

## 임신 분기별 모체의 혈장 호모시스테인 농도와 임신결과

안 홍 석<sup>†</sup>

성신여자대학교 식품영양학과

### Maternal Plasma Homocysteine Levels and Pregnancy Outcomes

Hong Seok Ahn<sup>†</sup>

Department of Food and Nutrition, Sungshin Women's University, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

Elevated maternal plasma homocysteine concentrations have been associated with adverse pregnancy outcomes, including birth defects, low birth weight, preeclampsia, spontaneous abortion, placental abruption, and other maternal or fetal complications. The purpose of this study was to assess the maternal plasma homocysteine level during pregnancy and to investigate the relationship between the plasma homocysteine concentrations and pregnancy outcomes. Venous blood samples were drawn from 82 pregnant women who were grouped with gestational age, 1st trimester (n = 26), 2nd trimester (n = 27) and 3rd trimester (n = 29). The concentration of plasma homocysteine was analyzed by HPLC, and pregnancy outcomes including gestational length, maternal weight gain, infant birth weight, and Apgar score were collected with the medical records of the pregnant women. The levels of plasma homocysteine of the pregnant women at the 1st, 2nd, and 3rd trimester were  $5.7 \pm 3.7 \mu\text{mol/L}$ ,  $5.6 \pm 4.1 \mu\text{mol/L}$  and  $7.0 \pm 4.5 \mu\text{mol/L}$ , respectively, which had not showed any significant difference. The result of this study showed that in case of the pregnant women at the 1st trimester, the maternal plasma homocysteine level of the pregnant women whose gestational length was less than 38 weeks was significantly high ( $p < 0.01$ ) compared to that of the pregnant women whose gestational length was more than 38 weeks. And also, the level of homocysteine of the pregnant women at the 2nd trimester was significantly low when the maternal weight gain was high ( $p < 0.05$ ). These findings suggest that maternal plasma homocysteine level at early stage of gestation will be a predictor of gestational length and maternal weight gain. (Korean J Community Nutrition 9(4) : 483~490, 2004)

**KEY WORDS** : maternal plasma homocysteine · pregnancy outcomes · gestation length.

#### 서론

호모시스테인은 황 함유 아미노산으로서 메치오닌의 탈메틸화에 의해 형성되며, 재메틸화와 황 전이 경로를 통해 대사된다. 호모시스테인 대사와 관련있는 엽산, 비타민 B<sub>6</sub>, 비타민 B<sub>12</sub> 등의 섭취부족과 5, 10-methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) 및 cystathionine  $\beta$  synthase (c $\beta$ s)의 유전적 결함은 혈장에 호모시스테인의 축적을 초

래하는 것으로 알려져 있다(Schnyder 등 2002; Selhub 1999; Ueland 등 2002).

고호모시스테인혈증은 혈관의 상피세포 손상과 그로인한 혈소판 축적(Harker 등 1983) 및 항응고기능 장애와 혈전 생성을 유도하며(den Heijer 2003), 산화적 스트레스의 증가로 인한 활성산소의 과다생성(Bloom 1996) 등을 야기시키므로 동맥경화를 비롯한 심혈관계 질환의 위험요인으로 간주되고 있다(de Koning 등 2003).

임신기 모체의 혈중 호모시스테인 농도의 상승은 태아성장 지연, 저체중아 출산, 신경관 손상과 같은 바람직하지 못한 임신결과를 초래하며(Burke 등 1992; Mill 등 1995; Aubard 등 2000; Vollset 등 2000), 이외에도 유산, 태반 박리, 조산, 자간전증 등 임신합병증과 관련이 있는 것으로 보고되고 있어(Wouters 등 1993; Goddijn-Wessel 등

채택일 : 2004년 7월 13일

<sup>†</sup>Corresponding author: Hong Seok Ahn, Department of Food and Nutrition, Sungshin Women's University, 249-1 Dongsun-dong 3ga Seongbuk-gu, Seoul 136-742, Korea

Tel: (02) 920-7204, Fax: (02) 926-1412

E-mail: hsahn@cc.sungshin.ac.kr

1996; Leeda 등 1998) 임신부의 호모시스테인 수준에 대한 관심이 높아졌다. 임신 중 혈청 호모시스테인 수준이  $7.5 \mu\text{mol/L}$  이상인 임신부는 저체중아 및 조산아 출산 비율이 유의적으로 높았으며(Bondevik 등 2001), 중국 여성들을 대상으로 한 연구에서도 임신하기 전 호모시스테인 수준이 높았던 경우 조산위험이 3.7배나 더 높았음을 관찰한 바 있다(Ronnenberg 등 2002). 이러한 연구 결과를 토대로 Vollset 등(2000)은 혈청 호모시스테인 수준이 임신결과를 예측하는 중요한 생화학적 지표가 될 수 있다고 하였다.

임신 중에는 호모시스테인 대사에 필수적인 엽산, 비타민 B<sub>12</sub> 및 비타민 B<sub>6</sub>의 혈중농도가 감소함에도 불구하고, 호모시스테인 농도 또한 비임신시에 비해 저하한다고 알려져 있다(Walker 등 1999). 이러한 생리적 변화는 임신중의 혈액희석현상, 태아의 메치오닌 요구량 증대 및 알부민 농도의 감소로 설명되고 있으나(Cikot 등 2001), 아직 정확한 원인은 밝혀지지 않았다.

