

산화 스트레스 표지자와 생활양식 및 생화학 지표와의 관련성

김유경¹ · 이덕희² · 진수희² · 이원길¹ · 송경은¹

경북대학교 의과대학 임상병리학교실¹, 예방의학교실²

Relationships among Oxidative Stress Markers, Life Style Factors and Biochemical Findings

Yu Kyung Kim, M.D.¹, Duk Hee Lee, M.D.², Soo Hee Jin, M.D.², Won Gil Lee, M.D.¹, and Kyung Eun Song, M.D.¹

Departments of Clinical Pathology¹ and Preventive Medicine², School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Background : In many studies, oxidative stress markers have been employed to serve as a measure of a disease process or to reflect oxidative status. These oxidative stress markers must have some degree of predictive validity, but full substantiation of this relation is still lacking. This paper presents data on levels of three biomarkers, oxidized low-density lipoproteins (LDL), carbonyl, and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), and a number of life style factors associated with oxidative stress in healthy adults.

Methods : For 237 healthy adults aged 40-60 years, a number of life style factors, biochemical characteristics and oxidative status were evaluated. Markers of oxidative stress were measured by an ELISA method.

Results : Waist-hip ratio and use of vitamin supplement were associated with serum oxidized LDL ($P<0.05$). Body mass index and stress had a relationship ($P<0.05$) with protein carbonyl. C-reactive protein was related to serum oxidized LDL ($P<0.01$). There was no correlation among three oxidative stress markers, oxidized LDL, carbonyl, and 8-OHdG.

Conclusions : The oxidative stress markers used in this study could not be regarded as a general estimate of the healthy individual oxidative status. Further studies focusing on the development of biomarkers to reflect changes in the oxidative status under normal, non-pathological conditions in humans will be required. (*Korean J Lab Med 2006;26:343-50*)

Key Words : Oxidative stress, life style, Oxidized LDL, Deoxyguanosine, Protein carbonylation, 8-OHdG

서 론

활성산소(reactive oxygen species)는 생체 세포 내에서 에너지를 생산하기 위해 끊임없이 일어나는 산소 대사반응의 결과로 발생되는데 정상적으로 이에 대응하는 항산화 물질과 평형을 이

루고 있지만 활성산소 등의 산화물질이 과생성되거나 항산화 물질이 부족해져 불균형이 야기되는 것을 산화 스트레스라 한다[1]. 활성산소는 매우 반응성이 강하여 지질, 단백질, DNA에 손상을 주고 노화, 죽상경화증, 자가면역질환, 파킨슨씨병이나 알츠하이머씨병 같은 신경퇴행성 질환, 암 등의 주요기전으로 여겨지고 있다. 활성산소는 수명이 짧고, 끊임없이 생성되면서 인체내의 항산화 물질과 반응하기 때문에 생체 내에서 직접 측정하기는 매우 어렵다. 최근 활성산소를 직접 측정하는 방법으로 전자회전공명법(electron spin resonance)이 소개되었지만 특별한 기술을 요하여 대부분의 경우 사용하기 어려운 실정이다. 그래서 내인성 항산화물질이나 지질, 단백질, DNA의 산화산물의 농도를 측정하

접 수 : 2006년 2월 8일 접수번호 : KJLM1924
수정본접수 : 2006년 7월 24일
게재승인일 : 2006년 10월 9일
교 신 저 자 : 송 경 은
우 700-721 대구광역시 중구 삼덕 2가 50
경북대학교병원 진단검사의학과
전화 : 053-420-5294, Fax : 053-426-3367
E-mail : kesong@mail.knu.ac.kr

여 활성산소를 간접적으로 평가하는 방법이 더 손쉽게 사용되어 왔다. 흔히 사용되는 산화산물 중 지질과산화물을 측정하는 표지자로 malondialdehyde (MDA), 산화 저밀도지단백(oxidized LDL), MDA-modified LDL, 산화 저밀도지단백에 대한 자가항체, F2-isorostane, conjugated diene 등이 이용되고 있다. Carbonyl기와 dityrosine, 산화히스티딘(oxidized histidine)은 단백질 산화의 지표로 이용되고 있으며 대표적인 DNA 산화 표지자로 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)이 사용되고 있다.

