

# 골다공증 노인의 운동수행 효과분석을 위한 골 대사 지표와 혈청 및 타액 코티졸 농도의 유용성

안나영, 김기진

계명대학교 체육대학

## Utility of Bone Metabolic Markers, Serum and Salivary Cortisol Concentration for Exercise Training Effect Analysis in Elderly with Osteoporosis

Na-Young Ahn, Ki-Jin Kim

Department of Physical Education, Keimyung University, Daegu, Korea

**PURPOSE:** This study examined utility of bone metabolic markers, serum and salivary cortisol concentrations after exercise training the elderly with osteoporosis.

**METHODS:** Subjects were 31 elderly people ( $age_{ave} = 76.90 \pm 2.11yr$ ), and underwent an exercise program program 3 times a week over 12 weeks. The program consisted of yoga, elastic band resistance exercise and silver dance done three per week for 12 weeks. Participants were divided into 3 groups according to T scores: normal group ( $T = 1.03 \pm 0.88$ ,  $n = 6$ ), osteopenia group ( $T = -1.78 \pm 0.11$ ,  $n = 13$ ) and osteoporotic group ( $T = -3.31 \pm 0.17$ ,  $n = 12$ ).

**RESULTS:** The osteoporotic group showed significant decrease of BMI ( $p < .01$ ), increased BMC ( $p < .01$ ) and decreased ALP ( $p < .01$ ) concentration. There was a significant positive correlation found between serum cortisol and salivary cortisol concentrations ( $r = .265$ ,  $p < 0.05$ ), whereas BMI showed an independent relationship with the osteoporosis group ( $\beta = .663$ ,  $p = .038$ ). ALP concentration was also found to be a useful prognostic factor of osteoporosis (Osteoporotic group:  $AUC = 0.724$ , sensitivity = 64.3%, specificity = 58.8%). Serum cortisol and salivary cortisol concentrations were not significantly related in the osteoporotic group, but showed a significant positive correlation as predictors of osteoporosis.

**CONCLUSIONS:** Changes in bone metabolic marker of normal and osteoporotic patients showed a different pattern. In addition, it had a positive effect on bone mineral density improvement, but not on cortisol concentration.

**Key words:** Osteoporosis, Elderly people, Exercise, Salivary cortisol, Bone mineral density

## 서론

노인건강과 관련하여 골 대사의 중요성이 강조되고 있으며, 골다공증 환자는 전 세계적으로 증가하고 있다[1]. 골밀도가 10% 감소할 때 다 골절의 위험은 1.6-2.6배 증가하며[2,3], 골 대사의 가장 기본적인 지표에 해당하는 최대 골량(bone mineral content, BMC)은 골 형성과 골

흡수의 균형 과정에서 인종, 유전적 요인, 호르몬, 칼슘 섭취 정도 및 운동량 등 다양한 요인의 영향과 복합적인 과정을 통해서 조절된다[4]. 신체활동의 부족은 골 건강의 생화학적 요소를 부정적으로 변화시키고 있지만[5,6], 운동프로그램 수행은 골 형성[7-10], 골량 증가[11], 골밀도(bone mineral density, BMD)[12], 골 대사 지표 및 코티졸 농도 등에서 긍정적인 효과를 나타낸다.

Corresponding author: Ki-Jin Kim Tel +82-53-580-5256 Fax +82-53-580-5314 E-mail kjk744@kmu.ac.kr

Keywords 골다공증, 노인, 운동, 타액 코티졸, 골밀도

Received 17 Nov 2015 Revised 28 Dec 2015 Accepted 11 Jan 2016

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

코티졸(cortisol)은 부신피질에서 분비되는 호르몬으로서 코티졸의 과다 분비는 이차적 골다공증을 유발하며[13], 코티졸 분비 초기에 골소실이 급속하게 발생하여 염증발현에 의한 골절의 유발 가능성을 증가시킨다[14]. 또한 코티졸 농도는 근육량 및 골밀도의 감소와 밀접한 관련성을 나타내는데, 골다공증의 진행과정에서 글루코코르티코이드(glucocorticoids) 분비가 증가하면서 골밀도를 급격하게 감소시켜 골절의 위험을 증가시킨다[15].

최근 운동프로그램 수행효과를 살펴보기 위한 인체 유래물의 분석 과정에서 비침습적 방법의 모색이 널리 제시되고 있는데, 특히 노인의 경우 신체적 침해성을 최소화하고 간편한 방법인 타액을 이용하는 진단법에 대한 관심이 증대되고 있다. 타액은 호르몬, 펩타이드(peptide), 전해질(electrolytes), 점액(mucous), 항박테리아 성분(antibacterial compounds) 및 다양한 효소(enzyme) 등으로 구성되어 있다[16]. 혈액에 비해서 비침습적인 방법으로 특별한 장비의 도움 없이 수집할 수 있으며, 부작용이 적고 비용 및 대규모 검사를 위하여 매우 효율적이어서 아동이나 노인의 진단 시 효과적으로 사용되어 적극적으로 활용될 수 있다. 타액이 혈장을 대체하는 분석 표본으로 이용되기 위해서는 타액과 혈장 항목 농도 간의 상호 연관성이 확인되어야 한다. 타액 성분은 수집 방법과 자극의 정도에 비교적 민감한 반응을 나타내기 때문에 채취 및 분석과정의 차이에 따라서 그 결과에 다양한 영향을 미칠 수 있다. 타액 분비 속도율은 노인[17] 및 여성[18] 등 개인에 따라서 현저한 차이를 나타내는데, 동일한 개인의 경우에도 하루 시간대[19]에 따라서 크게 차이를 나타낸다. 또한 질병이나 약물로 인하여 타액의 양과 성분이 변화하여, 전체 타액에 포함되어 있는 단백질 분해 효소들이 특정한 진단 성분의 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 어떤 분자들은 타액으로 확산되는 과정에서 분해될 수도 있다. 그러나 이러한 단점에도 불구하고 진단 목적의 타액 사용은 더욱 증가하고 있기 때문에 타액을 이용한 새로운 실험이 효과적으로 진행되기 위해서는 민감성, 특정성, 성립되어 있는 진단 기준과의 연관성 및 재현성 등이 확인되어야 할 것이다.

