

# 한국인 폐경후 여성에서 Tibolone과 활성형 비타민 D 병합요법이 골밀도에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실

김세화 · 이유미 · 김수경 · 김대중 · 김형진 · 안철우 · 차봉수  
송영득 · 김경래 · 이현철 · 허갑범 · 임승길

## Effects of Tibolone and Active Vitamin D Combined Treatment on Bone Mineral Density in Korean Postmenopausal Women

Se Hwa Kim, M.D., Yu Mie Rhee, M.D., Soo Kyung Kim, M.D., Dae Jung Kim, M.D.  
Hyeung Jin Kim, M.D., Chul Woo Ahn, M.D., Bong Soo Cha, M.D., Young Duk Song, M.D.  
Kyung Rae Kim, M.D., Hyun Chul Lee, M.D., Gap Bum Huh, M.D., Sung Kil Lim, M.D.

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,  
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea*

### ABSTRACT

**Background:** Tibolone is a novel synthetic compound with tissue-specific effects in bone, breast tissue and the endometrium. Tibolone, and active vitamin D, effectively prevent bone loss, and the maintain skeletal integrity of postmenopausal women. The aim of the present study was to examine the effect of tibolone, and active vitamin D (1-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>), therapies given alone, or in combination, against bone loss in postmenopausal women.

**Methods:** One hundred and three postmenopausal women were treated with tibolone (n=40), alphacalcidol (n=27) or both drugs (n=36) for 12 months. All subjects took supplemental calcium carbonate (500 mg daily). The bone mineral densities (BMD) of the lumbar spine and proximal femur were measured by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) at the baseline and after 12 months.

**Results:** Tibolone therapy produced significant increase of 4.1 and 1.8% in the BMD at the lumbar spine (p<0.001) and femoral neck (p=0.009), respectively. The combination of tibolone and active vitamin D increased the BMD by 8.0 and 4.4% (p<0.001) at the spine and femoral neck, respectively. The differences in the change of BMD from the baseline at the lumbar spine was significant (p=0.038) in the combination treatment group compared that in the tibolone alone group.

---

접수일자: 2002년 3월 9일

통과일자: 2002년 5월 21일

책임저자: 임승길, 연세대학교 의과대학 내과학교실

**Conclusion:** Tibolone alone, and in combination with active vitamin D, effectively increased the BMD at all skeletal sites in postmenopausal women. Combination treatment for osteoporosis is emerging as a promising modality in Korean postmenopausal women (J Kor Soc Endocrinol 17:535 ~543, 2002).

**Key Words:** Tibolone, Active vitamin D, Bone mineral density

## 서 론

골다공증은 전반적인 골량의 감소와 함께 뼈의 미세구조의 변화로 인하여 적은 충격에 의해서도 쉽게 골절에 이를 수 있는 질환이다. 특히 폐경후 여성에서 에스트로겐 결핍으로 인해 골의 재형성이 증가하고 골 흡수가 골 형성보다 활발하여 골소실이 일어나는데, 폐경 후 첫 5년간 골소실이 가장 많으며, 8~10년이 지난후에 골소실 정도가 점차 감소하게 된다. 호르몬 대체요법은 폐경 후 골다공증을 예방하고, 갱년기 증상을 완화시키는데 효과가 있는 것으로 알려졌다[1,2].

Tibolone[(7,17)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn5(10)-en-20-yn-3-one]은 합성 스테로이드로써 에스트로겐, 프로게스테론 및 안드로겐 효과를 가지고 있다. Tibolone은 경구 투여후 3-OH-tibolone과 3-OH-tibolone으로 빠르게 대사되어 뼈 및 질조직에서 에스트로겐 효과를 나타내며, 4-isomer로 대사되어 자궁내막에서 프로게스테론 효과, 뇌조직과 간에서 안드로겐 효과를 나타낸다[3~5]. 또한 Tibolone은 유방조직에서 sulphatase를 억제함으로써 활성형 에스트로겐 형성을 감소시켜서 타 에스트로겐 제제에 비해 유방 압통의 발생률이 낮고 유방 밀도의 증가가 적은 장점이 있다[6,7]. 여러 연구에서 Tibolone은 갱년기 증상을 완화시키고, 자궁 내막을 자극하지 않기 때문에 질출혈의 빈도가 감소되어 호르몬 대체요법 보다 순응도가 좋으며[8,9], 폐경 후 여성에서 골소실을 억제하고 골 밀도를 증가시킨다[10~15].

