

Alendronato en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

Luis R. Arboleya

Sección de Reumatología. Hospital de Cabueñes. Gijón.

El alendronato (ALD) es el fármaco antirreabsortivo más utilizado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Desde su comercialización se han tratado más de 17 millones de pacientes y se han incluido en diferentes ensayos clínicos unos 17.000, con períodos de seguimiento que oscilan entre 1 y 7 años. Recientemente, se han aprobado por la FDA las dosis de 5 mg diarios para prevención de la osteoporosis y de 70 mg semanales para su tratamiento, tanto en presencia de criterios densitométricos como de fracturas vertebrales atraumáticas.

Existe amplia experiencia clínica en el uso del fármaco, sobre todo entre los reumatólogos. Por esta razón, en la presente revisión únicamente se abordarán los aspectos más novedosos del tratamiento con alendronato en la osteoporosis posmenopáusica y que abarcan desde el mecanismo de acción hasta la presentación semanal, pasando por los datos de consistencia del efecto antifractura, estudios de extensión a largo plazo y la seguridad gástrica. El lector deberá acudir a las excelentes revisiones¹ y artículos publicados recientemente para repasar los datos de ensayos clínicos publicados en el pasado y la utilización de alendronato en otros procesos como la osteoporosis por glucocorticoides², la osteoporosis del varón³ o la de niños con enfermedades inflamatorias autoinmunes⁴.

Mecanismo de acción

Estructura

Todos los difosfonatos (DF) que se utilizan en clínica son análogos de los pirofosfatos, en los que el oxígeno unido a dos grupos fosfato ha sido sustituido por un carbono (fig. 1), lo que les confiere resistencia a la hidrólisis enzimática que sufren los pirofosfatos si se administran por vía oral⁵. La relación estructura-actividad de estos compuestos no se conoce con exactitud debido a que los lugares

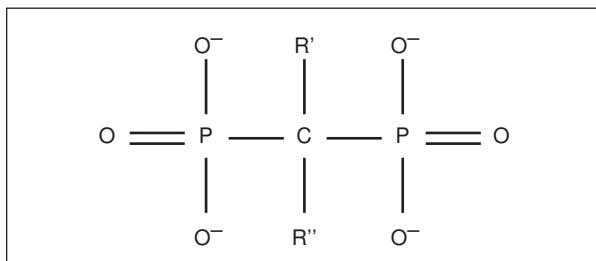


Figura 1. Estructura química de los difosfonatos.

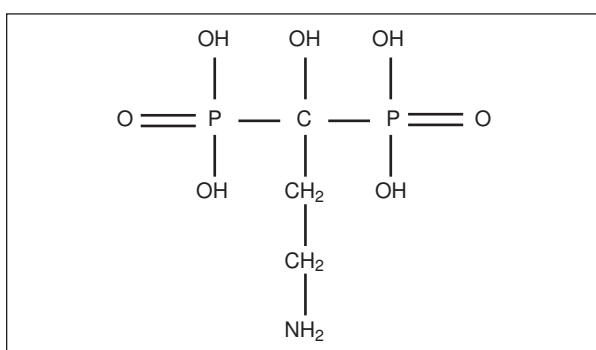


Figura 2. Alendronato.

diana de la acción no han sido identificados completamente. No obstante, la potencia relativa de los diferentes compuestos cambia en función de una serie de modificaciones en la molécula, lo que sugiere que se fijan a un sitio activo con unas determinadas características estructurales⁶. Por ejemplo, cuando el radical R' es un grupo hidroxilo, y R'' es una cadena alifática con un grupo aminoterminal, el compuesto de cuatro carbonos (alendronato) (fig. 2) es más potente que el de tres carbonos (pamidronato) o que el de seis carbonos (neridronato). De manera similar, la acción antirreabsortiva de olpadronato es abolida por sustitución del grupo amino en R''. Evidencias adicionales de la influencia fundamental del radical R'' en la potencia antirreabsortiva han sido obtenidas por experimentos realizados en la ameba *Dictyostelium discoideum*⁷. En los últimos años, se han producido notables avances en el conocimiento de las acciones celulares de estos fármacos que han contribuido a aclarar

Correspondencia: Dr. L.R. Arboleya.
Sección de Reumatología. Hospital de Cabueñes.
Cabueñes, s/n. 33394 Gijón.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 118-123

rar algunos aspectos oscuros de la relación estructura-actividad, que describimos brevemente a continuación.

