

불임 여성의 비타민 B 영양 상태 및 혈청 호모시스테인 수준*

임민영¹⁾ · 남윤성²⁾ · 김세웅³⁾ · 장남수^{1)§}

이화여자대학교 생활환경대학 식품영양학과,¹⁾ 포천중문의과대학교 의과대학 여성의학연구소,²⁾ 을지대학교 의과대학 불임클리닉³⁾

Vitamin B Status and Serum Homocysteine Levels in Infertile Women*

Lim, Min Young¹⁾ · Nam, Yoon Sung²⁾ · Kim, S. Samuel³⁾ · Chang, Nam Soo^{1)§}

Department of Food and Nutritional Sciences,¹⁾ Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea
Infertility Medical Center,²⁾ CHA General Hospital, Seoul 135-081, Korea
Obstetrics & Gynecology,³⁾ University of Eulji, Medical Center, Seoul 139-231, Korea

ABSTRACT

Adequate vitamin B₂, vitamin B₆, folate and vitamin B₁₂ nutrition is known to be important for reproductive function in women of childbearing age. The purpose of this study was to evaluate serum vitamin B₂, vitamin B₆, folate and vitamin B₁₂ status and serum homocysteine levels in 115 women aged 33.2 ± 4.0 years, who had been diagnosed with infertility, and 49 women aged 34.5 ± 3.8 years having at least one born child. Total vitamin B₂ and vitamin B₆ intakes in infertile women were significantly lower than those in control. Serum vitamin B₂, vitamin B₆, folate and vitamin B₁₂ concentrations were significantly lower in infertile women than those in control and serum homocysteine levels were significantly higher in infertile women than those in control. Thirteen percent in infertile women and zero percent in control were assessed as hyperhomocysteinemic and there was a significant difference in the prevalence of hyperhomocysteinemia between infertile women and control. 41% infertile women were assessed as folate deficiency. Serum folate concentrations was negatively correlated with serum homocysteine of the infertile women and control. Total vitamin B₂ intakes was negatively correlated with serum homocysteine of the infertile women and control. Total vitamin B₆, folate intakes were negatively correlated with homocysteine of infertile women only. In conclusion, infertile women are needed to intake more B vitamins intakes. Furthermore researches are needed to estimate adequate B vitamin supplementation in infertile women. (*Korean J Nutrition* 37(2) : 115~122, 2004)

KEY WORDS : infertile women, vitamin B, folate, homocysteine, hyperhomocysteinemia.

서 론

불임은 피임을 하지 않고, 정상적인 부부생활을 하였음에도 1년 이내에 임신이 되지 않거나, 혹은 임신을 한 경우라도 이를 지속할 수 없는 상태로,¹⁾ 우리나라에서는 가임기 부부의 10~20%에 이르는 것으로 보고 되고 있으며 점차 그 발생 빈도가 증가되고 있다.²⁾ 불임의 원인은 남성요인이 30~40%, 배란장애가 20%, 자궁난관요인이 35%, 복막요인이 5~10%, 면역학적 요인 등의 기타요인이 약 3%, 원

인불명의 불임이 약 10%를 차지하나,³⁾ 불임의 원인은 한 가지 요인보다는 여러 가지 요인이 복합적으로 이루어진 것이 대부분이며,⁴⁾ 이런 원인들 외에도 여성의 영양상태가 임신 능력에 중요한 영향을 미친다고 보고 되고 있다.^{5,6)}

적절한 수준의 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산 및 비타민 B₁₂의 영양상태는 여성의 임신과 출산에 중요한 영향을 미치며, 고호모시스테인혈증은 태반의 영양을 공급하는 혈관에 혈전을 유발하여⁷⁾ 태반 분리 혹은 태반 경색을 일으켜 반복 유산의 원인이 될 수 있다고 알려져 있다.⁸⁾

비타민 B₂의 조효소 형태인 flavin adenine dinucleotide (FAD)와 flavin mononucleotide (FMN)는 탄수화물, 지방, 아미노산 대사경로에서 조효소로서 중요한 역할을 하며,⁹⁾ 비타민 B₆, 엽산의 대사에서도 조효소 역할을 한다.¹⁰⁾ 비타민 B₆의 활성형인 pyridoxal-5'-phosphate (PLP)는 아미노산 대사를 비롯한 신경전달 물질의 합성과 스테

접수일 : 2003년 10월 12일

채택일 : 2004년 2월 24일

*This study was supported by a grant of the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (01-PJ1-PG1-01CH15-0009).

§To whom correspondence should be addressed.

로이드 호르몬의 조절기능을 하는 등 여러 가지 효소계의 조효소로서 필수적인 기능을 담당한다.¹¹⁾ 임신기 동안의 부족한 엽산 영양 상태는 바람직하지 않은 임신 결과나, 반복적인 자연유산, 태반 조기박리, 조산, 저체중아 출산 등을 유발할 수 있을 뿐만 아니라 초기 임신 상실, 태반 경색을 초래할 수 있다.¹²⁾ 비타민 B₁₂ 결핍으로 인한 악성 빈혈은 불임의 원인이 될 수 있고, 비타민 B₁₂는 메티오닌-호모시스테인 대사와 연관이 있으며, 이것의 결핍은 고호모시스테인혈증 유발과 반복적인 유산을 초래할 수 있다고 보고되고 있다.¹³⁾

비타민 B₆와 엽산 영양 보충제 복용 이후에 혈청 비타민 B₆와 엽산 농도가 상승하고, 이에 따라 혈청 호모시스테인 수준도 낮아졌다는 보고가 있으며,¹²⁾ 비타민 B₆와 엽산 영양 보충제 복용으로 인하여 배와 태반 성장에 도움을 주어 재발되는 초기 임신 상실을 막을 수 있다는 결과가 보고되어졌다.¹⁴⁾ 현재 우리나라에서는 불임 여성의 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산 및 비타민 B₁₂의 섭취량에 대한 연구가 있고,⁶⁾ 고호모시스테인과 관련된 반복된 자연 유산에서 MT-HFR 돌연변이에 대한 분석⁷⁾이 보고되어져 있으나, 이들을 대상으로 한 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂의 영양상태와 혈청 호모시스테인 수준간의 관계에 대한 연구는 없는 실정이다.

