

## 전신진동이 골다공증이 유발된 쥐 해면골에 미치는 영향 - 골다공증 치료제 효과와 비교

고창용\*, 이태우\*, 우대곤\*, 김효선\*, 김한성\*, 이법이\*\*, 임도형#

### Effect of Whole Body Vibration on Osteoporotic Trabecular Bone of Rats -Compared with the Effect of Actonel

Chang Yong Ko\*, Tae Woo Lee\*, Dae Gon Woo\*, Hyo Seon Kim\*, Han Sung Kim\*, Beob Yi Lee\*\* and  
Dohyung Lim#

#### ABSTRACT

Pharmacotherapy was mainly used to treat osteoporosis. However, some researches showed that pharmacotherapy could induce unexpected adverse effects. Some studies showed that whole body vibration affected beneficially osteoporosis. This paper studied the effect of whole body vibration for osteoporosis compared with the effect of pharmacotherapy.

10 female rats were used and allocated into 4 group, CON, SHAM, DRUG, and WBV. Rats except SHAM group were ovariectomised to induce osteoporosis. Rats in WBV group were stimulated in whole body vibration at magnitude of  $1\text{mm}_{\text{peak-peak}}$  and frequency 45Hz, for 8 weeks (30 min/day, 5 days/week). Rat in DRUG group was orally administered the Actonel (0.58mg/Kg), for 8 weeks (5days/week). The 4<sup>th</sup> lumbar in rats were scanned at a resolution of  $35\mu\text{m}$  at baseline, before stimulation, and 8 weeks after stimulation by In-vivo micro computed tomography. For detecting and tracking changes of biomechanical characteristics (morphological and mechanical characteristics) in lumbar trabecular bone of rats, structural parameters were measured and calculated from acquiring images and finite element analysis was performed.

In the results, loss of quantity and change of structure of trabecular bone in WBV group were smaller than those in both CON and SHAM groups. In addition, mechanical strength in WBV group was stronger than that in both CON and SHAM groups. In contrast, biomechanical characteristics in WBV group were similar with those in DRUG group.

These results showed that reasonable whole body vibration was likely to treat osteoporosis and be substituted partly for drug treatment.

**Key Words** : Osteoporosis (골다공증), Whole body vibration (전신진동), Drug (약제), Morphological characteristics (형태학적인 특성), Mechanical characteristics (기계적인 특성)

접수일: 2007년 12월 4일; 게재승인일: 2008년 2월 22일

\* 연세대학교 보건과학대학 의공학부, 의료공학연구원

\*\* 건국대학교 의과대학

# 교신저자: 연세대학교 보건과학대학 의공학부, 의료공학연구원

E-mail: dli349@yonsei.ac.kr Tel. (033) 760-2913

## 1. 서론

고령화 사회가 되면서 골다공증과 같은 노인성 질환이 지속적으로 증가하고 있다. 골다공증은 그 자체의 문제뿐만 아니라 골절과 같은 여러 질환을 동반하며 이로 인하여 사회적, 국가적 부담이 증가하고 있다. 이러한 골다공증을 치료하기 위하여 여성호르몬 대체 요법(hormone replacement therapy; HRT)이나 비스포스포네이트 (bisphosphonate)와 같은 약제를 주로 사용하고 있다. 이와 같은 약제들의 효능은 여러 연구에서 검증되었다.<sup>1,3</sup> 하지만 이에 반하여 부작용도 보고 되고 있다. Grady 등은 람록시펜(raloxifene, SERMs 계통)이 정맥 혈전 색전증(venous thromboembolism)을 유발시킬 수 있다고 하였다.<sup>4</sup> Schairer 과 James 은 HRT 요법 사용시 유방암 및 자궁암 유발률이 증가할 수 있다고 하였다.<sup>5,6</sup> Pothouse 는 칼슘과 비타민 D<sub>3</sub>가 골다공증으로 인한 골절 방지에 효과적이지 않다고 보고하였다.<sup>7</sup>

