

혈중 엽산농도가 대사증후군에 미치는 영향

박윤진[†]

중부대학교 간호학과, 조교수
(2023년 7월 25일 접수: 2023년 8월 29일 수정: 2023년 8월 30일 채택)

Effect of Serum Folic Acid Levels on Metabolic Syndrome

Yoonjin Park[†]

Department of Nursing, Joongbu University
(Received July 25, 2023; Revised August 29, 2023; Accepted August 30, 2023)

요약 : 본 연구는 혈중 엽산농도와 대사증후군의 관련성을 살펴보고자 한다. 분석에 사용한 자료는 국민건강영양조사 2018년도 자료(제7기 3차)를 사용하였으며 본 연구는 만 19세 이상인 성인을 대상으로 혈중 엽산농도를 측정된 대상자 중 남자 495명, 여자 706명, 총 1,201명을 최종 분석하였다. 자료의 분석은 일반적 특성에 따른 혈중 엽산 차이는 Chi-square와 t-test로, 대사증후군 하부요인들간의 관계는 Pearson 상관관계, 혈중엽산농도와 대사증후군 지표는 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 본 연구 결과에 의하면 혈중 엽산농도와 대사증후군의 하부요인인 허리둘레($r=-0.113$, $p<0.05$), 중성지방($r=-0.086$, $p<0.05$)과 유의미한 음의 상관관계, HDL-cholesterol($r=0.086$, $p<0.05$)은 유의미한 양의 상관관계를 보였으며 회귀분석결과 HDL-cholesterol의 경우 혈중엽산농도가 정상인 군이 낮은 군에 비하여 유의미하게 높았다($p<0.05$). 따라서 본 연구를 통하여 대사증후군 예방을 위한 적절한 식습관 및 건강 교육프로그램 개발을 제안한다.

주제어 : 엽산, 대사증후군, 혈압, 이상지질혈증, 혈당

Abstract : This study aims to examine the relationship between serum folic acid levels and metabolic syndrome. The analysis data were downloaded and used for the 7th 3rd (2018) data of the National Health and Nutrition Survey and in this study, 495 men, 706 women, and a total of 1,201 people were finally analyzed. The data analysis used Chi-square and t-test for the difference in serum folic acid according to general characteristics, Pearson correlation for the relationship between sub-factors of metabolic syndrome, and logistic regression analysis for serum folic acid levels and metabolic syndrome indicators. According to the results of this study, there was a significant negative correlation between serum folic acid levels and waist circumference ($r=-0.113$, $p<0.01$), triglyceride ($r=-0.086$, $p<0.05$), and HDL-cholesterol ($r=0.086$, $p<0.05$) showed a significant positive correlation.

[†]Corresponding author
(E-mail: pyj2272@joongbu.ac.kr)

As a result of regression analysis, in the case of HDL-cholesterol, the group with normal serum folic acid levels was significantly higher than the group with low ($p < 0.05$). Therefore, through this study, it is proposed to develop appropriate eating habits and health education programs to prevent metabolic syndrome.

Keywords : Folic acid, Metabolic syndrome, Blood pressure, Dyslipidemia, Glucose

1. 서론

엽산은 비타민 B군에 속하는 수용성 비타민으로 핵산의 합성과 아미노산 대사에 중요한 역할을 담당한다. 또한, 엽산은 부족할 경우 혈장 호모시스테인의 증가와 S-adenosylmethionine의 부족으로 메틸화 반응에 부정적인 영향을 미친다[1]. 특히 고호모시스테인혈증(Hyperhomocysteinemia)은 관상동맥질환을 포함한 심혈관질환, 죽상경화증의 독립적인 위험인자로 알려져 있다[2]. 호모시스테인은 methionine의 대사 과정 중 형성되는 아미노산으로 과혈증일 경우 혈관내피세포의 peroxide 증가, 간조직의 산화반응생성물(thiobarbituric acid-reactive substances, TBARS) 증가, 비타민 E와 glutathione 감소 등 항산화 능력을 감소시킨다[3]. 이는 대사증후군과 밀접한 영향이 있다. 대사증후군은 미국 콜레스테롤 교육 프로그램(National Cholesterol Education Program)에 의하면 혈압, 중성지방, 허리둘레, HDL-cholesterol, 공복혈당 중 비정상적인 경우가 3가지 이상인 경우이며[4] 인슐린 저항성을 가진 고혈압, 고지혈증, 복부비만, 고혈당과 같은 혈관질환의 위험인자이다[5].

