



Effect of combination therapy on bone mineral density

송 재 연

가톨릭대학교 산부인과

1. Introduction

현재까지 골다공증을 치료하기 위해 사용되는 약제로는 골흡수를 감소시키는 bisphosphonate (alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronic acid), selective estrogen receptor modulator (raloxifene), NF κ B ligand의 수용체 활성화제에 대한 단클론항체 (denosumab) 등이 있고, 골형성촉진제로는 RTH[1-34] (teriparatide), PTH [1-84] 등이 있고, 그 외 strontium ranelate는 골기질에 영향을 미친다. 하지만 골다공증을 완벽하게 치료하는 약제는 없기 때문에, 단일약제를 사용하는 것보다 더 나은 골량과 골강도를 얻기 위한 목적으로 많은 골형성약제와 골흡수억제제의 병합요법에 대한 시도가 이루어져 왔다. 약제 병합요법을 사용하는 이유는 4가지로 나뉘볼 수 있다. 우선 다른 작용기전을 보이는 경우 골강도 증가와 골절 감소에 대한 상승작용을 기대해 볼 수 있으며, 골흡수억제제는 24개월로 사용이 한정되어 있어 중단 후에 야기되는 골밀도의 감소를 예방할 수 있으며, 강한 골흡수억제제의 장기 사용 시의 휴약기 대체약제로서 논의될 수 있으며, 약제에 부작용이 있을 경우, 특히 이전 사용 약제가 bisphosphonate인 경우 추후 고려할 사항에 대한 정보를 얻을 수 있다. 병합요법에서 두가지 이상의 약제는 동시에 사용될 수 있고, 순차적으로 사용될 수도 있다. 이미 잘 밝혀진 calcium과 vitamin D의 보조요법은 제하고 여러 종류의 약제의 병합요법의 조합에 대해 알아보려고 한다.

2. Anti-resorptive therapy의 동시 사용

폐경 후 골다공증의 치료로 약제의 병합요법에 대한 연구가 진행되고 있다. 호르몬요법과 bisphosphonate의 동시 사용이 BMD의 추가적인 증가를 가져오지만 골절에 대한 효과는 입증되어 있지 않다. 다양한 기간으로 여러 종류의 bisphosphonate와 호르몬을 병합해서 사용한 결과는 광범위하게 연구되어 왔다. Etidronate, alendronate, risedronate 등과 호르몬의 병합사용 시 1년 사용한 연구에서는 spine BMD의 증가, 2년 이상 사용한 연구들에서는 spine, hip BMD의 증가를 보였다. Alendronate와 호르몬을 2년간 사용한 한 연

구와 clodronate와 호르몬을 사용한 연구에서는 병합요법이나 단독요법의 골밀도 증가에 차이가 없었지만, 65세 이상에서 3년 간 사용한 연구에서는 병합요법에서 BMD 증가의 우위를 보고하였다. Risedronate, raloxifene, calcitonin, methyltestosterone, 호르몬 등을 병합하여 사용하였을 때 단독요법보다 spine, hip BMD를 상승폭이 더 높지만 그 차이는 크지 않았다. 또한 골절에 대한 효과는 입증되어 있지 않다. 현재까지 보고된 연구에서는 부작용이 추가되어 보고되지는 않았지만, 비용 대비 효과가 입증되지 않았으므로, 현재까지의 연구에서는 두가지 종류의 골흡수억제제의 동시 병합요법은 추천되지 않는다.

3. Anti-resorptive therapy의 순차적 사용

골다공증 치료를 하다가 부작용이 생기거나 기대되는 정도의 골밀도 증가되지 않는 경우, 강한 골억제 역가를 보이는 약물의 휴약기를 고려해야 할 경우 등 골다공증 약제를 다른 약제로 바꿔야 할 경우가 생긴다. 최신 연구된 STAND trial에서는 6개월 이상 주 1회 alendronate 70mg을 사용하는 골저하 환자에서 약제를 지속적으로 사용하는 경우와 6개월마다 denosumab 60mg을 투여받는 경우로 나누어 비교하였을 때, denosumab으로 변경하여 투여받은 경우에 alendronate로 지속했을 때보다 더 spine, hip BMD가 증가되었으며 골표지자가 감소하였다. 하지만 두 군간에 골질의 차이는 유의하게 보고되지 않았다. 이 연구 결과로 bisphosphonate를 사용한 후 다른 약제로 바꿔야 하는 환자에서 denosumab을 고려해 볼 수 있겠다.

