

Apo CIII 유전자 다형성에 따라 영양치료 및 약물 병용치료가 고지혈증 환자의 혈중 지질 농도에 미치는 영향*

조여원[†] · 임정은 · 김수정** · 김영설***

경희대학교 식품영양학과, 경희대학교 동서의학 대학원, 임상영양연구소**
경희대학교 의과대학 내과학교실, *** 임상영양연구소

Effects of Nutrition Therapy and Drug Treatment on the Blood Lipid Levels in Patients with Hyperlipidemia according to Genetic Polymorphism of Apo CIII*

Choue, Ryowon[†] · Yim, Jungeun · Kim, Soojung** · Kim, Youngsul***

Department of Food and Nutrition, Graduate School of East-West Medical Science,

Research Institute of Clinical Nutrition, ** Seoul 130-701, Korea

Department of Internal Medicine, *** Kyung Hee University, Seoul 130-702, Korea

ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate the effects of the nutrition therapy and drug(simvastatin) treatment on the levels of blood lipids for the hyperlipidemic patients according to genetic polymorphism of apo CIII. Subjects of the study consisted of 43(male: 9, female: 34) hyperlipidemic patients registered to Kyung Hee Medical Center. Intakes of nutrients for the subjects were determined by 24-hr recall method through a personal interviews. The subjects were instructed to take the hypolipidemic and hypocholesterolemic diets. Compliance was monitored through food records, personal interview, and body-weight measurements. The patients changed their basal diet containing 40.1g fat(182.7mg cholesterol/day) to a diet containing 30.7g fat(139.2mg cholesterol/day) after 12 weeks of nutrition therapy. The distribution of genotypes for apo CIII by the Msp I was 32.5% of TT, 50.0% of TC, and 17.5% of CC. At the beginning of the study, the level of blood triglyceride was the highest for patients with TT and TC. Following the nutrition therapy, patients with CC exhibited the largest drop of blood triglyceride. Following simvastatin treatment with nutrition therapy, blood LDL-cholesterol decreased in most of the patients with TT. Meanwhile the distribution of genotypes for apo CIII by the Fok I was 10.0% of TT, 47.5% of TC, and 42.5% of CC. The level of blood triglyceride was the highest for patients with CC. Following the nutrition therapy, patients with TC exhibited a significant drop for the blood triglyceride. Following simvastatin treatment with nutrition therapy, the level of blood LDL-cholesterol decreased in most of the patients with CC. We concluded that dietary habits and food patterns have been changed by nutrition therapy. And blood lipid levels have been decreased by the restriction of intakes of energy, fat and cholesterol. There was variation in the levels of blood lipids according to apo CIII polymorphisms. The level of blood lipids responded to nutrition therapy and drug treatment in different ways according to genetic polymorphisms. Accordingly, the choice of individualized therapy based on the patient's genetic polymorphism is very important for effective therapy. (Korean J Nutrition 33(8) : 813~823, 2000)

KEY WORDS: Apo CIII polymorphism, blood lipid levels, nutrition therapy, drug treatment, hyperlipidemic patient.

서 론

심혈관계 질환은 만성 퇴행성 질환으로 1970년대 이후 한국인의 제 1순위 사망요인이며, 1990년에는 이로 인한 사망자 수가 전체 사망자 수의 29.9%를 차지하였다.¹⁾ 심혈

채택일 : 2000년 11월 23일

*This work was supported by the Brain Korea 21 Project in 2000.

[†]To whom correspondence should be addressed.

관계 질환의 3대 위험인자로 고지혈증, 고혈압, 흡연을 들 수 있으며, 그중 고지혈증은 혈액 내에 중성지방 또는 콜레스테롤이 비정상적으로 증가된 상태로서, 유전적인 요인과 서구화된 식사, 스트레스, 운동 부족 등 환경적 요인에 의하여 영향을 받는 다인자 질환으로 알려져 있다.²⁾ 특히 우리나라의 심혈관계 질환의 발병률의 증가는 산업화에 따른 서구화된 식사와 밀접하게 연관되어 있다. Ornish 등³⁾과 Baek 등⁴⁾은 식사 패턴의 교정만으로 심혈관계 질환을 호전 시킬 수 있으며, 또한 약물 치료의 효과를 증대시킬 수 있음

을 보고하였다. 그러나 이러한 식사요법에 대한 개인의 반응은 다양하게 나타나므로 이를 고려한 교정이 요구된다.

최근에 고지혈증을 유전적인 요인으로 규명하려는 연구가 활발히 행해지고 있으며, 특정 유전자의 변이가 고지혈증의 위험과 연관되어 있음이 확인되었다. Apo CIII는 lipoprotein lipase(LPL)^{5,6)}와 hepatic lipase(HL)⁷⁾의 활성을 방해하고 중성지방이 풍부한 지단백질이 조직 세포 내로 유입되는 것을 방해함으로써^{8,9)} 혈중 중성지방의 대사를 조절하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 고 중성지방혈증 환자에서 apo CIII 유전자의 다형성이 발견되었으며,¹¹⁾ 그중 apo CIII 유전자의 promoter에 존재하는 DNA 서열의 변이형이 insulin-response element(IRE)와 근접해 있어.¹¹⁾ 그로 인한 중성지방 농도의 변화가 유발되는 것으로 보고되었다. Msp I 제한효소로 확인할 수 있는 apo CIII promoter 482위치에 cytosine이 있는 정상형(CC)의 apo CIII promoter DNA 서열은 인슐린에 의해 apo CIII 유전자 발현이 저하 조절되는 반면, 482번 위치에 thymine이 있는 변이형(TT, TC)은 인슐린에 의한 apo CIII 유전자 발현의 저하 조절작용이 손실되어 있어,¹²⁾ 그로 인해 apo CIII의 변이형인 TT와 TC가 CC에 비해 중성지방 농도가 높게 나타난다.^{12,13)} 한편 Fok I 제한효소로 확인할 수 있는 apo CIII promoter 455번에 thymine이 있는 정상형(TT)은 인슐린에 의해 apo CIII 유전자 발현이 저하 조절되는 반면, cytosine이 있는 변이형(CC, TC)은 인슐린에 의한 apo CIII 유전자 발현의 저하 조절작용이 손실되어 있으며,¹²⁾ 그로 인해 CC 유전자형은 다른 두 TT나 TC보다 혈중 중성지방 농도가 높게 나타난다.^{12,13)}

유전자 변이를 이용하여 질환을 선별하는 검사는 분자 생물학적 진단을 가능하게 하고, 특정한 유전자 표지(genotype)와 생화학적 표지(phenotype)를 병용함으로써 심혈관계 질환에 노출되기 쉬운 개인을 조기에 확인할 수 있게 한다. 또한 발병한 인척들을 선별 검사함으로써 심혈관계 질환의 유전성을 판단하는 단서를 제공해 줄 수 있다. 그뿐 아니라 특정 돌연변이들이 각각 서로 다른 영양치료, 약물치료 혹은 특정 치료에 대한 반응효과를 예측할 수 있게 함으로써 유전자형에 맞춘 치료를 가능하게 할 수 있다. 국내에서도 심혈관계 질환과 관련된 일부 유전자 다형성에 대한 연구가 행해지고 있으나,^{14,15)} 질환 치료에 이용하기에는 매우 미흡한 형편이다.

