

Impacto del tratamiento farmacológico en la calidad ósea. Importancia en la reducción del riesgo de fractura

J.A. García Vadillo

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

Introducción

En la última década se han realizado múltiples ensayos clínicos con los diferentes fármacos antirresortivos que actualmente utilizamos en el tratamiento de la osteoporosis¹⁻¹⁰. En todos estos estudios se observó un incremento de la densidad mineral ósea (DMO) y una reducción en los riesgos de fracturas. Dada la excelente correlación existente entre la masa ósea y la resistencia del hueso, era lógico asumir que el mecanismo principal por el que estos medicamentos reducían el riesgo de fractura era el aumento de la DMO que producían. Sin embargo, a pesar de que la resistencia ósea se relaciona de forma exponencial con la masa ósea, llama la atención que los pequeños incrementos de la masa ósea que estos fármacos ocasionan difícilmente pueden explicar, por sí solos, las grandes reducciones del riesgo de fractura observados. Estas dudas se acentuaron al observar otros hechos como los siguientes:

1. El fluoruro sódico incrementa de forma marcada la DMO sin reducir las fracturas¹¹.
2. La calcitonina, el raloxifeno y los bisfosfonatos producen diferentes aumentos de la DMO en la columna vertebral pero reducen de forma similar el riesgo de fracturas vertebrales¹² (tabla 1).
3. En las mujeres con alto riesgo de fracturas tratadas con diferentes antirresortivos se observa una reducción de las fracturas precozmente en los 12 primeros meses del tratamiento, antes de que se alcancen incrementos significativos en la DMO¹³⁻¹⁵.
4. Pacientes tratados con el mismo fármaco y que obtienen diferentes aumentos de la DMO tienen reducciones similares del riesgo de fracturas¹⁴. Es llamativo que el subgrupo de pacientes tratadas con raloxifeno que no incrementan su masa ósea presentan descensos de las fracturas vertebrales similares a los subgrupos que más incrementa su DMO¹⁴.

TABLA 1. Reducción del riesgo de fracturas vertebrales con diferentes antirresortivos¹²

Fármacos	Incremento de la DMO (%)	Reducción del riesgo relativo de las fracturas vertebrales (%)
Calcitonina	3,7	21
Raloxifeno	2,6	40
Etidronato	4	37
Alendronato	7,4	48
Risedronato	4,5	36

DMO: densidad mineral ósea.

TABLA 2. Factores implicados en la reducción de fracturas con los tratamientos farmacológicos

Incremento de la densidad mineral ósea
Reducción de la velocidad del remodelado óseo
Aumento del grado de mineralización
Mejoría en la cristalización
Preservación o mejoría de la microarquitectura trabecular y cortical
Incremento del tamaño óseo
Reducción de la apoptosis de los osteocitos
Cambios en la matriz orgánica
Otros

Estos hechos motivaron que diferentes grupos analizaran el papel que el incremento de la DMO, obtenido con los diferentes medicamentos, tiene en la reducción de fracturas y se iniciara la investigación de otros efectos de los fármacos sobre la calidad ósea que explicarían la reducción de las fracturas. Los conocimientos de los últimos años indican que tanto los diferentes antirresortivos (estrógenos, raloxifeno, calcitonina y bisfosfonatos) como los nuevos osteoformadores (teriparatida) empleados en el tratamiento de la osteoporosis reducen el riesgo de fractura por múltiples mecanismos, que incluyen el aumento de la DMO y la mejora de la calidad ósea. El término calidad, incluido en la actual definición de osteoporosis, tan difícil de definir, sirve para incluir todas aquellas propiedades del hueso que no son explicables por la DMO. La microarquitectura trabecular, la composición orgánica y mineral de la matriz ósea, el remodelado óseo, el grado de mineralización, las microlesiones acumuladas, la viabilidad celular y la cantidad y calidad de los puentes

Correspondencia: Dr. J.A. García Vadillo.
Servicio de Reumatología.
Hospital Universitario de La Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.

de unión del colágeno son los principales factores que contribuyen a la calidad ósea.

Los mecanismos antifractura conocidos se enumeran en la tabla 2 y muchos de ellos son los mismos componentes que se incluyen en el concepto de calidad ósea. Es probable que algunos fármacos también produzcan otros efectos beneficiosos, desconocidos en la actualidad, que mejoren la calidad del hueso e incrementen su resistencia. En este estudio se analizan los diferentes efectos beneficiosos de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis que contribuyen a la reducción del riesgo de fractura.

