



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

李 名 淑 教授指導

碩士學位 請求論文

LPL 효소의 *Pvu*II 유전자 다형성이
한국형 대사증후군 발병에 미치는 영향

2009

誠信女子大學校 大學院

食品營養學科

申 殷 廷

LPL 효소의 *Pvu*II 유전자 다형성이
한국형 대사증후군 발병에 미치는 영향

李 名 珣 教授指導

이 論文을 碩士學位 論文으로 提出함

2008年 11月

誠信女子大學校 大學院

食品營養學科

申 殷 廷

認 准 書

申 殷 廷 의 碩士學位 論文을 認准함.

審査委員_____印

審査委員_____印

審査委員_____印

誠信女子大學校 大學院

감사의 글

설레임과 함께 시작했던 대학원 과정의 끝 무렵에서 지난 2년간을 돌이켜보니 슬프고 힘들었던 기억들도 있지만 그로 인해 뿌듯한 성취감도 함께 얻을 수 있었습니다. Nutrigenomics이라는 학부 때 배우지 못한 새로운 학문을 접하며 배운 시간들이 앞으로 제가 살아가는데 큰 뿌리가 될 수 있을 것이라 생각합니다. 먼저, 저에게 이러한 큰 꿈을 심어주신 이명숙 지도 교수님께 무한한 감사의 인사를 드립니다. 더불어 이 논문이 완성되기까지 조언과 격려를 아낌없이 주셨던 한영숙 교수님과 김미경 선생님께도 진심으로 감사드립니다. 또한 학부와 석사과정 동안 영양과 식품 분야의 많은 가르침과 따뜻한 애정을 가져주신 김혜영 교수님, 안홍석 교수님, 이승민 교수님, 표영희 교수님, 최인덕 교수님과 자주 뵙지는 못했지만 실험하고 논문 쓰는 과정에 많은 도움을 주신 경희대 임운숙 교수님, 박수진 선생님께 깊이 감사드립니다.

영양생화학이라는 인연으로 함께 동고동락하며 어리숙한 저를 이끌어 주신 현희언니, 미영언니, 수정언니, 꽃별 언니에게 감사드리고 또한 저를 믿고 따라준 성민이와 선영이, 앞으로 좋은 인연이 될 인혜와 소연이, 그리고 힘이 되어준 경희인에게도 진심으로 고마운 마음을 전하고 싶습니다.

마지막으로 항상 사랑으로 지켜봐주시고 응원해주신 부모님과 하나뿐인 남동생 승환이, 그리고 부족함이 많은 손녀딸을 정성으로 보살펴주신 친할머니, 외할아버지, 외할머니께 제 작은 결실을 드립니다.

「크고자 하거든 남을 섬겨라」라는 저희 집 가훈처럼 깊고 큰 뜻을 품은 연구의 길을 섬겨 더 큰 사람이 될 수 있도록 항상 노력하는 은정이가 되도록 하겠습니다.

2009년 1월 신은정 올림

논문개요

대사증후군이란 인슐린 저항성(IR ; Insulin Resistance)을 중심원인으로 하여 중성지방이 높고 HDL(High Density Lipoprotein) 콜레스테롤이 낮은 이상지혈증과 복부비만, 고혈압, 당뇨병 등을 포함하는 질병으로, 심혈관계 죽상동맥경화증의 위험성을 증가시키는 대사장애를 말한다. 이러한 대사증후군을 판단하는 5가지 진단 기준 중, 고중성지방혈증과 저HDL콜레스테롤 혈증이 판단기준에 포함되어있는 것으로 미루어 짐작 할 수 있듯이 체내 지질 대사와 대사증후군은 밀접한 관련성을 가지고 있다. 식이로부터 섭취된 지질을 소장에서 흡수하여 형성된 중성지방이 많은 chylomicron(CM)을 CM remnants로 형성하는데 관여하는 LPL (lipoprotein lipase)은 중성지방 분해효소 중의 하나로서 성숙 형태에서 448개의 아미노산을 포함하고 있으며 이것을 담당하고 있는 유전자는 10개의 exon과 9개의 intron으로 구성되어 있다. 최근까지 알려진 LPL 유전자의 제한 효소 단편 다형성 중 *PvuII*는 intron 6 내에서 C→T transition 으로부터 다형성을 일으킨다고 밝혀졌다. 특히 *PvuII* RFLP의 P(+) allele는 높은 중성지방 농도와 낮은 HDL콜레스테롤 농도와 관련되어 있고 최근에 *LPL-PvuII* 다형성이 심혈관질환과 관련성이 있다고 보고되고 있다. 따라서 본 연구에서는 LPL 중 *PvuII* 다형성 유전자의 혈중 생화학적 수준과 영양소 섭취 양상을 바탕으로 지단백질 분해효소인 LPL *PvuII* 유전자 다형성이 인슐린 저항성 인자를 포함한 대사증후군 위험 인자의 변화에 영

향을 주는지 알아보고자 한다. 연구의 결과는 다음과 같다.

1. 본 연구대상자에서 대사증후군(MetS)에 속한 그룹은 50.8%로 총 285명이 대사증후군에 포함되었다. 연령별 분포로는 50~59세에서 가장 높았고 대사증후군 진단 항목에 포함되는 5가지 위험요인의 빈도 분포에서는 높은 혈압(57.0%), 높은 공복혈당(51.3%), 높은 허리둘레(50.8%), 높은 중성지방(47.1%), 낮은 HDL-c(36.9%) 순으로 높았다. 대사증후군 유무에 따른 일반특성은 공복 인슐린농도, HOMA-IR과 동맥경화예측 인자인 AI가 대사증후군 그룹에서 유의하게 높았고 아디포넥틴의 경우 남성인 대사증후군 그룹에서 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다.

2. LPL *PvuII* 유전자 다형성의 빈도는 wild type인 P1P1 정상형이 11.3%, hetero type인 P1P2형이 43.9%, mutant type인 P2P2 변이형이 44.8% 이었다(P1 allele; 0.332, P2 allele; 0.668). 중국이나 일본과는 상대 빈도수가 비슷하였으나 카코시안에 비해서는 정상형이 적고 변이형이 많았다.

3. LPL 활성은 Non-MetS 그룹이 MetS 그룹 보다 유의하게 높았고 대사증후군의 위험 요인 개수가 감소할수록 LPL 활성은 통계적으로 유의하게 증가하였다. LPL *PvuII* 유전자 다형성에 따라서는 P1P1 정상형, P1P2형, P2P2 변이형 순으로 유의하게 낮아졌고, 성별에 따라서 남성에서는 P1P1 정상형, P1P2형, P2P2 변이형 순으로 유의하게 LPL 활성이

낮아졌으나 여성에서는 유의성이 보이지 않았다. 대사증후군 유무와 LPL *PvuII* 유전자 다형성에 따른 LPL 활성은 Non-MetS 그룹이면서 P1P1 정상형을 가진 그룹에서 LPL 활성이 유의하게 가장 높았으며 MetS 그룹이면서 P2P2 변이형을 가진 그룹에서 LPL 활성이 유의하게 가장 낮았다. 이와 같은 경향은 남성에서는 같았으나 여성에서는 대사증후군 내에 LPL *PvuII* 유전자 다형성 사이에는 유의한 관련성이 나타나지 않았다.

4. LPL *PvuII* 유전자 다형성에 따른 3그룹별로 신체적 일반 특성과 혈중 생화학적 지표들의 특성을 살펴보았을 때 허리둘레는 P1P2형에서 유의하게 컸고 BMI와 공복혈당의 경우는 P2P2 변이형에서 유의하게 높았던 반면 HDL-c은 낮았다. 이러한 LPL *PvuII* 유전자 다형성에 따른 일반 특성은 성별에 따라 다르게 나타났는데, 남성에서 P2P2 변이형에서 HDL-c이 유의하게 낮고 공복혈당과 AI(TG/HDL-c)은 높게 나타났다. 대사증후군의 유무를 판별하는 5가지 위험 요인과 LPL *PvuII* 유전자 사이의 빈도를 교차분석 한 결과 고중성지방과 저HDL-콜레스테롤의 빈도는 P1P1 정상형에 비해 P1P2형과 P2P2 변이형에서 높았다. 남성에서는 저HDL-콜레스테롤은 P2P2 변이형에서 유의하게 높았다.

5. 대사증후군의 유무에 따라 LPL *PvuII* 유전자 다형성 별로 비교분석한 결과, 대사증후군인 경우(MetS)에서 중성지방과 AI(TG/HDL-c)가 P2P2 변이형에서 유의하게 높았고 P1P1 정상형은 HDL-c과 이완기 혈압이 유의하게 높았다. 반면 대사증후군이 아닌 경우(Non-MetS)에서는

BMI, 중성지방, 인슐린 저항성 관련 인자인 HOMA-IR, 동맥경화 관련 인자 AI(TG/HDL-c, TC/HDL-c)가 P2P2 변이형과 P1P2형에서 P1P1 정상형보다 유의하게 높았고 HDL-c은 유의하게 낮았다. 공복혈당은 P2P2 변이형에서 다른 군에 비해 유의하게 높았다. Non-MetS 그룹의 남성에서는 공복혈당이 P2P2 변이형에서 유의하게 높았고 여성에서는 P1P2과 P2P2 변이형에서 체중, 허리둘레, BMI와 인슐린과 HOMA-IR 이 유의하게 높고 아디포넥틴은 낮았다. 또한 P2P2 변이형에서는 HDL-c이 유의하게 낮았다. MetS 남성에서는 중성지방과 공복혈당이 P2P2 변이형에서 유의하게 높았고 HDL-c과 이완기 혈압은 P1P1 정상형이 유의하게 더 높았다.

6. LPL *PvuII* 유전자 다형성과 관계없이 LPL 활성은 허리둘레, BMI, 중성지방, 혈압과 음의 상관관계를 가졌고 HDL-c과는 양의 상관성을 나타냈다. 이 중 LPL 활성은 HDL-c과 logTG와의 상관분석에서 남성은 P1P2형과 P2P2 변이형에서 각각 유의한 양과 음의 상관성을 나타냈고, 여성은 P1P2형에서 HDL-c과 양의 상관관계, P1P1 정상형에서 logTG와 음의 상관관계를 나타냈다. 또한 Non-MetS그룹에서는 유전자 다형성에 상관없이 유의하게 LPL 활성과 HDL-c 사이에 양의 상관성을 나타냈고 MetS그룹에서는 P1P2형에서만 유의한 양의 상관성을 나타냈다. logTG와는 대사증후군의 유무와 상관없이 모두 P1P1형과 P2P2형에서만 음의 상관성을 나타냈다 (MetS- P1P1형; $r^2=0.138$, MetS+ P1P1형; $r^2=0.178$). 또한 영양소와의 상관관계에서 P1P1 정상형에서의 탄수화물의 섭취는 허리둘레와 수축

기 혈압과 양의 상관관계를 나타냈고 HDL-c과 음의 상관관계를 나타냈다.

7. 생화학 인자와 에너지 보정 영양소의 3분위수에 따라 *PvuII* 다형성이 대사증후군 위험에 미치는 영향의 결과는 다음과 같다. P1P1+P1P2형에서는 인슐린 수치가 높아질수록 대사증후군 위험도가 증가하고, 아디포넥틴과 LPL은 각각 5.02ng/ml 이상과 49.51ng/ml 이상에서 위험도가 1분위수에 비해 유의하게 낮아졌다. 생활습관을 보정한 후에 LPL은 같은 경향을 보였으나 아디포넥틴은 3분위수에서만 유의하게 위험도가 0.108배로 낮아졌다. P2P2형에서는 인슐린이 3분위수에서만 대사증후군 위험도가 유의하게 높아졌고 아디포넥틴과 LPL은 증가할수록 대사증후군의 위험도를 낮추었다. 그러나 생활습관을 보정한 후에 LPL은 2분위수에서 유의하게 0.359배로 낮아졌으나, 3분위수에서는 유의성이 없었다.

또한 열량 보정한 영양소에 따른 대사증후군의 위험도에서는 지질 섭취가 51.40g/d 이상인 P1P1+P1P2형에서만 대사증후군의 위험도가 2.149배 높았고 콜레스테롤 섭취는 P1P1+P1P2형에서 생활 습관 보정한 후에 10.95mg/d이하를 섭취하였을 때보다 10.96mg/d 이상을 섭취할수록 위험도가 높아졌으나 P2P2형에서는 섭취량에 따른 위험도에 유의한 차이가 없었다. 전반적으로 P1P1+P1P2형에서는 영양소의 섭취량과 대사증후군 발병 위험에 유의한 차이가 있었으나 P2P2형에서는 영양소의 섭취량에 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

LPL은 중성지방을 처리하는 속도를 결정하는 효소로 LPL 활성도와 중성지방 농도 사이에 역상관 관계에 있고 HDL-c과 양의 상관관계가 있었

다. 또한 LPL 활성도를 결정짓는 LPL *PvuII* 유전자 다형성은 LPL 활성을 낮추고 이에 따라 중성지방 과다와 저HDL-c이 나타났다. 또한 대사증후군 유무에 따라 *PvuII* 유전자의 영향력이 달랐는데 대조군에서는 P2P2 변이형에서 지질 대사, 인슐린 저항성, 동맥경화 관련 인자의 수치가 유의하게 높았고 대사증후군 내에서는 P2P2 변이형에서 중성지방이 높고 HDL-c이 유의하게 낮은 것 이외에는 차이가 없었다. 또한 성별에 따라서도 영향이 다르게 나타났는데 고중성지방과 저HDL-c은 각각 P2P2 변이형 남성, P1P2형 여성에서 유의하게 나타났다. 이는 유전자와 대사증후군과의 위험요인과 함께 아마도 생활습관(당뇨, 알코올 소비, 흡연, 운동, 약물, 폐경, 호르몬 대체 요법) 등도 지질 대사에 관한 결과에 중요한 영향을 미쳤을 것이라 생각한다. 또한 LPL *PvuII* 유전자의 intron에 있는 다형성을 가지고 분석하고 유전자와 질환과의 연관성을 관찰한 연구는 실제적으로 유전자로부터 단백질을 만들게 되는 exon 부분의 다형성과의 연관성을 관찰한 것이 아니기 때문에 유전자의 이상과 단백질 기능과의 연관성을 직접적으로 관찰한 것이라고 보기는 어려울 것이다. 하지만 그들은 mRNA의 turnover와 성숙, 그것의 사이즈, translatability, 단백질 생산물 형태의 수와 특성(nature)에 영향을 줄 수 있으므로 의미가 있다고 할 수 있다. 앞으로 대사증후군을 유발하는 SNP 발견 연구를 통해 대사증후군이 나타날 위험이 높은 사람을 미리 가려 약물이나 생활습관 변화를 유도하여 대사증후군을 예방할 수 있을 것이라 생각된다.

목 차

논문 개요

I. 서론	1
1) 대사증후군이란	1
2) 지질대사와 LPL	4
3) LPL <i>Pvu</i> II 유전자 다형성	9
II. 연구내용 및 방법	12
1. 연구대상자 및 디자인	12
1) 연구대상자와 기간	12
2) 연구디자인 및 대상자 분류	12
가. 대사증후군의 정의	12
나. 대상자 분류	14
2. 연구 방법	14
1) 동의서 및 생활습관조사를 포함한 기초설문지	14
2) 신체계측 및 채혈	14
3) 생화학적 인자 검사 및 인슐린 농도	15
4) 동맥경화지수	16

5) 유전자 다형성 분석	17
가. DNA 추출(Extract)	17
나. <i>Pvu</i> II 유전자형 분석	17
6) LPL activity 측정	20
7) 24h recall 식이 설문 작성 및 분석	21
가. 에너지 보정 영양소(energy-adjusted nutrient)	21
나. 영양소 섭취량과 권장 섭취량에 대한 비율(%KRDI)	22
다. 영양밀도지수(INQ, Index of nutritional quality)	22
8) 통계분석	23
Ⅲ. 연구 결과 및 고찰	24
1. 연구 대상자의 일반적 특성	24
1) 대상자의 연령 분포	24
2) 대사증후군 발병률	25
3) LPL <i>Pvu</i> II Polymorphism 분포	27
2. 인체계측 및 blood biomarker	30
1) 대사증후군에 따른 일반 특성	30
3. LPL polymorphism <i>Pvu</i> II의 대사증후군과의 관련성	36
1) <i>Pvu</i> II 다형성에 따른 일반 특성	36

2) 성별과 <i>Pvu</i> II 다형성에 따른 일반 특성	40
3) LPL <i>Pvu</i> II 유전자와 식이섭취	4 4
4) 대사증후군 여부에 따라 LPL <i>Pvu</i> II 다형성 일반특성	49
5) 대사증후군 여부와 남녀 차이에 따른 LPL <i>Pvu</i> II 다형성 일반특성	52
6) LPL <i>Pvu</i> II genotype이 대사증후군 발병 및 위험 요인에 미치는 영향	58
7) 영양소 섭취와 LPL <i>Pvu</i> II genotype이 대사증후군 발병에 미치는 영향	74
8) <i>Pvu</i> II 다형성에 따라 생화학적 인자와 영양소 섭취가 대사증후군 위험도에 미치는 영향	84
 IV. 요약 및 결론	 90

참고 문헌

Abstract

List of Tables

Table 1. Definitions of metabolic syndrome	3
Table 2. Frequencies of common alleles of the gene locus coading <i>PvuII</i> of this study	28
Table 3. The relative frequencies of common alleles of the gene locus coading <i>PvuII</i> of this study comparing the others. ...	29
Table 4. The characteristic of anthropometry, insulin resistance and lipid related profile according to MetS.	32
Table 5. The gender differences on the anthropometry, insulin resistance and lipid related profile according to MetS. ...	34
Table 6. The characteristic of anthropometry, insulin resistance and lipid related profile according to LPL <i>PvuII</i> polymorphism	38
Table 7. The gender differences on the anthropometry, insulin resistance and lipid related profile according to LPL <i>PvuII</i> polymorphism	42
Table 8. Comparison of nutrient intake by <i>PvuII</i> genotype.	46
Table 9. Comparison of DRI value by <i>PvuII</i> allele	47
Table 10. Comparison of INQ value by <i>PvuII</i> allele	48
Table 11. Mean values of anthropometry, insulin resistance and lipid	

related variables among LPL/ <i>Pvu</i> II genotypes by MetS.	50
Table 12. Mean values of anthropometry, insulin resistance and lipid related variables among LPL/ <i>Pvu</i> II genotypes by MetS in male population.	54
Table 13. Mean values of anthropometry, insulin resistance and lipid related variables among LPL/ <i>Pvu</i> II genotypes by MetS in Female population.	56
Table 14. lipoprotein lipase mass(ng/ml) by MetS, LPL <i>Pvu</i> II genotype and interaction among two factor.	63
Table 15. Genotype and allelic frequencies of control group and MetS(+) group in polymorphisms at the lipoprotein lipase gene.	65
Table 16. Distribution on MetSyn risk factors by <i>Pvu</i> II genotype.	68
Table 17. Distribution on MetS risk factors by <i>Pvu</i> II genotype.	69
Table 18. MetSyn risk factors Frequency of <i>Pvu</i> II allele Odds Ratio.	72
Table 19. The gender differences on MetSyn risk factors Frequency of <i>Pvu</i> II allele Odds Ratio.	73
Table 20. The partial correlation coefficient among LPL acivity and metabolites at adjusted age and sex in the <i>Pvu</i> II genotype.	80
Table 21. The partial correlation coefficient among MetS risk factor	

	and nutrient intake at adjusted age, sex and energy intake in the <i>PvuII</i> genotype.	81
Table 22.	Association of risk factors with MetS by multiple logistic regression analysis.	87
Table 23.	Odds Ratio(95%CI) for MetS according to tertiles of energy-adjusted nutrient intake with <i>PvuII</i> polymorphism	88

List of Figure

Figure 1. Lipoprotien metabolism.	6
Figure 2. LPL-mediated tissue-uptake of lipids. LPL appears to mediate uptake of both lipolyzed lipids and core lipids, such as triglycerides, cholesteryl ester, and retinyl esters.	8
Figure 3. A: DNA sequence of the regions surrounding the polymorphic sites. B: Direct sequencing of genomic DNA in the vicinity of <i>PvuII</i> polymorphisms of LPL gene.	10
Figure 4. The experimental design of this study.	13
Figure 5. Restriction enzyme digestion of PCR-amplified genomic DNA isolated from subject.	19
Figure 6. Gel electrophoresis patterns of amplified DNA fragments digested with restriction enzymes for the analyses of <i>PvuII</i> polymorphisms of lipoprotein lipase gene.	19
Figure 7. Distribution of the ages in all subjects.	24
Figure 8. Distribution of metabolic syndrome by ages.	25
Figure 9. Distribution of <i>PvuII</i> polymorphism and LPL activity in this study.	28
Figure 10. INQ values by the genotype of <i>PvuII</i>	48

Figure 11. The number of MetS components and levels of LPL activity.	59
Figure 12. Frequency of metabolic syndrome in quintile of LPL mass by LPL <i>PvuII</i> allele.	60
Figure 13. MetS prevalence and levels of nutrient intake.	75
Figure 14. The number of MetS components and carbohydrate intake.	76
Figure 15. Correlation between LPL mass (ng/ml) and HDL-c (mg/dL) levels.	82
Figure 16. Correlation between serum LPL mass (ng/ml) and logarithmically transformed TG (mg/dL) levels.	83

I. 서 론

1) 대사증후군이란

산업화와 이로 인한 전반적인 생활수준의 향상에 따라 생활양식의 변화와 관련된 만성질환(고혈압, 비만, 당뇨병, 이상지혈증)의 발병률이 전세계적으로 급격히 증가하고 있다. 최근 우리나라에서도 비만, 당뇨, 이상지혈증, 심혈관계 질환 등이 복합적으로 나타나는 대사증후군 질환이 40세 이후 성인 4명중 1명에게서 발생하고(2005년도 국민건강영양조사)[1] 소아비만의 30%가 대사증후군으로 이완되는 심각한 현실에 직면하고 있다[2].

그러나 이러한 대사증후군이란 용어는 생기기까지 많은 변천을 겪어왔다. 1980년 multiple risk factor syndrome이라는 개념이 탄생하였으나 그 당시만 해도 고콜레스테롤혈증 등의 단일 요인에 초점을 맞추어 동맥경화 위험인자라는 개념밖에 없었다. 그러나 이후 스탠포드 대학의 G.M. Reaven에 의해 “SyndromeX”를, 텍사스 대학의 N.M. Kaplan이 “죽음의 사중주”라고 하는 증후군 개념을 새로이 제창하며 내당능장애, 고중성지방혈증, 고혈압, 비만 등의 인자가 그 정도의 경중에 관계없이 한 개체에 동반되어 발생하는 병태의 위험도가 고콜레스테롤혈증 등의 단일 인자의 위험도보다 훨씬 높다고 하였다. 그 후 병태생리학적 측면에서 대사증후군에서의 이상지혈증 발생기전을 인슐

린저항성에 의해 간에서 중성지방이 풍부한 지단백 생성이 증가됨과 동시에 이들의 제거가 감소되어 결과적으로 고중성지방혈증이 초래되는 것으로 인슐린 저항성이 대부분 관여하고 있다고 하여 R.A. DeFronzo가 “인슐린저항성 증후군”이라 하였으나 나중에는 이러한 현상들이 인슐린저항성만으로 모두 설명되지 않아 Reaven의 개념을 제창하면서 “cardiac syndrom X”, “metabolic syndrome X”라 부르게 되며 현재는 X를 빼고 “metabolic syndrome(대사증후군)”이라 부르게 되었다.

현재 대사증후군의 정의는 내당능 장애 즉, 인슐린 저항성을 나타내고 이상지혈증 특히 높은 중성지방, 낮은 HDL 콜레스테롤과 복부비만, 고혈압, 당뇨병 등을 포함하며, 심혈관계 죽상동맥경화증의 위험성을 증가시키는 대사장애라고 정의하고 있다.

그러나 아직까지 대사증후군의 기준은 표준화되어 있지 않으며 연구자마다 다른 진단기준을 적용하고 있고 국내에서도 한국인에 적합한 진단기준이 정립되지 않은 상태이다. 많은 국내 연구자들은 World Health Organization (WHO)와 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) 정의를 주로 사용하고 있다. WHO에서는 1998년, 대사증후군의 진단기준을 처음으로 마련하여 발표하였다. WHO는 제 2형 당뇨병, 또는 내당능 장애가 있거나 인슐린 저항성이 있는 경우를 기본으로 하여 고혈압, 이상지혈증, 비만, 미세 알부민뇨 등 4가지 중 2가지 이상을 동반한 경우를 대사증후군으로 정의하였다[3]. 그 이후 2001년 미국 NCEP의 ATPIII 보고서에서는 복부비만, 고중성지방혈증, 저 HDL 콜레스테롤혈증, 고혈압, 내당능장애와 당뇨병을 구성요소로 정의하였으며[4] 그 중 3가지 이상을 가지는

Table 1. Definitions of metabolic syndrome

IDF	NCEP	WHO	AACE
Diagnosed if glycemia is abnormal & 2 further criteria are present	Diagnosed if 3 out of 5 criteria are present	Diagnosed if glycemia is abnormal & 2 further criteria are present	Indicates risk factors
Fasting glycemia 100-125mg/dL or DM2	Glycemia 110-125 or mg/dL	Glucose intolerance, DM2 or insulin-resistance due to HOMA-IR	Fasting glycemia 110-125mg/dL or >140mg/dL 2 hr after oral GTT
WC ≥94(M), 80cm(F)	WC ≥102(M), 88cm(F)	BMI >30 & HWR >0.9(M), 0.85(F)	BMI≥25 & WC >102(M), 88cm(F)
TG ≥150mg/dL or HDL <40(M), 50(F)	TG ≥150mg/dL or HDL <40(M), 50(F)	TG ≥150mg/dL or HDL <35(M), 39(F)	TG ≥150mg/dL or HDL <40(M), 50(F)
On treatment for SAH or BP ≥ 130×85mmHg		On treatment for SAH or BP ≥ 160×90mmHg	BP≥130×85mmHg
		Microalbuminuria ≥20mcg/min	

AACE=American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinologists; BMI=body mass index; BP=arterial blood pressure; DM2=diabetes mellitus type 2; GTT= oral glucose tolerance test; HOMA=homeostasis model assessment; HWR=hip:waist ratio; IDF=International Diabetes Federation; M=men; NECP=US National Cholesterol Education Program; SAH=systemic arterial hypertension; TG=triglycerides; F=Female; WC=waist circumference; WHO=World Health Organization.

경우를 대사증후군으로 정의하였고 여기서는 복부 비만이 인슐린 저항성과 대사증후군에 상관관계를 더 크게 강조하여 비만 지표를 허리둘레로 단순화시켰다(Table 1)[5]. 최근엔 여러 연구에서 WHO의 기준과 NCEP 기준이 혼용되는 문제점이 있어 2004년 말 international diabetes federation(IDF)에서 새로이 대사증후군 진단 기준을 제시하였다. IDF의 진단 기준은 복부 비만의 진단기준이 인종별로 다를 수 있음을 인정하였고 이에 따라 인종별로 허리둘레 기준을 달리할 필요성을 제시하였다[6].

2) 지질대사와 LPL

내당능 장애를 나타나는 대사증후군은 체내 지질 대사와 관련을 가진다. 일반적인 체내 지질 대사는 크게 식이지방질에 의한 외인성 대사와 간에서 합성된 지질대사인 내인성대사 및 간의외 조직의 지질제거 과정인 역콜레스테롤 기전으로 구분되는데 이중 식이로부터 섭취된 지질은 소장에서 흡수되어 중성지방이 많은 chylomicron(CM)을 형성하고 LPL에 의해 CM remnants가 형성되면 간에서 apo E 수용체를 통해 제거되는 외인성 대사를 거친다. 혈액을 통해 유입된 지질이나 지방세포에서 유리된 지방산은 간에서 very low density lipoprotein(VLDL-c) 형태로 분비되어 low density lipoprotein(LDL-c) 및 intermediate density lipoprotein(IDL-c) 등 콜레스테롤이 많은 지단백질로 전환되어 간에서 제거된다. 과잉 생성된 VLDL-c은 일시적으로 간세포에 저장하기도 하고, 잉여 콜레스테롤은 LPL에 의해 담즙 생성에 이용하는 내인성 대사를 조절하게 된다. 반면, 간의외의 세포는 스테롤 이화에 필

요한 효소가 부족하기 때문에 간의 담즙산 체계를 이용하여 콜레스테롤을 분해 및 배설하게 된다(Fig 1).

