

폐경 후 골다공증 여성에서 여성호르몬과 알렌드로네이트 치료약제에 따른 골밀도와 골대사 표지물질의 변화

대구파티마병원 내과, 계명대학교 의과대학 내과학교실*

박동희 · 김의현 · 김원호 · 김성재* · 김희경* · 이상원* · 이인규*

Changes of BMD and Bone Turnover Marker after Estrogen and Alendronate Therapy in Postmenopausal Women with Osteoporosis

Dong Hee Park, M.D., Eui Hyun Kim, M.D., Won Ho Kim, M.D., Sung Jae Kim, M.D. *,
Hee Kyoung Kim, M.D. *, Sang Won Lee, M.D. *, In Kyu Lee, M.D. *

Department of Internal medicine, Fatima Hospital, Daegu, Korea

*Department of Internal medicine, Keimyung University School of Medicine *, Daegu, Korea*

Abstract : The aim of this study was to investigate the effect of different classes of drugs, which are currently available for the treatment of osteoporosis. Forty nine postmenopausal women with osteoporosis participated in this study. Subjects were divided into IV groups: Group I was treated with activated vitamin D, Group II with estrogen, Group III with alendronate, and Group IV with estrogen and alendronate. Treatment duration was one year. The levels of serum calcium, phosphorous and alkaline phosphate (ALP) and urine deoxypyridinoline (DPD), osteocalcin and bone mineral densities (BMD) were determined before and after the treatment. The total serum ALP and osteocalcin were significantly decreased, and BMD was significantly increased in Group IV. However, significant difference in the markers to indicate bone metabolism was not found among Group I, II and III. The present study showed the combination therapy of alendronate and estrogen to be the most effective in improving BMD and bone chemical marker.

Key Words : Alendronate, Biochemical marker, Hormone replacement therapy, Osteoporosis

서 론

골다공증은 골 형성의 감소 및 골 흡수의 증가로 전반적으로 골량이 감소되는 질환이다[1,2]. 최근 노령 인구의 증가에 따라 골다공증과 이로 인한 골절의 발생이 급속도로 증가하고 있어 골다공증의 예방과 치료는 사회적 문제로 대두되고 있다. 골다공증 치료제는 칼슘제제, 비타민 D, 칼시토닌, 에스트로겐, SERM제제, 비스포스포네이트, 이프리플라본, 비타민K, 플루오라이드, 부갑상선호르몬 등 다양하며, 사용하는 약제에 따라 골밀도 증가율이 2-9%로 다양하게 보고되고 있다[3]. 이 중 에스트로겐과 알렌드로네이트는 골 흡수 억제제로 작용하여 골 흡수의 감소를 일으켜 골밀도를 증가시키는 효과가 뛰어나 골다공증의 치료에 적극 활용되고 있다. 그러나 최근 에스트로겐(conjugate equine estrogen)과 프로세스테론(medroxyprogesterone acetate)의 병합요법은 유방암과 심혈관질환의 위험때문에 여성 호르몬을 4년 이상 장기간 사용하는 것은 추천 되지 않는다[4].

현재 골다공증의 진단과 치료에 골밀도검사가 널리 사용되고 있고, 이 밖에 골대사 표지물질의 측정이 약물 치료에 따른 효과를 판정하는데 도움을 주고 있다. 골대사 표지물질 중 뼈의 재형성 과정에서 뼈가 흡수되는 과정에서 분비되는 물질을 골 흡수 지표로, 뼈가 생성되는 과정에서 분비되는 물질을 골 형성 지표로 분류한다. 이러한 골대사 지표로는 osteocalcin, 소변 hydroxyproline, 혈청 alkaline phosphatase(ALP)가 있다[5,6]. 저자들은 현재 임상에서 널리 사용되고 있는 각각의 골다공증 치료제가 골밀도와 골대사 지표에 어떠한 영향을 미치는 지를 알아보고자하였다.

