

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/03/2020.



**UNESP – Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara**



Cassio Rocha Scardueli

**Utilização sistêmica de estrôncio não radioativo como potencializador da
formação óssea em ratos**

Araraquara

2018



**UNESP – Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara**



Cassio Rocha Scardueli

**Utilização sistêmica de estrôncio não radioativo como potencializador da
formação óssea em ratos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia – Área de Implantodontia, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista para Obtenção do título de Doutor em Odontologia, na Área de Implantodontia

Orientador: Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior

ARARAQUARA

2018

Scardueli, Cassio Rocha

Utilização sistêmica de estrôncio não radioativo como potencializador da formação óssea em ratos / Cassio Rocha Scardueli. – Araraquara: [s.n.], 2018

128 f. ; 30 cm

Tese (Doutorado em Odontologia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior

Co-orientadora: Profa. Dra. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio

1. Estrôncio 2. Osseointegração 3. Remodelação óssea
4. Estrôncio - Toxicidade I. Título

CASSIO ROCHA SCARDUELI

**UTILIZAÇÃO SISTÊMICA DE ESTRÔNCIO NÃO RADIOATIVO COMO
POTENCIALIZADOR DA FORMAÇÃO ÓSSEA EM RATOS**

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor em Odontologia

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior

2º Examinador: Prof. Dr. Roberto Henrique Barbeiro

3º Examinador: Prof. Dr. Rubens Spin Neto

4º Examinador: Prof. Dr. Luis Antonio Pugliessi Lima

5º Examinador: Prof. Dr. Eduardo Hochuli Vieira

Araraquara, 22 de março de 2018.

DADOS CURRICULARES

Cassio Rocha Scardueli

Nascimento 14 de outubro de 1986 – Piraju- SP

Filiação Gilmar Scardueli
Maíza Rocha Scardueli

2007 – 2011 Curso de Graduação em Odontologia – Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr Universidade Estadual Paulista – UNESP

2012 – 2014 Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Área de concentração em Periodontia – Nível Mestrado - Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr Universidade Estadual Paulista – UNESP.

2015 – 2016 Doutorado sanduíche na Universidade de Aarhus- Dinamarca, Departamento de Radiologia.

2014 – 2018 Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Área de concentração em Implantodontia – Nível Doutorado - Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr Universidade Estadual Paulista – UNESP.

Dedico esse trabalho...

À **Deus**, que tornou possível a realização de cada etapa de minha jornada.

Aos meus pais, **Gilmar e Maíza**, exemplos de dedicação, esforço, humildade e amor. Pais estes que abriram mão de suas vontades pela minha prosperidade e realização de meus sonhos.

Aos meus avós, **Átila Ribeiro Rocha** (in memoriam), **José Scarduelli Netto**, e **Zenaide Barreto Scardueli**, exemplos de honestidade, força de vontade e amor.

Ao meu irmão **Érico** e minha cunhada **Tati** pelo companheirismo, confiança depositados, durante toda a trajetória desta etapa.

Aos meus **avós, tios, tias, e primos** que de certa forma dividem momentos passados por mim, e acreditam na minha competência e trabalho.

à toda a família Rocha Scardueli.

Agradeço especialmente

Ao **Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior** e à **Profa. Dra. Rosemary Adriana C. Marcantonio**, meus orientadores, que são ótimos e exemplares professores, sinônimos de dedicação, competência, transmissão de conhecimentos, além de serem pessoas amigas com um coração muito grande. Me acolheram em meus primeiros passos, como cirurgião dentista, permitindo que me tornasse também pesquisador, saciando minhas dúvidas, anseios, para que num futuro possa associar ambas características e tornar um profissional completo.

Ao **Prof. Dr. Rubens Spin Neto** e a **Carol Bizelli**, pela oportunidade que me deram e pela confiança em meu trabalho depositados. Ótimos amigos, companheiros. Tenho orgulho de tê-los próximos a mim, pessoas exemplares que levarei durante toda vida.

Ao meu tio **Rodney Garcia Rocha**, além de tio, um companheiro e amigo. Através de conselhos, idéias, transmissão de experiências e conversas, o que para mim é muito gratificante e um espelho para a vida.