이 대사에 관여되는 효소 중 lipoprotein lipase(LPL)은 이자 lipase, 간의 lipase를 포함한 일련의 중성지방 분해효소 중의 하나이며 serine, histidine, aspartic acid와 같은 활성 잔기 중 serine 가수분해형태의 효소에 해당되고 [7] 그것은 모든 lipoprotein particles의 classes에 영향을 주기 때문에 plasma lipoprotein profile에 주요한 결정인자이다. LPL은 모세혈관 내피 세포 표면에 위치한 3~10%의 당질을 포함하고 있는 당단백질이며, 분자량은 SDS-PAGE에 의해 대략 50~72 KD범위이다[8]. LPL은 내피 세포 표면에서 작용하지만 간, 지방 및 근육 세포의 parenchymal 세포에서 합성되며, 분비될 때는 N-linked mannose가 복합체로 전환하게 되는데 이 전환이 억제될 때 LPL이 세포내에 축적된다[9]. 중성지방이 많은 지단백질은 일반적으로 vascular층을 통과하지 않기 때문에 중성지방 분해과정을 위하여 LPL은 내피 세포 표면으로 이동하여 LPL 수용체와의 결합과정이 수반되어야 한다. 정상인에서는 중성지방의 분해 시작이 LPL에 의해서 이루어지며 diglyceride (DG) 나 monoglyceride(MG)의 가수분해에도 LPL이 관여하고 있다. 생체 외 실험에서 LPL은 Sn-1 위치에 입체적인 특이성을 나타내므로 2-MG이 축적된다. 이러한 체계 속에서는 비교적 속도가 느린 2-MG가 이성체화과정(isomerization)이고 S_{n-1} 이성체로 전환 되는 것이 가수분해의 속도제한 단계(rate-limiting step)이다. 그러나 최근에 MG 가수분해 활성이 사람의 혈장 내 혈소판에서 나타나서 2-MG가 조직이나 혈장 내에 축적되지 않는다는 증거도 제시되었다. MG 가수분해는 MG에 대해서 높은 촉진 작용이 있으며

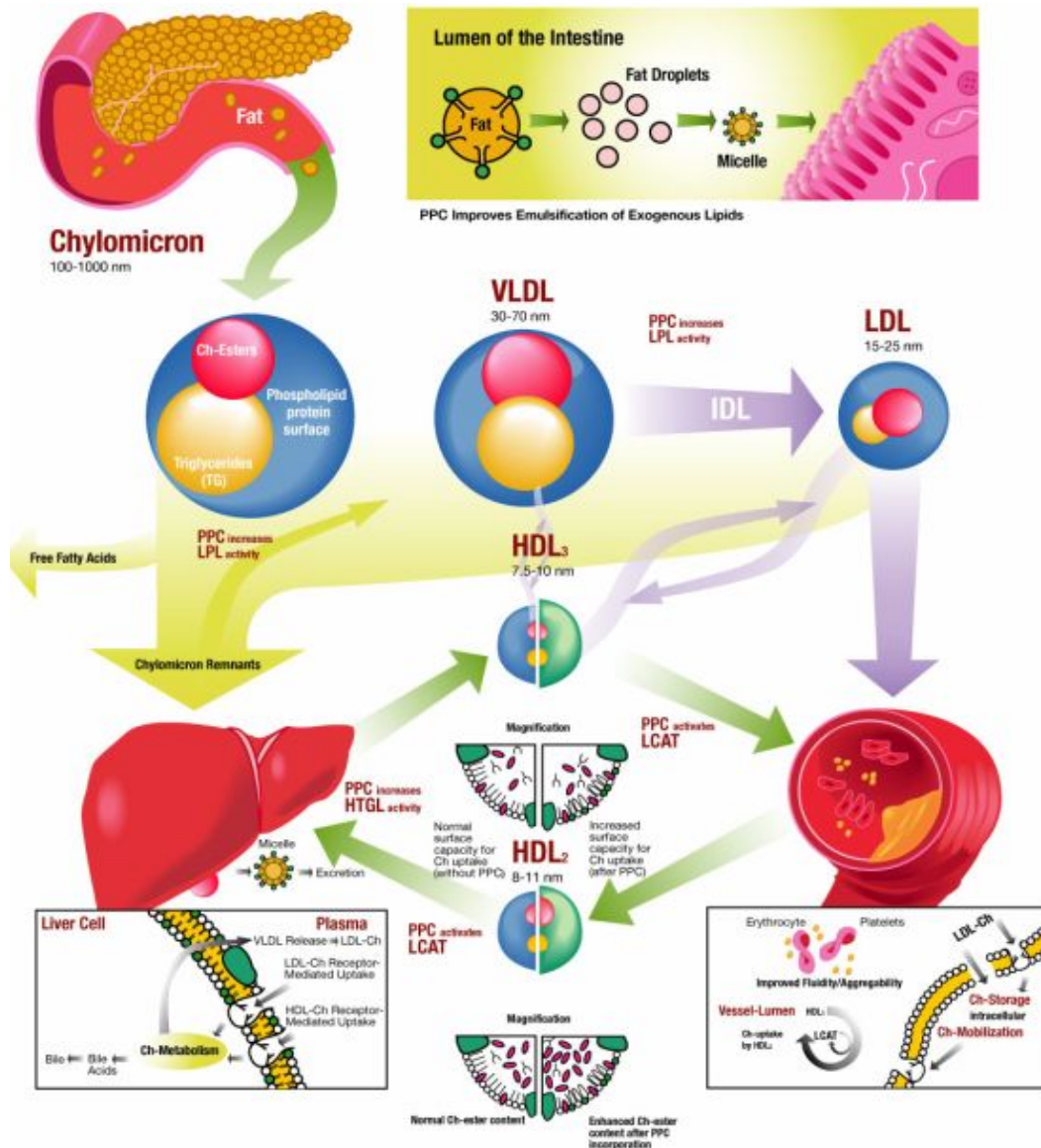
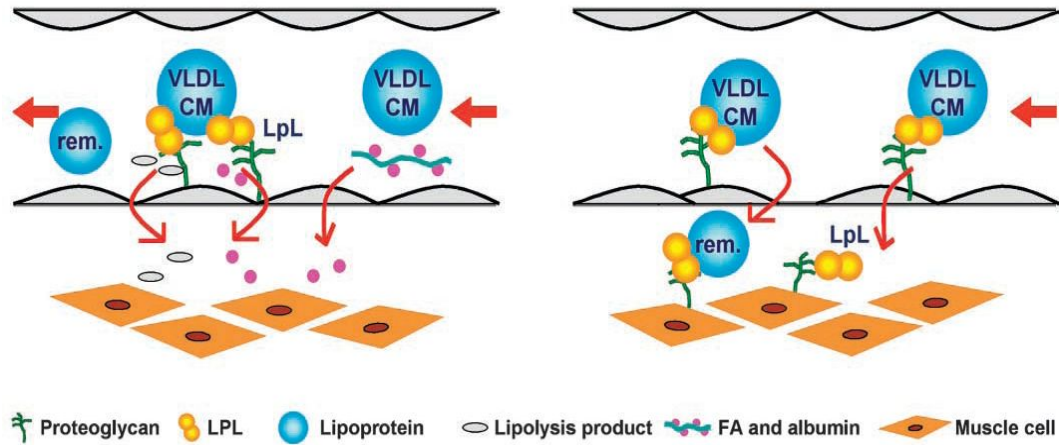


Fig 1. Lipoprotein metabolism

저장지방의 가수분해에 참여하고, LPL에 의해 생성된 2-MG를 분해함으로써 중성지방으로 동화되는 동안 MG의 축적을 억제한다. 즉, LPL은 triglycerides(TG)를 처리하는 속도를 결정하는 효소로써 LPL의 활성도와 TG농도 사이에 역상관 관계에 있으며 HDL-c과 직접적인 상관이 있다고 알려져 있다[10,86]. Familial LPL결함은 지단백 대사의 autosomal recessive 장애로 뚜렷하게 저, 고밀도 지단백의 콜레스테롤 농도가 감소될 뿐만 아니라 지연된 혈장 clearance 때문에 CM의 축적, fasting hypertriglycemia가 깊어진다[11]. VLDL-c과 CM은 LPL의 경쟁적 기질로써 모세관 혈관벽에 부착되고 내벽의 내막표면에 glucosaminoglycan 고리에서 LPL의 작용을 받는다 (Fig 2). 이때 apo C-II가 지단백질 입자와 LPL 사이에서 상호작용을 조절함으로써 효소 작용이 이루어진다. 그러나 TG 함량이 풍부한 지단백질로부터 LDL-c형성에 이르기까지 전 과정의 지방분해에 LPL이 작용하는 것인지 또는 다른 지방분해 과정이 여기에 개입되는지에 대해서는 논란이 있다.



A. Lipolysis during lipoprotein transit through the capillary **B.** LPL action within the subendothelial space

Journal of Lipid Reserch. 2002;43:1997-2006.

Fig 2. LPL-mediated tissue-uptake of lipids. LPL appears to mediate uptake of both lipolyzed lipids (fatty acids [FAs]) and core lipids, such as triglycerides(TGs), cholesteryl ester, and retinyl esters[12].

3) LPL *Pvu*II 유전자 다형성

LPL은 성숙 형태에서 448개의 아미노산을 포함하고 있으며 이것을 담당하고 있는 유전자는 30kb의 크기로 염색체 8p22에 위치하며 10개의 exon과 9개의 intron으로 구성된다[7,13,14]. 최근까지 알려진 LPL 유전자에 제한효소 단편 다형성(restriction fragment length polymorphism, RFLP)에는 *Bam*HI, *Pvu*II(intron6), *Hind*III(intron8), *Bst*I [15], *Bst*NI [16], *Bgl*II, *Xba*I 이 알려져 있으며 이중 *Hind*III와 *Pvu*II 제한효소가 작용하는 부위에서의 RFLP에 대해 보고되어 있다[17-19].

LPL 유전자 중 *Pvu*II는 맨 처음 Fisher, FitzGerald, Lawn에 의해 보고 되었으며[20] 이 후 다른 연구를 통하여 intron 6(SA site로부터 1.57kb)의 restriction site내에서 *Pvu*II는 C→T transtition으로부터 polymorphism을 일으킨다는 것이 밝혀졌다(Fig 3)[18,21]. *Pvu*II 다형성은 intron의 중간에서 일어나기 때문에 이러한 다형성은 lipoprotein profiles에서 변화의 원인을 관찰이 쉽지 않다[22].

*Pvu*II site를 포함한 자리는 3'-splicing을 위해 요구되는 consensus sequence와 lariat 구조의 형성으로 그것의 homology에서 splicing 자리와 유사하다. C⁴⁹⁷→T(CAG CTG ⇒ TAG CTG) 변화는 mRNA의 correct splicing을 손상시킬 것이라 제안한다.

비록 지금까지 연구된 *Pvu*II 유전자 다형성에 관한 결과는 일관되지 않지만 LPL 유전자의 *Pvu*II 다형성들은 *Hind*III 다형성과 함께 강한 연쇄불균형(standardized pairwise linkage disequilibrium)을 보이면서 중성지방, 콜레

스테롤, HDL-c 농도와 관련이 있다고 보고되었다[23]. 특히 *Pvu*II RFLP의 P(+) allele는 높은 중성지방 농도와 낮은 HDL 농도와 관련되어 있고 최근에 LPL-*Pvu*II polymorphsim이 CAD와 관련성이 있다고 보고되고 있다[24].

A. INTRON 6

```

+1
GTAGGCTGGA GACTGTTGTA ----- (~15 kb) ----- TGCCTGC A A G
GGTTTTGCTT AATTCTCAAT TCAATGTCTC TTCATCTTTT AG CAGCTGTG
GGTTTTGCTT AATTCTCAAT TCAATGTCTC TTCATCTTTT AG TAGCTGTG
GGGTTTTGTT GTTGTTCCTC TGTTTTTGCT TAGTATCTGA CTA CTTT TTA
ATTATAAAAA GAGATGTATC TAAACAAAAT AGAGATTGTT ATCAGAA GT T
CACAAACATTT ATTA AAAATT TTTTCACCTG GACAAGAGTC TAAAGCAGCT
  
```

B.

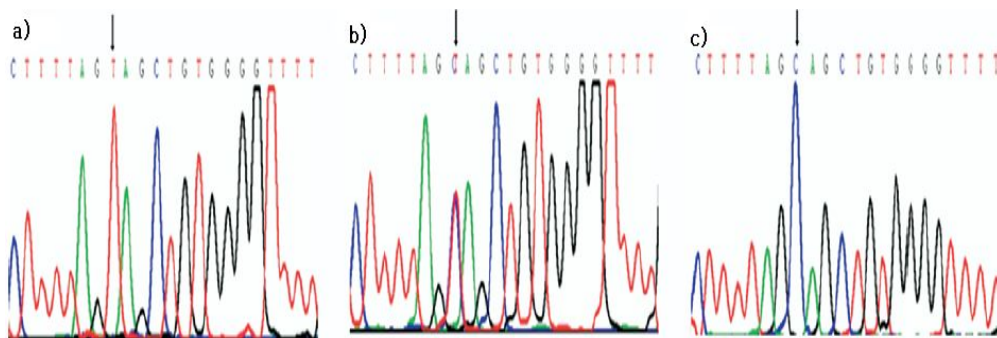


Fig3. A: DNA sequence of the regions surrounding the polymorphic sites[22]. B: Direct sequencing of genomic DNA in the vicinity of *Pvu*II polymorphisms of LPL gene. Representative results implicate: subject homozygous of P- (a); heterozygous subjects (b); subject homozygous for P+ (c)[25].

중성지방이 많은 칼로마이크론과 VLDL의 이화과정에 관여하는 지단백질 가수분해효소인 LPL의 결핍에 의한 지질 분해 과정의 억제는 VLDL을 증가시키고 HDL을 감소시킴으로써 동맥경화를 유발시킨다. 게다가 인슐린 저항성은 lipoprotein lipase(LPL) 활성 감소를 초래하여 혈액 내 CM과 VLDL이 증가하고 아울러 지방세포의 중성지방이 분해되어 혈중 유리지방산이 증가하게 된다. 또한 조직으로의 지질이용이 감소되어 혈중 중성지방이 증가하고 HDL-c이 감소함으로써 대사증후군으로 이어질 수 있다. 대사증후군의 연구는 각종 심혈관 질환 관련 위험 요인들과 강력하게 연관되어 있으며 심혈관 질환 혹은 제 2형 당뇨병의 발병가능성이 높은 위험군을 예측하는데 유용한 지표일 수 있다[26]. 또한 Sgouraki 등의 연구에 의하면 LPL 활성화는 혈액 중에 중성지방을 분해하고 조직의 지질을 분해할 뿐만 아니라 TG, LDL-c의 감소, HDL-c의 증가로 고지혈증 및 만성질환의 예방과 치료에 도움을 준다고 하였다[27]. LPL *PvuII*를 이용한 유전자 차이점 분석은 coding, non-coding nucleotide sequences의 변이형을 위한 임상적인 특징을 조사하기 위해 중요하다. 그러나 *PvuII*와 같은 인트론 유전자의 다형성은 성숙한 단백질의 phenotype 특성에 영향을 주지 않는다. 하지만 그들은 mRNA의 turnover와 성숙, 그것의 사이즈, translatability, 단백질 생산물 형태의 수와 nature에 영향을 줄 수 있으므로 의미가 있다[28].

따라서 본 연구에서는 LPL 중 *PvuII* 다형성 유전자의 혈중 생화학적 수준과 영양소 섭취 양상을 바탕으로 지단백질 분해효소인 LPL *PvuII* 유전자 다형성이 인슐린 저항성 인자를 포함한 대사증후군 위험 인자의 변화에 영향을 주는지 알아보고자 한다. 연구 결과는 다음과 같다.

II. 연구내용 및 방법

1. 연구대상자 및 디자인

1) 연구대상자와 기간

본 연구는 2006년 5월부터 2006년 11월까지 목동 이화여자대학교 부속병원과 2006년 8월부터 2007년 6월까지 서울의료원을 내원하였으며 자발적으로 지원한 사람을 대상으로 1차 방문을 통하여 기초 설문을 작성하고, 2005년 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 의거하여 유전자 연구에 동의하고 공복채혈을 위해 2차 방문을 완료한 560명을 연구대상자로 선정하였다.

2) 연구디자인 및 대상자 분류

가. 대사증후군의 정의

대사증후군의 정의는 2001년 발표된 NCEP ATPIII criteria에 근거하여 고혈압 $\geq 130/85\text{mmHg}$, 고중성지방혈증 $\geq 150\text{mg/dL}$ 은 동일하게 설정하였다. 그러나 저HDL-c의 경우 남자 $<40\text{mg/dL}$, 여자 $<50\text{mg/dL}$ 로 하였으며 고혈당(공복시혈당)은 한국당뇨협회(Korea Diabetes Association)에서 제시한 $>100\text{mg/dL}$, 복부비만은 한국 비만학회(Korea Society for the Study of Obesity)에서 제시한 남자 $\geq 90\text{cm}$, 여자 $\geq 85\text{cm}$ 으로 하여, 5가지 위험요인 중 3가지 이상에 해당될 때를 한국형 대사증후군이라고 정의하였다.

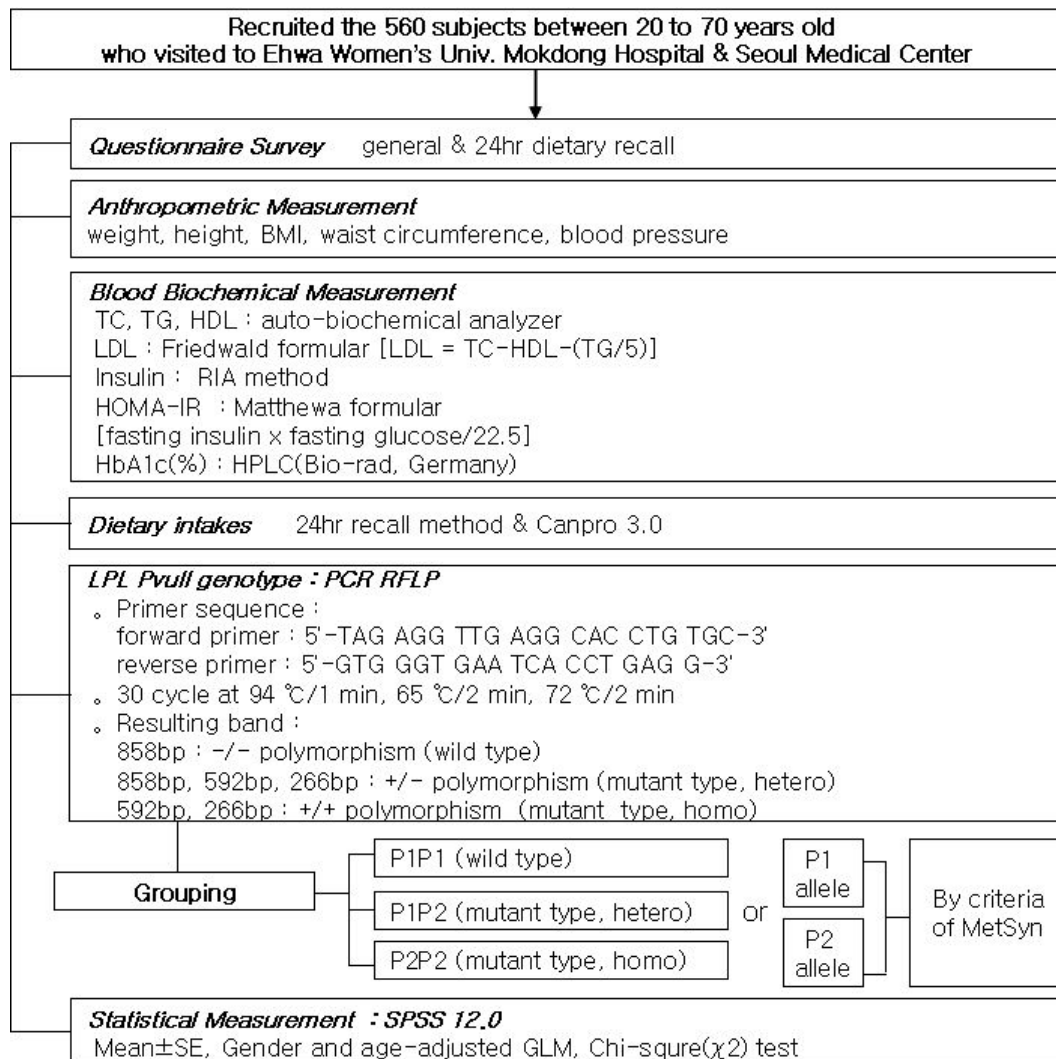


Fig 4. The experimental design of this study.

나. 대상자 분류

대사증후군 그룹은 대사증후군의 정의에 따라 5가지 위험 요인 중 3가지 이상에 해당하는 사람을 포함하였고 정상인 그룹은 5가지 위험 요인 중 1~2개를 가지고 있거나 0개인 사람으로 하였다. 이 중 이번 분석에서 제외된 대상자는 WC, BMI 정보가 없거나, 암, 심혈관질환, 뇌졸중, 당뇨, 고혈압을 가진 사람을 분석에서 제거 하였다.

2. 연구방법

1) 동의서 및 생활습관조사를 포함한 기초설문지

본 연구는 이대목동 병원과 서울의료원을 방문한 외래 신규 환자를 대상으로 선별하였으며, 대상자들에게 서울시 전락산업 혁신클러스터 육성지원 사업의 일환인 ‘한국인 난치성 대사증후군 진단 및 치료 신기술 개발 산학연 클러스터’의 연구 참여 동의서를 받았다. 이를 채혈에 관한 동의로 간주하여 연구를 위한 채혈을 실시하였으며, 유전자 분석 동의서는 보건복지부 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 근거하여 시행규칙의 별지 제20호(제17조 2항관련) 서식을 작성하도록 하였다.

2) 신체계측 및 채혈

각 대상자는 채혈 당일 허리둘레(waist circumference, WC(cm))와 신장(height(cm)), 체중(weight(kg)), 혈압(mmHg)을 측정하였다. 신장과 체중은 모두 직립자세로 신발을 벗은 상태에서 신장계와 체중계를 이용하였으며, 신장

과 체중을 이용하여 체질량지수(body mass index, BMI(kg/m²))를 산출하였다. 허리둘레는 수검자들이 속옷만을 입은 상태에서 허리를 노출시킨 채 배꼽 위 3cm 부위를 수평으로 하여 피부를 눌러지 않도록 측정하였다. 혈압은 수검자가 5분 이상 안정을 취한 뒤 팔 둘레에 따른 적절한 혈압대의 크기를 맞춰 수축기혈압(systolic blood pressure, SBP(mmHg))과 이완기 혈압(diastolic blood pressure, DBP(mmHg))을 측정하였다.

혈액은 12시간 이상 공복 상태로 유지하게 한 후 생화학적 분석과 유전자 검사를 위하여 채혈하였다. 혈장분리를 위해 EDTA tube 얻은 전혈은 3000rpm에서 15분간 원심 분리하여 수집하였고, 분석 전까지 -80℃에서 냉동 보관하였다.

3) 생화학적 인자 검사 및 인슐린 농도

본 연구에 이용된 일반 혈중 생화학 측정 인자들(HbA1c, BUN, uric acid, SGOT, SGPT, γ -GPT, FBS)은 효소법에 의한 비색정량으로 측정되었으며, 지질관련 인자인 총 콜레스테롤(Total cholesterol, TC)과 중성지방(Triglyceride, TG), HDL-콜레스테롤(High density lipoprotein-cholesterol, HDL)도 효소법에 의하여 각각의 측정용 kit를 이용하여 비색 정량하였으며 생화학분석기를 이용하였다(Hitachi 7080).

공복시 혈중 인슐린 농도는 ELCIA(electrochemiluminescence immunoassay) 방법을 이용하여 측정하였다. 인슐린 저항성 인자 중 HOMA-IR(homeostasis model assessment of insulin resistance)은 Matthewa 등의 공식[29]으로 계산하였다.

[HOMA-IR = 공복시 혈당(mmol/ℓ) / 22.5 × 인슐린(μU/ml)] [혈당, mmol/ℓ = 혈당, mg/ml × 0.0555]

4) 동맥경화지수

LDL-c은 Friedwald formular [LDL-c=TC-HDL-c-(TG/5)]에 의해[30] 계산하였고 동맥경화지수(Atherogenic Index)는 혈청 지질을 분석한 후 TG 중에 HDL-c이 차지하는 비율[TG/HDL-c][31]은 AI-1로 하여 계산하였고, LDL-c 중에 HDL-c이 차지하는 비율[LDL-c/HDL-c][31]은 AI-2으로 계산하여 적용하였다. 이 값은 관상동맥질환의 중간위험을 보이는 사람에서 위험도 판정에 도움이 된다고 하는데, 이 비가 5이상이면 높은 위험도 3-5이면 상당 정도의 위험도, 3이면 평균 정도의 위험도, 2-3이면 평균 이하의 위험도, 2이하이면 낮은 위험도를 나타내는 것으로 구분하고 있다[32]. TC 중에 HDL-c이 차지하는 비율[TC/HDL-c][33] ardiac index라고도 하며 향후 관상동맥질환의 발생에 관한 위험을 시사하는 지표로서 그 비가 5.0 이상일 경우 관상동맥질환 발생 위험도가 크며, 3.5이하이면 낮은 위험도를 나타내는 것으로 구분하고 있는데[34] 본 연구에서는 그 계산값을 AI-3이라고 하였다. [AI-4=(TC-HDL-c)/HDL-c]은 Murata[35] 등의 방법으로 계산하였다.

5) 유전자 다형성 분석

유전자 다형성을 분석하기 위해 PCR-RFLP(Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) 방법[36]을 사용하였으며 분석한 유전자의 시발체(Primer)는 다음과 같다[37].

PCR primer sequences and restriction enzymes for genotyping

Primer	Sequences	Restriction enzyme
forward	5'-TAGAGGTTGAGGCACCTGTGC-3'	<i>Pvu</i> II
reverse	5'-GTGGGTGAATCACCTGAGG-3'	

가. DNA 추출(Extract)

DNA 추출은 LaboPassTM Blood Mini Kit(Cosmo genetech)를 사용하여 실시하였다. Protease 20 μ l에 whole blood 200 μ l를 넣은 후 200 μ l의 완충액 BL을 첨가하여 잘 혼합한 다음 56 $^{\circ}$ C에서 10분간 반응시켰다. DNA를 침전시키기 위하여 ethanol(99.99%) 200 μ l를 넣고 잘 섞는다. 이를 spin down 시킨 후 spin column에 옮긴 후 6000 \times g에서 1분간 원심분리 하였다. 700 μ l 완충액 BW와 500 μ l 완충액 NW를 각각 6000 \times g에서 1분과 20,000 \times g에서 5분 원심분리 하여 남아있는 완충액을 완전히 제거한 후 100 μ l 완충액 AE를 첨가하여 실온에서 2분간 incubation 하고 이를 6000 \times g에서 1분간 원심 분리하여 이를 취하여 실험 시까지 -80 $^{\circ}$ C에서 냉동 보관하였다.

나. *Pvu* II 유전자형 분석

Intron 6위치의 *Pvu* II 분석을 위한 반응 혼합물은 genomic DNA

100~200ng을 주형으로 하고, 각 primer 0.5 μ M, 10xPCR buffer (50mM KCl, 10mM Tris-HCl, pH 8.3, 2mM MgCl₂), dNTPs 200 μ M, 2.5 unit의 Taq DNA polymerase(KOMA Biotech Inc, Korea)를 넣고 나머지는 증류수를 넣어서 30 μ l가 되도록 하였다. 이들 반응 혼합물은 *Pvu*II 부위의 증폭을 위하여 PCR machine (iCycler iQ PCR system, BIO-RAD)에서 94 $^{\circ}$ C에서 5분간 변성 시킨 후, 94 $^{\circ}$ C에서 1분, 65 $^{\circ}$ C에서 2분, 72 $^{\circ}$ C에서 2분간의 증폭과정을 30회 반복하였다. 그 후 반응물을 2% agarose gel에서 전기영동하여 PCR product가 제대로 되었는지 확인하였다

*Pvu*II 제한효소 처리를 위하여 증폭된 PCR 산물에 *Pvu*II를 각각 넣고 37 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 반응시킨 후 2% agarose gel에서 전기영동하여 gel을 ethidium bromide에 염색한 후 결과를 UV transilluminator로 확인하였다. 그. *Pvu*II는 858bp에서 1개의 band만을 관찰할 수 있는 경우 P1P1(-/-, wild type)로 하였고, 858bp와 592, 266bp로 분리된 경우를 P1P2(+/-, hetero type), 592, 266bp로 분리되는 경우를 다형성이 있는 P2P2(+/, mutant type)로 판정하였다(Fig 5,6).

6) LPL activity 측정

LPL 활성도를 알아보기 위해 LPL Elisa-Daiichi Kit(Daiichi purechemicals, Tokyo, Japan)을 사용하여 LPL mass를 측정하였다. Dilution buffer를 이용하여 1:30으로 희석시킨 혈청과 표준물질을 anti-LPL MoAb가 coating된 96well에 50 μ l 씩 넣은 후, 상온에서 2시간 동안 반응시킨 다음 남아있는 용액을 완전히 제거시키고 wash buffer를 350 μ l로 3번 세척한 후 남아있는 용액을 완전히 제거하였다. 이어서 Anti-LPL-PoAb solution을 각 well에 50 μ l 씩 넣어 상온에서 1시간 동안 반응시킨 후, 위와 동일하게 wash buffer로 각 well을 세척하였다. substrate buffer로 희석시킨 substrate solution을 각 well에 50 μ l 씩 넣고 상온에서 15분간 반응시킨 후에 바로 stop solution을 각 well에 50 μ l 씩 넣은 후 492nm에서 흡광도를 측정하여 O.D.값을 표준용액을 통해 주한 standard wave에 대입하여 정량하였다.

7) 24h recall 식이 설문 작성 및 분석

1차 방문 시 조사원이 직접 인터뷰를 하여 음식모형을 제시하면서 하루 동안의 식사 내용 및 양을 회상하여 기록하는 24h recall설문지를 이용하였고, 대상자들의 1일 식이 섭취내용을 파악하였다. 그러나 전체 대상자 544명 중 24h recall설문지의 작성정도가 충실한 대상자 253명의 데이터만을 최종 정리하였고, 조사된 식품 섭취량은 영양평가용 프로그램 Canpro3.0(The Korean Nutrition Society 2006)을 이용하여 영양소별 함량과 식품 섭취량을 평가하였다.

가. 에너지 보정 영양소(energy-adjusted nutrient)

총 열량 섭취는 질병의 일차적인 결정인자가 될 수 있기 때문에 Willet 등이 이용한 에너지 보정 영양소를 사용하였다[87]. 에너지 보정 영양소는 총 열량을 독립변수로 놓고 영양소 섭취를 종속변수로 놓은 회귀분석에서 구해진 영양소 섭취량의 잔차(residual)에 평균 열량 섭취에 대한 예측된 영양소의 섭취량을 더하여 구하였다.

$$\text{Disease} = \beta_3 \text{ Energy-adjusted nutrient} + \beta_4 \text{ Calories}$$

이 모델은 총열량 섭취와 순수한 영양소 섭취에 대한 계수를 직접적으로 해석하는데 강점을 지닌다. 즉, 총열량 섭취의 질병과의 연관성 및 식이의 영양소 구성과 질병과의 연관성에 대하여 해석할 수 있게 해준다[88].