그러나 많은 질병들에서 산화 스트레스가 질병발생의 일차적인 원인인지 혹은 질병으로 인한 결과인지 명확하게 밝혀져 있지 않고 산화 스트레스의 일차적인 표적세포는 세포의 종류, 스트레스의 특성, 생성장소, 특정표적에 대한 활성산소의 근접 정도, 스트레스의 강도에 따라 다르다[1]. 또한 기존의 연구들은 제한적인 실험조건하에서 특정질환과 관련된 산화 스트레스 표지자 중 극히 일부분을 측정한 것들이 대부분이다. 이러한 이유로 산화 스트레스와 관련된 많은 연구들이 일관된 결과를 보여주지 못하고 있고 흔히 사용하는 산화 스트레스 표지자가 객관적인 지표가 될 수 있는지, 질환자가 아닌 건강인의 산화상태의 변화를 반영할 수 있는지도 불분명한 상태이다. 산화 스트레스 표지자의 타당성을 평가하기 위해서는 일반 인구집단의 산화 스트레스 상태에 관한 정보와 산화손상간의 관련성[2, 3]을 알아볼 필요가 있으나 이에 관한 연구는 거의 없는 실정이다.

이에 저자는 흔히 사용되는 산화 스트레스 표지자가 일반적인 산화 스트레스 상태를 적절하게 반영하는지를 알아보기 위해 건강인을 대상으로 지질, 단백질, DNA 각각의 산화손상 표지자인 산화 저밀도지단백, Carbonyl, 8-OHdG를 측정하였고 일반적으로 산화 스트레스와 관련이 있다고 알려진 생활양식 및 생화학 지표와의 관련성을 살펴보았다.

대상 및 방법

1. 대상

경북대학교병원 건강증진센터를 방문한 성인 중 연구내용에 동의하는 237명(남 122명, 여 115명, 연령 40-60세, 평균연령 49.2세)을 대상으로 하였고 모두 특정질환을 진단받은 적이 없었다.

2. 방법

1) 생활양식 조사

대상자의 일반특성과 생활습관에 관한 조사지를 사용하여 조사원들이 직접 설문 조사하였다. 연령, 과거 질병력, 가족력, 흡연, 음주, 운동정도, 항산화 비타민제 복용여부 및 정신적 스트레스 등이 포함되었다. 비타민제 복용은 종합 비타민, 비타민 C, 비타민 E 중 하나라도 먹고 있으면 먹는 것으로 분류하였고 정신적

Table 1. Demographic characteristics of study subjects

	N (%)
Age (year)*	49.2±5.2
BMI*	24.2±2.9
WHR*	0.89±0.06
Blood pressure (mmHg)*	
Systolic	124.9±18.0
Diastolic	77.0±12.4
Smoking status	
Nonsmoker	184 (81.4)
Smoker of ≤ 10 cigarettes/day	9 (4.0)
Smoker of >10 cigarettes/day	33 (14.6)
Alcohol consumption	
No	77 (39.3)
<210 g/week	80 (40.8)
≥ 210 g/week	39 (19.9)
Family history (DM, CVD, Cancer)	
No	78 (33.9)
Yes	152 (66.1)
Exercise	
No	115 (49.8)
1-2 times/week	41 (17.7)
≥ 3-4 times/week	75 (32.5)
Stress	
No	92 (42.0)
Occasionally (1-2 times/month)	94 (42.9)
Frequently (≥ 3-4 times/month)	33 (15.1)
Use of vitamin supplement	
No	157 (73.0)
Yes (≥ 1 tablet/week)	58 (27.0)

*expressed as mean ± SD.

Abbreviations: BMI, body mass index; WHR, waist hip ratio; DM, diabetes mellitus; CVD, cardiovascular disease.

스트레스는 “지난 한달 동안 힘들다는 느낌이 몇 회 있었나?”라는 질문으로 구분하였다. 질병의 가족력에는 당뇨, 심혈관 질환, 암을 포함시켜 한가지라도 해당되면 가족력이 있는 것으로 분류하였다(Table 1).

2) 신체계측 조사

신장, 체중, 허리둘레 및 엉덩이 둘레를 측정하였고, 계측치로부터 체질량지수(body mass index, BMI: 체중/신장², kg/m²)와 복부비만율(waist-hip ratio, WHR)을 계산하였다.

3) 생화학적 분석 및 산화 스트레스 표지자의 측정

공복시 채혈하여 항응고제를 처리하지 않은 혈액으로 원심 후 혈청을 분리하였다. 혈청의 생화학적 분석은 채혈 당일 시행하였고 나머지는 산화 스트레스 표지자의 측정을 위해 -80°C에 보관하였다. 소변은 처리과정 없이 그대로 -80°C에 보관하였다.

