

비타민 A 과량 투여가 흰쥐의 체내 지방 대사상 및 장기의 비타민 A 함량에 미치는 영향

김 선 효 · 이 일 하*

공주대학교 사범대학 가정교육과

중앙대학교 사범대학 가정교육과*

Effects of Excess Vitamin A Feeding on Lipid Profiles and Vitamin A Contents of Rats

Kim, Sun Hyo · Lee, Lil Ha*

Department of Home Economics Education, Kongju National University

**Department of Home Economics Education, Chung-Ang University*

ABSTRACT

This study was performed to examine the effect of excess vitamin A feeding on lipid profile and vitamin A content of rats.

12 male Sprague-Dawley rats, weighing 114.1 ± 0.98 g, were divided into control and excess vitamin A group, and fed experimental diet for 6 weeks. In the excess vitamin A group, the level of vitamin A was 400,000 I.U./kg diet(100 times of standard level). It was observed that vitamin A excess group had higher levels of plasma total lipid, total cholesterol, and triglyceride and lower HDL ratio, indicating a high risk to coronary heart disease. In the liver, total CHOL and TG content were also high, and fatty liver was produced by excess Vitamin A. Vitamin A contents of organs were higher when excess vitamin A was given. These results suggested that excess vitamin A could be a dietary factor increasing the lipid contents of plasma and liver. Therefore, it could be said that vitamin A megadose can be one of the risk factors to coronary heart disease.

KEY WORDS : excess vitamin A feeding · lipid profile · vitamin A content · coronary heart disease.

서 론

비타민 A 과잉섭취는 최근 상당히 중요한 영양문제로 인식되고 있다¹⁻⁴⁾. 비타민 A 과잉은 일

접수일자 : 1991년 3월 20일

반인들이 스스로의 처방에 의하여 고도의 비타민 A가 함유된 정제를 장기간 복용하거나, food fadism의 영향으로 비타민 A나 카로틴이 많이 함유된 식품을 지속적으로 섭취하는 경우, 그리고 상피암이나 피부질환의 예방 및 치료를 위하여

비타민 A 과잉과 지방대사

비타민 A를 과량 투여할 때에 일어난다⁵⁻¹²⁾.

비타민 A를 과잉 섭취할 경우, 간식 신장 등에 비타민 A가 과다하게 축적되고 혈장의 비타민 A 함량이 높아지므로, 비타민은 물론 다른 영양소와의 상호작용을 통하여 여러가지 유해한 생화학적 변화를 초래할 수 있다. 즉 비타민 A가 과잉 되면, 지방간이 형성되는 등 지방 대사에 이상을 초래할 수 있으며, 성장 부진 현상, 뼈의 질환 및 피부질환 등과 같은 광범위한 증상이 나타나는 것으로 알려졌다¹³⁾⁻¹⁶⁾.

특히 비타민 A 과잉이 지방 대사에 미치는 영향은 지방 대사와 심장 및 순환기계 질환과의 관련성 때문에 관심의 대상이 되고 있다. 비타민 A 과잉이 지방 대사에 미치는 영향에 대한 선행 연구를 살펴보면, 과량의 비타민 A를 투여한 경우 흰쥐의 간내 중성 지질과 인지질 함량이 높았을 뿐 아니라¹⁷⁾ 지방간이 형성되었다고 한다¹⁸⁾.

또 비타민 A 과잉시 흰쥐의 소장내 총지방¹⁹⁾²⁰⁾과 콜레스테롤 함량²²⁾, 뇌의 총지방과 콜레스테롤 함량¹⁹⁾²¹⁾, 부신의 총지방과 콜레스테롤 및 인지질 함량²²⁾이 높았다고 한다. 따라서 비타민 A 과량 투여는 각종 장기내 지질 함량을 높여 준다고 볼 수 있다.

그러나 비타민 A 과잉이 혈액의 지질 함량에 미치는 영향에 관한 연구 결과에는 상반된 견해가 많다. Bruggen과 Straumjord²³⁾는 사람에게 1일 100,000I.U.의 비타민 A를 36개월간 주었을 때 비타민 A과량 투여군은 대조군에 비해 혈장의 총콜레스테롤 함량이 높았다고 하였다. 반면에 실험 동물에게 콜레스테롤과 함께 비타민 A를 과량 주었을 때에는 콜레스테롤만을 준 경우보다 혈청의 콜레스테롤 함량이 낮았을 뿐 아니라, 동맥경화증의 정도도 경감되었다²¹⁾²⁴⁾. 따라서 비타민 A 과량 투여가 혈액의 지질 함량에 미치는 영향은 식이내 콜레스테롤의 수준 등과 같은 요인에 따라 다르게 나타나는 것 같다.

비타민 A 과잉이 지방 대사에 영향을 미치는 기전은 아직 확실하지 않으나 다음과 같은 몇가지 기전이 제안되었다. 우선 비타민 A 과잉은 호르몬의 농도를 조절함으로써 지방 대사에 영향을

미친다고 보고 있다²⁵⁾. 또 비타민 A 과잉은 콜레스테롤의 소화·흡수율에 영향을 미치거나²⁶⁾ 콜레스테롤의 생합성 과정에 관여한다는 제안도 있다²⁷⁾⁻³¹⁾.

