

Postmenopozal Osteoporozda Alendronat Tedavisinin Kemik Yoğunluğu ve Kemik Belirteçleri Üzerine Olan Etkisi

The Effect of Alendronate Treatment on Bone Density and Bone Markers in Postmenopausal Osteoporosis

Akı S*, Gulbaba RG**, Eskiuyurt N*

ÖZET

Tek-kör, randomize, kontrollü olarak düzenlenen bu çalışmanın amacı; postmenopozal osteoporozlu kadınlarda 12 aylık alendronat tedavisinin, kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve kemik yapım, yıkım belirteçleri üzerine olan etkilerini değerlendirmektir. Çalışmaya, BMD'si erişkin, premenopozal kadınların ortalama BMD'sinden en az 2 standart sapma (SD) düşük olan kadınlar alındı. Tedaviye alınan hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldılar. Oniki ay süreyle kontrol grubu olarak alınan hastalara (n=112) günde 500 mg elementel kalsiyum içeren tablet, tedavi grubuna alınan hastalara (n=158) ise, günde 10 mg alendronat ve 500 mg elementel kalsiyum içeren tablet verildi. Her iki tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi özellikleri benzerdi. Onikinci ayda alendronat grubundaki hastaların BMD'sinde kontrol grubuna ve tedavi öncesine göre anlamlı bir artış kaydedildi (p<0.001). Ölçüm yapılan tüm bölgelerde gözlenen bu artış en fazla %4.8 ile L1-L4 bölgesindeydi. Alendronat grubunda kemik yapım ve yıkım belirteçlerinde, tedavinin 6. ve 12. aylarında kontrol grubuna ve tedavi önce-

ABSTRACT

The objective of this blind, randomized controlled study was to evaluate effect of 12 months alendronate treatment on bone mineral density (BMD) and bone formation, resorption markers in postmenopausal osteoporotic women. Women with BMD values at least 2 standard deviations (SD) below BMD of adult premenopausal women were included in the study. Patients were randomized into two groups. The control group (n=112) received 500 mg daily elemental calcium, while the treatment group (n=158) received 10 mg alendronate plus 500 mg daily elemental calcium for 12 months. Patient demographics were comparable in both groups before treatment. After 12 months, BMD of patients in alendronate group was increased significantly as compared to BMD before treatment and BMD in control group (p<0.001). Increase in BMD was apparent in all measured sites but highest values were attained in the L1-L4 region with 4.8%. Bone formation and resorption parameters showed significant decrease in the 6th and 12th months of treatment as compared to control group.

(*) İstanbul Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD
(**) RIA Laboratuvarı, İstanbul

sine göre anlamlı ($p < 0.001$) bir azalma (-%23.1 ile -%50.6 arasında) vardı. Sonuç olarak; osteoporozlu postmenopozal kadınlarda 12 aylık alendronat (10 mgr/gün) tedavisinin, tüm ölçüm yapılan bölgelerde BMD değerlerinde tedavi öncesine ve kontrol grubuna göre anlamlı bir artışa, değerlendirme yapılan tüm zaman noktalarında (6. ve 12. aylarda) kemik yapım ve yıkım belirteçlerinde tedavi öncesine ve kontrol grubuna göre anlamlı bir azalmaya neden olduğunu gördük.

Anahtar kelimeler: Postmenopozal osteoporoz, alendronat, kemik mineral yoğunluğu, kemik yapım, yıkım belirteçleri

up and values before treatment (-23.1% to - 50.6%). As a conclusion, twelve months treatment of alendronate (10 mg/day) in postmenopausal osteoporotic women causes a significant increase of BMD in all measurement sites, as compared to BMD values before treatment and BMD of control group. Likewise bone formation and resorption markers showed significant decrease in the 6 th and 12 th months of treatment as compared to values in the control group and values before treatment.

Key words: Postmenopausal osteoporosis, alendronate, bone mineral density, bone formation, resorption markers.

