

소금민감성유전자와 비만*

전용필¹ · 이명숙^{2†}

성신여자대학교 생명과학화학부,¹ 성신여자대학교 식품영양학과²

Salt-sensitive genes and their relation to obesity*

Yong-Pil Cheon¹ · Myoungsook Lee^{2†}

¹Division of Developmental Biology and Physiology, School of Bioscience and Chemistry, Sungshin Women's University, Seoul 01133, Korea

²Department of Food and Nutrition, Sungshin Women's University, Seoul 01133, Korea

ABSTRACT

Purpose: Although it is well known that mortality and morbidity due to cardiovascular diseases are higher in salt-sensitive subjects than in salt-resistant subjects, their underlying mechanisms related to obesity remain unclear. Here, we focused on salt-sensitive gene variants unrelated to monogenic obesity that interacted with sodium intake in humans. **Methods:** This review was written based on the modified 3rd step of Khans' systematic review. Instead of the literature, subject genes were based on candidate genes screened from our preliminary Genome-Wide Association Study (GWAS). Finally, literature related to five genes strongly associated with salt sensitivity were analyzed to elucidate the mechanism of obesity. **Results:** Salt sensitivity is a measure of how blood pressure responds to salt intake, and people are either salt-sensitive or salt-resistant. Otherwise, dietary sodium restriction may not be beneficial for everyone since salt sensitivity may be associated with inherited susceptibility. According to our previous GWAS studies, 10 candidate genes and 11 single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with salt sensitivity were suggested, including *angiotensin converting enzyme (ACE)*, *α-adducin1 (ADD1)*, *angiotensinogen (AGT)*, *cytochrome P450 family 11-subfamily β-2 (CYP11β-2)*, *epithelial sodium channel (ENaC)*, *G-protein b3 subunit (GNB3)*, *G protein-coupled receptor kinases type 4 (GRK4 A142V, GRK4 A486V)*, *11β-hydroxysteroid dehydrogenase type-2 (HSD 11β-2)*, *neural precursor cell-expressed developmentally down regulated 4 like (NEDD4L)*, and *solute carrier family 12(sodium/chloride transporters)-member 3 (SLC 12A3)*. We found that polymorphisms of salt-sensitive genes such as *ACE*, *CYP11β-2*, *GRK4*, *SLC12A3*, and *GNB3* may be positively associated with human obesity. **Conclusion:** Despite gender, ethnic, and age differences in genetics studies, hypertensive obese children and adults who are carriers of specific salt-sensitive genes are recommended to reduce their sodium intake. We believe that our findings can contribute to the prevention of early-onset of chronic diseases in obese children by facilitating personalized diet-management of obesity from childhood to adulthood.

KEY WORDS: sodium-sensitive genes, GWAS, obesity, hypertension

서론

한국인 만 19세 이상 성인비만 유병률은 1998년 26%, 2015년 33.2%이며 장래인구 추계를 감안한 추정치에 의하면 2020년에는 46.8%로 2명 중 1명이 비만이 된다.¹ 특히 소아비만 유병률은 1997년 5.8%, 2007년 10.9%, 2012년 14.7%이며 2014년에는 과체중이상 소아(5~17세)의 비율이 23%로, 다른 연령에 비하여 높았으며 OECD 국가의 평균 비만 유병율에 이르렀다.^{1,2} 소아비만의 75%가 성인비

만으로 이어져서 당뇨, 고혈압, 이상지혈증, 인슐린저항성 및 동맥경화 등 만성대사성 질환의 위험을 증가시키는 것이 가장 큰 문제점이다.³

비만발생의 환경요인 (obesogenic environments)은 매우 복잡적이지만 그 중에서 다양한 형태의 식이섭취가 복합적으로 나타나고 있다. 특히 과량의 나트륨 섭취에 따른 혈압증가 및 저류현상 등이 비만 등 만성염증성 복합 질환의 증가와 연계성이 있다는 것은 매우 흥미롭다.⁴ 나트륨 (Na)은 혈액량 조절, 삼투압 평형, 세포막 전위 조절

Received: May 19, 2017 / Revised: May 29, 2017 / Accepted: June 16, 2017

*This work was supported by grants from Sungshin Women's university Research Grant of 2016.

†To whom correspondence should be addressed.

tel: +82-2-920-7211, e-mail: mlee@sungshin.ac.kr

© 2017 The Korean Nutrition Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

및 영양소이동 등 세포의 기본적인 기능을 위하여 필수적인 전해질이지만 과다한 나트륨의 섭취는 체액이 배설되지 않고 체내에 머무는 저류를 유도하여 고혈압, 심장근비대, 뇌심혈관 질환, 2형 당뇨 및 복부비만 등 만성질환의 주요한 위험요인이 된다.⁵⁻⁷ 또한 혈압의 증가와 무관하게 oxidative stress에 따른 nitric oxide (NO) 생성증가, NADPH oxidase 활성화증가에 기여하고 혈관, 신장, 뇌의 angiotensin II 세포신호를 활성화한다.⁸ 실제로 혈관벽이 딱딱해지는 정도는 나트륨 농도가 135 mM 이하일 경우 영향을 받지 않으며 135와 145 mM 사이에서 급격히 반응한다.⁹ 따라서 WHO에서는 하루 생리적 요구량인 2 g 이내로 나트륨 섭취를 줄이면 혈압과 만성질환의 위험이 감소한다고 보고하였으며, 메타분석에서도 나트륨 제한과 더불어 칼륨, 칼슘 섭취의 증가가 혈압 강하효과를 나타내고 있다고 한다.^{10,11} DASH-Na 연구에서도 1일 나트륨 1.5 g/day 이하를 섭취하면 혈압조절뿐만 아니라 혈압강하제 투여효과와 같은 수준의 효과를 기대할 수 있다고 하였다.¹² 한국인의 나트륨 섭취량은 1998년 (4,581.6 mg/day)부터 2005년에는 1일 5,260.2 mg/day으로 증가하다가 2010년부터 국가적 저감화 정책의 노력으로 5년 동안 19% (3,871 mg/day)가 감소되었다.⁵