Densidad mineral ósea

Existe una buena correlación de la masa ósea con las fracturas, de tal manera que cada descenso de una desviación estándar en la DMO el riesgo de fractura se incrementa al doble¹⁶. Este hecho, junto a la evidencia de que todos los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis que incrementan la DMO, excepto el fluoruro sódico, reducen el riesgo de fracturas, contribuyó a pensar que el efecto antifractura se debía fundamentalmente al aumento de la masa ósea.

Los densitómetros convencionales de absorciometría de rayos X de doble energía presentan limitaciones técnicas para medir los aumentos de masa ósea trabecular, lo que hace que los incrementos sean infraestimados. Por sí solos, estos problemas de medición no explican la discordancia entre el aumento de masa ósea y la reducción de fracturas. Por este motivo, diferentes autores han estudiado la contribución de los incrementos de la DMO en la reducción de las fracturas. Wasnich y Miller¹⁷, basándose en el hecho de que los fármacos que más aumentan la masa ósea reducen de forma más intensa las fracturas, estimaron que el incremento de la DMO es el principal factor que contribuye a la reducción de las fracturas¹⁷. Sin embargo, para otros autores el aumento de la DMO explica menos del 20% de la reducción del riesgo de fractura. Así, Cummings et al¹⁸, mediante un modelo de regresión logística, estimaron que cada aumento del 1% en la DMO de la columna causa una reducción del 3% en el riesgo de fracturas vertebrales. Según este modelo, en el estudio FIT el aumento de la masa ósea con alendronato sólo produce el 16% de la reducción de las fracturas vertebrales¹⁸. También Sarkar et al¹⁴ calcularon que los aumentos de la masa ósea producidos por el raloxifeno explican el 4% de la reducción de las fracturas vertebrales mientras que el 96% restante se debe a otros mecanismos. Otros autores, han obtenido conclusiones similares con el risedronato: los cambios de la DMO explicarían entre el 4 y el 28% de la reducción de las fracturas vertebrales y el 5,5% de las de cadera¹⁹.

En la actualidad, se piensa que la relación entre el aumento de DMO y la reducción de fractura no es tan fuerte como la existente entre masa y resistencia ósea²⁰. Se estima que el incremento de la DMO producido por diferentes antirresortivos es la causa directa de la reducción de las fracturas en un porcentaje inferior al 20%. Existen otros efectos farmacológicos, no medibles con los estudios densitométricos, que mejoran la calidad ósea e intervienen de forma importante en la reducción de las fracturas.

Remodelado óseo

Las mujeres con marcadores bioquímicos del remodelado óseo aumentados tienen un mayor riesgo de fracturas vertebrales y periféricas²¹⁻²³. El subgrupo que incluye al 25% de las mujeres con marcadores de formación y resorción más elevados tienen un riesgo de fracturas osteoporóticas alrededor del doble que las otras mujeres²³. Este mayor riesgo de fractura es independiente de la masa ósea y, posiblemente, producido por una reducción de la resistencia del hueso en las zonas que se están remodelando. En estas zonas con alto recambio óseo existe un aumento de las perforaciones y de las desconexiones trabeculares con la consiguiente fragilidad local.

La terapia hormonal, el raloxifeno, el alendronato y el risedronato reducen las fracturas desde el primer año del tratamiento antes de que se produzcan cambios destacables en la DMO^{13,24,25}. Todos estos antirresortivos producen precozmente un marcado descenso de los marcadores del remodelado antes de los 3 meses, lo que podría explicar el papel que tiene el frenado del remodelado óseo entre los mecanismos implicados en la reducción de las fracturas.

La reducción de la velocidad del remodelado se asocia a una disminución del riesgo de fracturas vertebrales en las mujeres tratadas con terapia hormonal sustitutiva²⁴, raloxifeno²⁵ y bisfosfonatos²⁶. En las mujeres tratadas con risedronato los descensos de los marcadores del remodelado son los causantes de más del 50% del efecto antifractura, tanto en las fracturas vertebrales como periféricas²⁶.

