

성인의 일일 칼슘섭취량과 혈중 호모시스테인 농도와의 관계

Original Article

김유진, 이경종¹, 박재범¹, 박셋별*아주대학교 의과대학 가정의학교실, ¹산업의학교실

The Relationship between Daily Calcium Intake and Plasma Homocysteine Concentrations in Adults

Eugene Kim, Kyung Jong Lee¹, Jae Bum Park¹, Sat Byul Park*Departments of Family Practice and Community Health, ¹Occupational and Environmental Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: Elevated plasma total homocysteine causes the risk of cardiovascular diseases. By reducing plasma total homocysteine may prevent cardiovascular diseases. Many studies showed that vitamin B₁₂ and folic acid decrease homocysteine level when taken with calcium fortified drinking water. Our aim of this study was to demonstrate the association between plasma homocysteine concentrations and daily calcium intake.

Methods: Among 636 adults aged 40–69 years who visited a health promotion center of a university hospital from May 2006 to April 2007, the study subjects were 567 who completed self-reported questionnaire. Self-reported calcium intake amount and their baseline health questionnaire were obtained. We measured height and weight by physical examination. Through blood test, total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, plasma creatinine and homocysteine level were evaluated.

Results: The mean daily calcium intake of entire subjects was 770.1 ± 266.3 mg. The mean plasma homocysteine concentration was 10.6 ± 4.3 μmol/L. The multiple regression analysis showed significant correlations between plasma homocysteine level and body mass index, plasma creatinine level and calcium intake. Plasma homocysteine level was inversely associated with dietary calcium intake.

Conclusion: We found the calcium was inversely associated and homocysteine level an independent risk factor of cardiovascular diseases. However, further studies should be established to confirm if greater calcium intake may lower plasma homocysteine level.

Keywords: Calcium; Homocysteine

서론

최근 고호모시스테인 혈증은 당뇨병, 고지혈증, 흡연, 고혈압 등과 함께 관상동맥질환 및 동맥경화증의 독립적인 인자로 보고되고 있고,¹⁾ 뇌혈관질환, 말초혈관질환 등 광범위한 혈관질환을 야기한다고 알려져 있다. 또한 혈관질환뿐 아니라 간질, 유산, 각종 암질환과도 관련이 있다는 보고가 있다.²⁻⁵⁾ 일반 인구에서도 약 5-7%에서 경증의 호모시스테인 혈증이 보고되고 있으며,⁶⁾ 대규모 전향적 연구 결과 혈중 호모시스테인

Received: February 6, 2009, Accepted: January 20, 2010

*Corresponding Author: Sat Byul Park

Tel: 031-219-5325, Fax: 031-219-5218

E-mail: sbpark@ajou.ac.kr

Korean Journal of Family Medicine

Copyright © 2010 by The Korean Academy of Family Medicine

의 증가는 혈관질환으로 인한 사망률을 증가시킨다는 보고가 있다.^{7,9)} 호모시스테인은 식품으로 섭취할 수 없는 아미노산으로 메치오닌이 시스테인으로 전환되는 과정에서 생성되는 중간 산물로써 혈관내피세포에 작용하여 내피세포를 직접 파괴할 뿐만 아니라 아라키돈산의 대사를 변화시켜 혈소판의 혈관 응집력을 증가시키고, 항혈전 응고인자의 활성도를 낮추어 죽상동맥 경화증을 일으키는 것으로 알려져 있다.^{10,11)} 이러한 호모시스테인에 영향을 미치는 여러 인자에 대해 많은 관심이 있는데 여러 연구들에서 소량의 엽산은 호모시스테인 수치를 감소시키며,¹²⁾ 비타민 B₆, B₁₂도 호모시스테인 수치를 낮추는 것으로 밝혀졌다.¹³⁾ 또한 엽산, 비타민 B₆, B₁₂와 칼슘을 강화시킨 물을 마셨을 때 대조군에 비해 혈중 호모시스테인 수치가 감소함을 밝힌 여러 연구들도 있다.^{14,15)}

