

한국 성인 여성에서의 혈중 엽산 농도와 고중성지방혈증과의 관련성: 제7기 국민건강영양조사 자료(2016–2018)

이지연, 이덕철, 유난이, 이해준*

연세대학교 의과대학 가정의학교실

Association between Serum Folic Acid Level and the Risk of Hypertriglyceridemia in Korean Female: Analysis Based on 2016–2018 Korea National Health and Nutrition Examination Survey

Ji Yeon Lee, Duk Chul Lee, Nan Yi Yoo, Hye Jun Lee*

Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Serum folic acid is associated with atherosclerosis and dyslipidemia. However, the association between folic acid and triglycerides is controversial. Therefore, we aimed to analyze the association between serum folic acid levels and hypertriglyceridemia risk in Korean female.

Methods: We analyzed data of 2,823 female from the 2016–2018 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Serum folic acid levels were grouped into quartiles, and hypertriglyceridemia was defined as a serum triglyceride level ≥ 200 mg/dL. We examined the association between quartile-categorized serum folic acid levels and hypertriglyceridemia using multivariate logistic regression after adjusting for age, hypertension, diabetes, dyslipidemia, current smoking status, alcohol intake, aerobic exercise, and body mass index.

Results: In the multivariate model, the odds ratio for hypertriglyceridemia in the third quartile (8.00–10.80 ng/mL) of serum folic acid levels was significantly lower than that in the first quartile (reference: <5.70 ng/mL).

Conclusion: Higher serum folic acid levels were associated with a lower incidence of hypertriglyceridemia in Korean female. Further prospective studies with larger sample sizes are needed to confirm a clear causal relationship.

Keywords: Hypertriglyceridemia; Triglyceride; Serum Folic Acid; Folate; Atherosclerosis; Korean Female

서론

엽산(비타민 B9)은 수용성 비타민으로 비타민 B 복합체의 한 형태이다. 체내에서 DNA 합성, 아미노산 합성, 적혈구 형성에 관여하고 임신 전 여성에서 태아의 신경관 결손 예방을 위해 사용되며¹⁾ 거대적아구성 빈혈의 치료, 알츠하이머병과의 관련성도 알려져 있다.²⁾ 또한 동맥경화의 발생과 관련하여 메티오닌-호모시스테인 회로(Methionine-Homocysteine cycle)에서의 엽산의 역할 또한 중요하게

여겨지고 있다.³⁾ 호모시스테인의 과잉 축적은 혈관 내피 세포를 손상시켜 동맥의 경화를 촉진시키는 것으로 알려져 있기 때문에,^{4,5)} 동맥경화 예방을 위하여 호모시스테인을 메티오닌으로 바꾸어 주는 매개체 역할을 하는 혈중 엽산 농도를 증가시키는 것이 동맥 경화 예방에 도움을 줄 것으로 제안되고 있다.^{6,7)}

동맥경화를 쉽게 예측할 수 있는 지표로는 이상지질혈증이 있으며, 혈중 엽산 농도와 이상지질혈증과의 관련성에 대한 선행 연구들이 있다.⁸⁾ 하지만 현재까지 혈중 엽산 농도와 중성지방과의 관련성

Received July 31, 2021 Revised April 25, 2022

Accepted April 27, 2022

Corresponding author Hye Jun Lee

Tel: +82-2-2224-1628, Fax: +82-2-362-2473

E-mail: infinitime@yuhs.ac

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5810-9787

Copyright © 2022 The Korean Academy of Family Medicine

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

은 논란이 있다. 한 연구에서는 혈중 엽산과 중성지방 간의 음의 상관관계가 있었으나⁹⁾ 또 다른 연구에서는 상관관계가 없다는 결과도 출되었다¹⁰⁾ 아직까지 이와 관련된 국내에서의 연구는 드물다. 따라서 본 연구는 국민건강영양조사(Korea National Health & Nutrition Examination Survey, KNHANES) 자료를 이용하여 20세 이상의 여성을 대상으로 혈중 엽산 농도와 고중성지방혈증과의 관련성을 조사하고자 하였다.