그러나 아직까지 비타민 A 과잉이 혈장 및 장기의 각종 지질상에 미치는 영향에 관한 종합적인 연구가 이루어지지 않았으므로, 비타민 A 과잉과 순환기계 질환과의 관련성을 논의하기 어려운 실정이다. 특히 현대 사회에서 비타민 A를 과다하게 섭취하거나 복용하는 사례가 많고 순환기계 질환의 발생율이 높은 점을 감안할 때 비타민 A 과량 투여가 순환기계 질환에 어느 정도로 영향을 미칠 것인가를 알아보는 것은 매우 의의 있는 일이라 하겠다. 따라서 본 연구는 비타민 A 과잉이 흰쥐의 체내 지방 대사 및 비타민 A 함량에 미치는 영향을 관찰함으로써 비타민 A 과잉과 순환기계 질환과의 관련성을 알아보려고 시도되었다.

실험 계획 및 방법

1. 실험계획

본 연구는 비타민 A 과량 투여가 체내 지방 대사상 및 장기의 비타민 A 함량에 미치는 영향을 관찰하고자 다음과 같이 계획되었다. 평균 체중이 $114.1 \pm 0.98g$ 인 Sprague Dawley종 수컷 흰쥐 12마리를 완전 임의 배치법(completely randomized design)에 의해 대조군(control group)과 비타민 A 과량 투여군(excess vitamin A group, Ex vitamin A group)으로 나누어 6주간 사육하였다.

대조군과 비타민 A 과량 투여군은 비타민 A 과량 투여에 따른 영향을 알아보기 위해 비타민 A 수준만을 달리하였다. 즉 대조군에서는 비타민 A를 정상 수준(4,000I.U/kg diet)으로 하였으며³²⁾, 비타민 A 과량 투여군은 정상 수준의 100배(400,000 I.U./kg diet)로 하였다. 이는 이유된 hamster에게 400,000 I.U./kg diet의 비타민 A를 수 주간 주었을 때 만성중독증이 유발되었다는 보고를 참고로 하여 결정된 것이다³³⁾.

본실험에서 실험 식이는 식이 성분 중 비타민 A와 지방 및 식이섬유질을 제외하고는 AIN-76A

rodent diet의 방식³²⁾에 준하여 구성하였다. 비타민 A(retinyl palmitate, 1,750 I.U./mg Fluka)는 비타민 A 과량 투여군에서 수준만을 달리하였으며, 지방과 식이섬유질은 두군 모두 AIN-76A rodent diet의 방식에서 제시된 수준에 따르되 급원만을 달리하였다. 식이지방은 P/S비율을 1로 맞추기 위해 옥수수기름과 우지를 1 : 1(w/w)로 혼합하여 사용하였다. 식이섬유질은 α -cellulose(Singma)와 pectin(citrus pectin, Fluka)를 1 : 1(w/w)로 혼합하여 사용하였다.

2. 실험방법

시료 중 변은 실험 마지막 주 1주일 동안 채취하였으며, 혈장은 실험이 끝난 후 heart puncture 법에 의해 채취하였다. 간과 신장은 혈액 채취 후 실험 동물을 즉시 해부하여 얻었다. 간은 조직 검사를 실시하기 위해 우측 전엽을 잘라 10% 중성 포르말린 용액에 고정시켰다.

혈장과 장기의 지질 및 비타민 A 함량 분석은 다음과 같이 하였다.

혈장의 총지질은 Frings와 Dunn의³⁴⁾ 방법에 의해 정량하였으며, 장기 및 변에서는 Folch등³⁵⁾의 방법을 이용하였다. 총콜레스테롤의 정량은 혈장에서는 효소법에 의한 총콜레스테롤 측정 Kit(中外製藥株, Japan)를 사용하여 분석하였으며, 장기 및 변에서는 Zak³⁶⁾에 의하였다. 혈장의 HDL-cholesterol 함량은 효소법에 의한 HDL-cholesterol 측정 kit(極東製藥工業株, Japan)를 사용하여 분석하였다. 중성지질은 혈장과 장기 모두 Neri와 method(Gelman sci., U.S.A)에 의해 구하였다.

그러나 본실험에서 VLDL과 LDL의 분리가 확실하지 않았으므로, (VLDL+LDL)분획과 HDL 분획으로 나누어 각각의 함량비를 구하였다. 간

조직 검사는 중앙대학교 의과대학 병리학실에 의뢰하여 실시하였다. 간조직 표본을 제작(hematoxylin-eosin staining)한 후 광학현미경 검사(Olympus, BH-2, Japan. X200)를 실시하여 지방간의 형성 정도에 대한 소견을 얻었다. 혈장 및 장기의 비타민 A는 FPIC를 이용하여 정량하였다(Table 1). 비타민 A 정량을 위한 전처리는 혈장에서는 Bieri등³⁸⁾의 방법으로 하였으며, 장기에는 Mane-smet등³⁹⁾의 방법으로 하였다.