À minha namorada **Isabella**, que além de toda sua ajuda nesta tese, me apoia e dá todo carinho e amor necessário. Exemplo de companheirismo, dedicação e união.

Agradeço...

À **Faculdade de Odontologia de Araraquara**, na pessoa de sua Diretora, Profa. Dra. Elaine Maria Sgavioli Massucato, e do Vice-Diretor, Prof. Dr. Edson Alves de Campos, responsável pela minha formação e pela estrutura oferecida para a realização dessa pesquisa.

Ao **Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Odontologia**, Área de Periodontia, Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli, e a todos os docentes do Curso de Pós-Graduação do Programa de Periodontia, sempre dispostos a ensinar, pela disponibilidade e dedicação ao programa e aos seus alunos.

Aos **diretores** da Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP, onde tive a oportunidade de estar presente em diversas gestões.

À **todos os professores** da Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP, que de certa forma sempre me puderam ajudar por meio da amizade, conversas, e ensinamentos passados durante a graduação podendo-me fazer crescer profissionalmente durante a graduação podendo-me fazer crescer profissionalmente.

Aos **funcionários da Disciplina de Periodontia e do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia** pela paciência, ajuda e confiança depositados.

Aos **funcionários do setor de Pós-graduação**, Cristiano e José Alexandre pela atenção dada aos momentos que precisei.

Aos **funcionários**, em geral, da Faculdade de Odontologia de Araraquara- (FOAr-UNESP).

Aos **amigos especiais, aos colegas da faculdade, da pós-graduação e colegas** fora do ambiente institucional.

“Não basta ensinar ao homem uma especialidade, porque se tornará assim uma máquina utilizável e não uma personalidade. É necessário que adquira um sentimento, senso prático daquilo que vale a pena ser empreendido, daquilo que é belo, do que é moralmente correto”.

Albert Einstein

Scardueli CR. Utilização sistêmica de estrôncio não radioativo como potencializador da formação óssea em ratos [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

RESUMO

O uso de medicamentos a base de estrôncio tem se tornado notável na prevenção e tratamento de enfermidades relacionadas ao tecido ósseo. Essa notabilidade se dá devido a sua ação conjunta em células distintas e envolvidas na neoformação óssea, osteoblastos e osteoclastos. Devido a seus resultados positivos o estrôncio passou a ser utilizado também como coadjuvante de processos de neoformação óssea, principalmente procedimentos cirúrgicos maxilo-faciais. Sendo assim, este estudo teve como objetivos a avaliação de diferentes compostos, e dosagens a base de estrôncio em procedimentos de osseointegração, enxertia óssea. Para tal, os resultados foram distribuídos em 4 artigos para melhor compreensão. No estudo 1, revisão de literatura, foram analisados estudos que utilizaram estrôncio sistêmico como terapia para processos de osseointegração e enxertia óssea em animais. No estudo 2, osseointegração, foram analisadas diferentes dosagens de ranelato de estrôncio (50 e 625mg), e carbonato/cloreto de estrôncio (30 e 365 mg), administrados sistemicamente, durante o processo de osseointegração. Semelhantemente, o estudo 3 analisou a influência dos mesmos compostos a base de estrôncio em defeitos críticos ósseos em calvarias. E por ultimo, no estudo 4, uma análise relacionada a toxicidade do suplemento foi realizada nas dosagens que obtiveram melhores resultados. Como resultados, os estudos 2 e 3 apresentaram resultados semelhantes e positivos para os suplementos a base de estrôncio nas maiores concentrações (ranelato de estrôncio 625 mg e carbonato/cloreto estrôncio 365mg). Diante dessas posologias, o estudo 4 mostrou a ausência de efeitos danosos para os órgãos envolvidos no metabolismo ósseo. Devido a esses resultados, podemos crer que o estrôncio exerce atividades positivas sobre o tecido ósseo, e novos estudos associando a uma terapia local poderiam indicá-lo como suplementos clínicos.

Palavras-Chave: Estrôncio. Osseointegração. Remodelação óssea. Estrôncio-toxicidade.

