

갱년기 골다공증 여성에서 여성호르몬과 플루오칼시크® 6개월 치료후 골대사 지표의 변화

홍재락, 김흥열*

부산 보훈 병원 내과, 고신대학교 의과대학 산부인과학 교실*

Changes of Markers of Bone Turnover after 6-month Treatment with HRT and Fluocalcic® in Postmenopausal Osteoporotic Women

Jae Rak Hong, Heung Yeol Kim*

Dept. of Internal Medicine Vetran Hospital, Busan,

*Dept. of Obstetrics & Gynecology, Kosin university College of medicine, Busan, Korea

Abstract

Background ; Fluoride is one of the most potent but least well understood stimulators of bone formation in vivo. Bone formation was shown to arise from direct effects on bone cells. Treatment with sodium fluoride increased proliferation and alkaline phosphatase activity of bone cells in vitro. Although fluoride has an ability to increase BMD at lumbar spine, it does not result in a reduction in vertebral fractures. After the introduction of monofluorophosphate instead of NaF there is a revival of the use of fluoride in the treatment of osteoporosis. **Methods** ; We evaluated 40 postmenopausal osteoporotic women who visited and treated with Fluocalcic® and HRT for 6-months at climacteric clinic in Busan Vetran Hospital & Kosin Gospel Hospital from Jan 2001 to Jul 2002. Markers of bone turnover were obtained and compared with 60 postmenopausal osteoporotic women treated with 10mg of alendronate and HRT for 6-months. **Results** ; Compared with the baseline value, markers of bone turnover of the subjects who treated with alendronate and HRT were decreased significantly after 3-month. But those of the subjects treated with fluoride were not decreased significantly. And changes of those markers after 6-month compared with baseline value were significantly decreased in subjects treated with alendronate and HRT but not in those treated with fluoride and HRT. **Conclusion** ; Resorption and formation of bone are known that processes are coupled with each other. Our data revealed that markers of bone turnover didn't significantly changed after combined therapy of fluoride and HRT. So combination usage of Fluocalcic®(bone formation agent) and HRT (bone resorption inhibitor) couldn't change the one process specifically.

Key words : Monofluorophosphate, HRT, Osteoporosis, Bone markers

서론

폐경후 여성에서 에스트로겐 보충요법은 장기적인 면

에서 심혈관계 질환^{1,2)}과 골다공증의 예방에 긍정적인 효과가 있는 것으로 알려져^{3,4)} 예방의학 분야에서 매우 중요한 의의를 지니게 되었다.^{5,6)}

골다공증은 골조직에 있어서 골 미세조직의 파괴와 골량 감소에 의한 골절에 대한 감수성의 증가를 특징으로 하는 전신적인 골질환이다.⁷⁾

골다공증의 임상적인 중요성은 골절과 그 결과로 초

교신저자 : 김 흥 열
TEL. (051-990)6226 · FAX (051-990)3300
E-mail hykyale@yahoo.com

* 본 연구는 고신대학교 의학부 연구비 일부 지원에 의하여 이루어진 것임

래되는 합병증으로 인하여 높은 이환율과 사망률을 야기시키며, 경제적인 측면에 있어서도 재활을 위한 의료 이용을 증가시킨다는 것이다.

현재 폐경여성의 골다공증 예방과 치료에 관한 많은 치료법이 제시되고 있으나 3차에 걸친 골다공증에 관한 Consensus Development Conference에 의하면 에스트로겐은 폐경골절을 감소시킬 수 있는 치료제라고 보고하고 있다. 또한 이미 골다공증이 형성된 폐경여성에서도 에스트로겐은 치료제로서 사용될 수 있다고 보고하고 있다.⁸⁾

골소실을 예방하기 위한 폐경후 호르몬 보충요법을 시행시에 투여경로나 제제의 종류에 관계없이 일정 에스트로겐 혈중농도를 유지시킴으로서 골량감소를 방지할 수 있으며 그 농도는 50-70pm/ml로 알려져 있다.^{2,9)}

