



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 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

대사증후군 위험인자로서
인슐린저항성 관련인자들, apo E
유전자 다형성 및 HDL size
phenotypes 등의 임상적 특성 연구

2008

誠信女子大學校 大學院

食品營養學科

김 꽃 별

대사증후군 위험인자로서
인슐린저항성 관련인자들, apo E
유전자 다형성 및 HDL size
phenotypes 등의 임상적 특성 연구

李名琚 教授地道

이 논문을 석사학위논문으로 제출함

2008년 5월

誠信女子大學校 大學院

食品營養學科

김 꽃 별

논문개요

‘2006년 국민 사망의 주요 3대 원인’ 및 최근 10년간 주요 사망원인별 사망률 변동추이에서 뇌혈관질환, 심장질환, 당뇨병, 내분비·영양 및 대사질환 등에 의한 사망률은 계속 증가하고 있으며, 이러한 질환들은 공통적으로 체내 복합적인 대사이상인 질환의 근본적인 원인이다. 이에 심각성을 인지하고 고혈압, 당뇨, 비만, 이상지혈증과 같이 대사질환의 복합체인 ‘대사증후군’에 대한 관심과 중요성이 커지고 있다. 대사증후군(Metabolic Syndrome)이라는 개념은 1998년에 WHO에 의해 처음으로 사용되어 졌는데 기존에는 인슐린저항성이 이러한 복합적인 대사이상 현상의 중심에 자리 잡고 있다고 하여 인슐린 저항성 증후군으로 불리워지기도 했다.

대사증후군은 현재 심혈관 질환과 당뇨병 발생의 위험요소라는 점과 그 유병률이 계속적인 증가추세에 있다는 점에서 더욱 주목받고 있으며, 대사증후군의 중요성에 대한 많은 전향적 연구를 통해서도 밝혀지고 있지만 대사증후군의 명확한 진단기준에 대해서는 아직 논란이 있다. 그렇기 때문에 연구자마다 대사증후군에 대한 유병률에는 차이가 있고, 해당 연구대상자의 특성에 맞도록 기존의 진단기준을 수정하거나 보다 정확하고 고위험 대사증후군의 적절한 진단을 위한 새로운 기준을 제시하기 위해 노력 하고 있다. 우리나라에서도 한국인의 특성에 적합한 대사증후군의 진단기준을 확립하기 위한 많은 시도들이 이루어지고 있다.

따라서 본 연구의 목적은, 현재 계속적인 증가추세를 보이고 있는 대사증후군을 중심으로 한국인 대사증후군의 분포 및 특징을 살펴보고 대사증후군 위험인자인 이상지혈증과 인슐린저항성, 유전자다형성, HDL size phenotype이 대사증후군에 대하여 어떠한 경향을 나타내는지 알아보고자 하였다. 따라서 서울시 거주자로서 서울시 의료원과 이대목동병원의 외래 환자를 대상으로

대사증후군 위험인자, 이상지혈증 위험인자(HDL 표현형), 인슐린저항성 평가인자(공복인슐린, HOMA-IR, QUICKI, GIR), apo E 유전자다형성 등 관련인자의 영향을 살펴보고 연구결과는 다음과 같다.

1. 연구대상자는 남성이 67.9% 여성이 32.1%로 남성이 여성보다 많았고 이것은 남성과 여성에서 본인의 현재의 건강상태에 대한인지도의 차이라고 생각된다. 연구 대상자의 전체 대사증후군의 유병률은 50.9%였으며, 이 중 남성은 73.5% 여성은 26.5%로 남성에서 더 높게 나타났다. 연령별 분포에서 남성은 40·30·50대 순으로, 여성은 50·60·40대 순으로 높은 대사증후군 유병률을 보였다. 여성의 대사증후군 유병연령이 50대 이상이 많은 것을 감안하면, 폐경 여부가 대사증후군 유병률에 큰 영향을 줄 것이라고 예상했으나, 통계적으로는 유의적인 차이를 보이지 않았다. 향후 폐경 여부 및 호르몬 치료여부 등에 대한 자세한 연구가 함께 이루어져야 할 것으로 생각된다.
2. 대사증후군의 유무에 따른 영양소 섭취량 및 섭취 비율은 유의적인 차이를 보이지 않았다. 그러나 식습관이나 생활습관에서 음주와 흡연, 생활 활동 여부 및 정도는 대사증후군 유병률과 관련이 있었다. 따라서 대사증후군과 식사와의 관련성을 찾기 위해서는 영양소 섭취량을 비교하기 보다는 섭취 식품의 형태 및 종류와 빈도를 조사하는 것이 적합할 것으로 생각된다.
3. 이상지혈증 대상자는 전체 대상자의 57.8%에 해당하였으며, 대사증후군의 유병연령대와 유사한 연령분포를 나타냈다. 이상지혈증과 대사증후군을 동시에 가지고 있는 비율은 67.5%로, 대사증후군만 해당하는 경우보다 약 2배 정도 높은 것을 통해, 이상지혈증을 가지고 있는 경우 대사증후군 유병률도 증가하는 것을 알 수 있었다. 이상지혈증을 동반한 대사증후군 집단과 대사증후군만 가지고 있는 집단에서의 중성지방(TG), 총콜레스테롤(TC), HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 등 혈중 지질 수치를 제외한 나머지 생화학인자에는 큰 차이를 보이지 않았다.
4. 대사증후군은 인슐린 저항성을 평가할 수 있는 모든 인자들(공복인슐린,

HOMA-IR, QUICKI, GIR)과 밀접한 관련성이 있었다. 본 연구에서 사용한 4 가지 인슐린저항성 평가 인자 중 특히 QUICKI은 남성과 여성 모두에서 대사증후군의 위험요인 및 기타 분석 결과와의 상관성이 가장 높았다. 이는 인슐린 저항성 평가 인자 가운데 정상인에서 뿐만 아니라 비만환자, 당뇨병자, 그리고 임신한 여성에서도 인슐린 저항성 측정에 있어서 매우효과적인 방법으로 생각된다. 대사증후군의 유병에 대한 인슐린 저항성 평가 인자들의 정확한 기준치(cut off point)를 정하는 것은 연구대상 집단의 특성과 연구 조건 등 여러 변수들을 고려하여 연구가 되어져야 할 것이다. 따라서 현재는 인슐린저항성 인자들의 4분위 그룹에 따른 인슐린 저항성의 정도를 통한 평가가 적합하다고 생각되어진다.

5. 대사증후군에 대한 새로운 위험인자로의 Apo E phenotype 분포는 정상형($\epsilon 3$ allele), $\epsilon 4$, $\epsilon 2$ 순서로 나타났다. Apo E allele별로 대사증후군 및 이상지혈증 유병률과는 상관성이 없었다. 그러나 $\epsilon 4$ allele를 가지고 있는 대상자의 경우 총 콜레스테롤(TC)과 LDL 콜레스테롤(Low Density Lipoprotein cholesterol)의 농도가 유의적으로 높았다. 향후 apo E allele와 이상지혈증의 상관관계가 대사증후군의 발병에 영향을 미칠 것으로 예상된다.
6. 심혈관계 질환 및 동맥경화의 중요한 예방인자인 HDL(High Density Lipoprotein) 뿐만 아니라 HDL peak size 및 subtype portion 등은 대사증후군 및 이상지혈증의 발생에 보다 유의적인 관련성이 있었다. HDL peak size가 작아질수록 대사증후군과 이상지혈증 모두 유병률이 유의적으로 증가하였고, 위험요인 수치도 좋지 않은 방향으로 변화함을 확인 할 수 있었다. HDL peak size와 함께 HDL2b와 3b의 분획이 대사증후군 및 이상지혈증에 따라 가장 유의적인 변화를 보였다. HDL peak size 및 subtype portion은 인슐린 저항성과도 상관성을 가지고 있었으며, 인슐린 저항성 인자들의 높은 4분위 그룹으로 갈수록 HDL peak size는 작아졌

고, subtype portion 중 HDL2b는 감소하였으며 HDL3b는 증가하였다. 이를 통해 HDL 입자의 크기 및 각 subtype이 차지하는 비중의 변화가 대사증후군을 예측 할 수 있었다. 특히 심혈관질환으로 이환의 위험률이 큰 고위험 대사증후군 대상자를 선별할 수 있는 새로운 위험인자가 될 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구대상자의 대사증후군 유병률은 이상지혈증, 인슐린 저항성과 HDL particle size 및 portion과 관련이 있었으며, 이러한 위험인자들도 상호간에 양의 상관성을 가지고 있었다. 또한 간접적인 인슐린 저항성 평가 인자는 연구 대상자의 특성을 고려하여 적합한 인자를 선택하도록 해야 하며, 대다수의 대상자에게 객관 타당하게 적용할 수 있는 기준치를 잡는 것은 매우 중요하다고 생각된다. 특히 HDL particle size 및 portion의 분석은 HDL 콜레스테롤 농도와 더불어 대사증후군의 진단에 새로운 위험인자로 제안될 수 있겠다.

목 차

I. 서론	1
II. 연구내용 및 방법	15
1. 연구대상자 및 디자인	15
1) 연구대상자와 기간	16
2) 연구디자인 및 대상자 분류	16
a. 대사증후군(MetSyn)의 정의	16
b. 이상지혈증(Dys)의 정의	17
2. 연구방법	19
1) 동의서 및 생활습관조사를 포함한 기초설문지	19
2) 신체계측 및 채혈	20
3) 생화학적 검사	21
4) 인슐린측정과 인슐린 저항성 인자 계산	21
5) Apo E 유전자 Phenotype 분석	22
6) 지질 대사 관련 인자 측정	23
a. Oxidized LDL 측정	23
b. 혈중 유리지방산(Free Fatty Acid)	23
c. 동맥경화지수	24
7) HDL cholesterol particle size 및 subfraction 분석	24
a. Ultracentrifugation of LDL/HDL	24

b. Gel casting	24
c. Nondenaturing gradient gel electrophoresis	25
8) 통계분석	26
III. 연구 결과 및 고찰	27
1. 연구 대상자의 특성	27
1) 성별, 연령대별 대상자 분포	27
2) 신체계측 및 생화학지표의 일반적 특징	28
3) 폐경여부에 따른 비교	30
2. MetSyn 유병률과 생활습관	31
1) MetSyn의 유병률과 생화학 지표	31
(1) 전체 MetSyn 유병률	31
(2) 성별, 연령대에 따른 MetSyn 유병률	32
(3) MetSyn 위험요인 분포	34
(4) MetSyn에 따른 생화학 인자 비교	35
(5) MetSyn 유무와 성별에 따른 생화학 인자 비교	36
(6) 폐경여부와 MetSyn	37
2) 식이조사 및 생활 습관	38
(1) 24h recall 식이조사(1day)	38
(2) 식습관 조사	41
(3) 운동 및 음주 · 흡연	44

3. 인슐린저항성 인자	48
1) 인슐린 저항성 인자의 분포	48
2) MetSyn과 인슐린저항성 인자	49
3) 인슐린저항성 인자의 사분위 그룹별(Quartile) 평균비교	53
4) 인슐린저항성 인자와 교차비	57
5) 인슐린저항성 인자와 MetSyn 위험요인	61
6) 인슐린 저항성 인자와 MetSyn 관련 요인과의 상관성분석	62
7) MetSyn에 대한 인슐린 저항성 인자의 기준치(cut of point)설정 ; ROC 곡선	63
4. Dys과 HDL size phenotypes	66
1) Dys분포와 생화학 지표	66
(1) Dys 대상자의 분포	66
(2) Dys의 위험요인 분포	67
(3) Dys 유무에 따른 생화학 지표	68
(4) Dys 유무와 MetSyn	71
2) HDL size phenotypes	72
(1) 대상자의 고밀도지단백질(HDL) subtypes 분포	72
(2) MetSyn과 HDL subtype	74
(3) 인슐린 저항성과 HDL subtype 및 apo 지단백질	85
5. 유전자 phenotype 과 MetSyn	88
1) Apo E 유전자 phenotype 분포 및 상대빈도수	88
2) Apo E 유전자 allele와 MetSyn 및 Dys	92
3) Apo E allele와 위험요인(risk factor)와의 관련성 분석	93
4) apo E allele에 따른 생화학적 인자 비교	97

IV. 요약 및 결론 99

참고문헌

ABSTRACT

List of Tables

Table 1. Metabolic syndrome crude prevalence of 2005 KNHANES	14
Table 2. Diagnostic criteria for metabolic syndrome of the participated subjects	17
Table 3. Diagnostic criteria for Dyslipidemia of the participated subjects	18
Table 4. General characteristic the anthropometry, Insulin resistance related profile, Lipid profile, general profile.	29
Table 5. The characteristic of the anthropometry, Insulin resistance related profile, Lipid profile, general profile according to MetSyn.	35
Table 6. The MetSyn & sex differences on the anthropometry, Insulin resistance related profile, Lipid profile, general profile.	36
Table 7. The differences on the anthropometry, Insulin resistance related profile, Lipid profile, general profile inpre & post menopause of MetSyn.	37
Table 8. Compareison of nutrient intake according to MetSyn vs Non-MetSyn.	39
Table 9. Compareison of nutrient intake according to MetSyn and sex.	40
Table 10. The partial correlation coefficient between nutrient intake and biochemical profiles.	42
Table 11. MetSyn and sex differencies on dietary habit (%)	44
Table 12. Frequency of Lifestyle behavioral factor accoding to MetSyn	

and sex in all the subjects. (%)	46
Table 13 Lifestyle behavioral factor about drinking and smoking of male subjects	47
Table 14. Distribution of Insulin Resistance parameter	48
Table 15. Distribution of Insulin Resistance parameter on the Metabolic syndrome.	49
Table 16. Change trend of Lipid profile, Anthropometry, Related insulin resistance profile, Related Lipid profile factor, General profile accroding to the Quartile of Insulin resistance parameter	53
Table 17. The prevalence and Odds Ratio of Metabolic Syndrome accroding to the Quartile of HOMA-IR, QUICKI and GIR in all subjects.	58
Table 19. The partial correlation coefficient between the Insulin resistance parameter and risk factor of Metabolic syndrome ·	62
Table 20. The differences on the Lipid profile, anthropometry, related insulin resistance profile, related Lipid profile factor, general profile in dyslipidemia.	68
Table 21. The differences on the Lipid profile, anthropometry, related insulin resistance profile, related Lipid profile factor in group according to dyslipidemia & sex.	70
Table 22. Frequency of Metabolic syndrome and sex on Dyslipidemia. 71	
Table 23. Distribution of HDL peak size and subtype on sex.	73
Table 24. Distribution of HDL peak size and subtype on MetSyn.	75

Table 25. Comparison of HDL subtype portion according to quartile of HDL peak size	76
Table 26. Comparison of HDL subtype portion according to quartile of HDL peak size	77
Table 27. Frequency of quartile of HDL peak size on MetSyn risk factor.	78
Table 28. Comparison of HDL subtype portion according to quartile of HDL peak size	80
Table 29. The partial correlation coefficient between the HDL peak size & subtype portion and risk factor of Metabolic syndrome. ·	82
Table 30. The prevalence and Odds Ratio of MetSyn according to the Quartile of HDL peak size(nm)	84
Table 31. Comparison of Insulin resistance parameter according to quartile of HDL peak size	85
Table 32. The partial correlation coefficient between the HDL peak size & subtype portion and Insulin resistance.	86
Table 33. Comparison of Insulin resistance parameter according to quartile of QUICKI.	87
Table 34. Distribution of Apo E phenotypes in this study	88
Table 35. The relative frequencies of common alleles of the gene locus coding apo E of this study comparing the others.	91
Table 36. Table 38. Frequency of apo E allele on MetSyn risk factor ..	94
Table 37. Anthropometry, Lipid profile, Related insulin resistance profile, Insulin resistance parameter, Related Lipid profile factor according to the apo E allele	97

List of Figure

Figure 1. Experimental research design in this study	15
Figure 2. Distribution of the ages in all subjects	27
Figure 3. Prevalence of Metabolic Syndrome and sex.	31
Figure 4. Prevalence of metabolic syndrome by ages in this study	32
Figure 5. Distribution on MetSyn risk factors	34
Figure 6. Number of MetSyn risk factor accroding the Quartile of HOMA-IR	61
Figure 7. Number of MetSyn risk factor accroding the Quartile of QUICKI ·	61
Figure 8. ROC curve of Insulin Resistance parameter for increased Metabolic syndrome	64
Figure 9. Prevalence of Dyslipidemia by ages in this study	66
Figure 10. Distribution on Dys risk factors	67
Figure 11. Number of Metabolic Syndrome risk factor accroding the Quartile of HDL peak size	79
Figure 12. Frequencies of apo E lipoprotein phenotypes(A) & alleles(B)	89
Figure 13. Distribution of apo E allele according to number of Dyslipidemia	92

서 론

2007년 9월 통계청 발표에 의하면 ‘2006년 국민 사망의 주요 3대 원인’은 1위 악성신생물(암), 2위 뇌혈관질환, 3위 심장질환(허혈성 심장질환 및 기타 심장질환 포함)으로 총 사망자의 47.6%를 차지하는 것으로 보고되고 있다. 이 3가지 질환은 1997년부터 한국인 3대 사망원인의 자리를 지켜오고 있었으며, 해를 거듭할 수 록 위의 3가지 원인으로 인한 사망자가 전체 사망자 중에서 차지하는 비율이 점차 증가하고 있는 추세이다.

또한 1996년부터 2006년 10년간 주요 사망원인별 사망률 변동추이를 살펴보면 1996년에 비해 당뇨병과 자살의 순위는 상승하고 운수사고와 간질환의 순위는 하락하였으며, 1996년 통계결과와 대비하여 사망률이 증가한 사인은 악성신생물(암), 내분비·영양 및 대사질환, 호흡기계통의 질환 순으로 나타났다. 특히, 내분비·영양 및 대사 질환(당뇨병 등) 사망률이 10년 전보다 많이 증가했고, 순환기계통 질환(뇌혈관질환, 심장질환, 고혈압성 질환 등)사망률도 10년 전과 비교하여 증가했다[1].

이러한 통계청 발표결과를 통해 알수있 듯이 최근 10년간 우리나라의 3대 사망원인으로 제시되고 있는 질환 중 약 45%를 차지하고 있는 뇌혈관질환과 심장질환, 최근 10년간 계속하여 사망률이 증가하고 있는 내분비·영양 및 대사질환과 순환기계통 질환들은 공통적으로 체내 복합적인 대사이상 이 해당 질환들의 근본적인 원인된다.

대사이상이라고 하는 것은 체내의 한 가지 영역에서 또는 특정 부위에 국한 돼서 만 나타나는 것이 아니라 신체 전반적인 이상으로 연결되고 결국 복합적인 대사이상으로 인한 여러 가지 질병이 종합된 형태로 나타나게 된다. 이러한 대사이상의 복합성 및 연계성을 나타내는 것이 대사증후군이다.

1. 대사증후군의 발병률과 판단 근거

1960-70년대 비만, 당뇨병, 고지혈증, 고혈압이 한 사람에서 동시에 발병되는 현상이 처음 관찰되었고[2], 또한 비슷한 시기에 고 인슐린혈증이 당뇨병, 고지혈증, 비만, 고혈압과 관련있다는 연구결과들이 나타나기 시작하면서 이후 고인슐린혈증은 인슐린 저항성에 의해 발생한다는 개념이 등장하기 시작하였다.

이러한 고지혈증, 고혈압, 고혈당과 같은 심혈관 질환의 위험인자들의 군집현상을 1988년 Reaven이 『Syndrome X』라고 명명하였다. 또한 인슐린 저항성의 발생과 이에 따른 보상적 고인슐린혈증이 고혈압, 고지혈증, 당뇨가 발병하도록 조장한다고 가정하여, 인슐린 저항성을 Syndrome X의 발생 원인으로 추측하였다[3].

이러한 Syndrome X는 같은 해 World Health Organization(WHO)에 의해 대사증후군(Metabolic Syndrome 이하 MetSyn)이라 명명되었고 진단기준이 처음으로 제시되었다[4].

대사증후군은 현재 심혈관 질환과 당뇨병 발생의 위험요소라는 점과 대사증후군 유병률이 증가추세에 있다는 점에서 더욱 주목받고 있으며, 대사증후군의 중요성에 대한 많은 전향적 연구를 통해 밝혀지고 있다[5].

이러한 과정에서 여러 연구들을 바탕으로 대사증후군의 진단을 위한 기준들이 제시되어져 왔는데 현재 세계적으로 많이 통용되고 있는 대사증후군의 진단 기준은 WHO의 진단기준과 National Education Cholesterol Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III(2002))의 기준, International Diabetes Federation(IDF)의 기준이다. 이 3가지 기준은 약간은 차이가 있어 연구자마다 연구대상에게 적합한 기준을 선택하여 적용하고 있다. 이러한 국제적인 보건기구들에서 많은 대규모의 역학조사들을 통해서 제시하고 있는 기준은 일반적이고 비교적 객관적으로 진단할 수 있는

기준이 될 수는 있기는 하지만, 인종 및 사회환경적 조건 등에 따른 특징적인 차이를 감안해야 하기 때문에 전 세계 모든 사람들에게 일괄적인 기준을 적용하는 것은 무리가 있다.

이러한 이유 때문에 각 나라마다, 연구대상자의 인종 및 민족적 특성에 또는 사회인구학적 특징에 대하여 가장 적합하고 이상적인 대사증후군의 진단기준을 확립하기 위한 연구들이 많이 진행되고 있다. 뿐만아니라 진단기준의 확립은 물론 이미 연구들을 통해 알려져 왔거나 새로이 알려지고 있는 여러 대사이상과 관련된 인자들과 실질적인 대사증후군과의 관련성을 규명하여 보다 정확한 대사증후군의 진단 및 원인 발굴을 위한 노력들이 진행되고 있으며, 우리나라의 경우에도 이와 같은 노력을 위해 다양한 분야와 다양한 지역에서 대사증후군에 대한 연구가 진행되고 있다[6].

의학·보건 분야에서 중요하게 대두되고 있는 대사증후군 유병률이 얼마나 되는지에 대해서는 연구자마다 차이가 많아서, 2.4%~35.3%까지 다양하게 보고되고 있다[7]. 2001년도에 NCEP-ATP III에서는 Table 1과 같이 대사증후군의 진단을 정의하였다[8]. Park 등이 미국 제3차 국민영양조사 자료로 조사한 바에 따르면 미국인의 대사증후군 유병률은 남자 22.8%, 여자 22.6%로 남녀간의 차이는 없었다[9].

2005년 국민건강영양조사[5] 의 결과에 따르면 우리나라에서 대사증후군은 30세 이상 성인 중 29.5%가 대사증후군이었고, 성별에 따라 분류하면 남성은 33.1%, 여성은 26.1%의 유병률을 보이고 있었다. 이러한 유병률 산출을 위해 '2005 국민건강영양조사'에 사용된 대사증후군 기준은 2001년 NCEP ATP III 대사증후군 정의를 기본으로 하였고, 복부비만을 정의하기 위해 2005년 대한비만학회에서 제시한 한국인에 적합한 허리둘레 값(남자 $\geq 90\text{cm}$, 여자 $\geq 85\text{cm}$)를 사용하였다. 공복혈당장애 기준은 2003년 American Diabetes Association에서 110에서 100mg/dL로 하향조정된 값을 사용한 것이다.

우리나라에서도 대사증후군의 유병률이 여느 나라 못지 않게 높게 나타나고 있고, 1998년과 2001년 2005년의 국민건강영양조사의 결과를 통해서도 만성질환의 유병률이 증가 추세에 있다는 것을 알 수 있다[10].

2. 인슐린 저항성과 표지 인자들

심혈관질환과 당뇨병에 대한 위험요인이면서 지속적인 증가추세를 보이고 있는 대사증후군은 보다 정확하고 영향력 있는 원인들을 규명하고 깊은 관련성을 가지고 있는 인자들을 발굴하고자 다양한 분야에서 많은 연구들이 진행되고 있는데, 앞서 언급했듯이 대사증후군의 개념이 확립되기 이전에는 인슐린저항성 증후군이라고 하는 용어로 명명되었다. 이러한 측면에서도 알 수 있듯이 대사증후군의 근본적인 문제가 되는 원인으로 인슐린저항성 (Insulin Resistance)을 꼽을 수 있다.

인슐린저항성이란 췌장의 베타세포에서 정상적으로 인슐린이 분비됨에도 불구하고 근육과 간, 지방조직과 같은 인슐린 표적장기에서 그 활동이 감소되고 혈액 내에서는 이를 보상하기 위한 기전으로 고인슐린혈증 (Hyperinsulinemia)이 나타나는 현상을 일컫는다[11]. 그렇기 때문에 인슐린저항성을 가지고 있는 경우 임상적으로 정상 또는 고혈당 상태에서 상대적으로 고인슐린혈증을 보이는 보이지만 제1형 당뇨병처럼 인슐린 수치가 낮은 상태에서도 인슐린 저항성을 보이는 경우가 있으므로 인슐린 저항성이 반드시 고인슐린혈증과 동일한 의미를 갖지는 않는다[3].

인슐린저항성을 유발하는 원인으로는 인슐린 분비 자체의 결함과 인슐린 작용에 대한 길항물질이 있는 경우, 또는 표적세포 자체의 결함으로 나눌 수 있다. 그러나 인슐린 저항성을 유발하는 주된 원인은 인슐린 표적세포에서 인슐린 작용의 결함에 기인한다. 표적세포 수준의 결함에 있어서도 인슐린 수용체가 결합하는 부위의 결함과 수용체와 결합 이후의 인슐린 작용과

정의 장애를 총칭하는 수용체 후 결함으로 분류할 수 있다. 또한 부위에 따른 분류로 간과 말초조직에서의 저항성으로 구분할 수 있다[3].

인슐린 저항성은 당대사의 이상으로 인한 혈당상승은 물론이고 지질대사 이상으로 인한 Dys과 고혈압과 관련이 있다고 보고되고 있으며[12], 대사증후군 및 심혈관질환의 발병에 중심적인 역할을 하는 것으로 보고되고 있다[13]. 심혈관질환의 위험 요인으로 알려져 있는 비만, 포도당불내성, 고혈압, Dys과 같은 대사질환들의 근본바탕에 인슐린저항성이 자리 잡고 있으며, 고인슐린혈증이 이를 매개하고 있다는 가설은 많은 연구를 통해 반복적으로 증명되고 있다[14].

인슐린저항성으로 인한 대사성 장애로써 당대사 장애는 물론 지질대사 장애도 초래된다. 인슐린 저항성으로 고인슐린혈증의 상태가 되면 간에서 초저밀도지단백질(Very Low Density Lipoprotein:VLDL)과 중성지방(Triglyceride:TG)의 생성과 분비가 증가되어 혈중 중성지방이 증가하게 되는데, 특히 식후 중성지방의 증가가 특징적으로 나타나게 된다. 그리고 VLDL의 총량이 많을수록 콜레스테롤 에스터(cholesterol ester:CE)가 고밀도지단백질 (High Density Lipoprotein:HDL)에서 VLDL로 이동하는 속도가 증가하여 HDL 콜레스테롤의 양이 감소하게 된다. 또한 고중성지방혈증이 있거나 당뇨병, 고혈압이 있으면 HDL을 구성하는 아포지단백질 A-I(apolipoprotein A-1:apo AI)의 소모율이 증가하여 결과적으로 HDL이 감소하게 된다. 또한 인슐린 저항성이 있는 경우 저밀도지단백질(Low Density Lipoprotein:LDL)의 크기가 감소되어 동맥경화 형성이 가속화된다 [15].

이렇게 인슐린 저항성으로 인한 당대사 및 지질대사 장애로 대사증후군이 유발되고 당뇨병과 심혈관질환으로의 위험성이 증가하게 되는 것이기 때문에 인슐린저항성은 중요한 대사증후군의 원인이 되는 것이다.

인슐린 저항성을 측정하는 방법으로는 인슐린저항성은 DeFronzo등이 고

안한 euglycemic clamp test와 intravenous glucose tolerance test, HOMA등의 방법으로 측정할 수 있다[3]. Euglycemic clamp test와 intravenous glucose tolerance test,은 인슐린 저항성을 직접 측정하는 방법으로 인슐린을 정맥으로 주입하여 시간경과에 따른 포도당농도를 측정하여 계산식을 이용하여 기저혈당이 반으로 떨어지는 시간을 구하고 이런 과정을 거쳐 구하게 된 인슐린저항성 인자는 Kitt로써 이용한다. 그러나 이러한 인슐린 내성검사는 검사를 위해 요구되는 시간이 길고, 경제적인 부담으로 많은 사례에 적용하거나 실제 검진 현장에서 이용에 한계를 가지고 있다.

