

N-пропептид проколлагена I типа в контроле эффективности терапии остеопороза

Расширенный реферат статьи Krege J.H., Lane N.E., Harris J.M., Miller P.D. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis // Osteoporos Int., 2014, Vol. 25, 2159–71.

Подготовлен О.И. Виноградской

Одним из препаратов для лечения тяжелого постменопаузального остеопороза является терипаратид. Оценка эффективности проводимой терапии остеопороза может быть проведена с помощью измерения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) не раньше чем через год от начала лечения, поскольку такой показатель, как МПКТ, меняется достаточно медленно. Однако уже через 1–3 месяца лечения можно выявить изменение уровня маркеров костеобразования. Так, контроль уровня N-пропептида проколлагена I типа (PINP) (белка, образующегося в остеобластах) может использоваться для оценки эффективности терапии терипаратидом. Клинические исследования показали увеличение уровня PINP уже к третьему месяцу терапии терипаратидом. При этом уровень PINP оказался статистически значимо выше исходного уровня и выше, чем в группе плацебо. Рост уровня PINP на фоне терапии терипаратидом положительно коррелирует с усилением активности процессов в костной ткани, что подтверждается радиоизотопным исследованием скелета и гистоморфометрией кости. Как показывают исследования, на фоне приема терипаратида уровень PINP увеличивался более чем на 10 мкг/л от исходных значений, тогда как у пациентов без терапии PINP сохранялся на прежнем уровне. Таким образом, повышение PINP более чем на 10 мкг/л после начала терапии терипаратидом позволяет достаточно быстро подтвердить анаболический эффект препарата. Причиной отсутствия роста PINP может явиться несоблюдение техники инъекций препарата или наличие недиагностированных состояний, которые ослабляют анаболический эффект терипаратида. Таким образом, при лечении остеопороза анаболическими препаратами контроль PINP может дать дополнительную информацию, так же как и оценка маркеров костной резорбции при антирезорбтивной терапии. В данной статье рассматривается контроль эффективности лечения остеопороза терипаратидом с помощью PINP.

Введение

Остеопоротические переломы могут возникать бессимптомно, при этом без соответствующего лечения увеличивается риск повторных переломов. У таких пациентов терапия терипаратидом приводит к стимуляции формирования костной ткани, повышению МПКТ, усилению прочности костей и уменьшению риска позвоночных и внепозвоночных переломов [1–7]. Для достижения положительного результата на фоне терапии терипаратидом необходимо соблюдение следующих правил: (1) пациент должен приобрести иглы и саму шприц-ручку для введения препарата; (2) препарат следует хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C [8]; (3) пациент должен быть обучен технике подкожного введения препарата; (4) пациент должен самостоятельно или с помощью обученного персонала вводить препарат подкожно в ежедневном режиме; (5) до лечения необходимо исключить состояния, которые мо-

гут снизить эффективность терапии терипаратидом [8]; (6) для достижения желаемого эффекта терапию нельзя прерывать. При каждом визите необходимо детально расспрашивать пациента о соблюдении всех вышеперечисленных правил. Однако это может оказаться трудной задачей. К тому же лечащий врач может переоценить приверженность пациента к лечению. Так, по данным Curtis [9], 67,2 % врачей считают своих пациентов высокоприверженными к терапии остеопороза, тогда как в действительности таковыми оказались только 40 % пациентов.

Дополнительное определение биохимического ответа на терапию терипаратидом позволит врачам и пациентам получить больше клинической информации. Конечно же, исследование PINP не заменит оценку МПКТ. Однако в большинстве случаев МПКТ проводится не раньше чем через 1–2 года от начала лечения [10, 11], что может привести к несвоевременному принятию реше-

ния относительно тактики ведения пациентов с высоким риском переломов. Кроме того, длительность терапии терипаратидом ограничена двумя годами [8]. Соответственно, возможность оценки биологического маркера ответа на терапию раньше, чем возможно будет оценить МПКТ, на фоне лечения терипаратидом позволит своевременно принять активные шаги при ведении таких пациентов.

Исследование уровня биохимических маркеров костного ремоделирования обеспечивает обратную связь между врачом и пациентом на ранних этапах лечения остеопороза [12–14]. Так, повышение уровня биохимического маркера на фоне терипаратида убеждает самих пациентов в эффективности этой терапии. Поскольку приверженность пациентов к лечению остеопорозом к лечению достаточно низка, то, демонстрируя положительный эффект терапии с помощью биохимических маркеров, можно ее повысить [15]. И действительно, по мнению женщин, для продолжения лече-

| Таблица 1. Классификация биомаркеров, предложенная FDA [26] | |
|--|--|
| Категория биомаркера | Характеристика |
| Прогностический биомаркер | Показывает вероятность манифестации заболевания или прогрессирования заболевания при отсутствии лечения |
| Предиктивный маркер | Показывает вероятность позитивного или негативного ответа на терапию |
| Фармакодинамический биомаркер | Показывает биологический ответ на уже начатую терапию |
| Суррогатный маркер конечных точек | Относится к подгруппе фармакодинамических биомаркеров. Используется вместо конечных точек клинической эффективности. Предсказывает клинический эффект или вред. Требует надежных научных доказательств, чтобы его использовать в качестве суррогатной конечной точки |

ния важно быть уверенной, что оно помогает [16]. С другой стороны, при отсутствии динамики со стороны биохимических маркеров на терапию терипаратидом необходимо оценить правильность техники инъекций, условия хранения препарата, приверженность пациента к лечению и провести поиск состояний, которые могут ухудшать ответ на терапию. То есть определение биохимических маркеров позволяет своевременно обнаружить проблему, провести ее коррекцию, что приведет к улучшению исхода [17].

В сыворотке крови можно оценить следующие маркеры костеобразования: остеокальцин, костную щелочную фосфатазу, *N*-пропептид проколлагена I типа (PINP) и *C*-пропептид проколлагена I типа (PICP) [12, 14, 18]. Поскольку коллаген I типа является основным белком костной ткани, то определение побочных продуктов синтеза коллагена в обычной клинической практике вызывает большой интерес. В процессе формирования костной ткани остеобластами синтезируется проколлаген I типа, из которого в дальнейшем образуется коллаген I типа. Освобождающийся под влиянием протеаз в процессе синтеза коллагена PINP поступает в кровь (рис. 1) [12, 18]. Таким образом, концентрация PINP в сыворотке крови отражает выраженность процессов костеобразования [19]. Поэтому ожидается, что при заболеваниях, характеризующихся ускоренным костным ремоделированием, уровень PINP будет повышенным. К таким заболеваниям относятся остеопороз и болезнь Педжета, тиреотоксикоз и первичный гиперпаратиреоз, множественная миелома [12]. В этих ситуациях лечение терипаратидом противопоказано [8].

В основном, PINP образуется в костях, однако небольшие количества кол-

лагена I типа, а следовательно, и PINP можно обнаружить в коже, сухожилиях, дентине, связках, хрящах и интерстициальных тканях [14, 20]. Например, в экстрацеллюлярной жидкости в период фибропролиферативной реакции на повреждение в ране можно обнаружить повышенную концентрацию PINP [21].

Помимо всего прочего, определение PINP удобно тем, что не обязательно проводить забор крови натощак, также PINP лишен циркадианных ритмов [17, 18, 22–25]. Недавно IOF и Международная федерация клинической химии (IFCC) опубликовали совместный крупный обзор маркеров костного ремоделирования и в качестве маркера костеобразования рекомендуют использовать PINP [13].

В этой статье рассматривается возможность использования PINP в контроле эффективности лечения остеопороза терипаратидом. В табл. 1 представлена классификация биомаркеров, предложенная FDA [26]. На основании имеющихся данных можно предположить, что в скором будущем маркеры костного ремоделирования будут использовать в качестве суррогатных конечных точек повышения прочности костей при оценке эффективности проводимой терапии. Однако для широкого внедрения в практику требуются дополнительные исследования [27]. Так, пока невозможно использовать PINP в качестве суррогатной конечной точки, определяющей снижение риска переломов, поскольку до сих пор данные, подтверждающие несомненную связь между изменением уровня PINP на фоне терапии терипаратидом и снижением риска переломов, недоступны [27]. Акцент данной статьи будет сделан на PINP как на фармакодинамическом маркере костеобразования.