칼슘 섭취가 뼈 대사에 미치는 긍정적인 효과는 이미 잘 알려져 있다. 그 밖에도 칼슘은 근육 수축과 이완 조절, 혈액 응고, 신경 자극 전달, 효소 반응의 활성화, 호르몬 분비 자극 등과 같은 많은 역할을 하고 있다. 최근 들어 칼슘 섭취의 증가가 혈압과 혈중 콜레스테롤 수치를 낮춘다는 연구들이 발표되고 있다.¹⁶⁾ 하지만 칼슘섭취량과 혈중 호모시스테인 수치 간의 관계에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없다. 본 연구에서는 칼슘 섭취량과 혈중 호모시스테인 수치와의 관계에 대해 알아보고자 하였다.

방법

1. 연구 대상

2006년 5월부터 2007년 4월까지 한 대학병원 건강증진센터를 내원한 수검자 중 40세에서 69세를 대상으로 하여 당뇨, 고혈압, 고지혈증 등과 같은 질병을 가지고 있거나 약물을 복용중인 자를 제외한 후 연구의 참여에 동의한 636명에 대해 설문조사를 실시하여 설문기입이 완전하지 못한 69명을 제외한 567명을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

자기 기입식 설문과 문진을 통해 수검자의 연령, 성별, 흡연력, 음주력, 과거력 및 칼슘섭취량을 조사하였고, 신체 계측을 통해 키와 체중을 측정하였다. 체질량지수는 측정된 키와 체중을 통하여 계산하였다. 설문과 문진으로 1일 동안 섭취한 음식명, 재료명, 목적량을 조사한 후 CAN Pro ver. 3.0 (The Korean Nutrition Society, Seoul, Korea)을 통해 음식을 통한 1일 칼슘섭취량을 구하였다. CAN pro 3.0 프로그램은 2005년에 한

국영양학회에서 제정한 한국인영양섭취기준¹⁷⁾을 적용하여 각 개인이 섭취한 영양소를 컴퓨터를 이용하여 평가하는 방법으로 본 연구에서는 전문 영양사 1명이 24시간 회상법에 의해 연구 대상자들의 식품섭취 여부를 조사한 후 이 프로그램을 이용하여 칼슘섭취량을 구하였다. 또한, 칼슘보조제 복용 여부를 조사하여 1일 칼슘 섭취량을 구하였다.

8시간 이상 금식 후 혈액을 채취하였고 자동화 분석기 (TBA 2000FR; Toshiba, Tokyo, Japan)를 이용하여 중성지방, 총 콜레스테롤, 고밀도지단백콜레스테롤, 저밀도지단백콜레스테롤 및 크리아티닌을 측정하였다. 호모시스테인은 fluorescence polarization immunoassay (FPIA) 법에 의한 IMX. homocysteine assay (Abbott, Chicago, IL, USA)으로 측정하였으며, 정상 범위는 3.7-13.9 μmol/L이다.

3. 통계 처리

연구에 참여한 대상자들의 일반적인 특징을 알아보기 위해 기술 통계 분석을 시행하였다. 흡연은 흡연자와 비흡연자로 분류하였고, 음주는 음주자와 비음주자로 나누어 빈도 분석을 실시하였다. 음주자와 비음주자에 대한 정의는 “술을 마십니까?”라는 질문에 대한 대답으로 분류하였다.

나이, 성별, 체중, 체질량지수, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백콜레스테롤, 저밀도지단백콜레스테롤, 칼슘섭취량, 혈중 크리아티닌, 음주력과 흡연력을 독립변수로 설정하고, 혈중 호모시스테인을 종속변수로 설정한 후 다중회귀분석을 시행하였다.

