

일개 대학병원 건강검진 수진자에서 혈청 호모시스테인 농도와 요추 및 대퇴골 골밀도의 상관관계

이화여자대학교 의학전문대학원 목동병원 가정의학교실

이연정 · 이상화[†] · 이흥수 · 심경원 · 김수아 · 우의정 · 김나연

연구배경: 최근 혈청 호모시스테인 농도와 골절의 위험도 및 골밀도와의 상관관계가 여러 연구들을 통하여 알려지면서 혈청 호모시스테인 농도와 골대사와의 관계에 대한 관심이 증가되었다. 그러나 이에 대한 국내 연구는 미흡한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 한국인 성인을 대상으로 혈청 호모시스테인 농도와 골밀도의 상관관계를 밝히고자 하였다.

방법: 2005년 1월부터 2006년 3월까지 일개 대학 병원 건강증진센터에서 건강검진을 시행한 성인 2,750명 중 제외기준이 없는 남성 1,142명, 여성 1,393명을 대상으로 하였다. 대상자들은 직접 문진표를 작성하였고 공복 상태에서 혈액 검사를 시행하였으며 요추 및 대퇴골의 골밀도를 측정하였다. 남성, 여성 각각에서 연령, 체질량 지수, 음주 여부, 흡연 여부를 보정한 혈청 호모시스테인 농도와 골밀도의 상관관계를 다중회귀 분석법을 이용하여 분석하였다. 또한 폐경에 의한 영향을 보정하기 위하여 연령에 따라 세 군으로 나누어(≤45세, 46~55세, 56세≤) 같은 분석을 시행하였다.

결과: 다중회귀 분석의 결과 여성에서는 혈청 호모시스테인 농도와 요추 및 대퇴골 골밀도 사이에 음의 상관관계가 성립하였으나(요추: $\beta = -0.006$, $P = 0.015$, 대퇴골: $\beta = -0.065$, $P = 0.012$), 남성에서는 유의한 상관관계가 없었다(요추: $\beta = 0.001$, $P = 0.240$, 대퇴골: $\beta = 0.001$, $P = 0.242$). 여성 중에서는 46~55세 군이 요추 및 대퇴골 모두에서 유의한 음의 상관관계를 보였다(요추: $\beta = -0.014$, $P = 0.024$, 대퇴골: $\beta = -0.007$, $P = 0.019$).

결론: 46~55세의 한국인 여성에서 혈청 호모시스테인의 증가는 골밀도의 감소와 관계가 있다. 따라서 한국인 여성, 특히 폐경기 여성에서 증가된 혈청 호모시스테인은 골다공증의 위험요소 중의 하나로 볼 수 있다. 한국인 남성에서는 상관관계가 없는 것으로 나타났으며 앞으로 이러한 성별 차이 및 호모시스테인이 골밀도에 영향을 주는 기전에 대한 연구가 필요하다.

중심 단어: 혈청 호모시스테인 농도, 골밀도, 골다공증

서 론

호모시스테인은 단백질을 분해할 때 생성되는 메티오닌의 대사산물 중의 하나이다.¹⁾ 고호모시스테인 혈증은 이 대사 과정에 관여하는 여러 효소의 유전적 문제²⁻⁴⁾ 또는 비타민 B₆, B₁₂, 엽산과 같은 영양의 결핍에 의해 나타날 수 있으며 나이, 성별, 흡연, 영양 상태 및 만성 신부전증, 암과 같은 질병에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다.^{5,6)}

