한국인 제 2 형 당뇨병에서 대사증후군과 단순 침전법으로 결정된 작고 밀집한 저밀도지단백-콜레스테롤과의 관계

연세대학교 대학원

의 학 과

심완섭

한국인 제 2 형 당뇨병에서 대사증후군과 단순 침전법으로 결정된 작고 밀집한 저밀도지단백-콜레스테롤과의 관계

지도 차 봉 수 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2005 년 12 월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
심 완 섭

심완섭의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2005 년 12 월 일

감사의 글

부족한 제가 많은 분들의 격려와 도움으로 하나의 논문을 완성하게 되었습니다.

본 논문이 완성되기까지 항상 깊은 관심과 자상한 지도를 해 주신 차봉수 교수님께 진심으로 감사드리며, 본 연구를 위하여 각별한 조언을 아끼지 않으신 이현철 교수님, 안용호 교수님께 깊은 감사를 드립니다.

언제나 사랑으로 저를 격려해주시고 지켜 주시는 부모님, 장인·장모님과 곁에서 정성으로 내조하는 사랑하는 아내 주성과 소중한 두 자녀 지우, 재헌이에게 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

국문요약 ····· 1

I. 서 론 ····· 3

II. 대상 및 방법 ····· 6

1. 연구 대상 ····· 6

2. 연구 방법 ····· 6

3. 통계 및 분석 ····· 8

III. 결 과 ····· 10

1. 대상환자의 임상적 특성 및 대사 지표 ····· 10

2. 대사증후군 진단기준 항목 수에 따른 임상 양상의 비교 ····· 12

3. 대사증후군 여부에 따른 임상 양상의 비교 ····· 14

4. 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 수치 및 비율과 임상 양상과의 상관 관계 ····· 16

IV. 고 찰 ····· 18

V. 결 론 ····· 22

참고문헌 ····· 23

영문요약 ····· 29

표 차례

표 1. 대상환자의 임상적 특성 및 대사 지표 ····· 11

표 2. 대사증후군 진단기준 항목 수에 따른 임상 양상의 비교 ····· 13

표 3. 대사증후군 여부에 따른 임상 양상의 비교 ····· 15

표 4. 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 수치 및 비율과 임상 양상과의 상관 관계 ····· 17

국문요약

한국인 제 2 형 당뇨병에서 대사증후군과 단순 침전법으로 결정된 작고 밀집한 저밀도지단백-콜레스테롤과의 관계

제 2 형 당뇨병과 대사증후군은 심혈관계 질환의 증가와 연관이 되어 있고 특징적인 형태의 이상지혈증을 가지는 데 중성지방 농도의 증가, 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도의 감소, 작고 밀집한 저밀도 지단백의 증가가 있다. 최근 heparin-Mg 침전법으로 작고 밀집한 저밀도 지단백을 비교적 간편하게 정량화하여 측정할 수 있는 방법이 개발되었다. 제 2 형 당뇨병 환자에서 대사증후군의 구성요소의 개수에 따른 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤과의 관계를 규명하고자 본 연구를 시행하였다. 지질대사에 영향을 미치는 약, 예를 들면 스타틴, 파이브레이트, thiazolidinedione, 스테로이드를 사용하고 있지 않는 제 2 형 당뇨병 환자 287 명을 대상으로 하였다. 비만을 제외한 NCEP 기준 대사증후군 기준이 사용되었다. 대사증후군의 수에 따라 저밀도 지단백 콜레스테롤은 차이가 없었으나 대사증후군의 수가 증가할수록 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 값 및 비율은 증가하였다. 대사증후군 여부에 따라 저밀도 지단백 콜레스테롤은 변화가 없었으나 대사증후군에 해당하는 경우가 대사증후군이 아닌 경우에 비하여 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤

값 및 비율이 증가하였다. 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤은 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤과 양의 상관 관계가 있었고 고밀도 지단백 콜레스테롤과 음의 상관 관계가 있었다. 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤이 대사증후군이 동반된 당뇨병 환자에서 심혈관계 질환의 위험이 높은 이유가 될 수 있다.