‘소금민감성’의 표준화된 국제적 정의는 아직 부족하지만 나트륨섭취의 변화에 따라 5~10% 혈압이 변화되는 경우 혹은 저염식사 (10 mM)을 한 후 측정된 아침혈압과 생리적 식염수 2 L을 섭취한 후 측정된 평균혈압이 10 mmHg 이상 증가한 경우를 말한다.¹³ 그러나 정확한 측정을 위하여 정상나트륨 식사를 5~7일 시행한 이후 저염식사를 5~7일을 시도한 다음 고염식사를 5~7일 이후 변화된 혈압을 측정하는 것이 바람직하다.¹⁴ 소금민감성은 고혈압 환자의 약 51%, 정상혈압성인의 약 26%로 추정되는 반응으로 민감성이 높은 사람일수록 혈압상승에 따른 사망의 위험도가 크다. 특히 혈압이 정상인 경우에도 소금민감성이 높은 사람이 심혈관질환의 사망률이 더 높다. 그러나 나트륨 섭취에 따른 민감성 반응은 매우 개별적이며 이는 유전적인 감수성 (susceptibility)과 연관이 있다고 알려져 있다.¹⁵ 그러나 빅데이터 분석에 의하면 한국인의 나트륨 섭취량 감소에도 불구하고 한국인 대사증후군 등 고혈압과 비만 혹은 당뇨 등이 동반되는 복합성 환자가 꾸준히 증가하고 있다.¹⁶ 이는 여러 가지 복합적인 환경요인이 관련되어 있으므로 1일 나트륨섭취가 2 g 이하로 줄이거나 혹은 위험인자들 간 상호연관성 연구를 토대로 치료하지 않을 경우 질병의 예방 및 치료 효과가 미비하다는 것을 예측할 수 있겠다. 특히 젖먹이의 기호도는 6세 이전에 형성되기 때문에 영유아기부터의 식습관 관리가 중요하다.¹⁷ 따라서

본 종설에서는 소금민감성과 관련된 유전자변이 혹은 이에 따른 편차가 소금민감도를 발생시키며 나트륨의 생리적 대사 변화를 초래함으로써 고혈압뿐만 아니라 비만 발생과 연관이 있음을 고찰하고자 한다. 실제 비만으로부터 유도된 고혈압의 경우 연관 근거로는 교감신경계작용, RAS 시스템 활성화, 나트륨 축적, 기타 유전자변이 등을 제안한다.¹⁸ 그러나 이러한 기전은 상호연관을 주기 때문에 비만 혹은 고혈압이 상호질병발생에 1st hit 일 수 있다는 가정을 설정하였다. 또한 소금민감성과 비만발생의 상관성에 관한 본 연구실의 연구결과를 제외하면 국제적인 자료는 매우 희박하기 때문에 고혈압 및 심혈관질환 등 관련 질환과의 연관성인 높은 결과를 토대로 유추할 수밖에 없는 제한점이 있다. 그럼에도 불구하고 한국인의 고나트륨 섭취와 다양한 질병간의 연계성 연구가 필요하며 특히 소아비만의 증가가 조기성인병 발병으로 이환될 위험성을 고려하여볼 때 기전규명이 다소 부족하다고 하여도 선도적인 종설이 필요하고 더욱이 본 종설은 향후 나트륨섭취와 유전자의 상호 연관성이 고혈압성 비만의 발생에 미치는 영향을 규명하는 임상증재 연구에 중요한 기초자료가 될 것이라고 본다.

연구방법

본 논문은 나트륨 섭취에 따른 소금민감성 유전자의 변이가 비만에 영향을 주는 지에 대한 논문을 총설로 작성된 Khan의 5단계 systematic review를 수정한 모델을 사용하였다.¹⁹ 즉, 1 단계에서 소금민감성의 생리적인 기전은 매우 복잡하지만 소금섭취에 따른 혈압반응에 유전자는 확실하지만 비만발생의 근거는 있는가? 2단계에서 관련 데이터 및 문헌을 검색 확인한다. 3 단계 (modification): 선행된 Genome-wide association study (GWAS)연구에 따라 나트륨섭취에 따라 비만과 관련된 소금민감성 유전자를 10개 유전자의 11개 Single Nucleotide polymorphism (SNP)로 압축한다. 4단계, 분석된 내용을 근거 중심으로 정리한 다음 5단계에서 데이터에 대한 해석과 결론을 유추한다.

즉, 본인의 선행 GWAS연구에 따라 소금민감성 유전자로 *angiotensin converting enzyme (ACE)*, *α-adducin1 (ADD1)*, *angiotensinogen (AGT)*, *cytochrome P450 family 11-subfamily β-2 (CYP11β-2)*, *epithelial sodium channel (ENaC)*, *G-protein β3 subunit (GNB3)*, *G protein-coupled receptor kinases type 4 (GRK4 A142V, GRK4 A486V)*, *11β-hydroxysteroid dehydrogenase type-2 (HSD 11β-2)*, *neural precursor cell-expressed developmentally*

downregulated 4 like (NEDD4L), *solute carrier family 12 (sodium/chloride transporters)-member3 (SLC 12A3)* 등을 1차 대상으로 하였다 (Table 1).^{18,20-23} 소아비만을 대상으로 한 선행연구 결과, *GRK4* A486V (rs1801058), *ACE* (rs4341) 및 *SLC12A3* (rs116437818) 등의 돌연변이를 가진 남자와 *GRK4* A486V 및 *CYP11β2* (rs1799998) 돌연변이를 가진 여자가 고나트륨 섭취를 할 경우 비만의 위험성이 높았기 때문에 이들 유전자를 근거중심적인 고찰 대상으로 한다.¹⁸ 이들은 분석방법, 인종, 성별에 따라 편차가 있지만 비만과의 연계성 규명을 위한 과학적 근거가 꾸준히 제시되고 있으며 본 연구자 선행연구한 *GNB3*를 추가하여 본 장에서는 위와 같이 과학적 근거를 제시할 수 있는 5개 유전자 중심으로 문헌고찰을 하였다.

