

건강검진자에서 임상전단계 관상동맥 죽상경화증과 혈중 호모시스테인치의 연관성

Association of Homocysteine Levels with Subclinical Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Subjects

나은희¹ · 조한익² · 최중찬³

Eun-Hee Nah, M.D.¹, Han-Ik Cho, M.D.², Joong-Chan Choi, M.D.³

한국건강관리협회 진단검사의학과 건강증진연구소¹, 한국건강관리협회², 한국건강관리협회 영상의학과³

Department of Laboratory Medicine and Health Promotion Research Institute¹, Korea Association of Health Promotion, Seoul; Korea Association of Health Promotion², Seoul; Department of Radiology³, Korea Association of Health Promotion, Seoul, Korea

Background: Progression of atherosclerotic plaques is known to be correlated with elevated circulating homocysteine (Hcy). However, whether the level of Hcy is related with coronary atherosclerosis in the subclinical state is unclear. Therefore, we performed this study to investigate the relationship between blood Hcy levels and subclinical atherosclerosis in asymptomatic self-referred subjects.

Methods: We retrospectively enrolled 2,968 self-referred asymptomatic subjects (1,374 men, 1,594 women) who had undergone both coronary CT angiography (CCTA) and coronary artery calcium scoring. The relationships between atherosclerosis, Hcy, and other clinical factors were assessed.

Results: Higher levels of Hcy were related with age, male gender, body mass index (BMI), waist circumference, blood pressure, high density lipoprotein (HDL), triglyceride, blood glucose, HbA1c, hsCRP, and coronary artery calcium score (CACS). Coronary plaque was more frequently found in higher Hcy quartile groups (21.3%, 28.8%, 34.4%, and 34.3%, $P < 0.001$). Significant coronary artery stenosis (stenosis $> 50\%$) was also more frequent in higher Hcy quartile groups (1.8%, 5.4%, 5.0%, and 6.6%, $P < 0.001$). The factors associated with CACS included age, male gender, levels of HbA1c, Hcy and hsCRP. Logistic regression analysis adjusted for gender and confounding factors showed that the third- and fourth-quartile Hcy groups had higher odds ratios [odd ratio (OR) 3.980 (1.723-9.194), $P = 0.001$, 7.355 (3.291-16.439), $P < 0.001$, respectively] for high CACS (CACS > 400) than the first quartile group.

Conclusions: Blood Hcy levels were associated with an increased risk of the presence and extent of subclinical atherosclerosis in asymptomatic subjects.

Key Words: Homocysteine, Subclinical coronary atherosclerosis, Coronary CT angiography, Coronary artery calcium score (CACS)

서론

관상동맥질환을 비롯한 심혈관질환은 주요한 사망원인 중의 하나

Corresponding author: Eun-Hee Nah

Department of Laboratory Medicine and Health Promotion Research Institute, Korea Association of Health Promotion, 350 Hwagok-ro, Gangseo-gu, Seoul 07653, Korea

Tel: +82-2-2600-0107, Fax: +82-2-2690-4915, E-mail: cellonah@hanmail.net

Received: August 5, 2015

Revision received: January 28, 2016

Accepted: April 1, 2016

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2016, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

나다. 심근경색에 의한 돌연사나 심근경색 발작 후 생존한 심근경색 환자의 약 삼분의 이에서 흉통, 운동시 호흡곤란 등의 증상이 없었다[1, 2]는 점을 고려할 때 임상증상이 나오기 전의 임상전단계의 관상동맥 죽상경화증의 위험인자들을 찾아내는 것이 심혈관질환의 예방과 관리에 필요하다.

호모시스테인이 죽상경화증을 일으키는 정확한 기전은 알려져 있지 않지만, 혈중 호모시스테인치의 증가와 죽상경화성 혈관질환의 발생위험이 연관되어 있다는 것이 알려져 있다. Schaffer 등[3]은 관상동맥조영술을 받은 환자들을 대상으로 한 연구에서 혈중 호모시스테인 수치와 관상동맥질환의 정도가 관련이 있다고 하였고, Klerk 등[4]은 메타분석에서 증가된 혈청 호모시스테인 농도와 심혈관질환이 연관이 있다고 하였다. 임상전단계의 관상동맥 죽상경화증과 혈중 호모시스테인과의 관계에 대한 연구도 진행되었는데, 이들 연구에서 일치된 의견은 없다. Rasouli 등[5]은 증가된 혈중

호모시스테인치와 관상동맥질환의 표지자인 관상동맥석회화 수치 증가가 관련이 있다고 하였고, Kullo 등[6]은 다른 심장관상동맥 위험인자들의 영향을 배제한 후에도 혈중 호모시스테인 치가 관상동맥석회화수치 증가와 연관이 있다고 하였다. 반면에 호모시스테인과 임상전단계 관상동맥죽상경화증과 연관이 없다는 연구결과들[7, 8]도 있다. 이들 연구들에서는 대체로 연구대상자들의 수가 적고, 주로 젊은 남성들을 대상으로 한 것으로 일반화하기에 적당하지 않았고, 관상동맥의 죽상경화증 진단방법에서도 CT scan을 이용한 관상동맥 석회화를 측정했 것이었다.

