Figura 2*), solo il 31% di donne sane ha affrontato con il proprio medico il problema dell'osteoporosi e, nell'ambito di donne che hanno subito una frattura per un trauma di lieve entità, solo il 27% è stato informato che la frattura poteva esserne una conseguenza.

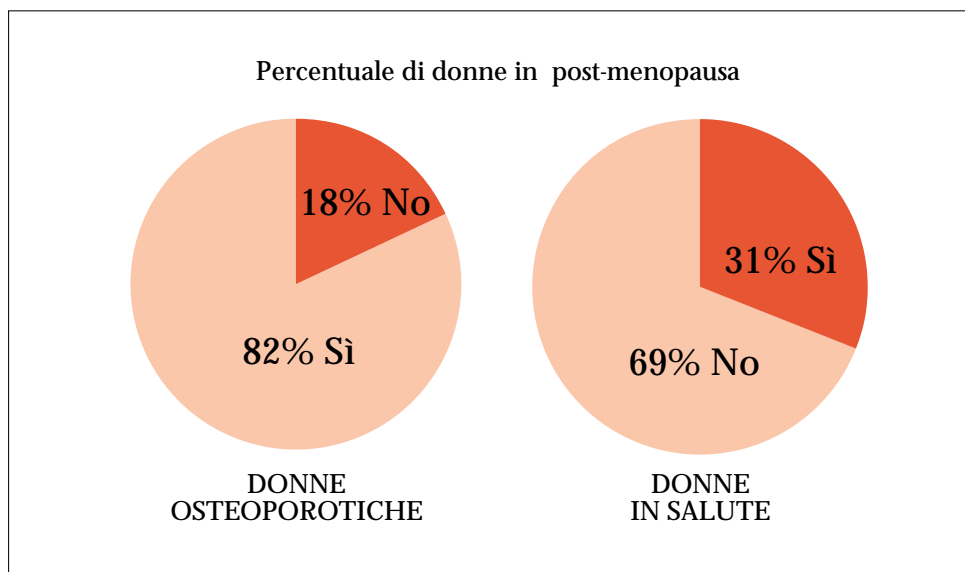


Figura 2.
Rapporto medico-paziente

La situazione non è migliore per ciò che riguarda la necessità di intervenire il più precocemente possibile, sia in termini di prevenzione che di trattamento, quando cioè la riduzione di massa ossea si è già verificata, accompagnandosi o meno a fratture. Da una recente indagine condotta nel Regno Unito, risulta che i due terzi dei medici di medicina generale non sono convinti dell'efficacia dei farmaci per l'osteoporosi oggi disponibili⁽⁸⁾ e, di conseguenza, solo pochi pazienti ricevono un trattamento, anche in presenza di fratture o a scopo preventivo, in condizioni ad alto rischio come l'uso cronico di corticosteroidi (*Tabella 2*).

Tabella 2. L'osteoporosi rappresenta una malattia nei confronti della quale le strategie di prevenzione e terapia sono ancora in gran parte disattese

“Il 61% delle donne cui è stata diagnosticata una frattura vertebrale non riceve alcuna forma di prevenzione secondaria”

Torgerson DJ, *Ann Rheum Dis* 1998

“Dal 62 al 70% dei soggetti che subiscono una frattura atraumatica non ha ricevuto alcuna terapia nei 6 mesi successivi al ricovero in ospedale”

Castel H, *Osteoporos Int* 2001

“Solo il 14% dei pazienti che assumono GC riceve una prevenzione farmacologica per l'osteoporosi”

Walsh LJ, *BMJ* 1996

Alla scarsa percezione e preoccupazione per questa malattia è da aggiungere la precoce interruzione del trattamento che caratterizza, peraltro, molte terapie croniche. Da un'indagine di J.K. Jones pubblicata sul *British Medical Journal* nel '95 risulta, infatti, che i pazienti che iniziano una terapia antipertensiva, nel 50-60% dei casi la interrompono entro sei mesi per scarsa "compliance." Questo aspetto assume un ruolo ancor più rilevante in una terapia, come quella dell'osteoporosi, che non soltanto deve essere prolungata, ma della cui efficacia, elemento che potrebbe influenzarne in modo positivo l'adesione, non si può avere un riscontro immediato e, talvolta, nemmeno in termini di mesi. In un'indagine pubblicata da B. Ettinger su *J Managed Care Pharm* nel '98, risulta che su 812 donne alle quali era stato prescritto alendronato, uno dei farmaci di più ampia e documentata efficacia nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi, il 28,5% ne ha interrotto l'assunzione entro 8 mesi e il 34,9% entro 6 mesi. Sempre da tale indagine (*Tabella 3*) risulta che, in oltre la metà delle donne, non è stata seguita neppure una delle istruzioni importanti per garantire un adeguato assorbimento del farmaco e ridurre al minimo gli effetti collaterali. Proprio le numerose regole da seguire e la scarsa flessibilità del regime posologico hanno inciso pesantemente sull'interruzione del trattamento. I farmaci efficaci nella prevenzione e trattamento dell'osteoporosi (*Tabella 4*) sono