GİRİŞ

Osteoporoz; kemik kütlelerinde azalma, kemik mikroyapısının bozulması ve kırık riskinin artması ile karakterize, özellikle vertebra, el bileği ve kalçada kemik kırılabilirliğinde artış ile seyreden sistemik bir hastalıktır (1,2). Postmenopozal osteoporoz; menopozda kemik döngü hızının artmasıyla, yapım ve yıkım hızı arasındaki dengenin yıkım lehine bozulmasına bağlı olarak gelişen kemik kaybıdır (3). Bisfosfonatlar osteoporozlu postmenopozal kadınlarda rezorpsiyonu inhibe ederek kemik mineral yoğunluğunu (BMD) artırırlar (4). Üç yıl alendronat tedavisiyle BMD'de, ölçüm yapılan (Lomber bölge, proksimal femur) tüm bölgelerde plaseboya göre anlamlı artışlar sağlanmıştır (5-7). Alendronat, osteoporozlu postmenopozal kadınlarda vertebra ve vertebra dışı kırık sıklığını azaltan ve kemik kütlesini arttıran etkin bir amino bisfosfonattır (4,5,8) Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin ölçülmesi, kemik yapım ve yıkım hızı hakkında güvenilir bilgiler elde etmeyi mümkün kılmaktadır. Son 10 yılda geliştirilmiş biokimyasal belirteçler sayesinde, özellikle tedavi sırasında kemik yapım ve yıkım hızında görülen değişiklikler hakkında bilgi sahibi olmaktadır. Me-

nopozdan sonra kemik yapım ve yıkım belirteçlerindeki anlamlı artışlar, artmış kemik döngü hızının göstergesidir (9). Premenopozal döneme göre postmenopozal dönemde kemik yapım ve yıkım belirteçlerindeki anlamlı artışlar, menopozu takip eden 2-5 yıl içinde önemli kemik kaybına neden olmaktadır (10). Antirezorptif tedaviyi takip eden kısa dönem (Rezorpsiyon belirteçlerinde ilk 3 ayda, formasyon belirteçlerinde ilk 6 ayda) içinde kemik belirteçlerinde belirgin bir azalma olduğu ve bunun 2 yıl içinde lomber ve proksimal kalça BMD artışıyla belirgin korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (11). Tek-kör, randomize, kontrollü olarak düzenlenen bu çalışmanın amacı; postmenopozal osteoporozlu kadınlarda 12 aylık alendronat tedavisinin, BMD ve kemik yapım, yıkım belirteçleri üzerine olan etkinliğini değerlendirmektir.

MATERYAL METOD

Çalışmamıza, İstanbul Tıp Fakültesi, osteoporoz ünitesine başvuran hastalar dahil edildiler. Çalışmaya katılım açısından uygun olan kadınlar en az 6 aydır postmenopozal dönemde olan, 80 yaşın üzerinde olmayan ve lomber vertebra (L1-L4) BMD'si erişkin,

premenopozal kadınların ortalama BMD'sinden en az 2 standart sapma (SD) düşük olanlardı.

Kemik veya mineral metabolizmasını etkileyen hastalığı olanlar, son 1 yıl içinde belirgin gastrointestinal sistem (peptik ülser, özafagus hastalığı olanlar v.b) hastalığı olanlar, mide asit salgılanmasını engelleyen ilaç kullananlar, son 6 ay içinde östrojen, progestin, bifosfonat, calcitonin, D vitamini metaboliti ve glukokortikoid alanlar çalışma dışı bırakıldılar.

Tedaviye alınan hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldılar. Kontrol grubuna dahil edilenler 12 ay süreyle karbonat tuzu olarak günde 500 mg elementel kalsiyum içeren tablet aldılar. Hastalara kalsiyum tabletlerini akşam yemeği sırasında 1 bardak su ile almaları önerildi. Tedavi grubuna alınan hastalara ilacın emilim ve güvenlik kuralları anlatılarak, 12 ay süreyle günde 10 mg alendronat ve karbonat tuzu olarak günde 500 mg elementel kalsiyum içeren tablet verildi.

