

# 경기도 일개 지역사회 대표집단에서 고호모시스테인혈증의 유병률 및 관련요인에 대한 단면조사연구

김수정\*, 임경숙<sup>1)</sup>, 송미숙<sup>2)</sup>, 강연지<sup>3)</sup>, 이순영<sup>3)</sup>

고려대학교 의료원 안산병원 인간유전체연구소, 한국보건사회연구원 건강증진사업지원단<sup>1)</sup>, 아주대학교 간호학과<sup>2)</sup>, 아주대학교 의과대학 예방의학교실<sup>3)</sup>

## Prevalence of Hyperhomocysteinemia and Related Factors in a Community-based Health Examination Survey: A Cross-sectional Study

Soo Jeong Kim\*, Kyung Sook Lim<sup>1)</sup>, Mi Sook Song<sup>2)</sup>, Yeonji Kang<sup>3)</sup>, Soon Young Lee<sup>3)</sup>

Institute of Human Genomic Study, Korea University Medical Center Ansan Hospital, Management for Health Promotion, Korea Institute for Health and Social Affairs<sup>1)</sup>, College of Nursing, Ajou University<sup>2)</sup>, Department of Preventive Medicine, Ajou University School of Medicine<sup>3)</sup>

**Background :** Many previous studies have shown that elevated homocysteine in the serum is a well known risk factor for cardiovascular disease and this is associated with other risk factors for cardiovascular disease, but any Korean data on this is limited.

**Objectives :** This study aimed to calculate the prevalence of hyperhomocysteinemia and to analyze the relation between elevated homocysteine and the lifestyle factors of Korean adults.

**Methods :** We conducted a cross-sectional survey that included 650 men and 743 women (age range, 20 to 79 years) who were residents of Gwangju City in Gyeonggi-do. These subjects participated in the health interview and examination survey from November to December 2005. The total homocysteine, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, and triglyceride in the serum were measured. All the participants had their body composition measured such as height and weight, and we obtained health-related behavioral information through the self-entry questionnaire.

**Results :** Very right-handed skewed distributions of

homocysteine were shown in men and women. The prevalence of hyperhomocysteinemia was 22.6% in men and 13.7% in women in Gwangju city. On the multiple logistic regression analysis, hyperhomocysteinemia was associated with age (OR=1.02, 95% CI=1.01-1.04), male gender (OR=1.60, 95% CI=1.02-2.52), severe general physical activity (OR=0.32, 95% CI=0.15-0.69) and nutrient consumption (OR=0.49, 95% CI=0.31-0.76).

**Conclusions :** There is a great prevalence of hyperhomocysteinemia in adults of Gwangju City, Korea and it was associated with both genetic factors and lifestyle risk factors. This study can suggest that comprehensive lifestyle modification is needed in order to diminish the prevalence of hyperhomocysteinemia and to prevent CVD.

J Prev Med Public Health 2009;42(5):337-342

**Key words :** Adults, Cross sectional survey, Homocysteine, Hyperhomocysteinemia, Prevalence, Korea

## 서론

호모시스테인은 음식섭취로 직접 얻어질 수 없으며, 육류 섭취시 공급되는 메티오닌 대사의 중간 대사물질로 필수아미노산이다. 메티오닌은 핵산 지질을 합성하는 과정에서 메틸기 공여체로 작용하며, 이 과정에서 호모시스테인이 생성된다 [1]. 높은 호모시스테인 농도는 관상동맥

질환, 뇌혈관질환, 말초동맥질환의 위험요인으로 작용한다 [2-5]. 고호모시스테인혈증은 심혈관질환이 없는 성인의 5-17%에서 나타나며 [6], 관상동맥질환 환자의 20-40%가 고호모시스테인혈증으로 보고된다 [7]. 일반적으로 건강한 성인에서 호모시스테인 농도는 약 5-14  $\mu\text{mol/L}$ 의 분포를 보이며, 높은 농도 쪽으로 긴 꼬리를 보이지만 [8,9], 인구집단 [10-15] 또는 지역 [14]에 따라 차이가 있는 것으로 알려져 있

다. 최근 흡연, 음주, 운동과 같은 생활습관 요인과 호모시스테인 농도와의 관련성에 관한 연구가 많이 진행되었으나 [14,16-23], 그 결과는 다양하다. 엽산, 비타민 B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>가 호모시스테인 농도를 감소시키는 역할을 한다고 알려져 있으며 [24,25], 한국인을 대상으로 호모시스테인의 농도와 엽산, 비타민 B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>사이의 연관성에 대한 연구가 있다 [10,11]. 그러나, 우리나라에서 지역사회 주민을 대상으로 한 호모시스테인 농도의 분포와 유병률에 대한 연구는

Kim 등 [8] 외에는 없다. 특히, 생활습관과 호모시스테인 농도와의 관련성에 대한 연구는 제한적이므로 [10], 다른 국가에서의 연구결과와 비교해 볼 필요가 있다.

