

한국 폐경 여성에서 *APOA5* 유전자 다형성과 대사증후군의 연관성

김도희 · 이승희 · 한경훈 · 김채봉 · 송관영¹ · 조 숙² · 이계희³

서울의료원 의학연구소, 신경외과¹, 산부인과², 내과³

APOA5 Polymorphism Is Associated with Metabolic Syndrome in Korean Postmenopausal Women

Doh Hee Kim, Seung Hee Lee, Kyung Hoon Han, Chae Bong Kim, Kwan Young Song¹, Sook Cho², Kye Heui Lee³

Research Institute, Departments of Neurosurgery¹, Obstetrics and Gynecology², and Internal Medicine³, Seoul Medical Center, Seoul, Korea

Background: Menopause is an independent risk factor in metabolic syndrome which induced an alteration of the lipid metabolism by hormonal changes. Apolipoprotein A5 gene (*APOA5*) was related to the regulation of triglyceride and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level with biosynthesis and decomposition. This study was conducted to investigate the relationship between *APOA5* polymorphism and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women.

Methods: This study included 307 postmenopausal women with anthropometric and biochemical measurement in 2010-2011. The polymorphism of *APOA5* was analyzed by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method with MseI restriction enzyme.

Results: The metabolic syndrome prevalence with TT genotype was significantly lower than the frequency in those with TC/CC (27.09%, 38.46%, and 45.71% for TT, TC, and CC, respectively; $P < 0.05$). Multiple regression analysis of metabolic syndrome risk factors indicated that postmenopausal women with CC genotype had a higher risk with 3 times than that in TT genotype ($P < 0.05$). *APOA5* C carriers showed an increased risk of triglyceride level (odd ratio, 2.93 and 1.85 for CC and TC+CC, respectively; $P < 0.05$). Interestingly, HDL-C was related to triglyceride directly in comparison to *APOA5*.

Conclusion: The results of this study indicate that *APOA5* has an influence on serum triglyceride and HDL-C, which contribute to metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. (*Endocrinol Metab* 27:276-281, 2012)

Key Words: Apolipoproteins A, HDL cholesterol, Metabolic syndrome X, Single nucleotide polymorphism, Triglycerides

서 론

폐경 이후 대사증후군 유병률의 급격한 증가는 이미 많은 연구를 통해 잘 알려져 있다[1,2]. 폐경은 대사증후군에서 독립적인 위험인자이며, 중성지방(triglyceride)의 증가와 고밀도 지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol)의 감소와 연관되어 있다[3]. 특히 폐경은 복부 지방과 연관되어 있으며, 지방대사의 변화를 유도함으로써 폐경 여성에서 체지방 축적을 증가시킨다[4]. 이러한 신체

대사의 변화는 에스트로겐의 감소에 따른 테스토스테론과의 비율 변화가 주요한 요인으로 알려져 있으며, 심혈관질환에 영향을 미치는 복부 지방, 인슐린 작용, 혈관벽과 혈액응고과정에 직접적으로 연관되어 있다[5]. 체지방이 대사증후군 유병에 기여하는 기전은 명확하지 않지만, 최근 아디포넥틴, 렙틴, 레지스틴 및 그렐린이 인슐린 저항성과 연관성이 있음이 밝혀졌다[6,7].

Apolipoprotein A5 (*APOA5*) 단백질은 혈중에서 중성지방과 고밀도 지단백 콜레스테롤에 결합하고, 저밀도 지단백(low density lipo-

Received: 21 May 2012, Accepted: 30 October 2012

Corresponding author: Kye Heui Lee

Department of Internal Medicine, Seoul Medical Center, 156 Sinnae-ro, Jungnang-gu, Seoul 131-865, Korea

Tel: +82-2-2276-7435, Fax: +82-2-2276-8655, E-mail: people@chol.com

※ 본 연구는 서울의료원 의학연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음(#10-C13).

