

한국 성인 남녀의 엽산 영양상태와 혈장 호모시스테인 농도

민 혜 선[§]

한남대학교 식품영양학과

Folate Status and Plasma Homocysteine Concentration of Korean Adults

Min, Hyesun[§]

Department of Food and Nutrition, Hannam University, Daejeon 300-791, Korea

ABSTRACT

We examined the relationship between plasma folate and total homocysteine(Hcy) levels and the distribution of plasma folate and Hcy levels from 204 Korean adults(113 men and 91 women aged between 20yr and 69yr). Plasma folate levels were significantly lower in men(12.2nmol/L) than in women(14.6nmol/L) after controlling for smoking and drinking($p < 0.05$). Plasma Hcy levels were significantly higher in men(13.9 μ mol/L) than in women(11.8 μ mol/L) after controlling for smoking and drinking. Plasma Hcy levels were more strongly correlated with plasma folate in women($\gamma = -0.321, p < 0.05$) than in men($\gamma = -0.202, p < 0.05$), but the difference between men and women was no longer statistically significant after controlling for plasma folate concentration. Prevalence of mild homocysteinemia(plasma Hcy $> 15\mu$ mol/L) was greatest among subjects with lowest folate status. These results indicate a strong association between plasma Hcy concentration and folate status and the poor folate status is the strong causative factor of mild homocysteinemia. (*Korean J Nutrition* 34(4) : 393~400, 2001)

KEY WORDS : plasma folate, plasma homocysteine, mild homocysteinemia, Korean men and women.

서론

호모시스테인은 메치오닌 대사의 중간 대사물질이며, 엽산은 호모시스테인이 메치오닌으로 전환될 때 필수적인 조효소로 작용한다. 메치오닌은 핵산, 지질을 합성하는 과정에서 메틸기 공여체로 작용하며, 이 과정에서 호모시스테인이 생성된다. 정상인의 경우 체내에서 생성된 호모시스테인의 절반 이상은 다시 메치오닌으로 전환되며, 이때 5-methyl-tetrahydrofolate(5-methyl-THF)가 메틸기 공여체로 작용한다.¹⁾ 이 단계는 비타민 B₁₂를 조효소로 이용하는 homocysteine methyltransferase에 의해 촉매된다. 호모시스테인의 또 다른 주요한 대사경로는 cystathionine β -synthase에 의해 cystathionine으로 전환된 후 유황으로 분해되는 유황전환대사 경로로서, 이 단계에 비타민 B₆가 조효소로 필요하다. Cystathionine β -synthase가 유전적으로 결여되어 있을 때 중증의 호모시스테인혈증($> 150\mu$ mol/L)을 나타내며, 이는 조기의 심혈관계질환을 가져

오는 요인으로 작용한다.¹⁾

호모시스테인혈증은 호모시스테인이 비정상적으로 대사될 때 나타나는 증세로서 혈장 내 호모시스테인의 농도가 31~160 μ mol/L(정상치 9~15 μ mol/L) 수준까지 상승된 상태이다. 정상인의 혈장 호모시스테인 농도는 개인간에 차이가 많으며 혈장 엽산농도가 낮을 때 경증의 호모시스테인혈증($> 15\mu$ mol)이 빈번히 나타나므로, 엽산 영양상태는 혈장 호모시스테인 농도와 긴밀한 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다.²⁻⁶⁾ 따라서, 경미한 호모시스테인혈증은 엽산 대사 과정에 이상이 있거나 엽산 결핍상태임을 알려주는 지표로서의 유용성이 있는 것으로 인식되고 있다.

최근 연구에 의하면, 관상동맥질환, 뇌혈관계 질환, 말초혈관계 질환 및 혈전증과 같은 혈관계 질환자들이 건강인보다 호모시스테인혈증의 발생율이 높았으므로,⁹⁻¹⁴⁾ 높은 혈장 호모시스테인 농도는 혈관계 질환의 독립적인 위험인자인 것으로 조사되었으며,¹⁵⁾ 호모시스테인혈증은 흡연, 고혈압과 유사한 정도의 혈관계 질환 발병의 위험인자로 작용한다고 보고하였다. 또한 저조한 엽산영양상태, 호모시스테인혈증 및 심혈관계 질병이 관련되어 있으며,¹⁶⁻¹⁸⁾ 엽산을 보충 섭취하였을 때 혈장 호모시스테인 농도가 저하되었으므로,^{19,20)} 이들 질병을 예방하는데 엽산이 중요한 역할을 하는 것으로

접수일 : 2001년 2월 23일

채택일 : 2001년 5월 3일

[§]To whom correspondence should be addressed.

보고되었다.

최근 몇 연구들에 의하면²¹⁻²⁶⁾ 공복 혈장의 호모시스테인 농도는 여성이 남성보다 낮으며, 이는 가임기 여성의 낮은 혈관계 질병 이환율과도 관련이 있을 것으로 추정되고 있다. 또한, 중년 및 노년기 남녀의 혈장 호모시스테인 농도와 상관성이 높은 요인들로는 호모시스테인 대사에 필요한 비타민 B군(엽산, 비타민 B₁₂ 및 비타민 B₆)의 혈장내 농도, 흡연, 과도한 커피 음용, 운동부족 외에도 연령이 많아질수록 혈장 호모시스테인의 농도가 증가되는 것으로 조사되었다.²⁴⁻²⁶⁾

과다한 알코올 섭취^{25,26)}와 흡연^{27,28)}은 호모시스테인혈증과 관련이 있는 것으로 조사되었다. Min 등의 연구²⁶⁾에 의하면 알코올 중독자들의 86.8%가 정상 이하의 혈장 엽산농도를 나타냈으며, 혈장 호모시스테인 농도는 정상인의 2배 수준으로 높았다. Nygård 등의 연구에 의하면 흡연 습관은 호모시스테인혈증과 관련되어 있는 것으로 보고되었으며,^{27,28)} 이들 요인과 관련된 연구가 필요한 실정이다.

