

알코올 섭취와 흡연이 혈청 구리, 아연과 Nitric Oxide에 미치는 영향*

홍연표, 최병선, 박정덕, 장임원

중앙대학교 의과대학 예방의학교실

= Abstract =

The Influence of Smoking and Alcohol Intake on Copper, Zinc, and Nitric Oxide Concentration in Serum

Yeonpyo Hong, Byungsun Choi, Jungduck Park, Imwon Chang

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Chungang University

To investigate the change of nitric oxide(NO), copper, and zinc in serum on smoking and alcohol ingestion in young adults, this study was performed in a cross-sectional study in 127 healthy men in Korea who had HBsAg(-), HCVAb(-), and no symptomatic liver, heart, gastrointestinal, chronic diseases, and inflammatory sign(lower than 10,000 white blood cell count in CBC). At the men's entry into the study, blood samples were drawn from each subject and immediately centrifuged for analysis of NO, copper, and zinc. Each man completed a questionnaire that provided information on smoking, alcohol intake and present and past medical history. NO was analyzed by HPLC(Green et al., 1982), copper and zinc by atomic absorption spectrophotometer with air-acetylene flame and total cholesterol(TC) by Spectrum EPX. Smoking(number of cigarettes per day and pack-year) and alcohol intake was grouped tertile. Copper was adjusted for age and zinc and for age and TC. NO, copper, and zinc on smoking and alcohol ingestion were analyzed in general linear models, respectively. NO, copper and zinc in serum did not show statistical differences between non-smoking and high-smoking group and no-alcohol intake and high-alcohol intake group. This study suggested that copper, zinc, and NO was not good biological marker for early effect by smoking and alcohol intake in young adults. However, selection bias should be considered in evaluation of this result. A large prospective study will be needed in advance on usefulness of copper, zinc, and NO as a marker for risk factors and early change of atherosclerosis.

Key words : serum copper, zinc, nitric oxide, smoking, alcohol intake

* 본 연구는 1995년도 학술진흥재단 기초의학연구비 지원으로 이루어 졌음.

서론

동맥경화증은 심근경색증, 뇌경색, 사지의 괴저를 일으키는 심혈관계질환의 주원인으로 서구화된 생활양식과 밀접한 관련이 있으며 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 당뇨병, 비만, 흡연 등이 동맥 혈관의 손상을 가져와 동맥경화증을 일으키게 하는 위험인자라고 하였다(Ross, 1993). 우리 나라도 생활양식이 서구화되어 가면서 동맥경화증으로 인한 사망률이 증가하고 있음은 잘 알려진 사실이다. Berenson 등(1987)은 동맥경화증의 발생이 학동기에 시작되며, 이 시기에 위험 요인에 노출되면 성인이 되어 심혈관계질환 발생률이 높아진다고 하여 동맥경화증에 의한 심혈관계질환의 위험 요인에의 폭로를 감소시키기 위한 관리를 일찍부터 시작하여야 한다고 하였다. 이에 따라 동맥경화증의 발생 초기에 직접적으로 관련되고 위험 요인 폭로의 감소를 통한 관리의 성과를 평가하기 위한 생물학적 지표의 개발에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다.

혈장내 저밀도지단백질(low-density lipoprotein: LDL)의 증가가 심혈관계질환의 중요한 위험 요인에도 불구하고 그 기전에 대해서는 아직 확실치 않다(Berliner와 Heinecke, 1996). 그러나 LDL의 산화가 동맥경화증 발생과 밀접한 관련이 있다고 발표된 이래로(Witzum와 Steinberg, 1991; Parthasarathy와 Rankin, 1992) 이에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 영양소 및 대사 물질로서의 구리와 아연의 불균형은 심혈관계질환(Kopp 등, 1983) 및 암발생(Gorodetsky 등, 1985; Kok 등, 1988; Coates 등, 1989; Yucel 등, 1994)과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 이것은 구리와 아연의 체내농도변화와 조직의 산소독성과의 관계에 의한 것으로 생각되고 있다(Harman 등, 1965; Oberley와 Buettner, 1979; Samuni 등, 1981; Burke와 Fenton, 1985). 혈청 구리는 자유기(free radical)를 형성하여 LDL을 산화시켜 동맥경화증 발생에 관여하며(Steinberg 등, 1989), 혈청 아연은 자유기 형성을 막아 동맥경화증 발생에 예방 효과가 있다고 하였다(Ripa와 Ripa, 1994; Wilkins와 Leake, 1994). Salonen 등(1991)

과 Kok 등(1988)은 동맥경화증에 의한 심혈관계질환의 조기 진단의 생물학적 지표로서 혈청 구리와 아연에 관한 역학적인 연구를 시행한바 있다. 혈청 nitric oxide(NO)는 혈관의 내피 세포에서 생성되어 동맥 혈관의 수축 조절에 관여하는 주요 물질(endothelium-derived relaxing factor: EDRF)(Furchgott와 Zawadzki, 1980)로서 처음 알려졌다. NO는 실험적으로 superoxide와 반응하여 peroxynitrite를 형성하여 LDL 산화에 관여하거나(Darley 등, 1992; White 등, 1994), 이와 반대로 LDL의 지질과산화물을 억제한다고 하여(Cooke와 Tsao, 1994; Hogg 등, 1993; Yates 등, 1992) 동맥경화증 발생에 관한 NO의 상반된 역할에 대하여 활발한 연구가 이루어지고 있다. 그리고 혈장내 nitrate가 체내에 형성된 NO를 나타내는 지표로서 사용될 수 있음을 시사하였다(Hibbs 등, 1992; Takahashi 등, 1992; Jungersten 등, 1993; Winlaw 등, 1994). 그러나 NO의 동맥경화증의 생물학적 지표로서의 역할에 관한 어떠한 역학적인 연구가 이루어진바 없다.

