

경남 일부지역 폐경 전·후 여성들의 골밀도와 생화학지수들과의 관련성에 관한 비교연구

박 미 영¹ · 김 성 희^{2*}

¹한국음식문화재단, ²경상대학교 식품영양학과/농업생명과학연구원

Comparison of Relationship between Biochemical Indices and Bone Mineral Density of Pre- and Post- Menopausal Women in Gyeongnam Area

Mi-Young Park¹ and Sung-Hee Kim^{2*}

¹Korean Food Cultural Foundation, Seoul 07237, Korea

²Dept. of Food and Nutrition/Institute of Agriculture and Life Science, Gyeongsang National University, Jinju 52828, Korea

ABSTRACT

This study was carried out to compare the relationship between biochemical indices and bone mineral density (BMD) in 50 pre-menopausal and 50 post-menopausal women. The subjects were divided into normal and risk groups according to their bone status, as determined by T-scores of the lumbar spine and femur. The average T-score of the lumbar spine was higher ($p<0.05$) in pre-menopausal women (0.42 ± 0.18) than post-menopausal women (-0.08 ± 0.21). Serum levels of HDL-cholesterol, P, and Fe were significantly higher in the risk group than the normal group in pre-menopausal women ($p<0.05$). Serum levels of total protein, globulin, alkaline phosphatase (ALP), and osteocalcin were lower in the risk group than the normal group, whereas the level of estrogen was higher in the normal group than the risk group in post-menopausal women ($p<0.05$). In pre-menopausal women, P was positively correlated with Ca ($p<0.01$), and ALP was positively correlated with osteocalcin ($p<0.01$) and parathyroid hormone (PTH) ($p<0.05$). Further, insulin-like growth factor-I (IGF-I) was negatively correlated with the vitamin 25(OH)D₃ and vitamin K ($p<0.05$). In post-menopausal women, the Ca was positively correlated with vitamin 25(OH)D₃ ($p<0.05$) and vitamin K ($p<0.01$), and P was positively correlated with vitamin K ($p<0.01$), Ca ($p<0.01$), and IGF-I ($p<0.05$) and negatively correlated with PTH ($p<0.05$). IGF-I was negatively correlated with PTH ($p<0.01$) and estrogen ($p<0.05$), and ALP was positively correlated with osteocalcin ($p<0.01$) and negatively correlated with vitamin K and estrogen ($p<0.05$). In pre-menopausal women, the lumbar spine BMD was positively correlated with vitamin K level ($p<0.01$) and negatively correlated with P level ($p<0.05$). In post-menopausal women, the femur BMD was positively correlated with estrogen level and negatively correlated with PTH levels ($p<0.05$). These results suggest that vitamin K and P levels are associated with bone health in pre-menopausal women, and estrogen and PTH levels are associated with bone health in post-menopausal women.

Key words: Bone mineral density, pre-menopausal women, post-menopausal women, biochemical indices, estrogen

서 론

골밀도(Bone Mineral Density; BMD)는 골질량을 나타내는 대표적인 지수로 골밀도 측정은 골질량 감소의 정도, 치료의 필요 여부 및 향후 골절 가능성에 대한 정보를 제공하는 것이다(Kanis JA 등 2008). 노화에 따른 체내 호르몬의 변화는 남녀 모두에게 있어 골 건강에 직접적인 영향을 미친다고 알려져 있다(Khosla S 2013). 특히 여성들인 경우, 골밀도는 폐경 후 10년간 매년 3~10%씩 감소하며, 그 이후에는 매년 1% 정도씩 감소하는데, 이는 주로 에스트로겐(estrogen)의

부족으로 인하여 골 손실이 증가되기 때문이다(Ilich JZ & Kerstetter JE 2000).

2012년 국민건강영양조사에 의하면 우리나라 50세 이상 성인의 골다공증 유병률은 평균 21.4%이고, 남자가 7.8%인데 비해 여자는 34.9%(Korea Centers for Disease Control and Prevention 2013)로 여자가 남자에 비해 약 4.5배 정도 높다. 골다공증(osteoporosis)이란 골 형성과 골 흡수 사이에 불균형이 초래되어 골 형성보다 골 흡수가 증가되거나, 골 형성이 제대로 되지 않아 나타나게 되는 대표적인 대사성 골 질환으로 골을 유약하게 하여 골절의 위험률을 높여 기능적 의존성을 증가시키며(Shen CL 등 2013), 노인의 질병 발생에 중요한 역할을 한다(The Korean Society of Bone Metabolism 2006). 따라서 골다공증은 많은 국가에서 심각한 건강문제로 인식

* Corresponding author : Sung-Hee Kim, Tel: +82-55-772-1434, Fax: +82-55-772-1439, E-mail: kimsh@gnu.ac.kr

되고 있다(Holroyd C 등 2008). 골감소증(osteopenia)이란 골밀도가 정상보다 줄어든 상태를 말하며, 골다공증의 전단계로 간주되나, 골감소증을 갖고 있더라도 모두가 골다공증으로 발전되는 건 아니다(WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis 2003). 우리나라 여성들의 골감소증 유병률은 지역이나 연령에 따라 차이를 나타내어 16(Lee JS 등 2006)~43.5%(Koo JO 등 2008) 정도로 보고되어 있다. 골밀도에 영향을 미치는 요인으로는 유전(Makay HA 등 2003), 연령(Son SM & Lee YN 1998), 체위지수(Pop LC 등 2015), 영양소 섭취량(Tucker KL 2014; Heaney RP & Layman DK 2008), 알코올이나 카페인 섭취(Lamichhane AP 2005), 호르몬(Zarrabietia MT 등 2007), 혈액의 pH(Timothy RA 2008), 생화학 지수(Looker AC & Mussolino ME 2008; Oh SI 등 2003) 및 스트레스(Bai XC 등 2004) 등이라고 알려져 있다. 이들 중 골밀도와 생화학지수와의 관련성에 관한 연구를 살펴보면, 혈청 지질 농도가 골밀도에 영향을 미치는 인자로 중성지질 농도는 요추 골밀도와, HDL-콜레스테롤 농도는 고관절 골밀도와 각각 음의 상관성을 나타낸다고 하였다(Lu LJW 등 2009). 혈청 비타민 D(Outila TA 등 2001)는 골밀도에 영향을 미치는 주요 인자로, 비타민 D의 부족은 칼슘 흡수를 감소시킬 뿐만 아니라, 부갑상선 기능항진을 일으켜 골 교체율을 증가시켜 골밀도 저하 및 골절 위험을 증가시킨다(Looker AC & Mussolino ME 2008)고 한 반면, 혈청 비타민 D 농도는 골밀도와 유의적인 상관성이 나타나지 않았다는 보고도 있다(Oh SI 등 2003). 비타민 K 또한 osteocalcin 중의 glutamic acid의 carboxylation에 관여하여 γ -carboxylglutamic acid(Gla) 형성에 필수적인 cofactor로서 작용함으로써 골 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며(Ferland G 1998), 혈중 비타민 K 농도가 높은 여성이 낮은 여성에 비해 골밀도가 높았다고 하였다(Hong JY 등 1999). 그리고 혈청 칼슘 농도의 감소는 부갑상선호르몬(Parathyroid Hormone; PTH)의 분비를 자극하여 골격 손실을 초래한다(Kim WY 1994)고 한 반면, Lim 등(2008)은 혈청 칼슘 농도는 여성들의 대퇴부 골밀도와 유의적인 음의 상관성을 보였다고 하였다. 철은 collagen 형성과 조골세포의 기능에 관여하며(Maurer J 등 2005), 철 결핍은 1-hydroxylation의 억제제로 비타민 D 결핍의 위험인자 중의 하나로도 알려져 있다(McGillivray G 등 2007). PTH는 연령이 높아짐에 따라 분비가 촉진되어 골 흡수가 증가되며(Epstein S 등 1986), 이에 따라 골밀도의 감소가 초래된다(Chang WC 등 2003). Alkaline phosphatase(ALP)는 조골세포에서 분비되는 당단백질로 비용적인 측면에서 임상에서 많이 이용되고, 간장 질환이나 대사성 질환이 없는 경우, 골 대사 지표로 널리 이용되고 있다(Johanson JS 등 1998). Oh 등(2003)은 폐경 전 여성들인 경우, 혈청 ALP의 농도는 정상군이 골다공증군