지금까지 한국인을 대상으로 조사된 연구들이 대부분 엽산영양이 저조할 위험율이 높은 것으로 간주되는 임신기, 수유기, 가임기, 사춘기 여성 및 알코올 중독자들을 주된 대상으로 수행되었으며,^{26,29-32)} 정상 성인 남성과 여성을 대상으로 엽산 영양상태와 혈장 호모시스테인 수준을 조사한 기초연구가 이루어지지 않았다. 따라서, 본 연구에서는 정상 성인 남녀를 대상으로 혈장내 엽산과 호모시스테인 농도 분포를 조사하고 이들 변인간의 관련성을 연구하고자 시도하였으며, 동시에 성별, 연령, 흡연 및 음주습관이 이에 미치는 영향을 조사하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상자

본 연구 대상자는 정기검진을 목적으로 대전 건강검진센터에 내원한 20~60대 성인 남·녀 중 혈장 엽산과 호모시스테인 농도가 모두 분석된 대상 204명(남자 113명, 여자 91명)으로서 대전과 충청지역에 거주하는 외관상 건강한 사람들이었다.

2. 연구내용 및 방법

1) 혈액소, 총콜레스테롤, AST, ALT 분석

혈액 채취 전날 저녁 식사 이후 12시간 금식한 후 정맥혈을 채혈하여 분석에 이용하였다. 건강 검진시 자동분석기(Sysmex K1000, 일본)로 분석된 혈액소와 총콜레스테롤, AST, ALT 분석자료를 생화학적 기초자료로 이용하였으

며, 음주와 흡연에 대한 자료는 검진시 작성된 문진표에 의해 설문 조사한 결과를 이용하였다.

2) 혈장 엽산 농도 분석

시료의 엽산 함량은 *Lactobacillus casei*(L. casei, ATCC 7469)를 이용한 미생물학적 방법을 이용하여 분석하였으며, Bird 등³³⁾의 방법을 일부 수정하여 사용하였다.²⁹⁾

3) 혈장 호모시스테인 분석

연구대상자의 혈액으로부터 혈장을 분리하여 Araki와 Sako³⁴⁾의 방법을 이용하여 호모시스테인 농도를 HPLC 방법으로 분석하였다. 혈장 호모시스테인의 티올기와 ammonium 7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulphonate(SBD-F, Wako사)를 반응시켜 높은 형광성을 나타내면서 안정한 성질을 가진 형광물질을 형성시킨 후, 이 형광물질은 fluorescence detector로 정량하였다.

HPLC는 2개의 펌프 시스템과 SCL-10A system controller(Shimadzu)를 사용하여 수행하였다. 시료는 20 μ l 루프를 사용하여 Rheodyne injector로 주입하였으며, Supelcosil LC-18-DB(150 \times 4.6mm I.D., 5 μ m particle size, Supelco사)를 분석용 column으로, Shim-pack CLC-G-ODS(10 \times 4.6mm, Shimadzu사)를 guard column으로 사용하였다. 형광도를 측정할 때 excitation wave length는 385nm, emission wave length는 515nm에서 Shimadzu RF 10AXL을 사용하여 측정하였다. 측정된 형광도는 Chromatopac C-R6A로 기록·정량하였다.

3. 통계처리

수집된 자료는 SPSSWIN package(version 7.5)를 이용하여 분석하였고 통계 자료는 평균값과 표준편차로 나타났다. 성별과 음주에 따른 혈장 엽산과 호모시스테인 농도의 차이에 대한 유의성 검증은 Analysis of covariance(ANCOVA)를 이용하여 분석하였으며, 각각 흡연 또는 음주를 통제된 상태에서 비교하였다. 남자를 대상으로 분석된 흡연여부에 따른 차이는 Student's t-test를 이용하여 비교하였다. 남·녀 대상자에 있어 혈장 엽산과 호모시스테인 간의 관계를 설명하기 위하여 혈장 엽산농도를 4분위수를 기준으로 분류하였다. 이들 4분위 혈장 엽산농도에 따른 혈장 호모시스테인 농도 차이의 유의성은 연령, 흡연 및 음주를 통제된 상태에서 ANCOVA test에 의해 비교하였으며, 각 그룹간의 차이는 Turkey's multiple comparison으로 $p < 0.05$ 수준에서 비교하였다. 혈장 엽산과 호모시스테인 사이의 상관관계는 Pearson's correlation coefficient를 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 조사대상자의 일반특성

한국 성인의 혈장 엽산농도와 호모시스테인 농도를 조사할 목적으로 20~69세 사이의 남자 113명, 여자 91명을 대상으로 조사하였다. 조사대상자의 평균연령, 음주 및 흡연율, 그 외 혈액의 생화학적 분석치는 Table 1과 같았다.

