

건강한 여성 근로자에서 Apolipoprotein E와 혈중 지질 농도와의 관련성

문기은¹, 성숙희¹, 장윤균¹, 박일근¹, 백윤미¹, 김수근², 최태인¹, 진영우³

¹한국수력원자력(주) 방사선보건연구원 건강관리팀; ²성균관대학교 의과대학 산업의학교실, 강북삼성병원 산업의학과;

³한국수력원자력(주) 방사선보건연구원 방사선영향연구팀

The Association Between Apolipoprotein E Genotype and Lipid Profiles in Healthy Woman Workers

Kieun Moon¹, Sook Hee Sung¹, Youn-Koun Chang¹, Il-Keun Park¹, Yun-Mi Paek¹,
Soo-Geun Kim², Tae-In Choi¹, Young-Woo Jin³

¹Division of Health Management, Radiation Health Research Institute, Korea Hydro & Nuclear Power Co., LTD.; ²Department of Occupational Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University, School of Medicine; ³Division of Radiation Effect Research, Radiation Health Research Institute, Korea Hydro & Nuclear Power Co., LTD.

Objectives: Plasma lipid profiles and Apolipoprotein E (ApoE) are established risk factors for cardiovascular disease (CVD). The knowledge of lipid profile may estimate the potential victims of cardiovascular disease before its initiation and progression and offers the opportunity for primary prevention. The most common ApoE polymorphism has been found to influence plasma lipid concentrations and its correlation with CVD has been extensively investigated in the last decade.

Methods: The ApoE polymorphism and its influence on plasma lipid were investigated in healthy woman workers. The information on confounding factors was obtained through a self-administered questionnaire and ApoE polymorphism was investigated using PCR.

Results: The relative frequencies of alleles E2, E3 and E4 for the study population (n=305) were 0.127, 0.750 and 0.121, respectively. ApoE polymorphism was associated with variations in plasma HDL-cholesterol lipid profile. In order to estimate the independent effects of alleles E2 and E4, as compared with E3, on lipid profile, multiple regression was performed after adjustment for confounding variables such as age, BMI, blood pressure, education status, insulin, fasting glucose, HOMA-IR, menopause. ApoE2 had a negative association with HDL cholesterol and ApoE4 had a positive association with LDL cholesterol.

Conclusions: This study identified that the ApoE and CVD risk factors contribute to the lipid profiles, similar to other studies. The analysis including dietary intake and other gene in further studies may help to identify clear effects on lipid profiles as risk factor for CVD.

Key words: Apolipoprotein E, Cardiovascular disease, Cholesterol, Triglyceride, Koreans, Women's health

J Prev Med Public Health 2010;43(3):213-221

서론

우리나라에서 뇌·심혈관계 질환(cerebro- and cardiovascular disease)은 여성과 남성 모두에서 사망을 야기하는 3대 원인 중 하나이며, 경제발전, 생활습관 및 식이패턴의 서구화 등으로 꾸준히 증가하고 있다 [1]. 뇌혈관계 질환의 경우 여성의 사망률은 남성보다 높은 편이며, 전체 사망원인에서 차지하는 비중은 꾸준히 증가하고 있는 추세이다.

또한 여성은 남성에 비하여 심혈관계 질환의 발현이 약 10년 정도 늦게 나타나고, 증상이 광범위하게 나타날 뿐만 아니라 의료수준은 남자보다 낮은 상태이다 [2].

현재 우리나라 여성의 평균 수명은 82.7세로 남성 보다 6.6세 높게 나타나지만, 여성의 건강수명은 69.6세로 평균 수명에 비하여 약 10년 정도 짧아 [3], 일생에서 약 10년 정도는 질병이나 사고로 인한 통증, 신체적 불편, 정서적 불안 및 우울감에 시달리며 살아가고 있는 것으로 조사되었다

[2]. 기존 연구서는, 여성이 남성에 비하여 중년 이후 각종 질환 유병률이 더 높으며, 건강관련 삶의 질이 더 낮은 것으로 보고 하였다 [4]. 또한 성별에 의한 건강의 차이와 평균 수명 연장은 여성의 사회적 의료비용 증가를 초래 할 수 있기 때문에 높은 관심과 대책이 요구되고 있는 실정이다 [2].

심혈관계 질환의 주요 요인으로는 심장질환 가족력, 흡연, 고혈압, 비만, 높은 총 및 저밀도 지단백 콜레스테롤, 낮은 고밀도 지단백 콜레스테롤, 당뇨, 운동부족 등이 있다. 이외에도 사회경제적 상태(socioeconomic status), 생활양식 등이 잠재적 위험 인자로 보고되고 있으며, 이러한 위험 요인에 동시에 노출되었을 경우에는, 그 효과가 상승 작용하여 심혈관계 질환 발생에 상당한 영향을 끼치게 된다 [5].

특히 혈중 콜레스테롤의 농도는 유전적인 요인과 환경적인 요인에 의해서 영향을 받는데 유전적 요인들 가운데 아포지단백질 E (Apolipoprotein E; ApoE)는 지질 대사에서 매우 중요한 역할을 한다.

ApoE는 주로 간(90%)에서 발현을 하며, 일반적으로 3개의 대립유전자가 존재하는데 E2, E3, E4의 빈도는 다양한 인종 간에 유의한 차이가 나타난다. 정상형인 E3가 가장 흔하고 E3의 단일 아미노산기의 치환에 따라 E2와 E4의 변이 형이 발생된다. E2, E3, E4의 아형(heterozygous phenotypes)들은 각각 순수형($\epsilon 2/2$, $\epsilon 3/3$, $\epsilon 4/4$)과 혼합형(heterozygous phenotypes) ($\epsilon 2/3$, $\epsilon 3/4$, $\epsilon 4/2$)으로 존재 한다 [5]. ApoE3에 비하여 E4는 혈장 콜레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤의 증가와 관련이 있으며, 또한 E4는 HDL 콜레스테롤의 감소, 중성지방의 증가와 알츠하이머 질환에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다 [6]. 반면, ApoE2는 E4와 반대되는 경향을 보인다. 이러한 경향은 주로 ApoE3와 E4보다 LDL 수용체에 대한 ApoE2의 친화력이 낮기 때문이며, 이 결과 ApoE2가 결합된 카이로마이كرون 잔존물이나 초저밀도 지단백질의 대사가 저하되는 것으로 알려져 있다 [7]. 이 외에도 성별, 인종간 ApoE 유전자 다형성에 따른 혈중 지질수준의 유의한 변화가 관찰되었다 [8].