핵심되는 말 : 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤, 침전법, 대사증후군, 제 2 형 당뇨병

한국인 제 2 형 당뇨병에서 대사증후군과 단순 침전법으로 결정된 작고 밀집한 저밀도지단백-콜레스테롤과의 관계

<지도교수 차봉수>

연세대학교 대학원 의학과

심 완 섭

Ⅰ. 서 론

심혈관계 질환은 제2형 당뇨병 환자에서 이환률 및 사망률의 가장 중요한 원인으로 알려져 있다. 제2형 당뇨병 환자는 당뇨병이 없는 경우에 비해 심근경색이나 뇌혈관질환이 생길 가능성이 2-4배 가량 높아[1-2] 심혈관계 질환 위험인자를 조절하는 것이 더욱 중요하다고 할 수 있다.

대사증후군은 심혈관계 질환의 이환률과 사망률[3-4]의 위험을 증가시키는 위험 인자의 집합체이며 제2형 당뇨병이 동반된 경우에 심혈관계 질환의 위험은 더욱 증가한다[5-6]. 또한 대사증후군의 구성 요소의 수가 증가할수록 심혈관계 질환의 사망률도 증가하는 것으로 알려져 있다[5,7].

대사증후군과 제2형 당뇨병은 특징적인 형태의 이상지혈증과 연관되어

있다[8-10]. 즉 혈청 중성 지방농도의 증가와 고밀도 지단백 콜레스테롤치의 감소가 흔히 동반된다. 또한 당뇨병 및 대사증후군 환자에서 혈청 저밀도 지단백 콜레스테롤은 정상인에 비해 양적인 면에서 차이가 없을 수 있으나 질적인 면에서는 차이를 보인다고 알려져 있다. 즉 작고 밀집한(small dense) 저밀도 지단백의 증가가 흔히 발견된다는 것이다[11-12]. 작고 밀집한 저밀도 지단백은 크고 부유성인 저밀도 지단백보다 동맥경화를 더욱 잘 일으키는 것으로 알려져 있으며[13-16], 심혈관계 질환을 예측하는 새로운 표시인자로 주목받고 있다[17-19].

현재까지 저밀도 지단백의 입자 크기를 측정하는 방법이 흔히 사용되었으나 절대적인 양을 정량화하지 못하였다[20]. 초원심분리방법은 작고 밀집한 저밀도 지단백 분획을 분리하는 표준적인 방법으로 저밀도 지단백을 정량화 할 수 있는 장점이 있다[21-22]. 그러나 초원심분리방법은 오랜 검사시간이 필요하고 특수한 기구가 필요하기 때문에 임상에서 일반적으로 사용하기에는 적합하지 않다.

최근에 Hirano 등[20]은 침전법으로 비교적 용이하게 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤을 정량적으로 측정하는 방법을 개발하였으며, 이 방법으로 측정한 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 값이 초원심분리방법으로 얻은 값과 유사하고 두가지 방법으로 측정한 값 사이에서 훌륭한 연관관계가 있음을 보고하였다.

현재까지 제2형 당뇨병 환자에서 대사증후군과 작고 밀집한 저밀도 지단

백 콜레스테롤의 농도에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 한국인 제2형 당뇨병 환자에서 대사증후군과 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 농도와의 관계에 대하여 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

Ⅱ. 대상 및 방법

1. 연구 대상

2004년 7월부터 2005년 2월까지 연세의료원 세브란스병원 당뇨병센터에서 미국 당뇨병학회 기준에 따라 제2형 당뇨병으로 진단받고, 최근 3개월간 치료방법의 변화가 없으며 지질 대사에 영향을 미치는 스테로이드, 스타틴, 파이브레이트, thiazolidinedione 계열의 약을 사용하고 있지 않는 287 명의 환자들을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

신장과 체중은 가벼운 옷을 입은 상태에서 신체 계측기와 전자저울로 측정하였으며, 체중을 신장의 제곱으로 나누어서 체질량지수를 계산하였다. 허리둘레는 직립상태에서 최하위 늑골하부와 골반장골릉과의 중간부위를 한 명의 검사자가 측정하였다. 혈압은 수검자가 5분이상 안정한 후 측정하였고, 최소 1분 이상 간격을 두고 두 차례 측정하여 평가하였다. 대상 환자는 10시간 이상 금식 후 채혈을 하였으며 공복 포도당(glucose oxidase 법), 당화혈색소 (high pressure liquid chromatography), 총콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도를 측정하였다. 총콜레스테롤과 중성지방은 자동분석기(Autoanalyzer Hitachi 7150, Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)를 이용하여 효소법으로 측정하였고,

고밀도 지단백-콜레스테롤은 침전제를 이용하여 유미지립(chylomicron), 저밀도지단백(LDL; low density lipoprotein) 및 초저밀도지단백(VLDL; very low density lipoprotein)을 침전시킨 후 상층액에 있는 고밀도 지단백(HDL; high density lipoprotein)중에서 콜레스테롤을 다시 효소법으로 측정하였다. 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 효소법(cholestest-LDL)으로 측정하였다.

