

# ACTUALITĂȚI ÎN OSTEOPOROZĂ. CALITATEA OSULUI – FACTOR MAJOR AL REZISTENȚEI OSOASE

Mihaela Milicescu\*, M. Bojincă\*\*, A. Martin\*\*\*, Șt. Milicescu\*\*\*\*,  
Irina Florea\*\*\*\*\*, Iulia Duțu\*\*\*\*\*, V. Stoica\*\*\*\*\*

## REZUMAT

Măsurarea densității minerale osoase (DMO) și evaluarea factorilor de risc pentru fractură reprezintă abordarea "clasică" a osteoporozei, care permite în majoritatea cazurilor o decizie terapeutică. Principalele studii desfășurate până în prezent ne arată că nu există o relație liniară între DMO și rezistența la fractură, iar diferențele sunt datorate factorilor care contribuie la calitatea osului – turnover-ul osos, proprietățile materiale ale osului și arhitectura osoasă.

Turnover-ul osos este reglat de factori sistemici și locali și asigură înlocuirea osului "vechi, îmbatrânit" cu os "nou, tânăr". Deoarece ritmul de activitate al osteoblastelor și osteoclastelor este diferit, orice dezechilibru între resorbție și formare osoasă conduce la acumularea de microfisuri, deformări și fracturi de fragilitate.

Tehnicile de vârf, cum ar fi microtomografia computerizată susțin rolul microarhitecturii osoase în menținerea rezistenței și prevenirea fracturilor, conceptul de pierdere trabeculară preferențială fiind valabil atât la nivel vertebral cât și la nivelul colului femural. Porozitatea corticală accentuată în unele zone osoase crește riscul de fractură, iar mineralizarea secundară mult prelungită de antiresorbitive puternice poate să deterioreze calitatea osului.

**Cuvinte cheie:** osteoporoză, calitatea osului, fracturi de fragilitate.

La conferința de Consens din aprilie 2004, osteoporoza a fost definită ca boală scheletală sistemică caracterizată prin reducerea rezistenței osoase datorată pierderii de masă osoasă și compromiterii calității osoase.

În ceea ce privește masa osoasă, acest parametru al rezistenței osoase poate fi apreciat corect prin determinări de tip absorbtometrie bifotonică cu raze X (DEXA), existând, conform definiției OMS, mai multe niveluri ale pierderii de masă osoasă ale unui individ, raportat la masa osoasă a adultului tânăr (Tabel 1).

## ABSTRACT

### New approaches in osteoporosis. Bone quality - a major factor of bone resistance

The "classic" approach in the treatment of osteoporosis consists of measuring the bone mass density (BMD) and estimating the fracture risk factors. The main studies conclude that there is no direct relationship between BMD and fracture resistance, the differences are due to the factors which contribute to bone quality: bone turnover, bone material properties and bone microarchitecture.

The bone turnover is regulated by local and systemic factors ensuring the replacing of the "old, aged" by a "new, young" bone. Due to the different activity of osteoblasts and osteoclasts, any lack of poise between bone resorption and bone formation is leading to microcracks, deformation and fragility fractures.

The role of bone microarchitecture in maintaining resistance and prevention of bone fracture is sustained by the top investigation techniques such as computerized micro tomography. The concept of preferential trabecular loss is available both in vertebral and femoral neck levels. The increased cortical porosity in some bone areas emphasize the risk of fracture while the secondary mineralization due to prolonged high potency antiresorbitive intake may deteriorate the bone quality.

