

중년 여성에서 혈청 호모시스테인과 상완-발목 맥파 속도의 연관성 | 원저

박병진, 전해윤, 한아름, 임지애¹, 이덕철, 심재용, 이혜리*

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 가정의학과, ¹미즈메디병원 진단검사의학과

Relationship of Serum Homocysteine with Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Middle Aged Women

Byoung-Jin Park, MD, Hye-Yun Chun, MD, Ah-Reum Han, MD, Ji-Ae Lim, PhD¹, Duk-Chul Lee, MD, Jae-Yong Shim, MD, Hye-Ree Lee, MD*

Department of Family Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, ¹Department of Laboratory Medicine, MizMedi Hospital, Seoul, Korea

Background: Several studies showed the relationship between serum homocysteine and pulse wave velocity, but their subjects were confined to high risk group for cardiovascular diseases and recent study revealed no relationship in young healthy adults. We hypothesized that time interval would be needed for serum homocysteine to influence pulse wave velocity after exposure to vascular endothelium. The purpose of this study was to determine the relationship between serum homocysteine and pulse wave velocity in middle aged women on the basis of that hypothesis and necessity for further study in general population.

Methods: The study subjects were 110 middle aged women who visited a health promotion center of a general hospital. We collected medical history by means of self-reported questionnaire and measured height, weight, blood pressure and brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV). Blood sampling was performed after overnight fasting. We analyzed the relationship between several cardiovascular risk factors and baPWV and performed multiple regression analysis.

Results: BaPWV velocity was correlated significantly with age, mean blood pressure, serum homocysteine, total cholesterol and diabetes mellitus, but not with body mass index, high-density lipoprotein cholesterol, triglyceride, creatinine clearance, alcohol intake, hypertension and smoking. In multiple regression, there was a significant association between age ($P = 0.04$), moderate hyperhomocysteinemia ($P = 0.02$), mean blood pressure ($P < 0.001$) and baPWV.

Conclusion: In middle aged women, there was an independently positive association between serum homocysteine and baPWV.

Keywords: Homocysteine; Pulse Wave Velocity; Cardiovascular Diseases; Middle Aged Women

서론

접수일: 2005년 8월 22일, 승인일: 2009년 5월 12일

*교신저자: 이혜리

Tel: 02-2019-3480, Fax: 02-3463-3287

E-mail: love0614@yuhs.ac

Korean Journal of Family Medicine

Copyrights © 2009 by The Korean Academy of Family Medicine

2003년 사망원인통계연보에 따르면 국내에서 심혈관 질환 사망률은 암 사망률에 이어 두 번째로 흔한 원인으로 개인적인 건강상의 위해는 물론 사회적으로도 많은 비용의 지출을 요구하고 있다. 이에 심혈관 질환을 예방하고 진행을 억제하기 위한 다양한 시도들이 있어 왔으며 이런 일련의 시도들

가운데 가장 중요한 것이 위험 인자에 대한 규명과 이를 통한 시의 적절한 치료적 개입이라 할 수 있다.

고호모시스테인혈증은 심혈관 질환의 독립적 위험 인자임이 밝혀져 있으며¹⁾ 이의 작용 기전에 대해서도 비교적 잘 알려져 있다. 즉, 호모시스테인이 증가하면 산화자유기에 의해 혈관 손상을 일으켜 내피세포의 기능 저하를 초래한다.^{2,3)} 또한 호모시스테인이 직접 혈관에 손상을 가져와 평활근 세포의 증식과 섬유화를 촉진시킬 수 있음도 보고된 바 있다.^{4,6)} 이처럼 호모시스테인은 혈관의 기능적 장애뿐만 아니라 구조적 손상을 초래할 수 있다는 점에서 혈관 경직도와와의 연관성에 대해 관심을 가지게 되었다.

