

폐경후 여성에서 비타민 K와 골대사와의 상관성에 관한 연구

홍주영 · 조여원* · 백진영** · 조항준*** · 송유봉***

BH 영양연구소, 경희대학교 식품영양학과,* 차병원 중문의대,** 차병원 검진센터***

The Study of Correlation between Serum Vitamin K Concentration and Bone Metabolism in Postmenopausal Women

Hong, Ju Young · Choue, Ryo Won* · Baek, Jin Young**

Cho, Haang Jun*** · Song, You Bong***

BH Nutritional Research Institute, Seoul 135-280, Korea

Department of Food and Nutrition,* Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

Department of Pathology,** Cha Hospital, Seoul 463-070, Korea

Sewon Health Promotion Clinic,*** Seoul 463-070, Korea

ABSTRACT

This study was conducted to observe the effect of vitamin K on bone metabolism in postmenopausal women. Twenty-four healthy postmenopausal women were recruited for this one-month, double-blind controlled study. Before and after daily administration of 1.0mg of phyloquinone the levels of serum vitamin K, osteocalcin, under-carboxylated osteocalcin, and urinary deoxy-pyridinoline were measured. The serum vitamin K concentration of Korean women as well as the average dietary intake of vitamin K was shown to be higher than the average levels of foreign women. However, no correlation between serum vitamin K concentration and vitamin K intake was found. Also, serum vitamin K concentration showed no special correlation with either bone mineral density or bone turnover markers in the study group. However, women with low serum vitamin K concentration(vitamin K-low group) had lower bone mineral density levels. After supplementation with 1.0mg/day of vitamin K, there were no changes in the levels of serum vitamin K, osteocalcin, ucOC, or u-DPD. Vitamin K supplementation did not seem to have any positive effects on bone metabolism through carboxylation. It can, however, be expected that vitamin K supplementation has a positive effect on bone metabolism in postmenopausal women with especially low serum vitamin K concentrations. (*Korean J Nutrition* 32(3) : 287~295, 1999)

KEY WORDS : vitamin K · osteocalcin · bone mineral density · undercarboxylated osteocalcin.

서론

최근 골다공증 발생에 영향을 미치는 요인들 중에서 비타민 K에 관한 연구가 유럽과 일본 등지에서 활발히 전개되고 있다.¹⁻⁷⁾ 비타민 K의 주요기능은 혈액응고시 프로트롬빈과 그 밖의 혈액응고 인자내의 glutamic acid를 카복실화(carboxylation) 시키고, 골대사에 있어서도 오스테오칼신(osteocalcin)이라는 단백질의 카복실화를 통하여 중요한 역할을 한다.⁸⁻¹²⁾ 뼈에 존재하는 오스테오칼신은 일명 Bone Gla(γ -carboxy glutamic acid) protein이라고 불리는 단백질로서 칼슘과 결합할 수 있는 Gla를 3개 포함하고 있는데, 비타민 K가 칼슘이 결합할 수 있도록 보조인자 역할을 한다.¹¹⁾¹⁰⁾¹¹⁾ 비타민 K의 부족이나 결핍으로 인하여 카

채택일 : 1999년 3월 2일

복실화가 되지 않은 오스테오칼신은 칼슘과 결합할 수 없으며, 카복실화가 되지 않은(under-carboxylation) 상태로 혈액속으로 흘러나오게 된다.¹²⁾ 따라서 혈액중에 under-carboxylated osteocalcin(ucOC)의 증가는 비타민 K의 결핍과 관계되어 있음을 시사한다.¹³⁾¹⁴⁾ 특히 폐경후 여성에 있어서 비타민 K의 결핍이 혈액내 ucOC의 농도를 상승시키고 동시에 골밀도에 영향을 미칠 수 있는 것으로 추정되고 있다.

Plantalech 등¹⁵⁾은 이와 관련하여 조기 폐경된 여성, 폐경 전후의 여성 및 비타민 K의 antagonist인 warfarin 치료 환자를 대상으로 조사한 연구에서, 조기 폐경, 폐경 후 여성 및 warfarin 치료 그룹에서 폐경 전 여성에 비해 혈중 ucOC가 유의성있게 높은 것을 관찰하였다. 노인여성을 대상으로 한 Szulc 등¹⁶⁾은 혈액의 ucOC 농도가 높은 그룹에서 낮은 그룹에 비하여 골밀도가 낮은 것으로 보고하였다.

이는 비타민 K가 골밀도에 영향을 미치는 중요한 인자임을 시사하는 것이라 할 수 있다.

한편, 유럽여성을 대상으로 한 연구¹⁷⁾에서는 혈액내의 비타민 K 농도가 식이로 섭취한 비타민 K 양과 연관성이 있으며, 비타민 K의 보충은 혈액의 농도에 영향을 미치는 것으로 보고하였다. Sadowski 등¹⁸⁾과 Lambert 등¹⁹⁾의 연구에서는 혈액내의 비타민 K 농도는 연령과 상관성이 있는 것으로 보고하였다. 그러나 Mummah-Schendel과 Suttie¹⁹⁾의 연구에서는 이 두 요소간에 상관관계를 발견할 수 없었다. 이렇듯 일치된 결과에 도달하지는 못했지만 외국에서는 비타민 K에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으나 우리나라에서는 이에 대한 연구가 매우 미흡한 상태이다.

본 연구의 목적은 우리나라 폐경여성을 대상으로 식이에 의한 비타민 K 섭취량과 혈중 비타민 K 농도와 상관성을 조사하였으며, 혈중 비타민 K 농도와 ucOC의 관련여부를 조사하여 혈액중의 ucOC양과 골밀도 및 골대사 지표와의 관련성을 분석하여 골다공증의 예방과 치료에 기초자료를 제시하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상자

서울지역에 거주하는 폐경된 60세이상의 여성에게 1997년 8월부터 10월에 걸쳐 본연구의 목적을 설명한 후 이에 동의한 32명을 연구 대상자로 하였다. 이들중 갑상선질환이나 당뇨병 등 골밀도에 영향을 미치는 질환이 있거나, 골절 경험 혹은 현재 호르몬 대체요법을 받고 있는 여성은 연구대상에서 제외시켜 최종 24명을 조사, 분석하였다.

2. 신체계측

신장과 체중은 자동측정기(AD-6225-A, A & D)를 이용하여 신장은 0.1cm까지 측정하였고, 체중은 0.1kg까지 각각 2번 측정하여 평균을 내었다. 체중과 신장을 이용하여 체질량지수(body mass index, BMI=체중(kg)/신장(m)²)를 계산하였다.