Scardueli CR. Use of systemic strontium non-radioactive as potentiator of bone formation in rats. [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

ABSTRACT

The use of strontium medications has become notable in prevention and treatment of bone tissue related diseases. This notability is related to double action in distinct cells involved in bone neoformation, osteoblasts and osteoclasts. Due to its positive results, strontium has also been used as a coadjuvant of bone neoformation processes, mainly maxillofacial surgical procedures. Thus, this study had as objectives the evaluation of different compounds, and dosages based on strontium in procedures of osseointegration and bone grafting. For this, the results were distributed in 4 studies for better understanding. In study 1, literature review, we analyzed studies that used systemic strontium as a therapy for osseointegration processes and bone grafting in animals. In study 2, osseointegration, different dosages of strontium ranelate (50 and 625mg), and strontium carbonate/strontium chloride (30 and 365mg), systemically administered during the osseointegration process, were analyzed. Similarly, study 3 analyzed the influence of the same strontium-based compounds on critical bone defects in calvarias. Finally, in study 4, an analysis related to toxicity of the supplement was performed at the dosages that obtained the best results.

As results, studies 2 and 3 presented similar and positive results for the strontium-based supplements at the highest concentrations (strontium ranelate 625 mg and strontium carbonate / 365 mg strontium). Considering these dosages, study 4 showed the absence of harmful effects for the organs involved in bone metabolism. Because of these results, we may believe that strontium exerts positive activities on bone tissue, and further studies associating it with local therapy could indicate it as clinical supplements.

Keywords: Strontium. Osseointegration. Bone remodeling. Toxicity.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Estrôncio Não Radiativo (Sr²⁺).....	11
1.2 Mecanismos de Ação.....	12
1.3 Tratamentos de Patologias Sistêmicas a Base de Estrôncio.....	14
1.4 Cloreto de Estrôncio e Carbonato Estrôncio (Novas Formulações).....	15
1.5 Suplementos a Base de Estrôncio para Formação Óssea.....	16
2 PROPOSIÇÃO.....	17
2.1 Proposição Geral.....	17
2.2 Objetivos Específicos.....	17
3 PUBLICAÇÕES.....	18
3.1 Publicação 1.....	18
3.2 Publicação 2.....	38
3.3 Publicação 3.....	58
3.4 Publicação 4.....	75
4 DISCUSSÃO.....	94
5 CONCLUSÃO.....	98
REFERÊNCIAS.....	99
APÊNDICE A – METODOLOGIA DETALHADA DA PUBLICAÇÃO 2.....	103
APÊNDICE B – METODOLOGIA DETALHADA DA PUBLICAÇÃO 3.....	111
APÊNDICE C – METODOLOGIA DETALHADA DA PUBLICAÇÃO 4.....	118
ANEXO A - COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAL.....	125
ANEXO B - COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAL.....	126
ANEXO C - SUBMISSÃO DA PUBLICAÇÃO 1.....	127
ANEXO D - SUBMISSÃO DA PUBLICAÇÃO 4.....	128

1 INTRODUÇÃO

Diferentes estratégias têm sido rotineiramente utilizadas com o intuito de acelerar ou melhorar a formação óssea. Sendo assim, inúmeros tratamentos de ordem sistêmica^{1,2} ou local^{3,4} têm sido pesquisados e/ou propostos para favorecer a neoformação óssea, como a administração ou incorporação de substâncias e/ou medicamentos.

Notavelmente, a quantidade dessas substâncias empregadas é bem expressiva. Com atuações diretas sobre células formadoras de osso, osteoblastos, ou sobre células reabsortivas, osteoclastos. As substâncias que agem em osteoblastos atuam de modo a estimular sua replicação ou aumentar sua atividade, estimulando uma maior produção óssea¹. Distintivamente à essas substâncias estariam as atuantes em osteoclastos, que agem negativamente, inibindo ou induzindo a morte celular. Com a inativação ou morte dessas células haveria uma sobreposição da formação óssea frente a reabsorção, agindo também de modo a favor da formação óssea¹ (indiretamente).

