

Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral - Hospital Universitario Central de Asturias - Instituto Reina Sofía de Investigación - REDinREN del ISCIII - Universidad de Oviedo - Oviedo - Asturias

Mecanismo de acción del ranelato de estroncio

Correspondencia: Jorge B. Cannata-Andía - Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral - Instituto Reina Sofía de Investigación - Hospital Universitario Central de Asturias - Julián Clavería, s/n - 33006 Oviedo - Asturias
Correo electrónico: metoseo@hca.es

Características del estroncio

El estroncio fue descubierto en 1790 en una mina cercana al pueblo escocés de Strontian y se aisló en 1808. El estroncio es uno de los metales alcalinotérreos y nunca se encuentra en forma libre en la naturaleza porque se oxida fácilmente formando óxido de estroncio. El estroncio junto con el calcio y magnesio pertenecen al grupo 2 de la tabla periódica y son cationes divalentes que en los líquidos biológicos pueden tener grados diferentes de unión a las proteínas del plasma. La unión a proteínas del estroncio está en el mismo orden de magnitud que el calcio¹. En el cuerpo humano sólo hay trazas de estroncio. Una dieta normal aporta de 2 a 4 mg de estroncio por día, aunque la cantidad puede ser superior si la dieta es rica en cereales o vegetales.

Dada la similitud del comportamiento de ambos, los radioisótopos del estroncio se han utilizado para estudios cinéticos del metabolismo del calcio. Sin embargo, existen importantes diferencias biológicas entre ellos, que se explican en parte por el mayor peso molecular del estroncio. Se han descrito vías transportadoras comunes, por ejemplo el estroncio compite con el calcio en la absorción intestinal y en la reabsorción tubular renal¹. El estroncio se absorbe menos que el calcio, esta diferencia en el tracto intestinal podría deberse, al menos parcialmente, al menor tamaño del átomo de calcio. Por el contrario, el aclaramiento renal de estroncio es casi tres veces mayor que el del calcio, quizás debido a una menor reab-

sorción tubular secundaria al mayor tamaño del átomo de estroncio.

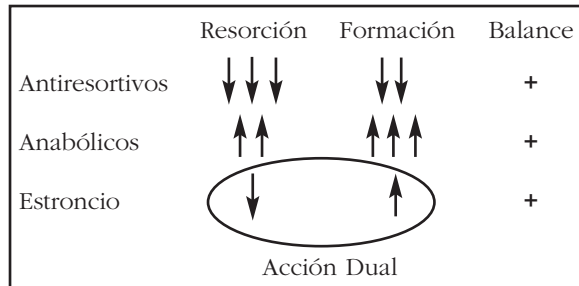
Relación del estroncio con el hueso

La cantidad de estroncio en el esqueleto es muy pequeña y representa solo el 0,035% del contenido de calcio. Tras su administración se deposita casi exclusivamente en el hueso. Tanto sodio, como plomo y estroncio pueden sustituir al calcio en la posición que éste ocupa en la hidroxapatita.

En 1952, Shorr y Carter demostraron que la adición de una cantidad moderada de lactato de estroncio mejoraba el depósito de calcio en el hueso². Se puede decir que esta observación fue la primera sugerencia en la literatura en relación a que el estroncio podría ser útil en el tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo. En 1959, McCaslin demostró en un estudio pequeño, que en pacientes con osteoporosis el lactato de estroncio reducía el dolor óseo a la par que mejoraba las imágenes radiológicas de desmineralización³. Sin embargo, estas observaciones no despertaron gran interés en los investigadores de la época, probablemente debido al conocido defecto de mineralización que se sabía producían las dosis elevadas de estroncio.

Posteriormente, en los años 90, a partir del estudio de Marie y col.⁴, varios investigadores comprobaron de forma progresiva y uniforme, que el ranelato de estroncio disminuía la resorción ósea, manteniendo la formación e incrementando el volumen óseo sin inducir defectos de mineralización^{5,6}.

Figura 1. Clasificación de los distintos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis en función de sus efectos sobre el remodelado óseo



Efecto del ranelato de estroncio sobre marcadores de formación y resorción ósea

Los fármacos antiresortivos o anticatabólicos previenen la destrucción ósea al reducir la tasa de remodelado óseo, como se refleja en el descenso de los marcadores de resorción y de formación ósea⁷. Los fármacos formadores de hueso, como teriparatide y PTH 1-84, incrementan la formación ósea y secundariamente se observa un aumento de la resorción ósea^{8,9}. Sin embargo, el mecanismo de acción del ranelato de estroncio es diferente al de los otros fármacos, de hecho por su acción de carácter opuesto en resorción y formación, ha sido clasificado dentro de un nuevo grupo: acción dual^{10,11}, Figura 1.