일부 연구에 의하면 혈중 비타민 B₁₂와 엽산의 농도가 낮은 경우, 대사증후군 환자는 정상인에 비해 혈중 호모시스테인이 증가를 가중된다고 하였다[6]. 또 다른 연구에서는 엽산의 섭취가 인슐린 저항성을 줄여주었으며[7] 대사증후군 환자의 염증 수치 개선하고 세포염증 감소와 지방의 축적을 예방하였다[8]. 따라서 엽산의 섭취는 인슐린 저항성을 줄여 대사증후군을 예방하고, 대사증후군 환자에게서는 지방의 축적과 염증을 개선해주는 중요한 역할을 담당하고 있다는 것을 알 수 있다. 하지만 이러한 점에도 불구하고 대사증후군과 엽산의 연구는 부족하다[9]. 이는 엽산이 thymidine, adenine, guanine 합성에 중요한 역할을 하며 DNA 합성과 복구 등 다양한 생물학적,

신경학적 기능에 연구가 집중되기 때문에 사료된다[10]. 하지만 대사증후군은 장기적으로 건강에 치명적이며 전 세계적으로 12.5%에서 31.4%로 매우 높은 유병율을 보이며 국내에서도 성인 기준 2013년 22.6%에서 2018년 30.4%로 증가하고 있어[11] 다양한 원인 분석과 중재 방안을 찾는 것은 매우 중요하고 의미있는 일이다. 특히 국내의 경우 대사증후군의 하부 요소 중 1개 이상이 기준치를 초과하는 경우가 2013년 71.6%에서 2018년 78.5%로 증가하고 있어[11] 적극적인 중재가 필수이다. 특히, 인슐린 감수성에 민감하고 이상지질혈증을 개선한다고 알려진 엽산과의 연관성을 분석하는 것은 대사증후군의 이환을 예방하는 또 다른 방향을 제시할 것이다[6]. 따라서 본 연구는 대상증후군의 유병율의 증가를 보이고 있는 성인을 기준으로[11] 혈중 엽산농도와 대사증후군에 관련성을 살펴보고 대사증후군 예방을 위한 효율적인 기초 자료를 마련하고자 한다.

2. 연구방법

2.1. 연구대상

본 연구는 질병관리본부에서 진행한 국민건강영양조사 자료(2018)를 분석하였다. 본 조사에 참여한 대상자는 7,992명이었다. 본 연구는 만 19세 이상 성인을 대상으로 혈중 엽산농도를 측정된 대상자 중 남자 495명, 여자 706명, 총 1,201명을 최종 분석하였다.

2.2. 연구방법

대상자의 소득의 수준은 하, 중하, 중상, 상으로 구분하였고 교육의 정도는 6년 이하, 7-9년, 10-12년, 13년 이상으로 분류하였으며 응답이 없는 일부값은 결측값으로 처리하였다. 혈중 엽산 농도는 일반적으로 4ng/mL 이상이 정상이며 3ng/mL 이상인 경우는 매우 부족한 것으로 정의

된다[12]. 본 연구는 4ng/mL 이상을 정상군과 그 이하의 낮은 군으로 구분하여 분석하였다. 이는 혈중 엽산의 부족이 대사증후군에 미치는 영향을 분석하기 위함이다. 대사증후군은 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III와 대한비만학회 기준에 따라 공복 혈당 ≥ 100 mg/dL, 혈압 130/85 mmHg, 중성지방 >150 mg, 허리둘레 남자 ≥ 90 cm, 여자 ≥ 85 cm, HDL-cholesterol은 남자 <40 mg/dL, 여자 <50 mg/dL를 기준으로 5개의 진단 기준 중 3개 이상 포함되는 경우 대사증후군으로 정의하였다 [13].

2.3. 통계분석

자료의 분석은 SPSS version 22를 사용하였으며 통계적 유의수준은 p 값을 0.05 미만으로 정하였다. 국민건강영양조사 데이터는 복합표본설계방법으로 다단계층화 집락확률 추출법으로 구성되었으며 복합표본 분석 방법에 따라 가중치를 주었다. 본 연구의 자료 분석은 일반적 특성에 따른 혈중 엽산농도 차이는 Chi-square와 t 검정, 혈중 엽산농도와 대사증후군 위험인자들 간의 상관관계는 Pearson 상관관계로, 엽산의 정상혈중농도와 낮은 농도가 대사증후군의 하부요인에 미치는 영향은 이분형 로지스틱 회귀분석을 하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 일반적인 특성에 따른 혈중 엽산농도 차이