나. 영양소 섭취량과 권장 섭취량에 대한 비율(%KRDI)

개인별 1일 영양소 섭취량을 구한 뒤 8차 한국인영양섭취기준(KDRIs, Dietary reference intakes for Koreans)에 대한 각 대상자의 섭취 수준을 각 연령과 성별에 따라 그 값을 평가하였다. 각 영양소마다 제시되어 있는 권장섭취량(단백질, 비타민 A, 비타민 C, 비타민 B군, 나이아신, 엽산, 칼슘, 인, 철, 아연), 필요추정량(에너지), 충분섭취량(식이섬유, 비타민 E, 나트륨, 칼륨)을 적용하여 계산하였다.

다. 영양밀도지수(INQ, Index of nutritional quality)

1973년 Utah Univ. Hansen 교수에 의해 개발되어 영양밀도와 관련된 개념으로 개인의 식사의 적절성을 평가하는데 사용할 수 있다. INQ는 열량 1000kcal에 해당하는 식사 내 영양소 함량을 1000kcal 당 그 영양소의 권장량에 대한 비율로 나타냄으로써 개인의 식사의 영양소별 적합성을 판정하였다.

$$\text{INQ} = \frac{\text{1000kcal에 해당하는 식이내 영양소 섭취량}}{\text{1000kcal 당 그 영양소 권장량}}$$

INQ 값에 의한 판정은 1 이상일 때 식사의 질이 좋은 것으로 특정 영양소의 INQ가 1 이상인 식사에서는 총에너지 필요량을 만족시키는 충분한 양의 식품을 섭취하면 영양소도 충분한 양을 제공하게 되며, 어떤 영양소의 INQ가 1 미만일 때는 권장량을 충족시키기 위해 그 영양소의 주요 급원식품을 식사에서 더 많이 섭취해야 한다는 것을 의미한다.

8) 통계분석

본 연구 자료는 통계 Package SPSS/Win(14.0)을 이용하여 분석하였고 각 집단의 항목에 대한 모든 측정치는 평균(Mean)±표준오차(Standard Error; SE)로 산출하였다. LPL 유전자의 다형성 부위에 대한 대립 유전자 빈도 (allele frequencies)는 gene counting method로 계산하였다.

LPL PvuII allele는 다음과 같이 구하였다 .

$$P1 = (2 * P1P1 + P1P2) / (2 * (P1P1 + P1P2 + P2P2))$$

$$P2 = (2 * P2P2 + P1P2) / (2 * (P1P1 + P1P2 + P2P2))$$

LPL genotype 분포에 관한 Hardy-Weinberg equilibrium[38-42]은 χ^2 -test로 분석하였다. 혈중 생화학 수준, LPL 효소의 활성과 유전자 다형성 등 변수들 간의 상관관계는 나이와 성별을 보정한 partial pearson's correlation coefficients(r)와 χ^2 -test로 분석하였다.

유전자의 다형성과 혈중 생화학지표 간의 상호관계 연구를 위해로지스틱 회귀 분석(logistic regression analysis)을 통하여 대사증후군의 위험도를 구하고 유의성 검증은 신뢰구간 95% 수준에서 시행하였다.

Ⅲ. 연구 결과 및 고찰

1. 연구 대상자의 일반적 특성

1) 대상자의 연령 분포

본 연구의 대상자는 총 560명으로 남성 380명, 여성 180명이었고 이들의 평균 연령은 각각 49.2 ± 11.5 세, 48.0 ± 11.1 세, 51.9 ± 11.9 세였다. 대상자들의 연령대별 분포는 Fig 7과 같다. 이 중 남성에서는 40~49세 연령대 분포가 가장 많았고 여성에서는 50~59세의 분포가 40.6%로 다른 연령대에 비해 높았다.

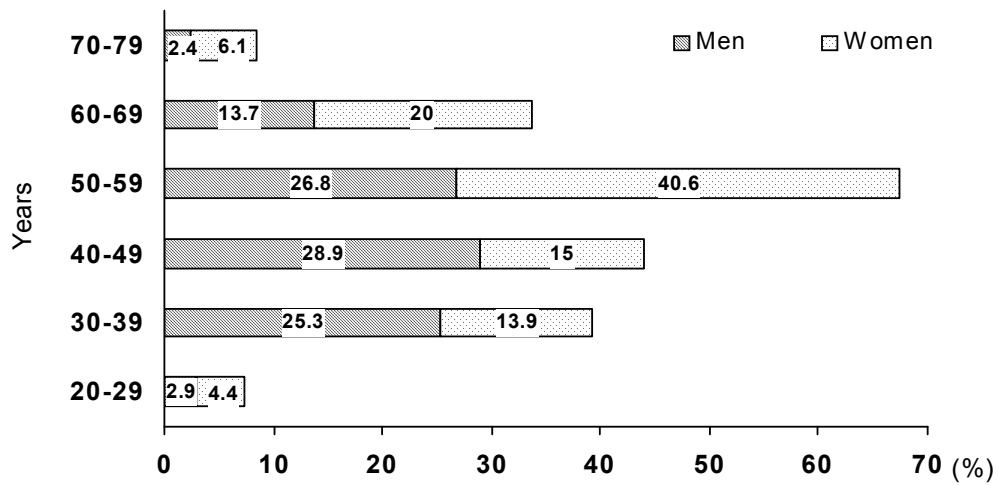
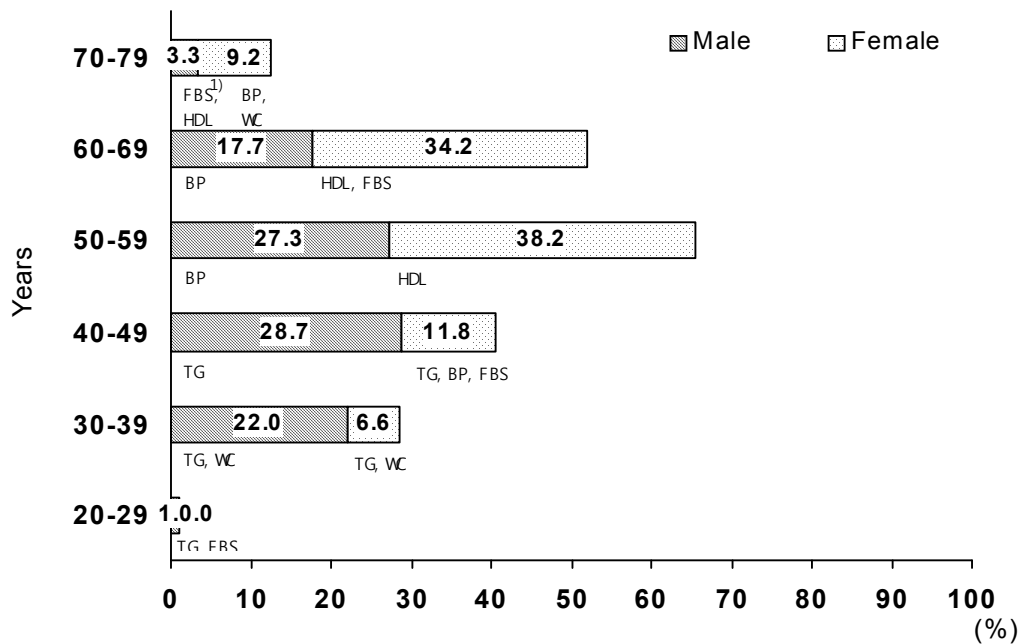


Fig 7. Distribution of the ages in all subjects

2) 대사증후군 발병률

Fig 8은 본 연구 대상자의 성별, 연령별에 따른 대사증후군 발병 분포를 나타내었다. 전체 대상자에서 50~59세의 대사증후군 발병률이 가장 높았고 대사증후군 진단 항목에 포함되는 5가지 위험요인의 빈도 분포를 살펴보면 높은 혈압(57.0%), 높은 공복혈당(51.3%), 높은 허리둘레(50.8%), 높은 중성지방(47.1%), 낮은 HDL-c(36.9%) 순으로 높았다 (data not shown).



1) metabolic components

Fig 8. Distribution of metabolic syndrome by ages

연령별에 따른 대사증후군의 발병률을 성별에 따라서 살펴보면 남성에서 40대와 50대 연령대에서 비슷하게 높았고 그 다음으로 30대, 60대 순이었다. 여성에서는 38.2%로 50대 연령에서 가장 높았고 60대, 40대, 30대 순으로 높았다. 40대 남성에서 가장 빈도가 높은 대사증후군의 위험요인은 중성지방이었고 50-60대 남성에서는 혈압이었다. 이에 비해 50-60대 여성에서는 HDL-c, 중성지방의 빈도가 높았다.

2006년 국민건강영양조사를 NCEP-ATPIII의 진단기준을 기본으로 분석하여 2005년 추계인구로 추정된 대사증후군의 유병률은 20세 이상 성인의 대사증후군 유병률이 남성 27.4%, 여자는 20.9%이었고 30세 이상 성인의 대사증후군 유병률은 남성 33.1%, 여성은 26.1%이었다. 또한 20세와 30세 이상 성인의 대사증후군 유병률은 남성이 여성보다 통계적으로 유의하게 높았다. 연령에 따른 대사증후군 유병률에 있어서 남성은 50-59세에 대사증후군 추정 유병률이 44.7%로 가장 높았고 이후 대사증후군 유병률이 감소하였으며 여성은 연령이 증가할수록 대사증후군 유병률이 증가하여 70세 이상에서 대사증후군 추정 유병률이 55.1%로 가장 높았다[43].

본 연구 대상자들의 대사증후군 유병률과 비교하여 보면 국민건강영양조사에서보다 유병률이 성별, 연령별에 따라 높아지고 남성과 여성에서 연령대에 따라 점차 높아지는 결과를 나타냈다(남성, 여성 각각, 20대; 18.2%, 0.0%, 30대; 47.9%, 20.0%, 40대; 54.5%, 33.3%, 50대; 55.9%, 39.7%, 60대; 71.2%, 72.2%, 70대; 77.8% 63.6%). 이러한 차이는 연구 대상자 선정과정의 차이에 의해 나타난 것으로 보인다.

3) LPL *Pvu*II Polymorphism 분포

LPL *Pvu*II 유전자 다형성의 빈도는 Table 2와 같다. 본 연구 대상자의 유전자 상대빈도수는 wild type인 P1P1군이 11.3%, hetero type인 P1P2군이 43.9%, mutant type인 P2P2군이 44.8%이었고 정상형인 P1 allele의 빈도는 0.332, 변이형인 P2 allele의 빈도는 0.668이었다(Fig 9A). 성별에 따른 LPL *Pvu*II 유전자 다형성은 남성의 P2 allele의 빈도 0.680, 여성은 0.643으로 성별 간에 큰 차이는 없었다.

Fig 9B는 LPL *Pvu*II 유전자 다형성에 따른 LPL 활성도를 나타낸 것으로 P1P1 정상형, P1P2형, P2P2 변이형 순으로 통계적으로 유의하게 낮아졌다($p=0.000$). K.shirai 등의 연구에서는 건강한 정상 성인에 비해 당뇨 환자에서 LPL 활성이 유의하게 낮게 나타났다[44].

이전에 보고된 연구와 유전자 상대 빈도수를 비교하여 본 결과 LPL *Pvu*II 유전자 변이형인 P2 allele의 빈도는 0.668로 한국에서의 발표된 연구 결과를 종합하여 계산한 빈도수인 0.671과 유사하게 나타났고, 일본과 중국의 경우도 각각 0.640, 0.693으로 우리나라와 비슷하였다(Table 3). 그러나 코카시아인의 경우 LPL *Pvu*II의 P1 allele는 0.502, P2 allele는 0.498로 한국인에 비해 P1 allele의 빈도가 높고 P2 allele의 빈도가 낮았다. 이 외에 조사된 연구에서 *Pvu*II allele의 allelic 빈도가 각각 북유럽인, 중국인, 백인, 미국인에서 0.580, 0.640, 0.550, 0.490이었다 [45-48].

Table 2. Frequencies of common alleles of the gene locus coding *PvuII* of this study

	Male (n=376)	Female (n=175)	Total (n=551)
<i>PvuII</i> genotype			
P1P1	41 (10.9%)	21 (12.0%)	62 (11.3%)
P1P2	159 (42.3%)	83 (47.4%)	242 (43.9%)
P2P2	176 (46.8%)	71 (40.6%)	247 (44.8%)
<i>PvuII</i> allele			
P1	241 (32.0%)	125 (35.7%)	366 (33.2%)
P2	511 (68.0%)	225 (64.3%)	736 (66.8%)

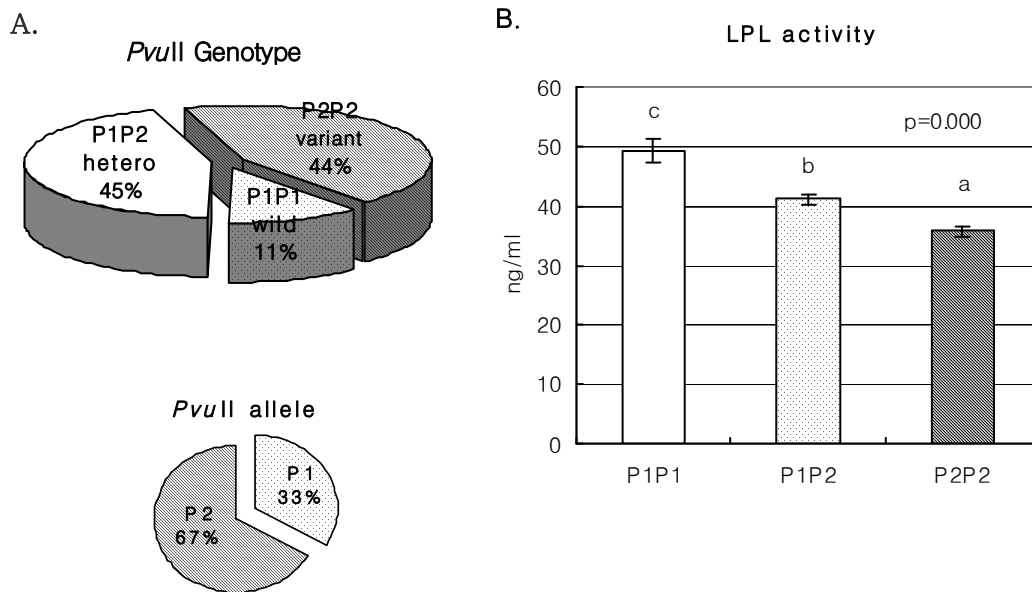


Fig 9. Distribution of *PvuII* polymorphism and LPL activity in this study

Table 3. The relative frequencies of common alleles of the gene locus coading *PvuII* of this study comparing the others.

Populations	n	P1P1	P1P2	P2P2	P1	P2
Korean¹⁾	1,393	155 (11.1%)	607 (43.6%)	631 (45.3%)	0.329	0.671
this study ²⁾	551	62 (11.3%)	242 (43.9%)	247 (44.8%)	0.332	0.668
HJ Chung ³⁾	Control 228	26 (11.4%)	92 (40.4%)	110 (48.2%)	0.316	0.662
	CAD 166	16 (9.6%)	79 (47.6%)	71 (42.8%)	0.334	0.666
HJ Song ⁴⁾	Control 126	8 (6.3%)	57(45.2%)	61 (48.4%)	0.290	0.710
	stroke 77	16 (20.8%)	26 (33.8%)	35 (45.5%)	0.377	0.623
JW Park ⁵⁾	A&I 216	23 (10.6%)	98 (45.4%)	95 (44.0%)	0.333	0.667
	B 29	4 (13.8%)	13 (44.8%)	12 (41.4%)	0.362	0.638
Japanese ⁶⁾ [49,50]	336	32 (9.5%)	130 (38.7%)	174 (51.8%)	0.360	0.640
Chinese ⁷⁾ [51]	127	12 (9.5%)	54 (42.5%)	61 (48.0%)	0.307	0.693
Caucasians ⁸⁾	473	114 (24.1%)	247 (52.2%)	112 (23.7%)	0.502	0.498
Turkish ⁹⁾ [28]	110	28 (25.5%)	50 (45.5%)	32 (29.1%)	0.482	0.518
Finnish ¹⁰⁾ [52]	240	63 (26.3%)	133 (55.4%)	44 (18.3%)	0.540	0.460
Welsh ¹¹⁾ [53]	123	23 (18.7%)	64 (52.0%)	36 (29.3%)	0.447	0.553

¹⁾ Calculated by the summation of the result of study as total Korean population

²⁾ This study

³⁾ Chung et al, Kor J Clin Pathol. 19(6), 617-623, 1999.

⁴⁾ Song et al, J Kor Neurol Ass. 17(3), 340-346, 1999.

⁵⁾ Park et al, J Kor Lab Med. 22, 312-318, 2002.

⁶⁾ Calculated by the summation of the result of study as total Japanese population

⁷⁾ Calculated by the summation of the result of study as total Chinese population

⁸⁾ Calculated by the summation of the result of study as total Caucasians population

⁹⁾ B.S. Duman et al. Cell Biochem Funct. 23, 399-404, 2005.

¹⁰⁾ O. Ukkola et al, Atherosclerosis. 115, 99-105, 1995.

¹¹⁾ R.K. Mattu et al, Arteriosclerosis and Thrombosis. 14(7), 1090-1097, 1994.

2. 인체 계측 및 혈액 바이오지표

1) 대사증후군에 따른 일반 특성

대사증후군의 유무에 따른 신체적 인자, 지질, 인슐린 관련 인자들의 특성은 Table 4와 같다. 대사증후군이 아닌 대상자(MetS-)와 대사증후군인 대상자(MetS+) 사이에 혈액학적 인자, 인슐린 관련 인자, 지질 관련 인자에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 체중은 MetS- 보다 MetS+가 평균 8kg 정도 유의하게 높았다. 대사증후군 판단 기준이 되는 허리둘레(WC), 체질량지수(BMI), 혈중 중성지방(TG), HDL-c, 혈압(SBP, DBP), 공복혈당(FSB)에서도 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. HDL-c을 제외한 변인에서는 MetS-보다 MetS+가 높았고 HDL-c은 MetS+에서 낮았다.

인슐린 관련 인자에서도 adiponectin을 제외한 인슐린, HOMA-IR, HbA1c이 MetS-보다 MetS+에서 유의하게 높았다. 지질 관련 인자에서는 총콜레스테롤(TC)를 제외한 LDL과 동맥경화예측 인자인 AI에서도 유의하게 차이가 있었다. LDL의 경우 MetS-에서는 117.9 ± 1.5 mg/dL, MetS+는 109.5 ± 1.5 mg/dL로 MetS-에서 유의하게 높게 나타났다. AI에서는 MetS+에서 유의하게 더 높았으나 그 중에서도 TG/HDL의 경우 MetS+가 MetS-보다 2배 더 높았다.

성별을 나누어 대사증후군의 유무에 따른 일반 특성을 살펴보았을 때 체중과 대사증후군 진단 기준 변인에서는 총 대상자와 같은 경향을 나타내

었다(Table 5).

인슐린 저항성 관련 인자에서는 인슐린, HOMA-IR, HbA1c 변인은 남성과 여성 모두 MetS-보다 MetS+에서 높았다. 에너지 대사와 비만에 핵심적 역할을 하는 아디포백틴의 경우 남성에서는 MetS-에서보다 MetS+에서 통계적으로 유의하게 낮았다. 여성의 대사증후군 유무 집단에서는 유의한 차이가 없었지만 나이를 보정하지 않을 경우 두 군 간에 유의하게 차이가 나타났다. 지질 관련 인자에서도 남성과 여성 모두 총 대상자에서의 결과와 비슷하게 나왔다.

현재까지 당화혈색소인 HbA1c의 측정은 장기간의 혈당 조절을 판정하는데 가장 적절한 검사로 알려져 있다[54]. 일정 주기 동안의 평균 혈당 농도를 반영하는 HbA1c는 당뇨병 환자에서 정상인보다 2~3배 증가되어 있다고 알려지면서[55] 인슐린 저항성 관련 인자와 함께 당뇨병 진단은 물론 당뇨 조절의 대사 지표로 적합하여 쓰이고 있는 것으로 이번 연구에서도 MetS+에서 유의하게 높았다. 동맥경화 지수는 심혈관 질환 예측 인자로 사용되는 것으로 관상동맥 질환에 대한 위험 요소로 LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c 비율이나 중성지방의 증가와 관련성을 나타내는데 동맥경화 지수 4가지 모두 MetS+에서 유의하게 높았다.

Table 4. The characteristic of anthropometry, insulin resistance and lipid related profile according to MetS.

		Total (n=560)	MetS - (n=275)	MetS + (n=285)	p-value (- vs +)
<i>Metabolic syndrome criteria</i>					
WC	cm	88.6±9.2	84.9±0.3	91.9±0.3	0.000
BMI	kg/m ²	25.4±3.2	24.1±0.2	27.0±0.2	0.000
TG	mg/dL	167.3±106.8	112.6±4.0	220.0±4.0	0.000
HDL-c	mg/dL	49.1±12.9	54.4±0.5	44.3±0.5	0.000
SBP	mmHg	129.5±15.3	123.1±0.6	135.5±0.6	0.000
DBP	mmHg	81.9±11.3	77.7±0.4	86.0±0.4	0.000
FBS	mg/dL	106.3±26.0	98.0±1.1	114.4±1.0	0.000
<i>Blood test</i>					
sGOT	IU/L	26.7±12.6	25.6±0.6	27.8±0.5	0.005
sGPT	IU/L	30.3±20.9	27.2±0.9	33.1±0.9	0.000
Hb	g/dL	14.8±1.5	14.6±0.1	15.1±0.1	0.000
Hct	%	43.4±4.6	42.9±0.2	43.7±0.2	0.001
WBC	x1000/ul	6.4±1.5	6.0±0.6	8.0±0.6	0.025
<i>Insulin resistance related profile</i>					
Insulin	ulU/ml	5.2±4.1	4.2±0.2	6.1±0.2	0.000
HOMA-IR		1.4±1.4	1.0±0.1	1.8±0.1	0.000
HbA1c	%	6.0±1.2	5.7±0.1	6.2±0.1	0.000
Adiponectin	ng/ml	6.8±3.8	7.5±0.9	8.0±1.0	NS

		MetS - (n=275)	MetS + (n=285)	Total (n=560)	p-value (- vs +)
<i>Lipid profiles</i>					
TC	mg/dL	193.7±1.7	196.6±1.6	195.2±37.7	NS
LDL-c	mg/dL	117.9±1.5	109.5±1.5	113.7±34.1	0.000
AI1		2.3±0.1	5.3±0.1	3.8±3.0	0.000
AI2		2.3±0.0	2.6±0.0	2.4±0.8	0.000
AI3		3.7±0.0	4.6±0.0	4.2±1.1	0.000
AI4		2.7±0.0	3.6±0.0	3.2±1.1	0.000
<i>Metabolic biomarker</i>					
γGTP	IU/L	33.9±1.7	53.2±1.8	43.4±39.4	0.000
BUN	mg/dL	13.9±0.2	13.6±0.2	13.8±3.5	NS
Cr	mg/dl	0.9±0.0	0.9±0.0	0.9±0.2	NS [†]
uric acid	mg/dL	5.6±0.1	6.3±0.1	5.9±1.5	0.000
Plt	/mm ³	240.1±2.4	239.3±2.4	239.8±55.4	NS [†]

¹⁾ Mean ± SD

²⁾ Mean ± SE ; Adjusted by age & sex

NS: no significance

[†] Significant difference at non-adjustment for age & sex

WC; waist circumference, BMI; body mass index, TG; Triglyceride, HDL; high-density lipoprotein, S/(D)BP; systolic/diastolic blood pressure; FBS; Fasting blood sugar, Hb; hemoglobin, Hct; hematocrit, WBC; white blood cell, HbA1c; Hemoglobin A, TC; total cholesterol, LDL; low-density lipoprotein; AI1; TG/HDL AI2; LDL/HDL AI3; TC/HDL AI4;(TC-HDL)/HDL
Plt : platelet.

Table 5. The gender differences on the anthropometry, insulin resistance and lipid related profile according to MetS.

		Male			Female		
		MetS - (n=171)	MetS + (n=209)	p-value	MetS - (n=104)	MetS + (n=76)	p-value
<i>Metabolic syndrome criteria</i>							
WC	cm	87.4±0.4	94.2±0.4	0.000	79.8±0.6	86.8±0.8	0.000
BMI	kg/m ²	24.6±0.2	26.8±0.1	0.000	23.2±0.5	27.8±0.6	0.000
TG	mg/dL	113.0±4.8	228.2±4.4	0.000	111.3±7.2	198.2±8.6	0.000
HDL	mg/dL	52.4±0.6	42.7±0.5	0.000	58.3±1.0	47.9±1.2	0.000
SBP	mmHg	123.2±0.7	135.7±0.6	0.000	123.3±1.1	134.5±1.3	0.000
DBP	mmHg	78.3±0.6	86.5±0.5	0.000	76.5±0.8	85.0±0.9	0.000
FBS	mg/dL	99.4±1.3	114.4±1.2	0.000	95.2±1.7	115.1±2.1	0.000
<i>Blood test</i>							
sGOT	IU/L	26.4±0.7	29.5±0.7	0.002	23.8±0.8	23.5±0.9	NS
sGPT	IU/L	30.1±1.2	36.2±1.1	0.000	21.2±1.2	25.0±1.3	0.041
Hb	g/dL	15.3±0.1	15.7±0.1	0.000	13.2±0.2	14.1±0.2	0.004
Hct	%	44.6±0.2	45.6±0.2	0.001	39.2±0.4	39.7±0.4	NS
WBC	x1000/ul	6.2±0.1	6.8±0.1	0.000	5.5±1.9	11.5±2.3	NS
<i>Insulin resistance related profile</i>							
Insulin	ulU/ml	3.8±0.2	5.8±0.2	0.000	5.2±0.3	6.6±0.4	0.003
HOMA-IR		0.9±0.1	1.7±0.1	0.000	1.2±0.1	2.0±0.1	0.000
HbA1c	%	5.8±0.1	6.2±0.1	0.003	5.5±0.1	6.3±0.1	0.000
Adiponectin	ng/ml	7.2±0.2	5.0±0.2	0.000	9.5±3.1	21.7±5.4	NS [†]

		Male			Female		
		MetS - (n=171)	MetS + (n=209)	p-value	MetS - (n=104)	MetS + (n=76)	p-value
<i>Lipid profiles</i>							
TC	mg/dL	192.0±2.0	195.7±1.8	NS	197.3±2.9	197.6±3.5	NS
LDL	mg/dL	117.8±1.9	109.3±1.7	0.001	118.6±2.4	109.4±2.9	0.020
AI1		2.3±0.1	5.6±0.1	0.000	2.1±0.2	4.6±0.2	0.000
AI2		2.4±0.0	2.6±0.0	0.000	2.1±0.1	2.4±0.1	0.000
AI3		3.8±0.1	4.7±0.0	0.000	3.5±0.1	4.4±0.1	0.000
AI4		2.8±0.1	3.7±0.0	0.000	2.5±0.1	3.4±0.1	0.000
<i>Metabolic biomarker</i>							
rGTP	IU/L	40.0±2.3	58.5±2.1	0.000	18.9±2.4	40.5±3.0	0.000
BUN	mg/dL	14.2±0.2	13.9±0.2	NS	13.1±0.3	13.0±0.4	NS
Cr	mg/dl	1.0±0.0	1.0±0.0	NS	0.7±0.0	0.8±0.0	NS
uric acid	mg/dL	6.0±0.1	6.6±0.1	0.000	4.4±0.1	5.3±0.2	0.001
Plt	/mm ³	231.7±2.9	232.2±2.7	NS	259.1±4.3	253.3±5.2	NS

¹⁾ Mean ± SE ; Adjusted by age , NS: no significance, [†] Significant difference at non-adjustment for age
 WC; waist circumference, BMI; body mass index, TG; Triglyceride, HDL; high-density lipoprotein, S/(D)BP; systolic/diastolic blood pressure; FBS; Fasting blood sugar, Hb; hemoglobin, Hct; hematocrit, WBC; white blood cell, HbA1c; Hemoglobin A, TC; total cholesterol, LDL; low-density lipoprotein; AI1; TG/HDL AI2; LDL/HDL AI3; TC/HDL AI4;(TC-HDL)/HDL, Plt : platelet.

3. LPL polymorphism *Pvu*II의 대사증후군과의 관련성

1) *Pvu*II 다형성에 따른 일반 특성

Table 6은 LPL *Pvu*II 유전자 다형성에 따라 신체적 일반 특성과 혈중 생화학적 인자들의 특성을 나타내었다. 나이와 성별을 보정하였을 때 대사증후군 진단 기준 변인에서는 혈압과 중성지방을 제외한 모든 변인에서 다형성 사이에 유의한 차이를 나타냈다. 허리둘레의 경우 P1P2 형이 P1P1 정상형과 P2P2 변이형에 비해 높았고 BMI와 공복혈당은 정상형인 P1P1에 비해 P1P2와 변이형 P2P2에서 유의하게 높았다. HDL의 경우 P1P1 정상형에 비해 P1P2와 P2P2 변이형에서 유의하게 더 낮았다. 수축기 혈압의 경우 나이와 성별을 보정하였을 때에는 유전자 다형성 사이에 유의한 차이가 없었으나 보정을 하지 않았을 때 P1P2형 ($131.1 \pm 1.4 \text{ mmHg}$)의 수축기 혈압이 P1P1 정상형 ($126.2 \pm 14.9 \text{ mmHg}$), P2P2 변이형 ($125.3 \pm 16.6 \text{ mmHg}$)보다 유의하게 높았다 ($p < 0.05$). 정현진 등이 우리나라 건강한 사람 228명과 CAD 환자 166명을 대상으로 LPL *Pvu*II 다형성과 지질 농도에 대해 분석을 실시하여 이들의 상호 연관성에 대해 알아본 결과 P2P2 변이형은 P1 대립유전자를 가지는 유전형 (P1P1+P1P2)에 비해 CAD군에서 중성지방이 증가하고 정상군에서 HDL-c과 Apo A1이 낮게 나타났다[56]. 또 E.Xu 등의 연구에서는 뇌경색 환자 그룹에서 P2P2 변이형에서 유의하게 중성지방이 높고 HDL-c이 낮게 나타나 우리 연구와 일치하는 결과를 나타냈다[25]. 터키인들을 대상

으로 CAD 환자에서 *PvuII* 변이형에 따른 지질 수치 변화의 변화를 살펴본 연구에서 CAD 환자와 건강한 그룹에서 모두 P2P2 변이형에서 중성지방과 총 콜레스테롤이 높았다[57].

