

## 비만아에서 고지혈증과 Apolipoprotein E 다형성의 관계

건양대학교 의과대학 소아과학교실

윤정민 · 임재우 · 천은정 · 고경옥

### Association of apolipoprotein E polymorphisms with serum lipid profiles in obese adolescent

Jung Min Yoon, M.D., Jae Woo Lim, M.D., Eun Jung Cheon, M.D. and Kyoung Og Ko, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea.

**Purpose :** Apolipoprotein E (Apo E) plays a major role in lipoprotein metabolism and lipid transport. Many investigators have described that Apo E polymorphisms is one of the most important genetic determinants for cardiovascular disease. The purpose of this study was to evaluate the association between Apo E polymorphisms and serum lipid profiles in obese adolescent.

**Methods :** We measured the serum concentrations of glucose, apolipoprotein (Apo) A1, Apo B, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), HDL and LDL-cholesterol after overnight fasting in obese adolescent. Apo E polymorphisms were determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

**Results :** 86 obese adolescents participated in this study. The body mass index (BMI) of participants were excess of 95 percentile by age and sex. Male to female ratio was 1.7 and mean age of study group was  $16.2 \pm 1.8$  years. Mean BMI was  $27.4 \pm 2.5$  kg/m<sup>2</sup>.

The frequency of  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  and  $\epsilon 4$  allele were 8.1%, 87.2% and 4.7% respectively. Study populations were classified into the following three genotypes 1) Apo E2 group (n=13, 15.1%) carrying either the  $\epsilon 2/\epsilon 2$  or  $\epsilon 2/\epsilon 3$  2) Apo E3 group (n=65, 75.6%) carrying the most frequent  $\epsilon 3/\epsilon 3$  3) Apo E4 group (n=8, 9.3%) carrying either the  $\epsilon 3/\epsilon 4$  or  $\epsilon 4/\epsilon 4$ . No differences were found among Apo E genotypes concerning age, sex, weight, height and BMI. Apo B and LDL-cholesterol concentrations were significantly higher in the Apo E4 group ( $P < 0.05$ ). No association were found between Apo E genotypes and glucose, Apo A1, TC, TG and HDL.

**Conclusions :** We confirmed that serum concentrations Apo B and LDL-cholesterol were influenced by Apo E genotypes. Apo E polymorphisms seems to influence some alteration of lipid metabolism associated with obesity in adolescent. (Korean J Pediatr 2008;51:42-46)

**Key Words :** Apolipoprotein E, Polymorphism, Obesity

### 서 론

비만은 과도한 양의 지방이 체내에 축적되는 상태로 성인에서는 인슐린 저항성, 지방간, 고지혈증과 같은 대사 증후군(metabolic syndrome)을 동반하여 고혈압, 당뇨, 관상동맥 질환, 동맥 경화증 등의 이환율과 심혈관계 질환으로 인한 사망률을 높인다

접수 : 2007년 9월 5일, 승인 : 2007년 10월 12일

본 논문의 초록은 2006년 대한 소아과 학회 추계 학술 대회에서 발표되었음.

책임저자 : 천은정, 건양대학교병원 소아과청소년과

Correspondence : Eun Jung Cheon, M.D.

전화번호 : 042)600-8972 Fax : 042)600-9090

E-mail : koojook@medimail.co.kr

- 1) 비만은 사회 환경적인 요인, 신체적 요인, 유전적 요인 사이의 복합적인 관련에 의해 발생하며 특히 유전적인 요인은 비만의 이환 및 유병률에 중요한 영향을 주는 것으로 확인되고 있다
- 2) 보고자와 기준에 따라 차이가 있으나 최근 우리나라에서 소아 청소년의 비만은 1980년 이전에 비하여 5-10배 이상 증가하였으며 소아 청소년기에 이미 대사 증후군과 동맥 경화증의 초기 변화가 시작된다는 연구 결과들이 나오고 있다<sup>3-5)</sup>. 그러므로 소아 청소년 비만에 대한 사회적인 관심이 절실하며 특히 비만으로 인한 심혈관계의 합병증의 위험이 높은 군을 선별하여 적극적인 치료를 할 필요가 있다.

