

Avances en Terapéutica: Informe sobre la 30ª Reunión Anual de la American Society for Bone and Mineral Research *

12-16 de septiembre de 2008; Montreal (Quebec), Canadá.

Ego Seeman

Austin Health, University of Melbourne; Melbourne, Australia

Este informe resume los avances terapéuticos presentados en la última reunión anual de la ASBMR. Hubo mucha información, que no ha sido aún revisada por pares, de modo que las inferencias son tentativas.

Denosumab

Los resultados de un estudio fase 3, al azar, doble-ciego, revelaron una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales.¹ 7.808 mujeres con osteoporosis fueron aleatorizadas a placebo o tratamiento con denosumab (DMAb) por 3 años. El riesgo de fractura se redujo en la columna vertebral (70%), en sitios no vertebrales (20%) y en la cadera (41%). El diseño y la ejecución del estudio fueron excelentes; 83% de los participantes completaron el estudio y el análisis de intención-de-tratar. No se presentaron eventos adversos serios. Tenemos un nuevo tratamiento para la osteoporosis.

Otro estudio informó que el DMAb y el alendronato (ALN) redujeron los índices de remodelación en monos, y que la transición de ALN a DMAb redujo todavía más la remodelación.² La porosidad cortical (costillas, diáfisis tibial) se redujo con DMAb y con ALN-DMAb, pero no con ALN solo. La carga pico soportada por fragmentos trabeculares de L5-6 fue mayor en los grupos DMAb y ALN-DMAb que en los controles, pero no con ALN continuo. La porosidad cortical es una causa importante de fragilidad ósea, y hasta el momento ninguna droga había demostrado reducirla. El DMAb es un poderoso supresor de la remodelación, pero sus efectos son rápidamente reversibles, lo que significa que la adherencia al tratamiento resultará crítica.

SERMS y Fracturas No Vertebrales

Después de un buen tiempo, la cuestión de si un SERM puede reducir las fracturas no vertebrales está resuelta: sí puede. Los

efectos del lasofoxifeno (LASO) fueron investigados en 8.556 mujeres que participaron en el estudio PEARL (*Postmenopausal Evaluation And Risk-reduction with LASO*). Comparado con placebo, LASO a 0,25 y 0,5 mg/d redujo las fracturas vertebrales en 31% y 42%, respectivamente ($P < 0,002$).³ La dosis de 0,5 mg disminuyó el riesgo de fractura no vertebral en 22% ($P = 0,02$); la disminución fue 14% con 0,25 mg/d ($P = \leq n.s.$). LASO a 0,25 mg/d y 0,5 mg/d redujo el riesgo de cáncer de mama ER+ en 84% y 67%, respectivamente, y también el riesgo de ACV (-36%), pero aumentó el riesgo de eventos tromboembólicos venosos. Ocurrieron dos casos de cáncer endometrial en el grupo placebo, dos en el grupo LASO-0,25 mg, y uno en el grupo LASO-0,5 mg. Sofocos, calambres musculares, flujo vaginal, candidiasis, pólipos uterinos y prolapso ocurrieron con mayor frecuencia con LASO, mientras que lumbalgia, insomnio, hiperlipemia, hipertensión y gastritis fueron menos frecuentes que con placebo.

Bazedoxifeno redujo el riesgo de fracturas vertebrales en un reciente ensayo fase 3. Se realizó un análisis *post hoc* de la incidencia de fracturas no vertebrales en mujeres con mayor riesgo de fractura en ese estudio (T -score en cuello femoral $\leq -3,0$ y/o ≥ 1 fracturas vertebrales moderadas o ≥ 2 fracturas vertebrales leves; $n = 1.772$).⁴ Los resultados mostraron tasas de fracturas no vertebrales de 4.9%, 6.5%, 8.4%, y 9.1% con bazedoxifeno 20 mg y 40 mg, raloxifeno 60 mg, y placebo, respectivamente. Bazedoxifeno a 20 mg/d redujo la incidencia de fracturas no vertebrales en comparación con placebo y con raloxifeno a 60 mg/d. Estos resultados son interesantes, pero los análisis

Artículo original publicado en *IBMS BoneKEy*. 2009; 6(1):36-43. Reproducido con permiso del Editor.



sis *post hoc* sirven para generar hipótesis, no para probarlas.