Strontium ranelate는 약한 골재형성 효과를 보이기도 하지만 주된 작용은 골질의 성질 변화에 의해 이루어진다. Bisphosphonate를 사용하지 않은 여성과 1년간 사용했던 여성에서 strontium ranelate 2mg으로 약제를 변경하였을 경우 1년 후 spine BMD의 차이는 각각 5.6%, 2.1%로 측정되었으며, hip BMD는 이전 bisphosphonate 복용을 하지 않았던 군에서만 3.4% 증가하였다. 따라서 bisphosphonate의 이전 사용은 strontium ranelate의 효과를 감소시킨다. PINP가 감소되며, bone specific alkaline phosphatase 변화가 보이지 않아 bisphosphonate가 약제의 골형성작용을 방해하는 것이라기보다는 골교체율과 새 골의 형성을 저하시켜 strontium ranelate가 새로 형성된 골에 흡수되는 것을 방해하는 작용을 한다고 해석된다. 하지만 골밀도 자체의 변화보다도 strontium ranelate가 골 자체에 흡수되어 골밀도의 증가 소견을 보인다는 견해가 있어 치료 반응을 평가하기 위한 BMD의 측정 시 충분한 시간 간격을 두고 시행하여야 하며, 또한 해석에 유의해야 한다.

4. Anti-resorptive therapy 후의 Anabolic therapy의 순차적 사용

Bisphosphonate의 사용은 골교체를 억제시켜 PTH의 효과를 감소시킨다는 논문이 많이 발표되고 있다. Alendronate 사용 후 PTH를 사용한 경우 골형성지표가 더 증가하며, alendronate를 지속한 경우보다 spine BMD의 상승폭이 더 컸다. Raloxifene 사용 후 PTH를 1년간 순차적으로 사용한 경우에서도 spine BMD는 9.6% 증가하였으며 hip BMD의 2.7% 상승을 보였다. Bisphosphonate이 아닌 호르몬과 비교 시에는 호르몬만 지속적으로 사용한 군에서는 골밀도의 증가를 보이지 않았지만, 호르몬 사용 후 순차적으로 PTH를 3년간 사용했을 때 spine BMD 13%, hip BMD 2.7%의 증가를 보이며 골질의 유의한 감소도 보고하였다.

Bisphosphonate 종류에 따른 비교 논문에서 보면, 초기에 raloxifene이나 alendronate를 사용한 후 순

차적으로 PTH를 사용하여 6개월, 18개월 후 spine과 hip BMD를 비교한 B. Ettinger 등에 의하면 각각에서 모두 raloxifene을 사용한 군이 높은 증가를 보였으며, 18개월 후 spine BMD의 증가폭은 raloxifene 후 PTH에서 10.2%, alendronate 후 PTH에서는 4.1%으로 측정되었고 hip BMD는 raloxifene 군에서만 1.8%의 증가를 보였다. Miller PD 등은 risedronate와 alendronate 사용 후 PTH 효과 비교 논문에서 spine BMD, 골형성지표 PINP 모두 risedronate를 사용한 군에서 더 큰 증가를 보였다. European Study of Forsteo(EUROFORS) 연구에서는 2년간의 PTH를 사용하기 전에 골흡수억제제를 복용한 경력에 의해 BMD의 변화를 보였다. 이전에 골흡수억제제를 사용한 군은 spine BMD 10.2%, hip BMD 2.3%의 증가를 보인 반면에, 다른 약제를 사용하지 않고 PTH를 복용한 군에서는 각각 13.1%, 3.8%의 증가를 보여, 이전에 골흡수억제제를 사용한 군에서 PTH에 의한 골밀도 상승을 방해하는 결과를 보였다. 약제에 따른 비교에서는 etidronate를 사용한 경우 risedronate, alendronate, bisphosphonate가 아닌 약제에 비해서 골밀도의 증가폭이 컸다. 반면에 골흡수억제제의 사용기간과 PTH와의 간격에 따른 차이는 보이지 않았다.