그래서 임상에서 적용하기 용이한 인슐린저항성 인자로 현재 사용되고 있는 것은 공복인슐린, HOMA-IR, QUICKI, GIR이 있다.

공복 인슐린 농도는 인슐린 저항성을 알아내기 위한 가장 간단한 간접 수치 중 하나로 인슐린 감수성과 유의한 상관관계가 있다[16]고 보고되고 있지만, 정상혈당을 가진 대상집단에서 인슐린저항성의 예측이 가능[17]하기 때문에 질환을 가지고 있거나 질환의 위험에 노출된 대상자에게 적용 시 정확한 결과를 도출해 낼 수 없다는 단점이 있다.

HOMA-IR, QUICKI, GIR는 공복인슐린 농도와 공복혈당 농도로부터 계산하여 산출되는 값들로, HOMA-IR(Homeostasis model assessment for insulin resistance)은 $[\text{공복인슐린}(\mu\text{U/mL}) \times \text{공복혈당}(\text{mg/dL})] / 22.5$ 로 계산되며 공복 인슐린 농도와 공복 혈당 농도를 이용한 인슐린저항성에 대한 항상성 모델로[18], 인슐린 저항성을 평가하기 위한 유용한 방법이다. 현재 많이 이용되고 있지만 혈당치가 높고 공복 인슐린 수치가 낮은경우나 체질량 지수가 낮은경우에는 정확도가 떨어지는 것으로 알려져 있으며, 정상혈당 고인슐린 클램프법과의 상관관계에 있어 좋은 선형관계를 보이지 않는 것으로 알려져 있다[19].

QUICKI(Quantitative insulin sensitivity check index)는 $[1/(\log \text{공복}$

인슐린($\mu\text{U}/\text{mL}$) $\times \log$ 공복혈당(mg/dL)]로 계산되어지는 수치로 인슐린감수성에 대한 정량적 기준치이며 정상혈당 고인슐린형 클램프버을 측정한 인슐린 저항성과 좋은 선형 상관관계를 가지며[20], 정상인에서 뿐 아니라 비만, 당뇨병환자 등에서도 인슐린 저항성 측정에 있어 매우 효과적인 방법으로 보고되고 있다[21,22].

GIR(Glucose to insulin ratio)는 [공복혈당 (mg/dL)/공복인슐린 ($\mu\text{U}/\text{mL}$)]구할 수 있어 간단하지만, 이 역시 정상 혈당이 아닌 경우에 정확도가 떨어지는 단점이 있다[23].

따라서 인슐린저항성 평가 인자들은 연구 대상자의 특성에 적합하도록 연구자가 판단하여야 한다.

3. Dys 유병률과 위험도

대사증후군에서 심혈관질환으로의 이환에 대한 위험도가 높아지는 하나의 중요한 원인은 Dys을 동반한 대사증후군의 경우일 것이다.

Dys은 혈중 지질농도가 상승된 상태를 말하는 것으로 총콜레스테롤(Total cholesterol:TC)또는 LDL콜레스테롤의 증가, TG증가, HDL콜레스테롤의 감소가 단독 혹은 복합적으로 나타날 때를 말한다[24].

심혈관질환의 중요한 위험요인이면서 비만, 고혈압, 당뇨병과 함께 대사증후군의 한 요소로서 유병상태가 매우 높다. 죽상동맥경화를 일으켜 치명률이 높은 뇌혈관질환과 허혈성 심질환을 일으키는 것으로 알려져 있다. 최근까지 고지혈증으로 많이 알려졌지만 높은 LDL콜레스테롤 수치뿐 아니라 낮은 HDL콜레스테롤수치 역시 심혈관질환의 중요한 인자로서 매우 중요한 관심의 대상이 되기 때문에 ‘Dys’ 용어가 더욱 정확한 표현으로 대치되고 있다. 50세미만 연령층에서 30년간 추적 조사한 연구결과에 따르면 콜레스테롤 농도가 $10\text{mg}/\text{dL}$ 증가하면, 총 사망률은 5%, 총 심혈관 사망률은 9%

증가하는 것으로 나타났다. 특히 최근 급속한 산업화와 식사의 서구화 및 칼로리 섭취증가로 인해 Dys은 빠른 속도로 증가하고 있다.

Dys의 치료는 기존의 관상동맥 질환 유무에 관계없이 관상동맥질환의 발생과 재발을 감소시킨다. TC 농도가 10% 감소하게 되면 관상동맥질환으로 인한 사망률은 15% 감소되며, LDL콜레스테롤이 10% 증가되면 관상동맥질환의 발생위험률이 20% 증가한다[25].

이러한 Dys의 증가는 심혈관 질환의 증가로 인해 개인의 고통으로 인한 삶의 질 하락은 물론이고 국가적으로도 상당히 노동력 상실 및 과중한 의료비 상승으로 인해 국가경쟁력 저하로 순환기계 질환임을 감안할 때 Dys의 치료와 관리는 국민건강증대의 필수적인 것으로 인식되고 있다[5].

4. Apo E 유전자 다형성

서구화된 식생활 및 고칼로리의 식사 등의 원인도 있고, 이러한 식생활로 인한 비만 또는 내장지방의 축적이 되게 되고 결과적으로 인슐린저항성을 나타내게 되면서 Dys이 나타나거나 더욱 심화된다. 또한 혈중 지질이상에 영향을 주는 것으로 아포지단백질의 다형성을 꼽을 수 있다. 특히 아포지단백질 E (apolipoprotein E:apo E)는 지단백 대사에 있어 중심적인 역할을 하는 아포단백질로 이 단백질에 유전적인 결함이 있는 경우 혈중 지질 농도의 이상을 초래한다.

Apo E는 299개 아미노산으로 구성된 arginine이 풍부한 당 단백질로 분자량은 34,200이며 주로 간과 뇌에서 생성되고 거의 모든 지단백에 분포하며 생체내의 여러 세포 내에 존재하는 것으로 알려져 있다[26].

Apo E는 LDL수용체와 특이적으로 반응하여 Apo E가 풍부한 지단백질인 VLDL, 키로마이크론 잔유물, LDL등의 제거 기전 조절에 필수적인 콜레스테롤과 중성지방의 항상성 유지에 필요하며 면역기능의 조절, 신경세포의

재생을 원활하게 한다[17]

또한 apo E의 다형성은 심혈관계 질환과 고지혈증의 주요한 유전적 결정인자로 여러 연구를 통해 알려져 있으며 그 외에도 치매, 알츠하이머병, 뇌졸중, 다발성 경화증 등과 관련이 있음이 보고되었다[28].

Apo E는 E4, E3, E2 alleles로 3개의 대립유전자를 가지고 있고, 3개의 동종접합체(homozygous)와 3개의 이형접합체(heterozygous)로 존재한다. 6개의 표현형 중 인구집단의 60%가 E3/3이며 1~2%정도는 E2/2이며, 2~5%정도가 E4/4형이며 나머지는 E4/3, E4/3, E3/2이다. Apo E유전자의 다형성에 대한 여러 연구를 통해서 알려진 바에 의하면 E3 allele에 비하여 E2 allele는 콜레스테롤과 저밀도 콜레스테롤의 혈청수치를 낮추고 E4 allele는 높이는 것으로 알려져 있다[29].

Apo E2 변이형은 299개의 아미노산 서열 중 158번의 arginine 이 cysteine 으로 치환된 변이형으로 apoE혹은 apo B/E수용체외의 결합부족으로 apo E혹은 E를 갖는 중성지방이 많은 지단백질의 혈중 제거능력이 저하되나 LDL수용체 합성이 상향조정됨으로써 LDL흡수가 촉진되어 혈청 LDL의 농도가 떨어진다. ApoE4변이형은 112번의 cysteine이 arginine로 치환되어 B/E와 E수용체 모두의 결합력이 상승하여 중성지방이 많은 지단백질 (카일로마이크론(Chyromicron:CM), VLDL)이 빨리 분해되고 간의 LDL 수용체 합성을 하향조절시키기 때문에 흡수율이 낮아져서 혈중 총콜레스테롤과 LDL콜레스테롤을 증가시킨다. 미국과 스칸디나비아 반도국가의 질병과의 역학조사 연구팀들에서도 혈청 콜레스테롤이 E2/2<E3/2<E3/3<E4/4등의 순서로 높아졌음다고 보고하였다. 6-11) 인종간의 비교에서는 apo E2와 E4가 가장 낮은 중국인(0.06)에 있어서 관상선 동맥 혈관질환 유발이 백색인종 보다 훨씬 낮은 결과를 나타냈다. 더욱이 미국 인디언 종족들은 E2변이형의 상대적 빈도수가 0%로써 이 들의 고지혈증 발병률이 적은 것과 관련이 있는 것으로 나타났다[30].

유전자 변이형에 의한 고중성지방혈증 및 고콜레스테롤혈증과 같은 혈청 지질의 이상은 최종적으로 관상동맥질환의 주요 원인으로 진단 및 관리의 중요성이 강조되고 있다. 특히 지질대사이상으로 인한 혈청지질의 이상 중 HDL 콜레스테롤의 변화는 관동맥질환의 유병율과 가장 밀접한 관계를 가지고 있는 것으로 보고되고 있다[31].

5. HDL기전 과 size phenotypes

관상동맥질환과 혈청지질과의 관련성에 대해 중요성이 강조되면서 많은 지질연구가 진행되어왔고, 지질연구가 진행되면서 혈청지질농도를 전체적으로 측정하는 대신 지단백질을 분리하여 그 농도를 측정함으로써 많은 새로운 사실이 밝혀지게 되었다[34].

Kannel[35] 등의 연구에 의하면 관상동맥경화증 환자에서 지단백질 중 특히 LDL이 높아져 있고, 반대로 HDL은 낮아져 있는 상태로 보아 HDL이 동맥경화를 예방하는데 중요한 역할을 한다고 보고하였으며, HDL콜레스테롤의 중요성을 강조하였다.

HDL은 역콜레스테롤운반기전(Reverse Cholesterol Transport:RCT)의 운반체 역할을 하는 지단백질로 간과 소장에서 분비되는 것, 다른 지단백질로부터 전이된 것, 간 이외의 조직으로부터 분비된 것 등 다양하게 생성된 복합물이다. RCT기전이라고 하는 것은 생체 조직의 큰 3가지 콜레스테롤 pool 중 콜레스테롤의 간의외의 조직에서 콜레스테롤을 간으로 이동시키는 기전으로 유일하게 콜레스테롤을 체외로 배설하는 통로가 되므로, 생체 콜레스테롤 항상성에 중요한 역할을 한다[32].

이러한 중요한 기전에서 운반체로서 중추적인 역할을 하고 있는 HDL은 불균질한 고분자물질로 크기와 밀도가 차이가 있는는 subtypes을 가지고 있는 지단백질로 Ultracentrifugation, precipitation, immunoaffinity

chromatography 등 다양한 방법을 통하여 각 subtypes을 분리하고 분석하여왔다[33].

HDL과 그 subtype이 관심을 끌기 시작한 것은 HDL의 동맥경화증 예방 작용이 알려진 이후부터이다. Anderson은 정상적인 HDL을 분획하여 Total HDL, HDL2과 HDL3를 비교하여 HDL3는 Total HDL에 관계없이 농도가 일정하며 HDL2는 Total HDL이 증가함에 따라 농도가 증가되며, 여자에서 남자보다 증가되어 있음을 확인하였다. 이를 통해 HDL2가 total HDL을 결정하는 주된 요인이라는 사실 임을 말해준다[34,36,37].

HDL subtypes에 대한 연구는 HDL대사를 이해하고 설명하는데 HDL은 5가지 subtypes로 분리되며 이들의 대사와 대사에 영향을 주는 인자들을 찾고, 이러한 과정에서 HDL의 콜레스테롤 배설 기능을 통한 동맥경화 및 관상동맥질환의 방어효과를 유지 및 증가시킬 수 있는 근본적인 방안을 모색하고자 많은 연구들이 진행되어왔다.

HDL subtypes은 크기와 밀도에 따라 HDL2와 HDL3 두 가지로 크게 구분되어 진다. HDL2는 LCAT(Lecithin-cholesterol acyltransferase)에 의해 성숙된 형태로 내부에 CE의 비율이 높아서 HDL3에 비하여 입자의 크기가 크고 밀도는 작은 형태이고, HDL3는 미성숙한 형태로 내부에 CE보다 외부의 단백질의 비율이 높기 때문에 HDL2에 비하여 입자의 크기는 작고 밀도는 높은 형태이다. 이러한 두 가지 subtypes은 HDL대사에서 효소들의 작용에 의해 형태가 변한다[38].

HDL의 subtypes을 보다 세부적으로 분류를 하면 HDL2b, HDL2a, HDL3a, HDL3b, HDL3c의 5가지 형태의 phenotypes이 존재한다.

Subtypes에 따라 아포지단백질, 지질조성, 크기, 밀도에 차이가 있으며 각각 생리학적 기능이 다르다[39].

일반적으로 large size의 subtypes이 HDL2(HDL2a,2b)이며 간 이외의 조직으로부터 콜레스테롤을 전이 받아 입자의 크기가 커지며 대신 밀도는

낮아지는 형태로 역콜레스테롤 운반기전에서 간으로의 콜레스테롤 운반의 역할을 하는 주요한 형태이다. small size subtype은 HDL3(HDL3a,3b,3c)이 해당하며, 원시 HDL로부터 LCAT의 작용을 받아 미성숙한 구형의 HDL3가 형성이 되는것이며 이것이 계속적인 LCAT의 작용으로 내부에 콜레스테롤의 함량이 높아지게 되면 HDL2가 된다. HDL2가 내부의 콜레스테롤을 간으로 전달하고 나면 다시 HDL3가 되는것이다.

전체 HDL에 대한 HDL subtypes각각의 portion(%)을 통해서는 어떠한 형태의 subtypes이 더 많은 비중을 차지하는지 여부를 비교하였으며, HDL2a, 2b의 subtypes의 portion이 클수록 size가 큰 subtypes이 많은 것이고, HDL3a,b,c의 portion이 클수록 size가 작은 subtype이 많은 것이다.

또한 5가지 HDL subtypes중 가장 밀도가 높은 부분의 size(nm)를 HDL peak size(nm)로 나타냈으며, peak size가 클수록 large size의 subtypes의 밀도가 높은 것이므로 peak size가 클수록 보다 큰 large size의 subtypes가 많이 존재하는 것을 의미한다. 그래서 peak size가 클수록 HDL2 subtypes의 portion이 많아지는 경향을 보이게 된다.

HDL은 간과 장에서 신생된 HDL은 apo와 유리콜레스테롤을 가진 원판상의 인지질 이중층으로 되어있는데 혈장중의 LCAT과 이의 cofactor인 Apo AI 과 결합한 후 LCAT의 작용으로 비극성인 CE가 만들어지면 이는 이중층의 소수성 내부로 이동하여 비로소 구형의 HDL3가 된다. 이는 다시 chylomicron과 VLDL의 분해과정에서 방출되는 유리 콜레스테롤, 인지질, Apo 등의 표면성분을 받은 후 계속적인 LCAT의 작용에 의해 보다 밀도가 낮은 HDL2가 되는데 이는 다시 간으로 이동하여 hepatic lipase에 의해 HDL3로 환원되는 순환경로를 밟는다[34].

이렇게 LCAT는 주로 HDL표면에서 이를 기질로 삼아 Apo AI과 함께 콜레스테롤을 에스터화 하는데 기질 지단백의 부족, Apo AI부족, LCAT자

체의 합성저하 등으로 그 활성이 떨어지면 많은 지질대사이상의 결정적인 원인이 될 수 있다. 심한 간질환시 HDL의 현저한 감소가 흔히 관찰되는 때의 HDL의 전자현미경으로 보면 원관상의 신생HDL의 형태를 보이기 때문에 LCAT의 결핍이 HDL감소의 원인으로 생각되고 있다[40].

이와 같이 HDL은 대사과정을 거치면서 지단백질을 구성하는 성분의 차이가 생기게 되고 이로 인해 크기와 밀도가 다른 여러 형태로 변화를 반복하며 대사가 진행된다. 이러한 과정에서 간의외의 조직으로부터 콜레스테롤을 전이 받아 성숙된 형태가 되는 HDL2의 형태는 콜레스테롤의 체외배설을 위해 유익한 역할을 하는 형태인 반면 HDL3는 내부에 CE의 비율이 낮은 미성숙하거나 간에 CE를 전달하고 다시 조직으로 이동하는 형태로 실질적인 콜레스테롤의 체외 배설을 하는 형태는 아닌 것이다. 다시 말해 CE가 풍부하여 입자 크기가 크고 밀도가 낮은 HDL2의 형태가 많을수록 콜레스테롤의 체외배설이 많이 되는 것이고, 반면 CE의 함량이 낮아 입자의 크기가 작고 밀도가 높은 HDL3의 형태가 많을수록 콜레스테롤의 체외배설이 적게 이루어진다고 볼 수 있다고 할 것이다[40]등의 연구에서도 실제로 HDL의 방어효과가 HDL 콜레스테롤 보다는 HDL2 콜레스테롤에 있고, 치료를 받지 않는 당뇨병환자에 있어 HDL 분자의 구성에 변화가 있다고 발표하는 등 HDL콜레스테롤 농도만을 측정하는 것보다 HDL subtypes을 측정하는 것이 중요하게 되었다[31] 고 하고 있다.

우리나라의 대사증후군의 유병율은 해마다 증가하고 있으며, 2005년 국민건강영양조사결과에서 대사증후군의 5가지 위험요인 중 낮은 HDL콜레스테롤 농도와 높은 중성지방의 농도에 해당하는 빈도가 나머지 위험요인들보다 높았다.

Table 1. Metabolic syndrome crude prevalence of 2005 KNHANES

	전체		남성		여성	
	유병수	전체유병률(%)	유병수	전체유병률(%)	유병수	전체유병률(%)
복부비만 (허리둘레 기준이상)	1,347	25.6	591	26.5	756	24.9
고중성지방혈증	1,467	27.9	851	38.1	616	20.3
저 HDL-c혈증	2,949	56.0	1,009	45.2	1,941	64.0
혈압상승	1,921	36.5	1,018	45.6	903	29.8
혈당상승	1,170	22.2	627	28.1	543	17.9

위의 Table 1과 같이 우리나라 국민 중 대사증후군의 복합적인 대사이상 증상 중 하나인 Dys을 가지고 있는 비율이 상당히 높으므로 한국인의 경우 Dys과 대사증후군의 유병에 있어서 관련성이 있을 것이라 생각된다.

따라서 본 연구의 목적은

첫째, 한국인에서 특히 서울지역 거주자에서 대사증후군의 분포 및 생화학적 특성 및 식생활습관 등을 살펴보고

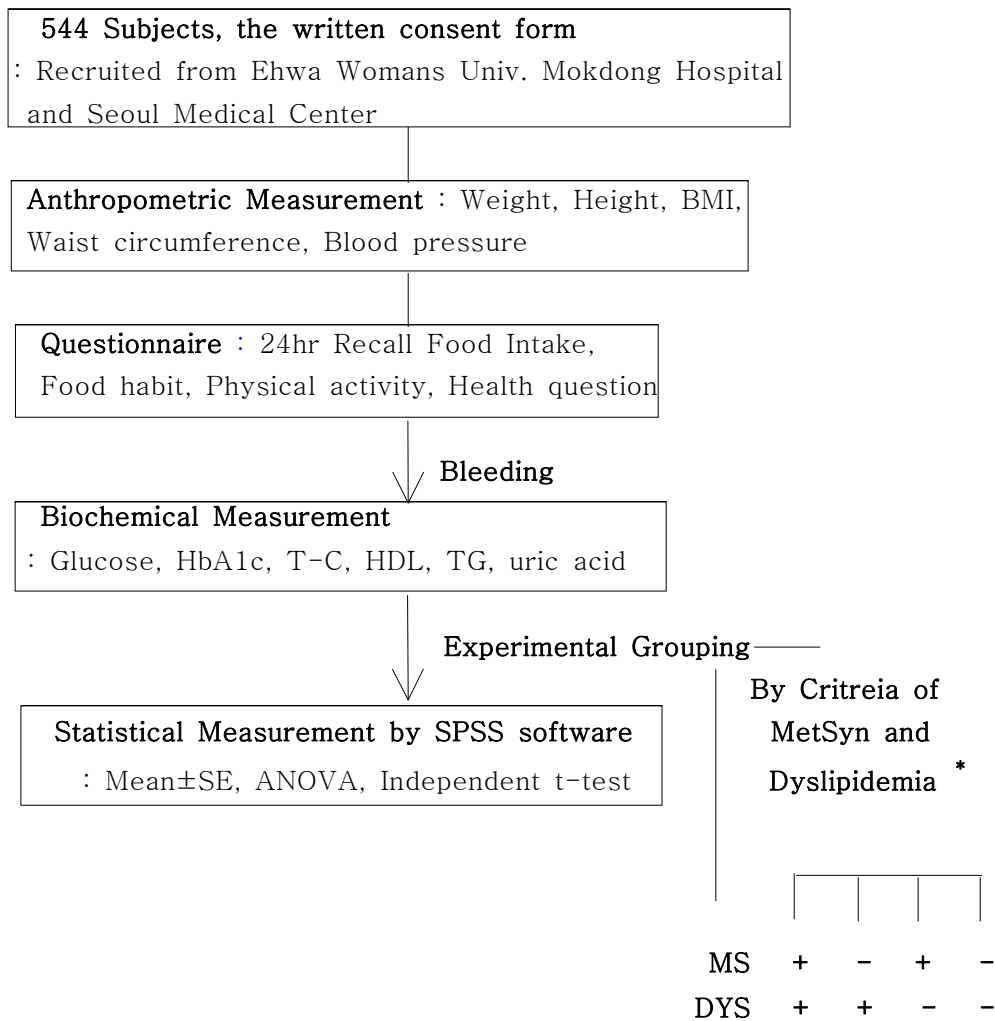
둘째, 인슐린 분비능력이 낮은 것으로 알려져 있는 동양인 중 특징적인 식습관을 가지고 있으면서 급격한 경제발전으로 인한 생활환경에 급격한 변동이라는 특성을 가지고 있는 한국인에서 인슐린 저항성은 어떠한 경향을 보이는지 보고,

셋째, Dys 분포 및 특성과 대사증후군과의 관계에 대해서 비교해보고자 하며,

마지막으로, 대사증후군의 위험성은 사망원인 2,3위를 차지하는 뇌혈관질환과 심장질환(심혈관질환)등으로 이환되기 때문으로, 큰 위험성을 가지고 있는 대사증후군을 보다 정확하게 진단하고 치료의 시점을 신속하게 인지하여 대사증후군의 개선 및 예방에 도움이 될 수 있는 새로운 위험인자를 발굴을 위해 유전자다형성과 대사증후군, 혈관질환 위험인자인 HDL의 subtype과 대사증후군에 대해 알아보하고자 한다.

II. 연구내용 및 방법

1. 연구대상자 및 디자인



* Criteria of Metabolic Syndrome and Dyslipidemia is Table 2, 3

Figure 1. Experimental research design in this study

1) 연구대상자와 기간

본 연구는 2006년 5월부터 2006년 11월까지 목동 이화여자대학교 부속 병원과 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 557명을 연구대상자로 선정하였다.

2) 연구디자인 및 대상자 분류

a. 대사증후군(MetSyn)의 정의

대사증후군의 정의는 NCEP ATP III criteria를 기준으로 혈압 \geq 130/85mmHg, 중성지방 \geq 150mg/dL은 동일하게 설정하였다. 그러나 HDL 콜레스테롤의 경우 남자 <40 mg/dL, 여자 <50 mg/dL로 하였으며 공복혈당은 한국당뇨협회(Korea Diabestes Association)에서 제시한 > 100mg/dL, 복부비만의 기준은 한국 비만학회(Korea Society for the Study of Obesity)에서 제시한 남자 >90cm, 여자 >85cm 으로 하여, 5가지 위험요인 중 3가지 이상에 해당될 때를 대사증후군이라고 정의하였다 (Table 2).

Table 2. Diagnostic criteria for metabolic syndrome of the participated subjects

Risk factor	
Fasting Blood Sugar	>100 mg/dL ¹⁾
Blood pressure	SBP \geq 130 mmHg or DBP \geq 85 mmHg
Triglyceride	\geq 150 mg/dL
HDL-cholesterol	Men <40 mg/dL, Women <50 mg/dL
Waist circumference	Men \geq 90 cm, Women \geq 85 cm ²⁾

* Diagnosis is established when \geq 3 of these factors are present

1) Korea Diabetes association

2) Korea Society for the Study of Obesity

본 연구에서 사용한 대사증후군 판정을 위한 KMSRI(Korean Metabolic Syndrome Research Initiative)에서 정한 기준은 2005국민건강영양조사에서 사용되었던 기준치와 동일한 것으로, NCEP ATP III와 IDF에서 제시하고 있는 대사증후군 진단 기준을 참고로하고 민족적인 특징을 고려하여 대한비만학회에서 정한 허리둘레기준과 대한당뇨학회에서 정한 공복혈당농도를 반영하여 정하였다.

b. 이상지혈증(Dys)의 정의

이상지혈증은 혈중 중성지방과 총 콜레스테롤, 고밀도지단백질 콜레스테롤과 저밀도 지단백질콜레스테롤 농도가 기준치를 벗어나는 경우를 Dys이라고 정의한다.

본 연구에서는 NCEP(2002) 기준[24]을 (Table 3) 이용하였으며, 4가지 기준 중 한가지 이상인 경우 Dys으로 진단하였다.

Table 3. Diagnostic criteria for Dyslipidemia of the participated subjects

Risk factor	
Triglyceride	≥ 200 mg/dL
Total cholesterol	≥ 240 mg/dL
HDL-cholesterol	Men <40 mg/dL, Women <50 mg/dL
LDL-cholesterol	≥ 160 mg/dL

2. 연구방법

1) 동의서 및 생활습관조사를 포함한 기초설문지

본 연구는 이대목동 병원과 서울의료원을 방문한 외래 환자를 대상으로 선별하였으며, 대상자들에게 서울시 전략산업 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 2항 관련) 서식을 작성하도록 하였다.

특히 여성의 경우는 중년이후 폐경에 의하여 호르몬 상의 큰 변화가 나타나게 되고 이러한 호르몬의 변화는 결국 여러 방면에서의 체내 대사적 변화를 초래하게 된다. 하여 본 연구의 여성 대상자를 폐경여부를 기준으로 폐경기이후 여성(post-menopause)과 폐경기 이전 여성(pre-menopause)으로 분류하여 두 집단 간에 생화학 인자들의 차이를 보았다.

일반사항 조사 내용에는 성별, 연령, 하루의 생활활동 정도, 흡연 상태와 흡연자의 경우 흡연량, 음주 여부와 섭취횟수 및 주량, 커피음용 여부와 평균 섭취량등이 있었다.

하루의 생활활동 정도의 평가는 하루종일 거의 누워있는 상태를 ‘안정상태(reclined)’, 타이피스트, 운전, 사무직, 연주, 마느질, 수업 중 앉아있기, 다림질, 글쓰기, 요리하기, 설거지 등의 활동을 주로 하는 경우를 ‘좌식상태(sedentary)’로 하였다. 교사, 보통속도로 걷기, 마루닦기, 유리창 닦기, 빨래, 아기보기, 페인트칠하기, 목욕, 오락으로서의 운동(자전거/탁구 등)이 주 활동 일때는 ‘가벼운 운동(light activity)’으로 하였고, 간호사, 빨리걷기, 목공, 눈치우기, 짐 들기, 잔디 깎기, 규칙적인 운동(자전거/배드민턴/수영/테

니스)등은 ‘중등활동(moderate)’으로 하였으며, 운동경기, 등산, 달리기, 나무베기, 농업, 임업, 광업 등은 ‘심한활동(severe)’으로 하였다.

하루 동안의 식사 내용 및 양을 회상하여 기록하는 24h recall설문지를 이용하여 대상자들의 1일 식이 섭취내용을 파악하였다. 그러나 전체 대상자의 설문 협조 정도와 작성된 24h recall설문지의 충분정도를 감안하여 대상자 260명의 데이터만을 최종적으로 정리하였고, Can pro. 3.0을 이용하여 영양섭취량을 분석하였다. 프로그램으로 통하여 분석된 기본적인 식이 섭취 데이터의 영양소 섭취량 및 3대 영양소의 열량환산, 전체 섭취 열량 대비 영양소별 섭취 열량 비율, 미량영양소 간의 섭취 비율 등을 계산하여 통계 분석을 실시하였다.