결과 및 고찰

Angiotensin converting enzyme (ACE)

*ACE*는 폐혈관계 내피세포에서 분비되며 angiotensin-I (Ang-I)을 활성형인 angiotensin-II (Ang-II)로 전화시키는 효소로 혈압을 조절하는 renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)의 중심역할을 한다.²⁴ 즉, 혈압 혹은 혈중 나트륨농도가 저하되면 신장에서 분비된 renin이 간에서 분비된 angiotensinogen을 Ang-I로, Ang-I은 *ACE*에 의하여 Ang-II로 되고 Ang-II는 부신의 aldosterone 분비를 자극하여 신장에서 나트륨과 물의 재흡수로 혈압과 나트륨농도를 증가시킨다. 한편, 지방조직에서도 *ACE*가 발현되어 생성된 angiotensin II는 중성지방합성을 촉진하므로 비만뿐만 아니라 비만관련 대사질환에도 연관성이 높다.²⁵ 따라서 고혈압약제로 사용되는 ACE inhibitor (captopril)는 간과 부고환지방 무게를 감소시키고 인슐린 민감성과 염증을 완화시키는 역할을 한다.²⁶

염색체 17q23의 *ACE* 유전자 중 intron 16번에 위치하는 deletion (D)/insertion (I) 유전자다형성은 비록 인종적 차이는 나타나지만 allele에 따른 *ACE* 활성변화가 고혈압, 신장질환 및 혈관내피손상 및 비만 등의 발생과 연계성이 있다고 알려졌다. 다양한 역학조사를 통하여 *ACE* I/D 유전자다형성은 심혈관질환과 연관되어 있으며 D allele가 고혈압, 관상동맥질환, 당뇨, 신증, 뇌혈관성 질환 및 비만에 영향을 미친다고 하였다.²⁷ 따라서 *ACE* D/D 유전자형을 가진 경우 체중조절을 위한 식이 및 운동 프로그램에 대한 저항성이 크다고 볼 수 있다.²⁸ 특히 나트륨섭취가 증가하여도 혈압증가가 나타나지 않는 것은 소금민감도에 대한 개인차 때문으로 설명된다. 본태성 고혈압환자에서 *ACE* D/I allele와 소금민감도 상관성의 연구결과 또한 매

우 다르게 나타났다.^{21,29,30} 즉, 60세 이상의 고혈압 미국인의 경우 ID와 DD 유전자형을 가진 경우 소금섭취에 따라 혈압이 증가한 반면,²⁹ 본태성고혈압을 가진 스페인 환자는 II 유전자형을 가진 경우 혈압이 10 mmHg 이상 증가하였으며,³⁰ 같은 스페인 환자중에서도 ID 유전자형이 혈압을 증가시키는 경우는 오로지 남자에서만 나타났다.²¹ 이는 *ACE* I/D 다형성과 소금민감성 간 상관성에 미치는 영향을 주는 교란변수가 매우 다양하다는 것을 보여준다. 따라서 나트륨 섭취별 소금민감성 유전자 다형성에 따른 고혈압 발생 정도는 인종별, 성별, 나이에 미치는 영향이 다를 수 있었다. *ACE* I/D 유전자다형성에 따른 나트륨 섭취와 비만간의 상관성은 한국소아에서 성별차이를 보였다. D allele를 가진 한국소아는 비만위험성과 음의 상관성 ($r = -3.095$, $p = 0.020$)을 보였으며 나트륨 섭취가 높은 여자에서만 나타났다.³¹ 이와 같이 *ACE* 혹은 소금섭취가 체중증가 (비만)에 영향을 미친다는 연구가 있다고 하여도 *ACE* I/D 다형성과 소금 민감성의 상관성이 비만발생에 관여한다는 근거가 필요하다.

*ACE*와 연관된 유전자로 angiotensinogen이 있는데 M235T (rs699) SNP의 경우 MM 유전자형이 소금민감성과 관련성이 발견되었으며 TT 혹은 MT의 경우 저염식사 시 혈압 감화효과가 높았다.³² 또한 Ang-II는 신장에서 *angiotensin type I receptor (AT₁R)*을 이용하여 나트륨 재흡수의 50% 이상을 담당한다. *ACE*의 경우와 달리, *AT₁R*이 결손되면 나트륨 섭취가 증가할 경우 나트륨 배설이 증가함으로써 혈압이 감소하게 된다.³³ 그러나 일반적으로 *AT₁R* A1166C (rs5286) SNP는 소금민감성과 관련이 없는 반면 rs4524238의 AA 유전자형은 중국인들에서 소금민감성과 관련이 있다고 알려져 있으므로 동양인들에서의 변화를 예측할 수 있다.³⁴ 혈압 및 혈액량을 조절하는 RAS와 직접적으로 연관된 *ACE*와 *AT₁R*유전자의 다형성을 또한 소금민감성과의 관련성이 인종별로 차이가 나타나므로 비만발생 또한 인종별 기전연구가 필요하다.

Cytochrome P450 family 11-subfamily β-2 (CYP11β-2)

*CYP11β-2*는 cytochrome P450 superfamily 효소군의 일원으로 cytochrome P450은 미토콘드리아내막에 위치하며 콜레스테롤, 스테롤 및 지질 등 합성 및 약물대사에 관련된 monooxygenases 종류이다.³⁵ 이 효소는 aldosterone과 18-oxocortisol을 합성하는 aldosterone synthase, steroid 18-hydroxylase, steroid 11 β-hydroxylase 등의 활성을 증가시킨다. 따라서 혈청 aldosterone 수치 및 포도당 불내증에 직접적으로 연관성을 보이는 다양한 *CYP11β-2* 유전자다형성 (-344T>C, K17R 및 Intron 2 conversion; IC)은 당

Table 1. The characteristics of the candidate genes on the prevalence of salt-sensitive hypertensive obesity