한편 사람의 일상생활 중에서 음주와 흡연은 심혈관계질환과 관련이 있는 것으로 잘 알려져 있다. 우리나라 남자에서 흡연을 시작하는 평균 연령은 22.3세이며 흡연율은 약 65 %이며, 술을 즐겨 마시기 시작하는 평균 연령은 23.6세이며 음주율은 약 51 %라고 하였다(변중화와 김혜련, 1995). 그러므로 우리의 생활양식 중 동맥경화증의 위험 요인인 흡연과 동맥경화증에 발생에 예방 효과가 있다고 알려진 알코올 섭취(Buring 등, 1992; Gaziano 등, 1993)가 청년기에 동맥경화증 발생에 어떠한 영향을 주는지 알아 볼 필요가 있다. 그리고 위험 요인에의 폭로 수준과 감수성은 각 나라마다 문화적 차이와 유전적 차이에 의해 다를 것이므로 외국의 연구 결과를 우리 나라에 그대로 적용시키기에는 적합치 않다고 생각된다. 그러나 아직 우리 나라는 혈청 콜레스테롤 이외에는 동맥경화증의 초기 발생과 관련된 생물학적 지표에 관한 연구는 거의 이루어지지 않았다.

그러므로 우리 나라 사람에게 혈청 구리, 아연과 NO와 동맥경화증 초기 발생과 관련된 생물학적 지표

로서 유용성에 관한 역학조사가 필요하다고 생각된다. 본 연구는 20세에서 40세 이전의 젊은 연령군에서 혈청 구리와 아연 그리고 NO가 흡연과 음주에 의해 어떠한 영향을 받는지 알아보기 위한 기본 조사로서 단면적인 역학조사를 시도하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

서울의 일부 대학교 및 사무실에 근무하는 20세에서 40세까지의 성인 남자 167명을 대상으로 하였다. 이들 대상자들에 대해 흡연, 음주, 약물 복용, 건강 상태 등에 관한 자기 기입식 설문 조사를 실시하고(신혜림, 1993), 이들 중 검사 당시 어떠한 신체적 증상이 없었으며, 간염(B 및 C형)검사, 간 기능 검사와 혈액검사를 통해 간염 및 염증이 없다고 판단된 131명을 최종 대상으로 선정하였다.

2. 혈청 구리, 아연, 콜레스테롤 및 nitric oxide (NO) 측정

혈청 구리와 아연은 air-acetylene 불꽃 버너가 장치된 원자흡광분석기로 측정하였으며, 혈청 콜레스테롤은 Abbott사의 시약 및 기기(Spectrum EPX[®])를 이용하여 측정하였다. 혈청 NO의 측정은 시료와 동일한 부피의 Griess시약(0.1% naphthylethylenediamine dihydrochloride 수용액과 1% sulfanilamide가 함유된 5% phosphoric acid를 같은 양 혼합한 것)을 첨가한 후 8회의 피펫조작을 반복하고 543 nm에서의 흡광도를 Gilford spectrophotometer로 측정하였다. nitrite와 nitrate의 농도는 Cu²⁺-Cd column을 이용하여 nitrate를 nitrite로 환원시킨 후 측정하였다(Green 등, 1982).

3. 통계분석

모든 자료는 SAS PC program(release 6.08)을 이용하여 분석하였다.

흡연은 일일 소비량에 따라 비흡연군(non), 중간흡연군(moderate, 매일 1-10개)과 고흡연군(heavy, 매일 10개 이상)과 pack-year에 따라 비흡연군(non), 중간흡연군(moderate, 1-6) 그리고 고흡연군(heavy, 6 이상)으로 분류하였다. 음주는 주당 알코올 섭취량에 따라 비음주군(non), 중간 섭취군(moderate, 주당 1-80 grams) 그리고 고음주군(heavy, 주당 80 grams 이상)으로 분류하였다.

교란변수로서 연령, hematocrit, body mass index (kg/m², BMI)와 혈청 콜레스테롤의 역할을 상관 및 편회기분석으로 시행하였다. 혈청 구리와 아연은 각각 연령과 연령 및 혈청 콜레스테롤이 교란변수로서 유의성이 있었으며 혈청 NO는 유의성이 인정되는 교란변수가 없었다. 교란변수를 보정한 각 측정치의 흡연 및 음주량에 따른 비교를 General linear models로 시행하였다. 통계적 유의수준은 5 %로 하였다.