고령에서 흔하게 발생하는 비타민 D 부족 (vitamin D insufficiency)은 이차적인 부갑상선 기능 항진증을 일으켜서 골흡수를 증가시키고, 이로 인해 주로 대퇴

골 경부와 같은 치밀골에서 골소실을 일으킨다[16~20]. 체내 비타민 D의 상태를 잘 반영한다고 알려진 혈청 25(OH)D는 연령, 위도(latitude), 비타민 D의 식이 섭취 등에 영향을 받는다[21]. 우리나라에서는 유제품의 섭취율도 낮을 뿐 아니라 유제품에 비타민 D 보강이 매우 적어서 비타민 D의 식이 섭취가 부족하며, 위도가 높고 겨울이 길기 때문에 자외선에 의한 비타민 D 합성도 적어서 결과적으로 비타민 D 부족이 있는 인구가 많을 것으로 생각된다. 한국인 여성 179명 (연령 20~75세)을 대상으로 한 연구[22]에 의하면 16.5%의 여성에서 혈청 25(OH)D이 10 ng/mL 이하였고, 연령이 증가할수록 혈청 25(OH)D가 감소하여 50대에는 20~30대에 비해 유의하게 감소하였고, 60대 이후에는 더 낮은 수치를 보인다고 하였다.

Tibolone과 활성형 비타민 D 병합 치료의 효과에 대한 연구가 아직 보고 된 바 없고, 우리나라 특성상 많은 폐경 후 여성에서 비타민 D 부족이 있을 것으로 생각되어, 저자들은 활성형 비타민 D를 Tibolone에 병합치료시 골소실을 억제하는 효과가 훨씬 클 것이라 가설을 세우고 폐경 후 여성에서 1년간 활성형 비타민 D와 Tibolone을 병합치료 하여 그 효과를 골밀도로 평가하였다.

## 대상 및 방법

1997년 1월부터 2000년 12월까지 신촌 세브란스 병원을 방문한 폐경 후 여성을 후향적으로 조사하였다. 당뇨병, 간질환, 신장질환 등 급성 및 만성 질환이 있고, 치료전 6개월 이내에 여성 호르몬제 또는 골대사에 영향을 줄 수 있는 약제를 복용하지 않은 103명

**Table 1.** Baseline Characteristics of Study Subjects

	Active vitamin D (n=27)	Tibolone alone (n=40)	Tibolone & active vitamin D (n=36)
Age (years)	62.8±6.8	55.9±5.7*	60.67±6.3
Body weight (kg)	54.0±8.6	58.5±7.2	51.8±6.9
Height (cm)	154.6±4.3	156.0±5.2	154.1±5.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.0±2.2	24.1±3.5	21.8±2.7
YSM (years)	9.5±3.5	6.5±3.4	10.8±6.2
25 (OH)D (ng/mL)	14.7±7.2	15.6±6.1	16.1±6.8
NTX (nM BCE/mMCR)	-	76±36.7	69±43.6
Calcium intake (mg)	560.0±223.9	627.7±223.9	530.6±286.6
BMD (g/cm <sup>2</sup> )			
lumbar spine	0.781±0.1058	0.945±0.1060*	0.752±0.1143
femur neck	0.681±0.1058	0.768±0.0936*	0.664±0.1084
femur trochanter	0.571±0.0861	0.648±0.0080*	0.554±0.0930
total femur	0.751±0.0902	0.838±0.1318*	0.731±0.1057

BMI: body mass index, YSM: years since menopause, NTX: N-telopeptide of type I collagen  
Values are mean±standard deviation. \* p< 0.005