Tabella 3. Non aderenza ad almeno una delle istruzioni nell'assunzione

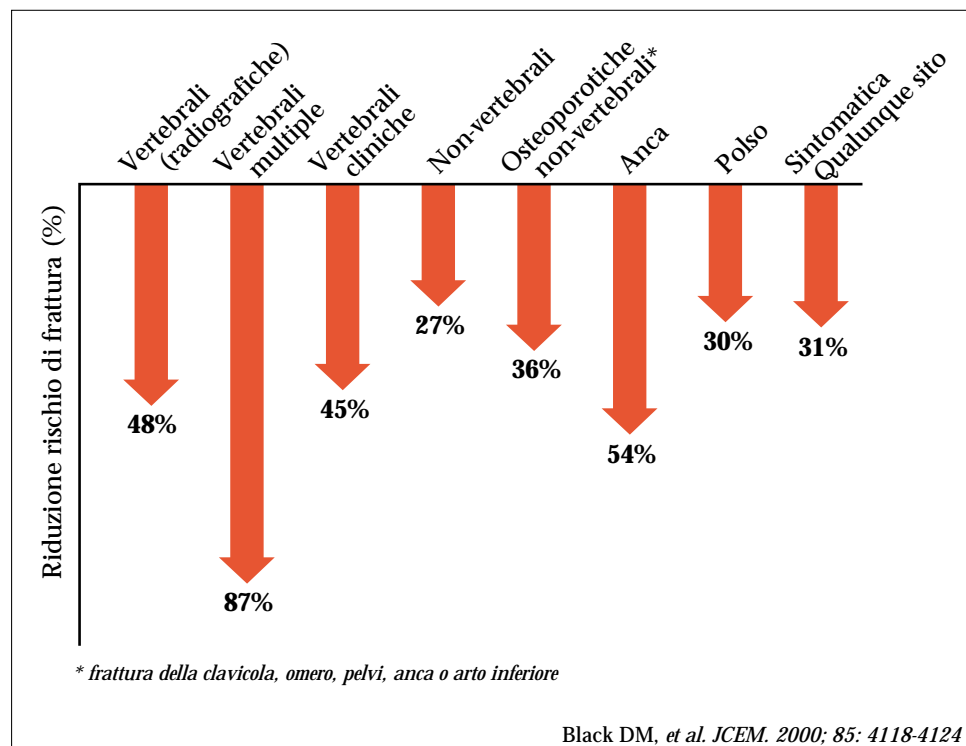
Bere ≥180 cc di acqua	7,4%	} Sicurezza 13,5%	Qualsiasi 55,8%
Rimanere in piedi per 30 minuti	6,6%		
Non masticare la compressa	1,3%		
Non assumere cibi nelle 2 ore precedenti	8,5%	} Assorbimento 51,7%	
Non assumere cibi nei 30 minuti successivi	33,5%		
Non assumere la compressa con liquidi diversi dall'acqua	8,4%		
Non assumere contemporaneamente farmaci/vitamine	13,9%		

Tabella 4. Studi clinici controllati in doppio cieco. End point: fratture vertebrali

		Numero pazienti	Durata (anni)	RR	Riduzione %
Alendronato 10 mg	Black DM '96	2.027	3	0,53	47
	Cummings SR'98	4.432	4	0,56	44
Raloxifene 60 mg	Ettinger B '99	7.705	3	0,7-0,5	30-50
Risedronato 5 mg	Harris ST '99	2.458	3	0,59	41
	Reginster JY '00	1.226	3	0,51	49
Clodronato* 800 mg	Mc Closkey E '01	677 (M+F)	3	0,54	46
PTH 20/40 mcg	Neer RM '01	1.637	2	0,35-0,31	65-69
Calcitonina 200 UI	Chesnut CH III '00	1.255	5	0,64	36

* analisi intermedia a 1 anno

Figura 3.
Alendronato,
nelle donne
con osteoporosi,
riduce il rischio
di frattura
in ogni sito



oggi abbastanza numerosi e, fra questi, alendronato si caratterizza per un'attività antifratturativa, in tutti i siti più frequentemente sede di fratture osteoporotiche (Figura 3).

Poiché negli oltre 17.000 pazienti trattati con questo farmaco indicato nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale,⁽⁹⁻¹²⁾ di quella maschile,⁽¹³⁾ di quella indotta da glucocorticoidi,⁽¹⁴⁾ e nella malattia di Paget,^(15,16) l'adesione alla terapia e alle precauzioni che ne caratterizzano l'assunzione si è dimostrata fondamentale in termini di efficacia e tollerabilità, una modalità di somministrazione che la renda più accettabile al paziente, mantenendone tutta l'efficacia ed eventualmente migliorandone la tollerabilità, apparirebbe molto vantaggiosa.

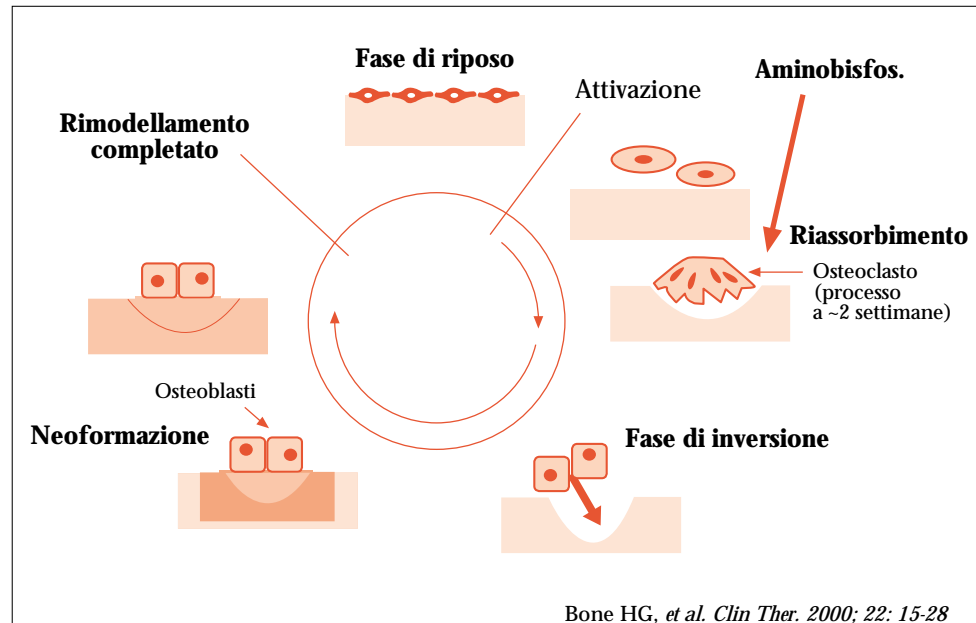
Recentemente sono comparsi due lavori di cui il primo⁽¹⁷⁾ ha valutato il razionale, in termini di efficacia e tollerabilità, sulla base di studi sull'animale e nell'uomo, della monosomministrazione settimanale di 70 mg di alendronato, e il secondo⁽¹⁸⁾ che ha dimostrato, in 1.200 donne con osteoporosi, che tale regime posologico incrementa la densità minerale ossea (BMD) in modo del tutto sovrapponibile ai 10 mg giornalieri, con un profilo di migliore tollerabilità.

