

## تأثیر هورمون پاراتیروئید بر تأخیر در جوش خوردگی یا عدم جوش خوردگی در شکستگی دیافیز استخوان تیبیا/فیولا

### چکیده

**مقدمه:** تأثیر استفاده از هورمون پاراتیروئید در درمان عوارض شکستگی، در مطالعات محدودی ارزیابی شده است. پس، هدف از این مطالعه، ارزیابی تأثیر هورمون پاراتیروئید بر جوش خوردگی شکستگی‌های دیافیز استخوان تیبیا/فیولا مبتلا به تأخیر در جوش خوردن یا جوش نخوردن بوده است.

**مواد و روش‌ها:** این ارزیابی، مطالعه‌ای بیمارستانی بود که روی بیماران مبتلا به شکستگی با تأخیر یا عدم جوش خوردگی استخوان تیبیا یا فیولا انجام شده است. در بیمارستان شهید کامیاب، بیماران با معیارهای ورود به مطالعه پس از پر کردن رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. آزمایش‌های CBC، ESR، Ca، P، Mg، ALK-P، BUN، Cr انجام شد و پس از آن برای گروه مورد مطالعه ویتامین D و کلسیم خوراکی همراه با هورمون پاراتیروئید برای ۳ ماه تجویز شد. در گروه کنترل فقط از ویتامین D و کلسیم خوراکی استفاده شد. بیمارانی که دارای فاکتورهای خطر خاص مانند استفاده از دیگوکسین یا نارسایی کلیه بودند از مطالعه خارج شدند و بیماران با دو معیار کلینیکی و رادیوگرافیک به صورت ماهانه مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میانگین و انحراف سن در گروه مورد ۳۷.۷±۱۶.۹ سال و در گروه شاهد ۳۹.۱±۱۳.۸ سال بوده است (P=0.73). از نظر جنسیت در دو گروه، ۲۴ نفر مذکر و ۶ نفر مؤنث بوده‌اند (P=1.0). تفاوت معنادار آماری در نوع شکستگی، شکل شکستگی و نوع فیکساسیون در گرافی‌های نهایی بین دو گروه مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** در ارزیابی اخیر مشاهده شد که در ۳ ماه تجویز هورمون پاراتیروئید، هیچ تأثیر مثبتی از این هورمون در بهبود شکستگی حتی از نظر کلینیکی و رادیوگرافی وجود ندارد.

**واژه‌های کلیدی:** هورمون پاراتیروئید، ترمیم شکستگی، شکستگی‌های جوش نخورده، شکستگی‌های تیبیا، دیافیز  
دریافت مقاله: ۸ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۲ بار؛ پذیرش مقاله: ۴ ماه قبل از چاپ

\* محمد تقی پیوندی،\* فرشید باقری،\* علی بیرجندی نژاد،\*\*\* سارا عامل فرزاد،\*\*\*\* لیدا جراحی،\*\*\*\* میلاد اسماعیل زاده،\*\* امین رازی

### مقدمه

روند جوش خوردگی شکستگی‌ها با تشکیل هماتوم شروع می‌شود، در پی آن، یک مرحله التهابی و یک مرحله تکثیری قرار دارد که منجر به تشکیل بافت نرم کالوس، استخوان‌سازی و ریمودلینگ می‌شود<sup>(۱)</sup>. استئوپروژنتیوهای اندوستال و پریوستال با نئوواسکولاریزاسیون، نقش مهمی در مرحله اولیه ترمیم دارند؛ بنابراین، شرایط پاتولوژیک با تأثیر منفی بر سلول‌های مولد، تشکیل ماتریکس خارج سلولی یا رگ‌زایی می‌تواند باعث عدم یونیون شود<sup>(۲، ۳)</sup>، از این موارد می‌توان به استئوپروز، پرتودرمانی، دیابت ملیتوس، سن بالا، درمان‌های ضد آنژیوژنز عفونت و استروئید درمانی اشاره کرد. شکستگی در استخوان‌های بلند؛ مانند تیبیا و فیولا، باعث کاهش سرعت جوش خوردگی می‌شود<sup>(۴)</sup>. کاربرد لوکال سیتوکین‌های فعال‌کننده استخوان (پروتئین مورفوژنتیک استخوان<sup>(۲، ۵)</sup>) یا پیوند استخوان، روش‌هایی برای القای یونیون هستند<sup>(۵)</sup>. با این حال، این روش‌ها به‌طور کلی نیاز به جراحی دارند و ممکن است با عوارض ناشی از آن همراه باشند. براساس این دلایل، استفاده از روش‌های غیرتهاجمی در درمان این اختلال، از اهمیت بالایی برخوردار است<sup>(۶ و ۷)</sup>.

