



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](#)

李名琚 教授指導
博士學位 請求論文

한국인 대사증후군에서 Apo E 유전자
다형성에 따른 역콜레스테롤 기전에 관한 연구

2008

誠信女子大學校 大學院

食品營養學科

朴美英

한국인 대사증후군에서
Apo E 유전자 다형성에 따른 역콜레스테롤
기전에 관한 연구

李名琚 教授指導

이 論文을 博士學位 論文으로 提出함

2007年 10月

誠信女子大學校 大學院

食品營養學科

朴 美 英

認 准 書

朴 美 英의 博士學位 論文을 認准함

審査委員 _____ 印

審査委員 _____ 印

審査委員 _____ 印

審査委員 _____ 印

審査委員 _____ 印

誠信女子大學校 大學院

감사의 글

이렇게 작은 지면으로나마 감사의 글을 써서 감사의 마음을 전할 수 있어서 다행이라는 생각과 함께 좀 더 최선을 다하지 못한 아쉬움이 남기도 합니다.

공부는 혼자 할 수 있지만, 세상속에서 공부를 하고 학문을 하고 연구를 한다는 건 결코 혼자서는 할 수 없다는 것을 알게 된 과정이었습니다.

채우고 메꾸어야 할 부분이 많은 제가 더 열심히, 더 많이 노력하고 공부할 수밖에 없도록 늘 몸소 열정과 애정으로 지켜봐주시고, 가르침을 주신 이명숙 교수님께 머리숙여 감사의 말씀을 드립니다. 앞으로 더욱 온전하고 발전해나가는 모습을 보여드리도록 노력하겠습니다. 바쁘신 중에도 자상하고 꼼꼼하게 논문 심사를 해주신 안명수 교수님과 늘 인자함으로 대해주시고 지혜를 일깨워 주신 김혜영교수님, 안홍석 교수님, 한영숙 교수님께도 감사드립니다. 부족한 논문을 지도하는데 있어 많은 관심과 격려를 아끼지 않으신 이계희 소장님과 김현숙 교수님, 지선하 교수님께도 깊은 감사의 말씀 드립니다.

주말과 휴일 할 것 없이 내일처럼 도와준, 우리랩에 나에게는 하나밖에 없는 현희언니와 늘 챙겨주고 신경써준 명랑걸 수정이, 묵묵하지만 이름처럼 향기와 빛이 나는 꽃별이, 말없이 민첩한 행동대장 은정이에게도 고마운 마음을 전합니다. 다른 곳에서 다른 일을 하며 살더라도 언제라도 마음맞는 친구로 지낼 수 있는 수연이와 영주, 아이들 엄마로서 한 연구실의 박사과정 학생으로서 항상 웃으며 최선을 다하는 후배들인 희정이와 윤경이도 늘 든든한 격려자였습니다.

근무하면서 대학원을 다니고 논문을 쓰는 것이 쉬운 일은 아니었지만, 물심양면 많은 배려와 도움을 주셨던 서울의료원 부설연구소 소장님 이하 행정실, 정책, 특수방 실장님과 연구원 선생님들, 그리고 임상의학연구실 실장님과 연구원 선생님들께 감사드립니다. 아줌마라서 더 뜻이 잘 통하는 연정, 성원 선생님과, 막내둥이 씬과 미진 선생님, 그리고 우리방에 없어서는 안될 까칠하지만 알고보면 훈훈한 미경 선생님과 마음착한 김썬에게도 고마운 마음을 전하고 싶습니다.

오래되어 익숙하고 편해서 더 소중한 어릴적 친구 수진, 영수, 현주, 은정이는 그 존재만으로도 들리지 않는 거센응원소리같은 존재입니다. 20살에 처음 만나 지금까지 늘 한결같은 모습으로 각자 자기의 길에서 열심히 식영과 93학번 동기

들(인희, 재원, 현주, 은진, 도희, 정현, 상희, 상현, 지연)과 서도회 동기들(영선, 성희, 희정, 영주)도 늘 저에게 힘이 되어주었습니다.

바쁜 며느리를 너그럽게 이해해주시고 오히려 챙겨주신 시부모님, 친언니처럼 편하면서도 배울게 많은 형님과 아주버님, 어느새 훌쩍 많이 커버린 채원, 채린이와 먼 중국에서도 늘 응원을 아끼지 않은 아가씨와 작은 고모부에게도 감사의 마음을 전하고 싶습니다.

지금까지 제가 공부를 계속 할 수 있도록, 한없는 사랑과 관심으로 지켜봐주신 엄마, 아빠께 다시 한번 감사드립니다. 당신의 딸이 공부하는데 전념하도록, 딸을 키울 때 보다 더 정성으로 딸의 딸을 보살펴주신 그 은혜는 제가 중간에 포기하지 않고 끝까지 최선을 다하도록 하는 큰 힘이 되었습니다.

끝으로 늘 곁에서 힘이되고 내편이 되어주는 든직한 나의 남편과 엄마의 빈자리를 대견하게 잘 견디며 잘 지내주었던 나의 딸 지후에게 사랑의 마음과 함께 이 논문을 쓰면서 느끼고 생각하고 결심하고 배웠던 그 모든 것들을 실천할 수 있도록 노력하겠다는 약속을 전합니다.

논문개요

본 연구는 한국인 대사증후군에 있어 apo E 유전자 다형성에 따른 역콜레스테롤 운반기전에 관한 연구로써 대사증후군의 위험인자들과의 상관성을 분석하고, 대사증후군과 apo E 유전자 다형성에 따른 생화학적 기전에 의한 영향력을 분석함으로써 대사증후군의 예방 및 치료에 기초자료를 제공하고자 하는 것이다.

서울의료원을 내원한 373명을 대상으로 한국인에 맞도록 수정된 대사증후군 진단기준을 이용하여 apo E 유전자형 및 역콜레스테롤운반 기전 관련인자(LCAT, CETP, LPL, apo C-II, apo E)들과 대사증후군의 상관성을 분석하였다.

평균연령이 51.8 ± 12.1 세인 대상자들의 대사증후군 유병률은 남자 51.3%, 여자 41.8%이며 평균 46.6%로써 높은 편이었다. 대사증후군에서 연령, 체중, BMI, WC, FBS, BP, TG, HbA1c 수준은 높고, HDL-C는 낮았다. 특히 생활습관 중에서 음주의 횟수, 흡연의 유무 및 흡연량이 대사증후군의 유병률을 증가시켰다.

역콜레스테롤운반 기전 관련 인자들과의 관련성 결과로는 대사증후군에서 LCAT, apo C-II와 apo E의 농도가 증가하고 CETP와 LPL 활성이 감소하였다. 또한 대사증후군 진단기준의 위험요인을 많이 가질수록 LCAT은 여자에서 유의적으로 증가하였고, LPL은 남자에서 유의적으로 감소되었으며, apo C-II와 apo E는 남녀 모두에서 증가하였다.

LCAT과 CETP의 농도를 tertile로 나누어 대사증후군 진단기준들과의 상관성을 살펴보았을 때, LCAT이 높을수록 허리둘레(여자), 혈압, 공복혈당, 중성지방이 증가하였고, CETP가 높을수록 혈압과 중성지방이 감소하였다. 따라서 LCAT이 높고 CETP가 낮은 대상자들은 TG가 높고 LPL이 낮아져서 결국 대사증후군으로 발병하게 되는 것이다.

Apo E 유전자의 genotype에 의한 상대빈도수는 E2/2 0.8%, E3/2 9.4%, E3/3 67.6%이었고, E4/2 1.9%, E4/3 19.3%, E4/4가 1.1%이었다. 대립형 유전자별로 보면 ϵ_2 가 6.4%, ϵ_3 81.9%, ϵ_4 가 11.7%로 아시아 인종과 유사한 결과를 보였다. Apo E 유전자 다형성에 따른 역콜레스테롤운반 기전 관련인자들의 역할은 정상형인 ϵ_3 에서 나타나는 LPL과 TG와 음의 상관성 혹은 CETP와 LDL,

LPL, 및 LCAT와의 양의 상관성 경향이 apo E 변이형에서는 나타나지 않았다. 즉 apo E 변이형에서는 역콜레스테롤운반 기전관련 효소들간의 상호대사가 원만히 이루어지지 않은 결과로 체내의 지질대사에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

결론적으로 대사증후군에서 나타난 혈중 중성지방증가와 LPL 활성감소 등은 인슐린저항성이 원인으로 예상된다. 더욱이 apo E allele 형태에 따라 대사증후군이 복합적으로 나타날 때는 중성지방의 영향력이 매우 크게 나타났다. 따라서, 향후 apo E allele와 대사증후군 상관성에 관련된 다양한 인자들 즉, 세포전달체계, 아디포카인들 및 염증인자 등의 측면에서 더 많은 연구가 이루어져야 하겠다.

목 차

I. 서론	1
II. 문헌고찰	4
III. 연구내용 및 방법	22
1. 연구대상자 및 디자인	22
1) 연구대상자와 기간	22
2) 연구디자인 및 대상자 분류	22
2. 연구방법	24
1) 동의서 및 생활습관조사를 포함한 기초설문	24
2) 신체계측 및 채혈	24
3) 생화학검사	25
4) 유전자다형성분석	26
가. 총 DNA 추출	26
나. Apo E 유전자형 분석	26
5) 역콜레스테롤운반 기전에 관여하는 효소활성 측정	28
가. LCAT 측정	28
나. CETP 측정	28
다. LPL 측정	29
6) 통계분석	29
IV. 연구 결과 및 고찰	31
1. 연구 대상자의 특성	31
1) 대상자의 연령분포	31
2) 신체계측 및 혈중지표의 일반적 특징	32
3) 동맥경화도지수 및 역콜레스테롤 기전 관련인자들의 특징	34

4) Apo E 유전자의 상대빈도수	37
5) 기초설문조사	40
가. 생활습관	40
나. 식습관조사	42
다. 사회·경제적 수준 조사	44
2. 대사증후군에 따른 대상자들의 특성	45
1) 대사증후군 유병률 분석결과	45
가. 기준에 따른 대사증후군 유병률 비교	45
2) 신체계측 및 위험요인 특성	48
3) 혈액학적 특성	50
4) 이상지혈증 및 역콜레스테롤 운반기전	51
5) 생활습관 양상	54
3. 대사증후군 판단기준 위험요인 가중치에 따른 특성	57
1) 신체계측적 및 진단기준 위험인자들의 특성	57
2) 혈중 지질 및 역콜레스테롤 운반기전의 특성	63
4. Apo E allele에 따른 특징	68
1) 신체계측 및 대사증후군 진단기준의 위험요인 특성	68
2) 혈액학적 특성	69
3) 혈중 지질 및 역콜레스테롤 운반기전	70
5. 역콜레스테롤운반 기전과 대사증후군	72
1) LCAT과 CETP tertile에 따른 대사증후군 위험요인	72
가. 허리둘레	72
나. 혈압	74
다. 공복혈당	76
라. 중성지방	77
마. Total HDL과 HDL fraction	78
바. LPL 활성화도	81
사. 총콜레스테롤과 LDL	82
2) LCAT과 CETP tertile에 따른 대사증후군 유병률	83

6. Apo E allele 형태와 대사증후군	84
1) 대사증후군 위험요인들의 apo E allele에 따른 발병유무	84
2) Apo E allele에 따른 역콜레스테롤 효소활성이 대사증후군 발병에 미치는 영향	87
가. LCAT	87
나. CETP	89
다. LPL	91
3) Apo E allele에 따른 역콜레스테롤운반기전인자들의 특성	93
 V. 요약 및 결론	 98

참고문헌

ABSTRACT

List of Tables

Table 1. The various criteria for MS diagnosis	6
Table 2. Diagnostic criteria for metabolic syndrome of the participated subjects	23
Table 3. The gender differences on the anthropometry, criteria for the MetSyn, and general metabolic biomarker	23
Table 4. The gender differences on the lipid profile, Atherogenic index(AI), and reverse cholesterol transport mechanism related factors in all subjects	36
Table 5. Distribution of Apo E genotypes in this study	38
Table 6. The relative frequencies of common alleles of the gene locus coding apo E of this study comparing the others	39
Table 7. Lifestyle behavioral factor of all the subjects	41
Table 8. Dietary habit	43
Table 9. Social and economical level	44
Table 10. Anthropometry for the existence or nonexistence of MetSyn	49
Table 11. Serum metabolic biomarkers for the existence or nonexistence of MetSyn in all subjects	50
Table 12. The lipid profile, atherogenic index(AI), and reverse cholesterol transport mechanism related factors for the existence or nonexistence of MetSyn in all subjects	53
Table 13. Lifestyle behavior for the existence or nonexistence of MetSyn in all subjects	56
Table 14. Anthropometry for the number of Metabolic syndrome risk factor(0~5)	58
Table 15. Lipid profile and atherogenic index by having numbers of metabolic syndrome risk factor	64
Table 16. RCT related factors by having numbers of metabolic syndrome risk factor	65
Table 17. General characteristics according to the apo E allele	68

Table 18. Serum biomarker according to the apo E allele	69
Table 19. Lipid profiles, AI and RCTrelated factors according to the apo E allele	71
Table 20. The frequencies of apo E allele between normal and hyper WC, SBP, DBP groups	85
Table 21. The frequencies of apo E allele between normal and hyper(except HDL : normal and hypo) FBS, TG and HDL groups	86
Table 22. Frequency of metabolic syndrome in tertile of LCAT mass by apo E allele	88
Table 23. Frequency of metabolic syndrome in tertile of CETP mass by apo E allele	90
Table 24. Frequency of metabolic syndrome in tertile of LPL mass by apo E allele	92
Table 25. The partial correlation coefficient among the RCT related metabolites at adjusted age and sex in the apo E alleles	94
Table 26. Correlation of MetSyn risk factors with lipid profile and RCT metabolites	97

List of Figures

Figure 1. Mechanism of Reverse Cholesterol Transfer pathway in human metabolism (Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 23:160, 2003)	12
Figure 2. Examples of results with the INNO-LiPA Apo E strips	27
Figure 3. Distribution of the ages in all subjects	31
Figure 4. Frequencies of apo E lipoprotein alleles	38
Figure 5. Prevalence of metabolic syndrome by ages in this study	47
Figure 6. Prevalence of metabolic syndrome by ages in this study	47
Figure 7. BMI according to the numbers of MetSyn risk factor	59
Figure 8. WC according to the numbers of MetSyn risk factor	59
Figure 9. FBS according to the numbers of MetSyn risk factor	61
Figure 10. TG according to the numbers of MetSyn risk factor	62
Figure 11. HDL according to the numbers of MetSyn risk factor	62
Figure 12. The changes of LPL activity according to the accumulated risk factors of MetSyn criteria	66
Figure 13. The changes of LCAT activity according to the accumulated risk factors of MetSyn criteria	66
Figure 14. The changes of Apo C-II concentration according to the accumulated risk factors of MetSyn criteria	67
Figure 15. Changes of WC according to the tertile levels of LCAT and CETP activity	73
Figure 16. Changes of BP according to the tertile levels of LCAT and CETP activity	75
Figure 17. Changes of FBS according to the tertile levels of LCAT and CETP activity	76
Figure 18. Changes of TG according to the tertile levels of LCAT and CETP activity	77
Figure 19. Changes of HDL according to the tertile levels of LCAT and CETP activity	79

Figure 20. Changes of HDL 2b and 3b fraction according to the tertile levels of LCAT and CETP activity.	80
Figure 21. Changes of LPL according to the tertile levels of LCAT and CETP activity	81
Figure 22. Changes of TC and LDL according to the tertile levels of LCAT and CETP activity	82
Figure 23. Prevalence of MetSyn in tertile of LCAT and CETP	83
Figure 24. The correlation with CETP and TG, LPL, LCAT, LDL	96

ABSTRACT

Studies on the reverse cholesterol transport mechanism according to apo E polymorphism in Korean metabolic syndrome

Park miyoung

Department of Food & Nutrition

The Graduated School

Sungshin Women's University

Metabolic syndrome(MetSyn) is a cluster of metabolic abnormalities leading to increased risk for cardiovascular disease and diabetes type 2. 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 Korea National Health and Nutrition Examination Survey(KNHNES) in 2005.

To clarify the changes of reverse cholesterol transport(RCT) mechanism according to apolipoprotein E(apo E) polymorphism in Korean MetSyn, 373 subjects recruited from Seoul medical center were studied. Measurements included anthropometrics, blood biochemistries, apo E genotyping, the factors related RCT such as lecithin: cholesterol acyltransferase(LCAT), cholesteryl ester transfer protein(CETP), lipoprotein lipase(LPL), apo C-II and apo E after screening by the modified criteria for Korean MetSyn.

The prevalence of MetSyn was 51.3% for men, and 41.8% for women. The mean value of age, body weight, body mass index(BMI), waist circumference(WC), fasting glucose sugar(FBS), blood pressure(BP), Triglycerides(TG), and HbA1c(hemoglobin A1c) were higher but high

density lipoprotein(HDL-C) levels were lower in MetSyn(+) group, respectively. In addition, frequencies of drinking, none/current smoking status, and quantity of smoking on the lifestyle habits affected the prevalence of MetSyn.

In MetSyn(+) groups, the level of LCAT, apo C-II, and apo E were increased, and the activity of CETP and LPL level were decreased. The increase in number of diagnostic criteria tended to significantly increased with LCAT level in women, and decreased with LPL level in men. Besides apo C-II and apo E were increased in all gender.

The mass of LCAT in tertile level showed a positive correlation with WC(in only women), BP, FBS and TG. The mass of CETP in tertile level showed a negative correlation with BP and TG. Consequently, high LCAT and low CETP level resulted in the MetSyn attack being concomitant with high TG and low LPL level.

The relative frequencies of apo E genotype were E2/2 : 0.8%, E3/2: 9.4%, E3/3 : 67.6%, E4/2 : 1.9%, E4/3 : 19.3%, E4/4 : 1.1%, and the allele frequencies were ϵ_2 : 6.4%, ϵ_3 : 81.9%, ϵ_4 : 11.7%. The normal type, ϵ_3 allele, showed a negative correlation with LPL and TG, and a positive correlation between CETP and LDL, LPL, LCAT. However, variants(ϵ_2 , ϵ_4) were not observed significant correlation each other. These results suggested apo E variants did not properly accomplish the lipid metabolism in RCT system.

In conclusion, the increase of TG and decrease of LPL were considered as resulting from insulin resistance. Furthermore, the effect of TG indicated highly in displaying complex of MetSyn on apo E allele types. Further studies are needed to investigate various factors of cell signaling, adipokines, and inflammation related apo E polymorphism and MetSyn.

가. 서 론

2005년 국민건강영양조사 자료에 의하면 우리나라 30세 이상 성인의 대사증후군 유병률은 남자 33.1%, 여자 26.1%로 지속적인 증가 추세이다. 대사증후군은 내당능장애, 이상지혈증(고중성지방혈증, 저고밀도지단백혈증), 고혈압 등이 한 개인에게 동반 발생하는 상태로 심혈관질환 발생 배경으로서 중요한 의미를 갖고 있다. 대사증후군이 발생하는 기전에 대해서는 인슐린저항성이 근본원인으로 제시되고 있으며 여기에 환경적 요인 및 유전적 요인이 대사증후군의 유발 원인으로 알려져 있다.

체내 지질대사는 크게 식이지방질에 의한 외인성대사와 간에서 합성된 지질대사인 내인성대사 및 간의외 조직의 지질제거 과정인 역콜레스테롤 기전으로 구분된다.

식이로부터 섭취된 지질은 소장에서 흡수되어 중성지방이 많은 chylomicron(CM)을 형성하고 LPL에 의해 CM remnants가 형성되면 간에서 apo E 수용체를 통해 제거되는 외인성대사를 거친다. 혈액을 통해 유입된 지질이나 지방세포에서 유리된 지방산은 간에서 very low density lipoprotein(VLDL) 형태로 분비되어 low density lipoprotein(LDL) 및 intermediate density lipoprotein(IDL) 등 콜레스테롤이 많은 지단백질로 전환되어 간에서 제거된다. 과잉 생성된 VLDL은 일시적으로 간세포에 저장하기도 하고, 잉여 콜레스테롤은 LPL에 의해 담즙 생성에 이용하는 내인성대사를 조절하게 된다.

반면, 간 이외의 세포는 스테롤 이화에 필요한 효소가 부족하기 때문에 간의 담즙산 체계를 이용하여 콜레스테롤을 분해 및 배설하게 된다. 이 과정을 “역콜레스테롤운반기전(reverse cholesterol transport system: RCT)”이라고 한다. RCT 기전은 일차적으로 high density lipoprotein (HDL) 대사를 이용하는데, 운반콜레스테롤을 HDL 형태로 구성하는데는 apo E, LCAT, CETP를 요구한다. 이런 형태는 간의 apo E 수용체를 통해 흡수 제거되며, apo E가 없는 HDL 형태는 간의 수용체를 이용할 수가 없기 때문에 간 이외 조직의 콜레스테롤 제거에도 apo E는 매우 중요하다.

Apolipoprotein E(Apo E)는 간, 뇌, 비장, 신장, 부신, 생식선, 대식세포 등에서 합성되어 CM, CM remnants, VLDL, HDL의 구성요소이다. LDL B 수용체와 apo E 수용체 모두와의 결합을 매개하며 혈중 지질을 제거, 합성, 이용 저장 혹은 배설 등의 역할로 세포의 항상성에 기여하는 아포지단백질이다.

인체의 apo E 는 $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ 의 세 가지 아형이 있으며 $\epsilon 5$, $\epsilon 7$ 등이 최근에 발견되어 보고된 바 있다. 변이형인 apo $\epsilon 4$ 와 $\epsilon 2$ 는 정상형인 $\epsilon 3$ 에 비하여 양전하의 가감에 의한 전하차이를 형성하기 때문에 LDL 혹은 E 수용체의 결합영역(binding domain)과의 결합능의 차이를 보인다. 즉, $\epsilon 2$ 형은 LDL(B/E) 수용체 결합능이 저하되어 지질분해율이 떨어지므로써 중성지방이 높은 Type III 고지혈증을 초래한다. 반면 $\epsilon 4$ 형은 $\epsilon 3$ 형 보다 약간 높은 결합능으로 지질분해율은 높으나 LDL 수용체 합성 증가(up-regulation)로 LDL-C이 높은 고지혈증을 초래하게 된다. 따라서 인체 apo E 변이형은 지질 생화학적 기전이 명확히 구분되므로 지질대사 이상과 관련된 연구의 유전자 다형성 모델로 자주 이용되고 있다.

인슐린저항성은 lipoprotein lipase(LPL) 활성 감소를 초래하여 혈액내 CM과 VLDL이 증가하고 아울러 지방세포의 중성지방이 분해되어 혈중 유리지방산(free fatty acid; FFA)가 증가하게 된다. 또한 조직으로의 지질 이용이 감소되어 혈중 중성지방이 증가하고 HDL-C이 감소함으로써 대사증후군으로 이어지게 된다. 그러나 RCT와 인슐린저항성에 관한 연구는 매우 미흡하다.

따라서 본 연구의 목적은 apo E 유전자 다형성 모델을 이용하여 중성지방(triglyceride; TG)와 HDL의 역할이 중요한 RCT 지질대사와 관련하여 대사증후군 발병율의 개인차를 설명하고자 한다. 세부 목적으로 1) 대사증후군의 유무에 따른 신체계측, 혈액학적 및 생활습관적 특성을 확인하고, 2) RCT와 관련한 대사의 특성을 분석하며, 3) apo E 유전자 다형성에 따른 대사증후군의 위험인자들과의 상관성을 분석하고 4) 대사증후군과 apo E 유전자 다형성에 따른 생화학적 기전에 의한 영향력을 분석함으로써 대사증후군의 예방 및 치료에 기초자료를 제공하고자 한다.

가. 문헌고찰

가. 대사증후군(metabolic syndrome, MetSyn)의 정의 및 진단기준

1. 대사증후군의 정의

대사증후군은 내당능 장애(impaired glucose tolerance) 즉, 인슐린 저항성(Insulin resistance)을 나타내고 이상지질혈증(dyslipidemia), 특히 높은 중성지방(triglycerides), 낮은 HDL 콜레스테롤(HDL)과 복부비만(central obesity), 고혈압(hypertension), 당뇨병(diabetes mellitus) 등을 포함하며, 심혈관계 죽상동맥경화증의 위험성을 증가시키는 대사장애라고 정의 할 수 있다.¹⁾

Reaven²⁾이 고혈압, 고혈당, 고지혈증등의 대사 위험인자가 단독으로 존재하기도 하지만 여러 개가 군집해서 나타나는 경우를 Syndrome X라고 명명한 이래 Kaplan이 죽음의 4중주(중심성비만, 당대사이상, 이상지혈증, 고혈압)라는 용어로 사용하기도 하였다. 연구자에 따라 관점의 차이는 있으나 개별적인 질환들의 공통점을 모아 하나의 증후군으로 정의하고 이를 통합하여 관리하고자 하는 공통된 목적으로 연구들이 진행되고 있다.

2. 대사증후군의 진단 기준(criteria)

대사증후군의 초기 진단기준은 주로 인슐린저항성과 고인슐린혈증에 초점을 맞추었으나, 이후에 점차로 심혈관계 위험인자, 특히 비만으로까지 관심이 확대되었다.

1988년 World Health Organization(WHO)³⁾에서 진단기준을 처음으로 제시하였는데, 심혈관질환 위험인자들의 군집현상을 대사증후군이라 명명하였고 인슐린저항성을 진단에 중요한 요소로 하였다. 2001년 미국 National Education Cholesterol Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)⁴⁾은 진단의 임상적 편리성을 추구하고 대사증후군 발생원인에 관한 논란을 피하기 위해 인슐린저항성을 진단기준에서 제외하고 허리둘레로 대변되는 복부비만, 높은 혈압, 고혈당, 고중성지방혈증, 낮은 HDL-C라는 5가지 중 3가지 이상이 존재할 때로 정의하였다. 2005년 International Diabetes Federation(IDF)에서는 NCEP ATP III를 수정한 새로운 진단기준을 제시하였는데, 복부비만이 인슐린저항성과 관련이 높고 임상적 측정이 쉬워 진단의 필수항목으로 선정하였다. 또한 복부 비만을 정의함에 있어 허리둘레를 사용할 것을 권유하면서 각 민족의 특성을 고려하도록 하였다. 대표적으로 사용되고 있는 대사증후군의 진단기준을 Table 1에 나타내었다.

국내에는 한국인에 적합한 진단기준은 정립되지 않은 상태이며 많은 국내 연구자들은 WHO와 NCEP ATP III 정의를 주로 사용하고 있다. 그러나 복부비만을 정의하기 위한 허리둘레 기준은 WHO에서 아시아인을 위해 만든 복부비만 기준(남자 ≥ 90 cm, 여자 ≥ 80 cm)⁵⁾을 주로 사용하고 있으며, 최근 대한비만학회에서는 한국인에 적합한 새로운 복부 비만기준을 제시하였다(남자 ≥ 90 cm, 여자 ≥ 85 cm).⁶⁾

Table 1. The various criteria for MS diagnosis

WHO 1999

**Diabetes or impaired Glucose tolerance or IR
+ 2 or more of the following**

1. Obesity: BMI > 30 kg/m² or waist-hip ratio > 0.9(M), > 0.85(F)
2. Dyslipidaemia: Triglycerides > 150 mg/dl (1.7 mmol/l)
or HDL-C < 0.35 mg/dl (0.9 mmol/l) (M) < 0.39 mg/dl (1.0 mmol/l) (F)
3. Hypertension: blood pressure > 140/90 mmHg or medication
4. Microalbuminuria: albumin excretion > 20 µg/min
or albumin: creatinine ratio > 30 mg/g

ATPIII 2001

3 or more of the following

1. Central obesity: waist circumference > 102cm (M) > 88cm(F)
2. Hypertriglyceridaemia: triglycerides > 150 mg/dl (1.7 mmol/l)
3. Low HDL-C < 40 mg/dl (1.03 mmol/l) (M), < 50 mg/dl (1.29 mmol/l) (F)
4. Hypertension: blood pressure > 130/85 mmHg or medication
5. Fasting plasma glucose > 110 mg/dl (6.1 mmol/l)

IDF 2005

**Central obesity / Waist circumference
+ any two of following**

1. Raised triglycerides > 150 mg/dl (1.7 mmol/l) or specific treatment
2. Reduced HDL-C < 40 mg/dl (1.03 mmol/l) (M), < 50 mg/dl (1.29 mmol/l) (F)
or specific treatment for this abnormality
3. Hypertension: blood pressure > 130/85 mmHg or medication
4. Fasting plasma glucose > 5.6 mmol/l or previously diagnosed type 2 diabetes

M: male, F: Female.