2) 신체계측 및 채혈

각 대상자는 채혈 당일 허리둘레(cm)와 신장(cm), 체중(kg), 혈압(mmHg)을 측정하였다. 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 맞추어서 측정하였다. 신장과 체중은 모두 직립자세로 신발을 벗은 상태에서 신장계와 체중계를 이용하였으며, 신장과 체중을 이용하여 체중(kg)/신장(m²)으로 체질량지수를 산출하였다.

혈액은 12시간 이상 공복 상태로 유지하게 한 후 생화학적 분석을 위한 혈청 및 HDL cholesterol subfraction분석과 아포지단백 E의 유전자다형성 검사를 위한 혈장으로 분리하여 채혈하였다. 혈장분리를 위해 EDTA tube 얻은 전혈은 3000rpm에서 15분간 원심분리하여 수집하였고, 분석 전까지 -80℃에서 냉동 보관하였다.

3) 생화학적 검사

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), LDL-콜레스테롤(Low density lipoprotein-cholesterol, LDL), 아포지단백질 A-I(apolipoprotein A-I ; apoA-I), 아포지단백질 B (apolipoprotein B; apo B)도 효소법에 의하여 각각의 측정용 kit를 이용하여 비색 정량하였으며 생화학분석기를 이용하였다(Hitachi 7080).

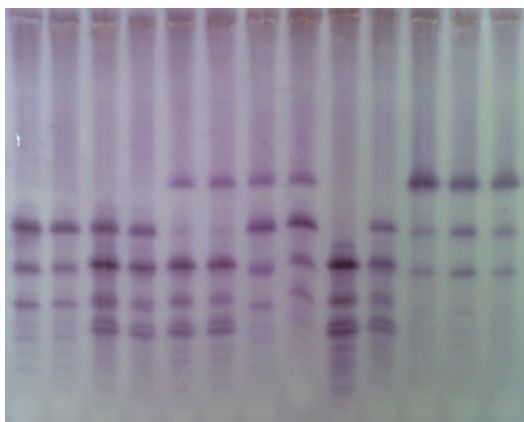
4) 인슐린측정과 인슐린 저항성 인자 계산

공복 시 혈중 인슐린 농도는 ELCIA(electrochemiluminescence immunoassay)방법을 이용하여 측정하였다.

인슐린 저항성 인자 중 HOMA-IR(homeostasis model assessment of insulin resistance)은 Mathewwa 등의 공식[41]으로 계산하였다. [HOMA-IR = 공복시 혈당(mmol/l) / 22.5 × 인슐린(μ U/ml)] [혈당, mmol/l = 혈당, mg/ml × 0.0555] QUICKI(Quantitative insulin sensitivity check index)는 $1/(\log \text{공복인슐린}(\mu\text{U/ml}) + \log \text{공복혈당}(\text{mg/dL}))$ 로 로그전환되었다[18]. GIR수치는(Glucose to insulin ratio) 공복혈당(mg/dL)/공복인슐린(μ U/ml)이다[17].

5) Apo E 유전자 Phenotype 분석

Apo E 유전자의 다형성은 Isoelectric focusing(IEF) 기술을 이용하여 분석하였다. 본 연구에서 사용된 방법은 미국 Pittsburgh 대학의 Dr. Kamboh 와 Dr. Ferrell에 의한 방법을 실험 조건에 맞게 약간 수정하였다(33,34). 이 방법은 적은 양의 혈청이나 혈장을 이용할 수 있고 전처리과정도 간단하여 널리 보급될 수 있는 기술이다. 5% PAGE-3M urea gel을 만들어 IEF gel 로 사용하고 1000volts, 150mA에서 20분동안 prefocusing한 다음 동 이 양의 시료가 점적된 사각 paper를 음극전극 쪽으로 고정시킨 후, 1500V, 150mA, 10W조건에서 30분 혹은 1시간 가량 gel을 처리(run)하였다. IEF gel은 nitrocellulose membrane에 transfer 시킨 후 immunoblotting하여 착색은 boric acid와 fast blue BB를 이용하였다. 착 색 후 E2/2, E3/2, E3/3, E3/4, E4/4, E4/2 형의 phenotypes으로 확인하였 다.



3/3 2/3 2/4 3/4 2/2 2/3 4/4

<Result of this study>

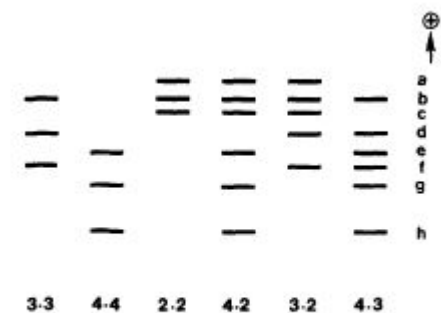


Fig. 4. Diagrammatic representation of major banding patterns of six apoE phenotypes obtained on 5% polyacrylamide isoelectric focusing gels containing 3 M urea, pH range 4.5-8.

<Reference>

Genetic studies of human apolipoproteins. V. A novel rapid procedure to screen apolipoprotein E polymorphism
M. I. Kamboh, R. E. Ferrell, and B. Kottke*
Journal of Lipid Research Volume 29, 1988

6) 지질 대사 관련 인자 측정

a. Oxidized LDL 측정

산화된 혈중 LDL(ox-LDL)의 양을 측정하기 위해 ox-LDL ELISA kit(Immundiagnostik, Germany)을 사용하였다. Wash buffer를 이용하여 anti-ox-LDL가 coating된 96well plate를 5회 washing하여 준비하고, Sample dilution buffer를 이용하여 1:10으로 희석시킨 혈청과 표준물질을 plate에 100ul 씩 넣은 후 상온에서 4시간 동안 반응시킨 다음 남아있는 용액을 완전히 제거시키고 wash buffer를 250ul로 5번 세척한 뒤 남아있는 용액을 완전히 제거하였다. 이어 conjugated (goat-anti ox-LDL)을 wash buffer에 1:100으로 희석한 conjugated solution을 각 well에 50ul 씩 넣은 후 상온에서 1시간동안 반응시킨 후, 위와 동일하게 wash buffer를 사용하여 well을 세척하였다. 세척 후 암실에서 substrate 100ul씩을 각 각 well에 넣어, 상온에서 30시간 동안 반응시킨 다음 암실에서 각 well에 50ul의 stop solution을 넣고 반응을 중지시킨 후 Multiwave spectrometer(Thermo, Mutiskan spectrum)를 이용하여 450nm과 620nm에서 흡광도를 측정하여 O.D.값을 표준용액을 통해 구한 표준곡선에 대입하여 정량하였다.

b. 혈중 유리지방산(Free Fatty Acid)

혈청 유리지방산은 혈액내 중성지방과 인지질 등의 에스터를 포함한 총 지방산의 4~5%에 지나지 않으나 알부민과 결합되어 존재하며 말초조직의 중요한 에너지원이 되고 있다. 유리지방산의 측정은 혈청을 증류수와 1:5로 희석한 sample을 효소시약(신양화학)을 이용하였다. 반응후 555nm에서의 흡광도를 측정하여 혈중 유리지방산의 농도($\mu\text{Eq/L}$)를 산출하였다.

c. 동맥경화지수

동맥경화지수(Atherogenic Index)는 Murata 등의 방법 [42][$AI=(TC-HDL)/HDL$]을 AI으로 계산하였다. 총콜레스테롤 중에 HDL-콜레스테롤이 차지하는 비율[TC/HDL][45]은 Cardiac Index라고도 하며 향후 관상동맥질환의 발생에 관한 위험을 시사하는 인자로서 그 비가 5.0 이상일 경우 관상동맥질환 발생 위험도가 크며, 3.5이하이면 낮은 위험도를 나타내는 것으로 구분하고 있는데(Kannel 1987) 본 연구에서는 그 계산값을 AI-1이라고 하였다(Scranton et al., 2004). 중성지방 중에 HDL-콜레스테롤이 차지하는 비율[TG/HDL][46]은 AI-2로 하여 계산하였고, LDL-콜레스테롤 중에 HDL-콜레스테롤이 차지하는 비율[LDL/HDL][47]은 AI-3으로 계산하여 적용하였다(Colquhoun et al., 2004). 이 값은 관상동맥질환의 중간위험을 보이는 사람에서 위험도 판정에 도움이 된다고 하는데, 이 비가 5이상이면 높은 위험도 3-5이면 상당정도의 위험도, 3이면 평균 정도의 위험도, 2-3이면 평균 이하의 위험도, 2이하이면 낮은 위험도를 나타내는 것으로 구분하고 있다.

7) HDL cholesterol particle size 및 subfraction 분석

a. Ultracentrifugation of LDL/HDL

혈액을 채취한 뒤 바로 centrifugation 시켜 plasma를 얻은 뒤 LDL fraction ($1.019 < d \leq 1.063 \text{ mg/ml}$)과 HDL fraction ($d \leq 1.21 \text{ mg/ml}$)을 얻기 위해 ultracentrifuge (Hitachi CS150GXL)를 이용하여 sequential preparation을 한다.

b. Gel casting

LDL과 HDL을 분석하기 위해 2-16% gradient gel과 4-30% gradient

gel을 만든다. 각각의 gradient gel을 만들기 위해 1)40% monomer solution (acrylamide : bis-acrylamide=29:1) , 2)0.15% ammonium persulfate, 3)0.1% TEMED 가 사용된다. Gel의 polymerization이 끝난 후 electrophoresis buffer를 넣은 bag에 gel을 담아 4℃에 보관한다.

c. Nondenaturing gradient gel electrophoresis

Electrophoresis는 CSI scientific electrophoresis에서 진행되며 electrophoresis buffer. Sample과 buffer (40% sucrose, 0.01% bromophenyl blue)를 2:1로 섞은 뒤 12ul씩 사용한다. Electrophoresis는 90mM Tris, 80mM boric acid, 3mM EDTA 로 이루어진 electrophoresis buffer에서 이루어지며 진행 과정은 다음과 같다.

LDL electrophoresis의 경우에는 sample을 loading하기 전에 70V로 30분간 pre-run을 한 후, 20V 30분, 70V 20분, 120V로 24시간 동안 electrophoresis를 실시한다.

HDL electrophoresis의 경우, sample을 loading하기 전에 80V로 30분간 pre-run을 한 후, 차례로 100V 1시간, 120V 2시간, 180V 5시간, 200V 20시간 electrophoresis를 실시한다.

Gel electrophoresis 가 끝나면 10% sulfosalicylic acid에 30분간 fixing하고 0.1% coomassie G-250로 1시간 동안 staining한다. Stained gel은 7.5% acetic acid와 5% methanol로 이루어진 destaining solution으로 destain 하고 1% acetic acid solution에 담아 4℃에서 보관한다(2).

HDL particle size를 분석하기 위해서 Standard protein, thylogolbulin 17nm, ferritin 12.2nm, catalase 10.4nm, lactate dehydrogenase 8.2nm, albumin 7.1nm (HMW Native Marker Kit;Amersham bioscience)와 Rf값을 이용한다. 또한 각 subtypes의 portion을 구하기위하여 software(Eclipses)를 이용하였다.

8) 통계분석

본 연구 자료는 통계 Package SPSS/Win(14.0)을 이용하여 분석하였고 각 집단의 항목에 대한 모든 측정치는 평균(Mean)±표준편차(Standard Deviation; SD)로 산출하였다.

혈중 생화학 수준, 역콜레스테롤 관련 효소의 활성과 유전자 다형성 등 변수들 간의 상관관계는 나이와 성별을 보정한 partial pearson's correlation coefficient(r)와 χ^2 -test로 분석하였다.

대사증후군 및 Dys 등의 집단간 유의성 검증은 성별과 연령을 보정한 ANCOVA(GLM, General linear model)으로 분산분석하였다.

인슐린 저항성 인자들의 사분위 그룹에 따른 대사증후군 유병에 대한 위험도를 평가하기 위해서는 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)의 odds값을 분석하였다. 그리고 대사증후군의 유무에 대한 공복인슐린, HOMA-IR, QUICKI, GIR에 대한 receiver-operating characteristic(ROC) 분석을 통해 복인슐린, HOMA-IR, QUICKI, GIR의 기준치를 구하였다. 유의성 검증은 신뢰구간을 95% 수준에서 시행하였다.

III. 연구 결과 및 고찰

1. 연구 대상자의 특성

1) 성별, 연령대별 대상자 분포

본 연구에 참여한 대상자는 총 557명이었으며, 이 중 남성은 378명(67.9%)였고 여성은 179명(32.1%)으로 남성이 여성보다 2.1배 많았다.

또한 대상자들의 평균 연령은 49.2 ± 11.5 세(남성 48.1 ± 11.1 세, 여성 51.8 ± 12.0 세)였으며, 연령대별 대상자의 분포는 20대(20-29세)가 18명, 30대(30-39세) 121명, 40대(40-49세) 134명, 50대(50-59세) 175명, 60대(60-69세) 87명, 70대(70세 이상) 20명이었다.

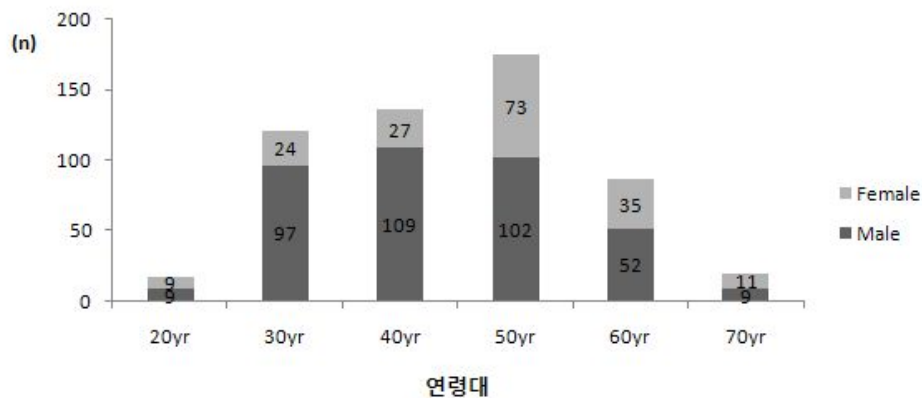


Figure 2. Distribution of the ages in all subjects

2) 신체계측 및 생화학 지표의 일반적 특징

본 연구 대상자 중 남자와 여자의 비율은 약 2:1 정도로 분포하였으며, 성별에 따른 평균연령은 남성(48.1 ± 11.1 세)이 여성(51.8 ± 12.0 세)보다 낮은 연령대를 보였다.

대상자의 전체의 생화학 지표 중 MetSyn 위험요인에 대해서 체중과 신장은 69.7 ± 26.8 kg, 164.7 ± 9.1 cm 이었으며, 신장별 체중에 대한 체질량지수(body mass index; BMI(kg/m^2))는 25.4 ± 3.2 kg/m^2 이었다.

허리둘레는 남녀의 유의한 차이가 있었는데, 본 연구에서 MetSyn의 risk factor 중 복부비만의 위험기준으로 제시하고 있는 허리둘레의 수치와 비교하여 보았을 때, 남성의 허리둘레평균은 위험기준인 90cm 초과하였고, 여성의 허리둘레의 평균은 위험기준인 85cm를 초과하지는 않았다. 혈압은 수축기혈압(SBP, systolic blood pressure)은 남녀의 유의한 차이가 없었고, 이완기혈압(DBP, diastolic blood pressure)은 남녀간에 유의적인 차이가 있었다. 공복혈당 또한 남녀의 유의한 차이는 없었으며 전체 대상자의 평균은 106.3 ± 26.0 mg/dL였다. 당대사의 정상여부를 판단하는 또 혈중 marker가 되는 HbA1c 역시 남자 6.0 ± 1.1 %, 여자 5.9 ± 1.3 %로 유의적인 차이를 보이지 않았다.

중성지방은 남자에서 유의적으로 높았으며, HDL-콜레스테롤 농도도 허리둘레와 같이 본 연구에서 제시하는 MetSyn의 위험요인 중 성별에 따라 기준 차이를 갖는 요인으로서 성별에 따라 평균값에서도 유의적인 차이가 있었다.

총콜레스테롤은 남녀간에 유의적인 차이를 보이지 않았고, LDL의 경우도 남녀간에 유의적인 차이를 보이지는 않았다.

그 외 일반적인 생화학인자로써 측정된 Uric acid, SGOT, SGPT, γ -GPT등에서는 모든 항목에서 남녀별 유의적인 차이가 있었다.

전체 대상자들의 일반적인 특징 중 MetSyn의 5가지 위험요인에 대해 남녀간에 유의적인 차이를 나타냈다. 특히, 수축기혈압(SBP)과 공복혈당(FBS)은 연령보정 전에는 남녀간에 유의성이 없었지만, 보정 후에는 유의성이 생기는 것으로 보아, 결과적으로 성별과 연령이 MetSyn유병에 영향을 주는 주요한 인자임을 짐작 할 수 있다.

Table 4. General characteristic the anthropometry, Insulin resistance related profile, Lipid profile, general profile.

		Men (n=376)	Women (n=178)	Total (n=544)	p-value (M vs F)
Age	(year)	48.1±11.1 ¹⁾	51.8±12.0	49.2±11.5	0.001
<u>Anthropometry</u>					
Height	(cm)	170.8±6.0	156.1±5.5	164.7±9.1	0.000
Weight	(kg)	75.3±10.0	60.1±9.0	69.7±26.8	0.000
BMI	(kg/m ²)	25.8±3.0	24.7±3.5	25.4±3.2	0.000
WC	(cm)	91.2±7.9	83.0±9.4	88.5±9.2	0.000
SBP	(mmHg)	130.1±14.2	128.3±17.3	129.5±15.3	0.233 †
		130.4±0.8 ²⁾	127.5±1.1		0.038 †
DBP	(mmHg)	82.8±11.2	80.0±11.3	81.89±11.3	0.008
<u>Insulin resistance related profile</u>					
FBS	(mg/dL)	107.6±25.7	103.6±26.5	106.3±26.0	0.093 †
		108.2±1.3 ²⁾	102.4±1.9		0.015 †
HbA1c	(%)	6.0±1.1	5.9±1.3	6.0±1.2	0.432
<u>Lipid profile</u>					
TG	(mg/dL)	176.8±104.9	150.2±113.9	165.8±111.5	0.007
TC	(mg/dL)	194.6±36.3	197.4±41.0	195.5±37.8	0.436
HDL	(mg/dL)	47.1±11.9	53.4±14.1	50.1±13.7	0.000
LDL	(mg/dL)	119.1±31.5	114.8±31.6	117.8±31.6	0.172
<u>general profile</u>					
Uric acid	(mg/dL)	6.3±1.4	4.6±0.9	5.9±1.5	0.000
SGOT	(IU/L)	28.0±13.0	23.5±10.4	26.7±12.6	0.000
SGPT	(IU/L)	33.5±22.3	22.3±13.4	30.3±20.9	0.000
γGPT	(IU/L)	52.3±59.8	26.7±28.3	45.1±54.0	0.000

¹⁾ Mean±SD / ²⁾M±SE

†) change into significant difference after adjusted by age

3) 폐경여부에 따른 비교

폐경 전 여성은 평균연령이 39.8 ± 8.9 세로 전체 여성대상자 중 32.5%(55명)였고, 폐경 후 여성은 평균연령이 58.5 ± 7.6 세로 67.5%(114명)의 분포를 나타냈다.

폐경 전후 집단 간에 일반적인 특성을 비교한 결과, 허리둘레(폐경 후 84.7 ± 8.8 cm, 폐경 전 79.9 ± 10.0 cm)와 수축기혈압(폐경 후 132.5 ± 16.6 mmHg, 폐경 전 124.7 ± 16.0 mmHg), 이완기혈압(폐경 후 81.7 ± 11.1 mmHg, 폐경 전 77.5 ± 11.3 mmHg), 공복혈당(폐경 후 107.6 ± 28.4 mg/dL, 폐경 전 96.2 ± 20.3 mg/dL)은 폐경이후 여성에서 모두 유의적으로 높았다.

중성지방의 경우 폐경 후 여성에서는 160.2 ± 116.2 mg/dL, 폐경 전 여성에서는 124.8 ± 101.9 mg/dL로 차이를 보이는 경향을 있었으나 통계적으로 유의적인 차이를 보이지는 않았다.($p=0.056$)

HDL콜레스테롤 농도는 폐경 후 여성이 51.3 ± 13.1 mg/dL, 폐경 전 여성이 58.2 ± 15.6 mg/dL으로 폐경 후 여성에서 유의적으로 낮게 나타났다.

이를 제외한 나머지 BMI, HbA1c, Uric acid, sGOT, sGPT, rGTP는 폐경여부에 따른 유의적인 차이를 보이지 않았다.

그렇지만 연령을 보정하였을 때는 허리둘레를 제외하고는 나머지 MetSyn 위험요인들은 유의적인 차이가 모두 사라졌다. 따라서 본 연구의 여성대상자에서 MetSyn유병률은 '폐경'여부 보다는 연령이 더 큰 영향을 주는 요인이라 생각된다.

2. MetSyn 유병률과 식생활습관

1) MetSyn의 유병률과 생화학 지표

(1) 전체 MetSyn 유병률

본 연구에서는 Table 1에 제시하고 있는 MetSyn의 기준을 적용하 대상자들의 MetSyn 유무를 판정하였다.

이 Table 2에서 정의한 MetSyn 판정 기준을 이용하여 MetSyn 유무를 알아본 결과 성별, 연령대별에 따른 MetSyn 유병률을 다음의 Table 6에 나타내었다.

전체 대상자 중에서 MetSyn은 50.9%를 차지하였고 이 중 남성이 73.5% 여성이 26.5%를 차지했다. 전체 대상자의 49.1%는 MetSyn이 아니었고 61.9%가 남성, 38.1%가 여성이었다.

2005 국민건강조사[5]에서는 전체 30세 이상 기준으로 MetSyn 유병률은 전체 29.5%이고 남성은 33.1%, 여성은 26.1%로 동일 기준을 적용한 본 연구 대상자의 MetSyn 유병률이 매우 높았다.

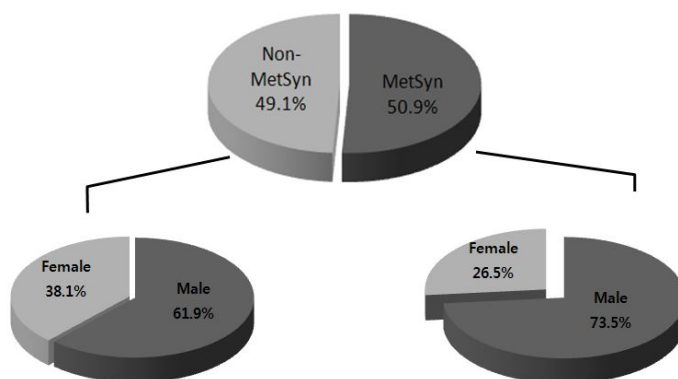


Figure 3. Prevalence of Metabolic Syndrome and sex.

(2) 성별, 연령대에 따른 MetSyn 유병률

전체 대상자를 연령대별로 나누어 MetSyn 유병률을 확인한 결과 남성은 40대, 50대, 30대, 60대, 70대, 20대 순으로, 여성은 50대, 60대, 40대, 70대, 30대 순으로 높았다. 이를 통해 MetSyn의 유병률에 있어서 남성이 여성보다 젊은 연령대에 높은 유병률을 보이는 것을 알 수 있었다.

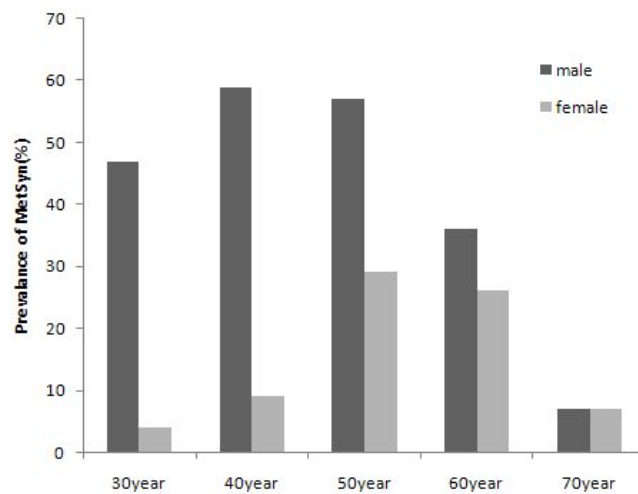


Figure 4. Prevalence of metabolic syndrome by ages in this study

2005년 국민건강영양조사 결과보고¹⁾에 의하면, 2005년 추계인구로 추정한 MetSyn의 유병률은 20세 이상 남자는 27.4%, 여자는 20.9%이었다. 30세 이상 성인의 유병률은 남자가 33.1%, 여자는 26.1%이었다. 20세 이상과 30세 이상 성인의 MetSyn 유병률은 남자가 여자보다 통계적으로 유의하게 높았으며, 연령이 증가함에 따라 전체 MetSyn 유병률은 증가하는 경향이 있는데, 남자는 50-59세에 MetSyn 추정 유병률이 44.7%로 최고가 되었으며 이후 감소한다고 하였다. 여자의 경우 연령이 증가할수록 MetSyn 유병률이 증가하여 70세 이상에서 MetSyn 추정 유병률이 55.1%로 최고가 되었다.

본 연구에서는 국민건강영양조사의 결과에서보다 낮은 연령대에서 높은 MetSyn 유병률을 보였는데, 이는 본인의 현재 건강상에 문제가 있음을 자각하고 문제를 확인하고 개선하고자하는 시도로 병원에 내원한 대상자이기 때문에 보다 높은 유병률을 가지고 있는 것이라 생각된다.

앞의 Table 4의 결과를 통해 살펴보았듯이 MetSyn의 유병률의 유의적인 차이($p=0.000$)를 보이는 것으로 보아, MetSyn은 성별과 연령에 따라 영향을 받는 것으로 짐작된다. 따라서 추후 분석 시, MetSyn과 다른 변수들과의 관계를 비교하는게 있어 방해요인으로 작용될 수 있기 때문에 성별과 연령을 분류 또는 보정하였다.

(3) MetSyn 위험요인 분포

전체 연구대상자를 남성과 여성으로 분류하여 MetSyn의 5가지 위험요인 중 각 위험요인에 대하여 해당하는 비율(%)와 (Figure 5. A), 해당되는 MetSyn 위험요인의 개수에 대한 비율(%)을 나타내었다(Figure 5. B).

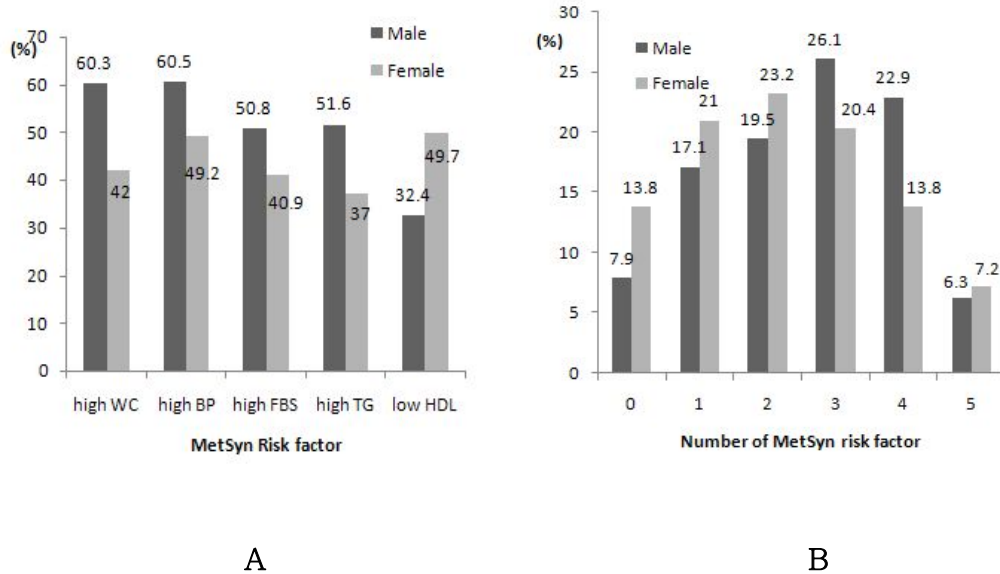


Figure 5. Distribution on MetSyn risk factors

연구대상자 중 남성은 MetSyn 위험요인 중 낮은 HDL콜레스테롤 농도에 해당하는 것을 제외하고, 나머지 4가지 위험요인에 대해서 모두 여성보다 높은 빈도를 보였다(A). 또한 각 대상자가 가지는 MetSyn의 위험요인의 개수에 대한 분포(B)에서 위험요인을 3개이상 가지고 있는 비율은 남성이 여성보다 높았고, 그 이하의 위험요인을 가지고 있는 비율은 여성이 남성보다 높았다.