방 법

1. 연구 자료 및 대상

본 연구는 국민건강영양조사 제7기 1-3차년도(2016-2018) 자료를 사용하였다. 본 연구는 헬싱키 선언의 원칙을 준수하였으며, 제7기 국민건강영양조사는 생명윤리법에 따라 국가가 직접 공공복리를 위해 시행한 연구에 해당하여 연구윤리심의위원회 심의를 받지 않고 수행하였다. 가임기 여성은 엽산 결핍의 고위험군이고¹¹⁾ 폐경 후 여성의 경우 혈관벽의 보호 역할을 하는 에스트로겐의 부족이 호모시스테인 증가와 연관이 있을 수 있다는 선행 연구들에 따라^{12,13)} 분석 대상은 20세 이상의 여성으로 하였다. 최초 대상자 24,269명 중 만 20세 이상 여성인 경우는 10,732명이었다. 임신, 수유 중인 사람 394명을 제외하면 10,338명이었으며, 이 중 혈중 엽산을 비롯한 비타민 검사 미조사자 6,840명, 혈중 중성지방 농도 결측자 675명을 제외하면 최종적으로 2,823명이었다.

2. 측정변수

본 연구에서는 2016-2018년 국민건강영양조사 항목 중 연령, 소득, 교육수준, 결혼 상태, 비만 여부, 혈중 총콜레스테롤, 혈중 중성지방, 혈중 저밀도 지단백콜레스테롤, 혈중 고밀도 지단백콜레스테롤, 혈중 엽산 수치, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증의 의사 진단 여부, 현재 흡연, 월간 음주, 유산소 신체활동 변수를 사용하였다.

흡연 상태의 경우 일생 동안 100개비 이상의 흡연력이 있으면서 현재 흡연 중인 자를 현재 흡연자로 정의하였고, 음주 상태는 지난 한 해 동안 한 달에 한 번 이상의 음주력이 있는 대상자를 월간 음주자로 정의하였다. 유산소 신체활동은 일주일에 중강도 신체활동을 2시간 30분 이상 또는 고강도 신체활동을 1시간 15분 이상 또는 중강도와 고강도 신체활동을 섞어서(고강도 1분은 중강도 2분) 각 활동에 상당하는 시간을 실천하는 경우로 정의하였다. 소득수준은 소득 사분위수를 이용하였고, 교육수준은 고등학교 졸업 미만과 이상으로 분류하였다. 결혼상태는 미혼, 기혼, 이혼 또는 사별로 분류하였다. 체질량지수는 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나누어 계산

했으며, 비만은 체질량지수 25 kg/m² 이상인 경우로 정의하였다. 고중성지방혈증은 혈중 중성지방 농도 200 mg/dL 이상으로 정의하였다. 혈중 엽산 농도는 사분위수를 기준으로 네 구간으로 분류하였고, 각 구간의 기준치는 5.70, 8.00, 10.80 ng/mL이다. 혈중 엽산은 ARCHITECT i4000Sr (Abbott, Chicago, IL, USA)을 이용한 chemiluminescent microparticle immunoassay, 혈중 총콜레스테롤, 혈중 중성지방, 혈중 저밀도 지단백콜레스테롤, 혈중 고밀도 지단백콜레스테롤은 Hitachi Automatic Analyzer 7600-210 (Hitachi, Tokyo, Japan)을 이용하여 측정하였다.

3. 통계분석

국민건강영양조사는 복합표본설계 자료이므로 가중치를 적용하여 분석하였다. 통계처리 내용은 다음과 같다. 첫째, 고중성지방혈증 유무에 따른 대상자 특성을 확인하기 위해 범주형 변수의 빈도와 가중 백분율, 연속형 변수는 평균과 표준오차를 제시하고, 범주형 변수는 Rao-Scott 보정을 적용한 카이제곱 검정, 연속형 변수는 독립표본 t 검정을 실시하였다. 둘째, 혈중 엽산과 중성지방 농도의 관련성을 확인하기 위해 다중 선행 회귀분석을 실시하였다. 또한 혈중 엽산 농도를 사분위수로 분류하여 고중성지방혈증 여부와 관련성을 확인하기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하고, 상대 위험도로써 오즈비(odds ratio, OR) 및 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 산출하였다. 모델 1은 무조정, 모델 2는 연령, 소득수준, 교육수준, 결혼상태, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증의 변수를 보정하였으며, 최종 모델인 모델 3은 현재 흡연, 월간 음주, 유산소 신체활동, 비만 여부를 추가로 보정하였다. 분석 프로그램은 IBM SPSS 26 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였고, 유의확률(P-value) 0.05를 기준으로 통계학적 유의성을 판단하였다.