따라서 본 연구에서는 우리나라 불임 여성과 자녀를 한 명 이상 출산한 경험이 있는 20~40대의 건강한 대조군을 대상으로 이들의 혈청 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂, 및 호모시스테인 농도를 분석하여 영양상태와 고호모시스테인혈증 발현율을 알아보고, 영양소 섭취량이 이들 혈청 수준에 영향을 미치는지를 알아봄으로써, 불임 여성의 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산 및 비타민 B₁₂ 권장량 제시를 위한 기반을 마련하고, 궁극적으로 불임 여성의 영양상태 개선을 통해 건강증진 뿐만 아니라 임신과 출산을 위한 기초 자료를 제공하고자 한다.

연구방법

1. 연구 대상자 및 설문조사

본 연구는 피임을 하지 않고 정상적인 부부생활을 하였음에도 1년 이내에 임신이 되지 않거나, 혹은 임신을 한 경우라도 이를 지속할 수 없는¹⁾ 불임 여성 115명과 한 명 이상의 자녀를 출산한 경험이 있는 가임 여성 49명을 대상으로 2002년 7월부터 2003년 2월까지 수행되었다. 불임 여성 대상자는 C병원, E병원, M병원의 불임클리닉에서 정기적으로 검진과 치료를 받는 불임 여성 중에서 선정하였고,

가임 여성은 출산 경험이 있으며 과거에 질병을 앓은 적이 없고, 현재도 질병을 갖고 있지 않은 건강한 여성 중에서 선정하였다. 훈련된 조사자와 1 : 1 면담을 통해 연구 대상자들의 일반사항, 체위조사와 식이 섭취를 조사하였고, 24시간 회상법을 통하여 1일 섭취량을 조사하였다.

2. 생화학적 분석

혈액은 12시간 공복 상태에서 채혈하였으며, 3,000 × g, 4°C에서 15분간 원심 분리시켜 얻은 혈청을 -80°C에서 보관한 후, 혈청 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂, 호모시스테인 농도 분석에 이용하였다. 불임 여성과 대조군의 혈청 비타민 B₂ 농도는 Capo-Chichi 등¹⁵⁾의 방법에 의해 HPLC (Waters 2690, U.S.A)로 분석하였고, 혈청 내 FAD, FMN, riboflavin을 Fluorescence detector (Waters 474, U.S.A.)로 정량하였다. 연구 대상자의 혈청 비타민 B₆ 농도는 비타민 B₆ 분석용 kit (Chromsystems, Germany)를 사용하여 HPLC로 분석하였고, 혈청 내 PLP, pyridoxic acid (PA)를 Fluorescence detector로 정량 하였다. 또한, 혈청 엽산, 비타민 B₁₂ 분석은 ⁵⁷CO/¹²⁵I Radioimmunoassay method에 의해 이루어졌다. 혈청 호모시스테인 농도는 Araki 등¹⁶⁾의 방법을 기초로 하여, 이를 변형시켜 HPLC로 분석하였다.

3. 통계적 자료의 처리 및 분석

모든 자료는, SPSS program (version 11.0)을 이용하여 통계 처리하여 평균과 표준편차를 구하였다. 불임 여성과 대조군의 체위, 혈청 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂ 및 호모시스테인 수준, 영양소 섭취량과 권장량 대비 섭취량은 Student's t-test를 실시하여 유의성을 검정하였다. 건강관련 생활습관에 대한 분포의 차이와 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂ 및 고호모시스테인혈증 영양상태 판정은 Chi-square test를 실시하여 유의성을 검정하였다. 음주와 간접 흡연에 따른 혈청 비타민 B 및 호모시스테인 수준, 비타민 B 섭취량에 따른 혈청 비타민 B 수준은 Student's t-test를 실시하여 유의성을 검정하였다. 혈청 호모시스테인 농도와 혈청 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂ 농도와의 상관관계, 영양소 섭취량과 혈청 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂, 호모시스테인 수준과의 상관관계는 Pearson's correlation coefficient analysis를 하였다.

결 과

1. 연령 및 체위

본 연구 대상자의 연령과 직업의 유무, 신장, 체중, BMI

를 조사하여 Table 1에 제시하였다. 불임 여성과 대조군에서 20대는 각각 17명 (14.9%), 2명 (4.2%)이었고, 30대는 각각 85명 (73.7%), 42명 (87.5%)이었으며, 40대는 각각 13명 (11.4%), 4명 (8.3%)으로 나타났다. 평균 신장, 체중, BMI는 불임 여성과 대조군 간에 유의적인 차이가 없었다.

2. 건강관련 생활습관

연구 대상자의 직접·간접흡연, 음주, 영양 보충제 복용 여부를 Table 2에 제시하였다.