폐경후 호르몬 보충요법에 의하여 골질의 약 50% 정도를 감소시킬 수 있다.¹⁰⁾

호르몬 보충요법의 골밀도 증가 효과관정을 위해 골밀도검사를 하는 것은 물론이며 또한 최근에 폐경후 골소실율의 정도는 골전환의 증가와 직접적인 연관이 있고 이것은 또한 여러 가지 생화학적 골전환지표로서 평가할 수 있다.^{11,12)} 골 전환지표 중 골형성지표는 Alkaline phosphatase, Carboxyterminal procollagen type-1-propeptide 등이 있고, 골흡수 지표로는 Tartate-resistant acid Phosphatase, Hydroxyproline, Pyridinoline, Deoxypyridinoline, Calcium/creatinine 비, 그리고 Calcium 등이 있는데 이들 모든 생화학적 지표들은 폐경기 이후에 혈중농도 및 소변으로 배설량이 증가한다. 그러나 폐경으로 인한 에스트로겐의 결핍에 의한 일차적인 골전환의 변화는 먼저 골흡수의 증가가 일어나기 때문에 폐경기 골전환을 분석하는 데는 골생성보다는 골흡수에 대한 생화학적 지표가 더 유용하다. 또한 골다공증의 기전에 칼슘의 섭취 및 흡수와 칼시토닌이 관련되는데 폐경후에는 소변을 통한 칼슘의 배설이 증가하게 되며 에스트로겐 투여시 칼슘의 배설보다 흡수가 더 많이 이루어지게 된다.^{13,14)}

그러나 골다공증의 예방 및 치료에 대한 에스트로겐의 효과에 대하여 아직 해결되지 않은 문제점이 많다. 에스트로겐의 주된 작용은 골흡수의 억제이기 때문에 폐경된 수년 이내에 골대사가 활발한 여성에서만 효과가 있다고 하였다. 따라서 폐경이 된지 10년 이상된 고령 여성에게는 에스트로겐이 효과가 없을 수 있다고 추

정되고 있다. 에스트로겐의 또 다른 문제점은 투여후에도 골밀도가 감소하는 여성이 있다는 점이다.

폐경기 여성에서 골다공증을 예방하기 위해 현재 호르몬 대체요법이 가장 보편적으로 사용되고 있으며, 비타민 D,¹⁵⁾ 칼슘, 칼시토닌, 비스포스포네이트제제,¹⁶⁾ 불소¹⁷⁾등도 사용되고 있다.

불소는 1983년 닭의 골세포에서 세포의 분화를 촉진한다는 사실이 밝혀진 이후 골밀도의 증가를 위해 사용되어왔다. 불소의 작용은 골대사 과정에서 골흡수를 억제하는 것이 아니고 조골세포의 수를 증가시킴으로써 골형성을 직접 자극하여 골밀도의 증가를 유발하는 것으로 알려져 있다.^{17,18)} 이런 작용을 가진 불소가 뼈에 영향을 미치는 기전으로는 먼저 골세포주에 특이하게 세포의 증식을 촉진하는 효과가 있으며, 두 번째로 IGF-I과 IGF-β와 같은 골세포의 성장인자가 존재하면 세포의 증식을 촉진하는 작용을 가지고 있다.^{19,20)} 그러나 이와 같은 성장인자가 부족할 경우 세포증식을 촉진하는 작용은 효과적이지 못하다 따라서 불소제제는 세포 증식을 유발하는 직접적인 물질이 아니라 세포증식을 촉진시키는 작용을 가진 것으로 생각된다. 또한 불소의 골세포에 미치는 작용은 배지의 phosphate 농도에 따라 다르게 나타난다고 알려져 있다.^{21,22)}

이런 불소의 작용은 혈중의 불소 농도에 따라 가장 많은 영향을 받는 것으로 알려져 있으며, 혈중 농도가 5-10 μM에서 골형성 작용 및 골밀도의 증가가 나타난다고 알려져 있다.²³⁾ 따라서 24시간 지속적으로 혈중의 불소 농도를 일정하게 유지시키는 것이 매우 중요하다. 국내에서의 연구 결과 한국 여성에서 불소제제인 플루오칼슘® (Flucalcic®, ASTA ; Disodium monofluorophosphate 100mg + calcium carbonate 1250mg)의 복용에 의해 혈중 불소 농도가 이미 일정하게 유지된다는 것이 확인된 바 있다.²⁴⁾ 따라서 골대사 지표 변화에 효과적으로 작용할 것으로 생각된다.