우리나라 임신부를 대상으로 한 호모시스테인 연구는 아직 부족한 실정이다. 임신기간 중 고호모시스테인 혈중의 예방과 양호한 임신결과를 얻기 위해서는 임신하기 전 또는 늦어도 임신초기에 혈중 호모시스테인 농도를 측정하여 영양중재가 시도되어야 할 것이다. 그러나 대부분의 연구들은(Malinow 등 1998; Walket 등 1999; Cikot 등 2001) 임신 중·후반기에 측정된 혈청 호모시스테인 수준과 임신결과와의 상관성을 조사하였기 때문에 고호모시스테인 혈중의 위해 효과를 밝히는 데에는 제한점이 있었다고 사료된다.

이에 본 연구에서는 임신기간별 모체의 혈장 호모시스테인 수준의 변화를 분석하고 임신결과와는 어떠한 관련성이 있는지를 조사하였다.

로 조사하였으며 혈압, 헤모글로빈 농도, 헤마토크리치와 같은 혈액성상 검사결과는 진료기록부를 열람하여 조사하였다.

## 2. 혈장의 호모시스테인 농도 분석

혈액은 연구대상자의 상완정맥에서 취하여 진공관에 담았다. 채취한 혈액은 1시간 정도 방치 후 3000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈장을 분리하였고, 채혈과 혈액 처리과정에서 용혈이 일어나지 않도록 주의하였고, 용혈된 것으로 보이는 시료는 제외하였다. 분리된 혈장은 분석 전까지 폴리에틸렌관에 담아  $-70^{\circ}\text{C}$ 의 초저온 냉동고에 보관하였다.

혈장 호모시스테인 농도는 Ubbink 등(1991)과 Dudman 등(1996)의 방법을 일부 수정하여 초고속액상크로마토그래피로 분석하였다.

$100 \mu\text{L}$ 의 혈장을 작은 시험관에 취한 후, 단백질과 결합된 티올기를 분리하기 위해  $10 \mu\text{L}$ 의 10% TBP(Tri-n-butylphosphine, Fluka 사, dimethylformamide에 용해)를 첨가하여 혼합한 후  $4^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 방치시켰다. 티올기와 분리된 단백질을 제거하기 위해  $100 \mu\text{L}$ 의 10% TCA(trichloroacetic acid, 1 mM EDTA 함유)를 첨가한 후 잘 혼합하여  $4^{\circ}\text{C}$ , 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 단백질이 제거된 상층액  $50 \mu\text{L}$ 를 microtube에 취한 후 0.125 M의 borate buffer(pH 9.5, 4 mM EDTA 함유), 1.5 M NaCl,  $50 \mu\text{L}$ 의 SBD-F(1 mgSBD-F/1 mg 0.125 M borate butter)를 가하여 잘 혼합하였다.  $60^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간동안 빛이 차단된 상태에서 배양시킨 후 원심분리 한 상층액을 syringe filter ( $0.45 \mu\text{m}$  membrane)로 여과하여 최종분석 시료로 이용하였다. HPLC 분석 조건은 Table 1과 같다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구 대상자

본 연구 대상자로는 2000년 12월부터 2001년 5월 까지 서울시 S종합병원 산부인과에서 산전관리를 받으며, 대상성 질환 및 산과적 질환이 없고, 알코올 및 약물복용, 흡연의 경험이 없으며, 본 연구에 동의한 82명의 임신부를 선정하였다. 이들을 임신기간 별로 임신초기 26명(임신 12주까지), 임신중기 27명(임신13~28주), 임신후기 29명(28주 이후)으로 구분하였다. 연구대상자의 연령, 임신 전 체중과 신장은 내원 시 상담실에서 설문지로 직접 면담으

**Table 1.** Operational conditions of HPLC for the determination of homocysteine

Instrument	Waters 2690 Separations Module Hewlett Packard Vectra 500 series Millennium 2010 LC (version 2.15.01)
Column	Supelcosil LC-18, 25 cm × 4.6 mm, $5 \mu\text{m}$ (Sigma-Aldrich Co. USA)
Detector	Waters 474 Scanning Fluorescence $\lambda$ Ex 380 nm, $\lambda$ Ex 395 nm,
Mobil phase	0.1M KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> : CH <sub>3</sub> CN = 24 : 1 (pH 2.5)
Flow rate	0.8 mL/min
Run time	10 min
Injection volum	$20 \mu\text{L}$

### 3. 임신결과 조사

임신 중 모체의 체중 증가량, 입덧과 빈혈 유무, 분만 형태 및 신생아의 출생시 체중과 출생 직후 신생아의 심박수, 호흡양상, 자궁에 대한 반사능력, 근육의 긴장도 및 피부색의 5가지 항목을 10점 만점의 숫자로 평가한 Apgar 지수 등의 임신결과는 임상진료기록부와 직접 면담을 통해 자료를 수집하였다. 빈혈 판정은 헤모글로빈 농도와 헤마토크리트치가 동시에 각각 11 g/dL 이하와 33% 이하일 경우 빈혈로 평가하였다.

