

Postmenopozal Osteoporozlu Olgularda Bifosfonat Tedavisinin Kan Lipid Parametreleri Üzerine Etkisi

The Effect of Bisphosphonate Treatment on Blood Lipid Parameters in Patients with Postmenopausal Osteoporosis

Canan Tıkız*, Fatma Taneli**, Çiğdem Tüzün*

ÖZET

Bifosfonatlar günümüzde osteoporoz ve Paget hastalığı gibi metabolik kemik hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaç grubudur. Kesin etki mekanizmaları bilinmemekle birlikte özellikle amin grubu içeren bifosfonatların (aminobifosfonat) mevalonat yolunu inhibe ederek osteoklast aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Kolesterol sentezinin de mevalonate yoluyla olması, bu grup ilaçların kolesterol metabolizmasını da etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, osteoporoz tanısı konularak tedavi amacıyla aminobifosfonat başlanılan olgularda kan lipid parametrelerindeki değişiklikler araştırılmıştır.

Bu amaçla çalışmaya toplam 50 osteoporotik postmenopozal hasta alınmış olup, 25 hastaya (ort.yaş:54±9 yıl) alendronat sodyum (70mg/hafta), 25 hastaya da (ort.yaş:55±8 yıl) risedronat sodyum (35mg/hafta) başlanmıştır. Ölçümler başlangıçta ve 6 aylık tedavi sonrasında yapılmıştır. Kan lipid parametreleri olarak; total kolesterol (T-kol), yüksek dansiteli kolesterol (HDL-kol), düşük dansiteli kolesterol (LDL-kol), trigliserid, apolipoprotein A (Apo-A), apolipoprotein B (Apo-B), lipoprotein (a) (Lip a) ve kemik döngüsünü gösteren parametreler olarak da; serumda total alkalen fosfat (TAP), kemik-spesifik alkalen fosfat (BAP), osteokalsin (OCL) ve idrarda deoksi-piridinolin (DPD) düzeyleri değerlendirilmeye alınmıştır.

Altı aylık tedavi sonrasında her 2 grupta biyokimyasal olarak ölçülen kemik döngüsüne ait parametrelerde anlamlı değişiklikler olmasına karşın ($p<0,05$), gerek alendronat gerekse de risedronat tedavisinin lipid parametreleri üzerine herhangi anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$). Sonuçlarımız orta süreli oral aminobifosfonat tedavisinin kan lipid profili üzerine etkisinin olmadığını düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Aminobifosfonat, kolesterol, lipid parametreleri, lipoproteinler

SUMMARY

Bisphosphonates are currently the most preferred class of drugs used for the treatment of metabolic bone disease such as osteoporosis and Paget's disease. Although their exact mechanism has not been identified, the compounds containing amino group (amino bisphosphonates) were shown to decrease osteoclast activation by inhibiting mevalonate pathway. Because mevalonate pathway is essential in production of cholesterol, these compounds could also interfere with cholesterol synthesis. In the present study, the effects of aminobisphosphonates on lipid parameters in subjects who were diagnosed as osteoporosis were investigated. For this reason, 50 postmenopausal osteoporotic subjects were included in the study and 25 of them (mean age:54±9 years) received alendronate sodium (70mg/week) and the remaining 25 subjects (mean age:55±8 years) were given risedronate sodium (35mg/week). Blood samples were analyzed at baseline and at the end of sixth months. Total cholesterol, high density cholesterol (HDL-chol), low density cholesterol (LDL-chol), triglyceride, apolipoprotein A (Apo-A), apolipoprotein B (Apo-B) and lipoprotein (a) (Lip a) were investigated as lipid parameters. Total alkaline phosphatase (TAP), bone-specific alkaline phosphatase (BAP), osteocalcin (OCL) and urine deoxyprydolin (DPD) levels were assessed as bone remodeling markers.

After six month treatment period, while significant changes were observed in bone remodeling parameters ($p<0,05$), no significant changes were found in all measured lipid parameters ($p>0,05$). Our results suggest that moderate-term oral aminobisphosphonate treatment has no significant effect on blood lipid parameters.