에 비해 유의적으로 낮았다고 하였다. Insulin-like growth factor-I(IGF-I)은 조골세포에서 분비되며, 골 형성에 중요한 역할을 하며(Bikle D 등 2001), 골밀도와 양의 상관성을 나타내었다(Yoon JW 등 2015). Osteocalcin 또한 골 형성 지표의 하나로 bone matrix의 non-collagenous protein의 약 15%를 차지하며(Civitelli R 등 2009), 청소년기 및 폐경기와 같이 골 전환이 증가된 시기에 높다고 알려져 있고(Lee KM 등 2005), 비타민 K 의존성 단백질로 비타민 K의 결핍을 평가하는 보다 예민한 지표 중의 하나로도 알려져 있는데(Knapen MHJ 등 1989), 많은 연구에 의하면 순환되는 osteocalcin의 농도는 노화가 진행됨에 따라 증가하는 것으로 알려져 있다(Orwoll ES & Deftos LJ 1990). 이와 같이 골밀도와 혈청 지질, 무기질, 비타민, 호르몬 및 골대사 표지자 등의 관련성에 대한 연구가 일부 이루어지고 있으나, 연구 내용이 상당히 제한적이며, 대부분 노인이나 폐경 후 여성을 대상으로 한 연구가 대부분이고, 폐경 전·후 여성들의 골밀도와 이들 생화학지수와의 관련성에 대한 비교 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 본 연구는 폐경 전·후 여성들을 대상으로 골밀도와 골 관련 생화학지수 및 이들 지수들의 상호관련성을 분석·비교하여 폐경 전과 후에 따른 여성들의 골 건강과 골다공증 예방을 위한 기초 자료를 제공하고자 하였다.

연구 방법

1. 연구대상자 및 기간

본 연구는 경남 일부지역에 거주하는 22~70세 여성들을 대상으로 골밀도에 영향을 미칠 것으로 예상되는 40대 이하의 조기 폐경, 여성호르몬 치료, 난소 및 자궁 적출 여성과 갑상선질환, 신장질환, 고혈압 및 당뇨병 등의 만성질환이 있는 여성을 제외한 폐경 전·후 여성 각각 50명씩 총 100명을 대상으로 2014년 8월부터 9월까지 시행하였다(IRB 승인; GIRB-A14-Y-0031).

2. 골밀도(Bone Mineral Density; BMD) 측정

조사 대상자들의 골밀도는 이중에너지 방사선 골밀도 측정기(Dual energy X-ray absorptiometry-DEXA : DPX-Bravo, GE)를 이용하여 골다공증의 주요 지표가 되는 부위인 요추와 대퇴골을 측정하였다. 요추(lumbar spine, L2-L4)는 제 2~4 요추까지의 골밀도 평균치를 사용하였고, 대퇴골(femur)은 대퇴경부(femoral neck), 와드 삼각부(Ward's triangle) 및 대퇴 전자부(femoral trochanter)의 평균 골밀도를 사용하였다.

골밀도는 WHO의 기준(World Health Organization 1994)인 {건강한 젊은 성인의 평균 골밀도와의 비교치(T-score)를 기준으로 < -2.5; 골다공증(osteoporosis), -2.5 ~ -1.0; 골감소증

(osteopenia), >-1.0 ; 정상(normal))에 따라 판단하였다.

3. 채혈 및 혈액성분 분석

혈액은 검사 전날 오후 9시부터 금식하게 한 후 오전 8~10시 경에 약 10 mL를 채혈하여 혈액 중 일부는 EDTA로 처리하여 2시간 방치한 후 2,000 rpm에서 20분간 원심 분리하였고, 나머지 혈액은 3,000 rpm에서 약 20분간 원심 분리하여 각각 혈장(plasma)과 혈청(serum)으로 분리한 후 이를 분석에 이용하였다.

혈장으로부터 Liquid chromatography-tandem mass spectrometry(LC-MS/MS, API 4000, AB SCIEX, U.S.A.)를 이용하여 비타민 K(phyloquinone)를 측정하였다. 혈청으로부터 총단백질(total protein), 알부민(albumin), 글로불린(globulin) 및 인(phosphorus, P)은 비색법을 이용하여 ADVIA 2400(Siemens, U.S.A.)으로 측정하였으며, alkaline phosphatase(ALP)는 IFCC법(PNPP)을 이용한 enzyme rate assay법으로 분석하였다. 총콜레스테롤(total cholesterol), 중성지방(triglyceride; TG), HDL-콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤은 효소법(enzymic colorimetry method)으로 분석하였으며, 나트륨(sodium, Na)과 칼륨(potassium, K)은 ISE 전극법(Ion selected electrode method), 칼슘(calcium, Ca)은 Arsenazo III 법, 철(iron, Fe)은 Bathoptanthroline 직접법을 이용하여 각각 분석하였다. 에스트로겐, 비타민 25-(OH)D₃ 및 insulin like growth factor-I(IGF-I)은 CLIA(Chemiluminescent immunoassay)법, 그리고 PTH와 osteocalcin은 ECLIA(Electrochemiluminescent immunoassay)법으로 분석하였다.

4. 통계분석

모든 자료의 통계분석은 PASW statistics 18.0을 이용하여 각 변인마다 평균과 표준편차를 구하였고, 정상군과 위험군 간의 유의성은 *T*-test로 검증하였다. 골밀도와 제반 항목 및 제반 항목간의 상관관계는 Pearson's correlation coefficient로 분석하였다. 모든 분석의 유의수준은 $p<0.05$ 이하에서 검증하였다.

결과 및 고찰

1. 골밀도

Table 1은 대상자들의 요추 및 대퇴골의 평균 골밀도 T-score를 나타낸 것이다. 요추 골밀도는 폐경 전 여성들(0.42 ± 0.18)이 폐경 후 여성들(-0.08 ± 0.21)에 비해 유의하게 높았고($p<0.05$), 대퇴 골밀도는 군 간의 유의한 차이는 없었으나, 폐경 후 여성들(0.07 ± 0.16)이 폐경 전 여성들(0.02 ± 0.16)에 비해 오히려 약간 높게 나타났다.

Table 1. Bone mineral density of the subjects (T-score)

	Pre-menopause (N=50)	Post-menopause (N=50)	Total (N=100)	<i>P</i>
Lumbar spine	$0.42\pm 0.18^{1)}$	-0.08 ± 0.21	0.17 ± 0.14	0.02^*
Femur	0.02 ± 0.16	0.07 ± 0.16	0.05 ± 0.11	-0.21

¹⁾ Mean±standard deviation.

* $p<0.05$.