혈청의 증성지방, 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 알부민, 총단백, 총빌리루빈, 요산, 당, 고감도 C-반응성단백(high sensitivity C-reactive protein, HS-CRP), 페리틴 및 소변의 크레아티닌은 Modular Analytics SWA

Table 2. Laboratory characteristics of study subjects

	Mean \pm SD	Percentile cut-off point		
		25th	50th	75th
Triglyceride (mg/dL)	129.2 \pm 68.0	81	115	159
Total cholesterol (mg/dL)	192.0 \pm 31.0	170	192	214
HDL cholesterol (mg/dL)	55.2 \pm 12.9	46	54	64
LDL cholesterol (mg/dL)	110.9 \pm 26.2	91	110	127
HS-CRP (mg/dL)	0.13 \pm 0.24	0.04	0.07	0.14
Ferritin (ng/mL)	99.8 \pm 81.8	47.43	78.6	136
Total protein (g/dL)	7.58 \pm 0.39	7.3	7.6	7.9
Total bilirubin (mg/dL)	0.87 \pm 0.38	0.61	0.79	1.04
Uric acid (mg/dL)	5.34 \pm 1.38	4.3	5.4	6.3
Glucose (mg/dL)	96.0 \pm 23.9	84	91	99

Abbreviations: HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; HS-CRP, high sensitivity C-reactive protein.

(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)로 측정하였다.

혈청의 산화 저밀도지단백은 아포지단백 B-100의 라이신 잔기가 알데히드로 치환되어 형성된 입체적 항원결정기에 대한 단클론성 항체 4E6를 사용하는 ELISA kit (Mercodia, Uppsala, Sweden)으로 측정하였다. 혈청 단백질 carbonyl은 Buss 등이 고안하여 Winterbourn과 Buss가 수정한[4] 방법을 원리로 한 ELISA kit (Zenith Technology Corp., Dunedin, New Zealand)을 사용하여 측정하였다. 소변의 8-OHdG는 ELISA kit (OXIS, Portland, OR, USA)으로 측정하였고 소변 내 크레아티닌 농도로 결과값을 보정하였다.

4) 통계처리

대상자의 일반적인 특성 및 생활습관, 생화학 검사와 산화 스트

Table 3. Relations of demographic and behavioral factors with oxidation markers

	Oxidized LDL (U/L)			8-OHdG (ng/mg creatinine)			Carbonyl (nmol/mg)		
	N	Mean*	Ptrend	N	Mean*	Ptrend	N	Mean*	Ptrend
BMI									
<25	150	83.93	0.09	150	5.17	0.124	151	0.060	0.037
≥ 25	79	91.56		80	4.41		79	0.049	
WHR									
Q1 (low)	51	74.81	0.019	51	5.62	0.383	51	0.062	0.096
Q2	66	86.66		66	4.58		66	0.057	
Q3	47	92.11		48	4.99		47	0.063	
Q4 (high)	65	92.39		64	4.64		65	0.046	
Blood Pressure									
Normal	180	85.71	0.493	180	4.89	0.784	180	0.057	0.557
High [†]	54	89.12		55	4.74		55	0.053	
Smoking status									
Nonsmoker	184	86.57	0.782	186	4.75	0.472	185	0.058	0.306
Smoker of ≤ 10 cigarettes/day	9	77.95		8	4.36		9	0.061	
Smoker of > 10 cigarettes/day	33	89.57		33	5.38		33	0.049	
Alcohol consumption									
No	77	83.93	0.402	78	5.55	0.432	77	0.059	0.909
<210 g/week	80	88.85		79	5.02		80	0.053	
≥ 210 g/week	39	89.12		40	4.96		40	0.060	
Family history (DM, CVD, Cancer)									
No	78	81.86	0.098	81	5.11	0.541	79	0.062	0.163
Yes	152	89.03		150	4.80		152	0.054	
Exercise									
No	115	85.54	0.705	115	4.85	0.483	115	0.053	0.400
1-2 times/week	41	88.50		42	5.89		42	0.065	
$\geq 3-4$ times/week	75	87.18		75	4.39		75	0.057	
Stress									
No	92	90.02	0.415	91	5.08	0.288	92	0.051	0.026
Occasionally (1-2 times/month)	94	84.27		95	4.76		95	0.057	
Frequently ($\geq 3-4$ times/month)	33	86.92		34	4.31		33	0.072	
Use of vitamin supplement									
No	157	89.57	0.031	156	4.74	0.295	157	0.058	0.789
Yes (≥ 1 tablet/week)	58	79.36		59	5.36		59	0.056	

*expressed as geometric means following adjustment for age and sex. [†]Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg. Abbreviations: LDL, low density lipoprotein; 8-OHdG, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; BMI, body mass index; WHR, waist hip ratio; Q, quartile; DM, diabetes mellitus; CVD, cardiovascular disease.