또한 불소의 투여로 인한 골대사 지표의 변화로는 골형성 지표로 알려진 오스테오칼신과 alkaline phosphatase의 증가가 나타난다.²⁵⁾ 또한 이들 지표의 증가 정도로 골밀도의 증가 정도를 예측할 수 있다고 보고한 연구도 있다.²⁶⁾ 그러나 불소의 치료에 의한 골밀도의 증가는 골절의 예방과는 의미가 다른 것으로 확인되어 최근까지 주

목 받지 못하였다. 즉, 염화불소의 사용으로 인해 척추 골밀도는 증가하였으나 주변골의 피질골 소실과 비척추 골절의 빈도가 증가한다고 보고되어 사용이 제한되어 있었다.²⁷⁾ 그러나 염화 불소의 사용량을 감소시키고, 서 방형제제와 칼슘과의 병합투여로 골밀도의 증가 뿐만 아니라 골절의 예방에도 효과적이라는 보고가 있어 최근 그 사용이 늘고 있는 추세이다.²⁸⁾ 이에 저자들은 한국 여성 중 골다공증으로 진단된 폐경 여성을 대상으로 여성 호르몬과 불소제제의 6개월간 병합요법 후 골대사 지표의 변화를 확인해 보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2001년 1월부터 2002년 6월까지 부산 보훈병원 내과 및 고신대학교 복음병원 산부인과에서 동일한 골밀도 측정기로 요추의 골밀도를 측정하여 T-값이 -2.5이하로 확인되어 골다공증으로 확진된후 3개월 동안 여성호르몬과 발포형 불소제제인 플루오칼식®으로 치료를 시행한 폐경여성 40명을 대상으로 하였다. 이들 대상자들과 골대사 변화를 비교하기 위해 여성호르몬과 알렌드로네이트 10mg을 동시에 사용한 폐경 후 골다공증으로 이미 확진된 60명의 여성의 골대사 지표 결과를 비교 자료로 사용하였다. 대상자는 이학적 검사, 혈액 및 소변검사를 이용해 골대사에 영향을 줄 수 있는 갑상선 질환, 부갑상선 질환 및 대사 장애가 있거나, 골대사에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여하고 있는 경우 제외하였다.

2. 연구방법

1) 신체계측 및 산과력 측정

대상자의 신체적 특성을 확인하기 위해 신장, 체중을 측정하였으며, 산과력을 확인하기 위해 설문을 이용하여 임신횟수 및 분만횟수와 폐경 연령을 확인하였다.

2) 골밀도 측정

대상자들은 모두 골다공증의 진단을 위해 DEXA형식의 골밀도 측정기인 QDR-4500(Hologic Inc., Waltham, MA, USA)을 이용하여 제 2번~4번 요추의 전후 골밀도를 치료 시작 전 측정하였다.

3) 골대사 지표의 측정

골대사를 확인하기 위해 혈액과 소변을 채취하였으며,

일중 변동을 최소화하기 위해 적어도 8시간 공복상태에서 오전 10시부터 12시 사이에 채집하였다. 골형성 지표로는 osteocalcin(이후 오스테오칼신)과 total alkaline phosphatase를 측정하였으며 각각의 실험내 오차는 8.3%, 11.8%, 실험간 오차는 8.6%, 3.9%로 나타났다. 골흡수 지표로는 deoxypyridinoline(이후 DPYD)은 소변을 이용하여 ELISA Kit를 이용하여 측정하였으며, 소변의 크레아티닌으로 보정하였다. 실험내 및 실험간 측정오차는 4.2%, 6.3%로 나타났다.

3. 통계

모든 결과는 평균표준편차로 표기하였으며, 통계적 유의성은 P값이 0.05이하인 경우로 하였다. 통계에 사용된 프로그램은 SPSS for Windows 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)이었다. 양군의 일반적 특성에 차이가 있는지 확인하기 위해 independent sample t-test를 이용하였으며, 각 군별로 치료에 따른 골대사 지표의 변화가 유의한지 확인하기 위해 치료 전과 후의 골대사 지표값을 paired sample t-test를 이용하였다. 뿐만아니라 두 군의 골대사 지표변화 값에 차이가 있는지 확인하기 위해 independent sample t-test를 이용하였다.

