

무증상성 열공성 뇌경색 환자에서 호모시스테인과 대사증후군의 상관관계에 대한 연구

신윤리, 이재욱, 이승연, 윤용재, 정현윤, 김경민, 김영균
동의대학교 한의과대학 내과학교실

Correlation between Metabolic Syndrome and Plasma Homocysteine Level in Patients with Silent Lacunar Infarction

Yoon-ri Shin, Jae-wook Lee, Seung-yeon Lee, Yong-jae Yun
Hyun-yun Jeong, Kyoung-min Kim, Young-kyun Kim
Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dong-Eui University

ABSTRACT

Objectives : This clinical study was done to examine metabolic syndrome (MS) and plasma homocysteine (HCY) level in patients with silent lacunar infarction (SLI) and in normal controls.

Methods : A total of 154 patients, who were over 20 years of age and visited the stroke prevention check-up center of a university hospital from December 2006 to December 2010, were examined by brain CT or brain MRI, and classified into two groups. We compared the components of MS and HCY levels between patients with SLI (n=74) and normal controls (n=80). Modified ATP III definition was used for diagnosis of MS while Korean standard for waist circumference was used.

Results : Prevalence of MS was significantly higher in the SLI group than the normal group. HCY was also significantly higher in the SLI group than the normal group, and the odds ratio (OR) for SLI, comparing high HCY level ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) with low HCY level ($< 10 \mu\text{mol/L}$), was 3.64 (95% confidence interval (CI): 1.81-7.29, $p < 0.0001$). However, there was no correlation between MS and HCY in the SLI group. Prevalence of diabetes and hypertension (HT) was higher in the SLI group than the normal group, but there was no significant difference in blood lipids level between the SLI and normal groups. Of note, HT itself was enough to be an independent risk factor for SLI (OR: 4.58, 95% CI: 1.91-11.01, $p = 0.001$). Body mass index, waist circumference, waist-hip ratio and visceral fat area were significantly higher in the SLI than normal group, and visceral fat area was enough to be an independent risk factor for SLI (OR: 2.41, 95% CI: 1.04-5.59, $p = 0.040$).

Conclusions : SLI is shown to have significant correlation with HCY and prevalence of MS, however there is no relationship between HCY and prevalence of MS in patients with SLI.

Key words : silent lacunar infarction, metabolic syndrome, homocysteine

1. 서론

열공성 뇌경색(lacunar infarction)이란 뇌경색의

· 교신저자: 김영균 부산시 부산진구 양정2동 산45-1
동의대학교 부속한방병원 2내과
TEL: 051-850-8620 FAX: 051-867-5162
E-mail: ygkim@deu.ac.kr

일종으로 크기가 비교적 작은 병변이며, 하나의 작은 관통 동맥의 폐색으로 인해 발생하는 것으로 생각되고 있으나, 명확한 혈관 병리 기전은 밝혀져 있지 않다¹. 열공성 뇌경색의 재발 가능성은 1년 이내 10% 정도로, 연령이나 고혈압 등의 위험 인자가 있을 경우에는 뇌경색의 재발 가능성이 더욱

커지는 것으로 보고되고 있으며², 정상인에 비하여 사망 위험률이 높게 관찰되고 있으므로³, 예방의학적 측면에서 위험인자의 연구 및 그에 따른 적절한 조치가 필요한 질환이다.

특히 임상적으로 순수운동장애, 순수감각장애, 감각운동장애, 운동실조 편마비, 조음장애-서툰손증후군(dysarthria-clumsy hand syndrome) 등의 일반적인 열공성 뇌경색의 증상⁴이 보이지 않는 무증상성 열공성 뇌경색(silent lacunar infarction, SLI)은 재발의 위험이 높음에도 불구하고, 초기에 진단될 가능성이 적고, 환자 스스로 치료의 중요성을 느끼지 못하는 경우가 많으므로, 이를 예방하기 위해서는 위험인자를 조기에 발견하여 조절할 필요가 있다.

최근에는 뇌경색의 위험인자로서 대사증후군의 중요성이 강조되고 있는데, 대사증후군은 고혈압, 비만, 고지혈증, 고혈당과 같은 심혈관계 질환 위험인자의 군집체로서, 그 발생에 인슐린 저항성이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다⁵. 인슐린 저항이란 인슐린에 의해 혈당이 골격근으로 전달되는 신호전달 과정의 장애로 인해 글리코겐(glycogen) 합성이 이루어지지 않아 인슐린 농도가 증가된 상태로 지속되는 경우를 말하며⁶, 대사증후군으로 진행되면 혈관 내막의 산화적 손상을 일으켜 죽상경화증을 초래하게 되고, 당뇨병, 심근경색, 뇌경색 등 심혈관 질환의 원인이 된다⁷.

대사증후군의 주요 요소인 인슐린 저항성과 혈중 호모시스테인 농도 간의 관련성에 대한 연구들 또한 최근에 제시되고 있는데, 호모시스테인이란 필수 아미노산인 메티오닌(methionine)으로부터 시스테인(cysteine)이 합성되는 과정에서 생성되는 중간대사물질⁸로, 증가된 혈중 호모시스테인은 혈관 내피 세포의 기능적 결함과 저밀도 지단백 콜레스테롤의 산화 및 혈관 평활근의 증식을 유발하고, 혈관 세포에 다양한 작용을 하며, 혈관 응고 인자를 활성화시켜 혈전증을 일으키는 것으로 알려져 있다⁹.

SLI와 대사증후군의 상관성에 관하여 Park 등¹⁰이 보고한 바 있으며, 호모시스테인혈중 또한 뇌경색의 위험인자로 평가되어 여러 연구가 진행된 바 있으나^{11,12}, SLI의 발생에 있어 대사증후군과 호모시스테인혈중이 연관성 있게 작용하는지에 대해서는 연구된 바가 없는 실정이다.

이에 저자는 뇌졸중의 과거력과 자각증상이 없는 이들을 대상으로 하여 영상촬영 진단을 통해 열공성 뇌경색의 유무에 따라 SLI군과 정상군으로 나누어 혈중 호모시스테인 농도 및 대사증후군과의 상관성을 알아보고, 혈중 호모시스테인 농도에 따른 대사증후군 및 SLI의 유병률 차이를 비교하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2006년 12월부터 2010년 12월까지 ○○대학교 부속한방병원 중풍예방검진센터에서 검진을 받은 성인 남녀 154명을 대상으로 하였다. 뇌졸중의 과거력이 없고 신경학적 검사에서 정상 소견을 나타낸 사람들 중 뇌전산화단층촬영(brain CT) 또는 뇌자기공명영상촬영(brain MRI)을 시행하여 진단방사선과 전문의에 의해 다른 두개강 내 질환 없이 SLI로 진단된 74명을 SLI군, SLI를 포함한 다른 어떠한 두개강 내 질환이 없다고 진단된 80명을 정상군으로 선정하였다.