타액과 혈장 항목 간의 상호 연관성을 확인한 연구에서 저항성 운동을 실시한 그룹의 타액과 혈중 코티졸 농도는 안정 시와 운동 후 모두 유의한 상관을 나타내었으며[20], 최대하 사이클링 운동 시 타액 코티졸 농도와 혈중 코티졸 농도는 유의한 상관을 나타내었으며, 코티졸 농도는 젖산 축적의 시작과 함께 동시에 현저한 증가를 나타낸다[21]. 타액 코티졸(salivary cortisol)은 순환하는 혈중 자유 코티졸(free cortisol) 농도와 스테로이드 호르몬의 생리활성(bioactive) 성분을 모두 반영함으로써 Moreira et al. [22]은 타액 코티졸 측정방법이 스트레스 반응에서 혈중 코티졸 농도를 측정하는 것보다 더욱 정확한 측정방법으로 제시하였다. 대부분 건강한 성인을 대상으로 혈액과 타액 코티졸 농도가 관련성이 있다고 보고되어 왔으나 골다공증 환자들은 다양한 병

리학적 원인으로 혈액과 타액 코티졸 농도 분비 양상이 정상인과 차이를 나타낼 수 있기 때문에 골다공증 상태에서 운동을 수행하는 경우 코티졸 농도의 변화가 어떤 양상을 나타내는지 분석할 필요성이 있다.

폐경 후 여성의 운동 수행은 골밀도를 증가시키지만 혈청 osteocalcin 수준은 변화가 없다[23]고 보고한데 반해서, 혈청 osteocalcin과 bALP는 폐경 전후 시점에서는 골 형성 억제 작용에 의한 보상과정에 의해서 증가한다[24-26]고 보고되는 등, 골다공증 예후를 가진 폐경 여성의 운동처치에 따른 골 형성 지표의 변화양상에 대한 분석결과는 여전히 명확하지 않다. 근육은 골 조직의 동화작용을 위한 물리적 자극의 중요한 요인으로 인식되어 왔지만, 골다공증 환자의 골 형성을 유도하는 자극의 본질은 정상인의 골다공증 발생시기의 생리적 반응과는 다른 변화를 나타내기 때문에 논란의 대상이 되고 있다.

이에 본 연구는 골감소증 및 골다공증 환자의 비정상적인 생화학적 골 대사 지표와 혈청 및 타액 코티졸 농도의 변화양상을 살펴보고, 아울러 각 요인 간의 관련성과 골다공증 예후인자로서 혈청 및 타액 코티졸 농도의 유용성을 살펴봄으로써 골다공증 노인환자의 생리적 개선을 위한 운동수행 효과와 관련된 중요한 정보를 제공하고자 한다.

## 연구 방법

### 1. 연구대상

본 연구의 대상자는 연령이 평균  $76.90 \pm 2.11$ 세인 노인 31명(남성 2명, 여성 29명)을 대상으로 주 3회, 1일 1시간씩 자율적인 운동(저항성 탄성밴드 운동, 노인댄스, 요가)을 12주 동안 실시하였다. DEXA형식의 골밀도를 측정할 결과 T 점수를 기준으로 정상(T values =  $> -1$ , n = 6), 골감소증(T values =  $-1.0 \sim -2.5$ , n = 13) 및 골다공증(T values =  $< -2.5$ , n = 12)으로 구분하였다. 대상자들에게 운동프로그램을 적용하기 전에는 T 점수를 공개하지 않았으며, 최대한 약물복용을 자제토록 권고하였다.

### 2. 운동 프로그램

자율적인 운동으로 요가, 저항성 탄성밴드 운동(elastic band resistance exercise) 및 노인 댄스(silver dance)를 12주간 실시하였다. 요가의 본 운동은 아사나(Asana) 요가로 실시하였으며, 저항성 탄성밴드 운동은 앉아서 하는 동작과 서서 하는 동작을 구분하였고, 노인댄스는 유산소 운동을 중심으로 음악에 맞춰 실시하였다(Table 1). 운동강도 조절은 심박수 측정을 주기적으로 측정하여 120-130 beats/min, RPE 12-14 범위의 중강도를 유지토록 하였다. 준비운동과 정리운동은 RPE 9-10의 강도로 5-10분간 실시하였다.

### 3. 신체구성 측정

InBody 3.0 (Biospace, Seoul, Korea)을 이용하여 체중을 측정하였으

**Table 1.** Exercise program

Warm up (10 min)		Main exercise type (40 min, RPE 12-14)	Cool down (10 min)
Breath, Stretch RPE 9-10	Yoga (Asana) 10-15 sec, 2 repeat	Tadasana, Pada-hastasana, Ardha-chandrasana, Trikanasana, Kona-sana, Ekapadasana, Paschimottanasana, Gomukhasana, Matsyendrasana, Ustrasana	Breath, Stretch, Massage RPE 9-10
	Elastic resistance exercise	<b>Upper Limbs Exercise (10 × 3 set)</b> Seated rows, Overhead or military press, Biceps curls, Shoulder flexion to 90°, PNF D2 flexion, Elbow flexion, Archery pull for posterior shoulder <b>Lower Limbs Exercise (10 × 3 set)</b> Hip flexion, Hip extension, Calf raise, Leg press, Standing hip adduction with knee extended, Standing hip abduction with external rotation, Long-sitting ankle plantar flexion	
	Silver dance	Light body movement, Dance with music and applause	

며, 신체질량지수(body mass index, BMI)는 ‘체중/신장<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>)’의 공식으로 산출하였다. 혈압은 수은혈압계로 측정하였다.

