

## The Relationship between Serum Ferritin and Bone Mineral Density

Yoon-Kyung Jo<sup>1</sup>, Ju-Won Seok<sup>2,3</sup> and Jung-Ha Kim<sup>4,†</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory Science, Dongnam Health College, Suwon 440-714, Korea

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Chung-ang University Hospital, Seoul 156-755, Korea

<sup>3</sup>Department of Medicine, Kyung Hee University Graduate School, Seoul 130-701, Korea

<sup>4</sup>Department of Family Medicine, Chung-ang University Hospital, Seoul 156-755, Korea

Several risk factors for osteoporosis are known relatively well. Some nutrients are directly or indirectly needed for metabolic processes related to bone. Recently, an increased prevalence of osteoporosis has been reported in patients with hemochromatosis, an iron overload disease. Thus, the aim of this study was to find out if there was any relationship between serum ferritin and T-score of bone mineral density in healthy women. We recruited 1,101 subjects females aged between 39 and 85 years. We measured serum ferritin, glucose tolerance indices, lipid profiles, inflammatory indices, hormones, calcium, alkaline phosphatase. Also, anthropometric, blood pressure, and bone mineral density measurements were performed. T-score was negatively correlated with age ( $r=-0.425$ ;  $P<0.01$ ), systolic ( $r=-0.109$ ;  $P<0.01$ ) and diastolic ( $r=-0.093$ ;  $P<0.01$ ) pressure, follicular stimulation hormone ( $r=-0.190$ ;  $P<0.01$ ), alkaline phosphatase ( $r=-0.235$ ;  $P<0.01$ ), and serum ferritin ( $r=-0.090$ ;  $P<0.05$ ) and positively with body mass index ( $r=0.050$ ;  $P=0.01$ ), HDL-cholesterol ( $r=0.314$ ;  $P<0.01$ ), and estradiol ( $r=0.200$ ;  $P<0.01$ ). After adjustment for age, alkaline phosphatase, body mass index, HDL-cholesterol, estradiol, and follicular stimulation hormone, serum ferritin was independently inversely correlated with T-score ( $\beta=-0.001$ ;  $P<0.05$ ). It is possible that an increase of serum ferritin in females may be risk to osteoporosis.

**Key Words:** Osteoporosis, Ferritin, Female, Iron, T-score

### 서 론

골다공증은 "골질량의 감소와 미세구조의 이상을 특징으로 하는 전신적인 골격계질환으로 결과적으로 뼈가 약해져 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환"으로 정의되는데, 이는 과도한 뼈의 취약성 (fragility)과 감수성 (susceptibility)으로 낮은 강도의 외상에도 골절이 일어나게 되는 주요한 건강 문제의 하나이다 (World Health Organization, 2003). 최근 우리나라의 중년 이후 여성에서 WHO 기준에 따랐을 때 네 명 중 한 명 (24.3%)이 골다공증을 앓고 있는 것으로 보고되었는데 (Shin et al., 2010), 노인인구의 증가에 따라 골다공증과 이에 따른 골절이 앞으로 증가할 것으로 예상된다.

골다공증은 성별, 유전적 요인과 더불어 개인적으로

조절 가능한 식이, 운동 등의 생활습관이 위험인자로 알려져 있는데 (Leslie et al., 2010), 특히 비타민 D와 인 (Ryan et al., 2006), 칼슘 (Tussing and Chapman-Novakofski, 2005), 단백질 (Isaia et al., 2007) 등은 뼈의 대사에 필수적인 영양소로 작용을 한다. 이외에 다양한 비타민과 미네랄이 골다공증 및 뼈의 대사와 직, 간접적으로 영향을 미치는 것으로 보고된다. 특히 유전적으로 철분의 흡수가 증가되어 조직과 장기에 철분의 침착으로 인한 문제를 일으키는 혈색소침착증 (hemochromatosis) 환자에서 골다공증의 발생률이 유의하게 높아 (Valenti et al., 2009) 과도한 체내의 철분이 뼈에 부정적인 영향을 미칠 것으로 여겨진다. 그러나, 사람에서 철분과 골다공증의 지표로 사용되는 골밀도와와의 관련성에 대해 살펴본 연구는 거의 없다.

따라서, 본 연구에서는 건강증진센터를 내원한 20세 이상의 여성을 대상으로 체내 저장철의 지표인 페리틴 (ferritin)과 골밀도의 관련성에 대해서 알아보려고 한다.