결과

1. 연구 대상자의 일반적 특징

연구 대상자 총 567명 중 남자는 333명, 여자는 234명이었 다. 나이는 40세에서 69세까지 분포되어 있고, 이들의 평균은 51.3±7.8세였다. 평균 체중은 65.6±11.1 kg이고, 분포는 37.6 kg에서 102.2 kg로 대상자들 사이에서도 큰 차이를 보였다. 체질량지수의 평균은 24.2±2.9 kg/m²이었다. 평균 일일 칼슘섭취량은 770.1±266.3 mg이었고, 507명이 하루 권장량인 1,000 mg보다 적게 섭취하고 있었다. 혈중 총콜레스테롤의 평균은 193.7 ±35.3 mg/dL이었고, 중성지방의 평균은 124.2±78.8 mg/dL였다. 혈중 고밀도지단백콜레스테롤의 평균은 55.5±13.7 mg/dL였고 혈중 저밀도지단백콜레스테롤의 경우 평균은 113.3±33.0 mg/dL였다. 연구대상자들의 평균 혈중 크레아티닌은 1.0 ±0.2 mg/dL이었고, 평균 호모시스테인은 10.6±4.3 μmol/L으로

이들 중 65명이 정상보다 높은 13.9 $\mu\text{mol/L}$ 이상이었다. 연구 대상자의 31.6%인 179명이 현재 흡연을 하고 있었고, 55.6%인 315명이 음주를 하고 있었다(Table 1).

Table 1. General characteristics of the study population.

Variables	Male (N = 333)	Female (N = 234)	Total (N = 567)	
Age (y)	49.7 \pm 7.4	51.9 \pm 7.0	51.3 \pm 7.8	
Body weight (kg)	69.7 \pm 9.4	57.8 \pm 7.7	65.6 \pm 11.1	
BMI (kg/m^2)	24.3 \pm 2.8	23.8 \pm 2.9	24.2 \pm 2.9	
Calcium intake (mg/d)	768.8 \pm 184.1	771.9 \pm 215.6	770.1 \pm 266.3	
Total cholesterol (mg/dL)	192.4 \pm 34.9	195.4 \pm 36.2	193.7 \pm 35.3	
Triglyceride (mg/dL)	132.6 \pm 81.1	94.6 \pm 67.3	124.2 \pm 78.8	
HDL-C (mg/dL)	51.2 \pm 13.2	59.6 \pm 14.3	55.5 \pm 13.7	
LDL-C (mg/dL)	112.7 \pm 31.2	116.6 \pm 35.2	113.3 \pm 33.0	
Serum creatinine (mg/dL)	1.1 \pm 0.1	0.8 \pm 0.1	1.0 \pm 0.2	
Homocysteine ($\mu\text{mol/L}$)	12.2 \pm 4.2	8.7 \pm 1.9	10.6 \pm 4.3	
Smoking	Smoker	169 (50.8)	10 (4.3)	179 (31.6)
	Non-smoker	164 (49.2)	224 (95.7)	388 (68.4)
Alcohol drinking	Yes	266 (79.9)	49 (20.9)	315 (55.6)
	No	67 (20.1)	185 (79.1)	252 (44.4)

Values are presented mean \pm SD or number (%).

BMI: body mass index, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.

Table 2. Multiple regression between homocysteine concentration and variable factors.

Variables	β	P-value	95% confidence interval	
			Lower limit	Upper limit
Constant number		0.000	5.370	15.194
Age (y)	-0.003	0.917	-0.044	0.039
Sex	0.296	0.389	-0.378	0.970
BMI (kg/m^2)	0.331	< 0.01	0.163	0.498
Calcium intake (mg/day)	-0.147	< 0.01	-0.300	-0.006
Total cholesterol (mg/dL)	0.034	0.514	-0.068	0.135
Triglyceride (mg/dL)	-0.006	0.588	-0.027	0.015
HDL-C (mg/dL)	-0.061	0.256	-0.166	0.044
LDL-C (mg/dL)	-0.019	0.716	-0.119	0.082
Serum creatinine (mg/dL)	3.319	< 0.01	1.514	5.124
Smoking	-0.118	0.562	-0.517	0.281
Alcohol drinking	0.135	0.707	-0.571	0.842

BMI: body mass index, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, $R^2 = 0.246$.

