

El Residente

## REVISIÓN - OPINIÓN

# El sistema RANK/RANKL/OPG y sus implicaciones clínicas en la osteoporosis

Yussef Esparza-Guerrero,\* Cesar Arturo Nava-Valdivia,\*\* Ana Miriam Saldaña-Cruz,\*<sup>+</sup>  
 José Clemente Vásquez-Jiménez,<sup>+</sup> Karla Paulina Farias-Cuevas,\* Alejandra Enriquez-Luna,<sup>++</sup>  
 Jorge Ivan Gamez-Nava,<sup>\*\*,\*\*</sup> Laura Gonzalez-Lopez,<sup>+++</sup> Esther Guadalupe Corona-Sánchez<sup>§</sup>

**RESUMEN.** El hueso es un tejido conectivo con alta actividad metabólica. Se encuentra bajo un proceso constante de renovación debido a la participación de las células que lo conforman, osteoblastos, osteoclastos y osteocitos, que se encargan del mantenimiento de la masa ósea por procesos de formación/resorción. Diversos factores influyen en la regulación o desequilibrio del ciclo de remodelado, entre los que destaca el sistema intercelular proteico RANK/RANKL/OPG, encargado de la activación y diferenciación de células óseas. Una desregulación en alguno de sus componentes puede generar una disminución en la masa ósea, lo que puede llevar a desarrollar osteoporosis. En México, durante 2010, la prevalencia de osteoporosis fue del 8% en mujeres mayores de 40 años, y se estima que para 2020, la cifra podría aumentar hasta un 42%, lo que representa un incremento en el riesgo de fracturas. Existen diversos tratamientos para el manejo de esta patología, por lo que en esta revisión se aborda la implicación de los componentes del sistema RANK/RANKL/OPG y su utilidad como dianas farmacológicas para el tratamiento de la osteoporosis.

**Palabras clave:** Densidad mineral ósea, sistema RANK/RANKL/OPG, osteoporosis.

**ABSTRACT.** *Bone is a connective tissue with high metabolic activity. It is under a constant process of renewal due to the participation of cells that comprise it, osteoblasts, osteoclasts and osteocytes, which are responsible for maintaining bone mass formation processes/resorption. Several factors influence the regulation or remodeling cycle imbalance, among which the intercellular RANK/RANKL/OPG protein system, responsible for the activation and differentiation of bone cells. Deregulation in some of its components may result in a decrease in bone mass and the development of osteoporosis. In Mexico, in 2010 the prevalence of osteoporosis was 8% in women over 40 years and is estimated that by 2020 the figure increased to 42%, which represents an increased risk of fractures. There are several treatments for the management of this condition, in this review the involvement of the components of the RANK/RANKL/OPG system and its utility as drug targets for the treatment of osteoporosis is addressed.*

**Key words:** Bone mineral density, RANK/RANKL/OPG system, osteoporosis.

\* Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud, Secretaría de Salud, México.

\*\* Programa de Doctorado en Farmacología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

\*\*\* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>+</sup> Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Colima.

<sup>++</sup> Carrera de MCP 9.<sup>º</sup> y 10.<sup>º</sup> ciclo, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

<sup>+++</sup> Departamento de Medicina Interna-Reumatología, Hospital General Regional No. 110, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

<sup>§</sup> Departamento de Fisiología e Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético (IIRSME), Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:

Dra. en C. Esther Guadalupe Corona-Sánchez

Calle Sierra Mojada No. 950, Edificio P, planta baja, Independencia Oriente, CP. 44340, Guadalajara, Jalisco. Tel.: (0133) 10 58 53 09  
 E-mail: esthercs\_p@yahoo.com.mx

**Conflicto de intereses:**

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 9 de septiembre de 2016. Aceptado con modificaciones: 31 de octubre de 2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medicgraphic.com/elresidente](http://www.medicgraphic.com/elresidente)

## INTRODUCCIÓN

El hueso es un tejido dinámico de gran importancia dentro del cuerpo humano. Se encarga de dar soporte mecánico y protección a órganos internos, así como de ser un eje para la locomoción y regular la homeostasis de distintos iones, siendo los más importantes el calcio y el fósforo.<sup>1</sup>