재료 및 방법

1. 대상

2001년 7월에서 2003년 4월까지 계명대학교

동산의료원과 대구과티마병원을 방문한 폐경 후 여성을 대상으로 일년간 지속적으로 골다공증 치료 받은 49명을 대상으로 하였다. 대상자들은 활성비타민D 사용군(I군, 12명), 여성호르몬 사용군(II군, 13명), 알렌드로네이트 사용군(III군, 11명), 여성호르몬과 알렌드로네이트 병합사용군(IV군, 13명)의 4개군으로 나누어서 각각의 골밀도, 골대사 표지인자, 혈중 칼슘 및 인의 변화를 측정하였다.

I군에서는 1-hydroxyvitamin D(one-alpha, 1.0 g/day), II군에서는 conjugated equine estrogen(premarin, 0.625 mg/day), medroxy progesterone acetate(provera, 5 mg/day)를 병용 투여하였다. III군에서는 알렌드로네이트(marvil, 10 mg/day)를 1년간 복용하였고, IV군에서는 conjugated equine estrogen, medroxy progesterone acetate, 알렌드로네이트를 1년간 병용 투여하였다. 모든 군에서 칼슘(elementary calcium, 500 mg/day)을 기본적으로 같이 투여하였다.

2. 방법

1) 골밀도 측정

Dual energy x-ray absorptiometry 골밀도 측정기인 Prodigy모델(Lunar, Madison, USA)을 이용하여 치료 전과 치료 1년 후 요추 1번에서 요추 4번까지 각각의 골밀도를 측정하였다.

2) 골 생화학 표지인자의 측정

대상 환자로부터 공복 시 혈액을 치료 전과 치료 후에 채취하고 혈청 칼슘, 무기인, ALP, osteocalcin을 측정하였고, 24 시간 뇨 deoxypyridinoline(DPD)을 측정하였다. Osteocalcin은 환자의 혈액을 방사면역측정법으로 osteocalcina myria-C(Techo Genetics, Milano, Italy)를 사용하였고, 뇨 DPD는 Gamma-BCT DPD RIA kit(Immunodiagnostic System, Boldon, USA)를 사용하여 측정하여 요중 크레아티닌으로 교정하였다. 혈청 칼슘, 무기인,

ALP는 자동분석기 Hitachi 747 (Hitachi, Japan)을 이용하여 분석하였고, 무기인은 COBAS Integra 700 (Roche Diagnostic System, Somerville, USA)을 이용하여 측정하였다.

3) 통계처리

모든 결과는 평균과 표준오차로 표시 하였고, 통계프로그램은 SPSS(version 11.0)을 이용하여 분석하였다. 각 군에서 치료 전과 후의 비교는 비모수 검사 방법인 Wilcon signed rank test로 하였고, 각 군 간의 비교는 General Linear Model 방법으로 하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

성 적

1. 대상 환자의 일반적 특성

대상 환자 49명은 모두 골밀도검사결과 T 값이 2.5 이하인 골다공증 환자였다. 환자들의 연령은 64.3 ± 7.2 세였고 신장은 153.3 ± 5.2 cm, 체중은 56.7 ± 6.98 kg, BMI는 24.0 ± 2.48 kg/m²였다. 각 군 간의 각 인자의 기저치는 유의한 차이

가 없었다(Table 1).

2. 골밀도의 변화

I군과 II군에서 요추 골밀도가 호전 양상을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. III군에서 요추 1~3번의 골밀도가 호전을 보였으나, 통계적 유의성은 없었고, 요추 4번의 골밀도가 치료 전과 후에 T score 2.91 ± 0.26 에서 2.28 ± 0.24 로 유의한 호전을 보였다($p < 0.005$). IV군에서 요추 1번과 3번은 호전 경향을 보였으나 유의성은 없었고, 요추 2번의 골밀도가 치료 전 2.52 ± 0.23 에서 1년 치료 후 1.94 ± 0.24 , 요추 4번의 골밀도가 2.73 ± 0.22 에서 2.21 ± 0.15 로 유의한 호전을 보였다 ($p < 0.05$). 각 군 간에는 유의한 차이가 없었다(Table 2).

