

만성 신부전 환자에서 과호모시스테인혈증의 유병률 및 그 결정 인자

전남대학교 의과대학 내과학교실

최 원 · 김정기 · 박미정 · 박병석 · नाम윤 · 염충호 · 김수완 · 최기철 · 강영준

〈요 약〉

배 경 : 호모시스테인은 혈관 내피 세포의 기능 이상, 혈소판 활성화 및 혈전 형성에 관여 하여 죽상동맥경화증을 일으키는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 저자들은 만성 신부전 환자들에서 호모시스테인 혈중 농도의 증가에 영향을 미치는 결정 인자들과 호모시스테인과 심혈관계 질환과의 연관성을 알아보고자 하였다.

방 법 : 전남대학교 병원에 내원한 69명을 대상으로 하였고, 호모시스테인 혈장 농도에 독립적인 결정 인자들을 알아보기 위해서 호모시스테인 혈장 농도와 여러 인자들을 가지고 univariate 분석을 시행했다. 또한 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 심혈관계 질환 유무에 따른 호모시스테인 혈장 농도를 측정하였다.

결 과 :

1) 혈장 호모시스테인 농도는 정상 대조군에서 $8.8 \pm 2.1 \mu\text{mol/L}$, 만성 신부전 환자군에서 $26 \pm 10 \mu\text{mol/L}$, 혈액투석 환자군에서 $21.9 \pm 10.4 \mu\text{mol/L}$ 로서 정상 대조군과 비교해서 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 각각 유의하게 증가하였다(각각 $p < 0.05$).

2) 정상 대조군의 90백분위수 이상을 과호모시스테인혈증으로 분류했을 때 정상인에서는 5%, 만성 신부전 환자군에서는 86%, 혈액투석 환자군에서는 85%에서 과호모시스테인혈증이였다.

3) 혈장 엽산치는 정상 대조군과 비교해서 혈액투석 환자군에서 통계적으로 유의한 증가를 보였고(10.7 ± 4.8 vs. $15.3 \pm 5.4 \text{ nmoL/L}$, $p < 0.05$), 만성 신부전 환자군(10.7 ± 4.8 vs. $11.3 \pm 5.3 \text{ nmoL/L}$, $p > 0.05$)에서는 유의한 증가는 없었다.

4) 혈장 호모시스테인 농도의 결정 인자(univariate 분석): 혈장 호모시스테인 농도는 정상 대조군에서는 혈청 크레아티닌치와 양의 상관 관계($r = 0.57$, $p < 0.01$), 혈장 비타민 B₁₂치와는 음의 상관 관계이고($r = -0.53$, $p < 0.05$), 만성 신부전 환자군에서는 혈청 크레아티닌 농도와 양의 상관 관계이었다($r = 0.53$, $p < 0.01$). 또한 혈액투석 환자군에서는 혈청 엽산 농도와 음의 상관 관계를 보였다($r = -0.42$, $p < 0.05$).

5) 흡연과의 관계: 혈액투석 환자군의 흡연군에서 비흡연군에 비해서 혈장 호모시스테인 농도가 상승하였지만 통계적인 유의성은 없었다(28.9 ± 15.7 vs. $17 \pm 4.8 \mu\text{mol/L}$, $p > 0.05$).

6) 동맥경화성 심혈관계 질환과의 상관 관계: 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군 양군에서 동맥경화성 심혈관계 질환을 가진 환자에서 혈장 호모시스테인 농도가 유의하게 증가하였다. 심혈관계 질환은 만성 신부전 환자군에서 14%, 혈액투석 환자군에서 25%에서 발생하였다. 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 정상 대조군과 비교해서 과호모시스테인혈증의 Odds ratio는 각각 118.75, 107.7였다. 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 정상 대조군과 비교해서 Lp(a)의 Odds ratio는 각각 1.88, 1.59이었다.

7) 투석 시작이나 투석 적절도의 지표인 Kt/V와 nPNA 양에 따른 호모시스테인 혈장 농도의 변화: 만성 신부전 환자군에서 주당 Krt/V가 2미만인 군과 2이상인 군으로 나누었고 각각 27.5 ± 9.7 , $15.8 \pm 14.9 \mu\text{mol/L}$ 였고 혈액투석 환자군에서는 Kt/V가 1.2미만인 군과 1.2이상인 군으로 분류하였을 때 각각 23 ± 13.2 , $15.2 \pm 3 \mu\text{mol/L}$ 로 유의한 차이는 없었다. nPNA는 0.8g/kg/day 미만인 군과 0.8g/kg/day 이상인 군으로 분류하였을 때 혈청 호모시스테인 농도는 만성 신부전 환자군에서 27.8 ± 8.3 , $25.5 \pm 11.9 \mu\text{mol/L}$ ($p > 0.05$), 혈액투석 환자군에서는 22 ± 16 , $19.1 \pm 9.5 \mu\text{mol/L}$ ($p > 0.05$)로 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론: 혈액투석 환자에서의 혈장 호모시스테인 농도는 혈장 엽산치와 음의 상관 관계이었고, 혈액투석 환자군에서 호모시스테인 혈장 농도의 가장 중요한 결정 인자는 혈장 엽산치였다. 만성 신부전 환자에서 흡연 및 Lp(a)와 더불어서 혈중 호모시스테인 농도는 심혈관계 질환의 독립적인 위험 인자로 사료된다.

