

농촌 여성들의 ALAD 유전형질별 철분영양상태와 철분제 섭취에 따른 영양상태의 변화*

김희선, 김민경, 김소희¹⁾, 이성수²⁾, 이병국^{2)†}

순천향대학교 식품영양학과, 아산시 보건소,¹⁾ 순천향대학교 산업의학연구소²⁾

Iron Nutritional Status by ALAD Genotype and Intervention Study for Rural Area Residents

Hee-Seon Kim, Min-Kyung Kim, Sohee Kim,¹⁾ Sung-Soo Lee,²⁾ Byung-Kook Lee^{2)†}

Department of Food Science and Nutrition, Soonchunhyang University, Asan, Korea

Asan Public Health Center,¹⁾ Asan, Korea

Institute of Industrial Medicine,²⁾ Soonchunhyang University, Asan, Korea

Abstract

Previous studies have suggested that delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) phenotype differently affect mineral metabolism. The objective of this study was to determine the effectiveness of 6-month iron supplementation as syrup of NaFeEDTA in improvement of iron status according to ALAD genotype. One hundred thirty adult women living in rural areas of Asan were provided NaFeEDTA syrup once a week for 6 months at the dose of 64mg Fe/week. Three hundred control subjects were observed during the study period. Fasting blood was obtained for analyzing hemoglobin (Hb) and zinc protoporphyrin (ZPP) and serum was analyzed for ferritin, iron and total iron capacity (TIBC) levels before and after iron supplementation. Ninety percent of ALAD 1-1 (ALAD1) and 10% of ALAD 1-2 (ALAD2) genotype were observed in the control group. However, in the intervention group, 98% showed ALAD1 while only 2% was ALAD2, which is significantly lower proportions of ALAD2 compared to the control group ($p<0.01$). The iron status of intervention group significantly improved except for ferritin and TIBC regardless of ALAD genotype, while the control group did not show any changes in iron status except for ZPP. ZPP concentration of the control group significantly increased in both ALAD1 and 2 while the intervention group showed significantly decreased ZPP after supplementation in ALAD1. Iron supplementation in the form of NaFeEDTA seems to be effective in reduction of ZPP levels although ALAD2 did not show significant changes due to the small number. However, it is difficult to make a conclusion from these results, and more specified further investigation is needed with more participants. (*Korean J Community Nutrition* 11(6) : 771~778, 2006)

KEY WORDS : iron supplement • NaFeEDTA • zinc protoporphyrin • hemoglobin • iron status • ALAD genotype

서론

무기질영양소 섭취 불균형, 특히 철분의 섭취부족은 현재 전 세계적으로 영양과잉이 문제가 되고 있는 시점

에서 해결해야 할 시급한 과제로 주요 연구관심사가 되고 있다(Stoltzfus & Deryfuss 2000). 현재 우리나라 영양문제의 특성은 질적 영양불량이 심화되면서 영양과잉과 부족이 공존하고 있으며, 2001년 국민 건강 영양조사 결과, 저소득층의 영양불량이 심화되었는데 농촌 지역의 소득수준은 도시에 비해 열악함에도 불구하고 대부분의 연구는 인구가 많은 대도시주민을 대상으로 이루어지고 있다(Ministry of Health and Welfare 2002). 특히 농촌지역 성인의 경우 우리나라 성인들 식생활의 특징인 영양섭취 불균형 문제가 더욱 심각하여 섭취량 부족이 문제가 되고 있는 대상자와 과잉섭취가 문제가 되는 대상자의 두 가지 상반된 양상을 뚜렷이 보이고 있어 경우에 따른 올바른 개선책을 추구할

접수일 : 2006년 9월 29일

채택일 : 2006년 12월 8일

*This research was supported by the Korea Research Foundation Grant (KRF-2004-002-C00218).

†Corresponding author: Dr. Byung-Kook Lee, Institute of Industrial Medicine, Soonchunhyang University, 646 Eupnae-ri, Shinchang-myun, Asan-si 336-745, Choongnam
Tel: (041) 530-1760, Fax: (041) 530-1778

E-mail: bklee@sch.ac.kr

필요가 있다. 철분은 무기질 영양소 중에서 섭취량부족의 문제가 고도로 산업화된 국가에서조차 아직 해결되지 않고 있는 영양소로 빈혈 등의 영양결핍증상이 개발도상국 뿐 아니라 전 세계적으로 만연하고 있는 실정이다. 대부분의 철분영양상태에 관한 연구는 개발도상국의 어린이를 대상으로 한 철분결핍증상에 관한 연구(Stolzfus & Dreyfuss 2000; Allen 2002)이거나 육식위주의 서구인들의 철분과잉섭취로 인한 심장병 유발에 관련된 연구(Kato 등 2000; Yunker 등 2006; Tappel 2006)가 활발히 진행되고 있다. 우리나라의 경우 모든 연령에서 나타나는 영양결핍증으로 철분부족이 보고되었다(Park 1996). 또한 철분영양 상태가 좋지 않은 어린이나 성인여성 혹은 임산부의 철분영양상태에 관한 연구는 활발히 진행되고 있으나(Kye & Paik 1993; Yu & Yoon 1998; Ahn 등 1999; Yoon 등 2005; Yu 2005), 상대적으로 영양섭취가 취약함에도 주목을 받지 못하고 있는 농촌지역 주민이나 성인남성에 관한 연구는 거의 찾아보기 힘든 실태이다.