Key words: Aminobisphosphonates, cholesterol, lipid parameters, lipoproteins

(*) Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

(**) Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

GİRİŞ

Pirofosfat analogları olan bifosfonatlar kemik dokusuna yüksek afinitesi olan ve osteoklastları inhibe ederek anti-rezortif özellik gösteren ilaçlardır (1). Bu etkilerinden dolayı bu grup ajanlar osteoporoz, metastatik kemik hastalığı ve Paget hastalığı gibi aşırı kemik rezorpsiyonuyla giden hastalıklarda yaygın olarak kullanılırlar (2,3). Son 30 yıldır yaygın olarak kullanılmalarına karşın, bu grup ilaçların moleküler düzeydeki kesin etki mekanizmaları bilinmemektedir (4). Yapılan son çalışmalarda alendronat, risedronat, pamidronat ve ibandronat gibi nitrojen içeren aminobifosfonatların mevalonat yolunda skualen sentetaz ya da farnesil pirofosfat sentetazın rol aldığı enzimatik basamakları inhibe ederek osteoklastların aktive olmasını engelledikleri gösterilmiştir (5-7) Bu tür bir enzim inhibisyon özelliği amino grubu içermeyen etidronat ve klodronat gibi bifosfonatlarda bulunmamaktadır (7).

Vücudun önemli yapı taşlarından biri olan kolesterol sentezinin de mevalonat yoluyla olması, aminobifosfonat grubu bileşiklerin kolesterol sentezi üzerinde etkili olabileceği görüşünü doğurmuştur. Bu etkileşimi incelemek üzere yapılan hayvan çalışmalarından birinde Amin ve ark. alendronat ve pamidronatın farnesil difosfat sentetazı inhibe ederek total kolesterol (T-kol) düzeylerini azalttığını rapor etmişlerdir (8). Yine yapılan başka bir deneysel çalışmada yeni bir bifosfonat derivesi olan SR-9223i'nin kan kolesterol düzeylerini belirgin derecede düşürdüğü gösterilmiştir (9). Bu konuda insanlar üzerinde özellikle intravenöz (IV) kullanımı olan aminobifosfonatlar ile yapılan iki çalışmada kan total kolesterol (T-kol) düzeyleri değişmeden yüksek dansiteli kolesterolün (HDL-kol) anlamlı derecede arttığı, düşük dansiteli kolesterolün ise (LDL-kol) belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir (10,11).

Yaptığımız geniş kapsamlı literatür taramasında oral olarak kullanılan aminobifosfonatların kan lipid parametreleri üzerine olan etkinliklerini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında, mevcut çalışmada osteoporoz tanısı konularak aminobifosfonat tedavisi başlanılan postmenopozal olgularda 6 aylık tedavinin kan lipid parametreleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif ve randomize çalışmaya 2003-2004 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp

Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve osteoporoz tanısı ilk kez konularak alendronat sodyum (70mg/hafta) (n=25) veya risedronat sodyum (35mg/hafta) (n=25) tedavisi başlanılan toplam 50 postmenopozal olgu alındı. Tüm olguların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), menopoza yaşı, diyet alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar ve sistemik hastalıkları kaydedildi. Herhangi bir kolesterol ya da trigliserid düşürücü ilaç alan olgular ile kalsiyum metabolizmasını etkileyen ilaç alanlar (kortikosteroid, antikonvülzan, heparin yada tiroid hormon replasman tedavisi vb.), sistemik hastalığı olanlar (tiroid fonksiyon bozukluğu, diabetes mellitus, hiperparatiroidizm, kronik böbrek hastalığı vb.), daha önceden hormon replasman tedavisi ya da osteoporozla yönelik diğer ilaç tedavilerini alanlar ve 70 yaş üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılan tüm hastaların onayı alındı ve çalışma üniversitemiz bilimsel etik kurulu tarafından onaylandı.