이에 약제와 효능이 비슷하며 부작용이 적은 골다공증 치료법이 필요하다. 뼈는 일정 변형률 이상의 부하를 가하면 골량이 증가한다. 이에 여러 연구에서는 전신진동이 골의 재흡수를 억제하며 골의 생성에 도움을 주어 뼈의 강도에 긍정적인 영향을 준다고 보고하였다. Oxlund 등은 난소절제술을 시행한 쥐에게 진동을 주었을 때 뼈의 강도에 긍정적인 영향을 준다고 하였다.<sup>7,8</sup> Rubin 등은 기계적인 진동을 동물에게 자극했을 때 골량의 감소율이 둔화됨을 보고하였다.<sup>9,11</sup> Flieger 는 진동이 bone mineral density(BMD)의 감소율을 둔화시킨다고 하였다.<sup>12</sup> Verschueren 은 25 명의 폐경기 여성들에게 6 개월 동안 몸통 전체에 진동을 주었을 때 골절을 예방하는데 효과적이라고 보고하였다.<sup>13</sup>

기존의 연구에서는 전신진동이 뼈에 긍정적인 효능을 미친다고 하였다. 하지만 전신진동이 골격계에 미치는 효과와 약제의 효능에 대해 비교한 연구는 거의 없는 실정이다. 또한 전신진동의 효과에 대하여 추적 관찰한 연구도 거의 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 쥐의 난소를 제거하여 골다공증을 유도한 후 낮은 크기, 높은 주파수의 진동을 쥐에게 가한 후 시기별로 뼈의 형태학적 특성 변화에 대해 추적 관찰 하였다. 또한 임상적으로 많이 사용되고 있는 골다공증 치료약제를 골다공증이 유발된 쥐에게 투여하여 그 효능을 확인

후 그 효능과 전신진동의 효능을 비교 분석하여 전신진동의 골다공증 치료 효과에 대해 연구하였다.

## 2. 실험방법

### 2.1 실험동물

본 실험에서의 동물실험은 건국대학교 동물보호 및 사용에 관한 가이드라인과 법규에 따라 수행되었다. 14 주된 Sprague-Dawley(SD) 암컷 쥐 10 마리를 사용하였고 항시 25℃로 유지하고 12 시간 주기로 낮과 밤이 바뀌게 하였다. 10 마리의 쥐를 임의로 4 개의 실험군(CON : 5, SHAM : 2, WBV : 2, DRUG : 1)으로 나누었다. 골다공증을 유발하기 위하여 삼(SHAM) 군을 제외한 모든 쥐에게 난소절제술을 시행하였다.

### 2.2 진동 자극 및 약제 투여

쥐 몸통 전체에 진동(WBV, Whole Body Vibration)을 가하기 위해 300mm X 300mm X 135mm 의 크기를 가진 틀을 제작하였다. 이 틀은 쥐가 들어가서 자유거동이 가능하고 실험도중 쥐의 상태를 관찰할 수 있게 투명하게 제작되었다. 그리고 쥐에게 진동을 주기 위하여 진동시험기(Fig. 1, KME-VT1, DAESUNG ENGINEE-RING)를 사용하였다. 보다 더 정확한 실험을 위해 진동을 가하기 전에 진동 측정기(SHOWA SOKKI, Japan)를

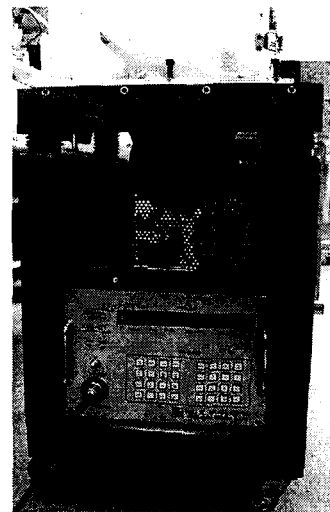


Fig. 1 Test machine to stimulate rats

통하여 초기값을 교정하였다. 본 연구팀의 이전 연구에서 45Hz 의 주파수와 1mm<sub>peak-peak</sub> 의 진폭을 가하였을 때 골 손실이 방지되며 구조적 변화가 방지되는 것을 확인 할 수 있었다.<sup>14</sup> 이에 따라 진폭 실험군에는 45Hz 의 주파수와 1mm<sub>peak-peak</sub> 의 진폭을 갖는 진동을 가했다. 이때 쥐를 틀에 넣고 매일 30 분씩, 1 주일에 5 일, 8 주 동안 진동을 가하였다. 약물투여군(DRUG)은 악토넬(actonel, HANDOK Pharmaceuticals Co., Korea)을 8 주 동안 경구 투여하였다(0.58mg/Kg, 5 일/일주일).