Belgin S.D. 등의 연구에서는 당뇨병 환자에서 LPL 다형성과 지질 parameter 사이에 결과가 일정하지 않게 나왔는데 이러한 다형성의 효과는 contest-dependent 관여하기 때문이라 언급하였다[28]. 40세의 덴마크 사람을 대상으로 한 연구에서도 타 연구와 다르게 P2 allele에서 낮은 HDL-c 경향을 보였지만 유의성은 없었는데 이는 다른 allele 빈도를 반영하는 민족성에 의한 차이 때문일 것이라 하였다[58].

인슐린 저항성 관련 인자와 지질 관련 인자에서는 LPL *PvuII* 유전자 다형성 간에 유의한 차이가 없었다. Hanyu 등의 최근 보고에 의하면 정상, 정상 glucose tolerance, 손상된 내당능성, 당뇨병 환자 모두에서 serum LPL mass와 인슐린 민감성과 유의한 관련이 있다고 보고하였고 또한 serum LPL mass는 HOMA-IR과 fasting IRI(plasma immunoreactive inulin)와 역의 관계에 있다고 하였다[59]. Saikii 등의 최근 연구에서도 362명의 대사증후군 일본인 환자들에서 serum LPL mass와 아디포넥틴 사이에 높은 상관관계($r=0.562$)가 나타났다고 보고하였다[60]. 그러나 이번 연구에서는 LPL activity에 관여하는 LPL *PvuII* 유전자와 인슐린 저항성 관련 인자 사이에 유의하게 관련성이 보이지 않아 앞으로도 이와 관련 된 연구가 더 필요하다고 생각된다.

Table 6. The characteristic of anthropometry, insulin resistance and lipid related profile according to LPL *PvuII* polymorphism

		P1P1 (n=62)	P1P2 (n=242)	P2P2 (n=247)	p-value
<i>Metabolic syndrome criteria</i>					
WC	cm	87.3±0.7 ^a	89.3±0.4 ^b	88.1±0.4 ^a	0.013
BMI	kg/m ²	24.7±0.3 ^a	25.7±0.1 ^b	25.4±0.1 ^b	0.010
TG	mg/dL	156.3±9.0	164.5±4.6	170.4±4.5	NS
HDL	mg/dL	53.4±1.1 ^a	49.0±0.6 ^b	48.3±0.6 ^b	0.000
SBP	mmHg	129.2±1.3 ^{ab}	130.5±0.7 ^b	128.4±0.7 ^a	NS [†]
DBP	mmHg	82.4±1.0 ^{ab}	82.6±0.5 ^b	81.0±0.5 ^a	NS
FBS	mg/dL	100.0±2.3 ^a	106.5±1.2 ^b	108.1±1.1 ^b	0.006
<i>Blood test</i>					
sGOT	IU/L	26.9±1.1	27.5±0.6	26.0±0.6	NS
sGPT	IU/L	29.9±1.9	31.3±1.0	29.5±0.9	NS
Hb	g/dL	14.8±0.1	14.8±0.1	14.9±0.1	NS
Hct	%	43.2±0.3	43.4±0.2	43.5±0.2	NS
WBC	x1000/ul	6.5±0.1	6.4±0.1	6.3±0.1	NS
<i>Insulin resistance related profile</i>					
Insulin	ulU/ml	4.5±0.4 ^a	5.3±0.2 ^b	5.2±0.2 ^{ab}	NS
HOMA-IR		1.1±0.1 ^a	1.4±0.1 ^b	1.4±0.1 ^b	NS
HbA1c	%	5.8±0.2	6.0±0.1	6.0±0.1	NS
Adiponectin	ng/ml	7.3±0.5	6.8±0.3	6.8±0.2	NS

		P1P1 (n=62)	P1P2 (n=242)	P2P2 (n=247)	p-value
<i>Lipid profiles</i>					
TC	mg/dL	198.5±3.3	196.3±1.7	191.9±1.6	NS
LDL	mg/dL	117.5±3.0	114.1±1.5	111.2±1.5	NS
AI1		3.4±0.2	3.7±0.1	4.0±0.1	NS
AI2		2.3±0.1	2.4±0.0	2.4±0.0	NS
AI3		4.0±0.1 ^a	4.2±0.0 ^b	4.2±0.0 ^{ab}	NS
AI4		3.0±0.1 ^a	3.2±0.0 ^b	3.2±0.0 ^{ab}	NS
<i>Metabolic biomarker</i>					
γGTP	IU/L	41.8±3.7	43.2±1.9	44.5±1.9	NS
BUN	mg/dL	12.3±0.3 ^a	14.1±0.2 ^b	13.9±0.2 ^b	0.000
Cr	mg/dl	0.9±0.0 ^a	0.9±0.0 ^b	0.9±0.0 ^b	0.048
uric acid	mg/dL	5.6±0.1 ^a	6.0±0.1 ^b	6.0±0.1 ^b	0.043
Plt	/mm ³	245.9±4.9	240.0±2.5	237.7±2.6	NS

¹⁾ Mean ± SE ; Adjusted by sex, age

NS: no significance

[†] Significant difference at non-adjustment for age & sex

WC; waist circumference, BMI; body mass index, TG; Triglyceride, HDL; high-density lipoprotein, S/(D)BP; systolic/diastolic blood pressure; FBS; Fasting blood sugar, Hb; hemoglobin, Hct; hematocrit, WBC; white blood cell, HbA1c; Hemoglobin A, TC; total cholesterol, LDL; low-density lipoprotein; AI1; TG/HDL AI2; LDL/HDL AI3; TC/HDL AI4:(TC-HDL)/HDL Plt : platelet.

2) 성별과 *PvuII* 다형성에 따른 일반 특성

남성과 여성에서의 LPL *PvuII* 유전자 다형성에 따른 신체적 일반 특성과 혈중 생화학적 인자들의 특성은 성별 사이에서 경향이 다르게 나타났다(Table 7).

대사증후군 진단 기준에 포함되는 인자에서 남성은 HDL-c, 이완기 혈압, 공복혈당에서 유의한 차이를 나타냈다. HDL-c은 P2P2 변이형이 P1P1 정상형, P1P2형에 비해 유의하게 낮았고 공복혈당은 P2P2 변이형이 P1P1 정상형과 P1P2형에 비해 유의하게 높았다. 이에 비해 여성에서는 허리둘레, BMI, HDL-c, 공복혈당에서 유의한 차이가 나타났다. 허리둘레와 BMI, 공복혈당은 P1P2형이 P1P1 정상형과 P2P2변이형에 비해 유의하게 높았고 HDL-c은 P1P1 정상형에 비해 P1P2와 P2P2 변이형에서 유의하게 낮았다.

인슐린 저항성 관련 인자에서 남성은 HbA1c만 P2P2 변이형에서 유의하게 높았으나 여성에서는 인슐린, HOMA-IR, HbA1c, 아디포넥틴이 LPL *PvuII* 유전자 다형성과 유의한 차이가 있었다. 아디포넥틴의 경우 P1P1 정상형이 P1P2형과 P2P2 변이형에 비해 유의하게 높았다.

지질 관련 인자에서도 성별에 따라 LPL *PvuII* 유전자 다형성에 영향이 달랐다. 남성에서는 AI(TG/HDL-c)가 P2P2 변이형이 P1P1 정상형과 P1P2형에 비해 높았고 여성에서는 AI(LDL/HDL-c, TC/HDL-c, (TC-HDL-c)/HDL -c)가 P1P2형에서 P1P1 정상형과 P2P2 변이형보다 높았다.

O. Ukkola 등의 연구에서 제 2형 당뇨병을 가진 caucasian인 여성에서는 우리나라의 여성에서만 같은 경향으로 한국 남성에서와 다르게 P2P2 변이형보다 P1P2형에서 plasma VLDL-c과 중성지방은 높고 HDL-c은 낮았다. 또한 유럽의 비당뇨인 여성 12명을 대상으로 임신기간과 산후 4주에 serum lipid profile, apoE genotype, LPL *PvuII* 유전자 다형성 사이에 관계에 대해서도 조사되었다. 그 결과 P1P1을 가진 여성은 P1P2, P2P2를 가진 여성보다 serum LDL 콜레스테롤이 높았고 산후 4주간 동안에는 P1P1과 P1P2 여성에서 serum 중성지방과 VLDL-c이 유의하게 낮았다. 그러나 P2P2 여성에서는 이러한 변화가 나타나지 않았다. 이와 같이 LPL *PvuII* SNP는 비당뇨인 여성에서 임신기간과 산후기간 동안에 serum 지질의 변화에 영향을 주기도 하였다[61].

대사증후군의 발병 기전에 중요한 역할을 할 수 있는 것 중의 하나로 잘 알려진 아디포넥틴은 체내에서 항당뇨병적, 항동맥경화적 작용을 하며 낮은 농도일 경우 대사증후군의 발병과 관련을 보이는데[62] 우리 연구에서는 P1P2형과 P2P2 변이형에서 이것의 농도가 P1P1 정상형 보다 낮게 나타난 것으로 보아 대사증후군의 발병에 LPL *PvuII*가 관여할 수 있을 것이라고 생각된다. 또한 남성과 여성에서 LPL *PvuII* 유전자가 지질 등에 미치는 영향력은 남성은 P2P2 변이형에서, 여성은 P1P2 형으로 성별에 따라 다르게 나타났다.

Table 7. The gender differences on the anthropometry, insulin resistance and lipid related profile according to LPL *PvuII* polymorphism

		Male				Female			
		P1P1	P1P2	P2P2	p-value	P1P1	P1P2	P2P2	p-value
		(n=41)	(n=159)	(n=176)		(n=41)	(n=83)	(n=71)	
<i>Metabolic syndrome criteria</i>									
WC	cm	90.5±0.9	91.7±0.4	90.8±0.4	NS	80.2±1.3 ^a	84.0±0.7 ^b	82.7±0.7 ^{ab}	0.030
BMI	kg/m ²	25.5±0.3	25.9±0.2	25.8±0.2	NS	22.9±0.5 ^a	25.1±0.3 ^b	24.7±0.3 ^b	0.001
TG	mg/dL	173.5±11.6	169.1±5.9	184.3±5.6	NS	119.8±13.6 ^a	152.4±6.9 ^b	140.4±7.4 ^{ab}	NS
HDL	mg/dL	49.7±1.3 ^b	47.6±0.7 ^{ab}	46.0±0.6 ^a	0.025	61.1±2.1 ^b	52.3±1.0 ^a	53.1±1.1 ^a	0.001
SBP	mmHg	130.5±1.5	130.4±0.8	129.5±0.7	NS	126.2±2.4 ^{ab}	130.2±1.2 ^b	126.2±1.3 ^a	NS [†]
DBP	mmHg	84.1±1.2 ^{ab}	83.5±0.6 ^b	81.6±0.6 ^a	0.038	78.9±1.7	80.6±0.9	79.6±0.9	NS
FBS	mg/dL	102.0±2.8 ^a	105.0±1.4 ^a	111.6±1.3 ^b	0.000	95.7±3.9 ^a	109.0±2.0 ^b	100.1±2.1 ^a	0.001
<i>Blood test</i>									
sGOT	IU/L	28.3±1.5 ^{ab}	29.3±0.8 ^b	27.0±0.7 ^a	NS	23.6±1.7	23.2±0.9	24.1±1.0	NS
sGPT	IU/L	34.7±2.5	33.3±1.2	33.4±1.2	NS	19.1±2.3 ^a	26.1±1.2 ^b	20.4±1.4 ^a	0.002
Hb	g/dL	15.6±0.1	15.4±0.1	15.6±0.1	NS	13.1±0.2	13.5±0.1	13.4±0.1	NS
Hct	%	45.9±0.4 ^b	44.9±0.2 ^a	45.3±0.2 ^{ab}	0.046	37.5±0.7 ^a	40.1±0.3 ^b	39.8±0.4 ^b	0.002
<i>Insulin resistance related profile</i>									
Insulin	ulU/ml	4.8±0.4	5.0±0.2	4.8±0.2	NS	4.1±0.6 ^a	6.0±0.3 ^b	6.0±0.4 ^b	0.021
HOMA-IR		1.2±0.1	1.3±0.1	1.4±0.1	NS	1.0±0.3 ^a	1.7±0.1 ^b	1.5±0.1 ^{ab}	0.032
HbA1c	%	5.8±0.2 ^a	5.8±0.1 ^a	6.2±0.1 ^b	0.003	5.8±0.3 ^{ab}	6.3±0.1 ^b	5.5±0.1 ^a	0.000
Adiponectin	ng/ml	5.6±0.5	6.5±0.3	5.9±0.2	NS	12.4±1.2 ^b	7.9±0.6 ^a	9.6±0.6 ^a	0.003

		Male				Female			
		P1P1	P1P2	P2P2	p-value	P1P1	P1P2	P2P2	p-value
		(n=41)	(n=159)	(n=176)		(n=41)	(n=83)	(n=71)	
<i>Lipid profiles</i>									
TC	mg/dL	199.9±3.8	194.0±2.0	191.8±1.9	NS	196.0±6.1	200.8±3.1	192.1±3.3	NS
LDL	mg/dL	117.8±3.7	112.4±1.9	111.3±1.8	NS	116.9±5.3	117.2±2.7	110.8±2.9	NS
AI1 ²⁾		3.9±0.3 ^{ab}	3.9±0.2 ^a	4.5±0.2 ^b	0.022	2.5±0.1	2.4±0.0	2.5±0.0	NS [†]
AI2 ³⁾		2.4±0.4 ^a	3.3±0.2 ^b	2.9±0.2 ^{ab}	NS	2.0±0.1 ^a	2.4±0.1 ^b	2.1±0.1 ^a	0.010
AI3 ⁴⁾		4.2±0.1	4.2±0.1	4.4±0.1	NS	3.4±0.2 ^a	4.0±0.1 ^b	3.7±0.1 ^a	0.000
AI4 ⁵⁾		3.2±0.1	3.2±0.1	3.4±0.1	NS	2.4±0.2 ^a	3.0±0.1 ^b	2.7±0.1 ^a	0.000
<i>Metabolic biomarker</i>									
rGTP	IU/L	48.7±4.7	47.8±2.4	52.0±2.4	NS	24.3±5.5	31.3±2.8	25.3±3.0	NS
BUN	mg/dL	12.4±0.4 ^a	14.4±0.2 ^b	14.1±0.2 ^b	0.000	12.0±0.6 ^a	13.2±0.3 ^{ab}	13.6±0.4 ^b	NS
Cr	mg/dl	1.0±0.0 ^a	1.0±0.0 ^b	1.0±0.0 ^b	0.046	0.7±0.0	0.8±0.0	0.7±0.0	NS
uric acid	mg/dL	5.9±0.2 ^a	6.3±0.1 ^b	6.5±0.1 ^b	0.012	4.6±0.2 ^{ab}	4.8±0.1 ^b	4.4±0.1 ^a	NS
Plt	/mm ³	233.4±5.8	231.0±3.0	232.8±2.9	NS	273.2±9.1 ^b	259.5±4.6 ^{ab}	248.3±5.2 ^a	0.045

¹⁾ Mean ± SE ; Adjusted by sex, age

NS: no significance, [†] Significant difference at non-adjustment for age.

WC; waist circumference, BMI; body mass index, TG; Triglyceride, HDL; high-density lipoprotein, S/(D)BP; systolic/diastolic blood pressure; FBS; Fasting blood sugar, Hb; hemoglobin, Hct; hematocrit, WBC; white blood cell, HbA1c; Hemoglobin A, TC; total cholesterol, LDL; low-density lipoprotein; AI1; TG/HDL AI2; LDL/HDL AI3; TC/HDL AI4;(TC-HDL)/HDL Plt : platelet.

3) LPL *Pvu*II 유전자와 영양소 섭취

다형성에 의한 영양소 섭취량의 분포는 Table 8과 같다. 에너지 섭취량은 P1P1 정상형과 P2P2 변이형에서보다 P1P2형에서 약간 많은 경향을 나타냈다. 유전자 다형성 3군 간에 에너지와 관련된 영양소인 탄수화물, 단백질, 지질의 섭취에는 유의한 차이가 없었다. 식물성 지질과 동물성 지질의 비로 살펴보았을 때는 P2P2 변이형에서 다른 군에 비해 동물성 지질의 섭취가 식물성 지질에 비해 많았고 탄수화물과 지질의 섭취비는 P1P1 정상형에서 다른 군에 비해 지방보다 탄수화물의 섭취가 더 많았다. P1P2 군은 P1P1 정상형이나 P2P2 변이형에 비해 비타민 A, 베타-카로틴, 비타민 E, PUFA(다가불포화지방산)의 섭취가 증가하였다.

한국인의 영양섭취 기준에 따르면 25세 이상 성인 여성의 경우 하루 필요한 총 열량은 2,000kcal이며, 남성은 2,500kcal가 필요한 것으로 나왔고[63] 보건복지부에서 조사한 2005년 국민 1인당 섭취하는 열량은 평균 3,014kcal로 권장하는 영양섭취 기준보다 약 20% 이상 초과되고 있다고 보고되었다[64]. 이에 비해 본 연구의 평균 열량 섭취량은 2000kcal에 약간 미치지 못하여 영양불균형 상태로 보였고 한국인의 평균 열량에도 미치지 못하였다. 과다 섭취시 고혈압을 일으키고 또한 최근 비만 발생에도 영향을 미친다고 알려진 나트륨의 경우 4698.3mg으로 세계보건기구(WHO)가 정한 성인 기준 하루 권장 섭취 최대량(2000mg)보다 2배 많이 섭취하였다.

연령과 성별에 따라 한국인 영양섭취 기준(DRIs)의 권장섭취량과 비

교 분석한 결과에서는 열량(88%), 칼슘(81%), 비타민 B2(90%), 엽산(78%)의 섭취량은 부족하였으나 단백질(165%), 철분(151%), 아연(124%), 비타민 A(136%), 비타민 B6(155%), 비타민 E(143%) 섭취량은 충분하였다. 유전자 다형성에 따라 DRIs의 값은 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E에서 유의한 차이가 나타났다(Table 9). 비타민 A와 비타민 E는 3군에서 모두 권장 섭취량 보다 많이 섭취 되었으나 특히 P1P2군에서 유의한 높았고 비타민 C의 경우 P1P2군과 P2P2군이 P1P1 정상형에 비해 섭취량이 유의하게 많았고 P1P1 정상형의 경우 권장 섭취량 보다 섭취가 부족하였다.

유전자 변이형에 따라 영양밀도 지수(INQ)를 통하여 식사의 질을 평가한 결과 단백질과 비타민 B1, 비타민 C에서만 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 10, Fig 9). P1P1 정상형이 다른 군에 비해 단백질의 영양밀도 지수가 높았고 비타민 B1은 P2P2 변이형에서 높았다. 비타민 C의 경우는 P1P2형과 P2P2형에 비해 P1P1 정상형에서 유의하게 낮았다.

Table 8. Comparison of nutrient intake by *PvuII* genotype.

		P1P1 (n=29)	P1P2 (n=115)	P2P2 (n=109)	p-value
Energy					
	kcal/d	1775.5±145.0	1989.0±73.3	1835.4±75.3	NS
Total Protein	g/d	89.7±6.9	82.1±3.5	83.7±3.6	NS
Animal Protein	g/d	37.8±5.1	41.8±2.6	48.7±2.6	0.066
Veg_Ani Protein		1.8±0.2	1.7±0.1	1.4±0.1	NS
Carbohydrate(CHO)	g/d	256.4±13.0	263.6±6.5	247.5±6.7	NS
Fiber	g/d	22.4±1.6	23.7±0.8	21.9±0.8	NS
Total Fat	g/d	44.4±4.4	50.4±2.2	52.0±2.3	NS
Animal Fat	g/d	23.6±3.4	26.7±1.7	30.0±1.8	NS
Veg_Ani Fat		1.6±0.4 ^{ab}	2.3±0.2 ^b	1.6±0.2 ^a	0.066
CHO_Fat		8.0±0.5 ^b	6.7±0.3 ^a	6.6±0.3 ^a	0.065
Vitamins					
Vitamin A	R.E./d	809.2±120.8 ^{ab}	1055.7±60.7 ^b	833.8±62.3 ^a	0.022
Retinol		98.1±19.3	114.9±9.7	116.4±10.0	NS
β-carotene		4001.2±698.6 ^{ab}	5265.9±350.8 ^b	4109.1±360.4 ^a	0.046
Vitamin B1	mg/d	1.1±0.1	1.3±0.1	1.3±0.1	NS
Vitamin B2	mg/d	1.1±0.1	1.3±0.0	1.3±0.1	NS
Vitamin B6	mg/d	2.1±0.2	2.3±0.1	2.2±0.1	NS
Niacin	mg/d	16.1±1.4	18.5±0.7	18.0±0.7	NS
Vitamin C	mg/d	81.8±13.1 ^a	121.2±6.6 ^b	116.8±6.8 ^b	0.026
Vitamin E	mg/d	13.7±1.2 ^{ab}	15.5±0.6 ^b	13.4±0.6 ^a	0.036
Folate		298.4±26.6	332.2±13.3	298.0±13.7	NS
Minerals					
Total Calcium(Ca)	mg/d	554.7±46.8	595.1±23.5	587.2±24.1	NS
Phosphate(P)	mg/d	1034.6±73.0	1132.8±36.7	1129.8±37.7	NS
Total Iron(Fe)	mg/d	14.2±1.0	15.7±0.5	15.2±0.5	NS
Sodium (Na)	mg/d	4402.9±332.9	4775.5±167.2	4738.0±171.8	NS
Potassium (K)	mg/d	2786.9±179.3	2984.3±90.0	2929.1±92.5	NS
Zinc	mg/d	8.3±3.1	9.9±1.6	12.5±1.6	NS
Free fatty acid composition and cholesterol					
Total fatty acid	mg/d	24.4±3.4	28.9±1.7	25.9±1.7	NS
SFA	mg/d	7.7±1.3	8.9±0.6	8.5±0.7	NS
MUFA	mg/d	9.5±1.5	11.1±0.7	10.4±0.8	NS
PUFA	mg/d	7.2±0.8 ^{ab}	8.9±0.4 ^b	7.2±0.4 ^a	0.011
Cholesterol	mg/d	282.5±30.6	316.3±15.4	313.7±15.8	NS

¹⁾ Mean ± SE ; Adjusted by sex, age.

NS: no significance,

SFA; Saturated fatty acid, MUFA; Monounsaturated fatty acid, PUFA; Polyunsaturated fatty acid.

Table 9. Comparison of DRI value by *Pvu*II allele

	P1P1 (n=29)	P1P2 (n=115)	P2P2 (n=109)	p-value
DRI_Energy (%)	84.3±6.4	93.7±3.2	85.4±3.3	NS
DRI_Protein (%)	177.6±13.0	164.4±6.6	165.0±6.7	NS
DRI_Vitamin A	118.4±19.0 ^{ab}	155.1±9.6 ^b	121.2±9.8 ^a	0.030
DRI_Vitamin B1	95.4±8.5	111.8±4.3	111.1±4.4	NS
DRI_Vitamin B2	82.1±6.6	90.8±3.3	90.8±3.4	NS
DRI_Vitamin B6	146.5±10.6	161.1±5.3	152.1±5.5	NS
DRI_Niacin	105.9±8.8	121.3±4.4	116.1±4.6	NS
DRI_Vitamin C	81.9±13.1 ^a	121.2±6.6 ^b	116.7±6.8 ^b	0.026
DRI_Vitamin E	136.4±12.1 ^{ab}	154.9±6.1 ^b	132.9±6.2 ^a	0.035
DRI_Folate	74.7±6.6	83.2±3.3	74.3±3.4	NS
DRI_Calcium (Ca)	77.0±6.5	82.5±3.3	81.5±3.4	NS
DRI_Phosphate (P)	148.8±10.3	162.8±5.2	160.2±5.3	NS
DRI_Total Iron (Fe)	142.8±10.4	157.2±5.2	147.5±5.4	NS
DRI_Sodium (Na)	325.2±24.0	344.4±12.1	343.4±12.4	NS
DRI_Potassium (K)	59.4±0.1	63.6±1.9	61.7±2.0	NS
DRI_Zinc	98.2±34.8	116.2±17.5	141.9±18.0	NS

¹⁾ Values were for comparisons of two groups by independent t-test

²⁾ Adjusted mean±SE

Table 10. Comparison of INQ value by *PvuII* allele

	P1P1 (n=29)	P1P2 (n=115)	P2P2 (n=109)	p-value
Protein	2.0±0.1 ^b	1.8±0.0 ^a	1.9±0.0 ^{ab}	0.037
Vitamin A	1.4±0.2 ^{ab}	1.7±0.1 ^b	1.5±0.1 ^a	0.064
Vitamin B1	1.1±0.1 ^a	1.2±0.0 ^a	1.3±0.0 ^b	0.006
Vitamin B2	1.0±0.1	1.0±0.0	1.1±0.0	NS
Vitamin B6	1.7±0.1	1.8±0.0	1.8±0.0	NS
Niacin	1.2±0.1	1.3±0.0	1.4±0.0	NS
Vitamin C	1.0±0.1 ^a	1.4±0.1 ^b	1.4±0.1 ^b	0.014
Folate	0.9±0.1	0.9±0.0	0.9±0.0	NS
Calcium (Ca)	0.9±0.1	0.9±0.0	1.0±0.0	NS
Phosphate (P)	1.8±0.1	1.8±0.0	1.9±0.0	NS
Iron (Fe)	1.7±0.1	1.8±0.0	1.7±0.0	NS
Zinc	1.2±0.3	1.4±0.1	1.5±0.2	NS

1) Values were for comparisons of two groups by independent t-test analysis

2) Adjusted mean±SE

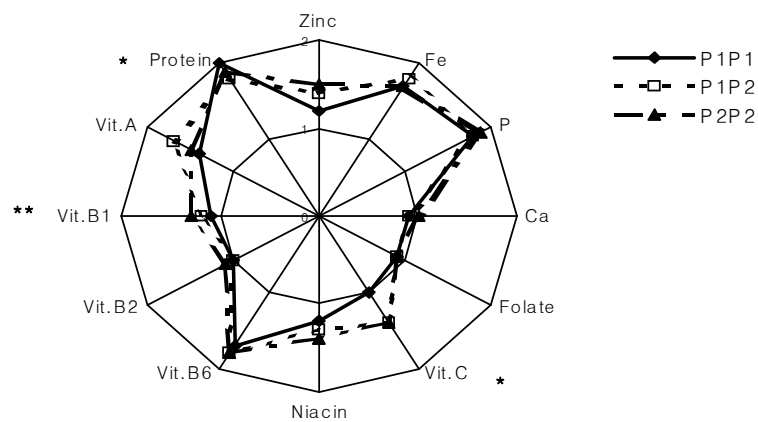


Fig 10. INQ values by the genotype of *PvuII*

* Mean value significantly at $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4) 대사증후군 여부에 따라 LPL *Pvu*II 다형성 일반특성

대사증후군 유무 사이에서 LPL *Pvu*II 유전자 다형성 영향을 살펴보았다(Table 11). MetS- 내에서는 다형성 간에 BMI, 중성지방, HDL-c, 공복혈당에서 유의하게 차이를 보였다. BMI, 중성지방의 경우 P2P2 변이형과 P1P2형이 P1P1 정상형보다 유의하게 높았고 공복혈당은 P2P2 변이형이 다른 군에 비해 유의하게 높았다. HDL-c은 P1P1 정상형이 P1P2, P2P2 변이형보다 높았다. 또한 인슐린 저항성 관련 인자인 HOMA-IR의 경우도 P1P1 정상형보다 P1P2, P2P2 변이형에서 유의하게 높게 나타났다. 지질 관련 인자에서도 LDL/ HDL-c을 제외한 TG/HDL-c, TC/HDL-c, (TC-HDL-c)/HDL-c이 P1P1 정상형보다 P1P2, P2P2 변이형에서 유의하게 더 높았다.

MetS+에서는 중성지방이 P1P1 정상형, P1P2형보다 P2P2 변이형에서 유의하게 더 높았고 HDL-c의 경우 P1P1 정상형이 P1P2형, P2P2 변이형보다 유의하게 높았다. 이완기 혈압은 P1P1 정상형이 P1P2, P2P2 변이형보다 유의하게 높게 나타났다. 또한 인슐린 저항성 관련 인자들에서는 LPL *Pvu*II 유전자 다형성 사이에 유의한 차이가 나타나지 않았으며 지질관련 인자에서도 TG/ HDL-c가 P2P2 변이형이 다른 군에 비해 높게 나타난 것 이외에 다른 변인에서는 유의한 차이가 나타나지 않았다.

Table 11. Mean values of anthropometry, insulin resistance and lipid related variables among LPL/PvuII genotypes by MetS.

