

## 골다공증과 요통

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

심 동 석

### Osteoporosis and Back Pain

Dong Suk Shim, MD

Department of Neurology, Catholic University of Korea College of Medicine, Bucheon, Korea

#### ABSTRACT

Osteoporosis is the most common metabolic skeletal disorder predisposing fragility fracture by loss of bony component and disintegration of its structure in postmenopausal women and the elderly, which may cause disability and can increase morbidity and mortality. Although it seems simple, there has been many controversies about target of the assessment and the goal of management. With understanding the nature of the ailment, the definition has been changed from the original one and many diagnostic tools and therapeutic agents are developed over last decades. The article reviewed the recent advent of diagnosis and treatment of the osteoporosis.

(J Pain Auton Disord 2013;2:25-30)

#### KEYWORDS

Osteoporosis, Fracture, Densitometry, FRAX, Bisphosphonate

### 서론

골다공증은 가장 흔한 대사성 골질환으로, 골강도의 저하로 골절 위험이 증가되는 골격계 질환을 일컫는다.<sup>1</sup> 세계건강기구(WHO)는 골 무기질 밀도가 젊은 성인의 정상 평균치에 비해 표준편차 2.5 이상 저하된 경우, 즉 T점수가 -2.5 이하인 경우를 골다공증으로 정의하였다.<sup>2</sup> 골다공증은 장년층에서 발생하는 골절의 가장 큰 원인으로 척추골절에 있어서 골밀도가 1표준편차 감소하는 경우 골절 위험도는 2배씩 증가하는 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup>

골다공증 환자의 대부분은 여성으로, 50세 이상의 여성 두 명

중 한 명은 평생 동안 한 번은 골다공증성 골절을 경험하는 것으로 알려져 있으며 골다공증 환자의 15% 정도를 차지하는 남성 골다공증에 대하여도 관심이 높아지고 있다.<sup>4</sup>

장년층에 발생한 골절은 심각한 결과를 초래하여 골반 골절의 경우 10-20%의 환자가 여러 원인에 의해 사망하고 절반정도의 환자는 다시 걷지 못하고 25%는 간병인의 도움을 받게 된다.<sup>5</sup>

### 골다공증의 병태생리

골다공증은 골조직의 감소와 골구조의 와해로 골강도가

Received: April 1, 2013 / Revised: April 10, 2013 / Accepted: April 10, 2013

Address for correspondence: Dong Suk Shim, MD

Department of Neurology, Bucheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 327-2 Sosa-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-717, Korea

Tel: +82-32-340-7052, Fax: +82-32-340-2669, E-mail: neuroshim@hotmail.com

약화되어 골절의 위험성이 증가되는 전신적 골질환이다. 골강도(bony strength)는 골밀도(bony density)와 골품질(bony quality)의 통합을 반영한다. 골품질은 골구조와 교체율, 반복되는 손상, 무기질화의 정도, 그리고 콜라겐이나 무기질 바탕질의 성질 등에 의해 결정된다.<sup>6</sup>

뼈조직의 무기질 밀도가 높아지면 재질의 굳기는 증가하지만 유연성은 떨어지게 되어 조직의 무기질 밀도의 변화가 기능에 영향을 미친다.<sup>7</sup>

뼈는 대퇴골과 같은 피질골(cortical bone)과 척추뼈와 같은 수질골(trabecular bone)로 구성된다.

수질골에서 섬유주(trabeculae)의 구조는 압박을 견디는 강도에 큰 영향을 미치는데, 기둥들이 연결되어 있을 경우 기둥이 각각 따로 떨어져 있을 때보다 약 16배 강한 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup>

피질골은 전체 뼈의 80%를 차지하지만, 전체 골교체율의 20% 정도만 골교체가 이루어지며, 전체 뼈의 나머지 20%에 해당하는 기둥골에서 전체 골교체율의 80%가 이루어진다.

골재료는 콜라겐의 교차연결(cross-linking) 특성과 무기질화의 정도 및 균질성, 그리고 미세 균열과 같은 미세 손상 정도에 의해 품질이 결정된다.<sup>8</sup>

골다공증은 원인 질환의 유무에 따라 일차성 골다공증과 이차성 골다공증으로 분류하며, 일차성 골다공증의 경우 주로 수질골이 감소하는 제1형 골다공증과, 피질골과 수질골이 모두 감소하는 제2형 골다공증으로 다시 나눈다.

