

간경변이 없는 알코올성 간질환 환자에서
알코올이 골밀도에 미치는 영향

연세대학교 대학원

의 학 과

김 미 진

간경변이 없는 알코올성 간질환 환자에서
알코올이 골밀도에 미치는 영향

지도 권 상 옥 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 미 진

김미진의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002년 7월 일

감사의 글

본 연구를 진행하는데 아낌없는 지원과 격려를 해주신 권상옥 선생님께 깊은 감사를 드립니다. 또한 내분비 내과를 전공하면서 많은 가르침과 내분비 내과 전문의로서 이 자리에 설 수 있도록 이끌어 주신 정춘희 선생님과 신영구 선생님께도 깊은 감사를 드립니다. 많은 실수 속에서 항상 용기를 잃지 않도록 격려해 주셨습니다. 연구 계획부터 논문 작성까지 상세한 지적과 조언을 아끼지 않으셨던 장세진 선생님과 이영진 선생님께도 감사의 뜻을 전합니다. 내분비 내과와 소화기 내과를 오가며 대상 환자들의 골밀도와 검사를 일일이 챙겨 준 내분비 내과 수석 전공의 김문규 선생님께 감사를 드리며, 이병준 선생님, 이 연 선생님을 비롯한 내분비내과에서 수련 받았던 내과 레지던트 선생님들께도 감사의 뜻을 전합니다. 바쁜 가운데에도 일일이 환자들에게 설명해 주시고 검사결과를 챙겨 주셨습니다. 환자와 일일이 면담을 해주신 당뇨교육실 연현주 영양사님과 체지방 측정을 도와주신 박봉숙 선생님, 이용미 영양사님께도 감사의 뜻을 전합니다. 어려운 일이 있으면 항상 곁에서 도움을 아끼지 않았던 친구이자 동료인 심명숙 연구강사께도 깊은 감사를 전하며 외래 식구들에게도 감사의 뜻을 전합니다. 골밀도 측정을 해주신 원주기독병원 골밀도 검사실 방사선과 선생님들과 임상병리과 생화학부 선생님, 방사 면역부 선생님들의 노고에도 감사를 드립니다.

그리고 늘 부족한 며느리임에도 이해와 지지를 해주신 아버님, 어머님께 감사 드리며, 지금의 내가 있게끔 곁에서 든든히 지켜주신 어머니 그리고 오빠와 언니에게도 감사의 마음을 전합니다. 엄마가 곁에 없는데도 무럭무럭 잘 자라주고 있는 나의 천사 김근영에게 미안한 마음과 늘 감사하며, 든든한 동반자로 곁에 있어준 김용태 선생님께도 깊은 사랑과 감사를 드립니다.

저자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	3
II. 대상 및 연구 방법	5
1. 연구대상	5
2. 방법	5
가. 임상조사 및 생화학 검사	5
나. 알코올의 섭취종류, 양, 기간 및 습관조사	5
다. 알코올성 간질환의 진단	5
라. 골밀도에 영향을 주는 호르몬 검사	6
(1) 25(OH) Vitamin D 측정	6
(2) Intact PTH 측정	6
(3) Estradiol 측정	6
(4) Free testosterone 측정	6
마. 골대사 지표 검사	6
(1) Osteocalcin 측정	6
(2) Deoxypyridinoline(dpd) 측정	6
바. 골밀도 측정	7
3. 통계	7
III. 결과	8
1. 알코올군과 대조군의 임상양상	8
2. 알코올군과 대조군의 음주력, 단백질 및 칼슘 섭취량	9
3. 알코올군과 대조군의 생화학적 검사소견	10

4. 알코올균과 대조균의 혈중과 소변에서 골대사 지표 및 골밀도에 영향을 주는 호르몬 검사 -----	11
5. 알코올균과 대조균의 골밀도 비교 -----	12
6. 알코올균에서 알코올 섭취총량과 요추 및 대퇴골의 상관관계 -----	13
IV. 고찰 -----	14
V. 결론 -----	18
VI. 참고문헌 -----	19
영문요약-----	22

그림 차례

그림 1. 알코올균에서 알코올 섭취총량과 요추 및 대퇴골의 상관 관계 -----	13
--	----

표 차례

표 1. 알코올균과 대조군의 임상양상 -----	8
표 2. 알코올균과 대조군의 음주력, 단백질 섭취량 및 칼슘 섭취량 -----	9
표 3. 알코올균과 대조군의 생화학적 검사 소견 -----	10
표 4. 알코올균과 대조군의 혈중과 소변에서의 골대사지표 및 골밀도에 영향을 주는 호르몬 검사 -----	11
표 5. 알코올균과 대조군의 골밀도 비교 -----	12

간경변이 없는 알코올성 간질환 환자에서 알코올이 골밀도에 미치는 영향

최근 들어 남성의 고령인구는 점차적으로 증가하는 추세이며, 골질의 빈도 또한 증가하는 추세이다. 또한 대퇴부 골절 시 사망률은 여성보다 남성에서 더 높은 것으로 알려져 있다. 남성 골다공증의 특징은 여성 골다공증과는 달리 골다공증의 발생이 초기에 급격한 골 소실 없이 서서히 그리고 지속적으로 진행된다는 점이다. 따라서 활동량이 많은 성인 남자에서 골다공증의 예방과 치료는 공중보건학적으로 매우 중요하다. 이에 본 저자는 알코올 의존이 있는 만성 간질환 환자에서 만성 음주가 골밀도에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

연구대상은 2000년 1월부터 2000년 12월까지 원주기독병원에 내원한 환자로 알코올 금단 증후군을 보이면서 하루 음주량이 40 g 이상인 성인남자 18명을 알코올군으로 하였으며, 혈청학 검사와 방사선 검사를 통하여 간경변이 의심되는 사람은 대상에서 제외하였다. 대조군은 하루 음주량이 20 g 미만인 성인 남자로 환자군과 연령을 맞춘 18명이였다. 스테로이드나 항경련제, 비타민 D, 헤파린, 칼슘 등을 투여 받고 있는 사람이나 이전에 투여 받았던 과거력이 있던 사람도 대상에서 제외하였다. 알코올군과 대조군 모두 당뇨병, 갑상선질환, 고혈압, 위절제수술의 기왕력, 만성 폐쇄성 질환 등의 과거력은 없었다. 모든 환자에서 인체 계측치 및 생화학적 검사를 시행하였고, 식품 섭취 빈도법(Food frequency method)을 이용하여 하루 칼슘 및 단백질 섭취량과 음주량을 측정하였다. 방사면역 측정법으로 혈중 25(OH) vitamin D, i-PTH, free testosterone, estradiol을 측정하였고, 효소면역 측정법을 이용하여 osteocalcin 및 소변내 deoxypyridinoline(dpd)을 측정하였다. 골밀도는 방사선 흡수 계측기(DEXA, LUNAR[®])를 이용하여 요추부, 대퇴경부, WARD 삼각주, 대퇴부 전자부 등에서 측정하였다.