		MetS -				MetS +			
		P1P1	P1P2	P2P2	p-value	P1P1	P1P2	P2P2	p-value
		(n=35)	(n=108)	(n=128)		(n=27)	(n=134)	(n=119)	
<i>Metabolic syndrome criteria</i>									
WC	cm	82.4±0.9 ^a	84.6±0.5 ^b	84.0±0.5 ^{ab}	NS	93.0±0.9	93.2±0.4	92.6±0.5	NS
BMI	kg/m ²	23.3±0.4 ^a	24.3±0.2 ^b	24.3±0.2 ^b	0.027	26.4±0.4	26.7±0.2	26.7±0.2	NS
TG	mg/dL	95.7±7.4 ^a	115.6±4.2 ^b	116.3±3.9 ^b	0.039	227.7±14.3 ^{ab}	206.0±6.4 ^a	228.2±6.8 ^b	0.049
HDL	mg/dL	58.6±1.6 ^b	55.2±0.9 ^{ab}	53.5±0.8 ^a	0.013	46.8±1.3	44.0±0.6	42.7±0.6	0.011
SBP	mmHg	121.8±1.5	123.0±0.9	122.0±0.8	NS	138.4±1.9	136.6±0.9	135.3±0.9	NS
DBP	mmHg	76.7±1.2	77.7±0.7	76.9±0.6	NS	89.2±1.5 ^b	86.6±0.7 ^{ab}	85.3±0.7 ^a	0.042
FBS	mg/dL	93.1±2.5 ^a	95.9±1.4 ^{ab}	99.4±1.3 ^b	0.043	108.5±3.8 ^a	115.0±1.7 ^{ab}	117.7±1.8 ^b	NS
<i>Blood test</i>									
sGOT	IU/L	24.6±1.6	26.3±0.9	25.4±0.9	NS	29.9±1.7	28.5±0.7	26.6±0.8	NS
sGPT	IU/L	27.8±2.6	29.4±1.6	27.2±1.4	NS	32.8±2.6	32.7±1.1	32.2±1.2	NS
Hct	%	41.7±0.5 ^a	42.5±0.3 ^{ab}	43.1±0.3 ^b	NS	44.9±0.4	44.2±0.2	44.1±0.2	NS [†]
WBC	x1000/ul	6.1±0.2	6.2±0.1	6.1±0.1	NS	7.1±0.2 ^b	6.7±0.1 ^{ab}	6.5±0.1 ^a	NS
<i>Insulin resistance related profile</i>									
Insulin	ulU/ml	3.5±0.4 ^a	4.6±0.2 ^b	4.3±0.2 ^{ab}	NS	5.8±0.6	6.0±0.3	6.0±0.3	NS
HOMA-IR		0.8±0.1 ^a	1.1±0.1 ^b	1.0±0.1 ^b	0.045	1.5±0.2	1.7±0.1	1.8±0.1	NS
HbA1c	%	5.6±0.2	5.6±0.1	5.7±0.1	NS	6.1±0.2	6.2±0.1	6.3±0.1	NS
Adiponectin	ng/ml	9.5±0.7 ^b	7.8±0.4 ^a	7.9±0.3 ^a	NS	4.7±0.5	5.7±0.3	5.2±0.3	NS

		MetS -				MetS +			
		P1P1	P1P2	P2P2	p-value	P1P1	P1P2	P2P2	p-value
		(n=35)	(n=108)	(n=128)		(n=27)	(n=134)	(n=119)	
<i>Lipid profiles</i>									
TC	mg/dL	193.3±4.5	196.9±2.5	192.2±2.3	NS	204.5±4.8 ^b	195.8±2.2 ^{ab}	191.8±2.3 ^a	NS [†]
LDL	mg/dL	119.8±3.8	118.6±2.2	116.8±2.0	NS	114.1±4.8	110.1±2.1	105.5±2.3	NS
AI1 ²⁾		1.8±0.2 ^a	2.3±0.1 ^b	2.3±0.1 ^b	0.045	5.3±0.4 ^{ab}	4.9±0.2 ^a	5.7±0.2 ^b	0.009
AI2 ³⁾		2.1±0.1	2.2±0.1	2.2±0.1	NS	2.6±0.1	2.6±0.1	2.5±0.1	NS
AI3 ⁴⁾		3.4±0.1 ^a	3.7±0.1 ^b	3.7±0.1 ^b	0.015	4.6±0.1	4.6±0.1	4.6±0.1	NS
AI4 ⁵⁾		2.4±0.1 ^a	2.7±0.1 ^b	2.7±0.1 ^b	0.015	3.6±0.1	3.6±0.1	3.6±0.1	NS
<i>Metabolic biomarker</i>									
rGTP	IU/L	27.4±4.4	32.9±2.5	37.2±2.3	NS	59.6±5.8	52.5±2.7	53.3±2.9	NS
BUN	mg/dL	12.7±0.4 ^a	13.7±0.2 ^b	13.9±0.2 ^b	0.043	11.6±0.5	14.4±0.3	14.0±0.3	0.000
Cr	mg/dl	0.9±0.0 ^a	0.9±0.0 ^b	0.9±0.0 ^b	0.008	0.9±0.0	0.9±0.0	0.9±0.0	NS
uric acid	mg/dL	5.2±0.2 ^a	5.6±0.1 ^{ab}	5.7±0.1 ^b	NS [†]	6.0±0.2	6.3±0.1	6.3±0.1	NS
Plt	/mm ³	248.9±6.4	245.5±3.6	240.9±3.4	NS	241.7±7.7	234.8±3.5	235.3±3.9	NS

¹⁾ Mean ± SE ; Adjusted by sex, age

NS: no significance, [†] Significant difference at non-adjustment for age & sex

WC; waist circumference, BMI; body mass index, TG; Triglyceride, HDL; high-density lipoprotein, S/(D)BP; systolic/diastolic blood pressure; FBS; Fasting blood sugar, Hb; hemoglobin, Hct; hematocrit, WBC; white blood cell, HbA1c; Hemoglobin A, TC; total cholesterol, LDL; low-density lipoprotein; AI1; TG/HDL AI2; LDL/HDL AI3; TC/HDL AI4:(TC-HDL)/HDL Plt : platelet.

5) 대사증후군 여부와 남녀 차이에 따른 LPL *Pvu*II 다형성 일반특성

대사증후군 여부와 성별에 따른 LPL *Pvu*II 유전자 다형성의 특징을 살펴보았다(Table 12, 13). 먼저 남성에 MetS-내에서는 유전자 다형성간에 공복혈당, Hb, HbA1c는 P2P2 변이형이 P1P1 정상형, P1P2형에 비해 유의하게 높았다. MetS+에서는 중성지방과 공복혈당이 P1P1 정상형, P1P2형 보다 P2P2 변이형에서 유의하게 높았고 HDL-c과 이완기 혈압은 P1P1 정상형이 다른 형보다 유의하게 더 높았다. MetS+ 내에서는 인슐린 저항성 인자와 LPL *Pvu*II 유전자 다형성 사이에는 유의한 관련성이 없었고 지질 관련 인자에서는 TG/HDL이 P2P2 변이형에서 다른 군에 비해 유의하게 높았다. 여성에서는 MetS-에서 체중, 허리둘레, BMI, HDL-c, 인슐린 저항성 관련 인자와 지질관련 인자인 TC/HDL-c에서 유의한 차이가 있었다. 체중, 허리둘레, BMI는 P1P2형, P2P2 변이형에서 유의하게 높았고 HDL-c은 P2P2 변이형이 다른 형에 비해 유의하게 낮았다. 인슐린 저항성 관련 인자에서는 P1P2과 P2P2 변이형이 P1P1 정상형에 비해 인슐린과 HOMA-IR이 유의하게 높았고 HbA1c는 P2P2 변이형이 다른 군에 비해 유의하게 낮았다. P1P1 정상형은 다른 군에 비해 아디포백틴은 유의하게 높고 지질 관련 인자인 TC/HDL-c는 유의하게 낮았다. MetS+에서는 체중과 HDL-c은 MetS-군과 같은 경향으로 다형성간에 유의한 차이가 있었으나 다른 대사증후군 진단 기준 인자나 인슐린 저항성 관련 인자, 지질 관련 인자에서 유의한 차이가 나타나지 않았다.

LPL *PvuII* 다형성이 관상동맥 위험 요인으로써 고려 될 수 있는지 메타 분석을 실시한 선행 연구에서는 지질 변수(TG, HDL-c)에서 유의한 차이를 보이지 않았고 CAD 환자와 건강한 대상자 사이의 *PvuII* genotype과 allele 분포에도 유의한 차이를 보이지 않았다[65].

우리 연구와 관상동맥 위험 요인을 알아보기 위해 실시된 연구에서도 LPL *PvuII*와 위험 요인 사이에 뚜렷한 관계를 찾지 못했다. 이는 아마도 나이, 당뇨, 알코올 소비, 흡연 습관, BMI, 포화지방산과 불포화지방산의 섭취, 운동, 약물, 폐경상태, 호르몬 대체 요법의 사용 등이 지질에 관한 결과에 중요한 영향을 미쳤을 것이라 생각한다.

LPL은 중성지방이 풍부한 지단백의 가수분해를 강화하고 콜레스테롤이 풍부한 HDL2의 형성에 필수 단계인 VLDL-c로부터 HDL3로 표면의 물질 전환이 강화되기 때문이 HDL-c의 농도가 증가한다[66]. 그것은 LPL 유전자의 *PvuII* 다형성이 LPL 활성화에 영향을 줄 수 있게 한다. 또한 근육의 LPL 활성화는 인슐린 저항성과 관련이 있고 이러한 관련성 때문에 인슐린 농도와 LPL *PvuII* 다형성 사이에 관련이 있고 더 나아가 plasma 지질 농도와 다형성의 영향도 설명 될 수 있을 것이다[67]. 인슐린은 정상적인 상태에서 LPL 활성을 자극하는데 인슐린 저항성이 생기면 말초조직, 특히 지방 조직에서 LPL의 농도와 활성이 감소한다고 알려져 있다[68]. 이번 연구에서는 대사증후군이 아닌 여성에서 P1P1 정상형에 비해 P1P2형과 P2P2 변이형에서 인슐린 저항성 관련 인자의 수치가 높았는데 이는 앞으로 대사증후군으로 발전 할 수 있는 가능성을 충분히 보여준다고 생각된다.

Table 12. Mean values of anthropometry, insulin resistance and lipid related variables among LPL/PvuII genotypes by MetS in male population.

Male	MetS -				MetS +				
	P1P1 (n=20)	P1P2 (n=70)	P2P2 (n=79)	p-value	P1P1 (n=21)	P1P2 (n=89)	P2P2 (n=97)	p-value	
<i>Metabolic syndrome criteria</i>									
WC	cm	86.5±1.2	87.5±0.7	87.2±0.6	NS	94.0±1.0 ^{ab}	95.1±0.5 ^b	93.7±0.5 ^a	NS
BMI	kg/m ²	24.3±0.5	24.8±0.3	24.8±0.2	NS	26.6±0.4	26.7±0.2	26.6±0.2	NS
TG	mg/dL	100.8±8.2	116.9±4.4	116.5±4.1	NS	237.9±16.9 ^{ab}	210.5±8.2 ^a	240.3±7.8 ^b	0.025
HDL	mg/dL	54.6±2.0	52.2±1.1	52.0±1.0	NS	45.0±1.4 ^b	43.9±0.7 ^b	41.3±0.6 ^a	0.004
SBP	mmHg	122.1±1.9	124.0±1.0	122.3±1.0	NS	138.4±2.0	135.5±1.0	135.3±0.9	NS
DBP	mmHg	77.1±1.5 ^{ab}	79.1±0.8 ^b	76.9±0.7 ^a	NS	90.3±1.6 ^b	87.0±0.8 ^{ab}	85.6±0.8 ^a	0.032
FBS	mg/dL	94.9±3.8 ^{ab}	95.8±2.0 ^a	102.5±1.9 ^b	0.031	108.7±3.8 ^a	112.4±1.8 ^a	119.0±1.7 ^b	0.007
<i>Blood test</i>									
sGOT	IU/L	24.7±2.2	28.5±1.2	26.0±1.1	NS	32.3±2.0 ^b	29.8±0.9 ^{ab}	27.9±0.9 ^a	NS
sGPT	IU/L	32.2±3.9	32.0±2.1	31.4±2.0	NS	37.6±3.0	34.2±1.4	35.1±1.4	NS
Hb	g/dL	15.4±0.2 ^{ab}	15.2±0.1 ^a	15.5±0.1 ^b	0.033	15.8±0.1	15.6±0.1	15.6±0.1	NS
Hct	%	45.0±0.7 ^{ab}	44.0±0.4 ^a	45.1±0.3 ^b	NS	46.7±0.5 ^a	45.5±0.2 ^b	45.5±0.2 ^b	0.048
<i>Insulin resistance related profile</i>									
Insulin	ulU/ml	3.8±0.5	4.1±0.2	3.5±0.2	NS	5.7±0.7	5.7±0.3	5.8±0.3	NS
HOMA-IR		0.9±0.1	1.0±0.1	0.9±0.1	NS	1.5±0.2	1.6±0.1	1.8±0.1	NS
HbA1c	%	5.2±0.3 ^a	5.6±0.1 ^a	6.1±0.2 ^b	0.019	6.1±0.2 ^{ab}	6.0±0.1 ^a	6.3±0.1 ^b	NS
Adiponectin	ng/ml	6.9±0.9	7.6±0.4	7.0±0.4	NS	4.7±0.4	5.4±0.3	4.8±0.2	NS

Male		MetS -			p-value	MetS +			p-value
		P1P1 (n=20)	P1P2 (n=70)	P2P2 (n=79)		P1P1 (n=21)	P1P2 (n=89)	P2P2 (n=97)	
<i>Lipid profiles</i>									
TC	mg/dL	195.3±5.5	192.0±3.0	192.3±2.8	NS	203.6±5.4 ^b	195.5±2.6 ^{ab}	191.5±2.5 ^a	NS
LDL	mg/dL	121.7±4.8	116.0±2.6	119.3±2.4	NS	114.0±5.5	109.6±2.6	104.8±2.5	NS
AI1 ²⁾		2.0±0.2	2.4±0.1	2.4±0.1	NS	5.6±0.5 ^{ab}	5.0±0.2 ^a	6.1±0.2 ^b	0.002
AI2 ³⁾		2.3±0.1	2.3±0.1	2.5±0.1	NS	2.7±0.1	2.5±0.1	2.6±0.1	NS
AI3 ⁴⁾		3.7±0.1	3.8±0.1	3.9±0.1	NS	4.7±0.2 ^{ab}	4.6±0.1 ^a	4.8±0.1 ^b	NS
AI4 ⁵⁾		2.7±0.1	2.8±0.1	2.9±0.1	NS	3.7±0.2 ^{ab}	3.6±0.1 ^a	3.8±0.1 ^b	NS
<i>Metabolic biomarker</i>									
γGTP	IU/L	31.8±6.5	38.7±3.6	45.6±3.5	NS	67.0±6.4	55.8±3.1	57.9±3.1	NS
BUN	mg/dL	12.9±0.5 ^a	14.3±0.3 ^b	14.2±0.3 ^b	0.040	11.8±0.6 ^a	14.5±0.3 ^b	14.0±0.3 ^b	0.000
Cr	mg/dl	0.9±0.0 ^a	1.0±0.0 ^b	1.0±0.0 ^b	0.002	1.0±0.0	1.0±0.0	1.0±0.0	NS
uric acid	mg/dL	5.4±0.3 ^a	6.0±0.1 ^b	6.3±0.1 ^b	0.010	6.2±0.2	6.6±0.1	6.6±0.1	NS
Plt	/mm ³	230.0±8.1	234.9±4.3	235.2±4.1	NS	234.9±8.2	227.8±4.1	231.2±4.1	NS

¹⁾ Mean ± SE ; Adjusted by sex, age

NS: no significance

WC; waist circumference, BMI; body mass index, TG; Triglyceride, HDL; high-density lipoprotein, S/(D)BP; systolic/diastolic blood pressure; FBS; Fasting blood sugar, Hb; hemoglobin, Hct; hematocrit, WBC; white blood cell, HbA1c; Hemoglobin A, TC; total cholesterol, LDL; low-density lipoprotein; AI1; TG/HDL AI2; LDL/HDL AI3; TC/HDL AI4;(TC-HDL)/HDL Plt : platelet.

Table 13. Mean values of anthropometry, insulin resistance and lipid related variables among LPL/PvuII genotypes by MetS in Female population.

Female	MetS -				MetS +				
	P1P1 (n=15)	P1P2 (n=49)	P2P2 (n=38)	p-value	P1P1 (n=61)	P1P2 (n=45)	P2P2 (n=22)	p-value	
<i>Metabolic syndrome criteria</i>									
WC	cm	75.7±1.3 ^a	79.9±0.8 ^b	78.9±0.7 ^b	0.030	90.2±2.3	88.2±0.8	90.1±1.2	NS
BMI	kg/m ²	21.7±0.5 ^a	23.4±0.3 ^b	23.4±0.3 ^b	0.005	25.6±1.0	26.7±0.4	27.1±0.5	NS
TG	mg/dL	88.4±13.9	113.3±8.7	116.1±7.7	NS	196.1±25.7	189.9±9.5	187.6±13.4	NS
HDL	mg/dL	65.1±2.4 ^b	60.4±1.5 ^b	55.9±1.3 ^a	0.003	52.5±3.0 ^b	44.9±1.1 ^a	47.5±1.6 ^{ab}	0.039
SBP	mmHg	121.0±2.4	121.2±1.5	121.5±1.3	NS	137.9±4.9	139.2±1.8	134.5±2.5	NS
DBP	mmHg	75.9±1.8	75.1±1.1	77.0±1.0	NS	85.8±3.2	85.7±1.2	84.6±1.7	NS
FBS	mg/dL	90.1±2.5 ^a	96.6±1.6 ^b	94.3±1.4 ^{ab}	NS	107.7±9.7	120.5±3.5	111.1±5.1	NS
<i>Blood test</i>									
sGOT	IU/L	23.6±2.0	22.1±1.4	24.4±1.2	NS	22.2±3.0	24.4±1.1	23.3±1.5	NS
sGPT	IU/L	19.4±2.6 ^{ab}	25.0±1.8 ^b	19.3±1.6 ^a	0.043	16.6±4.8 ^a	27.2±1.7 ^b	22.8±2.4 ^{ab}	NS
Hb	g/dL	13.1±0.2	13.4±0.1	13.3±0.1	NS	13.1±0.4	13.5±0.1	13.6±0.2	NS
Hct	%	36.6±0.8 ^a	39.9±0.5 ^b	39.7±0.5 ^b	0.003	39.4±1.1	40.3±0.4	40.2±0.6	NS
<i>Insulin resistance related profile</i>									
Insulin	ulU/ml	3.4±0.7 ^a	5.3±0.4 ^b	5.6±0.4 ^b	0.027	5.9±1.3	6.7±0.5	6.6±0.7	NS
HOMA-IR		0.8±0.2 ^a	1.3±0.1 ^b	1.3±0.1 ^b	0.020	1.6±0.7	2.2±0.3	1.9±0.4	NS
HbA1c	%	5.7±0.2 ^b	5.9±0.2 ^b	5.1±0.1 ^a	0.003	5.8±0.6	6.6±0.2	6.1±0.2	NS
Adiponectin	ng/ml	13.8±1.2 ^b	8.1±0.8 ^a	9.7±0.6 ^a	0.001	3.3±3.1	7.6±1.0	8.7±1.8	NS

Female	MetS -				MetS +				
	P1P1 (n=15)	P1P2 (n=49)	P2P2 (n=38)	p-value	P1P1 (n=61)	P1P2 (n=45)	P2P2 (n=22)	p-value	
<i>Lipid profiles</i>									
TC	mg/dL	191.2±7.4 ^{ab}	205.5±4.6 ^b	192.0±4.1 ^a	NS	207.1±11.0	196.7±4.0	192.6±5.7	NS
LDL	mg/dL	117.0±6.0 ^{ab}	123.5±3.8 ^b	112.8±3.4 ^a	NS	114.3±10.1	111.5±3.7	107.5±5.3	NS
AI1 ²⁾		1.6±0.4	2.1±0.2	2.3±0.2	NS	4.5±0.7	4.4±0.2	4.2±0.3	NS
AI2 ³⁾		1.8±0.1 ^a	2.1±0.1 ^b	2.1±0.1 ^{ab}	NS	2.4±0.3	2.6±0.1	2.3±0.1	NS
AI3 ⁴⁾		3.0±0.1 ^a	3.5±0.1 ^b	3.5±0.1 ^b	0.002	4.3±0.3	4.5±0.1	4.1±0.2	NS
AI4 ⁵⁾		2.0±0.1 ^a	2.5±0.1 ^b	2.5±0.1 ^b	0.002	3.3±0.3	3.5±0.1	3.1±0.2	NS
<i>Metabolic biomarker</i>									
γGTP	IU/L	17.6±2.4	22.0±1.5	20.5±1.3	NS	34.9±13.4	40.6±5.4	37.6±7.7	NS
BUN	mg/dL	12.2±0.7	12.4±0.4	13.2±0.4	NS	10.5±1.4 ^a	14.0±0.5 ^b	14.2±0.8 ^b	NS
Cr	mg/dl	0.8±0.0	0.7±0.0	0.8±0.0	NS	0.7±0.0	0.7±0.0	0.8±0.0	NS
uric acid	mg/dL	4.4±0.2	4.5±0.1	4.3±0.1	NS	5.2±0.4	5.0±0.2	4.7±0.2	NS
Plt	/mm ³	278.3±10.2 ^b	264.4±6.6 ^{ab}	250.8±5.9 ^a	NS	262.3±18.9	254.4±6.5	244.0±10.3	NS

¹⁾ Mean ± SE ; Adjusted by sex, age

NS: no significance

WC; waist circumference, BMI; body mass index, TG; Triglyceride, HDL; high-density lipoprotein, S/(D)BP; systolic/diastolic blood pressure; FBS; Fasting blood sugar, Hb; hemoglobin, Hct; hematocrit, WBC; white blood cell, HbA1c; Hemoglobin A, TC; total cholesterol, LDL; low-density lipoprotein; AI1; TG/HDL AI2; LDL/HDL AI3; TC/HDL AI4;(TC-HDL)/HDL Plt : platelet.

6) LPL *PvuII* genotype이 MetSyn 발병 및 risk factor에 미치는 영향

LPL은 내피 세포의 표면에 존재하고 혈관 표면에서 효소 활성이 발현되기 때문에 LPL 활성은 생리적인 상태에서 serum에 거의 존재하지 않는다. 따라서 임상연구에서 LPL 분석은 heparin을 정맥 주입 하여 내면 표피에 붙은 후에 serum을 사용 수행하였다. 그러나 헤파린 주입이 인위적인 중재이기 때문에 더 정확히 LPL working 양을 반영할 수 있는 preheparin LPL mass를 측정하였다. preheparin LPL mass는 분해 후에 plasma 안으로 내피 표면으로부터 부착된 LPL 단백질이다[69].

이렇게 분석된 LPL 활성을 대사 증후군의 5가지 위험 요인의 수에 따라 분석하였다(Fig 11). 대사증후군의 위험 요인의 수가 감소할수록 LPL 활성은 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이것을 남녀 성별로 분리하여 조사하였을 때에 역시 남성과 여성 모두 통계적으로 유의하게 대사증후군의 위험 요인 수가 적을수록 LPL 활성이 높게 나타났고 대사증후군 위험 요인 5개를 가지고 있는 군에서 가장 LPL 활성이 가장 낮았다.

LPL 활성을 5분위수에 따른 LPL *PvuII* allele의 빈도수를 교차분석으로 확인하였다. Fig 12A는 LPL *PvuII* allele에 따른 %로 나타내었고 Fig 12B는 LPL 활성 5분위수에 따른 %로 나타내었다. LPL 활성이 높을수록 유의하게 P1 allele의 빈도수가 높아졌고 LPL 활성이 낮을수록 P2 allele의 빈도수가 높아졌다(P=0.000).

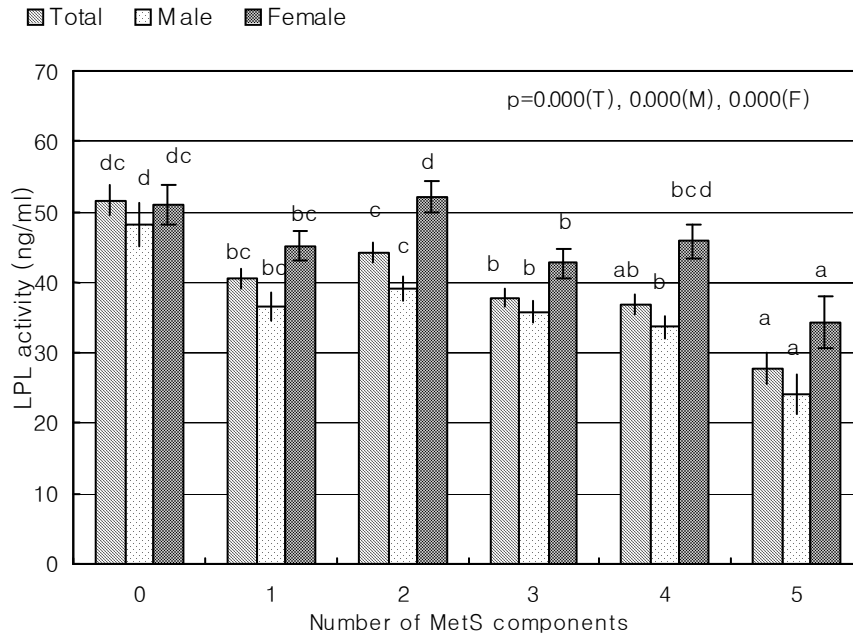


Fig 11. The number of MetS components and levels of LPL activity. The subjects were categorized into six groups according to the number of symptoms. Bars represent the mean±S.D.

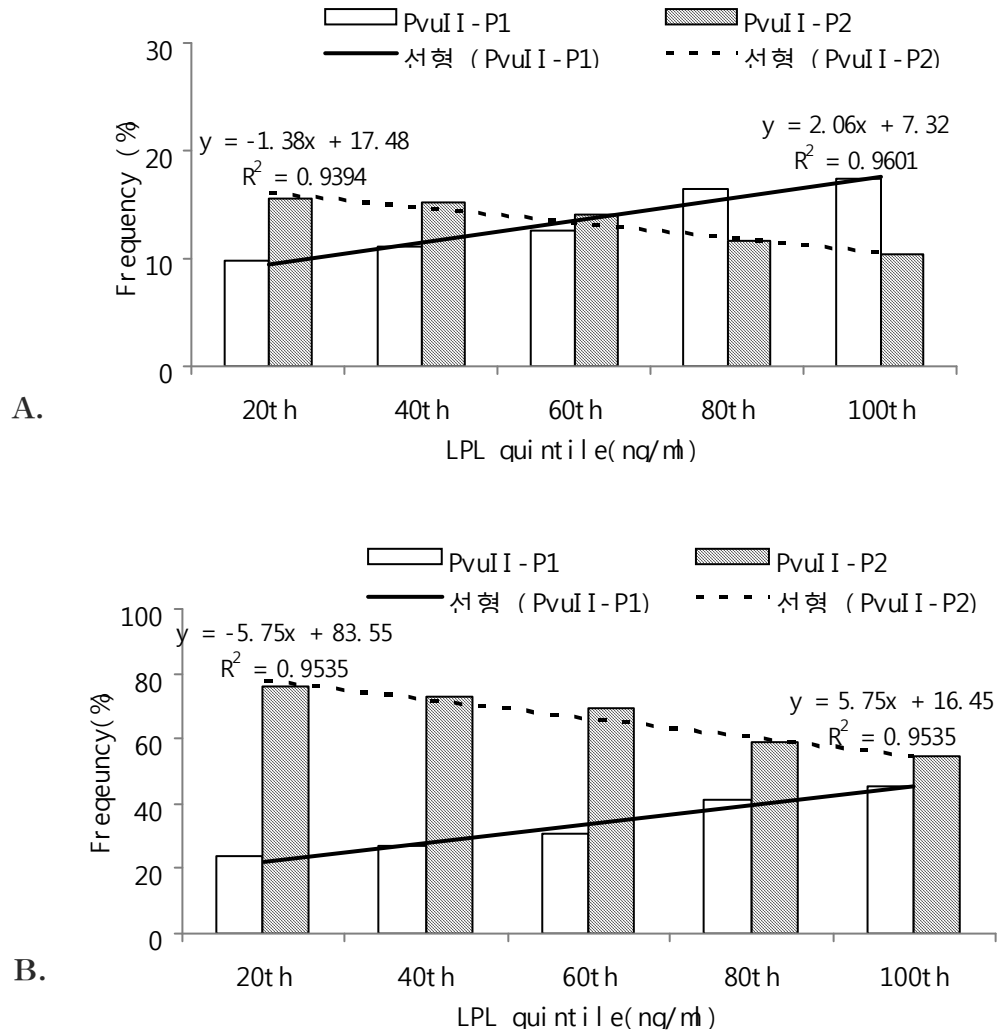


Fig 12. Frequency of metabolic syndrome in quintile of LPL mass by LPL *PvuII* allele. A; LPL *PvuII* allele% B; LPL %

Table 14은 대사증후군 유무와 LPL *PvuII* 유전자 다형성에 따른 LPL 활성을 나타내었다. 대사증후군 유무에 따라 LPL 활성을 비교해보면 MetS-군이 MetS+군 비해 유의하게 LPL 활성이 높았고 이는 남성과 여성에서도 같은 경향을 보였다. 또한 LPL *PvuII* 유전자 다형성에 따라서는 P1P1 정상형, P1P2형, P2P2 변이형 순으로 유의하게 낮아졌다. 성별에 따라서는 살펴본 결과 남성에서는 P1P1 정상형, P1P2형, P2P2 변이형 순으로 유의하게 LPL 활성이 낮아졌으나 여성에서는 유의성이 보이지 않았다.

대사증후군 유무와 LPL *PvuII* 유전자 다형성에 따라 6그룹을 나누어 LPL 활성을 살펴보았을 때 MetS-이면서 P1P1 정상형인 그룹에서 LPL 활성이 유의하게 가장 높았으며 MetS+이면서 P2P2 변이형인 그룹에서 LPL 활성이 유의하게 가장 낮았다. 이를 성별에 따라 나누어 살펴보았을 때 남성에서는 같은 경향을 나타냈고 여성에서는 유의하였지만 MetS+ 내에 LPL *PvuII* 유전자 다형성 사이에는 유의한 관련성이 나타나지 않았다.

LPL 활성에 관한 선행연구에서는 제 2형 당뇨병환자에서 정상인에 비해 Preheparin LPL mass가 유의하게 낮았다[70,71]. 그러나 Watanabe 등에 의한 연구에서 preheparin LPL mass의 값은 남자와 여자 사이에 다르지 않다고 보고하였으나[44] 이번 연구에서 대사증후군과 LPL *PvuII* 다형성을 고려하여 LPL activity를 조사하였을 때 남성보다 여성에서 LPL 활성이 더 높게 나타났다.