\*접수일: 2010년 10월 29일 / 수정일: 2010년 11월 9일

채택일: 2010년 11월 9일

†교신저자: 김정하, (우) 156-755 서울시 동작구 흑석동 224-1, 중앙대학교병원 가정의학과

Tel: 010-2760-1304, e-mail: girlpower219@yahoo.co.kr

## 재료 및 방법

### 연구대상

2008년 1월부터 2008년 12월까지 서울소재 1개의 종합 병원 건강증진센터를 방문한 39~85세의 여성 중 문진과 검사를 통하여 악성종양, 심장질환, 혈액질환, 간질환, 신장질환, 내분비질환, 철분결핍성 빈혈, 혈액소침착증 등의 병력이 있는 경우와 흡-요추 측면 엑스선 촬영시 척추골절의 있는 경우, 혈청 페리틴 15 ng/mL 이하, 급성 감염의 가능성이 있는 경우는 제외하였다. 고혈압과 당뇨병이 있지만 잘 조절되는 경우는 포함하여 총 1,101명을 연구대상으로 하였다.

### 연구방법

신체 계측을 위해 체중, 신장, 혈압을 측정하였다. 체질량지수는 체중과 신장을 이용하여 계산하였고 ( $\text{kg/m}^2$ ), 혈압은 10분간 안정을 취한 후 2회 측정하여 평균을 구하였다. 척추골밀도는 이중에너지방사선 흡수계측법을 이용한 QDR-1000 (Hologic Inc, Bedford, MA, USA)으로 측정하였고, 요추 1~4의 평균골밀도 값을 이용하였다.

골밀도 값은 측정된 골밀도와 젊은 성인의 평균 골밀도와의 차이를 젊은 성인골밀도의 표준편차로 나누는 T-score를 이용하여 나타내었다. T-score는 골절 예측, 골다공증 치료에 대한 지표 (Cheng et al., 1997; Cummings SR et al., 1993; Gardsell et al., 1993; Siris et al., 2004; Wasnich et al., 1987)로 임상에서 유용하게 이용되고 있다.

모든 혈액 검사는 최소 8시간 금식 후 시행하였다. 혈청 페리틴은 자동면역분석기 Immulite 2000 (Siemens, Terrytown, NY, USA)으로 분석하였다. 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지질단백, 칼슘, 알칼리성 인산 분해효소 (alkaline phosphatase), 그리고 고감도 C-반응성 단백질 (high sensitive- C-reactive protein; hs-CRP) 등의 생화학 지표는 ADVIA 1650 (Siemens, Terrytown, NY, USA)을 이용하여 측정하였다. 저밀도지질단백은 Friedewald 방정식으로 계산하였다. 에스트로겐 (estradiol;  $E_2$ )과 난포자극호르몬 (follicular stimulation hormone; FSH)은 자동면역분석기 (Roche, Indianapolis, IN)를 이용하였다. 백혈구는 자동혈구계산기 ADVIA 2120 Hematology system (Siemens, Terrytown, NY, USA)으로 분석하였다. 공복 인슐린은 자동면역분석기 (Roche, Indianapolis, IN)로 분석하고, 인슐린저항 (Homeostatic model assessment of insulin resistance;

Table 1. Clinical characteristics of the study population

Characteristics	Mean $\pm$ SD
Age (year)	57.9 $\pm$ 6.8
Weight (Kg)	58.0 $\pm$ 7.6
Height (cm)	155.7 $\pm$ 5.2
Body mass index ( $\text{kg/m}^2$ )	23.9 $\pm$ 2.8
Blood pressure (mmHg)	
Systolic	121.7 $\pm$ 15.8
Diastolic	73.2 $\pm$ 10.8
Glucose tolerance index	
Fasting glucose (mg/dl)	93.5 $\pm$ 18.2
Fasting insulin (uIU/ml)	4.3 $\pm$ 3.5
HOMA-IR <sup>a</sup>	1.0 $\pm$ 0.9
Lipid profile	
Total cholesterol (mg/dl)	204.9 $\pm$ 36.3
Triglyceride (mg/dl)	109.0 $\pm$ 87.3
HDL-cholesterol (mg/dl)	52.8 $\pm$ 11.9
LDL-cholesterol (mg/dl)	130.5 $\pm$ 32.6
Inflammatory index	
White blood cell ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	5.8 $\pm$ 1.6
High sensitive C-reactive protein (mg/ml)	0.4 $\pm$ 2.8
Hormone	
Estradiol (pg/ml)	43.8 $\pm$ 96.5
Follicular stimulation hormone (mIU/ml)	59.8 $\pm$ 32.6
Calcium metabolism	
Calcium (mg/dl)	9.1 $\pm$ 0.4
Alkaline phosphatase (mg/dl)	64.5 $\pm$ 21.2
Serum ferritin (ng/mL)	80.1 $\pm$ 52.8
T-score	-1.6 $\pm$ 1.6

<sup>a</sup>Homeostasis model assessment insulin resistance.

