

BENVÄVNADENS OMSÄTTNING

Mekanismerna som förklarar uppkomsten av benskörhet och som möjliggör farmakologisk behandling.

ULF H LERNER, professor, avdelningen för oral cellbiologi, medicinska fakulteten, Umeå Universitet
ulf.lerner@odont.umu.se

ÖSTEN LJUNGGREN, professor, institutionen för medicinska vetenskaper, Akademiska sjukhuset, Uppsala



Huvuddragen i benvävnadens reglering har under de senaste åren kartlagts, och nu utvecklas läkemedel för att minska nedbrytningshastigheten eller till och med återskapa ben [1].

Benvävnaden omvandlas ständigt genom

- **modellering**, i vilken benets storlek och grövre morfologi ändras
- **remodellering** – en process som svarar för omsättning av skelett och frisättning av kalcium och fosfat.

Det är just remodelleringen av moget ben som är involverad vid uppkomst av benskörhet.

Benvävnadens sammansättning

Benvävnaden bildas av osteoblaster, mesenkymala celler som närmast är relaterade till dentin- och cementbildande celler i tanden men också till fibroblaster i huden. Ben bildas initialt genom att osteoblaster syntetiserar typ I-kollagena fibrer med identisk uppbyggnad som hudens och slemhinnornas kollagen. Benmatrixen består till 90 procent av kollagen och det är sammansättningen av de resterande proteinerna som gör benet unikt [2]; som exempel kan nämnas att osteokalcin och bensialoprotein är unika för skelettet. Osteoblasterna bildar också stora mängder av tillväxtfaktorer såsom transforming growth factor- β (TGF- β) och insulinliknande tillväxtfaktorer (IGF-I, -II) vilka inkorporeras i den mineraliserade benvävnaden och sedan används som signalmolekyler vid remodelleringsprocessen.

Vissa osteoblaster bildar det kompakta benet och en del innesluts under benbildningen i detta och övergår till så kallade osteocyter, som med hjälp av en mängd cellutlöpare inne i benvävnaden bildar ett nätverk med cellutlöpare från osteoblaster. Osteocyternas cellutlöpare misstänks härbärgera mekanoreceptorer som kan känna av belastning på skelettet och överföra detta till osteoblasterna, som då ökar benbildningen i området.

Osteoklast bryter ned ben

Hos en frisk vuxen individ omsätts 10 procent av skelettet varje år – mer i trabekulärt än i kompakt ben – vilket är förklaringen till att metabola bensjukdomar som postmenopausal osteoporos framför allt drabbar ben med relativt stor proportion trabekulärt ben som till exempel kotor och underarmsben [3]. Processen startar med att osteoklast bryter ned det mineraliserade benet med mekanismer som initialt inbegri-

per upplösning av mineralkristallerna och som sedan följs av enzymatisk nedbrytning av proteinerna i benmatrixen (Figur 1A) [4]. Observera alltså att bennedbrytning alltid omfattar såväl urkalkning som matrixnedbrytning och att det inte finns något sätt att in vivo enbart urkalka skelettet. Demineraliseringen sker genom surgörning som möjliggörs genom att osteoklast har både en protonpump och en kloridjonkanal i den del av cellen som kallas »ruffled border« och som bildas genom veckning av cellmembranet i resorptionslakunen. Matrixnedbrytningen är en följd av frisättning av proteolytiska enzymer in i resorptionslakunen. Dessa enzymer är ofullständigt kända även om vi vet att katepsin K har en betydelsefull roll. När den flerkärniga osteoklasten resorberar ben adhererar den till ben med en sugkopsliknande mekanism som kallas »sealing zone« (adhesionzon). Molekylärt medieras adhesionen av en bindning mellan vitronektinreceptorer i osteoklastens cellmembran och osteopontin, som är ett av de många icke-kollagena proteinerna i benmatrixen. Hur en osteoklast vet vilken del av skelettet som behöver remodeleras är helt okänt, liksom också hur cellen vet när processen skall avslutas. Det är också okänt vilka molekylära förändringar som har skett i en benvävnad som behöver remodeleras, men det brukar förklaras med »materialtrötthet«.

