

## Kwas zoledronowy w leczeniu wtórnej osteoporozy w przebiegu homocystynurii

*Zoledronic acid in the treatment of secondary osteoporosis due to homocystinuria*

Tomasz Szafranski<sup>1</sup>, Katarzyna Pawlak-Buś<sup>1</sup>, Piotr Leszczyński<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Reumatologii i Osteoporozy Wielospecjalistycznego Szpitala im. Józefa Strusia w Poznaniu, ordynator Oddziału dr hab. med. Piotr Leszczyński

<sup>2</sup>Katedra Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry prof. dr hab. med. Włodzimierz Samborski

**Słowa kluczowe:** homocystynuria, hiperhomocysteinemia, osteoporoza, kwas zoledronowy.

**Key words:** homocystinuria, hyperhomocysteinaemia, osteoporosis, zoledronic acid.

### Streszczenie

Chora, lat 22, zgłosiła się do szpitala z powodu narastających dolegliwości bólowych w części piersiowo-lędźwiowej kręgosłupa. Pacjentka miała już rozpoznaną homocystynurię, która jest dziedzicznym autosomalnie recesywnie zaburzeniem przemiany aminokwasów, charakteryzującym się uszkodzeniem narządu wzroku, ośrodkowego układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, układu kostno-szkieletowego oraz tkanki łącznej.

W badaniu morfometrycznym (*vertebral fracture assessment* – VFA) metodą densytometryczną (DXA) stwierdzono wielopoziomowe (T4–L4) złamania trzonów kręgów w części piersiowej i lędźwiowej kręgosłupa. Zarówno w badaniu densytometrycznym kości w części L1–L4 kręgosłupa, jak i całego kośćca (*total body*) wykazano znacznie zmniejszoną gęstość mineralną kości w stosunku do oczekiwanej dla płci i wieku. Rozpoczęto leczenie kwasem zoledronowym (Aclasta), preparatem z grupy bisfosfonianów, podawanym raz na rok w formie dożylniej. Chora bardzo dobrze tolerowała podanie leku i pozostaje nadal pod ścisłą obserwacją. Osteoporoza w przebiegu homocystynurii stanowi część obrazu klinicznego choroby. Monitorowanie metabolizmu tkanki kostnej, gęstości mineralnej kości oraz zmian strukturalnych w obrębie kręgosłupa za pomocą VFA metodą DXA podczas stosowania bisfosfonianów może stanowić istotną wartość dla oceny skuteczności zastosowanego leczenia.

### Summary

We present a case of a 22-year-old woman admitted to our hospital because of low back pain. The patient, with a history of homocystinuria, inherited autosomal recessive amino acid metabolism disorder characterized by abnormalities of the eye, central nervous system, cardiovascular system, skeleton, and connective tissue.

The vertebral fracture assessment (VFA) by dual X-ray absorptiometry (DXA) detected multilevel (T4–L4) thoracic and lumbar spinal fractures. Both lumbar spine (L1–L4) and total body bone densitometry revealed significantly lower bone mineral density than expected for sex and age. The patient received treatment with zoledronic acid (Aclasta), a bisphosphonate applied in a once-yearly intravenous infusion. We did not observe any adverse effects and the patient still remains in follow-up study.

Osteoporosis associated with homocystinuria is one of the clinical manifestations of the disease. Bone tissue metabolism, bone mineral density and spinal cord structural changes monitoring, using VFA by DXA, during therapy with bisphosphonates may play an important role in evaluation of effects of administered treatment.