최근 multidetector-row computed tomography (MDCT)의 발전으로 관상동맥CT조영술(CCTA)이 관상동맥의 협착 정도와 동맥경화반의 성상을 평가할 수 있는 비침습적인 방법으로서 관상동맥질환의 임상적 증상이 없는 사람들에서도 유용한 진단방법이 되었다. 그러므로 본 연구에서는 관상동맥질환의 증상이 없는 건강검진자를 대상으로 혈중 호모시스테인치와 CCTA로 평가한 죽상경화증과의 관련성을 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상

2013년 1월부터 2014년 12월까지 건강증진센터에서 건강검진을 목적으로 관상동맥CT조영술을 받은 20세 이상 성인 2,981명(남, 1,374명; 여, 1,594명)을 대상으로 하였다.

2. 혈액화학검사 및 혈청 호모시스테인 측정

10시간 공복 후 채혈한 혈액의 혈청에서 공복혈당, 중성지방, 총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, LDL콜레스테롤, 고감도 C-반응 단백질(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)을 Hitachi 7600 (Hitachi, Tokyo, Japan)으로 측정하였다. 총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, 중성지방, 혈당은 아산시약(Asan Inc., Hwaseong, Korea)을 사용하여 효소법으로, LDL콜레스테롤은 Daiichi 시약(Daiichi Pure Chemicals Co., Tokyo, Japan)을 사용하여 효소법으로, hsCRP는 Daiichi 시약을 사용하여 혼탁면역법으로 측정하였다. 총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, 중성지방의 측정시 보정은 로슈사의 보정물질(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)을, LDL콜레스테롤 측정의 보정은 Daiichi의 보정물질(Daiichi Pure Chemicals Co., Tokyo, Japan)을 사용하였다. 지질검사의 정밀도와 정확도를 평가하기 위해서는 정도관리물질인 Lypchocheck levels I, II (Bio-Rad Lab., Irvine, USA)를 사용하였고, 대한임상검사정도관리협회의 외부정도관리사업에 참여하여 관리하였다. 당화혈색소(HbA1c)는 고성능액체크로마토그래피법을 이용한 HLC-723 G8 (Tosoh Corporation, Tokyo, Japan)으로 측정하였다.

혈청 호모시스테인은 Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine reagent (Axis-Shield Diagnostics, Dundee, UK)를 사용하여 효소법으로 제조사의 지시에 따라 Hitachi 7600 (Hitachi, Tokyo, Japan)으로 측정하였다. 호모시스테인의 측정범위는 0.3-65.0 $\mu\text{mol/L}$, 측정의 정밀도는 2.5%였다.

3. 관상동맥 죽상경화증 평가

관상동맥의 영상은 128-channel multi-detector CT scanner (Siemens syngo CT 2011A, Erlangen, Germany)을 사용하여 얻었으며, 영상의학 전문의가 분석하였다. 관상동맥석회화 정도는 Agatston score [9]에 의한 관상동맥석회화수치(coronary artery calcium score, CACS)를 이용하였으며, 침습적인 관상동맥조영술로 확인검사를 필요로 하는 CACS > 400인 경우는 관상동맥질환의심(significant coronary disease)으로 하였다. 관상동맥의 협착의 정도는 최대 협착이 50% 이상인 경우를 의미있는(significant) 협착, 70% 이상인 경우를 심한(severe) 협착으로 하였으며, 혈관 내벽에 또는 혈관 내에 있는 1 mm² 이상의 구조물을 동맥경화반으로 정의하였다[10].