Osteoklast är ett slags vit blodkropp

Mångkärniga, jättestora osteoklaster, som är de enda celler som kan bryta ned ben, bildas genom sammanslagning av flera enkärniga hematopoetiska prekursorceller, som antingen kan utvecklas till osteoklast, makrofag eller dendritisk cell [5, 6]. Idag vet vi att osteoklasten är en leukocyt. Styrningen av prekursorcellernas tillväxt och överlevnad beror på aktivering av receptorn c-Fms med cytokinen macrophage colony-stimulating factor (M-CSF). Den specifika differentieringen till osteoklast kräver aktivering av receptorn RANK (receptor activator of NF- κ B) med den TNF (tumor necrosis factor)-relaterade cytokinen RANKL, samt aktivering av immunglobulinliknande receptorer kopplade till de membranbundna signalproteinerna DAP12 och FcR γ (Figur 1B). Vilka ligander som aktiverar det senare systemet vet vi ännu inte men de utgörs sannolikt av ligander bildade av både osteoklast och osteoblaster. Aktivering av de tre komponenterna c-Fms, RANK och DAP12/FcR γ leder till aktivering av intracellulära signalsystem som transkriptionsfaktorn NF- κ B och NFAT2, av vilka den senare betraktas som »huvudregulator« av osteoklastbildningen. Detta leder sedan till uttryck av en mängd gener som behövs för progenitorcellernas differentiering till osteoklast och för dessa cellers funktioner som till exempel protonpump, kloridjonkanal, katepsin K och kalcitoninreceptor. Till stor del sker detta i hematopoetisk vävnad, men i ett visst skede frisätts osteoklastprogenitorceller, i likhet med övriga hematopoetiska celler, till cirkulationen där de återfinns i monocytfraktionen. Med en homingprocess som är okänd utträder cellerna ur kärl i benhinnor och uppträder nu som enkär-

SAMMANFATTAT

Skelettet omsätts ständigt – bryts ned av osteoklast och byggs upp igen av osteoblaster.

Osteoporos beror på obalans i remodelleringen så att mer ben resorberas än vad som byggs upp.

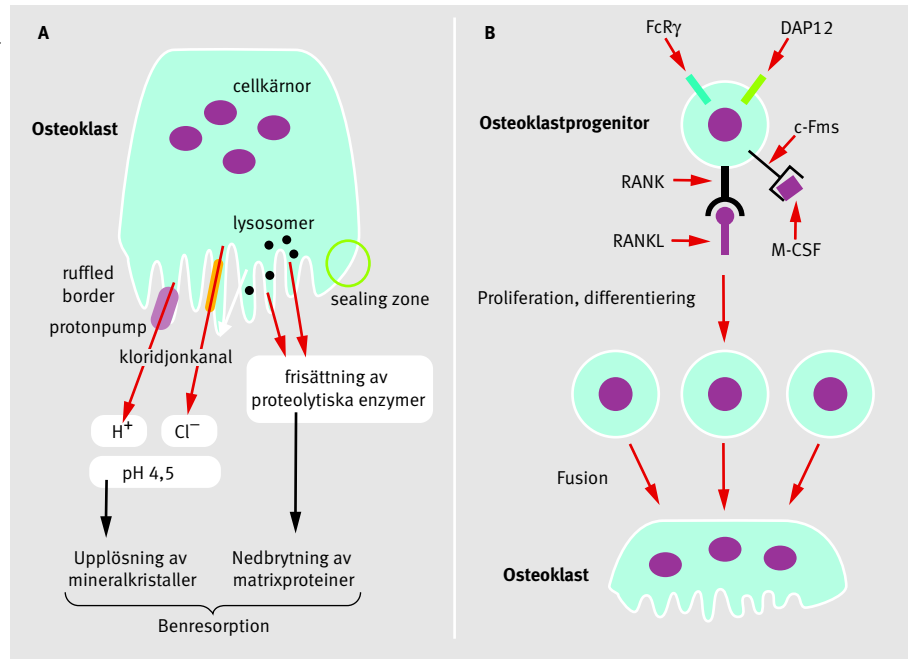
Detta leder till minskad mängd

benvävnad och en förändring i den tredimensionella strukturen så att risken för benbrott ökar – skelettet blir skört.

