

허혈성 심질환과 호모시스테인 및 비타민 B₁₂, 비타민 B₆, 엽산과의 관계

계명대학교 의과대학 내과학교실,¹ 예방의학교실,² 임상병리학교실,³ 경북대학교 식품영양학과⁴

윤상미¹ · 김기식¹ · 이희자⁴ · 윤혁준¹ · 이영수¹ · 김기영¹
현대우¹ · 한성욱¹ · 허승호¹ · 이충원² · 전동석³

The Relationship of Homocysteine, Vitamin B₁₂, Vitamin B₆ and Folate with Ischemic Heart Disease

Sang Mi Yun, MD¹, Kee Sik Kim, MD¹, Hee Ja Lee, PhD⁴, Hyuck Jun Yoon, MD¹,
Young Soo Lee, MD¹, Ki Young Kim, MD¹, Dae Woo Hyun, MD¹, Seong Wook Han, MD¹,
Seung Ho Hur, MD¹, Chung Won Lee, MD² and Dong Seok Jeon, MD³

¹Department of Internal Medicine, ²Preventive Medicine and ³Department of Clinical Pathology, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, ⁴Department of Food and Nutrition, Kyungpook University, Daegu, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : An elevated serum homocysteine level is a risk factor of atherosclerosis. The relationship between homocysteine and antioxidant vitamins, and other cardiovascular risk factors, and between cardiovascular patients and controls, were evaluated. **Subjects and Methods** : The study population consisted of 146 patients, with objectively first diagnosed ischemic heart disease, and 146 healthy sex and age matched controls. The serum levels of homocysteine, folate, vitamin B₁₂ and vitamin B₆ were measured. The correlation between the serum levels of homocysteine and those of folate, vitamin B₆ and vitamin B₁₂ were also evaluated. **Results** : The serum homocysteine concentrations were significantly higher in the cardiovascular patients than in the matched controls (13.35 ± 0.51 mmol/l vs. 11.43 ± 0.37 mmol/l, $p=0.003$). However, there was no significant difference between the stable angina, unstable angina and myocardial infarction subgroups. From a multivariate analysis, the elevated homocysteine level was still associated with a low folate level (patient group ; $r=-0.380$, $p=0.000$, control group ; $r=-0.229$, $p=0.000$). The measured vitamin B₁₂ level showed no correlation with the homocysteine level in the cardiovascular patients, but did in the controls ($R^2=0.066$, $p<0.05$). The measured levels of vitamin B₆ showed no correlation with the homocysteine level in either group. **Conclusion** : The serum homocysteine level was inversely correlated with the serum folate level; therefore, folic acid supplementation would be expected to improve the endothelial function, and may also reduce cardiovascular events in patients with ischemic heart disease. (Korean Circulation J 2004;34(2):224-229)

KEY WORDS : Ischemic heart disease ; Homocysteine ; Folate ; Vitamin B₁₂ ; Vitamin B₆.

논문접수일 : 2003년 5월 21일

수정논문접수일 : 2003년 9월 15일

심사완료일 : 2003년 9월 25일

교신저자 : 김기식, 700-712 대구광역시 중구 동산동 194 계명대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (053) 250-7379 · 전송 : (053) 250-7434 · E-mail : kks7379@dsmc.or.kr