Anticuerpo Antiesclerostina

La esclerostina, un producto del gene *SOST* en osteocitos, inhibe la formación ósea. La sobrecarga disminuye la expresión de esclerostina, facilitando así la formación de hueso, mientras que el desuso hace lo opuesto. Un estudio informó que el anticuerpo antiesclerostina aumentó la formación ósea y disminuyó la resorción en hueso trabecular de metafisis tibial de ratas castradas.⁵ El anticuerpo aumentó el cociente BV/TV a todas las dosis (2.5, 5, 10, y 25 mg/kg). Los aumentos ocurrieron en la superficie de mineralización, la tasa de aposición y la tasa de formación ósea. El cociente superficie erosionada/superficie ósea total disminuyó a todas las dosis.

Otro estudio informó que los anticuerpos antiesclerostina, administrados a ratas macho cuyo tren posterior estaba inmovilizado, previnieron tanto el aumento de la resorción ósea como la disminución en la tasa de aposición mineral y en la formación ósea inducidas por la inmovilización.⁶ No sólo se revirtieron los efectos de la misma, sino que el tratamiento aumentó BV/TV, Tb.Th, superficie de mineralización, MAR y BFR/BS con respecto a los controles. Sólo el tiempo y las experiencias en seres humanos dirán si se ha hecho realidad el sueño de “disminución de la resorción – aumento de la formación ósea”.

La interrupción del tratamiento con anticuerpo antiesclerostina en ratas llevó a revertir los beneficios derivados del mismo.⁷ Esto es interesante por la misma razón que el cese del tratamiento con PTH lleva a la pérdida de los efectos anabólicos a menos que se administre un agente antirresortivo. No sabemos por qué ocurre esto, ya que los autores no informaron sobre los marcadores del recambio óseo en las ratas tratadas, o sobre la histomorfometría en ratas post-esclerostina.

El anticuerpo antiesclerostina se comparó con ALN para determinar si se amortiguaba el efecto anabólico, como se ve cuando se administra PTH a pacientes tratados con ALN, pero esto no se comprobó.⁸ En ratas castradas tratadas por 3,5 meses, el ALN

dado por 6 semanas previno la pérdida ósea. El anticuerpo antiesclerostina evitó la pérdida de hueso trabecular y restauró el volumen óseo trabecular, la arquitectura y el área cortical de las vértebras a los niveles testigo. Los resultados obtenidos con ALN y con anticuerpo no difirieron, de modo que no se dio una amortiguación del efecto beneficioso del anticuerpo antiesclerostina en ratas castradas. Se informó aumento de la superficie de mineralización y de las tasas de aposición mineral y de formación ósea, tanto en la superficie perióstica como en la endocortical de la diáfisis tibial.

Hormona Paratiroidea

Las respuestas de la DMO y los marcadores del recambio óseo se amortiguan cuando se administra PTH a individuos tratados con ALN. La PTH(1-34) aumentó de modo similar los índices histomorfométricos del remodelado en 38 mujeres que cesaron ALN y en 28 mujeres que nunca lo habían recibido.⁹ Las biopsias basales mostraron remodelado inhibido, pero el aumento porcentual post-PTH fue mayor, excepto por las superficies de mineralización, que permanecieron por debajo de los niveles vistos en mujeres no tratadas. Los autores infieren que la respuesta celular a la PTH ocurre, pero que la tasa de aparición de nuevas unidades de remodelación está disminuida.

Se examinó el mecanismo celular responsable de la amortiguación del efecto anabólico de la PTH en sujetos pretratados con bifosfonatos.¹⁰ En mujeres tratadas con ALN, la tasa de aposición mineral aumentó casi al doble que en mujeres no tratadas, pero la tasa basal de aposición era menor en las primeras. El perímetro mineralizado aumentó en ambos grupos, pero menos en el grupo ALN, en el que también se observó una disminución basal de este parámetro. La PTH(1-34) estimula la formación de nuevo hueso, pero la limitación de la superficie activa de remodelación amortigua su efecto.

