



당뇨병이 없는 정상 성인에서 아포지단백 B와 당화혈색소의 관계

장수은, 박우주, 김현하, 유승룡, 이정란, 오미경*

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 가정의학과

Association of Apolipoprotein B with HbA1c in Nondiabetic Adults

Soo-Eun Jang, Woo-Joo Park, Hyun-Ha Kim, Seung-Ryoung Yoo, Jung-Ran Lee, Mi-Kyeong Oh*

Department of Family Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

Background: Apolipoprotein B (ApoB) is associated with atherosclerotic disease and has recently been associated with metabolic syndrome. However, there are no studies examining the correlation between diabetes mellitus (DM) and ApoB in nondiabetic adults. The aim of this study was to evaluate the association between ApoB and glycated hemoglobin (HbA1c) in nondiabetic adults.

Methods: Subjects included 410 individuals (aged >18 years) with a record of a minimum of two medical check-ups at the health promotion center of Gangneung Asan Hospital between February 2014 and October 2016, with no DM and no underlying disease. We investigated the association between serum lipid profile and HbA1c levels and between baseline ApoB levels and changes in HbA1c levels after 1 to 2 years.

Results: High ApoB levels in both sexes were associated with high HbA1c levels. Compared to other lipid profile tests, in men, ApoB correlated with HbA1c, even after adjusting for age and body mass index (BMI) ($P<0.05$). In women, ApoB correlated with HbA1c ($P<0.05$), although the association was not statistically significant after adjusting for age and BMI. High baseline levels of ApoB were associated with increases in HbA1c after 1 to 2 years in women ($P<0.05$). However the association was not statistically significant in men.

Conclusion: ApoB was significantly associated with HbA1c and high ApoB levels at baseline in women were associated with increased HbA1c levels after 1 to 2 years.

Keywords: Apolipoproteins B; Glycated Hemoglobin A; Diabete Mellitus; Dyslipidemias

서론

대사증후군의 유병률은 전 세계적으로 증가하고 있으며, 당뇨병, 심혈관 질환 발생과의 연관성으로 인해 대사증후군에 대한 관심이 높아진 상태다. 대사증후군은 비만, 지질대사이상, 당뇨병이나 내당능 장애 및 고혈압 등이 함께 동반되어 나타나는 상태를 말하며, 심혈관 질환에 의한 사망률과 밀접한 연관성을 가진다.¹⁻³⁾ 이러한 대사증후군의 발생에는 인슐린 저항성이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 인슐린 저항성의 정도와 각 대사증후군 인자들 간의 연관성에 대해 많은 연구들이 발표되었다.⁴⁻⁶⁾

대사증후군 환자에서는 죽상 경화성 이상지질혈증(atherogenic dyslipidemia)이 흔히 발견되며 그동안 저밀도 지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL)은 심혈관 질환의 주요 위험인자로서 이상지질혈증 치료의 기준이 되어 왔다.⁷⁾ 하지만 초저밀도 지단백 콜레스테롤(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL), 중밀도 지단백 콜레스테롤(intermediate density lipoprotein cholesterol, IDL), 고밀도 지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, HDL), 그리고 아포지단백(apolipoprotein) 등도 동맥 경화에 영향을 준다는 것이 밝혀짐에 따라 LDL 외 다른 지질지표들에 대한 연구가 진행되어 왔다.⁸⁾

Received March 7, 2017 Revised June 30, 2017

Accepted July 17, 2017

Corresponding author Mi-Kyeong Oh

Tel: +82-33-610-3325, Fax: +82-33-641-8130

E-mail: omk@gnah.co.kr

Copyright © 2017 The Korean Academy of Family Medicine

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

당뇨병 환자에서는 작고 치밀한 LDL (small dense LDL, sdLDL)이 증가하기 때문에, 비록 LDL의 혈중농도가 정상수치라 하더라도 sdLDL이 죽종 형성을 증가시키면서 동맥경화증 발생의 위험도를 증가시키게 된다.⁹⁾ 그 중 아포지단백 B (Apolipoprotein B, ApoB)는 지단백의 단백질 성분 중의 하나로서 VLDL, IDL, LDL을 모두 운반하고 지단백 대사에 중요한 역할을 하고 있으며, 혈청 지질이 정상인 경우에도 동맥경화증의 위험도를 잘 반영해 주는 인자임이 확인되었다.¹⁰⁾ 또한 ApoB의 농도 및 ApoB/A-I의 비가 동맥 경화의 위험 요소로서 향후 심혈관 질환의 위험을 예측하는 데 더 효과적이라는 여러 연구들이 보고되었으며,^{8,11,12)} ApoB의 농도가 총 콜레스테롤(total cholesterol, TC)이나 LDL보다 관상동맥 질환의 발병위험을 예측하거나 이상지질혈증 치료의 경과를 확인하는데 좋은 지표가 된다는 것이 밝혀짐에 따라,¹¹⁻¹⁴⁾ 동맥경화성 입자수를 대변하는 ApoB의 중요성이 부각되었다. 국내에서도 관상동맥질환과 ApoB와의 연관성에 대한 연구들이 보고되었으며,¹⁵⁻¹⁷⁾ 표준 지질검사와 함께 ApoB를 측정하는 것이 심혈관 질환 위험인자의 평가 및 이상지질혈증 치료에 도움이 될 수 있음을 확인하였다.¹⁸⁾

ApoB는 간 내 중성지방 함량이 많아질수록 지단백의 생성이 늘어나므로 증가하게 되며, 반대로 인슐린에 의해서는 감소하게 된다. 따라서 고중성지방혈증과 인슐린 저항성이 특징인 대사증후군이나 당뇨병 환자의 경우에는 간 내 중성지방이 늘어나고, 인슐린의 지단백 생성 억제 효과에 장애가 발생해 혈중 ApoB가 증가하게 되므로 ApoB를 대사증후군이나 당뇨병 환자와의 연관성에 착안한 여러 연구들이 진행되기 시작하였다.