결 과

대상자의 교란변수의 평균과 표준편차는 표 1에 표시하였다. 평균연령은 27.2세 이었으며, BMI는 22.6 ± 2.5kg/m², 혈청 콜레스테롤은 172.7 ± 30.9mg/dl 그리고 적혈구 용적(hematocrit, vol %)은 48.8 ± 4.5 이었다. 혈청 구리는 0.98 ± 0.19 mg/l, 혈청 아연은 0.95 ± 0.15 mg/l, 그리고 혈청 NO는 18.8 ± 11.3 μM로서 변이가 60 %로서 매우 컸다.

하루에 피우는 담배의 양에 따라서 연령으로 보정한 혈청 구리의 농도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 연령 및 콜레스테롤로 보정한 혈청 아연의 농도는 하루에 1-10개피를 피우는 군에서 가장 낮아 10개 이상 피우는 군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았으나(P<0.05) 비흡연군과는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 혈청 NO는 혈청 아연과 유사하게 1-10개피를 하루에 피우는 군에서 가장 낮았으나 다른 군과는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(T-

Table 1. Means and standard deviations (SD) of confounders, serum copper, zinc, nitric oxide, smoking, and alcohol intake of the subjects(n=131)

Variable	Mean	SD	Max.	Min.	C.V.(%)
Age (years)	27.2	4.7	39	20	17.5
Body mass index (kg/m ²)	22.6	2.5	28.7	17.8	11.1
Serum Cholesterol (mg/dl)	173.0	30.9	274	102	17.9
Hematocrit (vol %)	48.8	4.5	62.0	34.0	9.1
Serum copper (mg/l)	0.98	0.19	1.51	0.46	19.7
Serum zinc (mg/l)	0.95	0.15	1.34	0.41	16.0
Serum nitric oxide (μM)	18.8	11.3	75.2	5.2	60.0
Smoking					
Daily(cigarettes)	9.4	9.3			
pack-years	4.5	6.9			
Alcohol intake (gram/week)	70.0	156.6			

Table 2. Comparison of serum copper^a, zinc^b, and nitric oxide by daily amounts and pack-year of smoking(means and standard errors)

	N	Cu (mg/l)	Zn (mg/l)	NO (uM)
Daily smoking(cigarettes per day)				
Non-smoker	49	1.01(0.03)	0.93(0.02)	18.5(1.6)
1-10	14	0.92(0.05)	0.87(0.04)*	13.9(2.8)*
above 10	64	0.95(0.02)	0.98(0.02)*	19.5(1.4)
Pack-year				
Non-smoker	49	1.00(0.03)*	0.93(0.02)	18.5(1.6)
1-6	46	0.92(0.03)*	0.93(0.02)	18.6(1.7)
above 6	32	0.99(0.04)	1.01(0.03)	18.1(2.0)

a: Adjusted for age, b: Adjusted for age and cholesterol
*: P < 0.05

Table 3. Comparison of serum copper^a, zinc^b, and nitric oxide by amounts of alcohol ingestion (grams/week, means and standard errors)

	N	Cu (mg/l)	Zn (mg/l)	NO (uM)
Nnever-drinker	37	1.01(0.03)	0.93(0.02)	18.5(1.6)
1-10	29	0.92(0.05)	0.87(0.04)	13.9(2.8)
above 10	36	0.95(0.02)	0.98(0.02)	19.5(1.4)

a: Adjusted for age, b: Adjusted for age and cholesterol

able 2). 흡연을 pack-years로 구분한 경우에 혈청 구리의 농도는 비흡연군에서 중간 흡연군(1-6 pack-year)에 비해 유의하게 높았으나(P<0.05), 6 pack-years 이상을 흡연하는 군과는 유의한 차이가 없었다. 연령과 콜레스테롤로 보정한 혈청 아연 농도와 NO는 모두 차이를 보이지 않았다(Table 2). 그리고 알코올 섭취량(grams/week)에 따라서 연령으로 보정한 혈청 구리 농도, 연령과 콜레스테롤로 보정한 혈청 아연 농도 그리고 혈청 NO 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

고찰

본 연구에서 젊은 성인 남자에서 흡연의 급성 효과를 보기 위해 하루에 피우는 담배의 양으로 흡연을 표시하였을 때는 연령으로 보정한 혈청 구리는 흡연량과 유의한 차이를 보이지 않았으며, 단지 연령 및 콜레스테롤로 보정한 혈청 아연의 농도가 중등도의 흡연군에서 고흡연자군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았으나(P<0.05) 비흡연군과는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 흡연량을 pack-year로 표시하였을 때에는 혈청 구리는 비흡연자와 중등도 흡연군과 통계적으로 유의한 차이를 보였으나 고흡연군과는 차이가 없었으며, 연령 및 콜레스테롤로 보정한 혈청 아연의 농도에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이 결과에서는 담배에 포함된 산소라디칼과 산화 촉진 물질이 체내의 구리 운반체인 ceruloplasmin과 albumin으로부터 구리를 유리시킬 수 있다는 의견과(Salonen 등, 1991) 일치하지 않았다. 담배의 독성 물질이 동맥 혈관의 내피 세포에 직접적인 손상을 주거나(Blann과 McCollum, 1993; Celermajer 등, 1996), 어느 정도 진행된 동맥경화증 병변에서 발생한 세포 용해의 결과로 구리와 철분 등의 금속 이온이 혈장내 존재하고 혈장 내에 free iron 또는 free copper가 존재한다는 증거가 확실치 않은 것으로 보아(Berliner 와 Heinecke, 1996) 본 연구 대상자의 고농도 흡연군이 본 조사에서는 6 pack-years로 분류되어 다른 조사의 20 pack-years 이상보

