

## 제2형 당뇨병환자에서 내장지방 및 피하지방과 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도와의 관계

인하대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 포천중문 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>, 아주대학교 의과대학 내분비대과내과학교실<sup>3</sup>, 연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>4</sup>, 연세대학교 의과대학 내분비연구소<sup>5</sup>

심완섭<sup>1</sup> · 김수경<sup>2</sup> · 김혜진<sup>3</sup> · 강은석<sup>4,5</sup> · 안철우<sup>4,5</sup> · 임승길<sup>4,5</sup> · 이현철<sup>4,5</sup> · 차봉수<sup>4,5</sup>

### The Relationship between Visceral & Subcutaneous Fat and Small Dense Low Density Lipoprotein Cholesterol Concentration in Type 2 Diabetic Patients

Wan Sub Shim<sup>1</sup>, Soo Kyung Kim<sup>2</sup>, Hae Jin Kim<sup>3</sup>, Eun Seok Kang<sup>4,5</sup>, Chul Woo Ahn<sup>4,5</sup>, Sung Kil Lim<sup>4,5</sup>, Hyun Chul Lee<sup>4,5</sup>, Bong Soo Cha<sup>4,5</sup>

*Department of Internal Medicine, Inha University College of Medicine<sup>1</sup>;*

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pochon CHA University<sup>2</sup>;*

*Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine<sup>3</sup>;*

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine<sup>4</sup>;*

*Institute of Endocrine Research, Yonsei University College of Medicine<sup>5</sup>*

#### - Abstract -

**Background:** Visceral obesity is closely associated with cardiovascular disease (CVD). Small dense (sd) LDL is closely associated with CVD. The aim of this study was to evaluate the relationship between visceral and subcutaneous fat accumulation and sd LDL-C concentration.

**Methods:** 264 type 2 diabetic patients underwent ultrasonography to estimate visceral & subcutaneous fat accumulation and sd LDL-C concentrations were measured.

**Results:** BMI, total cholesterol, sd LDL-C concentration and percentage of sd LDL-C were higher in highest tertile of visceral fat length in male than those in lowest tertile. BMI, total cholesterol, triglyceride, LDL-C, sd LDL-C concentration and percentage of sd LDL-C were higher in highest tertile of visceral fat length in female than those in lowest tertile. But sd LDL-C concentration and percentage of sd LDL-C were not different among three groups based on the tertile of subcutaneous fat length in male and female. Visceral fat length was correlated with sd LDL-C concentration and percentage of sd LDL-C, total cholesterol, triglyceride, LDL-C, but negatively with percentage of large buoyant LDL-C and HDL-C after adjustment of age, sex and BMI. Subcutaneous fat length was not correlated with sd LDL-C and percentage of sd LDL-C, total cholesterol, triglyceride, HDL-C and LDL-C.

**Conclusion:** The association between visceral fat length and sd LDL-C could be a factor that explains the association between visceral obesity and CVD. (*J Kor Diabetes Assoc* 30:207~216, 2006)

**Key Words:** Small dense LDL-C, Subcutaneous fat, Type 2 diabetes mellitus, Ultrasonography, Visceral fat

## 서 론

비만은 관상동맥질환의 위험인자로 알려져 있으며<sup>1)</sup>, 복부 비만은 전체적인 비만 (overall obesity)보다 관상동맥질환의 위험을 더 잘 예측할 수 있다<sup>2,3)</sup>. 국소적인 지방분포<sup>4,5)</sup> 특히 내장지방의 과잉 축적이 대사 질환의 발생에 중요한 역할을 하므로<sup>6)</sup>, 내장지방량을 평가하는 것은 매우 중요하다. 초음파로 측정된 내장지방길이는 당뇨병환자에서 내장지방의 양을 측정하는데 유용할 뿐만 아니라 대사증후군과 심혈관계 질환의 위험을 평가하는데 유용하다<sup>7)</sup>.

중심 비만이 있는 비만한 환자는 중성 지방의 증가, 작고 밀집한 저밀도 지단백 입자의 증가, 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도 감소를 특징으로 하는 동맥 경화성 지질 형태를 가진다<sup>8)</sup>. 제2형 당뇨병환자에서 중심성 비만은 고중성 지방혈증, 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도의 감소를 특징으로 하는 이상지혈증과 연관되어 있다<sup>9)</sup>. 특히 내장지방의 축적은 심혈관계 질환의 발생에 중요한 역할을 한다<sup>10-12)</sup>.

작고 밀집한 저밀도 지단백은 크고 부유성인 저밀도 지단백보다 동맥경화를 더욱 잘 일으키는 것으로 알려져 있으며<sup>13-16)</sup>, 심혈관계 질환을 예측하는 새로운 표지인자로 주목받고 있다<sup>17,18)</sup>. 현재까지 저밀도 지단백의 입자 크기를 측정하는 방법이 흔히 사용되었으나 절대적인 양을 정량화하지 못한다<sup>19)</sup>. 초원심분리방법은 작고 밀집한 저밀도 지단백 분획을 분리하는 표준적인 방법으로 저밀도 지단백을 정량화할 수 있는 장점이 있다<sup>20,21)</sup>. 그러나 초원심분리방법은 오랜 검사시간이 필요하고 특수한 기구가 필요하기 때문에 임상에서 일반적으로 사용하기에는 적합하지 않다.