최근에는 ApoB와 ApoB/A-I이 대사증후군 및 심혈관계 질환과 강한 상관관계를 보이며, 특히 제2형 당뇨병 환자에서 대사증후군 및 심혈관계 질환 발생에 영향을 미친다는 여러 연구 결과들이 발표되었으며,^{12,14,19,20)} 당뇨병 환자가 아닌 당뇨병의 기왕력이 없으며, 공복혈당이 정상인 일반인을 대상으로 한 결과에서도 대사증후군 인자들과 인슐린 저항성이 ApoB 및 ApoB/A-I와 연관성이 있는 것으로 확인되었다.²¹⁾

이렇듯 심혈관계 질환의 위험인자로 확인된 ApoB는 최근 대사증후군과의 관계에 그 연구의 초점이 맞춰진 상태로 당뇨병의 기왕력이 없는 건강한 성인에서 ApoB가 당뇨병의 진단 기준인 당화혈색소(glycated hemoglobin, HbA1c)와 직접적인 연관성이 있는지의 상관관계에 대해서는 연구가 미비한 실정이다. 당화혈색소는 최근 1-3개월 간의 평균적인 혈당 조절 상태를 반영하며, 1970년대 중반 이후 당화혈색소 측정이 가능하게 되고 당화혈색소가 혈당과 상호 관련이 있음이 알려진 이후 임상에서 당뇨병 조절의 감시지표, 당뇨병 합병증의 발생에 관한 지표, 당뇨병의 진단 지표로서의 그 유용성이 검토되

어 만성적인 혈당의 상태를 반영하는 대표 검사로 이용되고 있다.

본 연구에서는 ApoB가 대사증후군과 연관이 있다면 대사증후군의 지표인 인슐린 저항성에 영향을 받아 발생하는 당뇨병이 ApoB와 직접적인 연관성이 있는지 알아보려 한다. 강릉아산병원 건강검진센터를 방문한 수진자 중 당뇨병이 없는 정상 성인을 대상으로 ApoB와 당뇨병의 연관성을 확인하고자 하였으며, 당뇨병의 대표성을 나타내는 지표로 HbA1c를 이용해 그 상관관계에 주목하였다.

방법

1. 연구 대상

2014년 2월 17일-2016년 10월 31일까지 강릉아산병원 건강검진센터에 내원하여 종합건강검진을 기간 내 2차례 이상 받은 수진자 중 당뇨병을 비롯해 특이 병력이 없는 건강한 성인 410명(남자 221명, 여자 189명)을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

모든 참여자들은 설문지와 인터뷰를 통해 과거력, 현병력 및 약물 복용력 등을 조사하였으며 기저 질환이 없는 건강한 사람을 대상으로 하였다. 당뇨병의 병력이 없다 하더라도 American Diabetes Association 기준상 공복 시 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 HbA1c가 6.5% 이상인 경우는 제외하였으며, 이상지질혈증 과거력이 있거나 현재 이상지질혈증 치료 중인 수진자 역시 모두 제외하였다. 그 외 ApoB에 대한 간섭효과를 배제하기 위해 간 기능, 신기능, 갑상선 기능 이상의 소견을 보이는 수진자도 제외하였다. 모든 참여자들은 12시간 이상 공복 상태를 확인 후 채혈 검사를 시행하였다. TC와 중성지방(triglyceride, TG)농도는 enzymatic calorimetric test로 측정하였고,

Table 1. Baseline characteristics of the study population

| Characteristic | Total (n=410) | Gender | | P-value* |
|--------------------------|---------------|--------------|----------------|----------|
| | | Male (n=221) | Female (n=189) | |
| Age (y) | 43.98±8.63 | 45.56±8.35 | 42.14±8.60 | <0.001 |
| BMI (kg/m ²) | 22.99±2.73 | 23.83±2.45 | 22.00±2.72 | <0.001 |
| TC (mg/dL) | 182.12±31.06 | 184.72±30.96 | 179.08±31.00 | 0.067 |
| TG (mg/dL) | 104.36±73.39 | 118.71±80.65 | 87.79±59.84 | <0.001 |
| HDL (mg/dL) | 54.74±13.32 | 50.64±11.99 | 59.53±13.23 | <0.001 |
| LDL (mg/dL) | 113.34±29.29 | 118.19±28.41 | 107.67±29.37 | <0.001 |
| HbA1c (%) | 5.47±0.26 | 5.47±0.27 | 5.46±0.26 | 0.083 |
| ApoB (mg/dL) | 93.78±24.06 | 100.85±22.53 | 85.51±23.18 | <0.001 |

Values are presented as mean±standard deviation.

