

제2형 당뇨병환자에서 ApoB/ApoA-I Ratio와 대사증후군 및 대사증후군 각 요소와의 관계

이화여자대학교 식품영양학과¹, 허내과²

김정은¹ · 김화영¹ · 이윤정¹ · 박지은¹ · 최영주² · 허갑범² · 황지윤¹

Associations between ApoB/ApoA-I Ratios and Metabolic Syndrome and its Components in Patients with Type 2 Diabetes

Jung Eun Kim¹, Wha Young Kim¹, Yoon Jung Lee¹, Ji Eun Park¹, Young Ju Choi², Kap Bum Huh², Ji-Yun Hwang¹

¹Department of Nutritional Science and Food Management, Ewha Womans University,

²21C Diabetics and Vascular Research Center, Seoul, Korea

Abstract

Background: The Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio (apoB/apoA-I) is a powerful clinical indicator of metabolic syndrome. However, few studies have searched for an association between ApoB/ApoA-I and metabolic syndrome in Korean patients with type 2 diabetes. We investigated the relation between ApoB/ApoA-I and the risk of metabolic syndrome and its components.

Methods: Subjects were 812 (424 males and 388 females) Korean patients who were being treated for type 2 diabetes at Huh's Diabetes Center in Seoul. The patients were classified into quartiles (lowest:Q1-highest:Q4) of ApoB/ApoA-I by gender. Anthropometric and hematological characteristics and dietary intake using a food frequency questionnaire were assessed.

Results: The prevalence of metabolic syndrome in our sample was 47.9% in males and 66.5% in females. The odds ratios (OR) for metabolic syndrome and for having its components were significantly increased from Q2 to Q4 quartiles of ApoB/ApoA-I in males (OR = 5.37; 95% CI = 2.98-9.65 and OR = 7.41; 95% CI = 4.04-13.6) and females (OR = 2.57; 95% CI = 1.28-5.15 and OR = 8.49; 95% CI = 4.28-16.8). These trends withstood adjustment for age, duration of type 2 diabetes, fasting blood glucose levels, and macronutrient intake both in males (OR = 5.24; 95% CI = 2.80-9.24 and OR = 7.98; 95% CI = 4.09-15.6) and in females (OR=4.41; 95% CI = 2.26-8.61 and OR = 8.29; 95% CI = 3.85-17.8).

Conclusion: ApoB/ApoA-I appeared to be independently associated with risk of having metabolic syndrome and its components in Korean patients with type 2 diabetes after adjustment for putative risk factors including macronutrient intake, a particularly important lifestyle factor for patients with type 2 diabetes. A follow-up study of this population should evaluate the mechanisms underlying the relation between ApoB/ApoA-I and metabolic syndrome and its components. (Korean Diabetes J 33:143-154, 2009)

Key words: Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein B, Metabolic syndrome X, Type 2 diabetes mellitus

접수일자: 2009 1월 28일, 통과일자: 2009년 4월 16일

교신저자: 황지윤, 이화여자대학교 식품영양학과, E-mail: jiyunhk@gmail.com

*본 연구는 서울시 산학연 협력사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(10526).

*이 연구에 참여한 연구자(의 일부)는 2단계 BK21 사업의 지원비를 받았음.

서 론

전 세계적으로 대사증후군의 유병률은 증가하는 추세에 있으며, 대사증후군과 제2형 당뇨병, 심혈관계질환 발생의 연관성으로 인해 대사증후군에 대한 관심이 증가하고 있다. 그 원인은 당뇨병 자체가 대사증후군 및 심혈관계질환의 위험인자이며, 당뇨병환자에서 대사증후군 및 심혈관계질환 발생의 위험인자인 지질대사이상, 고혈압, 비만의 비율이 일반인보다 높기 때문이다^{1,2)}. 최근의 여러 연구들에서 제2형 당뇨병환자의 경우 일반인에 비해 대사증후군과 심혈관계질환의 유병률이 더 높음이 보고되고 있다. 미국인 제2형 당뇨병환자의 경우 일반인에 비해 대사증후군 유병률이 2배 이상 높았고, 심혈관계질환의 상대위험도도 3배 이상 높았다^{3,4)}. 우리나라의 경우 대사증후군의 다양한 판정기준에 따라 대사증후군 유병률은 15~30%로 보고되고 있다⁵⁾. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) 판정기준을 사용한 국민건강영양조사의 결과에 따르면 1998년과 2001년에 15.7%, 14.4%였던 대사증후군 유병률이 2005년 32.6%까지 증가하였다^{6,7)}. 한국인 제2형 당뇨병환자도 일반인에 비해 대사증후군의 유병률이 더 높은 것으로 나타났는데, 제2형 당뇨병을 가진 남자의 경우 46.9%, 여자의 경우 65.1%의 유병률을 보인 반면, 비슷한 연령대의 일반 남자는 35.6%, 여자는 47.9%의 유병률을 보였다⁸⁾.

대사증후군 및 심혈관계질환 발생에 영향을 미치는 요인은 다양하다. 최근에는 apolipoprotein B와 apolipoprotein A-I의 비율(ApoB/ApoA-I)이 대사증후군 및 심혈관계질환과 강한 상관관계를 보이며, 특히 제2형 당뇨병환자에서 대사증후군 및 심혈관계질환 발생에 영향을 미친다는 연구 결과들이 발표되고 있다⁹⁻¹¹⁾. Apolipoprotein은 지단백의 단백질 성분으로, 혈액 내 지질 운반의 매개체로서 지단백의 대사에 중요한 역할을 한다. Apolipoprotein은 혈청 지질이 정상인 경우에도 관상동맥질환의 위험도를 예민하게 반영한다¹²⁾. 특히 ApoB는 very low-density lipoprotein (VLDL), intermediate density lipoprotein, low-density lipoprotein (LDL)을 모두 운반하며, ApoA-I는 high-density lipoprotein (HDL)만 운반하기 때문에, ApoB/ApoA-I이 LDL-콜레스테롤 보다 심혈관계 질환의 위험을 더욱 잘 반영할 수 있다고 보고되고 있다¹³⁾.

제2형 당뇨병환자에서 Apo B와 ApoA-I 농도 및 ApoB/ApoA-I, 대사증후군 및 심혈관계질환 발병에는 유전적인 요인 뿐 아니라 식이, 운동, 흡연과 같은 환경적인 요인들도

중요하게 작용한다. 식이의 경우 지방대사와의 밀접한 관련이 있으며, 특히 저열량 식사 및 식이 중 지방의 양과 종류가 혈중 지질, 지단백, apolipoprotein의 대사 및 농도에 영향을 미치기 때문에, 이들의 조절이 대사증후군과 심혈관계질환 예방 및 조절에 중요하다고 보고되고 있다¹⁴⁻¹⁶⁾. 따라서 ApoB/ApoA-I은 대사증후군의 관계 분석을 위해서는 제2형 당뇨병환자에서 중요한 요소인 식이 또한 고려해야 한다.

최근의 연구들이 ApoB/ApoA-I이 대사증후군의 주요 임상지표임을 밝히고 있지만 현재까지 한국엔 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 이와 같은 관계를 평가한 연구는 미미하다. 따라서 본 연구에서는 우리나라 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 ApoB/ApoA-I 과 대사증후군 및 대사증후군 각 요소와의 관계를 연구해보고자 했다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2005년 10월부터 2007년 9월까지 서울에 위치한 당뇨전문 병원 허내과에 내원하여 제2형 당뇨병환자로 확진된 공복 혈당이 126 mg/dL이거나 HbA1c가 6.5% 이상이거나 당뇨병 약제를 사용 중인 812명(남: 424명, 여: 388명)을 대상으로 한 단면적 연구로서, 과거 관상동맥질환이나 뇌혈관질환의 병력이 있는 환자들은 제외되었다. 조사대상자의 대사증후군 유병률은 NCEP-ATP III에서 제시하는 기준에 따라 정의되었다. 모든 대상자들은 공복 시 혈당이 126 mg/dL 이상인 제2형 당뇨병환자이므로 다음의 NCEP-ATP III에서 제시하는 대사증후군 요소별 판정기준 4가지 중 2가지 이상을 만족시키는 경우 대사증후군으로 분류되었다.