### 4. 통계처리

모든 실험결과는 SAS package를 이용하여 통계처리 하였으며, 기각역 5%에서 유의성을 검정하였다. 각 항목은 평균값과 표준편차 혹은 백분율로 표시하였다. 임신기간별 혈장 호모시스테인 농도의 비교, 임신결과에 따른 혈장 호모시스테인 농도의 비교는 Proc-GLM 명령을 이용한 일원분산분석(one way ANOVA)으로 유의차를 분석한 후 Turkey법으로 사후 검증을 실시하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 연구대상자의 임상적 특성

임신 초기, 중기 및 후기에 해당하는 임신부들의 일반사항과 혈액 성상을 Table 2에 제시하였다. 각 그룹별 임신부들의 평균 연령은 28~30세로 유사하였으며, 평균 임신전 체중과 평균 신장도 각각 53~56 kg, 161~162 cm로 그룹 간에 유의적인 차이가 없었다. 따라서 임신하기 전의 평균 체질량지수(BMI)는 초기 임신부 20.8, 중기 임신부는 21.2

및 후기 임신부 20.2로 모두 정상범위에 속하였다. 각 그룹별 임신부의 평균 혈압도 모두 정상이었고, 각 그룹별로 유의한 차이는 없었다. 헤모글로빈 농도( $p < 0.001$ )와 헤마토크리트치( $p < 0.01$ )는 임신 초기에 해당하는 임신부가 중기 또는 후기에 속한 임신부들에서 보다 높은 결과를 보였다. 적혈구 수 또한 임신초기 그룹이 후기 그룹에서보다 유의적으로( $p < 0.05$ ) 높았다.

본 연구대상자의 헤모글로빈과 헤마토크리트치가 중, 후기 임신부보다 초기 임신부에서 유의적으로 높았던것은 임신시 혈장량 증가로 인한 혈액 희석현상이 원인인것으로 사료된다.

### 2. 혈장 호모시스테인 농도

Table 3에서와 같이 혈장 호모시스테인 농도는 0.67~19.46  $\mu\text{mol/L}$ 의 범위로 개인차가 컸으며, 임신초기에 해당하는 임신부의 평균 농도는 5.77  $\mu\text{mol/L}$ , 중, 후반기 임신부 그룹은 각각 5.64  $\mu\text{mol/L}$ 와 7.00  $\mu\text{mol/L}$ 로 조사되었다. 그룹 간 유의적인 차이는 없었으나 초기에 해당하는 임신부보다 임신 후기에 있는 모체의 혈장 호모시스테인 농도가 다소 높은 경향을 보여주었다.

한국인 임신부를 대상으로 한 호모시스테인에 대한 연구

**Table 3.** Levels of plasma homocysteine of the subjects

Trimester	Homocysteine ( $\mu\text{mol/L}$ )
1st (n=26)	5.77 $\pm$ 3.74 <sup>1)</sup> (2.09 - 16.63)
2nd (n=27)	5.64 $\pm$ 4.18 (0.67 - 16.35)
3rd (n=29)	7.00 $\pm$ 4.50 (0.72 - 19.46)
Total (n=82)	6.14 $\pm$ 4.08 (0.67 - 19.46)

1) Mean  $\pm$  S.D. (range)

**Table 2.** Clinical characteristics of the subjects

	Trimester			Total (n=82)
	1st (n=26)	2nd (n=27)	3rd (n=29)	
Age (yrs)	28.8 $\pm$ 2.4 <sup>1)</sup>	29.2 $\pm$ 2.9	29.3 $\pm$ 2.7	29.2 $\pm$ 2.7
Height (cm)	161.7 $\pm$ 4.3	161.6 $\pm$ 5.4	162.1 $\pm$ 4.9	161.7 $\pm$ 4.8
Pre-pregnancy weight (kg)	54.1 $\pm$ 6.3	55.4 $\pm$ 7.5	53.2 $\pm$ 6.2	54.8 $\pm$ 6.9
Pre-pregnant BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.8 $\pm$ 2.4	21.2 $\pm$ 2.7	20.2 $\pm$ 2.0	20.8 $\pm$ 2.5
Blood pressure (mmHg)				
Systolic BP	121.3 $\pm$ 13.8	116.1 $\pm$ 13.8	117.9 $\pm$ 15.2	118.9 $\pm$ 13.2
Diastolic BP	72.8 $\pm$ 11.6	69.3 $\pm$ 14.4	68.7 $\pm$ 10.5	70.4 $\pm$ 13.2
Hemoglobin*** (g/dL)	12.5 $\pm$ 0.8 <sup>a</sup>	11.3 $\pm$ 1.0 <sup>b</sup>	11.4 $\pm$ 1.0 <sup>b</sup>	11.5 $\pm$ 1.1
Hematocrit** (%)	36.3 $\pm$ 2.3 <sup>a</sup>	34.4 $\pm$ 2.7 <sup>b</sup>	34.2 $\pm$ 2.7 <sup>b</sup>	34.7 $\pm$ 2.8
White blood cell ( $\times 10^9/L$ )	8.9 $\pm$ 2.1	9.7 $\pm$ 2.1	9.2 $\pm$ 2.1	9.6 $\pm$ 2.2
Red blood cell* ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	4.0 $\pm$ 0.3 <sup>a</sup>	3.8 $\pm$ 0.2 <sup>b</sup>	3.8 $\pm$ 0.2 <sup>b</sup>	3.9 $\pm$ 0.3
Platelet ( $\times 10^9/L$ )	229.3 $\pm$ 69.5	253.9 $\pm$ 59.2	239.4 $\pm$ 59.8	248.8 $\pm$ 62.9

1) Mean  $\pm$  S.D.

a,b,c: Values with the same letter are not significantly different among the three groups (\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$ )

는 많지 않은 실정으로 Shin 등(1998)이 임신 후기 정상 임신부의 혈장 호모시스테인 농도를  $6.63 \pm 1.72 \mu\text{mol/L}$ 로 보고하였다. 서구에서는 Andersson 등(1992)이 스웨덴 임신부에서 보고한 임신 초기 혈장 호모시스테인 농도는  $5.4 \mu\text{mol/L}$ , 중기는  $4.9 \mu\text{mol/L}$ , 후기는  $6.1 \mu\text{mol/L}$ 였고, Walker 등(1999)이 캐나다 임신부에서 측정된 것을 보면 각각  $5.6 \mu\text{mol/L}$ ,  $4.3 \mu\text{mol/L}$ ,  $5.6 \mu\text{mol/L}$ 로 나타났다. 본 연구대상자의 임신 초기 호모시스테인 농도는 Andersson 등과 Walker 등(1999)의 보고치와 유사하였으나, 중, 후반기 임신부에서 측정된 농도는 이들의 결과보다 다소 높은 것으로 나타났다.

