

골형성 촉진제

성균관대학교 의과대학 내과학교실

윤 현 구

Bone forming agents

Yoon, Hyun Koo, M.D., Ph.D.

Samsung Cheil Hospital Women's Healthcare Center School of Medicine Sungkyunkwan University

골다공증은 골량의 감소, 골격 미세구조의 악화로 골절이 잘 생기는 특징을 가진 질환이다. 골다공증 치료의 목적은 더 이상의 골격 악화를 방지하고 골량과 골 미세구조를 호전시킴으로서 골절의 위험을 감소시키는 것이다. 골다공증의 이상적인 치료제는 골량을 골절역치이상으로 증가시키고 골구조를 원상회복 시킬 수 있어야 한다. 골다공증 치료제로 골흡수 억제제들은 파골세포의 활동을 저하시킴으로써 이차적으로 조골세포의 활동도 감소시키게 된다. 최근 개발된 골흡수 억제제들은 과거보다 효과적이고 향상되었지만 정상수치로 골밀도를 회복시키면서 근본적으로 새로운 골절의 발생을 예방할 수 있는 점에 대해서는 좀더 연구가 필요하겠다. 그러므로 골밀도를 정상인의 수준으로 올리도록 조골세포를 자극하는 약제의 개발이 필요하다. 현재까지 알려진 골형성 자극제로는 불소, 부갑상선호르몬, 성장호르몬, I형 인슐린양 성장인자(IGF-I), 동화스테로이드(anabolic steroid), 스트론티움등이 있으며, 최근에는 statin제제, IGF-I+IGF binding protein3합성물, Bone morphogenic protein (BMP)같은 여러 성장인자들이 골형성 촉진제로서 연구 단계로 소개되고 있다.

부갑상선호르몬

부갑상선호르몬은 84개의 아미노산으로 구성된 펩타이드이며 칼슘대사 및 골격계에 많은 영향을 주는 호르몬이다. 칼슘흡수저하로 인한 이차성 부갑상선기능항진증으로 골흡수의 증가는 노인에서 대퇴골골절의 주요 인자로 생각되며¹⁾, 최근의 보고는 부갑상선호르몬이 골격에 동화작용을 갖는다고 한다²⁾. 초기 동물실험에서 뼈

에 대한 부갑상선의 동화작용은 사람에서의 부갑상선기능항진증같이 중등도로 증가된 지속적인 부갑상선호르몬에 노출되는 것보다는 고농도에 간헐적으로 노출될 때 좀더 잘 발생함을 보고하였다³⁾. 그러므로, 부갑상선호르몬은 골다공증환자에게 해면질골의 밀도를 증가시키고, 골절을 예방시킬 수 있는 치료제로 기대된다. 그러나 부갑상선호르몬이 축성골의 골량은 증가시키지만 피질골의 골량에는 변화가 없거나 혹은 감소시킨다는 보고도 있어 이에 대한 연구가 계속 필요할 것으로 생각된다.

실험실적 연구에서, 쥐와 사람 세포에서 부갑상선호르몬의 동화작용은 I형 인슐린양 성장인자의 국소적 생산에 이온 교환질의 합성은 간헐적 치료에 의해서 일어나지만 계속적으로 투여시에는 억제된다^{4, 5)}. 1-34 PTH fragment (hPTH 1-34)의 사용이 효과가 있다고 보고한 임상연구에서 1일 400-800 단위의 용량으로 골량의 증가를 얻기위하여 2주이상 기간동안⁶⁾ 매일 주사하여야 한다고 하였다⁷⁾. 부갑상선호르몬 치료동안 관찰되는 골밀도에 미치는 좋은 효과는 에스트로젠과 비스포스포네이트같은 골흡수억제제를 같이 투여 받는 환자에서 부갑상선호르몬 치료를 중단한 후에도 지속된다^{8, 9)}. 부갑상선 펩타이드의 치료시 골흡수억제제를 추가함으로써 치료의 중단후에도 유지할 수 있는 장점이 있다. 자궁내막증식증의 치료를 목적으로 사용되는 Gonadotropin releasing hormone (GnRH)의 analogue에 의한 골밀도 감소를 방지하기위하여 부갑상선호르몬을 사용하여 척추골밀도의 증가가 있음이 보고되었다¹⁰⁾.