عدم یونیون تقریباً در پنج درصد از شکستگی‌های استخوان مشاهده می‌شود و این شرایط نیاز به درمان‌های مکمل دارد. درمان‌های پیشرفته برای بهبود اختلالات در جوش خوردگی شکستگی‌ها به‌طور فزاینده‌ای تکامل یافته‌اند اما ارزیابی تأثیرات بالینی این روش‌ها، از اهمیت بالایی برخوردار است<sup>(۸، ۹)</sup>.

تجویز متناوب هورمون پاراتیروئید (PTH) با کاهش آپوپتوز و تحریک استئوبلاست‌ها باعث ایجاد کالوس می‌شود<sup>(۱۰)</sup> که در نتیجه، منجر به افزایش طول عمر استئوبلاست‌ها می‌شود. علاوه بر این، PTH ممکن است با تحریک استئوبلاست‌ها باعث تشکیل استخوان اسفنجی شود و پس از یک دوره درمانی متوسط ۱۹ ماهه، خطر شکستگی‌های غیرمهره‌ای و مهره‌ای را کاهش دهد<sup>(۱۱)</sup>. همچنین، تجویز متناوب PTH نقش مهمی در هموستاز فسفر و کلسیم با تأثیرات آنابولیک در استخوان‌ها دارد. تزریق روزانه با دوز کم، باعث القا فرایند استئوبلاستیک از طریق فعال شدن استئوکلاست‌ها می‌شود<sup>(۹)</sup>. علاوه بر این، PTH باعث تحریک سلول‌های استئوپروژنتیک برای تکثیر و تمایز و نیز تولید پروتئین ماتریکس استخوان می‌شود<sup>(۱۲، ۱۳)</sup>.

\* دانشیار ارتوپدی، دپارتمان ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان شهید کامیاب، مشهد، ایران  
\*\* استادیار ارتوپدی، دپارتمان ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان شهید کامیاب، مشهد، ایران.  
\*\*\* مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.  
\*\*\*\* دانشیار، دپارتمان پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران  
\*\*\*\*\* زبندت جراحی ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان شهید کامیاب، مشهد، ایران

نویسنده مسئول  
دکتر امین رازی

Email:  
razia@mums.ac.ir

دی و کلسیم خوراکی و همچنین تزریق ماهانه هورمون پاراتیروئید به مدت ۳ ماه با دوز روزانه ۸ واحد (۲۰ میکروگرم) تجویز شد، در گروه کنترل، تنها ویتامین دی و کلسیم خوراکی تجویز شد. هر بیماری که عامل خطر خاصی مانند قرص دیگوکسین یا نارسایی کلیه داشت از مطالعه خارج شد. پس از ورود به مطالعه و دریافت هورمون، بیماران براساس پارامترهای رادیوگرافیک شامل ایجاد کال در هر دو نمای قدامی خلفی و جانبی، بررسی شدند.

### ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه، در کل دوره تحقیق و برخورد با بیماران، محققان، پایبند به اصول اخلاق پزشکی وزارت بهداشت و درمان و اعلامیه هلسینکی و مصوبه کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد بودند. بر این اساس، اطلاعات بیماران تنها به صورت کلی ارائه می‌شود و به هیچ وجه اطلاعات آن‌ها به صورت فردی منتشر نمی‌شود و هیچ فردی از این اطلاعات، خبری به دست نمی‌آورد.

### روش‌های آماری

اطلاعات بیمار به نرم‌افزار SPSS وارد شد و  $P < 0.05$  به عنوان مقدار معنی‌دار در نظر گرفته شد. همچنین در قسمت آزمون‌های تحلیلی، از آزمون‌های آماری  $X^2$  برای متغیرهای کیفی و آزمون T برای متغیرهای کمی استفاده گردید.