2. 혈중 호모시스테인 농도와 변수들간의 다중회귀분석

연구대상자의 나이, 성별, 심혈관 질환 위험인자(체질량 지수, 지질 농도, 흡연력), 일일 칼슘섭취량, 혈중 크레아티닌 농도 및 음주력과 혈중 호모시스테인과의 관계를 알아보기 위한 다중회귀분석결과 체질량지수, 칼슘섭취량 및 혈중 크레아티닌 농도와 유의한 관계가 있었고 칼슘 섭취량이 증가할수록 혈중 호모시스테인 농도가 감소하는 것으로 나타났다 (Table 2).

고찰

호모시스테인으로 사망한 사체에서 동맥경화증을 발견하여 호모시스테인과 혈관질환과의 관계가 제시된 이후 호모시스테인에 대한 많은 연구들이 이루어졌다.¹⁸⁾ 호모시스테인은 비타민 B₆를 조효소로 사용하는 trans-sulphuration 과정과 엽산의 혈액 내 존재 형태인 5-methyltetrahydrofolate의 methyl기를 비타민 B₁₂의 작용으로 메티오닌으로 환원되는 과정으로 대사되며,¹⁹⁾ 혈중 호모시스테인의 농도와 엽산의 농도는 역상관 관계에 있다.^{20,21)} 혈중 호모시스테인과 심혈관 질환과의 연관성에 대한 메타 연구에 의하면 호모시스테인 수치를 1 mol/L 낮추면 심혈관 질환 발생 위험을 약 10% 감소시키는 것으로 알려져 있다.²²⁾ 일반적으로 고호모시스테인혈증의 치료로 엽산이나 비타민 복합체가 가장 많이 사용되고 있고 현재까지 엽산을 매일 0.5 mg에서 5 mg을 투여하였을 때 혈중 호모시스테인 수치가 25% 정도 감소하는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 이들 비타민은 호모시스테인의 대사에 필요한 효소들을 돕는 보조인자이다.

기존의 여러 연구에서는 나이가 증가할수록 호모시스테인의 농도가 증가한다고 보고했는데,^{23,24)} 이것은 연령이 증가할수록 호모시스테인이 시스타씨온으로 전환하는데 필요한 비타민 B₆ 의존형 효소인 시스타씨온 베타 합성 효소의 활성도가 감소하기 때문이다.²⁵⁾ 하지만 본 연구에서는 나이와 혈중 호모시스테인 농도는 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 혈중 호모시스테인과 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤 그리고 저밀도 지단백 콜레스테롤과의 관계를 살펴보면 상관관계 분석결과 유의한 관계가 있는 것으로 나타났다. 그러나, 편상관관계분석에서는 유의하지 않은 결과를 보였다. 건강한 70명의 남녀를 대상으로 한 이전의 연구에서 호모시스테인과 지질 지표는 상관관계가 없다는 연구 결과가 있고,²⁶⁾ 건강진단센터를 방문한 6,223명을 대상으로 시행한 연

구에서도 유의한 관계를 보이지는 않았다.²⁷⁾ 본 연구에서는 음주여부도 유의한 관계가 없는 것으로 나타났지만 알코올과 호모시스테인관계에 대한 기존의 여러 연구들을 종합해 볼 때, 급성과 만성 알코올 섭취 모두 호모시스테인 농도를 높인다고 볼 수 있다. 급성 알코올 섭취의 경우 알코올의 대사물인 아세틸알데하이드가 호모시스테인이 메티오닌으로 전환하는데 필요한 메티오닌 합성 활성 효소를 방해하기 때문이다.²⁸⁾ 이 메티오닌 합성 효소는 호모시스테인이 메티오닌으로 재메틸화되는데 있어서 필수적이다. 만성 알코올의 섭취의 경우는 낮은 엽산, 비타민 B₆와 B₁₂ 등에 의해 호모시스테인의 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다.²⁷⁾ 흡연과 혈중 호모시스테인 농도도 연관성이 있는 것으로 알려져 있지만,^{23,24)} 본 연구에서는 음주여부와 마찬가지로 흡연도 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 따라서 음주량과 흡연량에 대한 조사를 통해 보다 세부적인 분석이 필요하다고 하겠다.