BMI, body mass index calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; HbA1c, glycated hemoglobin; ApoB, apolipoprotein B.

*P-value were calculated by paired t-test.

HDL은 selective inhibition 방법으로, LDL은 homogeneous enzymatic calorimetric test로 측정하였다(Hitachi 747; Hitachi, Tokyo, Japan). ApoB는 rate nephelometry 방법을 이용하여 정량 측정하였다(IM-MAGE system; Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA). 키, 체중은 자동 측정기를 이용하였고, 체질량지수(kg/m²; body mass index, BMI)는 측정된 키와 체중을 이용하여 산출하였다.

3. 통계 처리

통계 분석은 SPSS program for Window version 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 패키지를 이용하여 시행하였다. 모든 결과는 평균± 표준편차 표시하였으며 변수들의 정규성을 평가하기 위해 T-test를 이용하였다. 수검자를 검진 시기별로 ApoB 수치에 따라 사분위수를 사용하여 4개의 group으로 분류하였다. 사분위수에 따른 ApoB 기준으로 첫 검진 시 남자는 83.5 (25%), 100.1 (50%), 114.5 (75%), 여자는

Table 2. Baseline characteristic of study population divided into quartiles according to ApoB in 1st and 2nd medical check up

| Variable | Quartiles according to ApoB | | | | P-value* |
|--------------------------|-----------------------------|---------------|--------------|---------------|----------|
| | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | |
| 1st check up | | | | | |
| Male (n) | 55 | 50 | 61 | 55 | |
| Age (y) | 46.04±9.31 | 45.34±8.66 | 44.36±8.36 | 46.60±6.98 | 0.510 |
| BMI (kg/m ²) | 22.90±2.33 | 23.70±2.68 | 23.94±2.21 | 24.77±2.29 | 0.001 |
| TC (mg/dL) | 153.31±17.66 | 174.98±20.39 | 195.97±25.52 | 212.51±21.65 | <0.001 |
| TG (mg/dL) | 81.38±47.65 | 99.06±46.18 | 128.10±94.97 | 163.47±91.42 | <0.001 |
| HDL (mg/dL) | 57.13±12.21 | 52.12±14.00 | 48.43±8.56 | 45.27±9.89 | <0.001 |
| LDL (mg/dL) | 85.07±15.54 | 109.74±12.71 | 129.72±15.78 | 146.20±2.14 | <0.001 |
| HbA1c (%) | 5.37±0.25 | 5.42±0.23 | 5.45±0.24 | 5.63±0.27 | <0.001 |
| ApoB (mg/dL) | 72.09±9.44 | 93.04±4.95 | 107.15±3.89 | 129.73±12.15 | <0.001 |
| Female (n) | 47 | 44 | 51 | 47 | |
| Age (y) | 38.74±7.91 | 39.25±7.24 | 42.94±8.17 | 47.38±8.33 | <0.001 |
| BMI (kg/m ²) | 21.46±2.53 | 21.36±2.51 | 22.34±2.50 | 22.79±3.11 | 0.027 |
| TC (mg/dL) | 149.42±19.92 | 173.18±18.22 | 191.37±22.80 | 212.90±20.69 | <0.001 |
| TG (mg/dL) | 75.22±53.04 | 83.54±43.84 | 111.17±78.70 | 145.23±86.16 | <0.001 |
| HDL (mg/dL) | 59.46±14.60 | 57.18±13.84 | 53.17±11.65 | 49.50±11.01 | 0.007 |
| LDL (mg/dL) | 78.77±15.33 | 105.05±12.89 | 123.12±15.62 | 144.81±21.03 | <0.001 |
| HbA1c (%) | 5.39±0.25 | 5.42±0.24 | 5.47±0.26 | 5.59±0.27 | 0.078 |
| ApoB (mg/dL) | 57.85±7.63 | 76.23±4.03 | 90.20±4.89 | 116.77±14.51 | <0.001 |
| 2nd check up | | | | | |
| Male (n) | 55 | 51 | 56 | 59 | |
| Age (y) | 47.05±9.64 | 46.73±7.74 | 47.73±8.29 | 46.75±7.40 | 0.911 |
| BMI (kg/m ²) | 23.07±2.42 | 24.05±2.23 | 23.68±3.95 | 24.02±3.99 | 0.372 |
| TC (mg/dL) | 155.22±18.24 | 182.71±21.37 | 197.57±16.34 | 223.51±19.80 | <0.001 |
| TG (mg/dL) | 90.44±40.52 | 133.65±109.72 | 138.16±80.22 | 156.27±120.17 | 0.002 |
| HDL (mg/dL) | 55.18±11.75 | 49.57±10.88 | 49.13±10.13 | 48.15±9.52 | 0.002 |
| LDL (mg/dL) | 86.25±15.63 | 112.31±14.47 | 128.64±15.31 | 152.15±18.62 | <0.001 |
| HbA1c (%) | 5.32±0.24 | 5.44±0.30 | 5.46±0.27 | 5.58±0.26 | <0.001 |
| ApoB (mg/dL) | 72.76±9.75 | 94.22±4.58 | 108.68±4.53 | 130.34±12.28 | <0.001 |
| Female (n) | 42 | 46 | 53 | 48 | |
| Age (y) | 39.02±7.27 | 42.26±7.63 | 45.06±8.61 | 47.40±8.60 | <0.001 |
| BMI (kg/m ²) | 21.14±2.82 | 22.03±2.89 | 22.02±2.50 | 23.06±4.31 | 0.046 |
| TC (mg/dL) | 151.98±22.41 | 174.48±15.70 | 194.32±18.58 | 223.04±17.85 | <0.001 |
| TG (mg/dL) | 58.98±24.10 | 79.09±38.71 | 78.47±29.42 | 119.15±78.54 | <0.001 |
| HDL (mg/dL) | 63.05±12.75 | 63.63±11.32 | 60.87±13.14 | 55.85±10.24 | 0.007 |
| LDL (mg/dL) | 77.02±13.50 | 98.39±11.39 | 121.08±12.26 | 149.42±17.35 | <0.001 |
| HbA1c (%) | 5.28±0.20 | 5.35±0.27 | 5.41±0.26 | 5.48±0.32 | 0.007 |
| ApoB (mg/dL) | 60.33±7.98 | 77.02±4.28 | 92.02±5.36 | 120.25±14.39 | <0.001 |

