

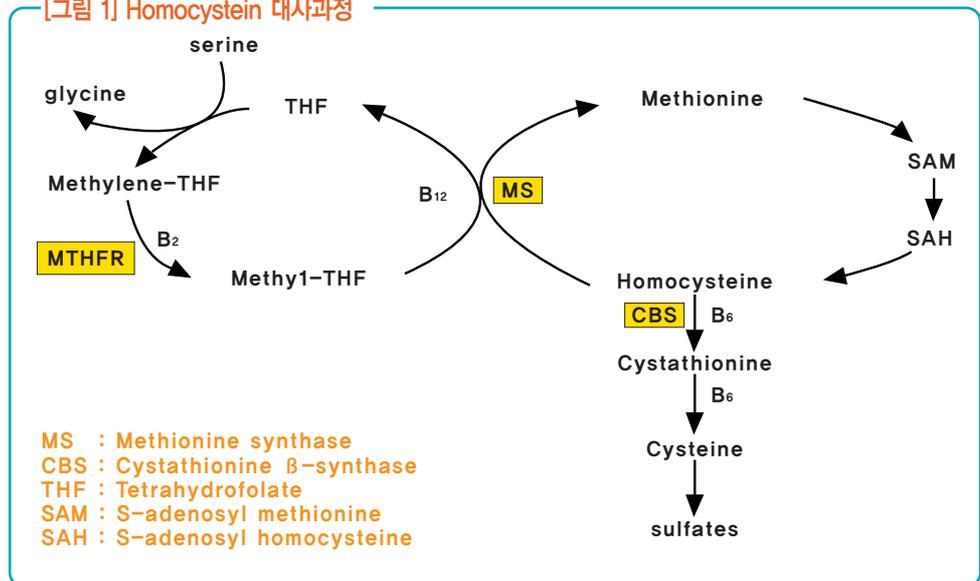
Homocysteine (호모시스테인)

심혈관 질환의 독립적 위험인자

개요

호모시스테인(Homocysteine)은 설파기를 포함한 아미노산으로 필수 아미노산인 Methionine (메티오닌)의 대사과정에서 생성된다. 호모시스테인은 재메틸화(remethylation)과정으로 Methionine synthase에 의해 메티오닌으로 재합성되며, 이 과정에서 비타민B₁₂ (cobalamin)가 보조인자로 작용한다.

[그림 1] Homocystein 대사과정



고호모시스테인 혈증의 발생원인

고호모시스테인혈증은 호모시스테인 대사에 관여하는 효소의 유전적 결함이나 비타민 보조인자의 섭취결핍에 의해 초래된다.

호모시스테인의 대사와 관련된 효소의 유전적 결함에는 Cystathionine β-synthase (CBS)결핍, N5,N10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)결핍, methionine synthase결핍 등이 있고, 이들은 신생아의 선천성 대사질환과 동반된 중증의 고호모시스테인혈증을 초래한다.

CBS의 결핍은 중증 고호모시스테인혈증의 가장 흔한 원인이며, MTHFR결핍은 효과적인 치료법이 없어 CBS결핍의 경우보다 보통 예후가 더 좋지 않다. 또한 호모시스테인 대사에 필요한 엽산, 비타민 B₁₂, 비타민 B₆ 등과 같은 비타민 보조인자의 섭취결핍도 고호모시스테인 혈증을 초래할 수 있고, 엽산, 비타민 B₁₂, 비타민 B₆의 혈청농도와 혈장 호모시스테인 농도 사이에는 음의 상관관계가 관찰된다.

메티오닌이 많은 동물성 단백을 과다 섭취하는 것도 호모시스테인의 증가를 가져올 수 있다.

그 외 원인으로는 크레아티닌의 증가, 만성신부전, 갑상선기능저하증, 악성빈혈(Pernicious anemia), 일부 악성종양(유방암, 난소암, 췌장암 등), 급성림프구성 백혈병 등이 있고, methotrexate, sulfasalazine, phenytoin, theophylline, 경구피임약 등의 약물과 흡연도 고 호모시스테인혈증을 초래할 수 있다.

정상적인 생리조건하에서 가령은 호모시스테인의 혈중농도를 점진적으로 증가시키며 남자가 폐경전 여성에 비해 혈중 호모시스테인 농도가 25%정도 더 높다. 호르몬대치요법은 폐경 후에 관찰되는 호모시스테인의 증가를 감소시킨다.