3. 통계처리방법

비타민 A 과량 투여에 따른 영향을 분석하기 위하여, 대조군과 비타민 A 과량 투여군간에 평균치의 차이는 t-test에 의해 유의성을 검정하였다($\alpha=0.05, 0.01, 0.001$)⁴⁰⁾.

결과 및 고찰

1. 지질 함량

1) 총지질

혈장 및 장기의 총지질 함량은 Tabel 2와 같다. 혈장의 총지질 함량은 비타민 A 과량 투여군에서 유의적으로 높았다($P<0.01$). 비타민 A 과량 투여가 혈장의 총지질 함량에 미치는 영향에 대하여 Josephs⁷⁾는 본 실험에서와 같이 비타민 A 과잉시 혈장의 총지질 함량이 높았다고 보고하였다. 비타민 A가 과잉될 경우 혈장의 총지질 함량이 높은 기전은 아직 확실하지 않으나 Sadhu와 Brody²⁵⁾는 비타민 A가 과잉될 경우 갑상선 호르몬의 혈중 농도가 낮게 유지되므로 열량소의 산화가 둔화되어 혈중 총지질 함량이 높은 것 같다고 하였다. 또 비타민 A가 과잉되면 대부분의 비타민 A가

Table 1. Condition of HPLC for vitamin A

Model	Varian 5020, U.S.A.
Column	Partisil 10, ODS-3, (250×4.6)mm
Mobile phase	100% methanol
Flow rate	1.5ml/min
Detector	Variable UV-50, Varian, U.S.A.
Wavelength	325nm
Integrator	Varian 4270

비타민 A 과잉과 지방대사

Table 2. Total lipid contents of plasma, liver, kidney, and feces¹⁾

	Control	Ex vitamin A	Significance
Plasma total lipid			
mg/dl	160.73±26.49	258.17±12.55	P<0.01
Liver total lipid			
mg/g wet weight	16.61± 2.14	15.58± 1.47	NS ²⁾
mg/total wet weight	154.17±18.57	147.23±15.43	NS
Kidney total lipid			
mg/g wet weight	9.70±0.40	10.20±0.64	NS
mg/total wet weight	12.48±0.40	13.87±0.69	NS
Fecal total lipid			
mg/g dry weight	5.30±0.76	10.63± 1.26	P<0.01
mg/total fecal weight/week	46.20±6.81	94.42±12.62	P<0.01

1) Mean ± S.E

2) NS : not significant

지단백질의 형태로 운반되므로 비타민 A 과잉시 기질농도의 상승에 따라 간에서 지단백질의 합성이 활발하게 일어나, 혈액의 총지질 함량이 높아지는 것이 아닌가 생각된다.

간의 총지질 함량은 비타민 A 과량 투여에 따른 영향이 없었다. 그러나 여러 연구에서는 비타민 A가 과잉될 경우 간의 총지질 함량이 유의적으로 높았을 뿐 아니라 지방간이 형성되었다고 하였다^{17)·19)·41)}. 본 실험에서도 비타민 A 과잉시 간의 총지질 함량에는 영향을 미치지 않았으나, 총콜레스테롤과 중성지질 함량이 높았고(Tabel 3, 4) 지방간이 형성되었으므로(Figure 1-B), 비타민 A 과잉시 확실히 지방간이 형성된다고 볼 수 있다.

그러나 본 실험에서 비타민 A 과잉시 간의 각종 지질 함량이 높았는데도 총지질 함량이 높지 않았던 것은 실험상의 오차가 아닌가 생각된다.

신장의 총지질 함량은 비타민 A 과량 투여에 따른 영향이 없었다. 비타민 A를 과잉 섭취할 때 장기의 지질 함량이 높은 것으로 여러 연구에서 보고하였고^{17)·19)} 특히 신장은 비타민A대사에 관여하는 장기이므로⁵⁾, 비타민 A 과잉시 신장의 총지질 함량이 높을 것으로 추측하였으나 본 실험 결과 이에 따른 영향은 나타나지 않았다.

실험 마지막 주 1주일간 수거한 변중의 총지질

배설량을 분석한 결과 비타민 A 과량 투여군이 대조군보다 약 2배 정도 높았다(P<0.01). 비타민 A 과잉시 변의 총지질 배설량이 높았던 것은 비타민 A를 과량 섭취할 경우 비타민 A의 흡수율이 낮아 과량이 배설될 것인데, 비타민 A는 지용성이므로 지질과 혼합된 형태로 배설되기 때문인 것 같다.

그러나 비타민 A 과량 투여군에서 지질의 배설량이 높았는데도 혈장의 총지질 함량이 높은 결과는 비타민 A 과잉시 지방의 생합성이 활발하게 일어나거나 지방의 이용 효율이 저하되기 때문 등이 아닌가 생각되나, 이를 뒷받침해 줄만한 보고가 없으므로 아직 확실하지 않다.

