

Immunoterapia w leczeniu osteoporozy

Immunotherapy in the treatment of osteoporosis

Patryk Kaczor¹, Magdalena Julia Jabłońska¹, lek. Kamil Leis¹, Martyna Jerks¹,
dr n. med. Przemysław Gałązka²

¹ Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

² Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Dzieci i Młodzieży, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dra Antoniego Jurasza, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

■ **Abstract:** Osteoporosis is a progressive systemic skeletal disease, which mainly affects the elderly population, especially postmenopausal women. In the pathogenesis are involved local and systemic regulatory factors of bone cell function, including disorders of signal transduction mechanisms and receptor changes, as well as estrogen deficiency. Standard treatment includes lifestyle modification and anabolic and anti-resorption drugs. Currently, immunotherapy is performed using denosumab, a human monoclonal antibody against RANKL. Another known biological drugs are antibodies against sclerostin and Dickkopf-1, but they are still remaining in phase of testing.

■ **Słowa kluczowe:** osteoporoza, immunoterapia, denosumab, przeciwciała przeciwko sklerostynie, przeciwciała przeciwko Dickkopf-1.

■ **Keywords:** osteoporosis, immunotherapy, denosumab, sclerostin antibodies, Dickkopf-1 antibodies.

■ Wstęp

Jednym z problemów starzejącej się populacji, a szczególnie kobiet po menopauzie, jest osteoporoza, która stanowi poważne zagrożenie zarówno socjoekonomiczne, jak i medyczne. Schorzenie to dotyka zarówno populacje rozwijające się, jak i już rozwinięte. Z uwagi na rosnący odsetek chorych rodzi się konieczność opracowania nowych terapii oraz zwiększenia dostępności leków [1,2]. Angielski chirurg sir Astley Cooper już na początku XIX w. opisał pierwsze objawy tej choroby. Obecnie osteoporoza definiowana jest jako szereg mechanizmów patogenetycznych, które prowadzą do zmniejszenia masy kostnej i mikrouszkodzeń w strukturze kości i szkieletu [3].

■ Osteoporoza Patogeneza

Osteoporoza według WHO (World Health Organisation) to postępująca układowa choroba szkieletu, która charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem pęknięć kości na skutek zmian w mikroarchitekturze oraz zmniejszenia masy kostnej.

Do czynników ryzyka należą przede wszystkim: wiek, obciążenie rodzinne, niska masa ciała, palenie papierosów oraz stosowanie leków sterydowych [1,4].

Obecnie postuluje się, że w patogenezę osteoporozy zaangażowane są układowe i miejscowe czynniki regulatorowe funkcji komórek kostnych, w tym zmiany w receptorach i mechanizmach transdukcji sygnału, specyficzne enzymy oraz jądrowe czynniki transkrypcji [3].

RANKL (ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B) jest białkiem, które po stymulacji swojego receptora RANK (aktywator receptora jądrowego czynnika κ B) prowadzi do proliferacji, różnicowania i aktywacji osteoklastów, które z racji wspólnego pochodzenia z komórek macierzystych szpiku kostnego powiązane są z makrofagami.

Działanie komórek kościogubnych polega na stworzeniu strefy na powierzchni kości o kwasowym środowisku oraz wytwarzaniu proteazy cysteinowej – katepsyny K, która odpowiada za rozbięcie tkanki kostnej w wyniku degradacji kolagenu typu I.

Z kolei utrzymanie homeostazy masy kostnej możliwe jest dzięki białku wytwarzanemu przez osteocyty – sklerostynie, hamującemu proces tworzenia kości, które kodowane jest przez gen SOST [1,2,5].

We wczesnym etapie menopauzy dochodzi do zwiększonej ekspresji tego białka, co skutkuje nasilonym działaniem komórek kościogubnych, a tym samym resorpcją tkanki kostnej. Zwiększona aktywacja układu RANKL/RANK ma miejsce także przy stosowaniu terapii hormonalnej w przypadku hormonozależnego raka piersi oraz raka prostaty.

Zaawansowany wiek oraz stosowanie egzogennych leków sterydowych mogą z kolei prowadzić do zahamowania aktywności osteoblastów, a tym samym supresji kościotworzenia [1].

Jednym z kluczowych elementów w patogenezie osteoporozy, szczególnie u kobiet w wieku pomenopauzalnym, jest niedobór estrogenów – do spadku ich stężenia dochodzi właśnie w tym wieku i zjawisku temu towarzyszy przyspieszony remodeling kości.