복강 내 지방 면적 (100cm² 이상)의 존재를 예측하기 위하여 LPL 농도

에 대해 ROC 분석을 실시한 연구에서 serum LPL mass의 최적 cut off point를 약 40ng/ml로 정할 수 있었고 특히 남성에서는 이보다 적은 35ng/ml라고 보고하였다[71]. 이와 비교하여 본 연구에서는 MetS에 포함되는 총 대상자와 남성에서의 평균 LPL 농도의 활성도가 Junji K. 등의 연구에서 정한 cut off point인 40ng/ml 보다 낮았다. 또한 LPL *PvuII* 유전자 다형성에서는 P2P2 군에서 LPL 활성도가 35.7 ± 0.9 ng/ml로 cut off point보다 낮았고 특히 남성의 P2P2군에서는 30.5 ± 1.1 ng/ml로 Junji K. 등의 연구에서 정한 cut off point인 35ng/ml보다 훨씬 낮게 나타났다. 그러나 여성에서는 MetS인 여성이 정상인 여성보다 통계적으로 유의하게 LPL 활성도가 낮았으나 cut off 수치보다는 높게 나타났다. 대사증후군 유무와 LPL *PvuII* 다형성을 동시에 고려하였을 때에도 정상이지만 P2P2 변이형을 가지고 있는 그룹과 대사증후군을 가진 모든 그룹에서 cut off point보다 낮게 나타났다. 이러한 결과로써 대사증후군 발생에 있어 LPL 활성이 영향력 있는 인자로 고려될 수 있으며 LPL 활성에 영향을 미치는 LPL 유전자 역시 간접적으로 대사증후군에 영향을 미치는 인자라고 생각된다.

Table 14. lipoprotein lipase mass(LPL, ng/ml) by MetS, LPL *PvuII* genotype and interaction among two factor

	MetS -		MetS +		p-value
Total	44.1±0.9 ¹⁾ (n=364)		36.2±0.9 (n=386)		0.000
Male	40.4±1.2 ²⁾ (n=202)		32.4±1.1 (n=254)		0.000
Female	49.8±1.4 ³⁾ (n=162)		42.1±1.6 (n=132)		0.000

	P1P1	P1P2	P2P2	p-value
Total	49.3±1.9 ^{c1)} (n=82)	41.1±0.9 ^b (n=330)	35.7±0.9 ^a (n=326)	0.000
Male	48.4±2.4 ^{c2)} (n=48)	38.3±1.2 ^b (n=210)	30.5±1.1 ^a (n=196)	0.000
Female	51.3±3.0 ^{b3)} (n=34)	45.9±1.5 ^{ab} (n=116)	44.3±1.6 ^a (n=134)	NS

	MetS - P1P1	MetS - P1P2	MetS - P2P2	MetS + P1P1	MetS + P1P2	MetS + P2P2	p-value
Total	55.9±2.3 ^{d1)} (n=25)	45.5±1.4 ^c (n=70)	38.7±1.3 ^b (n=85) ***	39.3±2.9 ^{bc} (n=16)	37.9±1.2 ^b (n=95)	32.5±1.3 ^a (n=78) **	0.000
Male	56.3±3.1 ^{d2)} (n=13)	41.9±1.8 ^c (n=41)	34.8±1.7 ^b (n=47) ***	39.4±3.4 ^{bc} (n=11)	35.7±1.5 ^b (n=57)	26.9±1.5 ^a (n=58) ***	0.000
Female	57.1±3.4 ^{b3)} (n=12)	51.3±2.2 ^b (n=29)	44.5±2.0 ^a (n=38) **	37.7±5.3 ^a (n=5)	41.6±2.0 ^a (n=38)	44.1±2.7 ^a (n=20)	0.000

* for *PvuII* polymorphism by MS

** : significance at <0.01 *** : significance at p=0.000

NS: no significance

MetS-과 MetS+간의 유전형 빈도의 분포를 Chi-square 검정으로 비교한 결과 *PvuII* 다형성에 따른 유전자형 빈도는 대조군과 대사증후군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 15). P1P1 정상형은 MetS-에서 비율이 높았고 P1P2 형은 MetS+에서 더 많았다. 그러나 P2P2 변이형의 경우 MetS-군에서 비율이 더 높았다. 이러한 차이는 남성에서는 나타나지 않았고 여성에서는 유의하게 같은 경향을 보였다.

많은 선행 연구에서도 LPL *PvuII* 다형성과 질병 사이에서의 allele 빈도를 조사하였다. 송희정 등의 연구에서는 뇌졸중군과 대조군 사이의 *PvuII* 다형성 빈도를 조사한 결과 뇌졸중군에서 P2P2 변이형의 빈도가 유의하게 높았다. 비당뇨와 당뇨를 가지고 있는 콜로라도인을 대상으로 한 연구에서는 *PvuII* 다형성에서 allele 빈도에 유의한 차이가 나타나지 않았다[23]. 185명의 중국인 뇌경색 환자와 정상인을 대상으로 한 연구에서는 P2P2 변이형과 P2 allele가 뇌경색 환자 그룹에서 유의하게 높게 나타났고[25], 고혈압이 있는 터키인에서 *PvuII* genotype의 분포는 관상동맥질환 환자와 대조군에서 유의한 차이가 없었다. 일본인 전립선 암 환자를 대상으로 LPL 유전자 다형성 관계를 조사한 결과에서도 전립선 암 환자와 건강한 사람들 사이에 *PvuII* 다형성에 유의하게 다른 점이 없었다[50].

LPL 유전자 중 *PvuII* 이외에도 다른 유전자에 대해서도 많이 연구되어졌다. LPL의 Ser447-Ter 다형성은 LDL 입자 크기를 감소시키는 것과 관련이 있었고[72] CVD 일본인 환자에서는 LPL 유전자인 *HindIII*와 CVD와 유의한 관련성이 있었으며[73] Quebec family 연구에서는 *BamHI*, *HindIII*, *PvuIII*, S447X 다형성과 plasma lipid profile,

lipoprotein, 인슐린 area의 관계를 조사한 결과 S447X 다형성만이 S447X은 VLDL-c, HDL-c, TG가 통계적으로 유의하게 차이가 있었다. 또한 S447X의 X447과 PvuII의 T allele는 각각 하나를 가지고 있을 때보다 두가지 변이를 모두 가지고 있을 때와 비교하여 VLDL-c, VLDL-TG, HDL-c에 유의한 차이를 나타냈다[74].

Table 15. Genotype and allelic frequencies of control group and MetS(+) group in polymorphisms at the lipoprotein lipase gene.

Groups	Genotypic frequencies			allelic frequencies		p	
	n (%)			P1	P2		
	P1P1	P1P2	P2P2				
Total	MetS (-)	35 (12.9%)	108 (39.9%)	128 (47.2%)	0.328	0.672	0.018 ¹⁾ 0.423 ²⁾
	MetS (+)	27 (9.6%)	134 (47.9%)	119 (42.5%)	0.336	0.664	
Male	MetS (-)	20 (11.8%)	70 (41.4%)	79 (46.7%)	0.325	0.675	0.742 0.426
	MetS (+)	21 (10.1%)	89 (43.0%)	97 (46.9%)	0.316	0.684	
Female	MetS (-)	15 (14.7%)	38 (37.3%)	49 (48.0%)	0.333	0.667	0.000 0.162
	MetS (+)	6 (8.2%)	45 (61.6%)	22 (30.1%)	0.390	0.610	

¹⁾ PvuII genotype ²⁾ PvuII allele

Table 16은 LPL *PvuII* 유전자와 대사증후군의 5가지 위험 요인 각각에 대하여 교차분석을 실시한 결과이다. 5가지 위험 요인 중 중성지방과 HDL-c이 LPL *PvuII* genotype과 유의한 관련성이 있었다. 중성지방의 경우, 중성지방 $\geq 150\text{mg/dL}$ 에서 *PvuII* genotype의 빈도수 퍼센트는 P1P1 정상형에 비해 P1P2형과 P2P2 변이형에서 높았고 HDL-c의 경우도 중성지방과 마찬가지로 HDL-c $< \uparrow 40 \downarrow 50\text{mg/dL}$ 에서 P1P1 변이형에 비해 P1P2형과 P2P2 변이형에서 *PvuII* genotype의 빈도수 퍼센트와 HDL-c에서의 빈도수 퍼센트가 유의하게 높았다. 또한 대사증후군 위험 요인의 개수와 LPL *PvuII* genotype와 빈도분석을 실시한 결과 대사증후군 개수에 상관없이 P1P1 정상형과 P2P2 변이형에 비해 P1P2형에서 대사증후군의 발병 퍼센트가 높게 나타났다.

또한 남녀를 분리하여 교차분석을 실시한 결과(Table 17), 남성과 여성에서 서로 다른 결과가 나타났는데 남성에서는 HDL-c $< 40\text{mg/dL}$ 에서 *PvuII* genotype의 빈도수 퍼센트와 HDL-c에서의 빈도수 퍼센트가 P1P1 정상형과 P1P2형에 비해 P2P2 변이형에서 유의하게 높게 나타났고 여성에서는 허리둘레 $\geq 85\text{cm}$, HDL-c $< 50\text{mg/dL}$, 혈압 $\geq 130/85\text{mmHg}$, 공복혈당 $> 100\text{mg/dL}$ 에서 *PvuII* genotype의 빈도수 퍼센트와 각 변이의 빈도수 퍼센트가 P1P1 정상형과 P2P2 변이형에 비해 P1P2군에서 유의하게 높게 나타났다. 또한 대사증후군 위험 요인의 개수와 빈도 분석을 실시한 결과 역시 남성과 여성에서 약간의 차이를 보였다. 남성의 경우 대사증후군 위험요인이 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상 일 때에는 P1P1 정상형과 P2P2 변이형에 비해 P1P2군에서 대사증후군 발병 퍼센트가 높았으

나 4개 이상부터는 P2P2 변이형에서 다른 군에 비해 더 높았다. 그러나 여성에서는 개수에 상관없이 모두에서 P1P2형이 다른 군에 비해 대사증후군 발병 퍼센트가 높았다.

터키인을 대상으로 한 연구에서는 P1P2군의 이상지혈증, 당뇨, 비만의 빈도가 건강한 대상자 군에 비해 관상동맥질환 군에서 더 높게 나타나 우리 연구와 같은 경향을 나타내었다[57].

LPL의 효소 활성이 결과적으로 중성지방 농도 감소와 HDL-c 농도를 증가 시킬 것이다. 그러나 LPL의 활성 감소에 따라 감소된 HDL 콜레스테롤은 reverse cholesterol transport를 감소시킬 것이고 간접적으로 atherosclerosis를 촉진할 것이다[75]. 또한 LPL 변이에 의해 증가된 중성지방농도는 hemostasis(울혈)의 영향 또는 식후 중성지방이 풍부한 지단백에 의해 LDL particles 밀도를 작게 하여(소저밀도지질단백) 죽상동맥경화를 촉진 할 수 있다[76]. 우리 연구에서도 LPL *PvuII* 유전자 다형성이 LPL 활성에 영향을 주어 중성지방 과다나 저HDL-c에 영향을 끼쳤다고 생각된다.

Table 16. Distribution on MetSyn risk factors by *PvuII* genotype

	P1P1 (n=62)	P1P2 (n=241)	P2P2 (n=245)	Total (n=559)
WC	30 (48.4%) ¹⁾ (10.8%) ²⁾	131 (54.4%) (47.1%)	117 (47.8%) (42.1%)	278 (50.7%) (100.0%)
TG	27 (43.5%) ^{††} (10.3%)	117 (48.3%) (44.8%)	117 (47.4%) (44.8%)	261 (47.4%) (100.0%)
HDL-c	15 (24.2%) ^{††} (7.4%)	88 (36.4%) (43.3%)	100 (40.5%) (49.3%)	203 (36.8%) (100.0%)
BP	38 (61.3%) (12.1%)	127 (51.4%) (40.4%)	100 (56.8%) (43.9%)	314 (57.0%) (100.0%)
FBS	26 (42.6%) (9.3%)	131 (54.4%) (46.6%)	124 (50.4%) (44.1%)	281 (51.3%) (100.0%)
No. of metabolic abnormalities				
≥1	54 (87.0%) ¹⁾	221 (91.0%)	192 (89.9%)	496 (90.0%)
≥2	38 (61.2%)	186 (76.5%)	141 (69.3%)	394 (71.5%)
≥3	27 (43.5%)	135 (55.4%)	89 (48.2%)	280 (50.8%)
≥4	13 (20.9%)	68 (27.7%)	38 (27.6%)	148 (26.8%)
5	3 (4.8%)	19 (7.9%)	15 (6.1%)	37 (6.7%)

¹⁾*PvuII* genotype % ²⁾ Variable %

†† p < 0.01

WC; Male ≥ 90cm, Female ≥ 85cm, TG; ≥ 150mg/dL, HDL-c; Male < 40mg/dL, Female < 50mg/dL, BP ≥ 130/85mmHg, FBS; > 100mg/dL.

Table 17. Distribution on MetS risk factors by *PvuII* genotype

	Male				Female			
	PIP1 (n=41)	PIP2 (n=158)	P2P2 (n=174)	Total (n=373)	PIP1 (n=21)	PIP2 (n=83)	P2P2 (n=71)	Total (n=175)
WC	23 (56.1%) ¹⁾ (10.9%) ²⁾	93 (58.9%) (44.1%)	95 (54.6%) (45.0%)	211 (56.6%) (100.0%)	7 (33.3%) ^{1)†} (10.4%) ²⁾	38 (45.8%) (56.7%)	22 (31.0%) (32.8%)	86 (38.3%) (100.0%)
TG	21 (51.2%) (10.8%)	82 (51.6%) (42.1%)	92 (52.3%) (47.2%)	264 (47.1%) (100.0%)	6 (28.6%) (9.1%)	35 (42.2%) (53.0%)	25 (35.2%) (37.9%)	66 (37.7%) (100.0%)
HDL ⁻ c	9 (22.0%) [†] (7.8%)	41 (25.8%) (35.3%)	66 (37.5%) (56.9%)	116 (30.9%) (100.0%)	6 (28.6%) ^{††} (6.9%)	47 (56.6%) (54.0%)	68 (47.9%) (39.1%)	87 (49.7%) (100.0%)
BP	29 (70.7%) (12.7%)	99 (62.3%) (43.4%)	100 (56.8%) (43.9%)	228 (60.6%) (100.0%)	9 (42.9%) ^{††} (10.5%)	50 (60.2%) (58.1%)	27 (38.0%) (31.4%)	86 (49.1%) (100.0%)*
FBS	17 (42.5%) (8.3%)	89 (56.0%) (43.6%)	98 (56.0%) (48.0%)	204 (54.5%) (100.0%)	9 (42.9%) [†] (10.5%)	42 (51.2%) (54.5%)	26 (36.6%) (33.8%)	77 (44.3%) (100.0%)
No. of metabolic abnormalities								
≥1	37 (90.4%)	147 (92.5%)	162 (92.1%)	346 (92.0%)	17 (80.9%)	73 (88.0%)	60 (84.6%)	150 (85.7%)
≥2	28 (68.4%)	123 (77.4%)	129 (73.3%)	280 (74.4%)	10 (47.6%)	62 (74.7%)	42 (59.2%)	114 (65.1%)
≥3	21 (51.3%)	89 (56.0%)	97 (55.1%)	207 (55.0%)	6 (28.6%)	45 (54.2%)	22 (31.0%)	73 (41.7%)
≥4	11 (26.9%)	44 (27.7%)	56 (31.8%)	111 (29.5%)	2 (9.6%)	23 (27.7%)	12 (16.9%)	37 (21.1%)
5	2 (4.9%)	9 (5.7%)	13 (7.4%)	24 (6.4%)	1 (4.8%)	10 (12.0%)	2 (2.8%)	13 (7.4%)

¹⁾ *PvuII* genotype % ²⁾ Variable % [†] p < 0.05 ^{††} p < 0.01

Table 18은 대사증후군의 5가지 위험 요인 각각과 LPL *PvuII* allele에 따른 교차분석을 통하여 교차비(odds ratio, OR)을 실시한 결과이다. LPL *PvuII* allele로 분석하였을 때는 genotype으로 실시한 결과와 약간 차이가 있었다. *PvuII* allele와 5가지 위험 요인 사이에서는 HDL-c과 혈압에서 유의한 관련성이 있었다. HDL-c에서는 P1군에 비해 P2군에서 HDL-c \uparrow 40 \downarrow 50mg/dL의 위험이 통계적으로 유의하게 높았다(OR=1.35, 95%CI=1.04-1.76). 혈압의 경우는 우리의 예상과는 반대로 P1군에 비해 P2군에서 혈압 $\geq 130/85\text{mmHg}$ 의 위험도가 유의하게 낮아졌다(OR=0.76, 95%CI=0.59-0.98). 대사증후군 위험 요인의 개수와 LPL *PvuII* allele와의 빈도는 두 군에서 비슷하게 나타났다.

또한 남녀를 각각 분석한 결과는 Table 19에 나타났다. Allele로 분석하였을 때에는 genotype으로 분석하였을 때와 다르게 남성과 여성에서 같은 경향이 나타났다. HDL-c \uparrow 40, \downarrow 50mg/dL에서는 P1군에 P2군에서 위험이 유의하게 높게 나타났다(Male; OR=1.58, 95%CI=1.12-2.23, Female; OR=1.17, 95%CI=0.76-1.81). 이에 비해 혈압의 경우 남성과 여성에서 모두 P1군에 비해 P2군에서 혈압 $\geq 130/85\text{mmHg}$ 의 위험도가 유의하게 낮아졌다(Male; OR=0.76, 95%CI=0.54-1.04, Female; OR=0.72, 95%CI=0.47-1.12). 대사증후군 위험 요인의 개수와 빈도 분석을 실시한 결과는 남성과 여성에서 다소 차이를 보였다. 남성의 경우 대사증후군 위험요인이 1개 이상, 2개 이상 일 때에는 P1과 P2군의 대사증후군 발병 퍼센트가 비슷하였으나 3개 이상부터는 P1군에 비해 P2군에서 더 높았다. 그러나 여성에서는 대사증후군 위험요인이 1개 이상, 2개 이상 일 때에는

P1과 P2군의 대사증후군 발병 퍼센트가 비슷하였으나 3개 이상부터는 P2군에 비해 P1군에서 더 높게 나타났다.

일본인 131명의 궤양성 대장염 환자에서 LPL 유전자 다형성과의 영향을 조사한 결과 hypertriglycemia(중성지방 $\geq 150\text{mg/dL}$)의 발병률은 P2P2 변이형에서 P1P1+P1P2보다 발병률이 유의하게 더 높았다(OR=3.0, 95%CI= 1.06-8.50) [49].

결과적으로 LPL *PvuII*의 P2 allele를 가지고 있을 경우 낮은 LPL 활성으로 인하여 HDL-c를 낮추고 이는 곧 대사증후군 등의 질병에 영향을 미칠 것이라 생각된다. 또한 P2 allele를 가진 사람에서 고혈압의 위험도가 낮아졌다는 결과는 추후 다른 연구를 통해서도 확인되어야 필요가 있다.

Table 18. MetSyn risk factors Frequency of *PvuII* allele Odds Ratio

	P1 (n=366)	P2 (n=736)	Odds Ratio (95%CI)
WC	191 (52.3%)	365 (49.9%)	0.91 (0.71-1.17)
TG	171 (46.7%)	351 (47.7%)	1.04 (0.81-1.34)
HDL-c	118 (32.2%) [†]	288 (39.1%)	1.35 (1.04-1.76)
BP	225 (61.5%) [†]	403 (54.8%)	0.76 (0.59-0.98)
FBS	183 (50.4%)	379 (51.7%)	1.01 (0.82-1.35)
No. of metabolic abnormalities			Total (n=1102)
≥1	328 (89.6%) ¹⁾	664 (90.3%)	992 (90.1%)
≥2	259 (70.7%)	527 (71.7%)	786 (71.4%)
≥3	186 (50.8%)	372 (50.6%)	558 (50.7%)
≥4	91 (24.8%)	203 (27.6%)	294 (26.7%)
5	25 (6.8%)	49 (6.7%)	74 (6.7%)

[†] p < 0.05

WC; Male ≥ 90cm, Female ≥ 85cm, TG; ≥ 150mg/dL, HDL-c; Male < 40mg/dL, Female < 50mg/dL, BP ≥ 130/85mmHg, FBS; > 100mg/dL.

Table 19. The gender differences on MetSyn risk factors Frequency of *PvuII* allele Odds Ratio

	Male			Female		
	P1 (n=241)	P2 (n=511)	Odds Ratio (95%CI)	P1 (n=125)	P2 (n=225)	Odds Ratio (95%CI)
WC	139 (57.9%)	283 (55.9%)	0.92 (0.68-1.26)	52 (41.6%)	82 (36.4%)	0.81 (0.52-1.26)
TG	124 (51.5%)	266 (52.1%)	1.02 (0.75-1.39)	47 (37.6%)	85 (37.8%)	1.01 (0.64-1.58)
HDL-c	59 (24.5%) ^{††}	173 (33.9%)	1.58 (1.12-2.23)	59 (47.2%)	115 (51.1%)	1.17 (0.76-1.81)
BP	157 (65.1%) [†]	299 (58.5%)	0.76 (0.54-1.04)	68 (54.4%)	104 (46.2%)	0.72 (0.47-1.12)
FBS	123 (51.5%)	285 (56.0%)	1.20 (0.88-1.63)	60 (48.4%)	94 (42.0%)	0.77 (0.50-1.20)
No. of metabolic abnormalities	Total (n=752)			Total (n=350)		
≥1	221 (91.8%) ¹⁾	471 (92.2%)	692 (92.0%)	107 (85.6%)	193 (85.8%)	300 (85.7%)
≥2	177 (73.5%)	381 (74.6%)	558 (74.2%)	82 (65.6%)	146 (64.9%)	228 (65.1%)
≥3	129 (53.6%)	283 (55.4%)	412 (54.8%)	57 (45.6%)	89 (39.6%)	146 (41.7%)
≥4	64 (26.6%)	156 (30.5%)	220 (29.3%)	27 (21.6%)	47 (20.9%)	74 (21.1%)
5	13 (5.4%)	35 (6.8%)	48 (6.4%)	12 (9.6%)	14 (6.2%)	26 (7.4%)

[†] p < 0.05 ^{††} p < 0.01

7) 영양섭취와 LPL *PvuII* genotype이 대사증후군 발병에 미치는 영향

열량, 탄수화물, 지방, 단백질을 각각 4분위로 분류하여 대사증후군의 발병률을 조사한 결과 탄수화물의 섭취가 많을수록 대사증후군의 발병률이 높아졌고 지방과 단백질의 섭취 정도와는 관련성이 없었다(Fig 13). 또한 LPL *PvuII* 다형성에 따라 대사증후군의 위험 요인 개수와 영양소의 섭취 정도의 관계를 알아본 결과 P1P1 정상형과 P2P2 변이형에서만 탄수화물 섭취가 많을수록 위험 요인 개수가 유의하게 증가하였다(Fig 14). 그러나 단백질, 지방, 열량 섭취와는 유의한 관련성이 없었다(Data not shown).

대사증후군과 식사요인과의 관련 연구는 다양하게 보고되고 있는데 최미경 등에 의해 대사증후군 유무에 따른 영양소 섭취량을 조사한 결과에서는 대사증후군의 유무에 관계없이 에너지 섭취량에 있어 유의한 차이가 없었고 대사증후군 위험 인자의 정도에 따라 나누어 영양소 섭취를 분석한 결과 유의한 차이가 나타나지 않았다고 보고하였다[77]. 유현정 등의 연구에서는 탄수화물과 단백질이 MetS+에서 높고 동물성 지방 및 콜레스테롤 섭취량 역시 유의하게 높게 나타났다[78]. 또한 고열량 고지방의 섭취가 산화적 스트레스를 증가시켜 대사증후군의 위험도를 증가시키고[79] 탄수화물의 과다 섭취 역시 대사증후군의 위험을 높이므로 주의하여야 한다. 특히 우리나라의 MetS+ 여성에서 탄수화물 섭취가 높게 나타나는 경향을 볼 수 있다는 연구도 보고되어져 탄수화물의 섭취가 대사증후군 발병에 중요한 원인이라 생각될 수 있겠다[80].

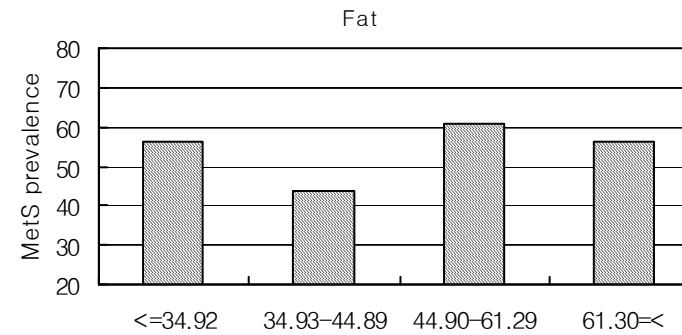
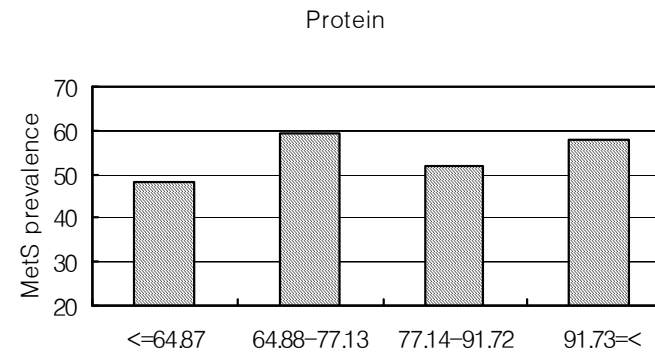
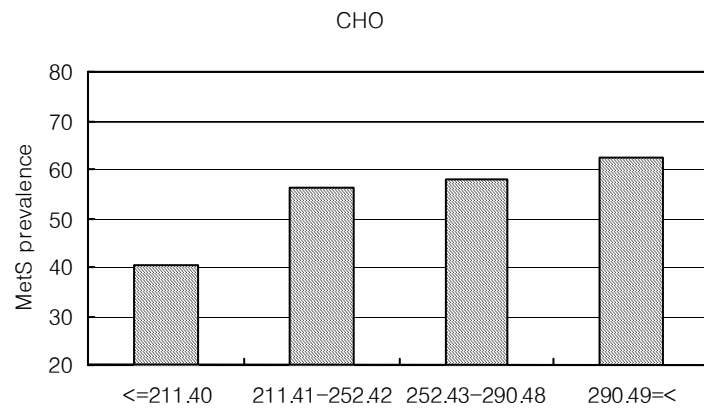


Fig 13. MetS prevalence and levels of energy adjusted-nutrient intake. The subjects were categorized into quartiles according to nutrient intake. Bars represent the mean \pm S.D.

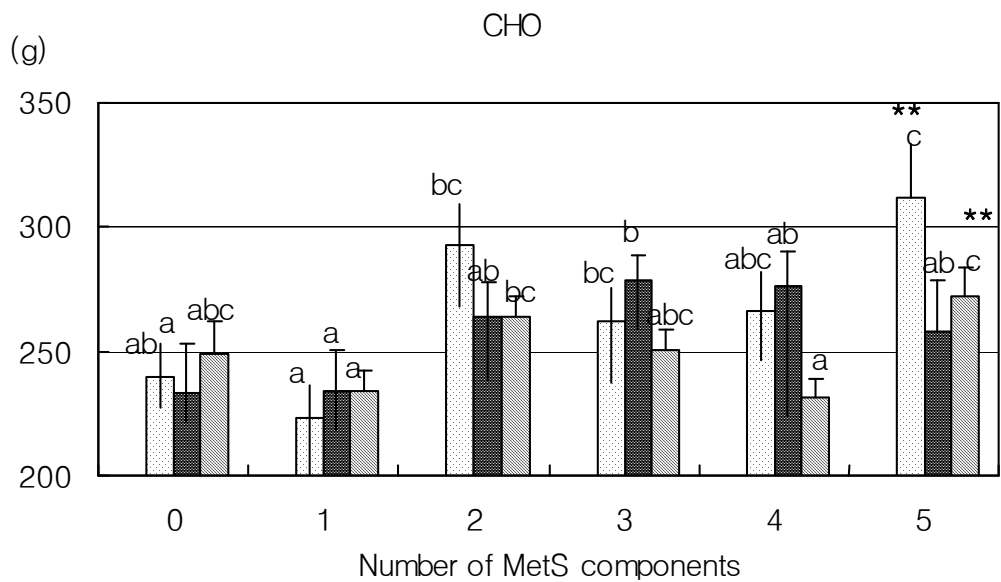


Fig 14. The number of MetS components and carbohydrate intake. The subjects were categorized into six groups according to the number of symptoms. Bars represent the mean \pm S.D.

LPL *PvuII*에 따라 LPL 활성과 이에 관여하는 인자들의 상관성을 살펴 보았다(Table 20). P1P1 정상형은 LPL 활성 증가에 따라 허리둘레, BMI, 중성지방, 혈압, 공복혈당, 총콜레스테롤과는 유의하게 음의 상관성을 나타냈고 HDL-c과는 유의하게 양의 상관성 보였다. P1P2형에서는 허리둘레, BMI, 공복혈당, 이완기 혈압과는 음의 상관성을 가졌으나 HDL-c, LDL-c, 총콜레스테롤과는 양의 상관성을 보였다. 변이형인 P2P2에서는 허리둘레, BMI, 중성지방, 혈압과는 음의 상관성을 가지고 HDL-c과는 양의 상관성을 나타냈다. 수치상 LPL 활성과 BMI, 공복혈당의 음의 상관성은 P1P1 정상형이 P1P2형과 P2P2 변이형보다 컸으며 공복혈당과의 음의 상관성도 P1P1 정상형에서만 나타났다. 또한 LPL 활성과 HDL-c의 양의 상관성도 P1P1 정상형이 다른 군에 비해 상관관계 정도가 컸다.

