

폐경후 여성에서 생화학적 골대사지표 검사의 비교

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, · 임상병리학교실*, · 산업의학교실**

정윤석 · 송민경 · 박덕배 · 김현만 · 임영애* · 곽연식* · 이득주**

— Abstract —

Comparison of Biochemical Bone Markers in Postmenopausal Women

Yoon-Sok Chung, M.D., Min Kyung Song, M.D., Deok Bae Park, Ph.D., Hyeon-Man Kim, M.D.
Young Ae Lim, M.D.*, Yun Sik Kwak, M.D.* and Duck Joo Lee, M.D.**

Department of Endocrinology and Metabolism

**Department of Clinical Pathology,*

***Department of Occupational and Environmental Medicine,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

Biochemical bone markers, specifically intact bone gla protein(BGP:osteocalcin), N-Mid BGP, total alkaline phosphatase(ALP), bone ALP, procollagen type I C-terminal propeptide(PICP), type I collagen C-terminal telopeptide(ICTP), deoxypyridinoline(DPD), were measured in Korean postmenopausal women who came to Ajou University Hospital. Most of the biochemical bone markers significantly correlated with one another. Total ALP, N-Mid BGP, intact BGP had significant correlation with femoral neck BMD. Multiple regression analysis revealed that ICTP was significant biochemical bone marker which influenced spine BMD. It also revealed that N-Mid BGP was significant biochemical bone markers influencing femoral neck BMD. In conclusion, biochemical bone markers in Korean postmenopausal women had significant correlation with one another, and some of them were important factors influencing bone mineral densities.

Key Words : Biochemical bone markers, Postmenopausal women, Bone mineral densities

서 론

폐경후 여성은 급격한 여성호르몬의 변화로 인하여 골소실이 증가하여 골다공증이 발생하게 된다.

폐경후 골다공증을 진단하는데 있어 단순 X선 촬영이나 골밀도 측정이 비교적 널리 사용되고 있으나 이 방법은 현재의 골밀도를 측정하는 것이지 골전환이 어느정도 빠르게 일어나고 있는지 반영하지는 못하고 있다. 따라서 골형성율(bone formation

rate)과 골흡수율(bone resorption rate), 즉, 골교체율(bone turnover rate)을 나타내는 골대사지표가 필요하게 되었다. 현재까지 알려진 골형성지표로는 혈청 osteocalcin(BGP:bone gla protein), 혈청 alkaline phosphatase(ALP), 혈청 procollagen type I C-terminal propeptide(PICP)등이 있으며, 골흡수지표로는 요중 deoxypyridinoline(DPD), 요중 pyridinoline(PYD), 요중 hydroxyproline, 요중 C-telopeptide, 요중 N-telopeptide, 혈청 type I collagen C-terminal telopeptide(ICTP), 혈장 tartrate resistant acid phosphatase(TRAP)등이 있다. 이러한 생화학적 골대사지표를 임상적으로 응용하는데 있어 각각 장단점이 있는데, 본 연구에서는 한국인 폐경후 여성에서 일부 정상치를 구하고 골밀도치와 비교하여 골다공증의 진단에 생화학적 골대사 지표의 유용성을 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

아주대학교 의료원을 내원하여 말초혈액검사 및 일반생화학검사상 이상이 없었던 건강한 한국인 폐경후 여성 51명을 대상으로 하였다. 폐경의 정의는 월경이 6개월이상 없거나 혈중 난포자극 호르몬의 농도가 30IU/L이상인 경우로 하였다. 대상자중 갑상선질환 등 골대사에 영향을 줄 수 있는 질환이나 약물복용의 병력이 있는 경우는 제외하였다.

2. 방법

(1) 신체계측

대상자를 내의만 입게하고 신장과 체중을 측정하였다.

(2) 혈액검사

검사전날 8시간 이상 금식하게 한 후 검사당일 오전 8시에 혈액을 채취하여 자동분석기(Hitachi 747)로 혈청 칼슘, 인, AST(aspartate aminotransferase) 및 ALT(alanine aminotransferase)를 측정하였다.