Values are presented as mean±standard deviation.

ApoB, apolipoprotein B; BMI, body mass index calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; HbA1c, glycated hemoglobin.

*P-value is compared between Q1 and Q4 by paired t-test.

86.5 (25%), 102 (50%), 117.5 (75%)를 사용하였으며, 마지막 검진 시 남자는 82 (25%), 102 (50%), 117 (75%), 여자는 71 (25%), 85 (50%), 105 (75%)를 사용하였다(단위, mg/dL). 여러 지표들과 HbA1c 사이의 연관성을 비교하기 위해 Pearson coefficient correlation을 이용하였고, 나이 및 BMI 영향을 보정한 뒤 지질지표들과 HbA1c 사이의 연관성 비교를 위해 Partial coefficient correlation을 이용하였다. 첫 검진 시 ApoB 수치에 따라 4분위로 나뉜 group이 1-2년의 시간차를 두고 시행한 마지막 검진에서 첫 검진 시에 비해 HbA1c의 유의한 변화가 있었는지 확인하기 위해 linear by linear association을 이용해 결과를 분석하였다.

결 과

전체 연구 대상자의 임상적 특징을 보면, 전체 410명(남자 221명, 여자 189명)의 평균값은 나이, 43.98±8.63세; BMI, 22.99±2.73 kg/m²; TC, 182.12±31.06 mg/dL; TG, 104.36±73.39 mg/dL; HDL, 54.74±13.32 mg/dL; LDL, 113.34±29.29 mg/dL; HbA1c, 5.47±0.26%; ApoB, 93.78±24.06 mg/dL였다(Table 1).

연구 대상자를 남녀로 구분하고 ApoB 농도에 따라 대상자를 4등분하여 가장 낮은 군부터 높은 군까지 4군을 비교한 결과, 첫 건강 검진 시 남자에서는 ApoB가 높은 군일수록 BMI, TC, TG, LDL, HbA1c는 증가하고 HDL은 감소하였으나, 나이는 통계적 유의성이 없었다. 첫 건강 검진 시 여자에서는 ApoB가 높은 군일수록 나이, BMI, TC,

TG, LDL은 증가하고 HDL은 감소하였으나, HbA1c는 통계적 유의성이 없었다. 마지막 건강 검진 시 남자에서는 ApoB가 높은 군일수록 TC, TG, LDL, HbA1c는 증가하고 HDL은 감소하였으나, 나이 및 BMI는 유의성이 확인되지 않았다. 마지막 건강 검진 시 여자에서는 ApoB가 높은 군일수록 나이, BMI, TC, TG, LDL, HbA1c는 증가하고 HDL은 감소하였다. 이상의 결과를 바탕으로 남자보다 여자에서 나이가 ApoB 농도에 미치는 영향력이 큰 것을 확인할 수 있었으며, 여자에서의 첫 검진결과를 제외하고는 전반적으로 ApoB가 높을수록 HbA1c가 증가하는 경향이 있음을 확인하였다(Table 2).

HbA1c와 여러 지표들 간의 연관성을 비교하기 위해 상관 분석을 시행한 결과 남자에서 첫 검진 시 HbA1c는 나이(r=0.167), BMI(r=0.173), TC(r=0.353), TG(r=0.311), LDL(r=0.289), ApoB(r=0.391)와 양의 상관관계를 보였고, HDL(r=-0.114)은 통계적 유의성이 없었다. 여자에서 첫 검진 시 HbA1c는 나이(r=0.262), BMI(r=0.131), TC(r=0.162), TG(r=0.225), LDL(r=0.219), ApoB(r=0.225)와 양의 상관관계, HDL(r=-0.210)과는 음의 상관관계를 보였으며 모두 통계적으로 유의하였다. 마지막 검진 시 남자에서 HbA1c는 나이(r=0.258), TC(r=0.269), TG(r=0.225), LDL(r=0.222), ApoB(r=0.336)와 양의 상관관계를 보였으나, BMI 및 HDL과는 통계적 유의성이 없었다. 마지막 검진 시 여자에서 HbA1c는 나이(r=0.356), TC(r=0.204), TG(r=0.288), LDL(r=0.238), ApoB(r=0.293)와 양의 상관관계, HDL(r=-0.199)과는 음의 상관관계를 보였으나 BMI는 통계적 유의성이 없었다. 남자에서는 검진 시기와 관계없이 ApoB가 여타 지표들에 비해 HbA1c와 가장 강한 양의 상관관계를 보였으나, 여자에서는 검진 시기와 관계없이 나