Se piensa que el frenado del remodelado es uno de los principales mecanismos que intervienen en la reducción de las fracturas y que la intensidad de su disminución guarda relación con los efectos antifractura. Existe una marcada relación entre la disminución del remodelado y el aumento de la masa ósea. Los antirresortivos que frenan de forma moderada el remodelado, como la calcitonina, son capaces de incrementar levemente la DMO y prevenir las fracturas vertebrales. Los aminobisfosfonatos y la terapia hormonal, que producen un mayor descenso de los marcadores del remodelado y un mayor incremento de la masa ósea, previenen también las fracturas periféricas, incluidas las de

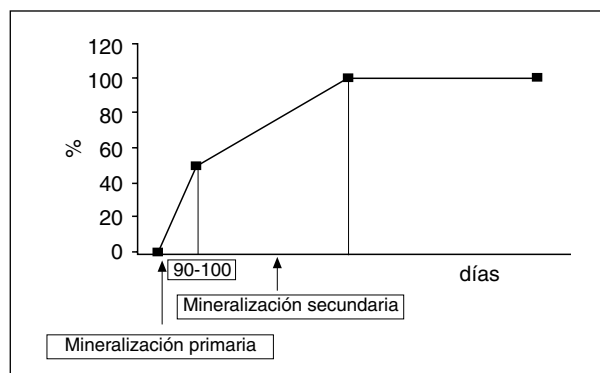


Figura 1. Diferentes etapas de la mineralización del tejido óseo.

cadera. Sin embargo, parece existir un umbral por debajo del cual, aunque se produzcan descensos más acusados de los marcadores del remodelado no se consiguen mayores disminuciones del riesgo de fractura²⁶.

Desconocemos si la excesiva reducción del remodelado puede comprometer a largo plazo la resistencia ósea y producir un hueso adinámico. Esto podría suceder porque reducciones intensas del remodelado evitarían la reparación de las microfracturas fisiológicas del hueso. Experimentos en perros tratados con altas dosis de bisfosfonatos han puesto de manifiesto en los huesos una acumulación de microlesiones y un descenso de la resistencia ósea²⁷.

Mineralización y cristalización

Una vez que los osteoblastos han formado la matriz orgánica comienza el proceso de mineralización que consta de 2 fases: la mineralización primaria y la secundaria (fig. 1). La mineralización primaria se inicia 5-10 días después de la formación del osteoide y dura alrededor de 90-100 días. Posteriormente, comienza la mineralización secundaria que es un proceso lento y gradual de maduración del contenido mineral que aumenta el número, el tamaño y el grado de perfección de los cristales. Se desconoce la duración de la mineralización secundaria pero se estima que puede durar años.

Los huesos mal mineralizados, como ocurre en la osteomalacia, son más débiles y propensos a las fracturas. Enfermedades y períodos de la vida que cursan con un remodelado óseo acelerado, como ocurre en el hiperparatiroidismo primario y durante los primeros años de la menopausia, producen una mineralización incompleta por defecto de la mineralización secundaria que aumenta la fragilidad del hueso. Los antirresortivos, al reducir el remodelado, prolongan la vida de las unidades estructurales básicas y mejoran la formación ósea al producirse una más completa y homogénea mineralización se-

cundaria²⁸⁻³⁰. Los últimos estudios sugieren que este incremento en la mineralización es el principal causante del aumento de la DMO y que los fármacos que más aumentan la masa ósea son aquellos que más prolongan la mineralización secundaria³¹. Actualmente se están desarrollando diferentes técnicas para medir el grado de mineralización y poder cuantificar la mejora que los antirresortivos producen en la mineralización secundaria³¹. Por el contrario, osteoformadores como la teriparatida y las sales de estroncio no modifican el grado de mineralización y mejoran la calidad del hueso actuando por otros mecanismos³¹.

Como ocurre con los cristales minerales, las propiedades de los cristales de hidroxiapatita dependen del tamaño, de la perfección y de las impurezas que contienen. Estas propiedades pueden medirse con técnicas experimentales, y se ha observado que el exceso de pequeños o de grandes cristales se asocia con una disminución de la resistencia ósea³². Múltiples factores intervienen en el tamaño y la composición de los cristales, entre los que destacan la edad, la dieta, las proteínas de la matriz y los fármacos. Los bisfosfonatos se unen a los cristales de hidroxiapatita y frenan su disolución y proliferación y estabilizan los cristales formados, pero no se conoce si esto altera las propiedades mecánicas del hueso³². Por el contrario, el fluoruro sódico se une a los cristales de hidroxiapatita e incrementa su tamaño y grado de perfección, pero las impurezas que contienen los nuevos cristales disminuyen la resistencia ósea.