직접 흡연 경험이 있는 불임 여성과 대조군은 각각 17명 (15.7%), 1명 (2.1%)으로 불임 여성의 흡연자 비율이 더 높게 나타났고 (p < 0.01), 간접흡연 경험자의 비율도 불임 여성에게 더 높았다 (p < 0.05). 음주 경험이 있는 불임 여성과 대조군은 각각 65명 (63.1%), 22명 (44.9%)으로 불임 여성의 비율이 더 높게 나타났고 (p < 0.05), 영양 보충제를 복용하는 불임 여성과 대조군은 각각 53명 (51.0%), 15명 (30.6%)으로 불임 여성의 영양 보충제 복용 비율이 높았다 (p < 0.05).

3. 영양소 섭취 실태

불임 여성과 대조군을 대상으로 24시간 회상법을 기초로 하여 CAN-Pro version 2.0 (한국영양학회 2002)으로 분석한 영양소 섭취량과 영양 보충제 복용량을 더한 총 영양

소 섭취량과 권장량 대비 섭취율은 Table 3에 제시된 바와 같이 불임 여성의 열량 (p < 0.001), 단백질 (p < 0.001), 칼슘 (p < 0.05), 인 (p < 0.001), 비타민 A (p < 0.05), 비타민 B₂ (p < 0.01), 비타민 B₆ (p < 0.001)의 섭취가 대조군보다 유의적으로 낮았다. 열량, 칼슘, 철은 불임 여성과 대조군 모두가 권장량보다 부족하게 섭취하고 있었다.

Table 3. Daily nutrient intake of the subjects

	Infertile women (n = 115)	Control women (n = 49)
Energy (kcal)	1483.3 ± 295.2 ¹⁾ (74.2 ± 14.8 ^{***2)} ³⁾	1833.4 ± 250.2 (91.7 ± 12.5)
Protein (g)	57.9 ± 15.1 (105.3 ± 27.5 ^{***})	69.4 ± 14.5 (126.2 ± 26.4)
Fat (g)	40.4 ± 14.8	48.8 ± 15.0
Carbohydrate (g)	227.5 ± 50.2	284.5 ± 53.0
Calcium (mg)	474.2 ± 227.7 (67.7 ± 32.5 ^{*)}	569.7 ± 214.9 (81.4 ± 30.7)
Phosphorus (mg)	814.9 ± 229.0 (116.4 ± 32.7 ^{***})	975.3 ± 187.4 (139.3 ± 26.8)
Iron (mg)	12.5 ± 7.8 (78.1 ± 49.0)	14.1 ± 3.8 (88.0 ± 23.9)
Vitamin A (μgRE)	606.5 ± 337.7 (86.6 ± 48.2 ^{*)}	735.5 ± 335.9 (105.1 ± 48.0)
Vitamin B ₁ (mg)	1.9 ± 3.5 (190.3 ± 351.8)	3.6 ± 6.4 (358.1 ± 636.1)
Vitamin B ₂ (mg)	1.0 ± 1.2 (84.9 ± 103.7 ^{**})	2.0 ± 2.2 (168.2 ± 179.7)
Niacin (mgNE)	12.2 ± 4.5 (93.8 ± 34.8)	17.3 ± 10.3 (132.7 ± 79.0)
Vitamin C (mg)	158.8 ± 189.0 (226.9 ± 270.0)	251.1 ± 363.2 (358.8 ± 518.8)
Cholesterol (mg)	277.2 ± 174.0	300.8 ± 211.4
Vitamin B ₆ (mg)	1.6 ± 0.6 (115.4 ± 42.3 ^{***})	2.3 ± 0.9 (166.1 ± 63.3)
Folate (μgDFE) ⁴⁾	375.7 ± 150.9 (150.3 ± 60.4)	430.6 ± 181.1 (172.2 ± 72.4)
Vitamin B ₁₂ (μg)	3.3 ± 3.5 (139.4 ± 146.7)	4.6 ± 5.8 (193.7 ± 242.6)

¹⁾ Mean ± SD

²⁾ Significantly different between infertile women and control by Student's t-test (*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001)

³⁾ % of RDA

⁴⁾ DFE: Dietary folate equivalent

Table 1. Age and anthropometric characteristics of the subjects

	Infertile women (n = 115)	Control women (n = 49)
Age (years)	33.2 ± 4.0 ^{1)NS2)}	34.5 ± 3.8
Height (cm)	161.0 ± 4.8 ^{NS}	159.8 ± 4.7
Weight (kg)	54.3 ± 7.2 ^{NS}	54.2 ± 5.0
BMI (kg/m ²)	20.9 ± 2.7 ^{NS}	21.3 ± 2.0

¹⁾ Mean ± SD

²⁾ NS: Not significantly different between infertile women and control women by Student's t-test

Table 2. Lifestyle characteristics of the subjects

		Infertile women n (%)	Control n (%)	Total n (%)	χ ² df
Smoking	Yes	17 (15.7%) ^{***1)}	1 (2.1%)	18 (11.5%)	χ ² = 6.073 df = 1
	Direct smoking	No	91 (84.3%)	47 (97.9%)	
Indirect smoking	Yes	49 (47.6%) [*]	10 (26.3%)	59 (41.8%)	χ ² = 5.154 df = 1
	Indirect smoking	No	54 (52.4%)	28 (73.7%)	
Drinking	Yes	65 (63.1%) [*]	22 (44.9%)	87 (57.2%)	χ ² = 4.498 df = 1
	Drinking	No	38 (36.9%)	27 (55.1%)	
Nutrient supplement	Yes	53 (51.0%) [*]	15 (30.6%)	68 (44.4%)	χ ² = 5.586 df = 1
	Nutrient supplement	No	51 (49.0%)	34 (69.4%)	

¹⁾ Significantly different between infertile women and control by Chi-square test (*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001)

4. 혈청 비타민 B와 호모시스테인 수준 및 영양상태 평가

비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂ 및 호모시스테인 수준은 Table 4에 제시하였다.