Ahn 등(2002)이 우리나라 일부 여대생에서 측정한 혈장 호모시스테인 농도는  $6.7\sim 17.8 \mu\text{mol/L}$ 의 범위로, 평균  $12.4 \mu\text{mol/L}$ 로 보고하였고, 가임기 여성을 대상으로 측정한 호모시스테인 농도를 보면 독일여성이  $7.4\sim 8.0 \mu\text{mol/L}$  (Dierkes 등 1998), 미국(Gerhard 등 1999)과 네덜란드 여성(Brouwer 등 1999)의 경우 각각  $7.6\sim 8.32 \mu\text{mol/L}$ 와  $10.4 \mu\text{mol/L}$ 였다. 본 연구대상자의 혈장 호모시스테인 농도는 가임기 여성에서 보고된 농도 보다는 낮았다.

임신기 동안 혈장 호모시스테인 수준의 변화를 살펴본 연구에 따르면, 혈장 호모시스테인은 임신 제 1/3 기에 감소되기 시작해 임신 제 2/3 기 동안 최저 수준이 되며, 임신 말기에는 약간 상승되어 제 1/3 기의 수준에 이른다고 한다

(Cikot 등 2001). 임신 중의 이러한 혈장 호모시스테인 수준의 변화는 그 원인이 밝혀지지는 않았으나, 가능한 기전으로는 첫째, 임신과 동반된 사구체 여과율의 증가, 둘째, 혈장 부피의 증가와 관련된 혈액 희석, 셋째, 태아에 의한 호모시스테인의 흡수를 들 수 있다(Walker 등 1999). 태아는 호모시스테인을 메티오닌으로 전환시켜 성장과 발달을 위한 단백질 합성에 이용하는 것으로 보인다. Steegers-Theunissen 등(1997)의 연구는 임신 초기 제대혈의 호모시스테인 수준이 모체의 혈액보다 낮았음에도 불구하고 메티오닌 수준은 매우 높았다는 점을 통해 태아조직에서 호모시스테인의 재 메틸화가 매우 활성화되어 있음을 제시하였다. 또한 Malinow 등(1998) 제대혈 동맥과 정맥의 호모시스테인 수준을 비교한 결과, 정맥 제대혈 내 호모시스테인 수준이 감소되어 있음을 관찰하였는데, 이는 태아가 호모시스테인을 이용하고 있음을 의미하는 것이다.

최근 Kim (2004)은 임신기 모체의 유전적 결함과 엽산, 비타민 B<sub>6</sub>와 B<sub>12</sub>의 영양상태가 불량할 경우 이 두 요인의 상호작용으로 인하여 임신 중 호모시스테인 수준이 상승될 수 있다는 것을 보여주었다.

### 3. 혈장 호모시스테인 농도와 임신결과와의 상관성

재태기간, 임신 중 체중 증가량, 입덧과 빈혈여부, 출생시 체중, 신생아의 성별, Apgar 지수 등의 임신결과를 Table 4

Table 4. Pregnancy outcomes of the subjects

	Trimester			Total (n = 82)
	1st (n = 26)	2nd (n = 27)	3rd (n = 29)	
<b>Maternal</b>				
Gestational age	$38.9 \pm 1.4^1)$	$39.5 \pm 1.0$	$39.1 \pm 1.5$	$39.1 \pm 1.4$
Weight gain	$12.8 \pm 3.2$	$13.6 \pm 3.0$	$14.1 \pm 3.3$	$13.3 \pm 2.9$
Morning sickness				
Yes	22 (84.6) <sup>2)</sup>	24 (88.9)	21 (72.4)	67(81.7)
No	4 (15.4)	3 (11.1)	8 (27.6)	15(18.3)
Anemia				
Hb $\leq 11$ g/dL Hct $\leq 33\%$	1 ( 3.8)	9 (33.3)	7 (24.1)	17 (20.7)
Hb $> 11$ g/dL Hct $> 33\%$	26 (96.2)	18 (66.7)	22 (75.9)	65 (79.3)
Delivery type				
Vaginal	17 (65.4)	17 (63.0)	18 (62.1)	52 (63.4)
Cesarean section	9 (34.6)	10 (37.0)	11 (37.9)	30 (36.6)
<b>Infant</b>				
Sex				
Male	8 (30.8)	13 (48.1)	16 (55.2)	37 (45.1)
Female	18 (69.2)	14 (51.9)	13 (44.8)	45 (54.9)
Birth weight*	$3136.9 \pm 462.3^b$	$3511.9 \pm 395.0^b$	$3303.0 \pm 358.6^{ab}$	$3350.7 \pm 389.5$
Apgar score (1 min)	$8.6 \pm 0.4$	$8.7 \pm 0.5$	$8.3 \pm 0.8$	$8.5 \pm 0.7$

1) Mean  $\pm$  S.D., 2) Number of subjects (%)

a,b: Values with the same letter are not significantly different among the three groups (\*:  $p < 0.05$ )

에 요약하였다.