맥파 속도는 심장에서 뿜어져 나온 혈액이 대동맥을 거쳐 말초동맥으로 흘러가는 속도를 의미하는데, 혈관의 탄성이 저하될수록 맥파 속도가 증가하게 된다. 즉, 맥파 속도는 혈관 경직도를 평가할 수 유용한 표지자로 비침습적인 방법을 통해 측정할 수 있다는 장점이 있다. 특히, 상완-발목 맥파 속도는 타당성 및 재현성이 현저하게 높고⁷⁾ 혈압 측정비를 감는 정도의 슬기만 있으면 측정할 수 있다는 점에서 외래에서 활용 가치가 클 것으로 전망된다.

혈청 호모시스테인과 맥파 속도에 대한 연구가 몇 차례 이루어진 적이 있으나 이들은 심혈관 질환의 고위험군을 대상으로 한 것으로 고혈압 환자,⁸⁾ 말기 신부전 환자⁹⁾에서 혈청 호모시스테인과 맥파 속도가 독립적인 연관성이 있음을 보여 주었다. 그러나 Woodside 등¹⁰⁾이 20세에서 25세 사이의 건강한 성인을 대상으로 한 연구에서는 혈청 호모시스테인이 맥파 속도와 연관성을 보이지 않았다고 보고를 하였다.

이에 혈관 내피세포가 호모시스테인에 노출된 후 맥파 속도에 영향을 미치기까지 어느 정도 시간적 경과가 필요하리라는 가설 하에 중년의 여성을 대상으로 혈청 호모시스테인과 맥파 속도의 연관성을 알아보고자 본 연구를 수행하게 되었다.

방법

1. 연구 대상

2004년 11월부터 2005년 3월까지 서울 소재의 일개 종합 병원 건강 검진 센터를 방문한 40세에서 64세 사이의 중년 여성 110명이 순차적으로 포함되었다.

2. 연구 방법

1) 신체 측정 및 혈압 측정

신장과 체중을 측정하고 이를 이용하여 체질량 지수를 계산하였다. 혈압은 5분간 앉아서 안정을 취하게 한 후 측정하였고, (수축기 혈압+2×이완기 혈압)/3의 식을 이용해 평균 혈압을 계산하였다.

2) 혈액 검사

식사가 혈청 호모시스테인 농도에 미치는 영향을 최소화하기 위해 12시간 이상 금식 후 혈액을 채취하여 호모시스테인, 혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지질단백, 크레아티닌을 측정하였다. 혈청 호모시스테인은 EDTA로 처리한 용기에 넣은 후 high performance liquid chromatography를 이용하여 측정하였다. 이렇게 측정된 혈청 호모시스테인을 정상군(5-10 μmol/L), 경도 고호모시스테인혈증군(10-15 μmol/L), 중등도 고호모시스테인혈증군(15-30 μmol/L)으로 나누어서¹¹⁻¹³⁾ 통계 분석을 시행하였다. 당뇨병으로 투약 중이거나 혈액 검사를 통해서 공복 혈당이 126 mg/dL 이상인 경우를 당뇨병으로 정의하였다. 저밀도 지질단백은 Friedwald 방정식으로 계산하여 구하였으며, 크레아티닌 청소율은 Cockcroft and Gault equation으로 산출하였다.

3) 상완-발목 맥파 속도 측정

상완-발목 맥파 속도는 자동화 파형 분석기인 VP-1000 (Colin Co., Komaki, Japan)을 이용하였다. 방법 및 원리는 다음과 같다. 대상자에게 5분 이상 휴식 후 양와위를 취하게 한 후 양측 상완 및 발목에 센서를 내장한 커프를 감아 상완 동맥 및 후경골 동맥으로부터 파형 데이터를 얻는다. 이를 통해 맥파 전파시간을 측정하고 상완 동맥과 후경골 동맥의 맥파 전파 시간 차이(ΔT)를 산출한다. 심장과 발목 사이의 거리(La) 및 심장과 상완 사이의 거리(Lb)는 대상자의 키에 의해 자동으로 계산이 된다. 따라서 상완-발목 맥파 속도는 다음 공식으로 계산이 된다.

$$baPWV = (La - Lb) / \Delta T \text{ (단위: cm/s)}$$

본 연구에서는 양측에서 계산된 상완-발목 맥파 속도의 평균값을 사용하였다.