### 2.3 구조적 파라미터

기계적 자극 및 약물투여 직전(0 주)과 8 주 후에 생체 내 미세단층촬영 시스템(Scyscan-1076, Skyscan, Belgium)을 이용하여 쥐의 4 번째 허리뼈를 35µm 해상도로 단층 촬영하였다. 획득된 영상으로부터 해면골 부분의 3 차원 구조적 파라미터(structural parameters)를 측정하였다. 이때 측정된 구조적 파라미터는 다음과 같다. BV/TV(Bone volume fraction), Tb.Th(Trabecular Thickness), Tb.Sp(Trabecular Separation), Tb.N (Trabecular Number), SMI(Structure model index), Tb.Pf(Trabecular bone pattern factor), BS/BV(Bone specific surface)를 구하였다. SMI 는 골소주의 형태학적 특성을 나타내는 값으로 0 이면 이상적인 판구조를 3 이면 막대구조를 나타낸다. Tb.Pf는 해면골의 연결성을 나타내는 값으로 낮은 값일수록 연결성이 높다. BS/BV 는 특정 부피에서 해면골의 표면적을 나타내는 값으로 이 값을 이용하여 골의 교체(turnover) 정도 또는 상태를 파악할 수 있다.<sup>15</sup>

획득한 영상을 이용하여 해면골의 3 차원 모델을 재구성 하여 동일 개체의 동일 부위의 구조적 변화를 추적 관찰하였다.

### 2.4 미세유한요소해석

2 차원 단면 촬영영상은 BIONIX 3.3 (CANTiBio Co., Korea) 소프트웨어를 사용하여 3 차원 복셀 구조로 변환시켰다. 복셀 크기를 35µm 로 제작하였으며, 유한요소해석을 통해 각 시편의 탄성특성을 비교하였다. 그리고 이때 구조적 파라미터의 체적과 유한요소모델의 체적을 동일하게 하였다. 쥐 뼈의 물성치는 Kinney 가 측정한 값(탄성계수 : 12.5GPa, 포아송 비 : 0.3)을 적용 하였다.<sup>16</sup> 본 연구에서 모델은 등방성을 갖는다고 가정하였다.

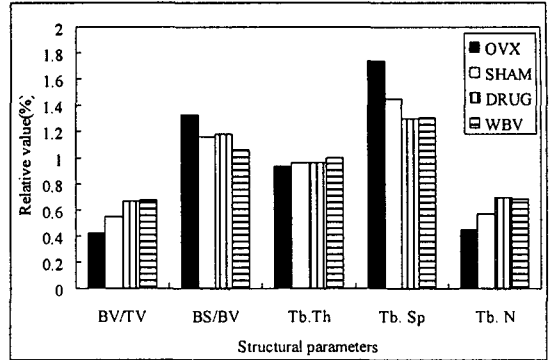
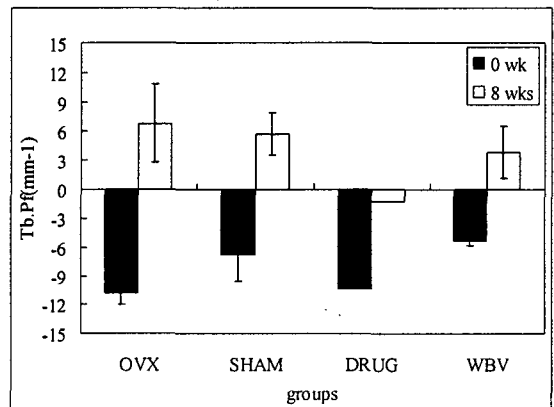
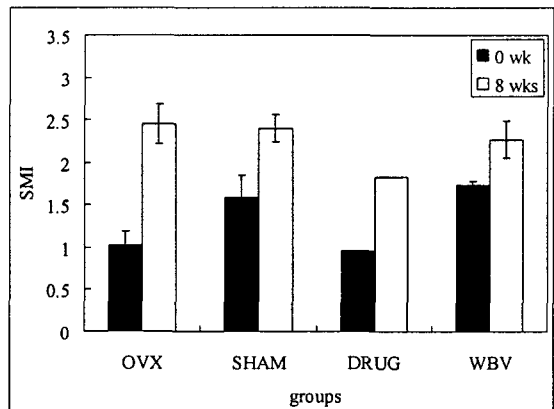