연구대상자의 평균 재태기간은  $39.1 \pm 1.4$  주로 바람직 하였으며 체중 증가량은  $13.3 \pm 2.9$  kg으로 임신 전 BMI가 정상인 임신부의 적정 체중 증가량 11.5~16.0 kg의 범위(Institute of Medicine 1990)에 속하였다.

입덧을 경험한 임신부는 연구대상자 82명 중 81.7%로 67명이었고, 20.7%에 해당하는 17명의 임신부(초기 1명, 중기 9명, 후기 7명)는 임신 빈혈 판정 기준치(Sauberlich 1990)보다 낮은 헤모글로빈 농도를 보였다.

자연 분만과 제왕절개 분만 형태는 각각 52명(63.4%)와 30명(36.6%)으로 조사되었다. 신생아 성별은 남아가 37명(45.1%), 여아가 45명(54.9%)이었고, 출생시 체중은 평균  $3350.7 \pm 389.5$  g이었다. 또한 신생아의 건강상태 지표로 출생 후 1분에 측정된 Apgar 지수는  $8.5 \pm 0.7$ 로 전반적으로 임신기간 동안 모체와 신생아 모두 양호한 건강상태를 유지한 것으로 보인다.

임신 초기, 중기 및 후기 임신부의 혈장 호모시스테인 농도와 재태기간, 임신시 체중 증가량, 신생아 체중, 입덧, 빈혈 및 Apgar 지수 등과의 상관관계를 분석하여 Table 5에

제시하였다.

임신 초기에 측정된 혈장 호모시스테인 농도는 재태기간이 38주 미만일 때  $9.43 \mu\text{mol/L}$ , 38~40주 미만일 때 그리고 40주 이상일 때 각각  $4.52 \mu\text{mol/L}$ 와  $5.56 \mu\text{mol/L}$ 로 유의적( $p < 0.05$ )인 차이가 있었고, 임신 중기와 후기임신부에서 측정된 혈장 호모시스테인 농도는 재태기간에 따른 일관된 차이를 보이지 않았다. 본 연구결과 임신 초기의 혈장 호모시스테인 농도가 높으면 재태기간이 짧은 것으로 나타나, 임신 초에 혈장 호모시스테인 농도는 재태기간을 예측하는데 도움을 줄 수 있다고 사료된다.

임신 중 체중 증가량과 혈장 호모시스테인 농도를 보면, 임신 초기와 후기 임신부에서는 일관성 있는 관련성이 나타나지 않았으나, 임신 중기 임신부에서는 체중 증가량이 11 kg 미만일 때  $9.34 \mu\text{mol/L}$ , 11~14 kg 미만일 때  $4.06 \mu\text{mol/L}$ , 14 kg 이상일 때  $5.87 \mu\text{mol/L}$ 로 체중 증가량이 11 kg 미만일 때와 11 kg 이상인 경우에는 호모시스테인 농도는 유의적인( $p < 0.05$ ) 차이를 보였다.

임신 초기 임신부의 혈장 호모시스테인 농도는 신생아 체중이 3200 g 미만일 때  $7.0 \mu\text{mol/L}$ , 3200~3500 g 일

**Table 5.** Plasma homocysteine levels according to pregnancy outcomes of the subjects

		Homocysteine ( $\mu\text{mol/L}$ )		
		1st (n = 26)	2nd (n = 27)	3rd (n = 29)
Gestational length (wks)	< 38	$9.43 \pm 5.29^{1a}$	$3.46 \pm 0.83$	$5.39 \pm 2.75$
	$38 \leq x < 40$	$4.52 \pm 2.11^b$	$6.31 \pm 4.84$	$6.86 \pm 3.97$
	$\geq 40$	$5.56 \pm 1.56^b$	$5.18 \pm 3.63$	$7.46 \pm 5.70$
	p-value	0.008	0.612	0.705
Weight gain (kg)	< 11	$4.96 \pm 3.82$	$9.34 \pm 2.26^a$	$3.66 \pm 2.29$
	$11 \leq x < 14$	$5.20 \pm 2.69$	$4.06 \pm 2.73^b$	$8.15 \pm 5.45$
	$\geq 14$	$7.42 \pm 3.87$	$5.87 \pm 5.52^b$	$6.24 \pm 3.36$
	p-value	0.293	0.048	0.241
Birth weight (g)	< 3200	$7.02 \pm 4.68$	$4.04 \pm 0.00$	$7.57 \pm 5.32$
	$3200 \leq x < 3500$	$5.81 \pm 2.32$	$5.98 \pm 4.62$	$5.57 \pm 3.77$
	$\geq 3500$	$3.57 \pm 0.96$	$5.26 \pm 3.78$	$7.09 \pm 3.76$
	p-value	0.198	0.901	0.569
Morning sickness	Yes	$5.97 \pm 3.84$	$5.72 \pm 4.25$	$7.58 \pm 4.76$
	No	$5.44 \pm 0.87$	$5.00 \pm 4.34$	$4.88 \pm 3.04$
	p-value	0.569	0.759	0.089
Anemia	$\text{Hb} \leq 11\text{g/dL}, \text{Hct} \leq 33\%$	$6.39 \pm 0.00$	$7.48 \pm 4.75$	$7.01 \pm 3.79$
	$\text{Hb} > 11\text{g/dL}, \text{Hct} > 33\%$	$5.87 \pm 3.61$	$4.72 \pm 3.67$	$6.77 \pm 4.74$
	p-value	0.888	0.153	0.866
Apgar score (1 min)	$\leq 8$	$6.19 \pm 5.32$	$4.51 \pm 3.89$	$7.59 \pm 3.41$
	$> 8$	$5.74 \pm 2.30$	$6.04 \pm 4.31$	$6.21 \pm 5.21$
	p-value	0.812	0.379	0.387

1) Mean  $\pm$  S.D.

a,b: Values with the same letter are not significantly different among the three groups

때 5.81  $\mu\text{mol/L}$ , 3500 g 이상일 때 3.57  $\mu\text{mol/L}$ 였고, 그룹 간 통계적 유의성은 없었으나, 신생아의 체중이 적을수록 호모시스테인 농도가 높은 경향이 나타났으나, 임신 중기와 후기 임신부에서 측정된 혈장 호모시스테인 농도는 신생아 체중에 따른 차이가 없었다.