제1형 골다공증은 주로 폐경 후 10-15년 정도 지난 여성에 나타나며 폐경후 골다공증이라고도 한다. 폐경 후 에스트로겐이 부족하게 되면 파골세포들이 활성화되어 골흡수가 증가되고, 이로 인해 혈청칼슘 농도가 증가하는데 이로 인해 부갑상선호르몬의 분비가 줄어들어 활성 비타민 D 형성이 감소하고 결국 장에서 칼슘 흡수가 저하되어 골다공증이 진행한다고 알려져 있다.

제2형 골다공증은 65세 이상의 노인에서 주로 발생하여 노인성 골다공증으로 불리는데, 남녀 발생비는 약 1:2 정도이고 1,25 (OH)2-Vitamin D3의 생성이 감소하여 조골세포가 억제되어 발생한다.

류마티스 관절염, 신부전증, 성선 기능 저하증, 갑상선 기능 항진증, 쿠싱증후군, 부갑상선 기능 항진증, 위장관질환, 위절제술, 골수질환 등을 앓고 있거나 장기간의 운동부족,

만성 알콜중독 등 나쁜 생활습관이 지속되는 경우, 그리고 스테로이드, 헤파린, 제산제, 갑상선 치료제 등을 장기간 투여하는 경우 등에서 이차성 골다공증이 발생할 수 있다.

## 골다공증의 진단

### 1. 골밀도 측정

골밀도의 측정은 방사선 흡수법(RA, Radiographic Absorptiometry), 이 중 에너지 방사선 흡수법(DXA, Dual energy X-ray Absorptiometry), 정량적 전산화 단층촬영(QCT, Quantitative CT), 정량적 초음파법(QUS, Quantitative US), 정량적 자기공명영상(QMR, Quantitative MR) 등 다양한 방법으로 이루어진다. 이 중 1987년 개발된 DXA는 검사시간이 짧고 정밀도 오차가 1-2% 내외로 적으며, 방사선 사진 정도의 해상도를 가져 척추의 형태계측(morphometry)이 가능하여 골밀도 측정의 표준장비로 가장 널리 사용된다.<sup>9</sup>

골밀도 검사의 해석에 사용되는 척도는 연령과 성별, 인종 등을 보정한 평균치, Z-점수, T-점수, 백분위수 등이 있다. T-점수는 피검자의 골밀도와 젊은 성인의 정상 최대 골밀도와의 차이를 정상치의 표준편차로 나눈 값이며, Z-점수는 피검자의 골밀도와 성별과 나이를 보정한 정상평균치와의 차이를 정상치의 표준편차로 나눈 값이다. 폐경 후 여성과 50세 이상의 남성에서는 T-점수를 사용하는데, -1 이내이면 정상, -1에서 -2.5 사이이면 골결핍, -2.5 이하이면 골다공증으로 진단할 수 있다.<sup>2</sup> 폐경 전 여성과 50세 이전 남성에서는 Z-점수를 사용하여 -2.0 이하이면 원인 검사를 실시한다.<sup>10</sup>

### 2. 보조적 검사

골교체율의 증가는 골 무기질밀도와 별개로 골절의 위험성 증가와 관련이 있다고 알려져 있다. 골흡수의 표지자인 C-terminal and N-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen과 골생성의 표지자인 bone-specific alkaline phosphatase, osteocalcin, N-terminla propeptide of type I collagen에 대한 검사는 골교체율의 증감을 잘 반영한다.<sup>11</sup> 그러나 생물학적 변이와 검사법의 편차로 인하여 아직까지 임상 진료에 일률적으로 적용하기는 어렵다.<sup>12</sup>

혈청 칼슘과 인, 신장기능과 간기능 검사 등이 일부 골다공증 환자에서 이상을 나타낼 수 있고 갑상선자극호르몬 검사를 통해 갑상선 기능항진증의 여자 환자를 감별해 낼 수 있으나 임상적 의의는 불분명하므로 임상상의 판단이 중요하다.<sup>13</sup>

폐경기 여성에서 비타민 D 결핍증이 흔히 동반되며, 골 감소와 관련이 있을 수 있으므로 혈중 25-hydroxyvitamin D 수치를 측정하는 것이 좋다.<sup>14</sup> 비타민 D 결핍증은 골다공증의 약물치료를 시작하기 전에 교정되어야 한다.