Se informó que la calcitonina atenúa el efecto anabólico de la PTH *in vivo* e hiperregula la expresión de esclerostina.¹¹ Ratas de 3 semanas de edad fueron tratadas con hPTH(1-34) [30 µg/kg] y 0,5 µg/kg de calcitonina de salmón (sCT) para inhibir la activa-

ción de osteoclastos sin un efecto prolongado sobre la resorción. El efecto anabólico de la PTH resultó frenado, con una reducción de la supresión del mRNA de esclerostina inducido por PTH, y necesaria para el efecto anabólico de ésta. La sCT redujo el mRNA de otros productos génicos de los osteocitos, incluyendo MEPE y DMP-1. La calcitonina puede promover la producción de esclerostina, amortiguando el efecto anabólico de PTH.

Se mostró la eficacia antifractura de la PTH(1-34) *versus* ALN en terapia corticosteroidea durante 3 años.¹² Menor número de pacientes tratados con PTH(1-34) tuvieron nuevas fracturas vertebrales radiográficas (3/173; 1,7%) comparados con los que recibieron ALN (13/169; 7,7%) [p=0,007]. La incidencia de fracturas no vertebrales no resultó diferente [PTH(1-34) 16/214 (7,5%), ALN 15/214 (7,0%)]. Se presentaron resultados de la aplicación transdérmica (TD) de hPTH(1-34) en 48 mujeres postmenopáusicas sanas con 65 años de edad promedio, aleatorizadas para recibir 50, 70, ó 90 µg TD, o una dosis diaria SC de 20 µg.¹³ La hPTH (1-34) era medible en suero durante 1,5-3,5 horas más luego de la dosificación TD que luego de la inyección SC de 20 µg. La biodisponibilidad de la hPTH(1-34) TD fue ~40% comparada con la inyección SC. Después de 6 días de tratamiento con hPTH(1-34), el PINP sérico aumentó en ambos grupos.

Ácido Zoledrónico

El ácido zoledrónico (ZOL) dado a pacientes que han sufrido recientemente una fractura de cadera se ha asociado con una mortalidad 28% más baja. La reducción absoluta es mayor en varones que en mujeres (6,4% vs. 2,8%) y se han reportado menos muertes cardíacas (2,9% vs. 7,7%).¹⁴ Las fracturas subsiguientes aumentaron el riesgo de muerte en 72%, pero sólo 2% más de la asociación general entre tratamiento y mortalidad pudo explicarse por fracturas ulteriores, de modo que las causas de la reducción en la mortalidad quedan sin aclararse.

Un estudio reportó que el ZOL reduce la intensidad del remodelado, y que la disminución de los marcadores de la remodelación ósea –pero no los aumentos en la DMO–

predicen la reducción del riesgo de fractura.¹⁵ Una disminución del P1NP de 1 desvío estándar a 12 meses se asoció con una reducción del riesgo de fractura de 34% (cualquier fractura clínica), 27% (fracturas no vertebrales), 64% (fracturas de cadera) y 40% (fracturas morfométricas). ¿Qué combinación de indicadores sustitutos de la resistencia ósea puede dar cuenta del restante ~50-60% en la reducción del riesgo?

Bifosfonatos y Propiedades Tisulares

Se informó que 32 pacientes que tomaban ALN y 13 que tomaban risedronato (RIS) desde hacía 3-12 años (media 6,5) tenían mayor densidad mineral tisular que testigos (ALN 1,13 ± 0,07; RIS 1,10 ± 0,07; controles 1,09 ± 0,08; placebo 1,07 ± 0,06) pero menor densidad mineral tisular que pacientes tomando ALN por 3 años (1,19 ± 0,06).¹⁶ No había diferencias por tratamiento. Los autores infieren que la mineralización tisular aumenta durante los primeros 3 años de terapia y declina luego a pesar de la persistencia de la baja tasa de remodelación. Los datos son difíciles de interpretar por el escaso tamaño de los grupos.

En comparación con controles, el hueso trabecular de pacientes tratados con ALN por dos años tenía doble acumulación de pentosidina.¹⁷ No se observaron cambios en el hueso cortical. La acumulación era mayor con mayor supresión del remodelado (reflejada por la frecuencia de activación, la tasa de formación ósea, y las superficies de mineralización). La contribución de estos cambios a la resistencia ósea general y sus efectos sobre los cambios estructurales y cambios en el mineral tisular todavía queda por determinarse.