#### 4. 골밀도 측정

DEXA형식의 골밀도 측정기인 QDR-4500 (Hologic Inc., Waltham, MA, USA)을 이용하여 요추 2-4번의 전·후에서 골밀도를 측정하였다. 골밀도 검사 결과 T 점수가 -1 이상이면 정상, -1.0~-2.5 사이이면 골감소증, -2.5 이하는 골다공증으로 판정하였다.

#### 5. 타액 채취

피험자들은 공복상태에서 오전 9-10시의 동일한 시간대에 측정하였으며 온도는 22℃를 유지하였다. 측정 당일 양치질과 식사를 금지하고 측정 30분 전에 음료수 섭취를 금지하였다. 피험자는 안정상태를 유지한 상태에서 타액 수집 이유를 설명한 후 100 mL의 증류수로 입안을 30초간 행구고 뱉어내기를 3회 반복하였다. 입안에 타액선에서 침이 충분히 분비될 때까지 5분간 안정을 취한 후 마지막으로 입에 있는 침을 삼키고 약 1분 동안 천천히 구령에 맞춰서 salivette 용기의 멸균 솜을 씹어 타액이 흡수되도록 한 후 마지막으로 입안에 있는 침을 모은 솜을 salivette 용기에 뱉어 내게 하였으며, 타액 수집한 측정시간을 기록하였다. Salivette tube를 4℃, 3,000 rpm으로 5분간 원심분리한 후 밑에 가라앉은 침을 e-tube에 넣고 무게를 재었다. 수집된 타액을 담은 e-tube는 분석 시까지 -80℃ 이하 냉동보관 하였으며, 솜통은 냉장보관 토록 하였다.

#### 6. ELISA (Blood & Saliva) 분석

피험자로 부터 채취된 혈액 중 5 mL를 3,000 rpm에서 20분간 원심 분리하여 혈청을 분리하였으며, osteocalcin은 NovoClacin kit (Meta Biosystem Inc., USA)를 이용하여 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) reader (Biotek Instrument Inc., Windoski, VT, USA)로 분석하였다. ALP는 phenyl-D-sodium phosphatase를 가수분해하여 phenol을

생성하고, 생성된 phenol을 산화제의 촉매하에서 4-amino anti phyline과 축합하여 적색의 quinon이 형성되는데, 이를 비색 정량하여 활성도를 산출하였다(Kind-king법). 혈액 및 타액 코티졸 농도는 Izawa et al. [27]의 연구에서 사용한 Cortisol EIA Kit을 사용하여 enzyme immunoassay를 적용하여 분석하였다.

#### 7. 자료처리

모든 자료는 SPSS 18.0 통계 프로그램을 이용하여 측정변인의 평균과 표준편차를 산출하였다. 사전 측정변인의 각 그룹별 검정을 위해 one-way ANOVA를 이용하였으며, 사후검정은 Tukey를 적용하였다. 12주 운동 후 측정변인들에 대한 시기 및 그룹 간 상호작용을 검정하기 위하여 two-way ANOVA를 이용하였으며 상호작용효과가 나타날 경우 각 그룹별 시기 간 paired t-test를 적용하였다. 또한 골 대사 지표와 코티졸 농도의 상호 관련성을 살펴보기 위하여 Pearson의 상관분석과 다중회귀분석을 실시하였다. 골다공증 예후 인자 분석은 receiver operating characteristic (ROC) curve analysis를 이용하여 절단값(cut-off value)이 유의하게 나타났을 때 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)를 양성 혹은 음성의 예측값으로 설정하였다. 통계적 유의수준은 5% ( $p < .05$ )로 설정하였다.

### 연구 결과

#### 1. 골 대사 지표와 혈청 및 타액 코티졸 농도

신장 및 체중은 Table 2에 나타난 바와 같이 골감소증 및 골다공증 그룹에서 유의하게( $p < .001$ ) 낮게 나타났다. BMI는 골다공증 그룹이 다른 그룹에 비해 낮게 나타났다. 또한 BMC 및 BMD도 골감소증 및 골다공증 그룹에서 유의하게( $p < .001$ ) 낮게 나타났으며, T 점수는 그룹 간에 유의한( $p < .001$ ) 차이를 나타냈다. 골감소증 및 골다공증 그룹에서 osteocalcin 농도와 ALP 농도가 높게 나타났으나 그룹 간에 유의차는 나타나지 않았다. 또한 혈청 및 타액 코티졸 농도도 골다공증 그룹

**Table 2.** Characteristic of bone mineral density in subjects

Item	Normal (n=6)	Osteopenia (n=13)	Osteoporosis (n=12)	F	p	post-hoc
Age (yr)	77.83 ± 1.17	76.54 ± 0.88	76.73 ± 1.11	0.327	.724	
Height (cm)	163.30 ± 2.67	149.80 ± 1.83	149.40 ± 1.57	10.767		a > b,c
BW (kg)	70.72 ± 2.66	57.65 ± 2.19	51.51 ± 1.74	13.495		a > b,c
SBP (mmHg)	107.50 ± 4.79	127.00 ± 6.33	130.00 ± 7.07	2.222	.141	
DBP (mmHg)	67.50 ± 2.50	79.00 ± 3.79	78.00 ± 3.74	1.931	.177	
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	26.52 ± 0.64	29.67 ± 0.89	23.03 ± 0.71	4.109	.028	
BMC (g)	77.97 ± 10.85	46.44 ± 1.70	31.68 ± 1.53	27.974		a > b,c
BMD (g/cm <sup>2</sup> )	1.14 ± 0.11	0.80 ± 0.01	0.71 ± 0.09	7.089	.003	a > b,c
T score	1.03 ± 0.88	-1.78 ± 0.11	-3.31 ± 0.17	36.520		a > b > c

Values are mean and SD.

