

한국 성인에서 고립성 저 high-density lipoprotein 콜레스테롤혈증과 인슐린 저항성 간의 독립적인 상관 관계: 국민건강영양조사 자료 활용(2008~2011)

이은준, 김도현, 이지연*, 이덕철*

연세대학교 의과대학 세브란스병원 가정의학교실

Isolated low high-density lipoprotein cholesterolemia is independently related to insulin resistance among Korean adults: Using Korean National Health and Nutrition Examination Survey data (2008~2011)

Eun-Joon Lee, Do-Hyun Kim, Jee-Yon Lee*, Duk-Chul Lee*

Department of Family Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

Background: Low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) is an independent risk factor for cardiovascular disease and one of the components of metabolic syndrome. In Korea, low HDL-C has the biggest proportion in all kinds of the most prevalent type of dyslipidemia and sustains high prevalence with increasing prevalence of metabolic syndrome becoming more prevalent as rates of metabolic syndrome increase. Recent large-scale population study studies suggests that isolated low HDL-C is also associated with an increased risk of coronary heart disease.

Methods: 24,499 participants aged 19 years and older from who participated in the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) during between 2008~2011 were included in this study, excluding lipid-lowering drug users, cardio-cerebrovascular patients and cancer patients. Low HDL-C was defined by serum HDL-C <40mg/dL in men and <50mg/dL in women. Subjects were divided into 3 groups according to lipid levels and analysis of covariance was used to explore the differences of in fasting glucose, HbA1c, fasting insulin and insulin resistance among between groups. Association between lipid levels and insulin resistance was analyzed by multiple logistic regression analysis.

Results: The odds ratio for diabetes mellitus for isolated low HDL-C was 1.31 (95% CI 1.12~1.54). The three HDL-C groups showed statistically significant differences in insulin resistance, fasting insulin, fasting glucose and HbA1c ($P<0.01$). Isolated low HDL-C was independently associated with increased insulin resistance risk (Odds ratio 1.38 [95% CI 1.23~1.56]).

Conclusion: Isolated low HDL-C with an independent association with insulin resistance should be screened for and managed to prevent progression to cardiovascular disease or metabolic syndrome.

Keywords: Isolated low HDL-Cholesterol; insulin resistance; HOMA-IR

서론

한국의 이상지질혈증 유병률은 지속적인 증가추세를 보이고 있다.¹⁾ 이상지질혈증에 있어 기존에는 저밀도지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein, LDL-C)과 중성지방(triglyceride, TG)의 중요성이 주로 강조되어왔으나, 최근 관상동맥질환의 독립적 위험인자의 하나인 저HDL-C혈증²⁾에 대한 대규모 연구 중 다른 지질

상을 동반하지 않은 고립성 저HDL-C혈증의 경우에도 복합성 저HDL-C혈증과 비슷한 수준의 관상동맥질환 위험 연관성이 있다는 것이 밝혀졌다.³⁾

한국 성인의 이상지질혈증은 저HDL-C, 고TG의 특성을 보이고 있으며,⁴⁾ 이는 당뇨병성 이상지질혈증의 특성으로 알려져 있다.⁵⁾ 그 중 고TG혈증 유병률은 2005년 이후 큰 변동이 없는 반면,¹⁾ 저HDL-C혈증은 한국의 이상지질혈증에서 가장 높은 유병률,⁴⁾ 그리

Received February 27, 2015 Revised July 27, 2015 Accepted September 17, 2015

Corresponding Author Duk-Chul Lee

Tel: +82-2-2228-2330, Fax: +82-2-362-3742

E-mail: FAITH@yuhs.ac

Copyright © 2015 The Korean Academy of Family Medicine

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고 대사증후군과 동반한 가장 큰 증가추세를 보이면서 1998년부터 2007년까지 10년간 한국의 지속적인 대사증후군 유병률 증가의 주 원인 중 하나로 보고되었다.⁷⁾ 이러한 저HDL-C혈증의 유병률, 심혈관계질환과의 연관성,⁸⁾ 대사증후군 요소로서의 중요성 등을 고려할 때, 한국인에서 고립성 저HDL-C혈증 단독에 대한 연구는 중요한 의미가 있을 것으로 생각된다. 특히 심혈관계 질환과 대사증후군에서 공통적으로 중요성을 갖는 인슐린 저항성과 관련한 고립성 저HDL-C에 대한 연구는 각 질환의 예방 전략에 있어 중요한 참고가 될 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구에서는 최근 중요성이 강조되고 있으나 충분한 연구가 되어있지 않은 한국 성인의 고립성 저HDL-C혈증에 주목하여, 관련 위험요인 분석을 통해 고립성 저HDL-C혈증의 적절한 관리의 필요성을 살펴보고자 하였다. 저HDL-C혈증은 8시간 이상 공복후 중 HDL-C(전환식 적용)이 남성 40mg/dL 미만, 여성 50mg/dL 미만인 경우로 정의하였으며, 고립성 저HDL-C혈증은 저HDL-C혈증이면서 고LDL-C이나 고TG를 동반하지 않는 경우로, 복합성 저HDL-C혈증은 저HDL-C혈증이면서 LDL-C 160mg/dL 이상 또는 TG 200mg/dL 이상 또는 그 두 가지를 모두 동반한 경우로 정의하였다.⁹⁾