체질량 지수(BMI)는 알코올군은 21.0 kg/m², 대조군은 22.7 kg/m²으로 알코올군이 대조군보다 낮은 체질량 지수를 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 알코올군에서 음주량은 하루평균 96.6 g으로 최소 43 g에서 최대 430 g였고, 대조군은 최대 20 g의 음주량을 보인 경우가 1예 있었으나, 18예 중 9예가 전혀 알코올을 섭취하지 않았다. 알코올군에서 음주기간은 평균 23.8년 이었고 알코올을 처음 시작한 나이는 평균 22세였으며 20세 미만부터 시작한 경우도 4예가 있었다. 환자들의 칼슘 섭취량, 단백질 섭취량은 두 군간

의 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 24시간 소변의 칼슘 배설량도 두 군간의 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 생화학검사에서 AST, ALT, alkaline phosphatase, γ -GT가 알코올군에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 수치를 보였다. Osteocalcin, dpd, 25(OH) vitamin D, i-PTH, testosterone, estradiol은 알코올군과 대조군사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($p>0.05$). 알코올군과 대조군의 골밀도 비교시 알코올군이 대조군보다 요추부와 대퇴부에서 낮은 골밀도를 보였고, 통계적으로 유의하게 차이를 보이는 부위는 대퇴부의 ward삼각주와 trochanter였다 ($p<0.05$). 총 알코올 섭취량(하루 알코올 섭취량과 알코올 섭취 기간을 곱한 값)이 많을수록 요추부에서 골밀도가 낮았다 ($r=-0.63$, $p<0.05$).

결론적으로 간경변이 동반되지 않은 알코올성 간질환 환자에서 만성음주는 요추부와 대퇴부에서 골밀도를 감소시키는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 대퇴부에서만 관찰되었다. 또한 요추부 및 대퇴부 모두에서 알코올을 섭취한 총 양과 비례하여 골밀도가 감소하는 양상을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보인 곳은 요추부이었다. 따라서 만성음주는 간질환 뿐만이 아니라 대퇴부의 골밀도를 감소시켜 대퇴부 골절률을 증가시키는 위험인자가 될 수 있으며, 알코올이 골다공증의 위험인자로 확실히 평가되기 위해서는 앞으로 간경변이 없는 알코올성 간질환 환자를 대상으로 하는 대규모의 임상연구가 필요하리라 본다.

핵심되는 말: 골다공증, 만성음주, 골밀도

간경변이 없는 알코올성 간질환 환자에서 알코올이 골밀도에 미치는 영향

<지도 권 상 옥 교수>

연세대학교 대학원 의학과

김 미 진

I. 서 론

골다공증은 주로 여성에서 주된 관심사가 되어 왔으며 이는 여성의 수명이 점차적으로 증가하고 폐경 이후 급속도로 골 소실이 증가되며, 골량 또한 남성에 비해 적어 골질의 빈도가 높아지기 때문이다. 하지만 Cooper 등¹은 1990년 전세계에서 발생한 170 만 건의 대퇴부 골절 중 30%가 남성에서 발생한 골절이며, Canada에서 시행된 역학조사²에 의하면 남성의 골절률이 2025년에 가서는 여성의 골절률과 비슷할 것으로 추정하고 있다. 따라서 남성에서 골밀도 감소 및 골질의 증가는 향후 중요한 공중보건문제가 될 수 있으나, 아직까지 남성에서 골밀도 감소를 유발시키는 확실한 병인이나 치료법이 많이 연구되어지지 않은 실정이며 남성의 골다공증을 진단할 수 있는 명확한 기준조차 확립되지 못한 실정이다.

남성 골다공증은 여성의 골다공증과는 달리 서서히 골소실이 진행되는데⁵ 병인이 불명확한 일차성 골다공증과 비교적 그 원인이 규명된 이차성 골다공증으로 구분될 수 있다. 이차성 골다공증의 원인으로는 성선 기능 저하증, 흡연, 스테로이드나 항경련제와 같은 약물 복용, 과도한 음주, 위장관 질환, 낮은 체질량 지수, 이차적 부갑상선 기능 항진증, 갑상선 기능 항진증과 같은 내분비질환이 있으며, 이에 따른 적절한 치료 및 예방으로 골 소실을 감소시킬 수 있다는 면에서 그 의의가 있다^{4, 5}. 일차성 골다공증에 대해 김 등⁶은 건강한 성인 남자의 골밀도를 측정하여 T score가 -2.5이하를 골다공증으로 규정하고 한국인에서 일차성 남성 골다공증의 병인으로 저체중, 불현성 저 비타민 D증, 부분적 남성호르몬 결핍, IGF-I

(insulin like growth factor-I) 부족, 고칼슘뇨 등 다양한 원인들이 복합적으로 관련되었음을 보고하였다.

이차성 골다공증 원인 중 하나인 알코올이 골에 미치는 영향도 음주량에 따라 다양하게 보고되었는데, 다량을 섭취한 경우 골밀도의 감소를 유발했다는 보고⁷⁻⁹가 있는 반면에 골밀도 감소를 초래하지 않았다는 보고도 있으며^{10, 11} 오히려 적당량은 골밀도를 증가시켰다는 보고도 있다¹²⁻¹⁴. 간경변이 동반된 경우 골밀도 감소가 초래된다는 연구는 많이 진행되었지만 간경변으로 진행되지는 않았으나 만성 음주로 인해 알코올성 간질환이 유발된 경우 골밀도 변화에 관한 연구는 많지 않은 실정이다. 따라서 본 연구자는 간경변이 초래되지 않은 알코올성 간질환 환자에서 골밀도와 함께 골교체율 (bone turnover)에 관련된 표지인자를 측정하여 알코올이 골밀도에 미치는 영향을 규명하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

2000년 1월부터 2000년 12월까지 원주기독병원에 내원 한 환자로 알코올군은 5년 이상의 음주력이 있으면서 최근까지 하루 음주량이 40 g 이상이면서 알코올 금단 증후군을 보였던 환자 18명을 대상으로 하였고, 대조군은 5년 미만의 음주력이 있으면서 하루 음주량이 20 g 미만인 성인남자 18명을 대상으로 하였다. 알코올군과 대조군 모두 이차적 원인에 의한 골다공증을 배제하기 위하여 내분비질환 (당뇨, 갑상선 질환, 쿠싱병 등)이 의심되는 환자는 대상에서 제외하였다. 골질환이나 미네랄대사 질환을 가지고 있는 사람과 골대사에 영향을 줄 수 있는 스테로이드, 항경련제, 비타민 D, 헤파린, 칼슘 등을 투여 받는 사람이나 투여 받았던 과거력이 있는 사람도 대상에서 배제하였다.