결 과

1. 대상자들의 일반적 특성

Table 1은 대상자의 일반적 특성이다. 총 연구 대상자는 2,823명이었고, 고중성지방혈증이 있는 군은 278명, 고중성지방혈증이 없는 군은 2,545명이었다.

두 군 간 연령, 교육수준, 결혼상태, 체질량지수, 비만, 혈중 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백콜레스테롤, 고밀도 지단백콜레스테롤, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증의 의사 진단, 현재 흡연, 월간 음주, 유산소 신체활동의 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$). 고중성지방혈증이 있는 군의 연령은 55.93 ± 0.92 세, 체질량지수 25.78 ± 0.24 kg/m², 혈중 총콜레스테롤 211.47 ± 2.97 mg/dL, 혈중 중성지방

Table 1. Demographic characteristics according to the hypertriglyceridemia in Korean female

Variable	Hypertriglyceridemia ^a (+) (n=278)	Hypertriglyceridemia (-) (n=2,545)	P-value
Age (y)	55.93±0.92	48.24±0.35	<0.01
Income			0.229
Low	71 (24.5)	645 (24.7)	
Lower middle	91 (28.9)	617 (22.3)	
Upper middle	59 (24.2)	643 (25.8)	
High	56 (22.5)	633 (27.2)	
Education level			<0.01
Middle school or less	143 (51.0)	717 (26.3)	
High school or over	122 (49.0)	1,734 (73.7)	
Marital status			<0.01
Unmarried	12 (5.5)	367 (17.6)	
Married	198 (73.1)	1,750 (68.7)	
Separated or widowed	68 (21.4)	426 (13.7)	
Body mass index (kg/m ²)	25.78±0.24	23.13±0.09	<0.01
Obesity	154 (58.0)	664 (25.2)	<0.01
Serum total cholesterol (mg/dL)	211.47±2.97	192.80±0.87	<0.01
Serum triglyceride (mg/dL)	294.73±9.06	95.65±0.92	<0.01
Serum low density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	109.32±3.39	117.64±0.78	0.017
Serum high density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	43.20±0.69	56.04±0.30	<0.01
Serum folic acid (ng/mL)	8.12±0.28	8.58±0.09	0.105
Physician-diagnosed			
Hypertension	99 (33.1)	516 (18.5)	<0.01
Diabetes	44 (15.0)	176 (6.0)	<0.01
Dyslipidemia	96 (37.1)	427 (16.4)	<0.01
Current smoking ^b	26 (9.3)	126 (4.8)	<0.01
Monthly alcohol intake ^c	93 (35.9)	1,073 (44.9)	0.029
Aerobic exercise ^d	95 (36.4)	1,066 (44.7)	0.049

Continuous variables are expressed as mean±standard deviations, and categorical variables are expressed as unweighted number (weighted %).

^aDefined as a serum triglyceride level of 200 mg/dL or higher. ^bDefined as having smoked >100 cigarettes in the lifetime and continued smoking. ^cDefined as drinking at least one drink per month in the last year. ^dDefined as 150 minutes of moderate-intensity physical activity or 75 minutes of high-intensity physical activity, or an equivalent time of mixed moderate- and high-intensity physical activities per week.

P-values were calculated using an independent t-test or chi-squared test.

Data from the 2016–2018 Korean National Health and Nutrition Examination Survey.

294.73±9.06 mg/dL로 고중성지방혈증이 없는 군과 비교하여 높았고, 기혼자, 이혼 또는 사별자, 비만, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증의 의사 진단 비율, 현재 흡연을 또한 높았다.