En uno de los estudios (aleatorizado, doble ciego, tres años de duración)¹² que se realizó para el registro del fármaco, en 1.649 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y al menos una fractura vertebral, a los 3 meses de tratamiento se observó en el grupo con ranelato de estroncio un aumento de la fosfatasa alcalina específica ósea y un descenso del telopeptido C, comparados con el placebo. Estos cambios, aunque fueron más pronunciados durante los primeros seis meses de tratamiento, persistieron a lo largo del estudio, permaneciendo estadísticamente diferentes al placebo durante los tres años del estudio.

Dianas moleculares del ranelato de estroncio

No hay duda de la eficacia clínica de este fármaco que, gracias a un cuidadoso diseño de los estudios para su registro (SOTI y TROPOS)^{12,13}, ha demostrado a largo plazo (5 años) un efecto beneficioso sobre fracturas vertebrales y no vertebrales frente a placebo¹⁴⁻¹⁷. No obstante, todavía existen dudas sobre los mecanismos moleculares de señalización que llevan a producir los efectos observados en osteoblastos, osteocitos, osteoclastos y en definitiva sobre el metabolismo óseo.

Las similitudes del estroncio con el calcio, ya mencionadas al principio de esta revisión¹⁻³, han generado múltiples estudios destinados a investigar si el mecanismo final de acción del estroncio comparte vías de señalización con el calcio, implicando al receptor-sensor de calcio (CaSR) en dichas respuestas¹⁸. Estudios *in vitro* indican que

el estroncio activa el CaSR¹⁹⁻²², a su vez se ha demostrado que el CaSR está implicado en la replicación de preosteoblastos y osteoblastos inducida por ranelato de estroncio^{22,23}.

No obstante, la activación del CaSR no es el único mecanismo que ha sido implicado en las vías de señalización del estroncio, también podrían existir otros mecanismos paralelos a través de receptores-sensores de cationes, similares al CaSR²³. Entre las vías activadas, se encuentran la protein quinasa C, protein quinasa D y p38, señales involucradas en la replicación celular inducida por ranelato de estroncio²³.

Datos recientes obtenidos en cultivos de osteoblastos primarios humanos estimulados con ranelato de estroncio han fortalecido el concepto de la implicación del CaSR en las vías moleculares de señalización de este fármaco^{24,25}. El ranelato de estroncio ha demostrado ser capaz de incrementar los niveles de ARNm y de la proteína de osteoprotegerina (OPG), a la vez que suprimir RANKL (ligando de unión al receptor activador de NF-κB). Además, el ranelato de estroncio también estimula la replicación y diferenciación osteoblástica aumentando la supervivencia celular bajo estrés. Estos efectos positivos del ranelato de estroncio se suprimen cuando se silencia parcialmente al CaSR, sugiriendo la importante implicación del CaSR en estas respuestas²⁵.

Efectos generales del estroncio en modelos experimentales

El mecanismo de acción del ranelato de estroncio basado en la capacidad de aumentar la formación y disminuir la resorción ósea de forma simultánea pero en magnitud moderada, restableciendo el balance entre ambos procesos de forma similar al observado en la mujer antes de la menopausia. Este mecanismo de acción dual tiene también efectos positivos sobre la resistencia ósea^{10,11,26}.

El desarrollo preclínico del ranelato de estroncio incluyó numerosos estudios *in vitro* e *in vivo*, con modelos experimentales^{5,6,27,28}. Los resultados han sido consistentes y reproducibles, y lo que es muy importante, la concentración de ranelato de estroncio utilizada en la mayor parte de los estudios experimentales ha estado dentro de rangos similares a los utilizados en pacientes.

En ratas hembra normales, el ranelato de estroncio incrementa la formación ósea y disminuye la resorción ósea, obteniéndose como resultado un incremento de la masa ósea al mismo tiempo que una mineralización ósea conservada²⁷. Además, tanto en ratones machos como en hembras normales, tratados con estroncio durante periodos prolongados se observa incremento de los parámetros de formación y descenso de los parámetros de resorción ósea²⁸.