Idag finns läkemedel som dels kan bromsa nedbrytningshastigheten, dels stimulera bennybildning. Dessa har visat sig leda till färre frakturer.

Figur 1. A. Osteoklaster är jätteceller med många kärnor som endast förekommer på benvävnadens ytor. De fäster till benytan med hjälp av en »sealing zone« och skapar på så sätt ett slutet rum i vilket resorptionen sker. Cellmembranet är i denna del kraftigt förstort genom veckning och bildar därmed en »ruffled border«. Här uttrycks i membranet dels en protonpump och dels en kloridkanal och på så sätt kan cellen öka koncentrationen av väte- och kloridjoner, varvid pH sjunker och mineralkristallerna löses ut. Därmed exponeras alla matrixproteiner för de proteolytiska enzymer som frisätts från lysosomer, varvid kollagena fibrer och andra proteiner bryts ned och den Howshipska resorptionslakunen skapas.

B. Den flerkärniga osteoklasten bildas genom att enkärniga progenitorceller stimuleras att proliferera genom aktivering av receptor c-Fms med cytokinen M-CSF. Om sedan receptorn RANK aktiveras med cytokinen RANKL kommer cellen att differentieras i en riktning mot osteoklast. Detta förutsätter dock att också immunoglobulinliknande receptorer kopplade till signalmolekylerna FcR γ och DAP12 aktiveras. Vi vet dock inte ännu exakt vilka av de immunoglobulinliknande receptorerna som är viktiga och inte heller vilka ligander som stimulerar dessa. Till slut når progenitorcellerna ett stadium då de kan slå sig samman till flerkärniga osteoklaster. Detta senare steg kan endast ske på benytan, medan de tidigare aktiveringarna delvis sker i benmärgen.



niga osteoklastprogenitorer i benhinnor (periost). Här kan de slutgiltigt aktiveras så att de sammansmälter till flerkärniga, benresorberande osteoklaster. Osteoklaster finns således endast på benytan och i Haverska osteonsystem i kompakt ben. Det faktum att skelett bryts ned både under fysiologiska och patologiska betingelser av en cell som är mycket nära besläktad med immunkompetenta celler och att den aktiveras av molekyler som initialt upptäckts i immunsystemet, såsom RANK, immunoglobulinliknande receptorer, DAP12 och FcR γ , har lett till utvecklandet av osteoimmunologi som en speciell nisch inom benbiologin [7].

Stromaceller och osteoblaster styr

I benmärgen finns inte bara hematopoetiska celler utan också så kallade stromaceller, multipotenta celler som kan utvecklas till bland annat fettceller, broskceller eller osteoblaster. Om stromaceller aktiveras av benresorptionsstimulerande hormoner som paratyreoideahormon (PTH) och 1,25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$ (vitamin D $_3$) uttrycker de molekyler som M-CSF och RANKL [4-6]. Via direktkontakt mellan stromaceller och de progenitorceller som kan utvecklas till osteoklast, makrofager eller dendritiska celler aktiveras progenitorcellerna längs den osteoklastiska linjen med hjälp av M-CSF och RANKL. När osteoklastprogenitorceller slutgiltigt aktiveras till flerkärniga osteoklaster i periost eller endast är det osteoblaster på benytan, aktiverade med PTH eller vitamin D $_3$, som etablerar direktkontakt med progenitorcellerna och sedan terminalt differentierar dessa till osteoklaster med hjälp av RANKL, M-CSF och aktivering av DAP12/FcR γ .