대상자의 혈중 엽산농도가 낮은 군은 평균농도가 3.13ng/mL이며 정상군은 평균 8.81ng/mL였다. 연령은 엽산농도가 낮은 군은 평균 40.76세이며 정상군은 48.49세로 정상군이 유의미하게 높았다. 성별은 엽산농도가 낮은 군의 경우 남성이 69.4%, 여성이 30.6%였으며 정상군에서는 남성이 36.2%, 여성이 63.8%로 나타나 여성이 남성에 비하여 혈중 엽산농도가 높았다($p<0.05$). 가구수입은 엽산농도가 낮은 군은 '중상'이 26.7%, '상'이 26.7%로 가장 많았고 정상군은 '상'이 33.3% 가장 많았으며 교육정도는 두군 모두 13년 이상이 각각 39.5%, 45.1%로 가장 많았고 두군간의 유의미한 차이가 있었다($p<0.05$). 대사 증후군의 하부요인인 허리둘레의 평균은 엽산농도가 낮은 군이 77.50 ± 7.29 , 정상군이 $76.54\pm$

7.65이었으며, 수축기 혈압과 이완기 혈압의 평균은 엽산농도가 낮은 군이 각각 $114.17\pm 14.35/74.77\pm 9.09$, 정상군이 $115.09\pm 15.58/74.43\pm 9.35$ 였다. 공복혈당은 엽산농도가 낮은 군이 95.84 ± 17.58 , 정상군이 97.52 ± 19.93 , 중성지방은 각각 123.24 ± 72.23 , 111.67 ± 75.59 으로 나타났으며 두군간의 유의미한 차이는 없었다($p>0.05$). 단, HDL-cholesterol은 혈중 엽산농도가 낮은 군이 51.05 ± 11.60 , 정상군이 54.38 ± 12.72 로 나타나 정상군이 유의미하게 높았다($p<0.05$) (table.1).

3.2. 혈청 엽산농도와 대사증후군 하부요인들의 상관관계

본 연구 결과에 의하면 혈중 엽산농도와 대사증후군의 하부요인인 허리둘레($r=-0.113$, $p<0.05$), 중성지방($r=-0.086$, $p<0.05$)과 유의미한 음의 상관관계, HDL-cholesterol ($r=0.086$, $p<0.05$)은 유의미한 양의 상관관계를 보였으나 수축기 혈압과 이완기 혈압, 공복혈당은 유의미한 상관관계가 나타나지 않았다($p>0.05$)(table.2).

3.3. 혈중 엽산농도와 대사증후군 하부요인 하부요인들의 특성

대사증후군의 하부요인과 혈중 엽산농도와의 회귀분석 결과 HDL-cholesterol의 경우 혈중 엽산농도가 정상인 군이 낮은 군에 비하여 유의미하게 높게 나타났다(OR:1.024, CI:1.008-1.040) ($p<0.05$). 반면, 수축기혈압, 이완기혈압, 공복혈당, 허리둘레, 중성지방은 유의미한 차이가 없었다($p>0.05$)(table.3).

3.4. 고찰

본 연구는 엽산과 대사증후군과의 관련성을 살펴보기 위한 서술적 조사연구이다. 본 연구에 의하면 연령이 증가할수록 혈중 엽산농도가 낮은 군에 비해 정상인 군이 유의미하게 높았다. 이는 2020년 '영양소 섭취기준과 한국인의 영양 상태'에 관한 연구에서 30대 이상에서 중년으로 연령이 증가할수록 엽산의 섭취량이 높아진다는 연구결과와 유사한 양상을 보인다[14]. 또한, 본 연구에는 혈중 엽산농도가 낮은 군에서 가구소득이 '하', '중하', '중상', '상'이 각각 23.9%, 22.8%, 26.7%, 26.7%로 큰 차이를 보이지 않았지만, 정상군에서는 각각 13.6%, 23.7%, 29.45, 33.3%로 나타나 소득이 낮은 군에 비하여 높은 군의 백분

Table 1. Baseline characteristics of participants (n=1,201)