Tedavi öncesi tüm hastalar kapsamlı fizik muayeneden geçirilerek, dorso-lomber (AP ve lateral) grafileri çekildi ve geniş kapsamlı kan ve idrar tahlilleri yapıldı. Hastalar tedavinin 6.ve 12. aylarında sınırlı kontrol muayenesinden geçirildi, standart kan ve idrar tahlilleri tekrarlanarak takip edildiler. Bu kontroller sırasında tedaviye devam edemeyecek derecede ilaca bağlı istenmeyen etkiler gelişen hastalar çalışma kapsamından çıkarıldılar. Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 12. ayında Hologic QDR-4500W model cihaz kullanılarak Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) yöntemi ile lomber omurga (L1-4) ve proksimal femur (femur boynu ve büyük trokanter) BMD ölçümleri yapıldı. BMD ölçümlerinin hepsi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.D'ında tek merkezde yapıldı. Çalışmamızın birinci son noktası lom-

ber bölge BMD'sindeki değişikliklerdi. İkinci son nokta proksimal femurdaki BMD değişiklikleri, diğer son noktalar ise kemik yapım ve yıkım belirteçlerindeki değişikliklerdi.

Kemik yapım [osteokalsin, kemiğe spesifik alkalen fosfataz (BALP)] ve yıkım (deksipridinolin, pridinolin) belirteçleri tedavi öncesi, tedavinin 6. ve 12. aylarında aynı merkezde değerlendirildi. Serum osteokalsin ve BALP seviyeleri radyoimmünassay metodu ile, çift antikor tekniği kullanılarak ölçüldü. İdrardaki deoksipridinolin ve pridinolin seviyelerinin ölçümünde ise enzim linked immunosorbent assay yöntemi kullanıldı.

Tedavinin BMD ve kemik yapım, yıkım belirteçleri üzerine olan etkisinin gruplar arasında değerlendirilmesinde independent-samples t testi, her tedavi grubu içinde değerlendirilmesinde ise paired-sample t testi kullanıldı. İstatistiksel analizler, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

SONUÇLAR

270 hastanın 112'si kontrol 158'i ise alendronat grubuna randomize edildi. Her iki gruptaki hastaların demografik özellikleri, tedavi öncesi BMD ve kemik yapım, yıkım belirteçleri arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1). Kalsiyum grubunda 79 (%71) hasta, alendronat grubunda ise 118 (%75) hasta, toplam 197 (%73) hasta tedaviyi tamamladılar. Onikinci ayda alendronat grubundaki hastaların BMD'sinde kontrol grubuna ve tedavi öncesine göre anlamlı bir artış kaydedildi (Tablo 2). Ölçüm yapılan tüm bölgelerde gözlenen bu artış en fazla %4.8 ile lomber bölgedeydi. Onikinci ayın sonunda alendronat grubundaki bu BMD artışına karşılık, kontrol grubunda -%1.56'ya kadar varan BMD azalması olduğunu gördük.

Alendronat grubunda kemik yapım ve yıkım belirteçlerinde, tedavinin 6. ve 12. aylarında kontrol grubuna ve tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma (sırasıyla, osteokalsin'de -%49.42, -%47.4, BALP'da -%24.7, -%23.1, deoksipridinolin'de -%44.2, -%50.6 ve pridinolin'de -%46.6,-%47.4) olduğunu gördük (Tablo 2). Tedavinin 12. ayında 6. aya göre, kemik yapım belirteçleri üzerindeki bu baskılanmanın bir miktar azalsa da devam ediyor olması, yıkım belirteçleri üzerindeki baskılanmanın ise artarak devam etmesi dikkat çekiciydi. Kontrol grubunda 6.ve 12. aylarda, kemik yıkım belirteçlerinde yapım belirteçlerine göre daha belirgin olarak gözlenen

bir azalma (sırasıyla, osteokalsin'de -%3.8, -%1.8, BALP'da -%0.9, %0.17, deoksipridinolin'de -%6.1,-%9.95 ve pridinolin'de -%3.9, -%6.01) mevcuttu. Her iki grupta tüm zaman noktalarında, yapım ve yıkım belirteçlerindeki bu azalma, alendronat grubunda kontrol grubuna göre daha belirgindi.