2. 연구방법

1) 위험인자의 분석

환자의 나이, 성별, 고혈압, 당뇨, 흡연력, 고지혈증, 호모시스테인 등의 뇌졸중 위험인자뿐만 아니라 체질량지수, 허리둘레, 비만도, 체지방률, 복부지방률 및 내장지방단면적도 측정하였다.

고혈압은 환자가 과거에 진단받아 혈압약을 복용하였거나 내원 당시 앉은 자세에서 측정하여 2회 이상 수축기 혈압 130 mmHg, 이완기 혈압 85

mmHg 이상인 경우로, 당뇨는 기왕력이 있거나 공복 시 혈당이 110 mg/dl 이상인 경우로 정의하였다¹³. 흡연은 과거와 현재의 흡연 여부를 통해 흡연군과 비흡연군으로 분류하였다.

2) 측정방법

체중 및 신장은 가벼운 점진 가운을 입고 신발을 벗은 상태에서 기립자세로 체성분 분석기(Inbody 4.0, Biospace co., Ltd, Korea)를 사용하여 kg과 cm 단위로 소수점 한자리까지 측정하였다. 체질량지수(Body Mass Index)는 측정된 체중(kg)을 신장의 제곱(m²)으로 나누어 산출하였다. 허리둘레는 최대호기 후 기립자세에서 늑골의 최하부와 장골능선 사이의 중간지점 부위를 측정하였다. 체지방률은 체중에서 체지방이 차지하는 비율을 체성분을 고려하여 판정하였으며, 복부지방률은 생체전기저항 측정법(bioimpedance assessment, BIA) 원리를 이용하여 배꼽 수평둘레와 엉덩이 돌출부위 둘레의 비율로 산출하였다. 내장지방단면적은 복부 내장지방의 단면적으로 BIA 원리에 의해 구한 부위별 임피던스 지수와 피검자의 체성분 검사결과를 이용하여 회귀식으로 산출하였다.

혈액검사의 정밀성을 위하여 대상자 모두 측정 전일 밤 10시부터 물을 제외하고는 금식하도록 하였으며, 검사 당일 식전 공복 시에 임상병리사에 의해 정맥 채혈하여 한 시간 동안 냉동보관 후, 혈액 검사실에서 검사 분석하였다.

호모시스테인은 HPLC(고성능 액체 크로마토그래피)법을 이용하여 측정하였다. 혈중 지질농도는 혈중 총콜레스테롤(total cholesterol, T-cho), 고밀도 지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 중성지방(triglyceride, TG), 저밀도 지단백콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)을 측정항목으로 하여, T-cho 및 TG는 Enzymatic Method(효소법)를, HDL-C는 직접법을 사용하여 측정하였으며, LDL-C는 다음과 같은 Friedewald의 공식¹⁴에 따라 계산하였다.

$$[LDL-C = T-cho - HDL-C - (0.2 \times TG)]$$

3) 대사증후군의 진단기준

대사증후군은 2005년 미국심장학회/국립심장폐혈액연구소에서 제시한 modified Adult Treatment Panel(ATP III) 정의¹³에 근거하여 아래 다섯 가지 항목 중 세 가지 이상을 만족시키는 경우로 진단하였고, 복부 비만의 경우 인종 간의 차이를 고려하여 2006년 대한비만학회에서 제시한 복부 비만 기준¹⁵인 남녀별 허리둘레를 적용하여 진단하였다. 본 연구에서 사용한 대사증후군 진단 항목 기준은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Diagnosis of the Metabolic Syndrome (by The Adult Treatment Panel III).

Three or more of the following five risk factors	
Risk factor	Defining level
Central obesity waist circumference	
Male	≥ 90 cm*
Female	≥ 85 cm*
Triglyceride	≥ 150 mg/dl, or on medication
HDL-C	
Male	< 40 mg/dl, or on medication
Female	< 50 mg/dl, or on medication
Blood pressure	≥ 130/85 mmHg, or on medication
Fasting glucose	≥ 110 mg/dl, or on medication

HDL-C : high density lipoprotein-cholesterol
* Defining abdominal obesity by Korean Society for the Study of Obesity (2006).

4) 통계 분석

연구 대상자의 일반적 특성과 임상적 특성은 범주형 자료인 경우 빈도와 백분율로, 연속형 자료인 경우 평균±표준편차로 요약하였다. 대상자의 특성과 대사증후군 여부와의 연관성 분석을 위해, 범주형 자료인 경우 카이제곱 검정(chi-square test)을, 연속형 자료인 경우 독립 t 검정(independent t-test) 또는 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 실시하였다. 분산분석 실시 후 사후 검증으로는 투키-크래머(Tukey-Kramer) 방법을 사용하였다.

성별 호모시스테인 수준에 따른 대사증후군과

열공성 뇌경색의 발병을 차이 검정을 위해 카이제곱 검정(chi-square test)을, 대사증후군 항목별 평균 차이 검정을 위해 튜키-크래머(Tukey-Kramer) 사후 검정 방법을 동반한 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 실시하였다.

열공성 뇌경색 발생에 영향을 미치는 변수를 파악하기 위해 단변량 이항 로지스틱 회귀분석(univariate binomial logistic regression analysis)을 이용하였다. 또한 단변량 분석에서 사용한 모든 공변량을 동시에 고려한 다변량 로지스틱 회귀분석(multivariate logistic regression analysis)을 통해 보정된 교차비(odds ratio)와 95% 신뢰구간을 산출하였으며, 최종 모형 선택을 위해 후진제거법(backward elimination method)을 사용하였다. 모든 통계분석은 유의수준 0.05 하에서 실시하며, SPSS version. 18 for Windows를 이용하였다.

III. 연구 결과

1. 연구 대상자의 일반 특성

전체 연구 대상자는 총 154명으로, 이 중 SLI군이 74명, 정상군 80명이었다. 전체 대상자의 성별 분포는 남자가 58명(37.7%), 여자가 96명(62.3%)으로, 이 중 SLI군은 남녀 각각 31명(41.9%), 27명(58.1%)이며, 정상군은 남녀 각각 27명(33.8%), 69명(66.2%)으로 나타났다(Table 2).

또한 각 군들의 평균연령은 SLI군, 정상군에서 각각 65.7±8.0세, 55.3±9.4세로 유의한 차이가 있었으며($p<0.0001$), 60세 이상은 총 84명(54.5%)으로 이 중 59명(79.7%)이 SLI군에 해당하여 정상군과 유의한 차이가 있었다($p<0.0001$). 정상군에 비해 SLI군에서 체질량지수, 허리둘레, 복부지방률, 내장지방단면적이 유의하게 높게 나타났으며($p<0.05$), 흡연력, 체중, 신장 및 체지방률에 있어서는 두 군간에 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 2).

