

대사증후군 인자를 1개 이상
가지고 있는 한국 성인에서
apolipoprotein B/A1 ratio와
인슐린저항성, pulse wave
velocity의 연관성

연세대학교 대학원

의 학 과

이 윤 범

<제출서>

대사증후군 인자를 1개 이상
가지고 있는 한국 성인에서
apolipoprotein B/A1 ratio와
인슐린저항성, pulse wave
velocity의 연관성

지도교수 김 경 래

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2009 년 6 월

연세대학교 대학원

의 학 과

이 윤 범

<인준서>

이 윤 범 의 석사 학위 논문을
인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2009 년 6 월

감사의 글

전공의 과정을 밟아가며 정신없이 시작한 대학원 석사 과정이었는데 어느덧 석사 논문에 첨부할 감사의 글을 쓰게 되니 감회가 새롭습니다. 돌아보면 처음에는 나름대로 대학원 과정을 시작한다는 벅찬 마음을 갖고 전공의 수련 과정에서 경험할 수 없는 지식들을 많이 배우자는 각오가 있었는데 정말 각오만큼 많은 것들을 배우고 익혔는지 반성도 많이 되는 반면 약간의 보람도 느끼게 되는 것 같습니다.

먼저 석사 과정의 시작에서부터 지금의 논문 완성에 이르기까지 지속적으로 변함없는 성원과 격려를 보내주신 김경래 교수님께 감사의 말씀을 드리고 싶습니다. 아울러 친절하고 훌륭한 자문으로도 도와주신 안용호 교수님과 임세중 교수님, 논문 데이터 분석과정부터 원고를 쓰는 과정까지 많은 부분에서 가르쳐주시고 조언해주신 안철우 교수님, 박종숙 교수님, 조민호 교수님, 남지선 선생님, 유정선 선생님께도 감사함을 전하고 싶습니다.

무언가를 제대로 연구하고 분석하고 발표하는 일련의 시작이 바로 석사 논문이 아닌가 생각이 듭니다. 그런 면에서 어쩌면 앞으로 평생 지속해야 할지도 모를 연구의 과정에 이 논문이 좋은 시작이 되길 기도합니다.

저자 씀

차례

국문요약.....	1
I. 서론.....	2
II. 재료 및 방법.....	4
1. 연구 대상.....	4
2. 연구 방법.....	4
가. 신체 측정 및 임상적 특징 조사.....	4
나. 생화학적 특징 및 Apolipoprotein A1, B 조사.....	6
다. 인슐린저항성 및 관련 지표 측정.....	6
라. 동맥경화 검사.....	6
마. 통계처리.....	7
III. 결과.....	8
1. 대상자의 임상적 특성.....	8
2. 대사증후군 유무에 따른 임상적 특성.....	10
3. HOMA-IR Quartile에 따른 임상적 특성.....	12
4. Apo B/A1 ratio를 2개의 Quartile로 구분하였을 때 그에 따른 임상적 특성.....	14
5. Apo B/A1 ratio에 영향을 미치는 인자들.....	16
6. Apo B/A1 ratio에 독립적으로 영향을 미치는 인자들...	18
IV. 고찰.....	19
V. 결론.....	24
참고문헌.....	25
영문요약.....	28

그림 차례

Figure 1. Correlation Between HOMA Quartiles and mean of Apo B/A1 ratio.....	13
--	----

표 차례

Table 1. NCEP-ATP III Guideline about Metabolic Syndrome (Asia-Pacific).....	5
Table 2. Characteristics of Study Population.....	9
Table 3. Baseline Characteristics of Study Population according to Metabolic Syndrome.....	11
Table 4. Clinical Characteristics according to Apo B/A1 Ratio At or Above v.s. Below 0.9.....	15
Table 5. Partial Correlation Coefficients of Adiponectin, HOMA-IR, Apo B/A1 Ratio, PWV (aortic, arm, leg) with Characteristics of Study Population adjusted for Sex and Age.....	17

국문 요약

대사증후군 인자를 1개 이상 가지고 있는 한국 성인에서 apolipoprotein B/A1 ratio와 인슐린저항성, pulse wave velocity의 연관성

배경: 대사증후군은 동맥경화증에 의한 심혈관질환에 중요한 영향을 주며, Apolipoprotein B/A1 (Apo B/A1) ratio는 대사증후군과 연관되어 동맥경화증과 유의한 상관관계가 있다고 알려져 있다. 본 연구에서는 동맥경화증의 조기진단방법의 하나인 Pulse Wave Velocity (PWV)와 Apo B/A1 ratio과의 연관성 및 인슐린저항성을 포함하여 Apo B/A1 ratio에 영향을 미치는 인자를 알아보았다.

방법: 1,887명을 대상으로 신체 측정 및 임상적 특성, 대사증후군 여부, Adiponectin, HOMA-IR, Apo B/A1 ratio와 PWV를 측정하여 상호간의 연관성을 분석하였다.

결과: 대사증후군 유무에 따라 체질량지수, 허리둘레, 수축기와 이완기 혈압, Total Cholesterol (TC), Triglycerides (TG), HDL-cholesterol (HDL-C), Fasting Blood Sugar (FBS), Serum Insulin, HOMA-IR, Adiponectin, Apo B/A1 ratio, Aortic PWV, Leg PWV가 증가하였다. Apo B/A1 ratio는 성별과 연령 제한 시, TC, TG, HDL-C, LDL-cholesterol, FBS, Adiponectin, HOMA-IR과 상호 연관성이 있었으며, 이중 TC, TG, HDL-C이 Apo B/A1 ratio의 독립인자였다.