TARTIŞMA

Osteoporoz tedavisini değerlendiren çalışmalarda kullanılan başlıca sonuç ölçütleri arasında BMD önemli yer almaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda BMD'nin 1 SD (%10-14) kadar azalmasının, kırık riskini iki katına

Tablo 1: Hastalarımızın tedavi öncesi değerleri

DEMOGRAFİK BULGULAR	Ca grubu	Alendronat+Ca grubu	p
Yaş (yıl)	61.92±8.68	63.63±9.64	>0.05
Menopoz yaşı (yıl)	45.72±3.88	45.99±5.38	>0.05
Menopoz süresi (yıl)	16.20±4.80	17.64±4.26	>0.05
Kilo (kg)	64.91±9.12	66.89±10.59	>0.05
BMI (kilo/boy ²)	25.24±6.65	26.67±7.12	>0.05
BMD			
L1-L4 (gr/cm ²)	0.816±0.07	0.814±0.08	>0.05
Femur boynu (gr/cm ²)	0.682±0.08	0.672±0.05	>0.05
Büyük trokanter (gr/cm ²)	0.582±0.05	0.566±0.04	>0.05
BİOKİMYASAL BELİRTEÇLER			
Osteokalsin (serum ng/ml)	8.35±0.7	8.36±0.5	>0.05
BALP (serum ng/ml)	26.48±1.7	26.49±2.2	>0.05
Deoksipridinolin (idrar nmol/l)	757.46±58.4	749.44±50.3	>0.05
Pridinolin (idrar nmol/l)	777.42±78.5	783.11±82.5	>0.05

Tablo 2: Her iki grupta 12. ayda, BMD ve biokimyasal belirteçlerde ki değişim

	Ca grubu Değişim (%)	Alendronat+Ca grubu Değişim (%)	p
BMD			
L1-L4 (gr/cm ²)	-1.56	4.8	<0.001
Femur boynu (gr/cm ²)	-0.56	2.9	<0.001
Büyük trokanter (gr/cm ²)	-1.33	3.8	<0.001
BİOKİMYASAL BELİRTEÇLER			
Osteokalsin (serum ng/ml)	-1.8	-47.4	<0.001
BALP (serum ng/ml)	0.17	-23.1	<0.001
Deoksipridinolin (idrar nmol/l)	-9.95	-50.6	<0.001
Pridinolin (idrar nmol/l)	-6.01	-47.4	<0.001

çıkardığı gözlenmiştir (12,13). Kemik yoğunluğu ve kırık riski arasındaki ilişki, osteoporoz tedavisini değerlendiren klinik çalışmalarda etkinlik ölçüsü olarak BMD'nin kırık insidansına alternatif olabileceğini göstermektedir. Çift-kör, çok merkezli, geniş vaka gruplarını içeren çalışmalarda, üç yıl oral alendronat kullanımı ile BMD değerlerinde belirgin artışlar sağlanmıştır. Günlük 10 mg oral alendronat kullanımı ile 2 yıl sonra lomber bölgede %5.2-7.2, üç yıl sonra ise lomber bölgede %6.8-9.6, proksimal femurda %5-8 BMD artışları sağlanırken, plasebo alan gruplarda BMD değerlerinde azalma olduğu görülmüştür (4,6,7,14). Alendronat tedavisiyle, BMD değerlerinde ilk 6 ila 12 ayda hızlı bir artış sağlandığı, bunu takip eden 2. ve 3. yıllardaki artışın ise nonlineer olduğu belirtilmiştir. Yedi yıla kadar olan çalışmalar lomber bölge BMD'sinin progressif olarak artmaya devam ettiğini ve diğer bölgelerdeki BMD artışlarının korunduğunu göstermiştir (15). Çalışmalarda, günlük 10 mgr alendronat tedavisiyle lomber bölgede 2 yılda %1.25-1.96, üç yılda ise %1.8 BMD artışı olduğu gözlenmiştir (6,7,14). Tedaviye bağlı BMD artışının tedavi süresince verilen kümülatif dozdan ziyade tedavi sırasında kullanılan günlük doz ile ilişkili olduğu görülmektedir (4,14). Farklı bölgelerin tedaviye farklı şekilde cevap verdikleri ölçüm yapılan bölgelerden alınan cevaplar da görülmektedir. BMD artışının en fazla, lomber bölge gibi trabeküler kemik yapının ağırlıklı olduğu bölgelerde olduğu görülmüştür (16). Çalışmamızda günlük 10 mgr alendronat tedavisiyle, 12 ay sonra lomber ve proksimal femur (femur boynu ve büyük trokanter) bölgelerinden elde ettiğimiz BMD artışı bizden önce yapılan çalışmalardan elde edilenlerle benzerdi (4,7,14). Önceki klinik, randomize çalışmalarda hastaların lomber bölge BMD