Hastaların kan serumları ve idrar örnekleri aşağıda sayılan parametrelerin tayini için 12 saatlik bir açlığı takiben çalışma öncesinde ve 6 aylık tedavi sonrasında alınarak -20°C'de saklandı; Lipid parametreleri olarak; T-kol, HDL-kol, trigliserid, apolipoprotein A (Apo-A), Apo-B, lipoprotein (a) (Lip a) değerlendirmeye alındı ve enzimatik yöntem (Integra Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA) kullanılarak ölçüldü. LDL-kol değerleri ise Friedwald formülü kullanılarak hesaplandı (12). Kemik döngüsünü gösteren parametrelerden; serum total alkalen fosfataz (TAP) enzimatik yöntem ile (Integra Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA), kemik-spesifik alkalen fosfataz (BAP) ısı inaktivasyon yöntemi ile, osteokalsin (OCL) ve idrarda deoksipiridinolin (DPD) ise immünoassay yöntemle (Immulate 1000 analyzer, Diagnostic Products Corp, DPC, Los Angeles, USA) ölçüldü. Osteoporoz tanısı koymak için kullanılan kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ise Lunar DPX-L dual-energy x-ray absorptiometry (Lunar-DPT model) cihazı ile yapıldı. Ölçümler L2-L4 anteroposterior, ve femur boynu, trokanter ve Ward's üçgeni bölgelerinden yapılarak T ve Z skorları kaydedildi. Osteoporoz tanısı koymak için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterine göre T-skor değeri -2,5 altında olması koşulu arandı (13).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 10.0 programı kullanıldı. Grup içi kıyaslamalarda Wilcoxon testi, gruplar arası kıyaslamalarda ise Mann Whitney U testi

kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tüm olgular çalışmayı tamamlamış olup tedavi süreci boyunca herhangi bir diyet ya da egzersiz değişikliğine izin verilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların başlangıç özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre her iki gruptaki olguların yaş ortalamalarının benzer olduğu, başlangıçtaki lipid ve kemik döngüsü parametrelerinde anlamlı farklılık olmadığı gözlenmektedir.

Tablo 2 ve Tablo 3'de ise sırasıyla altı aylık alendronat veya risedronat tedavisinden sonra her iki grubun lipid ve kemik döngü parametrelerinde ortaya çıkan değişiklikler verilmiştir. Her iki tablodan da açıkça görüldüğü gibi 6 aylık tedavi sonucunda hem alendronat grubunda hem de risedronat grubunda kemik döngü parametrelerinde anlamlı düşmeler saptanmıştır. Bu sonuçlar aminobifosfonat tedavisinin etkinliğini göstermektedir. Kan lipid pa-

rametrelerindeki değişikliklerin istatistiksel analizinde ise tedavi öncesine göre tedavi sonunda iki grupta da anlamlı değişiklikler olmadığı gözlenmiştir. Grupların karşılaştırıldığı istatistiklerde ise tedavi sonrasında tüm lipid parametrelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P > 0,05$).

TARTIŞMA

Bifosfonatlar ile ateroskleroz ve kolesterol metabolizması arasındaki ilişki uzun süredir araştırılmaktadır. Bugünkü bilgilerimize göre etidronat ve klodronat gibi amino grubu içermeyen bifosfonatlar kolesterolün de üretim yolu olan mevalonat yolunu etkilemeden osteoklastları inhibe etmektedirler (14). Bu grup ajanların kan lipid profilini etkilemeden deneysel olarak oluşturulan aterosklerozu inhibe ettiği gösterilmiştir (15-17). Buna karşın son yıllarda geliştirilen ve daha potent bifosfonatlar olarak bilinen aminobifosfonatların (alendronat, risedronat, pamidronat, ibandronat) osteoklastlar

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen her iki grubun başlangıçtaki DEXA skorları, lipid parametreleri ve kemik döngüsü değerleri. (Değerler ortalaması±SD olarak verilmiştir.)