En ratas ovariectomizadas el tratamiento con estroncio reduce el número de osteoclastos y la superficie osteoclástica, mientras que aumenta la superficie osteoblástica y la tasa de formación ósea con una magnitud de respuesta similar a la que se obtiene administrando estrógenos. Este efecto del

estroncio logra prevenir la pérdida de masa ósea tanto en fémur como en vértebras⁴. Incluso en modelos de inmovilización, donde la resorción ósea es alta y la formación ósea baja, el ranelato de estroncio ha logrado corregir ambos efectos y conservar la masa ósea²⁹.

En células de bazo y en osteoblastos primarios murinos y osteoclastos derivados de calota craneal, el ranelato de estroncio ha sido capaz de estimular la formación osteoblástica e inhibir la osteoclástica, independientemente del grado de proliferación y diferenciación en que se encuentran las células³⁰.

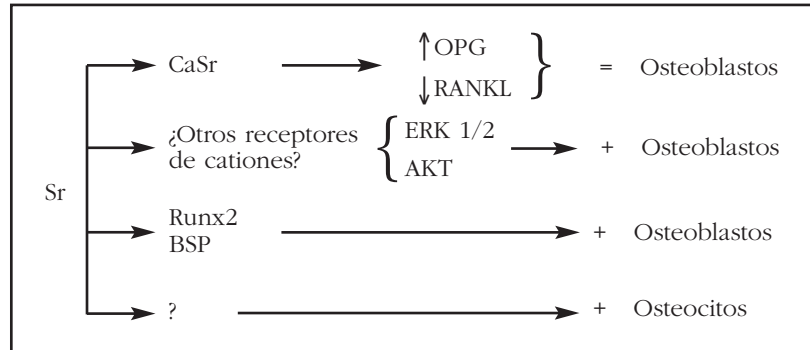
Efectos específicos del estroncio sobre la proliferación osteoblástica y los osteocitos

In vitro, el ranelato de estroncio ha demostrado ejercer un efecto positivo sobre la replicación de células osteoprogenitoras y pre-osteoblastos a la par que incrementa la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas en células de calota craneal y en osteoblastos maduros de rata³¹. Además, el ranelato de estroncio estimula la diferenciación de precursores osteoblásticos a osteoblastos maduros capaces de intervenir en la mineralización ósea. El ranelato de estroncio también ha sido capaz de incrementar la expresión de genes críticos en la diferenciación osteoblástica, como Runx 2 y BSP (sialoproteína ósea)³². Por el contrario no ha demostrado efecto sobre el gen de la osteocalcina, proteína implicada en la regulación de la matriz osteoide.

Los efectos del ranelato de estroncio no son iguales en todas las líneas celulares estudiadas, el resultado sobre la expresión génica varía según el tipo celular, como ha sido demostrado con preosteoblastos U-33 o en osteoblastos maduros OB-6. En general, el ranelato de estroncio ha sido siempre más eficaz tanto a nivel de respuesta celular como de mineralización (medido por Von-Kossa), sobre células menos diferenciadas. Por tanto, una de sus importantes propiedades parece ser su capacidad de estimular la diferenciación osteoblástica. En resumen, la asociación y suma de efectos del ranelato de estroncio sobre preosteoblastos y osteoblastos, y sus consecuencias beneficiosas sobre la mineralización explican en gran medida la acción positiva del fármaco en la formación ósea.

En la actualidad hay un creciente interés sobre el papel que tienen los osteocitos en la salud del hueso y en su potencialidad como dianas terapéuticas³³. Los osteocitos no son células inactivas residuales, procedentes de osteoblastos activos atrapados en el hueso neoformado, sino que juegan un papel importante en el remodelado estructural. Son los responsables del inicio de la reparación del hueso como respuesta a micro-roturas³⁴, y en la formación de hueso nuevo en respuesta al

Figura 2. Posibles vías de regulación del estroncio sobre las células óseas. CaSR: receptor sensor del calcio, OPG: osteoprotegerina, ERK: kinasas reguladoras de señal extracelular, Runx2: factor de transcripción de la familia Runx asociado con diferenciación osteoblástica, BSP: sialoproteína ósea



incremento de carga³⁵. La densidad reducida de osteocitos se ha asociado con fracturas osteoporóticas³⁶, y se ha especulado que si los osteocitos tienen funciones sensoras mecánicas, su descenso podría implicar una menor capacidad para detectar microlesiones de la matriz ósea y en consecuencia producirse mayor acumulación de microlesiones y fatiga de material con la edad³⁷.