부갑상선호르몬 치료의 단점으로는 비용이 많이 들고 주사를 통해서 투여해야하는 점이고, 부작용으로는 일시

적인 고칼슘혈증과 주사부위의 국소반응, 항체형성으로 인한 부갑상선기능저하증이 발생할 수 있으나 심한 부작용이 없는 것으로 알려져 있다.

현재까지 부갑상선호르몬의 대부분의 연구가 비교적 짧은기간동안 대상인수가 제한적이므로 부갑상선호르몬의 역할을 알기위하여 향후 펩타이드, 용량, 방법을 비교하는 장기간의 연구가 골다공증의 치료에 이들 약제의 역할을 밝히는데 필요하다.

Anabolic Steroids

동화스테로이드(anabolic steroids)는 대부분이 호르몬의 동화 작용을 갖고면서 남성화의 효과는 적다. 이들은 작용시간이 짧으면서 주로 경구로 작용하는 17 alpha-alkylated steroid와 작용시간 길면서 주사로 투여하는 17 beta-esters of steroid로 구분한다. 경구 anabolic steroid의 장기간 사용은(예: stanozolol) 심각한 간독성, 원치않는 혈중 지질변화 즉, 고밀도 지단백의 감소와 저밀도 지단백의 증가로 동맥경화증의 위험을 증가시킨다¹¹⁾. 동화스테로이드가 조골세포 증식과 분화를 자극한다는 실험실적 연구보고에도 불구하고¹²⁾, 뼈에 대한 동화스테로이드의 대부분의 효과는 골형성의 증가보다는 골전환의 감소와 관련이 있는 것으로 보인다¹³⁾. 골다공증 여성에게 주사제인 nandrolone decanoate의 투여효과는, metacarpals에서 약제사용 후 골소실의 예방을 관찰한 연구와 치료동안 midradius에서 골밀도의 증가효과는 대부분이 지방질의 감소에 의한 인위적 결과이었다는 다른 보고를 하였다. 골량측정을 연부조직의 변화로 교정할 때, 치료 첫 일년동안 골밀도의 증가는 midradius에서 3%이고, distal radius 혹은 요추부에서 더 이상 의미있는 변화가 없다고 하였다.

관찰한 대상인의 제한성 때문에 동화스테로이드의 척추 골절억제효과를 평가한 연구는 아직 만족할 만한 결과를 얻지 못하고 있다. 남부 유럽에서 시행한 연구에서 동화스테로이드의 사용은 대퇴골 골절 위험을 의미있게 감소시키지 못한다고 보고하였다¹⁴⁾. 남성화는 17beta-esters를 포함한 동화스테로이드의 투여시 가장 흔한 부작용으로 빈목소리가 80%까지 나타난다고 한다. 동화스테로이드는 남성화의 징후의 높은 발현과 뼈 구조에 미치는 효과가 적기 때문에 골다공증에서 위험과 이점의 고려하면 아직은 치료제로서 확실히 않다.

Strontium Salts

strontium은 35년 이전에 골다공증의 치료로 제안된 원소이다. 골 대사에 미치는 strontium의 효과는 사용된 용량에 좌우된다. 고용량의 strontium은 칼시트리올의 생산을 감소시키고, bone mineralization에 장애를 준다. 쥐에게 경구로 strontium을 투여하면 적은 용량에서는 osteoid의 양과 해면질골량을 증가시키면서 mineralization에는 영향을 주지 않는다. 일시적으로 저용량의 strontium의 단기간 사용은 파골세포의 활동을 억제하며, 장기간 strontium supplementation은 의미있게 골형성을 자극하고 해면질량을 증가하도록 유도한다¹⁵⁾. strontium 보충은 칼슘을 같이 공급한 쥐에서 해면질 및 피질골에 좋은 효과가 있음을 보여주었다. 이들 동물에서 저용량의 strontium은 골형성 부위의 수와 척추골량을 증가시키면서 특이한 부작용은 없었다¹⁶⁾. 예비 임상 연구에서 strontium의 희망적인 결과와 내인성은 골다공증의 예방과 치료에 이 제제의 연구개발을 할 필요가 있을 것으로 보인다.

Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factors

소아기시 성장호르몬결핍은 골량의 감소를 초래한다. 성장호르몬 결핍소아에게 성장호르몬(recombinant human growth hormone)의 투여는 용량에 따라 골격성장과 강한 연관 관계가 있다¹⁷⁾. 성인에서는 성장호르몬이 골재형성에 영향을 주어¹⁸⁾, 골흡수가 상대적으로 짧은 기간동안 증가하는 반면, 전체 골형성율은 이보다 길게 증가된 상태로 지속된다. 이들 효과가 직접적 혹은 IGF-I을 통해서 매개하는 것으로 알려져 있다. 노인에서는 젊은 사람에 비하여 낮은 성장호르몬의 분비 폭과 낮은 IGF-I 혹은 IGFBP-3 (insulin-like growth factor I)을 갖는다. 젊은 남성에서 낮은 IGF-I 수치는 골다공증과 연관이 있다¹⁹⁾. 골다공증환자에게 성장호르몬치료에 대한 연구는 아직 결론에 이르지 못하고 있는데, 과거의 연구에서는 효과가 없는 것으로 보고되었으나 최근의 보고는 치료 처음 수개월간 골전환율이 증가되어 골밀도가 감소하지만 1년이상 치료하는 경우 의미있게 골밀도가 증가한다고 한다²⁰⁾.

최근 연구에서, 뼈에 미치는 IGF-I의 활동이 IGF-I의 농도뿐만 아니라, 여러 가지 IGF-binding protein의 양에

의해(IGFBP-3가 주된 단백질) 결정된다고 제시되었다. 인위적으로 유도된 쥐의 골감소증에서, 뼈에 미치는 IGF-1의 동화효과는 IGFBP-3와 병합시 강화된다고 한다.

더 많은 연구가 골다공증 치료에 성장호르몬과 IGF들의 잠재적 이점을 위해 평가가 이루어져야 하겠다. 적절한 성장인자의 특성, 용량 그리고 투여 횟수, 그리고 적당한 결합단백과 병합시의 효과를 포함하는 여러 지표가 밝혀져야 하겠다.

Fluoride Salts

골형성촉진제중에서 가장 오랜 기간동안 연구되고 있는 불소는 현재 많은 국가에서 골다공증치료제로서 사용되고 있다. 처음 불소가 골다공증에 사용된 이후로 30년이 넘게 지났지만, 치료에 필수적인 불소의 위치는 아직 불분명하다. 조직화적검사와 요추골밀도검사상 염화불소와 monofluorophosphate (MFP)들은 해면질골을 증가시킨다는 것이 확립되었다.

염화불소는 조골세포에 대해 특이한 mitogenic action을 통하여 골형성을 자극하는 약제이다. 염화불소는 in vitro에서 조골세포의 수와 증식을 자극하고^{21, 22)}, 직접 조골세포의 phosphotyrosyl protein phosphatase (PTPP)를 억제시킴으로서 세포증식을 자극시킨다고 하며²³⁾, 최근연구에서는 이들 신호전달과정중 불소가 PTPP를 억제하여 탈인산화가 감소되므로 적어도 MAP kinase의 활동이 지속되어 세포증식이 증가된다고 한다²⁴⁾.

불소는 위장관에서 흡수되어, 혈류를 통해 골에 도착하여 fluorapatite로서 축적되며²⁵⁾, 골내의 불소의 양은 생체이용률, 불소투여량, 치료기간, 및 골전환정도에 좌우된다. 불소는 신장을 통해 배설되므로 신부전시에는 투여량의 조절이 필요하다. 불소는 상부위장관에서 대부분 흡수되며, 흡수된 불소는 fluoroapatite의 형태로 골에 축적되거나 혹은 그대로 신장을 통해 소변으로 배출된다. 정상 성인의 공복시 혈중 불소농도는 0.5-2.3 μM 이고²⁶⁾, 40대부터 60대의 한국인은 평균 $1.64 \pm 0.12 \mu\text{M}$ 로 외국의 보고와 차이가 없었다²⁷⁾. 치료범위의 공복시 혈중 불소농도는 10 μM 전후로 알려져 있다²⁸⁾.