Gene	locus	SNP	rs number	Gene Summary
Angiotensin converted enzyme (ACE)	17q23.3	I/D	rs4341	<ul style="list-style-type: none"> Involved in catalyzing the conversion of angiotensin I into a potent vasopressor and aldosterone-stimulating peptide, angiotensin II (Key role in RAAS.) Associated the presence or absence of a 287 bp Alu repeat element in this gene with the levels of circulating enzyme or cardiovascular pathophysiology
α -adducin1 (ADD1)	4p16.3	G460W	rs4961	<ul style="list-style-type: none"> A family of cytoskeleton proteins encoded by three genes (α, β- & γ-) Binds with high affinity to Ca(2+)/calmodulin with protein kinases A & C
Angiotensinogen (AGT)	1q42.2	M235T	rs699	<ul style="list-style-type: none"> Encoded by this gene, pre-angiotensinogen or angiotensinogen precursor, is expressed in the liver and it is involved in the pathogenesis of essential hypertension and preclampsia. Mutations in this gene are associated with susceptibility to essential hypertension, a severe disorder of renal tubular development, non-familial structural atrial fibrillation, and inflammatory bowel disease.
Cytochrome P450, family 11 subfamily B polypeptide 2 (CYP11 β -2)	8q24.3	C-344T	rs1799998	<ul style="list-style-type: none"> Encodes a member of the cytochrome P450 superfamily of enzymes located in mitochondrial inner membrane The cytochrome P450s are monooxygenases involved in drug metabolism and has steroid 18-hydroxylase to synthesize aldosterone and 18-oxocortisol as well as 11β-hydroxylase. Mutations in this gene cause corticosterone methyl oxidase deficiency.
Epithelial sodium channel (ENaC)	α (12p13) β/γ (16p12)	SCNN1A /SCNN1G	rs11064153/ rs4401050	<ul style="list-style-type: none"> The α subunit of ENaC, encoded by SCNN1A on 12p13, supports sodium conductance, whereas the β and γ subunits encoded by SCNN1B and SCNN1G on 16p12 appear to have a structural and/or regulatory role when coexpressed with the α subunit. Multiple mutations in the ENaC β and γ subunits have been related to Liddle syndrome, a monogenic disorder characterized by severe hypertension and low K⁺ concentrations.
G-protein β 3 subunit (GNB3)	12p13.31	C825T	rs5443	<ul style="list-style-type: none"> Beta subunits are important regulators of alpha subunits, as well as of certain signal transduction receptors and effectors. A SNP C825T in this gene is associated with essential hypertension and obesity.
G protein-coupled receptor kinases type 4 (GRK4)	4p16.3	A142V /A486V	rs1024323 /rs1801058	<ul style="list-style-type: none"> Encodes a member of G protein-coupled receptor kinase subfamily of the Ser/Thr protein kinase family Linked to both genetic and acquired hypertension
Neural precursor cell-expressed developmentally down regulated-4 like (NEDD4L)	18q21.31	-	rs2288774	<ul style="list-style-type: none"> Encodes a member of the Nedd4 family of HECT domain E3 ubiquitin ligases The encoded protein mediates the ubiquitination of multiple target substrates and plays a critical role in epithelial sodium transport by regulating the cell surface expression of the epithelial sodium channel, ENaC. SNP in this gene may be associated with essential hypertension.
Solute carrier family 12 (sodium/chloride transporters)-member 3 (SLC12A3)	16q13	R904Q	rs11643718	<ul style="list-style-type: none"> Encodes a renal thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter that is important for electrolyte homeostasis Mutations in this gene cause Gitelman syndrome, a disease similar to Bartter's syndrome, that is characterized by hypokalemia combined with hypomagnesemia, low urinary calcium, and increased renin activity associated with normal BP.

노, 심혈관질환, 심근경색, 고혈압 등과 인과성이 높다고 알려져 있으며 특히 *CYP11β-2* -344T>C 유전자변이는 본태성고혈압, 저레닌성 고혈압, 야행성 혈압, 좌심실비대, 심근경색 등의 발병에 영향을 준다는 역학보고가 있다.³⁶ 그러나 T344C (rs179998)이 소금민감성과 관련이 있다는 연구도 다수 존재한다.²¹

중국 몽골인을 대상으로 한 연구에 의하면 *CYP11β-2* -344T>C (rs1799998) 다형성이 알코올섭취에 따른 고혈압 발생의 위험인자로 나타났다.³⁷ -344C allele를 가진 한국인에서도 심근경색 발병위험이 2.4배 높았으며, 남자의 경우 혈압증가 및 흡연 시 심근경색 발병에 대한 -344C allele의 위험도가 더 높아졌다.³⁸ 러시아 소아 (7~18세)을 대상으로 한 연구에서는 -344T>C의 CC/TC형을 가진 소아가 TT형에 비하여 BMI (25.9 vs 21.4) 및 혈압이 유의적으로 높았다.³⁹ 반면 40세 이상 일본 오히사마주민을 대상으로 한 연구에서는 *CYP11β-2* Intron 2 conversion (IC) 유전자에 비하여 344T allele가 고혈압유병률 (>135/85 mmHg)과 연관성이 높으며 60세 이상이 되면 심혈관질환 유병률과 유의적인 상관성을 보였다.⁴⁰ 이탈리아인들을 대상으로 한 연구에서도 -344T allele가 심장의 좌심실 질량과 두께를 증가시키는 인자로서 고혈압에 발병에 기여한다고 보고하였다.⁴¹ 터어키인들을 대상으로 한 연구에서는 -344C>T의 TC 유전자형에서 당뇨가 있는 경우 만성신부전 (chronic kidney diseases) 발병 위험도가 비당뇨에 비하여 2배 이상 증가하였다.⁴² 반면, NCEP ATP-III으로 판정된 대사증후군 환자에서는 C(-344)T, K17R (rs4539) 및 IC 등 유전자 다형성과 대사증후군 발병과의 연관성은 없었다.⁴³ 유일한 나트륨섭취와의 상관성연구로써 한국인 8-9세 소아를 대상으로 3년 후 비만 발병률에 소금섭취가 영향을 주는지 확인한 결과, *CYP11β-2* -344T>C의 유전자변이형을 가진 여자아이가 소금섭취가 증가할 경우 비만의 위험도가 매우 높았다.⁴⁴ *CYP11β-2* -344T>C의 유전자변이형과 비만의 직접적인 연관성연구 부족하며 더욱이 인종, 성별 및 나이별에 따라 심혈관질환, 당뇨, 비만 등 여러 질병발생의 발생에 차이를 보였다.³⁷⁻⁴³ 그러나 *CYP11β-2* 유전자다형성 중에서 -344T>C가 고혈압 및 심혈관질환 유병률에 연계성이 높다는 역학연구를 근거로 지질대사변화에 따른 비만발생과도 연계성을 기대할 수 있다. 또한 *CYP11β-2* promoter 영역에 존재하는 -344T>C와 강한 연관불균형 (linkage disequilibrium)을 보이는 exon 3의 K17R (rs4539)과 intron 2 conversion을 포함하여 코카시안에서 보고된 V386A 다형성 등과의 관련성을 검토해 볼 필요가 있다.⁴⁰

