

한국 채식 남성에서 비타민 D 수용체
· 에스트로겐 수용체 유전자 다형성과
칼슘섭취가 골밀도에 미치는 영향

연세대학교 대학원

보건학과

김 소 연

한국 채식 남성에서 비타민 D 수용체
· 에스트로겐 수용체 유전자 다형성과
칼슘섭취가 골밀도에 미치는 영향

지도 서 일 교수

이 논문을 박사 학위논문으로 제출함

2005년 6월 일

연세대학교 대학원

보 건 학 과

김 소 연

김소연의 박사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2005년 6월 일

감사의 글

드디어 논문이 완성되었습니다.

박사과정에 입학해서부터 논문이 완성되기까지 늘 격려와 배려를 아끼지 않으신 서일 교수님, 진심으로 감사드립니다. 교수님의 끊임없는 열정을 깊이 존경합니다. 명쾌하고 자상하게 논문지도를 해 주신 남정모 교수님과 세세한 부분까지 마음써주신 김현창 교수님께 감사드립니다. 바쁘신 중에도 논문 심사를 위해 시간을 할애해주신 임승길 교수님과 연구의 시작부터 마지막 순간까지 모든 편의를 봐주시고 논문을 위해 늘 애써주신 김현희 교수님께 머리 숙여 감사를 드립니다.

교수이기 이전에 학자로서의 모본을 보여주신 유승흠 교수님, 너무도 해박한 지식의 신동천 교수님, 과학자로서의 자세를 가르쳐주신 오희철 교수님께도 감사를 드립니다. 유전학이란 새로운 분야에서 길을 잃고 헤맬 때 처음부터 같이 고민하고 기초부터 벽돌을 한 장씩 쌓을 수 있도록 도와주신 강병용 박사님께 너무도 감사를 드립니다. 박사님을 통해서 진정한 과학자로서의 모습을 알게 되었고 그 순수한 열정에서 예수님을 만날 수 있었습니다.

그 외에도 감사드릴 분들이 너무도 많습니다. 동고동락한 동기인 양일권, 이송미, 신선미, 함명일 선생님, 영양소 분석으로 큰 도움을 주신 심지선, 프로그래머 이문재 선생님, 일주일에 한 번씩 대학원에 다닐 수 있도록 향학을 허락해주신 삼육간호보건대학 조대연 학장님과 박선희 사무처장님, 학과 동료 교수님들, 그리고 포토샵 지도를 해 주신 이규순 선생님, 똑똑한 선영이에게 깊은 감사를 드립니다.

가족들의 절대적인 도움이 없었으면 불가능 했을 겁니다. 착한 남편과 눈에 넣어도 아프지 않는 내 사랑하는 아들 현우, 현길에게 아내로서, 엄마로서 그 동안 소홀히 했던 시간들로 인해 미안하고 감사한 마음을 전합니다. 며느리로서 딸로서 부족함이 많은 저를 이해해주신 고마우신 양가 부모님들께도 감사를 드립니다.

끝으로 이 모든 것을 가능케 해주신 아버지 하나님, 감사합니다.

2005. 6. 김 소 연

차 례

그림차례	iii
표 차례	iv
국문요약	v
제 1 장 서론	1
1.1. 연구배경	1
1.2. 연구목적	3
제 2 장 문헌고찰	4
2.1. 골밀도의 위험요인들	4
2.1.1. 환경적 요인	4
2.1.2. 유전적 요인	7
2.2. 초음파를 이용한 골다공증 진단장치	11
2.3. 남성 골다공증	13
제 3 장 연구방법	16
3.1. 연구설계	16
3.2. 연구대상	17
3.3. 자료수집	19
3.3.1. 설문조사	19
3.3.2. 영양자료 처리	19
3.3.3. 골밀도 측정	20
3.3.4. DNA 분리	21
3.3.5. 증합효소 연쇄반응	22
3.3.6. 유전자형 결정	22
3.4. 통계분석	25

제 4 장 연구결과	26
4.1. 연구대상자들의 일반적 특성	26
4.2. 연구대상자들의 골밀도 분포	27
4.3. VDR 유전자와 ER 유전자 다형성	29
4.4. 유전자 다형성과 골밀도	30
4.5. VDR 유전자 다형성에 따른 칼슘섭취량과 골밀도	32
4.6. 채식유형별 연구대상자들의 특성	34
4.6.1. 채식유형별 연구대상자들의 일반적 특성	34
4.6.2. 채식유형별 연구대상자들의 유전자 다형성과 골밀도	35
4.7. VDR 및 ER 유전자 다형성과 골다공증	39
제 5 장 고찰	41
제 6 장 결론	56
참고문헌	57
영문요약	71
부 록	73

그림 차례

Figure 1. Research Framework	16
Figure 2. Participant Selection Flow	18
Figure 3. Polymorphisms in the VDR gene	24
Figure 4. Polymorphisms in the ER gene	24
Figure 5. The effect of <i>ApaI</i> , <i>TaqI</i> genotype on stiffness	38
Figure 6. The effect of <i>XbaI</i> , <i>PvuII</i> genotype on stiffness	38
Appendix Figure 1. VDR and ER polymorphisms in relation to stiffness stratified by age greater than 70 years or less than 70 years	76

표 차 례

Table 1. Characteristics of the total subjects	27
Table 2. Distribution of the BUA, SOS, and Stiffness	28
Table 3. Genotype and allele frequencies at the VDR and ER polymorphic sites	30
Table 4. VDR and ER polymorphisms in relation to BUA, SOS, and Stiffness in total	32
Table 5. Distribution of BUA, SOS, and Stiffness of the VDR polymorphisms according to the calcium intake	33
Table 6. Characteristics of the strict vegetarian and semivegetarian subjects .	35
Table 7. VDR and ER polymorphisms in relation to BUA, SOS, and Stiffness in strict vegetarian	37
Table 8. VDR and ER polymorphisms in relation to BUA, SOS, and Stiffness in semivegetarian	37
Table 9. Distribution of single genotype of the VDR and ER polymorphisms according to BUA T-score	40
Appendix Table 1. Distribution of BUA, SOS, and Stiffness by age	73
Appendix Table 2. VDR and ER polymorphisms in relation to age, dietary calcium intake, and BMI	73
Appendix Table 3. Distribution of calcium intake of the VDR polymorphisms .	74
Appendix Table 4. VDR and ER polymorphisms in relation to age, dietary calcium intake, BMI, BUA, SOS, and Stiffness stratified by age greater than 70 years or less than 70 years	75

국 문 요 약

한국 채식 남성에서 비타민 D 수용체·에스트로겐 수용체 유전자 다형성과 칼슘섭취가 골밀도에 미치는 영향

본 연구의 목적은 한국 채식 남성에서 비타민 D 수용체(VDR) 유전자 내 *ApaI*, *TaqI* 다형성 및 에스트로겐 수용체(ER) 유전자 내 *XbaI*, *PvuII* 다형성 양상, 골밀도, 칼슘섭취량 등을 측정하여 VDR 유전자 및 ER 유전자 다형성과 칼슘섭취가 골밀도에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였다. 연구대상은 한국재림교회의 총회 대표자들 601명 중에서 본 연구에 적합한 27~80세의 남자 266명이 선정되었다.

연구방법은 VDR 유전자 다형성 양상과 ER 유전자 다형성 양상의 분포를 알아보고, 골밀도에 영향을 끼치는 유전적 요인으로서의 VDR 유전자와 ER 유전자 다형성 양상이 환경적 요인인 채식유형과 칼슘섭취량과 어떠한 유전자-환경 상호작용을 하는 지를 알아본 후, 이들 각각의 요인들이 골밀도와 어떠한 연관성을 가지는지 알아보았다.

연구결과는 다음과 같다.

첫째, 전체 연구대상자들의 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg 평형으로부터 벗어나지 않은 양상을 나타내었다($p > 0.05$). 유전자형 빈도로부터 대립유전자 빈도를 계산한 결과, A 대립유전자는 24%, a 76%, T 95%, t 5%, X 13%, x 87%, P 35%, 그리고 p 65%로 나타났다.

둘째, 전체 연구대상자들의 평균 나이는 50.9세, 평균 신장은 168.3cm로 조사되었다. 연구대상자들을 채식유형에 따라 분류했을 때, 완전채식주의자 그룹은 84명이었으며, 부분채식주의자 그룹은 182명이었다.

셋째, VDR 유전자내 *ApaI*, *TaqI* 유전자 다형성은 골밀도와 연관성이 없었으나, ER 유전자내 *XbaI*, *PvuII* 유전자 다형성은 골밀도와 연관성이 있었다. 즉, 유전모형을 minor allele dominant model로 가정하면 X 또는 P 대립유전자를 갖는 사람들은 xx 또는 pp 유전자형을 갖는 사람들에 비해 통계적으로 유의하게 낮은 골밀도수치를 보였다.

넷째, 한국채식남성에서 VDR 및 ER 유전자 다형성과 골밀도 사이의 상관관계는 채식유형이나 칼슘섭취량에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다.

다섯째, 골감소증을 포함한 골다공증군의 위험이 VDR 및 ER 유전자 다형성에 따라 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

결론적으로, 한국 채식남성에서 VDR 유전자내 *ApaI*, *TaqI* 유전자 다형성은 골밀도와 연관성이 없었으며, 반면 ER 유전자내 *XbaI*, *PvuII* 유전자 다형성은 골밀도와 연관성이 있었다.

핵심되는 말: 비타민D수용체, 에스트로젠수용체, 남성, 유전자다형성, 골밀도, 칼슘

제 1장 서론

1.1 연구배경

기존의 골다공증에 대한 연구들은 대부분 여성만을 대상으로 한 것으로, 남성에서의 골다공증에 대해서는 상대적으로 연구가 부족했다. 그러나 50세 이상의 남성을 대상으로 한 역학 연구에서 골다공증의 유병률이 20%에 달한다고 보고하였으며, 특히 대퇴골절로 인한 사망률은 남성이 더 높은 것으로 되어 있어, 골다공증은 중년 이후 남성에서 중요한 질환으로 대두되고 있다. 실제 75세 이상 남성에서 대퇴골절로 인한 사망률은 30%로 보고된 바 있어 여성의 경우인 9%에 비하여 상당히 높음을 알 수 있다.

골다공증은 노년기 장애의 주원인 및 사망원인이 되고 있는 질환으로 진행된 뒤에는 별다른 치료법이 없어 예방이 무엇보다 중요하나 그 위험도를 미리 알아내기가 어렵다. 최근에는 유전자 다형성이 골밀도와 관련 있다는 보고들이 있어서 유전적 소인검사로 골다공증 발생가능성을 예측하거나 치료를 미리 알아내려는 노력이 진행되고 있다.

Morrison 등에 의해 골밀도와 유전적 요인 간의 연관성에 관한 최초의 논문이 발표된 이후로 골밀도와 골다공증의 발생과 관련된 후보유전자들에 관한 연구도 활발히 진행되고 있다. 그 중에서 비타민 D 수용체(vitamin D receptor; VDR)와 함께 에스트로젠 수용체(estrogen receptor; ER) 유전자의 다형성이 골밀도와 연관되어 있다고 보고 되었으며, 이들 유전자를 검사함으로써 유전적 결합에서 오는 골밀도 손실 등을 예측하려고 시도하고 있다. 그러나 연구자마다 상당한 차이를 보고하고 있는데 이러한 차이는 표본수, 인종적 차이, 그리고 환경적 요인들 등 골밀도에 영향을 줄 수 있는 복합인자의 영향에 기인된다.

한 개인의 골질량의 결정은 그 개인의 유전적인 요인과 기계적인 활동량 그리고 영양상태 및 신체내의 호르몬 균형에 의해서 주로 결정된다고 보고 되었다. 이 중 영양적인 요인 특히 칼슘 섭취량과 골질량과의 관계가 밀접하다는 보고는

이미 발표된 바 있으며, 칼슘의 체내 균형상태도 역시 유전적인 잠재력에 의해서 영향을 받는다고 한다. 그러나 대부분의 연구가 폐경후 여성을 대상으로 하고 있으며 남성 골다공증의 원인규명을 위한 유전자 다형성 연구는 부족한 실정이다. 이에 본 연구에서는 한국 채식 남성에서 VDR 유전자 내 *ApaI*, *TaqI* 다형성 및 ER 유전자 내 *XbaI*, *PvuII* 다형성과 골밀도사이에 연관성이 있는가를 알아보고 채식유형이나 칼슘 섭취 정도가 이러한 유전자 다형성과 골밀도 사이의 연관성에 영향을 미치는지를 살펴봄으로써 유전자-환경 상호작용에 관해 알아보고자 한다.

1.2 연구목적

본 연구의 목적은 한국 채식 남성에서 비타민 D 수용체(VDR) 유전자 내 *ApaI*, *TaqI* 다형성 및 에스트로겐 수용체(ER) 유전자 내 *XbaI*, *PvuII* 다형성, 골밀도, 칼슘섭취량 등을 측정하여 VDR 유전자 및 ER 유전자 다형성과 칼슘 섭취가 골밀도에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였으며, 세부적인 연구목적은 다음과 같다.

첫째, 한국 채식 남성에서 VDR 유전자 내 *ApaI*, *TaqI* 다형성 및 ER 유전자 내 *XbaI*, *PvuII* 다형성의 분포 상태를 알아본다.

둘째, 한국 채식 남성에서 VDR 유전자 및 ER 유전자 다형성과 골밀도의 연관성(association)을 알아본다.

셋째, 한국 채식 남성에서 VDR 유전자 및 ER 유전자 다형성과 골밀도의 연관성이 채식유형과 칼슘 섭취량에 의해 영향을 받는지를 알아본다.

제 2장 문헌고찰

2.1 골밀도의 위험요인들

2.1.1 환경적 요인

골다공증에 의한 골절(osteoporotic fracture)은 우리나라를 포함하여 여러 선진국에서 노후 건강의 질을 저하시키는 대표적인 원인으로 알려지고 있다(Kang, 2002; Cummings, 1985). 골다공증은 노령 인구의 삶의 질을 저하시키고 골절로 인한 치료와 간호에 드는 막대한 의료비 지출을 수반함으로써 매우 중요한 보건 문제로 대두되고 있다. 따라서 골다공증으로 인한 골절의 위험인자를 파악하여 예방적 치료를 하는 것이 유병율을 줄이고 경제적 손실을 감소시키는 데에 중요하다(Koval, 1994; Melton, 1993; Kanis, 1992). 골다공증에 의한 골절의 빈도는 부위에 따라 차이는 있으나 일반적으로 노년기가 되면 급격하게 증가한다. 골절의 위험도는 골밀도(bone mineral density), 골의 질, 외부에서 가해지는 충격의 크기 등 여러 가지 인자에 의해 결정된다. 이 중 골밀도가 골다공증의 진료에 이용될 수 있는 이유는 골밀도가 골강도의 60~80%를 대변하고 골절의 발생과 밀접한 연관성이 있기 때문이다(정윤석, 1998).

골밀도의 감소는 골다공증에 의한 골절의 가장 대표적인 위험인자이다. 골밀도는 20~30대를 정점으로 하여 점차 감소하는 양상을 보이는데, 50세 이하에서는 남녀에서 비슷한 양상을 보이지만, 50세 이상에서는 남녀에서 현저한 차이를 보이며, 이는 폐경에 기인한다. 이렇듯 연령과 폐경은 골밀도에 영향을 미치는 가장 중요한 요소로 알려져 있다. 또한 체중이 많이 나갈수록 중력에 의하여 뼈에 하중을 많이 주게 되어 골밀도가 증가하는 것으로 알려져 있다. 이 외에도 현재까지 알려진 골밀도에 영향을 주는 요인은 유전적 요인(Tokita et al., 1994), 칼슘 섭취량과 식이(Nguyen, 2000; Cumming, 1990; Dawson-Hughes, 1991), 신체적 활동량

(Uusi-Rasi, 1998; Susan et al., 1991; Ari et al., 1996), 성호르몬 상태(Katznelson et al., 1996; Wang et al., 1996; Murphy et al., 1993), 흡연(Rhee et al., 2004; Adami, 2004), 음주(Nguyen et al., 1996; Nguyen et al., 1994; Vogel et al., 1997) 등의 요인들이 포함되는데, 이러한 요인들을 통해 골다공증에 의한 골질의 예방 가능성에 대한 논란이 대두되고 있다.

칼슘 섭취량과 골질량과의 관계가 밀접하다는 것은 이미 보고된 바 있다(Matkovic et al., 1979; Nordin, 1966). 한 개인이 성장기를 통해서 충분한 양의 칼슘을 섭취하였다면 그 개인의 최대 골질량(peak bone mass)이 최대치에 도달하게 되고 그러한 사람의 골질량 감소속도는 최대 골질량 자체가 낮았던 사람에 비해서 완만하게 이루어진다고 보고되었다(Recker et al., 1977). 그러나 연령 증가로 인한 골질량의 감소는 필연적으로 일어나고 있는데, 이는 골조직의 형성과 분해가 계속해서 이루어지는 골 재형성(bone remodeling)기간이 나이가 들에 따라 증가하기 때문이다. 젊은 사람의 경우에는 골 재형성기간이 3개월 정도인데 비해서 연령이 증가되면 6개월에서 12개월로 증가된다(Parfitt, 1980). 그러나 골다공증으로 골질이 있었던 개인에게 칼슘섭취량을 증가시켰다고 하여 그 개인의 골질량이 증가되지는 않는다고 하며 결과적으로 이러한 경우에는 골질량 증진에 현재 섭취하는 칼슘의 양이 크게 기여하지 못하는 것으로 보고하였다.

우리나라 영양섭취조사에 의하면 칼슘은 가장 결핍되기 쉬운 영양소 중의 하나이다. 최근 10년간 국민건강·영양조사(보건복지부, 2002)결과에 의하면 한국 성인의 1일 평균 칼슘 섭취량은 1990년 517mg, 1995년 531mg, 1998년 504mg, 그리고 2001년 511mg으로 나타나 권장량인 700mg(한국영양학회, 2000)의 70% 수준이었다. 특히 한국 노인의 평균 칼슘 섭취량은 400~500mg/day 정도(이일하 등, 2000; 유춘희 등, 1998)로 나타나 한국 노인의 식생활 경향으로 볼 때 문제시되고 있다. 미국에서는 남녀 노인의 칼슘 권장량을 1200mg/day으로 설정하고 있다. 이와 같이 노인에 있어서 칼슘은 충분히 섭취되어야 건강에 도움이 되므로 가능하면 1000mg/day이상 섭취하는 것이 바람직하다. 그러나 현재 한국 노인의 평균 칼슘 섭취량이 400~500mg/day 정도로 나타나 더 이상의 상향 조정은 무리한 수준으로 판단되어 기존의 700mg/day을 권장량으로 정하고 있다(한국영양학회, 2000).

우리나라 사람들을 대상으로 칼슘섭취상태와 골밀도 사이의 관계를 조사한 논문이 다수 보고 되었다. 한성숙 등(1988)은 연령이 60세에서 94세 되는 한국 남녀 노인을 대상으로 칼슘 섭취상황에 따른 골밀도 정도를 조사 분석하였다. 그 결과 칼슘 섭취량이 1일 229mg~400mg인 사람은 대퇴경부의 골밀도 수치가 0.52~0.65로 나타나 심한 골다공증 증세를 보인 반면, 하루 평균 칼슘 섭취량이 525mg~895mg인 사람은 같은 부위의 골밀도가 0.76~0.92로 조사되었다. 이 결과로부터 식이 칼슘 섭취량이 개인의 골밀도에 영향을 미치는 것을 알 수 있다. 우리나라 남성들을 대상으로 칼슘섭취상태와 골밀도 사이의 관계를 조사한 논문은 그다지 많지 않은데, 송영득 등(1991)은 1991년에 연령이 28~64세인 성인 34명을 대상으로 칼슘섭취량과 골밀도사이의 관계를 분석하였다. 그 결과 칼슘 섭취 정도가 척추골과 대퇴경부의 골밀도와 양의 상관관계를 나타내었다고 보고하였다. 또한 칼슘 섭취량을 800mg/day 이하인 사람과 이상인 사람을 비교하였을 때에, 대퇴경부의 골밀도가 칼슘 섭취량이 800mg/day 이하인 사람에서 현저히 낮았다고 보고하였다. 골밀도로 본 성인 남자의 골격 건강 연구에서는 조사대상자의 30%가 골감소증(osteopenia)이었으며, 이들의 칼슘 섭취량은 정상 대상자에 비하여 유의하게 낮아 칼슘 섭취량과 골격 건강상태가 관련이 있다고 보고하였다(이일하 등, 2000). Robert (2000)는 1975년 이후 발표된 139편의 논문을 분석한 결과에 따르면 칼슘 섭취량이 증가할수록 젊은 시절의 골량 증가가 높았고 이것이 노년기 골밀도 감소나 골절 위험을 낮추어주는 것으로 조사되었다.

채식이 심혈관질환, 대장암, 당뇨병, 고혈압 등 만성질환으로 인한 사망률을 낮추어줄 뿐만 아니라 골밀도에도 긍정적이라는 주장이 제기되었다(Timothy et al., 1999). Ellis 등(1972)은 53~79세 사이의 채식군과 비채식군 25쌍을 대상으로 골밀도를 조사한 결과 모든 연령군에서 채식군의 골밀도가 높게 조사되었다고 보고하였다. 특히 비채식군의 골밀도 감소는 연령이 증가할수록 더 뚜렷하게 나타났는데 반해 채식군은 69세 이후의 골밀도 감소가 없었다고 했다. Mazess 등(1974)은 육식 위주의 식습관을 가지고 있는 에스키모인의 골밀도가 같은 연령의 백인 남성의 골밀도보다 15%가 낮았으며, 여성은 30%가 낮았다고 보고했다. 육식 위주의 식습관으로 동물성 단백질을 과다하게 섭취하게 되면 체내에서 산을 생성하게 되

고 이를 중화하는 과정에서 뼈로부터 칼슘이 손실되는 것으로 알려져 있다(Kerstetter et al., 1998). 한편, 연령, 신장, 몸무게, 폐경여부, 교육수준, 그리고 과거 병력 등이 보정된 폐경전 여성(Lloyd et al., 1991)과 폐경후 여성(Tesar et al., 1992; Tylausky et al., 1988)을 대상으로 한 연구에서는 채식군과 대조군의 골밀도가 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였으며, 남성을 대상으로 LOV(Lacto-ovo-vegetarian) 군과 대조군의 골밀도를 비교한 연구에서도 유의한 차이가 발견되지 않았다(Marsh et al., 1983).

2.1.2 유전적 요인

골밀도에 영향을 미치는 유전적 요인의 연구에서 일란성 쌍생아 사이의 골밀도 상관관계가 이란성 쌍생아에 비하여 유의하게 높고(Slemenda et al., 1991; Pocock et al., 1987), 골교체율의 표지자로 사용되는 osteocalcin이 이란성 쌍생아에 비하여 일란성 쌍생아에서 좀 더 강한 상관관계를 보이는 등 유전적 요인에 의한 영향이 매우 크다는 사실이 밝혀져 있다(Kelly et al., 1991). 일란성 쌍생아의 경우 골밀도의 연관성이 0.8, 이란성 쌍생아의 경우는 0.2~0.4로 보고 되었다(Slemenda et al., 1991; Pocock et al., 1987). 최대 골밀도(peak bone density) 뿐만 아니라 골 획득의 변화율, 골 교체율의 생화학적 표지자로 측정된 골형성과 골흡수의 교체율이 또한 유전적이라는 보고가 있다(Kelly et al., 1993).

이러한 유전적 요인이 골밀도에 미치는 기전은 잘 알려져 있지 않으나, 유전자 다형성이 골밀도와 관련 있다는 보고들이 있어서 몇몇 연구에서는 유전적 소인검사로 골다공증 발생 가능성을 미리 예측하고자 하는 노력이 있었다(Seeman, 1996; Krall, 1993). 골밀도와 유전적 요인 간의 연관성에 관한 최초의 논문은 1994년 Morrison 등에 의해 발표되었다. Morrison 등은 비타민 D 수용체(VDR) 유전자내 BsmI 다형성(polymorphism)과 골밀도 사이에 강한 연관성이 있으며, 골밀도 변이의 75%가 유전적 요인에 의해 좌우된다고 발표하였다(Morrison, 1994, 1997). 이 보고서는 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism; SNP)으로 인하여 골다

공증이 유발될 수도 있다는 가능성을 제시하였다.

한편 비타민 D는 골대사에서 중요한 호르몬으로 골의 정상적 기질화(mineralization), 장에서의 칼슘흡수, 칼슘 및 인산염의 항상성(homeostasis) 조절, 부갑상선 호르몬의 분비조절에 관여한다. 비타민 D는 피부에서 자외선에 의해 합성되거나 식사를 통하여 섭취하게 되는데 간 및 신장에서의 대사과정을 통하여 활성비타민, 1,25(OH)₂ 비타민 D₃로 전환된 후 세포내에 존재하는 비타민 D 수용체(VDR)를 통하여 작용한다(Feldman, 1996). VDR 유전자는 제 12번 염색체의 q13~q14에 존재하고, 9개의 엑손(exon)으로 구성되어 60~70 kb의 DNA 크기를 가진다고 알려져 있다(Feldman, 1996). VDR 유전자의 제 8번 인트론(intron) 부위와 제 9번 엑손(exon) 부위에서 *BsmI*, *ApaI*, 그리고 *TaqI* 다형성의 존재가 밝혀졌고, VDR 유전자의 제 2번 엑손부위를 포함하는 번역 시작부(translation initiation site)의 *FokI* 다형성이 알려지게 되었다(Arai, 1997; Harris, 1997; Gross, 1996). 그러나 VDR 다형성과 골밀도의 연관성에 대한 많은 연구가 다양한 골격 부위에서 진행되어 왔으나 연구자마다 상당한 차이를 보고하고 있다(Salamone, 1996; Peacock, 1995; Fleet, 1995; Garner, 1995). 최근에 시행된 몇 편의 메타분석에서는 유전자형과 골밀도 사이에 일관된 결과를 얻는데 실패하였다(Cooper, 1996). Gong(1999)이 실시한 메타분석에 따르면, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*, *FokI* 다형성 중 어느 한 가지라도 측정된 75개의 논문을 대상으로 메타분석을 실시한 결과 VDR 유전자 다형성과 골밀도 사이에 연관성이 있다는 것을 보였으나, 또 다른 대규모 인구집단을 대상으로 한 두 편의 연구에서는 서로 상반된 결과를 보여주었다(Uitterlinden, 2001; Vandevyver, 1997).