혈청 FMN (p < 0.001), riboflavin (p < 0.01), PLP (p < 0.05), 엽산 (p < 0.001), 비타민 B₁₂ (p < 0.001) 농도는 불임 여성이 대조군에 비해 유의적으로 낮았다. 혈청 호모시스테인 수준은 불임 여성과 대조군이 각각 10.2 ± 4.8 μmol/L, 8.9 ± 2.2 μmol/L로, 불임 여성의 혈청 호모시스테인 수준이 대조군에 비해 유의적으로 높았다 (p < 0.05).

불임 여성과 대조군의 비타민 B₆, 엽산 및 비타민 B₁₂의 영양상태와 고호모시스테인혈증 판정은 Table 5에 제시하였다.

혈청 PLP 농도가 30 nmol/L 이하를 비타민 B₆ 영양 결핍이라고 정의하는데,¹²⁾ 비타민 B₆ 영양결핍은 불임 여성과

대조군 사이에 유의적인 차이가 없었다. 혈청 비타민 B₁₂ 농도가 221 pmol/L 미만이면 결핍으로 판정되며,¹⁷⁾ 불임 여성이 대조군에 비해 높은 경향을 나타냈다 (p = 0.059). 혈청 엽산의 농도가 6.8 nmol/L보다 낮은 경우를 엽산 결핍으로 정의하는데,¹²⁾ 불임 여성의 41.3%가 엽산 결핍이었던 반면, 대조군에서는 엽산 결핍인 대상자가 없었다 (p = 0.000).

혈청 호모시스테인 수준이 14 μmol/L 이상인 경우를 고호모시스테인혈증이라고 정의하였을 때, 고호모시스테인혈증 발현 빈도는 불임 여성의 13.3%에서 나타났던 반면, 대조군에서는 나타나지 않았다 (p < 0.01).

5. 혈청 호모시스테인 수준과 혈청 비타민 B 수준간의 상관관계

불임 여성과 대조군의 혈청 호모시스테인 수준과 혈청 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산 및, 비타민 B₁₂ 농도간의 상관관계는 Table 6에 제시하였다.

Table 4. Serum vitamin B₂, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂ and homocysteine levels

	Infertile women (n = 115)	Control women (n = 49)
Vitamin B ₂ (nmol/L)		
FAD	6.2 ± 2.3 ¹⁾	6.6 ± 4.6
FMN	3.0 ± 1.5*** ²⁾	4.0 ± 1.6
Riboflavin	2.3 ± 2.1**	3.6 ± 2.2
Vitamin B ₆ (nmol/L)		
PLP	56.9 ± 26.2*	66.3 ± 29.0
PA	61.3 ± 52.1	50.7 ± 21.9
Folate (nmol/L)	13.5 ± 12.2***	25.0 ± 7.7
Vitamin B ₁₂ (pmol/L)	414.5 ± 159.5***	702.4 ± 209.8
Homocysteine (μmol/L)	10.2 ± 4.8*	8.9 ± 2.2

¹⁾ Mean ± SD

²⁾ Significantly different between infertile women and control by Student t-test (*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001)

Table 6. Pearson's correlation coefficients between serum homocysteine and B vitamin levels

	Homocysteine		
	Infertile women	Control women	Total
Vitamin B ₂			
FAD	0.009	-0.289	-0.026
FMN	-0.281*** ¹⁾	0.291	-0.198**
Riboflavin	-0.052	0.263	-0.038
Vitamin B ₆			
PLP	-0.036	-0.385**	-0.122
PA	-0.170*	-0.227	-0.155*
Folate	-0.292**	-0.304**	-0.325**
Vitamin B ₁₂	-0.122	-0.111	-0.176*

¹⁾ *: p < 0.05, **: p < 0.01

Table 5. Assessment of vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂ and homocysteine status

	Infertile women (n = 115)	Control women (n = 49)	χ ²	df	p
Serum PLP					
< 30 nmol/L	17 ¹⁾ (16.2%) ²⁾	4 (8.2%)	1.828	1	0.134
≥ 30 nmol/L	88 (83.8%)	45 (91.8%)			
Serum folate*** ³⁾					
< 6.8nmol/L	43 (41.3%)	0 (0%)	28.179	1	0.000
≥ 6.8nmol/L	61 (58.7%)	49 (100%)			
Serum vitamin B ₁₂					
< 221 pmol/L	11 (10.5%)	1 (2.0%)	3.309	1	0.059
≥ 221 pmol/L	94 (89.5%)	48 (98.0%)			
Serum homocysteine**					
< 14 μmol/L	91 (86.7%)	49 (100%)	7.187	1	0.003
≥ 14 μmol/L	14 (13.3%)	0 (0%)			

¹⁾ Number of subjects

²⁾ Percentage of subjects

³⁾ Difference of distribution between infertile women and control by Chi-square test (**: p < 0.05, ***: p < 0.001)

불임 여성에게서 혈청 호모시스테인 농도는 혈청 FMN, PA, 엽산 농도와 유의적인 음의 상관관계가 있었으며, 대조군에서 혈청 호모시스테인 농도는 혈청 PLP, 엽산 농도와 유의적인 음의 상관관계가 있었다. 비타민 B₁₂ 농도는 불임 여성과 대조군 모두 혈청 호모시스테인 농도와 상관관계를 보이지 않았다.

6. 음주와 흡연 경험에 따른 혈청 비타민 B 및 호모시스테인 수준

음주와 흡연 경험에 따른 혈청 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂ 및 호모시스테인 수준을 Table 7에 제시하였다. 음주 경험이 있는 대조군의 호모시스테인 농도는 음

주 경험이 없는 대조군에 비해 유의적으로 높게 나타났고, 간접 흡연 경험이 있는 대조군의 riboflavin 농도는 흡연 경험이 없는 대조군에 비해 유의적으로 낮게 나타났다.