Category	low serum folic acid levels (<4ng/mL, n=180)	normal serum folic acid levels (\geq 4g/L n=1,021)	<i>P</i>
	N(%), M \pm SD	N(%), M \pm SD	
Serum folic acid	3.13 \pm 0.58	8.81 \pm 3.74	
Age, year	40.76 \pm 16.77	48.49 \pm 15.53	0.000
Gender			
Male	125(69.4)	370(36.2)	0.000
Female	55(30.6)	651(63.8)	
House income			
Lowest	43(23.9)	139(13.6)	0.004
Lower middle	41(22.8)	241(23.7)	
Upper middle	48(26.7)	300(29.4)	
Highest	48(26.7)	339(33.3)	
Education			
0-6	20(11.6)	116(11.9)	0.233
7-9	11(6.4)	82(8.4)	
10-12	73(42.4)	337(34.6)	
13 or more	68(39.5)	439(45.1)	
Waist circumference, cm	77.50 \pm 7.29	76.54 \pm 7.65	0.118
Blood Pressure(systolic)	114.17 \pm 14.35	115.09 \pm 15.58	0.458
Blood Pressure(diastolic)	74.77 \pm 9.09	74.43 \pm 9.35	0.647
Fasting blood glucose,	95.84 \pm 17.58	97.52 \pm 19.93	0.288
Triglyceride	123.24 \pm 72.23	111.67 \pm 75.59	0.057
HDL -cholesterol	51.05 \pm 11.60	54.38 \pm 12.72	0.001

*HDL- cholesterol: High-density lipoprotein cholesterol

Table 2. Correlation for metabolic syndrome among the sub items and Serum Folic Acid

Category	Serum Folic Acid	Blood Pressure (systolic)	Blood Pressure (diastolic)	Waist circumference	Fasting blood glucose	HDL-ch olesterol	Triglyceride
Serum Folic Acid	1						
Blood Pressure(systolic)	0.019 (0.514)	1					
Blood Pressure(diastolic)	-0.050 (0.087)	0.629 (0.000)*	1				
Waist circumference	-0.113 (0.000)*	0.309 (0.000)*	0.244 (0.000)*	1			
Fasting blood glucose	0.018 (0.523)	0.264 (0.000)*	0.148 (0.000)*	0.308 (0.000)*	1		
HDL-cholesterol	0.086 (0.003)*	-0.185 (0.003)*	-0.028 (0.333)	-0.329 (0.000)*	-0.151 (0.000)*	1	
Triglyceride	-0.086 (0.003)*	0.229 (0.000)*	0.219 (0.000)*	0.369 (0.000)*	0.256 (0.000)*	-0.407 (0.000)*	1

* HDL- cholesterol: High-density lipoprotein, **p*<0.05

Table 3. Regression for Metabolic syndrome among the sub items and Serum Folic Acid

Category	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)	95% CI (Confidence Interval)	
Blood Pressure (systolic)	.006	.008	.598	1	.439	1.006	.991	1.021
Blood Pressure (diastolic)	-.005	.012	.168	1	.682	.995	.972	1.019
HDL-cholesterol	.024	.008	9.180	1	.002*	1.024	1.008	1.040
Triglyceride	.000	.001	.086	1	.769	1.000	.997	1.002
Fasting blood glucose	-.013	.008	2.578	1	.108	.987	.972	1.003
Waist circumference	-.016	.013	1.618	1	.203	.984	.960	1.009

* Reference: low serum folic acid levels, HDL- cholesterol: High-density lipoprotein, * $p<0.05$

율이 다소 높게 나타났다. 이는 소득이 개인의 영양상태에 영향을 미친다는 기존의 연구와 유사한 결과이다[15]. 하지만 엽산의 섭취는 연령의 증가에 따라 모두 개선되는 것이 아니라 영양소의 흡수부족, 음주, 장관내 이상, B₁₂ 흡수 장애 등 여러 가지 원인에 의해 엽산의 혈중 농도가 감소될 수 있어 다양한 접근이 필요하다[16].

이외에도 본 연구 결과 혈중 엽산농도가 정상인 군이 낮은 군에 비하여 HDL-cholesterol이 유의미하게 높았다. HDL-cholesterol은 혈관내 피세포를 보호하고 베타세포에서 인슐린 분비 촉진, 인슐린 저항성 개선 등 심혈관질환의 위험을 낮추는 것으로 알려져 있다[17]. 선행연구에서도 HDL-cholesterol과 혈중 엽산농도의 관련성을 설명하고 있다. 일부 연구에서는 엽산의 부족은 호모시스테인의 증가를 부추기고, 이러한 호모시스테인이 5 μ mol/L 증가한다면 혈중 콜레스테롤은 20mg/dL 증가시키고 HDL-cholesterol은 감소시킨다고 하였다[18]. 또 다른 연구에서는 엽산의 부족으로 혈액에 호모시스테인이 축적되면 혈관내피세포의 antioxidant의 농도를 낮추고 LDL-cholesterol의 산화를 촉진시키며 HDL-cholesterol을 떨어뜨려 심혈관계 위험률을 높인다고 하였다[19]. 이 외에도 HDL-cholesterol이 낮으면서 LDL-cholesterol이 높을 경우, 허혈성 심장질환 발생 위험이 반대의 경우보다 3.4배 증가한다고 하여 HDL-cholesterol에 대한 증재는 반드시 이루어져야 한다[20].