4. 통계분석

호모시스테인의 사분위수에 따른 특성을 비교하기 위해 일원분산분석 및 사후분석과 교차분석을 이용하였다. 관상동맥 동맥경화반 유무에 따른 특성을 비교하기 위해 독립표본 T-검정(Student's *t*-test)과 교차분석을, 관상동맥 동맥경화반 유무에 영향을 미치는 인자를 알아보기 위해 로지스틱 회귀분석을 하였다. 관상동맥석회화수치에 따른 대상군의 특성을 비교하기 위해 일원분산분석 및 사후분석과 교차분석을 이용하였으며, 관상동맥석회화수치를 예측하는 데 유의한 인자들을 알아보기 위해 다중회귀분석을 시행하였다. 관상동맥 죽상경화증과 호모시스테인과의 연관성을 알기 위해 로지스틱 회귀분석을 하였고, 오즈비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 구하였다. 통계 프로그램은 SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 호모시스테인 사분위수에 따른 임상 및 대사지표의 차이

호모시스테인 사분위수에 따른 남성의 비율은 제1사분위수에서 15.8%, 제2사분위수에서 38.6%, 제3사분위수에서 58.2%, 제4사분위수에서 74.9%로 높은 사분위수일수록 남성의 비율이 높았다($P < 0.001$). 호모시스테인 사분위수에 따른 임상 및 대사지표의 차이를 보면, 연령, 체질량지수, 허리둘레, 혈압, 중성지방, 공복혈

Table 1. Clinical and laboratory characteristics in the subjects based on the homocysteine quartile group

	Q1 (N = 784)	Q2 (N = 709)	Q3 (N = 780)	Q4 (N = 708)	P value
Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	6.6 \pm 0.8 ^a	8.3 \pm 0.4 ^b	9.9 \pm 0.5 ^c	13.8 \pm 4.3 ^d	<0.001
Age (yr)	56.6 \pm 8.4 ^a	57.8 \pm 9.5 ^a	59.4 \pm 9.5 ^b	60.3 \pm 10.4 ^b	<0.001
Male (%)	15.8	38.7	58.2	74.9	<0.001
WC (cm)	79.6 \pm 8.4 ^a	82.2 \pm 8.8 ^b	83.5 \pm 8.3 ^c	85 \pm 8.7 ^d	<0.001
BMI	24.1 \pm 3.0 ^a	24.7 \pm 3.1 ^b	24.8 \pm 3.0 ^b	24.8 \pm 3.1 ^b	<0.001
SBP (mmHg)	121.6 \pm 14.0 ^a	123.4 \pm 13.6 ^{a,b}	124.8 \pm 13.3 ^{a,b}	126.7 \pm 14.0 ^b	<0.001
DBP (mmHg)	73.5 \pm 9.1 ^a	74.6 \pm 9.0 ^{a,b}	75.3 \pm 8.5 ^{a,b}	76.2 \pm 9.4 ^b	<0.001
TC	206.6 \pm 36.8 ^{a,b}	209.0 \pm 37.3 ^b	203.3 \pm 37.3 ^{a,b}	199.6 \pm 39.9 ^a	<0.001
TG	121 \pm 101.2 ^a	118.6 \pm 69.3 ^a	122.1 \pm 74.7 ^{a,b}	135.1 \pm 110.2 ^b	0.003
HDL	58.9 \pm 14.4 ^b	57.9 \pm 14.9 ^b	54.7 \pm 12.5 ^a	53 \pm 13.4 ^a	<0.001
LDL	119.2 \pm 38.0 ^{a,b}	123.2 \pm 39.9 ^b	121.2 \pm 38 ^{a,b}	115.8 \pm 40.2 ^a	0.003
FBS	101 \pm 17.8 ^a	103.2 \pm 18.8 ^a	103.6 \pm 18.8 ^{a,b}	106 \pm 22.3 ^b	<0.001
HbA1c	5.7 \pm 0.7 ^a	5.8 \pm 0.7 ^{a,b}	5.8 \pm 0.8 ^{a,b}	5.9 \pm 0.8 ^b	0.010
hs-CRP	0.14 \pm 0.3 ^a	0.19 \pm 0.5 ^{a,b}	0.16 \pm 0.3 ^{a,b}	0.21 \pm 0.5 ^b	0.006
CACS	17.5 \pm 79.5 ^a	35.6 \pm 159.8 ^{a,b}	56.5 \pm 208 ^b	95.8 \pm 279.1 ^c	<0.001
presence of coronary plaque (%)	21.3	28.8	34.4	34.3	<0.001
Significant CAD (%)	1.8	5.4	5.0	6.6	<0.001
Severe CAD (%)	0.5	1.7	1.8	2.4	<0.001

P value derived from one-way ANOVA and χ^2 test was used for intergroup comparison.

^{a, b, c, d}: The same letters indicate a non-significant difference between groups based on Scheffe's multiple comparison test.