- 1) 중성지방: 150 mg/dL 이상
- 2) HDL-콜레스테롤: 남자 50 mg/dL 미만, 여자 40 mg/dL 미만
- 3) 혈압: 130/85 mmHg 이상 또는 현재 고혈압 약 복용
- 4) 허리둘레: 남자 90 cm 이상, 여자 80 cm 이상

대상자들은 서울임상병리검사센터에서 분석한 ApoB, ApoA-I 농도를 토대로 성별로 ApoB/ApoA-I의 사분위 군으로 나누어 비교되었다. 이 연구는 연세대학교 의과대학의 기관생명윤리위원회의 심의를 통과하였고, 모든 대상자로부터 동의서를 받았다.

2. 연구 방법

1) 일반사항 및 신체계측

대상자는 처음 병원 내원 시 체위, 혈액 및 식이섭취 조사를 모두 받았다. 일반적 특성은 설문지를 이용한 직접면접방식으로 이루어졌으며, 설문지는 대상자의 연령, 성, 당뇨병의 이환기간 및 생활습관(음주, 흡연, 운동 여부)을 파악할 수 있도록 개발되었다. 신체계측은 얇은 가운을 입은 상태에서 이루어졌고, 신장은 허리를 곧게 펴게 한 후 선 자세에서 측정되었다(Seca Inc., Hamburg, Germany). 체중과 허리-엉덩이 둘레 비율은 In-body 4.0 (Biospace Co. LTD, Seoul, Korea)으로 측정되었다. 허리둘레는 줄자(anthropometric tape TANITA, Seoul, Korea)를 이용하여 측정되었다. 측정된 신장과 체중으로 체질량지수(body mass index: BMI, kg/m^2)를 산출하였다.

2) 혈액 성분 검사 및 혈압 측정

혈액은 12시간 공복상태에서 채혈 한 후, 3,000 rpm에서 20분간 원심분리(Hanil Science Industrial Co. LTD, Seoul, Korea)하여 분석할 때까지 -80°C deep-freezer에서 보관되었다. 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤은 자동혈액분석기(COBAS MIRA, Roche, Switzerland)를 이용하여 분석되었고, LDL-콜레스테롤은 Friedewald 공식으로 산출되었고, 동맥경화지수(Atherogenic index, AI)는 Lauer 공식으로 산출되었다.

LDL-콜레스테롤

= 총 콜레스테롤 - HDL-콜레스테롤 - (중성지방 / 5)

동맥경화지수

= (총 콜레스테롤 - HDL-콜레스테롤) / HDL-콜레스테롤

당화혈색소 농도(Hemoglobin A1c)는 HLC-723 G7 (Tosoh Co., Tokyo, Japan)을 이용하여 분석되었고, 인슐린, C-peptide, ApoB, ApoA-I, CRP 분석은 서울임상병리검사센터에서 수행되었다. 혈중 TNF- α , IL-6, 아디포넥틴(Quantikine, R&D Systems Inc., Minneapolis, MN),은 항체에 효소를 결합시켜 항원-항체 반응을 확인하는 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)를 사용하여 ELISA reader (Spectra max 340 PC; Molecular Devices, Palo Alto, CA)로 측정되었다. 인슐린저항성 지표로는 인슐린 내성검사(Insulin tolerance test) 결과인 K_{ITT} index (%/min)를 사용하였다. 12시간 공복상태인 대상자들에게 인슐린(Humulin®, RI 0.11 U/kg body weight, Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)을 투여한 후 0, 3, 6, 9, 12, 15분에 채혈하여 혈중 포도당 농도를 측정하였다. 측정된 포도당 농도

를 자연로그로 변환시킨 뒤, 3, 6, 9, 12, 15분에서 얻어지는 수치들을 사용해 regression line의 기울기를 계산하였다. 이로부터 기저혈당이 반으로 떨어지는 $t_{1/2}$ 를 구한 후, 다음의 공식을 통해 K_{ITT} 값을 구하였다: $K_{ITT} = 0.693 / t_{1/2} \times 100$ (%/min). K_{ITT} 값이 낮을수록, 인슐린에 대한 민감도가 떨어짐을 의미한다. 혈압은 10분 이상 안정 상태를 유지한 후, 자동혈압측정기(Biospace Co, Seoul, Korea)를 사용하여 우측상완에서 측정되었다.

3) 식이섭취조사

식이섭취조사는 훈련 받은 영양사에 의해 식품섭취 빈도조사지를 이용하여 이루어졌다. 3일간의 24시간 회상법 결과와 비교하여 타당도가 검증된 식품섭취 빈도조사지는 총 144개의 항목, 총 9개 구간으로 구성되었다¹⁷⁾. 1회 섭취량은 음식에 대한 기준 섭취량을 보통으로, 그 양의 0.5배 이하는 더 적음, 1.5배 이상인 경우는 더 많음으로 제시되었다. 식품섭취 빈도 조사지를 통한 1일 영양소 섭취량은 CAN 프로그램(Computer Aided Nutritional analysis program for professionals ver. 2.0, 한국영양학회, Seoul, Korea)으로 분석되었다.

3. 통계 처리 및 분석

본 연구의 수집된 모든 자료는 SAS 9.1 software (SAS Inc., Cary, NC)를 이용하여, 연속변수는 평균 및 표준편차 또는 표준오차로, 명목변수는 빈도수와 %로 산출되었다. ApoB/ApoA-I 값은 사분위로 나누어서 분석했는데 이 이유는 ApoB/ApoA-I의 cut-off point가 아직 정확하게 알려지지 않았고 본 연구의 목적이 ApoB/ApoA-I의 한 단위 증가에 따른 차이보다는 상대적인 크기의 증가에 따른 변수들의 차이를 보기 위해서이기 때문이었다. ApoB/ApoA-I 사분위군(Q1-Q4) 간의 평균 차이는 분산분석(one-way ANOVA)을 이용하여 분석된 후, Duncan's multiple range test로 사후 검증되었다. ApoB/ApoA-I 사분위군 간 빈도수 차이는 χ^2 -test로 검증되었다. ApoB/ApoA-I 사분위군에 따른 대사증후군 유병률 및 대사증후군 각 요소별 odds ratio (OR)는 로지스틱 회귀분석으로 산출되었다. 다중 로지스틱 회귀분석의 보정변수로는 대사증후군의 독립적인 위험인자인 연령, 당뇨병 이환기간, 공복 혈당 및 다량 영양소 중 남자에게서 유의적으로 차이가 난 열량과 여자에서만 유의적으로 차이가 난 지방을 각각의 남녀 모델에 사용했다. 대사증후군 여부에 따른 독립변수의 경향성을 알아보기 위해 likelihood ratio test for trend를 하였다.