을 대상으로 하였다. 대상 환자중 40명은 Tibolone (2.5 mg)을 매일 투여 받았고, 27명은 활성형 비타민 D (1 $\alpha$ -hydroxyvitaminD3, 알파칼시돌 1.0  $\mu$ g)를, 36명은 Tibolone과 알파칼시돌을 매일 투여받았으며, 모든 환자는 calcium carbonate 500 mg을 투여받았다. 모든 환자는 약제 투여전 신체계측과, 25(OH)D, N-telopeptide of 1형 콜라겐, 일일 칼슘 섭취정도를 조사하였다. 또한 치료전과 후 (평균 12.4개월)에 요추 (2~4)와 대퇴골 골밀도를 이중에너지 방사선 흡수 계측 (Lunar Expert, USA)를 사용하여 측정하였으며, 흉요추 측면 방사선 촬영을 시행하여 추체 높이가 25% 이상 감소한 경우 새로운 골절이 발생한 것으로 판정하였다.

모든 측정수치는 평균 표준편차로 표기하였으며, 골밀도의 치료전 후 변화는 paired t-test를, 세 군간의 기초 비교 및 골밀도 차이는 일원 분산분석 (One-way ANOVA)을 사용하였고, 공분산분석 (ANCOVA)를 이용하여 골밀도의 변화에 영향을 주는 인자에 대한 보정을 하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상 양상

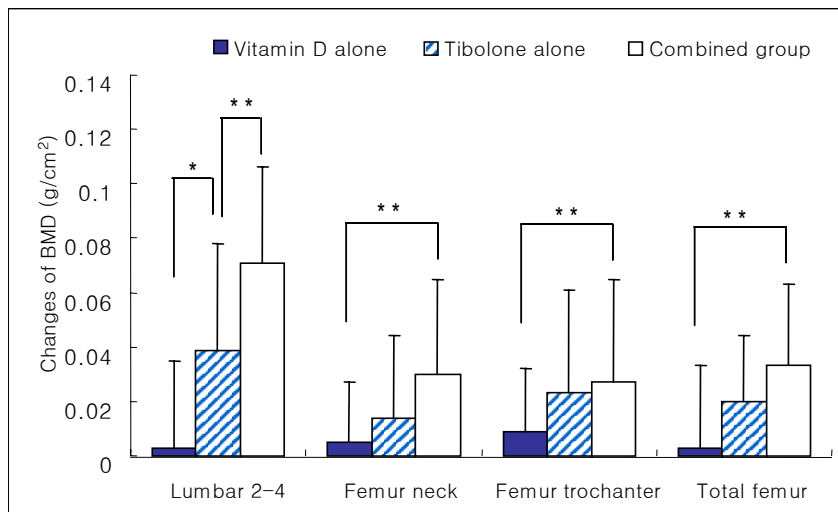
대상환자의 임상특성을 보면 평균 연령은 59.4 ± 6.8세, 폐경후 기간은 8.9 ± 4.3년, 체질량 지수 (BMI) 22.9 ± 0.3 kg/m<sup>2</sup>, 일일 칼슘 섭취량은 586.8 ± 250.1 mg, 혈청 25(OH)D는 15.4 ng/mL이었으며, 소변 N-telopeptide of 1형 콜라겐은 72.6 ± 38.88 nM BCE/mMCR였다. 골밀도는 모든 부위에서 Tibolone을 단독으로 사용한 군에서 의미있게 높은 수치를 나타냈으나, 다른 두 군간에는 차이가 없었다 (Table 1).