본 연구에서 칼슘섭취량, 체중, 체질량지수 및 혈중 크레아티닌 농도가 혈중 호모시스테인 농도와 관련이 있는 것으로 나타났다. 체중이 증가할수록 혈중 호모시스테인 농도는 상승하게 되고 체질량지수와 혈중 호모시스테인 농도도 양의 상관관계를 보였으며, 이는 기존의 연구결과와 일치했다.²⁹⁾ 혈중 크레아티닌 농도가 높을수록 혈중 호모시스테인의 농도가 증가했는데 호모시스테인의 약 70%가 신장을 통해 배설되는 특성상 신장기능의 감소는 혈중 호모시스테인의 배설을 감소시키고, 이로 인해 높은 혈중 농도를 보이게 되는 것이다.³⁰⁾

칼슘의 섭취량이 증가할수록 혈중 호모시스테인 농도는 감소하는 것으로 나타났는데, 칼슘의 섭취 정도와 혈중 호모시스테인의 관계에 대해서는 아직 활발한 연구가 이루어지지 않은 상황이지만 Tapola 등¹⁴⁾은 정상 호모시스테인 수치의 남녀 60명을 대상으로 하여 여러 비타민과 더불어 칼슘을 강화시킨 물을 마셨을 때 대조군에 비해 혈중 호모시스테인 수치가 감소함을 밝혔다. 또한 Jarvenpaa 등¹⁵⁾은 74명의 임신부를 대상으로 한 연구에서 비타민과 칼슘 강화 생수를 마신 군이 대조군에 비해 혈중 호모시스테인 농도가 낮아짐을 발표하였다. 호모시스테인의 한 형태인 호모시스테인-티오락톤은 저밀도 지단백과 결합하여 내피세포의 대식세포에 탐식되어 죽상경화반이 형성되고 콜라겐의 합성을 증가시켜 혈관 중막의 섬유화를 촉진한다.³¹⁾ Hieronim은 이러한 호모시스테인-티오락톤을 가수분해 시키는 효소인 homocysteine thiolactone hydrolase의 활성화와 안정화를 위해 칼슘이 필요하다고 밝혔다.³²⁾ 본 연구에서는 대상군들의 일일 칼슘섭취량과 혈중 호모시스테인 농도의 관계를 직접적으로 연구하였고 실제로 칼

습과 호모시스테인과의 음의 상관관계를 밝혔다. 실질적으로 칼슘섭취량을 늘림으로써 호모시스테인 농도의 감소가 있을 수 있을지에 대해 추가적인 연구가 필요하겠다.