혈색소 합성과정의 중요한 효소인 δ -aminolevulinic acid dehydratase (ALAD)는 동형 유전형질인 ALAD1과 이형 유전형질인 ALAD2로 구분되며 이 두개의 allele는 ALAD1-1, ALAD1-2 그리고 ALAD2-2의 3개의 표현형으로 다형질성이 있다(Wetmur 1994). 최근 ALAD 이형 유전형질이 빈혈발생에 보호효과가 있다고 보고 되었는데(Kim 등 2004), 특히 ALAD 이형 유전형질의 경우 동형 유전형질을 갖은 대상자들보다 납의 혈액학적 독성의 지표인 Zinc protoporphyrin (ZPP)의 농도가 낮아, 빈혈발생에 대한 보호효과가 납 독성에 대한 보호효과로 작용될 수 있음을 암시하고 있다(Hu 등 2001). 이러한 보호작용은 특히 환경오염 등의 영향으로 중금속에 대한 노출이 증가하고 있는 현대인에게서 체내 철분이 혈색소를 합성하는데 유리하게 작용하여, 체내 철분영양상태가 같았을 때 ALAD1-2/2-2 형질 보유자가 ALAD1-1 보유자보다 유의하게 헤모글로빈의 양이 높았으며 ZPP양이 낮았다는 보고가 있다(Kim 등 2004).

최근 들어 인간의 유전체 지도가 완성됨에 따라 질병에 대한 유전체의 역할이 더욱 강조되고 있으며 많은 국가에서 자국민에 대해서 질병관련 유전형질을 파악하여 예방 및 치료에 활용하고 있다. 우리나라의 경우, 유전형질과 영양상태와의 관련성에 대한 연구는 초기단계로 아직 활발하지 못한 상황이다. 따라서 본 연구는 취약계층인 농촌주민을 대상으로 철분 영양상태에 영향을 미치는 ALAD 유전자형에 따라서 철분 영양상태 증진을 위한 중재프로그램이 철분영양상태의 변화에 미치는

영향을 구명하여 철분영양상태 개선연구에 유전형질에 따른 변화를 관찰함으로써 취약군에 대한 예방책을 마련하는 기초 자료를 마련하고자 한다.

조사대상 및 방법

1. 대상자 선정

본 연구는 아산시 농촌지역에 거주하는 20세 이상 성인 여성의 철분영양상태 증진을 위한 community intervention trial로써, 영양상태의 개선이 필요한 중재군 대상자의 경우 2004년도 아산시 건강영양조사를 받은 성인 여성 733명 중 혈액 검사 결과에서 철분영양상태의 생화학적 지표가 철분결핍성 빈혈 이거나 철분결핍상태를 나타내는 저장철이 저하되어 있는 상태 혹은 생화학적 기능이 저하된 경우 중재군으로 선정하였다. 즉, 선정기준이 되는 지표는 헤모글로빈 농도 (Hb < 12 g/dl), 혈청 페리틴 (Serum Ferritin < 40 μ g/L)과 철농도 (Serum Fe < 60 μ g/dl)의 3가지 생화학적 지표로써 이중 2가지 이상이 해당되는 132명을 중재대상으로 하였다. 본 연구의 목적은 중재가 필요한 대상자들의 영양증진을 위한 개입 연구이므로, 대조군에게 같은 조건의 위약을 제공하지는 않았으나, 연구기간 동안 중재군의 철분영양상태의 변화를 개입이 없는 철분영양상태의 변화와 비교하기 위해, 중재대상자들의 거주지역 주민들 중 비슷한 연령군에서 대조군을 300명 선정하여 같은 기간 동안 관찰하였다.

2. 철분영양상태 개선을 위한 개입연구

모든 대상자들은 2005년 1월 아산시 건강영양조사에서 신장과 체중을 측정하였고, 학력, 수입, 흡연 및 음주 상황 등 일반사항은 설문을 통해 조사하였으며, 체혈을 통한 개입연구 전 baseline study에 응하였고, 중재대상군의 경우 2005년 1월부터 6개월간 NaFeEDTA의 형태로 시럽에 포함된 철분보충제를 1주일에 64 mg Fe의 함량을 섭취할 수 있게끔 주당 10 ml의 시럽을 섭취하도록 하였다. 철분제의 복용은 1주일에 1번 섭취를 원칙으로 하였으나, 개별적으로 복통이나 구토 등의 부작용이 있는 경우 관찰지역 보건진료소장과 상의하여 1주일 복용량을 2~3일에 나누어 복용하는 방법을 채택하기도 하였다. 또한 본 연구는 intention-to-treat design에 의해, 중재군으로 선정된 대상자 중 본인의 의사에 의해 철분제 복용을 거부하거나(2명), 중도에 포기한 경우(5명)도 최종 분석에서 중재군으로 포함하였다. 대조군을 포함한 참가자 전원은 본 연구에 자발적으로 참여한다는 동의서에 서명하였다. 6개월간의 중

제 후, 철분제를 복용한 증재군과 개입없이 관찰을 통한 대조군으로 선정된 대상자들은 2005년 7월 아산시 보건소에서 증재의 효과를 평가하기 위한 설문과 채혈에 응하였다.