Mecanismo de acción en el ámbito tisular

Existen numerosos estudios clínicos y experimentales que han confirmado que los DF aminados inhiben la reabsorción sin suprimir directamente la formación ósea. El alendronato tiene una elevada afinidad por la hidroxiapatita y a las 4 h de su administración ya se observan depósitos en las superficies quiescentes que permanecerían durante largo períodos de tiempo⁸. Cuando se activa una unidad básica de remodelado, las células que van en la primera línea de batalla, los osteoclastos, al realizar su función de reabsorción, internalizan el alendronato situado en la superficie del tejido óseo, observándose depósitos en el interior de estas células a las 12 h de la administración del fármaco y, a continuación, una disminución del remodelado, que ha sido confirmada en estudios histomorfométricos⁹⁻¹¹. La administración de alendronato provoca una reducción en torno al 50% de una serie de parámetros del remodelado, tanto en modelos animales como en humanos. Sin embargo, no se observa reducción en la tasa de aposición mineral, incrementándose incluso el grosor de las láminas neoformadas¹⁰, lo que indica que la formación ósea no se reduce de manera proporcional a la que experimenta la reabsorción. De esta forma, las cavidades osteoclásticas disminuyen en número y tamaño, prolongándose, por otro lado la acción formadora osteoblástica, lo que provoca finalmente un balance óseo positivo que se manifiesta por un aumento progresivo de la densidad mineral ósea (DMO).

En tratamientos prolongados¹², las acciones positivas sobre DMO son continuas hasta 7 años (máximo período de seguimiento publicado). Este hecho no ha sido aclarado de manera definitiva. Se han postulado varias posibles causas, que podrían intervenir incluso de forma complementaria. Por un lado, el alendronato provoca un aumento de la secreción de parathormona (PTH), cuya acción anabólica sobre el hueso está plenamente establecida. Además se han observado acciones directas del alendronato sobre los osteoblastos y un incremento en la longitud del período de mineralización. Estos efectos podrían actuar sinérgicamente, lo que explicaría, por un lado, el mantenimiento de las acciones positivas sobre la DMO, a largo plazo y, por otro, el incremento en la resistencia ósea a las fracturas, que ha demostrado ser superior al efecto esperable en función de la ganancia de DMO producida.

Ámbito celular

En el momento actual, existen evidencias suficientes para considerar al osteoclasto y sus progenitores de la línea hematopoyética como la diana fundamental de la acción de los difosfonatos. La administración de alendronato provoca una disminución de la formación y reclutamiento de osteoclastos en modelos *in vitro*¹³. Su papel *in vivo* es sugerido por el análisis de la cinética de inhibición de la reabsorción y la reducción en el número de osteoclastos tras el tratamiento a largo plazo. También se ha observado una reducción de la activación osteoclástica por mecanismos mal conocidos, aunque se ha postulado que podría resultar de un mecanismo indirecto mediado a través de osteoblastos (fig. 3).