Det är således inte osteoklastprogenitorceller som uttrycker receptorer för resorptionsstimulerande hormoner utan mesenkymala osteoblaster och stromaceller, vilket var mycket oväntat och svårt att förstå när det upptäcktes. Osteoblasten bestämmer således hur mycket ben som ska bildas och den reglerar också bildandet av osteoklaster och därmed benresorp-

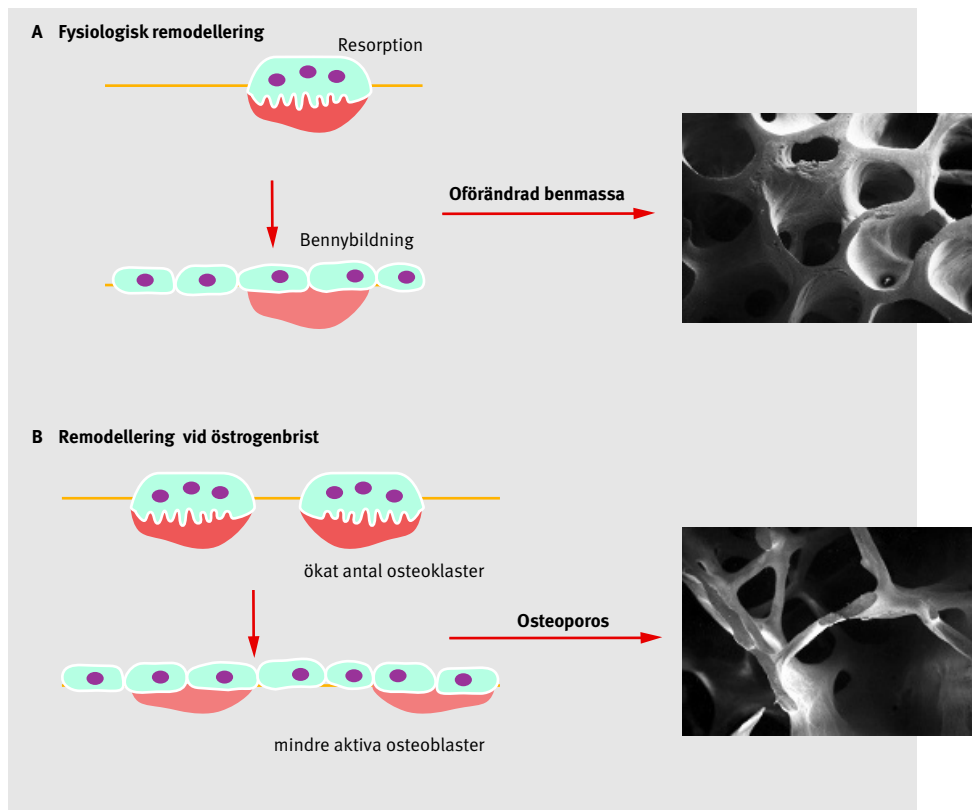
tionsaktiviteten. Det är förklaringen till att PTH under vissa betingelser (långvarigt höga nivåer) leder till ökad benresorption och under andra (intermittent förhöjda nivåer) till ökad benbildning. Det är inte bara PTH och vitamin D $_3$ som reglerar benresorption via stromaceller och osteoblaster utan detta gäller även för benresorptionsstimulerande cytokiner som interleukin-1 (IL-1) och TNF liksom för kininer och prostaglandiner.

Remodellering – ett reglerat samspel

När osteoklasterna har avslutat resorptionen uppträder osteoblaster i resorptionslakunen [1]. Under normala fysiologiska betingelser bildas lika mycket nytt ben som osteoklasterna resorberat och vi behåller mängden benmassa oförändrad (Figur 2A). Hos en frisk individ har man beräknat att remodellering pågår på 1–2 miljoner enstaka ombyggnadsställen i de 220 ben som utgör skelettet. Nedbrytningsprocessen tar 3 till 4 veckor medan den efterföljande nybildningen tar 2 till 4 månader. Hur kopplingen mellan resorption och benbildning molekylärt regleras är inte känt, men frisättning av osteoblaststimulerande signalmolekyler som TGF- β och IGF från benmatrix spelar förmodligen en viktig roll.