결 과

1. 대상자의 일반적 특성

조사대상자들의 평균 ApoB/ApoA-I은 남자 0.83, 여자 0.79이었다. 남자의 평균 연령은 54.3세, 평균 당뇨병 이환기간은 7.7년, 여자의 평균 연령은 58.3세, 평균 당뇨병 이환기간은 8.7년이었다. 대사증후군의 유병률은 남자 47.9%, 여자 66.5%로 여자에서 높게 나타났다. 각 성별로 ApoB/ApoA-I 사분위로 구분하여 분석한 결과, 남녀 모두 ApoB/ApoA-I은 사분위 값이 증가할수록 커졌다($P < 0.0001$). 남자에서만 ApoB/ApoA-I 사분위군 간 당뇨병 이환기간이 달랐는데, Q4에서 Q1과 Q2보다 당뇨 유병기간이 짧았다($P = 0.0450$). 남녀 모두, ApoB/ApoA-I의 Q1에서 Q4로 갈수록 대사증후군 유병률이 유의적으로 증가하였다($P < 0.0001$). 혈중 ApoB의 농도 역시 남녀 모두 Q1에서 Q4로 갈수록

유의하게 증가했고, 혈중 ApoA-I의 농도는 유의하게 감소했다($P < 0.0001$). 당뇨병의 가족력 및 당뇨병, 고혈압, 이상지혈증 치료를 위한 약물 복용 비율 등은 각 군 간 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 신체 계측치 및 혈액성분 양상

대상자들의 신체 계측치와 혈액성분 양상은 대사증후군 요소 및 관련요소로 나누어 Table 2에 제시하였다. 대사증후군 요소를 보면 남녀의 평균 허리둘레는 각 85.0 cm, 79.8 cm이었고 남자는 Q1, Q2에 비해 Q3과 Q4에서 유의적으로 높게($P = 0.0004$), 여자는 Q1에 비해 Q2, Q3, Q4에서 유의적으로 높게 나타났다($P = 0.0001$). 혈중 지질 성분의 경우 남녀 모두 ApoB/ApoA-I이 커질수록 중성지방의 농도는 유의적으로 증가했고 HDL-콜레스테롤은 유의적으로 감소하였다($P < 0.0001$). 혈압의 경우 남자는 Q3군에서

Table 1. General characteristics of subjects (N = 812)

	Male					<i>P</i>
	All	Quartiles of ApoB/ApoA-I				
	n = 424	Q1, n = 106	Q2, n = 106	Q3, n = 106	Q4, n = 106	
ApoB/ApoA-1	0.83 ± 0.28	0.51 ± 0.08 ^{a*}	0.71 ± 0.04 ^b	0.89 ± 0.06 ^c	1.20 ± 0.20 ^d	< 0.0001
ApoB, g/L	104.3 ± 30.0	74.2 ± 17.0 ^a	95.6 ± 17.4 ^b	113.1 ± 18.1 ^c	134.2 ± 27.1 ^d	< 0.0001
ApoA-1, g/L	129.6 ± 24.9	145.0 ± 27.5 ^a	133.8 ± 21.6 ^b	127.4 ± 18.5 ^c	112.3 ± 19.2 ^d	< 0.0001
Age, y	54.3 ± 10.7	55.6 ± 9.8	55.1 ± 9.5	53.9 ± 10.9	52.8 ± 12.2	0.2080
Duration of diagnosed DM, y	7.7 ± 7.6	8.6 ± 7.2 ^a	8.9 ± 8.8 ^a	7.0 ± 6.9 ^{ab}	6.5 ± 7.5 ^b	0.0450
Family history of DM, n (%)	217 (51.3)	48 (45.3)	57 (53.8)	61 (58.1)	51 (48.1)	0.2440
Metabolic syndrome, n (%)	203 (47.9)	27 (25.5)	34 (32.1)	66 (62.3)	76 (71.7)	< 0.0001
Medication use, n (%)						
Diabetes	282 (66.5)	80 (75.5)	74 (69.8)	61 (57.6)	67 (63.2)	0.0538
Hypertension	92 (21.7)	25 (23.6)	17 (16.0)	25 (23.6)	25 (23.6)	0.4462
Dyslipidemia	67 (15.8)	19 (17.9)	19 (17.9)	15 (14.2)	14 (13.2)	0.6889
	Female					<i>P</i>
	All	Quartiles of ApoB/ApoA-I				
	n = 388	Q1, n = 97	Q2, n = 97	Q3, n = 97	Q4, n = 97	
ApoB/ApoA-1	0.79 ± 0.29	0.46 ± 0.10 ^a	0.68 ± 0.05 ^b	0.86 ± 0.05 ^c	1.16 ± 0.25 ^d	< 0.0001
ApoB, g/L	104.8 ± 32.2	72.3 ± 20.3 ^a	93.8 ± 15.3 ^b	115.9 ± 22.0 ^c	137.3 ± 25.8 ^d	< 0.0001
ApoA-1, g/L	138.2 ± 28.7	157.1 ± 30.5 ^a	139.0 ± 20.0 ^b	135.8 ± 26.5 ^b	121.0 ± 25.0 ^c	< 0.0001
Age, y	58.3 ± 9.6	58.2 ± 10.4	58.5 ± 9.1	57.7 ± 10.1	58.7 ± 8.6	0.8985
Duration of diagnosed DM, y	8.7 ± 7.2	8.6 ± 8.1	9.3 ± 7.0	8.6 ± 6.8	8.4 ± 7.0	0.8689
Family history of DM, n (%)	205 (53.1)	46 (47.4)	52 (54.2)	56 (57.7)	51 (53.1)	0.5449
Metabolic syndrome, n (%)	258 (66.5)	38 (39.2)	66 (68.0)	72 (74.2)	82 (84.5)	< 0.0001
Medication use, n (%)						
Diabetes	303 (78.1)	72 (74.2)	80 (82.5)	79 (81.4)	72 (74.2)	0.3313
Hypertension	111 (28.6)	34 (35.1)	33 (34.0)	21 (21.7)	23 (23.7)	0.0785
Dyslipidemia	88 (22.7)	22 (22.7)	24 (24.7)	23 (23.7)	19 (19.6)	0.8440

Values are means ± SD or n (%). Calculated using one-way ANOVA test or a χ^2 test. ^{a,b,c,d}Values with different alphabets are significantly different among the four quartile groups by Duncan's multiple range test: $P < 0.05$. ApoB/ApoA-I, Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio; DM, diabetes mellitus.

Table 2. Anthropometric and hematological characteristics of subjects (N = 812)

