

골다공증 치료의 최신 약물

좌 경 립 · 김 창 환

인하대학교 의과대학 재활의학교실

New Drugs for Osteoporosis

Kyung-Lim Joa, M.D. and Chang-Hwan Kim, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Inha University, College of Medicine, Incheon 22332, Korea

Abstract

Despite numerous treatments, the majority of Koreans with osteoporosis remain untreated. The newer drugs are now currently used for osteoporosis. In this article, we want to review for the current popular drugs for osteoporosis first, then research for new drugs for osteoporosis; parenteral treatments, intravenous zoledronic acid and subcutaneous denosumab injections and two other daily treatments –strontium ranelate and teriparatide.

Key Words

Osteoporosis, Denosumab, Strontium ranelate, Teriparatide, Zoledronic acid

접수일 : 2016년 2월 15일
 게재 승인일 : 2016년 2월 25일
 교신저자 : 김창환
 주소 : 인천 중구 인항로 27 인하대병원
 재활의학과
 Tel : 82 32 890 2486
 Fax : 82 32 890 2486
 e-mail : jackokim63@naver.com

서론

골다공증은 뼈의 내구성이 감소하여 골절을 일으키는 근골격계 질환이다. 골다공증은 대표적인 노인성 질환으로 우리나라도 고령화가 빨리 진행되고 있는 나라 중 하나로 골다공증 환자 역시 빠른 속도로 증가하고 있다.¹ 우리나라 4차 국민건강영양조사에 따르면 50세 이상 여성의 35% 정도가 골다공증 환자인 것으로 조사되었으며,¹ 향후 그 수가 더 늘어날 것으로 예상된다. 골다공증이 있는 경우 여러 합병증이 발생할 수 있으며, 이 중 가장 심각한 합병증인 고관절 골절이 발생한 경우 대략 사망률이 2.85배 증가하는 것으로 보고되고 있다.² 따라서 골다공증 환자를 적극적으로 찾아내고 적절한 치료를 하는 것은 중요하다.

골다공증 환자의 증가에 따라 많은 골다공증 치료 약제가 이미 개발되었고, 또한 현재 개발 중이다. 골다공증 환자가 늘

어나면서 장기 치료에 따른 부작용 문제도 대두되고 있으며 이에 따른 치료 지침의 변화에 대한 논의가 현재 진행 중이다. 여기서는 현재 사용 중인 약제를 간단히 리뷰하고 골다공증의 최신 치료약물에 대해 알아보려고 한다.

본론

1) 약물 치료 지침

미국 골다공증 재단(National Osteoporosis Foundation)의 골다공증 진단 및 치료 지침 2010년 개정판에 따른 골다공증 치료의 적응증은 다음과 같다.³

- A hip or vertebral (clinical or morphometric) fracture
- T-score ≤ -2.5 at the femoral neck or spine after

appropriate evaluation to exclude secondary causes

- Low bone mass (T-score between -1.0 and -2.5 at the femoral neck or spine) and a 10-year probability of a hip fracture $\geq 3\%$ or a 10-year probability of a major osteoporosis-related fracture $\geq 20\%$ based on the US-adapted WHO algorithm

이에 따르면 골감소증($-2.5 < T\text{-score} < -1.0$)인 경우 WHO가 제시한 10년 내 골절 위험도를 이용하여 치료를 결정할 것을 권고하고 있다. 그동안 골밀도만으로는 치료 결정에는 한계가 있었기 때문에 2004년 WHO, ASBMR, IOF, ISCD, NOF를 각각 대표하는 20명의 전문가로 구성된 위원회에서 Rotterdam, EVOS/EPOS, CaMos, Rochester, Sheffield, Dubbo, EPIDOS, OFFELY, Kuopio, Hiroshima, Gothenburg I, II 등 12개의 전향적 Cohorts 연구 결과를 분석하여 10년 내 골절 위험도를 평가하는 모델[the World Health Organization (WHO) Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)]을 개발하였으며,⁴ 이는 <http://www.shef.ac.uk/FRAX>에서 이용 가능하며, 2010년부터는 한국인에 대한 FRAX도 개발되었다.