Abbreviations: Q, quartile; Hcy, homocysteine; BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, HDL-cholesterol; LDL-C, LDL-cholesterol; FBS, fasting blood sugar; HbA1c, hemoglobin A1c; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; CACS, coronary artery calcium score; CAD, coronary artery disease.

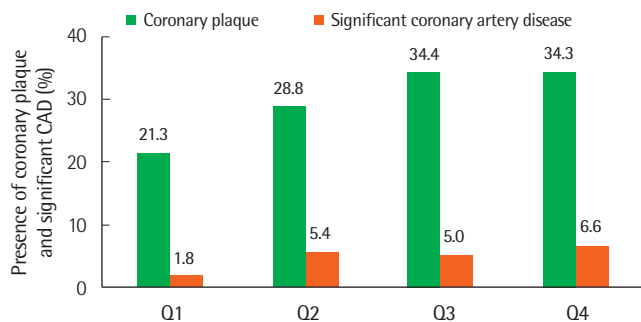


Fig. 1. Presence of coronary plaque and significant coronary artery disease (CAD) based on homocysteine quartile groups.

당, HbA1c, hsCRP 등이 호모시스테인 사분위수가 증가할수록 더 높았고, HDL-콜레스테롤은 더 낮았다($P < 0.01$). 한편, 석회화수치와 관상동맥 경화반의 빈도 및 중등도 이상의 협착의 빈도도 호모시스테인 사분위수가 증가할수록 더 높았다($P < 0.001$) (Table 1, Fig. 1).

2. 관상동맥경화반 유무에 따른 임상 및 대사지표의 차이

관상동맥경화반을 갖는 사람들에서, 동맥경화반이 없는 사람들에 비해 남성의 비율, 연령, 체질량지수, 허리둘레, 혈압, 공복 혈당, HbA1c, 호모시스테인이 더 높았고, 총콜레스테롤, LDL-C, HDL-C는 더 낮았다. 동맥경화반이 없는 경우에 비해 동맥경화반이 있는

Table 2. Characteristics of subjects with/without coronary plaque

	Plaque (-) (N = 2,099)	Plaque (+) (N = 882)	P value
Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	9.4 \pm 3.2	10.0 \pm 3.8	<0.001
Age (yr)	57.1 \pm 9.8	61.8 \pm 8.1	<0.001
Male (%)	42	56.7	<0.001
WC (cm)	81.7 \pm 8.8	84.5 \pm 8.3	<0.001
BMI	24.4 \pm 3.1	25.1 \pm 3.1	<0.001
SBP (mmHg)	122.8 \pm 13.9	127.1 \pm 13.2	<0.001
DBP (mmHg)	74.4 \pm 9.2	76.0 \pm 8.5	<0.001
TC	206.4 \pm 37.5	200.5 \pm 38.7	<0.001
TG	123.4 \pm 95.3	125.6 \pm 78	0.554
HDL	56.5 \pm 14.4	55.2 \pm 13.1	0.024
LDL	121.6 \pm 37.9	115.6 \pm 41.6	<0.001
FBS	101.7 \pm 18.7	107.6 \pm 20.8	<0.001
HbA1c	5.7 \pm 0.7	5.9 \pm 0.8	<0.001
hs-CRP	0.17 \pm 0.4	0.18 \pm 0.4	0.424
CACS	21 \pm 139.3	121.1 \pm 276.5	<0.001
Significant CAD (%)	1.3	28	<0.001
Severe CAD (%)	0.1	10.2	<0.001

P value derived from Student's *t*-test and χ^2 test was used for comparing subjects with/without coronary artery plaques.

Abbreviations: Hcy, homocysteine; BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, HDL-cholesterol; LDL-C, LDL-cholesterol; FBS, fasting blood sugar; HbA1c, hemoglobin A1c; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; CACS, coronary artery calcium score; CAD, coronary artery disease.

군에서 석회화수치가 더 높았으며, 50% 이상 관상동맥 협착된 경우도 유의하게 더 많았다($P<0.001$) (Table 2).

3. 관상동맥경화반에 관련된 인자

관상동맥경화반과 관련된 인자는 남성, 연령, 허리둘레, 수축기 혈압, 공복혈당, 관상동맥 석회화수치였다(Table 3).

4. 관상동맥 석회화수치와 관련된 인자들

관상동맥석회화수치에 따른 남성의 비율, 연령, 공복혈당, HbA1c, 요산, hsCRP는 높은 석회화수치군일수록 높았고, HDL-콜레스테롤은 더 낮았다($P<0.001$). 체질량지수, 허리둘레, 혈압, 중성지방

등은 관상동맥석회화수치 400 미만인 군에서 높은 석회화수치군 일수록 더 높았다($P<0.001$) (Table 4). 관상동맥 석회화수치를 예측하는 데 유의한 인자들을 알아보기 위해 다중회귀분석을 시행하였을 때, 연령, 남성, HbA1c, 호모시스테인, hsCRP가 통계적으로 유의한 인자였다($P<0.001$) (Table 5).