Histológicamente, podemos diferenciar en el hueso dos regiones: una capa externa o cortical, la cual está encargada de proveer la estabilidad al sistema esquelético, y una segunda capa, formada por una malla de hueso trabecular, que se encarga de amortiguar y soportar la mayor parte del peso corporal, además de albergar la médula ósea. Es uno de los tejidos con mayor actividad metabólica, alrededor del 70% de la misma se lleva a cabo en el hueso trabecular, y un 30% en el hueso cortical.<sup>1</sup>

El hueso se compone por cristales de hidroxiapatita en un 60%, fibras de colágeno en un 30%, y agua en un 10%.<sup>1</sup> Además, se encuentra conformado por células especializadas que se encargan de su constante renovación, manteniendo, por tanto, la correcta homeostasis del tejido óseo. Dichas células son el osteocito, osteoblasto y osteoclasto.<sup>1,2</sup>

## REMODELADO ÓSEO

El remodelado óseo es el proceso continuo por el cual se mantiene la integridad de dicho tejido. Su concepto central es la constante renovación de hueso, es decir, involucra la destrucción del hueso «viejo» y la formación posterior de nueva trama ósea.<sup>1-3</sup> Dicho proceso se ve organizado por la unidad básica multicelular, constituida por las tres células principales:<sup>3</sup>

- Osteoblastos: derivados de las células madre mesenquimales. Tienen como característica principal expresar proteínas constitutivas como fosfatasa alcalina y colágeno de tipo I, lo que les confiere la propiedad de sintetizar la matriz ósea.<sup>3</sup> También se encargan de la producción de moléculas reguladoras, como la osteocalcina, osteopontina y osteonectina;

además de ligando del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL) y osteoprotegerina (OPG).<sup>3,4</sup>

- Osteoclastos: son células altamente especializadas derivadas de los preosteoclastos y miembros del sistema mononuclear fagocítico. Se encargan de la resorción, es decir, de la destrucción de tejido «viejo» o dañado para su posterior reemplazo por matriz ósea nueva que, subsecuentemente, será mineralizada.<sup>3,5,6</sup> Dicha función la realizan a través de la acidificación y proteólisis de los componentes de la matriz. Para realizar esta función, forman una zona de sellado, expresando moléculas de adhesión para fijarse a las estructuras de la matriz ósea por medio de podosomas, prolongaciones de su propia membrana celular formados por reorganización de su citoesqueleto, que además proveen movilidad a través de la matriz. De manera local, la degradación se genera por mecanismos de acidificación y secreción de enzimas líticas.<sup>6</sup>
- Osteocito: algunas bibliografías no reconocen al osteocito como parte de la unidad básica multicelular; sin embargo, es importante su mención debido a la relevancia que está tomando su influencia en la regulación del remodelado óseo.<sup>7,8</sup> El osteocito es la célula estructural del hueso, deriva de la diferenciación y mineralización de los osteoblastos; a pesar de ello, no posee la capacidad de secretar matriz ósea, pero sí presenta propiedades mecanosensoras, además de expresar el receptor del factor nuclear κB en su membrana, regulando la maduración de los osteoclastos.<sup>2,7,8</sup>

## MASA MINERAL ÓSEA

La masa mineral ósea se ve regulada por el equilibrio entre la destrucción de hueso mediada por los osteoclastos y la formación de hueso nuevo por los osteoblastos.<sup>3</sup> Sin embargo, este equilibrio se ve, a su vez, mediado por múltiples factores. Esto nos permite diferenciar entre dos tipos de remodelado:<sup>3</sup>

El remodelado dirigido involucra principalmente factores mecánicos. Durante mucho tiempo, se relacionó la densidad mineral ósea con el grado de actividad física, en una regulación positiva. Este mecanismo se explica por la presencia de microtraumatismos acompañados de muerte celular de osteocitos, lo cual estimula la diferenciación de osteoclastos por liberación de factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF) y RANKL, promoviendo consecuentemente la resorción de la matriz ósea dañada y reemplazándola por hueso nuevo.<sup>2,3,7,8</sup>