작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤은 다음과 같은 방법으로 측정하였다. Heparin sodium salt 150 U/ml 과 $MgCl_2$ 90 mmol/L 를 함유한 침전용액을 동량의 혈장에 첨가 및 혼합한 후에 10분간 37℃ 에서 배양하였다. 그 후 15분간 얼음 위에 둔 후에, 15분간 4 ℃에서 15,000 rpm 으로 원심분리하였다. 침전물은 항상 튜브의 바닥에 가라앉아 있었고 상층액은 투명하였다. 상층액의 일정 부분을 제거하여 총콜레스테롤과 고밀도 지단백 콜레스테롤을 측정하였다. 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤은 상층액에서 측정한 총콜레스테롤에서 고밀도 지단백 콜레스테롤을 뺀 값으로 하였다. 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 비율은 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤을 저밀도 지단백 콜레스테롤로 나눈 후 100을 곱하여 계산하였다. 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤은 저밀도 지단백 콜레스테롤에서 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤을 뺀 값으로 하였다. 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤의 비율은 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤을 저밀도 지단백 콜레스테롤로 나눈 후 100을 곱

하여 계산하였다.

대사증후군은 NCEP 기준을 따라 아래 5가지 항목 중 3개 혹은 그 이상을 만족하는 경우 대사증후군으로 가진 것으로 정의하였다[23]. 복부 비만의 경우 아시아-태평양 비만 기준을 적용하였다[24].

1) 허리둘레: 남자 ≥90 cm, 여자 ≥80 cm

2) 중성지방 농도 : ≥ 150 mg/dl (1.69 mmol/L)

3) 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도 : 남자 < 40 mg/dl (1.03 mmol/L), 여자 < 50 mg/dl (1.29 mmol/L)

4) 혈압 ≥ 130/85 mmHg 혹은 혈압강하제를 사용중인 환자

5) 공복혈당 ≥ 110 mg/dl (6.11 mmol/L) 혹은 당뇨병으로 치료중인 환자

본 연구의 대상 환자는 모두 제2형 당뇨병 환자이므로 대사증후군의 공복혈당기준은 모두 만족하는 것으로 처리하였다.

대사증후군에 해당하는 수 및 대사증후군에 해당 여부에 따라 각각 임상지표를 비교하였다. 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 값 및 비율과 다른 임상지표들과의 상관 관계를 조사하였다.

3. 통계 및 분석

통계분석은 SPSS program(version 11.0)을 이용하였고 통계수치는 평균±표준편차로 표시하였다. 성별, 대사증후군 유무에 따른 두 군의 평균치 분석은 independent sample t-test 를 사용하였고, 대사증후군의 수에 따

른 비교는 일원분산분석(one-way ANOVA test, posthoc analysis, Tukey)을 통해 비교하였다. 상관관계분석은 Pearson's correlation coefficient 를 이용하였다. 통계 결과의 유의 수준은 p값을 0.05 미만으로 하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 대상환자의 임상적 특성 및 대사 지표

전체 환자 287명의 평균 나이는 57.6±10.9세, 당뇨병의 유병기간은 7.2±7.0년, 체질량지수는 25.5±3.5 kg/m^2 이었다. 전체 환자의 작고 밀집한 저밀도지단백 콜레스테롤의 평균치는 0.84±0.49 mmol/L이었고 저밀도 지단백 콜레스테롤에 대한 비율은 26.2±15.2 % 이었다. 대사증후군에 해당하는 경우는 전체 환자의 70% 이었다. 성별로 비교한 것은 표 1과 같으며 여성에서 남성에 비하여 총콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤이 높았다. 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 치는 남녀간에 차이가 없었으나 비율은 남성에서 높았다. 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤 값 및 비율이 여성에서 높았다.