최근에 Hirano 등<sup>19)</sup>은 침전법으로 비교적 용이하게 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤을 정량적으로 측정하는 방법을 개발하였으며, 이 방법으로 측정된 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤이 초원심분리방법으로 얻은 값과 유사하고 두가지 방법으로 측정된 값 사이에서 훌륭한 연관관계가 있음을 보고하였다.

현재까지 제2형 당뇨병환자에서 내장지방 및 피하지방과 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도와의 관계에 대한 연구는 거의 없었다. 이에 저자들은 한국인 제2형 당뇨병환자에서 내장지방 및 피하지방과 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤과의 관계에 대하여 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2004년 7월부터 2005년 5월까지 연세의료원 세브란스병원 당뇨병센터에 내원한 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 다

음의 제외 기준에 해당하지 않는 환자들을 대상으로 하였다. 제외기준은 최근 3개월간 치료방법의 변화가 있는 경우, 지질 대상에 영향을 미치는 약제를 사용하고 있는 경우 (예를 들면 스타틴, 파이프레이트, 스테로이드, thiazolidinedione), 임신, 당뇨병 이외의 내분비 질환을 가진 경우를 포함하였다. 본 연구에서는 총 264명의 환자들을 대상으로 하였다.

### 2. 방법

신장과 체중은 가벼운 옷을 입은 상태에서 신체 계측기와 전자저울로 측정하였으며, 체중을 신장의 제곱으로 나누어서 체질량지수를 계산하였다. 대상 환자는 10시간 이상 금식 후 채혈을 하였으며 공복 포도당 (glucose oxidase법), 당화혈색소 (high performance liquid chromatography), 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도를 측정하였다. 총콜레스테롤과 중성지방은 자동분석기 (Autoanalyzer Hitachi 7150, Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)를 이용하여 효소법으로 측정하였고, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 침전제를 이용하여 유미지립 (chylomicron), 저밀도지단백 (LDL; low density lipoprotein) 및 초저밀도지단백 (VLDL; very low density lipoprotein)을 침전시킨 후 상층액에 있는 고밀도 지단백 (HDL; high density lipoprotein) 중에서 콜레스테롤을 다시 효소법으로 측정하였다. 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 효소법 (cholesterol-LDL)으로 측정하였다.

작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤은 다음과 같은 방법으로 측정하였다. Heparin sodium salt 150 U/mL과  $MgCl_2$  90 mmol/L를 함유한 침전 용액을 동량의 혈장에 첨가 및 혼합한 후에 10분간 37°C에서 배양 (incubation)하였다. 그 후 15분간 얼음위에 둔 후에, 15분간 4°C에서 15,000 rpm으로 원심분리하였다. 침전물은 항상 튜브의 바닥에 가라앉아 있었고 상층액은 투명하였다. 상층액의 일정 부분을 제거하여 총콜레스테롤과 고밀도 지단백 콜레스테롤을 측정하였다. 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤은 상층액에서 측정된 총콜레스테롤에서 고밀도 지단백 콜레스테롤을 뺀 값으로 하였다. 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 비율은 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤을 저밀도 지단백 콜레스테롤로 나눈 후 100을 곱하여 계산하였다. 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤은 저밀도 지단백 콜레스테롤에서 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤을 뺀 값으로 하였다. 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤의 비율은 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤을 저밀도 지단백 콜레스테롤로 나눈 후 100을 곱하여 계산하였다.

내장지방과 피하지방은 각각 고해상도 B-mode 초음파기 (GE)의 3.5 MHz 타원형 탐촉자와 10 MHz 직선형 탐촉자를 이용하여 최대호기 상태에서 제대 1 cm위에서 동일 검

사자에 의해 측정하였다. 피하지방은 피부에서 백선 (linea alba)까지의 거리를 측정하였고, 복강 내 내장지방은 복막에서 복강 내 대동맥벽 전면까지의 길이로 측정하였다<sup>7,22,23</sup>.

남녀별로 복벽 피하지방 길이 및 복강 내 내장지방 길이에 따라 3등분 한 후 각각 임상지표를 비교하였다. 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 복벽 피하지방 길이 및 복강 내 내장지방 길이와 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 값 및 비율과 다른 임상 지표들과의 편상관 관계를 조사하였다.

### 3. 통계 분석

통계분석은 SPSS program (version 11.0)을 이용하였고 통계수치는 평균  $\pm$  표준편차로 표시하였다. 성별에 따른 두 군의 평균치 분석은 independent sample t-test를 사용하였다. 남성과 여성에서 각각 복벽 피하지방 길이 및 복강 내 내장지방 길이에 따라 3등분 한 후 일원분산분석 (one-way ANOVA test, posthoc test, Tukey test)을 통해 비교하였다. 범주형 변수는  $\chi^2$  test로 비교하였다. 중성지방은 2차 곡선적 형태로 관찰되어 자연로그로 치환한 후 통계 분석을 시행하였다. 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 복벽 피하지방 길이 및 복강 내 내장지방 길이와 다른 대사지표들과의 관계를 편상관 분석하였다. 통계 결과의 유의 수준은  $P$  값을 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자들의 임상적 특성

전체 환자 264명의 평균 나이는  $57.1 \pm 11.1$ 세, 당뇨병의 유병기간은  $6.3 \pm 6.7$ 년, 체질량지수는  $25.5 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$ 이었다. 전체 환자의 복벽 피하지방 길이 및 복강 내 내장지방 길이는 평균  $21.79 \pm 8.15 \text{ mm}$ ,  $50.41 \pm 18.75 \text{ mm}$ 이었다. 각 임상적 특성을 성별로 비교한 것은 Table 1과 같으며 여자에서 남자보다 총콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤, 복벽 피하지방 길이가 컸으나 복강 내 내장지방 길이는 작았다.

