대한골절학회지 제12권, 제3호, 1999년 7월
The Journal of the Korean Society of Fractures
Vol.12, No.3, July, 1999

골다공성 골절에서 골대사 지표의 변화

서재성 • 이광희 • 장우혁

영남대학교 의과대학 정형외과학교실

= Abstract =

Alterations of Biochemical Markers in Osteoporotic Fractures

Jae-Sung Seo, M.D., Kwang-Hee Lee, M.D., Woo-Hyuk Jang, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea.

Hip fracture is one of the most severe consequence of osteoporosis affecting aged women. Biochemical markers of bone formation and bone resorption allow for a noninvasive assessment of the bone turnover alteration of the entire skeleton in osteoporosis.

To evaluate the bone metabolic status of postmenopausal women who sustained hip fractures, we measured serum osteocalcin levels as a bone formation markers, and urinary deoxypyridinoline levels as a bone resorption markers. Comparison was made with-age-matched controls. At the time of admission, serum osteocalcin was 23% lower in the fractured patients compared to controls and urine deoxypyridinoline was 22% higher than in the controls($P<0.05$). Hip fracture patients have biochemical evidence of decreased bone formation and increased bone resorption compared to controls. Increased bone resorption was considered more important factor than bone formation in the postmenopausal osteoporotic hip fracture. Since fracture pathogenesis is complex, various factors, such as osteoporosis and risk factors for injury, have been considered.

We suggest that abnormal level of osteocalcin and deoxypyridinoline in postmenopausal

※ 통신저자 : 서재성
대구광역시 남구 대명동 317-1 (705-030)
영남대학교 의과대학 정형외과학 교실
Tel : 053) 620-3640 Fax : 053) 628-4020

* 본 연구의 요지는 1998년 제 42차 대한 정형외과 추계학술대회에서 구연되었음.

women could be contribute a factor of fracture pathogenesis.

Key Words : Hip, Osteoporotic Fracture, Biochemical Markers

서 론

골다공증은 가장 흔한 대사성 질환으로써 다인자적 원인을 가지고 있다. WHO(world health organization) 기준에 의한 골다공증의 정의는 정상 폐경전 성인의 평균 골량값에서 표준편차 2.5이하의 낮은 골량(low bone mass)일때로 정의하고 있다. 골다공증은 요통이외에는 별 자각증상이 없으며 임상적으로는 골량의 감소로 인한 골 취약성의 증가로 골절이 발생하며 이러한 골절로 인하여 고 연령군에서 주요한 유병원인이 되고 있어 골다공증의 조기발견과 예방 및 치료는 최근 중요한 문제로 대두되고 있다[5,22].

골절의 위험도를 결정하는 중요한 인자는 골밀도 및 골대사 표지자이며 골다공증의 예방을 위해 중장년의 남녀에서 현재의 골량을 알기위한 골밀도 검사외에도 현재 골대사의 보다 역동적인 상태를 파악하기 위해서는 골대사의 생화학적 표지자 검사를 병행하는 것이 바람직하다 하겠다.

혈액이나 소변을 이용한 골대사 표지자의 측정은 특정부위가 아닌 골대사의 전반적인 상태를 평가할 수 있고 방법이 간단하며 환자에게 위험을 주지 않는다는 장점이 있으며 임상적으로 골다공증의 위험요소를 가진 대상의 선별검사, 대사성 골질환 진행의 평가, 치료에 대한 반응의 관찰 및 추적 등에 사용되고 있다[3,9,13]. 이에 저자는 고관절부 골절이 발생한 폐경기 이후 여성 환자를 대상으로 골대사의 생화학적 표지자를 측정하여 이 연령층의 정상 대조군과 비교하여 골교체율의 잠재적 이상이 골절과 어떠한 관계가 있는지 알아 보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1997년 9월에서 1998년 3월까지 수상 원인으로 교통사고와 같은 고에너지 손상이 아닌 저에너지 손상인 단순한 실족으로 인한 고관절부 골절로 영남대학교 의과대학 부속병원 정형외과에 입원한 환자중 폐경기 이후 여성환자 30명을 실험 대상군으로 하였다.