En biopsias óseas de 8 mujeres con bajo recambio tratadas con ALN por más de 5 años y de 8 testigos se halló una asociación entre la supresión del remodelado y la viabilidad de los osteocitos.¹⁸ Los pacientes tratados tenían más lagunas vacías y una reducida densidad de osteocitos, y más heterogeneidad en la distribución de estas células, debido a mayor número de trabéculas sin osteocitos. La reducción de osteocitos puede reducir la detección de daños y la remoción del tejido defectuoso, y puede ser en sí una forma de daño, ya que aumentaría



la dureza del tejido que rodea a las lagunas vacías, formando una región propensa a microfracturas, debido a que no puede absorber energía.

Bifosfonatos y Rapidez de Comienzo de Acción

Se examinaron conejas de 4 meses tratadas con vehículo (VEH), RIS a dosis baja o alta (1,2 ó 2,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$), o ALN (2,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$) por vía SC 3 veces por semana durante 5 semanas.¹⁹ Con relación a la cantidad de superficie marcada en la 1ª semana, hubo menor porcentaje de superficie marcada a la 2ª y 3ª semanas en los grupos RIS 1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (-8%) y RIS 2,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (-11%) comparados tanto con VEH como con ALN; no hubo diferencias entre VEH y ALN. A las 4 semanas, sólo el grupo RIS 1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ resultó diferente de VEH y ALN. RIS tiene un comienzo de acción más rápido -en cuanto a inhibir el remodelado en hueso trabecular vertebral- que ALN.

Se estudiaron perras *beagle* intactas de 1 año de edad tratadas por 3 meses con VEH, ALN 0,2 mg/kg.día o ZOL 0,06 mg/kg.mes.²⁰ El remodelado óseo intracortical se redujo con ZOL en el hueso alveolar de la mandíbula (-92%), el hueso no alveolar mandibular (-83%) y en las costillas (-85%), en comparación con VEH. Estas reducciones de la remodelación en animales tratados con ZOL también eran más profundas que con ALN en los tres sitios estudiados (-56%, -55%, and -57%, respectivamente). Los niveles de remodelado intracortical no eran diferentes entre ALN y VEH en ninguno de los sitios, y no hubo diferencia en el número de osteones tibiales marcados en ninguno de los grupos tratados.

Vitamin D: Meta-Análisis

Cuando los estudios no están bien diseñados como para producir respuestas, recurrimos a un meta-análisis; éste es el caso de los estudios sobre vitamina D, calcio, o ambos. Un meta-análisis de la eficacia de la vitamina D en la prevención de fracturas no vertebrales y de cadera en individuos mayores de 65 años incluyó 12 ensayos aleatorizados controlados (EACs) para fracturas no

vertebrales (n = 42.279) y 8 EACs para fracturas de cadera (n = 40.886);²¹ dio un riesgo relativo (RR) de 0,86 (IC 95%: 0,77-0,96) para las primeras, y de 0,91 (IC 95%: 0,78-1,05) para las segundas. Con mayores dosis, el RR conjunto para cualquier fractura no vertebral en 9 estudios fue de 0,80 (IC 95%: 0,72-0,89; n = 33.265), y el RR conjunto para fractura de cadera en 5 estudios fue 0,82 (IC 95%: 0,69-0,97; n = 31.872). Para las dosis mayores, la reducción en fracturas no vertebrales fue significativo tanto en sujetos viviendo en la comunidad (-29%) como en los institucionalizados (-15%), independientemente de la suplementación cálcica.

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio (RE) reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero el mecanismo responsable de este efecto no se comprende completamente. Se ha informado previamente que el RE induce replicación y diferenciación, y además mayor supervivencia, de osteoblastos humanos primarios (HOBs). Después del tratamiento durante 24 horas, el RE 2 mM aumentó la expresión del mRNA de OPG en forma dosis-dependiente, hasta 1,9 veces.²² La secreción de OPG fue hiperregulada, mientras que la expresión del mRNA de RANKL disminuyó 75% después del tratamiento con RE, y la expresión de RANKL en la superficie de los HOBs también fue hiporregulada. Mediante el *knock-down* del receptor-sensor de calcio (CaSR) se disminuyó el efecto estimulador en hasta 46%. El aumento en la producción de OPG, y la menor producción de RANKL en la superficie osteoblástica respalda la noción de un efecto potencial indirecto inhibitorio de la osteoclastogénesis, pero no se obtuvo una demostración directa de esto. El CaSR puede participar en el aumento de la replicación de osteoblastos y en la apoptosis de osteoclastos inducida por el RE.