Meccanismo d'azione e farmacocinetica di alendronato

Valutazione di efficacia

Alendronato è un aminobisfosfonato con elevata attività antiassorbitiva: esso riduce, infatti, la quantità di osso riassorbito dagli osteoclasti durante ciascun ciclo del rimodellamento, in modo che non venga superata la capacità di neoformazione

Figura 4.
Processo
di rimodellamento
osseo



da parte degli osteoblasti. Il rimodellamento si verifica nelle unità di rimodellamento (BMU), più numerose nell'osso trabecolare, dove circa il 20% della superficie ossea è rinnovata ogni anno (*Figura 4*).⁽¹⁹⁾

La prima fase del rimodellamento è rappresentata dall'attivazione del riassorbimento. Le cellule osteoblastiche, che in condizioni di riposo rivestono la superficie ossea, si retraggono e lasciano tessuto osseo esposto, che viene riassorbito dagli osteoclasti. Il processo di riassorbimento dura circa due settimane, al termine delle quali arrivano gli osteoblasti che riempiono le cavità scavate dagli osteoclasti con nuovo tessuto osteoide. Il tessuto neofornato inizierà a mineralizzarsi dopo 5-10 giorni dal riempimento delle cavità (mineralizzazione primaria) e il processo di mineralizzazione si completerà, con un ulteriore incremento, particolarmente rilevante in termini di resistenza meccanica dell'osso, nei successivi mesi (mineralizzazione secondaria).⁽²⁰⁾ L'attivazione delle BMU si verifica in modo continuo e asincrono in tutto lo scheletro, cosicché in ogni momento abbiamo BMU in stadi differenti di riassorbimento e neofornazione; il risultato finale di questo processo sarà però diverso nel giovane, dove la neofornazione rimpiazzerà completamente il riassorbimento e nella donna in postmenopausa, dove invece il riassorbimento supererà la neofornazione, con una perdita finale di tessuto osseo. Quest'ultimo risultato è particolarmente vero ogni qualvolta aumenta l'entità del rimodellamento e quindi il numero di BMU attivate.

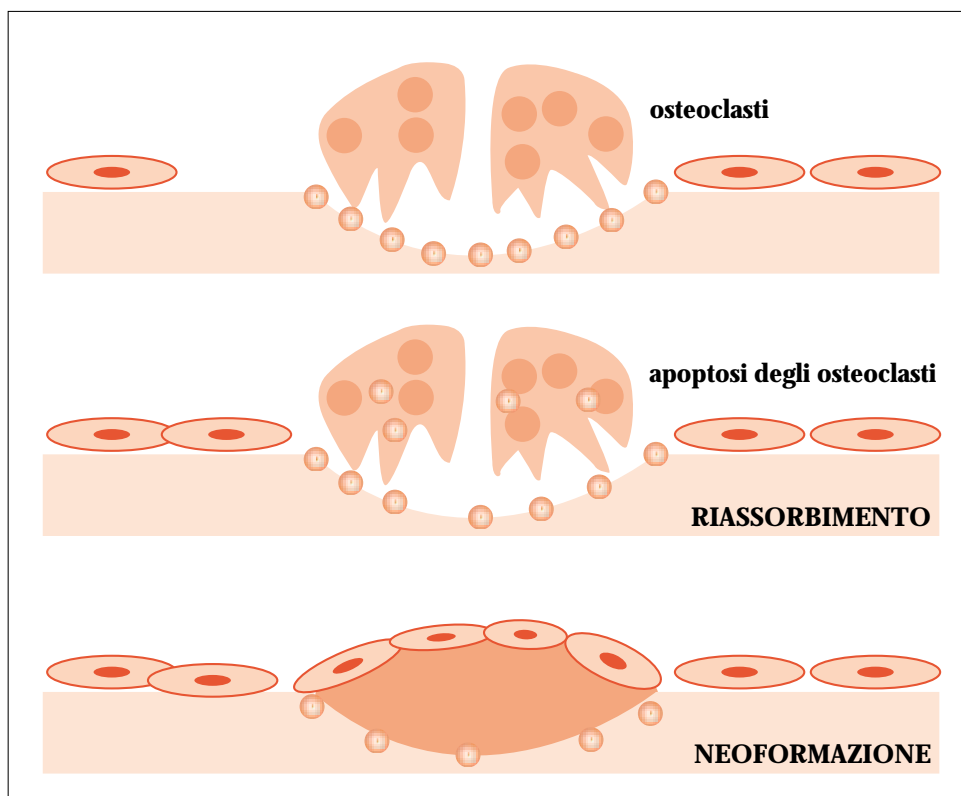
Alendronato, come tutti i farmaci antiassorbitivi, ha come obiettivo l'incremento della BMD attraverso la riduzione della quantità di osso riassorbito. Come è stato dimostrato dalle metanalisi dei più importanti studi clinici, maggiore è l'incremento della BMD, maggiore è la riduzione del rischio di frattura.⁽²¹⁾

