

Postmenopozal Osteoporozda Raloksifen, Alendronat ve Risedronat Tedavilerinin Lipid Profili Üzerine Olan Etkileri

The effect of Raloxifene, Alendronate and Risedronate on Serum Lipid Profile in Postmenopausal Women

Burcu YANIK, Duygu GELER KÜLCÜ*

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul

*Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Raloksifen 60 mg/gün, alendronat 70 mg/hafta ve risedronat 35 mg/hafta kullanımının bir yıl sonunda total kolesterol (TOT-C) (mg/dl) ve serum trigliserid (TG) (mg/dl) düzeylerine etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvuran 127 hastanın femur boynu ve L2-L4 kemik mineral yoğunluğu (KMY) (g/cm²) ölçüldü. Hastaların yaş, boy, kilo, menopoz yaşı, sigara ve alkol kullanımları kaydedildi. Birinci grupta (raloksifen) 36, ikinci grupta (alendronat) 47 ve üçüncü grupta (risedronat) 44 hasta yer aldı (yaş ortalamaları sırasıyla 62±7, 62,6±8, 63,6±6 yıl). Her üç grup da aldıkları ilaçlara ek olarak kalsiyum 1200 mg/gün ve D vitamini 800 IU/gün aldı. Hastaların çalışma başlangıcında ve 1 yıl sonrasında serum TOT-C ve serum TG değerleri ölçüldü.

Bulgular: Her üç grupta da ciddi bir yan etki görülmedi. Her üç grup arasında demografik özellikler, L2-L4 ve femur boynu KMY (g/cm²) değerleri arasında fark saptanmadı. Serum TOT-C düzeyleri her üç grupta da hafif düzeyde yüksek iken serum TG değerleri normal sınırlardaydı. Bir yıl sonunda serum TOT-C ve TG değerlerinde gerek grup içi gerekse gruplar arası fark saptanmadı.

Sonuç: Postmenopozal osteoporoz tedavisi için uygulanan raloksifen, alendronat ve risedronat bir yıl sonunda serum TOT-C ve serum TG üzerine etki etmemiştir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008;54:4-7.*

Anahtar Kelimeler: Postmenopozal osteoporoz, kolesterol, trigliserid, raloksifen, alendronat, risedronat

Summary

Objective: To investigate the effect of raloxifene 60 mg/day, alendronate 70 mg/week and risedronate 35 mg/week on serum total cholesterol (TOT-C) (mg/dl) and triglycerides (TG) (mg/dl) during a 12 month treatment period.

Material and Methods: Bone mineral density (BMD) of L2-L4 and femoral neck were evaluated in 127 patients who attended the Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic. Age, menopause age, height, weight, cigarette and alcohol use were recorded. Patients were randomized into three groups. The first group (raloxifene) had 36, second group (alendronate) had 47 and third group (risedronate) had 44 patients (mean ages: 62±7, 62.6±8, 63.6±6 years, respectively). All groups received 1200 mg calcium and 800 IU vitamin-D daily in addition to their drugs. Serum TOT-C and TG were evaluated at the beginning and after one year.

Results: No serious adverse effects were seen in any of the groups. There were no differences between the groups regarding demographic features, L2-L4 and femur BMD levels. Serum TOT-C levels were slightly high and serum TG levels were within the normal range in all groups and did not differ within and between groups after one year follow-up.

Conclusion: Raloxifene, alendronate and risedronate, which were used for the treatment of postmenopausal osteoporosis, did not affect serum TOT-C and TG levels during 12 month treatment period. *Turk J Phys Med Rehab 2008;54:4-7.*

Key Words: Postmenopausal osteoporosis, cholesterol, triglyceride, risedronate, alendronate, raloxifene

Giriş

Postmenopozal osteoporoz, kırık insidansında artışa ve buna bağlı yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olup, tedavisinde ve önlenmesinde çok çe-

şitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bu amaçla günümüzde en çok tercih edilen ilaçlar arasında bifosfonatlar, kalsitonin, selektif östrojen reseptör modülatörleri, stronsiyum ranelat sayılabilir.

Postmenopozal kadınlarda bir diğer mortalite ve morbidite sebebi de artan kardiyovasküler hastalıklardır. Östrojen vaskü-

ler morfoloji ve fonksiyonu etkilemektedir (1). En iyi bilinen etkisi ise, lipoprotein değişimi, kolesterolü çeşitli organlara taşıması, kolesterol sentezini koordine eden enzimlerin kompleks çalışmalarının sonucu olarak kolesterol seviyesini düşürmesidir (2). Menopozla birlikte kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır.

