

비당뇨병성인에서 LDL 입자크기와 내중막 두께 및 인슐린저항성과의 연관성

연세대학교 의과대학 내과학교실, 한림대학교 의과대학 내과학교실¹, 연세대학교 의과대학 진단검사의학과교실²

박진아·김철식·박종숙·김똥미·조민호¹·공지현·김혜진
김정호²·안철우·차봉수·임승길·김경래·이현철

Relationship of LDL Particle Size to IMT and Insulin Resistance in Non-Diabetic Adult

Jina Park, Chul Sik Kim, Jong Suk Park, Dol Mi Kim, Min Ho Cho¹, Jee Hyun Kong, Hai Jin Kim, Jeong-Ho Kim², Chul Woo Ahn, Kyung Rae Kim, Bong Soo Cha, Sung Kil Lim, Hyun Chul Lee

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,
Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine¹,
Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine², Seoul, Korea*

- Abstract -

Background: The aims of this study were to investigate the predictor of the low density lipoprotein (LDL) particle size and the relationship of the LDL particle size to the levels of insulin resistance and the carotid intima-media thickness (IMT) in healthy Koreans.

Methods: The subjects were 47 and 89 clinically healthy males and females, aged between 32 and 70 years, without medications that could potentially alter glucose and lipid metabolisms. The mean LDL particle size was determined by polyacrylamide tube gel electrophoresis (Lipoprint(r) LDL, Quantimetrix), the insulin resistance using a short insulin tolerance test kit, and the subclinical atherosclerosis from the carotid intima-media thickness.

Results: The LDL particle size was found to be significantly correlated with insulin resistance using a simple Pearson's correlation ($r=0.233$, $P<0.01$), but the independent predictors of the LDL particle size, as determined by a multiple stepwise regression analysis, were serum triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL) cholesterol level and age ($\beta=-0.403$, $P<0.001$; $\beta=0.309$, $P=0.003$; $\beta=-0.219$, $P=0.016$, respectively). Significant relationships were found between an increasing IMT and the traditional risk factors of atherosclerosis: age, LDL cholesterol, HDL cholesterol, systolic and diastolic blood pressure ($r=0.490$, $P<0.001$; $r=-0.251$, $P<0.01$; $r=0.211$, $P<0.05$; $r=0.298$, $P<0.01$; $r=0.263$, $P<0.01$, respectively). However, no significant correlation was found between an increasing IMT and the LDL particle size ($r=-0.172$, $P=0.075$).

Conclusion: The best predictors for the LDL particle size were the serum TG level, HDL cholesterol level and age. Insulin resistance was not found to be an independent predictor of the LDL particle size. Small dense LDL was not found to be a predictor of the IMT in healthy Koreans (*J Kor Diabetes Assoc* 29:333 ~ 343, 2005).

Key Words: LDL subfraction, Insulin resistance, Carotid intima-media thickness (IMT)

서 론

저밀도 지단백(low density lipoprotein, LDL)은 혈장 내에 다양한 크기와 밀도로 구성되어 존재한다. LDL 입자 크기와 LDL내 유리 콜레스테롤 양은 LDL의 밀도와 지단백 질 양이 증가할수록 감소한다¹⁾. 이러한 LDL 입자크기를 결정하는 인자에 대해서는 아직까지 밝혀진 바가 적지만, 나이²⁾, 성별²⁾, 유전적인 요인³⁾과 식이 및 운동습관 등과 연관된 생활습관⁴⁾ 등으로부터 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 또한 대사증후군에서 보이는 이상지질혈증과 동반되어 작고 조밀한 LDL (small dense LDL, sdLDL)이 관찰되어, 인슐린저항성이 LDL 입자 크기에 영향을 미치는 것으로 추측되었다.

LDL 입자 크기에 대한 관심이 증가되고 있는 이유는 최근의 여러 연구 결과에서 LDL의 크기에 따라 관상동맥 질환의 위험도가 달라지며, sdLDL이 우세한 혈장 성상을 보이는 환자들에게서 죽상경화증이 증가한다는 보고들이 있었기 때문이다⁵⁻¹²⁾. 심근경색 환자를 대상으로 한 환자대조 연구에 따르면 sdLDL이 많은 지질 성상을 가진 사람에서 그렇지 않은 사람보다 관상동맥 질환의 위험도가 3배로 증가한다고 하였다⁵⁻⁷⁾. 또한 LDL 입자크기와 관상동맥 질환의 발생 사이의 상관관계를 보기 위해 Physician's Health Study⁸⁾, Stanford Five Cities Project⁹⁾, Quebec Cardiovascular Study¹⁰⁻¹²⁾ 등 여러 전향적인 연구가 시행되었는데, 이들 연구 결과에서도 감소된 LDL 입자 크기는 관상동맥 질환을 예측할 수 있는 중요한 변수였다.

한편, Quebec Cardiovascular Study에서는 LDL 입자 크기가 작은 경우 다른 위험인자와 독립적으로 관상동맥 질환의 예측 인자로 작용하였지만, Physician's Health Study, Stanford Five Cities Project에서는 각각 식후 중성지방(triglyceride, TG) 및 총 콜레스테롤 대 고밀도 지단백(high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤의 비에 대해 보정하였을 때 관상동맥 질환과 LDL 입자 크기 사이의 상관관계는 유의하지 않아 작은 LDL 입자 크기가 관상 동맥 질환의 독립적인 예측인자는 아니라고 보고하였다.

한국에서도 생활방식이 서구화되어 가면서 심혈관 질환이나 뇌혈관 질환으로 인한 사망률이 점차 높아지고 있다. 그러나 현재까지 국내에서는 한국인에서의 LDL 아형과 죽상경화증 유병률의 상관관계 또는 LDL 입자크기의 영향 인자에 대한 연구가 많지 않은 실정이다. 그리고, 지금까지 발표된 연구들은 관상동맥 질환이 있는 환자를 대상으로 한 것으로, 지질 대사에 영향을 미칠 수 있는 약물 복용력이나 질병력에 대한 언급이 없었다.

