

# ¿Para qué sirve y cómo fracasa el remodelado óseo?

A. Morales Piga

Adjunto del Servicio de Reumatología, Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Profesor Asociado de Reumatología. Universidad de Alcalá. (Madrid). España.

## Introducción

La mayor parte de la discusión científica sobre el proceso de remodelado óseo gira en torno al efecto que ejercen sobre él las hormonas, las citocinas y los factores de crecimiento. Sin embargo, se presta poca atención a un hecho anterior y, por tanto, de mayor trascendencia: ¿por qué tiene lugar dicho proceso y qué fines cumple? Esto es un contrasentido, ya que en cualquier sistema organizado resulta difícil comprender cómo se regula sin establecer previamente algún criterio de éxito o fracaso.

Los objetivos de esta revisión son: *a)* profundizar en la finalidad que persigue dicho proceso dentro del sistema metabólico del hueso, y *b)* actualizar algunos conceptos sobre la estructura que lo soporta, la unidad básica multicelular de remodelado. Finalmente, se analizará la fisiopatología de dos entidades de gran impacto sanitario, que son buenos ejemplos de remodelado anómalo.

## Conceptos básicos. Finalidad del remodelado óseo

Aunque los términos *turnover* y remodelado óseo se suelen emplear como sinónimos, en realidad se trata de conceptos distintos<sup>1</sup>. El *turnover*, que en adelante denominaremos recambio óseo, es el mecanismo de renovación del hueso adulto cuya finalidad es mantener su competencia biomecánica, previniendo la acumulación de lesiones microscópicas por fatiga<sup>2,3</sup>. Esta función primordial es soportada por el hueso cortical del conjunto del esqueleto, con la colaboración del hueso esponjoso en las regiones apendiculares. De manera secundaria, el recambio óseo asegura el abastecimiento de hueso joven, de densidad mineral relativamente baja, lo que permite el mantenimiento de la homeostasis cálcica<sup>4</sup>. El remodelado es el sistema, compuesto

por células muy especializadas, que realiza el recambio óseo<sup>5,6</sup>. No se debe confundir con el modelado, proceso que se limita al período de crecimiento mediante el que el hueso aumenta de tamaño y adapta su forma a la carga mecánica. Entre otras diferencias, el modelado ocurre con un ritmo continuado, en lugar de ser cíclico, no requiere una fase previa de activación y da lugar a una ganancia neta de hueso, lo que no ocurre durante el remodelado<sup>5</sup>.

El sistema de remodelado está dotado de una gran capacidad de adaptación, y así puede acomodarse a las fluctuaciones circadianas en el balance de calcio<sup>7</sup> y suministrar durante unos meses la cantidad adicional necesaria para satisfacer un incremento temporal en la demanda de este catión<sup>4</sup>. Además, su flexibilidad le permite acometer tanto el crecimiento trabecular lento que tiene lugar en la adolescencia<sup>8</sup> como la gradual eliminación del hueso que se produce como respuesta a la disminución de actividad física asociada con la senectud<sup>9</sup>.

## El sistema de remodelado

Debido a la complejidad inherente al remodelado, con fines didácticos es preferible desglosar su contenido en tres apartados, advirtiendo que como cualquier otro esquematismo, éste es imperfecto.

### *Elementos: la unidad básica multicelular*

Desde un punto de vista morfológico y funcional el tejido óseo se puede concebir como un conjunto de unidades anatómicas individualizadas, cada una de las cuales es capaz de erosionar su propia cavidad y producir de nuevo su llenado. Frost denominó inicialmente a estas estructuras unidades básicas de metabolismo y después unidades básicas multicelulares (UBM)<sup>11</sup>, como se las conoce en la actualidad. Una UBM plenamente desarrollada consiste en un equipo de osteoclastos<sup>12-14</sup>, células de estirpe mesenquimal (células de revestimiento, osteoblastos y osteocitos)<sup>12,15</sup>, sus respectivas células precursoras y el tejido vascular necesario para mantener un proceso metabólico tan activo. En el hueso cortical la UBM es la osteona o sistema de Havers<sup>16,17</sup>,