G protein-coupled receptor kinase 4 (GRK4)

GRKs는 protein kinase군으로 세포간 존재하는 protein에 의하여 활성화 (인산화)되어 세포내 신호전달과정을 주도하는 효소이다. *GRK* 1-7 isoform은 각각 rhodopsin kinase, β-aderenergic receptor kinase-1 (BARK1), BARK-2, kidney tubule function, body temperature, dopaminergics, opsin kinase에 관여한다.⁴⁵ *GRK4*는 총 나트륨 재흡수의 70%를 담당하는 신장근위세뇨관에서 RAAS와 dopamine의 상호 역규제 조절에 중심적 역할을 하므로 나트륨섭취가 증가할수록 소금민감성이 증가시키는 대표적인 유전자중 하나다. 따라서 *GRK4* 유전자의 변이형은 소금민감성을 증가시키고 저레닌성 고혈압 및 나트륨배설을 감소시킨다.^{46,47} 인체 *GRK4* 유전자를 transgenic한 쥐는 소금저항성 정상혈압을 유지하지만 *GRK* R146V를 발현시키면 정상염 식이를 공급할 경우 소금저항성 고혈압을 보인다. 또한 *GRK* A486V를 발현시키면 고염식사 시 고혈압을, 정상염 식사 시 정상혈압을 나타낸다.⁴⁸

특히 인체에서 *GRK4* R65L, *GRK4* A142V 및 *GRK4* A486V SNP는 94.4% 소금민감성 고혈압을 예측하고 *GRK4* A142V 및 *CYP11β-2* C344T은 일본인에서 저레닌 고혈압을 77.8% 예측한다. *GRK4* A486V변이형에 따라 비만위험도가 증가되지만 *GRK4* A486V변이형을 가진 남자에서만 나타나는 등 성별 차이를 보이고 특히 *GRK4* A486V 변이형을 가진 경우 dopamine D1A 수용체 기능이 손상되어 소금민감성 고혈압 혹은 본태성고혈압에 기여한다.^{14,47} 이는 *GRK4* A486V변이형은 비만과 고혈압 모두 관련된다는 근거이며 다양한 역학조사에서도 *GRK4* A486V 변이형인 경우 고나트륨섭취시 비만간의 관련성이 높다.⁴⁷ 반면 *GRK4* A142V변이형은 비만발생을 억제한다. 또한 비만여성이 고나트륨을 섭취시 소금민감성 고혈압 및 고인슐린혈증 증상 및 dopamine D1A 수용체 기능의 변화 등이 없다는 연구도 있다.⁴⁹ 최근 GWAS 및 Meta-analysis 연구를 토대로 *GRK4* 유전자가 고혈압을 유발하는 과정에서 다른 유전자와 상호연관성을 보이지 않는다는 결과가 있다.^{23,49} 즉, 지방축적 자체는 인슐린 분비능 및 관련대사의 변화로 인슐린저항성이 나타나지만 혈압과의 관련성은 *GRK4* R65L과 *ACE* I/D, *GRK4* A486V과 *ADRB-2* 간 상호연관성이 혈압을 조절하여 지질대사에 영향을 준다고 한다.⁵⁰

Solute carrierfamily 12 member 3 (SLC12A3)

*SLC12A3*는 1,002~1,030개 아미노산 잔기를 가진 Na-Cl cotransporter 혹은 Thiazide (이뇨제)-sensitive Na-Cl cotransporter로 신장 네프론의 원위세뇨관세포막에서 Na⁺와 Cl⁻을 동시에 세포내로 재흡수하는 기능을 한다.^{51,52}

체내에 필요한 전해질의 배출은 근육경련, 허약감, 사지마비 등 2차적인 증후가 발현될 수 있으므로 *SLC12A3*는 전해질 조절 및 혈압조절 등 체내에서 매우 중요한 기능을 한다. 따라서 *SLC12A3*에 유전적 돌연변이가 발생하면 나트륨 재흡수장애, 저혈압, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저칼륨혈 대사성 알칼리혈증 (hypokalemic metabolic alkalosis) 증상을 보이는 지틀만증후군 (Gitelman's syndrome)이 발현한다.⁵³ *SLC12A3*의 세포막 수송 및 활성화 (인산화)시키는 작용은 신장에서 이온채널수송에 관련하는 경로인 Wnt1 Nucleoside kinases (WNKs)에 의해 조절되며 직접적 혹은 간접적으로 *STK39* (*SPAK* or *Ste20/SPS1-related kinase*)를 통하여 *SLC12A3*를 활성화시킨다.⁵⁴ 또한 WNK4이 라이소좀 경로에서 분해되면 *SLC12A3*활성은 억제되는데 이는 renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) 기전에 관여하는 Ag-II가 WNK4를 통하여 *STK39*를 자극하여 *SLC12A3* 발현억제에 대응하는 기전과 관련되어 있다.⁵⁵ Aldosterone 및 estrogen 등도 *SLC12A3*의 유전자발현을 증가시킨다는 연구 결과도 있다.⁵⁶