BW, body weight; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density.

**Table 3.** Characteristic of bone metabolic marker and serum and salivary cortisol concentration in subjects

Item	Normal (n=6)	Osteopenia (n=13)	Osteoporosis (n=12)	F	p
Osteocalcin (ng/mL)	14.56 ± 2.35	16.65 ± 1.83	20.29 ± 3.59	0.901	.418
ALP (IU/L)	63.67 ± 7.64	75.85 ± 6.32	75.83 ± 6.19	0.769	.473
Cortisol (mg/dL)	7.79 ± 0.90	7.58 ± 1.28	8.10 ± 1.10	0.054	.948
SCortisol (ng/mL)	0.76 ± 0.28	0.85 ± 0.42	1.12 ± 0.54	0.552	.582

Values are mean and SD.

ALP, alkaline phosphatase; SCortisol, salivary cortisol.

**Table 4.** Change of bone mineral density, bone metabolic marker and serum and salivary cortisol concentration after 12 week exercise training

Item	Normal (n=6)		Osteopenia (n=13)		Osteoporosis (n=12)		F
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
Height (cm)	163.30 2.67	163.60 2.66	149.80 1.83	149.64 1.97	149.24 1.72	149.07 1.83	G: 10.533*** T: 0.007 G×T: 0.808
BW (kg)	70.72 2.66	68.34 2.38	57.65 2.19	56.85 2.11	51.17 2.13	39.62*** 2.04	G: 10.753*** T: 16.173*** G×T: 1.186
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	26.52 0.64	25.54 0.77	25.67 0.89	25.41 0.86	23.04 0.87	22.49** 0.8	G: 1.779 T: 12.084** G×T: 1.261
BMC (g)	83.21 11.64	83.51 11.18	46.47 2.2	47.11 1.92	31.58 1.67	34.03** 1.41	G: 29.985*** T: 6.335* G×T: 2.239
BMD (g/cm <sup>2</sup> )	1.16 0.13	1.17 0.12	0.82 0.02	0.81 0.01	0.71 0.10	0.64 0.02	G: 12.392*** T: 0.215 G×T: 0.384
T score	1.20 1.05	1.26 1.01	-1.68 0.13	-1.20 0.44	-3.34 0.18	-3.15** 0.18	G: 25.568*** T: 2.030 G×T: 0.402
Osteocalcin (ng/mL)	14.56 2.35	14.50 2.05	16.65 1.83	16.93 1.74	20.29 3.59	19.61 3.77	G: 0.633 T: 0.034 G×T: 0.199
ALP (IU/L)	63.67 7.64	64.00 9.23	75.85 6.32	71 3.89	75.83 6.19	67.08** 6.17	G: 0.640 T: 2.348 G×T: 0.748
Cortisol (mg/dL)	7.79 0.90	10.97 1.86	7.58 1.28	7.86 1.38	8.10 1.10	7.30 0.74	G: 0.775 T: 0.695 G×T: 1.038
SCortisol (ng/mL)	0.76 0.28	1.32 0.70	0.85 0.42	1.13 0.44	1.12 0.54	0.65 0.19	G: 15.407** T: 0.348 G×T: 4.556

Values are mean and SD.

BW, body weight; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; ALP, alkaline phosphatase; SCortisol, salivary cortisol; G: group, T: time.

\*p < .05: significant different same time between groups; \*\*p < .05: significant different between pre and post time in groups.

**Table 5.** Correlation between bone metabolic marker and cortisol concentration

	BMD (g)	ALP (IU/L)	Cortisol (μg/dL)	SCortisol (ng/mL)	Osteocalcin (ng/mL)
BMC (g)	0.835**	-0.297*	0.131	0.218	-0.237
BMD (g/cm <sup>2</sup> )		-0.224	0.189	0.237	-0.294*
ALP (IU/L)			0.023	-0.051	0.510**
Cortisol (μg/dL)				0.265*	0.129
SCortisol (ng/mL)					-0.019

BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; ALP, alkaline phosphatase; SCortisol, salivary cortisol.

**Table 6.** Results of multiple logistic regression analysis of the possible correlation for osteoporosis and osteopenia people

Group	Parameter	β	95% CI		F
			Lower	Upper	
Osteoporosis (n = 12)	SCortisol (ng/mL)	0.720	0.387	1.341	0.300
	Osteocalcin (ng/mL)	1.118	0.940	1.330	0.208
	ALP (IU/L)	1.029	0.963	1.100	0.393
	Cortisol (μg/dL)	0.895	0.692	1.158	0.398
	BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	0.663	0.450	0.978	0.038
	Age (yr)	0.844	0.616	1.155	0.289
Osteopenia (n = 13)	SCortisol (ng/mL)	0.847	0.503	1.426	0.532
	Osteocalcin (ng/mL)	1.069	0.906	1.260	0.431
	ALP (IU/L)	1.056	0.994	1.122	0.075
	Cortisol (μg/dL)	0.924	0.741	1.152	0.482
	BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	0.874	0.618	1.237	0.447
	Age (yr)	0.783	0.590	1.039	0.090

BMI, body mass index; ALP, alkaline phosphatase; SCortisol, salivary cortisol.