이러한 차이는 표본수(sample size), 인종적 차이(ethnic difference), 그리고 환경적 요인들(environmental factors) 등 골밀도에 영향을 줄 수 있는 복합인자의 영향에 기인된다. 골다공증 후보 유전자(candidate genes)의 다형성 빈도형태는 인종과 집단에 따라 크게 차이가 있는 것으로 알려지고 있다(Dvornyk et al., 2003; Ralston, 1997). Dvornyk 등(2004)은 405 가구로부터 1873명의 백인, 흑인, 아시아인을 대상으로 비만과 골다공증 관련 후보 유전자 10개에서 41개의 SNPs을 분석한 결과, 백인과 흑인은 18개의 공유(shared) SNPs 중 3개, 백인과 아시아인은 22

개 중 13개가 다르게 조사되었다. 따라서 서로 다른 인종에서 유전자 수준의 골다공증의 병인 및 치료가 다를 수 있음을 시사하며, 동양인에서의 골다공증 관련 후보 유전자들에 대한 지속적인 연구의 필요성이 대두된다.

Morrison 등(1994)에 의해 골밀도와 유전적 요인 간의 연관성에 관한 최초의 논문이 발표된 이후로 골밀도와 골다공증의 발생과 관련된 다른 후보유전자들에 관한 연구도 활발히 진행되고 있다(Yamada, 1998; Shiraki, 1997; Grant, 1996). 그 중에서 VDR과 함께 에스트로겐 수용체(ER) 유전자의 다형성이 골밀도와 연관되어 있다고 보고 되었으며, 이들 유전자를 검사함으로써 유전적 결합에서 오는 골밀도 손실 등을 예측하려고 시도하고 있다(Sundeeep, 2004).

ER 유전자는 8개의 엑손(exon)으로 구성된 약 140 kb의 유전자이다(Ponglikitmongkol, 1998). *PvuII*와 *XbaI* 제한분절길이 다형성(restriction fragment length polymorphism; RFLP)은 모두 제 1 인트론(intron) 내에 위치하고 있다. *PvuII* RFLP는 Yaich 등(1992)에 의하여 염기서열이 밝혀졌으며 엑손 2에서 약 0.4kb 떨어진 제 1 인트론 내에 위치한다. CAGCTG인 *PvuII* 제한효소 절단 위치가 CAGCCG로 한 개의 뉴클레오티드가 치환됨으로써 발생하는 다형성이다. *XbaI* RFLP는 한기옥(1998)에 의하여 염기서열이 밝혀졌는데 알려진 *PvuII* RFLP의 부위로부터 약 50 bp 떨어진 곳에 위치하며 제 2 엑손으로부터 약 0.35 kb 떨어진 제 1 인트론 내에 위치하고, TCTAGA가 TCTGGA로 하나의 염기서열의 차이를 보임이 밝혀졌다.

1941년 Albright가 여성호르몬인 에스트로겐(estrogen)결핍에 의하여 여성골다공증이 발생한다고 처음으로 주장한 이래로 주로 여성에서 나타나는 제 1형 골다공증(폐경후 골다공증)뿐 아니라 남녀 모두에서 나타나는 제 2형 골다공증(노년 골다공증)의 원인으로서의 에스트로겐에 대한 연구가 계속 진행되어 왔다. 제 2형 골다공증은 70세 이후에 발병하며, 노화가 주 원인으로 칼슘의 장 흡수 감소에 따른 골 생성(bone formation) 감소가 중요한 병인으로 알려져 있다. 1998년 Riggs 등은 여성호르몬 부족으로 골 형성 감소와 이차성 부갑상선 호르몬 항진증의 원인을 설명할 수 있으므로, 제 1형 뿐 아니라 제 2형 골다공증의 근본적인 원인은 여성호르몬의 결핍이며 또한 남성골다공증도 이 가설로 일부 설명할 수 있다고

발표하였다.

ER 유전자 다형성과 골다공증에 관한 연구는 Kobayashi 등(1996)에 의하여 처음으로 발표되었으며, 폐경후 여성을 대상으로 에스트로겐 유전자의 다형성과 골밀도가 유의한 상관관계를 가진다고 보고하였다. 그러나 그 이후의 폐경후 여성을 대상으로 한 다른 연구(Han, 1997)에서는 ER 유전자 다형성과 골밀도와의 유의한 상관관계를 찾을 수 없다고 보고하여 그 연구결과가 일치하지 않았다. 한편, 30개의 연구들을 종합한 ER 유전자 다형성에 관한 메타분석에서는 *Xba*I의 XX 동질접합체(homozygotes)를 가지는 사람들의 경우 x 대립유전자(allele)를 가지는 사람들에 비해 골밀도가 상대적으로 높았으며, 따라서 골절로 인한 위험이 감소한다고 보고하였고(Ioannidis, 2002), 반면에 스웨덴 백인 남성을 대상으로 한 Lorentzon 등(1999)의 연구 결과에 의하면 xx 유전자형을 갖는 대상자들이 Xx 유전자형을 갖는 대상자들에 비해 높은 골밀도를 나타내었다고 발표해서 서로 상반된 결과를 보였다. 또한 ER 유전자의 *Pvu*II 다형성과 골밀도와의 연관성 연구에 의하면, Ho 등(2000)은 182명의 중국 여성을 대상으로 한 연구에서 PP 유전자형을 갖는 대상자들이 Pp 유전자형을 갖는 대상자들에 비해 높은 골밀도를 보인다고 보고한 것과 달리 Ioannidis(2002)는 ER 유전자의 *Pvu*II 다형성은 골밀도나 골절위험과 아무런 상관관계가 없다고 보고하였다.

비록 서로 다른 후보유전자들에서 수많은 다형성들이 연구되어졌지만, 골다공증의 발병에 직접적으로 관여하는 다형성의 발견은 Morrison 등에 의해 발표된 최초의 연구이래로 큰 진전이 없었다. 사실상 어떤 하나의 다형성이 실제로 골다공증의 발현에 유의한 기여를 하는지의 여부를 결론짓는 것은 어렵다. 왜냐하면 골다공증의 유전적 전이(genetic transmission)에는 여러 가지 요인들이 관여하기 때문에 단 하나의 후보유전자만을 가지고 골다공증의 유전적 진단을 내리는 데에는 한계가 있으며, 환경적 요인들 또한 고려되어야 한다는 인식이 대두되고 있다(Takumi, 2004). 환경적 요인들, 예를 들어 칼슘 섭취(calcium intake), 육체적 활동(physical activity), 그리고 흡연여부는 VDR 유전자형(genotypes)에 혼란변수로 작용할 수 있다. 특히, VDR 유전자형과 칼슘 섭취 간의 상호작용(interaction)은 VDR 유전자형과 골밀도 간의 연관성(association)에 관한 수많은 연구들에서 서로

다른 결과(discrepancies)를 보여주는 원인으로 작용할 수도 있다(Ames, 1999; Kiel, 1997; Dawson-Hughes, 1995).

2.2 초음파를 이용한 골다공증 진단장치

골다공증을 진단하는 대표적인 방법으로는 전산화 단층 촬영(CT), 이중에너지(dual energy), X-선 및 초음파를 이용하는 방법 등이 있다. 전산화 단층 촬영(CT)을 이용한 방법은 뼈 내부의 미네랄 함량을 정확히 구할 수 있으며, 단면상을 함께 볼 수 있다는 장점이 있지만 가격이 매우 비싸다는 것이 큰 단점이다. 이중 에너지를 이용한 측정방법은 비교적 정확한 방법으로 알려져 있지만 동위원소(^{153}Gd)를 취급해야 하는 불편함과 검출된 영상의 해상도가 좋지 않다는 단점이 있으며, 장비 또한 고가이다. X-선을 이용한 방법은 비교적 선명한 영상을 얻을 수 있다는 장점이 있지만, 가격이 비싸고 인체에 해로운 X-선을 사용한다는 단점이 있다. 따라서 위와 같은 진단장치들은 가격, 사용상의 불편함 및 인체에 주는 해로움 등의 이유 때문에 골다공증의 정기 검진에 사용하기에는 부적합하다.

골다공증 진단장치를 정기적인 검진에 사용하기 위해서는 인체에 무해하며 진단기의 가격이 저렴하고 진단료가 낮아야 한다. 여러 가지 골다공증 진단장치 중에서 ‘초음파를 이용한 골다공증 진단장치’만이 위와 같은 조건들을 모두 만족한다. 또한 다른 장비와 달리 골밀도 이외에 골 구조와 조성을 반영한다. 이러한 장점들로 인해 미국, 일본, 유럽 등 선진 각국에서는 초음파 골다공증 진단장치의 개발 및 성능향상을 위해 많은 연구를 하고 있으며 우리나라에서도 초음파 골다공증 진단장치의 수요가 최근 들어 급격히 증가하고 있다.

본 연구에서 골다공증 진단장치로 사용된 ‘정량적 초음파(QUS : quantitative ultrasonography)’는 최근에 소개된 방법으로 비교적 저렴하고 방사능의 위험이 없으며 스크린 테스트에 유용한 것이 장점이다. 이 방법은 골 조직을 통과하는 초음파의 감쇄와 속도를 측정하는 것으로 BUA(broadband ultrasound attenuation)와 SOS(speed of sound)의 두 가지 변수를 이용하여 골다공증을 진단하며 슬개골

(patella), 발뒤꿈치(heel), 경골(tibia), 지골 등에 적용할 수 있다. 초음파의 속도(SOS)가 골밀도의 탄력성(elasticity)을 반영하는데 탄력성의 경우 골의 구조적, 생체 역학적 특성에 따라 결정되는 만큼 이와 연관성이 있는 것으로 추정된다.

여러 연구결과 초음파검사와 골밀도 사이에 유의한 연관성이 있는 것으로 알려졌다, 특히 정상과 골다공증 환자를 구분하는 분별력이 우수하며, 여성의 경우 DEXA로 측정된 것 보다 초음파로 측정된 값이 골의 감소를 더욱 민감하게 반영하고 있는 것으로 알려져 있다(김영숙, 2000). 일반적으로 종골(calcaneus)의 초음파측정이 DEXA로 예견된 상대적 위험도만큼이나 대퇴골 골질을 예견할 수 있으며, 이런 점에서 초음파 검사가 비침습적이고 경제적이며 골의 질적인 면뿐만 아니라 골의 구성성분, 미세구조, 피질층의 두께, 골 탄력성을 일부 반영하는 검사로 앞으로 그 유용성이 기대되고 있다.

일반적으로 초음파를 이용한 골다공증 진단을 위해 인체의 모든 뼈에 대해서 골밀도를 측정하기는 매우 어렵기 때문에 인체 전체의 골다공증을 대표할 수 있는 한 부분의 골밀도를 측정하여 이를 바탕으로 하여 환자의 골다공증 정도를 판정하게 되는데, 그 대표적인 부위 중의 하나가 발뒤꿈치 뼈인 종골(calcaneus)이다. 지금까지 종골을 측정부위로 선택한 이유는 종골의 95%가 소주골(trabecular bone)로 되어 있고, 이 소주골이 다른 어떤 인체의 뼈보다 뼈의 변화를 더 빨리 알려주기 때문이다(Ying and Claus, 1999; M Zulf Mughal et al., 1999).

종골에서 측정된 BUA와 SOS는 단일 광자 흡수 계측법(SPA)으로 측정된 종골의 골밀도와 어느 정도 좋은 양의 상관관계를 갖는다($r=0.51$, $r=0.72$). 단일 X-선 흡수 계측법(SXA)과 이중에너지 X-선 흡수계측법(DEXA)으로 종골을 측정시에도 BUA와 각각 $r=0.72$ 및 $r=0.66\sim 0.8$ 의 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있다(정윤석, 1998).

현재까지 여러 연구에서 사지 말단부의 골밀도가 척추 및 대퇴골의 골밀도와 밀접한 상관관계가 있음을 보고하였고(김수열 등, 1999; Black et al., 1992), 사지 말단부의 골밀도가 낮을수록 고관절 골질의 위험성이 증가함이 보고 된 바 있다(Cummings SR et al, 1990). 특히 골질의 위험도를 예측하기 위해 골밀도를 측정할 경우 척추, 대퇴골 등의 중심골격 뿐만 아니라 상완골 등의 사지 말단부에서

측정하여도 유사한 결과를 얻을 수 있다(Consensus, 1991).

2.3 남성 골다공증

기존의 골다공증에 대한 연구들은 대부분 여성만을 대상으로 한 것으로, 남성에서의 골다공증에 대해서는 상대적으로 연구가 부족했다. 그러나 50세 이상의 남성을 대상으로 한 역학 연구에서 골다공증의 유병률이 20%에 달한다고 보고하였으며(Melton LJ 3rd, 2001), 특히 대퇴골절로 인한 사망률은 남성이 더 높은 것으로 되어 있어(Kelepouris et al., 1995), 골다공증은 중년 이후 남성에서 중요한 질환으로 대두되고 있다. 실제 75세 이상 남성에서 대퇴골절로 인한 사망률은 30%로 보고된 바 있어 여성의 경우인 9%에 비하여 매우 높음을 알 수 있다(Myers et al., 1991). 게다가 남성의 고령 인구도 점차 증가함에 따라 활동량이 많은 남성에서의 골다공증은 공중 보건학적으로 매우 중요하다 하겠다.

용석중 등(1988)과 양승오 등(1989)에 의하면, 우리나라 남성의 경우 요추와 대퇴경부의 골밀도는 20~30세 이후에 연령의 증가에 따라 직선적으로 감소하는데, 10년에 3~5%정도씩 감소하는 것으로 나타났다. 이는 여성의 경우 20~35세 이후에 10년 당 5~7%의 감소를 보이다가 폐경기 직후인 50~65세 사이에는 12%씩 급격한 감소를 보이는데 비하면 낮은 정도이나 결국 남녀 성별에 관계없이 골밀도의 감소는 일어나고 있는 것이다.

남성의 뼈는 여성과 몇 가지 차이점이 있다. 남성은 여성보다 최대 골량이 많고 뼈의 크기도 더 크다(Marcus et al., 1996). 연령에 따른 골 소실도 남성에서는 골 외막의 보상 작용이 더 크고 골 내막에서의 골 흡수는 더 적어(Kelepouris et al., 1995) 전체적으로 여성보다 골의 소실이 적다. 또한 여성의 골 소실은 폐경기 이후 초기에는 급격하고 일정 기간 후에는 서서히 진행되지만, 남성에서는 초기의 급격한 골 소실 시기 없이 계속 서서히 골 소실이 진행된다. 그러므로 남성 골다공증은 여성 골다공증과는 역학 및 병인 등 여러 가지 측면에서 차이가 날 것으로 사료되지만 아직 병인이나 치료법은 물론 명확한 진단기준조차 확립되지 못

한 실정이다. 본 연구에서는 국제보건기구(WHO)가 정한 여성에서의 진단기준을 그대로 적용하였는데, 여성의 경우 젊은 정상 여성의 골밀도 평균치에서 2.5 표준편차 미만인 경우 골다공증(osteoporosis)이라 하고, 1.0 표준편차와 2.5 표준편차 사이에 있는 경우 골결핍(osteopenia)이라 부른다. 남성에서 골다공증 진단기준은 활동량이 더 많고 골절에 따른 사망률이 높아 여성보다 더 엄격하게 정하자는 주장도 있으나(Orwoll, 1998; Marcus et al., 1996) 아직까지 골다공증의 기준에 관한 확실한 의견의 일치가 이루어지지 않는 실정이다.

남성 골다공증은 원인이 비교적 명확한 이차성 골다공증과 원인이 불명확한 일차성 골다공증으로 분류되는데, 이차성 골다공증의 원인으로는 성선 기능 저하증(Katznelson et al., 1996; Wang et al., 1996; Murphy et al., 1993), 낮은 BMI(body mass index)와 흡연(Rhee et al., 2004; Adami, 2004), 알코올 과다 섭취(Nguyen et al., 1996; Nguyen et al., 1994; Vogel et al., 1997), 육체적 저활동(Susan et al., 1991; Ari et al., 1996) 등이 밝혀졌으나 남성 골다공증의 약 40%에서는 그 원인이 명확하지 않아 일차성 골다공증이라 한다(Peris et al., 1995). 서구에서는 남성 골다공증의 원인규명을 위한 연구가 매우 활발히 이루어지고 있으며(Eastell et al., 1998; Orwoll, 1998), 우리나라에서도 남성을 대상으로 골다공증 유전자를 규명하려는 노력들이 시도되고 있으나 아직까지 그 성과는 미미한 실정이다.

골다공증은 골절이 발생할 때까지 증상이 없이 서서히 진행되는 경우가 많기 때문에 대부분의 환자들이 효과적인 치료시기를 상실하고, 골절, 신체장애, 저하된 삶의 질, 경제적인 손실 등을 경험하게 된다. 진행된 골다공증을 치료하는 방법이 제한되어 있는 현실에서 골다공증이 발생하기 전에 골다공증의 유전적 요소를 검사하여 골다공증의 발생을 예측하고 골량을 증가시키거나 골량의 감소를 억제하는 예방적인 조치를 취할 수 있다면 매우 의미 있는 일이다.

최근 남성에서 골밀도와 관련된 환경적 요인들(environmental factors)에 대한 일부 연구들이 있어왔지만, 대부분의 연구들이 골다공증 환자들이거나 흡연이나 알코올에 노출되어 있는 일반인들을 대상으로 수행되었으며 연구대상자들의 평균 연령도 70세 이상의 고령자들을 중심으로 진행되었다. 이에 반해 본 연구에서는

평균연령이 50세로 비교적 젊은 한국 남성 채식주의자를 대상으로 골밀도와 관련된 후보유전자(candidate gene) 분석을 수행한 최초의 연구로서 그 의의가 있다고 사료된다. 본 연구에서는 골다공증의 혼란변수인 흡연이나 알코올 섭취가 통제되어 있고, 채식주의의 식이습관과 뉴스타트(NEWSTART)를 중심으로 한 비슷한 생활양식(lifestyle), 그리고 같은 종교적 신념을 가진 한국 재림교인(Seventh-Day Adventist; SDA)들 중 남성을 대상으로 VDR 유전자 다형성과 ER 유전자 다형성, 골밀도, 칼슘 섭취량 등을 측정하여 이들 사이에 어떠한 연관성을 가지고 있는지 알아보려고 한다.

제 3장 연구방법

3.1 연구 설계

본 연구는 한국 채식 남성을 대상으로 비타민 D 수용체(VDR) 유전자 다형성과 에스트로겐 수용체(ER) 유전자 다형성의 분포를 알아보고, 골밀도에 영향을 끼치는 유전적 요인으로서의 VDR 유전자와 ER 유전자 다형성이 환경적 요인인 채식유형과 칼슘섭취량과 어떠한 유전자-환경 상호작용을 하는 지를 알아본 후, 이들 각각의 요인들과 골밀도와의 연관성에 관한 단면연구이다. 본 연구의 모형은 다음과 같다.

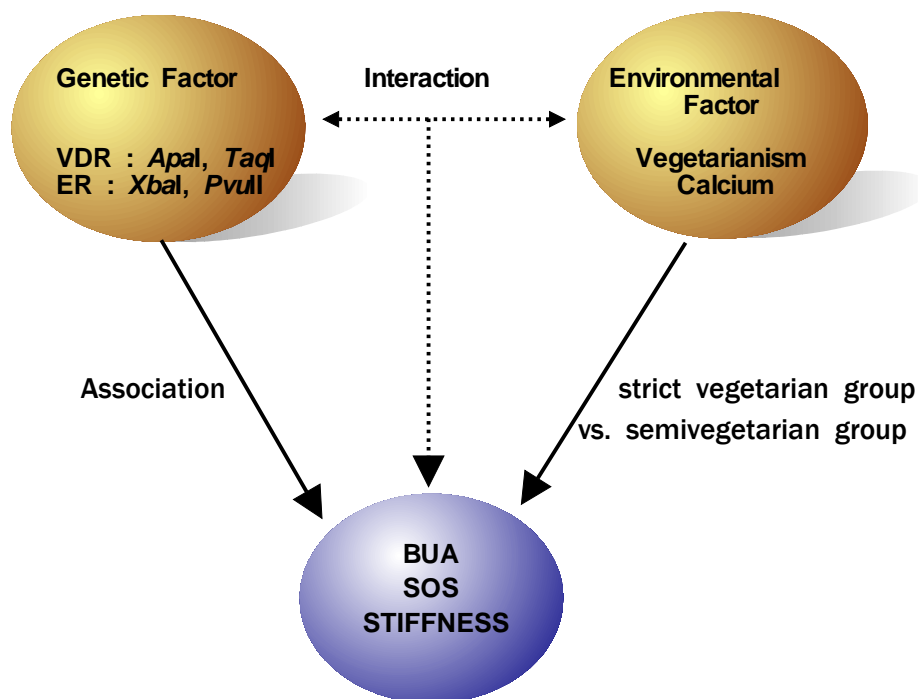


Figure 1. Research Framework

3.2 연구 대상

한국재림교회의 전국에 있는 5개 합회 총회 대표자들 601명을 대상으로 연구가 시작되었다. 이들을 대상으로 일차 설문지조사와 골밀도검사, 그리고 혈액검사가 이루어졌으며, 이들 중 답안이 부정확하거나 불성실한 경우, 골밀도 검사를 받지 않았거나 혈액샘플의 손상으로 인해 유전자 분석을 할 수 없는 대상자 171명은 제외되었다. 남은 430명의 대상자들 중에서 골밀도에 영향을 줄 수 있는 질환, 즉 당뇨병, 갑상선 및 부갑상선 기능이상, 만성 신질환, 만성 간질환, 류마치스 관절염, 중풍 등의 과거력이 있거나 스테로이드 제제, 이뇨제, 항경련제 등의 약물복용력이 있는 170명은 제외되었다.

최종적으로 설문조사와 골밀도 검사, 그리고 혈액검사를 모두 시행한 대상자들 중 27~80세의 남자 266명이 선정되었다. 이들을 대상으로 VDR 유전자의 *ApaI*, *TaqI* 유전자 다형성과 ER 유전자의 *XbaI*, *PvuII* 유전자 다형성이 종골의 골밀도 값에 미치는 영향을 조사하기 위하여 본 연구를 수행하였다. 이들을 채식 유형에 따라 분류했을 때, 완전채식주의자(strict vegetarian)는 84명 이었으며, 우유와 계란을 먹는 채식주의자(lacto-ovo vegetarian)와 고기나 생선을 1주에 1회 미만 먹는다고 응답한 대상자들은 부분채식주의자(semivegetarian)로 분류되었으며 총 182명이었다. 완전채식주의자 군과 부분채식주의자 군의 기준은 The Adventist Health Study에서 Fraser(2003)가 사용한 정의에 따라 구분하였다.

연구대상자 선정 모형은 다음과 같다.

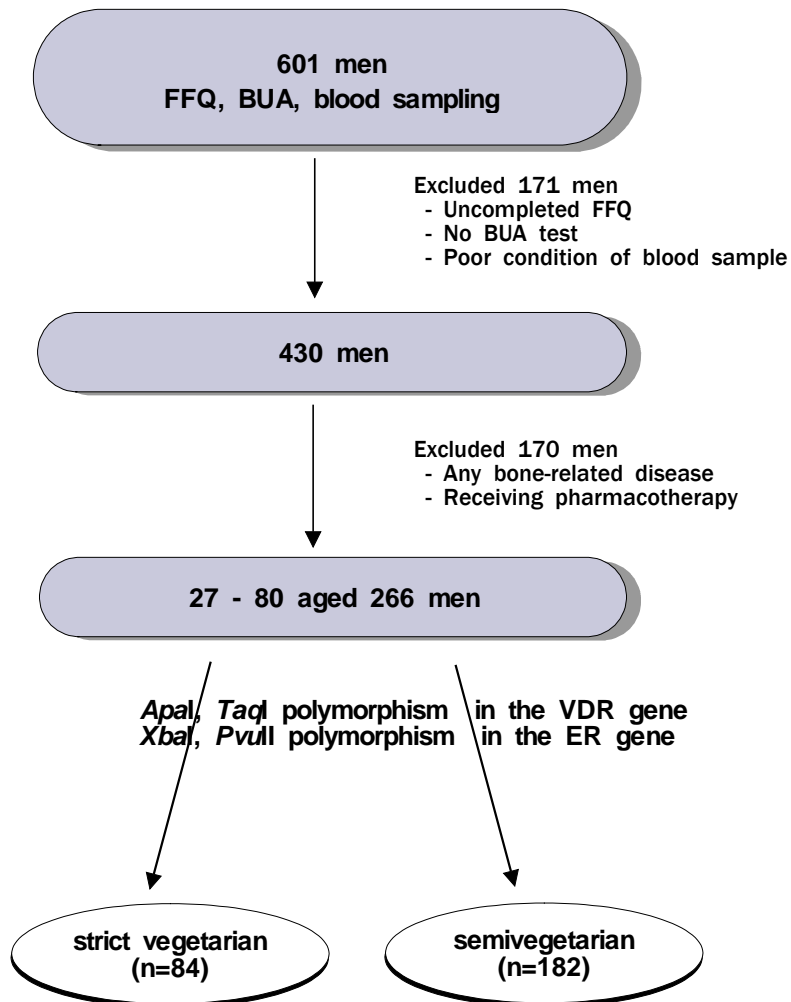


Figure 2. Participant Selection flow

3.3 자료수집

3.3.1 설문 조사

본 연구의 일차설문조사는 2003년 12월부터 2004년 1월까지 단면연구(cross-sectional study)로 진행되었으며, 한국재림교인(SDA)을 대상으로 자기 기입식 설문 조사 방법을 사용하였다. 조사를 위하여 전국에서 개최되는 각종 신앙부흥회에 참석하여, 신앙부흥회에 참석한 각 교회의 목사와 장로나 집사를 대상으로 설문지를 주고, 연구배경과 연구목적을 설명한 뒤, 그 자리에서 설문지를 작성하게 하였다. 자기기입식 설문지를 통해 연구대상자들의 채식여부와 영양상태, 운동 정도, 골다공증 가족력 등이 조사되었다.

일차 설문조사가 끝난 후 미비한 자료를 보충하기 위해 2004년 6월~7월 중에 2차 설문조사지가 우편으로 발송되었으며, 이때 1차 설문조사 결과지도 동봉하였다. 본 연구에 사용된 영양설문지는 연세대학교 의과대학 예방의학교실과 미국 하버드 대학에서 공동 개발한 97개 항목의 FFQ 영양 설문 조사지를 사용하였고, 생활습관 설문지는 일반적인 특성, 신앙생활습관, 일반생활습관, 과거병력, 약물 복용력, 가족력 등을 포함하여 35개 문항으로 구성된 설문지를 사용하였다.

3.3.2 영양자료 처리

1) 영양소 섭취량 산출

반정량 식품섭취빈도조사지의 1일 평균 영양소 섭취량은 섭취빈도와 섭취분량에 근거하여 항목별 하루 평균 식품 섭취량을 산출하고 이에 식품 100g 당 영양함량을 고려하여 영양소 섭취량을 계산한 후 97개 항목을 총합하여 산출하였다.

영양소 섭취량 계산에는 농촌 진흥청(2001)의 식품성분표를 참고하였다.

2) 식품 섭취량 산출

반정량 식품섭취빈도조사지의 식품 섭취량은 영양소 섭취량 산출과정에서 계산되었다. 이때 설문 항목에 포함된 음식은 1999년 보건산업진흥원의 보고서(식품별 영양성분 분석자료의 데이터베이스 추가 구축 사업 결과보고서, 1999) 자료 중 가정식의 레시피를 참고하여 영양소 섭취량 계산에 이용하였다.