En el remodelado no dirigido intervienen factores que no se relacionan con la actividad; entre ellos destacan los factores hormonales:<sup>3,8-11</sup>

- Parathormona (PTH): secretada por las glándulas homónimas, media la diferenciación de osteoclastos, dando lugar a la expresión del RANKL y la inhibición de la osteoprotegerina, lo que tiene como resultado un aumento en la resorción. Además, influye indirectamente en el hueso promoviendo la absorción de calcio y la conversión de vitamina D.<sup>9</sup>
- Hormona del crecimiento: participa de manera crucial durante la infancia y adolescencia; se considera un regulador positivo del remodelado óseo, pues facilita el aumento de masa mineral ósea.<sup>10</sup>
- Calcitonina: producida por células C de la tiroide, tiene acción contraria a la PTH; su acción es a favor de la formación e inhibición de la resorción. Se genera mediante desintegración de la estructura filamentosa que forma la zona de resorción.<sup>5</sup>
- Otras hormonas influyen en menor medida, pero de manera importante en el remodelado óseo; los esteroides sexuales promueven un aumento en la síntesis de trama ósea e inhibición de la resorción mediadas por la supresión de RANKL y el incremento en la producción de OPG.<sup>3,11</sup> Otras hormonas involucradas en la absorción de calcio en hueso son la tiroxina y las vitaminas D.<sup>3</sup>

## SISTEMA RANK/RANKL/OPG: REGULADOR DE REMODELADO ÓSEO

La función del sistema RANK/RANKL/OPG es la interacción entre los miembros de la unidad básica multicelular; induce la diferenciación y activación de osteoclastos u osteoblastos, equilibrando el ciclo de remodelado entre la formación o resorción.<sup>12</sup>

El receptor activador de factor nuclear κB (RANK) es una proteína transmembrana clasificada como un receptor homotrimérico de tipo I, conformado por 616 aminoácidos.<sup>13</sup> Es miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF).<sup>2</sup> Se expresa en la membrana de los osteoclastos; también está presente en la superficie de linfocitos B y T, fibroblastos y células dendríticas.<sup>13</sup>

El ligando del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL) es una proteína transmembrana expresada por osteoblastos y células mesenquimales, es homotrimérica, compuesta de 317 aminoácidos.<sup>13</sup> Al igual que el receptor, pertenece a la superfamilia del TNF.

La osteoprotegerina (OPG), conocida como factor inhibidor de la diferenciación de osteoclastos, es una proteína homodímera de 401 aminoácidos secretada por los osteoblastos y células estromales de la médula ósea.

La unión del RANKL a su receptor (RANK) promueve la activación de la vía de señalización intracelular NF-κB y, como resultado, genera la diferenciación de los preosteoclastos en osteoclastos maduros, facilitando la resorción de hueso.<sup>2,3,7,8,12,13</sup>

La OPG presenta una alta actividad protectora de tejido óseo debido a su función de «receptor señuelo» de RANKL, evitando la unión RANK/RANKL e inhibiendo la diferenciación de preosteoclastos a osteoclastos maduros (*Figura 1*).<sup>2,3,6,13</sup>

## IMPLICACIÓN CLÍNICA DEL SISTEMA RANK/RANKL/OPG

El sistema RANK/RANKL/OPG funciona como regulador de la proporción formación/resorción

ósea.<sup>3,13</sup> Un desbalance en la expresión o función de algún componente de este sistema puede inducir la desregulación del ciclo de remodelado y generar modificaciones en la densidad mineral ósea (DMO), como lo es la osteoporosis.<sup>13-21</sup>

## OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad crónica esquelética que se caracteriza por la disminución de la masa ósea y daño en la microarquitectura de progresión gradual y subclínica hasta la aparición de fracturas.<sup>4,14</sup>