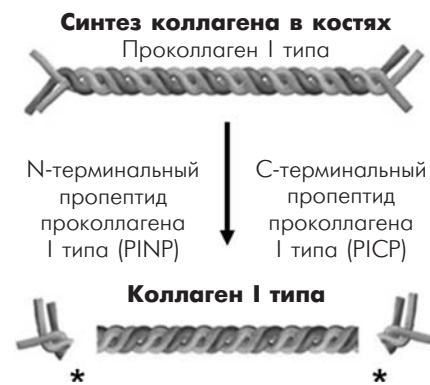


Рис. 1. Образование коллагена I типа и *N*-терминального пропептида проколлагена I типа.

Проколлаген I типа образуется остеобластами и секретруется в костный матрикс, где с помощью протеиназ от *N*-терминального фрагмента проколлагена I типа отщепляется PINP, а от *C*-терминального фрагмента отщепляется PICP, что приводит к образованию коллагена I типа. Коллаген I типа является основным белком костей и построен из трех пептидных цепей, двух альфа-1 цепей и одной альфа-2 цепи. В молекуле коллагена все три спирали перевиты друг с другом, формируя плотный жгут. После отщепления PINP и PICP попадают в кровоток. В кровотоке PINP представлен различными линейными формами, включая исходный интактный тримерный PINP и мономерные или димерные продукты деградации. Имеющиеся наборы для исследования PINP определяют либо исходный интактный тримерный PINP, либо общий PINP, включающий в себя интактный PINP и другие формы PINP. Напечатано с разрешения Bauer et al. [13]

Методы

В данный обзор литературы вошли исследования, в которых терапия терипаратидом назначалась в дозе 20 мкг/сут подкожно. При этом на фоне терапии оценивали PINP.

Забор крови и логистика

Различные коммерческие доступные наборы для исследования PINP определяют разные формы PINP. Имеются наборы, в которых измеряется интактный PINP, т. е. аминокетерминальный пропептид коллагена I типа (тройная спираль). Наборы, в которых измеряется общий PINP, т. е. интактная форма пропептида (тройная спираль) и мелкий мономерный побочный продукт деградации PINP [18]. Наборы по оценке интактного

PINP включают в себя радиоиммуноанализ (RIA) (UniQ™, Orion Diagnostica, Espoo, Finland) [19] и автоматический хемилюминесцентный иммуноанализ (IDS-iSYS™) (CLIA; Immunodiagnostic Systems, Scottsdale, AZ, USA) [28]. Наборы по оценке общего PINP включают в себя автоматический электрохемилюминесцентный радиоиммуноанализ (ECLIA) (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) [29] и твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) (USCN Life Science, Inc., Houston, TX) [30, 31]. У пациентов без нарушения функции почек различия между уровнями интактного и общего PINP минимальны, тогда как при снижении СКФ клиренс интактного и общего PINP может различаться [18]. Интактный PINP выводится печенью, а мономерная форма PINP, часть общего PINP, почками. Таким образом, интерпретация уровня общего PINP при заболеваниях почек может быть затруднена [31, 32].

В США единственным набором, одобренным для контроля уровня интактного PINP, является Orion UniQ™ [12, 19, 29, 31]. Набор IDS показывает неплохую корреляцию с Orion [28, 33, 34]. Во многих странах в клинической практике для оценки общего PINP используется набор Roche [12]. В данном обзоре эффективность лечения терипаратидом оценивалась на основании уровня общего PINP, измеренного набором компании Roche и набором UniQ™. Полученные результаты были схожи между собой.

Результаты

Исследование третьей фазы по предотвращению переломов с помощью терипаратида (NCT00670501) является рандомизированным, плацебо-контролируемым исследованием с участием женщин с постменопаузальным остеопорозом и переломом позвоночника [5]. В исследовании проводилась оценка уровня маркеров костеобразования: С-пропептид проколлагена I типа (PICP) и костной щелочной фосфатазы. В группе пациентов, получающих лечение терипаратидом, уровень PICP увеличился через месяц, однако к третьему месяцу вернулся к исходным значениям [24]. Такое транзитное по-

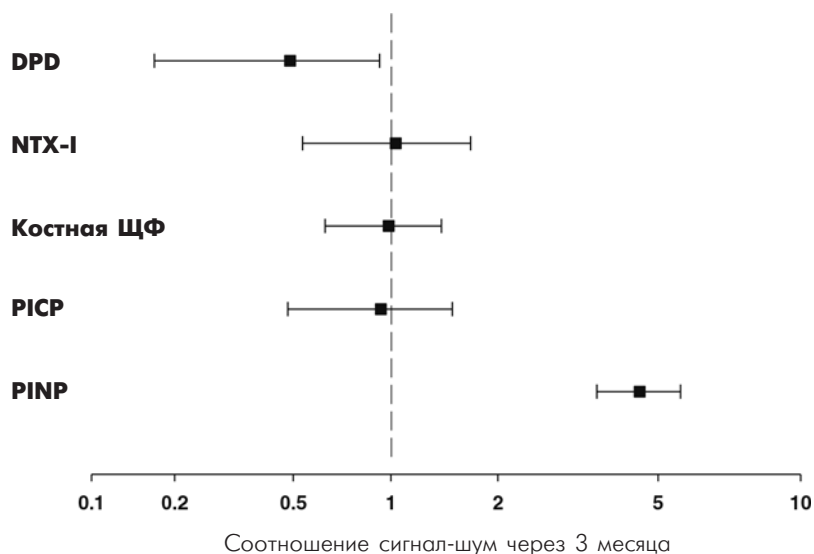


Рис. 2. Отношение сигнал-шум для биологических маркеров костного ремоделирования на 3-й месяц терапии (исследование по предотвращению переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом). Маркеры костного ремоделирования были исследованы у 171 пациентки, получающей терипаратид 20 мкг/сут, и 175 пациенток из группы плацебо. PINP был определен у 254 пациенток, получающих терипаратид 20 мкг/сут, и у 260 пациенток из группы плацебо. Исследование проводилось в образцах сыворотки крови, хранившихся в замороженном состоянии не менее 4 лет и, по крайней мере, 2 раза подвергавшихся размораживанию [17]. DPD — диоксипиридин, NTX-I — мочевой N-концевой телопептид коллагена I типа, скорректированный по креатинину. Костная ЩФ — костная щелочная фосфатаза. PINP — N-пропептид проколлагена I типа, PICP — С-пропептид проколлагена I типа. Адаптировано из Eastell [17]

вышение уровня PICP на фоне терапии терипаратидом свидетельствует о том, что этот маркер не подходит для оценки эффективности терапии. Также на фоне терапии терипаратидом уровень щелочной фосфатазы постепенно увеличивался на протяжении 12 месяцев лечения [42]. Однако, учитывая медленное повышение костной ЩФ, этот маркер также не может использоваться для оценки раннего ответа на терапию.

После завершения этого исследования в образцах сыворотки крови, полученной до лечения и на третий месяц лечения, проводилось определение уровня интактного PINP [24]. Эти образцы хранились не менее четырех лет и, по крайней мере, два раза подвергались размораживанию до определения уровня PINP [17]. При анализе этих результатов исследования было установлено, что ответ PINP на терапию терипаратидом (сигнал) оказался выше вариабельности (шум или колебания, группа плацебо) теста (рис. 2) [17]. В этом исследовании было обнаружено более высокое отношение сигнал-шум для PINP, чем

при использовании других маркеров ответа на терапию терипаратидом [17]. Таким образом, определение PINP как биологического маркера ответа на лечение может быть особенно полезно для пациентов, получающих терипаратид.

В другом крупном рандомизированном двойном слепом исследовании проводилось сравнение терапии постменопаузального остеопороза терипаратидом с терапией алендронатом. Интактный PINP оценивался исходно, на 1, 3, 6 и 12 месяцы лечения [35]. На рис. 3 показана динамика уровня PINP и мочевого N-концевого телопептида коллагена I типа (NTX-I; маркер костной резорбции), скорректированная по креатинину, на фоне терапии терипаратидом [35]. После начала терапии терипаратидом уровень PINP быстро и значительно возрос от исходного. В дальнейшем уровень PINP продолжал увеличиваться и сохранялся статистически значимо выше исходного уровня к 6-му месяцу лечения ($p < 0,010$) [35]. К первому месяцу терапии маркер костной резорбции NTX-I не изменил-

ся, однако к третьему месяцу терапии терипаратидом он увеличился [35]. За период наблюдения в группе пациенток, получающих алендронат, уровень PINP и NTX-I значительно снизился [35]. В другом исследовании, так же как и в предыдущем, уровень общего PINP увеличивался на фоне терапии терипаратидом и снижался на фоне терапии ризендронатом [36]. Такая же динамика была получена в исследовании, где в отличие от вышеупомянутого исследования вместо ризендроната использовался стронция ренелат (NCT00239629) [37]. Эти изменения подтверждают анаболический эффект терипаратида.