Apolipoprotein E (Apo E)는 지단백 대사와 지질의 수송에 중요한 역할을 하는 중요 단백질로  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ 와  $\epsilon 4$ , 3개의 대립

유전자를 가지고 있고  $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ 와  $\epsilon 4/\epsilon 4$  6개의 유전자형을 가지고 있다<sup>6,7</sup>. Apo E 유전자의 다형성에 대한 여러 연구를 통해 알려진 바에 의하면  $\epsilon 3$ 에 비해  $\epsilon 2$ 는 콜레스테롤과 저밀도 콜레스테롤(LDL)의 혈청 수치를 낮추고  $\epsilon 4$ 는 높이는 것으로 알려져 있다<sup>8-11</sup>.

저자들은 Apo E의 다형성이 비만 청소년에서 이상 지혈증의 위험도를 더욱 증가시키는지 알아보고자 하였으며 Apo E가 비만 청소년 중에서도 심혈관계 합병증의 위험성이 높은 군을 선별하여 적극적인 치료를 하는 기준이 될 수 있는지를 확인하기 위해 본 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

2006년 5월부터 7월까지 3개월 동안 대전 시내 중학교 및 고등학교 학생 중 14세 이상 18세 이하의 86명의 비만아를 대상으로 하였다. 비만 지수는 체질량 지수(body mass index, BMI)를 이용하였는데 BMI는 체중(kg)/신장(m)<sup>2</sup>로 산출하여 1999년 소아과학회 영양위원회에서 발표한 각 연령 및 성별에 따른 체질량 지수 95 백분위수 이상을 비만으로 정의하였다. 86명 모두에게 부모 및 학생의 동의를 얻었으며 비만과 관련된 호르몬 이상이나 약물 복용력이 있는 소아는 제외하였다. 모든 대상 소아에서 만성 질환, 약물 투여력은 없었으며 심질환의 가족력 또한 없었다.

대상자들의 신장과 체중은 맨발로 선 상태에서 겹옷을 벗고 소수점 첫 자리까지 측정하였으며 혈압은 oscillometric 혈압계를 사용하여 앉은 자세에서 5분 이상 안정 후 오른쪽 상완에서 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)과 이완기 혈압(diastolic blood pressure, DBP)을 측정하였다. 5분 경과 후 2회 반복 측정하였으며 그 평균값을 구하여 각각 대상자의 혈압으로 정하였다. 혈압 측정 시 맥박수를 2회 반복 측정하여 그 평균값을 맥박수로 정하였다.

대상자들의 허리 둘레와 엉덩이 둘레를 소수점 첫째 자리까지 2회씩 측정하여 그 평균값을 사용하였고 허리 둘레와 엉덩이 둘레의 비를 WHR (waist hip ratio)로 정의하였다.

8시간 금식 후 시행한 혈액검사를 통해 혈당, apolipoprotein (Apo) A1, Apo B, 총콜레스테롤(total cholesterol; TC), 중성지방(triglyceride; TG), 저밀도 콜레스테롤(LDL), 고밀도 콜레스테롤(HDL)을 측정하였고 polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)을 통해 Apo E의 다형성을 검사하였다. Apo E의 다형성은 GeneAmpPCR system 2700 (Applied Biosystems, Foster City, USA)과 InGenius LHR Image Analyzer (SYNGENE, Frederick, USA)를 이용하여 6개의 유전자형( $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ , and  $\epsilon 4/\epsilon 4$ )을 확인하였다. 유전자형이  $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ 인 경우를 Apo E2군으로 하며  $\epsilon 3/\epsilon 3$ 인 경우를 Apo E3군,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 4$ 인 경우를 Apo E4군으로 나누어 각 군 간의

신체 측정치, BMI, 혈액검사 결과 및 고지혈증 간의 관계를 조사하였다.

통계학적 분석은 통계 프로그램 SPSS v12.0을 이용하여 chi-square test와 One-way ANOVA를 시행하였고 P값이 0.05 미만인 경우에 그 통계학적 유의성을 인정하였다.

## 결 과

### 1. 대상자들의 일반적 특성 및 신체 측정치

연구에 포함된 전체 비만아는 86명으로 이 중 남아가 54명, 여아가 32명으로 남아와 여아의 비는 1.7이었으며 평균 나이는  $16.2 \pm 1.8$  세이었고 평균 몸무게는  $74.7 \pm 12.2$  kg, 평균 신장은  $164.7 \pm 8.3$  cm으로 평균 BMI는  $27.4 \pm 2.5$  kg/m<sup>2</sup>이었다.