영양설문지는 식품 섭취 패턴을 분석하기 위하여 97개 식품항목을 비슷한 식품류를 묶어서 25개 부류로 종합하였으며, 이를 다시 크게 당질식품류(쌀밥, 잡곡밥, 면류, 빵류), 찌개 및 부식류(찌개류, 탕류, 두부, 서류), 어육류(육류, 가공육류, 난류, 생선류, 해물류), 과일 및 채소류(김치류, 채소류, 해조류, 과일류), 음료류(야채주스, 카페인 음료, 차, 유제품, 두유), 간식 및 견과류(과자류, 견과류, 떡) 등 여섯 항목으로 묶어서 비교 분석하였다. 섭취빈도는 9개의 구간(거의 안 먹음, 월 1회, 월 2회, 주 1회, 주 3회, 주 5회, 하루 1회, 하루 2회, 하루 3회)에 대하여 대상자가 지난 1년 동안 섭취한 평균 빈도를 응답하게 하였다. 섭취분량은 1인 분량을 기준으로 각각 이의 0.5배, 1배, 1.5~2배에 해당되는 분량을 제시하여 평균 섭취량을 응답하게 하였다. 이때 각 항목의 1인 분량은 식품 및 음식의 눈 대중량에 관한 자료를 참고하여 공기, 대접, 컵 등 일반적인 1회 제공량과 찻술, 토막 등의 눈 대중량 및 가공식품의 경우 포장단위를 기준으로 선정하였다.

3.3.3 골밀도 측정

골밀도 측정 기계는 MEDILIMK(프랑스)에서 제조한 초음파 골밀도 검사기(PEGASUS CDR NO-CE0459)를 사용 하였고, 측정 방법은 초음파를 이용하여 종골(calcanus) 발꿈치 뼈의 특성 및 상태를 측정하였다. 종골의 골밀도 값은 정량적 초음파 검사법에 의해 BUA(broadband ultrasound attenuation, dB/MHz; 초음파 크기)와 SOS(speed of sound, m/sec; 음파속도)를 측정하였으며, Stiffness Index는 $Stiffness=0.67 \times BUA + 0.28 \times SOS - 420$ 의 계산식에 의해 추정하였다(van Daele et al., 1994).

BUA는 광대 초음파 회석도를 나타내며, 단위는 dB/MHz를 사용한다. BUA는 주로 초음파를 이용하여 뼈의 밀도를 검사한다. 이 측정은 0.2~0.8 MHz 주파수 범위 내에서 실현된다. 1994년 세계보건기구(WHO)는 BUA의 T-score로 골다공증을 정의하였다. BUA의 T-score가 -2.5 미만이면 골다공증으로 진단하고, -1~-2.5 이면 골저하증, -1 보다 크면 보통, 0 이상이면 극히 정상으로 분류한다. 이에 본 연구 대상자들의 골다공증 여부는 BUA T-score 값이 -1~-2.5 인 골저하증군과 -2.5 미만인 골다공증군을 합하여 골저하증-골다공증군으로 정하고 BUA T-score 값이 -1 보다 큰 대상자들은 정상군으로 분류하였다.

3.3.4 DNA 분리

인간의 혈액으로부터 DNA의 분리는 Sambrook 등(1989)에 의해 기술한 방법으로 수행하였다. 우선 피검자의 혈액을 소독한 주사기를 이용하여 채혈한 다음, 이 혈액을 EDTA tube에 넣어 약 5,000rpm의 속도로 20분 동안 원심분리하여 혈장과 적혈구층을 분리한 다음, 그 사이에 있는 얇은 층인 단핵구층(*buffy coat*)을 분리하여 DNA 분리를 수행할 때까지 70°C deep freezer에 저장하였다. DNA 분리를 위해 단핵구층에 0.2% NaCl과 5% NaCl 용액을 번갈아 처리하여 적혈구를 제거한 다음, 핵산용해 완충액 (*nucleic lysis buffer*; 10 mM Tris HCl, pH 8.0; 1 M EDTA, pH 8.0; 400 mM NaCl; 0.5% SDS)을 처리한 다음, proteinase K (100 ug/ml)를 첨가한 후에 55°C dry oven에서 3시간 동안 방치하였다. 여기에 phenol을 동량으로 혼합하여 5,000rpm으로 5분 동안 원심분리한 후에 상층액 (*supernatant*)을 취한 다음, 이 상층액에 1:1의 phenol/chloroform을 동량으로 혼합하여 다시 5,000rpm으로 5분 동안 원심분리 하였다. 이 과정을 마친 후에 상층액의 2배 부피에 해당하는 *absolute ethanol*을 첨가하여 DNA를 추출하고, 이를 70% ethanol에서 세척한 다음, 55°C dry oven에서 1시간동안 방치한 후에 TE 완충액 (10 mM Tris HCl, pH 8.0; 1 mM EDTA, pH 8.0)으로 용해시켜, 사용할 때까지 20°C 냉동실에 보관하였다.

3.3.5 중합효소 연쇄반응

중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)은 Saiki 등(1988)이 개발했던 방법을 약간 변형시켜 수행하였다. 전술한 방법에 의해 분리한 DNA 약 150 ng에 10pmol 농도의 primer쌍, 200 uM 농도의 dNTP, 10 mM Tris HCl(pH 8.3), 0.01% gelatin, 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂를 첨가하여 총 50 ul의 반응액을 제조한 다음에 PCR 반응을 수행하였다. 비타민 D 수용체 유전자의 *ApaI* 및 *TaqI* 다형성을 검출하기 위한 primer 쌍은 sense primer, 5'-CAGAGCATGGACAGGGAGCAAG-3'와 anti-sense primer, 5'-GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCTC-3'를 이용하였다. 이렇게 준비한 반응액은 PCR cycler에서 94°C에서 30초, 59°C에서 30초, 그리고 72°C에서 1분의 단계들을 1 주기로 하여 총 30주기 동안 반응을 지속시킨 다음에 모든 반응을 완성하였다.

에스트로겐 수용체 유전자의 *XbaI* 및 *PvuII* 다형성을 검출하기 위한 primer 쌍은 sense primer, 5'-GACCAGACCGACAATGTAAAC-3'와 anti-sense primer, 5'-CTTGTCGTCGCTGCTGG-3'를 이용하였다. 이렇게 준비한 반응액은 PCR cycler에서 94°C에서 1분, 57°C에서 1분, 그리고 72°C에서 1분 30초의 단계들을 1 주기로 하여 총 35주기 동안 반응을 지속시킨 다음에 모든 반응을 완성하였다.

3.3.6 유전자형 결정

PCR 반응이 완성된 이후에 반응산물 중, 12ul을 취하여 제한 효소인 *ApaI*, *TaqI*, *XbaI*, 그리고 *PvuII*를 처리하여 37°C incubator에서 18시간 동안 반응시킨 후에, 그 결과를 2% agarose gel에서 전기영동 한 후에, ethidium bromide를 이용하여 분리한 DNA 단편을 염색한 다음에, UV transilluminator하에서 그 결과를 기록하였다.

ApaI, *TaqI*에 절단된 부위가 없는 것을 각각 A, T 대립유전자, 절단된 부위가 있는 것을 a, t 대립유전자로 하였다. 증폭된 DNA 염기크기는 740bp 이었는데, *ApaI* 제한효소로 처리한 후에 절단이 되는 동형접합의 경우(aa) 211bp와 529bp의 2분절이 나타나며 절단이 안 되는 경우(AA)는 740bp 1분절로만 나타나고 이형접합의 경우(Aa) 740bp와 529bp 및 211bp의 3분절이 나타났다(Figure 3-A). *TaqI* 제한효소로 처리한 후에 절단이 되는 동형접합의 경우(tt) 290bp와 245bp 및 205bp의 3분절이 나타나며 절단이 안 되는 경우(TT)는 245bp와 495bp 2분절로만 나타나고 이형접합인 경우(Tt) 205bp, 245bp, 290bp, 495bp의 4분절이 나타났다(Figure 3-B).

PvuII, *XbaI* 제한효소로 절단하였을 때 절단된 부위가 없는 것을 각각 P, X 대립유전자, 절단된 부위가 있는 것을 p, x 대립유전자로 하였다. *PvuII* 제한효소로 처리한 후에 절단이 되는 동형접합의 경우(pp) 850bp와 450bp의 2분절이 나타나며 절단이 안 되는 경우(PP)는 1300bp 1분절로만 나타나고 이형접합의 경우(Pp) 1300bp, 850bp, 450bp의 3분절이 나타났다(Figure 4-A). *XbaI* 제한효소로 처리한 후에 절단이 되는 동형접합의 경우(xx) 900bp와 400bp의 2분절이 나타나며 절단이 안 되는 경우(XX)는 1300bp 1분절로만 나타나고 이형접합의 경우(Xx) 1300bp, 900bp, 400bp의 3분절이 나타났다(Figure 4-B).

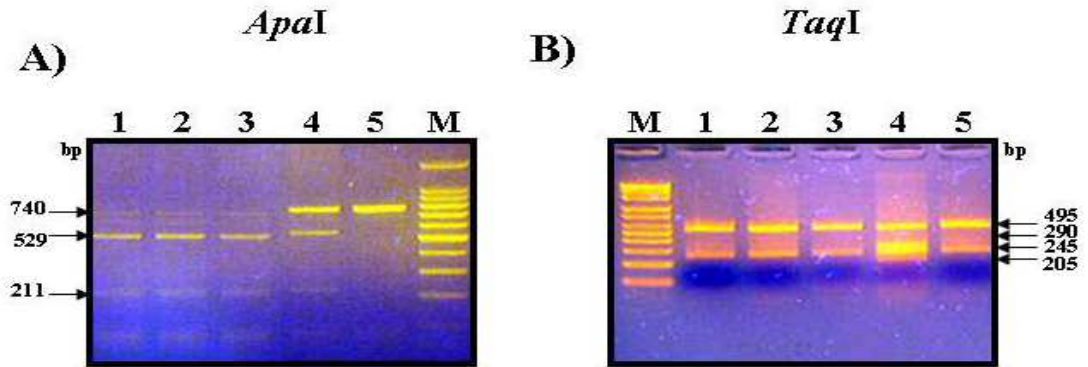


Figure 3. Two genetic polymorphisms in the vitamin D receptor gene. A) An *ApaI* polymorphism. Lane 1~3, aa genotypes; lane 4, Aa genotype; lane 5, AA genotype; lane M, molecular size marker. B) A *TaqI* polymorphism. Lane M, molecular size marker; lane 1~3 and 5, TT genotypes; lane 4, Tt genotype.

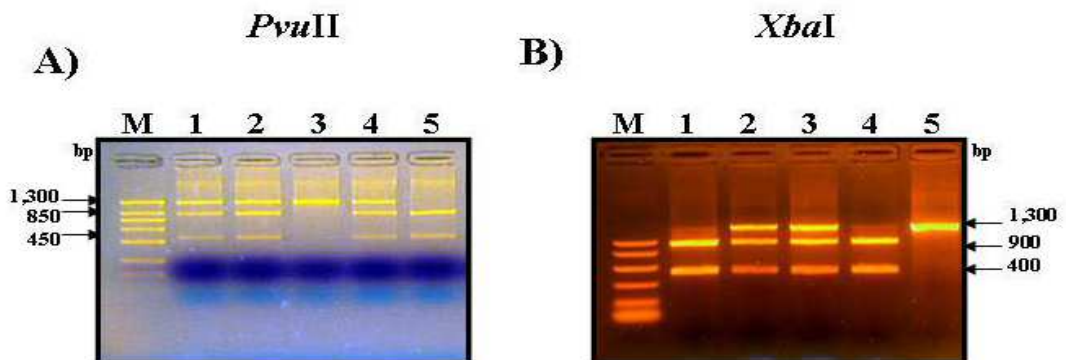


Figure 4. Two genetic polymorphisms in the estrogen receptor gene. A) A *PvuII* polymorphism. Lane M, molecular size marker; lane 1~2, and 4, Pp genotypes; lane 3, PP genotype; lane 5, pp genotype. B) An *XbaI* polymorphism. Lane M, molecular size marker; lane 1 and 4, xx genotypes; lane 2 and 3, Xx genotypes; lane 5, XX genotype.

3.4 통계 분석

VDR 유전자에 존재하는 *ApaI*과 *TaqI* 및 ER 유전자에 존재하는 *XbaI*과 *PvuII* 다형성에 대한 유전자형 분석 결과로부터 대립유전자 빈도를 추정하였다. 이 다형성에 의해 나타나는 유전자형이나 대립유전자 빈도에 대한 범주형 자료들의 비교는 chi-square의 독립성 검정법에 의해 분석하였으며, 본 연구에서 관찰한 유전자형 분포에 대한 Hardy-Weinberg 평형 여부는 chi-square의 적합성 검정법에 의해 분석하였다.

다형성의 정도를 나타내는 지수인 이형접합도 (heterozygosity) 및 다형 정보도 (polymorphism information content) 값은 Bostein 등(1980)에 의한 방법을 이용하여 계산하였다. VDR 유전자와 ER 유전자내 다형성에 따른 각 유전자형에서 BUA, SOS, Stiffness, 칼슘 및 에너지 섭취량 등의 비교에는 t-test, ANOVA, ANCOVA, Fisher의 least significant difference post hoc 검사를 이용하여 유의성을 판정하였다. 두 RFLP 간의 연쇄 불균형 여부를 나타내는 지수인 Δ 값은 Hill(1968)과 Lewontin(1964)의 방법으로 계산하였다.

통계적 유의성은 $p=0.05$ 수준에서 판정하였으며, 모든 통계적 분석은 SAS version 8.1 프로그램을 이용하여 수행하였다.

제 4장 연구결과

4.1 연구대상자들의 일반적 특성

총 266명의 연구 대상자들의 일반적 특성은 다음과 같다(Table 1). 본 연구 대상자들의 평균 나이는 50.9세, 평균 신장은 168.3cm 이었고, 평균 체중은 63kg으로 조사되었다. 평균 BMI는 $22.4\text{kg}/\text{m}^2$ 이었으며 이 수치는 우리나라 50~59세 남성의 평균 BMI 수치인 $23.9\text{kg}/\text{m}^2$ 에 비하면 낮은 편이었다(보건복지부, 2002). 그러나 전체 대상자 중 176명(66%) 정도가 정상 BMI 범위인 $20\sim 24\text{kg}/\text{m}^2$ 구간에 속했으며, 비만인 사람은 2명(0.7%)에 불과했다.

칼슘 섭취량에 있어서는 전체 평균이 $557\text{mg}/\text{day}$ 으로 조사되었는데, 이 수치는 국민건강·영양조사(보건복지부, 2003)결과인 한국 성인의 평균 칼슘 섭취량인 $556\text{mg}/\text{day}$ 와 비슷한 정도를 보였으나, 2000년도 한국인 칼슘 권장량($700\text{mg}/\text{day}$)에는 많이 부족한 것으로 조사되었다(한국영양학회, 2000). 한편, 전체 연구대상자들의 칼슘 섭취량을 저칼슘섭취군(low calcium intake group), 중간칼슘섭취군(middle calcium intake group), 그리고 고칼슘섭취군(high calcium intake group)으로 나눈 결과, 전체 대상자의 43% 정도가 하루에 400mg 미만의 낮은 칼슘 섭취량을 보였다.

전체 연구대상자의 총에너지 섭취량은 $1532\text{kcal}/\text{day}$ 로 조사되었는데 50세 이상 남자 성인의 권장량인 $2300\text{kcal}/\text{day}$ 에 비해 상당히 부족한 것으로 나타났다(한국영양학회, 2000). 연구대상자의 69% 정도가 $1000\sim 2000\text{kcal}/\text{day}$ 정도의 낮은 에너지 섭취량을 보였으며 $1000\text{kcal}/\text{day}$ 미만의 에너지섭취량을 보이는 대상자도 12%나 되었다.

Table 1. Characteristics of the total subjects

Parameters	Range	n(%)
Age(year)	20 ~ 29	3(1.1)
	30 ~ 39	61(22.9)
	40 ~ 49	51(19.2)
	50 ~ 59	75(28.2)
	60 ~ 69	58(21.8)
	≥ 70	18(6.8)
Mean age	50.9 ± 12.0	266(100)
BMI(kg/m ²)	< 20	38(14.3)
	20 ~ 24	176(66.2)
	25 ~ 30	50(18.8)
	> 30	2(0.7)
	Mean BMI	22.4 ± 2.7
Calcium Intake(mg/day)	< 400	115(43.2)
	400 ~ 800	99(37.2)
	> 800	52(19.6)
	Mean calcium intake	557.4 ± 396.6
Energy Intake(kcal/day)	< 1000	33(12.4)
	1000 ~ 2000	183(68.8)
	> 2000	50(18.8)
	Mean energy intake	1531.5 ± 571.9

BMI=body mass index

4.2 연구대상자들의 골밀도 분포

전체 연구대상자들의 골밀도 분포는 다음과 같다(Table 2). 종골에서 측정된 BUA값은 전체 평균이 63dB/MHz로 측정되었으며, 전체 연구대상자의 55% 정도가 60~70dB/MHz의 구간에 속했다. WHO에서 정한 기준에 의하면 젊은 정상여성의 BUA 평균치에서 2.5 표준편차 미만인 경우 골다공증이라 하며 1.0 표준편차와 2.5 표준편차 사이에 있는 경우 골결핍(osteopenia)이라 부른다. 이러한 정의에 따라 본 연구대상자들을 구분해 본 결과 전체 대상자의 9% 정도가 골다공증이었

고, 41% 정도는 골결핍, 그리고 50% 정도는 정상 골밀도 수치를 보였다. 종골에서 측정된 평균 SOS 값은 1648m/sec로 측정되었으며, BUA와 SOS값으로부터 온도 효과를 보정한 Stiffness Index 값의 평균치는 83.3으로 조사되었다. Stiffness Index는 $Stiffness=0.67 \times BUA + 0.28 \times SOS - 420$ 의 계산식에 의해 추정하였다(van Daele et al., 1994).

종골에서 측정된 BUA 값은 20~29세 연령군에서 67.5 ± 8.8 dB/MHz로 가장 높았으며, 이후 연령의 증가에 따라 점차 감소하는 것으로 조사되었다(appendix table 1). 30대에서 심한 BUA 수치의 감소를 보였으며, 40대에서 60대까지는 완만하게 감소하다가 70대 이상의 고령군에서 다시 한번 BUA의 감소가 뚜렷하게 나타났다.

Table 2. Distribution of the BUA, SOS, and Stiffness

Parameters	Range	n(%)
BUA(dB/MHz)	< 60	95(35.7)
	60~70	147(55.3)
	> 70	24(9.0)
Mean BUA	62.5 ± 5.5	266(100)
BUA T-score	< -2.5	25(9.4)
	-2.5 ~ -1	109(41.0)
	> -1	132(49.6)
Mean BUA T-score	-1.4 ± 0.9	266(100)
SOS(m/sec)	< 1600	36(13.5)
	1600~1700	198(74.5)
	> 1700	32(12.0)
Mean SOS	1647.9 ± 43.5	266(100)
Stiffness*	< 70	44(16.5)
	70~79	67(25.2)
	80~89	84(31.6)
	≥ 90	71(26.7)
Mean Stiffness	83.3 ± 13.1	266(100)

BUA=broadband ultrasound attenuation, SOS=speed of sound, *Stiffness= $0.67 \times BUA + 0.28 \times SOS - 420$

4.3 VDR 유전자와 ER 유전자 다형성

총 266명의 연구 대상자에 대해 VDR 유전자 및 ER 유전자 다형성에 대한 유전자형 및 대립유전자 분포를 조사하였다(Table 3). AA 유전자형은 11명(4.4%)에서 검출되어 가장 낮은 빈도를 나타내었으며, Aa 유전자형은 99명(39.8%)에서 검출되었고, aa 유전자형은 139명(55.8%)에서 검출되어 가장 높은 분포를 나타내었다. TT 유전자형은 227명(90.8%)으로 가장 높은 분포를 나타내었으며, Tt 유전자형은 22명(8.8%)이었고, tt 유전자형은 1명(0.4%)에서 검출되어 가장 낮은 빈도를 보였다. 또한 XX 유전자형은 3명(1.2%)으로 가장 낮은 빈도를 나타내었고, Xx 유전자형은 59명(24.4%), 그리고 xx 유전자형은 180명(74.4%)으로 가장 높은 분포를 나타내었다. PP 유전자형은 29명(11.6%)으로 가장 낮은 빈도를 보였고, Pp 유전자형은 118명(47.2%)으로 가장 높은 빈도를, 그리고 pp 유전자형은 103명(41.2%)의 빈도를 나타내었다.

유전자형 빈도로부터 대립유전자 빈도를 계산한 결과, 본 연구 대상자들의 대립유전자 빈도가 A 대립유전자인 경우 24%인 반면에 a 대립유전자 빈도는 76%로 a 대립유전자의 빈도가 보다 더 높은 것으로 나타났다. 또한 T 대립유전자 빈도(95%)는 t 대립유전자의 빈도(5%)보다 높았고, X 대립유전자의 빈도(13%)보다는 x 대립유전자의 빈도(87%)가, 그리고 P 대립유전자의 빈도(35%)보다는 p 대립유전자 빈도(65%)가 높게 나타났다.

관찰된 유전자형 분포가 Hardy-Weinberg 평형에 적합한 지를 조사하기 위해서 chi-square의 적합도 검정을 수행한 결과, 관찰된 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg 평형으로부터 벗어나지 않았다($p > 0.05$).

Table 3. Genotype and allele frequencies at the VDR and ER polymorphic sites

RFLP	Genotype	n(%)	Allele	n(%)	χ^2 / P-value
<i>ApaI</i>	AA	11(4.4)	A	121(24.3)	$\chi^2=1.63$ P=0.20
	Aa	99(39.8)	a	377(75.7)	
	aa	139(55.8)	Total	498(100.0)	
	Total	249(100.0)			
<i>TaqI</i>	TT	227(90.8)	T	476(95.2)	$\chi^2=0.34$ P=0.56
	Tt	22(8.8)	t	24(4.8)	
	tt	1(0.4)	Total	500(100.0)	
	Total	250(100.0)			
<i>XbaI</i>	XX	3(1.2)	X	65(13.4)	$\chi^2=0.57$ P=0.45
	Xx	59(24.4)	x	419(86.6)	
	xx	180(74.4)	Total	484(100.0)	
	Total	242(100.0)			
<i>PvuII</i>	PP	29(11.6)	P	176(35.2)	$\chi^2=0.30$ P=0.58
	Pp	118(47.2)	p	324(64.8)	
	pp	103(41.2)	Total	500(100.0)	
	Total	250(100.0)			

4.4 유전자 다형성과 골밀도

Table 4에서는 전체 연구대상자들에 대해 연령을 보정한 후 공분산분석을 수행한 결과, 유전자 다형성에 따라 BUA, SOS, 그리고 Stiffness 값에서 통계적 유의성이 검출되었다($p < 0.05$). Fisher의 Least significant difference(LSD) 사후 검정에 의해 각각의 유전자형의 효과를 분석한 결과, xx 유전자형을 갖는 사람들은 Xx 유전자형을 갖는 사람들에 비해 통계적으로 유의하게 높은 BUA, SOS, 그리고 Stiffness 값을 나타내었다. xx 유전자형 다음으로 높은 골밀도 수치를 보인 대상자들은 XX 유전자형을 갖는 사람들이었지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 한편 pp 유전자형을 갖는 대상자들은 Pp 유전자형을 갖는 사람들에 비

해 통계적으로 유의하게 높은 BUA값을 나타내었으며, PP 유전자형의 사람들과는 유의한 차이를 보이지 않았다. SOS 값과 Stiffness 값에 있어서는 Pp 유전자형을 갖는 사람들이 PP 유전자형이나 pp 유전자형을 갖는 대상자들에 비해 통계적으로 유의하게 낮은 값을 나타내었다. 그러나 PP 유전자형과 pp 유전자형을 갖는 사람들 사이에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

유전모형을 minor allele dominant model로 가정하면, xx 또는 pp 동질접합체(homozygotes)를 갖는 대상자들은 X 또는 P 대립유전자(alleles)를 갖는 사람들에 비해 통계적으로 유의하게 높은 BUA, SOS, 그리고 Stiffness 값을 보였다. 즉, xx 유전자형을 갖는 대상자들은 X 대립유전자를 갖는 사람들에 비해 통계적으로 유의하게 높은 BUA($p < 0.001$), SOS($p < 0.001$), 그리고 Stiffness ($p < 0.001$) 값을 나타내었다. 그리고 pp 유전자형을 갖는 대상자들은 P 대립유전자를 갖는 사람들에 비해 통계적으로 유의하게 높은 BUA($p < 0.05$), SOS($p < 0.001$), 그리고 Stiffness ($p < 0.001$) 값을 나타내었다. 반면에 *ApaI*과 *TaqI* 다형성은 BUA, SOS, 그리고 Stiffness 값에서 통계적으로 유의한 연관성이 없었다.

한편 연쇄불균형 분석(linkage disequilibrium analysis)을 시행하였을 때 *ApaI*과 *TaqI* 다형성 및 *XbaI*와 *PvuII* 다형성 사이에 연관성이 있는 것으로 나타났다. 즉 *ApaI*과 *TaqI* 간의 연관계수(coefficient of linkage disequilibrium, Δ)는 $0.51(\chi^2 = 124.85, P < 0.0001)$ 이었으며, *XbaI*과 *PvuII* 간의 연관계수는 $0.38(\chi^2 = 693.12, P < 0.0001)$ 이었다.

Table 4. VDR and ER polymorphisms in relation to BUA, SOS, and Stiffness in total

RFLP	Genotype	n	BUA		SOS		Stiffness*	
			Mean±SD	P	Mean±SD	P	Mean±SD	P
<i>ApaI</i>	AA	11	63.73±6.02		1668.55±44.21		89.89±12.74	
	Aa	99	62.07±5.31	0.32	1644.29±43.43	0.18	81.99±13.26	0.14
	aa	139	63.13±5.64		1647.56±42.36		83.62±12.63	
<i>TaqI</i>	TT	227	62.65±5.38		1647.04±40.88		83.15±12.46	
	Tt	22	61.19±5.32	0.16	1655.77±58.33	0.63	84.61±17.33	0.81
	tt	1	67.80±0.00		1653.00±0.00		88.27±0.00	
<i>XbaI</i>	XX	3	62.10±5.63		1649.33±20.43		83.42±9.47	
	Xx	59	59.87±5.16	<0.001	1613.93±30.71	<0.001	72.02±9.34	<0.001
	xx	180	63.50±5.40 [†]		1658.36±41.92 [†]		86.89±12.24 [†]	
<i>PvuII</i>	PP	29	63.11±6.54		1670.45±50.67 [‡]		90.01±15.27 [‡]	
	Pp	118	61.53±4.97	0.02	1625.84±35.84	<0.001	76.46±10.85	<0.001
	pp	103	63.58±5.61 [‡]		1668.21±37.10 [‡]		89.70±10.81 [‡]	

BUA=broadband ultrasound attenuation, SOS=speed of sound, *Stiffness=0.67×BUA+0.28×SOS-420
[†]: p<0.05 (vs. Xx group) from LSD test, [‡]: p<0.05 (vs. Pp group) from LSD test

4.5 VDR 유전자 다형성에 따른 칼슘섭취량과 골밀도

Table 5에서는 전체연구대상자를 칼슘 섭취량에 따라 세 그룹으로 나누었다. 즉, 하루 칼슘 섭취량이 400mg 미만인 사람들은 저칼슘섭취군(low calcium intake group), 400~800mg인 대상자들은 중간칼슘섭취군(middle calcium intake group), 그리고 800mg 보다 많은 사람들은 고칼슘섭취군(high calcium intake group)으로 구분하였다. 그런 뒤 VDR 유전자 다형성에 따른 각 그룹별 칼슘 섭취량과 골밀도의 분포를 살펴보았다.