임신 단계에 따른 세 그룹 임신부의 입덧 유무와 혈장 호모시스테인 농도 사이에 의미있는 상관성은 나타나지 않았으나, 세 그룹 모두 입덧을 경험한 임신부가 그렇지 않은 임신부 보다 혈장 호모시스테인 농도가 다소 높은 경향을 보여주었다.

본 연구 대상자를 빈혈 여부에 따라 구분하여 혈장 호모시스테인 농도의 차이를 살펴본 결과 임신 초기, 중기 및 후기에 측정된 혈장 호모시스테인 농도는 세 그룹 모두 빈혈이었던 임신부들이 그렇지 않은 임신부에 비해 유의적인 차이는 없었으나, 높은 경향이였다.

출생 후 1분 후에 측정된 Apgar 지수와 혈장 호모시스테인과의 관계를 보면 임신 초기와 후기 그룹에서 8 이하의 신생아를 분만한 임신부의 혈장 호모시스테인 농도는 각각 6.19  $\mu\text{mol/L}$ 와 7.59  $\mu\text{mol/L}$ 이었고, 8 이상의 신생아를 분만한 임신부는 각각 5.74  $\mu\text{mol/L}$ 와 6.21  $\mu\text{mol/L}$ 로, 유의적이지는 않으나, Apgar 지수 8 미만의 신생아를 분만한 경우 약간 높은 호모시스테인 농도를 보였다.

상승된 혈장 호모시스테인이 심혈관 질환의 위험요인이라는 것은 오래전부터 인식되어 왔으나, 과량 축적된 호모시스테인이 자간전증, 조산, 저체중아 출산, 신경관 손상, 태반조기 박리, 습관성 유산 등과 같은 산과적 질환과 관련성이 있다는 발견은 최근의 일이다. 임신부의 혈장 호모시스테인 수준이 임신결과에 미치는 영향이 호모시스테인 자체에 의한 혈관기능 장애가 태반의 동맥경화와 혈전증을 유발시키는 것인지(Chambers 등 2002 & De Falco 등 2000) 혹은 비타민 B 영양불량에 대한 반응으로 DNA 합성 결함(Picciano 2000)으로 인해 세포증식과 태아 성장에 부정적 영향을 미치는 것인지에 관해서는 명확하지 않다. 고호모시스테인혈증과 자궁내 태아성장 지연과의 관련성에 대해 처음으로 연구한(Burke 등 1992), C $\beta$ S 변이로 인해 상승된 호모시스테인 농도를 가진 환자들에게서 태어난 신생아의 평균 체중이 3408 g로 정상적이었음을 관찰한 바 고호모시스테인은 자궁 내 태아성장지연과 관련이 없다고 보고하였다. 반면 De Vries 등(1997)은 자궁 내 태아성장지연을 경험했던 사람들은 상승된 호모시스테인 농도를 가지고 있었다고 보고하였다. 이러한 상반된 연구결과들이 보고되고 있어, 자궁 내 성장지연의 원인으로서 고호모시스테인혈증을 주장하는 것은 성급한 것일 수도 있다.

Bruke 등(1992)은 자궁 내 태아성장지연과 고호모시스테인혈증과의 관련성을 발견하지 못한 반면, 조기 유산과 태아사망률과의 상관성은 발견하였다. Wouters 등(1993)은 고호모시스테인혈증과 습관성 유산과의 관련성을 처음으로 보고하였다. 이들은 고호모시스테인혈증으로 인한 습관성 유산의 원인을 규명하기 위해 탈락막 또는 융모막 혈관의 조기 손상 및 태아 독성이 원인일 것이라는 가설을 설정했다. 쥐와 닭을 이용한 호모시스테인에 의한 태아독성 연구에서 15  $\mu\text{mol/L}$  이상의 고호모시스테인혈증에서 75%의 배아가 사망했고, 살아서 출생한 새끼들도 심실막과 신경관 폐쇄 등의 이상을 가지고 있었다고 보고했다. 임신 시 상승된 혈장 호모시스테인은 과도하게 유리기를 생성하여 내피혈관세포를 손상시키고 이로 인해 자간전증을 일으키게 된다는 이론적 가설은 90년대 후반 Dekker 등(1995)의 연구에 의해 제시된 바 있다. 임신자체만으로도 혈전생성의 위험요인이 되는데, 상승된 호모시스테인 농도를 가진 임신부의 경우 혈전색전증을 일으키게 되고, 이들은 반복적인 유산이나 출산 후 폐색전증을 경험하게 된다(Querce 등 1998).

임신결과와 혈장 호모시스테인 농도에 대한 관련성은 아직까지 잘 설명되지 않아 광범위한 환자-대조군 연구가 필요하며, 호모시스테인 대사와 고호모시스테인혈증의 병리학적 작용, 임신시 생리적 변화에 대한 개념이 정립된 후 고호모시스테인혈증에 의해 유발되는 임신과 관련된 병리학적 이상에 대한 결론을 도출해야 할 것으로 사료된다.