Также динамика уровня PINP оценивалась в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании третьей фазы (Япония) с участием пациентов обоего пола с остеопорозом с высоким риском переломов (NCT00433160) [38]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 на две группы: в первой группе пациенты получали терапию терипаратидом (n = 137), во второй — плацебо (n = 70). Уровень PINP оценивался исходно, на 1, 3, 6 и 12-й месяцы лечения. На рис. 4 представлена динамика PINP (медиана) в обеих группах [39]. На протяжении всего исследования (1, 3, 6 и 12-й месяцы) разница между группами при оценке PINP была статистически значимой (p < 0,001) [39]. Выраженное повышение концентрации PINP было отмечено уже в течение первого месяца терапии [39].

Однако интересно оценить эффективность терапии терипаратидом у пациентов, которые уже получали антирезорбтивную терапию, которая после включения была отменена. Всем включенным пациентам была начата терапия терипаратидом (NCT00191425) [40, 41]. Контроль уровня общего PINP осуществлялся исходно, на первом и 6-м месяцах лечения [41]. Как и ожидалось, исходный уровень PINP был ниже в группе пациенток, ранее получавших антирезорбтивную те-

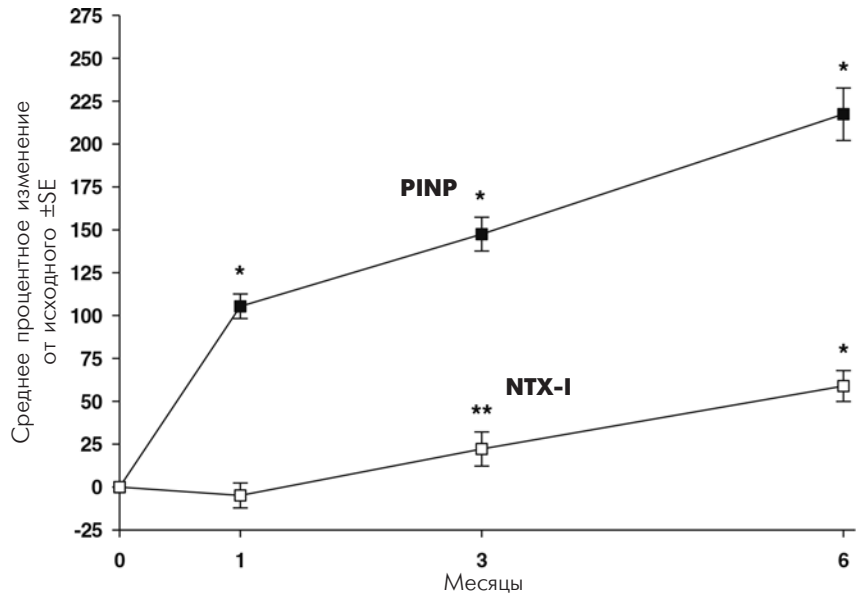


Рис. 3. Влияние терапии терипаратидом на маркеры костеобразования и костной резорбции у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Процентное изменение (предел среднего ± стандартная ошибка — SE) уровня PINP и мочевого NTX-I от исходных значений у пациентов, получающих терипаратид. PINP — N-пропептид проколлагена I типа, NTX-I — мочевого N-концевой телопептид коллагена I типа, скорректированный по креатинину. *P < 0,001, **p < 0,050 при сравнении с исходным значением. Адаптировано из McClung [35]

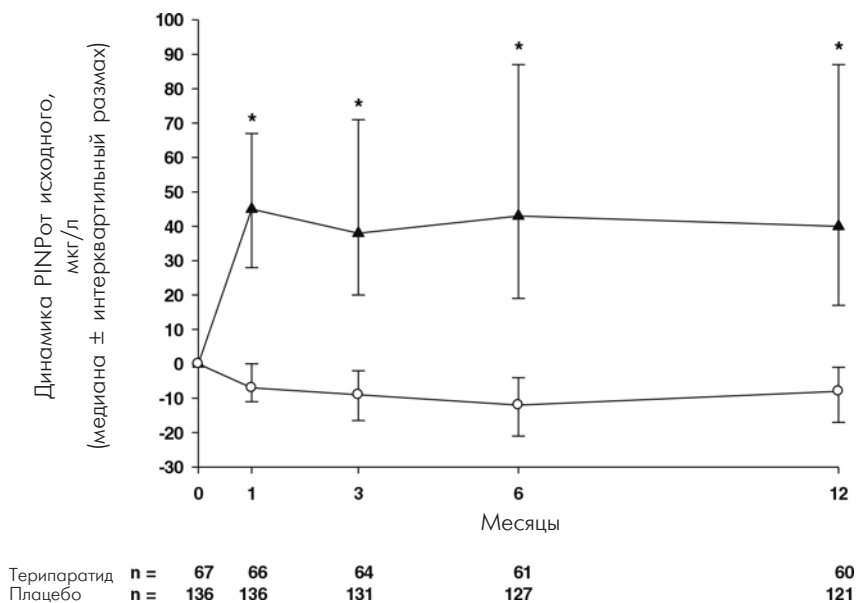


Рис. 4. Динамика интактного PINP в японском исследовании в группе терипаратида и плацебо. PINP — N-пропептид проколлагена I типа, *p < 0,001 для сравнения внутри группы. Усы представляют собой интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили). Адаптировано из Tsujimoto [39]

рапию. В обеих группах на фоне терипаратида уровень PINP увеличился. Однако к первому месяцу более выраженное увеличение PINP произошло в группе пациенток, которые никогда ранее не получали антирезорбтивную терапию. К 6-му месяцу

лечения статистической разницы между группами по уровню PINP выявлено не было [40, 41]. В целом, терапия терипаратидом сопровождалась увеличением уровня биохимического маркера костеобразования у всех женщин с постменопау-

зальным остеопорозом независимо от использования антирезорбтивных препаратов в прошлом [40, 41].

В проспективном, открытом, нерандомизированном исследовании проводилась оценка уровня PINP у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, которые до включения в исследование получали терапию ралоксифеном или алендронатом на протяжении не менее 18 месяцев. При включении в исследование предыдущая терапия была отменена и была начата терапия терипаратидом [42]. Уровень интактного PINP оценивался исходно, на 1, 3, 6 и 12-й месяцы лечения. Поскольку алендронат является более мощным ингибитором костного ремоделирования, чем ралоксифен, то, как и ожидалось, исходный уровень PINP в группе алендроната был ниже. За период лечения терипаратидом в обеих группах было отмечено статистически значимое увеличение уровня PINP при сравнении с исходным. При этом в группе ралоксифена PINP несколько больше увеличился, статистически значимо, в первый месяц терапии по сравнению с группой алендроната. В последующие визиты статистически значимой разницы между группами получено не было [42]. В этом исследовании наряду с PINP оценивался и уровень остеокальцина, динамика которого оказалась такой же, как и изменение уровня PINP.

В другом исследовании у пациентов, ранее получавших бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, этидронат или памидронат), исходный уровень общего PINP, так же как и на протяжении всего периода терапии терипаратидом, оказался ниже ($p = 0,010$), чем в группе пациентов, никогда ранее не получавших бисфосфонаты [43]. Это наблюдение показывает, что ранее проводимая терапия таким мощным антирезорбтивным препаратом, как алендронат, замедляет ответ PINP на терапию терипаратидом. Тем не менее при ее продолжении уровень PINP повышается [42, 43].

Вероятно, различные бисфосфонаты оказывают различное влияние на ответ на терапию терипаратидом. Так, в исследовании OPTAMIZE пациенты, получающие алендронат

или ризедронат на протяжении не менее 24 месяцев, были переведены на терапию терипаратидом длительностью 12 месяцев. К третьему месяцу терапии терипаратидом у пациентов, ранее получавших ризедронат, уровень PINP повысился более значимо, чем в группе пациентов, ранее получавших алендронат (NCT00130403) [44].