Table 1. Clinical characteristics according to gender

	Total	Male	Female	p value
N	287	134	153	
Age (yrs)	57.6±10.9	56.0±11.9	58.9±9.7	<0.05
Duration of diabetes (yrs)	7.2±7.0	7.1±7.5	7.3±6.5	ns
BMI (kg/m^2)	25.5±3.5	25.3±3.3	25.6±3.7	ns
Fasting plasma glucose (mmol/L)	8.20±2.58	8.44±2.58	7.99±2.56	ns
HbA_{1c} (%)	7.9±1.6	7.9±1.6	7.8±1.6	ns
Total Cholesterol (mmol/L)	5.09±0.90	4.92±0.83	5.24±0.94	<0.05
Triglyceride (mmol/L)	1.82±1.15	1.90±1.40	1.75±0.88	ns
HDL-C (mmol/L)	1.26±0.29	1.21±0.30	1.30±0.27	<0.05
LDL-C(mmol/L)	3.21±0.80	3.10±0.80	3.31±0.80	< 0.05
sd-LDL-C (mmol/L)	0.84±0.49	0.88±0.54	0.80±0.45	ns
Percentage of sd-LDL-C (%)	26.2±15.2	28.9±17.7	23.8±12.2	< 0.001
lb-LDL-C (mmol/L)	2.38±0.74	2.21±0.79	2.52±0.67	< 0.01
Percentage of lb-LDL-C (%)	73.8±15.2	71.1±17.7	76.2±12.2	< 0.001

Data are expressed as means±S.D.

BMI;body mass index, HDL-C; high density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low density lipoprotein cholesterol, sd-LDL-C; small dense low density lipoprotein cholesterol, lb-LDL-C; large buoyant low density lipoprotein cholesterol

p value : male vs. female

2. 대사증후군 진단기준 항목 수에 따른 임상 양상의 비교

대사 증후군의 진단기준 항목 수에 따라 1,2,3,4,5 로 나누어 보았을 때 대사 증후군에 해당하는 진단기준의 개수가 증가할수록 체질량 지수가 크고, 중성지방, 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 값 및 비율은 증가하였고 고밀도 지단백 콜레스테롤, 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤 값 및 비율은 감소하였다. 총콜레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤은 변화가 없었다(표 2).

Table 2. Clinical characteristics according to the number of components of metabolic syndrome

	1	2	3	4	5	p value
N	24	62	86	73	42	
Sex (female %)	33	37	47	74	67	< 0.001
Age (yrs)	49.1±13.2	58.3±10.9	57.4±10.1	60.2±9.6	57.0±10.9	< 0.01
Duration of diabetes (yrs)	3.7±4.7	8.4±8.2	7.4±6.9	7.5±6.5	6.7±6.5	ns
BMI (kg/m^2)	23.4±2.5	23.7±2.6	25.5±3.7	26.5±3.3	27.6±3.3	< 0.001
FPG (mmol/L)	8.27±2.80	7.85±2.68	8.31±2.55	8.22±2.45	8.37±2.65	ns
HbA_{1c} (%)	7.9±1.7	7.7±1.8	7.9±1.8	8.0±1.5	7.7±1.3	ns
Total cholesterol (mmol/L)	4.73±0.71	4.95±0.98	5.12±0.82	5.15±1.05	5.32±0.69	ns
Triglyceride (mmol/L)	0.94±0.38	1.23±0.48	1.73±0.84	2.04±1.21	2.98±1.52	< 0.001
HDL-C (mmol/L)	1.49±0.32	1.40±033	1.30±0.26	1.13±0.18	1.04±0.15	< 0.001
LDL-C (mmol/L)	3.03±0.65	3.22±0.92	3.26±0.76	3.26±0.80	3.12±0.80	ns
sd-LDL-C (mmol/L)	0.55±0.36	0.68±0.40	0.82±0.51	0.90±0.49	1.14±0.51	< 0.001
Percentage of sd-LDL-C	17.8±11.4	20.2±9.9	25.8±15.1	27.7±14.5	38.0±17.8	< 0.001
lb-LDL-C (mmol/L)	2.46±0.57	2.53±0.69	2.43±0.76	2.38±0.73	1.99±0.81	< 0.001
Percentage of lb-LDL-C	82.2±11.4	79.8±9.9	74.2±15.1	72.3±14.5	62.0±17.8	< 0.001

Data are expressed as means±S.D.