서 론

과호모시스테인혈증은 만성 신부전 환자에서 대부분 발생하고^{1,2)}, 폐쇄성 심혈관계 질환의 독립적인 위험 인자이다²⁾. 만성 신부전 환자에서 가장 흔한 사망 원인은 심혈관계 질환이며 우리 나라에서도 투석 치료를 받고 있는 말기 신부전증 환자 전체 사망 원인 중 심혈관계 질환이 50% 이상 차지하므로¹²⁾ 만성 신부전 환자에서 심혈관계 질환의 예방과 치료가 매우 중요하다. 여러 역학적 조사에서 경한 호모시스테인 농도의 상승도 관상동맥, 뇌 및 말초혈관의 동맥경화의 독립적인 위험 인자로 보고된다^{3,4)}. 일반인에서도 경한 호모시스테인 혈중 농도 상승이 약 5-7%에서 발생할 수 있다^{5,6)}. 말기 신부전 환자들에서는 일반인들과 비교해서 심근 경색이나 뇌졸중의 발생률이 5배에서 10배 더 높다⁷⁾.

말기 신부전 환자들에서 과호모시스테인혈증의 기전은 명확히 밝혀지지 않았지만 혈장 엽산 농도, 비타민 B₆ 농도, 비타민 B₁₂ 농도의 감소^{8,10)}, 및 신장에서 호모시스테인 대사율의 감소¹¹⁾가 관여하는 것으로 보고되고 있다. 혈액투석 군에서 호모시스테인 혈장 농도가 복막 투석군에 비교하여 상승되며¹²⁾, 그 기전은 명확하지는 않지만 아마도 복막 투석 군에서 혈장 엽산 농도, 및 비타민 B¹²치의 상승이 관련될 것으로 보고되었다¹²⁾.

이에 저자들은 신기능이 정상인군과, 만성 신부전 환자군, 및 혈액투석 환자군을 대상으로 과호모시스테인혈증과 신기능 손상 정도에 따른 유병율의 차이, 과

호모시스테인혈증과 엽산, 비타민 B₆, 및 비타민 B₁₂ 농도와의 상관 관계를 알아보고자 연구를 하였다. 또한 과호모시스테인혈증이 만성 신부전 환자들에서 심혈관계 질환을 일으키는 독립적인 위험 인자임을 여러 연구에서 제시하고 있지만²⁾ 아직 충분한 자료가 부족한 것 같다. 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 심혈관계 질환 유무에 따른 호모시스테인 농도를 측정하여 과호모시스테인혈증에 대한 심혈관계 질환과의 연관성을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1999년 5월부터 1999년 9월 사이에 전남대학교병원에 내원한 69명을 대상으로 하였고 당뇨병 환자는 제외하였다. 정상 대조군(n=20)은 혈청 크레아티닌이 1.5mg/dL 이하이면서 크레아티닌 청소율이 50mL/min/1.73m² 이상인 군을 대상으로 하였고, 크레아티닌 청소율이 20mL/min/1.73m² 미만이면 투석치료를 받지 않는 군을 만성 신부전 환자군(n=29)으로 정하였고, 3개월 이상 혈액투석 중인 환자군을 혈액투석 환자군(n=20)으로 분류하였다. 혈액투석 중인 환자군은 1일 엽산 1mg, 비타민 B₆ 6mg, 및 비타민 B₁₂ 12 μg를 각각 복용하였다.

2. 방법

혈청 호모시스테인 농도는 IMx[®] system(ABBOTT, USA)를 이용하여 Fluorescence Polarization Immunoassay(FPIA)원리로 측정하였다. 혈청 LP(a)의 농

도는 N Latex LP(a) Reagent(Dade Behring Inc, USA)를 이용하여 Behring Nephelometer System으로 측정하였다.

과호모시스테인혈증은 정상 대조군의 90백분위수 이상으로 정의하였다. 혈청 비타민 농도 측정은 공복시 총 혈청 호모시스테인을 측정시에 함께 측정하였다. 총 혈청 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, 및 혈당치를 환자군과 대조군에서 측정하였다. 흡연은 흡연 중인 군과 흡연하지 않는 군으로 구분하였다. 당뇨병은 인슐린 치료나 경구 저혈당제 복용 중이면 진단하였고 공복시 혈당이 126mg/dL 이상이면¹³⁾ 진단하였다.

심혈관계 질환은 심초음파상 심근벽의 운동 기능 저하가 있거나 Myocardial SPECT상 허혈증이 있는 경우 관상동맥 조영상 양성인 경우, 기타 폐색전증, 중풍, 임상적인 증상(흉통)과 ECG상 이상이 있는 경우 양성으로 판정하였습니다. 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 투석 시작이나 혈액투석 적절도의 평가지표인 Kt/V와 nPNA를 계산하였고 이에 따른 혈청 호모시스테인 농도를 비교 분석하였다.