**Keywords:** osteoporosis, bone quality, fragility fractures.

**Tabel I** Valorile scorului T pentru diferite grade de demineralizare osoasă

	Scor T
NORMAL	- 1 DS
OSTEOPENIE	- 1 → - 2,5 DS
OSTEOPOROZĂ	< - 2,5 DS
OSTEOPOROZĂ SEVERĂ	< - 2,5 DS + fracturi de fragilitate

\*Mihaela Milicescu - medic primar Medicină Internă și Reumatologie, asistent universitar, Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul "Dr.I.Cantacuzino", București

\*\*M. Bojincă - medic primar Medicină Internă și Reumatologie, șef de lucrări, Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul "Dr. I.Cantacuzino", București

\*\*\*A. Martin - medic primar Medicină Internă, specialist Reumatologie, asistent universitar, Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul "Dr.I.Cantacuzino", București

\*\*\*\*Șt. Milicescu - medic primar Ortodonție și Stomatologie Generală, Clinica de Protetică Fixă și Ocluzologie, U.M.F. "Carol Davila", București

\*\*\*\*\*Irina Florea, Iulia Duțu - medic rezident Reumatologie

\*\*\*\*\*V. Stoica - medic primar Medicină Internă și Gastroenterologie, profesor, Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul "Dr.I.Cantacuzino", București

Indivizii cu osteoporoză au risc crescut de fractură la traumatisme minore, cele mai frecvente tipuri de fracturi fiind cele vertebrale la femeile în postmenopauză și cele de șold care cresc ca frecvență după 65 de ani. Măsurarea densității minerale osoase (DMO) și evaluarea factorilor de risc pentru fractură – vârsta, istoricul personal sau familial de fractură, greutatea și înălțimea mică, pierderea rapidă de os în postmenopauză, medicamente cu efect resorbtiv pe os, anumite cauze secundare de osteoporoză – permit identificarea pacienților cu risc crescut de fractură și de asemenea o intervenție terapeutică eficientă în majoritatea cazurilor [1]. Aceasta este abordarea “clasică” a osteoporozei, abordare în care noțiunea de “calitate a osului”, suficient de abstractă și greu de măsurat, nu a prins contur până când tehnicile de microtomografie computerizată și microrezonanță magnetică nucleară au demonstrat rolul important al calității osului nou format la bolnavii tratați cu preparate anti-resorbtive sau osteoformatoare. La pacienții cu osteoporoză netratați există o corelație liniară între DMO și rezistența la fractură, în timp ce la pacienții aflați în tratament cu anti-resorbtive această relație nu este valabilă. Astfel, dacă ne referim la studiul PROOF, observăm că o creștere modestă a DMO vertebrale (1,2% după 3 ani) reduce riscul de fracturi vertebrale cu 36%, iar în studiul MOORE, după 3 ani de tratament cu raloxifen, DMO lombară crește cu 2,7% și fracturile vertebrale se reduc cu 41%. În contrast, agenți anti-resorbtivi mult mai potenți – alendronat, risedronat – cresc DMO vertebrală cu procente semnificativ mai mari (5,3% - 8,8%), dar riscul de fractură vertebrală se reduce cu un procent apropiat de anti-resorbtivele precedente (aproximativ 50%) [2], [3], [4].

O altă constatare este aceea că o creștere semnificativă a DMO lombară obținută prin tratament cu fluoruri (aproximativ 10% anual), se asociază cu o creștere a riscului de fracturi periferice, motiv pentru care FDA (Food and Drug Administration) nu a permis folosirea de markeri “surogat”, cum este DMO, pentru evaluarea medicamentelor antiosteoporotice [5].

Spre deosebire de DMO, calitatea osului depinde de o multitudine de factori (Schema 1).

## Turnover-ul osos

Remodelarea osoasă este un proces fiziologic permanent care se desfășoară la nivelul osului trabecular și cortical și asigură repararea microdefectelor, înlocuind “osul vechi, îmbatrânit”, cu “os nou, tânăr”.

Remodelarea osoasă are loc la nivelul unităților multicelulare de bază (BMUs) din componentele trabeculare endocorticale și intracorticale ale suprafețelor endostale și conduce la înlocuirea osului îmbatrânit, deteriorat, cu os tânăr de o calitate corespunzătoare [6].

Controlul local al turnover-ului osos este mediat de o serie de hormoni, diferiți factori sistemici, precum și de stimulii mecanici la care este supus osul. Toți acești factori își exercită acțiunea direct asupra celulelor osoase sau prin intermediul citokinelor, stimulând sau inhibând formarea și resorbția osoasă.

