

Caeiro Rey JR

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

Calidad ósea y ranelato de estroncio

Correspondencia: José R. Caeiro Rey - Lugar de Montes, 15 - Cacheiras - 15883 Teo (La Coruña)

Correo electrónico: jrcaeiro@telefonica.net - jrcaeiro@trabeculae.com

Introducción

La actual definición de osteoporosis, que considera a la enfermedad como una alteración sistémica caracterizada por una resistencia ósea baja¹, señala igualmente que esta resistencia depende básicamente de la integración entre dos variables: la cantidad y la calidad ósea. Mientras que la cantidad está directamente relacionada con la densidad mineral del tejido óseo, la calidad del mismo depende de variables tales como la composición química de los materiales orgánicos e inorgánicos que componen su matriz (propiedades materiales) y de cómo se produce la estructuración espacial de dichos materiales (propiedades estructurales), factores todos ellos dependientes en mayor o menor medida del remodelado óseo².

Partiendo de esta definición, el perfil terapéutico ideal de un fármaco contra la osteoporosis sería el de aquél que demostrase aumentar, por un lado, la resistencia del hueso (incrementando la DMO y corrigiendo las alteraciones materiales y estructurales del hueso osteoporótico) y por otro, disminuir la incidencia de fracturas por fragilidad de esta naturaleza en el esqueleto axial y periférico, ya sean éstas primarias o sucesivas^{3,4}.

Hoy en día existen una serie de medicamentos que, mediante diferentes mecanismos de acción y efectos sobre el remodelado óseo, son capaces de mitigar y/o reparar estas alteraciones fisiopatológicas que la osteoporosis induce sobre los determinantes de la resistencia ósea.

Dentro de ellos, y dependiendo del mecanismo y tipo de acción que ejerzan sobre el remodelado, los determinantes de la resistencia y sus células efectoras, se encuentran los anticatabólicos o antirresortivos y los anabólicos u osteoformadores. Mientras que los primeros [estrógenos, moduladores de los receptores estrogénicos (SERMs), calcitonina y bifosfonatos] se caracterizan por ser capaces de disminuir el remodelado óseo acelera-

do al reducir el número de unidades básicas multicelulares (UBM) neoactivadas y el grado de su actividad osteoclástica, los segundos (PTH 1-34 y PTH 1-84) aumentan el remodelado óseo al aumentar el número de UBM neoactivadas y el grado de su actividad osteoblástica⁵.

Pero hoy en día, además de estos dos grandes grupos de fármacos antiosteoporóticos, debemos considerar un tercer grupo de medicamentos con un mecanismo de acción mixto anticatabólico-anabólico, que de alguna manera combina los efectos de los fármacos antirresortivos con los de los formadores de hueso.

El ranelato de estroncio (RE), un medicamento activo por vía oral frente a la osteoporosis, actúa con este efecto combinado sobre el metabolismo óseo, disminuyendo por un lado la reabsorción y aumentando por otro la formación de hueso, razón por la cual se le considera un agente de acción dual (dual action bone agent)^{6,7}.

Mecanismo de acción

Una de las características más importantes recientemente descubiertas sobre el mecanismo de acción del RE parece indicar que este medicamento estimula el receptor sensible del calcio (CaSR) expresado en los osteoblastos, induciendo así en los mismos la producción de inositol 1,4,5-trifosfato y la activación de la vía de señalización de la proteína-quinasa mitogénica, circunstancia que promueve la proliferación celular^{8,9}. En experimentos realizados con ratones ausentes genéticamente del CaRS, se ha podido demostrar igualmente la implicación de otros receptores diferentes al CaRS en el efecto estimulador del RE sobre la replicación de los preosteoblastos¹⁰.

Pero además de esta acción, datos recientes indican que RE puede activar también a la osteoprotegerina (OPG), una citoquina que impide la conversión de los macrófagos a osteoclastos. Esta

activación de la OPG disminuye la expresión del ligando unido al receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK-L), receptor transmembranario implicado en la diferenciación y maduración de los osteoclastos, sugiriendo así que el RE puede reducir la resorción ósea al modular el sistema RANK/RANK-L/OPG, esencial para la osteoclastogénesis¹¹.