	Male					P
	All n = 424	Quartiles of ApoB/ApoA1				
		Q1, n = 106	Q2, n = 106	Q3, n = 106	Q4, n = 106	
Metabolic syndrome components						
Waist circumference, cm	85.0 ± 0.4	83.1 ± 0.8 ^{a*}	83.6 ± 0.8 ^a	86.2 ± 0.7 ^b	87.0 ± 0.8 ^b	0.0004
HDL-C, mg/dL	47.3 ± 0.6	56.6 ± 1.4 ^a	49.6 ± 1.1 ^b	44.2 ± 0.8 ^c	38.7 ± 1.0 ^d	< 0.0001
Triglyceride, mg/dL	145.0 ± 5.1	101.1 ± 5.5 ^a	131.9 ± 9.0 ^b	154.5 ± 7.6 ^c	192.7 ± 14.7 ^d	< 0.0001
Blood pressure, mm Hg						
Systolic	132.5 ± 0.9	130.2 ± 1.8 ^a	130.4 ± 1.6 ^a	136.9 ± 1.7 ^b	132.6 ± 1.7 ^a	0.0211
Diastolic	86.0 ± 0.6	84.4 ± 1.1 ^a	84.6 ± 1.1 ^a	89.2 ± 1.2 ^b	85.7 ± 1.1 ^a	0.0095
Variables related to metabolic syndrome						
BMI, kg/m ²	24.5 ± 0.1	23.9 ± 0.3 ^{a1)}	24.1 ± 0.3 ^{ab}	24.9 ± 0.2 ^b	25.2 ± 0.3 ^b	0.0021
WHR	0.91 ± 0.0	0.90 ± 0.0 ^a	0.91 ± 0.0 ^a	0.92 ± 0.0 ^b	0.92 ± 0.0 ^b	0.0061
Total-C, mg/dL	186.3 ± 1.8	160.8 ± 2.8 ^a	179.0 ± 2.9 ^b	194.6 ± 2.8 ^c	211.0 ± 3.9 ^d	< 0.0001
LDL-C, mg/dL	110.2 ± 1.6	84.0 ± 2.0 ^a	102.9 ± 2.4 ^b	119.5 ± 2.5 ^c	134.3 ± 3.4 ^d	< 0.0001
HbA1c, %	8.4 ± 0.1	8.1 ± 0.2 ^a	8.3 ± 0.2 ^a	7.9 ± 0.2 ^a	9.2 ± 0.2 ^b	< 0.0001
Insulin, ng/dL	8.1 ± 0.3	7.3 ± 0.5	8.4 ± 0.9	7.9 ± 0.4	8.8 ± 0.5	0.2657
K _{ITT} , %/min	2.05 ± 0.1	2.19 ± 0.1 ^a	2.15 ± 0.1 ^a	2.08 ± 0.1 ^a	1.76 ± 0.1 ^b	0.0087
AI	3.2 ± 0.1	2.0 ± 0.1 ^a	2.7 ± 0.1 ^b	3.5 ± 0.1 ^c	4.5 ± 0.1 ^d	< 0.0001
hsCRP, mg/dL	2.21 ± 0.3	1.73 ± 0.7 ^a	1.54 ± 0.2 ^a	1.91 ± 0.4 ^a	3.61 ± 1.0 ^b	0.0157
TNF- α , pg/mL	1.24 ± 0.0	1.24 ± 0.1	1.13 ± 0.1	1.29 ± 0.1	1.32 ± 0.1	0.2716
IL-6, pg/ mL	1.86 ± 0.1	1.46 ± 0.2 ^a	1.98 ± 0.3 ^{ab}	1.84 ± 0.2 ^{ab}	2.16 ± 0.3 ^b	0.0261
Adiponectin, μ g/mL	4.52 ± 0.2	6.15 ± 0.5 ^a	4.69 ± 0.5 ^b	3.69 ± 0.5 ^b	3.49 ± 0.5 ^b	0.0003
	Female					P
	All n = 388	Quartiles of ApoB/ApoA1				
		Q1, n = 97	Q2, n = 97	Q3, n = 97	Q4, n = 97	
Metabolic syndrome components						
Waist circumference, cm	79.8 ± 0.4	76.9 ± 0.8 ^a	79.8 ± 0.9 ^b	80.9 ± 0.7 ^b	81.6 ± 0.7 ^b	0.0001
HDL-C, mg/dL	52.4 ± 0.8	64.8 ± 1.7 ^a	51.6 ± 1.1 ^b	49.8 ± 1.2 ^c	43.3 ± 1.1 ^d	< 0.0001
Triglyceride, mg/dL	142.6 ± 4.5	106.1 ± 6.9 ^a	131.0 ± 7.6 ^b	157.5 ± 9.2 ^c	175.8 ± 10.4 ^c	< 0.0001
Blood pressure, mm Hg						
Systolic	135.9 ± 1.0	132.1 ± 2.1 ^a	136.1 ± 1.8 ^{ab}	137.3 ± 2.0 ^b	138.3 ± 1.9 ^b	0.0227
Diastolic	83.5 ± 0.6	82.0 ± 1.3 ^a	82.7 ± 1.0 ^a	85.2 ± 1.2 ^b	84.1 ± 1.3 ^{ab}	0.0340
Variables related to metabolic syndrome						
BMI, kg/m ²	24.2 ± 0.2	23.2 ± 0.3 ^a	24.3 ± 0.4 ^b	24.5 ± 0.3 ^b	25.0 ± 0.3 ^b	0.0010
WHR	0.91 ± 0.0	0.90 ± 0.0 ^a	0.91 ± 0.0 ^b	0.91 ± 0.0 ^b	0.92 ± 0.0 ^b	0.0413
Total-C, mg/dL	195.9 ± 2.2	168.3 ± 3.3 ^a	173.3 ± 10.5 ^b	208.8 ± 4.2 ^c	225.7 ± 4.0 ^d	< 0.0001
LDL-C, mg/dL	115.0 ± 2.0	82.2 ± 2.6 ^a	103.0 ± 2.6 ^b	127.6 ± 3.4 ^c	147.2 ± 3.5 ^d	< 0.0001
HbA1c, %	8.5 ± 0.1	8.3 ± 0.2 ^a	8.0 ± 0.2 ^a	8.6 ± 0.2 ^{ab}	9.0 ± 0.2 ^b	0.0037
Insulin, ng/dL	9.1 ± 0.3	8.7 ± 0.8	9.7 ± 0.8	8.6 ± 0.4	9.6 ± 0.8	0.6041
K _{ITT} , %/min	2.07 ± 0.1	2.28 ± 0.1 ^a	2.17 ± 0.1 ^a	2.03 ± 0.1 ^{ab}	1.80 ± 0.1 ^b	0.0102
AI	3.0 ± 0.1	1.68 ± 0.1 ^a	2.60 ± 0.1 ^b	3.28 ± 0.1 ^c	4.41 ± 0.1 ^d	< 0.0001
hsCRP, mg/dL	1.88 ± 0.3	0.91 ± 0.1 ^a	1.54 ± 0.2 ^a	1.70 ± 0.2 ^a	3.47 ± 1.0 ^b	0.0036
TNF- α , pg/mL	1.10 ± 0.0	0.92 ± 0.0 ^a	1.09 ± 0.1 ^b	1.12 ± 0.1 ^b	1.27 ± 0.1 ^b	0.0023
IL-6, pg/ mL	1.55 ± 0.1	1.41 ± 0.2	1.54 ± 0.2	1.38 ± 0.1	1.85 ± 0.3	0.3035
Adiponectin, μ g/mL	6.93 ± 0.4	9.15 ± 1.0 ^a	6.81 ± 0.6 ^b	6.41 ± 0.6 ^b	5.41 ± 0.5 ^b	0.0015

Values are means ± SE. Calculated using one-way ANOVA test. ^{a,b,c,d}Values with different alphabets are significantly different among the four quartile groups by Duncan's multiple range test: $P < 0.05$. AI, atherogenic index; BMI, body mass index; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; hsCRP, highly sensitive C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; Total-C, total-cholesterol; WHR, waist-hip ratio.

유의적으로 높았으며($P = 0.0211$, $P = 0.0095$), 여자의 경우 Q3, Q4군에서 유의적으로 높았다($P = 0.0227$, $P = 0.0340$). 대사증후군 관련요소의 신체계측치의 경우, 남자의 평균 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레 비율은 24.5 kg/m^2 , 0.91 로 조사되었으며 Q1에 비해 Q3, Q4에서 유의적으로 높게 나타났다($P = 0.0021$, $P = 0.0061$). 여자의 평균 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레 비율은 24.2 kg/m^2 , 0.91 이었으며 Q1에 비해 Q2-Q4에서 유의적으로 높게 나타났다($P = 0.0010$, $P = 0.0413$). 혈중 지질 성분을 각 군별로 비교한 결과 남자, 여자의 혈중 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 농도는 ApoB/ApoA-I이 커질수록 유의하게 증가하였다($P < 0.0001$). 각 군의 혈당 조절기능을 분석한 결과 남녀 모두 Q4에서 다른 군에 비해 당화혈색소 수치가 유의적으로 높았고($P < 0.0001$, $P = 0.0037$), K_{ITT} 값은 유의적으로 낮았다($P = 0.0087$, $P = 0.0102$). 주요 심혈관계질환 지표인 동맥경화지수는 남녀 모두 Q1에서 Q4로 갈수록 유의하게 증가했다($P < 0.0001$). 염증관련 지표에서는 남자의 경우 Q4에서 CRP ($P = 0.0157$), IL-6 ($P = 0.0261$) 농도가, 여자의

경우 Q4에서 CRP ($P = 0.0036$) 농도가 Q1에 비해 유의하게 높았다. 여자의 경우 TNF- α 의 농도가 Q2-Q4에서 Q1보다 유의적으로 높았다($P = 0.0023$). 아디포넥틴 농도는 남녀 모두 Q1이 Q2-Q4 비해 유의하게 높았다($P = 0.0003$, $P = 0.0015$).