Se considera una de las enfermedades más comunes en la población mundial en mujeres postmenopáusicas y adultos mayores de 50 años. En un reporte realizado en México en 2010, se describió una prevalencia de osteoporosis del 8% en personas mayores de 40 años.<sup>15</sup> Considerando la transición que existe en la edad de la media poblacional, se espera que esta cifra tienda a aumentar en los próximos años. Se estima que para 2020 incremente hasta un 42% la cifra de baja densidad ósea en la población mexicana.<sup>15</sup>

## FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE OSTEOPOROSIS

Debido a que la osteoporosis es una enfermedad de etiología multifactorial, su desarrollo no puede atribuirse a un solo agente causal. Uno

de los factores relacionados es la edad, como sucede en la menopausia, debido a las modificaciones hormonales de las que se ve acompañada.<sup>14</sup>

El uso de medicamentos también predispone el desarrollo de osteoporosis, en particular, el empleo de glucocorticoides por períodos prolongados, que acelera el proceso resortivo de hueso mediado por la inhibición de la osteoblastogénesis y la inducción de apoptosis de osteoblastos.<sup>16,22-28</sup>

Otros factores importantes a considerar son los relacionados con el estilo de vida, tales como el consumo de alcohol, tabaquismo y sedentarismo; dichos factores se vinculan con una menor masa mineral ósea. La insuficiencia de vitamina D o de calcio limita el sustrato para que se pueda realizar el correcto depósito de matriz celular.<sup>14</sup>

La sobreexpresión de algún componente del sistema induce una desregulación de la formación ósea. Altos niveles séricos de RANKL han sido asociados con una disminución acelerada de la DMO, mientras que la OPG parece tener una función protectora de hueso, ya que altos niveles séricos se relacionan con un aumento significativo en la masa ósea.<sup>27</sup>

Los trastornos genéticos generan también un incremento en el riesgo de desarrollar osteoporosis.<sup>14</sup> En estudios realizados en diferentes poblaciones, se han establecido vínculos entre polimorfismos en los genes que codifican las proteínas del sistema RANK/RANKL/OPG y la densidad mineral ósea. Cambios en la configuración del gen de OPG se han asociado con un descenso en la masa ósea en mujeres postmenopáusicas.<sup>4,12,17</sup> Además, se han relacionado con el desarrollo de osteoporosis y presencia de fracturas.<sup>19,20</sup>

## DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS POR ABSORCIOMETRÍA DE RAYOS X DE DOBLE ENERGÍA (DXA)

El diagnóstico de osteoporosis se establece por mediciones de la densidad mineral ósea, siendo el «estándar de oro» el método DXA. La medición se realiza en regiones corporales estratégicas como columna, cadera y antebrazo. La

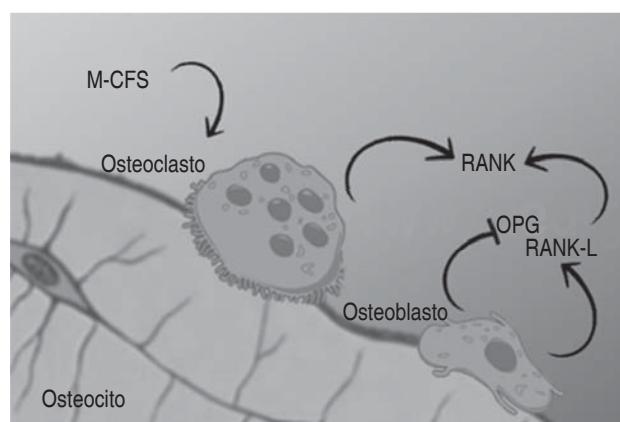


Figura 1. Sistema RANK/RANKL/OPG.

cuantificación de la densidad es expresada en g/cm<sup>2</sup>, y con base en esto, se realizan dos referencias en las cuales se compara la densidad del paciente. El T-score compara la densidad mineral cuantificada respecto al máximo nivel que se obtiene durante la vida, y el Z-score compara la densidad ósea del individuo respecto a grupos de su misma edad y género. Se establece el diagnóstico de osteoporosis con valores por debajo de 2.5 desviaciones estándar de T-score.<sup>14,26</sup>

## TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Dentro del manejo de los pacientes con osteoporosis, el primer escalón terapéutico son las medidas dietéticas. Se sugiere una dieta alta en calcio y vitamina D, de manera que se cuente con el sustrato necesario para la correcta mineralización ósea. Esta medida debe acompañarse de la posible supresión de factores de riesgo como el consumo de tabaco y alcohol, así como de la implementación de un régimen de actividad física.<sup>14</sup>

El siguiente escalón se encuentra orientado al tratamiento farmacológico en el manejo de la osteoporosis.<sup>14</sup> Los fármacos de elección principales aprobados por la FDA son:

- Bifosfonatos: a este grupo de análogos del pirofosfato endógeno pertenecen el alendronato, risedronato, clodronato, pamidronato y ácido zoledrónico. Son los fármacos de elección en la osteoporosis postmenopáusica, aquella inducida por glucocorticoides y enfermedad de Paget. Su mecanismo de acción se basa en la disminución de la actividad de los osteoclastos.<sup>16</sup>
- Calcitonina: hormona conformada por 32 aminoácidos. Su mecanismo está basado en

la interacción con el receptor de calcitonina en la membrana celular del osteoclasto.<sup>22</sup> No se ha logrado esclarecer su relación dosis-respuesta.<sup>22</sup>

- Terapia estrogénica: los estrógenos participan activamente en el remodelado óseo inhibiendo la expresión de RANKL y promoviendo la síntesis de OPG.<sup>11</sup> Por tanto, se emplea en el tratamiento de la osteoporosis como monoterapia o terapia combinada con progestágenos.<sup>14</sup>
- Hormona paratiroidea: agente anabólico que al aplicarse en dosis intermitentes, se asocia con una reducción significativa del riesgo de fracturas hasta en un 65%. Se indica en pacientes con tratamiento prolongado con glucocorticoides.<sup>14</sup>

## PAPEL DEL SISTEMA RANK/RANKL/OPG COMO DIANA FARMACOLÓGICA

El conocimiento de las vías de regulación, en particular del sistema RANK/RANKL/OPG, nos ha llevado a nuevos descubrimientos en el área clínica, no sólo en la asociación de riesgo o predominio para padecer alteraciones en la densidad mineral ósea, sino también al desarrollo de nuevas terapias orientadas a dicho sistema, interviniendo de manera activa en la modificación de la enfermedad.<sup>23-25,28</sup>

Los descubrimientos obtenidos de RANK/RANKL/OPG como sistema de regulación del remodelado óseo y la densidad mineral ósea permitirán replantear nuevas estrategias para el manejo de patologías como la osteoporosis, encontrando nuevos factores predictores que permitan establecer medidas de prevención e, incluso, la modificación activa de la enfermedad clínica ya establecida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Liao X, Lu S, Zhuo Y, Winter C, Xu W, Li B et al. Bone physiology, biomaterial and the effect of mechanical/physical microenvironment on MSC osteogenesis: a tribute to Shu Chien's 80th Birthday. Cell Mol Bioeng. 2011; 4 (4): 579-590.
2. Neumann E, Schett G. Bone metabolism: molecular mechanisms. Z Rheumatol. 2007; 66 (4): 286-289.
3. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. Rev Endocr Metab Disord. 2010; 11 (4): 219-227.
4. Vidal C, Formosa R, Xuereb-Anastasi A. Functional polymorphisms within the TNFRSF11B (osteoprotegerin) gene increase the risk for low bone mineral density. J Mol Endocrinol. 2011; 47 (3): 327-333.