결론: 대사증후군을 갖는 군에서 Apo B/A1 ratio, 인슐린 저항성 및 PWV가 증가하였고, Apo B/A1 ratio와 인슐린 저항성과는 상호 연관성이 있었다.

핵심단어: apolipoprotein B/A1 ratio, 대사증후군, pulse wave velocity, 인슐린저항성

대사증후군 인자를 1개 이상 가지고 있는 한국 성인에서
Apolipoprotein B/A1 ratio와 인슐린저항성, Pulse Wave
Velocity의 연관성

<지도교수 김 경 래>

연세대학교 대학원 의학과

이 윤 범

I. 서론

1988년 Reaven은 X 증후군 (syndrome X)의 개념을 소개하면서 비만이나 신체활동의 감소 등으로 인슐린저항성이 발생하며 2차적으로 내당능장애, 고인슐린혈증, 고중성지방혈증, 저고밀도단백혈증과 고혈압 등이 유발되어 혈관합병증이 증가한다고 발표하였다.¹ 과거 X 증후군으로 불리던 대사증후군은 비만, 지질대사이상, 당뇨병이나 내당능장애 및 고혈압 등이 함께 동반되어 나타나는 증후군을 말하는 것으로, 여러 연구에서 대사증후군의 위험인자들이 당뇨병과는 독립적으로 혈관합병증에 중요한 영향을 주는 것으로 밝혀졌다.²⁻⁴ 2001년 발표된 Third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III에서는 대사증후군의 발생 위험인자로서 복부비만, Triglycerides, HDL-cholesterol, 혈압 및 Fasting Blood Sugar의 5개 항목과 각각의 기준 중 3개 항목 이상을 만족시킬 때 대사증후군에 해당하다고 발표하였다.⁵⁻⁶

대사증후군이 임상적으로 중요한 것은 합병증으로 동맥경화증에 의한 심혈관, 뇌혈관 및 말초혈관질환이 발생하기 때문이다. 그러나 동맥경화증은 임상적인 증상 및 징후가 나타나기 전까지는 진단이 쉽지 않기 때문에 조기에 진단하기 위한 선별검사가 필요하며, 동맥경화증의 진단을 위해 많이 사용되는 방법으로 IMT (intima media thickness), Pulse Wave Velocity (PWV), 혈관 조영술, 혈관 컴퓨터 단층촬영 등이 있다.

Apolipoprotein은 지질의 운반체로, 동맥경화증과 유의한 상관성이 있다고 알려져 있으며, 여러 연구들에서 Apolipoprotein B/A1 ratio가 대사증후군과 밀접한 상관 관계를 갖고 있었고 심혈관질환과 같은 동맥경화증에 독립적인 연관성을 보였다.⁷⁻⁸ 특히 관상동맥 질환에 있어서는 발병위험을 예측하거나 콜레스테롤을 낮추는 치료의 경과를 확인하는데 좋은 지표가 된다는 것과, Apolipoprotein B의 농도 증가가 동반된 경우 관상동맥 질환의 위험이 상승한다는 보고가 있었다.^{1,7,9-13}

현재까지의 연구로는 대사증후군과 Apolipoprotein B/A1 ratio는 각각 동맥경화증과 중요한 상관 관계가 있다고 알려져 있으나 동맥경화증의 조기 진단을 위해 이용되고 있는 검사 방법인 PWV 와 Apolipoprotein B/A1 ratio가 어떠한 연관성을 가지고 있는지에 대해 발표된 연구 결과는 거의 없는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 대사증후군 인자를 1개 이상 가지고 있는 한국 성인 1887명을 대상으로 PWV와 인슐린저항성, Apolipoprotein B/A1 ratio 간에 어떠한 연관성을 가지고 있는지에 대한 조사와 함께 Apolipoprotein B/A1 ratio에 영향을 미치는 인자는 무엇인지 알아보았다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

2008년 3월부터 2008년 12월까지 서울에 있는 17개의 3차 진료 기관을 기반으로 하여 대사증후군 인자를 1개 이상 가지고 있는 한국 성인 3,134명을 대상으로 하였고, 이 중 기록상의 결혼이나 오기로 인해 1,247명이 제외되어 1,887명을 대상으로 분석하였다.

2. 연구 방법

가. 신체계측 및 임상적 특징 조사

신장 및 체중, 허리둘레, 수축기 혈압과 이완기 혈압을 측정하고, 대사증후군 진단 여부를 조사하였다. 대사증후군의 진단은 2001년 발표된 Third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP)에서 언급된 5개의 위험인자 중 3개 이상을 가지고 있는 경우로 하였다.⁵ (Table 1)

Table 1. NCEP-ATP III Guideline about Metabolic Syndrome (Asia-Pacific)

	Male	Female
Abdominal Obesity (Waist Circumference) (cm)	> 90	> 80
Triglycerides (mg/dL)	≥ 150	
HDL-cholesterol (mg/dL)	< 40	< 50
Blood Pressure (mmHg)	≥ 130/85	
FBS (mg/dL)	≥ 110	

NCEP-ATP III = Third report of National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel; HDL = high-density lipoprotein; FBS = fasting blood sugar

나. 생화학적 특징 및 Apolipoprotein A1, B 조사

8시간의 금식을 유지한 후 채혈하였고, 채혈 직후 원심 분리시켜 혈장과 혈청은 분석에 이용될 때까지 -70°C 에서 저장하였다. 혈당은 Standard Glucose Oxidase Reference Method (747 Automatic Analyzer, Hitachi, Tokyo, Japan)를 통해 측정하였고, Total cholesterol (TC), HDL cholesterol (HDL-C) 그리고 Triglycerides (TG)는 Enzymatic Color Test (Daiichi, Hitachi 747, Japan)에 의해 측정하였으며, LDL cholesterol (LDL-C)은 Friedewald Formula에 의해 계산하였다. Fasting Serum Insulin은 Chemiluminescence (RIA kit, Daiichi, Japan)에 의해 측정하였다. Apolipoprotein B (Apo B), Apolipoprotein A1 (Apo A1)은 Immunoturbidimetry (Hitachi Auto-Analyzer, Model 705, Japan)에 의해 측정하였다.

