



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

이학석사 학위논문

경도인지장애 노인의 Apo E genotype과
신체활동이 homocysteine, hs-CRP,
plasma antioxidants 및 lipid profile에
미치는 영향

The Effects of Apo E Genotype and Physical Activity on
Homocysteine, hs-CRP, Plasma Antioxidants and Lipid Profile of
the Aged with Mild Cognitive Impairment

2012년 2월

한국해양대학교 해양관리기술대학원

해양스포츠과학전공

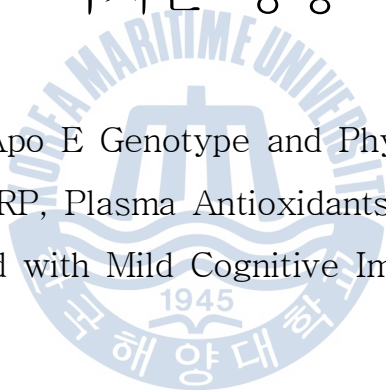
김 지 용



이학석사 학위논문

경도인지장애 노인의 Apo E genotype과
신체활동이 homocysteine, hs-CRP,
plasma antioxidants 및 lipid profile에
미치는 영향

The Effects of Apo E Genotype and Physical Activity on
Homocysteine, hs-CRP, Plasma Antioxidants and Lipid Profile of
the Aged with Mild Cognitive Impairment



지도교수 강신범

2012년 2월

한국해양대학교 해양관리기술대학원

해양스포츠과학전공

김지용

본 논문을 김지용의 이학석사 학위논문으로 인준함

위원장 하 해 동



위 원 조 우 정



위 원 강 신 범



2011년 11월 30일

한국해양대학교 해양관리기술대학원

목 차

LIST OF TABLES	iii
LIST OF FIGURES	iv
ABSTRACT	v
I. 서론	1
1. 연구의 필요성	1
2. 연구의 목적	3
3. 연구의 문제	4
4. 용어의 정의	4
II. 이론적 배경	5
1. 인지기능	5
2. Apolipoprotein E	6
3. Homocysteine	9
4. hs-CRP	11
5. Plasma antioxidants	12
III. 연구방법	14
1. 연구대상	14
2. 연구절차	15
3. 측정방법	16
4. 신체활동 프로그램	25

5. 자료분석	26
IV. 결과	27
1. Apo E genotype의 상대빈도수	27
2. Homocysteine	29
3. hs-CRP	30
4. Plasma antioxidants	31
5. Lipid profile	34
V. 논의	38
1. Apo E genotype	38
2. Homocysteine	39
3. hs-CRP	40
4. Plasma antioxidants	41
5. Lipid profile	42
VI. 결론	45
참고문헌	47

LIST OF TABLES

Table 1. The codon type of Apo E allele	7
Table 2. Physical characteristics of subjects	14
Table 3. PCR master mix solution	18
Table 4. Cycle for PCR	19
Table 5. Program configuration	25
Table 6. Number of Apo E genotype	27
Table 7. Comparisons of homocysteine	29
Table 8. Result of two-way repeated ANOVA for homocysteine	29
Table 9. Comparisons of hs-CRP	30
Table 10. Result of two-way repeated ANOVA for hs-CRP	30
Table 11. Comparisons of albumin	31
Table 12. Result of two-way repeated ANOVA for albumin	31
Table 13. Comparisons of uric acid	32
Table 14. Result of two-way repeated ANOVA for uric acid	32
Table 15. Comparisons of total bilirubin	33
Table 16. Result of two-way repeated ANOVA for total bilirubin	33
Table 17. Comparisons of total cholesterol	34
Table 18. Result of two-way repeated ANOVA for total cholesterol	34
Table 19. Comparisons of HDL-C	35
Table 20. Result of two-way repeated ANOVA for HDL-C	35
Table 21. Comparisons of LDL-C	36
Table 22. Result of two-way repeated ANOVA for LDL-C	36
Table 23. Comparisons of triglyceride	37
Table 24. Result of two-way repeated ANOVA for triglyceride	37

LIST OF FIGURES

Figure 1. Metabolism of homocysteine	10
Figure 2. Research procedures	15
Figure 3. Examples of results with the Apo E	20
Figure 4. BCG method for albumin	21
Figure 5. Enzymatic method for uric acid	22
Figure 6. Colorimetric method for total bilirubin	22
Figure 7. Enzymatic method for total cholesterol	23
Figure 8. Apo E genotype distribution	28



The Effects of Apo E Genotype and Physical Activity on Homocysteine, hs-CRP, Plasma Antioxidants and Lipid Profile of the Aged with Mild Cognitive Impairment

Kim Ji-Yong

*Major in Maritime Sports Science
Graduate School of Maritime Management Technology
Korea Maritime University*

ABSTRACT

The degenerative Alzheimer's disease(AD) gradually occur and progress, and mild cognitive impairment is clinically important as an indicator of AD. This study attempted to classify a mild cognitive impairment(MCI) group of 10 and another normal control(NC) group of 10 after MMSE tests and utilize Borg's scale of physical activity on which the aged over 65 participated in 'Uri Dance Gymnastics' with 12 to 14 intensity, twice a week, 120 minutes a day in the period of 12 weeks. Accordingly, repeated measured ANOVA(RM ANOVA), independent and paired t-tests at the significant level of $\alpha=.05$ revealed following findings.

First, the most frequent Apo E genotypes included E3, E4 and E2 in order. In specific, E2 frequently occurred in NC but E4 in MCI.

Second, RM ANOVA revealed a significant effect of group factor on levels of Homocysteine. In specific, it was found that the MCI group had significantly higher levels of Homocysteine in both pre and post

physical activity but levels of Homocysteine significantly decreased only in the NC group.

Third, RM ANOVA revealed a significant effect of group factor on levels of hs-CRP. However, following post-hoc tests indicated no significant effects of both physical activity and group factors.

Fourth, RM ANOVA revealed significant effects of group factor on levels of uric acid and Total bilirubin. The MCI group had significantly higher levels of uric acid but lower levels of Total bilirubin in both pre and post physical activity.

Fifth, a significant interaction effect was found in Total cholesterol and a significant decrease occurred only in the NC group. HDL-C had a significant group effect and the NC group had significantly higher levels of HDL-C. In addition, LDL-C had a significant interaction effect between physical activity and group factors but a significant difference occurred only in the NC group.

In conclusion, it is implied that the physical activity can generate positive effects on biochemical factors associated with AD. Therefore, it is expected that the aged over 65 with a high mobility rate of AD can benefit from participating in physical activities and physical activities can contribute to preventing degenerative diseases in the aged society.

Key words : Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, apo E genotype, homocysteine, hs-CRP, plasma antioxidants, albumin, uric acid, bilirubin, lipid profile, cholesterol, HDL, LDL, triglyceride

I. 서론

1. 연구의 필요성

의료기술의 발달과 건강에 대한 관심의 증가는 인간의 평균 수명을 연장시키며, 인구 구조의 고령화를 초래하고 있다. 이에 따라 고령이 위험 인자로 영향을 미치는 알츠하이머병(Alzheimer's disease; AD)에 대한 관심도 증가하고 있다. 고령 인구가 급속히 증가함에 따라 치매를 비롯한 다른 인지장애를 보이는 노인 인구 또한 그 수가 급증하고 있다. 퇴행성 질병인 AD는 점진적인 발병과 진행을 특징으로 하므로 본격적인 증상이 나타나기 전에 점진적인 퇴행성 과정이 존재할 것이다. 이렇게 AD의 전단계적 소견을 갖는 시기가 경도인지장애(mild cognitive impairment; MCI)의 시기이다(Petersen, 2004). 경도인지장애가 있는 노인들의 10-12%에서 1년 안에 치매로 진행된다고 보고되어 있는데(Petersen et al., 1999), 정상노인 인구에서는 1-2%만이 치매로 진행되는 것과 비교해보면 상당히 높은 수치라고 할 수 있다. 따라서 경도인지장애에 대한 관심이 집중되고 있는 것도 당연하며, 이에 대한 연구의 중요성도 더욱 강조되고 있는 시점이다.

인지기능의 저하나 장애를 측정하기 위해 다양한 측정 도구들이 개발되어 사용되고 있다. 현재 세계적으로 임상에서 많이 쓰이는 인지기능장애 판별도구인 MMSE(mini-mental state examination)는 심하거나 중간 정도의 수준으로 진행된 치매를 탐지하는데 있어 유용성이 있으며(Kasznik, Wilson, Fox & Stebbins, 1986), 언어 유창성 검사와 함께 사용될 경우 AD의 초기 진단에도 도움이 되는 것으로 알려져 있다(Galasko et al., 1990).

Apolipoprotein E(Apo E)는 콜레스테롤의 이동과 대사에 중요한 역할을 하는 단백질로, 그 유전자는 19번 염색체 장완(19q13.2)에 위치하며, E2, E3, E4와 같이 3개의 대립유전자(allele)를 가짐으로써 E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4의 6개 표현형(phenotype)으로 나타난다(Das, McPherson, Bruns, Karathanasis & Breslow, 1985; Zannis, Just & Breslow, 1981). 그 중 Apo E4 allele는 치매의 대표적 질환인 AD의 위험 인

자료 알려져 있으며, 한국인을 대상으로 한 연구에서도 연관이 있다고 보고되었다(Kim HC et al., 2001; Kim KW et al., 1999).

최근 치매의 예방과 조기 발견의 관점에서 homocysteine의 임상적 가치가 논의되고 있다. Homocysteine은 비타민 B, cobalamin, pyridoxine 및 folic acid에 의존하는 과정인 methionine 대사에서 생산되는 아미노산으로서, 혈청 homocysteine의 증가는 인지기능의 저하와 치매에 연관된다는 근거들이 있다(Garcia & Zanibbi, 2004). Homocysteine은 혈관 내피세포에 직접적인 독성 물질로 작용하여 뇌혈관 질환을 포함하는 혈관성 질환과 뇌 위축의 중요한 독립적 위험인자로 알려져 있다(Boushey, Beresford, Omenn & Motulsky, 1995; Sachdev, 2005). 고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia)은 죽상동맥경화증(atherosclerosis)과 뇌졸중에 대한 위험인자이며, AD 및 혈관성 치매와도 연관되고(Faraci & Lentz, 2004; McCaddon, Regland, Hudson & Davies, 2002; Wright et al., 2004), 또한 고호모시스테인혈증의 기전에는 산화스트레스가 관여된다는 근거들이 있다(SchroECKSnadel, Leblhuber, Frick, Wirleitner & Fuchs, 2004).

AD의 병태생리에 관여하는 한 원인으로 산화스트레스(oxidative stress)가 알려졌으며, AD의 핵심적인 병리의 하나인 신경섬유다발(neurofibrillary tangle)이 나타나기 전에 산화스트레스가 선행된다는 보고가 있다(Rottkamp et al., 2000). 산화질소(nitric oxide; NO) 같은 산화스트레스는 AD 환자의 뇌에서 염증 반응을 일으키는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(장우영, 김민경, 김태석 및 이창욱, 2006). 따라서 염증 표지자인 hs-CRP 농도의 측정은 뇌의 산화스트레스로 인한 염증 정도를 반영할 것이다.

AD 환자들의 뇌척수액에서 측정한 NO 농도와 인지기능장애의 정도 사이에 역의 상관관계가 있다는 보고가 있다(Tarkowski, Ringqvist, Blennow, Wallin & Wennmalm, 2000). 생체 항산화제 시스템은 상호간에 영향을 미치는 매우 복잡한 시스템으로 신체 총 항산화 역량은 대부분 albumin, uric acid, bilirubin과 같은 혈청 항산화 물질들에 의해 좌우된다(Reddy, Keshavan & Yao, 2003). 따라서 혈청 albumin, uric acid, total bilirubin 각각의 농도 측정은 항산화 시스템에 대한 다양한 정보를 얻을 수 있고, 이들 항산화제의 저하된 농도는 산화 스트레스의 증거로 대변될 수 있다(장우영 등, 2006).

AD는 퇴행성 뇌질환으로 노인들의 치매를 유발하며, 발병 연령에 따라 65세를 기준으로 전반기와 후반기로 분류한다. 연령의 증가는 AD의 위험 인자 중 하나인데 후반기에 해당하는 65세 이상에서 AD의 발병률이 높으며, 65세 이상은 5-10%, 85세 이상은 24-47%로 발병한다(이명숙, 2000).

이런 치매와 같은 노화를 예방하기 위해 노인들을 위한 많은 운동프로그램이 보급되고 있으며, 그 중 1999년 서울대학교 의학연구원 체력과학노화연구소가 개발한 ‘우리 춤 체조’가 지역의 사회사업 및 대학교 평생교육원 프로그램 등을 통해 노인들 사이에 대중화 되어가고 있다. ‘우리 춤 체조’는 한국무용으로 구성되어 있으며 의학적으로 동작들이 비교적 완만하고 곡선 적이어서 중·노년의 근육이나 관절에 큰 부담이 되지 않으며, 동작의 기초가 정(靜), 중(中), 동(動) 적이므로 호흡, 순환기계 기능의 예비능이 적은 노인들에게 무리가 되지 않는다(박상철, 박인숙, 이지영 및 이수향, 1999). 따라서 ‘우리 춤 체조’는 민요 리듬에 맞추어 서서히 추는 춤사위로 신체에 부담을 주지 않으면서 동작 습득이 용이하기 때문에 노인들의 정서와도 맞으며 안전하고 효과적인 신체활동이라 할 수 있다.

노인성 치매 관련 연구에 있어서 정상 성인을 대상으로 한 신체활동이 치매 예방에 미치는 효과에 관한 연구는 많으나 경도인지장애를 가진 노인을 대상으로 한 연구는 미흡한 실정이다. 따라서 본 연구는 치매 발병률이 높은 후반기에 해당하는 65세 이상의 노인들을 대상으로 치매 및 인지기능장애 선별검사인 MMSE를 통하여 경도인지장애군과 정상대조군으로 분류하여, 대상자들의 신체활동 효과를 규명하고 인지기능장애 및 AD와 같은 치매 예방에 도움을 줄 수 있는 기초 자료를 제공하는 데 그 의의 및 필요성이 있다고 하겠다.

2. 연구의 목적

본 연구는 신체활동으로 12주간의 ‘우리 춤 체조’ 프로그램을 적용하고, 65세 이상 노인들을 대상으로 경도인지장애군과 정상대조군으로 분류하여 Apo E genotype의 분포를 알아보고, AD 관련 혈액 성분에 미치는 영향을 규명하는 데 그 목적이 있다.

3. 연구의 문제

본 연구의 문제는 다음과 같다.

- 1) 연구대상자의 Apo E genotype의 상대 빈도수를 알아본다.
- 2) 신체활동 프로그램 전·후의 기간에 따른 각 집단 내, 집단 간 homocysteine, hs-CRP, plasma antioxidants(uric acid, albumin, T. bilirubin) 및 lipid profile(TC, HDL-C, LDL-C, TG)의 농도 변화를 알아본다.