	Alendronat Grubu (n=25)	Risedronat Grubu (n=25)	P değeri
Yaş (yıl)	54±9	55±8	0.75
VKİ (kg/m ²)	29±4	27±5	0.58
T-skorları (DEXA)			
Spine (L2-4)	-2.2±0.52	-2.1±0.72	0.85
Femoral neck	-1.92±0.78	-1.80±0.68	0.56
Wards triangle	-2.78±-0.62	-2.65±-0.50	0.43
Trochanter	-2.1±0.56	-2.3±0.63	0.28
Lipid parametreleri			
Total Kol (mg/dl)	214±35	209±24	0.25
LDL-Kol (mg/dl)	127±26	120±25	0.23
HDL-Kol (mg/dl)	54±18	61±21	0.10
Trigliserid (mg/dl)	141±54	128±43	0.35
Apo A (g/L)	1.31±0.41	1.55±0.40	0.29
Apo B (g/L)	0.95±	1.02±0.27	0.74
Lip (a) (mg/L)	16±15	13±11	0.65
Kemik döngü parametreleri			
TAP (IU/L)	83±22	89±16	0.17
BAP (IU/L)	43±15	51±7	0.19
OCL (µg/L)	13±6	14±6	0.78
DPD (µg/L)	7.2±1.4	7.7±1.2	0.68

VKİ: vücut kitle indeksi, DEXA: dual energy x-ray absorptiometry, LDL-kol: düşük densiteli kolesterol, HDL-kol: yüksek densiteli kolesterol, Apo A: apolipoprotein A, Apo B: apolipoprotein B, Lip (a): lipoprotein a, TAP: total alkalen fosfat, BAP: kemik-spesifik alkalen fosfat, PTH: parathormon, OCL: osteokalsin, DPD:deoksipridinolin. $P < 0,05$

üzerindeki inhibe edici etkisinin mevalonat yolu üzerinden olduğu gösterilmiştir (6,18). Yapılan çalışmalarda bu grup ilaçların sterol sentezinde kritik rol oynayan farnesil pirofosfat sentetazı inhibe ederek etki gösterdiği bildirilmiştir (6,7).

Vücutta kolesterol sentezinin de mevalonat yolu ile olması (19), aminobifosfonat grubu bileşiklerin kolesterol sentezi üzerinde de etkili olabileceği görüşünü doğurmuştur. Bu ilişkiyi incelemek üzere yapılan hayvan deneylerinde yüksek dozlarda

oral ya da subkütan olarak uygulanan değişik aminobifosfonatların kan kolesterol düzeylerinde anlamlı azalmalara neden olduğu bildirilmiştir (7-9,20). Ancak bu çalışmaların genelde yüksek dozlardaki aminobifosfonatlar ile ve hayvanlar üzerinde yapılmış olması, bu ajanların kolesterol metabolizması üzerindeki klinik etkinliklerini tam olarak yansıtmamaktadır. Bu ilaçların İV olarak klinik dozlarda kullanımının lipid parametreleri üzerindeki etkinliğini inceleyen iki çalışma mevcuttur (10,11).

Tablo 2: Alendronat grubunda 6 aylık tedavi sonrasında lipid ve kemik döngü parametrelerindeki değişiklikler. Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.

Alendronat Grubu (n=25)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Lipid parametreleri			
Total Kol (mg/dl)	214±35	209±36	0,86
LDL-Kol (mg/dl)	127±26	123±25	0,48
HDL-Kol (mg/dl)	54±18	53±15	0,08
Trigliserid (mg/dl)	141±54	153±68	0,78
Apo A (g/L)	1,31±0,41	1,42±0,39	0,90
Apo B (g/L)	0,95±0,41	1,01±0,37	0,18
Lip (a) (mg/L)	16±15	18±16	0,28
Kemik döngü parametreleri			
TAP (IU/L)	83±22	59±12	0,045
BAP (IU/L)	43±15	31±9	0,03
OCL (mg/L)	13±6	6±2	0,015
DPD (mg/L)	7,2±1,4	5,1±0,6	0,023
Kısaltmalar Tablo 1'de verilmiştir (p<0,05)			

Tablo 3: Risedronat grubunda 6 aylık tedavi sonrasında lipid ve kemik döngü parametrelerindeki değişiklikler Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.