HOMA-IR)은 공복혈당과 인슐린을 이용하여 계산하였다 [(insulin ( $\mu\text{U/ml}$ )  $\times$  fasting blood glucose (mg/dl)/18) / 22.5].

### 통계분석

모든 자료는 평균  $\pm$  표준편차로 표시하였다. 대상자를 T-score에 따라 정상, 골감소증 (Osteopenia), 골다공증 (Osteoporosis) 세 그룹으로 나누어 임상적인 특성을 ANOVA 검정을 통하여 알아보고, T-score와 여러 변수들 간의 상관관계를 알아보기 위해 피어슨 상관분석을 시행하였다. 또한, 혈청 페리틴과 골밀도와의 관련성을 파악하기 위해 다중 회귀 분석을 이용하였다. 모든 통계처리 는 SPSS version 11.0 for windows를 사용하였으며, 통계학적 유의수준은 P값 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

연구 대상자의 임상적 특성은 Table 1에 나타내었다. T-score에 따라 정상, 골감소증, 골다공증의 세 그룹으로 분류했을 때 골다공증 군에서 연령 ( $P<0.01$ ), 수축기 ( $P<0.01$ ) 및 이완기 ( $P<0.01$ ) 혈압, 백혈구 수 ( $P<0.01$ ), 난포 자극호르몬 ( $P<0.01$ ), 알칼리성 인산분해효소 ( $P<0.01$ ), 혈청 페리틴 ( $P<0.05$ )은 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 체질량지수 ( $P=0.01$ ), 고밀도지단백 콜레스테롤 ( $P<0.01$ ), 에스트로겐 ( $P<0.01$ )은 감소하였다 (Table 2). T-score와 여러 변수들 간의 상관분석 시 T-score는 연령 ( $r=-0.425$ ;  $P<0.01$ ), 수축기 ( $r=-0.109$ ;  $P<0.01$ ) 및 이완기 ( $r=-$

$-0.093$ ;  $P<0.01$ ) 혈압, 난포자극호르몬 ( $r=-0.190$ ;  $P<0.01$ ), 알칼리성 인산분해효소 ( $r=-0.235$ ;  $P<0.01$ ), 혈청 페리틴 ( $r=-0.090$ ;  $P<0.05$ )과 음의 상관관계를 보였으며, 체질량지수 ( $r=0.050$ ;  $P=0.01$ ), 고밀도지단백 콜레스테롤 ( $r=0.314$ ;  $P<0.01$ ), 에스트로겐 ( $r=0.200$ ;  $P<0.01$ )과는 양의 상관관계를 나타내었다 (Table 3).

혈청 페리틴과 T-score와의 고유한 관계를 알아보기 위하여 유의한 상관관계가 있었던 연령, 혈청 페리틴, 알칼리성 인산분해효소, 체질량지수, 고밀도지단백 콜레스테롤, 에스트로겐, 난포자극호르몬을 보정하여 다중 회귀 분석을 시행하였다. 혈청 페리틴이 증가함에 따라 T-score가 감소하는 것으로 나타났다 ( $\beta=-0.001$ ;  $P<0.05$ ) (Table 4).