3. 골 생화학 표지자의 변화

치료 전과 치료 1년 후의 비교한 혈중 ALP는 모든 군에서 감소되는 경향을 보였으나, IV군에서만 통계적으로 유의한 감소를 보였다 ($p < 0.01$). 혈중 osteocalcin 또한 모든 군에서 치료 전에 비해 감소되는 경향을 보였으나, IV 군에서만 통계적

Table 1. Characteristics of the Patients

	Group I (n=12)	Group II (n=13)	Group III (n=11)	Group IV (n=13)
Age (yr)	61.8 ± 4.5	62.1 ± 1.9	64.3 ± 3.3	63.1 ± 1.8
Height (cm)	151.0 ± 1.2	154.4 ± 1.5	151.2 ± 1.3	154.2 ± 2.0
Weight (kg)	56.3 ± 3.9	57.8 ± 1.7	55.9 ± 3.7	55.8 ± 2.0
BMI (kg/m ²)	24.6 ± 1.4	24.2 ± 0.6	24.3 ± 1.3	23.3 ± 0.8
Calcium (mg/dL)	8.6 ± 0.5	8.7 ± 0.1	8.9 ± 0.2	8.8 ± 0.1
Phosphorus (mg/dL)	3.3 ± 0.3	3.3 ± 0.2	3.5 ± 0.2	3.4 ± 0.7
ALP (IU/L)	74.6 ± 10.9	72.7 ± 6.7	78.6 ± 11.9	86.6 ± 11.7
Osteocalcin (ng/mL)	7.9 ± 0.4	5.8 ± 1.1	7.5 ± 3.4	5.4 ± 0.9
UDP (nmol/mmolCr)	5.2 ± 0.9	8.5 ± 3.5	6.1 ± 0.6	5.5 ± 0.7

Group I; active vitamin D therapy; Group II: hormone replacement therapy; Group III: alendronate therapy; Group IV: hormone replacement therapy + alendronate therapy. ALP: alkaline phosphatase; UDP: urine deoxypyridinoline.

Table 2. Changes of bone mineral density in each group between baseline and after therapy

Spine level	Time	Group I	Group II	Group III	Group IV
L1	Baseline	-3.33 ± 0.35	-2.84 ± 0.20	-3.55 ± 0.23	-3.01 ± 0.24
	12 months	-2.96 ± 0.38	-2.67 ± 0.16	-2.80 ± 0.42	-2.86 ± 0.23
	P value	NS	NS	NS	NS
L2	Baseline	-3.34 ± 0.37	-2.89 ± 0.21	-3.32 ± 0.22	-3.55 ± 0.26
	12 months	-3.11 ± 0.34	-2.83 ± 0.17	-3.30 ± 0.273	-3.00 ± 0.28
	P value	NS	NS	NS	0.01
L3	Baseline	-2.86 ± 0.41	-2.54 ± 0.18	-3.10 ± 0.42	-2.91 ± 0.26
	12 months	-2.36 ± 0.41	-2.25 ± 0.29	-2.73 ± 0.35	-2.28 ± 0.24
	P value	NS	NS	NS	0.003
L4	Baseline	-2.44 ± 0.41	-2.52 ± 0.23	-2.59 ± 0.49	-2.73 ± 0.22
	12 months	-2.07 ± 0.30	-1.94 ± 0.24	-2.31 ± 0.39	-2.21 ± 0.15
	P value	NS	0.01	NS	0.013

Group I; active vitamin D therapy; Group II: hormone replacement therapy; Group III: alendronate therapy; Group IV: hormone replacement therapy + alendronate therapy. NS: not significant.

으로 유의한 감소를 보였다 ($p < 0.05$). 소변 중의 UDP는 II군, III군과 IV군에서 감소하는 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 없었다(Table 3).

고 찰

본 연구는 폐경 후 여성 골다공증 환자에서 활성 비타민D, 여성호르몬, 알렌드로네이트, 여성호르몬과 알렌드로네이트 병합요법으로 1년간 치료 후 요추 골밀도와 골 형성의 생화학 표지자인 혈청 ALP, osteocalcin, 골 흡수 생화학적 표지자인 뇨 중 deoxypyridinoline를 측정하여 변화를 관찰하였다.