Il farmaco, somministrato per via orale, viene assorbito per lo 0,5-1%: la quota assorbita passa in circolo e da qui, rapidamente, si lega per il 50% alle superfici mineralizzate esposte nelle BMU attivate, per le quali, come tutti i bisfosfonati, ha

un'elevata affinità. La restante quota non è metabolizzata e viene escreta con le urine. Una volta legato alle superfici mineralizzate, alendronato rimane incorporato nella matrice ossea neoformata (solo un terzo, dopo molte settimane, ritornerà in circolo per essere nuovamente escreto per via renale), dove rimane a lungo sequestrato, finché non si attiverà un nuovo ciclo di rimodellamento. Gli osteoclasti attivati nel nuovo ciclo di rimodellamento, riassorbendo osso in cui è rimasto sequestrato alendronato, saranno caratterizzati da una ridotta attività di riassorbimento e andranno incontro ad apoptosi: pertanto, gli osteoblasti si ritroveranno a riempire, con nuova matrice osteoide, cavità meno profonde e la loro attività sarà in bilancio positivo (Figura 5).

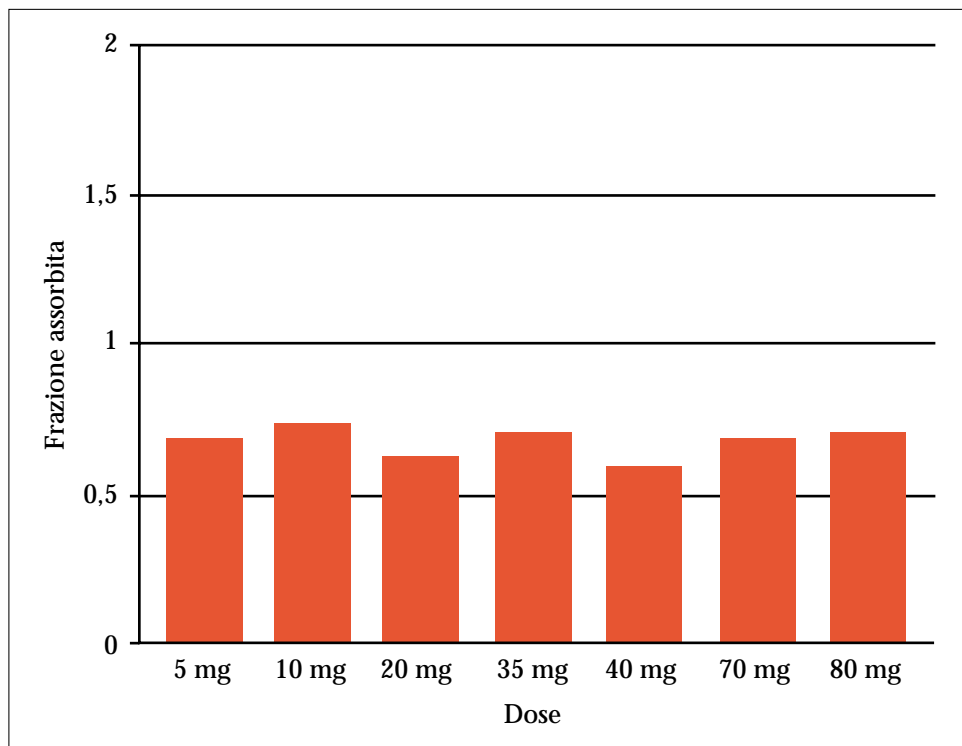
La biologia del rimodellamento osseo, le caratteristiche di farmacocinetica e il

Figura 5.
Aminobisfosfonati
e rimodellamento osseo



meccanismo d'azione di alendronato^(22,23) suggeriscono, dunque, che il trattamento dovrebbe essere fatto almeno una volta, con intervalli di 3-16 giorni, quindi preferibilmente ogni 7 giorni. Questo garantirebbe una riduzione/soppressione del riassorbimento e un incremento della BMD ottimale. All'opposto, somministrazioni a intervalli più prolungati, potrebbero non garantire una sufficiente riduzione del turnover che caratterizza alcune fasi dell'osteoporosi postmenopausale e, ancor più, di quella indotta da glucocorticoidi. A questi aspetti sono da aggiungere dati derivati da studi preclinici, condotti su ratti e babbuini ovariectomizzati,^(24,25) in cui il trattamento con alendronato a intervalli ≤ 2 settimane, purché se ne mantenesse costante la dose cumulativa, determinava incrementi della BMD significativi rispetto ai controlli normali e ovariectomizzati.

Figura 6.
Assorbimento orale
di alendronato



La persistenza prolungata di alendronato nei siti di riassorbimento attivi e la costanza (*Figura 6*) della frazione di assorbimento (0,5-1%) rappresentano il razionale della monosomministrazione settimanale anche nell'uomo.