(3) 생화학적 골대사 지표

혈청 intact BGP은 ELISA방법(auto-analyzer

450, BIO-RAD)을 이용한 Novocalcin kit(Metra Biosystems, USA)를 사용하였고 intraassay coefficient of variation은 4.8-10.0%, interassay coefficient of variation은 4.8-9.8%이었다. 서양인 폐경전 여성의 참고치는 4.6-10.2ng/ml이었다. 혈청 N-Mid BGP(이하 N-Mid약함)은 ELISA방법을 이용한 Two-site N-Mid hOsteocalcin kit(Osteometer A/S, Denmark)를 사용하였고 intraassay coefficient of variation은 2.3-6.0%, interassay coefficient of variation은 5.3-7.9%이었다. N-Mid는 mid region(20-43번째 아미노산)을 capture antibody로 이용하고, N-terminal region(1-19번째 아미노산)을 peroxidase conjugated antibody로 사용하여 측정하였다. 서양인 폐경전 여성에서 참고치는 9.2-26.7ng/ml이고, 폐경후 여성에서 참고치는 9.9-48.0ng/ml이다. 혈청 total ALP는 Hitachi 747 자동분석기를 이용하여 측정하였고, 폐경전 여성의 참고치는 42-98IU/L이었다. 혈청 bone ALP는 Alkphase-B kit(Metra Biosystems USA)를 사용하여 immunoassay 방법으로 측정하였고 intraassay coefficient of variation은 3.2-3.5%, interassay coefficient of variation은 6.2-7.9%이었다. Bone ALP는 monoclonal mouse anti-BAP antibody를 이용하여 ALP중 골조직에 비교적 특이한 효소로서 간효소와 cross reactivity가 약 5%, 장효소와 약 1% 미만, 태반효소와 0%이다. 서양인 폐경전 여성에서 참고치는 10-22IU/L이다. 혈청 PICP는 PICP kit(Orion Diagnostica, Finald)를 사용하여 방사면역법으로 측정하였고, intraassay coefficient of variation은 2.1-3.2%, interassay coefficient of variation은 4.0-6.6%이었다. 서양인 폐경전 여성에서 참고치는 38-202ng/ml이다. 요중 free DPD을 competitive enzyme immunoassay 방법으로 Ppyrilinks-D kit(Metra Biosystems, USA)를 사용하였고, intraassay coefficient of variation은 3.6-9.5%, interassay coefficient of variation은 6.3-10.3%이었다. 서양인 폐경전 여성에서 참고치는 2.5-6.0nM/mM Cr이다. 혈청 ICTP를 ICTP kit(Orion Diagnostica, Finland)를 이용하여 방사면역법으로 측정하였고, intraas-

say coefficient of variation은 2.8-6.2%, interassay coefficient of variation은 4.1-7.9%이었다. 서양인 폐경전 여성에서 참고치는 1.8-5.0ng/ml이다.

(4) 골밀도 측정

미국 Lunar 회사의 DPX-alpha를 사용하여 DEXA(dual energy X-ray absorptiometry) 방법으로 요추부(L₂₋₄)와 대퇴경부에서 측정하였다.

결 과

1. 임상적 특성

대상자들의 평균 연령은 55.0세, 평균 폐경후 기간은 7.5년이었다. 이들의 평균 신장은 153.8cm, 평균 체중은 58.3kg이었다. 혈청 칼슘, 인, 간효소치는 모두 정상범주이었다(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of study subjects(n=51)

Age (yrs)	55.0±0.8
Age of menopause (yrs)	47.1±0.9
Duration after menopause (yrs)	7.5±0.9
Height (cm)	153.8±0.9
Weight (kg)	58.3±1.5
Calcium (mg/dl)	9.3±0.1
Phosphorus (mg/dl)	3.9±0.1
AST (IU/L)	27.6±1.6
ALT (IU/L)	27.9±2.3

Values are means±SEM.

AST : aspartate aminotransferase

ALT : alanine aminotransferase

2. 골밀도 검사

대상자들의 평균 요추(L₂₋₄)골밀도는 0.96g/cm², 대퇴경부 골밀도는 0.80g/cm²이었다. 요추부에서 T값을 기준으로 세계보건기구의 정의에 따른 골다공증(T값<-2.5)은 측정가능하였던 48예중 11예(22.9%), 골감소증(-2.5<T값<-1.0)은 18예(37.5%), 정상(T값>-1.0)은 19예(39.6%)이었으며, 대퇴경부에서는 골다공증이 48예중 2예(4.2%), 골감소증 20예(41.7%), 정상 26예(54.1%)이었다(Table 2).