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.

protein)과 중성지방의 생산 감소 및 지단백 리파아제(lipoprotein lipase) 조절에 의한 중성지방의 가수분해를 유도함으로써, 혈중 중성지방의 농도를 낮추는 것으로 보고되었다[8]. *APOA5* 유전자는 염색체 11q23에 위치해 있으며, 1131 유전자 위의 T와 C 유전자 변이에 따른 중성지방과의 연관성이 보고되어 있다. *APOA5* 유전자 다형성에 대한 질병과의 연구에서 주로 중성지방과 관상동맥질환에 대한 연구들이 이루어져 왔다. 국내에서도 최근 *APOA5*와 관상동맥질환 및 당뇨병과의 연관성에 대한 연구가 일부 보고되었으며[9,10], 다른 나라에서는 *APOA5* 유전자형과 대사증후군의 연관성에 대한 연구가 이루어졌으나[11-13], 국내에서는 아직 이루어지지 않았다. 특히 폐경 여성에서 *APOA5* 유전자 다형성과 대사증후군의 연구는 현재까지 미비한 실정이다. 따라서, 본 연구는 한국 폐경 여성에서 *APOA5* 유전자 다형성에 의한 대사증후군 유병률을 파악하고, 그 위험요인과의 연관성을 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 2010년 2월부터 2011년 11월까지 서울의료원에 내원한 307명의 폐경 여성을 대상으로 하였다. 연구 대상자에게 연구의 목적과 방법을 설명하고 연구 참여 동의서 및 유전자검사 동의서를 작성한 대상자만 연구에 참여하였다. 대상자의 개인정보 취급 및 연구 진행은 임상시험심사위원회의 심의를 거쳐 진행하였다.

2. 방법

1) 대사증후군 진단

대사증후군은 2005년 National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III에서 제시한 진단 기준과 허리 둘레(waist circumference)는 아시아 기준을 적용하여[14,15], 허리 둘레 80 cm 이상, 중성지방 150 mg/dL 이상, 혈압(blood pressure) 130/85 mmHg 이상, 공복혈당(fasting blood glucose) 100 mg/dL 이상, 고밀도 지단백 콜레스테롤 50 mg/dL 미만으로 이 중 3가지 이상의 위험요인을 가지고 있을 경우 대사증후군으로 판정하였다. 또한 비만도는 체중(kg)/(신장[m])²으로 체질량지수(body mass index)가 25 이상인 경우를 비만으로 판별하였다.

2) 신체 계측 및 생화학적 검사

모든 대상자에서는 신체 계측기를 이용하여 신장 및 체중을 측정하고, 허리 둘레는 배꼽 위쪽의 가장 짧은 둘레를 측정하였다. 생화학검사는 최소 10시간 이상 금식 후 혈액을 채취하였으며, 채취된 혈액은 즉시 원심분리 후 서울의료원 진단검사의학과 검사실에서 생화학분석기(COBAS 8000, Roche, Mannheim, Germany)를 이용하여 분석하였다. 혈중 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 콜레스테롤

및 공복혈당은 생화학검사로 측정되었다.

3) 유전자 분석

(1) Genomic DNA 추출

대상자의 혈액 중 혈병을 분리하여 QIA amp blood kit (QIAGEN Inc., Hilden, Germany)을 사용하여 DNA를 분리하였으며, 1% agarose gel을 이용하여 genomic DNA를 확인하였다.

(2) 중합효소 연쇄반응

APOA5 1131T>C 유전자 다형성은 polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 방법으로 확인하였으며[16], 제한 효소는 MseI (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania)를 이용하였다. 중합효소 연쇄반응을 위한 시발체(primer)는 forward primer 5'-GAPTGATTCAAGATGCATTTAGGAC-3', reverse primer 5'-CCCCAGGAAGTGGAGCGAAATT-3'이었다. 중합효소 연쇄반응은 GeneAmp PCR system 9600 (Perkin-Elmer, Norwalk, CT, USA)을 이용하였으며, 조건은 94°C 5분 변성 후 94°C 30초, 60°C 30초, 72°C 30초를 30회 반복하였고, 72°C에서 7분간 반응시킨 후 1.5% agarose gel에서 확인하였다. 연쇄반응에 의한 증폭산물은 187 bp이었고, MseI 효소반응에 의한 167 bp와 20 bp의 산물을 확인하였다. 제한 효소에 의한 절단 유무에 따라 TT (homozygote), CC (minor C), TC (heterozygote) 유전자형으로 판독하였다.