### 2. 남자에서 복벽 피하지방 길이에 따른 임상 양상의 비교

남자에서 복벽 피하지방 길이에 따라 3군으로 나누어 비교시 복벽 피하지방 길이가 가장 큰 군에서 복벽 피하지방 길이가 가장 작은 군보다 나이가 적었다. 그러나 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도 및 비율은 차이가 없었다 (Table 2).

Table 1. Clinical Characteristics of Patients

	Total	Male	Female	$P$ value
N	264	124	140	
Age (years)	$57.1 \pm 11.1$	$56.1 \pm 11.9$	$58.0 \pm 10.3$	ns
DM duration (years)	$6.3 \pm 6.7$	$5.9 \pm 5.9$	$6.5 \pm 6.5$	ns
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	$25.5 \pm 3.5$	$25.5 \pm 3.2$	$25.6 \pm 3.8$	ns
Fasting glucose (mmol/L)	$8.01 \pm 2.60$	$8.23 \pm 2.63$	$7.83 \pm 2.58$	ns
HbA1c (%)	$7.7 \pm 1.7$	$7.8 \pm 1.6$	$7.6 \pm 1.7$	ns
Total cholesterol (mmol/L)	$4.99 \pm 0.83$	$4.76 \pm 0.75$	$5.19 \pm 0.85$	$< 0.001$
Triglyceride (mmol/L)	$1.61 \pm 0.78$	$1.60 \pm 0.87$	$1.63 \pm 0.70$	ns
HDL-C (mmol/L)	$1.24 \pm 0.25$	$1.19 \pm 0.25$	$1.28 \pm 0.25$	$< 0.01$
LDL-C (mmol/L)	$3.19 \pm 0.73$	$3.07 \pm 0.69$	$3.30 \pm 0.74$	$< 0.05$
sd-LDL-C (mmol/L)	$0.80 \pm 0.43$	$0.76 \pm 0.42$	$0.83 \pm 0.43$	ns
Percentage of sd-LDL-C (%)	$24.4 \pm 12.2$	$24.8 \pm 13.1$	$23.9 \pm 11.4$	ns
lb-LDL-C (mmol/L)	$2.41 \pm 0.64$	$2.30 \pm 0.62$	$2.51 \pm 0.65$	$< 0.05$
Percentage of lb-LDL-C (%)	$75.6 \pm 12.2$	$75.2 \pm 13.1$	$76.1 \pm 11.4$	ns
SQ (mm)	$21.79 \pm 8.15$	$17.87 \pm 6.26$	$25.26 \pm 8.08$	$< 0.001$
VF (mm)	$50.41 \pm 18.75$	$55.09 \pm 20.73$	$46.27 \pm 15.76$	$< 0.001$

Data are expressed as means  $\pm$  S.D.

BMI, body mass index; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; sd-LDL-C, small dense low density lipoprotein cholesterol; lb-LDL-C, large buoyant low density lipoprotein cholesterol; SQ, subcutaneous fat length measured by sonography; VF, visceral fat length measured by sonography.

$P$  value: male vs. female

**Table 2.** Clinical Characteristics According to the Tertile of Subcutaneous Fat Length Measured by Ultrasonography in Male

Tertile of SQ (male)	1	2	3
N	41	42	41
Range (mm)	3.69 ~ 14.65	15.15 ~ 19.69	19.75 ~ 42.31
Age (years)	60.6 ± 9.1	54.5 ± 11.6	52.7 ± 13.4 <sup>†</sup>
DM duration (years)	8.3 ± 7.9	4.2 ± 6.0 <sup>*</sup>	5.4 ± 6.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.7 ± 2.6	25.5 ± 2.5	26.3 ± 4.9
Fasting glucose (mmol/L)	8.46 ± 2.94	7.70 ± 2.08	8.54 ± 2.78
HbA1c (%)	8.1 ± 1.5	7.5 ± 1.7	7.7 ± 1.7
Total cholesterol (mmol/L)	4.70 ± 0.78	4.62 ± 0.71	4.96 ± 0.68
Triglyceride (mmol/L)	1.54 ± 0.92	1.50 ± 0.76	1.77 ± 0.91
HDL-C (mmol/L)	1.18 ± 0.27	1.16 ± 0.23	1.23 ± 0.25
LDL-C (mmol/L)	3.06 ± 0.70	2.90 ± 0.70	3.23 ± 0.66
sd-LDL-C (mmol/L)	0.72 ± 0.45	0.72 ± 0.35	0.85 ± 0.44
Percentage of sd-LDL-C (%)	23.2 ± 13.1	25.4 ± 14.3	25.8 ± 12.1
lb-LDL-C (mmol/L)	2.34 ± 0.59	2.18 ± 0.67	2.39 ± 0.60
Percentage of lb-LDL-C (%)	76.8 ± 13.1	74.6 ± 14.3	74.2 ± 12.1
VF (mm)	53.47 ± 22.16	58.94 ± 19.93	52.77 ± 19.98

Data are expressed as means ± S.D.

BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; sd-LDL-C, small dense low density lipoprotein cholesterol; lb-LDL-C, large buoyant low density lipoprotein cholesterol; SQ, subcutaneous fat length measured by sonography; VF, visceral fat length measured by sonography.

\* : tertile 1 vs. tertile 2  $P < 0.05$

† : tertile 1 vs. tertile 3  $P < 0.05$

‡ : tertile 2 vs. tertile 3  $P < 0.05$

**Table 3.** Clinical Characteristics According to the Tertile of Visceral Fat Length Measured by Ultrasonography in Male

tertile of VF (male)	1	2	3
N	41	42	41
Range (mm)	7.76 ~ 45.49	45.85 ~ 63.53	63.54 ~ 103.36
Age (years)	58.0 ± 10.6	55.2 ± 13.4	55.0 ± 11.5
DM duration (years)	7.6 ± 7.7	5.1 ± 6.1	5.1 ± 6.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.9 ± 2.1	25.0 ± 2.0	27.7 ± 3.9 <sup>†</sup> ‡
Fasting glucose (mmol/L)	7.96 ± 2.65	8.16 ± 2.69	8.57 ± 2.56
HbA1c (%)	7.9 ± 1.8	7.5 ± 1.4	7.9 ± 1.7
Total cholesterol (mmol/L)	4.60 ± 0.82	4.72 ± 0.66	4.96 ± 0.70
Triglyceride (mmol/L)	1.21 ± 0.53	1.62 ± 0.84 <sup>*</sup>	1.96 ± 1.01 <sup>†</sup>
HDL-C (mmol/L)	1.26 ± 0.30	1.18 ± 0.22	1.14 ± 0.21
LDL-C (mmol/L)	2.98 ± 0.74	3.01 ± 0.63	3.23 ± 0.70
sd-LDL-C (mmol/L)	0.67 ± 0.35	0.70 ± 0.46	0.93 ± 0.39 <sup>†</sup> ‡
Percentage of sd-LDL-C (%)	21.6 ± 9.7	23.7 ± 14.7	29.9 ± 13.4 <sup>†</sup>
lb-LDL-C (mmol/L)	2.32 ± 0.57	2.31 ± 0.60	2.29 ± 0.71
Percentage of lb-LDL-C (%)	78.4 ± 9.7	76.3 ± 14.7	70.1 ± 13.4 <sup>†</sup>
SQ (mm)	17.16 ± 6.79	18.22 ± 5.54	18.2 ± 17.23

Data are expressed as means ± S.D.

BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; sd-LDL-C, small dense low density lipoprotein cholesterol; lb-LDL-C, large buoyant low density lipoprotein cholesterol; SQ, subcutaneous fat length measured by sonography; VF, visceral fat length measured by sonography

\* : tertile 1 vs. tertile 2  $P < 0.05$

† : tertile 1 vs. tertile 3  $P < 0.05$

‡ : tertile 2 vs. tertile 3  $P < 0.05$

**Table 4.** Clinical Characteristics According to the Tertile of Subcutaneous Fat Length Measured by Ultrasonography in Female

tertile of SQ (female)	1	2	3
N	46	47	47
Range (mm)	4.31 ~ 21.44	21.80 ~ 28.77	28.78 ~ 41.86
Age (years)	58.0 ± 11.2	57.6 ± 10.1	58.5 ± 9.8
DM duration (years)	5.8 ± 6.1	7.3 ± 6.8	6.5 ± 6.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5 ± 2.5	25.6 ± 3.1*	27.6 ± 4.4 <sup>†</sup> ‡
Fasting glucose (mmol/L)	8.23 ± 3.16	7.67 ± 1.94	7.58 ± 2.52
HbA1c (%)	7.7 ± 2.2	7.5 ± 1.3	7.7 ± 1.6
Total cholesterol (mmol/L)	5.14 ± 0.93	5.16 ± 0.85	5.25 ± 0.79
Triglyceride (mmol/L)	1.58 ± 0.72	1.66 ± 0.79	1.63 ± 0.58
HDL-C (mmol/L)	1.24 ± 0.24	1.29 ± 0.26	1.29 ± 0.24
LDL-C (mmol/L)	3.31 ± 0.79	3.20 ± 0.72	3.39 ± 0.72
sd-LDL-C (mmol/L)	0.87 ± 0.44	0.84 ± 0.49	0.78 ± 0.37
Percentage of sd-LDL-C (%)	24.4 ± 11.8	25.3 ± 13.5	22.1 ± 8.2
lb-LDL-C (mmol/L)	2.50 ± 0.68	2.39 ± 0.63	2.64 ± 0.63
Percentage of lb-LDL-C (%)	75.6 ± 11.8	74.7 ± 13.5	77.9 ± 8.2
VF (mm)	42.75 ± 14.97	45.20 ± 14.33	50.77 ± 17.09 <sup>†</sup>

Data are expressed as means ± S.D.

BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; sd-LDL-C, small dense low density lipoprotein cholesterol; lb-LDL-C, large buoyant low density lipoprotein cholesterol; SQ, subcutaneous fat length measured by sonography; VF, visceral fat length measured by sonography.

\* : tertile 1 vs. tertile 2  $P < 0.05$

† : tertile 1 vs. tertile 3  $P < 0.05$

‡ : tertile 2 vs. tertile 3  $P < 0.05$

### 3. 남자에서 복강 내 내장 지방길이에 따른 임상 양상의 비교

남자에서 복강 내 내장 지방길이에 따라 3군으로 나누어 비교 시 복강 내 내장 지방길이가 가장 큰 군에서 복강 내 내장 지방길이가 가장 작은 군보다 체질량지수, 중성지방, 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤치와 비율이 컸고, 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤의 비율은 적었다 (Table 3).

### 4. 여자에서 복벽 피하지방 길이에 따른 임상 양상의 비교

여자에서 복벽 피하지방 길이에 따라 3군으로 나누어 비교 시 복벽 피하지방 길이가 가장 큰 군에서 복벽 피하지방 길이가 가장 작은 군보다 체질량지수가 컸다. 그러나 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도 및 비율은 차이가 없었다 (Table 4).

### 5. 여자에서 복강 내 내장 지방길이에 따른 임상 양상의 비교

여자에서 복강 내 내장 지방길이에 따라 3군으로 나누어 비교 시 복강 내 내장 지방길이가 가장 큰 군에서 복강 내 내장 지방길이가 가장 작은 군보다 체질량지수, 총콜레스테

롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도 및 비율, 복벽 피하지방 길이가 컸고, 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤의 비율은 적었다 (Table 5).

### 6. 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 복벽 피하지방 길이 및 복강 내 내장지방길이의 대사지표와의 편상관 관계

나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 복강 내 내장지방 길이는 작고 밀집한 저밀도 지단백 농도 및 비율, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤과 양의 상관관계가 있었고 고밀도 지단백 콜레스테롤, 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤의 비율과 음의 상관관계가 있었다. 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 복벽 피하지방 길이는 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도 및 비율과 상관관계가 없었다 (Table 6).

## 고 찰

비만은 흔히 대사증후군과 연관되어 있으며, 고중성지방 혈증, 고인슐린혈증, 고혈압, 고밀도 지단백 콜레스테롤의 감소 등을 특징으로 하며, 동맥 경화성 관상동맥질환 발생

**Table 5.** Clinical Characteristics According to the Tertile of Visceral Fat Length Measured by Sonography in Female

tertile of VF (female)	1	2	3
N	46	48	46
Range (mm)	15.09 ~ 38.96	39.13 ~ 51.85	52.17 ~ 99.94
Age (years)	56.1 ± 11.1	58.1 ± 9.1	60.0 ± 10.6
DM duration (years)	5.1 ± 5.7	7.0 ± 6.4	7.4 ± 7.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2 ± 2.0	25.5 ± 2.7*	28.0 ± 4.6 <sup>†</sup> ‡
Fasting glucose (mmol/L)	7.51 ± 2.63	7.88 ± 2.63	8.09 ± 2.51
HbA1c (%)	7.3 ± 2.0	7.7 ± 1.6	7.8 ± 1.5
Total cholesterol (mmol/L)	4.94 ± 0.81	5.24 ± 0.84	5.39 ± 0.86 <sup>†</sup>
Triglyceride (mmol/L)	1.34 ± 0.56	1.63 ± 0.69*	1.90 ± 0.73 <sup>†</sup>
HDL-C (mmol/L)	1.31 ± 0.24	1.28 ± 0.25	1.23 ± 0.25
LDL-C (mmol/L)	3.14 ± 0.74	3.25 ± 0.71	3.52 ± 0.74 <sup>†</sup>
sd-LDL-C (mmol/L)	0.70 ± 0.41	0.86 ± 0.41	0.93 ± 0.45 <sup>†</sup>
Percentage of sd-LDL-C (%)	20.2 ± 10.0	25.4 ± 12.5	26.2 ± 10.8 <sup>†</sup>
lb-LDL-C (mmol/L)	2.49 ± 0.61	2.45 ± 0.72	2.59 ± 0.62
Percentage of lb-LDL-C (%)	79.8 ± 10.0	74.6 ± 12.5	73.8 ± 10.8 <sup>†</sup>
SQ (mm)	23.06 ± 8.31	25.3 ± 67.62	27.3 ± 47.89 <sup>†</sup>

Data are expressed as means ± S.D.

BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; sd-LDL-C, small dense low density lipoprotein cholesterol; lb-LDL-C, large buoyant low density lipoprotein cholesterol; SQ, subcutaneous fat length measured by sonography; VF, visceral fat length measured by sonography.