Table 2. Baseline Characteristics of the Subjects.

(N=154)

Variable	Overall	SLI	Normal control	<i>p</i> value*
All patients	154 (100.0)	74 (48.1)	80 (51.9)	
Male	58 (37.7)	31 (41.9)	27 (33.8)	0.297
Age	60.3±10.1	65.7±8.0	55.3±9.4	<0.0001 [†]
Age (≥60 yrs)	84 (54.5)	59 (79.7)	25 (31.3)	<0.0001 [†]
Weight (kg)	62.8±9.7	63.2±9.3	62.5±10.2	0.625
Height (cm)	159.9±8.8	159.1±9.7	160.6±7.8	0.269
BMI (kg/m ²)	24.5±2.6	24.9±2.2	24.1±2.8	0.012 [†]
WC (inch)	33.2±3.2	33.9±2.84	32.5±3.4	0.004 [†]
Percent body fat (%)	30.0±6.5	30.5±6.6	29.5±6.5	0.353
Waist-hip ratio	0.92±0.05	0.94±0.04	0.90±0.05	<0.0001 [†]
Visceral fat area (cm ²)	101.7±23.1	109.2±20.9	94.7±23.0	<0.0001 [†]
Smokers	16 (10.4)	8 (10.8)	8 (10.0)	0.869

Values are number (percentage) or mean±SD of patients.

N : number, SLI : silent lacunar infarction, BMI : body mass index, WC : waist circumference.

* *p* values were derived from chi-square test for categorical variables and independent *t*-test for numeric variables.

† Statistically significant difference. ($p<0.05$)

2. 연구 대상자의 임상 특성

당뇨 유병률은 전체 154명 중 24명으로 15.6%에 해당하였으며, 그 중 SLI군과 정상군은 각각 16명(15.6%), 8명(10.0%)으로 유의한 차이가 있었다($p=0.047$). 고혈압 유병률은 대상자 중 73명으로 47.4%에 해당하였으며, 그 중 SLI군과 정상군은 각각 56명(75.7%), 17명(21.3%)으로 유의한 차이가 있었다($p<0.0001$, Table 3).

대사증후군 유병률은 SLI군과 정상군에서 각각 32명(43.2%), 6명(7.5%)으로 SLI군이 유의하게 높

았고($p<0.0001$), 혈중 호모시스테인 수치는 SLI군과 정상군에서 각각 11.4 ± 5.1 $\mu\text{mol/L}$, 8.6 ± 3.1 $\mu\text{mol/L}$ 로 SLI군이 유의하게 높았으며($p<0.0001$), 남녀로 구분하였을 때에도 SLI군에서 유의하게 높게 나타났다($p<0.05$, Table 3).

또한 혈중 크레아티닌 수치는 SLI군과 정상군에서 각각 0.98 ± 0.34 mg/dl, 0.86 ± 0.14 mg/dl로 유의한 차이가 있었으나($p=0.0008$), 그 외 HDL-C, LDL-C, T-cho, TG, 공복 혈당 및 γ -GTP 에 있어서는 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 3).

Table 3. Clinical Characteristics of the Subjects.

(N=154)

Variable	Overall	SLI	Normal control	<i>p</i> value*
All patients	154 (100.0)	74 (48.1)	80 (51.9)	
Diabetes	24 (15.6)	16 (21.6)	8 (10.0)	0.047 [†]
Hypertension	73 (47.4)	56 (75.7)	17 (21.3)	<0.0001 [†]
Metabolic Syndrome	38 (24.7)	32 (43.2)	6 (7.5)	<0.0001 [†]
HDL-C (mg/dl)	55.0±12.3	53.0±11.9	56.9±12.6	0.051
LDL-C (mg/dl)	128.8±35.8	134.2±39.4	123.8±31.6	0.073
T-cho (mg/dl)	206.5±43.3	209.3±47.1	203.9±39.5	0.443
Triglycerides (mg/dl)	127.9±78.3	132.5±64.0	123.6±89.7	0.481
FBS (mg/dl)	111.2±37.7	116.6±49.8	106.2±20.2	0.097
γ -GTP (u/l)	36.4±33.3	37.6±29.8	35.2±36.3	0.658
Creatinine (mg/dl)	0.92±0.27	0.98±0.34	0.86±0.14	0.008 [†]
HCY ($\mu\text{mol/l}$)	10.0±4.4	11.4±5.1	8.6±3.1	<0.0001 [†]
Male	12.4±5.3	13.7±6.2	10.9±3.7	0.046 [†]
Female	8.5±2.9	9.8±3.4	7.4±2.0	<0.0001 [†]

Values are number (percentage) or mean±SD of patients.

N : number, SLI : silent lacunar infarction, HDL-C : high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C : low density lipoprotein-cholesterol, T-cho : total cholesterol, FBS : fasting blood sugar, γ -GTP : Gamma Glutamyl Transferase, HCY : homocysteine.

* *p* values were derived from chi-square test for categorical variables and independent *t*-test for numeric variables.

[†] Statistically significant difference. ($p<0.05$)

3. 무증상성 열공성 뇌경색 환자에서 대사증후군 유무에 따른 분류 및 비교

SLI군에서 대사증후군을 보인 사람은 32명(43.2%)으로 평균 연령은 66.9 ± 6.0 세였고, 이 중 60세 이상은 28명으로 87.5%에 해당하였다. 또한 SLI군 내에서 남녀에 따른 대사증후군 유병률의 차이는 보

이지 않았다(Table 4).

SLI군을 대상으로 대사증후군 여부에 따른 차이를 검정한 결과, 대사증후군이 있는 사람에서 TG, 체질량지수, 허리둘레, 체지방률 및 복부지방률이 유의하게 높게 나타났으나($p<0.05$), 그 외 흡연력, 혈중 호모시스테인 수치, T-cho, HDL-C, LDL-C

및 체중, 신장에 있어서는 대사증후군 유무에 따른 차이가 유의하게 나타나지 않았다(Table 4).

혈중 호모시스테인 수준은 대사증후군 유무에 따른 유의한 차이가 없었다. 이는 남녀로 나누었을 때에도 마찬가지였으나, 다만 남성의 평균값과 여

성의 평균값 사이에는 차이가 있어 여성보다 남성에서 약 4 $\mu\text{mol/L}$ 가량 높게 측정되었다. 또한 혈중 호모시스테인 수치를 5, 10, 15 $\mu\text{mol/L}$ 를 기준으로 분류하여 대사증후군 유무에 따른 차이를 비교하였으나, 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 4).