이 연구는 지역사회에서 대표성 있게 추출된 표본 집단을 이용해서 호모시스테인 농도의 분포 및 고호모시스테인혈증의 유병률을 산출하고, 고호모시스테인혈증과 관련된 생활습관 요인을 파악하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

이 연구는 지역주민의 건강수준 및 생활습관 요인을 파악하기 위해 수행된 2005년 경기도 광주시 건강수준조사 자료를 이용하였다. 2005년 12월 현재 광주시 주민은 166,148명으로 예산과 인력을 고려하여 표본규모를 1,000가구(약 2,000명)의 13세 이상 모든 가구원으로 선정하였다. 표본가구의 추출과정은 먼저 각 10개 읍·면·동별로 주민등록자료를 이용하여 통·반·리와 주택유형별로 세분한 다음 세대주의 주민번호 오름차순으로 정렬하였다. 그 다음 모집단의 크기와 할당된 표본수를 이용하여 추출간격을 산출하고 1과 추출간격 사이에 하나의 난수를 생성한 다음에 생성된 난수에 추출간격을 더해가면서 표본추출지점을 정하여 해당 가구들을 조사대상가구로 선정하였다 [26]. 조사기간은 2005년 11월부터 12월까지로 건강면접조사 및 건강검진을 완료한 대상자는 총 1,688명(남자 778명, 여자 910명)이었으며, 호모시스테인 측정치가 있는 사람은 20-79세 1,393명(남자 650명, 여자 743명)이었다. 이 연구의 계획서에 대해서 아주대학교병원 연구윤리위원회의 심의를 거쳤다.

### 2. 자료수집방법

모든 조사는 대상자의 거주지에 해당하는 보건소에서 이루어졌다. 대상자는 연구참여에 대한 설명을 들은 후 검사 동의서에 서명한 후, 구조화된 자기기입식 설문지를 이용한 건강면접조사를 하였다. 설문지에는 사회경제적 요인, 질병력(당뇨, 고혈압, 뇌졸중, 뇌혈관질환, 협심증, 심근경색증, 기타심장질환), 약물 복용력,

Table 1. General characteristics of subjects

	All (N=1,393)	Men (N=650)	Women (N=743)	p-value
Age(mean ±SD), yr	48.1 ±14.7	48.2 ±14.8	48.1 ±14.6	NS
Weight (mean ±SD), kg	63.8 ±11.1	69.7 ±10.3	58.6 ±9.0	<0.0001
Height (mean ±SD), cm	162.0 ±9.0	168.7 ±6.6	156.2 ±6.5	<0.0001
Waist circumference (mean ±SD), cm	79.6 ±9.5	82.0 ±8.2	77.4 ±10.1	<0.0001
Body mass index (mean ±SD), kg/m <sup>2</sup>	24.2 ±3.4	24.5 ±3.0	24.0 ±3.6	<0.05
Menopause (%)	-	-	41.1	-
Smoking amount (%)				
None	75.2	51.0	94.3	<0.0001
1 - 19/day	10.3	18.5	3.8	
20 - 39/day	13.2	27.6	2.0	
≥40/day	1.3	2.9	0.0	
Alcohol drinking frequency (%)				
None	40.1	26.5	52.8	<0.0001
≤2/wk	47.5	50.7	44.5	
3 - 4/wk	7.7	13.5	2.2	
Almost everyday	4.7	9.3	0.4	
Regular exercise (%)				
No regular exercise	63.3	59.7	66.6	<0.01
≤2/wk	8.4	10.4	6.6	
3 - 4/wk	12.8	14.8	11.0	
Almost everyday	15.4	15.0	15.8	
General physical activity (%)				
Light	52.4	51.8	52.9	<0.0001
Moderate	37.4	31.1	43.0	
Severe	10.2	17.1	4.1	
Food preference (%)				
Vegetable	21.9	15.5	27.5	<0.0001
Vegetable and meat	73.0	77.7	68.9	
Meat	5.1	6.8	3.6	
Coffee intake (%)				
None	22.1	20.1	23.8	<0.05
1 - 4 cups/day	75.5	76.5	74.6	
≥5 cups/day	2.4	3.4	1.6	
Nutrient intake (%)				
None	70.7	74.2	67.6	<0.01
Vitamin or multi-nutrient	29.3	25.8	32.4	
History of disease* (%)	19.2	19.2	19.1	NS

NS: not significant,

\*Diabetes mellitus, hypertension, stroke, cerebrovascular disease, angina pectoris, myocardial infarction, and other heart disease

Table 2. Biochemical characteristics of subjects

	All (N=1,393)	Men (N=650)	Women (N=743)	p-value
Serum total homocysteine, μmol/L	11.9 ±4.7	14.0 ±5.6	10.1 ±2.7	<0.001
Total cholesterol, mg/dl	225.0 ±41.5	224.6 ±41.9	225.4 ±41.1	NS
Triglyceride, mg/dl	146.3 ±91.9	163.4 ±104.3	131.4 ±76.5	<0.0001
High-density lipid cholesterol, mg/dl	57.7 ±16.8	54.6 ±15.5	60.4 ±17.4	<0.0001
Low-density lipid cholesterol, mg/dl	138.0 ±38.4	137.3 ±39.0	138.7 ±38.0	NS
Systolic blood pressure, mmHg	122.1 ±17.4	124.5 ±16.1	120.1 ±18.2	<0.0001
Diastolic blood pressure, mmHg	79.6 ±10.3	81.8 ±9.7	77.6 ±10.3	<0.0001

Values are presented in mean ±SD, NS: not significant

그리고 흡연(현재 흡연상태, 평균 하루 흡연량), 음주(현재 음주상태, 음주빈도, 1회 음주량), 운동(규칙적인 운동여부, 운동빈도, 1회 운동량), 일상생활 신체활동 정도(가벼운 활동, 보통활동, 격렬한 활동)와 같은 생활습관요인이 포함되었다. 여성 대상자들에 대해서 폐경여부 및 폐경나이에 대해 추가적인 정보를 얻었다.

