

만성 신부전 환자에서 ^{99m}Tc-HMDP 골신티그램상 섭취정도와 혈중 osteocalcin, 부갑상선 호르몬치와의 상관관계

가톨릭대학교 의과대학 방사선과학교실, 내과학교실*

김의녕 · 손형선 · 방찬영 · 정수교 · 김춘열 · 신경섭 · 박철휘* · 장윤식*

= Abstract =

^{99m}Tc-HMDP Bone Uptake Quantification and Plasma Osteocalcin, PTH Levels in Hemodialysis Patients

Euy Neyng Kim, M.D., Hyung Sun Sohn, M.D., Chan Young Bang, M.D.
Soo Kyo Chung, M.D., Choon-Yul Kim, M.D., Kyung Sub Shinn, M.D.
Chul Whee Park, M.D.* and Yoon Sik Chang, M.D.*

Department of Radiology and Nuclear Medicine, Internal Medicine,
College of Medicine, The Catholic University of Korea*

In this preliminary study, plasma osteocalcin, PTH level and ^{99m}Tc-HMDP (hydroxymethylene diphosphonate) bone uptake(BU) were measured in 14 patients with chronic end-stage renal failure who were on maintenance hemodialysis. The aim of this study was to determine the difference of bone uptake between renal failure patients and normal volunteers, and to determine the correlation between bone uptake and osteocalcin - a sensitive and specific marker of osteoblastic activity and PTH - a important hormone of bone metabolism. There was a statistically significant increase in 180 minute uptake in the patient group when compared to the normal volunteers while there was no statistically significant difference in 20 minute uptake. Plasma osteocalcin and PTH levels were also significantly elevated compared to normal values. But the correlation between osteocalcin, PTH and 20 and 180 minute bone uptake was not significant.

In conclusion, our preliminary study suggests that, in chronic renal failure patients, 180 minute ^{99m}Tc-HMDP bone uptake is increased significantly without direct correlation with serum osteocalcin or PTH levels. It seems that further study is needed to evaluate other unknown factors that may influence the direct correlation between bone uptake and plasma osteocalcin and PTH in patients with chronic renal failure.

Key Words : Osteocalcin, PTH, ^{99m}Tc-HMDP, Chronic renal failure

서 론

대사성 골 질환에 의한 증상은 수년간 투석 중인 만성 신부전증 환자에게 언제나 중요한 문제 중의 하나

나임은 이미 잘 알려져 있으며 이는 부갑상선 호르몬의 과잉생산, 비타민 D 대사의 장애, 만성 대사성 산증, 그리고 대변으로의 칼슘 소실 등 복합적인 요인에 기인한다. 골의 조직 형태학적 연구에 의하면, 이들 환자들을 골 대사 속도에 따라 저속, 혹은 고속 골교체성 신성골이영양증의 서로 2가지 다른 군으로 분류할 수 있으며 이들 모두에서 혈중 osteocalcin치는 지

이 연구는 1996년도 가톨릭중앙의료원 학술 연구 보조비로 이루어졌음.

