

폐경 후 골감소증 환자에서 Fluoride와 저용량 Estrogen의 병합요법

김기찬, 정호중, 신정범*, 정석모

고신대학교 의과대학 재활의학과 교실, 동의병원 재활의학과*

Combination Therapy of Fluoride and Low Dose Estrogen in Postmenopausal Osteopenia

Ghi Chan Kim, Ho Joong Jeong, Jung Bum Shin, Suk Mo Jung

Department of Rehabilitation Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

*Department of Rehabilitation Medicine, Dong-eui Hospital, Busan, Korea

Abstract

Background : To investigate the changes of BMD, biochemical bone markers and lipid profiles after combination therapy of Fluoride and low dose estrogen(0.3mg) in postmenopausal osteopenia. **Materials and Method** : We studied 70 women with postmenopausal osteopenia who visited at Department of rehabilitation medicine, Kosin Medical Center from march 2002 to may 2003. Subjects were divided in two groups ; Group I (n=30), treated with Fluorcalcic® (monofluorophosphate 100mg+Calcium 500mg), calcium(500mg) and low dose estrogen, and Group II(n=40), treated with estrogen(0.625mg) and calcium(1.0g). BMD at the L-spine and femur, osteocalcin, deoxypyridinoline, and lipid profiles were measured at baseline and 1 year after treatment. **Result** : 1) Average postmenopausal periods are 2.90yrs and 3.53yrs each other. 2) BMD increased significantly in two groups, and BMD in group I increased significantly more than that in group II. 3) Deoxypyridinoline decreased significantly in group I, but decreased significantly in group II. 4) Total cholesterol and LDL cholesterol decreased significantly in two groups, and no significant difference between two groups. **Conclusion** : We concluded that combination therapy with fluorcalcic®, calcium and low dose estrogen in postmenopausal osteopenia was more effective than combination therapy with estrogen and calcium to prevent postmenopausal osteoporosis.

Key words : Postmenopausal osteopenia, Fluoride, Low dose estrogen, BMD

서론

폐경 후 호르몬 대체요법은 폐경 초기의 혈관 운동성 증상과 정신적, 심리적 증상을 소실 또는 완화시키며 비뇨생식기 및 피부의 위축을 예방하고 골과 심혈관계를 보호하는 것으로 알려져 왔다. 또한 치매, 대장암과 직장암, 구강건강, 골 관절염 및 안질환 등에 대해 유익한 효과가 있음이 차례로 밝혀져 있어 호르몬 대체요법이 폐

경여성의 건강을 좌우하는 최대의 영향인자로 여겨졌으나, 최근 2002년 7월 '여성건강에 대한 주도적 연구(WHI: Women's Health Initiative)'는 미국 국립보건원(NIH) 후원하에 폐경 후 호르몬 대체요법에 관한 연구의 일부결과를 발표하였는데 이 연구결과에서 호르몬 대체요법이 심혈관질환의 일차적 예방효과가 없고 오히려 그 위험성을 증가시킬 가능성이 제시되면서 심혈관질환의 예방 또는 치료 목적으로 호르몬 대체요법을 투여할 수 없다고 하였다. 따라서 과거의 호르몬 대체요법의 적응증은 현재 그대로 적용될 수 없으며 많은 제약을

받고 있는 실정이다. 이에 저자들은 골의 미세구조의 파괴가 많이 진행되지 않은 폐경 후 골감소증 환자를 대상으로 estrogen 투여 용량을 줄이면서, 최근에 그 사용 빈도가 증가되고 있는 골형성 제제인 불소와 병합 치료를 시행하여 치료 후 골밀도, 골대사 표지자 및 지질 대사의 변화를 비교 분석하여 불소와 저용량으로 투여된 estrogen의 병합요법이 일반적으로 폐경 후 칼슘을 투여하면서 지속적 호르몬 대체요법 시 얻을 수 있는 골밀도의 증가나 지질대사에 미치는 효과에 영향을 주는지를 조사하여 폐경 후 여성의 골다공증 예방에 활용하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2001년 10월부터 2003년 5월까지 고신대학교 복음병원 재활의학과에서 폐경후 골감소증으로 진단 받은 후 1년 이상 치료를 받고 있는 환자들 중 대사성 질환이나 골절 경력이 있는 경우, 신장기능장애가 있는 경우를 제외하고 칼슘, 불소, 여성호르몬 이외의 골 대사에 영향을 미칠 수 있는 약제를 복용하지 않은 환자 70명을 대상으로 치료 1년 후의 골밀도와 골대사 표지자, 혈청 지질 및 지단백을 비교 분석하였다. 전 대상 여성에서 골밀도 검사를 시행하였고 혈청 지질 및 지단백, osteocalcin의 측정을 위한 혈청검사 및 deoxypyridinoline의 측정을 위한 소변검사를 시행하였다.