### یافته‌ها

از موارد ارزیابی شده میانگین و انحراف معیار سن در گروه مداخله  $37.7 \pm 16.9$  و در گروه کنترل  $39.1 \pm 13.8$  سال بود. بین دو گروه، اختلاف معنادار آماری مشاهده نشد ( $P=0.73$ ). همچنین از نظر جنسیتی ۲۴ نفر مذکر و ۶ نفر مؤنث بودند، و براساس ارزیابی‌های آماری، بین دو گروه، اختلاف معنادار آماری مشاهده نشد ( $P=1.0$ ) (جدول ۱).

مطالعات کمی در مورد تجویز تری پاراتید برای مدیریت اختلال در شکستگی‌ها طراحی شدند که نتایج دقیقی در پی نداشتند؛ بر این اساس، این مطالعه با هدف ارزیابی تأثیر تجویز PTH در شکستگی‌های ساق و ارزیابی تأثیر هورمون پاراتیروئید در یونیون شکستگی استخوان‌های تیبیا/ فیبولا در بیماران با تأخیر در یونیون و عدم یونیون طراحی شده است.

### مواد و روش کار

این ارزیابی در بیمارستان شهید کامیاب و روی بیماران با عدم یونیون و نان یونیون شکستگی تیبیا / فیبولا انجام شده است. جمعیت مطالعه شامل تمامی بیماران با یونیون تاخیری و نان یونیون شکستگی تیبیا / فیبولا بوده است.

معیارهای ورود شامل سن بالاتر از ۱۸ سال، شکستگی استخوان تیبیا / فیبولا، جراحی فیکساسیون داخلی یا خارجی، حداقل ۳ ماه از شکستگی گذشته باشد و عدم یونیون یا یونیون تاخیری می‌باشد. معیارهای خروج عبارتند از:

- سابقه رادیوتراپی در هر زمان و در هر قسمت از بدن
- سابقه شیمی‌درمانی
- بارداری
- ابتلا بدخیمی
- مصرف داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، مصرف داروهای ضدتشنج، مصرف دیگوکسین و هرگونه شواهدی از عفونت
- $GFR < 30$

بیماران مبتلا به شکستگی دیافیز استخوان تیبیا / فیبولا در بیمارستان شهید کامیاب که در روند ترمیم استخوان آنها براساس معیارهای بالینی و رادیولوژیکی (تشکیل کالوس در ۳ قشر در نمای قدامی خلفی و نمای جانبی)، از ۳ تا ۶ ماه پس از شکستگی (تأخیر یونیون) یا بعد از ۶ ماه (عدم یونیون) هیچ پیشرفتی حاصل نشد، پس از تکمیل فرم رضایت آگاهانه در هر دو گروه مداخله و کنترل به‌طور اتفاقی وارد مطالعه شدند.

آزمایش‌های CBC، ESR، Ca، P، Mg، ALK-P، Cr، BUN به‌منظور ارزیابی مقدار پایه انجام شد، سپس در گروه مداخله، تجویز ویتامین

جدول ۱. مقایسه اطلاعات زمینه‌ای بیماران در دو گروه			
نتایج آماری	گروه		متغیرها
	کنترل	مداخله	
0.73			سن
	37.7±16.9	39.1±13.8	میانگین±انحراف معیار
1.0			جنسیت
	24 (80)	24 (80)	مذکر
	6 (20)	6 (20)	مؤنث

۲۱ مورد پلاک، ۳ مورد نیل و ۳ مورد فیکساتور خارجی و در گروه کنترل: ۱۳ مورد پلاک، ۷ مورد نیل و ۴ مورد فیکساتور خارجی استفاده شد ( $P=0.26$ ). ۶ مورد تأخیر یونیون (دیابت شیرین) در گروه مداخله مشاهده شد؛ با این وجود، در گروه کنترل، هیچ موردی از تأخیر یونیون مشاهده نشد ( $P=0/27$ ). در زمینه مصرف دخانیات نیز ۱۷ مورد در گروه مداخله و ۲۴ مورد در گروه شاهد، مثبت بودند؛ با این وجود، اختلاف آماری معناداری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P=0.11$ ). بین دو گروه نیز براساس جوش خوردگی در گرافی، اختلاف معنادار آماری وجود نداشت ( $P=0.11$ ) (جدول ۲).