대상자들의 수축기 혈압과 이완기 혈압은 각각  $117.3 \pm 11.4$  mmHg,  $76.2 \pm 9.6$  mmHg이었으며 맥박수는  $86.3 \pm 12.3$ /min이었다. 허리 둘레와 엉덩이 둘레를 측정하여 계산한 WHR은  $0.86 \pm 0.07$ 이었다(Table 1).

### 2. Apolipoprotein E의 유전자형 빈도

전체 대상아에서 Apo E 유전자 분석에 따른 아형의 빈도(allele frequency)는  $\epsilon 2$ 형이 8.1%,  $\epsilon 3$ 형이 87.2%,  $\epsilon 4$ 형이 4.7%이었다(Table 2). Apo E의 유전자형에 따라  $\epsilon 2/\epsilon 2$ 와  $\epsilon 2/\epsilon 3$ 는 Apo E2군으로  $\epsilon 3/\epsilon 3$ 는 Apo E3군,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ 와  $\epsilon 4/\epsilon 4$ 는 Apo E4군으로 분류하였고 E2군은 13명(15.1%), E3군은 65명(75.6%), E4군은 8명(9.3%)이었다(Table 3).

### 3. Apo E 유전자의 다형성과 고지혈증과의 상관 관계

Apo E2, E3 및 E4, 세 군 사이에 나이, 성별, 체중, 키와 BMI는 차이가 없었다. Apo E3군의 이완기 혈압이 다른 두 군과 비교하여 통계학적으로 유의하게 낮았으며 맥박수와 WHR는 세 군간 차이가 없었다(Table 4).

**Table 1.** General Characteristics of the Children in the Study Population

General characteristics	Total (n=86)
Age (yrs)	16.2±1.8
Sex (M:F)	54:32
Weight (kg)	74.7±12.2
Height (cm)	164.7±8.3
BMI	27.4±2.5
SBP (mmHg)	117.3±11.4
DBP (mmHg)	76.2±9.6
Pulse rate (/min)	86.3±12.3
WHR	0.86±0.07

Values are presented as mean±SD. Abbreviations: BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; WHR, waist hip ratio

**Table 2.** Apolipoprotein E Allele Frequencies

Allele	%
ε 2	8.1
ε 3	87.2
ε 4	4.7

**Table 3.** Apolipoprotein E Phenotype

Genotype	Number of children (%)
ε 2/ε 2	2 (2.3)
ε 2/ε 3	10 (11.6)
ε 3/ε 3	66 (76.8)
ε 3/ε 4	8 (9.3)
ε 4/ε 4	0 (0)
Total	86 (100)

**Table 4.** Clinical Parameters by Apolipoprotein E Phenotype

	Apo E2 (n=13)	Apo E3 (n=65)	Apo E4 (n=8)
Age (yrs)	17.4±1.1	16.1±1.9	15.6±1.8
Sex (M:F)	8:5	40:25	6:2
Weight (kg)	78.6±14.0	74.0±12.2	73.6±8.7
Height (cm)	166.8±9.7	164.3±8.3	164.7±6.3
BMI	28.0±2.5	27.3±2.6	27.1±1.7
SBP (mmHg)	121.7±9.4	115.7±11.8	122.7±8.6
DBP (mmHg)	82.4±9.6	74.5±9.0*	80.1±9.1
Pulse rate (/min)	81.3±9.8	86.7±12.9	91.2±9.6
WHR	0.84±0.05	0.86±0.07	0.87±0.09

Values are presented as mean±SD. Abbreviations: Apo, apolipoprotein; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; WHR, waist hip ratio. \*P<0.05

**Table 5.** Lipid Parameters by Apolipoprotein E Phenotype

	Apo E2 (n=13)	Apo E3 (n=65)	Apo E4 (n=8)
Glucose (mg/dL)	85.2±7.9	86.0±8.2	92.6±8.1
Apo A1 (mg/dL)	125.1±15.0	120.6±15.1	116.5±14.9
Apo B (mg/dL)	66.9±22.5	72.0±15.4	83.4±14.9*
TC (mg/dL)	173.4±37.5	170.1±26.6	189.8±23.0
HDL (mg/dL)	55.1±9.4	51.4±9.3	51.7±11.2
LDL (mg/dL)	95.5±29.5	98.2±20.5	118.8±23.6*
TG (mg/dL)	125.5±68.2	130.0±88.7	130.6±68.9

Values are presented as mean±SD. Abbreviations: Apo, apolipoprotein; TC, total cholesterol; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride. \*P<0.05

고지혈증에 대한 검사에서 혈당, Apo A1, TC, TG, HDL은 각 군간 차이를 보이지 않았으며 Apo B와 LDL만이 Apo E4형에서 유의하게 높은 수치를 보였다(P<0.05, Table 5).