Fig. 2 Normalized values of BV/TV, BS/BV, Tb.Th, Tb.Sp and Tb.N at 8 weeks, relative to the results



(a) Tb.Pf



(b) SMI

Fig. 3 (a) Tb.Pf and (b) SMI. Mean and standard deviation

Table 1 Structural parameters

|      | BV/TV(%)       |                | BS/BV(mm <sup>-1</sup> ) |                | Tb.Th(mm)     |               | Tb.Sp(mm)     |               | Tb.N(mm <sup>-1</sup> ) |               | Tb.Pf(mm <sup>-1</sup> ) |               | SMI           |               |
|------|----------------|----------------|--------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------|---------------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|
|      | 0week          | 8weeks         | 0week                    | 8weeks         | 0week         | 8weeks        | 0week         | 8weeks        | 0week                   | 8weeks        | 0week                    | 8weeks        | 0week         | 8weeks        |
| OVX  | 45.12<br>±2.07 | 18.89<br>±5.45 | 30.24<br>±0.94           | 40.21<br>±3.50 | 0.15<br>±0.15 | 0.14<br>±0.14 | 0.18<br>±0.01 | 0.31<br>±0.06 | 3.10<br>±3.10           | 1.38<br>±0.38 | -10.78<br>±1.23          | 6.82<br>±3.98 | 0.10<br>±0.17 | 2.45<br>±0.23 |
| SHAM | 36.32<br>±4.70 | 19.91<br>±3.48 | 35.31<br>±2.93           | 40.93<br>±2.94 | 0.14<br>±0.01 | 0.13<br>±0.00 | 0.19<br>±0.01 | 0.28<br>±0.01 | 2.61<br>±0.23           | 1.49<br>±0.22 | -6.71<br>±2.78           | 5.72<br>±2.20 | 1.58<br>±1.58 | 2.41<br>±2.41 |
| DRUG | 54.22          | 30.17          | 28.99                    | 34.36          | 0.15          | 0.14          | 0.18          | 0.24          | 3.04                    | 2.11          | -10.30                   | -1.23         | 0.96          | 1.82          |
| WBV  | 34.28<br>±0.52 | 23.16<br>±4.02 | 37.24<br>±0.12           | 39.55<br>±4.35 | 0.13<br>±0.00 | 0.13<br>±0.01 | 0.19<br>±0.00 | 0.25<br>±0.00 | 2.54<br>±0.03           | 1.72<br>±0.22 | -5.33<br>±0.52           | 3.86<br>±2.75 | 1.74<br>±0.04 | 2.27<br>±0.22 |

Hypermesh 7.0 (Altair Co., USA) 소프트웨어를 사용하여 해면골의 모의 압축실험을 위한 3 차원 모델로 재건하였다. 그 후 각각 3 차원 유한 요소 모델의 구속 조건을 부가하고, 탄성 특성을 분석하기 위해 3 차원 유한 요소 모델의 상단부에 변위의 0.5%까지 압축을 허용하도록 압축 하중 조건을 부가하였다. 이와 같은 유한요소해석과정은 본 연구진에 의해 기 발표되었던 연구에서 사용되었던 순서를 따른다.<sup>17</sup>