3. 통계

연령, 혈청 크레아티닌 농도, 크레아티닌 청소율, Kt/V, nPNA, 만성 신부전 유병 기간, 총 콜레스테롤치, 저밀도 콜레스테롤치, 고밀도 콜레스테롤치, Lp(a), apoprotein A1, apoprotein B, 염산 농도, 비타민 B₁₂ 농도, 혈청 호모시스테인 농도를 정상 대조군, 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 각각 측정하였고 Pearson 상관 분석과 Spearman 상관 분석을 이용하였다.

각각의 군에서 혈청 호모시스테인 농도와 여러 인자들 사이에서 univariate 분석을 시행하였다. 모든 자료는 평균과 표준편차를 표시하였고 각 군과의 비교는 ANOVA test와 Student's t-test를 이용하였다. 분석시에 통계적 유의수준은 p값이 0.05미만을 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 혈청 호모시스테인 농도, 과호모시스테인혈증의 유병률 및 연령과 성별의 영향

평균 연령은 대조군에서 61.6±8.2세, 만성 신부전

환자군에서 55.7±13세, 말기 신부전 환자군에서는 53.2±16.3세였다. 각 군에서 연령상의 통계적 유의한 상관 관계는 보이지 않았다. 대조군은 평균 혈압이 131±16.5mmHg였고, 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서는 각각 148.3±15.6, 147±18.3mmHg (각각 p<0.05)로서 혈압이 유의하게 높았다.

혈청 크레아티닌 농도는 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 각각 정상 대조군과 비교하여 유의하게 증가하였다(0.89±0.2 vs. 8.51±3.17, 10.2±5.3mg/dL, 각각 p<0.05, Fig. 1). 혈청 알부민은 대조군과 비교해서 만성 신부전 환자군과 말기 신부전 환자군에서 각각 감소하였지만 통계적 유의성은 없었다(3.5±0.7 vs. 3.1±0.7, 3.1±0.5g/dL, 각각 p>0.05). 만성 신부전 유병 기간은 만성 신부전 군에서는 21.6월이었고 혈액투석 군에서는 40.5월이었다. 혈청 총콜레스테롤치는 만성 신부전 환자군과 말기 신부전 환자군에서 정상 대조군 보다 각각 유의하게 감소하였다(219.3±95.6 vs. 161.1±55, 156.8±47.8mg/dL, 각각 p<0.05, Table 1).

정상 대조군의 95백분위수 이상을 과호모시스테인혈증으로 정의하였을 때 과호모시스테인혈증의 유병율을 정상 대조군 5%, 만성 신부전 환자군 86%, 혈액투석 환자군 85%였다(Table 6).

2. 혈청 호모시스테인 농도와 비타민치와의 상관관계

혈청 호모시스테인 농도는 대조군과 비교해서 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 통계적으로 유

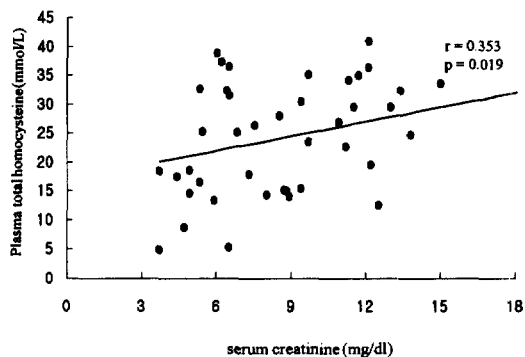


Fig. 1. Relationship between plasma total homocysteine concentrations and serum creatinine concentration in chronic renal failure and hemodialysis patients.

Table 1. Clinical Characteristics in Controls, Chronic Renal Failure, and Hemodialysis Patients

	Controls	CRF group	HD group
N	20	29	20
Age(yrs)	61.6±8.2	5.7±13	53.15±16.3
SBP(mmHg)	131±16.5	148.3±15.6*	147±18.38*
DBP(mmHg)	85.5±11.5	91±10.1	93±15.6
BW(kg)	NA	57.5±13.4	59.2±10.1
Height(cm)	NA	158.8±10.5	162.7±9.9
BUN(mg/dL)	18.2±5.9	98.1±34*	74.5±37.4*
s-creatinine (mg/dL)	0.89±0.2	8.51±3.2*	10.2±5.3*
Albumin(g/dL)	3.5±0.7	3.1±0.7	3.1±0.5
Ccr(ml/min)	71.1±26.7	6.4±5.7*	7.1±3.6
CRF duration (month)	NA	21.6±23	40.5±35.7
T-cholesterol (mg/dL)	219.3±95.6	161.1±55*	156.8±47.8*
LDL-cholesterol (mg/dL)	124.6±48	98.7±46.7	88.2±37.8
HDL-cholesterol (mg/dL)	46.5±17.4	35.4±15	49.4±37
TG(mg/dL)	147.6±95.1	121±66	115±63.5
Apo(a1)(mg/dL)	121.4±34.8	94.7±24.6*	94.7±23*
ApoB(mg/dL)	98.7±31.9	79.6±25.6	74.7±28
Lipoprotein(a) (mg/dL)	20.4±15	33.2±13.8*	31.5±25.5*
Fibrinogen (mg/dL)	NA	321.8±52.1	307.3±61