폐경 전 여성들의 요추 및 대퇴 골밀도는 서울 지역 병원에서 건강검진을 받은 평균 연령 45세인 폐경 전 여성들의 요추 및 대퇴 골밀도의 T-score 각각 0.48, 0.07(Park JY 등 2011)보다 낮은 수준이었다. 반면에, 폐경 후 여성들의 요추 및 대퇴 골밀도는 서울 지역 병원에서 건강검진을 받은 평균 연령 55세인 폐경 후 여성들의 요추 및 대퇴 골밀도의 T-score는 각각 -0.91 , -0.64 (Park JY 등 2011)에 비해 높은 수준을 나타내었다. 요추와 대퇴 골밀도가 가장 낮은 사분위수에 해당하였던 여성은 가장 높은 사분위수에 해당하는 여성에 비해 골절위험이 각각 2.9배와 2.2배 높은 것으로 나타나, 골밀도가 폐경 전후 여성에서 골절위험을 예측할 수 있는 강력한 인자라고 하였다(Kroger H 등 1995).

Fig. 1은 WHO의 골 건강 평가 기준(World Health Organization 1994)에 따라 연구 대상자들을 분류한 것이다. 요추 골밀도는 폐경 전 여성들인 경우 78.0%가 정상, 22.0%가 골감소증이었고, 폐경 후 여성들인 경우에는 62.0%가 정상, 32.0%가 골감소증, 6.0%가 골다공증으로 나타났다. 대퇴 골밀도는 폐경 전 여성들인 경우 76.0%가 정상, 24.0%가 골감소증이었고, 폐경 후 여성들인 경우에는 86.0%가 정상, 12.0%가 골감소증, 2.0%가 골다공증으로 나타났다. 폐경 전 여성들인 경우에는 요추 및 대퇴골 모두 골다공증은 단 1명도 나타나지 않았다.

본 조사 대상자들의 골 건강 상태를 비슷한 연령대의 다른 지역 여성들과 비교해 보면 폐경 전 여성들은 골감소증 38.4%, 골다공증 1.1%인 서울지역 20~39세 여성들(Koo JO 등 2008), 폐경 후 여성들은 골감소증 19.4%, 골다공증 24.5%인 평균 연령이 59.1세인 부천시지역 폐경 여성들(Chung SH 2009)에 비해 각각 양호한 것으로 나타났다.

연령대가 다르고 골밀도측정 부위가 달라서 본 조사 결과와 직접 비교할 수는 없지만, 골감소증 및 골다공증의 유병률을 살펴보면, 서울지역에 거주하는 평균 연령 28.7세인 성인 여성들의 89%가 정상, 11%가 골감소증, 골다공증은 없었으며(Koo JO 등 2008), 서울과 목포지역에 거주하는 평균 연령 68.7세인 노인들인 경우 8.3%만이 정상, 44.2%가 골감소증, 47.5%가 골다공증으로 나타났다(Yu CH 등 2002). 그리

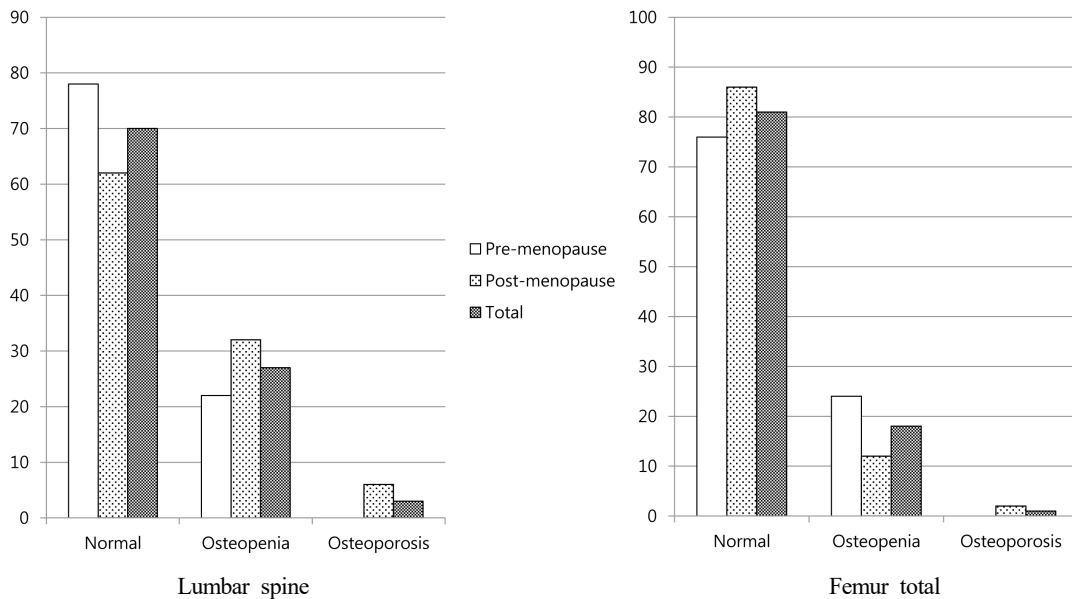


Fig. 1. Classification of the subjects according to bone health criteria¹⁾.

¹⁾ Normal: >-1.0, Osteopenia: -2.5~-1.0, Osteoporosis: <-2.5.

고 약 60세인 경남 산촌지역 폐경 여성의 14.5%가 골다공증, 55.8%가 골감소증이었으며, 평균 연령이 58.4세인 경남 어촌 지역 폐경 여성의 14.7%가 골다공증, 39.0%가 골감소증으로 나타났다(Jung TS 등 2011).

Table 2는 Fig. 1에 나타난 대상자들의 골 건강 상태에 따른 분류를 바탕으로 정상군과 위험군으로 분류하였다. 요추 및 대퇴 골밀도가 모두 정상이면 정상군, 요추와 대퇴골 중 어느 한 부위라도 골감소증 또는 골다공증이 있는 경우 위험군으로 하여 나눈 결과, 폐경 전·후 여성들 모두 58.0%가 정상군, 42.0%가 위험군에 속하였다.

2. 혈중 생화학지수

1) 단백질, 지질, 무기질 및 비타민 농도

Table 3은 대상자들의 연령과 혈청 단백질, 지질, 무기질 및 비타민 농도를 나타낸 것이다. 연령은 폐경 전 여성들인 경우, 정상군은 37.0±8.7세, 위험군은 34.1±9.9세로 정상군이 위험군에 비해 약 3세 정도 많았으나, 군 간의 유의한 차이는 없었고, 폐경 후 여성들은 정상군 55.5±5.1세, 위험군 55.7±4.1세로 거의 유사하였다. 이는 폐경 전 여성들인 경우, 연령이 많

을수록 골밀도가 높다고 한 Kim MS & Koo JO(2008)의 보고와 유사한 경향을 보였으나, 폐경 후 여성들인 경우 연령이 많을수록 골밀도가 낮다고 한 Oh 등(2002)의 보고와는 다소 상이한 결과를 보였다.