Inną przyczynę może stanowić niedobór wapnia, do którego dochodzi na drodze upośledzonego wchłaniania w wyniku choroby lub starzenia się, zmniejszonej podaży lub wtórnej nadczynności przytarczyc jako skutku niedoboru witaminy D [3].

Objawy i diagnostyka

Kręgosłup, nadgarstek oraz kość biodrowa są najczęstszą lokalizacją pęknięć, jednak mogą one dotyczyć także kości ramiennej, szyjki kości udowej oraz żeber [1]. W przypadku kobiet częściej dochodzi do złamania kręgosłupa, natomiast wśród mężczyzn dominują uszkodzenia bioder [4].

Podstawowym narzędziem diagnostycznym jest dwuenergetyczna absorpcjometria rentgenowska (DXA), wykonana na szyjce kości udowej, która umożliwi ocenę gęstości mineralnej kości (BMD – *bone mineral density*). Osteoporozę według WHO stwierdza się, gdy wskaźnik T-score wynosi mniej niż -2,5 (T-score to stosunek BMD osoby badanej do średniej BMD zdrowej, młodej osoby płci żeńskiej). Do diagnozy choroby dochodzi jednak najczęściej po pierwszym epizodzie pęknięcia kości, gdyż utrata gęstości kostnej początkowo nie daje żadnych objawów [1,2,4].

Epidemiologia

Osteoporozą dotknięte jest nawet 40% kobiet rasy białej po menopauzie, a odsetek ten, z racji starzejącej się populacji, będzie w przyszłości wzrastał. Złamanie kręgosłupa lub szyjki kości udowej wymaga hospitalizacji. W konsekwencji 12-miesięczne ryzyko śmierci wzrasta nawet do 20%, gdyż z pobytem w szpitalu wiążą się różne komplikacje, do których należą choroby zakrzepowo-zatorowe z powodu unieruchomienia oraz szpitalne zapalenie płuc [1]. Osteoporoza dotyka niemal dwukrotnie rzadziej mężczyzn niż kobiet – według Tabatabaei-Malazy i wsp. jest to odpowiednio 17% i 34%. Szacuje się, że do 2050 r. na świecie liczba złamań kości biodrowej wzrośnie o 310% u mężczyzn i 240% u kobiet w porównaniu do 1990 r. [2].

Leczenie standardowe osteoporozy

U każdego pacjenta podstawą leczenia osteoporozy powinna być modyfikacja stylu życia,

która obejmuje ograniczenie spożycia alkoholu, kofeiny i palenia papierosów oraz zwiększenie aktywności fizycznej, a także suplementację wapnia i witaminy D [1,2]. Wyodrębnione zostały dwie grupy leków używane w terapii osteoporozy – leki anaboliczne oraz środki hamujące resorpcję. Działanie pierwszej klasy polega na stymulacji wzrostu kości bez inhibicji ich utraty, a należą do niej parathormon i jego aktywne formy podawane podskórnym oraz doustne leki kalcylityczne. Z kolei głównym przedstawicielem drugiego typu leków są bisfosfoniany oraz kalcytonina, dozowane doustnie lub dożylnie. Wykazują one niskie ryzyko stosowania i wysokie powinowactwo do kości, a ich stosowanie nie jest drogie. Do innych substancji z tej grupy należą ranelinian strontu, wybiórcze modulatory receptora estrogenowego oraz lek biologiczny – denosumab.

Innymi środkami używanymi w terapii osteoporozy, niezakwalifikowanymi do żadnej z tych klas, są hormonalna terapia zastępcza, inhibitory katepsyny K, przeciwciała przeciwko sklerostynie oraz przeciwciała przeciwko Dickkopf-1 [1,2,4]. Wybór odpowiedniego leku podyktowany jest kilkoma czynnikami, do których należą głównie koszt terapii, efekty uboczne oraz spektrum działania na kość [4].

Witamina D oraz jej postać aktywna – kalcytriol (1,25-dihydroksywitamina D) prowadzi do zahamowania resorpcji kości. Dopuszczone są do użycia u kobiet po menopauzie w celu zapobiegania pęknięć kręgosłupa, bez udowodnionego działania redukującego ryzyko uszkodzenia innych kości. Stosowanie tych środków może doprowadzić do hiperkalcemii, przez co przeciwwskazane są przy podwyższonym stężeniu wapnia [2, 4].

