



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

석사학위논문

제 2 형 당뇨병 환자에서 아포지단백 B 와
대사증후군의 관계

Relationship between apolipoprotein B and metabolic
syndrome in patients with type 2 diabetes

제주대학교 대학원

의학과

임영협

2015년 6월

제 2 형 당뇨병 환자에서 아포지단백 B 와 대사증후군의 관계

지도교수 고관표

임영협

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함

2015년 6월

임영협의 의학석사 학위논문을 인준함.

2015년 6월

심사 위원장 이 종 후 (印)

위 원 고 관 표 (印)

위 원 이 상 아 (印)

제주대학교 대학원

2015년 6월

Relationship between apolipoprotein B and metabolic
syndrome in patients with type 2 diabetes

Younghyup Lim

(Supervised by professor Gwanpyo Koh)

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirement for the
degree of Master in medicine (Department of Internal Medicine)

June, 2015

This thesis has been examined and approved.

Doctoral committee:

Professor Jong Hoo Lee Chairman

Professor Gwanpyo Koh

Professor Sang Ah Lee

Department of Internal Medicine

GRADUATE SCHOOL

JEJU NATIONAL UNIVERSITY

목 차

목 차.....	1
표 목 차.....	3
Abstract.....	4
서 론.....	6
1. 이론적 배경.....	6
2. 연구 목적.....	8
대상 및 방법.....	9
1. 연구대상.....	9
2. 연구방법.....	9
3. 통계분석.....	10
결 과.....	12
1. 임상적 특징.....	12
2. 대사증후군 군과 비대사증후군 군의 특성 및 비교분석.....	14
3. 선형 추세검정을 겸한 분산분석.....	18
4. 위계적 다중 회귀분석.....	22
고 찰.....	24
1. 심혈관질환 인자로서 apo B의 우월성.....	24

2. apo B와 대사증후군의 관계.....	24
3. apo B의 임상적 의의 및 연관인자.....	26
4. 제한점 및 결론.....	28
참고 문헌.....	29

표 목 차

Table 1. Baseline characteristics.....	13
Table 2. Comparison of clinical and laboratory variables between metabolic syndrome (Mets) and non-Mets groups.....	15
Table 3. Clinical and laboratory variables according to the number of components of metabolic syndrome.....	19
Table 4. Hierarchical regression analysis between apolipoprotein B (ApoB) and clinical variables.....	23
Figure 1. Differences in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C, A) and ApoB (B) according to the presence of metabolic syndrome.....	16
Figure 2. Differences in waist circumference (A), systolic blood pressure (SBP, B), diastolic blood pressure (DBP, C), triglyceride (D), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C, E) according to the presence of metabolic syndrome.....	17
Figure 3. Differences in LDL-C (A) and ApoB (B) according to the number of components of metabolic syndrome.....	20
Figure 4. Differences in waist circumference (A), SBP (B), DBP (C), triglyceride (D), HDL-C (E) according to the number of components of metabolic syndrome.....	21

Abstract

Background and aim : Increased low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level and the presence of metabolic syndrome (MetS) are important risk factors for cardiovascular disease (CVD) in type 2 diabetes (T2DM). Recent studies demonstrated apolipoprotein B (apoB), a protein mainly located in LDL-C, was an independent predictor of the development of CVD especially in patients with T2DM. The aim of the study is to investigate the relationship between apoB and MetS in T2DM patients.

Material and methods : We analyzed 912 patients with T2DM. Fasting blood samples were taken for HbA1c, hsCRP, total cholesterol, triglyceride (TG), HDL-C, LDL-C and apoB. MetS was defined by the modified National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel (NCEP-ATP) III criteria. We performed a hierarchical regression analysis with apoB as the dependent variable. Age, sex, the number of components of MetS and LDL-C were entered at model 1, the use of lipid-lowering medications at model 2, and the individual components of MetS were added at model 3.

Results : Seventy percent of total subjects had the MetS. ApoB level was higher in subjects with MetS than those without MetS (104.5 ± 53.3 vs 87.7 ± 33.7 mg/dL; $p < 0.01$) even after adjusting for LDL-C. ApoB and LDL-C were posi-

tively correlated to NoMetS. The hierarchical regression analysis showed that the increasing number of MetS components was associated with higher level of apoB ($\beta=0.120$; $p<0.001$ and $\beta=0.110$; $p<0.001$, respectively) at model 1 and model 2. At model 3, TG ($\beta=0.116$; $p<0.001$) and systolic blood pressure ($\beta=0.099$; $p<0.05$) were significantly contributed to apoB.

Conclusion : In patients with T2DM, apoB is significantly related to MetS independently of LDL-C level. Of the components of MetS, TG and systolic pressure are determinants of apoB.

Key words : Type 2 diabetes, Apolipoprotein B, Metabolic syndrome, Cardiovascular disease

서론

1. 이론적 배경

심혈관질환은 당뇨병 환자의 주된 사망 원인으로, 당뇨병 환자들은 정상인에 비해 심혈관질환으로 인한 사망률이 4-6배 높은 것으로 알려져 있다[1]. 또한 이상지질혈증은 죽상경화증 발생의 주요한 위험 인자로 특히 저밀도지단백 콜레스테롤 (Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)의 상승은 심혈관질환과 밀접한 관계를 보였으며[2, 3], 다수의 대규모 임상연구에서 LDL-C 감소를 표적으로 한 statin (HMG-CoA reductase inhibitors) 치료를 통해 심혈관질환에 대한 예방효과를 확인할 수 있었고, 이는 제2형 당뇨병 환자에게서도 동일한 결과를 보이는 것이 알려져 있다[4-7]. 특히, 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 시행한 연구들에서도 statin 치료를 시행하여 심혈관 질환이 감소함을 확인하였고[8-10], 미국당뇨병학회 진료지침에서는 당뇨병환자의 이상지질혈증 치료목표 중 LDL-C을 우선적으로 조절하도록 권고하고 있다[11].

그러나 최근 LDL-C이나 고밀도지단백 콜레스테롤(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)보다 혈청 아포지단백(apolipoprotein)이 심혈관질환의 위험인자로서 유용하다는 역학 논문들이 여럿 보고되고 있다[12, 13]. LDL은 크기와 밀도 그리고 화학적 구성이 다른 다양한 입자들의 군집으로 이루어져 있으며[14], 특히 작고 단단한 저밀도지단백(small dense LDL, sdLDL)은 물리화학적 특성으로 인하여 죽상경화증 발생 위험이 높은 것으로 알려져 있다[15-17].

제2형 당뇨병 환자에서는 인슐린 저항성으로 인하여 낮은 HDL-C, 높은 중성지방이 특징인 이상지질혈증이 발생하며, 일반적으로 LDL-C은 정상범위이나, sdLDL이 증가하는 것으로 알려져 있다[18]. 아포지단백 B(apolipoprotein B, apoB)는 동맥 경화성 입자의 총 수를 대변하는 지표로, LDL 입자 수를 반영하므로, sdLDL이 증가하는 제2형 당뇨병 환자에서 LDL-C 보다 심혈관질환 위험을 예측하는데 유용할 것으로 생각된다.

1988년 Reaven 등은 관상동맥질환의 위험을 증가시키는 내당능장애, 고인슐린혈증, 이상지질혈증, 고혈압을 하나의 질환군으로 묶어 X 증후군 (syndrome X)이라고 명명하였으며 인슐린저항성에 의하여 발생한다고 주장하였다[19]. 이후 1998년 세계보건기구(WHO)에서는 복부비만, 고중성지방혈증, 고밀도지단백저하증, 고혈당, 고혈압 등의 심혈관질환의 위험을 높이는 위험인자들의 군집으로 대사증후군 (metabolic syndrome)을 정의하였고[20], 이후 2001년 NCEP ATP III, 2005년 IDF에서도 각각 대사증후군의 정의기준을 제정 및 발표하였다[21, 22]. 각각 심혈관질환의 위험인자인 당뇨병과 대사증후군은, 당뇨병 환자에서 대사증후군이 동반되었을 때 심혈관질환 발생률 및 위험도가 5배 가량 증가하는 것으로 알려져 있다[23]. 인슐린 저항성은 간에서 초저밀도지단백 (Very low-density lipoprotein, VLDL)의 생산을 증가시켜 apoB를 증가시키는 것으로 알려져 있으며[24]. 따라서 인슐린저항성이 중요한 기전인 대사증후군과 apoB사이에 상관관계가 있을 것으로 생각된다.

2. 연구 목적

일반인에서 apoB의 상승이 대사증후군 발생과 관련을 보인다는 연구 결과가 보고 되었으나[25], 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구는 부족한 실정이다. 이에 본 연구에서는 제2형 당뇨병 환자에서 대사증후군과 apoB의 관계에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2005년 9월에서 2013년 7월까지 제주대학교병원에 입원한 912명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하였다. 제1형당뇨병이 의심되는 경우 (혈청 C-peptide가 0.6ng/mL 미만, anti-GAD titer 상승이 있는 경우 또는 진단 당시부터 인슐린 다회주사를 맞은 경우 또는 당뇨병성 케톤산 혈증의 과거력이 있는 환자들)는 제외하였으며 이차적 원인 (약제유발성, 만성췌장염, 췌장절제술 등)으로 인한 당뇨병 환자도 제외하였다.

2. 연구방법

모든 대상에서 신체계측, 혈압 측정, 혈액검사를 시행하였다. 키와 체중은 가벼운 의복을 착용한 상태에서 0.1 cm, 0.1 kg 단위까지 측정하였다. 허리둘레는 줄자를 사용하여 흉곽과 장골능선 사이 가장 좁은 부위에서 중간 호흡상태를 유지한 채 지면과 평행하게 0.1 cm 단위까지 측정하였다. 혈압은 10분 이상 안정상태를 유지한 채 두 번 측정한 결과의 평균치를 입력하였다. 12시간 이상 금식 상태의 혈청에서 당화혈색소(HbA1c), 고감도 반응성 단백(High sensitivity C-reactive protein, hsCRP), 총 콜레스테롤(Total cholesterol), 고밀도지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 저밀도지단백 콜레스테

콜(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 아포지단백 B(apolipoprotein B, apoB)를 측정하였다. 모든 대상자에게 문진을 통해 연령, 고혈압 유무, 항고지혈제 복용 여부, 당뇨병 유병기간을 확인하였다. 대사증후군은 NCEP-ATP III criteria[26] 및 한국인의 비만기준[27]을 토대로 다음과 같이 정의하였다.

- 1) 허리둘레 남성 90 cm 이상, 여성 85 cm 이상
- 2) 혈압 130/85 mmHg 이상 또는 현재 고혈압 약 투약 중
- 3) 공복혈당 100 이상
- 4) 중성지방 150 mg/dL 이상
- 5) HDL-C 남성 40 mg/dL 미만, 여성 50 mg/dL 미만

제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구였으므로 공복혈당 기준은 모든 환자에서 만족하였고, 이를 제외한 4개의 진단기준 중 2개 이상을 만족하는 경우 대사증후군으로 진단하였다. 각 환자에서 진단기준을 만족시키는 요소의 수는 대사증후군 요소의 갯수로 표시하였다.

3. 통계분석

결과는 연속변수인 경우 표에서는 평균±표준편차, 그래프에서는 평균±표준오차로 제시하였으며 범주형 변수인 경우 분율로 제시하였다. 제 2 형 당뇨병 환자에서 대사증후군이 동반된 환자 군의 특성을 알아보고자, 대사증후군 군(MS group)과 비대사증후군 군(Non-MS group)으로 나누어 두 군을 비교하였다. 연속변수는 Student's t-test 를 이용하여 평균을 비교하였고, 범주형 변수인 경우 χ^2 검정을 시행하였다. 또한 apoB와 대사 증후군의 관계를 분석하기 위하여 대

사증후군 요소의 갯수에 따라 환자를 5군으로 나누어 선형추세검정을 겸한 분산분석(ANOVA with the linear trend test)을 시행하였다. apoB는 90%이상 LDL에 존재하고 있어[28], 대사증후군과 apoB의 관계를 분석함에 있어서 교란변수로 작용할 수 있기 때문에 LDL-C을 공분산으로 하는 공분산분석(Analysis of covariance; ANCOVA)을 시행하였다. 여러 인자들이 apoB에 미치는 영향은 위계적 회귀분석(Hierarchical regression analysis)을 이용하여 분석하였다. 위계적 회귀분석에서 모델 1은 나이, 성별, LDL-C, 대사증후군 요소의 갯수를 포함하였고, 모델 2에서는 지질수치에 영향을 미칠 수 있는 항지질제 사용 여부를 보정하였으며, 모델 3에서는 대사증후군의 구성요소들을 투입하였다. 모든 분석은 SPSS (version 18.0)를 이용하였고 $P < 0.05$ 이면 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 본 연구는 제주대학교병원 임상시험 윤리위원회의 승인을 받았으며(2010-33), 후향적 연구로 피험자동의서는 면제되었다.

결과

1. 임상적 특징

총 912명 중 남자가 516명(56%), 여자가 396명(44%)이었고, 평균 나이는 58.4 ± 12.9 세였다. 체질량지수는 $25.2 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ 으로 많은 환자가 비만이었고 허리둘레는 남자에서 $90.4 \pm 0.4 \text{ cm}$, 여자에서 $89.2 \pm 0.5 \text{ cm}$ 이었고 남녀 모두 상당수가 복부비만에 해당하였다. 당뇨병 유병기간은 9.8 ± 0.3 년, HbA1c는 $9.3 \pm 2.5 \%$ 로 혈당조절이 불량한 환자들이 많았다. LDL-C은 $109.4 \pm 39.8 \text{ mg/dL}$, apoB는 $99.5 \pm 48.9 \text{ mg/dL}$ 그리고 apoA I은 $136.8 \pm 35.9 \text{ mg/dL}$ 였다(Table 1).

Table 1. Baseline characteristics

Number (n)	912
Sex (M/F)	516/396
Use of antilipidemic agent (%)	45.6
Age (years)	58.4
Height (cm)	161.8
Body weight (kg)	66.3
BMI (kg/m ²)	25.2
Waist Circumference (WC) (cm)	89.9
Systolic BP (mmHg)	131.5
Diastolic BP (mmHg)	79.9
HbA1c (%)	9.3
hsCRP (mg/dL)	0.5
AST (IU/L)	26.8
ALT (IU/L)	29.8
TC (mg/dL)	178.4
TG (mg/dL)	167.9
HDL cholesterol (mg/dL)	45.6
LDL cholesterol (mg/dL)	109.4
Apo B (mg/dL)	99.5
Apo AI (mg/dL)	136.8

Values are presented as mean \pm SD or frequency (%).

HbA1c, hemoglobin A1c; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; apoB, apolipoprotein B.

2. 대사증후군 군과 비대사증후군 군의 비교

연구 대상자 중 70%가 대사증후군으로 판명되었으며, 대사증후군 군의 LDL-C (112.2 ± 40.6 vs 102.9 ± 37.3 mg/dL; $p=0.001$)와 apoB (104.5 ± 53.3 vs 87.7 ± 33.7 mg/dL; $p<0.001$)가 비대사증후군 군보다 높았다. LDL-C 치를 보정하기 위한 공분산분석(analysis of covariance, ANCOVA)에서도 대사증후군 군의 apoB가 비대사증후군 군보다 의미 있게 높았다(Figure 1). 또한 당화혈색소를 제외한 각각의 대사증후군 요소들도 대사증후군과 비대사증후군 사이에 유의한 차이를 보였으며(Table 2, Figure 2), 대사증후군의 구성요소의 갯수가 증가함에 따라 유의한 선형관계를 보이며 증가하는 양상을 보였다(Table 3).

Table 2. Comparison of clinical and laboratory variables between metabolic syndrome (MetS) and non-MetS groups.

Variables	MetS group (N = 641)	Non-MetS group (N = 271)	P value
Age (years)	58.6 ± 12.8	58.1 ± 13.4	0.590
Male (%)	51.8	67.9	<0.001
Duration of diabetes (years)	9.6 ± 8.6	9.1 ± 7.8	0.430
HbA1c (%)	9.2 ± 2.3	9.4 ± 2.8	0.342
C-peptide (ng/mL)	2.9 ± 0.1	1.9 ± 1.1	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	26.2 ± 3.9	22.9 ± 3.1	<0.001
Waist circumference (cm)	92.7 ± 10.0	83.4 ± 8.6	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	135.0 ± 17.4	123.4 ± 14.8	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	81.4 ± 10.7	76.3 ± 9.1	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	197.7 ± 161.6	97.3 ± 47.2	<0.001
HDL-C (mg/dL)	43.2 ± 20.1	51.4 ± 12.5	<0.001
LDL-C (mg/dL)	112.2 ± 40.6	102.9 ± 37.3	0.001
apoB (mg/dL)	104.5 ± 53.3	87.7 ± 33.7	<0.001
hsCRP (mg/dL)	0.5 ± 1.9	0.4 ± 1.6	0.580
Use of anti-lipidemic agents (%)	49.6	36.2	<0.001

Values are presented as mean ± SD or frequency (%). HbA1c, hemoglobin A1c; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; apoB, apolipoprotein B.

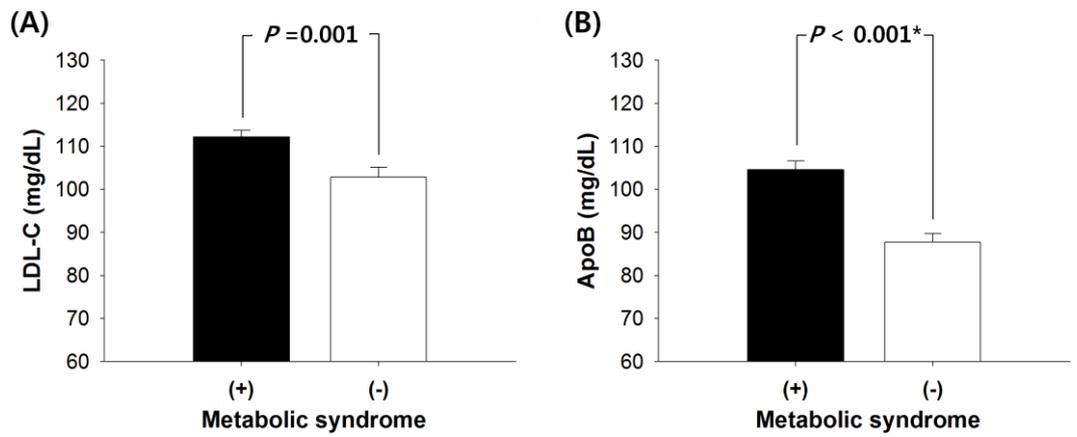


Figure 1. Differences in LDL-C (A) and apoB (B) according to the presence of metabolic syndrome. * Adjusted for LDL-C by ANCOVA. Data are expressed as means \pm SE. LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

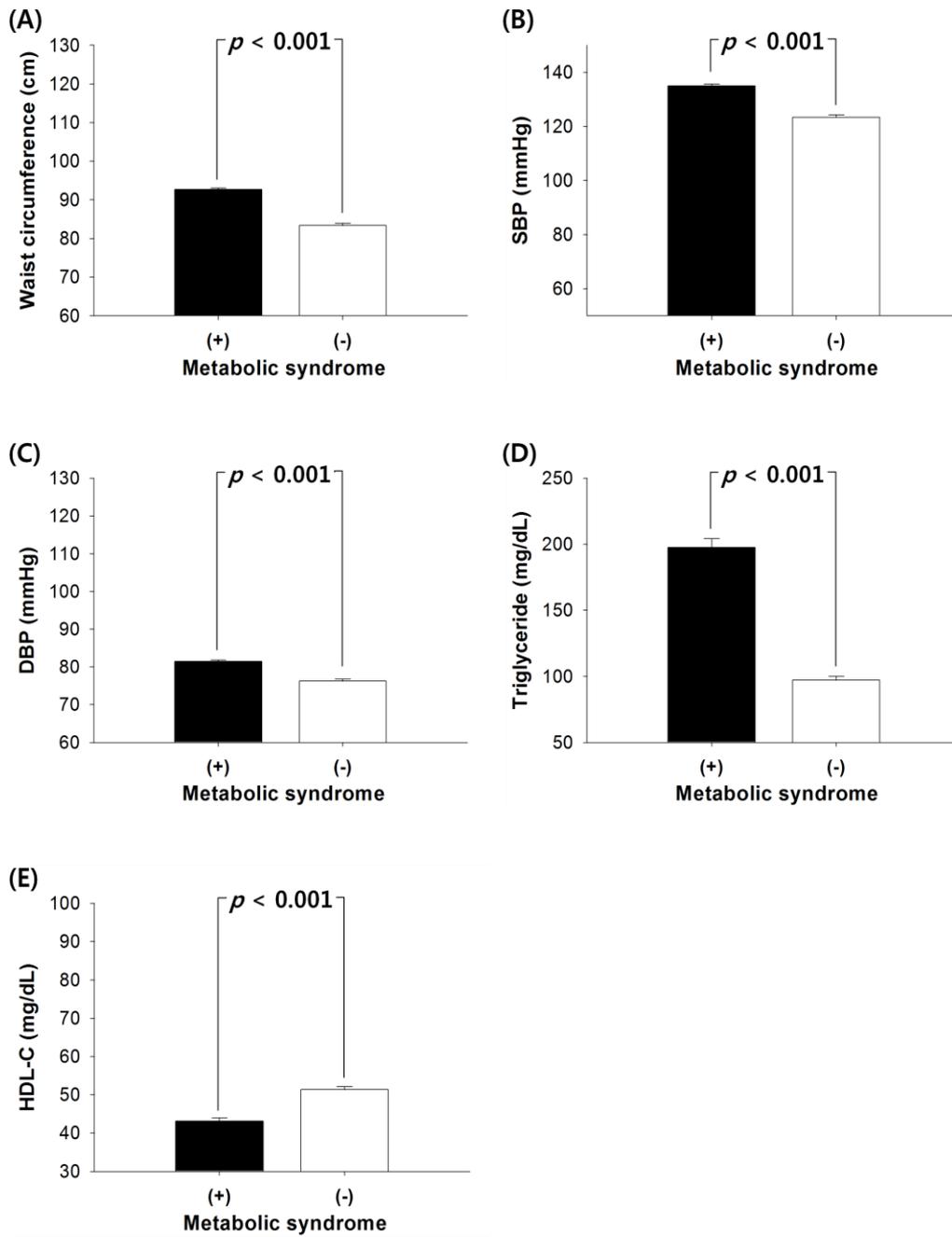


Figure 2. Differences in waist circumference (A), SBP (B), DBP (C), triglyceride (D), HDL-C (E) according to the presence of metabolic syndrome. Data are expressed as means \pm SE. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.

3. 선형 추세검정을 겸한 분산분석

대사증후군 구성 요소들의 갯수에 따라 5 개 군으로 나누어 선형 추세검정을 겸한 분산분석(ANOVA with the linear trend test)을 시행하였을 때 LDL-C 과 apoB 두 변수 모두 대사증후군 요소의 갯수와 유의한 관계를 보였으며, LDL-C 보다는 apoB가 대사증후군 요소 갯수와 더 좋은 상관을 보였다(Figure 3). 그 외에 대사증후군의 구성요소인 허리둘레, 수축기 혈압 및 이완기 혈압, 중성지방, HDL-C 모두 대사증후군 요소의 갯수와 유의한 관계를 보였다(Figure 4).

Table 3. Clinical and laboratory variables according to the number of components of metabolic syndrome.

Variable	Number of components of metabolic syndrome					pANOVA	pTREND
	1	2	3	4	5		
n	77	194	288	248	105		
Male (%)	64.9	69.1	56.9	48.0	46.7	<0.001	<0.001
Use of anti-lipidemic agents (%)	37.7	35.6	46.5	49.2	59.0	0.001	<0.001
Age (years)	55.3	59.2	59.4	57.6	58.7	0.890	0.195
BMI (kg/m ²)	22.1	23.3	25.3	26.8	27.3	<0.001	<0.001
WC (cm)	80.9	84.3	89.8	94.0	97.6	<0.001	<0.001
SBP (mmHg)	114.9	126.8	131.9	134.8	143.9	<0.001	<0.001
DBP (mmHg)	71.0	78.4	79.1	82.2	86.0	<0.001	<0.001
DM duration (years)	8.86	9.20	9.95	8.78	10.54	0.319	0.276
HbA1c (%)	9.7	9.3	9.1	9.3	9.3	0.360	0.318
hsCRP (mg/dL)	0.5	0.4	0.6	0.5	0.4	0.620	0.656
TC (mg/dL)	173.7	168.4	178.5	184.2	186.6	0.008	0.010
TG (mg/dL)	87.9	101.0	148.8	224.1	269.9	<0.001	<0.001
HDL-C (mg/dL)	55.7	49.7	48.7	39.9	35.4	<0.001	<0.001
LDL-C (mg/dL)	103.9	102.5	108.5	114.9	115.6	0.050	0.004
apoB (mg/dL)	84.1	89.2	99.4	109.5	106.8	<0.001	<0.001
apoAI (mg/dL)	151.4	140.8	139.1	131.3	125.6	<0.001	<0.001
ALT (IU/L)	26.2	27.1	27.8	33.3	35.0	0.003	0.020
AST (IU/L)	23.5	24.7	27.1	28.2	28.6	0.253	0.045

Values are presented as mean. HbA1c, hemoglobin A1c; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; apoB, apolipoprotein B; pANOVA, p value by ANOVA; pTREND, p value by the test for linear trend.

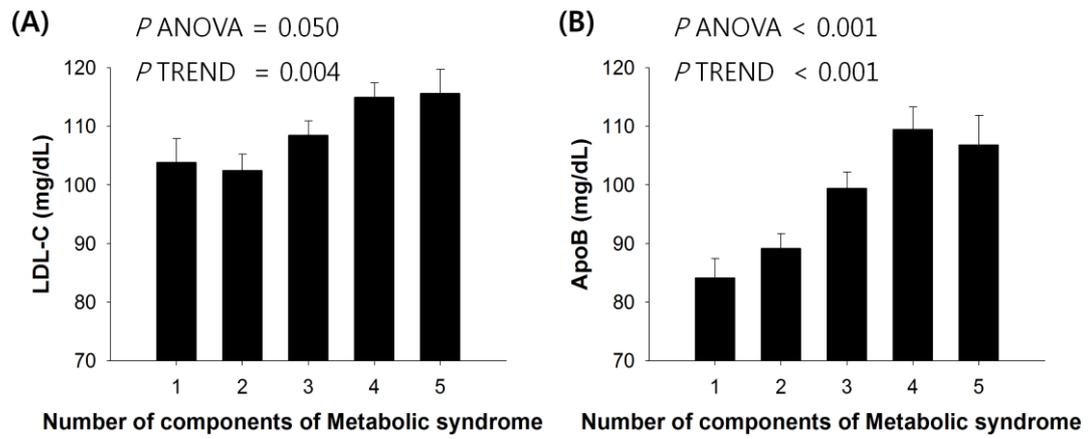


Figure 3. Differences in LDL-C (A) and apoB (B) according to the number of components of metabolic syndrome. Data are expressed as means \pm SE. P ANOVA, P value by ANOVA; P TREND, P value by the test for linear trend. LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

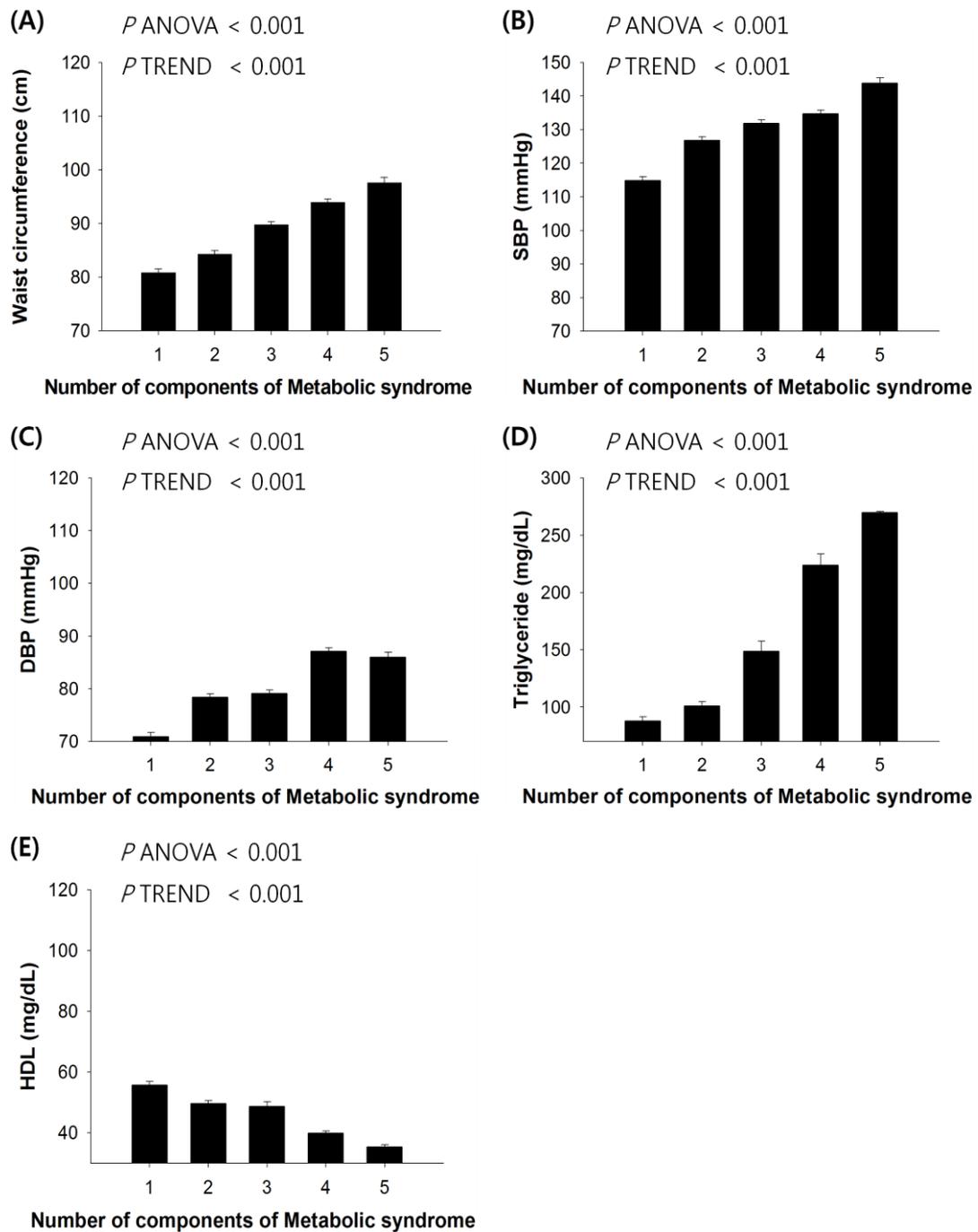


Figure 4. Differences in waist circumference (A), SBP (B), DBP (C), triglyceride (D), HDL-C (E) according to the number of components of metabolic syndrome. Data are expressed as means \pm SE. P ANOVA, P value by ANOVA; P TREND, P value by the test for linear trend; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol

4. 위계적 다중 회귀분석

apoB와 밀접한 관련이 있는 LDL-C 및 나이와 성별의 영향을 보정한 후에도 대사증후군 요소의 갯수와 apoB와 연관되는지 알아보고, 또한 대사증후군 요소 중 무엇이 궁극적으로 apoB를 결정하는지 알아보기 위해 위계적 다중 회귀분석을 시행하였다. 나이, 성별과 LDL-C로 보정한 모델 1에서, 대사증후군 요소의 갯수는 성별과 LDL-C과 더불어 apoB를 결정하는 유의한 인자였으며, 모델 2에서 항지질제 사용 여부를 추가하였을 때도 대사증후군 요소의 갯수는 여전히 apoB의 독립적인 예측 인자였다. apoB를 결정하는 궁극적인 대사증후군 요소를 찾기 위한 모델 3에서는 대사증후군 요소 중 수축기 혈압과 중성지방이 LDL-C와 더불어 apoB의 결정인자로 나타났다(Table 4).

Table 4. Hierarchical regression analysis between apolipoprotein B and clinical variables.

Variables	Model 1 (R ² =0.270)		Model 2 (R ² =0.273)		Model 3 (R ² =0.287)	
	β^*	<i>P</i>	β^*	<i>P</i>	β^*	<i>P</i>
Age	-0.019	0.510	-0.021	0.468	-0.013	0.678
Male	0.070	0.017	0.072	0.014	0.055	0.071
LDL-C	0.490	<0.001	0.506	<0.001	0.494	<0.001
No of MetS components	0.120	<0.001	0.110	<0.001	0.036	0.401
Use of anti-lipidemic agents			0.064	0.031	0.055	0.064
Waist circumference					-0.006	0.863
Systolic blood pressure					0.099	0.018
Diastolic blood pressure					-0.040	0.314
Triglyceride					0.116	<0.001
HDL-C					-0.014	0.660

Apolipoprotein B level was the dependent variable. β^* , partial regression coefficient; R², Adjusted R-squared. LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; No of MetS components, number of metabolic syndrome components; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.

고찰

본 연구는 제 2 형 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 위험인자로 알려진 대사증후군과 apoB의 관계를 확인하고자 하였다. 대사증후군이 동반된 제 2 형 당뇨병 환자에서 apoB는 대사증후군이 없는 환자군에 비하여 유의하게 높았고, 이는 LDL-C로 보정한 후에도 유의한 차이를 보였다. 또한 apoB와 LDL-C은 대사증후군 요소의 갯수에 따라 선형적으로 유의하게 증가했다. 위계적 회귀분석 결과 LDL-C과 항지질제 사용여부로 보정한 후에도 대사증후군 요소의 갯수는 apoB의 독립적인 예측인자였으며, 각각의 대사증후군 요소 중에서는 수축기 혈압과 중성지방이 apoB의 예측인자였다.

1. 심혈관질환 인자로서 apoB의 우월성

apoB는 유리지립(chylomicron)과 VLDL, IDL, LDL을 구성하는 아포지단백으로 지단백 입자 당 1개씩 존재하며, 90%이상이 LDL에 존재한다[28]. 따라서 LDL-C과 apoB는 밀접하게 연관돼 있다. 하지만 LDL-C농도는 일정한 혈장용적에 존재하는 LDL 입자 내 콜레스테롤의 양을 나타낼 뿐 LDL 입자 크기의 다양성은 반영하지 못한다. 반면 apoB는 HDL을 제외한 동맥경화를 유발할 수 있는 모든 지단백의 입자 수를 반영하고 sdLDL의 증가도 반영하므로 LDL-C과는 독립적으로 심혈관질환과 연관이 있을 것으로 생각할 수 있다. 1996년 2,155명의 캐나다 남성을 대상으로 시행한 전향적 코호트 연구에서 apoB와 허

혈성심질환 발생 사이에 강한 상관관계가 있음을 보고하였고[13], 이것은 apoB가 LDL-C 등 다른 지질수치보다 심혈관질환 위험의 예측에 유용함을 처음으로 증명한 전향적 연구였다. 또한 *Walldius* 등[29]은 175,553명의 스웨덴인을 대상으로 시행한 연구에서 약 5.5년의 추적관찰 기간 동안 급성심근경색으로 인한 사망률과 여러 가지 지질대사 지표를 비교하여 apoB가 LDL-C보다 심근경색 발생과 관련이 높음을 보고하였다. 특히 sdLDL이 증가하는 것으로 알려진 제2형 당뇨병 환자에서 apoB가 심혈관질환 위험도 예측에 유용할 것으로 생각할 수 있는데, 이전 제2형 당뇨병 환자에서 apoB와 LDL-C, 관상동맥 석회화의 상관관계를 분석한 연구에서는 apoB만이 관상동맥석회화와 유의한 관련을 보였다[30]. 이러한 대규모 연구들은 심혈관질환의 위험인자로 잘 알려진 대사증후군을 가진 환자에서 LDL-C과 상관없이 비대사증후군 환자에 비해 apoB가 높다는 본 연구의 결과와 일맥상통한다.

2. apoB와 대사증후군의 관계

최근 류 등[31]은 대사증후군이 없는 25,193명의 건강한 한국인 남자를 5년간 추적 관찰한 코호트 연구에서 apoB가 대사증후군 발생의 예측인자임을 보고하였다. 5년간의 추적관찰 기간 동안 5,407(21.5%)명에서 대사증후군이 진단되었으며, apoB에 따라 5분위수로 나누어 비교하였을 때, apoB가 높을수록 대사증후군 발생이 선형적으로 증가하였다. 이러한 결과는 apoB가 비대사증후군 군보다 대사증후군 군에서 높고 또한 대사증후군 요소의 갯수와 비례하여 증가하는 저자의 연구결과와 어느 정도 일치한다. 그러나 류 등[31]의 연구는 건강한

성인을 대상으로 하였고 apoB와 대사증후군 발생의 관계 분석에 있어서 LDL-C를 보정하지 않았다. 저자의 연구는 이와 달리 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 단면적 연구로 apoB에 영향을 미치는 LDL-C과 항고지혈증약제를 보정하여 분석했다는 차이점이 있다. 향후 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하는 대규모 전향적 연구가 시행된다면 당뇨병에서 apoB와 대사증후군의 관계가 명확히 밝혀질 것으로 생각한다.

3. apoB의 임상적 의의 및 연관인자

고중성지방혈증은 잘 알려진 심혈관질환의 위험인자이나[32, 33, 34, 35], 이에 대한 치료가 심혈관질환 예방에 도움이 되는지는 명확치 않다. 혈청 중성지방은 공복 시 간에서 생성되어 VLDL에 의해 수송되며, 식사 후에는 소장에서 흡수되어 유리지방에 의해 수송된다. 이전 심혈관질환과의 관련성을 보였던 것은 공복시 고중성지방혈증이었으나 최근에는 식후 고중성지방혈증의 심혈관질환에 대한 영향에 대하여도 관심이 고조되고 있다[36]. 하지만 현재 대사증후군 진단에 쓰이는 중성지방 기준은 공복상태 측정값으로, 검사를 위하여 12시간 이상 금식을 해야 하는 불편이 있다. 이에 반해 apoB는 식사에 영향을 받지 않는 지표로 다른 지질대사 지표들에 비하여 간편하다. 대사증후군과 제2형 당뇨병은 잘 알려진 이차성 고중성지방혈증의 원인으로, 간으로 유입되는 유리지방산의 증가, VLDL 생산 증가, 지단백지방분해효소(Lipoprotein lipase)의 활성도 감소, 콜레스테롤에스테르 전달단백질(Cholesteryl ester transfer protein)의 활성도 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있으며[37], 본 연구의 다중회귀분석에서 대사증

후군 요소 중 중성지방이 apoB의 연관인자로 나타났는데 이는 인슐린저항성 때문으로 생각된다. 인슐린 저항성은 간에서 VLDL 생산을 증가시키기 때문에 VLDL을 구성하는 중성지방과 apoB는 같이 증가한다고 알려져 있다[38]. 또한 수축기 혈압이 apoB와 독립적인 관련성을 보였는데, 외국의 다른 연구들에서도 이와 동일한 결과가 보고된 바 있다[39, 40]. Ryomoto 등[39]은 당내성이 없으며 비만하지 않은 23명의 본태성 고혈압 환자에서 정상대조군보다 apoB와 sdLDL이 증가된 것을 확인하였으며, Okosun 등[40]은 1844명의 복부 비만 여성을 대상으로 apoB와 수축기 및 이완기 혈압이 상관관계가 있음을 보고한 바 있다. 이상지혈증 이외 고혈압도 인슐린저항성 증가와 연관된다는 사실은 잘 알려져 있다[41, 42]. 따라서 본 연구에서 수축기 혈압과 apoB가 유의한 연관성을 보이는 이유는 인슐린저항성이 공통병인으로 작용하기 때문으로 생각되나, 향후 구체적 기전을 알아보는 추가연구가 필요하다.

4. 제한점 및 결론

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 본 연구가 후향적 연구이며, 대사증후군과 비대사증후군의 대상수의 차이가 크다는 점이다. 따라서 저자들은 군간 비교 이외에 대사증후군 각 요소와 apoB의 관계도 조사함으로써 보다 정밀한 분석을 시도하였다. 둘째, 본 연구는 단면 연구로 진행되었기 때문에 apoB와 심혈관질환의 발생에 대하여 직접적인 인과관계를 분석할 수 없었다 대신 심혈관질환과 관련이 깊은 대사증후군과 apoB의 관계를 분석하였다. 향후 대사증후군이 동반된 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 심혈관질환 발생과 apoB 및 다른 심혈관계 위험인자에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 제2형 당뇨병 환자에서 apoB는 LDL-C 수치와 상관없이 대사증후군과 유의한 연관성을 보였고, 대사증후군의 구성요소가 많아질수록 높아지는 경향을 보였다. 대사증후군 구성요소 중에서는 중성지방과 수축기 혈압이 apoB의 결정인자로 나타났다. 또한 apoB는 식사에 상관없이 한 번에 측정할 수 있으므로 공복을 요하는 다른 지질대사 지표 그리고 다섯 항목을 확인해야 진단할 수 있는 대사 증후군보다 훨씬 편리한 심혈관질환 지표이다. 따라서 apoB는 제2형 당뇨병환자에서 간편하고 효용성이 높은 심혈관질환의 간접적 지표로 제2형 당뇨병환자의 심혈관질환 예방 및 치료에 유용할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, Li Q, Chen J. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality, Cardiovascular Deaths, and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-analysis. *JAMA Intern.Med.* 2014.
2. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917-21.
3. Koba S, Hirano T, Kondo T, Shibata M, Suzuki H, Murakami M, Geshi E, Katagiri T. Significance of small dense low-density lipoproteins and other risk factors in patients with various types of coronary heart disease. *Am.Heart J.* 2002;144:1026-35.
4. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N, Nishimoto S, Muranaka M, Yamamoto A, Mizuno K, Ohashi Y, MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
5. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2013;1:CD004816.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM,Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N.Engl.J.Med.* 2008;359:2195-207.
7. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK, Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N.Engl.J.Med.* 2005;352:1425-35.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N.Engl.J.Med.* 1996;335:1001-9.
9. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomson MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.

10. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
12. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. *J.Intern.Med.* 2006;259:493-519.
13. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, Despres JP. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1996;94:273-8.
14. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 1997;17:3542-56.
15. Anber V, Millar JS, McConnell M, Shepherd J, Packard CJ. Interaction of very-low-density, intermediate-density, and low-density lipoproteins with human arterial wall proteoglycans. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 1997;17:2507-14.
16. Nielsen LB. Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996;123:1-15.
17. Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype and diet-gene interactions. *J.Nutr.* 2001;131:340S-3S.
18. Watson KE, Horowitz BN, Matson G. Lipid abnormalities in insulin resistant states. *Rev.Cardiovasc.Med.* 2003;4:228-36.
19. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
20. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet.Med.* 1998;15:539-53.
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
22. 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.
23. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Sagiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Gemma L, Santi L, Bonadonna RC, Muggeo M. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2

- diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet.Med.* 2004;21:52-8.
24. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch.Med.Res.* 2005;36:232-40.
25. Ryoo JH, Park SK. Association of apolipoprotein B and incidence of metabolic syndrome in Korean men: a 5-years' follow-up study. *Atherosclerosis* 2013;226:496-501.
26. 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.
27. Lee SY, Park HS, Kim DJ, Han JH, Kim SM, Cho GJ, Kim DY, Kwon HS, Kim SR, Lee CB, Oh SJ, Park CY, Yoo HJ. Appropriate waist circumference cutoff points for central obesity in Korean adults. *Diabetes Res.Clin.Pract.* 2007;75:72-80.
28. Sniderman AD, Marcovina SM. Apolipoprotein A1 and B. *Clin.Lab.Med.* 2006;26:733-50.
29. Walldius 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.
30. Martin SS, Qasim AN, Mehta NN, Wolfe M, Terembula K, Schwartz S, Iqbal N, Schutta M, Bagheri R, Reilly MP. Apolipoprotein B but not LDL cholesterol is associated with coronary artery calcification in type 2 diabetic whites. *Diabetes* 2009;58:1887-92.
31. Ryoo JH, Park SK. Association of apolipoprotein B and incidence of metabolic syndrome in Korean men: a 5-years' follow-up study. *Atherosclerosis* 2013;226:496-501.
32. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029-36.
33. Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am.Heart J.* 1986;112:432-7.
34. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur.Heart J.* 1998;19 Suppl A:A2-11.
35. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP, Frick MH. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45.
36. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical re-

levance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr.Vasc.Pharmacol.* 2011;9:258-70.

37. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007;176:1113-20.

38. Sparks JD, Sparks CE, Adeli K. Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2012;32:2104-12.

39. Ryomoto KI, Suzuki M, Kanazawa A, Hasegawa M, Kimura Y, Yamamura T, Harano Y. Hyperapobetalipoproteinemia with compositional abnormality of LDL and IDL, a characteristic lipoprotein alteration in essential hypertension. *Am.J.Hypertens.* 2000;13:617-24.

40. Okosun IS, Choi S, Hash R, Dever GE. Apolipoprotein B, ratio of total cholesterol to HDL-C, and blood pressure in abdominally obese white and black American women. *J.Hum.Hypertens.* 2001;15:299-305.

41. Suzuki M, Hirose J, Asakura Y, Sato A, Kageyama A, Harano Y, Omae T. Insulin insensitivity in nonobese, nondiabetic essential hypertension and its improvement by an alpha 1-blocker (bunazosin). *Am.J.Hypertens.* 1992;5:869-74.

42. Yokota C, Ikebuchi M, Suzuki M, Norioka M, Ikeda K, Shinozaki K, Harano Y. Insulin resistance rather than hyperinsulinemia more closely associated with essential hypertension. *Clin.Exp.Hypertens.* 1995;17:523-36.