

소아 청소년 비만과 Remnant Lipoprotein과의 관련성

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

최용준 · 조영은 · 김연경 · 안상미 · 백승희 · 정선희 · 김혜진 · 정윤석 · 이관우 · 김대중

Relationship between Childhood and Adolescent Obesity and Remnant Lipoprotein

Yong Jun Choi, Young Eun Jo, Yun Kyung Kim, Sang Mi Ahn, Seung Hee Baik,
Sun Hye Jung, Hae Jin Kim, Yoon-Sok Chung, Kwan Woo Lee, Dae Jung Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine

ABSTRACT

Background: Remnant lipoproteins are the lipolytic degradation product of the triglyceride-rich lipoproteins produced by the liver (very-low-density lipoprotein cholesterol) and intestine (chylomicrons). Recent studies have demonstrated a correlation between remnant lipoproteins and cardiovascular risk. Our study assessed the relationship between obesity and remnant lipoproteins and evaluated the factors related to remnant lipoprotein in children and adolescents.

Methods: Body mass index (BMI), waist circumference, systolic and diastolic blood pressures, body fat mass, total abdominal fat, visceral and subcutaneous fat areas, total cholesterol, triglyceride (TG), LDL cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C) and remnant lipoprotein cholesterol (RLP-C) were measured in 135 children and adolescents (67 boys and 68 girls). Plasma RLP fractions were isolated using an immunoaffinity gel containing specific anti-apoB-100 and anti-apoA-I antibodies. The subjects were divided into three groups: the low (< 50 percentile), mid (50~84 percentile), and high (≥ 85 percentile) BMI groups.

Results: RLP-C was significantly correlated with age, sex, BMI, waist circumference, systolic and diastolic blood pressures, visceral and subcutaneous fat areas, visceral fat area to subcutaneous fat area ratio (VSR), total cholesterol, TG, HDL-C, apoB, and HOMA-IR. From a multivariate regression analysis, TG ($\beta = 0.928, P < 0.001$) was found to be independently correlated with RLP-C. After excluding TG as an independent variable, a multivariate regression analysis revealed that the HOMA-IR ($\beta = 0.231, P = 0.007$) and systolic blood pressure ($\beta = 0.169, P = 0.046$) were independently associated with RLP-C.

Conclusion: RLP-C was significantly higher in obese children and adolescents. TG, systolic blood pressure, and insulin resistance were related to remnant lipoproteins. (J Kor Soc Endocrinol 21:311~318, 2006)

Key Words: Adolescent, Child, Dyslipidemia, Lipoprotein, Obesity, Remnant lipoprotein cholesterol

서 론

잔유물 지질단백 콜레스테롤(remnant lipoprotein cholesterol,

RLP-C)은 장에서 유래한 유미지립(chylomicron)과 간에서 유래한 초저밀도지단백 콜레스테롤(very low density lipoprotein cholesterol)이 지질단백 분해효소(lipoprotein lipase, LPL)에 의해 분해되고 남은 중간산물이다[1,2]. 이러한 RLP-C의 혈중 농도는 측정하기가 매우 어려웠으나, 아포지단백(apolipoprotein) A-I이나 B-100을 갖는 유미지립, 초저밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤(low

접수일자: 2005년 12월 28일
통과일자: 2006년 5월 16일
책임저자: 김대중, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

density lipoprotein cholesterol), 고밀도지단백 콜레스테롤 (high density lipoprotein cholesterol) 등의 정상 지질단백을 면역흡착법으로 제거하고 남은 산물을 추출하는 방법으로 정량화하는 방법이 개발되면서 이에 대한 많은 연구가 진행되었다[3]. 특히 RLP-C과 죽상동맥경화증의 관련성에 대한 연구가 활발히 이루어졌는데, Framingham heart study는 여성에 있어서 RLP-C의 증가가 관상동맥질환의 중요한 위험 인자임을 보고하였으며[14], Kujiyama 등은 3년간의 임상 연구에서 고 RLP-C군(RLP-C \geq 5.1 mg/dL)에서 심혈관질환의 발생률이 더 높음을 보고하였다[5]. 이를 비롯한 많은 임상 연구를 바탕으로 2000년 미국 FDA (Food and Drug Administration)는 RLP-C의 증가를 관상동맥질환의 위험인자의 하나로 인정하였다[6].