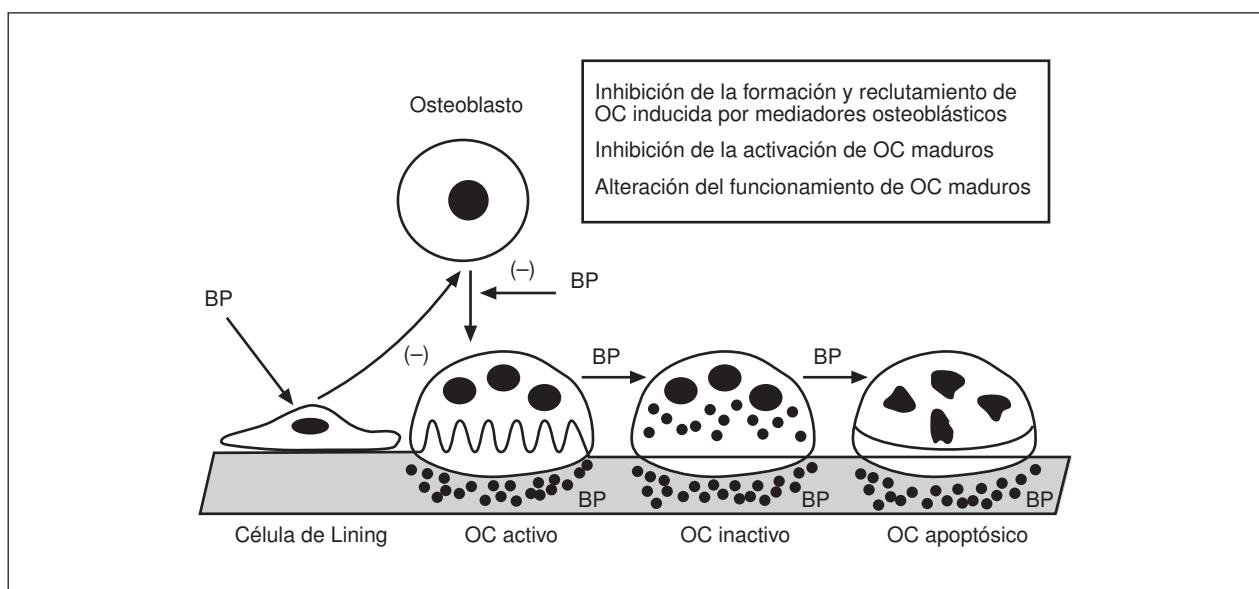


Figura 3. Mecanismo de acción de los difosfonatos (nivel celular).

Los osteoclastos maduros expuestos al alendronato presente en las superficies quiescentes sufren una serie de modificaciones (pérdida del ribete en cepillo, alteración del citosqueleto y tráfico de vesículas, fundamentalmente) que provocan una pérdida de la capacidad de reabsorción y una reducción de la vida media de estas células que, finalmente, van a experimentar apoptosis. Estos efectos se han demostrado inicialmente *in vitro* pero se han confirmado *in vivo*, tanto en modelos animales como en humanos y han llegado a constituir la explicación más aceptada del mecanismo de acción de los difosfonatos en la osteoporosis posmenopáusica.

Ámbito molecular

Los difosfonatos aminados inhiben la formación de metabolitos de la principal vía de síntesis de colesterol, la llamada vía del mevalonato¹⁴. Utilizando esta cascada metabólica, la HMG coenzima A es transformada en colesterol, a través de una serie de enzimas y productos intermedios que contienen grupos prenilo que son utilizados para la modificación postranslacional de pequeñas transpeptidasas (fig. 4). Mediante esta vía, se producen una serie de compuestos lipídicos que contribuyen a la prenilación de estas proteínas (unión de un grupo prenilo al extremo carboxiterminal).

En 1999, se demostró que los difosfonatos aminados inhiben una enzima de esta vía, la farnesil pirofosfato sintasa¹⁵, hallazgo que fue confirmado posteriormente utilizando modelos *in vitro*^{16,17} y, recientemente, *in vivo*¹⁴. La inhibición de esta enzima conlleva una reducción en la síntesis de compuestos lipídicos prenilados, alterándose el anclaje a las

membranas de las proteínas G. De esta forma, el osteoclasto no puede mantener su citosqueleto y finalmente sufre apoptosis¹⁸.

Los difosfonatos con estructura más próxima al pirofosfato (clodronato y etidronato) actúan por mecanismos diferentes^{19,20}. Al ser internalizados por el osteoclasto se incorporan al metabolismo celular en forma de análogos citotóxicos del adenosín trifosfato (ATP), que tendrían capacidad para activar determinadas caspasas (probablemente también a través de la cinasa Mst 1) con capacidad inductora de apoptosis. Estas diferencias en el mecanismo de acción, a escala molecular, sumadas a las diferencias en la estructura bioquímica han permitido clasificar a los difosfonatos en dos subtipos o generaciones (tabla 1).

Eficacia

Un buen fármaco para la osteoporosis, en ausencia de una terapia curativa, debe cumplir los siguientes requisitos: a) aumentar la DMO en esqueleto axial, cadera y huesos periféricos; b) presentar efectos consistentes sobre reducción de fracturas vertebrales, tanto morfométricas como clínicas, únicas o múltiples, sobre fracturas no vertebrales y específicamente de cadera; c) los resultados deben coincidir en los diferentes ensayos clínicos realizados y mantenerse tras el análisis de subgrupos y en diferentes poblaciones, y d) eficacia y seguridad ósea y extraósea a largo plazo establecidas en los ensayos clínicos y en el análisis de los datos de farmacovigilancia.