결과

1. 대상자의 일반적 특성

평균 신장은 155.4±6.0 cm, 평균 체중은 59.4±7.4 kg 이었다.(Table 1)

Table 1. General characteristics of the subject

Variables	Alendronate	Fluocaid	Total
Age(yrs)	53.7±3.8	55.4±6.4	54.1±5.1
YSM(yrs)†	7.2±4.7	8.6±5.3	7.4±5.0
Height(Cm)	156.2±6.2	154.6±5.7	155.4±6.0
Weight(Kg)*	57.2±6.9	61.5±7.8	59.4±7.4
BMI(g/m)**‡	24.2±3.1	24.6±3.7	24.4±3.4
Gravidity(No)	5.4±2.7	4.2±2.2	4.8±2.5
Delivery(No)	2.9±1.6	3.4±1.4	3.2±1.5

*P<0.01, **P<0.05, by independent sample t-test

† : Years since menopause, ‡ : Body mass index

2. 대상자의 치료전 골밀도와 골대사 지표

전체 대상자 100명 모두 골밀도 검사상 T-값이 -2.5이

상으로 확인된 골다공증 환자이었다. 치료전 측정된 전체 대상자의 요추 골밀도 평균값은 $0.725 \pm 0.060 \text{ gm/cm}^2$ 로 나타나 양군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 뿐만 아니라 치료전 골대사 지표 역시 양 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 2)

Table 2. BMD and markers of bone turnover of the subjects

Variables	Alendronate	Fluocalcic	Total
BMD†	0.728 ± 0.063	0.721 ± 0.057	0.725 ± 0.060
Osteocalcin	7.7 ± 3.2	8.1 ± 4.3	7.9 ± 3.8
Total Alk-P	88.2 ± 23.8	92.8 ± 29.1	90.5 ± 26.5
DPYD‡	9.6 ± 3.6	8.4 ± 4.1	9.0 ± 3.9

P=NS, by independent sample t-test

† ; Bone mineral density (gm/cm^2)

‡ ; Deoxypyridinoline (nmol/nmol Cr)

3. 치료 3개월 후 골대사 지표의 변화

1) 치료 3개월 후 골대사 지표의 변화 여성호르몬과 알렌드로네이트 병합 사용 군에서는 치료 시작 전에 비해 유의한 골대사 지표의 감소를 나타냈으나, 플루오칼식®사용 군에서 치료 전과 치료 3개월 후의 골대사 지표의 변화가 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 3)

Table 3. Changes of markers of bone turnover after 6-Month treatment

Group	Marker	Before	After
Alendronate	Osteocalcin	7.7 ± 3.2	$5.6 \pm 4.7^*$
	Alk-P†	87.0 ± 23.8	$61.3 \pm 12.7^{**}$
	DPYD‡	9.6 ± 3.6	$6.9 \pm 2.4^{**}$
Fluocalcic	Osteocalcin	8.1 ± 4.3	6.9 ± 4.1
	Alk-P†	92.8 ± 29.1	83.3 ± 25.6
	DPYD‡	8.4 ± 4.1	7.6 ± 3.2

* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$, by paired sample t-test

† ; Total alkaline phosphatase (IU/L)

‡ ; Deoxypyridinoline (nmol/nmol Cr)

2) 양군간의 골대사 지표 변화의 비교

치료 시작 전에 측정된 골대사 지표값은 두 군사이에 유의한 차이를 보이지 않았으나(Table 2), 치료 3개월 후 골대사 지표의 변화가 치료 방법에 따라 차이가 있는지를 확인한 결과 여성호르몬과 알렌드로네이트 병합 사

용군에서 플루오칼식® 사용군에 비해 골형성 및 골흡수 지표 모두가 유의하게 감소한 것으로 나타났다.

고찰

골은 인생을 두고 지속적으로 재형성되는 활발한 대사조직으로 골대사 과정에는 파골세포(osteoclast)에 의한 골흡수(bone reorption)와 조골세포(osteoblast)에 의한 골형성 (bone formation)이 결합되어 반복적으로 발생하며 이러한 현상을 통해 신체의 미네랄 대사가 균형을 이루어 골의 재형성(bone remodeling)이 일어난다. 정상인에서는 골흡수와 골형성이 균형을 이루고 있으나 골다공증 환자에서는 이러한 골대사 과정에서 불균형이 나타난다.

폐경후 골다공증이 나타나는 기전은 아직 확실치 않으나 난소에서 에스트로겐의 분비가 감소할 때 파골세포에 의한 골흡수의 증가가 그 원인으로 추측된다.²⁹⁾ 폐경후 매년 총 골량의 1-3% 정도가 손실되며 따라서 수 년 후에는 골절의 위험도가 2배이상 증가한다고 하며³⁰⁾ 에스트로겐 치료로써 골다공증에 의한 골절의 위험도는 50-60% 정도 감소시킬수 있으나³¹⁾ 이미 발생한 골다공증에서 골량을 증가시키는 것은 매우 어려우며 더 이상의 골손실을 방지하는 것이 중요하다. 따라서 폐경후 발생하는 골다공증의 예방 및 치료를 위해서는 골다공증의 고위험군을 조기에 파악하여 신속한 예방이 강구되어야 하며 이미 발생한 골다공증 환자는 적절한 치료를 하는 것이 중요하다.