### 3. 선별검사의 대상

골다공증은 상당히 진행되어 골절이 발생하기 전까지는 거의 증상이 없기 때문에 65세 이상에서 골조직 감소 혹은 넘어질 위험이 있는 사람에서 골절 예방을 위해 골밀도 검사를 시행하는 것은 매우 합리적이다. 하지만 골다공증의 정의에 부합하지 않고 골결핍만 있는 환자들의 경우 정상인에 비해 골절 위험도가 약간 증가하기는 하지만 치료를 하여도 골절 예방 효과를 볼 수 있는 범위가 작아 비용편의효과를 생각할 때 모든 사람에 대해 매년 추적검사를 시행하는 것은 비효율적일 수 있다. 따라서 최근까지 어떤 사람들에게 골다공증 선별검사를 시행할 것인가에 대하여 많은 논란이 있었다.

최근 65세 여성을 대상으로 조사한 연구결과는 스크리닝 검사에서 정상 혹은 경도의 골결핍(T점수, -1.5 이상)을 보인 군에서는 15년 정도, 중등도의 골결핍(T점수, -1.5~-1.99)군에서 5년 정도, 그리고 진행된 골결핍(T점수, -2.00~-2.99)에서 1년 정도의 시간이 경과하였을 때 10% 이하에서만 골다공증이 발생하였음을 보여주었다.<sup>15</sup>

2008년에는 미국 골다공증 재단(National Osteoporosis Foundation)에서 그리고 2010년에는 캐나다 골다공증학회 과학자 문평의회(Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada), 미국 임상내분비내과협회(American Association of Clinical Endocrinology) 등에서 새로운 골다공증의 진단과 치료 가이드라인을 발표하였다.<sup>16-18</sup>

상기한 여러 진료지침의 특징은 골다공증 환자에서 골밀도를 증가시키더라도 장기적으로 골절의 위험성이 현저히 줄어들지는 않는다는 것을 알게 되면서 저골밀도의 개선에 중점을 두었던 기존의 골다공증 진료의 관점이 유약골절

(fragility fracture) 및 골손실 예방에 중점을 두는 쪽으로 변화하였다는 점이다. 즉, 골다공증 진단의 절대적 기준이었던 저골밀도는 이제 여러 골절 위험인자 중의 하나일 뿐으로 골밀도와 무관한 임상적 위험인자도 골다공증 치료를 결정하는 기준에 포함하여 골절 고위험군의 치료공백(Care gap)을 없애고자 하였다. 이에 따라 골밀도와 임상적 위험인자들을 통합하여 골절 10년 위험도를 평가하여 폐경기 여성군과 50세 이상의 고위험 남성군도 골다공증 평가 및 치료의 관심 대상으로 삼게 되었다.

### 4. FRAX 도구<sup>19</sup>: 골 무기질 밀도와 임상적 위험인자의 조합으로 10년 내 골절 위험성 평가

FRAX 도구(WHO Fracture Risk Assessment tool)는 WHO에서 임상적 위험인자와 대퇴골 경부의 골밀도에 관련된 위험인자들을 통합하여 골절 위험도를 측정하기 위해 유럽, 북미, 아시아 및 호주에서 진행된 인구집단기반 코호트 연구에 근거하여 개발하였으며 컴퓨터 기반 전자문서 및 종이 문서가 웹상에서 제공된다(<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>).<sup>20</sup>

임상적 위험인자로서 나이, 성별, 체중과 키(체질량지수), 골절의 기왕력, 부모의 골반 골절 가족력, 현재 흡연력, 글루코코르티코이드 호르몬 사용, 류마티스양 관절염, 이차성 골다공증, 하루 석 잔 이상의 음주, 골밀도 등의 항목에 대한 설문지를 작성하면, 개개인이 가지고 있는 위험인자의 개수에 따라 10년 내 골절 위험도를 알려준다.