2. 방법

가. 임상조사 및 기초 생화학 검사

모든 환자들에게 키와 체중 등의 이학적 검사를 시행하였고, 체지방 검사를 실시하였으며 (InBody2.0, Biospace[®]), 영양상태 및 일일 단백질 섭취량, 일일 칼슘 섭취량은 Food Questionnaire Method를 이용하여 한 사람의 영양사와 일대일 면담을 통하여 평가하였다.

문진을 통하여 흡연력, 음주력 및 골다공증에 대한 가족력을 평가하였고 일반적인 생화학 검사로 혈청 total protein, albumin, AST, ALT, total bilirubin, alkaline phosphatase, γ -GT, BUN, creatinine, calcium, phosphorus, hemoglobin, platelet와 PT를 측정하였으며, 24 시간 소변의 칼슘 배설량을 측정하였다.

나. 알코올의 섭취 종류, 양, 기간 및 습관 조사

모든 환자에게 섭취하는 알코올의 종류, 양 및 음주기간과 음주를 처음 시작한 나이를 조사하였고, 음주력을 근거로 한 음주량 산출에서 소주는 1홉 (180 ml)을 알코올 45 g, 막걸리

는 1되 (1800 ml)를 144 g, 맥주는 1병 (640 ml)을 25.6 g로 환산하였으며 총 음주량은 일일 평균음주량에 음주기간을 곱하여 계산하였다.

다. 알코올성 간질환의 진단

간기능 검사에 이상이 있으면서 간염 바이러스 검사는 음성이고, 내분비질환, 비만, 당뇨, 갑상선 질환, 쿠싱병이 없는 경우로 한약이나 약물의 복용력이 있거나 담체 질환이 발견된 경우도 모두 배제하였다. 또한 간기능 검사에서 알부민 수치가 정상보다 낮거나 글로부린 수치가 상승되어 있는 경우, 혹은 prothrombin time이 연장되어 있는 경우 둘째, 혈소판 감소증이 있어 문맥 고혈압이 의심되는 경우 셋째, 복부 초음파 검사에서 간의 형태 이상이나 echo pattern의 변화 그리고 비장 종대로 간경변이 의심되는 경우는 모두 연구 대상에서 제외하였다.

라. 골밀도에 영향을 주는 호르몬 검사

(1) 25(OH) Vitamin D 측정

25-(OH)-VIT.D₃-RIA-CT (BioSource Europe S.A., Belgium, Germany)를 이용하여 competitive RIA method로 혈장에서 측정하였고 sensitivity는 0.6 ng/ml, intraassay CV, interassay CV 값은 각각 6.1%, 7.1%였다.

(2) Intact PTH 측정

I-PTH IRMA CT (RADIUM SpA-Via del Mare, Italy)를 이용하여 competitive RIA method로 혈장에서 측정하였고 sensitivity는 12 pg/ml, intraassay CV, interassay CV 값은 각각 1.9%, 2.6%였다.

(3) Estradiol 측정

Coat-A-Count Estradiol ¹²⁵I RIA (DPC[®], CA, USA)를 이용하여 혈장에서 측정하였고 sensitivity는 8 pg/ml, intraassay CV, interassay CV 값은 각각 4.0%, 4.2%였다.

(4) Free testosterone 측정

DSL-4900 Active Free Testosterone Coated tube RIA (Diagnostic products, CA, USA)를 이용하여 competitive RIA, coated tube method로 혈장에서 측정하였고 sensitivity는 0.18 pg/ml, intraassay CV, interassay CV 값은 각각

5.5%, 10.9%였다.

마. 골대사지표 검사

(1) Osteocalcin 측정

OSCA test Osteocalcin (BGP) (BRAHMS Diagnostica GmbH, Berlin, Germany)를 이용하여 competitive RIA coated tube method로 혈장에서 측정하였고 sensitivity는 1.8 ng/ml, intraassay CV, interassay CV 값은 각각 2.4%, 5.6%였다.

(2) Deoxypyridinoline (dpd) 측정

Pyrilinks[®]-D (Metra Biosystems, Inc, CA, USA)를 이용하여 competitive RIA method로 24시간 소변에서 측정하였고 sensitivity는 1.1 nmol/l, intraassay CV, interassay CV 값은 각각 4.3%, 3.1%였다. .

바. 골밀도 측정

골밀도는 이중 에너지 방사선흡수계측기 (DEXA, LUNAR[®])를 이용하여 요추부, 대퇴경부, ward 삼각주, 대퇴골 전자부에서 측정하였고, 요추부의 CV값은 1%, 대퇴부의 CV값은 1%였다.

3. 통계

모든 결과는 평균±표준편차로 표시하고, 통계적 분석은 SPSS 10.0 (chicago, USA) 프로그램을 이용하였다. 각 군간의 비교는 chi-square test를 사용하였고, 알코올군에서 골밀도와 알코올 섭취총량의 상관도는 Pearson 상관분석을 이용하여 검정하였고 통계적 유의수준은 $p<0.05$ 로 정하였다.

III. 결 과

표 1. 알코올군과 대조군의 임상양상

	Alcoholics (n=18)	Controls (n=18)	p value
Age (years)	50.2 ± 9.5	51.2 ± 14.0	NS
Height (cm)	165.8 ± 5.9	164.6 ± 7.8	NS
Weight (kg)	58.4 ± 8.4	61.8 ± 10.5	NS
BMI (kg/m ²)	21.0 ± 3.0	22.7 ± 2.8	NS
Muscle mass (kg)	45.0 ± 7.2	47.7 ± 7.4	NS
Fat mass (kg)	10.4 ± 3.8	11.4 ± 4.6	NS

Data express mean±SD

알코올군은 평균 50세로 30세부터 82세까지의 연령 분포를 보였으며, 대조군은 평균 51세로 24세부터 75세까지의 연령 분포를 보였다. 체질량지수는 알코올군은 평균 21.0 kg/m²로 1996년 보고된 한국남성의 평균치인 23.5 kg/m²보다 낮았으며, 대조군과 비교하여 통계적으로 의미 있는 차이를 나타내지 않았다. 근육양과 체지방양도 알코올군에서 대조군에 비해 낮은 수치를 보였으나 통계적 유의성은 없었다 (표 1).

