

## Bone Health and L-ascorbic acid in Postmenopausal Women

Bokyung Kim and Mihyang Kim\*

Department of Food and Nutrition, Silla University, Busan 617-736, Korea

Received November 29, 2021 / Revised December 13, 2021 / Accepted December 15, 2021

As the average human lifespan has been extended, there has been a lot of interest in the quality of life of women after menopause. It is known that the average age of menopause among Korean women is 49.7 years, and the post-menopausal life of a woman takes up more than one third of her life. L-ascorbic acid (AsA) is known to be involved in the synthesis and maturation of collagen, a bone constituent protein. The aim of this review is to discuss the potential of AsA in bone health in postmenopausal women. AsA plays an important role in collagen biosynthesis, and collagen is a protein constituting bone and is a necessary material for calcification of the bone matrix. Collagen crosslinking is necessary for the stabilization and elasticity of collagen fibers during growth and maturation of animals, but an excessive increase is likely to lead to further aging because the movement of intercellular nutrients or waste is suppressed. AsA acts as a reducing agent to stabilize the immature collagen crosslinking and suppress pyridinoline production, a mature crosslinking. Therefore, AsA participates in collagen biosynthesis and helps bone tissue health, while regulating the excessive maturation of collagen crosslinking, it is expected to play an important role in bone-related problems that may occur in postmenopausal women.

**Key words** : Bone health, collagen, L-ascorbic acid, postmenopausal women, pyridinoline

### 서론

사회 수준 및 경제적 수준이 향상됨에 따라 과학 및 의료 기술은 비약적으로 발전하였다. 이에 따라 인간의 평균수명이 연장되면서 폐경 이후 여성의 삶의 질에도 많은 관심을 가지게 되었다. 한국인 여성에서 폐경이 나타나는 시기는 평균적으로 49.7세(통계청, 2016)로 알려져 있으며, 우리나라 여성의 평균 수명이 약 86.3세(통계청, 2019)임을 감안할 때, 폐경 이후의 삶이 일생의 1/3 이상을 차지하게 되어 주요한 사회적 문제로 대두되고 있다(Fig. 1). 폐경 초기에 나타나는 생리적 증상으로는 안면홍조 및 수면장애가 대표적이며, 폐경 기간이 길어짐에 따라 배뇨장애, 대사증후군, 골다공증 및 심혈관계질환 등이 나타남으로 인해 사회적 비용이 증가되고 있다[17]. 폐경 이후 나타나는 다양한 증상의 완화를 위하여 호르몬대체요법(Hormone Replacement Therapy, HRT)을 실시하고 있는데, 이는 갱년기가 되면서 여성호르몬, 특히 에스트로겐(estrogen) 부족에 의해 나타나는 증상을 예방 또는 완화시키고자 하는 시도이다. HRT에 의해 골다공증 예방[33], 비노생식기계 증상 개선[9], 인지기능개선[52], 허혈성 심장질환 및

뇌혈관 질환[11] 예방 등을 할 수 있다는 연구결과가 있다. 그러나, 호르몬 대체요법이 유방암 및 심혈관계 질환을 발생시킨다는 연구보고[2, 32]가 있어 호르몬 대체요법 사용에 대한 부담이 증가되고 있다. 따라서 호르몬 대체요법으로 호르몬을 복용함으로써 얻게 되는 이점과 부작용들이 있으며, 이 가운데 부작용을 보완할 수 있는 식품 및 천연물의 활성 성분을 이용한 대체요법이 필요한 실정이다. 특히, 콩(soy bean), Yam(maxican yams) 등에서 추출한 disogenin이라는 화합물은 스테로이드와 구조적으로 비슷하며, 화학적으로는 프로그스테론으로 전환되어 안드로겐과 에스트로겐의 전구체 역할을 하는 물질이다[6, 32, 36]. 한편, 에스트로겐의 감소는 체내 ROS(reactive oxygen species) 농도 증가와도 관련이 깊은데, 난소 절제를 실시한 동물모델을 이용한 연구[31]에서도 에스트로겐이 부족한 경우 항산화시스템에 문제가 발생한다고 하였으며, 그 원인으로 에스트로겐의 분비가 감소됨에 따라 체내 항산화물질인 glutathione이나 thioredoxin 환원효소가 감소되어 ROS의 농도가 증가된다고 해석하고 있다. 체내 ROS 농도의 증가는 파골세포의 분화를 촉진시키고 골 재흡수를 증가시키는데, 강력한 항산화제인 비타민 C(L-ascorbic acid, AsA)를 투여함으로써 체내 항산화 system을 회복하여 이러한 반응을 억제할 수 있는 것으로 보고되고 있다[31]. 이처럼 폐경 여성의 골다공증 개선 및 항산화 시스템 회복을 위해 항산화물질의 섭취는 중요한 문제로 대두되고 있다. AsA는 생물의 에너지 대사과정에서 필수적인 조효소로 작용하며 항산화 작용에 관여하고 있으며, 특히, AsA는 골 구성 단백질인 collagen의 합성 및 성숙에 관여하고 있는 것으로 알려져 있다[23]. 따라서