2. 연령에 따른 혈장 엽산과 호모시스테인 농도

연령에 따른 혈장 엽산 농도를 조사한 결과 여자의 경우에만 연령에 따른 유의적인 차이가 나타났으며 연령이 높을수록 증가하는 추세였다(Table 2). 혈장 호모시스테인 농도는 연령에 따라 유의적인 차이가 없는 것으로 조사되어(Table 2), 최근 조사된 외국의 자료들과^{2,24)} 차이가 있었다. 노인을 대상으로 조사된 Sehlub 등의 연구²⁾에 의하면 연령에 따른 혈장 엽산 농도에는 차이가 없었지만 호모시스테인의 농도는 연령에 따라 증가되는 추세를 나타냈다. 또한, 중년 및 노년기 중국계 남녀를 대상으로 조사된 Saw 등³⁵⁾의 연구에서도 혈장 호모시스테인 농도와 연령 사이에 양의 상관관계가 있는 것으로 보고되었으므로, 본 연구의 경

Table 1. Baseline characteristics of Korean men and women subjects

	Men	Women
Numbers	113	91
Age(yr) ¹⁾	42.1 ± 9.7	41.5 ± 12.7
Current smokers(%)	59.3	1.0
Alcohol consumption(%)	74.3	22.0
Total cholesterol(mg/dl) ¹⁾	191.5 ± 42.2	180.4 ± 32.4
Hemoglobin(g/dl) ¹⁾	15.0 ± 1.1	12.5 ± 1.4
AST ¹⁾	32.2 ± 17.9	26.6 ± 14.6
ALT ¹⁾	25.0 ± 14.1	18.4 ± 11.7

1) mean ± standard deviation 2) AST(Aspartate aminotransferase)
3) ALT(Alanine aminotransferase)

Table 2. Plasma folate and homocysteine of Korean men and women by age

Age	Folate(nmol/L)		Homocysteine(μmol/L)	
	Men(n)	Women(n)	Men	Women
20	12.10 ± 5.52 ^{1)NS} (12)	12.41 ± 7.04 ²⁾ (25)	12.44 ± 3.08 ^{NS}	12.44 ± 4.55 ^{NS}
30	10.87 ± 4.63 (31)	13.43 ± 5.29 (12)	13.48 ± 3.38	10.62 ± 3.54
40	13.37 ± 8.24 (44)	15.83 ± 6.14 ^{ab} (29)	14.44 ± 4.47	10.41 ± 4.59
50	11.76 ± 4.34 (17)	15.84 ± 7.82 ^{ab} (14)	14.41 ± 6.25	15.17 ± 9.66
60	13.25 ± 7.04 (8)	20.03 ± 13.24 ^b (11)	14.30 ± 2.06	11.22 ± 2.67
Total	12.29 ± 6.49 (113)	14.65 ± 6.94 (91)	13.95 ± 4.26	11.83 ± 5.56
P(for trend by age)	< 0.05		N.S.	
P(for trend by sex) ³⁾	< 0.05		< 0.05	

1) mean ± standard deviation N.S.: no significant difference in the same column
2) Different superscripts in the same column indicate significant difference(p < 0.05) by Turkey's multiple comparison test
3) Sex difference in plasma folate and homocysteine was adjusted for smoking and alcohol consumption

우 각 연령대의 조사 대상자수가 충분히 확보되지 않은 점을 고려한다면 이를 보완한 연구가 필요한 것으로 사료된다.

3. 성인 남·녀의 혈장 엽산과 호모시스테인 분포

전체 조사대상자의 평균 혈장 엽산농도는 13.30nmol/L(중앙값 11.54nmol/L)였으며, 2.00~45.80nmol/L 사이에 분포되어 있었다. 남·녀 대상자의 혈장엽산의 빈도분포는 Fig. 1과 같았다. 혈장 엽산농도는 여자(14.65nmol/L)가 남자(12.29nmol/L) 보다 높았으며, 흡연과 알코올 섭취를 통제한 후 ANCOVA를 이용하여 비교하였을 때 유의수준 p < 0.05 수준에서 유의적인 차이가 있었다(Table 2). 혈장엽산농도를 기준으로 평가할 때, 남자 대상자들의 17.7%, 여자 대상자들의 7.7%가 엽산 결핍상태였으며, 한계결핍상태도 남자 42.5%, 여자 28.6%로 나타나 남자들의 엽산 영양상태가 여자보다 훨씬 저조하였다(Table 3).

전체 조사대상자의 평균 혈장 호모시스테인 농도는 13.01 μmol/L(중앙값 12.44μmol/L)이었으며, 4.13~45.80μmol/L 사이에 분포되어 있었다. 남·녀 조사대상자의 혈장 호모

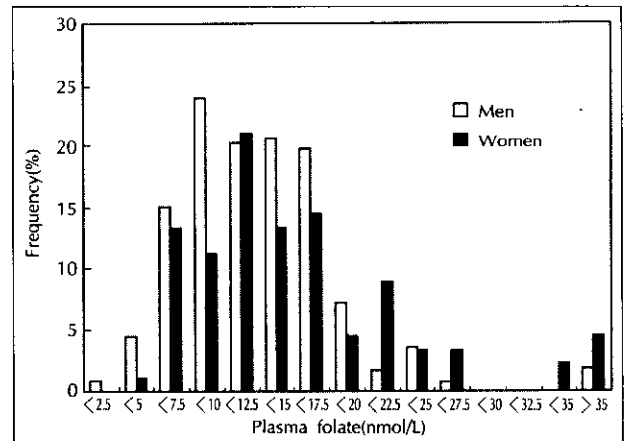


Fig. 1. Frequency distribution of plasma folate concentration in Korean men and women.