3. 골밀도 측정

이중 에너지 방사선 골밀도 측정기(DEXA : Dual Energy X-ray Absorptiometry, Lunar radiation corp., Madison, Wisconsin, U.S.A)를 이용하여 요추(lumbar spine)와 대퇴골의 대퇴경부(femoral neck)의 골밀도를 측정하였다. 요추 골밀도는 전후면 투영(anteroposterior projection)으로 측정하였고, 요추 골밀도로 표현되는 수치는 제2요추(L2)에서 제4요추(L4)까지의 골밀도 평균치

를 사용하였다.

4. 혈중 비타민 K 측정

혈액 1.0ml를 원심분리기용 갈색 유리 튜브에 넣고 1.0ml의 물과 4.0ml의 ethanol, 그리고 6.0ml의 n-hexane (95%)을 넣어 5분간 흔들여준 후 3500×g에서 5분간 원심 분리하였다. 상등액중 5.0ml를 취하여 갈색 유리병에 옮긴 후 실온에서 증발시켰다. 수분 증발 후, 잔류물에 2.0ml의 hexane을 넣어 1분간 흔들여 준 후, 미리 10ml hexane-diethyl ether(96 : 4, v/v)와 10ml hexane으로 여러번 세척해 놓은 Sep-Pak cartridge(C18)를 이용하여 정량하였다. 정량된 추출물은 다시 갈색 원심분리 튜브에 넣어서 한번 더 증발시킨 후, 잔류물을 200 µl의 mobile phase에 녹여 1분간 흔들여 0.45µm filter로 여과시켰다. 이중에서 50µl를 취하여 HPLC(Bio-Rad 2800, USA)를 이용하여 254nm에서 비타민 K 농도를 측정하였다. 비타민 K를 측정하는 모든 단계에서 최대한으로 빛이 차단되도록 조치를 하였으며, 비타민 K의 산화를 방지하기 위하여 Zn 입자(200-mesh)를 column(Bio-sil C18, HL 90-5, 250×4.6mm)에 부착시켰다. Standard로 비타민 K₁(phyloquinone, Sigma)을 사용하였고, internal standard로서 비타민 K₂(menaquinone, Sigma)을 사용하였으며 recovery rate은 true value±5.0%이었다.

5. 혈중 오스테오칼신 측정

혈중 오스테오칼신의 농도는 Novocalcin EIA kit(Metra Biosystems, USA)를 사용하여 측정하였다. 혈액 25µl에 항-오스테오칼신 125µl를 넣고 상온에서 2시간 배양시켰다. 여기에 150µl의 anti-mouse IgG alkaline phosphatase conjugate를 넣고 다시 상온에서 1시간 동안 배양시켰다. 2 mg/mL p-Npp(nitrophenyl phosphate)의 working substrate solution 150µl를 섞은 후 30분간 방치시킨 다음 50µl의 stop solution(3N NaOH)를 넣어 405nm에서 측정하였다. 민감도(minimum detection limit)는 0.45ng/ml이었으며, 오스테오칼신 7.4ng/ml을 이용한 intraassay coefficients of variation과 interassay coefficients of variation은 모두 4.8%이었다.

6. 혈중 ucOsteocalcin 측정

혈중 ucOC의 농도는 Sokoll 등²⁰⁾의 방법을 이용하여 측정하였다. 혈액 5.0ml에 100g/L barium sulfate를 1 : 1로 넣어 가볍게 섞은 후, 4℃에서 아래, 위로 계속해서 흔들여주는 상태로 30분간 방치시켰다. 이를 4℃, 3,500×g에서 5분간 원심분리시킨 후, 상등액을 이용하여 상단에 설명

한 혈중 오스테오칼신 측정과 같은 방법으로 측정하였다.

7. 뇨중 Deoxypyridinoline 측정

소변내의 urinary deoxypyridinoline(u-DPD) 측정은 미국 Metra Biosystem사로 부터 구입한 효소면역 측정법 (Enzyme immunoassay, EIA)을 이용하는 Crosslinks™ immunoassay kit를 사용하였다. 소변을 채취한 후 30분간 실온에 방치하여 부유물을 제거한 후 pyridinoline (PYD)로 처리한 미세판의 구멍에 10μl를 넣고, 토끼 항-PYD 항체(rabbit anti-PYD antibody) 150μl를 미세판의 구멍에 추가한 다음 부드럽게 혼합하였다. 이를 4℃에서 16~18시간 반응시킨 후 세척 완충용액으로 3회에 걸쳐 세척하였다. 여기에 goat antirabbit IgG alkaline phosphatase conjugate 150μl를 첨가한 후 실온에서 반응시킨 다음 3N NaOH 50μl를 추가하여 더 이상의 반응을 중단시킨 후 효소면역법 판독기(Quantum II, Abbott)로 파장 405nm에서의 광밀도(optical density)를 측정하였다.

8. 비타민 K 섭취량 및 식이섭취 분석

비타민 K 섭취조사는 일대 일 면접을 통해 이루어졌으며, 비타민 K의 반정량적 식품섭취 빈도설문지(semi-quantitative food frequency questionnaire)를 이용하여 일주일의 섭취 횟수 및 평상시 섭취 분량을 조사하였다. 비타민 K의 섭취분석은 홍 등²⁰⁾의 연구에서 사용한 분석표를 이용하였다. 대상자의 식이섭취는 24시간 회상법을 이용하여 분석하였다. 대상자가 섭취한 음식의 정확한 양을 파악하기 위하여 식품모델을 전시해 놓고 이를 이용하여 음식의 양을 측정하였으며, 비타민 K를 제외한 영양소 분석은 대한 영양사협회의 영양분석 프로그램을 이용하였다.

9. 통계분석

자료의 통계분석은 SAS(Statistical Analysis System)를 이용하여 평균, 표준편차 등의 기술적 통계치를 산출하였고, 주요인의 상관관계는 Pearson correlation coefficient로 p<0.05 수준에서 유의성을 검증하였다.

결과 및 고찰

1. 일반사항

대상자의 연령, 신장, 체중 및 BMI 등의 신체계측과 폐경후 기간, 골밀도, 출산 횟수 등을 Table 1에 나타내었다. 대상자의 평균연령은 64±3.5세로, 그 범위가 54세에서 71세까지 다양하였으며, 연령분포는 50대가 3명, 60대가 19명, 70대가 2명이었다. 평균 신장과 체중은 각각 155.1±4.

7cm, 58.1±8.8kg으로 이들의 평균 BMI는 24.1±3.0이었으며, 이들 중 비만에 해당되는 BMI 27이상인 대상자가 5명이었다.