#### \*Corresponding author

Tel : +82-51-999-5620, Fax : +82-51-999-5657

E-mail : mihkim@silla.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

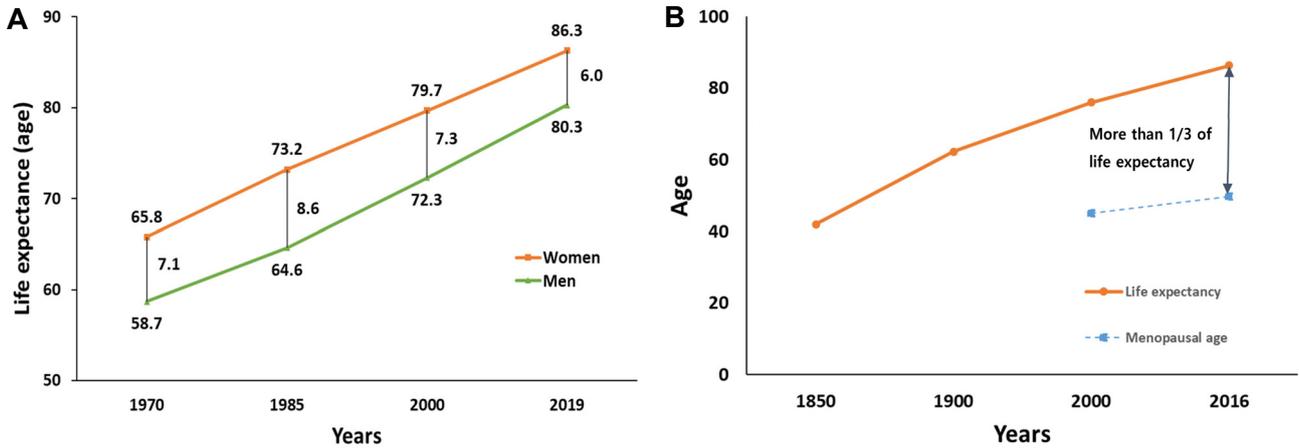


Fig. 1. Life expectancy of men and women in Korea (A) and the average age of menopausal women (B). Data from Statistics Korea.

본 연구에서는 폐경 여성에서의 골다공증 발병의 상관관계 및 AsA와 골 건강에 대해 소개하고자 하며, 이러한 정보는 폐경 여성의 골 건강에 대한 향후 연구에 기초자료로 이용될 수 있다.

## 본 론

### 폐경 여성의 골다공증 발병의 상관관계

세계보건기구(WHO)에서는 폐경을 난소 및 난포의 활동 정지로 인한 영구적인 월경의 중단으로 정의하고 있다. 여성의 건강상태는 폐경을 전후로 다양한 변화가 나타나며, 월경이 영구정지되는 폐경이 일어나는 경우 내분비 기능의 저하로 인하여 신체의 항상성 유지 기능이 저하된다. 이러한 이유로 체지방량의 증가, 근육량의 감소, 골밀도 감소 및 심혈관계 질환의 발생가능성이 증가된다[37]. 또한, WHO에서는 골다공증(osteoporosis)을 “골량의 감소와 미세구조의 손상으로 일어나는 전신적인 골격계질환으로, 정상 골에 비하여 골절이 되기 쉬운 상태가 되는 질환으로 정의하고 있으며, 미국 국립보건원(NIH)에서는 이를 축약하여 “골 강도의 약화로 인해 골절의 위험성이 증가하게 되는 골격계 질환”으로 정의하였다. 갱년기 여성의 골다공증은 폐경 이후 일어나는 대표적인 대사성 골 질환으로 골 조직의 미세구조의 약화로 인하여 외부의 작은 충격에도 골절이 일어나는 질병으로 높은 이환율 및 질병 부담을 야기하는 질환이다[54]. 폐경여성에게서 유독 골다공증 발병이 높게 나타나는데, 이는 폐경기 이후의 급격한 골 소실에 의한 것으로(Fig. 2) 감소 원인으로는 에스트로겐이 골의 항상성 유지에 중요한 역할을 담당하기 때문이다. 에스트로겐은 골밀도(BMD, bone mineral density)와 상관관계가 깊은 호르몬으로 osteocytes를 자극하여 골재 형성을 촉진하고 osteoblasts를 통하여 골 형성을 유도한다. 더불어 osteoclasts에 직접적인 영향을 주며, 조골세포와 T세포를 통해 파골세포의 활성화를 차단하여 골의 재흡수를 억제하는 효과가

있다[20]. 따라서 골 중에서의 에스트로겐 농도는 골 형성을 촉진시키고, 골의 재형성과 골 재흡수를 감소시키는 역할을 한다. 실제 연구에서도 에스트로겐 수치가 감소됨에 따라 골 밀도가 감소하며, 특히, 엉덩이, 척추 및 손목에서 골절 위험이 증가한다는 보고[2]가 있으므로 에스트로겐의 농도가 감소되는 폐경은 골다공증과 깊은 상관관계를 가지고 있다. 이상과 같이 폐경 여성에게서 나타나는 골다공증이 폐경으로 인한 생체 에스트로겐 농도의 감소에 의한 것으로 호르몬 대체요법(HRT: hormone replacement therapy)을 통하여 증상을 완화시키고자 하는 노력이 지속되어 왔다[32]. 그러나 HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)에서는 호르몬 대체요법과 심혈관계 질환 예방의 관계에 대하여 부정적인 견해를 보였으며[15, 32], 미국 여성 건강주도 연구(Women’s Health Initiative, WHI)에서는 호르몬 대체요법이 유방암과 심혈관계 질환의 위험성을 증가시킨다는 연구결과를 발표하였다[15, 51]. 상기와 같은 연구결과 발표로 인하여 소비자들은 호르몬 대체요법에 대한 신뢰도가 하락하였으며, 많은 연구자들이 에스트로겐과 유사한 활성을 가지는 천연물