Más recientemente aún, mediante cultivo de estirpes celulares específicas, ha sido puesto de manifiesto el papel que el RE tiene en la diferenciación de los osteoblastos y los osteoclastos. En este sentido, Bonnelye y colaboradores demuestran que RE estimula la diferenciación de los osteoblastos y la formación de nódulos óseos ya desde el 5º día de cultivo, mientras que en los cultivos control este hecho no se objetiva hasta transcurridos al menos 22 días. Al mismo tiempo los autores demuestran que en cultivos de osteoclastos, RE consigue disminuir la diferenciación celular de manera dosis-dependiente, objetivándose con este fármaco un menor número de células que en los controles a los 8 días de cultivo. Además de esta disminución del número de osteoclastos, la actividad resorptiva de los mismos sobre la matriz osteoide parece reducirse igualmente de forma dosis-dependiente¹².

Todas estas características del mecanismo de acción de RE, mediado por tanto por una serie de efectos sobre los osteoblastos (estimulación de la diferenciación de los proosteoblastos, incremento de la proliferación de osteoblastos, aumento de la actividad osteoblástica y aumento de la síntesis de la matriz ósea) y sobre los osteoclastos (inhibición de la diferenciación celular, disminución de la actividad resorptiva osteoclastica e incremento de la apoptosis de los osteoclastos)¹³ reequilibran el recambio óseo a favor de la formación de hueso, circunstancia que se traduce analíticamente en aumentos estadísticamente significativos de los marcadores de formación ósea (fosfatasa alcalina ósea) y en descensos también significativos de los marcadores de resorción (C-telopéptido)⁶, a la vez que cuantitativamente se caracteriza por incrementos de la densidad mineral ósea (DMO) y cualitativamente por una mejora de las propiedades estructurales y materiales del hueso¹⁴.

Efectos del RE sobre la cantidad ósea

Los efectos de RE sobre la cantidad de hueso, han sido testados en diferentes estudios preclínicos y clínicos.

En animales de experimentación (ratas hembra), y de forma dosis dependiente (225, 450 y 900 mg/kg/día), el tratamiento durante 2 años con RE aumentó significativamente frente a controles ($p < 0,05$) la DMO en columna lumbar y cuello femoral⁹.

En ensayos clínicos en humanos, RE ha demostrado igualmente incrementar de forma significativa la DMO tanto a nivel de la columna lumbar como a nivel del cuello femoral, aumentos estadísticamente significativos incluso una vez ajustada la densidad mineral por el contenido y peso molecu-

lar del estroncio. Este ajuste se considera necesario ya que, debido a la distribución homogénea de este elemento en el hueso y a la mayor absorción de rayos X del mismo, los valores de DMO obtenidos mediante densitometría dual fotónica se ven magnificados al menos en un 50%¹⁵.

En el estudio SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Internacional*), un ensayo clínico fase III en el que participaron 1.649 mujeres mayores de 50 años con osteoporosis postmenopáusica (DMO de columna lumbar $\leq 0,84$ g/cm²) y al menos 1 fractura vertebral, RE a dosis de 2 g/día durante 3 años, aumentó significativamente ($p < 0,001$ frente a placebo) la DMO no ajustada en la columna lumbar (DDMO: 14,4%), el cuello femoral (DDMO: 8,3%) y la cadera total (DDMO: 9,8%)¹⁶.

En el estudio TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis*), ensayo clínico en el que se evaluaba el efecto antifractura no vertebral de la administración de 2 g/día de RE en mujeres osteoporóticas (DMO $< -2,5$ DE) mayores de 73 años o entre 70 y 74 años con un factor de riesgo adicional, se objetivó a los 3 años de tratamiento un incremento de la DMO no ajustada respecto a placebo tanto a nivel de la columna vertebral (DDMO: 14,7%) como a nivel de la cadera total (DDMO: 8,2%) (DDMO ajustada en CL: 4,1%, DDMO ajustada en CF: 4,9%).