나. 대사증후군과 인슐린저항성

1) 인슐린저항성(Insulin resistance)

인슐린저항성이란 통상적인 인슐린 양으로는 인슐린 작용이 충분히 발휘되지 못하는 상태이다⁷⁾. 비만한 사람이나 당뇨병환자에서는 인슐린 작용 부위 중 골격근의 당 흡수와 간의 당신생을 억제하는 작용에 장애가 생긴다.⁸⁾

비만한 사람이나 당뇨병환자에서 생검한 지방조직을 보면 인슐린 신호전달체계의 장애가 관찰된다는 보고가 있다⁹⁾. 그러나 당흡수, 중성지방의 합성촉진이나 분해억제와 같은 인슐린의 대사작용을 지방조직에서 직접 측정하는 이상적인 방법이 아직 개발되지 않아, 사람에서는 이러한 작용에 대해 인슐린저항성이 생기는지 여부는 밝혀지지 않았다. 대신 인슐린 투여시 혈중 유리지방산의 저하율을 지방조직 내 인슐린저항성의 지표로 보고, 임상병태와의 관련을 알아내려는 시도가 이루어지고 있다. 그러나 유리지방산의 저하율과 당뇨병이나 비만의 병태와의 관련에 대해서는 일관한 견해가 없다.

2) 인슐린저항성의 발병기전 - 유리지방산 대사이상

비만이나 과잉 에너지 섭취에 의해 인슐린저항성이 생기는 기전으로 지방산 대사이상을 꼽을 수 있다. 인슐린저항성 환자에서는 골격근 세포와 간세포 내의 중성지방 양이 증가한다고 보고되어 있다.¹⁰⁾¹¹⁾ 세포에 흡수된, 그리고 세포 내에서 합성된 지방산은 산화되어 에너지원이 되는데 합성이나 과잉흡수 및 산화 저하가 일어나면 중성지방으로 세포내에 축적된다. 즉 중성지방 함량의 증가는 세포 내 지방산 과잉을 반영하고 있다고 생각된다.

정상인에게 강제로 고유리지방산혈증을 유도하면, 골격근에서 인슐린 신호전달의 저하와 당흡수장애가 관찰된다. 또 배양세포에 지방산 유도체를 첨가해도 다양한 인슐린 작용 억제가 관찰된다.^{9,10)} 이러한 소견으로부터 세포 내의 지방산과 그 대사산물의 과잉이 비만과 에너지 과잉상태에서 일어나는 인슐린저항성의 원인이라고 생각할 수 있다. 지방산 과잉에 의한 인슐린 신호전달 저하에 대해서는 인산화에 따른 PI3-키나제와의 결합성 저하를 중요시 하는 의견이 있다.¹²⁾

사람의 골격근과 간에서 초래되는 지방산 과잉이 어떠한 기전으로 생기는지는

분명하지 않다. 비만은 지방조직이 증가한 상태인데, 대사증후군과 인슐린저항성의 발병에 있어서 피하지방보다 내장지방의 축적이 더 중요하게 여겨지는데, 혈중 비에스테르화 지방산의 회전률이 증가되어¹³⁾ 지방의 합성, 분해 같은 대사작용이 활발하고, 내장지방이 과다하게 축적된 상태에서는 다량의 유리 지방산이 순환 중에 방출되기 쉬울 수도 있다. 해부학적 위치 관계에서보면, 내장지방에서 방출되는 유리지방산은 간에 큰 영향을 줄 가능성이 있다. 또 전술한 바와 같이 비만 모델 동물에서는 지방산 합성계 유전자의 발현이 증가하는 경우가 많고, 세포 내의 지방산 합성도 향진할 가능성이 있다. 뿐만 아니라 당뇨병환자의 골격근에서는 미토콘드리아 기능과 지방산 산화에 관계되는 유전자의 발현 저하가 관찰된다는 보고도 있어¹⁴⁾¹⁵⁾ 지방산 산화 능력의 저하가 원인일 수도 있다.

다. 대사증후군과 유리지방산의 역할

지방의 과잉섭취와 운동부족으로 인해 유리지방산의 과다 공급과 이용저하가 이어지면, 대사증후군의 주요 구성 요소인 유리지방산의 내장지방 내 축적, 즉 내장지방만을 초래하게 된다. 이 때 혈액에서 지방세포로 흡수되는 유리지방산도 적어져 혈액 속에 남게 된다(고유리지방산혈증). 내장지방에서 지속적으로 공급되는 유리지방산이나 혈액 속에 남은 유리지방산은 간, 근육, 췌장베타세포 같은 비지방조직에 유입되어 인슐린 작용의 저해를 비롯한 세포의 기능장애를 일으키게 된다. 유리지방산 과잉상태가 대사증후군의 각각의 구성요소와 밀접한 관련이 있다고 바꾸어 말할 수 있다.¹⁶⁾

가. 고중성지방혈증 (Hypertriglyceridemia)

외인성 및 내인성(주로 내장지방 유래) 유리지방산은 간으로 유입되어 지방합성 효소를 활성화하고 그 자체는 중성지방으로 축적되면서 VLDL의 기질이 되어 혈중에 방출된다.¹⁷⁾ 대사증후군을 일으키는 증례에서는 유리지방산이 공복 시에는 정상이더라도 식후에 증가하는 경우가 많다. VLDL 지단백이 증가하여 VLDL의 이화 장애를 반영하는 중성지방 함유 지단백, small dense LDL 및 산화 LDL이 증가한다. 이들 동맥경화 유발 지단백의 증가가 대사증후군 환자의 심혈관발생 증가와 밀접한 관련이 있다. 지방섭취 과다는 중성지방 함유 지단백의 기질을 제공하고 동시에 인슐린저항성을 일으킴으로써 LPL활성을 저하시키고 있다고 볼 수 있다.

나. 저고밀도지단백혈증 (HypoHDLemia)

혈중 HDL은 식사의 영향을 거의 받지 않으므로 일회 식사나 지방부하에는 변화가 일어나지 않는다. 그러나 과도한 지방섭취가 지속되어 내장비만이 나타나면, 간성 중성지방 지방분해효소 활성 증가, 인슐린저항성에 따른 LPL 활성 저하와 맞물려 저고밀도지단백혈증을 초래한다고 할 수 있다. VLDL 입자가 HDL 입자에 TG를 주고 cholesteryl ester(CE)를 받기 때문에 저HDL혈증이 일어난다. 저HDL혈증은 콜레스테롤 배출능력을 저하시킴으로써 강력한 제1 위험인자로서 작용한다는 사실이 알려져 있다.

이상 내장비만과 그에 수반되는 고유리지방산혈증이 인슐린 분비 및 인슐린저항성을 저해하는 기전과 이 지방독성이 대사증후군의 원인에 깊이 관련되어 있을 가능성에 대해 알아보았다. 2,013명의 남성을 5년간 관찰한 코호트연구(Quebec 연구)에 의해 혈중유리지방산이 허혈성 심질환의 위험요인(상위 1/3이 하위 1/3에 대해 교차비 2.1)이라는 결과는¹⁸⁾ 혈중 유리지방산이 대사증후군의 발병을 통해 심혈관 발생을 초래할 가능성을 보여준다.

라. 지단백질 대사

생체 조직의 콜레스테롤 pool은 크게 3가지로, 식이형태, 간의 생합성 및 간 이외의 조직으로 나눌 수 있다. 콜레스테롤의 유일한 배설 통로는 간의 담즙생성에 의한 것이므로, 간 이외 조직의 콜레스테롤은 배설을 위해서 간으로 이동하여야만 한다. 간 이외 조직에서 콜레스테롤을 간으로 이동시키는 기전을 역콜레스테롤 운반기전이라고 하며, 크게 3가지 단계로 나누어 볼 수 있다(Fig 1). 1단계는 간 이외의 조직에서 혈장으로 운반되는 과정으로 일반적으로 유리형 콜레스테롤의 세포외로의 운반은 세포막 구조내에서 확산되는 것과 HDL 운반체를 이용하는 2가지 방법이 있다. 수용 운반체 역할을 하는 HDL은 HDL3와 apoA-I으로 매우 작은 크기로 존재하다가 유리 콜레스테롤을 흡수하면서 크기가 큰 HDL로 전환된다. 세포내 콜레스테롤의 이용률과 항상성 및 apo A-I 결합단백질의 효율에 의해 콜레스테롤의 방출이 결정된다.

2단계는 지단백질 사이의 지질이동 과정으로, 간으로 유입되는 콜레스테롤은 에스터형이므로 LCAT에 의한 유리형 콜레스테롤의 에스터화가 선행되어야 한다. 이와 같이 전환된 에스터형 콜레스테롤은 CETP에 의하여 VLDL과 LDL-C로 전이된다. 마지막 3단계는 에스터형 콜레스테롤이 간으로 흡수되는 경로이며, 3가지 경로가 이용된다. 우선 간의 HDL 수용체를 통하여 에스터형 콜레스테롤을 이동시키는 경로, 간의 LDL(B/E) 혹은 apo E 수용체를 통한 흡수 경로, 마지막으로 에스터형 콜레스테롤이 중성지방이 많은 지단백질로 이동하여 간으로 흡수되는 경로가 있다.

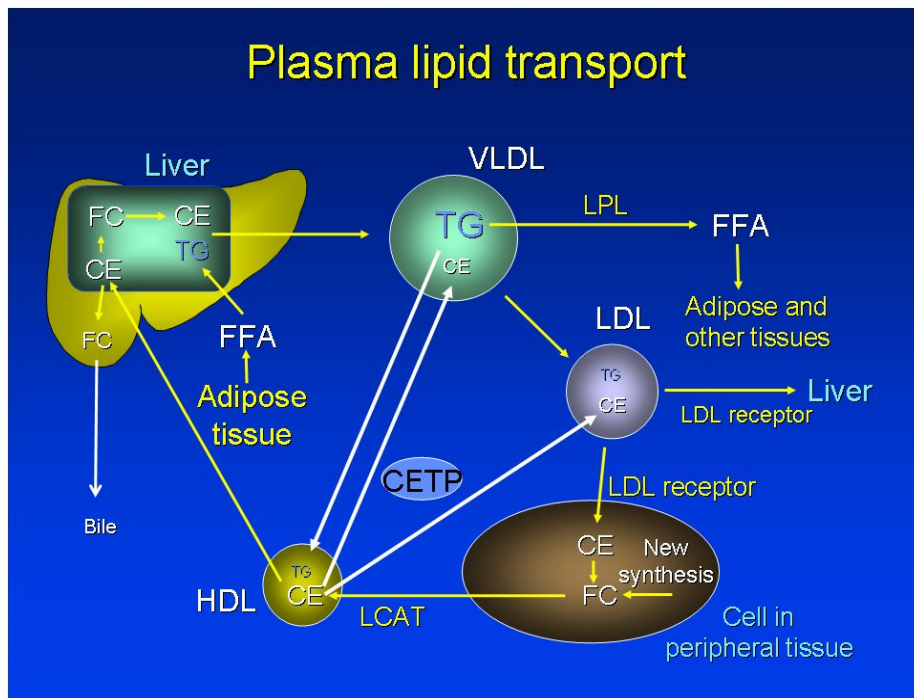


Figure 1. mechanism of Reverse Cholesterol Transfer pathway in human metabolism (Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 23:160, 2003)

1) 외인성대사

인체는 매일 1g의 콜레스테롤(유리형과 에스터형)과 100g의 중성지방을 소화시킨다. 에스터형 지질은 소장의 용모에 존재하는 소화효소에 의해서 유리형 콜레스테롤, 지방산, mono-, diglycerides로 분리된다. 이러한 양친매성 분자는 수용성 미셀을 형성하여 십이지장의 흡수 장소까지 운반된다. 일단 흡수된 콜레스테롤은 Acyl-CoA cholesterol transferase(ACAT)에 의하여 빠르게 다시 에스터화되어 중성지방이 많은 chylomicron을 형성한다¹⁹. 소장 점막 세포에 지질이 축적되면 유미관으로 분비된다. 순환계에 유입된 chylomicron은 골격근과 지방세포의 혈관내벽에 존재하는 LPL에 의하여 중성지방을 유리지방산과 mono- 혹은 diglyceride로 분해시키고 분해산물은 에너지원으로 사용되거나 저장된다. 연차적으로 중성지방이 분해되고 콜레스테롤이 많은 chylomicron remnants가 형성된다. 이는 CETP에 의해 HDL로부터 CE를 보충한다. 간은 CE가 풍부한 부산물을 혈액 순환계로부터 제거시키는데 효율이 높은 기관이다. 간에 존재하는 수용체는 부산물의 apo E를 인식함으로써 이들과 결합하여 세포 내 리소좀에서 분해한다.

2) 내인성대사

간은 식이로부터 유입된 지질이나 지방세포에서 유리된 지방산으로부터 콜레스테롤과 중성지방을 합성하여 분비하기도 한다. 간에서 합성된 지질은 크게 3가지 형태로 이용된다. 첫째, 중성지질의 일반적인 운반체인 VLDL의 형태로 분비된다. 둘째, 요구량보다 과잉생성시 일시적으로 간세포내로 저장된다. 셋째, 잉여 콜레스테롤은 담즙 생성으로 이용된다. 간에서 합성된 지질은 담즙산과 함께 소장으로 분비되어 회장에서 재흡수되며, 간문맥으로 재순환하는데 이를 '장간순환(enterohepatic circulation)'이라고 한다.

장간순환의 효과는 담즙산과 직접·간접적으로 반대역할을 하며, 콜레스테롤 합성의 제한효소인 HMG-CoA(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA) reductase의 활성을 감소시킨다. 또한 담즙산 생성의 속도제한 효소인 콜레스테롤 7 α -hydroxylase를 하향조절(down-regulation)하며, 중성지방과 인지질 합성시 중요한 효소인 phosphatidic acid phosphatase를 억제시킨다.

3) 역콜레스테롤운반 기전

가. LCAT

LCAT은 간에서 생성되어 혈중으로 분비된다. 뇌에서 LCAT mRNA가 발견되지만 LCAT 합성이나 혈중 함량에는 영향을 주지 않는다. LCAT의 기능은 유리 콜레스테롤과 레시틴으로부터 에스터형 콜레스테롤과 라이소레시틴을 합성한다.

라이소레시틴은 수용성이며 HDL의 친수성기를 이용하여 빠르게 제거되어 혈중 알부민과 결합되어 있다가 조직내의 ACAT에 의하여 다시 에스터화된다. CE는 지단백질에 의해 제거될 때까지 혈중에 존재한다.

따라서 간 이외의 조직으로부터 순환계로의 콜레스테롤 수송은 LCAT에 의한 에스터화에 의해 유지된다고 볼 수 있으며²⁰⁾, 이는 LCAT 활성 억제제를 투여한 경우와 LCAT이 유전적으로 결핍된 환자에게서 유리형 콜레스테롤이 축적되고 콜레스테롤이 억제되는 것을 보아도 알 수 있다.

① 세포로부터 콜레스테롤의 수송에 있어서 HDL에 대한 LCAT의 기능

세포로부터 콜레스테롤의 수송 효율을 설명하는 것에는 두 개의 가능성이 있는데, 첫째는 apo A-I(세포막으로부터 콜레스테롤을 운반)을 함유한 소량의 HDL이 VLDL과 LDL에 비해 LCAT의 특이적인 기질이라는 것이다. 그 두 번째는 원형 질막 표면의 유동하지 않는 물층은 세포막으로 들어오는 또는 유출되는 분자에 대해 효과적인 확산 장애물인데, 이 확산 장애의 정도는 작은 분자의 HDL 보다는 큰 분자의 HDL에 대해 더 효과적이라는 것이다.

② Apo A-I의 역할

LCAT이 특정한 지단백질에 결합하고 있는지에 대해서는 많은 연구가 있어왔다. 유전적으로 LCAT가 결핍되면 혈장에 CE형이 결핍되게 되므로 혈장의 CE는 LCAT의 촉매에 의해 생성되어짐을 의미한다.²¹⁾

HDL 지단백질은 혈장에서 LCAT의 기질로써 총 HDL중 작은 부분만이 중요한 기질이라는 것이 밝혀졌다. 첫째, 혈장에는 LCAT의 분자보다는 HDL의 과립이 더 많다(약 500배). HDL의 작은 분획들은 빠르게 대사하며, 혈장 지단백에 CE의 대부분을 제공한다. 둘째, apo A-I(apo E 결핍)만을 함유하는 HDL의 분획은 콜레스테롤의 수용체이다. apo A-II(HDL의 두 번째의 주요 apo 단백질, HDL 과립의 90-95% 점유)를 제거해도 유출, 순수한 수송 또는 LCAT의 활성화는 거의 영향을 끼치지 않는다. 셋째, LCAT 결핍증에 걸린 환자의 혈장에는 apo A-I만을 함유하는 작은 HDL 과립이 축적된다. 마지막으로, LCAT 그자체가 혈장의 단백질로 발견되어지는 것이 아니라 apo A-I 복합체로 발견된다는 것이다. 이 결과들은 apo A-I을 함유하는 HDL의 하위분획이 콜레스테롤 수용체임을 강력히 시사하는 것이다.

레시틴, 콜레스테롤 및 apo A-I을 함유한 '원판형 HDL'이 LCAT에 의하여 CE를 함유한 구형 HDL으로 전환된다는 증거는 첫째, LCAT가 억제될 때 원판형 HDL형이 축적되며 둘째, 유전적 LCAT 결핍증시 LCAT를 투여하면 구형 HDL이 생성되고, 셋째, HDL이 세포막으로부터 유리된 유리콜레스테롤의 수용체로써 작용하므로 LCAT의 주요한 기질이며, 넷째, 원판형 HDL이 구형 HDL보다 LCAT의 효과적인 기질역할을 한다는 것이다. 마지막으로 콜레스테롤이 존재하지 않을 경우에도 LCAT는 레시틴을 가수분해하여 유리지방산을 만들며 이때도 조인자인 apo A-I에 의존한다.

② LCAT의 조절

LCAT 활성의 조절은 식후 증가된 지질의 전사후 조절로 가능하다. 따라서 LCAT에 의한 세포막 콜레스테롤 이용은 식후에 증가하며 TG의 가수분해에 의한 다량의 인지질이 HDL로 전이되어 원판형의 LCAT 기질이 증가할 때를 말한다. 또한 LCAT에 의하여 분해된 레시틴은 혈장에 풍부하여 활성화된 인지질 수

송단백질은 chylomicron이나 VLDL의 중성지방이 가수분해되고 있는 동안 인지질이 재축적되는 것을 막는 역할도 한다.

LCAT이 유전적으로 결핍된 환자에서 유리형 콜레스테롤과 비정상적 지단백질의 축적은 신장질환 및 고중성지방혈증을 동반하는 것으로도 알 수 있다. 특히, 인슐린 비의존성 당뇨병환자는 HDL이 정상인의 1/3에 불과하여 apo A-I 의존성 LCAT 활성이 매우 낮은 것을 볼 수 있다.

그 외에도 apo E 유전자 변이형인 E2에서 LCAT의 작용이 낮아지며 이러한 현상은 apo E 대사의 불균형에 따른 CETP의 상관관계의 변화로 발전된다는 보고도 있다.²²⁾

나. CETP

CETP는 HDL 콜레스테롤 대사에 관여하는 단백질로 말초조직에서 간으로 CE를 운반하는 RCT 기전의 중요한 역할을 담당한다. CETP는 LDL, VLDL에 있는 TG를 HDL로 옮기고, HDL의 CE를 LDL, VLDL로 전이시키는 작용을 촉진시켜 다시 LDL로 전환되는 고리를 이루어 최종적으로는 간으로 보내져 담즙으로 배설되도록 한다.²³⁾²⁴⁾

관상동맥질환 발생과 관련한 CETP의 역할은 동맥경화 방어인자와 동맥경화 촉진인자로 모두 설명된다.²⁵⁾ CETP 활성감소는 간에서 역수송경로를 통해 인체 내에 초과된 cholesterol의 제거를 쉽게 하고, HDL 콜레스테롤 증가를 촉진하여 동맥경화 방어인자로서 역할을 한다.²⁶⁾²⁷⁾ CE 내에서의 HDL particle이 확대되고 풍부해지는 등의 증거로 미루어 예측할 수 있다.

반면 식사로 섭취하는 콜레스테롤만으로도 충분한 상황에서 역수송경로는 HDL의 CE를 증가시켜 HDL이 감소하고 LDL이 증가하는 지질대사를 초래하여 동맥경화 촉진인자로 작용, 동맥경화의 발생률을 높이는 역할을 한다는 결과가 보고되어 있다.²⁸⁾ CETP 활성이 낮아 HDL 콜레스테롤이 증가한다고 해도 상황에 따라 동맥경화 촉진인자로 작용할 수도 있다는 것이다.²⁹⁾

다. LPL

LPL은 이자 lipase, 간의 lipase를 포함한 일련의 중성지방 분해효소 중의 하나이며, 세린, 히스티딘, 아스파틱산과 같은 활성잔기 중 세린 가수분해형태의 효소에 해당한다. TG를 처리하는 속도를 결정하는 효소로서 LPL의 활성도와 TG 농도 사이에 역상관 관계에 있으며 HDL-C과는 직접적인 상관이 있다고 알려져 있다³⁰⁾

LPL은 내피세포표면에서 작용하지만 간, 지방 및 근육세포의 실질 세포에서 합성되며, 분비될 때는 N-linked mannose 복합체로 전환하게 되는데 이 전환이 억제 될 때 LPL이 세포내에 축적된다³¹⁾. 중성지방이 많은 지단백질은 일반적으로 혈관 층을 통과하지 않기 때문에 중성지방 분해과정을 위하여 LPL은 내피세포 표면으로 이동하여 LPL 수용체와의 결합과정이 수반되어야 한다³²⁾.

VLDL과 chylomicron은 LPL의 경쟁적 기질로써 모세관 혈관벽에 부착되고 내벽의 내막표면에 glucosaminoglycan 고리에서 LPL의 작용을 받는다. 이때 apo C-II가 지단백질 입자와 LPL 사이에서 상호작용을 조절함으로써 효소작용이 이루어진다. 그러나 TG 함량이 풍부한 지단백질로부터 LDL-C 형성에 이르기까지 전과정의 지방분해에 LPL이 작용하는 것인지 또는 다른 지방분해과정이 여기에 개입되는지에 대해서는 논란이 있다.

VLDL입자 내에는 36분자의 apo C-II가 포함되어 있으며, 이 분자 수는 지단백질의 중성지방을 최대로 가수분해하는데 필요로하는 LPL 분자 수와 거의 일치하므로 한 효소에 한 조인자인 아포단백질 사이의 상호작용 가능성이 생체내 실험에서 제시되었다. 생체의 실험에서 VLDL 입자와 정제된 LPL을 같이 배양시키면 VLDL 인지질이 40%까지 분해되었다³³⁾. 중심부와 표면의 여러 종류의 지방용해도에 기초하여 지단백질 무게 당 10%의 중성지방이 표면에 존재하는 것으로 알려져 있으며, LPL은 극성표면을 통하여 중심부로 들어갈 수 있다. 따라서 apo C-II의 역할은 LPL과 VLDL, chylomicron 입자 사이의 결합에만 작용하는 것으로도 볼 수 있다. 분해된 지방산은 순환계에 나타나기도 하지만 대부분의 지방산은 내피세포층을 조직세포 내로 포화되어 다시 중성지방으로 합성되거나 또는 산화된다.³⁴⁾

마. Apo E 유전자 다형성과 대사증후군

1) Apo E 대사

apo E의 주된 합성장소는 간이며, 뇌, 비장, 신장, 부신, 생식선, 대식세포에서도 합성된다³⁵⁾. Apo E는 chylomicron, chylomicron 부산물, VLDL, HDL의 구성요소로써 LDL 수용체와 apo E 수용체 모두와의 결합을 매개하는 역할을 한다³⁶⁾³⁷⁾. Apo E는 내분비선과 유사한 기능을 가지고 있는데, 콜레스테롤 등의 지질을 합성 혹은 전달하는 세포로부터 지질을 사용, 저장, 혹은 배설하는 세포로 지질을 운반하는 기능에 관여한다³⁸⁾. 즉, apo E는 간의 apo B와 apo E 수용체를 통해 소장에서 흡수된 chylomicron 부산물의 흡수를 촉매한다. 다량의 중성지방과 apo B100과 apo E를 함유하는 VLDL은 간으로부터 합성되어 지질 운반체로 혈류에 유입되며, 콜레스테롤 함량이 높은 IDL이나 LDL로 대사된 후 LDL이나 apo E 수용체를 통해 간으로 흡수되어 혈액 지질을 제거한다. 또한 apo E는 역콜레스테롤 운반기전에 관여하는데, apo E가 없는 HDL은 간의 수용체를 이용할 수 없기 때문에 세포의 콜레스테롤 제거에 있어서 apo E는 매우 중요한 역할을 한다³⁹⁾. 혈청 HDL 수준이 높아지면 HDL의 apo E가 VLDL과 IDL로 이전하여 VLDL, IDL이 LDL 수용체의 apo E 수용체 모두를 원활히 이용할 수 있으므로 apo E는 인체의 콜레스테롤 제거에 중요하다.

2) Apo E polymorphism

Apo E는 arginine이 풍부한 당단백으로 299개의 아미노산으로 구성되어 있고, 혈장 지단백중 주로 VLDL, HDL, chylomicrons 및 chylomicron remnants 등의 중요한 구성단백이다. Apo E는 LDL 수용체와 apo E 수용체(LDL-receptor related protein)의 ligand로서 세포표면에 apo E를 구성 성분으로 하는 지단백의 수용체 결합을 매개하고 이를 통해 각 지단백들이 갖고 있는 콜레스테롤을 세포내로 운반하는 역할을 한다.

인체의 apo E는 세가지의 아형으로 apo ϵ 2, ϵ 3, 및 ϵ 4가 있으며, 이는 염색체 19번의 장완에 존재하는 대립유전자(allele) ϵ 2, ϵ 3 및 ϵ 4에 의해 생성된다⁴⁰). 정상형인 ϵ 3이 가장 흔하며, ϵ 3의 단일 아미노산기의 치환에 따라 ϵ 2와 ϵ 4의 변이형이 발생된다. ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4의 아형들은 각각 동형접합체(homozygous; E2/2, E3/3, E4/4)와 이형접합체(heterozygous; E2/3, E3/4, E4/2)로 존재한다.

Apo E 정상형인 ϵ 3의 아미노산 배열은 112번에 cysteine, 158번에 arginine이 위치하는 반면, apo E 변이형인 E4형은 112번에 cysteine 대신 arginine이 위치하고 ϵ 2형은 158번에 arginine 대신 cysteine이 위치한다.

3) MetSyn 관련성

혈청 지질의 제거 및 항상성에 중요한 역할을 담당하는 아포지단백질에 대한 관심이 높아지고 있다. 아포지단백질은 혈청 지단백질 대사를 안정화시켜서 생화학적인 반응을 조절하는 중요한 인자이며 세포막에서 리간드의 인식자리를 제공하며, 효소의 보조인자로도 작용한다.

20세기에 고도 산업화가 되면서 선진국에서 새로운 유행병이 된 심혈관질환의 근저에 대사증후군이 존재한다는 인식은 이러한 질환 군의 진단과 치료에 획기적인 계기가 되었다. 그러나 각각이 독립적인 죽상동맥경화성질환의 위험인자인 대사증후군의 구성요소가 어떻게 하여 동시에 나타나는지 그 기전은 불명하다. 최근 생활습관병의 개념이 정착되어 가고 있으며 만성 퇴행성질환의 유전적 배경이 밝혀지고 있으므로 심혈관질환의 대사증후군으로의 접근은 진단과 치료뿐 아니라 교육과 예방에 훌륭한 수단이다. 결국 상호 의존적인 대사증후군의 구성요인에 대한 총체적인 접근이 질병의 이해와 치료에 도움이 될 것이다.