4. 용어의 정의

- 1) AD(Alzheimer's disease; 알츠하이머병) : 노인 인구에서 치매를 유발하는 가장 흔한 질환으로 아밀로이드와 같은 신경 독성물질의 축적으로 인한 양측 측두엽의 기능 저하로 시작되고, 점차 비정상적으로 뭉쳐있는 특징적인 단백질 덩어리 즉, 노인반(신경세포 밖에 베타 아밀로이드가 쌓여 있음)과 신경섬유다발(신경세포 안에 비정상적인 타우단백질이 실타래처럼 꼬여 있음) 등이 전반적인 뇌의 피질부로 확산되면서 진행되는 질환
- 2) MCI(mild cognitive impairment; 경도인지장애) : AD의 전단계적 소견을 갖는 시기
- 3) MMSE(mini-mental state examination) : Folstein MF, Folstein SE & McHugh (1975)가 개발한 인지기능 평가 도구
- 4) Apolipoprotein E : arginine이 많은 아포지단백질로서 분자량이 3.4kD이며, 299개의 아미노산 배열로 구성된 당단백질
- 5) Homocysteine : 식물로부터 얻어지는 필수 아미노산인 methionine의 대사과정에서 생산되는 중간대사 산물로 황함유 아미노산
- 6) hs-CRP(high sensitivity C-reactive protein; 고감도 C-반응 단백질) : 조직의 염증, 괴저가 있을 때 체액이나 혈액 중에 생기는 이상단백질인 CRP를 고감도로 측정하는 검사 방법

II. 이론적 배경

1. 인지기능

1) 경도인지장애

인지기능이란 일상생활 환경 속에서 일어나는 일들을 이해하고, 상황을 판단 및 결정하며 자신이 처한 환경에 적응하는 능력을 말한다(Najenson, Rahmani & Elazar, 1984). 인지기능의 장애는 독립적인 일상생활 활동 수행과 사회생활에 매우 큰 걸림돌이 된다. 인지기능은 집중과 기억의 기본적인 영역이 있고 그 상위 수준으로는 기획, 체계화, 문제해결 및 추상화 등이 포함되며, 감각언어, 시각 및 지각 정보의 통합능력이 그 기초를 이루고 있다(Wheatley, 2001).

퇴행성 질병인 AD는 점진적인 발병과 진행을 특징으로 하므로 본격적인 증상이 나타나기 전에 점진적인 퇴행성 과정이 존재할 것이다. 이렇게 AD의 전 단계적 소견을 갖는 시기가 경도인지장애의 시기이다(Petersen, 2004).

2) MMSE

인지기능의 저하나 장애를 측정하기 위해 다양한 측정 도구들이 개발되어 사용되고 있다. 이 중 전통적인 지필검사로써 Halstead-Raintan test, Luria-Nebraska test나 Wechsler adult intelligence scale-revised 등과 같은 심리 검사들이 주로 사용되어 왔다. 이러한 검사들은 국소 진단능력이 뛰어나나 검사 시간이 장시간 소요되며, 검사자의 숙련도에 따른 채점과 기록의 오류가 발생할 수 있다(Moon, Blakey, Gosuch & Fantuzzo, 1991). 인지기능장애 판별 도구로서 현재 세계적으로 임상에서 많이 쓰이는 MMSE는 Folstein MF, Folstein SE & McHugh (1975)가 개발한 인지기능 평가 도구이며 비전문가라도 평가에 대한 훈련을 받으면 5-10분의 짧은 시간 안에 시행할 수 있다는 장점이 있다. 심하거나 중간 정도의 수준으로 진행된 치매를 탐지하는데 있어 유용성이 있으며(Kaszniak et al., 1986), 언어 유창성 검사와 함께 사용될 경우 AD의 초기 진단에도 도움이 되는 것으로 알려져 있다(Galasko et al., 1990). 국내에서도 MMSE는 Korean MMSE(K-MMSE), MMSE-Korean version

(MMSE-K), MMSE-Korean consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (MMSE-KC), MMSE-Korean 1 (MMSE-K1)등으로 한국관이 개발되어 사용 되고 있다(강연옥, 나덕렬 및 한승혜, 1997; 권용철 및 박종한, 1989; 김홍근, 2007; 이동영 등, 1999).

2. Apolipoprotein E

Apo E는 arginine이 많은 아포지단백질로서 분자량이 3.4 kD이며 299개의 아미노산 배열로 구성된 당단백질이다. 주 합성장소는 간이며 뇌, 비장, 신장, 부신, 생식선, 대식세포에서도 합성된다(Davignon 등, 1988).

1) Apo E genotype

Apo E 유전자는 19번 염색체 장완(19q13.2)에 위치하며 E2, E3, E4와 같이 3개의 대립유전자(allele)를 가짐으로써 6개의 표현형(phenotype)으로 나타나며(Das et al., 1985), 이들은 각각 동형접합체(homozygous; E2/E2, E3/E3, E4/E4)와 이형접합체(heterozygous; E2/E3, E3/E4, E4/E2)로 존재한다(Eto et al., 2002). 이 중 Apo E3가 정상적인 단백질이며, 현재까지 보고된 바로는 E3/E3가 가장 흔한 형태이다. Apo E 다형성은 지질대사에 중대한 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데 이는 대립유전자 E2와 E4의 수용체에 대한 친화성이 E3에 비하여 감소 또는 증가되어 있기 때문이다.

정상형인 E3를 제외하고 E4와 E2의 변이형은 고지혈증의 유전적인 원인으로 알려짐으로써 다형성과 질병과의 연구가 활발해졌다. 많은 연구들에 의하면 Apo E 유전자 다형성의 분포에 따라 혈청 지단백질과 콜레스테롤의 개인적 수준 편차가 8-25%에 이르고 있어서 고지혈증의 원인적인 근거로 제시되어질 수 있다. 결과적으로 Apo E의 유전적 변이에 따른 개인적 편차가 비정상적인 혈중지질의 형태와 수준 변화에 영향을 주기 때문에 고지혈증으로 인한 2차적 성인병(심근경색, 관상혈관질환, 뇌졸중, 당뇨병, 비만)의 유병률에 진단적 표지자로 이용될 수 있음은 아주 고무적인 일이다.

Apo E 유전자의 다형성(polymorphism)은 112번과 158번의 서열 차이로 인

해 표현형이 3개의 isoform인 E2, E3, E4로 나타나는데, 등전점 전기영동 (isoelectric focusing; IEF) 상에서 구성 아미노산의 순전하(net charge)에 따라 음전하 순으로 E2, E3, E4 등으로 구분된다. 이외에도 E5, E7 등이 최근에 발견되어 보고된 바 있다.

Apo E 정상형인 E3의 아미노산 배열이 112번에 cysteine, 158번에 arginine이 위치하는 반면 Apo E 변이형인 E4형은 112번에 cysteine 대신 arginine이 위치하고 E2형은 158번에 arginine 대신 cysteine이 위치한다 <Table 1>. 이 결과 Apo E2 수용체 결합영역은 간세포의 Apo E 수용체와의 결합력이 약해져 중성지방이 풍부한 chylomicron remnant나 VLDL의 대사가 저하되고 이는 간의 LDL 수용체를 상향조절(up regulation)시켜 LDL의 대사를 증가시키고 간세포내의 콜레스테롤 수치는 높이나 혈청 총콜레스테롤과 LDL은 저하시키고 중성지방 및 remnant lipoprotein은 높게 된다. 반면 Apo E4형의 수용체 결합능력은 강해져 중성지방이 풍부한 chylomicron remnant나 VLDL의 대사가 증가되고 이는 간의 LDL 수용체를 하향조절(down regulation)시켜 LDL의 대사를 저하시키고 간세포 내의 콜레스테롤 수치는 낮추나 혈청 총콜레스테롤과 LDL은 높게 된다(Eto et al., 2002). 결과적으로 Apo E4와 E2는 E3에 비하여 양전하의 가감으로 전하 차이(charge difference)를 형성하기 때문에 LDL 또는 Apo E 수용체의 결합 영역과의 결합능의 차이를 보이므로 혈청지질 제거율의 차이를 초래하게 된다.

Table 1. The codon type of Apo E allele

Apo E allele	Codon 112	Codon 158
E2	TGC (cysteine)	TGC (cysteine)
E3	TGC (cysteine)	CGC (arginine)
E4	CGC (arginine)	CGC (arginine)

T, thymine; G, guanine; C, cytosine

2) Apo E4 allele와 Alzheimer's disease

AD는 퇴행성 뇌질환으로 노인들의 치매를 유발하는데, 65세 이상은 5-10%, 85세 이상은 24-47%로 발병한다. AD의 위험 인자로 연령의 증가, 가족력, 두부손상 과거력의 3가지로 요약되는데, 그 외에도 아시아인, 다운증후군 가족력, phenacetin 등의 진통제 남용, 식수의 알루미늄 농도, 칼슘 결핍 등이 제안되고 있다. AD의 병리학적 특성은 뇌세포의 외조직 실질, 특히 정상적인 인식에 영향을 주는 해마와 대뇌피질 내에 노인반을 포함한 아밀로이드성 물질이 존재하고, 신경세포에 영향을 주는 helix 모양의 필라멘트에 단백질이 삽입된 신경섬유다발(neurofibrillary tangles)을 형성하거나, 뇌신경 시스템내의 혈관 내벽을 따라 아밀로이드반이 축적되어 있는 경우이다.

AD는 두 종류가 있는데 가족성과 특발성 AD가 있다. 가족성 AD는 염색체 상으로 우세하게 유전되며 발현 연령이 다양하기 때문에 65세를 기준으로 전반기와 후반기로 분류한다. 특발성 AD는 가족력이 분명히 없으며, 이것도 65세를 기준으로 발현시기에 따라 전반기와 후반기로 나눈다. 가족성 AD는 환자에게 높은 E4 allele 발현율이 보고되면서 AD와 Apo E 유전자 다형성의 상관관계가 연구되기 시작하였다. 유전적으로 이형접합체이며 염색체 21번, 14번, 19번 자리가 연계되어 있으며 volga-German형은 염색체 자리를 알 수 없다. 염색체 14번상의 유전인자는 전반기에 발현하는 가족성 AD로 규정되었고 염색체 21번에는 아밀로이드 전구단백질(amyloid precursor protein; APP)이라 불리는 세포막의 당단백질의 유전인자가 있다. 아미노산 39-42개로 구성된 β -amyloid peptide(A β P)는 APP로부터 유도되고 노인반의 중요 구성성분이며 AD의 원인물질로 의심되고 있다. 염색체 19번 영역은 가족성 AD의 후반기 발현에 관여하며 이때 19번상에는 Apo E 유전인자가 연계되어 있으며 Apo E는 특발성 AD에도 관여하는 것으로 알려졌다.

AD 환자에서의 Apo E4 발현을 연구는 매우 다양할 뿐만 아니라 AD 환자의 판단 근거도 매우 다르지만 특발성과 가족성을 분류하지 않아도 E4 발현율이 매우 높다. 특히 Apo E4의 직접적인 투여 시에는 투여량과 관련되어 있으며 투여 시 발현 연령이 낮아지므로 Apo E4가 AD의 병리적 근거임에는 분명하다. 특히 E4/E4는 AD가 어린나이에 진단되는데 결정적인 역할을 하며 E3/E4,

E2/E4는 E4/E4보다 약하지만 AD 발현이 되고 있으나 E2/E2, E2/E3, E3/E3에는 나타나지 않았다. 즉 E4 allele는 E2나 E3 allele보다 5배가량의 AD 발현율을 보였으며 동형접합체가(E4/E4)가 이형접합체(E2/E4, E3/E4)보다 3배가량이 높다. E4 allele의 AD 발현율이 높은데 반해서 AD의 Apo E2 allele 빈도수는 0.005에서 0.008로 매우 낮아서 E2 allele가 AD 발현을 억제한다고 알려졌으며, 선행 연구에서 Apo E2는 AD발병에 방어인자로 작용하여 발병 연령을 늦추는 요인으로 보고되었다(Chartier-Harlin et al., 1994; Corder et al., 1994).

3. Homocysteine

Homocysteine은 음식물로부터 얻어지는 필수 아미노산인 methionine의 대사과정에서 생산되는 중간대사 산물로 황 함유 아미노산이다. Homocysteine은 재메틸화(remethylation)와 황전환작용(transsulfuration)의 두 가지 경로 중 하나를 통해서 대사된다. 재메틸화 과정에서 homocysteine은 비타민 B₁₂를 보조인자로 사용하는 methionine synthase(MS)에 의해 methionine으로 재합성될 수 있으며, 이 과정에서 N⁵-methyltetrahydrofolate가 메틸 공여자로 작용하고 N⁵, N¹⁰-methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR)가 촉매효소로 작용한다. Methionine이 과다하거나 cysteine의 합성이 필요할 때, homocysteine은 황전환작용의 경로를 통해 대사된다(Figure 1). 이는 비가역적인 반응으로 이 과정에서 비타민 B₆를 보조인자로 하는 효소인 cystathionine β-synthase (CBS)가 homocysteine을 cystathionine으로 전환하고 cystathionine은 glutathione(GSH)의 전구물질인 cysteine으로 가수분해되며 cysteine은 GSH 합성에 사용되고 최종적으로 황산염(sulfate)이 소변으로 배출된다(Finkelstein, Martin & Harris, 1988). 정상 혈중 homocysteine 농도는 약 5-14 μmol/L이며(Ueland, Refsum, Stabler & Malinow, 1993), 고호모시스테인혈증(Hyperhomocysteinemia)은 homocysteine이 비정상적으로 증가되는 상황으로 혈중 호모시스테인 농도가 14 μmol/L 이상 증가하는 것으로 정의되고 있다(Refsum, Ueland, Nygard & Vollset, 1998).

최근 homocysteine은 심혈관질환의 위험인자인 동시에 산화 스트레스 혹은 혈관내피 기능장애와도 관련 있음이 보고되고 있으며(McDowell & Lang, 2000), 이에 따라 homocysteine이 산화촉진제(pro-oxidant)로 작용한다는 산화적 활성 기전도 제안되고 있다(Bellamy & McDowell, 1997).