Otro estudio informó que el RE mejora la osteointegración de implantes.²³ Se trataron ratas con RE (625 mg/kg, 5/7 días, n=15), ALN (18 $\mu\text{g}/\text{kg.d}$, 2/7 días, n=15, control positivo) o vehículos (n=15) por 8 semanas. Los grupos control, RE y ALN tenían fuerza de extracción del implante (N) de 32.5, 43.5, y 48.4; dureza del hueso trabecular (mPa) 624, 721 y 654; y dureza del hueso

cortical de 837.3, 918.5 y 822.8, respectivamente. RE y ALN aumentaron la fuerza de extracción, y ambos agentes influenciaron positivamente la microarquitectura, pero la calidad intrínseca del tejido óseo mejoró con RE, no con ALN. La marcación con tetraciclina a lo largo del implante se vio con RE, pero no con ALN.

También se halló que el RE promueve la proliferación de células osteoblásticas murinas en parte a través de la activación del CaSR.²⁴ Se estudiaron pre-osteoblastos de calotas de ratones *CaSR(+/+)* y *CaSR(-/-)*. La IL-1, aumentó la apoptosis tanto en osteoblastos *CaSR(+/+)* como *CaSR(-/-)*. El RE (1-5 mM) amortiguó la apoptosis inducida por IL-1, o TNF· en ambos tipos de osteoblastos y aumentó también en ambos los niveles de fosfo-PI3K y fosfo-Akt, sugiriendo el compromiso de estas cascadas de señalización pro-sobrevivencia en el efecto anti-apoptótico. El CaSR no es esencial para el efecto anti-apoptótico del RE.

Otros Agentes

LRP5 y 6 son co-receptores para ligandos de Wnt y se unen a proteínas inhibitorias Dickkopf (DKK). Los anticuerpos monoclonales neutralizantes anti-DKK1 bloquearon la interacción receptor-ligando, neutralizaron la función de DKK1 en la diferenciación osteoblástica y bloquearon la inhibición inducida por DKK1 de la señalización Wnt, resultando en aumentos de la DMO femoral de ratones jóvenes; y en neoformación ósea en superficies endocorticales trabeculares y aumento del P1NP sérico en ratones adultos.²⁵

1.389 hombres con cáncer de próstata fue asignados al azar para recibir 80 mg de toremifeno o placebo una vez al día por 24 meses.²⁶ Todos los pacientes habían estado en terapia de deprivación androgénica durante 36 meses. Se observó una reducción del 54% en nuevas fracturas vertebrales morfométricas ($p < 0,04$) en la población por intención-de-tratar.

El odanacatib (ODN) es un inhibidor selectivo de la catepsina K. Se informó que ODN incrementa la resistencia ósea en monas estrógenodeficientes.²⁷ La DMO fue mayor en monas tratadas con ODN que en las controles castradas, sugiriendo capacidad de prevenir la pérdida ósea. Las mediciones de

la resistencia ósea también se mantuvieron. También se presentaron resultados de un estudio en el cual se trataron conejos por 28 semanas con ODN.²⁸ El tratamiento usando ODN y ALN previno la pérdida ósea inducida por castración. El cociente BV/TV de L3 fue mayor (+13,4%, $P < 0,05$) con ODN vs. OVX ($P < 0,04$). La relación MS/BS fue menor con ALN comparada con OVX pero fue la misma o mayor que en castradas con ODN. La inhibición de la catepsina K fue acompañada por una formación ósea no inhibida, mientras que el ALN se asoció a inhibición de la misma.

