



# Adiposità dell'osso e fragilità scheletrica

Cristiana Cipriani<sup>1</sup>

Accettato: 2 gennaio 2021 / Pubblicato online: 2 settembre 2021  
© The Author(s) 2021

**Sommario** Nell'ambito del reciproco cross-talk tra metabolismo osseo e tessuto adiposo, lo studio del tessuto adiposo midollare (BMAT) è uno degli spunti di ricerca più interessanti degli ultimi anni. Un aumento del BMAT è descritto in diverse condizioni cliniche, in cui vi è una correlazione inversa tra BMAT, densità minerale ossea e qualità dell'osso. Nella presente rassegna vengono riassunti i dati sperimentali e clinici più recenti circa l'interrelazione tra danno scheletrico e aumento del BMAT.

**Parole chiave** Tessuto adiposo · Midollo osseo · Osteoporosi · Fratture

## Introduzione

L'osso è un organo endocrino le cui molteplici funzioni sono espletate a livello di diversi tessuti e organi bersaglio e il cui metabolismo è influenzato da molteplici fattori. Esso rappresenta infatti, a sua volta, il bersaglio dell'azione di altri sistemi cellulari che, producendo fattori ad azione locale o a distanza, possono avere effetti negativi o positivi sul suo metabolismo. In tale ambito, uno degli spunti di ricerca più interessanti nell'ultimo decennio proviene dalla valutazione del reciproco cross-talk esistente tra metabolismo osseo e tessuto adiposo [1].

Proposto da Salvatore Minisola.

**Informazioni Supplementari** La versione online contiene materiale supplementare disponibile su  
<https://doi.org/10.1007/s40619-021-00951-z>.

✉ C. Cipriani  
[cristiana.cipriani@gmail.com](mailto:cristiana.cipriani@gmail.com)

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia

Le evidenze cliniche e sperimentali hanno dimostrato come nell'ambito dell'interazione reciproca tra i due sistemi si configuri un dato ormai ben noto anche nella pratica clinica, quello della fragilità scheletrica associata a condizioni quali l'obesità, il diabete mellito tipo 2 e la sindrome metabolica [2].

I meccanismi di interazione tra osso e tessuto adiposo sono differenti e coinvolgono vari sistemi endocrino-metabolici. Tra di essi, è importante ricordare l'azione di leptina e adiponectina, visfatina, così come dell'asse vitamina D-paratormone (PTH), dell'insulina, di fattori di natura citochinica e di altri prodotti dal sistema monocito-macrofagico [2, 3]. Infine, recenti evidenze hanno dimostrato come l'interazione tra osso e tessuto adiposo sia particolarmente evidente nel midollo osseo [1]. A questo livello, il tessuto adiposo è riconosciuto come un organo endocrino attivo con molteplici effetti a livello locale e sistemico [1]. Il tessuto adiposo midollare (*bone marrow adipose tissue*, BMAT) è rappresentato essenzialmente da adipociti e pre-adipociti in vari stadi di maturazione [4]. Tali cellule sono componenti chiave di questo microambiente, così come le cellule staminali ematopoietiche e le *mesenchymal stem cells* del midollo osseo (*bone marrow mesenchymal stem cells*, BM-MSC). Queste ultime, infatti, possono differenziarsi verso la linea adipocitaria o quella osteoblastica, in accordo con fini meccanismi di regolazione [2]. Vi sono diverse condizioni cliniche nelle quali è stato descritto come l'alterazione di tali meccanismi favorisca la differenziazione in senso adipocitario a danno dell'osteoblastogenesi e sia associata a fragilità scheletrica [2].

Il BMAT aumenta con l'età ed è negativamente correlato alla densità minerale ossea (BMD) in condizioni quali l'osteoporosi postmenopausale e senile e in forme secondarie di osteoporosi, come l'anoressia nervosa [1]. Inoltre, è stata descritta una correlazione inversa tra parametri qualitativi

vi dell'osso, quali il volume trabecolare studiato mediante quantitative CT (QCT) e BMAT [1]. Questi risultati sono stati osservati, in particolare, a livello dell'osso trabecolare; inoltre, il BMAT a livello della colonna lombare è considerato un fattore di rischio indipendente per frattura in diverse condizioni cliniche [2].