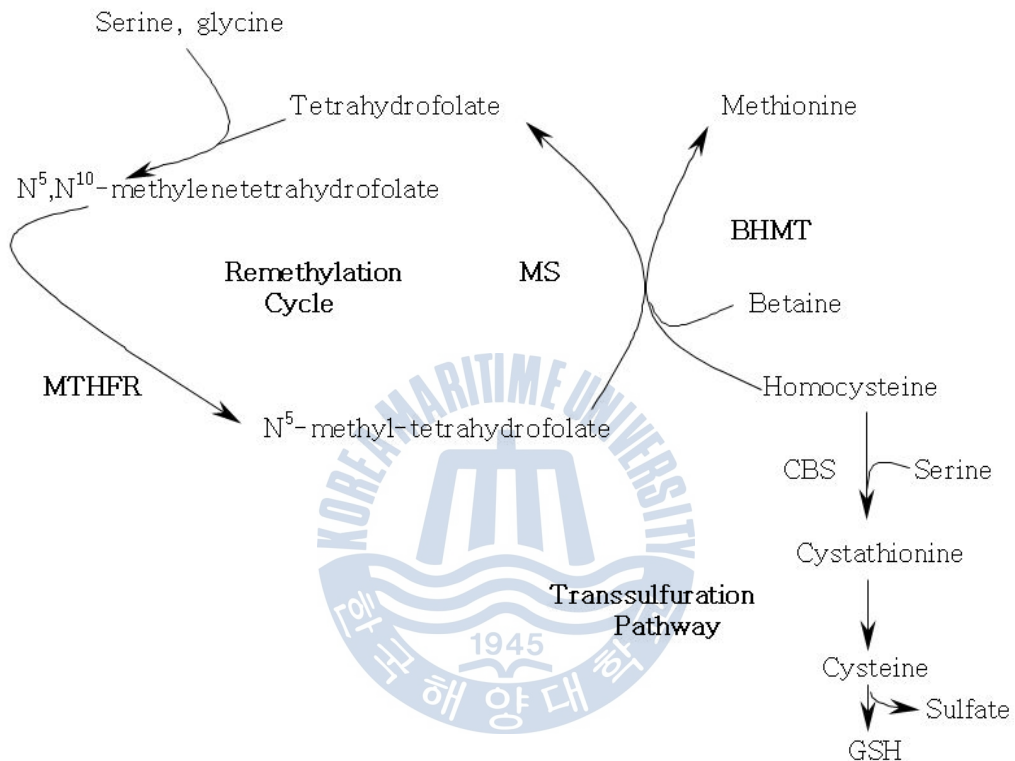


Figure 1. Metabolism of homocysteine

MTHFR, Methylene tetrahydrofolate reductase; MS, methionine synthase; BHMT, betaine homocysteine methyl transferase; CBS, cystathionine beta synthase; GSH, Glutathione

Homocysteine의 증가는 혈관 평활근세포의 증식을 촉진하고, 콜라겐의 침착을 증가시키고, 내피세포의 기능장애를 초래하며, 혈관내막(intima)의 비후(hyperplasia)를 촉진하고, 세포의 superoxide dismutase의 생성을 증가시킨다. 또한 활성산소(reactive oxygen species; ROS)의 생성, 항산화작용의 감소를 초래한다. Homocysteine의 증가는 coagulation factor V, protein C,

tissue plasminogen activator, tissue factor 등과의 상호작용을 통해 혈전생성능(thrombogenicity)을 증가시킨다. Homocysteine은 in vitro에서 과산화수소(hydrogen peroxide)를 생성함으로써 산화촉진제(pro-oxidant) 활성을 유도하며, 이 superoxide 음이온은 산화질소(nitric oxide, NO)가 있으면 강력한 산화제인 과산화아질산염(peroxynitrite)을 생성하는 것이 보고되었다.

Homocysteine은 자가산화(auto-oxidation)를 통해 homocysteine, mixed disulfides, homocysteine thiolactone 등을 생성하고, 자가산화 과정에서 과산화물 음이온(superoxide anion), 과산화수소(hydrogen peroxide), hydroxyl radical, thiol free radical 등을 포함한 활성산소가 생성된다. 많은 연구들에 의하면 산화스트레스의 증가가 homocysteine에 의한 내피세포 손상의 주된 기전일 것으로 보고된다.

4. hs-CRP

CRP(C-reactive protein)는 체내 염증 발생 시 발현, 생성되는 물질이다. 조직의 염증, 괴저(壞疽)가 있을 때에 체액이나 혈액 중에 생기는 이상단백질의 하나로서, 폐렴구균협막의 C다당체와 반응하여 침강물을 만들므로 이 이름을 가지게 되었다. 어떤 질병에 특이한 검사는 아니지만 건강상 문제점이 있다는 것을 알려주는 유의한 지표이다. CRP 증가를 초래할 수 있는 질환들은 골관절염, 종양, 감기나 다른 감염성질환 등인데 급성기에서 약 5만 배까지 증가할 수 있다. 보통 6시간 이내에는 정상범위에 들겠지만 4시간째 정점을 보인다. 반감기는 일정한데 그 이유는 농도가 주로 생성속도에 의해 결정되기 때문이다. CRP는 지방세포나 대식세포에서 생성되는 interleukin-6(IL-6)와 같은 염증성 사이토카인에 반응하여 혈류에 나타나는 급성기 반응 단백(acute phase reactive protein)이며 전신적인 염증반응의 생물학적 표지자(biomarker)로 사용되고 있다.

hs-CRP(high sensitivity C-reactive protein)는 CRP를 기존의 측정방법보다 더 정확하고 미세하게 측정할 수 있는 측정방법을 지칭하고, 방법, 유효범위 그리고 그에 따른 특정 질환의 상관관계가 새롭게 정립되고 중요도가 부각되었

다. 높은 정밀도로 낮은 범위의 CRP도 측정할 수 있게 되어 미약한 염증 발생도 알 수 있으며(Roberts, 2004), 뇌혈관질환 발생과 유의한 연관성을 보인다고 하였다(손장원 및 권혁상, 2009; Kanai et al., 2008). 또, 산화질소(nitric oxide, NO) 같은 산화스트레스는 AD 환자의 뇌에서 염증 반응을 일으키는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데(장우영 등, 2006), 염증 표지자인 hs-CRP 농도의 측정은 뇌의 산화스트레스로 인한 염증 정도를 반영함으로 AD발병과 연관성이 있다.

5. Plasma antioxidants

1) 항산화 시스템

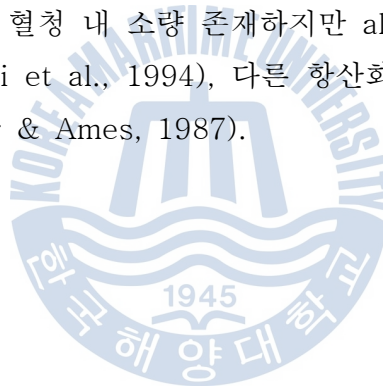
항산화 시스템이란 대사과정이나 그 밖의 과정에 의해 생성된 반응성 산소화합물과 반응성 산소화합물로부터 산화적 손상을 방지하기 위한 생체의 방어기전으로 정의된다(Child, Wilkinson & Fallowfield, 2000). 항산화 시스템은 체내 항산화효소와 비효소적 항산화제로 구분하고 생체는 반응성 산소화합물에 대해 효율적인 방어기구를 가지고 있어 효과적으로 대처한다. 이러한 항산화효소와 비효소적 항산화제는 유산소 대사과정 중에 생성되는 과산화수소와 과산화 음이온 라디칼을 산소와 물과 같은 보다 반응성이 약하고 안정한 분자로 변화시키거나 반응을 차단함으로써 산화 스트레스의 위험을 감소시키는 역할을 한다(Bounous & Molson, 2003). 체내 반응성 산소화합물 제거제로 작용하는 항산화효소는 SOD(superoxide dismutase), CAT(catalase), GPX(glutathione peroxidase)등이 있으며, 비효소적 항산화제는 비타민 C, 비타민 E, β -carotene, glutathione, selenium 등이 있으며(Child et al., 2000), 그 외에도 Coenzyme Q10(코큐텐), carotinoid, flavonoid, 미네랄, 단백질 등이 있다.

2) Plasma antioxidants

생체 항산화제 시스템은 상호간에 영향을 미치는 매우 복잡한 시스템으로 신체 총 항산화 역량은 대부분 albumin, uric acid, bilirubin과 같은 혈청 항산화 물질들에 의해 좌우된다(Reddy et al., 2003). albumin은 상대적으로 비효율적

인 항산화제임에도 혈청 내 높은 농도로 존재하기 때문에 인간 혈청 내 총 항산화제 역량에서 중요한 기여를 한다(Wayner, Burton, Ingold, Barclay & Locke, 1987). albumin은 구리 이온에 결합함으로써 지질 과산화를 억제할 수 있다. 그것은 또한 산소와 탄소로부터 자유기의 제거작용을 한다(Soriani, Pietraforte & Minetti, 1994). uric acid는 혈청 내 높은 농도에 있어 albumin 다음으로 두 번째로 중요하다(Miller, Rice-Evans, Davies, Gopinathan & Milner, 1993). uric acid는 비효소 분해에 따라 산화될 수 있고 hydroxyl radicals와 차아염소산(hypochlorous acid)과 반응할 수 있는 선택적인 항산화제로 알려졌다(Becker, 1993).

albumin, uric acid는 bilirubin, α -tocopherol, β -carotene과 같은 다른 혈청 항산화제에 비해 상대적으로 높은 농도로 존재하고 있어, 이 두 가지 항산화제가 인간 혈청 항산화 역량의 70% 이상을 차지하고 있다(Wayner et al., 1987). 반면, bilirubin은 혈청 내 소량 존재하지만 albumin보다 효율적으로 항산화 작용을 하고(Soriani et al., 1994), 다른 항산화제보다 높은 과산화 제거 작용을 보여준다(Stocker & Ames, 1987).



Ⅲ. 연구방법

1. 연구대상

본 연구의 대상자는 부산광역시 서구에 위치한 A요양원에 입원 중인 65세 이상 환자들 중 인지기능검사를 통하여 경도인지장애가 있는 12명을 경도인지장애군으로 선정하였고, 정상대조군으로는 서구에 거주하는 65세 이상 노인들 중 인지기능검사 결과, 정상 소견을 가진 21명을 모집하였다. 모두 자발적 동의서 작성과 신체계측 및 채혈을 실시하였고, 부산광역시 소재 D대학교 평생교육원 프로그램에 참여하였다. 하지만 경도인지장애군에서 채혈 불참 2명, 정상대조군에서 채혈 불참 6명과 프로그램 중도 포기 5명으로, 2011년 6월부터 9월까지 12주간의 신체활동 프로그램을 완료한 경도인지장애군 10명과 정상대조군 10명을 최종 분석대상자로 선정하였다.

연구 대상자들의 신체적 특성은 <Table 2>와 같다.

Table 2. Physical characteristics of subjects

	Age(year)	Height(cm)	Weight(kg)	BMI(kg/m ²)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
MCI (n=10)	79.80 ±5.53	155.25 ±9.71	54.31 ±7.75	22.54 ±2.79	121.40 ±15.26	76.40 ±8.37
NC (n=10)	72.90 ±4.38	153.53 ±6.01	57.87 ±7.31	24.58 ±2.97	128.40 ±10.41	79.80 ±6.07
Total (n=20)	76.35 ±6.04	154.39 ±7.88	56.09 ±7.25	23.56 ±3.03	124.90 ±13.57	78.10 ±7.39

Values are expressed as mean ± standard deviation (SD)

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MCI, mild cognitive impairment; NC, normal control

2. 연구절차

본 연구의 절차는 <Figure 2>와 같다.

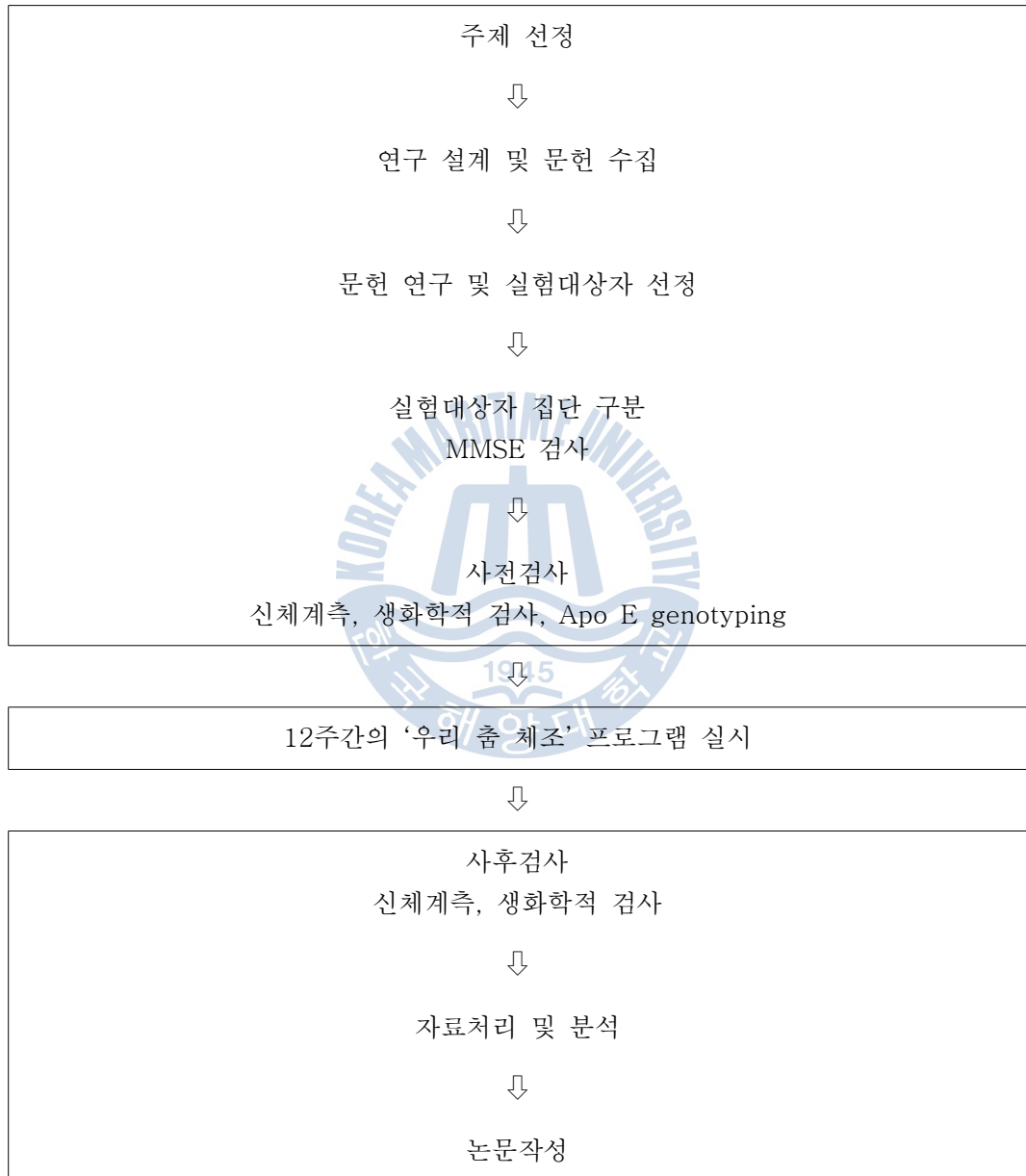


Figure 2. Research procedures

3. 측정방법

1) 신체계측

표준화된 방법으로 신장과 체중을 측정하였고, 측정된 신장과 체중으로 체질량지수{BMI = 체중(kg) ÷ 키²(m²)}를 산출하였다. 혈압은 안정된 상태를 취하게 한 후 수은혈압계를 이용하여 측정하였다.

2) MMSE

MMSE는 연령, 종교, 언어 및 교육 수준이 검사 결과에 영향을 미치며, 언어가 다른 우리나라 실정에는 그대로 사용할 수 없는 단점을 지니고 있다. 따라서 본 연구에서는 강연욱 등(1997)에 의해 한국어로 번안되어 임상 현장 또는 역학 연구 등에서 널리 사용되고 있는 K-MMSE를 사용하여 모든 피험자들의 전반적인 인지기능을 평가하였다. MMSE는 전세계적으로 가장 많이 사용되는 인지장애 측정 도구로써 시간에 대한 지남력 5점, 장소에 대한 지남력 5점, 기억등록 3점, 기억회상 3점, 주의집중과 계산능력 5점, 언어기능 8점 및 시각적 구성 1점으로 구성되었다. 측정가능 점수는 0-30점으로 점수가 높을수록 인지기능이 높음을 의미한다. 총합이 24점 이상이면 정상, 18-23점은 경증 치매, 그리고 18점미만은 중증 치매로 분류된다. 본 연구에서 대상자들의 MMSE 점수가 24점 이상이면 정상대조군으로, 18-23점은 경도인지장애군으로 분류하였으며, 23점미만은 연구 대상에서 제외시켰다.