**고 찰**

비만이란 신체를 구성하는 성분 중에 지방조직이 과다하게 축적된 상태를 말하는데 경제 발전과 더불어 영양과잉이 문제가 되고 있으며 비만한 소아가 지속적으로 증가하고 있는 추세이다. 국내 보고에 따르면 1970년대에는 비만아가 2-3%, 1980년대에는 8-12%, 1992년에는 비만 이환률이 13-16%로 그 동안 약 10배 가까이 증가하였다<sup>3, 4)</sup>.

비만 세포의 크기가 증가(hypertrophic)하는 성인 비만과는 달리 비만 세포의 수적인 증가(hyperplastic)가 있어 소아 비만은 치료가 어렵고 조기 진단과 치료가 중요하다. 또한 성인 뿐만 아니라 비만한 소아에서 고지혈증, 지방간, 고혈압, 당뇨병 등과 같은 합병증이 증가하고 있으며 비만한 소아가 성인기까지 비만이 지속될 가능성이 높고 비만의 유병 기간이 성인기에 발생한 비만보다 길기 때문에 비만으로 인한 여러 합병증을 예방하기 위해서는 소아 비만의 조기 발견과 지속적인 추적 관찰 및 적절한 치료가 필요하다<sup>12, 13)</sup>.

비만의 원인은 매우 복잡적이다. 내분비적 요소, 유전적인 요소, 사회 환경적인 요소, 경제적 요소 등 많은 요소가 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 그 동안 소아를 대상으로 한 연구에서 밝혀진 비만과 관련된 요인은 부모의 비만, 식이 습관, 사회경제적 수준 등이 관련이 있는 것으로 알려져 있다<sup>14, 15)</sup>.

최근 비만의 유전적 원인에 대한 관심이 높아지고 있으며 이중 연구가 활발하게 이루어지고 있는 Apolipoprotein E (Apo E)는 299개의 아미노산으로 구성된 arginine이 풍부한 당 단백질로 분자량은 34,200이며 주로 간과 뇌에서 생성되고 거의 모든 지단백에 분포하며 생체 내의 여러 세포 내에 존재하는 것으로 알려져 있다<sup>16)</sup>. Apo E는 LDL 수용체와 특이적으로 반응하여 Apo E가 풍부한 지단백인 VLDL (very low density lipoprotein), 킬로미크론 잔유물, LDL 등의 제거기전 조절에 필수적인 콜레스테롤과 중성지방의 항상성 유지에 필요하며 면역기능의 조절, 신경 세포의 재생을 원활하게 한다<sup>17)</sup>. 또한 Apo E의 다형성은 심혈관계 질환과 고지혈증의 중요한 유전적 결정 인자로 여러 연구를 통해 알려져 있으며 그 외에도 치매, 알츠하이머 병, 뇌졸중, 다발성 경화증 등과 관련이 있음이 보고되었다<sup>18, 19)</sup>.

Apo E의 유전자는 19번 염색체 장완에 위치하고 다형성을 가지고 있으며 ε 2, ε 3와 ε 4의 3개의 대립 유전자를 가지고 있다. 그에 따라 ε 2/ε 2, ε 2/ε 3, ε 2/ε 4, ε 3/ε 3, ε 3/ε 4와 ε 4/ε 4 6개의 유전자형을 가지게 된다<sup>6, 7)</sup>.