Selektif östrojen reseptör modülatörü olan raloksifen hidroklorid, benzotiofen derivesi olup, östrojen reseptörlerini bağlamakta, kemik ve lipid metabolizması üzerinde östrojen agonisti etki göstermekte ama aynı zamanda meme ve uterus üzerinde anti-östrojen etki göstermektedir (3-6). Hem kardiyovasküler riski azaltması hem osteoporozu önlemesi nedeniyle postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılması avantajlı sayılabilecek bir farmakolojik ajandır.

Amino grubu içeren bifosfonatların da kolesterol sentezini inhibe ettiği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (7-10). Bifosfonatlar kemik mineraline yüksek afinite göstermekte ve osteoklasta bağlı kemik yıkımını güçlü bir şekilde inhibe etmektedirler (7). Bifosfonatların etki mekanizması halen araştırılmaktadır. Amino grubu içeren bifosfonatların (alendronat, risedronat, pamidronat, neridronat) mevalonat yolunu inhibe ederek osteoklast ve makrofaj apoptozunu indüklediği gösterilmiştir. Mevalonat yolunda distal bir enzim olan farnesilpirofosfat sentetaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentez yoluna da katıldığı tahmin edilmektedir (11). Bu nedenle bu ilaçların serum kolesterol düzeylerine etki edebileceği fikri akla gelmektedir.

Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmada, postmenopozal osteoporoz tedavisinde bir yıl süre ile alendronat sodyum 70 mg/hafta, risedronat sodyum 35 mg/hafta ve raloksifen hidroklorür 60 mg/gün kullanımının serum total kolesterol (TOT-C) ve serum trigliserid (TG) düzeylerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu araştırma prospektif, randomize kontrolsüz bir deneysel çalışma niteliğindedir. Çalışmada Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğe başvuran ve postmenopozal osteoporoz tanısı alan hastalar değerlendirildi. Femur boynu ve lomber omurga (L2-L4) kemik mineral yoğunluğu (KMY) (g/cm^2), dual enerji X ray absorpsiyometri (DXA) (Norland XR-36; Norland Co, Madison, WI) kullanılarak ölçüldü ve T-skorumu tespit edildi (tutarlılık hata payı: %1). Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre T-skoru -2,5 ve altında olan hastalar osteoporotik olarak kabul edildi. En az bir yıldır menopozda olan veya son menopoz tarihi kesin olmayan hastalarda serum Folikül Stimulan Hormon (FSH) ve serum östrodiol seviyeleri postmenopozal aralıkta olanlar, son altı ay içinde osteoporoz nedeniyle ilaç tedavisi almamış olanlar ve 75 yaşın altında olanlar çalışmaya dahil edildi. Osteoporozu sebep olabilecek metabolik hastalıkları, kanser öyküsü ve menopozu bağlı vejetatif semptomları şiddetli olan hastalar, derin ven trombozu, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay hikayesi mevcut olanlar, glukoz ve lipid metabolizmasına ait anormallikleri olan ve bu hastalıklara bağlı ilaç kullananlar, hipertansiyon, renal ve hepatik bozuklukları olanlar, tiroid ile ilgili hastalıklara bağlı ilaç veya kortikosteroid kullananlar, ciddi özofagus hastalığı olanlar ve hipokalsemisi olanlar çalışma kapsamına alınmadı.

Bu kriterlere uyan 150 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, boy, kilo, menopoz yaşı, sigara ve alkol kullanımları kaydedildi. Tüm hastalara yazılı bilgilendirilmiş onay formu imzlatıldı. Çalışma Fatih Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Hastalar rastgele sayılar tablosu kullanılarak üç ayrı gruba randomize edildi. Birinci gruba raloksifen 60 mg/gün, ikinci gruba alendronat 70 mg/ hafta, üçüncü gruba risedronat 35 mg/hafta verildi. Risedronat ve alendronat alan gruplarda hastalara sabah kahvaltısından en az 30 dk önce ilacı bir bardak su ile almaları ve ilacı aldıktan sonra en az 30 dk uzanmamaları söylendi. Raloksifen grubu ilacı akşam saatlerinde aldılar. Her üç grup da aldıkları ilaçlara ek olarak kalsiyum 1200 mg/gün ve D vitamini 800 İÜ/gün aldı. Raloksifen grubundaki hastalar, ateş basması, ayaklarda kramp, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, kilo alma, terleme, kas ağrısı, eklem ağrısı, uykusuzluk, döküntü, periferik ödem, memede hassasiyet, vajinal kanama, tromboemboli gibi yan etkiler açısından her ay sorgulandılar.