위의 연구결과를 종합해 보면 이전 골흡수억제제를 사용하였을 때 PTH의 골형성효과를 방해하는 것을 보여주며, 그 정도는 골흡수억제제의 역가에 따라 달라진다. 비록 억제폭이 그다지 크지 않고 골절 예방효과에 대한 억제도 이루어지는지에 대한 연구가 아직 없지만 충분히 고려해봐야 하는 문제이다.

5. Anabolic therapy 후의 Anti-resorptive therapy의 순차적 사용

PTH의 사용은 최장 2년까지 승인되어 있어, 18~30개월 내에는 골질의 증가는 보이지는 않지만 PTH 중단 1년 후에는 골밀도가 감소한다. PTH의 복용이 끝난 후 순차적으로 alendronate와 raloxifene을 1~2년간 사용한 경우, 대조군에 비해 골밀도를 유지시키며 hip BMD의 증가를 보여주고 있는 논문도 있다. Kurland ES 등의 연구에서 남성에게 2년간 PTH 사용 후 치료를 중단한 군에서는 골밀도의 감소를 보였지만, bisphosphonate를 순차적으로 사용했을 경우 spine BMD의 증가를 보였다. 따라서 PTH를 최대 2년간 사용 후에는 골밀도의 저하를 예방하기 위한 순차적인 골흡수억제제 등의 사용이 필요하다.

6. Anti-resorptive therapy와 Anabolic therapy의 동시 사용

골흡수억제제와 골형성촉진제는 그 작용기전에 다르기 때문에 두 약제를 동시에 병합해서 사용할 경우 추가적인 효과에 대한 연구들이 진행되어 왔다. 양에서 PTH와 tiludronate를 동시에 사용하였을 때 PTH 단독요법보다 골교체율이 억제되었다. 하지만 Deal C 등은 6개월동안 raloxifene, PTH를 동시에 사용하였을 경우 골형성지표인 PINP나 spine BMD의 증가 폭은 PTH 단독군과 비슷하였으나 골흡수지표인 CTx의 감소는 병합요법 시 더 많이 억제되었으며 hip BMD는 더 많이 증가한다고 보고하였다. 골감소를 보인 238명의 폐경 여성에서 PTH 100 μ g과 alendronate 10 mg의 병합요법에 대한 연구인 PATH study에서는 DXA를 이용한 spine BMD의 상승폭은 비슷하였으나 QCT를 사용한 용량측정 BMD에서는 PTH가 다른 군의 2배 가량의 상승폭을 보여주었으며, hip BMD를 비교한 경우 DXA를 이용하면 PTH에서는 호전을 보이지 않고 alendronate 단독군과 병합군에서 비슷한 BMD의 상승을 보였으나 QCT를 이용한 용량측정 BMD에서는 alendronate 단독군에서만 증가를 보이고 병합군에서는 차이가 없었으며 PTH 단독군에서는 감소소견을 보였다. 하지만 hip, femur의 피질골만을 용적측정하여 비교하였을 경우에는 PTH를 단독으로