4) 통계분석

통계분석은 SPSS version 12.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 측정치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 대사증후군 관련인자별 평균비교는 독립표본 t 검정과 ANOVA 검정을 실시하였다. *APOA5* 유전자형에 따른 대사증후군 및 위험인자의 교차비는 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 이용하였다.

결 과

1. 대상자의 일반적 특성

연구에 참여한 대상자의 특성을 대사증후군 유무에 따라 나타내었다(Table 1). 모집된 대상자 중 103명이 대사증후군에 해당되어, 약 33.6%의 유병률을 나타내었다. 대사증후군 유병에 따른 연령의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 반면, 대사증후군과 관련된 혈중 인자에서는 대사증후군 집단이 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 공복혈당에서 높은 유의적 차이를 나타내었으나, 총 콜레스테롤에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 반면, 신체계측인자에서는 신장, 체중, 허리 둘레, 체질량지수 및 혈압에서 유의한 차이를 나타내었다.

Table 1. Demographic data of study subjects

Variable	Normal (n = 204)	MetS (n = 103)	P value
Age (yr)	62.13 ± 7.43	63.17 ± 6.70	0.229
SBP (mmHg)	122.83 ± 16.96	135.44 ± 16.53	< 0.001
DBP (mmHg)	75.02 ± 10.89	81.54 ± 9.30	< 0.001
WC (cm)	74.94 ± 6.96	82.37 ± 8.48	< 0.001
FBS (mg/dL)	99.76 ± 12.85	112.08 ± 23.55	< 0.001
TC (mg/dL)	206.87 ± 37.68	204.98 ± 39.51	0.683
TG (mg/dL)	104.83 ± 75.39	156.18 ± 70.84	< 0.001
HDL-C (mg/dL)	56.74 ± 11.11	49.04 ± 10.43	< 0.001
BMI (kg/m ²)	23.03 ± 2.53	25.36 ± 3.16	< 0.001

Values are expressed as mean ± SD. P value by t test.

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FBS, fasting blood glucose; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; MetS, metabolic syndrome; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; WC, waist circumference.

Table 2. Metabolic syndrome risk factors according to the *APOA5*-1131T>C polymorphism

Variable	TT (n = 155)	TC (n = 117)	CC (n = 35)
Age (yr)	62.63 ± 6.93	62.59 ± 7.45	61.46 ± 7.63
SBP (mmHg)	127.05 ± 18.30	128.69 ± 17.87	121.63 ± 14.58
DBP (mmHg)	77.68 ± 11.63	77.09 ± 9.74	75.54 ± 10.60
WC (cm)	77.87 ± 8.94	77.30 ± 7.61	75.91 ± 7.08
FBS (mg/dL)	103.23 ± 16.21	103.51 ± 15.23	108.11 ± 30.84
TC (mg/dL)	207.00 ± 39.00	204.03 ± 36.46	210.23 ± 41.34
TG (mg/dL)	109.77 ± 63.03	124.37 ± 65.72	168.80 ± 136.41*
HDL-C (mg/dL)	55.37 ± 11.41	53.68 ± 11.95	50.34 ± 9.15*
BMI (kg/m ²)	23.70 ± 2.96	24.15 ± 3.06	23.17 ± 2.54

Values are expressed as mean ± SD. *P < 0.05 by one-way ANOVA test.

APOA5, apolipoprotein A5; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FBS, fasting blood glucose; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; MetS, metabolic syndrome; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; WC, waist circumference.

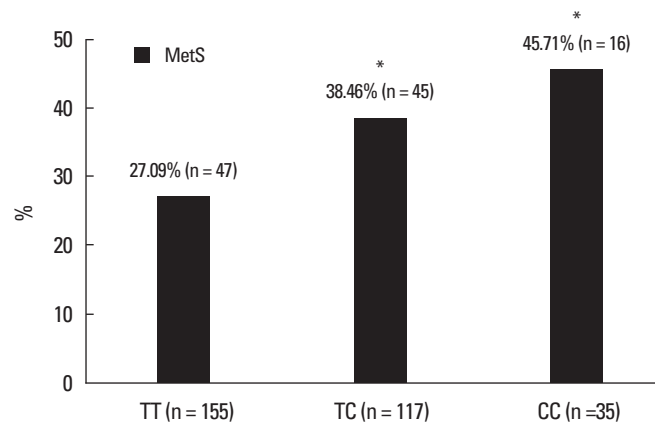
Table 3. Logistic regression analysis for the association between *APOA5*-1131T>C polymorphism and metabolic syndrome after adjusting metabolic syndrome risk factors