본 연구의 제한점으로는 다음과 같은 점을 들 수 있다. 첫째, 본 연구에 참여한 사람들의 자료는 무작위로 선택된 것이 아닌 건강 증진 센터에 내원한 사람들을 대상으로 하였기 때문에 전체 인구집단을 대변한다고 보기 어렵다. 게다가 대상군의 나이가 40세에서 69세로 제한되어 있다. 둘째, 본 연구는 단면적 연구로 자료 분석을 통한 평가가 원인 결과의 관계를 충분히 보여줄 수 없다. 셋째, 대상군을 음주여부뿐만 아니라 음주량이나 음주기간 및 알코올 도수가 측정되지 못하였고 흡연 역시 흡연군과 비흡연군으로만 나누었고 흡연자의 흡연량을 pack-year로 계산하여 계량하지 못하였다. 넷째, 일일 칼슘섭취량을 측정하는데 있어서 대상자들의 설문과 문진에 의존함으로써 실제로 섭취할 칼슘량과 차이가 있을 수 있다. 하지만, 본 연구에서 1일 칼슘 섭취량을 구할 때 전문적인 영양사 1명이 음식명, 재료명, 목측량에 대한 자세한 설명을 하여 일일 섭취지역에 의존한 칼슘섭취량의 정확성을 높일 수 있도록 하였다. 마지막으로 엽산과 비타민 B₆, B₁₂ 등의 농도와 혈중호모시스테인 농도와와의 관계에 미친 영향을 측정하지 못하였다는 점에서 실제로 이에 관한 추가적인 연구가 필요하다.

이러한 여러 가지 제한점에도 불구하고 본 연구는 혈중 호모시스테인 농도와 관련이 있는 여러 가지 인자들 가운데 칼슘에 대해 새롭게 조명해 보았고 칼슘 섭취량이 증가할수록 호모시스테인의 농도가 낮아짐을 알았다는 점에서 의의가 있다. 실제로 칼슘 섭취의 증가를 통해 혈관질환의 독립적 위험인자인 혈중 호모시스테인의 농도를 감소시킬 수 있을지에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다. 또한 기존의 치료법에 칼슘을 추가하는 방법과 효과 및 부작용에 대한 연구가 수반하여야 할 것으로 생각한다.

결론적으로 성인에서 칼슘 섭취량이 증가할수록 혈관질환의 독립적인 위험인자 중 하나인 호모시스테인 농도가 낮아짐을 알았다. 실제로 칼슘섭취량의 증가가 호모시스테인 농도를 감소시킬 수 있을지에 대한 추가적인 연구가 수반되어야 하겠다.

요약

연구배경: 혈중 호모시스테인이 상승할 경우 각종 심혈관계 질환의 위험이 증가하게 된다. 따라서 이를 예방하기 위해 혈

중 호모시스테인을 감소시킬 필요성이 대두되고 있고, 비타민 B₁₂, folic acid 등이 효과적인 대안으로 제시되고 있고 최근에는 folic acid, 비타민 B₁₂와 함께 칼슘을 강화시킨 물을 마셨을 때 혈중 호모시스테인 수치가 감소함을 밝힌 여러 연구들도 있다. 본 연구에서는 일일 칼슘섭취량과 혈중 호모시스테인과의 관계를 살펴보고자 하였다.

방법: 2006년 5월부터 2007년 4월까지 일개 대학병원 건강증진센터를 내원한 40세에서 69세까지의 636명의 대상자들 중 설문기입이 완전하지 못한 69명을 제외한 567명을 대상으로 하였다. 자기 기입식 설문과 문진을 통해 인구사회학적 특성과 칼슘섭취량을 알아보고 신체 검진 및 계측을 통해 키와 체중을 측정하였다. 혈액 검사를 통하여 중성지방, 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, 크리아티닌 및 호모시스테인 농도를 측정하였다.

결과: 총 567명의 대상자들의 일일 칼슘섭취량은 770.1±266.3 mg이었고 평균 호모시스테인은 10.6±4.3 μmol/L이었다. 다중회귀분석에서 호모시스테인은 체질량지수, 칼슘섭취량 및 혈중 크레아티닌 농도와 유의한 관계가 있었고 칼슘섭취량이 증가할수록 혈중 호모시스테인 농도가 감소하는 것으로 나타났다.

결론: 성인에서 칼슘섭취량이 증가할수록 혈관질환의 독립적인 위험인자 중 하나인 호모시스테인 수치가 낮아짐을 알았다. 실제로 칼슘섭취량의 증가가 호모시스테인 농도를 감소시킬 수 있을지에 추가적인 연구가 수반되어야 하겠다.