2) 콜레스테롤

혈장 및 장기의 콜레스테롤 함량은 Table 3과 같다. 혈장의 총콜레스테롤 함량은 비타민 A 과량 투여군에서 유의적으로 높았다(P<0.001). 비타민 A 과잉이 혈장의 총 콜레스테롤 함량에 미치는 영향에 대해서는 아직까지 정립된 이론이 없다. Kinley와 Kraus⁴²⁾는 비타민 A가 과잉될 경우 혈장의 총콜레스테롤 함량이 낮았다고 보고하였으나 김인주 등¹⁶⁾은 본 실험에서와 같이 높았다고 하였다.

혈장의 HDL-cholesterol 함량은 비타민 A 과량 투여에 따른 영향이 없었다. 따라서 본 실험에서

Table 3. Cholesterol contents of plasma, liver, kidney, and feces¹⁾

	Control	Ex vitamin A	Significance
Plasma total cholesterol			
mg/dl	77.50±2.50	97.33±2.92	P<0.001
Plasma HDL-cholesterol			
mg/dl	19.76±2.02	20.98±1.01	NS ²⁾
Liver total cholesterol			
mg/g wet weight	1.47±0.12	2.58±0.18	P<0.001
mg/total wet weight	15.03±1.99	24.43±1.93	P<0.01
Kidney total cholesterol			
mg/g wet weight	2.11±0.18	2.27±0.32	NS
mg/total wet weight	3.00±0.24	3.07±0.40	NS
Fecal total cholesterol			
mg/g dry weight	0.58±0.09	0.90±0.09	P<0.05
mg/total fecal weight/week	4.92±0.81	8.01±0.98	P<0.05

1) Mean ± S.E

2) NS : not significant

비타민 A 과잉시 혈장의 총콜레스테롤 함량이 높았던 것은 주로 LDL-cholesterol이나 VLDL-cholesterol 함량이 높았기 때문에 나타난 결과가 아닌가 생각된다.

간의 단위 무게당 총콜레스테롤 함량은 비타민 A 과량 투여시에 유의적으로 높았다 (P<0.001). 비타민 A 과량 투여가 간의 콜레스테롤 함량에 미치는 영향에 대해 Misra등은¹⁹⁾⁴³⁾ 본 실험에서처럼 비타민 A 과잉시 간의 총콜레스테롤 함량이

높았다고 보고 하였다. 그러나 비타민 A 과잉시 간의 콜레스테롤 함량을 상승시키는 기전은 아직 확실하지 않으며, 다만 비타민 A가 간의 콜레스테롤 생합성 과정에 관여한다는 몇몇 보고만이 있을 뿐이다²⁷⁾³⁰⁾.

신장의 총콜레스테롤 함량도 비타민 A 과량 투여에 따른 영향이 없었다.

변의 총콜레스테롤 함량은 비타민 A 과량 투여군에서 유의적으로 높았다(P<0.05). 비타민 A

Table 4. Triglyceride contents of plasma, liver, kidney, and feces¹⁾

	Control	Ex vitamin A	Significance
Plasma triglyceride			
mg/dl	44.51±2.45	150.42±5.08	P<0.001
Liver triglyceride			
mg/g wet weight	1.57±0.18	4.46±0.32	P<0.001
mg/total wet weight	15.25±1.08	42.38±3.55	P<0.001
Kidney triglyceride			
mg/g wet weight	2.84±0.21	3.90±0.62	NS ²⁾
mg/total wet weight	3.71±0.30	5.28±0.63	P<0.05
Fecal triglyceride			
mg/g dry weight	0.20±0.04	0.30±0.03	P<0.05
mg/total fecal weight/week	1.67±0.28	2.68±0.31	P<0.05

1) Mean ± S.E

2) NS : not significant

비타민 A 과잉과 지방대사

과잉이 변의 총콜레스테롤 함량에 미치는 영향에 대한 보고는 없으나 본 실험 결과로 볼 때 비타민 A 과량 투여는 콜레스테롤의 흡수율을 낮춰 주는 것 같다.

3) 중성지질

혈장 및 장기의 중성지질 함량은 Table 4와 같다. 혈장의 중성지질 함량은 비타민 A 과량 투여군이 대조군에 비해 높아($P < 0.001$), 비타민 A 과량 투여는 혈중 중성지질의 농도를 높여 줌으로써 순환기계 질환에 대한 위험성을 높여 준다고 볼 수 있다⁴⁴⁾. 또 본 실험의 비타민 A 과량 투여군에서 혈장 중성지질의 증가(약 3.5배)가 총콜레스테롤 함량의 증가(약 1.3배) (Table 3)보다 더 현저하게 높았으므로, 비타민 A 과잉시에 혈장 총지질 함량의 상승(Table 2)은 주로 중성지질의 상승에 기인하는 것 같다.

