

본태성 고혈압과 혈청 항산화 무기질과의 관계

연세대학교 식품영양과학연구소,¹ 강남대학교 교양학부,²
연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과학교실, 심혈관 연구소³
심유진¹ · 정은정² · 김수연¹ · 이종호¹ · 장양수³ · 이양자¹

Relationship between Essential Hypertension and Serum Antioxidant Minerals

Yoo Jin Shim, Ph.D¹, Eun Jung Chung, Ph.D², Soo Yeon Kim, Ph.D¹,
Jong Ho Lee, Ph.D¹, Yang Soo Jang, M.D³, and Yang Cha Lee-Kim, Ph.D¹.

¹Research Institute of Food & Nutritional Sciences, Yonsei University, Seoul, ²Department of General Education, Kangnam University, Yongin, ³Cardiovascular Research Institute, Yonsei University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Essential hypertension has been accepted as being associated with a loss of the balance between pro- and anti-oxidations. Essential trace elements, such as Se, Mn, Cu and Zn, participate in various enzyme reactions necessary for the antioxidant defense system of cells. The object of the present study was to evaluate the serum levels of anti-oxidant minerals, which may be related to the pathophysiology of essential hypertension. **Subjects and Methods** : The subjects were composed of 50 normotensive controls; 25 men and 25 women (14 premenopausal, 11 postmenopausal), and 50 hypertensive patients; 16 men and 32 women (19 premenopausal, 13 postmenopausal). ICP-MS was employed to measure the mineral concentrations. **Results** : Compared with controls, the serum Se and Zn concentrations in the essential hypertensive patients were elevated (Se 12.78 ± 0.47 vs. 17.85 ± 0.58 $\mu\text{L/dL}$, $p=0.0008$; Zn 110.87 ± 5.36 vs. 134.36 ± 5.95 $\mu\text{L/dL}$, $p=0.0040$), whereas those of Mn and Cu were decreased (Mn 0.49 ± 0.02 vs. 0.28 ± 0.03 $\mu\text{L/dL}$, $p=0.0121$; Cu 127.84 ± 5.07 vs. 93.88 ± 2.90 $\mu\text{L/dL}$, $p<0.0001$). The mean Cu/Zn ratio of the patients was higher than that of the controls (1.14 ± 0.03 vs. 0.67 ± 0.02 , $p=0.0057$). In the hypertensive patients, there was a negative correlation between the Zn and Cu concentrations (correlation coefficient -0.36458 , $p=0.0395$). **Conclusion** : The analyzed mineral concentrations were significantly different between the essential hypertensive patients and the controls. It remains to be determined whether the alterations in the serum concentrations of antioxidant minerals are responsible for the pathogenesis of essential hypertension or just a simple consequence of hypertension. (Korean Circulation J 2005;35:149-154)

KEY WORDS : Hypertension ; Selenium ; Manganese ; Copper ; Zinc.

서 론

고혈압의 유발 원인에는 유전적 인자와 환경적 인자가 있는데, 환경적 인자로서 식사 상태, 스트레스, 생활습관 등이 중요하게 지적되고 있다.¹⁾ 특히 과일, 야채, 저지방 유제품

을 풍부하게 섭취하는 식습관은 혈압을 낮추는 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 그 효과는 이들 식품에 들어있는 무기질과 비타민 등의 항산화 영양소의 상호작용에 의한 것으로 생각된다.²⁾

증가하는 오염과 스트레스는 자유기 형성을 증가시켜 정상 세포막의 기능을 약화시키고 체내 대사의 불균형을 초래한다. 특히 세포막의 polyunsaturated fatty acid(PUFA)는 필수 성분이지만 불포화도가 높아 산화적 스트레스를 받게 되면 지질 과산화물과 자유기 등을 쉽게 생성하여 암, 동맥경화증, 본태성 고혈압 등 임상적으로 중요한 많은 질병의 발병

논문접수일 : 2004년 10월 5일
심사완료일 : 2004년 11월 17일
교신저자 : 이양자, 120-749 서울 서대문구 신촌동 134
연세대학교 식품영양과학연구소
전화 : (02) 2123-3118 · 전송 : (02) 312-5229
E-mail : ycleekim@yonsei.ac.kr