표 1. 환자군

| No | Sex | Age | Calcium (mg/dl) | Phospho (mg/dl) | AP (IU/ml) | i-PTH* (pg/ml) | Osteocalcin (ng/ml) |
|-----------|-----|---------|-----------------|-----------------|------------|----------------|------------------------------|
| 1 | F | 42 | 8.8 | 5.73 | 161 | 360.81 | 14.42 |
| 2 | F | 31 | 9.1 | 2.70 | 298 | 64.55 | 14.26 |
| 3 | F | 45 | 8.0 | 3.93 | 224 | 76.18 | 10.65 |
| 4 | M | 50 | 9.1 | 3.96 | 171 | 5.30 | 6.60 |
| 5 | F | 71 | 8.9 | 5.58 | 77 | 3.24 | 1.84 |
| 6 | M | 62 | 8.6 | 5.43 | 117 | 14.02 | 5.13 |
| 7 | M | 70 | 10.1 | 4.70 | 80 | 2.47 | 4.78 |
| 8 | F | 50 | 8.0 | 4.46 | 160 | 65.31 | 7.68 |
| 9 | F | 37 | 8.3 | 6.75 | 222 | 129.32 | 22.37 |
| 10 | M | 58 | 8.4 | 4.42 | 255 | 225.70 | 18.07 |
| 11 | F | 26 | 9.0 | 4.35 | 299 | 23.45 | 10.94 |
| 12 | M | 30 | 9.0 | 6.27 | 84 | 79.22 | 14.26 |
| 13 | M | 50 | 9.5 | 4.70 | 170 | 6.54 | 4.84 |
| 14 | F | 49 | 8.6 | 4.80 | 180 | 236.54 | 11.52 |
| Mean ± SD | | 48 ± 14 | 8.8 ± 0.6 | 4.8 ± 1.0 | 178 ± 74 | 99 ± 111 | 10.53 ± 5.78 |
| Normal | | | 9.0-11.5 | 2.5-4.5 | 41-133 | 12-72 | M : 3.4-11.7 F : 2.4-10.0 |

* i-PTH = intact PTH

속적으로 증가되어 있다고 한다¹⁾. 혈중 osteocalcin 치는 골 모세포 활성도의 측정 방법으로 예민하고 특이도가 높은 지표로 알려져 있으며²⁾, 골 형성의 조직형태학적 양상과도 상관도가 높다는 것³⁾이 일반적인 견해이다. 하지만 골 형성 정도의 지표로써 부적절하다는 보고⁴⁾도 있다.

^{99m}Tc에 부착시킨 phosphate를 이용하여 실시한 골 섭취 정도의 측정은 대사성 골 질환의 핵의학적인 진단에 꾸준히 이용되어 왔다. 특히 신성골이영양증을 가진 환자에서 골 모세포의 활동성이 증가하고 따라서 골 섭취가 증가될 것이라는 보고는 많이 있었다.

이들 연구에서 골 섭취 정도 측정에 여러 가지 방법이 이용되어 왔는데, 예를 들면, 연부 조직대비 골방사능비⁵⁻⁷⁾, 전신 핵종 잔류도(whole body radionuclide retention)⁸⁾, 전체 뼈의 핵종 섭취량⁹⁾, 또는 부분적인 골의 표준 섭취 비¹⁰⁾ 등이다.

본 연구에서는 Karayalcin¹¹⁾ 등과 같이 삼상골스캔을 시행하여 골 섭취도를 평가할 수 있는 간단한 방법을 시도하여 혈액 투석을 받는 만성 신부전 말기 환자군과 정상 대조군 사이에서 그 차이를 비교하여 보았고 또 그 결과를 혈중 osteocalcin, 부갑상선 호르

표 2. 정상대조군

| No. | Sex | Age | i-PTH* (pg/ml) | osteocalcin (ng/ml) |
|-----------|-----|---------|----------------|------------------------------|
| 1 | M | 71 | 16.02 | 2.37 |
| 2 | F | 64 | 21.51 | 3.47 |
| 3 | F | 38 | 36.67 | 2.21 |
| 4 | M | 48 | 9.50 | 3.81 |
| 5 | M | 58 | 12.3 | 2.27 |
| 6 | F | 37 | 15.2 | 3.32 |
| Mean ± SD | | 53 ± 14 | 18.5 ± 9.8 | 2.9 ± 0.7 |
| Normal | | | 12-72 | M : 3.4-11.7 F : 2.4-10.0 |

* i-PTH=intact PTH

몬 농도와 연관시켜 보았다.

대상 및 방법

투석을 받는 만성 신부전 말기 환자 14명(26-71세, 평균 연령 48세, 남자 6명, 여자 8명)을 대상으로 하였다. 혈액 투석 횟수는 42-834회로 평균 263회였

다. 혈액 투석은 셀룰로즈막 투석기를 이용하여 5시간 동안 일주일에 2회씩 실시하였다. 환자들은 정상적인 일상생활을 하고 있었고, 칼슘과 인 제제(calcium carbonate and phosphate binder)를 투여 받고 있었다. 대사성 골 질환이 없는 6명의 정상적인 자원자를 대조군으로 하였다. 모든 환자와 정상군으로부터 검사 전에 사전 동의서를 받았다.