\* : tertile 1 vs. tertile 2  $P < 0.05$

† : tertile 1 vs. tertile 3  $P < 0.05$

‡ : tertile 2 vs. tertile 3  $P < 0.05$

**Table 6.** Partial Pearson's Correlation between Visceral & Subcutaneous Fat Length and Metabolic Parameters after Adjustment of Age, Sex and BMI

	VF		SQ	
	r	P value	r	P value
sd-LDL-C	0.332	< 0.001	-0.016	ns
percentage of sd-LDL-C	0.308	< 0.001	-0.029	ns
lb-LDL-C	0.035	ns	0.049	ns
percentage of lb-LDL-C	-0.308	< 0.001	0.029	ns
HbA <sub>1c</sub>	0.033	ns	-0.022	ns
Total cholesterol	0.238	< 0.001	0.067	ns
Triglyceride (log)	0.407	< 0.001	0.016	ns
HDL-C	-0.166	< 0.05	0.106	ns
LDL-C	0.155	< 0.05	0.035	ns

BMI, body mass index; SQ, subcutaneous fat length measured by sonography; VF, visceral fat length measured by sonography; sd-LDL-C, small dense low density lipoprotein cholesterol; lb-LDL-C, large buoyant low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol.

에 강력한 위험인자이다<sup>24)</sup>. 과도한 복부 지방은 전체 지방량의 효과에 독립적으로 임상적인 심혈관계 질환의 발생에 기여한다<sup>25-27)</sup>. 내장비만이 있는 환자에서 관상동맥질환의 발생의 위험이 증가하였다<sup>28)</sup>. 복부 지방 (visceral adiposity) 은 인슐린감수성 및 복부 피하지방과 독립적으로 대사증후군의 구성요소와 연관되어 있어, 대사증후군과 그로 인한 합병증의 증가에 중요한 병태생리적인 역할을 할 것으로 생각된다<sup>29)</sup>.

본 연구에서 초음파로 측정한 내장지방 길이에 따라 3군으로 나누어 비교하였을 때, 내장지방의 길이가 큰 군이 내장지방의 길이가 작은 군에 비하여 남성에서는 중성지방치가 높았고, 여성에서는 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤 치가 높았다. 피하지방 길이에 따라 3군으로 나누어 비교하였을 때, 피하지방의 길이가 큰 군이 피하지방의 길이가 작은 군과 비교하여 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤 치는 차이가 없었다. 연령, 성별, 체질량지수

를 보정한 후 내장지방의 길이는 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤과 양의 상관관계가 있었고, 고밀도 지단백 콜레스테롤과는 음의 상관관계가 있었다. 연령, 성별, 체질량지수를 보정한 후 피하지방의 길이는 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤과는 상관 관계가 없었다. 즉 제2형 당뇨병환자에서 피하지방 보다는 내장지방이 이상지혈증과 연관되어 있었다. 이러한 결과는 내당능 장애가 있는 사람에서 복부 지방의 축적이 혈중 지단백 이상에 중요한 인자<sup>30)</sup>라는 보고와 일치한다고 할 수 있다. 또한 체중 감소 혹은 수술적 제거에 의한 내장 지방의 감소가 고밀도 지단백 콜레스테롤의 증가, 중성 지방의 감소와 연관되어 있었다는 보고<sup>31)</sup>와도 일치한다고 할 수 있다. 또한 초음파로 측정한 내장지방길이는 대사증후군과 심혈관계 질환의 위험을 평가하는데 유용하다는 보고<sup>7)</sup>도 있었다.

중심성 비만이 특히 문제가 되는 이유는 지방조직의 분포 부위에 따라 대사적 특성이 변하기 때문이다. 내장 지방 세포는 피하지방 세포에 비해 기초 지방 분해율이 더 높으며<sup>32)</sup>, 인슐린의 지방분해 억제 작용에 덜 민감한 것으로 알려져 있다. 내장 지방의 증가는 간문맥 혈중 유리 지방산 농도를 높이고<sup>33)</sup>, 이는 다시 간에서 인슐린 감수성을 감소키는 것으로 보고되어 있다.

작고 밀집한 저밀도 지단백이 더욱 동맥경화성인 이유로는 다음과 같은 기전들이 가능하다. 산성화에 더욱 감수성이 있고<sup>13)</sup>, 저밀도 지단백 수용체에 의한 인식이 감소되어 머무르는 시간이 길고<sup>14)</sup>, scavenger 수용체와 상호 작용이 증가하고<sup>15)</sup>, 저밀도 지단백의 입자 크기가 작기 때문에 동맥 벽에 들어가는 능력이 증가되어 있기 때문이다<sup>16)</sup>.