Tra le tecniche di studio del BMAT esistono oggi metodiche invasive e non, così come linee guida e consensus internazionali finalizzati a una standardizzazione delle metodiche. Tra essi, l'analisi istomorfometrica degli adipociti midollari, la *microfocus computed tomography* ( $\mu$ CT), che permette di ottenere immagini in 3D, la high resolution  $\mu$ CT e la nanoCT, la microscopia 3D, la risonanza magnetica (RM) spettroscopica (attualmente la tecnica di imaging di riferimento per lo studio in vivo del BMAT) [4].

Nella presente rassegna sono riassunti i principali meccanismi fisiopatologici di danno scheletrico associati alle alterazioni del BMAT.

Sono inoltre discussi i principali e più recenti studi clinici che hanno indagato l'interconnessione tra adiposità del midollo osseo e fragilità scheletrica e i principali spunti di ricerca futuri.

## Cenni di fisiopatologia

Il BMAT rappresenta il 5–8% del tessuto adiposo totale dell'organismo adulto [1, 2]. Esso espleta la funzione di deposito di grasso e rappresenta uno dei punti di raccordo tra metabolismo osseo e metabolismo energetico. Tra i meccanismi di regolazione del BMAT vi sono fattori coinvolti nella regolazione del rimodellamento scheletrico, il quale, a sua volta, può essere regolato da fattori ad azione paracrina secreti dal BMAT [1].

L'aumento del BMAT può evidenziarsi in diverse condizioni cliniche (Tabella 1). Dati sperimentali hanno dimostrato come, in condizioni di eccesso di BMAT, diversi tipi cellulari subiscano delle alterazioni fisiopatologiche responsabili del danno scheletrico (Tabella 1). L'espressione di fattori favorevoli l'osteoblastogenesi, quali *osterix* e *runx2* (*runx2*), è ridotta in condizioni di eccesso di BMAT, in cui si sviluppa dunque uno shift verso l'adipogenesi [1, 5]. In alcuni casi, anche la funzione degli osteoblasti può essere compromessa.

I principali mediatori dell'aumento del BMAT nelle condizioni cliniche riportate nella Tabella 1 sono: deficit estrogenico; eccesso di glucocorticoidi; iperglicemia, iper- e ipo-insulinemia, iperlipidemia, aumento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS); deficit di GH; essi esplicano i loro effetti su diversi tipi cellulari a livello midollare (Tabella 1) [1, 2, 5–10].

È interessante notare come quasi tutte le condizioni cliniche riportate in Tabella siano caratterizzate frequentemente dalla presenza di ipovitaminosi D, che potrebbe dunque

**Tabella 1** Condizioni cliniche in cui è descritto un aumento del tessuto adiposo midollare (BMAT) e relativi meccanismi patogenetici. *BMSC*, bone marrow mesenchymal stem cells; *GIOP*, glucocorticoid-induced osteoporosis; *RANK-L*, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

Condizione clinica	Cellule target a livello midollare	Meccanismi
Menopausa	BM-MSc	Shift verso l'adipogenesi
	Adipociti	↑ Lipolisi, maturazione, dimensioni
Aging	Osteoblasti	Alterazione della funzione <sup>a</sup>
	BM-MSc	Shift verso l'adipogenesi
GIOP	Adipociti	↑ Volume
	BM-MSc	Shift verso l'adipogenesi
Anoressia nervosa <sup>b</sup>	Osteoblasti	↓ WNT signalling
	Adipociti	↑ Lipolisi, RANK-L, leptina e adiponectina
Obesità	BM-MSc	Shift verso l'adipogenesi
	Osteoblasti	↓ Numero <sup>c</sup>
Diabete <sup>d</sup>	Adipociti	↑ Numero e dimensioni <sup>c</sup>
	BM-MSc	Shift verso l'adipogenesi
Malattia renale cronica <sup>e</sup>	Osteoblasti	↓ Funzione
	BM-MSc	Shift verso l'adipogenesi