2. 혈중 엽산 농도와 고중성지방혈증의 관련성

Table 2는 혈중 엽산과 중성지방 농도의 관련성을 확인하기 위해 다중 선형 회귀분석을 실시한 결과이다. 혈중 엽산 농도가 증가할수록 혈중 중성지방 농도는 감소하였으며, 혈중 엽산 농도, 연령, 소득수준, 교육수준, 결혼 상태, 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 현재 흡연, 월간 음주, 유산소 신체활동, 비만 여부 변수를 보정한 최종 모델(모델 3)의 β -1.12 (95% CI, -2.22 to -0.02; $P=0.045$)로 통계적으로 유의했다.

Table 3은 혈중 엽산 농도와 고중성지방혈증 여부의 관련성을 확인하기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과이다. 혈중 엽산

농도 제1사분위수(혈중 엽산 농도 <5.70 ng/mL)를 기준으로 제3사분위수(혈중 엽산 농도 8.00–10.80 ng/mL)에서 고중성지방혈증의 OR이 무보정의 경우(모델 1) 0.57 (95% CI, 0.37–0.88; $P=0.010$), 연령, 소득수준, 교육수준, 결혼상태, 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증 변수를 보정한 경우(모델 2) 0.46 (95% CI, 0.29–0.73; $P=0.001$), 현재 흡연, 월간 음주, 유산소 신체활동, 비만 여부를 추가로 보정한 경우(모델 3) 0.59 (95% CI, 0.37–0.93, $P=0.017$)로 통계적으로 유의하게 감소하였다(P for trend=0.006).

고찰

본 연구에서는 국민건강영양조사 2016–2018년 자료를 사용하여 20세 이상의 한국 성인여성에서 혈중 엽산 농도와 고중성지방혈증의 관련성에 대해 분석하였고, 혈중 엽산 농도 제1사분위수(기준;

Table 2. Association between serum folic acid level and serum triglyceride level in Korean female

Triglyceride	Multivariate model		
	Model 1	Model 2	Model 3
β (95% CI)	-0.77 (-1.80 to 0.27) P=0.146	-1.77 (-2.89 to -0.65) P=0.002	-1.12 (-2.22 to -0.02) P=0.045

CI, confidence interval.

Model 1 was crude. Model 2 was adjusted for age, income, education level, marital status, hypertension, diabetes, and dyslipidemia. Model 3 was adjusted for current smoking, monthly alcohol intake, aerobic exercise and obesity in addition to the variables adjusted in Model 2.

β is the regression coefficient, and statistical significance is represented by 95% the confidence intervals and P-values.

Data from the 2016–2018 Korean National Health and Nutrition Examination Survey.

혈중 엽산 농도 <5.70 ng/mL)를 기준으로 제3사분위수(혈중 엽산 농도 8.00–10.80 ng/mL)에서 고중성지방혈증의 OR이 0.59 (95% CI, 0.37–0.93, $P<0.05$)로 유의하게 감소함을 확인하였다.

동맥경화는 심뇌혈관질환의 위험인자로 이에 대한 관리의 중요성이 전 세계적으로 대두되고 있다. 동맥경화의 정도는 경동맥 초음파, 발목상완지수, 컴퓨터단층촬영 같은 영상검사들을 통해 확인할 수 있고, 그 위험성을 가장 쉽게 측정할 수 있는 방법으로는 혈액검사를 통한 지질 수치의 확인이다.¹⁴⁾ 대개 낮은 저밀도 콜레스테롤, 높은 고밀도 콜레스테롤 수치가 동맥경화의 위험성 감소와 관련 있다고 알려져 있으나,¹⁵⁾ 여러 연구들에서 저밀도 콜레스테롤 수치가 낮음에도 불구하고 고중성지방혈증 단독으로도 동맥경화의 위험도를 높일 수 있다는 결과가 보고되고 있다.^{16–18)}