과정에 관여하는 것으로 알려져 있다.³⁾ 한 동물실험은 oxygen radical 반응이 혈압 상승과정에 관여함을 보고하였다.⁴⁾

지질과산화 반응 중 PUFA의 비효소적 oxygenation인 자동산화(autoxidation) 반응은 항산화물질에 의해 어느 정도 억제될 수 있는데,⁵⁾ 셀레늄(Se), 구리(Cu), 아연(Zn), 망간(Mn) 등의 무기질은 대표적인 항산화 영양소로 알려져 있다. 이들 무기질은 여러 항산화관련 효소의 구성요소이므로 결핍시에는 효소의 활성 감소를 초래하고 이러한 감소는 세포막의 구성분, 특히 지방산의 변화를 초래하여 세포의 안전성을 손상시키게 된다.⁶⁾ 특히 구리, 아연 및 망간은 superoxide dismutase(SOD)의 활성 조절에 관여할 뿐 아니라 지질과산화물들의 형성을 촉진하거나³⁾⁵⁾ 억제할 수 있는 것으로 알려져 있으며,⁷⁾⁸⁾ 동물실험을 통해 고혈압의 발병 과정에 구리와 아연의 대사 변화가 관련되어 있음이 보고되기도 하였다.⁹⁾ 아연과 구리는 생체 내에서 길항적으로 작용하며 과도한 아연의 섭취는 오히려 구리의 결핍을 초래할 수 있는 것으로 생각되고 있다.¹⁰⁾ 또한 아연은 혈압 조절 과정에 관여하고 있는 angiotensin-converting enzyme(ACE)의 catalytic site에 위치하여 이 효소의 활성을 조절하며,¹¹⁾ 셀레늄은 항산화 효소인 glutathione peroxidase(GSHPx)의 catalytic cofactor로 작용함으로써 항산화 과정에 관여하고 있다.¹²⁾

고혈압 연구에서 항산화 균형의 손상에 의해 증가된 지질과산화물은 혈관내피 세포의 기능장애를 초래하고 이들 물질의 형성을 억제하여 결국 고혈압의 발병과정에 관여할 수 있음이 제기되고 있다.¹³⁾

본 연구는 본태성 고혈압 환자에서 항산화 기능과 관련이 있는 무기질인 구리, 아연, 셀레늄, 망간의 혈청내 수준을 측정함으로써, 본태성 고혈압과 이들 무기질과의 상호 관련성을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

본 연구의 대상자는 2000년 1월에서 12월까지 연세대학교 의과대학 신촌 세브란스 병원에 방문한 외래환자 98명(남자 41명, 여자 57명)이었다. 대조군은 총 50명으로 남자 25명과 여자 25명(폐경전 14명, 폐경 후 11명)으로 구성되었고, 심장관련 질환이나 당뇨병, 고혈압 등의 병력이 없는 건강한 성인으로서 안정시 혈압이 정상인 사람들이었다. 본태성 고혈압군은 총 48명으로 남자 16명과 여자 32명(폐경전 19명, 폐경 후 13명)으로 구성되었고, 고혈압 이외에 다른 질병을 가지고 있지 않으며 혈압강하 치료를 받지 않는 사람들로 제한하였다. 고혈압 환자군과 대조군의 연령

을 일치시켰고, 각 군에서 성별과 폐경 여부에 따라 남성, 폐경전 여성, 폐경 후 여성 세 집단으로 나누어 각 집단에서 고혈압 환자와 대조군을 비교하였다. 만성질환을 앓고 있거나 비스테로이드성 항염증제, 항혈전제, 지질강하제 및 피임약을 복용하는 사람은 대상에서 제외하였다. 비타민이나 다른 영양제의 섭취가 본 연구에서 측정된 항산화 무기질의 농도에 영향을 미칠 수 있기 때문에 이들을 섭취한 대상자는 모두 제외하였다.

혈청 무기질 농도 측정

혈청의 무기질 농도는 Perkin-Elmer사의 ELAN 5000 model ICP/MS(Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer)를 사용하여 측정하였다. 아침 공복시의 혈액을 채취하고, 혈청을 분리한 후 실험 전처리 과정으로 혈청 0.3 mL에 3차 증류수 2.7 mL을 첨가하여 10배의 희석액을 만들었다. 혈청 희석액 1 mL을 3.0 μ m pore 크기를 지닌 지름 25 mm의 Milipore-Bedford filter를 사용하여 안개화(nebulization)시켜서 ICP-MS에 주입하였다. ICP/MS에 주입 후 기화된 시료는 플라즈마 지역에 도달하여 약 6000° K의 절대온도에 노출되며, 이곳에서 약 2 m/s 정도 머물면서 이온화된다. 생성된 이온들은 플라즈마를 형성하는 아르곤(Ar) 기체를 따라서 두 개의 작은 구멍을 가진 interface를 통해 MS로 들어가서 검출된다. 혈청 망간, 셀레늄, 구리 및 아연의 무기질 농도는 AN 2000 van de Graff accelerator(INFN-Legnaro, Italy)를 사용하여 양자에 의해 유도된 X-energy emission(PIXE)을 측정하여 구하였다.