5. 호모시스테인 사분위수에 따른 관상동맥 죽상경화증과의 연관성

관상동맥 석회화수치 400 이상과 관련이 있는 인자들을 알아보기 위한 로지스틱 회귀분석에서 연령, 남성, HbA1c, 호모시스테인이 연관되어 있었고, 연령, 성별, HbA1c 등을 통제하였을 때, 제1사분위수에 비해 호모시스테인 제3사분위수에서는 3.98배(95% 신

Table 3. Logistic regression analysis for the variables affecting the presence of coronary plaque

Variables	OR (95% CI)	P value
Age	1.051 (1.039-1.064)	<0.001
Male	1.800 (1.454-2.227)	<0.001
WC	1.018 (1.006-1.030)	0.004
SBP	1.012 (1.005-1.020)	<0.001
FBS	1.006 (1.002-1.011)	0.010
Hcy	0.972 (0.942-1.003)	0.080
CACS	1.002 (1.001-1.003)	<0.001

This model was adjusted for age, sex, body mass index, waist circumference, blood pressure, blood lipid, fasting blood glucose and HbA1c level.

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; FBS, fasting blood sugar; Hcy, homocysteine; CACS, coronary artery calcium score.

Table 5. Association of the coronary artery calcium score with metabolic and demographic variables

Variables	R ²	B	t	P value
Age	0.0492	3.878	9.32	<0.001
Male	0.0670	39.110	4.65	<0.001
HbA1C	0.0788	28.364	5.43	<0.001
Hcy	0.0857	4.783	4.08	<0.001
hs CRP	0.0898	31.708	3.51	<0.001
LDL	0.0922	-0.262	-2.37	0.018
HDL	0.0942	0.661	2.32	0.020

P value derived from multiple linear regression analysis.

Abbreviations: HbA1c, hemoglobin A1c; Hcy, homocysteine; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; HDL-C, HDL-cholesterol; LDL-C, LDL-cholesterol.

Table 4. Clinical and laboratory characteristics based on the coronary artery calcium score group in subjects

	CACS < 1 (N = 1,934)	1 ≤ CACS < 101 (N = 715)	101 ≤ CACS < 401 (N = 229)	CACS ≥ 401 (N = 90)	P value
Hcy (μmol/L)	9.2 ± 3.3	10.1 ± 3.1	10.6 ± 3.9	12 ± 3.9	<0.001
Age (yr)	56.3 ± 9.3 ^a	61.8 ± 7.7 ^b	65.1 ± 7.0 ^c	67.2 ± 7.6 ^c	<0.001
Male (%)	39.7	56.5	59.39	74.44	<0.001
WC (cm)	81.6 ± 8.9 ^a	83.8 ± 8.2 ^a	86.2 ± 8.1 ^b	83.8 ± 8.3 ^a	<0.001
BMI	24.4 ± 3.1 ^a	24.9 ± 3.0 ^{a,b}	25.5 ± 3.0 ^b	24.4 ± 2.8 ^a	<0.001
SBP (mmHg)	122.6 ± 14.0 ^a	126.2 ± 13.2 ^{a,b}	129 ± 13.0 ^b	127.5 ± 12.8 ^b	<0.001
DBP (mmHg)	74.5 ± 9.2 ^a	75.9 ± 8.9 ^a	75.9 ± 8.3 ^a	74.2 ± 8.2 ^a	0.001
TC	207.6 ± 36.9 ^b	201.6 ± 39.4 ^{a,b}	194 ± 37.0 ^a	194.9 ± 41.3 ^a	<0.001
TG	124.4 ± 97.6	124 ± 75.4	127 ± 82.4	114.6 ± 62.1	0.761
HDL	56.9 ± 14.0 ^a	54.6 ± 13.9 ^a	54.6 ± 14.1 ^a	54.7 ± 12.8 ^a	0.001
LDL	122.1 ± 38.3 ^b	118.9 ± 39.7 ^{a,b}	108.9 ± 39.3 ^a	110.3 ± 44.3 ^a	<0.001
FBS	101.2 ± 17.5 ^a	106.6 ± 20.2 ^b	108 ± 22.4 ^b	116.1 ± 33.2 ^c	<0.001
HbA1c	5.7 ± 0.7 ^a	5.9 ± 0.7 ^{a,b}	6 ± 0.9 ^b	6.3 ± 1.2 ^c	<0.001
hs-CRP	0.161 ± 0.306 ^a	0.2 ± 0.523 ^a	0.164 ± 0.252 ^a	0.317 ± 0.989 ^b	0.003
Number of plaque	0.1 ± 0.398 ^a	1.484 ± 1.584 ^b	3.672 ± 2.994 ^c	4.933 ± 4.618 ^d	<0.001

P value derived from one-way ANOVA and χ^2 test was used for intergroup comparison.