Table 4. Relationship of laboratory tests with oxidation markers

	Oxidized LDL (U/L)			8-OHdG (ng/mg creatinine)			Carbonyl (nmol/mg)		
	N	Mean*	P trend	N	Mean*	P trend	N	Mean*	P trend
Triglyceride									
Q1 (low)	57	74.96	0.000	58	4.75	0.622	57	0.051	0.679
Q2	60	84.77		59	5.49		60	0.062	
Q3	57	92.02		58	4.51		58	0.054	
Q4 (high)	58	95.11		58	4.72		58	0.057	
Total cholesterol									
Q1 (low)	58	70.11	0.000	58	5.24	0.088	58	0.052	0.354
Q2	607	9.28		58	5.28		60	0.053	
Q3	559	6.16		57	4.83		56	0.067	
Q4 (high)	59	106.48		60	4.22		59	0.055	
HDL-cholesterol									
Q1 (low)	56	86.40	0.686	55	4.87	0.377	56	0.062	0.101
Q2	60	89.57		59	4.34		60	0.060	
Q3	58	85.54		59	4.88		58	0.053	
Q4 (high)	58	85.11		60	5.36		59	0.051	
LDL-cholesterol									
Q1 (low)	57	70.04	0.000	56	5.13	0.063	57	0.053	0.126
Q2	58	81.53		58	5.66		59	0.051	
Q3	60	94.35		61	4.65		60	0.058	
Q4 (high)	58	103.96		59	4.20		58	0.063	
HS-CRP									
Q1 (low)	47	75.34	0.006	47	5.40	0.051	47	0.068	0.286
Q2	76	85.71		75	5.40		76	0.051	
Q3	52	95.01		55	4.28		53	0.058	
Q4 (high)	58	90.47		57	4.38		58	0.054	
Ferritin									
Q1 (low)	57	84.52	0.089	56	4.25	0.068	57	0.051	0.261
Q2	58	79.60		58	4.43		58	0.054	
Q3	58	87.89		58	5.65		58	0.057	
Q4 (high)	58	93.41		57	5.35		58	0.061	
Albumin									
Q1 (low)	46	81.45	0.987	46	5.20	0.905	46	0.058	0.376
Q2	81	91.19		81	4.64		81	0.062	
Q3	35	84.69		36	4.42		35	0.045	
Q4 (high)	71	85.29		71	5.14		72	0.055	
Total protein									
Q1 (low)	49	78.65	0.007	49	5.44	0.351	49	0.047	0.18
Q2	64	83.85		64	5.21		64	0.060	
Q3	70	90.11		71	4.02		71	0.056	
Q4 (high)	50	93.97		50	5.28		50	0.060	
Total bilirubin									
Q1 (low)	58	89.21	0.403	58	5.02	0.901	58	0.052	0.134
Q2	58	85.71		57	4.39		58	0.056	
Q3	61	87.97		62	5.12		61	0.053	
Q4 (high)	57	83.18		58	4.87		58	0.065	
Uric acid									
Q1 (low)	52	89.03	0.794	53	4.36	0.184	53	0.060	0.212
Q2	57	83.18		57	4.93		57	0.059	
Q3	59	93.13		59	5.12		59	0.056	
Q4 (high)	54	83.68		54	5.30		54	0.051	
Glucose									
Q1 (low)	52	88.50	0.693	53	4.24	0.055	52	0.055	0.189
Q2	59	87.36		59	4.85		60	0.066	
Q3	58	87.10		58	5.09		58	0.057	
Q4 (high)	53	86.06		53	5.61		53	0.047	

*expressed as geometric means following adjustment for age and sex.

Abbreviations: LDL, low density lipoprotein; 8-OHdG, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; HDL, high density lipoprotein; HS-CRP, high sensitivity C-reactive protein.

Table 5. Correlation coefficients among oxidative stress markers

	Ln (Oxidized LDL)		Ln (Carbonyl)		Ln (8-OHdG)	
	Correlation coefficient	P-value	Correlation coefficient	P-value	Correlation coefficient	P-value
Ln (Oxidized LDL)	1		-0.006	0.924	-0.072	0.273
Ln (Carbonyl)	-0.006	0.924	1		-0.059	0.367
Ln (8-OHdG)	-0.072	0.273	-0.59	0.367	1	

Abbreviations: Ln, natural log; LDL, low density lipoprotein; 8-OHdG, 8-hydroxy-2'-deoxy- guanosine.