방법

1. 연구대상

2008~2011년에 시행된 4기, 5기의 국민건강영양조사 참여자 중 19세 이상 성인 총 24499명(각 연도당 6420명, 6918명, 5623명, 5538명)을 대상으로 하였다.

2. 자료수집

1) 사회경제적 상태 및 생활습관

대상자들의 나이, 성별, 음주, 흡연 상태, 운동상태, 영양섭취, 거주지역, 교육 정도, 가구수입, 결혼상태를 이용하였다. 음주는 1주일 동안의 음주빈도로, 운동상태는 중등도 이상 신체활동 실천율로, 흡연은 비흡연군, 과거 흡연군, 현재 흡연군으로 구분하였다. 영양섭취 상태는 24시간 회상법을 통해 총 칼로리섭취량과 지방섭취량을 분석하였다. 교육 정도는 초등학교 졸업 이하, 중학교 졸업 이하, 고등학교 졸업 이하, 대학교 졸업 이상으로 분류하였고, 가구수입은 4개 범위로 분류하였다.

2) 검진조사 및 생화학적 검사

고혈압 진단 기준은 sBP \geq 140mmHg 또는 dBP \geq 90mmHg 또는 고혈압약 복용중으로 정의하였고, 당뇨 진단 기준은 현재 당뇨약 복용중 또는 공복혈당 126mg/dL 이상 또는 HbA1c 6.5% 이상

인 경우로 정의하였다. 생화학적 검사는 8시간 이상 금식 후 자동분석기로 측정된 총콜레스테롤, HDL-C, LDL-C, TG, 공복혈당 수치를 사용하였다. 4개년도 모두 Hitachi Automatic Analyzer 7600 (Hitachi/Japan)이 사용되었다. 인슐린은 1470 WIZARD gamma-Counter (PerkinElmer/Finland)를, 당화혈색소는 HLC-723G7 (Tosoh/Japan)를 사용하여 분석하였다.

HDL-C 수치의 경우, 국민건강영양조사에서 기존 전환식 재검증을 실시, 이상검체 제외 후 도출한 최종전환식 (2008~2011년 전환식: (전환식 적용 HDL)=0.872 × (원자료 HDL)+2.460, 2012년 전환식: (전환식 적용 HDL)=0.952 × (원자료 HDL)+1.096)을 적용한 HDL콜레스테롤 전환자료(변수명:HE_HDL_st)를 사용하였다.

인슐린 저항성과 췌장베타세포의 기능을 양적으로 예측하기 위한 인슐린 저항성 수치인 homeostatic model assessment-Insulin resistance(HOMA-IR)는 {(HOMA-IR)=fasting glucose(mg/dL) × fasting insulin(mU/L)/405} 계산식을 이용하였다.

3. 통계분석

국민건강영양조사의 특성을 고려하여 1차 추출단위(조사구), 층화변수, 가중치를 고려해 분석하였다. 만 19세 이상 성인을 대상으로 하였고, 이중 고지혈증약 복용중인 자, 심뇌혈관질환자, 암환자는 제외하였다. 지질 수치에 따라 정상 HDL-C혈증, 고립성 저HDL-C혈증, 복합성 저HDL-C혈증의 세 군으로 나누어 각 군 사이의 공복혈당, 당화혈색소(HbA1c), 공복 insulin, HOMA-IR의 차이를 비교하기 위해 ANCOVA를 시행하였다. 저HDL-C혈증에 따른 당뇨병 유병률과 HOMA-IR의 연관성을 파악하기 위해 다중로지스틱 회귀분석을 시행하여 교차비와 95% 신뢰구간을 구하였다. 당뇨병, HOMA-IR의 교차비는 연령, 성별, 음주, 흡연, 운동상태, BMI, 총열량섭취량, 거주지, 교육정도, 가구수입, 결혼상태, 수축기혈압을 보정하여 산출하였다. 모든 통계 분석은 SPSS ver. 18.0 프로그램을 사용하였으며, P-value < 0.05인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결과