본 연구에서는 심혈관 질환과 관련된 여러 유전자들 중 apo CIII의 유전적 다형성을 조사하고, 영양치료 및 simvastatin 약물치료를 병행하여 실시한 후 혈중 지질농도와 심혈관계 질환과 관련된 여러 parameter를 측정함으로써

유전적 다형성에 따른 영양치료 및 약물치료의 효과를 파악하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 실험 계획 및 대상자

본 연구는 1997년 8월부터 1998년 10월까지 K 대학병원에 내원하는 환자 중 혈중 중성지방 농도가 200mg/dL 이상이거나 또는 총 콜레스테롤 농도가 200mg/dL 이상인 환자를 대상으로 본 연구참여에 동의한 43명을 대상으로 하였다. 실험 시작 12주 동안 영양치료를 실시하였고, 그후 고지혈증 치료지침 기준에 따라 약물치료가 요구되는 경우, 12주 동안 영양치료와 HMG Co A reductase 저해제인 simvastatin(10mg/정)을 1일 1회 취침 전에 투여하며 약물치료를 병행하였다. 실험시작 전, 12주의 영양치료 후, 그리고 12주의 영양치료와 병행한 약물치료 후 혈중 지질농도의 변화를 관찰하였다.

2. 영양 치료 및 교육

신체계측 및 식품섭취조사 결과를 근거로 매 2주 간격으로, 30분씩 개인 영양치료를 실시하였으며, 고지혈증의 원인, 치료요법 등의 일반적인 교육을 심장과 혈관 모형, 심장 및 고지혈증에 관한 간략한 설명서 등을 이용하여 실시하였다. 식사조절은 개개인의 식습관에 따라 균형식에 강조를 두었고, 이상체중에 맞는 열량을 섭취하도록 교육하였다. 1일 지방 및 콜레스테롤 섭취량, 열량 영양소의 비율 및 식이섬유 섭취량 등은 한국인의 고지혈증 치료지침¹⁶⁾에 근거하여 교육하였다. 식품모델을 이용하여 각 환자에게 식품의 교환단위, 섭취횟수, 제한식품, 허용식품에 대해 설명하였고, 식사일지 작성 방법에 대하여 자세히 교육한 후 대상자의 식사 습관에 따른 식품 섭취량을 1주일 동안 매일 적도록 하여 개인의 식사 패턴을 분석하고 이를 영양치료의 기초로 하였다.

3. 식품 섭취조사 및 분석

대상자들의 연령, 성별, 병력, 가족력, 흡연, 음주, 운동여부 등을 일반 환경 조사지를 통하여 조사하였고, 식품 섭취량은 24시간 회상법을 이용하여 일대일 면접법으로 조사하였다. 음식의 재료, 분량, 그리고 조리 방법을 파악하여 상세히 기록하였으며, 피조사자의 회상을 듣기 위하여 계량기기 및 식품 모델을 제시하면서 실시하였다. 환자들이 작성한 식사일지는 CAN 프로그램(한국영양학회)과 한국식품성분표의 자료를 이용하여 하루 평균 열량, 영양소, 지방, 그리고 콜레스테롤 섭취량 등을 분석하였다.

4. 신체 계측 및 혈압 측정

신체계측으로 신장 및 체중을 측정하였고, 체질량지수 (body mass index: BMI)는 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나눈 값을 사용하였으며, 이상 체중 백분율(% of ideal body weight: PIBW)은 실제체중(kg)을 [신장(cm) - 100] × 0.9로 나눈 백분율을 사용하였다. 대상자의 허리와 둔부 둘레의 비율(waist and hip circumference ratio: WHR)을 비만의 지표로 사용하였다. 혈압은 10분 이상 안정 상태를 유지시킨 후 표준 전자 혈압계로 2번 반복 측정한 후 평균을 내었다.

5. 유전자 분석

1) Genomic DNA 추출¹⁷⁾

혈액 10ml를 혜파린으로 처리한 주사기에 채취한 후 적혈구 lysis 완충액 40ml를 혈액 시료에 넣은 후 incubator에서 30분간 방치하였다. 그후 상등액을 버리고 1500 × g에서 15분간 원심분리하여, 백혈구층을 lysis 완충액 1.0 ml에 다시 부유시킨 후 원심분리하여, phenol/chloroform/isoamylalcohol(25 : 24 : 1)의 혼합액을 동량 넣어 DNA를 추출하였다. 상등액을 모아 알코올로 DNA를 침전시킨 후, 4°C에서 20분간 원심분리하였다. DNA를 70% 알코올로 3번 세척하고, 1 × Tris-EDTA(TE) 완충액(pH 8.0)에 다시 용해시킨 후 DNA 시료는 polymerase chain reaction(PCR) 증폭하기 전까지 4°C에서 보관하였다.

2) Apo CIII 유전자의 PCR 증폭과 제한효소 절단에 의한 유전자 다형성의 분석¹⁸⁾

DNA 합성기(Applied biosystem)을 이용하여 합성한 primer CIII-pro-5' 5' TGAGA-GCTCAGCCCTGTAA 3'과 CIII-pro-3' 5' TTTCACACTGGAAATTTCAGG 3'을 이용하여 PCR 증폭 시약(1μg의 DNA, 5unit의 Taq polymerase, 4μl의 0.25μM dNTP, 10% DMSO, 37μl의 증류수)을 넣은 후 thermal cycler(Perkin-Elmer 9600)로 95°C에서 50초, 60°C에서 30초, 72°C에서 50초의 과정, 30회전으로 프로그램하여 apo CIII 유전자를 증폭시킨 후, Msp I 제한효소와 Fok I 제한효소로 PCR 생성물을 절단하여 urea를 포함한 8% polyacrylamide gel에서 3시간동안 45mA에서 전기영동 하였다. 이때, gel 염색은 ethidium bromide(0.1mg/ml)로 15분간하였으며 UV transilluminator로 DNA띠를 확인하였다. Msp.I 제한효소로 apo CIII promoter 482위치에 정상형인 cytosine이 존재하는 것과 변이형인 thymine이 존재하는 것을 확인할 수 있으며, Fok I 제한효소로는 apo CIII promoter 455위치에 정상

형인 thymine과 변이형인 cytosine이 존재하는 것을 확인할 수 있다.

6. 생화학적 분석

1) 혈중 지질 농도 분석

실험 시작 시와 12주간의 영양치료 후 그리고 12주간의 영양치료와 약물 병행치료 후에 아침 공복 상태에서 정맥혈을 채혈하여 혈중 지질 농도를 분석하였다. 혈중 중성지방 농도와 콜레스테롤은 Boehringer Mannheim회사의 Reflotron system을 이용하여 효소법으로 측정하였고,^{18,19)} HDL-chol은 phosphotungstate와 Mg 양이온으로 LDL과 VLDL을 침전시킨 후 효소법으로 측정하였다.²⁰⁾ VLDL-chol과 LDL-chol은 Fridewald 공식을 이용하여 산출하였다.