Table 4. Baseline and Clinical Characteristics of Patients with Silent Lacunar Infarction. (N=74)

Variable	Overall	Metabolic Syndrome		p value*
		Yes	No	
All patients	74 (100.0)	32 (43.2)	42 (56.8)	
Male	31 (41.9)	11 (34.4)	20 (47.6)	0.253
Age	65.7 \pm 8.0	66.9 \pm 6.0	64.8 \pm 9.2	0.239
Age (\geq 60 yrs)	59 (79.7)	28 (87.5)	31 (73.8)	0.147
Smoker	8 (10.8)	2 (6.3)	6 (14.3)	0.270
HCY ($\mu\text{mol/l}$)	11.4 \pm 5.1	12.0 \pm 5.2	11.0 \pm 5.1	0.371
Male	13.7 \pm 6.2	14.8 \pm 6.0	13.1 \pm 6.4	0.456
Female	9.8 \pm 3.4	10.6 \pm 4.1	9.0 \pm 2.4	0.146
HCY ($\mu\text{mol/l}$)				
0~5	1 (1.4)	1 (3.1)	0 (0.0)	0.301
5~10	35 (47.3)	12 (37.5)	23 (54.8)	
10~15	26 (35.1)	12 (37.5)	14 (33.3)	
15 \leq	12 (16.2)	7 (21.9)	5 (11.9)	
T-cho (mg/dl)	209.3 \pm 47.1	219.3 \pm 60.6	201.7 \pm 32.4	0.144
LDL-C (mg/dl)	134.2 \pm 39.4	141.8 \pm 49.4	128.4 \pm 29.0	0.181
HDL-C (mg/dl)	53.0 \pm 11.9	51.6 \pm 14.2	54.1 \pm 9.8	0.395
TG	132.5 \pm 64.0	168.7 \pm 69.7	105.0 \pm 42.6	<0.0001 [†]
Weight (kg)	63.2 \pm 9.3	64.2 \pm 9.1	62.6 \pm 9.5	0.465
Height (cm)	159.1 \pm 9.7	157.3 \pm 9.1	160.5 \pm 9.9	0.160
BMI (kg/m ²)	24.9 \pm 2.2	25.8 \pm 2.1	24.2 \pm 2.1	0.001 [†]
WC (inch)	33.9 \pm 2.8	35.0 \pm 2.2	33.1 \pm 3.0	0.005 [†]
Percent body fat (%)	30.5 \pm 6.6	32.5 \pm 6.2	29.0 \pm 6.5	0.021 [†]
Waist-hip ratio	0.94 \pm 0.04	0.95 \pm 0.04	0.92 \pm 0.05	0.006 [†]
Visceral fat area	109.2 \pm 20.9	114.3 \pm 19.7	105.4 \pm 21.1	0.067

Values are number (percentage) or mean \pm SD of patients.

N : number, HCY : homocysteine, T-cho : total cholesterol, LDL-C : low density lipoprotein-cholesterol, HDL-C : high density lipoprotein-cholesterol, BMI : body mass index, WC : waist circumference.

* p values were derived from chi-square test for categorical variables and independent t-test for numeric variables.

[†] Statistically significant difference. ($p < 0.05$)

4. 무증상성 열공성 뇌경색 발생에 영향을 미치는 위험인자

SLI의 위험인자를 추정하기 위하여 전체 154명을 대상으로 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행한

결과, 대사증후군, 혈압, 연령, 호모시스테인 농도, 복부지방량 및 내장지방량이 SLI의 유의한 위험인자로 확인되었다($p < 0.05$). 특히 환자가 60세 이상인 경우 그 미만에 비하여 SLI 발생의 교차비가 8.65배 높게 나타났으며, 혈중 호모시스테인 농도가 10 $\mu\text{mol/L}$ 이상인 경우 그 미만에 비하여 3.64배 높게 나타나, 유의한 상관성이 있음을 확인하였다(각 $p < 0.0001$, Table 5).

또한 각 위험인자의 독립적 유의성 여부를 알아보기 위하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하고 유의수준을 0.05 하에서 후진제거법(backward elimination method)을 사용한 결과, 대사증후군 여부, 고혈압 여부, 연령 및 내장지방단면적이 SLI의 발생에 있어 유의한 독립인자로 조사되었다($p < 0.05$, Table 5).

Table 5. Risk Factors for Silent Lacunar Infarction. (N=154)

Variable	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	<i>p</i> value*	OR	95% CI	<i>p</i> value*
MS (yes vs. no)	9.40	3.63-24.31	<0.0001 [†]	3.40	1.13-10.34	0.029 [†]
Hypertension (yes vs. no)	11.53	5.42-24.51	<0.0001 [†]	4.58	1.91-11.01	0.001 [†]
Diabetes (yes vs. no)	2.48	0.99-6.21	0.052			
Age (≥ 60 vs. <60 yrs)	8.65	4.14-18.10	<0.0001 [†]	3.84	1.61-9.16	0.002 [†]
HDL-C (<40 vs. ≥ 40 mg/dl)	1.50	0.49-4.53	0.477			
HCY (≥ 10 vs. <10 $\mu\text{mol/l}$)	3.64	1.81-7.29	<0.0001 [†]			
WHR (≥ 0.90 vs. <0.90)	2.36	1.14-4.87	0.020 [†]			
VFA (≥ 100 vs. <100)	4.64	2.35-9.16	<0.0001 [†]	2.41	1.04-5.59	0.040 [†]

N : number, OR : odds ratio, MS : metabolic syndrome, HDL-C : high density lipoprotein-cholesterol, HCY : homocysteine, WHR : waist-hip ratio, VFA : visceral fat area.

* *p* values were derived from univariate and multivariate logistic regression analysis.

[†] Statistically significant difference. ($p < 0.05$)

5. 남녀별 호모시스테인 수준에 따른 무증상성 열공성 뇌경색과 대사증후군 및 각 구성요소의 유병률의 차이

58명의 남성 대상자 중 호모시스테인 농도가 0~5 $\mu\text{mol/L}$ 인 환자는 존재하지 않았다. 혈중 호모시스테인 사분위에 따른 SLI의 유병률은 0%, 38.1%, 60.0%, 66.7%, 대사증후군의 유병률은 0%, 9.5%, 24.0%, 41.7%로, 두 항목 모두 호모시스테인 수준에 따라 증가하는 양상을 보였으나, 유의하지 않았다(Table 6).

남성에서 대사증후군 구성요소 중 HDL-C는 혈중 호모시스테인 사분위에 따른 유의한 차이가 있었으며($p = 0.017$), 호모시스테인 농도가 15 $\mu\text{mol/L}$

이상인 경우와 5~10 $\mu\text{mol/L}$ 인 경우를 비교하였을 때, HDL-C의 값은 각각 46.4 \pm 9.1 mg/dl, 58.2 \pm 13.4 mg/dl로 유의한 차이가 있었다. 그러나 그 외의 항목에 있어서는 유의한 차이가 없었다(Table 6).