### 2. 약제투여 전 후 골밀도의 변화

Tibolone을 단독 사용한 군에서 요추 (L2-4) 골밀도는 기저치 0.945 ± 0.1060 g/cm<sup>2</sup>에서 0.984 ± 0.1131 g/cm<sup>2</sup>으로 4.1±0.74% (p<0.001), 대퇴골 경부 골밀도는 0.768 ± 0.0936 g/cm<sup>2</sup>에서 0.782 ± 0.0909 g/cm<sup>2</sup>으로 1.8 ± 0.39% (p=0.009) 증가하였고, 대퇴골 전자부 및 전대퇴골 골밀도는 각각 3.4 ± 0.61% (p<0.001), 2.3 ± 0.95% (p=0.001) 증가하여 모든 부위에서 유의

**Table 2.** Bone Mineral Density of the Lumbar Spine, Proximal Femur Expressed as Absolute Values at Baseline and 12 Months after Treatment

	P value	0.740	0.001	<0.001
Lumbar(L2-4)	baseline	0.781±0.1058	0.945±0.1060	0.752±0.1143
	12 months	0.786±0.1193	0.984±0.1131	0.813±0.1076
	p value	0.930	<0.001	<0.001
Femur neck	baseline	0.681±0.0903	0.768±0.0936	0.664±0.1084
	12 months	0.687±0.0872	0.782±0.0909	0.693±0.1029
	p value	0.535	0.009	<0.001
Femur trochanter	baseline	0.571±0.0861	0.648±0.0080	0.554±0.0930
	12 months	0.580±0.0775	0.671±0.0869	0.581±0.0910
	p value	0.353	<0.001	0.001
Total femur	baseline	0.751±0.0902	0.838±0.1318	0.731±0.1057
	12 months	0.754±0.0871	0.858±0.1236	0.764±0.1067
	P value	0.740	0.001	<0.001



**Fig. 1.** Changes of bone mineral density at 12 months compared with baseline.

\*p<0.05, \*\*p<0.005

한 증가를 나타냈다. 병합요법 군에서 요추 (L2-4) 골 밀도는  $0.752 \pm 0.1143 \text{ g/cm}^2$ 에서  $0.813 \pm 0.1076 \text{ g/cm}^2$ 으로  $8.0 \pm 0.90\%$  ( $p<0.001$ ), 대퇴골 경부 골밀도는  $0.664 \pm 0.1084 \text{ g/cm}^2$ 에서  $0.693 \pm 0.1029 \text{ g/cm}^2$ 으로  $4.4 \pm 0.82\%$  ( $p<0.001$ ) 증가하였고, 대퇴골 전자부 및

전대퇴골 골밀도는 각각  $4.8 \pm 0.34\%$  ( $p=0.001$ ),  $4.5 \pm 0.13\%$  ( $p<0.001$ ) 증가하여 모든 부위에서 의미있는 증가를 나타냈다. 활성형 비타민 D 단독 사용한 군에서 요추부 및 대퇴골 부위의 골밀도의 증가는 거의 없었다 (Table 2).

**Table 3.** Characteristics of Subjects with or Without New Vertebral Fracture after 12 Months of Treatment

	New vertebral fracture		P=value
	(-) group (n=49)	(+) group (n=14)	
Age (years)	61.2±6.6	66.0±6.4	<0.05
YSM (Years)	9.9±6.0	13.2±3.1	<0.05
L2-4	0.77±0.108	0.73±0.114	NS
Femur neck	0.68±0.104	0.63±0.08	NS
Femur Tochanter	0.56±0.09	0.53±0.06	NS

Tibolone 단독 사용군에서 다른 두 군과 비교할 때 연령, 폐경 후 기간, 기저치 골밀도 에서 차이가 있고, 이러한 차이가 약제에 대한 반응에 영향을 줄 가능성을 배제하지는 못했지만, 요추 (L2-4) 골밀도 절대값의 변화는 세 군 사이에 의미있는 차이를 나타냈으며, 이를 연령, 폐경후 기간, 기저치의 골밀도, 체질량지수로 보정한 후에도 통계적으로 의미있는 차이를 나타냈다 (p=0.038). 반면, 대퇴골 부위의 골밀도의 변화는 tibolone 단독 사용군과 병합요법군 사이에서 의미있는 차이를 나타내지 않았다 (Fig. 1).