대상자들의 평균 폐경연령은 49세로, 이는 김 등²⁰⁾의 연구에서 조사된 평균 폐경연령인 48.9세와 매우 유사하였다. 또한 이들의 평균 폐경후 기간(years since menopause, YSM)은 15년이었다.

대상자들의 요추와 대퇴경부의 평균 골밀도는 각각 0.9174g/cm², 0.7363g/cm²이었다. 골밀도 수치에 있어서 T-score는 대상자와 정상 성인의 최대 골밀도치와의 차이를 정상 골밀도치의 표준편차로 나눈 숫자인데, 이를 성인여성에게 적용하면, T-score가 -1 이내는 정상군, -1에서 -2.5까지는 골결핍 혹은 낮은 골밀도군, -2.5 이하이면 골다공증으로 판정을 내리고 있다.²⁰⁾ 대상자의 평균 골밀도치는 요추와 대퇴부의 평균 T-score가 모두 -1이하로 나타나 골결핍 혹은 낮은 골밀도군에 속하였다.

2. 영양소 섭취상태

대상자의 1일 평균 영양소 섭취량을 한국인 영양권장량

Table 1. General characteristics of the study subjects N=24

Variables	Mean±SD(range)
Age(yrs)	64.0±3.5(54.0 - 71.0)
Height(cm)	155.1±4.7(146.6 - 165.8)
Weight(kg)	58.1±8.8(37.4 - 79.0)
BMI(kg/m ²)	24.1±3.0(16.1 - 30.5)
YSM(yrs)	15.0±4.8(10.2 - 27.4)
Bone mineral density	
Lumbar spine(g/cm ²)	0.9174±0.16(0.6400 - 1.2060)
Femoral neck(g/cm ²)	0.7363±0.13(0.5260 - 1.0680)
No. of children	3.5±1.2 (1.0 - 5.0)

Values are mean±SD BMI : body mass index
YSM : number of years since menopause

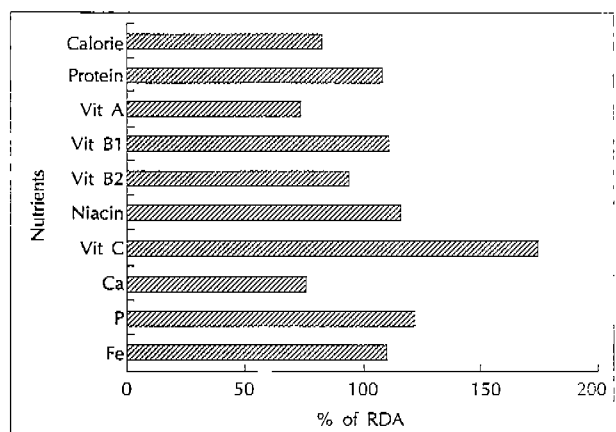


Fig. 1. Comparison of nutrients intake with RDA.

과 비교하여 Fig. 1에 나타내었다. 하루 총 섭취열량은 1582.5kcal로, 이는 한국인의 성인 권장열량인 2,000kcal의 79%에 해당되어 매우 낮게 섭취하는 것으로 나타났다. 그러나 비타민 A와 칼슘의 섭취를 제외하고는 대부분의 영양소 섭취량은 권장량에 비해 충분히 섭취하고 있는 것으로 나타났다.

영양소중 골밀도와 가장 관련이 깊은 칼슘의 섭취량은 폐경후 여성에게 강조되는 것으로서, 우리 나라에서는 700mg을, 미국의 NIH Concensus Conference(1986년)에서는 1000~1500mg의 칼슘섭취를 권장하고 있다²⁰. 본 연구 대상자들의 일일 평균 칼슘섭취량인 555.9mg은 권장량과 비교하여 매우 낮은 편이라고 할 수 있다.

한편 당질, 단백질, 지방으로부터 섭취한 열량 구성비율은 70.3 : 15.4 : 14.3%으로, 한국인에게 바람직한 열량 구성비율인 65 : 15 : 20%와 비교했을 때 당질의 비율은 약간 높고, 지방의 비율은 다소 낮은 편으로 나타났다.

3. 비타민 K 섭취량과 혈중 비타민 K 농도

대상자의 비타민 K의 섭취량과 혈중 비타민 K 농도를 Table 2에 나타내었다. 대상자의 일일 평균 비타민 K 섭취량은 690.9µg으로, 그 범위가 172~1,331µg까지 매우 다양하게 나타났다. 이는 비타민 K가 대부분의 질푸른 채소와 해조류에 다량 포함이 되어 있어, 개인의 식품기호도에 따라 비타민 K의 섭취량에 큰 차이가 나타난 것으로 사료된다. 본 연구에서 조사된 우리 나라 폐경후 여성의 비타민 K 섭취량은 홍 등²¹의 연구결과에서 나타난 725.8µg/day와 매우 유사한 수치를 나타냈으나, 외국에서 보고된 폐경후 여성의 평균 비타민 K 섭취량인 156µg/day보다 매우 높은 수준이었다.¹⁷

한편 대상자의 혈중 비타민 K의 농도는 3.33ng/ml이었고, 그 범위가 0.64~6.70ng/ml으로, 최저 농도인 사람과 최고 농도인 사람간에 10배 이상의 차이가 나타나는 것으로 관찰되었다. 이미 보고된 외국의 연구결과들²⁵⁻³⁴을 종합해 보면, 혈중 비타민 K의 평균 농도는 0.06~7.79ng/ml 정도로 100배에 가까운 다양한 범위를 나타냈다. 따라서 본 연구의 혈중 비타민 K 농도는 이 범위안에 속한다고 할 수 있으나, 최근의 폐경후 여성을 대상으로 연구한 Booth¹⁷ 등의 연구결과에서 나타난 평균농도인 0.50ng/ml 보다는 매

Table 2. Dietary vitamin K intake and serum vitamin K concentration of the subjects N=24

Variables	Mean±SD(range)
Dietary vitamin K(µg/day)	690.9±422.0(172.2 - 1331.3)
Serum vitamin K (ng/ml)	3.3± 2.0(0.6 - 6.7)

Values are mean±SD

우 높은 수준이라고 할 수 있다. 우리 나라 폐경후 여성의 혈중 비타민 K 농도가 외국여성의 경우보다 높은 것은 비타민 K 섭취량이 높을 것에 의한 것이라 사료된다. 그러나 아직 우리 나라에는 혈중 비타민 K의 정상 범위가 설정되어 있지 않아 비교 판정하기는 어렵지만, 식이섭취 양상이 상이한 민족들간에 혈중 비타민 K 농도에 차이가 있을 수 있을 것으로 사료된다.