Values are expressed as mean±SEM, NA is not applicable, N: number, CRF: chronic renal failure, HD: hemodialysis, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, BW: body weight, BUN: blood urea nitrogen, Ccr: creatinine clearance, *p<0.05 vs. controls

의하게 증가하였다(8.8±2.1 vs 26.0±10, 21.9±10.4 μmol/L, 각각 p<0.05). 혈청 엽산 농도는 정상 대조군과 비교해서 혈액투석 환자군에서 유의한 증가를 보였고(10.7±4.8 vs. 15.3±5.4nmol/L, p<0.05), 만성 신부전 환자군(10.7±4.8 vs. 11.3±5.3nmol/L)에서는 차이가 없었다(Table 2).

3. 만성 신부전 환자에서 혈청 호모시스테인 농도의 결정인자

1) 대조군

Univariate 분석에서 혈청 호모시스테인의 농도와 음의 상관 관계를 보인 것은 혈청비타민 B₁₂치였고, 양의 상관 관계를 보인 것은 혈청 엽산치, 혈청 크레아티닌 농도였다. 이중 통계적 유의성을 가진 것은 혈청 크레아티닌 농도와 양의 상관 관계이었고(r=0.57, p<0.01), 혈청 비타민 B₁₂치와 음의 상관 관계를 보였다(r=-0.53, p<0.05).

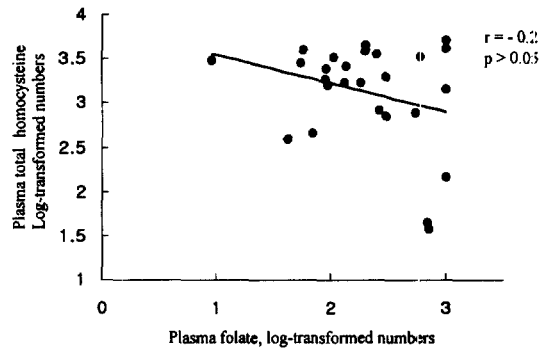


Fig. 2. Correlation between plasma total homocysteine and folate in chronic renal failure patients.

Table 2. Total Serum Homocysteine(tHcy), Folate, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂ Levels, Kt/V and nPNA in Controls, Chronic Renal Failure and Hemodialysis Patients

	Controls	CRF group	HD group
N	20	29	20
tHcy(μmol/L)	8.8±2.1	26.0±10.0*	21.9±10.4*
Folate(nmol/L)	10.7±4.8	11.3±5.3	15.3±5.4*
vitamin B ₆ (nmol/L)	NA	66.9±66.7	48.8±48.2
vitamin B ₁₂ (pmol/L)	1,035.9±582.6	888.8±436.5	1,012.6±379.8
Kt/V	NA	0.91±0.72 [†]	0.60±0.57
nPNA(g/kg/day)	NA	0.8±0.5	0.6±0.5

Values are expressed as mean±SEM, NA is not applicable, nPNA: normalized protein equivalent of nitrogen appearance, N: number, [†]Weekly residual renal function(Krt/V/wk), *p<0.05 vs. controls

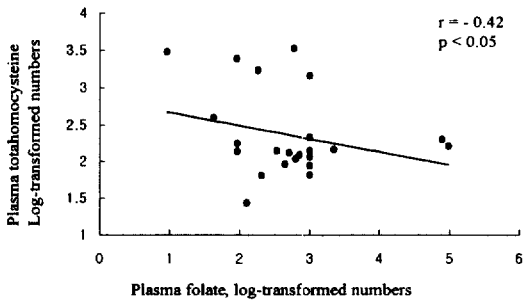


Fig. 3. Correlation between plasma total homocysteine and folate in hemodialysis patients.

Table 3. Variables Significantly Correlated with Total Serum Homocysteine Concentration by Univariate Analysis in Controls, Chronic Renal Failure and Hemodialysis Patients

		r	p
Ln folate	controls	0.12	NS
	CRF patients	-0.2	NS
	HD patients	-0.42	<0.05
Ln vitamin B ₆	controls		
	CRF patients	0.29	NS
	HD patients	0.02	NS
Ln vitamin B ₁₂	controls	-0.53	<0.05
	CRF patients	-0.13	NS
	HD patients	-0.33	NS
Ln creatinine	controls	0.57	<0.01
	CRF patients	0.53	<0.01
	HD patients	0.31	NS
Ln Kt/V	controls		
	CRF patients	-0.29	NS
	HD patients	-0.037	NS
Ln duration	controls		
	CRF patients		NS
	HD patients	-0.38	NS
Ln hemoglobin	controls		
	CRF patients	-0.04	NS
	HD patients	-0.39	NS