### 3. 척추 골절의 발생

새로운 척추 골절은 활성형 비타민 D 단독 치료 군에서 9명 (33.3%), 병합요법 군에서 5명 (13.9%)의 환자에서 발생하였으며, 병합요법 군에서 골절이 감소되는 양상을 보였으나, 의미있는 차이를 나타내지 않았다 (Odds ratio: 0.323, 95% Confidence interval 0.094 ~1.112). 척추 골절이 새로 발생한 사람은 골절이 없는 사람에 비해 연령이 높고, 요추와 대퇴골 골밀도의 기저치가 낮은 경향을 보였으나 이중 연령에서만 통계적으로 의미있는 차이 (p<0.05)를 나타냈다 (Table 3).

## 고 찰

폐경 후에는 에스트로겐 결핍으로 인해 골의 재형성이 증가하고[23] 골 흡수가 골 형성보다 활발하여 골소실이 발생하는데, 폐경 후 첫 수년내에 빠르게 골소실이 발생하고 해면골의 소실이 치밀골의 소실보다 더 활발하게 일어난다[24]. 에스트로겐 대체요법은 골

흡수를 감소시킴으로써 치밀골 뿐 아니라 해면골의 골소실을 예방하는데 효과가 큰 것으로 알려졌다.

본 연구에서는 조직 특이성을 가진 합성 호르몬으로써 자궁내막을 자극하는 효과가 상대적으로 적은 것으로 알려진 Tibolone을 투여하여 골밀도의 변화 및 새로운 척추 골절의 빈도를 알아보았다. 폐경 후 여성에서 Tibolone 치료는 골소실을 억제하고 골밀도를 증가시키는데 효과가 있지만 골밀도 증가의 정도는 여러 연구에서 다르게 보고하고 있다. Rymer 등[25]은 골밀도가 정상인 초기 폐경후 여성 (연령 51세)을 대상으로 8년간 Tibolone을 투여하였을 때 기저치에 비해 요추의 골밀도는 4.1%, 대퇴골 경부의 골밀도는 4.6% 증가하고, 대조군에서는 8년후 요추 및 대퇴골 경부의 골밀도는 각각 7.5%, 6.7% 감소하였고, Tibolone 투여후 첫 2년까지 골밀도가 증가하고 이후에는 증가된 골밀도가 유지되었음을 보고하였다. Bjarnason 등[26]은 고령의 폐경 후 여성 (폐경 후 기간이 10년 이상)을 대상으로 Tibolone을 2년간 투여시 요추부 및 전완의 골밀도가 각각 5.9%, 1.9% 증가하여 고령의 여성에서도 Tibolone이 골밀도를 증가시킨다고 하였다. Lippuner 등[27]은 폐경 후 여성에서 (평균연령 52세) Tibolone 2년 치료후 요추 및 대퇴골 경부의 골밀도가 각각 2%, 3% 증가함을 보고하였다. 또한 본 연구에서는 1년간 Tibolone 투여 후 골밀도가 기저치에 비해 요추에서 4.1%, 대퇴골 경부에서 1.8%, 대퇴골 total에서 2.3% 증가하여 골밀도의 증가가 보고자마다 다른 결과를 나타냈는데, 이것은 대상 연령과 기저치의 골밀도의 차이 때문으로 생각된다. Tibolone의 용량에 따른 골밀도의 효과를 비교한 연구를 보면, Berning

등[28]은 폐경 후 1~3년 사이의 여성을 대상으로 Tibolone을 1.25 mg, 2.5 mg 사용하였을 때, 요추의 골밀도가 1년 투여후에는 5.6%, 8.9%, 2년 투여 후에는 4.0%, 9.1% 증가하였으며, 손가락의 골밀도는 2년 투여후에 3.1%, 5.5% 증가하여 두 군사이에 2년후 요추부의 골밀도가 의미있는 차이를 나타냈다고 하였다. Gallagher 등[29]은 골밀도가 정상인 폐경 후 여성(평균 연령 52세) 770명을 대상으로 Tibolone을 0.1 mg, 0.625 mg, 1.25 mg, 2.5 mg을 2년 동안 사용하였던 바, 1.25 mg과 2.5 mg으로 치료하였을 때 요추부와 대퇴부의 골밀도가 의미있게 증가함을 보고하였다.