En el momento actual, disponemos de datos suficientes para concluir que el alendronato es eficaz en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales en la osteoporosis posmenopáusica, diagnosticada por criterios densitométricos o en presencia de fracturas por fragilidad. Para conocer el tamaño y la consistencia del efecto, realizamos un metaanálisis²¹ de estudios publicados, en el que se incluyeron 7 ensayos clínicos, cuyos resultados globales se expresan en la figura 5. La consistencia de los efectos es patente en el análisis de los estudios individuales. Además, la reducción en la incidencia de fracturas es un fenómeno que comienza a ser

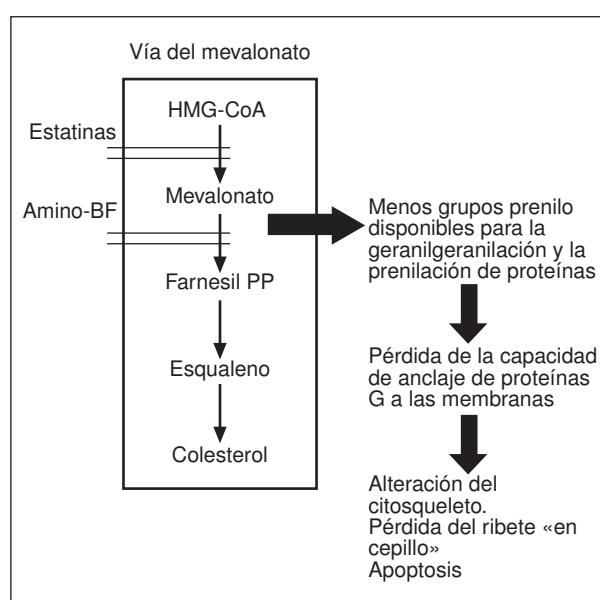


Figura 4. Mecanismo de acción de los difosfonatos (nivel molecular).

TABLA 1. Clasificación de los difosfonatos

Primera generación (BF no aminados)
Se incorporan al ciclo del ATP osteoclastico, produciéndose metabolismos tóxicos que activan la Mst cinasa y caspasas que inducen apoptosis

Segunda generación (BF aminados)
Inhiben la farnesil pirofosfato sintasa, de la vía del mevalonato, que desempeña un papel clave en la síntesis de compuestos intermedios donadores de grupos prenilo, necesarios para el anclaje de las proteínas G a las membranas