또한, 본 연구에서는 엽산의 농도가 증가할수록 HDL-cholesterol과 양의 상관관계, 중성지방

과 허리둘레는 유의미한 음의 상관관계를 나타냈다($p<0.05$). 이는 엽산의 정상적인 섭취가 이상지질혈증에 긍정적인 영향을 미치는 것을 알 수 있다. 선행연구에서도 엽산이 부족할 경우 호모시스테인이 HGM-CoA (3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A) reductase를 활성화시키기 때문에 중성지방 수치를 증가시킨다고 하였고[21] 혈중의 엽산농도는 이상지질혈증을 감소에 중요한 역할을 한다고 하였다[22]. 본 연구에서도 혈중 엽산농도가 정상인 군이 낮은 군에 비해 HDL-cholesterol이 유의미하게 높게 나타나(OR:1.024, CI:1.008-1.040) 선행연구를 일부 지지하고 있다. 비록 본 연구의 회귀분석 결과 혈압, 중성지방, 공복혈당, 허리둘레는 유의미한 차이가 없었으나 HDL-cholesterol이 다른 대사증후군의 하부요인과 모두 유의미한 상관관계를 보여 잠재적 위험을 간과할 수 없다.

4. 결론

본 연구는 엽산과 대사증후군의 연관성을 살펴 보기 위한 연구로 연구 결과 혈중 엽산농도가 정상인 군이 낮은 군에 비하여 HDL-cholesterol이 유의미하게 높은 것을 확인하였다. 이는 적절한 혈중 엽산농도는 HDL-cholesterol을 높이고 심혈관질환과 대사증후군 예방에 도움이 된다는 [18] 기존의 연구와 유사한 결과이며, 대사증후군 예방을 위해서 적절한 엽산의 섭취가 필요하다는 것을 의미한다. 하지만 본 연구는 공공데이터를

활용하여 다양한 외생변수를 차단하지 못한 제한점이 있다. 또한, 1년 동안 참여한 대상자만을 분석하여 표본의 확대가 필요하다. 그러나 본 연구를 통하여 엽산의 섭취가 대사증후군과 일부 관련이 있으며 적절한 섭취를 통해 대사증후군의 예방과 교육에 도움이 되는 것을 알게 되었다. 따라서 본 연구를 통하여 환자에게 적합한 식습관 교육과 대사증후군 예방 프로그램 개발을 제안한다.