Table 2. Bone mineral densities of study subjects(n=48)

Spine BMD (g/cm ²)	0.96±0.03
Femur BMD (g/cm ²)	0.80±0.02
T score of spine	-1.29±0.21
T score of femur	-0.80±0.16

Values are means±SEM.

Spine BMD:bone mineral density of spine on L₂-L₄

Femur BMD:bone mineral density of femur neck

3. 골대사 지표

대상자들의 골대사지표치는 표3과 같다(Table 3). Total ALP값중 서양인 폐경전 참고치를 상회하는 경우가 50예중 5예(10%)이었고, bone ALP값중 참고치를 상회하는 경우가 51예중 18예(35.3%), DPD값중 참고치를 상회하는 경우가 51예중 46예(90.2%), ICTP값중 참고치를 상회하는 경우가 50예중 4예(8%), N-Mid BGP값중 참고치를 상회하는 경우가 49예중 13예(26.5%), intact BGP값중 참고치를 상회하는 경우가 49예중 20예(40.8%), PICP값중 참고치를 상회하는 경우가 50예중 2예(4%)이었다.

Table 3. Biochemical markers of study subjects

Total alkaline phosphatase (IU/L)	71.8±2.8
Bone alkaline phosphatase (IU/L)	19.9±1.1
DPD (nM/mM Cr)	10.5±0.7
ICTP (ng/ml)	3.2±0.2
N-Mid osteocalcin (ng/ml)	22.4±0.9
Intact osteocalcin (ng/ml)	9.4±0.6
PICP (ng/ml)	109±5

Values are means±SEM.

DPD:urine deoxypyridinoline

ICTP:type I collagen C-terminal telopeptide

PICP:procollagen type I C-terminal propeptide

4. 골대사 지표간의 상관성

대상자들의 골대사 지표간의 상관성은 표4와 같다(Table 4). Total ALP와 bone ALP의 상관성은 r=0.49, p<0.01로서 의미있는 양의 상관관계를 보였고(Fig. 1). Intact BGP과 N-Mid BGP은

Table 4. Correlation coefficients of biochemical bone markers

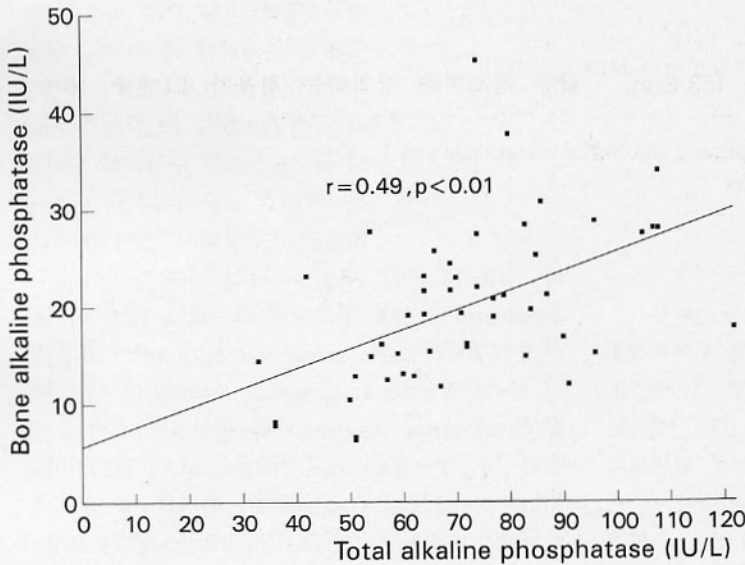
	TALP	BALP	DPD	ICTP	N-Mid	OSC	PICP
TALP		.494**	.192	.199	.424**	.165	.304*
BALP	.494**		.147	.065	.246	.054	.190
DPD	.192	.147		.039	.366*	.318*	.054
ICTP	.199	.065	.039		.213	.406**	.234
N-Mid	.424**	.246	.366*	.213		.302*	.214
OSC	.165	.054	.318*	.406**	.302**		.286*
PICP	.304*	.190	.054	.234	.214	.286*	