환자들은 문진 및 검사상 이차성 골다공증을 유발할 수 있는 위험인자인 만성질환, 골관절질환, 대사성 질환, 내분비질환, 갑상선질환등이 없고 최근 6개월 동안 골대사에 영향을 주는 칼슘 및 비타민 D제제와 steroid 등을 복용한 병력이 없는 사람을 선택하였다. 폐경시기는 한국여성의 폐경시기[1]인 48세와 여러나라에서 보고된[5,7,10] 52세의 중간인 51세로 설정하였다. 정상 대조군으로서는 영남대학교 의과대학 부속병원 건강진단 센터를 방문한 폐경기 이후 여성들중 이차성 골다공증의 위험인자가 없고 건진결과가 정상인 건강한 33명을 대상으로 하였다.

2. 연구방법

연구 대상자들은 연령, 신장, 체중 등의 신체적 조건을 먼저 측정하였고, 골형성의 생화학적 표지자인 혈청(serum) osteocalcin과 골흡수의 생화학적 표지자인 요(urine) deoxypyridinoline을 측정하였다. 골절 환자들의 채혈 및 채뇨는 입원후 수액요법이나 다른 외과적 술식을 시행하기전에 시행하였고 대조군의 경우도 건진센터에서 오전 9시경에 공복후 채혈하였으며 채뇨도 동일하게 시행하였다.

혈청 osteocalcin은 Novocalcin™(Metra Biosystems, Inc., CA, USA) kit로 ELISA 방법을 사용하여 spectrophotometer 흡광도 405nm에서 측정하였고 요 deoxypyridinoline은 Pyrilinks-D™(Metra Biosystems, Inc., CA, USA) kit로 IMMULITE사의 chemiluminescent EIA를 이용하여 검체의 creatinine의 농도를 측정한 후 nMDPD/mM Creatinine의 수치를 판정하여 측정하였다.

골절환자의 골절부위를 대퇴 경부, 대퇴 전자간, 대퇴 전자하 골절로 나누어 분류하였으며 골절군과 정

Table 1. Mean value according to clinical variables

Variables	Fracture (No=30)	Control (No=33)	P-value
Age(yrs)	71±12	69±11	
Weight(Kg)	58±12	62±10	
Height(cm)	156±6	157±7	
Oc*(ng/ml)	5.6±3.0	7.3±2.6	P<0.05
DPD†(nM/mM)	9.7±3.4	7.6±2.7	P<0.05

* Osteocalcin

† Deoxypyridinoline

Referance range of Oc : 3.7-10.0 ng/ml.

Referance range of DPD : 3.0-7.4 nM/mM.

Table 2. Mean value of osteocalcin and deoxypyridinoline in the subgroups in relation to age

	A		B		C	
	Fracture No=10	Control No=17	Fracture No=8	Control No=9	Fracture No=12	Control No=7
Oc* (ng/ml)	6.4±3.1	7.8±1.9	5.3±3.0	8.6±2.9 (P<0.05)	5.1±3.1	4.2±0.7
DPD† (nM/mM)	9.8±4.0	7.5±2.3	8.9±3.5	7.4±3.5	10.3±2.9	8.4±2.8

A group = 51-64 (yrs)
B group = 65-74 (yrs)
C group = 75> (yrs)

* Osteocalcin

† Deoxypyridinoline

상 대조군 전체의 혈청 osteocalcin과 요 deoxypyridinoline의 평균을 구하여 두 군사이의 차이를 측정하였다.

혈청 osteocalcin의 정상 최저치와 요 deoxypyridinoline의 정상 최고치를 기준으로 하여 골절 위험성을 설정하여 골형성의 감소와 골흡수의 증가라는 잠재적 골교체율의 이상이 골절의 하나의 요인으로 작용하는가를 확인하고자 하였다.

대상자들의 연령분포는 폐경시기인 51세에서 폐경후 골다공증의 주요 연령 분포인 64세까지를 A군 즉 폐경후 골다공증(postmenopausal or type I osteoporosis)군, 노인성 골다공증이 주로 시작되는 65세에서 74세까지를 B군, 노인성 골다공증이 호발하는 75세 이후를 C군 즉 노인성 골다공증(senile or type II osteoporosis)군으로 나누어서 각 군별로 혈청 osteocalcin과 요 deoxypyridinoline의 평균치를 구하였으며 골절군과 정상 대조군을 서로 비교 분석하였다. 통계 처리방법은 SPSS/PC 프로그램의 student t-test와 Chi-Square test를 이용하였다.

