

特立帕肽治疗妊娠哺乳相关骨质疏松症的2例报道并文献复习

粘超于群

青岛大学附属医院内分泌与代谢病科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年5月13日; 录用日期: 2023年6月8日; 发布日期: 2023年6月15日

摘要

妊娠哺乳相关的骨质疏松症(pregnancy and lactation-associated osteoporosis, PLO)是一种罕见的骨质疏松, 表现为妊娠哺乳期妇女在妊娠晚期以或产后早期出现的腰背疼痛、身高变矮或骨质疏松性骨折, 骨折尤好发于椎体。该病因其罕见, 尚缺乏统一的诊断、治疗指南共识。本文通过分析两例PLO患者使用特立帕肽治疗的临床资料, 并结合相关文献进行复习, 分析特立帕肽治疗PLO的可行性, 以期给予临床治疗一定的参考。

关键词

妊娠哺乳相关骨质疏松症, 特立帕肽, 骨密度

Teriparatide in the Treatment of Pregnancy and Lactation Associated Osteoporosis: Two Cases Report and Literature Review

Chaoyuqun Nian

Department of Endocrine and Metabolic Diseases, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 13th, 2023; accepted: Jun. 8th, 2023; published: Jun. 15th, 2023

Abstract

Pregnancy and lactation associated osteoporosis (PLO) is a rare type of osteoporosis. It is characterized by back pain, height loss, or osteoporotic fractures, especially the vertebral body's frac-

tures, occurring in late pregnancy or early postpartum with pregnant and lactating women. The cause is rare, there still lacks a unified diagnosis and treatment guideline. This article analyzes the clinical data of two PLO patients treated with teriparatide, and reviews the relevant literature to analyze the feasibility of teriparatide in the treatment of PLO, in order to provide some reference for clinical treatment.

Keywords

Pregnancy and Lactation Related Osteoporosis, Teriparatide, Bone Mineral Density

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

妊娠哺乳相关骨质疏松症(pregnancy and lactation-associated osteoporosis, PLO)是一种相对罕见的骨质疏松症,多在妊娠晚期至产后 18 个月内发生。为满足胎儿发育的需要,妊娠和哺乳期间的钙代谢和骨骼生理都会发生很大的变化。这些变化通常将在哺乳结束后恢复,但由于基因、代谢等多种尚不明确的因素影响,小部分女性会在这个过程中罹患 PLO。该病往往导致多发骨折,严重影响妊娠期妇女的生活质量,但由于其相对罕见,暂缺乏对该病的系统研究,对 PLO 的治疗仍依赖于临床医生的经验。本文报道了 2 例 PLO 患者用特立帕肽治疗的经过,结合文献复习认识 PLO 及特立帕肽治疗 PLO 的效果,以给予临床诊治一定的参考。

2. 病例资料

病例 1 患者女,36 岁,G2P2,身高:164 cm,体重:63 kg,BMI:23.4 kg/m²,因“腰背痛 3 月”就诊。患者剖宫产后 3 月负重时感胸背持续性疼痛,夜间可痛醒,与体位无关,于当地医院就诊,行 MR 提示胸椎多发压缩性骨折(考虑多发性转移瘤),后于我院肿瘤科就诊,查体:NRS 评分 4 分,胸 6、胸 8 节段棘突及椎旁压痛,椎旁肌紧张,前屈活动受限,完善 PET-CT 检查提示:右侧乳腺外上象限、双侧乳腺乳头深面斑片状代谢增高,SUVmax 为 3.0,考虑乳腺肿瘤可能性大。胸 6、8 椎体变扁,代谢增高,不排除肿瘤。完善超声引导下右乳肿块穿刺活检术,提示乳腺腺病,请多学科会诊,考虑骨质疏松引起压缩性骨折,遂完善骨密度检查及骨代谢标志物检查,提示重度骨质疏松,完善 24 小时尿钙、尿磷、皮质醇、ACTH 节律未见异常。25 羟维生素 D:8.40 ng/ml;甲功:TSH:6.498 mIU/L,FT3:4.69 pmol/L,FT4:11.58 pmol/L,甲状腺过氧化物酶抗体 541.93 IU/ml,甲状腺球蛋白 87.40 ng/ml,抗甲状腺球蛋白抗体:20.68 IU/ml,完善胸椎 MR 提示 T6、T8 压缩性骨折,T5、T11、T12 椎体上缘略凹陷,L2 椎体轻度变扁,陈旧性压缩性骨折。于全麻下行胸椎骨折后路复位内固定术,并使用特立帕肽 20 ug qd 皮下注射抗骨松治疗,辅以维生素 D 2000 IU、罗盖全(骨化三醇胶丸)0.25 ug qd 治疗,3 月后可下地行走,6 月基本恢复正常,12 月后复查腰椎、全髋、股骨颈骨密度较前增加。既往史:6 年前顺产 1 女婴,孕期产后无腰背部疼痛,行走受限等表现。既往甲减病史,规律服用优甲乐 25 ug qd。6 月前剖宫产 1 女婴,正常母乳喂养,孕期不规律口服钙剂。