소아를 대상으로 한 연구에서는 *SLC12A3* GA+AA유전자형의 경우, 성별에 관계없이 GG에 비하여 중성지방, 혈압, 체중 등이 증가하였고 HDL은 감소하였다. 특히 나트륨 섭취가 4,000 mg/day가 초과할 경우 비만위험도가 15.7배 증가하였고 남자는 22.84배 증가하였으며 고콜레스테롤 및 저엽산 섭취가 동반될 경우 위험도는 더욱 가중되었다.⁵⁷ 또 다른 연구에서는 GA+AA유전자형을 가진 소아남자가 5,000 mg/day을 초과할 경우에는 비만위험도가 45.09배 증가하였다.¹⁸ 결론적으로 나트륨 재흡수의 기능을 하는 *SLC12A3* (rs11643718) 유전자다형성 중 A allele를 가진 소아가 나트륨섭취가 증가하면 비만의 위험도가 증가한 것을 알 수 있다. 당뇨병 신증을 가진 일본인들에게서 *SLC12A3* Arg913Gln 다형성은 소금민감성발생에 기여한다.⁵⁸ 반면, 중국 북서지방에서는 *SLC12A3* Arg904Gln 혹은 Thr418Ser 다형성과 고혈압은 관련이 없다.⁵⁹ 따라서 *SLC12A3* 변이형에 따른 소아비만의 결과를 토대로 비만 발생과 관련하여 성별, 인종별 차이의 연구가 필요하다..

기타

최근 META 분석에서 고혈압의 early onset 유전자로 *GNB3*가 보고되면서 *GNB3* C825T (rs5443)이 본태성고혈압과 연관되어 있으며 T allele가 다른 SNP 다형성과 linkage disequilibrium (LD)를 보였다.⁶⁰ *GNB3* C825T의 T allele는 신장의 나트륨 이동체를 증가시키며 Na-H-exchange type-I (NHE1)활성을 증가시킨다. Intron의 *GNB3* (rs2301339)는 *GNB3* C825T와 완벽한 LD관계를

보이지만 혈압과 무관하며 *GNB3* C825T 유전자다형성은 고혈압뿐만 아니라 비만과 관련성이 높다.⁶¹ 260명 소아(8-9세)를 대상으로 비만과의 관련성을 연구한 결과, T allele가 성별, 식이섭취 형태와 관련성이 있으며 C allele에 비하여 비만지수 (BMI), 수축기혈압, 혈중 중성지방 및 총 콜레스테롤이 유의적으로 증가하였다. 그 외, 염증관련 고혈압 및 비만발생설의 경우, 지방조직으로부터 생성된 IL-6 혹은 c-reactive protein 등 염증인자가 epithelial sodium channel (ENaC)활성을 증가시켜서 신장의 나트륨 재흡수를 증가시킨다.⁶² 이는 나트륨섭취에 의한 비만발생 뿐만 아니라 염증성비만으로 인한 고혈압발생의 연관성을 설명하고 있다.

Human Genome Project 및 International HapMap Project의 완성으로 인체의 비만에 대한 유전적인 기전 규명이 급속히 발전하면서 단일유전자변이로 인한 비만 (monogenic obesity)의 경우에 해당하는 유전자가 175개 이상 보고되었다. 그 중에서도 *leptin* (*LEP*), *leptin receptor* (*LEPR*), *proopiomelanocortin* (*POMC*), and *melanocortin-4 receptor* (*MC4R*) 등이 강한 연관성을 보인다. 비록 발생 빈도는 매우 적지만 이들 유전자결합은 심각한 연소성비만 (juvenile-onset morbid obesity)을 발생시키므로 주의가 필요하다. 더욱이 인체의 비만발생과정은 매우 복잡적이어서 환경과의 연관성을 보이는 유전자 (polygenic obesity) 등이 보고되면서 유전자-유전자간, 유전자-환경간 상호연계성의 원인으로 비만발병의 변화는 무궁무진하다고 여겨진다. 이에 유전자 탐색기술 뿐만 아니라 관련 대사물의 초고속처리 탐색 및 분석 등을 바탕으로 하는 분자생물학기술의 발전은 비만예방을 위한 맞춤형 치료의 근간이 되고 있다. 비록 소금민감성의 측정방법이 다양하여 표준화과정에 어려움이 있지만 본 종설에서 소금민감성 유전자변이형의 상대적인 편차가 생체 나트륨 불균형을 초래하여 혈압, RAS 시스템의 변화 혹은 이에 따른 지질대사변화가 심혈관질환, 당뇨 및 고혈압성 비만과의 연관성을 설명하고 있다. 현재까지 비만유전자와 소금민감성 유전자가 상관성이 비만발생에 영향을 주는 직접적인 근거는 미약하지만 소금민감성유전자 변이를 가지는 소아 및 성인의 경우, 비만을 예방하기 위한 소금섭취감소 프로그램은 적절하다고 본다. 향후, 소금민감성 유전자들의 변이에 따른 바이오마커 편차가 고혈압성비만의 기전적 발생을 설명한다면 성인병을 치료할 수 있다는 기초자료가 될 것이다.