레스 표지자의 관련성을 분석하기 위해 생화학 검사결과는 4분위로 나누어 각각의 결정점(cut-off point)과 평균값을 표시하였고(Table 2), 생활습관은 각각 기준에 따라 범주화하였다(Table 3). 산화 저밀도지단백, 8-OHdG, carbonyl의 결과 값은 치우침을 보였기 때문에 대표값으로 기하평균값을 산출하였다. 각 범주별 산화스트레스 지표는 나이와 성별을 보정하여 일반선형모델(general linear model)로 분석하여 추정된 주변평균을 구하였고, 각 범주별 *P* for trend (이하 *P*로 표기)는 나이와 성별을 보정하여 회귀분석하였다. 산화 스트레스 표지자간의 상관관계는 Pearson 상관분석으로 분석하였으며 모두 SPSS (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

결 과

1. 연구 대상군의 생활양식 및 생화학 검사결과

연구 대상군의 체질량지수는 평균 24.2, 복부 비만율은 0.89로 나타났다. 평균 수축기 혈압은 124.9 mmHg, 이완기 혈압은 77.0 mmHg로 정상범위에 속했다. 흡연자보다 비흡연자가 많았고(81.4%) 알코올은 1주일간 210 g 이하 섭취자가 40.8%로 음주를 전혀 하지 않는 군과 비슷한 비율을 보였다. 당뇨병나 심혈관 질환, 암의 가족력이 있었던 군은 66.1%에 달했다. 운동은 전혀 하지 않는 사람이 49.8%로 가장 많았고 일주일 3-4회 이상 운동을 하는 군이 32.5%, 1-2회 운동 시행군은 17.7%였다. 자주 스트레스를 느끼는 군은 15.1%였고 스트레스가 없거나 가끔 있다고 답한 사람은 비슷한 비율이었다. 비타민제 복용자는 73.0%였다(Table 1). 대상군의 생화학 검사결과와의 평균값은 모두 정상범위에 속했다(Table 2).

2. 생활양식과 산화 스트레스 표지자

생활양식과 저자가 측정한 산화 스트레스 표지자간의 관련성을 보면 산화 저밀도지단백은 복부 비만율이 증가할수록 유의하게 증가했고($P<0.05$), 비타민제 복용자에서 산화저밀도지단백이 유의하게 감소했다($P<0.05$). 그 외 흡연이나 알코올, 운동, 스트레스의 정도에 따른 산화 저밀도지단백 농도의 차이는 없었다. Carbonyl은 체질량지수가 높을수록 감소했고($P<0.05$), 스트레스

가 잦을수록 유의하게 증가했다($P<0.05$). 8-OHdG 농도는 연구에 포함된 모든 생활양식과 무관한 결과를 나타내었다(Table 3).

3. 생화학 지표와 산화 스트레스 표지자

산화 저밀도지단백은 고밀도지단백 콜레스테롤을 제외하고 중성지방, 총콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤 농도의 증가에 따라 유의하게 증가했다($P<0.01$). 고감도 C-반응성단백 농도가 높을수록 산화 저밀도지단백 농도가 유의하게 증가했고($P<0.01$), 페리틴이 증가할수록 산화 저밀도지단백이 증가하는 경향을 보였으나 통계학적 의의는 없었다. 산화 저밀도지단백은 생체 내 항산화물질로 간주되는 총빌리루빈, 요산과는 관련이 없었고 총단백의 경우 농도가 증가할수록 함께 증가했다($P<0.01$). 통계학적으로 유의하지는 않았지만 페리틴의 농도가 높을수록 8-OHdG는 증가하는 경향을 보였다. Carbonyl은 연구에 포함된 모든 생화학 지표들과 관련성을 보이지 않았다(Table 4).

4. 산화 스트레스 표지자간의 상관성

산화 저밀도지단백, carbonyl, 8-OHdG 등 3가지 산화 스트레스 표지자 모두 서로간의 상관성이 없었다(Table 5).

고 찰

산화 스트레스 관련 표지자는 다양하게 연구되고 있지만 이들이 객관적인 지표로서 사용될수 있는지 명확하지 못한 상태이다. 본 연구에서는 산화 스트레스와 연관되었다고 알려진 생활양식들을 선정하여 산화 스트레스 표지자의 타당성을 살펴보았다. 체질량지수와 복부비만율[5-9], 스트레스[10], 비타민 복용[9, 11, 12], 운동[13-15], 혈압[5, 16], 흡연[17, 18], 음주[5, 7, 19]와 산화 스트레스와의 관련성을 조사한 많은 연구들은 다양하고 상이한 결과들을 보여주었고 저자들의 연구결과도 극히 일부만이 유의한 것으로 나타났다. 복부비만율이 낮을 때와 비타민 복용자에서 산화 저밀도지단백의 농도가 낮았고, 그 외의 생활양식들은 관련성이 없었다. Carbonyl의 경우 스트레스와 체질량지수에 따라 유의한 결과를 보였는데 체질량지수가 높은 군에서 오히려 낮은 농도를 보여주었다.