Valutazione di tollerabilità

Il trattamento continuativo con bisfosfonati per via orale è caratterizzato da potenziali effetti irritativi a livello gastroesofageo, anche se i più importanti studi condotti con alendronato riportano una buona tollerabilità generale e, in particolare, riferita all'apparato gastroenterico.⁽²⁶⁾ Più recentemente, indagini che hanno utilizzato dosaggi di alendronato e risedronato molto più elevati di quelli utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi, hanno evidenziato all'endoscopia un potenziale irritativo marcatamente inferiore a quello di aspirina (3% vs. 60%) per entrambi i farmaci, e complessivamente basso.⁽²⁷⁾ Studi preclinici hanno comunque documentato che l'esposizione continua ai bisfosfonati inibiva, in coltura, la crescita di cheratinociti, cellule che rivestono la mucosa esofagea.^(28,29) Pertanto, i bisfosfonati potrebbero inibire i processi riparativi in risposta a uno stimolo irritativo quale il reflusso gastrico. Studi condotti su cani anestetizzati hanno evidenziato che singole infusioni settimanali nell'esofago di soluzioni contenenti alendronato, a concentrazioni corrispondenti a una compressa da 10 e 80 mg sciolte, rispettivamente, in 50 e 100 ml di succo gastrico, non hanno prodotto una significativa irritazione esofagea, anche a un pH 2,0, simile al pH del succo gastrico refluito in esofago. Se l'infusione veniva ripetuta giornalmente per 5 giorni, e comunque solo se il pH scendeva a 2, comparivano erosioni e ulcere esofagee.⁽³⁰⁾

Queste osservazioni suggeriscono che proprio la continua esposizione ai bisfosfonati per via orale potrebbe essere responsabile dei fenomeni irritativi esofagei, in quanto impedirebbe i fenomeni riparativi della mucosa, il cui turnover cellulare è di circa 5 giorni. Una buona tollerabilità è comunque confermata anche in pazienti con malattia di Paget, in cui alendronato è stato utilizzato alla posologia di 40 mg giornalieri per un anno, ^(15,16) e le osservazioni di sorveglianza post-marketing sull'uso del farmaco in larga scala sembrano ricondurre gli effetti irritativi gastroesofagei, nella maggior parte dei casi, a una non corretta modalità di somministrazione (*Tabella 3*).

Equivalenza di alendronato in monosomministrazione settimanale di 70 mg e in somministrazione giornaliera di 10 mg nel trattamento dell'osteoporosi

Dall'osservazione derivata dagli studi preclinici⁽¹⁷⁾ di un'uguale efficacia e di una maggiore tollerabilità della monosomministrazione settimanale di 70 mg di alendronato, nei confronti dei 10 mg giornalieri, è derivato il razionale di questo studio ⁽¹⁸⁾ che valuta tale modalità di somministrazione anche nell'uomo. Se comparabile in termini d'incremento della BMD, riduzione del turnover osseo e tollerabilità, la maggiore comodità nell'assunzione del farmaco potrebbe sicuramente rappresentare un elemento chiave per migliorare la compliance a un trattamento a lungo termine, come è quello dell'osteoporosi.

Si tratta di uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, in cui sono state arruolate 1.258 donne, di età compresa fra 40 e 90 anni, con un T-score alla colonna vertebrale o al collo del femore $\leq -2,5$ DS oppure con precedenti fratture vertebrali o femorali. Il trattamento prevedeva tre modalità di somministrazione (10 mg giornalieri, 35 mg in 2 somministrazioni e 70 mg in monosomministrazione settimanale) (*Tabella 5*).

Tabella 5. Disegno dello studio

Regime di somministrazione di alendronato	
• 10 mg al giorno	N=370
• 35 mg 2 somministrazioni/settimana	N=369
• 70 mg 1 somministrazione/settimana	N=519
Tutte le pazienti hanno ricevuto una supplementazione di calcio (500 mg) e vitamina D (250 UI)	
<i>Schnitzer T et al. Aging Clin Exp Res. 2000</i>	

Gli obiettivi primari e secondari dello studio sono indicati nella *Tabella 6*.

Le caratteristiche basali delle pazienti non evidenziavano differenze significative fra i 3 gruppi di trattamento in termini di età, anni di menopausa, BMD e fratture vertebrali preesistenti (*Tabella 7*).

I risultati, al termine di 12 mesi di terapia, hanno mostrato aumenti significativi della BMD in tutti i siti scheletrici esaminati, del tutto sovrapponibili nei 3 gruppi di trattamento (*Figure 7 e 8*).

Gli incrementi >5% della BMD lombare e quelli degli altri siti scheletrici sono

Tabella 6. Obiettivi dello studio

Obiettivi primari

- Dimostrare che la differenza tra gruppi nel cambiamento percentuale medio della BMD della colonna lombare (IC 90%) risiede entro limiti di compatibilità prefissati di $\pm 1,5\%$
- Dimostrare che tollerabilità e sicurezza sono simili

Obiettivi secondari

- Valutare la variazione della BMD del femore e total body
- Valutare il turnover osseo mediante marker biochimici (NTx urinario, BAP sierico)

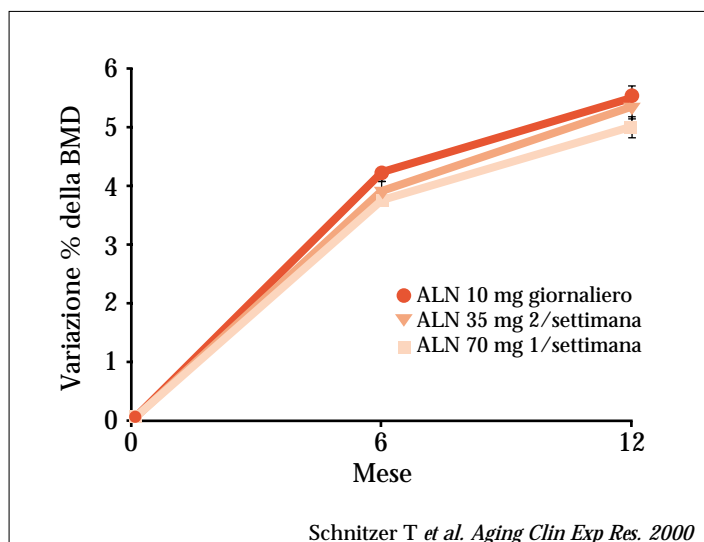
Schnitzer T *et al. Aging Clin Exp Res. 2000*