최근 우리나라는 급속한 경제 발전과 식생활의 서구화로 성인뿐만 아니라 소아에서도 비만이 사회적 문제가 되고 있는데, 초중고교 학생들 중 비만증의 빈도는 남자의 경우 1984년 9%에서 1994년에는 17.2%로 증가하였고, 여아의 경우 7%에서 14.3%로 빠른 증가를 보이고 있다[7]. 소아 비만은 소아시기에 이미 고혈압, 고지질혈증, 당뇨병, 지방간 등과 같은 합병증을 동반할 수 있고, 대부분의 소아 비만이 성인 비만으로 이행되어 생활습관병의 발생과 심혈관질환으로 인한 사망을 증가시킨다[8]. 또한 죽상동맥경화증은 아동기부터 시작된다고 알려져 있어, 심혈관질환의 고위험인자인 고지질혈증의 조기발견과 치료가 심혈관질환의 위험성을 현저하게 감소시킬 수 있다[9,10]. 국내에서도 소아 비만 환자에서 혈청 지질농도와와의 관련성에 대한 몇몇 보고가 있었지만[11-13], RLP-C에 대한 연구는 이루어지지 않았다. 따라서 본 연구는 비만한 소아에서 정상체중 소아에 비해 RLP-C가 더 증가되어 있는지 평가하고 또한 이러한 RLP-C와 연관이 있는 인자들을 찾고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2004년 1월부터 2월 사이에 서울 및 경기도 지역에서 7세에서 16세 사이의 소아 및 청소년을 대상으로 자발적 참여자를 모집하였으며, 이 중 동반질환 및 약물 복용력 등이 없는 135명(남자 67명, 여자 68명)의 건강한 소아 및 청소년을 연구 대상으로 하였다.

본 연구는 병원의 윤리위원회의 승인을 받았으며, 모든 대상자의 보호자에게 연구의 목적과 방법에 대하여 구두와 서면으로 설명하였으며 보호자의 서면 동의 하에 연구를 진행하였다.

2. 신체 계측

대상자 모두 아침 공복상태에서 가벼운 옷차림으로 신장

및 체중을 측정하였고, 체질량지수(body mass index, BMI)는 체중(kg)/신장 (m)²으로 계산하였다. 1998년 대한소아과학회가 제시한 소아성장표를 기준으로 나이와 성별에 따른 BMI의 백분위수를 산출하였다. 또한 직립 자세에서 허리둘레(cm) 및 엉덩이둘레(cm)를 동일한 검사자에 의해 측정하였다. 얇은 자세에서 수은 혈압계로 수축기 및 이완기 혈압을 측정하였다.

3. 체성분 측정

체지방 비(%)는 이중에너지 방사선 흡수법(Dual-energy X-ray absorptiometry, EXPERT-XL, Lunar[®], USA)을 이용하여 측정하였으며, 체부 전체와, 상지, 하지, 체간으로 구분하여 측정하였다. 복부의 체지방 분포를 알기 위해 체대 위치에서 전산화 단층촬영(High Speed Advantage, General Electric Co., USA)을 시행하여 Hounsfield unit -250에서 -50에 해당하는 부위의 면적(cm²)을 측정하였다. 복막을 경계로 내장지방 면적(visceral fat area)과 피하지방 면적(subcutaneous fat area)을 구하였고, 내장지방/피하지방 면적비(visceral fat area to subcutaneous fat area ratio, VSR)를 계산하였다.

4. 혈액검사

모든 대상자는 8시간 이상 금식 후 아침 8~10시 사이에 검사실에 방문하여 채혈을 하였다. 채혈한 혈액에서 혈청을 분리하여 분석시까지 -70℃에서 보관하였다. 공복혈당, 인슐린, 총콜레스테롤, 트리글리세리드, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, RLP-C, apo A-I, apo B 등의 혈중 농도를 측정하였고, 인슐린저항성은 HOMA-IR ($[\text{insulin} (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucose} (\text{mmol/L})] / 22.5$)로 계산하였다. 총콜레스테롤 및 트리글리세리드는 효소법을 이용하여 측정하였으며, 고밀도지단백 콜레스테롤은 dextran sulfate MgCl₂로 침전시킨 후 효소법을 이용하여 측정하였다. 저밀도지단백 콜레스테롤은 트리글리세리드 농도가 400 mg/dL 이하인 경우 Friedewald equation을 사용하여 계산하였다.

RLP-C은 apo A-I, apo B-100을 갖는 유리지립, 초저밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤 등의 정상 지질단백을 면역흡착법으로 제거하고 지질단백을 측정하는 방법(Jimro II, Otsuka, Japan)을 이용하였다[6]. RLP-C의 측정 내 및 측정 간 변이계수는 각각 7.6%와 7.8%였다.

5. 통계 분석

체질량지수 백분위수를 기준으로 50 백분위수 미만의 대상군을 저BMI군, 50~84 백분위수의 대상군을 중등BMI군, 85 백분위수 이상의 대상군을 고BMI군으로 하였다. 각 군의 측정치는 평균 \pm 표준 편차로 표시하였으며, 각 군의 임

Table 1. Comparison of clinical and biochemical parameters and body fat distribution by body mass index group