---

### Adres do korespondencji:

lek. Tomasz Szafranski, Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Wielospecjalistyczny Szpital im. Józefa Strusia, ul. Szkolna 8/12, 61-833 Poznań, tel./faks +48 61 858 57 56, e-mail: tszafranski@poczta.onet.pl

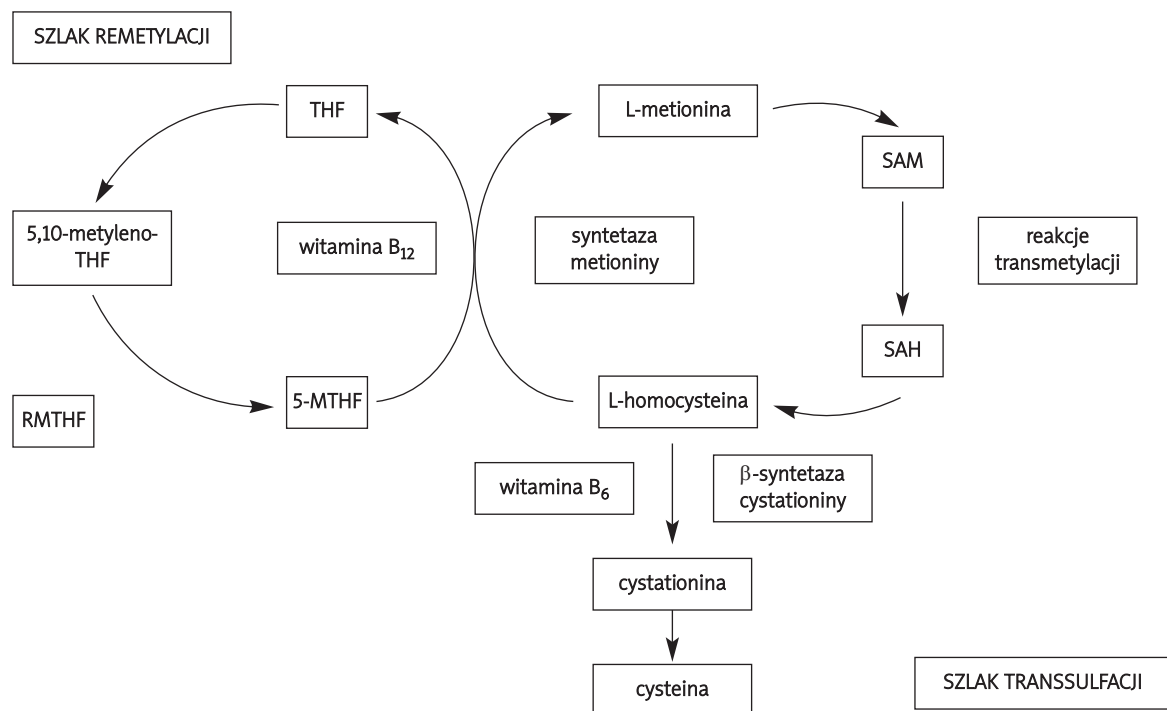
Praca wpłynęła: 5.01.2010 r.

## Wstęp

Homocystynurią określa się zespół zaburzeń metaboliczno-enzymatycznych, charakteryzujących się zwiększonym stężeniem homocystyny lub homocysteiny we krwi i związanym z tym zwiększonym wydalaniem w moczu homocystyny. Homocysteina jest aminokwasem, który powstaje w procesie transmetylacji z metioniny, będącej istotnym elementem pokarmów bogato-białkowych. Przemiana homocysteiny zachodzi w wątrobie szlakami metabolicznymi o jednakowym znaczeniu – w wyniku transulfacji i remetylacji. W przebiegu transulfacji z homocysteiny powstaje seryna, która następnie przechodzi w cysteinę. Przemianę tę katalizuje  $\beta$ -syntetaza cystationowa. Proces remetylacji homocysteiny do L-metioniny zachodzi z udziałem enzymu reduktazy  $N^5,N^{10}$ -metylenotetrahydrofolianowej, której kofaktorem jest witamina  $B_{12}$ . Przyczyny homocystynurii są związane z niedoborem  $\beta$ -syntetazy cystationowej lub niedoborem reduktazy  $N^5,N^{10}$ -metylenotetrahydrofolianowej oraz wtórnym upośledzeniem remetylacji homocysteiny wynikającym z niedoboru kofaktora syntetazy metioniny – kobalaminy [1] (ryc. 1).