통 계

전체 연구 대상자에서 대조군과 환자군 간의 혈청 무기질 수준을 비교 분석하였으며, 다시 남성, 폐경전 여성, 폐경후 여성 등 모두 3개 집단으로 나누어 각각의 집단에서 대조군과 환자군간의 혈청 무기질 수준을 비교 분석하였다. 결과는 평균값±표준오차로 표시하였으며, 대조군과 고혈압 환자군의 평균 차이에 대한 검정은 Student's t-test를 사용하였다. 고혈압 환자군에서 무기질 간 상호관계 분석은 Pearson's correlation coefficients로 표시하였다. 통계 분석은 Strategic Application System(SAS) package version 6.12를 사용하였다.

결 과

대상자의 일반사항

총 연구대상자 및 남성, 폐경전 여성, 폐경후 여성 등의 세

집단 각각에서 고혈압 환자군의 혈압이 대조군에 비하여 높았으며, 고혈압 환자군의 평균 혈압은 수축기혈압이 155.2±2.2 mmHg, 확장기혈압이 92.5±1.2 mmHg로, 대상자 모두 고혈압의 진단 기준상 1기 고혈압에 속하는 수준이었다.¹⁴⁾ 체질량지수, 공복시 혈당, 혈청 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백-콜레스테롤, 고밀도 지단백-콜레스테롤, 중성지방 등은 고혈압군과 대조군 사이에 차이가 없었고 정상 범위 안에 속해 있었다(Table 1, 2). 영양상태의 지표가 될 수 있는 BMI도 고혈압군과 대조군 간에 유의적 차이는 없었다.

전체 대상자의 혈청 무기질 농도

총 연구대상자에서 혈청 셀레늄, 망간, 구리, 아연 등 모든 혈청 항산화 무기질 수준은 고혈압군과 대조군 간에 유의적인 차이가 있었는데, 고혈압군에서 혈청 셀레늄과 혈청 아연 농도가 대조군에 비하여 높았으며, 혈청 망간과 혈청 구리 농도는 낮았다. 혈청 Cu/Zn 비율은 고혈압군에서 낮았다(Table 3).

Table 1. General characteristics of subjects

	Control (n=50)	Hypertension (n=48)
Age (year)	43.8±0.9	45.1±0.9
Body mass index (kg/m ²)	25.1±0.3	24.3±0.3
Fasting blood glucose (mg/dL)	85.3±2.2	82.4±1.3
Total cholesterol (mg/dL)	184.3±3.1	182.6±3.0
HDL-cholesterol (mg/dL)	41.1±1.0	42.4±1.2
LDL-cholesterol (mg/dL)	116.9±2.8	111.5±2.7
Triglyceride (mg/dL)	128.4±4.7	138.7±6.9
Systolic blood pressure (mmHg)	114.3±5.0	155.2±2.2*
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.8±5.1	92.5±1.2 [†]

Values are expressed as means±SEM. *: p<0.01, †: p<0.05. HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, SEM: standard error of the mean

Table 2. General characteristics of subjects grouped by sex and menopausal state

	Women					
	Men		Pre-menopausal women		Post-menopausal women	
	Control (n=25)	Hypertension (n=16)	Control (n=14)	Hypertension (n=19)	Control (n=11)	Hypertension (n=13)
Age (year)	39.1±1.6	41.7±1.0	39.7±1.0	40.4±1.5	53.3±0.8	55.0±0.7
Body mass index (kg/m ²)	25.2±0.3	24.8±0.4	23.8±0.3	23.6±0.6	25.2±0.4	24.2±0.5
Fasting blood glucose (mg/dL)	86.1±2.3	83.2±1.7	84.0±1.0	81.1±3.1	85.6±2.1	82.4±2.3
Total cholesterol (mg/dL)	184.1±2.3	181.6±4.5	172.4±1.3	179.9±4.9	188.5±3.2	188.1±4.0
HDL-cholesterol (mg/dL)	38.2±1.0	39.9±1.5	44.3±0.9	45.8±2.8	47.3±1.4	44.3±1.8
LDL-cholesterol (mg/dL)	111.3±2.9	110.5±4.0	109.2±2.8	111.4±5.0	119.1±3.0	116.1±4.4
Triglyceride (mg/dL)	151.0±11.3	155.4±10.5	111.2±4.9	113.5±10.5	147.1±10.5	138.5±13.7
Systolic blood pressure (mmHg)	119.2±7.0	154.4±13.5*	114.3±10.3	156.2±22.0*	116.0±10.3	154.3±18.9*
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.0±4.7	101.2±9.7*	73.1±8.0	95.2±7.6*	77.2±6.9	96.2±7.7*