사용한 군에서만 증가를 보였다. PATH study 역시 골흡수억제제와 PTH를 동시에 병합하여 사용한 경우 PTH가 골형성에 기여하는 정도를 방해한다고 해석될 수 있다. Alendronate를 우선 6개월 간 사용 후 PTH를 24개월 같이 투여한 군과 alendronate만 30개월 연속으로 투여한 군으로 나눠 비교한 Finkelstein 등의 연구 역시 병합요법이 PTH의 골형성을 방해하는 결과를 보였다. 1년간의 zoledronic acid 5mg 주사와 PTH 20 μ g와의 병합요법 시 PTH 단독 사용보다 spine BMD의 증가속도가 빠르며, hip BMD 증가정도가 크다는 최근의 보고도 있다. Spine BMD의 경우 세군 모두 비슷한 정도로 증가하였으나 시간간격을 두고 측정하여 계산한 BMD는 병합요법 시 다른 두 군보다 빠른 증가률을 보였다. Hip BMD에서는 병합요법이 PTH보다 더 큰 증가정도를 보였으며, 증가속도 또한 병합하여 사용하였을 경우 zoledronic acid을 단독으로 사용한 군보다 더 빠르게 나타났다. 골흡수표지자 CTx는 병합요법에서 2달간만 감소하였으며 1년 후 측정하였을 때는 시작기준수치 위로 증가되어 있었고, 골형성표지자인 PINP도 6개월, 1년 후 측정하였을 때 꾸준한 증가를 보인 반면 zoledronate 단독 사용 시에는 두 표지자 모두 감소되어 있어, zoledronic acid가 PTH의 골형성을 방해하는 기간은 짧다고 생각된다. 다른 연구에서도 spine BMD의 증가속도는 병합요법에서 가장 빨랐으며 1년 후에는 PTH, 병합요법군에서 비슷한 정도의 spine BMD 상승을 보이지만 2년 후에는 PTH 단독으로 사용하였을 때 더 큰 상승폭을 보였다. Hip BMD의 경우에는 초기에는 골흡수억제제만 사용한 군이나 병합군에서 더 큰 상승폭을 보였지만 시간이 지남에 따라 PTH 단독군의 증가가 두드러졌다. 이 결과를 보면 PTH의 피질의 다공성을 증가시켜 일시적인 hip BMD를 감소시키는 것과 관련되며, 골반골절의 위험이 큰 경우 PTH 사용 시 골흡수억제제와 동시에 사용하는 방법을 고려해 볼 수 있다. 하지만 PTH와 병합요법을 사용한 군에서 골반골절을 감소시킨다고 입증된 연구는 아직 없는 형편이다.

7. Safety

PATH study 에서 심한 정도는 아니지만 PTH 단독군과 병합요법군에서는 alendronate 단독사용군에서 보다 더 자주 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증을 보이며, 다른 연구에서는 고요산혈증도 보고되고 있다. Cosman F 등의 연구에서는 PTH 단독 사용 시 15%, 병합요법 시 13.4%, zoledronic acid 단독 사용 시 4%의 고칼슘혈증을 보고하고 있으며 2.89 mmol/L 이상의 심한 고칼슘혈증은 PTH 복용군에서 2명, 병합요법에선 1명을 보고하였다.

8. Conclusion

두 가지 이상의 골흡수억제제끼리의 병합사용이 골밀도를 더 많이 증가시키기는 하지만, 그 정도는 그다지 큰 편이 아니며, 병합요법 시 골절을 더 감소시키는데 대한 연구도 미흡한 실정이다. 골흡수억제제를 교체하여 사용하는 일은 임상에서 많이 일어나고 있으며 더 강한 효능을 가진 골흡수억제제로 바꿀 경우 골밀도의 추가적인 증가를 기대해 볼 수 있으나, 골절에 대한 연구는 역시 미미하다. 다만 bisphosphonate를 사용한 후 다음 약제를 strontium ranelate로 결정할 경우 BMD의 효과는 척추인 경우 6개월, 골반인 경우 2년까지는 정확하게 측정되지 않을 수 있음을 명심해야 한다.

PTH와 골흡수억제제와의 병합하여 1년간 사용한 경우 spine BMD의 상승은 PTH를 단독으로 사용할 때

와 비슷하지만, zoledronic acid를 사용한 경우 spine BMD의 증가속도는 병합요법에서 더 빠르게 측정되었다. Hip BMD는 1년째에는 PTH를 단독으로 사용했을 때보다 골흡수억제제와 같이 사용한 경우 더 많이 증가하였으나 장기간 사용 시에는 PTH 단독군에서 더 큰 증가폭을 보였다.