* p<0.05 ** p<0.01

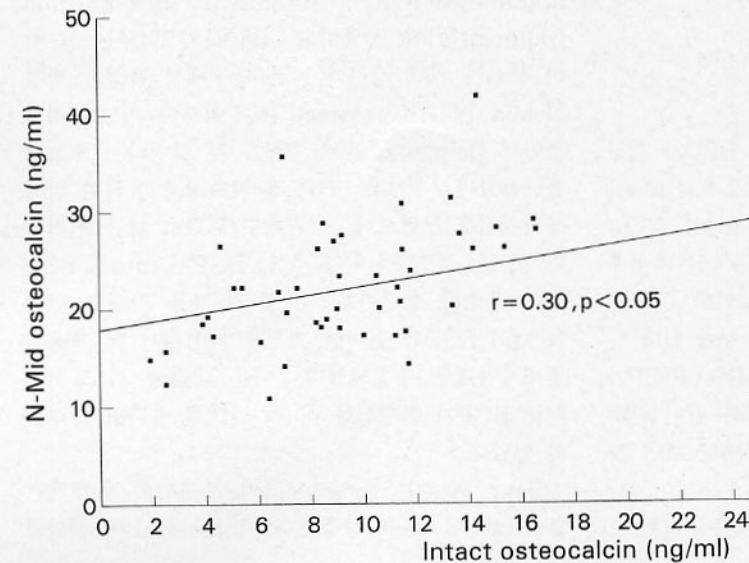
TALP : total alkaline phosphatase BALP : bone alkaline phosphatase DPD : urine deoxypyridinoline

ICTP : type I collagen C-terminal telopeptide N-Mid : N-Mid terminal fragment osteocalcin

OSC : intact osteocalcin PICP : procollagen type I C-terminal propeptide



◀ **Fig. 1.** Correlation between total alkaline phosphatase and bone alkaline phosphatase



▶ **Fig. 2.** Correlation between intact osteocalcin and N-Mid osteocalcin

$r=0.30, p<0.05$ 로서 유의한 양의 상관관계를 보였다(Fig. 2). Total ALP는 3가지 골대사지표와 유의한 양의 상관관계를 보였으며, bone ALP는 1가지, DPD는 2가지, ICTP는 1가지, N-Mid BGP는 3가지에서, intact BGP는 4가지, PICP는 2가지 골대사지표와 유의한 양의 상관관계가 있었다.

5. 골대사 지표와 골밀도간의 상관성

요추부 골밀도와 유의한 상관관계를 보이는 골대사 지표는 없었고, 대퇴경부 골밀도와 유의한 상관관계를 보이는 골대사 지표는 total ALP, intact BGP, N-Mid BGP이었다(Fig. 3).

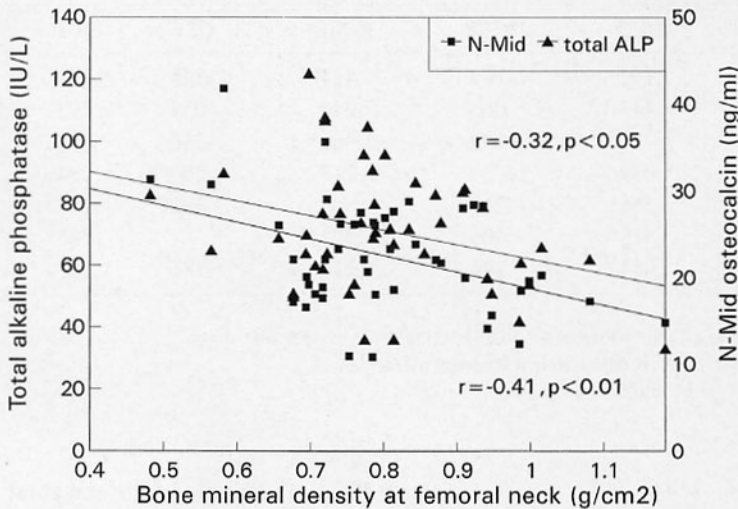


Fig. 3. Correlation of total alkaline phosphatase and N-Mid osteocalcin with femoral neck bone mineral densities

6. 골대사 지표의 회귀분석

요추부 골밀도에 영향을 주는 요인을 회귀분석한 결과 체중이 첫 번째로 중요한 요인이었고 ($r^2=0.20$, $p<0.01$), 둘째는 연령 ($r^2=0.13$, $p<0.05$), 셋째는 ICTP ($r^2=0.12$, $p<0.05$)이었다. 대퇴경부 골밀도에 영향을 주는 요인을 회귀분석한 결과 체중이 첫 번째로 중요한 요인이었고 ($r^2=0.20$, $p<0.01$), 둘째는 N-Mid BGP ($r^2=0.10$, $p<0.05$)이었다.