4) 설문지

검사 시작 전 설문지를 미리 작성하도록 하여 흡연력, 음

주력, 약물 복용력 등을 조사하였다. 음주력을 토대로 1주일 간의 평균 알코올 섭취량을 구하였으며, 이는 소주 한 병당 알코올 양을 72 g으로 하여 주당 평균 음주 횟수와 양을 이용해 산출하였다. 고혈압은 현재 혈압 강하제를 복용 중인 경우로 정의하였다.

3. 통계 분석

심혈관 질환의 위험 인자로 상완-발목 맥파 속도에 영향을 미칠 수 있는 변수들 중 연속 변수에 대해서는 상관분석을 통해서, 명목 변수에 대해서는 t 검정 혹은 분산분석을 이용하여 상완-발목 맥파 속도와와의 연관성을 보았다. 이를 통해 상완-발목 맥파 속도와 유의한 연관성을 보인 변수들과 기존에 상완-발목 맥파 속도와 연관성이 확인된 변수들을 이용하여 다중 회귀 분석을 시행하였다. 통계 프로그램은 SAS ver. 9.0 for window를 이용하였다.

결과

1. 연구 대상자의 일반적인 특성

연구 대상자 110명의 평균 연령은 53.4±5.4세였으며 호모시스테인이 정상인 군이 52.5±5.3세였고, 경도 고호모시스테인혈증을 보인 군에서 54.5±5.1세, 중등도 고호모시스테인혈증을 보인 군에서는 57.8±5.2세로 연령이 증가할수록 호모시스테인이 증가함을 보여주었다(P=0.03). 평균 혈압은 세 군에서 각각 88.7±9.7 mmHg, 87.7±14.0 mmHg, 97.0±13.5 mmHg로 나타났으며 이들 사이에 통계적인 차이는 보이지 않았다(P=0.18). 고혈압으로 혈압강하제를 복용하고 경우는 총 10명이었고, 당뇨병이 있는 경우는 혈액 검사를 통해 새로 진단받은 2명을 포함해 5명으로 나타났다(표 1).

2. 상완-발목 맥파 속도와 심혈관계 위험 인자들과의 연관성

연속 변수에 대해서 상관 분석을 통해 상완-발목 맥파 속

Table 1. Baseline characteristics of subjects*.

	Serum homocysteine, $\mu\text{mol/L}$			P-value [†]
	5-10 (N = 69)	10-15 (N = 35)	15-30 (N = 6)	
Age (y)	52.5 (5.3)	54.5 (5.1)	57.8 (5.2)	0.03
BMI (kg/m^2)	23.5 (2.9)	23.7 (3.2)	25.8 (2.5)	0.21
Systolic BP (mmHg)	120.4 (13.4)	121.7 (17.3)	132.3 (16.9)	0.18
Diastolic BP (mmHg)	72.8 (9.5)	70.7 (13.7)	79.3 (12.2)	0.20
Mean BP (mmHg)	88.7 (9.7)	87.7 (14.0)	97.0 (13.5)	0.18
Total cholesterol (mg/dL)	196.2 (29.9)	196.7 (44.2)	199.0 (51.9)	0.98
LDL cholesterol (mg/dL)	116.8 (30.1)	118.8 (39.7)	121.5 (52.5)	0.92
HDL cholesterol (mg/dL)	56.4 (12.5)	60.3 (14.0)	50.8 (9.2)	0.16
Triglyceride (mg/dL)	115.0 (107.5)	87.8 (39.2)	133.5 (55.8)	0.26
Creatinine (mg/dL)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	1.1 (0.5)	0.009
Creatinine clearance (mL/min)	74.5 (18.1)	70.2 (14.2)	59.3 (21.7)	0.10
Hypertension [‡]	3 (4.3)	4 (11.4)	3 (50)	0.005
Diabetes mellitus [‡]	3 (4.3)	0 (0)	2 (33)	0.01
Alcohol (g/wk)	5.9 (21.5)	13.5 (40.8)	7.8 (19.2)	0.53
Current smoking [‡]	1 (1.4)	4 (11.4)	0 (0)	0.50

BMI: body mass index, BP: blood pressure.