그 결과 고칼슘섭취군(>800mg/day)에 속한 대상자들에서 *ApaI*의 aa 유전자형

을 갖는 사람들이 Aa 유전자형을 갖는 사람들에 비해 BUA 값이 유의하게 높게 조사되었다(p<0.05).

한편, 전체 칼슘 섭취량에 대해서는 VDR 유전자 다형성에 따른 통계적 유의성을 발견할 수 없었는데 반해(appendix table 2), 칼슘 섭취량을 세 그룹으로 나눈 뒤에는 고칼슘섭취군에서 *Apal*의 aa 유전자형을 갖는 사람들이 AA 유전자형을 갖는 사람들에 비해 칼슘 섭취량이 유의하게 낮게 나타났다(p<0.05, appendix table 3). 유전모형을 minor allele dominant model로 가정하면, aa 유전자형을 갖는 사람들이 A 대립유전자를 갖는 사람들에 비해 칼슘 섭취량이 유의하게 낮게 조사되었다(p<0.05).

Table 5. Distribution of BUA, SOS, and Stiffness of the VDR polymorphisms according to the calcium intake

RFLP	Calcium intake (mg/day)	Geno-type (n)	BUA		SOS		Stiffness*	
			Mean±SD	P	Mean±SD	P	Mean±SD	P
<i>Apal</i>	Low (<400)	AA(6)	64.33±7.39	0.42	1678.33±38.68	0.29	93.03±12.09	0.26
		Aa(44)	63.25±4.44		1646.45±46.00		83.38±13.38	
		aa(59)	62.18±5.22		1649.80±47.23		83.61±14.18	
	Middle (400~800)	AA(2)	61.90±8.34	0.37	1655.50±3.53	0.92	85.01±4.60	0.79
		Aa(40)	61.80±5.80		1645.43±39.59		82.13±12.65	
		aa(50)	63.52±5.72		1646.96±36.16		83.71±10.97	
	High (>800)	AA(3)	63.73±2.30	0.03	1657.67±73.41	0.68	86.85±19.19	0.31
		Aa(15)	59.35±5.49		1634.93±47.18		77.55±14.37	
		aa(30)	64.34±6.15 [†]		1644.17±42.96		83.47±12.39	
<i>TaqI</i>	Low (<400)	TT(102)	62.30±4.96	0.15	1651.95±44.06	0.92	84.29±13.22	0.80
		Tt(8)	64.91±3.69		1650.25±75.24		85.56±21.71	
		tt(0)	.		.		.	
	Middle (400~800)	TT(83)	62.93±5.74	0.09	1644.86±34.82	0.94	82.73±11.07	0.81
		Tt(11)	59.35±4.78		1647.91±46.99		81.18±14.61	
		tt(1)	67.80±0.00		1653.00±0.00		88.27±0.00	
	High (>800)	TT(42)	62.95±5.70	0.15	1639.43±43.29	0.02	81.22±13.11	0.09
		Tt(3)	57.97±6.73		1699.33±39.51		94.65±14.72	
		tt(0)	.		.		.	

BUA=broadband ultrasound attenuation, SOS=speed of sound, *Stiffness=0.67×BUA+0.28×SOS-420

[†]: p<0.05 (vs. Aa group) from LSD test

4.6 채식유형별 연구대상자들의 특성

4.6.1 채식유형별 연구대상자들의 일반적 특성

총 266명의 연구 대상자들을 채식 유형에 따라 분류했을 때, 완전채식주의자(strict vegetarian)는 84명이었으며, 우유와 계란을 먹는 채식주의자(lacto-ovo vegetarian)와 고기나 생선을 1주에 1회 미만 먹는다고 응답한 대상자들은 부분채식주의자(semivegetarian)로 분류되었으며 총 182명이었다.

채식 유형별 연구대상자들의 신체적 특성을 살펴보면(Table 6), 나이와 신장에 있어서 완전채식주의자그룹(50.7세, 167.4cm)과 부분채식주의자그룹(51.1세, 168.7cm)간 차이는 없었다. 체중에 있어서는 완전채식주의자그룹(61kg)보다 부분채식주의자그룹(64kg)이 유의하게 높았다($p < 0.05$). BMI 수치도 완전채식주의자그룹(21.9 kg/m^2)에 비해 부분채식주의자그룹(22.5 kg/m^2)이 통계적으로 유의하게 높았으나($p < 0.05$), 우리나라 50~59세 남성의 평균 BMI 수치인 23.9 kg/m^2 에 비하면 두 그룹 모두 낮은 편이었다(보건복지부, 2002). 골밀도 측정치인 BUA, SOS, Stiffness 값에 있어서는 두 그룹 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 칼슘 섭취량에 있어서는 완전채식주의자그룹(486 mg/day)에 비해 부분채식주의자그룹(590 mg/day)의 섭취량이 유의하게 높은 것으로 나타났다($p < 0.05$). 그러나 국민건강·영양조사(보건복지부, 2003)에 의하면 한국 성인의 평균 칼슘 섭취량은 남자가 556 mg/day 로 조사되어 부분채식주의자그룹의 평균 칼슘 섭취량(590 mg/day)은 한국 성인 평균치를 넘었으나, 완전채식주의자그룹(486 mg/day)은 평균치에도 미치지 못하는 낮은 섭취량을 보였고, 두 그룹 모두 2000년도 한국인 칼슘 영양권장량(700 mg/day)에는 많이 부족한 것으로 조사되었다(한국영양학회, 2000). 총에너지 섭취량에 있어서는 두 그룹 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

한편, 부분채식주의자들이 완전채식주의자들에 비해 체중과 체질량지수, 그리고 칼슘 섭취량이 유의하게 높게 조사되었음에도 불구하고 골밀도수치인 BUA, SOS, Stiffness 값들은 두 그룹에서 유의한 차이가 없었다.

Table 6. Characteristics of the strict vegetarian and semivegetarian subjects

Parameters	Strict vegetarian	Semivegetarian	P-value
N	84	182	
Age(year)	50.7 ± 11.5	51.1 ± 12.3	0.82
Height(cm)	167.4 ± 5.6	168.7 ± 6.3	0.11
Weight(kg)	61.3 ± 8.1	64.3 ± 8.4	0.01
BMI(kg/m ²)	21.9 ± 2.8	22.5 ± 2.5	0.05
BUA(dB/MHz)	62.8 ± 5.8	62.4 ± 5.3	0.65
BUA T-score	-1.49 ± 1.01	-1.36 ± 0.96	0.31
SOS(m/sec)	1647.9 ± 44.9	1647.9 ± 43.0	0.99
Stiffness*	83.5 ± 13.3	83.2 ± 12.9	0.89
Calcium Intake(mg/day)	485.8 ± 326.6	590.4 ± 421.8	0.04
Energy Intake(kcal/day)	1513.3 ± 439.9	1540.0 ± 624.5	0.72

BMI=body mass index, BUA=broadband ultrasound attenuation, SOS=speed of sound

*Stiffness=0.67×BUA+0.28×SOS-420

4.6.2 채식유형별 연구대상자들의 유전자 다형성과 골밀도

완전채식주의자(strict vegetarian) 그룹에 대한 Table 7에서는 유전자 다형성에 따라 SOS 값과 Stiffness 값에서 통계적 유의성이 검출되었다($p < 0.001$). Fisher의 LSD 사후 검정에 의해 각각의 유전자형에 따른 효과를 분석한 결과, xx 유전자형을 갖는 사람들은 Xx 유전자형을 갖는 사람들에 비해 통계적으로 유의하게 높은 SOS값과 Stiffness 값을 나타내었다. xx 유전자형 다음으로 높은 SOS값과 Stiffness 값을 보인 대상자들은 XX 유전자형을 갖는 사람들이었지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. PvuII 다형성을 구성하는 각각의 유전자형에 대해서 SOS 값과 Stiffness 값에 있어서는 Pp 유전자형을 갖는 사람들이 PP 유전자형이나 pp 유전자형을 갖는 대상자들에 비해 통계적으로 유의하게 낮은 값을 나타내었다. 그러나 PP 유전자형과 pp 유전자형을 갖는 사람들 사이에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 즉, 유전모형을 minor allele dominant model로 가정하면, xx 유전자형을 갖는 대상자들은 X 대립유전자를 갖는 사람들에 비해 통계적으로

유의하게 높은 BUA($p < 0.05$), SOS($p < 0.001$), 그리고 Stiffness($p < 0.001$) 값을 나타내었다. 그리고 pp 유전자형을 갖는 대상자들은 P 대립유전자를 갖는 사람들에 비해 통계적으로 유의하게 높은 SOS($p < 0.01$)와 Stiffness($p < 0.001$) 값을 나타내었다. 반면에 *ApaI*과 *TaqI* 다형성은 BUA, SOS, 그리고 Stiffness 값에서 통계적으로 유의한 연관성이 없었다.

부분채식주의자(semivegetarian) 그룹에 대한 Table 8에서는 유전자 다형성에 따라 BUA 값과 SOS 값, 그리고 Stiffness 값에서 통계적 유의성이 검출되었다($p < 0.01$). Fisher의 LSD 사후 검정에 의해 각각의 유전자형의 효과를 분석한 결과, xx 유전자형을 갖는 사람들은 Xx 유전자형을 갖는 사람들에 비해 통계적으로 유의하게 높은 BUA 값, SOS 값, 그리고 Stiffness 값을 나타내었다. *PvuII* 다형성을 구성하는 각각의 유전자형에 대해서 BUA, SOS, 그리고 Stiffness 값에 있어서는 Pp 유전자형을 갖는 사람들이 PP 유전자형이나 pp 유전자형을 갖는 대상자들에 비해 통계적으로 유의하게 낮은 값을 나타내었다. 즉, 유전모형을 minor allele dominant model로 가정하면, xx 유전자형을 갖는 대상자들은 X 대립유전자를 갖는 사람들에 비해 통계적으로 유의하게 높은 BUA($p < 0.001$), SOS($p < 0.001$), 그리고 Stiffness($p < 0.001$) 값을 나타내었다. 그리고 pp 유전자형을 갖는 대상자들은 P 대립유전자를 갖는 사람들에 비해 통계적으로 유의하게 높은 BUA($p < 0.05$), SOS($p < 0.001$), 그리고 Stiffness ($p < 0.001$) 값을 나타내었다. 반면에 *ApaI*과 *TaqI* 다형성은 BUA, SOS, 그리고 Stiffness 값에서 통계적으로 유의한 연관성이 없었다.

요약하면, VDR의 *ApaI*, *TaqI* 유전자다형성은 BUA, SOS, 그리고 Stiffness 값에서 통계적으로 유의한 연관성이 없었고, ER의 *XbaI*, *PvuII* 유전자다형성은 BUA, SOS, 그리고 Stiffness 값에서 유의한 연관성이 있었으나, 이러한 양상은 완전채식주의나 부분채식주의와 같은 채식유형에 상관없이 일정하게 나타났다 (Figure 5, 6).

Table 7. VDR and ER polymorphisms in relation to BUA, SOS, and Stiffness in strict vegetarian

RFLP	Genotype	n	BUA		SOS		Stiffness*	
			Mean±SD	P	Mean±SD	P	Mean±SD	P
<i>Apal</i>	AA	2	69.45±11.24		1712.00±42.43		105.90±4.35	
	Aa	37	62.25±4.79	0.39	1645.51±45.09	0.15	82.45±13.66	0.09
	aa	41	63.25±6.36		1646.66±45.23		83.44±13.05	
<i>TaqI</i>	TT	72	62.60±5.81		1647.83±41.97		83.33±12.74	
	Tt	6	63.65±4.37	0.97	1668.33±70.87	0.28	89.78±20.81	0.31
	tt	
<i>XbaI</i>	XX	1	55.60±0.00		1626.00±0.00		72.53±0.00	
	Xx	18	60.08±6.23	0.05	1611.11±32.34	<0.001	71.36±8.98	<0.001
	xx	60	63.66±5.58		1658.65±42.12 [†]		87.08±12.17 [†]	
<i>PvuII</i>	PP	12	60.77±6.47		1667.83±51.19 [‡]		87.71±15.95 [‡]	
	Pp	33	62.61±5.65	0.50	1623.91±35.04	<0.001	76.64±10.52	<0.001
	pp	35	63.62±5.84		1667.06±40.54 [‡]		89.40±11.81 [‡]	

BUA=broadband ultrasound attenuation, SOS=speed of sound, *Stiffness=0.67×BUA+0.28×SOS-420
[†]: p<0.05 (vs. Xx group) from LSD test, [‡]: p<0.05 (vs. Pp group) from LSD test

Table 8. VDR and ER polymorphisms in relation to BUA, SOS, and Stiffness in semivegetarian

RFLP	Genotype	n	BUA		SOS		Stiffness*	
			Mean±SD	P	Mean±SD	P	Mean±SD	P
<i>Apal</i>	AA	9	62.46±4.41		1658.89±40.51		86.33±11.06	
	Aa	62	61.97±5.63	0.45	1643.56±42.77	0.53	81.72±13.12	0.46
	aa	98	63.08±5.35		1647.94±41.34		83.69±12.52	
<i>TaqI</i>	TT	155	62.68±5.19		1646.67±40.49		83.07±12.36	
	Tt	16	60.26±5.47	0.09	1651.06±54.79	0.91	82.67±16.17	0.92
	tt	1	67.80±0.00		1653.00±0.00		88.27±0.00	
<i>XbaI</i>	XX	2	65.35±0.21		1661.00±4.24		88.87±1.34	
	Xx	41	59.78±4.69	0.001	1615.17±30.30	<0.001	72.30±9.59	<0.001
	xx	120	63.42±5.32 [†]		1658.21±41.99 [†]		86.79±12.32 [†]	
<i>PvuII</i>	PP	17	64.76±6.26 [‡]		1672.29±51.79 [‡]		91.64±15.05 [‡]	
	Pp	85	61.11±4.66	0.003	1626.59±36.32	<0.001	76.39±11.03	<0.001
	pp	68	63.56±5.54 [‡]		1668.81±35.51 [‡]		89.85±10.34 [‡]	

BUA=broadband ultrasound attenuation, SOS=speed of sound, *Stiffness=0.67×BUA+0.28×SOS-420
[†]: p<0.05 (vs. Xx group) from LSD test, [‡]: p<0.05 (vs. Pp group) from LSD test

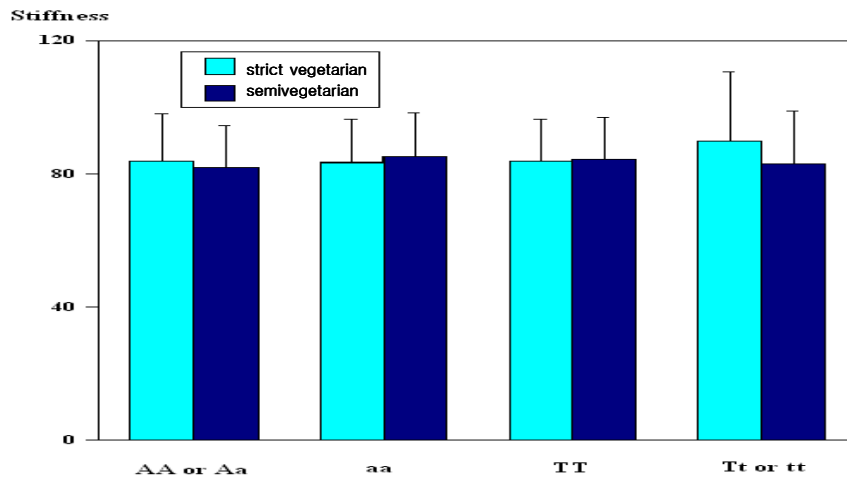


Figure 5. The effect of *ApaI*, *TaqI* genotype on stiffness

strictvegetarian *** **
 semivegetarian *** **

*** P<0.001

Figure 6. The effect of *XbaI*, *PvuII* genotype on stiffness

4.7 VDR 및 ER 유전자 다형성과 골다공증

단일염기다형성 유전자형(SNP genotype)과 골다공증

세계보건기구(WHO)에서는 BUA의 T-score가 -2.5 미만이면 골다공증으로 진단하고, -1~-2.5 이면 골저하증, -1 보다 크면 보통, 0 이상이면 극히 정상으로 분류한다. 전체 연구 대상자들의 경우, 정상 골밀도군은 132명(49.6%), 골저하증군은 109명(41.0%), 그리고 골다공증군은 25명(9.4%)으로 조사되었다. 채식유형에 따른 분류에서 완전채식주의자(strict vegetarian) 군에서는 정상 골밀도군 36명(42.9%), 골저하증군 38명(45.2%), 골다공증군 10명(11.9%)으로 조사되었고, 부분채식주의자(semivegetarian) 군에서는 정상 골밀도군 96명(52.7%), 골저하증군 71명(39.0%), 골다공증군 15명(8.3%)으로 나타났다. 이 결과로부터 완전채식주의자 군에서는 골저하증군의 비율이 다소 높게 조사되었고, 부분채식주의자 군에서는 정상 골밀도군의 비율이 가장 높았다. 골다공증의 비율도 완전채식주의자 군에서 약간 높게 조사되어 완전채식보다는 부분채식이 골밀도에 긍정적 영향을 미치는 것을 알 수 있었다.

골감소증을 포함한 골다공증군의 위험이 VDR 및 ER 유전자 다형성에 따라 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 9).

Table 9. Distribution of single genotype of the VDR and ER polymorphisms according to BUA T-score

RFLP	Genotype	Normal BMD (n=132)	Osteopenia-Osteoporosis (n=134)	χ^2 / P-value
<i>ApaI</i>	AA	4(36.4%)	7(63.6%)	$\chi^2=5.02$, P=0.08
	Aa	44(44.4%)	55(55.6%)	
	aa	80(57.6%)	59(42.4%)	
<i>TaqI</i>	TT	118(52.0%)	109(48.0%)	$\chi^2=2.98$, P=0.22
	Tt	8(36.4%)	14(63.6%)	
	tt	0(0.0%)	1(100.0%)	
<i>XbaI</i>	XX	2(66.7%)	1(33.3%)	$\chi^2=0.76$, P=0.68
	Xx	27(45.8%)	32(54.2%)	
	xx	91(50.6%)	89(49.4%)	
<i>PvuII</i>	PP	11(37.9%)	18(62.1%)	$\chi^2=1.99$, P=0.37
	Pp	62(52.5%)	56(47.5%)	
	pp	51(49.5%)	52(50.5%)	

제 5장 고찰

본 연구는 한국 채식 남성을 대상으로 비타민 D 수용체(VDR) 유전자 다형성과 에스트로겐 수용체(ER) 유전자 다형성의 분포를 살펴보고, VDR 유전자와 ER 유전자 다형성이 골밀도와 어떠한 연관성을 가지는지 알아본 후, 환경적 요인인 채식유형과 칼슘 섭취량과의 유전자-환경 상호작용에 관한 단면연구이다.

골다공증으로 인한 골절의 중요한 두 가지 위험인자는 청장년기까지 형성되는 최대골량(peak bone mass)과 그 이후 전 생애에 걸쳐 진행되는 골소실(bone loss)이다. 쌍생아 및 가족을 대상으로 한 연구들에서 골량은 강한 유전적 영향을 받음이 증명되었고, 이러한 골량에 대한 유전적 영향은 최대골량이 형성되는 청장년기 뿐만 아니라 노년기에도 지속된다(Krall, 1993; Pocock, 1987).

유전자 다형성 및 분포

VDR 유전자내 *ApaI*, *TaqI* 다형성마다 각각 3가지 유전자형이 있었는데 그들의 빈도는 aa 55.8%, Aa 39.8%, AA 4.4%, tt 0.4%, Tt 8.8%, TT 90.8% 이었다. 이는 폐경후 여성을 대상으로 한 권재희(2003)의 논문에서 조사된 aa 55.1%, Aa 40.2%, AA 4.7%, tt 0.7%, Tt 11.2%, TT 88.0%와 거의 일치하는 결과를 보였으며, 폐경후 골다공증 환자를 대상으로 한 민용기 등(1999)의 연구에서 발표된 aa 46.7%, Aa 48.9%, AA 4.4%, tt 0%, Tt 8.9%, TT 91.1%와도 유사한 결과를 나타내었다.

또한 유전자형 빈도로부터 대립유전자 빈도를 계산한 결과, 본 연구 대상자들의 A 대립유전자 빈도는 24%인 반면에 a 대립유전자 빈도는 76%로 조사되어 a 대립유전자의 빈도가 보다 더 높은 것으로 나타났다. 이는 다른 아시아인들의 경우에서 A 대립유전자 빈도가 22%, a 대립유전자 빈도가 78%로 조사된 것과 거의 유사했으며, 백인들의 경우 A 대립유전자 빈도가 50%, a 대립유전자 빈도가 50%로 조사된 것과는 확실히 다른 결과로 나타났다(Frank et al., 1993). 또한 본 연구

대상자들의 T 대립유전자 빈도(95%)는 t 대립유전자의 빈도(5%)보다 높았으며, 이는 다른 아시아인들을 대상으로 한 결과(T 대립유전자 빈도: 97%, t 대립유전자의 빈도: 3%)와 유사했으며, 백인들을 대상으로 한 결과(T 대립유전자 빈도: 61%, t 대립유전자의 빈도: 39%)와는 다르게 조사되었다(Frank et al., 1993). 이를 통해 대립유전자 빈도에 있어서 인종 간 차이(ethnic difference)가 있음을 확인할 수 있었다.

한편, 한국 남성을 대상으로 조사된 본 연구결과에 따르면, XX 유전자형 빈도는 1.2%, Xx 24.4%, xx 74.4%, PP 11.6%, Pp 47.2%, pp 41.2%로 나타났다. 이는 한국 여성을 대상으로 조사된 한기욱(1998)의 연구결과에서 나타난 빈도인 XX 5.7%, Xx 30.2%, xx 64.1%, PP 14.3%, Pp 51.5%, pp 34.2%와 거의 유사한 결과를 보여 남녀 간 성 차이(sex difference)는 보이지 않았다.

관찰된 유전자형 분포가 Hardy-Weinberg 평형에 적합한지를 조사하기 위해서 chi-square의 적합도 검정을 수행한 결과, 관찰된 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg 평형으로부터 벗어나지 않은 양상을 나타내었다($p > 0.05$). 따라서 본 연구 표본은 유전적으로 선택 편견(selection bias)이 작용하지 않은 한국인을 대표할 수 있는 표본임을 나타내고 있다. Hardy-Weinberg 법칙은 하나의 유전자 급원(gene pool)에서 다형성을 나타내는 대립유전자들의 조합에 의해 형성되는 유전자형의 분포가 돌연변이, 자연선택, 근친교배, 유전자부동 및 유전자 재조합 등의 영향을 받지 않을 때 일정하게 유지된다는 원리로 유전역학(genetic epidemiology) 분야에서는 모집단으로부터 추출한 표본이 모집단을 충분히 대표하는지를 조사하기 위한 방법으로 응용하고 있다. 즉, 어떤 특정한 모집단으로부터 추출한 표본으로부터 조사한 유전자형의 분포가 Hardy-Weinberg 평형으로부터 벗어날 경우에는 선택편견의 가능성을 의심하게 된다. 본 연구에서는 유전자형 분포가 Hardy-Weinberg 평형으로부터 벗어나지 않았기 때문에 이들 다형성들이 한국인 집단에 대한 모집단의 특성을 충분히 반영한 결과로 보인다.

다형 정보도 값에 따른 유전적 다양성과 연쇄불균형

VDR 유전자의 *ApaI* 다형성의 경우에, 이형접합도(heterozygosity) 값이 0.3679이고, 다형 정보도 (polymorphism information content, PIC) 값이 0.3002이었으며, *TaqI* 다형성의 경우에는 이형접합도 값이 0.1167이고, PIC 값이 0.1167로 나타나, *ApaI* 다형성의 경우에는 PIC 값이 0.25를 초과하여 비교적 높은 유전적 다양성 (genetic diversity)을 나타낸 반면에 *TaqI* 다형성의 경우에는 이에 미치지 못하였기 때문에 유전적 다양성의 정도가 비교적 낮은 것으로 나타났다. ER 유전자의 *XbaI* 다형성의 경우에, 이형접합도 값이 0.2325이고, PIC 값이 0.2055이었으며, *PvuII* 다형성의 경우에는 이형접합도 값이 0.4562이고, PIC 값이 0.3521로 나타나, *PvuII* 다형성의 경우에는 PIC 값이 0.25를 초과하여 비교적 높은 유전적 다양성을 나타낸 반면에 *XbaI* 다형성의 경우에는 유전적 다양성의 정도가 비교적 낮은 것으로 나타났다.

따라서 VDR 유전자의 *TaqI* 다형성과 ER 유전자의 *XbaI* 다형성의 경우에는 다형정보도(PIC) 값이 0.25미만의 값을 나타내어 유전적 다양성 정도가 매우 낮기 때문에 이들 다형성이 어떤 특정한 질환이나 표현형과 유의한 연관성을 나타내는지라도 집단 수준에서 유전자 표지(genetic marker)로 이용하기에는 무리가 따를 것으로 사료된다. 반면에, VDR 유전자의 *ApaI* 다형성과 ER 유전자의 *PvuII* 다형성의 경우에는, 이들이 임상적인 표현형과 유의한 연관성을 나타낼 경우에 집단 내에서 보다 광범위한 유전적 영향을 나타낼 수 있는 잠재성을 가진 것으로 생각된다. 그러나 골감소증을 포함한 골다공증군의 위험이 VDR 및 ER 유전자 다형성에 따라 통계적으로 유의한 차이가 없었는데, 이러한 결과는 이들 다형성이 골저하증이나 골다공증의 예측이나 진단에 적절한 유전자 표지가 아님을 나타내고 있다.