Em sua grande maioria tais substâncias são indicadas para tratamento sistêmico de patologias ou enfermidades relacionadas à manutenção ou formação de tecido ósseo. No entanto, nem todas substâncias quando administradas sistemicamente ou localmente apresentam bons resultados no âmbito odontológico, seja por uma baixa atividade^{5,6} ou efeitos adversos^{7,8} que vêm a impossibilitar o uso coadjuvante a favor de uma maior ou mais rápida formação óssea, como ocorre nos procedimentos de enxertos ósseos e instalação de implantes osseointegrados.

Em virtude dessas dificuldades e contraindicações, a busca por novas substâncias representa uma alternativa para uma melhor condição ósseo tecidual, tal qual o uso de suplementos a base de estrôncio.

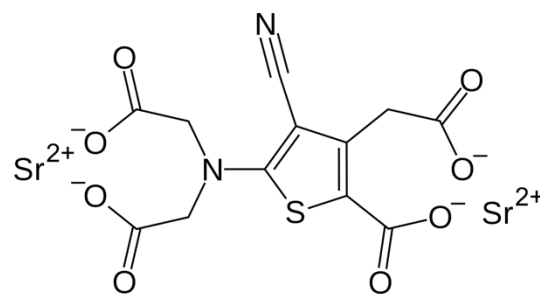
1.1 Estrôncio Não Radiativo (Sr²⁺)

O estrôncio é um elemento químico não radiativo pertencente ao grupo dos metais alcalinos-terrosos, localizado abaixo do cálcio na tabela periódica, e possui muitas semelhanças com o mesmo, como absorção, eliminação, e afinidade pelos tecidos duros. Devido ao seu mimetismo estrutural ao cálcio, o organismo assimila e incorpora o estrôncio para os tecidos ósseos e dentes⁹. Sua absorção máxima se dá em torno de 3-5 horas após sua ingestão, podendo ser reduzido pela influência da

ingestão de alimentos (cálcio, magnésio e alumínio), atingindo seu estado de equilíbrio 2 semanas após o início do tratamento. A permanência do estrôncio no organismo (meia-vida) é em torno de 60 horas e sua excreção é feita pela via renal e trato gastrointestinal. A curto prazo o estrôncio se deposita sobre cristais de hidroxiapatita e a longo prazo permutam com o cálcio, mantendo-se ligados com o tecido ósseo.

Dentre os compostos que contém estrôncio está o ranelato de estrôncio (Figura 1), que diferentemente das substâncias inicialmente citadas, possui o potencial de agir de forma conjunta nos mecanismos de formação quanto de reabsorção óssea, tendo um duplo efeito no metabolismo ósseo, resultando em um desequilíbrio ósseo a favor da neoformação óssea¹⁰.

Figura 1 - Molécula Ranelato de Estrôncio



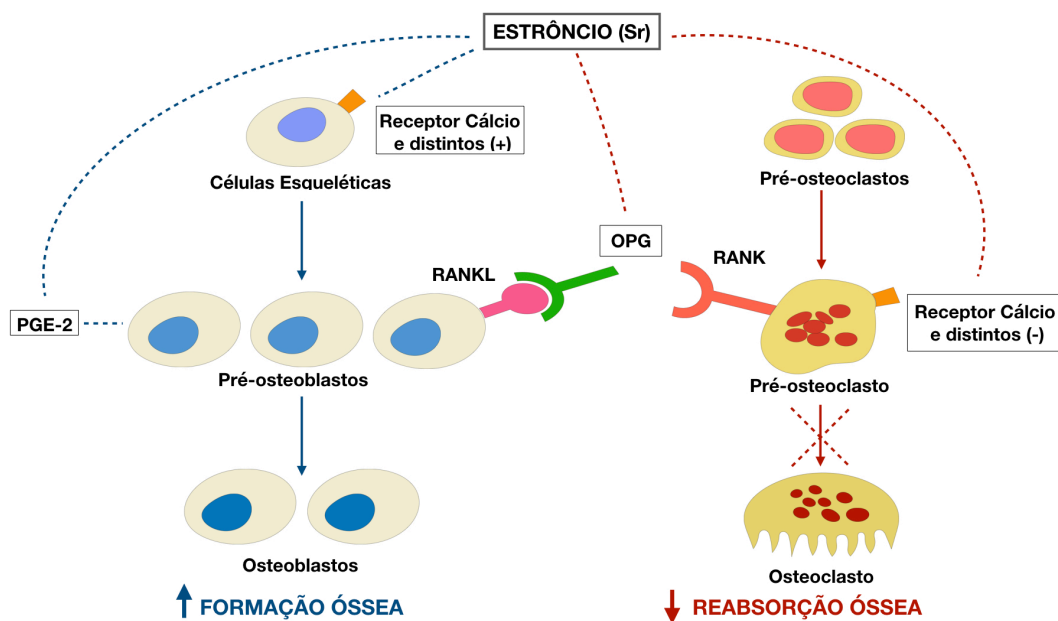
Fonte: Elaboração própria.