96명의 여성 대상자에서, 혈중 호모시스테인 사분위에 따른 SLI의 유병률은 25.0%, 37.0%, 73.3%, 100%, 대사증후군의 유병률은 25.0%, 19.2%, 46.7%, 75.0%로, 호모시스테인 수준에 따라 유의하게 증가하는 양상을 보였다($p < 0.05$, Table 6).

여성에서 대사증후군 구성요소 중 고혈압과 당뇨 유병률 및 HDL-C는 혈중 호모시스테인 사분위에 따라 유의하게 증가하는 양상을 보였으나($p < 0.05$), 그 외의 항목에 있어서는 유의한 차이가

보이지 않았다(Table 6).

Table 6. Prevalence of the Silent Lacunar Infarction, the Metabolic Syndrome and Its Components by Homocysteine Level. (N = 154, M:F = 58:69)

Sex	Variable	Homocysteine (μmol/l)				p value*	
		0~5	5~10	10~15	15~		
M	All patients	0 (0.0)	21 (36.2)	25 (43.1)	12 (20.7)	0.196	
	SLI	0 (0.0)	8 (38.1)	15 (60.0)	8 (66.7)		
	MS	0 (0.0)	2 (9.5)	6 (24.0)	5 (41.7)		
	Hypertension	0 (0.0)	10 (47.6)	12 (48.0)	8 (66.7)		
	Diabetes	0 (0.0)	3 (14.3)	2 (8.0)	3 (25.0)		
	HDL-C (mg/dl)	-	58.2±13.4 [‡]	50.6±11.3 ^{ab}	46.4±9.1 ^b		0.017 [†]
	TG (mg/dl)	-	107.7±54.4	157.0±96.8	185.9±138.9		0.097
	Waist (inch)	-	34.3±4.0	35.5±2.5	35.2±1.8		0.391
F	All patients	4 (4.2)	73 (76.0)	15 (15.6)	4 (4.2)	0.006 [†]	
	SLI	1 (25.0)	27 (37.0)	11 (73.3)	4 (100.0)		
	MS	1 (25.0)	14 (19.2)	7 (46.7)	3 (75.0)		
	Hypertention	1 (25.0)	28 (38.4)	11 (73.3)	3 (75.0)		
	Diabetes	1 (25.0)	11 (11.5)	1 (6.7)	3 (75.0)		
	HDL-C (mg/dl)	56.3±16.8 ^{ab}	57.2±11.6 ^{ab}	50.3±10.1 ^a	68.0±17.0 ^b		0.049 [†]
	TG (mg/dl)	81.8±10.8	113.9±55.7	151.9±90.5	120.8±67.5		0.110
	Waist (inch)	32.8±4.1	31.7±2.7	33.4±2.6	33.8±2.1		0.097

Values are number (percentage) or mean±SD of patients.

M : male, F : female, SLI : silent lacunar infarction, MS : metabolic syndrome, HDL-C : high density lipoprotein-cholesterol, TG : triglycerides.

* p values were derived from chi-square test for categorical variables and analysis of variance for numeric variables.

† Statistically significant difference. (p<0.05)

‡ Values are the mean±SE for numeric variables; means with different scripts are different from each other. (p<0.05)

IV. 고찰

무증상성 열공성 뇌경색(silent lacunar infarction, SLI)은 일과성 뇌허혈 발작을 포함한 허혈성 뇌졸중의 과거력이 없는 상태에서 순수운동장애, 순수 감각장애, 감각운동장애, 운동실조 편마비, 조음장애-서툰손증후군 등의 일반적인 열공성 뇌경색의 증상⁴이 없는데도 불구하고, brain CT 혹은 brain MRI에서 뇌 실질에 15 mm 이하의 소경색이 보이는 상태로 정의할 수 있다¹.

최근 국내 단일 기관에서 성인 287명을 대상으

로 조사한 결과, 29.3%에서 무증상성 뇌경색이 발견되었다고 보고되었으며¹⁶, 그 임상적 중요성에 대하여 Caplan¹⁷은 혈관성 사망, 뇌졸중, 심근경색 같은 '혈관 사고'의 발생이 증가한다고 하였고, NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)¹⁸에서는 심한 경동맥 협착이 있는 환자 중 무증상 뇌경색이 있는 경우에 혈관성 사망 및 뇌졸중의 발생이 높다고 하였다.

열공성 뇌경색의 위험인자로서 최초로 제시된 것은 1960년대에 Fisher 등^{19,20}이 발표한 열공성 뇌경색의 발병기전과 고혈압이 연관된다는 보고였으

며, 이후로 계속된 연구를 통해 고혈압이 열공성 뇌경색뿐만 아니라 모든 형태의 뇌졸중에 주된 위험인자로 작용하는 것으로 알려졌다^{21,22}.

고혈압 외에도 심장질환, 흡연, 당뇨병, 고지혈증, 동맥경화증, 음주, 고혈색소, 편두통, 경구용 피임약의 복용 등이 허혈성 뇌졸중의 발생에 관여하는 것으로 알려져 있으며²², 또한 이러한 위험인들이 독립적으로 존재하는 것이 아니라 상호 연관되어 나타난다는 점에서 대사증후군과의 상관관계에 관한 연구가 지속적으로 이루어지고 있다.

대사증후군은 고혈압, 비만, 고지혈증, 고혈당과 같은 심혈관계 질환 위험인자의 군집체로, 그 발생에 있어 인슐린 저항성이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며⁵, 대사증후군으로 진행되면 혈관 내막의 산화적 손상을 일으켜 죽상경화증을 초래하게 되고, 이는 당뇨병, 심근경색, 뇌경색 등 심혈관 질환의 원인이 된다⁷.

대사증후군의 진단 기준에는 여러 가지가 있지만, 일반적으로 2005년 미국심장학회/국립심장폐혈액연구소에서 제시한 modified Adult Treatment Panel (ATP III) 정의¹³에 따라 중심 비만(central obesity), 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia), 고밀도 지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein-cholesterol; HDL-cholesterol), 공복혈당, 고혈압 등의 다섯 가지 항목 기준을 설정하여, 이 중 세 가지 이상이 해당되는 경우 대사증후군으로 진단하고 있다. 본 연구에서도 이 진단 기준을 적용하였는데, 다만 복부 비만의 경우 인종 간의 차이를 고려하여 2006년 대한비만학회에서 제시한 복부 비만 기준인 남녀 별 허리둘레를 적용하였다¹⁵.

본 연구에서 대사증후군의 유병률은 정상군에 비하여 SLI군이 유의하게 높게 나타났다($p<0.0001$, Table 3). SLI군 74명 중 대사증후군을 보인 사람은 32명으로 43.2%에 해당하였고, 이 중 60세 이상은 28명으로 87.5%에 해당하여 연령증가-대사증후군-SLI 발생 간에 매우 밀접한 관련이 있음을 알 수 있었다(Table 4).