Abbreviations are: Ln, natural logarithm; NS, not significant

Table 4. Total Serum Homocysteine(tHcy) Concentration according to Smoking in Controls, Chronic Renal Failure and Hemodialysis Patients

	Controls		CRF group		HD group	
	non-smoke	smoke	non-smoke	smoke	non-smoke	smoke
N	13	7	21	8	15	5
tHcy (μmol/L)	8.4±1.3	9.6±3.1	26.2±9.6*	25.3±19.2*	17±4.8	28.9±15.7*

Values are expressed as mean±SEM, N: number, *p<0.05

2) 만성 신부전 환자군

Univariate 분석에서 혈청 호모시스테인 농도와 음의 상관 관계를 보인 것은 혈청 엽산치, 혈청 비타민 B₁₂치, Kt/V, 및 헤모글로빈치였고, 양의 상관관계를 보인 것은 혈청 비타민 B₁₂치, 및 혈청 크레아티닌 농도였다. 이중 통계적 유의성을 가진 것은 혈청 크레아티닌 농도와 양의 상관 관계이었다(r=0.53, p<0.01, Fig. 2).

3) 혈액투석 환자군

Univariate 분석에서 혈청 호모시스테인의 농도가 음의 상관 관계를 보인 것은 혈청 엽산치, 혈청 비타민 B₁₂치, Kt/V, 신부전 유발 기간, 및 헤모글로빈이었고, 양의 상관 관계를 보인 것은 혈청 비타민 B₁₂, 및 혈청 크레아티닌이었다. 이중 통계적 유의성을 가진 것은 엽산과 음의 상관 관계이었다(r=-0.42, p<0.05, Fig. 3, Table 3).

4) 흡연과의 관계

혈액투석 환자군의 흡연군에서 비 흡연군에 비해서 혈청 호모시스테인 농도가 상승하였지만 통계적인 유의성은 없었다(28.9±15.7 vs. 17±4.8 μmol/L, p>0.05, Table 4).

Table 5. Total Serum Homocysteine(tHcy) Concentration according to Cardiovascular Disease Outcomes in Chronic Renal Failure and Hemodialysis Patients

	CRF group		HD group	
	non-Cx	Cx	non-Cx	Cx
N	25	4	15	5
tHcy (μmol/L)	23.6±9.1	30.1±15.9*	17.1±9.8	24.7±10.4*
Folate (nmol/L)	11.3±4.2	13.7±4.5	15.3±5.1	14.9±5.6

Values are expressed as mean±SEM, Cx, complication, *p<0.05

Table 6. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Prevalence and Risk Factors in Controls, Chronic Renal Failure and Hemodialysis Patients

	Prevalence		Odds ratio	Prevalence HD group	Odds ratio
	Controls	CRF group			
CVD		4/29(14%)		5/20(25%)	
Smoking		8/29(28%)		5/20(25%)	
tHcy($\mu\text{mol/L}$)>12.1	1/20(5%)	25/29(86%)	118.75(12.26-1,150.6)	17/20(85%)	107.7 (10.2-1,135.6)
Lp(a)>47.7	2/20(10%)	5/29(17%)	1.88(0.33-10.8)	3/20(15%)	1.59(0.24-10.7)

CVD : cardiovascular disease

Table 7. Total Serum Homocysteine Concentration according to Kt/V in Chronic Renal Failure and Hemodialysis Patients

Kt/V	CRF group*		HD group†	
	<2	≥2	<1.2	≥1.2
tHcy($\mu\text{mol/L}$)	27.5±9.7	15.8±14.9	23±13.2	15.2±3

Values are expressed as mean±SEM, *residual renal function(Krt/V/wk), † Kt/V/wk HD session

Table 8. Total Serum Homocysteine Concentration according to nPNA in Chronic Renal Failure and Hemodialysis Patients

nPNA	CRF group		HD group	
	<0.8	≥0.8	<0.8	≥0.8
tHcy($\mu\text{mol/L}$)	27.8±8.3	25.5±11.9	22±16	19.1±9.5

Values are expressed as mean±SEM, nPNA : normalized protein equivalent of nitrogen appearance

과 2이상인 군으로 나누었고 각각 27.5±9.7, 15.8±14.9 $\mu\text{mol/L}$ 였고 혈액투석 환자군에서는 Kt/V가 1.2 미만인 군과 1.2이상인 군으로 분류하였을 때 각각 23±13.2, 15.2±3 $\mu\text{mol/L}$ 였다(Table 7). nPNA는 0.8g/kg/day 미만인 군과 0.8g/kg/day 이상인 군으로 분류하였을 때 만성 신부전 환자군에서 27.8±8.3, 25.5±11.9 $\mu\text{mol/L}$ (p>0.05), 혈액투석 환자군에서는 22±16, 19.1±9.5 $\mu\text{mol/L}$ (p>0.05)로서 양군 모두에서 유의한 차이는 없었다(Table 8).