표 2. 알코올군과 대조군의 음주력, 단백질 섭취량 및 칼슘 섭취량

	Alcoholics (n=18)	Controls (n=18)	p value
Alcohol intake (g/day)	97.7 ± 90.7*	7.3 ± 11.8	0.01
Alcohol intake duration (year)	23.8 ± 13.8	-	
Daily calcium intake (mg/day)	639.8 ± 207.8	585.1 ± 242.7	NS
Daily protein intake (mg/day)	66.4 ± 22.8	59.2 ± 28.2	NS
Daily urine calcium (mg/day)	257.8 ± 300.2	158.5 ± 62.6	NS

Data express mean±SD

* : $p < 0.05$ between of alcoholic and control group

알코올군은 최소 43 g에서 최대 430 g까지 하루평균 97.7 g/day의 음주량을 보였고, 대조군은 최대 20 g/day의 음주량을 보인 경우가 1예 있었으나 18예 중 9예가 알코올을 전혀 섭취하지 않았다 (표 2). 알코올의 종류는 13예가 소주였고, 4예가 막걸리, 1예가 맥주 순 이었다. 알코올의 섭취기간은 알코올군의 경우 평균 23.8년 이였고, 알코올을 처음 시작한 나이는 알코올군에서 평균 22세였으며 20세 미만부터 시작한 경우도 4예나 있었다.

일일 칼슘 섭취량은 알코올군은 639.8 mg/day, 대조군은 585.1 mg/day으로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 1995년 한국영양학회의 6차 개정에서 제시한 한국인 연령별 성별 1일 칼슘 권장량을 볼 때 20세 이상 성인의 하루 칼슘 권장량 700 mg미만을 섭취하는 경우가 양군 모두에서 23예로 대부분 권장량에 못 미치게 칼슘을 섭취하고 있었다.

24시간 소변의 칼슘 배설량은 알코올군은 평균 257.8 mg/day, 대조군은 158.5 mg/day로 두 군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 하루 평균 단백질 섭취량도 알코올군은 평균 66.4 mg/day, 대조군은 59.2 mg/day으로 역시 두 군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (표 2).

표 3. 알코올군과 대조군의 생화학적 검사 소견

	Alcoholics (n=18)	Control (n=18)	p value
Total protein (g/dl)	6.1 ± 1.3	6.2 ± 1.0	NS
Albumin (g/dl)	3.4 ± 0.7	3.6 ± 0.7	NS
AST (U/L)	230.4 ± 406.2*	32.6 ± 37.0	0.04
ALT (U/L)	78.5 ± 102.7*	19.7 ± 12.6	0.03
Total bilirubin (mg/dl)	1.3 ± 1.0	1.4 ± 2.6	NS
Alkaline phosphatase (U/L)	108.6 ± 41.2*	70.1 ± 24.5	0.03
r-GT (U/L)	599.3 ± 971.8*	26.9 ± 15.8	0.03
Corrected calcium (mg/dl)	8.1 ± 1.9	8.1 ± 0.6	NS
Phosphorous (mg/dl)	3.0 ± 1.5	3.4 ± 0.6	NS
Hemoglobin (g/dl)	11.2 ± 2.2	12.8 ± 2.2	NS
Platelet count (/mm ³)	267 × 10 ³	246 × 10 ³	NS
Prothrombin time (%)	95.5 ± 16.1	97.0 ± 25.7	NS

Data express mean±SD

* : $p < 0.05$ between alcoholic and control group

두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보인 것은 AST, ALT, Alkaline phosphatase, r-GT였고, Total protein, albumin, serum calcium, phosphorous는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (표 3).

표 4. 알코올군과 대조군의 혈중과 소변에서의 골대사 지표 및 골밀도에 영향을 주는 호르몬 검사

	Alcoholics (n=18)	Controls (n=18)	p value
Osteocalcin (ng/ml)	4.2 ± 2.6	6.1 ± 4.2	NS
Deoxypyridinoline (nmol/l)	18.4 ± 14.1	13.7 ± 11.8	NS
25-(OH)-vit D (ng/ml)	21.7 ± 9.4	27.8 ± 11.0	NS
Intact PTH (pg/ml)	42.9 ± 22.4	40.6 ± 16.3	NS
Free testosterone (ng/ml)	12.0 ± 5.0	11.9 ± 4.5	NS
Estradiol (pg/ml)	18.4 ± 14.1	13.7 ± 11.8	NS

Data express mean±SD

골형성지표인 osteocalcin은 알코올군 4.2 ng/ml, 대조군 6.1 ng/ml으로 알코올군이 다소 낮은 수치를 보였고, 골흡수지표인 deoxypyridinoline은 알코올군 18.4 nmol/l, 대조군 13.7 nmol/l로 알코올군이 다소 높은 수치를 보였으나 통계적 유의성은 없었다 ($p>0.05$).

25(OH)-vit D은 알코올군 21.7 ng/ml, 대조군은 27.8 ng/ml으로 알코올군이 다소 낮았으나 통계적 유의성은 없었으며 결핍 기준인 12.0 ng/ml 미만인 경우도 알코올군에서 3예, 대조군에서 2예가 있었다. Intact PTH, free testosterone과 estradiol도 두 군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (표 4).

표 5. 알코올군과 대조군의 골밀도 비교

BMD (g/cm ²)		Alcoholics (n=18)	Controls (n=18)	p value
L-Spine	L2	1.005 ± 0.14	1.124 ± 0.21	NS
	L3	1.057 ± 0.16	1.135 ± 0.25	NS
	L4	1.048 ± 0.17	1.128 ± 0.24	NS
	L2-3	1.032 ± 0.14	1.130 ± 0.22	NS
	L2-4	1.040 ± 0.14	1.131 ± 0.22	NS
	L3-4	1.053 ± 0.15	0.908 ± 0.15	NS
Femur	neck	0.844 ± 0.12	0.908 ± 0.15	NS
	wards	0.665 ± 0.14*	0.773 ± 0.17	0.04
	troch	0.732 ± 0.11*	0.818 ± 0.12	0.03

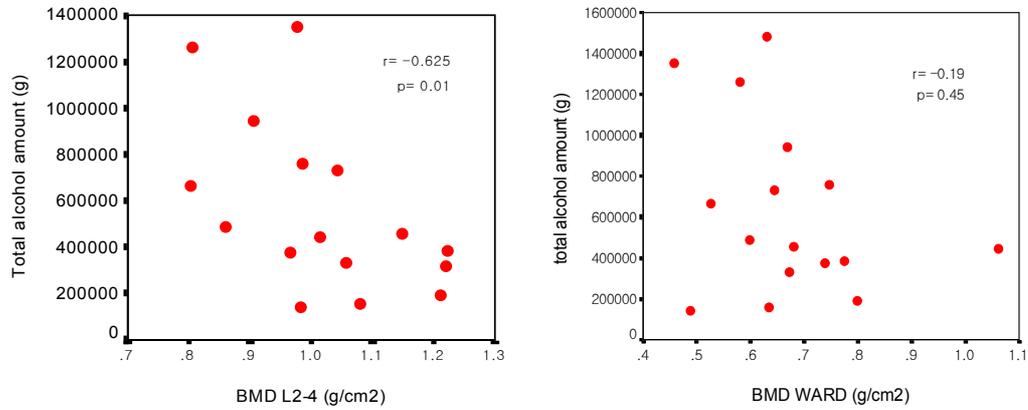
Data express mean±SD

*: $p < 0.05$ between alcoholic and control group

wards: Ward triangle troch: Trochanter

요추부와 대퇴부에서 골밀도는 대조군에 비해 알코올군이 낮았으나 통계적으로 유의한 차이를 보인 곳은 ward 삼각주와 trochanter였다. 알코올군은 4예가 골다공증 (osteoporosis), 9예가 골감소증 (osteopenia), 5예가 정상범주였고, 대조군은 3예가 골다공증, 2예가 골감소증, 13예가 정상범주였다 (표 5).