모든 대상자는 건강면접조사 후 훈련된 간호사의 안내에 따라 건강검진에 참여하였다. 참여자들의 신체계측은 신장측정계(HM-300, Fanics Co. Ltd, Busan, Korea)를 이

용하여 훈련된 간호사가 측정하였다. 참여자들은 겹옷을 벗고 맨발로 선 상태에서 신장과 몸무게를 측정하였으며, 체질량지수(body mass index, BMI)는 체중(kg)을 신장의 제곱(m<sup>2</sup>)으로 나눈 값으로, 모든 신체 계측치는 소수점 한자리까지 표기하였다. 공복상태에서 혈액채취를 하였으며, 혈청 총콜레스테롤(total cholesterol, TC), 중성지방(triglyceride, TG), 저밀도콜레스테롤(low-density lipid cholesterol, LDL), 고밀도콜레스테롤(high-density lipid cholesterol, HDL), 호모시스테인을 표준화된 방법으

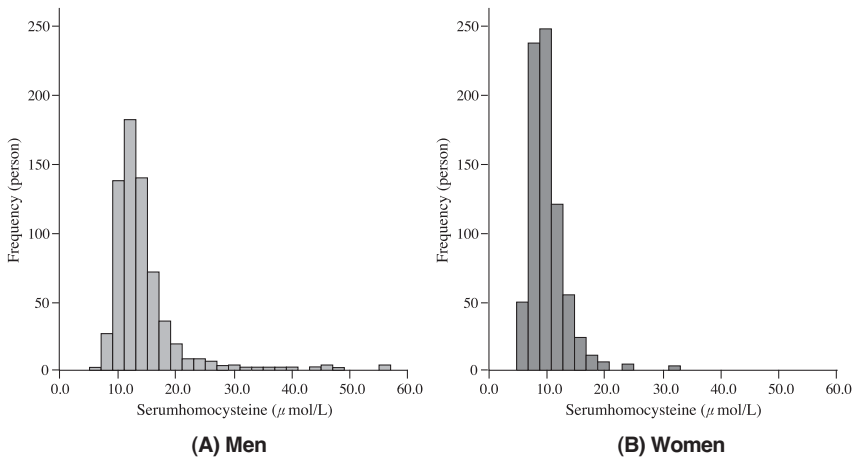


Figure 1. Distribution of serum homocysteine in men (A) and women (B).

Table 3. Percentile of serum homocysteine and prevalence of hyperhomocysteinemia by sex and age group

	Percentile of serum total homocysteine ( $\mu\text{mol/L}$ )								Prevalence of hyperhomocysteinemia n (%)	p-value <sup>†</sup>
	P <sub>2.5</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>10</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>95</sub>	P <sub>97.5</sub>	p-value*		
<b>Men</b>										
20 - 39 yr (n=207)	8.8	9.0	9.5	12.6	20.4	30.0	39.9	<0.001	47 (22.7)	NS
40 - 59 yr (n=280)	8.2	8.8	9.4	12.3	17.4	18.9	21.1		57 (20.4)	
60+ yr (n=163)	9.6	9.9	10.6	13.5	21.5	26.3	27.6		43 (26.4)	
Total (n=650)									147 (22.6)	
<b>Women</b>										
20 - 39 yr (n=251)	6.2	6.5	7.0	9.0	11.7	13.3	14.8	<0.001	19 (7.6)	<0.001
40 - 59 yr (n=303)	6.4	6.8	7.2	9.3	11.9	13.2	15.0		18 (5.9)	
60+ yr (n=189)	7.3	7.9	8.7	11.7	15.4	17.3	18.5		65 (34.4)	
Total (n=743)									102 (13.7)	

NS: not significant, \*ANOVA, <sup>†</sup>X<sup>2</sup>-test

로 측정하였다. 특히, 혈청 총 호모시스테인은 화학 발광 면역 측정법 (chemiluminescent immunoassay, CLIA)을 이용하여 정량 측정하였다. 혈청 총 호모시스테인의 검출한계는 1.16-61.28  $\mu\text{mol/L}$  이었으며, 변이계수는 6.87-8.10%이었다.