간의 단위 무게당 중성지질 함량은 비타민 A 과량 투여시에 유의적으로 높았다($P < 0.001$). 비타민 A가 과잉되면 간에 중성지질이 축적되고 지방간이 형성됨은 이미 여러 연구를 통하여 밝혀진 사실이다⁹⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾⁵¹⁾. 비타민 A가 과잉될 경우 지방간이 형성되는 것은 비타민 A 과잉시 부신의 corticosteroid 및 epinephrine의 분비가 촉진되어 간에서 중성지질의 합성이 활발하게 일어나기 때문이라고 한다¹⁸⁾. 그리고 본 실험에서 비타민 A 과량 투여시 간의 단위 무게당 중성지질 함량의 증가(약 2.8배)가 총콜레스테롤의 증가(약 1.8배)보다 현저하게 높았으며, 혈장에서도 이와 같은 양상을 보여주었다. 따라서 비타민 A 과잉은 총지질이나 총콜레스테롤보다는 중성지질의 함량에 더 큰 영향을 미친다고 할 수 있다.

신장의 전체 무게당 중성지질 함량은 비타민 A 과량 투여군에서 높게 나타났다 ($P < 0.05$). 그러나

단위 무게당의 함량에서는 차이가 없었다. 신장의 다른 지질은 비타민 A 과잉시에 영향을 받지 않았으나 중성지질은 높아, 비타민 A가 과잉될 경우 중성지질의 축적이 일어나는 것 같다.

변의 중성지질 함량은 비타민 A 과량 투여로 인하여 높았는데($P < 0.05$), 이는 총지질 배설량에서 처럼 비타민 A 과잉으로 인한 영향으로 생각된다.

4) 혈장의 지단백질 분획별 비율

비타민 A를 과량 투여할 때 혈장의 총지단백질 중 HDL이 차지하는 비율은 유의적으로 낮았으며 ($P < 0.001$)(Table 5), VLDL+LDL에 대한 HDL의 비율도 낮았다. 따라서 비타민 A 과잉은 순환기계 질환과 부의 상관관계를 갖는다고 알려진 혈장의 HDL 함량비⁴⁷⁾를 유의적으로 낮춰 주었으므로, 비타민 A 과잉은 순환기계 질환에 대한 위험 인자라고 볼 수 있다.

2. 간조직 검사

간세포의 지방 침착 정도를 관찰하고자 간조직 검사를 실시한 결과 대조군은 Fig. 1-A와 같이 간세포가 중심 정맥을 중심으로 방사상으로 배열되어 있었으며 정상 상태를 유지하였다. 그러나 비타민 A 과량 투여군에서는 일부 간세포가 지방적(lipid granule)을 함유하고 있었고 군데군데 Ito 세포가 발견되었다(Fig. 1-B). 비타민 A가 과잉되면 간에 지방이 침착되고 병리학적 변화가 나타남은 이미 여러 연구를 통하여 확실히 되었다. Lane⁹⁾은 흰쥐에게 과량의 비타민 A를 단기간 투여했을 때 지방적을 함유한 간세포가 나타났다고 하였다. 또 Hruban 등⁴⁸⁾도 만성적으로 고도의 비타민 A를 섭취했을 때 간세포의 위축, 동양주변부의 섬유화, Ito 세포의 증식 및 세포의 공포 형성 등과 같은 간조직의 변화가 나타났다고 보고하였다. 본 실험

Table 5. Plasma lipoprotein ratio

	Control	Ex vitamin A	Significance
HDL/total lipoprotein ¹⁾	54.80±1.35	42.79±0.66	P<0.001
%			
HDL/VLDL+LDL	1.21	0.75	-

1) Mean ± S. E

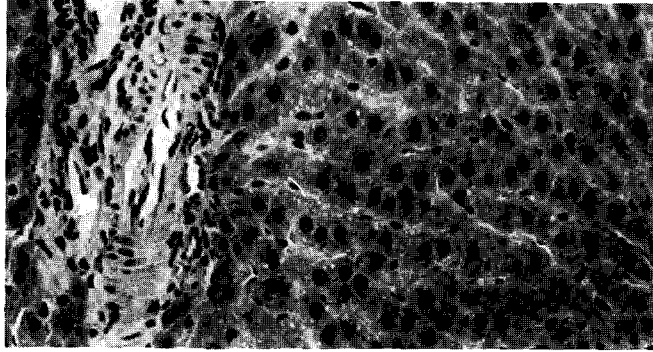


Fig. 1-A. Microscopic findings of rat liver after feeding a control diet for 6 weeks. Relative well preserved lobular architecture including normal vein and portal tract was observed(H & E, $\times 200$).

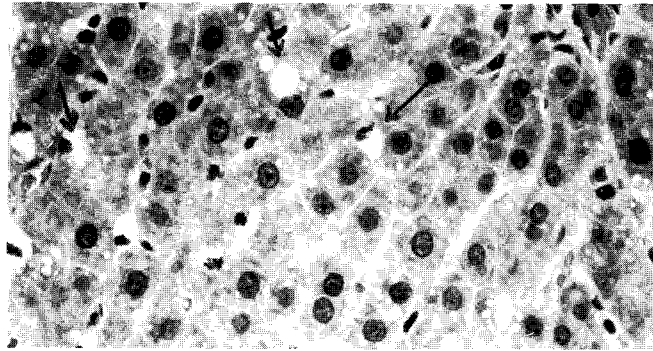


Fig. 1-B. Microscopic findings of rat liver after feeding the excess vitamin A diet for 6 weeks. Some hepatocytes with fatty degeneration and some scattered Ito cells(arrow)between the hepatocytes were observed (H & E, $\times 200$).