단백질 농도를 비교해 보면 폐경 전 여성들인 경우, 총단백질, 알부민, 글로불린 농도 모두 군 간의 유의한 차이가 없었고, 폐경 후 여성들인 경우에는 알부민 농도는 군 간의 유의한 차이가 없었으나, 총단백질 및 글로불린 농도는 각각 위험군(7.5±0.4 g/dL, 3.0±0.2 g/dL)이 정상군(7.3±0.2 g/dL, 2.8±0.2 g/dL)에 비해 유의하게 높게 나타났다($p < 0.05$). 평균 연령 36세 미국의 폐경 전 여성들인 경우에 골밀도는 혈청 총단백질 농도가 높을수록 낮았다고 보고된 바 있다(Lu LJW 등 2009). 지질 농도를 살펴보면 폐경 전 여성들인 경우, 총콜레스테롤, 중성지질, LDL-콜레스테롤 농도는 군 간의 유의한 차이가 없었고, HDL-콜레스테롤 농도는 위험군(64.1±16.2 mg/dL)이 정상군(56.7±8.5 mg/dL)에 비해 유의하게 높았다($p < 0.05$). 이는 골밀도는 혈청 지질농도와 유의한 관련성을 나타내지 않았던 폐경 전 여성들(Lim JH 등 2008; Oh SI 등 2003)과 골밀도는 혈청 중성지질 및 HDL-콜레스테롤 농도와 음의 상관성을 나타내었던 폐경 전 여성들(Lu LJW 등 2009)과는 다소 차이

Table 2. Distribution of bone health group in the subjects

	Pre-menopause		Post-menopause		Total
	Normal	Risk	Normal	Risk	
Number (%)	29(58.0)	21(42.0)	29(58.0)	21(42.0)	100(100.0)

Table 3. Levels of serum proteins, lipids, minerals, vitamin 25(OH)D₃ and plasma vitamin K₁ in the subjects

	Pre-menopause			Post-menopause		
	Normal	Risk	<i>p</i>	Normal	Risk	<i>p</i>
Age (yrs)	37.0± 8.7 ¹⁾	34.1± 9.9	0.193	55.5± 5.1	55.7± 4.1	-0.756
Total protein (g/dL)	7.5± 0.3	7.5± 0.2	0.798	7.3± 0.2	7.5± 0.4	-0.024*
Albumin (g/dL)	4.5± 0.2	4.6± 0.2	-0.625	4.4± 0.2	4.5± 0.2	-0.593
Globulin (g/dL)	3.0± 0.2	3.0± 0.2	0.932	2.8± 0.2	3.0± 0.2	-0.015*
Total cholesterol (mg/dL)	173.7±22.8	183.3±31.9	-0.193	206.1±33.3	193.6±32.4	0.804
Triglyceride (mg/dL)	72.0±24.0	61.9±28.1	0.382	103.7±58.0	96.9±49.1	0.546
HDL-cholesterol (mg/dL)	56.7± 8.5	64.1±16.2	-0.021*	55.5±14.0	52.0± 8.1	0.094
LDL-cholesterol (mg/dL)	98.4±21.7	101.9±21.4	-0.491	122.1±30.0	116.6±26.7	0.603
Ca (mg/dL)	9.6± 0.2	9.7± 0.3	-0.726	9.7± 0.3	9.7± 0.3	0.930
Na (mmol/dL)	140.5± 1.2	140.0± 1.2	0.306	142.7± 1.8	142.4± 1.5	0.413
K (mmol/dL)	4.5± 0.3	4.4± 0.3	0.125	4.4± 0.2	4.6± 0.3	-0.082
P (mg/dL)	3.7± 0.4	3.9± 0.4	-0.020*	3.8± 0.5	3.8± 0.5	-0.954
Fe (µg/dL)	92.3±44.0	111.8±40.0	-0.015*	97.3±46.0	106.3±34.2	-0.465
Vit. 25(OH)D ₃ (ng/mL)	16.2± 4.5	15.6± 5.6	0.356	18.1± 5.3	18.9± 6.2	-0.090
Vit. K ₁ (ng/mL)	1.1± 0.5	0.9± 0.4	0.085	1.3± 0.8	1.1± 0.7	0.092

¹⁾ Mean±standard deviation.

* *p*<0.05.

가 있었다. 폐경 후 여성들인 경우에는 총콜레스테롤, 중성지질, LDL-콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤 농도는 군 간의 유의한 차이가 없었다. 이는 폐경 후 여성들의 골밀도는 혈청 지질농도와 유의한 상관성이 없었다고 Koh YY 등(2006)의 보고와 일치하였다. 무기질 농도를 비교해 보면 폐경 전 여성들인 경우, 칼슘, 나트륨 및 칼륨 농도는 군 간의 유의한 차이가 없었고, 인 및 철 농도는 각각 위험군이 3.9±0.4 mg/dL, 111.8±40.0 µg/dL로 정상군 3.7±0.4 mg/dL, 92.3±44.0 µg/dL에 비해 유의하게 높게 나타났다(*p*<0.05). 이는 폐경 전 여성들의 혈청 인 농도는 골밀도에 부정적인 영향을 주었다는 Park 등(2011)의 보고와 유사한 경향이었으며, 폐경 전 여성들의 혈청 철 농도는 골밀도에 긍정적인 영향을 미친다고 한 Angus R 등(1988)의 보고와는 상반된 결과였다. 한편, 철은 hydroxylase의 cofactor로서 골 조직의 유기물질인 콜라겐 합성(Tuderman L 등 1977) 및 비타민 D의 활성 형태인 1,25(OH)₂D₃의 생성에 관여하여 골 형성을 돕는다고 알려져 있다(Medeiros DM 등 2002). 폐경 후 여성들인 경우에는 칼슘, 나트륨, 칼륨, 인 및 철분 농도는 군 간의 유의한 차이가 없었는데, 이는 평균 연령이 56.4세인 폐경 후 여성들의 골밀도는 혈청 무기질 농도와 유의한 관련성이 없었다고 한 Kang RN 등(2008)의 보

고와 일치하였다. 그리고 비타민 농도를 살펴보면 혈청 비타민 25(OH)D₃ 농도는 폐경 전·후 여성들 모두 군 간의 유의한 차이는 없었고, 폐경 전 여성들은 정상군(16.2±4.5 ng/mL)이 위험군(15.6±5.6 ng/mL)에 비해 높았던 반면, 폐경 후 여성들은 정상군(18.1±5.3 ng/mL)이 위험군(18.9±6.2 ng/mL)에 비해 오히려 낮게 나타났다. Dawson-Hughes B 등(2005)은 골절 위험을 낮추기 위해서는 혈청 비타민 25(OH)D₃ 농도를 30 ng/mL 이상으로 유지할 것을 권고하고 있는데, 본 조사 대상자들의 혈청 비타민 25(OH)D₃ 농도는 이보다 훨씬 낮은 수준이었다. 폐경 전 여성들은 비타민 25(OH)D₃ 농도가 골밀도와 유의한 상관성이 없었던 서울지역 여대생들(Lim JH 등 2008)과 유사한 경향이었고, 폐경 후 여성들은 비타민 25(OH)D₃ 농도는 골밀도와 유의한 양의 상관성을 나타내었던 부천지역 폐경 여성들(Chung SH 등 2009)과는 차이가 있었다. 임상적으로 혈청 비타민 25(OH)D₃ 농도는 비타민 D의 체내 영양 상태를 가장 잘 반영하는 것으로 알려져 있다(Khaw KT 등 2014). 비타민 D는 골격의 석회화와 골 형성을 도울(Bischoff-Ferrari HA 2012) 뿐만 아니라, 골격근에는 비타민 D 수용체가 있어 비타민 D의 결핍은 골밀도 감소와 골격근의 약화로 낙상(Broe KE 등 2007) 및 골절의 위험을 증가시킨다고 하였

다(Looker AC & Mussolino ME 2008). 그리고 본 대상자들의 혈장 비타민 K₁의 농도 또한 군 간의 유의한 차이는 없었으나, 폐경 전·후 여성들은 모두 정상군(1.1±0.5 ng/mL, 1.3±0.8 ng/mL)이 위험군(0.9±0.4 ng/mL, 1.1±0.7 ng/mL)에 비해 높게 나타났다. 비타민 K는 glutamic acid의 카르복실화에 관여하여 γ -carboxyglutamic acid(Gla) 형성에 필수적인 cofactor로서 작용하여(Vermeer C 1990) 골 형성을 돕고, 골 흡수를 억제한다고 보고되어 있다(Koshihara Y 등 2003). 폐경 후 여성들인 경우, 혈장 비타민 K₁ 농도는 골밀도와 양의 상관성을 나타낸다고 하였다(Booth SL 등 2004). 그리고 혈장 비타민 K₁의 농도는 평균보다 높은 군은 골밀도와 유의한 상관성을 나타내지 않았으나, 평균보다 낮은 군은 요추 및 대퇴 골밀도와 유의한 양의 상관성을 나타내었다고 보고하였다(Hong JY 등 1999).