시스테인 농도의 빈도 분포는 Fig. 2와 같았다. 혈장 호모시스테인 농도는 남자 13.95 μ mol/L, 여자 11.83 μ mol/L로 (Table 2). 음주와 흡연을 통제하고 ANCOVA로 비교하였을 때 유의적으로 차이가 있었다($p < 0.05$). 이러한 남·여간의 혈장 호모시스테인 농도의 차이는 여러 인종들에게 있어 공통적인 것으로 보고되고 있다.^{21-25,35)} 혈장 엽산농도를

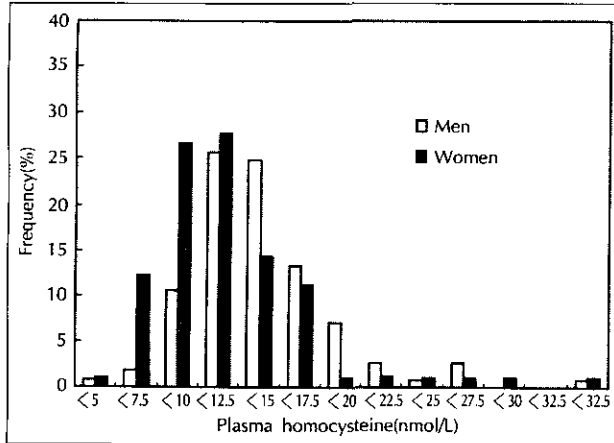


Fig. 2. Frequency distribution of plasma total homocysteine concentration in Korean men and women.

Table 3. Assessment of plasma folate status in men and women

Criteria of plasma folate(nmol/L) ¹⁾	Number of subjects, n(%)		
	Men	Women	Total
< 6.8	20 ²⁾ (17.7%) ³⁾	7(7.7%)	27(13.2%)
6.8 - 11.2	48 (42.5%)	26(28.6%)	74(36.3%)
> 11.2	45 (39.8%)	58(63.7%)	103(50.5%)
Total	113 (100%)	91(100%)	204(100%)

1) Plasma folate levels were assessed by Herbert's standard
 2) Number of subjects 3) Percentage of subjects

Table 4. Pearson's correlation coefficient between plasma folate and homocysteine in men and women

	Men	Women	Total
Correlation coefficient, γ	-0.203*	-0.321*	-0.301*

*: $p < 0.05$, significant p-value

Table 5. Plasma homocysteine concentration and the prevalence of mild homocysteinemia by the quartile percentile of plasma folate in men and women

Classification of plasma folate ¹⁾	Plasma homocysteine(μ mol/L)			Prevalence of homocysteinemia(%)		
	Men(n = 113)	Women(n = 91)	Total(n = 204)	Men(n = 113)	Women(n = 91)	Total(n = 204)
1st quartile	14.48 \pm 4.22 ^{2)NS}	15.89 \pm 8.52 ³⁾	14.98 \pm 6.05 ^a	30.3%	44.4%	35.3%
2nd quartile	14.40 \pm 5.10	11.55 \pm 2.81 ^{bc}	13.45 \pm 4.64 ^{ab}	41.7%	11.8%	29.3%
3rd quartile	13.14 \pm 3.90	12.30 \pm 5.09 ^b	12.70 \pm 4.54 ^b	25.0%	18.5%	21.6%
4th quartile	13.21 \pm 3.04	8.99 \pm 2.55 ^c	10.81 \pm 3.46 ^c	22.7%	3.6%	12.0%

1) 1st quartile: 2.00 - 8.57nmol/L, 2nd quartile: 8.58 - 11.64nmol/L, 3rd quartile: 11.65 - 16.34nmol/L, 4th quartile: > 16.35nmol/L

2) mean \pm standard deviation

3) Different superscripts in the same column indicate significant difference($p < 0.05$) by Turkey's multiple comparison test

4) Differences in plasma homocysteine among different folate level groups were adjusted for smoking and alcohol drinking

N.S.: not significantly different in the same column

통제한 후 ANCOVA로 비교하였을 때 남·여간의 혈장 호모시스테인 농도 차이는 유의적이 아니었으므로, 혈장 호모시스테인 농도의 성별에 따른 차이는 엽산 영양상태에 의해 크게 영향받는 것으로 조사되었다.

4. 혈장 엽산과 호모시스테인의 상관관계

혈장 엽산과 호모시스테인 농도 사이의 상관관계를 조사하기 위하여 남·여 대상자의 혈장 엽산과 호모시스테인 사이의 상관계수를 각각 산출하였다(Table 4). 여자의 경우 두 변인간의 Pearson의 상관계수(γ)는 -0.321($p < 0.05$)로서 남자($\gamma = -0.203$, $p < 0.05$) 보다 더 높은 음의 상관관계를 보였으므로, 여자의 경우 혈장 엽산 농도와 호모시스테인 농도 사이의 상관성이 더 높은 것으로 조사되었다.

혈장 호모시스테인의 농도를 혈장 엽산 수준별로 조사하기 위하여 혈장 엽산농도의 사분위수를 기준으로 분류하여 조사하였다(Table 5). 이 때, 제1사분위의 엽산 농도 범위(2.01~8.57nmol/L)는 엽산 결핍상태에서의 엽산수준(< 6.8nmol/L)과 대체로 유사하였으며 제2사분위의 엽산농도 범위(8.58~11.64nmol/L)는 한계결핍상태(6.8~11.2 nmol/L)와 유사하였다. 전체 대상자들의 혈장 엽산농도가 가장 낮을 때(제1사분위) 혈장 호모시스테인 농도가 가장 높았으며, 엽산농도가 높을수록 혈장 호모시스테인 농도는 유의적으로 낮았다. 특히 엽산 영양상태가 가장 양호한 제4사분위일 때 혈장 호모시스테인 농도가 현저히 낮았다.

호모시스테인혈증을 정의할 때 사용되는 기준은 학자들 간에 차이를 나타내 일정한 하나의 수치로 일치를 보지 못하고 있는 실정이다. 혈장 호모시스테인의 농도가 15 μ mol/L 이상인 경우를 경미한 호모시스테인혈증으로 분류할 때, 제4분위 이상의 엽산농도 수준에서 호모시스테인혈증의 발생률(12.0%)이 제1사분위 이하의 엽산 농도에서의 발생률 35.3% 보다 현저히 낮았으므로(Table 5), 혈장 엽산 농도를 높은 수준으로 유지하는 것이 호모시스테인혈증의 발생을 낮추는 데 크게 도움이 될 것으로 생각된다.