다 적고 연령층이 젊어 아직까지 혈관내피세포의 용해가 일어나지 않았음에 기인할 수 있다고 생각한다. 또한 Kok 등(1988)은 심혈관계질환 질환 자체가 구리와 아연의 미세함량의 상태에 영향을 줄 수 있으므로 혈청 구리와 아연 농도의 상승이 임상 증상 발현 전기에 나타날 수도 있다는 가능성을 완전히 배제할 수는 없다고 하였고, Salonen 등(1991)은 전향성조사에서 혈청 구리 농도의 상승은 급성 심근경색증의 원인이기보다는 오히려 결과일 수도 있다고 하여 이러한 가능성을 더욱 뒷받침한다고 할 수 있다. 그러나 연구 대상자 선정 과정에서 자원자가 있음으로 인한 선택 편견에 의한 영향을 배제할 수 없다고 생각한다.

흡연에 의해 체내에 흡수된 독성 물질은 혈청내 NO의 파괴를 촉진시키거나 생성을 감소시켜 혈관 내피세포의 기능 이상과 손상을 일으키고(Powell과 Higman, 1994; Traul 등, 1995), 정맥 혈관에서 조차 NO의 합성에 영향을 주어 내피세포의 기능 저하가 온다고 하였다(Higman 등, 1994). 그러나 본 조사에서는 흡연량에 따라 혈청 NO는 차이가 나지 않았는데 이러한 결과는 흡연자와 비흡연자간에 차이가 나지 않았다는 보고와 일치하였다(Rangemark와 Wennmalm, 1996). 이러한 사실은 담배에 포함된 NO의 양이 혈청내의 nitrate의 수준에 영향을 미치기에는 충분치 않았음에(Rangemark와 Wennmalm, 1996) 연유한다고 생각한다. 그리고 본 연구 대상자의 혈청 구리와 아연의 변이계수는 20 % 이내이었으나, 혈청 NO는 60 %로 상대적으로 매우 컸는데 이는 혈청 NO가 식품 중 포함된 nitrate 섭취에 의해 큰 영향을 받았기 때문이라고 생각한다(Jungersten 등, 1996). 젊은 청년에서 직접 흡연과 간접 흡연 모두 NO의 손상된 기능에 의해 동맥 혈관의 이완에 영향을 준다고 하였으나(Celermajer 등, 1996), 본 연구에서는 간접 흡연을 구별하지 않았기 때문에 이러한 결과를 보일 수도 있음을 간과할 수 없다고 생각한다. NO는 생리적인 pH에서 LDL을 산화시키지 않는 비교적 안정적인 자유기로서(Jessup 등, 1992) 평활근 세포의 증식을 억제하고 혈관의 이완 작용을 하며, 동맥혈관벽에 혈소판의 응집과 백혈

구의 부착을 억제한다(Kubes 등, 1991; Cooke 등, 1994). 그러나 NO는 superoxide와 반응하여 peroxynitrite를 형성하고(Beckman 등, 1990) 이 peroxynitrite가 in vitro에서 LDL lipid의 peroxidation을 촉진한다(Darley 등, 1992). 또한 NO로부터 유도된 reactive intermediates는 acidic 조건하에서 LDL산화를 촉진시키어(Chang 등, 1994) 동맥경화증 발생에 관여한다고 하였다. 반면에 NO는 cell-free system에서는 lipid peroxidation을 억제하며 배양세포의 산화 작용으로부터 LDL을 보호하며(Jessup 등, 1992), murine macrophage에 의한 LDL 산화 작용은 NO의 세포내 생성이 증가되었을 때 억제되고(Jessup 등, 1992; Yates 등, 1992), NO는 heme을 포함하는 효소의 억제, superoxide제거, lipid radicals와 반응, 또는 LDL산화에 포함된 중요한 세포 효소를 전환시켜 LDL산화를 억제하며(Hogg 등, 1993), hypercholesterolemic rabbits에서 NO는 지방산조형성을 억제한다(Cooke와 Tsao, 1994). 즉 NO의 LDL산화에 관한 이러한 상반된 연구결과와 혈청 NO가 혈청 구리와 아연과 상관관계를 보이지 않은 것으로 보아 동맥경화증의 발생이 NO자체에 의한 것이기보다는 O_2 , H_2O_2 , LO_2 , LO 와 같은 다른 래디칼과의 비율에 따라 결정될 수 있음을(Darley-Usmar 등, 1995; Darley-Usmar와 Halliwell, 1996) 시사한다고 하겠다.