지금까지 심혈관계 질환의 위험요인 중 하나인 ApoE와 혈중 지질농도와의 관련성을 규명하는 연구는 많이 이루어져왔으나, 여성을 대상으로 한 국내 연구는 비교적 제한된 차원에서 진행되거나 건강한 성인 여성의 경향에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 따라서 이 연구에서는 건강한 성인여성을 대상으로 ApoE, 연령, BMI, 혈압, 교육 수준, 인슐린, 공복 혈장 포도당, HOMA-IR, 폐경 유무와 같은 심혈관계질환 위험요인들과 혈중 지질농도와의 연관성을 살펴보고자 수행하였다. 또한 이 연구는 심혈관계질환 위험요인의 분포 경향을 파악하고, 향후 여성을 위한 중재 프로그램

개발의 기초 자료를 제공하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상자

이 연구는 근로자 건강검진에 참여한 여성 309명을 대상으로 2007년 3월부터 10월까지 실시하였으며, 참여하는 모든 대상자에게는 연구내용에 대하여 충분히 설명한 후, 서울아산병원 기관연구윤리심의위원회(IRB)에서 승인한 연구 참여 동의서를 받았다.

2. 설문 조사 및 신체 계측

대상자의 일반사항은 설문지를 이용하여 조사가 이루어졌으며, 조사에 사용된 설문지는 교육상태, 생활습관(운동, 음주)을 파악할 수 있도록 개발되었다. 교육상태는 초등학교 졸업, 중학교 졸업, 고등학교 졸업, 전문대학교 졸업, 대학교 졸업, 대학원 졸업으로 나누었다. 운동의 경우 지난 한 주 동안 규칙적인 운동(1회 30분 이상)을 하는 빈도를 조사하였으며, 음주습관은 지난 1년 동안 주당 평균 음주 횟수를 조사하였다.

신장과 체중은 신체 자동계측기를 이용하여 가벼운 옷차림 상태에서 신발을 벗고 이루어졌으며, 체지방율과 복부 지방은 In-body 720 (Biospace Co. LTD, Seoul, Korea)을 이용하여 측정하였다. 계측된 신장과 체중에 근거하여 체질량지수(체질량지수=체중(kg)/신장(m²))를 산출하여 체격 크기의 지표로 삼았다.

연구에 동의한 309명을 대상으로 공복상태에서 편안하게 앉은 자세로 10분 이상 휴식을 취한 후 FT-700R (Jawon Medical, Seoul, Korea)을 사용하여 수축기 및 이완기 혈압을 측정 하였으며 높은 수치를 나타낸 대상자는 안정과 심호흡을 한 후 다시 측정하여 낮은 수치를 기록하였다.

3. 혈액 채취 및 분석

8시간 공복 상태에서 해당일 아침에 혈액을 채취하여 당 대사 지표로 공복혈장 포도당과 인슐린 농도를 측정하였으며, 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, 중성지방 농도 등을 자동분석기인 Cobas Integra 800 (Roche. Diagnostics, Mannheim, Germany)을 통하여 측정하였다. 공복혈장 포도당 농도와 인슐린 농도로부터

homeostasis model assessment를 통한 인슐린저항성 지표 (HOMA-IR)를 계산하였다 [9].

$HOMA-IR = (\text{공복 시 인슐린 } \mu\text{IU/mL} \times \text{공복시 혈당 mg/dL}) / 405$

4. Apolipoprotein E genotyping

Genomic DNA (gDNA)는 Geneall[®] Blood SV kit (Geneallbiotechnology, Seoul, Korea)를 이용하여 말초혈액에서 추출하였다. 정제된 gDNA의 농도는 Nanodrop (Nanodrop technologies, Delaware, USA)을 이용하여 흡광도 260/280 nm에서 측정하였고, 260/280 비율이 1.7에서 2.0 사이의 gDNA를 PCR 반응에 사용하였다.

gDNA는 Thermal Cycler (Takara, kyoto, Japan)를 사용하여 올리고뉴클레오타이드 primer F4 (5' -ACAGAATTCG CCGCGCCTGGTACAC-3'), F6 (5' -TAAGCTTGGCACGG CTGTCCAAGGA-3')로 PCR 증폭하였다. PCR 증폭반응에는 100 ng의 gDNA, 1X i-StarTaqTM DNA polymerase 완충액 (Intronbiotech, Sungnam, Korea), 1.5 mM MgCl₂, 각각 250 mM dATP, dCTP, dGTP, dTTP, 1 U i-StarTaqTM DNA polymerase (Intronbiotech, Sungnam, Korea), 10% DMSO, 5 pmol의 F4와 F6 primer (Bioneer, Daejeon, Korea)를 사용하였다. PCR 반응조건은 94°C에서 5분간 변성 후, 94°C에서 30초 변성, 60°C에서 25초 결합반응, 72°C에서 25초 신장반응을 30회 반복하여 증폭시킨 후, 72°C에서 5분간 최종반응을 시켰다.

ApoE 유전자 분석을 위해 각 PCR 증폭 산물 10 μL 에 5U HhaI (Intronbiotech, Sungnam, Korea)을 첨가하여, 37°C에서 3시간 이상 반응 후 EtBr (0.2 mg/l)이 포함된 3% 아가로스젤에서 전기영동을 시행하였다. 전기영동 후 아가로스젤에 UV를 조사한 후 HhaI로 인하여 잘려진 절편의 크기를 분석하여 ApoE 유전자를 genotyping 하였다 [10].