결 과

골절군의 골절부위는 대퇴 경부 10례, 대퇴 전자간 골절이 14례, 대퇴 전자하 골절이 6례였다.

골절군과 정상 대조군의 평균연령은 71.2세(54-93세)와 69.3세(59-81세)였으며 골절군의 평균체중 및 신장은 58kg, 156cm 였고 정상 대조군의 평균체중 및 신장은 62kg, 157cm 였으며 두 군간의 체중 및 신장과

Table 3. Comparison of the number according to the lowest level of normal osteocalcin in the fracture and control group

	Fracture	Control	Total
Oc*> 3.7	13(43%)	23(70%)	36
Oc < 3.7 (ng/ml)	17(57%)	10(30%)	27
Total	30	33	63

* Osteocalcin Chi-test ; P < 0.05

Table 4. Comparison of the number according to the upper most normal level of deoxypyridinoline in the fracture and control group

	Fracture	Control	Total
DPD*< 7.4	7(23%)	18(55%)	25
DPD > 7.4 (nM/mM)	23(77%)	15(45%)	38
Total	30	33	63

* Deoxypyridinoline Chi-test ; P < 0.05

연령 사이의 통계적 유의성은 없었다(Table 1).

골절군 전체 및 정상 대조군 전체의 혈청 osteocalcin의 평균치는 각각 5.6±3.0 ng/ml(정상치: 3.7-10.0 ng/ml)와 7.3±2.6 ng/ml으로 골절군이 정상 대조군에 비하여 23% 낮았으며 골절군 전체 및 정상 대조군 전체의 요 deoxypyridinoline의 평균치는 각각 9.7±4.8 nM/mM(정상치: 3.0-7.4 nM/mM)와 7.6±2.7 nM/mM로써 골절군이 정상 대조군에 비하여 22% 높았는데 혈청 osteocalcin은 골절군이 정상 대조군에 비하여 유의하게 낮았으며(P<0.05) 요 deoxypyridinoline은 골절군이 정상 대조군에 비하여 유의하게 높았다(P<0.05).

대상자들의 연령분포를 51세에서 64세까지를 A군, 65세에서 74세까지를 B군, 75세이후를 C군으로 나누어서 골절군과 정상 대조군의 A, B, C군과 서로 비교분석한 결과는 A, C군에서는 골절군과 정상 대조군 사이의 통계적 유의성은 없었으나 B군에서 혈청 osteocalcin이 골절군이 정상 대조군에 비해 유의하게 낮은 결과를 얻었고 요 deoxypyridinoline은 유의성은 없었다(Table 2).

골절군과 정상대조군에서 혈청 osteocalcin의 정상 최저치인 3.7 ng/ml을 기준으로 하여 이보다 낮은 수치를 가진 사람을 골절 위험인으로 설정하여 골절군에서 정상 대조군에 비해 더 많은 골절 위험인이 존재함을 검증하여(P<0.05) 정상 최저치보다 낮은 혈청 osteocalcin이 골절에 관계함을 확인하였다(Table 3).

같은 방법으로 요 deoxypyridinoline의 정상 최고치인 7.4 nM/mM를 기준으로 이보다 높은 수치를 가진 사람을 골절 위험인으로 설정하여 골절군에서 정상 대조군에 비해 더 많은 골절위험인이 존재함을 검증하여 (P<0.05) 정상 최고치보다 높은 요 deoxypyridinoline이 골절에 관계함을 확인하여 골교체율의 이상이 골절에 관여함을 확인하였다(Table 4). 또한 골절군 및 정상 대조군 전체에서 혈청 osteocalcin의 평균치는 6.5 ng/ml로써 정상치에 포함되나 요 deoxypyridinoline의 평균치는 8.6 nM/mM로써 요 deoxypyridinoline이 골절군 및 정상 대조군 전체에서 정상치보다 증가하는 것으로 나타났으며 골절군에서 요 deoxypyridinoline이 정상 최고치보다 높은 경우는 77%로써 골절군 및 정상 대조군 전체에서 혈청 osteocalcin의 정상 최저치와 요 deoxypyridinoline의 정상 최고치를 기준으로 골절 위험인을 설정하였을때 가장 높은 수치를 나타내었다.