## 요약 및 결론

본 연구에서는 서울시 소재 S종합병원 산부인과에서 산전관리를 받으며 대사성 질환 및 산과적 질환이 없는 82명의 임신부를 선정하여 이들을 임신 단계별로 초기 임신부 26명, 중기 임신부 27명, 후기 임신부 29명으로 구분하여 일반사항과 혈액성상을 조사하고, 혈장 총 호모시스테인 농도를 분석하여, 임신 기간에 따른 이들의 변화를 평가하고, 혈장 호모시스테인 수준이 임신결과와 어떠한 관련성을 갖는지를 알아보려고 하였다.

본 연구 대상자의 평균 연령, 신장 및 임신 전 체중은 각각 29.2세, 161.7 cm 및 54.9 kg이었고, 임신 전 BMI는 20.8 kg/m<sup>2</sup>로 모두 정상 범위였다.

임신부의 수축기와 확장기의 평균 혈압은 각각 120 mmHg 내외와 70 mmHg 정도로 정상이었으며, 헤모글로빈의 평균 농도는 각각 12.5 g/dL, 11.3 g/dL 및 11.4 g/dL 으로 임

신 초기 임신부에서 유의적으로( $p < 0.001$ ) 높았고, 헤마토그리트치 역시 초기 그룹이 36.36%로 중기, 후기 그룹의 34.46%, 34.23% 보다 유의적으로( $p < 0.01$ ) 높았다.

혈장 호모시스테인 농도는 0.72~19.46  $\mu\text{mol/L}$ 의 범위로 초기 신부 그룹이 평균 5.77  $\mu\text{mol/L}$ , 중기 및 후기 그룹이 각각 5.64  $\mu\text{mol/L}$ 와 7.00  $\mu\text{mol/L}$ 이었으며, 그룹 간 유의적인 차이는 없었다.

평균 재태기간은 39.2주로 바람직한 임신기간이 유지되었으며, 임신 중 체중 증가량은 13.4 kg으로 임신 전 BMI가 정상인 임신부의 적정 체중 증가량 범위에 속하였다. 입덧을 경험한 임신부는 67명(81.7%)이고, 17명(20.7%)의 대상자는 임신부 빈혈판정 기준치보다 헤모글로빈과 헤마토크리치치가 낮은 수준이었다. 신생아 출생시 평균 체중은 3350.7 g이었다. 출생 후 1분과 5분에 측정된 Apgar 지수가 각각 8.5와 9.5로 신생아는 전반적으로 모두 양호하였다.

혈장 호모시스테인 농도와 재태기간과의 상관성에서 임신 초기 임신부에서 측정된 혈장 호모시스테인 농도는 재태기간이 38주 미만일 때 9.4  $\mu\text{mol/L}$ 와 38주 이상일 때 4.5  $\mu\text{mol/L}$ 로 유의적인( $p < 0.01$ ) 차이가 있었고, 임신 중, 후반기 임신부에서는 재태기간에 따른 혈장 호모시스테인농도는 유의적인 차이가 없는 것으로 나타났다. 따라서 임신 초기 모체의 혈장 호모시스테인 농도의 상승은 재태기간이 단축되어 조산의 위험인자일수 있다고 사료된다. 임신 초기와 후기 임신부에서 측정된 혈장 호모시스테인 농도와 체중 증가량과는 일관성 있는 차이가 나타나지 않았으나, 중기 임신부에서 유의적인( $p < 0.05$ ) 차이가 있었다. 즉, 임신중반기 모체의 혈장 호모시스테인 농도가 상승된 경우 임신기간중 체중증가는 다소 적었다.

신생아 체중, 입덧 및 빈혈여부, 1분 Apgar지수에 따른 혈장 호모시스테인 농도는 차이가 없었으나, 신생아 체중이 적고, 입덧을 경험했으며, 빈혈이 있었고, 1분 Apgar 지수가 낮을수록 혈장 호모시스테인 농도가 다소 높은 경향을 나타내었다.

이상에서와 같이 우리나라 정상 임신부의 혈중 호모시스테인 수준은 비교적 양호하였으며, 혈중 호모시스테인 수준이 재태기간 및 임신 중 체중 증가량에 영향을 미치는 것으로 보아 바람직한 임신 결과를 얻기 위해서는 적정 수준의 혈장 호모시스테인 농도를 유지하는 것이 중요하며 임신 초, 중반기에 측정된 혈장 호모시스테인 농도는 재태기간과 모체의 체중증가량을 예측하는 여러가지 인자 중 하나로써 활용될 수 있다고 사료된다.