3) 채혈

채혈은 생화학적 검사를 위한 SST(serum separation tube)와 Apo E genotype 분석을 위한 K₃-EDTA tube에 각각 말초혈액을 채혈하였다. SST는 3,000rpm에서 12분간 원심분리 후 혈청을 수집하여 K₃-EDTA tube와 함께 검사 전까지 냉장 보관하였다.

4) Apo E genotyping

(1) 검사원리

Apo E genotyping은 DNA·STRIP® 기술을 기초로 하여 다중 중합효소연쇄 반응(Multiplex-PCR) 후 증폭산물을 112Arg, Cys112, Arg158, 158Cys에 특이한 probe가 접합된 strip에 역교잡 시켜 동시에 측정하는 것을 원리로 한다. Apo E 단백질의 112번째 아미노산인 arginine(CGC)과 cysteine(TGC) 그리고 158번째 아미노산인 arginine과 cysteine을 확인하여 6종류의 유전자 표현형 (E2/E2, E3/E3, E4/E4, E2/E3, E2/E4, E3/E4)을 결정한다.

(2) DNA 추출

QIAamp DNA Blood Mini Kit(Qiagen co., USA)를 이용하여 DNA를 분리하였다. 말초혈액 200 μ l에 lysis buffer 200 μ l를 넣고 protease K 10 μ l와 함께 피펫으로 혼합하여 60°C에서 10분간 반응시켰다. Lysis 반응시킨 튜브를 spin down 시킨 후, 100% ethanol 200 μ l를 넣어 피펫으로 혼합하였다. 섞은 액을 Column에 넣고 8,000 rpm 으로 1분간 원심 분리시켰다. Column을 Washing 용액 1 과 2 순서로 세척하고 Column을 새 튜브에 꽂은 후, 3차 멸균증류수나 elution buffer 50 μ l로 DNA를 녹여낸 후, -70°C에 보관해 두었다가 PCR 반응 시 이용하였다.

(3) Apo E genotype 분석

GenoType® Apo E ver1.0 kit (HAIN lifescience co., Germany)를 사용하여 Apo E genotyping을 수행한 과정은 다음과 같다.

① 시약의 준비

모든 시약은 시험 전 실온화 하였다. 냉동고에 보관된 PNM(primer nucleotide mix)과 HCD(control DNA)를 꺼내어 실온화 시켰고, 냉장고에 보관된 strips, denaturation solution(DEN), hybridization buffer(HYB), stringent wash solution(STR), rinse solution(RIN), conjugate concentrate

(CON-C), conjugate buffer(CON-D), substrate concentrate(SUB-C), substrate buffer(SUB-D)를 꺼내어 실온화 시켰다. Hybridization buffer와 stringent wash solution은 37-45°C의 incubator에서 warming하였다. Conjugate concentrate(CON-C)를 conjugate buffer(CON-D)로 1:101 희석하여 conjugate solution을 준비하였다. Substrate solution은 substrate concentrate(SUB-C)를 substrate buffer(SUB-D)로 1:101 희석하여 준비하였으며, 잘 혼합하여 빛에 노출되지 않도록 알루미늄 호일에 싸서 보관하였다. Tip은 filter tip을 준비하였다.

PCR 마스터 혼합액은 검체 1개 당 PCR 마스터 혼합액을 45 μ l를 사용하여 <Table 3>과 같이 조제하였다.

Table 3. PCR master mix solution (μ l)

	검 체 수			
	1	6	12	48
PNM	35	210	420	1,680
10× PCR buffer	5	30	60	240
25 mM MgCl ₂	2	12	24	96
1U HotStarTaq	0.2	1.2	2.4	9.6
멸균된 증류수	3	18	36	144

PNM, primer nucleotide mix; PCR, polymerase chain reaction

② PCR (polymerase chain reaction)

모든 PCR tube에 PCR 마스터 혼합액 45 μ l씩을 분주하였다. 추출된 DNA 5 μ l씩을 각각의 PCR tube에 분주한 후 PCR 반응을 시작하였다. PCR 반응 조건은 <Table 4>와 같다.

음성대조는 검체 5 μ l 대신에 멸균된 증류수 5 μ l를 첨가하였고, 양성대조는 HCD(control DNA) 5 μ l를 첨가하였다.

Table 4. Cycle for PCR

time / temperature	Cycle
15 min / 95℃	1 cycle
30 sec / 95℃	10 cycles
2 min / 58℃	
25 sec / 95℃	25 cycles
40 sec / 53℃	
40 sec / 70℃	
8 min / 70℃	1 cycle

PCR, polymerase chain reaction

③ Hybridization

Tray의 각각의 well에 denaturation solution(DEN)을 20 μ l씩 분주하고 PCR 산물 20 μ l씩 분주하여 피펫으로 혼합하여 실온에 5분 동안 두었다. 반응 시간 동안 strip을 준비하고 warming된 hybridization buffer(HYB) 1 ml를 각 well에 분주한 후 가볍게 혼합하였다. 각 well에 strip을 첨가하여 45℃, 300 rpm에서 30분간 교반하여 배양하였다. HYB를 버리고 warming된 stringent wash solution(STR) 1 ml씩 분주하여 45℃, 300 rpm에서 15분간 교반하여 배양하였다. STR을 버리고 rinse solution(RIN) 1 ml씩 분주하여 실온(25℃), 300 rpm에서 1분간 교반하여 세척하였다. RIN을 버리고 희석한 conjugate solution(CON) 1 ml를 각 well에 분주하여 실온, 300 rpm에서 30분간 교반하여 배양하였다. CON을 버리고 다시 RIN 1 ml를 분주하여 실온, 300 rpm에서 1분간 교반하여 세척하였다. RIN을 버리고 멸균증류수 1 ml를 분주하여 실온, 300 rpm에서 1분간 교반하여 세척하였다. 흡습지에 tray를 가볍게 털어서 잔 여액을 제거하고 조제한 substrate solution을 1 ml씩 분주하여 암소, 실온에서 3-20분간 배양하였다. 증류수로 2회 세척하고 반응이 끝난 strip을 평가용지에 붙여서 판독하였다.

④ 결과해석

결과해석은 <Figure 3>과 같이 판독하였다.

Conjugate Control, Sens I, Sens II 모두 양성일 때 나머지 밴드로 결과를 해석하였으며, Specificity Control 양성일 때는 비특이적 반응으로 재검사를 실시하였다. Cys112와 158Cys가 양성일 때는 Apo E2/E2로, Cys112와 Arg158이 양성일 때는 Apo E3/E3로, 112Arg와 Arg158이 양성일 때는 Apo E4/E4로, Cys112와 Arg158, 158Cys가 양성일 때는 Apo E2/E3로, 112Arg, Cys112와 Arg158이 양성일 때는 Apo E3/E4로, 112Arg, Cys112와 Arg158, 158Cys 모두 양성일 때는 Apo E2/E4로 결과를 해석하였다.

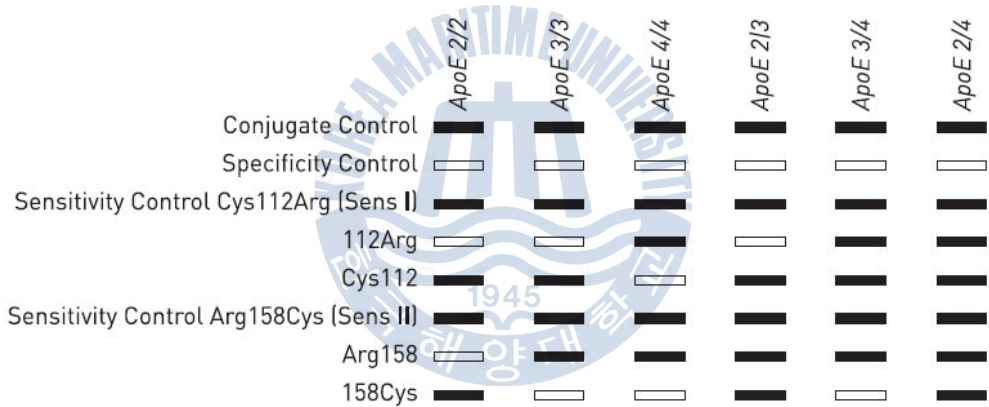


Figure 3. Examples of results with the Apo E

5) 생화학적 검사

(1) Homocysteine

Homocysteine은 fluorescence polarization immunoassay(FPIA; 형광편광면역분석법)를 이용하여 생화학 자동화 분석기 TBA-200FR/NEO(TOSHIBA co., Japan)로 분석하였다.

참고치는 남자가 8.1-17.6 $\mu\text{mol}/\ell$ 이고, 여자가 5.6-12.9 $\mu\text{mol}/\ell$ 이다.

(2) hs-CRP

hs-CRP는 turbidimetric immunoassay(TIA; 면역비탁법)를 이용하여 생화학 자동화 분석기 TBA-200FR/NEO(TOSHIBA co., Japan)로 분석하였다.

참고치는 0.0-0.5 mg/dl이다.

(3) Plasma antioxidants

① Albumin

Albumin은 bromcresol green(BCG)과 직접 결합하여 청록색의 복합체를 형성하여 이를 660nm에서 비색 정량한다. BCG method(비색법)을 이용하여 생화학 자동화 분석기 TBA-200FR/NEO(TOSHIBA co., Japan)로 분석하였다.

참고치는 3.8-5.2 g/dl이다.

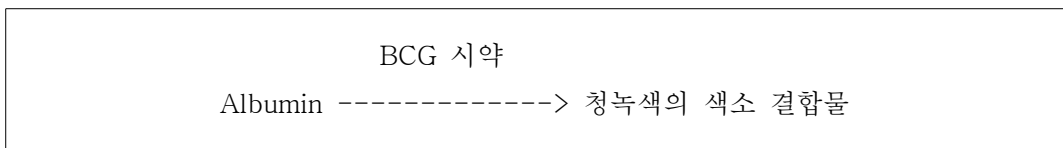


Figure 4. BCG method for albumin

BCG, bromcresol green

② Uric acid

Uric acid는 uricase의 영향 아래에서 생성된 H_2O_2 와 peroxidase(POD)의

작용에 의하여 산화 축합되어 자색의 색소를 생성하고 이 색소의 흡광도를 측정하여 농도를 계산하는 enzymatic method(효소법)를 이용하여 생화학 자동화 분석기 TBA-200FR/NEO(TOSHIBA co., Japan)로 분석하였다.

참고치는 2.4-7.0 mg/dℓ이다.

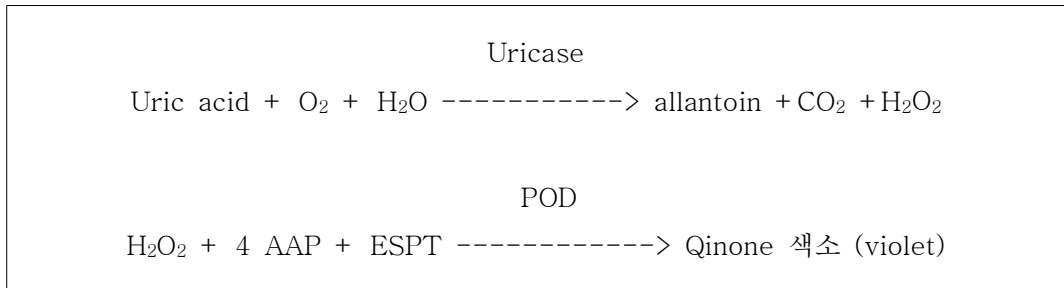


Figure 5. Enzymatic method for uric acid

AAP, aminoantipyrine; ESPT, N-ethyl-N-(2-sulphophenylmethyl)-m-toluidine; POD, peroxidase

③ Total bilirubin

T. bilirubin은 결합형인 direct bilirubin과 유리형인 indirect bilirubin으로 크게 대별되는데, direct bilirubin은 diazo시약과 직접 반응하지만, indirect bilirubin은 diazo반응을 촉진시키는 물질을 필요로 한다. 혈청에 촉진작용을 하는 계면활성제를 가한 후 diazo반응을 시키면 bilirubin이 반응을 하여 적색의 azo bilirubin이 된다. 이 적색의 흡광도를 측정함으로써 T. bilirubin 량을 측정하게 된다. Colorimetric method(비색법)을 이용하여 생화학 자동화 분석기 TBA-200FR/NEO(TOSHIBA co., Japan)로 분석하였다.

참고치는 0.2-1.2 mg/dℓ이다.

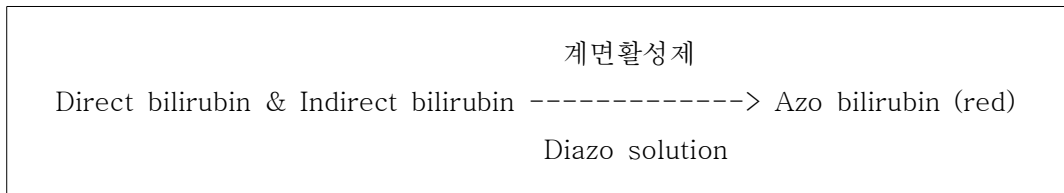


Figure 6. Colorimetric method for total bilirubin

(4) Lipid profile

TC, HDL-C, LDL-C, TG의 측정은 enzymatic method(효소법)을 이용하여 생화학 자동화 분석기 TBA-200FR/NEO(TOSHIBA co., Japan)로 분석하였다.

① Total cholesterol

콜레스테롤 측정은 이전까지는 Lieberman-Burchard 반응, Killiani 반응, OPA 반응 등으로 측정해 왔으나, 오차의 요인이 많아 바람직하지 못하였다. Flegg(1973), Richmond(1973) 및 Roeschlau, Bernt & Gruber (1974)에 의해 효소법이 발표되었으며, Allain, Poon, Richmond & Fu (1974)에 의해 측정법이 개발되었다. TC는 검체 중 Ester형 cholesterol이 cholesterol esterase(CES)의 작용에 의해 가수분해 되어 유리형인 free cholesterol과 fatty acid를 생성한다. 이때 유리형 cholesterol은 cholesterol oxidase(COD)의 작용으로 과산화수소와 delta 4 cholestenon을 생성한다. 생성된 과산화수소는 peroxidase(POD)의 존재 하에서 4-aminoantipyrine(AAP)과 phenol을 산화적으로 축합시켜 qinone형의 적색색소를 생성하는데, 이 적색색소를 측정하여 콜레스테롤 양을 구한다.

참고치는 130-250 mg/dl이다.