Homocystynuria klasyczna, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, występuje najczęściej – średnio u 1 na 344 000 osób, a w niektórych populacjach Europy Zachodniej u 1 na 50 000 osób. Choroba charakteryzuje się niedoborem enzymu  $\beta$ -syntetazy cystationowej, której gen jest zlokalizowany na chromosomie 21q22.3 [1]. Skala upośledzenia budowy i niedoboru enzymu może się różnić ze względu na różnorodność mutacji powodujących chorobę, co prowadzi do niejednorodnego obrazu klinicznego u poszczególnych chorych i w związku z tym wiąże się z różną odpowiedzią na leczenie. Rozpoznanie homocystynurii wymaga stwierdzenia zwiększonego stężenia homocysteiny w osoczu. Pomocna w potwierdzeniu rozpoznania jest obecność zwiększonego stężenia homocysteiny lub homocystyny w moczu.

Główne objawy choroby dotyczą narządu wzroku, układu kostno-stawowego, ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i naczyń. Zmiany w narządzie wzroku i zmiany w obrębie szkieletu dotyczą wszystkich chorych. Najczęściej występują przemieszczenie soczewki oraz drżenie tęczówki, rzadziej krótkowzroczność, podwichnięcie soczewki, jaskra, zanik nerwu wzrokowego



**Ryc. 1.** Szlaki przemiany metioniny i homocysteiny. SAM – S-adenozylometionina; SAH – S-adenozylhomocysteina; THF – tetrahydrofolian; RMTHF – reduktaza metylenotetrahydrofolianowa; 5-MTHF – 5-metylotetrahydrofolian (zmodyfikowano na podstawie Lavaseura).

**Fig. 1.** Metabolic pathways of methionine and homocysteine. SAM – S-adenosylmethionine; SAH – S-adenosylhomocysteine; THF – tetrahydrofolate; RMTHF – 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase; 5-MTHF – 5-methyltetrahydrofolate (modified according to Lavaseur).

i odklejenie siatkówki. Najczęstsze przejawy choroby ze strony OUN to upośledzenie umysłowe różnego stopnia oraz objawy pozapiramidowe.

Objawy ze strony układu naczyniowego to epizody zatorowo-zakrzepowe, rzadziej występowanie *livedo reticularis* i zaczerwienienie skóry okolicy jarzmowej. Objawy dotyczące układu kostno-szkieletowego są bardzo różnorodne i mogą pojawiać się w okresie całego życia. Najczęściej stwierdza się obecność arachnodaktylii, deformacje klatki piersiowej, często z towarzyszącą skoliozą, koślawość kolan, stopę wydrążoną (*pes cavus*), płaskostopie, wydłużenie kości długich, nieprawidłowy zgryz, wysunięcie żuchwy (prognatyzm), zaburzenia kształtu nasad i przynasad kości, opóźnienie wieku kostnego oraz ograniczenie ruchomości stawów. Powyższe objawy mogą przypominać obrazem klinicznym zespół Marfana, dlatego wskazana jest diagnostyka w kierunku homocystynurii u osób, u których podejrzewa się tę chorobę.

U znacznej większości pacjentów (90–100%) stwierdza się osteoporozę powikłaną złamaniami trzonów kręgow, która dotyczy głównie części lędźwiowej kręgosłupa, często z towarzyszącą skoliozą. Do innych charakterystycznych cech homocystynurii należą: ścieńczała skóra, wypadanie włosów, obniżona pigmentacja skóry, nadciśnienie tętnicze, stłuszczenie wątroby, przepukliny pachwinowe oraz miopatia [1].