Table 6. Effects of alcohol drinking on plasma folate and homocysteine

	Men		Women	
	Drinker(n = 83)	Non-drinker(n = 30)	Drinker(n = 20)	Non-drinker(n = 71)
Plasma folate(nmol/L)	12.18 ± 6.57	12.40 ± 6.36 ^{NS}	12.08 ± 5.03	16.56 ± 10.06*
Plasma homocysteine(μmol/L)	13.97 ± 4.38	14.12 ± 3.69 ^{NS}	12.66 ± 6.07	11.51 ± 5.32 ^{NS}

1) mean ± standard deviation

2) Difference by alcohol drinking was adjusted for smoking

N.S.: not significantly different within the same column

*: p < 0.05

Table 7. Effects of smoking on plasma folate and homocysteine in men

	Smoker(n = 67)	Non-smoker(n = 46)
Plasma folate(nmol/L)	12.39 ± 6.82	12.03 ± 6.03 ^{NS}
Plasma homocysteine (μmol/L)	13.87 ± 4.42	13.99 ± 3.96 ^{NS}

1) mean standard ± deviation

2) N.S.: not significantly different in the same raw

3) Difference by smoking was adjusted for alcohol drinking

본 연구에서 혈장 호모시스테인 농도의 90분위수가 17.6 μmol/L, 95분위수가 21.6 μmol/L로 다른 연구^{9,19)} 보다 다소 높은 수준으로 조사되었으며, 이는 각 실험실에서 서로 다른 분석법을 사용하고 있으며 시료 처리 및 저장 방법에 의해서도 호모시스테인 분석치가 영향을 받기 때문인 것으로 사료된다.²⁶⁾

5. 음주와 흡연이 혈장 엽산과 호모시스테인 농도에 미치는 영향

음주와 흡연이 엽산 영양상태와 혈장 호모시스테인 농도에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다.²⁵⁻²⁸⁾ 음주자와 비음주자의 혈장 엽산과 호모시스테인 농도를 성별로 ANCOVA를 이용하여 비교하였다(Table 6). 여자의 혈장 엽산 농도는 음주자가 비음주자에 비해 유의적으로 낮았으나(p < 0.05), 남자의 경우 차이가 없었다. 혈장 호모시스테인 농도는 음주자와 비음주자 사이에 차이가 없었으나, 조사대상자 가운데 비음주 남자와 음주 여자의 대상자수가 충분히 확보되지 않았으므로 이를 보완한 연구가 필요한 것으로 사료된다.

흡연이 혈장 엽산 농도와 호모시스테인 농도에 미치는 영향을 조사하였다(Table 7). 본 조사 여자 대상자의 흡연율이 매우 낮았으므로, 남자만을 대상으로 분석한 결과 흡연은 성인 남자의 혈장 엽산 및 호모시스테인 농도에 유의적인 영향을 주지 않았다.

고 찰

호모시스테인혈증은 호모시스테인이 비정상적으로 대사

될 때 나타나는 증세로서 엽산 영양상태는 혈장 호모시스테인 농도와 긴밀한 상관관계가 있으며, 경미한 호모시스테인혈증은 엽산 대사과정에 이상이 있거나 엽산 결핍상태임을 알려주는 지표로서의 유용성이 있는 것으로 인식되고 있다.²⁻⁸⁾ 또한, 엽산 결핍과 호모시스테인혈증은 심장질환의 위험율을 증가시키며⁹⁻¹⁵⁾ 임신부의 엽산 보충은 신경관 결함^{21,22)}을 예방하는 데에도 효과적인 비타민으로 알려져 과거 어느 때보다도 임상적으로 그 중요성이 크게 부각되고 있다.

본 연구에서는 한국성인 남녀 204명을 대상으로 혈장 엽산과 호모시스테인 농도를 측정해서 그 상관관계를 분석하였다. 혈장 엽산농도는 여자(14.65nmol/L)가 남자(12.29 nmol/L) 보다 높았으며(Table 2), 흡연과 알코올 섭취를 통제한 후 ANCOVA를 이용하여 비교하였을 때 유의수준 p < 0.05 수준에서 남녀의 혈장 엽산농도가 유의적으로 차이가 있었다. 혈장 호모시스테인 농도는 남자 13.95 μmol/L, 여자 11.83 μmol/L로 남자가 여자보다 유의적으로 높은 것으로 조사되었다(Table 2). 음주와 흡연여부를 통제하여 ANCOVA를 이용하여 비교하였을 때 유의수준 p < 0.05 수준에서 남녀간의 혈장 호모시스테인 농도의 차이가 유의적이었다. 그러나, 혈장 엽산농도를 통제하였을 때 혈장 호모시스테인 농도의 성별에 따른 차이는 더 이상 유의적이지 아니었으므로 남자의 혈장 호모시스테인 농도가 높은 이유는 저조한 혈장 엽산농도에 기인하는 것으로 사료된다. 따라서, 성별에 따른 혈장 엽산농도의 차이는 남녀의 혈장 호모시스테인 농도에 결정적인 영향 요인으로 작용할 수 있는 것으로 보인다.