그림 1. 알코올균에서 알코올 섭취총량과 요추 및 대퇴골 골밀도의 상관관계



알코올균에서 요추부 및 대퇴골 모두 알코올 섭취 총량과 골밀도는 음의 상관관계를 보였으나 통계적으로 요추부만이 유의한 상관관계를 나타내었다 ($r = -0.625$, $p < 0.05$).

IV. 고 찰

알코올 섭취기회가 많은 성인 남자에서 알코올이 골밀도에 미치는 정도를 파악하는 것은 알코올에 의한 간질환 뿐만이 아니라 알코올이 골다공증의 한 원인으로서 중요하며 향후 단주 교육의 필요성에도 그 중요성을 둘 수 있을 것이라 생각된다.

남성 골다공증의 진단은 여성에서와 같이 WHO에서 제정한 골다공증의 진단기준은 없으나 여성과 마찬가지로 젊고 건강한 남성의 골밀도와 비교하여 골밀도가 -1.0 표준편차 이하로 감소된 경우를 골감소증 (osteopenia), -2.5 표준편차 이하인 경우를 골다공증 (osteoporosis)으로 편의상 정의하고 있다. 골감소증이 있는 경우 환자의 과거력, 신체검사와 생화학적 검사를 통해 골다공증을 유발할 만한 이차적 원인이 있는지 알아야 한다. 성인 남자의 경우에도 매년 testosterone이 1.2%씩 감소하며, 남성에서 최근 들어 골량유지에 testosterone과 함께 estrogen의 중요성도 보고하고 있다^{3, 15-16}. 골밀도 유지에 estrogen과 testosterone외에도 growth hormone (GH)과 insulin like growth factor (IGF-1)의 감소가 나이와 관련된 골밀도 감소에 원인이 될 수 있다¹⁷. 본 연구에서는 측정하지 못했으나 IGF-1이 골조직 검사상 골흡수의 증가보다는 골형성이 감소된 남성 골다공증의 병인을 설명하는 중요한 요소이고¹⁸ 알코올 자체가 간에서 IGF-1 및 IGFBP (insulin like growth factor binding protein)의 생성을 억제한다는 보고가 있다¹⁹.

알코올이 골에 미치는 영향은 직접적으로는 조골세포(osteoblast)의 증식을 억제하고 파골세포(osteoclast)의 증식을 증가시키며, 간접적으로는 칼슘대사를 조절하는 부갑상선 호르몬이나 비타민 D의 기능이상을 초래하여 골밀도의 감소를 초래한다고 알려져 있다.

알코올 남용시 조골세포의 기능을 억제하여 골밀도를 감소시킨다는 연구가 많이 보고되어 왔는데, 알코올을 투여하면 조골세포의 기능을 대표할 수 있는 혈중 내 osteocalcin이 감소하고, 골 교체율이 높을수록 높은 수치를 나타내며, 골 교체율이 낮은 경우에는 osteocalcin 역시 낮은 수치를 보인다²⁰⁻²³. 알코올군에서 osteocalcin이 대조군에 비해 감소해 있었으나 통계적으로 유의성은 없었다. 그러나 osteocalcin의 감소는 알코올이 조골세포 기능을 억제함을 간접적으로 나타내며 이 환자들에게 단주를 시키고 osteocalcin의 회복정도를 파악하였

다면 조골세포에 대한 알코올의 직접적 영향을 알 수 있었을 것으로 생각된다.

피리디놀린 (pyridinoline 또는 hydroxylysyl pyridinoline; pyd)과 데옥시피리디놀린 (deoxypyridinoline 또는 lysyl pyridinoline; D-pyd)은 골흡수를 반영하는 생화학 표지자로 널리 사용되어지고 있다. 대조군에 비해 알코올군에서 통계적 유의성은 없었으나 deoxypyridinoline (dpd)이 다소 증가하는 소견을 보였다. 본 연구에서 dpd는 음주량이 많을 수록 소변에서 그 양이 증가하는 경향을 보여 알코올을 지속적으로 다량 섭취할 경우 골흡수는 증가하고 골형성은 감소하여 bone remodeling의 부조화로 골밀도의 감소를 초래하는 것으로 생각된다.

알코올 남용은 영양소 결핍, 흡수 불량, 간경변을 유발시켜 비타민 D 대사장애를 유발시킨다. Laitenen 등²⁴은 만성으로 음주를 하는 경우 비타민 D 대사 이상을 초래할 수 있으나, 짧은 기간동안 알코올을 섭취하는 경우 비타민 D 대사에 영향을 미치지 않는다고 하였다. 만성 음주군에서는 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃, 24,25(OH)₂D₃가 감소하지만, Barre 등²⁵은 오히려 이런 대사 산물들이 증가한다고 하였고, 이들은 단지 비타민 D가 알코올에만 직접 영향을 받기보다는 오히려 동반질환과 생활방식 등에 영향을 더 받아서 알코올에 대한 비타민 D 효과가 연구자마다 다양하게 보고되는 것으로 생각하였다. 본 연구에서 알코올군이 대조군에 비해 비타민 D가 다소 낮은 수치를 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 충분한 1,25(OH)₂D의 체내 생성을 위해서는 25(OH)D의 혈중값이 20 ng/ml이상은 되어야 하는데²⁶,²⁷ 본 연구에서도 20 ng/ml이하인 경우가 알코올군의 경우 8예, 대조군의 경우 3예가 있어 비타민 D 결핍증 소견을 보였다. 그러나 계절적 요인을 고려하여 수회에 걸친 측정과 동시 측정이 되지 못한 점 때문에 그 해석에는 제한이 있을 것으로 생각된다.