W leczeniu homocystynurii klasycznej (typu I) stosuje się pirydoksynę (kofaktor  $\beta$ -syntetazy cystationowej i  $\gamma$ -liazy cystationowej), na której działanie reaguje tylko 50% chorych, kwas foliowy, dietę o niskiej zawartości metioniny oraz betainę (*N,N,N*-trimetyloglicynę), ułatwiającą remetylację homocysteiny w alternatywnym szlaku metabolicznym. Z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych stosuje się również profilaktykę przeciwzakrzepową [1, 2].

## Opis przypadku

Chora, lat 22, z rozpoznaną od 1997 r. homocystynurią, została przyjęta na Oddział Reumatologii i Osteoporozy Szpitala im. J. Strusia w Poznaniu w celu diagnostyki i leczenia narastających od 3 miesięcy dolegliwości bólowych w części piersiowo-lędźwiowej kręgosłupa. W wywiadzie stwierdzono: podwichnięcia soczewek, krótkowzroczność, złamanie lewej kości udowej powikłane epizodem zatorowości płucnej, epizod ostrego zapalenia trzustki w przebiegu kamicy żółciowej z następczą cholecystektomią i kilkukrotnymi zabiegami wstecznej cholangiopankreatografii z papilotomią. Chora była dotychczas leczona przewlekłe pirydoksyną, kobalaminą oraz dietą z małą zawartością metioniny. U pacjentki nie zastosowano jednak leczenia antyre-

sorpcyjnego z uwagi na osteoporozę, mimo że wcześniej w badaniach densytometrycznych stwierdzono zmniejszoną gęstość kości.

W badaniu przedmiotowym w dniu przyjęcia na oddział stwierdzono ścieńczącą bladą skórę, niekompletne owłosienie skóry głowy, wydłużone kończyny, arachnodaktylię (ryc. 2), nieprawidłowy zgryz, prognatyzm oraz kifoskoliozę części piersiowo-lędźwiowej kręgosłupa.

W badaniach laboratoryjnych potwierdzono znacznie zwiększone stężenie homocysteiny  $> 50 \mu\text{mol/l}$  (norma  $< 10 \mu\text{mol/l}$ ) w surowicy. Pozostałe badania laboratoryjne, tj. morfologia krwi, rozmaz krwi obwodowej, odczyn Biernackiego (OB), białko C-reaktywne (CRP), czynnik reumatoidalny (oznaczany metodą lateksową i metodą Waalera-Rosego), przeciwciała przeciwjądrowe, elektroforeza białek surowicy, stężenia kinazy kreatynowej, aldolazy, sodu, potasu, wapnia, aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej,  $\gamma$ -glutamylotransferazy, fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy mleczanowej, bilirubiny, amylazy w moczu i surowicy, kreatyniny, D-dimerów, cholesterolu całkowitego i frakcji HDL oraz LDL, triglicerydów, hormonu tyreotropowego, parathormonu, estradiolu, a także badanie ogólne moczu oraz ilość wapnia w dobowej zbiórce moczu nie wykazały odchyleń od zakresu norm laboratoryjnych.

Nie zdecydowano się na wykonanie oceny zmian stężeń wskaźników obrotu kostnego w surowicy i w moczu, ponieważ nie znajdują one pewnego zastosowania w diagnostyce osteoporozy i nadają się tylko do oceny aktywności metabolicznej kości. Co prawda, można za ich pomocą monitorować skuteczność leczenia, ale jest to często kłopotliwe z praktycznego punktu widzenia. Nie wiadomo, który ze wskaźników obrotu kostnego jest najlepszy, nie są ustalone ich konkretne normy, ponieważ nie jest znana najmniejsza znacząca zmiana (*least significant change* – LSC). Mają one również dużą zmienność przedanalityczną i analityczną,



Ryc. 2. Arachnodaktylia.

Fig. 2. Arachnodactyly.

a także nie potrafimy klinicznie zinterpretować ich wartości. Również wiek pacjentki (brak zrostu przynasad kości) stanowi utrudnienie dla interpretacji ewentualnych zmian ich wartości.