Apo E의 대립 유전자의 빈도는 집단 및 나라마다 다르나 ε 3가 가장 흔하고 한국인에서 대립 유전자의 빈도는 서구인과 비교하여 ε 2와 ε 4의 빈도는 낮으며 ε 3의 빈도는 높은 것으로 보고되고 있다<sup>20)</sup>. 국내의 한 보고에 따르면 대립 유전자 ε 2의 빈도가 9.7%, ε 3가 82.3%, ε 4가 8.0% 이었으며 본 연구에서

도 대립 유전자  $\epsilon 2$ 의 빈도가 8.1%,  $\epsilon 3$ 가 87.2%,  $\epsilon 4$ 가 4.7%로 지금까지 보고된 결과들과 크게 다르지 않았다<sup>21)</sup>. 그러나 본 연구에서는 비만아만을 대상으로 하였으며 연구 대상자의 수도 적었기 때문에 Apo E의 다형성에서 대립 유전자의 빈도를 정확히 알아보기 위해서는 많은 소아를 대상으로 하는 더 큰 규모의 연구가 필요할 것으로 생각되며 또한 비만아와 정상 소아 청소년 사이에서 Apo E의 대립 유전자의 빈도 차이가 있는지 여부에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

지금까지의 여러 연구를 통해 알려진 바에 의하면 Apo E의 대립 유전자  $\epsilon 3$ 에 비해  $\epsilon 2$ 는 콜레스테롤과 저밀도 콜레스테롤(LDL)의 혈청 수치를 낮추고  $\epsilon 4$ 는 높이는 것으로 알려져 있다<sup>8-11)</sup>. 특히  $\epsilon 2$ 는 저밀도 콜레스테롤을 낮추는 효과가 있어 이 유전형질을 가진 사람들에서 심혈관계 질환이나 뇌혈관계 질환의 빈도가 낮다는 보고가 있으며 유전자  $\epsilon 4$ 는 저밀도 콜레스테롤을 높이고 고밀도 콜레스테롤을 낮추는 작용을 하여 관상동맥질환, 고지혈증과 관계가 있다<sup>22-25)</sup>. 또한 성인 남자를 대상으로 한 연구에 의하면 유전자  $\epsilon 4$ 는 혈청 인슐린과 혈당을 높이는 작용을 한다<sup>26)</sup>.

국내에서 2000년에 이루어진 130명의 비만아를 대상으로 한 Apo E 다형성 연구에서는 비만아의 Apo E4형의 빈도가 대조군보다 높았으며 Apo E4군에서 중성 지방의 증가와 고밀도 콜레스테롤의 감소(40 mg/dL이하)를 보인 아동의 빈도가 높았다<sup>21)</sup>.

이에 본 연구를 통해 저자들은 Apo E의 다형성과 고지혈증 사이의 관계를 알아보기 위하여 유전자형에 따라 ApoE 2, 3, 4의 세군으로 나누어 각 군 간의 신체 계측치, BMI, 혈액검사 결과 및 고지혈증 간의 관계를 조사하였다. 본 결과에서는 혈당, Apo A1, TC, TG와 HDL은 각 군간 차이를 보이지 않았으나 Apo B와 저밀도 콜레스테롤(LDL)이 Apo E4군에서 다른 군에 비해 유의하게 높은 수치를 보였다. 반면 Apo E2군에서 저밀도 콜레스테롤이나 Apo B의 수치가 낮은 것은 확인할 수 없었다. 이를 통해 저자들은 비만아에서 Apo B와 LDL 농도가 Apo E의 유전자형에 따라 차이가 있음을 확인할 수 있었고 따라서 Apo E의 다형성이 비만아의 지질 대사에 영향을 주는 것으로 생각할 수 있었다.

위와 같이 Apo E의 다형성은 고지혈증과 관련이 있고 이로 인해 동맥경화증의 발병에 첫 단계로 작용할 수가 있다. 700명의 중년 남자를 대상으로 한 부검을 통한 연구에 의하면 Apo E의 대립 유전자 중  $\epsilon 4$ 를 가진 군에서 관상 동맥경화증의 위험이 높았으며 또 다른 연구에서도  $\epsilon 4$  유전자를 가진 젊은 남자에서 흉부 및 복부 대동맥의 동맥 경화증의 위험이 더 높았음을 보고하고 있다<sup>24, 27)</sup>.

Apo E 유전자를 제거시킨 쥐를 이용한 한 연구에 따르면 Apo E 유전자의 결핍이 쥐에서 비만의 발생을 억제하고 비만 상태에서 혈당 조절 능력과 인슐린 민감성을 높이는 것으로 보고하고 있어 Apo E가 유전적으로 비만과 관련이 높은 것을 알 수 있다<sup>28)</sup>.