病例 2 患者女,30 岁,G1P1,身高:162 cm,体重:66 kg,BMI:25.46 kg/m²,因“疼痛 2 月”就诊。患者产后 3 月后出现背部疼痛,后出现活动受限,身高变矮 3.5 cm,产后 5 月来诊,查 25 羟维生

素 D 提示维生素 D 减少, MR 提示 T12、L1、L3 压缩性骨折, 完善腕部骨密度 T 值-2.8, 诊断为骨质疏松伴病理性骨折, 给予唑来磷酸 5 mg 并盐水 250 ml 静脉滴注抗骨松治疗, 并新癢片止痛、维生素 D 2000 IU、罗盖全(骨化三醇胶丸) 0.25 ug qd 支持治疗。半年后仍感腰背不适, 遂给予特立帕肽 20 ug qd 皮下注射治疗, 特立帕肽治疗 2 月后患者诉疼痛减轻, 胸腰椎无压痛。特立帕肽治疗 9 个月后随访, 症状缓解。既往南极旅居期间受孕, 就诊前正常母乳喂养, 孕期未规律补充钙剂。

3. 结果

治疗前后患者血常规、肝功、肾功、电解质均无异常。治疗前后 2 例患者骨密度及骨代谢标志物的变化如表 1。

Table 1. Changes of bone mineral density and bone metabolic markers in two PLO patients between the treatments of teriparatide

表 1. 2 例 PLO 患者特立帕肽治疗前后骨密度、骨代谢标志物的变化

| 数量 | 腰椎 | | 股骨颈 | | 全髋 | | β -CTX (ng/mL) | Total-PINP (ng/mL) |
|------|--------------------------|--------|--------------------------|--------|--------------------------|---------|-------------------------|-----------------------|
| | BMD (g/cm ²) | T 值 | BMD (g/cm ²) | T 值 | BMD (g/cm ²) | T 值 | | |
| 病例 1 | | | | | | | | |
| 治疗前 | -2.6 | 0.803 | -1.7 | 0.726 | -1.3 | 0.810 | 0.23 | 155.8 |
| 治疗后 | -1.3 | 0.952 | -1.5 | 0.752 | -1.0 | 0.840 | 0.55 | 101.00 |
| 增幅 | | +18.6% | | +3.58% | | +3.70% | +139.13% | -35.17% |
| 病例 2 | | | | | | | | |
| 治疗前 | -1.89 | 0.8545 | -1.47 | 0.6443 | -2.3 | 0.6003 | 0.14 | 29.4 |
| 治疗后 | -2.0 | 0.879 | -2.3 | 0.653 | -2.4 | 0.667 | 0.19 | 65.5 |
| 增幅 | | +2.87% | | +1.35% | | +11.11% | +35.71% | +122.79% |

4. 讨论

目前关于妊娠哺乳相关骨质疏松症(pregnancy and lactation-associated osteoporosis, PLO)的诊断与治疗仍处于病例报道阶段, 其发病机制、诊断依据及治疗指南仍不明确。PLO 是否在妊娠前原有骨质疏松或骨量减少基础上发生, 或妊娠哺乳过程中新发生, 甚至此病是否为一种特殊类型的骨质疏松, 目前都还有争论。由于 PLO 的罕见, 临床上医生常常没有意识到腰背疼痛的妊娠哺乳期女性可能罹患 PLO, 如病例 1, 从而导致诊断延误[1]。PLO 的系统性研究因其发病率低而受到限制, 关于该病的证据主要基于病例报道。临床医生可从中寻觅一些诊断及治疗的依据, 加深其了解, 以便此罕见病能更早被识别、诊治, 避免误诊、漏诊。