골다공증의 예방과 치료를 위하여 칼슘, 비타민D, 에스트로젠, 칼시토닌, 비스포스포네이트, SERM 등이 사용되고 있으며, 부갑상선호르몬 치료에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 이 중 에스트로젠은 골밀도의 증가와 골절의 예방에 효과가 있으나, 최근 에스트로젠과 프로게스테론의 병합요법이 유방암과 혈전색전증의 위험에 대한 보고로 여성 호르몬의 4년 이상 장기간 사용은 추천

되고 있지 않다[4,7]. 알렌드로네이트의 골다공증에 대한 효과가 많이 보고되고 있는데, Greenspan 등[8]은 집안에서만 거주하는 고령의 여성에서 알렌드로네이트 10 mg을 2년간 사용 시 골밀도가 척추는 4.4% 증가되었고 고관절은 3.4%에서 골밀도가 증가하였음을 보고하였다. Rizzoli 등[9]은 2년간 알렌드로네이트 10mg을 370명의 환자에게 투여 시 척추 골밀도가 7.4%, 고관절 골밀도가 4.3% 증가함을 보고하였다.

알렌드로네이트는 파골세포에 의한 골 흡수 작용이 일어날 때 세포 내로 흡수되어 세포 고사(apoptosis)를 유발하고 파골세포의 분화를 억제하는 작용을 가지고 있다[10,11]. 본 연구에서는 요추 골밀도가 모든 군에서 호전 경향을 보였고, 알렌드로네이트 단독치료군과 여성 호르몬과 알렌드로네이트 병합치료군에서 유의한 호전을 보였다. 이것은 다른 보고들과도 유사한 결과이며, 오한진 등[12]도 여성 호르몬 단독치료군보다 여성 호르몬과 알렌드로네이트 동시 투여 시에 골밀도의 더 많은 증가를 보였다고 보고한 바 있다.

골다공증의 진단과 치료 효과 판정에는 골밀도의 측정뿐만 아니라, 골 형성이나 골 흡수를 반영

Table 3. Changes of biochemical markers between baseline and after therapy

	Time	Group I	Group II	Group III	Group IV
Ca	Baseline	8.6 ± 0.5	8.7 ± 0.1	8.9 ± 0.2	8.8 ± 0.1
	12monh	8.5 ± 0.4	8.9 ± 0.2	9.1 ± 0.2	8.7 ± 0.1
	P value	NS	NS	NS	NS
P	Baseline	3.3 ± 0.3	3.3 ± 0.2	3.5 ± 0.2	3.4 ± 0.2
	12month	3.6 ± 0.1	3.3 ± 0.2	3.3 ± 0.2	3.0 ± 0.2
	P value	NS	NS	NS	NS
ALP	Baseline	74.6 ± 10.9	72.7 ± 6.7	78.6 ± 11.9	86.6 ± 11.2
	12 month	95.3 ± 23.6	60.0 ± 4.2	57.8 ± 22.6	54.6 ± 4.5
	P value	NS	NS	NS	0.003
Osteocalcin	Baseline	7.9 ± 0.4	5.8 ± 1.1	7.5 ± 3.4	5.4 ± 0.9
	12 months	5.9 ± 1.5	4.5 ± 0.9	3.4 ± 0.7	2.8 ± 0.6
	P value	NS	NS	NS	0.047
UDP	Baseline	5.2 ± 0.9	8.5 ± 3.5	6.1 ± 0.6	5.5 ± 0.7
	12 months	6.0 ± 1.3	4.9 ± 0.7	2.6 ± 0.8	4.6 ± 0.9
	P value	NS	NS	NS	NS

Group I; active vitamin D therapy; Group II: hormone replacement therapy; Group III: alendronate therapy; Group IV: hormone replacement therapy + alendronate therapy. ALP: alkaline phosphatase; UDP: urine deoxypyridinoline; NS: not significant.