고호모시스테인혈증이 극대화되어 나타나는 유전적 원인 호모시스테인뇨증 환자에서 눈, 혈관, 중추 신경의

침범과 함께 조기 골다공증과 이로 인한 골절의 발생률이 높다는 것이 알려지면서^{7,8)} 혈청 호모시스테인 농도와 골대사와의 관계에 대한 관심이 증가되어 왔다. McLean 등⁹⁾은 전향적 코호트 연구를 통하여 혈청 호모시스테인 농도가 높은 남녀에서 대퇴골 골절 발생의 위험이 증가됨을 보고한 바 있으며 van Meurs 등¹⁰⁾도 혈청 호모시스테인 농도가 높을수록 골다공증성 골절이 유의하게 증가하였다고 보고하였다. 혈청 호모시스테인 농도와 골밀도의 상관관계에 대해서는 2006년 발표된 대단위 단면연구를 통하여 47~50세 및 71~75세의 여성에서 혈청 호모시스테인농도와 대퇴골 골밀도 사이에 음의 상관관계가 있음이 알려졌다.¹¹⁾

그러나 한국인을 대상으로 한 혈청 호모시스테인 농도와 골대사의 상관관계에 대한 연구는 미흡한 실정이다. 한국인 남성을 대상으로 한 연구는 보고 된 것이 없으며 한국인 여성을 대상으로 한 연구는 2004년 배성진

접수일: 2006년 8월 31일, 승인일: 2008년 2월 14일

[†]교신저자: 이상화

Tel: 02-2650-6159, Fax: 02-2654-2439

E-mail: ghwa@ewha.ac.kr

등¹²⁾에 의해 보고 되었다. 이 연구에서는 건강한 폐경 전후 여성 409명을 대상으로 혈청 호모시스테인 농도와 골밀도의 상관관계를 분석하였으나 요추 및 대퇴골 골밀도 모두 유의한 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 그러나 이 연구는 비교적 소규모의 여성들만을 대상으로 하였으며 흡연, 음주 등 혼란 변수를 보정하지 않았다는 제한점을 가지고 있다.

따라서 본 연구에서는 대규모의 한국인 성인을 대상으로 연령, 체질량 지수, 흡연 여부, 음주 여부 및 폐경을 보정하였을 때 혈청 호모시스테인 농도와 골밀도의 상관관계를 밝히고 한국인에서 혈청 호모시스테인 농도가 골다공증의 위험 인자 중의 하나로 생각될 수 있는지를 규명하고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상

2005년 1월부터 2006년 3월까지(15개월간) 일개 대학 병원 건강증진센터에서 건강검진을 시행한 성인 남녀 중 혈청 호모시스테인 농도와 골밀도 측정을 시행한 2,750명을 대상으로 하였다. 골대사에 영향을 줄 수 있는 당뇨병, 갑상선 질환, 악성 종양의 병력이 있거나 간경화 및 만성 신부전 환자, 호르몬제 및 비스포스포네이트 제제 등 골다공증 치료제를 6개월 이상 투여 받은 환자는 제외되었다. 제외 기준을 적용한 후 최종 연구 대상자는 남성 1,142명, 여성 1,393명이었다.

2. 연구 방법

연구 대상자들은 검진용 가운을 입은 상태에서 신장(m) 및 체중(kg)을 측정하였고 연령, 성별, 과거병력, 투약력, 흡연상태, 음주상태를 묻는 자기기입식의 문진표를 작성하였다. 흡연 상태는 검진을 시행한 날을 기준으로 흡연을 한 번도 한 적이 없는 비흡연자, 이전에 흡연을 하였으나 6개월 이상 금연한 금연자, 현재 흡연 중이거나 금연 기간이 6개월이 되지 않은 경우를 흡연자로 분류하였다. 음주 상태는 술의 종류에 관계없이 1회 1잔을 기준으로 1개월에 1회 이하이거나 전혀 마시지 않는 경우를 비음주자, 1개월에 2회 이상 마시는 경우를 음주자로 구분하였다.

8시간 시간 이상 금식한 공복 상태에서 호모시스테인을 비롯한 혈액 검사를 시행하였다. 호모시스테인은 AxSYM[®] Homocysteine Assay (Abbott, USA)를 이용하여 형광 편광 면역 측정법(Fluorescence polarization immunoassay)으로 측정하였으며 정상 범위는 4.5~12.4 μmol/L이다.