2) 혈중 Apo A-I 및 apo B 분석

혈중 Apo A-I과 apo B 농도는 Kallestad QM 300 apolipoprotein antibody pack에 의한 Kallestad QM 300 system을 사용하여 항원-항체 복합체에 의한 빛의 산란 정도로 측정할 수 있는 immunonephelometry를 이용하여 정량하였다.²¹⁾

3) 혈중 호모시스테인 분석

Bio-rad의 HPLC 분석을 위한 호모시스테인 kit를 이용하여 분석하였다.²²⁾

4) Atherogenic index와 심혈관 위험인자

Atherogenic index(AI)는 (TC - HDL-C)/HDL-C 공식으로 구하였으며, 심혈관 위험인자(coronary risk factor)는 Parke-Davis와 Pfizer 등에 의하여 제공된 것으로, 8년간의 Munster Heart study를 기초로 하여 8년 이내에 허혈성 심장질환이 발생할 위험률을 혈청 콜레스테롤, 수축기 혈압, 흡연 유무, 당뇨 유무, 가족력 유무, 그리고 심장질환 유무를 변수로 하여 컴퓨터 프로그램화한 coronary risk calculator로 계산하였다.^{23,24)}

7. 통계처리

모든 실험결과는 statistic analysis system(SAS) 통계프로그램을 이용하여 평균과 표준편차 혹은 표준오차를 산출하였다. 두 그룹간의 유의성 검증에는 t-test를 시행하였고, 측정치 상호간의 관계는 Pearson 상관계수로 검정하였다. 또한, 군간 빈도의 비교는 Chi-square test로, 그리고 그룹간의 다중 비교는 Wilcoxon의 Kruskal Wallis test로 유의성을 검증하였다.

Table 1. BMI, %IBW, W/H ratio, and blood pressure of the subjects

	Before nutrition therapy(N = 43)		After nutrition therapy(N = 43)	
	Male(9)	Female(32)	Male(9)	Female(32)
Weight (kg)	66.7 ± 2.7	59.2 ± 1.6	64.0 ± 2.9	57.2 ± 1.5
Height (cm)	168.9 ± 1.7	155.9 ± 1.1	168.9 ± 1.7	155.9 ± 1.1
BMI ^a (kg/m ²)	23.7 ± 0.7	24.2 ± 0.5	23.2 ± 0.9	23.2 ± 0.5
% of IBW ^b	102.5 ± 3.5	117.3 ± 2.4	97.0 ± 3.6	112.1 ± 2.1
W/H ^c ratio	0.93 ± 0.03	0.88 ± 0.02	0.92 ± 0.03	0.87 ± 0.02
Systolic BP ^d (mmHg)	137.2 ± 6.3	128.6 ± 3.8	120.0 ± 0.3	127.4 ± 3.2
Diastolic BP (mmHg)	89.2 ± 3.5	82.1 ± 1.7	78.4 ± 3.3	81.5 ± 1.3

Values are Mean ± SEM

^aBMI: body mass index^cW/H: waist/hip ratio^b% of IBW: percent of ideal body weight^dBP: blood pressure

결 과

1. 대상자의 일반 특성

대상자 총 43명(남 9명, 여 34명)의 평균연령은 58.2 ± 1.5세이었으며, 이중 현재 당뇨병을 앓고 있는 사람은 16명, 고혈압 증세를 보이는 사람은 7명, 심혈관질환의 병력을 가진 사람은 12명이었다. 남성의 평균 신장과 체중은 각각 168.9 ± 1.7cm와 66.7 ± 2.7kg이었고, 여성의 평균 신장과 체중은 각각 155.9 ± 1.1cm와 59.2 ± 1.6kg이었다(Table 1). BMI는 남성의 경우 23.7 ± 0.7, 여성의 경우 24.2 ± 0.5로 나타났다. 표준체중에 대한 현재체중의 비율은 남녀 각각 102.5%, 117.3%이었으며, 허리-둔부둘레 비율은 남성은 0.93 ± 0.03, 여성은 0.88 ± 0.02로 나타났다. 한편 수축기 혈압과 이완기 혈압은 남성이 137.2/89.2mmHg, 여성은 128.6/82.1mmHg이었다.

2. 영양치료에 따른 식이섭취 양상

24시간 회상법을 통한 식사섭취의 변화를 관찰한 결과는 다음과 같다(Table 2). 실험 시작시 대상자의 일일 평균 열량 섭취는 1878.1 ± 83.3kcal로 권장량의 93.5%이었으며, 탄수화물 평균 섭취량은 299.3 ± 13.7g, 단백질은 76.7 ± 3.9g, 지방은 40.1 ± 3.0g으로 탄수화물은 총열량의 64.5%, 단백질은 16.1%, 그리고 지방은 18.6%를 차지하였다. 콜레스테롤 섭취량은 일일 평균 182.7 ± 32.5mg이었으며, 섬유소 섭취는 6.9 ± 0.4g, 칼슘과 철분은 각각 561.8 ± 32.1mg, 13.1 ± 0.7g로 권장량의 80.0%, 107.1%이었다. 한편, 12주간의 영양치료 후 총열량 섭취는 1523.2 ± 29.5kcal으로 권장량의 76.2%였으며, 탄수화물 평균 섭취량은 246.6 ± 5.1g, 단백질은 62.9 ± 1.6g, 지방은 30.7 ± 1.1g으로 조사되었다. 따라서 영양치료 이전에 비해 총열량 및 열량 영양소 섭취량은 각각 18.9%, 17.63%, 19.17%, 23.40%

Table 2. Daily dietary intakes before and after nutrition therapy

	Before nutrition therapy		After nutrition therapy	
	Calories(kcal)	Carbohydrate(%)	Protein(%)	Fat(%)
Carbohydrate(g)	299.3 ± 13.7	64.5 ± 1.5	1878.1 ± 83.8	246.6 ± 5.1**
Protein(g)	76.7 ± 3.9	16.1 ± 0.5	62.9 ± 1.6**	16.3 ± 0.3
Fat(g)	40.1 ± 3.0	18.6 ± 0.9	30.7 ± 1.1**	18.0 ± 0.5
Animal protein	33.0 ± 3.5	17.6 ± 2.4	25.1 ± 1.3*	13.6 ± 0.8
Plant protein	42.6 ± 2.1	22.4 ± 2.0	36.9 ± 1.0**	17.1 ± 0.6**
Fiber(g)	6.9 ± 0.4	22.4 ± 2.0	6.3 ± 0.2	17.1 ± 0.6**
Vegetable oil	561.8 ± 32.1	40.1 ± 3.0	510.2 ± 19.4	30.7 ± 1.1**
Ca(mg)	1186.8 ± 52.0	561.8 ± 32.1	1000.0 ± 24.4**	513.7 ± 29.6
P(mg)	13.1 ± 0.7	13.1 ± 0.7	11.4 ± 0.4*	11.4 ± 0.4*
Fe(mg)	5137.1 ± 296.7	182.7 ± 32.5	4407.6 ± 147.1*	182.7 ± 32.5
Na(mg)	2766.0 ± 139.5	182.7 ± 32.5	2526.4 ± 83.1	182.7 ± 32.5
K(mg)	845.1 ± 89.8	182.7 ± 32.5	709.56 ± 46.2	182.7 ± 32.5
Vit A(RE)	153.8 ± 46.5	153.8 ± 46.5	83.2 ± 13.5	83.2 ± 13.5
Retinol(µg)	4173.3 ± 506.6	4173.3 ± 506.6	3254.5 ± 237.8	3254.5 ± 237.8
Carotene(µg)	1.23 ± 0.09	1.23 ± 0.09	1.0 ± 0.03*	1.0 ± 0.03*
Vit B ₁ (mg)	1.06 ± 0.07	1.06 ± 0.07	0.9 ± 0.03*	0.9 ± 0.03*
Vit B ₂ (mg)	16.4 ± 1.2	16.4 ± 1.2	13.4 ± 0.5*	13.4 ± 0.5*
Niacin(mg)	92.7 ± 8.4	92.7 ± 8.4	89.6 ± 4.7	89.6 ± 4.7
Vit C(mg)	107.0 ± 107.0	107.0 ± 107.0	102.5 ± 10.5	102.5 ± 10.5
Folate(µg)	182.7 ± 32.5	182.7 ± 32.5	139.2 ± 9.5	139.2 ± 9.5
Cholesterol(mg)				