서 론

1960년대 이후 허혈성 심질환은 서구 사회에서의 주된 사망원인이 되었다. 우리나라에서도 생활의 서구화 속도가 빨라지면서 식생활의 많은 변화와 함께 허혈성 심질환으로 인한 사망률이 급격히 증가하여 가장 빠르게 사망률이 증가하는 질병으로 주목 받고 있으며, 최근에 국민 건강을 위협하는 원인이 되고 있다. McCully 등¹⁾이 선천성 대사 장애의 하나로 발견된 호모시스테인 뇨증 환자에서 30대 이전에 혈관 질환이 발생하는 것을 관찰하고, 호모시스테인과 동맥 경화와의 연관성을 최초로 보고하였다. Woo 등²⁾은 혈관 질환의 증상이 없는 성인에서 혈중 호모시스테인의 증가와 동맥 내피 세포의 기능 장애와의 관련성을 입증하여 조기 동맥 경화의 예측인자로서의 호모시스테인 역할을 언급하였다. 현재까지 상승된 호모시스테인 농도와 동맥경화와의 관련성이 많은 연구에서 입증되었다.³⁻⁶⁾ 이러한 호모시스테인의 증가 요인에는 유전적 요인, 신기능 부전, 지질 강하제 중의 하나인 fibrate제 투여에 의한 부작용의 결과로써 초래된다고 알려져 있고^{7,8)} 엽산, 비타민 B₁₂, 비타민 B₆의 혈중 농도에 의해서도 호모시스테인의 정도가 결정된다고 보고 되어 있다.^{9,10)} 저자들은 국내에서의 환자-대조군 연구를 통해 허혈성 심질환과 혈중 호모시스테인, 비타민 B₁₂, 비타민 B₆, 엽산과의 연관성을 확인하고, 이 각각의 인자들과의 상호 연관성에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본원 순환기 내과에서 허혈성 심질환으로 진단을 받은 환자 146명과 같은 기간 내에 입원 환자 중 심혈관 질환이나 위험 인자가 동반되지 않은 환자로 5세 이내의 연령차이를 인정함과 함께 성별에 대해 1 : 1로 짝짓기를 하여 대조군으로 선정하였다.

환자군과 대조군 모두에서 각각 키와 체중을 측정하여 체질량 지수를 구하여 비만도의 지표로 하였고 혈압을 측정하여 고혈압의 정도를 판정하였다. 혈액 분석은 아침 식전 공복시 정맥혈을 채취하여 혈청을 원심 분리 후 혈당과 혈청 지질(총콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤)을 측정하고 Friedewald식을 이용하여 LDL-콜레스테롤을 계산하였다. 그리고 호모시스테인은 Fluor-

escence polarization Immunoassay (FPIA) 법으로 IMx Analyzer[®](ABBOTT사, U.S.A.)를 이용하여 측정하였으며 혈청 엽산과 비타민 B₁₂는 Electrochemiluminescence Immunoassay법으로 Elecys 2010 Immunoassay Analyzer[®](Boehringer Mannheim GmbH사, Germany)를 이용하여 측정하였다. 비타민 B₆는 EDTA 처리된 혈장을 radioenzymatic assay로 정량적으로 측정하였다.

통계 분석

연속 변수는 평균±표준편차로 표시하였고, 통계분석은 SPSS 10.0(Statistical Package for Social Science) 프로그램을 이용하였다. 두 군간의 비교는 Student's t-test로 환자군과 대조군의 상태를 단순 비교하였고 각 지수간의 관련성은 단순 상관관계(Bivariate correlation)와 편 상관관계(partial correlation) 계수를 구하여 검증하였으며 다변수 분석은 선형회귀분석(linear regression) 방법을 이용하여 각 위험요인에 대한 교차비를 산출 하였다. p값이 0.05미만인 경우에 통계적 유의성을 두었다.