다. 인슐린저항성 및 관련 지표 측정

HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)은 다음과 같은 공식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{HOMA-IR} = \text{Fasting Serum Insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Fasting Blood Sugar (mmol/L)} / 22.5$$

Adiponectin 농도는 Anti-Human Adiponectin Antibody (Komed Co., Seoul, Korea)에 의한 항원항체 반응을 유발한 후 ELISA 법(Hitachi 747 Analyzer, Tokyo, Japan)을 이용하여 측정하였다.

라. 동맥경화 검사

동맥경화 검사를 위하여 PWV를 측정하였다. 대상 환자는 누운 자세에서 최소 5분 안정 후에 비침습적 자동 맥파 분석기

(Automatic Waveform Analyzer: PP-1000, Hanbyul Meditech Co., Korea)를 사용하여 좌경동맥, 대퇴동맥, 족부동맥에서 동맥파를 동시에 측정하였다. 맥파 센서는 반도체형 압력 센서 (Model 1451, MSIUSA Co., USA)를 이용하고, 하우징 및 스트랩을 통하여 동맥의 맥압을 검출하였다. 맥파의 아날로그필터 Cutoff Frequency는 0.05~20 Hz로 되어있으며 6개의 신호 (심전도, 심음, 4개의 동맥파)는 몸의 왼쪽 편에서 동시에 10초 동안 측정하였다. 측정하고자 하는 PWV는 두 측정 부위 사이의 혈관에서 맥파가 전달되는 속도를 의미하며, 측정하고자 하는 두 지점 간의 거리에서 두 지점간에 전달되는 맥파의 시간차인 맥파전이시간 (Pulse Transit Time)으로 나누어 계산했다. 대체로 맥파전이시간은 Foot-to-Foot Method를 이용하여 측정을 하는데, 측정하고자 하는 두 군데 부위의 맥파가 예리하게 상승하는 지점을 인식하여 각각의 지점 사이의 시간으로 하였다.

마. 통계처리

모든 자료의 통계는 SPSS (Windows Version 11.0, SPSS Inc. IL, USA)를 이용해 분석을 시행하였다. 기술통계 값은 평균과 표준편차로 나타냈다. 대사증후군 유무, 인슐린저항성과 Apo B/A1 ratio에 따라 각각 개체들이 가지고 있는 다양한 인자들의 평균치를 비교하기 위해 Unpaired t test와 One-way Analysis of Variance (ANOVA)를 이용했다. 변수간의 상관관계 분석에는 Partial Correlation을 이용하여 검증했고, 이 중 의미있는 변수들을 선택하여 Apolipoprotein B/A1 ratio에 영향을 미치는 독립인자를 확인하기 위해 Multiple Linear Regression을 시행하였다. p -value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한

차이가 있는 것으로 처리했다.

Ⅲ. 결과

1. 대상자의 임상적 특성

전체 연구 대상자의 임상적 특성을 보면, 전체 1,887명 (남자 997명, 여자 890명)의 평균 연령은 55.89 ± 11.11 세, 체질량지수 $25.51 \pm 3.44 \text{ kg/m}^2$, 허리둘레 $88.95 \pm 18.88 \text{ cm}$, 수축기 혈압 $127.36 \pm 14.87 \text{ mmHg}$, 이완기 혈압 $80.20 \pm 10.14 \text{ mmHg}$, TC $181.01 \pm 36.53 \text{ mg/dL}$, TG $154.65 \pm 96.73 \text{ mg/dL}$, HDL-C $51.21 \pm 13.16 \text{ mg/dL}$, LDL-C $112.41 \pm 42.60 \text{ mg/dL}$, Fasting Blood Sugar (FBS) $113.09 \pm 38.95 \text{ mg/dL}$, Fasting Serum Insulin $6.45 \pm 7.85 \text{ } \mu\text{IU/mL}$, 혈중 Adiponectin 농도 $8.06 \pm 6.10 \text{ mg/L}$, Apo B $126.67 \pm 38.39 \text{ mg/dL}$, Apo A1 $185.46 \pm 51.19 \text{ mg/dL}$, Apo B/A1 ratio 0.72 ± 0.27 , HOMA-IR 1.83 ± 2.61 , Aortic PWV $7.78 \pm 1.32 \text{ m/s}$, Leg PWV $9.76 \pm 1.51 \text{ m/s}$ 이었다. 고혈압, 당뇨병, 이상지혈증을 진단받은 사람이 각각 1476명 (78.22%), 674명 (35.72%), 663명 (35.14%)이었고 흡연자가 766명 (40.59%)이었다. 성별에 따른 임상적 특성은 대체로 유사한 분포를 보였다. (Table 2)