대사증후군을 평가하기 위한 대사적 및 유전적 지표의 발견은 치명적인 심혈관질환의 일차적 및 이차적 예방에 효과적인 전략을 제공할 수 있을 것이다. 따라서 조기진단을 가능하게 할 단순하고 충분한 생화학적 지표에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

가. 연구내용 및 방법

1. 연구대상자 및 디자인

1) 연구대상자와 기간

본 연구는 2006년 8월부터 2007년 6월까지 서울의료원을 내원하였으며 자발적으로 지원하여 1차 기초설문을 작성한 465명 중에서 2005년 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 의거하여 유전자 연구에 동의하고 공복채혈을 위한 2차 방문을 완료한 373명을 연구대상자로 선정하였다.

2) 연구디자인 및 대상자 분류

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

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

2. 연구방법

1) 동의서 및 생활습관조사를 포함한 기초설문지

본 연구는 서울의료원 임상연구심의위원회의 심의를 거쳐 서울시 전략산업 혁신클러스터 육성지원 사업의 일환인 ‘한국인 난치성 대사증후군 진단 및 치료 신기술 개발 산학연 클러스터’의 연구 참여 동의서를 받았으며 이를 채혈에 관한 동의로 간주하였다. 유전자 분석 동의서는 보건복지부 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 근거하여 시행규칙의 별지 제20호(제17조 2항관련) 서식을 작성하도록 하였다.

일반사항 조사 내용에는 성별, 연령, 한달에 1회 이상 규칙적인 운동 여부, 하루의 생활활동 정도, 흡연/금연/원래안피움 등의 흡연 상태와 흡연자의 경우 흡연량, 음주 여부와 섭취횟수 및 주량, 커피음용 여부와 평균 섭취량, 최종학력, 월평균소득 등의 내용으로 구성되었다.

2) 신체계측 및 채혈

각 대상자는 채혈 당일에 가벼운 옷차림으로 바르게 선 자세로 신발을 벗은 상태에서 신장계와 체중계를 이용하여 신장(cm), 체중(kg)을 측정하였으며, 신장과 체중의 결과를 이용하여 신장별 체중에 대한 체질량지수(body mass index; BMI(kg/m²))를 계산하였다.

허리둘레는 수검자들이 속옷만을 입은 상태에서 허리를 노출시킨 채 배꼽 위 3cm 부위를 수평으로 하여 피부를 눌리지 않도록 측정하였고, 혈압은 수검자가 5분 이상 안정을 취한 뒤 팔 둘레에 따른 적절한 혈압대의 크기를 맞추어서 수축기혈압(systolic blood pressure; SBP)과 이완기 혈압(diastolic blood pressure; DBP)을 측정하였다.

혈액은 12시간 이상 공복 상태로 유지하게 한 후 생화학적 분석을 위한 혈청 및 혈장과 유전자 분석을 위한 전혈로 분리하여 채혈하였다. 혈청은 3000rpm에서 15분간 원심분리하여 수집하였고, 전혈은 DNA 추출을 위해 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, 지질 관련 인자인 총콜레스테롤(TC)과 중성지방(TG), LDL(LDL1), HDL-C, apo E, apo C-II도 효소법에 의하여 각각의 측정용 kit를 이용하여 비색 정량하였으며 생화학분석기를 이용하였다(Hitachi 7080).

LDL-C은 실제 측정치와 함께, Friedwald formular[$LDL=TC-HDL-(TG/5)$]의 공식⁴¹⁾에 의해 계산 하였다. 동맥경화지수(Atherogenic Index)는 Murata 등의 방법⁴²⁾[$AI=(TC-HDL)/HDL$]을 AI으로 계산하였다. TC 중에 HDL-C이 차지하는 비율[TC/HDL]⁴³⁾은 AI-1, 중성지방 중에 HDL-C이 차지하는 비율[TG/HDL]⁴⁴⁾은 AI-2로, LDL-C 중에 HDL-C이 차지하는 비율[LDL/HDL]⁴⁵⁾은 AI-3으로 계산하여 적용하였다.

4) 유전자 다형성 분석

나. 총 DNA(genomic DNA) 추출

DNA 추출은 Puregene DNA purification kit(Gentra systems, Minneapolis, USA)를 사용하여 실시하였다. 채혈 후 -80°C 이하로 분석시 까지 보관하였던 전혈을 37°C 에서 신속하게 녹인 뒤 300ul를 시료로 하였으며 RBC lysis solution 900ul를 잘 혼합하여 1분간 방치 후 $13,000\times\text{g}$ 에서 20초간 원심분리하여 적혈구를 용해시킨 후 상층액을 버리고 300ul의 cell lysis 용액을 넣어 vortexing 하였다. 여기에 100ul의 단백질 침전 용액을 첨가한 후 다시 20초간 강하게 vortexing 하여 $13,000\times\text{g}$ 에서 1분간 원심분리 하여 상층액을 취한 뒤 DNA의 침전시키기 위하여 100% isopropanol 300ul을 미리 분주해 놓은 E-tube에 넣고 50회 inverting한 뒤 $13,000\times\text{g}$ 에서 1분간 원심분리하여 상층액을 제거하였다. Absorbent paper 위에서 여분의 isopropanol을 깨끗하게 제거하고, DNA의 wash를 위해 300ul의 70% 에탄올을 첨가하여 수차례 inverting 한 뒤 $13,000\times\text{g}$ 에서 1분간 원심분리하여 상층액을 조심스럽게 제거하였다. E-tube 속의 에탄올을 완전하게 air dry하고 DNA hydration solution을 첨가하여 65°C 에서 1시간 반응시킨 후 이를 취하여 실험까지 냉동 보관하였다.

나. Apo E 유전자형 분석

ASO 원리의 iNNO-LiPA Apo E kit(Innogenetics, Gent, Belgium)를 이용하여 apo E 유전자형을 분석하였다. 내열성 DNA 중합효소(Tag DNA polymerase, Perkin Elmer, USA)를 제외한 모든 시약은 kit에 포함된 것을 사용하였고, PCR부터 판정까지의 과정은 제품의 검사지침서에 따라 수행하였다. 혈액으로부터 추출한 DNA를 5'말단에 biotin이 부착된 시발체를 이용하여 Perkin Elmer Cetus 9600(Perkin Elmer, Wellesey, MA, USA)에서 95°C 에서 5분, 95°C 30초(denature), 60°C 20초(annealing), 72°C 20초간(extending) 30회 반복을 한 후 72°C 에서 10분간(final elongation)의조건으로 증폭시킨 후, PCR 산물은 전기영동하여 228 base pair(bp)인 증폭산물 띠를 확인하였다. 증폭된 DNA를 실온에서 5분간 변성시킨 후 변성된 DNA를 SSOP(sequence

specific oligonucleotide probes)가 고정되어 있는 nitrocellulose strip에 담가 45℃의 교반 온수조에서 80rpm으로 30분간 보합반응(hybridization) 시킨 후 strip을 세척하였다. 실온에서 conjugate solution과 substrate solution으로 발색 및 건조시켜 육안으로 판독하였다(Figure 2).

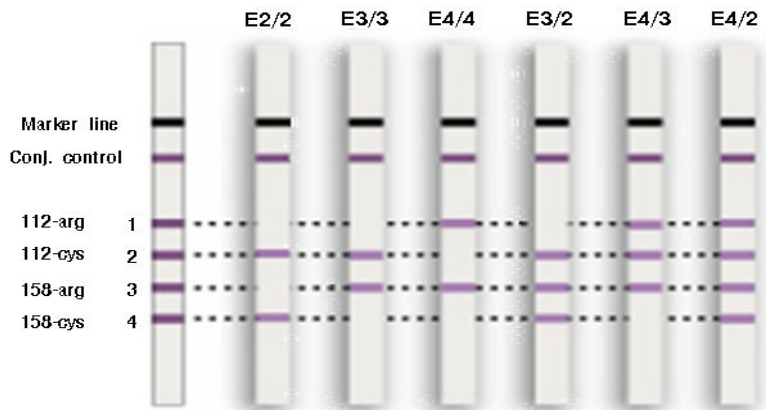


Figure 2. Examples of results with the INNO-LiPA Apo E strips

5) 역콜레스테롤운반 기전에 관여하는 효소활성 측정

가. LCAT 측정

LCAT의 활성을 측정하기 위하여 LCAT Elisa-Daiichi kit(Daiichi pure chemicals, Tokyo, Japan)을 사용하였다. Dilution buffer(a)를 이용하여 1:100으로 희석시킨 혈청과 dilution buffer (b)로 희석시킨 표준물질을 anti-LCAT MoAb(36486)이 coating된 96 well에 50ul씩 넣은 후, 상온에서 2시간 반응시킨 다음 well에 남아있는 용액을 완전히 제거하고, wash buffer 350ul로 3번 세척하고 남아있는 용액을 완전히 제거하였다. Anti-LCAT MoAb HRP Conjugate를 각각의 well에 50ul씩 넣은 후 상온에서 1시간 동안 반응시킨 다음, 위와 동일하게 wash buffer를 사용하여 well을 세척하고, substrate solution 50ul를 각 well에 분주하였다. 상온에서 15분간 반응시키고 곧바로 stop solution을 각 well에 50ul씩 넣어 반응을 정지시킨 뒤, 15분 이내에 492nm에서 흡광도를 측정하여 LPL과 CETP와 마찬가지로 표준곡선을 구하여 LCAT 활성을 정량하였다.

나. CETP 측정

CETP의 활성을 측정하기 위하여 CETP Elisa-Daiichi kit(Daiichi pure chemicals, Tokyo, Japan)을 사용하였다. Dilution buffer를 이용하여 1:80으로 희석시킨 혈청과 표준물질을 anti-CETP MoAb(3-11D)가 coating된 96 well에 50ul씩 넣어 상온에서 2시간 동안 반응시킨 후 용액을 완전히 제거하였다. Wash buffer 350ul로 3번 세척하고 남아있는 용액을 완전히 제거시킨 후, anti-CETP MoAb HRP conjugate를 각 well에 50ul씩 넣은 후 상온에서 1시간 반응시키고, 위와 동일하게 wash buffer를 사용하여 well을 세척하였다. Substrate solution 50ul를 각 well에 넣어 상온에서 15분간 반응시킨 후, 바로 stop solution을 50ul씩 분주하여 492nm에서 흡광도를 측정하여 표준곡선을 이용하여 정량하였다.

다. LPL 측정

LPL의 활성을 측정하기 위하여 LPL Elisa-Daiichi kit(Daiichi pure chemicals, Tokyo, Japan)을 사용하였다. Dilution buffer를 이용하여 1:30으로 희석시킨 혈청과 표준물질을 anti-LPL MoAb가 coating된 96well에 50ul 씩 넣은 후, 상온에서 2시간 동안 반응시킨 다음 남아있는 용액을 완전히 제거시키고 wash buffer를 350ul로 3번 세척한 뒤 남아있는 용액을 완전히 제거하였다. 이어서 Anti-LPL-PoAb solution을 각 well에 50ul 씩 넣어 상온에서 1시간동안 반응시킨 후, 위와 동일하게 wash buffer를 사용하여 well을 세척하였다. Enzyme-labeled PoAb solution 50ul를 각 well에 넣어, 상온에서 1시간 동안 반응시킨 다음, wash buffer로 각 well을 세척하였다. substrate buffer로 희석시킨 substrate solution을 각 well에 50ul씩 넣고 상온에서 15분간 반응시킨 후에 바로 stop solution을 각 well에 50ul씩 넣은 후 492nm에서 흡광도를 측정하여 O.D.값을 표준용액을 통해 구한 표준곡선에 대입하여 정량하였다.

6) 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 coefficients(r)와 χ^2 -test로 분석하였다.

유전자의 다형성과 혈중 생화학지표 간의 상호관계 연구를 위해 Robitaille 등이 발표한 통계모형인 GLM 모형을 이용하여 공변량을 표준화(adjusted)시켜 각 독립 변수들의 영향력을 나타내었다. 만들어진 모형은 동질성검정(Levene)과 잔차의 등분산, 정규성 검정을 시행하여 모형의 적합도를 확인하였다. 유의성 검증은 신뢰구간을 95% 수준에서 시행하였다.

가. 연구 결과 및 고찰

1. 연구 대상자의 특성

1) 대상자의 연령 분포

본 연구 대상자들은 총 373명으로 기초설문에 응한 465명 중에서 유전자검사에 동의하고 공복상태로 재방문하여 채혈한 사람을 대상으로 하였다. 성별의 분포는 남자 228명, 여자 145명이었고, 연령은 평균 51.8±12.1세 였으며(남자 51.1±12.1세, 여자 52.9±12.2), 연령대의 분포는 20대 19명, 30대 57명, 40대 58명, 50대 139명, 60대 81명, 70대 20명으로 50대의 대상자가 전체의 37.2%를 차지하였다(Figure 3).

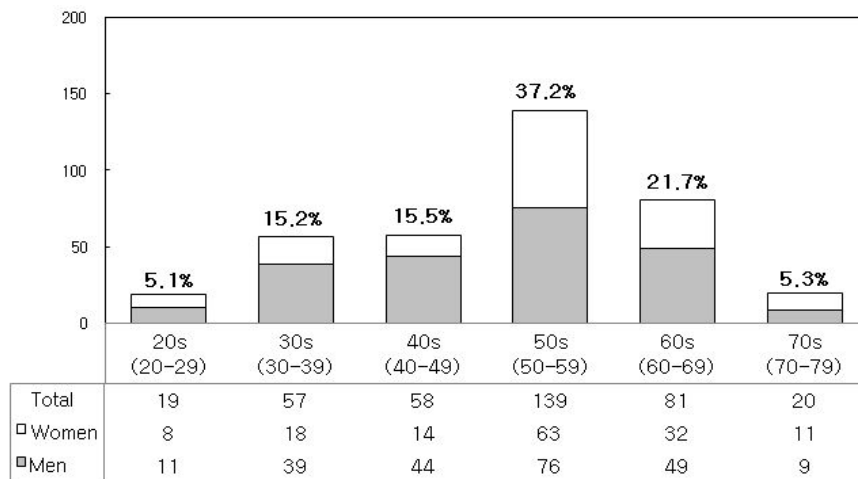


Figure 3. Distribution of the ages in all subjects

2) 신체계측 및 혈중지표의 일반적 특징

대상자들의 신체계측 및 대사증후군의 위험인자들의 분포는 Table 3와 같다. 대상자의 체중과 신장의 평균은 $69.7 \pm 26.8\text{kg}$, $164.7 \pm 9.1\text{cm}$ 이었으며, BMI는 $25.1 \pm 3.1\text{kg/m}^2$ 이었다.

허리둘레는 남자 $91.9 \pm 7.9\text{cm}$, 여자 $82.9 \pm 9.4\text{cm}$ 로 남녀의 유의한 차이가 있었는데, 본 연구에서 복부비만의 위험기준으로 사용한 수치와 비교하여 보았을 때, 남자 대상자들의 허리둘레는 위험기준($\geq 90\text{cm}$)을 초과하였고, 여자들에서는 허리둘레의 평균값이 위험기준($\geq 85\text{cm}$)을 초과하지는 않았다. SBP는 남녀의 유의한 차이가 없었고, DBP는 남자가 더 높은 것으로 나타났다. FBS 또한 남녀의 유의한 차이는 없다. TG는 남녀간 차이가 유의적으로 남자에서 높은 결과를 보였는데, 남자 $178.1 \pm 109.0\text{mg/dL}$, 여자 $146.5 \pm 112.9\text{mg/dL}$ 였다. HDL-C 수치도 허리둘레와 마찬가지로 대사증후군의 위험요인 중 남·여의 차이를 두는 기준을 갖는 요인으로서 본 연구 대상자들의 평균값에서도 유의적인 차이가 있었다.

그 외 혈중 대사의 생화학적 마커로서 측정된 항목은 HbA1c, BUN, Uric acid, SGOT, SGPT, γ -GPT, urine albumin과 urine creatinine이었다(Table 3). HbA1c, BUN, urine albumin를 제외한 모든 항목에서 남녀별 유의적인 차이가 있었다. Uric acid 는 남자 $6.1 \pm 1.5\text{mg/dL}$, 여자 $4.6 \pm 0.9\text{mg/dL}$ 이었으며, SGOT는 남자 28.9 ± 14.0 IU/L, 여자 24.3 ± 11.0 IU/L, SGPT는 남자 33.1 ± 22.2 IU/L, 여자 23.1 ± 15.4 IU/L, γ GPT의 경우 남자 $54.3 \pm 74.8\text{IU}$, 여자 28.0 ± 33.0 IU/L이었고 urine creatinine은 남자 $175.5 \pm 85.9\text{mg/dL}$, 여자 $111.2 \pm 56.8\text{mg/dL}$ 로 남자들에서 여자들보다 높은 수치를 보였다.

Table 3. The gender differences on the anthropometry, criteria for MetSyn, and general metabolic biomarker

		Men (n=228)	Women (n=145)	Total (n=373)	p-value (M vs F)
Age	(year)	51.1±12.1 ¹⁾	52.9±12.1	51.8±12.1	NS
<u>Anthropometry</u>					
Height	(cm)	170.2±5.9	156.2±5.9	164.7±9.1	*
Weight	(kg)	76.0±32.0	59.8±8.7	69.7±26.8	**
Body Mass Index	(kg/m ²)	25.5±2.8	24.5±3.5	25.1±3.1	*
<u>MetSyn Criteria</u>					
Waist Circumference	(cm)	91.9±7.9	82.9±9.4	88.4±9.6	**
Systolic Blood Pressure	(mmHg)	129.2±14.1	128.5±15.5	128.9±14.7	NS
Diastolic Blood Pressure	(mmHg)	85.1±11.3	80.6±10.9	83.4±11.3	**
Fasting Blood Sugar	(mg/dL)	108.4±24.7	105.3±27.8	107.2±26.0	NS
Triglyceride	(mg/dL)	178.1±109.0	146.5±112.9	165.8±111.5	*
HDL-cholesterol	(mg/dL)	47.7±12.6	54.0±14.5	50.1±13.7	**
<u>Metabolic biomarker</u>					
HbA1c	(%)	5.8±0.9	5.9±1.3	5.8±1.1	NS
BUN	(mg/dL)	21.5±91.8	13.1±3.8	18.4±73.1	NS
Uric acid	(mg/dL)	6.1±1.5	4.6±0.9	5.6±1.5	**
SGOT	(IU/L)	28.9±14.0	24.3±11.0	27.2±13.1	**
SGPT	(IU/L)	33.1±22.2	23.1±15.4	29.4±20.5	**
γGPT	(IU/L)	54.3±74.8	28.0±33.0	44.8±64.2	**
Urine albumin	(mg/dL)	6.1±31.2	3.9±14.0	5.3±26.6	NS
Urine creatinine	(mg/dL)	175.5±85.9	111.2±56.8	150.3±82.0	**

¹⁾ Mean±SD

* : significance at <0.05

** : significance at <0.001

NS: no significance

3) 동맥경화도 지수 및 역콜레스테롤 기전 관련 인자들의 특성

전체 연구 대상자의 동맥경화도 지수 및 역콜레스테롤기전 관련 인자들의 특성은 Table 4와 같다.

총콜레스테롤은 남녀의 차이가 유의적이었으며 남자 $178.1 \pm 109.0 \text{mg/dL}$, 여자 $146.5 \pm 112.9 \text{mg/dL}$ 로 혈청지질 성분에 대한 NCEP의 이상지질혈증 기준치인 200mg/dL 에 비해 낮았다. LDL의 경우 실측값과 Friedwald formula를 이용한 계산값과 다소 차이를 보였는데, 실측값은 유의적인 성별의 차이가 없는 반면, 공식에 의한 계산값은 남녀의 유의적인 차이를 보였다.

AI-1($[\text{TC}-\text{HDL}]/\text{HDL}$)는 남자가 여자에 비해 유의적으로 높았고, AI-2($[\text{TC}/\text{HDL}]$)도 남자가 여자에 비해 유의적으로 높은 결과를 보였다. 이 AI-2로 나타낸 동맥경화지수는 cardiac Index(CI)라고도 하며 향후 관상동맥질환의 발생에 관한 위험을 시사하는 지표로서 그 비가 5.0 이상일 경우 관상동맥질환 발생 위험도가 크며, 3.5이하이면 낮은 위험도를 나타내는 것으로 구분하고 있다¹⁹⁾. 중성지방 중에 HDL-C이 차지하는 비율로 나타내는 동맥경화지수(AI-3, $[\text{TG}/\text{HDL}]$)에서도 남녀의 유의적인 차이($p < 0.001$)가 있었다. 최근 관상동맥질환의 중간 위험을 보이는 사람에서 LDL-C/HDL-C 비(LHR)가 위험도 판정에 더 도움이 된다고 알려졌다⁴⁶⁾. 이 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 LDL-C 중에 HDL-C이 차지하는 비율로 나타내는 동맥경화지수(AI-4, $[\text{LDL}/\text{HDL}]$)는 남자가 다소 높았으나 유의적이지는 않았다.

역콜레스테롤운반 기전에 관여하는 효소들의 활성은 모두 남녀의 유의적인 차이가 있었다. 혈청 중의 중성지방 대사에 중요한 역할을 하는 LPL의 활성도는 전체 평균 $40.0 \pm 18.5 \text{ng/ml}$ 이었고 여자가 남자보다 유의적으로 높은 수준을 나타내었다(남자 $35.8 \pm 17.9 \text{ng/ml}$, 여자 $46.4 \pm 17.5 \text{ng/ml}$). LCAT과 CETP의 활성도도 여자가 더 높은 결과를 보였다. 이는 LCAT과 CETP가 HDL 성숙과정에 의존하는데 여성에서의 높은 HDL 수준이 이에 영향을 준듯하다. Sandhofer 등의 연구⁴⁷⁾에 의하면, 대사증후군 유무와 상관없이 여자에서 CETP의 양이 더 높은 것으로 나타났다. CETP가 우선적으로 피하 지방조직에서 발현되는데, 이것은 주

로 여성들이 주로 피하지방을 축적하기 때문에 여자가 CETP가 더 높은 것으로 생각된다.

LPL을 활성화 시키는 apo C-II의 농도는 LPL과 반대로 남자에서 다소 높은 경향을 보였고(남자 $5.7 \pm 3.1 \text{mg/dL}$, 여자 $5.2 \pm 2.6 \text{mg/dL}$), apo E의 농도는 평균 $5.0 \pm 1.8 \text{mg/dL}$ 였으며 남녀 각각 $4.9 \pm 1.6 \text{mg/dL}$, $5.2 \pm 2.0 \text{mg/dL}$ 이었으며, 유의적인 차이는 아니었다.

Table 4. The gender differences on the lipid profile, Atherogenic index(AI), and reverse cholesterol transport mechanism related factors in all subjects.

		Men (n=228)	Women (n=146)	Total (n=374)	p-value
TC	(mg/dL)	191.3±37.2 ¹⁾	199.1±40.8	194.3±38.8	*
LDL	²⁾ (mg/dL)	108.0±37.0	115.8±33.7	111.0±35.9	*
LDL1	³⁾ (mg/dL)	118.2±32.0	116.0±30.8	117.3±31.5	NS
AI-1	⁴⁾	3.2±1.0	2.9±1.2	3.1±1.1	**
AI-2	⁵⁾	4.2±1.0	3.9±1.2	4.1±1.1	**
AI-3	⁶⁾	4.2±3.0	3.2±3.2	3.8±3.1	**
AI-4	⁷⁾	2.4±0.9	2.3±0.8	2.3±0.8	*
LPL	(ng/ml)	35.8±17.9	46.2±17.5	40.0±18.5	**
LCAT	(ug/ml)	9.0±1.9	9.6±2.0	9.3±2.0	*
CETP	(ug/ml)	1.8±0.7	2.1±0.9	1.9±0.8	**
Apo C II	(mg/dL)	5.7±3.1	5.2±2.6	5.5±2.9	NS
Apo E	(mg/dL)	4.9±1.6	5.2±2.0	5.0±1.8	NS

1)Mean±SD

2) Friedwald formula : $LDL=[TC-(HDL+ TG/5)]$

3) Enzyme method measurement

4) $[TC-HDL]/HDL$ 5) $[TC/HDL]$ 6) $[TG/HDL]$ 7) $[LDL/HDL]$

* : significance at <0.05

** : significance at <0.001

NS: no significance

4) 유전자의 상대빈도수

전체 대상자 중에서 apo E 유전자 다형성을 분석한 373명의 표현형은 apo E 3/3형 252명(67.6%), apo E 2/3형 35명(9.4%), apo E 3/4형 72명(19.3%), apo E 4/4형 4명(1.1%), apo E 2/4형 7명(1.9%), apo E 2/2형 3명(0.8%)이었다(Table 5). 이 apo E 유전자의 표현형을 대립유전자인 allele형으로 계산하였을 때 $\epsilon 2$ 형은 48명(6.4%), $\epsilon 3$ 형은 611명(81.9%), $\epsilon 4$ 형은 87명(11.7%)이었다(Fig 4). 지금까지의 국내에서 발표된 논문의 apo E 유전자 다형성 빈도수를 계산하여 Table 6에 표기하였다. 한국인의 apo E 유전자 다형성의 분포는 $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ 형이 각각 5.2%, 86.3%, 8.5%였고 일본의 경우 3.5%, 85.1%, 11.2%, 중국은 8.4%, 85.2%, 6.4%이었다. 한국과 일본, 중국을 비교하여 보았을 때 세 나라가 유사한 경향을 나타내었으나 $\epsilon 2$ 형은 중국에서 높은 빈도를 나타내었고, $\epsilon 4$ 형은 일본에서 높은 빈도를 나타내었으며 한국에서는 $\epsilon 3$ 형이 높은 빈도를 나타내었다. 아메리카 인디언의 경우 $\epsilon 2$ 형은 존재하지 않았고, $\epsilon 4$ 형은 1.84%로 높은 빈도를 나타내었다. 아프리카인의 경우 $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ 형은 각각 2.8%, 66.2%, 31.0%로 동양에 비해 $\epsilon 4$ 변이형의 빈도가 높았다¹³⁾. 다른 연구를 통해서도 아프리카 인의 경우 유럽인과 비교하여 $\epsilon 4$ 변이형의 빈도가 높고 $\epsilon 3$ 의 빈도가 낮음을 볼 수 있다. 이 밖에 apo E 유전자 다형성 빈도수에 관한 다른 연구들을 살펴보면 코카시안의 경우 당뇨병 환자의 apo E 표현형 또는 대립유전자의 분포는 정상인과 차이가 없고 표현형의 빈도수는 $\epsilon 3$, $\epsilon 4$, $\epsilon 2$ 형의 순서로 알려졌다.

Table 5. Distribution of Apo E genotypes in this study

	Men	Women	Total
Apo E genotype			
2/2	0	3	3
3/2	19	16	35
3/3	156	96	251
4/2	4	3	7
4/3	46	26	71
4/4	3	1	4
	228	145	373
Apo E allele			
$\epsilon 2$	23	25	48
$\epsilon 3$	377	234	611
$\epsilon 4$	56	31	87
	456	290	746

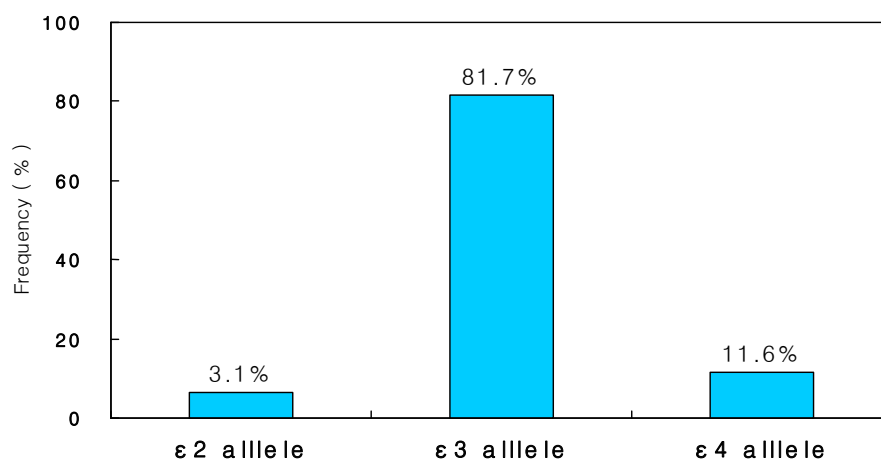


Figure 4. Frequencies of apo E lipoprotein alleles

Table 6. The relative frequencies of common alleles of the gene locus coding apo E of this study comparing the others.