据现有研究统计, PLO 更容易发生于年龄较大的产妇。一项综述[1]统计了目前已发表的关于 PLO 合并椎体患者的 335 例病例, 其发病年龄在 19 至 47 岁之间, 平均年龄为 35.7 岁, 25 岁以上占 84.8%, 半数以上超过 30 岁, 因此, PLO 发病可能与妊娠年龄相关[2] [3]。多项研究认为 PLO 患者更易发生于初产妇, 尤其是母乳喂养的人群(94%) [1]。哺乳期间的骨代谢标志物研究表明, 与怀孕前及怀孕期间的骨代谢标志物水平相比, 骨吸收标志物增加了数倍[4], 在前 6 个月的母乳喂养期间, 所有部位的骨密度均显著下降, 与母乳喂养的持续时间成正比[5]。怀孕期间, 胎儿构建骨骼需要大量的钙, 在妊娠晚期尤为明显, 此时母亲的摄入不足将导致骨吸收增加, 以补充足够的钙[6]。另一项研究表明, 孕妇相比未孕妇女在胫骨有骨密度差异, 而桡骨差异不明显, 这可能表明妊娠对负重和非负重部位骨骼结构有不同的影

响[7]。此外,基因变异可能在 PLO 的发展中也发挥了作用[8],一项研究在 50%的患者中检测到骨质疏松相关的遗传变异,其中 LRP5、WNT1 和 COL1A1/A2 是最常见的相关基因。这些基因变异常常伴随较低水平的骨钙素及较低的骨形成率[9],导致患者在孕前即存在骨量减少[10] [11],更易在怀孕和哺乳期间骨吸收增加时诱导骨质疏松[4]。其余活动不足[12]、营养缺乏[13]、药物治疗(如糖皮质激素[14])或慢性疾病(如原发性胆汁性胆管炎[15])等亦可能导致骨量下降,成为该病的诱因。目前 PLO 的致病机制尚不清楚,可能上述多个因素共同起作用,导致 PLO 患者出现严重的临床症状。

患者的主要表现有腰背疼痛、身高变矮、病理性骨折等,常常以腰背痛为首发症状,这些症状更容易出现在怀孕的最后 3 个月和分娩后的前 3 个月内。此类症状常常被妊娠哺乳期妇女忽视,延误诊治,直至出现更为严重的骨折及行动障碍。PLO 患者的骨折往往更加严重,相对于绝经后骨质疏松,患者常常表现为多节段胸腰椎骨折,平均每位患者骨折 4.4 节椎骨,最常见的三个椎体骨折是 L2、L1 和 T12(占所有骨折的 32.6%) [1],严重影响孕妇的生活质量。因此,对于年龄较大,以腰背疼痛为首发症状,伴或不伴有行动障碍的妊娠哺乳期女性,应考虑到该病的可能性。对病例 1 诊断的延误有此方面的原因。病例 2 诊断的延误可能与就诊的延误也有一定关系,骨科、内分泌科及妇科医生尤其应注意符合条件的相关患者,及时给予相应的治疗,减少患者的痛苦,避免继发骨折。

一般来说,孕妇在妊娠晚期和产后哺乳期会出现钙流失。一项观察了 59 名孕妇骨密度的前瞻性研究显示,孕妇骨密度在妊娠中晚期显著降低[16],骨量减少在孕妇中普遍存在。一项对照研究表明,妊娠期腰椎、全髌骨密度显著降低,并在生产后母乳喂养的影响下进一步下降,导致可逆的骨质流失,并在产后 19 个月,恢复到孕前水平[17]。一旦月经恢复,即使继续哺乳,骨密度也会开始恢复,哺乳期间持续的骨密度损失在断奶后 12 个月内可完全恢复[1]。因此,临床对于 PLO 患者是否需要应用抗骨质疏松药物,一直尚存争议。