Correspondencia: Dr. A. Morales Piga.  
Servicio de Reumatología. Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: amorales@hrc.insalud.es

Manuscrito recibido el 12-6-2002 y aceptado el 5-9-2002.

un cilindro de unos 200 a 250  $\mu\text{m}$  de diámetro que se dispone de forma paralela al eje mayor del hueso. Las UBM corticales se conectan entre sí de forma transversal mediante los denominados canales de Volkman. En el hueso trabecular la UBM tiene una estructura diferente, adoptando una forma de media luna delgada, de unos 600  $\mu\text{m}$  de largo por 60  $\mu\text{m}$  de profundidad. En conclusión, la UBM es el equipo de células especializadas que realiza un cuanto (en el sentido físico, de unidad con límites espaciales nítidos) de recambio óseo.

### Fases

Desde un punto de vista cronológico y ateniéndonos al esquema clásico<sup>10,11</sup>, todavía válido aunque en trance de modificación<sup>18</sup>, se puede diferenciar las siguientes fases:

**1. Activación.** Es la conversión de una pequeña área de la superficie ósea desde el estado de reposo al de actividad<sup>9</sup>. La tasa de "nacimiento" de nuevas UBM por unidad de tejido óseo se denomina frecuencia de activación<sup>10,11</sup>. El proceso, que comienza al disminuir el umbral de activación de las células de revestimiento<sup>9</sup>, se inicia, generalmente de forma aleatoria, como respuesta a ciertos estímulos. De ellos, los mejor conocidos son la carga mecánica local (transformada en impulsos eléctricos por los osteocitos), y diversas hormonas (PTH y 1,25-vitamina D) y mediadores de síntesis sistémica (interleucina [IL] 1 y prostaglandina E<sub>2</sub>), que actúan con carácter paracrino<sup>19,20</sup>. Como resultado, se observa una transformación de las células de revestimiento que se contraen y adoptan una forma estrellada, con la consiguiente discontinuidad. Además hay un aumento de actividad metabólica, que produce liberación de colagenasa y de factor activador del plasminógeno<sup>21</sup>. La digestión de la membrana endosteica deja expuestas zonas de la superficie ósea con sustancias quimiotácticas como la osteocalcina, la osteopontina, la osteonectina y el colágeno tipo I. Esto da lugar al reclutamiento, en lugares muy precisos, de células mononucleares precursoras de los osteoclastos que, una vez fusionadas, forman osteoclastos maduros, listos para realizar la resorción<sup>8,22-24</sup>. Todo ello requiere una profusa vascularización, lo que explica que la angiogénesis local sea muy intensa. Dado que, con los conocimientos actuales, esta fase significa mucho más que una mera activación, tal como fue concebida por Frost hace 40 años, se han propuesto los términos *origen*<sup>23</sup> e *iniciación*<sup>25</sup> como más apropiados para reflejar la naturaleza de estos acontecimientos.

**2. Resorción.** Los osteoclastos erosionan una cavidad, de forma y tamaño característicos, que en el hueso trabecular se denomina laguna de Howship y en el cortical cono de corte o cono penetran-

te<sup>13,19</sup>. Esta fase dura de una a tres semanas, y durante este período, la UBM comienza su desplazamiento a través de la superficie ósea, que en la terminología más reciente se denomina progresión<sup>23</sup>. La UBM se desplaza, en las tres dimensiones del espacio, excavando un túnel a lo largo del hueso cortical (a razón de unos 20-40  $\mu\text{m}/\text{día}$  de longitud y 5-10  $\mu\text{m}/\text{día}$  de profundidad), y una zanja cuando se trata del hueso trabecular. Los componentes celulares de las UBM mantienen entre sí la misma relación espacial y temporal cuando viajan a través de las superficies óseas<sup>22</sup>. Debido a que, en promedio, la vida de un osteoclasto es de 12 días, la progresión requiere la llegada de nuevos precursores osteoclasticos para reemplazar las células perdidas por apoptosis<sup>23</sup>. Cuando finaliza la llegada de nuevos precursores, probablemente debido a la pérdida de la señal codificada que permite la salida de estas células de la circulación, con carácter de especificidad de lugar<sup>14,26</sup>, la UBM finaliza su desplazamiento.