**Table 2.** Clinical variables according to T-score

	Normal T>-1.0 (N=369)	Osteopenia -2.5<T≤-1.0 (N=657)	Osteoporosis T≤-2.5 (N=73)	P for Trend
Age (Year)	54.5±5.0	59.1±6.6	64.4±8.5	<0.01
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.2±3.0	23.8±2.7	23.2±2.6	0.01
Blood pressure (mmHg)				
Systolic	119.9±13.3	121.8±15.8	132.2±24.1	<0.01
Diastolic	72.0±9.5	73.5±11.3	78.2±13.2	<0.01
Glucose tolerance index				
Fasting glucose (mg/dl)	94.0±24.3	92.8±12.8	95.7±20.1	0.39
Fasting insulin (uIU/ml)	4.2±3.3	4.4±3.7	4.1±2.9	0.43
HOMA-IR <sup>a</sup>	1.0±1.1	1.0±0.8	1.0±0.9	0.99
Lipid profile				
Total cholesterol (mg/dl)	203.8±37.4	205.1±35.3	207.3±39.9	0.76
Triglyceride (mg/dl)	108.4±120.9	107.5±64.2	125.5±62.9	0.24
HDL-cholesterol (mg/dl)	54.5±13.5	52.1±11.0	50.5±10.2	<0.01
LDL-cholesterol (mg/dl)	128.3±32.6	131.6±32.4	131.3±34.6	0.40
Inflammatory index				
White blood cell (× 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5.7±1.4	5.8±1.6	6.5±1.9	<0.01
hs-CRP <sup>b</sup> (mg/ml)	0.2±0.4	0.5±3.5	0.2±0.4	0.21
Hormone				
Estradiol (pg/ml)	62.1±113.9	36.2±88.8	19.5±33.1	<0.01
FSH <sup>c</sup> (mIU/ml)	53.4±34.8	63.0±31.6	63.6±25.8	<0.01
Calcium metabolism				
Calcium (mg/dl)	9.1±0.3	9.1±0.3	9.1±0.3	0.78
Alkaline phosphatase(mg/dl)	60.0±18.8	65.7±21.0	75.0±27.6	<0.01
Serum ferritin (ng/mL)	74.7±46.6	81.8±51.2	92.1±85.1	<0.05
T-score	-0.5±1.5	-2.0±1.2	-3.3±1.0	<0.01

Data are shown as means ± the standard deviation.

P-values are calculated by ANOVA.

<sup>a</sup> Homeostasis model assessment insulin resistance.

<sup>b</sup> High sensitive C-reactive protein.

<sup>c</sup> Follicular stimulation hormone.

**Table 3.** Correlation between T-score and variables

Variables	r	P-value
Age	-0.425	<0.01
Body mass index	0.050	0.10
Systolic blood pressure	-0.109	<0.01
Diastolic blood pressure	-0.093	<0.01
Fasting glucose	-0.054	0.12
Fasting insulin	-0.028	0.35
Homeostasis model assessment insulin resistance	-0.036	0.29
Total cholesterol	-0.031	0.38
Triglyceride	-0.033	0.27
HDL-Cholesterol	0.134	<0.01
LDL-Cholesterol	-0.050	0.15
White blood cell	-0.047	0.12
High sensitive C-reactive protein	-0.030	0.32
Estradiol	0.200	<0.01
Follicular stimulation hormone	-0.190	<0.01
Calcium	-0.035	0.25
Alkaline Phosphatase	-0.235	<0.01
Serum ferritin	-0.090	<0.01

P-values are calculated by Pearson's correlation analysis.

## 고찰

본 연구에서는 여성에서 혈청 페리틴이 골밀도 지표인 T-score와 독립적으로 음의 상관관계를 보이는 것을 확인할 수 있었다.

체내에서 철분은 모든 세포에 존재하며, 헤모글로빈을 형성하여 조직 내로 산소의 운반에, 싸이토크롬의 형태로 세포 내에서 전자전달에, 그리고, 다양한 조직에서 효소 반응에 이용된다고 알려져 있다. 따라서, 철분의 부족은 철결핍성 빈혈을 일으키는 것뿐만 아니라 이런 중요한 생체 기능에 부정적인 영향을 미치게 되어 전통적으로 영양학적인 관점에서는 철분의 부족에 관심을 가져왔다.

그러나, 체내 저장 철분의 지표인 페리틴이 많은 사람에서 심근경색증의 발생이 유의하게 높으며 (Salonen et al., 1992), 높은 페리틴 수준은 관상동맥질환 사망률과 관련되는 것으로 보고되면서 (Lauffer, 1991) 체내 철분의 과도한 축적은 건강에 나쁜 영향을 미칠 수 있는 것으로 밝혀졌다. 또한, 다수의 연구에서 혈청 페리틴은 고전적인 다른 심혈관계질환의 위험인자와 유의한 상관관계를 나타내었으며 (Salonen et al., 1992; Ramakrishnan et al., 2002; Williams et al., 2002), 제2형 당뇨병 발생의 위험을 증가시키는 것으로도 보고되었다 (Forouhi et al., 2007). 그

**Table 4.** Factors affecting T-score

Variables	β	Standard error	P-value
Age	0.046	0.003	<0.01
Serum ferritin	-0.001	0.000	<0.05
Alkaline Phosphatase	0.004	0.001	<0.01
Body mass index	-0.037	0.008	<0.01
HDL-Cholesterol	-0.005	0.002	<0.01
Estradiol	-0.001	0.000	<0.05
Follicular stimulation hormone	0.001	0.001	0.36

P-values are calculated by multiple regression analysis.