Una prolongación del mismo estudio ha demostrado que a los 5 años de tratamiento RE mantiene de forma estadísticamente significativa su efecto positivo sobre la DMO tanto a nivel de cuello de fémur (DDMO: 1,8%) como en la cadera total (DDMO: 2%)¹⁷.

Efectos del RE sobre la calidad ósea

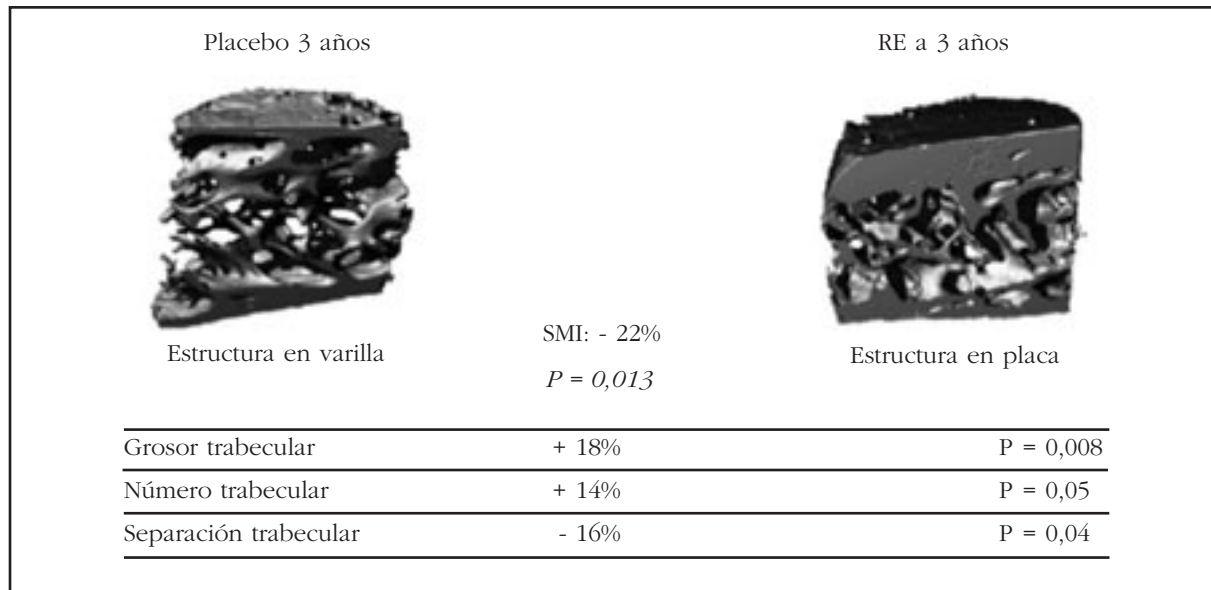
RE ha demostrado igualmente, en diferentes modelos de experimentación animal y en estudios clínicos en humanos, ser capaz de mejorar a todos los niveles jerárquicos del hueso, las características estructurales y las propiedades materiales del hueso osteoporótico, contribuyendo de esta manera a aumentar su resistencia y por tanto a disminuir el riesgo de fracturas¹⁸.

RE y propiedades estructurales

A nivel macroestructural, RE ha demostrado ser capaz de incrementar el grosor cortical y el área de sección transversal del hueso osteoporótico tanto en animales de experimentación⁹ como en humanos¹⁹.