중심단어: 칼슘; 호모시스테인

REFERENCES

1. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996;2:386-9.
2. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
3. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-81.
4. Schwanger M, Ringleb P, Winter R, Kohl B, Fiehn W, Rieser PA, et al. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 1999;40:345-50.

5. Diaz-Arrastia R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol* 2000;57:1422-7.
6. The Korean Academy of Family Medicine. Lifetime health promotion for Korean update. Seoul: Gye Chuk Munwha Sa Publishers; 2003.
7. Jang Y. Relationship between plasma homocysteine levels and cardiovascular risk factors in healthy men. *Korean Circ J* 1999;29:135-45.
8. Han SW. Serum total homocysteine as a risk factor for patients with coronary artery disease. *Korean Circ J* 1998;28:1953-63.
9. Lee EM. Plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in young age: relation with vitamins B6, B12, and folate. *Korean Circ J* 1998;28:1307-13.
10. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:517-27.
11. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
12. Brattstrom LE, Israelsson B, Jeppsson JO, Hultberg BL. Folic acid: an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48:215-21.
13. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
14. Tapola NS, Karvonen HM, Niskanen LK, Sarkkinen ES. Mineral water fortified with folic acid, vitamins B6, B12, D and calcium improves folate status and decreases plasma homocysteine concentration in men and women. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:376-85.
15. Jarvenpaa J, Schwab U, Lappalainen T, Pakkila M, Niskanen L, Punnonen K, et al. Fortified mineral water improves folate status and decreases plasma homocysteine concentration in pregnant women. *J Perinat Med* 2007;35:108-14.
16. van Meijl LE, Vrolix R, Mensink RP. Dairy product consumption and the metabolic syndrome. *Nutr Res Rev* 2008;21:148-57.
17. Korean Nutrition Society. Dietary reference intakes for Koreans. Seoul: Joung-Ang Publishers; 2005.
18. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
19. Rasmussen K, Moller J. Total homocysteine measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 2000;37(Pt 5):627-48.
20. Ashfield-Watt PA, Moat SJ, Doshi SN, McDowell IF. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease: What is the link? *Biomed Pharmacother* 2001;55:425-33.
21. Moat SJ, Lang D, McDowell IF, Clarke ZL, Madhavan AK, Lewis MJ, et al. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem* 2004;15:64-79.
22. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
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;274:1526-33.
24. 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;73:613-21.
25. Gartler SM, Hornung SK, Motulsky AG. Effect of chronologic age on induction of cystathionine synthase, uroporphyrinogen I synthase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78:1916-9.
26. Chan SJ, Chang CN, Hsu JC, Lee YS, Shen CH. Homocysteine, vitamin B(6), and lipid in cardiovascular disease. *Nutrition* 2002;18:595-8.
27. Lee DK, Choi HK, Son JC, Chung YJ, Kim BT, Kim KM. Serum homocysteine and its relevant factors among health screeners in a university hospital. *J Korean Acad Fam Med* 2005;26:671-9.
28. Gerhard GT, Malinow MR, DeLoughery TG, Evans AJ, Sexton G, Connor SL, et al. Higher total homocysteine concentrations and lower folate concentrations in premenopausal black women than in premenopausal white women. *Am J Clin Nutr* 1999;70:252-60.
29. Sanlier N, Yabanci N. Relationship between body mass index, lipids and homocysteine levels in university students. *J Pak Med Assoc* 2007;57:491-5.
30. Norlund L, Grubb A, Fex G, Leksell H, Nilsson JE, Schenck H, et al. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:175-8.
31. Naruszewicz M, Mirkiewicz E, Olszewski AJ, McCully KS.

Thilation of low-density lipoprotein by homocysteine thio-
lactone causes increased aggregation and altered interaction with
cultured macrophages. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1994;4:70-7.

32. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine
thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein
N-homocysteinylation. *J Biol Chem* 2000;275:3957-62.