	OR (95% CI)	P value
TT	1	-
TC	1.814 (0.896-3.674)	0.098
CC	3.024 (1.004-9.110)	0.049

APOA5, apolipoprotein A5; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

2. *APOA5* 유전자형과 대사증후군

APOA5 유전자 다형성과 대사증후군과의 관계를 확인하기 위하여, *APOA5*-1131T/C 유전자형에 따른 대사증후군 유병률을 확인하였다(Fig. 1). CC와 TC 유전자형에서의 대사증후군 유병률은 각각 45.71%, 38.46%로 TT 유전자형의 27.09%에 비해 유의하게 나타났다($P < 0.05$). 또한, *APOA5* 유전자형에 따른 대사증후군 위험인자들을 비교한 결과(Table 2), 중성지방과 고밀도 지단백 콜레스테롤

**Fig. 1.** The prevalence of metabolic syndrome according to the *APOA5* isoforms. *P < 0.05 by chi-square test. *APOA5*, apolipoprotein A5; MetS, metabolic syndrome.

의 차이는 유의하게 나타났다($P < 0.05$). 대사증후군 진단 기준들과 *APOA5* 유전자형이 대사증후군 유병에 미치는 영향을 로지스틱 회귀분석을 이용하여 분석한 결과(Table 3), 연령과 대사증후군 위험인자로 보정된 회귀분석에서 확장기 혈압(diastolic blood pressure)을 제외한 모든 위험인자에서 유의한 교차비를 나타내었으며, 특히 유전자 다형성의 경우 CC 유전자형의 교차비가 3.024로 TT 유전자형에 비해 3배 높은 위험도를 나타내었다($P < 0.05$).

3. *APOA5* 유전자 다형성과 중성지방 및 고밀도 지단백 콜레스테롤

대사증후군 유병에 기여하는 위험인자 중 중성지방과 고밀도 지단백 콜레스테롤에 *APOA5* 유전자 다형성의 영향을 다중회귀분석(multiple regression analysis)을 이용하여 분석하였다(Table 4). 중성지방과 고밀도 지단백 콜레스테롤의 다중회귀분석을 위하여 이와 관련 혈중요인들과 연령을 혼란변수로 이를 보정하였다[17]. 특히, 중성지방과 고밀도 지단백 콜레스테롤의 주요한 영향 요인을 판별하

Table 4. Multiple logistic regression analysis for the association of *APOA5* isoforms with high triglyceride and low HDL-C prevalence

	High triglyceride prevalence					
	Adjusted model 1*		Adjusted model 2†		Adjusted model 3‡	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
TC	1.635 (0.908-2.942)	0.101	1.659 (0.916-3.005)	0.095	1.561 (0.804-3.029)	0.188
CC	3.933 (1.793-8.629)	0.001	3.745 (1.681-8.343)	0.001	2.930 (1.203-7.134)	0.018
TC + CC	2.050 (1.193-3.521)	0.009	2.049 (1.185-3.541)	0.010	1.853 (1.005-3.418)	0.048
	Low HDL-C prevalence					
	Adjusted model 1*		Adjusted model 2†		Adjusted model 4§	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
TC	1.559 (0.946-2.571)	0.082	1.520 (0.913-2.533)	0.108	1.279 (0.728-2.247)	0.392
CC	2.535 (1.200-5.354)	0.015	2.619 (1.211-5.662)	0.014	1.547 (0.638-3.756)	0.335
TC + CC	1.746 (1.095-2.783)	0.019	1.723 (1.071-2.772)	0.025	1.333 (0.786-2.258)	0.286

*Adjusted for age; †Adjusted for age, FBS, BMI, and TC; ‡Adjusted for age, HDL-C, FBS, BMI, and TC; §Adjusted for age, TG, FBS, BMI, and TC.

APOA5, apolipoprotein A5; BMI, body mass index; FBS, fasting blood glucose; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; OR, odds ratio; TC, total cholesterol; TG, triglyceride.