3. 식이 섭취

식품섭취빈도 조사지를 이용하여 조사한 대상자들의 에너지, 탄수화물, 단백질, 지방 등의 다량영양소 섭취수준은 Fig. 1에 제시되었다. 남자의 경우 총 에너지의 섭취량이 Q4에서 Q1에 비해 유의하게 높았고($P = 0.0077$) 여자의 경우 총 에너지 섭취량에 있어서는 각 군 간 차이가 없었으나, Q4가 Q1에 비해 지방의 섭취량이 유의적으로 낮았다($P = 0.0339$). 칼슘 섭취량은 Q1 (409.6 mg)에서 다른 세군(Q2:369.5 mg, Q3:363.3 mg, Q4:348.1 mg)에 비해 유의적으로 높았다($P = 0.0149$) (data not shown).

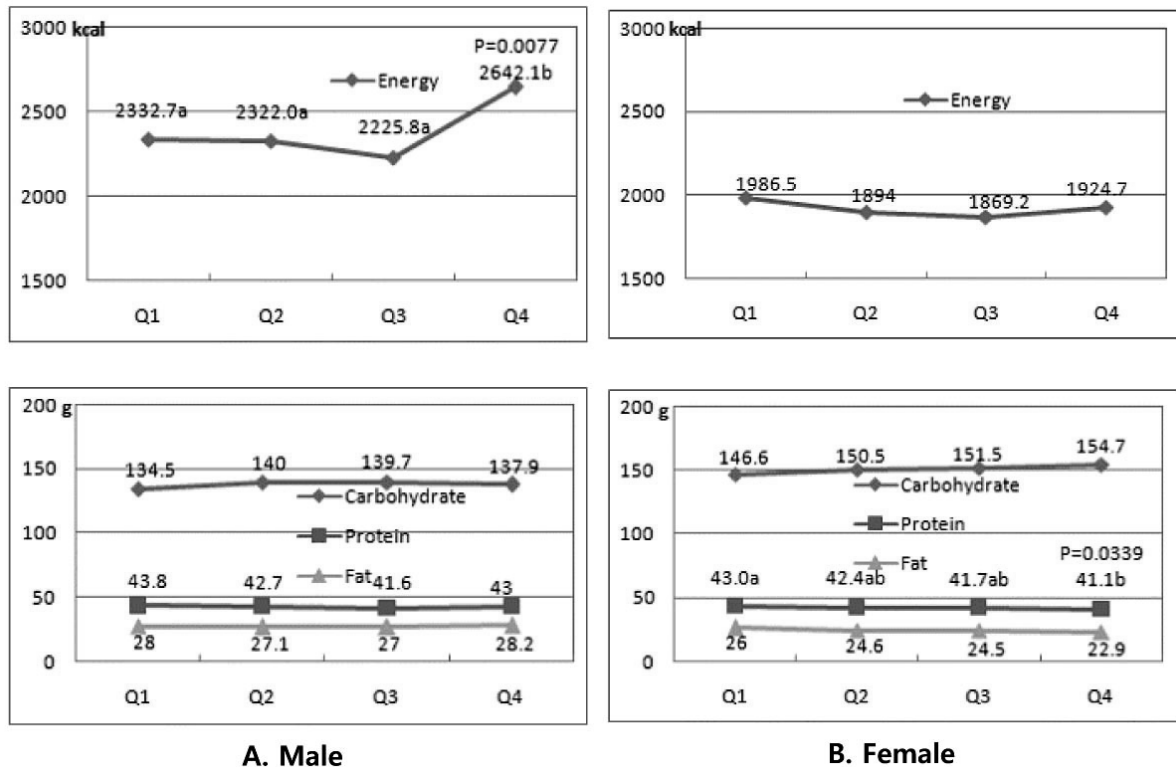


Fig. 1. Daily average macronutrient intakes of male (A) and female (B) subjects. Upper figures for energy intake and lower figures for carbohydrate, protein, and fat intakes. P -values indicate statistical differences among four quartile groups from one-way ANOVA test ^{ab}Values with different alphabets are significantly different among the four quartile groups in same gender by Duncan's multiple range test: $P < 0.05$.

4. 대사증후군 및 대사증후군 요소별 OR

ApoB/ApoA-I 사분위 값에 따른 대사증후군 및 공복혈당을 제외한 대사증후군 요소별 crude OR을 분석한 결과

(Table 4), ApoB/ApoA-I의 Q3와 Q4에서 Q1에 비해 대사증후군의 OR이 유의하게 증가하였다(남자, OR = 5.37; 95% CI = 2.98-9.65 and 7.41; 4.04-13.6; 여자, 2.57;

Table 3. OR and 95% CI for the metabolic syndrome and its components according to quartiles of ApoB/ApoA-I

		Male				Likelihood ratio test for trend
		Quartiles according to ApoB/ApoA-I				
		Q1 (n = 106)	Q2 (n = 106)	Q3 (n = 106)	Q4 (n = 106)	
MetS	Crude	1	1.54 (0.86, 2.73)	5.37 (2.98, 9.65)	7.41 (4.04, 13.6)	< 0.0001
	Adjusted	1	1.52 (0.80, 2.90)	5.24 (2.80, 9.24)	7.98 (4.09, 15.6)	< 0.0001
BP	Crude	1	0.60 (0.38, 0.96)	1.26 (0.79, 2.01)	1.29 (0.81, 2.02)	0.0023
	Adjusted	1	1.09 (0.66, 1.79)	2.54 (1.54, 4.19)	1.36 (0.82, 2.26)	< 0.0001
TG	Crude	1	1.70 (1.06, 2.72)	3.93 (2.42, 6.38)	8.74 (5.29, 14.5)	< 0.0001
	Adjusted	1	1.93 (1.16, 3.20)	4.57 (2.73, 7.63)	8.33 (4.84, 14.3)	< 0.0001
HDL	Crude	1	3.35 (2.07, 5.43)	8.05 (4.86, 13.3)	19.9 (11.7, 33.9)	< 0.0001
	Adjusted	1	2.27 (1.36, 3.77)	5.55 (4.29, 9.37)	18.0 (10.1, 31.9)	< 0.0001
WC	Crude	1	1.06 (0.67, 1.69)	1.95 (1.22, 3.12)	1.94 (1.21, 3.10)	0.0567
	Adjusted	1	1.11 (0.67, 1.84)	2.03 (1.23, 3.33)	1.95 (1.17, 3.25)	0.0047
		Female				Likelihood ratio test for trend
		Quartiles according to ApoB/ApoA-I				
		Q1 (n = 97)	Q2 (n = 97)	Q3 (n = 97)	Q4 (n = 97)	
MetS	Crude	1	1.90 (0.93, 3.88)	2.57 (1.28, 5.15)	8.49 (4.28, 16.8)	< 0.0001
	Adjusted	1	3.54 (1.84, 6.81)	4.41 (2.26, 8.61)	8.29 (3.85, 17.8)	< 0.0001
BP	Crude	1	1.18 (0.73, 1.92)	1.25 (0.77, 2.04)	1.87 (1.14, 3.05)	0.0015
	Adjusted	1	1.60 (0.95, 2.70)	1.79 (1.06, 3.03)	1.76 (1.03, 3.01)	0.0269
TG	Crude	1	1.59 (0.98, 2.60)	2.80 (1.70, 4.59)	6.61 (3.95, 11.1)	< 0.0001
	Adjusted	1	2.70 (1.59, 4.59)	4.63 (2.70, 7.95)	6.07 (3.46, 10.6)	< 0.0001
HDL	Crude	1	2.74 (1.66, 4.51)	4.19 (2.53, 6.97)	20.1 (11.6, 35.1)	< 0.0001
	Adjusted	1	4.91 (2.83, 8.53)	8.18 (4.65, 14.4)	23.2 (12.6, 42.9)	< 0.0001
WC	Crude	1	1.21 (0.74, 1.97)	1.50 (0.92, 2.44)	3.04 (1.85, 5.01)	< 0.0001
	Adjusted	1	1.07 (0.65, 1.76)	1.91 (1.16, 3.13)	2.02 (1.22, 3.36)	0.0013

Calculated using a logistic regression analysis. Adjusted for age, duration of diabetes mellitus, fasting blood glucose levels, and macronutrient intake (energy for males and fat for females). ApoB/ApoA-I, Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio; BP, blood pressure; HDL, high density lipoprotein; MetS, metabolic syndrome; TG, triglyceride; WC, waist circumference.