Table 2. Characteristics of Study Population

	Total (n=1887)	Men (n=997)	Women (n=890)
Age (yrs)	55.89±11.11	54.49±11.64	57.47±10.27*
BMI (kg/m ²)	25.51±3.44	25.58±3.34	25.44±3.55
WC (cm)	88.95±18.88	91.13±8.16	86.51±25.89*
HTN (%)	1476(78.22)	808(81.04)	668(75.06)
DM (%)	674(35.72)	317(31.80)	357(40.11)
Dyslipidemia (%)	663(35.14)	390(39.12)	273(30.67)
Smoking (%)	766(40.59)	401(40.22)	365(41.01)
SBP (mmHg)	127.36±14.87	128.07±14.63	126.56±15.11*
DBP (mmHg)	80.20±10.14	81.67±10.40	78.55±9.58*
TC (mg/dL)	181.01±36.53	177.41±36.67	185.04±35.97*
TG (mg/dL)	154.65±96.73	168.12±109.22	139.56±77.80*
HDL-C(mg/dL)	51.21±13.16	48.20±12.10	54.57±13.48*
LDL-C(mg/dL)	112.41±42.60	108.69±32.00	116.58±51.67*
FBS (mg/dL)	113.09±38.95	114.82±34.33	111.16±43.49*
Insulin(μ IU/mL)	6.45±7.85	6.27±7.81	6.66±7.90
Adiponectin (mg/L)	8.06±6.10	6.45±3.75	9.86±7.55*
Apo B(mg/dL)	126.67±38.39	125.05±38.74	128.49±37.93
Apo A1(mg/dL)	185.46±51.19	178.10±46.49	193.72±54.86*
Apo B/A1	0.72±0.27	0.73±0.24	0.70±0.31
HOMA-IR	1.83±2.61	1.75±2.21	1.92±2.99
Aortic PWV (m/s)	7.78±1.32	8.00±1.26	7.54±1.35*
Leg PWV (m/s)	9.76±1.51	9.98±1.48	9.53±1.50*

Values are mean±SD

* $p < 0.05$ for differences between gender

BMI = body mass index; WC = waist circumference; HTN = hypertension; DM = diabetes mellitus; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; FBS = fasting blood sugar; Apo B = apolipoprotein B; Apo A1 = apolipoprotein A1; Apo B/A1 = apolipoprotein B/A1; HOMA-IR = homeostasis model assessment insulin resistance; PWV = pulse-wave velocity

2. 대사증후군 유무에 따른 임상적 특성

2001년 발표된 NCEP-ATP III 지침에 따라 대사증후군 위험인자를 3개 이상 가지고 있는지로 대사증후군 유무를 판단하였다.⁵ 그 결과 대사증후군이 있는 군에서 없는 군보다 체질량지수, 허리둘레, 수축기와 이완기 혈압, TC, TG, FBS, Serum Insulin, Apo B/A1 ratio, HOMA-IR, Aortic PWV, Leg PWV가 높은 수치를 보였다. 반면 HDL-C, 혈중 Adiponectin 농도는 대사증후군이 있는 군에서 더 낮게 나타났다. 이러한 양상은 성별에 관계없이 남녀 모두에서 확인할 수 있었다. (Table 3)

Table 3. Baseline Characteristics of Study Population according to Metabolic Syndrome

	Men		Women	
	MS (-) (n=519)	MS (+) (n=478)	MS (-) (n=452)	MS (+) (n=438)
Age (yrs)	55.52±11.59	53.36±11.61	56.91±10.58	58.05±9.92
BMI (kg/m ²)	24.48±2.89	26.77±3.40*	24.45±3.40	26.46±3.41*
WC (cm)	88.08±7.28	94.44±7.78*	82.69±9.07	90.46±35.33*
SBP (mmHg)	122.14±12.68	134.50±13.88*	121.11±13.00	132.20±15.09*
DBP (mmHg)	77.63±8.52	86.05±10.49*	75.14±8.19	82.08±9.63*
TC(mg/dL)	174.67±35.17	180.39±38.04*	183.99±33.50	186.11±38.36*
TG(mg/dL)	125.33±67.58	214.57±125.68*	105.00±49.93	175.23±85.03*
HDL-C (mg/dL)	51.35±12.01	44.78±11.25*	59.42±13.16	49.57±11.90*
LDL-C(mg/dL)	108.67±30.81	108.72±33.29	117.10±64.79	116.05±33.15
FBS (mg/dL)	108.04±30.00	122.17±37.13*	100.76±21.10	121.89±56.23*
Insulin(μ IU/mL)	5.52±7.12	7.08±8.43*	5.82±7.73	7.53±7.99*
Adiponectin(mg/L)	7.00±3.91	5.86±3.49*	10.99±8.41	8.70±6.33*
Apo B(mg/dL)	119.50±37.05	131.08±39.67*	124.77±36.93	132.33±38.61*
Apo A1(mg/dL)	177.63±46.06	178.60±46.99*	199.58±57.20	187.67±51.69*
Apo B/A1	0.69±0.22	0.76±0.26*	0.67±0.35	0.74±0.25*
HOMA-IR	1.43±1.80	2.09±2.54*	1.46±1.97	2.39±3.71*
Aortic PWV (m/s)	7.92±1.24	8.08±1.28*	7.44±1.34	7.64±1.36*
Leg PWV(m/s)	9.89±1.44	10.07±1.53*	9.39±1.47	9.66±1.53*