한편 연쇄불균형 분석(linkage disequilibrium analysis)을 시행하였을 때 *ApaI* 과 *TaqI* 다형성 및 *XbaI*과 *PvuII* 다형성 사이에 연관성이 있는 것으로 나타났다. 즉 *ApaI*과 *TaqI* 간의 연관계수(coefficient of linkage disequilibrium, Δ)는 0.51($\chi^2=124.85$, $P<0.0001$)이었으며, *XbaI*과 *PvuII* 간의 연관계수는 0.38($\chi^2=693.12$, $P<$

0.0001)이었다. 이처럼 *ApaI*과 *TaqI* 다형성 및 *XbaI*과 *PvuII* 다형성은 각각 VDR 유전자와 ER 유전자내에서도 가깝게 위치해 있어 이들 유전자 다형성들 간에는 유의한 연관성이 관찰되었다. 따라서 ER 유전자내 *XbaI*과 *PvuII* 다형성이 골밀도와 연관되어 있다는 본 연구의 결과는 각각이 독립적으로 연관성을 갖기 보다는 특정 유전자 다형성이 골밀도와 연관되어 있고 다른 유전자 다형성이 이러한 연관성 때문에 관찰되었을 가능성도 있다.

칼슘섭취량과 골밀도

우리나라 사람들을 대상으로 칼슘섭취상태와 골밀도 사이의 관계를 조사한 논문이 다수 보고 되었다. 한성숙 등(1988)은 연령이 60세에서 94세 되는 한국 남녀 노인을 대상으로 칼슘 섭취상황에 따른 골밀도 정도를 조사 분석하였다. 그 결과 칼슘 섭취량이 1일 229mg~400mg인 사람은 대퇴경부의 골밀도 수치가 0.52~0.65로 나타나 심한 골다공증 증세를 보인 반면, 하루 평균 칼슘 섭취량이 525mg~895mg인 사람은 같은 부위의 골밀도가 0.76~0.92로 조사되었다. 이 결과로부터 식이 칼슘 섭취량이 개인의 골밀도에 긍정적 영향을 미치는 것을 알 수 있다.

우리나라 남성들을 대상으로 칼슘섭취상태와 골밀도 사이의 관계를 조사한 논문은 그다지 많지 않은데, 송영득 등(1991)은 연령이 28~64세인 성인 34명을 대상으로 칼슘섭취량과 골밀도사이의 관계를 분석하였다. 그 결과 칼슘 섭취 정도가 척추골과 대퇴경부의 골밀도와 양의 상관관계를 나타내었다고 보고하였다. 또한 칼슘 섭취량이 800mg/day 이하인 사람과 이상인 사람으로 나누어 비교하였을 때, 칼슘 섭취량이 800mg/day 이하인 사람의 대퇴경부의 골밀도가 현저히 낮았다고 보고하였다. 골밀도로 본 성인 남자의 골격 건강 연구에서는 조사대상자의 30%가 골감소증이었으며, 이들의 칼슘 섭취량은 정상 대상자에 비하여 유의하게 낮아 칼슘 섭취량과 골격 건강상태가 관련이 있는 것으로 나타났다(이일하 등, 2000). Robert(2000)가 1975년 이후 발표된 139편의 논문을 분석한 결과에 따르면 칼슘섭취량이 증가할수록 젊은 시절의 골량 증가가 높았고 이것이 노년기 골밀도 감소나 골절 위험을 낮추어주는 것으로 조사되었다.

VDR 유전자 다형성에 따른 칼슘섭취량과 골밀도

전체연구대상자를 칼슘 섭취량에 따라 세 그룹으로 나눈 뒤 VDR 유전자 다형성에 따른 각 그룹별 칼슘 섭취량과 골밀도의 분포를 살펴보았다. 그 결과 전체 칼슘 섭취량에 대해서는 VDR 유전자 다형성에 따른 통계적 유의성을 발견할 수 없었는데 반해, 칼슘 섭취량을 세 그룹으로 나눈 뒤에는 고칼슘섭취군(>800mg/d)에서 *Apal*의 aa 유전자형을 갖는 사람들이 AA 유전자형을 갖는 사람들에 비해 칼슘 섭취량이 유의하게 낮게 나타났다($p < 0.05$). 즉, 유전모형을 minor allele dominant model로 가정하면, aa 유전자형을 갖는 사람들이 A 대립유전자를 갖는 사람들에 비해 칼슘 섭취량이 유의하게 낮게 조사되었다($p < 0.05$). 한편, 골밀도 수치에 있어서는 고칼슘섭취군에 속한 대상자들에서 *Apal*의 aa 유전자형을 갖는 사람들이 Aa 유전자형을 갖는 사람들에 비해 BUA 값이 유의하게 높게 조사되었다($p < 0.05$).

본 연구의 이러한 결과는 칼슘 섭취 정도가 골밀도와 양의 상관관계를 나타내었다고 보고한 선행연구(Robert, 2000)와는 다른 결과로 칼슘의 흡수량에 따른 차이로 해석된다. 즉, 칼슘 흡수량의 차이는 유전자형 다형성으로 설명될 수 있는데, 낮은 골량 유전자형(low bone mass genotype)으로 알려진 *BsmI*의 BB 유전자형 다형성은 칼슘섭취량과 골밀도 사이에 음의 상관성을 보였으며, 식이칼슘섭취와 골밀도 사이의 연관성(association)은 오직 높은 골량 유전자형(high bone mass genotype)으로 알려진 *bb* 유전자형에서만 발견되었다(Howard et al., 1995). 이는 VDR 유전자형이 식이 칼슘 흡수에 상당한 역할을 한다는 것을 의미한다(Kiel et al., 1997). Takumi 등(2004)은 폐경전, 갱년기, 폐경후 여성들을 대상으로 5년간 유전자형에 따른 칼슘섭취증가와 골밀도 간의 상관관계를 보았는데, 이 연구결과에 따르면 VDR 유전자 다형성에서 *TaqI*의 TT 유전자형(genotype)을 갖는 여성들은, 다른 유전자형을 갖는 여성들에 비해, 칼슘 섭취를 증가시킬 경우 골밀도의 증가가 가장 뚜렷하게 나타났다. 따라서 TT 유전자형을 갖는 여성들은 칼슘섭취를 높일 것을 권유하는 것이 골밀도의 증가에 유익하다고 결론 내렸다. 그러나 또 다른 연구에서는 유전자형과 칼슘 흡수 간에 어떠한 상관관계도 발견하지 못했다

(Kinyamu et al., 1997). 그 외 다른 연구들에서는 VDR 유전자 다형성이 골밀도에 미치는 효과의 크기는 식품을 통해 소비되는 칼슘의 총량에 달려있다고 발표하였다(Krall et al., 1995; Ferrari et al., 1998). 실제로 Dawson-Hughes 등(1995)은 고칼슘섭취(high calcium intake) 여성에서는 골밀도가 VDR 유전자 다형성에 따라 유의한 차이를 보이지 않는 반면 저칼슘섭취 여성에서는 BB 유전자형이 bb 유전자형에 비하여 장내에서 칼슘의 흡수가 감소되어 결국 골밀도 감소를 초래한다고 설명하였다. 이로부터 유추해보면 각 나라나 지역의 인구집단마다 칼슘 섭취량에서의 차이가 결국 VDR 유전자 다형성과 골밀도 간의 상호관련성(interrelationship)에서 연구자마다 서로 다른 결과를 도출시키는 것으로 짐작할 수 있다.

채식유형별 연구대상자들의 특성과 골밀도

총 266명의 연구 대상자들을 채식유형에 따라 분류했을 때, 완전채식주의자(strict vegetarian)는 84명이었으며, 우유와 계란을 먹는 채식주의자(lacto-ovo vegetarian)와 고기나 생선을 1주에 1회 미만 먹는다고 응답한 대상자들은 부분채식주의자(semivegetarian)로 분류되었으며 총 182명이었다.

부분채식주의자군(64.3kg, 22.5kg/m²)에 속한 대상자들이 완전채식주의자군(61.3kg, 21.9kg/m²)에 속한 대상자들에 비해 체중(p<0.01)과 체질량지수(p<0.05)가 모두 유의하게 높게 조사되었으나, 이 수치는 WHO에서 정한 과체중(BMI 25.0 kg/m² 이상) 기준에 의하면 정상수치로 보이며, 2001년 국민건강·영양조사(보건복지부, 2002)에서 조사된 50세 한국 성인 남성의 평균 체질량지수인 23.9kg/m²보다도 다소 낮았다.

완전채식주의자군에 비해 부분채식주의자군의 평균 칼슘 섭취량이 유의하게 높은 것으로 나타났다(p<0.04). 그러나 국민건강·영양조사(보건복지부, 2003)에 의하면 한국 성인의 평균 칼슘 섭취량은 남자가 556mg/day로 조사되어 부분채식주의자군의 평균 칼슘 섭취량(590mg/day)은 한국 남자 성인의 평균치를 넘었으나, 완전채식주의자군(486mg/day)은 평균치에도 미치지 못하는 낮은 섭취량을 보였고,

두 그룹 모두 2000년도 한국인 칼슘 영양권장량(700mg/day)에는 많이 부족한 것으로 조사되었다(한국영양학회, 2000). 우리나라 영양섭취조사에 의하면 칼슘은 가장 결핍되기 쉬운 영양소 중의 하나이다. 특히 한국 노인의 평균 칼슘 섭취량은 400~500mg/day 정도(이일하 등, 2000; 유춘희 등, 1998)로 나타나 한국 노인의 식생활 경향으로 볼 때 문제시되고 있다. 미국에서는 남녀 노인의 권장량을 1200mg/day으로 설정하고 있다. 이와 같이 노인에 있어서 칼슘은 충분히 섭취되어야 건강에 도움이 되므로 가능하면 1000mg/day 이상 섭취하도록 권장하는 것이 바람직하다.

한편 채식유형별 연구대상자들의 유전자 다형성과 골밀도에서는 VDR의 *ApaI*, *TaqI* 유전자다형성은 BUA, SOS, 그리고 Stiffness 값에서 통계적으로 유의한 연관성이 없었고, ER의 *XbaI*, *PvuII* 유전자다형성은 BUA, SOS, 그리고 Stiffness 값에서 유의한 연관성이 있었으나, 이러한 양상은 완전채식주의나 부분채식주의와 같은 채식유형에 상관없이 일정하게 나타났다. 따라서 한국채식남성에서 VDR 유전자 및 ER 유전자 다형성과 골밀도사이의 연관성은 채식유형에 의해 영향을 받지 않는 것으로 사료된다.

초음파를 이용한 골밀도 측정

초음파를 이용해서 골밀도를 측정한 국내 연구(권용섭, 2000)에 의하면, 본 연구의 평균연령인 51세와 비슷한 50~59세 그룹의 경우 BUA 값은 70.53dB/MHz로 측정되었다. 또 다른 연구로 오한진 등(1999)이 실시한 정량적 초음파 측정기 QUS로 종골에서 측정한 한국 여성의 BUA 수치를 보면, 50~54세 그룹 54명의 평균 BUA 값은 78.3dB/MHz으로 측정되었다. 본 연구에서는 한국채식남성의 BUA 값이 63.0dB/MHz으로 조사되어, 선행연구의 일반인 그룹에 비해 낮은 골밀도 수치를 보여주었다.

본 연구 대상자들의 신체적 계측치들이 종골의 골밀도 값과 유의한 상관관계가 있는지를 알아보기 위해 Pearson 상관 분석을 한 결과, BUA 값($r=-0.18$, $p<0.01$)과 BUA T-score($r=-0.23$, $p<0.001$)는 연령과 유의한 음의 상관관계를 나

타내었다. 이는 오한진 등(1999)이 실시한 연구에서도 Pearson 상관계수가 -0.48의 값으로 조사된 것과 비슷하다. 그 외 다른 변수들에 대해서는 골밀도와 유의한 연관성을 보이지 않았다.

VDR 및 ER 유전자의 다형성을 구성하는 각각의 유전자형에 따른 골다공증 여부를 알아보기 위하여 WHO에서 정한 기준에 따라 BUA T-score 값이 -1 ~ -2.5 인 골저하증군과 -2.5 미만인 골다공증군, 그리고 BUA T-score 값이 -1 보다 큰 대상자들은 정상군으로 분류한 결과, 정상 골밀도군은 132명(49.6%), 골저하증군은 109명(41.0%), 그리고 골다공증군은 25명(9.4%)으로 조사되었는데, 이는 한국 중년 남성을 대상으로 한 Rhee 등(2004)의 연구에서 정상군(48.7%), 골저하증군(45.4%), 그리고 골다공증군(5.9%)과 유사한 결과를 보였다.

골감소증을 포함한 골다공증군의 위험이 VDR 및 ER 유전자 다형성에 따라 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이에 대해 Frost 등(2000)은 골다공증 여부를 판단하는 T-score 값을 현재의 -2.5에서 -1.8로 수정할 것을 제안하고 있다. 즉 현재 WHO에서 제안하고 있는 골다공증의 역치값(threshold)은 DEXA(Dual Energy X-ray Absorptiometry) 기기를 기준으로 책정된 값이며 BUA 기기의 특성을 고려한 새로운 기준값이 필요하다고 설명하고 있다. Frost 등(2000)은 서로 다른 제조사에서 만든 3가지 BUA 기종과 1가지 DEXA 기기를 사용하여 골다공증 진단을 해 본 결과 65세 이상 여성의 평균 T-score 값이 DEXA로 측정할 경우 -1.75였으나, BUA 측정기에 의하면 -1.2로 조사되었다. 따라서 BUA로 측정된 결과에 -2.5기준을 적용하면 골다공증 환자가 2%로 조사되었으나 -1.8기준을 적용하면 골다공증 환자가 17%로 늘어났다고 보고하였다.

VDR 유전자형과 골밀도

VDR 유전자형과 골밀도와의 연관성에 관한 많은 연구들이 있는데, Matsuyama 등(1995)은 *BsmI* 다형성의 *bb* 유전자형(*TaqI* 다형성의 TT 유전자형)을 갖는 대상자들의 경우 *Bb* 또는 *BB* 유전자형을 갖는 사람들에 비해 골밀도의 증가가 훨씬 용이했다고 보고했다. Kurabayashi 등(1999)은 호르몬 대체요법을

실시할 경우 *TaqI* 다형성의 TT 유전자형을 갖는 대상자들에서 골밀도의 증가가 더 뚜렷했다고 보고하여 VDR 유전자 다형성이 골밀도와 연관성이 있다고 발표하였다. 반면 Kung 등(1998)은 중국 여성을 대상으로 VDR 유전자 다형성과 최대골량에 관한 연구에서 VDR 유전자형과 최대골량 사이에 어떠한 연관성도 발견하지 못했으며, 따라서 중국여성에서 VDR 유전자 다형성은 골다공증을 결정하는 중요한 유전적 인자가 아니라고 결론 내렸다. 한편, Riggs(1995)는 VDR 유전자형의 효과는 젊은 사람들에서 뚜렷이 나타나며, 나이가 들수록 VDR 유전자의 다형성과 골밀도 사이의 연관성이 감소한다고 하였다.

본 연구에서는 VDR 유전자 다형성과 골밀도 사이에 어떠한 연관성도 발견되지 않았는데, 이러한 결과는 민용기 등(1999)의 연구에서도 폐경후 골다공증 환자의 VDR 유전자 다형성과 골밀도 사이에 아무런 연관성이 발견되지 않았다는 보고나 중국 여성을 대상으로 실시된 Kung 등(1998)의 결과와 유사하였다. 반면에 한국 폐경 후 여성에서 VDR 유전자 다형성의 복합 양상은 골밀도의 중요한 유전학적 결정인자라고 발표한 김정구 등(2002)의 결과와 일본인을 대상으로 한 연구에서 VDR 유전자의 다형성이 골다공증을 결정하는 유전적 인자라고 보고한 Matsuyama 등(1995)과 Kurabayashi 등(1999)의 결과와는 상반된다. VDR 다형성과 골밀도의 연관성에 대한 연구결과가 논란의 여지가 있다고 하여 VDR 다형성이 골밀도를 예측하는데 중요하지 않다는 의미는 아니다. 단지 VDR 다형성이 골밀도에 미치는 영향이 생각보다 그리 크지 않을 수 있다는 것이다.

ER 유전자형과 골밀도

본 연구에서는 ER의 *XbaI*, *PvuII* 유전자 다형성은 BUA, SOS, 그리고 Stiffness 값에서 통계적으로 유의한 연관성이 있었다. Fisher의 LSD 사후 검정에 의해 각각의 유전자형의 효과를 분석한 결과, xx 유전자형을 갖는 사람들은 Xx 유전자형이나 XX 유전자형을 갖는 사람들에 비해 유의하게 높은 BUA, SOS, Stiffness 값을 나타낸 반면에 Xx 유전자형을 갖는 사람들과 XX 유전자형을 갖는 사람들 간에는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. 이는 30개의 연구들을

종합한 ER 유전자 다형성에 관한 메타분석에서 *XbaI*의 XX 동질접합체(homozygotes)를 가지는 사람들의 경우 x 대립유전자를 가지는 사람들에 비해 골밀도가 상대적으로 높았으며, 따라서 골절로 인한 위험이 감소한다는 결과와는 상반되었으나(Ioannidis, 2002), 스웨덴 백인 남성을 대상으로 한 Lorentzon 등(1999)의 연구에서 xx 유전자형을 갖는 대상자들이 Xx 유전자형을 갖는 대상자들에 비해 높은 골밀도를 나타내었다는 결과와는 일치했다.

또한 pp 유전자형을 갖는 사람들과 PP 유전자형을 갖는 사람들은 Pp 유전자형을 갖는 사람들에 비해 유의하게 높은 BUA, SOS, Stiffness 값을 나타낸 반면에 pp 유전자형을 갖는 사람들과 PP 유전자형을 갖는 사람들 간에는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. 이러한 결과는 182명의 중국 여성을 대상으로 한 연구에서 PP 유전자형을 갖는 대상자들이 Pp 유전자형을 갖는 대상자들에 비해 높은 골밀도를 보인 것과 일치했다(Ho et al., 2000).

한편 전체연구대상자를 연령에 따라 분류한 경우, 70세 미만 대상자들에서는 xx 유전자형을 갖는 대상자들이 X 대립유전자를 갖는 사람들에 비해 통계적으로 유의하게 높은 BUA($p<0.001$), SOS($p<0.001$), 그리고 Stiffness($p<0.001$) 값을 나타내었다. 그리고 pp 유전자형을 갖는 대상자들은 P 대립유전자를 갖는 사람들에 비해 통계적으로 유의하게 높은 BUA($p<0.01$), SOS($p<0.001$), 그리고 Stiffness($p<0.001$) 값을 나타내었다. 반면에 70세 이상 대상자들에서는 xx 유전자형을 갖는 사람들이 X 대립유전자를 갖는 사람들에 비해 통계적으로 유의하게 높은 SOS($p<0.05$)와 Stiffness($p<0.05$) 값을 나타내었지만 *PvuII* 다형성을 구성하는 각각의 유전자형들 사이에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(appendix table 4).

ER 유전자 다형성과 골밀도에 관한 본 연구의 결과는 아시아 남성을 대상으로 한 Ongphiphadhanakul 등(1998)의 연구와 Long 등(2004)의 선행연구들에서 ER 유전자 다형성이 골밀도와 유의한 연관성을 보인다는 결과와 일치하였다. Mattias 등(1999)은 백인 남성을 대상으로 한 연구에서도 ER 유전자 다형성이 젊은 남성들의 최대골량과 신장 및 골밀도와 연관성을 보인다고 발표하였다. Smith 등(1994)은 에스트로겐 수용체 유전자 결손을 보인 남성에서 골다공증이 초래된다고

발표하였는데, 이는 에스트로겐이 최대골량 형성은 물론 골소실에도 직접적으로 영향을 미치며 여성뿐만 아니라 남성에서도 여성호르몬이 중요하다는 것을 말하고 있다. 반면에 이지현 등(1996)과 Morrison 등(1995)이 발표한 연구결과에서는 ER 유전자 다형성이 골밀도와 아무런 연관성이 없다고 하여 본 연구와 상반된 결과를 보였다.

이로써 ER 유전자 다형성과 골밀도 간의 연관성에 대한 여러 연구결과의 불일치 또한 VDR의 경우처럼 상당한 논란이 예상된다. 이러한 결과들이 불일치를 보이는 이유에 대해서는 ER 유전자 다형성의 부위가 유전자 발현과 무관한 인트론이기 때문에 에스트로겐 유전자의 발현과 관계있는 다른 부위와 연계(linkage)되어 있을 가능성도 있다. 실제로 본 연구에서 연쇄불균형 분석(linkage disequilibrium analysis)을 시행하였을 때 *Xba*I과 *Pvu*II 다형성 사이에 연관성이 있는 것으로 나타났다. 즉 *Xba*I과 *Pvu*II 간의 연관계수(coefficient of linkage disequilibrium, Δ)는 0.38($\chi^2=693.12$, $P<0.0001$)이었다. 따라서 ER 유전자내 *Xba*I과 *Pvu*II 다형성이 골밀도와 연관되어 있다는 본 연구의 결과는 각각이 독립적으로 연관성을 갖기 보다는 특정 유전자 다형성이 골밀도와 연관되어 있고 다른 유전자 다형성이 이러한 연관성 때문에 관찰되었을 가능성도 있다. 즉, 인트론에 존재하는 유전자 다형성은 엑손의 변이와 연관이 있어 ER 단백질의 기능 변화를 일으킬 것으로 사료되며 또 다른 인트론이나 조절인자의 변이를 일으켜 전사조절을 통한 발현양상에 영향을 미칠 것으로 사료된다. 결국 ER 유전자 다형성은 직접적으로 또는 다른 유전자의 변이와 연관되어 간접적으로 골밀도에 영향을 줄 것으로 생각된다. 이러한 연계는 환경적인 영향에 따라 발현되어 어떠한 특정 환경인자를 가진 지역에서만 연관성을 보일 것으로 가정할 수 있으며 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

유전자 다형성과 골밀도의 연관성에 관한 논란

지금까지 VDR 및 ER 유전자 다형성과 골밀도의 연관성에 대한 많은 연구가

다양한 골격 부위에서 진행되어 왔으나 연구자마다 상당한 차이를 보고하고 있다 (Salamone, 1996; Peacock, 1995; Fleet, 1995; Garner, 1995). 이처럼 연구자마다 서로 다른 결과를 보고하는 데에는 몇 가지 가능한 해석이 있을 수 있다. 첫째, 선행 연구들의 경우 표본수(sample sizes)가 너무 작아서 결과적으로 통계적 검정력(power)이 떨어졌다. 둘째, 일부 선행연구들의 경우 연구 대상자들의 유전적 배경, 연령, 신체 골격, 그리고 식이 칼슘 섭취나 신체활동, 흡연과 같은 생활습관 요소들의 이질성을 고려하지 않았다. 셋째, 유전자내 연쇄 불균형이 유전자형과 골밀도 사이에 연관성이 있는 것처럼 나타났을 가능성이 있다. 서로 다른 인구집단에서는 서로 다른 연쇄 불균형이 존재할 수 있다.

본 연구에서는 이러한 문제점들을 최소화하기 위해서 다음과 같은 점들에 주의하였다.

첫째, 가능한 표본수를 늘려서 통계적 검정력을 높이려고 노력하였다. 한국인 채식 남성을 대상으로 유전자 다형성과 골밀도 및 칼슘섭취에 관한 연관성을 살펴본 연구가 아직 발표된 바 없는 상태에서 본 연구에서는 266명의 표본수를 확보함으로써 통계적 검정력을 가능한 높이려고 하였다.

둘째, 본 연구에서는 연구대상자들의 생활습관 요소들을 조사하여 가능한 혼란 변수들을 최소화하였다. 즉, 유전적 요인과 상호작용을 할 수 있는 환경적 요인들, 예를 들어 흡연, 음주, 육체활동, 그리고 칼슘섭취 등을 고려하였다. 본 연구 대상자들은 20년 이상 재립교인으로 생활해 온 목회자들이 대부분이어서 흡연이나 음주로 인한 영향은 없었으며, 육체활동 정도도 유전자형에 따른 차이를 발견할 수 없었다. 또한 채식유형이나 칼슘 섭취량이 유전자 다형성과 골밀도와의 연관성에 유의한 영향을 미치지 않았다.

셋째, 유전자 다형성과 골밀도의 연관성에 관한 대부분의 선행연구들은 백인을 중심으로 연구가 진행되어 왔다. 따라서 골밀도에 관한 VDR 및 ER 유전자형의 효과를 백인 이외의 다른 인종에 관해서도 명확하게 밝히는 것이 중요하다. 그러

나 아시아인을 대상으로 한 연구들에서도 일관된 연관성을 찾기는 힘들다 (Hayakawa, 2001; Kim, 2001; Choi, 2000; Lau, 1999; Zhao, 1997; Tokita, 1996; Iki, 1996). 서로 다른 인구집단에서는 서로 다른 연쇄 불균형이 존재할 수 있다는 점을 고려하면 구미 연구대상자들의 결과가 아시아인들에게 그대로 적용된다고 보기 어려우며, 실제로 우리나라 사람들의 유전자내 변이의 빈도가 구미권과 차이가 있을 가능성이 있다. 따라서 VDR 및 ER 유전자 변이가 골밀도에 영향을 미치는 다른 인자와 연쇄 불균형에 있다면 이들 사이의 연관성은 유전적으로 동질적인(homogeneous)집단에서 더욱 쉽게 측정될 수 있다. 본 연구에서는 한국인 중에서도 골다공증의 혼란변수인 흡연이나 알코올 섭취가 통제되어 있고, 채식위주의 식이습관과 뉴스타트(NEWSTART)를 중심으로 한 비슷한 생활양식(lifestyle), 그리고 같은 종교적 신념을 가진 한국재림교인(SDA)들 중 남성을 연구대상으로 선정함으로써 유전적 동질성을 높였다.

본 연구의 제한점과 의의

본 연구는 다음과 같은 몇 가지 제한점과 의의를 가지고 있다.

첫째, 본 연구는 연구설계가 단면연구(cross-sectional study)로 진행되었기 때문에 골다공증 발생과 관계있는 것으로 추정되는 요인들과 질병발생간의 연관성에 대해 원인과 결과로 해석하기 어려운 점이 있다. 그러나 골다공증에 관한 대부분의 연구가 폐경후 여성을 대상으로 진행되고 있는 현실에서 대규모 남성을 대상으로 연구가 진행되었다는 점에서 본 연구의 의의는 충분하다고 하겠다. 또한 연구대상자들이 채식위주의 식단을 실천하는 남성들로 이루어진 점과 대부분의 남성 골다공증 연구가 70세 이상이거나 골다공증 환자를 대상으로 하고 있는데 반해서 본 연구대상자들의 평균 연령은 50세로 비교적 젊고 건강한 일반인을 대상으로 하고 있다는 점은 본 연구의 강점이다.