고 찰

McCully¹⁴⁾는 2예의 부검에서 과호모시스테인혈증과 과호모시스테인요증이 동맥 혈전증과 죽상동맥경화증의 증거가 있음을 보고했다. 호모시스테인은 메티오닌 대사로 생성되는 황화아미노산 일종으로 세포내 호모시스테인은 황전환작용 경로를 통하여 시스테인으로 대사 되거나, 엽산과 비타민 B₁₂가 보조 인자로 작용하는 메티오닌 합성 효소, 또는 베타딘-호모시스테인 메틸전환효소에 의하여 메티오닌으로 다시 재메틸화 된다¹⁵⁾. 시스타틴은 합성 효소 결핍으로 발생하는 호모시스테인 요증 환자의 혈장 호모시스테인치는 매우 높으며 이러한 과호모시스테인혈증이 이들 환자에서 나타나는 조기 동맥경화증과 관련되어 있다고 알려졌다^{16, 17)}. 최근에는 호모시스테인요증이 없이 나타나는 경증과 중등도 과호모시스테인혈증도 폐쇄성 동맥 질환의 독립적인 위험 인자임이 밝혀져 혈관계 질환 위험 인자로서 과호모시스테인혈증의 중요성이 강조되고 있다^{18, 20)}.

혈청 호모시스테인치는 혈청 크레아티닌 농도의 상승과 함께 증가하여 만성 신부전 환자들에서 상승하고 정상인의 약 4배 까지 상승한다^{21, 22)}.

5) 동맥 경화성 심혈관계 질환과의 상관 관계

만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군 양군에서 모두 동맥경화성 심혈관계 질환을 가진 환자들에서 혈청 호모시스테인 농도가 유의하게 증가하였다. 심혈관계 질환은 만성 신부전 환자군에서 14%, 혈액투석 환자군에서 25%에서 발생하였다. 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 정상 대조군과 비교해서 과호모시스테인혈증의 Odds ratio는 각각 118.75, 107.7이었다. 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 정상 대조군과 비교해서 Lp(a)의 Odds ratio는 각각 1.88, 1.59였다(Table 5, 6).

6) 투석 시작이나 투석 적절도의 지표인 Kt/V와 nPNA 양에 따른 혈청 호모시스테인 농도의 변화

만성 신부전 환자군에서 주당 Krt/V가 2미만인 군

저자들은 정상 대조군은 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이하이면서 크레아티닌 청소율이 50mL/min/1.73m² 이상인 군을 대상으로 하였고, 크레아티닌 청소율이 20mL/min/1.73m² 미만이면서 투석 치료를 받지 않는 군을 만성 신부전 환자군으로 정하였고, 3개월 이상 혈액투석 중인 말기 신부전 환자군을 혈액투석 환자군으로 분류하였다.

혈청 크레아티닌 농도는 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 정상 대조군과 비교하여 유의하게 증가하였다(0.89±0.2 vs. 8.51±3.17, 10.2±5.3mg/dL, 각각 p<0.05). 총 콜레스테롤치는 만성 신부전 환자군과 말기 신부전 환자군에서 정상 대조군 보다 유의하게 감소하였다(219.3±95.6 vs. 161.1±55, 156.8±47.8, p<0.05). 신부전 환자군에서의 영양상태의 불량에 의한 것으로 사료된다.

호모시스테인 대사에 필요한 비타민(엽산, 비타민 B₆, 비타민 B₁₂) 영양 결핍은 과호모시스테인혈증을 일으킨다. Selhub 등²³⁾은 과호모시스테인혈증의 대다수의 경우에서 혈청 비타민 B의 결핍이 관여한다고 발표하였다. 이 연구에서도 만성 신부전 환자군 및 혈액투석 환자군에서 혈청 호모시스테인 농도가 유의하게 상승하였고 혈액투석 환자군에서는 혈청 엽산 농도와 음의 상관 관계를 보였다. 만성신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서의 혈청호모시스테인 농도의 결정인자는 신기능과 엽산의 농도이다. 혈액투석 환자군에서 가장 중요한 결정인자는 혈청 엽산 농도이며 엽산이 증가되었음에도 불구하고 호모시스테인 농도가 증가되어 있는 것은 신장 간장에서의 대사장애, 배설감소와 더불어서 될 수 있고 혈액투석 환자에서 엽산의 호모시스테인에 대한 저항성도 관여할 것으로 사료된다.

여러 실험적 증거들은 과호모시스테인혈증이 심혈관계의 위험성을 증가시키는 기전으로서 혈관 내피 세포의 기능 이상과 혈소판 활성화와 혈전 형성으로 인한 혈관 내피세포의 손상에 기인함을 보여주고 있다. 사람과 동물의 실험에서 호모시스테인에 의해 야기된 죽상동맥경화증은 내피 세포가 손상된 부위에 혈소판의 축적과 혈소판이 풍부한 혈전 형성으로 특징 지어진다²⁴⁻²⁶⁾.