	Low BMI	Mid BMI	High BMI	P
n	42	43	50	
Age (years)	11.4 ± 2.0	11.7 ± 1.9	11.8 ± 2.1	ns
Sex (Boy %)	15 (36)	19 (44)	33 (66) ^{††}	0.010
BMI (kg/m ²)	16.5 ± 1.7	19.9 ± 1.7*	24.6 ± 2.3 ^{††}	< 0.001
Waist (cm)	59.5 ± 7.0	67.7 ± 5.5*	80.4 ± 6.9 ^{††}	< 0.001
SBP (mmHg)	104.1 ± 12.3	104.9 ± 11.2	110.0 ± 9.9*	0.024
DBP (mmHg)	66.0 ± 8.9	67.4 ± 7.9	70.2 ± 7.9*	0.046
Total body fat (%)	21.6 ± 7.7	28.7 ± 9.1*	36.1 ± 7.3 ^{††}	< 0.001
Total abdominal fat (cm ²)	71.2 ± 37.6	129.1 ± 52.3*	252.5 ± 64.8 ^{††}	< 0.001
Visceral fat (cm ²)	19.7 ± 8.4	30.4 ± 11.8*	50.7 ± 19.9 ^{††}	< 0.001
Subcutaneous fat (cm ²)	51.5 ± 31.2	98.7 ± 43.8*	201.7 ± 54.0 ^{††}	< 0.001
VSR	0.47 ± 0.21	0.40 ± 0.40	0.28 ± 0.09*	< 0.001
Glucose (mg/dL)	88.9 ± 7.5	88.0 ± 7.3	86.1 ± 7.6	ns
Insulin (uIU/mL) [‡]	3.8 ± 3.5	6.7 ± 5.1*	9.1 ± 6.0*	< 0.001
HOMA-IR [‡]	0.9 ± 0.8	1.5 ± 1.1*	1.9 ± 1.3*	< 0.001
Total cholesterol (mg/dL)	162.3 ± 21.4	160.9 ± 30.0	167.6 ± 28.8	ns
Triglycerides (mg/dL) [‡]	75.3 ± 46.0	98.7 ± 61.5	106.2 ± 67.9*	0.016
HDL-C (mg/dL)	55.9 ± 11.7	52.8 ± 13.5	50.4 ± 13.1	ns
LDL-C (mg/dL)	91.3 ± 16.9	88.4 ± 24.6	96.0 ± 21.6	ns
Apo A-I (mg/dL)	142.0 ± 20.9	140.2 ± 23.9	137.4 ± 22.7	ns
Apo B (mg/dL)	68.0 ± 11.8	67.9 ± 17.3	76.4 ± 17.9 ^{††}	0.015
RLP-C (mg/dL)	5.8 ± 3.3	6.8 ± 4.8	7.8 ± 4.5*	0.027

Data are means ± SD or n(%). P values by ANOVA for continuous variables and χ^2 tests for categorical variables are given.

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; HOMA-IR, homeostasis model assessment for insulin resistance; SBP, systolic blood pressure; VSR, visceral to subcutaneous fat ratio; ns, not significant.

* P < 0.05 vs. low BMI group.

† P < 0.05 vs. mid BMI group.

‡ Log transformed.

상적 특성 및 검사실 소견의 비교는 one-way ANOVA를 이용하였다. 혈청 인슐린, 트리글리세리드, HOMA-IR은 정규 분포를 하지 않았기 때문에 자연로그 치환 후 분석하였다. 또한 각 군 간의 차이에 대한 다중비교를 위하여 Turkey's multiple comparison test를 이용하였다. RLP-C와 각각의 인자들의 상관관계를 알아보기 위하여 상관분석을 사용하여 분석하였고, RLP-C에 영향을 미치는 요인을 파악하기 위해 다중회귀분석을 이용하였다. 통계 분석은 SPSS for Windows (ver. 11.0; SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하였고, 통계학적 유의 수준은 P < 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 체질량지수에 따른 임상적 특성

연구 대상자는 총 135명으로 이 중 남자가 67명, 여자가 68

명이었다. 평균 연령은 11.6 ± 2.0세였으며, 세 군 간의 유의한 차이는 없었다. 고BMI군에서 남자가 더 많았다(P = 0.010). 수축기(P = 0.024) 및 이완기(P = 0.046) 혈압은 유의한 차이를 보였으며, 다중비교 결과 고BMI군이 중등BMI군과 저BMI군에 비해 유의하게 높았으며, 중등 및 저BMI군에서 유의한 차이는 없었다(Table 1). BMI군에 따라 공복 혈당은 차이가 없었으나, 공복 인슐린 농도 및 HOMA-IR은 유의한 차이를 보였으며(P < 0.001, respectively), 다중비교 결과 중등과 고BMI군이 저BMI군에 비해 유의하게 높은 결과를 보였으며, 중등BMI군과 고BMI군에서 유의한 차이는 없었다.

2. BMI군에 따른 허리둘레, 체지방 및 복부지방

BMI군에 따라 허리둘레, 체지방 비, 총복부지방 면적, 내장지방 면적, 피하지방 면적 등은 유의한 증가를 보였으며(P < 0.001), 다중비교 결과 고BMI군이 가장 높게 나타났고 저

BMI군이 가장 낮게 나타났다($P < 0.001$, respectively). VSR은 고BMI군이 중등BMI군과 저BMI군에 비해 낮은 결과를 보였다(Table 1).