본 연구에서는 특별한 과거력이나 약물 복용력이 없는 비당뇨병 성인에서 신체검진 및 혈청 공복 혈당, 혈청 지질 검사, 단시간 인슐린저항성 검사를 시행하고, 어떠한 인자가

LDL 입자 크기와 상관관계가 있는지, LDL입자크기가 인슐린저항성과 유의한 관계가 있는지 여부에 대해 알아보고자 하였다. 또한 경동맥 초음파를 통해 평가한 무증상 죽상경화증 정도와 LDL 입자 크기와 상관관계를 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 4월부터 2004년 6월까지 연세대학교 의과대학 영동 세브란스병원 건강검진 센터에 내원한 31세에서 70세 사이의 남성 및 여성으로, 임상적으로 건강하고 특별한 내과적 질환을 진단받은 기왕력이 없는 총 136명(남성 47명, 여성 89명)을 연구 대상으로 하였다.

모든 대상자는 혈청 공복혈당 검사, 간기능 검사, BUN, creatinine, 갑상선 기능검사 및 요화학 검사를 시행하였다. 혈액검사에서 이상이 있는 사람 및 지질 대사에 영향을 미칠 수 있는 내과적 질환을 진단받은 기왕력이 있는 사람, 심혈관 질환이 있는 사람, 기타 임상적으로 명백한 증상이 있는 질환(예: 악성 종양, 정신과적 질환)을 진단받은 기왕력이 있는 사람, 심혈관계 약물, 지질저하제 등을 지속적으로 복용하고 있는 사람은 연구 대상에서 제외하였다. 모든 환자는 검사과정 및 목적에 대한 설명을 듣고 이의 시행에 동의하였다.

2. 연구 방법

1) 임상적 특성

신체계측으로 신장, 체중, 허리둘레를 측정하였다. 복부 비만도를 측정하기 위하여 허리둘레를 측정하였고 허리둘레는 선 자세에서 다리를 30 cm 벌리고 최하단 늑골과 전상장골극 중간 부위에서 측정하였다. 체질량지수는 몸무게(kg)를 키의 제곱(m²)으로 나누어 구하였다.

설문조사를 통해 과거 기왕력, 흡연력, 폐경시기 및 복용하고 있는 약제를 조사하였다. 흡연력은 하루에 피운 담배의 양(갑)×담배를 피운 기간(년)으로 표시하였다. 혈압은 5분 이상 안정을 취한 후의 수축기 및 이완기 혈압을 측정하였다.

2) LDL 아형

3% polyacrylamide gel과 LipoPrint[®] system LDL subfractions kit (Quantimetrix Co., Redondo Beach, CA, USA)을 사용하여 전기 영동을 시행하였다. 정도관리를 위해 Liposure system (Quantimetrix Co., Redondo Beach, CA, USA)을 사용하였다. 정량을 위해 Artixscan 1100 scanner (Microtek Co., USA) 와 iMac personal computer (Apple

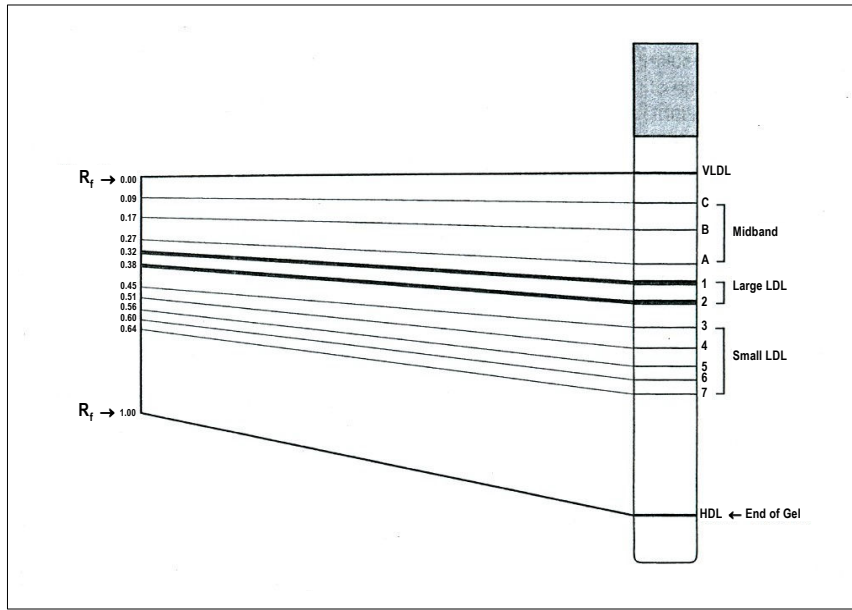


Fig. 1. LDL 아형의 LipoPrint® system LDL subfractions kit (Quantimetrix Co.)에 의한 분석 방법: polyacrylamide tube gel 전기영동에서 각 띠의 위치

Computer Inc., USA)로 610 nm에서 scan을 시행했다. scan 후에, electrophoretic mobility (Rf)와 area under the curve (AUC)를 NIH image program vs. 1.62 (US National Institute of Health, USA)를 이용하여 정량적으로 구했다. LDL 아형은 Rf가 0인 VLDL분획과 Rf가 1.0인 HDL 분획 사이에서 계산되었다. LDL은 Rf 0.32 에서 Rf 0.64에 걸쳐 7개의 띠로서 분포했는데 (Fig. 1), 각각의 Rf는 0.32, 0.38, 0.45, 0.51, 0.56, 0.60, 0.64이었다. 이들은 각각 LDL 1에서 LDL 7로 정의되었다. LDL 1과 LDL 2는 LDL입자가 크고 LDL 3에서 LDL 7은 LDL입자가 작다. 각 띠에 해당하는 지단백 구획의 상대적 면적을 구하였고, 상대적 면적과 각 구획의 입자크기를 이용하여 평균 LDL 입자크기 (이하 LDL 입자크기로 표기)를 구하였다.

LDL입자의 평균 입자크기를 기준으로 해서 268A이상이면 type A, 265A이상, 268A 미만이면 type I, 265A 미만이면 type B로 구분했다¹³⁾.