Tabella 7. Caratteristiche al basale

Caratteristiche al basale	ALN 10 mg al giorno	ALN 35 mg 2/settimana	ALN 70 mg 1/settimana
Età (anni)	67	67	66
Anni dalla menopausa	20	20	19
BMD colonna lombare (g/cm ²)			
Hologic	0,74	0,74	0,73
Lunar	0,84	0,84	0,85
Pregresse fratture della colonna (%)			
Caucasici	15,4	17,6	18,7
	97,0	97,0	96,9

Schnitzer T *et al. Aging Clin Exp Res. 2000*

Figura 7. Variazione (media \pm ES) della BMD a 12 mesi



Schnitzer T *et al. Aging Clin Exp Res. 2000*

apparsi simili a quelli ottenuti nei precedenti studi clinici, nei quali era stata utilizzata la somministrazione giornaliera di 10 mg.⁽⁹⁻¹²⁾ Anche il turnover osseo è risultato inibito già a 3 mesi dall'inizio del trattamento (Figura 9), si è mantenuto tale durante tutto il periodo dello studio ed è risultato percentualmente simile nei 3 gruppi di trattamento. La riduzione percentuale, rispetto al valore basale, è

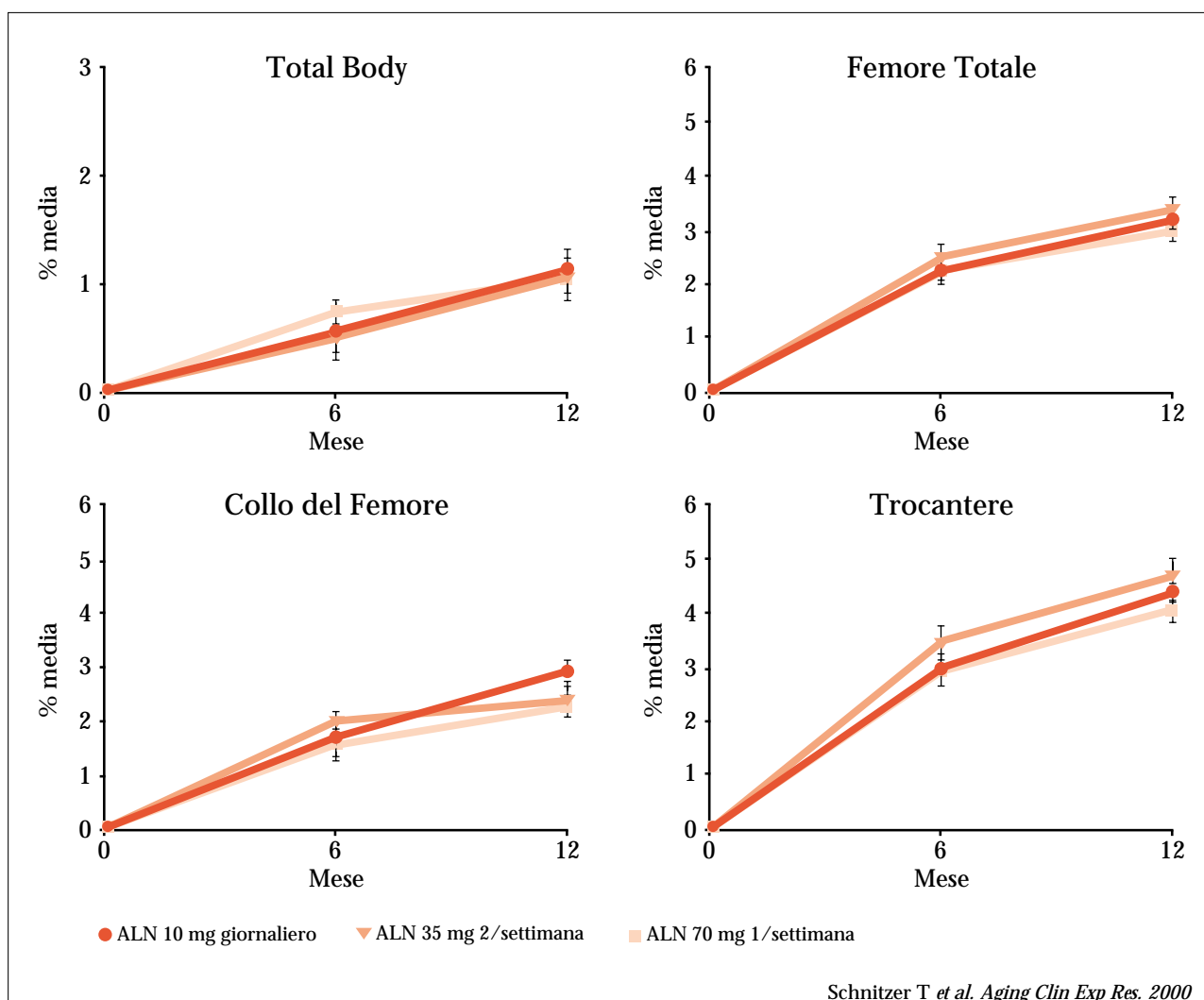


Figura 8. Variazione (media \pm ES) della BMD a 12 mesi

risultata per l'NTx di 63,6, 59,5 e 55,8, per la fosfatasi alcalina (BSAP) di 45,1, 43,5 e 41,2, rispettivamente, per i 10 mg giornalieri, i 35 mg bisettimanali e i 70 mg settimanali. I valori ottenuti con il trattamento sono risultati compresi nel range di riferimento ($M \pm 2DS$) dei valori premenopausali e in linea