고 찰

1885년 Pommer에 의해서 처음 기술된 골다공증은 골량의 저하와 미세구조적인 골 조직의 약화로 골절 위험이 증가되는 질병이다[15,17]. 여성에서 폐경기 이후에는 물론 남성에서도 60대 후반 이후에는 골량의 감소 및 골취약성의 증가로 인한 골다공성 골절이 흔하나 골절에 대한 위험요소는 골다공증외에도 시각 및 청력의 감소, 근육량의 감소, 균형 감각의 상실, 각종 질환 등의 노화 과정에서 생기는 요소와 식후 및 기립성 저혈압(postprandial and postrecumbency orthostatic hypotension), 약물, 영양 불균형, 치매, 인지기능의 상실, 신경 근육계이상등의 여러 요소들이 있다[14,16]. 골다공증은 일단 발생하면 개선이 어렵고 골절이 발생시 그 개인의 사회적 활동이 크게 제약을 받

게 되어 이에 따른 의료비등 경제적 손실이 매우 크므로 의학적 측면은 물론 사회 경제적 측면에서도 예방적인 치료가 매우 중요한 문제로 대두되고 있다.

일차성 즉 퇴행성 골다공증(involutional osteoporosis)의 위험인자로는 고연령, 여성, 마른 체형, 아시안과 Caucasian 종족, 폐경, 흡연, 음주, 운동량 부족, 식이습관등의 생활습관과 가족력등이 있으며 Riggs과 Melton[18]에 의해 크게 폐경후 골다공(postmenopausal or type I osteoporosis)과 노인성 골다공증(senile or type II osteoporosis)으로 구분되었다. 폐경후 골다공증은 여성에서 폐경기 이후 혈중 에스트로젠 농도의 감소로 인하여 유발되며 51-64세 폐경기 여성에서 골흡수의 증가에 기인하는 것으로 되어있다[15,17]. 폐경이후 난소의 기능감소와 함께 골소실은 가속화되며, 폐경이후 5년 이내에 특히 심하게 나타난다.

노인성 골다공증은 남녀에서 약 1 : 2의 비율로 발생하며 상대적으로 남자에서도 호발하며 골생성의 감소에 기인한다고 알려져 있다[15,17]. 65세 이후 특히 75세 이후의 고령에서 발생하며 골소실이 서서히 진행된다.

골다공증을 진단하고 치료하기 위해서는 정확한 골량 측정뿐 아니라 골대사 상태에 대한 정보가 필요하다. 골대사 상태에 관한 정보를 얻기 위한 전통적인 방법에는 bone histomorphometry와 calcium kinetics등이 있다. Bone histomorphometry는 관혈적이며 정보가 생검부위에 국한되어 다른 부위의 골격 상태를 반영하지 못한다는 제한점이 있으며 calcium kinetics는 방사성 동위원소를 이용하기 때문에 조작법이 까다로워 임상에 적용하기 어렵다는 문제점이 있다[12,14].

골다공증은 골밀도검사와 함께 골대사의 생화학적 표지자 검사를 병행함으로써 조기진단이 가능하다. 골밀도 검사는 정적인 골대사상태를 반영하는 지표로서 현재의 골절 가능성을 가장 잘 예측할 수 있는 표지자로 이용되고 있으나 골대사는 실제로는 동적인 과정으로 X- ray상에서 골량의 변화를 보이려면 6내지 12개월의 기간이 경과되어야 한다. 혈액이나 소변을 이용한 골대사 표지자는 골밀도의 변화를 예측할 수 있게 하고 골 교체율을 측정할 수 있는데 골 교체율은 골량과는 무관하게 골절의 독립적인 위험인자로서 골량이 같아도 골교체율이 빠른 사람은 골절의 위험이 증가한다. 골흡수와 골형성의 생화학적 표지자를 폐경기 이후 초기에 적절히 조합하여 검사함으로써 골소실의 속도가 정상 폐경기 이후 여성에 비해 빠른 골소실을 보이는 사람(fast-loser)을 확인할 수 있는데 빠른 골소실을 보이는 사람은 골소실을 억제하는 치료(antiresorptive therapy)에 보다 더 잘 반응하므로 이러한 구분은 치료지침을 마련하는데 도움을 준다[3,11,23].