기 위하여 보정모형을 제시하였다.

먼저, 중성지방에서는 나이로 보정한 CC와 TC + CC 유전자형의 교차비가 각각 3.933과 2.050로 유의하게 나타났으며, 공복혈당과 체질량지수 및 총 콜레스테롤로 보정된 교차비는 각각 3.745와 2.049로 유사한 결과를 나타내었다. 그러나, 고밀도 지단백 콜레스테롤을 혼란변수로 첨가하였을 때, CC와 TC + CC 유전자형의 중성지방에 대한 교차비가 2.93과 1.853으로 낮아졌으며 유의적 차이가 확인되었다. 이는 중성지방의 증가가 고밀도 지단백 콜레스테롤의 영향에도 불구하고 *APOA5* 유전자에 직접적으로 영향을 받았음을 의미한다.

고밀도 지단백 콜레스테롤의 *APOA5* 유전자형에 따른 위험도를 분석한 결과, CC와 TC + CC 유전자형의 교차비는 나이로 보정하였을 때 2.535와 1.751로 유의한 차이를 나타냈으며, 중성지방을 제외한 혼란변수로 보정하였을 때도 교차비가 2.619와 1.732로 유사한 결과를 보여주었다. 그러나, 중성지방을 혼란변수로 첨가한 모델에서는 CC와 TC + CC의 교차비가 각각 1.547과 1.333으로 낮아졌으며, 통계적으로 유의하지 않았다. 이는 *APOA5* 유전자형에 의한 고밀도 지단백 콜레스테롤의 유의적 감소가 중성지방에 의한 이차적인 것임을 나타낸 것이다.

고 찰

*APOA5*는 11q23의 *APOA1/C3/A4/A5* 유전자 집단의 하나이며, 유전자 다형성에 대한 연구를 통해 대사증후군의 또 다른 독립적인 위험인자로 그렐린(ghrelin), 아디포넥틴(adiponectin), 렙틴(leptin) 등의 유전자와 대사증후군과의 연관성이 보고되고 있다[18]. 인종에 따른 *APOA5* 유전자 다형성에서 *APOA5*-1131C 유전자 빈도는 코카시안(Caucasian) 7.4%, 일본인 34%, 한국인 28-30% 등으로 나타났

고, 본 연구에서도 하디바인버그 법칙(Hardy Weinberg Equilibrium)에 따라 *APOA5*-1131C 유전자형 빈도가 30%로 다른 연구 결과와 유사한 빈도를 보였다[9,11,12,19]. 이는, 코카시안에 비해 아시아인의 대사증후군 위험도가 증가할 수 있음을 시사한다. 또한, 본 연구에서 *APOA5* 유전자 다형성에 의한 대사증후군 유병률은 약 1.7배로 일본에서의 연구 결과와 유사하게 나타났으며, 이는 일본과 한국을 포함한 아시아인에서 *APOA5* 유전자 다형성이 대사증후군 유병률의 증가와 연관될 수 있음을 확인하였다. 특히, *APOA5*-1131C 유전자형은 대사증후군의 5가지 위험인자를 고려한 분석에서 대사증후군의 위험도를 3배 이상 증가시키는 것으로 확인되었으며(Table 3), 이는 다른 유전자의 영향과 비교할 때 대사증후군 유병률에 밀접한 연관성을 가지고 있음을 나타낸다[20,21].

본 연구에서는 *APOA5* 유전자 다형성과 대사증후군과의 연관성을 규명하기 위하여, 폐경 여성만을 대상으로 연구를 진행하였으며, 이는 대사증후군에 영향을 미치는 위험인자가 대사증후군의 5가지 진단인자뿐 아니라 성별, 나이, 유전자 및 폐경 등의 독립적인 위험요인과 연관되어 있기 때문이다. 최근 이루어지고 있는 대사증후군과 관련된 국내외의 연구에서 폐경 여성은 독립적인 집단으로 분류되어 연구되고 있으며, 이는 폐경이 여성에서 대사증후군과 밀접한 관련을 가지는 독립적인 위험인자로서, 혈중 성호르몬의 변화를 통해 대사 전반의 변화를 유도하는 것으로 알려져 있다[22,23]. 구체적으로, 폐경 여성에서는 고밀도 지단백 콜레스테롤은 감소하고 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤 등은 증가하는 것으로 보고되어 있으며[24], 국내의 연구에서 폐경 여성의 대사증후군 유병률은 약 22%로 알려져 있다[25]. 본 연구에서도 폐경 여성에서 대사증후군 유병률이 약 34%로 높게 나타났으며, 이는 50대 이후 한국 폐경 여성에서 호르몬 변화를 통해 혈중 내분비인자를 포함하는 신체대사의 큰