近期一项大型队列研究报告称,在中位数为 6 年的随访期间,107 名 PLO 患者中有 24.3%有过再次骨折[2]。该风险与诊断时的骨折次数呈正相关,表明严重的 PLO 患者后续骨折的风险依然很高。虽然大多数患有 PLO 的女性在怀孕或断奶后骨量和强度会逐渐自发恢复,但多发椎体骨折可能导致严重背痛和身高下降,影响生活质量,并增加后续骨折的风险,这些情况的 PLO 患者更可能需要医疗干预[17] [18]。

由于缺乏可识别的危险因素,该病的预防暂时受到限制。我们一般建议 PLO 患者停止哺乳,增加日晒,补充维生素 D 钙,避免负重,合并骨折时,可选择适当的止痛药物、骨科手术进行干预,以帮助患者恢复正常生活。病例 1 存在多处骨折,导致患者活动障碍,进行手术及抗骨质疏松药物干预后,疼痛得到缓解,治疗半年后生活基本恢复正常。

目前已有多种抗骨质疏松药物治疗 PLO 并取得疗效的病例报道,但尚无治疗 PLO 的临床指南。双膦酸盐、特立帕肽、地舒单抗等是目前临床治疗 PLO 相对常用的药物,既往的研究表明,它们往往可以缓解 PLO 患者的疼痛,令骨密度得到提升[19],但尚无针对这些药物效果的对比研究。抗骨质疏松药物的安全性一直是临床医生和患者最关心的问题,育龄妇女的身份特殊,对胎儿有潜在危害的药物需要谨慎使用。双膦酸盐是治疗骨质疏松的一线首选药物,已经有大量研究报道了其治疗 PLO 的有效性,但它可停留在骨骼中长期沉积,可能会对胎儿和母亲将产生不利影响[20] [21],其安全性仍被质疑,虽然目前暂无关于双膦酸盐对 PLO 患者不良反应的报道。地舒单抗作为一种人源性、高亲和力、高特异性的 RANKL IgG2 单克隆抗体,可通过与 RANKL 特异性结合,破坏 RANKL-RANK-OPG 信号通路,达到抑制破骨细胞的活化和成熟、抑制骨吸收的效果,它对绝经后骨质疏松症患者的效果毋庸置疑,但作用于 PLO 的病例报道很少,其疗效及副反应仍不够明确。因此,对于合并严重骨折的 PLO 患者,特立帕肽可能是相对更安全、有效的药物。

特立帕肽是一种人甲状旁腺激素(PTH)制剂,由于其临床疗效好、半衰期短,具有良好的临床应用前

景, 目前被认为是治疗严重、难治性 PLO 的潜力药物[6]。一项研究评估了 27 例应用特立帕肽治疗 PLO 患者的效果, 显示 12 个月的治疗后, 特立帕肽组腰椎和股骨近端骨密度较未治疗组显著增加[3], 且特立帕肽能比双磷酸盐更快的提升骨密度, 使患者症状得到改善[3] [22]。特立帕肽治疗期间骨代谢标志物水平的变化显示, 治疗的前 6 个月骨形成大于骨吸收, 伴有多发椎体骨折的严重 PLO 患者更可能会从促骨形成药物的治疗中获益[23], 将特立帕肽作为严重骨质疏松伴有多发性骨折患者的一线治疗更为合理[3]。

特立帕肽的安全问题主要集中在其导致骨肉瘤的风险, 动物实验[24]表明, 服用高剂量特立帕肽的大鼠中, 骨肉瘤的发生率在几年内显著增加, 但相关病例在临床中很少见到, 有研究对特立帕肽应用人群进行长达 15 年的随访, 未发现罹患骨肉瘤的不良反应[25], 因此, 美国食品和药物管理局已放松对持续高骨折风险患者应用特立帕肽的疗程限制。考虑到特立帕肽副作用可能与用药剂量和用药持续时间有关[26], 目前我国多采纳 20 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的用药剂量, 要求其应用时长不超过 2 年。