<sup>a</sup>Potenziale effetto

<sup>b</sup>Mediatori dell'aumento del BMAT sono sostanzialmente l'ipoestrogenismo e l'ipercortisolismo tipici dell'anoressia nervosa (vedere meccanismi riportati in associazione a menopausa e GIOP)

<sup>c</sup>Effetti legati al deficit di GH tipico dell'obesità

<sup>d</sup>Principali mediatori dell'aumento del BMAT sono: iperglicemia, iper- e ipo-insulinemia, iperlipidemia, aumento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e degli advanced glycation end product (AGE); tiazolidinedioni

<sup>e</sup>Possibili mediatori: sclerostina, fibroblast growth factor 23 (FGF23)

rappresentare uno dei meccanismi comuni di aumento del BMAT [7]. In tal senso, l'ipotesi patogenetica secondo cui il deficit di vitamina D contribuisca in modo sostanziale all'espansione del BMAT è interessante e ancora poco indagata; in particolare, non ci sono dati clinici al riguardo [7]. Gli studi sperimentali hanno dimostrato che la stimolazione del recettore della vitamina D (*vitamin D receptor*, VDR) è associata all'inibizione dell'espressione del *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$*  (PPAR- $\gamma$ ) attraverso un meccanismo di competizione per l'eterodimero comune RXR [7]. In accordo con tali dati, studi su BM-MSc umane hanno riportato un effetto di downregulation del PPAR- $\gamma$  da parte del calcitriolo, con conseguente riduzione dell'adipogenesi [7].

**Tabella 2** Principali mediatori di danno scheletrico prodotti da pre-adipociti e adipociti midollari e relative ipotesi patogenetiche. *TNF- $\alpha$* , tumor necrosis factor  $\alpha$ ; *IL-6*, interleuchina 6; *RANK-L*, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; *SFRP1*, Secreted frizzled-related protein 1; *MCP-1*, monocyte chemoattractant protein-1

Mediatore	Formazione ossea	Riassorbimento osseo
TNF- $\alpha$	-	↑
IL-6		
RANK-L		
Leptina	↓	-
Adiponectina		
SFRP1	↓	-
Chemerin		
MCP-1		
Acidi grassi saturi	↓	-

L'eccessivo accumulo di grasso negli adipociti midollari determina effetti tossici a livello delle BM-MSc, degli osteoblasti e degli osteoclasti [2]. In particolare, gli adipociti midollari possono secernere citochine quali il TNF- $\alpha$  e l'interleuchina (IL)-6, il RANK-ligando (RANK-L), che favoriscono l'osteoclastogenesi, nonché leptina e adiponectina, cui sono addebitati potenziali effetti di inibizione dei meccanismi di formazione scheletrica a livello midollare, analogamente a quanto osservato per le stesse molecole secrete a livello sistemico [1, 2]. Tra le altre molecole coinvolte nel danno scheletrico, dati sperimentali da cellule midollari di pazienti con diabete tipo 2 hanno suggerito che la *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) potrebbe rappresentare un fattore promuovente l'adipogenesi a danno dell'osteoblastogenesi midollare [11]. Analogamente, la secrezione di *secreted frizzled-related protein 1* (SFRP1) e di chemerin da parte degli adipociti midollari favorirebbe la loro stessa espansione, inibendo dunque l'osteoblastogenesi [1]. Infine, l'eccesso di acidi grassi saturi rilasciati dagli adipociti midollari potrebbe avere un ruolo di inibizione della sopravvivenza e della funzione degli osteoblasti [1]. (Tabella 2.)