하는 생화학적 표지 물질들이 진단과 치료 반응에 이용되고 있다. 혈청 osteocalcin은 조골 세포체에서 생성되는 비교원성 단백질로서 조골세포의 기능을 잘 반영한다고 보고 되고 있으며, 폐경 여성에서 골 감소율을 예측하는데 가장 좋은 단일 골표지자로 알려져 있고, 다른 생화학적 표지자와는 달리 채혈 시간에 크게 영향을 받지 않고 측정해 되는 것으로 되어 있다[5]. DPD는 골 흡수를 반영하는 표지물질로써 콜라겐을 형성하는 pyridinium의 공유결합 물질이며 파골세포에 의한 골의 파괴 시 분비된다[6]. 본 연구에서는 여성 호르몬과 알렌드로네이트 병합투여군에서 혈청 ALP와 osteocalcin이 유의한 변화를 보였다. Pols 등[13]은 알렌드로네이트 치료 후 혈청 ALP가 52%로 유의하게 감소함을 보고했고, Kress 등[14]의 연구에서는 알렌드로네이트 치료 후 ALP가 45.7%로 유의하게 감소되었다고 보고한 바 있다. 김효정 등[15]도 알렌드로네이트 1년간 투여 시

골밀도의 호전과 혈중 ALP와 요중 DPD의 감소를 보고한 바 있다.

Cranney 등[16]이 보고한 폐경 후 골다공증 치료에 대한 대규모 연구에 의하면 현재까지 폐경 후 여성 골다공증 환자에서 사용되는 약의 종류는 골 흡수 억제제에는 칼슘, 비타민D, 알렌드로네이트, 에티드로네이트, 리세드로네이트, 칼시토닌, 탈록시펜, 여성호르몬, 플루오라이드 등이 있고 골형성 제제로서 부갑상선 호르몬이 FDA에서 인정을 받고 있다. 최근까지 나온 보고들 통계처리에 있어서 blinding, concealed allocation, intention to treat 등을 고려하여 정리하면 relative risk P value 0.05 기준으로 척추 골절예방에 있어서는 비타민D, 비스포스포네이트, 칼시토닌, 탈록시펜이 의의가 있었고, 칼슘, 플루오라이드, 여성호르몬은 유의하지 않았다. 척추 외 골절의 예방에서는 비스포스포네이트제제 중 알렌드로네이트 10 mg과 리세드로네이트를 투여한 군에서만 유의하게

효과가 있었고 다른 약제들은 통계적으로 유의하지 않았다. 요추 골밀도 증가에 있어서는 비타민D를 제외한 다른 약들은 유의하게 요추 골밀도가 증가 하였다. 고관절의 골밀도는 칼시토닌을 제외하고 다른 약에서 유의성이 있었다. 전완부의 골밀도는 리세드로네이트, 에티드로네이트, 탈록시펜 사용 군에서 유의하지 않았다. 신체 전반에서는 알렌드로네이트, 에티드로네이트, 탈록시펜, 여성호르몬 사용군에서 유의성이 있었다. 여성호르몬 사용군에서 위약군에 비하여 고관절 골절이 25-50%까지 감소한 것으로 나타나나 2002년 7월 미국 NIH 발표에 따르면 여성호르몬 복합요법을 시행한 환자 군에서 5년 이상 사용 시 유방암의 발병도가 유의하게 증가한 것으로 나타나서 여성 호르몬은 4년 정도에서 사용하는 것이 좋을 듯 하다[16].

2002년 Canada에서의 Osteoporosis treatment guideline에 따르면 비스포스포네이트 제제가 골다공증 치료에 있어서는 1차 선택이고, 여성호르몬 치료는 골다공증을 예방하는데 있어서는 1차 치료제이나 골다공증의 치료에서는 2차 선택약으로 권 하였고, 비강에 분무하는 칼시토닌은 통증이 있는 골다공증 환자에서 1차 선택 약으로 권하고 있다[17].