2. 연구 방법

Fluocalcic®(monofluorophosphate 100mg+Calcium 500mg)과 추가로 calcium 500mg 및 저용량 여성호르몬(conjugated estrogen 0.3mg + micronized natural progesterone 100mg)을 동시에 투여한 군을 I군(30명), 여성호르몬(conjugated estrogen 0.625mg + micronized natural progesterone 100mg)과 I군과 같은 양의 칼슘 1.0g을 투여한 군을 II군(40명)으로 나누었으며, 에스트로젠의 투여는 지속적 호르몬 대체요법의 방법으로 투여하였다.

1) 골밀도, 골대사 표지자 및 혈청 지질 및 지단백의 측정

(1) 골밀도 검사 : 골밀도는 이중 에너지 방사선 골밀도 측정기(dual energy X-ray absorptiometry; DEXA; Lunar Radiation Corp., Medison, Wisconsin, U.S.A.)를 이용하여 요추4부위(제 1,2,3,4 요추)와 대퇴골의 2부위(대퇴경부, Ward 삼각부)의 골밀도를 측정하였다. 골밀도의 판정은 Lunar사에서 분석한 데이터를 기준으로 동일한 성별에서 젊은 성인 집단의 평균 골밀도와 비교하여 -1.5이하인 경우를 골감소증으로 정의한 후, 골밀도 측정부위 6군데 중에서 1부위라도 T-score가 -1.5이하인 경우는 골감소증군으로 분류하였다.

(2) Osteocalcin 측정 : Osteocalcin¹²⁵ I RIA kit(CIS-Bio®, INCSTAR, U.S.A.)로 측정하였다. 환자혈액을 채취 후 Osteocalcin antiserum과 ¹²⁵I osteocalcin을 혼합하여 이 검체를 760×g에서 20분간 원심 분리하여 즉시 상층액을 제거한 후 Gamma counter로 측정하였다.

(3) Deoxypyridinoline 측정 : 검사 당일 아침 8시에서 10시 사이에 소변을 채취 후 -20. C에서 냉동보관하였다. 소변내의 Deoxypyridinoline 측정은 Pylinks™-D kit(Bayel®, Metra Biosystems, U.S.A.)의 지시된 방법에 따라 검사하였고 소변 내 농도변화에 의한 영향을 배제하기 위해서 Deoxypyridinoline결과(nM)를 각 검체의 Creatinine값(mM)으로 교정해 주었다.

(4) 혈청 지질 및 지단백 측정 : 전날 밤부터 금식을 한 환자를 오전 8시경부터 10시 사이에 혈액 5ml씩을 채취하여 3,000×g에서 20분간 원심 분리하여 혈청을 채취 후 각각을 측정하였다.

2) 통계분석

각 군에서의 모든 자료는 평균±표준편차로 나타냈고 통계분석은 SPSS for windows (version 10.0)를 사용하였다. 두군 각군에서의 골밀도 변화와 골대사 표지자와 혈청 지질 및 지단백의 변화를 paired T-test로 비교하였으며, 전체에서의 변화도 paired T-test로 비교하였다. 두군간의 비교는 치료 후의 변화를 delta값으로 산출한 후 Student T-test로 비교하였다. 이 때 통계적 유의성은 P값이 0.05미만인 경우로 하였다.