에서도 비타민 A 과잉 효과가 뚜렷하게 나타나 이들 보고와 일치하는 경향이였다.

3. 비타민 A 함량

혈장 및 장기의 비타민 A 함량은 Table 6과 같다.

혈장의 비타민 A 농도는 비타민 A 과량 투여에 따른 영향이 나타나지 않았다. 비타민 A 과잉이 혈장의 비타민 A 농도에 미치는 영향에 관한 연구에서, 실험 동물에게 과량의 비타민 A를 단기간

Table 6. Vitamin A contents of plasma, liver, and kidney¹⁾

	Control	Ex vitamin A	Significance
Plasma vitamin A mg/dl	7.30 \pm 2.45	7.38 \pm 2.37	NS ²⁾
Liver vitamin A mg/g wet weight	0.01 \pm 0.00	1.12 \pm 0.08	P<0.001
mg/total wet weight	0.10 \pm 0.01	10.56 \pm 1.03	P<0.001
Kidney Vitamin A mg/g wet weight	1.14 \pm 0.13	2.37 \pm 0.35	P<0.01
mg/total wet weight	1.56 \pm 0.20	3.30 \pm 0.37	P<0.01

1) Mean \pm S.E 2) NS : not significant

비타민 A 과잉과 지방대사

또는 장기간 투여했을 때 혈장의 비타민 A 농도가 높았으며, 이때 retinol 보다는 retinyl ester가 현저하게 높았다고 보고하였다^{7) 19) 21) 23) 41) 49) 50)}. 그러나 본실험에서 정상 수준보다 100배 높은 비타민 A 과잉 식이를 6주간 공급했음에도 불구하고 비타민 A 과량 투여군에서 혈장의 비타민 A 농도가 높지 않았다. 이는 본실험에서의 비타민 A 과잉 식이는 과잉의 비타민 A가 간과 신장에 주로 축적되는(Table 6)수준이 아닌가 생각되며³³⁾, 따라서 혈장의 농도를 상승시키는 수준에는 못미치는 것 같다.

그러나 비타민 A 과잉시 혈장의 각종 지질 함량이 높았는데(Table 2-4), 비타민 A의 농도가 높지 않은 것은 의아한 일이며 앞으로 이에 대한 정밀한 연구가 이루어져야 하겠다.

간의 단위 무게당 비타민 A 함량은 비타민 A 과량 투여군이 대조군보다 약 100배나 높았다($P < 0.001$). 비타민 A는 체내에서 주로 간에 저장되므로⁵⁾, 비타민 A 과잉시 간에 상당량의 비타민 A가 축적됨은 이미 여러 연구를 통하여 확실시 되었다¹⁷⁾¹⁸⁾²²⁾³¹⁾³³⁾⁵¹⁾.

과량의 비타민 A를 단기간 투여받은 흰쥐의 간에서 비타민 A 함량이 유의적으로 높았고²²⁾, 비타민 A 과잉시 간의 비타민 A 저장량은 투여량에 비례하여 높아진다는 것도 관찰되었다³³⁾.

한편 본실험에서 비타민 A 과량 투여군과 대조군간에 혈장의 비타민 A 농도가 같게 유지되었던 점은 간의 비타민 A 저장량과 관련이 있을 것 같다. 즉 비타민 A 과잉시에는 잉여분이 간조직에 축적되고, 일정량이 말초조직의 필요에 따라서 혈액으로 운반되도록 조절되어, 항상성을 유지하기 때문이 아닌가 생각된다.

신장의 비타민 A 함량은 비타민 A 과량 투여시에 유의적으로 높았다($P < 0.01$). 비타민 A는 신장에도 약간 저장되므로, 비타민 A를 과량으로 투여할 때 신장의 비타민 A 함량은 높아진다고 한다⁵⁾⁴⁹⁾. Donoghue와 Kronfeld⁴⁹⁾는 어린 양에게 비타민 A를 장기간 주었을 때 신장의 retinyl ester 함량이 대조군에 비해 유의적으로 높았다고 보고하였고 본실험에서도 신장의 비타민 A 함량은 간에서

처럼 현저하게 높지는 않았으나, 비타민 A 과잉군이 유의적으로 높아 신장 역시 비타민 A 과잉시 비타민 A가 저장되는 장기 인것이 확실하다.

결 론

비타민 A 과량 투여가 흰쥐의 체내 지방 대사상 및 장기의 비타민 A 함량에 미치는 영향을 관찰한 결과는 다음과 같다. 비타민 A 과잉시 혈장의 총 지질을 비롯하여 총콜레스테롤과 중성지질 함량이 높았을 뿐 아니라, HDL 함량비도 낮아 심장 및 순환기계 질환과 관련된 위험인자가 높았다. 간에서도 비타민 A 과잉시 중성지질과 콜레스테롤 함량이 역시 높았고 지방간이 형성되었다. 비타민 A 함량은 혈장을 제외한 각 장기에서 비타민 A 과잉시에 높게 나타났다.