그리고 familial hypercholesterolemia가 있는 환자는 유년기에서조차 내피 세포의 기능 이상의 징후를 나타내며(Celermajer 등, 1992), 이것은 hypercholesterolic plasma에 있는 지단백질이 내피 세포에서 L-arginine사용을 제한하거나 NOS의 표현이나 활성을 막음으로써 NO형성을 억제하며, 또한 NO의 파괴나 불활성이 혈관 벽에서 지질과산화이 진행되는 동안 형성된 free oxygen radicals에 의해서 증가되는 것으로 여겨지고 있다(Minor 등, 1990). 흡연과 고콜레스테롤혈증에 함께 노출되었을 때에 동맥 혈관의 이완이 감소된다고 하였다(Mudaliar 등, 1997). 그러므로 동맥경화증의 역학조사에 생물학적 지표로서의 혈청 NO는 혈청 구리와 아연에 비해 제한점이 있다고 생각

하며, 혈청 NO가 포함될 때에는 다른 반응종과의 혈 중 농도와의 관계를 고려하여야 하며, nitrate가 포함된 음식의 섭취와 혈중 콜레스테롤을 교란변수로서의 영향을 고려하여야 할 것으로 생각한다.

알코올 섭취 기간과 섭취량(grams/week)에 따라서 연령으로 보정한 혈청 구리 농도, 연령과 콜레스테롤로 보정한 혈청 아연 농도 그리고 혈청 NO 모두 유의한 차이를 보이지 않았는데 이는 혈청 구리는 증가하고 혈청 아연은 감소한다는 연구(Wu 등, 1984; Din-smore 등, 1985; Persson 등, 1990; Ward와 Peters, 1992)와 21세에서 35세까지 중등도의 알코올 섭취는 혈청 아연과 구리가 모두 상승한다는 연구(Frimpong과 Louis-Charles, 1989)와 다른 결과를 보였다. 이러한 혈청 구리와 아연의 변화는 알코올이 심장과 간에서 CYP2E1를 활성화시키고 이에 따라 형성된 자유기가 간세포와 심장 근육의 이상을 유발하는(Coudray 등, 1991; Farinati 등, 1995; French 등, 1997) 것과 관계가 있을 수 있다고 생각된다. 그러나 다른 연구에서는 혈청 아연은 변화가 없거나(Karkkainen 등, 1988; Farinati 등, 1995), 60세 이상의 연령에서의 알코올 섭취는 혈청 아연과 구리가 모두 감소한다(Jacques 등, 1989)고 하였다. 한편 배양된 혈관평활근 세포에서 interleukin-1 β 를 증강시켜 iNOS(inducible nitric oxide synthase) 유전자의 발현을 유도하여 혈청내 NO형성을 증가시켜 혈관 이완과 혈소판 억제제의 분비를 감소시킬 수 있어 적정량의 알코올 섭취가 심혈관계 질환의 예방 효과를 나타냄을 부분적으로 설명할 수 있으며(Durante 등, 1995), 알코올은 시험관내에서 혈소판 응집을 저해하며(Rubin 등, 1990), 만성적 알코올 섭취는 iNOS의 활성을 증가시켜서 랫트의 간에서 NO 형성을 증가시키고 혈장에서는 반응성 nitrogen intermediate를 상승시킨다고 하였다(Wang 등, 1995). 한편 알코올은 사람의 혈소판에서 guanylate cyclase를 억제하여 cGMP의 축적을 억제하고 NO생성을 억제하게 되어 혈소판의 응집을 촉진하여(Dong 등, 1995) 동맥경화증의 발생을 촉진하거나 악화시킬 수 있음을 시사하여 알코올의 NO의 형성 효과에 대하여

상반된 연구 결과를 보였다. 그리고 중등도의 알코올 섭취는 혈청 HDL의 상승을 가져와 심근경색증의 발생을 억제한다고 하였다(Buring 등, 1992; Gaziano 등, 1993). Kromhout 등(1985)과 홍연표 등(1994)은 혈청 구리와 HDL이 역상관관계를 보였음을 보고하였다. 이에 대해 Salonen 등(1991)은 구리가 LDL의 지질과 산화를 촉진시키는 이외에 HDL을 낮추기도 하므로 허혈성심질환 발생의 다른 기전으로 생각할 수 있다고 하였다. 그리고 알코올 섭취때 혈청내 구리의 주요 운반 단백질인 ceruloplasmin이 낮아진다는 연구와(Burmistrov와 Borodkin, 1990) 반대로 증가하는 경향이 있다는(Wu 등, 1984) 상반된 연구 결과가 있다. 알코올중독 환자의 소장 villus의 변화가 있어 체내의 구리와 아연의 재흡수에 영향을 줄 수 있다(Persson 등, 1990)고 하였다. 그러므로 알코올 섭취와 간에서의 구리와 아연의 생산과 운반과 재흡수에 영향을 고려한 역학적인 연구가 있어야 할 것으로 생각한다.