Values are Mean ± SEM

Significantly different from before nutrition therapy(*: < 0.05, **: < 0.01) by t-test

가 유의적으로 감소하였다($p < 0.01$). 열량 중 3대 영양소가 차지하는 비율은 영양치료 이전과 별다른 변화를 보이지 않았다. 영양치료 후 콜레스테롤의 섭취량은 139.2 ± 9.5mg로 영양치료 이전에 비해 23.8% 감소하였으며, 섬유소

Table 3. Levels of blood lipids classified by apo CIII-Msp I polymorphism

	TT(n = 13)	TC(n = 20)	CC(n = 7)	p value ¹⁾
TG(mg/dL)				
B	224.23 ± 40.51	224.56 ± 29.86	150.80 ± 29.43	0.21
A	202.60 ± 32.17	192.38 ± 19.53	103.77 ± 12.99	0.02
D	177.18 ± 28.80	192.53 ± 34.31	109.30 ± 20.50	0.34
p value ²⁾	0.83	0.60	0.54	
TC(mg/dL)				
B	248.00 ± 7.79	246.20 ± 7.54	249.71 ± 12.46	0.95
A	235.77 ± 10.41	230.95 ± 12.55	251.43 ± 19.96	0.53
D	221.90 ± 13.31	221.42 ± 15.49	209.50 ± 13.73	0.59
p value ²⁾	0.10	0.12	0.09	
HDL-C(mg/dL)				
B	38.81 ± 2.87	39.48 ± 2.85	55.80 ± 6.00	0.03
A	38.06 ± 3.05	40.10 ± 2.54	65.20 ± 5.98	0.003
D	56.81 ± 7.82	49.32 ± 5.03	47.81 ± 10.57	0.87
p value ²⁾	0.05	0.19	0.34	
VLDL-C(mg/dL)				
B	44.85 ± 8.10	44.91 ± 5.97	30.16 ± 5.89	0.21
A	40.52 ± 6.43	38.48 ± 3.91	20.75 ± 2.60	0.02
D	35.44 ± 5.76	37.35 ± 7.41	21.86 ± 4.10	0.36
p value ²⁾	0.83	0.45	0.54	
LDL-C(mg/dL)				
B	164.34 ± 7.22	160.29 ± 9.11	163.74 ± 12.17	0.85
A	157.19 ± 11.03	155.74 ± 10.28	165.56 ± 21.93	0.95
D	129.66 ± 10.61	133.63 ± 14.84	139.83 ± 16.89	0.85
p value ²⁾	0.02	0.05	0.66	
Apo B/Apo AI				
B	0.85 ± 0.08	0.77 ± 0.04	0.68 ± 0.04	0.34
A	0.79 ± 0.06	0.74 ± 0.04	0.66 ± 0.04	0.34
D	0.65 ± 0.08	0.67 ± 0.06	0.49 ± 0.07	0.24
p value ²⁾	0.22	0.26	0.14	
Homocysteine(μmol/L)				
B	11.42 ± 0.97	11.53 ± 0.87	8.16 ± 1.15	0.08
A	12.52 ± 0.87	11.22 ± 0.78	8.62 ± 0.62	0.06
D	11.55 ± 0.69	10.62 ± 0.75	6.98 ± 0.37	0.02
p value ²⁾	0.48	0.83	0.20	
AI				
B	5.79 ± 0.49	5.72 ± 0.45	3.86 ± 0.68	0.08
A	5.55 ± 0.47	4.98 ± 0.31	3.14 ± 0.59	0.01
D	3.54 ± 0.66	3.90 ± 1.66	4.45 ± 1.65	0.69
p value ²⁾	0.01	0.02	0.74	
Coronary risk factor				
B	17.89 ± 4.63	21.87 ± 5.59	8.14 ± 4.38	0.64
A	12.64 ± 3.99	16.52 ± 4.30	2.09 ± 1.35	0.20
D	14.23 ± 4.84	9.23 ± 1.63	3.98 ± 3.18	0.45
p value ²⁾	0.67	0.14	0.28	

Values are Mean ± SEM

B: Before nutrition therapy, A: After nutrition therapy, D: After nutrition therapy & simvastatin

p value¹⁾: p value between apo CIII-Msp I polymorphismp value²⁾: p value between nutrition therapy and simvastatin treatment

는 6.3 ± 0.2 g로 유의적인 차이가 없었다.

3. Apo CIII-Msp I 다형성에 따른 영양치료 및 약물치료에 의한 혈중 지질 농도의 변화

Apo CIII-Msp I 유전자 다형성의 분포양상은 TT가 대상자의 32.5%(13명), TC가 50.0%(20명), CC가 17.5%(7명)이었다. Apo CIII-Msp I 다형성에 따른 영양치료와 약물 병용치료에 의한 혈중 지질 농도의 변화는 다음과 같다(Table 3). 혈중 중성지방 농도는 실험 시작 시에 TT에서 224.2 ± 40.5 mg/dL, TC에서 224.6 ± 29.9 mg/dL, CC에서 150.8 ± 29.4 mg/dL로 TT와 TC에서 유의적으로 높았다. 12주간의 영양치료 후 TT에서 202.6 ± 32.2 mg/dL, TC에서 192.4 ± 19.5 mg/dL, CC에서 103.8 ± 13.0 mg/dL로 CC에서 가장 큰 감소를 보였으며, 세 군간에 유의적인 차이가 있었다($p = 0.02$). 약물 병용치료 후 TT에서 177.2 ± 28.8 mg/dL, TC에서 192.5 ± 34.3 mg/dL, CC에서 109.3 ± 20.5 mg/dL로 약물에 의한 효과는 나타나지 않았다.

혈중 총콜레스테롤 농도는 실험 시작 시에 TT에서 248.0 ± 7.8 mg/dL, TC에서 246.3 ± 7.5 mg/dL, CC에서 249.7 ± 12.5 mg/dL로 각 그룹에서 유사하였다. 영양치료 후에는 TT에서 235.8 ± 10.4 mg/dL, TC에서 231.0 ± 12.6 mg/dL, CC에서 251.4 ± 20.0 mg/dL로 변화가 관찰되지 않았다. 약물 병용치료 후 TT에서 221.9 ± 13.3 mg/dL, TC에서 221.4 ± 15.5 mg/dL, CC에서 209.5 ± 13.7 mg/dL로 나타났다.

HDL-C 농도는 실험 시작 시에 TT에서 38.8 ± 2.9 mg/dL, TC에서 39.5 ± 2.9 mg/dL, CC에서 55.8 ± 6.0 mg/dL로 CC에서 가장 높게 나타났다($p = 0.03$). 영양치료 후에는 TT에서 38.1 ± 3.1 mg/dL, TC에서 40.1 ± 2.5 mg/dL, CC에서 65.2 ± 6.0 mg/dL로 각 군간에 유의적인 차이가 있었으며($p = 0.003$). CC에서 가장 큰 증가를 보였다. 약물 병용치료 후 TT에서 56.8 ± 7.8 mg/dL, TC에서 49.3 ± 5.0 mg/dL, CC에서 47.8 ± 10.57 mg/dL로 TT에서 약물 병용 치료에 의해 유의적인 증가를 보였다($p = 0.05$).