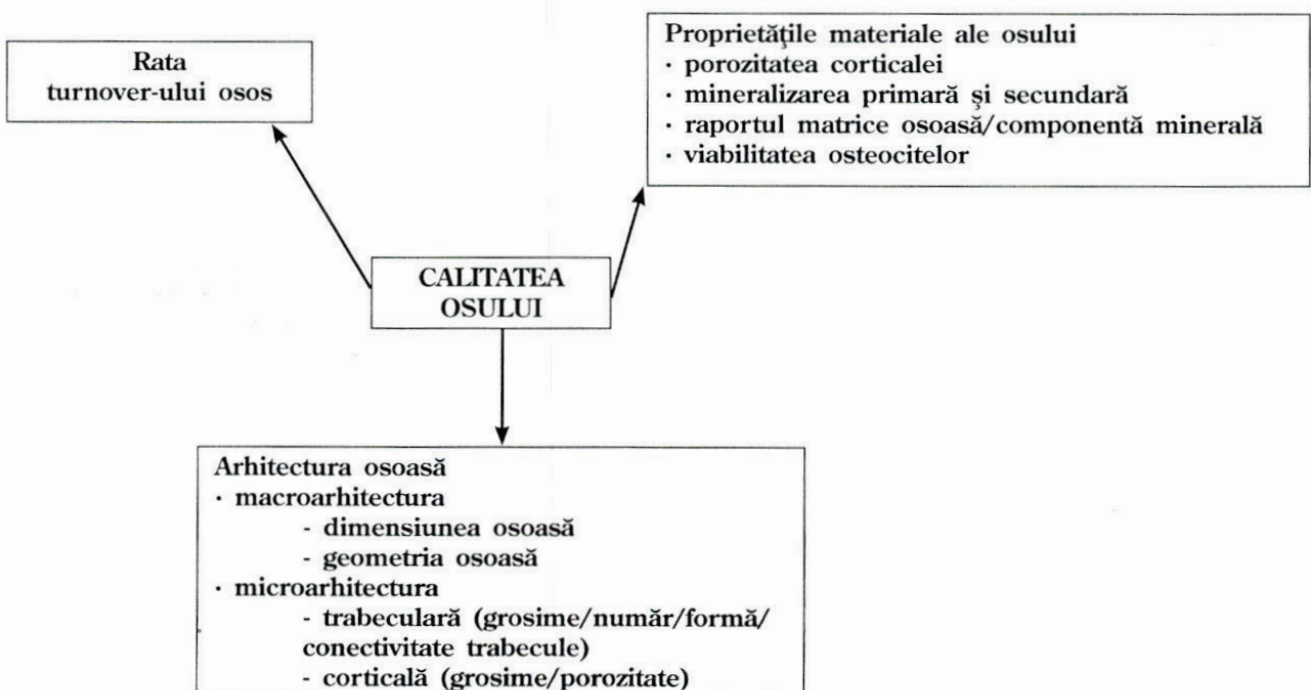
Rezultatul net la nivelul osului depinde de sensibilitatea celulelor osoase și bineînțeles de situsul scheletic, existând zone cu turnover accelerat și zone în care remodelarea osoasă este lentă [7].

Așa cum se știe, celulele osoase cu rol în remodelare sunt osteoblastele, osteoclastele și osteocitele. Dacă rolul primelor două este bine cunoscut și mult studiat, rolul osteocitelor a fost neglijat mult timp, ele fiind considerate celule osoase “ingropate în os”, cu metabolism scăzut. Studiile recente arată că aceste celule reprezintă adevărați mecano-receptori care reglează procesul de remodelare osoasă. Apoptoza osteocitelor crește odată cu înaintarea în vârstă și se asociază cu o creștere a fracturilor “de stres”. Estrogenii, bifosfonații, calcitonina și parathormonul scad apoptoza osteocitelor in vitro și in vivo, normalizând turnover-ul osos [8].

În ceea ce privește osteoblastele, acestea au rol în formarea osoasă, iar controlul activității lor se realizează la 3 niveluri: endocrin, paracrin și autocrin.