Hastaların çalışma başlangıcında ve bir yıl sonrasında serum TOT-C (mg/dl) ve serum TG (mg/dl) değerleri kolorimetrik teknikle (Hitachi 912 analizör) ölçüldü. Kan örnekleri en az 12 saat açlık ardından sabah 09:00-11:00 saatleri arasında toplandı.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 11.5 programı kullanılarak yapıldı. Veriler normal dağılım göstermediği için grup içi değişimleri incelemek için Wilcoxon Signed Rank Test, gruplar arası değişimleri incelemek amacıyla ise Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Kesikli değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. %95 güvenirlilik düzeyi ($p<0,05$) anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Birinci grupta (Raloksifen grubu) 36 hasta, ikinci grupta (alendronat grubu) 47 hasta ve üçüncü grupta (risedronat grubu) 44 hasta çalışmayı tamamladı. Çalışmayı bırakan hastalar keyfi sebeplerle çalışmayı bıraktı. Her üç grupta da ilacın kesilmesini gerektirecek ciddi bir yan etki görülmedi. Ancak raloksifen tedavisi alan beş hastada ateş basması gözlemlendi. Bu şikayet doz azaltılmasına gerek kalmadan kısa sürede kayboldu.

Her üç grup arasında yaş, menopoz yaşı, kilo, boy, sigara ve alkol kullanımı, L2-L4 KMY ve T-skoru, femur boynu KMY (g/cm^2) ve T-skoru arasında fark saptanmadı (Tablo 1). Hiçbir hasta alkol tüketmiyordu. Serum TOT-C (mg/dl) değerleri hafif yüksek ve serum TG (mg/dl) değerleri normal sınırlardaydı. Serum TOT-C ve serum TG düzeylerinde bir yıl sonunda gruplar içi ve gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tartışma

Bu çalışmada postmenopozal osteoporoz nedeni ile alendronat 70 mg/hafta, risedronat 35 mg/hafta ve raloksifen 60mg/gün kullanımının serum TOT-C ve serum TG değerleri üzerine etkisi araştırılmış olup, bir yıl sonunda hem gruplar arasında hem de grup içi fark saptanmamıştır.

Oral östrojen kullanımı kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinen serum TG düzeylerini arttırmaktadır (12,13). Raloksifenin östrojenden farklı olarak serum TG düzeyini arttırmaması olumlu etkilerinden biridir (3,5). Raloksifenin serum lipid profiline etkisini inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu konudaki çalışmaların sonuçları çok değişkendir. Uzun ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada bir yıl süreyle raloksifen 60 mg/gün tedavisinin serum TOT-C ve serum TG düzeylerine etki etmediği sonucuna varılmıştır. Çalışma sonuçları bizim çalışmamıza benzerdir. Kokino ve ark.'nın (15) yaptığı benzer bir çalışmada ise raloksifen kullanımının bir yıl sonunda an-

lamalı derece serum TOT-C ve serum TG düzeyini düşürdüğü görülmüştür. Kung ve ark. (16) ile Walsh ve ark. (5) raloksifen 60 mg/gün kullanımının serum TOT-C düzeylerini düşürdüğü ancak serum TG düzeylerine etki etmediğini rapor etmişlerdir.

Frolic ve ark. (17) raloksifen, tamoksifen, östrojen ve alendronatın 3 hafta süre ile kullanımının overleri alınmış tavşanlar üzerindeki etkilerine baktıklarında raloksifen ve tamoksifenin östrojene oranla daha uzun süreli kolesterol düzeylerini düşürdüğünü fakat alendronatın böyle bir etkiye sahip olmadığını görmüşlerdir.

Adami ve ark. (18) 50 mg aminobifosfonatı infüzyon halinde osteoporozu olan kadınlara bir yıl boyunca iki ayda bir uygulamışlar, her uygulamada serum TOT-C ve serum TG düzeylerini ölçmüşler ve her ikisinde de anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Adami ve ark.'nın elde ettiği bu sonuç, serum TG düzeyinde anlamlı düşüş saptanması açısından ilginçtir. Çünkü aminobifosfonatların serum TG düzeyine etki ettiğini açıklayan bir mekanizmaya rastlanmamıştır.