Teryparatydy należy do grupy leków anabolicznych i stanowi **rekombinowany ludzki parathormon** (fragment 1-34), będący aktywną formą hormonu. Jego działanie u mężczyzn z grupy ryzyka oraz kobiet w wieku pomenopauzalnym polega na wzmocnieniu kość-

ca, a tym samym zmniejszeniu zagrożenia pęknięciem, poprzez nasilenie wzrostu zarówno istoty zbitnej, jak i istoty gąbczastej tkanki kostnej, w rezultacie prowadząc do zwiększenia objętości i grubości kości. Przeciwwskazania do stosowania tego środka obejmują ciążę i karmienie piersią, hiperkalcemię, ciężkie uszkodzenie nerek oraz inne choroby metaboliczne kości. **Abaloparatid** natomiast jest syntetycznym analogiem PTHrP (peptydu PTH-podobnego), który nie został jeszcze dopuszczony do ogólnego stosowania [2, 4, 6].

Leki kalcylityczne należą do grupy doustnych leków anabolicznych, prowadzących do nasilenia wzrostu kości. Ich działanie polega na naśladowaniu hipokalcemii w wyniku antagonizmu wobec CaSR (receptor wapniowy), przez co dochodzi do uwolnienia niewielkiej ilości parathormonu. Z racji niskiego indeksu terapeutycznego i słabej farmakokinetyki oraz braku selektywności tkankowej środki te nie są powszechnie używane i nadal znajdują się w fazie badań w celu poprawy ich parametrów farmakologicznych [1,7].

Alendronat, ibandronat, risedronat, clodronat, etidronat, inodronat, pamidronat, tiludronat i kwas zoledronowy to leki o różnych właściwościach farmakokinetycznych, o jednakowym działaniu hamującym resorpcję kości, należące do **grupy bisfosfonianów**, czyli analogów nieorganicznego fosforu. Używane są głównie przy leczeniu i prewencji osteoporozy u kobiet po menopauzie jako substancje I rzutu. Są to środki o udowodnionym działaniu zmniejszającym ryzyko pęknięć kości, w tym kręgosłupa, o największej skuteczności wobec kości biodrowej. Nie można ich używać w przypadku nadwrażliwości na bisfosfoniany, hipokalcemii oraz ciężkiej niewydolności nerek. Leki z tej grupy ulegają wbudowaniu w hydroksyapatyt kości, przez co działają kilka miesięcy po zaprzestaniu terapii [2, 4, 8].

Kalcytonina to naturalny peptyd wydzielany przez komórki C tarczycy, stosowany jako

lek II rzutu w leczeniu osteoporozy u kobiet minimum 5 lat po menopauzie. W powszechnym użyciu znajduje się kalcytonina pozyskana z łososia, gdyż charakteryzuje się 40-krotnie większym powinowactwem do ludzkiego receptora dla kalcytoniny. Do efektów ubocznych należą nudności i wymioty, reakcje alergiczne oraz hipokalcemia [2].

Ranelinian strontu należy do grupy leków antyresorpcyjnych i używany jest jako lek I rzutu w przypadku, gdy inne środki nie mogą być użyte. Stosowany jest u kobiet po menopauzie w terapii ciężkiej osteoporozy z wysokim ryzykiem pęknięcia biodra lub kręgosłupa. Działanie nie jest do końca poznane, prowadzi do nieznacznego nasilenia kościotworzenia przy jednoczesnej inhibicji resorpcji kości. Badania przeprowadzone przez Reginster i wsp. i opublikowane w 2005 r. stwierdzają, że terapia osteoporozy z użyciem tego leku w dawce 2 g/dzień u kobiet po menopauzie jest dobrze przez nie tolerowana i prowadzi do zmniejszenia ryzyka złamań zarówno kręgosłupa, jak i pozostałych kości [2, 9].

Raloksyfen, bazedoksyfen, tamoksyfen, lasoksyfen i arzoksyfen to wybiórcze modulatory dla receptora estrogenowego stosowane u kobiet po menopauzie w celu zapobiegania i leczenia osteoporozy jako leki I rzutu. Ich działanie polega na zahamowaniu resorpcji kości, natomiast niepożądane efekty uboczne zależą od użytego środka.

Barrett-Connor i wsp. opublikowali w 2002 r. wyniki badań na temat wpływu raloksyfenu w porównaniu z placebo na zdarzenia sercowo-naczyniowe, które wykazały brak wzrostu ryzyka niepożądanych kardiologicznych efektów ubocznych, a u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem tego typu doprowadziły do jego spadku.

Delmas i wsp. w wynikach badań opublikowanych w 1997 r. stwierdzili także spadek stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL po terapii raloksyfenem [2, 4, 10, 11].