### 3. 결과

#### 3.1 구조적 파라미터

영상으로부터 구조적 파라미터를 구하였고 이를 Fig. 2, Fig. 3, Table 1 에 나타내었다. BV/TV 는 WBV, DRUG, SHAM, OVX 군의 순서로 감소율이 커졌다. BS/BV 는 WBV, SHAM, DRUG, OVX 군의 순서로 크게 변했다. Tb.Th 은 WBV, SHAM, DRUG, OVX 군의 순서로 감소했다. Tp.Sp 는 DRUG, WBV, SHAM, OVX 군의 순서로 증가율이 커졌다. Tb.N 은 WBV, DRUG, SHAM, OVX 군의 순서로 감소율이 커졌다. SMI 는 OVX, DRUG, SHAM, WBV 군의 순서로 변화가 적었다. 또한 Tb.Pf 는 OVX, SHAM, WBV, DRUG 군의 순서로 변화가 적었다. 이와 같은 결과로 DRUG 군과 WBV 군이 OVX 군에 비하여 골 손실이 적으며 구조적으로 그 변화가 적음을 알 수 있었다. 또한 DRUG 군과 WBV 군의 해면골 연결성이 OVX 군에 비하여 높음을 알 수 있었다. 이와 같은 결과로부터 DRUG 군과 WBV 군의 골 교체율이 OVX 에 비하여 억제 됨을 알 수 있었다.

위와 같은 구조적 변화를 Fig. 4 에서 확인할 수 있다.

#### 3.2 미세유한요소해석

쥐뼈의 기계적 특성 변화를 추적하기 위해서 미세유한요소 해석을 수행하여 구조적 탄성계수를 구하였다. 이때 0 주의 구조적 탄성계수를 기준으로 하여 8 주의 상대값을 구하여 쥐뼈의 기계적 특성의 상대적 변화를 분석하였다(Fig. 5). OVX 군이 가장 크게 감소하였으며 DRUG 군이 그 다음 감소하였고 WBV 과 SHAM 그룹은 증가하였다. 이 로써 OVX 군과 DRUG 군은 기계적 강도가 감소하고 WBV 과 SHAM 그룹은 증가함을 알 수 있다.

#### 4. 토의

전신진동은 골의 생성을 돕고 재흡수를 억제하여 골량 감소 억제에 도움을 주고 기계적인 강도가 약해짐을 방지한다고 보고 되고 있다. 하지만 약제와의 효능을 비교하여 그 효능을 검증한 연구는 없다. 또한 전신진동의 효능에 대한 추적 관찰한 연구는 거의 없다. 이에 본 연구에서는 임상적으로 많이 사용되고 있는 골다공증 치료약제 (actonel)의 효능과 비교하여 전신진동의 효능에 대하여 검증을 하고자 하였다.

또한 본 연구 결과에서 자극을 가하기 전에 동일 연령, 비슷한 체중의 쥐를 사용하였지만 실험 군들의 골의 초기 상태가 차이를 보였으며 이에 각 시기별 구조적 파라미터 및 구조적 탄성계수의 비교 대신 그 값의 변화율을 가지고 비교를 하였다. 이와 같은 결과들은 Waarsing 의 결과와 같이 본 연구에서 사용한 적은 수의 동일 개체 변화에 대한 추적관찰 방법의 유용함을 보이는 것이다.<sup>18</sup>