골밀도 측정에는 이중 에너지 X-선 흡수계측기인

Lunar Prodigy[®] Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) bone densitometer (GE medical system, USA)가 사용되었다. 골밀도는 2, 3, 4번 요추 전후면 및 양측 대퇴 경부에서 측정하였으며 각각의 부위별 골밀도 측정치를 더한 후 단위면적의 합으로 나눈 값을 각각 요추 골밀도, 대퇴골 골밀도로 정의하였다.

3. 통계 방법

연구 대상 인구의 일반적인 특성 중 연령, 체질량 지수, 혈중 호모시스테인 농도, 골밀도는 평균±표준편차로 표시하였고 흡연 여부 및 음주 여부는 전체에 대한 백분위로 표시하였다. 남성과 여성의 호모시스테인 농도에 유의한 차이가 있는지 알아보기 위해 연령, 체질량 지수, 흡연 여부, 음주 여부를 보정한 공분산분석(ANCOVA)을 시행하였다.

혈중 호모시스테인 농도와 골밀도의 상관관계는 남성, 여성 각각에서 다중선형회귀분석법(multiple linear regression analysis)을 이용하여 연령, 체질량 지수, 흡연 여부, 음주 여부를 보정하여 분석하였다. 이 후 폐경 여부에 의한 영향을 보정하기 위해 여성 군을 45세 이하, 46~55세, 56세 이상의 세 군으로 나누어 연령, 체질량 지수, 흡연 여부, 음주 여부, 혈중 호모시스테인 농도와 골밀도의 관계를 다중선형회귀분석법으로 분석하였다.

통계적 분석은 SPSS version 11.0을 사용하였으며, 유의수준은 P<0.05로 하였다.

Table 1. General characteristics of the subjects (mean±SD).

	Women (n=1,393)	Men (n=1,142)
Age (year)	47.51±11.55	42.28±8.46
BMI (kg/m ²)	23.25±3.14	24.32±2.68
Homocysteine (μmol/L)	6.61±1.84	9.02±4.03
BMD (g/cm ²)		
Lumbar spine	1.141±0.199	1.207±0.154
Femoral neck	0.889±0.148	0.979±0.128
Smoking, n (%)		
Non-smoker	1316 (94.5)	225 (19.7)
Ex-smoker	25 (1.8)	304 (26.6)
Smoker	52 (3.7)	544 (47.6)
Alcohol, n (%)		
No	886 (63.6)	140 (12.3)
Yes	507 (36.4)	990 (86.7)

SD: standard deviation, BMI: body mass index, BMD: bone mineral density.

결 과

1. 대상자들의 일반적인 특성

연구 대상의 특징은 표 1과 같다. 연구에 참여한 남자 1,142명 여자 1,393명의 평균 나이는 남성 42.28±8.46세, 여성 47.51±11.55세였다. 혈청 호모시스테인 농도는 남성에서 높게 나타났으며 연령과 체질량 지수, 흡연 여부, 음주 여부를 보정한 후에도 남성의 호모시스테인 농도가 더 높았다(평균±표준오차, 남성: 8.97±0.13, 여성: 6.68±0.11, P<0.001).

2. 남성 및 여성에서 혈청 호모시스테인 농도와 골밀도의 상관관계

남성, 여성 각각에서 혈청 호모시스테인 농도와 요추 및 대퇴골 골밀도의 관계에 대한 단순 회귀분석을 시행한 결과 여성에서는 두 변수 사이에 상관관계가 성립하였으나(요추: $\beta = -0.021$, $P < 0.001$, 대퇴골: $\beta = -0.015$, $P < 0.001$) 남성에서는 유의한 상관관계가 없었다. (요추: $\beta = 0.001$, $P = 0.323$, 대퇴골: $\beta = 0.001$, $P = 0.326$)

연령, 체질량 지수, 흡연 여부, 음주 여부를 보정한 후의 혈청 호모시스테인 농도와 골밀도의 관계에서는 여

Table 2. Multiple linear regression analysis on BMD (g/cm²) in women (n=1,393).