**3. Inversión.** En este período, que dura unas dos semanas, los osteoclastos, tras cesar su actividad, desaparecen de la cavidad por vías desconocidas<sup>13,19</sup> y son reemplazados por células mononucleares (que depositan una capa de cemento) y por preosteoblastos. En condiciones normales un "mecanismo de acoplamiento" permite el equilibrio entre la resorción y la formación y, como consecuencia, se mantiene la masa ósea sin pérdidas ni excesivas ganancias. No se conoce con exactitud la naturaleza de dicho mecanismo, pero se cree que es intrínseco al hueso, automático y sometido a regulación focal por un "factor favorecedor del crecimiento óseo" descrito hace años por Baylink<sup>27</sup>. Más recientemente, el mismo grupo demostró que esta sustancia tiene una gran homología estructural con el factor de crecimiento similar a la insulina tipo II (IGF-II) y describió varios de los componentes del sistema que forma con sus receptores y proteínas de enlace<sup>28</sup>.

**4. Formación.** Transcurre en dos etapas que, en conjunto, duran unos tres meses.

– Síntesis de matriz o deposición del ribete de osteoide. Al principio el índice de aposición es muy elevado, pero a medida que el osteoblasto se transforma su actividad va cesando y, como consecuencia, disminuye la velocidad<sup>29</sup>. Por último, los osteoblastos completan su transformación morfológica y funcional y aparecen como células planas e inactivas<sup>27</sup>. Al igual que ocurría con los osteoclastos, no se conoce cuál es la señal que pone fin a la actividad osteoblástica. Este momento marca el final de la vida activa de la UBM, lo que en la actualidad se denomina *terminación*<sup>3,23</sup>.

– Mineralización. Comienza unos 10 días después de iniciarse la deposición de matriz y continúa (coexistiendo ambos procesos) hasta que desaparece el ribete osteoide. Después, ya en solitario, sigue la

mineralización. De esta forma, el hueso recién formado aumenta su densidad hasta culminar su maduración, momento en que habrá concluido el ciclo y entra en reposo. En total, los focos son activos durante 4-8 meses ya que, aunque el ciclo dura 4 meses, la UBM necesita de 3 a 6 meses más para completar la madurez<sup>5</sup>.

#### *Tipos de remodelado: estocástico y dirigido*

En el adulto normal, en torno al 80% de la superficie trabecular y el 95% de la cortical están en reposo. El inicio del remodelado, es decir la activación de la UBM, ocurre casi siempre de forma aleatoria en el espacio y en el tiempo: remodelado estocástico (por estocástico se entiende una sucesión de acontecimientos que, considerados de forma individual, ocurren de manera aleatoria pero que, en su conjunto, constituyen un todo susceptible de ser estudiado de manera sistemática<sup>38</sup>). Por otra parte, una teoría que propuso Frost hace 40 años<sup>30,31</sup>, y que acaba de ser revisada y desarrollada con gran brillantez por Burr et al<sup>32</sup>, sostiene que otra parte del remodelado se dirige de manera específica a reparar el tejido dañado por las fracturas microscópicas que se producen como respuesta a la acumulación de la carga y de las tensiones mecánicas locales: remodelado dirigido. En su descripción inicial Frost sugirió que la rotura de las conexiones entre los canales que forman el sincitio osteocitario sería el estímulo principal para iniciar el proceso. En la actualidad se sabe que el daño visible al microscopio óptico es precedido por cambios ultramicroscópicos y, quizá, submicroscópicos (moleculares). No se conoce el umbral para iniciar la reparación ni las vías específicas por las que se produce. Sin embargo, datos recientes indican que la apoptosis osteocítica se puede relacionar no sólo con el remodelado en general<sup>33-36</sup> sino, de forma específica, con la acumulación de fracturas microscópicas<sup>37</sup>. Así, el remodelado dirigido y el estocástico estarían sujetos a mecanismos de regulación distintos y podrían responder de manera diferente a la acción de los fármacos, con las implicaciones conceptuales y terapéuticas que de ello se derivan.