구조적 파라미터의 변화로부터 OVX 군의 골 교체율(turnover rate)이 정상쥐보다 더 빠름을 알

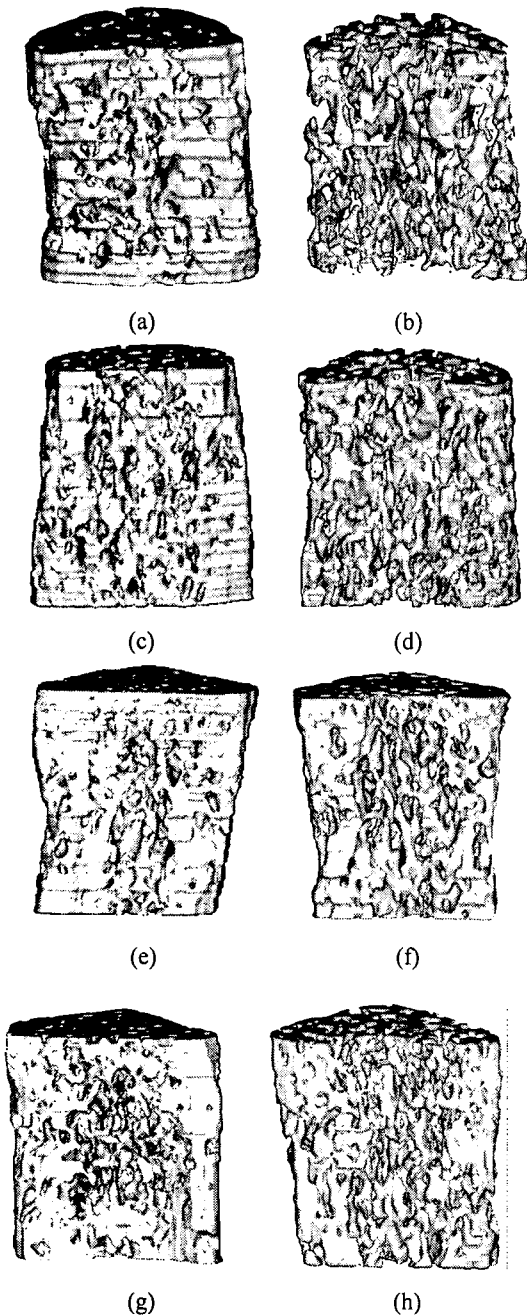


Fig. 4 Changes of 3D structure on identical animals; 1<sup>st</sup> row ((a) and (b)): CON, 2<sup>nd</sup> row ((c) and (d)): SHAM, 3<sup>rd</sup> row ((e) and (f)): DRUG and 4<sup>th</sup> row ((g) and (h)): WBV; 1<sup>st</sup> column ((a), (c), (e) and (g)): 0 week and 2<sup>nd</sup> column ((b), (d), (f) and (h)): 8 week

수 있고 이로써 골량 및 구조적 변화를 보인다는 다른 연구 결과와 같음을 알 수 있다.<sup>19</sup> 또한 WBV 그룹의 골 교체율이 다른 그룹에 비해 가장 느림을 알 수 있었고 다른 구조적인 특성들이 다른 그룹에 비하여 그 변화가 적음을 알 수 있다. 이로 인하여 골량의 손실 및 구조적 변화가 적음을 확인 할 수 있었다. 또한 DRUG 그룹은 OVX 그룹에 비하여 골 교체율이 느리며 골량의 손실 및 구조적 변화가 적음을 확인 할 수 있었다. 이로써 WBV 과 DRUG 그룹은 골량의 감소 및 구조적 변화를 억제 시킴을 알 수 있었다. 또한 이 두 그룹에서는 차이가 크지 않음을 알 수 있었고 이로써 쥐 해면골의 구조에 비슷한 영향을 끼침을 알 수 있었다.

구조적 탄성계수의 변화는 OVX 와 DRUG 그룹은 감소하며 SHAM 과 WBV 그룹은 증가하였다. 이로써 WBV 은 그룹은 기계적 강도가 증가함을 알 수 있었다. WBV 그룹과 DRUG 그룹의 구조적 특성에서는 차이가 없었으며 구조적 탄성계수에서는 WBV 그룹이 더 강함을 알 수 있었다. 이에 따라 전신진동의 효과가 약제와 비슷하거나 오히려 더 좋음을 알 수 있다. 기계적 강도에서와 일부 구조적인 특성에서는 더 좋음을 보였다.