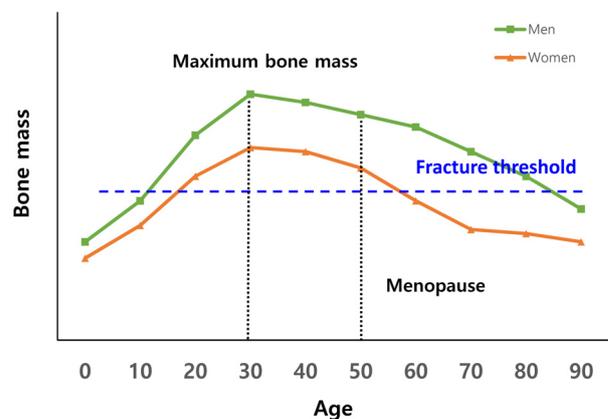


Fig. 2. Formation of maximum bone mass and bone loss according to age [4].

소재에 대한 연구를 활발하게 진행하여 호르몬 대체요법이 가능한 안전한 천연물에 대한 관심이 증가하였다[2, 25, 26].

### L-ascorbic acid와 collagen

강력한 수용성 항산화제인 AsA는 생체 내에서 조직의 합성, 성장, 유지, 영양의 균형, 면역 조절 및 항산화 활성 등 다양한 대사적 기능을 가진다[1, 12, 14, 42, 43]. 인간의 경우 간으로부터 D-glucose에 의해 AsA가 생성되는 과정 중 마지막 단계에서 작용되는 효소인 L-gulonolactone oxidase가 존재하지 않아 자연적으로 AsA가 합성되지 않으므로 생존을 위해 필수적으로 섭취를 하여야 한다[34, 47].

AsA와 폐경 여성의 골 건강에 관한 상관관계를 분석한 연구를 보면 폐경 여성의 AsA 섭취가 BMD (bone mineral density)와 긍정적인 연관성이 있는 것으로 보고되어 있다[49]. 45~64세의 폐경 후 여성 775명을 대상으로 실시한 횡단면분석 연구에 따르면 AsA의 섭취가 100 mg 증가할 때마다 대퇴골 BMD가 0.017 g/cm<sup>2</sup> 증가한다는 연구결과가 있다[13]. 또한, Ilich 등의 연구에 따르면 평균연령이 68.7±7.1세의 건강한 폐경 후 여성 136명을 대상으로 한 조사에서 AsA의 섭취가 증가할수록 대퇴골의 골밀도가 증가한다고 발표하였다[16]. 이처럼 다양한 연구에서 AsA와 골밀도 간에 유의미한 상관관계를 보이는 연구결과가 다수 발표되고 있다. 특히, AsA는 골 건강에 긍정적인 영향을 미치는 과정에서 골 단백질인 콜라겐 합성에 매우 깊은 연관이 있는 것으로 알려져 있다[1, 18].

석회화된 골 기질(bone matrix) 내에는 collagen 등의 유기 성분이 포함되어 있으며, 인체 내 결합조직에 분포되어 있는 중요 단백질로 인체 내에서 총 28종의 collagen이 발견되고 있다. 골 중에서 발견된 collagen의 형태는 제 I, III, V 및 XXIV 형의 총 4가지 형태의 collagen이 발견된다는 보고가 있다. 그 중 제 I형 collagen (type1 collagen)은 전체 골 중 collagen의 97%를 차지하는 가장 많은 collagen으로 알려져 있으며, 연골의 경우 type II collagen으로 이루어져 있다[19, 27, 28, 55]. 석회화(mineralization)에 관여하는 인자로는 alkaline phosphatase (ALP), 부갑상선호르몬(PTH), osteocalcin (OCN), osteonectin (ON), osteopontin (OPN), bone sialoprotein (BSP) 및 bone-morphogenic protein-2 (BMP-2) 등으로 보고되어 있다[3, 7, 38-40, 48, 50]. 조직 내 collagen이 손상되는 경우 골 및 연골 조직의 노화의 가속화와 더불어 골관절염, 골다공증 등의 발생이 초래될 수 있어 골 건강에 있어 collagen은 중요한 상관관계를 가진다[3]. 골은 석회화된 골 기질(bone matrix)과 세포 및 생리활성을 가지는 여러 인자(bioactive factor)로 구성되어 있으며, 골 기질 내에는 collagen과 같은 단백질로 구성된 유기 성분이 석회화된 기질 내에 포함되어 있다[55]. 한편, AsA는 prolyl hydroxylase 및 lysyl hydroxylase 활성을 촉진하여 collagen을 생성하고, collagen 성숙에도 관여하는 것으로 알려져 있다[22]. AsA가 배양세포의 증식을 촉

진하는 기능 중 collagen 생합성에 관하여 연구한 논문에 따르면, AsA를 첨가하였을 때 3T6 섬유아세포주 및 연골세포에서 collagen의 합성이 증가된 결과를 나타내었다[24]. 또한, AsA의 처리 일수가 증가함에 따라 그 합성 또한 증가하였다. 동 연구에서 초대 배양한 연골세포의 경우 외부에서 AsA의 첨가가 없는 경우 collagen 합성이 일어나지 않는다고 보고하였다. 이상과 같이 AsA는 collagen 생합성에 중요한 인자이며, collagen은 골을 구성하는 단백질로써 골 기질의 석회화를 위해 필요한 물질이므로 골 건강에 대한 AsA의 역할은 대단히 중요하다는 것을 알 수 있다.