5. 통계 분석

통계처리는 SAS version 8.2 (SAS Inc., Cary, NC, USA)을 이용하여 각 변인마다 평균과 표준편차를 구하였으며, ApoE 유전자형에 따른 각 군간의 임상적 및 생화학적 차이 (연령, 성별, 체질량 지수, 혈압, 혈당, 혈중 지질 등), 운동, 흡연력, 음주습관의 차이를 일원분산분석 (one-way ANOVA) 및 chi-square test를 이용하여 검정하였다. 혈중 지질 수준을 종속변수로 하고, ApoE 유전자 다형성 및 연령, BMI, 혈압, 교육 수준, 인슐린, 공복 혈당 포도당 등을 독립

Table 1. ApoE genotype and allele frequencies (N=309)

	n	%
Apo E genotype		
$\epsilon 2/2$	-	-
$\epsilon 2/3$	39	12.6
$\epsilon 2/4$	4	1.3
$\epsilon 3/3$	229	74.1
$\epsilon 3/4$	34	11.0
$\epsilon 4/4$	3	1.0
Apo E allele		
E2	39	12.8
E3	229	75.1
E4	37	12.1

E2 allele includes $\epsilon 2/2$ and $\epsilon 2/3$ subjects.

E3 allele includes $\epsilon 3/3$ subjects.

E4 allele includes $\epsilon 3/4$ and $\epsilon 4/4$ subjects.

The $\epsilon 2/4$ genotype is not included in apo E allele.

변수로 하여 이들 위험 요인이 혈중 지질에 미치는 영향을 알아보기 위해 다중 선형 회귀분석 (multiple linear regression analysis)을 실시하였다. 이때 ApoE 유전자 다형성 (ApoE3=0, ApoE2 또는 E4=1)과 폐경 유무 (폐경 전=0, 폐경 후=1)는 더미변수 (dummy variables)로 처리하였다. p 값은 0.05 미만인 경우를 통계학적 의미가 있는 것으로 정의하였다.

결 과

이 연구 대상자는 전체 대상자 중 ApoE 표현형의 빈도는 $\epsilon 3/3$ 가 229명 (74.1%)으로 가장 많았으며, $\epsilon 2/3$ 가 39명 (12.6%), $\epsilon 3/4$ 가 34명 (11.0%), $\epsilon 2/4$ 가 4명 (1.3%), $\epsilon 4/4$ 는 3명 (1.0%)으로 나타났다. 또 대립유전자에 따라 분류하였을 때 E3가 229명 (75.1%)으로 빈도가 가장 높게 나타났으며, E4의 빈도가 37명 (12.1%)으로 가장 낮았다 (Table 1).

신체적 및 대사적 특성을 살펴보면 (Table 2), 전체 대상자의 평균 연령은 36.1 ± 6.9 세, BMI는 $21.2 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ 로 나타났다. 생화학적 특성 중 평균 혈당치는 $88.5 \pm 11.3 \text{ mg/dL}$, 총콜레스테롤은 $177.8 \pm 31.8 \text{ mg/dL}$, HDL 콜레스테롤은 $61.0 \pm 13.5 \text{ mg/dL}$, LDL 콜레스테롤은 $106.4 \pm 27.7 \text{ mg/dL}$, 중성지방은 $82.3 \pm 42.2 \text{ mg/dL}$ 로 나타났다. 또한 일주일에 평균 0.9 ± 0.6 회 정도 음주를 하는 것으로 조사되었으며, 한 주 동안 규칙적인 운동을 하는 빈도는 1.7 ± 0.9 회로 나타났다. 교육 수준은 대학 이상의 학력자가 74.1%, 폐경인 여성은 10.8%로 나타났다 (not shown).

혈중 지질 수준과 심혈관계 위험 요인으로 알려진 여러 변수들의 유의한 상관관계는 Table 3과 같다. 연령 ($r = 0.245$)과 BMI ($r = 0.231$)는 총콜레스테롤과 양의 상관관계

Table 2. Anthropometric and biochemical characteristics of the subjects

Variable	n	Mean ± SD
Age (y)	305	36.1 ± 6.9
BMI (kg/m ²)	305	21.2 ± 2.5
Insulin (mg/dL)	305	4.4 ± 3.4
Glucose (mg/dL)	305	88.5 ± 11.3
Total-Cholesterol (mg/dL)	305	177.8 ± 31.8
HDL-Cholesterol (mg/dL)	305	61.0 ± 13.5
LDL-Cholesterol (mg/dL)	305	106.4 ± 27.7
Triglycerides (mg/dL)	305	82.3 ± 42.2
HOMA-IR	305	1.0 ± 0.9

BMI: body mass index; HDL: high density lipoprotein.

LDL: low density lipoprotein.

HOMA-IR: fasting insulin (μ U/mL) \times fasting glucose (mg/dL)/405.

Table 3. Pearson's correlations coefficient of plasma lipid profiles with variables

Variable	Total-C	HDL-C	LDL-C	Triglycerides
Age	0.245	-0.106	0.246	0.215
	<0.001	0.063	<0.001	0.001
BMI	0.231	-0.254	0.305	0.304
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
SBP	0.035	-0.194	0.139	0.057
	0.538	0.001	0.015	0.325
DBP	-0.010	-0.130	0.074	0.059
	0.861	0.022	0.199	0.303
Drinking times	-0.047	0.058	-0.085	-0.037
	0.414	0.311	0.137	0.521
Exercise freq.	0.075	0.089	0.041	-0.057
	0.194	0.120	0.473	0.323
Education	-0.092	0.083	-0.139	-0.152
	0.107	0.146	0.015	0.008
Insulin	0.070	-0.210	0.124	0.244
	0.224	0.001	0.031	<0.001
Glucose	0.150	-0.081	0.132	0.118
	0.414	0.160	0.022	0.039
HOMA-IR	0.097	-0.208	0.143	0.255
	0.089	0.001	0.013	<0.001

Values are Pearson's correlation coefficient *r* with *p*-value.

Total-C: total-cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol.

LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol.

BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure.

DBP: diastolic blood pressure, HOMA-IR: fasting insulin (μ U/mL) \times fasting glucose (mg/dL)/405.