2) 골다공증의 치료 약제

(1) 칼슘, 비타민 D

골다공증을 예방하고 치료하기 위해서는 적절한 칼슘과 비타민 D의 섭취가 필요하며 이는 골다공증의 예방과 치료에 사용되는 다른 약제와 함께 기본적으로 투여되어야 한다. 최근 뉴질랜드 연구⁵와 메타분석 연구⁶에서 서양인 폐경여성에서 칼슘 보충제 투여 시 심근경색의 위험을 높인다는 연구 결과가 있었다. 그러나 위의 두 연구만으로는 증거가 불충분하고 칼슘 보충이 폐경 후 골소실을 감소시킨다는 여러 보고가 있으며, 이후 발표된 다른 연구에서 심근경색의 위험을 확인하지 못하였기 때문에,⁷ 골다공증 치료에 있어서 현재 국내에서 칼슘 보충제를 제한할 이유는 없다고 생각한다. 2011년 8월 한국여성건강 및 골다공증재단·대한골다공증학회·대한산부인과 내분비학회 공동 주최 Positioning Meeting의 칼슘 및 비타민 D 권고안⁸에 따르면 1일 권장 총 섭취량 칼슘 원소(elementary calcium) 기준으로 19-50세는 800-1,000 mg, 50세 이상은 1,000-1,200 mg이며, 최대 흡수를 위해서는 1회 500 mg 이하로 분복 한다. 그러나 칼슘을 필요량 이상 섭취시켜도 더 이상의 이익은 없고, 과도한 칼슘 보충은 신결석

의 발생 위험을 증가시킬 수 있으며, 고령이거나 신부전이 있는 경우 과도한 칼슘 섭취로 인해 심근경색 등 심혈관 질환의 위험이 증가할 수도 있으므로 주의해야 한다.

비타민 D의 경우, 우리나라는 전 세계적으로 비타민 D 결핍이 가장 많은 나라 중의 하나로,⁹ 4차 국민건강영양조사에 따르면 30 ng/mL 기준으로 우리 나라 비타민 D 부족은 남성 86.8%, 여성 93.3%에 이른다.¹⁰ 2011년 8월 한국여성건강 및 골다공증재단·대한골다공증학회·대한산부인과 내분비학회 공동 주최 Positioning Meeting의 칼슘 및 비타민 D 권고안⁸에 따르면 비타민 D 보조제의 1일 권장량은 근골격계에 대한 효과가 입증된 1일 800 IU로 한다. 비타민 D 보충으로 적절 농도를 유지 시 낙상 위험 감소와 이에 따른 골절 예방 효과가 기대된다.

(2) 비스포스포네이트

뼈 표면에 침착되어 파골세포(osteoclast)를 억제함으로써 골흡수를 억제하는 비스포스포네이트는 약 30년 전 임상에 도입되었으며 이후 골질환 치료에 새로운 영역이 시작되었다. 비스포스포네이트는 pyrophosphonate의 P-O-P 구조의 산소를 탄소로 치환한 P-C-P 구조를 가지는 합성 유도체로서 1세대 비스포스포네이트인 에티드로네이트에서 이보다 20,000 이상 효능이 뛰어나다고 알려져 있는 졸레드로네이트(zoledronate)까지 많은 종류의 비스포스포네이트가 소개되고 임상에서 골다공증의 치료에 사용되고 있다.¹¹ 일반적으로 독성이 별로 없으나 경구 투여 시 정도의 소화관 증상이 나타날 수 있다. 따라서 경구 약제는 공복 시 약 150 ml 이상의 충분한 양의 물과 같이 복용 후 30분-1시간 동안 공복을 유지하면서 놓지 않도록 한다. 비스포네이트 장기 복용 환자가 늘어나면서 장기 복용에 따른 새로운 부작용이 발견되고 있다. 먼저 악골(턱뼈) 괴사의 경우 드물게 자연적으로 발생하기도 하지만 주로 치과 수술 후에 주로 발견이 된다. 최근 보고가 되고 있는 또 다른 비스포스포네이트 복용에 따른 부작용은 비전형적 대퇴골 골절로 장기간 비스포스포네이트로 인한 골 재형성의 과도한 억제로 인한 것으로 생각하고 있다. 아직 명확히 밝혀진 바는 없으나, 드물게 3년 이상 장기 복용자에서 비전형적 대퇴골 골절이 보고 되고 있어 주의를 요한다.¹²