현재까지 고호모시스테인혈증을 어떻게 정의하는가에 대해서 연구자간의 일치를 보이고 있지 않으며, 15  $\mu\text{mol/L}$  이상 [7,16], 15  $\mu\text{mol/L}$  초과 [11], 또는 16  $\mu\text{mol/L}$  이상 [14]으로 정의하고 있으며, Selhub 등 [15]은 인구집단에 따라 호모시스테인 분포의 차이를 고려하기 위해 혈장 총 호모시스테인 농도가 20-39세의 젊은 참고연령의 95백분위수 이상일 때 고호모시스테인혈증으로 보아야 한다고 제안하였다. Kim 등 [8]은 심장질환, 뇌혈관질환이 없으며, 혈청 엽산 또는 비타민 B<sub>12</sub>농도가 정상이고, creatinine이 정상인 지역사회 주민들의 혈청 호모시스테인 참고범위를 Clinical and Laboratory Standards Institute

(CLSI) C28-A2 지침 [27]에 따라 설정하였다. 현재까지 연구결과를 종합해볼 때 건강한 지역사회 참고집단에서 CLSI C28-A2 지침에 따라 참고 모집단의 2.5-97.5 백분위수 사이를 벗어난 경우 고호모시스테인혈증을 진단하는 것이 타당하다고 판단되지만, 이 연구에서는 혈청 엽산, 비타민 B<sub>12</sub>, creatinine을 측정하지 않았기 때문에 CLSI C28-A2 지침에 의해 참고범위를 설정할 경우 참고집단에 엽산결핍자, 비타민 B<sub>12</sub>결핍자, creatinine 비정상자가 포함될 수 있어 유병률이 잘못 산출될 가능성이 있다. 따라서, Kim 등 [8]에 의해 설정된 참고범위(남자 6.7-15.3  $\mu\text{mol/L}$ , 여자 5.2-12.7  $\mu\text{mol/L}$ )를 적용하였다.

### 3. 분석방법

연구대상자의 기술통계량에서 범주형 변수는 빈도 및 퍼센트, 연속형 변수는 평균값과 표준편차로 제시하였다. 혈청 호모시스테인의 분포는 백분위수와 히스토

Table 4. Lifestyle characteristics according to hyperhomocysteinemia (%)

	Normal (N=1,144)	Hyperhomocysteinemia (N=249)	p-value or p for trend
<b>Smoking amount</b>			
None	84.2	15.8	0.001*
1 - 19/day	78.5	21.5	
20 - 39/day	75.6	24.4	
≥40/day	66.7	33.3	
<b>Alcohol drinking frequency</b>			
None	80.1	19.9	<0.05
≤2/wk	85.6	14.4	
3 - 4/wk	80.8	19.2	
Almost everyday	65.6	34.4	
<b>Regular exercise</b>			
No regular exercise	82.6	17.4	NS
≤2/wk	80.7	19.3	
3 - 4/wk	84.9	15.1	
Almost everyday	78.5	21.5	
<b>General physical activity</b>			
Light	79.6	20.4	<0.01*
Moderate	84.6	15.4	
Severe	88.3	11.7	
<b>Food preference</b>			
Vegetable	78.4	21.6	<0.001
Vegetable and meat	84.5	15.5	
Meat	65.7	34.3	
<b>Coffee intake</b>			
None	75.9	24.1	<0.001*
1 - 4 cups/day	84.9	15.1	
≥5 cups/day	100.0	0.0	
<b>Nutrient intake</b>			
None	80.1	19.9	<0.01
Vitamin or Multi-nutrient	87.3	12.7	

NS: not significant, <sup>†</sup>Trend test

그램으로 제시하였다. 연령에 따른 혈청 호모시스테인의 평균에 대한 통계적 검증은 분산분석을 실시하였다. 고호모시스테인혈증 유무에 따른 생활습관요인의 차이는 카이제곱 분석 및 경향 분석을 하였고, 고호모시스테인혈증 유무에 따른 지질 및 혈압의 차이는 성별과 연령을 보정한 ANCOVA를 적용하였다. 최종적으로 다중 로지스틱 회귀분석을 통해 고호모시스테인혈증과 관련된 생활습관요인을 분석하였으며, 비차비(odds ratios, ORs)와 95% 신뢰구간(confidence intervals, CI)을 제시하였다. 모든 통계분석은 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 통계적 유의수준은 p<0.05으로 하였다.

### 결 과

Table 1은 연구대상자의 신체계측 및 생활습관 특성을 보여준다. 성별에 따른 연구대상자의 생화학지표는 Table 2에 제시하였다. 혈청 총 호모시스테인의 평균 농

**Table 5. Lipids and blood pressure data according to hyperhomocysteinemia**

Variables	Normal (N=1,144)	Hyperhomocysteinemia (N=249)	p-value*
Total cholesterol (mg/dl)	224.4 ± 41.4	227.7 ± 41.7	NS
Triglyceride (mg/dl)	141.7 ± 89.8	167.6 ± 98.5	<0.001
High-density lipid cholesterol (mg/dl)	58.3 ± 16.9	55.1 ± 16.2	<0.01
Low-density lipid cholesterol (mg/dl)	137.8 ± 38.6	139.1 ± 37.8	NS
Systolic blood pressure (mmHg)	121.3 ± 17.3	125.8 ± 17.2	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.2 ± 10.2	81.4 ± 10.1	<0.01

Values are presented in mean ± SD, NS: not significant, \*ANCOVA with controlling age and sex