를 보였고, BMI ($r = -0.254$), SBP ($r = -0.194$), DBP ($r = -0.130$), 인슐린 ($r = -0.210$), HOMA-IR ($r = -0.208$)는 HDL 콜레스테롤과 음의 상관관계가 나타났다. LDL 콜레스테롤은 연령 ($r = 0.246$), BMI ($r = 0.305$), SBP ($r = 0.139$), 인슐린 ($r = 0.124$)과 HOMA-IR ($r = 0.143$)는 양의 상관관계가 나타났으나, 교육수준 ($r = -0.139$)과는 음의 상관관계가 나타났다. 중성지방의 경우는 연령 ($r = 0.215$), BMI ($r = 0.304$), 인슐린 ($r = 0.244$), 혈중 포도당 농도 ($r = 0.118$), HOMA-IR ($r = 0.255$)과는 양의 상관관계가 나타났으나, 교육 수준 ($r = -0.152$)과는 음의 상관관계가 나타났다.

ApoE 유전자형에 따른 혈중 지질 수준을 살펴보면

Table 4. Lipid profiles levels of subjects with different ApoE alleles (N=305)

Allele	Total-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)
E2	174.8 ± 35.7	55.7 ± 13.5 ^b	105.5 ± 30.7	95.7 ± 48.4
E3	177.1 ± 31.1	62.0 ± 13.6 ^a	104.9 ± 27.1	80.9 ± 42.5
E4	185.4 ± 32.0	60.5 ± 12.2 ^{ab}	116.3 ± 26.5	77.4 ± 30.3
<i>p</i> -value	0.283	0.028	0.065	0.095

p value for ANOVA.

Values are mean \pm SD.

Total-C: total-cholesterol.

HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol.

LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol.

E2 allele: n=39, E3 allele: n=229, E4 allele: n=37.

p<0.05, significantly different among 3 alleles by Duncan's multiple comparison.

Means with the same letter are not significantly different.

(Table 4), 총콜레스테롤은 E4 유전자형이 185.4 \pm 32.0 mg/dL으로 가장 높게 나타났지만 통계적으로 다른 유전자형과 유의한 차이는 보이지 않았다. HDL 콜레스테롤은 E3 유전자형이 62.0 \pm 13.6 mg/dL로 E2 유전자형 55.7 \pm 13.5 mg/dL에 비하여 유의한 차이가 관찰되었다 ($p = 0.028$). LDL 콜레스테롤은 E4 유전자형이 116.3 \pm 26.5 mg/dL로 세 유전자형 중 가장 높은 농도로 나타났고, 중성지방은 E2 유전자형이 95.7 \pm 48.4 mg/dL로 가장 높았지만 이들 혈중 지질 농도는 경계적으로 유의한 차이만을 나타냈다.

Table 5는 ApoE, 연령, BMI, 혈압, 교육 수준, 인슐린, 공복 혈장 포도당, HOMA-IR, 폐경 유무를 보정하여 다중 선형 회귀분석을 실시한 결과이다. 보정된 위험 요인들은 혈중 지질 수준과 유의한 상관관계가 나타난 변수만을 포함하였다. 그 결과, 연령 ($p = 0.022$)과 BMI ($p = 0.005$)가 높고 폐경기 여성 ($p = 0.005$)일수록 총콜레스테롤이 증가하는 경향이 나타났다 ($r^2 = 0.148$). HDL 콜레스테롤은 ApoE2 유전자형 ($p = 0.010$)이고 BMI ($p = 0.002$)가 증가할수록 감소하는 경향이 나타났다 ($r^2 = 0.135$). LDL 콜레스테롤에서는 ApoE3에 비하여 E4 ($p = 0.032$)인 경우에는 그 농도가 증가하는 것으로 나타났고, BMI ($p = 0.001$)가 증가하거나 폐경기 여성 ($p = 0.025$)일수록 증가하는 것으로 나타났다 ($r^2 = 0.168$). 중성지방의 경우에는 연령 ($p = 0.045$)과 BMI ($p = 0.001$)가 증가할수록 높아지는 경향을 보였다 ($r^2 = 0.172$).

고찰

국내에서 뇌·심혈관계 질환은 1992년부터 여성 사망률이 남성을 초과한 유일한 사인이며, 전체 사망자에서 차지하는 비율이 점차 증가하고 있는 질환 중 하나이다 (Figure 1)

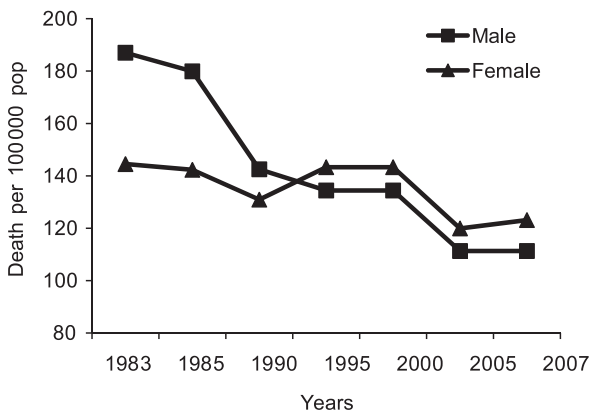


Figure 1. Total annual mortality for diseases of the circulatory system by sex, 1983-2007 in South Korea [11].

[11]. 미국의 경우에는, 심혈관계 질환에 의한 사망이 1984년을 기점으로 여성이 남성을 추월하였고, 전체 사망률에서 차지하는 비율이 가장 높게 나타남을 보고하였다 [12]. 뇌·심혈관계 질환의 위험 요인으로는 높은 혈장 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤, 낮은 HDL 콜레스테롤, 높은 수준의 중성지방이 잘 알려져 있다 [13]. 한편, ApoE는 E2, E3, E4 세 개의 동종 형태를 가지고 있는데, 이에 따라 6개 유전자형을 가지고 있으며 콜레스테롤 및 지질 대사에 있어서 매우 중요한 역할을 수행하고 있다. 따라서 많은 연구들이 심혈관계질환 및 위험 요인과 ApoE와의 관련성에 대해 진행되어 왔지만 국내의 경우에는 제한된 차원에서 진행된 연구이거나 건강한 성인 여성을 대상으로 한 연구는 드문 실정이다. 따라서 이 연구에서는 심혈관계 위험 요인으로 알려진 연령, BMI, 혈압, 교육수준, 인슐린, 공복 혈장 포도당 등과 ApoE 유전자형이 혈중 지질 수준에 미치는 영향과 이들의 관계에 대해 건강한 성인 여성을 대상으로 살펴보고자 하였다.