3) 경동맥 내중막 두께

(intima-media thickness, IMT)

죽상경화증의 정도를 평가하기 위해 IMT를 시행했다. 총 108명 (남성 42명, 여성 66명)의 대상자에서 IMT를 시행했다. 좌측과 우측 경동맥의 중단면을 따라 총경동맥이 내경동맥과 외경동맥으로 분리되는 분지점의 근위부에 위치한 총경동맥의 원벽 (far wall)에서 내중막 두께가 최고인 지점을 정하고 이 지점과 이를 중심으로 근위 10 mm, 원위 10 mm 위치에서 내중막 두께를 측정하여 평균치와 최고치를 구하였다. 이 때 경동맥 내중막 두께의 측정이 예정된 부위

에 석회화되고 혈관의 내강내로 돌출된 병변인 죽전 (plaque)이 있는 경우에는 죽전이 포함되지 않은 근위부에서 측정하였다. 경동맥 내중막 두께는 원벽의 내막에 해당되는 첫번째 반향적선과 중막과 외막의 경계를 나타내는 두 번째 반향적선 사이의 거리를 캘리퍼의 일종인 Digimatic (Mitutoyo CD-15B, Japan)을 이용하여 측정하였다. 고해상도 B-mode 초음파기기로서는 ProSound SSD-5000 (ALOKA, Japan)의 10MHz 선상 탐촉자를 이용하여 동일 검사자에 의해 시행하였다. 연령, 성별에 따른 경동맥 내중막 두께 증가 유무는 조 등¹⁴⁾의 연구결과에 따라 정하였다.

4) 단시간 인슐린 내성검사 (short insulin tolerance test, SITT)

인슐린저항성을 측정하기 위해 모든 환자에서 단시간 인슐린 내성 검사를 시행하였다. 12시간 이상 금식 후 한쪽 수부정맥에 18G-22G 카테터를 삽입하고 3-way를 연결하여 채혈에 이용하였고, 다른 한 팔에도 전박정맥을 확보하여 인슐린 주사 및 포도당 정주를 하는데 사용했다. 카테터 삽입 후 대상자가 누워있는 상태에서 20~30분간 안정시키고 100배로 희석해 놓은 insulin lispro 0.1 u/kg를 투여하고 0 분 (투여 전), 3분, 6분, 9분, 12분, 15분에 3-way를 통해 채혈하여 EDTA 항응고관에 담았다. 검사 후 저혈당을 방지하기 위해 20% DW 100 mL를 투여했다. 채혈한 혈액을 통해 혈당을 측정하고 아래의 공식을 이용하여 kitt 값을 구하였다.

$$\text{Kitt (rate constant for plasma glucose disappearance)} = 0.693/t_{1/2} \times 100 (\%/min)^{15)}$$

5) 생화학적 특성

12시간이상 공복상태에서 채혈하였으며 혈당, C-peptide, 인슐린 및 당화 혈색소 및 혈청 지질 농도를 측정했다. 혈당은 포도당 산화효소법으로(Hitachi 7600-110, Hitachi, Tokyo, Japan), C-peptide와 인슐린은 chemiluminescence assay (Immulate2000, DPC, LA, CA, USA)로 각각 측정했다. 당화혈색소는 immunoturbidimetry를 이용하였고(Cobas Integra 800, Roche, Mannheim, Germany), 총 콜레스테롤 측정은 CHOD-PAP (cholesterol-esterase peroxidase-phenolaminoantipyrin)법을, TG측정은 GPO-PAP (glycerol phosphate oxidase-phenol aminoantipyrin)법을, HDL 콜레스테롤 측정을 위해 직접효소법을 이용하였다(Hitachi 7600-110, Hitachi, Tokyo, Japan). LDL 콜레스테롤(LDL cholesterol, LDL-C)은 Friedwald 공식을 이용하여 구하였다.

LDL 콜레스테롤 = 총콜레스테롤 - 중성지방/5 - HDL 콜레스테롤¹⁶⁾

6) 통계

모든 통계치는 평균 ± 표준편차로 나타냈다. 남녀 사이

의 임상적 특성, 생화학적 특성의 차이를 Student's t검정을 이용하여 비교하였다. 흡연자의 비율과 type B의 비율은 카이제곱 검정을 이용해 분석하였다. LDL 입자크기와 경동맥 내중막 두께를 각각 종속변수로 했을 때 다른 연속 변수와 상관관계를 갖는지 여부는 Pearson 상관분석을 사용하여 검증하였고 LDL 입자크기의 예측인자를 결정하기 위해 다중다단계 회귀분석을 이용하였다.

모든 통계학적인 분석은 SPSS for windows 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였고 P값이 0.05미만일 때 통계학적으로 유의하다고 평가했다.

결 과

1. 성별에 따른 대상자의 임상적, 생화학적 특성

본 연구에 참여한 남성 대상자는 47명, 여성 대상자는 89명이었다. 여성군은 30대가 12명, 40대가 23명, 50대가 40명, 60대가 14명이었고, 남성군은 30대가 5명, 40대가 19명, 50대가 18명, 60대가 5명이었다. 남성군이 여성군에 비해

Table 1. Clinical and Metabolic Characteristics of the Subjects by Sex

	Female	Male	P-value*
N	89	47	-
Age (years)	52.1 ± 9.0	50.4 ± 7.8	0.265
BMI (kg/m ²)	23.1 ± 2.7	24.6 ± 2.62	<0.01
WC (cm)	76.7 ± 7.5	86.3 ± 7.3	<0.001
Smoking (%)	2 (2.2)	28 (59.6)	<0.001
Menopause (%)	65.5	-	-
SBP (mmHg)	121.9 ± 14.1	124.8 ± 12.3	0.250
DBP (mmHg)	78.7 ± 8.0	76.5 ± 9.8	0.188
FBG (mmol/L)	5.13 ± 0.62	5.60 ± 0.54	<0.001
HbA1c (%)	5.8 ± 0.5	5.9 ± 0.6	0.212
C-peptide (nmol/L)	0.49 ± 0.18	0.64 ± 0.26	<0.05
s-insulin (pmol/L)	37.6 ± 19.7	49.7 ± 32.1	0.087
Total cholesterol (mmol/L)	5.11 ± 0.83	5.00 ± 0.70	0.357
TG (mmol/L)	1.16 ± 0.83	1.51 ± 0.73	<0.01
HDL cholesterol (mmol/L)	1.47 ± 0.29	1.24 ± 0.22	<0.001
LDL cholesterol (mmol/L)	3.11 ± 0.74	3.05 ± 0.62	0.624
LDL particle size (Å)	268.5 ± 4.4	265.8 ± 6.1	<0.01
Type B (%)	19 (21.3)	18 (38.3)	<0.05 [†]
Kitt	3.8 ± 1.1	3.3 ± 1.2	<0.01
Mean IMT (mm)	0.63 ± 0.12	0.68 ± 0.14	0.062

Values are the mean ± SD except for the frequency data. Abbreviations: BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FBG, fasting blood glucose; TG, triglyceride; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; IMT, intima-media thickness. * P-values of the chi-square test between male and female for smoking(%) and type B(%), and p-values of the students t-test between male and female for other variables. [†]After continuity correction, P= 0.056.