[그림 2] 고 Homocystein 혈증의 요인

유전적 결함 Cystathione β-synthase (CBS) Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) Methionine synthase (MS) Cobalamin 대사의 결함	얻어진 질병상태 신부전 갑상선기능저하증 전신성홍반성루푸스 특성의 악성병(급성Lymphoblast백혈병, 유방암) 건선
영양의 부적절 Folic acid (엽산) Vitamin B12 (Cobalamin) Vitamin B6 (Pyridoxine)	생활습관 요인 흡연 과도한 알코올 소비 커피소비 육체적인 비활동성
연령증가, 남성	의약품 Methotrexate, Phenytoin Carbamazepine, Theophylline Niacin, Colestipol

호모시스테인 의 관상동맥 손상

호모시스테인의 증가는 그 원인에 관계없이 다양한 기전에 의해 혈관조직의 이상을 초래하고 이렇게 유발된 죽상경화증은 내피세포의 손상부위에 혈소판을 축적시키고, 혈소판이 풍부한 혈전을 형성하는 것이 특징이다.

호모시스테인의 증가는 혈관 평활근세포의 증식을 촉진하고, 콜라겐의 침착을 증가시키며, 내피세포의 기능장애를 초래하고, 혈관내막(intima)의 비후를 촉진하고, 세포외 Superoxide dismutase의 생성을 증가시킨다. 또한 활성산소족(reactive oxygen species)의 생성, 항산화작용의 감소를 초래한다. 호모시스테인의 증가는 coagulation factor V, Protein C, tissue plasminogen activator, tissue factor 등과의 상호작용을 통해 thrombogenicity를 증가시킨다.

호모시스테인은 자가산화(auto-oxidation)를 통해 homocystein, mixed disulfides, homocystein thiolactone 등을 생성하고, 자가산화 과정에서 superoxide anion, hydrogen peroxide, hydroxyl radical, thiol free radical 등을 포함한 활성산소족이 생성된다.

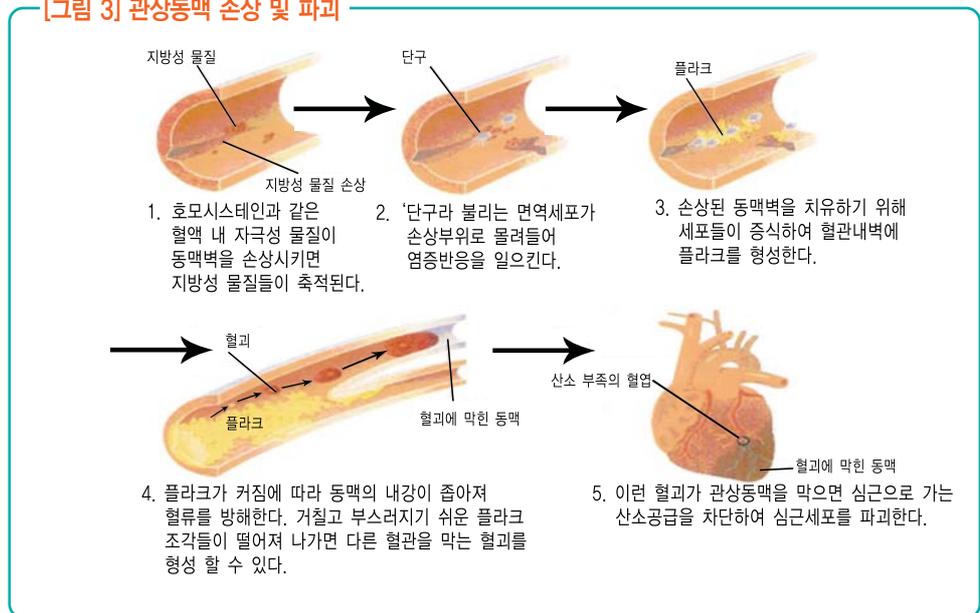
많은 연구들에 의하면 산화 스트레스가 폐쇄성 죽상경화성 병변의 생성에 주된 역할을 하고, 산화스트레스의 증가가 호모시스테인에 의한 내피세포 손상의 주된 기전일 것으로 생각된다.

호모시스테인에 의한 내피세포 손상은 in vitro에서 주로 hydrogen peroxide 생성에 의한다.