Kok 등(1988)와 Salonen 등(1991)은 각각 40세 이상의 조사 대상자에 대해 혈청 구리 농도가 1.43 mg/l 이상이었을 때 심혈관계질환에 의한 사망률의 비교 위험도가 3.5배와 혈청 구리가 1.02 mg/l 이상인 경우에 급성심근경색의 비교 위험도가 4.0이상 되었다고 보고하였다. 본 연구대상자의 연령수준이 이들 연구의 대상자와는 다르지만 혈청 구리 농도가 1.02 mg/l 이상인 경우가 다수 있었음을 감안할 때 이들에 대한 추적조사가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 혈청 구리, 아연 및 NO와 심혈관계질환과 위험인자로 알려진 흡연과 예방효과가 있다고 알려진 알코올 섭취간에 연관성을 찾지 못하였다. 그러나 본 연구는 pilot 연구 성격의 동맥경화증 발생과 상반될 수 있는 요인을 단일 변량 분석으로 시행하였으므로 이러한 연관성을 찾기보다는 추후 연구를 위한 기본적인 단면적 역학조사이다. 그러므로 본 연구 결과로 볼 때 요인간의 상호관계에 관한 분석과 동맥경화증에 예방 효과가 있다고 알려진 항산화제 성분이 포함된 음식과 약제의 섭취 등의 요인을 고려한 설문 조사와 이들의 체내의 수준을 나타낼 수 있는 지표의

개발이 이루어 져야 하며, 혈청 구리, 아연 및 NO와 질병간의 원인과 효과에 관하여 여러 요인들간의 상호관계를 함께 고려하기 위해서는 위험 요인에 폭로될 수 있는 연령에서부터 많은 대상자에 대하여 코호트 역학조사가 지속적으로 이루어 져야 할 것으로 생각한다.

요약 및 결론

본 연구는 20세에서 40세 이전의 젊은 연령군에서 혈청 구리와 아연 그리고 NO가 흡연과 음주에 의해 어떠한 영향을 받는지 알아보기 위한 기본 조사로서 서울의 일부 대학교 및 사무실에 근무하는 20세에서 40세까지의 성인 남자 131명을 대상으로 단면적인 역학조사를 시도하였다. 이들에 대해 흡연, 음주, 약물 복용, 건강 상태 등에 관한 자기 기입식 설문 조사를 실시하고, 검사 당시 어떠한 신체적 증상이 없었으며, 간염(B 및 C형)검사, 간 기능 검사와 혈액검사를 통해 간염 및 염증이 없었다고 판단되었다. 혈청 구리, 아연, NO, 혈색소, 적혈구 용적을 아침의 공복시에 채혈하여 측정하였다. 모든 자료는 SAS PC program(release 6.08)을 이용하여 분석하였다. 흡연은 일일 소비량과 pack-year에 따라 비흡연군, 중간흡연군과 고흡연군 그리고 알코올 섭취는 주당 알코올 섭취량에 따라 비음주군, 중간 섭취군 그리고 고도 섭취군의 세 군으로 분류하였다. 교란변수로서 연령, hematocrit, body mass index(kg/m², BMI)와 혈청 콜레스테롤의 역할을 상관 및 편회귀분석으로 시행하였다. 혈청 구리와 아연은 각각 연령과 연령 및 혈청 콜레스테롤이 교란변수로서 유의성이 있었으며 혈청 NO는 유의성이 인정되는 교란변수가 없었다. 교란변수를 보정한 각 측정치의 흡연 및 음주량에 따른 비교를 General linear models로 시행하였다. 통계적 유의수준은 5%로 하였다. 흡연 및 알코올 섭취량에 따라 연령으로 보정한 혈청 구리 및 연령 및 콜레스테롤로 보정한 혈청 아연의 농도 그리고 혈청 NO 모두 비흡연군과 고흡연군 그리고 비음주군과 고도 음주군사이에 유의한

차이를 보이지 않았다. 본 조사의 결과는 혈청 구리, 아연 및 NO가 젊은 연령층에서는 흡연과 알코올 섭취에 의한 신체적 영향을 조기에 나타내기에는 적합하지 않음을 시사한다. 그러나 선택편견의 영향을 배제할 수 없으며, 동맥경화증의 위험요인을 설명할 수 있는 생물학적 지표로서의 유용성에 관한 조사는 위험요인에 폭로될 수 있는 연령에서부터 많은 대상자에 대하여 코호트 역학조사가 이루어 져야 할 것으로 생각한다.

참고문헌

- 변종화, 김혜련. 국민건강증진 목표와 전략. 한국보건사회연구원 1995; 196-200.
- 신혜림. Lifestyle(생활습관)의 폭로영향 평가. 한국역학회지 1993; 15: 23-28.
- 홍연표, 최병선, 박정덕, 조현필, 장임원. 혈청 고밀도 지단백 콜레스테롤과 구리와 아연과의 상관관계. 중앙의대지 1994; 19: 305-313.
- Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrate: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 1620-1624.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Freedman DS, Radhakrishnamurthy B, Dalferes ER Jr. Atherosclerosis and its evolution in childhood(Review). Am J Med Sci 1987; 294: 429-440.
- Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. Free Radical Biol Med 1996; 20: 707-727.
- Blann AD, McCollum N. adverse influence of cigarette smoking on the endothelium. Thromb Haemost 1993; 70: 707-711.
- Buring JE, O'Connor GT, Goldhaber SZ, Rosner B, Herbert PN, Blum CB, Breslow JL, Hennekens CH. Decreased HDL2 and HDL3 cholesterol, Apo A-I and Apo A-II, and increased risk of myocardial infarction. Circulation 1992; 85: 22-29.
- Burke JP, Fenton MR. Effect of a zinc-deficient diet on lipid peroxidation in liver and tumor subcellular membranes. Proc Soc Exp Biol Med 1985; 179: 187-191.