골절에 대한 연구는 아직 미미하지만 PTH를 사용할 때 초기의 골반 골소실을 예방하기 위해 병합요법을 사용하는 것을 고려해볼 수 있으며, 병합요법에 대한 비용효율성과 안전성에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

References

1. J.E. Compston, Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endo.* 56, 565-569 (2002)
2. S.J. Wimalawansa, Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four-year randomized study. *Am. J. Med.* 99, 36-42 (1995)
3. S.J. Wimalawansa, A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination in women with postmenopausal osteoporosis. *Am. J. Med.* 104, 219-226 (1998)
4. R. Lindsay, Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 3076-3081 (1999)
5. H.G. Bone, Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/estrogen study group. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 720-726 (2000)
6. S.L. Greenspan, Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women. *J. Am. Med. Assoc.* 289, 2525-2533 (2003)
7. S.T. Harris, Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 1890-1897 (2001)
8. O. Johnell, Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 985-992 (2002)
9. N.B. Watts, Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgen on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. *Obstet. Gynecol.* 85, 529-537 (1995)
10. M. Meschia, A clinical trial on the effects of a combination of elcatonin (carbocalcitonin) and conjugated estrogens on vertebral bone mass in early postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 53, 17-20 (1993)
11. M. Tuppurainen, Effects of continuous combined hormone replacement therapy and clodronate on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women: a 5-year follow-up. *Maturitas* 66, 423-430 (2010)
12. D.L. Kendler, Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J. Bone. Miner. Res.* 25, 72-81 (2010)
13. J.Y. Reginster, Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomised, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS study. *Osteoporos. Int.* 13, 925-931 (2002)
14. P.J. Meunier, Strontium ranelate: dosedependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis-a 2-year randomised placebo controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 2060-2066 (2002)

15. G.M. Blake, Could strontium ranelate have a synergistic role in the treatment of osteoporosis? *J. Bone Miner. Res.* 24, 1354-1357 (2009)
16. E.T. Middleton, The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *J. Bone Miner. Res.* 25, 455-462 (2010)
17. E.T. Middleton, The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent therapeutic effects of strontium ranelate over 2 years. *Osteoporos. Int.* 19(12), 1811-1812 (2011)
18. B. Ettinger, Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J. Bone Miner. Res.* 19, 745-751 (2004)
19. F. Cosman, Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women. *J. Bone Miner. Res.* 13, 1051-1055 (1998)
20. F. Cosman, Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 3772-3780 (2009)
21. F. Cosman, Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N. Engl. J. Med.* 353, 566-575 (2005)
22. P.D. Miller, Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 3785-3793 (2008)
23. B.M. Obermayer-Pietsch, EUROFORIS Investigators, Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J. Bone Miner. Res.* 23, 1591-1600 (2008)
24. S. Boonen, Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 852-860 (2008)
25. R. Lindsay, Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 350, 550-555 (1997)
26. F. Cosman, Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J. Bone Miner. Res.* 16, 925-931 (2001)
27. R. Prince, Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J. Bone Miner. Res.* 20, 1507-1513 (2005)
28. D.M. Black, One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 353, 555-565 (2005)
29. B.Z. Leder, Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 2915-2921 (2009)
30. R. Lindsay, Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch. Intern. Med.* 164, 2024-2030 (2004)
31. R.S. Rittmaster, Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 2129-2134 (2000)
32. R. Eastell, Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of

- the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J. Bone Miner. Res.* 24, 726-736 (2009)
33. E.S. Kurland, The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)]. *Osteoporos. Int.* 15, 992-997 (2004)
 34. P.D. Delmas, The anabolic effect of human PTH (1-34) on bone formation is blunted when bone resorption is inhibited by the bisphosphonate tiludronate is activated resorption a prerequisite for the in vivo effect of PTH on formation in a remodeling system? *Bone* 16, 603-610 (1995)
 35. C. Deal, Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 20, 1905-1911 (2005)
 36. D.M. Black, The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 349, 1207-1215 (2003)
 37. J.S. Finkelstein, The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 349, 1216-1226 (2003)
 38. J.S. Finkelstein, Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 1838-1845 (2010)
 39. F. Cosman, Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 26, 503-511 (2011)
 40. S.L. Greenspan, Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 146, 326-339 (2007)
 41. D.M. Black, Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture intervention trial research group. *Lancet* 348, 1535-1541 (1996)
 42. M.R. McClung, Hip Intervention Program Study Group, Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N. Engl. J. Med.* 344, 333-340 (2001)
 43. D.M. Black, HORIZON Pivotal Fracture Trial, Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 356, 1809-1822 (2007)
 44. R.M. Neer, Effect of parathyroid hormone(1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 344, 1434-1441 (2001)