همچنین در ارزیابی‌های بالینی، از نظر فراوانی نوع شکستگی، در هر دو گروه ۱۵ مورد دارای شکستگی باز و ۱۵ مورد دارای شکستگی بسته بودند که دو گروه، اختلاف معنی‌دار آماری نداشتند ( $P=1.0$ ). از نظر شکل شکستگی در دو گروه نشان داده شده است که در گروه مداخله ۵ مورد شکستگی ترانسورس، ۱۲ مورد اسپیرال، ۶ مورد ابلیک و ۷ مورد شکستگی ترکیبی وجود داشت. در گروه کنترل، ۷ مورد ترانسورس، ۵ مورد اسپیرال، ۱۱ مورد ابلیک و ۷ مورد شکستگی ترکیبی بودند، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0.18$ ). از طرف دیگر، از نظر روش فیکساسیون در گروه مداخله:

جدول ۲. مقایسه اطلاعات بالینی در دو گروه			
نتایج آماری	گروه		متغیرها
	کنترل	مداخله	
1.0			نوع شکستگی
	15 (50)	15 (50)	باز
	15 (50)	15 (50)	بسته
0.18			شکل شکستگی
	5 (16.6)	12 (40)	اسپیرال
	11 (36.6)	6 (13.3)	ابلیک
	7 (23.3)	5 (16.6)	ترانسورس
0.26			ترکیبی
			روش فیکساسیون
	21 (69)	13 (43.3)	پلاک
	3 (10.3)	7 (23.3)	نیل
	3 (10.3)	4 (13.3)	فیکساتور خارجی
0.11			پلاک- فیکساتور خارجی
	19 (63.3)	16 (61.5)	رادیوگرافی
	11 (36.6)	10 (38.5)	یونیون
0.27			عدم یونیون
	0(0)	6(19.2)	بیماری‌های خاص
	30(100)	24(80.8)	دارد
0/11			ندارد
			مصرف دخانیات
	24(80)	17(58.7)	بله
		خیر	
	6(20)	13(41.3)	

## بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه، تأثیرات تری‌پاراتید در بهبود شکستگی‌ها، تأخیر یونیون و نان‌یونیون در انسان بررسی شد. در ارزیابی اخیر مشاهده شد که میانگین و انحراف معیار سن در گروه مداخله  $37.7 \pm 16.9$  و در گروه کنترل  $39.1 \pm 13.8$  سال بود ( $P=0.73$ ). از نظر جنسیت در هر دو گروه، ۲۴ نفر مذکر و ۶ نفر مؤنث بودند ( $P=1.0$ ). همچنین نوع شکستگی ( $P=1.0$ ).

شکل شکستگی ( $P=0.18$ )، روش فیکساسیون ( $P=0.26$ )، نتیجه رادیوگرافی ( $P=0.11$ ) از نظر آماری بین دو گروه، اختلاف نداشته است. برخی مطالعات نشان دادند که PTH در بهبود وضعیت شکستگی تأثیر به‌سزایی دارد که این یافته با نتایج مطالعه لو<sup>۱</sup> و