호모시스테인은 혈청에 노출이 되면 신속하게 자동 산화가 되며 이후 호모시스틴, 호모시스테인 티오락톤이 된다. 자동 산화 과정 동안 강력한 활동성 산화물이 형성된다. 이런 산화물들이 과호모시스테인혈증

에서 혈관 독성을 일으키게 된다²⁷⁾. 동물 실험에서 호모시스테인의 투여가 혈관의 평활근 세포 증식을 강력히 촉진시킨다²⁸⁾. 최근 여러 연구들은²⁹⁾ 과호모시스테인혈증이 전통적인 심혈관계 위험 인자가 있을 때 지질의 과산화의 결과로 더욱 심혈관계의 위험을 증가시킨다는 보고가 있다.

엽산 및 비타민 B₆ 최소의 효과적인 요구량이 아직 명확하지는 않지만 대개의 경우에 엽산의 소량 투여로도(1~5mg/day) 빠르게 호모시스테인의 농도를 감소시킨다³⁰⁾. 엽산 단독의 치료 또는 비타민 B₆, 비타민 B₁₂과의 병합치료 또는 비타민 B₆, 비타민 B₁₂ 만으로도 호모시스테인의 농도를 감소시킨다는 보고가 있다³¹⁾. 혈청 호모시스테인의 농도의 정상화는 2주 만에 나타나는 경우도 있지만은 일반적으로는 치료 시작 후 4-6주내에 나타난다. 흥미로운 것은 심혈관계 질환으로 인한 사망률의 감소가 음식물에 비타민 B₆를 첨가한 경우에 양의 상관 관계가 있었다는 점이다³²⁾. 비타민 보충이 과호모시스테인혈증을 정상화할 수 있다. 그렇지만 정상화된 과호모시스테인혈증이 심혈관계 유병률과 사망률을 감소시킬 수 있을지는 아직 밝혀지지 않았다.

본 연구에서도 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에 모두 동맥경화성 심혈관계 질환을 가진 환자에서 혈청 호모시스테인 농도가 증가하였다. 심혈관계 질환은 만성 신부전 환자군에서 14%, 혈액투석 환자군에서 25%에서 발생하였다. 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에 모두에서 동맥경화성 심혈관계 질환유무에 따른 혈중의 엽산 농도의 유의한 차이는 보이지 않았다. 따라서 이들 환자군에서 심혈관계 질환이 있는 군에서의 혈청 호모시스테인 농도의 증가가 혈청 엽산 농도의 감소에 기인하지는 않는 것으로 사료된다.

혈청 호모시스테인치는 혈액투석 후에 감소할지라도 말기 신부전증 환자에서 과호모시스테인혈증이 호모시스테인 대사 장애나 배설감소에 기인한지는 명확하지 않다. 최근에 Harpe 등³³⁾은 호모시스테인, lipoprotein(a), fibrinogen이 동맥경화증을 촉진시킨다고 기여한다고 발표했다. 본 연구에서도 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 정상 대조군과 비교해서 과호모시스테인혈증의 Odds ratio는 각각 118.75, 107.7이었다. 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 정상 대조군과 비교해서 Lp(a)의 Odds ratio는

각각 1.88, 1.59로서 신부전 군에서 이들이 증가하였고 이는 심혈관계 질환을 증가시키는 위험 인자로서 생각되어진다.

결론적으로 만성 신부전 환자에서 과호모시스테인혈증의 유병률과 결정인자를 알아본 결과 만성 신부전 환자군과 혈액투석 환자군에서 과호모시스테인혈증이 발생하였고 혈액투석 환자군에서는 혈청 호모시스테인 농도는 엽산 농도와 역상관 관계이었고 심혈관계 질환이 있는 신부전 환자에서 혈청 호모시스테인 농도가 상승하였다. 혈청 엽산치와 호모시스테인 농도와의 역상관 관계가 있어 엽산 투여로 혈청 호모시스테인 농도를 감소시킴으로서 만성 신부전 환자에서 심혈관계 질환을 줄일 수 있을 것으로 사료되며 향후 엽산 투여로 인한 호모시스테인 농도의 감소가 실제로 심혈관계 질환을 줄일 수 있는지에 대한 연구가 더욱 필요할 것으로 사료된다.

= Abstract =

Prevalence and Determinants of Hyperhomocysteinemia in Patients with Chronic Renal Failure

Won Choi, M.D., Jeong Ki Kim, M.D.

Mi Jung Park, M.D., Byoung Seok Park, M.D.

Myong Yun Nah, M.D., Chung Ho Yeum, M.D.

Soo Wan Kim, M.D., Ki Chul Choi, M.D.

and Young Joon Kang, M.D.

Department of Internal Medicine,
Chonnam University Medical School,
Kwangju, Korea

Background : Hyperhomocysteinemia plays an important role in atherosclerosis resulting from endothelial dysfunction and injury followed by platelet activation and thrombus formation. We evaluated the prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure(CRF) and relationship between hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases.

Methods : We evaluated the prevalence of hyperhomocysteinemia in CRF patients and hemodialysis patients. Fasting plasma homocysteine, vitamin B₁₂, vitamin B₆, creatinine, fibrinogen, lipoprotein(a), glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, and TG levels were assessed in 69 patients.