Variables	Lumbar spine BMD			Femoral neck BMD		
	β	SE	P	β	SE	P
Homocysteine (μ mol/L)	-0.006	0.002	0.015	-0.006	0.002	0.012
Age (yr)	-0.003	0.001	<0.001	-0.004	0.001	<0.001
BMI (kg/m ²)	0.012	0.001	<0.001	0.008	0.001	<0.001
Smoking						
Non-smoker	-		Reference	-		
Ex-smoker	-0.039	0.038	0.296	-0.018	0.036	0.610
Smoker	0.030	0.022	0.163	0.014	0.021	0.494
Alcohol						
No	-		Reference	-		
Yes	0.010	0.009	0.260	0.016	0.009	0.068
	F: 70.719, R ² =0.299			F: 41.059, R ² =0.199		

BMD: bone mineral density, SE: standard error, BMI: body mass index.

Table 3. Multiple linear regression analysis on BMD (g/cm²) in men (n=1,142).

Variables	Lumbar spine BMD			Femoral neck BMD		
	β	SE	P	β	SE	P
Homocysteine (μ mol/L)	0.001	0.001	0.240	0.001	0.001	0.242
Age (yr)	-0.001	0.001	0.011	-0.004	0	<0.001
BMI (kg/m ²)	0.017	0.002	<0.001	0.012	0.001	<0.001
Smoking						
Non-smoker	-		Reference	-		
Ex-smoker	-0.007	0.013	0.572	0.003	0.011	0.724
Smoker	-0.018	0.012	0.140	0.002	0.010	0.828
Alcohol						
No	-		Reference	-		
Yes	0.005	0.014	0.736	0.006	0.011	0.585
	F: 17.901, R ² =0.087			F: 25.771, R ² =0.122		

BMD: bone mineral density, SE: standard error, BMI: body mass index.

성 군은 요추 및 대퇴골 모두에서 호모시스테인 농도 1 $\mu\text{mol/L}$ 당 0.006 g/cm^2 의 골밀도가 감소하였으나(요추: $P=0.015$, 대퇴골: $P=0.012$) 남성에서는 유의한 관계가 없었다(요추: $P=0.240$, 대퇴골: $P=0.242$) (표 2, 3).

3. 세 연령 군에서 혈청 호모시스테인 농도와 골밀도의 상관관계

45세 이하, 46~55세, 56세 이상의 세 연령 군으로 나누어 연령, 체질량 지수, 흡연 여부, 음주 여부를 보정하여 시행한 분석에서 남성에서는 세 군 모두 유의한 관계가 없었다. 여성에서는 요추 골밀도의 경우 45세 이하 군에

서는 호모시스테인 농도 1 $\mu\text{mol/L}$ 당 0.006 g/cm^2 의 골밀도가 감소하였고($P=0.047$), 46~55세 군에서는 1 $\mu\text{mol/L}$ 당 0.014 g/cm^2 의 골밀도가 감소하였으며($P=0.024$), 56세 이상 군에서는 통계적으로 유의한 소견은 나타나지 않았다($P=0.672$) (표 4). 대퇴골 골밀도는 46~55세 군에서만 호모시스테인 농도 1 $\mu\text{mol/L}$ 당 0.007 g/cm^2 의 골밀도가 감소하였다($P=0.019$) (표 5).

고찰

본 연구의 결과 한국인 성인에서 연령, 체질량 지수,

Table 4. Multiple linear regression analysis on lumbar spine BMD (g/cm^2) by age group in women.