#### **Dos ejemplos ilustrativos de fracaso en el remodelado óseo**

Una vez revisados, con la brevedad que impone un artículo de estas características, los elementos que constituyen el remodelado y cuáles son las fases y modalidades de este proceso, estamos en condiciones de abordar nuestro último objetivo: de qué manera puede fracasar y cuáles son las consecuencias de tal disfunción. Para ello, se hará referencia a dos situaciones que creo son claros ejemplos de esta situación.

#### *La enfermedad de Paget o el paradigma de remodelado anómalo*

Desde un punto de vista fisiopatológico, la enfermedad de Paget es un trastorno focal del metabolismo que tiene su origen en un aumento en la frecuencia de activación de las UBM (que puede llegar a ser hasta 30 veces mayor de lo normal), combinado con una actividad de resorción osteoclástica muy intensa<sup>39</sup>. El estímulo que desencadena esta gran actividad de remodelado se desconoce; sin embargo, ciertos datos experimentales sugieren que la abundante formación de células multinucleadas gigantes de estirpe osteoclástica que caracterizan a la enfermedad es mediada por la IL-6, cuya concentración a menudo se encuentra elevada en la médula ósea y en la sangre periférica de los pacientes<sup>40</sup>. Como los osteoclastos se derivan de células precursoras de la línea granulocitocitofago, que se localizan en la médula y distribuyen su progenie a través de la circulación periférica, sería razonable esperar que la enfermedad afectara de manera generalizada al esqueleto, en lugar de hacerlo de forma focal. Para explicar esta contradicción se ha propuesto que el osteoclasto podría comportarse como una célula "inmortal", con un dominio funcional limitado a un territorio determinado<sup>41</sup>. Como teoría alternativa se ha sugerido que la peculiar distribución topográfica de la enfermedad podría estar relacionada con la carga mecánica, que podría actuar como un factor decisivo en la localización de las lesiones óseas<sup>42</sup>.

El marcado aumento de resorción, que se produce tanto en el hueso cortical como en las superficies trabeculares, da lugar a unas cavidades de gran tamaño y muy deformes. Por otra parte, dado que se mantiene el acoplamiento entre las dos fases centrales del remodelado, esta vigorosa resorción se sigue de una formación osteoblástica de igual magnitud aunque desorganizada. El resultado es un tejido óseo muy exuberante, asociado con un notable incremento local de los vasos sanguíneos. El hueso recién formado puede adoptar un patrón alterado (fibrilar) o ser de tipo lamelar, pero incluso en este caso las trabéculas presentan una orientación espacial anómala. Como resultado, el hueso pagético tiene una estructura frágil y resulta incompetente desde el punto de vista biomecánico<sup>41</sup>. Por último, junto con estas llamativas alteraciones que afectan a todas las fases fundamentales del remodelado, el hueso pagético suele aparecer engrosado, sobre todo en la región cortical subperióstica, lo que indica que el modelado también está comprometido.

#### *Osteoporosis o la sutil catástrofe*

La consecuencia clínicamente relevante de la osteoporosis es la fractura. Aparte de factores externos

como las caídas, la génesis de las fracturas depende de dos factores esqueléticos parcialmente relacionados: la masa ósea y la "calidad" del material. Por ello, analizaremos las alteraciones del remodelado que se encuentran en la base de las fracturas por fragilidad, considerando de forma separada ambos aspectos.