Недавно было проведено интегральное исследование по сравнению эффективности 6-месячной комбинированной терапии терипаратидом и ралоксифеном с монотерапией терипаратидом у пациентов с постменопаузальным остеопорозом, ранее не получавших терапию (NCT00046137) [45]. Оказалось, что в обеих группах уровень PINP увеличился статистически значимо при сравнении с исходными значениями. При этом межгрупповой разницы выявлено не было. Полученные результаты свидетельствуют об одинаковом влиянии на костный метаболизм монотерапии терипаратидом и комбинированной терапии с ралоксифеном [45].

В другом исследовании пациентам, уже получающим на протяжении 18 месяцев терапию ралоксифеном или алендронатом, был добавлен терипаратид, в другой группе предшествующая терапия была отменена и пациенты были переведены на монотерапию терипаратидом (NCT00079924) [46]. Уровень общего PINP оценивался исходно, на 1, 3, 6, 12 и 18-м месяцах терапии. В обеих группах на фоне лечения уровень PINP статистически значимо увеличился при сравнении с исходными значениями. Однако в группе пациентов, получающих монотерапию терипаратидом, уровень PINP увеличился больше. К 6-му месяцу терапии у пациентов, которые ранее получали алендронат, а в исследовании только терипаратид, уровень PINP увеличился на 64 % от исходного, тогда как в группе пациентов, продолжающих получать алендронат наряду с терипаратидом, уровень PINP увеличился на 401 % ($p < 0,001$). Похожая динамика была отмечена и в группах ралоксифена, т. е. пациентов, которые ранее получали ралоксифен, а в исследовании только терипаратид: уровень PINP увели-

чился на 131 % от исходного, тогда как в группе пациентов, продолжающих получать ралоксифен наряду с терипаратидом, уровень PINP увеличился на 259 % ($p < 0,001$) [46]. Такие различия показывают более выраженное повышение костеобразования при переходе на монотерапию терипаратидом. Однако при этом также усиливается и костная резорбция [46].

Контроль уровня PINP может иметь свою точку приложения у пациентов с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом. Как правило, у пациентов с длительным приемом системных глюкокортикоидов (ГК) процессы костеобразования нарушаются [47]. В одно рандомизированное двойное слепое исследование было включено 428 пациентов обоего пола с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом. Критериями включения послужили терапия ГК в преднизолоновом эквиваленте 5 мг/сут и более на протяжении как минимум трех месяцев, МПКТ T-score должна была бы составлять меньше -2 или меньше -1 при наличии перелома при патологическом переломе в анамнезе. Одна группа пациентов получала терипаратид, другая — алендронат. Оценка интактного PINP проводилась исходно, на 1, 6 и 18-й месяцы лечения (NCT00051558) [48–52]. В группе терипаратида уровень PINP статистически значимо ($p < 0,001$) увеличился к первому месяцу терапии и достиг своего максимума к 6-му месяцу. Медиана увеличения составила 69,8 % [48]. Интересно, что концентрация PINP выше исходных значений сохранялась на протяжении 36 месяцев терапии [49].

В этом же исследовании динамика уровня PINP у мужчин была такой же, как и в общей популяции пациентов. Такие же результаты были получены и в другом исследовании у мужчин с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом. В группе мужчин, получающих терипаратид, уровень PINP статистически значимо оказался выше на протяжении всего исследования, чем в группе мужчин, которые получали ризедроната терипаратид ($p < 0,001$) (NCT00503399) [53].

Также имеются данные о динамике уровня PINP у женщин в пременопаузе с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом (NCT00051558) [53]. На протяжении всего периода лечения терипаратидом уровень PINP был выше исходных значений с пиком повышения между первым и 6-м месяцами [53]. Похожие результаты были получены в исследовании с участием женщин в пременопаузе с малотравматичным переломом, который нельзя объяснить имеющимися заболеваниями, или с низкой МПКТ (NCT01440803) [54]. Уровень PINP увеличился к первому месяцу терапии терипаратидом, и к 6-му месяцу рост составил 150 % от исходного, с постепенным снижением до исходных значений к 18-му и 24-му месяцам терапии [54]. Результаты всех этих исследований подтверждают повышение уровня PINP у женщин в пременопаузе на фоне терапии терипаратидом.

Быстрое повышение уровня PINP было продемонстрировано у 15 женщин в постменопаузе с остеопенией, получающих терапию терипаратидом 20 мкг/сут [55]. Интактный PINP увеличился на 8,2 % на второй день лечения и на 111 % — на 28-й день. Оба результата оказались статистически значимыми при сравнении с исходными значениями ($p < 0,0001$) [55]. В этом исследовании на протяжении 28 дней терапии была показана похожая динамика увеличения уровня PINP, PICP и остеокальцина, меньше всего увеличился уровень костной ЦФ [55]. После прекращения лечения концентрация маркеров костеобразования снизилась и к 56-му дню превышала исходные значения всего на 20 % [55].

Взаимосвязь между уровнем PINP и костеобразованием на фоне терапии терипаратидом

В четвертой фазе клинического исследования у всех 10 женщин с постменопаузальным остеопорозом показано увеличение уровня интактного PINP на фоне терапии терипаратидом (NCT00259298) [56]. Повышение уровня PINP к 3-му и 18-му месяцам лечения положительно коррелировало с захватом ^{99m}Tc -метилена дифосфоната при скантинг-

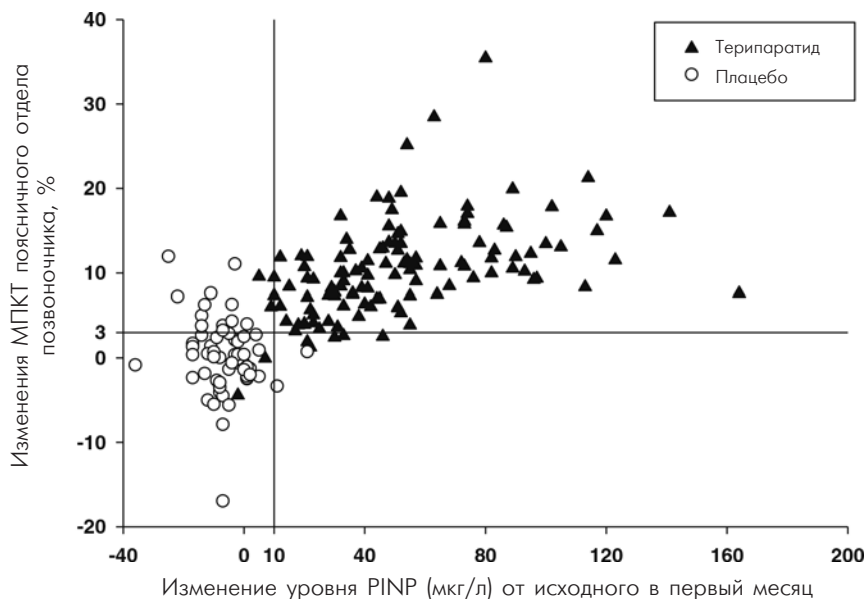


Рис. 5. Корреляция между изменением уровня PINP от исходного к первому месяцу (мкг/л) и изменением МПКТ поясничного отдела позвоночника (%) от исходного к 12-му месяцу. В исследовании участвовало 2 группы: терипаратид и плацебо. Вертикальная линия показывает повышение PINP на 10 мкг/л, горизонтальная линия — прирост МПКТ на 3 %. Адаптировано из Tsujimoto [39]

рафии костей ($r = 0,60$ через 3 месяца, $r = 0,78$ через 18 месяцев) [56]. В другом исследовании было показано, что повышение концентрации интактного PINP положительно коррелирует с усилением процессов костеобразования, подтвержденных результатами биопсии подвздошной кости ($r = 0,85$) (NCT00927186) [57]. Результаты этих исследований демонстрируют, что уровень PINP тесно связан с костеобразованием.