*Data are presented as mean (SD) unless otherwise indicated, [†]Data are presented as number (%), [‡]P value by ANOVA for continuous variables or Fisher's exact test for categorical variables.

Table 2. Correlations between baPWV and other continuous variables.

Variables	r*	P-value [†]
Age	0.40	<0.001
Body mass index	0.18	0.05
Systolic BP	0.64	<0.001
Diastolic BP	0.54	<0.001
Mean BP	0.63	<0.001
Homocysteine	0.20	0.03
Total cholesterol	0.20	0.03
LDL cholesterol	0.23	0.01
HDL cholesterol	-0.07	0.44
Triglyceride	0.01	0.88
Creatinine clearance	-0.12	0.20
Alcohol intake	0.09	0.36

BP: blood pressure.

*r: Correlation coefficient, [†]P value by Pearson's correlation analysis.

도와의 연관성을 본 결과 나이(r=0.40, P<0.001), 수축기 혈압(r=0.64, P<0.001), 이완기 혈압(r=0.54, P<0.001), 평균 혈압(r=0.63, P<0.001), 혈청 호모시스테인(r=0.20, P=0.03), 총콜레스테롤(r=0.20, P=0.03), 저밀도 지질단백(r=0.23, P=0.01)은 유의한 양의 상관관계를 보였으나, 체질량 지수, 고밀도 지질단백, 중성지방, 크레아티닌 청소율, 알코올 섭취량은 통계적 유의성을 보이지 않았다(표 2). 고혈압, 당뇨병, 흡연력, 호모시스테인 농도에 따른 분류에 대해서는 t 검정 혹은 분산 분석을 시행하였으며 이들 중 당뇨병(P=0.002), 중등도 고호모시스테인혈증(P=0.003)이 있는 군에서 상완-발목 맥파 속도가 유의하게 높았으나 고혈압 여부, 흡연력 사이에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(표 3).

3. 다중 회귀 분석

상완-발목 맥파 속도를 종속 변수로 하고 경도 고호모시스테인혈증, 중등도 고호모시스테인혈증을 터미변수로 처리하고 나이, 총콜레스테롤, 평균 혈압, 고혈압, 당뇨병을 독립 변수로 하여 다중 회귀 분석을 시행하였다. 분석 결과 상완-발목 맥파 속도는 나이(β=6.72, P=0.04), 평균 혈압(β=9.68, P<0.001), 중등도 고호모시스테인혈증(β=194.69, P=0.02)과 통계적으로 유의한 양의 연관성을 보였다(표 4).

Table 3. Comparison of baPWV according to the categorical variables*.

Variables	baPWV, cm/s	P-value [†]
Hypertension		0.05
No	1368.4 (205.8)	
Yes	1504.8 (284.7)	
Diabetes mellitus		0.002
No	1381.3 (211.8)	
Yes	1689.0 (299.0)	
Smoking		0.41
Non-smoker	1376.9 (225.2)	
Ex-smoker	1221.0 (0.0)	
Current smoker	1505.5 (183.4)	
Homocysteine (μmol/L)		0.003
5-10	1383.1 (179.4)	
10-15	1368.5 (247.9)	
15-30	1692.8 (354.6)	

*Data are presented as mean (SD), [†]P value by t-test for two categories or ANOVA for three or more categories.

Table 4. Factors affecting baPWV.