Finalmente, se informó que ratones transgénicos que expresan constitutivamente receptores activos de PTH/PTHrP en células de estirpe osteoblástica (PPR*Tg) tienen mayor número de osteoclastos en hueso trabecular, y mayor porosidad cortical.²⁹ Ratones PPR*Tg de 3 meses que recibieron OPG-Fc exhibieron menor número de osteoclastos (-80%), mientras que ALN y ZOL no causaron reducciones. Todos los tratamientos causaron aumentos de casi el doble en el volumen del hueso trabecular. OPG-Fc impidió la fibrosis de la médula ósea, mientras que ALN o ZOL redujeron la fibrosis en 54% y 55%, respectivamente. Además, OPG-Fc impidió el aumento x10 en la porosidad cortical de ratones PPR*Tg. El ALN redujo la porosidad cortical en 39% ($p < 0,05$ vs. VEH), mientras que el ZOL no causó reducción en la porosidad. Sólo la OPG causó marcada disminución del número de osteoclastos, y total inhibición tanto de la fibrosis medular como de la porosidad cortical.

Conflicto de intereses: El Dr. Seeman informa que es miembro de consejos consultivos de Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, y Servier, y que ocasionalmente da conferencias en simposios para estas compañías.

Revisión: Este artículo ha sido sometido a revisión por pares.

Traducción del inglés: Dr. Ariel Sánchez.

Referencias

1. Cummings SR, McClung MR, Christiansen C, Siris E, Adami S, Kutilek S, Reid IR,



- Zanchetta JR, San Martin J, Libanati C, Sidhanti S, Wang A, Delmas PD. A phase III study of the effects of denosumab on vertebral, nonvertebral, and hip fracture in women with osteoporosis: results from the FREEDOM trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S80. [Abstract]
2. Ominsky MS, Jolette J, Smith SY, Vlasseros F, Samadfam R, Kostenuik PJ. Transition from alendronate to denosumab resulted in further reductions in local and systemic bone turnover parameters and reduced cortical porosity in ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S61. [Abstract]
3. Cummings SR, Eastell R, Ensrud K, Reid DM, Vukicevic S, LaCroix A, Sriram U, Thompson D, Thompson JR, Delmas PD. The effects of lasofoxifene on fractures and breast cancer: 3-year results from the PEARL trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23 (Suppl 1):S81. [Abstract]
4. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Zanchetta JR, Vukicevic S, Valter I, de Villiers TJ, Ciesielska M, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing the incidence of nonvertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women at higher fracture risk. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S472. [Abstract]
5. Li X, Chen HY, Warmington K, Liu XQ, Niu QT, Thway T, Stouch B, Grisanti M, Tan H, Simonet WS, Paszty C, Jee WS, Ke HZ. Anti-sclerostin antibody increases bone formation and decreases bone resorption in distal tibial metaphyseal trabecular bone in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S120-121. [Abstract]
6. Jee WS, Li X, Tian XY, Paszty C, Ke HZ. Anti-sclerostin antibody increases bone mass by stimulating bone formation and inhibiting bone resorption in a hindlimb-immobilization rat model. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S40. [Abstract]
7. Li X, Warmington K, Niu QT, Grisanti M, Tan H, Dwyer D, Stolina M, Simonet WS, Kostenuik PJ, Paszty C, Ke HZ. Increases in BMD observed with antisclerostin antibody treatment are reversible: a longitudinal ovariectomized rat study. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S60. [Abstract]
8. Li X, Warmington K, Niu QT, Asuncion F, Grisanti M, Dwyer D, Tan H, Simonet WS, Ominsky M, Stolina M, Kostenuik PJ, Paszty C, Ke HZ. Effects of cotreatment with an anti-sclerostin monoclonal antibody and alendronate in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S60. [Abstract]
9. Stepan JJ, Dobnig H, Burr DB, Li J, Ma YL, Sipos A, Petto H, Pavo I. Histomorphometric changes by teriparatide in alendronate pre-treated women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S6-7. [Abstract]
10. Lindsay R, Cosman F, Bostrom M, Zhou H, Nieves J, Dempster DW. Histomorphometric and biochemical bone formation responses to first and second cycles of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S48. [Abstract]
11. Gooi JH, Pompolo S, McGregor NE, Walker E, Gillespie MT, Quinn JW, Martin TJ, Sims NA. Calcitonin attenuates the anabolic effect of PTH in vivo and rapidly upregulates sclerostin expression. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S101. [Abstract]
12. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, See K, Dalsky GP, Krohn K, Krege JH, Warner MR. Teriparatide versus alendronate for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 36-month results. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S49. [Abstract]
13. Ish Shalom S, Kenan Y, Matsumoto T, Neer R. Repetitive rapid delivery of pharmacologically-active hPTH 1-34 across human skin without injection. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S207. [Abstract]
14. Colón-Emeric C, Mesenbrink P, Lyles K, Pieper C, Boonen S, Delmas P, Eriksen E, Magaziner J. Potential mediators of the reduction in mortality with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S10. [Abstract]
15. Delmas PD, Munoz F, Cosman F, Boonen