비스포스포네이트를 과연 얼마 동안 투여해야 하는지에 대한 것은 아직 밝혀진 바가 없다. 알렌드로네이트를 10년간 투여한 연구가 있으나,¹³ 다른 약제를 장기간 투여한 연구는 아직 없다. 그러나 장기간 사용 시 발생할 수 있는 부작용을 고려하였을 때 환자가 골절의 중간 위험군 이하인 경우 5년간 치

료 후 약제 휴식기를 주는 것을 고려해 볼 수 있다. 약제 휴식기 동안에는 칼슘, 비타민 D 제제를 투여하면서 매년 골밀도 변화를 추적 관찰하며 골밀도의 감소가 관찰되는 경우 재투여를 하도록 한다. 그러나 골절의 고위험군인 경우 골절에 대한 효과를 더 우선하여 5년 이상의 투여를 고려해 볼 수 있으며, 여성호르몬수용체 조절제로의 약제 변경을 고려해 볼 수 있다. 비스포스포네이트 10년 이상 사용에 대한 안정성에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없다.

(3) 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 제제

선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM)는 비스테로이드성 제제이지만, 에스트로겐 수용체에 작용하여 선택적으로 에스트로겐 작용제 또는 길항제로 작용한다. 골조직에는 작용제로, 유방과 자궁에서는 길항제로 작용하는 약제이다. 그 작용기전은 명확하게 규명되지 않았으며, 약제로는 랄록시펜과 바제독시펜이 시판되고 있다. 이 약제는 골밀도보다는 골질 개선에 효과는 보이는 약제로 알려져 있다. 랄록시펜의 경우 Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) 연구에 의하면 골밀도의 변화는 복용 최초 1년부터 증가하여 이후 2-3년 동안 약 2-3% 증가하는 것으로 알려져 있으며, 4년 동안 골밀도는 척추에서 2.6%, 대퇴골에서는 2.1% 증가하는 것으로 보고되고 있다. 특별한 합병증이나 식사 및 타 약제와 연관이 없는 안전한 약제로 알려져 있지만 열성홍조, 하지경련, 심부정맥 혈전증 등이 발생할 수 있어 수술 후 원활한 보행이 가능해진 후 사용을 권장하는 것이 좋다고 하겠다.^{14, 15}

(4) 부갑상선호르몬 제제

부갑상선호르몬제제(PTH (1-34))는 골다공증이 진단된 폐경 후 여성 및 남성 그리고 스테로이드 유발 골다공증에서 골밀도 증가 효과가 입증되었으며,^{16, 17} 비스포스포네이트 제제와의 비교에서도 우월한 골밀도 증가 효과가 보고된 바 있다.¹⁸ 폐경 후 골다공증 여성에서 매일 20 µg의 PTH (1-34) 투여로 평균 21개월 동안 요추골의 골밀도가 10% 정도 증가하였으며, 척추 및 비척추골의 골절률이 대조군에 비해 각각 65%와 53% 감소하였다.¹⁶ PTH는 우선적으로 조골세포를 활성화시키며, 이후 파골 세포도 자극하게 되는 상황에서 골형성 촉진 기간(anabolic window)이 발생하게 된다. 이때가 골형성 수치가 최고에 이르는 기간이 된다. 이러한 현상은 임상연구 자료 중 골전환 표지인자의 변화를 보면 확인할 수 있다. 즉 PTH의 투여 후 골형성 촉진 인자가 먼저 상승하고 약 3개월 이후에 골흡수 표지자가 상승하면서 전체 골량이 증가하게 되는 것이다. 부작용 중 가장 흔한 것은 고칼슘혈증으로 1-3%의 환자에서 발생하는 것으로 알려져 있으며, 고칼슘혈증이 발생하면 우선적으로 칼슘이나 비타민 D의 용량을 줄여야 한다. 이러한 방법으로도 교정이 되지 않으면 PTH의 투여를 2일에 한 번으로 투여하게 되면 대개 해결이 되는 것으로 알려져 있다.¹⁹

3) 최신 골다공증 치료 약제

최근 골다공증 치료약제에 대한 리스트와 적응증에 대한 것은 Table 1에 정리되어 있다. 각각의 약제에 대해 간단히 알아보고자 한다.