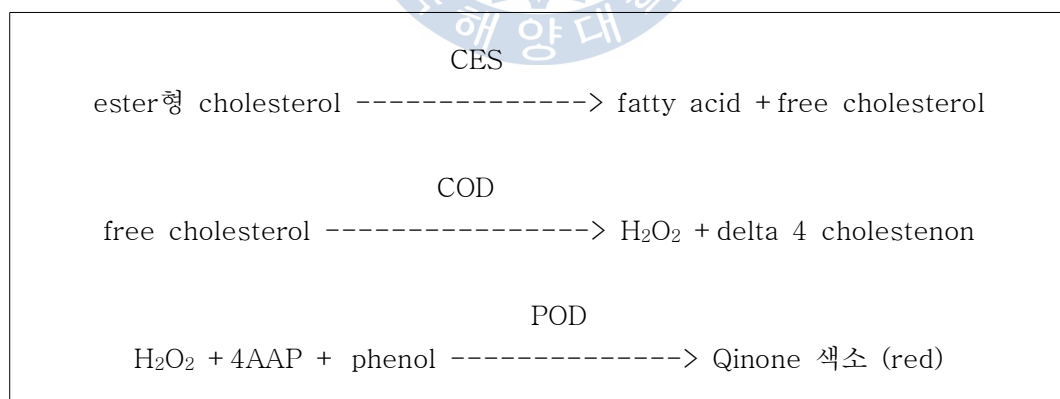


Figure 7. Enzymatic method for total cholesterol

CES, cholesterol esterase; COD, cholesterol oxidase; AAP, aminoantipyrine; POD, peroxidase

② HDL-C

Cholestrol esterase와 cholesterol oxidase는 화학수식 하여 LDL, VLDL, chylomicron에 대하여 반응성이 저하된다. 이 효소에 dextrane sulfate, cyclodextrin sulfate 복합체를 병용하면 LDL, VLDL, chylomicron에 대하여 효소반응이 지연되어 HDL-C를 선택적으로 측정할 수 있다. 이것을 기초로 하여 제1반응에서 HDL 이외의 LDL, VLDL, chylomicron을 dextrane sulfate와 cyclodextrin sulfate 복합체와 결합시키고, 제2반응은 cholesterol esterase와 cholesterol oxidase를 이용하는 것에 의하여 HDL-C를 분획조작 없이 직접 측정한다.

참고치는 남자가 31-67 mg/dl이고, 여자가 45-74 mg/dl이다.

③ LDL-C

LDL을 선택적으로 가용화 시키는 계면활성제를 사용하여 LDL 중에 함유된 ester형 콜레스테롤과 free형 콜레스테롤을 cholesterol 반응계에 도입하여 LDL-C를 측정한다. LDL-C 이외의 lipoprotein(HDL, VLDL chylomicron)에 대응하는 효소 반응은 이 계면활성제와 당화합물에 의해 억제되며 콜레스테롤 반응계에 도입되지 않으며 반응계에 lipoprotein의 형태로 잔존된다.

참고치는 65-140 mg/dl이다.

④ Triglyceride

TG는 lipase의 작용으로 glycerol을 생성하는데 ATP의 존재 하에서 glycerol kinase에 의하여 glycerol-3-phosphate가 생성되며 이것은 glycerolperoxidase의 작용으로 과산화수소를 만들며 여기에 4-aminophenazone과 4-chlorophenol이 부가되어 peroxidase의 작용으로 4-(p-benzoquinone-mono-imino)를 만들어 적색색소를 생성한다. 이 적색색소를 주파장 505nm와 부파장 700nm에서 측정하여 TG 양을 구한다.

참고치는 30-200 mg/dl이다.

4. 신체활동 프로그램

본 연구에서 신체활동 프로그램은 부산 D대학교 평생교육원의 프로그램에 참여한 65세 이상의 노인들을 대상으로 ‘우리 춤 체조’를 실시하였다. 그 방법은 대상자들의 연령과 신체조건을 고려하여 12주간, 주 2회씩, 120분간 전문 강사의 지도하에 실시하였고, 춤의 강도는 자각적 운동 강도척도(ratings of perceived exertion; RPE)인 Borg 척도를 사용 하였다. 본 연구에서는 일반적인 노인의 운동 강도인 12-14등급 ‘약간 힘들다’ 수준으로 설정하였는데, 이 수준은 중등도의 강도로 여유 심박수의 60% 정도에 해당되며 땀이 날 정도의 운동이다. 대상자들에게 운동하는 중에 언제든지 스스로의 상태를 점검하도록 하고 운동 중에 만일 호흡곤란, 흉통, 어지러움, 정신혼돈, 통증 등이 발생하면 즉시 중단하도록 교육하였다(김란, 박인순 및 박명희, 2009). 준비운동으로 스트레칭과 ‘우리 춤 체조’의 기본체조 4형을 15분간 실시하였다. 본 운동은 총 90분으로 40분간 ‘우리 춤 체조’ 동작을 배우고 익혔으며, 10분간의 휴식을 취하고, 우리 민요 및 가락에 맞추어 ‘우리 춤 체조’를 40분간 실시하였다. 정리 운동으로 15분간 스트레칭 및 기본체조 4형을 실시하였다.

‘우리 춤 체조’ 프로그램은 <Table 5>와 같이 구성되어있다.

Table 5. Program configuration

단계별	작품수(22)	프로그램
1단계 기본체조	기본형(4)	해맞이, 두둥실, 어울림, 나들이
	응용형(1)	어화! 좋을시고.
2단계 아리랑	기본형(4)	본아리랑, 밀양아리랑, 진도아리랑, 해주아리랑
	응용형(1)	어화! 풍년이야.
3단계 사군자	기본형(4)	매(梅), 란(蘭), 국(菊), 죽(竹)
	응용형(3)	도라지타령1, 도라지타령2, 뱃놀이
4단계 사계	기본형(4)	봄, 여름, 가을, 겨울
	응용형(1)	어화! 사랑이야

5. 자료 분석

연구결과는 SPSS Ver 18.0 package를 이용하여 변인에 대한 평균(mean; M)과 표준편차(standard deviation; SD)를 산출하였고, 각 집단 간의 평균치 변화의 차이검증은 이원반복측정분산분석법(two-way repeated measures ANOVA)을 사용하였다. 사후검증으로써 각 집단 간 시기에 따른 평균치 변화의 차이 검증은 독립표본 t-검증(Independent t-test)을 이용하였고, 각 집단 내 평균치 변화의 차이검증은 대응표본 t-검증(paired t-test)을 이용하였으며, 통계적 유의수준은 $\alpha=.05$ 로 하였다.



IV. 결과

본 연구는 치매 발병률이 높은 65세 이상의 노인들을 대상으로 치매 및 인지기능장애 선별검사인 MMSE를 통하여 경도인지장애군(MCI)과 정상대조군(NC)으로 분류하여, Apo E genotype 분포와 12주간의 ‘우리 춤 체조’를 적용한 신체활동이 치매발병 관련 혈액 성분들에 미치는 영향을 규명하였으며, 연구 결과는 다음과 같다.

1. Apo E genotype의 상대빈도수

Apo E genotype의 상대빈도수는 <Table 6>, <Figure 8>과 같다.

Table 6. Number of Apo E genotype

Genotype	phenotype			allele		
	E2/E3	E3/E3	E3/E4	E2	E3	E4
MCI (n=10)	1명 (10.0%)	5명 (50.0%)	4명 (40.0%)	1명 (5.0%)	15명 (75.0%)	4명 (20.0%)
NC (n=10)	2명 (20.0%)	7명 (70.0%)	1명 (10.0%)	2명 (10.0%)	17명 (85.0%)	1명 (5.0%)
Total (n=20)	3명 (15.0%)	12명 (60.0%)	5명 (25.0%)	3명 (7.5%)	32명 (80.0%)	5명 (12.5%)

$E2=(E2/2 \times 2) + (E2/3) + (E2/4)$; $E3=E2/3 + (E3/3 \times 2) + (E3/4)$; $E4=(E2/4) + (E3/4) + (E4/4 \times 2)$

MCI, mild cognitive impairment; NC, normal control

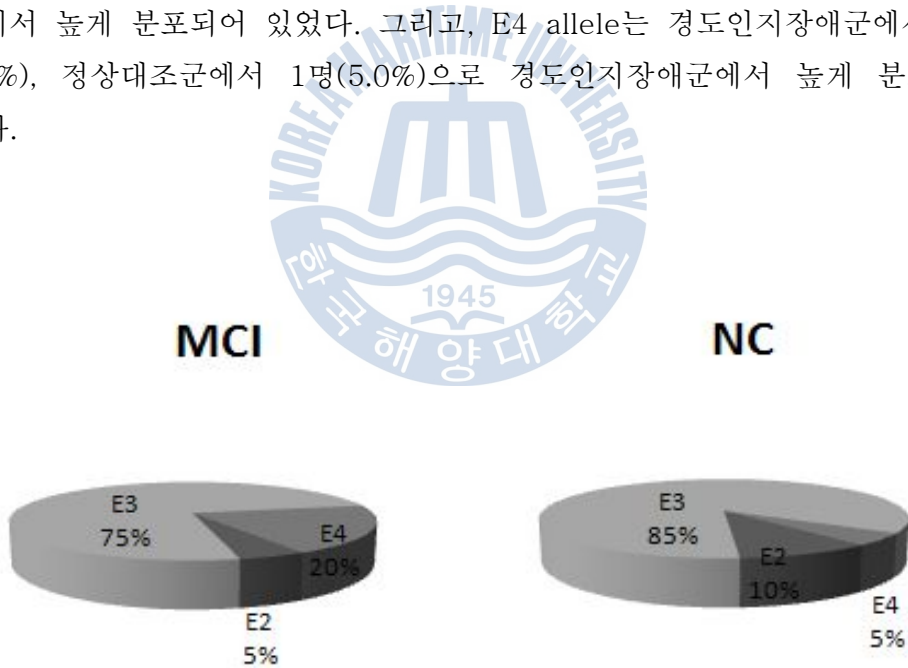
<Table 6>에서와 같이 경도인지장애군의 Apo E phenotype은 E2/E3 1명(10.0%), E3/E3 5명(50.0%), E3/E4 4명(40.0%)으로 나타났으며, E2/E2, E2/E4, E4/E4 유전자 표현형은 나타나지 않았다. Apo E allele는 E2 1명(5.0%), E3 15명(75.0%), E4 4명(20.0%)으로 E3의 빈도가 가장 높았고 E4와 E2 순으로 높은 빈도를 나타내었다.

정상대조군에서 Apo E phenotype은 E2/E3 2명(20.0%), E3/E3 7명

(70.0%), E3/E4 1명(10.0%)으로 나타났으며, E2/E2, E2/E4, E4/E4 유전자 표현형은 나타나지 않았다. Apo E allele는 E2 2명(10.0%), E3 17명(85.0%), E4 1명(5.0%)으로 E3의 빈도가 가장 높았고 E2와 E4 순으로 높은 빈도를 나타내었다.

전체 연구대상자의 Apo E phenotype은 E2/E3 3명(15.0%), E3/E3 12명(60.0%), E3/E4 5명(25.0%)으로 나타났으며, E2/E2, E2/E4, E4/E4 유전자 표현형은 나타나지 않았다. Apo E allele는 E2 3명(7.5%), E3 32명(80.0%), E4 5명(12.5%)으로 E3의 빈도가 가장 높았고 E4와 E2 순으로 높은 빈도를 나타내었다.

본 연구에서 E2 allele의 상대빈도수는 경도인지장애군에서 1명(5.0%), 정상대조군에서 2명(10.0%)으로 정상대조군에서 높게 분포되어 있었고, E3 allele는 경도인지장애군에서 15명(75.0%), 정상대조군에서 17명(85.0%)으로 정상대조군에서 높게 분포되어 있었다. 그리고, E4 allele는 경도인지장애군에서 4명(20.0%), 정상대조군에서 1명(5.0%)으로 경도인지장애군에서 높게 분포되어 있었다.



<Figure 8> Apo E genotype distribution

MCI, mild cognitive impairment; NC, normal control

2. Homocysteine

집단 내, 집단 간의 프로그램 실시 전·후 homocysteine의 변화는 <Table 7>과 같고, 시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과는 <Table 8>과 같다.

Table 7. Comparisons of homocysteine (μmol/ℓ)

	Pre	Post	diff.	t-value
MCI (n=10)	21.92±10.21	18.19±7.99	3.73±8.92	1.322
NC (n=10)	11.95±2.42	9.87±1.98	2.08±0.92	7.179***
t-value	-3.005**	-3.197**		

Values are expressed as mean±standard deviation

diff., difference; MCI, mild cognitive impairment; NC, normal control

** : p<.01, *** : p<.001

Table 8. Results of two-way repeated ANOVA for homocysteine

source	SS	df	MS	F-value
time	84.390	1	84.390	4.194
group	836.310	1	836.310	12.158**
time×group	6.806	1	6.806	.338
error	362.208	18	20.123	

ANOVA, Analysis of variance; SS, sum of squares; df, degree of freedom; MS, mean square

** : p<.01

시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과에서는 시기 간, 시기×집단 간에 서 유의성이 없었지만, 집단 간 주효과에서 유의하게(F=12.158, p<.01) 나타났다.

프로그램 실시 전·후 집단 간 비교에서 프로그램 실시 전(t=-3.005, p<.01) 과 후(t=-3.197, p<.01) 모두 경도인지장애군에서 유의하게 높게 나타났다.

집단 내 프로그램 실시 전·후 비교에서는 경도인지장애군에서 프로그램 실시 후 감소하였지만 유의성은 없었고, 정상대조군에서 프로그램 실시 후 유의하게(t=7.179, p<.001) 감소하였다.

3. hs-CRP

집단 내, 집단 간의 프로그램 실시 전·후 hs-CRP의 변화는 <Table 9>와 같고, 시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과는 <Table 10>과 같다.

Table 9. Comparisons of hs-CRP (mg/dl)

	Pre	Post	diff.	t-value
MCI (n=10)	0.59±0.62	0.48±0.53	0.11±0.60	.584
NC (n=10)	0.11±0.14	0.18±0.26	-0.06±0.14	-1.412
t-value	-2.343	-1.604		

Table 10. Results of two-way repeated ANOVA for hs-CRP

source	SS	df	MS	F-value
time	.006	1	.006	.059
group	1.486	1	1.486	5.247*
time×group	.075	1	.075	.800
error	1.684	18	.094	

* : p<.05

시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과에서는 시기 간, 시기×집단 간에서 유의하게 나타나지 않았지만, 집단 간 주효과에서 유의하게(F=5.247, p<.05) 나타났다.

hs-CRP의 프로그램 실시 전·후 집단 간 비교에서 유의한 차이가 나타나지 않았고, 집단 내 프로그램 실시 전·후 비교에서도 두 집단 모두 유의한 변화가 나타나지 않았다.

4. Plasma antioxidants

1) Albumin

집단 내, 집단 간의 프로그램 실시 전·후 albumin의 변화는 <Table 11>과 같고, 시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과는 <Table 12>와 같다.

Table 11. Comparisons of albumin (g/dl)

	Pre	Post	diff.	t-value
MCI (n=10)	4.15±0.23	4.18±0.23	-0.03±0.12	-.818
NC (n=10)	4.27±0.15	4.21±0.15	0.06±0.14	1.327
t-value	1.374	.349		

Table 12. Results of two-way repeated ANOVA for albumin

source	SS	df	MS	F-value
time	.002	1	.002	.266
group	.056	1	.056	.845
time×group	.020	1	.020	2.390
error	.153	18	.008	

시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과에서 유의성이 나타나지 않았다.

Albumin의 프로그램 실시 전·후 집단 간 비교에서 유의한 차이가 나타나지 않았고, 집단 내 프로그램 실시 전·후 비교에서도 유의한 변화는 나타나지 않았다.

2) Uric acid

집단 내, 집단 간의 프로그램 실시 전·후 uric acid의 변화는 <Table 13>과 같고, 시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과는 <Table 14>와 같다.

Table 13. Comparisons of uric acid (mg/dl)

	Pre	Post	diff.	t-value
MCI (n=10)	6.56±1.60	6.94±1.75	-0.38±1.22	-.981
NC (n=10)	4.69±1.17	4.47±0.97	0.22±0.56	1.235
t-value	-2.986**	-3.900**		

** : p<.01

Table 14. Results of two-way repeated ANOVA for uric acid

source	SS	df	MS	F-value
time	.064	1	.064	.141
group	47.089	1	47.089	13.407**
time×group	.900	1	.900	1.981
error	8.176	18	.454	

** : p<.01

시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과에서는 시기 간, 시기×집단 간에서 유의하게 나타나지 않았지만, 집단 간 주효과에서 유의하게(F=13.407, p<.01) 나타났다.