7. 비타민 B 섭취 수준에 의한 혈청 비타민 B 수준

비타민 B 섭취 수준에 의한 혈청 비타민 B 수준은 Table 8에 제시하였다.

엽산을 적게 섭취하는 불임 여성이 많이 섭취하는 불임 여성에 비해 혈청 엽산 수준이 유의적으로 낮게 나타났으나 그 밖의 비타민 섭취량과 혈청 비타민 수준 간에는 유의적인 차이가 없었다.

Table 7. Serum vitamin B₂, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂ and homocysteine levels of subjects by alcohol drinking and cigarette smoking status

	Infertile women		Control	
	Drinker (n = 54)	Non-drinker (n = 32)	Drinker (n = 22)	Non-drinker (n = 27)
Alcohol drinking				
FAD (nmol/L)	6.3 ± 2.6 ¹⁾	6.1 ± 2.1	6.3 ± 1.7	6.9 ± 6.1
FMN (nmol/L)	3.3 ± 1.4	3.1 ± 1.6	4.2 ± 1.5	3.8 ± 1.7
Riboflavin (nmol/L)	2.7 ± 2.4	1.9 ± 1.9	3.8 ± 2.9	3.4 ± 1.3
PLP (nmol/L)	59.0 ± 25.3	50.9 ± 28.3	62.9 ± 29.7	69.1 ± 28.7
Folate (nmol/L)	15.7 ± 13.4	12.4 ± 11.6	24.6 ± 7.8	25.3 ± 7.8
Vitamin B ₁₂ (pmol/L)	437.8 ± 148.4	376.9 ± 164.5	737.1 ± 222.0	674.1 ± 199.1
Homocysteine (μmol/L)	9.8 ± 3.8	8.5 ± 3.0	9.9 ± 1.6 ^{**2)}	8.1 ± 2.3
Cigarette smoking				
	Indirect smoker (n = 41)	No-smoker (n = 45)	Indirect smoker (n = 10)	No-smoker (n = 28)
FAD (nmol/L)	6.1 ± 2.3 ¹⁾	6.2 ± 2.5	5.1 ± 1.0	6.5 ± 3.9
FMN (nmol/L)	3.2 ± 1.4	3.3 ± 1.6	3.2 ± 0.6	4.0 ± 1.7
Riboflavin (nmol/L)	2.8 ± 2.6	2.1 ± 1.8	1.5 ± 0.7 ^{**2)}	3.6 ± 2.1
PLP (nmol/L)	58.1 ± 24.4	54.1 ± 28.5	75.6 ± 38.3	65.9 ± 23.6
Folate (nmol/L)	12.7 ± 10.9	15.6 ± 14.0	30.6 ± 11.9	23.3 ± 5.3
Vitamin B ₁₂ (pmol/L)	413.6 ± 170.5	415.1 ± 143.5	676.1 ± 232.0	695.4 ± 209.1
Homocysteine (μmol/L)	9.7 ± 4.4	9.0 ± 2.5	8.2 ± 2.6	9.3 ± 2.0

¹⁾ Mean ± SD

²⁾ Significantly different between two groups by Student t-test (**: p < 0.01)

Table 8. Serum vitamin B₂, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂ levels by vitamin intake levels

	Infertile women		Control women	
	< Q1 (n = 57) ¹⁾	≥ Q2 (n = 58) ²⁾	< Q1 (n = 24) ¹⁾	≥ Q2 (n = 25) ²⁾
FAD (nmol/L)	6.2 ± 2.1	6.4 ± 2.7	5.6 ± 5.1	6.9 ± 5.1
FMN (nmol/L)	3.1 ± 1.5	3.4 ± 1.4	4.0 ± 1.4	3.8 ± 1.5
Riboflavin (nmol/L)	2.7 ± 2.5	2.1 ± 1.6	3.6 ± 2.7	3.3 ± 1.4
PLP (nmol/L)	51.2 ± 23.1	73.9 ± 58.8	3.6 ± 2.7	3.3 ± 1.4
Folate (pmol/L)	11.3 ± 10.4 ³⁾	17.2 ± 14.0	26.2 ± 8.5	23.8 ± 7.1
Vitamin B ₁₂ (μmol/L)	467.3 ± 178.7	380.2 ± 125.2	701.9 ± 262.8	695.0 ± 168.1

¹⁾ Q1: nutrient intake bottom 50%

²⁾ Q2: nutrient intake top 50%

³⁾ Mean ± SD

⁴⁾ Significantly different between infertile women and control women by T-test (*: p < 0.05)