결 과

1. 연구 대상자들의 일반적 특징

검사 대상자 70명 중 I, II군은 각각 30명과 40명이었으며 각 군의 폐경기간은 2.90년, 3.53년, 전체 폐경기간은 3.22년이었으며, I군에서 불소와 저용량 여성호르몬 병합요법기간은 14.52개월, II군에서의 칼슘과 여성호르몬 병합요법기간은 12.27개월이었다. 각 군의 나이는 각각 50.93세, 52.48세였으며 두 군 전체의 나이는 51.71세로 나타났다(Table 1).

Table 1. General characteristics of study groups

	Group I*	Group II†	Total
Age(years)	50.93± 3.75	52.48± 2.85	51.71± 3.30
Height(cm)	154.80± 3.95	155.03± 4.28	154.92± 4.12
Weight(kg)	57.80±11.68	66.83± 4.60	62.32± 8.14
Post menopausal age(years)	2.90± 1.73	3.53± 1.60	3.22± 1.67
T score of L2-4 BMD	-1.96± 1.48	-2.48± 0.77	-2.22± 1.13
T score of femur neck BMD‡	-2.00± 0.61	-2.05± 0.62	-2.00± 0.62
Wards triangle	-2.44± 0.67	-3.14± 0.70	-2.84± 0.77
Osteocalcin(ng/ml)	15.11± 5.62	16.16± 8.11	15.64± 6.87
Deoxypyridinoline(nmol/mmol)	13.42± 7.87	10.42± 4.80	11.92± 6.34
Total cholesterol(mg/dl)	222.33±39.40	219.50±44.09	220.92±41.74
HDL cholesterol(mg/dl)§	50.37± 9.54	44.98±10.44	47.68± 9.99
LDL cholesterol(mg/dl)¶	145.05±40.25	137.25±48.57	141.15±44.41
Triglyceride(mg/dl)	134.60±65.06	186.40±62.47	160.50±63.77

Values are mean ± S.D.

* : Group I : Fluocalcic® + Calcium 500mg + Low dose estrogen(0.3mg)

† : Group II : Continuous hormonal replacement therapy + Calcium 1.0g

‡ : BMD : bone mineral density

§ : HDL cholesterol : High density lipoprotein cholesterol

¶ : LDL cholesterol : Low density lipoprotein cholesterol

2. 치료 후 골밀도 측정치의 변화

불소와 저용량 여성호르몬 대체요법의 병합치료를 했을 경우와 지속적 여성호르몬 대체요법과 칼슘을 병합 사용했을 경우 모두에서 요추 4부위(L1~L4) 및 대퇴경부 및 Ward 삼각부의 골밀도가 의미 있게 증가되었다. 두 군간의 비교에 있어서도 불소와 저용량 여성호르몬 대체요법의 병합치료를 했을 경우가 지속적 여성호르몬 대체요법과 칼슘을 병합사용했을 경우보다 의미 있는 골밀도의 증가를 보였다(Table 2).

3. 치료후 골대사 표지자 변화

혈중 Osteocalcin은 Group I에서는 의미있게 증가하였고, Group II에서는 의미있게 감소하였으며, 소변 Deoxypyridinoline은 Group I, Group II에서 모두 의미있게 감소하였다(Table 3).

Table 3. Changes of biochemical bone marker after 1 year treatment

	Group I*		Group II†	
	initial	1year	initial	1year
Osteocalcin (ng/ml)	15.11±5.62	18.79±4.24‡	16.16±8.11	13.79±4.95‡
Deoxypyridinoline (nmol/mmol)	13.42±7.87	8.16±8.36‡	10.42±4.80	6.97±2.07‡

Values are mean ± S.D.

* : Group I: Fluocalcic® + Calcium 500mg + Low dose estrogen(0.3mg)

† : Group II : Continuous estrogen replacement therapy + Calcium 1.0g

‡ : P<0.05

Table 2. Changes of T-score in BMD after one year treatment.

		L-spine 2~4	Δ‡	Femur neck	Δ‡	Wards triangle	Δ‡
Group I*	initial	-1.96±1.48	0.76±0.85§	-2.00±0.61	0.67±0.95§	-2.44±0.67	0.71±0.77§
	1 year	-1.20±1.67		-1.32±1.12		-1.72±0.78	
Group II†	initial	-2.48±0.77	0.36±0.56§	-2.05±0.62	0.18±0.47§	-3.14±0.70	0.21±0.66§
	1 year	-2.12±0.77		-1.87±0.67		-2.93±0.61	

Values are mean ± S.D.