기존의 대부분의 연구에서는 진동의 근원과 가까운 경골이나 대퇴부의 변화를 관찰하였다. 하지만 본 연구에서는 진동의 근원에서 가장 멀리 떨어진 등뼈에 대한 효과를 검증하였다. Rubin 의 결과에서 진동은 체내의 다른 연조직에 의한 손실 없이 전신으로 전달된다고 하였다.<sup>20</sup> 이와 같이 전신진동의 체내 전달 특성으로 인하여 본 연구에서

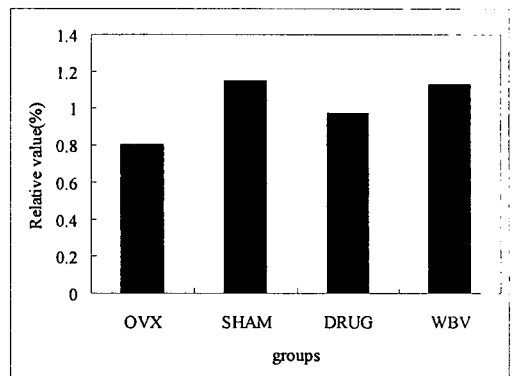


Fig. 5 Normalized values of Structural modulus at 8 weeks, relative to the results determined at 0 day

와 같이 전신진동자극은 진동 근원과 가까운 곳의 뼈뿐만 아니라 이와 멀리 떨어진 허리뼈에도 영향을 끼치는 것으로 생각된다.

본 연구에서는 연구된 개체수가 적다는 한계를 가진다. 하지만 동일 개체를 추적해서 동일개체 안에서의 변화를 봤다는 점에서 이와 같은 한계를 극복했다고 할 수 있다. 또한 그 결과가 기존의 결과와 유사함으로써 적은 개체를 이용한 추적관찰 연구의 유용함을 보이고 있다.

본 연구에서는 효과가 검증된 약제의 효능과 비교하여 전신진동이 기존의 약제와 비슷한 효능을 보인다는 것을 확인하였다. 이로써 전신진동이 골다공증 치료에 효과적임을 보였다. 또한 전신진동 자극을 가하면 몸 전체에 진동 효과가 있음을 알 수 있다. 이로써 전신진동이 골다공증 치료에 적용이 가능함을 보여 주었다.

## 후 기

본 연구는 산업자원부의 지역혁신 인력양성사업의 연구결과로 수행되었음.

## 참고문헌

1. Wasnich, R. and Miller, P., "Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Vol. 85, No. 1, pp. 231-236, 2000.
2. Reginster, J., Minne, H., Sorensen, O., Hooper, M., Roux, C., Brandi, M., Lund, B., Ethgen, D., Pack, S., Roumagnac, I. and Eastell, R., "Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group," *Osteoporos Int.*, Vol. 11, No. 1, pp. 83-91, 2000.
3. Ito, M., Nishida, A., Aoyagi, K., Uetani, M., Hayashi, K. and Kawase, M., "Effects of risedronate on trabecular microstructure and biomechanical properties in ovariectomized rat tibia," *Osteoporos Int.*, Vol. 16, No. 9, pp. 1042-1048, 2005.
4. Grady, D., Ettinger, B., Moscarelli, E., Plouffe, L. J., Sarkar, S., Ciaccia, A. and Cummings, S., "Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators: Safety and Adverse Effects Associated with Raloxifene: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation," *Obstet. Gynecol.*, Vol. 104, No. 4, pp. 837-844, 2004.
5. Schairer, C., Lubin, J., Troisi, R., Sturgeon, S., Brinton, L. and Hoover, R., "Menopausal Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement Therapy and Breast Cancer Risk," *JAMA*, Vol. 283, No. 4, pp. 485-491, 2000.
6. Lacey, J. J., Mink, P., Lubin, J., Sherman, M., Troisi, R., Hartge, P., Schatzkin, A. and Schairer, C., "Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer," *JAMA*, Vol. 288, No. 3, pp. 334-341, 2002.
7. Porthouse, J., Cockayne, S., King, C., Saxon, L., Steele, E., Aspray, T., Baverstock, M., Birks, Y., Dumville, J., Francis, R., Iglesias, C., Puffer, S., Sutcliffe, A., Watt, I. and Torgerson, D., "Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care," *BMJ.*, Vol. 330, No. 7498, p. 1003, 2005.
8. Oxlund, B., Ørtoft, G., Andreassen, T. and Oxlund, H., "Low-intensity, high-frequency vibration appears to prevent the decrease in strength of the femur and tibia associated with ovariectomy of adult rats," *Bone*, Vol. 32, No. 1, pp. 69-77, 2003.
9. Rubin, C., Sommerfeldt, D., Judex, S. and Qin, Y., "Inhibition of osteopenia by low magnitude, high-frequency mechanical stimuli," *Drug Discov. Today*, Vol. 6, No. 16, pp. 848-858, 2001.
10. Rubin, C., Turner, A., Bain, S., Mallinckrodt, C. and McLeod, K., "Low mechanical signals strengthen long bone," *Nature*, Vol. 412, No. 6847, pp. 603-604, 2001.
11. Rubin, C., Turner, A., Müller, R., Mitra, E., McLeod, K., Lin, W. and Qin, Y., "Quantity and quality of trabecular bone in the femur are enhanced by a strongly anabolic, noninvasive mechanical intervention," *J. Bone Miner. Res.*, Vol. 17, No. 2, pp. 349-357, 2002.
12. Flieger, J., Karachalios, T., Khaldi, L., Raptou, P. and Lyritis, G., "Mechanical Stimulation in the Form of Vibration Prevents Postmenopausal Bone Loss in