Взаимосвязь раннего изменения уровня PINP и других исходов терапии терипаратидом

В нескольких исследованиях была продемонстрирована статистически значимая корреляция между ранним повышением уровня PINP на фоне терапии терипаратидом и повышением МПКТ в последующем [22, 23, 35, 39, 40, 57, 58]. В целом самая сильная корреляция была получена между изменением концентрации PINP к первому месяцу лечения и процентным увеличением МПКТ поясничного отдела позвоночника в последующем. На рис. 5 представлена динамика уровня PINP в первый месяц терапии и прирост процента МПКТ поясничного отдела позвоночника к 12-му месяцу [39]. С использованием корреляционного ана-

лиза Спирмана наибольшее значение коэффициента корреляции между уровнем PINP и ответом на терапию со стороны МПКТ было обнаружено между уровнем PINP к первому месяцу терапии и МПКТ поясничного отдела позвоночника к 12-му месяцу ($r = 0,76$, $p < 0,010$) [39]. Эти данные подтверждают, что раннее усиление костеобразования на фоне лечения терипаратидом, что отражается в повышении уровня PINP, является предиктором повышения МПКТ в последующем.

В других исследованиях была показана статистически значимая корреляция между ранним изменением уровня PINP и увеличением процента прочности позвоночника в последующем, определенная с помощью метода конечных элементов. В вышеупомянутом исследовании женщины с постменопаузальным остеопорозом были разделены на 2 группы. Одна группа получала терипаратид 20 мкг/сут, другая — алендронат 10 мг/сут [35]. Исходно и через 18 месяцев терапии проводилась количественная компьютерная томография с конечно-элементным анализом L3 [4]. Самым сильным предиктором усиления прочности позвоночника к 18-му месяцу оказалось повышение уровня PINP к первому

месяцу лечения терипаратидом. Коэффициент корреляции для жесткости позвоночника и объемной МПКТ составил 0,45 и 0,51 соответственно ($p < 0,05$) [4, 23]. Также проводился анализ корреляции между повышением уровня PINP и прочностью кости у мужчин с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом [52]. Изменение интактного PINP через три месяца терапии коррелировало с повышением прочности позвоночника к сгибанию вперед ($r = 0,422$), осевому сжатию ($r = 0,516$) и осевому кручению ($r = 0,496$), оцененному на 6-й и 18-й месяцы терапии по конечно-элементному анализу [52]. Эти результаты подтверждают корреляцию между ранним изменением уровня PINP и повышением МПКТ и прочностью позвоночника в последующем на фоне терапии терипаратидом.

На сегодняшний день данные, позволяющие в полной мере оценить взаимосвязь раннего повышения уровня PINP и снижения риска переломов, еще недоступны [22, 23]. Тем не менее вышеописанная связь между ранним изменением PINP и увеличением МПКТ в последующем и связь между повышением МПКТ и снижением риска переломов [24] косвенно доказывают связь между изменением уровня PINP и снижением риска переломов.

В вышеописанном рандомизированном двойном слепом исследовании с участием пациентов с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом в группе терипаратида было показано значительное снижение переломов позвоночника по сравнению с группой алендроната [48, 49]. В обеих группах были отобраны подгруппы пациентов, в которых оценивался уровень PINP, при этом оказалось, что частота переломов позвоночника в этих подгруппах была схожей с частотой переломов позвоночника в общей популяции пациентов, участвующих в исследовании (рис. 6). Поскольку у большинства пациентов, получающих терипаратид, уровень PINP увеличился более чем на 10 мкг/л, в отличие от пациентов, получающих алендронат, то частота переломов позвоночника в подгруппе пациентов с или без увеличения PINP более чем на

10 мкг/л от исходного была схожей с общей частотой переломов.

PINP в отдельных группах пациентов

Наименьшим значимым изменением интактного PINP является изменение PINP на 21 % [19, 59]. Однако обнаружить изменение в 21 % на фоне терапии терипаратидом достаточно проблематично, поскольку большинство пациентов получали предшествующую терапию сильными антирезорбтивными препаратами, например алендронатом, и, как было сказано выше, для этих пациентов характерен исходно низкий уровень PINP. Например, у типичного пациента, получающего терапию алендронатом, исходная концентрация интактного PINP может составлять 19 мкг/л. У такого пациента использование отрезной точки в 21 % привело бы к тому, что повышение PINP до 23 мкг/л (повышение на 21 % от исходного) было бы интерпретировано как значительное повышение PINP, хотя повышение даже меньше чем на 21 % можно было бы рассматривать как значимое изменение. Чтобы устранить эту проблему, Eastell и его коллеги предложили использовать абсолютное значение отрезной точки, т. е. повышение PINP на фоне терапии > 10 мкг/л. Это значение получено путем умножения средней концентрации PINP у женщин в постменопаузе [19], не получающих лечение, равное 48 мкг/л, на 0,21 (LSC) [17]. Eastell и коллеги [17] предложили алгоритм контроля динамики уровня PINP у пациентов, получающих терапию терипаратидом. Этот алгоритм был протестирован и несколько модифицирован Krege и коллегами [60], после чего был вновь протестирован Tsujimoto [39]. Этот алгоритм представлен на рис. 7.

В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании третьей фазы проводилась оценка уровня PINP исходно, через 1, 3, 6 и 12 месяцев терапии терипаратидом или плацебо [38, 39] (NCT00433160). В группе плацебо у 2 из 66 пациентов к первому или третьему месяцу уровень PINP увеличился более чем на 10 мкг/л, что указывает на возмож-

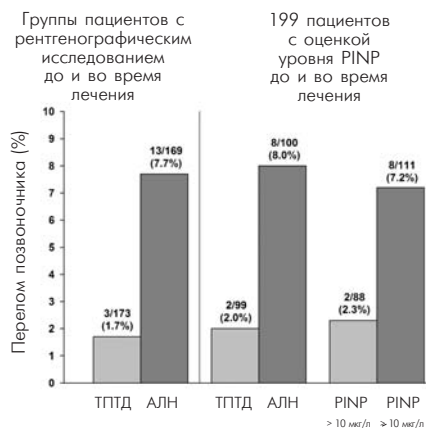


Рис. 6. Перелом позвоночника к 36-му месяцу терапии терипаратидом или алендронатом у пациентов с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом. На левой стороне рисунка представлены данные для групп, разделенных по препарату лечения. На правой стороне значения отражают данные подгруппы пациентов ($n = 199$), у которых была проведена оценка уровня PINP исходно, через 1 и 6 месяцев лечения и у которых уровень PINP к 1-му или 6-му месяцу лечения увеличился более чем на 10 мкг/л от исходного. ТПТД — терипаратид, АЛН — алендронат. Адаптировано из Saag [49]

ность получения 3 % ложноположительных результатов при использовании этого алгоритма. Из 136 пациентов, получающих терипаратид 20 мкг/сут, у 129 пациентов к первому или третьему месяцу уровень PINP увеличился более чем на 10 мкг/л. У оставшихся 7 пациентов, у которых уровень PINP увеличился менее чем на 10 мкг/л, 3 пациента не соблюдали рекомендации по лечению, что указывает на возможность получения 3 % ложноположительных результатов при использовании этого алгоритма [39]. Эти результаты суммированы в табл. 2 [39], при этом значимым увеличением уровня PINP считалось увеличение более чем на 10 мкг/л к первому и третьему месяцам лечения. Значимым увеличением МПКТ поясничного отдела позвоночника считался прирост МПКТ более чем на 3 % к 12-му месяцу. Эти результаты показывают, что, контролируя оба параметра — PINP и МПКТ — во время анаболической терапии, можно получить дополнительную важную в клинической практике информацию.

В дополнительных клинических исследованиях у женщин с постменопаузальным остеопорозом, ранее не получавших антирезорбтивное лечение, повышение уровня интактного PINP > 10 мкг/л было выявлено в 85 % случаев к первому месяцу лечения и в 87 % случаев к третьему месяцу лечения [17]. У пациенток, ранее получавших ралоксифен на протяжении как минимум 18 месяцев, а затем переведенных на терапию терипаратидом, повышение уровня интактного PINP > 10 мкг/л было зафиксировано в 96 % случаев к первому месяцу и в 92 % случаев к третьему месяцу лечения [17]. У пациенток, которые ранее получали алендронат, повышение уровня интактного PINP > 10 мкг/л на фоне терапии терипаратидом было зафиксировано к первому месяцу лечения в 79 % случаев и в 97 % случаев — к третьему месяцу лечения [17]. Такой более замедленный прирост PINP в группе пациенток, ранее получавших алендронат, объясняется его мощным антирезорбтивным действием.