Nygård 등²⁹⁾은 성별에 따라 혈장 엽산과 호모시스테인 농도의 차이가 나타나는 것은 남·녀간의 생활습관, 즉 평소의 엽산 섭취량, 커피 음용 및 흡연습관의 차이에 기인하는 것으로 보고하였다. 하루 커피 음용 횟수가 5컵 이상이거나, 흡연습관과 평소 엽산 섭취량이 저조한 사람들의 혈장 호모시스테인 농도가 높았으며, 이들 생활습관을 동시에 가질 때 부가적인 혈장 호모시스테인 상승효과가 있었다.²⁹⁾

호모시스테인혈증이 관상동맥질환, 심장마비 및 말초동맥질환 발병의 독립적인 인자로 보고되었으므로,^{9,14)} 남자들

의 높은 혈장 호모시스테인 수준은 관상동맥질환의 발병 요인으로 작용할 가능성이 있는 것으로 제안되었다.²⁸⁾ 따라서, 본 연구에서 조사된 바와 같이 한국 성인 남자들의 높은 혈장 호모시스테인 수준 또한 심혈관계질환의 발병을 유발할 수 있는 요인으로 작용할 수 있을 것으로 사료된다. 본 연구에서 엽산 영양상태가 양호할수록 혈중 호모시스테인 수준이 반비례적으로 낮았으므로(Table 5), 엽산 영양상태를 높은 상태로 유지할 수 있는 식사 및 생활습관이 혈장 호모시스테인 수준을 낮게 유지하는데 도움이 될 수 있을 것으로 보인다. 이와 같은 양호한 엽산 영양상태에 따른 혈장 호모시스테인 개선 효과는 여자의 경우 남자보다 더 뚜렷하게 나타났다(Table 5).

연령에 따른 혈장 엽산농도를 조사한 결과 여자의 경우에만 연령이 높을수록 증가하는 경향이었으며 혈장 호모시스테인 농도는 연령에 따라 유의적인 차이가 없었다(Table 2). 이와 대조적으로, 노인을 대상으로 조사된 Sehlub 등이 연구²⁹⁾에 의하면 연령에 따른 혈장 엽산농도는 유의적인 차이가 없었지만 호모시스테인의 농도는 남녀 모두 연령에 따라 높은 유의수준에서 증가되는 추세로 보였다. 이러한 두 연구간의 차이는 연구대상의 연령대가 다른데서 오는 차이일 수 있으며, 본 연구에서 조사한 각 연령대의 조사 대상자수가 충분치 않았으므로 이를 보완한 연구가 필요한 것으로 사료된다. Gartler 등³⁰⁾은 연령이 많아질수록 cystathionine β -synthase, uroporphyrinogen I synthase 및 glucose-6-phosphate dehydrogenase 등의 호모시스테인 대사와 관련된 효소들의 활성이 저하되어 혈중 호모시스테인 농도가 증가될 수 있는 것으로 제안하였다.

최근 초기 심혈관계 질환자들의 혈장 호모시스테인 농도가 건강한 대조군보다 높은 것으로 조사되어 혈장 호모시스테인 농도를 낮게 유지하는 것이 심혈관계 질환의 예방 차원에서 중요한 것으로 제안되고 있다.³⁷⁻³⁹⁾ Stampfer 등⁹⁾은 호모시스테인 농도가 15.8 μ mol/L 이상인 남성이 14.1 μ mol/L 이하인 남성보다 심근경색의 위험률이 3.4배 높은 것으로 보고하였다. 혈중의 호모시스테인이 관상심장질환을 유발하는 과정에서 동맥경화를 가속화시키는 여러 가지 생화학적 기전이 제시되고 있다. 호모시스테인은 혈관의 내피세포의 기능에 유해한 영향을 주며 동맥내벽의 내피세포를 손상시키는 것으로 생각되고 있다. 내피세포는 혈관긴장성, 투과성, 혈전형성과 분해의 균형, 내피하층 기질의 조성, 백혈구의 배출 및 혈관 내 불수의근의 증식 등을 조절하는 기능을 가지고 있으며 이러한 내피세포의 기능들이 호모시스테인에 의해 손상됨으로써 혈관 내에 플라크 형성을 촉진하여 동맥경화를 유발하는 것으로 알려져 있다.^{40,41)}

건강한 사람으로서 경미한 호모시스테인혈증(> 15 μ mol/L)만이 유일한 건강문제일 경우 엽산을 보충 투여하면 혈장 호모시스테인 농도가 정상범위로 저하되므로 심장순환계 질환의 진행속도를 완화시킬 수 있으나, 기존의 높은 혈장 호모시스테인 농도로 인한 혈관의 손상은 원상태로 회복되지 않는 것으로 보고되었다.⁴²⁾ 따라서, 호모시스테인혈증을 예방 또는 완화시키는 것은 심혈관계질환을 예방하기 위해 매우 필요한 것으로 보고되고 있다.

Kang 등⁴³⁾에 의하면 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase(MTHFR)는 유전적 다형성을 나타내며, C677T 돌연변이로 인해 MTHFR 활성도가 저하되는 T/T 유전자형을 가진 사람들의 혈장 호모시스테인 농도는 정상(C/C) 또는 이형접합형(C/T)인 사람보다 높은 것으로 조사되었다. 이러한 MTHFR 활성도 저하는 경미한 호모시스테인혈증의 원인으로 작용하며 조기 혈관계질환과 관련되어 있으나⁴¹⁾ 만기 혈관계질환의 유전적 위험요인으로는 간주되지 않는다.⁴⁵⁾

엽산농도가 정상 수준 및 그 이상의 수준인 제3, 4사분위를 나타낼 때 성인 여자의 혈장 호모시스테인 농도는 유의적으로 낮았으며(Table 5), 특히 엽산 영양상태가 가장 양호한 제4사분위일 때 혈장 호모시스테인 농도가 현저히 낮아 호모시스테인혈증 발생률이 $\frac{1}{3}$ 수준으로 낮았다(Table 5). 우리나라 사람들을 대상으로 조사된 연구들²⁸⁻³²⁾에서 보고된 바에 의하면 우리나라 사람들 가운데 엽산의 한계 결핍자의 비율이 높았으므로 이들의 엽산 영양상태를 개선하는 것이 호모시스테인혈증의 발생을 낮추는데 도움이 될 것으로 생각된다.