3. BMI군에 따른 지질단백 및 RLP-C

BMI군에 따라 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, apo A-I 농도는 유의한 차이는 없

었다. 트리글리세리드는 고BMI군이 저BMI군에 비해 높게 나타났고($P = 0.016$), apo-B 농도는 고BMI군이 저BMI군과 중등BMI군에 비해 높게 나타났다($P = 0.015$)(Table 1).

BMI군에 따라 RLP-C의 농도가 유의한 차이를 보였으며($P = 0.027$), 다중비교 결과 고BMI군이 저BMI군에 비해 높게 나타났다. RLP-C 농도가 7.5 mg/dL 이상인 비율도 유의한 차이를 보였으며($P = 0.024$), 다중비교 결과 고BMI군

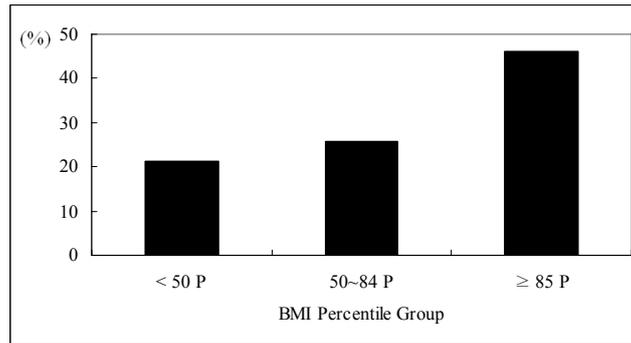


Fig. 1. The frequency of subjects showing the high levels (≥ 7.5 mg/dL) of remnant lipoprotein cholesterol (RLP-C) according to the body mass index (BMI) percentile (P) groups ($P = 0.023$).

Table 2. Anthropometric and biochemical parameters associated with remnant lipoprotein cholesterol

	Univariate		Multivariate		Multivariate*	
	r	P	β	P	β	P
Age (years)	0.159	0.037	0.006	ns	0.085	ns
Sex (Girl = 1)	-0.149	0.047	0.017	ns	-0.031	ns
BMI (kg/m^2)	0.229	0.005	0.024	ns	0.143	ns
Waist (cm)	0.213	0.008	-	-	-	-
SBP (mmHg)	0.194	0.014	-0.027	ns	0.169	0.046
DBP (mmHg)	0.149	0.047	-	-	-	-
Total body fat (%)	0.148	0.088	-	-	-	-
Visceral fat (cm^2)	0.171	0.027	-	-	-	-
Subcutaneous fat (cm^2)	0.212	0.008	-	-	-	-
VSR	-0.149	0.047	-0.062	ns	-0.132	ns
Total cholesterol (mg/dL)	0.246	0.003	-	-	-	-
Triglyceride (mg/dL) [†]	0.927	< 0.001	0.928	< 0.001	-	-
HDL-C (mg/dL)	-0.300	< 0.001	-	-	-	-
LDL-C (mg/dL)	-0.031	0.364	-	-	-	-
Apo A-I (mg/dL)	-0.091	0.153	-	-	-	-
Apo B (mg/dL)	0.378	< 0.001	-	-	-	-
Glucose (mg/dL)	-0.136	0.062	-	-	-	-
HOMA-IR [†]	0.228	0.005	0.041	ns	0.231	0.007
R ²	-	-	0.862	< 0.001	0.089	0.002

r, correlation coefficients; β , standardized regression coefficient by multivariate linear regression analysis; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; HOMA-IR, homeostasis model assessment for insulin resistance; SBP, systolic blood pressure; VSR, visceral to subcutaneous fat ratio; ns, not significant.

* multivariate linear regression analysis after triglyceride was excluded as independent variables.

† Log transformed.

(46.0%)이 저BMI군(21.4%)과 중등BMI군(25.6%)에 비해 높게 나타났다(Fig. 1).

4. RLP-C와 임상 지표와의 관련성

RLP-C와 유의한 상관관계를 보이는 지표는 나이, 성별, BMI, 허리둘레, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 내장지방 면적, 피하지방 면적, VSR, 총콜레스테롤, 트리글리세리드, 고밀도 지단백 콜레스테롤, apo B, HOMA-IR 등 이었다(Table 2).

RLP-C에 영향을 미치는 요인을 파악하기 위해 트리글리세리드, 수축기 혈압, HOMA-IR, VSR, 성별, 나이에 대해 다중회귀분석을 시행한 결과, RLP-C와 유의한 관련성을 나타낸 지표는 트리글리세리드($\beta = 0.928, P < 0.001$)였으며($R^2 = 0.862, P < 0.001$), 이중 트리글리세리드를 제외하고 다중회귀분석을 시행한 결과 RLP-C와 유의한 관련성을 보인 지표는 HOMA-IR ($\beta = 0.231, P = 0.007$)과 수축기 혈압($\beta = 0.169, P = 0.046$)이었다($R^2 = 0.089, P = 0.002$) (Table 2).