- Ovariectomized Rats,” *Calcif. Tissue Int.*, Vol. 63, No. 6, pp. 510-514, 1998.
13. Verschueren, S., Roelants, M., Delecluse, C., Swinnen, S., Vanderschueren, D. and Boonen, S., “Effect of 6-Month Whole Body Vibration Training on Hip Density, Muscle Strength, and Postural Control in Postmenopausal Women : A Randomized Controlled Pilot Study,” *J. Bone Miner. Res.*, Vol. 19, No. 3, pp. 352-359, 2004.
14. Ko, C., Lee, T., Woo, D., Kim, H., Kim, C. and Lee, B., “Effect of vibration on trabecular bone of OVX rats,” *Proceeding of the Korean Society for Precision Engineering Spring Conference*, pp. 183-184, 2006.
15. Cowin, S., “Bone mechanics handbook,” 2nd, CRC press, pp. 1-32, 2000.
16. Kinney, J., Haupt, D., Balooch, M., Ladd, A., Ryaby, J. and Lane, N., “Three-dimensional morphometry of the L6 vertebra in the ovariectomized rat model of osteoporosis: biomechanical implications,” *J. Bone Miner. Res.*, Vol. 15, No. 10, pp. 1981-1991, 2000.
17. Ko, C., Woo, D., Lee, T., Kim, H., Lee, B. and Tack, G., “Detecting and Tracking Changes of Mechanical Characteristics of the Trabecular and Cortical Bone in the Lumbar Vertebrae of an OVX Rat - Use of In-Vivo Micro-CT and Micro-FE Analysis-,” *Journal of KSPE*, Vol. 24, No. 1, pp. 110-117, 2007.
18. Waarsing, J., Day, J., van der Linden, J., Ederveen, A., Spanjers, C., De Clerck, N., Sasov, A., Verhaar, J. and Weinans, H., “Detecting and tracking local changes in the tibiae of individual rats: a novel method to analyse longitudinal in vivo micro-CT data,” *BONE*, Vol. 34, Issue 1, pp. 163-169, 2004.
19. Ke, H., Chen, H., Qi, H., Pirie, C., Simmons, H., Ma, Y., Jee, W. and Thompson, D., “Effects of droloxifene on prevention of cancellous bone loss and bone turnover in the axial skeleton of aged, ovariectomized rats,” *Bone*, Vol. 17, No. 5, pp. 491-496, 1995.
20. Rubin, C., Pope, M., Fritton, J., Magnusson, M., Hansson, T. and McLeod, K., “Transmissibility of 15-hertz to 35-hertz vibrations to the human hip and lumbar spine: determining the physiologic feasibility of delivering low-level anabolic mechanical stimuli to skeletal regions at greatest risk of fracture because of osteoporosis,” *Spine*, Vol. 28, No. 23, pp. 2621-2627, 2003.