요약 및 결론

본 연구에서는 한국인 성인 남녀를 대상으로 혈장내 엽산과 호모시스테인 농도 분포와 이들 변인간의 관련성을 조사하고, 성별, 연령, 흡연 및 음주여부가 이에 미치는 영향을 조사하였다. 연구 대상자는 정기검진을 목적으로 대전 건강검진센터에 내원한 20대~60대 성인 남·녀(남자 113명, 여자 91명)로서 대전과 충청지역에 거주하는 사람들이었다.

1) 전체 조사대상자의 평균 혈장 엽산농도는 13.30nmol/L(중앙값 11.6nmol/L)이었으며, 2.00~45.80nmol/L 사이에 분포되어 있었다. 혈장 엽산농도는 여자(14.65nmol/L)가 남자(12.29nmol/L) 보다 높았으며, 흡연과 알코올 섭취를 통제된 후 ANCOVA를 이용하여 비교하였을 때 유의수준 $p < 0.05$ 수준에서 유의적인 차이가 있었다.

2) 전체 조사대상자의 평균 혈장 호모시스테인 농도는

13.01 μ mol/L(중양값 12.44 μ mol/L) 이었으며, 4.13~45.80 μ mol/L 사이에 분포되어 있었다. 혈장 호모시스테인 농도는 남자 13.95 μ mol/L, 여자 11.83 μ mol/L 이었으며 음주와 흡연여부를 통제한 후 ANCOVA로 비교하였을 때에도 유의적으로 차이가 있었으나($p < 0.05$). 이러한 남·녀간의 차이는 혈장 엽산농도를 통제하고 비교하였을 때 유의적이지 않았다. 따라서, 남녀의 혈장 호모시스테인 농도는 엽산상태에 의해 크게 영향을 받음을 알 수 있었다.

3) 연령에 따른 혈장 엽산농도를 조사한 결과 여자의 경우에만 유의적인 차이가 나타났으며 연령이 높을수록 증가하는 경향이였다. 그러나 혈장 호모시스테인 농도는 연령에 따라 유의적인 차이가 없었다. 혈장 엽산과 호모시스테인 농도 사이의 Pearson의 상관계수는 여자의 경우 $\gamma = -0.321$ ($p < 0.05$)로서 남자($\gamma = -0.203$, $p < 0.05$) 보다 더 높은 음의 상관관계를 보였으므로, 여자에 있어 두 변인간의 상관성이 더 강한 것으로 조사되었다.

4) 혈장 엽산농도가 정상 범위인 제 3, 4사분위를 나타낼 때 혈장 호모시스테인 농도는 유의적으로 낮았으며 특히 엽산 영양상태가 가장 양호한 제 4사분위일 때 혈장 호모시스테인 농도가 현저히 낮았다. 제 4분위 이상의 엽산농도 수준에서 호모시스테인혈증의 발생률(12.0%)이 제 1사분위(35.3%) 이하의 엽산 농도에서 보다 높 수준으로 낮았으므로, 엽산 영양상태를 매우 양호한 상태로 유지하는 것이 호모시스테인혈증 발생률을 낮추는 효과적인 방법임을 제시하였다.

5) 전체 대상자들의 혈장 엽산농도는 음주자가 더 높은 경향이였으나, 흡연여부를 통제한 상태에서 ANCOVA로 비교한 결과 음주에 의한 영향은 없는 것으로 분석되었다. 남자를 대상으로여부가 혈장 엽산과 호모시스테인 농도에 미치는 영향을 조사한 결과 유의적인 영향을 주지 않았다.

결론적으로, 한국인 남자의 혈장 호모시스테인 농도는 여자보다 높았으며, 이와 같이 남자의 혈장 호모시스테인 농도가 높은 요인은 주로 혈장 엽산농도가 낮기 때문인 것으로 분석되었다. 경미한 호모시스테인혈증이 중년기 이후의 혈관계 질환의 위험인자임을 고려할 때 남자의 엽산 영양상태를 양호하게 유지할 수 있도록 하는 것이 매우 중요하다고 하겠다.

■ Acknowledgements

This work was supported by the fund from Hannam University. The author are indebted to Korea Association of Health Medi Screen Center, Daejon-Chungnam Branch for supplying the blood specimens.