따라서 본 연구와 지금까지의 여러 연구 보고들을 볼 때 Apo E의 다형성은 고지혈증을 비롯한 비만과 직접적인 관련이 있으며 고지혈증이 증가함에 따라 관상동맥 및 심혈관계 질환의 유병률이 증가하므로 비만 소아에서 고지혈증과 Apo E의 다형성 사이의 상관 관계를 확인하는 것은 매우 중요하다. 비만 아동뿐 아니라 정상 아동에서도 Apo E의 다형성을 확인하여 향후 비만의 발생 및 고지혈증을 비롯한 여러 가지 심혈관계 합병증의 예측인자로 Apo E의 다형성이 도움이 될 것이다.

또한 본 연구에서는 비만 아동만을 대상으로 하였으나 정상 아동에서도 Apo E의 다형성이 고지혈증과 비만 발생에 미치는 영향에 대한 연구가 더 이루어져야 할 것으로 생각한다.

저자들은 본 연구를 통해 비만아에서 Apo E의 유전자형의 빈도를 알 수 있었으며 Apo B와 LDL 농도가 Apo E의 유전자형에 따라 차이가 있음을 확인할 수 있었고 따라서 비만아 중에서도 특정 Apo E4의 유전형을 가진 경우 이상 지혈증의 위험성이 더 높은 것으로 사료된다.

## 요 약

**대 상** : Apolipoprotein E (Apo E)는 지단백 대사와 지질의 수송에 중요한 역할을 하는 물질이며 많은 연구들에 의해 Apo E의 다형성이 심혈관계 질환의 중요한 유전 인자임이 알려져 있다. 이에 저자들은 Apo E의 다형성이 비만 청소년에서 이상 지혈증의 위험도를 증가시키는지 알아보기 위하여 Apo E가 비만 청소년 중에서도 심혈관계 합병증의 위험성이 높은 군을 선별하여 적극적인 치료를 하는 기준이 될 수 있는지를 확인하기 위해 본 연구를 시행하였다.

**방 법** : 14-18세의 86명의 비만아(각 연령 및 성별에 따른 체질량 지수[body mass index; BMI] 95백분위수 이상)를 대상으로 하였으며 8시간 금식 후 시행한 혈액검사를 통해 혈당, apolipoprotein (Apo) A1, Apo B, 총콜레스테롤(total cholesterol; TC), 중성지방(triglyceride; TG), 저밀도 콜레스테롤(LDL), 고밀도 콜레스테롤(HDL)을 측정하였고 polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)를 통해 Apo E의 다형성을 검사하였다.

**결 과** : 남아와 여아의 비는 1.7이었으며 86명의 평균 나이는  $16.2 \pm 1.8$ 세이었고 평균 BMI는  $27.4 \pm 2.5$   $\text{kg/m}^2$ 이었다. 유전자 분석에 따른 아형의 빈도(allele frequency)는  $\epsilon 2$ 형이 8.1%,  $\epsilon 3$ 형이 87.2%,  $\epsilon 4$ 형이 4.7%이었다. Apo E의 유전자형에 따라  $\epsilon 2/\epsilon 2$ 와  $\epsilon 2/\epsilon 3$ 는 E2군으로  $\epsilon 3/\epsilon 3$ 는 E3군,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ 와  $\epsilon 4/\epsilon 4$ 는 E4군으로 분류하였고 E2군은 13명(15.1%), E3군은 65명(75.6%), E4군은 8명(9.3%)이었다. 세 군 사이에 나이, 성별, 체중, 키와 BMI는 차이가 없었다. 고지혈증에 대한 검사에서 혈당, Apo A1, TC, TG, HDL은 각 군간 차이를 보이지 않았으며 Apo B와 LDL만이 E4형에서 유의하게 높은 수치를 보였다 ( $P < 0.05$ ).

**결론 :** 저자들은 본 연구를 통해 비만아에서 Apo E의 유전자형의 빈도를 알 수 있었으며 Apo B와 LDL 농도가 Apo E의 유전자형에 따라 차이가 있음을 확인할 수 있었고 따라서 비만아 중에서도 특정 Apo E4의 유전형을 가진 경우 이상 지혈증의 위험성이 더 높은 것으로 사료된다.