이러한 뇌경색과 대사증후군과의 관련성은 이전의 연구 결과들과도 상통하는 것으로, 국외에서는 대사증후군을 가진 사람은 정상인에 비하여 뇌졸중의 위험성이 3배 이상 증가한다는 보고⁵가 있으며, 국내에서도 강 등²³이 뇌경색 환자군에서 대사증후군의 유병률이 유의하게 높다고 보고하여, 뇌경색의 위험인자로서 대사증후군을 관리하는 것에 대한 관심이 높아왔다.

더불어 60세 이상 고령자에서 대사증후군과 SLI의 유병률이 높게 나타났으며, 점진적으로 평균 수명이 연장될 것임을 고려할 때, 향후 고령자뿐 아니라 중장년층에서부터 대사증후군을 관리하는 것이 SLI의 발생을 예방하는데 중요한 의미가 있다고 생각된다.

호모시스테인은 아미노산의 일종으로, 증가된 혈중 호모시스테인은 혈관 내피 세포의 기능적 결함과 LDL-C의 산화 및 혈관 평활근의 증식을 유발하고, 혈관 세포에 다양한 작용을 하며, 혈관 응고 인자를 활성화시켜, 혈전증을 일으키는 것으로 알려져 있다⁹. 뇌혈관 질환에 있어 200 $\mu\text{mol/L}$ 이상의 고호모시스테인혈증은 뇌졸중을 야기할 수 있는 위험인자로 이미 평가된 바 있으며¹⁰, 최근에는 고호모시스테인혈증의 기준을 15 $\mu\text{mol/L}$ 로 하여, 극히 낮은 농도의 호모시스테인혈증 또한 뇌경색 위험 인자로서 가능한가에 관한 연구가 진행되었고¹¹, 위험인자로 작용하는 기전들도 설명이 가능하게 되었다.

혈중 호모시스테인의 정상치는 보고자마다 다르지만 통상적으로 5~15 $\mu\text{mol/L}$ 정도이며, 10 $\mu\text{mol/L}$ 미만이 바람직하다고 여겨지고 있다²⁴. 본 연구에서는 호모시스테인 수준이 SLI군에서 유의하게 높게 나타났으며($p<0.0001$, Table 3), 혈중 호모시스테인 농도가 10 $\mu\text{mol/L}$ 이상인 경우, 그 미만인 경우에 비해 SLI 발생의 교차비가 3.64배 높은 것으로 관측되어($p<0.0001$, Table 5), 혈중 호모시스테인 농도의 증가와 열공성 뇌경색 발생 간에 밀접한 관련이 있음을 확인하였다. 특히 호모시스테인 수준

을 사분위로 하여 비교하였을 때, 남성에 비해 여성에서 호모시스테인 농도 증가에 따른 SLI 유병률의 증가가 유의하게 나타났다($p=0.006$, Table 6).

호모시스테인 대사와 관련된 효소결핍으로 인해 증가한 호모시스테인이 동맥경화의 원인이라는 가설은 1969년 McCully²⁵에 의해 처음 등장하였으며, 이후로 혈중 호모시스테인의 증가와 혈관질환에 관한 많은 연구들이 발표되면서 혈장 내 높은 호모시스테인이 죽상동맥경화증을 유발하는 것으로 밝혀졌다. 본 연구에서도 이 유발 기전에 의해 호모시스테인과 열공성 뇌경색 간의 상관관계가 나타난 것으로 생각된다.

그러나 대상자 154명 중 남성에서는 호모시스테인 농도 증가에 따른 열공성 뇌경색 발생의 증가가 유의하게 나타나지 않았는데(Table 6), 이는 기본적으로 여성에 비해 남성에서 평균 혈중 호모시스테인 수준이 높아 농도 증가에 따른 민감도가 낮았기 때문으로 생각된다. 이전에도 성별 및 연령, 흡연력, 혈압, 혈중 크레아티닌 수준에 따라 혈중 호모시스테인 수준이 달라질 수 있음이 보고된 바 있다²⁶.

한편 SLI군 74명을 대사증후군의 유무로 나누어 혈중 호모시스테인 농도의 차이를 살펴보면, 대사증후군이 있는 경우에 혈중 호모시스테인 농도의 평균값이 높았으나, 유의한 차이는 없었다(Table 4). SLI군 내에서 성별 구분 시, 남녀 각각에서 대사증후군 유무에 따른 유의한 차이는 없었으며, 다만 전체적으로 남성의 호모시스테인 평균값이 여성에 비하여 4 $\mu\text{mol/L}$ 가량 높은 것을 확인할 수 있었다(Table 4). 이로써 본 연구에서는 대사증후군과 호모시스테인이 각각 SLI의 위험인자로 작용하지만, SLI의 발생에 있어 대사증후군과 혈중 호모시스테인 농도 사이에는 상관관계가 성립하지 않음을 알 수 있었다.

이와는 대조적으로 박 등²⁷의 연구에서는 허혈성 뇌졸중 환자에서 대사증후군의 유무에 따라 혈장 호모시스테인 농도의 유의한 차이가 있었는데, 본

연구에서는 환자군을 SLI로 한정된 반면, 박 등은 무증상 병변을 포함한 급성 허혈성 뇌졸중 환자를 대상으로 하였기 때문에, 상이한 결과가 나온 것으로 생각된다.

대사증후군 및 혈중 호모시스테인 농도 외에 SLI의 위험인자들을 살펴보면, 우선 당뇨 유병률은 15.6%로, SLI군이 16명, 정상군이 8명으로 유의한 차이가 있었으나($p=0.047$, Table 3), SLI 발생의 단일 위험인자로서는 유의하지 않았다(Table 5).

이와 달리 백 등²⁸의 연구에서는 당뇨가 있을 경우 무증상 뇌경색의 발생 위험도가 5배 가까이 더 높은 것으로 나타났으며, 심 등¹⁶의 연구에서는 당뇨병과 무증상 뇌경색 간의 연관성은 발견되지 않았으나, 무증상 뇌경색군에서 당화혈색소의 수치가 유의하게 높은 것이 확인되었다. 본 연구에서는 당뇨 유병률이 15.6%로 미미하였기에 상이한 결과가 나온 것으로 보이며, 당뇨와 열공성 뇌경색 발생의 상관관계에 관해서는 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

한편 혈중 호모시스테인 수준을 사분위로 하여 당뇨 유병률을 비교하였을 때, 남성과는 달리 여성에서는 혈중 호모시스테인 농도 증가에 따른 당뇨 유병률의 유의한 증가가 확인되었는데($p=0.011$, Table 6), 이는 앞서 언급한 것처럼 기본적인 여성의 혈중 호모시스테인 수준이 남성보다 낮아 농도 증가에 따른 민감도가 높기 때문으로 생각된다.