## Studi clinici

La Tabella 3 riassume i dati principali derivanti dai più recenti studi clinici che hanno indagato il ruolo del BMAT come indice di fragilità scheletrica nelle diverse condizioni cliniche e le correlazioni con BMD e parametri relativi alla qualità dell'osso (*bone quality*). Poiché la RM spettroscopica rappresenta la metodica di imaging non invasiva più utilizzata e di riferimento per lo studio del BMAT [4], i dati riportati in Tabella, così come la seguente trattazione, so-

no concentrati esclusivamente sugli studi clinici che hanno utilizzato tale metodica.

L'osteoporosi postmenopausale e senile sono tra le patologie in cui lo studio del BMAT come fattore di rischio per fragilità scheletrica è stato più ampiamente effettuato. I dati disponibili in letteratura vanno da quelli "storici" derivati da studi su campioni biotici e quelli più recenti effettuati tramite utilizzo di metodiche di imaging non invasive [12, 13].

Griffith e collaboratori hanno dimostrato come il BMAT, valutato tramite RM spettroscopica, sia significativamente aumentato in 55 donne in menopausa con osteoporosi densitometrica rispetto a donne di pari età con BMD nei limiti della norma [14]. Analoghi risultati sono riportati in una coorte di 23 uomini con osteopenia e 17 con osteoporosi [15]. Diversi studi cross-sectional hanno riportato, inoltre, una correlazione significativa tra l'aumento del BMAT e la riduzione della BMD in pazienti con osteoporosi [13]. Analogamente, esiste una correlazione inversa tra BMAT e parametri relativi alla qualità dell'osso, come la *volumetric BMD* (vBMD), valutata tramite metodica QCT, in particolare a livello dell'osso trabecolare [13]. Per ciò che concerne i dati dagli studi longitudinali, Griffith e colleghi hanno dimostrato che i valori basali di BMAT sono un fattore predittivo di riduzione della BMD del collo del femore a 4 anni in una coorte di 120 donne in postmenopausa [16]. Analogo risultato è riportato da Woods et al. in una coorte di 148 donne anziane con follow-up medio di 3,3 anni [17]. Quest'ultimo studio riporta anche dati concernenti lo studio della *bone quality* tramite QCT, dimostrando un'associazione tra BMAT e riduzione della *bone strength* [17]. L'analisi effettuata negli uomini non ha invece dimostrato alcuna associazione significativa tra BMAT e riduzione della BMD e/o dei parametri della *bone quality* in un follow-up medio di 2,7 anni [17].

Nell'anorexia nervosa, il BMAT risulta aumentato rispetto ai soggetti normopeso [18, 19]. Inoltre, Singhal e collaboratori hanno osservato una correlazione significativa negativa tra BMAT e BMD della colonna lombare e del femore totale e tra BMAT e vBMD trabecolare e totale e altri parametri misurati tramite utilizzo della metodica considerata gold standard tra quelle non invasive per lo studio della *bone quality*, la *high-resolution peripheral QCT* (HR-pQCT), in una coorte di 102 adolescenti con anorexia nervosa [18].

Nei soggetti con obesità e diabete non tutti gli studi cross-sectional hanno dimostrato una sostanziale associazione tra BMAT e BMD, mentre vi è una correlazione inversa tra BMAT e vBMD della colonna lombare [20–22]. Dati interessanti derivano dal lavoro di Singhal e colleghi tramite l'utilizzo della HR-pQCT [23]. Gli autori dimostrano una correlazione inversa tra BMAT e vBMD trabecolare e totale e numero di trabecole a livello del radio distale in adolescenti e giovani adulti con obesità [23]. Nei soggetti obesi con

**Tabella 3** Condizioni cliniche in cui è riportata una correlazione inversa tra aumento del tessuto adiposo midollare (BMAT)<sup>a</sup>, BMD e parametri della “bone quality”. *BMD*, bone mineral density; *vBMD*,volumetric BMD; *QCT*, quantitative CT; *HR-pQCT*, High-resolution peripheral QCT; *FEA*, finite element analysis