골절의 위험은 골량과는 음의 상관관계가 있기 때문에, 불소의 효과에 의해 생성되는 뼈의 기계적강도가 정상이라면 불소치료는 척추골절률을 감소시킬 것이다. 그러나 불소와 골연화증과의 관계, 무게하중받는 뼈의 스

트레스골절, 대퇴골 경부의 골절위험의 증가등의 보고를 통해 불소치료의 안전성에 대한 우려가 나타났다. 1988년 Mamellet 등은 염화불소 50mg을 2년간 골다공증과 척추골절이 있는 환자들에게 투여하여 효과적이고 안전하다고 하였으며, 칼슘, 비타민 D, 칼시토닌, 인, 에티드로네이트등을 사용한 대조군이 불소치료군에 비해 골절의 상대적 위험이 1.39로 높음을 보고하였다. 양군간에 비척추골절과 부작용은 비슷하였다. 반면, 1990년 Riggs 등은 4년간 75mg의 염화불소, 1500mg의 칼슘을 척추골절이 있는 골다공증환자에 투여하고 칼슘만 투여한 군과 비교하였으나 요추골밀도는 증가되었으나 비척추골절은 불소치료군에서 더 많았다고 하였다. 그러나 이후같은 환자를 대상으로 불소의 투여용량을 감소시킨 후 추적한 결과 척추골절의 위험이 감소되었다고 보고하였다. 치료효과를 위한 혈중 불소농도의 유지가 임상적으로 중요하다. Pak 등은²⁹⁾ 불소이온으로 21.6mg이 함유된 서방형 염화불소를 12개월간 사용후 2개월간 쉬는 방법으로 폐경기 골다공증환자에서 척추골절의 위험을 감소시켰다. 불소치료군과 대조군 모두에게 칼슘 800mg을 투여하였다. 2.5년후에 불소치료군에서 새로운 척추골절발생율이 10이었고 반면 대조군에서는 26이었다. 치료기간 동안 혈중 불소농도는 95-190ng/ml의 범위를 유지하였다. 계속적인 연구에서 서방형 염화불소가 하지 통증 혹은 타골절률의 증가와 동반되지않음을 확인하였다.

골다공증의 예방치료제로서 불소의 골절위험 억제에 대한 효과를 평가한 연구로 최근 MFP(불소이온 30mg)를 경증 및 중등도의 폐경기골다공증환자에게 4년간 투여하여, 불소치료군에서 대조군보다 의미있게 새로운 척추골절의 발생이 낮음을 보고하였다³⁰⁾. 이는 불소의 치료를 해면질조직이 심하게 손상되기전 초기에 사용하는 것이 효과가 있음을 암시하고 있다. FAVOS (Fluoride and Vertebral Osteoporosis Study) group의 최근 연구는³¹⁾ 불소, 칼슘, 비타민 D(800U/day)로 치료한 골다공증 여성이 척추골밀도의 의미있는 증가에도 불구하고 칼슘과 비타민 D만으로 치료군과 비교하여 척추 골절률의 감소가 관찰되지않았다고 보고하였다. 그러나 치료기간이 전자의 연구와 비교하여 FAVOS연구경우는 2년으로 짧았기 때문에 연구 결과에 차이가 있는 것으로 보인다. 스테로이드와 관련된 골다공증에서 불소치료의 효과를 연구한 보고에서 골량은 증가시키나 골절발생에 대한 자료는 충분하지 않다. 스테로이드가 조골세포의

기능을 억제시킴으로 불소는 스테로이드로 인한 골다공증에 효과가 있을 것으로 기대된다. 불소와 골흡수억제제의 병합요법도 기대되는 치료방법이다. 에스트로젠 혹은 에티드로네이트와의 병합요법시 효과가 있다고 보고되어있다.

불소치료의 부작용으로는 위장장애, 하지동통증후군, 스트레스골절, 골연화증, 칼슘부족등이 있으며, 예방을 위하여 enteric-coated, intestinal-release form 혹은 최근 개발연구중인 서방형의 불소제제를 사용할 수 있으며, 혈중불소농도를 치료범위에서 유지시키면서 칼슘부족현상을 막기위하여 충분한 칼슘보충이 필요하다. 신부전, 임신, 골연화증, 위궤양 등의 금기사항이 없으면 사용할 수있다.