비타민 K의 섭취량과 혈중 비타민 K 농도와 상관관계를 살펴보았으나, 이들간에 유의적인 상관관계를 관찰할 수 없었다. 이는 Booth 등¹⁷이 폐경후 여성을 대상으로 한 연구에서, 비타민 K의 섭취량과 혈중 농도간에 상관관계가 없다는 결과와 상반된 결과이다. 두 연구결과를 비교하여 보면, Booth 등¹⁷의 연구에서는 비타민 K의 평균 섭취량과 혈중 농도가 각각 89µg, 0.50ng/ml 인데 반하여 본 연구의 결과는 각각 690.9µg, 3.33ng/ml 이었다. 따라서 섭취량에 있어서 뚜렷이 상이한 민족간의 차이를 그 원인으로 생각해 볼 수 있으나, 이에 관하여는 앞으로 심도깊은 연구가 필요하리라 사료된다.

4. 혈중 비타민 K 농도와 제 요인과의 상관관계

혈중 비타민 K 농도는 연령과 신장, 체중 등의 신체적인 특성 및 폐경후 기간과 서로 상관관계가 없는 것으로 나타났다(Table 3). 그러나 Sadowski 등³⁵은 혈중 비타민 K 농도는 연령과 상관성이 있는 것으로 보고하는데 즉, 연령이 증가할수록 혈중 비타민 K 농도가 높아지는 것을 관찰하였다. 또한 Lambert 등¹⁸의 연구에서도 연령과 혈중 비타민 K 농도는 상관성이 있는 것으로 조사되었다. 한편 Mummah-Schendel과 Suttie¹⁹의 연구에서는 혈중 비타민 K 농도와 연령과는 상관관계가 없는 것으로 나타나 서로 상반되는 결과를 나타냈다. 따라서 본 연구 결과인 연령과 혈중 비타민 K 농도와 상관성에 대하여, 더 많은 대상자와 다양한 연령층을 대상으로 하는 연구가 필요하리라 사료된다.

5. 골대사 지표

대상자의 골대사 지표(Bone turnover marker) 중 골

Table 3. Correlations of serum vitamin K concentration with age, height, weight, and BMI N=24

Variables	Serum Vit. K levels
	r (p)
Age(years)	-0.0812(0.71)
Height(cm)	0.0196(0.93)
Weight(kg)	0.0930(0.67)
BMI(kg/m ²)	0.1110(0.61)

r : Pearson's correlation coefficient p : Probability

Table 4. Bone turnover markers of the subjects N=24

Variables	Mean±SD
Osteocalcin(ng/ml)	12.1±4.1
u-DPD(nM/mM)	6.9±1.9
ucOC(ng/ml)	4.9±2.0
ucOC(%)	40.4±7.0

Values are mean±SD u-DPD : urinary deoxypyridinoline
ucOC : under-carboxylated osteocalcin

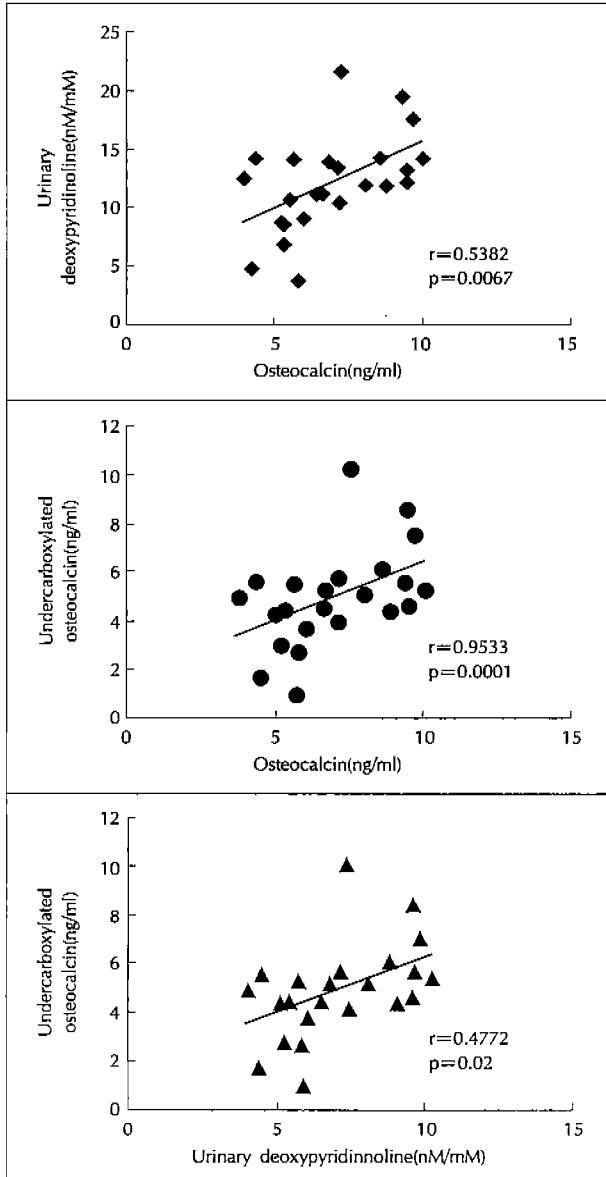


Fig. 2. Correlation between bone turnover markers.

형성의 생화학적 지표인 오스테오칼신과 골흡수의 생화학적 지표인 소변의 u-DPD의 평균농도를 Table 4에 나타내었다. 혈청 오스테오칼신의 평균농도는 12.1ng/ml로, 정상 범위인 3.7~10.0ng/ml 보다 높은 치수를 나타냈으며, u-

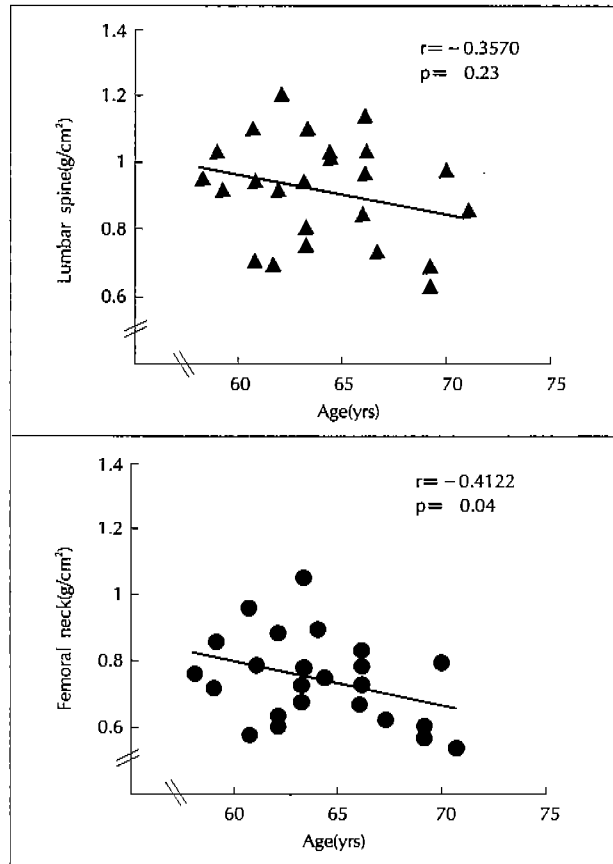


Fig. 3. Correlation between bone mineral density and age.