- S, Black D, Watts NB, Kendler D, Eriksen EF, Mesenbrink P, Eastell R. Relationship of bone turnover marker (PINP) and changes in femoral neck bone mineral density to fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg (ZOL): the HORIZON-PFT study. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S9. [Abstract]
16. Boivin G, Bala Y, Chapurlat RD, Delmas PD. Long-term treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal women: effects on the degree of mineralization and microhardness of bone. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S10. [Abstract]
17. Vashishth D, Bertholon C, Gineyts E, Chavassieux P, Boivin G, Delmas PD. Increased non-enzymatic glycation of cancellous bone due to decrease in remodeling during alendronate therapy of osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S22. [Abstract]
18. Odvina CV, Qui S, Palnitkar S, Rao DS. Effect of severe suppression of bone turnover on osteocyte viability. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S122. [Abstract]
19. Allen MR, Phipps RJ, Koivuniemi AS, Koivuniemi MC, Burr DB. Risedronate has a more rapid onset of remodeling suppression than alendronate in rabbit vertebral trabecular bone. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S340. [Abstract]
20. Allen MR, Kubek DJ, Burr DB. Monthly intravenous zoledronate suppresses tissue-level remodeling significantly more than daily oral alendronate in the mandible and rib of skeletally mature female dogs. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S340. [Abstract]
21. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck A, Staehelin HB, Orav JE, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of non-vertebral fractures with oral vitamin D is dose dependent: a meta-analysis of RCTs. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S68. [Abstract]
22. Brennan TC, Rybchyn MS, Conigrave AD, Mason RS. Strontium ranelate decreases osteoblast-induced osteoclastogenesis through the involvement of the calcium-sensing receptor. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S120. [Abstract]
23. Maimoun L, Rizzoli R, Ammann P. Oral strontium ranelate treatment markedly improves implant osseointegration. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S229. [Abstract]
24. Fromigué O, Barbara A, Haÿ E, Marie PJ. Strontium ranelate protects osteoblasts from apoptosis independently of the calcium sensing receptor. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S375. [Abstract]
25. Glantschnig H, Hampton R, Wei N, Scott K, Nantermet P, Zhao J, Chen F, Fisher J, Su Q, Pennypacker B, Cusick T, Sandhu P, Reszka A, Strohl W, Flores O, Wang F, Kimmel D, An Z. Fully human anti-DKK1 antibodies increase bone formation and resolve osteopenia in mouse models of estrogen-deficiency induced bone loss. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S60-S61. [Abstract]
26. Smith MR, Morton RA, Hancock ML, Barnette G, Rodriguez D, Veverka KA, Steiner M. C-telopeptide and bone alkaline phosphatase predict morphometric vertebral fracture risk in a pivotal phase III trial of toremifene in men on ADT. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S82. [Abstract]
27. Scott KR, Pennypacker B, Samadfan R, Smith SY, Kimmel DB. Odanacatib increases bone strength and maintains bone quality in estrogen deficient adult rhesus monkeys. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S130. [Abstract]
28. Pennypacker BL, Cusick TE, Kimmel DB. Bone effects of odanacatib in adult ovariectomized rabbits. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S148. [Abstract]
29. Ohishi M, Chiusaroli R, Asuncion F, Ominsky M, Kostenuik P, Schipani E. OPG and bisphosphonates had differential effects on osteoclast numbers, bone marrow fibrosis and cortical porosity in a mouse model of constitutive activation of the PTH/PTHrP receptor. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1):S392. [Abstract]