최근 호모시스테인의 대사 과정이 알려지며 호모시스테인을 메티오닌으로 변화시키는 데 엽산의 존재가 필수라는 것이 알려졌고, 엽산의 섭취가 동맥경화, 이상지질혈증에 도움이 될 것이라는 가설들이 대두되고 있다. 선행 연구들에서 호모시스테인의 농도와 혈중 엽산 농도는 역의 상관관계를 가진다는 결과들이 보고되었으며,^{19,20)} 엽산의 섭취가 심뇌혈관계 질병의 발생을 대조군에 비해 약 12.9% 감소시켰다는 메타분석이 있었고,²¹⁾ 다른 메타분석 연구에서는 엽산의 섭취가 경동맥 내중막 두께를 줄이는 데 도움이 되었다는 결과도 있었다.²²⁾ 그러나 현재까지 엽산과 중성지방과의 관련성은 논란이 있다. 한 연구에서는 음의 관련성을 갖는다는 결과가 있었으나⁹⁾ 다른 연구에서는 상관관계가 없다는 결과가 도출되었다.¹⁰⁾ 따라서 본 연구에서는 국내 성인 여성에서의 혈중 엽산 농도와 고중성지방혈증의 관련성에 대해 분석하였고, 그 결과 혈중 엽산 농도 제1사분위군(혈중 엽산 농도 <5.70 ng/mL)을 기준으로 제3사분위군(혈중 엽산 농도 8.00–10.80 ng/mL)에서 고중성지방혈증의 OR이 0.61로 통계적으로 유의하게 감소하였다. 이와 같은 결과가 도출된 기전으로

Table 3. Association between quartile-categorized serum folic acid levels and hypertriglyceridemia in Korean female

Folic acid	Multivariate model OR (95% CI)		
	Model 1	Model 2	Model 3
P for trend	<0.001	<0.001	0.006
Q1	Reference	Reference	Reference
Q2	0.82 (0.56–1.20) P=0.308	0.74 (0.49–1.11) P=0.146	0.85 (0.55–1.30) P=0.449
Q3	0.57 (0.37–0.88) P=0.010	0.46 (0.29–0.73) P=0.001	0.59 (0.37–0.93) P=0.017
Q4	0.69 (0.46–1.04) P=0.074	0.52 (0.33–0.83) P=0.006	0.69 (0.43–1.10) P=0.117

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Model 1 was crude. Model 2 was adjusted for age, income, education level, marital status, hypertension, diabetes, and dyslipidemia. Model 3 was adjusted for current smoking, monthly alcohol intake, aerobic exercise and obesity in addition to the variables adjusted in Model 2.

Data from the 2016–2018 Korean National Health and Nutrition Examination Survey.

엽산 부족 시 과생성될 수 있는 호모시스테인이 콜레스테롤 생합성의 주 역할인 HGM-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) reductase를 활성화시키기 때문에 중성지방 수치에도 영향을 주었을 것이라고 생각해 볼 수 있다.²³⁾ 또 다른 기전으로는 호모시스테인-메티오닌 대사에서 생성되는 S-아데노실 메티오닌(S-adenosyl methionine)이 호모시스테인과 지질 간의 연결을 형성할 것으로 생각되며,²⁴⁾ S-아데노실 호모시스테인(S-adenosyl homocysteine)을 아데노신과 호모시스테인으로 가수분해시키는 효소인 S-아데노실-호모시스테인 가수분해효소(S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase)가 PEMT (phosphatidylethanolamine N-methyltransferase) 경로와 관련하여 중성지방의 항상성 조절에 주요한 역할을 하기 때문으로 예상된다.^{24,25)} 한편 다른 연구들에서는 엽산의 섭취가 혈중 지질 농도에 영향을 주지 못했다는 결과가 있었는데,²⁶⁾ 이러한 결과의 이유로는 엽산 섭취의 기간, 기존 혈중 지질농도의 기저 수치 등의 차이에 따른 것이라고 기술하였고 이에 대한 더 많은 연구들이 필요할 것으로 제안하였다.²⁷⁾