目前对绝经后骨质疏松的研究表明, 特立帕肽停药后将导致骨密度下降及骨折风险的增加[27] [28], 停用特立帕肽后必须应用其他抗骨质疏松药物进行序贯治疗。但最近的一项关于特立帕肽治疗 PLO 患者的回顾性队列研究表明, 特立帕肽停药后序贯双磷酸盐组和未序贯组相比, 患者腰椎、全髌骨密度均比基线增加, 没有显著的组间差异[29]。这似乎说明, PLO 患者停用特立帕肽后不进行序贯治疗, 骨密度仍然能得到良好的维持。目前 PLO 已有的研究表明, PLO 的发生可能与妊娠哺乳期雌二醇水平降低和催乳素水平升高有关[13], 月经的恢复和妊娠哺乳后雌二醇水平的恢复可能有助于 PLO 患者停用特立帕肽后维持骨密度, 因此, 不序贯的特立帕肽对于 PLO 患者可能是更有效、安全的选择。

目前我们对 PLO 的研究仍然在起步阶段, 临床医生及患者对该病认识仍有不足, 导致该病漏诊、误诊十分多见, 临床医生应及时跟进相关知识, 增加公众对该病的了解, 以助 PLO 患者更及时的得到应有的治疗。因为育龄期妇女身份的特殊性, 选择治疗方案需要考虑很多因素, 对于 PLO 患者是否需要治疗、如何分层治疗以及药物选择和药物序贯方面, 仍需要更多探索。特立帕肽作为目前最常用的促骨形成药物, 相比双磷酸盐可更快缓解症状, 恢复骨密度, 没有停药后骨密度下降的隐患, 是治疗 PLO 安全、有效的选择[25]。

参考文献

- [1] Qian, Y., Wang, L., Yu, L.L. and Huang, W.M. (2021) Pregnancy- and Lactation-Associated Osteoporosis with Vertebral Fractures: A Systematic Review. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **22**, Article No. 926. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04776-7>
- [2] Kyveritakis, I., Reuter, T.C., Hellmeyer, L., Hars, O. and Hadji, P. (2018) Subsequent Fracture Risk of Women with Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis after a Median of 6 Years of Follow-Up. *Osteoporosis International*, **29**, 135-142. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4239-1>
- [3] Hong, N., Kim, J.E., Lee, S.J., Kim, S.H. and Rhee, Y.M. (2018) Changes in Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers during Treatment with Teriparatide in Pregnancy- and Lactation-Associated Osteoporosis. *Clinical Endocrinology*, **88**, 652-658. <https://doi.org/10.1111/cen.13557>
- [4] Kovacs, C.S. (2016) Maternal Mineral and Bone Metabolism during Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiological Reviews*, **96**, 449-547. <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2015>
- [5] Sowers, M., Corton, G., Shapiro, B., et al. (1993) Changes in Bone Density with Lactation. *JAMA*, **269**, 3130-3135. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500240074029>
- [6] Sanz-Salvador, L., García-Pérez, M., Tarín, J.J., et al. (2015) Bone Metabolic Changes during Pregnancy: A Period of Vulnerability to Osteoporosis and Fracture. *European Journal of Endocrinology*, **172**, R53-R65. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0424>
- [7] Breasail, M.Ó., Prentice, A. and Ward, K. (2020) Pregnancy-Related Bone Mineral and Microarchitecture Changes in Women Aged 30 to 45 Years. *Journal of Bone and Mineral Research*, **35**, 1253-1262. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3998>
- [8] Butscheidt, S., Delsmann, A., Rolvien, T., et al. (2018) Mutational Analysis Uncovers Monogenic Bone Disorders in