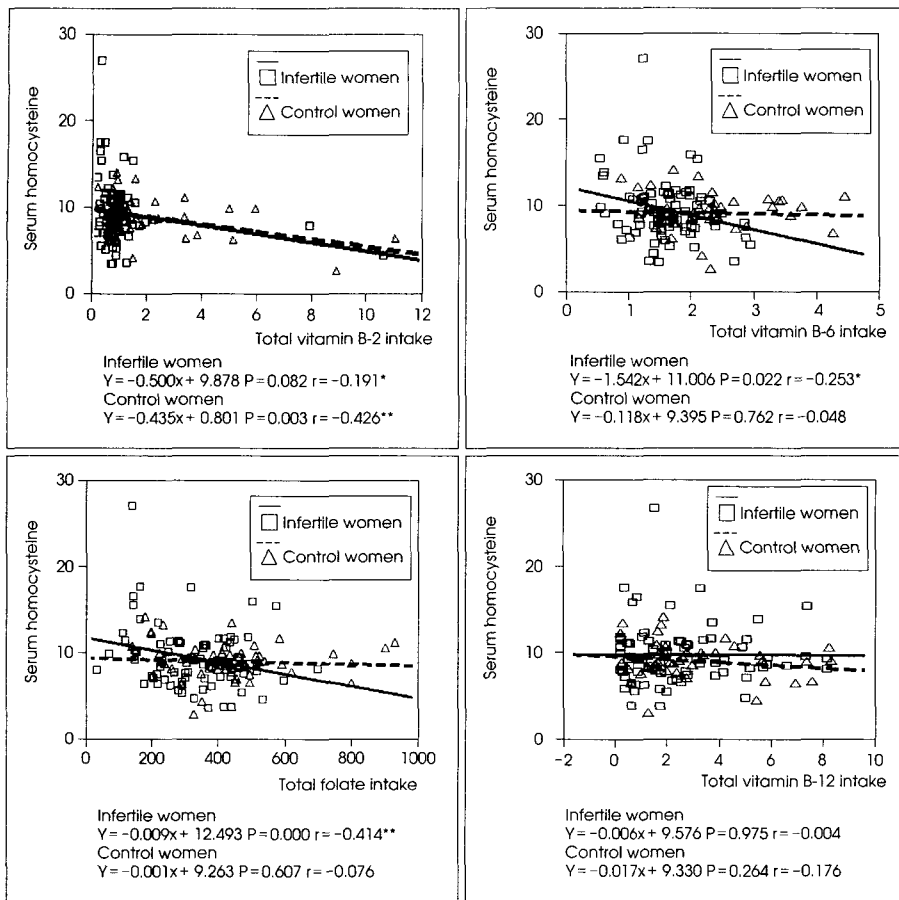


Fig. 1. Pearson's correlation coefficients between serum homocysteine levels and total vitamin B₂ and vitamin B₆, folate and vitamin B₁₂ intakes.

8. 혈청 호모시스테인 수준과 비타민 B 섭취량의 상관관계

불임 여성과 대조군의 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂ 섭취량과 혈청 호모시스테인 수준간의 상관관계는 Fig. 1에 제시하였다. 총 비타민 B₂ 섭취량과 혈청 호모시스테인 수준간의 상관성을 보면, 불임 여성과 대조군 모두 유의적인 음의 상관관계가 나타났다. 총 비타민 B₆ 섭취량과 혈청 호모시스테인 수준간의 상관성은 불임 여성과 대조군 모두 음의 상관관계를 보였지만, 불임 여성에서만 유의적인 상관성이 나타났다. 총 엽산 섭취량과 호모시스테인 수준간의 상관성은 불임 여성, 대조군 모두 음의 상관관계를 보였지만 불임 여성에게만 유의적인 상관성이 나타났고, 총 비타민 B₁₂ 섭취량과 혈청 호모시스테인 수준 역시 두 군 모두 음의 상관관계를 보였지만 유의적이지는 않았다.

고 찰

본 연구는 불임 여성 115명과 자녀를 한 명 이상 출산한 경험이 있는 건강한 여성 49명을 대상으로 영양소 섭취 실태, 건강관련 생활습관을 조사하였고, 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂ 영양상태와 혈청 호모시스테인 농도를 분

석하였다.

본 연구에서 혈청 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂ 및 호모시스테인 수준은 불임 여성과 대조군 간에 유의적인 차이가 있는 것으로 나타났다. 불임 여성의 혈청 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂ 농도는 대조군에 비해 유의적으로 낮게 나타났으며, 혈청 호모시스테인 수준은 불임 여성이 대조군에 비해 유의적으로 높았다. Goddijn-Wessel 등³⁾은 임신 중에 태반 조기박리 혹은 태반 경색이 있었던 여성과 신경관 결함이 없고 자연유산, 사산, 태아 성장 지연 등이 없이 자녀를 한 명 이상 출산한 경험이 있는 여성을 대상으로 한 연구에서, 태반 조기박리나 태반 경색이 있는 여성들과 대조군에서 고호모시스테인혈증 비율이 각각 25%, 6.5%로 불임 여성이 대조군에 비해 유의적으로 높았고, 불임 여성의 혈청 엽산, 비타민 B₁₂ 농도가 유의적으로 더 낮았다고 보고하였으며, Owen 등¹⁸⁾은 태반 조기박리 환자에 대한 연구에서 고호모시스테인혈증이 대조군에 비해 실험군에서 더 높게 나타났으며, 실험군의 혈청 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂ 농도가 낮았다고 보고하였다.

본 연구 결과 불임 여성에게서 엽산 영양상태가 결핍인 사람은 전체 불임 여성의 41.3%이었고, 고호모시스테인혈

증인 사람은 전체 불임 여성의 13.3%이었으나 대조군에서는 엽산 결핍이나 고호모시스테인혈증인 사람이 없었다. Quere 등²¹⁾은 원인불명인 불임 여성 중에 12~28주 이내에 반복적인 자연 유산을 한 경험이 있는 여성을 대상으로 호모시스테인 수준을 분석한 결과 전체 대상자 중 12%가 고호모시스테인혈증 이었고, 이들 중 15%가 혈청 엽산 농도가 매우 낮았다고 보고하였다. 이 외의 연구들에서도 불임 여성의 고호모시스테인혈증 비율이 대조군에 비해 유의적으로 높았다는 연구 결과들이 보고되고 있다.²¹⁾⁻²²⁾ Wouters 등²³⁾은 반복적인 자연 유산의 원인이 고호모시스테인혈증 때문일 것이라고 하고, 이러한 고호모시스테인혈증은 유전자 결함과 영양상태 간의 상호작용 때문에 나타나는데, 특히 엽산 영양상태의 결핍은 이와 관련된 효소 결함을 동시에 수반하고 호모시스테인이 메티오닌으로 되는 재메틸화의 감소로 인해 발생하게 된다고 보고하였다.