## 참 고 문 헌

- Ahn HS, Jeong EY, Kim SY (2002): Studies on plasma homocysteine concentration and nutritional status of vitamin B6, B12 and folate in college women. *Korean Nutr Society* 35(1): 37-44
- Anderson A, Hultberg B, Brattstrom L, Isaksson A (1992): Decreased serum homocysteine in pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 30: 377-379
- Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M (2000): Hyperhomocysteinemia and pregnancy-review of our present understanding and therapeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol* 93: 157-165
- Blom H (1996): Pathobiochemical implications of hyperhomocysteinemia. *Fibrinolysis* 8: 86-87
- Bondevik GT, Schneede J, Refsum H, Lie RT, Ulstein M, Kvale G (2001): Homocysteine and methylmalonic acid levels in pregnant Nepal women. Should cobalamin supplementation be considered? *Eur J Clin Nutr* 55: 856-865
- Brouwer IA, Dusseldorp M, Thomas CMG, Duran M (1999): Low-dose folic acid supplementation decrease plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 69: 99-104
- Burke G, Robinson K, Refsum H, Stuart B, Drumm J, Graham I (1992): Intrauterine growth retardation, perinatal death and maternal homocysteine levels. *N Engl J Med* 326: 69-70
- Chambers SJ, Melnyk S, Pogribna M, Pogribny IP, Caudill MA (2002): Elevation in S-adenosylhomocysteine and DNA hypomethylation: potential epigenetic mechanism for homocysteine-related pathology. *J Nutr* 132: 2361S-2368S
- Cikot RJLM, Steegers-Theunissen RPM, Thomas CMG, de Boo TM, Merkus HMWM and Steegers EAP (2001): Longitudinal bitamin and homocysteine levels in normal pregnancy. *Br J Nutr* 85:19-58
- De Falco M, Scaramellino M, Pontillo M, Di Lieto A (2000): Homocysteinaemia during pregnancy and placental disease. *Clin Exp Obst & Gyn* 27(3-4): 188-190
- Dekker GA, De Vries JIP, Doelitzsch PM (1995): Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 173: 1042-1048
- den Heijer M (2003): Hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis: an update of the current evidence. *Clin Chem Lab Med* 41(11): 1404-1407
- De Koning ABL, Werstuk GH, Zhou J, Austin RC (2003): Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clin Biochem* 36: 431-441
- De Vries JLP, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BME, Van Geijn HP (1997): Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 104: 1248-1254
- Dierkes J, Kroesen M, Pietrzik K (1998): Folic acid and vitamin B6 supplementation and plasma homocysteine concentrations in healthy young women. *Int J Vit Nutr Res* 68: 98-103
- Dudman NPB, Guo XW, Crooks R, Xie L, Silberberg JS (1996): Assay of plasma homocysteine: light sensitivity of the fluorescent 7-benzo2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonic acid derivative, and use of appropriate calibrators. *Clin Chem* 42: 2028-2032
- Harker LA, Harlan JM, Ross R (1983): Effect of sulfapyrazone on homocysteine-induced endothelial cell injury and arteriosclerosis in

- baboons. *Circ Res* 53(6): 731-739
- Institute of Medicine, Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, Nutrition During Pregnancy. National Academy Press. Washington DC, 1990
- Gerhard GT, Malinow MR, Deloughery TG, Jevans A, Sexton G (1999): Higher total homocysteine concentrations and lower folate concentrations in premenopausal black women than in premenopausal white women. *Am J Clin Nutr* 70: 252-260
- Goddijn-Wessel TAW, Wouters MG, v.d. Molen EF, Spuijbroek MDEH, Steegers-Theunissen RPM, Bloom HJ, Boers GHJ, Eskes TKAB (1996): Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol* 66: 23-29
- Kim KN (2004): Effects of the interaction between the C677T 5, 10-methylenetetra-hydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism and serum B vitamins on maternal and fetal serum homocysteine levels, pregnancy outcomes, and postnatal growth measurements. Department of Food and Nutrition, Graduate School Ewha Womans University, Seoul, Korea
- Leeda M, Riyazi N, de Vries JIP, Jakobs C, van Geijn HP, Dekker GA (1998): Effects of folic acid and vitamin B<sub>6</sub> supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 179: 135-139
- Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, Hess DL, Upson BM (1998): The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocysteine suggests a potential role for maternal homocysteine in fetal metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 178: 228-233
- Mill JL, McPartlin JM, Kirke PN (1995): Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects. *Lancet* 345: 149-151
- Picciano MF (2000): Is homocysteine a biomarker for identifying women at risk of complications and adverse pregnancy outcomes? *Am J Clin Nutr* 71: 857-858
- Querce I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, GRis JC (1998): A woman with five consecutive fetal death: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 69: 152-154
- Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken IW, Willett WC, Selgub J, Xu X (2002): Preconception homocysteine and b vitamin status and birth outcomes in Chinese women. *Am J Clin Nutr* 76: 1385-1391
- Sauberlich HE (1990): Evaluation of folate nutrition in population groups, In "Folic acid metabolism in health and disease" Picciano MF, Stokstad ELR and Gregry JF III, eds., Wiley-Liss. New York, p.221
- Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM (2002): Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B<sub>12</sub> and vitamin B<sub>6</sub> on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 288: 973-979
- Selhub J (1999): Homocysteine metabolism. *Ann Rev Nutr* 19: 217-246
- Shin BS, Kim BY, Choi IJ, Jang WS, Cho HK, Lee KW, Song HS, Han JS, Kim SD (1998): Clinical usefulness of elevated plasma homocysteine levels in nulliparous pregnant women with preeclampsia before their delivery as a risk factor. *KSOG* 41 (10): 2582-2587
- Steegers-Theunissen RPM, Wathen NC, Eskes TKAB, van Raaij-Selten B, Chard T (1997): Maternal and fetal levels of methionine and homocysteine in early human pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 104: 20-24
- Ubbink JB, Vermark WJ, Bissbort S (1991): Rapid high-performance liquid chromatography assay for total homocysteine levels in human serum. *J Chromatogr* 19: 565(1-2): 441-446
- Ueland PM, Hustad S, Schneede J, Refsum H, Vollset SE (2002): Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends in Pharmacol Sci* 22: 195-201
- Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, Mosen ALB, Ueland PM (2000): Plasma total homocysteine, pregnancy complications and adverse pregnancy outcomes: the Horland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 71: 962-968
- Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR (1999): Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 180: 660-664
- Wouters MG, Boers GH, Bloom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, Steegers-Theunissen RP, Eskes TK (1993): Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 60: 820-825