고 찰

전 세계적으로 소아 비만은 중요한 문제로 대두되고 있다. 미국에서 시행한 한 대규모 조사에서 1963년에 측정된 10세 소아의 평균 몸무게가 74.2 lb였던 것에 비해, 2002년 측정된 평균 몸무게는 85 lb로, 평균 키의 증가가 있음을 고려하여도 40년 사이에 뚜렷한 몸무게의 증가를 보여 주었다 [14]. 우리나라도 2003년 강릉 지역의 소아를 대상으로 한 국내의 한 연구에서 소아 비만의 유병률을 남아 23%, 여아 20.6%로 보고하였으며[11], 1996년 서울 지역의 소아 비만에 관한 한 연구에서는 남아 23%, 여아 15.5%로 보고하고 있어[15], 이미 국내에서도 소아 비만의 발생이 상당수 진행하고 있는 것으로 보인다.

소아에 있어서 비만은 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증, 지방간, 고혈압 등의 유발인자로 알려져 있다 [16]. 본 연구 결과 BMI가 50 백분위수 이상인 군은 그렇지 않은 소아에 비해 수축기 및 이완기 혈압, 공복 인슐린, HOMA-IR, 트리글리세리드 등이 유의하게 높은 결과를 보였으며, 고밀도지단백 콜레스테롤은 낮은 경향을 보였다. 따라서 본 연구의 결과에서도 BMI의 증가, 즉 비만도의 증가가 고혈압, 인슐린저항성 및 이상지질혈증 등에 관여하고 있음을 확인할 수 있었다. 최근에 영국에서 보고한 장기간의 전향적 연구에서 소아에서 BMI의 증가가 향후 관상동맥질환 및 뇌졸중의 위험을 증가시키는 것으로 보고되었으며 [17], 본 연구에서도 대상 소아의 BMI와 심혈관질환의 위험인자 사이에 관련성을 보여 소아 청소년기에 이미 심혈관질환의 위험이 높아져 있음을 알 수 있다.

본 연구에서는 복부 비만도를 복부 전산화 단층촬영을 이

용하여 측정하였다. 복부비만에서 특히 내장지방이 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 심혈관질환의 유병과 관련이 있는 것으로 알려져 있는데[18~20], 본 연구에서 BMI에 따라 총복부지방 면적, 피하지방 면적 및 내장지방 면적 모두의 증가를 볼 수 있었다. 특이한 점은 VSR의 감소를 보이는 것으로 이는 소아 및 청소년기의 비만이 대개 내장지방 보다는 피하지방의 증가가 더 뚜렷하기 때문인 것으로 생각된다.

최근의 전향적 역학 연구들을 통해 트리글리세리드가 관상동맥질환의 위험인자로서 인정되고 있으며[21,22], 특히 트리글리세리드의 아종인 RLP-C가 최근 새로운 죽상동맥경화증 및 관상동맥질환의 위험인자로 주목받고 있다. 여러 연구를 통해 RLP-C가 대식세포에 섭취되어 포말세포 형성에 관여하는 것이 밝혀졌으며[23], 또한 RLP-C의 증가가 혈소판 응집의 증가[24], plasminogen activator inhibitor-1 활성화 증가[25], 혈관내피세포의존 혈관운동 장애[26], 혈관평활근세포의 증식 촉진[27], 혈관내피세포에 단백질의 부착 촉진에 관여[28]하는 것으로 밝혀져, 이러한 기전들에 의해 RLP-C가 죽상동맥경화증의 발생에 기여하는 것으로 생각되고 있다. 이는 여러 임상 연구에서도 밝혀졌는데, Masuoka 등[29]은 정상 콜레스테롤 농도를 보이는 관상동맥질환 환자에서 RLP-C가 대조군에 비해 증가되어 있음을 보고하였으며, Fukushima 등[30]과 McNamara 등[4]은 특히 폐경 여성에 있어서 RLP-C가 관상동맥질환과 연관이 있음을 보고하였다.

또한 비만은 지질대사의 장애를 일으키는데, 특히 유미지립의 청소율을 감소시키며, 초저밀도지단백의 합성을 증가시켜[31], 결과적으로 RLP-C를 증가시킨다. 과거 Takahashi 등이 일본 소아를 대상으로 한 연구에서 과체중 소아의 RLP-C 농도가 정상 소아에 비해 증가되어 있음을 보고한 바 있다[32].

본 연구에서도 소아들의 RLP-C 농도가 BMI의 증가에 따라 의미 있게 높음을 밝혔다. 일본의 한 연구에서 RLP-C의 정상기준을 7.5 mg/dL 미만으로 제시하였는데[33], 본 연구에서 BMI가 85 백분위수 이상인 군이 그렇지 않은 군보다 RLP-C가 7.5 mg/dL 이상인 경우가 2배 가량 많은 것으로 나타났다. 이는 소아 청소년 시기에서도 이미 비만과 동반하여 RLP-C가 증가함을 뒷받침하는 것이다.

본 연구에서 RLP-C와 유의한 관련성이 있는 지표는 나이, 성별, BMI, 허리둘레, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 내장지방 면적, 피하지방 면적, VSR, 총콜레스테롤, 트리글리세리드, 고밀도지단백 콜레스테롤, apo B, HOMA-IR 등이었다. 이중 RLP-C와 유의한 관련성을 보인 지표는 트리글리세리드, HOMA-IR, 수축기 혈압 등이었다.