(4) MetSyn에 따른 생화학 인자 비교

본연구의 MetSyn 판정 기준으로 사용된 5가지 risk factor(table 1)를 기준으로 MetSyn으로 판정하여, 대사증후군(MetSyn)과 비-대사증후군(Non-MetSyn)에 따라 비교하였다(Table 5).

Table 5. The characteristic of the anthropometry, Insulin resistance related profile, Lipid profile, general profile according to MetSyn.

		Non-MetSyn (n=275)	MetSyn (n=285)	p-value
<u>Anthropometry</u>				
BMI	(kg/m ²)	24.1±0.2 ¹⁾	26.7±0.2	0.000
WC	(cm)	84.2±0.5	92.7±0.5	0.000
SBP	(mmHg)	122.9±0.8	135.7±0.8	0.000
DBP	(mmHg)	77.5±0.6	86.0±0.6	0.000
<u>Insulin resistance related profile</u>				
FBS	(mg/dL)	97.7±1.5	114.6±1.5	0.000
HbA1c	(%)	5.7±0.1	6.2±0.1	0.000
<u>Lipid profile</u>				
TC	(mg/dL)	194.5±2.3	196.2±2.3	NS
TG	(mg/dL)	111.6±5.8	222.8±5.7	0.000
HDL	(mg/dL)	54.9±0.7	43.4±0.7	0.000
LDL	(mg/dL)	118.7±2.1	116.6±2.0	NS
<u>General profile</u>				
Uricacid	(mg/dL)	5.6±0.1	6.3±0.1	0.000
SGOT	(IU/L)	25.2±0.8	28.0±0.8	0.010
SGPT	(IU/L)	26.4±1.3	33.5±1.2	0.000
γGPT	(IU/L)	35.7±3.5	54.3±3.6	0.000

1) M±SE ; Adjusted by age.

NS ; Not Significance

(5) MetSyn 유무와 성별에 따른 생화학 인자 비교

전체 대상자를 MetSyn의 유무와 성별에 따라 분류(MetSyn&Male/ MetSyn&Female/ Non-MetSyn&Male/ Non-MetSyn&Female)하여 비교하였다. MetSyn의 5가지 위험요인에 대해서는 MetSyn의 유무와 성별에 따라 모두 유의적인 차이를 나타냈으며, MetSyn에 해당할수록 그리고 남성일수록 MetSyn 위험요인의 수치가 전반적으로 높았다.

Table 6. The MetSyn & sex differences on the anthropometry, Insulin resistance related profile, Lipid profile, general profile.

		MetSyn		Non-MetSyn		p-value
		Male (n=208)	Female (n=75)	Male (n=169)	Female (n=104)	
<u>Anthropometry</u>						
BMI	(kg/m ²)	26.7±0.2 ^{1)c}	26.8±0.4 ^c	24.7±0.2 ^b	23.3±0.3 ^a	0.000
WC	(cm)	94.1±0.5 ^c	88.1±0.9 ^b	87.7±0.6 ^b	79.0±0.7 ^a	0.000
SP	(mmHg)	135.6±0.9 ^b	136.2±1.6 ^b	123.5±1.0 ^a	121.9±1.3 ^a	0.000
DP	(mmHg)	86.5±0.7 ^b	84.2±1.2 ^b	78.2±0.8 ^a	76.5±1.0 ^a	0.000
<u>Insulin resistance related profile</u>						
FBS	(mg/dL)	114.5±1.7 ^b	114.5±2.9 ^b	99.6±1.9 ^a	94.6±2.4 ^a	0.000
HbA1C	(%)	6.2±0.1 ^b	6.3±0.2 ^b	5.8±0.2 ^a	5.5±0.2 ^a	0.002
<u>general profile</u>						
Uric acid	(mg/dL)	6.6±0.1 ^c	5.0±0.2 ^a	6.0±0.1 ^b	4.5±0.2 ^a	0.000
SGOT	(IU/L)	29.3±0.9 ^b	24.0±1.6 ^a	26.3±1.0 ^a	23.3±1.3 ^a	0.000
SGPT	(IU/L)	35.6±1.4 ^b	26.8±2.5 ^{ab}	29.9±1.6 ^{ab}	20.7±2.1 ^a	0.000
rGTP	(IU/L)	58.0±4.0 ^c	39.9±7.5 ^b	44.2±4.3 ^b	20.2±5.9 ^a	0.000
<u>Lipid profile</u>						
TC	(mg/dL)	195.0±2.6	199.7±4.6	193.2±3.0	196.3±3.7	NS
TG	(mg/dL)	227.3±6.5 ^b	209.5±11.4 ^b	113.1±7.4 ^a	110.1±9.3 ^a	0.000
HDL	(mg/dL)	42.8±0.8 ^a	45.6±1.4 ^a	52.3±0.9 ^b	58.8±1.1 ^c	0.000
LDL	(mg/dL)	116.7±2.3	115.8±4.0	121.0±2.6	114.8±3.5	NS

1) M±SE ;Adjusted by Age.

NS ; Not Significance

(6) 폐경여부와 MetSyn

Uric acid를 제외하고는 모든 변수들에서 폐경 전후에서 차이를 보이지 않았다. 따라서 본 연구의 여성대상자의 추후 분석에서는 여성을 별도로 폐경전과 후로 분류하지 않았다.

Table 7. The differences on the anthropometry, Insulin resistance related profile, Lipid profile, general profile in pre & post menopause of MetSyn.

		MetSyn		p-value
		post-menopause (n=63)	pre-menopause (n=13)	
<u>Anthropometry</u>				
BMI	(kg/m ²)	26.7±0.5	26.1±1.2	NS
WC	(cm)	88.2±1.1	91.3±2.7	NS
SP	(mmHg)	137.3±2.3	137.7±5.8	NS
DP	(mmHg)	85.6±1.5	82.6±3.8	NS
<u>Insulin resistance related profile</u>				
FBS	(mg/dL)	115.3±4.5	119.8±11.3	NS
HbA1C	(%)	6.4±0.2	6.1±0.7	NS
<u>general profile</u>				
Uric acid	(mg/dL)	4.6±0.2	5.6±0.3	0.047
SGOT	(IU/L)	24.7±1.4	20.1±3.3	NS
SGPT	(IU/L)	25.0±1.8	18.8±4.3	NS
rGTP	(IU/L)	38.3±6.7	20.3±17.8	NS
<u>Lipid profile</u>				
TC	(mg/dL)	198.5±5.8	200.6±14.9	NS
TG	(mg/dL)	212.7±18.8	180.1±46.6	NS
HDL	(mg/dL)	45.4±1.4	48.3±3.6	NS
LDL	(mg/dL)	114.4±4.4	113.1±11.4	NS

1) M±SE ;Adjusted by Age.

NS ; No Significant

2) 식이조사 및 생활 습관

24h recall 식이설문지와 기초설문지를 이용하여 연구에 참여한 대상자들의 식이섭취와 식습관 및 생활습관에 대하여 알아보았다.

(1) 24h recall 식이조사(1day)

MetSyn의 유무에 따라 비교 분석 결과(Table 8)에서 당질 섭취 열량(CHO Kcal)은 MetSyn을 가지고 있는 대상 집단이 그렇지 않은 집단에서 보다 높았다. 그러나 성별만 보정한 경우에는 통계적으로 유의적인 차이를 나타냈으나, 연령과 총 섭취열량을 추가로 보정한 결과에서는 차이의 경향은 있었으나 통계적으로 유의적이지는 않았다.

또한 칼슘과 인의 섭취 비율(Ca/P)에서도 MetSyn이 경우가 그렇지 않은 경우보다 높았는데, 역시 성별만 보정 시에는 통계적으로 유의적인 차이가 있었지만 연령과 총열량을 보정했을 때는 유의성은 사라졌다.

위의 두 가지 항목을 제외한 영양섭취 결과에서는 MetSyn과 MetSyn이 아닌 집단에서 유의적인 차이를 나타내는 항목이 없었다.

Table 8. Comparison of nutrient intake according to MetSyn vs Non-MetSyn.

	MetSyn	Non-MetSyn	p-value
CHO Kcal ^{a)}	1103.9±45.8 ¹⁾	963.0±50.8	0.042
CHO Kcal ^{b)}	1091.1±39.5	978.7±44.0	0.065
CHO/Total Kcal	58.5±1.3	55.3±1.5	NS
Fat Kcal	473.3±36.2	437.1±40.1	NS
Fat/Total Kcal	22.2±1.0	23.0±1.1	NS
Pro. Kcal	354.7±26.7	351.2±30.0	NS
Pro./Total Kcal	19.4±0.9	17.3±0.8	NS
V Ca/A Ca	3.80±0.80	4.89±1.00	NS
V Fe/A Fe	5.58±0.62	4.86±0.69	NS
Ca/P ^{a)}	0.55±0.02	0.49±0.02	0.030
Ca/P ^{b)}	0.54±0.02	0.49±0.02	0.076
Na/K	1.68±0.06	1.61±0.07	NS
SFA/PUFA	1.00±0.07	0.94±0.08	NS
EAA/NEAA	1.16±0.01	1.17±0.01	NS

1) M±SE

a) Adjusted by sex

b) Adjusted by sex, age, total calory(kcal)

NS ; Not Significance

Abbreviate) CHO ; Charbohydrate, Pro. ;Protein, V ; Vaetable, A ; Animal, SFA ; Saturated fatty acid, PUFA ; Poly unsaturated fatty acid, EAA ; Essential amino acid, NEAA ; Non essential amino acid

Table 9. Comparison of nutrient intake according to MetSyn and sex.

	MetSyn		Non-MetSyn		p-value
	Male	Female	Male	Female	
CHO Kcal	1236.3±1472.6 ¹⁾	1010.1±358.5	1039.5±459.9	877.9±381.0	NS
CHO/Total Kcal	56.0±12.5	62.3±9.0	55.4±8.5	60.3±9.5	NS
Fat Kcal ^{a)}	556.9±657.9 ^{b)}	402.5±263.1 ^{ab)}	509.0±359.7 ^{ab)}	339.4±206.0 ^{a)}	0.032
Fat Kcal ^{b)}	498.4±35.9 ²⁾	439.8±57.8	443.2±44.0	401.0±554.0	0.468
Fat/Total Kcal	23.4±8.8	23.1±7.8	202.7±1428.8	22.4±7.7	NS
Pro. Kcal ^{a)}	415.2±507.0 ^{b)}	280.5±144.2 ^{ab)}	367.3±290.2 ^{ab)}	258.98±117.3 ^{a)}	0.036
Pro. Kcal ^{b)}	381.7±28.7 ²⁾	317.1±46.2	358.6±35.2	312.9±43.2	0.485
Pro./Total Kcal	17.6±4.3	16.5±3.4	33.9±120.8	17.8±4.7	NS
V Ca/A Ca	4.4±10.3 ^{ab)}	5.0±5.6 ^{ab)}	3.0±7.6 ^{a)}	7.7±15.6 ^{b)}	NS
V Fe/A Fe	4.5±4.3	6.5±4.9	4.4±6.4	7.9±16.4	NS
Ca/P	0.5±0.2 ^{a)}	0.6±0.2 ^{b)}	0.5±0.2 ^{a)}	0.5±0.2 ^{ab)}	NS
Na/K	14.7±0.5	1.6±0.5	108.1±851.2	1.6±0.7	NS
SFA /PUFA	1.3±1.23 ^{b)}	0.8±0.4 ^{a)}	1.2±0.8 ^{ab)}	0.9±0.6 ^{a)}	0.014
SFA/PUFA	1.1±0.1	0.8±0.1	1.0±0.1	0.8±0.1	0.217
EAA/NEAA	1.2±0.1	1.2±0.1	1.2±0.1	1.2±0.1	NS

1) M±SD

2) M±SE

a) Not Adjusted

b) Adjusted by sex, age, total calory(kcal)

NS ; Not Significance

abbreviate) CHO ; Charbohydrate, Pro. ;Protein, V ; Vagetable, A ; Animal, SFA ; Saturated fatty acid, PUFA ; Poly unsaturated fatty acid, EAA ; Essential amino acid, NEAA ; Non essential amino acid

Table 9은 전체 대상자를 MetSyn의 유무와 함께 성별에 따라 분류하여 비교한 결과로 Table 8와 다른 양상을 나타냈다.

성별 분류 전에는 CHO Kcal과 Ca/P에서 차이를 보였는데, 성별에 따른 분류기준이 추가되면서 Fat Kcal과 P개. Kcal, SFA/PUFA에서 유의적인 차이가 나타났다. 그러나 연령과 총 섭취연령 보정 후 유의성은 모두 사라졌다.

2005 국민건강영양조사 결과[5]에 따르면 전체 분석대상자를 정상대조군과 MetSyn 이환군으로 나누어 비교하였을 때 단백질 섭취량, 지방섭취량, 비타민 C섭취량은 정상대조군이 유의하게 높았고, 당질 섭취량은 MetSyn 이환군이 유의하게 높았다. 남성의 경우 지방 섭취량은 정상대조군이 유의하게 높았고 당질 섭취량은 MetSyn 이환군이 유의하게 높았다. 여성의 경우 에너지, 단백질, 지방, 칼슘, 나트륨, 칼륨, 비타민C 섭취량은 정상대조군에서 유의하게 높았고 당질 섭취량은 MetSyn 이환군이 유의하게 높았다.

본 결과에서는 국민건강영양조사의 결과와 같이 MetSyn유무에 따른 영양소 섭취면에서 뚜렷한 차이가 나타나지는 않았지만, 총 섭취 열량을 보정한 후에도 당질 섭취 열량이 MetSyn 유무에 따라 차이의 경향이 있는 것으로 보아 총 열량 중 당질 섭취로 부터 얻어지는 열량비율이 높으며 그로 인해 혈당 상승 및 중성지방 증가 등과 같은 결과를 초래할 수 있을 것이라는 추측을 해본다.

그렇지만 칼슘과 인의 섭취비율에 있어서는 오히려 MetSyn이 아닌 집단에서 낮게 나타났는데, 당질의 섭취가 많았던 MetSyn에 대상자들은 곡류의 섭취가 많았을 것이고 곡류에 풍부하게 함유되어 있는 인의 섭취가 자연스럽게 많아지게 되었을 것이다. 또한 MetSyn 대상자에서 전체 열량 및 영양소 섭취가 많았던 것을 통해 칼슘의 함량이 높은 식품의 섭취 또한 높았을 것으로 생각된다.

Table 10. The partial correlation coefficient between nutrient intake and biochemical profiles.

	CHO Kcal	CHO /Total Kcal	Fat/Tot al Kcal	Pro. Kcal	Pro./ Total Kcal	V Ca/A Ca	V Fe/A Fe	Na/K
WC					0.17 *		0.24 **	0.18**
SP		0.16 *	0.18 **		0.23 **		0.27 **	
DP	0.16 *	0.24 **	0.19 **		0.19 **		0.23 **	
TG	0.17 *	0.17 *			0.16 *			
HDL					0.20 **			
LDL			0.18 **					
insulin							0.19 **	
QUICKI						0.18 **	0.18 *	
HDL_PPD						0.15 *		
HDL2b				0.19 **	0.19 **			
HDL2a			0.16 *		0.19 **			
HDL3b				0.17 *	0.16 *			
HDL3c			0.19 **	0.17 *	0.24 **			

Adjusted by sex, age, total calory(kcal)

* ; p <0.10

** ; p <0.05

Abbreviate) CHO ; Charbohydrate, Pro. ;Protein, V ; Vegetable, A ; Animal, SFA ; Saturated fatty acid, PUFA ; Poly unsaturated fatty acid, EAA ; Essential amino acid, NEAA ; Non essential amino acid

MetSyn의 위험요인들과 영양소 섭취량 및 영양소 섭취 열량 등과 상관 분석을 실시한 결과(Table 10) 에서 MetSyn의 위험요인과 상관성을 나타 낸 주요 3대 영양소의 섭취량 및 섭취열량으로는 당질 섭취 열량, 전체 섭취 열량 대비 당질 섭취 열량, 전체 섭취 열량 대비 지질 섭취열량, 단백질 섭취열량, 전체 섭취 열량대비 단백질 섭취 열량이었다.

이들 모두 큰 상관성을 보이지는 않았고 전체 섭취열량대비 단백질 섭취 열량이 허리둘레, 수축기/이완기혈압, 중성지방, HDL콜레스테롤 농도와 상관성을 가지는 것으로 나타났다.

(2) 식습관 조사

대상자들의 식습관을 알아보기 위하여 커피음용여부, 아침결식빈도, 패스트푸드와 탄산음료 섭취 빈도를 알아보았다. (Table 11)

Table 11를 통한 식습관 비교에서, 커피 음용여부는 남성이 여성보다 다소 섭취 비율이 높았으나 대상자 전체적으로 높게 나타났다. MetSyn의 유무와 성별에 따른 분류에서는 커피음용의 여부가 유의적인 차이를 보이지 않았다. 아침결식의 여부 및 빈도를 묻는 질문에서는 MetSyn 유무와 성별에 따라 유의적인 차이를 보였다. 그러나 전체적으로 아침결식을 하는 비율은 낮았지만 MetSyn이 아닌대상자에서 아침결식 빈도가 높은 경향을 나타냈다.

패스트푸드 섭취 빈도에 있어서도 월 1회 미만 섭취하는 경우가 전체 대상자의 절반 이상이었으며 주 3-4회 이상 섭취하는 비율은 극히 적었다. 섭취경향 자체에서는 유의적인 차이를 보였으나 MetSyn 여부 및 성별에 따른 빈도 분포에서는 경향을 찾을수 없었다.

탄산음료의 섭취에 대해서는 통계적으로 유의했으나 남성과 여성모두에서 MetSyn의 유무와 상관없이 섭취하지 않거나 하루 1회 미만 섭취하는 경우가 상당수였다.

이렇게 아침결식, 패스트푸드, 탄산음료의 섭취의 빈도가 낮은것은 연구 대상자가 중년이후의 성인 남녀이기 때문에 결식 빈도 및 섭취빈도 자체가 낮은 것으로 생각되며 그렇기 때문에 MetSyn과는 관련성을 찾기 어렵다고 생각된다.

Table 11. MetSyn and sex differences on dietary habit (%)

Level	MetSyn		Non-MetSyn		p value
	Men	Women	Men	Women	
Coffee					
Yes	84.5	77.0	82.9	76.5	NS
No	15.5	23.0	17.1	23.5	
without breakfast (times/week)					
less 1	71.1	86.5	67.8	55.6	0.007
1-2	7.0	2.7	6.2	12.1	
3-4	7.5	4.1	6.8	13.1	
more 5	14.4	6.8	19.2	19.2	
Fast food intake frequency					
less 1 /month	52.9	77.0	44.5	52.0	0.007
2-3 /month	24.6	14.9	26.7	25.5	
1-2 /week	16.6	4.1	23.3	19.4	
3-4 /week	4.3	4.1	3.4	3.1	
Soda Water (glass/day)					
more 3	1.1	2.7	2.7	1.0	0.000
1-2	10.2	6.8	20.4	4.1	
less 1	23.0	8.1	19.7	21.4	
non	65.8	82.4	57.1	73.5	

(3) 운동 및 음주 · 흡연

MetSyn에 대한 생활습관 비교는 Table 12에 나타나 있는데, 생활활동의 정도, 운동유무, 음주 및 흡연의 유무 및 정도에 대한 설문 결과이다.

남성은 전체 남성 대상자 중 좌식상태가 가장 많았고, 여성은 전체 여성 대상자 중 가벼운 운동을 하는 비율이 가장 높았는데 이것은 남성과 여성의 성별에 따른 활동에 대한 수용도의 차이도 있을 것이라고 생각되며 또한 사회적 지위 및 환경의 영향이라 생각된다. 그리고 MetSyn인 경우에서 활동의 정도가 더 낮은 경향을 보여 MetSyn과 생활활동 정도와의 관련성을 찾

을수 없었다.

한 달에 한번 이상 규칙적으로 하는 운동이 있는지에 대한 결과를 살펴 보면 남녀 모두 60%이상이 운동을 하고 있다고 응답하여 MetSyn 및 성별에 따른 차이를 나타내지 않았고, 음주 유무에 대해서는 남성은 80.7%가 현재도 음주를 하고 있다고 응답한 반면 여성은 현재 음주를 하고 있는 비율이 남성에 비해 상당히 낮았다(여성 음주 25.1%). 흡연 여부의 경우에도 여성은 원래 안피운다는 비율이 대다수 였으며, 남성은 MetSyn에 해당하는 경우에는 현재 담배를 피우거나 피우다가 현재는 끊은 비율이 전체의 83.0%였고, MetSyn이 아닌 경우에는 남성에서도 원래 피우지 않아던 비율이 높았다.

2005 국민건강영양조사[5] 결과에 따르면 흡연군이 비흡연군에 비해 MetSyn 유병률이 유의하게 높았고, 음주군과 비음주군 간에는 연령 보정 시 MetSyn 유병에 관하여 유의적인 차이를 나타내지 않았다고 하고 있다.

본 연구에서 음주와 흡연 여부에 있어서 성별에 따른 결과의 차이가 뚜렷하였으며, 하여 두 질문에 대한 대부분의 응답자 였던 남성 대상자만을 대상으로 흡연여부와 음주 여부의 빈도를 비교한 결과, 현재 음주 및 흡연을 하는 대상자와 그렇지 않은 대상자 간에는 확연한 빈도차이를 보이지만 MetSyn의 유무에 따라서는 확연한 빈도 차이를 보이지 않거나 대부분이 현재 음주와 흡연을 하고 있는 경우가 다소 적은 경향을 나타냈다. 이것은 현재 병원에 내원한 환자라는 조건에서 본인의 건강에 대한 관심을 가지고 있는 대상자들이고, 설문과정에서 본인의 흡연 및 음주의 개선 의지가 개입되었을 가능성을 생각할 수 있었다.

Table 12. Frequency of Lifestyle behavioral factor according to MetSyn and sex in all the subjects. (%)

	MetSyn		Non-MetSyn		p value
	Male	Female	Male	Female	
Physical activity					
reclined	1.1	8.2	2.1	3.1	
sedentary	42.0	27.4	60.3	44.9	
light activity	33.7	58.9	30.1	41.8	0.000
moderate	2.7	4.1	6.2	9.2	
severe	0.5	1.4	1.4	1.0	
Regular exercise (one more time/month)					
Yes	66.7	68.1	68.5	61.9	
No	33.3	31.9	31.5	38.1	NS
Drinking					
drinker	80.7	17.6	74.8	33.3	
ex-drinker	10.2	4.1	4.1	4.4	0.000
non-drinker	9.1	78.4	21.1	62.6	
drinker [†]	74.8		80.9		
ex-drinker [†]	4.1		10.1		0.002
non-drinker [†]	21.1		9.0		
Smoking					
smoker	38.0	6.8	29.9	1.0	
ex-smoker	44.9	4.1	34.7	2.0	0.000
non-smoker	17.1	89.2	35.4	97.0	
smoker [†]	29.9		37.8		
ex-smoker [†]	34.7		44.7		0.001
non-smoker [†]	35.4		17.6		

†) MetSyn vs Non-MetSyn in male

NS ; Not Significance

음주와 흡연과 MetSyn의 유무와의 관련성에 대해 보다 자세히 살펴보기 위하여 흡연 량과 음주 횟수 및 주량 앞의 결과들에서 음주 및 흡연의 여부에 대한 반응도가 높았던 남성을 대상으로 MetSyn 유무에 따라 비교하였다.(Table 13)

Table 13 Lifestyle behavioral factor about drinking and smoking of male subjects

		MetSyn	Non-MetSyn	p value
smoking (ea/day)		9.3±0.9 ¹⁾	5.7±1.0	0.008
drinking frequency (1 week)		2.7±0.1	2.3±0.1	0.019
alcohol intake (1 time)				
So-ju	cup	2.7±0.4	4.0±0.5	0.044
	botle	1.4±0.1	1.4±0.1	NS
beer	cup	3.8±0.7	1.9±0.7	NS
	botle	2.6±0.9	2.5±0.7	NS

1) M±SE ; Adjusted by age

흡연량은 하루 동안의 흡연량으로 MetSyn을 가지고 있는 경우가 그렇지 않은 경우보다 유의적으로 높게 나타났다. 이것은 흡연군에서 MetSyn의 유병률이 유의하게 높았다는 2005 국민건강영양조사의 결과와 일치하였다.

음주빈도는 일주일 동안의 음주빈도 평균을 나타낸 것으로 MetSyn의 경우에서 음주 빈도가 높았다.

음주량에 있어서 마시는 술의 종류와 1회 음주 시 마시는 양을 비교한 결과 소주의 섭취에 있어서 마시는 단위가 '잔'일 경우 MetSyn이 아닌 경우가 오히려 유의적으로 높았고, 나머지 경우는 유의적인 차이를 보이지 않았다.

Table 12, 13의 결과를 통해서 흡연자일수록 또한 흡연량이 많을수록 MetSyn의 유병률이 높았으며, 음주의 경우는 음주의 여부 보다는 음주 빈도 및 음주량에 따라 MetSyn의 유병률에 영향을 주는 것으로 보인다. 그러나 음주량에 있어서 일정 수준 이상의 음주량은 MetSyn의 유병률에 차이를 나타내지 않는 것으로 생각된다.

3. 인슐린저항성 인자

1) 인슐린 저항성 인자의 분포

인슐린저항성 인자로 앞서 설명한 공복혈당(Insulin), HOMA-IR, QUICKI, GIR을 이용하였다.

Table 14. Distribution of Insulin Resistance parameter

	Male (N= 378)	Female (N= 179)	p-value (M vs F)
FBS (mg/dL)	108.2±1.3 ¹⁾	102.4±1.9	0.015
Insulin (μU/mL)	4.9±0.2	5.8±0.3	0.020
HOMA-IR	1.3±0.1	1.5±0.1	0.141
QUICKI	0.40±0.00	0.38±0.01	0.024
GIR	45.4±3.2	27.5±4.7	0.002

1) M±SE ; Adjusted by Age

성별에 따른 인슐린저항성 인자들의 분석 결과(Table 14)에서 전체 연구 대상자에 대한 인슐린저항성 인자 중 HOMA-IR을 제외한 나머지 인자들은 성별에 따라 유의적인 차이를 보였다.

박 등의 결과[48]에서는 공복인슐린농도의 평균이 남성이 여성보다 공복인슐린 농도가 높았는데 본 연구 대상자에서는 반대의 결과를 나타냈다.

HOMA-IR은 남성 1.3±0.1 여성 1.5±0.1로 성별에 따른 유의적인 차이를 나타내지 않았지만, QUICKI과 GIR은 남성에서 유의적으로 높았다. (QUICKI; 남성 0.40±0.00, 여성 0.38±0.01/ GIR; 남성 45.4±3.2, 여성 27.5±4.7).

2) MetSyn과 인슐린저항성 인자

MetSyn의 유무와 성별에 따른 인슐린 저항성 인자들의 평균 비교 결과는 table 15와 같다.

Table 15. Distribution of Insulin Resistance parameter on the Metabolic syndrome.

			Metabolic syndrome		Non-Metabolic syndrome		P-value
			Male	Female	Male	Female	
			(N=207)	(N=75)	(N=170)	(N=104)	
FBS	‡§	mg/dL	114.5±1.7 ^{1)†b}	114.5±2.9 ^b	99.6±1.9 ^a	94.6±2.4 ^a	0.000
Insulin	†‡§	μU/mL	5.4±0.3 ^b	6.7±0.5 ^c	3.8±0.3 ^a	5.2±0.4 ^b	0.000
HOMA-IR	†‡§		1.6±0.1 ^b	2.0±0.2 ^c	0.9±0.1 ^a	1.2±0.1 ^a	0.000
QUICKI	†‡§		0.38±0.01 ^a	0.36±0.01 ^a	0.43±0.01 ^c	0.40±0.01 ^b	0.000
GIR	*†‡§		34.2±4.3 ^a	21.2±7.4 ^a	60.1±4.8 ^b	31.1±6.0 ^a	0.000

1) M±SE ; adjusted by Age

* Male vs Female in Metabolic syndrome (p<0.05)

† Male vs Female in Non-Metabolic syndrome(p<0.05)

‡ Metabolic syndrome vs Non-Metabolic syndrome in male (p<0.05)

§ Metabolic syndrome vs Non-Metabolic syndrome in female (p<0.05)

5가지의 인슐린 저항성 인자 모두 MetSyn의 유무와 성별에 따른 4개 그룹에서 모두 유의적인 차이를 보였다.