3. 혈액 분석

1) 채혈 및 시료보관

혈액은 각 대상자들로부터 12시간 이상 절식한 후 공복 상태에서 약 10 ml의 정맥혈을 채취하여 현장에서 portable hematofluorometer (Aviv model 206, Aviv, Lakewood, NJ, USA) 이용하여 ZPP의 농도를 측정하였고, 혈액 중 혈색소 분석과 ALAD 유전자형을 분석할 때까지 2 ml를 각각 채취용기에 넣어 -70°C의 냉동고에 보관하였다. 나머지 전혈은 heparin vacutainer에 넣은 후 적혈구와 plasma를 분리하여 cryovial 용기에 담아 혈장은 채혈 후 1시간 내에 분리하여 분석 전까지 -70°C의 냉동고에 보관하도록 하였다.

2) 철분영양상태 조사

헤모글로빈농도(Hb)는 cyanmethemoglobin 법을 이용하여 전혈에서 측정하였으며(Sigma, St. Louis, MO, USA), 혈청 철농도(Serum Fe)와 총철결합능(TIBC: Total iron binding capacity)은 자동혈청분석기(TBA-40FR Biochemical Analyzer, Hitachi, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였다. 혈청 ferritin 농도의 경우 공인분석기관인 삼광의료재단(College of American Pathologists Accredited Laboratory 69944-02)에 의뢰하여 Immunoradiometric 법으로 측정하였다.

3) ALAD 유전형질의 다형성 분석

ALAD 유전형질은 Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) 분석으로 Wetmur 등(1991)의 방법을 이용하여 다음과 같이 측정하였다. 우선 채취한 정맥혈에서 DNA를 표준방법으로 추출한 후 ALAD 유전자를 중합효소 연쇄반응법(Polymerase chain reaction)을 사용하여 40주기 증폭하였다. RFLP분석을 위한 primer는 ALAD-A : 5'-CCCAACCATC-CCTCTCAGTC-3' ALAD-B : 5'-CCCAACCTCCC-TTCCTTTTT-3'를 사용하였으며(Wetmur 등, 1991), MspI 제한효소로 소화시킨 다음 전기영동 하였다. 염색한 DNA절편에서 ALAD1-1은 473, 271, 158, 139 염기쌍 절편을 보인 경우, ALAD1-2는 473, 402, 271, 158, 139 염기쌍의 절편, 그리고 ALAD2-2는 402, 271, 158, 139 염기쌍의 절편에 따라 이 유전 인자의 다형성을 결정하였다.

4) 자료분석

개별연구대상으로부터 얻은 설문지, 신체지수, 유전형질결과 및 생화학 검사에 대한 자료는 SPSS (version 11.0, Chicago, IL)를 이용하여 통계처리 하였다. 측정치는 유전형질에 따라 Chi-square test, Student's t-test와 paired t-test를 사용하여($\alpha = 0.05$) 유의성을 검증하였다.

결 과

1. 일반사항, ALAD 유전형질 및 증재전 철분영양상태

대상자의 일반사항은 Table 1과 같이 증재군과 대조군간의 연령, 체중, 신장, 학력, 수입, 흡연 및 음주여부에서 차이를 나타내지 않았다. 전체 대상자 중 ALAD 유전형질을 판정할 수 없었던 증재군 대상자 2명을 제외한 총 430명의 유전형질 분석결과 ALAD1-1 (ALAD1) 형질은 397명으로 92.3%이었고, ALAD1-2 (ALAD2)의 경우는 33명으로 7.7%이었으나, 본 연구대상자들에서는 ALAD2-2 형질을 보유한 대상자는 한명도 없었다. 증재군과 대조군에서의 유전형질 분포를 비교했을 때, 본 연구의 목적이 철분 영양상태가 좋지 않은 대상자에게 철분보충제를 제공하는 것인 만큼, 증재 전 철분영양상태가 좋지 않은 대상자를 증재군으로 선별한 결과, 130명의 증재군 중에서 ALAD1 형질은 97.7%인 127명, ALAD2 형질은 2.3%인 3명이었고 300명의 대조군에서는 90.0%인 270명이 ALAD1, 10.0%인 30명이 ALAD2 형질로 증재군과 대조군에서 유의하게 다른 ($p < 0.01$) 유전형질분포를 나타냈다. 증재대상자들의 철분영양 상태는 철분영양상태 측정치 5가지 중에서 4가지 지표, 즉, 헤모글로빈, ZPP, 혈청 철분 및 페리틴 농도에서 대조군보다 유의하게 낮았다 ($p < 0.05$, Table 2). 그러나, 철분영양상태의 측정 지표 중 TIBC의 경우 증재군과 대조군에서 차이를 보이지 않았다. 철분보충제의 섭취 전 증재군내에서 혹은 대조군내에서 ALAD 유전형질에 의한 철분영양상태의 차이는 나타나지 않았다(Table 2).

2. 철분 보충제의 섭취 효과

철분 보충제의 섭취에 의해 변화된 철분영양상태를 유전형질에 따라 분석한 결과는 Table 3과 같다. 증재군의 경우 ALAD1 유전형질의 경우 모든 지표가 유의하게 변화하였다($p < 0.001$). 그러나 헤모글로빈, ZPP, 혈청철의 상태는 유의하게 좋아진 반면, 혈청 페리틴의 농도는 유의하게 감소하였고 TIBC는 증가하여 이들 지