따라서, 임신이 되지 않거나 반복적인 자연 유산을 하는 여성들의 혈청 호모시스테인 수준이 증가하는 것을 볼 때,²⁴⁾ 임신과 임신 유지를 위해 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂ 섭취량의 증가가 필요함에도 불구하고 혈청 호모시스테인 수준에 영향을 주는 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂ 영양상태가 좋지 못하기 때문이라고 사료된다.

혈청 호모시스테인 수준은 혈청 비타민 B 수준과 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 불임 여성과 대조군의 혈청 호모시스테인 농도와 혈청 비타민 B 농도간의 상관성을 분석한 결과, 불임 여성에게 있어서 혈청 호모시스테인 농도는 혈청 FMN, PA, 엽산과 음의 상관관계가 있었고, 대조군의 경우 혈청 호모시스테인 수준은 혈청 PLP와 혈청 엽산 농도와 음의 상관관계가 있었다. Lussier-Cacan 등²⁴⁾은 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산과 호모시스테인 수준간의 음의 상관성을 보고하였고, 이들 비타민의 영양상태를 진단할 수 있는 biomarker로 혈청 호모시스테인 농도 측정법을 제시하기도 하였다.

본 연구 결과 식품 섭취량과 영양 보충제 복용량을 합한 비타민 B₂ 섭취량은 불임 여성과 대조군이 각각 1.0 mg, 2.0 mg으로 권장량의 84.9%, 168.2%를 나타냈고 비타민 B₆ 섭취량은 불임 여성과 대조군 각각 1.6 mg, 2.3 mg으로 권장량의 115.4%, 166%를 나타냈으며, 엽산 섭취량은 불임 여성과 대조군 각각 375.7 µgDFE, 430.6 µgDFE를 섭취하였고 권장량의 150.3%, 172.2%였고, 비타민 B₁₂ 섭취량은 불임 여성과 대조군이 각각 3.3 µg, 4.6 µg으로 미국 권장량의 139.4%, 193.7%를 섭취하였다. 여대생을 대상으로 한 연구 결과 비타민 B₂와 엽산의 섭취가 권장량의 55.9%라고 보고하였고, Kim²⁵⁾의 연구에서는 가임기

여성이 엽산 권장량의 63.3%를 섭취한다고 보고하였다. 이러한 연구 결과들의 차이는 영양소 섭취량을 조사하는 방법이 다르고, 영양소 섭취량을 분석한 database에 차이가 있으며, 영양 보충제 복용량의 첨가 유무에 따라 차이가 나타나는 것이라 사료된다.

불임 여성을 대상으로 혈청 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂ 및 혈청 호모시스테인을 동시에 분석한 연구가 거의 없는 실정이며, 이러한 혈청 비타민 B군과 섭취량을 함께 조사한 연구 또한 거의 없는 실정이다. 더욱이 국내에서는 아직까지 비타민 B군의 혈청 수준과 혈청 호모시스테인 농도 및 이들의 섭취량과의 관계에 대한 연구에 대해 보고된 바가 없었으나 본 연구에서는 이들 간의 관계를 분석하였다. 임신이 안 되거나 반복적인 자연유산을 경험하고, 태반 조기박리 혹은 태반 경색 등을 경험한 불임 여성에게 있어서 혈청 비타민 B 수준이 낮고 혈청 호모시스테인 수준이 높았다는 결과를 보아, 불임 여성의 임신과 임신 유지를 위해서는 바람직한 영양소 섭취를 해야 할 뿐만 아니라 혈청 호모시스테인 수준을 낮출 수 있는 비타민 B의 섭취량을 늘려야 할 것이다. 이들 비타민의 대사는 상호 연관되어 일어나므로 식품을 통한 비타민 B의 섭취뿐만 아니라 적절한 수준의 영양 보충제의 복용 또한 필요하리라 생각된다. 따라서 앞으로는 이들 불임 여성에게 있어서 비타민 보충제의 적절한 처방에 대한 연구가 이루어져야 하고 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 유전자형 변이 등의 엽산 영양에 영향을 주는 유전자형 분석이 필요할 것으로 사료된다.

요약 및 결론

본 연구 결과 직접 흡연 경험이 있는 사람, 간접흡연 경험자의 비율, 영양 보충제를 복용하는 사람의 비율이 모두 불임 여성이 대조군에 비해 유의적으로 높게 나타났다.

식품 섭취량을 조사한 결과, 불임 여성이 대조군에 비해 비타민 B₂, 비타민 B₆의 섭취량이 유의적으로 낮았고, 불임 여성의 엽산, 비타민 B₁₂ 섭취량은 대조군에 비해 적었으나 유의적인 차이는 없었다. 불임 여성의 혈청 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산, 비타민 B₁₂ 농도는 대조군에 비해 유의적으로 낮았고, 혈청 호모시스테인 농도는 유의적으로 높았다. 대조군의 비타민 B₂, 엽산, 비타민 B₁₂의 영양상태가 양호했던 반면, 불임 여성의 엽산 영양 결핍이 41.3%, 고호모시스테인혈증인 사람이 13.3% 나타났다. 혈청 호모시스테인 수준은 불임 여성의 혈청 FMN, PA, 엽산 수준과 유의적인 음의 상관관계가 있었고, 대조군에서는 혈청 PLP와

엽산 수준과 유의적인 음의 상관관계가 나타났다. 총 비타민 B₂ 섭취량과 혈청 호모시스테인 수준간의 상관성을 보면, 불임 여성과 대조군 모두 유의적인 음의 상관관계가 나타났고, 총 비타민 B₆, 엽산 섭취량과 혈청 호모시스테인 수준간의 상관성은 불임 여성에서만 유의적인 상관성이 나타났다. 총 비타민 B₁₂ 섭취량과 혈청 호모시스테인 수준은 두 군 모두 음의 상관성은 있었지만 유의적인 차이는 없었다.