변화가 있음을 시사한다. 따라서, 대사증후군과 관련된 유전자 다형성에 대한 연구에서, 동일한 유전적 요인을 가지고 있다 할지라도 성별이나 나이, 폐경 등의 위험요인에 의해 대사증후군 유병률이 달라질 수 있으므로, 이러한 독립적인 위험인자들의 고려가 반드시 이루어져야 한다.

APOA5 유전자형과 대사증후군에 대한 연구는 현재까지 국내에서는 이루어지지 않았으며, 일부 관상동맥질환이나 당뇨병의 유병에 관한 연구들이 이루어진 바 있다[26,27]. 다른 나라의 경우 *APOA5* 유전자 다형성과 대사증후군에 대한 연구를 통해 *APOA5* 유전자 다형성이 중성지방과 유의한 상관관계를 가지고 있다고 보고하였으며, 국내에서는 관상동맥질환과 *APOA5* 유전자 다형성의 연구에서 혈중 중성지방 농도와의 유의한 상관관계가 보고된 바 있다[18,26]. 그러나, 이러한 연구들은 대상자의 인종, 성별 및 질환의 대상에서 한국의 폐경 여성의 대사증후군을 대상으로 하는 본 연구와 차이가 있다. 특히, 본 연구에서는 중성지방뿐 아니라 고밀도 지단백 콜레스테롤에서도 유의적 차이를 확인한 반면, 다른 연구에서는 *APOA5* 유전자 다형성에 따른 혈중인자 비교에서 중성지방 이외의 인자에서는 유의한 차이가 보고되지 않았다[10,28]. 이는, 앞서 언급한 바와 같이 인종, 성별, 폐경 등의 독립적인 위험인자들을 고려하였을 때 한국인 폐경 여성에서 확인되는 특이적인 결과일 수 있으나, 대사증후군 유병률이 높은 집단에서의 통계적 보정에 의한 결과일 가능성을 배제할 수 없다.

본 연구에서 *APOA5* 유전자형에 의한 고밀도 지단백 콜레스테롤의 유의한 위험도 증가는 중성지방에 의한 이차적인 것으로 확인되었으며, 이는 고밀도 지단백 콜레스테롤의 감소가 *APOA5* 유전자 다형성과 직접적으로 연관되어 있지 않음을 의미한다. 그러나, 중성지방은 대사증후군의 다른 위험요인인 혈압과 허리 둘레, 공복 혈당과 밀접한 연관성을 가지고 있으며, 본 연구에서 *APOA5* 유전자형에 따른 중성지방의 증가는 고밀도 지단백 콜레스테롤의 감소를 유도하였다. *APOA5* 유전자형에 대한 연구에서 중성지방은 고밀도 지단백 콜레스테롤에 영향을 받는 것으로 보고된 바 있으며[11], 고밀도 지단백 콜레스테롤은 중성지방 전구물질의 이화작용(catabolism)과 연관되어 있다고 알려져 있다[29]. 따라서, *APOA5* 유전자 변이에 의한 중성지방 조절 이상이 고밀도 지단백 콜레스테롤과 연관된 지질 대사와 연관될 수 있음을 시사한다[23,30-32]. 또한, *APOA5* 유전자 변이에 의한 중성지방과 고밀도 지단백 콜레스테롤의 제한된 영향이라 할 지라도, 이를 통해 대사증후군 유병률을 유의하게 증가시킬 수 있음을 확인하였다. 이는 대사증후군이 지질대사의 각종 경로에 이상현상에 의한 것이며, 어떠한 경로에 선택적으로 결함이 있느냐에 따라 다양한 임상양상이 나타날 수 있기 때문이다[21]. 따라서, *APOA5* 유전자 다형성은 한국 폐경 여성에서 대사증후군 유병률과 연관되어 있으며, 특히 중성지방과 고밀도 지단백 콜레스테롤에 영향을 미침으로써 대사증후군 유병률을 높이는 것으로 확인되었다.