## 골다공증의 치료

### 1. 생활방식의 변화

칼슘과 비타민 D의 충분한 공급은 골다공증 치료의 기본이 된다. 폐경기 여성의 경우 하루 1,200-1,500 mg의 칼슘과 400-800 I.U의 비타민 D를 섭취하는 것을 권장하고 있다. 골다공증 예방에 필요한 칼슘 권장량 대개 음식을 통해 충분히 섭취가 가능하며 음식으로 적절한 양을 공급받기 힘든 경우 부족분만큼을 약제로 보충하는 것이 좋다. 최근 메타분석을 통해 칼슘과 비타민 D 병용치료가 심혈관계 질환을 증가시킨다는 보고가 있어 많은 논란이 있었으나 현재까지 명확

한 위험성 증가를 입증한 연구는 없다. 과도한 섭취는 이익은 별로 없고 신결석과 심혈관질환의 위험성을 증가시키므로 바람직하지 않다.<sup>21</sup>

폐경기후 여성의 경우 주 3-5회 정도의 중등도 체중부하 운동을 꾸준히 하였을 때 대체로 골밀도가 개선되었는데, 골반보다는 척추에서 그 효과가 뚜렷하였다.<sup>22</sup> 걷기 운동의 경우에도 이와 마찬가지로 대퇴골보다는 척추의 골미네랄 밀도의 증가가 현저하였다.<sup>23</sup>

그 밖에, 금주와 금연 등이 골다공증 환자에게 권고된다.

## 2. 약물치료

골다공증의 치료제는 골교체를 억제하는 약제와 골생성을 촉진하는 약제, 그리고 골흡수를 억제하는 동시에 골형성을 촉진하는 약제로 분류한다. FDA 승인을 받은 약제 중 비스포스포네이트이며 다음으로 많이 사용되는 약제는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제이다.

### 1) 골전환 억제제

비스포스포네이트는 파골세포의 신호전달물질의 하나인 파네실다이포스페이트의 생성을 억제하여 파골세포의 기능을 감소하는 약물이다. 체내에 흡수된 후 뼈의 무기질 및 파골세포에 강하게 결합하여 성숙된 파골세포의 세포골격에 장애를 일으켜 뼈의 표면에 부착하지 못하게 하는 등 기능적으로 골흡수를 억제하고 조골세포의 특정 억제물질 분비를 자극하여 파골세포의 동원과 분화를 억제하며 파골세포의 세포자멸사를 유도하여 골다공증의 진행을 억제한다. 임상에서 가장 흔히 사용하는 약제이자 폐경후 골다공증의 일차선택약제로, 용량과 투여방법 다양하고 경구 투여제와 정맥주사제가 있으며 비스포스포네이트 단일 약제와 비타민D 복합제가 시판중이다. 경구용 약제는 위장관 부작용이 가장 흔히 알려져 있다. 일부 연구에서 확실한 원인은 알 수 없으나 심방세동의 위험성이 증가하였다는 보고가 있다. 주사제는 초기에 발열, 근육통 등이 올 수 있어 아세트아미노펜이나 비스테로이드계열 진통제를 함께 복용하기도 한다. 최근 주사제의 사용이 증가하면서 드물게 턱뼈의 괴사나 식도암의 발생이 보고되고 있다.<sup>24,25</sup>

칼시토닌은 부갑상선 호르몬과 반대 작용을 하여 골용해

를 억제하고 신장에서 칼슘의 배설을 증가시켜 혈중 칼슘농도를 저하시킨다. 최소 5년이 지난 폐경기 여성에서 효과적인 치료제로서 골반 및 비척추골 골절은 예방효과가 불명확하지만 척추골절을 감소시키고 특히 골절로 인한 급성 통증을 완화시키는 것으로 알려져 있다.<sup>26</sup>

여성 호르몬 대체요법은 뇌졸중과 유방암의 증가 등 심각한 부작용이 보고되어 주의를 요한다. 2010년 북미폐경학회에서는 에스트로겐/프로게스테론 복합제제를 5년 이상 투여하였을 경우 유방암 환자가 증가하였으나 에스트로겐 단독제제를 사용하였을 경우 유방암의 위험은 증가하지 않았으며, 골다공증이 없는 폐경후 여성에서도 골다공증에 의한 골절 위험이 감소한다고 보고하였다.<sup>27</sup> 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator)인 탈록시펜은 뼈와 혈관에는 에스트로겐과 같은 효과를 나타내지만 유방과 자궁내막에는 에스트로겐에 길항작용을 가져 골절 예방 효과를 가지면서 유방암의 위험성은 증가하지 않는다.<sup>28,29</sup>

### 2) 골형성 자극제

부갑상선자극호르몬은 가장 먼저 미국식품의약청의 공인을 받은 골형성자극제로, 장기간 지속적으로 투여하였을 경우 뼈흡수를 촉진하여 피질골의 파괴를 유발하지만 저용량을 간헐적으로 투여할 경우 조골세포의 분화를 촉진하고 세포자멸사를 억제하여 골강도를 증강시킨다.<sup>30</sup> 한편 동물실험에서 용량과 치료 기간에 따라 골육종의 발생이 증가한다는 보고가 있어 주의를 요한다.<sup>31</sup>