환자군 및 정상 대조군의 혈중 칼슘, 인, 알칼리성 인산분해효소, 부갑상선 호르몬(intact PTH)과 osteocalcin치는 표 1, 2와 같다.

1. Osteocalcin의 RIA 측정

혈액 투석 전에 혈액 채취를 하였으며 osteocalcin의 분해 및 변성을 최대한 방지하기 위하여 혈액 채취 후 바로 혈장을 냉동 동결하여 보관하였다.

기준치는 남자는 3.4-11.7ng/ml 이고 여자는 2.4-10.0ng/ml 이었다.

2. 골 섭취 정도의 정량화 분석

골 섭취 정도는 연부 조직에 의한 감쇄 효과가 적은 두개골[전두골, 관골(zygomatic bone)]과 경부 척추골에서 측정하였다. ^{99m}TcHMDP를 550MBq을 정맥 주사한 후 삼상, 즉 혈액기, 조기 및 말기 골 섭취기에 64×64 매트릭스의 측면 두개골상을 얻었다.

1) 혈액기에는 1초당 1 프레임씩 0초에서 부터 120초까지 연속영상을 구하였고

2) 조기와 말기 골 섭취는 20분과 180분에 각각 1분간 정적 영상을 얻었다.

4×4 화소를 관심영역으로 하였다. 초기 혈액기에 서 섭취 되는 정도는 두뇌 혈류가 보이기 시작한 시점

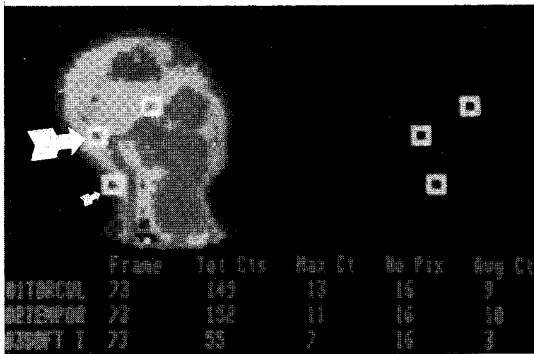


Fig. 1. Vascular phase.

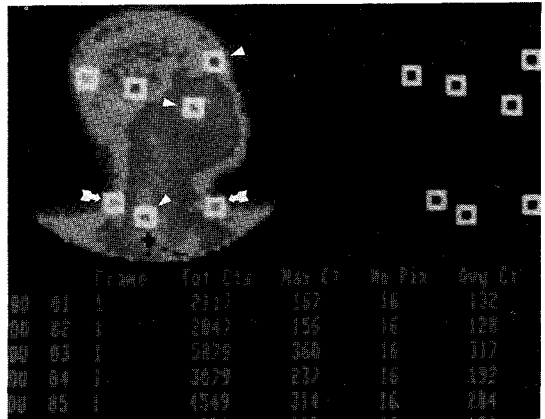


Fig. 3. 180 minutes delayed bone uptake.

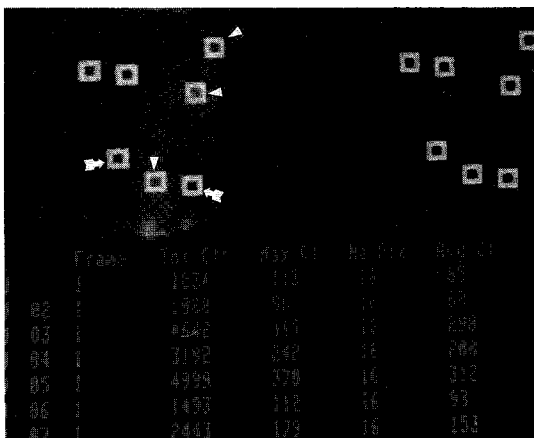


Fig. 2. 20 minutes early bone uptake.