References

1. Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control

- and Prevention. Korea Health Statistics 2014: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VI-2). Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2015.
2. Oh K, Jang MJ, Lee NY, Moon JS, Lee CG, Yoo MH, Kim YT. Prevalence and trends in obesity among Korean children and adolescents in 1997 and 2005. *Korean J Pediatr* 2008; 51(9): 950-955.
 3. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(4): 823-854.
 4. Libuda L, Kersting M, Alexy U. Consumption of dietary salt measured by urinary sodium excretion and its association with body weight status in healthy children and adolescents. *Public Health Nutr* 2012; 15(3): 433-441.
 5. Song DY, Park JE, Shim JE, Lee JE. Trends in the major dish groups and food groups contributing to sodium intake in the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 1998-2010. *Korean J Nutr* 2013; 46(1): 72-85.
 6. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988; 297(6644): 319-328.
 7. Hoffmann IS, Cubeddu LX. Salt and the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(2): 123-128.
 8. Kitiyakara C, Chabrashvili T, Chen Y, Blau J, Karber A, Aslam S, Welch WJ, Wilcox CS. Salt intake, oxidative stress, and renal expression of NADPH oxidase and superoxide dismutase. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(11): 2775-2782.
 9. Oberleithner H, Riethmüller C, Schillers H, MacGregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(41): 16281-16286.
 10. World Health Organization. Guideline: sodium intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2012.
 11. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011; 378(9789): 380-382.
 12. Svetkey LP, Sacks FM, Obarzanek E, Vollmer WM, Appel LJ, Lin PH, Karanja NM, Harsha DW, Bray GA, Aickin M, Proschan MA, Windhauser MM, Swain JF, McCarron PB, Rhodes DG, Laws RL. The DASH Diet, Sodium Intake and Blood Pressure Trial (DASH-sodium): rationale and design. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *J Am Diet Assoc* 1999; 99(8 Suppl): S96-S104.
 13. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 2001; 37(2 Pt 2): 429-432.
 14. de la Sierra A, Giner V, Bragulat E, Coca A. Lack of correlation between two methods for the assessment of salt sensitivity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16(4): 255-260.
 15. Sanada H, Jones JE, Jose PA. Genetics of salt-sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13(1): 55-66.
 16. Kang MS, Kim CH, Jeong SJ, Park TS. Dietary Sodium intake in people with diabetes in Korea: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey for 2008 to 2010. *Diabetes Metab J* 2016; 40(4): 290-296.
 17. Lee M, Kim MK, Kim SM, Park H, Park CG, Park HK. Gender-based differences on the association between salt-sensitive genes and obesity in Korean children aged between 8 and 9 years. *PLoS One* 2015; 10(3): e0120111.
 18. Re RN. Obesity-related hypertension. *Ochsner J* 2009; 9(3): 133-136.
 19. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. *J R Soc Med* 2003; 96(3): 118-121.
 20. Felder RA, White MJ, Williams SM, Jose PA. Diagnostic tools for hypertension and salt sensitivity testing. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22(1): 65-76.
 21. Poch E, González D, Giner V, Bragulat E, Coca A, de La Sierra A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension* 2001; 38(5): 1204-1209.
 22. Morrison AC, Boerwinkle E, Turner ST, Ferrell RE. Genome-wide linkage study of erythrocyte sodium-lithium countertransport. *Am J Hypertens* 2005; 18(5 Pt 1): 653-656.
 23. Sanada H, Yatabe J, Midorikawa S, Hashimoto S, Watanabe T, Moore JH, Ritchie MD, Williams SM, Pezzullo JC, Sasaki M, Eisner GM, Jose PA, Felder RA. Single-nucleotide polymorphisms for diagnosis of salt-sensitive hypertension. *Clin Chem* 2006; 52(3): 352-360.
 24. Geiebisch G, Windhager E. Integration of salt and water balance. In: Boron WF, Boulpaep EL, editors. *Medical Physiology: a Cellular and Molecular Approach*. 2nd ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2005. p.866-880.
 25. Engeli S, Gorzelniak K, Kreutz R, Runkel N, Distler A, Sharma AM. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 1999; 17(4): 555-560.
 26. Premaratna SD, Manickam E, Begg DP, Rayment DJ, Hafandi A, Jois M, Cameron-Smith D, Weisinger RS. Angiotensin-converting enzyme inhibition reverses diet-induced obesity, insulin resistance and inflammation in C57BL/6J mice. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36(2): 233-243.
 27. Fatini C, Guiducci S, Abbate R, Matucci-Cerinic M. Vascular injury in systemic sclerosis: angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6(2): 149-155.
 28. Hamada T, Kotani K, Nagai N, Tsuzaki K, Sano Y, Matsuoka Y, Fujibayashi M, Kiyohara N, Tanaka S, Yoshimura M, Egawa K, Kitagawa Y, Kiso Y, Moritani T, Sakane N. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and obesity-related metabolic changes in response to low-energy diets in obese women. *Nutrition* 2011; 27(1): 34-39.
 29. Dengel DR, Brown MD, Ferrell RE, Supiano MA. Role of angiotensin converting enzyme genotype in sodium sensitivity in older hypertensives. *Am J Hypertens* 2001; 14(12): 1178-1184.
 30. Pamies-Andreu E, Ramirez-Lorca R, Stiefel García-Junco P, Muñoz-Grijalbo O, Vallejo-Maroto I, Garcia Morillo S, Miranda-Guisado ML, Ortíz JV, Carneado de la Fuente J. Renin-angiotensin-aldosterone system and G-protein beta-3 subunit gene polymorphisms in salt-sensitive essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17(3): 187-191.
 31. Yang SJ, Kim S, Park H, Kim SM, Choi KM, Lim Y, Lee M. Sex-dependent association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and obesity in relation to sodium intake in children. *Nutrition* 2013; 29(3): 525-530.
 32. Strazzullo P, Galletti F. Genetics of salt-sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9(1): 25-32.
 33. Mangrum AJ, Gomez RA, Norwood VF. Effects of AT(1A) recep-