LDL-C 농도는 실험 시작 시에 TT에서 164.3 ± 7.2 mg/dL, TC에서 160.3 ± 9.1 mg/dL, CC에서 163.7 ± 12.2 mg/dL로 유사하였다. 영양치료 후 TT에서 157.2 ± 11.0 mg/dL, TC에서 155.7 ± 10.3 mg/dL, CC에서 165.6 ± 21.9 mg/dL로 나타났으며, 약물 병용 치료 후 TT에서 129.7 ± 10.6 mg/dL, TC에서 133.6 ± 14.8 mg/dL, CC에서 139.8 ± 16.9 mg/dL로 TT에서 가장 크게 감소하였고, TT와 TC에서 약물 병용치료에 의한 유의적인 감소를 보였다($p = 0.02$, 0.05).

Apo B/A-I 비율은 실험 시작 시에 TT에서 0.85 ± 0.08 , TC에서 0.77 ± 0.04 , CC에서 0.68 ± 0.04 로 TT에서 가장 높게 나타났다. 영양치료 후 TT에서 0.79 ± 0.06 , TC에서 0.74 ± 0.04 , CC에서 0.68 ± 0.04 였으며, 약물 병용 치료 후 TT에서 0.65 ± 0.08 , TC에서 0.67 ± 0.04 , CC에서 0.49 ± 0.07 로 CC에서 가장 크게 감소하였다.

혈중 호모시스테인 농도는 실험 시작 시에 TT에서 11.4 ± 1.0 umol/L, TC에서 11.5 ± 0.9 umol/L, CC에서 8.2 ± 1.2 umol/L로 CC에서 가장 낮게 나타났다. 영양치료 후 TT에서 12.5 ± 0.9 umol/L, TC에서 11.2 ± 0.8 umol/L, CC에서 8.6 ± 0.6 umol/L로 나타났으며, 약물 병용 치료 후 TT에서 11.6 ± 0.7 umol/L, TC에서 10.6 ± 0.8 umol/L, CC에서 7.0 ± 0.4 umol/L로 유의적인 차이를 보였다($p < 0.02$).

AI는 실험 시작 시에 TT에서 5.8 ± 0.5 , TC에서 5.7 ± 0.5 , CC에서 3.9 ± 0.7 로 TT에서 가장 높게 나타났다. 영양치료 후 TT에서 5.6 ± 0.5 , TC에서 5.0 ± 0.3 , CC에서 3.1 ± 0.6 으로 유의적인 차이를 보였으며($p = 0.01$), CC에서 가장 크게 감소하였다. 약물 병용치료 후 TT에서 3.5 ± 0.7 , TC에서 3.9 ± 1.7 , CC에서 4.5 ± 1.7 로 나타나 TT와 TC에서 약물 병용 치료에 의하여 AI의 유의적인 감소를 보였다($p = 0.01$, $p = 0.02$).

Coronary risk factor는 실험 시작 시에 TT에서 17.9 ± 4.6 , TC에서 21.9 ± 5.6 , CC에서 8.1 ± 4.4 로 TT에서 가장 높게 나타났다. 영양치료 후 TT에서 12.6 ± 4.0 , TC에서 16.5 ± 4.3 , CC에서 2.1 ± 1.4 로 CC에서 가장 크게 감소하였으며, 약물 병용치료 후 TT에서 14.2 ± 4.8 , TC에서 9.2 ± 1.7 , CC에서 4.0 ± 3.2 로 나타났다(Fig. 1).

4. Apo CIII-Fok I 다형성에 따른 영양치료 및 약물치료에 의한 혈중 지질 농도의 변화

Apo CIII-Fok I 유전자 다형성의 분포양상은 TT가 대상자의 10.0%(4명), TC가 47.5%(19명), CC가 42.5%(17명)이었다. Apo CIII-Fok I 다형성에 따른 영양치료와 약물

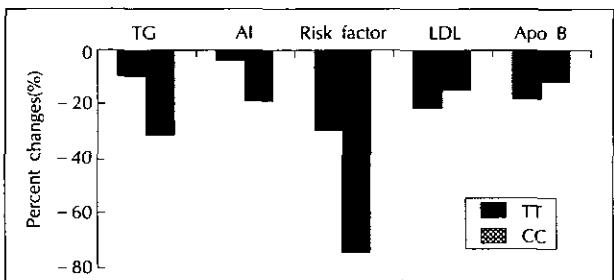


Fig. 1. Changes of blood triglyceride(TG), atherogenic index(AI), and coronary risk factor, LDL-cholesterol(LDL-C), and apo B after nutrition therapy classified by apo CIII-Msp I polymorphism.

Table 4. Levels of blood lipids classified by apo CIII-Fok I polymorphism

	TT(n = 4)	TC(n = 19)	CC(n = 17)	p value ^b
TG(mg/dL)				
B	119.15 ± 8.41	206.38 ± 23.34	239.06 ± 39.67	0.18
A	163.25 ± 46.20	162.63 ± 21.19	203.81 ± 24.86	0.29
D	121.07 ± 22.08	156.59 ± 27.06	207.00 ± 34.70	0.24
p value ^a	0.75	0.17	0.98	
TC(mg/dL)				
B	244.25 ± 19.42	239.79 ± 6.65	256.65 ± 7.54	0.32
A	232.25 ± 18.46	233.58 ± 11.58	239.82 ± 12.90	0.96
D	223.00 ± 17.95	212.92 ± 12.59	226.36 ± 15.51	0.93
p value ^a	0.79	0.09	0.02	
HDL-C(mg/dL)				
B	54.48 ± 8.14	41.30 ± 3.12	40.23 ± 3.16	0.22
A	55.09 ± 10.87	43.24 ± 3.71	41.84 ± 3.10	0.46
D	62.73 ± 7.62	50.33 ± 6.75	50.83 ± 5.89	0.36
p value ^a	0.82	0.56	0.31	
VLDL-C(mg/dL)				
B	23.83 ± 1.68	41.28 ± 4.67	47.81 ± 7.93	0.18
A	32.65 ± 9.24	32.53 ± 4.24	40.76 ± 4.97	0.29
D	24.21 ± 4.42	29.51 ± 5.59	41.40 ± 6.94	0.18
p value ^a	0.75	0.12	0.98	
LDL-C(mg/dL)				
B	165.94 ± 15.64	155.43 ± 8.88	168.63 ± 7.23	0.66
A	144.51 ± 20.24	157.82 ± 10.17	161.21 ± 11.92	0.90
D	136.06 ± 19.90	131.31 ± 10.06	134.13 ± 15.70	0.85
p value ^a	0.58	0.10	0.02	
Apo B/Apo A ₁				
B	0.69 ± 0.03	0.75 ± 0.04	0.85 ± 0.08	0.41
A	0.65 ± 0.05	0.76 ± 0.03	0.76 ± 0.05	0.46
D	0.51 ± 0.07	0.59 ± 0.06	0.73 ± 0.07	0.18
p value ^a	0.13	0.08	0.43	
Homocysteine(μmol/L)				
B	9.75 ± 0.98	10.95 ± 0.88	11.66 ± 1.06	0.58
A	10.60 ± 1.86	10.47 ± 0.70	12.73 ± 0.87	0.15
D	7.60 ± 0.45	10.37 ± 0.75	11.61 ± 0.77	0.05
p value ^a	0.26	0.99	0.41	
A ₁				
B	3.70 ± 0.55	5.28 ± 0.44	5.95 ± 0.50	0.12
A	3.93 ± 1.21	4.82 ± 0.35	5.09 ± 4.56	0.55
D	2.74 ± 0.78	3.84 ± 0.57	4.14 ± 0.70	0.56
p value ^a	0.56	0.06	0.08	
Coronary risk factor				
B	5.73 ± 2.36	21.63 ± 6.00	22.55 ± 5.81	0.11
A	4.82 ± 2.21	14.33 ± 4.97	16.92 ± 27.11	0.35
D	3.05 ± 2.05	9.84 ± 4.56	13.52 ± 4.07	0.35
p value ^a	0.58	0.30	0.54	