Remodellering vid postmenopausal osteoporos

Postmenopausal osteoporos definieras som förlust av benmassa omfattande mer än 2,5 standarddeviationer jämfört med unga kvinnor i samma population. Tillsammans med en förändrad arkitektur av bentrabeklerna leder den minskade benmassan till ökad risk för fragilitetsfraktur [8, 9]. Risk för minskad benmassa är särskilt hög för kvinnor i samband med och efter menopaus. Efter 65-årsåldern är risken för minskad benmassa lika stor hos män och kvinnor och drabbar då både trabekulärt och kortikalt ben. Den snabbt insättande postmenopausala benförlusten beror på minskande östrogennivåer och kan också uppträda hos kvinnor som premenopausalt drabbas av minskande östrogennivåer. Den postmenopausala benförlusten beror på att antalet remodelleringsställen drastiskt har ökat och att osteoblaster inte förmår att fylla ut resorptionslakunerna helt och hållet (Figur 2). Dessa förändringar beror på minskade östrogennivåer vilket dels leder till ökad bildning av osteoklas-



Figur 2. A. Skelettet byggs ständigt om vid så kallade remodelleringsenheter, där processen startar med att osteoklast bryter ned en viss mängd benvävnad. Därefter lämnar den resorptionslakunen och via en så kallad kopplingsprocess lockas osteoblaster till lakunen och bildar sedan nytt ben. Under normal fysiologisk remodellering bildas lika mycket ben som resorberats, varvid benmassan behålls oförändrad. **B.** Vid postmenopausal osteoporos leder bristen på östrogen till att ett ökat antal osteoklast bildas och skelettet kommer att remodelleras på avsevärt fler ställen än normalt. Östrogenbristen leder också till att osteoblaster blir mindre aktiva och därmed inte förmår att helt fylla ut resorptionslakunen. På grund av den ökade resorptionsaktiviteten och den minskade benbildningen förloras successivt benmassa. Till slut är trabeklerna så tunna att de mikrofrakturerar och den starka tredimensionella arkitekturen går förlorad. [Scanningelektronmikroskopiska bilder reproducerade med tillstånd av American Society for Bone and Mineral Research, Dempster och medarbetare. J Bone Miner Res. 1986;1:15-21.]

ter och dels till minskad stimulans av osteoplasternas benbildningsförmåga. Av dessa anses den ökade resorptionen vara mest betydelsefull.

Att resorptionsaktiviteten ökar vid minskad östrogeninsöndring anses till stor del bero på minskad aktivering av de östrogenreceptorer som finns i osteoklast och osteoblaster [10, 11].

Förutom den accelererade benförlusten vid östrogenbortfall sker det hos både män och kvinnor en successiv minskning av bentätheten under det naturliga åldrandet. Denna åldersbetingade benförlust beror dels på ökad resorption, men orsakas även av att den kopplade benbildningen efter resorptionsfasen avtar med stigande ålder. Utöver hypogonadismen anses en negativ kalciumbalans med minskade nivåer av vitamin D och mild sekundär hyperparatyroidism leda till ökad resorption. Vad som orsakar den avtagande osteoplastaktiviteten är inte känt. Det kan röra sig om minskade mängder tillväxtfaktorer i benmatrixen, alternativt mindre mängd mesenkymala prekursorer med förmåga att utdifferenciera till mogna osteoplaster. Den primära osteoporosens patogenes kan därför sammanfattas som så att östrogenbortfallet vid menopause leder till en abrupt ökad resorption. Med tiden leder en negativ kalciumbalans till en ännu mera uttalad resorption. Konsekvensen av detta förvärras av att åldrandet leder till att skelettets förmåga att svara upp med ny benbildning efter resorption försämras. Benmassan minskar successivt, trabekler försvinner och hållfastheten minskar drastiskt.

Verkningsmekanismer för skelettspecifika farmaka

Med kunskap om de cellbiologiska processer som styr skelettomsättningen har ett antal olika läkemedel framställts med sikte på att minska förlusten av benvävnad vid remodellering, samt att eventuellt kunna bygga upp nytt ben [12]. Flera av dessa läkemedel har även genomgått stora fas III-studier i vilka de

klart visat sig ha förmåga att inte bara öka bentätheten utan även reducera risken för frakturer. Idag har vi fem olika typer av skelettspecifika läkemedel inregistrerade som alla visat sig minska frakturrisken (Tabell I).