Table 2. Pearson Correlation Coefficients between Average LDL Diameter and other Variables Measured

	R	P-value
Age (year)	-0.185	< 0.05
BMI (kg/m ²)	-0.150	0.088
WC (cm)	-0.203	< 0.05
Gender (male=0, female=1)	-0.248	< 0.01
SBP (mmHg)	-0.159	0.068
DBP (mmHg)	-0.198	< 0.05
Total cholesterol (mmol/L)	-0.170	< 0.05
TG (mmol/L)	-0.635	< 0.001
HDL cholesterol (mmol/L)	0.534	< 0.001
LDL cholesterol (mmol/L)	-0.158	0.067
HbA _{1c} (%)	-0.240	0.05
C-peptide (nmol/L)	-0.246	< 0.05
s-insulin (pmol/L)	-0.128	0.211
Kitt	0.233	< 0.01
Mean IMT (mm)	-0.172	0.075

Abbreviations: BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TG, triglyceride; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; IMT, intima-media thickness.

Table 3. Stepwise Multiple Linear Regression Analyses with Average LDL Particle size as a Dependent Variable

	Standardized coefficient (β)	P-value
TG (mmol/L)	-0.403	0.000
HDL cholesterol (mmol/L)	0.309	0.003
Age (year)	-0.219	0.016

R²=48% Abbreviations: TG, triglyceride; HDL, high density lipoprotein.

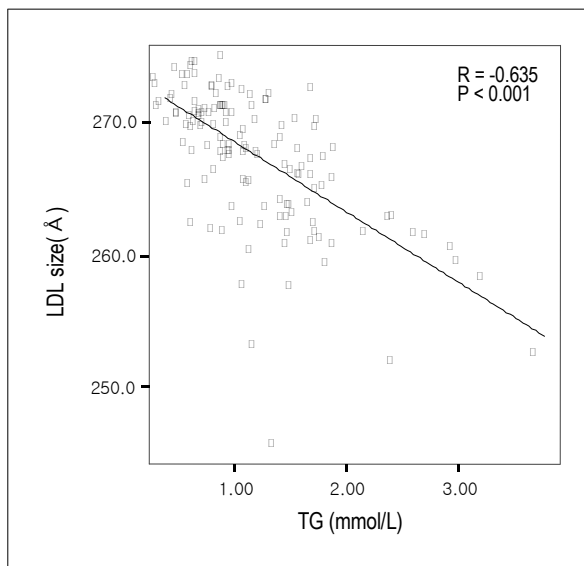


Fig. 2. TG concentration versus LDL particle size

비만도가 높고 복부 비만인 대상자의 수가 많았으며, 인슐린저항성 정도가 높았다. 남성군이 여성군에 비해 공복혈당이 높았지만 HbA_{1c}는 통계학적인 차이가 없었다. 남성군이 여성군에 비해 흡연율이 높았으며, 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮았고, LDL 입자크기가 더 작았다. 통계학적으로 유의하지 않았지만 남성군에서 IMT 평균치가 더 두꺼운 경향을 보였다 (Table 1).

2. 평균 LDL 입자크기에 대한 상관분석

LDL 입자크기와 상관관계를 보기 위해 각 변수에 대한 Pearson상관분석을 시행했다. LDL 입자크기와 상관관계가 있는 변수는 연령, 허리둘레, 남성인 성별, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤, TG, HDL 콜레스테롤, HbA_{1c}, C-peptide, kitt였다 (Table 2).

Table 4. Pearson Correlation Coefficients between Carotid IMT and other Variables Measured

	R	P- value
Age (year)	0.490	<0.001
BMI (kg/m ²)	0.101	0.307
WC (cm)	0.146	0.162
Gender (male=0, female=1)	-0.180	0.062
Smoking (PYs)	0.034	0.731
SBP (mmHg)	0.298	<0.01
DBP (mmHg)	0.263	<0.01
Total cholesterol (mmol/L)	0.111	0.251
TG (mmol/L)	0.046	0.635
HDL cholesterol (mmol/L)	-0.251	<0.01
LDL cholesterol (mmol/L)	0.211	<0.05
HbA1c (%)	0.026	0.824
Kitt	0.031	0.755
LDL particle size (Å)	-0.172	0.075

Abbreviations: BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TG, triglyceride; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; IMT, intima-media thickness.

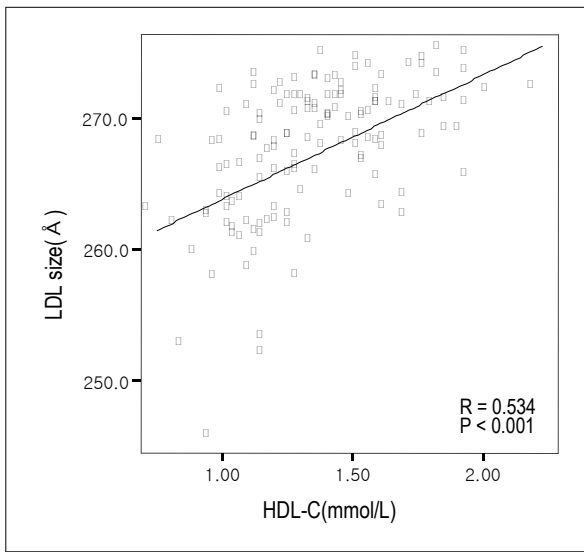


Fig. 3. HDL cholesterol concentration versus LDL particle size (HDL-C: high density lipoprotein cholesterol)

3. 평균 LDL 입자크기에 대한 다중 다단계 회귀분석

연령, 성별, 체질량지수, 허리둘레, 수축기 및 이완기 혈압, TG, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HbA_{1c}, kitt의 LDL입자크기에 대한 다중회귀분석을 시행했을 때 TG, HDL 콜레스테롤, 연령만이 LDL 입자크기에 대한 독립적인 예측인자였다(Table 3, Fig. 2, 3).