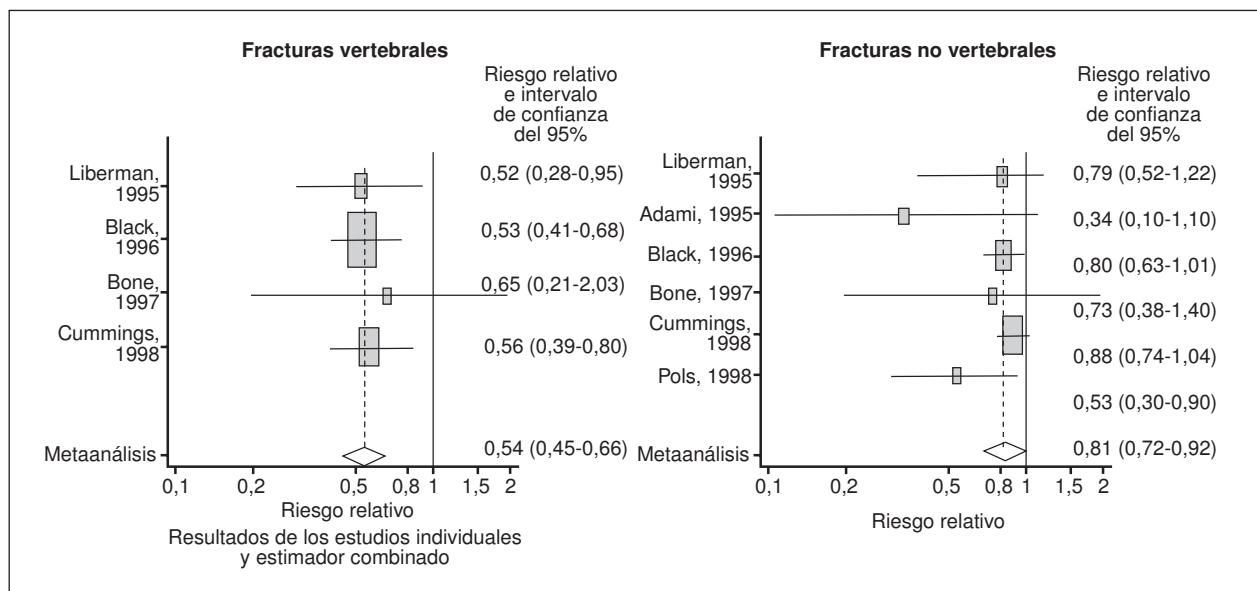


Figura 5. Consistencia del efecto de alendronato en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales (tomada de Arboleya LR et al. Med Clin [Barc] 2000).

estadísticamente significativo a los 3 meses del inicio del tratamiento (fracturas vertebrales) y alcanza valores del 63% de reducción a los 18 meses (fracturas de cadera). Un hallazgo a destacar es la drástica reducción en la incidencia de fracturas vertebrales múltiples, una temible forma evolutiva de la osteoporosis no tratada que provoca un gran impacto funcional. Los porcentajes de reducción son similares en los diferentes ensayos publicados²²⁻²⁹ y los hallazgos han sido confirmados en otros meta-análisis^{30,31}.

Recientemente se han publicado los primeros datos de los estudios de extensión a 7 años³². La reducción de los marcadores óseos se mantiene constante a lo largo del tratamiento y los incrementos en la DMO son progresivos, sin que se observe efecto meseta en ninguna fase del período de estudio. No disponemos de datos, por el momento, sobre incidencia de fracturas a largo plazo.

Seguridad

En los ensayos clínicos realizados en unas condiciones relativamente diferentes a las que se producen en la práctica clínica no se observaron diferencias respecto a placebo en la incidencia de efectos adversos. Sin embargo, tras la comercialización del producto se comunicaron varios casos de toxicidad esofágica, que fueron atribuidos a una toma inadecuada del alendronato. Tras asumir las recomendaciones estrictamente, la incidencia de efectos esofágicos disminuyó drásticamente. En 1996 (con una exposición al alendronato próxima a los 500.000 pacientes) la incidencia de efectos adversos esofágicos

comunicados, según un artículo publicado en New England Journal of Medicine³³, no superaba el 0,05% (0,011% de efectos adversos graves). En el momento actual, estas cifras no han variado, con lo que podemos decir que el alendronato es un fármaco seguro desde el punto de vista de su toxicidad esofágica, aunque deberán seguirse estrictamente las recomendaciones de administración³⁴ y evitar su utilización en pacientes con patología esofágica previa relevante (acalasia, estenosis, esófago de Barret, reflujo gastroesofágico severo, disfunción esofágica en la esclerodermia, etc.).

En los últimos años se ha analizado la posible toxicidad gástrica de alendronato. La evidencia disponible es escasa y procede de casos aislados o de series endoscópicas, y no se ha observado un incremento en la incidencia de complicaciones clínicamente relevantes derivadas de la utilización de alendronato³⁵⁻³⁷. En modelos animales, se ha observado que los difosfonatos aminados reducen la concentración de fosfatidilcolina con lo que disminuye la capacidad hidrofóbica de la barrera mucosa gástrica³⁸. Estos hallazgos sugieren que los difosfonatos tienen cierta capacidad para retrasar la curación de lesiones previas, por un mecanismo independiente de prostaglandinas (aún no disponemos de datos suficientes para descartar una posible sinergia en la acción gástrica cuando se utilizan simultáneamente AINE y difosfonatos) y de la potencia antirreabsortiva. En cualquier caso, la posible toxicidad gástrica de alendronato (único difosfonato aminado del que disponemos de datos tras varios años de seguimiento poscomercialización) parece poco relevante, si tenemos en cuenta que la