^{a, b, c, d}: The same letters indicate non-significant differences between groups based on Scheffe's multiple comparison test.

Abbreviations: Hcy, homocysteine; BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, HDL-cholesterol; LDL-C, LDL-cholesterol; FBS, fasting blood sugar; HbA1c, hemoglobin A1c; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; CACS, coronary artery calcium score.

Table 6. Multiple logistic regression analysis for the effect of homocysteine quartile on significant coronary disease (CACS > 400)

Variables	OR (95% CI)	P value
Age	1.134 (1.096-1.173)	<0.001
Male	3.503 (1.964-6.248)	<0.001
HbA1c	1.565 (1.265-1.936)	<0.001
Hcy Quartile		
Q1	1	
Q2	2.073 (0.823-5.226)	0.122
Q3	3.980 (1.723-9.194)	0.001
Q4	7.355 (3.291-16.439)	<0.001

This model was adjusted for age, sex, body mass index, waist circumference, blood pressure, blood lipid, fasting blood glucose and HbA1c.

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; HbA1c, hemoglobin A1c; Hcy, homocysteine; Q, quartile.

회귀간: 1.723-9.195) ($P=0.001$), 제4사분위수에서는 7.355배(95% 신뢰구간: 3.291-16.439) ($P<0.001$) 더 관상동맥 석회화수치 400 이상과 연관성이 높았다(Table 6).

고 찰

본 연구결과 호모시스테인이 기준범위일지라도 높은 사분위수에 있는 경우에 낮은 사분위수인 경우에 비해 관상동맥석회화 수치도 높고, 관상동맥협착도 많았다. 죽상경화증의 표지자로서의 관상동맥경화반(Plaque) 또는 관상동맥석회화수치(Coronary Artery Calcium Score: CACS)와 혈중 호모시스테인치와의 연관성을 알아보았을 때, 연령, 성별, 심혈관계질환위험인자들의 영향을 배제한 후에는 호모시스테인치와 관상동맥경화반과는 연관이 없었으나 관상동맥석회화수치와는 연관성이 있었다. 특히 관상동맥석회화수치 400 이상인 경우에는 혈중 호모시스테인 사분위수가 증가할수록 연관성이 더 높았다.

Lin 등[11]의 연구에서 당뇨병이나 고혈압, 흡연, 고지혈증, 심장관상동맥의 가족력 등의 심혈관계질환 위험인자를 최소 1개 이상 가진 건강검진자에서 혈중 호모시스테인치와 관상동맥경화반 유무 및 협착이 정도의 연관은 있었으나, 다른 심혈관계질환 위험인자를 배제한 후에는 이러한 연관성이 없어져서 호모시스테인치가 심장관상동맥 경화증의 독립된 예견인자는 아니라고 하였다. Schaffer 등[3]의 6년여 동안의 전향적 코호트연구에서, 진단방법을 침습적인 관상동맥조영술(invasive coronary angiography)을 사용하였을 때 심장관상동맥질환 발생과 높은 혈중 호모시스테인치가 연관성이 있다고 하였다. 침습적인 관상동맥조영술은 대부분 심혈관계질환의 고위험군에서 흉통 등의 증상이 있는 경우에 시행하는 검사 방법으로, Schaffer 등의 연구에서의 대상자는 건강검진자를 대상으로 한 본 연구 대상자와는 차이가 있다. 이처럼 연구결과들의 불일치는 연구대상자들의 차이, 관상동맥검사방법의 차이를

생각해 볼 수 있다.