Values are expressed as means±SEM. *: p<0.01. HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, SEM: standard error of the mean

성별과 폐경 여부에 따른 대상자의 혈청 무기질 농도

총 연구대상자를 다시 성별과 폐경 여부에 따라서 남성, 폐경전 여성, 폐경후 여성 등 세 집단으로 나눈 뒤 각각의 집단에서 정상 대조군과 고혈압 환자군을 비교하였다. 혈청 셀레늄의 경우, 남성과 폐경전 여성에서는 총 연구대상자의 결과에서와 마찬가지로 대조군에 비하여 환자군에서 높았으나, 폐경 후 여성에서는 두 집단간 유의한 차이가 없었다(Fig. 1). 망간 농도에서는 남성, 폐경전 여성, 폐경 후 여성 모두에서 대조군에 비하여 환자군에서 유의하게 낮았다(Fig. 2). 혈청 아연의 경우에는 폐경후 여성에서만 대조군에 비하여 고혈압군에서 유의하게 높았다(Fig. 3). 구리 농도와 Cu/Zn

Table 3. Concentrations of serum antioxidant minerals

	Control (n=25)	Hypertension (n=16)	p
Se (μg/dL)	12.78±0.47	17.85±0.58	0.0008
Mn (μg/dL)	0.49±0.02	0.28±0.03	0.0121
Cu (μg/dL)	127.84±5.07	93.88±2.90	<0.0001
Zn (μg/dL)	110.87±5.36	134.36±5.95	0.0040
Cu/Zn (ratio)	1.14±0.03	0.67±0.02	0.0057

Values are expressed as means±SEM. SEM: standard error of the mean, Se: selenium, Mn: manganese, Cu: copper, Zn: zinc

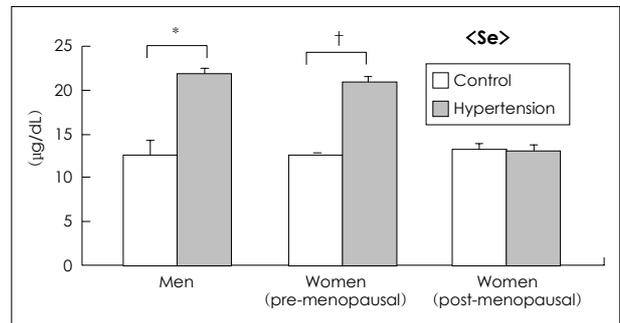


Fig. 1. Concentration of serum selenium. *: p<0.01, †: p<0.05. Se: selenium.

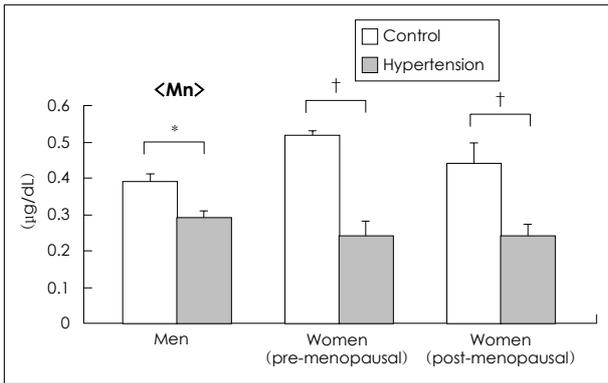


Fig. 2. Concentration of serum manganese. *: p<0.05, †: p<0.01. Mn: manganese.

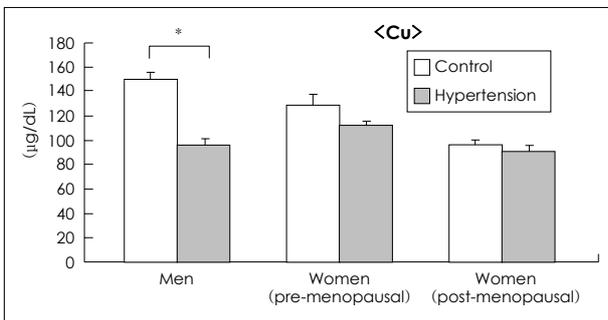


Fig. 3. Concentration of serum copper. *: p<0.05. Cu: copper.