Risedronat Grubu (n=25)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Lipid parametreleri			
Total Kol (mg/dl)	209±24	210±25	0,81
LDL-Kol (mg/dl)	120±25	123±28	0,13
HDL-Kol (mg/dl)	61±21	60±18	0,85
Trigliserid (mg/dl)	128±43	115±34	0,23
Apo A (g/L)	1,55±0,40	1,61±0,34	0,68
Apo B (g/L)	1,02±0,27	1,03±0,25	0,58
Lip (a) (mg/L)	13±11	12±10	0,18
Kemik döngü parametreleri			
TAP (IU/L)	89±16	70±22	0,04
BAP (IU/L)	51±7	34±10	0,013
OCL (mg/L)	14±6	7±4	0,02
DPD (mg/L)	7,7±1,2	4,9±0,8	0,008
Kısaltmalar Tablo 1'de verilmiştir (p<0,05)			

Bu çalışmalardan ilkinde Adami ve ark. orta ve ileri osteoporoz tanısıyla 12 ay süreyle 2 ay aralıklarla İV olarak verilen neridronatın kan lipid parametrelerini belirgin derecede etkilediğini rapor etmişlerdir (10). Bu araştırmacılar 12 ay sonunda T-kol'de anlamlı değişiklik olmadan HDL-kol'de %17 artış ve LDL-kol'de ve apo-B değerlerinde %5'lik bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Diğer çalışmada ise Montagnini ve ark. Paget hastalığı nedeniyle 12 ay süreyle İV pamidronat verilen hastalarda yine T-kol değerlerinde belirgin bir değişim olmadan HDL-kol'de %10,3'lük bir artış ve LDL-kol'de %5,5'lik azalma olduğunu göstermişlerdir (11). Bu çalışmaların sonucunda T-kol değerinde artış olmamasına karşın HDL/LDL oranında belirgin bir artış olmasının aterosklerotik risk indeksinde bir iyileşme sağlayabileceği ileri sürülmüştür.

Yaptığımız geniş kapsamlı literatür taramasında İV olarak uygulanan formların yanısıra, oral olarak kullanılan aminobifosfonat grubu ajanların kan lipid profili üzerine etkisini inceleyen, insanlar üzerinde yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bilgilerimize göre çalışmamız bu konudaki ilk çalışma olup yukarıda adı geçen iki çalışmanın aksine 6 aylık oral alendronat ve risedronat tedavisinin kan lipid profili üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç, bu grup ilaçların klinik dozlarda oral olarak kullanıldığında emilimindeki düşüklük sonucu yeterli kan düzeyine ulaşmayarak kemik dışındaki diğer sistemlerde belirgin bir etki göstermeyeceği yolundaki görüşü desteklemiştir (21,22). Bu grup ilaçların kolesterol metabolizmasını etkileyebilmeleri için karaciğerdeki (KC) konsantrasyonunun belli bir düzeyin üstüne çıkması gerekmektedir. Pamidronat ve diğer bazı İV uygulamaları olan aminobifosfonatların KC ve dalakta belirgin miktarlarda birikebilme özelliği olduğu bildirilmiştir (23). Bu özelliklerinden dolayı Adami ve ark. ile Montagnani ve ark.'ın yaptıkları çalışmalarda İV uygulanan formlarda aminobifosfonatların lipid metabolizması üzerinde etki gösterdikleri düşünülebilir. Ancak çalışmamızda oral kullanımın lipid profili üzerindeki nötr etkisinin insanlar üzerinde ilk defa gösterilmiş olması kanımızca klinik açıdan önem taşımaktadır.

Çalışmamızdaki lipid profili üzerindeki etki yokluktan yetersiz tedavi, düşük doz kullanım, yetersiz süre ya da günlük doz yerine haftalık ilaç kullanımı gibi faktörler de sorumlu tutulabilir. Ancak olgularımızın çalışma sonunda dansitometrik ölçümleri olmasa da, kemik döngü parametrelerinde 6