Fig. 1-3. Using ROI's of 4×4 pixels, initial vascular activity was measured in the torcular region (large arrow in fig. 1) during 60 seconds after the beginning of flow activity in the cerebral vessels. The bone activity was measured on the frontal, zygomatic region and cervical spine(arrowheads in fig. 2 , fig. 3) at 20 and 180 minutes and the background activity was taken on the neck region.(small arrows in the fig.1, fig.2 and fig.3)

The bone uptake ratio = (Bone activity at time T - background activity) / (vascular activity 0 to 60 sec - background activity)

에서 60초 동안 연속영상을 얻어 합산하였고 20분 조기와 180분의 말기 골 섭취 정도측정은 척추골, 전두골,관골에서 각각 1분간의 정적 영상에서 구하였으며, 목의 연부조직에서 배후방사능을 얻어 골 섭취정도를 다음의 공식을 사용하여 산출하였다(Fig. 1-3).

골 섭취정도 = (시간 t 경과 후의 골 섭취도 배후방사능량)/(60초 동안의 혈액 방사능량 - 배후 방사능량)

본 연구에서는 먼저 환자와 정상 대조군 사이에서의 조기(20분) 및 말기(180분) 골 섭취 정도를 Students unpaired t test를 사용하여 비교하였다. 또한, 각각의 골 섭취 정도와 골 모세포의 활동성의 정도를 나타내는데 비교적 특이성과 민감도가 높은 것으로 알려진 혈중 osteocalcin 및 골 대사 호르몬인 부갑상선 호르몬의 혈중 농도와의 상관도를 Pearson의 단순선

형 상관분석을 사용하여 분석하였다.

골 섭취정도, 혈중 osteocalcin 및 부갑상선 호르몬치는 각각 평균±표준편차로 나타내었다.

결 과

만성 신부전 말기 환자의 20분 조기 골 섭취정도, 180분 말기 골 섭취정도 및 혈중 i-PTH와 osteocalcin치는 표 3과 같다.

척추골, 전두골, 관골 모두에서 만성 신부전 말기 환자의 180분 말기 골 섭취정도는 각각 89±54, 28±20, 63±40으로 정상대조군의 골 섭취정도 32±14, 9±9, 23±16과 비교하여 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다[척추골(p<0.002), 전두골(p<0.05), 관골

표 3. 만성 신부전 말기 환자의 조기, 말기 골 섭취정도 및 혈중 i-PTH, Osteocalcin치

| No | i-PTH* (pg/ml) | OC (ng/ml) | 척추골 BU (20/180min) | 전두골 BU (20/180min) | 관골 BU (20/180min) |
|-----------|-------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| 1 | 360.81 | 14.42 | 21/25 | 7/15 | 17/28 |
| 2 | 64.55 | 14.26 | 26/31 | 5/28 | 23/32 |
| 3 | 176.1 | 10.65 | 89/103 | -14/4 | 34/65 |
| 4 | 5.30 | 6.60 | 45/77 | -8/1 | 18/23 |
| 5 | 3.2 | 1.84 | 83/81 | 54/57 | 80/66 |
| 6 | 14.02 | 5.13 | 88/54 | 28/3 | 98/19 |
| 7 | 2.47 | 4.78 | 85/76 | 54/35 | 87/83 |
| 8 | 65.31 | 7.68 | 7/7 | 4/6 | 7/7 |
| 9 | 129.3 | 22.37 | 54/66 | 20/43 | 23/41 |
| 10 | 225.70 | 18.07 | 140/113 | 0/29 | 122/88 |
| 11 | 23.45 | 10.94 | 59/99 | 0/69 | 35/75 |
| 12 | 79.22 | 14.26 | 174/156 | 17/29 | 158/111 |
| 13 | 6.54 | 4.84 | 137/192 | 32/34 | 117/144 |
| 14 | 236.54 | 11.52 | 223/168 | 63/34 | 136/97 |
| Mean ± SD | 99 ± 111 | 10.53 ± 5.78 | (88 ± 62/89 ± 54) | (18 ± 24/28 ± 20) | (68 ± 52/63 ± 40) |