En este sentido, recientemente Briot y colaboradores analizaron mediante Análisis Estructural o de Resistencia de la Cadera (*Hip Structural or Strength Analysis, HSA*) la extremidad proximal del fémur de 483 mujeres con osteoporosis postmenopáusica (DMO $\leq -2,6$ DE) y edad media de 75,9 años, todas ellas pertenecientes a la prolongación a 5 años del estudio TROPOS. Los autores demostraron que en las pacientes tratadas con RE se constataba frente a controles un decremento significativo del diámetro endocortical (\emptyset EC) e incrementos significativos del grosor cortical

Figura 1. Microestructura 3D tras 3 años de tratamiento con RE en mujeres con osteoporosis postmenopáusia (Modificada de Arlot *et al*, 2008)



(CTh), del área de sección transversal (AST), del momento de inercia de la sección transversal (MIST) y del módulo de la sección (MS), así como una disminución también significativa de la tasa de deformación por pandeo (*buckling ratio*), variables todas ellas relacionadas intrínsecamente con una mejora de la resistencia total del hueso 19 (Tabla 1).

A nivel microestructural, diversos estudios de experimentación animal han demostrado que RE mejora de forma significativa la microarquitectura trabecular. Así, Ammann y colaboradores, en ratas intactas, han demostrado mediante histomorfometría de tibia proximal, que la administración de RE durante 2 años tiene un efecto favorable sobre la microarquitectura trabecular y cortical, induciendo un aumento significativo del volumen óseo (BV/TV), y del número (TbN) y del espesor de las trabéculas (TbTh), sin que esta administración suponga un incremento significativo en el espesor del osteoide, lo que parece indicar un efecto neutral de la molécula sobre la mineralización ósea. Igualmente, en su estudio los autores demostraban que debido a estos cambios microarquitecturales la resistencia biomecánica de los cuerpos vertebrales y del fémur de las ratas aumentaba significativamente con respecto a los controles¹⁴.

Este mismo grupo de autores, ha demostrado en ratas ovariectomizadas (el modelo que más se asemeja a la osteoporosis postmenopáusia) que la administración de RE mitiga las alteraciones fisiopatológicas inducidas por un remodelado óseo acelerado, preservando tanto la masa ósea como las propiedades microarquitecturales del hueso²⁰.

Muy recientemente, Cattani-Lorentea y colaboradores, evaluaron mediante microtomografía computarizada (μ -TC), ensayos biomecánicos estándar

y técnicas de nanoindentación, la capacidad de RE, administrado de forma aislada o en asociación con alendronato o PTH, para aumentar la calidad intrínseca del hueso neoformado en ratas intactas u ovariectomizadas. Tras 8 semanas de tratamiento, los autores comprobaron que mientras la asociación RE-alendronato era exclusivamente capaz de preservar la microestructura ósea, aumentando la resistencia máxima del hueso sólo comparativamente con el grupo de ratas ovariectomizadas, la asociación RE-PTH era capaz de aumentar significativamente el volumen óseo (BV/TV) y el espesor de las trabéculas (TbTh), incrementando de forma significativa la resistencia máxima del hueso tanto en ratas intactas como ovariectomizadas, en niveles incluso por encima de los obtenidos con la administración aislada de PTH²¹.

En humanos, se han realizado igualmente diferentes tipos de estudios que ratifican los efectos favorables de esta molécula sobre la microarquitectura del hueso osteoporótico.

Arlot y colaboradores, en análisis efectuados mediante μ -TC de biopsias transiliacas obtenidas tras 3 años de tratamiento con RE, encuentran cambios significativos en la microarquitectura trabecular, objetivándose en el grupo tratado un incremento del grosor cortical (DCTh: 18%) y en el número de trabéculas (DTbN: 14%), así como una separación intertrabecular significativamente menor (DTbSp: -18%), o lo que es lo mismo, una mayor conectividad trabecular²², cambios apreciados previamente con la misma técnica por otros autores en biopsias aisladas de pacientes pertenecientes a ensayos clínicos randomizados doble ciego con RE²³.