Variables	β*	Standard error	P-value [†]
Age	6.72	3.35	0.04
Total cholesterol	0.40	0.46	0.38
Mean blood pressure	9.68	1.56	<0.001
Hypertension	28.35	59.21	0.63
Diabetes mellitus	-11.62	108.98	0.91
Hyperhomocysteinemia			
Mild (10-15 μmol/L)	-9.39	35.83	0.79
Moderate (15-30 μmol/L)	194.69	84.06	0.02

*β: parameter estimate, [†]P value by multiple regression analysis.

고찰

특정 심혈관 질환의 위험 인자를 가진 집단이 아닌 일반 인구 집단을 대상으로 한 이번 연구에서도 혈청 호모시스테인

인은 맥파 속도와 유의한 양의 연관성을 보였다. 맥파 속도는 혈관 경직도를 나타내는 표지자로 혈관 손상을 반영하는 것으로 널리 인정되고 있으며⁷⁾ Jani와 Rajkumar¹⁴⁾는 맥파 속도가 100 cm/s 증가할 때마다 심혈관 질환 발생이 39% 증가한다고 보고한 바 있다.

이번 연구 결과는 혈청 호모시스테인이 혈관에 미칠 수 있는 영향을 고찰해 봄으로써 설명해 볼 수 있었다. 호모시스테인은 산화질소의 생체 이용률을 저하시킴으로써 혈관 내피 세포의 기능 장애를 초래할 수 있다.^{15,16)} 또한 혈관 세포의 생화학적 생합성 과정에 영향을 미쳐 직접적으로 혈관구조에 손상을 가져와 평활근 세포의 증식 및 섬유화를 초래할 수 있다.¹⁷⁾ 혈관 기능이 저하되고 혈관 내벽이 섬유화되어 혈관의 경직도가 증가하면 혈액에 대한 혈관의 순응도가 감소되어 동맥을 따라 흐르는 혈액의 속도인 맥파 속도가 증가하게 된다.

본 연구에서는 혈청 호모시스테인의 농도를 정상(5–10 $\mu\text{mol/L}$), 경도 고호모시스테인혈증(10–15 $\mu\text{mol/L}$), 중등도 고호모시스테인혈증(15–30 $\mu\text{mol/L}$)으로 나누어 분석하였다. 고호모시스테인혈증을 moderate (15–30 $\mu\text{mol/L}$), intermediate (30–100 $\mu\text{mol/L}$), severe (>100 $\mu\text{mol/L}$)으로 분류한 선행 연구¹¹⁾에 근거해 혈청 호모시스테인이 15–30 $\mu\text{mol/L}$ 인 군을 중등도 고호모시스테인혈증으로 분류하였다. 경도 고호모시스테인혈증 또한 관상 동맥 및 뇌혈관, 말초 동맥의 동맥 경화를 일으키는 독립적 위험 인자임이 여러 차례 역학 연구를 통해서 이미 밝혀진 바 있고^{11,12)} 미국 심장병 협회(American Heart Association) 산하의 영양 위원회에서는 심혈관계 위험이 있는 환자에게 호모시스테인의 합리적인 치료 목표를 10 $\mu\text{mol/L}$ 이하로 유지할 것을 제안¹³⁾하고 있기 때문에 혈청 호모시스테인이 10–15 $\mu\text{mol/L}$ 인 군을 경도 고호모시스테인혈증으로 분류하였다. 이번 연구에서 혈청 호모시스테인이 30 $\mu\text{mol/L}$ 이상인 대상자는 없었다.

Woodside 등¹⁰⁾이 20세에서 25세 사이의 젊은 성인을 대상으로 한 연구에서는 혈청 호모시스테인 농도를 10 $\mu\text{mol/L}$ 을 기준으로 했을 때와 15 $\mu\text{mol/L}$ 를 기준으로 했을 때 모두 맥파 속도와 연관성을 보이지 않았다. 이와 연계해 볼 때 고호모시스테인혈증에 혈관 내피가 노출된 후 맥파 속도에 영향을 미치기 위해서는 어느 정도의 시간적 경과가 필요하리라는 점과 중등도 이상의 고호모시스테인혈증이라는 역치가 존재할 것이라 추정할 수 있었다.