1.2 Mecanismos de Ação

Apesar dos mecanismos ainda não estarem totalmente elucidados, estudos recentes mostraram avanço na descoberta das ações do estrôncio. O estrôncio tanto quanto o cálcio pode ativar o receptor sensível ao cálcio (CaR), presente em células não esqueléticas e esqueléticas, induzindo a apoptose de osteoclastos ou aumentar a replicação de osteoblastos¹¹. Em outros receptores distintos ao cálcio o estrôncio também pode agir, resultando em moléculas sinalizadoras que poderiam mediar o aumento no recrutamento, diferenciação e sobrevivência de pré-osteoblastos¹². Outros mecanismos também podem estar envolvidos no efeito do estrôncio na formação óssea, como mostrado por Marie¹³, onde o ranelato de estrôncio aumentou a produção de prostaglandinas E2 (PGE2) e conseqüentemente a diferenciação de células da medula (pré-osteoblastos) em osteoblastos¹³.

Já outros estudos mostraram que o estrôncio pode agir sobre o metabolismo ósseo através da regulação do fator do núcleo Kappa B (RANK) expresso em pré-osteoclastos e osteoclastos através dos ligantes RANKL (membro do fator de necrose tumoral TNF) ou da osteoprotegerina (OPG), proteína solúvel produzida por osteoblastos e seus precursores. Quando da presença da ligação RANK/RANKL ocorre a ativação de vias de sinalização que promovem a formação, diferenciação e aumento da sobrevivência dos osteoclastos¹⁴. No entanto a ligação RANK/OPG atua como um receptor antagonista ao RANKL, impedindo a osteoclastogênese. Assim, o estrôncio teria capacidade de modular o eixo RANKL/OPG, regulando negativamente RANKL e estimulando OPG em células osteoblásticas¹³ (Figura 2).

Figura 2 - Principais mecanismos de ação do estrôncio



Fonte: Elaboração própria.

1.3 Tratamentos de Patologias Sistêmicas a Base de Estrôncio

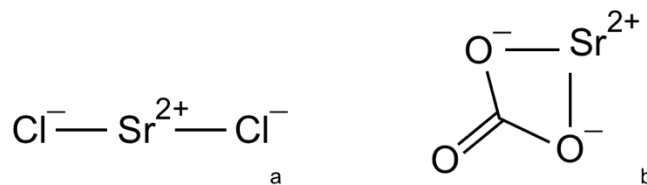
Diferentes estudos puderam comprovar a atuação do medicamento ranelato de estrôncio em tratamentos sistêmicos de patologias por meio de diversos programas de acompanhamento.