Pero además, en el estudio de Arlot, la administración de éste fármaco indujo un cambio significativo en la proporción entre formas trabecula-

res con forma de placa y con forma de varilla (DSMI: -22%), lo que indicaba claramente una mejora estructural y biomecánica del tejido trabecular (Figura 1). Todos estos datos llevan a los autores a concluir que el descenso en la tasa de fractura vertebral y no vertebral que experimentan las pacientes osteoporóticas tratadas con RE está íntimamente relacionado con una mejora de las características microestructurales del hueso^{22,23}.

Muy recientemente, Rizzoli y colaboradores, en 88 mujeres con osteoporosis postmenopáusica (edad $63,7 \pm 7,4$ años y *T-score* en CL y CT: $-2,7 \pm 0,9$ y $-2,0 \pm 0,8$, respectivamente) compararon directamente mediante tomografía computarizada periférica de alta resolución (CTp-AR, XtremCT® Scanco Medical) los efectos que sobre la microarquitectura de la extremidad distal de la tibia inducían 2 g al día de RE o 70 mg a la semana de alendronato. Al cabo de 1 año de tratamiento, y en comparación con los valores basales, RE aumentó significativamente el grosor cortical (DCTh: 5,3%; $p < 0,001$), mientras que en las pacientes tratadas con alendronato no se apreciaba un incremento significativo del mismo ($p = 0,045$). Además, en el grupo tratado con RE se objetivó un aumento significativo del volumen óseo (DBV/TV: 2,0%; $p = 0,002$) y de la densidad trabecular (DTb Dens: 2,1%; $p = 0,002$) mientras que en el grupo del alendronato no se observaba ninguna variación significativa ($p = 0,725$ y $p = 0,645$, respectivamente)²⁴ (Tabla 2).

RE y propiedades materiales


Desde el punto de vista de las propiedades materiales del hueso, RE ha demostrado en diferentes estudios, tanto experimentales como clínicos, ser capaz de preservar el grado de mineralización ósea y las características cristalinas del hueso.

Farlay y colaboradores, mediante microanálisis de difracción de rayos X y microrradiografías cuantitativas evaluaron en monos cangrejeros el efecto que el RE, a dosis de 200-1.250 mg/día, tenía sobre la mineralización ósea y las características físicas de los cristales de hidroxapatita, demostrando que tras 52 semanas de tratamiento el estroncio se deposita en el hueso cortical y trabecular de una manera dosis-dependiente, distribuyéndose de forma uniforme por todo el tejido óseo, ya se encuentre éste en fase remodelativa o quiescente. En el estudio, tanto las características

Tabla 1. RE y HSA (Modificada de Briot *et al*, 2009)

HSA	RE (n= 251)	Placebo (n= 232)	Valor p
CTh	10,27 ± 11,57	-4,02 ± 9,33	< 0,001
ØEC	-1,93 ± 3,19	0,01 ± 3,59	< 0,001
AST	9,05 ± 10,65	-4,06 ± 8,82	< 0,001
MIST	8,60 ± 14,06	-4,81 ± 14,63	< 0,001
MS	11,07 ± 14,03	-4,72 ± 14,77	< 0,001
Tasa pando	-10,32 ± 10,08	5,93 ± 22,00	< 0,001

Tabla 2. RE vs. alendronato en mujeres con osteoporosis postmenopáusica (Modificada de Rizzoli *et al*, 2009)

	Ranelato de estroncio		Alendronato		#	
	Media	DE	Media	DE	Estimado	95% CI
Tb. N (N/mm)	4,2	8,2	4,3	10,7	0,05	(-4,0;4,2)
Tb. Sp (mm)	-3,7	8,3	-3,1	9,8	-0,65	(-4,6;3,3)
C. Th (mm)	5,3	10	1,3	6,0	3,9	(0,1;7,7)
Tb. Th	-1,6	8,6	-2,8	8,3	1,2	(-2,6;5,0)
BV/TV	2,0	5,3	0,6	3,6	1,7	(0,0;3,3)
Tb. Dens	2,1	5,2	0,6	3,8	1,8	(0,1;3,4)
Cort. Dens	1,1	2,7	0,5	2,0	0,6	(-0,4;1,7)

de los cristales, como el grado medio de mineralización ósea y el índice de heterogenicidad de la distribución del estroncio resultó ser similar al de los animales del grupo control²⁵.