수치가 높아질수록 인슐린 저항성이 있음을 나타내는 공복혈당과 공복인슐린농도, HOMA-IR의 값은 MetSyn인 대상자에서 그렇지 않은 대상자에서의 수치보다 높았고 성별에 따른 차이에서는 MetSyn의 유무에 상관없이

남성보다는 여성에서 높게 나타났다.

공복인슐린농도와 HOMA-IR과는 반대로 수치가 작아질수록 인슐린저항성을 나타내는 QUICKI과 GIR은 MetSyn에 해당하는 대상자에서 수치가 작게 나타났고, 성별에 따른 비교에서는 MetSyn과 상관없이 남성보다 여성에서 낮게 나타났다.

즉, QUICKI과 GIR도 공복혈당농도, 공복인슐린농도, HOMA-IR과 마찬가지로 MetSyn을 가지고 있는 대상자에서 모두 인슐린저항성을 나타냈으며, MetSyn의 유무와 상관없이 남성보다는 여성에서 인슐린저항성을 나타내는 결과를 보였다.

인슐린저항성을 평가하기 위해 인슐린 저항성 인자들 중 가장 간단한 인자로는 공복 인슐린 농도이다. 공복인슐린 농도는 인슐린감수성과 유의한 상관관계가 있다고 보고하고 있는 연구들[16]을 통해 공복인슐린 농도가 인슐린 저항성을 예측할 수 있는 간단한 인자임을 의미하지만 정상혈당을 가진 집단에서는 공복인슐린하나만으로도 인슐린 저항성을 정확하게 예측할 수 있다는 결과를 통해 정상혈당이 아닌 집단에서는 공복인슐린 농도만으로 인슐린저항성을 평가하는 것은 무리가 있으리라 생각된다.

본 연구에서 공복 인슐린농도는 MetSyn인 경우가 그렇지 않은 경우보다 높았고, 남성보다는 여성에 높게 나타났다(MetSyn Male; $5.4 \pm 0.3 \mu\text{U/mL}$, MetSyn Female; $6.7 \pm 0.5 \mu\text{U/mL}$, Non-MetSyn male; $3.8 \pm 0.3 \mu\text{U/mL}$, Non-MetSyn female; $5.2 \pm 0.4 \mu\text{U/mL}$). 이것은 MetSyn이면서 여성일수록 인슐린 저항성이 크다는 것을 의미한다. 또한 MetSyn인 남성과 MetSyn이 아닌 여성의 인슐린 농도는 큰 차이를 보이지 않았는데 이를 통해서도 남성은 낮은 인슐린 농도에서도 MetSyn의 유병을 나타내는 것으로 인슐린에 대한 민감도가 여성 보다 높다고 해석할 수 있겠다. 그렇기 때문에 인슐린 저항성 평가를 위한 공복인슐린농도 기준범위를 적용하는데 있어 성별을 반드시 고려해야 한다고 생각된다.

간접적인 인슐린 저항성 인자 중 가장 많이 사용되고 있는 HOMA-IR(Homeostasis model assessment of insulin resistance)은 인슐린 저항성을 규정하기 위한 기준으로 75퍼센타일 값이 인슐린 저항성으로 평가하는데 있어 타당하였다[49]는 연구가 있다. 또한 한국인 비당뇨 성인에서 공복인슐린 수치보다 인슐린 저항성을 예측할 수 있는 보다 신뢰할 수 있는 수치라고 하고 있다[50].

본 연구 대상자들의 HOMA-IR는 공복 인슐린 농도와 마찬가지로 경향을 나타냈다(MetSyn Male; 1.6 ± 0.1 , MetSyn Female; 2.0 ± 0.2 , Non-MetSyn male; 0.9 ± 0.1 , Non-MetSyn female; 1.2 ± 0.1). 이러한 경향은 공복인슐린 농도가 HOMA-IR을 산출하는 계산식에 포함되기 때문에 당연한 결과일 것이다.

이 결과를 통해 MetSyn에 해당될수록, 그리고 여성일수록 인슐린 저항성이 높은 것을 알 수 있었다.

인슐린 저항성 인자 중 또 한가지는 QUICKI(Quantitative insulin sensitivity check index)이다. 이것은 HOMA-IR와 마찬가지로 매우 간단하나 정상혈당 고인슐린형 클램프법으로 측정된 인슐린 저항성과는 HOMA-IR에 비해 상관관계정도가 높으며 더 좋은 선형관계를 보이는 것으로 평가되고 있다[20].

본 연구 대상자들의 MetSyn 유무와 성별에 따른 QUICKI 결과는 MetSyn이 아닌 경우에서 그리고 남성에서 더 높았다. QUICKI는 산출과정에서 로그가 적용되므로 공복인슐린이나 HOMA-IR과는 반대의 경향을 나타낸다. 즉, 인슐린 저항성이 클수록 QUICKI는 작아지게 된다. 이렇게 보면 QUICKI역시 MetSyn 유무와 성별에 있어서 앞서 살펴보았던 공복인슐린 및 HOMA-IR과 같은 경향을 나타내었다(MetSyn Male; 0.38 ± 0.01 , MetSyn Female; 0.36 ± 0.01 , Non-MetSyn male; 0.43 ± 0.01 , Non-MetSyn female; 0.40 ± 0.01).

마지막으로 GIR(Glucose to insulin ratio)도 인슐린 저항성을 평가하는 인자로서 알려져 있다. 이것 역시 공복 시 혈당이 정상일 때는 인슐린치가 더 올라갈수록 그 값은 감소되는 것으로 인슐린 저항성의 증가를 판단할 수 있다[51]. QUICKI과 마찬가지로 값이 작을수록 인슐린 저항성이 큰 것이다.

본 연구에서 GIR은 MetSyn Male; 34.2 ± 4.3 , MetSyn Female; 21.2 ± 7.4 , Non-MetSyn male; 60.1 ± 4.8 , Non-MetSyn female; 31.1 ± 6.0 으로 MetSyn에 해당하면서 여성일수록 인슐린 저항성을 나타냈다.

위의 결과를 통해서 본 연구의 대상자역시 인슐린 저항성을 나타내는 인자들은 MetSyn의 유무에 따라 유의적인 차이를 나타냈으며, MetSyn에 해당하는 대상자일수록 인슐린저항성인자들이 인슐린저항성을 나타내는 방향으로 변화한다는 것을 알 수 있었다. 또한 본 연구에서는 성별에 따라서도 인슐린저항성 인자 유의적인 차이를 보였으며, 특히 MetSyn이면서 여성인 경우 다른 그룹에서보다 인슐린 저항성 인자들이 인슐린 저항성을 나타내는 것으로 나타났다. 여성에서 인슐린 저항성이 더 많이 나타난다. 이것은 본 연구 대상자의 경우 성별에 따라 공복인슐린의 농도가 매우 차이가 있었으며, 이에 따라 공복혈당과 공복인슐린농도로부터 산출되어지는 HOMA-IR, QUICKI, GIR수치 역시 성별에 따라 차이가 나는 경향을 보였다. 따라서 인슐린 저항성의 기준을 적용할때는 성별을 고려하여 남성과 여성에서 각 성별에 적합한 기준을 적용하도록 해야하며, 성별에 대한 적합한 기준을 확립하기위한 추후연구가 필요할 것이다.

3) 인슐린저항성 인자의 사분위 그룹별(Quartile) 평균비교

전체 대상자의 공복인슐린, HOMA-IR, QUICKI, GIR을 각각 사분위 그룹으로 분류 후 생화학지표들을 비교하였다.

4가지 인슐린저항성인자 모두 사분위 그룹에 따른 생화학 지표들의 평균비교에서 유의적으로 차이가 있었으며 공복인슐린과 HOMA-IR은 인슐린 농도가 증가할수록 생화학 지표들이 좋지 않은 변화를 보였고, QUICKI과 GIR은 그 반대의 변화를 나타냈다. 즉, 공복인슐린과 HOMA-IR은 값이 커질수록 인슐린 저항성을 나타내며, QUICKI과 GIR은 값이 작아질수록 인슐린 저항성을 나타냈다.

특히 MetSyn의 5가지 위험인자에 대해서는 인슐린저항성 지표 모두에서 크게 유의적인 차이를 나타냈는데, 이러한 경향은 성별을 따로 분류하여 비교한 결과에서도 모두 같았다.

그러나 공복 인슐린 농도 및 나머지 인슐린 저항성 인자들의 수치는 타 연구에서의 결과와 차이를 보였다.

이 등[50]의 연구에 의하면 비당뇨 한국 성인에서 공복 인슐린 농도의 평균은 $11.0\mu\text{U/mL}$ 였고 75퍼센타일 기준치가 $12.94\mu\text{U/mL}$ 였다고 하고있고, 박 등[48]의 결과에서도 건강한 한국 성인을 대상으로 한 연구에서 남성은 $10.15\mu\text{U/mL}$, 여성은 $9.53\mu\text{U/mL}$ 였는데, 본 연구에서 연구대상자 전체의 공복인슐린 평균농도는 $5.2\pm 4.1\mu\text{U/mL}$ 남성 $4.9\pm 0.2\mu\text{U/mL}$, 여성은 $5.8\pm 0.3\mu\text{U/mL}$ 으로 국내 타 연구결과에 비해 낮으면서 남성보다 여성에서 높은 공복 인슐린 농도를 타나났다. 위에서 언급한 국내 타 연구에 비해 전반적으로 농도가 낮은 결과로 보아 분석방법이용에서의 차이에 의한 평균농도의 차이의 가능성이 있을 것으로 생각된다.

이러한 결과로 공복 인슐린 농도와 공복 혈당 농도로부터 계산되어지는 본 연구 대상자 전체의 HOMA-IR, QUICKI, GIR도 국내 타 논문의 결과와 다

른 수치를 나타냈다. 그렇지만 3가지 인슐린 저항성 인자들 모두의 사분위 그룹에 따른 비교에 있어서는 인슐린 저항성의 경향은 유의적으로 나타났다. 즉, HOMA-IR의 경우는 사분위 그룹에 따라 값이 증가할수록 인슐린 저항성이 증가하였고, QUICKI과 GIR은 사분위 그룹에 따라 값이 감소할수록 인슐린 저항성이 증가하였다.

Table 16. Change trend of Lipid profile, Anthropometry, Related insulin resistance profile, Related Lipid profile factor, General profile according to the Quartile of Insulin resistance parameter

		Insulin ^{a)}		HOMA-IR ^{b)}		Quiki ^{c)}		GIR ^{d)}	
		change trend	p-value	change trend	p-value	change trend	p-value	change trend	p-value
<u>Anthropometry</u>									
WC	cm	+	**	+	**	-	**	-	**
SBP	mmHg	+	*	+	**	-	**	±	*
DBP	mmHg	+	**	+	**	-	**	±	*
<u>Insulin resistance related profile</u>									
FBS	mg/dL	+	*	+	**	-	**	+	NS
HbA1C	%	±	NS	+	**	-	**	+	NS
<u>Lipid profile</u>									
TC	mg/dL	±	NS	±	NS	±	NS	±	NS
TG	mg/dL	±	**	+	**	-	**	-	*
HDL-C	mg/dL	±	**	-	**	+	**	+	*
LDL-C	mg/dL	±	NS	±	NS	±	NS	±	**
<u>Related Lipid profile factor</u>									
FFA	μEq/L	±	NS	±	NS	±	NS	-	NS
ox-LDL	ng/mL	-	NS	±	NS	±	NS	±	NS
AI		+	*	+	**	-	**	-	*
AI2		+	**	+	**	-	**	-	*
AI3		+	**	+	**	-	**	-	*
AI4		+	*	+	**	-	**	-	*

1) M±SE ;Adjustede by age

* ; p<0.05

** ; p<0.005

NS ; Not Significance

+ ; Increased according to Quartile

- ; Decreased according to Quartile

± ; Shown flexible data according to Quartile

a)Insulin Quartile (1th ; <=2.68 , 2nd ; 2.69~4.31 , 3rd; 4.32~6.46 , 4th; 6.47=<)

b)HOMA-IR Quartile (1th ;<=0.67 , 2nd ; 0.68~1.05 , 3rd ; 1.06~1.74 , 4th ; 1.75=<)

c)Quicki Quartile (1th;<=0.35 , 2nd; 0.36~0.38 , 3rd; 0.39~0.41 , 4th; 0.42=<)

d)GIR Quartile (1th; <=15.69, 15.70~24.30, 3rd; 24.31~38.85 , 4th; 38.86=<)

Table 16. 은 인슐린 저항성 인자들의 사분위 그룹에 대한 Anthropometry, Insulin resistance related profile, Lipid profile , Related Lipid profile factor의 변화 경향을 나타낸 table이다. 분위 수 증가에 따라 수치 증가를 보인 경우는 +로, 감소한 경우는 -로, 감소하다 증가하는 경우는 -+로 증가하다 감소하는 경우는 +-로 나타났다. p-value 는 분위 수 변화에 따른 수치의 변화에 대해 유의수준을 나타낸다.

인슐린 저항성 인자들의 사분위 변화에 따른 생화학 지표들의 차이는 TC, LDL, FFA, ox-LDL을 제외하고는 모두 유의적으로 차이가 났다.

4) MetSyn과 인슐린저항성 인자들의 교차비

Table 16의 결과에서 MetSyn을 가지고 있는 대상자에서 인슐린저항성 인자들이 인슐린저항성을 나타내고 있었다. 또한 인슐린 저항성 인자들의 사분위 그룹별로 혈액학적 특성을 살펴본 결과에서 공복인슐린농도와 HOMA-IR은 상위 사분위 그룹으로 갈수록 QUICKI, G IR은 하위 사분위 그룹으로 갈수록 즉, 인슐린 저항성이 증가할수록 MetSyn의 5가지 위험요인 중 HDL콜레스테롤 농도를 제외하고는 모두 증가하는 경향을 보였고, 보다 심한 인슐린 저항성의 인자들을 보이는 대상집단에서는 위험요인의 경계 값을 초과하는 분포를 보였다. HDL콜레스테롤의 농도의 경우는 농도가 낮을수록 MetSyn의 위험이 증가하는 것이므로, 다른 MetSyn의 위험요인과 인슐린저항성 인자들의 변화와는 반대 양상으로 나타났다.

이렇듯 인슐린 저항성은 MetSyn의 위험요인들과 관련이 있으며 결과적으로 MetSyn의 유병률에 영향을 주게 될 것이다. 그래서 인슐린저항성의 정도에 따른 MetSyn의 위험도를 평가하였다.

인슐린 저항성 인자들의 사분위 그룹으로 나누고 각 분위 그룹별로 MetSyn의 유병률을 통하여 인슐린 저항성의 증가에 대한 MetSyn의 교차비를 구하였다.

MetSyn에 대한 인슐린저항성 인자들의 교차비의 결과는 Table 17과 같다.

인슐린 저항성 인자들의 각 사분위 그룹에 대하여 MetSyn의 유병률과 MetSyn에 대한 교차비에 대해서 연령 보정 전과 후에는 큰 차이를 보이지는 않았다. (추후 결과는 연령 보정결과를 언급함)

Table 17. The prevalence and Odds Ratio of Metabolic Syndrome according to the Quartile of HOMA-IR, QUICKI and GIR in all subjects.

	Quar- tile	Total		Male		Female	
		OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Insulin	1	1.000		1.000		1.000	
	2	1.603	0.975-2.637	1.286	0.727-2.275	-	
	3	2.228	1.349-3.680	2.922	1.573-5.428	-	
	4	3.592	2.146-6.013	4.176	2.214-7.878	-	
HOMA-IR	1	1.000		1.000		1.000	
	2	2.115	1.262-3.546	2.295	1.262-4.173	1.847	0.661-5.163
	3	3.746	2.226-6.302	4.462	2.374-8.387	3.789	1.415-10.145
	4	6.011	3.509-10.295	7.929	4.058-15.494	4.506	1.644-12.349
QUICKI	1	6.558	3.802-11.313	7.318	3.809-14.060	9.641	2.758-33.703
	2	3.608	2.124-6.230	3.956	2.111-7.414	5.989	1.646-21.792
	3	2.060	1.182-3.592	1.809	0.960-3.409	3.994	1.152-13.854
	4	1.000		1.000		1.000	
GIR	1	-		3.100	1.669-5.759	-	
	2	2.137	1.296-3.522	2.366	1.289-4.341	-	
	3	-		1.358	0.749-2.462	-	
	4	1.000		1.000		1.000	

Adjusted by age

subjects N of Total = 535 / Male = 360/ Female = 175

공복인슐린 농도의 경우 공복인슐린 농도가 증가할수록 MetSyn의 유병률도 증가하였다. 공복인슐린 농도의 가장 낮은 사분위 그룹에서 MetSyn의 유병률을 기준으로 세 번째 사분위 그룹과 가장 높은 사분위 그룹에서 MetSyn의 유병률은 각각 2.228배, 3.592배 씩 증가하였다.

HOMA-IR은 가장 낮은 사분위 그룹의 MetSyn 유병률을 기준으로 그에 대한 HOMA-IR 수치의 증가에 대한 유병률과 상대위험도를 확인한 결과, 두 번째 사분위 그룹에서는 교차비가 2.115배, 세 번째 사분위 그룹에서는 3.746배, 가장 높은 사분위 그룹에서는 6.011배로 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

그리고 QUICKI의 값은 그 값이 작을수록 인슐린 저항성을 나타내는 것이므로 가장 높은 사분위 그룹에서의 MetSyn 유병률을 기준으로 QUICKI의 가장 낮은 사분위 그룹의 MetSyn 유병률은 6.558배까지 증가하였다.

GIR 역시 QUICKI과 마찬가지로 가장 높은 사분위 그룹의 MetSyn 유병률을 기준으로 세 번째 사분위 그룹의 MetSyn 유병률만 2.137배 증가하였다.

대상자 전체에 대한 인슐린 저항성 평가인자의 사분위 그룹에 대한 MetSyn의 유병률의 교차비 결과에서 인슐린 저항성이 증가할수록 MetSyn의 유병률은 급격히 증가하였는데, 4가지 인슐린 저항성 인자 중에서 QUICKI의 사분위 그룹에 대한 교차비가 가장 크게 증가하였는데 이를 통해서 QUICKI이 인슐린 저항성 인자 중 MetSyn의 유병률에 대해 가장 민감한 인자임을 알 수 있었다.

남성 대상자만을 대상으로 인슐린 저항성 인자 사분위 그룹별 MetSyn 유병에 대한 교차비 결과는 전체 대상자에서의 결과와 유사한 경향을 보였지만 전반적으로 교차비가 증가하였다. 특히 HOMA-IR의 MetSyn 유병에 대한 상대 위험도가 많이 증가하였고, 4가지 인자 중 가장 높은 교차비를 가진다는 점이 특징적이었다.

여성에서는 Insulin과 GIR값의 사분위그룹에 대한 MetSyn의 교차비는 유의하지 않았다. 이를 통해 Insulin과 GIR은 여성에서 대사증후구의 유병률에 대해서는 인슐린 저항성 인자로써의 의미를 가지지 않았다.

그리고 여성에서는 QUICKI이 MetSyn 유병에 대한 교차비가 전체 대상

자에 대한 교차비보다 많이 증가하였고, 4가지 인자 중 가장 높은 교차비를 가졌다.

지금까지 살펴본 인슐린 저항성 인자들의 사분위 그룹별 평균비교 및 MetSyn에 대한 교차비 분석 결과 낮은 공복인슐린 농도로 인해 나머지 3개의 인슐린 저항성 인자 모두 그 수치 자체를 타 연구와 비교할 수 없었지만, 각각의 인자의 농도 및 수치들을 사분위 그룹으로 나누어 비교한 결과에서는 인자 모두에서 사분위 그룹에 따라 인슐린 저항성의 경향을 확연하게 보여주었다. 이를 통해서 사분위 그룹을 통한 인슐린저항성의 정도 비교 및 위험수준의 기준치 정도를 파악하는 것이 합당하다고 생각된다.

인슐린 저항성 평가에 있어 보다 적합한 인자를 찾기 위하여 추가적으로 분석을 실시하였다.

5) 인슐린저항성 인자와 MetSyn 위험요인

위의 4가지 인슐린 저항성 평가인자 중 상대 위험도가 가장 유의적이고 크게 나타났던 HOMA-IR 과 QUICKI에 대하여, MetSyn의 위험요인의 수를 합산한 값을 y축으로 인슐린저항성인자의 사분위 그룹별 MetSyn의 위험요인의 수를 합산한 값의 평균값으로 그래프를 그린 것으로 상대 위험도의 경향과 마찬가지로의 경향을 보였다.

이를 통하여 인슐린 저항성 인자의 수치들은 MetSyn의 유병률의 변화에 있어 매우 유의적인 변수가 되며, 이러한 결과를 통하여 MetSyn의 유병률을 예측할 수 있는 변수가 될 수 있음을 예상할 수 있었다.

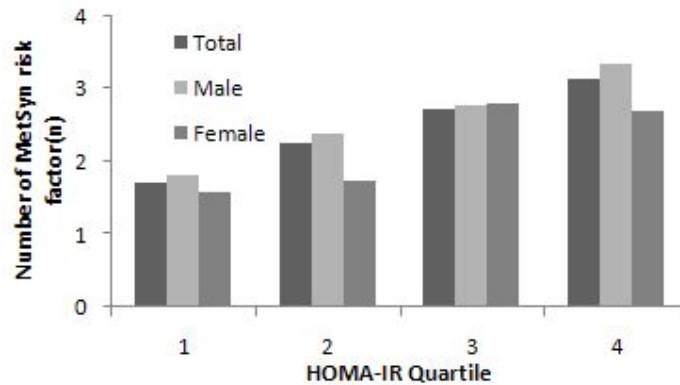


Figure 6. Number of MetSyn risk factor accroding the Quartile of HOMA-IR

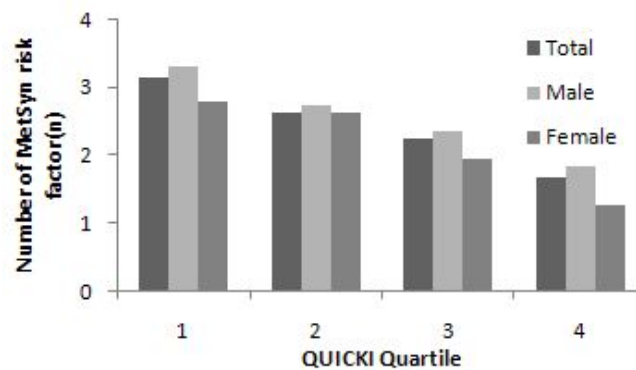


Figure 7. Number of MetSyn risk factor accroding the Quartile of QUICKI

6) 인슐린 저항성 인자와 MetSyn 관련 요인과의 상관성분석

인슐린 저항성 인자들과 MetSyn 관련 요인들과의 상관성분석을 실시하였다.(Table 19)

5가지의 MetSyn 위험요인 과 모두 높은 상관성을 나타냈으며 인슐린 저항성 인자 중 QUICKI은 MetSyn 위험요인들과 전반적으로 높은 상관성을 보였으며, GIR은 수축기혈압과 공복혈당과는 상관성을 나타내지 않았다. 이러한 경향은 남성과 여성을 나누어서 살펴본 결과에서도 동일하였다.

Table 19. The partial correlation coefficient between the Insulin resistance parameter and risk factor of Metabolic syndrome

	Insulin	HOMA-IR	QUICKI	GIR
WC	0.236**	0.214**	-0.282**	-0.160**
SBP	0.145**	0.138**	-0.156**	-
DBP	0.138**	0.124**	-0.187**	-0.115**
FBS	0.206**	0.458**	-0.322**	-
TC	-	-	-	-
TG	0.145**	0.156**	-0.204**	-0.102*
HDL-C	-0.139**	-0.148**	0.183**	0.094*
LDL-C	-	-	-	-

* ; p<0.05

** ; p<0.001

7) MetSyn에 대한 인슐린 저항성 인자의 기준치(cut of point)설정 ; ROC 곡선

MetSyn의 유무와 이러한 MetSyn의 유병을 예측할 수 있는 인슐린 저항성 인자들의 기준치를 잡았다.

결과에서 AUC는 curve아래 영역을 나타내는 것으로 이것은 기준치(cut off point)를 변경해 갈 때 즉, 여러 기준치를 모두 고려했을 때 척도들의 전반적인 유용성을 비교하는데 있다[43]. 다시 말해 AUC의 값이 클수록 진단에 있어 더 유용한 지표가 되며, 이 값이 1.0이 되는 경우 민감도와 특이도가 모두 100%가 되는 최적의 기준치가 되는 것이다.

민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)는 높을수록 좋은 것으로 민감도가 높으면 질병의 진단율이 높아지고, 특이도가 높아지면 질병에 대한 오진률이 낮아짐을 의미하는 것이다.

본 연구대상자에 대한 ROC 분석을 통한 MetSyn 예측을 위한 인슐린 저항성 인자들의 기준치(Figure 8)는

공복인슐린의 경우 $3.615\mu\text{U/mL}$ 였고, area under the curve(AUC)는 0.644(95% CI 0.598-0.690), 민감도는 70.1%, 특이도는 52.3%였다.

HOMA-IR의 경우 1.035였고, area under the curve(AUC)는 0.693(95% CI 0.649-0.737), 민감도는 66.9%, 특이도는 63.5%였다.

QUICKI의 경우는 0.375였고, area under the curve(AUC)는 0.694(95% CI 0.650-0.737), 민감도는 59.7%, 특이도는 68.3%였다.

GIR의 경우는 28.12였고, area under the curve(AUC)는 0.575(95% CI 0.528-0.625), 민감도는 62.6%, 특이도는 51.5%였다.

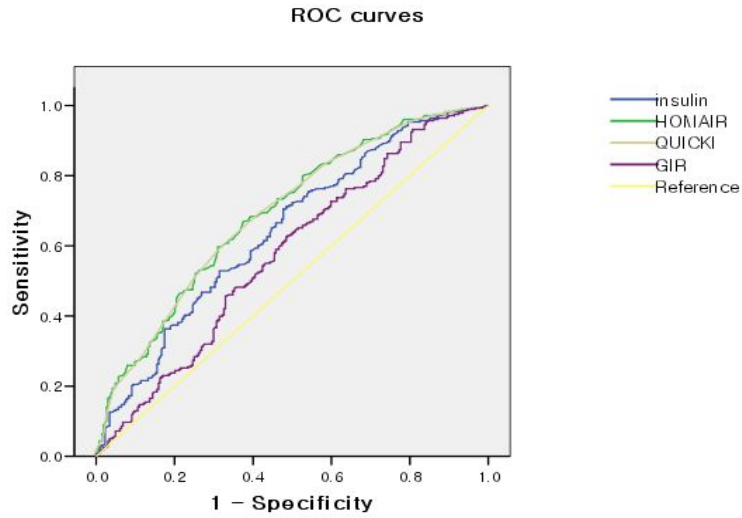


Figure 8. ROC curve of Insulin Resistance parameter for increased Metabolic syndrome

ROC분석 결과 HOMA-IR와 QUICKI의 AUC 수치가 가장 높았으며, MetSyn에 대한 진단 기준으로 가장 적합한 인슐린 저항성 인자였다. 민감도와 특이도를 감안하면 HOMA-IR의 경우가 QUICKI보다 진단 기준의 조건에 부합하였다.

그러나 박[44]의 연구나 이 등[50]의 연구에서도 한국인에서 MetSyn의 유병에 대한 인슐린저항성 인자들에 대한 ROC분석을 실시하였는데, 두 연구에서 제시된 기준치는 모두 달랐다. 또한 본 연구의 결과와도 상이하였다.

위의 세 연구 모두에서 인슐린저항성 인자들과 MetSyn과의 관계에 있어서 인슐린저항성이 강해질수록 MetSyn의 유병이 증가하는 경향을 동일하였으나, MetSyn의 유병에 대한 인슐린저항성 인자들의 기준치(cutoff

point)에서는 큰 차이를 보였다.

이러한 결과들로부터 MetSyn에 대하여 인슐린저항성이 매우 중요한 원인이 되고, 제 2형 당뇨병의 이환의 위험성이 높은 MetSyn에서 더욱 중요한 인자이지만, 한국인에서 MetSyn의 유병에 대한 인슐린저항성 인자들에 대한 기준치를 설정하는 것은 현재로서는 적합하지 않다고 생각된다.