4. 경동맥 내중막 두께에 대한 상관분석

IMT와 Pearson 상관분석에서 상관관계를 보인 변량은

연령, 수축기 및 이완기 혈압, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤이었다. 남성인 성별, LDL 입자크기는 통계학적으로 유의하지는 않으나 상관관계가 있는 경향을 보였다(Table 4).

고 찰

인슐린저항성이 여러가지 심혈관 질환의 위험요인과 연관되어 있다고 알려지면서, 인슐린저항성과 연관된 임상적 특성의 총체로서 대사증후군이라는 개념이 대두되었다. 대사증후군은 고혈압, 이상지혈증, 내당능장애, 비만 혹은 복부비만과 같은 여러 대사질환의 임상양상이 복합적으로 나타나며, 이상지혈증은 고중성지방혈증과 낮은 혈청 HDL 콜레스테롤의 농도가 특징적이다. 간에서의 지단백 합성과 혈중 지단백의 분해는 많은 부분 인슐린 작용에 영향을 받기 때문에 지단백의 크기와 조성은 인슐린저항성과 관계가 있을 것으로 여겨졌다. 따라서 LDL 입자크기와 인슐린저항성의 상관관계에 대한 연구는 Reaven등을 선두로 하여 외국에는 이미 많은 연구가 이루어졌다¹⁶⁻²⁵⁾. 이 중 인슐린저항성과 LDL 입자크기 사이에 유의한 상관관계가 있다고 보고한 Reaven 등¹⁷⁾, Mykkanen 등¹⁸⁾, Ambrosch 등¹⁹⁾, Fagerberg 등²⁵⁾의 연구의 결과를 보면, LDL 입자크기와 TG농도가 상관관계는 있으나 이 상관관계가 TG에 독립적이지는 못하다고 하였다. 또한 인슐린저항성과 LDL 입자크기 사이에 유의한 상관관계가 없다는 결과를 보고한 연구들²¹⁻²⁴⁾에서도 LDL 입자크기는 혈청 TG 농도와 의미 있는 관련성을 보였다. 즉, 모든 연구에서 LDL 입자크기의 가장 중요한 예측인자는 혈청 TG농도였다. 그리고 일부 연구에서는 이와

함께 HDL 콜레스테롤이 중요한 예측 인자라고 하였다^{17,18,23,25}.

본 연구에서는 단순상관관계에서 LDL 입자크기와 연령, 허리둘레, 남성, 이완기 혈압, 총콜레스테롤, TG, HDL 콜레스테롤, 당화혈색소, C-peptide, kitt가 유의한 상관관계를 보였으나, 다중회귀분석에서는 LDL입자크기에 혈청 TG 및 HDL 콜레스테롤 농도, 연령만이 순서대로 중요한 예측인자라는 결과를 보였는데 이는 앞서 설명한 여러 연구 결과에서 LDL 입자크기에 영향을 주는 가장 중요한 인자는 고중성지방혈증이었던 것과 동일한 결과였다.

이 같은 결과는 LDL의 대사 및 입자크기가 VLDL의 대사에 관련이 되어있다는데 기인하는 것으로 보인다. SdLDL의 전구 LDL인 β pool LDL은 VLDL1으로부터 생성되고 large buoyant LDL의 전구 LDL인 α pool LDL은 VLDL2로부터 생성된다. VLDL1은 중성지방의 농도가 증가할수록 생성이 증가하고 따라서 중성지방의 농도가 증가되면 β pool LDL의 생성도 증가된다. 이 β pool LDL은 cholesteryl ester transfer protein (CETP)의 작용으로 중성지방을 많이 함유한 VLDL1에게 콜레스테롤을 주고 VLDL1로부터 중성지방을 받는다. 그 결과 β pool LDL은 triglyceride 이 많고, cholesterol 이 적은 LDL로 변화되어 간에 존재하는 hepatic lipase에 의해 중성지방이 가수분해되면서 지름이 작은 sdLDL로 변화한다²⁶.

인슐린은 혈장 very low density lipoprotein (VLDL) 농도의 중요한 조절인자로 알려져 있다. 즉, TG의 합성에 필요한 기질이 간으로 유입되는 것과 지방조직으로부터 지방산이 분해되어 나오는 것을 조절한다²⁷. 그러나 고중성지방혈증에 관여하는 또 다른 인자인 혈장 지방산의 운송 장애가 인슐린저항성을 증가시킬 수도 있어²⁸ 인슐린저항성이 고중성지방혈증의 직접적인 원인인지 여부는 아직 밝혀지지 않았다. 이렇듯 인과관계는 분명치 않지만 고중성지방혈증이 인슐린저항성과 연관되어 있다는 것은 분명한 사실이다. 앞서 설명한 결과와 같이 LDL입자크기에 가장 중요한 영향인자는 TG의 대사로 인슐린저항성이 있을 때 sdLDL이 많이 생성되는 것은 고중성지방혈증과의 연관성 때문일 것으로 생각된다.

경동맥 내중막 두께는 죽상경화증의 확실한 지표로 알려졌다^{29,30}. 경동맥 내중막 두께와 심혈관 질환의 위험인자 사이의 상관관계를 보았던 연구는 지금까지 여러 차례 있었다. Bonithon-Kopp 등이 517명의 건강한 중년여성을 대상으로 했던 연구에서는 연령, 수축기 및 이완기 혈압, 흡연, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤이 경동맥 죽상경화증과 상관관계가 있다는 결론을 보였고³¹, O'Leary 등은 65세 이상의 남녀 5201명을 대상으로 한 연구에서, 남자, 고혈압, 흡연, 총콜레스테롤, TG, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 혈당, 혈청 인슐린, 그리고 관상동맥질환, 당뇨병, 뇌혈관 질환

을 진단 받은 기왕력이 상관관계가 있음을 보였다³². 국내에서도 경동맥 내중막 두께와 죽상경화증의 위험인자 사이의 상관관계를 밝힌 여러 연구들이 있었는데 조 등이¹⁴ 가장 최근에 정상 성인 757명을 대상으로 한 연구에서 연령, 수축기 및 이완기 혈압, 체질량지수, 허리/둔부 둘레비, 혈청 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤이 경동맥 내중막 두께 평균치와 상관관계가 있음을 보였다.