RLP-C는 트리글리세리드의 아종으로서 최근 한 대규모 전향적 연구에서 RLP-C는 트리글리세리드와 독립적으로 관상동맥질환과의 연관성을 보여 주지 못하였다[34]. 그러나

요 약

여러 단면연구에서 RLP-C가 관상동맥질환의 독립적인 위험 인자이며, 트리글리세리드에 비해 관상동맥질환 발생에 더 중요한 정보를 제공해 주는 것으로 보고하였으며[4,5,29,30], 또한 몇몇 전향적 연구에서는 이미 관상동맥질환이 발생한 환자에서 향후 새로운 관상동맥질환의 발생을 독립적으로 예측할 수 있는 인자임을 밝히기도 하였다[5,30]. 그러나 이들 연구가 앞의 연구와 비교하여 관상동맥질환 발생 후 RLP-C가 측정되었다는 점은 고려해야 할 사항으로 보이며, 향후 트리글리세리드와 비교하여 RLP-C의 유용성에 대해서는 보다 많은 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

과거 성인을 대상으로 한 여러 연구에서 인슐린 저항성과 RLP-C와의 연관성을 보여 주었으며[35,36], 소아에서도 같은 연관성을 보임을 알 수 있었다. 인슐린저항성은 이상지질혈증과 관련이 있는데, RLP-C의 증가에 대해서는 첫째 인슐린저항성이 RLP-C의 제거에 관여하는 저밀도지단백 수용체의 발현을 감소시키며, 둘째 간의 초저밀도지단백의 합성을 증가시키며 이러한 기전으로 RLP-C의 증가와 관련성을 보이는 것으로 생각된다[37].

또한 RLP-C는 혈관내피세포의존 혈관운동장애[26] 및 죽상동맥경화증[38]에 관여하며, 이러한 요소들이 성인에 있어서 수축기 혈압의 증가에 영향을 주는 것으로 보인다. 그러나 소아 청소년에서도 같은 작용으로 본 연구에서의 수축기 혈압에 영향을 주었는지는 향후 소아를 대상으로 한 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 보인다. 아울러 최근 일본에서 대사증후군과 RLP-C와의 연관 가능성이 제시되었는데 [39], 본 연구에서도 소아에서 트리글리세리드, 고밀도지단백 콜레스테롤, 인슐린 저항성, 허리둘레, 수축기 혈압 등이 RLP-C와 연관성을 보여 RLP-C가 높은 소아에서 향후 대사증후군을 갖게 될 가능성이 있음을 예측해 볼 수 있다.

본 연구는 비만한 소아 및 청소년에서 RLP-C 농도가 높아져 있음을 밝힌 최초의 국내 연구로서 RLP-C는 트리글리세리드, 고밀도지단백 콜레스테롤, 인슐린저항성, BMI 및 허리둘레 등과 연관성을 보이기 때문에 RLP-C가 높은 소아 청소년은 대사증후군으로의 발전 위험이 있음을 예측해 볼 수 있었다.

하지만 본 연구는 서울 및 경기 지역의 소수의 자발적 참여자를 대상으로 하였기 때문에 우리나라 소아 청소년을 대표하는 연구라고는 할 수 없다. 또한 소아 및 청소년을 대상으로 하였으나, 모집된 소아와 청소년 수의 차이가 커서 사춘기 이전과 이후의 RLP-C와 비만의 연관성은 비교할 수 없었다. 또한 본 연구는 단순히 비만한 소아 청소년에서 RLP-C가 증가되어 있음을 밝힌 단면 연구로서, 이것의 임상적 유용성에 대해서는 향후 이들 대상자에 대해 비만의 개선이 RLP-C 농도를 감소시킬 수 있는지, 성인 이후 대사증후군을 가질 위험성이 높은지에 대한 전향적 연구가 필요하다.

연구배경: 잔유물 지질단백 콜레스테롤은 장에서 유래한 유미지립과 간에서 유래한 초저밀도지단백이 지질단백분해 효소에 의해 분해되고 남은 중간산물이며, 여러 연구에서 잔유물 지질단백과 관상동맥질환과의 연관성이 밝혀졌다. 본 연구의 목적은 소아 비만과 잔유물 지질단백 콜레스테롤과의 관련성을 알아보고, 잔유물 지질단백 콜레스테롤과 관련된 임상적, 실험실적 지표를 알아보려 하였다.

방법: 135명의 소아 및 청소년(남자 67명, 여자 68명)을 대상으로 신장, 체중, 혈압, 허리둘레, 체지방, 총복부지방면적, 내장지방면적, 피하지방면적, 공복혈당, 인슐린, HOMA-IR, 총콜레스테롤, 트리글리세리드, 저밀도지단백 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, RLP-C 등을 측정하였다. RLP-C는 apo B-100 및 apo A-I에 대한 단일클론항체에 결합하지 않은 지질단백 분획을 측정하는 면역흡착법을 이용하였다. 연구대상 소아는 연령과 성별을 고려한 BMI 백분위수에 따라 저(50백분위수 미만), 중등(50~84 백분위수), 고(85백분위수 이상) BMI군으로 나누었다.