만성 음주군이나 지속적으로 알코올로 처리한 동물실험에서 부갑상선 호르몬 (PTH)이 증가 또는 정상보다 약간 증가하거나^{22, 28-29}, 오히려 감소한다는 다양한 보고가 있다³⁰. 또한 Bikle 등²⁸⁻³¹은 PTH가 젊은 나이에 알코올을 섭취하는 경우 골대사에 영향을 미칠 수 있으나, 지속적으로 알코올을 섭취하면 오히려 PTH에 대한 골대사의 영향이 감소한다고 하였다. 본 연구에서는 통계적 유의성은 없었지만 알코올군에서 PTH가 다소 높은 경향을 보였

는데, 이는 비타민 D 감소에 의한 이차적 반응으로 생각되어지며, PTH상승에도 불구하고 혈중 칼슘농도가 상승하지 않은 이유는 PTH에 의해 칼슘상승 작용이 알코올에 의해 억제되는 것으로 생각된다. 그리고 간기능 저하가 생기면 PTH의 간에서의 대사가 감소하여 PTH의 혈중 상승을 초래할 수 있다.

노화에 의한 성선 기능 저하증외에 이차적으로 성선 기능 저하증이 유발된 경우 골소실을 유발할 수 있으며, 남성에게 테스토스테론외에도 에스트로젠이 골량 유지에 중요한 역할을 할 것이라는 연구가 많이 보고되고 있다^{15, 16, 32, 33}. 알코올성 간질환인 경우 testosterone이 감소되는 이유를 알코올이 직접 고환 독성물질로 작용하여 testosterone 저하를 유발하거나, hypothalamic-pituitary-gonad 축에 이상을 유발하여 testosterone 생성을 억제할 수 있다. 본 연구에서 free testosterone은 정상 성인 남자의 평균치인 13~40 ng/ml보다 알코올군과 대조군 모두 감소된 소견을 보였고, estradiol은 두 군 모두에서 정상범주에 해당되었다. 따라서 본 연구결과를 볼 때 성선 기능은 장기간 알코올을 섭취하는 경우 감소될 수는 있으나 대조군과 비교할 때 의미 있는 차이가 없어 단지 알코올만의 영향이기보다는 나이와 간질환 정도에 따라 영향을 받는 것으로 생각된다.

과칼슘뇨증은 여러 요인들에 의해 영향을 받을 수 있는데 장에서 칼슘흡수가 많은 경우, 신장에서 칼슘의 재흡수가 줄어든 경우, 그리고 골흡수가 증가된 경우 과칼슘뇨증이 유발될 수 있다. 본 연구에서는 알코올군이 대조군에 비해 하루 칼슘 섭취량도 증가되어 있고, 골흡수 지표인 dpd도 증가되어 있어 이런 영향으로 소변에 칼슘배설이 증가된 것으로 생각되나 대조군과 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

골대사 지표 및 골밀도에 영향을 줄 수 있는 호르몬의 측정은 알코올군과 대조군으로 나누어 비교해 보는 것도 의미 있으나, 알코올군의 경우 동일 환자들을 일정기간 단주를 시켜 이런 지표들의 변화를 보는 것도 알코올에 의한 직접적 영향을 알 수 있을 것으로 생각된다.

골밀도상에서 요추부에서는 알코올군과 대조군사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 대퇴골의 ward 삼각주와 trochanter에서 알코올군이 대조군보다 의미 있게 골밀도

감소를 보였다. Shuhei 등³⁵은 알코올을 6주간 투여한 군과 동일한 칼로리를 제공하고 알코올을 투여하지 않은 Wister rat 두 군에서 골밀도를 비교한 결과 대퇴부가 요추부보다 골밀도가 더 감소하였음을 보고하였다. 요추부는 60~70%가 spongy bone이고 대퇴부는 대부분이 cortical bone이지만, 알코올이 spongy bone보다는 cortical bone에 더 민감하게 영향을 미친다고는 볼 수 없으며 향후 좀 더 많은 수의 임상연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다고 결론지었다. 본 연구에서도 Shuhei와 같이 알코올군에서 통계적으로 유의 있게 대퇴부 부위에서 골밀도 감소 소견을 보였으나, 알코올이 골에 대한 효과가 spongy bone와 cortical bone이 차이가 있는지는 향후 세포 배양 등의 연구를 통해 밝혀야 할 것으로 생각되며 보다 많은 대상으로 골밀도 검사를 시행해야 할 것으로 생각된다..

알코올을 다량으로 장기간 섭취하는 경우 골밀도의 감소가 초래되었음은 여러 논문에서 보고되었다^{7, 23}. 그러나 Laitinen 등¹¹은 20세부터 40세 정도의 젊은 성인남자에서 골밀도를 검사한 결과 하루 평균 32 ounces의 알코올 또는 와인을 약 10년간 섭취하는 경우 알코올을 전혀 섭취하지 않은 대조군의 요추부와 대퇴부에서 골밀도의 차이가 없었음을 보고하였고, Holbrook 등¹²은 1주일 이상 알코올을 섭취한 경우 남자의 대퇴부와 여성의 요추부가 알코올 섭취량이 많을수록 골밀도가 증가함을 보고하였다. 이들은 알코올을 많이 섭취할수록 골밀도가 증가되는 정확한 기전은 설명하지 못했으나, 아마도 알코올을 섭취하는 경우 부신에서 androstenedione 생성을 증가시키고, estrogen으로의 전환도 증가시켜 파골세포의 기능을 억제하여 골밀도가 유지되는 것으로 생각하였다. 이처럼 알코올 섭취량과 골밀도의 관계도 다양하게 보고되고 있으며, 알코올 자체의 효과도 있겠지만 호르몬 상태, 영양상태, 동반질환의 유무, 알코올 섭취기간, 알코올 남용을 하기 시작한 나이도 골밀도에 영향을 주리라 생각된다. 본 연구에서는 알코올군에서 알코올을 많이 섭취할 수록 요추부 및 대퇴부의 골밀도가 모두 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의 있는 부위는 요추부였다. 통계적으로 유의하게 골밀도 감소를 보인 대퇴부에서는 알코올을 적게 섭취했음에도 골밀도가 감소한 예가 있어 통계적 유의한 음의 상관관계를 나타내지 못한 것으로 생각되며, 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 하였다면 대퇴부 역시 요추부와 마찬가지로 통계적으로 유의하게 음의

상관관계를 보였을 것으로 생각된다.

이전 논문과 비교해 본다면 moderate정도의 알코올 섭취²³라도 골밀도의 감소를 유발시킬 수 있음을 알 수 있었고, 물론 서양과 비교해서 한국남성이 작은 체형을 가지고 있으나 골교체율의 불균형이 있음을 볼 때 만성 음주는 골밀도 감소를 초래하는 것으로 생각된다. 알코올이 조골세포의 증식을 억제하는 기전으로 polyamine 대사 장애로 설명되어지고 있으며, 이 뿐만이 아니라 interleukin-1, interleukin-6, interleukin-11, tumor necrosis factor (TNF) 등이 파골세포의 분화를 촉진시켜 골흡수를 증가시킨다는 보고가 있다³⁶. 본 연구는 혈중과 소변에서 골지표를 측정하여 조골세포와 파골세포의 활성정도를 간접적으로 파악하였으나 알코올이 직접 조골세포 및 파골세포에 미치는 영향을 파악하기 위해서는 골 조직검사를 통한 histomorphometry 연구가 필요할 것으로 생각된다.