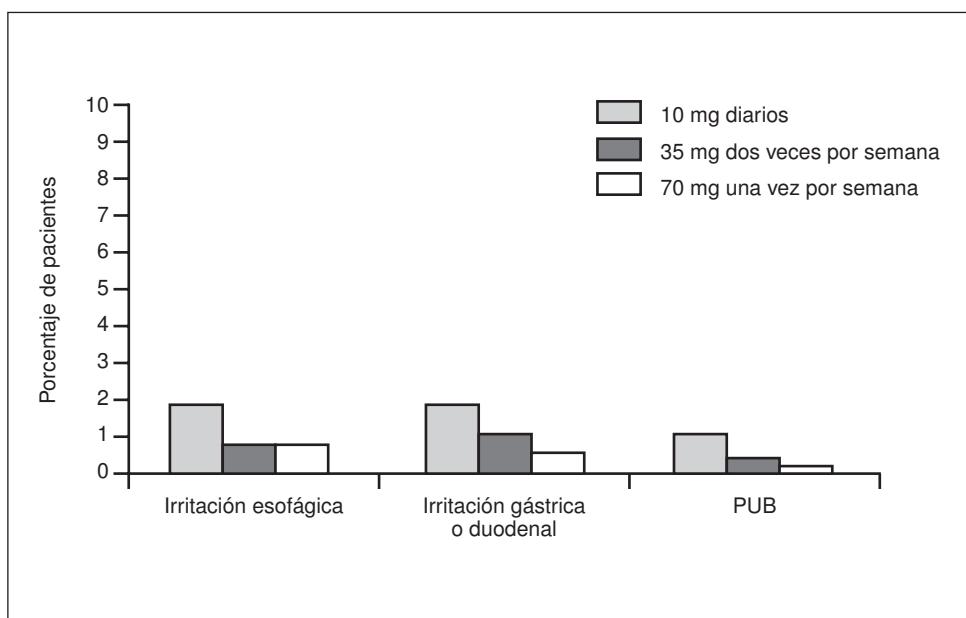


Figura 6. Efectos adversos de alendronato en una sola dosis semanal de 70 mg (tomada de Schnitzer T et al. Aging 2000; 12: 1-12).

incidencia de complicaciones (úlcera sintomática, perforación, hemorragia) comunicada, hasta el momento, es anecdotica.

Alendronato en una sola dosis semanal

Una serie de estudios realizados en modelos animales han demostrado que es posible administrar dosis superiores de alendronato, con una periodicidad superior a una vez al día^{39,40}. Las características farmacocinéticas y su afinidad por la hidroxiapatita provocan que, el alendronato, permanezca, durante varias semanas después de la administración, en las superficies de resorción ósea⁴¹. La absorción se mantiene constante en un rango de dosis situado entre 5 y 80 mg, por lo que, a priori, es lícito pensar que un comprimido de 70 mg a la semana proporciona la misma cantidad de alendronato farmacológicamente activo que una dosis diaria de 10 mg. Por otro lado, la adherencia al tratamiento sería indudablemente mejor, lo que permitiría la prescripción prolongada con una mayor comodidad.

Con la intención de valorar la eficacia y seguridad de la presentación semanal se realizó un ensayo clínico multicéntrico⁴², de un año de duración, en el que se compararon los efectos sobre la DMO y marcadores de 70 mg de alendronato en una sola dosis semanal, 35 mg en dos dosis semanales y 10 mg diarios. Se incluyó a 1.258 mujeres de 14 países con osteoporosis posmenopáusica densitométrica o con antecedente documentado de fractura atraumática vertebral o de cadera, finalizando el estudio el 86% de la muestra inicial. Se obtuvieron cambios en la DMO similares en los tres grupos de tratamiento (en torno al 5% de ganancia). Asimismo, la

reducción en los marcadores de reabsorción fue similar. Sin embargo, se observaron menos efectos adversos digestivos serios (úlcera gástrica, gastritis, estenosis esofágica, náuseas o dolor torácico) en el grupo de dosificación semanal (fig. 6).

Aunque el trabajo no fue diseñado para detectar diferencias significativas en la incidencia de fractura, sí se recogieron como efectos adversos, sin objetivarse diferencias entre los tres grupos terapéuticos. Este estudio ha servido de aval para que la FDA autorizase la dosis única de 70 mg semanales, un claro avance médico que permitirá reducir el impacto de la osteoporosis, mejorando la comodidad y el cumplimiento del tratamiento, dos aspectos de indiscutible valor al abordar un plan terapéutico a largo plazo.

Bibliografía

1. Fleisch H, editor. Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient (4.^a ed.). Nueva York: Academic Press, 2000.
2. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. N Engl J Med 1998; 339: 292-9.
3. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000; 343: 604-10.
4. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zuljan F, Lepore L, Boncompagni A et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. Arthritis Rheum 2000; 43: 1960-6.