고 안

대상자들의 생화학적 골대사 지표중 DPD가 폐경 전 서양여성의 참고치보다 가장 높았으며, intact BGP, bone ALP, N-Mid BGP, total ALP, ICTP, PICP순이었다. 이를 토대로 한국인 폐경후 여성에서도 골교체율이 높음을 알 수 있었다.

골형성지표로는 BGP, ALP, PICP 등이 있다¹⁴. 본 연구의 폐경후 여성에서 ALP와 BGP, PICP가 모두 증가하여 Duda 등⁵이 제시한 바와 같이 골형성지표들이 동시에 일치하게 증가한 결과를 보인 것과 같았다.

Osteocalcin은 bone gla protein(BGP)이라고도

하며 작은 non-collagenous protein으로, bone tissue와 dentin에 특이적으로 존재한다. BGP는 골아세포에 의해 주로 생성되며 골의 세포의 기질에 incorporate되는데 이때 새로 생성된 BGP의 일부가 혈액속으로 방출되어 측정된다. BGP은 혈액순환 내에서 반감기가 짧고 신장에 의해 제거된다. BGP는 서로 다른 kit로 측정하면 값이 상당히 차이나는 것을 알 수 있다⁶. 첫째 이 유는 혈액내 BGP는 서로 다른 형태가 존재하기 때문이며, 둘째는 혈청내 BGP가 상당히 불안정하기 때문이다¹⁶. BGP는 1-49개의 아미노산으로 구성되며 아미노산 체인의 2군데에 Arg-Arg bond로 구성되어 있어19-20사

이, 43-44사이) 이곳이 잘리게 되면(trypsin digestion) 분절을 형성하게 되는데 1-19번 아미노산이 N말단분절(N-terminal fragment), 20-43번이 중간분절(mid fragment), 44-49번이 C말단분절(C-terminal fragment)을 구성하게 되며 1-43번의 N-terminal-mid fragment와 20-49번의 Mid-C-terminal fragment가 존재할 수 있다^{7,8}. 정상성인의 혈청내에서 BGP의 intact 형태는 total immunoreactivity의 약 36%, N-terminal-mid fragment는 약 30%이고 나머지 약 34%는 그 밖의 분절에 의해 생긴다⁹. 본 연구에서 측정된 혈청 N-Mid BGP치는 intact BGP치보다 약 2.4배가 높아서 Delmas등⁸의 약 2배가 될 것이라는 보고와 유사하였다. 두가지 BGP 검사는 상호 유의한 양의 상관관계를 보였으나, 상관계수가 다소 낮은 편이었다. 또한, 골밀도치와 N-Mid BGP가 intact BGP보다 우수한 상관관계 및 설명능력을 가지고 있어 N-Mid BGP가 한국인 폐경후 여성에서 더 유용한 골대사지표로 추정되었다. 이에 대하여 김²도 N-Mid BGP가 골형성을 더 잘 반영해 준다고 지적한 바 있었다.

Bone ALP는 osteoblast의 세포막에 존재하는 효소이며 혈액내로 방출된다. Total ALP은 골다공

중의 진단에 민감도와 특이도가 낮은 것으로 알려져 있다¹⁴. Isoenzyme으로 구성되어 있는데 single gene(단일유전자)에 의해 coding되며 단지 post-translational modification이 다음으로 인해 구분이 된다⁸. 과거에는 전기영동, wheat germ lectin precipitation 등의 방법을 이용하여 구별하여 왔으나, 최근에 단일클론성항체(monoclonal antibody)를 이용하여 bone isoenzyme만을 선택적으로 인식함으로써 가능하게 되었다^{9,11}. 특히, 국내에서와 같이 간담도 질환이 많은 상황에서는 bone ALP가 유용한 골다공증의 지표가 되리라고 생각한다.