Populations	n	ε2 allele	ε3 allele	ε4 allele
Korean¹⁾	3,286	0.052	0.863	0.085
HH Oh ²⁾	107	0.070	0.836	0.093
HH Oh ³⁾	132	0.044	0.880	0.076
MS Lee ⁴⁾	105	0.067	0.848	0.087
J.S.Park ⁵⁾ Stones & Bile	47	0.047	0.860	0.093
Control	1,065	0.043	0.904	0.053
DM	79	0.063	0.810	0.127
SY Kang ⁶⁾ CVA & MI	44	0.057	0.898	0.045
Normal	49	0.031	0.908	0.061
YS Chio	302	0.022	0.922	0.056
JK Kim	100	0.070	0.790	0.140
JC Ryn	257	0.053	0.860	0.087
SY Jen	999	0.051	0.838	0.111
Japanese ⁷⁾	576	0.037	0.84.6	0.117
Chinese ⁸⁾	196	0.084	0.852	0.064
Amerindians ⁹⁾	95	0.000	0.816	0.184
German ¹⁰⁾	1,557	0.082	0.782	0.136
Finnish ¹¹⁾	1,577	0.039	0.767	0.194
African ¹²⁾	176	0.028	0.662	0.310

¹⁾ Calculated by the summation of the result of study 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⁾ Park et al, J Kor Gastroenterol Asso 35, 475-483, 2000.

⁶⁾ Kang et al, J Kor Endocrinology Asso 7(3), 273-279, 1992.

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

⁸⁾ Accumulated by the sum of total Chinese population's studies.

⁹⁾ Accumulated by the sum of total Amerindians population's studies.

¹⁰⁾ Accumulated by the sum of total German population's studies.

¹¹⁾ Accumulated by the sum of total Finnish population's studies.

¹²⁾ Accumulated by the sum of total African population's studies.

5) 기초설문 조사

가. 생활습관

기초설문지를 이용하여 연구에 참여한 대상자들의 생활습관과 식습관 및 사회

경제적 수준의 정도를 알아보았다.

생활활동 정도, 운동유무, 음주유무 및 흡연 유무에 대한 연구 참여자들의 분포는 Table7에 남녀별로 나타내었다. 하루의 생활활동 정도는 하루종일 거의 누워있는 상태를 ‘안정 상태(reclined)’, 타이피스트, 운전, 사무직, 연주, 바느질, 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 주활동 일때는 ‘가벼운 운동(light activity)’으로 하였고, 간호사, 빨리걷기, 목공, 눈치우기, 짐 들기, 잔디 깎기, 규칙적인 운동(자전거/배드민턴/수영/테니스)등은 ‘중등활동(moderate)’으로 하였으며, 운동경기, 등산, 달리기, 나무베기, 농업, 임업, 광업 등은 ‘심한활동(severe)’으로 하였다.

남자들은 좌식상태가 55.1%, 여자는 가벼운 운동이 51.4%로 생활활동 정도의 차이가 있었는데, 남자들은 주로 직장인의 경우 사무실 근무에 따른 좌식상태가 주요 활동정도로 나타난 것이고, 여자의 경우는 가사업무에 따른 활동정도를 나타내는 것으로, 본 연구 참여자의 평균연령이 50대 이상이었고, 이에 따른 남녀의 생활활동 정도의 차이를 보여주는 결과라고 생각된다.

한 달에 한번 이상 규칙적으로 하는 운동이 있는지에 대한 결과를 살펴보면 남녀 모두 60%이상이 운동을 하고 있다고 응답하였고, 음주 유무에 대해서는 남자는 72.2%가 현재도 음주를 하고 있다고 응답한 반면 여자들은 원래 못마시거나 술을 먹지 않는다고 응답한 비율이 70.1%였다. 흡연은 여자들은 원래 안피운다가 92.4%였고, 남자들은 ‘피우다 끊었다’가 43.6%로 가장 많았고 현재도 피우고 있는 사람은 30.4%였다.

Table 7. Gender differences on lifestyle behavioral factors

unit : %

	Men (n=228)	Women (n=145)	Total (n=373)	p value
Physical activity				
reclined	2.7	6.3	4.0	*
sedentary	55.1	34.0	46.9	
light activity	37.0	51.4	42.6	
moderate	4.0	6.9	5.1	
severe	1.3	1.4	0.5	
Regular exercise (one more time/month)				
No	38.9	39.3	39.1	NS
Yes	61.1	60.7	60.9	
Drinking				
non-drinker	18.1	70.1	38.3	**
ex-drinker	9.7	4.2	7.5	
current	72.2	25.7	54.2	
Smoking				
non-smoker	26.0	92.4	51.8	**
ex-smoker	43.6	3.5	28.0	
current	30.4	4.2	20.2	

* : significance at <0.05

** : significance at <0.001

NS: no significance

나. 식습관 조사

대상자들의 식습관을 알아보기 위하여 커피음용여부, 아침결식빈도, 패스트푸드와 탄산음료 섭취 빈도를 알아보았다. 그 결과는 Table 8와 같으며, 남녀 대부분이 커피를 마신다고 응답하였으며(남자 80.6%, 여자 75.7%), 본 연구에 참여한 대상자들은 아침결식을 일주일에 한번 미만으로 한다는 비율이 남녀 모두 70% 이상으로 나타났다. 일주일에 5회이상 아침결식을 하는 경우도 남녀 각각 16.3%, 13.9% 이었다. 패스트푸드 섭취 빈도에 있어서도 절반 이상이 일주일에 한번 미만으로 먹는다고 응답하였다. 커피음용여부, 아침결식 빈도, 패스트푸드 섭취 빈도에 있어서는 통계적으로 남녀의 유의한 차이는 없었으나 연구대상의 평균연령이 50대 이상인 점이 국민건강영양조사등에 의한 결과들과는 차이가 있는 것으로 생각된다.

Table 8. Gender differencies on dietary habits

				unit : %
Level	Men (n=228)	Women (n=145)	Total (n=373)	p value
Coffee intake				
No	19.4	24.3	21.3	NS
Yes	80.6	75.7	78.7	
without breakfast (times/week)				
less 1	75.8	70.1	73.3	NS
1-2	3.1	6.9	4.6	
3-4	4.8	9.0	6.5	
more 5	16.3	13.9	15.4	
Fast food intake frequency				
less 1 /month	57.3	67.4	61.2	NS
2-3 /month	18.5	16.7	17.8	
1-2 /week	18.9	11.1	15.9	
3-4 /week	3.5	4.2	3.8	
more 5/week	1.8	0.6	1.3	
Soda Water (glass/day)				
more 3	0.9	2.1	1.3	*
1-2	14.5	4.9	10.8	
less 1	17.6	15.3	16.7	
non	67.0	77.7	71.2	

* : significance at <0.05

NS: no significance

다. 사회·경제적 수준 조사

교육수준 정도와 월평균 소득의 정도를 알아본 결과는 Table 9과 같다. 교육수준은 남자 대상자들의 45.8%가 대학이상의 학력을 가지고 있었고, 여성은 고졸 또는 대학중퇴의 수준에서 37.1%로 각각 가장 높은 비율을 보였다. 소득의 분포에 있어서 남자의 경우는 소득수준의 분포가 고른양상이었고 여자들은 남성이 비해 저소득(200만원 미만)에서의 비율이 더 높은 것으로 나타났다.

Table 9. Gender differencies on social and economical level
unit : %

Level	Men (n=228)	Women (n=145)	Total (n=373)	p value
Education level				
none	0.9	1.4	1.1	**
≤elementary school	2.2	11.2	5.7	
<high school	5.8	16.8	10.1	
<college	32.0	37.1	34.0	
≥university	45.8	25.9	38.0	
≥graduate school	13.3	7.7	11.1	
Income (ten thousand won/mon)				
< 100	15.6	25.4	19.4	*
< 100-200	11.6	22.5	15.8	
< 200-300	20.1	9.2	15.8	
< 300-400	18.3	15.5	17.2	
< 400-500	14.7	12.0	13.7	
≥500	19.6	15.5	18.0	

* : significance at <0.05

** : significance at <0.001

2. 대사증후군에 따른 대상자들의 특성

1) 대사증후군 유병률 분석결과

나. 진단기준에 따른 대사증후군 유병률 비교

본 연구에서는 KMSRI(Korean Metabolic Syndrome Research Initiatives)에서 정한 대사증후군 위험인자들의 기준을 이용하여 대사증후군 유무를 판정하였다. 연령대별로 따른 대사증후군 유병률을 다음의 Figure 5에 나타내었다. 전체 연령대별로 대사증후군 유병률이 높은 순서는 남성에서는 50대, 60대, 40대, 30대, 70대, 20대 순이다. 반면 여성에서는 60대, 50대, 70대, 40대, 30대 순이다. 그러나 각 연령대에 따른 대사증후군 유병률을 살펴보면 남성은 70대(77.8%), 여성은 60대(63.6%)에서 가장 높은 발병연령이고 그 다음으로 남성은 30-50대까지 유사하고 여성은 40대, 50대, 30대 순이었다

앞서 말한바와 같이 세계적으로 그 기준이 다양하고 인종간에도 다양하다. 따라서 NCEP-ATPIII 와 IDF에 의한 기준을 본 연구의 대상자들에게 적용하여 그 유병율을 비교하였다(Figure 6). NCEP ATPIII는 환경인자 특히, 복부비만에 초점을 두면서 임상치가 비교적 사용하기 쉽도록 진단기준을 제시하였는데 허리둘레로 대변되는 복부 비만(남자 >102cm, 여자 88cm), 높은 혈압($\geq 130/85$ mmHg), 고혈당(FBS ≥ 110 mg/dL), 고중성지방혈증(TG ≥ 150 mg/dL), 낮은 HDL-C(남자 <40 mg/dL, 여자 <50 mg/dL)이라는 5가지 중 3가지 이상이 존재할 때로 정의하였다. 반면 IDF에서는 복부비만을 최우선 필수 항목으로 선정했다는 것이다. 복부 비만이 있으면서(허리둘레- 아시아: 남자 ≥ 90 cm, 여자 ≥ 80 cm), 고중성지방혈증, 낮은 HDL-C, 높은 혈압, 높은 FBS(≥ 100 mg/dL) 혹은 당뇨병이라는 4가지 대사 이상 중 2개 이상을 가지고 있을 때를 대사증후군이라고 정의하였다. 또한 복부비만의 기준과 FBS 기준에 대한 분별점이 본 연구보다 높게 책정되어 유병률이 가장 낮은 것으로 나타났다. 남자에서 기준에 따른 차이가 큰 것으로 나타났는데, 이는 복부비만의 기준인 허리둘레가 IDF와 본연구의 기준인 90cm보다 12cm가 더큰 기준을 사용한것에 따른 결과이다.

KMSRI 기준을 따른 본 연구에서의 연령대에 따른 남녀별 대사증후군 유병률을 Figure 6에 나타내었다. 남자 대상자들은 연령이 증가할수록 유병률도 증가하였고, 여자는 20대 대상자 16명 중에서 MetSyn(+) 사람은 한명도 없었고, 50대 대상자에서 40대보다 오히려 감소된 유병률을 보였다.

2005년 국민건강영양조사 결과보고⁴⁸⁾에 의하면, 2005년 추계인구로 추정된 대사증후군의 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 대사증후군 유병률은 남자가 여자보다 통계적으로 유의하게 높았으며, 연령이 증가함에 따라 전체 대사증후군 유병률은 증가하는 경향이 있는데, 남자는 50-59세에 대사증후군 추정 유병률이 44.7%로 최고가 되었으며 이후 감소한다고 하였다. 여자의 경우 연령이 증가할수록 대사증후군 유병률이 증가하여 70세 이상에서 대사증후군 추정 유병률이 55.1%로 최고가 되었다.

본 연구에서는 일반인이 아닌 종합병원의 내원자중 자발적 지원에 의한 대상자 모집에 의해 국민건강영양조사 등의 결과에서 나타난 대사증후군 유병률보다는 높게 나왔으며 그 경향도 상이하였다.

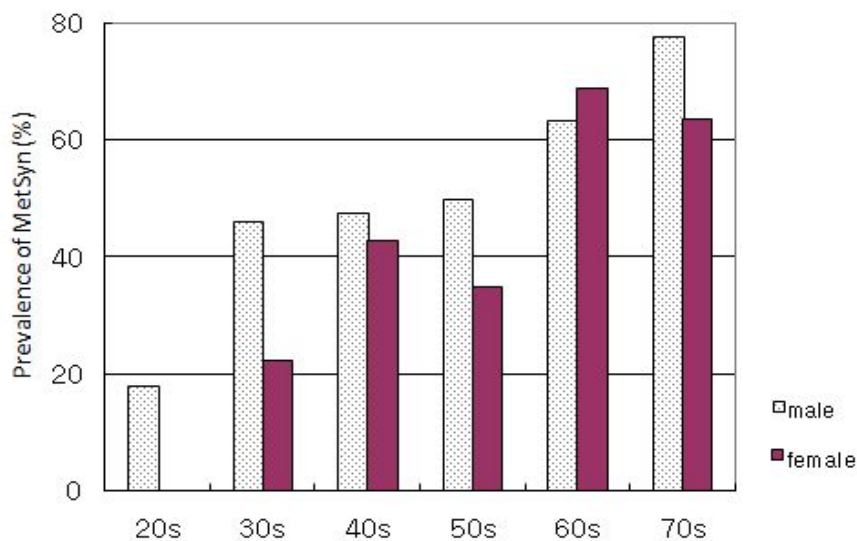


Figure 5. Prevalence of metabolic syndrome by ages in this study

2) 대사증후군에 따른 신체계측 및 위험요인 특성

대사증후군 유무에 따른 신체적 특성의 결과는 Table 10과 같았다. 대사증후군 유무에 있어 나이의 차이가 유의적으로 있었다. 대사증후군이 없는(MetSyn(-)) 196명의 대상자들의 나이는 평균 48.8 ± 12.1 세 였고, 대사증후군인 대상자

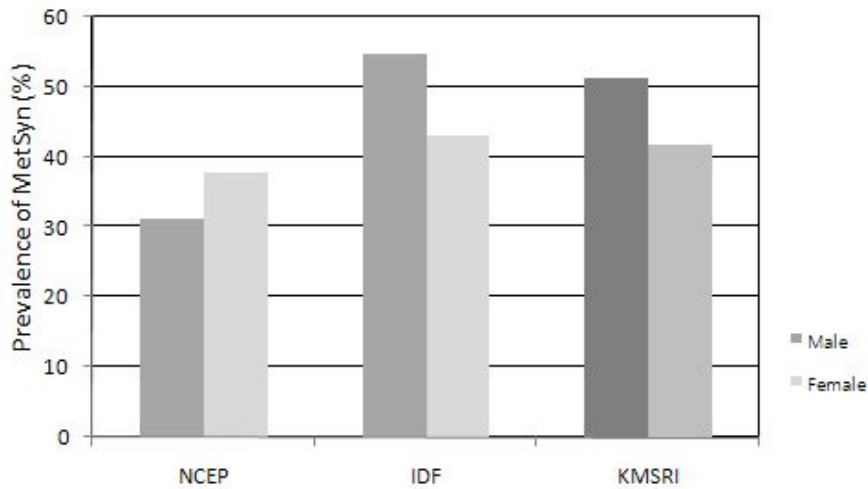


Figure 6. Prevalence of metabolic syndrome by ages in this study (MetSyn(+)) 178명의 평균 연령은 55.1 ± 11.2 세 였다. 신장은 대사증후군의 유무에 따른 유의적인 차이가 없었으나 체중과 체질량지수(BMI)에서는 유의한 차이를 보였다. 신장의 차이는 대사증후군 유무에 따라 1cm 정도의 차이가 있었다. 체중은 MetSyn(-)가 평균 64.7 ± 10.7 kg이었던 반면 MetSyn(+)은 72.4 ± 11.1 kg으로 신장 대비 더 많은 차이로 체중이 많이 나가는 결과였고, 따라서 체질량 지수에서도 차이가 있었다. 본 연구에서는 대사증후군 위험요소 중 비만의 판정을 허리둘레로 하였는데, 대사증후군 유무에 따른 대상자들의 체질량지수에서도 아시아권의 비만 기준으로 보고 있는 $BMI \geq 25 \text{kg/m}^2$ 의 기준에 따라 나뉘어져 있음을 볼 수 있다.

허리둘레, 수축기 및 이완기 혈압도 대사증후군의 위험요인의 기준으로 들어가 있는 항목인데, 본 연구 결과에서도 대사증후군 유무에 따른 유의적인 차이가 있는 것으로 나타났다.

FBS는 대사증후군 위험요인으로 $>100 \text{mg/dL}$ 를 기준으로 판정하였는데, MetSyn(-)은 $98.4 \pm 20.0 \text{mg/dL}$, MetSyn(+)은 $116.9 \pm 28.3 \text{mg/dL}$ 로 대사증후군 유무로 나누어 살펴본 FBS의 평균값도 그 기준치에 따른 유무가 그대로 나타났음을 알 수 있다. 혈중 중성지방도 MetSyn(-)은 $110.2 \pm 52.1 \text{mg/dL}$, MetSyn(+)은 $227.0 \pm 126.5 \text{mg/dL}$ 로 표준편차의 범위가 다소 크다 할지라도 대사증후군 위험요인 기준으로 사용한 $\geq 150 \text{mg/dL}$ 에 따라 대사증후군 유무의 집단별 평균이 나타났다. 혈중 HDL-C은 MetSyn(-)이 MetSyn(+)보다 높은 수치임을 알 수 있었다.

Table 10. Anthropometry for the existence or nonexistence of MetSyn.

variables		MetSyn - (n=196)	MetSyn + (n=178)	p-value	
Age	(year)	48.8±12.1 ¹⁾	55.1±11.2	**	
Height	(cm)	164.3±8.8	165.1±9.3	NS	
Weight	(kg)	64.7±10.7	72.4±11.1	**	
BMI	(kg/m ²)	23.9±2.7	26.5±2.9	**	
WC	(cm)	M ²⁾	88.2±7.4	95.30±6.8	**
		F ³⁾	78.8±8.1	88.6±8.3	**
FBS	(mg/dL)	98.4±20.0	116.9±28.3	**	
SBP	(mmHg)	122.2±12.6	136.4±13.1	**	
DBP	(mmHg)	78.7±10.4	88.5±10.0	**	
TG	(mg/dL)	110.2±52.1	227.0±126.5	**	
HDL	(mg/dL)	M	52.7±13.6	42.9±9.4	**
		F	60.1±13.9	45.7±10.4	**

1) Mean ± SD

2) Male 3) Female

* : significance at <0.05

** : significance at <0.001

NS: no significance

3) 대사증후군에 따른 혈액학적 특성

혈중 일반 대사적 생화학수치들을 대사증후군의 유무에 따라 비교해 본 결과는 Table 11와 같았다. BUN의 경우 통계적 유의성은 없었으나 평균값이 MetSyn(+) 군에서 더 높게 나타났다. Uric acid도 유의적인 차이를 보였다. SGOT와 SGPT는 대사증후군 유무에 따른 유의적인 차이는 보이지 않았으며, γ -GPT는 대사증후군 대상자들에서 더 높은 값을 가진 것으로 나타났다. 뇨중의 albumin과 creatinine은 대사증후군 유무에 따른 유의적인 차이는 보이지 않았다.

Table 11. Serum metabolic biomarkers for the existence or nonexistence of MetSyn in all subjects.

variables		MetsSyn - (n=196)	MetSyn + (n=178)	p-value
HbA1c	(%)	5.6±0.9	6.1±1.2	**
BUN	(mg/dL)	13.7±3.5	23.9±107.7	NS
Uric acid	(mg/dL)	5.4±1.5	5.9±1.5	*
SGOT	(IU/L)	26.1±14.1	28.4±11.9	NS
SGPT	(IU/L)	27.8±23.2	31.3±16.9	NS
γ -GPT	(IU/L)	37.5±74.9	54.1±46.0	*
Urine albumin	(mg/dL)	4.9±32.4	5.6±18.8	NS
Urine creatine	(mg/dL)	152.6±85.6	147.9±78.1	NS

1) Mean ± SD

* : significance at <0.05

** : significance at <0.001

NS: no significance

4) 대사증후군과 이상지혈증 및 역콜레스테롤 운반기전

대사증후군 유무에 따른 혈중 TC와 LDL-C, 동맥경화지수, 역콜레스테롤운반기전 관련 인자들간에는 TC를 제외한 모든 항목에서 유의적인 차이를 보였다 (Table 12).

LDL-C의 경우 공식에 의한 계산값과 실측값에 있어 약간의 차이가 있었으며, 통계적 유의성에도 영향을 미친 것으로 보인다. 공식에 대입하여 계산한 값은 MetSyn(-) $117.6 \pm 35.8 \text{mg/dL}$, MetSyn(+) $103.8 \pm 34.5 \text{mg/dL}$ 로 유의적으로 높았다. LDL의 계산값은 대사증후군위 위험요인으로 포함되어진 TG와 HDL이 포함되므로 대사증후군 유무에 따른 결과가 의미가 없을 수도 있을 것으로 생각된다. 반면 실측한 LDL-C 농도는 대사증후군의 유무와 관련이 없었다.

동맥경화예측인자로서의 index들에서도 MetSyn(+)과 MetSyn(-) 두군에서 유의적으로($p < 0.001$) 차이가 있었으며 AI-1의 값은 MetSyn(-)와 MetSyn(+)의 수치가 각각 2.6 ± 0.9 , 3.6 ± 1.1 이었으며, AI-2은 3.6 ± 0.9 와 4.6 ± 1.1 이었다. 특히 중성지방에 대한 HDL의 비율을 계산한 값인 AI-3의 경우 대사증후군 유무에 따른 값의 차이가 2배 이상이었다. LDL중의 HDL의 비율에 관한 값인 AI-4는 각각 2.2 ± 0.8 , 2.4 ± 0.9 이었다.

LCAT은 MetSyn(+)의 여자에서 남자보다 유의적으로더 높은 농도를 나타냈다. LPL은 MetSyn(-)에서 유의적으로 더 높은 농도였는데, 이는 남자에서 유의적인 차이였으며, CETP는 남자 MetSyn(-)에서 여자보다 더 높은 농도였다.

또한 atherogenesis에 있어 CETP의 역할은 논쟁의 여지가 있다. CETP 결핍 환자에서 atherosclerosis에 대한 높은 위험도를 보였으며, 또다른 연구에서는, CHD 환자들은 높은 CETP 활성도를 보였다⁴⁹⁾. 이는 non-CETP-deficient 환자들에서 CETP와 LDL-C의 정의 상관관계로부터 유래된것으로 생각된다.⁵⁰⁾⁵¹⁾⁵²⁾

CETP가 콜레스테롤이 풍부한 지단백질에서 TG가 풍부한 지단백질로 CE의 운반을 매개하는데,⁵³⁾ 이 과정을 hepatic lipase와 LPL에 대한 기질인 TG가 풍부한 HDL과 LDL particle로 유도해준다⁵⁴⁾고 알려져 있다. 따라서

CETP의 atherogenesis 기전에서의 역할도 아직은 명확하지 않으며, 대사증후군과 관련한 연구는 드문 실정이다. 앞으로 CETP와 관련한 지질대사와 RCT 관련 인자들의 상호관계를 살펴보는것도 중요하다고 생각된다.

Apo C-II의 농도와 Apo E의 농도는 MetSyn(+)이 더 높은 값을 가지고 있었는데 Apo C-II의 경우 MetSyn(-)는 $4.4 \pm 2.0 \text{mg/dL}$, MetSyn(+)는 $6.7 \pm 3.2 \text{mg/dL}$ 이었고, Apo E는 각각 $4.6 \pm 1.6 \text{mg/dL}$ 와 $5.5 \pm 1.9 \text{mg/dL}$ 이었다.

Table 12. The lipid profile, atherogenic index(AI), and reverse cholesterol transport mechanism related factors for the existence or nonexistence of MetSyn in all subjects.

		MetSyn - (n=196)	MetSyn + (n=178)	p-value
TC	(mg/dL)	195.6±40.5 ¹⁾	192.3±36.8	NS
LDL	²⁾ (mg/dL)	117.6±35.8	103.8±34.5	**
LDL1	³⁾ (mg/dL)	120.5±32.7	114.0±30.0	NS
AI-1		2.6±0.9	3.6±1.1	**
AI-2		3.6±0.9	4.6±1.1	**
AI-3		2.1±1.2	5.6±3.5	**
AI-4		2.2±0.8	2.4±0.9	**
LCAT	(ug/ml)	9.0±1.7	9.6±2.1	*
	M	8.8±1.6	9.26±2.1	NS
	F	9.2±1.9	10.1±2.0	*
CETP	(ug/ml)	2.0±0.8	1.8±0.7	*
	M	1.9±0.7	1.7±0.7	*
	F	2.2±0.9	2.0±0.8	NS
LPL	(ng/ml)	43.2±18.3	36.4±18.0	**
	M	39.2±18.2	32.6±17.1	*
	F	48.4±17.2	43.2±17.6	NS
Apo C II	(mg/dL)	4.4±2.0	6.7±3.2	**
	M	4.5±2.0	6.9±3.4	**
	F	4.4±2.2	6.2±2.7	**
Apo E	(mg/dL)	4.6±1.6	5.5±1.9	**
	M	4.4±1.1	5.3±1.9	**
	F	4.87±2.1	5.6±1.8	*

1) Mean ± SD

2) Fradwald formula : LDL=[TC-(HDL+ TG/5)]

3) Enzyme method measurement

4) [TC-HDL)/HDL] 5) [TC/HDL] 6) [TG/HDL] 7) [LDL/HDL]

* : significance at <0.05

** : significance at <0.001

NS: no significance

5) 대사증후군에 따른 생활습관 양상

본 연구에 참여한 대상자들에게 기초설문 조사와 함께 생활습관에 관련된 사항들에 대해 조사하였다. 생활습관 관련 인자로 음주, 흡연, 커피섭취, 아침결식, 패스트푸드 및 탄산음료 섭취, 평균 월수입과 학력 및 폐경여부 및 여성호르몬 복용여부에 대한 항목으로 구성되어있으며, 이 설문지는 ‘한국인 난치성 대사증후군 진단 및 치료 신기술 개발 산학연 클러스터’연구를 위해 사용된 외래(II) 설문지의 일부분을 부분 발췌하여 이용하였다.

대사증후군 유무에 있어 여러 가지 생활습관들의 차이에 대해 알아본 결과는 Table 13에 나타내었다.

한달에 한번 이상 규칙적으로 하는 운동이 있는 지에 대한 여부와 대사증후군의 유무와 차이가 없었고, 하루 운동시간(분/일)이 MetSyn(-)의 하루 운동 평균 시간(분/일)이 다소 높았지만 유의적인 차이는 없었다.

대사증후군의 유무에 따른 음주의 유무나 음주량은 차이가 없었으나, 음주의 횟수에는 차이가 있었다. 응답자들이 대답한 결과를 ‘1: 월 1회 이하, 2: 월 2-3회, 3: 주 1-2회, 4: 주 3-4회, 5: 주 5-6회, 6: 거의 매일’이라고 하여 MetSyn(-) 군에서 더 낮은 점수로 횟수의 차이가 있는 결과였다.

흡연의 경우 흡연 유무와 하루에 피우는 개비수가 대사증후군의 유무와 유의적인 차이가 있었는데, 흡연 유무의 경우, MetSyn(-)는 2.5 ± 0.7 , MetSyn(+)는 2.2 ± 0.8 이었고 응답점수는 ‘1: 피운다, 2: 피우다 끊었다, 3: 원래 안피운다’였다($p < 0.05$). 따라서 점수가 낮을 수록 담배를 피우고 있거나 피우다 끊은 경향이고 점수가 높을 수록 원래 안피우거나, 피우다 끊은 경향으로 볼 수 있다. 또 하루에 피우는 흡연량(개비/일)은 MetSyn(-)는 2.5 ± 7.3 , MetSyn(+)는 4.4 ± 8.9 으로 유의적 차이가 있었으며, 가중치에 따른 하루에 피우는 담배개비수는 유의적 차이가 없었다. 응답의 형태는 하루에 피우는 담배개비수를 기록하였고, 원래 피우지 않거나 피우다 끊은 사람은 0개비로 처리하였다.

식생활과 관련하여 커피음용 여부, 아침결식 빈도, 패스트푸드의 섭취 빈도와 탄산음료 섭취빈도와 대사증후군 유무에 따른 차이를 알아보았다.