### L-ascorbic acid와 collagen 성숙가교 pyridinoline

Collagen 섬유는 collagen 분자 사이에 가교가 형성되면서 안정화되며, collagen 가교는 LOX를 매개하는 과정을 거친다[53]. 석회화된 골에서 collagen 가교 역할을 하는 물질이 존재하며, 현재까지 다음과 같은 총 7종의 collagen 가교 (dehydrodihydroxylysinonorleucine (deH-DHLNL), dehydrohydroxylysinonorleucine (deH- HLNL), dehydrohistidinohydroxymerodesmosine (deH- HHMD), pyridinoline (Pyr), deoxypyridinoline (d-Pyr; lysyl analog of Pyr), pyrrole. histidinohydroxylysinonorleucine (HHL))가 있는 것으로 알려져 있다. Collagen 분자의 가교 형성은 lysine/hydroxylysine 잔기에 포함된 ε-amino group가 알데하이드 분자로 전환되는 탈아미노화가 시작되면서 진행된다(Fig. 3). 이러한 과정을 통해 알데하이드 분자인 allysine 과 hydroxyallysine이 생성되며, 이 과정은 LOX에 의하여 조절되는데, 인체 내 vitamin B<sub>6</sub>가 필수적인 보조인자로 작용한다고 알려져 있다[53]. Collagen의 성숙이 진행됨에 따라 DHLNL의 함량은 감소하고 pyridinoline의 함량은 증가하게 된다. 이러한 collagen 성숙가교의 생성은 lysine의 hydroxylation의 수준과 collagen의 turnover정도 및 석회화정도에 따라 결정된다. Collagen 가교가 형성됨에 따라 collagen의 성질인 인장강도 및 늘어나는 성질인 연성과 질긴 성질인 인성이 생기게 된다[44]. Collagen 가교는 연령과 함께 증가를 계속하며 이에 따라 조직은 유연함을 점차로 잃게 된다. 그러나 collagen 가교는 연령과 함께 단순히 증가하는 것이 아니라 질적인 변화를 하는 것으로 알려져 있다[44]. 특히, collagen 성숙 가교는 동물의 성장 과정에서 collagen 섬유의 안정화 및 탄력성을 위해 필요한 것이나, 과잉의 증가는 세포 간 영양소 또는 노폐물의 이동이 억제되어 더욱 노화로 연결되기 쉽다. Collagen 성숙가교인 pyridinoline 생성에 미치는 AsA의 영향을 조사한 결과, AsA는 비효소적 초기단계에서 환원형 AsA로써 pyridinoline 생성을 억제한다는 보고[21]가 있다. 또한, AsA는 collagen 미숙가교 형성에 환원제로 작용하여 미숙가교를 안정화하여, 미숙가교에서 pyridinoline이 생성되는 반응을 억제시킨다고 한다[23]. 이외에도 AsA가 콜라겐 가교결합 형성 단계의 LOX에 미치는

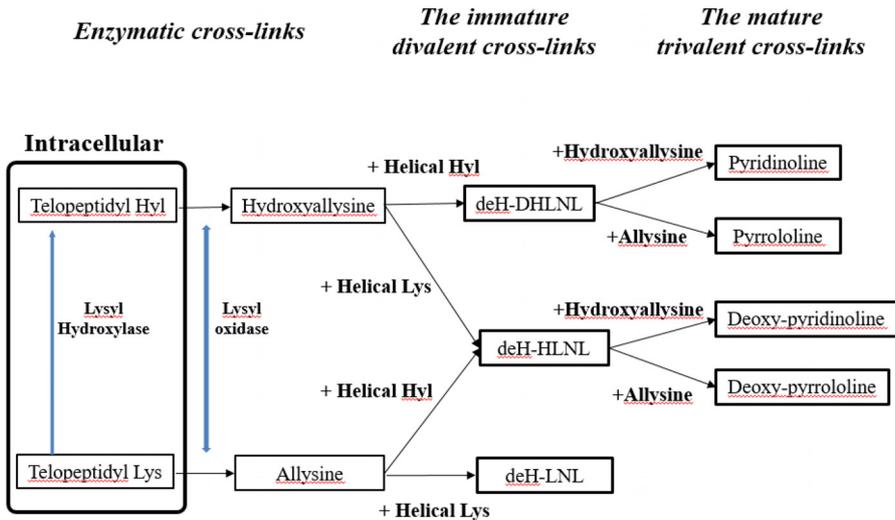


Fig. 3. The pathway of collagen cross-link formation lysine hydroxylase and lysyl oxidase regulate reaction is the first step or enzymatic cross-linking [53].