결 과

평균 연령은 환자군에서 55.7±0.8세, 대조군에서 54.6±0.8세였고 성비는 남 : 여가 94 : 52로 동일 하였다. 환자군에서는 안정형 협심증 65명, 불안정형 협심증 39명, 심근 경색증의 경우가 42명이었다. 환자군과 대조군에서 각각 체질량 지수는 23.9±0.2 kg/m², 22.7±0.3 kg/m²(p<0.05), 공복 혈당은 109.1±3.1 mg/dL, 100.5±3.5 mg/dL(p<0.05)이었다. 총콜레스테롤은 각각 192.7±3.1 mg/dL, 176.6±3.9 mg/dL(p<0.05)이었고, 중성 지방은 각각 169.5±8.4 mg/dL, 131.9±6.1 mg/dL(p<0.05)이었다. 호모시스테인과 비타민 B₆는 각각 13.4±0.5 mmol/L vs. 11.4±0.4 mmol/L, 45.0±2.9 mmol/L vs. 37.2±2.7 mmol/L로 환자군에서 모두 유의하게 증가되어 있었다(p<0.05) (Table 1) (Fig. 1). 그러나 앞서 동맥경화증과의 강력한 연관성이 언급된 호모시스테인의 경우 환자군간 질환의 임상적 정도에 따라서는 유의한 차이가 없었다. 즉, 안정형 협심증의 경우는 12.3±0.6 mmol/L, 불안정형 협심증은 12.4±1.1 mmol/L, 심근경색증에서는 14.9±

Table 1. Baseline clinical and biochemical measurements of subjects

	Patient group	Control group	p
BMI (Kg/m ²)	23.9± 0.2	22.7± 0.3	0.001
Homocysteine (mmol/L)	13.4± 0.5	11.4± 0.4	0.003
SBP (mmHg)	121.7± 2.0	121.8± 1.6	0.990
DBP (mmHg)	74.2± 1.1	76.9± 1.0	0.082
WBC (×10 ³ /mm ³)	8.2± 0.3	8.5± 0.3	0.469
Glucose (mg/dL)	109.1± 3.1	100.5± 3.5	0.036
TC (mg/dL)	192.7± 3.1	176.6± 3.9	0.003
Triglyceride (mg/dL)	169.5± 8.4	131.9± 6.1	0.002
HDL-Chol. (mg/dL)	41.4± 1.0	44.3± 1.3	0.083
LDL-Chol. (mg/dL)	117.7± 4.5	105.9± 3.3	0.093
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)	650.4±24.6	646.3±28.7	0.912
Vitamin B ₆ (nmol/L)	45.0± 2.9	37.2± 2.7	0.048
Folate (ng/mL)	5.3± 0.2	4.9± 0.2	0.146

BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, WBC: white blood cell, TC: total cholesterol, HDL/LDL-Chol: high/low density lipoprotein cholesterol

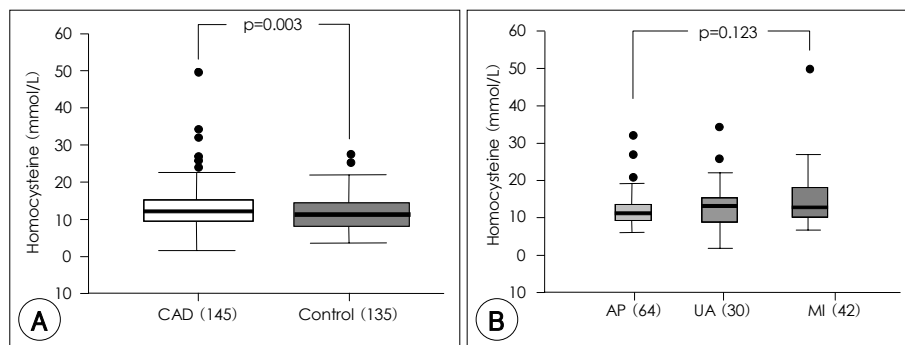


Fig. 1. The clinical correlates of the homocysteine concentration and severity of coronary artery disease. A: the serum homocysteine concentrations were significantly higher in the cardiovascular patients than in the controls. B: there was no significant difference between the serum homocysteine values obtained in the stable angina, unstable angina and myocardial infarction subgroups. CAD: coronary artery disease, AP: angina pectoris, UA: unstable angina, MI: myocardial infarction.