커피음용 여부와 하루에 섭취하는 커피량(잔/일)이 대사증후군 유무와는 유의적인 차이가 없었으며 아침결식 빈도는 ‘1: 1회미만/주일, 2: 1-2회/1주일, 3: 3-4회/1주

일, 4: 5회이상/1주일'로 하여 통계처리하였는데 MetSyn(-)에서 아침 결식의 빈도가 높은 경향이었지만 유의적인 차이는 아니었다. 패스트푸드(햄버거, 피자, 라면 등)의 섭취 빈도는 '1: 1회미만/1달, 2-3회/1달, 1-2회/1주일, 3-4회/1주일, 5회 이상/1주일'로 하여 통계처리 하였고, MetSyn(-) 1.7±1.0, MetSyn(+) 1.5±0.9의 결과로 유의적인 차이를 보였다. 탄산음료섭취 빈도에 따른 대사증후군 유무와는 유의적 차이는 보이지 않았다. 아침결식 빈도, 패스트푸드 섭취빈도(피자, 라면, 햄버거), 탄산음료 섭취빈도는 대사증후군 위험요인 가중치에 따른 유의적 차이가 있었는데, MetSyn(-)인 위험요인 0, 1, 2개를 가진사람들이 3, 4, 5개를 가져 MetSyn(+) 보다 섭취빈도가 높고, 결식도 더 잦은 결과를 보였다(Data not shown).

반면 생활습관과는 별개로 MetSyn(-)이 월평균수입과 학력이 더 높은 유의적 차이를 보였다. 월평균 수입에 대한 응답은 '1: 학교는 다니지 않았다, 2: 초등학교 졸업이하, 3: 고등학교 중퇴이하, 4: 고등학교 졸업 또는 대학중퇴, 5: 대학졸업, 6: 대학원이상'으로 하였는데, MetSyn(-)는 4.5±1.0, MetSyn(+)는 4.2±1.1로 p<0.005의 유의적으로 MetSyn(-) 대상자들의 학력이 다소 높은 결과를 나타냈다.

2005년 국민건강영양조사 결과에 따르면, 규칙적인 운동 유무에 따라 유병률의 차이가 없었고 연령을 통제하여도 차이는 없었다. 또한 남녀에 따른 차이도 없었으며, 음주의 경우 음주군의 대사증후군 유병률이 더 낮았으나 연령을 통제하면 두군 간에 유의한 차이가 없었던 것으로 나타났다. 흡연군과 비흡연군으로 나누었을때 흡연군의 대사증후군 유병률이 높았고 연령을 통제한 경우에 흡연군의 대사증후군 유병률이 유의하게 높은 것으로 나타났으며 스트레스에 의한 유병률의 차이도 없다고 한 결과와 본 연구에서 밝혀진 운동과 음주가 대사증후군 유무와 차이가 없고, 흡연의 유무에 따른 대사증후군의 유무에 차이가 있었다는 결과가 일치하였다.

Table 13. Lifestyle behavior for the existence or nonexistence of MetSyn in all subjects.

Variables	MetSyn - (n=196)	MetSyn + (n=178)	p-value
Exercise (-/+)	1.4±0.5	1.4±0.5	NS
Exercise (min/day)	29.0±41.3	24.5±33.2	NS

Drinking (-/+)	1.9±1.0	1.8±0.9	NS
Drinking (횟수)	1.4±1.6	1.8±2.0	NS
Drinking capacity	1.2±1.7	0.9±1.3	NS
Smoking (-/+)	2.5±0.7	2.5±0.8	** ²⁾
Smoking (ea/day)	2.5±7.3	4.4±8.9	* ¹⁾
Coffee (-/+)	1.2±0.5	1.2±0.4	NS
Coffee (cup/day)	1.8±2.1	1.8±1.7	NS
Without a breakfast	1.7±1.2	1.5±1.1	NS
Fast food	1.7±1.0	1.5±0.9	*
Soda water	3.5±0.8	3.6±0.7	NS
Monthly income	3.8±1.7	3.0±1.8	**
Education	4.5±1.0	4.2±1.1	**

* : significance at <0.05

** : significance at <0.001

NS: no significance

3. 대사증후군 판단기준 위험요인 가중치에 따른 특성

1) 신체계측적 및 진단기준 위험인자들의 특성

본 연구에 참여한 대상자들의 신체계측 요인들을 대사증후군 위험요인을 가진 개수별로 나누어 비교해 본 결과는 Table 14와 같았다. 체질량지수(BMI), 허리둘레(WC), 혈압에 대해서 가지고 있는 위험요인의 개수가 증가할수록 위험요인들도 증가하는 것으로 나타났다. 본 연구에서는 복부비만의 기준을 허리둘레 남자 $\geq 90\text{cm}$, 여자 $\geq 85\text{cm}$ 로 구분하였으나, WHO 등에서는 BMI를 이용하기도 하며, 우리나라에서도 BMI ≥ 25 를 비만으로 기준으로 이용하기도 한다. 위험요인 2개를 가진 대상자들 에서 BMI가 24.7 ± 2.6 , 3개를 가진군에서 26.1 ± 2.9 로 나타났다는데 이는 비만의 경계라 할 수 있는 25의 전후를 기점으로 대사증후군의 유무와도 관계가 있음을 알 수 있다. 허리둘레는 남녀를 구분하여 나타내었는데, 역시 남자대상자들의 허리둘레도 위험요인을 가진 개수가 2개와 3개 사이에서 비만의 위험요인의 기준으로 잡은 $\geq 90\text{cm}$ 로 나누어져 있었고, 여자 대상자들도 위험요인 2개를 가진 사람들의 허리둘레는 $83.5 \pm 7.6\text{cm}$, 3개를 가진 사람들이 86.3cm 로 본 연구의 기준으로 이용한 $\geq 85\text{cm}$ 의 경계부분임을 알 수 있었다. 혈

압 결과에서도 수축기 및 이완기 혈압 모두 BMI와 WC와 비슷한 경향이었고, 위험요인을 가진 개수가 증가할수록 혈압도 증가하였다.

대사증후군 위험요인을 가진 개수별에 따른 체질량지수와 의 관계를 Figure 7에 나타내었다. BMI가 대사증후군 위험요인 개수의 증가에 따라 유의하게 증가함을 알 수 있었다. 허리둘레 또한 BMI와 같은 경향이였다(Figure 8).

Table 14. Anthropometry for the number of Metabolic syndrome risk factor(0~5)

Variables		0 (n=37)	1 (n=77)	2 (n=81)	3 (n=82)	4 (n=70)	5 (n=25)	p-value	
BMI	kg/m ²	22.2±2.3 ^{1a}	23.8±2.6 ^b	24.7±2.6 ^b	26.1±2.9 ^c	26.6±2.8 ^{c,d}	27.4±3.1 ^d	**	
W.C	(cm)	M ²⁾	82.3±5.5 ^a	87.4.2±7.3 ^b	91.0±6.7 ^c	94.2±7.0 ^{cd}	96.4±6.8 ^d	96.0±5.3 ^d	**
		F ³⁾	77.5±7.2 ^a	83.2±8.7 ^b	88.1±7.9 ^c	91.3±8.5 ^c	94.2±7.8 ^{c,d}	95.1±5.3 ^{d,e}	**
SBP	(mmHg)	113.6±7.5 ^a	121.1±10.5 ^b	127.2±14.0 ^c	135.2±13.6 ^d	135.5±12.4 ^d	142.8±11.9 ^e	**	
DBP	(mmHg)	71.2±6.8 ^a	78.4±9.7 ^b	82.5±10.6 ^c	87.1±10.1 ^d	88.6±10.0 ^d	92.6±8.9 ^e	**	
FBS	(mg/dL)	86.8±8.1 ^{1)a}	96.9±14.4 ^b	105.3±25.2 ^{b,c}	113.2±27.2 ^c	114.1±21.4 ^c	136.5±39.3 ^d	**	
TG	(mg/dL)	85.9±33.2 ^a	100.0±46.7 ^{a,b}	131.2±56.8 ^b	191.0±135.9 ^c	260.0±113.4 ^d	251.5±100.0 ^d	**	
HDL	(mg/dL)	M	57.7±12.9 ^d	55.4±15.3 ^d	48.6±11.1 ^c	46.2±9.4 ^{bc}	41.5±9.5 ^{ab}	37.9±4.5 ^a	**
		W	68.1±13.7 ^d	63.1±12.8 ^d	51.6±10.9 ^{bc}	46.7±12.7 ^{ab}	42.7±5.4 ^a	40.5±5.9 ^a	**

1) Mean ± SD

2) Male

3) Female

** : significance at <0.001

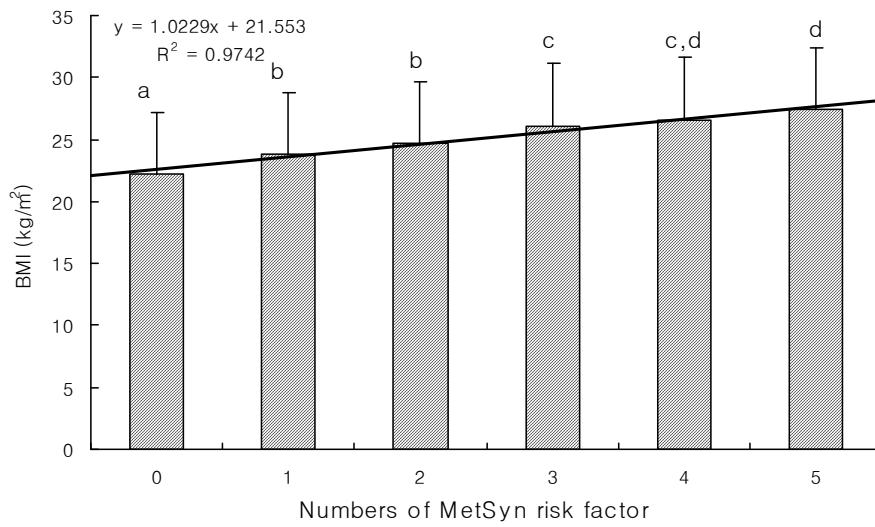


Figure 7. Body Mass Index of all subjects by having numbers of Metabolic Syndrome risk factor

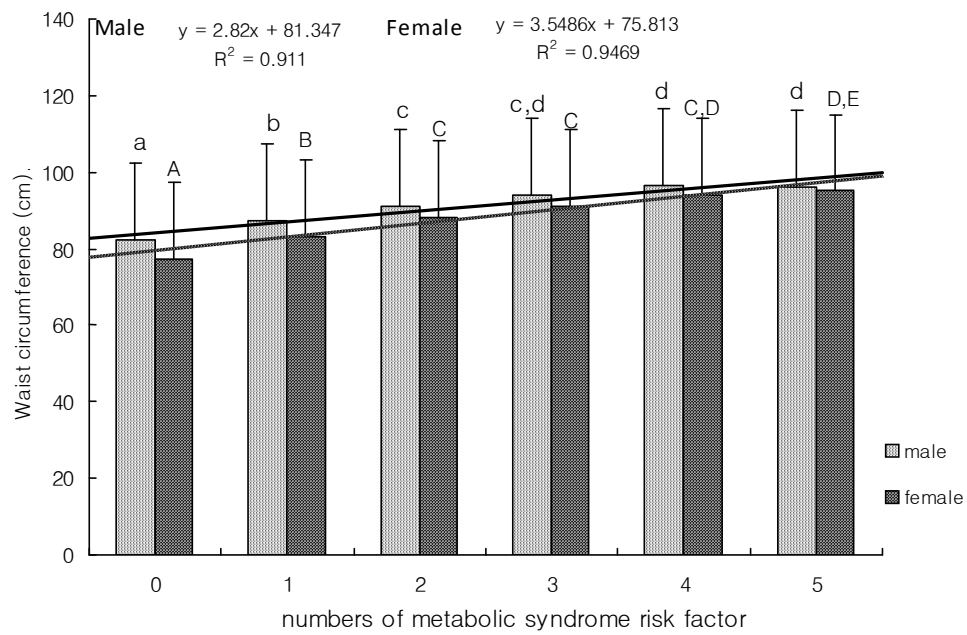


Figure 8. Waist circumference of all subjects by having numbers of Metabolic syndrome

대사증후군 진단기준의 위험요인으로 들어가는 FBS, TG, HDL-C은 모두 유의적으로 위험요인 개수가 증가할수록 함께 증가하거나(FBS, TG), 감소하는(HDL) 결과를 보였고, 다른 혈중 생화학 수치는 위험요인 개수에 따른 유의적인 차이나 경향이 없었다. HDL의 경우 남녀의 기준이 다르기 때문에 남녀를 구분하여 보았는데, 앞의 결과 BMI, 허리둘레, 혈압과 마찬가지로 대사증후군 유무로 나뉘어 지는 위험요인 2개와 3개의 사이에서 위험요인 판단의 수치가 그 경계에 있음을 알 수 있었다. FBS의 경우는 본 연구에서 기준으로 한 100mg/dL이 대사증후군의 위험요인 기준이라기 보다, 110mg/dL이 적절하다는 결과를 보여주었다(Figure 9).

대사증후군 위험 판단 요인은 아니지만, 적혈구 내 당화혈색소(헤모글로빈 A1c(HbA1c))는 지난 3~4개월간 혈당 농도를 나타내는 것으로 적혈구의 수명이 120일 정도 인데 그 기간 동안의 혈중 포도당 농도를 반영하는 것이다. 이 HbA1c도 대사증후군 위험요인의 개수가 증가할수록 증가하는 결과를 보였으며 6.0% 이상이 위험수위인 것으로 나타났다.

Figure 10과 11에 대사증후군 위험요인을 가진 개수에 따른 TG와 HDL-C의 평균값 변화를 나타내었다. 앞서 보여주었던 BMI와 WC와 마찬가지로 FBS와 TG도 위험요인개수에 따라 함께 증가함을 알 수 있었고, 중성지방의 경우는 가파른 증가경향을 보여주었다. HDL(Table 11)은 다른 대사증후군의 위험요인과 달리 위험요인 개수에 따라 비례적으로 감소하는 결과를 보여주었다.

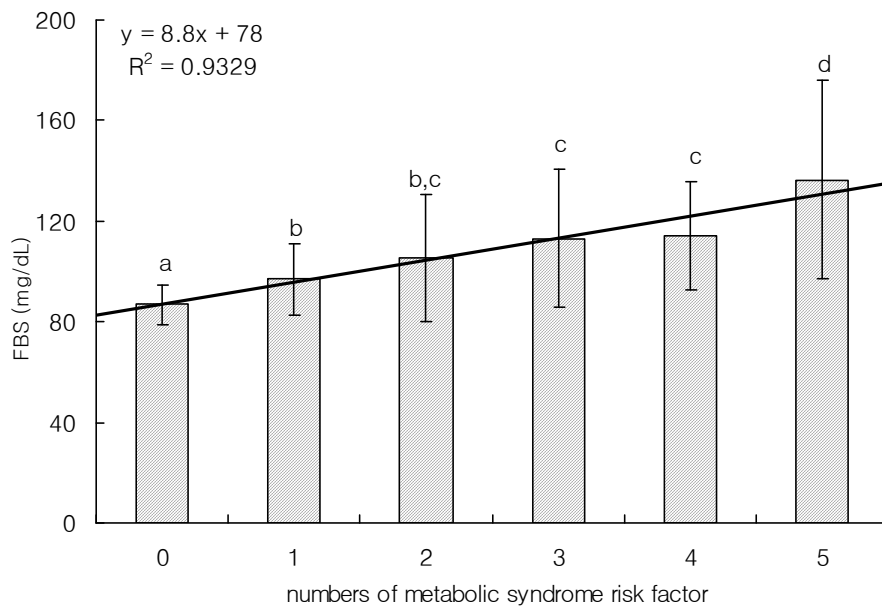


Figure 9. FBS by having numbers of Metabolic Syndrome risk factor

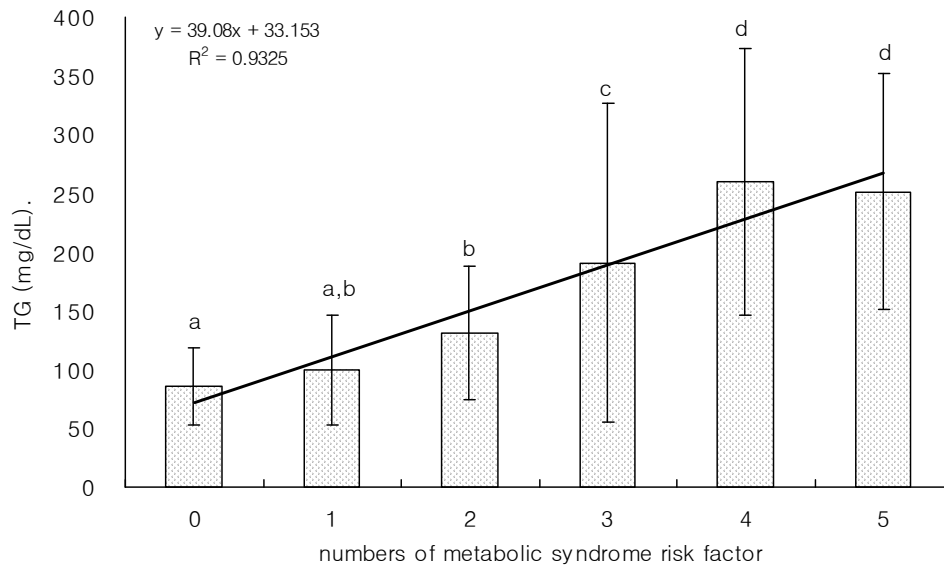


Figure 10. TG by having numbers of Metabolic Syndrome risk factor

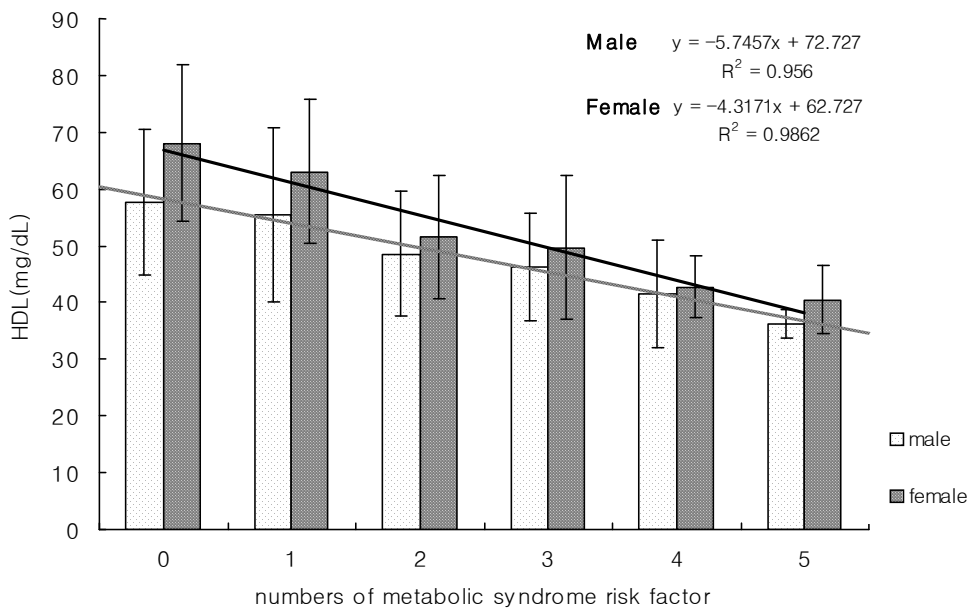


Figure 11. The changes of HDL by having numbers of Metabolic Syndrome risk factor

2) 대사증후군 위험요인의 가중치에 따른 혈중 지질 및 역콜레스테롤 운반기전의 특징

대사증후군 위험요인을 가진 개수별 지질대사(Table 15)와 역콜레스테롤 운반 기전 관련 인자들(Table 16)과의 차이를 살펴보았다. 총콜레스테롤과 측정된 LDL1 값은 대사증후군 위험요인 가중치에 따른 유의한 차이가 없었다. 그러나 공식에 의한 LDL 계산값은 MetSyn(-) 위험요인 0, 1, 2개를 가진 군에서 대사증후군에 속하는 3, 4, 5개를 가진 군에서 보다 높은 결과가 나타났다($p=0.001$) 따라서 혈중 콜레스테롤 중 대사증후군의 위험요인 기준인 HDL을 제외한 총콜레스테롤과 LDL-C은 대사증후군 위험요인 개수의 가중치에 따라 큰 차이가 없으므로 HDL이 대사증후군의 가장 큰 영향 인자임을 알 수 있다. 동맥경화지수로 계산해본 4가지의 (AI-1, AI-2, AI-3, AI-4) 값들은 모두 유의적이었고 대사증후군 위험요인을 많이 가진 사람일 수록 더 높은 값을 갖고 있었다. 역콜레스테롤운반 기전에 관여하는 3가지 효소의 농도와 Apo C-II와 apo E의 농도도 가중치에 따른 유의한 차이가 있었고, LPL, CETP는 대사증후군 위험요인이 증가할수록 활성이 낮은 값이었고, LCAT, apo C-II, apo E는 가중치와 함께 증가하는 결과를 보였다.

LPL, LCAT과 Apo C-II를 각각 대사증후군 위험요인 개수별 변화정도를 Figure 12, 13, 14에 나타내었다.

Table 15. Lipid profile and atherogenic index by having numbers of metabolic syndrome risk factor

Variables	0 (n=37)	1 (n=77)	2 (n=81)	3 (n=82)	4 (n=70)	5 (n=25)	p- value
TC (mg/dL)	200.1±44.7 ¹⁾	199.2±34.4	190.0±43.6	196.4±37.1	191.2±39.1	186.6±28.8	NS
LDL (mg/dL)	119.8±36.5 ^b	120.4±30.1 ^b	114.0±40.5 ^b	110.9±32.5 ^{a,b}	97.4±37.8 ^a	98.4±27.6 ^a	**
LDL1 (mg/dL)	123.1±36.5	119.1±28.6	120.8±35.2	119.4±35.0	110.1±27.0	110.4±19.5	NS
AI-1 ²⁾	2.2±0.8 ^a	2.5±0.7 ^a	2.9±1.0 ^b	3.3±1.2 ^c	3.7±1.1 ^{c,d}	4.0±0.9 ^d	**
AI-2 ³⁾	3.2±0.8 ^a	3.5±0.7 ^a	3.9±1.0 ^b	4.3±1.2 ^c	4.7±1.1 ^{c,d}	5.0±0.9 ^d	**
AI-3 ⁴⁾	1.4±0.6 ^a	1.8±1.0 ^{a,b}	2.8±1.4 ^b	4.4±3.8 ^c	6.5±3.1 ^d	6.7±2.7 ^d	**
AI-4 ⁵⁾	2.0±0.7 ^a	2.1±0.7 ^{a,b}	2.4±0.9 ^{b,c}	2.4±0.9 ^{b,c}	2.4±0.9 ^{b,c}	2.6±0.8 ^c	*

1) Mean ± S.D.

2) [TC-HDL]/HDL] 3) [TC/HDL] 4) [TG/HDL] 5) [LDL/HDL]

* : significance at <0.05

** : significance at <0.001

NS: no significance

Table 16. RCT related factors by having numbers of metabolic syndrome risk factor

Variables		0 (n=37)	1 (n=77)	2 (n=81)	3 (n=82)	4 (n=70)	5 (n=25)	p- value
LPL		47.7±14.7^{1)c}	42.3±19.0^{b,c}	41.9±19.0^{b,c}	39.6±18.5^b	36.0±17.1^b	27.2±16.1^a	**
(ng/ml)	M	44.9±14.8 ^c	39.2±20.4 ^{b,c}	37.1±17.1 ^{b,c}	35.2±16.2 ^{bc}	32.9±17.5 ^b	23.1±16.1 ^a	*
	F	50.2±14.5 ^b	46.3±16.5 ^b	49.5±19.7 ^b	46.5±20.1 ^b	43.2±13.7 ^{ab}	33.8±14.5 ^a	NS
LCAT		8.9±2.1^a	9.0±1.6^a	9.0±1.7^a	9.5±1.9^{a,b}	9.5±2.4^{a,b}	10.0±2.0^b	NS
(ug/ml)	M	8.4±1.8	8.8±1.3	9.0±1.8	9.3±2.0	9.2±2.5	9.3±1.5	NS
	F	9.4±2.4 ^a	9.3±1.9 ^a	9.0±1.6 ^a	9.7±1.7 ^a	10.2±2.2 ^{ab}	11.1±2.4 ^b	*
CETP		2.0±0.9	2.1±0.9	2.0±0.7	1.8±0.7	1.9±0.8	1.8±0.8	NS
(ug/ml)	M	1.8±1.0	1.8±0.7	2.0±0.7	1.7±0.7	1.8±0.7	1.6±0.5	NS
	F	2.1±0.9	2.4±1.1	2.1±0.7	2.0±0.8	2.1±0.7	2.0±1.1	NS
Apo CII		4.1±1.8^a	4.3±2.1^a	4.8±2.0^a	5.9±2.4^b	7.4±3.8^c	7.4±3.0^c	**
(mg/dL)	M	4.3±1.7 ^a	4.0±1.9 ^a	5.0±2.0 ^{ab}	6.3±2.6 ^{bc}	7.4±4.1 ^c	7.3±3.4 ^c	**
	F	3.8±1.9 ^a	4.6±2.4 ^a	4.5±2.0 ^a	5.1±1.7 ^a	7.2±3.3 ^b	7.6±2.5 ^b	**
Apo E		4.3±1.2^a	4.8±2.1^{a,b}	4.6±1.2^{a,b}	5.2±1.8^{b,c}	5.7±2.0^c	5.7±1.8^c	**
(mg/dL)	M	4.2±1.1 ^a	4.2±0.8 ^a	4.6±1.2 ^{ab}	5.3±2.1 ^b	5.4±1.7 ^b	5.4±1.8 ^b	**
	F	4.3±1.3 ^a	5.6±2.9 ^{bc}	4.4±1.2 ^{ab}	5.0±1.1 ^{abc}	6.2±2.3 ^c	6.1±1.8 ^c	**

1) Mean ± S.D.