Values are mean±SD

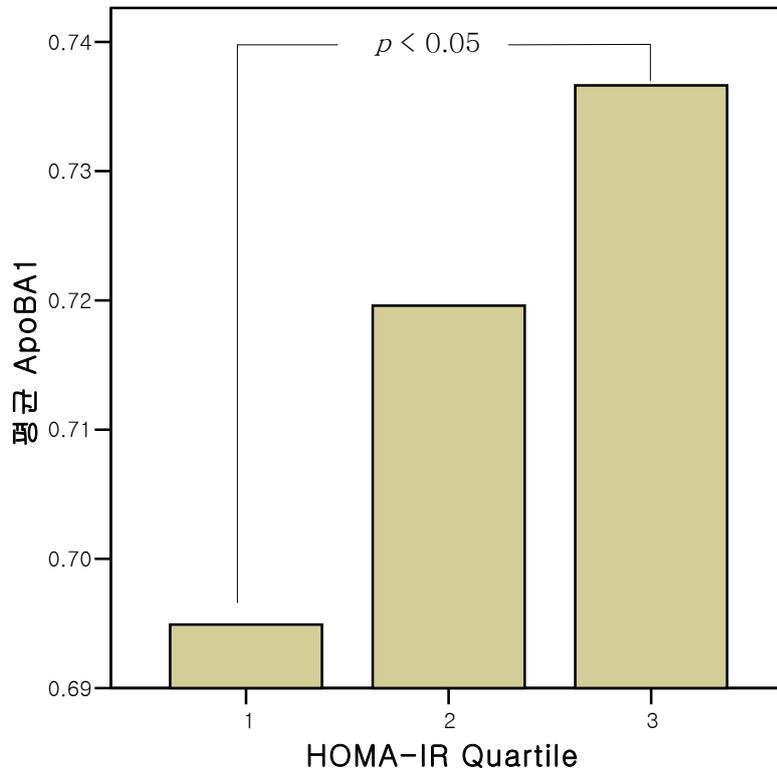
* $p < 0.05$ for differences according to metabolic syndrome

MS = metabolic syndrome

3. HOMA-IR Quartile에 따른 임상적 특성

HOMA-IR을 같은 규모의 Quartile로 3등분하여 임상적 특성을 살펴보았다. HOMA-IR이 낮은 군보다 높은 군에서 체질량지수, 허리둘레, 수축기 혈압, TG, FBS, Fasting Serum Insulin, Apo B/A1 ratio, Aortic PWV, Leg PWV가 유의적으로 증가하는 양상을 보였고, HDL-C, Adiponectin은 감소하는 양상을 보였다. 이 중 Apo B/A1 ratio와 HOMA-IR과의 관계를 도표상으로 나타냈을 때 두 변수간의 상관성을 더 명확하게 알 수 있었다. (Figure 1)

Figure 1. Correlation Between HOMA Quartiles and mean of Apo B/A1 ratio



4. Apo B/A1 ratio를 2개의 Quartile로 구분하였을 때 그에 따른 임상적 특성

동맥경화로 인한 질환 중 하나인 심근경색에 대한 의미있는 예측인자로서 Apo B/A1 ratio의 Cut-off value를 결정한 후, 2개의 Quartile로 구분하여 그에 따른 임상적 특성을 확인하였다.¹⁴⁻¹⁵

Apo B/A1 ratio의 Cut-off value인 0.9 이상인 군에서 미만인 군에 비해 TC, TG, LDL-C, FBS, HOMA-IR, Aortic PWV가 높은 수치를 보였고, HDL-C, 혈중 Adiponectin 농도는 더 낮게 나타났다. (Table 4)

Table 4. Clinical Characteristics according to Apo B/A1 Ratio
At or Above v.s. Below 0.9

	Apo B/A1 Ratio	
	< 0.9 (n=1540)	≥ 0.9 (n=347)
Age (yrs)	55.99±11.00	55.48±11.62
BMI (kg/m ²)	25.49±3.49	25.60±3.22
WC (cm)	88.95±20.49	88.98±8.75
SBP (mmHg)	127.09±14.86	128.57±14.90
DBP (mmHg)	80.06±10.02	80.82±10.62
TC (mg/dL)	176.22±34.63	202.24±37.21*
TG (mg/dL)	148.20±92.87	183.25±107.86*
HDL-C (mg/dL)	52.69±13.35	44.65±9.90*
LDL-C (mg/dL)	107.80±43.37	132.89±31.79*
FBS (mg/dL)	112.05±38.12	117.73±42.21*
Insulin (IU/mL)	6.30±7.66	7.12±8.61
Adiponectin (mg/L)	8.33±6.06	6.88±6.12*
Apo B (mg/dL)	118.92±33.99	161.10±37.95*
Apo A1(mg/dL)	193.33±50.69	150.58±36.90*
Apo B/A1	0.63±0.15	1.11±0.35*
HOMA-IR	1.75±2.37	2.15±3.45*
Aortic PWV (m/s)	7.74±1.31	7.95±1.36*
Leg PWV (m/s)	9.75±1.51	9.83±1.52

Values are mean±SD

* $p < 0.05$ for differences according to the Apo B/A1 value (0.9)

5. Apo B/A1 ratio에 영향을 미치는 인자들

Apo B/A1 ratio와 다른 임상적 특성들 간의 상관성을 확인하기 위해 연령과 성별을 보정하여 Partial Correlation을 시행한 결과, TC, TG, HDL-C, LDL-C, FBS, Adiponectin, HOMA-IR이 유의한 상관성을 갖고 있는 것으로 나타났다. Apo B/A1 ratio는 PWV와 유의한 관계를 보여주지 못했으나, 인슐린저항성 지표들과 유의한 상관성을 보였다. (Table 5)

Table 5. Partial Correlation Coefficients of Apo B/A1 ratio with Characteristics of Study Population adjusted for Sex and Age

	γ	p
TC	0.330	< 0.001
TG	0.173	< 0.001
HDL-C	-0.260	< 0.001
LDL-C	0.269	< 0.001
FBS	0.073	0.001
Adiponectin	-0.093	< 0.001
HOMA-IR	0.052	0.024

γ = partial correlation coefficient adjusted by sex and age

6. Apo B/A1 ratio에 독립적으로 영향을 미치는 인자들

Apo B/A1 ratio와 유의한 상관성을 갖는 것으로 보여진 항목들에 대해 Multiple Linear Regression을 시행한 결과, TC, TG, HDL-C가 Apo B/A1 ratio와 독립적인 상관성을 갖는 것으로 나타났다.