- tor deletion on blood pressure and sodium excretion during altered dietary salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283(3): F447-F453.
34. Gu D, Kelly TN, Hixson JE, Chen J, Liu D, Chen JC, Rao DC, Mu J, Ma J, Jaquish CE, Rice TK, Gu C, Hamm LL, Whelton PK, He J. Genetic variants in the renin-angiotensin-aldosterone system and salt sensitivity of blood pressure. *J Hypertens* 2010; 28(6): 1210-1220.
 35. Bassett MH, White PC, Rainey WE. The regulation of aldosterone synthase expression. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217(1-2): 67-74.
 36. Sołtysiak M, Miazgowski T, Ziemak J, Sołtysiak P, Widecka K. Associations of the -344T>C polymorphism of CYP11B2 gene with 24-hour blood pressure profiles in middle-aged women with essential hypertension. *Arter Hypertens* 2015; 19(1): 23-28.
 37. Pan XQ, Zhang YH, Liu YY, Tong WJ. Interaction between the C(-344)T polymorphism of CYP11B2 and alcohol consumption on the risk of essential hypertension in a Chinese Mongolian population. *Eur J Epidemiol* 2010; 25(11): 813-821.
 38. Ryu SK, Park HY, Im EK, Yoon YW, Jang Y, Yoon YW, Shim WH, Cho SY. The effects of an aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism on the risk of myocardial infarction. *Korean Circ J* 2001; 31(12): 1261-1266.
 39. Samarina O, Kovtun O, Chuykov A, Sozonov A, Ustiuhanina M, Trunova Y, Averianov O. Association of aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms with obesity in essential hypertensive children and adolescents from the Urals. *J Hypertens* 2016; 34; e317.
 40. Matsubara M, Sato T, Nishimura T, Suzuki M, Kikuya M, Metoki H, Michimata M, Tsuji I, Ogihara T, Imai Y. CYP11B2 polymorphisms and home blood pressure in a population-based cohort in Japanese: the Ohasama Study. *Hypertens Res* 2004; 27(1): 1-6.
 41. Stella P, Bigatti G, Tizzoni L, Barlassina C, Lanzani C, Bianchi G, Cusi D. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(2): 265-270.
 42. Yilmaz M, Sari I, Bagci B, Gumus E, Ozdemir O. Aldosterone synthase CYP11B2 gene promoter polymorphism in a Turkish population with chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9(3): 209-214.
 43. Kim YR, Kim SH, Kang SH, Kim HJ, Kong MH, Hong SH. Association of CYP11B2 polymorphisms with metabolic syndrome patients. *Biomed Rep* 2014; 2(5): 749-754.
 44. Lee M, Kwon DY, Park J. The impacts of the interaction of genetic variation, CYP11 β 2 and NEDD4L, with sodium intake on pediatric obesity with gender difference: a 3-year panel study. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41(4): 542-550.
 45. Lefkowitz RJ. G protein-coupled receptors. III. New roles for receptor kinases and beta-arrestins in receptor signaling and desensitization. *J Biol Chem* 1998; 273(30): 18677-18680.
 46. Felder RA, Jose PA. Mechanisms of disease: the role of GRK4 in the etiology of essential hypertension and salt sensitivity. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(11): 637-650.
 47. Trivedi M, Lokhandwala MF. Rosiglitazone restores renal D1A receptor-Gs protein coupling by reducing receptor hyperphosphorylation in obese rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289(2): F298-F304.
 48. Jose PA, Soares-da-Silva P, Eisner GM, Felder RA. Dopamine and G protein-coupled receptor kinase 4 in the kidney: role in blood pressure regulation. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802(12): 1259-1267.
 49. Bengra C, Mifflin TE, Khripin Y, Manunta P, Williams SM, Jose PA, Felder RA. Genotyping of essential hypertension single-nucleotide polymorphisms by a homogeneous PCR method with universal energy transfer primers. *Clin Chem* 2002; 48(12): 2131-2140.
 50. Gu D, Su S, Ge D, Chen S, Huang J, Li B, Chen R, Qiang B. Association study with 33 single-nucleotide polymorphisms in 11 candidate genes for hypertension in Chinese. *Hypertension* 2006; 47(6): 1147-1154.
 51. Fava C, Montagnana M, Rosberg L, Burri P, Almgren P, Jönsson A, Wanby P, Lippi G, Minuz P, Hulthén LU, Aurell M, Melander O. Subjects heterozygous for genetic loss of function of the thiazide-sensitive cotransporter have reduced blood pressure. *Hum Mol Genet* 2008; 17(3): 413-418.
 52. Melander O, Orho-Melander M, Bengtsson K, Lindblad U, Råstam L, Groop L, Hulthén UL. Genetic variants of thiazide-sensitive NaCl-cotransporter in Gitelman's syndrome and primary hypertension. *Hypertension* 2000; 36(3): 389-394.
 53. Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 22.
 54. Hoorn EJ, Ellison DH. WNK kinases and the kidney. *Exp Cell Res* 2012; 318(9): 1020-1026.
 55. Castañeda-Bueno M, Gamba G. Mechanisms of sodium-chloride cotransporter modulation by angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21(5): 516-522.
 56. Arroyo JP, Lagnaz D, Ronzaud C, Vázquez N, Ko BS, Moddes L, Ruffieux-Daidié D, Hausel P, Koesters R, Yang B, Stokes JB, Hoover RS, Gamba G, Staub O. Nedd4-2 modulates renal Na⁺-Cl⁻ cotransporter via the aldosterone-SGK1-Nedd4-2 pathway. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(9): 1707-1719.
 57. Jung J, Lee M. Effects of interaction between SLC12A3 polymorphism, salt-sensitive gene, and sodium intake on risk of child obesity. *J Nutr Health* 2017; 50(1): 32-40.
 58. Kim JH, Shin HD, Park BL, Moon MK, Cho YM, Hwang YH, Oh KW, Kim SY, Lee HK, Ahn C, Park KS. SLC12A3 (solute carrier family 12 member [sodium/chloride] 3) polymorphisms are associated with end-stage renal disease in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006; 55(3): 843-848.
 59. Wang XF, Lin RY, Wang SZ, Zhang LP, Qian J, Lu DR, Wen H, Jin L. Association study of variants in two ion-channel genes (TSC and CLCNKB) and hypertension in two ethnic groups in Northwest China. *Clin Chim Acta* 2008; 388(1-2): 95-98.
 60. Marques FZ, Campain AE, Yang YH, Morris BJ. Meta-analysis of genome-wide gene expression differences in onset and maintenance phases of genetic hypertension. *Hypertension* 2010; 56(2): 319-324.
 61. Lee Y, Park SM, Lee M. Validation of G-protein beta-3 subunit gene C825T polymorphism as predictor of obesogenic epidemics in overweight/obese Korean children. *J Nutr Health* 2016; 49(4): 223-232.
 62. Li K, Guo D, Zhu H, Hering-Smith KS, Hamm LL, Ouyang J, Dong Y. Interleukin-6 stimulates epithelial sodium channels in mouse cortical collecting duct cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299(2): R590-R595.