Table 3. Pearson coefficient correlation of HbA1c with characteristics of study population

| Variable | 1st medical check up | | 2nd medical check up | |
|--------------------------|----------------------|---------|----------------------|---------|
| | HbA1c | P-value | HbA1c | P-value |
| Male | | | | |
| Age (y) | 0.167 | 0.013 | 0.258 | <0.001 |
| BMI (kg/m ²) | 0.173 | 0.010 | 0.130 | 0.053 |
| TC (mg/dL) | 0.353 | <0.001 | 0.269 | <0.001 |
| TG (mg/dL) | 0.311 | <0.001 | 0.225 | 0.001 |
| HDL (mg/dL) | -0.114 | 0.091 | -0.128 | 0.057 |
| LDL (mg/dL) | 0.289 | <0.001 | 0.222 | 0.001 |
| ApoB (mg/dL) | 0.391 | <0.001 | 0.336 | <0.001 |
| Female | | | | |
| Age (y) | 0.262 | <0.001 | 0.356 | <0.001 |
| BMI (kg/m ²) | 0.131 | 0.011 | 0.135 | 0.065 |
| TC (mg/dL) | 0.162 | <0.001 | 0.204 | 0.005 |
| TG (mg/dL) | 0.225 | <0.001 | 0.288 | <0.001 |
| HDL (mg/dL) | -0.210 | 0.010 | -0.199 | 0.006 |
| LDL (mg/dL) | 0.219 | 0.002 | 0.238 | 0.001 |
| ApoB (mg/dL) | 0.225 | <0.001 | 0.293 | <0.001 |

HbA1c, glycated hemoglobin; BMI, body mass index calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; ApoB, apolipoprotein B.

Table 4. Partial coefficient correlation of HbA1c with lipid profile adjusted for age and BMI

| Variable | 1st medical check up | | 2nd medical check up | |
|---------------|----------------------|---------|----------------------|---------|
| | HbA1c | P-value | HbA1c | P-value |
| Male | | | | |
| TC (mg/dL) | 0.364 | <0.001 | 0.309 | <0.001 |
| TG (mg/dL) | 0.275 | <0.001 | 0.247 | <0.001 |
| HDL (mg/dL) | -0.043 | 0.524 | -0.103 | 0.128 |
| LDL (mg/dL) | 0.295 | <0.001 | 0.252 | <0.001 |
| ApoB (mg/dL) | 0.366 | <0.001 | 0.346 | <0.001 |
| Female | | | | |
| TC (mg/dL) | 0.039 | 0.592 | 0.077 | 0.295 |
| TG (mg/dL) | 0.140 | 0.057 | 0.225 | 0.002 |
| HDL (mg/dL) | -0.145 | 0.047 | -0.181 | 0.013 |
| LDL (mg/dL) | 0.094 | 0.202 | 0.116 | 0.113 |
| ApoB (mg/dL) | 0.086 | 0.243 | 0.166 | 0.023 |

HbA1c, glycated hemoglobin; BMI, body mass index calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; ApoB, apolipoprotein B.

Table 5. Linear by linear association of changes in HbA1c and initial apolipoprotein B quartiles

| Variable | Quartiles according to Apo B | | | | P-value* |
|-----------------|------------------------------|------|------|------|----------|
| | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | |
| Male (n) | 55 | 50 | 61 | 55 | 0.059 |
| ΔHbA1c (-) or 0 | 58.2 | 66.0 | 65.6 | 76.4 | |
| ΔHbA1c (+) | 41.8 | 34.0 | 34.4 | 23.6 | |
| Female (n) | 47 | 44 | 51 | 47 | 0.033 |
| ΔHbA1c (-) or 0 | 78.7 | 75.0 | 68.6 | 59.6 | |
| ΔHbA1c (+) | 21.3 | 25.0 | 31.4 | 40.4 | |

Values are presented as percentage only. ΔHbA1c=HbA1c value in 2nd check up-HbA1c value in 1st check up.

HbA1c, glycated hemoglobin.

*P-value=asymptotic significance probability by linear by linear association.

이가 HbA1c와 가장 강한 양의 상관관계를 보였고 ApoB는 나이에 이어 2번째로 연관성이 있음이 확인되었다(Table 3).