DPD는 6.9nM/mM creatinine으로 정상범위인 3.0~7.4 nM/mM 범위내에 속하는 것으로 나타났다. 일반적으로 여성에서 혈청 오스테오칼신은 30대 이후부터 연령증가에 따라 점차 증가하는 경향이 있으며, 폐경후에는 골교체율이 급증하면서 혈청 오스테오칼신이 약 2배 이상 증가하고, 이때 에스트로젠 치료를 받으면 그 농도는 감소되는 것으로 알려져 있다.³⁶⁾ 본 연구의 대상자들에서 혈청 오스테오칼신의 농도가 높은 것은 폐경후 골소실에 대응한 골형성의 반영으로 사료된다. 한편, 혈중 ucOC의 평균농도는 4.9ng/ml였으며, 이를 오스테오칼신에 대한 비율로 표시하면 평균 40.4%로 Sokoll의 연구결과³⁰⁾인 16% 보다 높게 나타났다.

골대사 지표인 오스테오칼신, u-DPD 및 ucOC의 상관관계를 조사한 결과 오스테오칼신과 u-DPD(p<0.01), 오스테오칼신과 ucOC(p<0.001), 그리고 u-DPD와 ucOC(p<0.05) 사이에 유의적인 상관관계가 관찰되었다(Fig. 2). 즉, 골형성지표가 높을수록 골흡수지표도 높았으며, 골형성지표나 골흡수지표가 높을수록 카복실화가 안된 오스테오칼신도 높게 나타났다. Knapen 등³⁷⁾의 연구에서도 폐경후 여성에서 혈중 오스테오칼신의 농도와 uDPD와 유의

적인 상관관계가 관찰되었다. 그러나 폐경후 여성과 조기난소 부전증 여성을 대상으로 한 김 등³⁰⁾의 연구에서는, 오스테오칼신과 u-DPD간에 유의한 상관관계를 관찰할 수 없었다($r=0.077$, $p=0.71$). Power 등³⁰⁾은 오스테오칼신 측정에 사용된 항체의 특성에 따라 측정치가 다양하게 나올 수 있음을 지적 하였다. 따라서 향후 같은 측정법을 사용하여 심도있는 연구가 필요하리라 사료된다.

현재의 골상태를 판정할 경우, 골밀도 측정보다 골대사지표의 측정이 역동적이고, 골대사에 대한 실제 변화 상태를 잘 대변해 준다고 할 수 있다.³⁰⁾ 그러나 골전환률을 측정하는 생화학적 지표들은 어느 특정 부위에 골다공증이 초래되었는지 알수 없으며, 그 변화도 적절히 반영하지 못하는 것으로 지적되고 있다.³⁰⁾

6. 골밀도와 주요인과의 상관관계

대상자의 연령, 신장 및 체중과 골밀도와의 상관관계를 Fig. 3-5에 나타내었다. 연령은 대퇴부의 골밀도와 유의적인 음의 상관관계를 나타내었고, 신장은 요추와 대퇴부 두 부위에서 모두 골밀도와 유의적인 양의 상관관계를 나타내었다. 또한 체중은 요추의 골밀도와 유의적인 양의 상관관

계를 나타내 체중이 많을수록 요추의 골밀도가 높은 것으로 나타났으나, BMI는 골밀도와 유의적인 상관관계가 없었다. 골밀도와 신체적인 특성과의 상관관계에 관하여 이미 보고된 연구결과들은 매우 다양하다. 홍 등²¹⁾의 연구에서는 같은 연령의 폐경후 여성들에서는 체중, 신장 및 BMI와 골밀도와는 서로 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 반면에 다른 연구결과⁴⁰⁾⁴¹⁾에서는, 체중과 BMI는 골밀도와 양의 상관관계가 있음을 보고하였다. 특히 우리 나라 폐경후 여성을 대상으로 한 연구결과⁴²⁾에 의하면, 골밀도는 연령과 유의적인 음의 상관관계, 신장과는 양의 상관관계, 체중과 BMI는 모두 양의 상관관계를 나타내었다. 따라서 위의 결과는 본 연구결과와 BMI에서만 차이가 있을 뿐 유사한 결과라고 할 수 있다.

Wardlaw 등⁴³⁾의 연구에서 폐경 이후에는 다른 요인보다도 체중, 연령 및 폐경후 기간이 골밀도에 미치는 주요 요인이라고 지적하였다. 또한 1989년 Southern California Bone Club⁴⁴⁾에서는 폐경후의 여성들의 골다공증 위험인자를 신장이 160cm 이하이거나 체중이 50kg 이하인 여성으로 보고 있어 신장 및 체중과 골밀도와의 상관성을 시사하

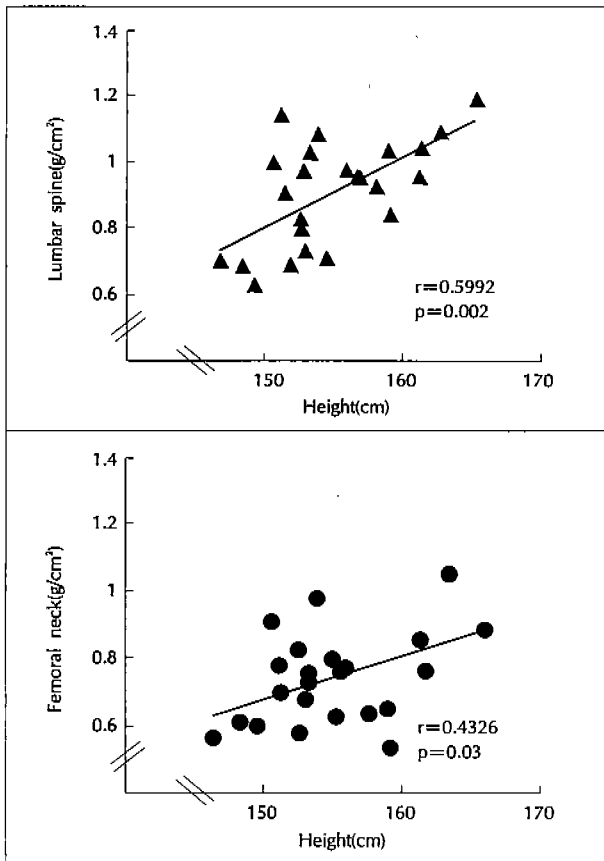


Fig. 4. Correlation between bone mineral density and height.