대사증후군에 관한 연구에서 가장 큰 제한점은 대사증후군과 관련된 모든 인자들의 통제가 불가능하다는 것이다. 특히 본 연구에서도 성별, 연령 및 폐경의 대사증후군의 독립적인 주요인자들에 대한 영향을 최소화하고자 하였으나, 생활 습관이나 영양 상태 및 운동과 약제 복용 등의 요인들에 대한 통제와 고려가 이루어지지 못했다. 또한, *APOA5* 유전자 다형성에서 중성지방 변화에 따른 고밀도 지단백 콜레스테롤의 조절 기전을 확인하지 못하였다.

요 약

배경: 폐경은 대사증후군에서 독립적인 위험인자이며, 호르몬 변화를 통해 지방대사의 변화를 유도한다. Apolipoprotein A5 (*APOA5*)는 중성지방과 고밀도 지단백 콜레스테롤의 조절에서 생합성과 분해에 관여함으로써 대사증후군과 밀접한 상관관계를 가지고 있다. 본 연구는 한국 폐경 여성에서 *APOA5* 유전자 다형성이 대사증후군 유병에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방법: 2010년부터 2011년까지 연구에 참여한 폐경 여성 307명을 대상으로, 신체계측과 혈중인자의 생화학적 검사를 실시하였다. *APOA5* 유전자 다형성은 *MseI* 제한 효소를 이용한 polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism 방법을 이용하였다.

결과: *APOA5*-1131T>C 유전자 다형성에 따른 대사증후군 유병률의 비교에서, TT 유전자형은 27.09%로 TC와 CC 유전자형의 38.46%와 45.71%에 비해 낮게 나타났다($P < 0.05$). 대사증후군 위험인자를 이용한 회귀분석에서도 CC 유전자형의 위험도가 TT 유전자형에 비해 3배 높게 나타났다($P < 0.05$). 중성지방에서 *APOA5* 1131C carrier 유전자형인 CC와 TC + CC의 교차비는 각각 2.39와 1.85로 유의한 위험도 증가가 나타났다($P < 0.05$). 그러나, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 *APOA5* 유전자 다형성에 의한 영향보다 중성지방에 의해 직접적으로 영향을 받는 것으로 나타났다.

결론: 폐경 이후의 한국 여성에서 *APOA5* 유전자 다형성은 중성지방과 고밀도 지단백 콜레스테롤에 영향을 미침으로써 대사증후군 유병에 기여하는 것으로 확인되었다.

참고문헌

1. Royer M, Castelo-Branco C, Blumel JE, Chedraui PA, Danckers L, Bencosme A, Navarro D, Vallejo S, Espinoza MT, Gomez G, Izaguirre H, Ayala F, Martino M, Ojeda E, Onatra W, Saavedra J, Tserotas K, Pozzo E, Manriquez V, Prada M, Grandia E, Zuniga C, Lange D, Sayegh F; Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America: The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric* 10:164-170, 2007
2. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Alvarado M, Chavez D, Huc A: The metabolic syndrome among postmenopausal women in Ecuador. *Gy-*