Controlul endocrin este realizat prin intermediul parathormonului, dihidroxi-vitaminei D, hormonului de creștere, hormonilor glucocorticoizi și sexuali.

Parathormonul stimulează direct osteoblastele și indirect



**Schema 1. Factorii care influențează calitatea osului.**

osteoclastele, mediază transportul ionilor și aminoacizilor la nivel celular, stimulează AMPciclic, reglează sinteza de collagen, o secreție medie având un efect anabolic, iar excesul inducând resorbție osoasă exagerată.

Dihidroxi-vitamina D stimulează sinteza matricei osoase, producția de osteocalcină și fosfatază alcalină de către osteoblaste și producția de proteine specifice osului.

Controlul paracrin se realizează printr-o serie de factori de creștere sintetizați de celulele osoase, cum ar fi: TGF- $\beta$ , FGF, factorul de creștere plachetar. De exemplu, acțiunile osoase ale TGF- $\beta$ , respectiv stimularea sintezei proteinelor diferențiate, conduc la creșterea formării osoase.

Controlul autocrin al osteoblastelor se realizează printr-o serie de factori de creștere produși de aceste celule și înglobați în matricea osoasă. Un exemplu în acest sens sunt somatomedinele cu cele 2 forme – IGF I și IGF II – care au rol de stimulare a proliferării și activității osteoblastelor.

Osteoclastele sunt celulele osoase responsabile de resorbția osului calcificat. Reglarea endocrină a activității lor se referă la acțiunile parathormonului, calcitriolului și calcitoninei. Parathormonul stimulează formarea osteoclastelor mature pe care le activează în vederea resorbției osoase. Calcitriolul stimulează diferențierea precursorilor osteoclastici și activează celulele mature pentru resorbție atunci când aportul de calciu din dietă este deficitar. Calcitonina se leagă de receptorii specifici de pe osteoclaste și produce alterarea structurii interne, dispariția marginii în perie, depărtarea osteoclastelor de suprafețele de resorbție, scăderea duratei de viață și a numărului de celule resorbtive. Aceasta este rațiunea utilizării acestui hormon în unele boli metabolice osoase, deși trebuie amintit că o expunere prelungită la calcitonină determină un fenomen de "scăpare" a osteoclastelor de sub efectul acesteia.

Controlul paracrin al osteoclastelor se realizează prin intermediul unor factori de creștere sintetizați de celulele osoase sau proveniți din măduva hematogenă cum ar fi: IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ , prostaglandine [9].

Ritmul de activitate al celor două tipuri de celule este diferit: osteoclastele resorb 50  $\mu\text{m}/\text{zi}$ , în timp ce osteoblastele depun doar 1  $\mu\text{m}/\text{zi}$ , cel puțin în cazul osului lamelar. Întrucât acțiunea osteoclastelor durează circa 2 săptămâni, sinteza osteoidului de către osteoblaste durează 6 săptămâni, după care începe mineralizarea, se poate aprecia că întregul ciclu al remodelării osoase este de 3-5 luni. În situații normale balanța finală a acestui proces trebuie să fie nulă, adică osul depus trebuie să fie cantitativ egal cu cel resorbit. O balanță osoasă negativă în care resorbția osoasă depășește osteoformarea, conduce la deteriorări structurale, subțierea corticalei și a trabeculelor, creșterea porozității intracorticale, slăbirea sau pierderea conectivității lamelelor osoase. Consecința acestor modificări rezidă într-o creștere a sarcinii pe unitatea de suprafață, ceea ce predispune la deformare, fisurare și fractură.

Un turnover osos accelerat crește fragilitatea osoasă datorită acumulării de osteoid, scăderii mineralizării și creșterii nișelor de eroziune. Înaintarea în vârstă produce la ambele sexe pierdere de os trabecular, dar diferențele constau în faptul că la bărbați se produce o subțiere a trabeculelor osoase, în timp ce la femei are loc o pierdere a conexiunii trabeculare. Deficitul estrogenic consecutiv instalării menopauzei crește turnover-ul osos și, alături de pierderea interconectivității trabeculare, conduce la fracturi vertebrale [10].