한국인의 대다수에게 적용할 수 있는 타당한 인슐린저항성 인자의 기준치를 설정하기 위해서는 다양한 지역, 집단, 연령대를 대상으로한 추가적인 연구들이 실시되어야 하고 그 연구 결과들로부터 객관적인 기준치를 설정하도록 해야 할 것이라 생각된다.

따라서 현재는 대상자들의 인슐린저항성 인자들의 사분위 그룹에 따라 비교 분석을 하거나, 상위 사분위 그룹에서의 인슐린저항성 인자들의 수치를 기준으로 적용하는 것이 알맞을 것으로 생각되며, 본 연구 대상자에 대하여 평균비교 및 교차비, 상관분석 결과 등을 통해서 4가지 인슐린 저항성 인자 중 QUICKI이 비교적 민감한 지표라고 생각된다.

4. Dys과 HDL size phenotypes

1) Dys 분포와 생화학 지표

(1) Dys 대상자의 분포

전체 대상자에서 이상지혈증(Dyslipidemia;Dys)에 해당하는 비율(57.8%)이 그렇지 않은 경우(42.2%)보다 약 1.36배 이상 많았으며,Dys에 해당하는 대상자의 연령별 분포는 남성은 40대, 50대, 30대, 60대, 70대, 20대 순으로, 여성은 50대, 60대, 40대, 30대, 70대, 20대 순으로 많아 MetSyn에서와 같은 경향을 나타냈다.

Dys을 가지고 있는 대상자 중 남성(63.7%)이 여성(36.3%)보다 높았다.

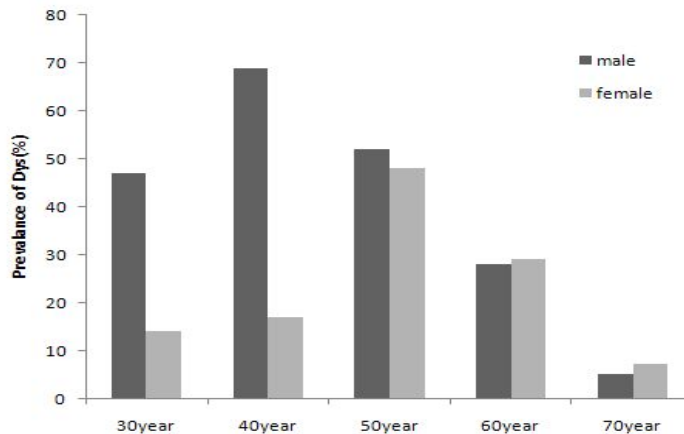


Figure 9. Prevalence of Dyslipidemia by ages in this study

(2) Dys의 위험요인 분포

전체 연구대상자를 남성과 여성으로 분류하여 Dys의 4가지 위험요인 중 각 위험요인에 대하여 해당하는 비율(%)와 (Figure 10. A), 해당되는 Dys 위험요인의 개수에 대한 비율(%)을 나타내었다(Figure 10. B).

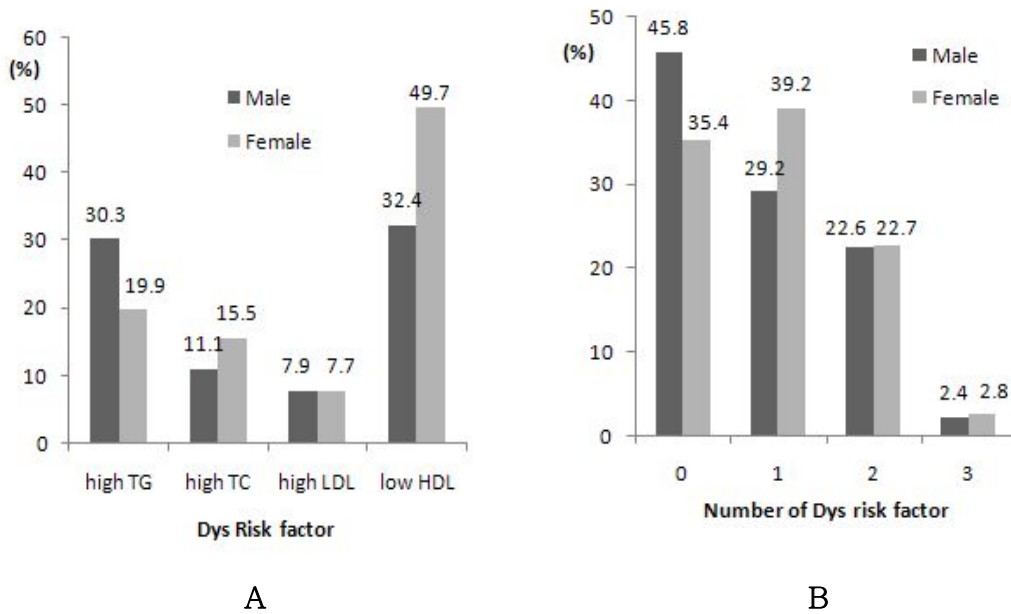


Figure 10. Distribution on Dys risk factors

연구 대상자의 Dys 위험요인에 대한 분포에서 낮은 HDL콜레스테롤 농도에 해당하는 비율이 남녀 모두에 가장 높으며, 특히 여성의 경우가 남성보다 16.7%정도 더 높아 여성에서 낮은 HDL콜레스테롤 농도는 이차지혈증의 유병에 가장 직접적인 원인이라 할 수 있겠다(A). 또한 Dys의 위험요인을 가지고 있지 않은 사람보다는 1개 이상 가지고 있는 비율이 더 높았으며, 이러한 경향은 남성에서보다 여성에서 높았다(B).

(3) Dys 유무에 따른 생화학 지표

Dys의 정의에 따라 Dys과 Non-Dys와의 생화학적 인자 및 지질관련 인자들을 비교하였다.(Table 20)

Table 20. The differences on the Lipid profile, anthropometry, related insulin resistance profile, related Lipid profile factor, general profile in dyslipidemia.

		Dys (n=322)	Non-Dys (n=232)	p-value
<u>Lipid profile</u>				
TC	(mg/dL)	201.4±2.1 ¹⁾	187.1±2.4	**
TG	(mg/dL)	210.8±5.4	109.7±6.3	**
HDL	(mg/dL)	44.9±0.7	54.8±0.8	**
LDL	(mg/dL)	120.5±1.9	113.5±2.2	*
<u>Anthropometry</u>				
BMI	(kg/m ²)	25.8±0.2	24.9±0.2	**
WC	(cm)	89.2±0.5	87.6±0.6	*
SBP	(mmHg)	130.8±0.8	127.6±1.0	*
DBP	(mmHg)	82.4±0.6	81.0±0.7	NS
<u>related insulin resistance profile</u>				
FBS	(mg/dL)	108.5±1.4	103.3±1.7	*
HbA1C	(%)	6.0±0.1	5.9±0.1	NS
<u>related lipid profile factor</u>				
AI		3.6±0.1	2.5±0.1	**
AI2		4.6±0.1	3.5±0.1	**
AI3		5.1±0.1	2.1±0.2	**
AI4		2.8±0.0	2.2±0.1	**
FFA	(μEq/L)	561.2±18.4	498.9±21.2	*
ox-LDL	(ng/mL)	383.8±37.0	342.8±43.9	NS
<u>general profile</u>				
Uricacid	(mg/dL)	6.0±0.1	5.8±0.1	NS
SGOT	(IU/L)	27.0±0.7	26.1±0.9	NS
SGPT	(IU/L)	31.3±1.2	28.3±1.4	NS
rGTP	(IU/L)	50.1±3.3	37.4±3.9	*

1) M±SE ;Adjusted by Age.

* ; p<0.05

** ; p<0.005

NS ; No Significant

Dys의 4가지 위험인자인 TC, TG, HDL 콜레스테롤, LDL콜레스테롤의 농도는 Dys의 유무에 따라 유의적인 차이를 타냈으며, Dys을 가지고 있는 그룹에서 TC, TG, LDL콜레스테롤 농도는 높았고, HDL 콜레스테롤 농도는 유의적으로 낮았다. BMI와 SBP, FBS도 위의 지질수치와 마찬가지로 Dys을 가지고있는 대상자에서 유의적으로 높았다.

그밖에 지질관련 인자들로 동맥경화지수(AI;Atherosclerosis Index)와 유리지방산(FFA;Free Fatty Acid)농도에서도 유의적인 차이를 나타냈지만, ox-LDL은 유의적인 차이가 나타나지 않았다.

동맥경화지수 4가지 모두 Dys의 유무에 따라 유의적인 차이를 보였으며, 향후 관상동맥질환의 발생에 관한 위험을 시사하는 인자로서 AI2으로 나타낸 동맥경화지수는 그 비가 5.0 이상일 경우 관상동맥질환 발생 위험도가 크며, 3.5이하이면 낮은 위험도를 나타내는 것으로 구분하는데 [49] 본 연구 대상자에서 Dys을 가지고있는 대상자들의 AI2수치가 3.5이상으로 관상동맥질환에 대한 위험도를 가지는 경계지점에 있는 상태로 생각된다. 최근 관상동맥질환의 중간 위험을 보이는 사람에서 위험도 판정에 도움이 된다고 알려져 있는 AI4(LDL-콜레스테롤/HDL-콜레스테롤)의 비가 5이상이면 높은 위험도 3-5이면 상당정도의 위험도, 3이면 평균 정도의 위험도, 2-3이면 평균 이하의 위험도, 2이하이면 낮은 위험도를 나타내는 것으로 구분하고 있는데 본 연구의 결과에서는 Dys인 경우(2.8 ± 0.0)가 그렇지 않은 경우(2.2 ± 0.1)보다 유의적으로 높았다.

또한 Dys의 유무와 남성과 여성의 성별에 따른 생화학 인자 및 지질대사관련 인자들의 차이는 Table 21과 같았다.

MetSyn의 위험인자와 Dys 위험인자, 동맥경화지수들은 모두 Dys의 유무와 성별에 따라 유의적인 차이를 보였다.

Dys이고 남성일수록 모든 수치가 정상에서 벗어났거나 그 정도가 증가하였다.

지질관련 인자 중 유리지방산(FFA)과 산화-LDL(ox-LDL)은 유의적인 차이가 나타나지 않았다.

Table 21. The differences on the Lipid profile, anthropometry, related insulin resistance profile, related Lipid profile factor in group according to dyslipidemia & sex.

		Dys		Non-Dys		p-value
		Male (n=228)	Female (n=106)	Male (n=149)	Female (n=73)	
<u>Lipid profile</u>						
TC	(mg/dL)	200.2±2.6 ^b	203.6±3.5 ^b	187.2±2.8 ^a	186.8±4.8 ^a	**
TG	(mg/dL)	229.1±6.6 ^c	177.9±8.9 ^a	115.6±7.2 ^b	94.2±12.1 ^a	**
HDL	(mg/dL)	42.4±0.8 ^a	49.5±1.1 ^b	52.4±0.9 ^c	61.3±1.5 ^d	**
LDL	(mg/dL)	122.3±2.3 ^b	117.1±3.2 ^{ab}	114.1±2.6 ^{ab}	111.8±4.5 ^a	*
<u>Anthropometry</u>						
BMI	(kg/m ²)	26.3±0.2 ^c	25.0±0.3 ^b	25.3±0.2 ^b	24.0±0.4 ^a	**
WC	(cm)	92.5±0.6 ^d	83.5±0.8 ^b	90.2±0.6 ^c	80.9±1.0 ^a	**
SP	(mmHg)	131.9±1.0 ^b	128.8±1.4 ^{ab}	128.5±1.1 ^{ab}	125.3±1.9 ^a	*
DP	(mmHg)	83.7±0.8 ^b	80.1±1.0 ^a	82.0±0.8 ^b	78.5±1.4 ^a	**
<u>related insulin resistance profile</u>						
FBS	(mg/dL)	110.8±1.8 ^b	104.4±2.4 ^a	105.0±1.9 ^a	99.0±3.2 ^a	**
HbA1C	(%)	6.2±0.1	5.9±0.1	5.9±0.1	5.9±0.2	NS
<u>related lipid profile factor</u>						
AI		3.8±0.1 ^d	3.3±0.1 ^c	2.7±0.1 ^b	2.1±0.1 ^a	**
AI2		4.8±0.1 ^d	4.3±0.1 ^c	3.7±0.1 ^b	3.1±0.1 ^a	**
AI3		5.7±0.2 ^b	4.1±0.2 ^a	2.3±0.2 ^b	1.6±0.3 ^a	**
AI4		2.9±0.1 ^d	2.5±0.1 ^c	2.3±0.1 ^b	1.9±0.1 ^a	**
FFA	(μEq/L)	558.2±23.1	566.5±30.6	502.6±24.5	487.5±42.2	NS
ox-LDL	(ng/mL)	422.8±46.6	312.7±51.1	316.5±61.5	430.4±85.0	NS

1) M±SE ;Adjusted by Age.

* ; p<0.05

** ; p<0.005

NS ; No Significance

(4) Dys 유무와 MetSyn

Dys은 MetSyn에 해당하는 복합적인 대사질환의 하나로 포함되어 있으며, Dys의 4가지 위험인자 중 중성지방과 HDL 콜레스테롤의 농도는 MetSyn의 위험인자와 중복 될만큼 중요하다.

MetSyn에 해당하는 대상자 중 남성 75.1% 여성 88.0%가 Dys을 가지고 있었다. (Table 22)

전체적으로 Dys을 가지고 있는 경우 MetSyn에 해당하는 경우가 많았고, MetSyn이 아닌 경우 Dys을 가지고 있지 않은 경우의 비율이 높았다.

Dys의 위험요인은 대사증후군의 위험요인에 포함되기 때문에 Dys인 대상자의 경우 MetSyn으로 판정될 확률이 높은 것은 당연하지만 Dys의 factor를 한 가지도 가지고 있지 않는, 즉 Dys가 아니면서 MetSyn인 경우는 전체MetSyn대상자 중 21.7%에 그치는 것으로 보아 Dys에 해당하는 사람이 MetSyn으로 이환될 가능성이 더 높은 것으로 생각된다.

Table 22. Frequency of Metabolic syndrome and sex on Dyslipidemia.

		MetSyn		Non-MetSyn		Total	p-value
		Male	Female	Male	Female		
Dys- lipidemia	N	157	66	49	51	323	0.000
	+ Dys %	48.6%	20.4%	15.2%	15.8%	100.0%	
	MetSyn%	75.1%	88.0%	28.2%	48.6%	57.8%	
	- N	52	9	121	54	236	
	- Dys %	22.0%	3.8%	51.3%	22.9%	100.0%	
	MetSyn%	24.9%	12.0%	71.2%	51.4%	42.2%	

2) HDL size phenotypes

(1) 대상자의 고밀도지단백질(HDL) subtypes 분포

전체 대상자의 HDL(High density lipoprotein) 콜레스테롤의 농도와 HDL particle size 및 portion의 성별에 따른 분포는 Table 23과 같다.

HDL콜레스테롤 농도는 남성이 $47.1\pm 11.9\text{mg/dL}$, 여성이 $53.5\pm 14.1\text{mg/dL}$ 로 여성에서 더 높았다.

HDL peak size도 여성이 더 크고 2a,2b의 portion도 컸는데, 특히 2b의 portion은 남성에 비해 유의적으로 컸다. 반면 남성은 peak size가 여성보다 작았고, 3a,b,c의 portion이 많았다. 특히, 3b,c의 portion은 여성보다 유의적으로 높았다.

지단백질 내부에 콜레스테롤을 많이 함유하고 있어서 size가 크고 밀도가 작은 HDL2a와b는 각 조직에서의 남은 콜레스테롤을 간으로 이동시켜주는 형태로 많을수록 역콜레스테롤운반 기전이 활발하게 진행되고 있는 것으로 볼 수 있다. 반대로 3a,b,c는 내부에 콜레스테롤 보다 외부의 지단백질의 비율이 높아서 size는 작고 밀도가 높은 형태로 이것이 2a,b로 성숙되면서 역콜레스테롤운반 기전에 이용이 되는 것이다. 그렇기 때문에 3의 portion이 높다는 것은 미성숙한 HDL이 많다는 것을 의미하고, 그것은 곧 상대적으로 크기가 큰 HDL2의 portion이 적어지게 되므로 역콜레스테롤수송이 원활하게 이루어지지 않는다는 것을 의미한다.

본연구의 결과에서는 여성은 HDL2의 portion이 남성보다 많았고, 남성은 HDL3의 portion이 여성보다 많았다. 그렇기 때문에 HDL2의 portion이 많은 여성에서 HDL 콜레스테롤의 농도가 높은 것은 당연한 결과인 것이고, 이러한 결과들로 여성이 남성에서보다 역콜레스테롤 운반기전이 잘 진행되

고 있다는 것을 알 수 있다. 특히 HDL2b와 HDL3b의 portion에서 성별에 따른 유의적인 차이가 크게 나타났다.

또한 아포지단백질의 농도는 HDL에 주요 아포지단백질인 apo A은 남성과 여성에서 HDL농도가 유의적인 차이를 보이는 것과 마찬가지로 여성에서 유의적으로 높은 농도를 나타냈다. VLDL과 LDL의 주요 아포지단백인 apo B는 남녀간에 유의적인 차이를 보이지 않았다.

Apo B/ apo A는 보정 전 후 모두 유의적인 차이를 보였는데, 최근 apo B/apo A ratio는 심혈관질환 위험과 가장 상관관계를 보이는 지표로 보고되고있으며[52,53], Walldius[54]등은 apo B/apo A ratio가 높을 수록 더 많은 콜레스테롤이 동맥벽에 쌓여있는 것과 같으며, 따라서 심혈관질환의 위험이 높아진다고 주장하였다.

Table 23. Distribution of HDL peak size and subtype on sex.

		Male (N= 379)	Female (N= 178)	Total (N= 557)	p-value
HDL-c	(mg/dL)	47.1±11.9 ¹⁾	53.5±14.1	49.1±13.0	0.000
HDL peak size	(nm)	9.28±0.90	9.46±1.02	9.3±0.9	0.047 †
		9.27±0.05 ²⁾	9.47±0.07		0.018 †
HDL2b	(%)	30.41±3.77	31.85±3.62	30.9±3.8	0.000
HDL2a	(%)	21.19±1.5	21.44±1.67	21.3±1.6	NS †
		21.18±0.08 ²⁾	21.50±0.12		0.030 †
HDL3a	(%)	17.83±1.62	17.68±1.65	17.8±1.6	NS
HDL3b	(%)	12.98±1.23	12.50±1.47	12.8±1.3	0.000
HDL3c	(%)	17.56±3.34	16.52±3.10	17.2±3.3	0.001
Apo A	(mg/dL)	159.7±59.1	186.0±72.1	168.1±64.7	0.000
Apo B	(mg/dL)	121.2±41.9	128.8±46.6	123.7±43.5	NS
		0.81±0.49	0.73±0.26	0.79±0.43	0.047 †
apo B/apo A		0.82±0.02 ²⁾	0.73±0.03		0.038 †

1) M±SD / 2) M±SE

†) change into significant difference after adjusted by age

NS ; Not Significance

(2) MetSyn과 HDL subtype

전체 대상자에서 MetSyn의 유무에 따라 HDL subtypes portion과 apo A, apo B의 농도는 Table 24와 같다.

연령을 보정하였을 때 MetSyn인 대상 집단에서는 HDL콜레스테롤 농도가 $43.8 \pm 0.7 \text{mg/dL}$ 로 MetSyn이 아닌 대상 집단($54.5 \pm 0.7 \text{mg/dL}$)과 비교하여 유의적으로 낮았다.

HDL peak size역시 MetSyn인 집단에서 그렇지 않은 집단에 비하여 평균 0.4nm 이 작았으며 통계적으로 유의적인 차이를 보였고, subtypes 각각의 portion에서는 MetSyn인 집단에서 각각 유의적으로 높게 나타났다. HDL의 5가지 subtypes중 2a와 3c의 portion은 MetSyn의 유무에 따라 통계적으로 유의적인 차이를 보이지는 않았다.

성숙해지면서 내부에 CE로 채워지게되면서 입자의 크기가 커지게되고 역콜레스테롤운반기전의 주요한 운반체 역할을 수행하는 HDL2 분획의 portion은 MetSyn이 아닌 집단에서 높게 나타났으며, HDL2 분획의 subtypes중 더 큰 비중을 차지하는 2b의 경우는 MetSyn이 아닌 집단에서 유의적으로 높았다. 그렇기 때문에 MetSyn이 아닌 경우 HDL콜레스테롤의 농도역시 유의적으로 높을 수 밖에 없는 것이다. 반대로 내부에 CE의 함량이 적어 입자의 크기는 작고 상대적으로 지단백질의 양이 많아 밀도가 높은 미성숙 HDL3 분획은 MetSyn인 집단에서 높았다. 결과적으로 MetSyn인 집단은 HDL을 통한 역콜레스테롤운반 기전이 원활히 이루어지지 않는다는 것을 의미한다.

Apo A와 B의 농도에서는 apo A의 경우는 대사증군의 유무에 따라 유의적인 차이를 보이지 않았지만, apo B의 경우에는 MetSyn인 집단에서 유의적으로 높게 나타났고, 심혈관질환과 관련이 높은 것으로 보고되고 있는 [14] apo B/apo A의 ratio에서 대사증후군 집단에서 유의적으로 높았다.

Table 24. Distribution of HDL peak size and subtype on MetSyn.

		MetSyn (N= 283)	Non-MetSyn (N= 274)	p-value
HDL-c	(mg/dL)	43.8±0.7 ¹⁾	54.5±0.7	0.000
HDL peak size	(nm)	9.14±0.06	9.54±0.06	0.000
HDL2b	(%)	30.34±0.23	31.42±0.23	0.001
HDL2a	(%)	21.33±0.10	21.24±0.10	NS
HDL3a	(%)	18.00±0.10	17.58±0.10	0.003
HDL3b	(%)	13.08±0.08	12.57±0.08	0.000
HDL3c	(%)	17.26±0.20	17.15±0.21	NS
apo A	(mg/dL)	166.97±3.78	170.59±3.88	NS
apo B	(mg/dL)	129.24±2.57	117.78±2.64	0.002
apoB/apoA		0.84±0.03	0.72±0.02	0.001

1) M±SE ; Adjusted by Age and Sex

NS ; Not Significance

Li[55]등의 연구에 의하면 apo B와 apo B/A ratio는 HD L subtype의 분포를 예측해 주는 좋은 인자이며, 특히 apo B/A ratio가 커질수록 HDL3a,3b,3c는 증가하고 HDL2a,2b는 감소한다고 하고있다. 본 연구결과에서도 apo B/A ratio가 크면 HDL3a,3b,3c는 portion이 높았으며, HDL2a,2b의 portion은 낮게 나타나 [55]과 일치하는 경향을 보였다.

또한 HDL peak size와 subtypes의 portion이 성별에 따라 유의적인 차이를 보였기 때문에 MetSyn의 유무와 성별에 따라 따로 분류하여 분석을 해보았다. (Table 25)

이렇게 4개의 그룹으로 나누어 비교분석한결과 HDL콜레스테롤 농도는 물론이고, HDL peak size와 5가지 subtypes의 portion, apo 지단백질의 농도 모두에서 그룹 간에 유의적인 차이를 보였다.

apoA, apoB, apoB/apoA 모두 대사증후군의 유무와 성별에 따라 유의적인 차이를 보였다.

Table 25. Comparison of HDL subtype portion according to quartile of HDL peak size

		MetSyn		Non-MetSyn		p-value
		Male (N=208)	Female (N=75)	Male (N=169)	Female (N=105)	
HDL-c	(mg/dL)	42.8±0.9 ^{1)a}	45.9±1.2 ^a	52.2±1.1 ^b	58.8±0.9 ^c	0.000
HDL peaksize	(nm)	9.10±0.06 ^a	9.21±0.11 ^a	9.45±0.07 ^b	9.64±0.09 ^b	0.000
HDL2b	(%)	30.05±0.26 ^a	30.87±0.45 ^a	30.93±0.29 ^a	32.40±0.37 ^b	0.000
HDL2a	(%)	21.33±0.11 ^{ab}	21.24±0.19 ^{ab}	21.01±0.13 ^a	21.69±0.16 ^b	0.008
HDL3a	(%)	18.04±0.12 ^b	17.91±0.20 ^{ab}	17.56±0.13 ^a	17.61±0.16 ^a	0.024
HDL3b	(%)	13.17±0.09 ^c	12.94±0.16 ^{bc}	12.75±0.10 ^b	12.19±0.13 ^a	0.000
HDL3c	(%)	17.41±0.23 ^b	17.06±0.40 ^{ab}	17.68±0.26 ^b	16.11±0.33 ^a	0.002
apo A	(mg/dL)	159.9±4.3 ^a	182.4±7.4 ^b	164.4±4.9 ^{ab}	183.9±6.2 ^b	0.003
apo B	(mg/dL)	125.7±2.9 ^{ab}	137.8±5.1 ^b	116.9±3.3 ^a	120.0±4.2 ^{ab}	0.006
apoB/apoA		0.87±0.03 ^b	0.80±0.04 ^{ab}	0.75±0.04 ^a	0.69±0.32 ^a	0.002

1) M±SE ; Adjusted by Age

* ; p < 0.05

* ; p < 0.005

앞의 결과를 통해 HDL peak size가 HDL subtype portion에 대한 전반적인 경향을 반영해준다고 생각하게 되었고, HDL peak size를 사분위 그룹으로 나누어 비교하였다.(Table 26)

결과는 subtype모두 유의적인 차이를 나타냈다. 특히 HDL2b는 peak size가 커질수록 portion(%)이 증가하고 HDL3a와 HDL3b는 peak size가 커질수록 portion이 감소하는 확연한 차이의 경향을 보였다. 따라서 HDL subtypes에 대한 전체 대상자의 데이터를 분석을 통하여 HDL peak size가 커질수록 HDL2분획의 subtypes의 portion은 증가하고, HDL3분획의 subtypes의 portion은 감소하는 경향을 발견하였고, 따라서 HDL peak size를 HDL subtypes의 portion의 분포 경향을 대표하는 인자로 정하는 것이 가능하다고 생각된다.

Table 26. Comparison of HDL subtype portion according to quartile of HDL peak size

	HDL peak size(nm)				p-value
	1st <= 8.80 (n=344)	2nd 8.81 - 9.00 (n=208)	3rd 9.01 - 9.50 (n=272)	4th 9.51 =< (n=272)	
HDL-PPD(nm)	8.56±0.03 ^{1)a}	8.95±0.04 ^b	9.23±0.04 ^c	10.75±0.04 ^d	0.000
HDL2b(%)	28.90±0.25 ^a	30.80±0.32 ^b	30.24±0.28 ^b	34.12±0.29 ^c	0.000
HDL2a(%)	21.09±0.12 ^a	21.64±0.16 ^b	21.52±0.14 ^a	21.07±0.14 ^a	0.004
HDL3a(%)	18.57±0.11 ^c	18.09±0.15 ^b	17.83±0.13 ^b	16.54±0.13 ^a	0.000
HDL3b(%)	13.68±0.08 ^c	12.93±0.11 ^b	12.82±0.09 ^b	11.65±0.10 ^a	0.000
HDL3c(%)	17.70±0.25 ^b	16.53±0.33 ^a	17.59±0.28 ^b	16.62±0.29 ^a	0.003

1) M±SE ; Adjusted by Age and sex

Table 27는 HDL peak size에 대하여 사분위 그룹을 나누어 MetSyn risk factor의 해당여부에 대하여 교차분석을 실시결과로, HDL peak size가 작아질수록 MetSyn의 위험요인에 대해 정상수준에 속하지 않는 대상자가 많아졌으며 이는 곧 HDL peak size가 작아질수록 MetSyn의 위험요인의 수가 증가하게 되는 것 즉, MetSyn의 유병증가한다는 것을 알 수 있다.

Table 27. Frequency of quartile of HDL peak size on MetSyn risk factor.