5. Soysa NS, Alles N. Osteoclast function and bone-resorbing activity: an overview. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 476 (3): 115-120.
6. Song R, Gu J, Liu X, Zhu J, Wang Q, Gao Q et al. Inhibition of osteoclast bone resorption activity through osteoprotegerin-induced damage of the sealing zone. *Int J Mol Med.* 2014; 34 (3): 856-862.
7. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med.* 2011; 17 (10): 1231-1234.
8. Xiong J, O'Brien CA. Osteocyte RANKL: new insights into the control of bone remodeling. *J Bone Miner Res.* 2012; 27 (3): 499-505.
9. Jilka RL, O'Brien CA, Bartell SM, Weinstein RS, Manolagas SC. Continuous elevation of PTH increases the number of osteoblasts via both osteoclast-dependent and -independent mechanisms. *J Bone Miner Res.* 2010; 25 (11): 2427-2437.
10. Iglesias L, Yeh JK, Castro-Magana M, Aloia JF. Effects of growth hormone on bone modeling and remodeling in hypophysectomized young female rats: a bone histomorphometric study. *J Bone Miner Metab.* 2011; 29 (2): 159-167.
11. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab.* 2012; 23 (11): 576-581.
12. Tu P, Duan P, Zhang RS, Xu DB, Wang Y, Wu HP et al. Polymorphisms in genes in the RANKL/RANK/OPG pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in post-menopausal women. *Osteoporos Int.* 2015; 26 (1): 179-185.
13. McGrath EE. OPG/RANKL/RANK pathway as a therapeutic target in cancer. *J Thorac Oncol.* 2011; 6 (9): 1468-1473.
14. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25 (10): 2359-2381.
15. Clark P, Carlos F, Vázquez-Martínez JL. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Mexico. *Archives of Osteoporosis.* 2010; 5 (1-2): 9-17.
16. Silverman SL, Maricic M. Recent developments in bisphosphonate therapy. *Semin Arthritis Rheum.* 2007; 37 (1): 1-12.
17. Wang Q, Chen Z, Huang Y, Li Q, Zhu L, Cai X et al. The relationship between osteoprotegerin gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *Int Immunopharmacol.* 2013; 17 (2): 404-407.
18. Shang M, Lin L, Cui H. Association of genetic polymorphisms of RANK, RANKL and OPG with bone mineral density in Chinese peri- and postmenopausal women. *Clin Biochem.* 2013; 46 (15): 1493-1501.
19. Boronova I, Bernasovska J, Macekova S, Petrejickova E, Tomkova Z, Kloc J et al. TNFRSF11B gene polymorphisms, bone mineral density, and fractures in Slovak postmenopausal women. *J Appl Genet.* 2015; 56 (1): 57-63.
20. Mencej-Bedrac S, Prezelj J, Marc J. TNFRSF11B gene polymorphisms 1181G > C and 245T > G as well as haplotype CT influence bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas.* 2011; 69 (3): 263-267.
21. Kim JG, Kim JH, Kim JY, Ku SY, Jee BC, Suh CS et al. Association between osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK), and RANK ligand (RANKL) gene polymorphisms and circulating OPG, soluble RANKL levels, and bone mineral density in Korean postmenopausal women. *Menopause.* 2007; 14 (5): 913-918.
22. Henriksen K, Byrjalsen I, Andersen JR, Bihlet AR, Russo LA, Alexandersen P et al. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of oral salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women taking calcium and vitamin D. *Bone.* 2016; 91: 122-129.
23. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006; 354 (8): 821-831.
24. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361 (8): 756-765.
25. Chypre M, Seaman J, Cordeiro OG, Willen L, Knoop KA, Buchanan A et al. Characterization and application of two RANK-specific antibodies with different biological activities. *Immunol Lett.* 2016; 171: 5-14.
26. Blake GM, Fogelman I. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Radiol.* 2009; 71 (3): 406-414.
27. Sasso GR, Florencio-Silva R, Simões RS, Baracat MC, Soares-Junior JM, Baracat EC. Elevated serum osteoprotegerin levels in women: friend or foe? *Rev Assoc Med Bras.* 2015; 61 (6): 524-529.
28. Kostenuik PJ, Bolon B, Morony S, Daris M, Geng Z, Carter C et al. Gene therapy with human recombinant osteoprotegerin reverses established osteopenia in ovariectomized mice. *Bone.* 2004; 34 (4): 656-664.