1. Apolipoprotein E

이 연구에서 전체 대상자의 ApoE 유전자형 빈도는 정상형인 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 가 74.1%로 가장 높은 빈도를 보였으며, 75.1%가 E3 그룹에 해당되었다. 이러한 빈도는 이전의 보고들과 유사하였으나, 이 연구 대상자들의 E2와 E3의 빈도가 12.8%와 12.1%로 비슷한 수준을 보이는 것은 한국인을 대상으로 한 다른 연구에서 낮은 E2의 빈도를 보고한 것과 다른 양상이다 [9]. 그러나 이러한 양상은 인종이나 지역이 ApoE 유전자형의 분포에 영향을 미치지 않았거나 또는 다양한 분석 방법이 영향을 미쳤을 것으로 판단된다 (Table 6)[14].

한편 뇌·심혈관계 질환은 환경적 요인에 의해 많은 영

Table 5. Multiple regression analysis on lipid profiles

Variable	β	SE	p<	r ²	F (p)
Total-cholesterol				0.148	4.62 (<0.001)
Apo E2	-4.304	5.341	0.421		
Apo E4	6.313	5.373	0.241		
Age	0.773	0.337	0.022		
BMI	2.243	0.783	0.005		
Menopause	18.084	6.404	0.005		
HDL-cholesterol				0.135	4.16 (<0.001)
Apo E2	-5.920	2.283	0.010		
Apo E4	-1.226	2.297	0.594		
Age	-0.152	0.144	0.293		
BMI	-1.058	0.335	0.002		
Menopause	4.444	2.738	0.106		
LDL-cholesterol				0.168	5.37 (<0.001)
Apo E2	-1.079	4.588	0.814		
Apo E4	9.960	4.615	0.032		
Age	0.513	0.289	0.077		
BMI	2.492	0.672	0.001		
Menopause	12.401	5.501	0.025		
Triglycerides				0.172	5.54 (<0.001)
Apo E2	9.326	6.981	0.183		
Apo E4	-4.784	7.023	0.496		
Age	0.887	0.440	0.045		
BMI	3.850	1.023	0.001		
Menopause	10.065	8.370	0.230		

Multiple regression analysis performed taking E3, Non-menopause as the reference.

β regression coefficient, SE: standard error, r²: adjusted coefficient of determination, F (p): results from F-test of model and p values of the tests.

BMI: body mass index.

HDL-cholesterol: high density lipoprotein-cholesterol.

LDL-cholesterol: low density lipoprotein-cholesterol.

Table 6. Comparisons of ApoE allele frequencies in different populations or ethnic groups

Population [ref]	Sample number	Allele frequencies (%)		
		E2	E3	E3
Taiwan [14]	220	8.4	85.2	6.5
Japan [32]	1126	4.6	84.9	10.5
China [33]	396	28.2	61.0	10.9
Spain [8]	614	8.0	84.2	7.8
Poland [16]	170	7.6	81.8	10.6
Korea [9]	92	7.6	72.8	19.6
Korea [6]	158	13.3	72.5	14.2
This study	309	12.8	75.1	12.1

향을 받는 다중 유전자 질환(polygenic disease)이라고 할 수 있다. 특히 심혈관계질환과 관련된 유전인자 정보는 여전히 부족한 상황이지만, 지금까지는 지질 대사와 관련된 ApoE 유전자 다형성이 여러 분야에서 가장 많이 수행되어 왔다 [15].

선행 연구를 통해서 ApoE2가 ApoE3에 비해 낮은 혈장 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 농도와 관련이 있고 높은 중성지방과 관련이 있다고 보고 된 반면, ApoE4는 높은 혈장 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤과 관련이 있다고 보고되

었다 [5]. 이와 같은 ApoE 유전자 다형성에 따른 상이한 혈장 지질 이상현상은 이 연구에서도 유사하게 나타났다.

ApoE 다형성에 따른 HDL 콜레스테롤 농도를 비교한 결과에서는 정상형인 ApoE3에 비하여 ApoE2가 유의하게 낮은 농도로 나타났으며, 여러 위험 요인을 보정한 후에도 정상형인 ApoE3에 비해 유의하게 감소하는 경향을 보였다. 이것은 건강한 성인을 대상으로 진행된 다른 연구 결과 [7]와 일치하는 것으로 나타났다. 스페인 여성 393명을 대상으로 한 연구 [8]나 폴란드인을 대상으로 한 연구 [16]에서는 ApoE4 유전자형이 다른 ApoE 유전자형에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 LDL 콜레스테롤 농도가 나타남을 보고하였고, 이와 유사하게 이 연구에서도 LDL 콜레스테롤 농도가 ApoE4에서 가장 높게 나타났지만 통계적 유의성은 한계적으로 나타났다 ($p < 0.065$). 또한 여러 위험 요인을 보정한 회귀분석에서도 선행 연구 [8]와 동일하게 ApoE2의 유전자형일수록 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤이 감소하는 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다. 우리나라 성인 남녀를 대상으로 심혈관계 위험 요인을 보정한 연구에서는 ApoE4 유전자형일수록 LDL 콜레스테롤이 유의하게 증가하는 경향이 보고되었으며 [9], 이 연구에서도 ApoE4 유전자형일수록 LDL 콜레스테롤이 증가하는 경향이 통계적으로 유의하게 관찰되었다. 이러한 경향은 혈중 지질 농도가 지질 대사 과정 중 수용체에 대한 친화성이 E3에 비하여 차이가 나타나기 때문인 것으로 보인다 [5]. 중성지방의 경우, ApoE 유전자형에 따라 비교하였을 경우 ApoE2 유전자형이 다른 유전자형에 비해 높은 농도를 보이고, 여러 변수를 보정한 회귀분석 후에도 ApoE3 유전자형에 비해 ApoE2 유전자형일수록 중성지방에서는 농도가 증가하는 것으로 나타났지만, 통계적 유의성은 없는 것으로 나타났다. 한국인의 경우 전체 에너지 섭취량에서 상대적으로 탄수화물의 섭취가 높으며, 높은 탄수화물 섭취는 혈중 중성지방의 수준을 증가시키고, HDL 콜레스테롤 농도는 낮추는 것으로 알려져 있다 [1]. 하지만 이 연구에서는 식이 탄수화물의 섭취량을 고려하지 않았기 때문에 통계적 유의성이 낮은 것으로 판단된다.