좋은 골 대사 지표의 기준은 뼈에 특이한 물질이어야 하며, 특히 조골세포에 의한 골형성이나 파골세포에 의한 골 흡수과정을 정확히 반영하여야 한다. 이상적인 골형성 표지자는 골 조직 이행정도에 비례하며 혈중으로 유출되는 구조적 단백질이어야 하며 유출분획은 질병의 상태에 따라 변화되지 않아야 한다[3,10].

골형성의 표지자로 사용되는 것으로는 혈청 alkaline phosphatase, 특히 bone specific alkaline phosphatase, 혈청 osteocalcin, PICP(procollagen I extension peptide)등이 있다. Osteocalcin은 골의 Gla 단백으로 골기질의 주된 비콜라겐성 단백질이며 49개의 아미노산으로 구성되어 있다. 주로 조골세포와 치골모세포에 의해 생성되며 조골활성도에 매우 특이한 표지자로 알려져 있다[3,19]. 혈중치는 신기능에 영향을 받으며 폐경후 여성에서 osteocalcin의 증가는 골절 위험과 관련있다고 한다[21]. 이상적인 골흡수 표지자는 다른 조직에서는 발견되지 않는 기질성분으로 골조직의 파괴산물이어야 한다. 또한 호르몬의 조절을 받지 않아야 하며 신생골 형성에 관여하지 않아야 한다[3,19]. 골흡수 표지자로 사용되는 것으로 요 hydroxyproline, pylidinoline이나 deoxypylidinoline등의 pyridium crosslinks와 혈장 TRAP(tartrate resistant acid phosphatase)등이 있다. Deoxypyridinoline은 콜라겐의 성숙과정에서 콜라겐과 비환원성 교차결합을 형성하여 콜라겐 사슬을 안정시키고 폐경후 여성에서 다른 골흡수지표에 비해 현저히 증가한다. 이는 전적으로 골과 치주골에서만 발견되며 요로 배출될 때까지 대사되지 않으며 장에서 흡수되지 않고 음식의 영향을 거의 받지 않아 골흡수에 특이한 표지자로 알려져 있다[10,19].

고관절부 골절에서 일반적으로 혈청 osteocalcin이 감소하거나[7,11,12,16] 차이가 없거나[14] 증가한다는 보고도[21] 있는데 이러한 차이는 골절된 시간과 검체 수

집간의 시간 차이에 기인하는 것으로 생각되며[5,6] 본 연구에서도 골절과 검체 수집간의 정확한 시간을 아는것은 힘들었다. 고관절부 골절후 18시간 까지는 혈청 osteocalcin의 변화는 없으나[8] 수술 및 수액공급의 영향으로 술후 3일까지는 점차 감소하는 것으로 되어있으며[9] 골절후 1주후에는 혈청 osteocalcin이 증가하는 것으로 되어 있는데[23] 이는 골절후 치유과정의 일환으로 골형성의 증가가 원인인 것으로 생각된다.

폐경후 여성에서 골흡수가 골형성보다 더 많은 것으로 나타나는데[2,4,17] 본 연구에서도 골절군 및 정상 대조군 전체에서 요 deoxypyridinoline의 평균이 정상 최고치보다 높음을 확인하여 폐경후 여성에서 골흡수가 증가함을 확인하였고 골절군을 이 연령층의 정상 대조군과 비교해서 골형성의 인자인 혈청 osteocalcin이 감소하고 골흡수의 인자인 요 deoxypyridinoline은 증가함을 확인하였다.

폐경기 이후 여성의 고관절부 골절에서 일반적으로 골교체율의 이상은 골형성의 인자인 혈청 osteocalcin이 감소하고 골흡수의 인자인 요deoxypyridinoline은 증가한다는 보고가[7,11,12,16,20] 많은데 본 연구에서 골절군에서 요 deoxypyridinoline이 정상 최고치보다 높은 경우는 77%로써 골절군 및 대조군 전체에서 골절 위험인을 설정하였을때 가장 높은 수치를 나타내어 폐경기 이후의 고령 여성들은 골생성의 감소보다는 골흡수의 증가라는 잠재적 골교체율의 이상이 골취약성을 증가시켜 골절의 위험요소들과 더불어 골절에 관여하는 중요한 인자로 작용한 것으로 생각되어진다.