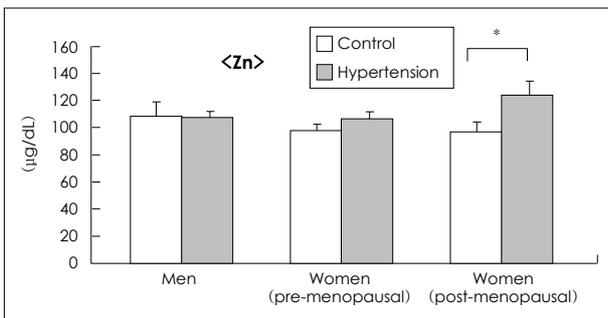


Fig. 4. Concentration of serum zinc. *: p<0.05. Zn: zinc.

비율의 경우에는 남성에서만 환자군에서 유의하게 낮았다 (Fig. 4, 5).

무기질간 상관관계 분석

고혈압 환자에서 혈청 항산화 무기질 간의 상호관계 분석 결과, 혈청 구리와 아연의 농도가 유의한 음의 상관관계를 보였다(Table 4).

고 찰

본 연구에서 모든 대상자의 혈청 셀레늄 농도는 정상 혈청 셀레늄 농도로 알려져 있는 8.0~27.2 µg/dL 범위¹⁵⁾에 속

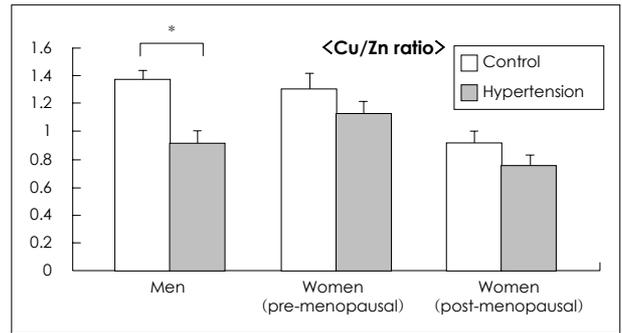


Fig. 5. The ratio of serum Cu/Zn. *: p<0.05. Cu: copper, Zn: zinc.

Table 4. Pearson's correlation coefficients between minerals in hypertensive patients

	Se	Mn	Cu	Zn
Se	1.00000	0.05535	0.13290	-0.03488
Mn	0.05535	1.00000	0.13279	-0.05911
Cu	0.13290	0.13279	1.00000	-0.36458*
Zn	-0.03488	-0.05911	-0.36458*	1.00000

*: p<0.05. Se: selenium, Mn: manganese, Cu: copper, Zn: zinc

해 있었으며, 혈청 구리 농도는 다른 연구에서 보고된 116.62 µg/dL¹⁶⁾과 비슷한 수준으로 대조군과 환자군이 각각 127.84 µg/dL와 93.88 µg/dL였다. 본 연구에서 혈청 망간 농도는 대조군과 고혈압군이 각각 0.49 µg/dL(89.3 nmol/L)와 0.28 µg/dL(51.05 nmol/L)로 Lee-Kim 등¹⁷⁾이 정상인의 농도로 보고한 남녀 각각 0.34 µg/dL, 0.35 µg/dL와 비슷한 수준이었고, 혈청 아연 농도도 대조군과 고혈압군이 각각 110.87 µg/dL와 134.36 µg/dL로 Lee-Kim 등¹⁷⁾이 정상인의 농도로 보고한 남녀 각각 113.3 µg/dL, 103.6 µg/dL와 비슷한 수준이었다.

본 연구에서 나타난 고혈압 환자의 높거나 낮은 수준의 혈청 항산화 무기질 농도는 본태성 고혈압에서 항산화 체계가 손상될 수 있음을 보여주는데, 고혈압을 비롯한 많은 퇴행성 질병과 노화과정에 산화적 손상이 관여하는 것으로 보고되고 있다.¹¹⁸⁾ 셀레늄, 망간, 구리, 아연 등의 무기질은 대표적인 항산화 영양소로서 GSHPx와 SOD 등의 항산화 효소 활성을 조절하므로 이들 영양성분의 균형이 깨질 시에는 혈관내피 세포의 항산화 균형이 파괴되고 지질과산화 반응이 초래된다.¹⁹⁾ 이로 인하여 형성된 과도한 지질과산화물은 혈관이완 기능을 가지고 있는 NO의 파괴를 증가시킬 뿐 아니라 그 형성을 억제함으로써 결과적으로 고혈압의 발병 과정에 영향을 미칠 수 있다.²⁰⁾