Table 1. General and health-related characteristics of the subjects

		Intervention group	Control group	Range
		Mean ± SD		
Age (year)		64.4 ± 13.5	62.8 ± 13.9	20 - 91
Weight (kg)		55.3 ± 9.2	56.3 ± 8.9	30 - 86
Height (cm)		152.0 ± 6.8	152.0 ± 6.3	137 - 171
		Intervention group	Control group	Total
		(%)		
ALAD**	1-1	97.7	90.0	92.3
	1-2	2.3	10.0	7.7
Education	None	31.8	26.6	29.5
	Elementary school	44.7	45.7	45.1
	Middle school	9.8	11.8	10.7
	High school and above	13.8	15.9	14.7
Income	<500,000 won	55.9	46.4	51.8
	500,000~1,000,000	16.5	19.2	17.7
	1,000,000~2,000,000	13.4	19.5	16.0
	>=2,000,000	14.3	14.9	14.5
Smoking	Current (everyday)	1.6	2.9	2.2
	Current (sometimes)	0.9	0.3	0.6
	Past smoker	0.9	1.2	1.0
	Never	96.6	95.6	96.2
Drinking	Often	1.6	2.6	2.0
	Seldom	12.3	11.6	12.0
	Past drinker	10.0	8.9	9.5
	Never	76.1	76.8	76.4

** : p<0.01 ($\chi^2=7.57$)

Table 2. Baseline iron status by ALAD genotype¹⁾

	Intervention group			Control group		
	ALAD1 (n=127)	ALAD2 (n=3)	Total (n=130)	ALAD1 (n=270)	ALAD2 (n=30)	Total (n=300)
Hemoglobin (g/dl)	11.3 ± 0.9	11.2 ± 0.8	11.2 ± 0.9	12.7 ± 1.0	12.6 ± 0.7	12.7 ± 0.9
ZPP ²⁾ (μg/dl)	67.9 ± 28.4	49.6 ± 18.7	60.6 ± 27.8	43.3 ± 17.2	40.8 ± 11.4	43.1 ± 16.7
Ferritin (ng/ml)	57.1 ± 47.2	55.6 ± 25.0	56.3 ± 43.2	82.7 ± 60.5	94.9 ± 101.2	83.8 ± 65.0
Serum Iron (μg/dl)	69.3 ± 33.1	40.7 ± 18.2	60.9 ± 32.8	95.9 ± 37.5	88.7 ± 39.1	95.2 ± 37.7
TIBC ³⁾ (μg/dl)	325.7 ± 59.4	298.7 ± 25.4	322.9 ± 51.8	330.3 ± 53.0	340.3 ± 59.2	331.3 ± 53.7

1) Iron status was significantly different (p<0.05) between intervention and control groups in all indexes except TIBC. Values are mean ± SD

2) ZPP: zinc protoporphyrin

3) TIBC: total iron binding capacity

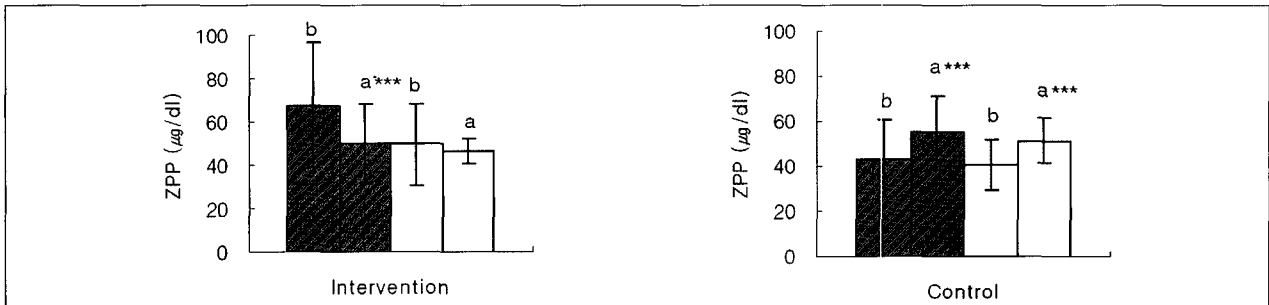


Fig. 1. Changes of zinc protoporphyrin (ZPP) levels after NaFeEDTA supplementation (b stands for before and a stands for after supplementation) by ALAD genotype (▨, ALAD1; □, ALAD2; Error bars are SD).

***: p<0.001

표에 의한 철분영양상태는 중재연구 후 더 나빠진 것으로 나타났다. ALAD2의 유전형질을 나타낸 대상자의 경우 인원수가 매우 적었던 관계(n=3)로 모든 지표가 유의한 변화를 보이지 않았다. 그러나 변화의 경향은 ALAD1에서와 같이 저장철과 TIBC를 제외하고 철분 영양상태가 향상되는 방향으로 변화하였다. 대조군의 경우, ALAD1 및 ALAD2에서 공히 ZPP가 유의하게 증가하였으나(Fig 1), 다른 지표의 경우 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 3). 특히 중재군에서 중재 후 오히려 철분상태가 나빠진 것으로 변화를 나타낸 혈청 페리틴과 TIBC의 농도는 대조군에서는 유전형질에 관계없이 유의한 변화를 나타내지 않았다(Fig. 2 와 3).