1. 연구대상자들의 일반적 특성

연구대상자 24499명의 평균 연령은 정상 HDL-C군에서 42.55 ± 0.18세, 고립성 저HDL-C군에서 47.04 ± 0.32세, 복합성 저HDL-C군에서 50.95 ± 0.39세로 나타났다. 고립성 저HDL-C혈증의 유병률은 20.2%(남성 11.6%, 여성 26.8%)로, 전체 저HDL-C혈증 유병률 29.7% 중 67.9%를 차지했다. 고립성 저HDL-C군에서 주 1회 이하 음주, 비음주자의 비율은 정상군이나

복합성 저HDL-C군보다 높은 경향을 보였다. 정상 HDL-C혈증에서 복합성 저HDL-C혈증으로 갈수록 운동상태, 교육정도, 가구수입이 낮은 경향을 보였다. (Table 1)

2. HDL-C 그룹에 따른 심혈관질환 위험요소 및 대사증후군 인자와의 관계

HDL-C 수치를 정상, 고립성 저HDL-C, 복합성 저HDL-C의 세 군으로 나누어 ANOVA test와 chi-square test를 사용해 심혈관질환 위험요소와 대사증후군 인자를 살펴보았다. 고혈압과 당뇨의 유병률, 그리고 BMI, 허리둘레가 정상군에서 고립성 저HDL-C군, 복합성 저HDL-C군으로 갈수록 유의하게 증가하는 양상을 보였다 (P<0.01). 공복혈당, 공복 인슐린, HbA1c, HOMA-IR 또한 정상군, 고립성 저HDL-C군, 복합성 저HDL-C군의 순서대로 증가하는 양상으로 세 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다(P<0.01). (Table 1)

고립성 저HDL-C과 인슐린 저항성의 관계를 밝히기 위해 연령, 성별, 음주, 흡연상태, 운동상태, 총열량섭취량, 거주지, 교육정도, 가구수입, 결혼상태, BMI, 수축기혈압을 보정한 후 ANCOVA 분석을 시행하여 얻은 결과들은 다음과 같다. (Figure 1) 공복혈당 (mg/dL)은 정상 HDL-C혈증, 고립성 저HDL-C혈증, 복합성 저HDL-C혈증에서 각각 95.06 ± 0.27 , 98.48 ± 0.41 , 102.94 ± 0.82 (P<0.01), 당화혈색소(%)는 5.77 ± 0.03 , 6.07 ± 0.04 , 6.44 ± 0.07 (P<0.01), 공복 인슐린(mIU/mL)은 9.76 ± 0.09 , 10.67 ± 0.18 , 11.35 ± 0.23 (P<0.01), HOMA-IR은 2.25 ± 0.03 , 2.68 ± 0.05 , 2.93 ± 0.08 (P<0.01)로 세 군 간에 유의한 차이를 보였다.

3. HDL-C 그룹에 따른 인슐린 저항성, 당뇨의 위험

연령, 성별 보정 후 HDL-C 그룹에 따른 당뇨의 위험은 고립성 저HDL-C, 복합성 저HDL-C에서 각각 1.40(95% CI 1.21~1.61), 2.31(95% CI 1.97~2.71)로 증가하였다. 운동상태, 음주, 흡연상태,

Table 1. Characteristics between participants according to high density lipoprotein cholesterol level

| Variable | HDL-C level | | | P value* |
|-------------------------------|---------------|---------------------|---------------------------------------|----------|
| | Normal HDL-C | Isolated low HDL-C† | Low HDL-C + High LDL-C and/or high TG | |
| Subject numbers | 17215 | 4945 | 2339 | |
| Demographic characteristics | | | | |
| Age(years) | 42.55±0.18 | 47.04±0.32 | 50.95±0.39 | <0.01 |
| Gender(n, %) | | | | |
| Male | 8438(49.0) | 1235(25.0) | 975(41.7) | <0.01 |
| Female | 8777(51.0) | 3710(75.0) | 1364(58.3) | |
| Alcohol use(n, %) | | | | |
| None | 3817(22.5) | 1894(38.9) | 873(37.7) | <0.01 |
| ≤1/week | 8706(51.2) | 2510(51.5) | 1014(43.7) | |
| >1/week | 4467(26.3) | 467(9.6) | 431(18.6) | |
| Exercise status(n, %) | 9143(53.8) | 2406(49.5) | 1111(48.0) | <0.01 |
| Smoking(n, %) | | | | |
| None | 9248(54.2) | 3494(71.6) | 1297(55.8) | <0.01 |
| Past | 3660(21.5) | 698(14.3) | 401(17.3) | |
| Current | 4148(24.3) | 687(14.1) | 625(26.9) | |
| Total caloric intake(kcal) | 2059.96±10.41 | 1801.69±15.58 | 1918.80±24.52 | <0.01 |
| Total fat intake(g) | 43.66±0.38 | 34.36±0.59 | 35.24±0.83 | |
| Socioeconomic characteristics | | | | |
| Living place(n, %) | | | | |
| Urban area | 13390(77.8) | 3638(73.6) | 1691(72.3) | <0.01 |
| Rural area | 3825(22.2) | 1307(26.4) | 648(27.7) | |
| Education level(n, %) | | | | |
| ≤graduate elementary school | 3562(20.9) | 1687(34.6) | 922(39.8) | <0.01 |
| ≤graduate middle school | 1776(10.4) | 566(11.6) | 300(12.9) | |
| ≤graduate high school | 6292(37.0) | 1497(30.7) | 654(28.2) | |
| ≥graduate college | 5393(31.7) | 1126(23.1) | 441(19.0) | |
| Household income(n, %) | | | | |
| Low(<733 USD) | 2874(17.1) | 1203(24.7) | 627(27.4) | <0.01 |
| Low-medium(733-1429 USD) | 4239(25.0) | 1243(25.5) | 598(25.0) | |
| Medium-high(1429-2381 USD) | 4831(28.5) | 1282(26.3) | 572(21.5) | |
| High(≥2380.95 USD) | 4989(29.5) | 1139(23.4) | 491(21.5) | |