PICP는 procollagen I extension peptide의 일종으로서 골아세포에서 type I collagen이 생성되면서 전구물질인 type I procollagen을 생성하며 이때 C-terminal쪽의 propeptide이다. PICP는 collagen molecule이 골기질에 연합되면서 세포외액에서 제거되어 혈액속으로 검출되게 된다¹². 그러나 척추골다공증환자에서 histologic bone formation과 비교적 약한 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있다¹³. 본 연구에서도 PICP는 척추골밀도에는 유의한 설명력이 없었으나 대퇴경부 골밀도에는 유의한 설명능력이 있었다.

골형성지표들은 골형성 과정의 서로 다른 단계를 반영할 것으로 생각되는데 ALP와 BGP는 석회화과정을 주로 반영하고 PICP는 골기질 합성과정을 주로 반영하는 지표로 생각된다¹⁰. 한편, ALP와 BGP도 골아세포의 기능중에서도 다른 측면을 반영하거나 신장에서의 배설에 차이가 있어 질환의 종류에 따라 증가하는 정도가 차이가 있는 것으로 알려져 있다⁶. 예를 들면 파제트병(Paget's disease)에서는 bone ALP는 매우 증가하나 BGP는 약간만 증가하고, 일차성 부갑상선기능항진증시는 bone ALP와 BGP 모두 증가하며, 당뇨코르티코이드에 의한 골다공증시는 bone ALP는 감소가 적으나 BGP는 상당히 감소한다.

골흡수지표로는 혈청 ICTP, 소변 DPD, N-terminal telopeptide, CrossLaps 등이 알려져 있다¹⁴. Urinary deoxypyridinoline(DPD)은 pyridinium crosslink중의 하나로서 lysylpyridinoline이라고도 불리운다. Pyridinoline이 bone의 type I collagen뿐만아니라 연골의 type II collagen 그리고 다른 결합조직에도 소량 존재하는 것에 비하여

DPD는 골조직에서만 발견된다. DPD는 파골세포에 의해 파괴되면서 골기질에서 빠져나오며 대사되지 않은 그대로 소변으로 배설된다. free form으로 약 40%, peptide-bound form으로 약 60%가 배설된다. 대부분의 면역측정법은 free DPD를 측정한다. 일중변동이 있어서 밤동안 최고치에 이르고 오후에 최저치가 된다. 이는 아마도 야간에 골교체율이 증가하고 또한 골흡수가 증가하기 때문으로 사료된다. ICTP는 pyridinoline crosslinks의 C-terminal telopeptide로서 골흡수시 유리되어 혈액내로 검출된다¹⁵. 본 연구에서 DPD는 폐경후 여성에서 폐경전 여성에 비하여 가장 많이 상승되는 골대사지표이었으며, ICTP는 요추부 골밀도를 설명할 수 있는 지표로 사료되었다.

이상의 결과를 종합하면, 본 연구가 비록 단면적 연구이기는 하나 요추부 및 대퇴경부 골밀도와 골대사지표의 상호관계를 분석한 결과 한국인 폐경후 여성에서 골형성지표로는 N-Mid BGP가 비교적 좋은 지표로 생각되었으며, bone ALP, total ALP, intact BGP도 어느정도 유용한 지표로 사료되었다. 골흡수지표중 서양인 폐경전 여성의 참고치에 비하여 증가율이 높았던 DPD가 비교적 좋은 지표로 생각되었으며, ICTP도 어느정도 유용한 지표로 사료되었다. 향후 요중 N-telopeptide, 요중 C-telopeptide 등의 새로운 골대사 지표를 포함한 포괄적인 연구가 수행되면 보다 정확한 정보를 얻을 수 있을 것으로 사료되었다.

감사의 글 : 본 논문의 골대사지표 측정을 위해 기술적 도움을 주신 내분비검사실의 임현채, 이병주 기사와 핵의학검사실의 김동민 선생님께 감사드립니다.