Table 1. Newer Drugs for the Treatment of Osteoporosis

	Denosumab	Strontium ranelate	Zoledronic acid	Teparatide
Administration	60 mc SC every six months	2 g daily as oral power	5 mg IV yearly	20 microgram SC daily
Limitations	Lacks long-term data	Increased DVTs, rash Compliance	Must be given IV Lacks long-term data	Restricted use Lacks long-term data
Advantages	Compliance	Long-term data are available	Compliance	Anabolic effects
Fracture risk reduction in postmenopausal women	Vertebral, non-vertebral, hip	Vertebral, non-vertebral, hip (age>74, T-score -3 or less)	Vertebral, non-vertebral, hip	Vertebral, non-vertebral
Fracture risk reduction in men	No data	No data	Clinical vertebral, non-vertebral fractures, clinical fractures	Vertebral
Mortality reduction	No	No	Yes (post-hip fracture)	No

SC: subcutaneous, IV: intravenous

(1) Denosumab

Denosumab은 RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand)에 대한 monoclonal antibody로 osteoclast의 작용을 억제한다. Osteoclast 형성과 분화를 억제함으로써 가역적으로 골 파괴를 억제한다. Denosumab의 장점은 소화기계 부작용이 적다는 것이고, 이러한 소화기계 부작용은 널리 쓰이는 bisphosphonate의 단점으로 환자의 약순응도를 감소시키는 주된 이유였다. 비타민 D와 칼슘의 보충이 먼저 적절히 이루어져야 하는데 그 이유는, denosumab 치료 후 저칼슘혈증이 생길 수 있기 때문이다. 약에 의한 흔한 부작용은 근골격계 통증, 고지혈증 등이며 드물게 저칼슘혈증이 생길 수 있다.²⁰

(2) Strontium ranelate

Strontium ranelate의 약 기전은 명확히 밝혀지진 않았지만 매일 경구 섭취가 가능한 이 약은 골흡수를 감소시키는 것으로 알려져 있으며 골형성과 골의 미세구조를 유지하는 데도 도움을 준다. 저녁 식사 2시간 이후 섭취하는 것이 좋으며 칼슘과 같이 섭취해선 안 된다. 척추와 고관절의 골절은 41% 감소시키고 비척추 골절을 16% 감소시키는 것으로 알려져 있다.²¹ 부작용으로는 placebo군에 비해 심부정맥혈전증이 높아진다는 것(relative risk 1.4)이며, 드물게 과민증을 일으키기도 한다.

(3) Zoledronic acid

Zoledronic acid는 bisphosphonates 계열의 약물로 파제트병이나 전이성유방암, 부갑상선종양, 다발성골수종 등의 암으로 인한 고칼슘혈증의 치료에 사용된다. Zoledronic acid는 혈중 칼슘농도를 조절하는 내인성 pyrophosphate와 유사한 구조이면서 기존의 bisphosphonates (clodronate, etidronate, tiludronate 등)와는 달리 질소를 함유한 imidazole 환을 가지고 있기 때문에 골 재흡수(bone resorption)를 억제하는 효력이 매우 강한 특징이 있다. Zoledronic acid는 골기질 성분인 hydroxyapatite의 칼슘과 킬레이트화함으로써 칼슘이 혈중으로 재흡수되는 것을 억제한다.²² 또한 farnesyl diphosphate synthase를 억제함으로써 파골세포에 있는 G-단백질의 prenylation을 방해하여 골 재흡수를 촉진시키는 파골세포의 apoptosis를 유도하여 파골세포를 감소시킴으로써 혈중 칼슘 농도를 조절하게 된다. Zoledronic acid는 혈중에서 골 속으로 신속하게 흡