Results : Hyperhomocysteinemia was detected 5% in controls, 86% in CRF groups, and 85% in hemodialysis group. Serum folate value in hemodialysis

group was significantly higher than normal controls (10.7±4.8 vs. 15.3±5.4nmol/L; p<0.05). Plasma homocysteine concentration negatively correlated with serum folate level in hemodialysis patients(r=-0.42, p<0.05). Cardiovascular diseases were detected 14% in CRF patients and 25% in hemodialysis patients. Matched odds ratios(with 95% confidence intervals) were respectively 118.75, 107.7 for homocysteine in CRF and hemodialysis patients compared with control group.

Conclusion : Plasma homocysteine level correlated negatively with serum folate level in hemodialysis patients. In univariate analysis, determinant of plasma homocysteine concentration in hemodialysis patients is plasma folate concentration. We considered that hyperhomocysteinemia is also an independent risk factor of cardiovascular diseases.

Key Words : Hyperhomocysteinemia, Cardiovascular disease, Folate level

참 고 문 헌

- 1) U.S. Renal Data System :USRDS Annual Data Report, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 1997
- 2) U.S. Department of Health and Human Services : Morbidity, and Mortality :Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Disease, Bethesda, MD, U.S. Department of Health and Human Services, 1996
- 3) Kang SS, Wong PW, Malinow MR :Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 12:279-98, 1992
- 4) Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. : A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in U.S. physicians. *JAMA* 268:877-81, 1992
- 5) Ueland PM, Refsum H :Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease :Plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 114:473-501, 1989
- 6) McCully KS :Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 2:386-9, 1996
- 7) Churchill DN :Comparative morbidity among hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 43(Suppl):S16-S22, 1993
- 8) Robinson K, Gupta A, Dennis VW, Arheart K, Chaudhary D, Green R, Vigo P, Mayer EL, Selhub J, Kutner M, Jacobsen DW :Hyperhomocyst-

- steinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 94:2743-2748, 1996
- 9) Bostom AG, Lathrop L : Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease : Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 52:10-20, 1997
 - 10) Wilcken DEL, Dudman NPB, Tyrrell PA, Robertson MR : Folic acid lowers elevated plasma homocysteine in chronic renal insufficiency : Possible implications for prevention of vascular disease. *Metabolism* 37:697-701, 1988
 - 11) Bostom A, Brosnan JT, Hall B, Nadau MR, Selhub J : Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo. *Atherosclerosis* 116:59-62, 1995
 - 12) Ali Moustapha, Anjan Gupta, Killian Robinson, Kristopher Arheart, Donald W. Jacobsen, Martin J, Schreiber, and Vincent W, Dennis : Prevalence and determinants of hyperhomocysteine in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney International* Vol 55:1470-1475, 1999
 - 13) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus : Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20:1183, 1997
 - 14) McCully KS : Vascular pathology of homocysteinemia : Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 56:111-28, 1969
 - 15) Mudd SH, Levy HL, Skovby F : Disorders of transsulfuration. In : Stanbury JB. ed. The metabolic basis of inherited diseases. New York, McGraw-Hill, p693-734, 1989
 - 16) Mudd SH, Skovby F, Levy HL : The natural history of homocystinuria due to cystathionine-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 37:1-31, 1985
 - 17) Favre JP, Becker F, Lorcerie B, Dumas R, David M : Vascular manifestation in homocystinuria. *Ann Vasc Surg* 6:294-297, 1992
 - 18) Boers GHJ, Smals AGH, Tribels FJM, Fower B, Bakkeren JAJM, Schoonderwalds HC, Kleijer WJ, Kloppenborg PWC : Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med* 313:709-715, 1985
 - 19) Kang SS, Wong PWK, Cook HY, Norusis M, Messer JV : Protein-bound homocysteine, a possible risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest* 77:1482-1486, 1986
 - 20) Dennis VW, Robinson K : Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50:S11-S17, 1996
 - 21) Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ : Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 7:158-165, 1996
 - 22) Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA : Patient survival after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 12:1672-1679, 1997
 - 23) Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH : Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 270:2693-8, 1993
 - 24) Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R : Homocystinemia : Vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 291:537-43, 1974
 - 25) Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR : Homocystine-induced arteriosclerosis : The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 58:731-41, 1976
 - 26) James TN : The spectrum of diseases of small coronary arteries and their physiologic consequences. *J Am Coll Cardiol* 15:763-74, 1990
 - 27) Welch GN, Upchurch GR Jr, Loscalzo J : Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis. *Ann N Y Acad Sci* 811:48-58, 1997
 - 28) Tsai J-C, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. : Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine : A link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:6369-73, 1994
 - 29) Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. : Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease : The European Concerted Action Project. *JAMA* 277:1775-81, 1997
 - 30) Brattstrom LE, Israelsson B, Jeppsson JO, Hultberg BL : Folic acid - an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scand J Clin Lab Invest* 48:215-21, 1988
 - 31) Saltzman E, Mason JB, Jacques PF, et al. : B vitamin supplementation lowers homocysteine levels in heart disease. *Clin Res* 42:172A. abstract, 1994
 - 32) McCully KS : Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 2:386-9, 1996
 - 33) Harpel PC, Chang VT, Borth W : Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin : A potential link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:10193, 1992