Dois programas para tratamento de osteoporose em diferentes regiões do esqueleto foram realizados, sendo denominados SOTI10¹⁵ (Intervenção Terapêutica de Osteoporose Espinhal) e TROPOS¹⁶ (Tratamento de Osteoporose Periférica). Esses estudos foram randomizados, duplo-cegos, com grupo controle e associado a um público alvo que eram mulheres. Em ambos os programas houve uma redução significativa das fraturas associadas a osteoporose. Em consequência da aplicabilidade destes estudos somente em mulheres, um novo estudo também foi realizado para avaliar a influência do estrôncio frente a homens osteoporóticos (MALEO)¹⁷. Os resultados se apresentaram similares aos encontrados em mulheres com osteoporose (SOTI e TROPOS), suportando a idéia da sua ação ser independente do sexo. Sendo assim, o estrôncio também passou a ser uma alternativa para tratamento de outras patologias ósseo-reabsortivas como a osteoartrite (doença degenerativa crônica dos ossos), denominado programa de acompanhamento SEKOIA¹⁸. Mais uma vez houve um aumento significativo da estrutura e menor degradação óssea, quando o estrôncio foi administrado via oral. A partir desses estudos, o estrôncio pode ser comprovado e sugerido, trazendo benefícios a diferentes classes de pacientes. Sendo assim o uso do ranelato de estrôncio é um medicamento comprovado e muito usado atualmente para tratamento de diversas enfermidades, fornecendo benefícios clínicos em várias populações de pacientes especiais¹⁵. Portanto, devido a sua efetividade, surgem novos suplementos a base de estrôncio para atuar na prevenção, tratamento de patologias ósseas e em benefício de procedimentos cirúrgicos.

1.4 Cloreto De Estrôncio e Carbonato Estrôncio (Novas Formulações)

Na apresentação de uma nova substância, o cloreto de estrôncio (Cl_2Sr) seria composto por cloro e estrôncio (figura 3a), e poderia vir a substituir o ranelato de estrôncio, atuando como um suplemento alimentar. Porém, sua utilização se torna mais dificultada por se tratar de um sal ácido solúvel (sal resultante da neutralização parcial de um ácido) podendo ser compensado pela adição de uma outra molécula, carbonato de estrôncio (SrCO_3 -figura 3b), um sal básico pouco solúvel, mantendo o pH equilibrado e conseqüentemente favorecendo a absorção do estrôncio.

Figura 3 - Molécula Cloreto Estrôncio (a) e Carbonato de Estrôncio (b)



Fonte: Elaboração própria.

Em virtude da ação do estrôncio, não só o tratamento de patologias pode ser beneficiado, como também outras terapias que dependam da neoformação óssea em qualidade e quantidade, em detrimento de eventos de reabsorção óssea. No caso dos procedimentos de instalação de implantes de titânio e fechamento de defeitos críticos, aonde se busca um processo de neoformação óssea mais rápida e eficiente^{1,19}, sendo um fator importante para a atividade clínica, permitindo reabilitações em menor tempo²⁰. Dessa forma, qualquer fármaco que possa agir a favor da formação óssea em detrimento da reabsorção pode auxiliar no alcance de maiores taxas de sucesso em Implantodontia.

1.5 Suplementos a Base de Estrôncio para Formação Óssea

Levando em consideração as desvantagens das substâncias ou medicamentos usados atualmente, que não trazem vantagens com seu uso adjunto a tratamentos reabilitadores, o potencial dos medicamentos a base de estrôncio vem demonstrando ser efetivo na prevenção e tratamento de patologias, e seu uso adjunto a procedimentos cirúrgicos maxilo-faciais e a também pela pobre literatura a respeito da remodelação óssea em enxertos, achamos pertinente avaliar a utilização do estrôncio associado a implantes e defeitos ósseos.

5 CONCLUSÃO

Estes estudos mostraram que doses ideais de estrôncio podem vir a melhorar o reparo tecidual ósseo ao redor de implantes osseointegráveis e defeitos críticos ósseos, sem danos teciduais em órgãos envolvidos na metabolização e excreção. Novos estudos podem comprovar a indicação do estrôncio em diferentes formas e outras finalidades.