**Table 7.** Results of receiver operating characteristic analysis of bone metabolic marker and cortisol concentration in of patients with osteoporosis

Parameters	Cut off	AUC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	NPV (%)	PPV (%)
ALP (IU/L)	67.00	0.724	64.3	58.8	0.584	0.864
Cortisol (μg/dL)	7.65	0.599	57.1	52.9	0.449	0.749
SCortisol (ng/mL)	0.01	0.578	32.1	61.8	0.433	0.724
Osteocalcin (ng/mL)	14.68	0.659	53.6	52.9	0.514	0.803

ALP, alkaline phosphatase; SCortisol, salivary cortisol.

에서 높게 나타났으나 유의차는 나타나지 않았다(Table 3).

## 2. 12주간 운동 후 신체구성, 골 대사 지표, 혈청 및 타액 코티졸 농도의 변화

12주간 자율적 운동 프로그램 수행 후 골다공증 그룹에서 체중 ( $p < .001$ ) 및 BMI ( $p < .01$ )가 유의하게 감소하였다. 그러나 골다공증 그룹에서 12주 운동 후 BMC ( $p < .01$ )와 T 점수( $p < .01$ )가 유의하게 개선되었다. Osteocalcin 농도는 운동 후 변화가 없었으나 ALP 농도는 골다공증 그룹에서 유의하게( $p < .01$ ) 감소하였다. 혈청 및 타액 코티졸 농도는 그룹 및 시기 간 유의차가 나타나지 않았으나 골다공증 그룹에서 운동 후 감소한 경향을 나타냈다(Table 4).

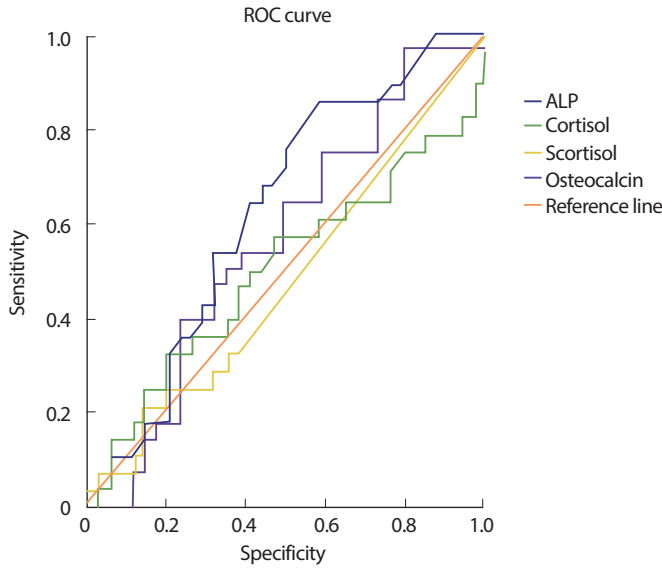
## 3. 상관관계 및 다중회귀분석

골 대사 지표와 코티졸의 관련성을 알아보기 위한 상관분석 결과

BMC는 BMD와 유의한( $r = .835, p < .01$ ) 정상관을 나타냈으며, ALP 농도와는 유의한( $r = -.297, p < .05$ ) 역상관을 나타냈다. 또한 BMD는 osteocalcin 농도와 유의한( $r = -.294, p < .05$ ) 역상관을 나타냈으며, ALP 농도와 osteocalcin 농도는 유의한( $r = .510, p < .01$ ) 정상관을 나타냈다. 혈청 코티졸 농도와 타액 코티졸 농도는 유의한( $r = .265, p < .05$ ) 정상관을 나타냈다. 그러나 골 대사 지표와 혈청 및 타액 코티졸 농도는 관련성을 나타내지 않았다(Table 5).

또한 Table 6에 의하면 골감소증과 골다공증에 영향을 미칠 수 있는 연령, BMI, 혈청 코티졸, 타액 코티졸, ALP 농도 및 osteocalcin 농도를 보정한 다중회귀분석 결과에서는 BMI가 골다공증에 독립적으로 유의하게( $\beta = .663, p = .038$ ) 관계하는 것으로 나타났으며, 골감소증에서는 ALP 농도( $\beta = 1.056, p = .075$ )와 연령( $\beta = .783, p = .090$ )에서 관계의 경향성을 보였다.





**Fig. 1.** Receiver operating characteristic curve analysis results of patients with osteoporosis.

**4. ROC 곡선을 이용한 민감도와 특이도 측정**

골다공증 지표의 양분된 결과를 예측하는 테스트의 정확도를 평가하기 위하여 ALP 농도, osteocalcin 농도, 혈액 및 타액 코티졸 농도를 ROC 곡선을 이용하였다. ALP 농도의 AUC (area under the ROC curve)는 .724로 나타났으며 민감도도 64.3%로 나타나 67.00 IU/L 이상 일 때 골다공증 예후 인자로 정확한 것으로 나타났다. Osteocalcin 농도의 AUC는 .659로 나타나 절단값(cut-off value)은 14.68 ng/mL이었다. 그러나 혈청 및 타액 코티졸 농도의 AUC는 .599 및 .578로 나타나 골다공증 예후 인자로서 정확도가 낮은 것으로 나타났다(Table 7). 특히 골다공증 환자의 타액 코티졸의 민감도는 32.1%로 낮게 나타났으며, 특이도는 61.8%로 나타났다(Fig. 1).