Patologia	BMD	Bone quality
Osteoporosi postmenopausale/senile	<i>Studi cross-sectional:</i> - BMD della colonna lombare	<i>Studi cross-sectional:</i> - vBMD trabecolare (QCT) a livello di colonna e femore
	<i>Studi longitudinali:</i> - BMAT è fattore predittivo di riduzione della BMD del collo del femore e della colonna	<i>Studi longitudinali:</i> - BMAT è fattore predittivo di riduzione della bone strength
Anoressia nervosa	<i>Studi cross-sectional:</i> - BMD della colonna lombare e del femore totale	<i>Studi cross-sectional:</i> - vBMD trabecolare e totale, trabecular fraction; stiffness (FEA) (HR-pQCT) a livello della tibia distale
Obesità	<i>Studi cross-sectional:</i> - BMD del collo del femore <sup>b</sup>	<i>Studi cross-sectional:</i> - vBMD a livello lombare (QCT) - vBMD trabecolare e totale, numero di trabecole (HR-pQCT) a livello del radio distale
	<i>Studi longitudinali:</i> - Correlazione inversa tra variazioni del BMAT dopo 6 mesi dal bypass gastrico e BMD del collo del femore	<i>Studi longitudinali:</i> - Correlazione inversa tra variazioni del BMAT dopo 6 mesi dal bypass gastrico e vBMD della colonna
Diabete	<i>Studi cross-sectional:</i> - BMD del collo del femore <sup>b</sup>	<i>Studi cross-sectional:</i> - vBMD trabecolare (QCT) a livello di colonna e femore
	<i>Studi longitudinali:</i> - Correlazione inversa tra variazioni del BMAT dopo 6 mesi dal bypass gastrico e BMD del collo del femore	

<sup>a</sup>Valutato tramite RM spettroscopica<sup>b</sup>Dato non confermato da tutti gli studi

diabete, inoltre, Yu et al. hanno osservato valori maggiori di BMAT rispetto a soggetti obesi non diabetici [20]. Infine, Kim e collaboratori hanno riportato una correlazione inversa tra variazioni del BMAT e della BMD del collo del femore a 6 mesi in 30 donne obese con età  $\geq 25$  anni sottoposte a bypass gastrico [22].

Per ciò che concerne le fratture, diversi studi clinici hanno dimostrato una correlazione tra aumento del BMAT e aumento della prevalenza di fratture vertebrali, comprese quelle morfometriche [13]. Tale dato è stato riportato nell'osteoporosi postmenopausale e senile e nei pazienti con sindrome di Cushing [13].

Infine, non vi sono al momento studi longitudinali che abbiano indagato l'associazione tra BMAT e rischio fratturativo.

## Conclusioni e prospettive future

I dati della letteratura dimostrano come lo studio del BMAT quale fattore di rischio per fragilità scheletrica rappresenti

un argomento interessante nella ricerca clinica e sperimentale, con possibilità di applicazione nella pratica clinica.

La valutazione del BMAT nelle differenti malattie metaboliche dell'osso è infatti elemento di notevole interesse clinico per la possibilità di meglio definire il rischio fratturativo, in particolare in quelle patologie in cui vi è una discrepanza tra valori di BMD e prevalenza di fratture da fragilità. In questo senso, assume estrema importanza la definizione di metodiche di standardizzazione nella misurazione del BMAT, nonché l'utilizzo di tecniche di imaging non invasive. In condizioni quali, ad esempio, diabete e obesità, l'utilizzo del BMAT valutato con RM spettroscopica all'interno di studi clinici può permettere di meglio definire i meccanismi di danno scheletrico.

Infine, il BMAT può rappresentare un target terapeutico di farmaci attivi sullo scheletro all'interno di trials clinici randomizzati in pazienti con osteoporosi postmenopausale e senile, così come in molte forme secondarie.

**Funding Note** Open access funding provided by Università degli Studi di Roma La Sapienza within the CRUI-CARE Agreement.