Variables	Age \leq 45 (n=591)		45 < Age \leq 55 (n=445)		Age > 55 (n=357)	
	β	P	β	P	β	P
Homocysteine ($\mu\text{mol/L}$)	-0.006	0.047	-0.014	0.024	-0.002	0.672
Age (yr)	0.001	0.286	-0.018	<0.001	-0.008	<0.001
BMI (kg/m^2)	0.014	<0.001	0.016	<0.001	0.009	0.001
Smoking						
Non-smoker	-		Reference		-	
Ex-smoker	-0.048	0.235	0.040	0.733	0.026	0.798
Smoker	0.007	0.752	0.069	0.363	0.131	0.039
Alcohol						
No			Reference		-	
Yes	0.008	0.474	0.033	0.163	0.002	0.937
	$R^2=0.108$		$R^2=0.093$		$R^2=0.110$	

BMD: bone mineral density, BMI: body mass index.

Table 5. Multiple linear regression analysis on femoral neck BMD (g/cm^2) by age group in women.

Variables	Age \leq 45 (n=591)		45 < Age \leq 55 (n=445)		Age > 55 (n=357)	
	β	P	β	P	β	P
Homocysteine ($\mu\text{mol/L}$)	-0.007	0.068	-0.007	0.019	<0.001	0.866
Age (yr)	-0.001	0.604	-0.009	<0.001	-0.007	<0.001
BMI (kg/m^2)	0.001	<0.001	0.010	<0.001	0.005	0.001
Smoking						
Non-smoker	-		Reference		-	
Ex-smoker	-0.022	0.665	0.022	0.686	-0.039	0.517
Smoker	0.012	0.677	0.014	0.701	0.011	0.772
Alcohol						
No	-		Reference		-	
Yes	0.017	0.206	0.013	0.257	0.005	0.703
	$R^2=0.046$		$R^2=0.110$		$R^2=0.166$	

BMD: bone mineral density, BMI: body mass index.

흡연 여부, 음주 여부를 보정하였을 때 혈청 호모시스테인 농도와 골밀도의 상관관계는 여성에서만 요추 및 대퇴골에서 모두 유의한 음의 상관관계가 있었다. 또한 여성을 연령에 따라 세 군으로 나누었을 때 46~55세 군에서만 요추 및 대퇴골 골밀도와 모두 유의한 음의 상관관계를 가지고 있었다.

일반적인 특성에서는 연령과 체질량 지수, 흡연 여부, 음주 여부를 보정한 후에도 남성의 혈청 호모시스테인 농도가 높았다. 이는 한국인을 대상으로 한 혈중 호모시스테인 농도 관련 요인에 관한 연구와 같은 결과이며¹³⁾ 한국인 남성에서 흡연량, 음주량이 여성 보다 높은 것에 기인하는 것으로 생각된다.