Agatston 등[9]은 관상동맥석회화수치가 혈관내 경화반의 석회화 정도와 범위를 나타내는 것으로서 관상동맥의 죽상경화를 나타내는 표지자이며 관상동맥질환의 협착정도를 나타낸다고 하였다. 즉, 더 높은 관상동맥석회화 수치일수록 심장혈관질환의 위험이 증가하여, 관상동맥석회화수치는 심장혈관질환의 이환율 및 이로 인한 사망률과 연관되어 있는 것으로 생각되고 있다. 특히 관상동맥석회화수치 400 이상은 침습적인 관상동맥조영술을 고려해 볼 수도 있는 경우[12]로, Kunita 등[13]은 관상동맥석회화수치에 따른 심장혈관질환의 생존곡선에서, 관상동맥석회화수치가 0인 경우에 비해 400 이상인 경우의 심장혈관질환 위험비(hazard ratio)가 8.75배라고 하였다. 본 연구에서 관상동맥석회화수치와 혈중 호모시스테인치는 연관성이 있었다. 특히 관상동맥석회화수치가 400 이상인 경우에는 연령, 성별, 당화혈색소치 등의 교란효과를 배제한 후에도 연관성이 있었고, 호모시스테인 사분위수가 증가할수록 오즈비(odds ratio)는 증가하였다. 호모시스테인이 동맥경화증에 영향을 미치는 기전은 아직도 이견이 많지만, 대체로 혈관내피세포에 산화적인 손상을 입히고 혈관근 세포의 증식을 일으키며[14, 15] 혈관벽 안에 염증과 혈전을 생기게 함으로써[16-18] 죽상경화증에 이르게 한다고 알려져 있다. Kullo 등[19]은 Framingham risk score에 따른 관상동맥질환의 10년 위험률을 3부류로 나누어 심장관상동맥석회화수치(CACS)와 혈중 호모시스테인치와의 연관성을 본 연구에서, 중등도의 위험군에서는 CACS와 호모시스테인치는 연관성이 있었으나 저위험군과 고위험군에서는 연관성이 없다고 하였다. 이에 저자들은 혈중 호모시스테인치가 “조건부적인 위험인자(conditional risk factor)”로서 호모시스테인이 죽상경화증을 나타내기 위해서는 고전적인 위험인자들이 어느 수준 이상이 되어야 한다고 하였고, 이를 뒷받침하는 다른 연구들[20-23]의 결과에서 고혈압이나 흡연 등, 고전적인 위험인자들을 가지고 있을 때 이들 인자에 의해 심혈관질환의 위험이 증가한 점을 제시하였다. 본 연구에서도 석회화수치(CACS)가 100 이상인 경우와 호모시스테인치와의 연관성을 보기 위한 로지스틱 회귀분석에서는 성별, 연령, 다른 심혈관계질환 위험인자들의 교란효과를 배제한 후에는 연관성이 없었다(자료 제시 안함). 이는 호모시스테인치와 죽상경화증과의 연관성은 석회화수치가 어느 정도 수치이상인 경우에 연관성이 있는 것으로 추측된다.

본 연구는 몇가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 본 연구의 대상자는 대부분 무증상인 사람들로, 건강검진을 위해 자발적으로 참여한 사람들이므로 전체 인구집단을 대표한다고 볼 수는 없다. 둘째, 연구대상자들이 한국인들로서, 본 연구의 결과가 다른 인종들에게는 적용이 안될 수도 있다. 셋째, 본 연구는 단면 연구로, 호모시스테인과 죽상경화 사이의 인과관계는 증명할 수 없었다. 넷째, 본 연

구에서는 이상지질혈증에 대한 스타틴제 사용유무를 조사할 수 없었다.

본 연구결과 관상동맥증후군의 증상이 없는 건강검진자에서 혈중 호모시스테인치와 관상동맥석회화수치는 연관성이 있었고, 특히 관상동맥석회화수치가 400 이상인 경우에 혈중 호모시스테인치는 석회화수치와 독립적인 연관성이 있었다.

요 약

배경: 혈중 호모시스테인의 증가는 혈전생성과 혈관의 산화적인 손상 및 혈관내피세포의 기능장애를 일으키며, 이는 죽상경화반의 진행과 관련이 있다고 알려져 있다. 그러나 임상전단계의 관상동맥 죽상경화증과 혈중 호모시스테인치의 연관성은 불분명하다. 그러므로 본 연구에서는 무증상의 건강검진자들에서 임상전단계의 죽상경화증과 혈중 호모시스테인치의 관련성을 알아보고자 하였다.

방법: 관상동맥 CT조영술(coronary CT angiography)을 받은 20세 이상 성인 2,968명(남자, 1,374명; 여자, 1,594명)을 대상으로 하였고, 이들을 혈중 호모시스테인치에 따라 사분위수로 나누었다. 로지스틱 회귀분석을 이용하여, 호모시스테인 사분위수에 따른 관상동맥석회화수치, 관상동맥경화반, 관상동맥협착과의 연관성을 알아보았다.