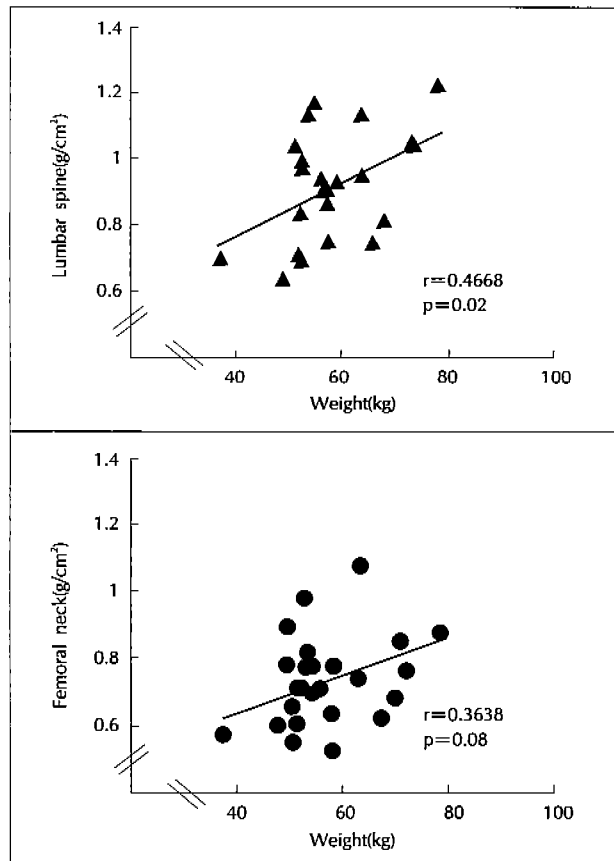


Fig. 5. Correlation between bone mineral density and weight.

고 있다. 체중이 골밀도에 영향을 주는 이유는, 골격에 대한 물리적 부하때문일 수 있으며, 체지방에서 androgen이 endogenous estrogen으로 전환되어 sex hormone binding globulin(SHBG)을 감소시키기 때문인 것으로 설명할 수 있다.⁴⁵⁾ 또한 체중이 많이 나가는 사람들은 적은 사람들보다 골질량 유지에 관계하는 호르몬인 testosterone, dehydro-epiandrosterone-sulfate, 그리고 androstene이 많기 때문이라는 의견도 있다.⁴⁶⁻⁴⁸⁾

임신, 출산 횟수와 골밀도와의 상관관계를 살펴본 결과, 대퇴부의 골밀도는 출산횟수가 많을수록 낮은 것으로 나타났다($p < 0.05$). 그러나 임신횟수, 유산횟수는 골밀도와 유의적인 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 폐경후 여성을 대상으로 한 이 등⁴⁹⁾의 연구에서는 출산력과 자녀수 등은 골밀도와 유의적인 상관관계가 없는 것으로 나타나, 본 연구와 상이한 결과를 나타냈다.

한편 골밀도와 폐경후 기간과의 관계를 살펴본 결과, 요추와 대퇴부의 골밀도는 폐경후 기간과 음의 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 이는 폐경후 여성에게 있어서 현재의 연령 그 자체보다 폐경연령 즉 폐경 후 기간이 골밀도에 영향을 미치는 중요한 인자라는 사실을 나타낸 결과라고 할 수 있다.

7. 혈중 비타민 K 농도, 골밀도와 골대사 지표들의 상관관계
대상자 24명 중 혈중 비타민 K 농도의 중앙값인 2.95ng/ml을 기준으로 하여, 이보다 높은 대상자들을 비타민 K-high 그룹으로, 낮은 대상자들을 비타민 K-low 그룹으로 나누어 골밀도와의 상관관계를 살펴보았다(Fig. 6). 비타민 K-high 그룹에서는 혈중 비타민 K 농도와 요추, 대퇴부 각각의 골밀도간에 상관관계가 나타나지 않았으나, 비타민 K-low 그룹에서는 혈중 비타민 K 농도와 요추의 골밀도($r=0.6868$, $p=0.01$)와 대퇴부의 골밀도($r=0.8596$, $p=0.0003$)간에 모두 유의적인 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 즉 혈중 비타민 K 농도가 상대적으로 낮은 여성에서는 혈중 비타민 K 농도가 낮을수록 골밀도도 낮았다. 이러한 결과는 혈중 비타민 K 농도가 낮은 여성에서 혈중 비타민 K 농도를 증가시킴에 따라 골밀도가 높아질 수 있다는 가능성을 시사하고 있는 것으로 사료된다.