- Women with Pregnancy-Associated Osteoporosis: Three Novel Mutations in LRP5, COL1A1, and COL1A2. *Osteoporosis International*, **29**, 1643-1651. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4499-4>
- [9] Luther, J., Yorgan, T.A., Rolvien, T., *et al.* (2018) Wnt1 is an Lrp5-Independent Bone-Anabolic Wnt Ligand. *Science Translational Medicine*, **10**, eaau7137. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau7137>
- [10] Phillips, A.J., Ostlere, S.J. and Smith, R. (2000) Pregnancy-Associated Osteoporosis: Does the Skeleton Recover? *Osteoporosis International*, **11**, 449-454. <https://doi.org/10.1007/s001980070113>
- [11] Ferrari, S., Bianchi, M.L., Eisman, J.A., *et al.* (2012) Osteoporosis in Young Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Osteoporosis International*, **23**, 2735-2748. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2030-x>
- [12] Hadji, P., Boekhoff, J., Hahn, M., *et al.* (2017) Pregnancy-Associated Osteoporosis: A Case-Control Study. *Osteoporosis International*, **28**, 1393-1399. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3897-8>
- [13] Kovacs, C.S. and Ralston, S.H. (2015) Presentation and Management of Osteoporosis Presenting in Association with Pregnancy or Lactation. *Osteoporosis International*, **26**, 2223-2241. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3149-3>
- [14] Kok, C. and Sambrook, P.N. (2009) Secondary Osteoporosis in Patients with an Osteoporotic Fracture. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **23**, 769-779. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.09.006>
- [15] Schmidt, T., Schmidt, C., Schmidt, F.N., *et al.* (2018) Disease Duration and Stage Influence Bone Microstructure in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **33**, 1011-1019. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3410>
- [16] Della Martina, M., Biasioli, A., Vascotto, L., *et al.* (2010) Bone Ultrasonometry Measurements during Pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **281**, 401-407. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1133-x>
- [17] Møller, U.K., Við Streyrn, S., Mosekilde, L. and Rejnmark, L. (2012) Changes in Bone Mineral Density and Body Composition during Pregnancy and Postpartum. A Controlled Cohort Study. *Osteoporosis International*, **23**, 1213-1223. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1654-6>
- [18] Sowers, M. (1996) Pregnancy and Lactation as Risk Factors for Subsequent Bone Loss and Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **11**, 1052-1060. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110803>
- [19] Hardcastle, S.A. (2022) Pregnancy and Lactation Associated Osteoporosis. *Calcified Tissue International*, **110**, 531-545. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00815-6>
- [20] Sokal, A., Elefant, E., Leturcq, T., *et al.* (2019) Pregnancy and Newborn Outcomes after Exposure to Bisphosphonates: A Case-Control Study. *Osteoporosis International*, **30**, 221-229. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4672-9>
- [21] Li, L.J., Zhang, J., Gao, P., *et al.* (2018) Clinical Characteristics and Bisphosphonates Treatment of Rare Pregnancy- and Lactation-Associated Osteoporosis. *Clinical Rheumatology*, **37**, 3141-3150. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4185-0>
- [22] Laroche, M., Talibart, M., Cormier, C., *et al.* (2017) Pregnancy-Related Fractures: A Retrospective Study of a French Cohort of 52 Patients and Review of the Literature. *Osteoporosis International*, **28**, 3135-3142. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4165-2>
- [23] Burt, L.A., Liang, Z., Sajobi, T.T., Hanley, D.A. and Boyd, S.K. (2016) Sex- and Site-Specific Normative Data Curves for HR-pQCT. *Journal of Bone and Mineral Research*, **31**, 2041-2047. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2873>
- [24] Vahle, J.L., Long, G.G., Sandusky, G., *et al.* (2004) Bone Neoplasms in F344 Rats Given Teriparatide [rhPTH(1-34)] Are Dependent on Duration of Treatment and Dose. *Toxicologic Pathology*, **32**, 426-438. <https://doi.org/10.1080/01926230490462138>
- [25] Iolascon, G., Moretti, A., Toro, G., Gimigliano, F., Liguori, S. and Paoletta, M. (2020) Pharmacological Therapy of Osteoporosis: What's New? *Clinical Interventions in Aging*, **15**, 485-491. <https://doi.org/10.2147/CIA.S242038>
- [26] Ijuin, A., Yoshikata, H., Asano, R., *et al.* (2017) Teriparatide and Denosumab Treatment for Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis with Multiple Vertebral Fractures: A Case Study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **56**, 863-866. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.028>
- [27] Black, D.M., Bilezikian, J.P., Ensrud, K.E., *et al.* (2005) One Year of Alendronate after One Year of Parathyroid Hormone (1-84) for Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, **353**, 555-565. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050336>
- [28] Lindsay, R., Scheele, W.H., Neer, R., *et al.* (2004) Sustained Vertebral Fracture Risk Reduction after Withdrawal of Teriparatide in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Archives of Internal Medicine*, **164**, 2024-2030. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.18.2024>
- [29] Lee, S., Hong, N., Kim, K.J., *et al.* (2021) Bone Density after Teriparatide Discontinuation with or without Antiresorptive Therapy in Pregnancy- and Lactation-Associated Osteoporosis. *Calcified Tissue International*, **109**, 544-553. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00869-6>