단순회귀분석 및 연령, 체질량 지수, 흡연 여부, 음주 여부를 포함한 다중선형회귀분석의 결과 여성에서는 혈청 호모시스테인 농도와 요추 골밀도 및 대퇴골 골밀도는 음의 상관관계를 가지고 있었으나 남성에서는 유의한 상관관계가 없었다. 이러한 혈청 호모시스테인과 골대사의 관계 및 성별 차이는 여러 연구를 통해 알려져 왔다. 혈청 호모시스테인 농도와 골질의 위험성에 대한 관계를 보여주는 두개의 코호트 연구가 있다. 59세부터 91세까지의 남녀 1,999명을 추적 관찰한 전향적 연구에서는 혈청 호모시스테인 농도에 대한 사분위로 나누어 분석하였을 때 농도가 높은 사분위 일수록 대퇴골 골질의 발생률이 높았다. 특히 농도가 가장 낮은 사분위와 가장 높은 사분위를 비교하였을 때 남성에서는 4배, 여성에서는 1.9배의 발생률의 증가를 보여 남성에서 혈청 호모시스테인 농도에 더 민감하게 증가된다고 하였다.⁹⁾ 또한 55세 이상 2,406명에 대한 전향적 연구에서는 혈청 호모시스테인 농도에 따른 골다공증성 골질의 비교 위험도가 1.4였고 이는 남성군, 여성군에서 비슷하였다.¹⁰⁾ 혈청 호모시스테인과 골밀도의 관계에 대한 연구에서는 다양한 결과를 보여주고 있다. 폐경 여성만을 대상으로 한 소규모 단면 연구에서는 혈청 호모시스테인 농도와 골밀도는 유의한 관계가 없다는 결과가 있었다.¹⁴⁾ 그러나 미국인 남, 녀 1,550명을 대상으로 한 단면 연구에서는 혈청 호모시스테인 농도가 10 $\mu\text{mol/L}$ 미만이었다는 군에 비해 20 $\mu\text{mol/L}$ 인 군에서 대퇴골 골밀도가 유의하게 감소함을 보고하였다.¹⁵⁾ 또한 2006년 발표된 대규모(남성 2,268명, 여성 3,070명) 단면 연구에서는 혈청 호모시스테인 농도의 증가에 대한 골밀도의 감소가 여성에서 유의한 관계를 보였다.¹¹⁾ 한국인 여성을 대상으로 한 단면연구에서는 혈청 호모시스테인 농도와 요추 및 대퇴골 골밀도 사이에 유의한 관계가 없었으나 연구대상자의 수가 비교적 적었으며 흡연, 음주 등의 교란 변수는 보정하지 않은 제한점이 있다.¹¹⁾ 한국인 남성을 대상으

로 한 연구는 보고된 것이 없다. 성별에 따른 차이에 대한 정설은 아직 확립된 것이 없으나 여성 호르몬의 역할 등 골다공증 병리 자체에서의 성별 차이에 기인하는 것으로 생각된다.

여성에서 호모시스테인 농도와 골밀도의 관계에 있어 폐경의 영향을 보정하기 위해 연령에 따라 세 그룹으로 나누어 분석하였다. 요추 골밀도는 45세 이하 군과 폐경기인 46~55세 군에서 의미 있는 음의 상관관계를 가지고 있으며 특히 46~55세 군에서 높은 감소율을 보였다. 대퇴골 골밀도는 46~55세 군에서만 의미 있는 음의 상관관계를 보였다. 이처럼 폐경기인 46~55세의 여성에서 더 유의한 관계를 보이는 것은 최근에 발표된 단면적 연구 결과 47~50세의 여성에서 혈청 호모시스테인 농도와 대퇴골 골밀도 사이에 음의 상관관계를 보인다는 결과와 일치한다.¹¹⁾ 56세 이상에서 유의한 관계가 보이지 않은 것은 호모시스테인 대사와 깊게 관련되어 있는 비타민 B12 및 엽산 등의 영양 상태가 본 연구에서 보정되지 못하였기 때문으로 생각된다. 이러한 영양소의 결핍은 특히 노인층에서 흔하며¹⁶⁾ 최근 여러 연구에서 이러한 영양소가 골밀도와 상관관계를 갖으며 골질의 예방에 중요하다는 것이 밝혀지고 있다.¹⁷⁻²¹⁾ 따라서 추후 영양상태 및 식이섭취를 고려한 연구가 시행되어야 할 것이다.

이와 같이 혈청 호모시스테인이 골밀도에 영향을 주는 기전은 명확하지 않으나 호모시스테인과 골대사의 관계에 대해 생체 내, 시험관 내 연구를 통해 현재까지 가장 각광받는 가설은 혈청 호모시스테인의 증가가 골을 구성하는 유기 단백질인 콜라겐 섬유소의 교차 결합을 방해한다는 것과 골 형성 과정의 석회화를 방해함으로써 골의 강도에 영향을 준다는 것이다.²²⁻²⁵⁾ 즉 호모시스테인의 증가는 골의 양적 질적 변화에 영향을 주며 이로 인해 골밀도를 감소시키고 골질의 위험을 증가시키는 것으로 생각된다.