둘째, 연구대상자 선정에 있어서 비교적 오랜 기간(완전채식주의자는 24년, 부분채식주의자는 22년)동안 채식 위주의 식습관을 유지해온 목회자들이나 장로들을

대상으로 함으로써 발생하는 선택편견(selection bias)의 문제가 존재한다. 그러나 관찰된 유전자형 분포가 Hardy-Weinberg 평형에 적합한 지를 조사하기 위해서 chi-square의 적합도 검정을 수행한 결과, 관찰된 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg 평형으로부터 벗어나지 않은 양상을 나타내었다($p>0.05$). 따라서 본 연구 표본은 일반인과 다른 생활습관에도 불구하고 유전 역학적으로는 선택 편견이 작용하지 않은 한국인을 대표할 수 있는 표본임을 나타내고 있다.

셋째, 자기기입식 설문지를 통한 생활양식과 영양상태의 평가가 어느 정도의 신뢰성과 타당성을 가지는가에 대한 의문이 제기된다. 연구의 신뢰성과 타당도를 높이기 위해서는 전문적으로 훈련된 영양 전문가들이 질문을 하고 조사원이 직접 기입하는 방식을 택하는 것이 가장 바람직하다. 본 연구에서는 전국 각 지역으로부터 총회에 참석한 대표자들을 대상으로 짧은 시간동안 수십 명에게 설문지를 돌려서 작성하는 어려움이 있었던 관계로 자기기입식 설문 조사를 할 수 밖에 없었다. 설문에 응한 연구대상자들 가운데에는 질문의 의도를 제대로 파악하지 못해서 대답하지 않고 빈 칸으로 남겨 둔 문항도 있었으며, 그 결과 실제 연구결과에 반영되지 못하고 제외된 경우도 많았다. 이차 설문을 실시할 때에는 일차 설문에서 미비했던 문항들에 대해 다시 한 번 답변을 의뢰하기도 했지만 응답률이 워낙 저조해서 큰 성과는 없었다. 앞으로는 좀더 시간적 여유를 갖고 충분히 훈련된 전문가들을 통해 정확한 설문조사가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

넷째, BUA와 SOS 값들은 한 환자에 대해서 한번의 처리과정으로 진단결과를 사용한다는 것은 상당히 무리가 있다. 가령 환자가 진단 도중에 발을 약간만 움직이더라도 BUA 값에는 큰 변화가 생긴다. 이러한 경우에 단 한번의 펄스를 쏘고 받음으로써 진단을 끝마치게 되면 오진이 될 수 있기 때문에 다른 선행 연구들에서는 수회에 걸쳐 데이터를 받아서 평균값을 사용하고 있다. 본 연구에서는 단 한번의 측정값을 사용함으로써 이러한 오차가 발생하였을 수 있다. 가장 바람직한 연구 방법은 대상자들을 3일 간격으로 하루에 5회씩 다섯 번 측정하여 얻은 결과를 평균해서 이용하는 것이 좋다(Cheng et al, 1998). 따라서 향후 이 부분을 보완

한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

골다공증 후보유전자 연구의 필요성

여러 연구들의 결과를 종합하여 볼 때 골다공증은 여러 유전자들이 복합적으로 영향을 미치는 다유전성(polygenic) 질환으로 여겨지고 있다(Rogers, 1997). 즉 각각의 유전자는 매우 적은 효과를 내면서 이러한 유전자들이 복합하여 상승효과를 보이는 것으로 생각된다. 따라서 골다공증과 관련된 유전자를 찾기 위해서는 한국인과 같은 비교적 동질집단에서 많은 대상자를 포함하는 연구설계가 필요할 것이다. 또한 대부분의 골다공증 치료 시기가 노년기 이후에 시작되는데 이 시기에는 이미 형성된 최대골량을 증가시키는 것은 불가능하며 다만 증가된 골소실을 감소시킬 뿐이라는 점을 감안하면, 골소실의 유전적인 기전을 밝히는 노력이 예방 치료에 큰 기여를 할 것이다.

남성과 여성 모두에서 골다공증에 의한 골절은 중요한 사회적인 문제로 인식되고 있다. 앞으로 남성 골다공증의 발생에 관한 기전과 진단 기준이 더 정확하게 확인되어 만들어져야 할 필요가 있으며, 골다공증과 골절의 위험 요인에 대해서도 유전자-환경 상호작용 측면에서 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

제 6장 결론

본 연구 결과에 따르면 한국 채식 남성에서 VDR 유전자 내 *ApaI*과 *TaqI* 유전자 다형성은 골밀도와 연관성이 없었으나, ER 유전자 내 *XbaI*과 *PvuII* 유전자 다형성은 골밀도와 연관성이 있었다. 즉, 유전모형을 minor allele dominant model로 가정하면 X 또는 P 대립유전자를 갖는 대상자들의 골밀도 값은 xx 또는 pp 동질접합체를 갖는 대상자들의 골밀도 값보다 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 한편 연쇄 불균형 분석을 시행하였을 때 *ApaI*과 *TaqI* 다형성 및 *XbaI*와 *PvuII* 다형성 사이에 연관성이 있는 것으로 나타났다.

관찰된 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg 평형으로부터 벗어나지 않은 양상을 나타내었다($p > 0.05$). 따라서 본 연구대상자들은 일반인과 다른 생활습관에도 불구하고 유전 역학적으로는 선택 편견이 작용하지 않은 한국인을 대표할 수 있는 표본임을 나타내고 있다. 한편, VDR 유전자의 *ApaI* 다형성과 ER 유전자의 *PvuII* 다형성의 경우에는, PIC 값이 0.25 이상으로, 이들이 임상적인 표현형과 유의한 연관성을 나타낼 경우에 집단 내에서 보다 광범위한 유전적 영향을 나타낼 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 유전자 다형성의 빈도를 골밀도 수치에 따라 정상군 및 대조군으로 나누어 비교했을 때, 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않아서 이들 다형성이 골저하증이나 골다공증의 예측이나 진단에 적절한 유전자 표지는 아닌 것으로 사료된다.

한편, VDR 및 ER 유전자 다형성과 골밀도 사이의 연관성은 채식유형이나 칼슘 섭취량에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론적으로, 한국 채식 남성에서 VDR 유전자내 *ApaI*, *TaqI* 유전자 다형성은 골밀도와 연관성이 없었으며, 반면 ER 유전자내 *XbaI*, *PvuII* 유전자 다형성은 골밀도와 연관성이 있었다.

참고 문헌

- 권용섭. 초음파를 이용한 골밀도 측정장치 개발. 건국대학교 대학원. 2000.
- 권재희, 한국 폐경 여성에서 비타민 D 수용체 유전자 다형성 양상, 혈청 1,25(OH)₂ 비타민 D₃, 골교체의 생화학적 표지자 및 골밀도의 연관성에 관한 연구. 서울대학교 대학원. 2002.
- 김수열, 원장원, 임희진, 김병성, 최현립, 김덕윤. 이중방사선 흡수법을 이용한 원위요골 골밀도 측정의 유용성. 가정의학회지 1999;20:79~88.
- 김영숙, 의협신문, 2000년 6월 1일.
- 김정구, 권재희, 김석현, 최영민, 문신용, 이진용. 한국 폐경여성에서 비타민 D 수용체 유전자 다형성과 골밀도의 연관성. 대한산부회지 2002;45:1982-1990.
- 민용기, 김종원, 정재훈, 이명식, 이문규, 김광원. 한국인 폐경후 골다공증 환자의 비타민 D 수용체 유전자 다형성. 대한골대사학회 1999;6:40-46.
- 보건복지부. 1998년도 국민건강·영양조사. 1999.
- 보건복지부. 2001년도 국민건강·영양조사(검진편). 2002.
- 보건복지부. 2001년도 국민건강·영양조사(영양편). 2003.
- 송영득, 이종호, 안광진, 정춘희, 김미림, 이관우, 이명희, 임승길, 김정래, 이현철, 문수재, 허갑범. 정상적인 남자의 칼슘섭취량 및 운동량과 골밀도와의 관계. 대한내과학회잡지. 1991;34:83-91.
- 식품성분표 제 6개정판 제 I편, 제 II편. 농촌생활연구소. 2001.
- 양승오, 이명식, 광철은, 김성연, 이명철, 조보연, 이흥규, 고창순, 양광자. 감마선 측정법을 이용한 한국인의 정상 골밀도치. 대한의학협회지 1989;32:634-640.
- 오한진, 김종한, 정호연, 윤현구, 한인권. 정량적 초음파 측정기 QUS-2로 종골에서 측정한 한국 여성의 BUA. 대한폐경학회지 5; 1: 40~47, 1999.
- 용석중, 임승길, 허갑범, 박병문, 김남현. 한국인 성인남녀의 골밀도. 대한의학협회지 1988;31: 1350-1358.
- 유춘희, 이정숙, 박송이, 한귀정, 이상선, 문현경, 백희영, 신선영. 농촌 지역 주

민의 영양 섭취 상대조사(1)-지역별·연령별 영양섭취 실태 비교-. 한국영양학회지 1998;31:1468-1480.

이일하, 유춘희, 김선희, 이상선, 이연숙. 한국인 칼슘과 인의 권장량 설정 기준 연구-인체 칼슘과 인의 평형 및 골격대사. 보건복지부 연구보고서. 2000.

이지현, 임승길, 원영준, 권석호, 차봉수, 송영득, 이현철, 허갑범, 정봉철. 한국인 폐경후 여성에서 에스트로젠 수용체 유전자 다형성 및 뇨중 에스트로젠 대사물과 골밀도와의 상관성. 대한내분비학회지 1996;11:468-478.

정윤석. 정량적 초음파측정기를 이용한 골다공증의 진단 및 유용성 검토. 1998 골다공증 연구강좌, 연세의료원 내분비 연구소, 1998.

한국인 영양권장량, 제 7차 개정. 한국영양학회. 2000.

한기욱. 한국여성에서 에스트로젠 수용체 유전자형과 골밀도 및 골대사 지표와의 상관관계. 경희대학교 대학원. 1998.

한기욱, 이혜숙, 문인걸, 임창훈, 김상우, 정호연, 한인권, 민헌기. 폐경후 여성에서 에스트로젠 수용체 유전자의 이형성과 여성호르몬 치료전후의 골밀도 및 골대사 지표와의 연관관계. 대한골대사학회지 제 7차 추계학술대회 초록집:11, 1995.

한성숙, 김숙희. 한국 노인의 식사내용이 골격밀도에 미치는 영향에 관한 조사 연구. 한국영양학회지 1988;21:333-347.

Adami S, Giannini S, Giorgino R, Isaia GC, Maggi S, Sinigaglia L, Filippini P, Crepaldi G. Effect of age, weight and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound in premenopausal women: the ESOPO study. Calcif Tissue Int. 2004;74:317-321.

Ames S, Ellis K, Gunn S, Copeland K, Abrams S. Vitamin D receptor gene *Fok I* polymorphism predicts calcium absorption and bone mineral density in children. J Bone Miner Res 1999;14:740-746.

Arai H, Miyamoto K, Taketani Y et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. J Bone Miner Res 1997;12:915-921.

Ari H, Pekka K, Harri S, Pakka O, Matti P, Marjo R, et al. Randomized controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures. *Lancet* 1996;348:1343~1347.

Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W: Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1992;7: 633~638.

Bostein D, White RL, Skolnick M, Davis RW. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1980;32: 314-331.

Cheng S, Lian M, Wang L. et al. Evaluation of the precision of a new scanning-dry ultrasound device QUS-2. *Osteoporos Int* 8(Suppl. 3): 62, 1998.

Choi YM, Jun JK, Choe J et al. Association of the vitamin D receptor start codon polymorphism(*Fok I*) with bone mineral density in postmenopausal Korean women. *J Hum Genet* 2000;45:280-283.

Consensus development conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991;90:107~110.

Cooper GS, Umbach DM. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Miner Res* 1996;11:1841-1849.

Cumming RG. Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 1990;47:194-201.

Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, Genant HK, Mascioli SR, Scott JC, Seeley DG, Steiger P. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* 1990;266:665~668.

Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985;7:178-208.

Dawson-Hughes B. Calcium supplementation and bone loss: a review of

controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr* 1991;54:274S-280S.

Dawson-Hughes B, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3657-3661.

Dvornyk V, Liu XH, Shen H, Lei SF, et al., Differentiation of Caucasians and Chinese at bone mass candidate genes: implication for ethnic difference of bone mass. *Annals of Human Genetics* 2003;67:216-227.

Dvornyk V, Long JR, Xiong DH, Liu PY, et al., Current limitations of SNP data from the public domain for studies of complex disorders: a test for ten candidate genes for obesity and osteoporosis. *BMC Genetics* 2004;5:1-15.

Eastell R, Boyle IT, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, Hosking DJ, Purdie DW, Ralston S, Reeve J, Reid DM, Russell RGG, Stevenson JC. Management of male osteoporosis: report of the UK consensus group. *Q J Med* 1998;91:71~92.

Ellis FR, Pathol FRC, Holesh S, FFR, Ellis JW. Incidence of osteoporosis in vegetarians and omnivores. *Am J Clin Nutr* 1972;25:555-558.

Feldman D, Malloy PJ, Gross C. Vitamin D: metabolism and action. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. *Osteoporosis*. 1st ed. San Diego: Academic Press, Inc: 1996; p.205-235.

Ferrari SL, Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour JP. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphisms? *J Bone Miner Res* 1998;13:363-370.

Fleet JC, Harris SS, Wood RJ, Dawson-Hughes B. The *Bsm I* vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism(BB) predicts low bone density in premenopausal black and white women. *J Bone Miner Res* 1995;10:985-990.

Frank GH, Hector FD, Munro P. *ApaI*, *BsmI*, *EcoRV* and *TaqI*

polymorphisms at the human vitamin D receptor gene locus in Caucasians, blacks and Asians. *Hum Mol Genet* 1993;2:487.

Fraser GE. *Diet, Life Expectancy, and Chronic Disease*. Oxford University press; 2003.

Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound?. *Osteoporos Int* 2000;11: 321-330.

Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995;10:1283-1288.

Gong G, Stern HS, Cheng SC et al. The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphisms. *Osteoporos Int* 1999;9:55-64.

Grant SFA, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH. Reduced bone density and osteoporotic vertebral fracture associated with a polymorphism Sp1 binding site in the collagen type I $\alpha 1$ gene. *Nat Genet* 1996;14:203-205.

Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* 1996;11:1850-1855.

Han KO, Moon IG, Kang YS, Cheung HY, Min HK, Han IK. Nonassociation of estrogen receptor genotypes with bone mineral density and estrogen responsiveness to hormone replacement therapy in Korean postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:991-995.

Harris SS, Eccleshall TR, Gross C, Dawson-Hughes B, Feldman D. The vitamin D receptor start codon polymorphism (*Fok I*) and bone mineral density in premenopausal American black and white women. *J Bone Miner Res* 1997;12:1043-1048.

Hayakawa Y, Yanagi H, Hara S et al. Genetic and environmental factors affecting peak *bone* mass in premenopausal Japanese women. *Environ Health Prev Med* 2001;6:177-183.

Hill WG and Robertson A. Linkage disequilibrium in Finite populations. *Theoretical and Applied Genetics* 1968;38:226-231.

Ho AYY, Yeung SSC, Kung AWC. *PvuII* polymorphisms of the estrogen receptor α and *bone* mineral density in healthy southern Chinese women. *Calcif Tissue Int.* 2000;66: 405-408.

Howard G, Nguyen T, Morrison N, Watanabe T, Sambrook P, Eisman J, Kelly PJ. Genetic influences on *bone* density: physiological correlates of vitamin D receptor gene alleles in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2800-2805(a correction was published in *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1043).

Iki M, Dohi Y, Yonemasu K et al. Vitamin D receptor haplotype and *bone* mineral density in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1996;6(Suppl.1):S138.

Ioannidis JPA, Stavro I, Trikalinos TA, Zois C, Brandi ML, Gennari L, Albagha O, Ralston SH, Tsatsoulis A. Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with *bone* mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2002;17:2048-2060.

Kanis JA, Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. *Bone* 1992;13(Suppl.1):S7-15.

Kang JD, Kim HC, Kyoung CW, and Seo HC. Case-control study of risk factors of fracture due to osteoporosis. *The Journal of the Korean Society of Fracture* 2002;15(1):7-13.

Katznelson L, Finkelstein JS, Schonfeld DA. Increase in *bone* density and lean *body* mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4358~4365.

Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG: Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995;123:452~460.

Kelly PJ, Hopper JL, Macaskill GT, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA. Genetic factors in *bone turnover*. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:808~813.

Kelly PJ, Nguyen T, Hopper JL, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA. Changes in axial *bone density* with age: A twin study. *J Bone Miner Res* 1993;8:11~17.

Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein affects intestinal calcium *absorption*. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:859-865.

Kiel DP, Myers RH, Cupples LA et al. The *Bsm I* vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism(*bb*) influences the effect of calcium intake on *bone mineral density*. *J Bone Miner Res* 1997;12:1049-1057.

Kim JG, Lim KS, Kim EK, Choi YM, Lee JY. Association of vitamin D receptor and estrogen receptor gene polymorphisms with *bone mass* in postmenopausal Korean women. *Menopause* 2001;8:222-228.

Kinyamu HK, Gallagher JC, Knezetic JA, DeLuca HF, Prahll JM, Lanspa SJ. Effect of vitamin D receptor genotypes on calcium *absorption*, duodenal vitamin D receptor concentration, and serum 1,25 dihydroxyvitamin D levels in normal women. *Calcif Tissue Int* 1997;60:491-495.

Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Shiraki M, Orimo H. Association of *bone mineral density* with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res* 1996;11:306-311.

Koval KJ, Zuckerman JD. Functional recovery after fracture of the hip. *Am J Bone Joint Surg* 1994;76:751-758.

Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life style determinants of *bone mineral density*. *J Bone Miner Res* 1993;8:1-9.

Krall EA, Parry P, Lichter JB, Dawson-Hughes B. Vitamin D receptor alleles and rates of *bone loss*; influences of years since menopause and calcium

intake. *J Bone Miner Res* 1995;10:978-984.

Kung AWC, Yeung SSC, Lau KS. Vitamin D receptor gene polymorphisms and peak *bone mass* in Southern Chinese Women. *Bone* 1998;22:389-393.

Kurabayashi T, Tomita M, Matsushita H, Yahata T, Honda A, Takakuwa K, Tanaka K. Association of vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism with the effect of hormone replacement therapy on *bone mineral density* in Japanese women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1115-1120.

Lau EM, Young RP, Ho SC et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and *bone mineral density* in elderly Chinese men and women in Hong Kong. *Osteoporos Int* 1999;10:226-230.

Lewontin RC. The interaction of selection and linkage. *Genetics* 1964;49:49-67.

Lloyd T, Schaeffer JM, Walker MA, et al. Urinary hormonal concentrations and spinal *bone densities* of premenopausal *vegetarian* and non-vegetarian women. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:1005.

Long JR, Zhang YY, Liu PY, Liu YJ, Shen H, Dvornyk V, Zhao LJ, Deng HW. Association of estrogen receptor α and vitamin D receptor gene polymorphisms with *bone mineral density* in Chinese males. *Calcif Tissue Int* 2004;74:270-276.

Lorentzon M, Lorentzon R, Backstrom T, Nordstrom P. Estrogen receptor gene polymorphism, *but not estradiol levels*, is related to *bone density* in healthy adolescent *boys*: a cross-sectional and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 4597-4601.

M Zulf Mughal et al., Assessment of *bone status* in children using *quantitative ultrasound techniques*. *Quantitative Ultrasound: Assessment of Osteoporosis and Bone Status*. Martin Dunitz. 1999.

Marcus R, Feldman D, Edilnon Kelsey J. *Osteoporosis*. p745, San Diego, Academic Press, 1996.

Marsh AG, Sanchez TV, Chaffee FL, Mayor GH, Mickelsen O. Bone mineral mass in adult lacto-ovo-vegetarian and omnivorous males. *Am J Clin Nutr*. 1983;37:453-456.

Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, Buzin R, Brodarec A, Nordin BEC. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *J Am Clin Nutr* 1979;32:540-549.

Matsuyama T, Ishii S, Tokita A, Yabuta K, Yamamori S, Morrison NA, Eisman JA. Vitamin D receptor genotypes and bone mineral density. *Lancet* 1995;345:1238-1239.

Mattias L, Ronny L, Peter N. Estrogen receptor gene polymorphism, but not estradiol levels, is related to bone density in healthy adolescent boys: A cross-sectional and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4597-4601.

Mazess RB, Mather W. Bone mineral content of North Alaskan Eskimos. *Am J Clin Nutr*. 1974;27:916-925.

Melton LJ. Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow. *Bone* 1993;14(Suppl.):S1-8.

Melton LJ 3rd: The prevalence of osteoporosis: gender and racial comparison. *Calcif Tissue Int* 2001;69:179~181.

Morrison NA, Nguyen TV, White CP, Kelly PJ, Sambrook PN, Eisman JA. Estrogen receptor genotypes and bone mineral density in women and men. *J Bone Miner Res(Suppl)* 1995;10:S170.

Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone mineral density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-287 (Corrections) *Nature* 1997;387:106.

Murphy S, Khaw K-T, Cassidy A, Compston JE. Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone Miner* 1993;20:133~140.

Myers AH, Robinson EG, Van Natta ML, Michelson JD, Collins K, Baker

SP. Hip fractures among the elderly: factors associated with in-hospital mortality. *Am J Epidemiol* 1991;134:1128~1137.

Nguyen T, Eisman JA, Kelly PJ. Prediction of osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996;144:258~261.

Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis in elderly men and women: effects of dietary calcium, physical activity, and bone mass index. *J Bone Miner Res* 2000;15:322-331.

Nguyen TV, Kelly PJ, Sambrook PN. Lifestyle factors and bone density in the elderly: Implications for osteoporosis prevention. *J Bone Miner Res* 1994;13:39~1346.

Nordin BEC. International patterns of osteoporosis. *Clin Orthop* 1966;45:17-30.

Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L. Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. *Clin Endocrinol* 1998;49:803-809.

Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:349~367.

Parfitt AM. Morphologic basis of bone mineral measurements: transient and steady state effects of treatment in osteoporosis. *Min Electro Metab* 1980;4:273-287.

Peacock M. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: a contrasting view. *J Bone Miner Res* 1995;10:1294-1297.

Peris P, Guanabens N, Monegal A, Suris X, Alvarez L, Martinez JF, Osaba DE, Hernandez MV, Munoz Gomez J. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Brit J Rheumatol* 1995;34:936~941.

Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. *J Clin Invest* 1987;80:706~710.

Ponglikitmongkol M, Green S, Chambon P. Genomic organization of the human oestrogen receptor gene. *EMBO J* 1998;7:3385-3388.

Ralston SH. Genetic markers of *bone metabolism* and *bone disease*. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1997;227:114-121.

Recker RR, Saville PD, Heaney RP. Effect of estrogens and calcium carbonate on *bone loss* in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1977;87:649-655.

Rhee EJ, Oh KW, Lee WY, Kim SW, O ES, Baek KH, et al., Age, *body mass index*, current smoking history, and serum insulin-like growth factor-I levels associated with *bone mineral density* in middle-aged Korean men. *J Bone Miner Metab* 2004;22:392-398.

Riggs BL, Nguyen TV, Melton III LJ, Morrison NA et al. The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of *bone mineral density* in normal osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1995;10:991-996.

Robert P. Heaney. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am College Nutr.* 2000;19: 83S-99S.

Rogers J, Mahaney MC, Beamer WG, Donahue LR, Rosen CJ. Beyond one gene-one disease: Alternative strategies for deciphering genetic determinants of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1997;60:225-228.

Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB and Erlich HA. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 1988;239:487-491.

Salamone LM, Glynn NW, Black DM et al. Determinants of premenopausal *bone mineral density*: the interplay of genetic and lifestyle factors. *J Bone Miner Res* 1996;11:1557-1565.

Sambrook JE, Fritsch EF, and Maniatis T. *Molecular cloning - A laboratory manual*, 2nd. ed. Cold Spring Harbor. NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1989.

Seeman E, Hopper JL, Young NR, Formina C, Goss P, Tsalamandris C. Do genetic factors explain associations between muscle strength, lean mass, and bone density? A twin study. *Am J Physiol* 1996;270:E320-327.

Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C et al. Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone Miner Res* 1997;12:1438-1445.

Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, Norton JA, Johnston Jr CC. Genetic determination of bone mass in adult women: A reevaluation of the twin model and potential importance of gene interaction on heritable estimates. *J Bone Miner Res* 1991;6:561~566.

Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994;331:1056-1061.

Sundeep Khosla, B. Lawrence Riggs, Elizabeth J. Atkinson, Ann L. Oberg, Carmelo Mavilia, Francesca Del Monte, L. Joseph Melton III, and Maria Luisa Brandi. Relationship of estrogen receptor genotypes to bone mineral density and to rates of bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1808-1816.

Susan E. Peterson, Matthew D. Peterson, Gera Raymond, Catherine Gilligan, Mary M. Checovich, Everett L. Smith. Muscular strength and bone density with weight training in middle-aged women. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:499~504.

Takumi Kurabayashi, Hiroshi Matsushita, Nozomi Kato, et al. Effect of vitamin D receptor and estrogen gene polymorphism on the relationship between dietary calcium and bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2004;22:139-147.

Tesar R, Notelovitz M, Shim E, et al. Axial and peripheral bone density and nutrient intakes of postmenopausal vegetarian and omnivorous women. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:699.

Timothy J.K, Gwyneth KD, Paul NA. Health *benefits* of a *vegetarian* diet. Proceedings of the nutrition society 1999;58:271-275.

Tokita A, Kelly P, Nguyen T, Leslie AL, Morrison NA, Risteli L, et al. Genetic influence on type I collagen synthesis and degradation: Further evidence for genetic regulation of *bone* turnover. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:1461~1466.

Tokita A, Matsumoto H, Morrison NA et al. Vitamin D receptor alleles, *bone* mineral density and turnover in premenopausal Japanese women. J Bone Miner Res 1996;11:1003-1009.

Tylavsky FA, Anderson JJB. Dietary factors in *bone* health of elderly lacto-ovo-vegetarian and omnivorous women. Am J Clin Nutr. 1988;48:842.

Uitterlinden AG, Weel AE, Burger H et al. Interaction *between* the vitamin D receptor gene and collagen type I alpha 1 gene in susceptibility for fracture. J Bone Miner Res 2001;16:379-385.

Uusi-Rasi K, Sievanen H, Vuori I, Pasanen M, Heinonen A, Oja P. Associations of physical activity and calcium intake with *bone* mass and size in healthy women at different ages. J Bone Miner Res 1998;13:133-142.

van Daele PL, Burger H, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, Birkenhager JC, Pols HA. Age-associated changes in ultrasound measurements of the calcaneus in men and women: the Rotterdam Study. J Bone Miner Res. 1994; 9(11):1751~1757.

Vandevyver C, Wylin T, Cassiman JJ, Raus J, Geusens P. Influence of the vitamin D receptor gene alleles on *bone* mineral density in postmenopausal and osteoporotic women. J Bone Miner Res 1997;12:241-247.