Values are Mean ± SEM

B: Before nutrition therapy, A: After nutrition therapy, D: After nutrition therapy & simvastatin

p value1): p value between apo CIII-Fok I polymorphism

p value2): p value between nutrition therapy and simvastatin treatment

병용치료에 의한 혈중 지질 농도의 변화는 다음과 같다 (Table 4). 혈중 중성지방 농도는 실험 시작 시에 TT에서 $119.2 \pm 8.4\text{mg/dL}$, TC에서 $206.4 \pm 23.3\text{mg/dL}$, CC에서 $239.1 \pm 39.7\text{mg/dL}$ 로 CC에서 가장 높았다. 영양치료 후 TT에서 $163.3 \pm 46.2\text{mg/dL}$, TC에서 $162.6 \pm 21.2\text{mg/dL}$, CC에서 $203.8 \pm 24.9\text{mg/dL}$ 로 TT에서 증가하였고, TC와 CC에서 감소하였다. 약물 병용치료 후 TT에서 $121.1 \pm 22.1\text{mg/dL}$, TC에서 $156.6 \pm 27.1\text{mg/dL}$, CC에서 $207.0 \pm 34.7\text{mg/dL}$ 로 나타났다.

혈중 총콜레스테롤 농도는 실험 시작 시에 TT에서 $244.3 \pm 19.4\text{mg/dL}$, TC에서 $239.8 \pm 6.7\text{mg/dL}$, CC에서 $256.7 \pm 7.5\text{mg/dL}$ 로 나타났으며, 영양치료 후에는 TT에서 $232.3 \pm 18.5\text{mg/dL}$, TC에서 $233.6 \pm 11.6\text{mg/dL}$, CC에서 $239.8 \pm 12.9\text{mg/dL}$ 이었다. 약물 병용치료 후에는 TT에서 $223.0 \pm 18.0\text{mg/dL}$, TC에서 $212.9 \pm 12.6\text{mg/dL}$, CC에서 $226.4 \pm 15.5\text{mg/dL}$ 로 CC에서 가장 크게 감소하여 약물 병용 치료 후 혈중 총콜레스테롤의 농도가 유의적으로 감소하였다 ($p = 0.02$).

혈중 HDL-C 농도는 실험 시작 시에 TT에서 $54.5 \pm 8.1\text{mg/dL}$, TC에서 $41.3 \pm 3.1\text{mg/dL}$, CC에서 $40.2 \pm 3.2\text{mg/dL}$ 로 TT에서 가장 높았다. 영양치료 후 TT에서 $55.1 \pm 10.9\text{mg/dL}$, TC에서 $43.2 \pm 3.7\text{mg/dL}$, CC에서 $41.8 \pm 3.1\text{mg/dL}$ 로 나타났으며, 약물 병용치료 후 TT에서 $62.7 \pm 7.6\text{mg/dL}$, TC에서 $50.3 \pm 6.8\text{mg/dL}$, CC에서 $50.8 \pm 5.9\text{mg/dL}$ 로 CC에서 가장 크게 증가하였다.

혈중 LDL-C 농도는 실험 시작 시에 TT에서 $165.9 \pm 15.6\text{mg/dL}$, TC에서 $155.4 \pm 8.9\text{mg/dL}$, CC에서 $168.6 \pm 7.2\text{mg/dL}$ 로 나타났다. 영양치료 후 TT에서 $144.5 \pm 20.2\text{mg/dL}$, TC에서 $157.8 \pm 10.2\text{mg/dL}$, CC에서 $161.2 \pm 11.9\text{mg/dL}$ 였으며, 약물 병용치료 후 TT에서 $136.1 \pm 19.9\text{mg/dL}$, TC에서 $131.3 \pm 10.1\text{mg/dL}$, CC에서 $134.1 \pm 15.7\text{mg/dL}$ 로 CC에서 가장 크게 감소하여 약물 병용 치료 후 LDL-C 농도가 유의적인 감소를 보였다($p = 0.02$).

Apo B/A-I 비율은 실험 시작 시에 TT에서 0.69 ± 0.03 , TC에서 0.75 ± 0.04 , CC에서 0.85 ± 0.08 로 CC에서 가장 높게 나타났다. 영양치료 후 TT에서 0.65 ± 0.05 , TC에서 0.76 ± 0.03 , CC에서 0.76 ± 0.05 로 나타났으며, 약물 병용치료 후 TT에서 0.51 ± 0.07 , TC에서 0.59 ± 0.06 , CC에서 0.73 ± 0.07 로 감소하였다.

혈중 호모시스테인 농도는 실험 시작 시에 TT에서 $9.8 \pm 1.0\text{umol/L}$, TC에서 $11.0 \pm 0.9\text{umol/L}$, CC에서 $11.7 \pm 1.1\text{umol/L}$ 로 CC에서 가장 높게 나타났다. 영양치료 후

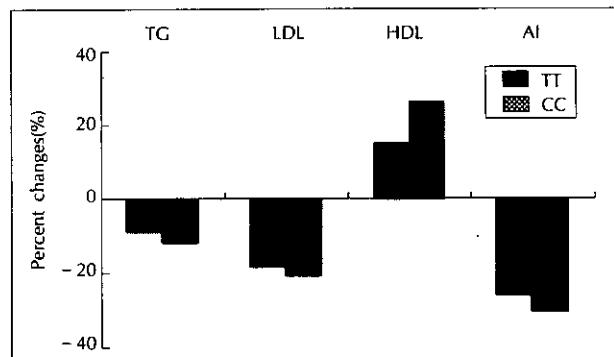


Fig. 2. Changes of blood total cholesterol(TG), LDL-, HDL-cholesterol, and atherogenic index(AI) after simvastatin treatment with nutrition therapy classified by apo CIII-Fok I polymorphism.

TT에서 $10.6 \pm 1.9\text{umol/L}$, TC에서 $10.5 \pm 0.7\text{umol/L}$, CC에서 $12.7 \pm 0.9\text{umol/L}$ 로 TT와 CC에서 증가하였고, TC에서 감소하였다. 약물 병용치료 후 TT에서 $7.6 \pm 0.5\text{umol/L}$, TC에서 $10.4 \pm 0.8\text{umol/L}$, CC에서 $11.6 \pm 0.8\text{umol/L}$ 로 세 군간에 유의적인 차이를 보였으며, TT에서 가장 크게 감소하였다.

AI는 실험 시작 시에 TT에서 3.7 ± 1.0 , TC에서 5.3 ± 0.5 , CC에서 6.0 ± 0.5 로 CC에서 가장 높게 나타났다. 영양치료 후 TT에서 3.9 ± 1.2 , TC에서 4.8 ± 0.4 , CC에서 5.1 ± 4.6 으로 CC에서 가장 크게 감소하였다. 약물 병용치료 후 TT에서 2.7 ± 0.8 , TC에서 3.8 ± 0.6 , CC에서 4.1 ± 0.7 로 CC에서 가장 크게 감소하였다.