* : significance at <0.05

** : significance at <0.001

NS: no significance

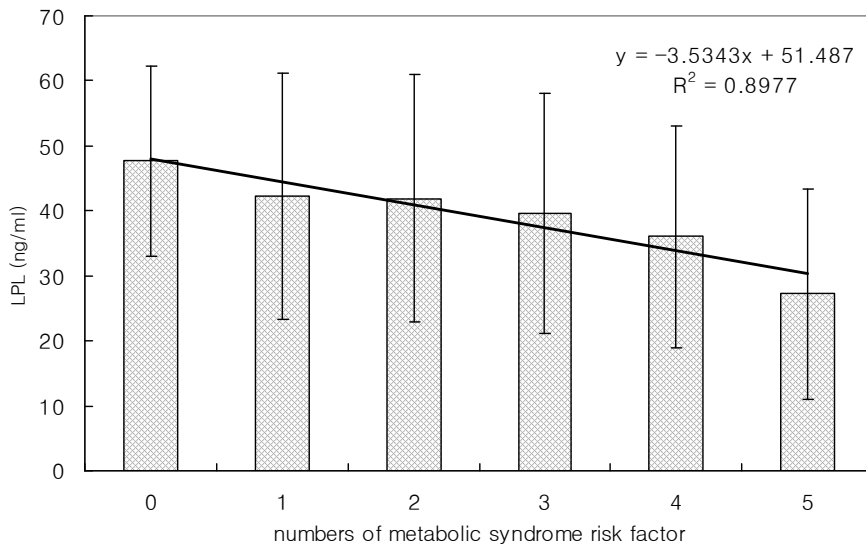


Figure 12. The changes of LPL activity according to the accumulated risk factors of MetSyn criteria

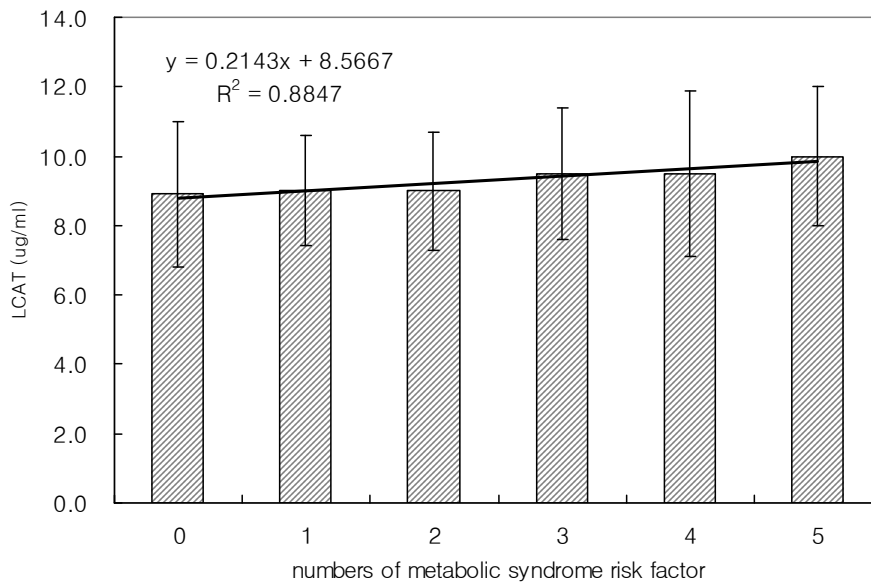


Figure 13. The changes of LCAT activity according to the accumulated risk factors of MetSyn criteria

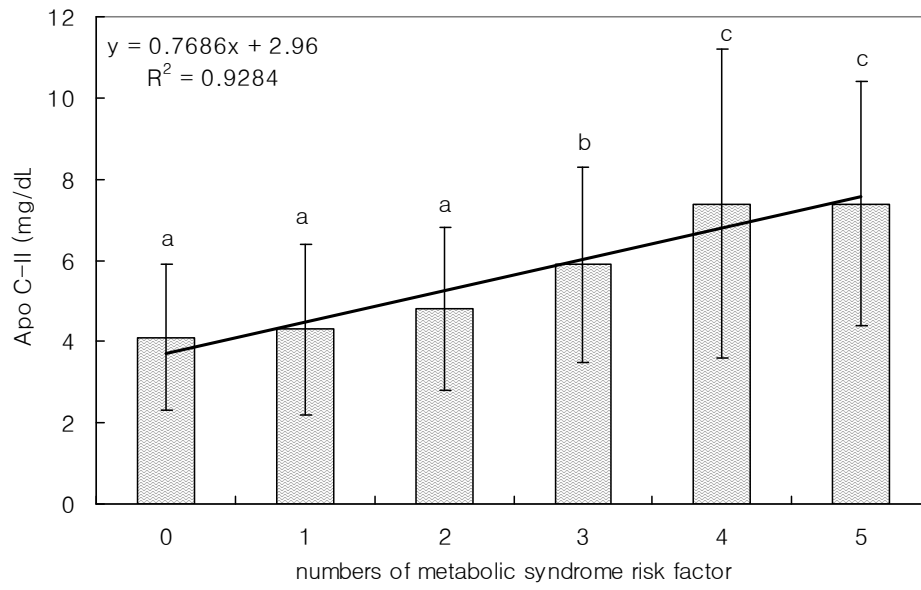


Figure 14. The changes of Apo C-II concentration according to the accumulated risk factors of MetSyn criteria

4. Apo E allele에 따른 특성

1) 신체계측 및 대사증후군 위험요인의 특성

Apo E allele 에 따른 신체계측과 대사증후군의 위험요인 항목들은 Table 17에 나타내었으며, ε2, ε3, ε4에 따른 신장, 체중, 체질량지수 등의 신체계측적 차이는 없었다. 대사증후군의 위험요인인, 허리둘레, FBS, 중성 지방, HDL-C과 유의적 차이가 없었고, 이완기 혈압은 ε2가 가장높고, ε4가 낮은 것으로 나타났다.

Table 17. General characteristics according to the apo E allele

Variables		ε2 (n=48)	ε3 (n=607)	ε4 (n=87)	p-value
Height	(cm)	162.8±9.7	164.8±8.9 ¹⁾	165.4±9.7	NS
Weight	(kg)	65.1±10.6 ^b	68.6±11.4 ^a	69.0±12.2 ^b	NS
BMI	(kg/m ²)	24.5±3.3	25.2±3.1	25.1±3.0	NS
W.C	(cm)	88.6±9.6	86.7±9.6	87.4±9.7	NS
SBP	(mmHg)	129.3±14.6	126.1±13.4	127.1±14.6	NS
DBP	(mg/dL)	83.8±11.3 ^a	80.1±10.9 ^{a,b}	81.6±11.3 ^b	*
FBS	(mg/dL)	102.8±27.4	107.7±25.8 ¹⁾	106.6±26.4	NS
TG	(mg/dL)	185.2±117.4	162.6±106.2	178.8±140.2	NS
HDL	(mg/dL)	49.6±11.5	50.3±14.0	49.8±12.8	NS

1) Mean ± S.D.

* : significance at <0.05

NS: no significance

2) 혈액학적 특성

Apo ε allele에 따른 혈중 생화학인자들 에서는 GOT와 GPT를 제외하고는 유의적인 차이가 없었다(Table 18). GOT와 GPT는 ε3에 비하여 ε2 와 ε4가 모두 증가하여 apo E 변이형이 간대사에 부담을 주는 것으로 나타났다. 이는 ε2와 ε4에서 urine creatinine이 증가하여 단백질 분해가 증가하는 현상이 나타난 것과 일치하는 결과이었다.

Table 18. Serum biomarker according to the apo E allele

Variables		ε2 (n=48)	ε3 (n=607)	ε4 (n=87)	p-value
HbA1C	(%)	5.9±1.1	5.7±0.9	5.8±1.0	NS
BUN	(mg/dL)	16.6±57.7	13.4±3.5	31.9±141.8	NS
Uric acid	(mg/dL)	5.7±1.5	5.7±1.9	5.6±1.5	NS
SGOT	(IU/L)	27.7±13.7 ^b	21.8±5.7 ^a	26.8±11.6 ^b	*
SGPT	(IU/L)	29.9±20.9 ^b	21.6±10.1 ^a	31.1±21.3 ^b	*
γ-GPT	(IU/L)	46.0±68.5 ^b	23.0±16.3 ^a	46.7±46.5 ^b	NS
Urine albumin	(mg/dL)	5.1±23.9	1.8±3.5	8.2±45.1	NS
Urine creatine	(mg/dL)	151.6±82.4 ^{a,b}	127.0±68.6 ^a	154.3±84.1 ^b	NS

1) Mean ± S.D.

* : significance at <0.05

NS: no significance

3) 혈중 지질 및 역콜레스테롤운반 기전

Apo E allele에 따른 혈중지질 및 역콜레스테롤 운반 기전과 관련된 인자들의 결과를 Table 19에 나타내었다. LDL은 apo ϵ 2 allele에서 낮은 반면 (100.1 ± 30.4 mg/dL) ϵ 3과 ϵ 4 allele에서 좀 더 높게 나타났다. ϵ 2 allele가 apo E 수용체 결합으로 TG가 많은 지단백질의 분해가 적은 반면, LPL regulation으로 혈중 LDL은 낮으며 ϵ 4 allele는 이와 반대 현상이 본 연구에서 그대로 반영되었다. 따라서 혈중 apo E 수준도 ϵ 2에서 유의적으로 높은 경향을 보였다. Apo C-II의 경향은 ϵ 4에서 높았는데 LPL 결과와 일치하지는 않았다. 동맥경화지수와 역콜레스테롤에 관여하는 효소들은 apo E allele에 따른 유의한 차이가 없었다.

Apo C-II의 경우 여자에서는 유의한 차이가 없었으나, 남자에서 유의한 차이가 있었고, ϵ 3가 가장 낮고(5.6 ± 2.9 mg/dL), ϵ 2, ϵ 4 allele 순으로 (6.0 ± 2.7 , 6.8 ± 4.1) 높았다. Apo E 농도는 남녀 모두에서 allele에 따른 유의한 차이가 있었고, ϵ 2 allele가 가장 높았고, ϵ 3와 ϵ 4는 비슷한 수준을 보였다.

역콜레스테롤운반 기전에 관여하는 효소인 LCAT, CETP 그리고 LPL은 ϵ 3, ϵ 2, ϵ 4 allele에 따른 차이가 없었으며 이는 남녀 성별차이도 나타나지 않았다.

Table 19. Lipid profiles, AI and RCT related factors according to the apo E allele

Variables		$\epsilon 2$ (n=48)	$\epsilon 3$ (n=608)	$\epsilon 4$ (n=86)	p-value
TC	(mg/dL)	186.7±37.0 ¹⁾	194.0±35.9	201.0±45.7	NS
LDL	(mg/dL)	100.1±30.4 ^a	111.0±35.4 ^b	117.1±40.4 ^b	**
LDL1	(mg/dL)	103.7±24.4 ^a	117.5±30.8 ^b	123.7±37.5 ^b	**
AI-1 ⁴⁾		3.0±1.3	3.1±1.1	3.3±1.3	NS
AI-2 ⁵⁾		4.0±1.3	4.1±1.1	4.3±1.3	NS
AI-3 ⁶⁾		4.2±3.4	3.7±2.9	4.1±3.9	NS
AI-4 ⁷⁾		2.1±0.9 ^a	2.3±0.8 ^{a,b}	2.4±0.9 ^b	NS
LPL	(ng/ml)	41.2±18.0	39.8±18.6	39.4±17.3	NS
	M ²⁾	37.7±17.5	35.6±18.1	36.5±17.9	NS
	F ³⁾	44.4±18.2	46.5±17.5	44.1±16.3	NS
LCAT	(ug/ml)	9.2±1.6	9.3±2.0	9.2±1.8	NS
	M	9.2±1.2	9.1±1.9	8.8±1.8	NS
	F	9.2±2.0	9.6±2.0	9.8±1.7	NS
CETP	(ug/ml)	2.1±1.1	2.4±2.1	2.4±2.2	NS
	M	1.9±0.6	1.8±0.7	1.9±0.7	NS
	F	2.3±1.4	2.1±0.8	2.2±0.8	NS
Apo C II	(mg/dL)	5.9±2.9	5.4±2.8	6.3±3.6	*
	M	6.0±2.7	5.6±2.9	6.8±4.1	*
	F	5.8±3.1	5.1±2.5	5.3±2.3	NS
Apo E	(mg/dL)	6.6±3.2^b	4.9±1.6^a	5.0±1.7^a	**
	M	6.0±1.6 ^b	4.8±1.6 ^a	4.9±1.7 ^a	*
	F	7.1±4.2 ^b	5.0±1.6 ^a	4.9±1.7 ^a	**

1) Mean ± S.D.

2) M : male 3) F : female

4) [TC-HDL]/HDL 5) [TC/HDL] 6) [TG/HDL] 7) [LDL/HDL]

* : significance at <0.05

** : significance at <0.001

NS: no significance

5. 역콜레스테롤운반 기전과 대사증후군

1) LCAT과 CETP tertile에 따른 대사증후군 위험요인

나. 허리둘레

역콜레스테롤에 관여하는 인자 중 LCAT과 CETP를 3분위로 나누어 각 분위별 허리둘레의 차이를 살펴보았다(Figure 15).

LCAT의 경우는 남자에서는 유의한 차이가 없었으나, 여자에서 1분위의 대상자들이 허리둘레가 가장 가늘었고(79.7 ± 9.1 cm), 2,3 분위로 증가할수록 LCAT이 유의적으로 증가하여(84.3 ± 9.1 cm, 84.2 ± 9.6 cm) 허리둘레와 정의 상관성을 보였다. LCAT은 대사증후군 유무에 따른 차이에서 대사증후군에서 더 높은 농도를 보였다. 이는 여자에서만 유의적인 결과였는데, 허리둘레가 중요한 대사증후군 위험인자 이므로 LCAT 증가는 또 다른 위험인자로 보여진다.

CETP는 남녀 모두에서 상, 중, 하 (최저- 1.52 ug/ml, 1.53 - 2.21 ug/ml, 2.22 -최대 ug/ml) 농도에 따른 허리둘레의 차이는 없었다.

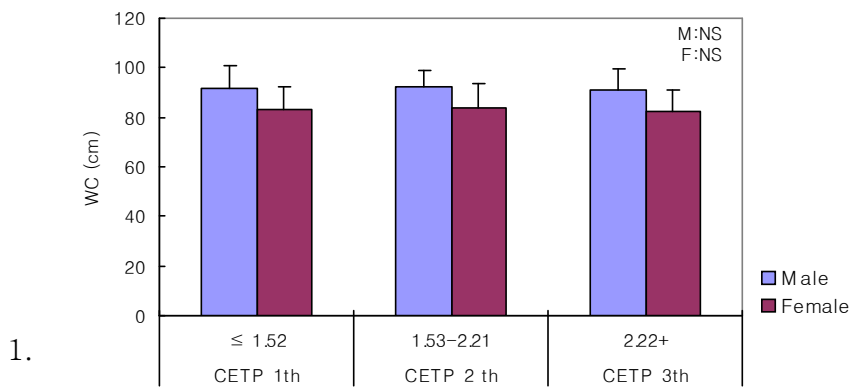
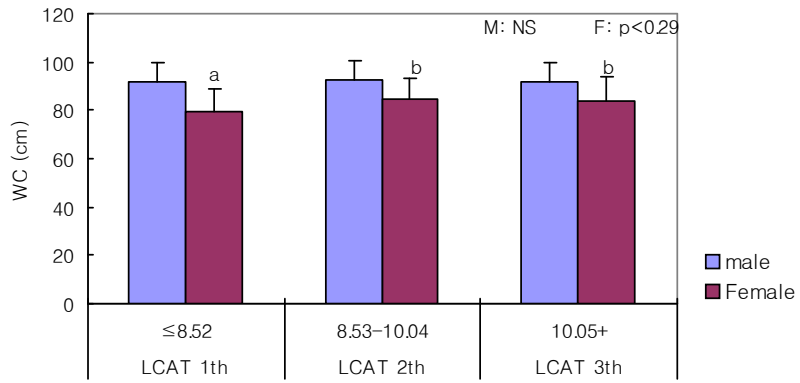


Figure 15. Changes of WC according to the tertile levels of LCAT and CETP activity.

나. 혈압

수축기 혈압은 CETP와 LCAT의 3분위에 대해서 각각 유의한 차이가 있었다(Figure 16). LCAT은 CETP와 반대로 농도가 높아질수록 수축기혈압은 낮아지는 경향을 보였다($p=0.063$). CETP는 유의적($p<0.001$)으로 농도가 낮을수록 혈압이 높았고($133.3\pm 14.4\text{mmHg}$), 2, 3분위에서는 낮았다(128.1 ± 14.1 , $125.3\pm 14.3\text{ mmHg}$).

이완기혈압도 수축기혈압과 마찬가지로 LCAT 농도가 높을수록 이완기혈압도 높았고, CETP 농도가 높아질수록 이완기혈압은 낮은 결과를 보였으며 통계적으로 모두 유의적인 결과였다($p<0.001$). LCAT 1분위일때는 80.9 ± 11.6 , 2분위일때 85.5 ± 10.8 , 3분위일때 $83.7\pm 11.4\text{ mmHg}$ 이었고, CETP 1분위일때 86.2 ± 11.6 , 2분위일때 83.2 ± 11.1 , 3분위일때 $80.6\pm 11.4\text{ mmHg}$ 이었다.

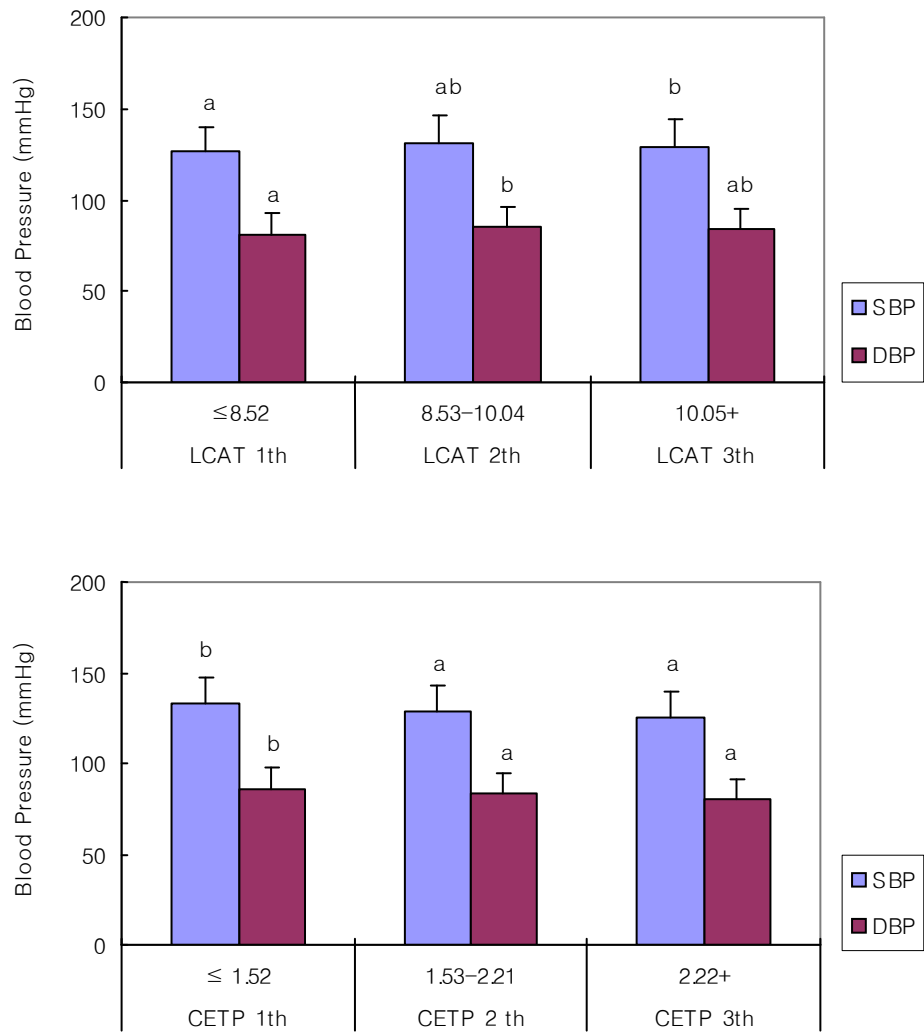


Figure 16. Changes of BP according to the tertile levels of LCAT and CETP activity.

다. 공복혈당

FBS의 농도를 LCAT과 CETP의 3분위로 나누어 살펴보았다(Figure 17). CETP의 3분위 별 농도에 대하여 FBS는 유의한 차이가 없었고, LCAT에 대해서는 농도가 증가함에 따라 FBS도 증가하는 결과를 보였다. LCAT 1분위일때 103.2 ± 24.0 , 2분위일때 106.4 ± 24.9 , 3분위일때 112.0 ± 28.4 mg/dL로 유의적으로 증가하였다 ($p < 0.05$). 이는 혈당상승에 따른 인슐린 저항과 LCAT 증가가 유의적인 상관성이 있음을 나타낸다.

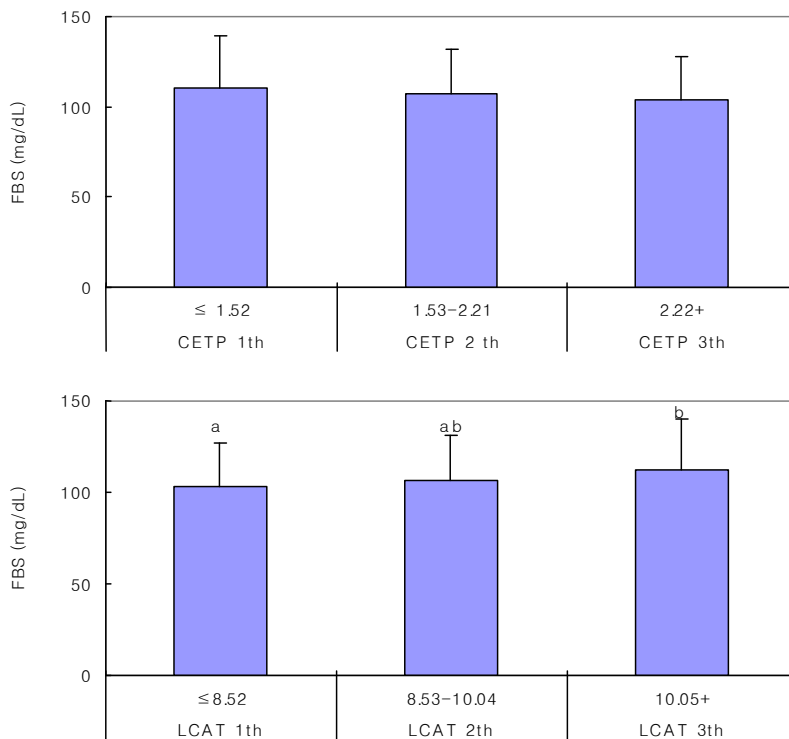


Figure 17. Changes of FBS according to the tertile levels of LCAT and CETP activity.

라. 중성지방

TG에 대해서 LCAT과 CETP의 농도를 3분위로 나누어 살펴본 결과는 Figure 18와 같으며, LCAT과 CETP는 반대의 경향을 보였다.

LCAT은 1분위시 TG농도 $128.9 \pm 80.2 \text{mg/dL}$, 2분위시 $163.3 \pm 93.0 \text{mg/dL}$, 3분위시 $198.9 \pm 120.6 \text{mg/dL}$ 로 LCAT과 TG 농도 사이에 정의 상관관계를 갖는 유의적인($p < 0.001$) 결과로 나타나서 LCAT 증가가 대사증후군의 또 다른 위험인자로 나타났다.

CETP 1분위일때 TG는 $179.2 \pm 120.6 \text{mg/dL}$, 2분위에서 $162.2 \pm 99.1 \text{mg/dL}$, 3분위에서는 $149.0 \pm 84.7 \text{mg/dL}$ 이었다($p < 0.005$).

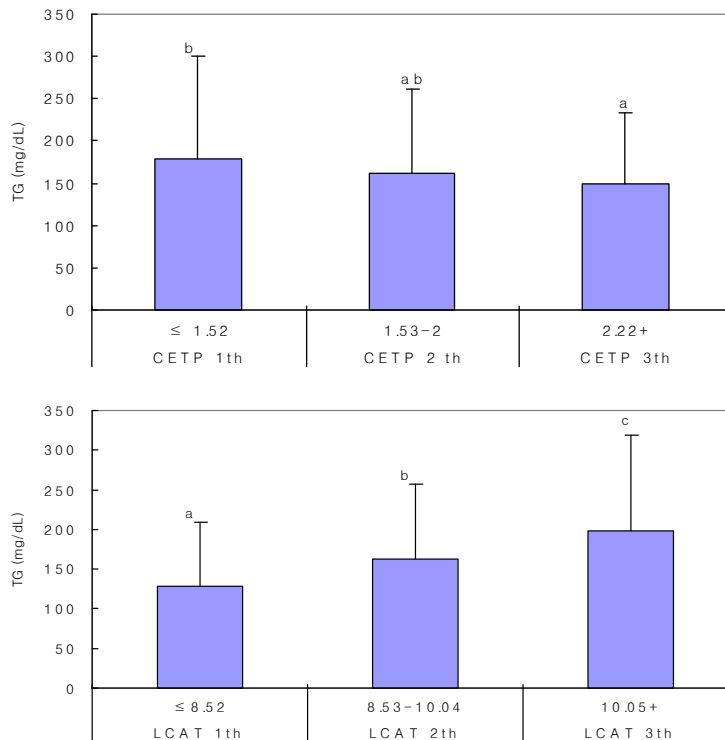


Figure 18. Changes of TG according to the tertile levels of LCAT and CETP activity.

마. Total HDL 콜레스테롤과 HDL fraction

대사증후군을 판별하는 위험요인 중의 하나인 HDL을 CETP와 LCAT의 3분위에 따른 농도를 비교하여 보았으며(Figure 19), HDL은 남녀별로 위험인자로 구분하는 기준이 다르기 때문에 CETP 및 LCAT의 3분위에 대해 남,녀 각각 구분하여 나타내었다. LCAT과 CETP 모두 3분위 농도에 따른 HDL의 농도에 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

Yokoyama 등의 연구에 의하면, 관상동맥조영술(coronary angiography)을 시행한 110명의 대상자들에서 혈장 CETP의 농도가 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤과는 양의 상관관계를 보였으나, TG와 HDL과는 유의성이 없는 결과를 보였다. 이는 연구대상자의 40%가 고혈압이며, 23.6%가 당뇨가 있었음을 감안하여, 중성지방이 150mg/dl 이상인 대상자에서도 상관관계 없는 것으로 나타났다⁵⁵⁾.

그러나 HDL fraction에 따른 LCAT과 CETP의 상관관계를 살펴본 결과에 의하면 CETP는 CETP의 활성이 증가하면 HDL3는 감소하고, HDL2가 증가하는 것으로 나타났다(Figure 20). 반면, LCAT이 증가할수록 HDL3도 증가하였고, HDL2와는 유의적인 상관관계가 없었다. RCT 기전의 주요 활성 효소인 LCAT과 CETP는 total HDL 농도보다 HDL 성숙과정을 나타내는 HDL fraction과의 유의적인 상관성이 중요함을 알 수 있었다.

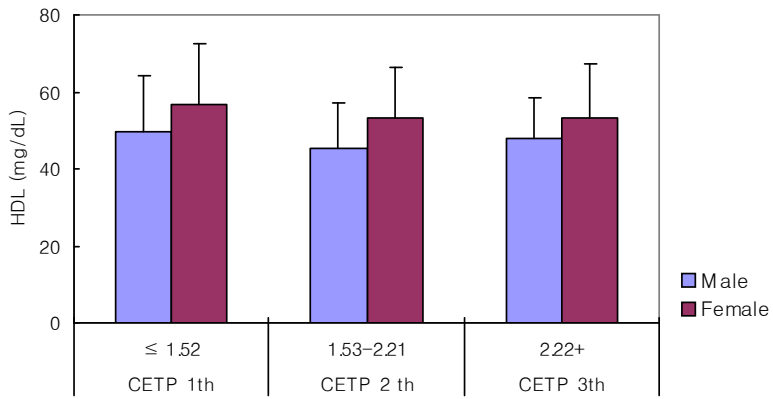
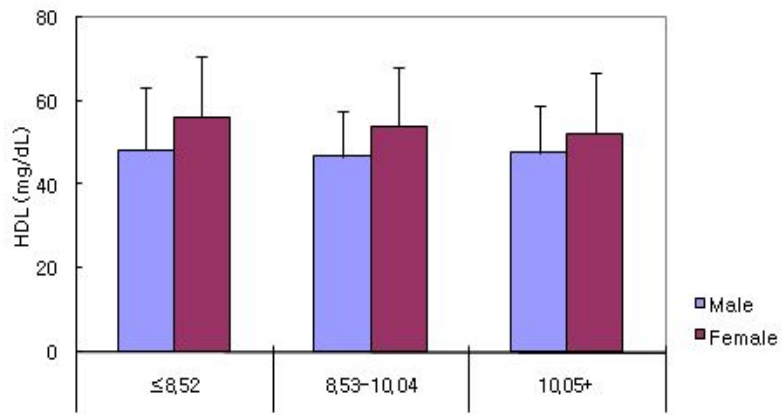


Figure 19. Changes of HDL according to the tertile levels of LCAT and CETP activity.