결과: 높은 사분위수의 호모시스테인은 연령, 남성, 체질량지수, 허리둘레, 혈압, 고밀도 콜레스테롤, 중성지방, 혈당, 당화혈색소, 고감도 C반응성단백질 및 관상동맥석회화수치와 유의하게 관련이 있었다. 관상동맥경화반도 더 높은 사분위수인 경우에 더 많이 관찰되었고(21.3%, 28.8%, 34.4%, 34.3%; $P < 0.001$), 관상동맥의 50% 이상 협착도 더 많이 관찰되었다(1.8%, 5.4%, 5.0%, 6.6%; $P < 0.001$). 관상동맥석회화수치와 연관된 인자는 연령, 호모시스테인, 당화혈색소 및 고감도 C반응성단백질이었고, 석회화수치 >400인 경우와 호모시스테인과의 연관성은 제1사분위수에 비해 제3사분위수에서는 3.980배(95% 신뢰구간: 1.723-9.195) ($P = 0.001$), 제4사분위수에서는 7.355배(95% 신뢰구간: 3.291-16.439) ($P < 0.001$), 더 높았다.

결론: 혈중 호모시스테인치는 임상전단계의 죽상경화증과 연관성이 있었다.

REFERENCES

- Choi EK, Choi SI, Rivera JJ, Nasir K, Chang SA, Chun EJ, et al. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:357-65.
- Myerburg RJ, Interian A Jr, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997; 80:10-9F.
- Schaffer A, Verdoia M, Casetti E, Marino P, Suryapranata H, De Luca G, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. *Thromb Res* 2014; 134:288-93.
- Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR 677C->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2023-31.
- Rasouli ML, Nasir K, Blumenthal RS, Park R, Aziz DC, Budoff MJ. Plasma homocysteine predicts progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005;181:159-65.
- Kullo IJ, Bielak LF, Bailey KR, Sheedy PF II, Peyser PA, Li G, et al. Association of plasma homocysteine with coronary artery calcification in different categories of coronary heart disease risk. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:177-82.
- Taylor AJ, Feuerstein I, Wong H, Barko W, Brazaitis M, O'Malley PG. Do conventional risk factors predict subclinical coronary artery disease? Results from the Prospective Army Coronary Calcium Project. *Am Heart J* 2001;141:463-8.
- Hunt ME, O'Malley PG, Vernalis MN, Feuerstein IM, Taylor AJ. C-reactive protein is not associated with the presence or extent of calcified subclinical atherosclerosis. *Am Heart J* 2001;141:206-10.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
- Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975;51(4 Suppl):5-40.
- Lin T, Liu JC, Chang LY, Shen CW. Association of C-reactive protein and homocysteine with subclinical coronary plaque subtype and stenosis using low-dose MDCT coronary angiography. *Atherosclerosis* 2010;21:501-6.
- Nasir K and Clouse M. Role of nonenhanced multidetector CT coronary artery calcium testing in asymptomatic and symptomatic individuals. *Radiology* 2012;264:637-49.
- Kunita E, Yamamoto H, Kitagawa T, Ohashi N, Oka T, Utsunomiya H, et al. Prognostic value of coronary artery calcium and epicardial adi-

- pose tissue assessed by non-contrast cardiac computed tomography. *Atherosclerosis* 2014;233:447-53.
14. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001;104:2569-75.
15. Ungvari Z, Csiszar A, Edwards JG, Kaminski PM, Wolin MS, Kaley G, et al. Increased superoxide production in coronary arteries in hyperhomocysteinemia: role of tumor necrosis factor- α , NAD(P)H oxidase, and inducible nitric oxide synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:418-24.
16. Jin L, Caldwell RB, Li-Masters T, Caldwell RW. Homocysteine induces endothelial dysfunction via inhibition of arginine transport. *J Physiol Pharmacol* 2007;58:191-206.
17. Bienvenu T, Ankri A, Chadeaux B, Montalescot G, Kamoun P. Elevated total plasma homocysteine, a risk factor for thrombosis. Relation to coagulation and fibrinolytic parameters. *Thromb Res* 1993;70:123-9.
18. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997;96:2542-4.
19. Kullo IJ, Li G, Bielak LF, Bailey KR, Sheedy PF 2nd, Peyser PA, et al. Association of plasma homocysteine with coronary artery calcification in different categories of coronary heart disease risk. *Mayo Clin Proc* 2006;81:177-82.
20. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-92.
21. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-81.
22. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332:286-91.
23. Van den Berg M, Stehouwer CD, Bierdrager E, Rauwerda JA. Plasma homocysteine and severity of atherosclerosis in young patients with lower-limb atherosclerotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:165-71.