artışı ortalama %5.06 idi ve bu artış, bizim çalışmamızda gözlenen %4.8'lik BMD artışına oldukça yakındı. Oniki aylık tedavi sonunda, femur boynundaki ve büyük trokanterdeki BMD artışları sırasıyla %2.9 ve %3.8 olup, en fazla BMD artışının trabeküler kemik ağırlıklı lomber bölgede olduğunu gördük. Tedavinin 12. ayında alendronat grubunda elde ettiğimiz BMD artışı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı ($p<0.001$) bir fark vardı (Tablo 2).

Kemik yapım ve yıkımını gösteren belirteçler, osteoporozlu postmenopozal kadınlarda alendronat tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmışlardır (17). Alendronatın yol açtığı osteoklastik aktivite baskılanması, kemik yapım ve yıkım belirteçleri seviyelerindeki değişimler yardımıyla izlenebilmektedir (9). Bu konudaki araştırmalarda alendronat tedavi etkinliğinin; kemik döngü hızı artmış bulunanlarda, azalmış olanlara göre daha belirgin olduğu gözlenmiştir (9). Garnero ve arkadaşlarının çalışmasında da alendronat tedavisi ile yıkım belirleyicilerinin yapım belirleyicilerine göre daha erken dönemde baskılandıkları, bu baskılanmanın 6-15 aylık süre içinde stabil bir seviyeye eriştiği ve bu değişikliklerin kemik yoğunluk ölçümlerinde izlenen belirgin bir artışla beraber olduğu bildirilmektedir (9). Kemik yıkım belirteçlerinde doza bağımlı olarak, alendronat (5-40 mg/gün) tedavisini takip eden ilk 3 ila 6 ay arasında %47.3 ile %62.5 azalma olduğu bildirilmiştir (14). Tedaviyi takip eden 12. ayda kemik yıkım belirteçleri üzerindeki baskılanmanın tedavi öncesine göre (%40) azalarak da olsa devam ettiği gözlenmiştir (6,7). Kemik yapım belirteçlerinin (BALP ve osteokalsin) tedaviyi takip eden 3 ay içinde ani bir azalma gösterdikleri ve 6. ve 9. aylarda en düşük seviyelerine indikleri görülmüştür (6,7,14). Osteokalsin seviyesi tedavi ön-