* : Group I: Fluocalcic® + Calcium 500mg + Low dose estrogen(0.3mg)

† : Group II : Continuous hormonal replacement therapy + Calcium 1.0g

‡ : P<0.05 by Student t-test

§ : P<0.05 by paired t-test

4. 치료 후 혈청 지질 및 지단백의 변화

혈청 지질 및 지단백의 경우 두 군 모두에서 Total cholesterol과 LDL cholesterol은 의미있게 감소하였으며 HDL cholesterol과 Triglyceride는 두 군 모두에서 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 4).

Table 4. Changes of Lipid profiles after one year treatment

	Group I*		Group II†	
	initial	1year	initial	1year
Total cholesterol(mg/dl)	18.11±5.62	10.79±4.24‡	19.16±8.11	12.79±4.95‡
LDL cholesterol(mg/dl)	13.42±7.87	8.16±8.36‡	10.42±4.80	6.97±2.07‡
HDL cholesterol(mg/dl)	50.37±9.54	56.05±15.05	44.98±10.44	47.55±10.18
Triglyceride(mg/dl)	134.60±65.06	125.60±55.70	186.40±62.47	184.53±45.15

Values are the mean ± S.D.

*: Group I: Fluocalcic[®] + Calcium 500mg + Low dose estrogen(0.3mg)

†: Group II: Continuous hormonal replacement therapy + Calcium 1.0g

‡: P<0.05

고 찰

골다공증은 낮은 골량과 뼈조직의 미세구조적 악화로 인한 골절에 대한 감수성과 골의 유약성을 가져오는 전신적인 골격계 질환이며, 임상적으로 골절의 높은 이환율과 그 결과로 초래되는 합병증으로 인해 높은 사망률을 야기할 수 있어 향후 고령화 사회에 있어서 중요한 문제로 대두되고 있다. 폐경 이후 여성들에게 있어서는 여성호르몬의 결핍으로 인한 폐경 후 골다공증의 급속한 골 소실은 증가된 골 전환율과 골 생성을 능가하는 골흡수의 결과로 야기된다.¹⁾ 폐경기 여성에게 발생하는 골소실은 소주골과 피질골 모두에서 골의 재흡수가 증가되어 발생하는데 특히 소주골의 소실이 주요한 특징이다. 이는 폐경기 이후 여성호르몬의 부족으로 인해 여러 사이토카인이 파골세포를 분화 및 활성화시켜 골 흡수 증가를 야기하는 것이 주요한 원인으로 알려져 있다.²⁾ 폐경 후 여성에 있어서 에스트로겐 감소에 의한 골량 감소의 기전은 확실히 밝혀지지는 않았지만 여성호르몬과 안드로겐 수용체가 조골 세포에서 발견됨에 따라 여성호르몬이 골에 직접 작용하는 것으로 알려지고

있다.³⁾ 최근에는 여성호르몬이 조골세포에 IL-1, IL-6 생성을 감소시키는 방향으로 조절한다고 밝혀지고 있으며, 여성호르몬은 osteoclast-like cell에서 IL-1 수용체에 선택적으로 작용하여 골량유지에 기여하는데, 폐경 후 여성에서 반대로 여성호르몬 부족으로 골량 감소가 야기된다고 주장하고 있다.⁴⁾