활성산소족은 저밀도지단백(LDL)을 산화시키고 지질과산화(lipid peroxidation)를 초래한다.

정상 내피세포는 산화질소(nitric oxide)를 방출하여 호모시스테인을 해독시키지만 고호모시스테인혈증에 오래 노출되면 산화질소의 이런 보호 효과가 감소되고, 내피세포에서 산화질소 생산의 장애는 내피세포를 호모시스테인에 의해 매개된 산화 손상에 취약하게 만든다. 호모시스테인은 지질과산화를 촉진하고 이는 다시 endothelial nitric oxide synthase의 발현을 감소시키고, 직접 산화질소를 감소 시킨다.

[그림 3] 관상동맥 손상 및 파괴



**호모시스테인
관련 질환**

협심증, 심근경색증 및 돌연사의 위험인자 : 고지혈증, 고혈압, 스트레스, 비만증, 남성 45세 이상, 여성 55세 이상, 흡연, 당뇨병, 관상동맥 질환 및 고지혈증의 가족력, 운동부족, Homocystein의 증가(단독위험인자) 등과 같은 많은 요인들이 관상동맥질환에 연계되어 위험인자로 인식되고 있는데 이 중 호모시스테인 과다증은 선천적 유전자 이상 또는 비타민 부족 등으로 혈중농도가 높아지고, 혈액이 응고되면서 문제를 일으키는 것으로 동맥경화, 심근경색, 뇌졸중 등을 일으키는 단독 위험인자이다.

고호모시스테인 혈증은 습관성유산과 신경관 결손으로 인한 무뇌아, 이분척수증 등 기형아 발생의 주요 원인으로 알려져 있다. 이러한 호모시스테인은 혈관독성을 나타내며 혈전형성을 촉진시키는 아미노산이다. 즉 호모시스테인이 동맥벽을 손상시키고 이 손상부위에 지방성 물질 등이 축적되어 Plaque를 생성하고 혈액의 순환을 차단하며 Plaque가 터질 경우 혈전이나 혈액응고가 생김으로서 질환을 일으킨다고 알려졌다.

**Homocystein
검사정보**

검 사 명	Homocystein	급여적용	비급여, 노133 / CZ133
이원코드	A0339	의뢰가격	24,040원
검 체	혈청 1.0 mL	참 고 치	3.7 ~ 15.15
검사일정	매일 / 1일	단 위	umol/L
검 사 법	CLIA	비 고	채혈 후 즉시 원심분리

**기타 심혈관질환
위험인자관련
검사정보**

검 사 명	LP(a)	HS-CRP	BNP	NT-pro BNP	MTHFR, C677T
이원코드	B5280	C2243	A6594	A6558	A6528
검 체	혈청 1.0 mL	혈청 1.0 mL	PE(EDTA) 1.0 mL	혈청 1.0 mL	B(EDTA) 3.0 mL
검사일정	매일 / 1일	매일 / 1일	매일 / 1일	매일 / 1일	수 / 3일
검 사 법	Enzymetic	TIA	CLIA	ECLIA	PCR RFLP
급여적용	급여 C2480	급여 C2243	급여 CZ204	급여 CZ208	급여 CY628006
의뢰가격	10,480원	6,860원	39,520원	39,770원	27,210원
참 고 치	0 ~ 30	0 ~ 5.2	0 ~ 100	결과지 참조	별지보고
단 위	mg/dL	mg/L	pg/mL	pg/mL	-

참고문헌

- 1) Humphrey LL et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2008 Nov;83(11):1203-12
- 2) Asfar S, et al. Homocysteine levels and peripheral arterial occlusive disease: a prospective cohort study and review of the literature. J Cardiovasc Surg (Torino). 2007 Oct;48(5):601-5
- 3) Garofolo L et al. Association of increased levels of homocysteine and peripheral arterial disease in a Japanese-Brazilian population. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007 Jul;34(1):23-8
- 4) Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. Diab Vasc Dis Res. 2007 Jun;4(2):143-50
- 5) Kadziela J et al. The C677T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene, plasma homocysteine concentration and the risk of coronary artery disease. Kardiol Pol. 2003 Jul;59(7):17-26
- 6) Fowler B. Homocystein--an independent risk factor for cardiovascular and thrombotic diseases. Ther Umsch. 2005 Sep;62(9):641-6