리고, 유전성 혈색소침착증 환자에서 흔히 발생하는 골감소증 및 골다공증은 체내 저장철과 관련되는 것으로 제시되고 있다 (Sinigaglia et al., 1997; Valenti et al., 2009)

본 연구에서 연령, 수축기 및 이완기 혈압, 난포자극호르몬, 알칼리성 인산분해효소가 높을수록 골밀도 지표인 T-score가 낮았으며, 체질량지수, 고밀도지단백 콜레스테롤, 에스트로겐이 높을수록 T-score가 높은 결과를 보였는데 이는 기존의 연구 결과들과 일치한다 (Valenti et al., 2009; Shin et al., 2010). 그리고, 혈청 페리틴 수준이 체질량지수, 연령, 에스트로겐 등 골다공증의 강력한 위험인자들과 독립적으로 골밀도 지표인 T-score와 관련되는 것을 보여주었다. 이에 대한 기전으로 첫째, 과도한 철분으로 인해 발생한 활성산소 (Yousefzadeh et al., 2006; Altindag et al., 2008), 둘째, 과도한 철분에 의한 골형성세포 (osteoblast) 대사 방해에 의한 것 (Yamasaki and Hagiwara, 2009)으로 제시되고 있다. 철분은 전자전달과 산화-환원 반응에 중요한 조효소로 사용되며 산소, 황, 질소 등의 다른 원소와 가역적으로 상호작용할 수 있는 능력이 있지만, 자유기를 생성하고 반응성 산화물을 형성할 수 있기 때문에 고농도로 존재 시 세포독작용을 야기할 수 있다. 그리고, 최근 과도한 철분에의 노출은 골형성세포의 증식뿐 아니라 분화와 무기질화를 억제하여 뼈 형성을 억제하여 골다공증을 유발할 수 있는 것으로 제시되고 있다.

만성간질환 환자에서 골다공증은 20~100%로 보고되어 상당히 높은 유병률을 나타낸다 (Lalor et al., 1986; Stellon et al., 1988). 기전은 명백히 밝혀져 있지는 않지만, 담즙울체성 간질환 (Cholestatic liver disease) (Stellon et al., 1987), 스테로이드 치료 만성 간염 (Corticosteroid-treated chronic hepatitis) (Olsson et al., 1994), 혈색소침착증 (Diamond et al., 1991), 알코올성 간질환 (Diamond et al.,

1999)에서 뼈 형성의 감소에 의한 골다공증을 보고하였다. 이는 만성간질환 환자에서 체내에 축적된 철분에 의해 골다공증이 유발되었을 가능성을 보여주는 것이며, 폐경 후 여성의 골다공증에 있어서도 에스트로겐의 영향뿐 아니라 일정한 혈액의 배출이 중단에 따른 체내 철분 증가에 의한 원인을 고려해 볼 필요가 있을 것으로 여겨진다.

본 연구의 제한점으로 첫째, 연구대상자의 흡연, 음주, 식이, 운동 등 생활습관에 대한 자료가 부족했으며, 둘째, 건강증진센터 방문자를 대상으로 하여 선택편견이 개입할 수 있다는 것을 들 수 있지만, 유전적으로 철분 대사에 이상이 없는 비교적 다수의 여성을 대상으로 혈청 페리틴과 골밀도의 관련성을 살펴본 최초의 논문으로 의의가 있다.

결론적으로, 본 연구에서 여성에서 혈청 페리틴은 연령, 체질량지수, 에스트로겐과 독립적으로 골밀도 지표인 T-score와 음의 상관관계를 나타내었으며, 이는 높은 혈청 페리틴 수준이 골다공증의 위험인자가 될 수 있음을 제시한다. 향후 체내 철분을 낮추는 것이 골다공증의 위험을 낮추는 지에 대한 전향적인 개입연구가 필요할 것이다.

#### Acknowledgements

본 연구는 2010년도 동남보건대학 연구비 지원에 의하여 수행된 것임.