1.28-5.15 and 8.49; 4.28-16.8). 남녀 모두 혈압(남자 P trend = 0.0023; 여자 P trend = 0.0015), 중성지방 (남녀 모두 P trend < 0.0001), 허리둘레(남자 P trend = 0.0567; 여자 P trend < 0.0001)가 기준치를 초과할 OR도 ApoB/ApoA-I 사분위 값이 증가할수록 유의하게 증가하였다. 남녀 모두 ApoB/ApoA-I 사분위 값이 증가할수록 HDL-콜레스테롤의 기준치를 못 미칠 OR이 유의하게 증가하였다(P trend < 0.0001).

이러한 경향은 연령, 당뇨 유병기간, 공복 혈당, 다량영양소 섭취량(남자: 에너지, 여자: 지방)을 보정한 후에도 변함이 없었다. ApoB/ApoA-I의 Q3와 Q4에서 Q1에 비해 대사증후군의 OR이 유의하게 증가하였다(남자, OR = 5.24; 95% CI = 2.80-9.24 and 7.98; 4.09-15.6; 여자, 4.41; 2.26-8.61 and 8.29; 3.85-17.8). 남녀 모두 혈압(남자 P trend < 0.0001; 여자 P trend = 0.0269), 중성지방(남녀 모두 P trend < 0.0001), 허리둘레(남자 P trend < 0.0001; 여자 P trend = 0.0013)가 기준치를 초과할 OR도 ApoB/ApoA-I 사분위 값이 증가할수록 유의하게 증가하였다. 남녀 모두 ApoB/ApoA-I 사분위 값이 증가할수록 HDL-콜레스테롤이 남자 50 mg/dL 미만, 여자 40 mg/dL 미만일 OR이 유의하게 증가하였다(P trend < 0.0001).

고 찰

최근 ApoB/ApoA-I는 당뇨병 및 대사증후군, 심혈관계질환의 주요 임상지표로 발표되고 있으며 ApoB/ApoA-I 및 non-HDL 콜레스테롤은 제 2형 당뇨병환자의 대사증후군과 심혈관계 질환 발병과 밀접한 관련이 있는 인자이다^{9-11,18,19}. 본 연구결과 제2형 당뇨병환자 중에서도 ApoB/ApoA-I가 큰 사람들이 ApoB/ApoA-I가 낮은 사람들에 비해 대사증후군 및 심혈관계질환의 위험 인자(비만, 고혈압, 동맥경화지수, 염증 지표 등)의 위험이 높았는데, 이는 ApoB/ApoA-I가 사우디아라비아의 제2형 당뇨병환자의 대사증후군 발병과 밀접한 관련이 있다고 보고한 Alfadda 등의 연구와¹¹) 미 국인 제2형 당뇨병 남자환자에서 non-HDL 콜레스테롤과 ApoB가 심혈관계질환의 주요 예측 인자라고 보고한 바 있는 Jiang 등의 선행 연구결과들을¹⁸) 뒷받침한다. 본 연구에서, 이미 보고된 바와 같이^{10,20}), 남녀 모두에서 ApoB/ApoA-I 값이 증가할수록 대사증후군의 유병률도 유의하게 증가하는 경향을 보였으며 연령, 당뇨 유병기간, 공복 혈당, 다량영양소 섭취량 등의 다른 대사증후군 위험요인을 보정한 후에도 같은 경향을 보였다(남녀 보정 전후 모두 P trend <

0.0001). 또한, 보정 전과 후, 남녀 모두에서 ApoB/ApoA-I의 Q3와 Q4에서 Q1에 비해 대사증후군의 OR이 유의하게 증가했고, ApoB/ApoA-I의 평균이 남자 Q3에서 0.89, Q4에서 1.20, 여자 Q3에서 0.86, Q4에서 1.16인 것으로 보아, 대사증후군의 유무가 ApoB/ApoA-I 0.90를 기준으로 나뉜다는 연구결과²¹⁾를 뒷받침했다. 또한 대사증후군 요소별 OR도 남자의 경우 혈압, 중성지방, 허리둘레가 기준치를 초과할 OR도 ApoB/ApoA-I 사분위 값이 증가할수록 유의하게 증가하는 경향을 보였고, 여자의 경우, 중성지방, 허리둘레가 기준치를 초과할 OR이 ApoB/ApoA-I 사분위 값이 증가할수록 유의하게 증가하는 경향을 보였으며, 남녀 모두 ApoB/ApoA-I 사분위 값이 증가할수록 HDL-콜레스테롤의 기준치를 못 미칠 OR이 유의하게 증가하였다. 이는 대사증후군 각 요소도 ApoB/ApoA-I와 유의한 상관관계를 가진다는 연구결과들과 일치하였다^{10,20,21}).

비만 특히 복부비만은 혈중 지단백과 ApoB/ApoA-I을 결정하는 요소인 ApoB와 밀접한 관련이 있다^{10,11,22,23}). 복부의 내장지방에서 분비되는 non-esterified 지방산은 간으로 가서 VLDL을 형성하며 이렇게 형성된 VLDL은 혈중 지단백과 apolipoprotein를 만든다²⁴). Woo²³)는 한국 성인에서 복부비만의 지표인 복강 내 지방의 면적과 혈중 지단백과 밀접한 관련이 있다고 보고한 바 있다. 본 연구에서는 남자에서는 ApoB/ApoA-I의 Q3, Q4군에서 여자의 경우 Q2-Q4군에서 허리둘레, 허리-엉덩이 둘레비율이 유의적으로 높았고, 이는 ApoB/ApoA-I가 높을수록 허리둘레, 허리-엉덩이 둘레비율이 증가한다는 연구 결과들과 일치했다^{10,11}). 또한, 대사증후군의 요소 중 하나인 허리둘레로 측정된 복부비만의 OR 역시 ApoB/ApoA-I 값이 증가할수록 유의적으로 증가하였다.

ApoB/ApoA-I가 높은 군에서 혈중 지질성상 중에서 대사증후군의 요소인 중성지방의 농도가 유의적으로 높았고 HDL-콜레스테롤 농도가 유의적으로 낮았다. 이외에도 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 동맥경화지수의 농도가 높았다. 이러한 현상은 이상지질혈증의 대표적인 특징으로 ApoB/ApoA-I이 이들의 혈중 수준과 밀접한 관련이 있다는 여러 연구결과들과 일치한다⁹⁻¹¹). 또한 ApoB/ApoA-I이 증가할수록 ApoB 농도는 높았고 ApoA-I의 농도가 낮았다. Sattar 등은 ApoB의 경우 LDL-콜레스테롤에 비해 심혈관계 질환과 더 밀접한 관련이 있다고 했으며²²) NCEP-ATP III를 사용한 연구에서도 ApoB의 조절이 혈중 지질농도의 치료에 효과적이라고 보고하였다. 혈당 기능의 경우 ApoB/ApoA-I이 가장 큰 군에서 당화혈색소 수준이 높았으

며 인슐린저항성이 컸다. Sniderman 등은 인슐린저항성이 복부지방의 분해를 촉진하는 일련의 과정을 거쳐 혈중 ApoB의 농도를 증가시킨다고 보고함으로써²⁰⁾, ApoB와 인슐린저항성은 서로 양쪽성으로 작용한다고 제시하였다.