여러 생화학 지표들과 관련하여 산화 스트레스 표지자를 살펴본 결과, 산화저밀도지단백의 경우는 지질관련지표들과 밀접한 상관관계를 보여주는 것을 확인할 수 있었다.

고감도 C-반응성 단백질은 염증지표로서 측정되어 왔고 관상동맥 환자에서 증가되어 있다는 여러 보고들이 있었다[20]. 최근 염증반응이 죽상경화증의 일차적인 질병과정이며 산화 스트레스는 염증반응으로 인해 야기된다는 가정[21]이 제기되었고 염증지표와 산화 스트레스 표지자간의 관련성을 검토할 필요성이 대두되었다. 만성 신질환자에서 지질 과산화물과 고감도 C-반응성단백을 측정한 연구는 고감도 C-반응성단백과 conjugated dienes이 유의한 상관성이 있었으나 산화저밀도지단백과는 상관성이 없는 것으로 보고하였고[22] 지질 과산화물 중 하나인 8-isoprostane은 C-반응성단백의 농도와 양의 상관관계를 보인다는 보고[23]도 있었다. 저자는 산화저밀도지단백이 높을수록 고감도 C-반응성단백의 농도가 유의하게 높은 것을 확인하였으며 이는 고감도 C-반응성단백이 산화 스트레스 표지자로서 이용될 가능성을 시사한다고 하겠다. C-반응성단백과 관련하여 연구된 산화 스트레스 표지자는 대부분 지질관련산물에 한정되었고 DNA나 단백질 산화표지자와의 관련성을 평가한 연구는 없었다. 저자가 사용한 8-OHdG의 경우 통계적으로 유의하지는 않았지만($P=0.051$) 오히려 고감도 C-반응성 단백질이 높을수록 낮은 농도를 나타내었고 이는 산화저밀도지단백과는 반대의 결과로, 이에 대한 추가연구가 필요할 것이라 생각되었다.

철은 Fenton 반응을 통해 hydroxyl radical을 생성함으로써 산화 스트레스를 야기하는 것으로 잘 알려져 있고 이는 질병의 발생에 중요하게 여겨지고 있다. 저장철의 농도가 높으면 암이나 관상동맥질환의 위험이 증가한다고 알려져 있고, 저장철과 산화 스트레스와의 관련성에 관한 여러 연구들[24, 25]은 저장철이 또 다른 산화 스트레스 표지자로서 사용될 수 있음을 보여 주었다. 2,507명의 건강인을 대상으로 페리틴과 8-OHdG를 측정한 연구에서 두 지표간 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났으며[25] 저자의 결과는 통계적으로 유의하지는 않았지만($P=0.068$) 페리틴이 증가할수록 8-OHdG가 증가하는 경향을 보였고 대상군의 수를 더 보완하면 의미있는 결과를 산출할 수 있을 것으로 생각되었다.

다양하게 사용되고 있는 산화 스트레스 표지자들의 상관관계에 대한 연구는 거의 없는 실정이며 기존 연구고찰을 통해 산화 스트레스 표지자 간의 상관관계를 살펴 본 연구에서도[26] malondialdehyde, F2-isoprostane, protein carbonyl 등 일부만이 좋은 상관관계를 보인다고 밝히고 있었다. 저자의 결과에서는 산화저밀도지단백과 carbonyl, 8-OHdG 서로간의 상관성이 없는 것으로 나타났다.

이처럼 기존의 문헌들은 생활양식과 산화 스트레스 표지자의 관련성에서 일관된 결과를 보여주지 못하고 있다. 저자는 특별한 질병이 없는 일반인을 대상으로 건강행태를 조사하고 다양한 산화 스트레스 표지자를 측정하였지만 대부분의 연구들은 특정질병과