IV. 고찰

심근경색과 같은 심혈관 질환은 환자의 생명을 위협하는 원인이 될 수 있다는 점에서 그 예방과 치료를 위해 많은 연구가 진행되어 왔다. 그러한 연구들을 통하여 LDL-C는 심혈관 질환과 지질대사 이상의 예방과 치료에 있어서 중요한 지표로 입증되었고, 전세계적으로 지침에 따른 LDL-C의 목표 수치를 정하여 임상에 활용하고 있다.

LDL-C 농도는 혈장 100 mL 내에 들어 있는 LDL particles에 포함되어 있는 Cholesterol의 양을 말한다. 그러나 LDL particles은 각각 내부에 들어있는 Cholesterol의 양이 다르고, Non-LDL-C의 존재로 인해 전체 Cholesterol을 대변하지 못한다는 점에서 한계성을 갖는다. Apo B-100과 Apo B-48은 각각 간과 장에서 생성되는데, Apo B-100이 미세한 양의 B-48에 비해 혈장 내 농도가 훨씬 높기 때문에 Apo B-48만을 대상으로 한 특별한 연구를 제외하고는 대개 Apo B로 대표하여 명명한다.¹⁴ Apo B는 LDL-C과 달리 HDL-C를 제외한 Non-LDL-C과 LDL particle 각각에 균일하게 포함되어 있어 LDL-C보다 전체 Cholesterol을 대변해줄 뿐만 아니라 혈중 총 Apo B는 혈중 동맥경화성 particles의 총 수와 일치한다는 장점을 갖고 있다.¹⁶ 실제로 Quebec cardiovascular study에서 Lamarche 등은 Apo B가 혈중 TC, LDL-C보다 허혈성 심질환에 있어서 유용하다고 보고한 바 있다.^{9,17} Apo A1은 HDL particles에 있는 주요 apo로 Cholesterol을 말초 세포로부터 간으로 운반하는 Reverse Cholesterol Transport를 담당하는데, Apo B를 포함하는 동맥경화성 particles에는 포함되지 않고 주로 항동맥경화적인 부분을 반영한다.¹⁴ 이렇게 지표로서 Apo B와 Apo

A1의 유용성이 알려지면서, 심근경색에서 Apo B/A1 ratio의 유용성을 보고한 AMORIS study 등과 같이 Apo B/A1 ratio에 대한 여러 연구들이 지속적으로 진행되고 있으며, 기존 심혈관 질환과의 깊은 상관성이 입증되었던 대사증후군이나 인슐린저항성 등과의 연관성에 대해서도 보고되고 있다.^{8,15,18}

한국 성인을 대상으로 한 본 연구에서는 우선 대사증후군의 유무에 따라 차이를 보이는 인자들을 알아보았고, 체질량지수, 허리둘레, 수축기와 이완기 혈압, TC, TG, HDL-C, FBS, Fasting Serum Insulin, Adiponectin, Apo B/A1 ratio, HOMA-IR, Aortic PWV, Leg PWV에 있어서 유의한 차이를 보인다는 결과를 얻었다. 이는 2004년 황상태 등이 당뇨병 및 내당능장애가 없는 한국 성인을 대상으로 한 연구 결과나 2006년 Lars Lind 등이 스웨덴의 50대 1800여명을 대상으로 시행한 연구 등과 유사한 결과이다.^{8,15,19,20}

인슐린저항성 인자인 HOMA-IR을 같은 규모의 Quartile로 3등분하여 HOMA-IR 값이 가장 낮은 군부터 높은 군까지 세 군을 비교하였다. 인슐린저항성이란, 표적장기 세포에 존재하는 인슐린 수용체와 인슐린의 결합보다는 결합 이후의 세포 내 신호전달에 장애가 발생한 상태를 의미하는 것으로, 본 연구에서는 체질량지수, 허리둘레, 수축기 혈압, TG, HDL-C, FBS, Fasting Serum Insulin, Adiponectin, Apo B/A1 ratio, Aortic PWV, Leg PWV에서 통계적으로 유의한 차이를 보여 기존에 보고된 결과와 유사했다. 특히 PWV와 HOMA-IR과의 상관성에 대해서는 최근 많은 연구가 진행 중으로 몇 개의 연구에서 이미 Peripheral PWV 혹은 Central PWV와 HOMA-IR와의 연관성을 보고한 바 있다.^{8,21,22-25} 1989년 Zavaroni 등이 인슐린저항성이 심혈관 질환을 예측할 수 있는 중요한 요소라

한 점이나 1996년 Despres 등이 Quebec cardiovascular study에서 심혈관 질환의 독립적인 위험인자로서 고인슐린혈증을 보고한 점 등 기존의 연구들에서 인슐린저항성과 심혈관 질환과의 밀접한 관계가 이미 입증된 사실과 PWV가 심혈관 질환의 발생 원인과 관련된 동맥경화에 대한 검사라는 것을 고려하였을 때, PWV와 HOMA-IR과의 상관성은 예측할 수 있는 결과라 하겠다.²⁶⁻²⁷

Apo B/A1 ratio를 두 개의 Quartile로 나누어 시행한 분석에서도 기존 연구들과 마찬가지로 TC, TG, HDL-C, LDL-C, FBS, HOMA-IR이 유의한 차이를 보여주었다. Adiponectin 또한 HOMA-IR과 같이 유의한 차이가 있는 것으로 나타났고, Aortic PWV에서도 유의한 통계적 차이가 보여 Adiponectin, Aortic PWV와 Apo B/A1 ratio와의 상관성을 확인할 수 있었다. 그러나 나이와 성별을 통제하고 Apo B/A1 ratio에 대한 Partial Correlation Analysis를 시행한 결과, TC, TG, HDL-C, LDL-C, FBS, Adiponectin, HOMA-IR만 Apo B/A1 ratio와 상관성을 보였으며, Apo B/A1 ratio에 대한 Multiple Linear Regression 결과상 TC, TG, HDL-C이 대사증후군 인자를 적어도 1개 이상 가지고 있는 한국 성인에서 Apo B/A1 ratio와 독립적인 상관성을 보였다.