### 3) 중복작용제

스트론툼은 뼈의 결정구조에 흡수되어 골형성을 촉진하고 골흡수를 억제하는 이중 효과를 보인다. 매일 취침 전 한 차례 복용하며 정맥혈전색전증의 위험이 약간 증가하지만 부작용이 거의 없어 편리하다.<sup>32,33</sup>

## 결론

골다공증은 매우 흔한 질환이지만 골절이 일어나기 전까지는 증상이 거의 없어 병세가 심각하게 진행되어도 가족이

나 의사는 물론 환자 자신까지도 관심을 갖지 않은 채 지내게 된다. 골다공증에 의한 골절은 일반적으로 골절을 일으키지 않는 가벼운 충격에 의해서도 발생하게 되며 특히 장년층에 발생하는 골절은 삶의 질을 떨어뜨리고 사망률을 증가시키는 등 중대한 결과를 초래한다. 만일 골다공증 환자들이 신경계 질환을 갖고 있다면 근력 및 운동조절 능력의 저하로 자주 부딪히거나 넘어지는 경향이 있어 더욱 위험하다. 따라서 골다공증의 위험성을 인식하고 조기 발견을 통해 적절한 치료를 시행하는 것이 필요하다.

## REFERENCES

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-795.
2. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
3. Bell GH, Dunbar O, Beck JS, Gibb A. Variations in strength of vertebrae with age and their relation to osteoporosis. *Calcif Tissue Res* 1967;1:75-86.
4. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Gilbert C, Eisman JA. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporos Int* 1994;4:277-82.
5. World Osteoporosis Day Factsheet. IOF 2000. Available from: <http://www.iofbonehealth.org/facts-statistics#category-14>
6. Currey JD. *Bones: structure and mechanics*. Princeton, N.J.: Princeton University Press, 2002:1-380.
7. Currey JD. The mechanical consequences of variation in the mineral content of bone. *J Biomech* 1969;2:1-11.
8. Banse X, Sims TJ, Bailey AJ. Mechanical properties of adult vertebral cancellous bone: correlation with collagen intermolecular cross-links. *J Bone Miner Res* 2002;17:1621-1628.
9. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4215-4222.
10. Bhalla AK. Management of osteoporosis in a pre-menopausal woman. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:313-27.
11. Szulc P, Garnero P, Munoz F, Marchand F, Delmas PD. Cross-sectional evaluation of bone metabolism in men. *J Bone Miner Res* 2001;16:1642-1650.
12. Devogelaer JP, Boutsens Y, Gruson D, Manicourt D. Is there a place for bone turnover markers in the assessment of osteoporosis and its treatment? *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37:365-86.
13. Hannon R, Eastell R. Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2000;11 Suppl 6:S30-44.
14. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. *QJM* 2005;98:667-76.
15. Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, May RC, Li C, Lui LY, et al.; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med* 2012;366:225-233.
16. *Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. National Osteoporosis Foundation; Washington D.C.: 2008.
17. Lentle B, Cheung AM, Hanley DA, Leslie WD, Lyons D, Papaioannou A, et al. Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. Osteoporosis Canada 2010 guidelines for the assessment of fracture risk. *Can Assoc Radiol J* 2011;62:243-250.
18. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010;16 Suppl 3:1-37.
19. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-397.
20. Kanis JA. FRAX: WHO fracture risk assessment tool. 2008 [cited 9 Feb 2009]. Available from: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>.
21. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. Women's Health Initiative Investigators. *N Engl J Med* 2006;354:669-683.
22. Martyn-St James M, Carroll S. High-intensity resistance training and postmenopausal bone loss: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006;17:1225-1240.
23. Palombaro KM. Effects of walking-only interventions on bone mineral density at various skeletal sites: a meta-analysis. *J Geriatr Phys Ther* 2005;28:102-107.
24. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-1443.
25. Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med* 2010;363:2027-35.
26. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-276.
27. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242-255.
28. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:524-528.
29. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. *Bone* 2010;47:729-735.
30. Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, Hanley D, Adachi J, Goltzman D, et al. Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis

- Canada. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review *CMAJ* 2006;175:52-59.
31. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol* 2004;32:426-438.
32. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-468.
33. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006;21:1113-1120.