수되어 골에 저장되며, 골내 반감기가 길어서 1회의 정맥 주입으로 골 재흡수 작용을 지속시킬 수 있다. 그러나 혈중의 bisphosphonates는 반감기가 0.5-2시간으로 매우 짧으며, 대사되지 않은 채로 신장을 통해 배설되므로 신손상 환자에 대해서는 용량조절이 필요하다. Zoledronic acid는 경구 투여시의 흡수율이 낮고 불규칙하며 음식물과의 상호작용이 있으므로 유제품과 함께 복용하지 않아야 한다. Zoledronic acid의 부작용은 다른 bisphosphonates에서 보고된 부작용과 거의 유사하지만 경미하고 일시적으로 나타난다. Zoledronic acid의 정맥투여로 인한 열이 가장 보편적인 현상이며, 오심 및 구토와 같은 위장관계 증상 및 독감유사증후군(열, 오한, 골통증, 관절통, 근육통 등)이 나타난다.²³ Zoledronic acid는 미국 FDA에서 2001년 8월 20일 악성종양으로 인한 고칼슘혈증(hypercalcemia of malignancy, HCM)에 대해 승인을 받았으며, 한국에서는 한국희귀의약품센터로부터 2001년 8월 13일 고칼슘혈증에 대한 희귀의약품으로 지정되었다. Zoledronic acid는 골다공증이나 폐경 후 골관절염에 대한 적응증을 승인 받지 않았지만, 기존의 bisphosphonates와 유사한 기전으로 골 재흡수를 억제하므로 더 많은 임상시험을 통해 골다공증 및 폐경 후 골관절염의 예방법으로 사용되기를 기대해 본다.

(4) Teriparatide

유전자 재조합 부갑상선호르몬 1-34 (teriparatide) 주사제는 골형성 촉진제로서 폐경기 골다공증, 남성 골다공증, 글루코코르티코이드 유발 골다공증에 사용되고 있다. Teriparatide 임상시험에서 관찰된 이상 반응으로는 두통, 하지 통증과 함께 경미한 혈액 및 소변 내 칼슘 농도의 증가가 있다.^{24, 25} 권장용량은 1일 1회 20 μ g을 대퇴부 또는 복부에 피하주사한다. 환자들은 올바른 주사방법에 대하여 교육을 받아야 한다. 이 약의 투약기간은 최대 24개월이다. 한 환자의 일생에서 이 약의 24개월 과정을 반복해서는 안 된다.

결론

인구의 고령화로 인하여 골다공증 환자가 빠른 속도로 증가할 것으로 예상되나, 진단율과 치료율이 이에 미치지 못하며, 심지어 의사들조차 골다공증을 반드시 치료해야 하는 병으로

인식하지 못하는 경우가 있다. 노령인구에서 골다공증으로 인한 골절의 증가는 향후 사회 경제학적으로 큰 영향을 미칠 것으로 생각된다. 따라서 골다공증 환자를 적극적으로 찾아내고 치료하려는 노력이 필요하다. 골다공증 치료의 새로운 약제제는 기존의 약들이 가지고 있던 특성들을 보완하는 새로운 시도가 될 수 있다.

REFERENCES

1. The Korea Institute for Health and Social Affairs and the Korea Centers for Disease Control and Prevention. The fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES); 2008
2. Kang HY, Yang KH, Kim YN, Moon SH, Choi WJ, Kang DR, et al. Incidence and mortality of hip fracture among the elderly population in South Korea: a population-based study using the national health insurance claims data. *BMC Public Health* 2010;10:230
3. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevent and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington, DC, USA; 2010
4. World Health Organization. FRAX WHO fracture risk assessment tool. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2008
5. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-266
6. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691
7. Nordin BE, Lewis JR, Daly RM, Horowitz J, Metcalfe A, Lange K, et al. The calcium scare--what would Austin Bradford Hill have thought? *Osteoporos Int* 2011;22:3073-3077
8. Korea Women's Health and Osteoporosis Foundation, Korean Society of Osteoporosis, Korean Society of Gynecologic Endocrinology. Calcium and Vitamin D Recommendation; 2010
9. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-254
10. Choi HS, Oh HJ, Choi H, Choi WH, Kim JG, Kim KM, et al. Vitamin D insufficiency in Korea--a greater threat to younger generation: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:643-651
11. Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997;29:55-62
12. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al; American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010;25:2267-2294
13. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-1199
14. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) investigators. *JAMA* 1999;282:637-645
15. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al; Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1514-1524
16. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al: The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:9-17

17. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102:1627-1633
 18. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4528-4535
 19. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:905-916
 20. Australian Public Assessment Report for Denosumab. www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-prolia.pdf [cited 2011 Nov 8]
 21. 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
 22. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:7829-7834
 23. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822
 24. Dempster DW, Zhou H, Cosman F, Nieves J, Adachi JD, Fraher LJ, et al. PTH treatment directly stimulates bone formation in cancellous and cortical bone in humans. *J Bone Miner Res* 2001;16(S1):S179
 25. Bilezikian JP. Combination anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: opening the anabolic window. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:24-30
-