골다공증 치료에 사용되는 약들의 대부분은 골흡수를 감소시키는 작용을 하며 여기에는 에스트로젠, bisphosphonate와 calcitonin 등이 대표적인 약물이며, 조골세포의 수를 증가시킴으로써 골형성을 직접 자극하여 골밀도의 증가를 유발하는 약제로는 불소가 알려져 있다. 이런 작용을 가진 불소가 뼈에 영향을 미치는 기전으로는 먼저 골세포에 특이하게 세포의 증식을 촉진하는 효과가 있으며, 두 번째로 IGF-1과 TGF-β와 같은 골세포의 성장인자의 존재 하에 세포의 증식을 촉진하는 작용을 가지고 있다. 그러나 이와 같은 성장인자가 부족할 경우 세포증식작용은 효과적이지 못하다. 따라서 불소는 세포증식을 유발하는 직접적인 물질이 아니라 세포증식을 간접적으로 촉진시키는 작용을 가진 것으로 생각된다.⁵⁾ 또한 불소의 골세포에 미치는 작용은 배지의 phosphonate 농도에 따라 다르게 나타난다고 알려져 있다.^{6,7)} 이런 불소의 작용은 혈중의 불소 농도에 따라 가장 많은 영향을 받는 것으로 알려져 있으며, 혈중 농도가 5~10μM에서 골 형성 작용 및 골 밀도의 증가가 나타난다고 알려져 있다.⁸⁾ 따라서 24시간 지속적으로 혈중의 불소 농도를 일정하게 유지시키는 것이 매우 중요하다. 국내에서의 연구결과 한국 여성에서 불소제제인 플루오칼식[®] (Fluocalcic[®], ASTA ; Disodium monofluorophosphate 100mg + Calcium 500mg)의 복용에 의해 혈중 불소 농도가 이미 일정하게 유지된다는 것이 확인된 바 있다.⁹⁾ 또한 불소의 투여로 인한 골대사 지표의 변화로는 골형성 지표로 알려진 오스테오칼신과 alkaline phosphatase의 증가가 나타난다.¹⁰⁾ 또한 이들 지표의 증가 정도로 골밀도의 증가 정도를 예측할 수 있다고 보고한 연구도 있다.¹¹⁾ 그러나 불소의 치료에 의한 골밀도의 증가와 골절의 예방과는 의미가 다른 것으로 확인되어 최근까지 주목받지 못하였다. 1990년 Mayo Clinic의 Riggs 등¹²⁾은 폐경 후 골다공증 환자에게 불소치료 후의 골밀도는 증가하였으나, 전체적인 새로운 척추골절의

감소는 없었다고 보고하였다. 하지만 1995년 South-western Medical Center의 Pak 등¹³⁾은 저용량의 서방형 불소제제와 간헐적 복용방식(intermittent regimen)으로 폐경 후 골다공증 환자들에게 복용하여 척추의 골밀도의 증가와 함께 척추골절율의 감소가 있었다고 보고하였다. 이후 Reginster 등¹⁴⁾과 Ringe 등¹⁵⁾도 각각 저용량 및 서방형제제와 주기적 복용의 중단 즉 3개월 간 복용 후 1개월 간 복용 중단하는 방식으로 치료하였을 때 척추골절율의 의미있는 감소가 있었음을 보고하였다.

이에 저자들은 1년 이상 골형성을 자극하는 불소제제인 Fluocalcic[®]과 저용량 여성호르몬을 함께 사용한 그룹과 여성호르몬과 칼슘만을 병합치료한 그룹을 비교 연구하였다. Fluocalcic[®]과 저용량 여성호르몬을 동시에 투여한 군에서와 여성호르몬과 칼슘을 병합 치료한 그룹에서 모두 요추와 대퇴 경부 및 Ward에서 골밀도의 유의한 증가를 보였으며, 불소제제인 Fluocalcic[®]을 저용량 여성호르몬과 함께 사용한 그룹에서 여성호르몬과 칼슘만을 병합치료한 그룹보다 유의한 증가를 보였다($p<0.05$). 골대사를 반영하는 골대사 표지자에는 deoxypyridinoline과 osteocalcin이 가장 널리 이용되고 있다. 이중 요중deoxypyridinoline은 골 흡수에 대한 특이성이 가장 높은 표지자로 쓰이는 pyridinium 교차결합물질 중 하나로 골과 상아질에서만 발견되기 때문에 골 흡수에 대한 특이성이 높고^{16,17)} 여성에서 폐경 후 증가되며 여성호르몬 치료 후 감소되는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서deoxypyridinoline은 Group I의 경우 치료 후 유의한 감소를 보였고($p<0.05$), Group II에서도 유의한 감소를 보였으며($p<0.05$) 두 군간에 서로 유의한 차이는 없었다. Osteocalcin의 경우 Group I의 경우 치료 후 유의한 증가를 보였으며($p<0.05$), Group II에서는 치료 후 유의한 감소를 보였다($p<0.05$). 혈청 지질 및 지단백 변화에 있어서는 Total cholesterol과 LDL cholesterol은 두 군 모두에서 유의한 감소를 보였으며 두 군간의 유의한 차이는 없었다. HDL cholesterol과triglyceride는 두 군 모두에서 유의한 변화가 없어 저용량 여성호르몬과 불소의 병합요법이 여성호르몬의 지질 대사에 대한 긍정적인 효과에는 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