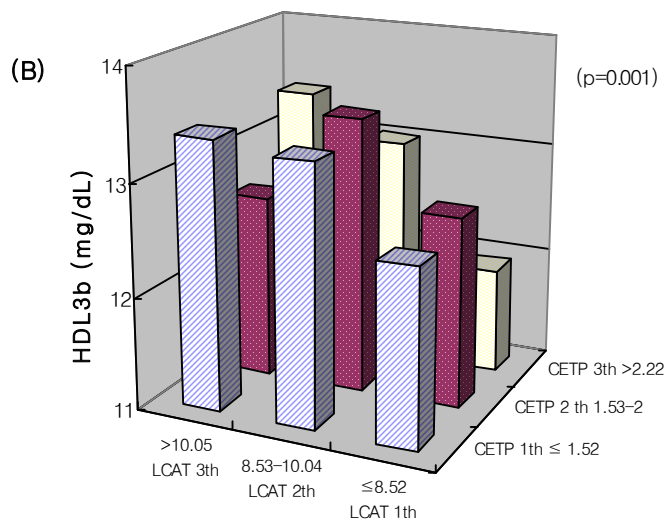
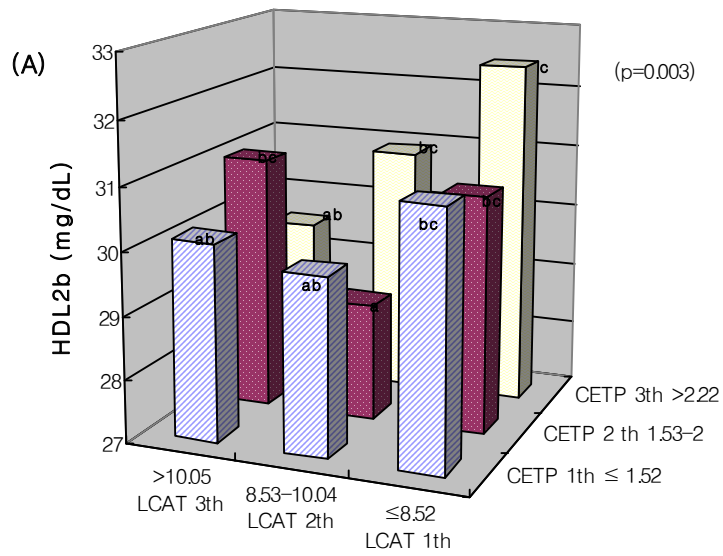


Figure 20. Changes of HDL 2b and 3b fraction according to the tertile levels of LCAT and CETP activity.

바. LPL 활성화도

LCAT이 증가하고 CETP가 감소할수록 LPL의 활성이 유의적으로 감소하였으나 CETP가 가장 낮은 농도(1분위)에서는 이러한 경향이 나타나지 않았다. Table 17에서 LCAT의 농도가 높을 수록 TG의 농도도 높아지고, CETP의 농도가 증가할수록 TG의 농도가 낮아지는 결과를 살펴보았다. LPL은 TG가 풍부한 지단백질내의 중성지방을 유리지방산과 글리세롤의 형태로 분해를 하는 역할을 하게 되므로, TG와는 역의 상관관계가 있다고 알려져 있는데, 본 연구의 결과와 일치하는 결과이다.

역콜레스테롤 기전에서 LPL의 활성이 높아진 것은 TG의 분해가 증가된 것으로 이때 HDL에서 VLDL로의 CE를 전달하는 CETP의 활성화도 함께 증가 되었기 때문이다. 따라서 이는 감소된 TG 농도의 상태이고, 이에 따라 대사증후군의 유병률과는 반대의 경향을 보여주어, Table 21의 설명을 뒷받침 할 수 있는 기전의 일부라고 생각된다.

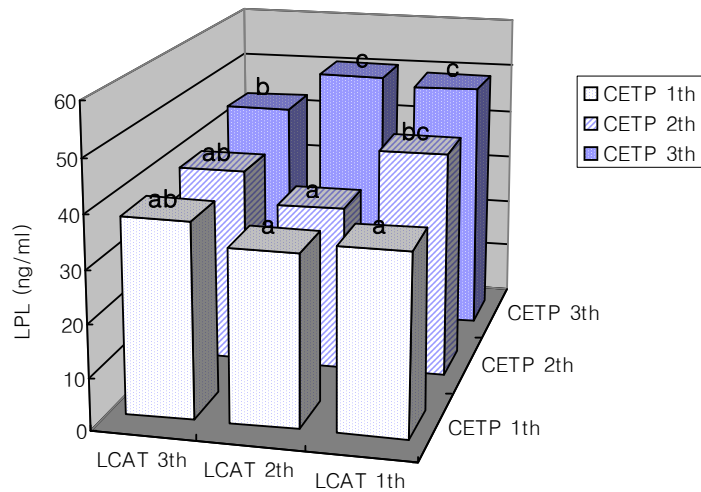


Figure 21. Changes of LPL according to the tertile levels of LCAT and CETP activity.

사. 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤

총콜레스테롤은 CETP 농도가 높은 2, 3 분위에서 LCAT 농도가 증가할 경우 증가하는 경향이었고, LCAT도 1분위 농도를 제외한 2, 3 분위에서 CETP 농도가 증가할수록 총콜레스테롤의 농도가 증가하는 결과를 보였다 (Figure 22). LDL-C은 LCAT 보다 CETP 농도에 민감하였는데 CETP가 증가할수록 LDL-C이 증가하였다.

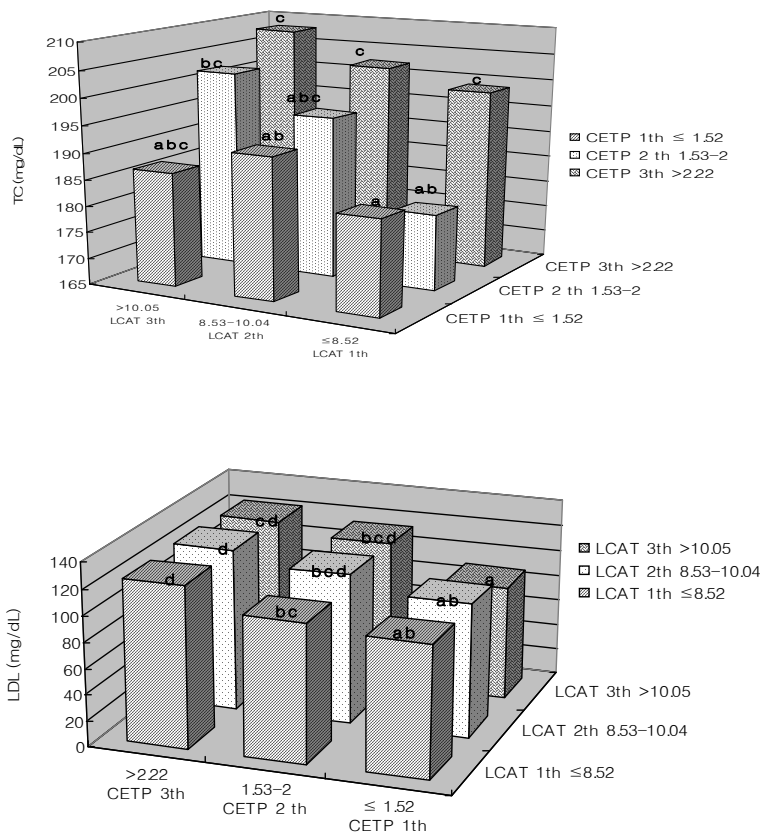


Figure 22. Changes of TC and LDL according to the tertile levels of LCAT and CETP activity.

2) LCAT과 CETP tertile에 따른 대사증후군 유병율

지금까지 LCAT과 CETP의 농도를 상, 중, 하의 tertile로 나누어 대사증후군의 각 위험인자들과의 농도에 따른 차이를 살펴보았다. 다섯 가지 위험요인을 총괄하여 대사증후군의 유병률과의 관계를 Figure 20과 21에 나타내었다. LCAT은 농도가 높아질수록, CETP는 농도가 낮아질수록 대사증후군의 유병률이 높아짐을 알 수 있었다. 각 위험요인간의 상관성과 연관이 있겠지만, LCAT과 CETP의 역콜레스테롤 기전에서의 상호관계에 있어 비율과 다른 혈중 농도와도 긴밀한 상관이 있을 것이다. 이는 Fig 18과 19에 나타난 바와 같이 LCAT이 증가할수록 FBS와 TG 농도가 유의적으로 증가하였고 CETP는 FBS와 TG 농도와 무관한 결과와 관련이 있을것으로 생각된다.

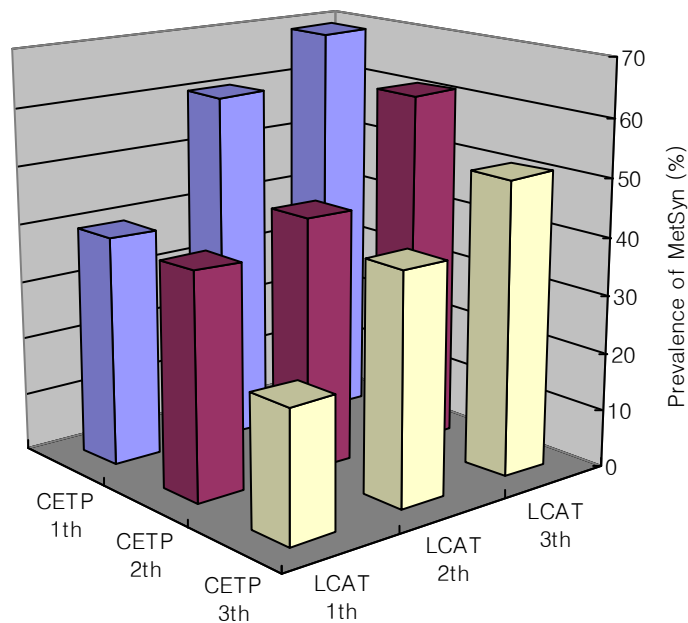


Figure 23. Prevalence of MetSyn in tertile of LCAT and CETP

가. Apo E allele 형태와 대사증후군

1) 대사증후군 위험요인들의 apo E allele에 따른 발병유무

대사증후군을 분류한 기준의 cut-off 수준에 따라 이분형으로 나눈다음 apo E allele 형태에 따른 대사증후군 유무의 빈도와 백분율을 교차분석한 결과를 Table 20, 21에 나타내었다.

대사증후군 위험요인들 중에서 WC, BP, FBS, HDL-C의 cut-off 수준의 정상 및 비정상 범위내에서 apo E allele에 따른 대사증후군의 유병률은 유의적인 차이가 없었다.

그러나 중성지방인 경우, 150mg/dL 미만에서는 $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ 와 $\epsilon 4$ 모두 MetSyn(-) 빈도가 더 높았고, 150mg/dL 초과한 대상자들에서는 세가지의 apo E 대립유전자형 모두에서 MetSyn(+) 빈도가 더 높은 것으로 나타났다. 이는 대사증후군을 판정하는 다섯가지 위험요인들 중에서도 TG의 농도가 가장 영향력을 미칠 수 있는 인자라고 생각되어지는 결과이다.

이는 MetSyn criteria에 따른 MetSyn 발생빈도에 apo E allele의 형태가 큰 영향을 주지 못한 결과이다. 단, TG가 높은 대상자중에서 변이형인 $\epsilon 2$ 나 $\epsilon 4$ 를 가지게 되면 $\epsilon 3$ 정상정보다 MetSyn 유병율이 높게 나타났다. Apo E allele에 따라 TG 및 LDL 대사에 큰 차이를 주기 때문이다.

Table 20. The frequencies of apo E allele between normal and hyper WC, SBP, DBP groups

			ε2	ε3	ε4	Total	p value	
WC (cm)	normal	N	21 ²⁾	229	30	280	0.622 ¹⁾	
		MS(-)	MS-/+ %	7.5%	76.3%	69.89%		100%
			allele %	75.9%	69.8%	65.9%		69.8%
		N	6	71	13	76		
		MS(+)	MS-/+ %	6.7%	78.9%	14.4%		100%
			allele %	24.1%	30.2%	34.1%		30.2%
	high	N	9	84	17	110	0.093	
		MS(-)	MS-/+ %	8.2%	76.4%	15.5%		100%
			allele %	38.9%	34.6%	44.4%		35.9%
		N	12	226	26	264		
		MS(+)	MS-/+ %	4.5%	85.6%	9.8%		100%
			allele %	61.1%	65.4%	55.6%		64.1%
SBP (mmHg)	<130	N	22	231	39	292	0.430	
		MS(-)	MS-/+ %	6.1%	82.0%	11.9%		100%
			allele %	81.5%	73.1%	79.6%		74.5%
		N	5	85	10	100		
		MS(+)	MS-/+ %	5.0%	85.0%	10.0%		100%
			allele %	18.5%	26.9%	20.4%		25.5%
	≥130	N	8	82	8	98	0.404	
		MS(-)	MS-/+ %	8.2%	83.7%	8.2%		100%
			allele %	38.1%	27.9%	21.6%		27.8%
		N	13	212	29	254		
		MS(+)	MS-/+ %	5.1%	83.5%	11.4%		100%
			allele %	61.9%	72.1%	78.4%		72.2%
DBP (mmHg)	<85	N	24	220	40	284	0.409	
		MS(-)	MS-/+ %	8.5%	77.5%	14.1%		100%
			allele %	80.0%	71.7%	78.4%		73.2%
		N	6	87	11	104		
		MS(+)	MS-/+ %	5.8%	83.7%	10.6%		100%
			allele %	20.0%	28.3%	21.6%		26.8%
	≥85	N	6	93	7	106	0.400	
		MS(-)	MS-/+ %	5.7%	87.7%	6.6%		100%
			allele %	33.3%	30.7%	20.0%		29.8%
		N	13	212	29	254		
		MS(+)	MS-/+ %	4.8%	84.0%	11.2%		100%
			allele %	66.7%	69.3%	80.0%		70.2%

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

³⁾ n, Number of subjects

Table 21. The frequencies of apo E allele between normal and hyper(except HDL : normal and hypo) FBS, TG and HDL groups

			$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$	Total	p value	
FBS (mg/dL)	<100	N	21 ²⁾	226	41	288	0.573 ¹⁾	
		MS(-)	MS-/+ %	7.3%	78.5%	14.2%		100%
			allele %	84.0%	77.1%	82.0%		78.3%
		N	4	67	9	80		
		MS(+)	MS-/+ %	5.0%	83.8%	11.3%		100%
			allele %	16.0%	22.9%	18.0%		21.7%
	≥100	N	9	87	6	102	0.093	
		MS(-)	MS-/+ %	8.8%	85.3%	5.9%		100%
			allele %	39.1%	27.4%	16.7%		27.1%
		N	14	230	30	274		
		MS(+)	MS-/+ %	5.1%	83.9%	10.9%		100%
			allele %	60.9%	72.6%	83.3%		72.9%
TG (mg/dL)	<150	N	20	269	39	328	0.048	
		MS(-)	MS-/+ %	6.1%	82.0%	11.9%		100%
			allele %	90.9%	79.1%	92.9%		81.2%
		N	2	71	3	76		
		MS(+)	MS-/+ %	2.6%	93.4%	3.9%		100%
			allele %	9.1%	20.9%	7.1%		18.8%
	≥150	N	10	44	8	62	0.020	
		MS(-)	MS-/+ %	16.1%	71.0%	12.9%		100%
			allele %	38.5%	16.3%	18.2%		18.2%
		N	16	226	36	278		
		MS(+)	MS-/+ %	5.8%	81.3%	12.9%		100%
			allele %	61.5%	83.7%	81.8%		81.8%
HDL (mg/dL)	<40(M)	N	24	252	38	314	0.172	
		MS(-)	MS-/+ %	7.6%	80.3%	12.1%		100%
			allele %	82.8%	67.2%	73.1%		68.9%
		N	5	123	14	142		
		MS(+)	MS-/+ %	3.5%	86.6%	9.9%		100%
			allele %	17.2%	32.8%	26.9%		31.1%
	≥40(M)	N	6	61	9	76	0.867	
		MS(-)	MS-/+ %	7.9%	80.3%	11.8%		100%
			allele %	31.6%	26.0%	26.5%		26.4%
		N	13	174	25	212		
		MS(+)	MS-/+ %	6.1%	82.1%	11.8%		100%
			allele %	68.4%	74.0%	73.5%		73.6%

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

³⁾ n, Number of subjects

2) Apo E allele에 따른 RCT 효소활성이 MetSyn 발병에 미치는 영향

가. LCAT

LCAT의 농도를 3분위로 나누어 apo E allele에 따른 대사증후군의 유무를 살펴본 결과를 Table 22에 나타내었다. ε3 allele에서만 유의적인 차이를 보였는데, 8.52ug/ml 이하의 농도에서는 MetSyn(-) 비율이 높았고 (64.0%), MetSyn(+) 대상자들에서 보면 LCAT의 농도범위가 높아질수록 유병률도 높아지는 결과를 보였다. 통계적 유의성은 없었지만, ε2와 ε4에서도 비슷한 경향을 보였다.

LCAT은 HDL에서 glycerophospholipid의 두번째 위치의 deacylation과 콜레스테롤의 acylation을 촉매하는 효소이다⁵⁶⁾. 이 반응은 확산매개기전에 의해 세포표면에서 HDL로의 콜레스테롤 유출하는 추진력이 된다⁵⁷⁾. 그래서 LCAT이 조직에서 콜레스테롤 축적을 억제하는 방어인자의 하나로 생각되어 지는데⁵⁸⁾⁵⁹⁾, 동물실험에서 LCAT gene의 조절을 통해 이 가설이 증명되었다⁶⁰⁾⁶¹⁾⁶²⁾.

한편, LCAT은 인체 혈장에서 콜레스테롤 대사에서 간접적인 변화를 통해 HDL보다는 LDL과 더 정의 상관관계가 있다⁶³⁾⁶⁴⁾고 알려져 있다. 본 연구에서 대사증후군의 판정요소로 HDL-C 농도가 포함되어 있다.

Table 22. Frequency of metabolic syndrome in tertile of LCAT mass by apo E allele.

apoE allele	LCAT (ug/ml)		MetSyn(-)	MetSyn(+)	Total	p value
ε2	≤8.52	N	12 ²⁾	4	16	0.413 ¹⁾
		LCAT %	75.0%	25.0%	100%	
		MS %	25.0%	8.3%	33.3%	
	8.53-10.04	N	9	8	17	
		LCAT %	52.9%	47.1%	100%	
		MS %	30.0%	44.4%	35.4%	
	≥10.05	N	9	6	15	
		LCAT %	60.0%	40.0%	100%	
		MS %	30.0%	33.3%	31.3%	
ε3	≤8.52	N	130	73	203	0.000
		LCAT %	64.0%	36.0%	100%	
		MS %	41.5%	24.6%	33.3%	
	8.53-10.04	N	99	100	199	
		LCAT %	49.7%	50.3%	100%	
		MS %	31.6%	33.7%	32.6%	
	≥10.05	N	84	124	208	
		LCAT %	40.4%	59.6%	100%	
		MS %	26.8%	41.8%	34.1%	
ε4	≤8.52	N	20	11	31	0.079
		LCAT %	64.5%	35.5%	100%	
		MS %	42.6%	28.2%	36.0%	
	8.53-10.04	N	18	12	30	
		LCAT %	60.0%	40.0%	100%	
		MS %	38.3%	30.8%	34.9%	
	≥10.05	N	9	16	25	
		LCAT %	36.0%	64.0%	100%	
		MS %	19.1%	41.0%	29.1%	

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

³⁾ n, Number of subjects

나. CETP

LCAT과 마찬가지로 측정된 CETP의 농도를 3분위로 나누어 allele에 따른 대사증후군의 유무에 대한 빈도와 백분율을 살펴보았다(Table 23). $\epsilon 3$ allele에서만 통계적 유의성이 있었으며 $\epsilon 2$ 와 $\epsilon 4$ allele에서는 CETP가 대사증후군 발병과 상관성이 없었다. 그러나 CETP가 2와 3 분위에서 1분위의 농도보다는 대사증후군 발병율이 약간 증가하는 경향을 보였다.

CETP는 HDL에서 apo B를 함유하는 다른 지단백질로 Cholesteryl ester를 운반함으로써 말초조직들에서 부터 HDL을 거쳐 간으로 콜레스테롤을 운반해주는 경로를 수행한다. 따라서 낮은 CETP는 이 경로를 지연시키게 되고 atherogenic 해 질수 있다는 연구가 있었던 한편, 낮은 CETP는 HDL 콜레스테롤을 증가시켜주고, 높은 HDL은 atherosclerosis에 대한 음의 위험인자를 증가시킴으로써 유용하다는 결론을 내린 연구가 있었다. 이 결과들은 동물 실험으로 부터 나온 것으로 아직은 불확실하다(65)(66)(67)(68)(69)(70)(71)

RCT에서 핵심 enzyme인 CETP는 TG를 교환하는데 있어서 콜레스테롤이 풍부한 지단백질에서 TG가 풍부한 지단백질로 CE의 운반을 매개하게 되고 지질 교환은 더 높은 밀도를 가진 smaller HDL과 LDL-C particle의 생성을 촉진한다. sdLDL particle은 산화되기가 더 쉽고 LDL receptor에 대해 더 낮은 친화력을 갖게 되고 혈장에서 존재하는 기간을 연장하게 된다.

변경된 sdLDL은 scavenger receptor에 대해 더 높은 친화력을 갖고, sdLDL의 발생은 CVD과 관련되어 있다는 연구들이 있어왔다. 고중성지방혈증과 낮은 HDL-C은 sd-LDL과 관계있으며 그 결과로 sdLDL의 위험성이 대사증후군에서도 잘 설명된다(72) 따라서 심혈관질환의 위험인자들의 cluster인 대사증후군의 기전에서도 CETP의 역할과, apo E allele에 의한 연구를 꾸준히 진행하여야 할것으로 생각된다.

Table 23. Frequency of metabolic syndrome in tertile of CETP mass by apo E allele.

apoE allele	CETP (ug/ml)		MetSyn(-)	MetSyn(+)	Total	p value
ε2	≤1.52	N	10 ²⁾	5	250	0.920 ¹⁾
		CETP %	66.7%	33.3%	100%	
		MS %	33.3%	27.8%	31.3%	
	1.53-2.21	N	9	6	15	
		CETP %	60.0%	40.0%	100%	
		MS %	30.0%	33.3%	31.3%	
	≥2.22	N	11	7	18	
		CETP %	61.1%	38.9%	100%	
		MS %	36.7%	38.9%	37.5%	
ε3	≤1.52	N	93	120	213	0.006
		CETP %	43.7%	56.3%	100%	
		MS %	29.7%	40.4%	34.9%	
	1.53-2.21	N	104	98	202	
		CETP %	51.5%	48.5%	100%	
		MS %	33.2%	33.0%	33.1%	
	≥2.22	N	116	79	195	
		CETP %	59.5%	40.5%	100%	
		MS %	37.1%	26.6%	32.0%	
ε4	≤1.52	N	13	9	22	0.644
		CETP %	59.1%	40.9%	100%	
		MS %	27.7%	23.1%	25.6%	
	1.53-2.21	N	17	18	35	
		CETP %	48.6%	51.4%	100%	
		MS %	36.2%	46.2%	40.7%	
	≥2.22	N	17	12	29	
		CETP %	58.6%	41.4%	100%	
		MS %	36.2%	30.8%	33.7%	

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

³⁾ n, Number of subjects

다. LPL

본 연구 대상자들의 LPL 측정결과를 3분위로 나뉘어 LPL 농도의 상,중,하에 따른 apo E allele별로 대사증후군의 유무 빈도와 백분율을 살펴보았다(Table 24)

$\epsilon 3$ allele에서만 LPL 농도에 따른 대사증후군 유무의 차이가 있었고, $\epsilon 2$ 와 $\epsilon 4$ 에서는 유의적인 차이는 없었다. $\epsilon 3$ 를 제외하고는 n수가 적어 통계적 유의성이 없긴 하지만, 농도가 낮을수록 대사증후군의 발병이 높은 경향을 보였다.

LPL은 지방조직, 근육, 심장 및 폐에 있는 proteoglycan에 의해⁷³⁾ 모세혈관 내피세포 표면층 사이에 존재하면서 지단백질중의 중성지방을 지방산으로 분해하여 세포로 보내주는 역할을 한다. “remnant lipoprotein particle”이라고 불리는 중성지방이 풍부한 지단백의 clearance를 용이하게 하여주는데⁷⁴⁾, 이것은 CETP에 의한 TG에서 HDL로의 Cholesteryl ester를 교환하는 것을 억제하여⁷⁵⁾ HDL을 증가시켜 주게된다. 따라서 atherogenesis에 대한 지단백질 관련 위험도를 줄여주는 역할을 하게 된다⁷⁶⁾ 실제로 동물모델에서 atherogenesis에 대한 방어 인자로서의 결과를 보여주기도 하였다⁷⁷⁾⁷⁸⁾⁷⁹⁾. 혈장 LPL의 양은 심혈관질환과 음의 상관관계를 갖는다⁸⁰⁾. 반면, LPL의 증가는 TG의 감소와 HDL의 증가와 관련된다.⁸¹⁾

Table 24. Frequency of metabolic syndrome in tertile of LPL mass by apo E allele.

apoE allele	LPL (ng/ml)		MetSyn(-)	MetSyn(+)	Total	p value
ε2	≤8.52	N	9 ²⁾	4	13	0.258 ¹⁾
		LPL %	69.2%	30.8%	100%	
		MS %	30.0%	22.2%	27.1%	
	8.53-10.04	N	8	9	17	
		LPL %	47.1%	52.9%	100%	
		MS %	26.7%	50.0%	35.4%	
	≥10.05	N	13	5	18	
		LPL %	72.2%	27.8%	100%	
		MS %	43.3%	27.8%	37.5%	
ε3	≤8.52	N	81	130	211	0.000
		LPL %	38.4%	61.6%	100%	
		MS %	25.9%	43.8%	34.6%	
	8.53-10.04	N	102	97	199	
		LPL %	51.3%	48.7%	100%	
		MS %	32.6%	32.7%	32.6%	
	≥10.05	N	130	70	200	
		LPL %	65.0%	35.0%	100%	
		MS %	41.5%	23.6%	32.8%	
ε4	≤8.52	N	12	14	26	0.547
		LPL %	46.2%	53.8%	100%	
		MS %	25.5%	35.9%	30.2%	
	8.53-10.04	N	18	14	32	
		LPL %	60.7%	39.3%	100%	
		MS %	38.3%	35.9%	37.2%	
	≥10.05	N	17	11	28	
		LPL %	60.7%	39.3%	100%	
		MS %	36.2%	28.2%	32.6%	

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

³⁾ n, Number of subjects

3) Apo E allele에 따른 RCT 관련인자들의 특성

RCT 기전에 관여하는 콜레스테롤(TC, HDL-C, LDL-C)과 아포지단백질(apo E, apo C-II) 및 효소(LCAT, CETP, LPL)들과의 상관성을 apo E allele들에 따라 분류에 Table 25에 나타내었다. $\epsilon 3$ allele를 가진 대상자들에서는 일반적인 대사에 따른 상관성을 보였으나, 변이형인 $\epsilon 2$ 와 $\epsilon 4$ 에서는 반대이거나 경향이 다른 상관성을 보이는 부분이 있었다. 즉 $\epsilon 3$ allele 군에서는 LCAT과 CETP의 양의 상관성을 보이고, LPL이 증가함에 따라 apo C-II 및 TG가 감소하며 아울러 LDL이 증가하였다. 반면 $\epsilon 2$ allele에서는 LCAT과 CETP의 상관성이 없어지며 LPL과 TG, apo C-II의 상관성도 무관하다. LPL 증가에 따른 LDL 상관성은 양의 상관성을 보였다. 이러한 경향은 $\epsilon 4$ allele에서도 마찬가지다.

지질의 내인성 대사에 있어 간에서 생성된 VLDL은 혈관내피 세포에 존재하는 LPL에 의하여 중성지방을 글리세롤과 유리지방산으로 분해하게 된다. 이때 중성지방의 분해로 콜레스테롤 성분의 비중이 큰 LDL로 전환되어 간의 LDL 수용체를 통해 재순환하게 되며, 콜레스테릴 에스터 성분이 높은 β -VLDL은 간에서 B/E receptor를 통해 재흡수되는 과정을 거치게 된다. apo E의 변이형인 $\epsilon 2$ allele에서는 β -VLDL이 증가하는 type III hyperliproteinemia를 초래하기도 한다. 정상일 경우 TG가 풍부한 VLDL은 LPL의 활성화로 인해 TG가 분해되어 IDL 및 LDL로의 전환이 증가하게 된다. 따라서 TG와 LPL은 음의 상관관계를 갖으며, 또한 TG와 LDL은 음의 상관관계이고, 결국 LPL의 활성이 높아질수록 LDL은 증가하는 경향을 보인다고 할 수 있다. 반면, $\epsilon 2$ 와 $\epsilon 4$ allele에서는 LPL과 TG의 상관관계가 유의성 없는 것으로 나타났고, TG와 LDL의 상관관계 또한 유의성이 없는 것으로 나타났다. 두 allele 모두에서 LPL과 LDL은 유의적인 상관관계가 있었고($\epsilon 2$: $LPL \oplus LDL(0.298)$, $\epsilon 4$: $LPL \oplus LDL(0.351)$), 수치상으로 $\epsilon 3$ 보다

더 높은 정의 상관관계를 갖는 것으로 나타났다. LPL은 activator인 apo C-II와 음의 상관관계를 나타내는 것이 정상인데 반해 ε2와 ε4에서는 유의성 없는 상관관계를 보였다. 따라서 ε3 정상형인 경우 LCAT과 CETP의 원만한 정의 상관성에 따라 LPL 대사에서 LDL 제거가 원활해 지는 반면 ε2와 ε4 변이형인 경우 LCAT과 CETP의 상관성이 없어지며 오히려 LPL 활성에 의존하는 경향을 보였다.