이상과 같이 비타민 A 과량 투여는 흰쥐의 체내 지질 및 장기의 비타민 A 함량을 높여 심장 및 순환기계 질환에 대한 위험을 증대시켰다. 따라서 비타민 A를 습관적으로나 치료 목적으로 과잉 섭취할 때, 비타민 A 과잉이 순환기계 질환에 미치는 영향을 비롯한 유해작용이 세심하게 고려되어야 하겠다. 그러나 비타민 A 과잉이 지방 대사를 비정상화시키는 기전은 아직 밝혀지지 않았으므로, 앞으로 이에 대한 연구가 이루어져야 하겠다. 또 비타민 A를 과잉 섭취할 때 그 독성 효과를 줄이기 위한 식이 방안도 제시되어야 할 것이다.

Literature cited

- 1) Williams SR. Food misinformation. In : Williams SR, ed. Nutrition and Diet Therapy, 4th ed, PP 223-237, Mosby, ST Louis, 1981
- 2) Stare FJ, McWilliams M. Health food. In : Stare FJ, McWilliams M, ed. Living Nutrition, 2nd ed, PP 114-131, John Wiley & Sons, New York, 1977
- 3) Nutr Rev. Vitamins. (Supp) 35-43, 1974
- 4) McLaren DS. The luxus vitamins-A and B₁₂. *Am J Clin Nutr* 34 : 1611-1616, 1981
- 5) Olson JA. Vitamin A. In : Machlin LJ ed. Handbook of Vitamins : Nutritional, Biochemical, and Clinical Aspects, pp1-43, Dekker, New York, 1984

- 6) McLaren DS. Vitamin A deficiency and toxicity. In : Nutrition Reviews, ed. Present knowledge in Nutrition, 5th ed, pp 192-208, The Nutrition Foundation Inc, Washington DC, 1984
- 7) Josephs HW. Hypervitaminosis A and carotene-mia. *Am J Dis Child* 67 : 33-43, 1944
- 8) Hotoff DE, Gertler SL, Miyai K, Parker BA, Weiss JB. Hypervitaminosis A unmasked by acute viral hepatitis. *Gastroenterology* 82 : 124-128, 1982
- 9) Lane BP. Hepatic microanatomy in Hypervitaminosis A in man and rat. *Am J Pathol* 53(4) : 591-598, 1968
- 10) Clark L. Hypervitaminosis A : A review. *Aust Vet J* 47 : 568-571, 1971
- 11) Joint Committee Statement of American Academy of Pediatrics Committee on Drugs and on Nutrition. The use and abuse of vitamin A. *Nutr Rev (Supp)* : 41-43, 1974
- 12) Shepard TH, Fantel AG, Mirkes PE. Megadose of vitamin A. *Teratology* 34 : 366, 1986
- 13) Nieman C, Obbink HJK. The biochemistry and pathology of hypervitaminosis A. *Vitam Horm* 12 : 69-99, 1954
- 14) Leelaprute V, Boonpucknarig V, Bhamarapravati N, Weerapradist W. Hypervitaminosis A in rats varying response due to different forms, doses, and routes of administration. *Arch Pathol* 96 : 5-9, 1973
- 15) Frankel TL, Seshadri MS, Mcdowell DB, Cornish CJ. Hypervitaminosis A and calcium regulating hormone in the rat. *J Nutr* 116 : 578-587, 1986
- 16) 김인주, 송재경, 정상립, 김정철, 정태호. 흰쥐에게 Vitamin A의 장기투여가 혈중 및 간조직의 각종 지질 분획에 미치는 영향. *대한피부과학회지* 24(6) : 743-750, 1986
- 17) Misra UK. Liver lipids of rats administered excessive amounts of retinol. *Can J Biochem* 46 : 697-701, 1968
- 18) Singh VN, Singh M, Venkatasubramanian TA. Early effects of feeding excessive vitamin A : Mechanism of fatty liver production in rats. *J Lipid Res* 10 : 395-401, 1969
- 19) Misra UK. Lipid metabolism in hypervitaminosis A. *Nature* 209 : 910-911, 1966
- 20) Misra UK. Effect of hypervitaminosis A on intestinal lipid of rats. *Can J Biochem* 45 : 1413-1418, 1967
- 21) Misra UK. Fatty acids of brain in hypervitaminosis A in rats. *Can J Biochem* 44 : 1539-1542, 1966
- 22) Misra UK. Retinol and adrenal lipids of rats. *J Vitaminol* 15 : 279-283, 1969
- 23) Bruggen JTV, Straumejord JV. High vitamin A intake and blood levels of cholesterol, phospholipids, carotene, and vitamin C, A, and E. *J Lab Clin Med* 33 : 67-74, 1948
- 24) Bonner MJ, Miller BF, Kothari HV. Influence of vitamin A on experimental atherosclerosis in rabbits. *Experimentia* 29(2) : 187-188, 1973
- 25) Sadhu DP, Brody S. Excess vitamin A ingestion, thyroid size, and energy metabolism. *Am J physiol* 149 : 400-403, 1947
- 26) March BE, Biely J. Vitamin A and cholesterol absorption in the chicken. *J Nutr* 79 : 474-478, 1963
- 27) Erdman JW, Elliott JG, Lachance PA. The effect of three forms of vitamin A upon in vitro lipogenesis from three cholesterol precursors. *Nutr Rep Int* 16(1) : 47-57, 1977
- 28) Erdman JW, Elliott JG, Lachance PA. Effect of retinoic acid upon mevalonic acid-2-14C incorporation into lipids in an isolated rat liver fraction. *Nutr Rep Int* 16(1) : 37-45, 1977
- 29) Wiss O, Gloor U. Vitamin A and lipid metabolism. *Vitam Horm* 18 : 485-498, 1960
- 30) Rao KS, Olson RE. The effect of excessive vitamin A upon the metabolism of isoprenoid compounds in rat liver. *Biochim Biophys Acta* 136 : 406-409, 1967
- 31) Elliott JG, Lachance PA. Effects of vitamin A and ascorbic acid on in vitro cholesterol biosynthesis in the rat. *J Nutr* 110 : 1488-1496, 1980
- 32) Bieri JG, Stoewsand GS, Briggs GM, Phillips RW, Woodard JC, Knapka JI. Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Committee on standard for nutritional studies. *J Nutr* 107 : 1340-1348, 1973
- 33) Beems RB, Beek LV, Rutten AAJJL, Speek AJ. Subchronic (106-day) toxicology and nutrition studies with vitamin A and b-carotene in Syrian hamsters. *Nutr Rep Int* 35(4) : 765-771, 1987
- 34) Frings CS, Dunn RT. A colorimetric method for determination of total serum lipids based on the sulfo-phospho-vanillin reaction. *Am J Clin Pathol* 53 : 89-91, 1970
- 35) Folch J, Less M, Sloanestanley GH. A simple me-