고혈압성 미세혈관병증은 열공성 뇌경색의 발생 기전으로 이미 알려져 있는데²⁹, 1960년대에 최초로 Fisher 등^{19,20}에 의하여 열공성 뇌경색의 발병기전과 고혈압의 연관성이 발표되었으며, 그 정도는 24%에서 97%까지 다양하게 보고되었다^{19,21}. 이후 계속된 연구를 통하여 고혈압이 열공성 뇌경색뿐만이 아닌 모든 형태의 뇌졸중에 주된 위험인자로 작용함이 알려졌다^{21,22}, 고혈압의 기강력이 없는 열공성 뇌경색도 보고되므로, 열공성 뇌경색의 발병 기전에 미치는 고혈압의 독립적 또는 특이적 역할에 대해서는 많은 논란이 있는 실정이다.

본 연구에서 고혈압 환자는 47.4%에 해당하였고, SLI군 중에서는 56명, 정상군 중에서는 17명으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$, Table 3). 또한 고혈압의 유무에 따른 SLI 발생의 교차비가 11.53 배로, 고혈압의 유무가 SLI 발생의 독립적인 위험인자임을 확인하였다(Table 5).

한편 혈중 호모시스테인 농도 증가로 인한 혈관 변성 및 고혈압 발생 간의 관련성을 조사한 결과, 남성과는 달리 여성의 경우에는 혈중 호모시스테인 사분위에 따라 고혈압 유병률이 유의하게 증가하여($p = 0.041$, Table 6), 특히 여성에서 혈중 호모시스테인 농도와 고혈압 유병률 간에 연관성이 있음을 알 수 있었다. 향후 연령, 흡연력, 혈중 크레아티닌 농도 등 혈중 호모시스테인 농도에 영향을 줄 수 있는 인자들을 보정하여, 고혈압 유무가 혈중 호모시스테인 농도에 독립적인 영향을 줄 수 있는가에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

혈청 지질과 SLI 사이의 관련성을 살펴보면, HDL-C는 정상군에 비하여 SLI군에서 낮게 나타났고, LDL-C, T-cho 및 TG는 정상군에 비하여 SLI군에서 높게 나타났으나, 양 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 3). SLI군을 대사증후군 유무에 따라 나누었을 때, T-cho, HDL-C 및 LDL-C 수치의 유의한 차이는 없었으나, TG는 유의한 차이가 있었다($p < .0001$, Table 4). 그러나 상위 분류인 SLI군과 정상군 간에 TG 수준의 유의한 차이가 없었으므로, 유의미한 결과로 보기 어렵다.

기존의 뇌졸중과 혈청지질 간의 상관관계에 대한 연구를 살펴보면, T-cho, TG 및 LDL-C가 높을수록, HDL-C가 낮을수록 뇌졸중의 위험도가 증가한다는 보고^{30,31}가 있는 반면, 뇌혈관질환과 고지혈증과는 유의한 인과관계가 없다는 보고³²도 있어, 향후 지속적인 연구가 필요한 실정이다.

또한 정상군에 비해 SLI군에서 체질량지수, 허리둘레, 복부지방률 및 내장지방면적이 유의하게 높게 관찰되었으며(Table 2), SLI군을 대상으로 대사증후군 여부에 따른 차이를 검정한 결과, 대사증

후군이 있는 경우에 체질량지수, 허리둘레, 체지방률 및 복부지방률이 유의하게 높게 나타났다(Table 4). 회귀분석을 통하여 복부지방률과 내장지방단면적은 SLI의 위험인자로 나타났으며, 특히 내장지방단면적은 SLI의 독립적인 위험인자로서 유의하였다($p = 0.040$, Table 5).

체질량지수, 허리둘레, 복부지방률 및 내장지방단면적은 대표적인 비만지표로, 본 연구 결과를 통하여 비만과 SLI의 발생 사이에 밀접한 상관관계가 존재함을 확인할 수 있다. 이는 기존의 비만과 뇌졸중간의 상관관계에 관한 여러 연구^{33,34}와 상통하는 내용이며, 본 연구에서 유효하게 나타난 내장지방단면적과 관련하여 일본 중년 남성을 대상으로 한 열공성 뇌경색과의 상관관계에 대한 연구가 있었으나³⁴, 본 연구에서는 내장지방단면적이 SLI의 독립적인 위험인자임을 밝혔다는 점에서 특이성이 있다고 생각된다.

본 연구에서 이용한 비만지표들은 실제측 혹은 체성분분석기 Inbody 4.0을 이용하여 구한 것으로, 체성분분석기 Inbody 4.0은 생체전기저항분석법(bioelectrical impedance analysis, BIA)의 원리를 이용하여 피검자의 체지방률, 체지방량, 근육량 등을 제시하며, 부수적인 결과로 허리-엉덩이 둘레비(waist-hip ratio)와 내장지방면적에 의한 복부비만 및 내장형 비만의 평가를 출력한다.

체성분분석기로 측정되는 내장 지방량의 정확도에 관하여서는 논란의 여지가 있는데, BIA는 내장 지방량뿐만 아니라 전체 체지방률의 측정에 있어 이중 에너지 X선 흡수계 등의 연구용 장비로 측정된 값과 차이가 있으며, 체질량지수가 증가할수록 낮게, 체질량지수가 감소할수록 높게 측정되는 경향이 있는 것으로 알려져 있다³⁵.

그러나 본 연구 대상자들의 체질량지수가 거의 대부분 20~30 정도로, CT 측정값과 BIA 원리에 의한 산출값의 오차가 비교적 적다는 점을 고려할 때, 비록 BIA에 의해 산출된 수치라 하더라도 내장지방단면적의 증가에 따른 SLI 발생의 증가는

유의하다고 생각되며, 향후 국내에서도 CT를 이용하여 측정된 복부 내장지방 단면적과 SLI 간의 관련성에 관한 연구가 필요하리라 생각된다.

이상의 연구 결과를 통하여 SLI의 발생과 대사증후군 및 혈중 호모시스테인 농도 사이에 밀접한 연관성이 있음을 확인하였으며, 이는 SLI 발생의 예방에 있어 의의가 있다. 따라서 식이조절이나 규칙적인 운동과 같은 대사증후군의 예방에 효과적인 생활습관 교정 외에도 엽산, vitamin B12, vitamin B6의 부족³⁶이나 흡연, 대사이상³²과 같은 혈중 호모시스테인 농도에 영향을 주는 것으로 알려진 요소들을 개선함으로써, SLI의 예방 및 관리가 가능할 것으로 보인다.