요약 및 결론

폐경기 여성에서 비타민 K와 골대사와의 상관성을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

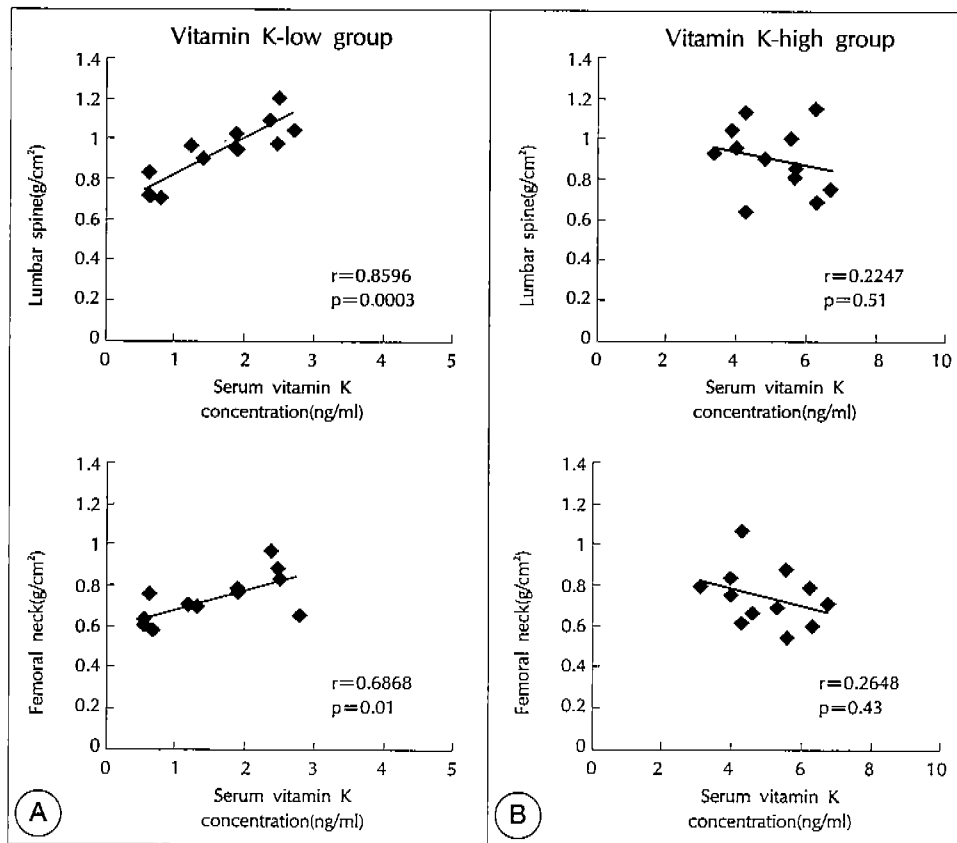


Fig. 6. Correlation between serum vitamin K concentration and bone mineral density in vitamin K-low group(A) and vitamin K-high group(B).

1) 대상자의 평균연령은 64세, 평균 출산횟수는 3.5회였으며, 평균 폐경연령은 49세로 평균 폐경후 기간은 15년이였다.

2) 대상자의 일일 총 섭취열량은 권장량에 비해 매우 낮았으며, 비타민 A와 칼슘을 제외하고 대부분의 영양소 섭취량은 권장량에 비해 충분히 섭취하고 있었다. 비타민 K의 평균 섭취량은 690.9 μ g/day이었으며, 혈중 농도는 3.33ng/ml로 나타났다.

3) 혈중 비타민 K 농도는 연령, 폐경후 기간 및 비타민 K 섭취량과 상관관계가 없었다.

4) 골밀도와 신체적인 특성과의 연관성을 살펴본 결과, 키가 크고 체중이 많이 나갈수록 골밀도가 높았으며, 폐경후 기간이 길수록 골밀도가 낮아지는 것이 관찰되었다. 한편 대퇴부의 골밀도는 출산횟수가 많을수록 낮은 것으로 나타났다.

5) 대상자에서 골형성지표인 혈중 오스테오칼신의 농도는 정상범위보다 높았으며, ucOC의 오스테오칼신에 대한 상대적인 비율은 40.4%로 외국인의 평균수준보다 매우 높게 나타났다. 그러나 골흡수지표인 u-DPD는 정상범위내에 있었다. 한편 혈중 비타민 K 농도는 현재의 골밀도나 골대사 지표들과 상관성이 없었으며, 골대사 지표들 중 골형성지표와 골흡수지표들 간에는 상관성이 매우 높았다.

6) 혈중 비타민 K 농도가 상대적으로 낮은 여성에서 혈중 비타민 K 농도가 낮을수록 골밀도도 낮게 나타났다.

본 연구의 결과, 폐경후 여성들에게서 비타민 K가 골대사와 상관성이 있는 것으로 명백하게 밝혀지지 않았으나, 골대사에 있어서 비타민 K의 기능 및 임상적인 역할 등에 관하여 앞으로 심도깊은 연구가 국내에서 활발하게 전개되어야 할 것으로 사료된다.

Literature cited

- 1) Vermeer C, Gijsbers BLMG, Craciun AM, Dooren MMCL, Knapen MH. Effects of vitamin K on bone mass and bone metabolism. *J Nutr* 126 : 1187S-1191S, 1996
- 2) Orimo H, Shiraki M, Fujita T, Inoue OT, Kushida K. Clinical evaluation of menatetrenone in the treatment of involuntional osteoporosis-A double-blind multicenter comparative study with 1 α -hydroxy vitamin D3. *J Bone Miner Res* 7 : S122(abs.), 1992
- 3) Koshihara Y, Hoshi K. Vitamin K2 enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro. *J Bone Miner Res* 12(3) : 431-438, 1997
- 4) Douglas AS, Robin SP, Hutchison JD, Porter RW, Stewart A, Reid DM. Carboxylation of osteocalcin in postmenopausal osteoporotic women following vitamin K and D supplementation. *Bone* 17(1) : 15-20, 1995
- 5) Hara K, Akiyama T, Nakamura S, and Morita I. The inhibitory effect of vitamin K2(menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. *Bone* 16(2) : 179-184, 1995
- 6) Akiyama Y, Hara K, Ohkawa I, Tajima T. Effects of menatetrenone on bone loss induced by ovariectomy in rats. *Jpn J Pharmacol* 62 : 145-153, 1993
- 7) Koshihara Y, Hoshi K, Hiraki M. Enhancement of mineralization of human osteoblasts by vitamin K2(menaquinone-4). *J Clin Exp Med* 161 : 439-440, 1992
- 8) Sadowski JA, Hood SJ, Dallal GE, Garry PJ. Phylloquinone in plasma from elderly and young adults : Factors influencing its concentration. *Am J Clin Nutr* 50 : 100-108, 1993
- 9) Kohlmeier H, Salomon A, Saupe J, Shearer MJ. Transport of vitamin K to bone in humans. *J Nutr* 126 : 1192S-1196S, 1996
- 10) Vermeer C. Review article : γ -carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. *Biochem J* 266 : 625-636, 1990
- 11) Hauschka P, Lian JB, Cole DEC, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein : Vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiological Reviews* 69(3) : 990-1047, 1989
- 12) Merle B, Delmas PD. Normal carboxylation of circulating osteocalcin (bone Gla-protein) in Paget's disease of bone. *Bone Miner* 11 : 237-245, 1990
- 13) Vermeer C, Jie KSG, Knapen MHJ. Role of vitamin K in bone metabolism. *Annu Rev Nutr* 15 : 1-22, 1995
- 14) Price PA. Role of vitamin K-dependent proteins in bone metabolism. *Annu Rev Nutr* 8 : 565-583, 1988
- 15) Plantalech LP, Guillaumont M, Vergnaud P, Leclercq M, Delmas PD. Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin(Bone Gla Protein) in elderly women. *J Bone Miner Res* 6(11) : 1211-1216, 1991
- 16) Szulc O, Arlot M, Chapuy MC, Duboeuf F, Meunier FJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 9(10) : 1591-1595, 1994
- 17) Booth SL, Sokoll LJ, O'Brien ME, Tucker K, Dawson-Hughes B, Sadowski JA. Assessment of dietary phylloquinone intake and vitamin K status in postmenopausal women. *European J Clin Nutr* 49 : 832-841, 1995
- 18) Lambart WE, De Leenheer AP, Baert EJ. Wet-chemical postcolumn reaction and fluorescence detection analysis of the reference interval of endogenous serum vitamin K $_2$. *Anal Biochem* 158 : 257-261, 1986
- 19) Munmah-Schandel LL, Suttie JW. Serum phylloquinone concentrations in a normal adult population. *Am J Clin Nutr* 44 : 686-689, 1986
- 20) Sokoll LJ, Booth SL, O'Brien ME, Davidson KW, Tsaion KI, Sadowski JA. Changes in serum osteocalcin, plasma phylloquinone, and urinary γ -carboxyglutamic acid in response to altered intakes of dietary phylloquinone in human subjects. *Am J Clin Nutr* 65 : 779-784, 1997
- 21) Hong JY, Choue RW. Correlation of dietary vitamin K intakes and bone mineral density in postmenopausal women. *Korean J Nutrition* 30(3) : 299-306, 1997
- 22) Kim HK, Yoon JS. Factors influencing the bone status of Korean elderly women. *Korean J Nutrition* 24(1) : 30-39, 1991
- 23) Yang SO. Measuring methods of bone mineral density and clinical diagnosis of osteoporosis. Practical Manual for Diagnosing and Monitoring for Osteoporosis, pp.20-26, 1995
- 24) Spencer H, Kramer L. NIH Consensus Conference : Osteoporosis factors contributing to osteoporosis. *J Nutr* 116 : 316-319, 1986
- 25) Hirauchi K, Sakano J, Nagaoka T, Morimoto A. Simultaneous determination of vitamin K1, vitamin K1 2, 3-epoxide and menaquinone-4 in human plasma by high-performance liquid chromatograph with fluorimetric detection. *J Chromatogr* 430 : 9-21, 1988
- 26) Usui Y, Tanimura H, Nishimura N, Kobayashi N, Okanoue T, Ozawa K. Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients. *Am J Clin Nutr* 51 : 846-852, 1990
- 27) Shearer MJ, Rahim S, Barkhan P, Stimmler L. Plasma vitamin K1 in