알코올이 골에 미치는 영향은 골대사에 영향을 주는 각종 호르몬 대사에 이상을 유발하여 골밀도 감소를 유발하는 간접적 영향과 조골 세포 분화 및 성장을 억제하고, 파골 세포의 성숙을 촉진시키는 직접적 영향이 있을 수 있다. 본 연구에서는 vitamin D, PTH, testosterone, estrogen등은 대조군과 차이가 없었고, 통계적으로 유의성은 없었으나 osteocalcin이 대조군에 비해 감소했고 deoxypyridinoline가 대조군에 비해 증가해 있어 알코올에 의해 골형성의 감소하고 골흡수는 증가하는 경향이 있음을 알 수 있었다. 또한 비타민 D나 PTH, testosterone, estrogen은 알코올의 양, 알코올을 섭취한 기간, 알코올을 섭취하기 시작한 나이뿐만이 아니라 영양상태, 식사습관, 운동여부, 흡연, 동반질환 등 많은 요소에 의해 영향을 받을 수 있기 때문에 연구자마다 다양한 결과를 보고한 것으로 생각되며 좀 더 많은 수의 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

간경변이 동반되지 않은 알코올성 간질환 환자에서 만성음주는 요추부와 대퇴부에서 골밀도를 감소시키는 경향을 보였으며 대퇴부에서 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다. 또한 요추부 및 대퇴부 모두에서 알코올을 섭취한 총 양과 비례하여 골밀도가 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이는 요추부에서만 나타났다. 따라서 만성음주는 간질환 뿐만이 아니라 대퇴부의 골밀도 감소를 초래하여 대퇴부 골절률을 증가시키는 위험인자가 될 수 있으며, 알

코올이 골다공증의 위험인자로 확실히 평가되기 위해서는 앞으로 간경변이 없는 알코올성 간질환 환자를 대상으로 하는 대규모의 임상연구가 필요하리라 본다.

V. 결 론

남성의 골다공증은 여성과 차이가 있으며 최근 들어 남성의 골다공증으로 인해 골질률이 세계적으로 증가하는 추세이다. 만성 음주는 남성 골다공증의 한 원인이 될 수 있으며 특히 만성 음주에 의한 간경변이 유발된 경우 영양결핍 특히 비타민 D결핍과 흡수불량 등으로 인해 골밀도의 감소를 유발하나, 간경변이 없는 알코올성 간질환 환자에서 알코올이 골밀도에 미치는 영향을 본 연구는 그리 많지 않은 실정이다. 따라서 본 연구는 간경변이 초래되지 않은 알코올성 간질환 환자에서 골밀도와 함께 골교체율 (bone turnover)에 관련된 표지인자를 측정하여 알코올이 골밀도에 미치는 영향을 규명하고자 하였다. 알코올군과 대조군으로 나누어 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 알코올군의 하루 평균 음주량은 40 g였고 대조군은 하루 평균 7 g이었으나, 18예 중 9예가 전혀 알코올을 섭취하지 않았다.
2. 알코올군에서 음주기간은 평균 23.8년 이었고 알코올을 처음 시작한 나이는 평균 22세였으며 20세 미만부터 시작한 경우도 4예가 있었다.
3. 환자들의 나이, 체질량 지수, 체중은 두 군간의 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
4. 생화학검사에서 AST, ALT, alkaline phosphatase, r-GT가 알코올군에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 수치를 보였다 ($p>0.05$).
5. Osteocalcin, dpd, 25(OH) vitamin D, i-PTH, testosterone, estradiol은 알코올군과 대조군사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($p>0.05$).
6. 알코올군과 대조군의 골밀도 비교시 알코올군이 대조군보다 요추부와 대퇴부에서 골밀도가 감소하는 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하게 차이를 보이는 부위는 대퇴부의 ward삼각주와 trochanter였다 ($p<0.05$).
7. 총 알코올 섭취량 (하루 알코올 섭취량과 알코올 섭취 기간을 곱한 값)이 많을수록 요추부에서 골밀도가 감소하였다 ($r=-0.63$, $p<0.05$).

본 연구에서는 간경변이 동반되지 않은 알코올성 간질환 환자에서 요추부 및 대퇴부의 골밀도가 감소하는 경향을 보였으며 대퇴부에서 통계적으로 유의하게 골밀도가 감소하였고 요

추부에서 알코올을 섭취한 총 양과 비례하여 통계적으로 유의하게 골밀도가 감소하였다. 따라서 만성음주는 간질환 뿐만이 아니라 대퇴부의 골밀도 감소를 초래하여 대퇴부 골절률을 증가시키는 위험인자가 될 수 있다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fracture in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int* 1992;2:285-9.
2. Martin AD, Silverthron KG, Houston CS. The incidence of fractures of the proximal femur in two million Canadians from 1972 to 1984. *Clin Orthop Rel Res* 1991;266:111-8.
3. Larrence R, Sundeep K, Joseph M. A unitary model for involutinal osteoporosis: Estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1988;13:763-73.
4. Eastell R, Boyle IT, Compaston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, Hosking DJ, Purdie DW, Ralston S, Reeve J, Reid DM, Russel RGG, Stevenson JC. Management of male osteoporosis: report of the UK consensus group. *Q J Med* 1998;91:71-92.
5. Orwoll ES. Osteoporosis in male. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:349-67.
6. 김미경, 장준호, 남재현, 안철우, 송영득, 이용호, 임승길, 이현철, 허갑범. 일차성 남성 골다공증의 원인 및 임상적 특징. *대한 내과학회지* 1999;57:304-12.
7. Diez A, Puig J, Serrano S, Marinoso ML, Bosch S, Bosch, J. Marrugat J. Alcohol-induced bone disease in the absence of severe chronic liver disease. *J Bone Miner Res* 1994;9:825-31.
8. Dalen N, Lamke. B. Bone mineral losses in alcoholics. *Acta Orthop Scand* 1976;47:469-71.
9. Chon KS, Sartoris DJ, Brown S., Clopton P. Alcoholism-associated spinal and femoral bone loss in abstinent male alcoholics, as measured by dual x-ray absorptiometry. *Skeletal Radiol* 1992;24:431-6.