프로그램 실시 전·후 집단 간 비교에서 프로그램 실시 전(t=-2.986, p<.01) 과 후(t=-3.900, p<.01) 모두 경도인지장애군에서 유의하게 높게 나타났지만, 집단 내 프로그램 실시 전·후 비교에서는 유의한 변화가 나타나지 않았다.

3) Total bilirubin

집단 내, 집단 간의 프로그램 실시 전·후 T. bilirubin의 변화는 <Table 15>와 같고, 시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과는 <Table 16>과 같다.

Table 15. Comparisons of total bilirubin (mg/dℓ)

	Pre	Post	diff.	t-value
MCI (n=10)	0.27±0.95	0.28±0.92	-0.01±0.06	-.557
NC (n=10)	0.56±0.14	0.57±0.16	-0.01±0.17	-.183
t-value	5.558***	4.886***		

*** : p<.001

Table 16. Results of two-way repeated ANOVA for total bilirubin

source	SS	df	MS	F-value
time	.001	1	.001	.121
group	.841	1	.841	36.654***
time×group	.000	1	.000	.000
error	.149	185	.008	

*** : p<.001

시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과에서는 시기 간, 시기×집단 간에서 유의하게 나타나지 않았지만, 집단 간 주효과에서 유의하게(F=36.654, p<.001) 나타났다.

프로그램 실시 전·후 집단 간 비교에서 프로그램 실시 전(t=5.558, p<.001)과 후(t=4.886, p<.001) 모두 경도인지장애군에서 유의하게 낮게 나타났지만, 집단 내 프로그램 실시 전·후 비교에서는 유의한 변화가 나타나지 않았다.

5. Lipid profile

1) Total cholesterol

집단 내, 집단 간의 프로그램 실시 전·후 TC의 변화는 <Table 17>과 같고, 시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과는 <Table 18>과 같다.

Table 17. Comparisons of total cholesterol (mg/dl)

	Pre	Post	diff.	t-value
MCI (n=10)	195.60±26.29	196.70±28.62	-1.10±15.93	-.218
NC (n=10)	213.20±35.30	195.90±24.43	17.30±22.19	2.465*
t-value	1.265	-.067		

* : p<.05

Table 18. Results of two-way repeated ANOVA for total cholesterol

source	SS	df	MS	F-value
time	656.100	1	656.100	3.517
group	705.600	1	705.600	.474
time×group	846.400	1	846.400	4.538*
error	3357.500	18	186.528	

* : p<.05

시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과에서는 시기 간, 집단 간 주 효과에서 유의하게 나타나지 않았으나, 시기×집단 간 상호작용효과에서는 유의하게(F=4.538, p<.05) 나타났다.

Total cholesterol의 프로그램 실시 전·후 집단 간 비교에서 유의한 차이가 나타나지 않았다.

집단 내 프로그램 실시 전·후 비교에서는 경도인지장애군에서 유의한 변화가 없었고, 정상대조군에서 프로그램 실시 후 유의하게(t=2.465, p<.05) 감소하였다.

2) HDL-C

집단 내, 집단 간의 프로그램 실시 전·후 HDL-C의 변화는 <Table 19>와 같고, 시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과는 <Table 20>과 같다.

Table 19. Comparisons of HDL-C (mg/dl)

	Pre	Post	diff.	t-value
MCI (n=10)	36.60±11.13	39.00±11.40	-2.40±4.25	-1.787
NC (n=10)	50.70±9.58	51.10±11.73	-0.40±8.30	-.152
t-value	3.037**	2.339**		

** : p<.01

Table 20. Results of two-way repeated ANOVA for HDL-C

source	SS	df	MS	F-value
time	19.600	1	19.600	.901
group	1716.100	1	1716.100	7.804*
time×group	10.000	1	10.000	.460
error	391.400	18	21.744	

* : p<.05

시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과에서는 시기 간, 시기×집단 간에서 유의하게 나타나지 않았지만, 집단 간 주효과에서 유의하게(F=7.804, p<.05) 나타났다.

프로그램 실시 전·후 집단 간 비교에서 프로그램 실시 전(t=3.037, p<.01)과 후(t=2.339, p<.01) 모두 경도인지장애군에서 유의하게 낮게 나타났다.

집단 내 프로그램 실시 전·후 비교에서는 두 집단 모두 프로그램 실시 전보다 프로그램 실시 후 증가하였지만 유의성은 나타나지 않았다.

3) LDL-C

집단 내, 집단 간의 프로그램 실시 전·후 LDL-C의 변화는 <Table 21>과 같고, 시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과는 <Table 22>와 같다.

Table 21. Comparisons of LDL-C (mg/dl)

	Pre	Post	diff.	t-value
MCI (n=10)	115.10±25.82	116.00±29.01	-0.90±12.32	-.231
NC (n=10)	121.20±31.47	107.10±21.56	14.10±18.51	2.409*
t-value	.474	-.779		

* : p<.05

Table 22. Results of two-way repeated ANOVA for LDL-C

source	SS	df	MS	F-value
time	435.600	1	435.600	3.524
group	19.600	1	19.600	.014
time×group	562.500	1	562.500	4.551*
error	2224.900	18	123.606	

* : p<.05

시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과에서는 시기 간, 집단 간 주 효과에서 유의하게 나타나지 않았으나, 시기×집단 간 상호작용효과에서는 유의하게(F=4.551, p<.05) 나타났다.

LDL-C의 프로그램 실시 전·후 집단 간 비교에서 유의한 차이가 나타나지 않았다.

집단 내 프로그램 실시 전·후 비교에서는 경도인지장애군에서 유의한 변화가 없었고, 정상대조군에서 프로그램 실시 후 유의하게(t=2.409, p<.05) 감소하였다.

4) Triglyceride

집단 내, 집단 간의 프로그램 실시 전·후 TG의 변화는 <Table 23>과 같고, 시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과는 <Table 24>와 같다.

Table 23. Comparisons of triglyceride (mg/dℓ)

	Pre-exercise	Post-exercise	diff.	t-value
MCI (n=10)	197.80±63.56	179.70±65.86	18.10±38.54	1.485
NC (n=10)	174.90±55.55	177.20±70.03	-2.30±48.62	-.150
t-value	-.858	-.082		

Table 24. Results of two-way repeated ANOVA for triglyceride

source	SS	df	MS	F-value
time	624.100	1	624.100	.649
group	1612.900	1	1612.900	.223
time×group	1040.400	1	1040.400	1.081
error	17321.500	18	962.306	

Triglyceride의 시기 간, 집단 간, 시기×집단 간 상호작용 효과에서 유의하게 나타나지 않았다.

프로그램 실시 전·후 집단 간 비교에서 유의한 차이가 나타나지 않았고, 집단 내 프로그램 실시 전·후 비교에서도 두 집단 모두 유의한 변화가 나타나지 않았다.

V. 논의

본 연구는 치매 발병률이 높은 65세 이상의 노인들을 대상으로 Apo E genotype의 분포를 알아보고, 경도인지장애군과 정상대조군에서 12주간의 '우리 춤 체조'를 적용한 신체활동이 치매 관련 혈액 성분들에 미치는 영향을 규명하기 위하여 수행되었으며, 그 결과에 따른 논의는 다음과 같다.

1. Apo E genotype

본 연구에서 전체대상자를 대상으로 분석한 Apo E genotype의 상대빈도수는 E3(80.0%)의 빈도가 가장 높았고, E4(12.5%)와 E2(7.5%)의 순으로 높은 빈도를 나타내었다. 오현희 등 (2007)의 연구에서 Apo E 유전자 다형성 빈도수를 계산하여 타 인종과 비교 검토한 결과 한국인의 Apo E 유전자 다형성의 분포는 E2(5.2%), E3(86.3%), E4(8.5%)였고, 일본의 경우 3.5%, 85.1%, 11.2%, 중국은 8.4%, 85.2%, 6.4% 이었다. 이는 한국, 일본 및 중국을 비교해 보았을 때 세 나라가 유사한 경향을 보였으며, 그 분포는 한국과 일본에서 E3>E4>E2 순으로 나타났고, 중국은 E3>E2>E4 순으로 나타났다. 본 연구의 결과는 E3>E4>E2 순으로 나타났는데, 이는 한국인을 대상으로 시행한 선행연구 결과와 비교해 볼 때 같은 결과가 나타난 것이다.

이번 연구에서 E2 allele의 분포는 정상대조군에서 높게 나타났으며, E4는 경도인지장애군에서 높게 나타났다. Eto et al. (2002)은 Apo E 대사에서 E2는 혈청 TC와 LDL-C는 저하시키고 TG는 높이며, E4는 혈청 TC와 LDL-C는 높게 된다고 보고하였다. 따라서 본 연구에서 E4의 분포가 높은 경도인지장애군의 TC와 LDL-C에 대한 신체활동 프로그램의 효과는 적을 것이며, E2의 분포가 높은 정상대조군에서 효과가 크게 나타날 것으로 유추해 보았다.

선행연구에서 지질대사와 E4 allele는 E2나 E3 allele보다 5배가량의 AD 발현율을 보이며, 동형접합체가(E4/4)가 이형접합체(E2/4, E3/4)보다 3배가량이 높다고 하였다. E4 allele의 AD 발현율이 높는데 반해서 AD의 Apo E2 allele 빈도수는 0.005-0.008로 매우 낮아서 E2 allele가 AD 발현을 억제한다고 알

려졌으며, Chartier-Harlin et al. (1994)과 Corder et al. (1994)의 연구에서 Apo E2는 AD발병에 방어인자로 작용하여 발병 연령을 늦추는 요인으로 보고 되었다. Petersen et al. (1999)의 연구를 보면, 정상노인 인구에서 1-2% 정도가 치매로 진행되는 반면 경도인지장애가 있는 노인들에서는 10-12%가 1년 안에 치매로 간다고 보고되었다. 본 연구 대상자들에서도 E4의 분포는 AD 발현율이 높은 경도인지장애군에서 높게 나타났고, E2의 분포는 정상대조군에서 높게 나타나는 경향을 보였다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 Apo E genotype의 상대빈도수는 E3>E4>E2 순으로 나타났으며, E4의 분포는 경도인지장애군에서 높은 빈도로 나타났고, E2는 정상대조군에서 높은 빈도로 나타났다. E4가 경도인지장애군에서 높은 빈도로 나타난 결과는 AD발현의 위험 지표로써 의미를 가진다. 즉, Apo E4 allele는 AD뿐만 아니라 경도인지장애와도 관련이 있을 것이며, 앞으로 더욱 많은 수의 대상자들을 상대로 Apo E4 allele와 경도인지장애와의 관계를 규명 할 필요가 있다고 판단된다.

2. Homocysteine

Clarke et al. (1991)에 의하면 혈중 homocysteine 농도의 증가는 DNA 합성과 수선에 결정적인 메틸화(methylation)를 저해하며, 혈관계 독성, 세포독성 및 직접적인 신경독성으로 인해 뇌혈관 질환, 심혈관 질환, 정맥혈전증 등 다양한 혈관성 질환에 대한 위험인자이며, AD 및 혈관성 치매와도 연관된다고 하였다. 또한, AD와 homocysteine 농도의 연관성에 관한 연구들을 보면 정상대조군에 비해 AD에서 그 농도가 증가한다는 연구결과가 있다(전진숙, 이장현, 조용 및 오병훈, 2005; Cho et al., 2006; McIlroy, Dynan, Lawson, Patterson & Passmore, 2002; Pak, Chan & Mattson, 2003; Park JH, Park IS & Park SW, 2005). 본 연구에서 경도인지장애군은 정상대조군에 비해 homocysteine의 농도가 유의하게 높게 나타났다. 경도인지장애군은 AD발병 위험군으로 AD와 임상적으로 연관성이 높기 때문에 결국, 정상대조군보다 높은 homocysteine 수치는 AD발병을 예견하는 소견으로 AD의 조기 진단 지

표로서 큰 의미가 있을 것으로 판단된다.

집단 내 프로그램 실시 전·후 비교에서 정상대조군에서 homocysteine의 유의한 감소가 관찰되었으며, 경도인지장애군에서도 유의성은 나타나지 않았지만 프로그램 실시 후 감소하는 경향을 보였다. 이는 규칙적인 신체활동이 AD 예방에 있어 중요한 요소임을 암시한다. Randeva et al. (2002)의 연구에서 규칙적인 운동은 homocysteine의 농도를 감소시킨다고 하였고, Nygard et al. (1995)의 연구에서도 homocysteine 농도는 일반인들의 신체활동 수준과 역의 상관성을 가진다고 하였다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 경도인지장애군에서 정상대조군보다 유의하게 높은 homocysteine 농도는 AD 조기 진단 지표로서 큰 의미가 있고, 12주간의 신체활동은 homocysteine 농도 개선에 긍정적이라 할 수 있다. 따라서, 신체활동의 증가를 포함한 규칙적인 운동 프로그램 적용은 homocysteine의 농도 감소로 인하여 AD 예방에 효과적이라고 할 수 있다.

3. hs-CRP

AD의 병태생리에 관여하는 한 원인으로 산화스트레스(oxidative stress)가 알려졌으며, 산화질소(nitric oxide; NO) 같은 산화스트레스는 AD 환자의 뇌에서 염증 반응을 일으키는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(장우영 등, 2006). 따라서, 염증 표지자인 hs-CRP 농도의 측정은 뇌의 산화스트레스로 인한 염증 정도를 반영하므로 AD발병과 연관성이 있다고 보고된다. 선행 연구에서 hs-CRP는 뇌혈관질환 발생과 유의한 연관성을 보인다고 하였다(손장원 및 권혁상, 2009; Kanai et al., 2008). 또 Geffken et al. (2001)의 연구에서 규칙적인 운동은 혈관염증 과정을 변화시키고 CRP수준에도 영향을 미친다고 하였다. 하지만, 본 연구의 경우 hs-CRP는 프로그램 실시 전·후 집단 내 비교에서 유의한 변화가 없었다. 이런 결과는 Albert, Glynn & Ridker (2004)의 규칙적인 운동이 지질대사와 체질량지수, 인슐린 저항성, 혈압에 좋은 영향을 주어서 CRP의 감소를 유발한다는 연구와 Tchernof, Nolan, Sites, Ades & Poehlman (2002)에 의한 체중의 감소가 염증반응을 감소시킨다는 보고들과

는 상반되는 결과가 나타난 것이다. 그러나, 운동이 혈중 CRP 농도 감소에 영향을 미치지 않는 것을 보고한 선행연구들(신현섭 등, 2005; Dufaux, Order, Geyer & Hollmann, 1984)과는 같은 결과를 나타내었다. 본 연구에서 유의성은 나타나지 않았지만, 경도인지장애군에서 프로그램 실시 후 감소하는 경향을 보였는데, 추후 신체활동과 hs-CRP와의 상관성을 알아보기 위해 더 많은 수의 대상자와 다양한 운동 방법, 강도 및 빈도를 접목한 전향적 연구가 이루어져야 할 것이다.