Wykonane badania echokardiograficzne przezklatkowe i przezprzetykowe wykazały obecność wiotkiej tętniakowatej przegrody międzyprzedsionkowej.

W radiogramach (RTG) klatki piersiowej stwierdzono wzmożenie rysunku okołoskrzelowego w dolnych polach płuc, deformację klatki piersiowej oraz wielopoziomowe deformacje trzonów kręgowych odpowiadają-



**Ryc. 3.** Wielopoziomowe złamania trzonów kręgow – badanie morfometryczne (VFA) metodą densytometryczną (DXA).

**Fig. 3.** Multilevel spinal fractures – the vertebral fracture assessment (VFA) by dual X-ray absorptiometry (DXA).

ce ich złamaniom o różnym stopniu zaawansowania. W obrazie RTG stawów kolanowych obustronne zwężenie szpar stawowych, sklerotyzacja powierzchni stawowych, kompresja i zaostrenie krawędzi kłykci bocznych piszczeli, a w kościach udowych, piszczelowych i strzałkowych szczeliny zachowanego wzrostu.

Wykonane badanie densytometryczne aparatem Lunar Prodygi Advance z oprogramowaniem enCore 2006 całego kośćca (*total body*) wykazało obniżoną gęstość mineralną kości w stosunku do oczekiwanej dla płci i wieku (BMD 0,895 g/cm<sup>2</sup>, Z-score = -2,3). W porównaniu z badaniem sprzed roku, stwierdzono obniżenie gęstości kości o 1,5%. W badaniu morfometrycznym (VFA) metodą densytometryczną (DXA) na tym samym aparacie stwierdzono wielopoziomowe złamania trzonów kręgow w części piersiowej i lędźwiowej kręgosłupa wg skali Genanta [3]: I stopnia kręgow: T4, T7, T9, L1, L4; II stopnia kręgow: T5, T12, L2; III stopnia kręgow: T8, T10, T11, L3 (ryc. 3).

W badaniu tomograficznym kręgosłupa stwierdzono esowatą skoliozę w odcinku piersiowo-lędźwiowym oraz obecność osteoporozy z obniżeniem wysokości i dwuwklęstym kształtem trzonów odcinka lędźwiowego kręgosłupa z podobnymi masywnymi, nieco słabiej zaznaczonymi, objawami widocznymi również w odcinku piersiowym. Obraz badania, z punktu widzenia radiologa opisującego, nie potwierdził jednoznacznie obecności złamań z uwagi na brak stref zagęszczeń w obrębie opisywanych trzonów kręgow.

Po wykonaniu badań diagnostycznych i oceny klinicznej pacjentki, w związku z brakiem farmakoterapii postępującej osteoporozy, zdecydowano o podjęciu leczenia kwasem zoledronowym, preparatem z grupy bisfosfonianów stosowanym w formie wlewnych podawanych raz na rok łącznie z codziennie stosowanymi preparatami wapnia (1000–1200 mg/dobę) i witaminy D (400 j.m. witaminy D<sub>3</sub> na dobę).

Chora bardzo dobrze tolerowała podanie leku. Nadal pozostaje pod ścisłą obserwacją. Wykonane po 5 miesiącach badanie densytometryczne tym samym aparatem Lunar Prodygi Advance z oprogramowaniem enCore 2006 całego kośćca wykazało zwiększenie gęstości kości o 3,2% (BMD 0,924 g/cm<sup>2</sup>, Z-score = -2,0). W powtórznym badaniu morfometrycznym uzyskano znacznie zwiększoną jakość obrazu kręgosłupa piersiowo-lędźwiowego i mniej złamań trzonów kręgowych ocenianych metodą VFA. Wspomniane wyżej badanie densytometryczne ma charakter wstępny, a pełna ocena zostanie wykonana po 12 miesiącach, zgodnie z przyjętymi powszechnie zaleceniami. Nie ma jednak takich jednoznacznych zaleceń odnośnie do częstości wykonywania badań morfometrycznych, a pacjentka nadal pozostaje w fazie przed osiągnięciem szczytowej masy kostnej.