همکاران تطابق دارد<sup>(۱۴)</sup> اما در مطالعه شی<sup>۱</sup> و همکاران، چنین نتایجی مشاهده نشد<sup>(۱۵)</sup> که این تفاوت ممکن است به دلیل شکستگی‌های متفاوتی باشد که در دو مطالعه، ارزیابی شده است. اسپنبرگ<sup>۲</sup> و همکاران، تأثیر دارونما را در مقایسه با تری‌پاراتید (۲۰ و ۴۰ میکروگرم روزانه/۲ ماه) در شکستگی دیستال رادیوس در جنس مؤنث بررسی کردند. این بیماران همگی بین ۴۵ تا ۸۵ سال بودند. آنها مشاهده کردند که زمان متوسط تا اولین شواهد رادیوگرافی بهبودی در گروه دارونما ۱/۹ هفته در مقایسه با گروه‌های تحت درمان با ۲۰ میکروگرم و ۴۰ میکروگرم تراپاراتید به ترتیب ۴/۷ و ۸/۸ هفته بوده است که از نظر آماری بین دو گروه، اختلاف معنادار آماری نداشته است ( $P=0.15$ )<sup>(۱۶)</sup> بنابراین این نتایج با ارزیابی اخیر، مشابه بوده است. در مطالعه دیگری، پیچل<sup>۳</sup> و همکاران، تأثیر PTH 1-84 در بهبود شکستگی لگن در جنس مؤنث و پائسه را ارزیابی کردند. آنها ۶۰ بیمار را در دو گروه قرار دادند: گروه کنترل و PTH 1-84 (۱۰۰ میکروگرم) که ظرف دو روز پس از بستری شدن در بیمارستان تا ۳ ماه استفاده شده است. همه افراد از مکمل‌های کلسیم و ویتامین D استفاده کردند. آنها مشاهده کردند که زمان متوسط از شکستگی تا اولین علامت جوش خوردگی (تأیید شده با CT اسکن) ۷-۸ هفته در گروه درمانی در مقایسه با ۱۲-۶ هفته در گروه شاهد بوده است، همچنین آنها مشاهده کردند که در نقطه درمانی اولیه (۸ هفته‌ها پس از شروع مطالعه) تمام شکستگی‌ها در گروه درمانی (۱۰۰ درصد) و چهار شکستگی در گروه کنترل (۹/۱ درصد) بهبود یافته بودند. آنها همچنین بهبود چشمگیر در عملکرد (ارزیابی شده توسط نمره VAS) در گروه مداخله (۷/۶ در شروع مطالعه به ۳/۲ در هفته ۸) در مقایسه با گروه شاهد (۷/۷ در ابتدا به ۶/۵ در هفته ۸) مشاهده و بیان کردند که از نظر آماری، بهبود قابل توجهی در معاینه به موقع در گروه مداخله مشاهده شد<sup>(۱۷)</sup> با این حال، این نتایج با یافته‌های مطالعه اخیر، متفاوت بوده است که این می‌تواند به دلیل گروه هدف متفاوت در دو مطالعه باشد.

در مطالعات انجام شده در زمینه تأخیر یونیون، بوکاتا و همکاران ۱۴۵ مورد شکستگی ستون فقرات را تحت درمان با ۲۰ میکروگرم تری‌پاراتید تا ۳ ماه روزانه قرار دادند و مشاهده کردند که ۵۰ درصد بیماران، تأخیر در یونیون و ۸۸ درصد نان‌یونیون بوده‌اند. این بیماران، مسن یا دارای بیماری‌های مدیکال قابل توجه بودند. صرف‌نظر از محل شکستگی، ۱۴۱ مورد در ۱۲ هفته از شروع تری‌پاراتید، رفع درد در محل شکستگی را مشاهده کرده‌اند و شکستگی در ۹۳ درصد از بیماران جوش خورده است<sup>(۱۸)</sup> علاوه بر این، مواردی از یونیون طبیعی شکستگی در بیماران مسن مبتلا به پوکی استخوان پس از شروع درمان با تری‌پاراتید مشاهده شده است<sup>(۱۹)</sup> بنابر این نتایج، مشاهده

شد که اغلب ارزیابی‌های بررسی شده، با یافته‌های اخیر در مورد مصرف تری‌پاراتید در بیماران با شکستگی در استخوان‌های مختلف، مشابه بودند که نشانگر اهمیت رویکردهای درمانی جدید در این بیماران می‌باشد.

تری‌پاراتید، بخشی فعال از مولکول هورمون پاراتیروئید را تشکیل می‌دهد و داروی مورد تأیید سازمان غذا و دارو ایالات متحده امریکا (FDA) برای درمان استئوپروز می‌باشد. با این حال، در مطالعه اخیر، تجویز این هورمون در مدت ۳ ماه، در ارزیابی بالینی و پاراکلینیکی بیماران، هیچ تأثیر مثبتی بر بهبود وضعیت شکستگی نداشت.

## تضاد منافع

هیچ تضاد منافی برای نویسندگان وجود نداشته است.