1. *La pérdida de masa ósea.* En cada UBM el balance óseo focal (hueso formado menos reabsorbido) determina el balance global. Si el llenado medio de las cavidades con hueso nuevo es incompleto, se da una condición necesaria y suficiente para la pérdida de masa. Por tanto, cualquier situación que suponga un desequilibrio entre resorción y formación puede ocasionar la merma. Las dos situaciones que con mayor frecuencia e intensidad se asocian a dicha alteración son la pérdida de la función gonadal y el envejecimiento. La sustracción neta de hueso que se asocia con la pérdida de la función gonadal y la que se produce como consecuencia del envejecimiento tienen un origen celular diferente:

– Osteoclasto dependiente. La disminución de masa ósea que sigue a la pérdida de función ovárica se asocia a un incremento en la actividad de resorción debida a un aumento en el número de osteoclastos<sup>43,44</sup>. Este mecanismo explica la pérdida acelerada de hueso que se produce en los primeros años después de la menopausia, cuyo ritmo aumenta del 0,3-0,5% anual entre la cuarta y la quinta décadas, hasta unas 10 veces más unos años más tarde. El aumento de resorción osteoclástica a menudo se acompaña de una mayor actividad de remodelado<sup>1</sup>. Por otra parte, aunque la formación también suele estar incrementada, lo está en menor cuantía que la resorción, por lo que el resultado es una pérdida neta de masa ósea.

– Osteoblasto dependiente. El mecanismo de la pérdida de masa ósea asociada al envejecimiento difiere del que se produce a causa de la insuficiencia gonadal en los primeros años después de la menopausia. Con la edad, tanto en mujeres como en varones, la cantidad de masa ósea formada en cada ciclo de remodelado va declinando progresivamente, y esto se asocia con una reducción del número de osteoblastos necesarios para rellenar de forma adecuada la cavidad previamente labrada<sup>45</sup>. El grosor medio del hueso nuevo disminuye como consecuencia de un llenado incompleto de las cavidades de resorción, lo que determina un adelgazamiento de los elementos estructurales residuales y un descenso proporcional de la resistencia ósea<sup>46</sup>. Esto podría explicarse por la disminución del número de osteoblastos que se aprecia en la línea de cemento en relación con el envejecimiento<sup>47</sup>, y que podría reflejar un defecto en las señales de acoplamiento<sup>48</sup> o una menor disponibilidad de las células precursoras. Paralelamente, y también en relación

con la edad, se produce una disminución de la cantidad total de matriz que un osteoblasto es capaz de elaborar<sup>48</sup>. Está demostrado que en cada ciclo interviene una sola generación de osteoblastos, con la importante implicación de que el grado de relleno de la cavidad depende en mayor medida del número de células reclutadas que de su actividad individual. Por consiguiente, los factores mecánicos y químicos que regulan la formación probablemente actúan más sobre el reclutamiento del equipo de osteoblastos que sobre la actividad de la célula diferenciada<sup>1,49</sup>.

La pérdida de masa ósea que se produce en la menopausia y la que sobreviene con la edad no sólo difieren, como acabamos de ver, en el mecanismo celular que las origina, sino también en los lugares del esqueleto a los que afecta. Así, la osteoporosis posmenopáusica se localiza de forma preferente en el hueso trabecular, mientras que la pérdida de masa ósea asociada con el envejecimiento compromete, sobre todo, al hueso cortical. La razón de estas diferencias radica en que la conducta de las células óseas y su respuesta a los factores que estimulan el remodelado difieren sustancialmente en los dos tipos de hueso presentes en el esqueleto adulto<sup>16</sup>. Las variaciones en el índice de recambio óseo en las distintas zonas condicionan diferencias en la magnitud y en el ritmo de pérdida de la masa ósea. Ello, unido a la desigual intensidad de la tensión mecánica a que se ve sometido cada tipo de hueso, explica las diferencias en el riesgo de fractura que tienen las distintas áreas del esqueleto, según predomine el hueso cortical o el trabecular<sup>1</sup>.