* i-PTH = intact PTH

표 4. 환자 및 대조군에서 20분 조기, 말기 골 섭취정도 및 혈중 i-PTH와 osteocalcin치의 비교

| | i-PTH* (pg/ml) | OC (ng/ml) | 척추골 BU (20/180min) | 전두골 BU (20/180min) | 관골 BU (20/180min) |
|---------|-------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| 환자군 | 99 ± 111 | 10.53 ± 5.78 | (88 ± 24/89 ± 54) | (18 ± 24/28 ± 20) | (68 ± 52/63 ± 40) |
| 대조군 | 18.5 ± 9.8 | 2.9 ± 0.7 | (68 ± 48/32 ± 14) | (15 ± 12/9 ± 9) | (54 ± 44/23 ± 16) |
| p value | 0.02 | 0.0008 | (0.98/0.002) | (0.70/0.05) | (0.57/0.03) |

* i-PTH=intact PTH

표 5. 환자 및 대조군에서 혈중 Osteocalcin, i-PTH와 조기 및 말기 골 흡수정도와의 상관관계

| | osteocalcin (c.c/p value) | intact PTH (c.c/p value) |
|-------------|------------------------------|-----------------------------|
| osteocalcin | — | 0.654/0.003 |
| i-PTH | 0.654/0.003 | — |
| 척추골(20min) | 0.015/0.949 | 0.126/0.619 |
| 전두골(20min) | -0.332/0.177 | -0.158/0.532 |
| 관골(20min) | -0.092/0.715 | -0.027/0.912 |
| 척추골(180min) | 0.187/0.457 | 0.104/0.682 |
| 전두골(180min) | 0.264/0.287 | 0.048/0.848 |
| 관골(180min) | 0.161/0.521 | 0.087/0.731 |

C.C=Pearson correlation coefficient

(zygomatic bone, $p < 0.03$]. 반면, 20분 조기 골 섭취정도 역시 만성신부전 말기 환자에서 [척추골 88 ± 48 , 전두골 18 ± 24 , 관골 68 ± 52] 정상대조군[척추골 68 ± 48 , 전두골 15 ± 12 , 관골 54 ± 44]보다 증가되어 있었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한, 혈중 osteocalcin치(ng/ml)는 환자군 (10.53 ± 5.78)에서 정상 대조군 (2.9 ± 0.7)보다 뚜렷이 증가되어 있었고($p = 0.0008$), 혈중 부갑상선 호르몬 농도(pg/ml) 역시 환자군 (99 ± 111)에서 정상 대조군 (18.5 ± 9.8)보다 유의하게 증가되어 있었다($p = 0.02$)(표 4).

하지만 혈중 osteocalcin 이나 혈중 부갑상선 호르몬 농도와 조기 및 말기 골 섭취정도 사이에 직접적으로 유의한 상관성은 없었다(표 5).

고 찰

대사성 골 질환에 의한 증상은 방사선과적인 소견에 따라 신성구루병, 이차성 부갑상선 기능 항진증(osteitis fibrosa cystica), 그리고 골경화증등으로 세분할 수 있다.