비록 초기의 연구들이 불소의 치료가 효과가 없고 부작용으로 사용의 논란이 있었으나, 최근의 새로운 연구자료들은 이들의 결과를 재평가하도록 하게했다. 염화불소는 골다공증의 치료에 중요한 역할을 할 것으로 생각되며, 최근 임상연구 결과 서방형의 염화불소가 부작용이 적으면서 골다공증에 의한 골절이 감소됨을 증명하여, 경증, 중등도의 골소실이 있는 환자의 일차치료에 유효할것으로 보인다. 불소치료의 효과적인 결과를 얻기위해서는 사용되는 용량과 제제의 선택에 달려있다. 불소치료는 에스트로젠을 복용할 수 없거나 복용을 원치않는 환자, 에스트로젠 혹은 비스포스포네이트에 반응을 안하는 환자, 폐경전골다공증과 스테로이드로 인한 골다공증환자, 일부 경한 osteogenesis imperfecta환자에서 사용할 수 있겠다.

더 많은 연구가 불소치료의 효과를 극대화 시키기위해 필요하지만, 현재까지 알려진 불소의 작용기전, 약동학, 임상효과, 부작용등을 이해하고 치료에 임하면 골형성을 위한 골다공증의 치료제로 사용할 수 있는 좋은 약제가 될 수 있겠다.

현재까지 연구보고된 내용을 토대로 불소치료의 지침이³²⁾ 다소 변경되었으며, 가장 큰 변화는 골밀도가 골절역치이하인 경우의 사용이 최근 심한 골다공증이 발생하기전 초기에 사용을 권하고 있으며, 가능한 적은 용량으로(1일 불소이온 20-30mg) 칼슘보충(1일 최소 1000mg)과 더불어 주기적인 치료³³⁾를 하도록 권장하고 있다. 그리고 치료시 혈중농도(5-10uM), 혈중 alkaline phosphatase, 소변내 칼슘, 혈중불소농도 및 골밀도등을 추적하여야 하겠다. 이러한 지침을 통하여 불소치료의

효과를 극대화시킴으로서 골다공증으로 인한 골절의 위험을 감소시킬 수 있겠다.

REFERENCES

- 1) Riggs BL, Melton LJ: Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 914:1676-1684, 1986
- 2) Dempster DW, Cosman F, Parisien M, et al: Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 14:690-709, 1993
- 3) Podbsek R, Edouard C, Meunier PJ et al: Effects of two treatment regimes with synthetic human parathyroid hormone fragment on bone formation and the tissue balance of trabecularbone in greyhounds. *Endocrinology* 112:1000-1005, 1983
- 4) Canalis E, McCarthy TL, Centrella M: Differential effects of continuous and transient treatment with parathyroid hormone related peptide (PTHrp) on bone collagen synthesis. *Endocrinology* 126:1806-1812, 1990
- 5) Reeve J: PTH: a future role in the management of osteoporosis? *J Bone Miner Res* 11:440-445, 1996
- 6) Reeve J, Arlot ME, Price TR et al: Periodic course of human 1-34 parathyroid peptide alternating with calcitriol paradoxically reduce bone remodeling in spinal osteoporosis. *Eur J Clin Invest* 17:421-428, 1987
- 7) Reeve J: PTH: a future role in the management of osteoporosis? *J Bone Miner Res* 11:440-445, 1996
- 8) Hodsman A, Fraher L, Adachi J: A clinical trial of cyclical clodronate as maintenance therapy following withdrawal of parathyroid hormone in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 10(Suppl):200, 1995
- 9) Lindsay R, Cosman F, Shen V et al: Bone mass increments induced by PTH treatment can be maintained by estrogen. *J Bone Miner Res* 10 suppl:200, 1995
- 10) Joel S.Finkelstein, Anne Klibanski, Elizabeth H. Schaefer, Mark D. Hornstein, Isaac Schiff, Robert M: Neer Parathyroid hormone for the prevention on bone loss induced by estrogen deficiency. *N Engl J Med* 331: 1618-1623, 1994
- 11) Taggart HA, Appelbaum-Bowden D, Haffner S et al: Reduction in high density lipoproteins by anabolic steroid (stanazolol) therapy for postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 3:1147-1152, 1982
- 12) Kaperck CH, Wergedal JE, Farley JR, et al: Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology* 124:1576-1578, 1989
- 13) Riggs BL: Formation-stimulating regimens other