본 연구에서는 IMT와 죽상경화증 위험인자와의 단순상관관계를 보았을 때 연령, 수축기 및 이완기 혈압, 혈청 LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤이 IMT 평균치와 유의한 상관관계가 있었고 남성인 성별이 IMT 증가와 통계학적으로는 유의하지 않았지만 상관성이 있는 경향을 보였다($P = 0.062$). LDL 입자크기는 IMT와 음의 상관관계를 보였으나 이러한 상관관계가 통계학적으로 유의하지는 않았다($r = -0.172, P = 0.075$). 한편, 흡연과 경동맥 내중막 두께가 상관관계가 없는 결과를 보였는데, 이는 흡연 기왕력이 있는 대상자가 30명으로 적은데 기인하는 것으로 생각된다. 또한 죽상경화증에는 흡연여부 뿐만 아니라 흡연 기간 및 흡연량 역시 중요한 영향을 미치는데³³ 좀더 세분화해서 하루 흡연력 및 흡연기간에 대한 조사가 필요할 것으로 생각된다.

지금까지의 연구 결과, 비만 및 복부비만과 동맥 내중막 두께와의 상관관계는 연구 결과마다 달랐는데^{31,32,34,35}, 연관관계가 없다는 결론이 대부분이었다^{31,32,35}. TG와 죽상경화의 연관관계에 대해서도 서로 다른 연구 결과를 보였으며^{31,32,34,35}, 한 연구에서는 중등도의 고콜레스테롤혈증을 가진 대상자들에서 고지방식이에 대한 중성 지방의 최고 농도가 공복 중성 지방 농도나 HDL 콜레스테롤 농도, 총 콜레스테롤 농도보다 내중막 두께에 대해 더 중요한 인자라는 보고가 있었다³⁶.

전통적인 죽상경화증의 위험인자 외에도 sdLDL이 관상동맥 질환의 위험인자라는 보고들이 있었다. SdLDL이 동맥경화를 더 잘 일으키는 기전으로는 작은 LDL 입자가 혈관 내막을 더 잘 통과하고³⁷, 항산화요소가 적고 다중불포화 지방산의 양이 많아 산화에 더 민감하며³⁸ LDL 수용체에 대해 결합력이 낮고 proteoglycan에 대한 친화력이 크기 때문³⁹ 이라고 설명하였다. Hulthe 등⁴⁰은 임상적으로 LDL 입자크기가 작아질수록 경동맥 구부 내중막 두께, 총경동맥 내중막 두께, 대퇴동맥의 내중막 두께가 두꺼워진다는 결과를 통해 이를 증명하였다.

그러나 이러한 결과는 결론적인 것은 아니다. Campos 등⁴¹에 의해 시행되었던 Costa Rica 주민을 대상으로 하는 연구에서 LDL 입자의 지름이 미국인에 비해 더 작았지만 관상동맥질환 발생률은 Costa Rica 주민들이 더 적었다. 마찬가지로, 조 등⁴²이 한 연구에 의하면 한국인은 탄수화물을 주식으로 섭취하는 민족으로 스코틀랜드인에 비해 혈중 중성지방이 높고 sdLDL인 LDL III분획이 높은 결과를 보인다. 따라서 sdLDL이 죽상경화증에 독립적인 예측인자라면

요 약

한국인이 서양인에 비해 관상동맥 질환 유병률이 높아야 논리적으로 타당한 추론이나, 실제로는 그 반대이다. 또한, 스코틀랜드인 남성에서는 TG가 1.22 mmol/L 일때를 임계점으로 그 이상에서 LDL III 분획이 급격히 상승하는 것을 볼 수 있었는데, 한국인 남성에서는 임계점이 없이 TG 0.45~4.52 mmol/L에서 LDL III 분획 농도와 TG 농도가 유의한 양의 상관관계를 보여, 인종간에 LDL 분획의 대사 및 조절이 다를 것이라는 추측을 가능하게 하였다. 본 연구에서도 TG와 LDL 입자크기 사이에 임계점이 없이 유의한 음의 상관관계가 있는 결과를 보인다 (Fig. 2).

국내에서는 임 등⁴³⁾이 LDL 분획의 최고점에서의 LDL 입자크기를 측정 한 연구에서, 관상동맥조영술로 진단된 33명의 관상동맥 질환이 있는 군과 27명의 관상동맥질환이 없는 군에 있어서 연령, 성, 체질량지수, 고혈압, 당뇨병의 유병률, TG, HDL 콜레스테롤, LDL 입자크기에 통계학적인 차이가 있었다는 보고를 하였다. 그러나 이는 TG 및 HDL 콜레스테롤에 대해 보정을 한 후에도 LDL 입자크기가 관상동맥질환의 독립적인 예측인자였는지 여부에 대해서는 제시하지 않았다. 한편, 윤 등⁴⁴⁾은 관상동맥조영술로 진단된 97명의 관상동맥 질환이 있는 군과 110명의 관상동맥질환이 없는 군에서 BMI, TG, HDL 콜레스테롤, apo A1, small LDL에 가중치를 주어 계산한 LDL score가 통계학적으로 유의한 차이를 보인다고 보고하였고, 다중 다단계 회귀분석 후에도 LDL score, apo A1, HDL 콜레스테롤 순으로 관상동맥 질환의 독립적인 예측인자라고 하였다.