- necol Endocrinol 22:447-454, 2006
3. Ushiroyama T, Sakuma K, Ikeda A, Ueki M: The HDL2/HDL3 ratio in menopause. *Int J Gynaecol Obstet* 88:303-308, 2005
 4. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K: Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 168:1568-1575, 2008
 5. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V, Teo K, Davis B, Montague P, Yusuf S: Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 108:420-425, 2003
 6. Fasshauer M, Paschke R: Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 46:1594-1603, 2003
 7. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ: Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 149:331-335, 2003
 8. Li GP, Wang JY, Yan SK, Chen BS, Xue H, Wu G: Genetic effect of two polymorphisms in the apolipoprotein A5 gene and apolipoprotein C3 gene on serum lipids and lipoproteins levels in a Chinese population. *Clin Genet* 65:470-476, 2004
 9. 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
 10. 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
 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. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735-2752, 2005
 15. Pan WH, Yeh WT, Weng LC: Epidemiology of metabolic syndrome in Asia. *Asia Pac J Clin Nutr* 17 Suppl 1:37-42, 2008
 16. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, Krauss RM, Rubin EM: An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 294:169-173, 2001
 17. Szalai C, Keszei M, Duba J, Prohaszka Z, Kozma GT, Csanász A, Balogh S, Almasy Z, Fust G, Czimmer A: Polymorphism in the promoter region of the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased susceptibility for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 173:109-114, 2004
 18. Song HO, Kim SS: A literature review of single nucleotide polymorphisms in obesity genes. *J Soc Korean Med Obes Res* 4:139-160, 2004
 19. Grallert H, Sedlmeier EM, Huth C, Kolz M, Heid IM, Meisinger C, Herder C, Strassburger K, Gehringer A, Haak M, Giani G, Kronenberg F, Wichmann HE, Adamski J, Paulweber B, Illig T, Rathmann W: APOA5 variants and metabolic syndrome in Caucasians. *J Lipid Res* 48:2614-2621, 2007
 20. Kisfali P, Mohás M, Maász A, Polgár N, Hadarits F, Markó L, Brasnyó P, Horvatovich K, Oroszlán T, Bagosi Z, Bujtor Z, Gasztonyi B, Rinfel J, Wittmann I, Melegh B: Haplotype analysis of the apolipoprotein A5 gene in patients with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20: 505-511, 2010
 21. Maasz A, Kisfali P, Horvatovich K, Mohás M, Markó L, Csöngéi V, Faragó B, Járómi L, Magyari L, Sáfrány E, Sipeky C, Wittmann I, Melegh B: Apolipoprotein A5 T-1131C variant confers risk for metabolic syndrome. *Pathol Oncol Res* 13:243-247, 2007
 22. Park HS, Oh SW, Cho SI, Choi WH, Kim YS: The metabolic syndrome and associated lifestyle factors among South Korean adults. *Int J Epidemiol* 33:328-336, 2004
 23. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB: The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 163:427-436, 2003
 24. Carr MC: The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2404-2411, 2003
 25. Kim SM, Kim SH, Lee JR, Jee BC, Ku SY, Suh CS, Choi YM, Kim JG, Moon SY: The effects of hormone therapy on metabolic risk factors in postmenopausal Korean women. *Climacteric* 14:66-74, 2011
 26. Jang Y, Paik JK, Hyun YJ, Chae JS, Kim JY, Choi JR, Lee SH, Shin DJ, Ordozas 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
 27. Cabré A, Lázaro I, Girona J, Manzanera JM, Marimón F, Plana N, Guardiola M, Heras M, Masana L: The APOA5-1131 T>C variant enhances the association between RBP4 and hypertriglyceridemia in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20:243-248, 2010
 28. Jang Y, Kim JY, Kim OY, Lee JE, Cho H, Ordozas JM, Lee JH: The -1131T>C polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is associated with postprandial hypertriglycerolemia: elevated small, dense LDL concentrations: and oxidative stress in nonobese Korean men. *Am J Clin Nutr* 80:832-840, 2004
 29. Sane T, Nikkilä EA, Taskinen MR, Välimäki M, Ylikahri R: Accelerated turnover of very low density lipoprotein triglycerides in chronic alcohol users. A possible mechanism for the up-regulation of high density lipoprotein by ethanol. *Atherosclerosis* 53:185-193, 1984
 30. Aouizerat BE, Kulkarni M, Heilbron D, Drown D, Raskin S, Pullinger CR, Malloy MJ, Kane JP: Genetic analysis of a polymorphism in the human apoA-V gene: effect on plasma lipids. *J Lipid Res* 44:1167-1173, 2003
 31. Evans D, Buchwald A, Beil FU: The single nucleotide polymorphism -1131T>C in the apolipoprotein A5 (APOA5) gene is associated with elevated triglycerides in patients with hyperlipidemia. *J Mol Med (Berl)* 81: 645-654, 2003
 32. Hadarits F, Kisfali P, Mohás M, Maász A, Duga B, Janicsek I, Wittmann I, Melegh B: Common functional variants of APOA5 and GCKR accumulate gradually in association with triglyceride increase in metabolic syndrome patients. *Mol Biol Rep* 39:1949-1955, 2012