Coronary risk factor는 실험 시작 시에 TT에서 5.7 ± 2.4 , TC에서 21.6 ± 6.0 , CC에서 22.6 ± 5.8 로 CC에서 가장 높게 나타났다. 영양치료 후 TT에서 4.8 ± 2.2 , TC에서 14.3 ± 5.0 , CC에서 16.9 ± 2.7 로 TC에서 가장 크게 감소하였으며, 약물 병용치료 후 TT에서 3.1 ± 2.1 , TC에서 9.8 ± 4.6 , CC에서 13.5 ± 4.1 로 나타났다 (Fig. 2).

고 칠

고지혈증은 최고 사망률을 나타내는 심혈관 질환의 위험인자로서 환경적 요인과 유전적 요인에 의해 발병한다. 환경적 요인 중 가장 대표적인 것이 식사 요인으로, 열량과 총지방 섭취량의 증가는 혈중 지질농도와 밀접하게 연관되어 있다.^{25,26)} 또한 포화지방산 섭취량도 혈중 콜레스테롤 농도와 유의한 양의 상관관계를 가지고 있다.²⁷⁾ Suh 등²⁸⁾의 연구에서는 식사요법에 의해 혈중 콜레스테롤 농도가 정상인의 경우는 8~15%, 심혈관 질환자의 경우는 3~12% 가 저하하였다. Waldon 등²⁹⁾의 연구에서는 고 콜레스테롤

혈증 환자에게 6개월 동안 step II diet를 실시하여 지방과 콜레스테롤 섭취를 감소시켰을 때, 혈중 LDL-콜레스테롤이 크게 감소하였다. 또한 관상동맥환자에게 철저한 식사요법을 하였을 경우, 동맥경화증의 협착이 저해되고, 병변부위가 감소하였다.³⁰⁾

본 연구에 참여한 고지혈증 환자의 일일 영양소 섭취량은 실험 시작시 열량은 1878.1kcal였으며, 지방 섭취량은 1993년 국민영양 조사에서 보고된³¹⁾것과 유사한 수준인 40.1g를 섭취하고 있었다. 또한, 콜레스테롤 섭취는 182.7mg이었으며, 이는 NCEP의 step II diet에서 권장하고 있는 200mg 보다 낮은 수치였다. 영양치료를 통해 저열량, 저콜레스테롤, 저포화지방 섭취를 유도하여 식습관을 변경시킨 결과, 혈중 중성지방이 15.6%, 총콜레스테롤이 5.2%, LDL-콜레스테롤이 3.8% 감소하였고, HDL-콜레스테롤은 4.3% 증가하였다. 이는 Galvan 등³²⁾의 연구결과와 비교하여 보았을 때 중성지방의 감소율은 유사하였으나, LDL-콜레스테롤의 감소율은 미약하게 나타났다. LDL-콜레스테롤의 감소가 이렇게 미약한 수준으로 나타난 이유는 다른 연구에 비해^{33,34)} 본 연구의 실험 시작 시 열량, 지방 및 콜레스테롤 섭취량이 낮았기 때문에 영양치료의 효과가 낮게 나타난 것으로 사료된다.

Apo CIII의 다형성은 혈중 중성지방의 농도와 관련이 있으며,^{34,35)} 유전적 변이형은 혈중 중성지방 대사에 영향을 미쳐 고 중성지방혈증을 유발하기도 한다. Apo CIII의 농도가 증가하면 VLDL의 대사율이 낮아지고 chylomicron remnant의 제거율이 낮아져서 고 중성지방혈증이 유발되는 것으로 알려져 있다.^{36,37)} Msp I 제한효소로 확인할 수 있는 변이형인 TT와 TC에서 혈중 중성지방 농도가 높게 나타나며, Fok I 제한효소로 확인할 수 있는 변이형 CC에서 혈중 중성지방 농도가 높게 나타나는 것으로 알려져 있다. 본 연구결과 apo CIII의 변이형인 TT와 TC에서 CC에 비해 중성지방 농도가 높게 나타나 다른 연구^{12,13)}와 유사한 결과를 보였다.

중성지방 대사와 밀접히 관련된 apo CIII 유전자 변이는 혈중 중성지방의 농도뿐만 아니라 영양치료에 의한 효과에도 영향을 미쳤다. 영양치료에 의해 apo CIII-Msp I의 정상형인 CC에서 효과가 크게 나타난 것은 변이형인 TT에서 인슐린에 의한 저하 조절이 불가능한 것에 반해 정상형인 CC에서는 인슐린에 의한 저하 조절작용이 가능함으로써 혈중 중성지방 농도의 저하에 크게 기여한 것으로 사료된다.

한편 동맥경화증의 위험인자인 homocysteine의 증가는 동맥 내벽을 손상시키면서 지방성 물질을 축적시키고 인체

가 이를 복구하는 과정에서 혈중 면역세포가 혈관내벽으로 유입되어 이른바 대식세포로 성장한다.³⁸⁾ 이때 산화지방성 물질을 포식하면서 손상부위에 염증을 일으키게 된다. 본 연구에서 혈중 homocysteine의 농도는 apo CIII Msp I-TT와 TC에서 그리고 apo CIII Fok I-TC 및 CC에서 높게 나타났고 atherogenic index와 coronary risk factor 역시 apo CIII Msp I-TT와 TC에서 그리고 apo CIII Fok I-TC 및 CC에서 높게 나타나, apo CIII promoter의 변이형에서 고지혈증의 위험도가 더 높은 것을 확인하였다.¹¹⁾

약물 병용 치료 후 apo CIII-Msp I의 TT와 apo CIII-Fok I의 CC에서 LDL-콜레스테롤 감소가 가장 크게 나타났으며, HDL-콜레스테롤 증가도 가장 크게 나타났다. 이는 HMG Co A reductase는 인슐린에 의해 탈인산화 됨으로써 활성화되어 콜레스테롤을 합성하는데 인슐린의 효과가 apo CIII-Msp I의 TT, apo CIII-Fok I의 CC에서 미약하므로 simvastatin 약물이 HMG Co A reductase와의 경쟁에서 뛰어난 효과를 나타내기 때문에 LDL-콜레스테롤의 감소효과와 HDL-콜레스테롤의 증가 효과가 가장 크게 나타난 것이라 사료된다.

요약 및 결론

본 연구에서는 고지혈증 환자를 대상으로 apo CIII 유전자 다형성에 따라 영양치료와 약물 병용치료를 하여 그 효과를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 대상 총 43명의 평균 연령은 58.2세였으며, 남성의 신장과 체중은 각각 168.6cm와 66.7kg이었고, 여성의 신장과 체중은 각각 155.9cm와 59.2kg이었다.

2) 고지혈증 환자에서 영양치료는 총열량, 동물성 지방 및 콜레스테롤의 섭취량을 감소시켜 혈중 지질 농도에 긍정적인 영향을 미쳤다.

3) Apo CIII 유전자 다형성에 따라 영양치료 전 혈중 중성지방 농도가 apo CIII-Msp I의 변이형인 TT와 TC에서 높게 나타났으며, apo CIII-Fok I의 변이형인 CC에서 높게 나타났다. 또한 AI와 coronary risk factor도 apo CIII-Msp I의 TT와 TC에서 높게 나타났으며, apo CIII-Fok I의 TC와 CC에서 높게 나타났다. 영양치료 후 apo CIII-Msp I의 CC에서 혈중 중성지방이 가장 많이 감소하였으며, 약물 병용 치료 후 apo CIII-Msp I의 TT와 apo CIII-Fok I의 CC에서 LDL-콜레스테롤이 가장 크게 감소하였으며, HDL-콜레스테롤이 크게 증가하였다.