PINP как маркер ответа на терапию терипаратидом, предшествующей терапии и сопутствующих заболеваний

Результаты клинических исследований дают представление о влиянии предшествующей терапии остеопороза на динамику PINP на фоне терапии терипаратидом. Например, в исследовании EUROFORS были включены три группы пациентов: пациенты, ранее не получавшие антирезорбтивную терапию, пациенты, получавшие до включения в исследование антирезорбтивную терапию, и пациенты, получавшие до включения в исследование антирезорбтивную терапию, без эффекта [40, 41]. Повышение уровня PINP > 10 мкг/л было одинаковым во всех трех группах [60] и составило 83 % случая (613/736) к первому месяцу терапии и 91 % (630/689) к 6-му месяцу [60]. Из 110 пациентов, у которых к первому месяцу терапии уровень PINP увеличился менее чем на 10 мкг/л, у 88 (80 %) к 6-му меся-

Таблица 2. Ответ PINP и МПКТ на остеонабологическую терапию [39]

| Группа лечения | Пациенты, ответившие уровнем PINP ^a | Пациенты, ответившие со стороны МПКТ ^b |
|----------------|--|---|
| Терипаратид | 95 % | 94 % |
| Плацебо | 3 % | 20 % |

МПКТ — минеральная плотность костной ткани, PINP — N-пропептид проколлагена I типа.
^a Повышение уровня PINP более чем на 10 мкг/л к 1-му и 3-му месяцам.
^b Прирост МПКТ > 3 % к 12-му месяцу.

В табл. 3 представлены наблюдения пациентов и врачей, иллюстрирующие возможности контроля PINP при терапии терипаратидом у отдельных пациентов.

Таблица 3. Гипотетические клинические сценарии, гипотетический клинический ответ и релевантные данные (Tsuimoto) [39]

| Гипотетический клинический сценарий | Гипотетический клинический ответ | Данные, подтверждающие клинический ответ |
|--|--|--|
| Уровень PINP не повысился, пациент не использует терипаратид, или неправильно хранит препарат, или не соблюдает технику инъекций | Необходимо помочь приобрести терипаратид, обучить правилам хранения и технике инъекций | В группе плацебо у 97 % пациентов уровень PINP значимо не изменился. В группе терипаратида у троих некомплаентных пациентов уровень PINP тоже не изменился |
| Уровень PINP увеличился, пациент выполняет рекомендации правильно | Необходимо рекомендовать пациенту продолжить терапию | В группе терипаратида у 95 % пациентов уровень PINP значительно увеличился (у 7 пациентов уровень PINP не повысился, 3 из них оказались некомплаентными) |
| Уровень PINP не повысился, пациент соблюдает все правила использования терипаратида, нет раннего прироста МПКТ | Необходимо перевести пациента на терапию альтернативными препаратами | В группе терипаратида у одного комплаентного пациента уровень PINP не увеличился, прироста МПКТ выявлено не было |
| Уровень PINP не повысился, пациент соблюдает все правила использования терипаратида, МПКТ увеличилась | Необходимо рекомендовать пациенту продолжить терапию | В группе терипаратида у 3 пациентов, у которых уровень PINP увеличился на 5, 9 и 10 мкг/л, был выявлен значительный прирост МПКТ поясничного отдела позвоночника через 6 месяцев лечения |

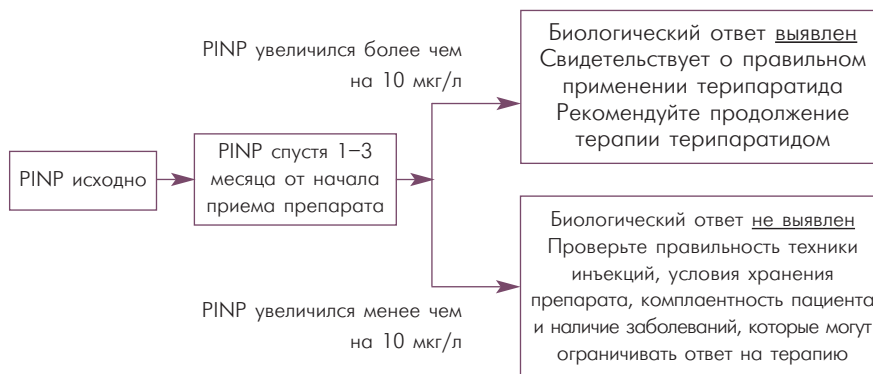


Рис. 7. Упрощенный подход к оценке уровня PINP у пациентов с остеопорозом, получающих терапию терипаратидом. PINP отражает ответ со стороны процессов костеобразования на терапию терипаратидом, т. е. усилились ли процессы по сравнению с исходным уровнем. Биологический маркер как ответ на терапию не является суррогатным маркером эффективности, который бы мог определять риск переломов

пу терапии уровень PINP увеличился более чем на 10 мкг/л [60].

Влияние сопутствующей терапии остеопороза на прирост PINP на фоне терапии терипаратидом также было оценено в одном из исследований. Одна группа пациентов, получавших терапию алендронатом или ралоксифеном на протяжении не менее 18 месяцев, была переведена на монотерапию терипаратидом с отменой ранее получаемых препаратов. Во второй группе пациентов к предшествующей тера-

пии алендронатом или ралоксифеном был добавлен терипаратид (NCT000799924) [61]. Клинически значимым ответом на терапию считался прирост интактного PINP > 10 мкг/л к первому и третьему месяцам лечения (табл. 4) [61].

Недавно были опубликованы результаты исследования по оценке комбинированной терапии терипаратидом и деносумабом [62]. При этом уровень PINP не только не увеличился, а даже значимо снизился. Это исследование показывает, что

не следует ожидать увеличения PINP на фоне такой комбинированной терапии [62].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивалось влияние сопутствующих заболеваний на прирост PINP на фоне терапии терипаратидом. В исследование были включены пациенты обоих полов с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом с различными сопутствующими заболеваниями (NCT00051558) [47–49], такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, ревматическая полимиалгия, васкулит, заболевания дыхательных путей и воспалительные заболевания кишечника. В такой группе пациентов, помимо терипаратида и глюкокортикоидов, получающих другие сопутствующие препараты, повышение уровня PINP более чем на 10 мкг/л к 1-му и 6-му месяцам лечения было выявлено у 88 % пациентов [63].

Обсуждение

Как уже неоднократно подчеркивалось в этом обзоре, исследование уровня PINP может использоваться как маркер биологического ответа на терапию терипаратидом. При этом, как показывают исследования, представленные в обзоре, повышение уровня PINP на фоне терапии терипаратидом ассоциировано с повышением МПКТ и прочности кости. Однако пока достоверно не подтверждено, что повышение уровня PINP сопровождается снижением риска переломов. Отсутствие доказательств обусловлено тем, что контроль уровня PINP производится в хранящихся образцах крови пациентов, включенных в 3 фазу исследования по оценке влияния терипаратида на риск переломов [17].

Использование PINP как маркера ответа на терапию терипаратидом имеет несколько ограничений. Для принятия правильного диагностического или терапевтического решения необходимо результаты PINP интерпретировать с учетом другой клинической информации. Важно помнить, что исследование уровня PINP не заменяет проведение оценки МПКТ. Как уже подчеркивалось, исследование PINP может только дополнить результаты оценки МПКТ [11, 27, 64]. Исследование

Таблица 4. Ответ PINP на лечение [61]

| Группа лечения | Ответ PINP ^a , n (%) |
|---|---------------------------------|
| Алендронат + терипаратид | 40/52 (77 %) |
| Ралоксифен + терипаратид | 45/47 (96 %) |
| Переведены на терапию терипаратидом с терапии алендронатом или ралоксифеном | 97/99 (98 %) |

^a PINP увеличился более чем на 10 мкг/л к 1-му или 3-му месяцу терапии.