- mothers and their newborn babies. *Lancet* 2 : 460-463, 1982
- 28) Lefevre MF, DeLeenheer AP, Claeys AE, Claeys IV, Steyaert H. Multidimensional liquid chromatography : a breakthrough in the assessment of physiological vitamin K levels. *J Lipid Res* 23 : 1068-1072, 1982
 - 29) Ueno T, Suttie JW. High-pressure liquid chromatographic reductive electrochemical detection analysis of serum trans-phyloquinone. *Anal Chem* 133 : 62-67, 1983
 - 30) Hirauchi K, Sakano T, Morimoto A. Measurement of K vitamins in human and animal plasma by high-performance liquid chromatography with fluorometric detection. *Chem Pharm Bull* 34 : 845-849, 1986
 - 31) Haroon Y, Bacon DS, Sadowski JA. Liquid-chromatographic determination of vitamin K1 in plasma with fluorometric detection. *Clin Chem* 32 : 1925-1929, 1986
 - 32) Allison PM, Mummah-Schendel LL, Kindberg CG, Harms CS, Bang NG, Suttie SW. Effects of a vitamin K-deficient diet and antibiotics in normal human volunteers. *J Lab Clin Med* 110 : 180-188, 1987
 - 33) Shino M. Determination of endogenous vitamin K(phyloquinone and menaquinone-n) in plasma by high-performance liquid chromatography using platinum oxide catalyst reduction and fluorescence detection. *Analyst* 113 : 393-397, 1988
 - 34) Shearer MJ, McCarthy PT, Crampton OE, Mattok MB. The assessment of human vitamin K status from tissue measurements. In Suttie JW, ed. Current advances in vitamin K research. New York, Elsevier Science Publishing, pp.437-452, 1988
 - 35) Sadowski HA, Hood SJ, Dallal GE, Garry PJ. Phylloquinone in plasma from elderly and young adults : Factors influencing its concentration. *Am J Clin Nutr* 50 : 100-108, 1989
 - 36) Lim SK. Application and diagnosis of bone turnover marker. *J Korean Bone Metabolism* 1(1) : 1-11, 1994
 - 37) Knapen MHJ, Hamulyak K, Vermeer C. The effect of vitamin K supplementation on circulating osteocalcin(Bone Gla Protein) and urinary calcium excretion. *Ann Intern Med* 111 : 1001-1005, 1989
 - 38) Kim JK, Chae HD, Kim SH, Choi YM, Shin CJ, Mun SY, Chang YS, Lee JY. The study of urinary pyridinoline cross-linkage in postmenopausal women and women with premature ovarian failure. *Korean J Obstet and Gynecol* 38(11) : 2088-2096, 1995
 - 39) Power MJ, Fortrell PF. Osteocalcin : Diagnostic methods and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 28 : 287-335, 1991
 - 40) Spencer H, Kramer L. NIH consensus conference : Osteoporosis, Factors contributing to osteoporosis. *J Nutr* 116 : 316-320, 1986
 - 41) Giansiracusa DF, Kantowitz FG. Metabolic bone disease. New York Academic press, pp.243, 1984
 - 42) Lee HS, Baek IK, Hong ES. The effects of nutritional status on the risk of osteoporosis in Korean postmenopausal women. *Korean Dietetic Assoc* 121-136, 1995
 - 43) Wardlaw GM. Putting body weight and osteoporosis into perspective. *Am J Clin Nutr* 63(suppl) : 433S-436S, 1996
 - 44) Southern California Bone Club. List of the indications for bone densitometry. *Proc Soc Exp Biol Med* 191 : 261, 1989
 - 45) Stevenson JC, LEES B, Devenport M, et al. Determinants of bone density in normal women : Risk factors for pure osteoporosis? *Brit Med J* 298(8) : 924-928, 1989
 - 46) Haffner SM, Bauer RL. Excess androgenicity only partially explains the relationship between obesity and bone density in premenopausal women. *Int J Obes* 16 : 869-874, 1992
 - 47) Shiraki M, Ito H, Fujimaki H, Higuchi T. Relation between body size and bone mineral density with special reference to sex hormones and calcium regulating hormones in elderly females. *Endocrinol Jpn* 38 : 343-349, 1991
 - 48) Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women : A longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 77 : 683-386, 1993
 - 49) Lee BK, Chang YK, Choi KS. Effect of nutrient intake on bone mineral density in postmenopausal women. *Korean J Nutrition* 25(7) : 642-655, 1992