Microarquitectura trabecular y cortical

Desde hace años conocemos que la osteoporosis produce unos cambios en la microarquitectura del hueso que debilitan su resistencia y lo hacen propenso a las fracturas. Estos cambios son fundamentalmente una pérdida de las trabéculas horizontales y un incremento de la porosidad cortical. Técnicas experimentales entre las que destacan la tomografía computarizada (TC) periférica y la resonancia magnética (RM) de alta resolución pueden valorar las alteraciones en la microarquitectura del hueso³³. Para ser el tratamiento de la osteoporosis efectivo debe mejorar, o al menos evitar, este deterioro de la arquitectura, tanto en el hueso esponjoso como en el cortical.

Diferentes antirresortivos y osteoformadores han demostrado que previenen o mejoran la microarquitectura ósea. El tratamiento con risedronato durante un año evita el deterioro de la arquitectura trabecular en las mujeres con osteoporosis posmenopáusica³⁴. El alendronato tiene efectos beneficiosos sobre la arquitectura ósea al preservar la integridad trabecular y frenar el desarrollo de la porosidad cortical^{35,36}. La terapia hormonal sustitutiva y el raloxifeno también conservan la arquitectu-

ra trabecular³⁷. Osteoformadores como el fragmento aminoterminal 1-34 de la teriparatida (PTH) no sólo mantienen la arquitectura trabecular sino que la mejoran al aumentar el grosor y posiblemente las interconexiones trabeculares³⁸. Los efectos beneficiosos de la teriparatida sobre el hueso cortical son menos evidentes, aunque los estudios realizados en los últimos años indican que no incrementa la porosidad y produce un efecto neto beneficioso al aumentar más la aposición externa perióstica que el incremento de la resorción endóstica que ocasiona^{38,39}.

A la vista de los conocimientos actuales podemos indicar que uno de los mecanismos de actuación de los medicamentos en la reducción de las fracturas es la preservación o mejoría de la microarquitectura ósea. Los agentes antirresortivos mantienen esta arquitectura, mientras que los nuevos fármacos osteoformadores incluso la mejoran. En los próximos años podremos disponer de técnicas válidas capaces de valorar esta microarquitectura y que complementen los estudios densitométricos.

Componentes orgánicos del hueso

El colágeno tipo I es el mayor componente orgánico del hueso y contribuye de forma importante a la configuración de sus propiedades biomecánicas. En la osteogénesis imperfecta las alteraciones del colágeno producen una gran debilidad de las estructuras óseas. En la osteoporosis primaria existe una alteración en el colágeno que se caracteriza por una reducción de los puentes de unión inmaduros que origina una reducción de la resistencia ósea⁴⁰.

Diferentes investigadores han observado que la resistencia del hueso guarda relación con la proporción entre colágeno maduro e inmaduro⁴¹. Este cociente se obtiene al dividir la concentración existente en el hueso biopsiado de los puentes de unión maduros (piridinolina) respecto a las concentraciones de puentes de unión inmaduros (dihidroxilisilnornorleucina). En las biopsias realizadas a los 5 años de tratamiento el risedronato mantiene la proporción de los puentes de unión mientras que en el grupo control osteoporótico se observa un aumento de este cociente al reducirse los puentes inmaduros⁴². Estos hallazgos indirectamente nos indican que algunos bisfosfonatos mantienen viable la población de osteocitos que continúa formando nuevo colágeno.

Aunque en los últimos años se han incrementado los conocimientos sobre otras proteínas óseas (decorina, biglicano, osteonectina, sialoproteína ósea, osteocalcina, osteopontina, etc.) que intervienen en la configuración de las propiedades biomecánicas del hueso, en la actualidad desconocemos si los medicamentos que utilizamos tienen algún efecto sobre ellas⁴⁰.

Aumento del tamaño óseo

El tamaño del hueso es uno de los factores determinantes de la resistencia ósea de tal manera que cuanto más grande es nuestro esqueleto mayor es su resistencia. Esto hace que los varones, al tener un esqueleto de mayor tamaño que el de las mujeres, sean menos propensos a sufrir fracturas. El tamaño del hueso es particularmente importante en los huesos largos tubulares donde la resistencia a las fuerzas de torsión está relacionada de forma exponencial con el diámetro óseo⁴³. Estudios en animales indican que los andrógenos incrementan la aposición perióstica y el tamaño de los huesos. En humanos la administración del fragmento 1-34 de PTH incrementa de forma más significativa la aposición perióstica que la resorción endóstica, y el tamaño y la resistencia de los huesos corticales^{38,39}.