이번 연구에서는 고혈압을 혈압 강하제를 복용 중인 경우로 정의하였다. 이는 복용 중인 혈압 강하제의 종류에 따라 맥파 속도에 서로 다른 영향을 주고 있음이 여러 차례의 선행 연

구^{18,20)}를 통해 보고되었으며 2007년에 발표된 The Framingham Heart Study²¹⁾에서는 혈청 호모시스테인과 맥파 속도의 연관성을 보기 위한 다중 회귀 분석시에 평균 혈압과는 별도로 고혈압 치료 중인 경우를 보정하여 분석한 바 있다. 본 연구에서도 선행 연구에 근거하여 혈압 강하제를 투여 중인 경우와 평균 혈압을 함께 다중 회귀 분석시에 변수로 포함시켰다.

본 연구는 40세에서 64세 사이의 중년 여성을 대상으로 하였다. 연구를 수행한 병원의 특성상 건강 검진을 받기 위해 내원한 분들 중 남성의 수가 많지 않은데 기인한 것으로 이번 연구 결과를 남성에게 일반화하기 어렵다는 제한점을 가진다.

35세에서 80세 사이의 일반 인구 집단을 대상으로 한 국내 연구²²⁾에서는 남성에서 호모시스테인 농도가 상완-발목 맥파 속도와 연관이 있었으나 여성에서는 연관성을 보이지 않았다. 이는 호모시스테인 농도를 4분위로 나누어 분석한 결과로 남성이 여성에 비해 호모시스테인 농도가 유의하게 높아 여성에서는 정상 범주의 호모시스테인이 분획되었을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 실제로 호모시스테인 농도를 15 $\mu\text{mol/L}$ 를 기준으로 분석했을 때에는 성별 등을 보정한 후에도 호모시스테인 농도가 상완-발목 맥파 속도에 영향을 미치는 것으로 보고하고 있어 본 연구의 결과와 일치한다. 본 연구에서는 호모시스테인이 맥파 속도에 영향을 주는 역치가 있을 것으로 보고 정상, 경도 고호모시스테인혈증, 중등도 고호모시스테인혈증으로 나누어 분석하였다는 점과 중년의 나이 범위를 40세에서 64세로 제한하여 연구를 진행하였다는 점에서 이전 연구와 차별성을 지닌다.

결론적으로 이번 연구를 통해 특정 심혈관계 위험 인자를 가진 집단이 아닌 일반 인구 집단에서도 혈청 호모시스테인이 상완-발목 맥파 속도의 독립적 예측 인자임을 보여 주었다. 추후 혈청 호모시스테인과 상완-발목 맥파 속도와 연관성에 대한 시간적 변화 양상을 전향적 연구를 통해서 증명해 볼 수 있을 것으로 기대된다.

요약

연구배경: 혈청 호모시스테인과 맥파 속도의 연관성을 보고 한 연구가 몇 차례 있었으나 이들은 심혈관 질환의 고위험군을 대상으로 한 것이었으며, 건강한 청년을 대상으로 한 최근의 연구에서는 혈청 호모시스테인이 맥파 속도와 연관성을 보이지 않았다. 호모시스테인에 혈관 내피세포가 노출된 후 맥파 속도에 영향을 미치기까지 어느 정도 시간적 경과가 필요하리라는 가설 하에 중년의 여성을 대상으로 혈청 호모시

스테인과 맥파 속도의 연관성을 알아보고자 본 연구를 수행하게 되었다.