Hormonalna terapia zastępcza stanowi alternatywę dla młodszych kobiet po menopauzie, natomiast u starszych – z uwagi na niekorzystny bilans korzyści i strat – nie stanowi leczenia z wyboru. Terapia ta polega na zapobieganiu osteoporozie poprzez stosowanie połączenia progesteronu z estrogenem; jednym ze stosowanych leków jest **tibolon**. Działanie tych hormonów polega głównie na zahamowaniu resorpcji kości, jednak wykazano też ich skutki anaboliczne [2,4].

Odanacatib i balicatib stanowią inhibitory katepsyny K. Odanacatib jest lekiem o wysokim powinowactwie i specyficzności wobec tej proteazy, dlatego nie wykazuje efektów ubocznych w postaci wysypki i pogrubienia skóry. Środek ten prowadzi do zahamowania aktywności lizosomalnej tego enzymu, przez co zaburzona zostaje jedynie funkcja osteoklastów. Odanacatib w odróżnieniu do denosumabu i bisfosfonianów nie wpływa negatywnie na liczbę tych komórek – nie skutkuje ich apoptozą. Jego stosowanie prowadzi do supresji resorpcji kości, a tym samym do wzrostu BMD bez wpływu na proces kościotworzenia. Optymalna dawka dzienna wynosi 10 mg [1,2,12].

■ Leczenie biologiczne

– immunoterapia osteoporozy

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym o dobrych właściwościach farmakokinetycznych oraz wysokim powinowactwie i specyficzności wobec **RANKL**. Może on stanowić lek I rzutu w terapii osteoporozy. Wpływa hamująco na aktywację osteoklastów oraz ich tworzenie jako skutek blokady przyłączenia RANKL do swojego receptora RANK. Optymalne dawkowanie leku wynosi 60 mg co 6 miesięcy. W konsekwencji przyjmowania leku dochodzi do wzrostu BMD zarówno u kobiet po menopauzie, jak i u osób chorych na hormonozależnego raka piersi i raka prostaty, przyjmujących terapię hormonalną. Oprócz niewielkie-

go wzrostu ryzyka zachorowania na zapalenie tkanki łącznej (w tym różę), egzemę i kataraktę, nie stwierdzono innych, poważnych efektów ubocznych terapii. Przeciwwskazania do stosowania tego leku obejmują nadwrażliwość i hipokalcemię. Z racji obecności RANK i RANKL na komórkach dendrytycznych oraz limfocytach B i T przy terapii z użyciem denosumabu prawdopodobnie zwiększa się ryzyko infekcji w wyniku zmniejszonej odporności.

Lek ten, w przeciwieństwie do bisfosfoniaków, nie prowadzi do remodelingu kości po zaprzestaniu terapii, gdyż nie ulega wbudowaniu w macierz kostną. Badanie FREEDOM u kobiet po menopauzie udowodniło skuteczność środka w zapobieganiu uszkodzeniom kręgosłupa, bioder i innych kości. Cummings i wsp. przeprowadzili badanie na grupie 7868 kobiet w wieku 60-90 lat z BMD odpowiadającym osteoporozie, z czego 3933 otrzymywało denosumab, a 3935 placebo. W grupie badawczej, której środek w dawce 60 mg podawano podskórnie co 6 miesięcy przez 3 lata, ryzyko względne nowych uszkodzeń kości, w tym kręgosłupa, biodra i innych kości, zmalało odpowiednio o 68%, 40% i 20%. Bone i wsp. także przeprowadzili podobne badanie na grupie 332 kobiet po menopauzie, z których 166 otrzymywało lek w tej samej dawce co 6 miesięcy przez 2 lata, natomiast reszta uczestników otrzymywała placebo. Doświadczenie ukończyło 142 pacjentów z grupy badawczej, a rezultaty wskazywały na znaczną poprawę BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa osób otrzymujących denosumab (6,5% w porównaniu do 0,6% z grupy placebo). Efekty uboczne były podobne w obu populacjach [1,2,4,8,13,14].

Romosozumab i blosozumab należą do grupy przeciwciał przeciwko sklerostynie.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach z osteoporozą postmenopauzalną uchroniły organizm tych zwierząt przed utratą tkanki kostnej związanej z niedoborem estrogenów w wyniku wcześniej przeprowadzonej owarektomii

oraz doprowadziły do zwiększenia masy kości. Wykazano nasilenie markerów kościotworzenia i osłabienie markerów resorpcji kości przy stosowaniu leków z tej grupy. Li i wsp. przeprowadzili badania z użyciem Scl-AbII (monoklonalne przeciwciała neutralizujące sklerostynę) na grupie zwierząt z osteopenią w wyniku indukowanego niedoboru estrogenów przez rok. Po 5 tygodniach terapii doszło do odwrócenia uszkodzeń kostnych powstałych przez rok, a nawet do wzrostu masy i siły kostnej do poziomów wyższych niż przed owarektomią. Ponadto u myszy z usuniętym genem SOST oraz u ludzi ze *sclerosteosis* (choroba autosomalna recesywna, charakteryzująca się przerostem kości) objawiającym się brakiem sklerostyny stwierdza się większą masę kostną i nasilone kościotworzenie. Sklerostyna w późniejszych latach życia spełnia rolę głównego czynnika hamującego wzrost i rozbudowę kości.