cesine göre, alendronat (5-40 mg/gün) tedavisini takip eden ilk 6 ayda %57.5, onikinci ayda ise %45 oranında azalmıştır (6,7). Çalışmamızda alendronat kullanan grupta 6. ayda tedavi öncesine göre, kemik yıkım belirteçlerinde (pridinolin'de %44.2, deoksipridinolin'de %46.6) belirgin bir azalma olduğunu saptadık. Tedavinin 6. ve 12 aylarında alendronat grubunda yapım ve yıkım belirteçlerindeki bu azalma, kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0.001$) bir farkı ifade ediyordu (Tablo 2). Yıkım belirteçleri üzerindeki bu azalmanın tedavinin 12. ayında da artarak (pridinolin'de %50.61, deoksipridinolin'de %47.4) devam etmesi, alendronat'ın osteoklastik aktivite üzerindeki baskısının devam ettiğinin bir göstergesiydi. Kemik yapım belirteçlerinde 6. ayda gözlenen azalmanın (osteokalsin'de %49.2, BALP'da %24.7), onikinci ayda hafifleyerek (osteokalsin'de %47.4, BALP'da %23.1) devam etmesi dikkat çekiciydi. Bu bulgular kemik yapım belirteçlerinin, alendronat tedavisiyle 6. ayda sağlanan baskıdan 12. ayda bir miktar kurtulduklarını, yıkım belirteçlerindeki baskının ise 12. ayda da artarak devam ettiğini göstermektedir. Çalışmamızda, kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin 3. ayda, BMD'deki değişikliklerin ise 6. ayda değerlendirilmemiş olması, tedavinin 12 aylık süreci içinde kemik yapım, yıkım belirteçleri ve BMD değişiklikleri konusunda daha fazla yorum yapmamızı engellemektedir. Yukarıda belirttiğimiz noktaların çalışmamızın eksik yönleri olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmaya dahil olan hastalarımızın (BMD ve kemik yapım, yıkım belirteçleriyle) takipleri devam etmekte olup, önümüzdeki yıllarda daha uzun süreli takip sonuçlarımızı vereceğimizi ümit etmekteyiz. Çalışmamızda alendronat tedavisine bağlı vertebral kırık sıklığındaki azalmayı gözlemlemek için çektiğimiz dorso-lomber grafilere ait verilerin daha uzun

süreli takip sonuçlarımızla beraber vermenin uygun olacağı kanısındayız.

Sonuç olarak; osteoporozlu postmenopozal kadınlarda 12 aylık alendronat (10 mgr/gün) tedavisinin, tüm ölçüm yapılan bölgelerde BMD değerlerinde tedavi öncesine ve kontrol grubuna göre anlamlı bir artışa, değerlendirme yapılan tüm zaman noktalarında (6. ve 12. aylarda) kemik yapım ve yıkım belirteçlerinde tedavi öncesine ve kontrol grubuna göre anlamlı bir azalmaya neden olduğunu olduğunu gördük.

KAYNAKLAR

1. Melton JL III. How many women have osteoporosis now ? *J Bone Miner Res* 1995;10:175-7
2. Kanis JA, Melton JL III, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41
3. Riggs BL, Melton JL III. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992;327:620-7
4. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 1995;333:1437-43
5. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996;18:141-50
6. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, et al. Effect of three-years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996;101:488-501
7. Adami S, Passeri M, Ortolani S, et al. Effect of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1995;17:383-90
8. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41
9. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, et al. Comprasion of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to

- alendronate treatment. *J Clin Endoc Metab* 1994;79:1693-700
10. Hannon RA, Greenfield DM, Eagleton AC, et al. Multiple measurements of markers of bone turnover predict change in bone mineral density (abstract). *J Bone Miner Res* 2000;15 (suppl 1): S405
 11. Pierre D.D. Advances in osteoporosis research using biochemical markers of bone turnover. 22nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Toronto, Canada, September 22, 2000
 12. Ross PD, Davis JW, Epstein R, et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med.* 1992;114:919-231
 13. Melton LJ, III Atkinson EJ, O'Fallon EM, et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1227-33
 14. Chesnut III CH, McClung MR, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995;99:144-52
 15. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Long-term (7-year) efficacy and tolerability of alendronate, and effect of discontinuation. *Bone* 2000;(Suppl 3):B24(Abstract)
 16. Speroff L, Rowan J, Symons J, et al. The comparative effects on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:1397-403
 17. Wendy J, Lee B, Barradell MT. Alendronate A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 1997;53:415-34.