уровня PINP не рекомендуется использовать в качестве скрининга остеопороза [19], и пока еще доказательства использования биохимических маркеров костного ремоделирования в качестве маркеров риска переломов ограничены [17, 27]. Также нельзя забывать о возможном получении ложноположительных и ложноотрицательных результатов при оценке уровня PINP любыми лабораторными наборами, что также несколько ограничивает оценку PINP. В клинических исследованиях, представленных в этом обзоре, у подавляющего большинства пациентов, но не у всех, на фоне лечения терипаратидом отмечено увеличение уровня PINP. У некоторых пациентов, получающих плацебо, также было отмечено увеличение уровня PINP. Эта проблема больше актуальна для клинической практики, чем для клинических исследований. Для возможного уменьшения вариабельности оценки PINP в клинической практике исходный образец сыворотки крови необходимо хранить при температуре –20 °C [19] и запускать в работу сыворотку, полученную до и на фоне лечения, одной партией.

Доказательств использования биохимических маркеров для усиления приверженности пациентов к лечению совсем немного. Например, в исследовании с участием 596 пациентов, ежемесячно получающих терапию ибандронатом, и в котором в качестве маркера использовался С-терминальный телопептид проколлагена I типа (маркер костной резорбции), было показано, что приверженность к лечению пациентов, которые знали точный уровень этого маркера, составила 92,6 % и 96 % — у пациентов, которые не знали об уровне этого маркера резорбции [65]. Однако, как отмечено в этом исследовании, пациенты, принимающие участие в клинических исследованиях, уже отличаются высокой приверженностью к лечению,

поэтому отметить у них какое-либо улучшение приверженности достаточно сложно. В то время как это исследование не выявило различий в приверженности к лечению, пациенты, получающие информацию об уровне биохимических маркеров костного ремоделирования, чувствуют себя более информированными о течении остеопороза ($p < 0,001$) и более удовлетворенными ($p < 0,010$), чем пациенты, которые не обладают такой информацией [65].

Важно помнить, что повышение уровня маркеров костного ремоделирования может сохраняться на протяжении нескольких месяцев после произошедшего перелома [66]. В некоторые исследования, упомянутые в этом обзоре, были включены пациенты с переломом в анамнезе [24, 58], у которых также была показана корреляция между ранним повышением уровня PINP и повышением МПКТ в дальнейшем. Соответственно, вряд ли недавно произошедший перелом влияет на реакцию PINP на терапию терипаратидом. Для более точного ответа на этот вопрос необходимо проведение *post hoc* анализа соответствующих клинических исследований.

Для оптимизации использования контроля уровня PINP в обычной клинической практике IOF, IFCC и Национальный альянс по заболеванию костей (National Bone and Health Alliance) предлагает следующие меры [12, 13, 67]:

- унификацию исследований по оценке маркеров костного ремоделирования;
- стандартизацию процедур забора образцов для определения костных маркеров;
- стандартизацию референсных значений и наборов для оценки маркеров костного ремоделирования в клинических лабораториях [12, 13, 67, 68].

Предварительные данные внешнего контроля качества позволяют предположить, что три основных

набора для определения PINP дают соразмерные результаты [68]. Тем не менее, как уже обсуждалось, при снижении СКФ уровень общего PINP несколько выше, чем интактного PINP [32].

Подводя итог, необходимо отметить, что PINP представляет собой продукт преобразования проколлагена I типа в коллаген I типа и является основным белком костей [19]. Уровень PINP отражает активность анаболических процессов, происходящих в костях. В зависимости от региона, в настоящее время доступны несколько наборов для определения уровня PINP, которые одобрены для оценки лечения пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Учитывая преимущества контроля PINP и многочисленные данные о влиянии различных препаратов на концентрацию PINP, IOF, IFCC и Национальный альянс по заболеванию костей рекомендуют для оценки костеобразования использовать определение именно PINP. Результаты клинических исследований показывают, что у большинства пациентов на фоне терапии терипаратидом концентрация PINP быстро и динамично увеличивается, чего практически не происходит у пациентов, получающих плацебо. Биологическим ответом на анаболическую терапию остеопороза считается повышение уровня PINP более чем на 10 мкг/л от исходного. Контроль уровня PINP может быть полезен для врачей, назначающих терипаратид для лечения остеопороза. В настоящее время пока еще недоступны данные относительно применения PINP для прогнозирования снижения риска переломов на фоне терапии терипаратидом. Определение PINP имеет значение для пациентов, принимающих терипаратид, что позволяет повысить эффективность лечения.

Литература

- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al (2001) Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // *N Engl J Med* 344 (19): 1434–1441.
- Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF (2003) Recombinant human parathyroid hormone (1–34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure // *J Bone Miner Res* 18 (11): 1932–1941.
- Lindsay R, Cosman F, Zhou H et al (2006) A novel tetracycline labeling schedule for longitudinal evaluation of the short-term effects of anabolic therapy with a single iliac crest bone biopsy: early actions of teriparatide // *J Bone Miner Res* 21 (3): 366–373.
- Keaveney TM, Donley DW, Hoffmann PF, Mitlak BH, Glass EV, San Martin JA (2007) Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis // *J Bone Miner Res* 22 (1): 149–157.
- Graeff C, Chevalier Y, Charlebois M et al (2009) Improvements in vertebral body strength under teriparatide treatment assessed in vivo by finite element analysis: results from the EUROFOR study // *J Bone Miner Res* 24 (10): 1672–1680.
- Prevhal S, Kregge JH, Chen P, Genant H, Black DM (2009) Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment // *Curr Med Res Opin* 25 (4): 921–928.
- Kregge JH, Wan X (2012) Teriparatide and the risk of non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis // *Bone* 50 (1): 161–164.
- FORTEO® (teriparatide [rDNA origin] injection) for subcutaneous USPDI. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=aae667c5-381f-4f92-93df-2ed6158d07b0>. Accessed 4 June 2013.
- Curtis JR, Cai Q, Wade SW et al (2013) Osteoporosis medication adherence: physician perceptions vs patients' utilization // *Bone* 55 (1): 1–6.
- International Society of Clinical Densitometry. 2007 Official positions and pediatric official positions of the International Society for Clinical Densitometry, West Hartford, CT. <http://www.ISCD.org>. Accessed 20 September 2012.
- Bonnick SL, Lee Shulman L (2006) Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? // *Am J Med* 119 (4A): 25S–31S.
- Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O et al (2011) Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards // *Osteoporos Int* 22 (2): 391–420.
- Bauer D, Kregge J, Lane N et al (2012) National bone health alliance bone turnover marker project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges // *Osteoporos Int* 23 (10): 2425–2433.
- Civitelli R, Armento-Villareal R, Napoli N (2010) Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice // *Osteoporos Int* 20 (6): 843–851.
- Delmas PD, Vrijens B, Roux C et al (2013) A reinforcement message based on bone turnover marker response influences long-term persistence with risedronate in osteoporosis: the IMPACT study // *J Bone Miner Res* 18: S374.
- International Osteoporosis Foundation. The adherence gap: why osteoporosis patients don't continue with treatment. http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/adherence_gap_report_2005.pdf. Accessed 22 May 2013.
- Eastell R, Kregge JH, Chen P, Glass EV, Reginster JY (2006) Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide // *Curr Med Res Opin* 22 (1): 61–66.
- Terreni A, Pezzati P (2012) Biochemical markers in the follow-up of the osteoporotic patients // *Clin Cases Min Bone Metab* 9 (2): 80–84.
- Orion Diagnostica. UniQ™ PINP RIA: intact N-terminal propeptide of type I procollagen radioimmunoassay kit. January 2008. Catalogue Number 67034. <http://us.idspic.com/en-us/products/product.php?id=6309>. Accessed 3 June 2013.
- Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J (2000) Collagen: the fibrous proteins of the matrix. In: *Molecular cell biology*, 4th edn. WH Freeman, New York, Table 22–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21475/>. Accessed 2 December 2013.
- Melkko J, Kaupilla S, Niemi S, Risteli L, Haukipuro K, Jukkola A, Risteli J (1996) Immunoassay for intact aminoterminal propeptide of human type I procollagen // *Clin Chem* 42 (6): 947–954.
- Chen P, Satterwhite JH, Licata AA et al (2005) Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis // *J Bone Miner Res* 20 (6): 962–970.
- Chen P, Glass EV, Kregge JH. Early changes in bone turnover markers (BTMs) predict vertebral strength in teriparatide- or alendronate-treated postmenopausal women with osteoporosis [abstract]. In: *ENDO 2007 Program & Abstracts*, June 2007, Endocrine Society, Toronto, Canada.
- Chen P, Miller PD, Delmas PD, Misurski DA, Kregge JH (2006) Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis // *J Bone Miner Res* 21 (11): 1785–1790.
- Naylor K, Eastell R (2012) Bone turnover markers: use in osteoporosis // *Nat Rev Rheumatol* 8 (7): 379–389.
- United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: qualification process for drug development tools. Draft guidance, October 2010. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UC<230597.pdf>. Accessed 22 May 2013.
- Miller PD (2012) Bone strength and surrogate markers the 1st, 2nd, and 3rd fiddle // *J Bone Miner Res* 27 (8): 1623–1626.
- Immunodiagnostic systems. Fully automated intact PINP. <http://www.pantec.it/files/IDS-iSYS-Intact-PINP-IS-4000.pdf>. Accessed 4 June 2013.
- Roche Diagnostics. <http://www.roche.com/products/product-list.htm?region=us&type=diagnostics&id=24>. Accessed 22 May 2013.
- USCN Life Science. ELISA kit. <http://www.uscn.us/elisa/ELISAKit-for-Human-Procollagen-I-N-Terminal-Propeptide-PINP-1354.htm>. Accessed 3 June 2013.