ay sonunda belirgin düşüş olması, bifosfonat tedavisinin etkinliğini kanıtlamaktadır. Ayrıca her iki ilacın günlük doz ile haftalık kullanımları arasında etkinlik açısından fark olmadığı daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiş olması (24,25), haftalık tek doz uygulamasının çalışmamız için önemli bir kısıtlama olmadığını göstermektedir. Son olarak çalışmamızda tedavi süresi olarak 6 aylık bir periyod belirlenmiş olup, İV uygulandıktan itibaren ilk 2 ayda belirgin olarak çıktığı düşünülürse (10,11), seçilen bu sürenin etkinin ortaya çıkması için yeterli olduğu açıktır. Çalışmamızda ayrıca T-kol ve alt gruplarının yanı sıra, apo-A, apo-B ve lip (a) gibi diğer önemli lipid parametreleri de araştırılmıştır. Ancak aminobifosfonat tedavisinin T-kol ve alt gruplarındaki bu gibi parametrelerde de belirgin bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak; postmenopozal osteoporozlu olgularda 6 aylık alendronat ve risedronat tedavisinin kan kolesterol ve apolipoprotein metabolizması üzerine herhangi anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bulgularımız İV kullanımı olan aminobifosfonatların aksine, oral aminobifosfonat tedavisinin kan lipid profili üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Reid I. Bisphosphonates: new indications and methods of administration. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:458-63.
2. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effects of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
3. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997;336:558-66.
4. Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis. *General Pharmacology* 2002;35:287-96.
5. Van Beek E, Lowik C, Van der Pluijm, et al. The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants in vitro: a clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1999;14:722-29.
6. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998;13:581-87.
7. Ciosek CP, Magnin DR, Harrity TW, et al. Lipophilic 1,1-Bisphosphonates are potent squalene synthase inhibitors and orally active cholesterol lowering agents in vivo. *J Biol Chem* 1993;268:24832-37.
8. Amin D, Cornell SA, Gustafson SK, et al. Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders in-

- hibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res* 1992;33:1657-63.
9. Jackson B, Gee AN, Guyon Y, et al. Hypocholesterolaemic and antiatherosclerotic effects of tetra-*iso*-propyl 2-(3,5-di-*tert* butyl-4-hydroxyphenyl) ethyl-1, 1 diphosphonate (SR-9223i). *Arzneim.-Forsch* 2000;50:380-86.
 10. Adami S, Braga V, Guidi G, et al. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res* 2000;15:599-604.
 11. Montagnani A, Gonnelli C, Cepollaro MS, et al. Changes in serum HDL and LDL cholesterol in patients with Paget's bone disease treated with pamidronate. *Bone* 2003;32:15-19.
 12. Friedwald WT, Levy RI, Frerickson DS. Estimation of concentration of low-density lipoprotein-cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-505.
 13. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis (1994) WHO technical report series 843. Geneva.
 14. Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM, et al. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosin 5-dichloromethylene tryphosphate by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1997;12:1358-67.
 15. Krams DM, Chan CT. The effects of agent interfering with soft tissue calcification and cell proliferation on calcific fibrous-fatty plaques in rabbits. *Circ Res* 1978;42:562-71.
 16. Krams DM, Apsen AJ, Rozler LJ. Atherosclerosis: prevention by agents not affecting abnormal levels of blood lipids. *Science* 1981;213:1511-12.
 17. Zhu BQ, Sun YP, Sievers RE, et al. Effects of etidronate and lovastatin on the regression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Cardiology* 1994;85:370-77.
 18. Hughes DE, Wright KR, UY HL, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclast in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995;10:1478-87.
 19. Goldstein JR, Brown MS. Regulation of mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425-30.
 20. Amin D, Cornell SA, Perrone MH, et al. 1-Hydroxy-3-(methylpentylamino)-propylidene-1,1- bisphosphonic acid as a potent inhibitor of squalene synthase. *Arzneim.-Forsch* 1996;46:759-62.
 21. Frolick CA, Bryant HU, Black EC, et al. Time-dependent changes in biochemical bone markers and serum cholesterol in ovariectomized rats: effects of raloxifene HCL, tamoxifene, estrogen and alendronate. *Bone* 1996;18:621-27.
 22. Sato M, Grasser W, Endo N, et al. Bisphosphonates action: alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991;88:2095-2105.
 23. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to patient. London: Academic Press, 2000.
 24. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for a treatment of post-menopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 71:103-11.
 25. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging* 2000;12:1-12.