Muy recientemente, Boivin y colaboradores, analizaron mediante esas mismas técnicas el depósito de estroncio, la distribución focal del mismo y el grado de mineralización ósea en biopsias procedentes de pacientes con osteoporosis postmenopáusica tratadas con RE durante más de 3 años, mujeres todas ellas pertenecientes a ensayos clínicos fase II y III. En todas las biopsias se evaluaba igualmente el contenido total de estroncio. Además, en algunas de ellas se analizaba mediante cartografía de rayos-X la distribución general del estroncio en toda la muestra, calculándose el porcentaje de superficie ósea que contenía dicho elemento. Los autores encontraron que, de una manera dosis-dependiente, el estroncio se deposita de forma exclusiva en el hueso neoforado durante el período de tratamiento, de forma que

se encuentra más contenido focal de estroncio en las UBM nuevas que en las antiguas, incluso después de 3 años de tratamiento con el fármaco. En el estudio, el contenido total de estroncio en hueso alcanzaba una fase de meseta a los 3 años de tratamiento con el fármaco, lo que para los autores demuestra que el estroncio no sustituye en el hueso a los iones calcio, sino que se absorbe en la superficie mineral ósea. El análisis cartográfico de las muestras demostró que la actividad formativa ósea durante el tratamiento con RE era mayor en el hueso trabecular que en el cortical, manteniéndose homogéneo el grado de mineralización ósea durante el período de tratamiento. Los autores concluyen que por todas estas características RE resulta un fármaco eficaz y seguro desde el punto de vista de calidad material ósea²⁶.

Efectos del RE sobre la resistencia ósea

Además de los efectos constatados del RE sobre las propiedades estructurales y materiales del hueso, la mejora de la calidad ósea que el RE puede inducir sobre la resistencia ósea ha sido testada en diferentes estudios y mediante diferentes tipos de pruebas biomecánicas.

En modelos de experimentación animal (ratas hembra), el tratamiento durante 2 años con RE aumentó significativamente frente a controles ($p < 0,05$) la resistencia total del hueso tanto con técnicas biomecánicas de resistencia a la compresión a nivel vertebral (DRO: 20%) como en pruebas de flexión en tres puntos a nivel de la diáfisis femoral (DRO: 14%), estando este incremento de la fuerza final de fractura relacionada directamente ($r = 0,739$) y de forma muy significativa ($p < 0,0001$) con los incrementos de DMO conseguidos^{9,14}.

Recientemente Ammann y colaboradores, mediante técnicas de nanoindentación, demostraron un aumento significativo de la elasticidad, de la dureza, y de la capacidad de disipar energía de impacto en los nodos óseos trabeculares y corticales de las vértebras de ratas tratadas durante 104 semanas con diferentes dosis diarias de RE. Para los autores, estos resultados demuestran por primera vez la acción directa de RE sobre la calidad biomecánica del tejido óseo. Este aumento en la resistencia ósea inducido por RE sería el responsable final de la reducción del riesgo de fractura en mujeres con osteoporosis postmenopáusica tratadas con RE²⁷.

Conclusiones

RE, un fármaco de acción dual capaz de disociar el remodelado óseo reequilibrándolo hacia la formación de hueso, actúa a nivel de todos y cada uno de los determinantes de la resistencia ósea, incrementando de forma significativa y precoz la DMO, mejorando cualitativamente la estructura del hueso trabecular y cortical y preservando la mineralización, el tamaño y la estructura de los cristales minerales incluso a dosis elevadas. De esta manera, RE al mejorar significativamente las propiedades biomecánicas del hueso, disminuye de forma significativa el riesgo de fracturas en mujeres con osteoporosis postmenopáusica.