Bisfosfonater

Bisfosfonater, derivat av naturligt förekommande pyrofosfater, har en struktur i vilken två organiska fosfatgrupper är förenade via syre i stället för kol. Detta gör strukturen stabil. De skiljer sig endast i hur den centrala sidokedjan är utformad, vilket påverkar absorptionsmöjligheten samt hur potenta de är med avseende på osteoklasthämmning.

Bisfosfonater binder till skelettmatrixen [13] och tas upp av aktiva osteoklast, påverkar deras metabolism och orsakar apoptos. De tidigaste bisfosfonaterna bildar sannolikt toxiska ATP-metaboliter inne i osteoklasternas cytoplasma medan de senare, mera potenta aminosäurehaltiga bisfosfonaterna troligen utövar sin effekt genom att hindra steg i kolesterolmetabolismen.

Samtliga bisfosfonater har förmåga att inhibera osteoklastaktiviteten. Deras nytta vid osteoporosbehandling är därför att de bromsar den resorptiva fasen i remodelleringen. De kan inte bygga upp skelett, bara bevara benmassa. Inte desto mindre har bisfosfonater klart visat sig minska antalet nya frakturer i högriskgrupper.

Östrogen blev östrogenliknande SERM

Östrogenbortfallet efter menopause leder till hastig benförlust, och östrogensubstitution var länge standardbehandlingen. Randomiserade studier visar att hormonbehandling efter menopause bevarar benmassan och leder till färre frakturer. Efter som långtidsbehandling med östrogen efter klimakteriet för närvarande är omdiskuterat på grund av biverkningsrisken har användandet av östrogen för att förebygga osteoporos i princip

TABELL I. Läkemedel mot osteoporos

Idag inregistrerade på svenska marknaden

Antiresorptiva farmaka med förmåga att hämma osteoklastisk bennedbrytning

| Bisfosfonat | Administrering |
|-------------|--------------------------------------|
| Didronat | Tablett, sekventiell |
| Alendronat | Tablett, daglig eller veckoberedning |
| Risedronat | Tablett, daglig eller veckoberedning |
| Ibandronat | Tablett, månadsberedning |
| Raloxifen | Tablett, daglig |
| Sr-Ranelat | Dospulver, daglig |

Anabola farmaka med förmåga att stimulera osteoblastisk bennybildning

| | |
|-------------------------|---------------------------|
| PTH 1-34 (teriparatide) | Daglig subkutan injektion |
| PTH 1-84 (preotact) | Daglig subkutan injektion |

Osteoporosläkemedel under utveckling fas II-III

Injektionsbisfosfonater, injektion årsvis, alternativt halvårsvis
Monoklonala antikroppar mot RANKL, injektion halvårsvis
Katepsin K-hämmare, veckotablett

upphört. I stället har det skett en unik läkemedelsutveckling inom detta område och det finns idag ett antal preparat med förmåga att selektivt utöva östrogenliknande effekter i olika målorgan, så kallade selective estrogen receptor modulators (SERM). Dessa substanser testas på olika målorgan såsom skelett, bröstkörtel, endometrium och hjärta-kärl. För närvarande finns det ett sådant läkemedel på marknaden, raloxifen, med dokumenterat frakturprebyggande effekt i kota [14].

PTH

Det var oerhört förvånande när det visades att bisköldkörtelhormon (PTH) kunde stimulera bencellerna att bilda nytt ben, eftersom förhöjda PTH-nivåer vid hyperparatyroidism anses vara en del av patogenesen för sekundär osteoporos vid dessa sjukdomstillstånd. Om man injicerar intakt PTH eller aminosyrorfragment (minst aminosyror 1-34) intermitterande, till exempel som en daglig injektion, leder detta till en markant ökad benformation endostealt och trabekulärt och minskat antal frakturer [15]. Det är inte bara osteoblasterna i befintliga remodelleringscykler som stimuleras utan uppenbarligen även osteoblasterna på ytor som inte har varit utsatta för osteoklastaktivitet.