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 단면연구라는 특성으로 인해 혈중 엽산 농도와 고중성지방혈증 간의 인과관계에 대해 명확히 알기 어렵다. 따라서 추후 대규모 표본을 이용한 전향적 연구가 필요하다. 둘째, 엽산의 섭취와 혈중 엽산 농도 간의 직접적인 정의 상관관계가 있는지 여부를 정확히 알기 어렵다. 또한 혈중 엽산 농도에 영향을 미치는 다른 원인에 대한 고려가 필요하다. 셋째, 연구의 대상자 중 고중성지방혈증군은 278명으로 표본 수가 적기 때문에 추후 대규모 표본을 이용한 연구가 필요하다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 국내 성인 여성을 대상으로 혈중 엽산 농도와

고중성지방혈증의 관련성에 대한 첫 번째 연구로서, 실제 임상현장에서 성인 여성의 고중성지방혈증 위험성을 예측하는 지표로 혈중 엽산 농도를 활용해 볼 수 있다는 의의가 있다.

결론적으로, 한국 성인 여성에서 혈중 엽산 농도의 증가는 고중성지방혈증의 감소와 관련이 있다. 추후 명확한 인과관계를 확인하기 위한 대규모 표본을 이용한 전향적 연구가 필요하다.

요약

연구배경: 혈중 엽산 농도는 동맥경화 및 이상지질혈증과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 선행 연구들에서 혈중 엽산과 중성지방의 관련성은 논란이 있다. 따라서 본 연구는 한국 성인 여성에서 혈중 엽산 농도와 고중성지방혈증의 관련성을 알아보기 위하여 진행하였다.

방법: 국민건강영양조사 제7기 1-3차년도(2016-2018)에 참여한 20세 이상의 여성 2,823명을 대상으로 하였다. 혈중 엽산 농도의 사분위수를 기준으로 네 구간으로 분류하였고, 고중성지방혈증은 혈중 중성지방 200 mg/dL 이상으로 정의하였다. 다중 로지스틱 회귀분석을 사용하여 연령, 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 현재 흡연, 음주, 유산소 신체활동, 체질량지수 변수를 보정한 후 혈중 엽산 농도와 고중성지방혈증 간의 관련성을 분석하였다.

결과: 혈중 엽산 농도 제1사분위수(기준; 혈중 엽산 농도 <5.70 ng/mL)를 기준으로 제3사분위수(혈중 엽산 농도 8.00-10.80 ng/mL)에서 고중성지방혈증의 OR이 0.59 (95% CI, 0.37-0.93, $P<0.05$)로 유의하게 감소하였으며 요산 농도가 높을수록 고중성지방혈증의 비율이 감소하는 경향이 있었다.

결론: 본 연구에서는 20세 이상의 한국 성인여성에서 혈중 엽산 농도의 증가는 고중성지방혈증 감소와 연관이 있음을 확인하였다. 추후 명확한 인과관계를 확인하기 위한 대규모 표본을 이용한 전향적 연구가 필요하다.

중심단어: 고중성지방혈증; 중성지방; 혈중 엽산 농도; 엽산; 동맥경화; 한국 여성

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Ji Yeon Lee, <https://orcid.org/0000-0003-2213-5558>