2) 골 관련 생화학표지자(Biomarkers) 농도

Table 4는 대상자들의 ALP, osteocalcin, IGF-I, PTH 및 estrogen 등 골 관련 생화학 표지자들(biomarkers)의 농도를 나타낸 것이다. 이들 골 관련 생화학 표지자는 골 건강 치료효과를 모니터링하기 위해 임상적으로 이용되어 왔다(Cashman KD 2014). 보는 바와 같이 폐경 전 여성들인 경우, 이들 농도는 군 간의 유의한 차이는 없었으나, ALP, osteocalcin 및 PTH의 농도는 위험군이 각각 55.0±12.5 U/L, 16.3±4.9 ng/mL, 38.9±14.8 pg/mL로 정상군 49.7±11.6 U/L, 15.0±6.4 ng/mL, 33.3±13.8 pg/mL에 비해 높았다. 반면, IGF-I 및 estrogen 농도는 정상군이 각각 227.8±78.7 ng/mL, 185.5±105.0 pg/mL로 위험군 226.1±77.3 ng/mL, 170.8±119.8 pg/mL에 비해 높았다. 폐경 후 여성들인 경우에 IGF-I 및 PTH 농도는 폐경 전 여성들과 마찬가지로 군 간의 유의한 차이는 없었으나, IGF-I은 정상군(163.4±50.3 ng/mL)이 위험군(161.3±44.6 ng/mL)에 비해, PTH는 위험군(38.6±15.1 pg/mL)이 정상군(34.0±11.5 pg/mL)에 비해 높게 나타났다. 한편, ALP 및 osteocalcin의 농도는 위

험군이 각각 70.1±14.9 U/L, 24.9±8.3 ng/mL로 정상군 60.6±15.1 U/L, 19.1±6.4 ng/mL에 비해 유의하게 높은($p<0.05$) 반면, estrogen의 농도는 정상군(57.97±20.1 pg/mL)이 위험군(40.8±18.8 pg/mL)에 비해 유의하게 높게 나타났다($p<0.05$). 이상의 결과에서 보면 여성들의 골밀도는 폐경 전에 비해 폐경 후 골 관련 생화학표지자의 영향을 더 많이 받는 것으로 사료된다.

본 조사 결과에서 폐경 후 여성들은 건강검진을 위해 서울지역 병원을 방문한 평균 연령 56.1세인 폐경 여성들(Oh SI 2002)에 비해 osteocalcin 및 PTH의 농도는 높은 수준이었고, ALP는 낮은 수준이었다. 그리고 ALP는 조골세포에서 분비되는 골 형성 지표의 하나로 폐경 후 골 전환율(bone turnover rate) 증가에 따른 골 손실의 가속화로 혈중 농도가 증가된다고 한 Johanson JS 등(1998) 및 ALP는 폐경 전·후 여성들 모두 골밀도와 음의 상관성을 나타내었다고 한 Park JY 등(2011)의 보고와 같은 경향이였다. Osteocalcin은 현재 임상적으로 가장 유용하게 사용되는 골 형성 지표의 하나로(Calvo MS 등 1996) bone matrix의 non-collagenous protein의 약 15%를 차지하며(Civitelli R 등 2009), 청소년기 및 폐경기와 같이 골 전환이 증가된 시기에 높아진다고 알려져 있다(Lee KM 등 2005). 혈중 osteocalcin의 농도는 노화가 진행됨에 따라 증가하는 것으로 알려져 있으며(Orwoll ES & Deftos LJ 1990), osteocalcin 또한 폐경 전·후 여성들에게 있어 골밀도와 음의 상관성을 나타낸다고 보고되어 있다(Park JY 등 2011). IGF-I은 골격 발달과 골밀도 증가에 필수적인 인자로(Giustina AG 등 2008) 본 조사 결과에서 IGF-I은 폐경 전·후 여성들 모두 군 간의 유의한 차이가 없었는데, 이는 여성들인 경우 IGF-I은 골밀도와 양의 상관성을 나타낸다고 한 보고(Barrett-Connor E & Goodman-Gruen D 1998)와는 차이가 있었다. PTH는 체내 칼슘 항상성의 조절 인자(Hamann KL & Lane NE 2006)로서 혈중 칼슘 농도가 감소되면 분비가 촉진되어 신장에서의 재흡수 및 골 흡수를 증가시켜 혈중 칼슘 농도를 증가시킨다(Murray TM 등 2005). 폐경여성들인 경우, PTH는 골

Table 4. Biomarkers related to bone mineral density in the subjects

	Pre-menopause			Post-menopause		
	Normal	Risk	<i>p</i>	Normal	Risk	<i>p</i>
ALP ¹⁾ (U/L)	49.7± 11.6 ²⁾	55.0± 12.5	-0.087	60.6±15.1	70.1±14.9	-0.035*
Osteocalcin (ng/mL)	15.0± 6.4	16.3± 4.9	-0.226	19.1± 6.4	24.9± 8.3	-0.021*
IGF-I ¹⁾ (ng/mL)	227.8± 78.7	226.1± 77.3	0.882	163.4±50.3	161.3±44.6	0.645
PTH ¹⁾ (pg/mL)	33.3± 13.8	38.9± 14.8	-0.062	34.0±11.5	38.6±15.1	-0.206
Estrogen (pg/mL)	185.5±105.0	170.8±119.8	0.086	57.97±20.1	40.8±18.8	0.018*

¹⁾ ALP: Alkaline phosphatase, IGF-I: Insulin-like growth factor- I, PTH: Parathyroid hormone; ²⁾ Mean±standard deviation.

* $p<0.05$.

밀도와 음의 상관성을 나타내었다는 보고가 있는(Sneve MI 등 2008) 반면, 골밀도와 유의한 상관성이 없었다는 보고도 있다(Garnero P 등 2007). 본 대상자들의 estrogen 농도는 폐경 후 여성들에게만 골밀도에 따른 유의한 차이를 나타내었는데, 이는 estrogen 농도는 폐경 전 여성들인 경우에는 골밀도에 따라 유의한 차이를 나타내지 않았다고 한 Lu LJW 등(2009) 및 폐경 후 여성에게는 골밀도에 영향을 미치는 매우 중요한 인자라고 한 Zarrabeitia MT 등(2007)의 보고와 일치하였다. Rapuri PB 등(2004)도 estrogen은 골 흡수를 억제하여 골 건강에 긍정적인 영향을 준다고 보고한 바 있으며, 폐경 후 estrogen 농도가 감소하면 비타민 1.25(OH)₂D₃의 활성이 감소되어 Ca의 흡수가 감소되고, 이로 인해 혈청 칼슘 농도의 감소로 PTH의 분비가 촉진되어 골 손실이 증가된다고 보고된 바 있다(Epstein S 등 1986).