2. 연령 및 체질량 지수(Body Mass Index; BMI)

연령의 증가는 뇌·심혈관계 위험인자로 잘 알려져 있으며 [5], 많은 연구들이 연령의 증가와 혈중 지질 수준과 관련성을 보고하였다. 일본의 40-60대 여성을 대상으로 한 연구에 의하면 연령 증가에 따라 혈중 콜레스테롤 농도가 상승되는 것을 보고하였다 [17]. 이 연구에서 연령은 총콜레스테

롤, LDL 콜레스테롤과 중성지방에서 양의 상관관계를 보였으며, 다중 회귀분석을 실시한 후에도 연령의 유의한 경향이 관찰되었다.

한편, 많은 연구에서 BMI 증가와 뇌·심혈관계질환 사이의 연관성에 대해 보고 된 바와 같이 이 연구에서도 이전의 연구들과 일관된 경향을 보였다 [18]. 그러나 다른 비만도 예측지표에 비하여 단순히 체중과 신장을 기준으로 한 BMI가 비만을 과소평가하는 경향이 있으므로, 실질적인 체지방을 보여줄 수 있는 체지방율과 같은 변수를 이용하여 비만도를 정확히 파악하여 혈중 지질 농도와와의 관련성을 살펴보는 것이 중요하리라 생각된다.

3. 혈압

이 연구에서 대상자의 평균 수축기/이완기 혈압은 113.1 ± 13.6 mmHg/ 73.7 ± 8.7 mmHg이며, ApoE 유전자형에 따른 혈압은 통계적으로 유의하게 나타나지 않은 것으로 나타났다. 높은 혈압은 뇌·심혈관계 질환의 매우 중요한 위험 요인 중 하나이며, 여러 연구를 통해 이들의 관련성이 보고되었지만, 이 연구의 경우 대상자 연령이 상대적으로 젊고, 질환이 없는 건강한 여성을 대상으로 분석이 진행되었기 때문에 통계적 유의성이 낮은 것으로 생각된다. 이전 연구들의 메타분석 결과에서는 고혈압이 있는 중년 성인에서 혈압의 감소는 심혈관계질환의 사망률을 감소시키는 것으로 추정하였고, 무작위 임상시험(randomized controlled trial) 연구에서는 수축기 혈압이 장기적으로 5-6 mmHg 정도 낮아지는 것은 뇌졸중 위험도를 약 35-40% 감소시키는 것으로 보고되었다 [19].

4. 교육 수준

사회경제적 상태(socioeconomic status)는 이환율과 사망률 예측에 있어 가장 중요한 요인 중 하나이다. 교육 수준은 많은 역학 연구에서 일반적으로 사회경제적 상태를 측정하는데 이용된다. 미국의 NHANES III (1988-1994) 자료를 이용하여 성인 남녀의 교육 수준과 혈중 지질과의 관계를 살펴본 연구 [20]에서는, 교육 수준이 낮을수록 총콜레스테롤 (≥ 240 mg/dL)과 HDL 콜레스테롤 (< 40 mg/dL)에서 고위험도 범위에 속하는 대상자의 분포가 높게 나타남을 보고하였다. 이러한 결과와 유사하게 이 연구에서도 LDL 콜레스테롤과 중성지방에서 교육 수준과 유의한 음의 상관관계가 관찰되었다. 그러나 여러 위험 요인을 보정한 회귀분석에서는 교육 수준의 영향이 없는 것으로 나타났는데, 이는 이

연구 대상자의 약 74%가 전문대학 졸업자 이상으로 선행 연구에 비하여 상대적으로 높은 교육 수준을 받은 대상자의 빈도가 높게 나타나기 때문으로 보인다. 교육 수준이 높은 경우에는 사회·경제적으로 안정된 위치로 인한 수입, 문제해결 능력, 생활양식과 건강문제에 대한 관심이 상대적으로 교육 수준이 낮은 경우에 비하여 높아 [21], 이 연구의 회귀분석 결과에 영향을 미쳤을 것으로 판단된다.

5. 인슐린 농도, HOMA-IR 및 혈당

최근에는 여러 연구를 통해 ‘인슐린 저항성(insulin resistance)’이라던지 ‘대사증후군(metabolic syndrome)’ 즉 말초조직(특히 골격근)의 인슐린 기능의 민감도 감소에 의해 상승된 혈장 중성지방과 HDL 콜레스테롤, 내당능장애(glucose tolerance), 고혈압과 중심성비만이 주목을 받고 있다 [22]. 심혈관계질환의 발생 위험은 특히 인슐린 저항성을 반영하는 고인슐린혈증과 연관성이 알려져 있다 [23,24]. 그러나 이 연구에서 고인슐린혈증을 반영하는 공복 인슐린 농도는 ApoE 유전자형에 따른 차이가 발견되지 않았고 심혈관계질환의 여러 위험 요인을 보정한 후에도 혈중 지질 수준과도 통계적 관련성을 보이지 않았다. 그러나 공복 인슐린 및 포도당 농도를 고려하여 인슐린 저항성을 평가하는 HOMA-IR는 ApoE2 유전자형이 1.28로 다른 유전자형에 비하여 유의하게 높은 경향을 보여주었다. 이 연구 결과와 유사하게 HOMA-IR을 5분위수로 층화하여 ApoE 유전자형의 분포 변화를 살펴본 연구에 따르면 중성지방과 HOMA-IR이 높은 5분위수로 갈수록 강하게 증가하는 경향을 보고 하였지만 [25], 일부 연구에서는 ApoE와 HOMA-IR과는 유의한 연관성이 나타나지 않는다고 보고하였다 [9].