본 연구에서는 고혈압군의 혈청 셀레늄 농도가 대조군에 비하여 높은 것으로 나타났다. 셀레늄의 혈중 농도는 셀레늄을 catalytic cofactor로서 함유하는 GSHPx의 활성과 양

의 상관관계를 가진다. 고혈압에서 증가된 지질과산화 반응은 고농도의 과산화물 형성을 초래하고 이는 적혈구의 GSHPx의 활성을 증가시킬 수 있음이 *in vitro* 실험을 통하여 증명된 바 있다.¹²⁾ 따라서 대조군보다 고혈압군에서 유의하게 높은 혈청 셀레늄 농도는 지질과산화 반응 활성화에 의한 이차적 반응으로서 GSHPx가 증가하였음을 간접적으로 예측할 수 있게 한다.

본 연구에서 고혈압환자의 혈청 망간 농도는 낮은 것으로 나타났다. 고혈압에서 초래되는 혈관 내 증가된 superoxide의 형성은 앞서 설명한 PGI₂, NO 및 endothelin의 생성을 초래함으로써 혈관내피 세포 기능에 장애를 초래하고 평활근의 이완을 저하시켜 혈압 상승을 초래하는 등 고혈압의 발병과정에 밀접하게 연관되어 있다.¹³⁾ 이들 superoxide anion을 제거하여 항산화 균형을 유지하는 일차적 방어체제로서 세 가지 isoforms의 SOD가 존재하는데 이들 중 Mn-SOD는 세포내 미토콘드리아에서 방어 효소로서 작용한다. 고혈압 환자에서 보여진 낮은 수준의 망간 농도는 세포내 항산화 방어체계의 하나인 Mn-SOD의 활성 저하를 초래할 수 있는 것으로 사료된다.

한편, 고혈압환자에서 혈청 구리 농도도 낮은 것으로 나타났다. 세포질 내에 작용하는 또 하나의 효소적 항산화 방어 체계인 CuZn-SOD는 비정상적인 구리 대사로 인하여 활성이 감소될 수 있으며 고혈압을 비롯한 여러 혈관계 질환의 요인이 될 수 있음이 지적된 바 있다.^{7,18)} 따라서 본 연구에서 나타난 고혈압 환자의 낮은 수준의 망간과 구리는 세포내 일차적 방어체계인 SOD의 손상을 간접적으로 시사하는 것이다.

고혈압 환자의 혈청 아연 농도는 대조군에 비해 높았는데, 동물과 인간에서 아연은 CuZn-SOD의 성분이기도 하지만 ACE와 fatty acid desaturase와 같은 Zn-dependent enzyme의 활성에 관여하는 것으로 보고되고 있다.¹⁸⁾ 본 연구에서 나타난 높은 수준의 혈청 아연은 ACE의 증가를 통한 부적절한 renin-angiotensin system의 활성화와 혈압 증가에 밀접하게 연관되어 있는 것으로 생각된다.

구리와 아연은 생체 내에서 metallothionein에 경쟁적으로 결합하기 때문에 상호 길항작용을 통해 항상성이 유지된다. 따라서 이들 무기질 각각의 농도 뿐 아니라 Cu/Zn의 비율이 중요한 의미를 가지며 질병의 척도로 쓰일 수 있다. 선행연구들에서 고혈압 동물의 혈청²¹⁾과 사람의 혈장²²⁾에서 Zn/Cu 비율이 감소한 것으로 나타나 본 연구의 결과와 일치하였다. 구리와 아연간의 불균형 상태는 CuZn SOD의 활성을 변화시켜 고혈압 환자에서 발견되는 높은 수준의 산화적 스트레스를 초래하는 것으로 생각된다.