3. 골 관련 생화학지수들의 상호관련성

Table 5 및 Table 6은 폐경 전·후 여성들의 골 관련 생화학지수들의 상호 관련성을 나타낸 것이다. 폐경 전 여성들인 경우, 인은 칼슘과 유의하게 양의 상관성을 나타내었고($p<0.01$), IGF-I은 비타민 D 및 비타민 K와 유의하게 음의 상관성을 나타내었으며($p<0.05$), ALP는 osteocalcin($p<0.01$) 및 PTH($p<0.05$)와 유의하게 양의 상관성을 나타내었다.

폐경 후 여성들인 경우에는 칼슘은 비타민 D($p<0.05$) 및 비타민 K($p<0.01$)와 유의하게 양의 상관성을 나타내었고, 인은 비타민 K($p<0.01$), 칼슘($p<0.01$) 및 IGF-I($p<0.05$)과는 유의하게 양의 상관성을 나타낸 반면, PTH($p<0.05$)와는 유의하게 음의 상관성을 나타내었다. 그리고 IGF-I은 인과는 유의하게 양의 상관성을($p<0.05$), PTH($p<0.01$) 및 estrogen($p<0.05$)과는 유의하게 음의 상관성을 나타내었으며, ALP는 osteo-

calcin과는 유의하게 양의 상관성을($p<0.01$), 비타민 K 및 estrogen과는 유의하게 음의 상관성을 나타내었다($p<0.05$).

이상에서 살펴본 바와 같이 생화학지수들 간의 상호 관련성은 폐경 후 여성들이 폐경 전 여성들보다 더 큰 것으로 나타났다으며, 본 조사 결과는 비교할 만한 자료가 찾기 어려워 비교하기는 어려우나, 비타민 D 농도는 PTH 농도와 음의 상관성(Gordon CM 등 2004)을, estrogen 농도와는 양의 상관성(Oh SI 등 2002)을 나타낸다고 한 보고들, 그리고 칼슘 농도는 estrogen(Kang RN 등 2008) 및 PTH 농도(Oh SI 등 2002)와 음의 상관성을 나타내었다는 보고들과 상당한 차이가 있었다. Vermeer C 등(1996)에 의하면 폐경 후 estrogen의 농도가 감소하면 비타민 1.25(OH)₂D₃ 활성이 감소되어 칼슘의 흡수가 저하되며, 이로 인해 혈청 칼슘 농도가 감소됨에 따라 PTH의 분비가 촉진되어 골 손실이 증가된다고 하였다.

4. 골밀도와 골 관련 생화학지수들과의 상호관련성

Table 7은 골 관련 생화학지수와 요추 및 대퇴 골밀도와의 상관성을 나타낸 것이다. 폐경 전 여성들인 경우, 요추 골밀도는 비타민 K와는 유의하게 양의 상관성을 나타낸($p<0.05$) 반면, 인과는 유의하게 음의 상관성을 나타내었고($p<0.01$), 대퇴 골밀도는 어떤 지수와도 유의한 상관성을 나타내지 않았다.

폐경 후 여성들인 경우에는 폐경 전과는 달리 요추 골밀도는 어떤 지수와도 유의한 상관성을 나타내지 않았으나, 대퇴 골밀도는 PTH와는 유의하게 음의 상관성을 나타내었으나($p<0.05$), estrogen과는 유의하게 양의 상관성을 나타내었다($p<0.05$).

이상의 결과에서 보면 골 관련 생화학지수는 폐경 전 여성들인 경우에는 요추에, 폐경 후 여성들인 경우에는 대퇴골

Table 5. Correlation coefficients among the bone related biochemical indices in the pre-menopausal women

	Vit. 25(OH)D ₃	Vit. K ₁	Ca	P	Osteocalcin	IGF-I	PTH	Estrogen	ALP
Vit. 25(OH)D ₃		0.076	0.304	0.056	-0.504	-0.022*	-0.222	0.443	-0.680
Vit. K ₁			0.105	0.065	-0.312	-0.034*	-0.301	-0.278	-0.124
Ca				0.001**	0.214	-0.223	-0.127	-0.780	0.445
P					0.678	0.033	-0.057	-0.333	0.565
Osteocalcin						-0.067	0.605	-0.065	0.001**
IGF-I							-0.061	-0.080	0.442
PTH								0.552	0.028*
Estrogen									
ALP									

* $p<0.05$, ** $p<0.01$.

Table 6. Correlation coefficients among the bone related biochemical indices in the post-menopausal women

	Vit. 25(OH)D ₃	Vit. K ₁	Ca	P	Osteocalcin	IGF-I	PTH	Estrogen	ALP
Vit. 25(OH)D ₃		-0.800	0.020*	0.095	-0.497	-0.104	-0.043	0.393	-0.245
Vit. K ₁			0.001**	0.001**	-0.339	-0.054	-0.095	-0.852	-0.042*
Ca				0.001**	0.303	-0.147	-0.067	-0.051	0.596
P					0.780	0.017*	-0.046*	-0.143	0.406
Osteocalcin						-0.051	0.618	-0.053	0.001*
IGF-I							-0.001**	-0.033*	0.678
PTH								0.908	-0.822
Estrogen									-0.033*
ALP									

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.**Table 7. Correlation coefficients between bone mineral density and biochemical indices of the subjects**

	Pre-menopause		Post-menopause	
	Lumbar spine	Femur	Lumbar spine	Femur
Vit. 25(OH)D ₃	0.332	0.285	0.544	0.286
Vit. K ₁	0.028*	0.064	0.075	0.134
Ca	-0.365	-0.755	0.125	-0.454
P	-0.010**	-0.197	-0.090	-0.243
Osteocalcin	-0.059	-0.223	-0.233	-0.421
IGF-I	0.192	0.613	0.087	0.128
PTH	-0.091	-0.146	-0.108	-0.048*
Estrogen	0.436	0.789	0.061	0.015*
ALP	-0.065	-0.190	-0.088	-0.190

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

에 더 많은 영향을 미치는 것으로 보여진다. 폐경 전 여성들의 요추 골밀도는 비타민 D 농도(Lim JH 등 2008) 및 estrogen 농도(Lu LJW 등 2009)와 유의한 상관성이 없었다는 보고들과 같은 경향이었으며, Hsu YH 등(2006)은 폐경 후 여성들의 대퇴 골밀도는 osteocalcin 농도와 유의하게 음의 상관성을 나타낸다고 하여 본 폐경 후 여성들의 조사 결과와는 차이가 있었다. Lim JH 등(2008)은 여대생들인 경우, 혈청 칼슘 농도는 대퇴 골밀도와 유의한 음의 상관성을 보였고, 혈청 25(OH)D₃ 및 지질 농도는 골밀도와 유의한 상관성이 없었다고 보고한 바 있다.

요약 및 결론

폐경 전·후 여성들 각각 50명씩 총 100명을 대상으로 여성들의 골밀도와 골 관련 생화학지수들과의 관련성을 분석·비교한 결과는 다음과 같다.