Table 21은 유전자 다형성에 따라 대사증후군의 위험 요인과 영양소 섭취와의 상관관계를 성별에 따라 나타내었다. 총 대상자에서는 나이와 성별, 에너지 섭취량을 보정하였고 남성과 여성 각각의 데이터에서는 성별을 제외하고 보정하였다. 먼저 총 연구대상자에서는 단백질과 지질보다는 탄수화물이 대사증후군 위험 요인과 유의하게 상관관계가 높았는데 특히 P1P1 정상형에서는 탄수화물의 섭취와 허리둘레($r^2=0.309$)와 수축기 혈압($r^2=0.419$)과 양의 상관관계를 나타냈고 HDL-c($r^2=-0.523$)과 음의 상관관계를 나타냈다. 이를 성별에 따라 분석하였을 때, 남성에서는 탄수화물이 P1P1 정상형에서 허리둘레($r^2=0.484$), 수축기 혈압($r^2=0.539$)과 양의 상관관계를 가졌고 HDL-c($r^2=-0.604$)과는 음의 상관관계를 나타냈다. 그러나 여성에서는 P1P2 형에서 탄수화물의 섭취가 BMI($r^2=0.261$)와 수축기 혈압($r^2=0.325$)에서 양의 상관관

계를 나타내고 P1P1 정상형에서 HDL-c($r^2=-0.554$)과 음의 상관관계를 나타냈다. 또한 단백질 섭취는 P2P2 변이형에서 허리둘레($r^2=-0.370$), BMI($r^2=-0.313$), 중성지방($r^2=-0.468$), 수축기 혈압($r^2=-0.358$), 이완기 혈압($r^2=-0.239$)과 유의하게 음의 상관관계를 나타냈고 HDL-c($r^2=0.345$)과 양의 상관관계를 나타냈다

일본인을 대상으로 preheparin LPL mass와 관상동맥 죽상경화증 발병의 관련성을 조사한 연구에서도 LPL mass와 중성지방 사이에서는 음의 상관관계를 가졌고 HDL-c과는 양의 관계를 보여 우리 결과와 같은 경향을 보였다 [81]. 또한 Junji K. [71]등의 연구에서는 50명의 고지질혈증 환자와 8명의 정상 지질을 가진 사람을 대상으로 내장 복부 지방과 preheparin LPL mass 사이의 관계를 조사한 결과 복강 내의 내장 지방 면적과 음의 상관관계를 가졌고 피하지방과는 통계적으로 유의하지 않았다. 또한 독립 변수로써 plasma LPL mass와 내장지방 면적과 BMI로 다중회귀 분석을 실시하였을 때 내장 지방 면적은 BMI와는 독립적으로 plasma LPL mass와 역의 관계를 가진 것으로 나타났다.

LPL *PvuII* 유전자 다형성에 따라 LPL 활성과 HDL-c, logTG를 성별과 대사증후군 유무로 나누어 상관성을 살펴보았다(Fig 15). LPL 활성과 HDL-c 사이에는 LPL *PvuII* 다형성에 상관없이 유의하게 양의 상관성을 보였다. 이러한 상관성을 성별에 따라 나누어보면 남성에서는 LPL 다형성에 상관없이 양의 상관성을 나타냈으나 P1P2 형과 P2P2 변이형에서만 유의성을 나타냈고 여성에서는 P1P2형만 유의하게 양의 상관성을 나타냈다. 또한 대사증후군 유무에 따라 나누어 봤을 때 MetS-군에서는 유전자 다형성에 상관없

이 유의하게 LPL과 HDL-c 사이에 양의 상관성을 나타냈지만 MetS+군에서는 P1P2군에서만 유의한 양의 상관성을 나타냈다.

LPL 활성과 중성지방 사이의 상관성 분석에서는 중성지방이 정규분포를 따르지 않아 log를 취한 후 상관성을 분석하였다(Fig 16). LPL 활성과 logTG 사이에는 LPL *PvuII* 다형성에 상관없이 유의하게 음의 상관성을 보였다. 이 중에서도 특히 P1P1 정상형에서 높은 음의 상관성을 나타냈다($r^2=0.334$, $p=0.000$). 성별에 따른 LPL 활성과 logTG의 상관성 분석에서 남성에서는 P1P1 정상형과 P2P2 변이형군에서 유의한 음의 상관성을 나타냈고 상관성은 P1P1 정상형에서 높게 나타났다($r^2=0.437$, $p=0.000$). 이에 비해 여성에서는 P1P1 정상형에서만 유의하게 음의 상관성을 나타냈다($r^2=0.212$, $p=0.006$). 대사증후군 유무에 따라서는 MetS-군과 MetS+군 모두 P1P1 정상형과 P2P2 변이형에서만 음의 상관성을 나타냈고 이러한 상관성은 P1P1 정상형에서 더 컸다 (MetS- P1P1; $r^2=0.138$ $p=0.008$, MetS+ P1P1; $r^2=0.178$, $p=0.016$). 몇몇 연구를 통해 중성지방 농도와 LPL 다형성 사이에 관계에 대해 연구하였지만 아직도 논란 중에 있다[48,82].

감소된 LPL 활성은 높은 중성지방과 낮은 HDL-c phenotype과 관련이 있다. 이러한 결과는 종종 premature vascular 질병을 가진 환자에서 발견된다 [25].

Table 20. The partial correlation coefficient among LPL activity and metabolites at adjusted age and sex in the *PvuII* genotype.

	waist	BMI	logTG	SP	DP	logFBS	HDL-c	LDL-c	TC
LPL	-.270 ¹⁾ *	-.383 ***	-.598 ***	-.246 *	-.162 *	-.456 ***	.304 **	-.119	-.253 *
	-.261 ²⁾ ***	-.251 ***	-.148 **	-.104	-.186 **	-.096	.294 ***	.217 ***	.231 ***
	-.323 ³⁾ ***	-.286 ***	-.234 ***	-.111 *	-.129 *	-.082	.140 *	.005	-.085
	-.285 ⁴⁾ ***	-.302 ***	-.250 ***	-.092 *	-.133 ***	-.149 ***	.247 ***	.152 ***	.112 **

1) P1P1 genotype 2) P1P2 genotype 3) P2P2 genotype 4) Total

* Correlation 2-tailed significance at p<0.05

** Correlation 2-tailed significance at p<0.01

*** Correlation 2-tailed significance at p=0.000

Table 21. The partial correlation coefficient among MetS risk factor and nutrient intake at adjusted age, sex and energy intake in the *PvuII* genotype.

	Total			Male			Female		
	Protein	CHO	Fat	Protein	CHO	Fat	Protein	CHO	Fat
waist	-.137 ¹⁾	.309 *	-.049	-.331	.484 **	-.491 **	.487 *	.029	.062
	-.006 ²⁾	.027	-.009	-.020	-.007	.011	-.030	.094	-.174
	-.004 ³⁾	-.015	.018	.132	-.054	.030	-.370 **	.149	-.052
BMI	.049	.240	-.105	-.159	.424 *	-.403 *	.306	.165	-.250
	-.026	-.030	-.033	.020	-.102	.036	-.200	.261 *	-.304 **
	-.015	.051	-.019	.104	.034	-.024	-.313 **	.192	-.067
TG	-.105	.205	.011	-.418 *	.236	-.241	.225	.367	-.097
	.011	-.031	.029	.033	-.008	.069	.063	-.055	.008
	-.138 *	.063	-.079	-.079	.085	-.169 *	-.468 ***	.037	.210
HDL-c	.188	-.523 ***	.283 *	.440 *	-.604 ***	.579 **	-.153	-.554 **	.596 **
	.081	.033	.010	.152	-.015	-.015	-.271 *	.108	-.030
	.183 **	-.133	.114	.158	-.231 **	.223 **	.345 **	-.051	-.021
SP	-.192	.419 **	-.298 *	-.181	.539 **	-.479 **	.240	.147	-.381
	.084	.131	.147 *	-.006	.045	.022	-.092	-.055	.221 *
	-.093	-.001	-.094	-.005	-.138	-.059	-.358 **	.325 **	-.184
DP	-.139	.242	-.208	-.145	.269	-.404 *	.286	.076	-.324
	.058	.226 **	.105	.035	.232 **	.040	-.163	.095	.088
	-.084	.078	-.115	-.047	.010	-.084	-.239 *	.303 *	-.201
FBS	-.108	.185	.017	-.138	.286	-.171	.282	-.015	.105
	-.024	.111	.015	-.018	.138	.035	-.134	.132	-.082
	.000	.113	-.146 *	.013	.136	-.194 *	-.068	.007	.061

¹⁾ P1P1 genotype ²⁾ P1P2 genotype ³⁾ P2P2 genotype, * p<0.05, ** p<0.01, *** p=0.000

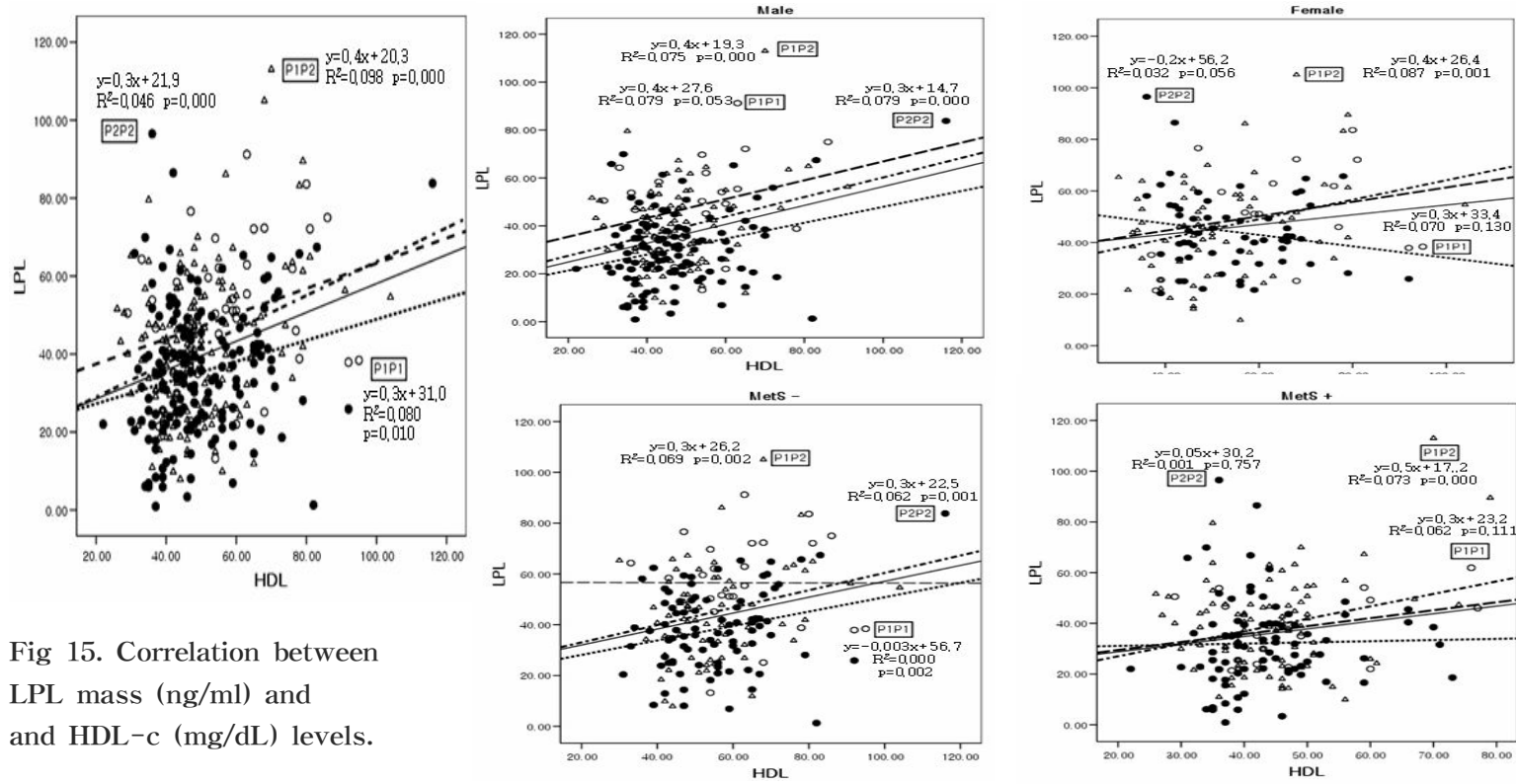


Fig 15. Correlation between LPL mass (ng/ml) and HDL-c (mg/dL) levels.

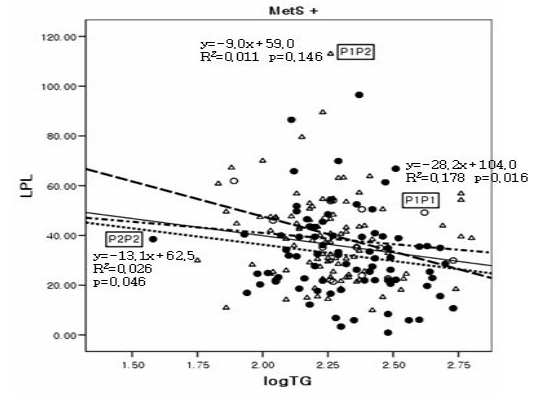
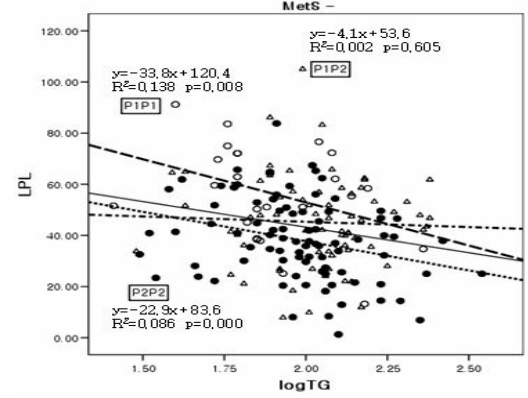
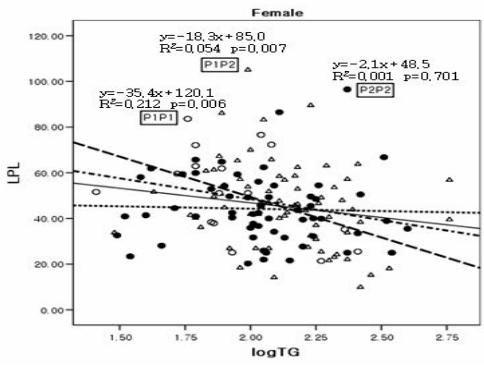
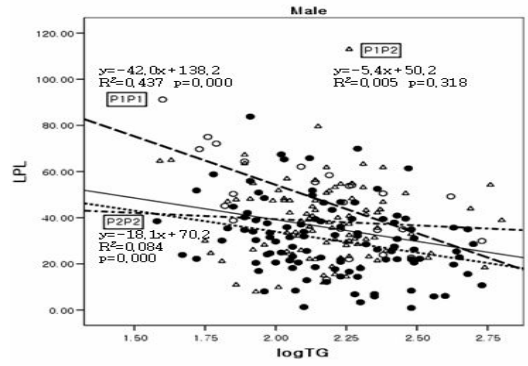
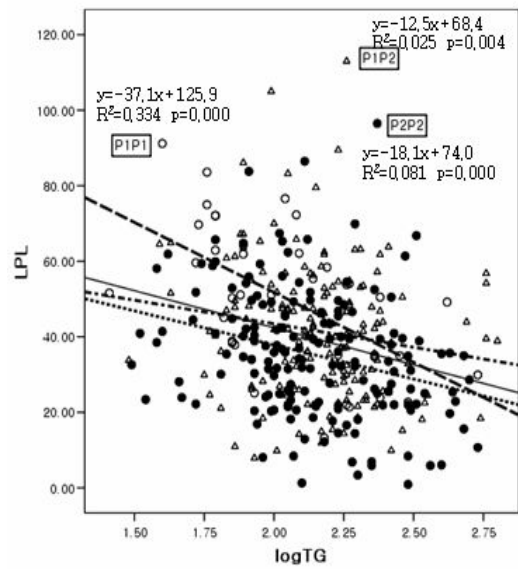


Fig 16. Correlation between serum LPL mass (ng/ml) and logarithmically transformed TG (mg/dL) levels.

8) *Pvu*II 다형성에 따라 생화학적 인자와 영양소 섭취가 대사증후군 위험도에 미치는 영향

Table 22, 23은 생화학 인자와 에너지 보정 영양소의 3분위수에 따라 *Pvu*II 다형성이 대사증후군 위험에 미치는 영향을 조사한 것이다. P1P1+P1P2형에서는 인슐린 수치가 높아질수록 대사증후군 위험도가 증가하고, 아디포넥틴과 LPL은 각각 2분위수, 3분위수와 3분위수에서 위험도가 1분위수에 비해 유의하게 낮아졌다. 생활습관을 보정한 후에 LPL은 같은 경향을 보였으나 아디포넥틴은 3분위수에서만 유의하게 위험도가 0.108배로 낮아졌다. P2P2형에서는 인슐린이 3분위수에서만 대사증후군 위험도가 1분위수에 비해 유의하게 높아졌고 아디포넥틴과 LPL은 증가할수록 대사증후군의 위험도를 낮추었다. 그러나 생활습관을 보정한 후에 LPL은 2분위수에서 유의하게 위험도가 0.359배 낮아졌으나, 3분위수에서 위험도가 유의하게 나타나지 않았다. 총 대상자에서도 P1P1+P1P2형과 같은 범위의 tertile을 적용시켜 나눈 결과에서는 49.51ng/ml 이상일 때 대사증후군의 위험도가 34.23ng/ml 이하에 비해 낮아졌으나 생활습관을 보정한 후에는 유의성이 나타나지 않았다.

또한 열량 보정한 영양소에 따른 대사증후군의 위험도에서는 지질 섭취가 51.40g/d 이상인 P1P1+P1P2형에서만 대사증후군의 위험도가 2.149배 높았고 동물단백질의 경우는 P1P1+P1P2형에서는 28.91-43.42g/d에서, P2P2형에서는 43.43g/d 이상 섭취 시 대사증후군의 위험도가 각각 0.418배, 0.393배 낮아졌다.

지방산이나 중성지방과 함께 흡수되는 비타민E는 P2P2형에서 10.95mg/d

이하로 섭취 한 그룹은 P1P1+P1P2형에서 10.95g/d이하로 섭취한 그룹에 비해 대사증후군의 위험도가 2.130배 더 높아졌으나 생활습관을 보정한 후에는 유의성이 나타나지 않았다. 과잉 섭취 시 고혈압을 유발하고 최근 들어 대사증후군과 상관성이 높다고 알려진 나트륨은 P1P1+P1P2형과 P2P2형에서 5093.94mg/d 이상 섭취시 위험도가 각각 4.019배, 2.325배 높았으나 P2P2형은 생활습관 보정 후에 유의성이 나타나지 않았다.

콜레스테롤 섭취는 P1P1+P1P2형에서 생활 습관을 보정한 후에 10.95mg/d 이하를 섭취하였을 때보다 10.96mg/d 이상을 섭취할수록 위험도가 높아졌으나 P2P2형에서는 섭취량에 따른 위험도에 유의한 차이가 없었다.

전반적으로 P1P1+P1P2형에서는 영양소의 섭취량과 대사증후군 발병 위험에 유의한 차이가 있었으나 P2P2형에서는 영양소의 섭취량에 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

선행된 연구에서는 다중회귀분석을 통하여 대사증후군과 위험요인의 관계를 설명하였는데 제 2형 당뇨병을 가지고 있는 터키인을 대상으로 성별, BMI, 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, apo E, apo AI, apo B로 Multiple logistic regression 분석을 실시한 결과에서는 위험 요인으로 혈당, apo E, apo B와 관련이 있었고 *PvuII* genotype과는 유의한 관련성을 볼 수 없었다[28]. 또한 터키인들에서 관상동맥질환과 비만, 고혈압, 당뇨, 이상지혈증, 흡연, LPL genotype으로 다중회귀분석 하였을 때 이상지혈증과 고혈압은 관상동맥질환의 위험 요인이었으나 LPL *PvuII*와는 연관성을 찾을 수 없었다. Caucasians 사람에서 CHD와 함께 다른 위험 요인의 독립적인 관계를 평가하기 위해 모든 인구와 성별을 분리하여 로지스틱 분석을 실시한 결과, 전체 인구에서는

CHD와 apoE phenotype, apoB genotype, CETP 유전자의 EcoNI polymorphism, LPL 유전자의 *PvuII*와 *HindIII* polymorphism 뿐만 아니라 HDL-c, 중성지방이 모형에 포함되었다. 또한 남성에서는 VLDL-c, HDL-c, 중성지방, apoE phenotype, apoB genotype, EcoNI genotype(protective effect 2-2)는 독립적으로 남아있고 CHD와 유의한 관계가 있었다. 모델에 plasma 지질을 포함시켜 분석하였을 때에는 *PvuII* genotype과 apoE phenotype의 파워는 감소한 반면 CETP EcoNI genotype은 증가하였다[52].

질환과의 연관성에 대한 연구에서 LPL 유전자의 intron에 있는 다형성을 가지고 분석하고 유전자와 질환과의 연관성만을 관찰하였는데 이러한 연구는 실제적으로 유전자로부터 단백질을 만들게 되는 exon 부분의 다형성과의 연관성을 관찰한 것이 아니기 때문에 유전자의 이상과 단백질 기능과의 연관성을 직접적으로 관찰한 것이라고 보기는 힘들다[37]. 하지만 그들은 mRNA의 turnover와 성숙, 그것의 사이즈, translatability, 단백질 생산물 형태의 수와 nature에 영향을 줄 수 있으므로 의미가 있다[28].

Table 22. Odds Ratio(95%CI) for MetS according to tertiles of biochemistry factor with *PvuII* polymorphism

	P1P1+P1P2			P2P2			p	Total			p
	1	2	3	1	2	3		1	2	3	
insulin (uIU/ml)	≤3.23† n=100	3.24-5.58 n=99	≥5.59 n=100	≤3.23 n=80	3.24-5.58 n=79	≥5.59 n=79	0.000	≤3.23 n=183	3.24-5.58 n=180	≥5.59 n=182	0.000
	1.000 ¹⁾	1.994 (1.268-3.137)	2.227 (1.393-3.561)	0.940 (0.582-1.520)	1.187 (0.735-1.916)	2.174 (1.321-3.579)		1.000	1.591 (1.141-2.218)	2.331 (1.644-3.303)	
	1.000 ²⁾	1.967 (1.209-3.200)	2.030 (1.227 -3.357)	0.888 (0.522-1.511)	1.244 (0.729-2.123)	1.817 (1.067-3.094)		0.003	1.718 (1.017-2.902)	2.041 (1.187-3.507)	
adiponectin (ng/ml)	≤5.01 n=39	5.02-7.60 n=39	≥7.61 n=39	≤5.01 n=48	5.02-7.60 n=28	≥7.61 n=35	0.000	≤5.01 n=89	5.02-7.60 n=68	≥7.61 n=74	0.000
	1.000	0.469 (0.226-0.976)	0.151 (0.066-0.344)	0.695 (0.348-1.386)	0.300 (0.135-0.665)	0.124 (0.049-0.311)		1.000	0.499 (0.300-0.829)	0.178 (0.098-0.321)	
	1.000	0.517 (0.220-1.214)	0.108 (0.039 -0.300)	0.780 (0.344-1.772)	0.229 (0.087-0.600)	0.116 (0.041-0.331)		0.000	0.417 (0.168-1.031)	0.125 (0.044-0.361)	
LPL (ng/ml)	≤34.20 n=69	34.21-49.50 n=69	≥49.51 n=68	≤34.20 n=82	34.21-49.50 n=49	≥49.51 n=32	0.000	≤34.20 n=152	34.21-49.50 n=119	≥49.51 n=104	0.278
	1.000	0.701 (0.399-1.232)	0.322 (0.179-0.577)	0.525 (0.309-0.892)	0.312 (0.167-0.583)	0.375 (0.176-0.801)		1.000	0.721 (0.480-1.057)	0.479 (0.310-0.741)	
	1.000	0.679 (0.382-1.204)	0.344 (0.188-0.631)	0.531 (0.308-0.915)	0.359 (0.188-0.685)	0.460 (0.209-1.010)		0.006	0.745 (0.414-1.338)	0.529 (0.274-1.024)	

† Categorical variables

¹⁾ Adjusted for age(years), BMI

²⁾ Adjusted for age(years), BMI, regular exercise(yes, no), smoking(smoker, ex-smoker, non-smoker), alcohol drinking (drinker, ex-drinker, non-drinker)

Table 23. Odds Ratio(95%CI) for MetS according to tertiles of energy-adjusted nutrient intake with *PvuII* polymorphism

	P1P1+P1P2			P2P2			p	Total			p
	1	2	3	1	2	3		1	2	3	
	≤39.24† n=48	39.25-51.39 n=48	≥51.40 n=49	≤39.24 n=35	39.25-51.39 n=28	≥51.40 n=46		≤39.24 n=84	39.25-51.39 n=77	≥51.40 n=94	
Total fat (g/d)	1.000 ¹⁾	1.109 (0.557-2.210)	2.149 (1.060-4.357)	0.790 (0.379-1.649)	0.877 (0.394-1.950)	1.550 (0.766-3.136)	0.071	1.000	1.077 (0.644-1.799)	1.898 (1.147-3.141)	0.022
	1.000 ³⁾	1.590 (0.761-3.321)	2.780 (1.326-5.825)	0.748 (0.343-1.633)	1.046 (0.456-2.398)	1.822 (0.871-3.811)	0.015	1.000	1.599 (0.725-3.525)	2.564 (1.178-5.578)	0.060
	≤28.90 n=47	28.91-43.42 n=48	≥43.43 n=49	≤28.90 n=35	28.91-43.42 n=29	≥43.43 n=45		≤28.90 n=82	28.91-43.42 n=79	≥43.43 n=95	
Animal protein (g/d)	1.000	0.418 (0.206-0.847)	1.399 (0.690-2.835)	1.085 (0.491-2.400)	0.921 (0.420-2.020)	0.393 (0.193-0.800)	0.001	1.000	0.506 (0.302-0.849)	0.692 (0.419-1.142)	0.036
	1.000	0.451 (0.216-0.942)	1.389 (0.660-2.921)	1.085 (0.474-2.482)	0.824 (0.361-1.881)	0.329 (0.154-0.703)	0.001	1.000	0.544 (0.249-1.190)	0.668 (0.313-1.425)	0.301
	≤2.42 n=48	2.43-3.24 n=47	≥3.25 n=49	≤2.42 n=29	2.43-3.24 n=51	≥3.25 n=27		≤2.42 n=77	2.43-3.24 n=102	≥3.25 n=72	
Vit B6 (mg/d)	1.000	1.411 (0.710-2.805)	4.155 (2.046-8.437)	2.426 (1.102-5.341)	0.821 (0.416-1.621)	2.159 (0.966-4.823)	0.000	1.000	0.828 (0.504-1.361)	2.297 (1.328-3.974)	0.000
	1.000	1.272 (0.605-2.674)	3.764 (1.769-8.012)	1.918 (0.848-4.339)	0.717 (0.339-1.519)	1.861 (0.760-4.557)	0.000	1.000	0.725 (0.327-1.604)	2.222 (0.938-5.262)	0.021

	P1P1+P1P2			P2P2			P	Total			P
	1	2	3	1	2	3		1	2	3	
Vit E (mg/d)	≤10.95 n=47	10.96-17.79 n=49	≥17.80 n=48	≤10.95 n=39	10.96-17.79 n=44	≥17.80 n=26		≤10.95 n=87	10.96-17.79 n=92	≥17.80 n=75	
	1.000	2.429 (1.212-4.868)	2.504 (1.241-5.051)	2.130 (1.023-4.437)	1.109 (0.551-2.231)	1.424 (0.652-3.109)	0.027	1.000	1.103 (0.676-1.800)	1.593 (0.944-2.686)	0.187
	1.000	2.611 (1.236-5.515)	2.444 (1.176-5.078)	1.739 (0.814-3.715)	1.182 (0.562-2.483)	1.142 (0.490-2.658)	0.043	1.000	1.293 (0.609-2.743)	1.450 (0.654-3.215)	0.639
Sodium (mg/d)	≤ 3578.23 n=48	3578.24- 5093.93 n=48	≥ 5093.94 n=48	≤ 3578.23 n=32	3578.24- 5093.93 n=41	≥ 5093.94 n=36		≤ 3578.23 n=81	3578.24- 5093.93 n=89	≥ 5093.94 n=85	
	1.000	1.971 (0.979-3.969)	4.019 (1.994-8.098)	1.222 (0.574-2.604)	1.449 (0.717-2.930)	2.325 (1.117-4.838)	1.000	1.000	1.440 (0.872-2.380)	2.449 (1.471-4.078)	0.002
	1.000	1.764 (0.825-3.771)	3.433 (1.623-7.263)	1.150 (0.519-2.551)	1.090 (0.521-2.282)	1.944 (0.881-4.288)	1.000	1.000	1.294 (0.598-2.801)	2.485 (1.133-5.451)	0.062
Cholesterol (mg/d)	≤ 185.15 n=47	185.16- 375.43 n=49	≥ 375.44 n=48	≤ 185.15 n=29	185.16- 375.43 n=49	≥ 375.44 n=31		≤ 185.15 n=79	185.16- 375.43 n=97	≥ 375.44 n=80	
	1.000	1.502 (0.754-2.990)	1.950 (0.980-3.877)	1.477 (0.668-3.268)	1.077 (0.546-2.125)	1.078 (0.502-2.312)	0.357	1.000	1.133 (0.692-1.855)	1.237 (0.740-2.067)	0.719
	1.000	2.239 (1.080-4.641)	2.244 (1.072-4.699)	1.392 (0.600-3.229)	1.224 (0.606-2.472)	1.134 (0.515-2.500)	0.135	1.000	1.718 (1.017-2.902)	2.041 (1.187-3.507)	0.026

† Categorical variables

1) Adjusted for age(years), BMI

2) Adjusted for age(years), BMI, regular exercise(yes, no), smoking(smoker, ex-smoker, non-smoker), alcohol drinking (drinker, ex-drinker, non-drinker)

IV. 요약 및 결론

총 560명을 대상으로 LPL 중 *PvuII* 다형성 유전자의 혈중 생화학적 수준과 영양소 섭취 양상을 바탕으로 지단백질 분해효소인 LPL *PvuII* 유전자 다형성이 인슐린 저항성 인자를 포함한 대사증후군 위험 인자의 변화에 영향을 주는지 알아보고자 한 본 연구의 결과는 다음과 같다.