성별과 나이를 보정하고 HbA1c와 다른 지질지표들 간의 연관성을 비교하기 위해 편상관 분석을 시행한 결과 남자에서는 첫 검진 시 HbA1c가 TC (r=0.364), TG (r=0.275), LDL (r=0.295), ApoB (r=0.366)와 양의 상관관계를 보였으나, HDL은 통계적 유의성이 없었다. 여자에서 첫 검진 시 HbA1c가 HDL (r=-0.145)과 음의 상관관계를 보였으나, 다른 지질지표들과는 통계적 유의성이 없었다. 남자에서 마지막 검진결과는 첫 검진과 마찬가지로 HbA1c가 TC (r=0.309), TG (r=0.247), LDL (r=0.252), ApoB (r=0.346)와 양의 상관관계를 보였으나, HDL은 통계적 유의성이 없었다. 마지막 검진 시 여자에서 HbA1c는 TG (r=0.225), ApoB (r=0.166)와 양의 상관관계, HDL (r=-0.181)과 음의 상관관계를 보였으나, 그 외 지질지표들은 통계적 유의성이 없었다. 성별과 나이를 보정한 뒤 남자에서는 검진 시기와 관계없이 ApoB가 다른 지질 지표들에 비해 HbA1c와 가장 강한 양의 상관관계를 보였으나, 여자에서는 통계적 유의성이 낮아 비교할 수 없었다(Table 4).

연구 대상자를 남녀로 구분하고 ApoB 농도에 따라 대상자를 백분율로 4등분하여 가장 낮은 군부터 높은 군까지 4군으로 분류한 뒤, 추적 검사를 통해 첫 검진과 마지막 검진을 비교하여 HbA1c의 증감이 있는지 확인한 결과 남자에서는 통계적 유의성이 확인되지 않았으나, 여자에서는 초기 ApoB가 높을수록 1-2년 후 HbA1c가 증가하는 것으로 확인되었다(Table 5).

고 찰

본 연구는 당뇨병이 없는 정상 대상 인구를 통하여 ApoB와 당뇨병과의 연관성을 확인하였고, ApoB가 높을수록 HbA1c가 높아짐을 확인하여 향후 당뇨병 발생 예측 인자로서 ApoB의 가능성을 확인하였다. 또한, 1-2년 후의 추적검사에서 ApoB와 HbA1c와의 상관관

계가 남성에서는 미비하였지만, 여성에서는 연관성이 있음을 확인하였다.

LDL은 이상지질혈증 치료의 주된 지표이나, TG가 높은 사람에서는 LDL 입자의 수와 크기에 많은 차이를 보여 LDL이 전체 지단백 입자의 양을 대변하지 못하므로 비고밀도 지단백 콜레스테롤(non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDL)에 대한 관심이 집중되었다.²³⁾ Non-HDL은 TC에서 HDL을 뺀 값으로 VLDL, IDL, LDL의 단순 합을 의미하는 좀 더 포괄적인 의미를 가지며, 동맥 경화성 입자의 총수를 대표하는 ApoB와는 다른 개념이다. 실제로 제2형 당뇨병이 있는 환자에서 이상지질혈증 위험군을 분류함에 있어 고중성지방혈증에서는 ApoB와 non-HDL이 동등한 결과를 보였지만, 정상 중성지방혈증에서는 ApoB가 더 유용한 결과를 보였고,¹⁴⁾ ApoB가 경동맥 내막-중막 두께와 심혈관 질환을 예측하는데 있어 non-HDL보다 우월하다는 연구 결과도 있었다.¹¹⁾ 또한 여러 연구에서 심혈관계 질환의 위험을 예측하는데 있어서 LDL이 남자에서는 유용하지만 여자 및 노인에서는 그렇지 않으며, ApoB는 성별이나 나이, TG의 농도와 상관없이 심혈관 질환의 위험을 예측하는 데 LDL보다 유용하다는 것이 확인되었다.^{12,18,23)}

여러 연구에서 기존의 지질지표인 LDL이나 non-HDL보다 더 강력한 심혈관계 질환의 임상지표로 확인된 ApoB는 최근에는 인슐린 저항성 및 대사증후군의 임상지표로서도 그 가능성을 주목받고 있다. Taghibiglou 등²⁴⁾은 과당을 투여하여 인슐린 저항성을 유발한 햄스터 모델을 통해 간에서 VLDL-ApoB의 과다 생성과 간세포에서 인슐린 저항성의 발생 사이에 밀접한 연관이 있음을 확인하였다. 또한 Relimpio 등²⁵⁾은 제2형 당뇨병 환자에서 대사증후군과 ApoB100과의 연관성에 대해 분석한 결과 ApoB100이 BMI와 강한 양의 상관관계가 있음을 보고하였으며, 서남 아시아에서 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 ApoB/A-I가 대사증후군과 밀접한 관련이 있음을 확인하였다.²⁰⁾ 국내 연구에서도 제2형 당뇨병 환자에서 ApoB, ApoB/A-I은 기존의 다른 지질인자들과 비교 시 대사증후군과 더 밀접한 연관성을 보여주었고, 대사증후군이 있는 군에서 ApoB, ApoB/A-I 수치가 더 의미 있게 높아지는 것을 확인하였다.²⁶⁾

이렇듯 심혈관 질환 및 대사증후군과 밀접한 연관을 가지는 ApoB에 대한 기존 연구들을 바탕으로 본 연구에서는 기저 질환이 없는 정상 성인을 대상으로 ApoB와 당뇨병의 지표인 HbA1c와의 직접적인 연관성에 대해 분석하였다. 우선 남녀 모두에서 ApoB가 높은 군일수록 HbA1c 수치가 증가하는 경향이 있었다. 다른 지표들과 HbA1c의 연관성을 비교한 상관 분석에서 남자는 ApoB가 다른 지표들에 비해 HbA1c와 가장 강한 양의 상관관계를 보였으나, 여자에서는 나이가 HbA1c와 가장 강한 양의 상관관계를 보였고 ApoB는 2번