1. 요추 골밀도의 T-score는 폐경 전 여성들(0.42±0.18)이 폐경 후 여성들(-0.08±0.21)에 비해 유의하게 높았으나 ($p < 0.05$), 대퇴 골밀도의 T-score는 폐경 전·후 유의한 차이가 없었다.
2. 폐경 전·후 여성들의 골밀도는 요추는 각각 78%, 62%가 정상, 22%, 32%가 골 감소증이었으며, 대퇴골은 각각 76%, 86%가 정상, 24%, 12%가 골감소증이었고, 골 다공증은 폐경 전인 경우는 단 1명도 없었고, 폐경 후인 경우 요추 및 대퇴골에서 각각 6%, 2%로 나타났다.
3. 폐경 전 여성들인 경우, 혈청 HDL-콜레스테롤, 인 및 철 농도는 위험군이 정상군에 비해 유의하게 높았고, 폐경 후 여성들인 경우 총단백질 및 글로불린 농도는 위험군이 정상군에 비해 유의하게 높았다($p < 0.05$).
4. 폐경 후 여성들인 경우, 혈청 estrogen 농도는 정상군이 위험군에 비해 유의하게 높은 반면, ALP 및 osteocalcin 농도는 오히려 위험군이 정상군에 비해 유의하게 높았다($p < 0.05$).
5. 폐경 전 여성들인 경우, 인은 칼슘과 유의하게 양의 상관성을 나타내었고($p < 0.01$), ALP는 osteocalcin($p < 0.01$) 및 PTH($p < 0.05$)와 유의하게 양의 상관성을 나타내었으며, IGF-I은 비타민 D 및 비타민 K와 유의하게 음의 상관성을 나타내었다 ($p < 0.05$). 폐경 후 여성들인 경우에는 칼슘은 비타민 D($p < 0.05$) 및 비타민 K($p < 0.01$)와 유의하게 양의 상관성을 나타내었다. 인은 비타민 K($p < 0.01$), 칼슘

($p < 0.01$) 및 IGF-I($p < 0.05$)과 유의하게 양의 상관성을 나타내었으며, PTH($p < 0.05$)와는 유의하게 음의 상관성을 나타내었고, IGF-I은 PTH($p < 0.01$) 및 estrogen($p < 0.05$)과 유의하게 음의 상관성을 나타내었다. ALP는 osteocalcin($p < 0.01$)과는 유의하게 양의 상관성을 나타낸 반면, 비타민 K 및 estrogen과는 유의하게 음의 상관성을 나타내었다($p < 0.05$).

6. 폐경 전 여성들인 경우, 요추 골밀도는 비타민 K와는 유의하게 양의 상관성을 나타낸($p < 0.01$) 반면, 인과는 유의하게 음의 상관성을 나타내었다($p < 0.05$). 폐경 후 여성들인 경우에 대퇴 골밀도는 PTH와는 유의하게 음의 상관성을 나타낸($p < 0.05$) 반면, estrogen과는 유의하게 양의 상관성을 나타내었다($p < 0.05$).

이상에서 살펴본 바와 같이 폐경 전 여성들의 골밀도는 혈청 HDL-콜레스테롤, 인 및 철 농도에 영향을 받는 것으로 나타났으며, 폐경 후 여성들의 골밀도는 혈청 단백질과 estrogen 농도에 영향을 받는 것으로 나타났다. 그리고 폐경 전 여성들의 요추 골밀도는 혈청 비타민 K 농도가 높을 경우, 인 농도가 낮을 경우에 높았으며, 폐경 후 여성들의 대퇴 골밀도는 estrogen 농도가 높을 경우, PTH 농도가 낮을 경우에 높게 나타났다.

REFERENCES

- Angus R, Sambrook P, Pocock N, Eisman J (1988) Dietary intake and bone mineral density. *Bone Miner* 4(3): 265-277.
- Bai XC, Lu D, Bai J, Zheng H, Ke ZY, Li XM, Luo SQ (2004) Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappa B. *Biochem Biophys Res Commun* 314(1): 197-207.
- Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D (1998) Gender differences in insulin-like growth factor and bone mineral density association in old age: The rancho Bernardo study. *Journal of Bone and Mineral Research* 13(8): 1343-1349.
- Bikle D, Majumdar S, Laib A, Powell-Braxton L, Rosen C, Beamer W, Nauman E, Leary C, Halloran B (2001) The skeletal structure of insulin-like growth factor I deficient mice. *J Bone Miner Res* 16(12): 2320-2329.
- Bischoff-Ferrari HA (2012) Vitamin D and fracture prevention. *Rheum Dis Clin North Am* 38(1): 107-113.
- Booth SL, Broe KE, Peterson JW, Cheng DM, Dawson-Hughes B, Gundberg CM, Cupples LA, Wilson PWF, Kiel DP (2004) Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 89(10): 4904-4909.
- Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel D (2007) A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 55(2): 234-239.
- Calvo MS, Eyre DR, Gundberg C (1996) Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 17(4): 333-368.
- Cashman KD (2014) The vitamin D RDA for African American adults: Higher than that for white persons? *Am J Clin Nutr* 99(3): 427-428.
- Chang WC, Kwon IS, Park BJ, Bae SH, Park SC (2003) The association of vitamin D and parathyroid hormone with bone mineral density in Korean postmenopausal women. *Korean Geriatrics Soc* 7(3): 194-205.
- Chung SH, Kim TH, Lee HH (2009) Relationship between vitamin D level and bone mineral density in postmenopausal women from Bucheon area. *Korean Soc Osteoporosis* 7(3): 198-202.
- Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N (2009) Bone turnover markers: Understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporosis Int* 20(6): 851-853.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R (2005) Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 16(7): 713-716.
- Epstein S, Bryce G, Hinman JW, Miller ON, Riggs BL, Hui SL, Jhonston CC (1986) The influence of age on bone mineral regulating hormones. *Bone* 7(6): 421-425.
- Ferland G (1998) The vitamin K-dependent proteins: An update. *Nutr Rev* 56(8): 223-230.
- Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD (2007) Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone* 40(3): 716-722.
- Giustina AG, Mazziotti G, Canalis E (2008) Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocrine Reviews* 29(5): 535-559.
- Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ (2004) Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158(6): 531-537.
- Hamann KL, Lane NE (2006) Parathyroid hormone update. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 32(3): 703-

- 719.
- Heaney RP, Layman DK (2008) Amount and type of protein influences bone health. *Am J Clin Nutr* 87(5): 1567s-1570s.
- Holroyd C, Cooper C, Dennison E (2008) Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22(5): 671-685.
- Hong JY, Choue RW, Baek JY, Cho HJ, Song YB (1999) The study of correlation between serum vitamin K concentration and bone metabolism in postmenopausal women. *Korean J Nutr* 32(3): 287-295.
- Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y, Niu T, Li Z, Laird N, Brain JD, Cummings SR, Bouxsein ML, Rosen CJ, Xu X (2006) Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 83(1): 146-154.
- Ilich JZ, Kerstetter JE (2000) Nutrition in bone health revisited: A study beyond calcium. *Am J Clin Nutr* 19(6): 715-737.
- Johanson JS, Riis BJ, Deimas PD, Plasma BGP (1998) An indicators of spontaneous bone loss and of effect of estrogen treatment in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 18(2): 191-195.
- Jung TS, Choi WJ, Baek JH, Kim SK, Hahm JR, Chung SI, Shin JK, Lee SA, Lee JH, Paik WY (2011) Comparison of bone mineral density in postmenopausal women aged over 50: Mountain and seaside villagers in Gyeongnam. *Korean Soc Osteoporosis* 9(1): 93-100.
- Kang RN, Ock SM, Choi HS, Joo SY, Song CH (2008) Serum minerals and bone mineral density in pre- and postmenopausal women. *Korean Soc Osteoporosis* 6(1): 14-22.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltav N (2008) A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 42(3): 467-475.
- Khaw KT, Luben R, Wareham N (2014) Serum 25-hydroxyvitamin D, mortality, and incident CVD, respiratory disease, cancers, and fractures: A 13-y prospective population study. *Am J Clin Nutr* 100(5): 1361-1370.
- Khosla S (2013) Pathogenesis of age-related bone loss in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 68(10): 1226-1235.
- Kim MS, Koo JO (2008) Comparative analysis of food habits and bone density risk factors between normal and risk women living in the Seoul area. *Korean J Comm Nutr* 13(1): 125-133.
- Kim WY (1994) Osteoporosis and dietary factors. *Korean J Nutr* 27(6): 636-645.
- Knapen MHJ, Hamulyak K, Vermeer C (1989) The effect of vitamin K supplementation on circulating osteocalcin and urinary calcium excretion. *Ann Intern Med* 111(12): 1001-1005.
- Koh YY, Rhee EJ, Kim SY, Jung CH, Park CY, Lee WY, Oh KW, Park SW, Kim SW (2006) The relationship between lumbar spine bone mineral density and cardiovascular risk factors in Korean female adults. *J Korean Endocr Soc* 21(6): 497-505.
- Koo JO, Ahn HS, Yoo SY (2008) Study of bone mineral density, body composition and dietary habits of 20-30 years women. *Korean J Comm Nutr* 13(4): 489-498.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention (2013) The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey(KNHANES IV-2), 2012. Seoul.
- Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, Ishibashi H, Yamamoto S (2003) Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol* 176(3): 339-348.
- Kroger H, Huopio J, Honkanen R, Tuppurainen M, Puntilla E, Alhava E (1995) Prediction of fracture risk using axial bone mineral density in a perimenopausal population: A prospective study. *J Bone Miner Res* 10(2): 302-306.
- Lamichhane AP (2005) Osteoporosis-an update. *J Nepal Med Assoc* 44(158): 60-66.
- WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis (2000: Geneva, Switzerland) (2003) Prevention and management of osteoporosis: Report of a WHO scientific group.
- Lee JS, Yu CH, Chung CE (2006) Relation between milk consumption and bone mineral density of female college students in Korea. *Korean J Nutr* 39(5): 451-459.
- Lee KM, Han SB, Kim JS, Baik KJ, Hong SB, Moon KH, Kang JS, Yoon SH (2005) Bone mineral density and bone turnover makers in patients with femur fracture who visited the emergency department. *J Korean Soc Traumatol* 18(2): 87-93.
- Lim JH, Bae HS, Lee SM, Ahn HS (2008) Dietary and non-dietary factors related to BMD in female college students. *Korean J Comm Nutr* 13(3): 418-425.
- Looker AC, Mussolino ME (2008) Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in order U.S. white adults. *J Bone*