## Komentarz

Osteoporoza w przebiegu homocystynurii stanowi część obrazu klinicznego choroby i z uwagi na swój dostępny przebieg z późnym ujawnieniem się klinicznym objawów może stanowić jedno z najpoważniejszych powikłań. Z tego powodu ważne jest monitorowanie metabolizmu tkanki kostnej i ewentualnego pojawienia się zmian strukturalnych w obrębie kości. Badanie densytometryczne części lędźwiowej kręgosłupa oraz w opcji *total body*, w połączeniu z VFA metodą DXA, może stanowić czułe i bezpieczne narzędzie do oceny zaawansowania osteoporozy i obecności ewentualnych jej powikłań również u chorych z homocystynurią.

Opisany przypadek chorej stanowi przykład rozwinięcia się ciężkiej wtórnej osteoporozy w przebiegu homocystynurii, pomimo względnie wczesnego rozpoznania choroby i jej leczenia. U chorych z homocystynurią występuje duża różnorodność mutacji odpowiedzialnych za niedobory enzymów niezbędnych podczas przemiany homocysteiny. Jest to przyczyną zróżnicowanej odpowiedzi na stosowane leczenie mające na celu odwrócenie lub zablokowanie nieprawidłowych szlaków przemian metabolicznych, które są powodem hiperhomocysteinemii i związanych z nią zaburzeń metabolizmu tkanki kostnej. Patomechanizm negatywnego wpływu homocysteiny na tkankę łączną i kostną nie jest do końca poznany. Najbardziej prawdopodobna wydaje się przedstawiona przez McKusicka hipoteza o wiązaniu się cząsteczek homocysteiny z kolagenem, co zaburza powstawanie kolagenu włóknikowego. Przemawia za tym obserwowane wśród chorych z homocystynurią zmniejszone stężenie C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I (ICTP) w surowicy, co stanowi wykładnik obniżonej syntezy kolagenu włóknikowego przy jednocześnie prawidłowych stężeniach C-końcowego propeptydu prokolagenu I (PICP) i N-końcowego propeptydu prokolagenu III (PIIINP), będących markerami prawidłowej syntezy kolagenów typu I i III [1, 4]. Zmniejszone stężenie kolagenu włóknikowego nie koreluje jednak ze stężeniem homocysteiny w surowicy. Duże stężenie homocysteiny stwierdzane u chorych z homocystynurią może prowadzić do zaburzeń mineralizacji kości poprzez zwiększenie liczby osteoklastów i nasilenie ich aktywności prowadzące do resorpcji kości.

Dyskusyjny jednak pozostaje fakt, czy podobny jest mechanizm powstawania osteoporozy u osób z hiperhomocysteinemią, niebędącą wynikiem homocystynurii. Zwiększone stężenia homocysteiny mogą być następstwem nieprawidłowej diety ubogiej w kwas foliowy oraz witaminy z grupy B, m.in. ryboflawinę, witaminę B<sub>6</sub> oraz B<sub>12</sub> [5, 6]. Wyniki populacyjnych badań epidemiologicznych przeprowadzonych u pacjentów

z hiperhomocysteinemią, oceniające wpływ dużych stężeń homocysteiny na gęstość kości i ryzyko złamań, nie dały jednoznacznych wyników. Część z nich wykazała korelację dużych stężeń homocysteiny z małą gęstością kości oraz zwiększonym ryzykiem złamań, natomiast inne nie wykazały jakiegokolwiek związku hiperhomocysteinemii z wyżej wymienionymi czynnikami [5, 7–10].