결론

골형성을 자극하는 불소와 저용량 여성호르몬을 함께 사용한 군과 여성호르몬과 칼슘을 병합치료한 군을 1년 이상 비교하였을 때 두 군 모두 골밀도의 유의한 증가를 보였으나 특히 불소와 저용량 여성호르몬과 함께 사용한 군에서 더욱 증가한 양상을 보였다. 이는 폐경 후 골감소증이 있는 환자에서 골다공증을 예방하는데 유용할 것으로 생각되며 병행 투여된 불소가 혈청지질 및 지단백의 대사에는 영향을 미치지 않을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 김거찬, 정호중, 정석모, 노경환: 폐경 후 골다공증 환자에서 지속적 호르몬 대체요법과 Alendronate의 병합치료. 대한재활의학회지 26:208-214, 2002
2. Eastell R: Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 338:736-46, 1998
3. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ: The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. N Engl J Med 329:1141-1146, 1993
4. Sunyer T, Lewis J, Collin-Osdoby P, Osdoby P: Estrogen's bone-protective effects may involve differential IL-1 receptor regulation in human osteoclast-like cells. J Clin Invest 103:1409-1418, 1999
5. Hasling JE, Nielsen HE, Melson F, Moskilde L: The safety of osteoporosis treatment with fluoride, calcium phosphate and vitamin D. Miner Electrolyte Metab 13:96-103, 1987
6. Lau KH, Farilly JR, Freeman TK, Baylink DJ: A proposed mechanism of the mitogenic action fluoride on bone cells: Inhibition of the activity of an osteoblastic acid phosphatase. Metabolism 38:858-68, 1989
7. 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 130:381-6, 1994
8. 오한진, 김상만, 정호연, 윤현구, 한인권: 갱년기 골다공증 여성에서 여성호르몬과 플루오칼식[®] 3개월 치료 후 골대사 지표의 변화. 대한폐경학회지 7:127-133, 2001
9. 윤현구, 정미선, 문인걸, 김상우, 정호연, 한기옥 등: 정상 성인 여성의 혈중 불소농도 및 불소제제(Disodium monofluorophosphate) 투여 후 불소농도의 변화. 대한내분비학회지 12:565-70, 1997
10. 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* 36:211-8, 1987
11. Farley SM, Fluoride therapy for osteoporosis promotes a progressive increase in spinal bone density. *J Bone Miner Res* 5(suppl 1):37-42, 1990
 12. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melton LJ: Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 322:802-809, 1990
 13. Pak CYC, Sakhae V, Adams-Huet, Piziak V, Peterson NA, Poindexter JR: Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 123:401-408, 1995
 14. Reginster JY, Meurmans B, Zegels LC, Rovati HW, Minne G, Giacobelli AN, Taquet I, Setnikar J: The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 129:1-8, 1998
 15. Ringe JD, Kipshoven C, Coster A, Umbach R: Therapy of established postmenopausal osteoporosis with monofluorophosphate plus calcium: Dose-related effects on bone density and fracture rate. *Osteoporosis Int* 8:47-52, 1999
 16. Kyd PA, De Vooght K, Kerkhoff F, Thomas E, Fairney A: Clinical usefulness of biochemical resorption markers in osteoporosis. *Ann Clin Biochem* 36:483-491, 1999
 17. McLaren AM, Hordon LD, Bird HA, Robins SP: Urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen in patients with osteoporosis and the effects of bone fracture. *Ann Rheum Dis* 51:648-651, 1992