Turnover-ul osos accentuat este asociat și cu un risc sporit de fracturi de șold, chiar dacă DMO are valori normale, iar

dacă DMO este scăzută, efectul asupra riscului de fractură este aditiv. Astfel de studii au reușit să aducă explicații privind efectele antifracură ale unor medicamente antiosteoporotice [11]. Astfel, agenții cu un efect redus asupra turnover-ului osos scad numai riscul de fractură vertebrală, influențând puțin riscul de fractură de șold. Agenții care scad puternic turnover-ul osos, în speță bifosfonații, au capacitatea de a reduce semnificativ și riscul de fractură de șold [12]. Totuși, dacă remodelarea osoasă rămâne scăzută timp de mulți ani prin utilizarea unor medicamente cu efect puternic antiresorbtiv, fragilitatea osoasă poate crește prin acumularea de microfracturi fiziologice într-un "os îmbătrânit" cu un așa-zis "metabolism înghețat" [13]. Pornind de la aceste date de fiziologie osoasă este logic ca în prezent să ne îndreptăm atenția și asupra medicamentelor care stimulează formarea osoasă sau, și mai bine asupra acelor care au un efect dual, stimulând osteoformarea și inhibând resorbția osoasă.

In vivo, procesul de remodelare osoasă poate fi cuantificat prin măsurarea în ser sau urină a markerilor turnover-ului osos (fosfataza alcalină osoasă, osteocalcina, peptidele de extensie și altele). Numeroase studii arată că acești markeri osoși se corelează semnificativ statistic cu modificarea masei osoase măsurată prin absorbtimetrie bifotonică cu raze X [14], [15].

## Macroarhitectura osoasă

Femeile au oase mai subțiri și mai mici decât bărbații, deși grosimea corticalei este aceeași sau ușor mai mare la bărbați. Din punct de vedere mecanic rezistența osoasă la aplicarea unor forțe este mai mare la bărbați, deoarece aceștia au un diametru al oaselor mai mare, chiar dacă grosimea corticală este aceeași cu a femeilor [16].

## Microarhitectura osoasă

Agenții antiresorbtivi reduc mărimea spațiului de remodelare producând o creștere a masei osoase. Mărimea acestei creșteri depinde de rata turnover-ului inițial și de potența antiresorbtivului în inhibarea acestuia. Cel puțin teoretic ne-am aștepta ca o creștere modestă a masei osoase să nu reducă semnificativ riscul de fractură vertebrală sau non-vertebrală. Studiile în care s-au utilizat bifosfonați arată contrariul și anume că o creștere modestă a DMO, cu numai 2% la nivelul șoldului, reduce riscul de fractură cu 42% după 1 an de tratament. Menținând aceeași schemă terapeutică pe o perioadă de 3 ani, riscul de fractură se reduce cu încă 8 procente, deși DMO ajunge la valori duble față de primul an. Aceste date conduc la concluzia că cel puțin în etapele inițiale reducerea riscului de fractură este legată de arhitectura osoasă, iar DMO are un rol mai mic [17].

Utilizarea tehnicilor de micro-tomografie computerizată a subliniat rolul arhitecturii osoase în menținerea rezistenței și prevenirea fracturilor osteoporotice, atât la nivel vertebral cât și la nivelul colului femural. Astfel, conceptul de pierdere preferențială a trabeculelor orizontale vertebrale este larg cunoscut și acceptat. Această pierdere face ca trabeculele verticale să își piardă susținerea devenind vulnerabile la forțele compresive determinând apariția fracturilor vertebrale. Conceptul de pierdere trabeculară s-a extins și la nivelul colului femural unde, în osteoporoza fracturată s-a evidențiat un grad mare de anizotropism trabecular determinat de pierderea mai multor trabecule încrucișate, perpendiculare

pe forțele de compresie [18], [19].