Apo B/A1 ratio와 Aortic PWV는 나이나 연령의 영향으로 인한 제한적인 상관성만 가지며 독립적인 연관성은 없는 것으로 나타났다. 기존 연구들에서 Apo B/A1 ratio는 성별과 연령의 영향 없이 심혈관 질환의 예측인자로서 유용하다고 알려진 반면, PWV는 성별과 연령의 영향을 받는 것으로 알려져 있는데, 본 연구에서도 마찬가지로 Apo B/A1 ratio는 성별과 연령의 영향을 받지 않았으나 PWV는 유의한 영향을 받는 것으로 나타났다. 이러한 점을 고려 시, Apo B/A1 ratio가 더 민감하고 독립적인 선행지표이기 때문에

상대적으로 다른 인자에 의존적인 PWV와의 관계에 있어서 성별과 연령을 제한하면 상관성이 떨어지는 것일 수 있겠다.⁷⁻⁸ Apo B와 Carotid-Femoral PWV 사이에 독립적인 상관성이 있음을 보고한 연구도 있었으나, 이는 약물치료를 받는 대상에 대해서만 보고된 사실이라는 점과 동일 대상에서 Apo A1은 유의한 관계를 보이지 못했다는 점을 고려 시, 본 연구의 결과와 직접적으로 비교하기 어려울 것으로 생각된다.²⁸

본 연구는 한국 성인을 대상으로 대사증후군 여부와 HOMA-IR 수치, 그리고 Apo B/A1 ratio에 따라 대상의 군을 나누어 여러가지 임상 특성에 대한 통계적 차이를 확인하고 Apo B/A1 ratio와 밀접한 관계를 보이는 인자들을 조사한 연구로, 대사증후군이나 인슐린 저항성이 체질량지수, 허리둘레, 혈압, TG, HDL-C, Apo B/A1 ratio, PWV 등과 연관성이 있다는 것과 Apo B/A1 ratio가 TC, TG, HDL-C, LDL-C, 인슐린저항성과 유의한 관계를 나타낸다는 것을 확인할 수 있었다.

본 연구는 단면적 연구라는 제한으로 인해 대사증후군, 인슐린 저항성 및 여러 임상적 특성과 Apo B/A1 ratio 간의 인과적 관계를 증명하는데 부족한 점이 있으며, 대상의 병력, 약물 복용력 등의 인자들을 배제하였다는 것 등 여러 한계점이 있다. 그러나 기존 연구들이 인슐린저항성 인자로서 HOMA-IR만을 주로 사용한 것과 달리 본 연구에서는 Adiponectin을 추가하여 Apo B/A1 ratio를 포함한 다른 인자들과의 관계를 살펴보았다는 점과 기존 연구에 없었던 Apo B/A1 ratio와 PWV와의 상관성에 대하여 한국 성인을 대상으로 분석하였다는 점에서 의의가 있다고 생각된다.

식습관의 서구화와 인구의 고령화, 영양 섭취의 과잉 등으로 인해 동맥경화에 따른 심혈관 질환과 같이 치명적인 혈관합병증의 유병률이 앞으로 더욱 증가할 수 있다는 점에 있어서, 이에 대한 조

기 검진과 엄격한 치료가 요구된다. 추후 Apolipoprotein B/A1 과의 관련 인자에 대한 지속적인 연구가 필요할 것이다.

V. 결론

1. 한국 성인에서 대사증후군이 있는 사람일수록 체질량지수, 허리둘레, 수축기와 이완기 혈압, TC, TG, FBS, Fasting Serum Insulin, Apo B/A1 ratio, HOMA-IR, Aortic PWV, Leg PWV가 높은 수치를 보였고, HDL-C, 혈중 Adiponectin 농도는 낮은 수치를 나타냈다.
2. 한국 성인에서 HOMA-IR 수치가 높은 군에 속할수록 체질량지수, 허리둘레, 수축기 혈압, TG, FBS, Fasting Serum Insulin, Apo B/A1 ratio, Aortic PWV, Leg PWV가 유의적으로 증가하는 양상을 보였고, HDL-C, Adiponectin은 감소하는 양상을 보였다.
3. 한국 성인에서 Apo B/A1 ratio가 높을수록 TC, TG, LDL-C, FBS, HOMA-IR, Aortic PWV가 높게 나타났고, HDL-C, 혈중 Adiponectin 농도는 더 낮게 나타났다. Apo B/A1 ratio에 영향을 미치는 인자들에 대해 연령, 성별로 통제하여 분석했을 경우, LDL-C, FBS, HOMA-IR, Adiponectin이 Apo B/A1 ratio와 상관성을 나타냈으며, 그 외 TC, TG, HDL-C은 Apo B/A1 ratio에 독립인자로 작용한다는 것을 보여주었다.