골 섭취도의 정량분석은 대사성 골 질환의 정도 평가에 매우 유용한 지표가 되었다. Graaf 등은 골 섭취의 정량적 분석이 신성골이영양증을 진단하는데 매우 정확한 지표가 되며, 2차성 부갑상선 항진증이 골 섭취도를 증가시키는 주요 역할을 한다고 보고하였다⁹⁾. 이번 연구에서는 삼상골스캔을 얻어 20분과 180분에서의 조기 및 말기 골 섭취정도를 평가할 수 있는 간단한 방법을 시도하여 보았다. 아직 ^{99m}Tc-HMDP

가 골에 흡수되는 정확한 기전은 알려져 있지 않으나, 수산화인회석결정에 의한 추적자의 침착과 화학적 흡수에 의한 것¹⁰⁾이라고 알려져 있다. Fracis 등은(1969) 수산화인회석결정이 용적에 비하여 표면적이 넓고, 큰 외부 수액각(outer hydration shell)을 갖고 있기 때문에 골 섭취 측정 추적자가 직접 침착 되는 것¹²⁾으로 보고하였다. 한편, 다른 연구자들은 골 기내의 미성숙골원질¹³⁾, 골세포¹⁴⁾, 효소 또는 효소 수용체 부위에 골 추적자가 직접 침착 되는 것¹⁵⁾이라는 보고를 한 바도 있다.

Osteocalcin (bone GLA protein)은 분자량이 5800정도인 비타민K 의존성 칼슘 결합 단백질이며 주요한 세포 외 비콜라겐성 골 단백질로 골조직의 석회화 형성과 골 흡수의 증계에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 또한 골 모세포에서 합성되는 osteocalcin은 골 모세포의 활성화 및 골 대사를 직접적으로 반영하기 때문에 혈중 osteocalcin치는 뼈의 신생성의 지표라는 보고도 있다¹⁶⁾. 또한 혈중 알칼리성 인산분해효소의 활성화도보다 더 특이도가 높은 것으로 알려져 있다. Lian 등은(1985) 혈중 osteocalcin 측정치는 골의 미네랄(mineral phase)에 결합하지 않고 순환 혈액 내로 직접 배출되는 양을 나타내는 것이라고 보고하였다¹⁷⁾.

신성이영양증시 osteocalcin 측정치는 골조직의 증가와 신장에서의 여과의 감소로 인하여 항상 상승되어 있다. 조직 형태학 분석으로 증명한 여러 연구에 의하면, osteocalcin의 상승은 증가된 골 형성¹⁸⁾과 골 모세포의 활동의 증가에 의한 것¹⁹⁾이라고 하였다.

골조직 검사는 침습적인 방법이므로 저자들은 골 섭취 정도 측정과 혈중 osteocalcin, 부갑상선 호르몬 측정치를 비교하였다. 저자들의 기초적인 본 연구에서는 혈액 투석 환자에서 osteocalcin 측정치와 골 섭취정도가 다 함께 증가하였으나 두 검사간에 유의한 상관관계를 나타내지는 않았다. 증가된 osteocalcin이 ^{99m}Tc-HMDP가 수산화인회석결정에 많이 부착되도록 작용함으로써, 혈액 투석 환자에서 골 섭취가 증가된다는 보고¹¹⁾도 있었으나 본 연구의 결과에 의하면 혈중 osteocalcin, PTH, 혹은 골 섭취도에 직접적으로 영향을 미치는 어떤 다른 요소에 의해 검사 결과간의 상관관계가 저해 받지 않았나 한다. 이점에 대하여는 더 많은 연구가 시도되어야 한다고 본다.

요 약

삼상골스캔을 이용한 골 섭취도의 평가는 비교적 간단한 방법으로 이것으로 평가한 만성 신부전환자 14명의 골 섭취도는 정상인 보다 유의하게 증가되어 있었다. 또한 골 모세포의 활동성의 지표로 알려진 osteocalcin과 골 대사 호르몬인 부갑상선 호르몬의 혈중 농도도 정상대조군에 비하여 만성 신부전 환자에서 월등하게 높았다. 하지만 이렇게 산출한 골 섭취도와 osteocalcin, 부갑상선 호르몬 사이에는 직접적인 연관성은 미약하였다. 따라서 삼상골스캔을 이용한 골 섭취도의 정량화가 보다 객관적인 평가 방법이라고 인정받기 위하여서는 좀 더 많은 연구가 필요하다고 본다.