		HDL peak size(nm)				Total	p-value
		<=8.80	8.81-9.00	9.01-9.50	9.51=<		
WC (cm)	>=90(M) 85(F)	N	105 ²⁾	64	81	48	0.000 ₁₎
		WC %	35.2	21.5	27.2	36.4	
		HDLpeaksize %	61.4	62.1	59.6	36.4	
	< 90(M) 85(F)	N	66	39	55	84	
		WC %	27.0	16.0	22.5	34.4	
		HDLpeaksize %	38.6	37.9	40.4	63.6	
BP (mmHg)	>=130(SBP) 85(DBP)	N	111	59	83	58	0.002
		BP %	35.7	19.0	26.7	18.6	
		HDLpeaksize %	64.5	56.7	61.0	43.3	
	< 130(SBP) 85(DBP)	N	61	45	53	76	
		BP %	26.0	19.1	22.6	32.3	
		HDLpeaksize %	35.5	43.3	39.0	56.7	
FBS (mg/dL)	> 100	N	87	51	78	45	0.001
		FBS %	33.3	19.5	29.9	17.2	
		HDLpeaksize %	50.9	49.0	57.4	33.8	
	<=100	N	84	53	58	88	
		FBS %	29.7	18.7	20.5	31.1	
		HDLpeaksize %	49.1	51.0	42.6	66.2	
TG (mg/dL)	>= 150	N	99	47	65	46	0.001
		TG %	38.5	18.3	25.3	17.5	
		HDLpeaksize %	57.9	45.2	47.8	34.3	
	<150	N	72	57	71	88	
		TG %	25.0	19.8	24.7	30.6	
		HDLpeaksize %	42.1	54.8	52.2	65.7	
HDL (mg/dL)	< 40(M) 50(F)	N	90	41	55	23	0.000
		HDL %	43.1	19.6	26.3	11.0	
		HDLpeaksize %	52.6	39.4	26.3	17.2	
	>=40(M) 50(F)	N	81	63	81	111	
		HDL %	24.1	18.8	24.1	33.0	
		HDLpeaksize %	47.4	60.6	59.6	82.8	

¹⁾ Values were obtained by Fisher's exact test (χ^2)

²⁾ n, Number of subjects

HDL peak size 의 사분위 그룹에 따라 해당하는 MetSyn의 위험요인의 개수의 평균을 구하여 y축으로 정하여 Figure 11 같이 그림으로 나타냈다.

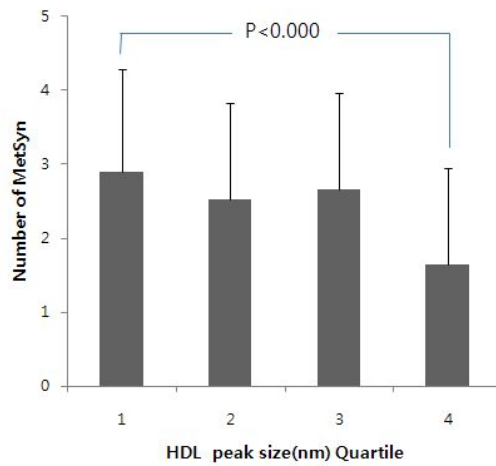


Figure 11. Number of Metabolic Syndrome risk factor accroding the Quartile of HDL peak size

HDL peak size quartile이 증가방향으로 변화함에 따라 해당하는 MetSyn의 위험요인의 개수가 감소하였다. 즉 HDL peak size가 커질수록 MetSyn의 유병률은 감소한다는 것을 의미한다.

Table 28은 HDL peak size에 따른 MetSyn의 risk factor들의 평균을 비교한 것이다.

Table 28. Comparison of MetSyn risk factor according to quartile of HDL peak size

		HDL peak size(nm)				p-value
		<= 8.80	8.81- 9.00	9.01- 9.50	>=9.51	
HDL peak size	(nm)	8.56±0.03 ^{1)a}	8.95±0.04 ^b	9.23±0.04 ^c	10.75±0.04 ^d	0.000
BMI	(kg/m ²)	25.8±0.2 ^{bc}	25.7±0.3 ^b	25.6±0.3 ^b	24.6±0.8 ^a	0.008
WC	(cm)	89.13±0.63 ^{bc}	89.77±0.80 ^b	89.55±0.70 ^b	85.74±0.72 ^a	0.000
SBP	(mmHg)	131.00±1.15 ^b	129.52±1.48 ^{ab}	130.45±1.29 ^b	126.72±1.33 ^a	NS
DBP	(mmHg)	83.49±0.85 ^b	83.78±1.10 ^b	81.82±0.95 ^b	78.76±1.00 ^a	0.001
FBS	(mg/dL)	106.19±1.85	108.50±2.39	107.34±2.08	102.00±2.14	NS
TG	(mg/dL)	187.34±8.34 ^b	181.55±10.72 ^b	164.98±9.33 ^b	136.14±9.63 ^a	0.001
HDL	(mg/dL)	45.29±0.91 ^a	46.51±1.16 ^a	44.75±1.01 ^a	57.75±1.05 ^b	0.000
TC		191.0±2.9 ^a	192.3±3.7 ^a	196.4±3.3 ^{ab}	202.1±3.3 ^b	NS
LDL		117.1±2.7	113.5±3.3	120.4±2.9	117.0±3.0	NS
AI		3.35±0.08 ^b	3.33±0.10 ^b	3.24±0.09 ^b	2.73±0.09 ^a	0.000
AI2		4.35±0.08 ^b	4.33±0.10 ^b	4.24±0.09 ^b	3.73±0.09 ^a	0.000
AI3		4.43±0.23 ^b	4.36±0.29 ^b	3.77±0.26 ^b	2.83±0.26 ^a	0.000
AI4		2.71±0.07 ^b	2.57±0.08 ^b	2.59±0.07 ^b	2.23±0.07 ^a	0.000

1) M±SE ; Adjusted by Age and sex

NS ; Not Significance

HDL peak size에 따른 허리둘레와 확장기 혈압, 중성지방농도, HDL 콜레스테롤 농도는 유의적인 차이를 나타냈다.

HDL peak size가 커질수록, 다시말해 HDL2의 portion이 증가할수록 크기가 큰 HDL이 많아질수록 허리둘레와 확장기 혈압, 중성지방은 감소하고 HDL 콜레스테롤의 농도는 증가하였다.

그렇지만 MetSyn의 위험인자 중 수축기 혈압과 공복혈당에서는 HDL peak size에 따른 유의적인 차이를 나타내지 않았다.

Michio의[33] 보고에 의하면 HDL particle size는 HDL콜레스테롤 농도에 비례하고 TG농도에 반비례하며, apo A와는 비례하고 AI와는 반비례하는 경향이 모두 유의적으로 나타난다고 하고 있는데 본 연구의 결과에서도 동일하였다.

또한 본 연구에서는 peak size가 증가하면 HDL2b가 증가하였고, HDL3b가 감소하였는데 BMI가 HDL peak size와 반비례하는 것을 통해 BMI가 증가하면 HDL3b농도가 증가하고, HDL2b의 농도가 감소한다는 연구[57]의 결과와도 일치하였다.

고인슐린혈증에 의한 복부 비만인 경우나 이상지혈증인 경우 small HDL particle size가 나타난다는 보고가[58]있으며, 본 연구 대상자의 HDL peak size가 작아질수록 복부비만의 간접적인 판정 지표인 허리둘레가 증가하는 경향을 보이고, 혈중 TG가 증가하고 HDL콜레스테롤은 감소하는 이상지혈증의 경향이 나타나는 것을 확인할 수 있었다.

다음은 MetSyn의 위험요인과 HDL peak size 및 subtype portion과의 상관분석을 해보았다. (Table 29)

Table 29. The partial correlation coefficient between the HDL peak size & subtype portion and risk factor of Metabolic syndrome.

	WC	SP	DP	FBS	TG	HDL
HDL peak size(nm)	-0.229**	-0.137*	-0.189**	-0.070	-0.178**	0.363**
HDL2b(%)	-0.228**	-0.191**	-0.209**	-0.043	-0.164**	0.328**
HDL2a(%)	-0.041	0.019	0.015	-0.036	0.106*	-0.118*
HDL3a(%)	0.120*	0.141*	0.175**	-0.024	0.193**	-0.300**
HDL3b(%)	0.229**	0.195**	0.253**	0.027	0.200**	-0.318**
HDL3c(%)	0.130*	0.063	0.054	0.067	-0.040	-0.023

Adjusted by Age and sex

* ; p < 0.05

** ; p < 0.005

HDL peak size와 각 subtypes의 portion은 MetSyn의 5가지 risk factor 중 공복혈당을 제외한 나머지 factor들과 상관성을 가지고 있었다.

특히, HDL peak size와 5가지 subtypes 중 HDL2b와 HDL3b의 경우는 MetSyn의 나머지 4가지 factor와 유의적으로 큰 상관성을 나타냈다.

이러한 결과로부터 HDL2b는 HDL의 5가지 subtypes중 가장 많은 portion을 차지하는 type이기 때문에 혈중 생화학 수치들의 차이 및 건강상의 문제에 따른 변화가 크게 반영되는 type일 것이고, HDL 3b는 그 자체가 차지하는 portion은 5가지 subtypes중 가장 적지만 subtypes중 혈중 변화에 대해 가장 민감하게 변동되는 subtype이라 짐작해본다.

Table 31의 결과에서 복부비만을 간접적으로 평가하는 허리둘레와 TG

는 HDL peak size, HDL2b 와는 음의 상관성을 HDL3b와는 양의 상관성을 나타내는 것으로 보아, Mikko등[59]의 연구에서 복부비만과 고중성지방혈증일 때 HDL2b는 감소하고 HDL3b는 증가한다는 결과와 일치하였다.

HDL peak size와 5가지 HDL subtype은 MetSyn의 위험요인과 상관성을 가지는 것으로 보아 MetSyn을 진단하는데 있어 의미 있는 인자가 될수 있으며 특히 MetSyn 중에서도 HDL콜레스테롤 농도가 낮아서 입자의 크기가 큰 HDL인 HDL2b,2a가 적거나 HDL콜레스테롤 농도는 높더라도 입자의 크기가 작은 HDL인 HDL3a,3b,3c의 portion이 높아 심혈관 질환으로의 이환 위험이 높은 MteSyn 즉, 고위험군 MetSyn 판정을 위해 중요한 진단 인자가 될 것이라 생각된다.

Table 30. The prevalence and Odds Ratio of MetSyn according to the Quartile of HDL peak size(nm)

	Quar- tile	n	Range	Pre- valence (%)	Crude		Adjusted	
					OR	95% CI	OR	95% CI
HDL peak size(nm)	1	172	<=8.80	64.5	4.276	2.635-6.940	3.515	2.126-5.813
	2	104	8.81-9.00	51.0	2.442	1.432-4.164	2.219	1.274-3.865
	3	136	9.01-9.50	54.4	2.805	1.700-4.628	2.512	1.494-4.224
	4	134	9.51=<	29.4	1.000	-	1.000	-

* Adjusted by age

앞에서의 결과들을 통해서 HDL peak size MetSyn의 유병률과 직접적으로 관련이 있다는 것을 알 수 있다.

HDL peak size의 사분위 그룹에 따른 MetSyn의 유병률에 대한 교차비는 Table 30와 같으며 HDL peak size가 커질수록 MetSyn의 유병률은 유의적인 증가를 보였다.

HDL peak size 가장 높은 사분위 그룹에서의 MetSyn 유병률을 기준으로 비교하였을 때 가장 낮은 사분위 그룹 즉, HDL peak size가 가장 낮은 사분위 그룹에서 MetSyn의 유병률은 3.515배로 크게 증가하는 것을 볼 수 있었다.

(3) 인슐린 저항성과 HDL subtype 및 apo 지단백질

HDL peak size 및 subtype과 MetSyn의 위험요인 및 유병과 관련이 있었기 때문에, MetSyn의 근본적인 문제인 인슐린저항성과의 관련성에 대해서도 살펴보고자 한다.

HDL peak size의 사분위 그룹 각각에서 인슐린저항성 인자의 평균비교는 Table 33과 같으며 공복인슐린 농도와 HOMA-IR는 peak size가 작아질수록 공복인슐린 농도와 HOMA-IR이 높은 대상자의 분포가 많았고, QUICKI은 peak size가 작아질수록 QUICKI이 낮은 대상자의 분포가 많았다. GIR은 유의적이지 않아 표기하지 않았다.

즉, HDL peak size가 작아질수록 인슐린 저항성이 나타나는 것이며, 인슐린 저항성이 있을수록 HDL의 성숙된 형태인 HDL2a,b의 portion이 적다고 볼 수 있다.

공복인슐린농도와 HDL2b와 역의상관성을 나타낸다는 보고와[59] 공복인슐린은 HDL 3a,2a,2b와 역의 상관성을 보인다는 보고 들[54,56] 같이 본 연구에서도 peak size가 커질수록 공복인슐린 농도가 낮아졌다.

Table 31. Comparison of Insulin resistance parameter according to quartile of HDL peak size

		HDL peak size(nm)				p-value
		<= 8.80 (n=171)	8.81- 9.00 (n=102)	9.01- 9.50 (n=133)	>=9.51 (n=126)	
HDL peak size	(nm)	8.56±0.03 ^{1)a}	8.95±0.04 ^b	9.23±0.04 ^c	10.75±0.04 ^d	0.000
Insulin	(μU/ml)	6.0±0.3 ^c	5.8±0.4 ^{bc}	5.0±0.3 ^b	3.8±0.4 ^a	0.000
HOMA-IR		1.6±0.1 ^b	1.7±0.1 ^b	1.4±0.1 ^b	1.0±0.1 ^a	0.001
QUICKI		0.38±0.01 ^a	0.38±0.01 ^a	0.39±0.01 ^a	0.43±0.01 ^b	0.000

1) M±SE ; Adjusted by Age and sex

Table 32의 상관분석결과에서도 HDL peak size 및 subtype은 인슐린 저항성 인자들과 상관관계를 나타냈으며, peak size는 인슐린저항성인자와 가장강한 상관성을 보였으며 3가지 인슐린 저항성 인자 중 QUICKI와 가장 상관성이 컸다.

Table 32. The partial correlation coefficient between the HDL peak size & subtype portion and Insulin resistance.

	insulin	HOMAIR	QUICKI
HDL_peak size(nm)	0.197**	0.161**	0.280 **
HDL2b(%)	0.123**	0.102*	0.157 **
HDL2a(%)			0.115*
HDL3a(%)			
HDL3b(%)	0.125**	0.100 *	0.188**
HDL3c(%)	0.094 *	0.085 *	0.136**

Adjusted by Age and sex

* ; p < 0.05

** ; p < 0.005

앞의 결과에서 HDL peak size의 사분위 그룹에 따른 평균값의 차이나 상관분석 결과 가장 유의적이었던 인슐린 저항성 인자는 QUICKI이다.

그래서 QUICKI을 사분위 그룹으로 나누고 HDL peak size와 subtype을 비교하였다.(Table 33) QUICKI의 수치가 커질수록 HDL peak size와 HDL2b, HDL2a, HDL3b, HDL3c, apo A는 유의적인 차이를 나타냈다.

Table 33는 QUICKI 사분위 그룹에 대한 결과로 HDL peak size와 HDL2b, HDL3b에서 강한 유의적 차이를 보였다.

Table 33. Comparison of Insulin resistance parameter according to quartile of QUICKI.

		QUICKI				p-value
		<= 0.35	0.36- 0.38	0.39- 0.41	>=0.42	
QUICKI		0.33±0.00 ^{1)a}	0.37±0.00 ^b	0.40±0.01 ^c	0.49±0.01 ^d	0.000
HDL	nm	9.1±0.1 ^a	9.3±0.1 ^b	9.3±0.1 ^b	9.7±0.1 ^c	0.000
peak size						
HDL2b	%	30.34±0.30 ^a	30.64±0.31 ^a	30.62±0.34 ^a	32.00±0.34 ^b	0.002
HDL2a	%	21.23±0.13 ^a	21.12±0.13 ^a	21.22±0.14 ^a	21.67±0.14 ^b	0.030
HDL3a	%	17.88±0.13	17.77±0.14	17.18±0.15	17.18±0.15	NS
HDL3b	%	13.03±0.11 ^b	12.90±0.11 ^b	12.89±0.12 ^b	12.45±0.12 ^a	0.002
HDL3c	%	17.53±0.27 ^b	17.57±0.27 ^b	17.42±0.30 ^b	16.12±0.30 ^a	0.010
apo A		172.7±5.0	169.5±5.1	169.0±5.7	164.5±5.6	NS
apo B		130.3±3.4 ^c	128.5±3.4 ^{bc}	120.1±3.8 ^{ab}	114.8±3.8 ^a	0.008
apoB		0.80±0.25	0.79±0.22	0.76±0.23	0.81±0.82	NS
		/apoA				

1) M±SE ; Adjusted by Age and sex

NS ; Not Significance

5. 유전자 phenotype 과 MetSyn

1) Apo E 유전자 phenotype 분포 및 상대빈도수

전체 대상자 중에서 apo E 유전자 다형성을 분석한 553명의 표현형은 apo E 3/3형 363명(65.6%), apo E 2/3형 63명(11.4%), apo E 3/4형 109명(19.7%), apo E 4/4형 4명(0.7%), apo E 2/4형 10명(1.8%), apo E2/2형 3명(0.8%)이었다. 이 apo E 유전자의 표현형을 대립유전자인 allele형으로 계산하였을 때 ε2 형은 79명(7.1%), ε3 형은 893명(81.4%), ε4 형은 126명(11.5%)이었다(Table 36 / Fig 10).

Table 34. Distribution of Apo E phenotypes in this study

	Men	Women	Total
Apo E			
phenotype			
2/2	1	2	3
3/2	39	24	63
3/3	250	114	364
4/2	6	4	10
4/3	76	33	109
4/4	3	1	4
	375	178	553
Apo E allele			
ε2	47	32	79
ε3	615	285	900
ε4	88	39	127
	750	356	1106

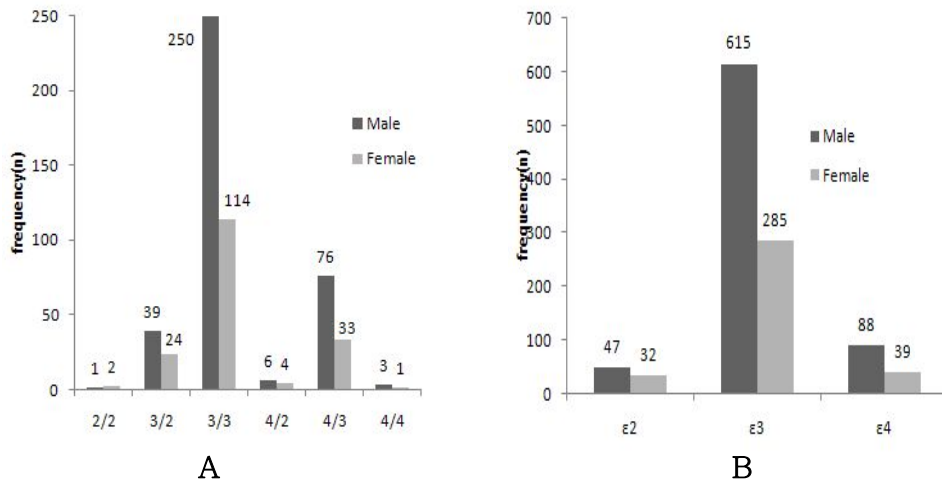


Figure 12. Frequencies of apo E lipoprotein phenotypes(A) & alleles(B)

6가지 phenotype와 allele에 따른 결과 모두에서 분포 결과에서 apo E lipoprotein phenotype의 경우는 6가지 phenotype중에 성별에 상관없이 동중접합체(남 68.5%, 여 31.5%, 전체 67.1%)가 이형접합체(남 66.5%, 여 33.5%, 전체 32.9%)에 비하여 높은 분포를 나타냈으며, 그 중에서도 정상형인 3/3형이 가장 많은 비율을 차지하고 있었다(Fig 12. A).

그리고 동중복합체 형태 중에서는 정상형인 E 3/3 type이 98.1%로 거의 모든 부분을 차지하였으며, 동맥경화와 관련되어 있는 E2/2 type은 0.8%, 치매와 관련이 있는 E 4/4 type은 1.1%정도로 매우 미비한 분포를 보였다.

이형복합체는 동중복합체보다 낮은 분포를 보였으며 E 3/4 type(59.9%)이 가장 많았으며 다음으로는 E 2/3 type(34.6%), E 2/4 type(5.5%) 순서였다.

일반적인 인구집단 중 대략 60%이상인 apo E3/3형이고, 1~2%가 apo E2/2형, 2~5%가 apo E4/4형이다. 그리고 나머지는 혼합형으로 알려져있

는데, 한국인 및 본 연구의 상대빈도수의 분포는 여기에서 많이 벗어나지 않았다(Table 35). 같은 동양권인 일본과 중국의 경우 서구인과 비교할 때 apo E3형은 유의적으로 높았으며, apo E2 형은 중국인과 일본인에서는 낮은 것을 볼 수 있었다. 본 연구 결과에서 apo E3형은 일본인이나 중국인보다 낮게 나타났고, apo E2형은 중국인과 일본인의 중간정도로 나타났지만, apo E4는 일본인에 비해 낮지만 중국인에 비해서는 높은 것으로 나타났다. 한국인의 apo E유전적 다형성에 관한 여러연구들을 합하여 (n=2448)빈도수를 본 결과도 역시 본 연구결과와 유사하였다[60]. 관상동맥질환으로 발병률이 높은 핀란드인에서는 다른 서구인에 비하여 apo E2형은 1/3정도 낮고, apo E4형은 50%이상 증가하는 역학조사의 결과를 얻었다. 결과적으로 관상동맥질환의 발병위험률이 높은 군에서 apo E4형의 상대빈도수가 높은 것으로 보아, 이는 잠재적으로 한국인에 있어서 관상동맥질환 및 심장순환계질환의 위험 발병률이 서구인에 비해 적다는 것을 시사한다.

apo E lipoprotein의 유전자를 allele별 분포(Fig 12. B)에서도 역시 정상형인 $\epsilon 3$ 이 가장 많이 존재하여 다른 연구들의 결과와 유사한 경향을 보였고, $\epsilon 3$ allele 인 경우가 전체의 81.3%로 가장 많은 범위를 차지하고 있었으며 $\epsilon 2$ allele보다는 $\epsilon 4$ allele인 경우가 4.3% 정도 많았다

Apo E의 대립유전자의 빈도는 집단 및 나라마다 다르다 $\epsilon 3$ 가 가장 흔하고 한국인에서 대립유전자의 빈도는 서구인과 비교하여 $\epsilon 2$ 와 $\epsilon 4$ 의 빈도는 낮으며 $\epsilon 3$ 의 빈도는 높은 것을 보고되고 있다[61].

Table 35. The relative frequencies of common alleles of the gene locus coding apo E of this study comparing the others.

Populations	n	ϵ 2 allele	ϵ 3 allele	ϵ 4 allele
Korean¹⁾	2448	0.051	0.850	0.095
1. KB Kim ²⁾	553	0.071	0.814	0.115
2. HH Oh ³⁾	132	0.044	0.880	0.076
3. MS Lee ⁴⁾	105	0.067	0.848	0.078
4. YS Chio	302	0.022	0.922	0.056
5. JK Kim	100	0.070	0.790	0.140
6. JC Ryn	257	0.053	0.860	0.087
7. SY Jen	999	0.051	0.838	0.111
Japanese ⁵⁾	880	0.035	0.851	0.112
Chinese ⁶⁾	196	0.084	0.852	0.064
Amerindians	95	0.000	0.816	0.184
Caucasians ⁷⁾	5805	0.080	0.769	0.150

¹⁾ Calculated by study of 1~7 as total Korean population

²⁾ This study

³⁾ Oh et al, J Kor. Geological Asso 9(1) , 407-420, 1999

⁴⁾ Lee, J Kor J of community Nutriton 29, 642-350,1996

⁵⁾ Accumulated by the sum of total Japanese population's studies.

⁶⁾ Accumulated by the sum of total Chinese population's studies.

⁷⁾ Accumulated by the sum of total African population's studies.

2) Apo E 유전자 allele와 MetSyn 및 Dys

본 연구에서는 지질대사에 있어 중추적인 역할을 하는 apo E 지단백질의 유전자 다형성과 MetSyn 및 Dys과의 관련성에 대하여 알아보고자 하였지만 apo E 유전자의 allele에 따른 MetSyn의 유무와 Dys 유무의 분포에서는 통계적으로 유의한 결과를 보여주지 않았다.

또한 3가지 allele별 MetSyn과 Dys을 가지고 있는 대상자 중 성별에 따른 분포에서도 통계적으로 유의한 결과를 나타내지 않았다.

이러한 결과를 통해서 apo E 유전자 phenotypes의 다형성과 MetSyn 및 Dys의 유병과는 뚜렷한 상관성을 보이지 않는 것으로 나타났다.

(결과 생략)

3) Apo E allele와 위험요인(risk factor)와의 관련성 분석

apo E 유전자 allele와 MetSyn 및 Dys의 유병율에 있어서는 어떠한 경향도 찾을 수 없었기 때문에 각 질환의 위험요인(risk factor)과의 관련성을 살펴보았다.

대상자 전체를 MetSyn의 5가지 위험요인에 해당하는 개수별로 분류하고 apo E 유전자 allele별 위험요인의 개수에 대한 교차분석결과에서는 MetSyn의 위험요인에 해당하는 개수와 apo E 유전자 allele와의 유의한 경향을 보이지 않았다. 그렇지만 Dys와의 4가지 위험요인에 해당하는 개수별로 분류하고 apo E 유전자 allele별 위험요인의 개수에 대한 교차분석 결과에서는 Dys의 위험요인에 해당하는 개수와 apo E 유전자 allele와의 유의한 경향을 보였다. 특히 Dys의 위험요인을 1개 이상가지는 경우 해당하는 위험요인의 개수가증가할 수록 ε4 allele의 빈도가 증가하였다.(Figure 13)

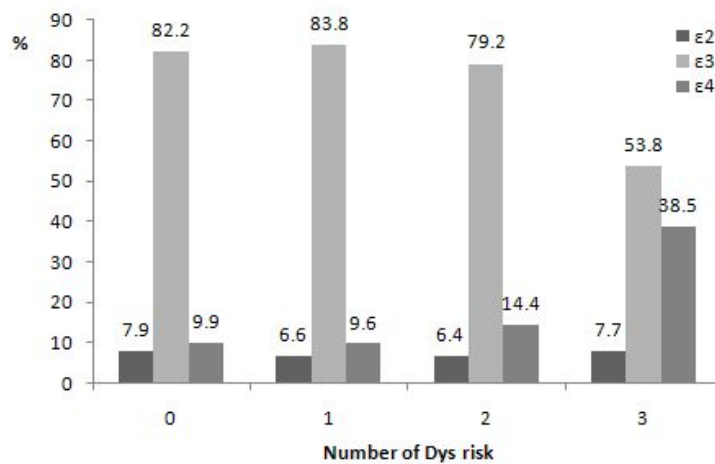


Figure 13. Distribution of apo E allele according to number of Dyslipidemia

Table 36. Frequency of apo E allele on MetSyn risk factor

			$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$	Total	p value	
WC (cm)	normal	N	33 ²⁾	329	42	404	NS ¹⁾	
		MS(-)	MS-/+ %	8.2%	81.4%	10.4%		100.0%
			allele %	71.7%	73.6%	68.9%		72.9%
		N	13	118	19	150		
		MS(+)	MS-/+ %	8.7%	78.7%	12.7%		100.0%
			allele %	28.3%	26.4%	31.1%		27.1%
	high	N	9	102	19	130	NS	
		MS(-)	MS-/+ %	6.9%	78.5%	14.5%		100.0%
			allele %	27.3%	23.0%	29.2%		24.0%
		N	24	342	46	412		
		MS(+)	MS-/+ %	5.8%	83.0%	11.2%		100.0%
			allele %	72.7%	77.0%	70.8%		76.0%
SBP (mmHg)	<130	N	32	320	52	404	NS	
		MS(-)	MS-/+ %	7.9%	79.2%	12.9%		100.0%
			allele %	72.7%	71.7%	70.3%		71.6%
		N	12	126	22	160		
		MS(+)	MS-/+ %	7.5%	78.8%	13.8%		100.0%
			allele %	27.3%	28.3%	29.7%		28.4%
	≥130	N	10	117	9	136	NS	
		MS(-)	MS-/+ %	7.4%	86.0%	6.6%		100.0%
			allele %	28.6%	25.9%	17.0%		25.2%
		N	25	335	44	404		
		MS(+)	MS-/+ %	6.2%	82.9%	10.9%		100.0%
			allele %	71.4%	74.1%	83.0%		74.8%
DBP (mmHg)	<85	N	35	329	56	420	NS	
		MS(-)	MS-/+ %	8.3%	78.3%	13.3%		100.0%
			allele %	64.8%	64.9%	64.4%		64.8%
		N	19	178	31	228		
		MS(+)	MS-/+ %	8.3%	78.1%	13.6%		100.0%
			allele %	35.2%	35.1%	35.6%		35.2%
	≥85	N	7	108	5	120	NS	
		MS(-)	MS-/+ %	5.8%	90.0%	4.2%		100.0%
			allele %	28.0%	27.6%	12.5%		26.3%
		N	18	283	35	336		
		MS(+)	MS-/+ %	5.4%	84.2%	10.4%		100.0%
			allele %	72.0%	72.4%	87.5%		73.7%

¹⁾ Values were obtained by Fisher's exact test (χ^2)

²⁾ n, Number of subjects

NS ; Not Significance

			ε2	ε3	ε4	Total	p alue	
FBS (mg/dL)	<100	N	29 ²⁾	327	52	408	NS ¹⁾	
		MS(-)	MS-/+ %	7.1%	80.1%	12.7%		100.0%
		allele	%	72.5%	71.2%	75.4%		71.8%
		N	11	132	17	160		
		MS(+)	MS-/+ %	6.9%	82.5%	10.6%		100.0%
		allele	%	27.5%	28.8%	24.6%		28.2%
	≥100	N	13	108	9	130	NS	
		MS(-)	MS-/+ %	10.0%	83.1%	6.9%		100.0%
		allele	%	33.3%	24.9%	15.8%		24.5%
		N	26	326	48	400		
		MS(+)	MS-/+ %	5.6%	81.5%	6.9%		100.0%
		allele	%	66.7%	75.1%	84.2%		75.5%
TG (mg/dL)	<150	N	27	371	50	448	NS	
		MS(-)	MS-/+ %	6.0%	82.8%	11.2%		100.0%
		allele	%	77.1%	76.0%	84.7%		77.0%
		N	8	117	9	134		
		MS(+)	MS-/+ %	6.0%	87.3%	6.7%		100.0%
		allele	%	22.9%	24.%	15.3%		23.0%
	≥150	N	15	66	11	92	0.012	
		MS(-)	MS-/+ %	16.3%	71.7%	12.0%		100.0%
		allele	%	34.1%	16.32%	16.2%		17.7%
		N	29	342	57	428		
		MS(+)	MS-/+ %	6.8%	79.9%	13.3%		100.0%
		allele	%	65.9%	83.8%	83.8%		82.3%
HDL (mg/dL)	<40(M)	N	37	363	52	452	NS	
		MS(-)	MS-/+ %	8.2%	80.3%	11.5%		100.0%
		allele	%	68.5%	61.7%	68.4%		63.0%
		N	17	225	24	266		
		MS(+)	MS-/+ %	6.4%	84.6%	9.0%		100.0%
		allele	%	31.5%	38.3%	31.6%		37.0%
	≥40(M)	N	5	74	9	88	NS	
		MS(-)	MS-/+ %	5.7%	84.1%	10.2%		100.0%
		allele	%	20.0%	24.2%	17.6%		23.0%
		N	20	232	42	294		
		MS(+)	MS-/+ %	6.8%	78.9%	14.3%		100.0%
		allele	%	80.%	75.8%	82.4%		77.0%

¹⁾ Values were obtained by Fisher's exact test (χ^2)

²⁾ n, Number of subjects

NS ; Not Significance

MetSyn 위험요인과의 교차분석 결과(Table 38) 중성지방이 150mg/dL 이상인 대상자에서 apo E allele 별 MetSyn의 유무에 따라 통계적으로 유의적인 차이가 있었으며, MetSyn에 해당하는 대상자들은 apo E allele중 allele2의 감소가 눈에 띄게 나타났다.