방법: 건강 검진을 받기 위해 내원한 40세에서 64세 사이의 중년 여성 110명을 대상으로 혈액검사를 통해 혈청 호모시스테인, 혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지질단백, 크레아티닌을 측정하였고, 설문지를 통해 병력을 확인하였으며 혈압과 상완-발목 맥파 속도(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)를 측정하였다. 여러 심혈관계 위험 인자들과 baPWV의 연관성을 분석한 후 baPWV와 유의한 연관성을 보인 변수들에 대해 다중 회귀 분석을 시행하였다.

결과: 연속 변수에 대해 시행한 상관 분석 결과 baPWV는 나이, 평균 혈압, 혈중 호모시스테인, 총콜레스테롤과 유의한 양의 상관관계를 보였으나 체질량 지수, 고밀도 지질단백, 중성지방, 크레아티닌 청소율, 알코올 섭취량과는 통계적 유의성을 보이지 않았다. 명목 변수에 대해서 t 검정 혹은 분산 분석을 시행한 결과 당뇨병 및 중등도 고호모시스테인혈증은 통계적으로 의미 있는 관련성을 보였으나 고혈압, 흡연력은 유의성을 띠지 않았다. 통계적 유의성을 보인 인자들을 독립 변수로 하여 시행한 다중 회귀 분석에서는 나이(P=0.04), 중등도 고호모시스테인혈증(P=0.02), 평균 혈압(P<0.001)이 baPWV와 유의한 양의 연관성을 보였다.

결론: 중년의 일반 여성을 대상으로 한 이번 연구에서는 혈청 호모시스테인은 상완-발목 맥파 속도와 유의한 양의 연관성을 보였다.

중심단어: 호모시스테인; 맥파 속도; 심혈관 질환; 중년 여성

참고문헌

1. Brattström L, Wilcken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 315-23.
2. 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.
3. de Groot PG, Willems C, Boers GH, Gonsalves MD, van Aken WG, van Mourik JA. Endothelial cell dysfunction in homocystinuria. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 405-10.
4. McCully KS. Chemical pathology of homocysteine: I. Atherogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 1993; 23: 477-93.
5. McCully KS. Chemical pathology of homocysteine: II. Carcinogenesis and homocysteine thiolactone metabolism. *Ann Clin Lab Sci* 1994; 24: 27-59.
6. McCully KS. Chemical pathology of homocysteine: III. Cellular function and aging. *Ann Clin Lab Sci* 1994; 24: 134-52.
7. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002; 25: 359-64.
8. Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E, Lacroix C, Asmar R, London GM, et al. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34(4 Pt 2): 837-42.
9. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Safar ME, Moatti N, London GM. Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 535-41.
10. Woodside JV, McMahon R, Gallagher AM, Cran GW, Boreham CA, Murray LJ, et al. Total homocysteine is not a determinant of arterial pulse wave velocity in young healthy adults. *Atherosclerosis* 2004; 177: 337-44.
11. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 279-98.
12. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-81.
13. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178-82.
14. Jani B, Rajkumar C. Ageing and vascular ageing. *Postgrad Med J* 2006; 82: 357-62.
15. Welch GN, Upchurch G Jr, Loscalzo J. Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 811: 48-58.
16. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-7.
17. Jakubowski H. Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell cultures: possible mechanism for pathological consequences of elevated homocysteine levels. *J Biol Chem* 1997; 272: 1935-42.
18. Kahoen M, Ylitalo R, Koobi T, Turjanmaa V, Ylitalo P. Influence

- of captopril, propranolol, and verapamil on arterial pulse wave velocity and other cardiovascular parameters in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 483-9.
19. Takami T, Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* 2003; 26: 609-14.
20. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19: 214-9.
21. Levy D, Hwang SJ, Kayalar A, Benjamin EJ, Vasan RS, Parise H, et al. Associations of plasma natriuretic peptide, adrenomedullin, and homocysteine levels with alterations in arterial stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 115: 3079-85.
22. Yoon KS, Kim SW, Choi HJ. Association between plasma homocysteine level and brachial-ankle pulse wave velocity in Korean adults. *Korean J Fam Med* 2009; 30: 46-54.