작고 밀집한 저밀도 지단백은 여러 연구에서 비만과 관련되어 있었다. 내장 비만을 반영하는 허리-엉덩이 비는 밀집한 저밀도 지단백과 강하게 연관되어 있었다<sup>34)</sup>. 비만은 저밀도 지단백의 최대 입자 크기와 저밀도 지단백 크기 분포형태와 연관되어 있었다<sup>35,36)</sup>. 전산화 단층촬영으로 측정한 내장지방과 저밀도 지단백의 크기 표현형은 연관되어 있었다<sup>37)</sup>. 피하지방이 아닌 내장 지방은 작은 저밀도 지단백 입자<sup>31,38)</sup>와 연관되어 있었다. 당뇨병의 과거력이 없는 환자들을 대상으로 한 연구에서 내장지방이 많고 인슐린 감수성이 낮은 환자는 밀집한 저밀도 지단백 부분에서 콜레스테롤 농도가 높고, 고밀도 지단백 부분에서 콜레스테롤 농도가 낮았다. 밀집한 저밀도 지단백, 고밀도 지단백 부분의 콜레스테롤 농도는 내장 지방과 강하게 연관되어 있었으나 피하지방은 그렇지 않았다<sup>38)</sup>. 본 연구에서는 내장 지방의 길이에 따라 3군으로 나눈 경우, 내장지방의 길이가 가장 큰 군이 내장지방의 길이가 가장 작은 군에 비하여 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 농도 및 비율이 높고, 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤의 비율은 낮았다. 연령,

성별, 체질량지수를 보정한 후 내장지방의 길이는 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도 및 비율과 양의 상관관계가 있었고, 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤의 비율과는 음의 상관관계가 있었으나, 피하지방의 길이는 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도 및 비율과는 상관관계가 없었다. 즉 본 연구에서 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤은 피하지방 보다는 내장지방과 관련이 있었고, 이는 위에 언급한 과거의 연구 결과와 일치한다고 할 수 있다.

본 연구에서는 전산화 단층 촬영 대신 초음파를 이용하여 내장지방 및 피하지방을 측정하였다. 전산화단층촬영은 내장 지방 및 피하지방 양을 정확하게 평가할 수 있는 반면에 고가이며, 방사선에 노출된다는 점, 임상에서 쉽게 사용하기 어려운 단점을 가지고 있다. 이에 비하여 초음파는 매우 저렴한 비용으로, 방사선 노출이 없으며, 임상에서 쉽게 이용할 수 있는 장점이 있다. 복부 초음파가 시술자에 따라 결과의 편차가 나타날 수 있으므로 이러한 편차를 줄이기 위해 본 연구에서는 한사람의 시술자가 검사를 시행하였고, 검사자 내 측정오차가 3.5%이었으며, 김 등<sup>7)</sup>이 복강 내 지방분포를 측정하는데 있어 복부초음파를 이용한 검사가 컴퓨터 단층촬영에 의한 검사와 비슷한 유용성을 가진다고 보고한 점등을 고려할 때 복부지방분포의 측정은 적절하였다고 생각된다.

본 연구는 제2형 당뇨병환자들만을 대상으로 하여 복부 비만을 측정하는 새로운 도구인 초음파와 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤을 비교적 간편하게 정량화할 수 있는 새로운 방법을 사용하여 내장지방과 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤과의 연관성을 규명한 점에 의미가 있다고 할 수 있다.

결론적으로 초음파로 측정과 내장지방의 길이와 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤과의 관계는 내장비만과 심혈관계 질환과의 연관관계를 설명하는 하나의 요인일 수 있다.

## 요 약

**연구배경:** 내장 비만은 심혈관계 질환과 밀접하게 연관되어 있다. 작고 밀집한 저밀도 지단백은 심혈관계 질환과 밀접하게 연관되어 있다. 본 연구의 목적은 내장지방 및 피하지방과 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도와의 관계를 평가하고자 하였다.

**방법:** 264명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 초음파로 피하 지방 및 내장 지방을 검사하였고, 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도를 측정하였다.

**결과:** 내장지방 길이에 따라 3군으로 나누었을 때, 내장 지방 길이가 가장 큰 군에서 내장지방 길이가 가장 작은 군

에 비하여 남성에서는 체질량지수, 총콜레스테롤, 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도 및 비율이 높았고, 여성에서는 체질량지수, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤의 비율이 높았다. 그러나 피하지방 길이에 따라 3군으로 나누었을 때 남성과 여성에서 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도 및 비율은 차이가 없었다. 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 내장지방 길이는 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도 및 비율, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤과 양의 상관 관계가 있었으나 크고 부유성인 저밀도 지단백 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤과는 음의 상관관계가 있었다. 나이, 성별, 체질량지수를 보정한 후 피하지방 길이는 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도 및 비율과는 상관관계가 없었다.