고 찰

본 연구는 도시지역에 비해 취약한 농촌지역 주민들의 영양 및 건강수준을 파악하여 부족한 영양소의 개선

을 시도하는 중재 사례로써, 이러한 중재의 효과를 추적 관찰하는 경시적인 연구이다. 철분 결핍성 빈혈은 공중보건학 분야에서 중요한 보건문제의 하나이며 우리나라의 대표적인 영양결핍 질환으로 영양상태가 개선된 현재에도 아직 문제가 되고 있고 특히 도시 지역이 아닌 농촌지역 주민들의 경우 상대적으로 취약한 영양상태를 나타내고 있어, 이들의 건강문제는 지속적으로 해결을 위한 노력을 기울여야 할 사안이다. 따라서 본 연구에서는 아산시 농촌지역에 거주하는 여성들 중 철분영양상태가 저하되어 철분섭취를 증가시켜야 할 필요가 있는 대상자에게 킬레이트형태의 철분보충제인 NaFeEDTA를 6개월간 제공하여 철분섭취를 증가시킨 후 철분영양상태의 변화를 관찰하였다. ALAD 유전형질은 빈혈의 발생과정에서 그 다형성의 특성에 따라 혈액색 합성을 위한 철분 대사에 다르게 영향을 미치며 관여하는 것으로 알려졌다(Shwartz 등 1997), 철분보충제의 중재 효과를 ALAD 유전형질에 따라 관찰하였다. 유전형질의 분포는 대조군에서는 대부분 (90%)의 대상자가

Table 3. Changes in iron status and the results of paired t-test of iron status indexes before and after NaFeEDTA intake by ALAD genotype for intervention (n=130) and control (n=300) groups

Intervention group (post-pre intervention levels)	ALAD1 (n=127)		ALAD2 (n=3)	
	Mean ± SD	t value	Mean ± SD	t value
Hemoglobin2-Hemoglobin1	1.0 ± 1.1	10.090***	1.0 ± 0.7	1.470
ZPP2 ¹⁾ -ZPP1	-18.2 ± 21.9	-10.125***	-3.0 ± 21.1	-0.868
Ferritin2-Ferritin1	-13.2 ± 27.6	-4.850***	-11.6 ± 10.2	-0.898
Fe2-Fe1	14.6 ± 39.6	3.957***	44.7 ± 20.8	0.880
TIBC2-TIBC ²⁾ 1	28.7 ± 47.3	6.849***	17.3 ± 26.5	-0.399
Control group	ALAD1 (n=270)		ALAD2 (n=30)	
	Mean ± SD	t value	Mean ± SD	t value
Hemoglobin2-Hemoglobin1	0.1 ± 0.7	1.920	0.1 ± 0.6	1.262
ZPP2-ZPP1	11.9 ± 9.2	18.685***	13.1 ± 7.8	7.859***
Ferritin2-Ferritin1	-4.2 ± 37.4	-1.317	-17.9 ± 50.6	-1.223
Fe2-Fe1	-2.4 ± 42.4	0.831	9.9 ± 37.3	1.253
TIBC2-TIBC1	-7.3 ± 55.7	1.917	-9.3 ± 48.6	-0.900

1) ZPP: Zinc protophorphyrin, 2) TIBC: Total Iron Binding Capacity, ***: p<0.001

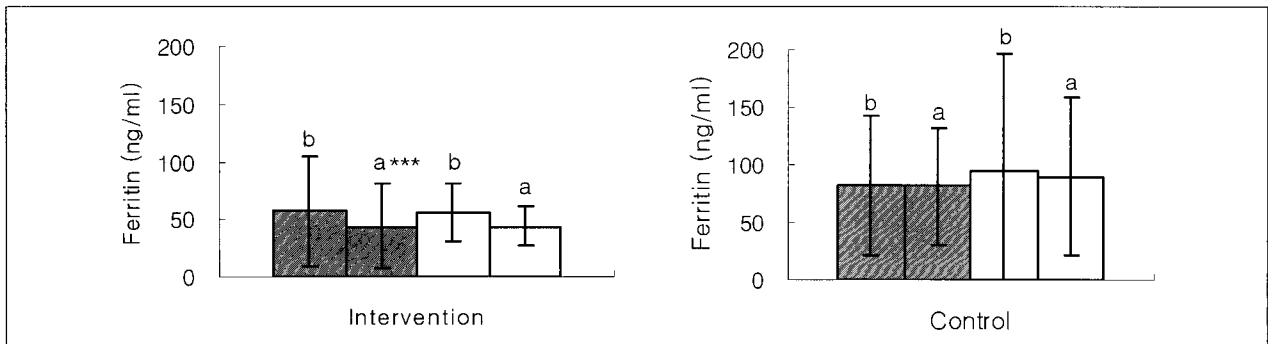


Fig. 2. Changes of serum ferritin levels after NaFeEDTA supplementation (b stands for before and a stands for after supplementation) by ALAD genotype (▨, ALAD1; □, ALAD2; Error bars are SD). ***: p<0.001