Literature cited

- 1) Mudd SH, Levy HL. Disorders of transsulfuration. In: Standbury JB. ed. Metabolic basis of inherited diseases. New York: McGraw Hill, pp.522-559, 1983
- 2) Selhub J, Jacque PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *J Am Med Assoc* 270: 2693-2698, 1993
- 3) Jacob RA, Wu M-M, Henning SM, Swendseid ME. Homocysteine increases as folate decreases in plasma of healthy men during short-term dietary folate and methyl group restriction. *J Nutr* 124: 1072-1080, 1994
- 4) Boushey CJ, Beresford AAA, Omenn GS, Motulsky G. A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *J Am Med Assoc* 274: 1049-1057, 1995
- 5) Ubbink JB, Vermaak WJH, Merwe A, Becker PJ. Vitamin B₁₂, vitamin B₆, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 57: 47-53, 1993
- 6) Lin JY, Kang SS, Zhou J, Wong PWK. Homocysteinemia in rats induced by folic acid deficiency. *Life Sci* 44: 319-325, 1988
- 7) Kang SS, Wong PWK, Norusis M. Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism* 36(5): 458-462, 1987
- 8) Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 81: 466-474, 1988
- 9) Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH. A Prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 268: 877-881, 1992
- 10) Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Nannucci PM. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Atheroscler Thromb* 14: 1080-1083, 1994
- 11) Kang SS, Wong PWK, Cook HY, Norusis M, Messer JV. Protein bound homocysteine. A possible risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest* 77: 1482-1486, 1986
- 12) Israelsson B, Brattstrom LE, Hultberg BL. Homocysteine and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 71: 227-233, 1988
- 13) Genest JJ, McNamara DN, Salem JR, Wilson PWF, Scafer EJ, Malinow MR. Homocyst(e)ine levels in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 16: 1114-1119, 1990
- 14) Malinow MR, Sexton G, Averbuch M, Grossman M, Wilson D, Upson B. Homocyst(e)inemia in daily practice: levels in coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 1: 215-220, 1990
- 15) Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 324: 1149-1155, 1991
- 16) Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, Perkins LL, Go RC, Alvarez JO, Macaluso M, Acton RT, Copeland RB, Cousins AL, et al. Plasma homocyst(e)ine, folate and vitamin B-12 Concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 59: 940-948, 1994
- 17) Giles WH, Kittner SJ, Anda RF, Croft JB, Casper ML. Serum folate and risk for ischemic stroke. *Stroke* 26: 1166-1170, 1995
- 18) Morrison HI, Schaubel D, Desmeules M, Wigle DT. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA* 275: 1893-1896, 1996
- 19) Landgren F, Israelsson B, Lindgren A, Hultberg B, Andersson A, Brattstrom L. Plasma homocysteine in acute myocardial infarction: ho-

- mocysteine-lowering effect of folic acid. *J Int Med* 237: 381-388, 1995
- 20) Brouwer IA, Dusseldorp M, Thomas CMG, Duran M, Hautvast JGAJ, Eskes TKAB, Steegers-Theunissen RPM. Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 69: 99-104, 1999
 - 21) Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 327: 1832-1835, 1992
 - 22) Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med J* 282: 1509-1511, 1982
 - 23) Jacobsen DW, Gatautis VJ, Green R, Robinson K, Savon SR, Secic M, Ji J, Otto JM, Taylor LM JE. Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. *Clin Chem* 40: 873-881, 1994
 - 24) Andersson A, Brattstrom L, Israelsson B, Isaksson A, Hamfelt A, Hultberg B. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 22: 79-87, 1992
 - 25) Cravo ML, Gloria LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Reserde MO, Dardoso JN, Letao CN, Mira FC. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr* 63: 220-223, 1996
 - 26) Min H, Kim CS, Seo J. Evaluation of plasma folate and total homocysteine in Korean alcoholics. *J Commun Nutr* 1: 60-65, 1999
 - 27) Nygård O, Refsum H, Vollset SE, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvale G. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordland Homocystein Study. *JAMA* 274: 1526-1533, 1995
 - 28) Nygård O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 67: 263-270, 1998
 - 29) Min H, Kim CK. A study of blood folate levels in adolescent girls. *Korean J Nut* 28: 104-111, 1996
 - 30) Chang N, Kang M, Paik HY, Kim IH, Cho YW, Park SC, Shin YW. Serum folate and iron levels of pregnant, lactating, and non-pregnant, non-lactating women. *Korean J Nutr* 26: 67-75, 1993
 - 31) Lim HS, Lee JI, Lee JA. Folate status of Korean pregnant women and their pregnancy outcomes - A cross-sectional study -. *Korean J Nutr* 32: 592-597, 1999
 - 32) Chang N, Kim K, Kim Y. Folate nutritional status of women of child-bearing age. *Nutr Sci* 2: 51-55, 1999
 - 33) Bird OD, McGlohon VM, Vaitkus JW. A microbiological assay system for naturally occurring folate. *Can J Microbiol* 15: 465-472, 1969
 - 34) Araki A, Sako Y. Determination of free and total homocysteine in human plasma by HPLC with fluorescence detection. *J Chromatogr* 422: 43-52, 1987
 - 35) Saw SM, Yuan JM, Ong CN, Arakawa K, Lee HP, Coetzee GA, Yu MC. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. *Am J Clin Nutr* 73: 232-239, 2001
 - 36) Gartler SM, Hornug SK, Motulsky AG. Effect of chronologic age on induction of cystathionine synthase, uroporphyrinogen I synthase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 1916-1919, 1981
 - 37) Malinow MR. Hyperhomocysteinemia: a common and easily reversible risk factor for occlusive vascular atherosclerosis. *Circulation* 81: 2004-2006, 1990
 - 38) Kang SS, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 12: 279-298, 1992
 - 39) Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adult: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 87: 1107-1113, 1993
 - 40) de Jong SC, van den Berg M, Rauwerda JA, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia and atherothrombotic disease. *Semin Thromb Hemost* 24: 381-385, 1998
 - 41) Stehouwer CD, Jakobs C. Abnormalities of vascular function in hyperhomocysteinemia: relationship to atherothrombotic disease. *Eur J Pediatr* 157 Suppl 2: S107-111, 1998
 - 42) Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I, Nygård O, Schneede J, Vollset SE, Refsum H. Determinants of vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (> 40 μmol/L). The Hordland Homocysteine Study. *J Clin Invest* 98: 2174-2183, 1996
 - 43) Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalisy J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 43: 414-421, 1988
 - 44) Kang SS, Wong PWK, Susmano A, Soro J, Norusis M, Ruggie N. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor of coronary heart disease. *Am J Hum Genet* 48: 536-545, 1991
 - 45) Deloughery TG, Evans A, Sadeghi A, McWilliams J, Henner WD, Taylor LM, Press RD. Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Correlation with homocysteine metabolism and late-onset vascular disease. *Circulation* 94: 3074-3078, 1996