31. Koivula M, Risteli L, Risteli J (2012) Measurement of aminoterminal propeptide of type 1 procollagen (PINP) in serum // *Clin Biochem* 45 (12): 920–927.
32. Cavalier E, Lukas P, Ferrante N, Rousselle O, Carlisi A, Delanaye P (2013) Difference between total and intact assays for N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP) Determination in renal impaired patients. OC 29. In: EuroMedLab 2013 — Scientific sessions. 20th IFCC-EFLM European congress of clinical chemistry and laboratory medicine (EuroMedLab) and 45th congress of the Italian society of clinical biochemistry and clinical molecular biology (SIBioC), 19–23 May 2013, Milan, Italy. *Biochimica Clinica* 37: S42. http://www.sibioc.it/upload/bc/37/SS/915_7-83_Scientific_Sessions.pdf. Accessed 22 May 2013.
33. Insogna K, Simpson C (2010) A new automated method for measuring intact amino-terminal propeptide of type 1 procollagen (PINP). *J Bone Miner Res* 25(Suppl 1). <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=1e5dd592-c08c-4692-a19b-6a7927a93888>. Accessed 13 May 2013.
34. Richardson J, Griffiths K, Bennett AH, Garrity ML, Barnes AK. A new automated intact amino-terminal propeptide of type I procollagen (PINP) assay* on the IDS-iSYS analyser. http://www.idsplc.com/z_includes/z_assets/asset_file.php?id=9237. Accessed 5 August 2013.
35. McClung M, San Martin J, Miller PD et al (2005) Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass // *Arch Intern Med* 165 (15): 1762–1768.
36. Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA et al (2008) Head to head comparison of risedronate vs. teriparatide on bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial // *Int J Clin Pract* 62 (6): 919–924.
37. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S et al (2009) Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis // *J Bone Miner Res* 24 (8): 1358–1368.
38. Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, Tsujimoto M, Warner MR, Nakamura T (2010) Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study; 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases // *Bone* 47 (3): 493–502.
39. Tsujimoto M, Chen P, Miyauchi A, Sowa H, Krege JH (2011) PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide // *Bone* 48 (4): 798–803.
40. Blumsohn A, Marin F, Nickelsen T et al (2011) 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* 22 (6): 1935–1946.
41. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B et al (2008) Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis // *J Clin Endocrinol Metab* 93 (3): 852–860.
42. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I (2004) Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate // *J Bone Miner Res* 19 (5): 745–751.
43. Middleton ET, Steel SA, Doherty SM (2007) The effect of prior bisphosphonate exposure on the treatment response to teriparatide in clinical practice // *Calcif Tissue Int* 81 (5): 335–340.
44. Miller PD, Delmas PD, Lindsay R et al (2008) Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate // *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3785–3793.
45. Deal C, Omizo M, Schwartz EN et al (2005) Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial // *J Bone Miner Res* 20 (11): 1905–1911.
46. Cosman F, Wermers RA, Recknor C et al (2009) 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* 94 (10): 3772–3780.
47. Devogelaer JP, Adler RA, Recknor C et al (2010) Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis // *J Rheumatol* 37 (1): 141–148.
48. Saag KG, Shane E, Boonen S et al (2007) Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis // *N Engl J Med* 357 (20): 2028–2039.
49. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP et al (2010) Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial // *Arthritis Rheum* 60 (11): 3346–3355.
50. Burshell AL, Moricke R, Correa-Rotte R et al (2010) Correlations between biochemical markers of bone turnover and bone density responses in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate // *Bone* 46 (4): 935–939.
51. Langdahl BL, Marin F, Shane E et al (2009) Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status // *Osteoporos Int* 20 (12): 2095–2104.
52. Farahmand P, Marin F, Hawkins F et al (2013) Early changes in biochemical markers of bone formation during teriparatide therapy correlate with improvements in vertebral strength in men with glucocorticoid-induced osteoporosis // *Osteoporos Int* 24: 2971–2981.
53. Gluer CC, Marin F, Ringe JD et al (2013) Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial // *J Bone Miner Res* 28 (6): 1355–1368.
54. Cohen A, Stein EM, Recker RR et al (2013) Teriparatide for idiopathic osteoporosis in premenopausal women: a pilot study // *J Clin Endocrinol Metab* 98(5): 1971–1981, Mar 29 Epub 2013.
55. Glover SJ, Eastell R, McCloskey EV et al (2009) Rapid and robust response of biochemical markers of bone formation to teriparatide therapy // *Bone* 45(6): 1503–1508.
56. Moore AE, Blake GM, Taylor KA et al (2010) Assessment of regional changes in skeletal metabolism following 3 and 18 months of teriparatide treatment // *J Bone Miner Res* 25(5): 960–967.
57. Dempster DW, Zhou H, Recker RR et al (2012) Skeletal histomorphometry in subjects on teriparatide or zoledronic acid therapy (SHOTZ) study: a randomized controlled trial // *J Clin Endocrinol Metab* 97 (8): 2799–2808.
58. Niimi R, Kono T, Nishihara A et al. (2013) An algorithm using the early changes in PINP to predict the future BMD response for patients treated with daily teriparatide. *Osteoporos Int* 2013 Jun 29 [Epub ahead of print]. doi 10.1007/s00198-013-2426-2.
59. Hannon R, Blumsohn A, Naylor K, Eastell R (1998) Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: impact of biological variability // *J Bone Miner Res* 13 (7): 1124–1133.
60. Krege JH, Blumsohn A, Nickelsen TA et al (2006) Testing an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide (abstract) // *J Bone Miner Res* 21 (Suppl 1): S302.
61. Cosman F, Keaveny TM, Kopperdahl D et al (2013) Hip and spine strength effects of adding versus switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene // *J Bone Miner Res* 28 (6): 1328–1336.
62. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H et al (2013) Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomized trial // *Lancet* 382: 50–56.
63. Lane NE, See K, Warner MR, Krege JH (2010) Algorithm for using a bone formation marker PINP to monitor the response to teriparatide (TPTD) in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) // *Arthritis Rheum* 62 (Suppl 10): 957.
64. Funck-Brentano T, Biver E, Chopin F et al (2011) Clinical utility of serum bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis therapy monitoring: a systematic review // *Semin Arthritis Rheum* 41 (2): 157–169.
65. Kung AW, Rachman IA, Adam JM et al (2009) Impact of bone marker feedback on adherence to once monthly ibandronate for osteoporosis among Asian postmenopausal women // *Int J Rheum Dis* 12 (3): 216–224.
66. Delmas PD, Eastell R, Garnero P et al (2000) The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation // *Osteoporos Int* 11 (Suppl 6): S2–S17.
67. National Osteoporosis Foundation (2013) Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington, DC.
68. Morris H (2013) The need for standardisation of bone marker assays. SY 69. In: EuroMedLab 2013 — scientific sessions. 20th IFCC/EFLM European congress of clinical chemistry and laboratory medicine (EuroMedLab) and 45th congress of the Italian society of clinical biochemistry and clinical molecular biology (SIBioC), 2013 19–23 May, Milan, Italy. *Biochimica Clinica* 37: S41. http://www.sibioc.it/upload/bc/37/SS/915_7-83_Scientific_Sessions.pdf. Accessed 22 May 2013.