- Burmistrov SO, Borodkin IuS. [The characteristics of the enzyme status of the antioxidant protection and the level of lipid peroxidation in the brain tissue and blood of rats with differing preferences for ethanol]. [RUSSIAN]. *Farmakologiya i Toksikologiya* 1990; 53: 59-60.
- Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, Robin McCredie, Donald N, Deanfield JE. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *New Engl J Med* 1996; 334: 150-154.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID. 등 Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115.
- Chang GJ, Woo P, Honda HM, Ignarro LJ, Young L, Berliner JA, Demer LL. Oxidation of LDL to a biologically active form by derivatives of nitric oxide and nitrite in the absence of superoxide. Dependence on pH and oxygen. *Arterioscl Thromb* 1994; 14: 1808-1814.
- Coates RJ, Weiss NS, Daling JR, Rettmer RL, Warnick GR. Cancer Risk in relation to serum copper levels. *Cancer Res* 1989; 49: 4353-4356.
- Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 653-655.
- Coudray C, Boucher F, Richard MJ, Arnaud J, De Leiris J, Favier A. Zinc deficiency, ethanol, and myocardial ischemia affect lipoperoxidation in rats. *Biol Trace Element Res* 1991; 30: 103-118.
- Darley-Usmar VM, Hogg N, O'Leary VJ, Wilson MT, Moncada S. The simultaneous generation of superoxide and nitric oxide can initiate lipid peroxidation in human LDL. *Free Rad Res Commun* 1992; 17: 19-26.
- Darley-Usmar V, Halliwell B. Blood radicals: Reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transitional metal ions, and the vascular system(Review). *Pharmaceu Res* 1996; 13: 649-662.
- Darley-Usmar V, Wiseman H, Halliwell B. Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS Lett.* 1995; 369: 131-135.
- Dinsmore WW, McMaster D, Callender ME, Buchanan KD, Love AH. Trace elements and alcohol. *Science Total Environ* 1985; 42: 109-119.
- Dong QS, Wroblewska B, Myers AK. Inhibitory effect of alcohol on cyclic GMP accumulation in human platelets. *Thromb Res* 1995; 80: 143-151.
- Durante W, Cheng K, Sunahara RK, Schafer AI. Ethanol potentiates interleukin-1 beta-stimulated inducible nitric oxide synthase expression in cultured vascular smooth muscle cells. *Biochem J* 1995; 308: 231-236.
- Farinati F, Cardin R, De Maria N, Lecis PE, Della Libera G, Burra P, Marafin C, Sturniolo GC, Naccarato R. Zinc, iron, and peroxidation in liver tissue. Cumulative effects of alcohol consumption and virus-mediated damage-a preliminary report. *Biol Trace Element Res* 1995; 47: 193-199.
- French SW, Morimoto M, Reitz RC, Koop D, Klopffenstein B, Estes K, Clot P, Ingelman-Sunderberg M, Albano E. Lipid peroxidation, cyp2E1 and arachidonic acid metabolism in alcoholic liver disease in rats. *J Nutr* 1997; 127: 907s-911s.
- Frimpong NA, Louis-Charles J. Copper and zinc status in moderate alcohol intake. *Adv Experiment Med Biol* 1989; 258: 145-154.
- Furchgott RV, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
- Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, VanDenburgh M, Willett W, Hennekens CH. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction [see comments]. *New Eng J Med* 1993; 329: 1829-1834.
- Gorodetsky R, Fuks Z, Sulkes A, Ginsburg H, Weschler Z. Correlation of erythrocyte and plasma levels of zinc, copper and iron with evidence of metastatic spread in cancer patients. *Cancer* 1989; 55: 779-787.
- Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 126: 131-138.
- Harman D. The free radical theory of aging : effect of age on serum copper levels. *J Gerontol* 1965; 20: 151-153.