Na podstawie powyższych informacji słuszne wydawać się będzie rozważenie możliwości stosowania przeciwciał przeciwko sklerostynie jako metody leczenia osteoporozy, ponieważ sklerostyna w późniejszych latach życia spełnia rolę głównego czynnika hamującego wzrost i rozbudowę kości [1,2,5].

Przeciwciała przeciwko Dickkopf-1 pozostają obecnie w fazie badań przedklinicznych. W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów, zablokowanie tego białka doprowadziło do zahamowania utraty kości. Białko DKK-1 bierze udział w remodelingu stawów – miejscowo prowadzi do upośledzenia formowania kości. Diarra i wsp. w 2007 r. opublikowali wyniki badania, w którym na skutek zablokowania tego białka u myszy z reumatyzmem poprzez użycie monoklonalnych szczurzych przeciwciał (anty-DKK-1) doszło do zmniejszenia liczby osteoklastów w stawach, a dodatkowo do akumulacji osteoblastów, nasilonego kościotworzenia i zwiększonego odkładania osteoidu. Myszy ze zmniejszoną ekspresją DKK1 wykazywały zwiększoną masę kostną, natomiast fe-

notyp osobników transgenicznych z nadmierną ekspresją DKK-1 charakteryzował się obniżoną masą kostną. Obecnie u pacjentów, u których doszło do zmniejszenia masy kostnej z powodu *multiple myeloma* (szpiczak mnogi) testowane są przeciwciała przeciwko DKK-1 (DKK-1-Ab) z nadzieją na ich działanie hamujące dalszą utratę kości [1,15,16].

Podsumowanie

Pierwsze opisy osteoporozy sięgają już XIX w., natomiast obecnie choroba ta definiowana jest przez WHO jako postępująca układowa choroba szkieletu, charakteryzująca się zwiększonym ryzykiem pęknięć kości. Niedobór estrogenów u kobiet po menopauzie stanowi jeden z głównych elementów w patogenezie osteoporozy, dlatego choroba ta dotyka prawie dwukrotnie częściej płeć żeńską. Podstawą leczenia jest modyfikacja stylu życia i dwie grupy leków: środki anaboliczne oraz hamujące resorpcję. Leczenie biologiczne stanowi alternatywną terapię – do powszechnego użycia dopuszczone jest ludzkie przeciwciało monoklonalne wobec RANKL – denosumab, natomiast w sferze badań pozostają środki należące do grupy przeciwciał przeciwko sklerostynie oraz przeciwciała przeciwko Dickkopf-1.



Piśmiennictwo:

1. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *The Lancet* 377.9773 (2011):1276–1287.
2. Tabatabaei-Malazy O, Salari P, Khashayar P, Larjani B. New horizons in treatment of osteoporosis. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 25.1 (2017):2.
3. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *The Journal of clinical investigation* 115.12 (2005):3318–3325.
4. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittos N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of osteoporosis* 12.1 (2017):43.
5. Li X, Ominsky MS, Warmington KS, Morony S, Gong J, Cao J, et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 24.4 (2009):578–588.
6. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *Journal of Bone and Mineral Research* 18.11 (2003):1932–1941.
7. Nemeth EF, Goodman WG. Calcimimetic and calcilytic drugs: feats, flops, and futures. *Calcified Tissue International* 98.4 (2016):341–358.
8. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guàñabens N, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 105 (2017):11–17.
9. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adams S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripherical Osteoporosis (TROPOS) study. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism* 90.5 (2005):2816–2822.
10. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hoshowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *Jama* 287.7 (2002):847–857.
11. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine* 337.23 (1997):1641–1647.
12. Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *Journal of Bone and Mineral Research* 25.5 (2010):937–947.
13. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 361.8 (2009):756–765.
14. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93.6 (2008):2149–2157.
15. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nature medicine* 13.2 (2007):156.
16. Ke HZ, Richards WG, Li X, Ominsky MS. Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocrine reviews* 33.5 (2012):747–783.