이와 같은 결과를 종합하여 볼 때, 혈청 호모시스테인 수준은 비타민 B₂, 비타민 B₆, 엽산 섭취량과 관련이 있는 것으로 나타났다. 따라서 비타민 B 영양상태를 증진시키기 위해서는 이들이 많이 함유되어 있는 식품의 섭취를 증가시켜야 하며, 식품으로부터 권장량을 충족시키지 못할 경우 영양 보충제를 복용하는 것이 필요하겠다. 또한 불임 여성의 비타민 B 영양상태와 혈청 호모시스테인 분석과 함께 이에 영향을 미치는 요인 및 고호모시스테인혈증을 판정하는 연구가 지속적으로 이루어짐과 동시에 적절한 영양 보충제 처방에 관한 연구가 이루어진다면 비타민 B 영양상태 개선을 통해 임신은 물론 임신 유지와 출산이 원만히 이루어지는데 도움이 될 것이다.

Literature cited

- 1) Woods NF, Fogel CI. Health Care of Woman: A Nursing Perspective. St. Louis: The CV Mosby Company, pp.257-283, 1981
- 2) Song CH. Recently tendency of infertility handling. *J Kor Med Sci* 33(1): 38-42, 1990
- 3) Choi YD. Infertility Study. *Korea Medical Science*, 1998
- 4) Kim HS, Kim HS, Min BG. Consideration about infertile couples. *Ulsan Univ Med J* 3(1): 78-83, 1994
- 5) McClusky S, Evans C, Lacey H, Pearce M. Infertility an eating disorders. *Am J Obstet Gynecol* 163: 1196-1199, 1990
- 6) Oh JS. Dietary behavior of infertile women in Korea. *Ewha Womens Univ*, 2003
- 7) Nam YS, Choi JS, Ha KS, Lee JW, Oh DY. The analysis of inter-relationship between homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase mutation in patients with recurrent spontaneous abortion. *Kor Soc Fertil Steril* 29(3): 1-9, 2002
- 8) Goddijn-Wessel TAW, Wouters MG, Molen EF, Spuijbroek M, Blom HJ, Boers G, Eskes TKAB. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol* 66: 23-29, 1996
- 9) Cooperman JM, Lopez R, Machin LJ. In: Hand-book of Vitamins. Marcel Dekker, Inc, New York, pp.283-310, 1991
- 10) Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, Zhang Y, Bjorke-Monsen AL, Schneede J. Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clin Chem* 46(8): 1065-1071, 2000
- 11) Kabir H, Leklem JE, Miller LT. Relationship of glycosylated vitamin B6 content of foods and vitamin B6 bioavailability in humans. *J Nutr* 113: 2412-2420, 1993
- 12) Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken IW, Willett WC, Selhub J, Xu X. Preconception folate and vitamin B6 status an clinical spontaneous abortion in Chinese women. *Obstet Gynecol* 100: 107-113, 2002
- 13) Reznikoff-Etievant MF, Zittoun J, Vaylet C, Pernet P, Milliez J. Low vitamin B12 level as a risk factor for very early recurrent abortion. *Eur J Obstet Gynecol* 104: 156-159, 2002
- 14) Gris JC. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertil Steril* 75(4): 823-825, 2001
- 15) Capo-Chichi CD, Gueant JL, Lefebvre E, Bennani N, Lorentz E, Vidailhet C, Vidailhet M. Riboflavin and riboflavin-derived cofactors in adolescent girls with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 69: 672-678, 1999
- 16) Araki A, Sako Y. Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromato* 422: 43-52, 1987
- 17) Bennett M, MB BS, FRCP (Edin), FRCPath (UK). Vitamin B12 deficiency, infertility and recurrent fetal loss. *J Reprod Med* 46(3): 209-212, 2001
- 18) Owen EP, Human L, Carolissen AA, Harley EH, Ondaal HJ. Hyperhomocysteinemia-A risk factor for abruptio placentae. *J Inher Metab Dis* 20: 369-362, 1997
- 19) Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 69(1): 152-154, 1998
- 20) Van der Molen EF, Nelen WLD, Heil SG, Eskes TKA, Blom HJ. The mutation 677C→ T of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene as a possible risk factor for placental vasculopathy. *Neth J Med* 52: 28, 1998
- 21) Kupfermine MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Faith G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 340: 9-13, 1999
- 22) Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, Steegers-Theunissen RP, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 60: 820-825, 1993
- 23) Nelen WLD, Blom HJ, Thomas CM, Steegers EAP, Boers GHJ, Eskes TKAB. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr* 128: 1336-1341, 1998
- 24) Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, Selhub J, Davignon J, Genest J Jr. Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr* 64: 587-593, 1996
- 25) Ahn HS, Jeong EY, Kim SY. Studies on plasma homocysteine concentration and nutritional status of vitamin B6, B12 and folate in college women. *Kor J Nutr* 35(1): 37-44, 2002
- 26) Kim YS, Kim KN, Chang NS. Dietary folate intake of Korean women of childbearing age. *Kor J Nutr* 32: 585-591, 1999