감사의 글

“이 논문은 2023년도 중부대학교 학술연구 지원에 의하여 이루어진 것임(과제번호: 2023-1001-003).“

References

1. Y. H. Han, T. S. Hyun, “Folate: 2020 Dietary reference intakes and nutritional status of Koreans.” *Journal of Nutrition and Health*, Vol.55, No.3 pp. 330-347, (2022).
2. Son, P, L. Lewis, “Hyperhomocysteinemia” *StatPearls publishing*[Internet], (2022).
3. J. M. KIM, H. Y. LEE, N. Chang, “Effects of dietary folate supplementation on the homocystine diet-induced hyperhomocysteinemia and hepatic S-adenosylmethionine metabolism in rats.” *The Korean Journal of Nutrition*, pp. 811-818, (2003).
4. D. H. Park, E. R. Lee, J. Y. Ju, “Association study between serum uric acid level and metabolic syndrome.” *The Journal of the Korea Contents Association*, Vol.17, No.2 pp. 38-46, (2017).
5. Pankow, J. S., Jacobs Jr, D. R., Steinberger, J., Moran, A., & Sinaiko, A. R. “Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome.” *Diabetes care*, Vol.27, No.3 pp. 775-780, (2004).
6. Narang, M., M. Singh, S. Dange, “Serum homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid levels in patients with metabolic syndrome.” *The Journal of the Association of Physicians of India*, vol.64, No.7 pp. 22-26, (2016).
7. Buettner, R., Bettermann, I., Hechtel, C., Gäbele, E., Hellerbrand, C., Schölmerich, J., Bollheimer, L. C., “Dietary folic acid activates AMPK and improves insulin resistance and hepatic inflammation in dietary rodent models of the metabolic syndrome.” *Hormone and metabolic research*, pp. 769-774, (2010).
8. Ashok, T., Puttam, H., Tarnate, V. C. A., Jhaveri, S., Avanthika, C., Treviño, A. G. T., Ahmed, N. T., “Role of vitamin B₁₂ and folate in metabolic syndrome.” *Cureus*, Vol.13, No.10 (2021).
9. Narang, M., Singh, M., Dange, S. “Serum homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid levels in patients with metabolic syndrome.” *The Journal of the Association of Physicians of India*, Vol.64, No.7 pp. 22-26, (2022)
10. Talaulikar, V., S. Arulkumaran, “Folic acid in pregnancy.” *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, Vol.23, No.9 pp. 286-288, (2013).
11. J. Y. Kim, Y. Yang, “Assessment of Metabolic Syndrome Risk Based on Body Size Phenotype in Korean Adults: Analysis of Community-based Cohort Data.” *Research in Community and Public Health Nursing*, Vol.34, No.2 pp. 158-170, (2023).
12. Green R, Datta Mitra A. “Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes.” *Medical Clinics*, Vol.101, No.2 pp. 297-317, (2017).
13. K. Ha, Y. Song, “Associations of meal timing and frequency with obesity and metabolic syndrome among Korean adults.” *Nutrients*, Vol.11, No.10 pp. 2437, (2018).
14. H. Y. Han, T. S. Hyun, “Folate: 2020 Dietary reference intakes and nutritional

- status of Koreans.” *Journal of Nutrition and Health*, Vol.55, No.3 pp. 330-347, (2022).
15. C. H. Jung, J. W. Son, S. Kim, W. J. Kim, H. S. Kim, H. S. Kim, M. S, H. J. K. Shin, S. S. Lee, W. J. Jeong, Y. Cho, S. J. Han, H. M. Jang, M. Rho, S. Lee, M. Koo, B. Yoo, J.W. Moon, H. Y. Lee, J. S. Yun, S. Y. Kim, S.R. Kim, I. K. Jeong, J. O. Mok, K. H. Yoon, “Diabetes fact sheets in Korea, 2020: an appraisal of current status.” *Diabetes & metabolism journal*, Vol.45, No.1 pp. 1-10, (2021).
 16. S. Kim, J. Park, S. Lee, J. Chun, “Nutritional Optic Neuropathy due to Folic Acid Deficiency.” *Journal of the Korean Ophthalmological Society*, Vol.61, No.10 pp. 1235-1239, (2020).
 17. Y. M. Park, K. K. Koh, “Residual Cardiovascular Risk Remains Despite of Statin Treatment: Importance of High-Density Lipoprotein Cholesterol.” *The korean journal of medicine*, Vol.80, No.4 pp. 397-401, (2011).
 18. Boushey, C. J., Beresford, S. A., Omenn, G. S., Motulsky, A. G., “A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes.”, *Jama*, Vol.274, No.13 pp. 1049-1057, (1995).
 19. J. S. Han, A. J. Kim, “The Effect of Nutritional Management and Exercise on Serum Homocystein Level and Antioxidant Intake in Middle Aged Obese Women.” *The Korean Journal of Food And Nutrition*, Vol.27, No.3 pp. 470-477, (2014).
 20. Després, J. P., Lemieux, I., Dagenais, G. R., Cantin, B., & Lamarche, B., “HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Quebec cardiovascular study.” *Atherosclerosis*, Vol.153, No.2 pp. 263-272, (2000).
 21. Bhargava, S., Ali, A., Bhargava, E. K., Manocha, A., Kankra, M., Das, S., & Srivastava, L. M., “Lowering homocysteine and modifying nutritional status with folic acid and vitamin B₁₂ in Indian patients of vascular disease.” *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, Vol.50, No.3 pp. 222-226, (2012).
 22. Semmler, A., Moskau, S., Grigull, A., Farmand, S., Klockgether, T., Smulders, Y., Linnebank, M., “Plasma folate levels are associated with the lipoprotein profile: a retrospective database analysis.” *Nutrition journal*, Vol.9, pp. 1-4, (2010).