Bibliografía

1. National Institute of Health Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
2. Caeiro JR, Dapía S, Vaquero E, Roca L, Blanco MA. Factores determinantes de la resistencia ósea. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2005;14:67-74.
3. Caeiro JR, Vaquero E, Mesa M. Prevención de las fracturas osteoporóticas mediante métodos farmacológicos. Punto de vista del cirujano ortopédico y traumatólogo. *Rev Argent Osteol* 2006;5:17-37.
4. Seeman E. Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14 (Supl 3): S2-S8.
5. Riggs BL, Parfit AM. Perspective. Drugs used to treat osteoporosis: the Critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005;20:177-84.
6. Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005;16:239-54.
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;350:459-68.
8. Fromigüé O, Barbara A, Hay E. Strontium ranelate stimulates murine osteoblast replication independently of calcium sensing receptor-mediated ERK1/2 activation. *Osteoporos Int* 2006;17:S96-97 Abs P342.
9. Tournis S. Improvement in bone strength parameters. The role of strontium ranelate. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7:266-7.
10. Marie PJ. Strontium ranelate: A physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone* 2006;38:S10-S14.
11. Brennan TC, Rybchyn MS, Conigrave A. Strontium ranelate effect on proliferation and OPG expression in osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2006;78 (Supl 1): S129(p356).
12. 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;42:129-38.
13. Marie PJ. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporos Int* 2005;16:7-10.
14. 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;19:2012-20.
15. Torrijos A, Bohórquez C, Peiteado D. Revisión del ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis. *Semin Fund Esp Reumatol* 2005;6:41-51.
16. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski J, Spector T, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
17. Reginster JY, Felsemberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of non vertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1687-95.
18. Tournis S. Improvement in bone strength parameters. The role of strontium ranelate. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007 Jul-Sep;7(3):266-7.
19. Briot K, Benhamou C, Roux C. Effect of strontium ranelate on hip structural geometry. *Bone* 2009;44 (Supl 2): S381.
20. Ammann P, Badoud I, Shen V, Bain S, Dupin-Roger I, Rizzoli R. Strontium ranelate prevents alterations of bone strength in OVX rats by improving intrinsic bone tissue quality. *Osteoporosis Int* 2006;17 (Supl 2): S93.
21. Cattani-Lorentea M, Rizzoli R, Patrick A. Strontium

- anelate amplifies the effects of PTH by improving the intrinsic tissue quality of the newly formed bone. *Bone* 2009;44 (Supl 1): S48.
22. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichart B, Roux JP, et al. Histomorphometric and ICT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Min Res* 2008;23:215-21.
 23. Jiang Y, Genant H, Zhao J. Effect of strontium ranelate on 3D cortical and trabecular microstructure in postmenopausal osteoporosis in multicenter, double-blind, and placebo controlled studies. *J Bone Miner Res* 2006;21 (Supl 1): S44.
 24. Rizzoli R, Felsember D, Laroche M, Seeman E, Krieg MA, Frieling I, et al. Strontium ranelate has a more positive influence than alendronate on distal tibia cortical and trabecular bone microstructure in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009;20:165-6. Abstract OC 37.
 25. Farlay D, Boivin G, Panczer G, Lalande A, Meunier PJ. Long-Term Strontium Ranelate Administration in Monkeys Preserves Characteristics of Bone Mineral Crystals and Degree of Mineralization of Bone. *J Bone Miner Res* 2005;20:1569-78.
 26. Boivin G, Farlay D, Khebbab MT, Jaurand X, Delmas PD, Meunier PJ. In osteoporotic women treated with strontium ranelate, strontium is located in bone formed during treatment with a maintained degree of mineralization. *Osteoporos Int* 2009 Jul 14. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19597910.
 27. Ammann P, Badoud I, Barraud S, Dayer R, Rizzoli R. Strontium Ranelate Treatment Improves Trabecular and Cortical Intrinsic Bone Tissue Quality, a Determinant of Bone Strength. *J Bone Min Res* 2007;22:1419-25.