ApoB의 경우 염증반응과 밀접한 관련이 있는데^{22,25)}, 염증 관련 지표를 분석한 결과 hsCRP, TNF- α , IL-6는 ApoB/ApoA-I가 가장 큰 군에서 유의하게 높았고 아디포넥틴 농도는 ApoB/ApoA-I가 가장 큰 군에서 유의적으로 낮았다. 제2형 당뇨병환자의 경우 인슐린저항성이 커 인슐린 신호전달 체계가 차단되고 염증반응이 활성화됨으로써, 염증지표인 hsCRP, TNF- α , IL-6의 증가 및 아디포넥틴 감소에 의해 대사증후군 및 심혈관계질환의 위험이 높아진다고 보고된 바 있다^{20,26,27)}. Mehdi 등의 연구에서 체내 염증 지표인 hsCRP는 ApoB, ApoB/ApoA-I 및 대사증후군의 요소들과 상호작용하여 관상동맥질환의 위험을 가중시킨다고 보고되었다²⁸⁾. Smith 등은 높은 ApoB, ApoB/ApoA-I는 지방 조직에서 분비되는 호르몬, 특히 렙틴(leptin)과 아디포넥틴 분비를 감소시킴으로 비만에 영향을 미치며 특히 Asian Indian과 코카시안 남자, 여자 모두에서 혈중 아디포넥틴 농도가 ApoB, ApoB/ApoA-I와 유의한 음의 상관관계가 있고 이는 심혈관계질환 발병과 밀접한 관련이 있음을 제시하였다²⁹⁾. 본 연구 역시 ApoB/ApoA-I이 가장 큰 군에서 염증관련지표 등이 높았음을 보여줌으로서 이군에 속한 사람들이 향후 심혈관계질환 발병의 위험이 크다는 것을 시사했다.

영양소 섭취수준의 경우 여자군은 남자군과 다른 양상을 나타내었는데, 남자대상자의 경우 총 에너지 섭취량이 Q4에서 Q1에 비해 유의하게 높았다. 여자 대상자의 경우, 총 에너지 섭취량에 있어서는 각 군간 차이가 없었으나, Q4가 Q1에 비해 지방 섭취량은 유의적으로 낮았다. 탄수화물 섭취량은 증가하는 경향을 단백질 섭취량은 감소하는 경향을 보였으나 유의하지는 않았다. Kim 등과 Yang 등의 연구는 한국인 제2형 당뇨병 환자의 경우 높은 탄수화물 섭취와 낮은 단백질, 지방 섭취를 대사증후군 발병과 관련한 식이위험요인으로 제시했다^{8,30)}. 또한 Yu 등은 제2형 당뇨병환자에서 ApoB/ApoA-I이 탄수화물 섭취량과는 유의한 양의 상관관계, 지방의 섭취량과는 유의한 음의 상관관계를 나타낸다고 보고하였다³¹⁾. 이외 한국인 제2형 당뇨병환자를 대상으로 이와 같은 혈중 ApoB, ApoA-I 농도나 ApoB/ApoA-I과 관련한 식이위험요인을 분석한 연구는 거의 없으며 일부 연구에서 저열량 식사 및 식이 중 지방의 양과 종류와 혈중 지질 농도 및 지질대사의 관련성을 제시하고 있다¹⁴⁻¹⁶⁾. Parenti 등은 8주간의 저열량식이 제공이 혈중지질수준을

개선시켰다고 보고하였으며¹⁴⁾, Watts 등은 대사증후군을 가진 대상자에게 phytosterols과 fish oil을 보충하였을 때 phytosterols의 보충은 효과가 없었던 반면 fish oil의 보충은 ApoB, ApoA의 대사에 영향을 미쳐 대사증후군의 개선에 효과가 있다고 제시하였다¹⁵⁾. Matthan 등은 혈중 콜레스테롤 농도가 높은 여성에게 대두유(불포화 지방), 마가린(경화 지방), 버터(포화 지방)의 비율을 달리한 식이를 제공하였을 때 포화 지방과 경화 지방의 비율이 높은 식이가 불포화 지방의 비율이 높은 식이보다 ApoA-I 수준과 pool size는 낮은 반면 LDL과 ApoB의 수준과 pool size는 유의적으로 높았다고 보고하였다¹⁶⁾. 그러나 이 연구들이 한국인을 대상으로 한 연구가 아니므로 한국인 혹은 한국인 제2형 당뇨병환자에게 적용을 위해서는 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다. 또한 ApoB/ApoA-I 과 대사증후군 및 대사증후군 각 요소와의 OR을 연구한 결과, ApoB/ApoA-I과 영양소 섭취수준은 관련이 있었지만, 그러한 식이 수준이 ApoB/ApoA-I과 대사증후군 및 대사증후군 각 요소와의 관계에는 영향을 미치지 않는다는 결론을 내었다. 본 연구의 식이가 1년간의 식이섭취량을 반영한 식품섭취 빈도조사지에 의한 결과이기는 하지만, 식이의 영향은 단기간에 평가하기는 어렵다. 따라서 식이와 ApoB/ApoA-I과의 관계, 또한 식이가 ApoB/ApoA-I과 대사증후군 및 대사증후군 각 요소와의 관계에 미치는 영향을 보기 위해서는 향후 장기간의 식사 섭취량을 고려한 평가가 이루어져야 할 것이다.

결론적으로 한국인 제2형 당뇨병환자 중에서도 ApoB/ApoA-I이 큰 사람들이 작은 사람들에 비해 대사증후군의 각 요소 및 대사증후군의 유병률이 높았다. 따라서 한국인 제2형 당뇨병환자의 대사증후군의 예방 및 관리를 위해 임상적 지표로서 ApoB/ApoA-I을 측정 및 관리하는 것은 필요할 것이라 사료된다. 또한 제2형 당뇨병환자 중 대사증후군을 가진 사람에게서 향후 당뇨 합병증 발병 위험이 더 높으므로 대사증후군 및 심혈관계 위험 요인을 반영하는 ApoB/ApoA-I은 당뇨병 합병증 예방을 위한 임상적인 지표로서 의미가 있을 것이라 생각된다. 하지만 본 연구에서는 스타틴이나 fibrate 등의 지질강하제나 생선유 등의 식이보충제 등이 혈중 지질에 미치는 잠재적인 영향을 보정하지 못했다. 하지만 지질강하제를 사용하는 사람들의 비율이 각 군마다 유사했고 통계적으로 유의하게 차이가 나지 않았으므로 이를 통한 효과가 결과에 큰 영향을 미치지 않았을 것이라 사료된다. 그러나 후속 연구에서 이러한 지질강하제나 식이보충제에 대한 효과를 평가하는 것이 필요할 것이라 생각된다. 본 연구에서 ApoB/ApoA-I이 증가할수록 대사증후

군 및 대사증후군 각 요소의 위험도가 증가했지만, 횡단연구인 본 연구의 특성상 원인결과를 규명하기는 어렵다. 따라서 ApoB/ApoA-I과 대사증후군 및 대사증후군 각 요소의 위험도에 대한 정확한 평가를 위한 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 대사증후군 위험과 관련된 ApoB/ApoA-I의 cut-off point에 대한 연구 역시 필요하다고 생각된다. 본 연구는 서울의 당뇨 전문 병원 한 곳을 내원한 제2형 당뇨병 환자들만을 대상으로 한 연구이므로 본 연구의 결과를 한국인 제2형 당뇨병환자 전체에 적용시키기에는 무리가 있으므로 타 당뇨 전문 병원에서의 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

요 약

연구배경: Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I 비율(ApoB/ApoA-I)은 대사증후군의 중요한 임상적 지표이다. 하지만, 한국인 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 ApoB/ApoA-I과 대사증후군의 관련성을 살펴본 연구는 미미하다. 따라서 본 연구에서는 ApoB/ApoA-I과 ApoB/ApoA-I 사분위에 따른 대사증후군 및 대사증후군 각 요소별 위험도를 보았다.