col meccanismo d'azione di alendronato e dei farmaci antiassorbitivi più in generale. Tali farmaci, infatti, inibiscono il riassorbimento, ma per il fenomeno del *coupling* riassorbimento-neoformazione, che caratterizza il rimodellamento osseo, inibiscono, anche se in misura minore, la neoformazione: il risultato finale è comunque un incremento della BMD.

Per ciò che riguarda l'altro obiettivo dello studio, e cioè la tollerabilità, gli eventi avversi gastro-intestinali (*Tabella 8*) sono apparsi simili nei 3 gruppi di trattamento, ma un'analisi in dettaglio del tipo e gravità di tali eventi ha messo in evidenza, solo per il trattamento con 10 mg giornalieri, 1,4% di eventi gravi e 1,9% di segni di irritazione esofagea, gastrica e duodenale.

È importante a tal proposito sottolineare che il 50% delle persone faceva uso

concomitante di FANS e/o aspirina e che non sono emerse differenze tra i gruppi in rapporto all'uso di tali farmaci: i risultati sembrano comunque indicare un miglior profilo di sicurezza per la posologia di 70 mg settimanali (Figura 10).

Lo studio ha dimostrato dunque che la monosomministrazione settimanale di 70

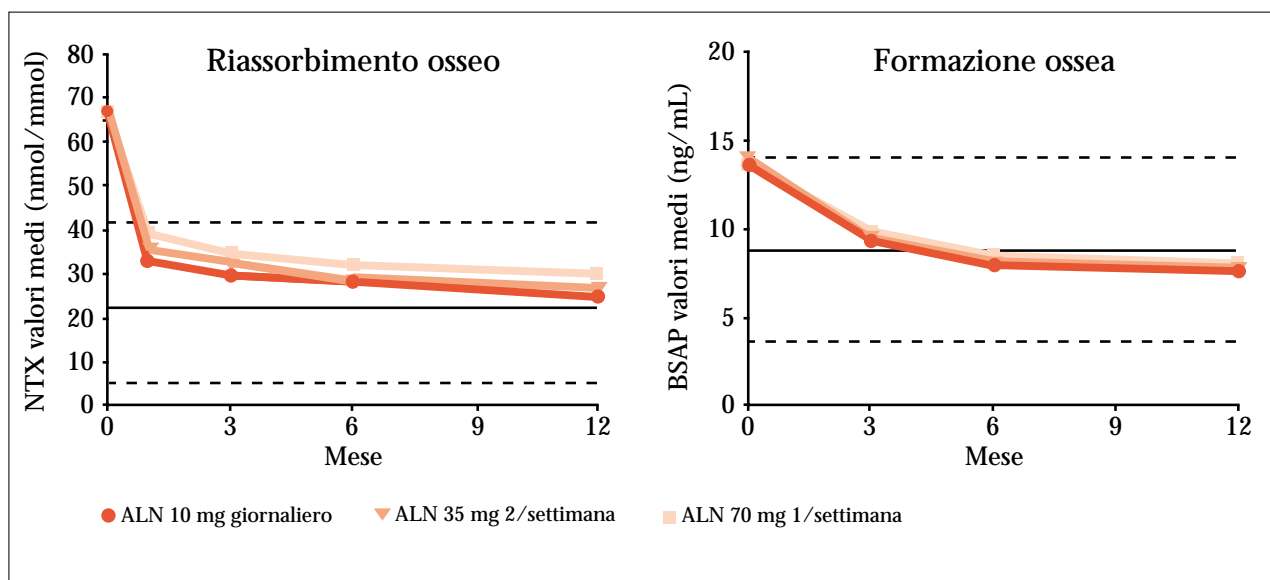


Figura 9. Variazioni di u-NTx e BSAP a 12 mesi e limiti di riferimento ($M \pm 2DS$) dei valori premenopausali (linee orizzontali)