본 연구는 최근 관심이 증가되고 있는 호모시스테인과 골대사의 관계에 대해 그동안 연구가 미흡했던 비교적 대규모의 한국인을 대상으로 시행한 단면 연구로서 혈청 호모시스테인 농도와 골밀도의 상관관계를 밝히고자 하였다. 연구의 결론은 폐경기의 한국인 여성에서 혈청 호모시스테인 농도의 증가가 요추 및 대퇴골 골밀도의 감소와 관계가 있으며 따라서 골다공증의 위험요소 중의 하나로서 생각될 수 있다는 것이다.

그러나 본 연구에도 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 교란 변수 보정을 위해 조사한 환자의 병력 및 생활 습관에 대한 정보가 환자가 직접 작성한 문진표를 이용한 것이므로 정확성이 떨어질 수 있다. 둘째, 주요 교란 변

수로서 보정을 시행한 흡연 및 음주가 흡연 갑년이나 음주량이 아닌 흡연 또는 음주의 사용 여부에 대한 보정이었다. 셋째, 호모시스테인 및 콜밀도에 영향을 줄 수 있는 칼슘, 엽산, 비타민 등의 영양 섭취 및 운동량에 대한 보정이 이루어지지 않았다. 마지막으로 콜밀도에 큰 영향을 주는 것으로 알려져 있는 폐경에 대해 난포호르몬 및 난포자극호르몬수치 등 정확한 방법으로 파악하지 못하여 연령을 기준으로 나누어 분석한 것도 제한점이 될 수 있다. 따라서 앞으로 이러한 추가적인 변수들에 대한 보정과 전향적인 연구를 통하여 폐경 이후의 여성, 남성에게 있어서 호모시스테인과 골대사의 관계 및 기전에 대해 밝히고자 하는 노력이 필요하다.

ABSTRACTS

The Relationship of Serum Homocysteine Levels with Lumbar and Femoral Bone Mineral Density

Yoen Jung Lee, M.D., Sang Wha Lee, M.D., Hong Soo Lee, M.D., Kyung Won Shim, M.D., Sooa Kim, M.D., Eui Jeong Woo, M.D., Na Yeon Kim, M.D.

Department of Family Medicine, Mokdong Hospital, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Recently, an elevated serum homocysteine level has been reported to be associated with increased fracture risk and reduced bone mineral density (BMD). So far, little research has been done to evaluate such association in Korean population. Therefore, we investigated the association between serum homocysteine levels and BMD in Korean adults.

Methods: The subjects consisted of 2,750 adults who visited a health promotion center at a university hospital from January 2005 to March 2006. Self-administered questionnaires provided information about lifestyle and medical history. Fasting plasma samples were collected and BMD of the lumbar spine and femoral neck were obtained by dual energy X-ray absorptiometry. To adjust for menopausal state, the female subjects were divided into three groups according to age (≤ 45 yrs, 46~55 yrs, 55 yrs <). Multiple linear regression analysis was used to evaluate the association between serum homocysteine levels and BMD in each gender and age group.

Results: The results adjusted for alcohol and smoking history showed significant association between serum

homocysteine levels and BMD in women (Lumbar spine: $\beta = -0.006$, $P = 0.015$, Femoral neck: $\beta = -0.065$, $P = 0.012$) but not in men (Lumbar spine: $\beta = 0.001$, $P = 0.240$, Femoral neck: $\beta = 0.001$, $P = 0.242$). With analyses by three age groups, plasma homocysteine level was associated with both lumbar and femoral BMD in age 46~55 women (Lumbar spine: $\beta = -0.014$, $P = 0.024$, Femoral neck: $\beta = -0.007$, $P = 0.019$).