고혈압에 있어서 성별 뿐 아니라, 폐경 여부 및 혈청 estrogen 수준이 혈압에 중요한 영향을 미친다는 연구²³⁾가 보고된 바 있다. 연구 대상자를 성별과 폐경 여부에 따라서 분류하여 조사한 결과, 혈청 아연은 남성과 폐경전 여성과는 달리 폐경 후 여성 고혈압군에서만 높은 수준을 보인 것이 특이하였다. 고혈압에서 혈청 estrogen 수준이 혈청 아연 농도와 음의 관계가 있다는 보고²⁴⁾는 폐경 여부가 고혈압 환자의 혈청 무기질 농도에 영향을 미치는 중요한 요인임을 지적한다. 남성과 폐경전 여성 그룹에서 나타난 고혈압군의 높은 혈청 셀레늄 농도는 증가된 산화적 스트레스에 대한 보상작용으로서 GSHPx의 증가를 간접적으로 의미하는데, 폐경 후 여성에서는 유의적 차이가 없는 것으로 나타나 이 같은 작용이 이루어지지 않은 것으로 예측된다. 선행 연구를 통하여 폐경 등으로 인한 여성 호르몬 수준의 변화는 미량 무기질 대사에 영향을 줄 수 있으며, 변화된 무기질 대사는 CuZn SOD와 GSHPx의 안정성 및 활성에 영향을 미쳐 폐경 여성의 증가된 심혈관계질환 발병과 관련되어 있음이 보고된 바 있다.²⁵⁾ 따라서 본 연구 결과에서 나타난 폐경 후 여성 고혈압 환자의 특징적 무기질 패턴은 일반적으로 폐경기 여성에서 증가하는 것으로 알려져 있는 고혈압 위험과 관련되어 있을 것으로 생각된다.

남성 고혈압 환자의 낮은 수준의 구리 농도는 CuZn-SOD의 활성 감소를 반영할 수 있다. 남성호르몬은 활성산소종(reactive oxygen species)을 견제하는 NO의 생성 저하로 인하여 혈관 효과를 가지는 것으로 보고되고 있는데,²⁶⁾ 남성 고혈압 환자의 저하된 구리 수준은 감소된 NO의 생성과 함께 혈관내 산화적 스트레스를 부가시킴으로써 고혈압의 발병기전에 관여할 수 있는 것으로 생각된다. 또한 남성 고혈압 환자에서 나타난 낮은 수준의 Cu/Zn 비율은 구리와 아연간의 불균형 상태를 보여주는데 이는 낮은 수준의 구리 농도에 기인한다.

결론적으로, 본 연구에서 보여진 본태성 고혈압 환자의 변화된 혈청 무기질 수준은 본태성 고혈압의 증가된 산화적 스트레스와 항산화 균형의 손상을 간접적으로 시사하는 것이다. 그러나 본 연구의 결과들이 실제 고혈압에서의 항산화 체계 손상을 얼마나 반영하는지, 그리고 단순히 고혈압에 의한 조직 손상의 결과인지 혹은 이 질병의 발병기전에 관여하고 있는 중요한 요인인지에 대해서는 더 연구되어야 할 것이다.

요 약

배경 및 목적 :

증가하는 오염과 스트레스는 자유기 형성을 증가시켜 정

상 세포막의 기능을 약화시키고 체내 대사의 불균형을 초래함으로써 본태성 고혈압 등 임상적으로 중요한 많은 질병의 발병과정에 관여하는 것으로 알려져 있다. 본 연구는, 본태성 고혈압 환자에서 항산화 기능과 관련이 있는 무기질인 구리, 아연, 셀레늄, 망간의 혈청 내 수준을 측정함으로써, 본태성 고혈압과 이들 무기질과의 상호 관련성을 살펴보고자 하였다.

방 법 :

대조군은 남자 25명과 여자 25명(폐경전 14명, 폐경 후 11명)으로 구성되었고, 본태성 고혈압군은 남자 16명과 여자 32명(폐경전 19명, 폐경 후 13명)으로 구성되었다. 연구대상자의 공복시 혈액을 채취하고 ICP/MS를 사용하여 혈청 무기질 농도를 측정하였다.

결 과 :

총 연구대상자의 혈청 셀레늄, 망간, 구리, 아연 등 모든 혈청 항산화 무기질 수준은 고혈압군과 대조군 간에 유의한 차이가 있었다. 고혈압군의 혈청 셀레늄과 혈청 아연 농도는 대조군에 비하여 높았으며(셀레늄 12.78 ± 0.47 vs $17.85 \pm 0.58 \mu\text{L/dL}$, $p=0.0008$; 아연 110.87 ± 5.36 vs $134.36 \pm 5.95 \mu\text{L/dL}$, $p=0.0040$), 고혈압군의 혈청 망간과 구리 농도는 낮았다(망간 0.49 ± 0.02 vs $0.28 \pm 0.03 \mu\text{L/dL}$, $p=0.0121$; 구리 127.84 ± 5.07 vs $93.88 \pm 2.90 \mu\text{L/dL}$, $p < 0.0001$). 혈청 Cu/Zn 비율은 고혈압군에서 낮았다(1.14 ± 0.03 vs 0.67 ± 0.02 , $p=0.0057$). 고혈압 환자에서 혈청 항산화 무기질 간의 상호관계 분석 결과, 혈청 구리와 아연의 농도가 유의한 음의 상관관계를 보여 상호 경쟁적인 관계에 있음을 알 수 있었다(상관계수 -0.36458 , $p=0.0395$).