## Porozitatea corticalei

Un alt factor care influențează calitatea și rezistența osoasă este porozitatea corticalei. S-a afirmat adeseori că unii agenți antiresorbtivi sunt mai puțin eficienți în prevenirea fracturilor de șold deoarece la acest nivel raportul os cortical/os trabecular este mai mare [20]. Un studiu recent indică faptul că la nivelul colului femural, zona corticală conține o aglomerare de unități de remodelare active în care turnover-ul este crescut, în special în cazurile de fracturare. Rezultatul este o porozitate accentuată în zona antero-inferioară a colului femural care este solicitată mecanic în timpul căderilor. Explicația acestor aglomerări de unități de remodelare ar putea fi mecanismul de feedback pozitiv între microfracturile ce apar la acest nivel și procesul de reparare al acestora, proces ce implică un turnover crescut [21].

Reducerea turnover-ului osos prin utilizarea unui anti-resorbtiv cu potență mare va conduce la creșterea DMO și reducerea porozității corticale, iar riscul de fractură de șold este semnificativ scăzut [22].

## Mineralizarea

După ce osteoblastele au depus matricea osoasă tot ele vor declanșa procesul de mineralizare, care se desfășoară în două etape: mineralizarea primară, care constă în depunerea primară a sărurilor minerale la nivelul frontului de calcificare și mineralizarea secundară, care este un proces lent, progresiv, ce crește gradul de impregnare cu săruri minerale a osului, conducând la o rezistență sporită. Cel puțin teoretic putem afirma că un tratament ce reduce turnover-ul osos dă timp mai mult fazei de mineralizare secundară și conduce la obținerea unui os de calitate mai bună. DMO obținută astfel este mai mare, iar riscul de fractură este mai mic [23]. Este interesant de remarcat că diferențele între rasa neagră și cea albă în ceea ce privește DMO și rezistența osului constau într-o durată mai mare a procesului de formare osoasă și a unei mineralizări secundare mai prelungite la rasa neagră, care explică numărul mic de fracturi în acest caz [24]. Totuși, există studii care arată că o hipermineralizare a osului, printr-o inhibiție prelungită a resorbției osoase, precum și creșterea omogenității țesutului osos la nivel microscopic, pot să deterioreze calitatea osului și să crească fracturile de fragilitate. Astfel, lucrările lui Boivin ridică unele suspiciuni legate de o posibilă hipermineralizare după tratament îndelungat cu bifosfonati, în timp ce tratamentul cu raloxifen ar duce la obținerea unei mineralizări neomogene, caracteristică osului normal [25].

În concluzie, un turn-over osos normal asigură arhitectura și proprietăți materiale ale osului corespunzătoare. Dacă remodelarea osoasă este prea lentă sau prea rapidă apar deteriorări ale microarhitecturii osoase, subțiere și pierdere trabeculară, porozitate corticală crescută și modificări ale conținutului mineral al osului.

Rezistența osoasă poate fi crescută prin creșterea masei osoase, îmbunătățirea proprietăților tisulare și reorganizare arhitecturală. Medicamentele utilizate în tratamentul osteoporozei cresc masa osoasă cu procente variabile, dar pot afecta și calitatea osului. Tipul terapiei, dozele utilizate și durata aplicării tratamentului trebuie adaptate fiecărui pacient, iar monitorizarea efectelor este o componentă importantă a

terapiei. Dezvoltarea tehnicilor "de vârf" vor putea susține studiul aprofundat al componentelor calității osului.