1.3 mmol/L로 질환의 중등도에 따라서는 유의한 차이가 없었다($p>0.05$) (Fig. 1). 혈압, 비타민 B₁₂, 엽산은 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

대조군에서는 혈중 호모시스테인농도와 비타민 B₁₂, 엽산과의 유의한 역의 상관관계를 확인하였으나, 환자군에서는 엽산에서만 유의한 역의 상관관계를 보였다 (Fig. 2).

고 찰

호모시스테인에 의한 혈관손상의 병리기전은 정확히

알려져 있지 않지만, 여러 실험실에서의 결과⁴⁾¹¹⁻¹³⁾를 토대로 심혈관, 뇌혈관 및 말초혈관 질환과 같은 동맥 질환뿐만 아니라 심부정맥 혈전증과 같은 정맥 질환에서도 호모시스테인의 증가와 깊은 관련성이 있음이 알려져 있다.⁵⁾⁶⁾¹⁴⁻¹⁷⁾ 정상적인 혈관 내피세포는 산화질소(nitric oxide)를 생성함으로써 동맥 경화의 진행을 예방하는 역할을 가진다. 호모시스테인은 내피세포를 손상시켜¹⁸⁾ 산화질소의 분비를 억제하고 비활성화시킴으로써 내피세포 의존성 혈관 확장기능을 억제한다. 한편으로, 호모시스테인은 활성형 SH기(reactive sulfhydryl group)가 있어 산소 존재하의 생리적 산도(pH)

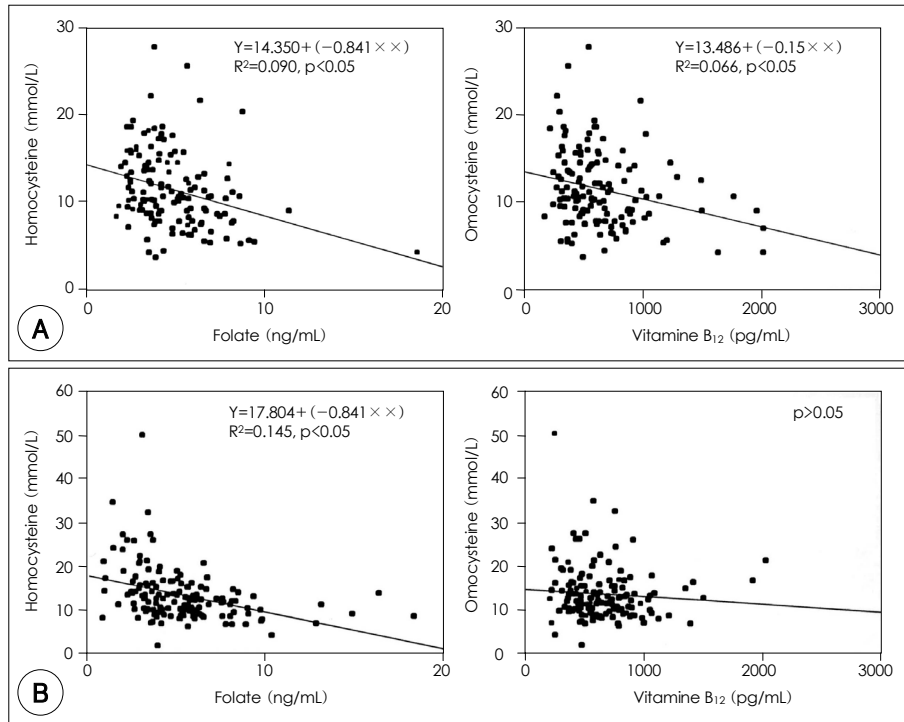


Fig. 2. Correlation between the serum concentration level of homocysteine and the folate and vitamin B₁₂ levels in the cardiovascular patients and the control group. A: in control group, the serum homocysteine concentration had a significant inverse correlation to the folate and vitamin B₁₂ levels. B: in the cardiovascular patient group, the homocysteine had an inverse correlation only to folate.