## References

- 1) Avogaro A, de Kreutzenberg SV. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. *Clin Chim Acta* 2005;360:9-26.
- 2) Clement K, Boutin P, Froguel P. Genetics of obesity. *Am J Pharmacogenomics* 2002;2:177-87.
- 3) Moon HN, Hong SJ, Suh SJ. The prevalence of obesity in children and adolescents. *Korean J Nutr* 1992;25:413-8.
- 4) Lee JB, Lee JO, Kim SW, Kang JH, Yang YJ. The prevalence and risk factors of childhood obesity in elementary students in Seoul. *J Korean Acad Fam Med* 2000;21:866-75.
- 5) Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Davey Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1111-8.
- 6) Utermann G, Hees M, Steinmetz A. Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. *Nature* 1977;269:604-7.
- 7) Zannis VI, Just PW, Breslow JL. Human apolipoprotein E isoprotein subclasses are genetically determined. *Am J Hum Genet* 1981;33:11-24.
- 8) Ehnholm C, Lukka M, Kuusi T, NikkilE, Utermann G. Apolipoprotein E polymorphism in the Finnish population: Gene frequencies and relation to lipoprotein concentrations. *J Lipid Res* 1986;27:227-35.
- 9) Boerwinkle E, Visvikis S, Welsh D, Steinmetz J, Hanash SM, Sing CF. The use of measured genotype information in the analysis of quantitative phenotypes in man. II. The role of the apolipoprotein E polymorphism in determining levels, variability and covariability of cholesterol, betalipoprotein, and triglycerides in a sample of unrelated individuals. *Am J Med Genet* 1987;27:567-82.
- 10) Kamboh MI, Aston CE, Ferrell RE, Hamman RF. Impact of apolipoprotein E polymorphism in determining interindividual variation in total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in Hispanics and non-Hispanic whites. *Atherosclerosis* 1993;98:201-11.
- 11) Fulton JE, Dai S, Grunbaum JA, Boerwinkle E, Labarthe DR. Apolipoprotein E affects serial changes in total and low-density lipoprotein cholesterol in adolescent girls: Project HeartBeat!. *Metabolism* 1999;48:285-90.
- 12) Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327:1350-5.
- 13) Epstein LH, Wing RR, Valoski A. Childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:363-79.
- 14) Goff DC, Donker GA, Ragan JD, Adkins AT, Killinger RP, Caudill JW, et al. Cholesterol screening in pediatric practice. *Pediatrics* 1991;88:250-8.
- 15) Murata M, Fujita Y, Okuni M. Strategies of screening for hyperlipidemia (dyslipoproteinemia) in school-age children in the Tokyo area. *Prev Med* 1983;12:810-4.
- 16) Utermann G. Apolipoprotein E polymorphism in health and disease. *Am Heart J* 1987;113:433-40.
- 17) Wang XL, McCredie RM, Wilcken DE. Polymorphisms of the apolipoprotein E gene and severity of coronary artery disease defined by angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1030-4.
- 18) Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;8:1-21.
- 19) Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1250-5.
- 20) Ryu JC, Kim DK, Kim JW, Kim SW, Park WH, Choo JA, et al. Correlation Between Apolipoprotein E Polymorphism and Plasma Lipid Levels in the Korean Males. *Korean Circ J* 1996;26:813-21.
- 21) Han MH, Kim SJ. Apolipoprotein E polymorphism and plasma lipid levels in obese children. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:679-85.
- 22) Schchter F, Faure-Delanef L, Gunot F, Rouger H, Froguel P, Lesueur-Ginot L, et al. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nat Genet* 1994;6:29-32.
- 23) Luc G, Bard JM, Arveiler D, Evans A, Cambou JP, Bingham A, et al. Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction. The ECTIM study. *Arterioscler Thromb* 1994;13:1412-9.
- 24) Hixson JE. Apolipoprotein E polymorphisms affect atherosclerosis in young males. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1237-44.
- 25) Lenzen HJ, Assmann G, Buchwalsky R, Schulte H. Association of apolipoprotein E polymorphism, low-density lipoprotein cholesterol, and coronary artery disease. *Clin Chem* 1986;32:778-81.
- 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;11:1502-8.
- 27) Ilveskoski E, Perola M, Lehtimki T, Laippala P, Savolainen V, Pajarinen J, et al. Age-dependent association of apolipoprotein E genotype with coronary and aortic atherosclerosis in middle-aged men: an autopsy study. *Circulation* 1999;100:608-13.
- 28) Gao J, Katagiri H, Ishigaki Y, Yamada T, Ogihara T, Imai J, et al. Involvement of apolipoprotein E in excess fat accumulation and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:24-33.