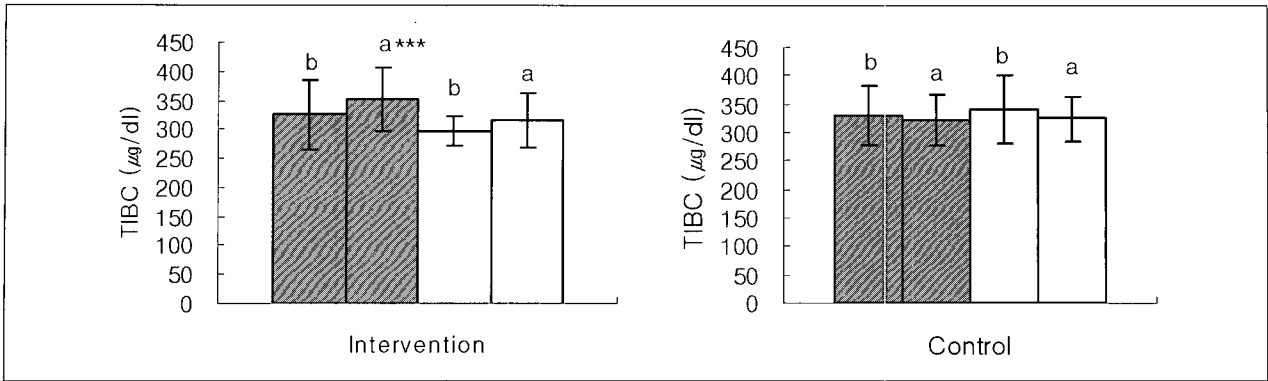


Fig. 3. Changes of total iron binding capacity (TIBC) levels after NaFeEDTA supplementation (b stands for before and a stands for after supplementation) by ALAD genotype (▨, ALAD1; □, ALAD2; Error bars are SD).
***: p<0.001

ALAD1형질인 반면 전체 대상자의 10%만이 ALAD2형질로 관찰되었는데, 이는 우리나라에서 일부 납산업체와 일반산업체 근로자를 대상으로 한 연구결과(Lee 등 2001)와 비슷한 분포이다. 반면 중재군에서는 ALAD2형질이 유의하게 적게 관찰되어, ALAD2유전형질의 보유자들은 철분영양상태가 저하되어있는 경우가 더 적었기 때문인 것으로 추정되며, 이는 ALAD2형질이 빈혈에 대해 보호효과가 있는 것으로 알려진 대로(Kim 등 2004) 중재군 대상자들의 선별과정에서 이미 ALAD 유전형질에 따른 차이가 나타났던 것으로 사료된다. 따라서 중재군에서 ALAD1형질의 경우 철분영양상태가 유의하게 변화한데 비해 ALAD2형질의 경우 통계적인 유의성을 관찰할 수 없었던 이유는 중재군에서의 ALAD2형질보유자가 한국인의 일반적인 빈도인 약 10% 이내(Lee 등 2001)보다 낮은 2.3%로 3명밖에 없었기 때문인 것으로 사료된다. 본 연구결과는 철분영양상태에 따른 중재군의 선정에서 일반적인 ALAD 유전형질의 분포와 크게 달랐다는 점에서 기존에 발표된 ALAD유전형질에 따른 철분영양상태의 차이를 뒷받침하고 있으나, 철분보충제 섭취전에 ALAD 유전형질에 의한 철분영양상태의 유의한 차이가 관찰되지 않아 ALAD2형질보유자의 헤모글로빈농도가 유의하게 높은 결과를 보이며 빈혈에 대한 보호효과가 있음이 입증되었던 보고(Kim 등 2004)와 달랐다. 이는 ALAD2보유자가 ALAD1보유자에 비해 상대적으로 매우 적은 우리나라의 인종적 특성상 두 그룹간의 차이를 나타낼만큼 많은 수의 대상자를 확보하는데 어려움이 있었기 때문인 것으로 사료된다. 본 연구의 대상자수는 대조군 300명, 중재군 130명으로 총 430명의 적지않은 수였음에도 불구하고 ALAD2형질보유자는 33명으로 ALAD1 397명에 비해 매우 적었기 때문에 통계적 유의성이 나타나지 않았다. 즉, 중재군에서 일반적인 빈도

보다 낮은 빈도의 ALAD2보유자가 선정된 점은 ALAD2형질의 빈혈에 대한 보호작용을 뒷받침하고 있으나 상대적으로 수가 적은 ALAD2보유그룹이 ALAD1그룹에 비해 철분영양상태의 유의한 차이를 나타내기에는 통계적 파워가 부족했던 것으로 사료된다.

중재군에서의 철분보충효과를 비교하기 위한 대조군에서는 예상대로 철분영양상태를 나타내는 지표가 유의하게 변화하지 않았으나, 측정된 5가지 지표 중 유일하게 ZPP의 농도가 유의하게 증가하였다. ZPP의 농도는 철분영양상태의 지표로서만 아니라, 납 노출에 대한 독성 정도의 대표적 지표로 이용되므로(Sithisarankul 등 1997; Fleming 등 1998; Schwartz 등 2000), 연구기간 중 대조군대상자들의 ZPP의 증가는 이들의 철분영양상태가 나빠졌기 때문보다는 환경적 납노출에 의한 납독성이 증가했기 때문으로 추정하는 것이 더 타당할 것으로 보여진다. 같은 기간 동안 철분보충제를 섭취하여 철분영양상태가 증진된 중재군의 경우 ZPP의 농도가 유의하게 감소하였다. 따라서, 철분의 보충은 환경적 납노출에 의한 혈액독성의 예방효과도 있는 것으로 보여진다.