영향을 조사한 연구[29]에서 pyridinoline 형성 초기에 AsA를 첨가했을 때 dehydrodihydroxylysinoxidation (deDHLNL) 농도가 감소한 반면, 후기에서는 AsA의 첨가에 따른 농도변화를 보이지 않은 것으로 보아 특히, AsA는 pyridinoline의 형성 초기에 관여를 한다는 것을 알 수 있다. Collagen 가교 형성에 중요한 역할을 하는 LOX는 vitamin B<sub>6</sub>뿐 아니라 에스트로겐에 의해서도 조절이 되는 것으로 알려져 있다. 마우스를 이용한 연구에서 난소절제된 마우스에서 LOX의 활성이 약 25%가 감소되었으나, 난소에서 분비되는 스테로이드 호르몬인 estradiol을 투여하였을 때 회복되는 것으로 나타났다 [41]. 이러한 연구를 통해 여성의 폐경에 따른 에스트로겐 분비 감소가 골 대사 과정에서의 LOX에 의한 collagen 가교 형성에 영향을 준다는 것을 알 수 있다. 폐경 여성의 estrogen 감소는 collagen의 가교 형성을 방해할 수 있으나 과도한 가교 형성은 골 조직의 노화를 초래할 수 있다. 따라서, AsA는 collagen 생합성에 관여하여 골 조직의 건강에 도움을 주는 한편, collagen 가교의 지나친 성숙을 조절하여 폐경 여성에게서 나타날 수 있는 골 관련 문제에 중요한 역할을 할 것으로 추측된다.

**L-ascorbic acid와 L-carnitine의 골 형성 작용**

AsA는 지질대사의 보조인자인 L-carnitine의 생합성에 필요한 2개의 α-ketoglutarate requiring dioxygenase reactions (trimethyl-L-lysine hydroxylase, γ-butyrobetaine hydroxylase)의 조효소로 사용되며(Fig. 4), *in vitro* 및 기니피그를 이용한 *in vivo* 연구에서 AsA의 투여가 L-carnitine의 생합성을 증가시키는 것으로 알려져 있다[46]. L-carnitine은 지방산의 β-산화의 보조인자로 작용될 뿐 아니라 미토콘드리아 막을 통한 acetyl gorup의 운반[45]이 조골세포 기능을 향상시키고[4] 세포내 칼슘 signal을 자극한다고 보고되어[8] 있다. Bone remodeling (골 재형성) 과정 중 조골세포 분화는 많은 에너지를 필요로 하기 때문에 효율적인 미토콘드리아는 골 형성과 골량

의 유지에 필수적이다. *In vitro* 연구에서 조골세포 분화과정 동안 ATP 생성이 증가하고 미토콘드리아 스트레스가 감소하면서 높은 수준의 미토콘드리아 생합성이 관찰되었다는 보고 [30]가 있다. L-carnitine은 지방산의 산화와 미토콘드리아 막을 통한 아세틸 그룹의 셔틀[45]의 보조인자로서 인간의 조골세포 기능[35]과 세포 내 칼슘 신호 전달[8]을 자극하는 것으로 알려져 있다. 특히, 미토콘드리아의 성능을 증가시키는 L-carnitine은 근육과 뼈와 같은 많은 에너지를 요구하는 기관에서 효과적으로 사용될 수 있다. 실제로 조골세포 분화 동안 ATP 생성이 증가하고 미토콘드리아 스트레스가 감소하면서 강력한 미토콘드리아 생합성이 관찰되었다[35]. L-carnitine은 골에서 특이적으로 관찰되는 type I collagen, bone sialoprotein (BSP), osteopontin (OPN)의 발현을 up-regulation시켜 조골세포 증식 및 분화를 촉진시키는 역할을 한다[5, 35]. 또한, L-carnitine fumarate을 이용한 *in vitro* 실험에서 [3H]-proline

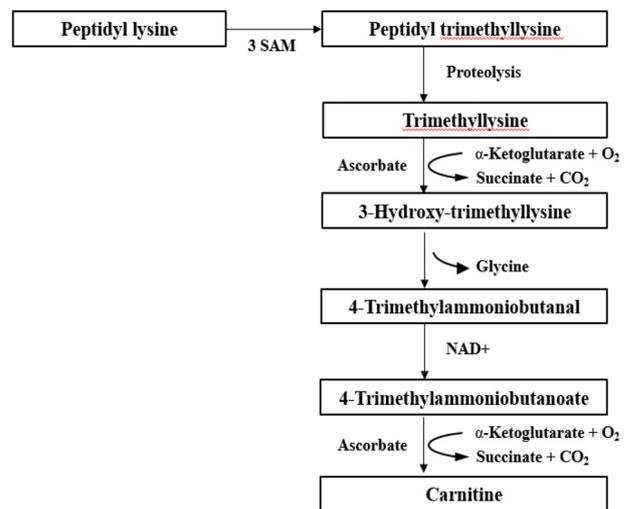


Fig. 4. 6 Steps in carnitine biosynthesis [18].

incorporation and the expression of collagen type I (COLLI), bone sialoproteins (BSPs) 및 osteopontin (OPN)의 발현을 촉진시켜 조골세포의 증식 및 분화를 유도하였으며, mineralized nodule을 증가시켜 골의 석회화에 긍정적인 영향이 보고되었다[4]. 이상과 같은 연구결과로 폐경여성에서의 AsA 섭취는 L-carnitine의 생합성 유도를 통해 조골세포의 증식 및 분화를 유도하여 골 형성 및 유지에 도움이 되는 보조제로 사용될 수 있다고 사료된다.