비타민 D는 피부에서 자외선에 의한 합성과 식이 섭취로 공급되며, 어떤 원인에서든지 비타민 D 부족이 생겼을 때 이차적인 부갑상선 기능 항진증에 의한 골소실이 발생하게 된다. 본 연구에서 평균 연령이 59세이고, 혈청 25(OH)D가 15.4 ng/mL로 낮은 수치를 보여 에스트로겐 결핍 외에 비타민 D 부족이 한국인 폐경 후 여성에서 골소실을 일으키는 원인으로 작용했을 것으로 생각하였다. 여러 연구에서 비타민 D 부족이 많은 고령에서 비타민 D를 보충하여 부갑상선 호르몬 합성을 감소시키고, 요추와 대퇴골에서 골밀도를 증가시킨다고 보고하였고[30~31], Gallagher 등[32]은 고령(65~77세)의 여성에서 호르몬 대체 요법과 활성형 비타민 D(칼시트리올)를 함께 사용하였을 때 호르몬 대체요법 및 활성형 비타민 D를 각각 단독으로 사용한 경우보다 골밀도의 증가가 많음을 보고하였다. 또한 다른 연구에서는 알파칼시돌을 포함한 활성형 비타민 D를 폐경 후 골다공증에서 사용하였을 때 골소실을 예방하고 척추 골절 위험을 감소시킴을 보고하였다[33~38]. Lau 등[39]은 이 사실을 설명하기 위해 활성형 비타민 D가 장에서 칼슘 흡수를 증가시키는 작용 외에 뼈에 대한 직접적인 작용이 있을 것이라고 주장하였고, 일부 연구자들은 동물 모델에서 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>가 직접 파골세포에 의한 골흡수를 감소시키며, TGF-β 생성을 증가시켜서 골 형성을 증가시킨다고 하였다[40].

Tibolone과 활성형 비타민 D를 함께 사용한 군에서 새로운 척추 골절의 발생률은 13.9%로 활성형 비타민 D 단독 사용한 군에서의 발생률 33.3%에 비해 유의한

차이를 나타내지는 않았지만 감소하는 경향을 나타냈다. 또한, 새로운 척추 골절이 발생한 여성은 그렇지 않은 여성에 비해 연령이 높고 골밀도의 기저치가 낮은 경향을 보였으나, 연령만이 의미있는 차이를 나타내는 것으로 보아 척추 골절의 발생 예측에 골밀도가 어느 정도 기여를 하지만 연령과 관계된 낙상 위험도 등의 요인이 골절의 발생에 훨씬 더 중요하다는 것을 보여주고 있다.

본 연구에서의 문제점은 대상 환자의 수가 적었고 치료 기간이 짧아서 척추 골절 발생의 감소 효과에 대해 정확하게 판단하기가 어려웠으며, Tibolone 단독 사용군에서 연령, 기저치 골밀도에서 차이가 있으며, 이러한 차이가 약제에 대한 반응에 영향을 줄 가능성이 있음을 완전히 배제할 수 없었고, 칼슘만을 복용한 대조군이 없었던 점 등의 문제점이 있다.

본 연구 결과로 Tibolone 및 Tibolone과 활성형 비타민 D 병합요법이 한국인 폐경 후 여성에서 골소실을 억제하며, 병합요법이 각각의 단독 치료보다 폐경 후 골다공증 치료에 효과적임을 알 수 있었다.

## 요 약

**연구배경:** Tibolone은 조직 특이성을 나타내는 합성 스테로이드로써, 골조직에서 에스트로겐, 자궁 내막에서 프로제스토젠 효과를 나타내어 자궁을 자극하지 않으면서 골소실을 예방하는 효과가 있음이 보고되고 있다. 본 연구에서는 폐경 후 여성에서 Tibolone과 활성형 비타민 D 사용후 골밀도 변화 및 새로운 척추 골절 발생에 미치는 영향에 대해서 알아보고자 하였다.