**논의**

미국류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)는 FRAX (WHO Fracture Risk Assessment Tool)를 이용하여 10년 내 골절 절대 위험도를 평가한 결과 10% 미만이면 저위험군, 10-20%는 중등도 위험군, 20% 초과 혹은 T 점수가 -2.5 이하 혹은 취약골절 병력이 있을 때 고위험군으로 정의하였다[28]. 골밀도 검사 결과 T 점수가 -1.0이면 젊은 성인의 정상 최대 골밀도에 비해 10-15% 정도 골밀도가 감소하는 것을 의미하여 1.0 감소할수록 정상인에 비해 골절 발생위험이 2-3배 증가한다[2]. 본 연구에서는 T 점수가 -2.5 이하일 때 골다공증 환자로 정의를 내렸으며, 평균 T 점수는  $-3.31 \pm 0.17$ 로 나타나 취약골절 위험 및 고위험군인 것으로 나타났다. 또한 BMI는 골다공증 그룹이 정상 및 골감소증 그룹보다 낮게 나타났으며, 다중회귀분석 결과에서

도 골다공증에 독립적으로 유의하게 관련성이 있는 것으로 나타나 골다공증 예후 요인으로 BMI는 중요한 요인인 것으로 생각된다.

ALP는 골아세포의 활성도를 반영하는 대표적인 지표이며, tALP는 대표적인 골 형성 지표이다[29]. 조골세포는 ALP를 생성하여 조골세포막의 소포에 저장하며 일부가 혈액 내로 유리되어 나온다. Delmas et al. [30]은 tALP의 활성도는 간에서 55%, 조골세포에서 40%, 장에서 5%가 분비되기 때문에 이 지표는 특이도 및 민감도가 낮은 것으로 주장하였다. 그러나 Takahashi et al. [31]은 tALP가 bone specific ALP를 잘 반영하기 때문에 간장 질환이나 대사성 질환이 없는 대상자의 경우 골 대사 지표로 이용될 수 있다고 보고하였다. Osteocalcin은 조골세포에서 분비되고 골 기질에 많이 존재하며, 골조직과 치아조직에만 특이하게 발견된다. 주로 조골세포에서 합성된 후 뼈세포의 기질에 결합되며 일부는 혈액 내로 유입됨으로써 조골세포의 활동성과 골 형성의 지표로 유용한데, 골 흡수 과정에서 유리되는 Osteocalcin은 골 흡수를 반영한다[32]. 또한 osteocalcin은 제1형 골다공증의 평가에 유용하며 척추 골밀도의 변화와도 상관관계가 높고[33], 골 무기질인 수산화 인회석(hydroxyapatite)에 높은 친화력을 가지는 것으로 나타남으로써 골 형성에 중추적인 역할을 담당하는 것으로 간주되어 왔으나[34] 골 형성에 실제로 관여하지 않는다는 상반된 주장도 제시되었다[35].

본 연구결과에서, ALP 농도는 유의한 차이는 나타나지 않았으나 골감소증 및 골다공증 그룹이 정상그룹보다 높게 나타난 경향을 보였으며, osteocalcin 농도는 골다공증에서 높은 경향을 나타냄으로써 폐경 전후를 기점으로 혈청 osteocalcin과 bALP가 골 흡수를 지연시키기 위하여 증가한다는 연구결과[23-26]와 폐경 후 여성의 운동처치가 혈청 osteocalcin 수준에서는 변화가 없다고 보고한 연구결과[36]와 거의 동일하게 나타냈다. 그러나 본 연구결과에서 ALP 농도는 모두 정상범위(50-120 IU/L)에 분포되어 있기 때문에 ALP를 골다공증의 진단을 포함한 골 대사의 분석지표로 활용하기 위해서는 많은 사례수를 포함해서 보다 추가적인 분석이 요구된다.

운동수행은 골 형성[37-40]과 골 미네랄 밀도[12] 개선에 많은 영향을 미친다. 운동과 osteocalcin 농도의 관련성에 관한 선행연구를 살펴보면, 무산소성 운동을 1-2개월 동안 실시한 결과 osteocalcin 농도가 증가하였으며[41], 성숙된 수컷 쥐를 대상으로 6주간 저항도와 고강도 사다리 운동을 실시한 결과, 혈청 osteocalcin 농도가 대조군에 비하여 두 그룹 모두 유의하게 증가하였으나 골밀도는 고강도 운동 그룹에서만 유의하게 증가하였다고 보고하였다[42]. 본 연구의 12주간 운동수행결과 BMC와 T 점수는 유의하게( $p < .01$ ) 향상되어 최대 골량 및 골밀도는 개선된 것으로 간주되었다. 그러나 ALP 농도는 골다공증 그룹에서 유의하게( $p < .01$ ) 감소하였으며, osteocalcin 농도는 변화가 없었다. 이러한 결과는 운동수행이 골다공증 환자의 골밀도 향상에 도움을 줄 수 있다는 것을 확인할 수 있었으나, osteocalcin 농도의 변화에 대한 영향은