결론적으로, 고지혈증 대상자의 apo CIII 유전자 다형성

에 따라 위험도가 다르게 나타나는 경향이 보이며, apo CIII-Msp I 유전자 변이형인 TT, TC와 apo CIII-Fok I 유전자 변이형인 CC가 혈중 중성지방의 농도와 관련이 있었다. 또한 영양치료와 약물 병용치료 후의 효과가 유전자 변이형에 따라 다르게 나타나는 경향을 확인할 수 있었다. 한국인의 경우, 혈중 중성지방이 높은 고지혈증이 많은 것을 감안한다면, apo CIII 유전자 다형성을 고려한 고지혈증 위험군의 파악 및 영양치료, 또는 약물치료 시, 환자의 유전적 배경에 근거한 개별화된 치료방법의 선택에 apo CIII 유전자 다형성의 고려가 보다 효과적인 치료에 쓰일 수 있으리라 사료된다.

Literature cited

- 1) Kim JS. Statistics of diseases that are five major causes of death of Korean. *J of Korean Medical Association* 38: 146-156, 1996
- 2) Grundy SM, Denke MA. Dietary influence on serum lipids and lipoproteins. *J of Lipid Res* 31: 1149-1172, 1990
- 3) Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 336: 129-133, 1990
- 4) Baek IK. Nutrition therapy for CAD, National Nutrition, pp.1-2, 1996
- 5) Krauss RM, Herbert PN, Levy RI, Fredrickson DS. Further observations on the activation and inhibition of lipoprotein lipase by apolipoproteins. *Circ Res* 33: 403-411, 1973
- 6) Brown WV, Baginsky ML. Inhibition of lipoprotein lipase by an apoprotein of human very low density lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 46: 375-382, 1972
- 7) Kinnunen PK, Ehnholm C. Effect of serum and C-apoproteins from very low density lipoproteins on human post-heparin plasma hepatic lipase. *FEBS Lett* 65: 354-357, 1976
- 8) Windler E, Chao Y, Havel RJ. Determinants of hepatic uptake of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants in the rat. *J Biol Chem* 255: 5475-5480, 1980
- 9) Shelburne F, Hanks J, Meyers W, Quarfordt S. Effect of apoproteins on hepatic uptake of triglyceride emulsions in the rat. *J Clin Invest* 65: 652-658, 1980
- 10) Breslow J. Apolipoprotein genetic variation and human disease. *Physiol Rev* 68: 85-132, 1988
- 11) Dammerman M, Sandkuyl LA, Halaas JL, Chung W, Breslow JL. An apolipoprotein CIII haplotype protective against hypertriglyceridemia is specified by promoter and 3'-untranslated region polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci* 90: 4562-4566, 1993
- 12) Li WW, Dammerman MM, Smith JD, Metzger J, Breslow JL, Leff T. Common genetic variation in the promoter of the human apo CIII gene abolishes regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 96: 2601-2605, 1995
- 13) Rovert AH, Philip WC, Anthony JGH, Fang S, Stewart BH, Bernard Z. Common genomic variation in the Apo C3 promoter associated with variation in plasma lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 2753-2758, 1997
- 14) Lee MS. Apolipoprotein E isoforms influence on the distribution of human plasma cholesterol and apolipoproteins. *Korean J of Lipidology* 3: 221-225, 1993
- 15) Kim SJ, Choue RW, Yim JE, Kim YS. Effects of apo E polymorphism and dietary aounseling on the levels of plasma lipids in hyperlipidemic patients. *Korean J Nutrition* 31(9): 1411-1421, 1998
- 16) Committee for establishment of hyperlipidemia therapy guide. Guideline for hyperlipidemia therapy, 1996
- 17) Hatch FT, Lees RS. Practical methods for plasma lipoprotein analysis. *Adv Lipid Res* 6: 1-48, 1968
- 18) Holme I. An analysis of randomized trials evaluating the effect of cholesterol reduction on total mortality and coronary heart disease incidence. *Circulation* 82: 1916-1924, 1990
- 19) Fletcher MJ. A colorimetric method for estimating serum triglycerides. *Adv Lipid Res* 6: 1-68, 1968
- 20) Brnstein M, Scholnick HR, Mortin R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitaion with polyanions. *J Lipid Res* 11: 583-586, 1970
- 21) Keren E, Puchois P, Alanovic P, Fesmine J, Kandoussi A, Fruchart JC. Quantification of two different types of apolipoprotein AI containing lipoprotein particle in plasma by enzyme linked differential antibody immunosorvent assay. *Clin Chem* 33: 38-43, 1987
- 22) Phillip EC, Sarah LM, William HV. Modification of a high-performance liquid chromatographic method for assay of homocysteine in human plasma. *J of Chrom* 617: 136-139, 1993
- 23) Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 77: 1179-1184, 1996
- 24) Assmann G, Schulte H. Regulation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease(the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 70: 733-737, 1992
- 25) Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 27: 281-295, 1965
- 26) Fallon HJ, Kemp EL. Effects of diet on hepatic triglyceride synthesis. *J Clin Invest* 47: 512-719, 1968
- 27) Grundy SM. Monounsaturated fatty acids, plasma cholesterol and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 45: 1168-1175, 1987
- 28) Suh I, Oh KW. Effect of change in dietary intake on risk factor and death of atherosclerosis. The 9th symposium of Korean lipid association, 1995
- 29) Waldon CE, Retzlaff BM, Buck BL. Lipoprotein lipid response to the national cholesterol education program step II diet by hypercholesterolemia and combined hyperlipidemic women and men. *Atherosclerosis Thrombosis & Vascular Biology* 17(2): 375-382, 1997
- 30) Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, Lewis ES, Colart DJ, Smith LDR, Mann JI, Swan AV. Effects on coronary artery disease of lipid lowering diet, or diet plus cholestyramine. in the St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study(STARS). *Lancet* 339: 563-569, 1992
- 31) Department of Hygiene and welfare. Survey of national nutrition, 1993
- 32) Galvan AQ, Natalil A, Baldi S, Frascerra S, Sampietro T, Galetta F, Seghieri G, Ferrannini E. Effect of a reduced-fat diet with or without pravastatin on glucose tolerance and insulin sensitivity in patients with primary hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 28(4): 595-602, 1996
- 33) McNamara DJ, Kolb R, Paker TS. Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man:response to change in dietary fat quality and cholesterol quantity. *J Clin Invest* 79: 1729-1739, 1987
- 34) Rees A, Stocks J, Sharpe CR, Vella MA, Shoulders CC, Katz J, Jowett NI, Barelle FE, Galton DJ. Deoxyribonucleic acid polymorphism in the apolipoprotein A-1-C-III gene cluster: association with hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 76: 1090-1095, 1985
- 35) Tas S. Strong association of a single nucleotide substitution in the 3'-untranslated region of the apolipoprotein-C-III gene with common

- hypertriglyceridemia in Arabs. *Clin Chem* 35: 256-259, 1989
- 36) Sillva HV, Lauer SJ, Wang J, Sinonet WS, Weisgraber KH, Mahley RW, Taylor JM. Overexpression of human apolipoprotein CIII in transgenic mice results in an accumulation of apolipoprotein B-48 remnants that is corrected by excess apolipoprotein E. *J Biol Chem* 269: 2324-2335, 1994
- 37) Ito Y, Azrolan N, O'Connell A, Walsh A, Breslow JL. Hypertriglyceridemia as a result of human apolipoprotein CIII gene expression in transgenic mice. *Science* 249: 790-793, 1990
- 38) Kawashiri M, Kajiname K, Nohara A, Yagi K, Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H. Effect of common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation on coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 15: 840-844, 1998