그러나 중재군에서 측정된 5가지 철분영양지표 중 혈청 페리틴의 농도는 감소하였고, TIBC는 증가하여 오히려 철분영양상태가 나빠진 것으로 나타났는데, 이는 Hb, ZPP, 혈청철 등 다른 3종의 지표가 철분영양상태가 증진된 것으로 나타난 것과 상반되는 결과이다. 킬레이트와 결합된 형태의 NaFeEDTA는 다른 형태의 철분제와 비교하여 흡수되는 과정은 많이 다르지 않으나(Yeung 등 2005), 체내로 흡수된 후에 인체에서의 분포가 현저하게 다른 것으로 보고되고 있어(Nagarajan 등 1964), 본 연구에서 철분영양상태를 반영하는 5종의 지표 중 혈청 페리틴과 TIBC가 헤모글로빈, ZPP 및 혈청 철농도와 상반된 결과를 나타낸 것은 NaFeEDTA의

인체 내 분포 특징 때문인 것으로 추정된다. 즉, 킬레이트형태인 NaFeEDTA는 흡수된 후 혈액을 통해 순환하다가 일반적인 저장기관에 저장되기 보다 다른 양상으로 체내에 분포되기 때문인 것으로 추정된다 (Hopping & Ruliffson 1963; Tandon 등 1984; Yeung 등 2005). 동물실험 결과, 철분보충이 킬레이트 상태인 NaFeEDTA로 이루어졌을 때, 보충된 철이 간에 저장되기 보다 신장에 많이 축적되는 것으로 나타났는데 (Yeung 등 2005) 이는 EDTA에 결합된 형태의 철이 혈액에 많이 존재하게 되면서, 트랜스페린과 결합하여 간이나 페리틴으로 저장되기보다는 혈액을 통해 전신을 순환하다가 신장으로 전달되고, 사구체에서 재흡수되어 축적되는 것으로 밝혀진 (Alfrey & Hammond 1990; Wareing 등 2000) 대사과정이 인체에도 적용된다고 가정할 때, 본 연구결과 혈액 중 철청철의 증가는 철분이 보충되었기 때문인 것으로 보여지나, 혈액에서 존재하는 철분이 혈중 결합 단백질인 트랜스페린이나 페리틴과 결합하기보다 EDTA와 결합된 상태를 그대로 유지하게 됨으로써 철청철의 양은 증가하였음에도 불구하고, 철청 페리틴의 양이 감소하고, TIBC가 증가하는 결과를 나타낸 것으로 추정된다. 또한 이러한 혈액 중 철함량의 증가는 효율적인 Hb합성을 촉진시키는 것으로 보여져, 6개월의 시간경과 후 중재군에서는 Hb가 증가하고 ZPP가 유의하게 감소한 반면, 철분중재가 없었던 대조군에서는 ZPP가 유의하게 증가된 것을 관찰할 수 있었다. 이는 선행연구 (Kim 등 2003)에서 관찰할 수 있었던 철분섭취의 증가가 납독성을 감소시킨 효과를 다시 입증하는 결과로 적절한 영양중재는 환경적 납노출에 대한 예방효과가 있음을 시사한다. 따라서, 환경오염이 점차 심화되고 있는 현 시점에서 적절한 영양관리의 중요성이 더욱 강조되어야 할 것으로 보여진다. 그러나 동물실험의 결과를 그대로 인체에 적용할 수는 없으므로 본 연구의 결과에 대한 적절한 후속 연구가 필요할 것이다.

요약 및 결론

혈색소 합성과정의 두번째 효소인 ALAD는 그 유전형질의 다형성에 따라 인체내 무기질대사에 미치는 영향이 다른 것으로 보고되고 있어, 본 연구에서는 NaFeEDTA 형태의 철분보충제의 섭취를 통한 철분영양중재연구에서 그 효과를 ALAD 유전형질별로 분석하였다. ALAD 유전형질 분석결과 대조군의 90%가 ALAD1-1 (ALAD1), 나머지 10%가 ALAD1-2 (ALAD2)을 나타냈고, ALAD

2-2 다형성을 가진 대상자는 한명도 없어 대부분이 ALAD1 형질을 가진 것으로 나타났다. 그러나 중재군에서의 ALAD유전형질의 분포는 약 98%가 ALAD1, 나머지 2% 정도가 ALAD2형질을 나타내어 일반적인 경우보다 ALAD2의 빈도가 더 낮았다. 철분보충제의 섭취에 따른 영양상태의 변화는 중재군의 경우 ALAD1 유전형질에서 ZPP가 유의적으로 감소하였으며, Hb 및 철청철의 농도가 증가한 반면, 저장철의 지표인 철청 페리틴농도와 TIBC는 각각 감소 및 증가하여 철분영양상태가 증진되지 못한 것으로 나타났다. ALAD2의 유전형질을 나타낸 대상자의 수는 너무 적었기 때문에 ALAD2 형질의 경우 중재군에서 통계적으로 유의한 철분지표의 변화를 관찰할 수 없었다. NaFeEDTA의 섭취를 통한 가장 두드러진 변화는 혈중 ZPP의 변화로, 중재군에서는 유의하게 감소한 반면, 대조군에서는 유의하게 증가하여 NaFeEDTA 형태의 철분보충제는 철분 보충 효과와 더불어 ZPP의 감소에 매우 효과적인 것으로 보여진다. 따라서 NaFeEDTA는 철분보충제 이외의 목적으로도 사용될 수 있을 것으로 보여지나 이를 위해서는 좀 더 많은 연구가 진행되어야 할 것이다.

감사의 글

본 연구의 수행을 위해 도움을 주신 AkzoNobel 관계자 여러분께 감사드립니다.