Vogel JM, Davis JW, Normura A. The effects of smoking on *bone* mass and the rates of *bone* loss among elderly Japanese-American men. J Bone Miner Res 1997;12:1495~1501.

Wang C, Eyre DR, Clark D. Sublingual testosterone replacement improves

muscle mass and strength, decreases *bone* resorption, and increases *bone* formation markers in hypogonadal men. A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 3654~3662.

Yaich L, Dupont WD, Cavener DR, Parl FE. Analysis of the *PvuII* restriction fragment-length polymorphism and exon structure of the estrogen receptor gene in *breast* cancer and peripheral *blood*. *Cancer Res* 1992;52:77-83.

Yamada Y, Miyauchi A, Goto J et al. Association of a polymorphism of the transforming growth factor- β 1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 1998;13:1569-1576.

Ying Lu and Claus C Gluer. Statistical tools in *quantitative* ultrasound applications. *Quantitative Ultrasound: Assessment of Osteoporosis and Bone Status*. Martin Dunitz. 1999.

Zhao J, Zhou X, Meng X et al. Polymorphisms of vitamin D receptor gene and its association with *bone* mineral density and osteocalcin in Chinese. *Chin Med J(Engl)* 1997;110:366-371. 28.

ABSTRACT

Association of vitamin D receptor and estrogen receptor gene polymorphisms and calcium intake with bone mineral density in Korean vegetarian men

Kim, So Yeon

Dept. of Public Health

The Graduate School

Yonsei University

Osteoporosis is a growing health problem not only in women *but* also in men with a strong genetic component. Vitamin D receptor(VDR) and estrogen receptor(ER) gene polymorphisms have *been* strongly associated with bone mineral density(BMD) in some studies *but* not in others.

The purpose of this study was to investigate the association *between* polymorphisms at the VDR *Apa*I and *Taq*I and ER *Xba*I and *Pvu*II gene sites and *quantitative* ultrasound(QUS) parameters in Korean *vegetarian* men, and the interaction with calcium intake as an environmental factor.

QUS assessment of *bone* is a strong predictor of fracture and is currently an FDA-approved tool to identify at risk of osteoporosis. However, few studies have investigated the genetic and calcium intake correlates of QUS in men. This study investigated the cross-sectional associates of calcium intake and genetic factors with calcaneal QUS parameters(BUA, SOS) and polymorphisms at the VDR and ER gene sites were analysed *by* restriction fragment length polymorphisms(RFLP), using polymerase chain reaction(PCR) in 266 Korean

vegetarian men (mean age 50.9 years). The subjects were divided in normal and osteoporotic on the basis of the T-score values and also divided in strict vegetarian and semivegetarian according to the diet status.

The distribution of VDR gene *ApaI* and *TaqI* and ER gene *XbaI* and *PvuII* RFLPs was as follows: aa 55.8%, Aa 39.8%, AA 4.4%, tt 0.4%, Tt 8.8%, TT 90.8%, xx 74.4%, Xx 24.4%, XX 1.2%, pp 41.2%, Pp 47.2%, and PP 11.6%, respectively. Consistent with other studies in Asian populations this study found higher frequencies of the a, T, x, and p alleles compared with those reported in Caucasian populations. After adjusting for potential confounding factor such as age, ER gene *XbaI* and *PvuII* were independently associated with BMD at the calcaneus. The BMD in men with the xx or pp genotypes was significantly higher than in men with the X or P alleles. By itself, the VDR *ApaI* and *TaqI* polymorphisms were not related to BMD. When stratified by age, the ER gene *PvuII* polymorphisms were not related to BMD in men greater than 70 years old. Nutritional factor analysis describes the increased average uptake of calcium and total energy intake for the semivegetarians, but there was no significant differences in the stiffness index between strict vegetarians and semivegetarians. Dietary calcium intake was not associated with BMD in the VDR and ER gene polymorphisms in Korean vegetarian men.

In conclusion, these results suggest that ER gene *XbaI* and *PvuII* polymorphisms are genetic factors which may affect BMD at the calcaneus, but VDR gene polymorphisms defined by *ApaI* and *TaqI* are not related to the BMD in Korean vegetarian men.

Key words : VDR, ER, Men, Polymorphism, BMD, Calcaneus, Calcium

부록 1.

Appendix table 1. Distribution of BUA, SOS, and Stiffness by age

Age(years)	n(%)	BUA(dB/MHz)	SOS(m/sec)	Stiffness*
20~29	3(1.1)	67.5 ± 8.8	1613.0 ± 16.1	76.8 ± 5.4
30~39	61(22.9)	63.5 ± 6.1	1647.4 ± 47.1	83.9 ± 14.9
40~49	51(19.2)	62.7 ± 4.7	1643.7 ± 42.9	82.3 ± 12.6
50~59	75(28.2)	62.2 ± 5.3	1653.2 ± 44.1	84.6 ± 12.5
60~69	58(21.8)	62.0 ± 5.3	1648.2 ± 40.7	83.0 ± 12.3
≥ 70	18(6.8)	60.7 ± 5.1	1642.3 ± 43.8	80.5 ± 13.6

BUA=broadband ultrasound attenuation, SOS=speed of sound

*Stiffness = 0.67×BUA + 0.28×SOS - 420

Appendix table 2. VDR and ER polymorphisms in relation to age, dietary calcium intake, and BMI

RFLP	Genotype	n	Age		Calcium		BMI	
			Mean±SD	P	Mean±SD	P	Mean±SD	P
<i>Apal</i>	AA	11	47.6±11.7		788.5±820.3		22.3±2.6	
	Aa	99	51.3±11.8	0.595	535.3±410.3	0.147	22.3±2.7	0.784
	aa	139	51.5±12.2		547.4±337.3		22.5±2.7	
<i>TaqI</i>	TT	227	51.3±12.0		545.8±399.2		22.4±2.7	
	Tt	22	48.8±10.3	0.325	571.9±341.2	0.967	21.9±2.2	0.671
	tt	1	65.0±0.0		573.0±0.0		22.0±0.0	
<i>XbaI</i>	XX	3	48.3±13.6		657.7±545.2		22.0±1.7	
	Xx	59	52.2±10.9	0.757	505.2±309.8	0.428	22.6±2.7	0.614
	xx	180	51.1±12.4		571.2±393.0		22.2±2.6	
<i>PvuII</i>	PP	29	53.5±10.6		491.6±316.1		23.4±2.7	
	Pp	118	51.5±12.1	0.309	584.0±461.2	0.558	22.3±2.4	0.051
	pp	103	49.9±12.1		565.4±349.6		22.0±2.8	

BMI=body mass index

Appendix table 3. Distribution of calcium intake of the VDR polymorphisms

RFLP	Calcium intake (mg/day)	Genotype (n)	Calcium intake(mg/day)		
			Mean±SD	Sig ^a	Sig ^b
<i>ApaI</i>	Low (<400)	AA(6)	301.7 ± 85.7	0.39	0.26
		Aa(44)	274.7 ± 74.2		
		aa(59)	260.8 ± 81.2		
	Middle (400~800)	AA(2)	630.0 ± 80.6	0.33	0.27
		Aa(40)	544.4 ± 116.3		
		aa(50)	575.2 ± 116.6		
	High (>800)	AA(3)	1868.0 ± 926.6 [†]	0.01	0.02
		Aa(15)	1275.6 ± 568.5		
		aa(30)	1064.4 ± 245.2		
<i>TaqI</i>	Low (<400mg/day)	TT(102)	270.4 ± 78.7	0.51	0.51
		Tt(8)	289.5 ± 90.2		
		tt(0)	0.0 ± 0.0		
	Middle (400~800)	TT(83)	562.9 ± 118.3	0.93	0.71
		Tt(11)	576.5 ± 87.3		
		tt(1)	573.0 ± 0.0		
	High (>800mg/day)	TT(42)	1180.6 ± 483.1	0.65	0.65
		Tt(3)	1308.0 ± 155.1		
		tt(0)	0.0 ± 0.0		

[†]: p<0.05 (vs. aa group) from LSD test

Sig.^a: For overall differences between genotype groups according to the Fisher's LSD test

Sig.^b: For overall differences between genotype groups according to the minor allele dominant model

Appendix table 4. VDR and ER polymorphisms in relation to age, dietary calcium intake, BMI, BUA, SOS, and Stiffness stratified by age greater than 70 years or less than 70 years

	N		Age		Calcium		BMI		BUA		SOS		Stiffness*	
	<70	≥70	<70	≥70	<70	≥70	<70	≥70	<70	≥70	<70	≥70	<70	≥70
AA or Aa	103	7	49.7±11.0	72.6±3.6	540.4±455.9	502.2±318.9	22.2±2.7	23.6±1.8	62.44±5.44	59.20±3.18	1647.40±43.51	1636.71±52.30	83.11±13.23	77.95±15.44
aa	128	11	49.7±11.1	71.8±3.1	559.8±343.3	458.0±317.9	22.5±2.8	22.4±2.2	63.28±5.62	61.45±5.86	1647.49±42.85	1648.36±38.02	83.69±12.71	82.72±12.24
<i>P</i>			0.997	0.642	0.713	0.889	0.305	0.244	0.259	0.367	0.987	0.591	0.734	0.476
TT or Tt	232	17	49.6±10.9	72.1±3.3	547.7±391.0	553.4±444.7	22.3±2.7	22.7±2.1	62.66±5.39	60.67±5.14	1647.89±42.73	1646.76±42.44	83.39±12.93	81.74±13.19
tt	1	0	65.0±0.0	0.0±0.0	573.0±0.0	0.0±0.0	22.0±0.0	0.0±0.0	67.80±0.00	0.0±0.0	1653.00±0.00	0.0±0.0	88.27±0.00	0.0±0.0
<i>P</i>		
XX or Xx	59	3	51.0±10.4	70.7±1.2	507.6±317.8	610.7±413.5	22.4±2.6	25.3±0.6	59.99±5.27	59.73±2.00	1616.93±31.31	1590.33±10.97	72.94±9.68	65.31±1.73
xx	165	15	49.3±11.2	72.4±3.4	571.0±387.5	573.2±464.9	22.2±2.7	22.3±1.9	63.75±5.33	60.75±5.44	1658.70±42.30	1654.53±38.64	87.15±12.23	83.97±12.39
<i>P</i>			0.299	0.411	0.259	0.899	0.531	0.018	<0.001	0.759	<0.001	0.013	<0.001	0.021
PP or Pp	136	11	50.2±10.7	71.9±3.1	561.4±432.9	619.5±505.2	22.5±2.5	22.9±2.3	61.89±5.29	61.21±6.05	1635.07±42.61	1629.27±48.06	79.29±12.78	77.21±15.71
pp	96	7	48.5±11.2	72.4±3.6	569.0±350.5	516.4±359.3	21.9±2.9	22.7±1.8	63.87±5.66	59.59±2.82	1668.32±38.12	1666.71±19.84	89.93±11.1	86.60±5.47
<i>P</i>			0.241	0.749	0.887	0.646	0.139	0.854	0.007	0.519	<0.001	0.070	<0.001	0.150

BMI=body mass index, BUA=broadband ultrasound attenuation, SOS=speed of sound, *Stiffness=0.67×BUA+0.28×SOS-420

*

≅

≅

* p<0.05, *** p<0.001

Appendix Figure 1. VDR and ER polymorphisms in relation to stiffness stratified *by* age greater than 70 years or less than 70 years

부록 2

1차 설문지

안녕하십니까?

제칠일 안식일 예수재림교회가 한국에 들어온지 100주년이 되는 해입니다. 많은 것을 그간에 이루었지만 아쉬움도 많습니다. 성경에 기초를 둔 탁월한 생활습관을 가진 백성이면서도 그 과학성을 입증하는 데는 소홀히 한 면도 있습니다. 금번에 저희 “SDA 생활습관 및 영양조사 연구 위원회”에서는 총회대표 자들을 대사로 신앙생활, 생활습관, 영양상태 그리고 유전적인 요소가 건강에 미치는 효과에 대해 연구하고자 합니다.

본 연구의 결과는 SDA인들의 생활습관의 우수성을 학문적으로 입증함으로써 선교자료 뿐만 아니라 전국민의 생활습관 개선 프로그램에도 중요한 자료로 사용될 수 있을 것입니다.

수집된 자료는 개별적으로 공개되는 일이 없고 비밀이 철저히 보장되며 오직 학술적인 자료로만 이용하게 되오니 사실대로 응답해주시면 감사하겠습니다. 설무지가 좀길지만 사실대로 정확하게 응답해 주시면 감사하겠습니다.

2004년 1월

[SDA 생활습관 및 영양조사 연구 위원회]

에덴요양병원 병원장 박종기 (M.D)

한국연합회 보건절제부장 조원웅 (보건학석사)

삼육대학 보건학과장 김평안(목회학 박사, 보건학 박사)

삼육대학 생명과학과장 김현희(이학박사, 유전학 전공)

삼육간호보건대학 겸임교수 김명섭(의학박사)

삼육간호보건대학 교수 김소연 (보건학 박사과정)

국제백투에덴운동협의회장 양일권 (보건학 박사과정)

한 문항도 빠짐없이 각각의 질문에 대하여 체크표시하거나, 간단하게 적어 주시기 바랍니다.

일반적 특성 조사

1. 귀하의 교육정도는?

- 1) 국졸이하 2) 중졸 3) 고졸 4) 전문대졸 5) 대졸 6) 대학원이상

2. 귀하의 결혼 상태는?

- 1) 기혼 2) 미혼 3) 이혼 4) 별거 5) 사별

3. 귀하를 포함한 가구의 월 평균 소득은 어느정도 되십니까?

- 1) 100만원 이하 2) 100만원-149만원 3) 150만원-199만원
4) 200만원 -249만원 5) 250만원 -299만원 6)300만원 이상

4. 가장 오랫동안 가졌던 직업은 무엇입니까?

- 1) 농업,어업 2) 상업 3) 공무원,회사원,사무직 4) 무직 5) 기타

5. 주로 생활하는 주거지는?

- 1) 시골 2) 면,읍단위의 소도시 3) 시단위의 중도시 4) 직할시 이상의 대도시

6. 스스로 생각하기에 같은 연령의 다른 사람들과 비교하여 자신의 건강이 어떻다고 생각하십니까?

- 1)매우 건강하지 못한편 2) 건강하지 못한편 3) 보통인편
4) 건강한편 5) 매우 건강한편

신앙 생활 습관 조사

7. 귀하의 신앙은 무엇입니까?
1) 안식일교 2) 기독교인 3) 불교인 4) 무교 5) 기타
8. 귀하는 기독교인으로 신앙생활을 한지 얼마나 되십니까?
1) 1년미만 2) 1-4년 3) 5-9년 4) 10-19년 5) 20년이상
9. 귀하는 교회에서 무슨 직분을 가지고 봉사하고 있습니까?
1) 목회자 2) 장로 3) 집사 4) 평신도
10. 귀하는 하루에 총 얼마나 기도 하십니까?
1) 거의 하지 못한다. 2) 10-30분 3) 30분-1시간 미만 4) 1-2시간 미만

생활습관 조사

11. 귀하는 지금까지 살아오는 동안 총 5갑(100개피) 이상의 담배를 피우셨습니까?
1) 예(11-1번으로) 2) 아니오 (12번으로)
- 11-1 현재 담배를 피우고 계십니까?
1) 매일피운다 2) 가끔 피우는 날도 있다.
3) 과거에는 피웠지만 현재는 끊었다.
- 11-2 흡연한 총 기간은 얼마나 됩니까? _____년
- 11-3 하루에 평균 얼마나 흡연하십니까? _____개피

12. 평소에 술(소주, 맥주, 포도주, 양주 등 주류)을 얼마나 드십니까?

- 1) 전혀 안마신다. (13번으로)
- 2) 과거에는 마셨으나 현재에는 마시지 않는다. (13번으로)
- 3) 가끔 마신다. (12-1번으로)
- 4) 자주 마신다. (12-1번으로)

12-1 평균 얼마나 술을 드십니까?

- 1) 월1회 이하
- 2) 월2-3회
- 3) 주1-2회
- 4) 주3-4회
- 5) 거의매일

12-2 수를 마실 때 대개 한 번에 평균적으로 어느 정도 드십니까?

- 1) 소주1-2잔(맥주 1병 이하)
- 2) 소주3-4잔(맥주2병, 양주3잔)
- 3) 주5잔(맥주3병, 양주5잔)
- 4) 홑 소주1병(맥주4병, 양주3잔)
- 5) 2홑소주 2병(맥주8병, 양주12잔)
- 5) 2홑 소주3병(맥주12병, 양주18잔)이상

13. 지난 한달 동안 규칙적으로 운동을 하셨습니까?(최소 1주당 1번, 1회20분 이상)

- 1) 예
- 2) 아니오

14. 한번 운동을 할 때 몇 분 정도 하십니까?

- 1) 20분 미만
- 2) 20-29분
- 3) 30-59분
- 4) 60분-89분
- 5) 90분이상

15. 평균적으로 1주일에 며칠 운동을 하십니까? 평균 _____ 일

16. 어떤 운동을 주로 하십니까?

- 1) 걷기
- 2) 조깅
- 3) 등산
- 4) 역기 및
- 5) 헬쓰기구
- 5) 수영
- 6) 자전거
- 7) 베드민턴
- 8) 에어로빅
- 9) 기타_____

17. 30세 이전에 운동을 얼마나 하신 편입니까?

- 1) 거의 안했다
- 2) 보통정도 했다.
- 3) 많이 했다.
- 4) 아주 많이 했다.

식생활습관 조사

18. 귀하는 어떤 스타일의 식사를 하십니까?

- 1) 고기, 생선, 계란 우유를 전혀 먹지 않는 완전 채식 주의자
- 2) 우유와 계란을 먹는 채식주의자
- 3) 고기나 생선을 월1회 미만정도 먹는 부분 채식주의자
- 4) 생선이나 고기를 가리지 않고 먹는다
- 5) 4번 답하신 분은 20번으로

19. 귀하가 완전 채식주의자, 채식주의자, 부분채식주의자라면 채식을 한지가 몇
년이나 되었습니까? _____년

20. 귀하는 고기나 생선을 얼마나 자주 드십니까?

- 1) 전혀먹지 않는다 2) 월1회 미만 3) 월1-2회 4) 월3-4회
- 5) 주2-3회 6) 주4-6회 7) 매일

21. 귀하는 국이나 찌개에 고기나 해물이 포함된 것을 드십니까?

- 1) 전혀 먹지 않는다. 2) 외식할때만 가끔 먹는다. 3) 가리지 않고 먹는다.

22. 귀하는 외식을 얼마나 자주 하십니까?

- 1) 전혀하지 않는다. 2) 월 1회 미만 3) 월1-2회 4) 월3-4회
- 5) 주2-3회 6) 주4-6회 7) 매일

23. 귀하는 화학조미료를 섭취하십니까?

- 1) 전혀 먹지 않는다. 2) 외식할 때만 먹는다. 3) 먹는다.

스트레스 조사

아래의 질문은 최근 귀하가 경험 하셨거나 느끼셨던 육체적 심리적 상태에 대한 것입니다. 해당되는 곳에 표시 하세요.

항 목	매 우 그렇다	대체로 그렇다	약 간 그렇다	전 혀 아니다
24. 현재 매우 편안하며 건강하다고 느낀다.				
25. 잠자고 난 후에도 개운한 감이 없다.				
26. 매우 피곤하고 지쳐 있어 먹는 것조차 힘들다고 느낀다.				
27. 근심 걱정 때문에 편안하게 잠을 자지 못한다				
28. 정신이 맑고 깨끗하다고 느껴진다.				
29. 기력이 왕성함을 느낀다.				
30. 밤이면 심란해지거나 불안해진다.				
31. 대다수의 사람들과 마찬가지로 나를 잘 관리해 나간다고 생각한다.				
32. 전체적으로 현재 내가 하고있는 일은 잘 되어가고 있다.				
33. 내가 행한 일의 방법이나 절차에 만족한다.				
34. 어떤 일을 바로 시작(착수)할 수 있다.				
35. 정상적인 일상 생활을 즐길 수 있다.				
36. 안절부절 못하거나 성질이 심술궂게 되어진다.				
37. 나에게 닦친 일을 해결해 나갈 수 있다.				
38. 불행하고 우울함을 느낀다.				
39. 나 자신에 대한 신뢰감이 없어지고 만다.				
40. 모든 것을 고려해 볼 때 행복감을 느낀다.				
41. 삶을 살아갈 만한 가치가 있다고 느낀다.				

과거 병력 조사

42. 과거에 다음과 같은 질병으로 3개월 이상 앓았거나 진단(치료)을 받은 적이 있습니까?

질환명	발병여부	발병연도	치료상태		
			완치	치료중	치료 및 진단병원
결핵		년			
간염및기타질환		년			
고혈압		년			
심장병		년			
뇌졸중		년			
당뇨병		년			
골다공증		년			
암		년			

약물 복용 조사

문항	예	아니오
43. 현재 고혈압 치료제를 복용하고 계십니까?		
44. 현재 당뇨병(혈당) 치료제를 복용하고 계십니까?		
45. 현재 간장질환 치료제를 복용하고 계십니까?		
46. 현재 신장질환 치료제를 복용하고 계십니까?		
47. 현재 빈혈 치료제를 복용하고 계십니까?		
48. 현재 골다공증 치료제(칼슘제제)를 복용하고 계십니까?		
49. 현재 천식 치료제를 복용하고 계십니까?		
50. 현재 알레르기 질환 치료제를 복용하고 계십니까?		

가족력 조사

51. 귀 가족(돌아가신 포함) 중 의사로부터 다음의 진단을 받은 적이 있습니까?
있으시면 해당 번호에 표시 하세요 (복수응답가능)

질환 종류	아버지	어머니	형제	자매	친조부 모	외조부 무	기타
1. 고혈압(50세이전)							
2. 뇌졸중(중풍)(50세 이전)							
3. 협심증, 심근경색, 심부전 등의심장질환(50세이전)							
4. 간질환							
5. 당뇨병							
6. 암							
7. 골다공증							

산부인과력 조사

* 여성분만 대답하여 주시기 바랍니다.

52. 월경이 완전히 중단된 상태 입니까?

- 1) 예 (52-1 번으로) 2) 아니오(53번으로)

52-1. 몇 살 때 월경이 중단되었습니까? 만_____세

52-2 월경이 중단된 이유는 무엇입니까?

- 1) 자연적으로 폐경이 됨 2) 수술 때문에 3) 방사선치료 때문에
4) 약물복용 때문에

53. 출산력에 대한 질문입니다.

53-1. 현재 자녀가 몇 명입니까? _____명

53-2. 지금까지 몇 번 유산 하셨습니까?(자연유산, 인공유산 포함) _____회

설문에 응답해 주셔서 대단히 감사합니다.

부록 3

2차 설문지

안녕하십니까?

하나님의 사랑과 은혜가 교회와 가정에 언제나 함께 하시기를 기원합니다.

지난 1월에 합회총회 장소에서 SDA인들의 생활습관과 건강상태를 연구하기 위해서 설문지 작성과 혈액검사 및 건강검진에 참여해주셔서 대단히 고맙습니다. 자료를 분석하고 정리하느라 검진결과를 늦게 보내드리게 되어서 대단히 송구스럽게 생각합니다.

전체 연구에 참여해주신 626명을 대상으로 SDA인들의 골다공증과 생활습관 및 유전적 요인, 채식주의자와 부분채식주의자의 건강상태 등에 대해서 현재 연구가 진행 중입니다. 연세대학 예방의학 연구팀들과 함께 1차 분석한 결과 중에 SDA 채식주의자들의 생활습관이 부분채식주의자들나 국민 전체 평균에 비해서 탁월하게 우수하다는 것이 밝혀졌습니다.

1차 분석결과 중 일부 내용 :

총 콜레스테롤

- * 남자 : 158.04(SDA채식주의자), 175.3(SDA부분채식주의자), 192.04(국민전체)
- * 여자 : 158.91(SDA채식주의자), 180.1(SDA부분채식주의자), 191.61(국민전체)

140/90이상 고혈압 유병률

- * 남자 : 8.51%(SDA채식주의자), 17.24%(SDA부분채식주의자), 34.44%(국민전체)

총 콜레스테롤 240이상 고콜레스테롤 유병률

- * 남자 : 0%(SDA 채식주의자), 3.98%(SDA부분채식주의자), 8.80%(국민전체)

HDL 콜레스테롤 40이하 이상률

- * 남자 : 9.57%(SDA채식주의자), 6.42%(부분채식주의자), 38.56%(국민전체)

BMI 25이상 비만율

- * 남자 : 8.42%(SDA채식주의자), 16.77%(SDA부분채식주의자), 32.44%(국민전체)

이상과 같이 SDA 신앙의 원칙인 식생활습관이 여러 가지 건강상태가 탁월하게 우수하다는 것이 증명될 뿐만 아니라, 고혈압과 콜레스테롤과 관련하여 채소, 과일, 견과류를 많이 섭취할수록 고혈압과 고콜레스테롤이 될 가능성이 낮아진다는 사실 등이 밝혀지고 있어 학계에 발표되면 SDA 건강전도에 큰 도움이 되리라고 생각합니다.

연세대학 예방의학교실 연구팀들은 1월에 수집된 설문지 중에서 영양설문지와 몇 항목의 설문내용이 성실하고 정확하게 다시 기록되어 수집될 수만 있다면 국제적인 저널에도 발표될 수 있는 좋은 결과가 나올 것이라고 조언을 해주었습니다. 본 연구위원회에서는 좀더 정확하고 영향력 있는 연구결과를 얻기 위해서 설문지의 내용을 일부 수정하여 다시 우송하오니 수고스럽지만 다시 작성하여 우송 해주시면 그 결과를 학계에 발표하여 SDA인들의 건강생활 및 전도활동에 큰 도움이 되도록 하겠습니다.

2004년 7월

『SDA 생활습관 및 영양조사 연구위원회』 연구원 양일권, 김소연

대상자 동의서

본 설문지는 한국 재림교인들의 건강상태에 관한 일차 설문지 내용 중 미비한 점을 보완하기 위한 목적으로 재구성되었습니다. 재림교인들은 일반인들에 비해 심혈관계질환에서는 건강상태가 탁월하게 우수하다는 것이 밝혀졌는데도 불구하고 골다공증의 위험은 상당히 높게 측정되었습니다. 특히 남성분들과 폐경후 여성분들에 있어서는 주의가 요구되는 정도입니다. 본 설문지는 이러한 목적에 맞추어 골다공증의 위험요인으로 생각되는 채식을 위주로 한 식이조사분석과 유전분석 등을 통해 정확한 원인을 밝혀내려고 합니다. 본 연구의 분석결과는 채식을 위주로 한 식단을 고수하면서도 골다공증을 예방할 수 있는 정확한 정보를 얻을 수 있으리라 생각합니다. 골다공증이 의심되는 분들에게는 따로 개별 연락을 드리고 골다공증 예방교육에 관련된 자료를 받으실 수 있도록 하겠사오니 반드시 연락처와 주소(또는 이메일주소)를 알려주시기 바랍니다.