**Conflitto di interesse** L'autrice Cristiana Cipriani dichiara di non avere conflitti di interesse.

**Consenso informato** Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

**Studi sugli animali** L'autrice di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

**Nota della casa editrice** Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Bibliografia

- Rharass T, Lucas S (2018) Mechanisms in endocrinology: bone marrow adiposity and bone, a bad romance? *Eur J Endocrinol* 179:R165–R182
- Hou J, He C, He W et al (2020) Obesity and bone health: a complex link. *Front Cell Dev Biol* 8:600181
- Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C et al (2019) Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl* 9:20–31
- Tratwal J, Labella R, Bravenboer N et al (2020) Reporting guidelines, review of methodological standards, and challenges toward harmonization in bone marrow adiposity research. Report of the methodologies working group of the International Bone Marrow Adiposity Society. *Front Endocrinol* 11:65
- Muruganandan S, Govindarajan R, Sinal CJ (2018) Bone marrow adipose tissue and skeletal health. *Curr Osteoporos Rep* 16:434–442
- Justesen J, Stenderup K, Ebbesen EN (2001) Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis. *Biogerontology* 2:165–171
- Sadie-Van Gijsen H (2019) The regulation of marrow fat by vitamin D: molecular mechanisms and clinical implications. *Curr Osteoporos Rep* 17:405–415
- Piccinin MA, Khan ZA (2014) Pathophysiological role of enhanced bone marrow adipogenesis in diabetic complications. *Adipocyte* 10:263–272
- Woods GN, Ewing SK, Sigurdsson S et al (2018) Chronic kidney disease is associated with greater bone marrow adiposity. *J Bone Miner Res* 33:2158–2164
- Li J, Chen X, Lu L, Yu X (2020) The relationship between bone marrow adipose tissue and bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Cytokine Growth Fact Rev* 52:88–98
- Ferland-McCollough DA-O, Maselli D, Spinetti G et al (2018) MCP-1 feedback loop between adipocytes and mesenchymal stromal cells causes fat accumulation and contributes to hematopoietic stem cell rarefaction in the bone marrow of patients with diabetes. *Diabetes* 67:1380–1394
- Meunier P, Aaron J, Edouard C et al (1971) Osteoporosis and the replacement of cell populations of the marrow by adipose tissue. A quantitative study of 84 iliac bone biopsies. *Clin Orthop Relat Res* 80:147–154
- Li X, Schwartz AV (2020) MRI assessment of bone marrow composition in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 18:57–66
- Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE et al (2006) Vertebral marrow fat content and diffusion and perfusion indexes in women with varying bone density: MR evaluation. *Radiology* 241:831–838
- Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE et al (2005) Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* 236:945–951
- Griffith JF, Yeung DK, Leung JC et al (2011) Prediction of bone loss in elderly female subjects by MR perfusion imaging and spectroscopy. *Eur Radiol* 21:1160–1169
- Woods GA-O, Ewing SK, Sigurdsson S et al (2020) Greater bone marrow adiposity predicts bone loss in older women. *J Bone Miner Res* 35:326–332
- Singhal V, Tulsiani S, Campoverde KJ et al (2018) Impaired bone strength estimates at the distal tibia and its determinants in adolescents with anorexia nervosa. *Bone* 106:61–68
- Fazeli PK, Klibanski A (2019) The paradox of marrow adipose tissue in anorexia nervosa. *Bone* 118:47–52
- Yu EW, Greenblatt L, Eajazi A et al (2017) Marrow adipose tissue composition in adults with morbid obesity. *Bone* 97:38–42
- de Araújo IM, Salmon CE, Nahas AK et al (2017) Marrow adipose tissue spectrum in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 176:21–30
- Kim TY, Schwartz AV, Li X et al (2017) Bone marrow fat changes after gastric bypass surgery are associated with loss of bone mass. *J Bone Miner Res* 32:2239–2247
- Singhal V, Torre Flores LP, Stanford FC et al (2018) Differential associations between appendicular and axial marrow adipose tissue with bone microarchitecture in adolescents and young adults with obesity. *Bone* 116:203–206