El ranelato de estroncio ha demostrado ser capaz de favorecer la diferenciación de osteoblastos humanos a osteocitos. En cultivos en condiciones de mineralización, el tratamiento con ranelato de estroncio incrementa de modo dosis y tiempo dependiente la replicación osteoblástica, induciendo un fenotipo similar al osteocito y aumentando la expresión de la fosfatasa alcalina, de STRO-1, de ARNm de la proteína de matriz de dentina y de la esclerostina, marcadores que apoyan la existencia de un cambio fenotípico a osteocito²⁵. Figura 2.

Efectos específicos del estroncio sobre osteoclastos y resorción ósea

El efecto positivo del ranelato de estroncio sobre el metabolismo óseo no sólo depende de su efecto estimulador de la formación ósea sino también de su capacidad de disminuir la resorción ósea.

Dado el conocido efecto de la deficiencia estrogénica sobre el aumento de resorción ósea y en consecuencia de la pérdida del balance neutro entre formación y resorción ósea, el modelo de deprivación estrogénica en ratas ha sido el más utilizado para estudiar el efecto de fármacos antiosteoporóticos. El ranelato de estroncio ha demostrado en estudios histomorfométricos que disminuye la resorción ósea (número de osteoclastos y superficie osteoclástica) con resultados finales similares a los observados en ratas a las que no se les había realizado ovariectomía⁴.

La inhibición de resorción ósea obtenida con ranelato de estroncio se podría explicar a través de la inhibición tanto de la diferenciación de osteoclastos como de su capacidad de resorción. En cultivos de osteoclastos de rata el ranelato de

estroncio inhibe, de forma dosis dependiente, en osteoclastos previamente estimulados, la expresión de anhidrasa carbónica II y el receptor de vitronectina. Dicho efecto inhibitorio de la resorción aumenta cuando la incubación se prolonga³⁸.

Como ya se ha comentado, existen datos que indican que el ranelato de estroncio también podría tener efecto estimulador de la producción de OPG, conocido inhibidor de la osteoclastogénesis³⁹. Cultivos primarios de osteoblastos humanos adultos tratados con ranelato de estroncio bajo condiciones de mineralización mostraron un incremento tiempo dependiente en la expresión de ARNm de OPG. El efecto del ranelato de estroncio sobre la expresión de RANKL no parece ser uniforme y suele ser siempre inferior a los cambios observados en OPG, sugiriendo que el ranelato de estroncio podría tener un efecto inhibitorio sobre la diferenciación osteoclástica fundamentalmente a través de su acción sobre los osteoblastos²⁵.

Resumen

Hace más de 50 años que se sugirió por primera vez que el estroncio podría tener un efecto positivo sobre el metabolismo óseo mejorando la incorporación del calcio en el hueso^{1,2}. No obstante, fue al principio de la década de los 90, al iniciarse los estudios con ranelato de estroncio⁴, cuando se inicia el verdadero conocimiento de sus efectos biológicos y clínicos sobre el metabolismo óseo.

La eficacia del ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas ha sido ampliamente probada: para fracturas vertebrales y no vertebrales, en todos los rangos de edad y en presencia de todos los factores de riesgo de osteoporosis^{12,13,40-43}. El resultado de su administración es un aumento de la formación y una disminución de la resorción ósea, ambos moderados, en un rango casi fisiológico, al igual que lo hace el calcio. El efecto sobre el remodelado óseo se traduce en incrementos en la masa ósea, aumento de la resistencia ósea y, como resultado final en la disminución del riesgo de fracturas.

El mecanismo íntimo final de acción parece claramente implicar al CaSR (en su efecto modulador de la osteoclastogénesis) y a otros sensores de cationes (efectos en la diferente maduración de osteoblastos) que parecen ser cruciales en las vías moleculares de señalización de este fármaco. Esto llevaría a una mejor capacidad de síntesis y mineralización del hueso con un balance positivo de cada ciclo de remodelado con un resultado final de mejoría en la resistencia ósea.