- Miner Res 23(1): 143-50.
- Lu LJW, Nayeem F, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M (2009) Lean body mass, not estrogen or progesterone, predicts peak bone mineral density in premenopausal women. *J Nutr* 139(2): 250-256.
- Makay HA, Petit MA, Khan KM, Schutz RW (2003) Life style determinants of bone mineral: A comparison between prepubertal Asian and Caucasian boys and girls. *Calcif Tissue Int* 66(5): 320-324.
- Maurer J, Harris MM, Stanford VA, Lohman TG, Cussler E, Going SB, Houtkooper LB (2005) Dietary iron positively influences bone mineral density in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *J Nutr* 135(4): 863-869.
- McGillivray G, Skull SA, Davie G, Kofoed SE, Frydenberg A, Rice J, Cooke R, Carapetis JR (2007) High prevalence of asymptomatic vitamin D and iron deficiency in East African immigrant children and adolescents living in temperate climate. *Arch Dis Child*. 92(12): 1088-1093.
- Medeiros DM, Plattner A, Jennings D, Stoecker B (2002) The morphology, strength and density are compromised in iron-deficient rats and exacerbated by calcium restriction. *J Nutr* 132(10): 3135-3141.
- Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringham FR (2005) Parathyroid hormone secretion and action: Evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocrine Reviews* 26(1): 78-113.
- Oh SI, Lee HS, Lee MS, Kim CI, Kwon IS, Park SC (2002) Some factors affecting bone mineral status of postmenopausal women. *Korean J Comm Nutr* 7(1): 121-129.
- Oh SI, Lee HS, Lee MS, Kim CI, Kwon IS, Park SC (2003) Factors affecting bone mineral status of premenopausal women. *Korean J Comm Nutr* 8(6): 927-937.
- Orwoll ES, Deftos LJ (1990) Serum osteocalcin levels in normal men: A longitudinal evaluation reveals an age-associated increase. *J Bone Miner Res* 5(3): 259-262.
- Outila TA, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ (2001) Vitamin D status affects PTH concentrations during winter in female adolescents: Associations with forearm BMD. *Am J Clin Nutr* 74(2): 206-210.
- Park JY, Choi MY, Lee SH, Choi YH, Park YK (2011) The association between bone mineral density, bone turnover markers, and nutrient intake in pre- and postmenopausal women. *Korean J Nutr* 44(1): 29-40.
- Pop LC, Sukumar D, Tomaino K, Schlüssel Y, Schneider SH, Gordon L, Wang X, Shapses SA (2015) Moderate weight loss in obese and overweight men preserves bone quality. *Am J Clin Nutr* 101(3): 659-667.
- Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzki G (2004) Endogenous levels of serum estradiol and sex hormone binding globulin determine bone mineral density, bone remodeling, the rate of bone loss, and response to treatment with estrogen in elderly women. *J Clin Endocrinol* 89(10): 4954-4962.
- Shen CL, Chyu MC, Wang JS (2013) Tea and bone health: Steps forward in translational nutrition. *Am J Clin Nutr* 98(suppl): 1694s-1699s.
- Sneve MI, Emaus N, Joakimsen RM, Jorde R (2008) The association between serum parathyroid hormone and bone mineral density, and the impact of smoking: The Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 158(3): 401-409.
- Son SM, Lee YN (1998) Bone density of the middle aged women residing in urban area and the related factors. *Korean J Comm Nutr* 3(3): 380-388.
- The Korean Society of Bone Metabolism (2006) *Osteoporosis*. 3rd ed. Seoul, Han Mi Medical.
- Timothy RA (2008) Extracellular pH regulates bone cell function. *J Nutr* 138(2): 415s-418s.
- Tucker KL (2014) Vegetarian diets and bone status. *Am J Clin Nutr* 100(suppl): 329s-335s.
- Tuderman L, Myllylä R, Kivirikko KI (1977) Mechanism of the prolylhydroxylase reaction: Role of co-substrates. *Eur J Biochem*. 80(2): 341-348.
- Vermeer C (1990) Gamma-carboxyglutamate-containing proteins and vitamin K dependent carboxylase. *Biochem J* 266(3): 625-636.
- Vermeer C, Gijssbers BL, Crăciun AM, Groenen-van Dooren MM, Knapen MH (1996) Effects of vitamin K on bone mass and bone metabolism. *J Nutr* 126(4-suppl): 1187s-1191s.
- WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis (2000: Geneva, Switzerland) (2003) *Prevention and management of osteoporosis: Report of a WHO scientific group*.
- World Health Organization (1994) *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. WHO Technical Report Series, Geneva, p 843.
- Yoon JW, Kye SS, Lee JH, Lee JM, Seo JM, Park JH, Cho YD (2015) Association between alkaline phosphatase with bone mineral density in 50s healthy Korean men. *Korean*

J Fam Pract 5(3): 247-252.

Yu CH, Lee JS, Lee IH, Kim SH, Lee SS, Jung IK (2002) Nutritional factors related to bone mineral density in the different age groups of Korean women. Korean J Nutr 35 (7): 779-790.

Zarrabeitia MT, Hernandez JL, Valero C, Zarrabeitia A, Amado JA, Gonzalez-Macias J, Riancho JA (2007) Adiposity, es-

tradiol, and genetic variants of steroid- metabolizing enzymes as determinants of bone mineral density. Eur J Endocrinol 156(1): 117-122.

Date Received Jun. 29, 2017
 Date Revised Aug. 2, 2017
 Date Accepted Aug. 4, 2017