**Table 6. Multivariate analysis for affecting factors on hyperhomocysteinemia**

Variables	OR	95% CI
Age	1.02	1.01-1.04
Sex (men)	1.60	1.02-2.52
Smoking amount		
Non- and Ex-smoker	1.00	
≤ 19/day	1.13	0.62-2.06
20 - 39/day	1.21	0.68-2.13
≥ 40/day	1.90	0.44-8.16
Drinking frequency		
Non- and Ex-drinker	1.00	
≤ 2/wk	0.76	0.50-1.16
3 - 4/wk	0.96	0.47-1.97
Almost everyday	1.47	0.65-3.35
General physical activity		
Low	1.00	
Moderate	0.77	0.53-1.14
Severe	0.32	0.15-0.69
Food preference		
Vegetable	1.00	
Vegetable and meat	0.71	0.46-1.10
Meat	1.36	0.63-2.93
Coffee intake		
None	1.00	
1 - 4 cups/day	0.87	0.57-1.33
≥ 5 cups/day	0.90	0.26-3.16
Nutrient intake		
None	1.00	
Vitamin or Multi-nutrient	0.49	0.31-0.76

OR: odds ratio, CI: confidence interval

\* Adjusted for body mass index, triglyceride, high-density lipid cholesterol, history of diabetes mellitus, hypertension, stroke, cerebrovascular disease, angina pectoris, myocardial infarction, and other heart disease

도는  $11.9 \pm 4.7 \mu\text{mol/L}$  이었으며, 여자( $10.1 \pm 2.7 \mu\text{mol/L}$ )보다 남자( $14.0 \pm 5.6 \mu\text{mol/L}$ )가 더 높았다 ( $p < 0.001$ ). 평균 중성지방 (남자  $163.4 \pm 104.3 \text{ mg/dl}$ , 여자  $131.4 \pm 76.5 \text{ mg/dl}$ ), 평균 고밀도콜레스테롤(남자  $54.6 \pm 15.5 \text{ mg/dl}$ , 여자  $60.4 \pm 17.4 \text{ mg/dl}$ ), 평균 수축기혈압(남자  $124.5 \pm 16.1 \text{ mmHg}$ , 여자  $120.1 \pm 18.2 \text{ mmHg}$ ), 평균 이완기혈압(남자  $81.8 \pm 9.7 \text{ mmHg}$ , 여자  $77.6 \pm 10.3 \text{ mmHg}$ )이 모두 성별에 따라 차이가 있었다 ( $p < 0.001$ ). 대상자들의 혈청 총 호모시스테인은 오른쪽으로 매우 치우친 분포를 보였으며 (Figure 1), 광주시의 고호모시스테인혈증 유병률은 남자 22.6%, 여자 13.7%이었다 (Table 3).

Table 4는 혈청 총 호모시스테인 농도에 따

른 생활습관 관련특성을 비교하였다. 정상 호모시스테인군과 고호모시스테인혈증군에서 하루 흡연량, 음주빈도, 일상생활 신체활동 정도, 음식선호도, 하루 커피섭취빈도 및 영양제 복용 여부에 차이가 있었다. Table 5는 연령과 성별을 보정 후 정상 호모시스테인군과 고호모시스테인혈증군에서 지질과 혈압수준의 차이를 보여 준다. 정상 호모시스테인군( $141.7 \pm 89.8 \text{ mg/dl}$ )과 고호모시스테인혈증군( $167.6 \pm 98.5 \text{ mg/dl}$ )에서 중성지방 농도에 차이가 있었다 ( $p < 0.001$ ). 고밀도 콜레스테롤은 정상 호모시스테인군( $58.3 \pm 16.9 \text{ mg/dl}$ )에서 고호모시스테인혈증군( $55.1 \pm 16.2 \text{ mg/dl}$ )보다 높았다 ( $p < 0.01$ ). 또한, 수축기혈압과 이완기혈압 모두 정상 호모시스테인군에 비해 고호모시스테인혈증군에서 높았다 ( $p < 0.001, p < 0.01$ ).

다중 로지스틱 회귀분석 결과, 공변량을 보정한 후, 연령이 증가할수록 (OR=1.02, 95% CI=1.01-1.04), 남성일수록 (OR=0.60, 95% CI=1.02-2.52) 고호모시스테인혈증과 양의 관련성이 있었다. 반면, 일상생활에서 심한 신체활동을 하는 사람 (OR=1.02, 95% CI=0.15-0.69)과 비타민 또는 영양제를 복용하는 사람 (OR=0.49, 95% CI=0.31-0.76)은 고호모시스테인혈증과 음의 관련성이 있었다 (Table 6).

## 고찰

호모시스테인 농도는 성별, 나이, 폐경 유무, 엽산 섭취, 흡연, 커피 섭취, 총 콜레스테롤 농도, 이완기 혈압 등에 의해 변화되고 심혈관 질환 환자, 신장 질환 환자에서 증가되어 있으며 [6,7,9], 특히 심혈관 질환의 독립적인 예측인자로 알려져 있다 [6].