결과: BMI 군에 따라 허리둘레, 혈압, 인슐린 농도, HOMA-IR, 총복부지방면적, 내장지방면적, 피하지방 면적 및 혈중 트리글리세리드, RLP-C 등에서 유의한 차이를 보였으며($P < 0.05$, respectively), 고BMI군에서 RLP-C 7.5 mg/dL 이상인 경우가 2배 더 많았다. RLP-C와 상관관계를 보이는 지표는 나이, 성별, BMI, 허리둘레, 수축기 및 이완기 혈압, 내장지방 면적, 피하지방 면적, 내장지방/피하지방 면적비, 총콜레스테롤, 트리글리세리드, 고밀도지단백 콜레스테롤, apo B, HOMA-IR 등 이었다. 다중회귀분석을 시행한 결과 RLP-C와 유의한 관련성을 나타낸 지표는 트리글리세리드였으며($\beta = 0.928$, $P < 0.001$; $R^2 = 0.862$, $P < 0.001$), 이중 트리글리세리드를 제외하고 다중회귀분석을 시행한 결과, RLP-C와 유의한 관련성을 보인 지표는 HOMA-IR ($\beta = 0.231$, $P = 0.007$)과 수축기혈압($\beta = 0.169$, $P = 0.046$)이었다($R^2 = 0.089$, $P = 0.002$).

결론: 비만한 소아에서 잔유물 지질단백 콜레스테롤의 농도는 유의하게 높았으며, RLP-C와 독립적인상관관계를 보이는 인자는 트리글리세리드, 수축기혈압, HOMA-IR 등 이었다. 향후 소아 및 청소년에서 비만의 개선이 RLP-C 농도를 감소시키는지와 소아 및 청소년기 증가된 RLP-C가 성인의 대사증후군 및 심혈관질환의 위험을 증가시키는지에 대한 전향적 연구가 필요하다.

감사의 글

본 연구 수행에 도움을 주신 한국 오츠카 제약(주)과 연세 의대 진단검사의학교실 김정호 교수님께 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Seman LJ, McNamara JR, Schaefer EJ: Lipoprotein(a), homocysteine, and remnant-like particles: emerging risk factors. *Curr Opin Cardiol* 14:186-191, 1999
2. Havel RJ: Remnant lipoproteins as therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol* 11:615-620, 2000
3. Nakajima K, Saito T, Tamura A, Suzuki M, Nakano T, Adachi M, Tanaka A, Tada N, Nakamura H, Campos E, Havel RJ: Cholesterol in remnant-like lipoproteins in human serum using monoclonal anti apo B-100 and anti apo A-I immunoaffinity mixed gels. *Clin Chim Acta* 223:53-71, 1993
4. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ: Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 154:229-236, 2001
5. Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, Kawano H, Soejima H, Mizuno Y, Tsunona R, Sakamoto T, Nakano T, Nakajima K, Okawa H, Sugiyama S, Yoshimura M, Yasue H: Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 99:2858-2860, 1999
6. Tanaka A: Postprandial hyperlipidemia and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 11:322-329, 2004
7. Lee DH: Assessment and treatment of childhood obesity. *J Korean Pediatr Soc* 39:1055-1065, 1996
8. Dietz WH: Health consequences of obesity in youth: Childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 101:518-525, 1998
9. Becque MD, Katch VL, Rocchini AP, Marks CR, Moorehead C: Coronary risk incidence of obese adolescents: reduction by exercise plus diet intervention. *Pediatrics* 81:605-612, 1988
10. Cresenta JL, Burke GL, Downey AM, Freedman DS, Berenson GS: Prevention of atherosclerosis in childhood. *Pediatr Clin North Am* 33:853-858, 1986
11. Sim SJ, Chun KS, Park HS: The relation of serum lipid profiles to overweight among children in Gangneung area. *Korean J Obes* 12:146-153, 2003
12. Choi SH, Kim KB, Park SG, Jung JT, Son CS, Tokgo YC: The study of serum lipids in grossly obese elementary school students in Seoul. *J Korean Pediatr Soc* 36:73-80, 1993
13. Park HS, Kang YJ, Shin ES: Serum lipid profiles and diet patterns in obese children in Seoul. *Korean J Obes* 3:47-54, 1994
14. Eckel RH, Daniels SR, Jacobs AK, Robertson RM: America's children: a critical time for prevention. *Circulation* 111:1866-1868, 2005
15. Kang YJ, Hong CH, Hong YJ: The prevalence of childhood and adolescent obesity over the last 18 years in Seoul area. *Korean J Nutrition* 30:832-839, 1997
16. Artz E, Haqq A, Freemark M: Hormonal and metabolic consequences of childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34:643-658, 2005
17. Lawlor DA, Leon DA: Association of body mass index and obesity measured in early childhood with risk of coronary heart disease and stroke in middle age: findings from the aberdeen children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation* 111:1891-1896, 2005
18. Bjnrtrorp P: Metabolic implication of body fat distribution. *Diabetes Care* 14:1132-1143, 1991
19. Frayn KN: Visceral fat and insulin resistance-causative or correlative? *Br J Nutr* 83(Suppl1):S71-77, 2000
20. Wajchenberg BL: Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 21:697-738, 2000
21. Eberly LE, Stamler J, Neaton JD: Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 163:1077-1083, 2003
22. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F: Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 97:1029-1036, 1998
23. Tomono S, Kawazu S, Kato N, Ono T, Ishii C, Ito Y, Shimizu M, Shimoyama M, Nakano T, Nakajima K: Uptake of remnant like particles (RLP) in diabetic patients from mouse peritoneal macrophages. *J Atheroscler Thromb* 1:98-102, 1994
24. Saniabadi AR, Umemura K, Shinoyama M: Aggregation of human blood platelets by remnant like lipoprotein particles of plasma chylomicrons and very low density lipoproteins. *Tromb Haemost* 77:996-1001, 1997