2. *Alteraciones en la "calidad": el hueso como estructura dinámica.* Las alteraciones cualitativas contribuyen, junto con la pérdida de masa, a la fragilidad ósea y, como consecuencia, a la génesis de la fractura. De ellas, la mejor conocida es la alteración de la arquitectura trabecular. La pérdida de hueso asociada con el déficit de estrógenos se inicia con una marcada perforación de las regiones centrales de las trabéculas. Así, se forma una ventana que continúa creciendo hasta convertir la estructura en un retículo. Finalmente, algunas placas son eliminadas<sup>50</sup>. La excesiva perforación de las placas trabeculares se debe a que en cada UBM el "cono penetrante" es más profundo de lo normal. Esta alteración cualitativa de la función osteoclástica probablemente se relaciona más con un retraso en la apoptosis<sup>51</sup> que con un aumento de la actividad celular<sup>1</sup>. Con el tiempo, los elementos trabeculares residuales también se hacen más delgados, pero esto supone una menor contribución a la pérdida de hueso que la reducción en su número<sup>52</sup>. Estos cambios estructurales reducen la resistencia ósea en mayor grado de lo que cabría esperar de una simple reducción de la cantidad de hueso, lo que tiene importantes consecuencias respecto al

riesgo de fracturas. Además tiene implicaciones de índole terapéutica, ya que la pérdida de hueso no sólo es permanente en el sentido de que para ser compensada debe aguardar al siguiente ciclo de activación (que se producirá unos años más tarde), sino que una vez que se establece la alteración estructural, la pérdida es irreversible y no puede ser reparada por remodelado normal, ya que no se dispone de una superficie sobre la que puedan trabajar los osteoblastos<sup>1</sup>. El grado de eficacia en el restablecimiento de la competencia biomecánica normal depende de la cantidad de superficie preexistente y de la amplitud de las lagunas entre los elementos estructurales supervivientes. La adición neta de 50 µm de hueso nuevo sobre toda la superficie ósea, que es uno de los efectos más favorables de los comunicados hasta el presente con cualquier tratamiento, aumentaría el hueso trabecular en un 60-70%<sup>1</sup>. Sin embargo, sólo se conseguiría un modesto aumento de la conectividad estructural, ya que únicamente podrían repararse pequeñas perforaciones, y la mayor parte de las ventanas tiene una anchura<sup>53</sup> mayor de 100 µm. El grosor cortical aumentaría un 5-10% en el ilion y sólo un 1% en el fémur, cifra que difícilmente revestirá un significado biomecánico.

La importancia del segundo factor cualitativo que contribuye a la fragilidad ósea, el deterioro del material por acumulación de "fatiga", es más controvertida. Los efectos negativos de la edad sobre la función de soporte pueden ser directos e indirectos. En primer lugar, el deterioro del material está determinado por el número de ciclos de carga que, como es lógico, se van incrementando con el tiempo. Además, la muerte osteocítica, que ocurre cuando la edad ósea excede los 20 años, puede interferir con la detección del daño por fatiga, lo que aumentaría la mineralización perilacunar (micropetrosis) y, como consecuencia, la fragilidad estructural<sup>54</sup>. Para evitar la fractura microscópica y la eventual progresión a fractura completa, el tejido óseo dañado debe ser rápidamente reemplazado por el mecanismo de "remodelado dirigido"<sup>62</sup>. Con la edad se produce una pérdida en el control sobre la trayectoria de la UBM que podría dificultar que ésta alcance su "diana", interfiriendo con el mecanismo de reparación.