## 결론

폐경여성에서의 건강은 단순한 개인의 문제를 넘어서 사회적 문제로 대두가 되고 있다. 이러한 흐름에 따라 폐경여성에게서 나타나는 증상 개선을 위한 호르몬요법 및 대체호르몬요법에 대한 관심 증가로 인해 다양한 연구가 실시되고 있다. 폐경 여성에게는 여러 가지 건강문제가 발생할 수 있는데, 그 중 골다공증의 경우 작은 충격에도 골절의 위험을 증가시키는 질병이다. Vitamin의 경우 식품 및 보충제 등을 통하여 저렴한 가격으로 손쉽게 섭취될 수 있으며, 임상적으로도 그 안정성이 오랜 기간 보장이 되어온 소재이다. 특히, AsA의 경우 폐경여성에게서 나타나는 주요 질병인 골다공증의 예방 및 개선에 있어 다양한 연구결과를 보여주고 있다. AsA는 *in vitro* 및 *in vivo* 연구에서 collagen의 합성을 증가시켜 석회화된 골기질의 형성에 영향을 끼칠 뿐 아니라 L-carnitine의 생합성을 유도하여 조골세포의 증식 및 분화를 유도하는 것으로 알려져 있다. 또한, 임상연구에서도 AsA의 섭취는 폐경 여성의 대퇴골의 골밀도가 증가시킨다는 연구결과가 있다. Collagen 가교는 연령과 함께 증가를 계속하며 이에 따라 조직은 유연함을 점차로 잃게 된다. AsA는 비효소적 초기단계에서 환원형 AsA로써 collagen 성숙 가교인 pyridinoline 생성을 억제한다는 보고가 있다. 이처럼 AsA의 섭취는 폐경여성에게서 나타날 수 있는 골다공증의 위험성을 감소시킬 뿐만 아니라 콜라겐가교의 지나친 형성을 억제하여 골의 노화 억제에도 긍정적인 영향을 줄 수 있는 것으로 생각된다.

## The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

## References

- Carr, A. C. and Maggini, S. 2017. Vitamin C and immune function. *Nutrients* **9**, 1-25.
- Cauley, J. A. 2015. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids* **99**, 11-15.
- Chai, Y. C., Carlier, A., Bolander, J., Roberts, S. J., Geris, L., Schrooten, J., Oosterwyck, H. V. and Luyten, F. P. 2012. Current views on calcium phosphate osteogenicity and the translation into effective bone regeneration strategies. *Acta Biomater.* **8**, 3876-3887.
- Chung, H. Y. 2008. Osteoporosis diagnosis and treatment 2007. *J. Kor. Endo. Soc.* **23**, DOI: 10.3803/jkes.2008.23.2.76.
- Colucci, S., Mori, G., Vaira, S., Brunetti, G., Greco, G., Mancini, L., Simone, G. M., Sardelli, F., Koverech, A., Zallone, A. and Grano, M. 2005. L-carnitine and isovaleryl L-carnitine fumarate positively affect human osteoblast proliferation and differentiation *in vitro*. *Calcif. Tissue Int.* **76**, 458-465.
- Djerassi, C. 1992. Steroid research at Syntex: "the pill" and cortisone. *Steroids* **57**, 631-641.
- Eyre, D. R., Paz, M. A. and Gallop, P. M. 1984. Cross-linking in collagen and elastin. *Annu. Rev. Biochem.* **53**, 717-748.
- Ferraretto, A., Bottani, M., Villa, I., Giusto, L., Signo, M., Senesi, P., Montesano, A., Vacante, F., Luzi, L., Rubinacci, A. and Terruzzi, I. 2018. L-Carnitine activates calcium signaling in human osteoblasts. *J. Funct. Foods* **47**, 270-278.
- Foster, D. C., Palmer, M. and Marks, J. 1999. Effect of vulvovaginal estrogen on sensorimotor response of the lower genital tract: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* **94**, 232-237.
- Gao, J., Feng, Z., Wang, X., Zeng, M., Liu, J., Han, S., Xu, J., Chen, L., Cao, K., Long, J., Li, Z., Shen, W. and Liu, J. 2018. SIRT3/SOD2 maintains osteoblast differentiation and bone formation by regulating mitochondrial stress. *Cell Death Differ.* **25**, 229-240.
- Grady, D., Rubin, S. M., Petitti, D. B., Fox, C. S., Black, D., Ettinger, B., Ernster, V. L. and Cummings, S. R. 1992. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.* **117**, 1016-1037.
- Hall, J. A., Chinn, R. M., Vorachek, W. R., Gorman, M. E., Greitl, J. L., Joshi, D. K. and Jewell, D. E. 2011. Influence of dietary antioxidants and fatty acids on neutrophil mediated bacterial killing and gene expression in healthy beagles. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **139**, 217-228.
- Hall, S. L. and Greendale, G. A. 1988. The relation of dietary vitamin C intake to bone mineral density: Results from the PEPI study. *Calcif. Tissue Int.* **63**, 183-189.
- Haworth, W. N. and Hirst, E. L. 1933. Synthesis of ascorbic acid. *J. Soc. Chem. Ind.* **52**, 645-647.
- Hulley, S., Grady, D., Bush, T., Furberg, C., Herrington, D., Riggs, B. and Vittinghoff, E. 1998. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* **280**, 605-613.
- Ilich, J. Z., Brownbill, R. A. and Tamborini, L. 2003. Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density. *Eur. J. Clin. Nutr.* **57**, 554-565.
- Jang, J. Y., Park, J. M., Choi, J. S., Noh, M. S., Kong, E. H., Eo, W. K. and Kim, H. Y. 2006. The Effects of hormone therapy and alendronate on bone mineral densities and bone metabolism of postmenopausal osteopenia. *KJFP* **27**, 113-119.
- Johnston, C. S., Steinberg, F. M. and Rucker, R. B. 2007.