골다공증의 진단으로는 골대사지표의 검사방법이 있는데 골대사 지표는 임상적으로 골다공증의 요소를 가진 대상의 조기 선별검사와 골다공증의 진행의 평가, 치료에 대한 반응을 쉽게 평가 할수 있다. 골대사지표는 파골세포와 조골세포에서 분비되는 효소나 골흡수와 골형성시 유리되는 골기질 성분들을 지칭하는 것으로 혈액이나 소변에서 측정할수 있다.^{29, 31)}

갱년기 여성에서 골다공증 예방과 치료의 중요성은 이미 잘 알려져 있다. 그러나 최근까지도 골다공증의 치료 방법으로 이용되는 약제는 대부분 골흡수 억제제로 분류되는 약제 뿐이었다. 골형성 약제로 알려져 있는 불소제제는 얼마 전 까지도 골밀도의 증가는 나타나지만

주변골의 피질골 소실 뿐만 아니라 척추 이외의 골절 빈도가 증가하는 것으로 나타나 임상에서의 사용이 제한되어 있었다.³²⁾ 그러나 최근 일회 사용시의 불소의 용량을 줄이고 또한 지속적으로 혈중 농도를 유지시키는 제제의 개발로 인해 골다공증 환자의 치료과정 중 발생하던 부작용을 개선함과 동시에 골밀도의 증가 및 골절의 감소가 나타났다고 보고되고 있다.³³⁾

염화 불소의 작용 기전은 이미 잘 알려져 있다. 조골세포 내에서 phosphotyrosyl protein phosphatase를 억제함으로써 MAP kinase의 활동이 지속적으로 나타나 세포의 증식을 유발하는 것으로 알려져 있다.³⁴⁾ 그러나 불소의 혈중 농도가 지나치게 높아지는 경우 골경화증과 신기능 장애 등의 부작용을 유발할 수 있으므로 주의가 필요하다.³⁵⁾ 불소는 상부 위장관에서 점막을 통해 흡수된다. 경구 투여된 불소는 30-60분에 최고 농도에 도달한다. 이렇게 흡수된 불소는 약 50%가 골조직으로, 나머지 부분은 소변으로 배설된다.³⁶⁾

저자들은 골형성을 자극하는 불소제제인 플루오칼식® 사용한 군에서는 골대사 지표인 골형성 및 골흡수 지표의 유의한 감소를 확인할 수 없었다. 여성호르몬과 알렌드로네이트의 3개월 병합 사용으로 골대사 지표의 유의한 감소를 발표 하였다.^{9,37)} 플루오칼식®과 여성호르몬을 동시에 사용한 군에서, 여성호르몬은 골흡수 억제작용을 가지고 있으며, 플루오칼식®은 골형성을 자극하는 제제이므로 골형성 지표인 오스테오칼신과 total alkaline phosphatase의 증가 및 골흡수 지표인 deoxypyridinoline의 감소 소견을 기대하였으나 유의한 변화를 확인할 수 없었다. 따라서 이 두가지 약제를 병합 사용한 군에서는 골흡수 지표의 유의한 감소도 또 골형성 지표의 유의한 증가도 나타나지 않았다. 이는 아마도 여성호르몬과 플루오칼식®을 동시에 사용하더라도 골대사 과정인 골흡수와 골형성 과정중 어느 한 과정만을 선택적으로 영향을 미치지 않는다는 것을 의미한다고 생각할 수 있다. 즉 골흡수와 골형성 과정은 유기적으로 연관되어 일어나는 반응이기 때문에 이들 중 한 과정만을 선택적으로 억제하거나 증가시킬 수는 없는 것으로 생각된다. 그렇지만 이 연구에서는 폐경 여성에서 여성호르몬을 사용하지 않은 채, 골형성 약제인 플루오칼식® 단독 사용한 군과 비교하지 못하였기 때문에 추후 반드시 확인이 필요할 것으로 생각된다.