| Variable | HDL-C level | | | P value* |
|--------------------------|--------------|---------------------|---------------------------------------|----------|
| | Normal HDL-C | Isolated low HDL-C† | Low HDL-C + High LDL-C and/or high TG | |
| Marital status(n, %) | | | | |
| Married | 14198(82.5) | 4459(90.2) | 2199(94.1) | <0.01 |
| Unmarried | 3009(17.5) | 484(9.8) | 137(5.9) | |
| Clinical characteristics | | | | |
| Hypertension(n, %) | 2172(12.7) | 995(20.3) | 621(26.7) | <0.01 |
| Diabetes(n, %) | 701(4.1) | 400(8.1) | 253(10.8) | <0.01 |
| Metabolic parameters | | | | |
| BMI(kg/m ²) | 23.21±0.03 | 24.07±0.06 | 25.53±0.08 | <0.01 |
| WC(cm) | 79.83±0.12 | 81.74±0.18 | 87.13±0.23 | <0.01 |
| SBP(mmHg) | 116.59±0.18 | 116.40±0.31 | 123.79±0.43 | <0.01 |
| DBP(mmHg) | 76.68±0.13 | 74.84±0.20 | 80.19±0.29 | <0.01 |
| Fasting glucose(mg/dL) | 94.95±0.19 | 96.59±0.35 | 106.47±0.74 | <0.01 |
| Insulin(mIU/mL) | 9.65±0.07 | 10.94±0.16 | 12.54±0.26 | <0.01 |
| HbA1c(%) | 5.84±0.02 | 6.02±0.04 | 6.63±0.07 | <0.01 |
| HOMA-IR | 2.31±0.21 | 2.68±0.46 | 3.38±0.10 | <0.01 |

Data are presented as mean±standard error or proportion (%).