Bibliografía

- Pors Nielsen S. The biological role of strontium. *Bone* 2004;35(3):583-8.
- Shorr E, Carter AC. The usefulness of strontium as an adjuvant to calcium in the remineralization of the skeleton in man. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases* 1952;13(1):59-66.
- McCaslin F, Janes H. The effect of strontium lactate in the treatment of osteoporosis. *Proc Mayo Clinic* 1959;34:329-34.
- Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993;8(5):607-15.
- Omdahl JL, DeLuca HF. Regulation of vitamin D metabolism and function. *Physiological reviews* 1973;53(2):327-72.
- Grynpas MD, Hamilton E, Cheung R, Tsouderos Y, Deloffre P, Hott M, et al. Strontium increases vertebral bone volume in rats at a low dose that does not induce detectable mineralization defect. *Bone* 1996;18(3):253-9.
- Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005;20(2):177-84.
- Compston JE. Skeletal actions of intermittent parathyroid hormone: effects on bone remodelling and structure. *Bone* 2007;40(6):1447-52.
- Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357(9):905-16.
- Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcified tissue international* 2001;69(3):121-9.
- Kaufman JM, Goemaere S. Strontium ranelate (Protelos): antifracture efficacy through an innovative mode of action. *Medicographia* 2004;26(3):253-7.
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350(5):459-68.
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2816-22.
- Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2008;58(6):1687-95.
- Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20(10):1663-73.
- Diaz-Lopez B, Cannata-Andia JB. Long-term antifracture efficacy and safety of antiosteoporotic treatments: the hidden part of the iceberg. *Medicographia* 2010;32(1):18-23.
- Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. *Rheumatology international*. 2009 Dec 25.
- Brown EM. Is the calcium receptor a molecular target for the actions of strontium on bone? *Osteoporos Int* 2003;14 (Supl 3): S25-34.
- Brown EM, Chattopadhyay N, Yano S. Calcium-sensing receptors in bone cells. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 2004;4(4):412-3.
- Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochemical pharmacology* 2007;74(3):438-47.
- Pi M, Quarles LD. A novel cation-sensing mechanism in osteoblasts is a molecular target for strontium. *J Bone Miner Res* 2004;19(5):862-9.
- Coulombe J, Faure H, Robin B, Ruat M. In vitro effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor. *Biochemical and biophysical research communications* 2004;323(4):1184-90.
- Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. *Bone* 2008;42(6):1131-6.
- Atkins GJ, Welldon KJ, Halbout P, Findlay DM. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eli-

- citing an osteoprotegerin response. *Osteoporos Int* 2009;20(4):653-64.
25. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, Atwa S, Conigrave AD, Mason RS. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *British journal of pharmacology* 2009;157(7):1291-300.
 26. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichat B, Roux JP, et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008;23(2):215-22.
 27. Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour JP, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004;19(12):2012-20.
 28. Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism: clinical and experimental* 2002;51(7):906-11.
 29. Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. S12911-2 reduces bone loss induced by short-term immobilization in rats. *Bone* 2003;33(1):115-23.
 30. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008;42(1):129-38.
 31. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996;18(6):517-23.
 32. Zhu LL, Zaidi S, Peng Y, Zhou H, Moonga BS, Blesius A, et al. Induction of a program gene expression during osteoblast differentiation with strontium ranelate. *Biochemical and biophysical research communications* 2007;355(2):307-11.
 33. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007;1116:281-90.
 34. Clark WD, Smith EL, Linn KA, Paul-Murphy JR, Muir P, Cook ME. Osteocyte apoptosis and osteoclast presence in chicken radii 0-4 days following osteotomy. *Calcified tissue international* 2005;77(5):327-36.
 35. Suva LJ, Gaddy D, Perrien DS, Thomas RL, Findlay DM. Regulation of bone mass by mechanical loading: microarchitecture and genetics. *Current osteoporosis reports* 2005;3(2):46-51.
 36. Qiu S, Rao DS, Palnitkar S, Parfitt AM. Reduced iliac cancellous osteocyte density in patients with osteoporotic vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2003;18(9):1657-63.
 37. Frank JD, Ryan M, Kalscheur VL, Ruaux-Mason CP, Hozak RR, Muir P. Aging and accumulation of microdamage in canine bone. *Bone* 2002;30(1):201-6.
 38. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *European journal of pharmacology* 2002;450(1):11-7.
 39. Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli F, Leopizzi M, Gualtieri N, Monnazzi P, et al. Detection of osteoprotegerin (OPG) and its ligand (RANKL) mRNA and protein in femur and tibia of the rat. *Journal of molecular histology* 2005;36(1-2):59-67.
 40. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulassay Z, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006;21(4):536-42.
 41. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006;21(7):1113-20.
 42. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Isaia G, Cannata Andia JB, Devogelaer JP. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2008 Aug 19.
 43. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, Spector T, Brixen K, Balogh A, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res* 2008;23(3):433-8.