본 연구에서는 한국인 정상 성인에서 LDL 입자크기와 경동맥 내중막 두께와의 상관관계는 통계학적으로 유의하지 않았다. 이와 같은 결과에 대해서 한국인에서 LDL 분획의 대사, 조절 및 성질이 서양인과 다를 가능성을 가정해 볼 수 있고, 다른 한편으로는 본 연구에서 각 연령별, 성별에 따른 IMT평균치보다 IMT가 증가되어 있는 대상자가 18명 밖에 되지 않았고 현성 죽상경화증을 가지고 있는 대상자는 포함되어 있지 않은 점, 대상자수가 많지 않았던 점 등을 원인으로 생각해 볼 수 있다.

따라서 한국인에서 sdLDL이 과연 죽상경화증을 유발하는 인자인가에 대해 아직까지 남아있는 의문에 대한 답을 구하기 위해서는 앞으로 보다 대규모 집단에서 무작위 대조 시험이 이루어져야 할 것으로 생각되며, 현성 죽상경화증이 있는 환자와 정상인에서의 비교 분석이 이루어져야 할 것이다. 또한, 한국인에서도 서양인에서와 같이 sdLDL이 높은 혈관 내막 투과도, 산화제의 민감성, LDL 수용체에 대한 결합력 저하와 proteoglycan에 대한 강한 친화력을 보이는지 여부에 대한 실험적 결과를 얻기 위해 연구가 병행되어야 할 것으로 생각된다.

연구배경: 관상동맥 질환의 위험도를 예측할 수 있다고 알려진 저밀도 지단백 (low density lipoprotein, LDL) 입자 크기를 한국인 정상 성인에서 측정하고 대상자들의 임상 및 생화학적 특성과의 관계를 분석함으로써 LDL 입자크기에 영향을 미치는 인자를 찾아내고, 인슐린저항성이 LDL 입자크기에 영향을 미치는지 여부를 알아보고자 하였다. 또한 경동맥 내중막 두께 (intima-media thickness, IMT)에 LDL 입자크기가 독립적 예측인자인지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 특별한 질환을 진단 받은 기왕력이 없고 혈당 및 지질 대사에 영향을 주는 약물을 복용한 기왕력이 없는 임상적으로 건강한 한국인 성인 136명 (32세~70세의 남성 47명, 여성 89명)을 대상으로 임상적, 생화학적 특성을 조사하고 평균 LDL 입자크기와 인슐린저항성을 측정하였다. 평균 LDL 입자크기는 polyacrylamide tube gel 전기영동을 통해 측정하였고, 인슐린저항성은 단시간 인슐린 내성 검사를 통해 kitt값을 구해 측정하였으며, 경동맥 내중막 두께 (intima-medial thickness, IMT)로 무증상 죽상경화증을 평가하였다.

결과: kitt는 LDL 입자크기와 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였으나 ($r = 0.233, P < 0.01$), 다중 다단계 회귀분석 결과 LDL 입자 크기에 영향을 주는 독립적인 예측인자는 혈청 중성지방 (triglyceride, TG) 농도, 혈청 고밀도 지단백 (high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤 농도, 연령이었다 (각각의 $\beta = -0.403, P = < 0.001$; $\beta = 0.309, P = 0.003$; $\beta = -0.219, P = 0.016$). IMT는 연령, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 수축기 및 이완기 혈압과 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다 (각각의 $r = 0.490, P < 0.001$; $r = -0.251, P < 0.01$; $r = 0.211, P < 0.05$; $r = 0.298, P < 0.01$; $r = 0.263, P < 0.01$). IMT와 LDL 입자크기는 음의 상관관계를 보였지만, 통계학적으로 유의하지는 않았다 ($r = -0.172, P = 0.075$).

결론: 한국인 정상 성인에서 LDL 입자크기의 유의한 예측인자는 TG 및 HDL콜레스테롤, 연령이었고 인슐린저항성은 LDL 입자크기의 독립적인 예측인자로 볼 수 없었다. 또한 한국인 정상성인에서 작고 조밀한 LDL이 경동맥 내중막 두께의 예측인자라고 판단할 수 없었다.

참 고 문 헌

1. Chapman MJ, Laplaud PM, Luc G, Forgez P, Bruckert E, Goulinet S, Lagrange D: *Further resolution of the low-density lipoprotein spectrum in normal human plasma: Physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient*

- ultracentrifugation. J Lipid Res 29:442-58, 1988*
2. McNamara JR, Campos H, Ordovas JM, Peterson J, Wilson PWF, Schaefer EJ: *Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Arterioscler Thromb 7:483-90, 1987*
 3. Edwards KL, Mahaney MC, Motulsky AG, Austin MA: *Pleiotropic genetic effects on LDL size, plasma triglyceride, and HDL cholesterol in families. Arterioscler Thromb 19:2456-64, 1999*
 4. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP: *The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: Epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects. Diabet Metab 25:199-211, 1999*
 5. Campos H, Genest JJ, Blijlevens E, McNamara JR, Jenner JL, Ordovas JM, Posner BM, Wilson PW, Castelli WP, Schaefer EJ: *Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. Arterioscler Thromb 12:187-95, 1992*
 6. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM: *Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. J Am Med Assoc 260:1917-21, 1988*
 7. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, Shepherd J: *Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein subfractions: relative contribution of small dense LDL to coronary heart disease. Atherosclerosis 106:241-53, 1994*
 8. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, Hennekens CH: *A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. J Am Med Assoc 276:882-8, 1996*
 9. Gardener CD, Fortmann SP, Krauss RM: *Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. J Am Med Assoc 276:875-81, 1996*
 10. Lamarche B, St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP: *A prospective, population-based study of low density lipoprotein particle size as a risk factor for ischemic heart disease in men. Can J Cardiol 17:859-65, 2001*
 11. Lamarche B, Tchernorf A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP: *Small dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. Circulation 95:69-75, 1997*
 12. St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Dagenais GR, Bernard PM, Despres JP, Lamarche B: *Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. Circulation 104:2295-9, 2001*
 13. Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD: *Characterization of low-density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance. Current Opinion in Lipidology 5:395-403, 1994*
 14. 조유리, 김대중, 김하동, 최성희, 김수경, 김형진, 안철우, 차봉수, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: *한국인의 경동맥 내중막 두께 정상치와 죽상경화증 위험인자와의 상관관계. 대한내과학회지 64:275-83, 2003*
 15. 박석원, 윤용석, 안철우, 남재현, 권석호, 송민경, 한설혜, 차봉수, 송영득, 이현철, 허갑범: *인슐린저항성의 평가에 있어서 단시간 인슐린 내성검사의 유용성: 정상혈당 클램프검사와 비교. 당뇨병 22:199-208, 1998*
 16. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS: *Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 18:499-502, 1972*
 17. Reaven GM, Chen YD, Jeppensen J, Maheux P, Krauss RM: *Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. J Clin Invest 92:141-6, 1993*
 18. Mykkanen L, Haffner SM, Rainwater DL, Karhapaa P, Miettinen H, Laakso M: *Relationship of LDL size to insulin sensitivity in normoglycemic men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 17:1447-53, 1997*
 19. Ambrosch A, Muhlen I, Kopf D, Augustin W, Dierkes J, Konig W, Luley C, Lehnert H: *LDL size distribution in relation to insulin sensitivity and lipoprotein pattern in young and healthy subjects. Diabetes Care 21:2077-84, 1998*
 20. Howard BV, Mayer-Davies EJ, Goff D, Zaccaro DJ, Laws A, Robbins DC, Saad MF, Selby J, Hamman RF, Krauss RM, Haffner SM: *Relationships between insulin resistance and lipoproteins in nondiabetic African Americans, Hispanics and non-Hispanic whites: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Metabo-*