BMI;body mass index, FPG; fasting plasma glucose, HDL-C; high density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low density lipoprotein cholesterol, sd-LDL-C; small dense low density lipoprotein cholesterol, lb-LDL-C; large buoyant low density lipoprotein cholesterol

P value : obtained from the ANOVA

3. 대사증후군 여부에 따른 임상 양상의 비교

대사증후군 여부에 따라 나누어 보았을 때 대사증후군에 해당하는 경우에 여성의 비율이 많고 체질량 지수가 크고 중성지방, 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 값 및 비율은 증가하였고, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤의 값 및 비율은 감소하였다. 저밀도 지단백 콜레스테롤은 변화가 없었다(표 3).

Table 3. Clinical characteristics according to the presence of metabolic syndrome

	MS(-)	MS(+)	p value
N	86	201	
Sex (female %)	36	61	< 0.001
Age (yrs)	55.7±12.2	58.3±10.1	ns
Duration of diabetes (yrs)	7.1±7.7	7.3±6.7	ns
BMI (kg/m^2)	23.6±2.6	26.3±3.6	< 0.001
FPG (mmol/L)	7.98±2.70	8.29±2.52	ns
HbA_{1c} (%)	7.8±1.7	7.9±1.6	ns
Total Cholesterol (mmol/L)	4.89±0.91	5.17±0.89	< 0.05
Triglyceride (mmol/L)	1.15±0.47	2.10±1.24	< 0.001
HDL-C (mmol/L)	1.43±0.33	1.18±0.24	< 0.001
LDL-C (mmol/L)	3.17±0.87	3.23±0.78	ns
sd-LDL-C (mmol/L)	0.64±0.39	0.92±0.51	< 0.001
percentage of sd-LDL-C	19.5±10.4	29.0±16.1	< 0.001
lb-LDL-C (mmol/L)	2.51±0.66	2.32±0.77	< 0.05
percentage of lb-LDL-C	80.5±10.4	71.0±16.1	< 0.001

Data are expressed as means±S.D.

MS;metabolic syndrome, BMI;body mass index, FPG; fasting plasma glucose, HDL-C; high density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low density lipoprotein cholesterol, sd-LDL-C; small dense low density lipoprotein cholesterol, lb-LDL-C; large buoyant low density lipoprotein cholesterol

p value : metabolic syndrome(+) vs. metabolic syndrome(-)

4. 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 수치 및 비율과 임상 양상과의 상관 관계

작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤은 공복 혈당, 당화혈색소, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 비율과 양의 상관관계가 있었고 고밀도 지단백 콜레스테롤과는 음의 상관관계가 있었다. 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 비율은 총콜레스테롤, 중성지방, 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤과 양의 상관관계가 있었고 고밀도 지단백 콜레스테롤과는 음의 상관관계가 있었다 (표 4).

Table 4. Pearson correlation coefficient between sd-LDL-C, percentage of sd-LDL-C and other parameters

	sd-LDL-C		percentage of sd-LDL-C	
	γ	p-value	γ	p-value
FPG	0.125	< 0.05	0.081	ns
HbA1c	0.165	< 0.01	0.060	ns
Total cholesterol	0.573	< 0.001	0.244	< 0.001
Triglyceride	0.488	< 0.001	0.606	< 0.001
HDL-C	-0.229	< 0.001	-0.315	< 0.001
LDL-C	0.418	< 0.001	0.062	ns
sd-LDL-C	-		0.841	< 0.001
percentage of sd-LDL-C	0.841	< 0.001	-	

γ; correlation coefficiency, FPG; fasting plasma glucose, HDL-C; high density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low density lipoprotein cholesterol, sd-LDL-C; small dense low density lipoprotein cholesterol, lb-LDL-C; large buoyant low density lipoprotein cholesterol

IV. 고 찰

저밀도 지단백 콜레스테롤은 관상동맥질환의 중요한 위험인자로 크기, 밀도, 화학 구성 성분에 있어 차이가 있는 다양한 아종이 있다고 알려져 있다. 최근의 여러 연구들은 저밀도 지단백 콜레스테롤을 단독으로 사용하는 것보다는 저밀도 지단백의 밀도, 크기 등을 고려하는 것이 저밀도 지단백의 동맥경화능력을 더 잘 나타내 줄 수 있다고 보고하였다[13,25].