REFERÊNCIAS*

1. Apostu D, Lucaciu O, Lucaciu GDO, Crisan B, Crisan L, Baciut M, et al. Systemic drugs that influence titanium implant osseointegration. *Drug Metab Rev.* 2017;49(1):92–104.
2. Dikicier E, Karaçaylı Ü, Dikicier S, Günaydin Y. Effect of systemic administered zoledronic acid on osseointegration of a titanium implant in ovariectomized rats. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2014;42(7):1106–11.
3. Kellesarian S V., Abduljabbar T, Vohra F, Malignaggi VR, Malmstrom H, Romanos GE, et al. Role of local alendronate delivery on the osseointegration of implants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(7):912–21.
4. Song W, Seta J, Chen L, Bergum C, Zhou Z, Kanneganti P, et al. Doxycycline-loaded coaxial nanofiber coating of titanium implants enhances osseointegration and inhibits *Staphylococcus aureus* infection. *Biomed Mater.* 2017;12(4):045008. doi: 10.1088/1748-605X/aa6a26.
5. Altundag O, Altundag K, Selim Silay Y, Gunduz M, Demircan K, Gullu I. Calcium and vitamin D supplementation during bisphosphonate administration may increase osteoclastic activity in patients with bone metastasis. *Med Hypotheses.* 2004;63(6):1010–3.
6. Kim H-C, Song J-M, Kim C-J, Yoon S-Y, Kim I-R, Park B-S, et al. Combined effect of bisphosphonate and recombinant human bone morphogenetic protein 2 on bone healing of rat calvarial defects. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2015;37(1):16. doi: 10.1186/s40902-015-0015-3.
7. Yarom N, Goss A, Lazarovici TS, Elad S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Am Dent Assoc.* 2016;147(10):776–7.
8. Vestergaard P. Occurrence of Gastrointestinal Cancer in Users of Bisphosphonates and Other Antiresorptive Drugs Against Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2011;89(6):434–41.
9. Blake GM, Fogelman I. Strontium ranelate: a novel treatment for postmenopausal osteoporosis: a review of safety and efficacy. *Clin Interv Aging.* 2006;1(4):367–75.
10. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20(10):1663–73.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

11. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol.* 2007;74(3):438–47.
12. Fromigué O, Haÿ E, Barbara A, Petrel C, Traiffort E, Ruat M, et al. Calcium sensing receptor-dependent and receptor-independent activation of osteoblast replication and survival by strontium ranelate. *J Cell Mol Med.* 2009;13(8 B):2189–99.
13. Marie PJ. Strontium ranelate: New insights into its dual mode of action. *Bone.* 2007;40(5):S5–8.
14. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 1999;20(3):345–57.
15. Deeks ED, Dhillon S. Spotlight on strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Drugs and Aging.* 2010;27(9):771–3.
16. Reginster J-Y, Deroisy R, Neuprez A, Hiligsmann M, Zegels B, Bruyere O. Strontium ranelate: new data on fracture prevention and mechanisms of action. *Curr Osteoporos Rep.* 2009 Sep;7(3):96–102.
17. Kaufman J-M, Audran M, Bianchi G, Braga V, Diaz-Curiel M, Francis RM, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):592–601.
18. Reginster J-Y, Beaudart C, Neuprez A, Bruyère O. Strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: new insights and emerging clinical evidence. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5(5):268–76.
19. Li Y, Feng G, Gao Y, Luo E, Liu X, Hu J. Strontium ranelate treatment enhances hydroxyapatite-coated titanium screws fixation in osteoporotic rats. *J Orthop Res.* 2010;28(5):578–82.
20. Maïmoun L, Brennan TC, Badoud I, Dubois-Ferriere V, Rizzoli R, Ammann P. Strontium ranelate improves implant osseointegration. *Bone.* 2010;46(5):1436–41.
21. Li Y, Li X, Song G, Chen K, Yin G, Hu J. Effects of strontium ranelate on osseointegration of titanium implant in osteoporotic rats. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(9):1038–44.
22. Chen B, Li Y, Yang X, Xu H, Xie D. Zoledronic acid enhances bone-implant osseointegration more than alendronate and strontium ranelate in ovariectomized rats. *Osteoporos Int.* 2013;24(7):2115–21.
23. Linderbäck P, Agholme F, Wermelin K, Närhi T, Tengvall P, Aspenberg P. Weak effect of strontium on early implant fixation in rat tibia. *Bone.* 2012;50(1):350–6.

24. Morohashi T, Sano T, Yamada S. Effects of Strontium on Calcium Metabolism in Rats. I. A Distinction between the Pharmacological and Toxic Doses. *Jpn J Pharmacol.* 1994;64(3):155–62.
25. Storey E. Intermittent bone changes and multiple cartilage defects in chronic strontium rickets in rats. *J Bone Joint Surg Br.* 1962;44B:194–208.
26. Grynepas MD, Hamilton E, Cheung R, Tsouderos Y, Deloffre P, Hott M, et al. Strontium increases vertebral bone volume in rats at a low dose that does not induce detectable mineralization defect. *Bone.* 1996;18(3):253–9.
27. Grynepas MD, Marie PJ. Effects of low doses of strontium on bone quality and quantity in rats. *Bone.* 1990;11(5):313–9.
28. Buehler J, Chappuis P, Saffar JL, Tsouderos Y, Vignery A. Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone.* 2001;29(2):176–9.
29. Marie PJ, Garba MT, Hott M, Miravet L. Effect of low doses of stable strontium on bone metabolism in rats. *Min Electrolyte Metab.* 1985;11(1):5–13.
30. Lavet C, Mabillean G, Chappard D, Rizzoli R, Ammann P. Strontium ranelate stimulates trabecular bone formation in a rat tibial bone defect healing process. *Osteoporos Int.* 2017;28(12):3475–87.
31. Zacchetti G, Dayer R, Rizzoli R, Ammann P. Systemic Treatment with Strontium Ranelate Accelerates the Filling of a Bone Defect and Improves the Material Level Properties of the Healing Bone. *Biomed Res Int.* 2014;2014:549785. doi: 10.1155/2014/549785.
32. Komrakova M, Weidemann A, Dullin C, Ebert J, Tezval M, Stuermer KM, et al. The Impact of Strontium Ranelate on Metaphyseal Bone Healing in Ovariectomized Rats. *Calcif Tissue Int.* 2015;97(4):391–401.
33. Mori DM, Baviera AM, de Oliveira Ramalho LT, Vendramini RC, Brunetti IL, Pepato MT. Temporal response pattern of biochemical analytes in experimental diabetes. *Biotechnol Appl Biochem.* 2003;38(2):183–91.
34. Gade TP, Motley MW, Beattie BJ, Bhakta R, Boskey AL, Koutcher JA, et al. Imaging of alkaline phosphatase activity in bone tissue. *PLoS One.* 2011;6(7):e22608. doi: 10.1371/journal.pone.0022608.
35. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20(10):1663–73.
36. Bain SD, Jerome C, Shen V, Dupin-Roger I, Ammann P. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants. *Osteoporos Int.* 2009;20(8):1417–28.

37. Silva GAB, Bertassoli BM, Sousa CA, Albergaria JD, de Paula RS, Jorge EC. Effects of strontium ranelate treatment on osteoblasts cultivated onto scaffolds of trabeculae bovine bone. *J Bone Miner Metab.* 2018;36(1):73–86.
38. Wei L, Ke J, Prasadam I, Miron RJ, Lin S, Xiao Y, et al. A comparative study of Sr-incorporated mesoporous bioactive glass scaffolds for regeneration of osteopenic bone defects. *Osteoporos Int.* 2014;25(8):2089–96.
39. Querido W, Farina M, Anselme K. Strontium ranelate improves the interaction of osteoblastic cells with titanium substrates: Increase in cell proliferation, differentiation and matrix mineralization. *Biomatter.* 2015;5:e1027847. doi: 10.1080/21592535.2015.1027847.
40. Tian A, Zhai J, Peng Y, Zhang L, Teng M, Liao J, et al. Osteoblast Response to Titanium Surfaces Coated with Strontium Ranelate–Loaded Chitosan Film. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(6):1446–53.
41. Wu C, Zhou Y, Lin C, Chang J, Xiao Y. Strontium-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with improved. *Acta Biomater.* 2012;8(10):3805–15.
42. Römer P, Desaga B, Proff P, Faltermeier A, Reicheneder C. Strontium promotes cell proliferation and suppresses IL-6 expression in human PDL cells. *Ann Anat.* 2012;194(2):208–11.