하에서 이황화물(disulfide)로 산화된다. 이러한 이황화물은 pro-oxidant activity를 가져서 LDL-콜레스테롤을 산화시키고 이로 인한 혈관 세포와 조직에 손상을 일으킨다.¹⁰⁾ 이를 근거로 혈중 산화물의 농도 측정을 통해 산화된 정도를 분석함으로써 관상동맥질환 환자에 있어 호모시스테인의 역할을 분석하기도 하였다.⁴⁾⁵⁾¹⁹⁾ 또한 호모시스테인과 혈중 D-dimer, 섬유소원, von-Willebrand 인자, C-반응성 단백등과 유의한 상관성을 보였고,¹⁶⁾²⁰⁾ 이로 인해 신체 내에서의 내인성 지혈계(endogenous hemostatic system)과 섬유소용해계(fibrinolytic system)과의 상호작용으로 정맥혈전증 등을 초래하고,⁶⁾²⁰⁾ 혈관 내피세포와 염증세포와의 상호작용 유발로 혈관 질환을 일으킨다고 알려져 있다.²¹⁾ 심혈관 질환을 가진 환자에서 항산화 물질을 투여하여 혈관 질환의 호전을 보임은 보고되고 있고,¹¹⁻¹³⁾ 그 중 비타민 B₁₂를 포함한 항산화 비타민과 엽산을 투여함으로써 호모시스테인 농도를 감소시키고 혈관 내피 세포 기능의 호전됨도 알려져 있다.²¹⁾ 엽산 즉 methyltet-

rahydrofolate는 호모시스테인이 해독되어 메티오닌(methionine)으로 되기 위한 메틸(methyl)기 공여자로서의 역할을 가짐으로써 관상 동맥 질환 환자에서 내피 세포 기능 호전을 야기하는 것으로 알려져 있다.

그러나, 최근 여러 연구에서 증가된 혈중 호모시스테인에 대해 엽산 투여 후 혈중 호모시스테인 농도가 감소하여도 심혈관 질환 발생수를 감소시킬수 없다는 보고가 있는 실정이다.

본 연구에서는 심혈관 질환군에서 호모시스테인의 농도가 유의하게 높았으나 엽산, 비타민 B₁₂는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았고 비타민 B₆는 심혈관 질환군에서 다소 높았다. 두 군 모두에서 호모시스테인 농도와 엽산은 역상관 관계를 보였으나 비타민 B₁₂와는 대조군에서만 통계적으로 유의한 역상관 관계를 보였다.

따라서 비타민 B₁₂가 항산화 효과 외에 다른 기전에 의해 혈관 기능 개선 효과를 나타내는지에 대해서는 향후 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 목적:

혈중 호모시스테인의 증가가 허혈성 심질환의 사망과 이환율에 있어 주요 위험 인자로서 밀접하게 연관되어 있음이 최근 밝혀지고 있고 증가된 호모시스테인에 대한 치료로 엽산, 비타민 B₁₂와 비타민 B₆의 유용성이 보고되고 있다. 본 연구는 호모시스테인과 다른 심혈관 질환의 위험인자와의 상관성, 특히 항산화 비타민과의 연관성을 살펴보고 허혈성 심질환의 유무에 따른 이들의 차이를 살펴보고자 하였다.

방 법:

허혈성 심질환으로 처음 진단된 146명과 이에 따른 연령, 성별에 따른 대조군 146명을 대상으로 체질량 지수, 혈압, 혈당, 혈중 지질상태, 엽산, 비타민 B₁₂, 비타민 B₆, 호모시스테인을 측정하여 비교하였다. 또한 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂, 비타민 B₆와의 관련성을 알아보았다.