## منابع

1. Yakubovich DC, Sheyn D, Bez M, Schary Y, Yalon E, Sirhan A, et al. Systemic administration of mesenchymal stem cells combined with parathyroid hormone therapy synergistically regenerates multiple rib fractures. *Stem cell research & therapy*. 2017;8(1):51.
2. Noordin S, Glowacki J. Parathyroid hormone and its receptor gene polymorphisms: implications in osteoporosis and in fracture healing. *Rheumatology international*. 2016;36(1):1-6.
3. Keblawi SS, Wright JN, Otjen JP, Verma A, Brown EC, Ness KD, et al. Multiple Abusive Fractures in an Infant With a Concurrent Parathyroid Hormone-Related Peptide-Secreting Renal Tumor: Abusive Fractures Accompanying a Parathyroid Hormone-Related Peptide-Secreting Tumor. *Pediatric Emergency Care*. 2019.
4. Mansjur KQ, Kuroda S, Izawa T, Maeda Y, Sato M, Watanabe K, et al. The effectiveness of human parathyroid hormone and low-intensity pulsed ultrasound on the fracture healing in osteoporotic bones. *Annals of biomedical engineering*. 2016;44(8):2480-8.
5. Dretakis K, Igoumenou VG. The role of parathyroid hormone (PTH) and vitamin D in falls and hip fracture type. *Aging clinical and experimental research*. 2019;31(10):1501-7.
6. Yamashita J, McCauley LK. Effects of Intermittent Administration of Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Protein on Fracture Healing: A Narrative Review of Animal and Human Studies. *JBMR plus*. 2019;3(12):e10250.
7. Liu G, Cao G, Tian F, Song H, Yuan L, Geng L, et al. Parathyroid hormone (1-34) promotes fracture healing in ovariectomized rats with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporosis International*. 2017;28(10):3043-53.
8. Morgan EF, Mason ZD, Chien KB, Pfeiffer AJ, Barnes GL, Einhorn TA, et al. Micro-computed tomography assessment of fracture healing: relationships among callus structure, composition, and mechanical function. *Bone*. 2009;44(2):335-44.
9. Jansz T, Goto N, van Ballegooijen A, Willems H, Verhaar M, van Jaarsveld B. The prevalence and incidence of vertebral

1. Shi  
2. Aspenberg  
3. Peichl

- fractures in end-stage renal disease and the role of parathyroid hormone. *Osteoporosis International*. 2020;31(3):515-24.
10. Andreassen TT, Ejersted C, Oxlund H. Intermittent parathyroid hormone (1-34) treatment increases callus formation and mechanical strength of healing rat fractures. *Journal of bone and mineral research*. 1999;14(6):960-8.
  11. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New England journal of medicine*. 2001;344(19):1434-41.
  12. Milstrey A, Wieskoetter B, Hinze D, Grueneweller N, Stange R, Pap T, et al. Dose-dependent effect of parathyroid hormone on fracture healing and bone formation in mice. *Journal of Surgical Research*. 2017;220:327-35.
  13. Suhm N, Egger A, Zech C, Eckhardt H, Morgenstern M, Gratza S. Low acceptance of osteoanabolic therapy with parathyroid hormone in patients with fragility fracture of the pelvis in routine clinical practice: a retrospective observational cohort study. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2020;140(3):321-9.
  14. Lou S, Lv H, Wang G, Zhang L, Li M, Li Z, et al. The effect of teriparatide on fracture healing of osteoporotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BioMed research international*. 2016;2016.
  15. Shi Z, Zhou H, Pan B, Lu L, Liu J, Kang Y, et al. Effectiveness of teriparatide on fracture healing: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168691.
  16. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, Nino AJ, See K, Krohn K, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25(2):404-14.
  17. Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *JBJS*. 2011;93(17):1583-7.
  18. Bukata SV, Puzas JE. Orthopedic uses of teriparatide. *Current osteoporosis reports*. 2010;8(1):28-33.
  19. Resmini G, Iolascon G. 79-year-old post-menopausal woman with humerus fracture during teriparatide treatment. *Aging clinical and experimental research*. 2007;19(4 Suppl):30-1.