본 연구의 제한점으로는 첫째로 단일 기관의 중풍예방검진을 토대로 이루어져 대상자의 대표성이 부족하므로 일반화하기 어렵고, 둘째로는 대사증후군의 발생과 호모시스테인 농도에 영향을 줄 수 있는 약물 사용력이나 식이 습관 및 운동량에 관한 조사가 부족하였으며, 셋째로는 단면조사연구로 일정 시점에서 자료를 수집하여 선후관계를 알기 어렵다는 점을 들 수 있다.

따라서 향후 SLI와 대사증후군 및 호모시스테인 사이의 관련성 및 인과관계를 정확하게 분석하기 위해서는 본 연구의 제한점을 보완한 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

V. 결 론

본 연구는 2006년 12월부터 2010년 12월까지 ○○대학교 부속한방병원 중풍예방검진센터에서 검진을 받은 성인 남녀 154명을 대상으로 진단방사선 검사 결과를 토대로 무증상성 열공성 뇌경색 (silent lacunar infarction, SLI)군과 정상군으로 선정하여, 혈중 호모시스테인 농도 및 대사증후군과의 상관성을 알아보고 그 차이를 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다

1. 대사증후군의 유병률은 SLI군에서 유의하게 높게 나타났으며, 연령증가와 대사증후군 및 SLI의 발생 간에 매우 밀접한 관련이 있음을 알 수 있었다.
2. 호모시스테인 수준은 SLI군에서 유의하게 높게 나타났고, 혈중 호모시스테인 농도의 증가와 SLI 발생 간에 밀접한 관련이 있었으며, 이는 여성에서 더욱 뚜렷하게 나타났다.
3. 대사증후군과 혈중 호모시스테인 농도가 각각 SLI 발생의 위험인자로 작용하지만, SLI 환자에게서 대사증후군과 혈중 호모시스테인 농도 사이에는 상관관계가 없었다.
4. 고혈압 및 당뇨 유병률은 SLI군에서 유의하게 높았으며, 고혈압은 SLI의 독립적인 위험인자임을 확인하였다. 그러나 혈청 지질 수준은 유의한 차이가 없었다.
5. 정상군에 비해 SLI군에서 체질량지수, 허리둘레, 복부지방률 및 내장지방면적이 유의하게 높게 관찰되었으며, 특히 내장지방단면적이 SLI 발생에 영향을 미치는 독립적인 인자인 것으로 조사되었다.

참고문헌

1. Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 2003;34:806-12.
2. Kim HG, Chang SH, Park SK, Lee KS, Kim HS, Kim WS. A Neurobehavioral Performance Assessment in Lacunar Infarction Case-control Study. *Korean J Prev Med* 2003;36(3):255-62.
3. Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet* 2003;2:238-45.
4. Kim DK, Lee SB, Kim JM. Lacunar Infarcts: Significance of Volume, Lesion Location and Risk Factors. *J Korean Neurol Assoc* 1993;11(3)

- :302-9.
5. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lathi K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
 6. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravara DM, Horwitz RI. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 2002;59:809-15.
 7. Lee KU. Oxidative stress markers in Korean subjects in insulin resistance syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54(suppl.2):29-33.
 8. Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001;81:645-72.
 9. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338(15):1042-50.
 10. Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Tsubosack E, Nakabayashi H, Shimizu K. Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent lacunar infarction in middle aged subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(6):719-21.
 11. Glueck CJ, Shaw P, Lang JE, Tracy T, Smith LS, Wang Y. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol* 1995;75:132-6.
 12. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
 13. Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
 14. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
 15. Lee SY, Park HS, Kim SM, Kwon HS, Kim DY, Kim DJ, et al. Cut-off points of waist circumference for defining abdominal obesity in the Korean population. *Korean J Obesity* 2006;15:1-9.
 16. Shim DS, Park SK, Kim JS, Yoo JY, Kim BS, Jung SL, et al. Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in normal adults - single institute study-. *J Korean Neurol Assoc* 2005;23(3):303-6.
 17. Caplan LR. Silent brain infarcts. *Cerebrovascular Dis* 1994;4(suppl.1):32-9.
 18. North American Symptomatic Endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
 19. Fisher CM. Lacunes : small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965;15:774-84.
 20. Fisher CM, Curry HB. Pure motor hemiplegia from vascular origin. *Arch of Neurol* 1965;13:30-4.
 21. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry : A prospective registry. *Neurology* 1978;28:754-62.
 22. Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. In: Barnett HJM, et al (eds). *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Churchill Livingstone: 1992, p. 3-27.
 23. Kang JM, Rhee EJ, Jung CH, Chung PW, Moon HS, Kim YB, et al. Comparison of the prevalence of metabolic syndrome between patients with ischemic stroke and normal

- controls in a university hospital. *Korean J Stroke* 2005;7(1):55-62.
24. Spence JD. Patients with atherosclerotic vascular disease: how low should plasma homocysteine levels go? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;2(2):85-9.
 25. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
 26. Lee DK, Choi HK, Son JC, Chung YJ, Kim BT, Kim KM. Serum homocysteine and its relevant factors among health screeners in a university hospital. *J Korean Acad Fam Med* 2005;26(11):671-9.
 27. Park JH, Shin DJ, Park HM, Lee YB, Shin WC. Association between metabolic syndrome and plasma homocysteine level in patients with ischemic stroke. *J Korean Neurol Assoc* 2005;23(1):9-14.
 28. Baek HK, Ko MM, Yu BC, Bang OS, Oh YS, Kim YJ, et al. The case-control study of risk factors of silent cerebral infarction. *Korean J Orient Int Med* 2007;28(4):850-62.
 29. Mohr JP. Lacunes. *Stroke* 1982;13:3-11.
 30. Postiglione A, Rubba P, De Simone B, Patti L, Cicerano U, Mancini M. Carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Stroke* 1985;16:658.
 31. Shin GM, Lee DK, Yi SD, Suh CK, Park YC. A study on risk factors of strokes. *J Korean Neurol Assoc* 1988;6(2):218-27.
 32. Terrence CF, Rao GR. Triglycerides as a risk factor in extracranial atherosclerotic cerebrovascular disease. *Angiology* 1983;34:452.
 33. Bu SA, Ko SG, Jung YS, Park KH. The case-control study on the risk of stroke in Korean adults - past medical history, life-style factors, serum lipid level, anthropometric indices-. *Korean J Orient Int Med* 2001;22(3):423-30.
 34. Nagura J, Nakagawa Y, Miyanaga M, Matsuoka K, Hayashi K, Ozasa K, et al. Relationship between abdominal visceral fat and lacunar infarcts in Japanese men. *Circ J* 2004;68:982-7.
 35. Heyward VH, Wagner DR. Applied body composition assessment. 2nd ed. Campaign, IL: Human Kinetics; 2004, p. 40-3.
 36. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.