보다 추가적인 분석이 요구된다고 생각된다. 타액과 혈장 항목 간의 상호 관련성을 분석한 연구에서 Cadore et al. [20]은 저항성 운동을 실시한 그룹의 타액과 혈중의 코티졸 농도는 안정 시( $r=.52, p=.05$ )와 운동 후( $r=.62, p=.01$ ) 모두 유의한 상관을 나타냈다고 보고하였으며, Port [21]도 최대하 사이클링 운동 시에서도 타액과 혈중의 코티졸 농도는 유의한( $p<.001$ ) 상관( $r=.86$ )을 나타내면서 코티졸 농도는 젖산 축적 시작과 함께 동시에 일어난다고 하였다. 본 연구에서도 혈청 및 타액의 코티졸 농도는 유의하게( $r=.265, p<.05$ ) 정상관을 나타냄으로써 상호 관련성이 높다는 것을 확인할 수 있었다. Nass & Thorner [43]는 노인을 대상으로 한 연구결과에서 혈중 코티졸 농도의 증가는 근육량의 감소와 동시적으로 나타나는 현상을 확인하면서 코티졸 혈중이 근육 감소증의 요인[43]으로 간주한 바 있는데, 본 연구 결과에서 골다공증 노인환자가 운동 프로그램 실시 후 타액 코티졸 농도에 유의차는 나타나지 않았지만 감소하는 경향을 나타냈다. 골 대사 지표에 부정적인 영향을 미치는 코티졸의 과다 분비는 골 소실을 유발할 수 있다는 관점에서 노인들의 골다공증 예방을 위하여 코티졸 과다분비를 방지할 수 있는 운동 프로그램의 적용가능성을 제시할 수 있을 것이다.

본 연구에서 골 대사 지표들 간의 관련성을 분석한 결과, ALP와 osteocalcin 농도는 유의한 정상관을 나타냈으며, ALP는 BMC와 역상관, osteocalcin 농도는 BMD와 역상관을 각각 나타내었으나 혈청 및 타액 코티졸 농도는 골밀도 및 골 대사 지표와 관련성을 나타내지 않았다. 골 감소증을 일으키는 독립적인 변인은 다중회귀분석 결과 연령과 ALP 농도가 관련성을 가지는 경향성을 나타냈다. 또한 ROC 곡선을 이용한 골다공증 지표의 양분된 결과를 예측하는 테스트의 정확도 평가에서는 ALP 농도의 AUC가 비교적 정확하게 나타냄으로써 골다공증 예후 인자로 간주되며, 혈청 및 코티졸 농도의 AUC는 낮게 나타나 골다공증 환자에서 예후 인자로 제시하기에는 다소 미흡한 것으로 생각된다. 그러나 본 연구대상자의 사례수가 적은 것을 고려하여 추후 추가적인 연구를 통해서 보다 명확한 결과를 얻어 제시할 수 있을 것이다.

본 연구에서 골다공증 노인환자가 운동 프로그램을 수행하는 과정에서 골 대사 관련 지표들의 변화양상은 정상인과 다른 결과를 나타낸다는 것을 확인하였다. 또한 운동프로그램 수행이 골다공증 환자의 골밀도 향상에 긍정적인 영향을 미치지만 코티졸 분비의 개선에는 유의한 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다. 그러나 골다공증 노인환자가 운동프로그램 수행 후 코티졸 농도가 감소한 경향을 나타냄으로써 장기간에 걸친 규칙적인 운동은 골다공증 노인환자의 코티졸 분비 개선에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 아울러 골다공증의 판정 및 예후과정에서 골밀도 T 점수의 고려뿐만 아니라 연령과 체중 변화에 따른 골절 위험도의 변화를 임상진단과정에서 함께 고려되어야 할 것으로 간주된다.

## 결론

본 연구는 노인을 대상으로 12주간 자율적인 운동(저항성 탄성밴드 운동, 노인댄스, 요가)을 실시한 후 골다공증 환자의 BMI 감소, BMC 증가 및 ALP 농도가 감소하였으며, 골밀도 및 혈중 ALP 농도는 혈중 코티졸 농도와 상관이 있으며, 혈청 코티졸 농도와 타액 코티졸 농도는 유의한 정상관을 나타냈으나 측정결과의 특이도와 민감도는 낮은 것으로 나타났다. 따라서 12주간 자율적 운동 프로그램 수행은 노인의 골다공증과 코티졸 분비 개선에 효과적인 것으로 간주되었으며, 혈중 ALP 및 osteocalcin 농도는 노인의 골다공증과 관련된 정확한 예후인자로 나타났다. 또한 골다공증 노인환자가 운동 프로그램을 수행하는 과정에서 골 대사 관련 지표들의 변화양상은 정상인과 다른 결과를 나타내며, 혈청 코티졸 농도와 타액 코티졸 농도는 노인의 골 건강 관련 진단 지표로서의 활용가능성은 제시되었으나 그 신뢰성을 높이기 위해서는 지속적인 연구가 요구된다.

## REFERENCES

1. World Health Organization. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level: summary meeting report 2004. Belgium WHO, 5-7.
2. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *British Medical Journal* 1996;312(7041):1254-1259.
3. Peeters G, van Schoor NM, Lips P. Fall risk: the clinical relevance of falls and how to integrate fall risk with fracture risk. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009;23(6):797-804.
4. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of medicine. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier online 2007.
5. Eser P, Frotzler A, Zehnder Y, Wick L, Knecht H, et al. Relationship between the duration of paralysis and bone structure: a pQCT study of spinal cord injured individuals. *Bone* 2004;34(5):869-880.
6. Lang T, LeBlanc A, Evans H, Lu Y, Genant H, et al. Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. *Journal of Bone and Mineral Research* 2004;19(6):1006-1012.
7. Bembien DA, Buchanan TD, Bembien MG, Knehans AW. Influence of type of mechanical loading, menstrual status, and training season on bone density in young women athletes. *Journal of Strength and Conditioning Research* 2004;18(2):220-226.
8. Marques EA, Wanderley F, Machado L, Sousa F, Viana JL, et al. Effects of resistance and aerobic exercise on physical function, bone mineral