1. 본 연구대상자에서 대사증후군(MetS)에 속한 그룹은 50.8%로 총 285명이 대사증후군에 포함되었다. 연령별 분포로는 50~59세에서 가장 높았고 대사증후군 진단 항목에 포함되는 5가지 위험요인의 빈도 분포에서는 높은 혈압(57.0%), 높은 공복혈당(51.3%), 높은 허리둘레(50.8%), 높은 중성지방(47.1%), 낮은 HDL-c(36.9%) 순으로 높았다. 대사증후군 유무에 따른 일반특성은 공복 인슐린농도, HOMA-IR과 동맥경화예측인자인 AI가 대사증후군 그룹에서 유의하게 높았고 아디포넥틴의 경우 남성인 대사증후군 그룹에서 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다.

2. LPL *PvuII* 유전자 다형성의 빈도는 wild type인 P1P1 정상형이 11.3%, hetero type인 P1P2형이 43.9%, mutant type인 P2P2 변이형이 44.8% 이었다(P1 allele; 0.332, P2 allele; 0.668). 중국이나 일본과는 상대 빈도수가 비슷하였으나 카코시안에 비해서는 정상형이 적고 변이형이 많았다.

3. LPL 활성은 Non-MetS 그룹이 MetS 그룹 보다 유의하게 높았고 대사증후군의 위험 요인 개수가 감소할수록 LPL 활성은 통계적으로 유의하게 증가하였다. LPL *PvuII* 유전자 다형성에 따라서는 P1P1 정상형, P1P2형, P2P2 변이형 순으로 유의하게 낮아졌고, 성별에 따라서 남성에서는 P1P1 정상형, P1P2형, P2P2 변이형 순으로 유의하게 LPL 활성이 낮아졌으나 여성에서는 유의성이 보이지 않았다. 대사증후군 유무와 LPL *PvuII* 유전자 다형성에 따른 LPL 활성은 Non-MetS 그룹이면서 P1P1 정상형을 가진 그룹에서 LPL 활성이 유의하게 가장 높았으며 MetS 그룹이면서 P2P2 변이형을 가진 그룹에서 LPL 활성이 유의하게 가장 낮았다. 이와 같은 경향은 남성에서는 같았으나 여성에서는 대사증후군 내에 LPL *PvuII* 유전자 다형성 사이에는 유의한 관련성이 나타나지 않았다. 따라서 LPL *PvuII* 유전자 다형성에 따른 한국형 대사증후군 발생에 미치는 영향에 관한 추가 분석은 전체 인구에서와 남성 그룹에서 실시하였다.

4. LPL *PvuII* 유전자 다형성에 따른 3그룹별로 신체적 일반 특성과 혈중 생화학적 지표들의 특성을 살펴보았을 때 허리둘레는 P1P2형에서 유의하게 컸고 BMI와 공복혈당의 경우는 P2P2 변이형에서 유의하게 높았던 반면 HDL-c은 낮았다. 이러한 LPL *PvuII* 유전자 다형성에 따른 일반 특성은 성별에 따라 다르게 나타났는데, 남성에서 P2P2 변이형에서 HDL-c이 유의하게 낮고 공복혈당과 AI(TG/HDL-c)은 높게 나타났다. 대사증후군의 유무를 판별하는 5가지 위험 요인과 LPL *PvuII* 유전자 사이의 빈도를 교차분석 한 결과 고중성지방과 저HDL-콜레스테롤의 빈도

는 P1P1 정상형에 비해 P1P2형과 P2P2 변이형에서 높았다. 남성에서는 저HDL-콜레스테롤은 P2P2 변이형에서 유의하게 높게 나타났다.

5. 대사증후군의 유무에 따라 LPL *Pvu*II 유전자 다형성 별로 비교분석한 결과, 대사증후군인 경우(MetS)에서 중성지방과 AI (TG/HDL-c)가 P2P2 변이형에서 유의하게 높았고 P1P1 정상형은 HDL-c과 이완기 혈압이 유의하게 높았다. 반면 대사증후군이 아닌 경우(Non-MetS)에서는 BMI, 중성지방, 인슐린 저항성 관련 인자인 HOMA-IR, 동맥경화 관련 인자 AI(TG/HDL-c, TC/HDL-c)가 P2P2 변이형과 P1P2형에서 P1P1 정상형보다 유의하게 높았고 HDL-c은 유의하게 낮았다. 공복혈당은 P2P2 변이형에서 다른 군에 비해 유의하게 높았다. Non-MetS 그룹의 남성에서는 공복혈당이 P2P2 변이형에서 유의하게 높았고 여성에서는 P1P2과 P2P2 변이형에서 체중, 허리둘레, BMI와 인슐린과 HOMA-IR이 유의하게 높고 아디포백틴은 낮았다. 또한 P2P2 변이형에서는 HDL-c이 유의하게 낮았다. MetS 남성에서는 중성지방과 공복혈당이 P2P2 변이형에서 유의하게 높았고 HDL-c과 이완기 혈압은 P1P1 정상형이 유의하게 더 높았다.

6. LPL *Pvu*II 유전자 다형성과 관계없이 LPL 활성은 허리둘레, BMI, 중성지방, 혈압과 음의 상관관계를 가졌고 HDL-c과는 양의 상관성을 나타냈다. 이 중 LPL 활성은 HDL-c과 logTG와의 상관분석에서 남성은 P1P2형과 P2P2 변이형에서 각각 유의하게 양과 음의 상관성을 나타냈고,

여성은 P1P2형에서 HDL-c과 양의 상관관계, P1P1 정상형에서 logTG와 음의 상관관계를 나타냈다. 또한 Non-MetS그룹에서는 유전자 다형성에 상관없이 유의하게 LPL 활성과 HDL-c 사이에 양의 상관성을 나타냈고 MetS그룹에서는 P1P2군에서만 유의한 양의 상관성을 나타냈다. logTG와 는 대사증후군의 유무와 상관없이 모두 P1P1군과 P2P2군에서만 음의 상관성을 나타냈다 (MetS- P1P1군; $r^2=0.138$, MetS+ P1P1군; $r^2=0.178$). 또한 영양소와의 상관관계에서 P1P1 정상형에서의 탄수화물의 섭취는 허리둘레와 수축기 혈압과 양의 상관관계를 나타냈고 HDL-c과 음의 상관관계를 나타냈다.

LPL은 중성지방을 처리하는 속도를 결정하는 효소로 LPL의 활성도와 중성지방 농도 사이에 역상관 관계에 있고 HDL-c과 직접적인 상관관계가 있었다. 또한 LPL 활성도를 결정짓는 LPL *PvuII* 유전자의 다형성은 LPL 활성을 낮추고 이에 따라 중성지방 과다와 저HDL-c이 나타났다. 또한 LPL *PvuII*와 대사증후군의 위험 요인 사이에는 대사증후군과 대조군 사이에서는 유전자의 영향이 다르게 나타났는데 대조군에서는 P2P2 변이형이 P1P1 정상형에 비해 지질 대사, 인슐린 저항성 관련 인자, 동맥경화 관련 인자 등의 수치가 유의하게 높았고 대사증후군 내에서는 P2P2 변이형에서 중성지방이 높고 HDL-c이 유의하게 낮은 것 이외에는 차이가 없었다. 또한 성별에 따라서도 영향이 다르게 나타났는데 고중성지방과 저HDL-c의 농도는 남성에서는 P2P2 변이형에서 여성은 P1P2 형에서 유의하게 나타났다. 이번 연구에서는 유전자와 대사증후군과의 위험

요인에 대해 조사하였지만 아마도 생활습관(당뇨, 알코올 소비, 흡연, 운동, 약물, 폐경, 호르몬 대체 요법) 등도 지질 대사에 관한 결과에 중요한 영향을 미쳤을 것이라 생각한다. 또한 LPL PvuII 유전자의 intron에 있는 다형성을 가지고 분석하고 유전자와 질환과의 연관성을 관찰하였는데 이러한 연구는 실제적으로 유전자로부터 단백질을 만들게 되는 exon 부분의 다형성과의 연관성을 관찰한 것이 아니기 때문에 유전자의 이상과 단백질 기능과의 연관성을 직접적으로 관찰한 것이라고 보기는 어려울 것이다. 하지만 그들은 mRNA의 turnover와 성숙, 그것의 사이즈, translatability, 단백질 생산물 형태의 수와 특성(nature)에 영향을 줄 수 있으므로 의미가 있다고 할 수 있다. 앞으로 대사증후군을 유발하는 SNP 발견 연구를 통해 대사증후군이 나타날 위험이 높은 사람을 미리 가려 약물이나 생활습관 변화를 유도하여 대사증후군을 예방할 수 있을 것이라 생각된다.

참고 문헌

- 1) 보건복지부. 2005년도 국민건강영양조사 통계 자료. 2006.
- 2) Terry T.-K. Huang, Geoff D.C.Ball et al. Metabolic syndrome in youth: current issues and challenge. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007;32:13-22.
- 3) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : part1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-553.
- 4) James I Cleeman. Executive summary of the 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). *JAMA.* 2001;285(19):2486-2497.
- 5) Simao A.L., Andrea G., Luiz A.T. Metabolic syndrome :identifying the risk factors. *Jornal de pediatria.* 2007;83(5):204-208.
- 6) CE Tan, SK Chew et al. Can we apply the national cholesterol education program adult treatment panel definition of the metabolic syndrome to asians?. *Diabetes care.* 2004;27(5):1182-1186.
- 7) Karen L. Wion, Todd G. Kirchgessner, Aldons J. Lusic, Michael C. Schotz, Richard M. Lawn. Human Lipoprotein Lipase Complementary DNA Sequence. *Science.* 1987;235:1638-1641.

- 8) Augustin J, H Frees, P Tejada, WV Brown. A comparison of molecular properties of hepatic triglyceride lipase and lipoprotein lipase from human post-heparin plasma. *J Biol Chem.* 1978;253:2912-2920.
- 9) Nilsson-Ehle P, AS Garfinkel, MC Schotz. Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism. *Ann Rev Biochem.* 1980; 49:667-693.
- 10) Campaigne BN, KW Landt, MJ Mellies et al. The effects of physical training on blood lipid profiles in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *The Physician and Sports Medicine.* 1985; 13(12):83-89.
- 11) Mustapha R., Peter L., Klaus A.D. et al. Homozygosity for two point mutations in the lipoprotein lipase (LPL) gene in a patient with familial LPL deficiency: LPL(Asp⁹→Asn. Tyr²⁶²→His). *Journal of Lipid Research.* 1996;37:651-661.
- 12) Martin Merkel, Robert H. Eckel, Ira J. Goldberg. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *Journal of Lipid Research.* 2002;43:1997-2006.
- 13) Deeb SS. Peng RL. Structure of the human lipoprotein lipase gene. *Biochemistry* 1989;29:4131-4135.
- 14) Kirchgessner TG. Chuat J-C. Heizmann C. et al. Organization of the human lipoprotein lipase gene and evolution of the lipase gene family. *proc Natl Acad Sci. USA* 1989;86:9647-9651.

- 15) Li S, Oka K, Galton D, Stocks J. Bst-1 RFLP at the human lipoprotein lipase (LPL) gene locus. *Nucleic Acids Res.* 1988 Dec 23;16(24):11856.
- 16) Funke H, Reckwerth A, Stapenhorst D, Schulze Beiering M et al. Bst NI (Eco RII) RFLP in the lipoprotein lipase gene (LPL). *Nucleic Acids Res.* 1988 Mar 25;16(6):2741.
- 17) Li S. Oka K. Galton D. Stocks J. *Pvu*II RFLP at the human lipoprotein lipase gene locus. *Nucleic Acid Res* 1988;16:2358.
- 18) Oka K. Tkalcevic GT. Stocks J. Galton DJ. Brown WV. Nucleotide sequence of *Pvu*II polymorphic site at the human lipoprotein lipase gene locus. *Nucleic Acid Res* 1989;17-6752.
- 19) Johnson JP. Nishina PM. Naggert JK. PCR assay for a polymorphic *Pvu*II site in the lipoprotein lipase gene. *Nucleic Acid Res* 1990;18-7469.
- 20) Fisher, K.L., G.A. FitzGerald, and R. M. Lawn. Two polymorphisms in the human lipoprotein lipase(LPL) gene. *Nucleic Acid Res.* 1987;15:7657.
- 21) Gotoda, T., M. Senda, T. Murase et al. Gene polymorphism identified by *Pvu*II in familial lipoprotein lipase deficiency. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989;164:1391-1396.
- 22) Takanari G., Nobuhiro Y., Toshio M. et al. Detection of three separate DNA polymorphisms in the human lipoprotein lipase gene by

gene amplification and restriction endonuclease digestion. J of Lipid Research. 1992;33:1067-1072.

23) Ahn YI, Kamboh MI, Hamman RF, Cole SA, Ferrell RE. Two DNA polymorphisms in the lipoprotein lipase gene and their associations with factors related cardiovascular disease. J Lipid Res. 1993;34:421-428.

24) Chamverlain JC, Thron JA, Oka K, Galton DJ, Stocks J. DNA polymorphisms at the lipoprotein lipase gene: associations in normal and hypertriglyceridaemic subjects. Atherosclerosis. 1989;79:85-91.

25) E.Xu, W.LI, L.Zhan, G.Guan, X.Wang, S.Chen, Y.Shi. Polymorphisms of the lipoprotein lipase gene are associated with atherosclerotic cerebral infarction in the chinese. Neuroscience 2008;155:403-408.

26) 권혁상, 김두만, 김보완, 김용기, 김인주, 김태화, 박중열, 손석만, 유형준, 이문규, 이인규, 차봉연. Update on the metabolic syndorm. Biowave 2007;9(2):1-13.

27) Sgouraki, E., Tsopanakis, A., Tsopanakis, C. Acute exercise: response of HDL-c, LDL-c, lipoprotiens and HDL-c subfractions levels in selected sport disciplines. J. Sports Med. Phys. Fitness. 2001;41:386-391.

28) Belgin S.D., Melek O., Selma Y. et al. DNA polymorphism of *Pvu* II site in the lipoprotein lipase gene in patients with non-insulin

- dependent diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct.* 2005;23:399-404.
- 29) Matthew, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Tumer, R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function form fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28:412-419.
- 30) Friedewald VE Jr, Gotto AM Jr. Case 1: a patient with elevated low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2000;85(1):131.
- 31) Colquhoun D, Keech A, Hunt D et al. Effects of pravastatin on coronary events in 2,073 patients with low levels of both low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol: results from the LIPID study. *Euro Heart J.* 2004;25: 771-777.
- 32) 윤성, 김남익. 3년간 대기업 임원들의 동맥경화 지수 및 운동부하 심전도를 이용한 심혈관계 예후 점수 시스템의 변화 양상. *한국체육학회지.* 2006;45(1): 633-645.
- 33) Scranton, R., Sesso, H.D., Stampfer, MJ. et al. Predictors of 14-year changes in the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in men. *Am. Heart J.* 2004;147:1033-1038.
- 34) Kannel W.B. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987;114(2):413-419.
- 35) Murata M, Yamazaki K. Frequency of atherogenic risk factors in Japanese obese children. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990;10:211-219.

- 36) David botstein, Raymond L. White et al. Construction of a Genetic Linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet.* 1980;32:314-331.
- 37) 송희정, 김재문, 김제. 허혈성 뇌졸중 환자에서 lipoprotein lipase 유전자 다형성과 혈중 지질과의 관계. *대한신경과학회지.* 1999;17(3):340-346.
- 38) Crow, J.F. Hardy, Weinberg and language impediments. *Genetics.* 1999; 152: 821-825.
- 39) Wigginton, J.E., Cutler, D.J., Abecasis, G.R. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *American Journal of Human Genetics.* 2005; 76:887 - 893.
- 40) Emigh, T.H. A comparison of tests for Hardy-Weinberg equilibrium. *Biometrics* 1980;36:627 - 642.
- 41) Stern, C. (1943). "The Hardy - Weinberg law". *Science* 1943;97:137-138.
- 42) Guo, S.W., Thompson, E.A. (1992). Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. *Biometrics* 48: 361 - 372.
- 43) 국민건강영양조사 제 3기 조사결과 심층분석 연구 보고서 : 검진부문. 질병관리본부. 2007.4.:1-223.
- 44) Watanabe H, Miyashita Y, Murano T, Hiroh Y, Itoh Y, Shirai K.. Preheparin serum lipoprotein lipase mass level: The effects of age, gender, and types of hyperlipidemias. *Atherosclerosis.* 1999;145:45-50.

- 45) Anderson JL, King GJ, Bair T, et al. Association of lipoprotein lipase gene polymorphisms with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1013-1020.
- 46) Hokanson JE. Lipoprotein lipase gene variants and risk of coronary disease: a quantitative analysis of population-based studies. *Int J Clin Lab Res.* 1997;27:24-34.
- 47) Nickla BJ, Ferrell RE, Rogus EM, et al. Lipoprotein lipase gene variation is associated with adipose tissue lipoprotein lipase activity and lipoprotein lipid and glucose concentrations in overweight postmenopausal women. *Hum Genet.* 2000;106:420-424.
- 48) Thorn JA, Chamberlain JC, Alcolado JC, et al. Lipoprotein and hepatic lipase gene variants in coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1990;85:55-60.
- 49) Toshihito K., Junji Y. et al. Impact of lipoprotein lipase gene polymorphisms on ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(39): 6325-6330.
- 50) Shintaro N., Norihiko T., Lihong W. et al. Association of lipoprotein lipase gene polymorphism with risk of prostate cancer in a Japanese population. *Int. J. Cancer.* 2004;112:872-876.
- 51) Shen H., Yu S., Xu Y., Yu R. et al. DNA polymorphism of *Pvu* II site in the lipoprotein lipase gene in patients with type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2000;17(1):24-27.

- 52) O. Ukkola, M.J. Savolainen, P.I. Salmela et al. DNA polymorphisms at the lipoprotein lipase gene are associated with macroangiopathy in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1995;115:99-105.
- 53) Ray K.M., Edward W.A. et al. DNA variants at the LPL gene locus Associate with angiographically defined severity of atherosclerosis and serum lipoprotein levels in a welsh population. *Arteriosclerosis and Thrombosis*. 1994;14(7):1090-1097.
- 54) 김형돈, 김덕중. 제 2형 당뇨병 환자들의 HbA1c에 따른 복합 트레이닝 동맥경화 지수 및 심혈관계 질환 위험 요소에 미치는 영향. *한국운동생리학회*. 2007;16 (4):369-382.
- 55) 이충규, 김종화 등. 당뇨병 환자에서 혈중 HbA1c 농도의 임상적 의의. *당뇨병*. 1983;7(1):110.
- 56) 정현진, 윤여민, 한태희, 박호순 등. 한국인에서 지단백분해효소 유전자 다형성과 관상동맥질환 및 지질과의 연관성. *대한임상병리학회지*. 1999;19(6):617-623.
- 57) Belgin S.D, Cavlan T. Lipoprotein lipase gene polymorphism and lipid profile in coronary artery disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128:869-874.
- 58) Christian G., Lars U.G., Peter S.H., Ole F. Polymorphisms in the lipoprotein lipase gene and their associations with plasma lipid concentrations in 40-year-old Danish men. *American Heart*

Association. 1995;92:1765-1769.

59) Hanyu O, Miida T, Obayashi K, Ikarashi T, Soda S et al. Lipoprotein lipase (LPL) mass in preheparin serum reflects insulin sensitivity. *Atherosclerosis*. 2004;174:385 -390.

60) Saiki A, Oyama T, Endo K, Ebisuno M, et al. Preheparin serum lipoprotein lipase mass might be a biomarker of metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76:93-101.

61) R.J.C. Sepetiba, J. Andrade, R.D.C. Hirata et al. Lipoprotein lipase PvuII polymorphism is associated with variations in serum lipid levels in non-diabetic pregnant women. *Braz J Med Biol Res*. 2007;1-8.

62) 황진순. 제 2형 당뇨병 및 대사증후군. *Korean J of Pediatrics*. 2006;49(7): 710-717.

63) 한국영양학회. 2005 한국인 영양섭취기준 (Dietary reference intakes for Koreans).

64) 보건복지부. 2006 국가 비만관리 종합대책자료.

65) Penbe C, Belgin S.D., Cavlan C. Lipoprotein lipase gene *PvuII* polymorphism serum lipids and risk for coronary artery disease : Meta-analysis. *Disease Markers*. 2007;23:161-166.

66) Pastch JR, Gotto AM Jr, Olivecrona T, Eisenberg S. Formation of high density lipoprotein 2-like particles from lipolysis of very low density lipoprotein in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978;75:4519.

- 67) Pollare T, Vessby B, Lithell H. Lipoprotein lipase activity in skeletal muscle in related to insulin sensitivity. *Arteriosclerosis Thromb.* 1991;11: 1192-1203.
- 68) 김정환. 인슐린 저항성과 대사증후군. *가정의학회지.* 2007;28(11): 319-322.
- 69) Yoh M., Mariko E., Masahiro O. et al. Enhancement of serum lipoprotein lipase mass levels by intensive insulin therapy. *Diabetes Reserch and Clinical Practice.* 2006;72:61-67.
- 70) Yoh M., Kohji S., Yoshiaki I., Hidehisa S. et al. Low lipoprotein lipase mass in preheparin serum of type 2 diabetes mellitus patients and its recovery with insulin therapy, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002;56:181-187.
- 71) Junji K., Atsushi N., Masa-aki K., Akihiro I., Junji K., et al. Serum lipoprotein lipase mass: clinical significance of its measurement. *Clinica Chimica Acta.* 2007;378:7-12.
- 72) 박준완, 박경운, 윤여민, 정영순, 송정환, 김진규. 관상동맥질환에서 저밀도지질단백 아형과 LPL 유전자 다형성의 연관성. *대한진단검사의학회지.* 2002;22(5): 312-318.
- 73) Yumi Shimo-Nakanishi, Takao Urabe et al. Polymorphism of the lipoprotein gene and risk of Atherothrombotic cerebral infarction in the Japanese. 2001;32:1481-1486.
- 74) Olavi Ukkola, Christophe Garenc et al. Genetic variation at the

lipoprotein lipase locus and plasma lipoprotein and insulin levels in the Quebec Family Study. *Atherosclerosis*. 2001;158:199-206.

75) P.J. Barter, K.A. Rye. High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 1996;121:1-12.

76) J.E. Hokanson, M.A. Austin. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213-219.

77) 최미경, 전예숙 등. 대사증후군을 가진 성인남녀의 영양소 섭취 상태와 혈액성상에 관한 연구. *한국식품영양과학회지*. 2007;36(3):311-317.

78) 유현정, 김양하. 대사증후군 대상자의 영양소 섭취 특성에 관한 연구. *한국영양학회지*. 2008;41(6):510-517.

79) Devaraj S, Wang-Polagruto J et al. High fat, energy-dense, fast-food -style breakfast results in an increase in oxidative stress in metabolic syndrome. *Metabolism*. 2008;57:867-870.

80) 조성수, 김우경. 당섭취와 대사증후군. *한국영양학회지*. 2007;40:39-49

81) Takashi H., Hidefumi O. et al. Preheparin serum lipoprotein lipase mass is negatively related to coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2000;153: 391-396.

82) Chamberlain JC, Thorn JA, Oka K, Galton DJ. DNA polymorphisms at the lipoprotein lipase gene : associations in normal and hypertriglyceridaemic subjects. *Atherosclerosis*. 1989;79:85-91.

- 83) Chen Q, Razzaghi H, Demirci FY, Kamboh MI. Functional significance of lipoprotein lipase HindIII polymorphism associated with the risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008
- 84) M. Javorsky, M. Kozarova, J. Salagovic, I. Tkac. Relationship among urinary albumin excretion rate, lipoprotein lipase *PvuII* polymorphism and plasma fibrinogen in type 2 diabetic patients. *Physiol. Res*. 2006;55:55-62.
- 85) Kohji S., Yoshiaki I., Hidehisa S. et al. The effect of insulin sensitizer troglitazone, on lipoprotein lipase mass in preheparin serum. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999;46:35-41.
- 86) 이명숙. 아포지단백질 대사. 효일 문화사. 2000.
- 87) W.C. Willett, G.R Howe et al. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:122-128.
- 88) 고운영, 김정순. 일부 농촌 성인을 대상으로 한 고혈압과 식이섭취와의 관계에 관한 연구. *예방의학회지*. 1997;30(4):729-740.

ABSTRACT

The *PvuII* Polymorphism of Lipoprotein Lipase Gene has Effect on Prevalence of the Korea Metabolic Syndrome

Shin Eunjung

Department of Food & Nutrition

The Graduated School

Sungshin Women's University

Metabolic syndrome(MetS) revolves around the management of a cluster of chronic diseases such as diabetes, hypertension, dyslipidaemia(high TG, low HDL-c) and obesity. MetS was significantly associated with increased risk of diabetes and cardiovascular disease. The Third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III) 2005 reported to facing 'serious situation' that more than 30 percent of children has contraction of a MetS. Prevalence of MetS relevant to the

effect of lipid metabolism, lipoprotein lipase(LPL) of which, is a key enzyme in the metabolism of serum triglyceride (TG) which is utilized in the peripheral tissue as free fatty acid and stored in adipose tissue. LPL gene consists of 10 exons which encode 475 amino acids and more than 9 intron of LPL gene polymorphisms have been reported. The LPL Pvu II polymorphism is caused by a C⁴⁹⁷-T(CAG CTG→TAG CTG) transition within a PvuII site of intron 6. LPL gene polymorphism is related to lipids level and the severity of atherosclerosis in coronary artery disease. To clarify the characteristics of LPL activity in MetS, 560 Korean subjects were studied to examine the relationship between symptoms of MetS and LPL mass and compare with LPL PvuII genotype. Therefore, the purpose of this study is to know the incidences of LPL gene polymorphism and its relationship with blood lipids level and the prevalence of MetS.

1. MetS prevalence was 50.8%. Maximum prevalence was in the 50–59 age group and the separate frequency of the five MetS risk factors prevalent in this study demonstrated that high hypertension(57.0%), high fasting blood glucose(51.3%), high waist(50.8%), high TG(47.1%), low HDL cholesterol(36.9%).
2. The frequencies of LPL PvuII genotype were P1P1 type 11%, P1P2

type 43.9% and P2P2 type 44.8%. The frequencies of variant types of LPL found in this study was statistically identical to other Korean population studies and Japanese population studies. However the frequencies of *PvuII* genotype was significantly higher than Caucasian population studies.

3. The relationships between LPL gene *PvuII* genotypes and anthropometry, lipid parameters, insulin resistance related profile are as follow. P1P2 genotype was a significantly higher waist circumference(WC). There was also a significant difference in BMI, FBS between the *PvuII* genotypes where the highest level was observed in P2P2. The data were also analyzed separately in both genders. In men, FBS and AI(TG/HDL-c) were higher and HDL-c lower in P2P2 genotype. In comparison, women were higher insulin, HOMA-IR and lower adiponection as well as higher WC, BMI, FBS, AI(LDL/HDL-c, TC/HDL-c) in P1P2 genotype.
4. In the Non-MetS group, P1P2 and P2P2 genotype were significantly higher level of BMI, TG, HOMA-IR, AI(TG/HDL-c, TC/HDL-c) and lower HDL-c. MetS group was higher TG, TG/HDL-c in P2P2 genotype. Also HDL-c and diastolic blood pressure(DBP) was higher in P1P1 genotype. In MetS men, P2P2 genotype had higher TG and

FBS level.

5. LPL activity was lower in cases of MetS. Also, the relationship between the symptoms of MetS and the level of LPL activity. The mean levels of LPL activity decreased with the increase in number of MetS. In LPL *PvuII* genotype, the order of P1P1, P1P2, P2P2 genotype gradually decrease.
6. LPL activity and WC, BMI, TG and BP correlated negatively in all LPL *PvuII* genotype and positively with HDL-c. From among these, men was statistical significance respectively positive, negative correlation with HDL-c, logTG in P1P2, P2P2 genotype. Women correlated positively HDL-c in P1P2 genotype and negatively logTG in P1P1 genotype.

LPL that catalyzed the hydrolysis of triglycerides in the blood. The LPL activity showed a negative correlation with TG and a positive correlation with HDL-c. The catabolism of VLDL and chylomicrons by LPL results in formation of IDL and chylomicron remnants (CRs), which are both depleted of triglyceride and enriched in cholesteryl esters (CEs). The latter is mediated via CE transfer protein, which transfers CE from HDL-c and LDL-c to triglyceride-rich particles in exchange for triglycerides. On

further lipolysis, IDL-c becomes LDL-c. Apart from its lipolytic function, LPL binds to and travels with CR to the liver. In liver, hepatic lipase also acts on the triglycerides in triglyceride- enriched HDL-c and LDL-c. Dysfunctional LPL could therefore affect lipoproteins by a variety of mechanisms.

In genetic epidemiological studies like the present one, the effects of genetic polymorphisms on. Gene analysis showed the importance of investigating clinical characteristics for mutations. But Intron gene polymorphisms like LPL *PvuII* do not affect phenotype characteristic of the mature protein, but they could affect the maturation and turnover of mRNA, its size, translatability, and the nature and number of the protein products formed. This could explain that statistically significantly effect of the LPL *PvuII* genotype on HDL, TG.

In conclusion, the present results suggest that genetic variation in LPL *PvuII* genotype plays a role in interindividual differences in LPL acitivity concentration and in the risk of MetS.