이 연구는 골절의 발생 유무에 대한 조사가 없으며, 각 군에 대상 환자 수가 적어 치료군 간에 통계적 유의성을 비교할 수 없는 문제점이 있다. 향후 대상 환자를 늘리고 장기간의 치료 시의 골밀도 검사와 골대사 표지물질의 변화에 대한 연구가 필요할 것으로 생각되며, 약제의 선택은 환자의 약에 대한 반응과 부작용, 경제력, 선호도와 생활습관 등 모든 것을 고려해서 선택하여야 할 것으로 생각 된다.

요 약

대구 지방의 폐경후 여성 42명을 대상으로 폐경후 골다공증 치료약중 여성 호르몬 요법과 알렌드로네이트 단독 치료군과 복합 치료군에 있어서 1년간 치료후 골밀도의 변화와 골 생화학 표지자

의 변화를 관찰하였다.

대상 환자의 골밀도는 Dual energy x-ray absorptiometry 골밀도 측정기를 이용하여 요추 골밀도를 치료전과 치료 1년 후에 측정하고, 혈액 내 Osteocalcin, alkaline phosphatase, Calcium과 소변내 Deoxypyridinoline 을 측정하였다.

골다공증 치료의 단독 약제 치료군 들에 비하여 병합 요법으로 치료한 군에서 골밀도가 더 많이 증가 하였다.

본 연구에서 골다공증 치료는 여성 호르몬, 알렌드로네이트 단독이나 2가지 약의 병합 요법 모두에서 1년 치료 후 치료군에 따른 차이는 있으나 모든 군에서 골밀도가 증가 했으며 또한 골다공증은 장기간의 치료를 요하고 골절이 일어나지 않게 하는 것이 목적이므로 환자의 여러 가지 상황에 따라 각 개인에서 적절한 약을 선택해 주는 것이 중요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Riggs BL, Melton LJ III. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Eng J Med* 1992; **327**(9):620-7.
2. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich RD, Ross P, *et al.* Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years old age. *N Eng J Med* 1998;**338**(8):485-92.
3. Horsman A, Gallagher JC, Simpson M, Nordin BEC. Prospective trial of estrogen and calcium in postmenopausal women. *BMJ* 1977;**2**(6090):789-92.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, *et al.* Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**(3):321-33.
5. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: methodology and clinical use in osteoporosis. *Am J*

- Med* 1991;**91**(5B):59S-63S.
6. Robins SP, Black D, Paterson CR. Evaluation of urinary hydroxypyridinium cross-like measurement as resorption markers in metabolic diseases. *Eur J Clin Invest* 1991;**21**(3):310-5.
 7. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, *et al.* Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;**290**(13):1729-38.
 8. Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, Miller PD, Schnitzer TJ, Bonin R, *et al.* Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002;**136**(10):742-6.
 9. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, *et al.* Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;**17**(11):1988-96.
 10. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des.* 2003;**9**(32):2643-58.
 11. Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 2003;**5**(1):65-74.
 12. 오한진, 임창훈, 정호연, 한기옥, 장학철, 윤현구 외. 갱년기 골다공증 환자의 HRT와 Alendronate 1년 병합치료 효과. *대한폐경학회지* 2000;**6**(1):18-24.
 13. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, MunozTorres M, Wilkin TJ, *et al.* Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: result of the FOSIT study. *Osteoporosis Int* 1999;**9**(5):461-8.
 14. Kress BC, Mizrahi IA, Armour KW, Marcus R, Emkey RD, Santora AC II. Use of bone alkaline phosphatase to monitor alendronate therapy in individual postmenopausal osteoporotic women. *Clin Chem* 1999;**45**(7):1009-17.
 15. 김효정, 박지원, 이수진, 이관우, 김현만, 정윤석. 골다공증 환자에서 Alendronate(Marvil)의 1년간 치료효과. *대한내분비학회지* 2003;**18**(1):56-62.
 16. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Osteoporosis Methodology Group and Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;**23**(4):570-8.
 17. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;**167**(10 Suppl):S1-34.