이 연구의 제한점으로 먼저 연구 대상자의 수가 적은 것이고, 골다공증으로 진단된 사람으로 대상자를 제한하였기 때문에 골밀도가 정상인 군과 골감소증에 속한 군에서 골대사 변화를 확인하지 못하였다는 제한점이 있다. 또한 추적 기간이 6개월 단 한차례로 짧아 골대사 지표의 변화에 대한 확인이 제한적이라는 점이다. 향후 1년이상 장기간에 걸친 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론

플루오칼식®과 여성호르몬을 동시에 사용하는 경우, 여성호르몬은 골흡수 억제작용을, 플루오칼식®은 골형성을 자극하는 제제로 서로 작용방법이 반대적이다. 따라서 여성호르몬과의 병합사용으로 골대사 지표의 유의한 변화를 확인할 수 없었다. 이는 아마도 여성호르몬과 플루오칼식®을 동시에 사용하더라도 골대사 과정으로 연관되어 있는 골흡수와 골형성과정을 이들 중 한 과정만을 선택적으로 억제하거나 증가시킬 수 없었기 때문으로 생각된다.

참고문헌

1. 유건재, 김홍열, 박은동 : 폐경이후 여성에서 에스트로젠 보충요법시 병행투여된 황체호르몬제제가 지질대사에 미치는 영향. 대한산부회지 40: 1467-1475, 1997
2. 노미정, 차영수, 김홍열 : 폐경후 여성에서 경구용 및 경피적 에스트로젠 보충요법이 혈중 지질대사에 미치는 영향. 대한 폐경학회지 5: 135-142, 1999
3. Lindsay R, Hart DM, Clark DM : The minimum effective dose of estrogen for the prevention of postmenopausal bone loss. Obstet Gynecol 63: 759-764, 1984
4. 김홍열, 김성한, 김재도, 최영식, 어완규, 이재우, 박은동 : 폐경기 여성에서 호르몬 대체요법으로 인한 골대사표지자변화에 관한 연구. 대한 골대사회 4: 1-8, 1997
5. 이천준, 김홍열, 박은동 : 폐경기 여성의 호르몬 대체요법 후 혈청내의 Osteocalcin, 칼슘, Alkaline phosphatase 그리고 소변내의 칼슘의 변화에 관한 연구. 대한산부회지 40: 733-740, 1997
6. 김홍열, 박은동 : 폐경후 여성에서 에스트로젠 보충요법시 병행투여된 황체호르몬제제가 골밀도와 골대사에 미치는 영향. 대한산부회지 41: 564-575, 1998
7. 양형일, 공은희, 어완규, 최영식, 김기찬, 김성한, 김홍열, 김원규, 박은동 : 호르몬 보충요법시 병행투여된 황체호르몬제제가 골밀도 및 지질대사에 미치는 영향. 대한가정지 20:

- 1000-1011, 1999
8. Consensus Development Conference : Dignosis, prophylaxis, and treatment of osteoporsis. Am J Med 94: 646-671, 1993
9. 노선화, 김성한, 김홍열, 박은동 : 폐경후 여성에서 경피적 에스트로겐 보충투여시 병행투여된 활성비타민D의 골밀도와 골대사에 미치는 영향에 관한 연구. 대한산부회지 41: 968-978, 1998
10. Ettinger B, Genant HK, Cann CE : Menopausal bone loss can be prevented by low dose estrogen with calcium supplement. J Comput Assist Tomogr 9: 633-639, 1985
11. Johnsen JS, Riss BI, Demas PD, Christiansen C, Plasma BGP : An indicator of spontaneous bone loss and effect of estrogen treatment in postmenopausal women Eur Clin Invest 19: 191-195, 1988
12. Slemenda C, HulSL, Longcope C, Johnson CC . Sex steroids and bone mass, a study of changes about the time of menopause J Clin invest 80: 1261-1268, 1987
13. Gallagher JC, Nordin BE . Estrogen and calcium metabolism. Front Horm Res 2: 98-103, 1973
14. Uebelhart D, Gineyts E, Chapusy MC, Delmas PD : Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorption in metabolic bone disease. Bone Mineral 3: 987-995, 1990
15. 김홍열, 박은동 폐경후 여성에서 활성형비타민D의 골밀도와 골대사에 미치는 영향에 관한 연구 대한산부회지 41: 829-838, 1998
16. 이재오, 김홍열 폐경후 여성에서 Pamidronate의 골밀도와 골대사에 미치는 영향에 관한 연구 대한산부회지 45 1222-1228, 2002
17. Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ : Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone forming cells Science 222: 330-332, 1983
18. Briancon D, Meunier PJ : Treatment of osteoporosis with fluoride, calcium and vitamin D. Orthop Clin North Am 12: 629-648, 1981
19. Farley JR, Tarbaux N, Hall S, Baylink DJ . Evidence that fluoride-stimulated 3H-thymidine incorporation in embryonic chick calvarial cell cultures is dependent on the presence of a bone cell mitogen, sensitive to changes in the phosphate concentration, and modulated by systemic skeletal effectors. Metabolism 37: 988-995, 1988
20. Reed BY, Zerwekh JE, Antich PP, Pak CY : Fluoride-stimulated [3H]thymidine uptake in a human osteoblastic osteosarcoma cell line is dependent on transforming growth factor β . J Bone Miner Res 8: 19-25, 1993
21. Lau KH, Farly JR, Freeman TK, Baylink DJ : A proposed mechanism of the mutogenic action fluoride on bone cells: Inhibition of the activity of an osteoblastic acid phosphatase. Metabolism 38: 858-868, 1989
22. Kassem M, Mosekilde L, Eriksen EF : Effects of fluoride on human bone cells in vitro: Differences in responsiveness between stromal osteoblast precursors and mature osteoblasts. Acta Endocrinol 130: 381-386, 1994
23. Hasling JE, Nielsen HE, Melson F, Moskilde L : The safety of osteoporosis treatment with sodium fluoride, calcium phosphate and vitamin D. Miner Electrolyte Metab 13: 96-103, 1987
24. 윤현구, 정미선, 문인걸, 김상우, 정호연, 한기옥 : 정상 성인 여성의 혈중 불소농도 및 불소제제(Disodium monofluorophosphate) 투여 후 불소농도의 변화. 대한내분비학회지 12: 565-570, 1997
25. Farley SM, Wergedal JE, Smith LC, Lundy MW, Farley JR, Baylink DJ : Fluoride therapy for osteoporosis: Characterization of the skeletal response by serial measurements of serum alkaline phosphatase activity. Metabolism 36: 211-218, 1987
26. Farley SM : Fluoride therapy for osteoporosis promotes a progressive increase in spinal bone density. J Bone Miner Res 5(Suppl 1): 37-42, 1990
27. Riggs BL, Hodgson SF, OFallon, Chao EYS, Wahner HW, Muhs JM . Effects of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 322: 802-809, 1990
28. Battmann A, Resch H, Libanati CR, Ludy D, Fischer M, Farley S : Serum fluoride and serum osteocalcin levels in response to a novel sustained-release monofluorophosphate preparation: comparison with plain monofluorophosphate Osteoporosis Int 7 : 48-51, 1997
29. Garnero P, Delmas PD : New developments in biochemical markers for osteoporosis. Calcif Tissue Int 54(Suppl 1): S2-9, 1996
30. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD : Increased bone turn over in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporsis. J Bone Miner Res 11 : 337-349, 1996
31. Borderie D, Cherruau B, Dougados M, Ekindjian OG, Roux C : Biochemical markers as predictors of bone mineral density changes after GnRH agonist treatment. Calcif Tissue Int 62 : 21-25, 1998
32. Kleerekoper M : A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for post menopausal osteoporosis. Osteoporosis Int 1: 155-161, 1991
33. Battman A : Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow release sodium fluoride: Final report of a randomized controlled trial. Ann Intern Med 123: 401-408, 1995
34. Lau KW ; Inhibition of phosphotyrosine dephosphorylation leads to increased phosphotyrosine phosphorylation of MAP kinase, MAP kinase activity, and human bone cell proliferation. Bone 16(Suppl 1): 96-100, 1995
35. Resch H, Libanati C, Talbot J, Tabuenca M, Farley S, Bettica P : Pharmacokinetic profile of a new fluoride preparation: Sustained-release monofluorophosphate. Calcif Tissue int 54: 7-11, 1994
36. Baylink DJ : Serum fluoride levels In; Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, New York: Raven Press 3 : 262-263, 1998
37. 오한진, 문우남, 윤현구, 한인권 : 갱년기 골다공증 환자에서 Alendronate와 estrogen 병합치료 3개월후의 골대사 지표 변화, 가정의학회지 21: 1035-1041, 2000