Conclusiones

En el futuro, el gran reto será disponer de medios técnicos que valoren cada uno de los factores implicados en la reducción de las fracturas. Estas técnicas deberían ser capaces de determinar la resistencia ósea de una forma sencilla, barata y fiable, similar a como actualmente medimos la DMO con los densitómetros de rayos X de doble energía. Actualmente, sólo disponemos de algunas técnicas experimentales y cruentas, pues precisan biopsia ósea, que valoran de forma parcial alguno de los factores de la resistencia ósea. Cuando podamos valorar con precisión estos factores y los efectos de los fármacos sobre ellos se podrá determinar con mayor rigor el riesgo de fractura individual e instaurar el tratamiento específico para cada paciente.

Bibliografía

1. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effects of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-71.
2. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323:73-9.
3. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9.
4. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
5. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson D, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
6. Ettinger B, Black D, Mitlak BH, Knickerbrocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk

- in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
7. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
8. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Gennant H, Gimoana A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporosis fractures study. *Am J Med* 2000;102:267-76.
9. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
10. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
11. Haguenaer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2000;11:727-38.
12. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal. IX: summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570-8.
13. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.
14. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:1-10.
15. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I, et al. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:542-9.
16. Marshall D, Johnell O, Wewdwl H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predicts occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
17. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:231-6.
18. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002;112:281-9.
19. Li Z, Meredith MP, Hoseyni MS. A method to assess the proportion of treatment effect explained by a surrogate endpoint. *Stat Med* 2001;20:3175-88.
20. Faulkner KG. Perspective. Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk? *J Bone Miner Res* 2000;15:183-7.
21. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-8.
22. Van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, Van Leeuwen JP, et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study. *BMJ* 1996;312:482-3.
23. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: The OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1526-36.
24. Riggs BL, Melton LJ III. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 2002;17:11-4.
25. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12:922-30.
26. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003;18:1051-6.
27. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000;15:613-20.
28. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzl P, Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001;29:185-91.
29. Nuzzo S, Lafage-Proust M, Martín-Badosa E, Boivin G, Thomas T, Alenxadre C, et al. Synchrotron radiation microtomography allows the analysis of three-dimensional microarchitecture and degree of mineralization of human iliac crest biopsy specimens: Effects of etidronate treatment. *J Bone Min Res* 2002;17:1372-82.
30. Ott S, Oleksik A, Lu Y, Harper K, Lips P. Bone histomorphometric and biochemical markers results of a 2-year placebo-controlled trial of raloxifene in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 2002;17:341-8.
31. Boivin G, Meunier PJ. Methodological considerations in measurement of bone mineral content. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 5):S22-7.
32. Boskey A. Bone mineral crystal size. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 5):S16-20.
33. Dempster DW. Bone microarchitecture and strength. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 5):S54-6.
34. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, Johnson TD, Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int* 2003;3: 423-32.
35. Hu JH, Ding M, Soballe K, Bechtold JE, Danielsen CC, Hvid I. Effects of short-term alendronate treatment on the three-dimensional microstructural, physical, and mechanical properties of dog trabecular bone. *Bone* 2002;31: 591-7.
36. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzl P, Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001;29:185-91.
37. Prestwood K, Gunnes M, Muchmore D, Lu Y, Wong M, Raisz LG. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2197-202.
38. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, et al. Effect of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001;16:1846-53.
39. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferreti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M, et al. Effects of teriparatide (recombinant human parathyroid hormone [1-34]) on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18: 539-43.
40. Cury JD. Role of collagen and bone strength. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 5):S29-36.
41. Banse X, Sims TJ, Bailey AJ. Mechanical properties of adult vertebral cancellous bone: Correlation with collagen intermolecular cross-links. *J Bone Miner Res* 2000;17:1621-8.
42. Paschalis E, Phipps RJ. Long-term treatment with risedronate preserves bone quality. *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl 2):S259.
43. Orwoll ES. Perspective. Toward an expanded understanding of the role of the periosteum in skeletal health. *J Bone Miner Res* 2003;18:949-54.