10. Harding A, Dunlap J, Cook S, Mattalino A, Azar F, O'Brien M, Kester M. Osteoporotic correlates of alcoholism in young males. *Orthopedics* 1988;1:279-82.
11. Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Harkonen M, Valimaki M. Bone mineral density and abstinence-induced changes in bone and mineral metabolism density. *Br Med J* 1993;306:1506-9.
12. Holbrook TL, Barrett-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *Br Med. J* 1993;306:1506-9.
13. Angus R, Sambrook P, Pocock N. Dietary intake and bone mineral density. *Bone Miner* 1988;4:265-77.
14. Laitinen K, Valimaki M, Keto P. Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy Finnish women. *Calcif Tissue Int* 1991;48:224-31.
15. Vanderschueren D, Van Herck E, Nijs J, Ederveen AGH, De Coster R, Bouillon R. Aromatase inhibition impairs skeletal modeling and decreases bone mineral density in growing male rats. *Endocrinology* 1997;138:2301-7.
16. Smith EP, Boyd J, Frank GR. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Eng J Med* 1994;331:1056-61.
17. Rossen CJ, Donahue LR, Hunter SJ. IGF and bone: the osteoporosis connection. *Proc Soc Exp Bio Med* 1994;206:83-102.
18. Kurland ES, Rosen CJ, Cosman F, McMahon D, Chan F, Shane E, Lindsay R, Dempster D, Bilezikian JP. Insulin-like growth factor-1 in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2799-805.
19. Rojdmarm S, Brismar K. Decreased IGF-I bioavailability after ethanol abuse in alcoholics: partial restitution after short-term abstinence. *J Endocrinol Invest* 2001;24:476-82.
20. Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Karonen S. L, Ylikanri R, Valimaki M. Effect of 3 week's moderate alcohol intake on bone and mineral metabolism

- in normal men. *Bone Miner* 1991;13:139-51.
21. Metcalf B, Bey P, Danzin C, Jung M, Casara P, Vevert J. Catalytic irreversible inhibition of mammalian ornithine decarboxylase by substrate and product analog. *J Am Chem Soc* 1978;100:2551-3.
 22. Feitelberg S, Epstein S, Ismail F, D'Amada C. Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. *Metabolism* 1987;36:322-6.
 23. Jorgel, Gonzales-calvin, Antonio Garcia-Sanchez, Vicente Bellot, Manuel Munoz-Torres, Enrique Raya-Alvares, Domingo Salvatierr-Rios. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. *Alcohol and Alcoholism* 1993;28:571-9.
 24. Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunnin R, Harkonen K, Valimaki K. Bone mineral density and abstention-induced change in bone and mineral metabolism in noncirrhotic male alcoholics. *Am J Med* 1992;93:642-50.
 25. Gasron-Barre M. Interrelationships between vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₃ during ethanol administration in the rat. *Metabolism* 1982;31:67-72.
 26. Marcus R, Feldman D, Edilnon Kelsey J: *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 1996. p745.
 27. Diamond T, Smerdely P, Kormas N, Sekel R, Vu T, Day P. Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism, *MJA* 1998;69:138-41.
 28. Bikle DD, Stesin A, Halloran BP, Steinbach L, Recker R. Alcohol-induced bone disease: Relationship to age and parathyroid hormone levels. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:690-5.
 29. Lalor BC, France MW, Powell D, Adams PH, Counihan TB. Bone and mineral metabolism and chronic alcohol abuse. *Q Med* 1986;59:497-511.
 30. Manfredini R, Bariani L, Bagni B, Cavallini AR, Gallerani M, Salmi R, Pasin M, Cecchetti E, Rosini M, Franceschin F. Hypoparathyroidism in chronic alcohol intoxication: A preliminary report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1992;14:293-6.
 31. Laitinene K, Tahtela R, Luommanmaki K, Valimaki M. Mechanisms of hypocalcemia

- and makers of bone turnover in alcohol intoxicated drinkers. *Bone and Mineral* 1994;24:171-9.
32. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Quin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3689-98.
 33. Carani C, Qui K, Simoni K. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Eng J Med* 1997;337:91-6.
 34. Van Thiel, DH., Lorianx DL. Evidence for an adrenal origin of plasma estrogen in alcoholic men. *Metabolism* 1979;28:536-41.
 35. Nishignchi Shuhei, Shiomi Susumu, Tamori Akihino, Habu Daiki, Takeda Tadashi, Tanaka Takashi, Ochi Hironobu. Effect of ethanol on bone mineral density of rats evaluated by dual-photon x ray absorptiometry. *J Bone Miner Metab* 2000;18:317-20.
 36. Monolagas SC. Role of cytokines in bone resorption. *Bone* 1995;17:63S-7S.

Abstract

**Effect of chronic alcohol ingestion on bone mineral density
in noncirrhotic alcoholic liver disease.**

Mi Jin Kim

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University
(Directed by Professor Sang Ok Kwon)

Background : Osteoporosis in men is an important public health problem. Because of the incremental tendency of elderly population and age-specific incidence of fracture, it is inevitable that the health burden of fracture will increase. Also, the mortality of fracture in men is higher than in women. Alcohol consumption is a risk factor for osteoporosis based on the frequent finding of a low bone mass decreased bone formation rate and increased fracture incidence in alcoholics.

Chronic alcohol intake may reduce bone density but also increase bone density. It has been well established that liver cirrhosis also induces bone density changes and thus it is difficult to distinguish the role of liver disease from that of alcohol itself in bone alterations occurring in patients with chronic alcohol consumption. So we studied male chronic alcoholics which did not have liver cirrhosis to assess the effect of chronic alcohol consumption on bone mineral density.

Methods : We studied 18 chronic heavy drinkers of more than 40 g/day for at least 5 years and age-matched 18 control groups who had drunk alcohol less than 20 g/day. Serum and urinary parameters of bone and mineral metabolism were determined. Bone mineral density (BMD) was measured by dual-energy x-ray absorptiometry at four axial sites (lumbar spine, femoral neck, ward's triangle and trochanter).

Results : Alcoholic patients drank alcohol 97.6 g/day and control groups drank alcohol 7.2 g/day. Osteocalcin, a marker of bone formation, was slight decreased in alcoholic patients and deoxypyridinoline, a marker of bone resorption, was slight increased but not

statistically significant ($p>0.05$). The levels of free testosterone, estradiol, 25-(OH)-vit D, parathyroid hormone were not different between the two groups. Ward's triangle and trochanter BMD of femur were significantly lower than controls and L-spine BMD decreased parallel with total alcohol intake amount in the alcoholics ($r=-0.62$, $p<0.05$).

Conclusion : We suggest that chronic alcohol consumption induced low bone density on femur ward and trochanter. And there was significant inverse correlation between L-spine BMD and total alcohol consumption amount. The large scaled randomized and prospective studies are needed to clarify the pathogenesis of alcohol-induced osteoporosis.

Key Words : Osteoporosis; Alcoholism; Bone Density