Montagnini ve ark. (7) Paget Hastalığında intravenöz (iv) pamidronat kullanımının serum TOT-C düzeylerinde belirgin bir değişikliğe yol açmadığını ancak serum LDL düzeyini düşürdüğünü ve serum HDL düzeyini arttırdığını göstermişlerdir. Serum TG düzeyine ise etkisi saptanmamıştır.

Bildiğimiz kadarıyla, aminobifosfonatların oral kullanımının serum lipid profiline etkisini inceleyen iki çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların her ikisinde de altı aylık sonuçlar sunulmuştur. Birinde risedronatın günlük kullanımının diğerinde ise hem haftalık risedronat hem de haftalık alendronat alan iki grubun sonuçları incelenmiştir (19,20). Her iki çalışmada da serum lipid profilinde değişiklik kaydedilmemiştir. Bizim çalışmamızda da risedronat ve alendronat alan iki grupta da serum lipid profilinde değişiklik kaydedilmemiştir. Bizim çalışmamızda farklı olarak bir

yıllık kullanımın etkisine bakılmıştır. Her iki ilacın da aminobifosfonat olması, kolesterol sentezine etkilerinde bir fark olmamasını mantıklı kılmaktadır.

Aminobifosfonatla yapılmış bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde aminobifosfonatların oral kullanımının kolesterol sentezinde çok etkili olmadığı sonucuna varılabilir. Bunun sebebi gastrik emilimlerinin az olmasından kaynaklanabilir. Aminobifosfatlar iv uygulandıklarında karaciğer ve dalakta yüksek konsantrasyonda ulaşabilmektedirler. Böylelikle mavelonat yolu sadece osteoklastlarda değil aynı zamanda hepatositlerde de bloke olmakta ve hepatik kolesterol sentezi azalmaktadır (21). Bu nedenle kolesterol sentezi üzerine olan etkileri iv uygulandıklarında daha iyi ortaya çıkıyor olabilir (7, 21).

Bizim çalışmamızın diğer çalışmalardan üstünlüğü yüksek hasta sayısı, bir yıllık sonuçlara bakılması ve her üç ilacın etkisinin de incelenmesi ve birbirleriyle karşılaştırılmış olması sayılabilir. Çalışmamızın sonucunda raloksifen grubunda serum TOT-C düzeyinin bir yıl sonunda değişmemesi ve bifosfonat grubundan olan diğer iki ilaca göre fark saptanmaması ilginçtir. Çünkü literatür incelendiğinde aminobifosfonatlara oranla raloksifen 60 mg/gün kullanımının kolesterol düzeyine etki ettiğine dair güçlü kanıtlar vardır. Belki serum TOT-C düzeyleri değişmeden serum LDL ve HDL düzeylerinde değişiklik olmuş olabilir. Bu nedenle çalışmamızın eksik yönü serum LDL ve HDL düzeylerinin araştırılmaması olabilir. Çalışmamızın diğer eksik yönü ise serum TOT-C ve serum TG düzeylerine etki edebilecek olan fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilmemiş olmasıdır.

Sonuç olarak postmenopozal osteoporoz tedavisi için uygulanan raloksifen, alendronat ve risedronatın bir yıllık kullanımının serum TOT-C ve serum TG üzerine etkisini incelediğimiz bu çalışmada her üç ilaç da bu anlamda etkili bulunmamış olup, birbirleri ile kıyaslandıklarında da fark saptanmamıştır.

Tablo 1. Her üç grubun demografik özellikleri ve kemik mineral yoğunluğu değerleri.

Grup (N)	Raloksifen (n=36)	Alendronat (n=47)	Risedronat (n=44)	p
Yaş (yıl)	62±6,5	62,6±7,7	63,6±6,1	0,879
Menopoz yaşı (yıl)	44,4±4,3	46,1±5,6	44,6±6,2	0,427
Boy (m)	159±4,9	157,5±6,5	157,5±5,9	0,718
Kilo (kg)	60,3±4,8	63,3±11	60,3±7,7	0,664
Sigara kullanımı	%36,4 (n=13)	%23,4 (n=11)	%20,8 (n=9)	0,597
L2-L4 KMY*	0,84±0,10	0,85±0,10	0,80±0,10	0,094
L2-L4 T-skoru	-2,73±0,74	-2,67±0,81	-2,87±0,62	0,499
Femur boynu KMY *	0,78±0,12	0,74±0,14	0,72±0,10	0,168
Femur boynu T-skoru	-1,40±1,05	-1,91±1,19	-1,94±0,80	0,182

*KMY: Kemik mineral yoğunluğu

Tablo 2. Her üç grubun başlangıç ve bir yıl sonraki serum kolesterol ve trigliserid değerleri.