가장 관련성 있는 일부 표지자만을 특정 질환군에서 측정한 것으로 이렇게 단일 표지자로 제한된 연구를 하는 경우 산화 스트레스를 반영하기는 하지만 부정확한 결론에 도달할 수도 있다. 예를 들어 소변의 8-OHdG는 신체 전반의 산화된 nucleobase를 반영해야 하지만 nucleotide pool이 소변의 8-OHdG 생성에 어느 정도 영향을 주는지 알려져 있지 않고, 소변과 DNA의 8-OHdG 간에도 유의한 상관관계가 없는 것으로 알려져 있다. 간, 비장, 심장 등 다양한 조직과 혈청 검체로 지질산화물을 측정한 연구에서도 검체의 종류에 따라 상이한 결과를 보여주었다[27]. 이러한 이유로 제각기 다른 원천에서 유래한 산화산물의 정량 측정 시 해석에 어려움이 있고 연구자에 따라 상이한 결론을 도출해낼 가능성을 배제할 수 없다. 동일한 검체를 사용하더라도 채집 시간이나 간격에 따라 차이를 보이는 경우도 있었다. 무작위 소변에서는 흡연의 영향이 없었지만 24시간 소변 검체의 8-OHdG 농도가 비흡연자보다 흡연자에서 더 높은 결과를 나타내었다[28]. 측정방법에 따라라도 차이를 나타낼 수 있고 동일한 측정방법이라도 세부내용의 차이에 따라 결과가 달라지기도 한다. 예를 들면 같은 ELISA 방법을 이용했지만 사용하는 단클론성 항체의 종류에 따라 산화저밀도지단백과 여러 위험요인간의 상관성이 다른 결과를 보이기도 했다[29].

산화 스트레스는 자유라디칼 생성의 증가 뿐아니라 항산화물질의 감소 시에도 발생한다. 본 연구는 혈청단백, 빌리루빈, 요산을 제외하고는 항산화 상태를 측정하지 않았기 때문에 산화 스트레스 정도를 종합적으로 평가할 수 없었던 점에서 한계를 가지며 이는 앞으로 보완되어야 할 부분이다.

산화 스트레스와 노화, 질병은 광범위하게 연구되고 있지만 사용되고 있는 표지자들이 전반적인 산화 스트레스 상태를 반영할 수 있는지에 대한 연구는 미비한 실정이다. 본 연구를 통해 건강인에서 지질, 단백질, DNA의 산화 손상 표지자를 모두 측정하고 각 표지자와 건강행태의 연관성을 살펴본 결과, 저자가 사용한 산화 스트레스 표지자는 건강인의 전반적인 산화 상태를 나타내 주지 못한다고 결론지을 수 있었다. 또한 C-반응성단백과 페리틴의 경우, 산화 스트레스를 반영할 수 있는 지표로서의 가능성을 발견할 수 있었다. 앞으로 건강인에서 질병상태에 도달하기 전 산화상태를 반영할 수 있는 산화 관련 표지자의 개발이 필요하겠고, 현재 사용되고 있는 산화 스트레스 표지자의 타당성에 대한 검증은 계속적으로 이루어져야 할 것이다.

요 약

배경 : 많은 연구들에서 산화 스트레스 표지자는 질병의 척도로, 혹은 산화상태를 반영하는 수단으로 사용되어 왔다. 이러한 산화 스트레스 표지자는 어느 정도 타당성을 지녀야 하지만 아직 그 관련성이 완전히 밝혀지지 않은 상태이다. 이에 저자는 건강한 성인을 대상으로 산화 저밀도지단백, carbonyl, 8-OHdG, 3가

지 산화 스트레스 표지자를 측정하고 관련된 생활양식에 대해 살펴보고 있다.

방법 : 본 연구에 동의한 건강한 성인 237명(40-60세)을 대상으로 생활양식을 조사하고 생화학 검사 및 산화상태를 평가하였다. 산화 스트레스 표지자는 ELISA 방법으로 측정하였다.

결과 : 복부비만율과 비타민제 복용이 산화저밀도지단백과 유의한($P<0.05$) 관련성이 있었고 carbonyl은 체질량지수, 스트레스와 관련성이 있었다($P<0.05$). C-반응성단백은 산화저밀도지단백과 유의한($P<0.01$) 관련성이 있었다. 산화저밀도지단백, carbonyl, 8-OHdG, 3가지 산화 스트레스 표지자 모두 서로간의 상관성이 없었다.

결론 : 본 연구에서 사용한 산화 스트레스 표지자는 건강인의 전반적인 산화 상태를 나타내주지 못하였다. 앞으로 건강인에서 질병상태에 도달하기 전 산화상태를 반영할 수 있는 산화 관련 표지자의 개발이 필요할 것이라 사료되었다.