- lism* 47:1174-9, 1998
21. Lahdenpera S, Sane T, Vuorinen-Markkaola H, Knudsen P, Taskinen MR: *LDL particle size in mildly hypertriglyceridemic subjects: no relation to insulin resistance or diabetes. Atherosclerosis* 113:227-36, 1995
 22. Stewart MW, Laker MF, Dyer RG, Game F, Mitcheson J, Winocour PH, Alberti KGMM: *Lipoprotein compositional abnormalities and insulin resistance in type II diabetic patients with mild hyperlipidemia. Arterioscler Thromb* 13:1046-52, 1993
 23. Suehiro T, Ohguro T, Sumiyoshi R, Yasuoka N, Nakachi Y, Kumon Y, Hashimoto K: *Relationship of low-density lipoprotein particle size to plasma lipoproteins, obesity, and insulin resistance in Japanese men. Diabetes Care* 19:333-8, 1995
 24. Slyper AH, Zvereva S, Schectman G, Hoffmann RG, Mueller RA, Walker JA: *Insulin resistance in not a major determinant of low density lipoprotein particle size. Metabolism* 46:1275-80, 1997
 25. Fagerberg B, Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J: *Low-density lipoprotein particle size, insulin resistance, and proinsulin in a population sample of 58-year-old men. Metabolism* 50:120-4, 2001
 26. Packard CJ, Demant T, Stewart JP, Bedford D, Caslake MJ, Schwertfeger G, Bedynek A, Shepherd J, Seidel D: *Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. J Lipid Res* 41:305-18, 2000
 27. Lewis GF, Steiner G: *Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. Diabetes Care* 19:390-3, 1996
 28. Steiner G: *Altering triglyceride concentrations changes insulin-glucose relationships in hypertriglyceridemic patients. Double blind study with gemfibrozil with implications for atherosclerosis. Diabetes Care* 14:1077-81, 1991
 29. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R: *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation* 74:1399-406, 1986
 30. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G: *Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. Arterioscler Thromb* 13:482-6, 1993
 31. Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Taquet A, Touboul PJ, Malmejac A, Guize L: *Risk factors for early carotid atherosclerosis in middle-aged French women. Arterioscler Thromb* 11:966-72, 1991
 32. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ: *Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study. stroke* 23:1752-60, 1992
 33. Weber F: *Risk factors for subclinical carotid atherosclerosis in healthy men. Neurology* 59:524-8, 2002
 34. Heiss G, Sharrett R, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C: *Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. Am J Epidemiol* 134:250-6, 1991
 35. Rubens J, Espeland MA, Ryu J, Harpold G, McKinney WM, Kahl FR, Toole JF, Crouse JR: *Individual variation in susceptibility to extra cranial carotid atherosclerosis. Arteriosclerosis* 8:389-97, 1988
 36. Ryu JE, Howard G, Craven TE, Bond MG, Hagaman AP, Crouse JR: *Postprandial triglyceridemia and carotid atherosclerosis in middle-aged subjects. Stroke* 23:823-8, 1992
 37. Nordestgaard BG, Nielson LB: *Atherosclerosis and arterial influx of lipoproteins. Curr Opin Lipidol* 4:252-7, 1994
 38. Dejager S, Bruckert E, Champman MJ: *Dense LDL subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidaemia. J Lipid Res* 34:295-308, 1993
 39. Hurt-Camejo E, Camejo G, Rosengreen B, Lopez F, Wiklund O, Bonjers G: *Differential uptake of proteoglycan selected subfractions of LDL by human macrophages. J Lipid Res* 31:1387-98, 1990
 40. Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B: *The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: The atherosclerosis and insulin resistance (AIR) study. Arterioscler Thromb* 20:2140-7, 2000
 41. Campos H, Willett WC, Peterson RM, Siles X, Bailey SM, Wilson PW, Posner BM, Ordovas JM, Schaefer EJ: *Nutrient intake comparisons between Framingham and rural and urban Puriscal, Costa Rica. Associa-*

- tions with lipoproteins, apolipoproteins, and low density lipoprotein particle size. Arterioscler Thromb 11: 1089-99, 1991*
42. Cho HK, Shin G, Ryu SK, Jang Y, Day SP, Stewart G, Packard CJ, Shepherd J, Caslake MJ: *Regulation of small dense LDL concentration in Korean and Scottish men and women. Atherosclerosis 164:187-93, 2002*
43. 임효영, 김인숙, 송기배, 강동현, 전두수, 장기욱, 박준철, 이수영, 홍순조, 최규보: 관동맥 질환에서 저밀도 지단백 입자 크기의 분포. *순환기 28:1253-9, 1998*
44. 윤여민, 송정환, 정영순, 김진규: 한국인에서 *low density lipoprotein subfraction*과 관상동맥질환과의 연관성. *대한임상병리학회지 20:557-62, 2000*