이를 통하여 중성지방이 기준(150mg/dL)보다 높은 대상자에서 MetSyn에 해당하는 경우가 그렇지 않은 경우보다 allele 2를 가진 빈도가 높았다.

그렇지만 Dys 위험요인과의 교차분석 결과에서는 유의적인 차이를 나타내는 위험요인이 없었다. (결과 생략)

4) apo E allele에 따른 생화학적 인자 비교

apo E allele에 따라 생화학적 인자들의 차이를 보고자 하였다.

Table 37. Anthropometry, Lipid profile, Related insulin resistance profile, Insulin resistance parameter, Related Lipid profile factor according to the apo E allele

		ε2 (n=79)	ε3 (n=893)	ε4 (n=126)	p-value
<u>anthropometry</u>					
BMI	kg/m ²	24.8±0.4	25.5±0.1	25.4±0.3	NS
WC	cm	87.0±1.0	88.7±0.3	88.0±0.8	NS
SBP	mmHg	126.5±1.87	129.9±0.5	127.2±1.3	NS
DBP	mmHg	79.0±1.2 ^a	82.3±0.4 ^b	80.0±1.0 ^a	NS
<u>related insulin resistance profile</u>					
FBS	mg/dL	120.8±2.9	106.6±0.9	108.0±2.3	NS
HbA1C		5.7±0.2	6.0±0.1	6.0±0.1	NS
<u>Lipid profile</u>					
TC	mg/dL	187.5±4.3 ^a	195.0±1.3 ^a	200.7±3.4 ^b	0.051
TG	mg/dL	179.8±12.2 ^{ab}	164.8±3.6 ^a	187.8±9.7 ^b	NS
HDL-C	mg/dL	50.2±1.5	49.1±0.4	48.1±1.2	NS
LDL-C	mg/dL	101.9±3.7 ^a	118.3±1.1 ^b	119.9±3.0 ^b	0.000
<u>insulin resistance parameter</u>					
Insulin		5.4±0.5	5.3±0.1	5.1±0.4	NS
HOMA-IR		1.45±0.19	1.45±0.06	1.41±0.15	NS
QUICKI		0.40±0.01	0.39±0.00	0.39±0.01	NS
GIR		41.64±6.99	39.38±2.09	39.09±5.53	NS
<u>related Lipid profile factor</u>					
AI		2.9±0.1 ^a	3.2±0.0 ^a	3.4±0.1 ^b	0.012
AI2		3.9±0.1 ^a	4.2±0.0 ^a	4.4±0.1 ^b	0.012
AI3		4.0±0.3 ^a	3.8±0.1 ^a	4.5±0.3 ^b	NS
AI4		2.1±0.1 ^a	2.6±0.0 ^b	2.6±0.1	0.000
apo A		174.1±7.0	168.4±2.1	163.5±5.6	NS
apo B		107.4±4.7 ^a	124.4±1.4 ^b	128.6±3.7 ^b	0.001

a) M±SE ; adjusted by Age

NS ; Not Significance

수축기/이완기 혈압과 총콜레스테롤, LDL콜레스테롤 농도, 동맥경화 지수, apo B농도는 3가지 allele 별로 유의적이 차이를 보였다.

apo E allele에 따라 MetSyn의 5가지 위험요인 중 혈압에만 유의적인 차이를 보였고 나머지 위험요인은 차이가 없었다. 그렇지만 콜레스테롤 농도 및 중성지방의 농도에서는 유의적이었거나 차이의 경향을 나타냈고 특히 4 allele에서 전반적인 지질수치 및 관련 인자들이 높게 나타났다.

IV. 요약 및 결론

연구의 결과는 다음과 같다.

1. 본 연구대상자에서는 남성이 67.9% 여성이 32.1%로 남성이 여성보다 보다 많았고, 연령대별로는 남성은 40, 30, 50대 순으로 여성은 50, 60, 40대의 순으로 많았다. 이것은 남성과 여성에서 본인의 현재의 건강상태에 대한 인지의 정도의 차이라고 생각된다.
2. 본 연구에서 MetSyn의 유병률은 전체 50.9%였고 이중 남성의 비율은 73.5% 여성은 26.5%를 차지하고 있었다. 남성에서 MetSyn의 유병률이 높은 이유는 전체 연구대상자 중 남성의 비율이 높았던 이유도 있고, 아직까지는 남성의 사회활동 비중이 높고 사회생활을 한참 하는 40,50,30대에 정적인 생활과 잦은 회식 및 불규칙한 생활 등으로 MetSyn의 유병률이 높아지는 것이라고 생각된다. 또한 여성의 경우 폐경의 여부가 MetSyn의 유병률에 큰 영향을 줄 것이라고 예상하였으나, 통계적으로는 유의적인 차이를 보이지 않는 것으로 보아, 폐경 여부 및 호르몬 치료여부 등에 대한 자세한 연구가 필요할 것 같다.
3. MetSyn의 유무에 따른 영양소 섭취량 및 섭취 비율은 유의적인 차이를 보이지 않았는데, MetSyn과 식사와의 관련성을 찾기 위해서는 영양소 섭취량을 비교하기 보다는 섭취 식품의 형태 및 종류 빈도를 조사하는 것이 적합할 것으로 생각된다. 그리고 비록 MetSyn의 유무에 따라 영양소 섭취 면에

서는 차이를 보이지 않았지만, 식습관이나 생활습관에서 음주와 흡연 및 생활 활동 여부 및 정도는 MetSyn의 유병률과 관련성이 있었다.

4. 실제 측정방법의 결과와 가장 유사하면서 시간과 비용을 절감할 수 있는 방안으로 간접적으로 인슐린 저항성을 평가할 수 있는 4가지 인슐린저항성관련인자(공복혈당, HOMA-IR, QUICKI, GIR)들을 본 연구대상자에게 적용하였다. 4가지 인자들의 인슐린 저항성 경향과 MetSyn과는 상관성을 보였으며, 인슐린 저항성이 커질수록 MetSyn의 유병률이 증가함을 알수있었다. 비록 본 연구대상자의 공복인슐린 농도가 타 국내 연구에서 제시된 공복인슐린 농도보다 낮았기 때문에 공복인슐린과 공복혈당 농도로부터 산출되는 HOMA-IR, QUICKI, GIR 타 연구와의 객관적인 비교를 할 수 없었지만 인슐린저항성과 MetSyn 유병 및 위험인자와의 상관성의 경향은 분명히 알수가있었고 다양한 비교 분석 결과를 통해 QUICKI가 4가지 인자 중 대사증후군에 대하여 가장 민감도가 높은 것으로 판단되었다.

5. 본 연구에서 MetSyn의 유병에 대한 인슐린 저항성 인자들의 정확한 기준치 (cut off point)를 찾고자 시도하였으나, 본 연구 결과는 본 연구대상자를 제외한 다른 대상자들에게 적용하기에는 타당성이 부족하다고 생각되었다. 타 연구 결과와의 비교를 통해 연구대상자의 특성 및 여러 상황들의 영향에 따라 인슐린 농도 및 인슐린 저항성 인자들이 영향을 많이 받으며 그렇기 때문에 현재 정확한 기준치를 제시하는 것은 무리가 있다고 생각된다. 따라서 현재는 인슐린저항성 인자들의 사분위 그룹에 따른 인슐린 저항성의 정도를 통한 평가가 적합할 것이라 생각되며, 대다수의 대상자에게 적용할수

있는 객관적이고 타당한 인슐린저항성 인자들의 기준치를 확립하는 것은 추후에 연구가 더욱 필요할 부분이고 기준치 규명을 위한 시도가 계속되어야 하는 것이라 생각된다 .

6. Dys 대상자는 전체대상자의 57.8%에 해당하였으며, MetSyn의 유병연령대와 유사한 연령분포를 나타냈다. 또한 MetSyn의 복합적인 대사이상 중 하나로써 Dys과 MetSyn을 동시에 가지고 있는 비율은 67.5%로 MetSyn만 해당하는 경우보다 약 2배정도 많았다. 이를 통해 Dys을 가지고 있는 경우 MetSyn의 유병률도 증가함을 알 수있었지만, 둘을 모두 가지고 있는 집단과 MetSyn만 가지고 있는 집단에서의 혈중 질 수치를 제외한 나머지 생화학인자는 큰 차이를 보이지 않았다.

7. 여러 연구들을 통해 밝혀진 HDL이 심혈관계 질환 및 동맥경화의 중요한 예방인자라는 사실을 바탕으로 진행된 HDL peak size 및 subtype의 portion의 결과는 MetSyn 및 Dys과 모두 상당히 유의적인 관련성이 있었다. HDL peak size가 작아질수록 MetSyn과 Dys 모두 유병률이 유의적으로 증가하였고 위험요인의 수치도 좋지 않은 방향으로 변화함을 확인할 수 있었다. 그리고 HDL subtype 중에서는 HDL 2b와 3b가 각각의 분획을 대표해주는 것으로 peak size와 함께 MetSyn 및 Dys에 따라 가장 유의적인 변화를 보였다.

8. HDL peak size 및 subtype의 portion은 인슐린 저항성과도 상관성을 가지고 있었으며, 인슐린저항성 인자들의 높은 사분위 그룹으로 갈수록 HDL peak size는 작아졌고, subtype의 portion 중 HDL2b는 감소하였

으며 HDL3b는 증가하였다. 이를 통해 HDL의 입자의 크기 및 각 subtype이 차지하는 비중의 변화가 MetSyn을 예측 할 수 있으며, 특히 심혈관질환으로 이환의 위험률이 큰 고위험 MetSyn 대상자를 선별할 수 있는 유용한 인자가 될 것으로 생각된다.

9. apo E lipoprotein phenotype의 분포는 6가지 phenotype중에 성별에 상관없이 동중접합체(남 68.5%, 여 31.5%, 전체 67.1%)가 이형접합체(남 66.5%, 여 33.5%, 전체 32.9%)에 비하여 높은 분포를 나타냈으며, 그 중에서도 정상형인 3/3형이 가장 많은 비율을 차지하고 있었다. Apo E lipoprotein의 유전자를 allele별에서도 역시 정상형인 $\epsilon 3$ 이 가장 많이 존재하여 다른 연구들의 결과와 유사한 경향을 보였고, $\epsilon 3$ allele 인 경우가 전체의 81.3%로 가장 많은 범위를 차지하고 있었으며 $\epsilon 2$ allele보다는 $\epsilon 4$ allele인 경우가 4.3% 정도 많았다.

10. Apo E lipoprotein phenotype에서 allele별로 확인하였을때 MetSyn과는 관련성이 없었지만, Dys과는 관련성이 있었다. 특히 $\epsilon 4$ allele를 가지고 있는 대상자의 경우 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤의 농도가 상승되었음을 확인할 수 있었다. 그렇지만 MetSyn과 Dys 유병률과는 모두 상관이 없었다. 그렇지만 allele에 따른 혈중 지질수치의 변화가 나타났으므로, apo E lipoprotein phenotype의 대립유전자에 따른 MetSyn의 유병에 대한 영향을 배제시킬 수는 없다고 생각한다.

본 연구에서는 MetSyn의 유병과 유병에 영향을 주는 여러 변수들에 대하여

살펴보았다. 인슐린 저항성은 Dys과 MetSyn에 모두 영향을 주는 주요 원인이 되는 것으로, 인슐린 저항성이 증가할수록 Dys과 MetSyn의 유병률이 증가하였지만 MetSyn의 유병률에 대한 영향이 컸다. 또한 Dys을 가지고 있는 경우는 MetSyn에 해당되는 확률도 높았는데, Dys을 동반한 MetSyn에서 지질수치를 제외하고는 대사증후구만 가지고 있는 경우에 비해 위험도가 높은 MetSyn이라 할 수는 없었다.

인슐린 저항성을 평가하는데 사용되는데 여러 인자들은 MetSyn유병 및 위험인자들과 유의적인 상관성을 보였고, 특히 여러 인자 들 중 QUICKI가 MetSyn에 대하여 가장 민감도가 높은 것으로 생각되어진다. 그렇지만 MetSyn의 유병에 대한 인슐린 저항성 인자들의 객관적인 기준치 (cut off point)를 정하는 것은 아직은 적합하지 않으며 이를 위해서는 추후 더 많은 연구가 진행되어야 할 것이라 생각된다.

또한 MetSyn의 유병과 관련되어 새로운 요인으로 제시하고자 했던 apo E phenotype의 경우는 통계적으로 유의한 관련성을 보여주지는 못했지만, 변이형에 의해 혈중 지질수치의 이상이 초래되는 것은 확인하였으므로 Dys과 MetSyn에 대한 위험도가 전혀 없다고는 할 수 없을 것이다. 대신 HDL peak size와 subtype 의 portion에서는 MetSyn의 유병과 상관성을 보였으며, 크기가 큰 HDL2b의 비중이 많을수록 MetSyn의 유병률은 낮아졌고, 이때 HDL3b의 비중은 적어졌으며 peak size는 커지는 경향을 나타냈다. 이러한 HDL particle 연구를 통해서 MetSyn의유병율 및 MetSyn에서의 역콜레스테롤 운반기전의 변화를 알수 있는 것 뿐만아니라 심혈관계질환 및 동맥경화 등의 중요한 예방인자인 HDL 상태의 정확한 분석을 통하여 심혈관계질환 등으로 이환 가능성이 큰 고 위험 MetSyn을 진단하는데 중요한 역할을 할 것으로 생각

된다. 분석의 정확성과 다양한 분야로의 적용을 위해 추후 연구가 더 많이 진행되어야 할 것이다.

본 연구에서는 서울 일부 지역의 병원 내원 환자를 대상으로 연구를 실시하였고, 일정 시점에서의 횡단연구였기 때문에 현재의 연구결과를 한국인 전체로 확장시킬 수 없으며 MetSyn과 그 원인과의 관련성 및 새로 제시하고자했던 MetSyn에 대한 위험요인들과의 인과 관계에 대한 결과를 알 수 없었다. 그렇기 때문에 현재의 결과들을 바탕으로 보다 심도 있는 추후 연구가 진행되어야 할것이라 생각된다.

참 고 문 헌

1. 통계청 2007.09. 2006년 사망 및 사망원인별 통계결과
2. Kahn R Buse J. Ferrannini E. Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal : joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-2304
3. 대사증후군. 허갑범. 2005.
4. Alberti KG. Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Care* 2005;15:539-553.
5. 보건복지부, 보건사회연구원, 국민건강영양조사, 제 3기 검진조사. 2005년 국민건강영양조사 결과, 2006
6. 박정식, 박현덕, 윤중원, 정찬희, 이원영, 김선우: 도시지역 검진수진자 40,698명에서 NCEP-ATP III 기준에 의한 대사증후군의 유병율. *대한내과학회지* 63:290-98, 2002
7. 김병성. 한국인에서의 대사증후군의 유병률. *대한임상건강증진학회*.
8. Choi SH, Ahn CW, Cha BS, Chung YS, Lee KW, Lee HC, Huh KB, Kim DJ. The prevalence of the metabolic syndrome in Korean adults: comparison of WHO and NCEP criteria. *Yonsei Med J.* 2005 Apr 30;46(2):198-205
9. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heahka S, Carnethon MR, Hymmsfield 뉴. The metabolic syndrome : prevalence and associated risk factors - Findings in the US population from The National Health and

Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med. 2003 Feb 24;163(4):427-36.

10. 국민건강영양조사 1998, 2001
11. 대사증후군의 관리 진료실가이드 . 비만학회
12. Reaven GM, Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. 1988. Diabetes 1988;37:1595-1607
13. Lebovitz HE, Insulin resistance—a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease. Diabetes Obes Metab 8(3):237-249,2005
14. 우소영, 홍혜숙, 이현숙, 최영주, 허갑범, 김화영. 제 2형당뇨병 환자에서 인슐린저항성과 심혈관질환위험요인 및 식이요인과의 관계. 한국영양학회 40(1) : 30-40. 2007
15. 대사증후군과 당뇨병. 연세의대 내과학교실 이현철
16. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. Diabetes Care 2000;23:171-175.
17. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW. Diagnosing insulin resistance in the general population. Diabetes Care 2001;24:460-464
18. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index : a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1402-2410
19. 윤용석, 박석원, 송영득, 박효경, 김오연, 안철우 등. Homeostasis Model Assessment 법을 이용한 인슐린저항성 평가의 한계. 당뇨병

2005;24:541-51

20. 성윤경, 최응환, 이창범, 박용수. 제2형 당뇨병 환자에서 QUICKI법을 이용하여 측정한 인슐린 저항성과 비만도와의 관계. 대한비만학회지 : 제 12권 제 2호 2003.
21. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, et al. Repeatability characteristic of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5457-64.
22. Raasa-Lhoret R, Laviie M, How to measure insulin sensitivity in clinical practice? Diabetes Metab 2001;27:201-8
23. Editorial: Limitation of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4615-7
24. 안용환, 김현정, 김병수, 임종주, 권경희, 박병현, 조정구. NCEP ATP III를 기준으로 한 익산 지역 이상지혈증 유병률. 한국지질동맥경화학회 제 14권 제 2호. 2005
25. 조용욱. 이상지혈증의 약물치료. 대한내과학회지 2003;64:484-91
26. 윤정민, 임재우, 천은정, 고경욱. 비만아에서 고지혈증과 Apolipoprotein E 다형성의 관계. Korean Journal of Pediatrics. Vol.51 No.1. 2008
27. Wang XL, McCredie RM, Wilcken DE, Polymorphism of the apolipoprotein E gene and severity of coronary artery disease defined by angiography. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:1030-4
28. Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. Arteriscler Thromb Vasc Biol 1996;16:1250-5
29. Fulton JE, Dai S, Grunbaum JA, Boerwinkle E, Labarthe DR.

Apolipoprotein E affects serial changes in total and low density lipoprotein cholesterol in adolescent girls: Project HeartBeat. *Metabolism* 1999;48:285-90

30. 이명숙, 김진규, 김종원. 한국인 고지혈증환자에서의 혈청지질수준과 Apo E 및 고지단백혈증(HLP)의 유전자 다형성 영향에 관한 연구. *한국영양학회* 33(6) : 639-646. 2000
31. 이문규, 민용기, 이병두, 최상진, 조보연, 이홍규, 고창순, 민현기. 당뇨병 환자에서의 HDL subfraction에 관한 연구. *당뇨병 제 10권 제 1호*
32. 이명숙. 아포지단백 대사. 2000
33. Michio Numata. High density lipoprotein particle size in children; relation to atherogenic dyslipidemia. Micho Numata. *Clin Pediatr Endocrinol* 2004;13(1),1-9
34. 김시영, 김옥희, 김영설, 김명식, 배종화, 송정상. 뇌졸중과 HDL subfraction 에 관한 연구. *대한내과학회잡지 제 26권 제8호*
35. Kannel WB, Castelli WP and Gordon, T. Serum cholesterol, Lipoprotein and the Risk of coronary heart disease, The Framingham study. *Ann. Intern. Med.* 74:1,1971
36. Wilson, HM, JC Patel, and R Skinner. The distribution of high density lipoprotein subfraction in coronary survivors. *Biochem. Soc. Trans.* 18: 1175-1176. 1990
37. Lamarche B, S Moorjani B, Cantin, GR Dagenasis, PJ Lupien and JP Despres. Associations of HDL2 and HDL3 subfractions with ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17:1098-1105. 1997
38. Mooly CC and John DB. Abdominal obesity and dyslipidemia in the

- Metabolic syndrome: Importance of Type 2 Diabetes and Familial combined Hyperlipidemia in Coronary Artery Disease Risk. *J Clin Endocrinol. Metab*, 89(6):2601-2607. 2004
39. Bel a F. Asztalos. High densit lipoprotein metabolism and progression of atherosclerosis: new inights from the HDL Atherosclerosis treatment study. *Cardiology* 18:385-391.2004
40. David SH. James SO, Neil M : Plasma lipoproterin and the liver, Ediated b Ralph W :Liver and biliary disease, 2nd ed, London, WB Saunders Co 65-85. 1985.
41. 김기학 , 김현경 , 이동수 , 박정화. 소아의 비만 실태와 그에 관련된 환경조건 분석 및 비만판정기준 작성. *한국체육학회지* 34(2):2259-2276, 1995
42. Maglino DJ, Shaw IE, Zimmet PZ. How to best define the metabolic syndrome. *Ann Med*. 38:34-41, 2006
43. 박용규. 통계기법의 타당성 평가. *가정의학회지*. 제 27권 제 4호. 2006
44. 박샛별. 대사증후군과 심혈관 위험인자의 관련성. *가정의학회지* 2005;26:614-620
45. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smoth DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 9:247, 2003.
46. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 34:416-22, 1991.
47. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in

- human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988.
48. Park SH, Lee WY, Kim SW. The relative risks of the metabolic syndrome defined by adult treatment panel III according to insulin resistance in Korean population. *Korean J Med* 2003;64:552-560
49. Ascaso JF, Parado S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003;26:3320-3325.
50. SH Lee, SH Choi, HJ Kim, YS Chung, KW Lee, HC Lee, KB Huh, 어 Kim. Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for Metabolic syndrome in Korean Non-diabetes adults. *J Korean Med*. 2006;21:695-700
51. 홍영선, 변은경, 오지영, 성연아. 당뇨병성난소증후군 환자의 혈청 Adiponectin 농도와 인슐린저항성. *대한내분비학회지* 제 19권 제 4호 2004
52. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein A-1, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction(AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 358(9298):2026-2033.2001
53. Walldius G, Jungner I. The apo B/A-1 ratio: a strong, new risk factor cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy-a review of the evidence. *J Intern Med* 259(5):493-519.2006
54. Walldius G, Jungner I. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-1 as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. *Eur Heart J* 26(3): 210-212.2005

55. Li Tian, Xinwei Wu, Mingde Fu, Yang Qin, Yanhua Xu, Lianqun Jia. Relationship between plasma apolipoprotein B/apolipoprotein A-I and HDL subclasses distribution. *Chmca Chimica Acte* 388(2008) 148-155.
56. Williams PT, Haskell 지, Vranizan KM, Krauss RM. The associations of glucose levels, physical activity, resting heart rate, and regional adiposity in men with coronary artery disease : the Stanford Coronary Ri나 Intervention Project baseline survey. *Metabolism* 1995;44:106-14
- 57 Agnes Pascortm Isabelle Lemiux, Deins Prudhomme, Angelo Tremblay at al. Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. *J of Lipid Research* 2001;42:2007-14
58. Mikko Syvanne, Maria Ahola at al. High density lipoprotein subfraction in non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *J of Lipid Research* 1665;36:573-582
59. 오현희, 이명숙. Apo E변이형이 혈중 지질수준분포와 갑상성호르몬이 증가한 집단에서 혈중지질대사에 미치는 영향. *한국지질학회 제9권 제4호*.1999
60. Ryu JC, Kim DK, Kim JW, Kim SW, Park WH, Choo JA, et al. Correlation btween apolipoprotein E polymorphism and plasma lipid levels in Korean male. *Koeran Circ J.* 1996;26:813-21

ABSTRACT

Studies on Clinical characteristic of Insulin Resistance Parameter, apo E gene polymorphism and HDL size phenotypes as Risk Factor of Metabolic Syndrome

Kim KkotByul

Department of Food & Nutrition

The Graduated School

Sungshin Women's University

The metabolic syndrome is characterized by a group of metabolic risk factors that hypertension, hyper fasting glucose, abdominal obesity, hyper triglyceride, hypo HDL-cholesterol in one person. People with the metabolic syndrome are at increased risk of coronary heart disease and other diseases related to stroke and peripheral vascular disease and type 2 diabetes.

In Korea, MetSyn had continuously increased, was by 33.1% in men, and 26.1% in women over 30years old people according to the data of Korean National Health and Nutrition Examination Survey(KNHNES) in

2005. The metabolic syndrome has become increasingly common in the Korea.

Accordingly, the main purpose of this study are distribution and characteristics of MetSyn in Korean and MetSyn associated with dyslipidemia, Insulin resistance, gene polymorphism and HDL size phenotype.

The results of this study were as following;

1. Subjects's sex distribution are male subjects 67.9% and female subjects 32.1%. MetSyn prevalence of total subjects is 50.9% and distribution according to age are 40year, 30year, 50year order high in male subjects and 50year, 60year, 40year order high in female subjects

2. Nutrition intake amounts and intake ratio are not significantly different according to MetSyn or non-MetSyn. But drink, smoking and physical activity in dietary behavior or lifestyle behavior are related prevalence of MetSyn.

3. Dyslipidemia subjects are 57.8% of total subjects and MetSyn with dyslipidemia subjects are 67.5%. therefore we found that increase to prevalence of MetSyn in case with dyslipidemia.

4. MetSyn high correlate Insulin Resistance parameters which fasting blood insulin, HOMA-IR, QUICKI, GIR. Especially QUICKI shown the

highest correlation of MetSyn risk factors and analysis result among the insulin resistance parameters.

5. Apo E allele are not correlation prevalence of MetSyn and Dyslipidemia. but subjects with $\epsilon 4$ allele are significantly high concentration of total cholesterol(TC), LDL-cholesterol.

6. HDL peak size and subtype portion have a significant correlation for prevalence of MetSyn and dyslipidemia than HDL cholesterol. Both prevalence of MetSyn and dyslipidemia significant increase at smaller HDL peak size. HDL peak size is correlated to insulin resistance and has correlation with negative HDL2 and positive HDL3