- density, OPG and RANKL in older women. *Experimental Gerontology* 2011;46(7):524-532.
9. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR. American College of Sports Medicine. American college of sports medicine position stand: physical activity and bone health. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2004;36:1985-1996.
10. Taaffe DR, Marcus R. The muscle strength and bone density relationship in young women: dependence on exercise status. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 2004;44(1):98-103.
11. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Reviews* 2002;23(3):279-302.
12. Marques EA, Mota J, Viana JL, Tuna D, Figueiredo P, et al. Response of bone mineral density, inflammatory cytokines, and biochemical bone markers to a 32-week combined loading exercise programme in older men and women. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2013;57(2):226-233.
13. Kok C, Sambrook PN. Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology* 2009;23(6):769-779.
14. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporosis International* 2011;22(2):421-433.
15. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis *Rheumatic & Musculoskeletal Diseases Open* 2015;1(e000014):1-8.
16. Chicharo JL, Lucia A, Perez M, Vaquero A F, Ureña R. Saliva composition and exercise. *Sports Medicine* 1998;26(1):17-27.
17. Percival RS, Challacombe SJ, Marsh PD. Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. *Journal of Dentistry Research* 1994;73(8):1416-1420.
18. Inoue H, Ono K, Masuda W, Morimoto Y, Tanaka T, et al. Gender difference in unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland sizes. *Archives of Oral Biology* 2006;51(12):1055-1060.
19. Palmieri G, Blackwell B. The diurnal pattern of salivary flow in normal and depressed patients. *The British Journal of Psychiatry* 1965;111(473):334-338.
20. Cadore E, Lhullier F, Brentano M, Silva E, Ambrosini M, et al. Correlations between serum and salivary hormonal concentrations in response to resistance exercise. *Journal of Sports Sciences* 2008;26(10):1067-1072.
21. Port K. Serum and saliva cortisol responses and blood lactate accumulation during incremental exercise testing. *International Journal of Sports Medicine* 1991;12(5):490-494.
22. Moreira A, Arsati F, de Oliveira Lima Arsati YB, da Silva DA, de Araújo VC. Salivary cortisol in top-level professional soccer players. *European Journal of Applied Physiology* 2009;106(1):25-30.
23. Kohrt WM, Snead DB, Slatopolsky E, Birge SJ. Additive effects of weight-bearing exercise and estrogen on bone mineral density in older women. *Journal of Bone and Mineral Research* 1995;10(9):1303-1311.
24. Gundberg CM, Looker AC, NieMan SD, Calvo MS. Patterns of osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase by age, gender, and race or ethnicity. *Bone* 2002;31(6):703-708.
25. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical investigation of osteoporosis. *Osteoporosis* 1993;3(1):81-86.
26. Van Hoof VO, De Broe ME. Interpretation and clinical significance of alkaline phosphatase isoenzyme patterns. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1994;31(3):197-293.
27. Izawa S, Kim K, Akimoto T, Ahn N, Lee H, et al. Effects of cold environment exposure and cold acclimatization on exercise-induced salivary cortisol response. *Wilderness and Environmental Medicine* 2009;20(3):239-243.
28. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care & Research* 2010;62(11):1515-1526.
29. Leung KS, Fung KP, Sher AH, Li CK, Lee KM. Plasma bone-specific alkaline phosphatase as an indicator of osteoblastic activity. *Journal of Bone and Joint Surgery British* 1993;75(2):288-292.
30. Delmas PD, Stenner D, Wahner HW, Mann KG, Riggs BL. Increase in serum bone gamma-carboxyglutamic acid protein with aging in women. Implications for the mechanism of age-related bone loss. *Journal of Clinical Investigation* 1983;71(5):1316-1321.
31. Takahashi M, Kushida K, Hoshino H, Ohishi T, Inoue T. Evaluation of bone turnover in postmenopause, vertebral fracture, and hip fracture using biochemical markers for bone formation and resorption. *Journal of Endocrinological Investigation* 1997;20(3):112-117.
32. Slovik DM, Gundberg CM, Neer RM, Lian JB. Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin measurements in a hospital setting. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1984;59(2):228-23.
33. Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C, Chapuy MC, et al. Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984;323(8386):1091-1093.
34. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM. Osteocalcin and ma-



- trix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiological Reviews* 1989;69(3):990-1047.
35. Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *Journal of Cell Biology* 2004;165(5):625-630.
36. Yasumura S, Aloia JF, Gundberg CM, Yeh J, Vaswani AN, et al. Serum osteocalcin and total body calcium in normal pre- and postmenopausal women and postmenopausal osteoporotic patients. *Journal of Clinical Endocrinol Metab* 1987;64(4):681-685.
37. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR. American College of Sports Medicine. American college of sports medicine position stand: physical activity and bone health. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2004;36:1985-1996.
38. Taaffe DR, Marcus R. The muscle strength and bone density relationship in young women: dependence on exercise status. *The Journal of Sports Medicine and Physical* 2004;44(1):98-103.
39. Bemben DA, Buchanan TD, Bemben MG, Knehans AW. Influence of type of mechanical loading, menstrual status, and training season on bone density in young women athletes. *Journal of Strength and Conditioning Research* 2004;18(2):220-226.
40. Kirchner EM, Lewis RD, O'Connor PJ. Bone mineral density and dietary intake of female college gymnasts. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1995;27(4):543-549.
41. Banfi G, Lombardi G, Colombini A, Lippi G. Bone metabolism markers in sports medicine. *Sports Medicine* 2010;40(8):697-714.
42. Smith MZ, Goettsch BM, Van Ramshorst RD, O'Brien JA, Jaque SV, et al. Resistance training and bone mineral density during growth. *International Journal of Sports Medicine* 2008;29:361-321.
43. Nass R, Thorner MO. Impact of the GH-cortisol ratio on the age-dependent changes in body composition. *Growth Hormone & IGF Research* 2002;12(3):147-161.