결 론 :

본태성 고혈압 환자에서 변화된 혈청 무기질 농도는 본태성 고혈압의 항산화 균형 손상 및 증가된 산화적 스트레스의 가능성을 보여주었다. 본태성 고혈압에서 변화된 무기질 수준의 항산화 체계와의 관련성과 질병의 결과인지 발병기전 관여요인인지 여부 등은 더 연구되어야 할 것이다.

중심 단어 : 고혈압 ; 셀레늄 ; 망간 ; 구리 ; 아연.

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어졌음.

REFERENCES

- 1) Page IH. *Concept of the etiology of arterial hypertension. Med Clin North Am* 1961;45:235-8.
- 2) Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. *A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. N Engl J Med* 1997;336:1117-24.
- 3) Cross CE, Halliwell B, Borish ET, et al. *Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med* 1987;107:526-45.

- 4) Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. *Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:10045-8.
- 5) Janero DR. *Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. Free Radic Biol Med* 1990;9:515-40.
- 6) Diplock AT. *Antioxidant nutrients and disease. Nutr Health* 1993;9:37-42.
- 7) Allen KGD, Klevay LM. *Copper: an antioxidant nutrient for cardiovascular health. Curr Opin Lipidol* 1994;5:22-8.
- 8) Bettger WJ, O'Dell BL. *A critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes. Life Sci* 1981;28:1425-38.
- 9) Vivoli G, Bergomi M, Rovesti S, Pinotti M, Caselgrandi E. *Zinc, copper, and zinc- or copper-dependent enzymes in human hypertension. Biol Trace Elem Res* 1995;49:97-106.
- 10) Hurley LS, Keen CL, Lonnerdal B. *Aspects of trace element interactions during development. Fed Proc* 1983;42:1735-9.
- 11) Ekmekci OB, Donma O, Tunckale A. *Angiotensin-converting enzyme and metals in untreated essential hypertension. Biol Trace Elem Res* 2003;95:203-10.
- 12) Mihailovic MB, Avramovic DM, Jovanovic IB, Pesut OJ, Matic DP, Stojanov VJ. *Blood and plasma selenium levels and GSH-Px activities in patients with arterial hypertension and chronic heart disease. J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1998;17:285-9.
- 13) Kumar KV, Das UN. *Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? Free Radic Res Commun* 1993;19:59-66.
- 14) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension* 2003;42:1206-52.
- 15) Diplock AT. *Trace elements in human health with special reference to selenium. Am J Clin Nutr* 1987;45:1313-22.
- 16) Chung YD, Hong SI, Na HB, Shim YH. *The study on concentration of serum copper and zinc in stomach cancer patients. Korean J Nutr* 1991;24:516-25.
- 17) Lee-Kim YC, Chung EJ, Hwang JA, et al. *A study on serum concentrations of antioxidant minerals in normal Korean adults. Korean J Nutr* 1998;31:324-32.
- 18) Russo C, Olivieri O, Girelli D, et al. *Anti-oxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension. J Hypertens* 1998; 16:1267-71.
- 19) Leblondel G, Allain P. *Altered element concentrations in tissues of spontaneously hypertensive rats. Biomed Pharmacother* 1988;42:121-9.
- 20) Portaluppi F, Boari B, Manfredini R. *Oxidative stress in essential hypertension. Curr Pharm Des* 2004;10:1695-8.
- 21) Loyke HF. *Copper and zinc in experimental hypertension. Biol Trace Elem Res* 1991;29:45-9.
- 22) Canatan H, Bakan I, Akbulut M, et al. *Relationship among levels of leptin and zinc, copper, and zinc/copper ratio in plasma of patients with essential hypertension and healthy normotensive subjects. Biol Trace Elem Res* 2004;100:117-23.
- 23) Safar ME, Smulyan H. *Hypertension in women. Am J Hypertens* 2004;17:82-7.
- 24) Gilstrap LC 3rd, Gant NF. *Pathophysiology of preeclampsia. Semin Perinatol* 1990;14:147-51.
- 25) Bureau I, Anderson RA, Arnaud J, Raysiguiet Y, Favier AE, Roussel AM. *Trace mineral status in post menopausal women: impact of hormonal replacement therapy. J Trace Elem Med Biol* 2002;16:9-13.
- 26) Littleton-Kearney M, Hurm PD. *Testosterone as a modulator of vascular behavior. Biol Res Nurs* 2004;5:276-85.