참고 문헌

- Ahn HS, Lee JY, Kim SK (1999): Assessment of dietary iron availability and analysis of dietary factor affecting hematological indices in iron deficiency anemic female high school students. *Korean J Nutr* 32(7): 787-792
- Alfrey AC, Hammond WS (1990): Renal iron handling in the nephritic syndrome. *Kidney Int* 37: 1409-1413
- Allen LH (2002): Iron supplements: scientific issues concerning efficacy and implications for research and programs. *J Nutr* 132:813S-819S
- Fleming DEB, Chettle DR, Wetmur JD, Desnick RJ, Robin JP, Boulay D, Richard NS Gordon CL, Webber CE (1998): Effect of the delta-aminolenulinate dehydratase polymorphism on the accumulation of lead in bone and blood in lead smelter workers. *Environ Res* 77: 49-61
- Hopping JM, Ruliffson WS(1963): Effect of chelating agents on radioiron absorption and distribution in rats in vivo. *Am J Physiol* 205(5): 885-889
- Hu H, Wu MT, Cheng Y, Sparrow D, Weiss S, Kelsey K (2001):

- The δ -aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism and bone and blood lead levels in community-exposed men: The normative aging study. *Environ Health Perspect* 109: 827-832
- Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Riboli E (2000): Risk of iron overload among middle-aged women. *Int J Vitam Nutr Res* 70(3):119-125
- Kim HS, Lee SS, Hwangbo Y, Ahn KD, Lee BK (2003): Cross-sectional study of blood lead effects on iron status in Korean lead workers. *Nutrition* 19: 571-576
- Kim HS, Lee SS, Lee GS, Hwangbo Y, Ahn KD, Lee BK (2004): The protective effect of delta-aminolevulinic acid dehydratase 1-2 and 2-2 isozymes against blood lead with higher hematologic parameters. *Environ Health Perspect* 112(5): 538-541
- Kye SH, Paik HY (1993): Iron nutrition and related dietary factors in apparently healthy young Korean women(1): Comparison and evaluation of blood biochemical indices for assessment of iron nutrition status. *Korean J Nutr* 26(6): 692-702
- Lee B-K, Lee G-S, Stewart WF, Ahn K-D, Simon D, Kelsey KT (2001): Associations of blood pressure and hypertension with lead dose measures and polymorphisms in the vitamin D receptor and δ -aminolevulinic acid dehydratase genes. *Environ Health Perspect* 109: 383-389
- Ministry of Health and Welfare (2002): 2001 National Health and Nutrition Survey, Seoul
- Nagarajan B, Sivaramakrishnan VM, Brahmanandam S (1964): The distribution of ^{59}Fe in albino rats after intravenous administration in the ionic or chelated form. *Biochem J* 92: 531-537
- Park HR (1996): Current Nutritional Status by Different Age Group. *Korean J Comm Nutr* 1(2): 301-322
- Schwartz BS, Lee B-K, Stewart W, Ahn K-D, Kelsey K, Bressler J (1997): Associations of subtypes of hemoglobin with delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype and dimercaptosuccinic acid-chelatable lead levels. *Arch Environ Health* 52: 241-246
- Schwartz BS, Lee B-K, Lee G-S, Stewart W, Ahn K-D, Springer K, Kelsey K (2000): Associations of blood lead, dimercaptosuccinic acid-chelatable lead, and tibia lead with polymorphisms in the vitamin D receptor and δ -aminolevulinic acid dehydratase genes. *Environ Health Perspect* 108: 949-954
- Sithisarankul P, Schwartz BS, Lee B-K, Kelsey KT, Strickland PT (1997): Aminolevulinic acid dehydratase genotype mediates plasma levels of the neurotoxin, 5-aminolevulinic acid, in lead-exposed workers. *Am J Ind Med* 32: 15-20
- Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML (2000): Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Washington, DC: International Life Sciences Institute Press
- Tandon SK, Jain VK, Mathur AK (1984): Effect of metal chelators on excretion and tissue levels of essential trace elements. *Environ Res* 35: 237-245
- Tappel A (2006): Heme of consumed red meat can act as a catalyst of oxidative damage and could initiate colon, breast and prostate cancers, heart disease and other diseases. *Med Hypotheses* doi:10.1016/j.mehy.2006.08.025
- Wareing M, Ferguson CJ, Green R, Riccardi D, Smith CP (2000): In vivo characterization of renal iron transport in the anaesthetized rat. *J Physiol* 542(2): 581-586
- Wetmur JG (1994): Influence of the common human delta-aminolevulinic acid dehydratase polymorphism on lead body burden. *Environ Health Perspect* 102(s3): 215-219
- Wetmur JG, Lehnert G, Desnick RJ (1991): The delta-aminolevulinic acid dehydratase polymorphism: higher blood lead levels in lead workers and environmentally exposed children with the 1-2 and 2-2 isozymes. *Environ Res* 56: 209-219
- Yeung CK, Zhu L, Glahn RP, Miller DD (2005): Tissue iron distribution and adaptation of iron absorption in rats exposed to a high level of NaFeEDTA. *J Agric Food Chem* 53: 8087-8091
- Yoon JS, Jang HK, Park JA (2005): A study on calcium and iron status of lactating women. *Korean J Nutr* 31(6): 475-486
- Yu KH (2005): A study on the iron nutritional status with biochemical parameters in preschool children. *Korean J Nutr* 38(7): 533-534
- Yu KH, Yoon JS (1998): The effect of weekly iron supplementation on iron and zinc nutritional status in pregnant women. *Korean J Nutr* 31(8): 1270-1282
- Yunker LM, Parboosingh JS, Conradson HE, Faris P, Bridge PJ, Buithieu J, Title LM, Charbonneau F, Verma S, Lonn EM, Anderson TJ (2006): The effect of iron status on vascular health. *Vasc Med* 11(2): 85-91