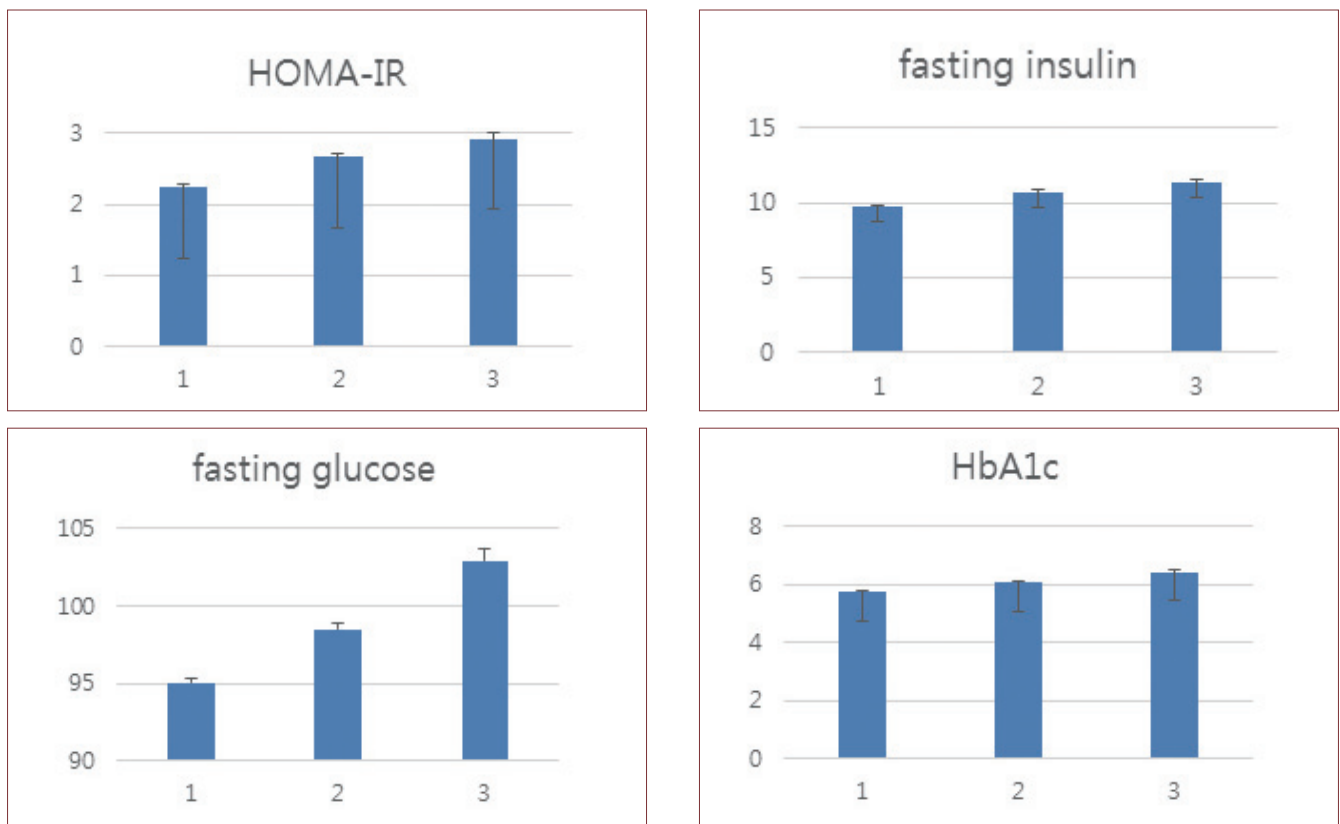
* P values for continuous variables were calculated by ANOVA test using generalized linear model and P values for nominal variables were calculated by chi-square test.

† Low HDL-C in the absence of a high LDL-C or high TG level.

Low HDL-C: HDL-C<40mg/dL for males and HDL-C<50mg/dL for females.

High LDL-C: LDL-C≥160mg/dL, High TG: TG≥200mg/dL

Figure 1. Insulin resistance according to HDL-C groups by ANCOVA analysis



Number 1, 2 and 3 of transverse axis mean normal HDL-C, isolated low HDL-C and combined low HDL-C, respectively. Data are presented as mean±standard error.

Data were adjusted for age, gender, alcohol status, smoking status, exercise status, total calorie intake, living place, education level, household income, marital status, body mass index and SBP.

Mean value of HOMA-IR was 2.25±0.03 for normal HDL-C, 2.68±0.05 for isolated low HDL-C, and 2.93±0.08 for combined low HDL-C(P<0.01). Mean values of fasting insulin for the three HDL-C groups were 9.76±0.09, 10.67±0.18, and 11.35±0.23, respectively(P<0.01). Mean values of fasting glucose were 95.06±0.27, 98.48±0.41, and 102.94±0.82, respectively(P<0.01). And mean values of HbA1c were 5.77±0.03, 6.07±0.04, and 6.44±0.07, respectively(P<0.01).

Table 2. Results of multiple logistic regressions for the presence of diabetes mellitus according to the HDL-C level(weighted data)

| | HDL-C | | |
|----------------------|--------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| | Normal HDL-C | Isolated low HDL-C [†] | Low HDL-C + High LDL-C and/or high TG |
| Diabetes mellitus | | | |
| Model 1 ^a | 1.00 | 1.54(1.12~1.79) | 2.64(1.87~2.98) |
| Model 2 ^b | 1.00 | 1.40(1.21~1.61) | 2.31(1.97~2.71) |
| Model 3 ^c | 1.00 | 1.22(1.15~1.42) | 1.84(1.56~2.18) |
| Model 4 ^d | 1.00 | 1.31(1.12~1.54) | 1.85(1.54~2.21) |

Data are presented as Odds ratios and 95% confidence intervals in parentheses
^a Unadjusted
^b Adjusted for age and gender
^c Adjusted for age, gender, exercise status, smoking status, alcohol use status and BMI.
^d Age, gender, alcohol status, smoking status, exercise status, total calorie intake, living place, education level, household income, marital status, body mass index, SBP.
 Odds ratios and 95% confidence intervals were calculated using multiple logistic regression.
 Diabetes mellitus: current oral hypoglycemic agent users or fasting glucose ≥ 126mg/dL or HbA1c ≥ 6.5%
[†] Low HDL-C in the absence of a high LDL-C or high TG level.
 Low HDL-C: HDL-C < 40mg/dL for males and HDL-C < 50mg/dL for females.
 High LDL-C: LDL-C ≥ 160mg/dL, High TG: TG ≥ 200mg/dL