- Hibbs Jr JB, Westenfelder C, Taintor R, Vavrin Z, Kablitz C, Baranovski RL, Ward JH, Menlove RJ, McMurray MP, Kushner JP, Samlovski WE. Evidence for cytokine-inducible nitric oxide synthesis from L-arginine in patients receiving interleukin-2 therapy. *J Clin Invest* 1992; 89: 867-877.
- Higman DJ, Strachan AM, Powell JT. Smoking impairs the production of nitric oxide from saphenous vein. *Br J Surg* 1994; 81: 612-613.
- Hogg N, Kalyanaraman B, Joseph J, Struck A, Parthasarathy S. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by nitric oxide - Potential role in atherogenesis. *FEBS* 1993; 334: 170-174.
- Jacques PF, Sulsky S, Hartz SC, Russell RM. Moderate alcohol intake and nutritional status in non-alcoholic elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 875-883.
- Jessup W, Mohr D, Gieseg SP, Dean RT, Stocker R. The participation of nitric oxide in cell free and its reduction of macrophage-mediated oxidation of LDL. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1180: 73-82.
- Jungersten L, Edlund A, Hafstrom LO, Karlsson L, Petersson A-S, Wennmalm A. Plasma nitrate as an index of immune system activation in animals and man. *J Clin Lab Immunol* 1993; 40: 1-4.
- Jungersten L, Edlund A, Petersson A-S, Wennmalm A. Plasma nitrate as an index of nitric oxide formation in man: analyses of kinetics and confounding factors. *Clin Physiol* 1996; 16: 369-379.
- Karkkainen P, Mussalo-Rauhamaa H, Poikolainen K, Lehto J. Alcohol intake correlated with serum trace elements. *Alcohol & Alcoholism* 1988; 23: 279-282.
- Kok FJ, Cornelia M, Van Duiju M, Hofman A, Van der Voet GB, De Wollff FA, Payejes CH Ch, Valkenburg HA. Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 352-359.
- Kopp SJ, Klevay LM, Felixsik JM. Physiological and metabolic characterization of a cardiomyopathy induced by chronic copper deficiency. *Am J Physiol* 1983; 245: H855-866.
- Kromhout D, Wibowo AAE, Herber RFM. Trace metals and coronary heart disease risk indicators in 152 elderly men(the Zutphen Study). *Am J Epidemiol* 1985; 122: 378-385.
- Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4651-4655.
- Minor RL, Myers PR, Guerra R Jr, Bates JN, Harrison DG. Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen dioxides from rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990; 86: 2109-2116.
- Mudaliar JH, Freischlag JA, Johnson D, Coe DA, Kelly H, Hanson L, Cambria RA, Seabrook GR, Towne JB. Combined exposure to cigarette smoke and hypercholesterolemia decreases vasorelaxation of the aorta. *J Vasc Surg* 1997; 25: 884-889.
- Oberly LW, Buettner GR. Role of superoxide dismutase in cancer: a review. *Cancer Res* 1979; 38: 1141-1149.
- Parthasarathy S, Rankin SM. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. (Review). *Prog Lipid Res* 1992; 31: 127-143.
- Persson J, Berg NO, Sjolund K, Stenling R, Magnusson PH. Morphologic changes in the small intestine after chronic alcohol consumption. *Scand J Gastroent* 1990; 25: 173-184.
- Powell JT, Higman DJ. Smoking, nitric oxide and the endothelium(Leading articles). *Brit J Surg* 1994; 81: 785-787.
- Rangemark C, Wennmalm A. Smoke-derived nitric oxide and vascular prostacyclin are unable to counteract the platelet effect of increased thromboxane formation in healthy female smokers. *Clin Physiol* 1996; 16: 301-315.
- Ripa S, Ripa R. Zinc and atherosclerosis. *Minerva Medica* 1994; 85: 647-654.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. (Review). *Nature* 1993; 362: 801-809.
- Rubin R. Effects of ethanol on platelets. *Lab Invest* 1990; 63: 729-732.
- SAS. SAS/STAT User's Guide, Release 6. 08 Edition. Cary, NC: SAS Institute Inc. 1988.
- Salonen JT, Salonen R, Korpela H, Suntioinen S, Tuomilehto, J. Serum copper and the risk of myocardial infarction: A prospective population study in men in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 268-276

- Samuni A, Chevion M, Czapski G. Unusual copper-induced sensitization of the biological damage due to superoxide radicals. *J Biol Chem* 1981; 256: 12632-12635.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: Modification of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Eng J Med* 1989; 320: 915-924.
- Takahashi H, Nakanishi T, Nishimura M, Tanaka H, Yoshimura M. measurements of serum levels of nitrate in men and women: Implications of endothelial-derived relaxing factor in blood pressure regulation and atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(suppl 12): s214-s216.
- Traul DK, Freischlag JA, Chiang PC, Erickson CA, Cambria RA, Seabrook GR et al. Cigarette smoke exposure injures arterial endothelium. *Surgical forum* 1995; 46: 377-380.
- Wang JF, Greenberg SS, Spitzer JJ. Chronic alcohol administration stimulates nitric oxide formation in the rat liver with or without pretreatment by lipopolysaccharide. *Alcohol Clinic Experi Res* 1995; 19: 387-393.
- Ward RJ, Peters TJ. The antioxidant status of patients with either alcohol-induced liver damage or myopathy. *Alcohol & Alcoholism* 1992; 27: 359-365.
- White CR, Brock TA, Chang LY, Crapo J, Briscole P, Ku D, Bradley WA, Giantureo SH, Gore J, Freeman BA. Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1044-1048.
- Wilkins GM, Leake DS. The oxidation of low density lipoprotein by cells or iron is inhibited by zinc. *FEBS Letters* 1994; 341: 259-262.
- Winlaw D, Smythe G, Keogh A, Schyvens C, Spratt P, MacDonald P. Increased nitric oxide production in heart failure. *Lancet* 1994; 344: 373-374.
- Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. (Review). *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-1792.
- Wu CT, Lee JN, Shen WW, Lee SL. Serum zinc, copper, and ceruloplasmin levels in male alcoholics. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 1333-1338.
- Yates MT, Lambert LE, Whitten JP, McDonald I, Mano M, Ku G, Mao SJ. A protective role for nitric oxide in the oxidative modification of low density lipoproteins by mouse macrophages. *FEBS Letters* 1992; 309: 135-138.
- Yucel I, Arpacı F, Ozet A, Doner B, Karayilanoglu T, Sayar A, Berk O. Serum copper and zinc levels and copper/zinc rates in patients with breast cancer. *Biol Tr Elem Res* 1994; 40: 31-38.