Table 25. The partial correlation coefficient among the RCT related metabolites at adjusted age and sex in the apo E alleles

	TG	TC	HDL	LDL	LPL	LCAT	CETP	ApoC-II
LPL	-.228**	.806*	.275**	.114*				
	NS	NS	NS	.298*				
	NS	.305**	.312*	.351**				
LCAT	.322**	.196**	NS	NS	NS			
	.418*	.307*	NS	NS	NS			
	.401**	.249*	NS	NS	NS			
CETP	-.160**	.234**	NS	.336**	.322**	.134*		
	.352*	.297*	NS	NS	NS	NS		
	NS	.367**	NS	.422**	NS	NS		
Apo C-II	.632**	.191**	-.115*	-.123**	-.169**	.400**	-.163**	
	.769**	.523**	-.291*	NS	NS	.343*	.297*	
	.694**	NS	-.226*	NS	NS	.351**	NS	
Apo E	.471**	.262**	NS	NS	NS	.182*	NS	.525**
	.582**	.397*	NS	NS	-.321*	.290*	.669**	.708*
	.638**	.229*	NS	NS	NS	.231*	NS	.703**

1) Apo 3 allele

2) Apo 2 allele

3) Apo 4 allele

* : significance at <0.05

** : significance at <0.001

NS: no significance

몇몇 연구에서는 LCAT이 인체 혈장에서 콜레스테롤 대사에서 간접적인 변화를 통해 HDL보다는 LDL과 더 정의 상관관계가 있다는 결과를 보고하기도 하였다.⁸²⁾ LPL과 LCAT의 activity는 기질운반 지단백질의 상태와 구조 및 각각의 활성인자들에 영향을 받게 된다. 그래서 이 mass concentration이 혈장에서 그들의 기능적 활성을 직접적으로 반영하는 것은 아니다.

LCAT은 주로 TC, LDL-C 및 CETP 양과 같은 콜레스테롤과 LDL의 대사에 대한 지표들과 상관이 있고 제한된 하위그룹에서만 HDL과 관련된다. 이 경향은 LPL은 atherogenesis에 대해 음의 위험지표이고 LCAT은 간접적으로 통계적 정의 상관성을 갖는 위험지표라고 할 수 있다. Wallentin 등⁸³⁾의 연구에서는 LCAT이 HDL보다는 LDL과 정의 상관관계를 갖는다는 결과를 발표하였는데, 아마도 콜레스테롤 대사에서 간접적으로 변화를 반영하는 것으로 생각된다.

CE는 주로 HDL에서 LCAT에 의해 생성되므로 CETP는 HDL로 부터 CE를 제거하고 TG로 교환된다. 따라서 CE가 HDL에 축적되기 때문에 낮은 CETP는 HDL 농도를 상승시킨다고 알려져 있으나⁸⁴⁾, 본 연구에서는 총 HDL에 대한 상관관계는 유의성이 없는 것으로 나타났고, HDL fraction에 대한 상관성이 나타나는 결과를 보였다.

Apo E allele와 상관없이 CETP 농도 tertile에 따른 TG의 농도는 CETP가 증가할수록 낮아지는 경향이였다(Table 18). Apo ε3는 CETP와 TG가 음의 상관관계를 보이는 반면, ε4에서는 유의성은 없었으나 ε3보다 음의 관계가 약해졌고, ε2의 경우는 정상형과 반대의 상관성을 보였다. TG를 분해하는 LPL과의 관계에 있어서는 ε3형은 CETP와 LPL의 양의 상관관계를 보이고, ε4에서는 그 경향이 감소되었고, ε2에서는 상관성이 보이지 않았다. 이는 정상적인 대사에 있어 CETP 활성이 증가함에 따라 VLDL로의 Cholesteryl ester(CE) 전달이 증가하게 되고 TG의 분해가 증가하게 되므

로써 TG의 농도는 감소하게 되고, LPL은 반대의 관계를 보이는 것으로 설명할 수 있다.

Apo E allele에 상관없이 CETP와 LCAT은 양의 상관성을 보였다.

CETP와 LDL과의 상관성에 있어서는 $\epsilon 3$ 을 기준으로 $\epsilon 4$ 는 더 큰 양의 상관성을 $\epsilon 2$ 는 감소된 양의 상관성을 보이는 것으로 나타났다.

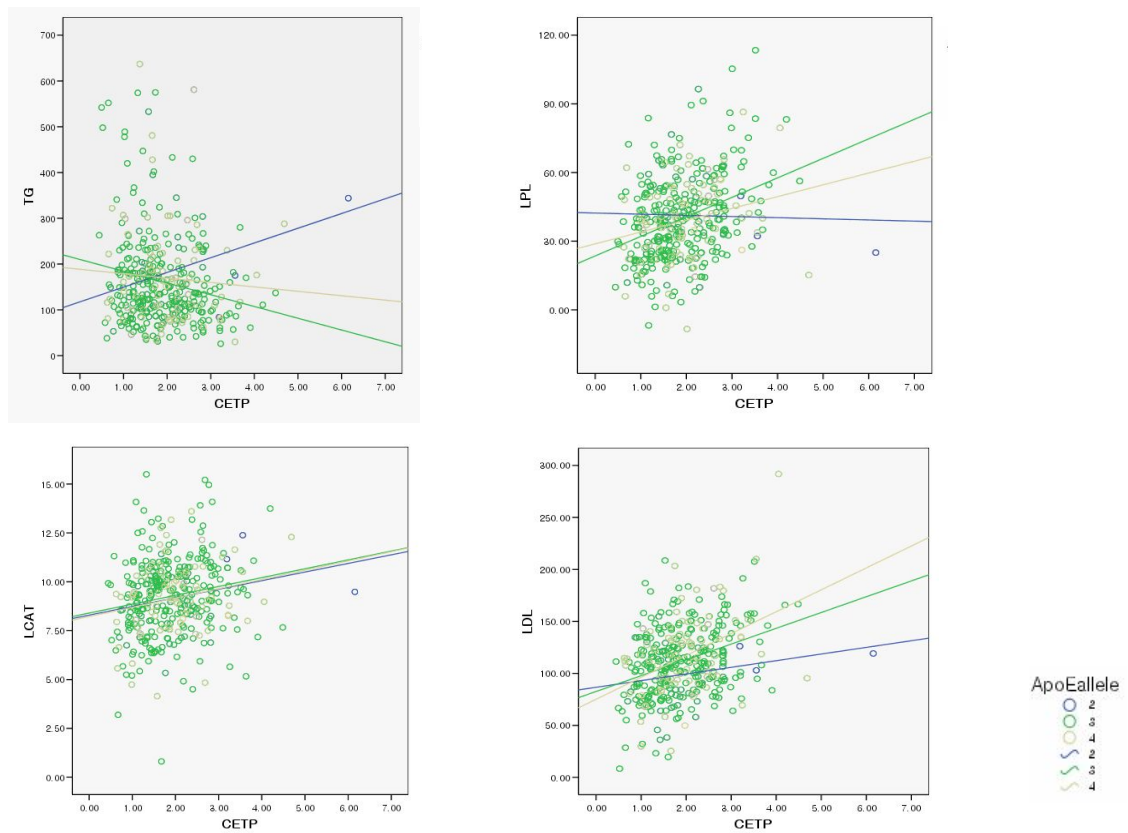


Figure 24. The correlation with CETP and TG, LPL, LCAT, LDL

2. 요약 및 결론

본 연구 결과에 의한 종합적인 결론은 다음과 같다.

- 1) 본 연구에 참여한 373명의 서울의료원 내원자의 평균 연령은 남자 51.1 ± 12.1 세, 여자 52.9 ± 12.1 세로 남자는 51.3%, 여자는 41.8%가 MetSyn 대상자였다. 남녀 모두 나이가 MetSyn 유병률에 영향을 주었다. MetSyn 위험요인들 중에서 허리둘레, 이완기 혈압, 중성지방은 남자의 유병률에, HDL-C은 여자의 유병률에 영향을 주었다.
- 2) MetSyn인 군에서 연령, 체중, BMI, WC, FBS, BP, TG, HbA1c가 유의적으로 높았고 HDL-C은 낮았다. TC는 유의한 차이가 없었으며, AI와 RCT 관련 인자들(LCAT, CETP, LPL, apo C-II, apo E)은 MetSyn 발병률에 유의한 차이를 보였으며, 특히 LPL과 LCAT은 MetSyn(+)에서 높았고, CETP, apo CII, apo E는 MetSyn(-)에서 높았다.
- 3) Apo E 유전자의 genotype에 의한 상대빈도수는 E2/2 0.8%, E3/2 9.4%, E3/3 67.6%이었고, E4/2 1.9%, E4/3 19.3%, E4/4가 1.1%이었다. 대립형 유전자별로 보면 ϵ_2 가 6.4%, ϵ_3 81.9%, ϵ_4 가 11.7%로 아시아 인종과 유사한 결과를 보였다.
- 4) 흡연의 유무와 하루에 피우는 담배의 개비수에는 차이가 있었다. 아침결식을 하는 빈도 및 탄산음료의 섭취 빈도와 대사증후군의 유무에는 차이가 없었다.
- 5) MetSyn 판단기준의 위험요인의 수가 증가할수록 위험수치도 함께 증가

하였다. MetSyn 판단기준인 3개 이상의 criteria를 가진 경우가 각각의 criteria cut-off value에 해당되었다.

- 6) RCT 관련 인자들에 있어서, LCAT은 여자에서만 유의적으로 위험요인을 가진 개수가 많을수록 농도가 증가하였고, LPL의 경우 남자에서만 유의적으로 위험요인 개수를 많이 가질수록 농도가 감소하였으며, apo C-II와 apo E는 남녀모두 위험요인 개수를 많이 가질 수록 증가하였다.
- 7) Apo E allele에 따른 신체적인 차이는 없었고, 혈중 생화학 지표로는 SGOT와 SGPT가 유의적으로 변이형에서 더 높았다. Apo C-II는 남자에서만 변이형($\epsilon 2$, $\epsilon 4$ 형)들이 더 높은 농도로 나타났다. Apo E는 남녀모두에서 변이형이 정상형에 비해 높은 농도를 보였다.
- 8) RCT에서 중요한 인자인 LCAT과 CETP 활성수치를 tertile로 나누어 MetSyn 판단기준의 위험요인들과의 상관성을 살펴보았을 때, LCAT이 높을수록 허리둘레(여자), 혈압, FBS, 중성지방이 증가하였고, CETP는 반대로 농도가 높을수록 혈압과 중성지방이 감소하였다. LCAT과 CETP의 tertile을 함께 구분하여 보았을때, LCAT이 높고 CETP가 낮은 사람들에게서 TG가 높고 LPL이 낮으며 이는 대사증후군 발병율의 증가로 이어졌다.

위의 결과를 바탕으로 향후 연구를 위한 제언으로는,

본 연구에서는 apo E 유전자 다형성에 따른 역콜레스테롤 기전과의 차이 및 변이형에 의한 대사이상을 알아보았다. Apo E allele의 형태가 대사증후군 발병에 직접적인 관련이 없었지만, 대사증후군의 판별요인기도 하고 영향력 인자로 생각되어지는 TG의 조절에 있어 apo E 유전자 다형성에 따른 지질대사의 변화가 나타났다. 대사증후군의 근본 원인으로 인슐린 저항성이 제시되고 있으며, 혈중 TG-riched VLDL 증가와 LPL 활성감소에 따른 FFA 증가 현상등의 인슐린 저항성의 관련성이 높으므로 향후 apo E allele 간 대사증후군의 연구는 RCT 기전에 미치는 다양한 영향인자들을 중심으로 더욱 더 연구되어야 하겠다. 특히 이들의 수준치에 영향을 주는 아디포카인, inflammation, prothrombosis 등의 관련인자간의 대사증후군 발병의 병태 및 분자생물학적 기전에 대하여 지속적인 연구가 수행되어야 할 것이다.

또한 대사증후군과 관련한 유전자 다형성에 대한 연구와 위험인자로서의 식이 또는 기타 환경적 인자가 대사증후군의 발병에 어떠한 경로에 영향을 끼치는지 추정할 수 있다면 환경적 인자의 적절한 통제로 혈중 대사증후군 위험요인들의 수준을 유익한 수준으로 변화시키고 제어하여 대사증후군의 추후 발병률 감소 및 예방에 기여할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Maglino DJ, Shaw IE, Zimmet PZ. How to best define the metabolic syndrome. *Ann Med.* 2006; 38:34-41.
- 2) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
- 3) Alberit 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. *Diabet Med* 1998; 15:539-553.
- 4) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
- 5) WHO Western Pacific Region, International Association for the Study of Obesity Task Force, The Asia-pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment, Health Communications Australia, Sydney, Australia, 2000: 15-21.
- 6) Lee SY, Park HS, Kim DJ, Han JH, Kim SM, Cho GJ, et al. Appropriate waist circumference cutoff points for central obesity in Korean adults. *Diabetes Res Clin prac.* 2006; 4:13.
- 7) Longo N, Wang Y, Smith SA, Langley SD, DiMeglio LA, Giannella-Neto D, Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 1465-75.
- 8) Bonadonna RC, De Fronzo RA. Glucose metabolism in obesity and

- type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 1991; 17:112-135.
- 9) Bloomgarden ZT. Obesity, hypertension, and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2002; 25(11): 2088-97.
 - 10) Kelly DE, Goodpaster BH. Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2001; 24: 933-941
 - 11) Petersen FK, Shulman GI. pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type2 diabetes mellitus. *Am J Cardio.* 2002; 90: 11G-18G
 - 12) Kim JK, Fillmore N, Sunshine MJ, Albrecht B, Higashim T, Kim DW, Liu ZX, Soos TJ, et al. PKC knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2004; 114: 823-827.
 - 13) Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest.* 1989; 83: 1168-73.
 - 14) Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistance offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 350:664-671.
 - 15) Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, Subramanian A, Sihag S, Lehar J, at al. PGC-1 α -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet.* 2003; 34: 267-273.
 - 16) Unger H. *Trends Endocrinol Metab.* 1997; 8: 276-282.
 - 17) Den Boer M, Voshol PJ, Kuiper F, Havekes LM, Romijn JA. Hepatic steatosis: a mediator of the metabolic syndrome. Lessons from animal models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 644-649.

- 18) Pirro M, Mauriege P, Tchernof A, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP, Lamarche B. Plasma fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men : prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Atherosclerosis*. 2002; 160: 377-384.
- 19) Norum KR, Berg T, Helgerud P, Drevon CA. Transport of cholesterol. *Physiol Res*. 1983; 63: 1343-1397.
- 20) Dobiasova M. Lecithin:cholesterol acyltransferase and the regulation of endogenous cholesterol transport. *Adv lipid Res*. 1983; 20: 107-94.
- 21) Drevon CA, T Berg & KR Norum. Uptake and degradation of cholesterol ester-labelled rat plasma lipoproteins in purified rat hepatocytes and nonparenchymal liver cells. *Biochim Biophys Acta*. 1977; 487: 122-136.
- 22) Lee MS, Oh HH. Apo E isomers influence on the distribution of plasma lipid profiles, cholesterol esterification and transfer in normolipidemic Korean women. *Atherosclerosis*. 1997; 134: 387.
- 23) T Korhonen, ML Hannuksela, S Seppanen, K Kervinen, Y Antero Kesaniemi, MJ Savolainen. The effect of the apolipoprotein E phenotype on cholesteryl ester transfer protein activity, plasma lipids and apolipoprotein A-I levels in hypercholesterolaemic patients on colestipol and lovastatin treatment. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999; 54:903-910.
- 24) Lee M, Kim J. Plasma lipid profiles, LCAT and CETP activities according to the apo E isomers in Normo lipidemic women. *FASEB J*. 1998; 12(4): 1383.
- 25) Akihiro I, Junji K, Hiroshi M. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2000; 11:

389-396.

- 26) Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, Minowa T, Maeda K, Shinkai H. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Mature* 2000; 406(6792): 203-7.
- 27) Tomoko A, Toshihiko T, Toshio M, Kojiro M. Particle size analysis of high density lipoproteins in patients with genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Clinica Chimica Acta*. 2000; 310; 103-117.
- 28) 조홍근, 장양수. Genetic Aspects in Cardiovascular Disease. - CETP polymorphism을 중심으로 -2003년 한국지질·동맥경화학회 춘계 학술 대회. 2003; 13(1): 43-49.
- 29) Yamashita S, Sakai N, Hirano K, et al. Molecular genetics of plasma cholesteryl ester transfer protein. *Curr Opin Lipidol*. 1997; 8: 101-110.
- 30) Campaigne BN, KW Landt, MJ Mellies, RW James, CJ Glue다, MA Sperling. The effects of physical training on blood lipid profiles in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *The Physician and Sports Medicine*. 1985; 13(12):83-89.
- 31) Augustin J, H Frees, P Tejada, WV Brown. A comparison of molecular properties of hepatic triglyceride lipase and lipoprotein lipase from human post-heparin plasma. *J Biol Chem*. 1978; 253: 2912-20.
- 32) Nilsson-Ehle P, AS Garfinkel, MC Schotz. Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism. *Ann Rev Biochem*. 1980; 49: 667-693.
- 33) Chung T, S Eisenberg. Very low density lipoprotein. Metabolism of phospholipids, cholesterol, and apolipoprotein C in the isolated

- perfused rat heart. *J Clin Invest.* 1978; 61: 1654-1655.
- 34) Jose MO, Jose LM, Pedro M, Francisco PJ, Alice HL, Ernst JS, Gene-diet interaction in determining plasma lipid response to dietary intervention. *Atherosclerosis.* 1995; 118suppl:S11-S27.
- 35) Davignon J et al. Apo E polymorphism and Atherosclerosis, *Arteriosclerosis.* 1988; 8: 1-21.
- 36) Vance DE, J Vance. In *biochemistry of lipid, lipoproteins and membranes.* Elsevier Science Publing Co USA. 1991; pp. 403-485.
- 37) 이명숙. Apo E 유전자의 다형성과 질병(중설). *한국지질학회지.* 1995; 5(1): 11-23.
- 38) Mahley RW. Apo E : Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science.* 1988; 240: 622-630.
- 39) Tall AR. Plasma lipid transfer proteins. *J Lipid Res.* 1986; 27: 361-367.
- 40) Lee MS. Apo E isoforms influence on the distribution of human plasma cholesterol and apolipoproteins. *Korean society for lipidology.* 1993; 3(2): 221-228.
- 41) Friedewald VE Jr, Gotto AM Jr. Case 1: a patient with elevated low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2000; 85(1):131.
- 42) Yamazaki K, Murata M. Frequency of atherogenic risk factors in Japanese obese children. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990; 10(Sup)1:S211-9.
- 43) Scanton R, Sesso HD, Stampfer MJ, Levenson JW, Buring JE and Gaziano JM. Predictors of 14-year changes in the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in men. *Am Heart J.* 2004; 147, 1033-1038.
- 44) Dobiasova M. Atherogenic index of plasma[Log(TG/HDL-C)] :

- Theoretical and practical implications. Clin Chem. 50(7), 1113-1115
- 45) Colquhoun D, Keech A, Hunt D, Marschner I, Simes J, Glaziou P, White H, Barter P, and Tokin A. Effects of pravastatin on coronary events in 2,073 patients with low levels of both low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol: results from the LIPID study. Euro Heart J. 25, 771-777.
- 46) Jungdon S. Risk factors for coronary artery disease. The Korean Journal of Internal Medicine. 1990; 38(5), 591-599.
- 47) Anton S, Susanne K, Andreas R, Markus L, Julia E, Bernhard P, Josef RP, and Christoph FE. Cholesteryl ester Transfer protein in metabolic syndrome. Obesity. 2006; 14(5):812-818.
- 48) 보건복지부, 보건사회연구원, 국민건강영양조사. 제3기 검진조사. 2005년 국민건강·영양조사 결과. 2006.
- 49) Bhatnagar D, Durrington PN, Channon KM, Prais H, Mackness MI. Increased transfer of cholesteryl esters from high density lipoproteins to low density and very low density lipoproteins in patients with angiographic evidence of coronary artery disease. Atherosclerosis. 1993; 98, 25-32.
- 50) Kinoshita M, Teramoto T, Shimazu N, et al. CETP is a determinant of serum LDL-cholesterol but not HDL-cholesterol in healthy Japanese. Atherosclerosis. 1996; 120, 75-82.
- 51) Tato F, Vega GL, Tall AR, Grundy SM, et al. Relation between cholesterol ester transfer protein activities and lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995; 15, 112-20.
- 52) Sasai K, Okumura-Noji K, Hibino T, Ikeuchi R, Sakuma N, Fujinami T, Yokoyama S. Human cholesteryl ester transfer protein

- measured by enzyme-linked immunosorbent assay with two monoclonal antibodies against rabbit cholesteryl ester transfer protein: plasma cholesteryl ester transfer protein and lipoproteins among Japanese hypercholesterolemic patients. *Clin Chem.* 1998; 44, 1466-73.
- 53) Morton RE. Cholesteryl ester transfer protein and its plasma regulator: lipid transfer inhibitor protein. *Curr Opin Lipidol.* 1999; 10, 321-7.
- 54) Lagrost L, Gandjini H, Athias A, Guyard-Dangremont V, Lallemand C, Gambert P. Influence of plasma cholesteryl ester transfer activity on the LDL and HDL distribution profiles in normolipidemic subjects. *Arterioscler Thromb.* 1993; 13, 815-25.
- 55) Akimoto G, Kanna S, SHogo S, Tatsuya F, Shigenori I, Toyoaki M, Mitsuhiro O, et al. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis in Japanese subjects: a study based on coronary angiography. *Atherosclerosis.* 2001; 159, 153-163.
- 56) Czarnecka H, Yokoyama S. Regulation of lecithin cholesterol acyltransferase reaction by acyl acceptors and demonstration of its "“idling”" reaction. *J Biol Chem.* 1993; 268, 19334.
- 57) Czarnecka H, Yokoyama S. Regulation of cellular cholesterol efflux by lecithin:cholesterol acyltransferase reaction through nonspecific lipid exchange. *J Biol Chem.* 1996; 271, 2023.
- 58) Solajic-Bozicevic N, Stavljenic A, Sesto M. Lecithin:cholesterol acyltransferase activity in patients with acute myocardial infarction and coronary heart disease. *Artery.* 1991; 18, 326.
- 59) Rosset J, Wang J, Wolfe BM, Dolphin PJ, Hegele RA. Lecithin: cholesterol acyl transferase G30S: association with atherosclerosis,

- hypoalphalipoproteinemia and reduced in vivo enzyme activity. *Clin Biochem.* 2001; 34, 381.
- 60) Hoeg JM, Santamarina-Fojo S, Berard AM, Cornhill JF, Herderick EE, Feldman SH, et al. Overexpression of lecithin:cholesterol acyltransferase in transgenic rabbits prevents diet-induced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93, 11448.
- 61) 19. Brousseau ME, Kauffman RD, Herderick EE, Demosky Jr SJ, Evans W, Marcovina S, et al. LCAT modulates atherogenic plasma lipoproteins and the extent of atherosclerosis only in the presence of normal LDL receptors in transgenic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20, 450.
- 62) Furbee Jr JW, Sawyer JK, Parks JS. Lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency increases atherosclerosis in the low density lipoprotein receptor and apolipoprotein E knockout mice. *J Biol Chem.* 2002; 277, 3511.
- 63) Wallentin L, Vikrot O. Lecithin:cholesterol acyl transfer in plasma of normal persons in relation to lipid and lipoprotein concentration. *Scand J Clin Lab Invest.* 1975; 35, 669.
- 64) Williams PT, Albers JJ, Krauss RM, Wood PD. Associations of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) mass concentrations with exercise, weight loss, and plasma lipoprotein subfraction concentrations in men. *Atherosclerosis.* 1990; 82, 53.
- 65) Marotti KR, Castle CK, Boyle TP, Lin AH, Murray RW, Melchior GW. Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesteryl ester transfer protein. *Nature.* 1993; 364, 73-75.
- 66) Hayek T, Masucci-Magoulas L, Jiang X, Walsh A, Rubin E, Breslow JL, Tall AR. Decreased early atherosclerotic lesions in

- hypertriglyceridemic mice expressing cholesteryl ester transfer protein transgene. *J Clin Invest.* 1995; 96, 2071-4.
- 67) Sugano M, Makino N, Sawada S, et al. Effect of antisense oligonucleotides against cholesteryl ester transfer protein on the development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *J Biol Chem.* 1998; 273, 5033-6.
- 68) Foger B, Chase M, Amar MJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein corrects dysfunctional high density lipoproteins and reduces aortic atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase transgenic mice. *J Biol Chem.* 1999; 274, 36912-20.
- 69) Plump AS, Masucci-Magoulas L, Bruce C, Bisgaier CL, Breslow JL, Tall AR. Increased atherosclerosis in ApoE and LDL receptor gene knock-out mice as a result of human cholesteryl ester transfer protein transgene expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19, 1999; 1105-10.
- 70) Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, Minowa T, Maeda K, Shinkai H. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature.* 2000; 406, 203-7.
- 71) Rittershaus CW, Miller DP, Thomas LJ, et al. Vaccine-induced antibodies inhibit CETP activity in vivo and reduce aortic lesions in a rabbit model of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20, 2106-12.
- 72) Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation.* 1997; 95, 1-4.
- 73) Sexena U, Klein MG, Goldberg IJ. Transport of lipoprotein lipase across endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 88: 2254.
- 74) Nilsson-Ehle PA, Garfinkel AS, Schotz MC. Lipolytic enzymes

- and plasma lipoprotein metabolism. *Annu Rev Biochem.* 1980; 49: 667.
- 75) Foger B, Ritsch A, Doblinger A, Wessels H, Patsch JR. Relationship of plasma cholesteryl ester transfer protein to HDL cholesterol. Studies in normotriglyceridemia and moderate hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16, 1430.
- 76) Mead JR, Cryer A, Ramji DP. Lipoprotein lipase, a key role in atherosclerosis. *FEBS Lett.* 1999; 462, 1.
- 77) Shimada M, Ishibashi S, Inaba T, Yagyu H, Harada K, Osuga JI, et al. Suppression of diet-induced atherosclerosis in low density lipoprotein receptor knockout mice overexpressing lipoprotein lipase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93, 7242.
- 78) Yagyu H, Ishibashi S, Chen Z, Osuga J, Okazaki M, Perrey S, et al. Overexpressed lipoprotein lipase protects against atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *J Lipid Res.* 1999; 40, 1677.
- 79) Fan J, Unoki H, Kojima N, Sun H, Shimoyamada H, Deng H, et al. Overexpression of lipoprotein lipase in transgenic rabbits inhibits diet-induced hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J Biol Chem.* 2001; 276, 40071.
- 80) Hitsumoto T, Ohsawa H, Uchi T, Noike H, Kanai M, Yoshinuma M, et al. Preheparin serum lipoprotein lipase mass is negatively related to coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2000; 153, 391.
- 81) Hitsumoto T, Yoshinaga K, Noike H, Kanai M, Shirai K. Clinical significance of preheparin serum lipoprotein lipase mass in coronary vasospasm. *Jpn Circ J.* 2001; 65, 539.

- 82) Williams PT, Albers JJ, Krauss RM, Wood PD. Associations of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) mass concentrations with exercise, weight loss, and plasma lipoprotein subfraction concentrations in men. *Atherosclerosis*. 1990; 82, 53.
- 83) Wallentin L, Vikrot O. Lecithin:cholesterol acyl transfer in plasma of normal persons in relation to lipid and lipoprotein concentration. *Scand J Clin Lab Invest*. 1975; 35, 669.
- 84) Akitomo G, Kanna S, Shogo S, Tatsuya F et al. Cholesteryl ester protein and atherosclerosis in Japanese subjects : a study based on coronary angiography. *Atherosclerosis* 2001; 159, 153-163.