**방법:** 1997년부터 2000년까지 신촌 세브란스 병원에 방문한 폐경 후 여성을 대상으로 하여, 총 103명을 Tibolone 단독 사용군(40명), 활성형 비타민 D 단독 사용한 군(27명), Tibolone과 활성형 비타민 D 병합요법 군(36명)으로 분류하였고, 각 군에서 약제 투여 1년후 골밀도의 변화 및 새로운 척추 골절의 빈도를 살펴보았다.

**결과:** Tibolone 단독 사용군과 병합요법 군에서 약제 투여 1년 후에 요추부 및 대퇴부 모두에서 의미있는 골밀도의 증가를 보였으며, 활성형 비타민 D 단독

사용군에서는 모든 부위에서 의미있는 골밀도의 증가를 관찰할 수 없었다. 병합 요법군에서 골밀도의 증가는 다른 두 군에서보다 많은 경향을 보였으며, 요추부에서는 이를 연령, 체질량지수, 기저치 골밀도 등을 보정한 후에도 의미있는 차이를 나타냈다( $p=0.038$ ). 새로운 척추 골절은 활성형 비타민 D 단독 사용군에서 9명(33.3%), 병합요법 군에서 5명(13.9%)에서 발생하였으며, 병합요법 군에서 골절이 감소되는 경향을 보였으나, 의미있는 차이를 나타내지 않았다(Odds ratio: 0.323, 95% Confidence interval 0.094~1.112).

**결론:** 본 연구 결과로 Tibolone 및 Tibolone과 활성형 비타민 D 병합요법이 한국인 폐경 후 여성에서 골소실을 억제하며, 병합요법이 각각의 단독 치료보다 폐경 후 골다공증 치료에 효과적임을 알 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD: *Estrogen replacement therapy I. A 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis. Obstet Gynecol* 53:277-281, 1979
2. Stevenson JC, Cust MP, Gangar KF: *Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. Lancet* 336: 265-269, 1990
3. Kloosterboer HJ: *Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. Steroid Biochem Mol Biol* 76:231-238, 2001
4. Markiewicz L, Gurpide E: *In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestagenic effects of a steroidal drug(Org OD-14) and its metabolites on human endometrium. J steroid Biochem* 35:535-541, 1990
5. Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer JH, Gurpide E: *Human endometrial 3-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). J Steroid Biochem Mol Biol* 45:345-351, 1993
6. Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J, Rud T, Garre K: *A double-blind, randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. Br J Obstet Gynaecol* 105:904-911, 1998
7. Valdivia I, Ortega D: *Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol or conventional hormone replacement therapy. Clin Drug Invest* 20:101-107, 2000
8. Hanggi W, Bersinger N, Altermatt HJ: *Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in endometrial surveillance in postmenopausal HRT users. Maturitas* 27: 133-143, 1997
9. Morris EP, Wilson PO, Robinson J: *Long-term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol* 106:954-959, 1999
10. Linsay R, Mackhart D, Krazewski A, Coupe J: *Prospective double-blind trial of synthetic steroid (ORG OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. Br Med J* 281:456-457, 1980
11. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I: *Effect of tibolone on postmenopausal bone loss. Osteoporos Int* 4:314-319, 1994
12. Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW: *Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. Bone* 19:395-399, 1996
13. Bjarnason NH, Bjarnason K, Jaarbo J, Rosenquist C, Christiansen C: *Tibolone: prevention of bone loss in late post-menopausal women. J Clin Endocrinol Metab* 81:2419-2422, 1996

14. Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez JP, Jaeger P: *Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17-estradiol and dydrogesterone. J Bone Miner Res 12:806-812, 1997*
15. Wtudd J, Arnala I, Kicovic PM: *A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. Obstet Gynecol 92:574-579, 1998*
16. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD: *Vitamin D and bone health in the elderly. Am J Clin Nutr 36(Suppl. 5):1014-1031, 1982*
17. Lips P, Netelenbos JC, Jongen MJM: *Histomorphometric profile and vitamin D status in patients with femoral neck fracture. Metab Bone Dis Relat Res 4:85-93, 1982*
18. Lips P, Ginkel van FC, Jongen MJM, Rubertus F, Vijgh van der WJF, Netelenbos JC: *Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. Am J Clin Nutr 46:1005-1010, 1987*
19. Ooms ME, Lips P, Roos JC, Vijgh van der WJF, Popp-Snijders C, Bezemer PD, Bouter LM: *Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. J Bone Miner Res 10:1177-1184, 1995*
20. Chapuy MC, Preziosi P, Maaner P, Arnaud S, Galan P, Herzberg S, Meunier P: *Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int 7:439-443, 1997*
21. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T: *A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 86:1212-1221, 2001*
22. Kim JH, Moon SJ: *Time spent outdoors and seasonal variation in serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in Korean women. Inter J of Food Scien and Nutri 51:439-451, 2000*
23. Recker RR, Kimmel DB, Parafitt AM: *Static and tetracycline based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. J Bone Miner Res 3:133-144, 1988*
24. Riggs BL, Melton LJ: *Involuntional osteoporosis. N Engl J Med 314:1676-1686, 1986*
25. Rymer J, Robinson J, Fogelman I: *Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5mg daily on postmenopausal bone loss. Osteoporos Int 12:478-483, 2001/10/7*
26. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, et al: *Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 81:2419-2422, 1996*
27. Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, et al: *Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17beta-estradiol and dydrogesterone. J Bone Miner Res 12:806-812, 1997*
28. Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, et al: *Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: A two-year randomized, placebo-controlled study. Bone 19:395-399, 1996*
29. JC Gallagher, David J Baylink, Ruth Freeman, Michael McClung: *Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. J Clin Endocrinol Metab 86:4717-4726, 2001*
30. Lips P, Wiersinga A, Ginkel van FC: *The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status*



- and parathyroid function in elderly subjects. J Clin Endocrinol Metab* 67:644-650, 1988
31. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, Vijgh vander WJF, Bouter LM, Lips P: *Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. J Clin Endocrinol Metab* 80:1052-1058, 1995
  32. Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR: *Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. J Clin Endocrinol Metab* 86:3618-3628, 2001
  33. Tilyard MW, Spears GFS, Thompson J, Dovey S: *Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. N Engl J Med* 326: 357-362, 1992
  34. Hayashi Y, Fujita T, Inoue T: *Decrease of vertebral fracture in osteoporotics by administration of 1-hydroxyvitamin D3. J Bone Miner Metab* 10:50-54, 1992
  35. Orimo H, Shiraki M, Hayashi T, Nakamura T: *Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1(OH)-vitamin D3. Bone Miner* 3:47-52, 1987
  36. Shiraki M, Kushida K, Yamazaki K, Nagai T, Inoue T, Orimo H: *Effects of 2 years' treatment of osteoporosis with 1-hydroxyvitamin D3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, double-blind prospective study. Endocr J* 43:211-220, 1996
  37. Dambacher MA, Kranich M, Schacht E, Neff M: *Can the fast bone loss in osteoporotic and osteopenic patients be stopped with active vitamin D metabolites? Calcif Tissue Int* 60: 115-118, 1997
  38. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, Hoshino T, Miyazaki S, Kurosawa H, Nakamura T, Ogawa N: *Effects of 1-hydroxyvitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int* 54:370-376, 1994
  39. Lau K-HW, Baylink DJ: *Vitamin D therapy of osteoporosis: plain vitamin D therapy versus active vitamin D analog (D-hormone) therapy: Calcif tissue Int* 65:295-306, 1999
  40. Finkelmann RD, Linkhart TA, Mohan S, Lau K-HW, Baylink DJ, Bell NH: *Vitamin D deficiency causes a selective reduction in deposition of transforming growth factor in rat bone: possible mechanism for impaired osteoinduction. Proc Natl Acad Sci USA* 88: 3657-3660, 1991