방법: 대상자는 서울의 당뇨병 전문 클리닉 허내과를 방문한 제2형 당뇨병환자 812명 (남자 424명, 여자 388명)이다. 이들을 성별로 ApoB/ApoA-I의 사분위에 따라 네 군으로 나누었다(가장 낮은 군:Q1-가장 높은 군:Q4). 체위, 혈액성상 및 식품섭취 빈도조사지를 통한 식이섭취량이 측정되었다.

결과: 대사증후군의 유병률은 남자 47.9%, 여자 66.5%였다. 대사증후군과 대사증후군의 각 위험요소에 대한 OR은 남녀 모두 ApoB/ApoA-I의 Q2에서 Q4로 갈수록 유의하게 증가했다(남자: OR = 5.37; 95% CI = 2.98-9.65 and OR = 7.41; 95% CI = 4.04-13.6; 여자: OR = 2.57; 95% CI = 1.28-5.15 and OR = 8.49; 95% CI = 4.28-16.8). 이러한 경향은 남녀 모두에서 연령, 당뇨 유병기간, 공복 혈당, 대량영양소를 보정한 후에도 변하지 않았다(남자: OR = 5.24; 95% CI = 2.80-9.24 and OR = 7.98; 95% CI = 4.09-15.6; 여자: OR = 3.54; 95% CI = 1.84-6.81, OR=4.41; 95% CI = 2.26-8.61, and OR = 8.29; 95% CI = 3.85-17.8).

결론: 본 연구에서는 당뇨병환자에서 가장 중요한 인자 중 하나인 다량 영양소 섭취량을 포함한 대사증후군의 위험요인을 보정하기 전과 후 모두 ApoB/ApoA-I이 증가 할수록 대사증후군 및 대사증후군 각 요소의 위험도가 증가했다. 향후, ApoB/ApoA-I 증가와 대사증후군 및 대사증후군 각 요소의 위험도에 대한 정확한 평가를 위해 ApoB/ApoA-I과

관련한 식이위험요인에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Beach KW, Stransness DE Jr: *Arteriosclerosis obliterans and associated risk factors in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes*. *Diabetes* 29:882-8, 1980
2. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC: *Magnitude and determinations of coronary artery disease in juvenile onset, insulin dependent diabetes mellitus*. *Am J Cardiol* 59:750-5, 1987
3. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM: *NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older*. *Diabetes* 52:1210-4, 2003
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB: *Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus*. *Circulation* 112:3066-72, 2005
5. Park HS, Park CY, Oh SW, Yoo HJ: *Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Korean adults*. *Obes Rev* 9:104-7, 2008
6. Park HS, Kim SM, Lee JS, Lee J, Han JH, Yoon DK, Baik SH, Choi DS, Choi KM: *Prevalence and trends of metabolic syndrome in Korea: Korean National Health and Nutrition Survey 1998-2001*. *Diabetes Obes Metab* 9:50-8, 2007
7. Korea Institute of Health and Social Affairs: *The Third Korea National Health and Nutrition examination survey (KNHANES III)*, Korea, Korea Ministry of Health and Welfare, Seoul, 2005
8. Kim WY, Kim JE, Choi YJ, Huh KB: *Nutritional risk and metabolic syndrome in Korean type 2 diabetes mellitus*. *Asia Pac J Clin Nutr* 17:47S-51, 2008
9. Walldius G, Jungner I, Holme I, Astveit 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* 358:2026-33, 2001
10. Sierra-Johnson J, Somers VK, Kuniyoshi FH, Garza CA, Isley WL, Gami AS, Lopez-Jimenez F: Comparison of apolipoprotein-B/apolipoprotein-AI in subjects with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 98:1369-73, 2006
11. Alfadda AA, Al-Daghri NM, Malabu UH: Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio in relation to various definitions of metabolic syndrome among Saudi patients with type 2 diabetes mellitus. *Saudi Med J* 29:821-5, 2008
12. Reinhart RA, Gani K, Arndt MG, Broate ST: Apolipoprotein A-I and B as predictors of angiographically defined coronary artery disease. *Arch Intern Med* 150:1629-33, 1990
13. Walldius G, Jungner I: The apoB/A-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* 259:493-519, 2006
14. Parenti M, Babini AC, Cecchetto ME, Di Bartolo P, Luchi A, Saretta B, Sorrenti G, Motta R, Melchionda N, Barbara L: Lipid, lipoprotein, and apolipoprotein assessment during an 8-wk very-low-calorie diet. *Am J Clin Nutr* 56:268S-70, 1992
15. Watts GF, Chan DC, Ooi EMM, Nestel PJ, Beilin LJ, Barrett and PHR: Fish oils, phytosterols and weight loss in the regulation of lipoprotein transport in the metabolic syndrome: Lessons from stable isotope tracer studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33: 877-82, 2006
16. Matthan NR, Welty FK, Barrett PHR, Dolnikowski GG, Park JS, Eckel RH, Schaefer EJ, Linhtenstein AH: Dietary hydrogenated fat increase high-density lipoprotein apoA-I catabolism and decreases low-density lipoprotein apoB-100 catabolism in hypercholesterolemic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1092-7, 2004
17. Oh SY, Kim EM, Shin MH, Lee SH, Kim JE, Lee HS, Jo JS, Kim WY: Development and validity of food frequency questionnaire for adults. *Proceedings of the Annual Spring Conference, The Korean Society of Health Promotion; Seoul, Korea, 2007*
18. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, Hu FB: Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 1991-7, 2004
19. Lee KH, Son JC, Kim BT, Choi BH, Hye JS, Cha CK, Choi JY, Lee YJ, Ahn YH: Non-HDL cholesterol as a risk factors of metabolic syndrome in Korean women. *Atherosclerosis* 197:333-8, 2005
20. Sniderman AD, Faraj M: Apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 18:633-7, 2007
21. Wallenfeldt K, Bokemark L, Wikstrand J, Hulthe J, Fagerberg B: Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I in relation to the metabolic syndrome and change in carotid artery intima-media thickness during 3 years in middle-aged men. *Stroke* 35:2248-52, 2004
22. Sattar N, Williams K, Sniderman AD, D'Agostino R Jr, Haffner SM: Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patients with the metabolic syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 110: 2687-93, 2004
23. Woo SK: Effect of Visceral Adipose Tissue on Atherogenic Lipoprotein-lipids in Circulating Plasma. *Korean Journal of Exercise Nutrition* 8:303-8, 2004
24. Godsland IF, Johnston DG, Chaturvedi N: Mechanisms of Disease: lessons from ethnicity in the role of triglyceride metabolism in ischemic heart disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:530-8, 2007
25. Faraj M, Messier L, Bastard JP, Tardif A, Godbout A, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R: Apolipoprotein B: a predictor of inflammatory status in postmenopausal overweight and obese women. *Diabetologia* 49:1637-46, 2006
26. Festa A, Hanley AJ, Tracy RP, D'Agostino R Jr, Haffner SM: Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation* 108:1822-30,

- 2003
27. Pradhan A: *Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders.* *Nutr Rev* 65:S152-6, 2007
28. Mehdi R, Asadollah MK: *Interactions of serum hsCRP with apoB, apoB/AI ratio and some components of metabolic syndrome amplify the predictive values for coronary artery disease.* *Clin Biochem* 39:971-7, 2006
29. Smith J, Al-Amri M, Sniderman A, Cianflone K: *Leptin and adiponectin in relation to body fat percentage, waist to hip ratio and the apoB/apoA1 ratio in Asian Indian and Caucasian men and women.* *Nutr Metab* 10:18-25, 2006
30. Yang EJ, Kim WY: *The influence of dietary factors on the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus.* *Korean J Nutr* 32: 407 - 18, 1999
31. Yu SY, Hong HS, Lee HS, Choi YJ, Huh KB, Kim WY: *The association of insulin resistance with cardiovascular disease risk and dietary factors in Korean type 2 DM patients.* *Korean J Nutr* 40: 31-40, 2007