설문지에 대답하신 내용은 순전히 연구목적으로만 사용됩니다. 따라서 말씀하신 정보는 부호로써 컴퓨터에 수록되어 처리되므로 본 연구진들조차도 부호를 알 수 없는 상황이며, 개별적 정보가 아닌 전체 재림교인에 관한 정보를 분석하므로 개인적 정보는 절대 노출되지 않음을 알려드립니다.

본 연구의 진행은 다음과 같습니다.

- 1) 이미 채취한 혈액샘플을 이용하여 골다공증 관련 유전자 분석을 실시할 예정입니다.
- 2) 본 일차 설문지 내용을 분석하여 채식식단을 통한 칼슘 섭취정도를 분석할 예정입니다.
- 3) 일차 이차 설문지 내용을 종합하여 위 두 가지 이외의 운동과 같은 생활습관과 관련된 골다공증 위험요인들을 분석할 예정입니다.

본인은 본 연구의 취지와 과정에 동참하고 협조할 것을 동의합니다.

날 짜 : 2004년 월 일

연 락 처 : (우편물 수령 주소)

전화번호:

이 름 :

(사인/인)

2004년 7월

『SDA 생활습관 및 영양조사 연구위원회』 연구원 김소연

※ 해당사항에 V 표 또는 밑줄에 기입해 주십시오.

I. 일반적 사항

1. 연령 : 만_____세
2. 체중 : _____kg
3. 키 : _____cm
4. 주거형태 : 자택, 전세, 월세, 기타_____
5. 직업유무 : 없다, 있다 있다면_____
6. 의료보장 : 의료보험, 의료보호, 미가입

II. 수면, 육체적 운동 및 활동사항

귀하의 일상생활의 활동에 관한 질문입니다. 최근 들어 육체적 활동이 바뀌었으면 바뀌기 이전의 활동으로 V표 해주십시오.

1. 평균하여 볼 때 앉아서 보낸 시간은 하루에 몇 시간 정도입니까?

앉아서 생활하는 내용	없음	1시간 미만	1-2시간 미만	2-3시간 미만	3-5시간 미만	5-10시간 미만	10시간 이상
차나 버스에서 앉아서 보낸 시간							
일터에서 앉아서 보낸 시간							
텔레비전 등을 본 시간							
식사, 차를 마실 때 보낸 시간							
기타(신문읽기, 독서, 바느질)							

2. 다음과 같은 육체적 활동으로 보낸 시간은 일주일에 몇 시간 정도 됩니까?

육체적 노동이나 운동활동	없음	1시간 미만	1-3시간 미만	3-5시간 미만	5-10시간 미만	10-20시간 미만	20시간 이상
격렬한 운동 (조깅, 오르막에서 자전거 타기, 정구, 수영, 에어로빅)							

육체적 노동이나 운동활동	없음	1시간 미만	1-3시간 미만	3-5시간 미만	5-10시간 미만	10-20시간 미만	20시간 이상
힘이 쓰이는 육체노동 또는 활동 (무거운 가구 운반, 트럭에 짐을 싣기, 땅 파는 일, 모내기, 기타 고된 육체노동)							
보통 정도의 육체노동 또는 활동 (빨리 걷기, 골프, 볼링, 평평한 길에서 자전거 타기, 정원일, 청소, 손빨래)							

3. 평균하여 격렬한 운동이나 힘이 쓰이는 육체적 노동을 **일주일**에 몇 번 정도 하였습니다습니까?

없음 , 1회/주 , 2회/주 , 3회/주 , 4회/주 , 5회/주 , 6회/주 , 7회 이상/주

4. 하루 평균 수면시간(낮잠 포함)은 몇 시간입니까?

5시간 이하 , 6시간 , 7시간 , 8시간 , 9시간 , 10시간 이상

5. 귀하는 하루 평균 햇빛을 얼마동안 쬐신다고 생각하십니까?

거의 쬐지 않는다 , 15분 정도 , 30분 이상

III. 약물복용력

귀하는 다음의 약을 거의 습관적으로 복용한 적이 있습니까?

약물	없다	있다(총 복용기간)			
		1년 미만	1-2년 미만	2-5년 미만	5년 이상
비타민 D					
칼슘제제					
부신피질호르몬					
이뇨제					
갑상선호르몬					
간질약					

IV. 의료이용 및 질병력

귀하는 지금까지 의사로부터 아래의 병을 진단받은 적이 있습니까? 있으시면 해당 번호에 V 표 해 주십시오.

질환명	없다	있다. 그러나 현재는 완치됨	있다. 현재 치료중
만성 신부전			
만성 폐질환			
간질환			
당뇨병			
고혈압			
유방질환			
갑상선 기능항진증			
부갑상선기능항진증			
골다공증			
고프로락틴혈증			
신경성 식욕부진			
악성종양			

V. 가족력

1. 귀하의 가족(돌아가신 분도 포함) 중 의사로부터 다음의 진단을 받은 적이 있습니까?

없다 , ☞ 없으시면 (→ 2번으로 바로 가세요)

있다 , ☞ 있으시면

1-1. 해당번호에 V 표 해 주십시오(복수 응답 가능함).

질환종류	아버지	어머니	형제	자매	친조부	친조모	외조부	외조모
고혈압(50세 이전)								
뇌졸중(중풍) (50세 이전)								
협심증, 심근경색, 심부전 등의 심장질환 (50세 이전)								
간질환								
당뇨병								
암								
골다공증								

1-2 위 질환을 앓은 가족사항을 적어주십시오.

1) 나는 _____ 남 _____ 녀 이고, 내 형제 중 골다공증을 진단받은 사람은
(남) _____ 명, (여) _____ 명이다.

2) 아버지는 _____ 남 _____ 녀 이고, 아버지 형제 중 골다공증을 진단받은 사람은
(남) _____ 명, (여) _____ 명이다.

3) 어머니는 _____ 남 _____ 녀 이고, 어머니 형제 중 골다공증을 진단받은 사람은
(남) _____ 명, (여) _____ 명이다.

2. 골절된 경험이 있으십니까?

없다 (→ VI. 임신 및 출산력으로 바로 가세요)

있다 있으면 골절경험은 언제 하셨습니까? _____ 세

3. 골절 경험이 있으시다면 어느 부위입니까?

팔 , 다리 , 엉덩이 , 허리 , 어깨 , 기타(구체적으로) _____

VI. 임신 및 출산력(여성분만 해당)

1. 귀하의 초경 연령은 몇 세입니까? _____ 세, 모르겠다

2. 첫 만삭 임신은 몇 살 때 하셨습니까? 만 _____ 세, 모르겠다

3. 총 몇 명의 아기를 낳았습니까? _____명(_____남 _____녀)
4. 아기에게 모유를 먹인 적이 있습니까? 없다□, 있다□
 있다면 모든 자녀에게 수유한 총 기간은 _____개월
5. 먹는 피임약을 복용한 적이 있습니까? 없다□, 있다□
 있다면 복용한 총 기간은 _____개월
6. 자궁을 들어내는 수술을 하신 적이 있습니까? 없다□, 있다□, 모르겠다□
 있다면 몇 세 때 받았습니까? 만 _____세
7. 난소 절제술을 하신 적이 있습니까? 없다□, 있다□, 모르겠다□
 있다면 몇 세 때 받았습니까? 만 _____세
8. 폐경이 되셨습니까? (생리가 끊어졌습니까?) 예□, 아니오□
 끊어졌다면 만 _____세 때
9. 자궁절제술 후 혹은 폐경이 된 후 여성호르몬제를 복용하거나, 붙이거나, 또는 주사를 맞은 적이 있습니까? 없다□, 있다□, 모르겠다□
 있다면 총 치료기간은 _____개월

설문에 응해 주셔서 대단히 감사합니다.

부록 4

영양조사

한국인 주요질환(암, 중풍, 심장혈관질환)을 예방하기 위한 [한국인 유전체 역학연구]에서 유전자 연구에 대한 인식도 조사에 이어 영양조사를 실시하고자 합니다. 이 설문은 귀하의 평소시의 영양상태를 평가하기 위한 조사입니다. 이 설문에 응해 주신 분께 비만 여부, 영양소 섭취 균형여부를 분석하여 보내드리겠습니다. 귀하께서 받아 보실 영양조사결과의 예가 마지막 페이지에 제시되어 있습니다.



유전체기능연구사업단 · 연세대학교 의과대학

[설문 응답의 예]

☞ 각각 음식 항목에 대하여 귀하의 평균 섭취 횟수와 한번 드실 때의 양을 표시하여 주십시오.
 쌀밥을 하루에 2번씩, 한번 드실 때 한 공기씩 드시는 경우 다음과 같이 표기하시면 됩니다.

밥, 면류, 빵류	1년간 드신 평균 횟수									⇒ 한번 드실 때의 평균적인 양
	월 1회 미만	월 1회	월 2-3회	주 1-2회	주 3-4회	주 5-6회	하루 1회	하루 2회	하루 3회	
쌀밥	0	0	0	0	0	0	●	0	0	⇒ ○ 1/2 공기 ● 1 공기 ○ 11/2 공기이상

..... 지금부터 영양조사가 시작 됩니다

- 지난 1년 동안 식습관이나 식사내용에 변화가 있으셨습니까?
 1) 예 ☞ 예로 답하신 경우, 나의 식습관은 ()달 전에 바뀌었다 2) 아니오
 ☞ 식습관이 바뀌신 경우는 변화기 전의 식습관으로 모든 설문에 답하여 주십시오
- 항상 하루에 세 끼 식사를 드십니까? 1) 예_ 2) 아니오_ ☞ 아니오인 경우, 하루에 ()끼를 먹는다
- 다음부터 제시되는 음식에 대하여 귀하가 드시는 평균 횟수와 양을 기입하여 주십시오
 ☞ 1인분의 기준은 외식할 때 나오는 1인분 양입니다

밥, 면류, 빵류	1년간 드신 평균 횟수									⇒ 한번 드실 때의 평균적인 양
	월 1회 미만	월 1회	월 2-3회	주 1-2회	주 3-4회	주 5-6회	하루 1회	하루 2회	하루 3회	
1. 쌀밥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/2 공기 ○ 1 공기 ○ 11/2 공기이상
2. 잡곡밥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/2 공기 ○ 1 공기 ○ 11/2 공기이상
3. 칼국수, 수제비, 장국수,우동	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/2 인분 ○ 1인분 ○ 11/2 인분이상
4. 냉면, 메밀국수	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/2 인분 ○ 1인분 ○ 11/2 인분이상
5. 짜장면	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/2 인분 ○ 1인분 ○ 11/2 인분이상
6. 만두 (군만두, 통만두, 만두국)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 5개 이하 ○ 6-10개 ○ 11개 이상
7. 라면	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/2 개 ○ 1개 ○ 11/2 개 이상
8. 식빵	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1쪽 ○ 2쪽 ○ 3쪽
9. 버터	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/2 찻술 ○ 1 찻술 ○ 2 찻술이상
10. 마가린	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/2 찻술 ○ 1 찻술 ○ 2 찻술이상

11. 잼, 꿀	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 찹쌀 o 1 찹쌀 o 2 찹쌀이상
12. 치즈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 장 o 1 장 o 2 장이상

☞ 떡 1개는 엄지손가락 크기 정도입니다

빵류, 떡류	1년간 드신 평균 횟수									⇒ 한번 드실 때의 평균적인 양
	월 1회 미만	월 1회	월 2-3회	주 1-2회	주 3-4회	주 5-6회	하루 1회	하루 2회	하루 3회	
13. 햄버거, 샌드위치	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 개 o 1개 o 11/2 개이상
14. 크림빵, 슈크림	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 개 o 1개 o 2 개이상
15. 팔빵, 곰보빵	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 개 o 1개 o 2 개이상
16. 고로케, 패스트리	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 개 o 1개 o 2 개이상
17. 도우넛(참쌀도우넛포함)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 개 o 1개 o 2 개이상
18. 케익(생크림케익 포함)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 조각 o 1조각 o 2 조각이상
19. 떡 (참쌀떡, 인절미, 흰떡 등)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1-2개 o 3-5개 o 6 개이상

☞ 1인분의 기준은 외식하실 때 드시는 1인분의 양입니다

국류 콩류, 감자류	1년간 드신 평균 횟수									⇒ 한번 드실 때의 평균적인 양
	월 1회 미만	월 1회	월 2-3회	주 1-2회	주 3-4회	주 5-6회	하루 1회	하루 2회	하루 3회	
1. 된장국, 된장찌개	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 국그릇 o 1국그릇 o 11/2 국그릇이상
2. 순두부찌개, 비지찌개 청국장찌개	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 인분 o 1인분 o 11/2 인분이상
3. 김치찌개	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 인분 o 1인분 o 11/2 인분이상
4. 생선찌개 (동태, 대구 등)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 인분 o 1인분 o 11/2 인분이상
5. 소고기무국, 해장국, 육계장	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 국그릇 o 1국그릇 o 11/2 국그릇이상
6. 설렁탕, 곰탕, 갈비탕, 도가니탕, 양지탕	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 인분 o 1인분 o 11/2 인분이상

7. 곱창전골,양구이,내장탕	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> 1/2 인분 <input type="checkbox"/> 1인분 <input type="checkbox"/> 11/2 인분이상
8. 알탕	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> 1/2 인분 <input type="checkbox"/> 1인분 <input type="checkbox"/> 11/2 인분이상
9. 두부 (생두부,두부조림,부침)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> 1/8 모 <input type="checkbox"/> 1/4 모 <input type="checkbox"/> 1/2 모이상
10. 감자 (감자볶음,튀김,찜감자)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> (감자크기) 1/2개 <input type="checkbox"/> 1개 <input type="checkbox"/> 2개이상
11. 고구마 (찜고구마,고구마튀김)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> (고구마크기) 1/2개 <input type="checkbox"/> 1개 <input type="checkbox"/> 2개이상

☞ 1인분의 기준은 외식하실 때 드시는 1인분의 양을 기준으로 한 것입니다
☞ 1컵은 자동판매기용 종이컵을 가득 채운 정도에 해당합니다

육류, 계란류	1년간 드신 평균 횟수									⇒ 한번 드실 때의 평균적인 양
	월 1회 미만	월 1회	월 2-3회	주 1-2회	주 3-4회	주 5-6회	하루 1회	하루 2회	하루 3회	
쇠고기 1.수육,편육, 생고기구이	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> 5점 이하 <input type="checkbox"/> 6-10 점 <input type="checkbox"/> 10 점이상
2. 갈비찜, 갈비구이	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> 1/2 인분 <input type="checkbox"/> 1인분 <input type="checkbox"/> 11/2 인분이상
3. 불고기, 볶음	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> 1/2 인분 <input type="checkbox"/> 1인분 <input type="checkbox"/> 11/2 인분이상
돼지고기 4. 수육,편육,보쌈,등심구이	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> 1/2 인분 <input type="checkbox"/> 1인분 <input type="checkbox"/> 11/2 인분이상
5. 삼겹살	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> 1/2 인분 <input type="checkbox"/> 1인분 <input type="checkbox"/> 11/2 인분이상
6. 불고기, 볶음	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> 1/2 인분 <input type="checkbox"/> 1인분 <input type="checkbox"/> 11/2 인분이상
7. 탕수육/돈까스	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> 5개 또는 1/2인분 <input type="checkbox"/> 6-10개 또는 1인분 <input type="checkbox"/> 11개 또는 11/2인분
닭고기 8. 백숙,삼계탕,닭도리탕	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> 1/2 인분 <input type="checkbox"/> 1인분 <input type="checkbox"/> 11/2 인분이상
9. 닭튀김	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> (닭다리크기로) 1개 <input type="checkbox"/> 2-3개 <input type="checkbox"/> 4개이상
10. 간(소고기, 돼지고기)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> 1-3조각 <input type="checkbox"/> 4-6조각 <input type="checkbox"/> 7 조각이상
11.햄(부대찌개포함),소시지	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> 1/4 컵 <input type="checkbox"/> 1/2 컵 <input type="checkbox"/> 1 컵이상
12. 계란찜,메추리알	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> (계란크기로) 1/2개 <input type="checkbox"/> 1개 <input type="checkbox"/> 2개이상
13. 계란후라이,계란말이	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<input type="checkbox"/> 계란 1/2개 <input type="checkbox"/> 계란 1개 <input type="checkbox"/> 계란 2개이상

☞ 생선 1토막의 기준은 길이가 5-6cm 정도입니다

생선류	1년간 드신 평균 횟수									⇒ 한번 드실 때의 평균적인 양
	월 1회 미만	월 1회	월 2-3회	주 1-2회	주 3-4회	주 5-6회	하루 1회	하루 2회	하루 3회	
1. 갈치구이,조림	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/2 토막 ○ 1 토막 ○ 11/2 토막이상
2. 조기구이,조림	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ (작은 것)1/2마리 ○ 1 마리 ○ 11/2 마리이상
3. 다른 흰살생선구이,조림 (가자미,병어,명태 등)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/2 토막 ○ 1 토막 ○ 11/2 토막이상
4. 고등어구이,조림	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/2 토막 ○ 1 토막 ○ 11/2 토막이상
5. 다른등푸른생선구이,조림 (삼치,꽂치,이면수 등)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/2 토막 ○ 1 토막 ○ 11/2 토막이상
6. 생선통조림 (참치,꽂치,고등어)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ (통조림캔) 1/4 캔 ○ 1/2 캔 ○ 1 캔이상
7. 생선회 (광어,참치,아나고,송어)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/2 인분 ○ 1인분 ○ 11/2 인분이상
8. 오징어,낙지 (삶은 것,말린 것,볶음)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ (보통크기로)1/4개 ○ 1/2개 ○ 1개이상
9. 새우볶음,새우튀김	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1-3개 ○ 4-6개 ○ 7 개이상
10. 게찜,게장	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/4 개 ○ 1/2 개 ○ 1 개이상
11. 굴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/4 컵 ○ 1/2 컵 ○ 1 컵이상
12. 젓갈 (오징어젓,청란젓,새우젓)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/2 큰술 ○ 1 큰술 ○ 2 큰술이상
13. 어묵조림,볶음	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/4 컵 ○ 1/2 컵 ○ 1 컵이상

채소류	1년간 드신 평균 횟수									⇒ 한번 드실 때의 평균적인 양
	월 1회 미만	월 1회	월 2-3회	주 1-2회	주 3-4회	주 5-6회	하루 1회	하루 2회	하루 3회	
김치류 1. 배추김치	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/4 컵 ○ 1/2 컵 ○ 1 컵이상
2. 무김치, 깍두기	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/4 컵 ○ 1/2 컵 ○ 1 컵이상
3. 총각김치, 열무김치	0	0	0	0	0	0	0	0	0	○ 1/4 컵 ○ 1/2 컵 ○ 1 컵이상

채소류 4. 상치,갯잎(생으로)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 1-5장 0 5-10장 0 11 장이상
5. 오이(생, 무침, 나물)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 1/4 개 0 1/2 개 0 1 개이상
6.콩나물,숙주나물/콩나물국	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 1/4컵 또는 1/2국그릇 0 1/2컵 또는 1국그릇 0 1컵 또는 11/2국그릇
7. 시금치(무침,나물)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 1/4 컵 0 1/2 컵 0 1 컵이상
8. 호박(나물,무침,전)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 1/4 컵 0 1/2 컵 0 1 컵이상
9. 다른 푸른색 나물 (취, 갯잎, 쑥갓나물)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 1/4 컵 0 1/2 컵 0 1 컵이상
10. 버섯볶음,도라지나물	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 1/4 개 0 1/2 개 0 1 개이상
11. 야채샐러드(사라다)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 1/2 컵 0 1 컵 0 1 컵이상
12. 김구이, 김무침	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (자르지 않고) 1/2장 0 1장 0 11/2장이상
13. 미역(무침,줄기볶음), 미역국	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (불린상태로)1/4컵 0 1/2컵 0 1컵이상

☞ 다음의 과일에 대하여 각 과일이 나오는 체질에 드시는 횟수와 1번 드실 때의 양을 기입해 주십시오.

☞ 각각의 과일은 중 정도의 크기가 기준입니다.

과일류, 음료류	1년간 드신 평균 횟수									⇒ 한번 드실 때의 평균적인 양
	월 1회 미만	월 1회	월 2-3회	주 1-2회	주 3-4회	주 5-6회	하루 1회	하루 2회	하루 3회	
1. 사과	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 1/4개 0 1/2개 0 1 개이상
2. 배	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 1/8 개 0 1/4 개 0 1/2 개이상
3. 딸기	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 5개 0 6-10 개 0 10 개이상
4. 수박	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 1 조각 0 2-3조각 0 4 조각이상
5. 참외	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 1/2 개 0 1개 0 11/2 개이상
6. 포도	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 1/4 송이 0 1/2 송이 0 1 송이이상
7. 감	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 1/2 개 0 1개 0 11/2 개이상

8. 꿀, 오렌지	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o (꿀크기로) 1-2개 o 3-4개 o 5 개이상
9. 과일쥬스 (오렌지, 복숭아, 사과)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 컵 o 1컵 o 2 컵이상
10. 당근쥬스/ (생으로 먹는) 당근	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2컵 또는 1/2개 o 1컵 또는 1개 o 2컵 또는 11/2개이상
11. 녹즙	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 컵 o 1컵 o 2 컵이상
12. 청량음료 (콜라, 사이다 등)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 컵 o 1컵 o 2 컵이상
13. 커피	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1 찻술 o 2 찻술 o 3 찻술이상
14. 프림(커피에 넣는)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1 찻술 o 2 찻술 o 3 찻술이상
15. 설탕(커피에 넣는)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1 찻술 o 2 찻술 o 3 찻술이상
16. 녹차, 홍차	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 컵 o 1컵 o 2 컵이상
17. 차 (인삼차, 울무차, 유자차)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 컵 o 1컵 o 2 컵이상
18. (보통) 우유	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 컵 o 1컵 o 2 컵이상
19. (저지방) 우유	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 컵 o 1컵 o 2 컵이상
20. 두유	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 컵 o 1컵 o 2 컵이상
21. 요구르트	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o (작은것,65ml) 1/2개 o 1개 o 2개
22. 스백류 (새우깡,쌀로벌,맛동산)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o (새우깡크기로)1/4봉지 o 1/2봉지 o 1봉지이상
23. 비스킷 (에이스,참크래커,제크)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 5 조각이하 o 6-10조각 o 11 조각이상
24. 씨리얼(콘푸레이크)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/3 컵 o 1/2 컵 o 1 컵이상
25. 초코렛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o (가나초코렛크기) 1/8 o 1/4 o 1/2
26. 땅콩, 호두, 잣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o (땅콩크기로) 10개 o 11-20개 o 21 개이상
27. 요플레, 요거트	0	0	0	0	0	0	0	0	0	o 1/2 개 o 1개 o 2 개이상

28. 아이스크림	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(아이스크림컵 크기) <input type="radio"/> 1/2 컵 <input type="radio"/> 1컵 <input type="radio"/> 2 컵이상
-----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

4. 귀하께서 생선을 드실 때의 조리방법에 관한 질문입니다(하나만 답하여 주십시오).

- 1) 주로 구이로 먹는다 2) 주로 조림으로 먹는다 3) 구이와 조림을 반반씩 먹는다

5. 다음은 귀하의 가정에서 사용하는 기름의 종류에 관한 질문입니다.

다음의 예를 참고하셔서 아래 음식을 조리할 때 귀하의 가정에서 사용하는 기름의 종류를 표시하여 주십시오.

조리를 직접 하지 않는 경우는 조리하시는 분께 물어보신 후 답변하여 주셨으면 합니다.

[실문 응답의 예]										
	기름사용 안함	인스턴트 김 구입	콩기름	옥수수 기름	참기름	들기름	카놀라유	마가린	기타 다른 기름	기름 종류 모름
볶음, 튀김에 사용하는 기름				<input checked="" type="checkbox"/>						

사용하는 기름이 2종류인 경우는 둘 다 표시하여 주십시오.

	기름사용 안함	인스턴트 김 구입	콩기름	옥수수 기름	참기름	들기름	카놀라유	마가린	기타 다른 기름	기름 종류 모름
볶음, 튀김에 사용하는 기름										
나물, 무침에 사용하는 기름										
생선구이에 사용하는 기름										
김구이에 사용하는 기름										

6. 다음은 영양평가를 위한 추가질문입니다.

6-1. 귀하의 신장은? _____cm, 체중은? _____kg

6-2. 최근 1년 이내에 비타민제를 규칙적으로 복용한 경험이 있거나 현재 복용중이십니까?

1) 예 제품명: _____, 1일 복용량: _____, 복용기간: _____

2) 아니오

-끝까지 응답해주셔서 감사합니다-

영양조사 결과 (예)

다음은 귀하께서 지난 영양조사에 응답하신 답변에 근거한 영양조사 결과입니다.
영양조사나 영양결과에 대한 문의사항이 있으시면 연락을 주시기 바랍니다.

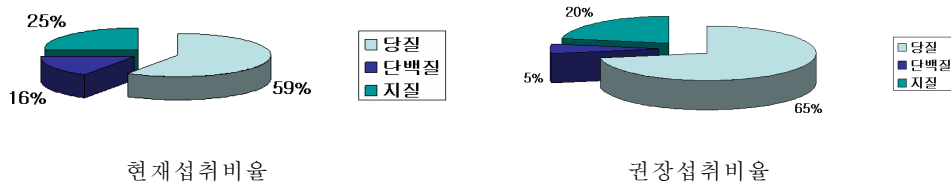
연세대학교 보건대학원 국민건강증진연구소 영양담당 (☎ 02) 361-5109. 5110

1. 비만도 평가

신장과 체중을 고려한 귀하의 현재 비만도는 115%(과체중)이며, 귀하의 이상체중은 57.2 kg (51.5 - 62.9 kg)입니다.

2. 영양소 섭취비율 평가

다음은 귀하의 당질, 단백질, 지방섭취비율을 권장비율과 비교한 것입니다. 귀하의 경우 당질은 권장수준에 비하여 적게 섭취하고 있는 반면, 지방은 권장수준에 비하여 많이 섭취하고 있습니다. 지방이 많은 음식인 기름기가 많은 육류, 간식류의 섭취를 약간 줄이시기를 권합니다.



3. 영양소 섭취량 평가

다음은 귀하의 영양소 섭취량을 영양권장량과 비교한 것입니다. 그래프에서 권장량의 90-110%는 적당한 수준, 75-90%는 약간 부족한 수준, 75% 미만은 매우 부족한 수준, 110-125%는 약간 과잉인 수준, 125% 이상은 매우 과잉으로 섭취하고 있음을 의미합니다. 귀하의 경우 콜레스테롤과 철분, 비타민 C의 섭취는 적당합니다. 그러나 칼슘과 비타민 A 섭취는 권장량에 비하여 약간 적은 반면, 열량의 섭취는 약간 많은 편입니다. 우유나 유제품, 그리고 녹황색 채소류의 섭취를 늘리시는 한편, 간식류나 기름기가 많은 음식의 섭취를 약간 줄이시기를 권합니다.