BMI, 열량섭취량, 거주지, 교육정도, 가구수입, 결혼상태, 수축기 혈압 추가 보정 후의 교차비는 각각 1.31 (95% CI 1.12~1.54), 1.85 (95% CI 1.54~2.21)로 확인되었다. (Table 2)

HDL-C 그룹에 따른 인슐린 저항성을 비교하기 위해 HOMA-IR을 4분위수로 나눈 후, 네번째 분위에 해당하는 군을 인슐린 저항성이 있는 것으로 정의하고, 다중로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 연령, 성별 보정 후 인슐린 저항성의 교차비는 고립성 저HDL-C, 복합성 저HDL-C에서 각각 1.66 (95% CI 1.49~1.85), 3.24 (95% CI 2.87~3.66)였고, 운동상태, 음주, 흡연상태, BMI, 총열량섭취량, 거주지, 교육정도, 가구수입, 결혼상태, 수축기혈압을 추가로 보정한 후의 교차비는 각각 1.38(95% CI 1.23~1.56), 2.20 (95% CI 1.91~2.54)이었다. (Table 2-1)

고 찰

본 연구의 분석 결과, 한국 성인의 고립성 저HDL-C혈증은 전체 저HDL-C혈증에서 2/3가 넘는 큰 비율을 차지하였으며, 복합성 저HDL-C혈증과 마찬가지로 고립성 저HDL-C혈증에서도 인슐린 저항성 및 당뇨의 발생률이 독립적으로 증가함을 확인할 수 있었다. 분석대상자에서 고지혈증약 복용자, 심혈관계질환자를 제외한 것을 고려한다면 실제 유병률은 더욱 높을 것으로 예상된다.

고립성 저HDL-C혈증이 전체 저HDL-C혈증의 큰 비율을 차지하는 현상은, 기존의 저HDL-C혈증 연구가 주로 TG와의 연관

Table 3. Results of multiple logistic regressions for the presence of insulin resistance according to the HDL-C level(weighted data)

| | HDL-C | | |
|----------------------|--------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| | Normal HDL-C | Isolated low HDL-C [†] | Low HDL-C + High LDL-C and/or high TG |
| HOMA-IR | | | |
| Model 1 ^a | 1.00 | 1.79(1.67~1.98) | 3.34(2.99~4.10) |
| Model 2 ^b | 1.00 | 1.66(1.49~1.85) | 3.24(2.87~3.66) |
| Model 3 ^c | 1.00 | 1.33(1.18~1.49) | 2.25(1.97~2.55) |
| Model 4 ^d | 1.00 | 1.38(1.23~1.56) | 2.20(1.91~2.54) |

Data are presented as Odds ratios and 95% confidence intervals in parentheses
^a Unadjusted
^b Adjusted for age and gender
^c Adjusted for age, gender, exercise status, smoking status, alcohol use status and BMI.
^d Age, gender, alcohol status, smoking status, exercise status, total calorie intake, living place, education level, household income, marital status, body mass index, SBP.
 Odds ratios and 95% confidence intervals were calculated using multiple logistic regression.
[†] Low HDL-C in the absence of a high LDL-C or high TG level.
 Low HDL-C: HDL-C < 40mg/dL for males and HDL-C < 50mg/dL for females.
 High LDL-C: LDL-C ≥ 160mg/dL, High TG: TG ≥ 200mg/dL

성 상에서 이루어졌던 점10)에서 볼 때 주목할 만 하다. 만약 전체 저HDL-C혈증의 병적 특성에 대한 고립성 저HDL-C혈증의 기여도가 확인된다면, 고립성 저HDL-C에 대한 집중적인 연구가 저HDL-C혈증의 정복에 중요한 실마리를 제공할 수 있을 것이다. 본 연구에서 고립성 저HDL-C혈증이 있을 때 심혈관질환 위험요소, 대사증후군 인자가 유의하게 증가하는 양상이 확인되었다.

보정 후, 세 그룹에 따른 인슐린 저항성, 당뇨의 교차비 분석에서 고립성 저HDL-C은 인슐린 저항성의 위험을 38% 증가시키며, 당뇨의 위험을 31% 증가시키는 것으로 나타났다. 복합성 저HDL-C군에서는 인슐린 저항성의 위험이 120%, 당뇨의 위험이 85% 증가하였다. 이는 복합성 저HDL-C혈증뿐만 아니라, 다른 지질이상을 동반하지 않는 고립성 저HDL-C혈증에서도 인슐린 저항성, 당뇨 발생 가능성이 유의하게 증가한다는 가설을 뒷받침하는 결과이다.

인슐린 저항성과 관련하여 고립성 저HDL-C혈증에 대한 외국 의 선행연구,¹¹⁾ 한국인을 대상으로 한 TG/HDL-C 비와 인슐린 저항성의 관계에 대한 선행연구 등이 있었으나,¹⁰⁾ 예방적 접근 차원에서 대표성이 확립된 한국인 집단을 대상으로 한 고립성 저HDL-C혈증의 영향에 대한 연구는 드물었다. 같은 아시아인인 한국과 일본 사이에서도 HDL-C 수치가 큰 차이를 보이는 만큼,^{12, 13)} 고립성 저HDL-C혈증에 대한 연구는 특히 한국인에서 더욱 중요할 것으로 보인다.

Sander J. Robins 등¹⁴⁾은 전향적 연구를 통해 저HDL-C 또는 고TG와 관련된 새로운 관상동맥질환의 발생 위험은 인슐린 저항성이 있을 때만 유의하게 증가한다고 보고하였다. 인슐린 저항성이 있을

때 TG 증가, HDL-C 감소의 발생, 심혈관계질환의 위험 증가^{15, 16)}는 잘 알려져 있으나, 역으로 고립성 저HDL-C혈증이 인슐린 저항성에 미치는 영향이나, TG와는 독립적인 고립성 저HDL-C혈증의 병인에 대한 보고는 거의 없는 상황이다.

고립성 저HDL-C혈증의 병인에서 역할을 할 것으로 생각되는 인자들로서는 adiponectin,¹⁷⁾ unacylated ghrelin,^{18, 19)} resistin²⁰⁾과 retinol binding protein 4(RBP4)²¹⁾ 등이 있다. Adiponectin은 복부 지방의 증가로 감소하여 간의 인슐린 저항성에 영향을 끼치고, 혈중 hepatic lipase 활성을 통해 HDL을 저하시키는 것¹⁷⁾으로 생각된다. 혈청 unacylated ghrelin 수치는 인슐린 저항성, CRP 수치와 무관하게 비만 환자에서 고립성 저HDL-C혈증과 양의 상관관계를 보였으며,¹⁸⁾ Resistin은 주로 여성에서 저HDL-C, 인슐린 저항성과의 강력한 연관성을 보였고,²⁰⁾ RBP4는 당뇨 발생 전 인슐린 저항성 확인 용도로 활용될 가능성이 제시되었다.²¹⁾

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 가장 큰 제한점은 연구설계가 단면연구라는 점이다. 한국에서 저HDL-C혈증의 영향을 전향적으로 확인한 연구는 거의 보고된 바가 없는 상태로, 인과관계 규명을 위해 추가적인 연구가 필요하다. 또한 본 연구에서 사용한 이상지질혈증의 기준은 NCEP ATP III에서 제시한 기준으로, 인종간 차이가 심한 HDL-C수치 및, HDL-C수치와 밀접한 관련이 있다고 보고되어 있는 TG 수치의 판단에 있어 한국인에게도 적절한 기준인지의 여부가 추후 연구를 통해 확인되어야 할 것이다.

결론적으로 본 연구는 한국 성인에서 고립성 저HDL-C혈증이 인슐린 저항성과 독립적인 상관관계를 가진다는 것을 확인함으로써, 건강검진 등으로 우연히 알게 되지만 다른 지질이상과 동반되지 않아 간과되기 쉬운 고립성 저HDL-C혈증의 중요성을 확인하여 적극적인 선별검사와 관리를 통해 한발 앞선 질병 예방을 도모하는데 그 의의가 있다 하겠다. 앞으로 고립성 저HDL-C혈증 환자에서도 인슐린 저항성, 당뇨의 선별검사와 운동, 식이 등의 생활습관 개선이 함께 강조되어야 할 것이며, 저HDL-C의 병인에 대한 추가적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

요약

연구배경: 저HDL콜레스테롤혈증은 심혈관계질환의 독립적인 위험 인자이며 대사증후군의 요소 중 하나로 알려져 있다. 한국에서 저HDL콜레스테롤혈증은 이상지질혈증의 가장 큰 비율을 차지하며 대사증후군의 증가와 함께 높은 유병률을 유지하고 있다. 최근의 대규모 연구결과에 따르면 고립성 저HDL콜레스테롤혈증 역시 심혈관계질환의 위험 증가와 연관이 있는 것으로 나타났다.

방법: 국민건강영양조사 2008~2011년의 자료 중, 고지혈증약 복용

중인 자, 심뇌혈관질환자, 암환자를 제외한 만 19세 이상 성인 24499명을 대상으로 하였다. 저HDL콜레스테롤혈증의 기준은 남자 40mg/dL 미만, 여자 50mg/dL 미만으로 하였다. 대상을 지질 수치에 따라 세 군으로 나누어 공분산분석을 이용해 공복혈당, 당화혈색소, 공복 인슐린, 인슐린 저항성의 차이를 알아보았다. 지질 수치와 인슐린 저항성의 연관성은 다중로지스틱 회귀분석을 통해 살펴보았다.

결과: 한국 성인에서 당뇨의 교차비는 고립성 저HDL콜레스테롤혈증과 복합성 저HDL콜레스테롤혈증에서 각각 1.31(95% CI, 1.12~1.54), 1.85(95% CI, 1.54~2.21)였으며, 두 군 모두 공복혈당, 공복인슐린, 당화혈색소, 인슐린 저항성에서 정상군과 유의한 차이를 보였다. 인슐린 저항성의 교차비는 고립성 저HDL콜레스테롤혈증과 복합성 저HDL콜레스테롤혈증에서 각각 1.38(95% CI, 1.23~1.56), 2.20(95% CI, 1.91~2.54)이었다.

결론: 심혈관계질환과 대사증후군으로의 진행 방지를 위하여 인슐린 저항성과 독립적인 상관 관계를 보이는 고립성 저HDL콜레스테롤혈증 환자의 적극적인 선별검사, 예방과 치료가 시행되어야 할 것이다.

중심단어: 고립성 저HDL-콜레스테롤혈증; 인슐린 저항성; HOMA-IR

REFERENCES

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. The Sixth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VI), 2013. Seoul: Korea centers for Disease Control and Prevention; 2014.
2. Woodward M, Barzi F, Feigin V, Gu D, Huxley R, Nakamura K, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Associations between high-density lipoprotein cholesterol and both stroke and coronary heart disease in the Asia Pacific region. *Eur Heart J* 2007; 28: 2653-60.
3. Rachel R, Huxley, Federica Barzi, Tai Hing Lam, Sebastien Czernichow, Xianghua Fang, Tim Welborn, et al. Isolated Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol Are Associated With an Increased Risk of Coronary Heart Disease. *Circulation* 2011; 124: 2058-64.
4. Korea Centers for Disease Control and Prevention. The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V), 2010. Seoul: Korea centers for Disease Control and Prevention; 2012.
5. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Prac Endocrinol Metabol* 2009; 5: 150-9.
6. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to

- clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733–49.
7. Soo Lim, Hayley Shin, Jung Han Song, Soo Heon Kwak, Seon Mee Kang, Ji Won Yoon, et al. Increasing Prevalence of Metabolic Syndrome in Korea: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey for 1998–2007. *Diabetes Care* 2011; 34: 1323–8.
 8. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
 9. 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 (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
 10. Kim JS, Kang HT, Shim JY, Lee HR. The association between the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with insulin resistance (HOMA-IR) in the general Korean population: based on the National Health and Nutrition Examination Survey in 2007–2009. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97: 132–8.
 11. Pauli Karhapää, Mari Malkki, Markku Laakso. Isolated Low HDL Cholesterol: An Insulin-Resistant State. *Diabetes* 1994; 43: 411–7.
 12. Korea Centers for Disease Control and Prevention. The Second Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES II), 2001. Seoul: Korea centers for Disease Control and Prevention; 2002.
 13. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, et al. Serum lipid survey and its recent trend in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 98–106.
 14. Sander J. Robins, Asya Lyass, Justin P. Zachariah, Joseph M. Massaro, Ramachandran S. Vasan. Insulin Resistance and the Relationship of a Dyslipidemia to Coronary Heart Disease: The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1208–14.
 15. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715–22.
 16. Despres J-P, 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.
 17. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459–69.
 18. Nogueira JP, Maraninchi M, Béliard S, Lorec AM, Berthet B, Bégu-Le Corroller A, et al. Unacylated Ghrelin is associated with the isolated low HDL-cholesterol obese phenotype independently of insulin resistance and CRP level. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9: 17.
 19. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS, et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem* 2003; 278: 8877–980.
 20. G D Norata, M Ongari, K Garlaschelli, S Raselli, L Grigore, A L Catapano. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 279–84.
 21. Timothy E. Graham, Qin Yang, Matthias Blüher, Ann Hammarstedt, Theodore P. Ciaraldi, Robert R. Henry, et al. Retinol-Binding Protein 4 and Insulin Resistance in Lean, Obese, and Diabetic Subjects. *N Engl J Med* 2006; 354: 2552–63.