한국 성인 중 대사증후군이 있는 사람에서 Apo B/A1 ratio, 인슐린 저항성 및 PWV가 증가하였고, Apo B/A1 ratio와 인슐린 저항성과는 상호 연관성이 있었으며, Apo B/A1 ratio와 TC, TG, HDL-C과는 독립적인 상관성을 보였다.

참고문헌

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Laht K, Nissen M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9
3. Bjorntorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med* 1992;24:465-8
4. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects. *Diabetes* 1998;47:793-800
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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. *JAMA* 2001;285:2486-97
6. Grundy SM. Approach to lipoprotein management in 2001 national cholesterol guideline. *Am J Cardiol* 2002;17:11i-21i
7. Waldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026-33
8. Hwang ST, Sung KC, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH et al. Insulin resistance and apolipoprotein B as a metabolic syndrome risk factor in normal glucose tolerance. *Korean Journal of Medicine* 2004;66-2:156-66
9. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. *Circulation* 1997;95:69-75
10. Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, Humphries SE. Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. *Arterioscler*

11. Rahmani M, Raiszadeh F, Allahverdian S, Kiaii S, Navab M, Azizi F. Coronary artery disease is associated with the ratio of apolipoprotein A-I/B and serum concentration of apolipoprotein B, but not with paraoxonase enzyme activity in Iranian subjects. *Atherosclerosis* 2002;162:381-9
12. Wagner AM, Perez A, Zapico E, Ordonez-Llanos J. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B in the dyslipidemic classification of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:2048-51
13. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003;361:777-80
14. Waldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med.* 2004;255:188-205
15. Lars L, Bengt V, Johan S. The Apolipoprotein B/AI Ratio and the Metabolic Syndrome Independently Predict Risk for Myocardial Infarction in Middle-Aged Men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26:406-10
16. Elovson J, Chatterton JE, Bell GT, Schumaker VN, Reuben MA, Puppione DL et al. Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. *J Lipid Res* 1988;29:1461-73
17. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR et al. Apolipoprotein A-1 and B levels and the risk of ischemic heart disease during a 5-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1996;94:273-8
18. Justo SJ, Virend KS, Fatima Helena SK, Carolina AG, William LI, Apoor SG et al. Comparison of Apolipoprotein-B/Apolipoprotein-AI in Subjects With Versus Without the Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 2006;98:1369-73
19. Yun JE, Sull JW, Lee HY, Park E, Kim S, Jo J et al. Serum Adiponectin as a Useful Marker for Metabolic Syndrome in type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25(3)259-65

20. Lin WY, Lai MM, Li CI, Lin CC, Li TC, Chen CC et al. In Addition to Insulin Resistance and Obesity, Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity is Strongly Associated with Metabolic Syndrome in Chinese –A Population-Based Study (Taichung Community Health Study, TCHS). *J Atheroscler Thromb* 2009 Apr 30
21. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:S135-48
22. Miyai N, Arita M, Miyashita K, Morioka I, Takeda S. The influence of obesity and metabolic risk variables on brachial-ankle pulse wave velocity in healthy adolescents. *J Hum Hypertens* 2008;Dec:1-7
23. Lee JW, Lee DC, Im JA, Shim JY, Kim SM, Lee HR. Insulin resistance is associated with arterial stiffness independent of obesity in male adolescents. *Hypertens Res* 2007;30(1):5-11
24. Ferreira I, Boreham CA, Twisk JW, Gallaqher AM, Young IS, Murray LJ et al. Clustering of metabolic syndrome risk factors and arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project. *J Hypertens* 2007;25(5):1009-20
25. Seo HS, Kang YS, Park S, Park HY, Ko YG, Choi D et al. Insulin resistance is associated with arterial stiffness in nondiabetic hypertensives independent of metabolic status. *Hypertens Res* 2005;28(12):945-51
26. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall’Aglia E, Luchetti L, Buonanno G et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989;320:702-6
27. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-7
28. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Dronet L, Ferrieres J. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk Factors in a Population-Based Study. *J Hypertens* 2001;19(3):381-7

Abstract

Apolipoprotein B/A1 ratio and insulin resistance, pulse wave velocity in Korean adults who have more than one risk factor of metabolic syndrome

Yoon Bum Lee

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor : Kyung Rae Kim)

Background: Metabolic syndrome is associated with atherosclerosis such as cardiovascular disease, cerebrovascular disease and peripheral vascular disease. Apolipoprotein B/A1 ratio is related to atherosclerosis associated with metabolic syndrome and insulin resistance. The aim of this study was to assess the association of apolipoprotein B/A1 ratio with pulse wave velocity, one of the diagnostic tools about atherosclerosis, in Korean adults who had more than one risk factor of metabolic syndrome.

Methods: total 1887 participants (997 men, 890 women) were enrolled in this study. We assessed the clinical characteristics and biochemical parameters of subjects like risk factors of metabolic syndrome, markers of insulin resistance, apolipoprotein B/A1 ratio, and then analyzed the data to know their interaction.

Result: Metabolic syndrome showed significant association with body mass index, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, fasting blood sugar, fasting serum insulin, HOMA-IR, adiponectin, apolipoprotein B/A1 ratio, aortic and leg pulse wave velocity. Apolipoprotein B/A1 ratio showed dependent relationship with LDL-cholesterol, fasting blood sugar, HOMA-IR, adiponectin, and independent relationship with total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol. ($p < 0.05$)

Conclusion: Metabolic syndrome revealed significant relationship with apolipoprotein B/A1 ratio, insulin resistance and pulse wave velocity. Apolipoprotein B/A1 ratio was associated with insulin resistance.

Key Words : apolipoprotein B/A1 ratio, metabolic syndrome, pulse wave velocity, insulin resistance