비타민 A 과잉과 지방대사

- thod for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 226 : 497-509, 1957
- 36) Seligson B. Standard Method of Clinical Chemistry, Academic press, New York
- 37) Neri BP, Frings CS. Improved method for determination of triglycerides in serum. *Clin Chem* 19(10) : 1201-1202, 1973
- 38) Bieri JG, Tolliver TJ, Catignani GL. Simultaneous determination of α -tocopherol and retinol in plasma or red cells by high pressure liquid chromatography. *Am J Clin Nutr* 32 : 2143-2149, 1979
- 39) Manesme OA, Furr HC, Olson JA. The correlation between liver vitamin A concentrations in micro-(needle biopsy) and macrosamples of humans liver specimens obtained at autopsy. *Am J Clin Nutr* 39 : 315-319, 1984
- 40) Steel RGD, Torrie JH. Principles and Procedures of Statistics, McGraw-Hill Inc., New York. 1986
- 41) Mallia AK, Smith JE, Goodman DS. Metabolism of retinol binding protein and vitamin A during hypervitaminosis A in the rat. *J Lipid Res* 16 : 180-188, 1975
- 42) Kinley LJ, Kraus RF. Influence of vitamin A on cholesterol blood levels. *Proc Soc Exp Biol Med* 102 : 353-355, 1959
- 43) Singh M, Singh VN. Fatty liver in hypervitaminosis A : Synthesis and release of hepatic triglyceride. *Am J physiol* 234(E) : 511-514, 1978
- 44) Slater RBA, Aftergood L. Suppliers of energy-fat. In : Slater RBA, Kritchevsky D, ed. Human Nutrition A Comprehensive Treatise, Nutrition and the Adult-Macronutrients. Vol 3A, pp117-140, Plenum, New York.
- 45) Nutr Rev. Clinical nutrition cases : *Masked hypervitaminosis A and liver injury*. 40(10) : 303-305, 1982
- 46) Ramachandran CK, Dileepan KN, Singh VN, Venkatasubramanian TA. Metabolic potential of the adipose tissue of rats during hyper- and hypovitaminosis A. *Proc Soc Exp Biol Med* 182 : 73-78, 1986
- 47) Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 25 : 1017-1058, 1984
- 48) Hurban Z, Russel RM, Boyer JL, Glagov S, Bagheri SA. Ultrastructural changes in livers of two patients with hypervitaminosis A. *Am J Pathol* 76(3) : 451-461, 1974
- 49) Donoghue S, Kronfeld DS. Retinol homeostasis in lambs given low and high intakes of vitamin A. *Br J Nutr* 50 : 235-248, 1983
- 50) Smith FR, Goodman DS. Vitamin A transport in human vitamin A toxicology. *New Engl J Med* 294 : 805-808, 1976
- 51) Hilton JW. Hypervitaminosis A in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) : Toxicity signs and maximum tolerable level. *J Nutr* 113 : 1737-1745, 1983