- Ascorbic acid. *Handbook of Vitamins* 4, 489-520.
19. Kadler, K. E., Baldock, C., Bella, J. and Boot-Handford, R. P. 2007. Collagens at a glance. *J. Cell Sci.* **120**, 1955-1958.
  20. Khosla, S., Oursler, M. J. and Monroe, D. G. 2012. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol. Metab.* **23**, 576-581.
  21. Kim, M. H. 1997. The effect of ascorbic acid on the changes in amounts of pyridinoline from bone collagen during *in vitro* aging. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **26**, 501-506.
  22. Kim, M. H. 1998. The effect of ascorbic acid on the enzyme reaction in pyridinoline formation during soluble collagen maturation. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **27**, 305-312.
  23. Kim, M. H. 1999. The effect of L-ascorbic acid on the formation of immature crosslink in bone collagen *in vitro*. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **28**, 1332-1338.
  24. Kim, M. H. 2001. The Effects of high concentration of ascorbic acid in the growth of 3T6 fibroblasts. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **30**, 651-656.
  25. Kim, S., Jang, B. H., Chang, S. H., Kang, H., Park, K. M., Ahn, D. K., Kim, S. H., Ki, S. M., Seo, D. B., Shin, S. S. and Park, K. W. 2016. Effects of herbal mixture extracts containing *Angelica gigas* Nakai and *Cuscuta chinensis* Lam. on menopausal symptoms in ovariectomized rats. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **45**, 1083-1089.
  26. Kim, S. N., Li, Y. C., Xu, H. D., Yi, D. G., Kim, M. S., Lee, S. P., Yi, K. T., Lee, J. K., Kim, J. S., Kwon, M. S., Chang, P. S. and Kwak, B. Y. 2008. Phytoestrogenic effects of combined plant extracts on the change of bone metabolism of OVX rats. *Kor. J. Food Sci. Technol.* **40**, 316-320.
  27. Kim, T. Y., Sridharan, I., Zhu, B., Orgel, J. and Wang, R. 2015. Effect of CNT on collagen fiber structure, stiffness assembly kinetics and stem cell differentiation. *Mater. Sci. Eng. C* **491**, 281-289.
  28. Kukreti, U. and Belkoff, S. M. 2000. Collagen fibril D-period may change as a function of strain and location in ligament. *J. Biomech.* **33**, 1569-1574.
  29. Kuroyanagi, M., Shimamura, E., Kim, M. H., Arakawa, N., Fujiwara, Y. and Otsuka, M. 2002. Effects of L-ascorbic acid on lysyl oxidase in the formation of collagen cross-links. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **66**, 2077-2082.
  30. Le Borgne, F., Ravaut, G., Bernard, A. and Demarquoy, J. 2017. L-carnitine protects C2C12 cells against mitochondrial superoxide overproduction and cell death. *World J. Biol. Chem.* **8**, 86-94.
  31. Lean, J. M., Davies, J. T., Fuller, K., Jagger, C. J., Kirstein, B., Partington, G. A., Urry, Z. L. and Chambers, T. J. 2003. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *J. Clin. Invest.* **112**, 915-923.
  32. Lee, S. W. and You, Y. O. 2010. Bioidentical hormone therapy in postmenopausal women. *Kor. J. Fam. Med.* **16**, 6-15.
  33. Lindsay, R. and Tohme, J. F. 1990. Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet. Gynecol.* **76**, 290-295.
  34. Liu, N. and Park, H. J. 2010. Factors effect on the loading efficiency of Vitamin C loaded chitosan-coated nanoliposomes. *Colloids Surf. B* **76**, 16-19.
  35. Marcovina, S. M., Sirtori, C., Peracino, A., Gheorghide, M., Borum, P., Remuzzi, G. and Ardehali, H. 2013. Translating the basic knowledge of mitochondrial functions to metabolic therapy: role of L-carnitine. *Transl. Res.* **161**, 73-84.
  36. Marker, R. E. and Krueger, J. 1940. Sterols. CXII. Sapogenins. XLI. The preparation of trillin and its conversion to progesterone. *J. Am. Chem. Soc.* **62**, 3349-3350.
  37. Mesch, V. R., Boero, L. E., Siseles, N. O., Royer, M., Prada, M., Sayegh, F., Schreier, L., Benencia, H. J. and Berg, G. A. 2006. Metabolic syndrome throughout the menopausal transition: influence of age and menopausal status. *Climacteric* **9**, 40-48.
  38. Meyer, U., Meyer, T., Vossians, J. and Joos, U. 1999. Decreased expression of osteocalcin and osteonectin in relation to high strains and decreased mineralization in mandibular distraction osteogenesis. *J. Craniomaxillofac. Surg.* **274**, 222-227.
  39. Mochida, Y. Y., Parisuthiman, D., Pornprasertsuk-Damrongsri, S., Atsawasuan, P., Sricholpech, M., Boskey, A. L. and Yamauchi, M. 2009. Decorin modulates collagen matrix assembly and mineralization. *Matrix Biol.* **28**, 44-52.
  40. Monfoulet, L., Malaval, L., Aubin, J. E., Rittling, S. R., Gadeau, A. P., Fricain, J. C. and Chassande, O. 2010. Bone sialoprotein, but not osteopontin, deficiency impairs the mineralization of regenerating bone during cortical defect healing. *Bone* **462**, 447-452.
  41. Ozasa, H., Tominaga, T., Nishimura, T. and Takeda, T. 1981. Lysyl oxidase activity in the mouse uterine cervix is physiologically regulated by estrogen. *Endocrinology* **109**, 618-621.
  42. Padayatty, S. J., Katz, A., Wang, Y., Eck, P., Kwon, O., Lee, J. H., Chen, S., Corpe, C., Dutta, A., Dutta, S. K. and Levine, M. 2003. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J. Am. Coll. Nutr.* **22**, 18-35.
  43. Padh, H. 1991. Vitamin C: newer insights into its biochemical functions. *Nutr. Rev.* **49**, 65-70.
  44. Paschalis, E. P., Verdelis, K., Doty, S. B., Boskey, A. L., Mendelsohn, R. and Yamauchi, M. 2001. Spectroscopic characterization of collagen cross links in bone. *J. Bone Miner. Res.* **16**, 1821-1828.
  45. Pekala, J., Patkowska-Sokola, B., Bodkowski, R., Jamroz, D., Nowakowski, P., Lochynski, S. and Librowski, T. 2011. L-carnitine-metabolic functions and meaning in humans life. *Curr. Drug Metab.* **12**, 667-678.
  46. Rebouche, C. J. 1991. Ascorbic acid and carnitine biosynthesis. *Am. J. Clin. Nutr.* **54**, 1147-1152.
  47. Riso, P., Visioli, F., Erba, D., Testolin, G. and Porrini, M. 2004. Lycopene and vitamin C concentrations increase in plasma and lymphocytes after tomato intake. Effects on cellular antioxidant protection. *Eur. J. Clin. Nutr.* **58**, 1350-1358.
  48. Roach, H. I. 1994. Why does bone matrix contain non collagenous proteins? The possible roles of osteocalcin, osteonectin, osteopontin and bone sialoprotein in bone mineralization and resorption. *Cell Biol. Int.* **18**, 617-628.
  49. Rondanelli, M., Peroni, G., Fossari, F., Vecchio, V., Faliva, M. A., Naso, M., Perna, S. Paolo, E., D., Riva, A., Petrangolini, G., Nichetti, M. and Tartara, A. 2021. Evidence of a positive link between consumption and supplementation of ascorbic