## Bibliografía

1. Parfitt AM. Bone remodeling: relationship to the amount and structure of bone, and the pathogenesis and prevention of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ, editors. Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management. New York: Raven Press, 1988; p. 45-93.
2. Martin RB, Burr DB. A hypothetical mechanism for stimulation of osteoclonal remodeling by fatigue damage. *J Biomechanics* 1982;15:137-9.
3. Parfitt AM. Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodeling: implications for the understanding of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. Osteoporosis. 2nd ed. San Diego: Academic, 2001.
4. Parfitt AM. Integration of skeletal and mineral homeostasis. In: DeLuca HF, Frost H, Jee W, Johnston C, Parfitt AM, editors. Osteoporosis: recent advances in pathogenesis and treatment. Baltimore: University Park, 1981; p. 115-26.
5. Frost HM. The skeletal intermediary organization. A synthesis. In: Peck W, editor. Bone and mineral research, 3. Amsterdam: Elsevier, 1985; p. 49-107.
6. Parfitt AM. The quantum concept of bone remodeling and turnover. Implications for the pathogenesis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1979;28:1-5.
7. Parfitt AM. Calcium homeostasis. In: Mundy GR, Martin TJ, editors. Handbook of experimental pharmacology. Vol. 107. Physiology and pharmacology of bone. Heidelberg: Springer, 1993; p. 1-65.
8. Parfitt AM, Travers R, Rauch F, Glorieux FH. Structural and cellular changes during bone growth in healthy children. *Bone* 2000;27:487-94.
9. Parfitt AM. Pharmacologic manipulation of bone remodeling and calcium homeostasis. In: Kanis JA, editor. Progress in basic and clinical pharmacology. Vol. 4. Calcium Metabolism. Basel: Karger, 1990; p. 1-27.
10. Frost HM. The bone dynamics in osteoporosis and osteomalacia. Springfield, IL: Thomas, 1966.
11. Frost HM. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res* 1969;3:211-37.
12. Teitelbaum SL, Bullough PG. The pathophysiology of bone and joint disease. *Amer J Pathol* 1979;96:283-354.
13. Baron R, Vignery A, Horowitz M. Lymphocytes, macrophages and the regulation of bone remodeling. In: Peck W, editor. Bone and mineral research, 2. Amsterdam: Elsevier, 1984; p. 175-243.
14. Bonucci E. New knowledge of origin, function and fate of osteoclasts. *Clin Orthop* 1981;158:252-69.
15. Rodan GA, Rodan SB. Expression of the osteoblastic phenotype. In: Peck W, editor. Bone and mineral research, 2. Amsterdam: Elsevier, 1984; p. 244-85.
16. Kahn AJ, Fallon MD, Teitelbaum SL. Structure-function relationships in bone: an examination of events at the cellular level. In: Peck W, editor. Bone and mineral research, 2. Amsterdam: Elsevier, 1984; p. 125-74.
17. Parfitt AM. The physiological and clinical significance of bone histomorphometric data. In: Recker R, editor. Bone histomorphometry. Techniques and interpretations. Boca Raton: CRC Press, 1983; p. 143-223.
18. Parfitt AM. Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origination and progression. *Bone* 2002;30:5-7.
19. Parfitt AM. The cellular basis of bone remodeling. The quantum concept re-examined at light of recent advances in cell biology of bone. *Calcif Tissue Int* 1984;36:S37-45.
20. MacDonald BR, Gowen M. Cytokines and bone. *Br J Rheumatol* 1992;31:149-55.
21. Chambers TJ, Darby FA, Fuller K. Mammalian collagenase predisposes bone surfaces to osteoclastic resorption. *Cell Tissue Res* 1985;241:671-5.
22. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 1994;55:273-86.
23. Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hughes DE, Boyce B. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1996;11:150-9.
24. Parfitt AM. Mini-review. Osteoclast precursors as leukocytes: Importance of the area code. *Bone* 1998;23:491-4.
25. Peck WA, Woods WL. The cells of bone. In: Riggs BL, Melton LJ III, editors. Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management. New York: Raven, 1988; p. 1-44.
26. Parfitt AM. Mini-review. The mechanism of coupling. A role for the vasculature. *Bone* 2000;26:319-23.