결 과:

허혈성 심질환이 있는 군에서 대조군에 비해 체질량 지수, 공복시 혈당, 혈중 총콜레스테롤, 중성지방, 비타민 B₆, 혈중 호모시스테인의 농도가 유의하게 높게 나타났다($p < 0.05$). 그러나 혈압, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 비타민 B₁₂, 엽산은 두 군간에 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$). 그리고 호모시스테인 농도는 환자군, 대조군 모두에서 공통적으로 엽산과 유의한 역의 상관관계를 보였으나 비타민 B₁₂와의 관련 정도에서는 대조군에서만 유의한 역의 상관관계를 보였고 환자군에 있어서는 유의한 관련성이 없었다.

결 론:

여러 보고에서 혈중 호모시스테인 농도는 허혈성 심질환 환자에서의 유의한 위험인자임은 입증되었으며 최근 보고에 의하면 엽산투여후 혈중 호모시스테인 농도가 감소하여도 심혈관 질환의 발생수를 감소시킬수 없음이 나타나 이에 대해 그 기전에 대한 폭넓은 연구가 필요하리라 생각되며, 대조군에서 호모시스테인과 명백한 역상관성을 보였던 비타민B₁₂가 항산화 효과 외에 다른 기전에 의해 혈관 기능 개선 효과를 나타내는지에 대해서는 향후 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 허혈성 심질환; 호모시스테인; 비타민 B₆; 비타민 B₁₂; 엽산.

본 논문은 1999년 대한 순환기 학회 산학협동 연구비의 일부 지원을 받았다.

REFERENCES

- 1) McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1975;22:215-27.
- 2) Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997;96:2542-4.
- 3) van den Brandhof WE, Haks K, Schouten EG, Verhoef P. The relation between plasma cysteine, plasma Homocysteine and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001; 157:403-9.
- 4) Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F, Loaldi A, Bortone L, Novembrino C, de Franceschi M, Belardinelli R, Guazzi MD. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. *Clin Chem* 2001;47:887-92.
- 5) Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
- 6) den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Eng J Med* 1996;334:759-62.
- 7) De Caterina R, Diviacco S, Carluccio M, Quadrioglio F, Gregori D, Fioretti P, Pilotto D, Vanuzzo D, Caterina RD. Genetic and environmental factors determining plasma homocystein level and the risk of cardiovascular events in the Martignacco project. *Eur Heart J* 2001;22 (Suppl):453.
- 8) Christensen B, Landaas S, Stensvold I, Djurovic S, Retterstol L, Ringstad J, Berg K, Thelle DS. Whole blood folate, homocysteine in serum, and risk of first acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1999;147:317-26.
- 9) Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1765-74.
- 10) Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;91:308-18.
- 11) Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
- 12) Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid OA, Kooner JS. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999;99:1156-60.
- 13) Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endothelial dysfunction by acute hyperhomocysteinemia: restoration by folic acid. *Clin Sci* 1999;96:235-9.
- 14) Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D,

- Verhoef P, Witterman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luis AC, Parrot-Roulaud FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G, Medrano M, Candito M, Evans A. *Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA* 1997;277:1775-81.
- 15) Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. *Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. Lancet* 1995;346:1395-8.
 - 16) Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. *Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. Circulation* 1997;95:1777-82.
 - 17) Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. *Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. Thromb Res* 1980;18:113-21.
 - 18) Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF Jr, Loscalzo J. *Homocysteine decrease bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. J Biol Chem* 1997;272:17012-7.
 - 19) Kummerow FA, Olinescu RM, Fleischer L, Handler B, Shinkareva SV. *The relationship of oxidized lipids to coronary artery stenosis. Atherosclerosis* 2000;149:181-90.
 - 20) al Obaidi MK, Philippou H, Stubbs PJ, Adami A, Amersey R, Noble MM, Lane DA. *Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. Circulation* 2000;101:372-7.
 - 21) Kuch B, Bobak M, Fobker M, Junker R, von Eckardstein A, Marmot M, Hense HW. *Associations between homocysteine and coagulation factors: a cross-sectional study in two populations of central Europe. Thromb res* 2001;103:265-73.