5. Ebetino FH, Francis MD, Rogers MJ, Russell RGG. Etidronate. Mechanisms of action of etidronate and other bisphosphonates. *Rev Contemp Pharma* 1998; 9: 233-43.
6. Russell RGG, Roers MJ. Introduction to bisphosphonates and the clinical pharmacology of alendronate. *Br J Rheumatol* 1997; 36 (Supl): 10-4.
7. Rodan G. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 375-88.
8. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18: 75-85.
9. Schenk R, Eggli P, Fleisch H, Rossini S. Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 342-9.
10. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier P. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27: 687-94.
11. Russel RGG, Croucher P, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999; (Supl 2): S66-S80.
12. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodríguez Portales JA, Menkes CJ, Wasnich CJ et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109-15.
13. Coxon FP, Helfrich MH, Van't Hof R, Sebti S, Ralston SH, Hamilton A et al. Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1467-76.
14. Fisher JE, Rodan GA, Rezka AA. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology* 2000; 141: 4793-6.
15. Van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Lowik C, Papapoulkos S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264: 108-11.
16. Grove JE, Brown RJ, Watts DJ. The intracellular target for the antiresorptive aminobisphosphonate drugs in Dictyostelium discoideum is the enzyme farnesyl diphosphate synthase. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 971-81.
17. Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ, Rezka AA, Rodan G. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys* 2000; 373: 231-41.
18. Rezka AA, Halasy JM, Masarachia PJ, Rodan G. Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of Mst 1 kinase during apoptosis: a link between inhibition of the mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase. *J Biol Chem* 1999; 274: 34967-73.
19. Benford HL, Frith JC, Auriola S, Monkkonen J, Rogers MJ. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonates drugs. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 131-40.
20. Devogelaer JP. Treatment of bone diseases with bisphosphonates, excluding osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 331-5.
21. Arboleya LR, Morales A, Fiter J. Effect of alendronate on bone mineral density and incidence of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. A meta-analysis of published studies. *Med Clin (Barc)* 2000; 114 (Supl 2): 79-84.
22. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley D, Stepan J, Muñoz Torres M, Wilkin TJ et al. A multinational randomized trial of the effects of alendronate on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT Study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 461-8.
23. McClung M, Clemmensen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253-61.
24. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998; 338: 485-92.
25. Chesnut CH, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic women: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodelling. *Am J Med* 1995; 99: 144-52.
26. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH 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.
27. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson D, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
28. Bone HG, Downs RW, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata AA et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 265-74.
29. Cummings SR, Black DM, Thompson D, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
30. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud K, Johnston CC, Admans S et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 1159-64.
31. Cranney A, Welch V, Coyle D et al. Cochrane review of alendronate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (Supl 9): 608.
32. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg M et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-24.
33. De Groot P, Lubbe DF, Hirsch IJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335: 1016-21.
34. Greenspan SL, Harris ST, Bone H, Miller PD, Orwoll E, Watts N et al. Bisphosphonates: safety and efficacy in the treatment of osteoporosis. *Am Pharm Physician* 2000; 61: 2731-6.
35. Marshall JK, Rainsford KD, James C, Hunt RH. A randomized controlled trial to assess alendronate-associated injury of the upper gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1451-7.
36. Lowe CE, Depew WT, Vanner SJ, Patterson WG, Meddings JB. Upper gastrointestinal toxicity of alendronate. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 634-40.
37. Bauer DC, Black D, Ensrud K, Thompson D, Hochberg M, Nevitt M. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 517-25.
38. Lichemberger L, Romero JJ, Gibson JW, Blank M. Effect of bisphosphonates on surface hydrophobicity and phosphatidylcholine concentration of rodent gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1792-801.
39. Seedor JG, Quartuccio HA, Thompson DD. The bisphosphonate alendronate (MK-217) inhibits bone loss due to ovariectomy in rats. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 339-46.
40. Balena R, Toolan BC, Shea M, Markatos A, Myers ER, Lee SC et al. The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. *J Clin Invest* 1993; 92: 2577-86.
41. Bone HG, Adami S, Rizzoli R, Favus M, Ross PD, Santora A et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. *Clin Ther* 2000; 22: 15-28.
42. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging (Milano)* 2000; 12: 1-12.