Duk Chul Lee, <https://orcid.org/0000-0001-9166-1813>

Nan Yi Yoo, <https://orcid.org/0000-0002-7178-9382>

Hye Jun Lee, <https://orcid.org/0000-0001-5810-9787>

REFERENCES

1. Relton CL, Pearce MS, Parker L. The influence of erythrocyte folate and serum vitamin B12 status on birth weight. *Br J Nutr* 2005; 93: 593-9.
2. Ma F, Wu T, Zhao J, Song A, Liu H, Xu W, et al. Folic acid supplementation improves cognitive function by reducing the levels of peripheral inflammatory cytokines in elderly Chinese subjects with MCI. *Sci Rep* 2016; 6: 37486.
3. Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, Payne N, Durrant HJ, Lewis MJ, et al. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation* 2002; 105: 22-6.
4. Wu X, Zhang L, Miao Y, Yang J, Wang X, Wang CC, et al. Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis. *Redox Biol* 2019; 20: 46-59.
5. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1203-12.
6. Finkelstein JD. Pathways and regulation of homocysteine metabolism in mammals. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 219-25.
7. Malanovic N, Streith I, Wolinski H, Rechberger G, Kohlwein SD, Tehlivets O. S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase, key enzyme of methylation metabolism, regulates phosphatidylcholine synthesis and triacylglycerol homeostasis in yeast: implications for homocysteine as a risk factor of atherosclerosis. *J Biol Chem* 2008; 283: 23989-99.
8. Semmler A, Moskau S, Grigull A, Farmand S, Klockgether T, Smulders Y, et al. Plasma folate levels are associated with the lipoprotein profile: a retrospective database analysis. *Nutr J* 2010; 9: 31.
9. Mansoor MA, Hervig T, Stakkestad JA, Drablos PA, Apeland T, Wentzel-Larsen T, et al. Serum folate is significantly correlated with plasma cysteine concentrations in healthy industry workers. *Ann Nutr Metab* 2011; 58: 68-73.
10. Baszczuk A, Thielemann A, Musialik K, Kopczynski J, Bielawska L, Dzumak A, et al. The impact of supplementation with folic acid on homocysteine concentration and selected lipoprotein parameters in patients with primary hypertension. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2017; 63: 96-103.
11. Al-Musharaf S, Aljuraiban GS, Danish Hussain S, Alnaami AM, Saravanan P, Al-Daghri N. Low serum vitamin B12 levels are associated with adverse lipid profiles in apparently healthy young Saudi women. *Nutrients* 2020; 12: 2395.
12. Paradisi G, Cucinelli F, Mele MC, Barini A, Lanzzone A, Caruso A. Endothelial function in post-menopausal women: effect of folic acid supplementation. *Hum Reprod* 2004; 19: 1031-5.
13. Vijayakumar A, Kim EK, Kim H, Choi YJ, Huh KB, Chang N. Effects of folic

- acid supplementation on serum homocysteine levels, lipid profiles, and vascular parameters in post-menopausal Korean women with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res Pract* 2017; 11: 327-33.
14. Hao W, Friedman A. The LDL-HDL profile determines the risk of atherosclerosis: a mathematical model. *PLoS One* 2014; 9: e90497.
 15. Tarchalski J, Guzik P, Wysocki H. Correlation between the extent of coronary atherosclerosis and lipid profile. *Mol Cell Biochem* 2003; 246: 25-30.
 16. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013; 34: 1826-33.
 17. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis* 2017; 16: 233.
 18. Talayero BG, Sacks FM. The role of triglycerides in atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep* 2011; 13: 544-52.
 19. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12, and folate. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 845-59.
 20. Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, Perkins LL, Go RC, Alvarez JO, et al. Plasma homocyst(e)ine, folate, and vitamin B-12 concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 940-8. Erratum in: *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 609.
 21. Wang WW, Wang XS, Zhang ZR, He JC, Xie CL. A meta-analysis of folic acid in combination with anti-hypertension drugs in patients with hypertension and hyperhomocysteinemia. *Front Pharmacol* 2017; 8: 585.
 22. Qin X, Xu M, Zhang Y, Li J, Xu X, Wang X, et al. Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 222: 307-13.
 23. Bhargava S, Ali A, Bhargava EK, Manocha A, Kankra M, Das S, et al. Lowering homocysteine and modifying nutritional status with folic acid and vitamin B(12) in Indian patients of vascular disease. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 50: 222-6.
 24. Obeid R, Herrmann W. Homocysteine and lipids: S-adenosyl methionine as a key intermediate. *FEBS Lett* 2009; 583: 1215-25. Erratum in: *FEBS Lett* 2009; 583: 3107.
 25. McGregor D, Shand B, Lynn K. A controlled trial of the effect of folate supplements on homocysteine, lipids and hemorheology in end-stage renal disease. *Nephron* 2000; 85: 215-20.
 26. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, van Loon D, Milstien S, Koomans HA, et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. A randomized placebo-controlled trial. *Circulation* 1999; 100: 335-8.
 27. Tabrizi R, Lankarani KB, Akbari M, Naghibzadeh-Tahami A, Alizadeh H, Honarvar B, et al. The effects of folate supplementation on lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12: 423-30.