REFERENCES

- 1) Malluche HH: *The value of bone biopsies for diagnosis of renal bone disease. Dialysis Transplantation. Nephrology, PP 111-115, 1973*
- 2) Sebert JL: *Plasma Bone-GLA Protein: Assessment of its clinical value as an index of bone turnover and bone formation in hemodialysis patients. Proc EDTA-ERA 1985;22:1218*
- 3) Malluche HH, Faugere MC, Fanti P, Price PA: *Plasma levels of bone GLA-protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis, Kidney Int 1984;26:869-874*
- 4) Hauschka PV, Reid ML: *Vitamin D dependence of a calcium binding protein containing gamma-carboxyglutamic acid in chicken bone. J Biol Chem 1978;253:9063-9068*
- 5) Rosenthal L, Kaye M: *Technetium-99m-pyrophosphate kinetics and imaging in metabolic bone disease. J Nucl Med 1975;16:33-39*
- 6) Wiegmann T, Rosenthal L, Kaye M: *Technetium-99m-pyrophosphate bone scans in hyperparathyroidism. J Nucl Med 1977;18:231-235*
- 7) Ling G, Nebel G, Dorr S: *Die Bedeutung der Szintimetrie im Vergleich mit Histomorphometrie, Parathormon, Densitometrie und Röntgendiagnostik bei renaler Osteopathie. Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed Erganzungsband 1982;136:9-13*
- 8) Fogelman I, Bessent RG, Turner JG, Citrin DL, Boyle IT, Greig WR: *The use of whole-body retention of Tc-99m diphosphonate in the diagnosis of metabolic bone disease. J Nucl Med 1978;19:270-275*
- 9) De Graaf P, Pauwels EK, Vos PH, Schicht IM, te velde J, de Graeff J: *Observations on computerized quantitative bone scintigraphy in renal osteodystrophy. Eur J Nucl Med 1984;9:419-425*
- 10) Jones AG, Francis MD, Davis MA: *Bone scanning: Radionuclidic reaction mechanisms. Semin Nucl Med 1976;6:3-18*
- 11) Karayalcin U, Karayalcin B, Yakupoglu G, Yildiz A, Erkilic M: *Tc-99m-HMDP bone uptake quantification and plasma osteocalcin levels in hemodialysis patients - a preliminary study. Annals of Nucl.Med 1992;6:9-12*
- 12) Francis MD, Russel RG, Fleisch H: *Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. Science 1969;165:1264-1266*
- 13) Rosenthal L, Kaye M: *Observations on the mechanism of Tc 99m-labeled phosphate complex uptake in metabolic bone disease. Semin Nucl Med 1976;6:59-67*
- 14) Guillemart A, Besnard JC, Le Pape A, Galy G, Fetisoff F: *Skeletal uptake of pyrophosphate labeled with technetium-95m and technetium-96, as evaluated by autoradiography. J Nucl Med 1978;19:895-899*
- 15) Zimmer AM, Isitman AT, Holmes RA: *Enzymatic inhibition of diphosphonate: A proposed mechanism of tissue uptake. J Nucl Med 1975;16:352-356*
- 16) Beresford JN, Gallagher JA, Poser JW, Russel RG: *Production of osteocalcin by human bone cells in vitro: Effects of 1,25(OH)2D3, 24,25(OH)2D3, parathyroid hormone, and glucocorticoids. Metab Bone Dis Rel 1984;5:229-234*
- 17) Lian JB, Coutts M, Canalis E: *Studies of hormonal regulation of osteocalcin synthesis in cultured fetal rat calvariae, J Biol Chem 1985; 260:8706-8710*
- 18) Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C, Chapuy MC, Meunier PJ: *Serum bone Gla protein: A specific marker of bone formation in postmenopausal osteoporosis, Lancet 1984; 1:1091-1093*
- 19) Ismail F, Epstein S, Pacifici R, Droke D, Thomas SB, Avioli LV: *Serum bone gla Protein (BGP) and other markers of bone mineral metabolism in postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 1986;39:230-233*