요 약

아주대학교 의료원에 내원한 한국인 폐경후 여성을 대상으로 생화학적 골대사 지표인 intact BGP, N-Mid BGP, bone ALP, PICP, DPD, ICTP를 검사하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 첫째, 골대사 지표들은 상호 유의한 상관관계를 보였다. Intact BGP는 4가지 골대사 지표와 유의한 상관관계를 보였고, total ALP와 N-Mid BGP는 3가지와 유의한 상관관계를 보였다. 둘째, N-Mid BGP, intact

BGP, total ALP는 대퇴경부 골밀도와 유의한 상관관계를 보였다. 셋째, 골밀도에 영향을 미치는 요인을 회귀분석한 결과 요추부에 유의한 영향을 주는 골대사지표는 ICTP이었으며, 대퇴경부는 N-Mid BGP이었다. 결론적으로 한국인 폐경후 여성에서 생화학적 골대사지표는 대부분 상호 유의한 상관관계를 보였으며 일부 지표는 골밀도와 유의한 상관관계 및 설명능력을 나타내었다.

REFERENCES

- 1) Delmas PD : *Biochemical markers of bone turnover: Methodology and clinical use in osteoporosis. Am J Med 91(suppl 5B):59S-63S, 1991.*
- 2) 김광원: 생화학적 표지자. in 골다공증의 진단과 치료의 실제. 개원의를 위한 최신의학강좌. 경희대학교 부설 내분비연구소. 1995.
- 3) 임승길 : Bone turnover marker의 임상적 의의와 응용. 대한골대사학회지 1:1-11, 1994.
- 4) 민용기: 골교체율을 반영하는 생화학적 표지자의 임상적 이용. in 골다공증의 오늘과 내일. 연세의료원 골다공증클리닉. 1994.
- 5) Duda, Jr, O'Brien JF, Katzmann JA, Peterson JM, Mann KG, Riggs BL : *Concurrent assays of circulating bone Gla-protein and bone alkaline phosphatase: Effects of sex, age, and metabolic bone disease. J Clin Endocrinol Metab 66:951-957, 1988.*
- 6) Blumsohn A, Hannon RA, Eastell R : *Apparent instability of osteocalcin in serum as measured with different commercially available immunoassays. Clin Chem 41:318-319, 1995.*
- 7) Garnero P, Grimaux M, Seguin P, Delmas PD : *Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. J Bone Miner Res 9:255-264, 1994.*
- 8) Delmas PD: *Biochemical markers of bone turnover I : Theoretical considerations and clinical use in osteoporosis. Am J Med 95(suppl 5A):11S-15S, 1993.*
- 9) Riis BJ : *Biochemical markers of bone turnover II: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 95(suppl 5A):17S-21S, 1993.*
- 10) Minisola A, Romagnoli E, Scarnecchia L, Rosso R, Pacitti MT, Scarda A, Mazzuoli G : *Serum carboxy-terminal propeptide of human type I procollagen in patients with primary hyperparathyroidism: studies in basal conditions and after parathyroid surgery. Eur J Endocrinol 130:587-591, 1994.*
- 11) Moss DW, Henderson AR : *Enzymes. In, Burtis CA, Ashwood ER, ed. Tietz textbook of clinical chemistry 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, pp.839-843, 1994.*
- 12) Farley JR, Hall SL, Ilacas D, Orcutt C, Miller BE, Hill CS, Baylink DJ : *Quantification of skeletal alkaline phosphatase in osteoporotic serum by wheat germ agglutinin precipitation, heat inactivation, and a two-site immunoradiometric assay. Clin Chem 40:1749-1756, 1994.*
- 13) Bouman AA, Scheffer PG, Ooms ME, Lips P, Netelenbos C : *Two bone alkaline phosphatase assays compared with osteocalcin as a marker of bone formation in healthy elderly women. Clin Chem 41:196-199, 1995.*
- 14) Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C : *Application of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (Cross-Laps): Follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. J Clin Endocrinol Metab 80:864-868, 1995.*
- 15) Demers LM, Kleerekoper M : *Recent advances in biochemical markers of bone turnover. Clin Chem 40:1994-1995, 1994.*
- 16) Rosenquist C, Qvist P, Bjarnason N, Christiansen C: *Measurement of a more stable region of osteocalcin in serum by ELISA with two monoclonal antibodies. Clin Chem 41:1439-1445, 1995.*