27. Farley JR, Masuda T, Wergedal JE, Baylink DJ. Human skeletal growth factor: characterization of mitogenic effect on bone cells *in vivo*. *Biochemistry* 1982;21:3508-13.
28. Hayden JM, Mohan S, Baylink DJ. The insulin-like growth factor system and the coupling of formation and resorption. *Bone* 1995;17:S93-8.
29. Eriksen EF, Gundersen HJG, Melsen F, Mosekilde L. Reconstruction of the formative site in iliac trabecular bone in 20 normal individuals employing a kinetic model for matrix and mineral apposition. *Metab Bone Dis Rel Res* 1984;5:243-52.
30. Frost HM. Presence of microscopic cracks *in vivo* in bone. *Bull Henry Ford Hosp* 1960;8:25-35.
31. Frost HM. Bone microdamage: factors that impair its repair. In: Uthoff HK, editor. *Current concepts in bone fragility*. Berlin: Springer, 1985; p. 123-48.
32. Burr DB. Targeted and nontargeted remodeling. *Bone* 2002;30:2-4.
33. Bronckers ALJJ, Goei W, Luo G, Karsenty G, D'Souza RN, Lyaruu DM, et al. DNA fragmentation during bone formation in neonatal rodents assessed by transferase-mediated end labeling. *J Bone Miner Res* 1996;11:1281-91.
34. Mori S, Burr DB. Increased intracortical remodeling following fatigue damage. *Bone* 1993;14:103-9.
35. Noble BS, Stevens H, Loveridge N, Reeve J. Identification of apoptotic changes in osteocytes in normal and pathological human bone. *Bone* 1997;20:273-82.
36. Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, Noble BS. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3128-35.
37. Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue *in vivo*. *J Bone Miner Res* 2000;15:60-7.
38. Morris C. *Academic press dictionary of science and technology*. San Diego: Academic Press, 1992.
39. Singer FR, Krane SM. Paget's disease of bone. In: Avioli LV, Krane SM, editors. *Metabolic bone disease*. San Diego: Academic Press, 1998; p. 545-605.
40. Hoyland J, Freemont A, Sharpe P. Interleukin 6 (IL-6), IL-6 receptor and IL-6 nuclear factor gene expression in Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1994;9:75-80.
41. Kanis JA. *Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone*. London: Martin Dunitz, 1998.
42. Guyer PB, Chamberlain AT, Ackery DM, Chir B, Rolfe ED. The anatomic distribution of osteitis deformans. *Clin Orthop* 1981;156:141-4.
43. Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H, et al. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J* 1994;13:1189-96.
44. Kalu DN. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Miner* 1991;15:175-91.
45. Parfitt AM. Bone-forming cells in clinical conditions. In: Hall BK, editor. *The osteoblast and the osteocyte*. Vol. I. Boca Raton: Telford Press/CRC Press, 1999; p. 351-429.
46. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-86.
47. Meunier P, Aaron J, Edouard C, Vignon G. Osteoporosis and the replacement of cell populations of the marrow by adipose tissue. *Clin Orthop Rel Res* 1971;80:147-54.
48. Parfitt AM. The coupling of bone resorption to bone formation: a critical analysis of the concept and its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metab Bone Dis Rel Res* 1982;4:1-6.
49. Parfitt AM. Age-related structural changes in trabecular and cortical bone: cellular mechanism and biochemical consequences. *Calcif Tissue Int* 1984;36:S123-8.
50. Arnold SJ. Focal excessive endosteal resorption in aging and senile osteoporosis. In: Barcel US, editor. *Osteoporosis*. New York: Grune and Stratton, 1970; p. 80-100.
51. Hughes DE, Wiltschke K, Mundy GR, Boyce BF. Estrogen promotes osteoclast apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Bone* 1995;16(Suppl 1):S93.
52. Kleerekoper M, Villanueva AR, Stanciu J, Rao DS, Parfitt AM. The role of the three dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. *Calcif Tissue Int* 1985;37:594-7.
53. Parfitt AM, Vagenakis A, Soucacos P, Avramides A, Segre G, Deffos L. Remodeling and microstructure of bone: relation to prevention of age related fractures. In: *Proceedings of Second Conference on Osteoporosis: Social and Clinical Aspects*. Milano: Masson Italia Editori SIA, 1986; p. 197-209.
54. Frost HM. Micropetrosis. *J Bone Joint Surg* 1960;42:138-43.