- than sodium fluoride. *Am J Med* 95:62-68, 1993
- 14) Kanis JA, Johnell O, Gullberg et al: Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *Bone Miner J* 305:1124-1128, 1992
- 15) Marie PJ, Hott M: Short-term effects of fluoride and strontium on bone formation and resorption in the mous. *Metabolism* 35:547-551, 1986
- 16) Grynpas MD, Hamilton E, Cheung R, et al: Strontium increases vertebral bone volume in rats at a low dose that does not induce detectable mineralization defect. *Bone* 18:253-259, 1996
- 17) Demuinck Keizer-Schrama S, Rikken B, Wynne HJ, et al: Dose-response study of biosynthetic hGH in GH deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 74:898-905, 1992
- 18) Brixen K, Nielsen HK, Mosekilde L, et al: A short course of recombinant human growth hormone treatment stimulates osteoblasts and activates bone remodeling in normal human volunteers. *J Bone Miner Res* 5:609-618, 1990
- 19) Johansson AG, Lindh E: Ljunghall S Insulin-like growth factor stimulates bone turnover in osteoporosis. *Lancet* 339:1619, 1992
- 20) Ohlsson C, Bengtsson B-A, Isaksson OGP, Anreassen T, Sloomweg MC: *Endocrine Reviews* 19(1):55-79, 1999
- 21) John R. Farley, Jon E. Wergedal, and David J: Baylink Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. *Science* 222:330-332, 1983
- 22) 우정택, 윤현구, 김영설, 김성운, 양인명, 김진우, 김광원, 최영길, 서광식 : 골아세포 MC3T3-E1의 활성화에 대한 Fluoride와 Vanadate 의 영향. *대한내분비학회지* 6(2):157, 1991
- 23) K.H.William Lau, John R.Farley, Timothy K.Free-dman, and David J.Baylink: A proposed mechanism of the mitogenic action of fluoride on bone cells: Inhibition of the activity of an osteoblastic acid phosphatase. *Metabolism*, Vol.38, No.9 (September), pp 858-868, 1989
- 24) LI-WHA WU, HYUN KOO YOON, DAVID J. BAYLINK, LEE M. GRAVES, K.-H. WILLIAM: LAU Fluoride at mitogenic doses induces a sustained activation of p44mapk, but not p42mapk, in human TE85 osteosarcoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1126-1135, 1997
- 25) M.R. Mariano-Menez, G.K. Wakley, S.M. Farley, and D.J. Baylink: Fluoride metabolism and the osteoporotic patient. *Nutrition and bone development/edited by David Jason Simmons, Oxford University Press.* 295-306, 1990
- 26) Husdan, H., Vogel, R., Oreopoulos, D., Gryfe, C., Rapoport, A: Serum ionic fluoride: Normal range and relationship to age and sex. *Clin. Chem* 22(11), 1884-1888, 1976
- 27) 윤현구, 정미선, 문인걸, 김상우, 정호연, 한기옥, 한인권, 민현기 정상 성인 여성의 혈중불소농도 및 불소제제 (Disodium monofluorophosphate) 투여후 혈중 불소농도의 변화 *대한내분비학회지* 12(4):565-570, 1997
- 28) Taves, D.R: New approach to the treatment of bone disease with fluoride. *Fed. Proc.* 29(3), 1185-1187, 1970
- 29) Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B: Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 123: 401-408, 1995
- 30) Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, Rovati L, Minne H, Giacobelli G, Taquet A, Setnikar I, Collette J, Gosset C: 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):1-8, 1998
- 31) Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P, Loeb G, Rouillon A, Barry S, Evreux JC, Avouac B, Marchandise X: Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: The FAVOStudy *Osteopos Int* 8:4-12, 1998
- 32) 윤현구 : 잠재적 동화약물로서의 염화불소 대한골대사학회지 3(1):32-37, 1996
- 33) Charles YC Pak, Khashayar Sakhaee, Craig Rubin: Sudhaker Rao Update of fluoride in the treatment of osteoporosis *The Endocrinologist* 8: 15-20, 1998