기존 연구 [8,14,25,28] 및 본 연구에서의 호모시스테인 분포는 오른쪽으로 매우 치

우친 모양으로, 인구집단 및 인종에 따라 호모시스테인 분포에 차이가 있는 것으로 보고되고 있다 [14,15]. 우리나라에서 보고된 결과를 종합해 볼 때 정상 대조군의 호모시스테인 농도의 평균이  $5.2-15.3 \mu\text{mol/L}$ 로 서양에 비해 유사하거나 다소 낮게 관찰되었다 [8,10,13,29]. 이는 엽산이 풍부한 채식 위주의 식습관 때문에 서양인에 비해 호모시스테인 농도가 낮은 것으로 보고된 바 있다 [29]. 또한, 같은 국가에서도 지역에 따른 호모시스테인 농도에 차이가 있음이 보고되었다 [14]. 이 연구 대상자의 호모시스테인 평균 농도는  $11.9 \pm 4.7 \mu\text{mol/L}$  (남자  $14.0 \pm 5.6 \mu\text{mol/L}$ , 여자  $10.1 \pm 2.7 \mu\text{mol/L}$ )로 기존 국내 연구 결과 [8,10,13,29]보다 높아 지역의 차이뿐만 아니라 대상자 선정의 차이, 대상자의 생활습관 차이도 호모시스테인 농도에 영향을 주는 것으로 생각된다.

고호모시스테인혈증 유병률은 성별(남자 22.6%, 여자 13.7%)에 따라 차이가 있었으며, 이는 다른 연구결과와도 일치하였다 [8,16,18,23,30]. 일반적으로 호모시스테인 농도는 연령이 증가할수록, 특히 여성에서는 폐경 이후 증가하는 것으로 알려져 있다 [15,18,21,23,30,31]. 미국의 NHANES 1999-2000 자료를 이용한 연구에서 19-50세, 51세 이상으로 구분하였을 때 남녀 모두에서 높은 연령군의 호모시스테인 농도가 높았다 [31]. 최근 국내연구 결과 남자의 경우 19-39세와 40-59세의 유병률은 9.8%로 같았으나, 60세 이상에서 17.4%로 높은 유병률을 보였다. 여자의 경우 19-39세와 40-59세의 유병률은 각각 3.6%와 4.1%로 유사하였으나, 60세 이상에서 13.8%로 남자와 마찬가지로 높은 유병률을 보였다 [8]. 이 연구에서는 모든 성별에서 40-59세 보다 오히려 20-39세 연령구간에서 약간 높은 유병률을 보였으며, 60세 이상군에서는 뚜렷이 높은 유병률을 보였다. 다만, 20-39세의 호모시스테인 분포가 40-59세의 분포보다 오른쪽으로 더 치우친 모양을 보이고 있어, 추가적으로 연령별 생활습관의 차이를 분석한 결과 젊은 연령층인 20-39세의 현재 흡연율이 57.1%로 중년층인 40-59세의 현재 흡연율 49.6%보다 높았다. 20-39세의 현재 음주율

은 81.2%, 40-59세의 현재 음주율은 73.8%로 현재 음주율도 젊은 연령층에서 높았다. 반면, 호모시스테인 농도와 음의 관련성을 가진 격렬한 일상생활 활동률(20-39세, 13.0% < 40-59세, 17.3%), 규칙적 운동 실천율(20-39세, 27.2% < 40-59세, 45.9%), 채식 선호율(20-39세, 8.7% < 40-59세, 14.7%)은 20-39세보다 40-59세에서 높은 빈도를 보였다. 비타민 또는 종합영양제 복용률은 20-39세와 40-59세 연령 모두 24.1%로 동일하였다.

한국인에서 엽산과 크레아티닌을 보정 후 호모시스테인과 지질과의 관련성은 없는 것으로 보고 되고 있으며 [29], 이 연구에서는 단변량 분석에서 지질 중 중성지방이 정상군에 비해 고호모시스테인혈증군에서 유의하게 높았다. 그러나, 다른 관련요인을 보정했을 때, 중성지방은 유의하지 않았다.

호모시스테인 연구로 잘 알려진 Framingham Offspring Cohort Study [18]와 Hordaland Homocysteine Study [23]에 의하면, 호모시스테인 농도와 흡연 사이에 강한 상관성이 있었으며, 흡연량과 호모시스테인 농도 사이에 용량-반응 관계를 확인하였다 [16-18,22]. 그러나, 최근 연구에서 흡연자에서 낮은 엽산 농도때문에 호모시스테인 농도가 높을 가능성을 제안하였다. 즉, 연구자들은 고호모시스테인혈증에 대한 비차비가 비흡연자에 비해 흡연자가 1.4배 높았으나, 비흡연자와 비교했을 때 흡연자에서 엽산 농도가 낮음을 확인하였다. 엽산을 보정한 후, 흡연자와 비흡연자 사이에 호모시스테인 농도 차이에는 통계적인 유의성이 없었다 [14]. 이 연구에서는 엽산을 보정하지 않은 다중로지스틱 회귀분석 결과, 현재 흡연자에서 비흡연자와 과거흡연자에 비해 하루 흡연량이 증가할수록 비차비가 선형으로 증가하는 경향성을 보였다 ( $p < 0.001$ ).