Conclusion: Our study suggests that increased serum homocysteine level is an independent risk factor for low BMD among women, especially perimenopausal women. Further studies about the sexual differences and the mechanisms linking serum homocysteine level to BMD are needed. (J Korean Acad Fam Med 2008;29:175-181)

Key Words: homocysteine, bone mineral density, osteoporosis

참 고 문 헌

1. Hoffman R. Hematology. Basic principles and practice. 4th ed. Chulchill Livingstone:Elsevier;2005. p. 2209-10.
2. Kang SS, Zhou J, Wong PW, Kowalysyn J, strookosch G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. Am J Hum Genet 1988; 43(4):414-21.
3. 오기원, 이원영, 안유배, 송기호, 유순집, 윤건호 등. 정상 한국인에서 혈중 호모시스테인과 엽산 농도 및 methylenetetrahydrofolate reductase 유전자 다형성. 대한내과학회지 1999;56(6):1030-6.
4. Brattström L, Israelsson B, Lindgärde F, Hultberg B. Higher total plasma homocysteine in vitamine B12 deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. Metabolism 1988;37(2):175-8.
5. Kang SS, Wong PW, Norusis M. Homocysteinemia due to folate deficiency. Metabolism 1987;36(5):458-62.
6. Ganji V, Kafai MR; Third National Health and Nutrition Examination Survey. 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): 826-33.
7. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilchen B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. Am J Hum Genet 1985;37(1):1-31.
8. Morreels CL Jr, Fletcher BD, Weilbaecher RG, Dorst JP. The roentgenographic features of homocystinuria. Radiology 1968;

- 90(6):1150-8.
9. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004;350(20):2042-9.
 10. van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004; 350(20):2033-41.
 11. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Drevon CA, Gjessing HK, et al. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern Med* 2006;166(1):88-94.
 12. 배성진, 손현영, 김덕재, 정윤이, 고정민, 김기수. 건강한 폐경 전후 여성에서 혈청 호모시스테인 농도와 골밀도와의 상관관계. *대한골대사학회지* 2004;11(1):19-23.
 13. 이동국, 최현국, 손중천, 정유지, 김범택, 김광민. 건진 센터에 내원한 수진자들에서, 혈중 호모시스테인 농도와 관련 요인. *가정의학회지* 2005;26(11):671-9.
 14. Cagnacci A, Baldassari F, Rivolta G, Arangino S, Volpe A. Relation of homocysteine, folate, and vitamin B12 to bone mineral density of postmenopausal women. *Bone* 2003;33(6): 956-9.
 15. Morris MS, Jaques PF, Selhub J. Relation between homocysteine and B-vitamin status indicators and bone mineral density in older Americans. *Bone* 2005;37(2):234-42.
 16. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr* 1999;19:357-77.
 17. Stone KL, Bauer DC, Sellmeyer D, Cummings SR. Low serum vitamin B-12 levels are associated with increased hip bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1217-21.
 18. Neuhouser ML, Beresford SA. Folic acid: are current fortification levels adequate? *Nutrition* 2001;17(10):868-72.
 19. Dhonukshe-Rutten RA, Lips M, de Jong N, Chin A Paw MJ, Hiddink GJ, van Dusseldorp M, et al. Vitamin B-12 status is associated with bone mineral content and bone mineral density in frail elderly women but not in men. *J Nutr* 2003; 133(3):801-7.
 20. Tucker KL, Hannan MT, Qiao N, Jaques PF, Selhub J, Cupples LA, et al. Low plasma vitamin B12 associated with lower BMD: the framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2005;20(1):152-8.
 21. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(9): 1082-8.
 22. Harris ED Jr, Sjoerdsma A. Collagen profile in various clinical conditions. *Lancet* 1966;2(7466):707-11.
 23. Kang AH, Trelstad RL. A collagen defect in homocystinuria. *J Clin Invest* 1973;52(10):2571-8.
 24. Jackson SH. The reaction of homocysteine with aldehyde: an explanation of the collagen defects in homocystinuria. *Clin Chim Acta* 1973;45(3):215-7.
 25. Ludbec B, Fang-Kircher S, Lubec T, Blom HJ, Boers GH. Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. *Biochim Biophys Acta* 1996;1315(3):159-62.