## BIBLIOGRAFIE

1. **NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, D.a.T.**, Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA*, 2001. 285(6): p. 785-795.
2. **Ettinger, B., Black, D.M., Mitlak, B.H. et al.**, Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) investigators. *JAMA*, 1999. 282: p. 637-645.
3. **Chestnut, C.H., Silverman, S., Andriano, K. et al.**, A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The prevent recurrence of osteoporotic fractures study (PROOF study) group. *Am J Med*, 2000. 109: p. 267-276.
4. **Liberman, U.A., Weiss, S.R., Broll, J. et al.**, Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The alendronate phase III osteoporosis treatment group. *N Engl J Med*, 1995. 333: p. 1437-1443.
5. **Meeting, E.B.C.**, Osteoporosis - A Disease of Bone Quantity and Bone Quality. International Consensus, 2003.
6. **Boivin, G., Meunier, P.J.**, Histomorphometric methods applied to bone, in *Histology of Ancient Human Bone*, G. Grupe, Garland, A.N., Editor. 1993, Springer: Berlin. p. 137-156.
7. **Chavassieux, P.M., Arlot, M.E., Meunier, P.J.**, Intersample variation in bone histomorphometry: Comparison between parameter values measured on two contiguous transiliac bone biopsies. *Calcif Tissue Int*, 1985. 37: p. 345-350.
8. **Plotkin, L.I., Weinstein, R.S., Parfitt, A.M. et al.**, Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest*, 1999. 104: p. 1363-1374.
9. **Suteanu, S.**, Osteoporoza, in *Tratat de Medicina Interna*, R. Paun, Editor. 1999, Ed. Medicala: Bucuresti. p. 1290-1338.
10. **Seeman, E.**, During ages, men lose less bone than women because they gain more periosteal bone, not because they resorb less endosteal bone. *Calcif Tissue Int*, 2001. 69: p. 205-208.
11. **Chesnut, C.H.r., Rose, C.J.**, Bone quality discussion group. Reconsidering the effects of antiresorbptive therapies in inducing osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*, 2001. 16(12): p. 2163-2172.
12. **Riggs, B.L., Melton, L.J. III, O'Fallon, W.M.**, Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. *Bone*, 1996. 18: p. 197S-210S.
13. **Mashiba, T., Hirano, T., Turner, C.H. et al.**, Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamages accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res*, 2000. 15: p. 613-620.
14. **Melton, L.J.I., Khosla, S., Atkinson, E.J. et al.**, Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res*, 1997. 12: p. 1083-1091.

15. **Johnell, O., Oden, A., De Laet, C. et al.**, Biochemical indices of bone turnover and the assesment of fracture probability. *Osteop Int*, 2002. 13: p. 523-26.
16. **Lotz, J.C., Cheal, E.J., Hayes, W.C.**, Fracture prediction for the proximal femur using finite element models. Part I - linear analysis. *J Biomech Eng*, 1991. 113: p. 353-360.
17. **Cummings, S.R., Karpf, D.B., Harris, F. et al.**, Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorbive drugs. *Am J Med*, 2002. 112: p. 281-89.
18. **Ciarelli, T.E., Fyhrrie, D.P., Schaffler, M.B. et al.**, Variations in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and controls. *J Bone Miner Res*, 2000. 15: p. 32-40.
19. **Bell, G.H., Dunbar, O., Beck, J.S.**, Variations in strength of vertebrae with age and their relation to osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1967. 1: p. 75-86.
20. **Jordan, G.R., Loveridge, N., Bell, K.L. et al.**, Spatial clustering of remodeling osteons in the femoral neck cortex: a cause of weakness in hip fracture? *Bone*, 2000. 26: p. 305-313.
21. **Burr, D.B., Martin, R.B., Schaffler, M.B. et al.**, Bone remodeling in response to in vivo fatigue microdamage. *J Biomech*, 1985. 18: p. 189-200.
22. **Parffit, A.M.**, Use of bisphosphonates in the prevention of bone loss and fractures. *Am J Med*, 1991. 91(Suppl. 5B): p. S42-46.
23. **Meunier, P.J., Boivin, G.**, Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: therapeutic implications. *Bone*, 1997. 21: p. 373-377.
24. **Meier, D.E., Luckey, M.M., Wallenstein, S. et al.**, Calcium, vitamin D and parathyroid hormone status in young white and black women: association with racial differences in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991. 72: p. 703-710.
25. **Boivin, G., Chavassieux, P., Meunier, P.**, Histomorphometry of bone. Effects of different treatments on bone remodeling and mineralization. *Osteologicky Bull*, 2002. 7: p. 5-9.