Caerphilly cohort study 결과 적당한 음주와 호모시스테인 농도에는 음의 상관관계가 있었으며, 이는 맥주에 포함된 엽산이 호모시스테인 농도를 감소시킨다고 하였으며 [34], Framingham Offspring Cohort Study 결과, 하루 15 g 알코올섭취는 호모시스테인 농도를 증가시킨다고 하여 [18], U-

shape 관련성을 보였다 [35]. 이 연구에서도 다중 로지스틱 회귀분석에서 일주일동안 음주빈도와 고호모시스테인혈증 사이에 U-shape 관련성이 있었다 ( $p < 0.05$ ).

1997년 적당한 커피 음용은 호모시스테인 농도를 높이는 것과 관련성이 없다고 하는 연구가 발표되었으나 [36], 그 이후에 발표된 논문에서는 커피 음용과 호모시스테인 농도에는 양의 용량-반응 관계가 있었고 [37], 커피를 매일 마시거나 [33], 많이 마시는 것은 호모시스테인 농도를 높인다는 연구결과들이 뒤이어 나왔다 [9,17,28]. 이 연구에 포함된 대상자들은 대부분 (77.9%)이 매일 커피를 마신다고 응답하였으며, 하루 평균 마시는 커피섭취량과 고호모시스테인혈증은 음의 관련성이 있는 것으로 분석되었으나, 고호모시스테인혈증군에서 하루에 5잔 이상 마시는 사람이 없었으며, 정상 호모시스테인군에서도 하루에 5잔 이상 마시는 사람은 4명에 불과하여 통계적인 의미를 부여하기에는 무리가 있다 (Table 4).

엽산, 비타민 B<sub>6</sub>, 그리고 비타민 B<sub>12</sub>가 호모시스테인 농도를 감소시키는 역할을 한다고 알려져 있으며 [24,25], 엽산과 혈청 비타민 B<sub>12</sub>는 음의 용량-반응 관계가 있음을 보고하였다 [32]. 이 연구에서는 엽산, 비타민 B<sub>6</sub>, 그리고 비타민 B<sub>12</sub>를 측정하는 대신에 음식선호(야채선호, 육류선호, 골고루)를 조사하였다. 남자에서 혼란변수 보정 후 야채선호 집단을 기준으로 했을 때, 야채와 육류를 골고루 선호하는 집단의 비차비가 낮았으며 (OR=0.71), 육류선호 집단의 비차비가 높았으나 (OR=1.36) 통계적 유의성은 없었다. 그러나, 비타민 및 종합영양제를 복용하는 경우 고호모시스테인혈증의 위험이 낮았다 (OR=0.49, 95% CI=0.31-0.76).

육체적인 운동과 호모시스테인의 관련성에 대한 연구결과는 남녀에 있어 차이를 보인다. 최근 젊은 여성을 대상으로 한 실험연구에 의하면, 육체적인 운동이 호모시스테인 수치를 낮추는 것과 관련이 없으며, 다만 낮은 엽산은 고호모시스테인혈증의 위험을 증가시키는 요인이었다 [38]. 이 연구에서는 규칙적인 운동과 호모시스테인의 연관성은 없었다. 한편, 1995년

Nygaard 등 [23]의 연구를 시작으로 일상생활에서 격렬한 신체활동이 고호모시스테인혈증의 위험을 감소시키는 역할을 한다는 연구결과가 나오고 있다. 서부 노르웨이 사람들에서 운동량이 거의 없는 사람들과 비교해서 격렬한 운동을 하는 사람의 호모시스테인 농도가 0.5  $\mu\text{mol/L}$  낮았다. 싱가포르에 거주하는 중국인에 있어서도 혼란변수 보정 후 일주일에 30분 이상 격렬한 운동을 하는 사람들의 호모시스테인 농도가 0.3  $\mu\text{mol/L}$  낮았다 [33]. 이 연구결과에서도 마찬가지로 남자에서 혼란변수 보정 후 일상생활에서 격렬한 신체활동을 하는 사람이 신체활동이 거의 없는 사람에 비해 고호모시스테인혈증의 위험이 낮았다 (OR=0.32, 95% CI=0.15-0.69).

이 연구는 잘 설계된 지역사회 기반 단면 연구로써, 저자들은 호모시스테인 분포 및 고호모시스테인혈증 유병률을 산출하였고, 고호모시스테인혈증과 관련이 있다고 보고된 생활습관 및 지질관련 요인에 대해 광범위하게 확인하였다는 점에서 강점이 있다. 연구의 제한점으로는 호모시스테인 농도와 관련된 중요한 변수로 여겨지는 엽산, 비타민 B<sub>6</sub>, 비타민 B<sub>12</sub>가 분석에 포함되지 않아 최종 모형에서 이 변수들의 효과를 보정할 수 없었다는 점을 들 수 있다.

향후 다른 인구집단에 비해 우리 인구집단의 호모시스테인 농도의 분포가 매우 오른쪽으로 치우쳐 졌다는 점과 지역간에 차이가 있음을 고려할 때 기준점을 설정하는 연구 및 고호모시스테인혈증에 영향을 주는 요인에 대한 큰 규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## 참고문헌

1. Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: A review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(2): 143-150.
2. Caldera A, Dec GW. Hyperhomocysteinemia and transplant coronary artery disease. *Transplantation* 2002; 74(10): 1359-1364.
3. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A, Nygaard O, Nordrehaug JE, Tell GS, et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(1): 130-136.

4. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268(7): 877-881.
5. Ames E, Refsem H, Bona KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24(4): 704-709.
6. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274(13): 1049-1057.
7. Duell PB, Malinow MR. Homocyst(e)ine: An important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8(1): 28-34.
8. Kim JU, Kim HJ, Choi BY. Normal value for serum homocysteine and the prevalence of hyperhomocysteinemia in a rural population. *Korean J Epidemiol* 2008; 30(1): 100-109. (Korean)
9. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(2): 263-270.
10. Jang YS, Cho EY, Lee JH, Jeong NS. Relationship between plasma homocysteine levels and cardiovascular risk factors in healthy men. *Korean Circ J* 1999; 29(2): 135-145. (Korean)
11. Min HS. Folate status and plasma homocysteine concentration of Korea. *Korean J Nutr* 2001; 34(4): 393-400. (Korean)
12. Lim HS, Nam KS, Heo YR. The relationships of health-related lifestyles with homocysteine, folate, and vitamin B<sub>12</sub> status in Korean adults. *Korean J Community Nutr* 2001; 6(3S): 507-515. (Korean)
13. Kim CH, Choi TM, Chang SG, Hong SY. Plasma homocystein, folate and vitamin B<sub>12</sub> concentrations in coronary artery disease. *Korean Circ J* 1998; 28(4): 516-522. (Korean)
14. Hao L, Ma J, Zhu J, Stampfer MJ, Tina Y, Willett WC, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in Chinese adults is associated with low folate, vitamin B<sub>12</sub>, and vitamin B<sub>6</sub> status. *J Nutr* 2007; 137(2): 407-413.
15. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman BA, Gunter EW, et al. Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): Population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med* 1999; 131(5): 331-339.
16. de Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, Kromhout D. Lifestyle factors and plasma homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Epidemiol* 2001; 154(2): 150-154.
17. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Stensvold I, Nordrehaug JE, Kvale G, et al. Coffee consumption and plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(1): 136-143.
18. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(3): 613-621.
19. Gaume V, Mougou F, Figard H, Simon-Rigaud ML, N'Guyen UN, Callier J, et al. Physical training decreases total plasma homocysteine and cysteine in middle-aged subjects. *Ann Nutr Metab* 2005; 49(2): 125-131.
20. Stryker WS, Kaplan LA, Stein EA, Stampfer MJ, Sober A, Willett WC. The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels. *Am J Epidemiol* 1988; 127(2): 283-296.
21. Refsum H, Ueland PM. Recent data are not in conflict with homocysteine as a cardiovascular risk factor. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9(6): 533-539.
22. Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(3): 263-279.
23. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274(19): 1526-1533.
24. Nurk E, Tell GS, Vollset SE, Nygard O, Refsum H, Nilsen RM, et al. Changes in lifestyle and plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(5): 812-819.
25. Henriquez P, Doreste J, Deulofeu R, Fiuza MD, Serra-Majem L. Nutritional determinants of plasma total homocysteine distribution in the Canary Islands. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(1): 111-118.
26. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: A population-based study. *Digestion* 2009; 79(3): 196-201.
27. Doumas BT. *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline, C28-A2*. 2nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000.
28. Ueland PM, Nygard O, Vollset SE, Refsum H. The hordaland homocysteine studies. *Lipids* 2001; 36(Suppl): S33-S39.
29. Oh KW, Lee WY, Ahn YB, Song KH, Yoo SJ, Yoon KH, et al. Homocysteine, folate, and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in Korean normal subjects. *Korean J Intern Med* 1999; 57(6): 1030-1036. (Korean)
30. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39(9): 1764-1779.
31. Song WO, Chung CE, Chun OK, Cho S. Serum homocysteine concentration of US adults associated with fortified cereal consumption. *J Am Coll Nutr* 2005; 24(6): 503-509.
32. Ganji V, Kafai MR. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(4): 826-833.
33. Saw SM, Yuan JM, Ong CN, Arakawa K, Lee HP, Coetzee GA, et al. 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* 2001; 73(2): 232-239.
34. Ubbink JB, Fehily AM, Pickering J, Elwood PC, Vermaak WJ. Homocysteine and ischaemic heart disease in the Caerphilly cohort. *Atherosclerosis* 1998; 140(2): 349-356.
35. Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al. The Hordaland Homocysteine Study: A community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr* 2006; 136(6 Suppl): 1731S-1740S.
36. Nieto FJ, Comstock GW, Chambless LE, Malinow RM. Coffee consumption and plasma homocyst(e)ine: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(6): 1475-1477.
37. Stolzenberg-Solomon RZ, Miller ER 3rd, Maguire MG, Selhub J, Appel LJ. Association of dietary protein intake and coffee consumption with serum homocysteine concentrations in an older population. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(3): 467-475.
38. Di Santolo M, Banfi G, Stel G, Cauci S. Association of recreational physical activity with homocysteine, folate and lipid markers in young women. *Eur J Appl Physiol* 2009; 105(1): 111-118.