En konstant förhöjd nivå av cirkulerande PTH leder till att osteoblasterna uttrycker RANKL på sina ytor och detta leder till ökad osteoklastaktivitet. Om man i stället administrerar PTH pulsatilt leder det till att samma målcell, osteoblasten, i stället för att befria resorption blir anabol och producerar nytt ben. Samma målcell, samma receptor och samma ligand, men diametralt motsatta svar beroende på hur cellerna ser sitt hormon. Det pågår nu en intensiv jakt på de exakta mekanismerna för att gå vidare i utveckling av potentiella anabola osteoporosläkemedel.

Strontium

Senast i raden av läkemedel med förmåga att minska risken för fragilitetsfrakturer är strontium, som har förmåga att binda till hydroxiapatit som substitut för kalciumjonen. Nyligen har två välgjorda läkemedelsprövningar visat att strontiumbehandling leder till färre frakturer [16]. Strontium kanske utövar två olika effekter i skelettet; dels en antiresorptiv och dels eventuellt en anabol effekt. Svårigheten med strontiumstudier är att bentätetsmätningarna blir falskt förhöjda. Teorin om en kombi-

rad effekt utgår från data med biokemiska markörer där man dels ser en minskning av resorptionsmarkörerna under behandlingen, vilket signalerar en hämrad osteoklasteffekt, men även en ökad mängd formationsmarkörer.

Kalcium och vitamin D₃

Kalcium och vitamin D₃ har alltid varit en hörnsten inom osteoporosbehandlingen. Under 1990-talet gjordes ett antal randomiserade prövningar som visade på klar frakturprevention med kalcium- och vitamin D-behandling. Tydligast är detta visat hos äldre postmenopausala kvinnor. Det har diskuterats huruvida mekanismen är en sänkning av PTH-nivåerna, och därmed minskad resorption, eller om D-vitamin tillskott leder till bättre muskelstyrka och balans och därmed färre fallolyckor. Emellertid har det under de senaste två åren publicerats ett antal studier som inte lyckats reproducera den förmodade frakturprebyggande effekten vid behandling med kalcium och vitamin D₃. Studierna är förvisso kraftigt kritiserade för sina upplägg och bortfall men det måste idag anses tveklöst att behandla osteoporospatienter med enbart kalcium och vitamin D₃. Viktigt är dock att notera att kalcium och vitamin D alltid bör ges i kombination när man behandlar med andra skelettspecifika farmaka. Detta gäller både bisfosfonater, SERM, PTH och strontium. Den egentliga orsaken till detta är att samtliga läkemedelsstudier som ligger till grund för inregistrering av osteoporosläkemedel är gjorda med extra tillskott av kalcium och vitamin D, det vill säga mot en positiv kalciumbalans och i avsaknad av förmodad vitamin D-brist.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Östen Ljunggren bedriver utöver grundtjänsten konsultverksamhet i egen firma. Uppdraget innefattar föreläsningar, internetutbildning, rådgivning och prövningar för följande företag: AstraZeneca AB, Merck Sharp & Dohme AB, Eli Lilly Sweden AB, Aventis Farma AB, Nycomed AB, Leo, Roche AB, Amgen AB, Novartis AB. Inga aktier eller tillgångar ägs i något av ovanstående företag.*

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden, Ulf Lerner: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Seeman E, Delmas PD. Bone quality – The material and structural basis of bone strength and fragility. *New Engl J Med.* 2006;354:2250-61.
- Karsenty G. The complexities of skeletal biology. *Nature.* 2003;423:318.
- Riggs GL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res.* 2005; 20:177-84.
- Lerner UH. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15:64-81.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423:337-42.
- Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet.* 2003;4:638-49.
- Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J Mol Med.* 2005;83:170-9.
- Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006;367:2010-8.
- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115: 3318-25.
- Lerner UH. Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res.* 2006;85:584-95.
- Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev.* 2002;23:279-302.
- Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science.* 2000;289:1508-14.
- Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:357-401.
- Reginster JY, Devogelaer JP. Raloxifene reduces fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Orthop Rel Res.* 2006;443: 48-54.
- Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev.* 2005;26:688-703.
- O'Donnell S, Cranney A, Wells G, Adachi J, Reginster J. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19:3:CE005326.