혈청 osteocalcin의 정상 최저치와 요 deoxypyridinoline의 정상 최고치를 기준으로 골절 위험성을 설정하였을때 골절 위험성은 정상 최저치보다 낮은 수치의 혈청 osteocalcin과 정상 최고치보다 높은 수치의 요 deoxypyridinoline이 관여함을 확인하였다.

대상자들을 연령분포에 따라 3군으로 나누어서 골절군과 정상 대조군을 서로 비교 분석한 결과는 A, C군에서는 골절군과 정상 대조군 사이의 통계적 유의성은 없었으나 B군에서 혈청 osteocalcin은 골절군이 정상 대조군에 비해 유의하게 낮은 결과를 얻었고 요 deoxypyridinoline은 유의성이 없었다.

이는 B군에서는 폐경기 이후 여성에서 폐경후 골다공증의 주된 원인인 골흡수의 증가와 함께 65세 이후에 시작되는 골형성의 감소로 인한 노인성 골다공증이 함께 나타나는 시기이어서 이 시기의 골형성의 감소가 골절군의 골절에 영향을 미친것으로 생각된다.

골흡수는 폐경후 5-7년 사이가 가장 심하여 소주골의 골교체율이 5-7%까지 증가되며 이에 따른 요 deoxypyridinoline의 양도 이 시기에 가장 많이 증가해야 하지만 본 논문에서 대상자들을 연령분포에 따라 3군으로 나누어서 요 deoxypyridinoline를 분석한 결과 요 deoxypyridinoline가 가장 많이 증가해야 하는 51-64세까지의 A군에서 B,C군에 비해 거의 비슷한 양상을 보였는데 이는 실험군의 수가 적고 골절된 시간과 검체 수집간의 시간적 차이에 의한 검사수치의 변화에 의한 오차등으로 생각되며 검체수의 증가 및 시간적 차이에 의한 검사수치의 오차를 최대한으로 줄이는 등의 노력이 필요할것으로 사료된다.

그리고 골교체율에 대한 명확한 이상 규명을 위해서는 골다공증 뿐만 아니라 골절에 영향을 미치는 위험 요소들과 대조군의 발채 편견(selection bias)을 최소화하며 골대사지표에 영향을 미칠 수 있는 다른 요소들을 고려해야 할 것으로 사료된다.

결 론

1997년 9월에서 1998년 3월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 정형외과에 고관절부 골절로 입원한 폐경기 이후 여성환자 30명을 실험 대상군으로 하고 폐경기 이후의 건강한 여성 33명을 정상 대조군으로 설정하여 골대사의 생화학적 표지자인 혈청 osteocalcin과 요 deoxypyridinoline을 측정한 결과, 골절군에서 정상 대조군에 비해 골형성이 감소되고 골흡수가 증가하는 골교체율의 잠재적 이상을 발견하였다. 대상자들의 연령분포를 51세에서 64세까지를 A군, 65세에서 74세까지를 B군, 75세이후를 C군으로 나누어서 골절군과 정상 대조군의 A, B, C군과 서로 비교 분석한 결과는 A, C군에서는 골절군과 정상 대조군 사이의 통계적 유의성은 없었으나 B군에서 혈청 osteocalcin이 골절군이 정상 대조군에 비해 유의하게 낮은 결과를 얻었고 요 deoxypyridinoline은 유의성은 없었다. 골형성 인자인 혈청 osteocalcin의 정상 최저치보다 낮은 수치를 가진 사람과 골흡수 인자인 요 deoxypyridinoline의 정상 최고치보다 높은 수치를 가

진 사람을 골절 위험인으로 설정하였을때 골절군에서 정상 대조군에 비해 더 많은 골절 위험인이 존재함을 확인하였다.

골절군 및 정상 대조군 전체에서 혈청 osteocalcin의 평균치는 정상치에 포함되나 요 deoxypyridinoline의 평균치는 정상 최고치보다 높아서 폐경기 이후의 고령 여성들은 골생성의 감소보다는 골흡수의 증가라는 골교체율의 잠재적 이상이 이 연령층의 골취약성과 함께 골절에 관여하는 하나의 인자로 작용할 수 있음을 확인하였다.