**결론:** 내장지방길이와 작고 밀집한 저밀도 지단백 콜레스테롤과의 관계는 내장 비만과 심혈관계 질환 사이의 연관관계를 설명하는 하나의 요인일 수 있다.

## 참 고 문 헌

1. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH: *A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med* 322:882-9, 1990
2. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE: *Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. JAMA* 280:1843-8, 1998
3. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, Sellers TA, Lazovich D, Prineas R: *Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. Arch Intern Med* 160:2117-28, 2000
4. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW: *Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab* 54:254-60, 1982
5. DeFronzo RA, Ferrannini E: *Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care* 14:173-94, 1991
6. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S: *Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. Metabolism*. 36:54-9, 1987
7. Kim SK, Kim HJ, Hur KY, Choi SH, Ahn CW, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB, Cha BS: *Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. Am J Clin Nutr* 79:593-9, 2004
8. Walton C, Lees B, Crook D, Worthington M, Godsland IF, Stevenson JC: *Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age. Am J Med* 99:459-64, 1995
9. Agboola-Abu CF, Ohwovoriole AE, Akinlade KS: *The effect of glycaemic control on the prevalence and pattern of dyslipidaemia in Nigerian patients with newly diagnosed non insulin dependent diabetes mellitus. West Afr J Med* 19:27-33, 2000
10. Berglund G, Hellstrom A, Ljungman S, Hartford M, Wikstrand J: *The relationship between obesity-related metabolic factors and vascular changes in early hypertension. J Hum Hypertens* 1:25-30, 1987
11. Van Gaal LF, Vansant GA, De Leeuw IH: *Upper body adiposity and the risk for atherosclerosis. J Am Coll Nutr* 8:504-14, 1989
12. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J 3rd, Kreger BE, Higgins M: *Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. J Clin Epidemiol* 44:183-90, 1991
13. de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, Demacker PN, Hendriks JC, Stalenhoef AF: *Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. Arterioscler Thromb* 11:298-306, 1991
14. Teng B, Sniderman AD, Soutar AK, Thompson GR: *Metabolic basis of hyperapobetalipoproteinemia. Turnover of apolipoprotein B in low density lipoprotein and its precursors and subfractions compared with normal and familial hypercholesterolemia. J Clin Invest* 77:663-72, 1986
15. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, rumsey SC, Deckelbaum RJ: *Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. J Lipid Res* 39:1263-73, 1998
16. Bjrnheden T, Babyi A, Bondjers G, Wiklund O:



- Accumulation of lipoprotein fractions and subfractions in the arterial wall, determined in an in vitro perfusion system. Atherosclerosis 123:43-56, 1996*
17. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM: *Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA 260:1917-21, 1988*
  18. Koba S, Hirano T, Yoshino G, Sakai K, Sakaue T, Adachi M, Katagiri T: *Remarkably high prevalence of small dense low-density lipoprotein in Japanese men with coronary artery disease, irrespective of the presence of diabetes. Atherosclerosis 160:249-56, 2002*
  19. Hirano T, Ito Y, Saegusa H, Yosino G: *A novel and simple method for quantification of small dense LDL. J Lipid Res 44:2193-201, 2003*
  20. Capell WH, Zambon A, Austin MA, Brunzell JD, Hokanson JE: *Compositional differences of LDL particles in normal subjects with LDL particles in normal subjects with LDL subclass phenotype A and LDL subclass phenotype B. Arterioscler Thromb Vasc Biol 16:1040-69, 1996*
  21. Griffin BA, Freedman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, Shepherd J: *Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. Atherosclerosis 106:241-53, 1994*
  22. Tornaghi G, Raiteri R, Pozzato C, Rispoli A, Bramani M, Cipolat M, Craveri A: *Anthropometric or ultrasonic measurements in assessment of visceral fat? A comparative study. Int J Obes Relat Metab Disord 18:771-5, 1994*
  23. Armellini F, Zamboni M, Robbi R, Todesco T, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, Bosello O: *Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. Int J Obes Relat Metab Disord 17:209-14, 1993*
  24. Abate N: *Obesity and cardiovascular disease. Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. Diabetes Complications 14:154-74, 2000*
  25. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC: *Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. Am J Epidemiol 141:1117-27, 1995*
  26. Freedman DS, Williamson DF, Croft JB, Balles C, Byers T: *Relation of body fat distribution to ischemic heart disease. The National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I) Epidemiologic Follow-up Study. Am J Epidemiol 142:53-63, 1995*
  27. Folsom AR, Stevens J, Schreiner PJ, McGovern PG: *Body mass index, waist/hip ratio, and coronary heart disease incidence in African Americans and whites. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Am J Epidemiol 148:1187-94, 1998*
  28. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, Cram KB, Hutchinson RG: *Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Stroke 25:66-73, 1994*
  29. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE: *Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. Diabetes 53:2087-94, 2004*
  30. Pascot A, Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Nadeau A, Prud'homme D, Tremblay A, Lemieux S: *Contribution of visceral obesity to the deterioration of the metabolic risk profile in men with impaired glucose tolerance. Diabetologia 43:1126-35, 2000*
  31. Brochu M, Tchernof A, Turner AN, Ades PA, Poehlman ET: *Is there a threshold of visceral fat loss that improves the metabolic profile in obese postmenopausal women? Metabolism 52:599-604, 2003*
  32. Arner P: *Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. Ann Med 27:435-8, 1995*
  33. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA: *Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. J Clin Invest 72:1737-47, 1983*
  34. Terry RB, Wood PD, Haskell WL, Stefanick ML, Krauss RM: *Regional adiposity patterns in relation to lipids, lipoprotein cholesterol, and lipoprotein subfraction mass in men. J Clin Endocrinol Metab 68:191-9, 1989*
  35. Lamou-Fava S, Wilson PW, Schaefer EJ: *Impact of*

- body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. The Framingham Offspring Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:1509-15, 1996
36. Peeples LH, Carpenter JW, Israel RG, Barakat HA: *Alterations in low-density lipoproteins in subjects with abdominal adiposity. Metabolism* 38:1029-36, 1989
37. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, Nadeau A, Moorjani S, Labrie F, Lupien PJ, Despres JP: *The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. Diabetes Care* 19:629-37, 1996
38. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, Kahn SE: *The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. Diabetes* 52:172-9, 2003