Zastosowany u opisanej chorej kwas zoledronowy należy do grupy bisfosfonianów – związków syntetycznych, będących pochodnymi kwasu pirofosforowego – naturalnego regulatora wapnienia i resorpcji kości. Bisfosfoniany, tak jak i pirofosforany, tworzą trójwymiarową strukturę wiążącą dwuwartościowe jony wapnia i magnezu. Są one szybko deponowane w minerale powstającej tkanki kostnej. Fizykochemiczne działanie bisfosfonianów polega na ich silnym wiązaniu z kryształami fosforanów wapnia, co powoduje zahamowanie ich wzrostu, agregacji i rozpuszczania.

Działanie biologiczne bisfosfonianów, związane z ich wbudowywaniem w strukturę mineralną kości, polega na bezpośredniej interakcji z osteoklastami i osteoblastami na różnych szlakach metabolicznych. Bisfosfoniany hamują aktywność osteoklastów – bezpośrednio głównie poprzez przyspieszenie i nasilenie ich apoptozy na skutek powstawania zaburzeń w ultrastrukturze ich cytoszkieletu, oraz pośrednio – poprzez oddziaływanie na osteoblasty i zahamowanie wytwarzania niektórych cytokin związanych z wtórną aktywacją osteoklastów. Bisfosfoniany mogą również bezpośrednio wpływać na funkcje osteoblastów. W badaniach *in vitro* wykazano, że kwas zoledronowy hamuje proliferację i przyspiesza różnicowanie ludzkich płodowych osteoblastów, zwiększa syntezę białek, kolagenu typu I, aktywność fosfatazy zasadowej oraz ilość wytworzonej tkanki kostnej. Kwas zoledronowy jest jednym z najsilniejszych wśród bisfosfonianów inhibitorem resorpcji kości [11–13].

Na podstawie wyżej przedstawionych hipotez powstawania osteoporozy w przebiegu homocystynurii wydaje się, że zastosowana u opisanej chorej terapia kwasem zoledronowym może być skuteczna oraz może stanowić uzupełnienie dla dotychczas zalecanych i stosowanych metod leczenia. Z uwagi na potencjalnie wysoką skuteczność, wygodny i mało obciążający sposób podawania leku w postaci wlewów dożylnych raz na rok, leczenie kwasem zoledronowym może stanowić jedną z nielicznych alternatyw terapeutycznych.

Według wiedzy autorów niniejszej pracy przedstawiony przypadek jest pierwszym w literaturze opisem zastosowania kwasu zoledronowego u chorej z wtórną osteoporozą w przebiegu homocystynurii.

## Piśmiennictwo

1. Leveseur R. Bone tissue and hyperhomocysteinemia. *J Bone Spine* 2009; 76: 234-240.



2. Parrot F, Redonnet-Vernhet I, Lacombe D, Gin H. Osteoporosis in late-diagnosed adult homocystinuric patients. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 338-340.
3. Grados F, Fechtenbaum J, Flipon E, et al. Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. *J Bone Spine* 2009; 76: 241-247.
4. Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T, et al. Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1315: 159-162.
5. Zhu K, Beilby J, Dick I M, et al. The effects of homocysteine and MTHFR genotype on hip bone loss and fracture risk in elderly women. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1183-1191.
6. Herrmann M, Widmann T, Colaizzi G, et al. Increased osteoclast activity in the presence of increased homocysteine concentrations. *Clin Chem* 2005; 51: 2348-2353.
7. Gerdhem P, Ivaska KK, Isaksson A, et al. Associations between homocysteine, bone turnover, BMD, mortality, and fracture risk in elderly women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 127-134.
8. van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004; 350: 2033-2041.
9. Cagnacci A, Baldassari F, Rivolta G, et al. Relation of homocysteine, folate, and vitamin B12 to bone mineral density of postmenopausal women. *Bone* 2003; 33: 956-959.
10. McLean RR, Jacques PJ, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350: 2042-2049.
11. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev* 2000; 42: 175-195.
12. Recker R, Delmas P, Halse J, et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 6-16.
13. Roux C. Potential effects of bisphosphonates on bone ultrastructure. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1093-1095.