REFERENCES

1) 민부기, 구병삼 : 한국여성의 폐경에 관한 연구 (II). *대한산부인과회지*, 29: 1209-18, 1986.

2) 민용기, 안규정, 정재훈, 고은미, 이명식 : 연령의 증가에 따른 남성의 골밀도와 골교체율의 생화학적 표지자의 변화. *대한골대사학회지*, 2-(2): 101-108, 1995.

3) 이정운 : New markers of bone metabolism: its clinical application to metabolic bone disease. *임상병리와 정도관리*, 18: 189-99, 1996.

4) 전사일, 기창석, 김수정, 안중모, 김대원, 김종원 : 중장년에서의 혈청 osteocalcin과 요 deoxypyridinoline의 연령 및 성별에 따른 변이. *대한임상병리학회지*, 17-(2): 245-252, 1997.

5) **Akesson K, Gafdsell P, Ljunghall S, Sernbo I, Obrant KJ** : Serum osteocalcin and fracture susceptibility in elderly women. *Calcific Tissue Int*, 53(2): 86-90, 1993.

6) **Akesson K, Ljunghall S, Jonsson B, Johnell O, Gardsell P** : Assessment of biochemical markers of bone metabolism in relation to the occurrence of fracture: A retrospective and prospective population-based study of women. *J Bone Mineral Res*, 10(11): 1823-9, 1995.

7) **Akesson K, Delmas PD, Vergnaud P** : Serum osteocalcin increases during fracture healing in elderly women with hip fracture. *Bone*, 16(4): 427-30, 1995.

8) **Akesson K, Delmas PD, Obrant KJ** : Impairment of bone turnover in elderly women with hip fracture. *Calcific Tissue Int*, 53(3): 162-9, 1993.

9) **Akesson K, Vergnaud P, Gineyts E, D** : Increased bone resorption and decreased bone formation in elderly women with hip fracture. *Bone Mineral*, 17(S1): 184, 1992.

10) **Arnaud CD** : Osteoporosis: Using 'bone markers' for diagnosis and monitoring. *Geriatrics*, 51(4): 24-30, 1995.

11) **Benhamou CL, Popelier M, Gauvain JB** : Metabolisme phosphocalcique et hormones calciotropes dans la fracture du col du femur apres 70 ans. *Revue du Rhumatisme*, 56(12): 835-841, 1989.

12) **Cooper C, Mclaren M, Wood PJ, Coulton L, Kanis JA** : Age and indices of calcium metabolism in women with hip fracture. *Bone Mineral*, 5: 193-200, 1989.

13) **Demers LM, Kleerekoper M** : Recent advances in biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem*, 40: 1994-5, 1994.

14) **Duboeuf F, Braillon P, Chapuy MC** : Bone mineral density of the hip measured with dual-energy X-ray absorptiometry in normal elderly women and in patients with hip fracture. *Osteoporosis Int*, 1: 242-249, 1991.

15) **Gambert SR, Schultz BM, Hamdy RC** : Osteoporosis: Clinical features, prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 24: 317-71, 1995.

16) **Lips P, Obrant KJ** : The pathogenesis and treatment of hip fractures. *Osteoporosis Int*, 1: 218-231, 1991.

17) **Marcus R** : The nature of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 1-5, 1996.

18) **Riggs BL, Melton LJ** : Evidence for two distint syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med*, 75: 899-901, 1983

19) **Robins SP, Woitge H, Hesley R, Ju J, Seyedin S, Seibel MJ** : Direct enzyme linked immunoassay for urinary deoxypyridinolineas a specific marker for measuring bone resorption. *J Bone Mineral Res*, 9:

1643-9, 1994.

20) **Sernbo I, Johsell O** : Health and social status in patients with hip fractures and controls. *Age Ageing*, 15 : 285-291, 1986.

21) **Slovik DM, Gundberg CM, Neer RM, Lian JB** : Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin measurements in a hospital setting. *J Clin Endocrinol Metab*, 59(2): 228-230, 1984.

22) **Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD** : Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture : A three year follow-up study. *Bone*, 18(5): 487-8, 1996.

23) **Thompson SP, White DA, Hosking DJ, Wilton TJ, Pawley E** : Changes in osteocalcin after femoral neck fracture. *Ann Clin Biochem*, 26: 487-491, 1989.