#### REFERENCES

- Altindag O, Erel O, Soran N, Celik H, Selek S. Total oxidative/anti-oxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2008. 28: 317-321.
- Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, Laukkanen P, Avikainen V, Heikkinen E. Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five-year follow-up study in elderly people. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1997. 12: 1075-1082.
- Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *The Lancet* 1993. 341: 72-75.
- Diamond T, Stiel D, Posen S. Effects of testosterone and venesection on spinal and peripheral bone mineral in six hypogonadal men with hemochromatosis. *J Bone Miner Res*. 1991. 6: 39-43.
- Diamond T, Stiel D, Lunzre M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1999. 31: 82-87.
- Forouhi NG, Harding AH, Allison M, Sandhu MS, Welch A, Luben R, Bingham S, Khaw KT, Wareham NJ. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia* 2007. 50: 949-956.
- Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE, Gullberg B. Predicting various fragility fractures in women by forearm bone densitometry: a follow-up study. *Calcified Tissue International* 1993. 52: 348-353.
- Isaia G, D'Amelio P, Di Bella S, Tamone C. Protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis. *J Endocrinol Invest*. 2007. 30: 48-53.
- Lalor BC, France MW, Powel D, Adams PH, Counihan TB. Bone and mineral metabolism and chronic alcohol abuse. *QJ Med*. 1986. 59: 497-511.
- Lauffer RB. Iron stores and the international variation in mortality from coronary artery disease. *Med Hypotheses*. 1991. 35: 96-102.
- Leslie WD, Berger C, Langsetmo L, Lix LM, Adachi JD, Hanley DA, Ioannidis G, Josse RG, Kovacs CS, Towheed T, Kaiser S, Olszynski WP, Prior JC, Jamal S, Kreiger N, Goltzman D. Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) Research Group. Construction and validation of a simplified fracture risk assessment tool for Canadian women and men: results from the CaMos and Manitoba cohorts. *Osteoporos Int*. 2010. Oct 22.
- Olsson R, Johansson C, Lindstedt G, Mellström D. Risk factor for bone loss in chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1994. 29: 743-756.
- Ramakrishnan U, Kuklina E, Stein AD. Iron stores and cardiovascular disease risk factors in women of reproductive age in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2002. 76: 256-260.
- Ryan P, Dixon T. Prevalence of vitamin D inadequacy in patients attending a metabolic bone clinic in Medway. *Curr Med Res Opin*. 2006. 22: 211-216.
- Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992. 86: 803-811.
- Shin CS, Choi HJ, Kim MJ, Kim JT, Yu SH, Koo BK, Cho HY, Cho SW, Kim SW, Park YJ, Jang HC, Kim SY, Cho NH.

- Prevalence and risk factors of osteoporosis in Korea: a community-based cohort study with lumbar spine and hip bone mineral density. *Bone* 2010. 47: 378-387.
- Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, Binelli L, Battafarano N, Varenna M, Piperno A, Fiorelli G. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol.* 1997. 24: 1809-1813.
- Siris ES, Brennan SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen YT, Sherwood LM, Abbott TA. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50~64 and 65 and older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Journal of Bone and Mineral Research* 2004. 19: 1215-1220.
- Stellon AJ, Webb A, Compston J, Williams R. Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1987. 7: 137-142.
- Stellon AJ, Webb A, Compston JE. Bone histomorphometry and structure in corticosteroid treated chronic active hepatitis. *Gut* 1988. 29: 378-384.
- Tussing L, Chapman-Novakofski K. Osteoporosis prevention education: behavior theories and calcium intake. *J Am Diet Assoc.* 2005. 105: 92-97.
- Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int.* 2009. 20: 549-555.
- Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun LL, Vogel JM. Selection of the optimal skeletal site for fracture risk prediction. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1987. 216: 262-269.
- Williams MJ, Poulton R, Williams S. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women. *Atherosclerosis* 2002. 165: 179-184.
- World Health Organization. Prevention and Management of Osteoporosis. Report of a WHO Scientific Group WHO Technical Report Series, No 921. 2003.
- Yamasaki K, Hagiwara H. Excess iron inhibits osteoblast metabolism. *Toxicology Letters* 2009. 191: 211-215.
- Yousefzadeh G, Larijani B, Mohammadirad A, Heshmat R, Dehghan G, Rahimi R, Abdollahi M. Determination of oxidative stress status and concentration of TGF-beta 1 in the blood and saliva of osteoporotic subjects. *Ann N Y Acad Sci.* 2006. 1091: 142-150.