- acid and bone mineral density. *Nutrients* **13**, 1012.
50. Rosenthal, A. K., Gohr, C. M., Uzuki, M. and Masuda, I. 2007. Osteopontin promotes pathologic mineralization in articular cartilage. *Matrix Biol.* **26**, 96-105.
51. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Stefanick, M. L., Jackson, R. D., Beresford, A. A., Howard, B. V., Johnson, C. K. and Ockene, J. 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* **288**, 321-333.
52. Sherwin, B. B. 1998. Estrogen and cognitive functioning in women. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **217**, 17-22.
53. Yamauchi, M., Woodley, D. T. and Mechanic, G. L. 1988. Cross-linking of skin collagen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **152**, 898-903.
54. Yoo, J. H. 2016. The life habits and exercise strategies for prevention and management of osteoporosis. *J. Koehn.* **10**, 137-146.
55. Zhang, D., Wu, X., Chen, J. and Lin, K. 2018. The development of collagen based composite scaffolds for bone regeneration. *Bioact. Mater.* **3**, 129-138.

### 초록 : 폐경 여성의 골 건강과 L-ascorbic acid

김보경 · 김미향\*

(신라대학교 식품영양학과)

인간의 평균수명이 연장되면서 폐경 이후 여성의 삶의 질에도 많은 관심을 가지게 되었다. 한국인 여성에서 폐경이 나타나는 시기는 평균적으로 49.7세로 알려져 있으며, 폐경 이후의 삶이 일생의 1/3 이상을 차지하게 되어 주요한 사회적 문제로 대두되고 있다. L-ascorbic acid (AsA)는 생물의 에너지 대사과정에서 필수적인 조효소로 작용하고 있으며, 특히, 골 구성 단백질인 collagen의 합성 및 성숙에 관여하고 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 폐경 여성에서의 AsA와 골 건강에 대해 소개하고자 하였다. AsA는 collagen 생합성에 중요한 인자이며, collagen은 골을 구성하는 단백질로써 골 기질의 석회화를 위해 필요한 물질이므로 골 건강에 대한 AsA의 역할은 대단히 중요하다는 것을 알 수 있다. Collagen 가교는 동물의 성장 과정에서 collagen 섬유의 안정화 및 탄력성을 위해 필요한 것이나, 과잉의 증가는 세포 간 영양소 또는 노폐물의 이동이 억제되어 더욱 노화로 연결되기 쉽다. AsA는 collagen 미숙가교 형성에 환원제로 작용하여 미숙가교를 안정화하여, 미숙가교에서 성숙가교인 pyridinoline이 생성되는 반응을 억제시킨다. 따라서, AsA는 collagen 생합성에 관여하여 골 조직의 건강에 도움을 주는 한편, collagen 가교의 지나친 성숙을 조절하여 폐경 여성에게서 나타날 수 있는 골 관련 문제에 중요한 역할을 할 것으로 추측된다. 이상의 정보는 폐경 여성의 골 건강에 대한 향후 연구에 기초자료로 이용될 수 있을 것으로 기대된다.