작고 밀집한 저밀도 지단백이 더욱 동맥경화성인 이유로는 다음과 같은 기전들이 가능하다. 산성화에 더욱 감수성이 있고[13], 저밀도 지단백 수용체에 대한 친화도의 감소로 머무르는 시간이 길고[14], scavenger 수용체와 상호 작용이 증가하고[15], 저밀도 지단백의 입자 크기가 작기 때문에 동맥 벽에 들어가는 능력이 증가되어 있기 때문이다[16].

작고 밀집한 저밀도 지단백이 우세한지를 평가하는 방법은 여러 가지가 있으나 저밀도 지단백의 입자 크기를 측정하는 방법이 흔히 사용된다. 그러나 저밀도 지단백의 입자 크기의 감소와 심혈관계 질환과의 관계는 아직은 논란의 여지가 있다.

저밀도 지단백의 입자크기의 감소는 단면연구에서 관상동맥질환의 존재와 관련이 있었고[18], 전향적인 연구 결과 저밀도 지단백의 입자크기의 이상이 관상동맥질환의 발생에 선행하였다[26]. 그러나 일부의 연구들에서는

큰 저밀도 지단백이 관상동맥질환의 위험 증가와 연관되어 있었다[27-28]. 관상동맥질환의 위험이 높은 핀란드 사람의 저밀도 지단백의 입자 크기가 컸으며[29], 관상동맥질환의 위험이 낮은 코스타리카 사람들이 서구인에 비하여 저밀도 지단백의 입자크기가 작았다[30]. 또한 저밀도 지단백의 입자 크기의 증가가 다른 지질 인자에 독립적으로 관상동맥질환의 위험을 예측하였다[31]. 이처럼 저밀도 지단백의 입자 크기와 관상동맥질환과의 관계가 상반되는 결과들을 가지는 이유로는 저밀도 지단백의 입자 크기를 측정하는 방법이 작고 밀집한 저밀도 지단백을 정량화하지 못하며, 저밀도 지단백의 입자크기는 관상동맥질환의 가장 강력한 위험인자인 저밀도 지단백 콜레스테롤의 농도와 관련이 없기[17-18] 때문으로 추정할 수 있다.

Graffin 등[22]은 저밀도 지단백-III 가 관상동맥질환이 있는 환자에서 증가되어 있다고 보고하였으며 저밀도 지단백-III 농도가 100 mg/dl 이상인 경우가 낮은 농도를 가진 환자들에 비하여 관상동맥질환의 위험이 4.5배 증가한다고 보고하였다. Graffin 등[22]의 연구는 작고 밀집한 저밀도 지단백의 정량화가 관상동맥질환의 위험을 평가하는데 유용할 수 있다는 것을 제시하고 있다. 그러나 그들이 사용한 초원심분리 방법은 오랜 검사 시간이 필요하고 특수한 기구가 필요하기 때문에 일반적으로 임상에서 사용하기에는 적합하지 않다. 최근 heparin-Mg 침전법을 사용하여 비교적 간단하게 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 양 및 상대적인 비율을 측정할 수 있는 검사법이 개발되었다[20]. 또한 이 방법으로 측정한 작고 밀집한

저밀도 지단백 콜레스테롤의 농도는 심혈관계 질환의 가장 강력한 위험인자인 저밀도 지단백 콜레스테롤의 농도와 양의 상관 관계가 있었고 저밀도 지단백의 입자 크기와는 음의 상관 관계가 있었다[20]. 이러한 점은 단순 침전법에 의해 측정한 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤이 저밀도 지단백의 크기를 측정하는 것보다 전체적인 동맥 경화의(atherogenic) 잠재능을 더 잘 반영하고 있다는 것을 나타낸다.

대사증후군의 구성요소 중 네개나 다섯개의 구성 요소를 가지는 경우가 한 개를 가지는 경우에 비교하여 심혈관계 질환의 위험이 5배 이상 증가한다는 보고가 있었다[7]. 본 연구에서 대사증후군 구성 요소의 수가 증가하여도 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도에는 차이가 없었다. 그러나 상대적으로 동맥 경화성인 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤은 증가하였고 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤은 감소하였다. 이러한 점은 대사증후군 구성요소의 수가 증가할수록 관상동맥질환이 증가하는 이유를 일부 설명한다고 생각되며 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤이 중요한 매개 역할을 할 가능성도 시사한다.