Grup	Raloksifen	Alendronat	Risedronat	p (gruplar arası)
Total kolesterol (başlangıç) (mg/dl)	206,5±25,9	218,1±35,7	207,2±35,4	0,216
Total kolesterol (1. yıl) (mg/dl)	200,3±29,3	237,5±34,2	213,2±30,9	
p (grup içi)	0,349	0,278	0,230	
Trigliserid (başlangıç) (mg/dl)	116,1±28,6	147,9±60,6	141,9±76,7	0,222
Trigliserid (1. yıl) (mg/dl)	103,1±34,9	145,5±57,7	130,8±53,5	
p (grup içi)	0,130	0,485	0,989	

Kaynaklar

1. Regitz-Zagrosek V, Wintermantel TM, Schubert C. Estrogens and SERMs in coronary heart disease. *Curr Opin in Pharmacol* 2007;7:130-9.
2. Ohlsson C, Hellberg N, Parini P, Vidal O, Bohlooly M, Rudling M, et al. Obesity and disturbed lipoprotein profile in estrogen receptor-alpha deficient male mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;278:640-5.
3. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Eng J Med* 1997;337:1641-7.
4. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Multiple outcomes of raloxifene evaluation investigators: reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3 year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
5. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445-51.
6. Cohen FJ, Watts S, Shah A, Akers R, Plouffe L. Uterine effects of 3-year raloxifene therapy in postmenopausal women younger than age 60. *Obstet Gynecol* 2000;95:104-10.
7. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Campagna MS, Franci MB, Pacini S, et al. Changes in serum HDL and LDL cholesterol in patients with Paget's bone disease treated with pamidronate. *Bone* 2003;32:15-9.
8. Amin D, Cornell SA, Gustafson SK, Needle SJ, Ullrich JW, Bilder GE, et al. Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res* 1992;33:1657-63.
9. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including rats. *J Bone Miner Res* 1998;14:581-9.
10. Van Beek E, Lowik C, Van der Pluijm G, Papapoulos S. The role of genarylgenarylation 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;14:722-9.
11. Van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Lowik C, Papapoulos S. Farnesyl pyrophosphate synthetase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonate. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;264:108-11.
12. Mosca L, Harper K, Sarkar S, O'Gorman J, Anderson P, Cox DA, et al. Effect of raloxifene on serum triglycerides in postmenopausal women: influence of predisposing factors for hypertriglyceridemia. *Clin Ther* 2001;23:1552-65.
13. Miller M. Is hypertriglyceridemia an independent risk factor for coronary heart disease? The epidemiological evidence. *Eur Heart J* 1998;19:18-22.
14. Uzun MF, Karahan G, Çelik C, Karaoğlan B. Postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda raloksifen tedavisinin kemik mineral yoğunluğu, kemik döngüsü ve serum lipid profili üzerine olan etkileri. *Romatizma* 2005;20:23-31.
15. Kokino S, Özdemir F, Demirbağ D. Postmenopozal osteoporozda raloksifen ve salmon kalsitonin tedavilerinin serum lipoprotein düzeyleri ve kemik mineral yoğunluğuna etkileri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2004;50:8-13.
16. Kung AW, Chao HT, Huang K, Need AG, Taechakraichana N, Loh FH, et al. Efficacy and safety of raloxifene 60 milligrams/day in postmenopausal Asian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3130-6.
17. Frolic CA, Bryant HU, Black EC, Magee DE, Chandrasekhar S. Time-dependent changes in biochemical bone markers and serum cholesterol in ovariectomized rats: effects of raloxifene HCl, tamoxifen, estrogen and alendronate. *Bone* 1996;18:621-7.
18. Adami S, Braga V, Guidi G, Gatti D, Gerardi D, Fracassi E. Chronic intravenous aminobisphosphonates therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res* 2000;15:599-604.
19. Tıkız C, Taneli F, Tüzün Ç. Postmenopozal osteoporozlu olgularda bifosfonat tedavisinin kan lipid parametreleri üzerine etkisi. *Osteoporoz Dünyasından* 2005;11:12-7.
20. Tanrıverdi HA, Barut A, Sarıkaya S. Statins have additive effects to vertebral bone mineral density in combination with risedronate in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:63-8.
21. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. London: Academic Press, 2000.