공복 시 혈당은 이번 연구 결과에 제시하지 않았지만 ApoE 유전자형에 따라서는 다른 유전자형에 비해 E3 유전자형에서 다소 높은 농도가 나타났지만 통계적 차이는 없었다. 기존 연구에서는 E3 유전자형을 가진 여성에서 E4군에 비해 유의한 차이를 보였지만 [7], 비만인 남성을 대상으로 한 연구에서는 E4 유전자형을 가진 대상자가 다른 ApoE 유전자형에 비해 유의하게 혈당 농도가 높게 나타남을 보고하였다 [26]. 또한, 여러 위험 요인을 보정하여 회귀분석을 실시하여 지질 수준과의 연관성을 살펴본 결과, 유의함이 나타나지는 않았지만, 전체 대상자가 상대적으로 젊은 점을 고려해 볼 때 이들 관계가 통계적으로 나타나지 않았을 수도 있고, 이들 위험 요인 외에 다른 요인이 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 따라서 향후 연구에서는 여러 위험 요인을 포함한 연관성 분석이 필요하리라 보여진다.

6. 폐경

아직까지 논쟁의 여지가 남아있기는 하지만, 여러 연구를 통해서 폐경은 심혈관계질환의 발생률을 증가시키는 것으로 보고되고 있다. 기존 폐경기 여성을 대상으로 한 연구에서는 폐경 전에 비해 폐경 후에 총콜레스테롤 농도가 상승하는 것을 발견하였다 [27]. 이와 유사하게 이 연구의 회귀분석 결과에서도 폐경일수록 중성지방을 제외한 모든 혈중 지질 수준에 영향을 미치는 것으로 나타났다.

그러나 이번 연구 대상자에서 폐경인 대상자의 수는 적은 편이고, 또한 상대적으로 대부분 젊은 사람을 대상으로 분석이 되었기 때문에, 이러한 결과에 대해 보다 정확한 관련성 평가를 위해서는 폐경 시작연령, 약물복용 유무 등을 파악할 필요가 있겠다.

7. 기타 위험 요인

식이 심혈관계질환 위험인자 중 하나이며, 일부 연구에서는 포화지방산의 섭취 증가가 혈중 LDL 콜레스테롤에 영향을 미치고 불포화지방산과 단일불포화지방산은 LDL 콜레스테롤을 저하시켜서 심혈관계질환과 관련성을 보고 하였다 [28]. 그러나 식이 지방산이 혈전형성에 미치는 영향은 복잡하고 식이섭취조사가 실제 섭취량을 제대로 반영하지 못한다는 한계가 있다. 그러나 이러한 한계점에도 불구하고 식이는 혈중 지질 수준에 대한 영향이 큰 인자 중 하나이기 때문에, 이 연구에서 식이섭취를 조사하지 않은 점은 연구 결과에 영향을 주었을 가능성이 있다. 따라서 향후 연구에서는 식이섭취를 정확히 측정조사할 수 있는 방법을 모색하여 여러 위험 요인과 연관성 분석 및 혈중 지질 수준에 미치는 영향에 대한 분석이 필요하리라 보여진다.

이 연구에서는 음주와 운동은 혈중 지질 농도와 상관관계가 나타나지 않아 회귀분석에는 포함하지 않았다. 이러한 결과는 이 연구에서 지난 1년 동안 주당 평균 음주횟수가 1회 이하인 대상자가 약 94%이고, 운동을 주당 2회 이하로 실시하는 대상자가 전체대상자의 약 82%로 매우 높게 나타났기 때문인 것으로 추측된다. 최근 여성 음주자의 비율은 높은 경제활동 참여와 교육 수준 향상으로 인한 의식 변화에 의해 증가하는 추세이며, 특히 직장 여성에서 그 빈도가 높다는 보고가 있는 반면, 직장에서 여러 가지 역할을 동시에 수행해야 되기 때문에 많은 책임감을 느끼게 되고 특히 직장 여성은 자아 존중감, 사회적지지가 더 높아서 오히려 음주의 빈도가 낮다는 보고도 있다 [29]. 한편 여성의 운동 빈도는 운동관련 지식 및 주변의 지지 부족, 자녀, 가

족에 대한 의무, 노인 부양의 의무 등이 영향을 미치기 때문에 [30, 31] 이러한 요인을 바탕으로 한 추가 연구가 필요하리라 생각된다.

이 연구는 근로자 건강검진에 참여한 여성 305명을 대상으로 심혈관계 위험 요인으로 알려진 연령, BMI, 혈압, 교육수준, 인슐린, 공복 혈장 포도당 등과 ApoE 유전자형이 혈중 지질 수준에 미치는 영향과 이들의 관계에 대해 살펴 보았다. 전체 대상자의 ApoE 유전자형 빈도는 E3가 약 78%로 가장 높게 나타났다. ApoE 유전자형에 따라서 HDL 콜레스테롤의 경우 E3 유전자형이 E2 유전자형에 비하여 유의하게 높은 차이가 나타났다. 연령은 HDL 콜레스테롤을 제외한 모든 혈중 지질 농도와 양의 상관관계를 보였으며, 음주와 운동 횟수를 제외한 심혈관계 위험 요인은 혈중 지질 수준과 통계적으로 유의한 상관관계를 나타냈다. 또한 심혈관계 위험 요인을 보정하여 회귀분석을 실시한 결과, 이러한 위험 요인들은 혈중 지질 농도에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 결론적으로 혈중 지질 수준은 ApoE를 비롯한 여러 위험 요인에 의해 영향을 받는 것을 확인하였으며, 식이섭취나 다른 유전자 요인을 포함하여 분석한다면 좀더 혈중 지질 농도에 미치는 영향에 대해서 명확한 결과를 발견 할 수 있을 것이다.

감사의 글

이 연구는 한국수력원자력(주) 자체 연구과제(A06NS03)의 연구비 지원을 받아 수행되었습니다.