Athyros 등[6]의 연구에 의하면 대사증후군이 있는 경우 심혈관 질환의 유병율이 29.4%인데, 당뇨병과 동반된 경우(40.7%)가 그렇지 않은 경우(24.1%)에 비해 매우 증가하였고, 당뇨병만 있는 경우(25.4%)도 정상 대조군의 경우(8.9%)에 비해 증가되어 있어 당뇨병은 다른 대사 질환과 동반할 때 심혈관질환 위험도를 급격하게 증가시키는 요소로 작용함을 알 수 있다.

본 연구에 의하면 대사증후군에 해당하는 환자에서 해당하지 않는 환자에 비하여 저밀도 지단백 콜레스테롤농도는 차이가 없었지만 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 절대치 및 상대적인 비율은 증가되어 있었다. 이러한 결과는 대사증후군이 있는 사람들은 작고 밀집한 저밀도 지단백의 표현형이 우세하다는 이전의 보고와 일치한다[32]. 또한 대사증후군에 해당하는 환자에서 관상동맥질환이 증가하는 이유를 잘 설명할 수 있다고 생각된다.

작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤은 저밀도 지단백 콜레스테롤 및 중성지방과 양의 상관 관계를 보였고 고밀도 지단백 콜레스테롤과 음의 상관 관계를 보였다. 이 세가지는 잘 알려진 관상동맥질환의 위험인자이다. 이처럼 작고 밀집한 저밀도 지단백은 관상동맥질환의 위험을 통합하는 인자로서 고려될 수 있다.

V. 결 론

결론적으로 대사증후군의 구성요소의 수가 증가할수록 단순 침전법으로 측정한 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 농도와 비율은 증가하고 크고 부유성인 저밀도 지단백의 농도와 비율은 감소한다. 대사증후군에 해당하는 경우 대사증후군에 해당하지 않는 경우에 비하여 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 농도 및 비율이 증가한다. 따라서 이러한 점으로 미루어 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤이 대사증후군이 동반된 당뇨병 환자에서 심혈관계 질환의 위험이 높은 이유가 될 수 있다.

Reference

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL Chait A, Eckel RH, Howard BV, at al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999;100:1134-1146.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med 1998;339:229-234.
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Lissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001;24:683-689.
4. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002;288:2709-2716.
5. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all causes: finding from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. Atherosclerosis 2004;173:309-314.
6. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Didangelos TP, Ganotakis ES, Symeonidis AN, et al. METS-GREECE collaborative group: Prevalence of atherosclerotic vascular disease among subjects with the metabolic syndrome with

or without diabetes mellitus: the METS-GREECE multicenter study. Cur Med Res Opin 2004;20:1691-1701.

7. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in beaver dam. Diabetes Care 2002;25:1790-1794.
8. Howard BV, Mayer-Davis EJ, Goff D, Zaccaro DJ, Laws A, Robbins DC, et al. Relationships between insulin resistance and lipoproteins in nondiabetic African Americans, Hiapanics, and non-Hispanic whites: The insulin resistance atherosclerosis study. Metabolism 1998;47:1174-1179.
9. Garg A, Helderman JH, Koffler M, Ayuso R, Rosenstock J, Raskin P. Relationship between lipoprotein levels and in vivo insulin action in normal young white men. Metabolism 1988;37:982-987.
10. Laakso M, Sarlund H, Mykkanen L. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. Arteriosclerosis 1990;10:223-231.
11. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. Diabetes 2003;52:453-462.

12. Goff DC Jr, D'Agostino RB Jr, Haffner SM, Otvos JD. Insulin resistance and adiposity influence lipoprotein size and subclass concentrations. Results from the insulin resistance atherosclerosis study. Metabolism 2005;54:264-270.
13. de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, Demacker PN, Hendriks JC, Stalenhoef AF. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. Arterioscler Thromb 1991;11:298-306.
14. Teng B, Sniderman AD, Soutar AK, Thompson GR. Metabolic basis of hyperapobetalipoproteinemia. Turnover of apolipoprotein B in low density lipoprotein and its precursors and subfractions compared with normal and familial hypercholesterolemia. J Clin Invest 1986;77:663-672.
15. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, rumsey SC, Deckelbaum RJ. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. J Lipid Res 1998;39:1263-1273.
16. Björnheden T, Babyi A, Bondjers G, Wiklund O. Accumulation of lipoprotein fractions and subfractions in the arterial wall, determined in an in vitro perfusion system. Atherosclerosis 1996;123:43-56.

17. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM: Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA1988; 260:1917-1921.

18. Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD: Characterization of low-density lipoprotein subclasses; methodologic approaches and clinical relevance. Curr Opin Lipidol 1994;5:395-403.

19. Koba S, Hirano T, Yoshino G, Sakai K, Sakaue T, Adachi M, et al. Remarkably high prevalence of small dense low-density lipoprotein in Japanese men with coronary artery disease, irrespective of the presence of diabetes. Atheroslcerosis 2002;160:249-256.

20. Hirano T, Ito Y, Saegusa H, Yosino G. A novel and simple method for quantification of small dense LDL. J Lipid Res 2003;44:2193-2201.

21. Capell WH, Zambon A, Austin MA, Brunzell JD, Hokanson JE. Compositional differences of LDL particles in normal subjects with LDL particles in normal subjects with LDL subclass phenotype A and LDL subclass phenotype B. Arteriosler Thromb VAsc Biol 1996;16:1040-1069.

22. Griffin BA, Freedman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. Atherosclerosis 1994;106: 241-253.

23. Excecutive summary of the third report of the national cholesterol education program(NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults(adult treatment panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.
24. WHO: The Asia-Pacific perspective: refining obesity and its treatment. IOTF 2000 Feb
25. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. J Lipid Res 2002;43:1363-1379.
26. Gardner CD, Fortmann SP Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the indicence of coronary artery disease in men and women. JAMA 1996;276:875-881.
26. Campos H, Roederer Go, Lussier-Cacan S, Davignon J, Krauss RM. Predominance of large LDL and reduced HDL2 cholesterol in normolipidemic men with coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:1043-1048.
27. Gray RS, Robbins DC, Wang W, Yeh JL, Fabsitz RR, Cowan LD, et al. Relation of LDL size to the insulin resistance syndrome and coronary heart disease in American Indians: the strong heart study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2713-2720.

29. Mykkanen L, Kuusisto J, Haffner SM, Laakso M, Austin MA. LDL size and risk of coronary heart disease in elderly men and women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:2742-2748.

30. Campos H, Willett WC, Peterson RM, Siles X, Bailey SM, Wilson PW, et al. Nutrient intake comparisons between Framingham and rural and urban puriscal Costa Rica. Associations with lipoproteins, apolipoproteins, and low density lipoprotein particle size. Arterioscler Thromb 1991;11:1089-1099.

31. Campos H, Moye LA, Glasser SP, Stampfer MJ, Sacks FM. Low-density lipoprotein size, pravastatin treatment, and coronary events. JAMA 2001;286:1468-1474.

32. Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and insulin resistance(AIR) study. Aeteriscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2140-1247.

Abstract

The relationship between the metabolic syndrome and small dense low density lipoprotein-cholesterol determined by the simple precipitation method in Korean type 2 diabetic patients

Wan-Sub Shim

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Bong-Soo Cha)

Background : Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome (MS) are associated with the increased risk of cardiovascular disease and with characteristic dyslipidemia which is composed of high level of triglyceride, low level of HDL-C and increased small dense LDL(sd-LDL). Recently a simple method was established for the quantification of sd-LDL-C using heparin-magnesium precipitation. The aim of this study was to evaluate the relationship between the sd-LDL-C and the number of components of MS in type 2 diabetic patients.

Methods : 287 type 2 diabetic patients, who did not use the medication which can affect the concentration of lipid such as statin, fibrate, thiazolidinediones and corticosteroid, were enrolled. The NCEP-ATP III criteria of MS were used except obesity.

Results : Although LDL-C concentrations were not changed according to the number of components of MS, absolute level and percentage of sd-LDL-C were increased. Although LDL-C concentrations were not different between presence and absence of MS, in the case of MS, absolute level and percentage of sd-LDL-C were higher than not in the case of MS. Sd-LDL-C concentration was positively correlated with fasting plasma glucose, HbA_{1c}, total cholesterol, triglyceride, LDL-C and percentage of sd-LDL-C, and negatively with HDL-C. The percentage of sd-LDL-C was positively correlated with total cholesterol, triglyceride and sd-LDL-C, and negatively with HDL-C.

Conclusion : The sd-LDL-C may a factor that explains the higher risk of CVD in diabetic patients with the MS.

Key Words : small dense LDL-C, precipitation method, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus