

# 한국 폐경 여성에서 *APOA5* 유전자 다형성과 대사증후군의 연관성

서미혜 · 이원영

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내분비내과

## *APOA5* Polymorphism Is Associated with Metabolic Syndrome in Korean Postmenopausal Women

Mi Hae Seo, Won Young Lee

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

대사증후군의 유병률은 20세 이상 성인의 약 1/4-1/3 정도로 매우 흔하며[1,2], 대사증후군을 동반한 폐경 여성에서의 심혈관질환 발생 위험성이 강조되고 있다[3]. 여성에서 대사증후군의 발생은 폐경 후 급격히 증가하며, 이러한 이유로 폐경 후 여성에서 관상동맥질환이 가속화된다고 한다[3]. 이러한 폐경 전과 후의 변화는 대사증후군의 여러 특징인 복부 지방의 증가, 고밀도지단백 콜레스테롤의 감소, 저밀도지단백 콜레스테롤 및 중성지방의 증가, 혈당 상승과 인슐린 저항성 증가 등과 관련되며 이러한 위험요인들은 에스트로겐 결핍으로 인한 중심 지방의 대사적 재분포에 주로 기인한다고 알려져 있다[3]. 그러나 심혈관질환 발생 위험이 폐경으로 이행하는 모든 여성에서 증가되는 것인지, 단지 대사증후군 특징을 갖는 여성에서 증가되는 것인지는 아직 불확실하다[3]. 그러므로 심혈관질환이나 대사증후군 발병 위험성이 있는 고위험군을 유전적으로 선별해낼 수 있다면, 예방적 조치를 할 수 있다는 측면에서 큰 의미가 있을 것이다.

본 호에 발표된 Kim 등[4]의 논문은 한국인에서 폐경 후 여성에서 지질대사 이상과 관련된 단백질 *APOA5* 유전자 다형성을 확인하여 폐경 후 여성에서 대사증후군의 발생 위험이 높은 환자를 선별하고자 한 연구이다. *APOA5* 단백질은 저밀도지단백질과 중성지방의 생성 감소 및 지단백 리파아제(lipoprotein lipase) 조절에 의한 중성지방의 가수분해를 유도하여 혈중 중성지방의 농도를 낮추는 것으로 알려져 있다. *APOA5* 유전자는 염색체 11q23에 위치해 있으며, 1131 유전자 위의 T와 C 유전자변이에 따른 중성지방 농도 및 대사증후군 발생과의 연관성이 보고되고 있다[5].

폐경기 이후 여성에서는 지질대사의 급격한 변화가 관찰된다. 폐경 후 여성에서 저밀도지단백 콜레스테롤은 10-20% 상승되며, 고밀도지단백 콜레스테롤은 경미하게 낮아진다[6,7]. 또한 Poehlman 등[8]의 연구에 의하면 폐경기로 이행하는 시기의 여성의 16%에서 중

성지방 상승이 관찰되었다. 폐경 여성에서 이러한 지질대사 이상이 나타나는 이유 중 유전적 원인이 많은 기여를 하는 것으로 알려져 있다. Kim 등[4]은 폐경 후 여성에서 *APOA5*의 유전자 다형성으로 인한 지질대사 이상이 대사증후군에 미치는 영향을 설명하고자 하였다.

국내에서도 최근 *APOA5* 유전자형과 관상동맥질환 및 당뇨병과의 연관성에 대한 연구가 일부 보고된 바 있고[9,10], *APOA5* 유전자형과 대사증후군의 연관성에 대해서는 외국에서의 보고들은 있었으나[11-13], 국내에서는 대사증후군과의 관련성에 대한 연구는 보고된 바 없었다. Kim 등[4]의 연구 결과에 의하면, *APOA5* -1131T>C 유전자 다형성에 따른 대사증후군 유병률의 비교에서, TT 유전자형이 27.09%로 TC와 CC 유전자형의 38.46%와 45.71%에 비해 유의적으로 낮게 나타났다. 대사증후군 위험인자를 이용한 회귀분석에서도 CC 유전자형의 위험도가 TT 유전자형에 비해 3배 높게 나타났으며 중성지방에서 *APOA5* 1131C carrier 유전자형인 CC와 TC+CC의 교차비는 각각 2.39와 1.85로 유의적인 위험도 증가를 보고하고 있다. 그러나, 고밀도지단백질 콜레스테롤은 *APOA5* 유전자 다형성에 의한 영향보다 중성지방에 의해 직접적으로 영향을 받는 것으로 나타난 것으로 분석되었다. 이는 Jang 등[14]이 한국인 관상동맥질환자 및 대조군에서 관찰한 같은 유전자 위의 연구 결과와 유사한 것으로, TC 또는 CC 유전자형을 가진 군에서 TT군에 비해 혈중 중성지방 농도가 높았다. 혈중 *APOA5* 단백질 농도는 TT군에서 제일 높았고 TT, TC, CC의 순서대로 유의하게 낮게 관찰되었으며, 관상동맥질환

Copyright © 2012 Korean Endocrine Society

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

환군에서 대조군보다 혈중 APOA5 단백질 농도가 낮았다.

본 연구는 약제 복용 및 운동에 대한 자세한 조사가 이루어지지 않은 제한점이 있으나 APOA5 유전자 다형성이 대사증후군의 유병률과 관련되며, 특히 중성지방과 고밀도지단백 콜레스테롤 농도에 영향을 미칠 수 있음을 한국인 폐경 여성을 대상으로 확인한 연구이기에 의의가 있다고 하겠다.

당뇨병, 대사증후군, 심혈관질환 발생과 관련된 고위험군의 선별을 유전적 조사방법을 통해 확인하고자 하는 노력은 매우 중요하며 이에 대한 연구가 성과를 이룬다면 예방 및 치료 계획 수립에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

### 참고문헌

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287:356-359, 2002
2. Oh SW: Obesity and metabolic syndrome in Korea. *Diabetes Metab J* 35:561-566, 2011
3. Carr MC: The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2404-2411, 2003
4. Kim DH, Lee SH, Han KH, Kim CB, Song KY, Cho S, Lee KH: APOA5 polymorphism is associated with metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. *Endocrinol Metab* 27:276-281, 2012
5. Song HO, Kim SS: A literature review of single nucleotide polymorphisms in obesity genes. *J Korean Orient Assoc Study Obes* 4:139-160, 2004
6. Berg GA, Siseles N, González AI, Ortiz OC, Tempone A, Wikinski RW: Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause: relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins. *Meno-*
7. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR: Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 321:641-646, 1989
8. Poehlman ET, Toth MJ, Ades PA, Rosen CJ: Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study. *Eur J Clin Invest* 27:322-326, 1997
9. Song KH, Yu SG, Cha S, Kim JY: Association of the apolipoprotein A5 gene -1131T>C polymorphism with serum lipids in Korean subjects: impact of sasang constitution. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012: 598394, 2012
10. Lee KH, Kim OY, Lim HH, Lee YJ, Jang Y, Lee JH: Contribution of APOA5-1131C allele to the increased susceptibility of diabetes mellitus in association with higher triglyceride in Korean women. *Metabolism* 59: 1583-1590, 2010
11. Nabika T, Nasreen S, Kobayashi S, Masuda J: The genetic effect of the apoprotein AV gene on the serum triglyceride level in Japanese. *Atherosclerosis* 165:201-204, 2002
12. Yamada Y, Kato K, Hibino T, Yokoi K, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Ichihara S, Yoshida H, Satoh K, Nozawa Y: Prediction of genetic risk for metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 191:298-304, 2007
13. Cardona F, Guardiola M, Queipo-Ortuño MI, Murri M, Ribalta J, Tinahones FJ: The -1131T>C SNP of the APOA5 gene modulates response to fenofibrate treatment in patients with the metabolic syndrome: a postprandial study. *Atherosclerosis* 206:148-152, 2009
14. Jang Y, Paik JK, Hyun YJ, Chae JS, Kim JY, Choi JR, Lee SH, Shin DJ, Ordovas JM, Lee JH: The apolipoprotein A5 -1131T>C promoter polymorphism in Koreans: association with plasma APOA5 and serum triglyceride concentrations, LDL particle size and coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 402:83-87, 2009