이상 결과를 종합해 볼 때 경도인지장애군에서 12주간의 신체활동이 hs-CRP 농도를 감소시키는 경향을 보였으나 유의성은 나타나지 않았으며, 본 연구에서 12주간의 신체활동은 hs-CRP 농도 개선에 영향을 주는 독립적인 인자가 아니었다.

4. Plasma antioxidants

본 연구에서는 uric acid, albumin, T. bilirubin 세 가지 혈청 항산화제를 산화스트레스와 역의 상관성을 갖는 지표로 사용하였는데, T. bilirubin의 프로그램 실시 전·후 집단 간 비교에서 프로그램 실시 전·후 모두 경도인지장애군이 유의하게 낮게 나타났다. 이는 경도인지장애군의 산화스트레스가 혈청 항산화제 농도 저하로 나타난 결과라고 할 수 있다. 또한 혈청 항산화제 중 70% 이상의 역량을 차지하는 albumin과 uric acid와 달리 혈청 내 소량 존재하는 bilirubin은 albumin보다 효율적으로 항산화작용을 하고(Soriani et al., 1994), 다른 항산화제보다 높은 과산화 제거 작용을 보여준다(Stocker & Ames, 1987)는 선행연구를 봤을 때 이번 연구 결과에서도 T. bilirubin은 혈청 항산화제 중 의미가 크다고 할 수 있다.

albumin은 모든 비교에서 유의한 차이가 나타나지 않았는데, 이는 albumin이 상대적으로 비효율적인 항산화제라는 Wayner et al. (1987)의 연구를 반영하는 결과라 할 수 있겠다. 그럼에도 albumin이 혈청 항산화제로 중요한 것은 다른 항산화제에 비해 혈청 내 높은 농도로 존재하기 때문이다(Wayner et al., 1987).

uric acid의 프로그램 실시 전·후 집단 간 비교에서는 프로그램 실시 전·후 모두 경도인지장애군에서 유의하게 높게 나타났다. 이는 다른 혈청 항산화제인 T. bilirubin과는 상반된 결과가 나타난 것이며, 선행연구와도 다르게 나타난 결과이다. 그 원인은 생체 항산화 시스템에 영향을 미치는 중첩요인들의 통제 가 제대로 이루어지지 못했기 때문이며(Bourdel-Marchasson et al., 2001), 중첩요인으로 영양상태 평가, 연령, 흡연 유무 및 염증반응 등을 들 수 있다. 치매 환자에서 식습관 변화 및 감소가 혈청 항산화제의 농도를 저하시킬 수 있다(Barberger-Gateau, Fabrigoule, Helmer, Rouch & Dartigues, 1999)는 보고와 치매환자에서 증가된 항산화 압력이 혈청 항산화제의 농도를 떨어뜨릴 수 있다(Bourdel-Marchasson et al., 2001)는 선행연구를 보았을 때 혈청 항산화제 농도의 감소가 치매의 원인인지 치매의 결과인지는 알 수 없다. 혈청 항산화제들의 서로 상반된 결과는 hs-CRP에도 영향을 미쳤을 것이며, 항산화 시스템에 영향을 미치는 중첩요인들의 통제와 함께 더욱 더 심도 깊은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이상 결과를 종합해 볼 때 12주간의 신체활동이 plasma antioxidants에 미치는 영향은 없었다. 다만, T. bilirubin의 집단 간 비교에서 경도인지장애군이 낮은 농도를 나타내었으며, 이는 산화스트레스가 반영된 결과라 할 수 있다.

5. Lipid profile

본 연구에서 경도인지장애군의 TC 농도는 유의한 변화가 나타나지 않았다. 이는 Toriola(1984)에 의한 유산소성 지구력 훈련을 규칙적으로 실시한 결과 TC 농도에 유의한 변화가 없었다는 보고와 성봉주(1999)가 남자 비만청소년을 대상으로 8주간 주 3회 60분씩 수영을 실시한 결과 TC 농도에 유의한 변화가 없었다는 보고와는 다른 운동 강도가 적용된 연구였지만, 본 연구에서 유사한 결과가 나타났다. Lehtonen & Viikari (1978)의 연구에서 TC 농도가 운동 기간과 운동 강도와 반비례한다는 결과를 토대로 추후 운동기간의 연장과 더욱 강한 운동 강도를 접목한 연구가 필요할 것으로 판단된다. 반면 정상대조군에서 TC의 유의한 감소는 고도비만의 중년여성을 대상으로 한 12주간의 저강도

걷기 운동 프로그램 수행 후 TC가 유의하게 감소하였다(김종경 등, 2010)는 보고와 신체활동의 증가는 콜레스테롤을 감소시킨다(Dunn et al., 1977)는 선행 연구들과 유사한 결과를 나타내었다. 본 연구에서 두 집단 간의 상반된 결과는 운동기간이 단기간이거나 저강도 운동의 경우에는 상이한 경우가 많았다(김국, 1999)는 연구결과와 Apo E2 allele는 혈청 TC를 저하시킨다(Eto et al., 2002)는 연구들로서 설명되어지고 있다. 따라서, 추후 여러 가지 다른 강도와 연장된 기간의 프로그램을 적용한 연구가 필요할 것으로 판단된다.

HDL-C는 체내의 콜레스테롤 축적을 막는 기능을 가졌으며, HDL-C가 운동에 의해 증가되는 기전은 운동을 통해 혈장내의 lipoprotein lipase가 활성화되어, chylomicron, VLDL 및 LDL내의 콜레스테롤이 HDL-C로 전환되는 비율이 증가되고 hepatic triglyceride lipase activity가 억제됨으로써 HDL-C의 이화작용이 낮아지기 때문이며, 발생기의 HDL-C의 혈장 내로 유입이 증가되기 때문이다(Nikkilä, Taskinen, Rehunen & Härkönen, 1978). 선행연구에서 규칙적인 운동이나 유산소성 저항운동을 통해서 HDL-C를 높일 수 있다(Levy & Rifkind, 1980; Lokey & Tran, 1989; Urata et al., 1987)는 보고가 있고, 변화가 없다는 보고(Lehtonen & Viikari, 1978), 1년 동안 70-80% HRmax로 주 3회의 운동을 실시한 결과 오히려 감소하였다는 보고(LaRosa et al., 1982) 등으로 많은 연구에서 일치하지 않은 결과가 나타났다. 본 연구에서는 집단 내 프로그램 실시 전·후 변화에서 두 집단 모두 실시 전보다 증가하는 경향을 보였지만 유의한 차이는 나타나지 않았다. 이런 결과는 운동 후 HDL-C의 유의한 변화가 없었다는 보고(김상경, 1992; Allison et al., 1981)들과도 일치하였다. 프로그램 실시 전·후 집단 간 비교에서 프로그램 실시 전·후 모두 정상대조군에서 유의하게 높게 나타났으며, 이원반복측정분산분석법을 이용한 집단 간 비교에서도 유의하게 나타났다.

본 연구에서 정상대조군의 LDL-C가 프로그램 실시 후 유의하게 감소하였다. 이는 고도비만의 중년여성을 대상으로 한 12주간의 저강도 걷기 운동 프로그램 수행 후 LDL-C가 유의하게 감소하였다(김종경 등, 2010)는 보고와 유사한 결과를 보였다.

한편, TG의 프로그램 실시 전·후 집단 간 비교와 집단 내 프로그램 실시 전·후 비교에서 유의한 차이가 없었으며, 집단 내 프로그램 실시 전·후 변화에서도

두 집단 모두 유의한 변화가 나타나지 않았다. 이는 지속적인 유산소 운동을 실시하면 TG의 수준이 감소한다(Hicks, Macdougall & Muckle, 1987)는 보고, 김원중(1998)이 일반대학생을 대상으로 8주간의 저항도 운동 실시 후 TG가 감소하였다는 보고, 또 김종경 등 (2010)이 고도비만여성을 대상으로 12주간의 저항도 걷기 운동 프로그램 실시 후 TG가 감소하였다는 보고들과는 상반된 결과를 보였다. 하지만 TG와 Apo E와의 상관관계가 나타나지 않았다는 보고(이명숙, 2000)와 TG의 농도는 개인차가 크고 음식이나 생활습관, 운동량에 따라 변동이 있다(Gaesser & Rich, 1984)는 선행연구들이 본 연구를 잘 뒷받침하고 있다.

이상 결과를 종합해 볼 때 프로그램 실시 후 정상대조군에서 TC와 LDL-C가 유의하게 감소하였다. 이는 12주간의 신체활동이 혈중 지질에 있어서 긍정적으로 개선된 결과라 볼 수 있으며, 경도인지장애군에서의 상반된 결과는 E4의 지질대사와 관계된 영향으로 판단된다. 앞서 Apo E genotype에 관한 논의에서 언급한 Apo E 대사와 지질대사와의 관계에서 E2 allele는 혈청 TC와 LDL-C는 저하시키고 TG는 높이며, E4는 혈청 TC와 LDL-C를 높인다(Eto et al., 2002)고 하였다. 이런 선행 연구를 토대로 이번 연구에서 TC와 LDL-C의 프로그램에 대한 효과는 E2의 분포가 높은 정상대조군에서 E4의 분포가 높은 경도인지장애군보다 클 것으로 유추해 보았다. 그 결과 경도인지장애군의 TC와 LDL-C가 프로그램 실시 전보다 유의성 없이 증가하는 경향을 보였고, 정상대조군에서는 TC와 LDL-C 모두 유의하게 감소하는 결과가 나타났다. 이는 Eto et al. (2002)의 선행연구를 뒷받침 하는 결과라 할 수 있고, 선행연구를 토대로 이번 연구에서 유추한 가설과도 일치하는 결과가 나타난 것이다.

VI. 결론

퇴행성 질병인 AD는 점진적인 발병과 진행을 특징으로 하며, 경도인지장애는 AD의 전단계적 소견으로서 임상적 의의가 크다. 본 연구에서는 현재 임상에서 많이 쓰이는 인지기능장애 판별도구인 MMSE를 이용하여 65세 이상의 노인들을 대상으로 경도인지장애군(MCI) 10명과 정상대조군(NC) 10명으로 분류하여 분석하였다. 신체활동의 효과를 보기 위해 Borg's 척도를 이용하여 12-14강도로, 주 2회, 매 120분씩, 12주간 '우리 춤 체조'를 실시하였으며, Apo E genotype 분석 그리고 homocysteine, hs-CRP, plasma antioxidants 및 lipid profile의 혈중 농도를 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Apo E genotype의 상대빈도수

Apo E genotype의 상대빈도수는 E3>E4>E2 순으로 나타났고, E2 allele의 분포는 정상대조군에서, E4 allele의 분포는 경도인지장애군에서 높은 빈도로 나타났다.

2. Homocysteine

경도인지장애 및 정상대조 집단과 신체활동에 따른 Homocysteine의 반복측정 분산분석한 결과 집단 요인에서만 통계적으로 유의한 차이가 나타났다. 이를 구체적으로 살펴보면, 경도인지장애군에서 신체활동 전·후 모두 Homocysteine 수치가 유의하게 높게 나타났으며, 신체활동 전·후 Homocysteine 평균치 변화는 정상대조군에서만 유의한 감소가 나타났다.

3. hs-CRP

경도인지장애 및 정상대조 집단과 신체활동에 따른 hs-CRP의 반복측정 분산분석한 결과 집단 요인에서만 유의한 차이가 나타났다. 하지만 신체활동 전·

후 평균치 변화 그리고 신체활동 전·후 경도인지장애 및 정상대조 집단 간 평균치 변화는 유의한 차이가 나타나지 않았다.

4. Plasma antioxidants

경도인지장애 및 정상대조 집단과 신체활동에 따른 Uric acid, Albumin 그리고 T. bilirubin 차이를 각각 반복측정 분산분석한 결과 Uric acid와 T. bilirubin에서 집단 간 유의한 차이가 나타났다. Uric acid는 신체활동 전·후 모두 경도인지장애군에서 유의하게 높게 나타났고, T. bilirubin은 신체활동 전·후 모두 경도인지장애군에서 유의하게 낮게 나타났다. 신체활동 전·후 평균치 변화는 유의한 차이가 나타나지 않았다.

5. Lipid profile

경도인지장애 및 정상대조 집단과 신체활동에 따른 lipid profile의 차이를 반복측정 분산분석한 결과 첫째, TC에서는 집단과 신체활동의 상호작용효과가 나타났으며 정상대조군에서만 신체활동 전·후 유의한 감소가 나타났다. 둘째, HDL-C에서는 집단 요인에서 유의한 차이가 나타났으며 신체활동 전후 모두 정상대조군의 평균치가 높은 것으로 나타났다. 셋째, LDL-C에서는 신체활동과 집단 간 상호작용 효과가 있는 것으로 나타났으나 정상대조군에서만 신체활동 후 유의한 평균치 감소가 나타났다.

이상의 결과를 종합하면 12주간의 ‘우리 춤 체조’를 적용한 65세 이상 노인들의 신체활동이 치매 관련 생화학적 인자들에 전반적으로 긍정적인 효과를 미치는 것으로 나타났다. 따라서 치매 발병률이 높은 65세 이상의 정상 노인들에 대한 신체활동이 경도인지장애 및 AD의 진행을 완화할 수 있음을 의미하며, 고령화 사회로의 현 추세에 있어 퇴행성 질환을 예방하는 단초가 될 것으로 판단된다.