참고문헌

- Park SH, Lee KS, Park HY. Dietary carbohydrate intake is associated with cardiovascular disease risk in Korean: analysis of the third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III). *Int J Cardiol* 2010; 139(3): 234-240.
- Grace SL, Fry R, Cheung A, Stewart DE. Cardiovascular disease. *BMC Womens Health* 2004; 4(Suppl 1): S15.
- Korean National Statistical Office. *Life Tables for Korea*. Daejeon: Korean National Statistical Office; 2007. (Korean)
- Ham OK, Kim BJ, Lee YA. Cardiovascular disease risk according to socioeconomic factors among low-income midlife women. *J Korean Acad Public Health Nurs* 2008; 22(1): 27-38. (Korean)
- Kolovou GD, Anagnostopoulou KK. Apolipoprotein E polymorphism, age and coronary heart disease. *Ageing Res Rev* 2007; 6(2): 94-108.
- Kim HC, Kim DK, Choi IJ, Kang KH, Yi SD, Park J, et al. Relation of Apolipoprotein E polymorphism to clinically diagnosed Alzheimer's disease in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55(2): 115-120.
- Larson IA, Ordovas JM, DeLuca C, Barnard JR, Feussner G, Schaefer EJ. Association of Apolipoprotein (Apo)E genotype with plasma ApoE levels. *Atherosclerosis* 2000; 148(2): 327-335.
- Gómez-Coronado D, Alvarez JJ, Entrala A, Olmos JM, Herrera E, Lasunción MA. Apolipoprotein E polymorphism in men and women from a Spanish population: allele frequencies and influence on plasma lipids and Apolipoproteins. *Atherosclerosis* 1999; 147(1): 167-176.
- Shin MJ, Cho EY, Park HY, Cho HK, Lee JH, Jang Y. Association of ApoE polymorphism with variations in lipid and small dense LDL in Koreans with low fat intake. *Nutr Res* 2003; 23(10): 1369-1378.
- Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human Apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990; 31(3): 545-548.
- Korea National Statistical Office. *Annual Report on the Cause of Death Statistics*. Daejeon: Korea National Statistical Office; 2007. (Korean)
- American Heart Association. Women and cardiovascular diseases: statistics. Statistical fact sheet-populations [cited 2009 Nov 23] Available from: URL: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/12362040121121Ntl.pdf>.
- Kim NS, Moon OR, Kang JH, Lee SY, Jeong BG, Lee SJ, et al. Increasing prevalence of obesity related disease for Koreans associated with overweight and obesity. *Korean J Prev Med* 2001; 34(4): 309-315. (Korean)
- Lin SK, Kao JT, Tsai SM, Tsai LY, Lin MN, Lai CJ, et al. Association of Apolipoprotein E genotypes with serum lipid profiles in a healthy population of Taiwan. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34(4): 443-448.
- Frayn KN, Stanner S. *Cardiovascular Disease. Diet, Nutrition and Emerging Risk Factors. The Report of a British Nutrition Foundation Task Force*. Oxford, Ames, Iowa; Blackwell Publishing Ltd.: 2005.
- Bednarska-Makaruk M, Broda G, Kurjata P, Rodo M, Roszczyńko M, Rywik S, et al. Apolipoprotein E genotype, lipid levels and coronary heart disease in a Polish population group. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(8): 789-792.
- Hasegawa T, Nakasato Y, Sasaki M. Factor analysis of lifestyle-related factors in 12,525 urban Japanese subjects. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12(1): 29-34.
- Pardo Silva MC, Janssens AC, Hofman A, Witteman JC, van Duijn CM. Apolipoprotein E gene is related to mortality only in normal weight individuals: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2008; 23(2): 135-142.
- Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the

- European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15(10): 1300-1331.
20. Seeman T, Merkin SS, Crimmins E, Koretz B, Charette S, Karlamangla A. Education, income and ethnic differences in cumulative biological risk profiles in a national sample of US adults: NHANES III (1988-1994). *Soc Sci Med* 2008; 66(1): 72-87.
 21. Kagamimori S, Gaina A, Nasermoaddeli A. Socio-economic status and health in the Japanese population. *Soc Sci Med* 2009; 68(12): 2152-2160.
 22. Boorsma W, Snijder MB, Nijpels G, Guidone C, Favuzzi AM, Mingrone G, et al. Body composition, insulin sensitivity, and cardiovascular disease profile in healthy Europeans. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(12): 2696-2701.
 23. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 453-458.
 24. Després JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Québec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 2000; 153(2): 263-272.
 25. Meigs JB, Ordovas JM, Cupples LA, Singer DE, Nathan DM, Schaefer EJ, et al. Apolipoprotein E isoform polymorphisms are not associated with insulin resistance: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2000; 23(5): 669-674.
 26. Elosua R, Demissie S, Cupples LA, Meigs JB, Wilson PW, Schaefer EJ, et al. Obesity modulates the association among APOE genotype, insulin, and glucose in men. *Obes Res* 2003; 11(12): 1502-1508.
 27. Hak AE, Witteman JC, Hagens W, Keyzer JJ, Pop VJ, Uitterlinden AG, et al. The increase in cholesterol with menopause is associated with the Apolipoprotein E genotype. A population-based longitudinal study. *Atherosclerosis* 2004; 175(1): 169-176.
 28. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140(2): 199-270.
 29. Kim MS, Kim KK. Effects of job-related characteristics on alcohol consumption among female workers in Korea. *J Korean Soc Health Educ Promot* 2004; 21(1): 1-23. (Korean)
 30. Choe MA, Hah YS, Kim KS, Yi MS, Choi JA. A study on exercise behavior, exercise environment and social support of middle-aged women. *J Korean Acad Nurs* 2008; 38(1): 101-110. (Korean)
 31. Kim IH, Chun H. Employment and married women's health in Korea; beneficial or harmful? *J Prev Med Public Health* 2009; 42(5): 323-330. (Korean)
 32. Kokubo Y, Chowdhury AH, Date C, Yokoyama T, Sobue H, Tanaka H. Age-dependent association of Apolipoprotein E genotypes with stroke subtypes in a Japanese rural population. *Stroke* 2000; 31(6): 1299-1306.
 33. Wang B, Zhao H, Zhou L, Dai X, Wang D, Cao J, et al. Association of genetic variation in Apolipoprotein E and low density lipoprotein receptor with ischemic stroke in Northern Han Chinese. *J Neurol Sci* 2009; 276(1-2): 118-122.