째로 상관관계가 있었다. 나이와 BMI 보정 이후에도 남자에서는 ApoB가 다른 지표들에 비해 HbA1c와 가장 강한 양의 상관관계를 보였으나, 여자에서는 통계적 유의성이 낮았다. ApoB와 HbA1c 간 양의 상관관계가 확인된 것은 대사증후군 지표인 인슐린 저항성과 ApoB의 연관성이 작용했을 것으로 사료되나, 남자에서는 나이와 BMI 보정 이후에도 두 지표 간 유의미한 상관성이 있는 것으로 보아 대사증후군 이외에도 두 지표 간에 직접적인 연관성이 있을 것으로 추측된다. 그리고 나이 및 BMI 보정 이후 여성에서 지질지표들과 HbA1c 간에 유의미한 상관관계가 확인되지 않은 것은 폐경이 가까울수록 에스트로겐이 감소하면서 콜레스테롤이 증가하게 되므로, 나이가 지질지표에 미치는 영향이 남성에 비해 크기 때문에 통계상 상관관계가 떨어졌을 것으로 생각된다.

첫 검진 시 ApoB가 높은 군일수록 1-2년 후 시행한 건강 검진에서 HbA1c가 증가하는 경향이 있는지 확인하기 위해 선형 대 선형 결합 분석을 시행하였으며, 남자에서는 통계적 유의성이 없었으나, 여자에서는 초기 ApoB가 높을수록 1-2년 후 HbA1c가 증가하는 경향이 확인되었다. 그 원인으로 남성에서는 전반적으로 포화 지방 및 콜레스테롤이 많은 식사를 하는 경향이 있으므로 ApoB에 따른 HbA1c의 변화가 두드러지지 않으나, 여성에서는 전반적으로 불포화 지방은 많고 콜레스테롤이 적은 식사를 선호하는 경향이 강하므로 ApoB가 높을수록 ApoB가 낮은 군에 비해 상대적으로 콜레스테롤 섭취가 많은 식이를 했을 가능성이 높으며 이러한 경향이 HbA1c에 반영돼 추적 검사에서 HbA1c가 의미 있게 상승하지 않았을까 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 단면적 연구의 한계점을 들 수 있다. 둘째, 건강검진에 대해 관심이 있는 젊은 연령층에 치중된 연구 결과로 인해 선택 편향이 발생할 수 있다. 셋째, 인슐린 저항성이나 지질 지표에 영향을 줄 수 있는 교육수준, 흡연, 음주, 신체 활동량, 식습관, 가족력, 오메가3를 포함한 기타 보조식품 복용 등의 인자를 분석하지 않아 교란 변수에 대한 보정이 부족한 점을 들 수 있다. 실제 제2형 당뇨병 환자에서 ApoB와 ApoA-I 농도 및 ApoB/ApoA-I와 연관된 대사증후군 및 심혈관계 질환 발병에는 유전적인 요인뿐 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, 지단백의 대사 및 농도에 영향을 미치기 때문에, 이들의 조절이 대사증후군과 심혈관계 질환 예방 및 조절에 중요하다고 보고 되고 있다.^{27,28)} 또한 흡연은 트리아실글리세롤(triacylglycerol)의 합성과 대사에 영향을 주어 triacylglycerol의 혈중농도를 증가시키며,²⁹⁾ LDL의 입자 크기는 혈중 triacylglycerol의 농도와 밀접한 연관성을 가진다고 보고된 바 있어 흡연의 영향 또한 무시할 수 없을 것으로 사료된다.³⁰⁾ 넷째, 첫 건강 검진 시

행 후 다음 건강 검진 시까지 수검자가 건강행태(흡연, 음주, 신체 활동량, 식습관 등)의 변화를 보여 검사 지표가 변동했을 가능성이 있다는 점 등을 들 수 있겠다.

하지만 당뇨병이 없는 정상 대상 인구를 통하여 ApoB가 여타 지질 지표에 비해 당뇨병의 지표인 HbA1c와 직접적인 상관관계가 있다는 것을 규명하였으며 음식문화의 서구화, 영양 섭취의 과잉 및 고령사회로의 급속한 진입, 주거환경의 변화, 운동량의 부족 등으로 당뇨병의 유병률이 계속 증가하고 있는 한국 사회에서 당뇨병에 대한 조기 관리 및 진단을 위한 참고지표로서 ApoB의 중요성을 부각시켰다는 것에 그 의의가 있다고 하겠다.

앞으로 당뇨병이 없는 정상 인구군을 대상으로 ApoB가 증가함에 따라 당뇨병 발생의 위험이 높아지는지에 대한 전향적 연구 및 이에 해당하는 환자들을 조기에 발견해 치료했을 때 실제적으로 그 위험이 어느 정도 감소하는지에 대한 추가적인 대규모 연구가 필요하다고 생각한다.

요 약

연구배경: 아포지단백 B는 동맥경화성 질환과의 연관성이 이미 알려져 있으며 최근에는 대사증후군과 연관성이 있다는 연구들이 보고되고 있다. 그렇지만 당뇨병과 아포지단백 B의 직접적인 연관성에 대한 연구는 없는 상태로, 당뇨병이 없는 정상 성인에서 당뇨병의 진단 기준인 당화혈색소와 아포지단백 B가 연관성이 있는지 알아보고자 하였다.