참고문헌

- 강연옥, 나덕렬, 한승혜 (1997). 치매환자들을 대상으로 한 K-MMSE의 타당도 연구 (A validity study on the Korean mini mental state examination (K-MMSE) in dementia patients). 대한신경과학회지 15(2):300-308
- 권용철, 박종한 (1989). 노인용 한국판 Mini-Mental State Examination (MMSE-K)의 표준화 연구. 신경정신의학 28(1):125-135
- 김국 (1999). 유도 수련이 혈액성분 및 혈장지질변화에 미치는 영향. 미간행석사학위논문. 용인대학교 대학원
- 김란, 박인순, 박명희 (2009). 우리춤 체조가 여성노인의 신체적 건강, 자기효능감 및 스트레스에 미치는 영향. 대한환경위생공학회지 24(4):69-79
- 김상경 (1992). 유산소 운동이 40대여성의 혈장지질 및 지단백질에 미치는 영향. 미간행석사학위논문. 서울대학교 대학원
- 김원중 (1998). 저항도 운동이 혈중 지질성분 변화에 미치는 영향. 한국체육과학회지 7(2):231-236
- 김종경, 박시영, 이준희, 전종목, 노호성, 최현민 (2010). 저항도 걷기 운동 프로그램이 고도비만여성의 체력 신체구성 및 혈중 지질에 미치는 영향. 한국발육발달학회지 18(1):19-24
- 김홍근 (2007). 《노인용 인지검사 해설서》 대구, 도서출판 신경심리
- 박상철, 박인숙, 이지영, 이수향 (1999). 《멋과 건강 21세기 시리즈1:우리춤체조 해맞이》 서울, 서울대학교 의학연구원 체력과학노화연구소
- 성봉주 (1999). detraining과 retraining이 비만청소년의 체성분, 혈중지질 및 호르몬 반응에 미치는 영향. 미간행박사학위논문. 국민대학교 대학원
- 손장원, 권혁상 (2009). 당뇨병성 심혈관계 합병증과 관련된 생체표지자의 임상적 의의. Korean Diabetes J 33:363-372
- 신현섭, 성기철, 김병진, 김범수, 강진호, 이만호, 박정로, 유승호, 금동국 (2005). 혈중 C-Reactive Protein 농도와 운동과의 연관성. Korean Circ J 35(7):533-538

- 오현희, 신은정, 김현숙, 임윤숙, 박미영, 김꽃별, 김은미, 이명숙 (2007). 남녀 노년층에서 Alzheimer 위험 예측 인자로써의 Apo E4 Genotype에 관한 연구. *한국영양학회지* 40(7):593-600
- 이동영, 윤종철, 이강욱, 주진형, 김기웅, 이정희, 우종인 (1999). 치매 선별을 위한 한국어판 간이 Blessed 검사의 신뢰도 및 타당도. *대한신경정신의학회* 38(6):1365-1375
- 이명숙 (2000). *《아포지단백질 대사》* 서울, 효일
- 장우영, 김민경, 김태석, 이창욱 (2006). 알츠하이머 치매 환자의 혈청 항산화제 농도 감소. *대한신경정신의학회지* 45(4):357-362
- 전진숙, 이장현, 조용, 오병훈 (2005). 알츠하이머치매 환자에서 혈청 homocysteine 농도의 변화와 산화스트레스의 관계. *신경정신의학회지* 44(6):736-742
- Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM (2004). Effect of physical activity on serum C-reactive protein. *Am J Cardiol* 93:221-5
- Allain CC, Poon LS, Richmond W, Fu PC (1974). Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 20:470-475
- Allison FG, Lammarino RM, Metz KF, Skinar GS, Kuller LH, Robertson RJ (1981). Fatigue of exercise to increase high density lipoprotein cholesterol. *Journal Cardiac Rehabilitation* 7-265
- Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Helmer C, Rouch I, Dartigues JF (1999). Functional impairment in instrumental activities of daily living:an early clinical sign of dementia? *J Am Geriatr Soc* 47(4):456-62
- Becker BF (1993). Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 14:615
- Bellamy MF, McDowell IF (1997). Putative mechanisms for vascular damage by homocysteine. *J Inker Metab Dis* 20(2):307-315
- Bounous G, Molson JH (2003). The antioxidant system. *Anticancer Research* 23(2):1411-1415
- Bourdel-Marchasson I, Delmas-Beauvieux MC, Peuchant E, Richard-

- Harston S, Decamps A, Reignier B, Emeriau JP, Rainfray M (2001). Antioxidant defences and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients. *Age Ageing* 30(3):235-41
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG (1995). A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 274:1049-57
- Chartier-Harlin MC, Parfitt M, Legrain S, Perez-Tur J, Brousseau T, Evans A, Berr C, Vidal O, Roques P, Gourlet V, Fruchart JC, Delacourte A, Rossor M, Amouyel P (1994). Apolipoprotein E, epsilon 4 allele as a major risk factor for sporadic early and late-onset forms of Alzheimer's disease: analysis of the 19q13.2 chromosomal region. *Hum Mol Genet* 3:569-574
- Child R, Wilkinson D, Fallowfield J (2000). Effects of a training taper on tissue damage indices, serum antioxidant capacity and half-marathon running performance. *International Journal of Sports Medicine* 21(5):325-331
- Cho SY, Kim SB, Lee MS, Kim HJ, Yun JY, Kim KH, Choi KG, Choi BO (2006). Association between elevated homocysteine concentration and Alzheimer's disease, vascular dementia, and mild cognitive impairment. *J Korean Neurol Assoc* 24(3):231-238
- Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I (1991). Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 324(17):1149-1155
- Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC Jr, Rimmler JB, Locke PA, Conneally PM, Schmechel KE, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet* 7:180-184

- Das HK, McPherson J, Bruns GA, Karathanasis SK, Breslow JL (1985). Isolation, characterization and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E genes. *J Biol Chem* 260:6240-6247
- Davignon J, Gregg RE, Sing CF (1988). Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 8(1):1-21
- Dufaux B, Order U, Geyer H, Hollmann W (1984). C-reactive protein serum concentrations in well-trained athletes. *Int J Sports Med* 5:102-6
- Dunn AL, Marcus BH, Kampert JB, Garcia ME, Kohl HW, Blair SN (1997). Reduction in cardiovascular disease risk factors; 6-month results from project active. *Preventive Medicine* 26:883-892
- Eto M, Saito M, Okada M, Kume Y, Kawasaki F, Matsuda M, Yoneda M, Matsuki M, Tokigami S, Kaku K (2002). Apolipoprotein E genetic polymorphism, remnant lipoproteins, and nephropathy in Type 2 diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 40:243-52
- Faraci FM, Lentz SR (2004). Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke* 35:345-347
- Finkelstein JD, Martin JJ, Harris BJ (1988). Methionine metabolism in mammals. The methionine-sparing effect of cystine. *J. Biol. Chem* 263:11750-11754
- Flegg HM (1973). An investigation of the determination of serum cholesterol by enzymatic method. *Ann Clin Biochem* 10:79-84
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12(3):189-98
- Gaesser GA, Rich RG (1984). Effects of high- and low-intensity exercise training on aerobic capacity and blood lipids. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 16(3):269-274
- Galasko D, Klauber MR, Hofstetter CR, Salmon DP, Lasker B, Thal LJ

- (1990). The Mini-Mental State Examination in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 47(1):49-52
- Garcia A, Zanibbi K (2004). Homocysteine and cognitive function in elderly people. *Can Med Ass J* 171:897-904
- Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP (2001). Association between Physical Activity and Markers of Inflammation in a Healthy Elderly Population. *School of Hygiene and Public Health of the Johns Hopkins University* 242-250
- Hicks AL, Macdougall JD, Muckle TJ (1987). Acute changes in HDL-C with exercise of different intensities. *Journal for Applied Physiology* 65(5):1956-1960
- Kanai A, Kawamura T, Umemura T, Nagashima M, Nakamura N, Nakayama M, Sano T, Nakashima E, Hamada Y, Nakamura J, Hotta N (2008). Association between future events of brain infarction and soluble levels of intercellular adhesion molecule-1 and C-reactive protein in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 82:157-64
- Kaszniak AW, Wilson RS, Fox JH, Stebbins GT (1986). Cognitive assessment in Alzheimer's disease: cross-sectional and longitudinal perspectives. *Can J Neurol Sci* 13:420-3
- Kim HC, Kim DK, Choi IJ, Kang KH, Yi SD, Park J, Park YN (2001). Relation of apolipoprotein E polymorphism to clinically diagnosed Alzheimer's disease in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci* 55:115-120
- Kim KW, Jhoo JH, Lee KU, Lee DY, Lee JH, Youn JY, Lee BJ, Han SH, Woo JI (1999). Association between apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease in Koreans. *Neurosci Lett* 277(3):145-148
- LaRosa JC, Cleary P, Muesing RA, Gorman P, Hellerstein HK, Naughton J (1982). Effect of long-term moderate physical exercise on

- plasma lipoproteins. The National Exercise and Heart Disease Project. *Arch Intern Med* 142(13):2269-74
- Lehtonen A, Viikari J (1978). The effect of vigorous physical activity at work on serum lipids with a special reference to serum high-density lipoprotein cholesterol. *Acta Physiol Scand* 104(1):117-21
- Levy RI, Rifkind BM (1980). The structure, function and metabolism of high-density lipoproteins: A status report. *Circulation* 62(4):4-8
- Lokey EA, Tran ZV (1989). Effects of Exercise Training on Serum Lipid and Lipoprotein Concentrations in Women: A Meta-Analysis. *Int J Sport Med* 10:424-429
- McCaddon A, Regland B, Hudson P, Davies G (2002). Functional vitamin B12 deficiency and Alzheimer disease. *Neurology* 58:1395-1399
- McDowell IF, Lang D (2000). Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease. *J Nutr* 130:369-372
- McIlroy SP, Dynan KB, Lawson JT, Patterson CC, Passmore AP (2002). Moderately Elevated Plasma Homocysteine, Methylene-tetrahydrofolate Reductase Genotype, and Risk for Stroke, Vascular Dementia, and Alzheimer Disease in Northern Ireland. *Stroke* 33:2351-2356
- Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A (1993). A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonate. *Clin Sci* 84:407-412-631
- Moon GW, Blakey WA, Gosuch RL, Fantuzzo JW (1991). Frequent WAIS-R administration errors : an ignored source of inaccurate measurement. *Prof Psychol Res Pr* 22:256-8
- Najenson T, Rahmani L, Elazar B (1984). An elementary cognitive assessment and treatment of the craniocerebrally injured patient. In Edelstein BA, Couture ET (Eds). «Behavioral assessment and

- rehabilitation of the traumatically brain damaged» 313-338.
New York. Plenum
- Nikkilä EA, Taskinen MR, Rehunen S, Härkönen M (1978). Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of runners : relation to serum lipoproteins. *Metabolism* 27(11):1661-7
- Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvale G (1995). Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *the Journal of the American Medical Association* 274(19): 1526-1533
- Pak KJ, Chan SL, Mattson MP (2003). Homocysteine and folate deficiency sensitize oligodendrocytes to the cell death-promoting effects of a presenilin-1 mutation and amyloid [Beta]-peptide. *Neuromol Med* 3:119-128
- Park JH, Park IS, Park SW (2005). Clinical review of dementia inpatients in geriatric hospital; Focused on the change in cognitive function according to the vascular risk factors. *J Korean Geriatr So* 9:146-156
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56:303-308
- Petersen RC (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256(3):183-94
- Randeva HS, Lewandowski KC, Drzewoski J, Brooke-Wavell K, O'Callaghan C, Czupryniak L, Hillhouse EW, Prelevic GM (2002). Exercise decreases plasma total homocysteine in overweight young women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(10):4496-501
- Reddy R, Keshavan M, Yao JK (2003). Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res*

62:205-212

- Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE (1998). Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 49:31-62
- Richmond W (1973). Preparation and properties of bacterial cholesterol oxidase from *Nocardia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. *Clin Chem* 19:1350-1356
- Roberts WL (2004). CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: laboratory tests available to assess inflammation-performance and standardization: a background paper. *Circulation* 110(25):e572-6
- Roeschlau P, Bernt E, Gruber W (1974). Enzymatic determination of total cholesterol in serum. *Z Klin Chem Klin Biochem* 12(5):226
- Rottkamp CA, Nunomura A, Raina AK, Sayre LM, Perry G, Smith MA (2000). Oxidative stress, antioxidants, and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14:62-66
- Sachdev PS (2005). Homocysteine and brain atrophy. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry* 29:1152-61
- Schroecksnadel K, Leblhuber F, Frick B, Wirleitner B, Fuchs D (2004). Association of hyperhomocysteinemia in Alzheimer disease with elevated neopterin levels. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 18:129-133
- Soriani M, Pietraforte D, Minetti M (1994). Antioxidant potential of anaerobic human plasma: role of serum albumin and thiols as scavengers of carbon radicals. *Arch Biochem Biophys* 312:180-188
- Stocker R, Ames BN (1987). Potential role of conjugated bilirubin and copper in the metabolism of lipid peroxidase in bile. *Proc Nat Acad Sci USA* 84:8130-8134
- Tarkowski E, Ringqvist A, Blennow K, Wallin A, Wennmalm A (2000).

- Intrathecal release of nitric oxide in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 11:322-6
- Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET (2002). Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 105:564-9
- Toriola AL (1984). Influence of 12week Jogging on Body fat and serum lipids. *British Journal of Sports Medicine* 18(1):13-17
- Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR (1993). Total Homocysteine in Plasma or Serum: Methods and Clinical Applications. *Clinical chemistry* 39:1764
- Urata H, Sasaki J, Tanabe Y, Kiyonaga A, Yoshida T, Tanaka H, Shindo M, Arakawa K (1987). Effect of mild aerobic exercise on serum lipids and apolipoproteins in patients with coronary artery disease. *Jpn Heart J* 28(1):27-34
- Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Barclay LR, Locke SJ (1987). The relative contribution of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxy radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim Biophys Acta* 924:408-419
- Wheatley CJ (2001). Evaluation and Treatment of Cognitive Dysfunction. In Pedretti LM, Early MB (Eds). «Occupational therapy; Practic skills for physical dysfunction» 456-469. Philadelphia. Mosby
- Wright CB, Lee HS, Paik MC, Stabler SP, Allen RH, Sacco RL (2004). Total homocysteine and cognition in a tri-ethnic cohort; The Northern Manhattan Study. *Neurology* 63:254-260
- Zannis VI, Just PW, Breslow JL (1981). Human apolipoprotein E isoprotein subclasses are genetically determined. *Am J Hum Genet* 33(1):11-24

감사의 글

무언가에 도전하고, 시간이 흘러서 맺어지는 결실은 나 혼자만이 아닌 주위 사람들의 도움으로 함께 이루는 것이라 생각합니다. 이 논문이 완성되기까지 많은 분들의 격려와 응원은 저에게 큰 힘이 되었고, 지금의 나를 있게 한 원동력이었습니다. 그 고마움을 작은 지면으로나마 전하고자 합니다.

우선 이 논문이 완성되기까지 깊은 관심과 격려로 지도해주신 강신범 교수님께 감사드립니다. 열정적인 강의와 꼼꼼한 논문 심사를 해주신 하해동 교수님께도 감사드리고, 요트를 인연으로 한국해양대학교 석사과정에 관심을 갖게 해주신 이재형 교수님과 논문이 완성되기까지 성심 성의껏 도움을 아끼지 않으신 조우정 교수님께 감사드립니다.

직장생활과 대학원생활을 병행할 수 있도록 배려해 주신 김정만 교수님, 한진영 교수님, 김경희 교수님께 감사의 마음을 전하고, 부서 내 선·후배 선생님들께도 감사드립니다. 또, 논문에 대한 자료제공과 조언을 해주신 흉부외과 문성민 선생님께 고마움을 표합니다.

대학생활 때부터 무엇이든 항상 열심히 하는 모습으로 나를 이끌어 주고 학위를 취득하도록 독려해준 나의 스승이자 친구인 강지혁 교수에게 고마움을 전하며, 대학생활부터 직장생활까지 늘 함께 하며 우정을 지켜온 나의 소중한 벗, 정승주 선생에게도 고마운 마음을 전합니다. 또, 어릴 때 만나 의리로 평생을 함께 하기로 한 구덕고등학교 '드숨' 친구들 권오성, 박종현, 신충열, 우경진, 이희규에게도 고마움을 전합니다.

논문 연구 중 어려움을 겪고 있을 때 논문을 완성할 수 있도록 큰 도움을 주었고, 비단 이번 논문뿐만 아니라 생활에 있어서도 항상 아버지처럼 신경 써 주시고 챙겨주시는 최상석 형님께 진심으로 감사드립니다. 그리고 형을 잘 따르지만 조금은 과격한, 하나뿐인 내 동생 수용에게도 고마움을 전합니다.

언제나 자식을 위해 몸을 아끼지 않으시고 희생하시며, 아들의 학업을 위해 긴 시간 동안 뒷바라지 해주신 어머니, 나의 천사 김정순 여사님과 하늘나라에 계시는 아버지께 긴 학업의 결실인 이 논문을 바칩니다. 또, 부족한 사위를 묵묵히 지켜봐 주시고 항상 응원해주시는 장모님과 하늘나라에 계시는 장인어른께도 이 논문을 바칩니다.

마지막으로, 항상 나의 건강과 행복을 위해 기도해 주고 챙겨주는, 어머니를 닮아가는 작은 천사, 아름답고 사랑스러운 나의 아내, 최계정에게 고마움을 전하고 이 결실을 함께 하고자 합니다.