참고문헌

- Halliwell B and Gutteridge J, eds. Free radicals in biology and medicine. 3rd ed. Oxford Univ. Press, Oxford. 1999.
- Trevisan M, Browne R, Ram M, Multi P, Freudenheim J, Carosella AM, et al. Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am J Epidemiol* 2001;154:348-56.
- Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B, et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol* 2002;156:274-85.
- Winterbourn CC and Buss IH. Protein carbonyl measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *Methods Enzymol* 1999;300: 106-11.
- Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005;112:651-7.
- Sjogren P, Basu S, Rosell M, Silveira A, de Faire U, Vessby B, et al. Measures of oxidized low-density lipoprotein and oxidative stress are not related and not elevated in otherwise healthy men with the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2580-6.
- Wong RH, Yeh CY, Hsueh YM, Wang JD, Lei YC, Cheng TJ. Association of hepatitis virus infection, alcohol consumption and plasma vitamin A levels with urinary 8-hydroxydeoxyguanosine in chemical workers. *Mutat Res* 2003;535:181-6.
- Kuo HW, Chang SF, Wu KY, Wu FY. Chromium (VI) induced oxidative damage to DNA: increase of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine concentrations (8-OHdG) among electroplating workers. *Occup Environ Med* 2003;60:590-4.
- Loft S, Vistisen K, Ewertz M, Tjonneland A, Overvad K, Poulsen HE. Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis* 1992;13:2241-7.
- Irie M, Asami S, Nagata S, Miyata M, Kasai H. Relationships between perceived workload, stress and oxidative DNA damage. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:153-7.
- Upritchard JE, Schuurman CR, Wiersma A, Tijnburg LB, Coolen SA, Rijken PJ, et al. Spread supplemented with moderate doses of vitamin E and carotenoids reduces lipid peroxidation in healthy, non-smoking adults. *Am J Clin Nutr* 2003;78:985-92.
- Carty JL, Bevan R, Waller H, Mistry N, Cooke M, Lunec J, et al. The effects of vitamin C supplementation on protein oxidation in healthy volunteers. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:729-35.
- Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas MI, et al. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis* 2003;167:327-34.
- Sato Y, Nanri H, Ohta M, Kasai H, Ikeda M. Increase of human MT-H1 and decrease of 8-hydroxydeoxyguanosine in leukocyte DNA by acute and chronic exercise in healthy male subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;305:333-8.
- Orhan H, van Holland B, Krab B, Moeken J, Vermeulen NP, Hollander P, et al. Evaluation of a multi-parameter biomarker set for oxidative damage in man: increased urinary excretion of lipid, protein and DNA oxidation products after one hour of exercise. *Free Radic Res* 2004;38:1269-79.
- Kedziora-Kornatowska K, Czuczejko J, Pawluk H, Kornatowski T, Motyl J, Szadujkis-Szadurski L, et al. The markers of oxidative stress and activity of the antioxidant system in the blood of elderly patients with essential arterial hypertension. *Cell Mol Biol Lett* 2004;9:635-41.
- Brown KM, Morrice PC, Duthie GG. Vitamin E supplementation suppresses indexes of lipid peroxidation and platelet counts in blood of smokers and nonsmokers but plasma lipoprotein concentrations remain unchanged. *Am J Clin Nutr* 1994;60:383-7.
- Besaratinia A, Van Schooten FJ, Schilderman PA, De Kok TM, Haenen GR, Van Herwijnen MH, et al. A multi-biomarker approach to study the effects of smoking on oxidative DNA damage and repair and antioxidative defense mechanisms. *Carcinogenesis* 2001;22: 395-401.
- van Zeeland AA, de Groot AJ, Hall J, Donato F. 8-Hydroxydeoxyguanosine in DNA from leukocytes of healthy adults: relationship with cigarette smoking, environmental tobacco smoke, alcohol and coffee consumption. *Mutat Res* 1999;439:249-57.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascu-

- lar disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
21. Stocker R and Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381-478.
 22. Annuk M, Soveri I, Zilmer M, Lind L, Hulthe J, Fellstrom B. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2005;18:721-6.
 23. Pemberton PW, Smith A, Warnes TW. Non-invasive monitoring of oxidant stress in alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:1102-8.
 24. Brouwers A, Langlois M, Delanghe J, Billiet J, De Buyzere M, Vercaemst R, et al. Oxidized low-density lipoprotein, iron stores, and haptoglobin polymorphism. *Atherosclerosis* 2004;176:189-95.
 25. Nakano M, Kawanishi Y, Kamohara S, Uchida Y, Shiota M, Inatomi Y, et al. Oxidative DNA damage (8-hydroxydeoxyguanosine) and body iron status: a study on 2507 healthy people. *Free Radic Biol Med* 2003;35:826-32.
 26. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004;37: 112-9.
 27. Arguelles S, Garcia S, Maldonado M, Machado A, Ayala A. Do the serum oxidative stress biomarkers provide a reasonable index of the general oxidative stress status? *Biochim Biophys Acta* 2004;1674: 251-9.
 28. Pilger A, Ivancsits S, Germadnik D, Rudiger HW. Urinary excretion of 8-hydroxy -2'-deoxyguanosine measured by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;778:393-401.
 29. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, Itabe H, Takano T, Sugano J, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels. A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2243-7.