방법: 본 연구는 강릉아산병원 건강검진센터에서 2014년 2월부터 2016년 10월까지 1-2년 간격으로 2회 이상 검진을 시행한 수검자 중 당뇨병이 없는 정상 성인 410명을 대상으로 하였다(남자 221명, 여자 189명). 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, 아포지단백 B를 포함한 지질 지표와 당화혈색소와의 관계를 살펴보고, 첫 검진 시의 아포지단백 B 수치에 따라 1-2년 후 당화혈색소 변화가 있었는지 살펴보았다.

결과: 남녀 모두 아포지단백 B가 높아질수록 높은 당화혈색소 수치를 보였다. 남자에서는 지질 지표 중 아포지단백 B가 당화혈색소와 높은 상관관계를 보였으며, 나이 및 체질량지표 보정 후에도 동일한 결과를 보였다($P<0.05$). 여자에서는 아포지단백 B가 당화혈색소와 2번째로 높은 상관관계를 보였으나($P<0.05$), 나이 및 체질량지표 보정 후에는 유의한 관계를 보이지 않았다. 여자에서는 첫 검진에서 아포지단백 B가 높은 군이 1-2년 후의 검진에서 당화혈색소가 상승하였지만($P<0.05$), 남자에서는 이러한 변화를 관찰할 수 없었다.

결론: 아포지단백 B는 당화혈색소와 유의한 상관관계가 있으며, 여

성에서는 초기 아포지단백 B가 높을수록 1-2년 후 당화혈색소가 유의하게 상승하였다.

중심단어: 아포지단백 B; 당화혈색소; 당뇨병; 이상지질혈증

REFERENCES

1. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
2. Björntorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med* 1992; 24: 465-8.
3. Mykkänen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 1998; 47: 793-800.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
5. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-20.
6. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Duncan BB, et al. Development of the multiple metabolic syndrome in the ARIC cohort: joint contribution of insulin, BMI, and WHR. *Atherosclerosis risk in communities. Ann Epidemiol* 1997; 7: 407-16.
7. 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.
8. Grundy SM. Cholesterol-lowering clinical trials: a historical perspective. In: Grundy SM, editor. *Cholesterol-lowering therapy: evaluation of clinical trial evidence*. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 1-44.
9. Gadi R, Samaha FF. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2007; 7: 228-34.
10. 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.
11. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 361: 777-80.
12. 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.
13. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
14. Wägner AM, Pérez A, Zapico E, Ordóñez-Llanos J. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B in the dyslipidemic classification of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 2048-51.
15. Kim H, Yi S, Son EI, Kim J. Differential effects of left versus right mesial temporal lobe epilepsy on Wechsler intelligence factors. *Neuropsychology* 2003; 17: 556-65.
16. Bae Y, Rhew JY, Cho JJ, Ryu MH, Seo JB, Gill GC, et al. A study of plasma apolipoprotein A-1 and apolipoprotein B levels in patients with coronary artery disease. *Korean Circ J* 1995; 25: 967-74.
17. Park HS, Kim YS, Min WK, Lee CW, Park SW, Park SJ. A case-control study on the risk factors for coronary artery disease among Korean. *Korean Circ J* 1998; 28: 849-62.
18. Hwang ST, Kim BJ, Kim ER, Shin HS, Sung KC, Kim BS, et al. Concordance/discordance between apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes. *Korean Circ J* 2005; 35: 436-42.
19. Sierra-Johnson J, Somers VK, Kuniyoshi FH, Garza CA, Isley WL, Gami AS, et al. Comparison of apolipoprotein-B/apolipoprotein-AI in subjects with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1369-73.
20. 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* 2008; 29: 821-5.
21. Hwang ST, Sung KC, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH, et al. Insulin resistance and apolipoprotein B as a metabolic syndrome risk factor in normal glucose tolerance. *Korean J Med* 2004; 66: 156-66.
22. Grundy SM. Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Am J Cardiol* 2002; 90: 11i-21i.
23. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1991-7.
24. Taghibiglou C, Rashid-Kolvear F, Van Iderstine SC, Le-Tien H, Fantus IG, Lewis GF, et al. Hepatic very low density lipoprotein-ApoB overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signaling and overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in a fructose-fed hamster model of insulin resistance. *J Biol Chem* 2002; 277: 793-803.
25. Relimpio F, Losada F, Pumar A, Mangas MA, Morales F, Astorga R. Relationships of apolipoprotein B(100) with the metabolic syndrome in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57: 199-207.
26. Kang YH, Yi DW. Significance of ApoB and ApoB/A-I as a marker of metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Journal of Pusan National University Hospital* 2011; 29: 24-35.
27. Watts GF, Chan DC, Ooi EM, Nestel PJ, Beilin LJ, Barrett PH. 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* 2006; 33: 877-82.
28. Matthan NR, Welty FK, Barrett PH, Harausz C, Dolnikowski GG, Parks JS, et al. Dietary hydrogenated fat increases high-density lipoprotein apoA-I catabolism and decreases low-density lipoprotein apoB-100 catabolism in hypercholesterolemic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1092-7.
29. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989; 298: 784-8.
30. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, et al. 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* 1994; 106: 241-53.