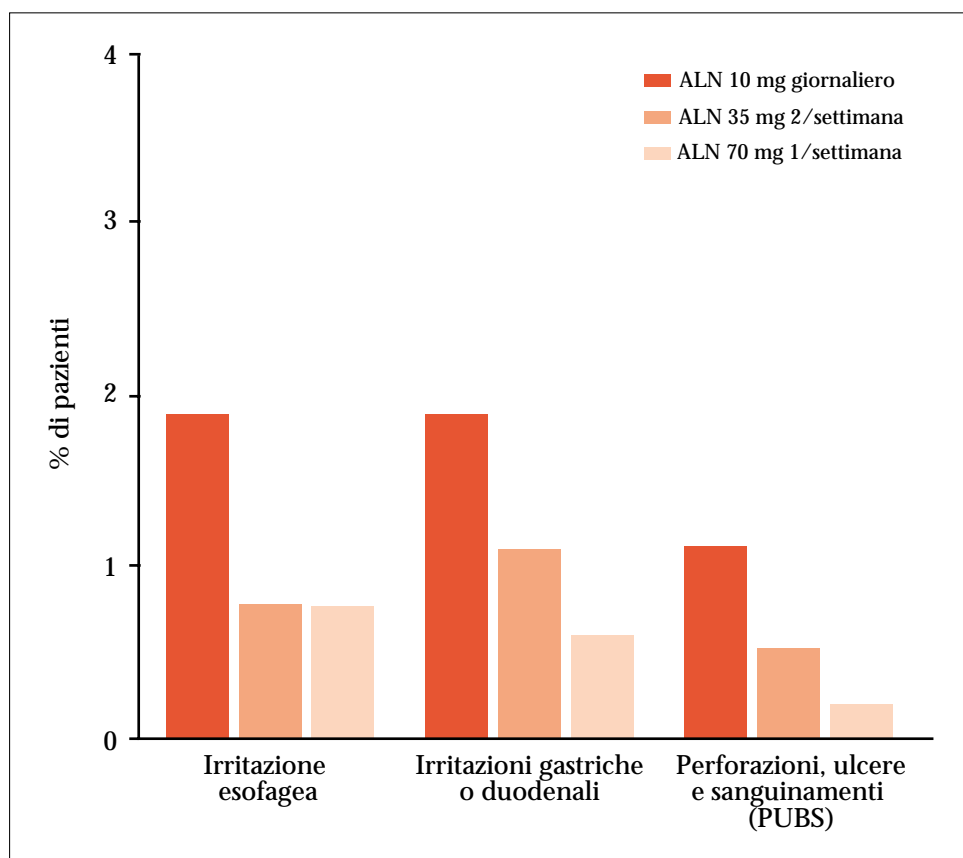
Tabella 8. Eventi avversi del tratto gastrointestinale superiore (uGI AEs)

Eventi avversi	Alendronato		
	10 mg die (N=370)	35 mg 2/sett. (N=369)	70 mg 1/sett. (N=519)
% pazienti con >1 e.a. a liv. GI	23.5	23.8	22.4
farmaco-correlati	12.4	13.6	10.4
gravi	1.4*	0	0
usciti per eventi avversi	3.5	2.2	3.3
% pazienti con:			
Irritazione esofagea	1.9	0.8	0.8
grave	0.3	0	0
risolta al termine terapia	0.5	0.5	0.4
Irritazione gastrica o duodenale	1.9	1.1	0.6
grave	0.5	0	0
risolta al termine terapia	1.4	0	0
Sanguinamenti gastrici o duodenali	1.1	0.5	0.2
gravi	0.3	0	0
risolti al termine terapia	0.5	0	0

* $p=0.01$ for ALN 10 mg/die confrontato con 70 mg settimanale

Schnitzer T et al. *Aging Clin Exp Res.* 2000

Figura 10.
Effetti collaterali
a confronto



mg di alendronato risulta sovrapponibile, in termini d'efficacia (incremento della BMD, inibizione del turnover osseo), a quella giornaliera con 10 mg a fronte di un miglior profilo di tollerabilità.

La disponibilità di questa nuova modalità di somministrazione ha tutti i requisiti per un'assunzione più comoda del farmaco, favorendo così la compliance da parte del paziente e, probabilmente, anche una maggior prescrivibilità da parte del medico.

Bibliografia

1. Ross PD. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 1399-1411
2. Cooper C. *Am J Med.* 1997; 103 (Suppl 2A): 12S-19S
3. Schurch MA *et al. J Bone Miner Res.* 1996; 11: 1935-1942
4. Rossini M *et al. Farmacoconomia.* 1999; 1: 5-11
5. Jones G *et al. Osteoporosis Int.* 1994; 4: 277-282
6. Huang C *et al. Arch Intern Med.* 1996; 156: 2469-2475
7. Greendale GA *et al. J Am Geriatr Soc.* 1995; 43: 955-961
8. Taylor JC *et al. Osteoporosis Int.* 2001; 12: 844-848
9. Black DM *et al. Lancet.* 1996; 348: 1535-41
10. Cummings SR *et al. JAMA.* 1998; 280: 2077-82
11. Liberman UA *et al. N Engl J Med.* 1995; 333: 1437-43
12. Pols HAP *et al. Osteoporosis Int.* 1999; 9: 461-8
13. Orwoll E *et al. N Engl J Med.* 2000; 343: 604-610
14. Adachi JD *et al. Arthritis Rheum.* 2001; 44: 202-211

15. Siris E *et al.* *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 961-967
16. Reid IR *et al.* *Am J Med.* 1996; 101: 341-348
17. Bone HG *et al.* *Clinical Therapeutics.* 2000; 22 (1): 15-28
18. Schnitzer T *et al.* *Aging Clin Exp Res.* 2000; 12 (1)
19. Kanis JA. Textbook of Osteoporosis. *Oxford: Blackwell Science Ltd;* 1996: 1-28; 308-367
20. Meunier PJ. *Osteoporosis News.* 2001; 1: 1-5
21. Wasnich RD *et al.* *Endocrinol Metab.* 2000; 85: 231-236
22. Lin JH *et al.* *Int J Clin Pract Suppl.* 1999; Suppl 100: 18-26
23. Porras AG *et al.* *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36: 315-328
24. Seedor JG *et al.* *J Bone Miner Res.* 1991; 6: 339-346
25. Balena R *et al.* *J Clin Invest.* 1993; 3 (Suppl 3): 2577-2586
26. Bauer DC *et al.* *Arch Intern Med.* 2000; 160: 517-525
27. Lanza F *et al.* *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 3112-3117
28. Halasy-Nagy JM *et al.* *J Bone Miner Res.* 1999; 14 (Suppl 1): S406
29. Karam SM. *Front Biosci.* 1999; 4: D286-D298
30. Peter CP *et al.* *Dig Dis Sci.* 1998; 43: 1009-1015