25. Sakata K, Miho N, Ohtani S, Shirotani M, Yoshida H, Tanaka A: Remnant like particle cholesterol in coronary artery disease: correlation with plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Fibrinolysis & Proteolysis* 12:123-127, 1998
26. Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, Soejima H, Misumi K, Kawano H, Nakagawa O, Yoshimura M, Ogawa H, Matsumura T, Sugiyama S, Nakano T, Nakajima K, Yasue H: Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. *Circulation* 97:2519-2526, 1998
27. Kawakami A, Tanaka A, Nakano T, Saniabadi AA, Numano F: Stimulation of arterial smooth muscle cell proliferation by remnant lipoprotein particles isolated by immunoaffinity chromatography with anti-apo A-I, anti-apo B-100. *Horm Metab Res* 33:67-72, 2001
28. Kawakami A, Tanaka A, Nakajima K, Shimokado K, Yoshida M: Atorvastatin attenuates remnant lipoprotein-induced monocyte adhesion to vascular endothelium under flow conditions. *Circ Res* 91:263-271, 2002
29. Masuoka H, Kamei S, Wagayama H, Ozaki M, Kawasaki A, Tanaka T, Kitamura M, Katoh S, Shintani U, Misaki M, Sugawa M, Ito M, Nakano T: Association of remnant-like particle cholesterol with coronary artery disease in patients with normal total cholesterol levels. *Am Heart J* 139:305-310, 2000
30. Fukushima H, Kugiyama K, Sugiyama S, Honda O, Koide S, Nakamura S, Kawano H, Soejima H, Miyamoto S, Yoshimura M, Sakamoto T, Ogawa H: Comparison of remnant-like lipoprotein particles in postmenopausal women with and without coronary artery disease and in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 88:1370-1373, 2001
31. Martins IJ, Redgrave TG: Obesity and post-prandial metabolism. Feast or famine? *J Nutr Biochem* 15: 130-141, 2004
32. Takahashi H, Hashimoto N, Kawasaki T, Kikuchi T, Uchiyama M: The usefulness of measuring body fat deposition for detecting obesity and atherogenesis in Japanese school children. *Acta Paediatr JPN* 38:634-639, 1996
33. Akuzawa K, Nakano T, Sekiguchi I, Shimoyama M, Adachi M, Tange S, Tanaka A, Tada N, Nakajima K: Remnant-like particles-cholesterol (RLP-C) assay and its clinical application to lipid tests in a postprandial as well as fasting state. *Rinsho Byori* 43:1159-1167, 1995
34. Imke C, Rodriguez BL, Grove JS, McNamara JR, Waslien C, Katz AR, Willcox B, Yano K, Curb JD: Are remnant-like particles independent predictors of coronary heart disease incidence? The Honolulu Heart study. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 25:1718-1722, 2005
35. Watanabe N, Taniguchi T, Taketoh H, Kitagawa Y, Namura Y, Yoneda N, Kurimoto Y, Yamata S, Ishikawa Y: Elevated remnant-like lipoprotein particles in impaired glucose tolerance and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22:152-156, 1999
36. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Isobe T, Kikuchi Y, Takeuchi H, Shimamoto K: Relationship between insulin-resistance and remnant-like particle cholesterol. *Atherosclerosis* 164:167-170, 2002
37. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Cokkinos DV: Clinical relevance of postprandial lipaemia. *Curr Med Chem* 12:1931-1945, 2005
38. Karpe F, Boquist S, Tang R, Bond GM, de Faire U, Hamsten A: Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides. *J Lipid Res* 42:17-21, 2001
39. Satoh A, Adachi H, Tsuruta M, Hirai Y, Hiratsuka A, Enomoto M, Furuki K, Hino A, Takeuchi T, Imaizumi T: High plasma level of remnant-like particle cholesterol in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 28:2514-2518, 2005