J Nutr Health. 2022 Dec;55(6):601-616
https://doi.org/10.4163/jnh.2022.55.6.601
eISSN 2288-3959

JNH
Journal of Nutrition and Health

Review

Check for updates

소비자대상 직접 (DTC) 비만유전자 기반 정밀영양 (PNH)의 국내 현황

김오연 [1,*], 이명숙 [2,*], 이정희 [3], 손정민 [4], 윤미옥 [5]

[1]동아대학교 식품영양학과 (대학원 건강과학과)
[2]성신여자대학교 Health & Wellness 대학 바이오헬스융합학부 식품영양전공
[3]군산대학교 식품생명과학부 식품영양학전공
[4]원광대학교 식품영양학전공
[5]한국영양학회 영양정보센터

OPEN ACCESS

Received: Nov 8, 2022
Revised: Dec 6, 2022
Accepted: Dec 6, 2022
Published online: Dec 23, 2022

Correspondence to
Myoungsook Lee
Department of Food & Nutrition, School of Bio-Health Convergence, Health & Wellness College, Sungshin Women's University, 55, 76 ga-gil, Dobong-ro, Gangbuk-gu, Seoul 01133, Korea.
Tel: +82-2-920-7211
Email: mlee@sungshin.ac.kr

*Oh Yoen Kim and Myoungsook Lee contributed equally to this work.

© 2022 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.

ORCID iDs
Oh Yoen Kim
https://orcid.org/0000-0001-9262-3309
Myoungsook Lee
https://orcid.org/0000-0003-1344-6979
Jounghee Lee
https://orcid.org/0000-0001-8240-7602
Cheongmin Sohn
https://orcid.org/0000-0003-0529-7037
Mi Ock Yoon
https://orcid.org/0000-0003-1404-9158

Domestic development situation of precision nutrition healthcare (PNH) system based on direct-to-consumer (DTC) obese genes

Oh Yoen Kim [1,*], Myoungsook Lee [2,*], Jounghee Lee [3], Cheongmin Sohn [4], and Mi Ock Yoon [5]

[1]Department of Food Science and Nutrition, Dong-A University, Busan 49315, Korea
[2]Department of Food & Nutrition, School of Bio-Health Convergence, Health & Wellness College, Sungshin Women's University, Seoul 01133, Korea
[3]Department of Food and Nutrition, Kunsan National University, Gunsan 54150, Korea
[4]Department of Food and Nutrition, Wonkwang University, Iksan 54538, Korea
[5]Nutrition Information Center, Korean Nutrition Society, Seoul 04376, Korea

ABSTRACT

In the era of the fourth industrial revolution technology, the inclusion of personalized nutrition for healthcare (PNH), when establishing a healthcare platform to prevent chronic diseases such as obesity, diabetes, cerebrovascular and cardiovascular disease, pulmonary disease, and inflammatory diseases, enhances the national competitiveness of global healthcare markets. Furthermore, since the government experienced COVID-19 and the population dead cross in 2020, as well as numerous health problems due to an increasing super-aged Korean society, there is an urgent need to secure, develop, and utilize PNH-related technologies.

Three conditions are essential for the development of PNH technologies. These include the establishment of causality between obesity genome (genotype) and prevalence (phenotype) in Koreans, validation of clinical intervention research, and securing PNH-utilization technology (i.e., algorithm development, artificial intelligence-based platform, direct-to-customer [DTC]-based PNH, etc.). Therefore, a national control tower is required to establish appropriate PNH infrastructure (basic and clinical research, cultivation of PNH-related experts, etc.). The post-corona era will be aggressive in sharing data knowledge and

Generated by xmlinkpress

Funding

This work was supported by the Korea Institute of Planning and Evaluation for Technology in Food, Agriculture and Forestry (IPET) through the High Value-added Food Technology Development Program, funded by the Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (MAFRA) (321029-05).

Conflict of Interest

There are no financial or other issues that might lead to conflict of interest.

developing related technologies, and Korea needs to actively participate in the large-scale global healthcare markets.
This review provides the importance of scientific evidence based on a huge dataset, which is the primary prerequisite for the DTC obesity gene-based PNH technologies to be competitive in the healthcare market. Furthermore, based on comparing domestic and internationally approved DTC obese genes and the current status of Korean obesity genome-based PNH research, we intend to provide a direction to PNH planners (individuals and industries) for establishing scientific PNH guidelines for the prevention of obesity.

Keywords: healthcare; obesity; genome; technology; artificial intelligence

서론

정밀영양 (precision nutrition for healthcare, PNH)이란 각 개인의 특성 (나이, 성별, 가족력, 유전적 특성 및 식습관 등) 차이에 따른 영양소 대사를 기반으로 질병을 예방하고 최적의 건강상태를 유지할 수 있도록 종합 솔루션을 제공하는 기술이다 [1,2]. 헬스패러다임이 질병치료에서 질병예방으로 변화된 시점에서 4차 산업혁명기술 시대, coronavirus disease 2019 (COVID-19) 시대를 동시에 경험하면서 1차적 질병예방을 위한 PNH의 필요성을 절감한 글로벌 기업은 미래 헬스케어시장에 경쟁적으로 투자하고 있다. 특히 2020년 COVID-19와 인구 데스크로스 (사망자가 출생수를 증가하는 인구감소 지표)를 동시에 경험하였고 국민 3명 당 1명 비만발생, 2025년 초고령사회 등 산적한 건강문제를 안고 있는 한국은 비만 등 성인병 예방을 위한 PNH 기술을 확보·발전·활용시키는 것이 시급하다 [3-5].

PNH 서비스 기술시장은 정밀의료기술의 활용시장에 미치지 못하고 있지만 아마존, 애플, 구글, 삼성 등 글로벌 기업들의 PNH-플랫폼에 대한 공격적인 투자 (2019년 400억 달러)로 30% 이상 성장하고 있으며 특히 유전자 검사시장은 2020년 7조, 2025년 14조, 2배에 이를 것으로 예측한다 [6,7]. 현재 PNH 시장은 개인의 식습관, 유전자, 장내미생물, 신진대사, 환경 및 생활습관별 PNH 개발을 타겟으로 하고 있으며 특히 건강 (health), 체력 (fitness), 영양 (nutrition), 외모 (appearance), 수면 (sleep), 정신안정 (mental) 등 생활습관 변화에 집중되고 있다. 그러나 향후에는 새로운 분야의 혁신적 개발을 비롯하여 소비자 대상 직접유전자 검사 (direct-to-consumer, DTC), 4차 산업혁명기술, 기능성 푸드테크 및 의료기술 등의 발전도 병행되어야 할 것이다 [8,9]. 따라서 미래의 먹거리 사업인 PNH 관련 분야의 개척을 위하여 국가가 PNH 인프라 (기초·임상연구 및 관련 PNH 전문가 배양 등)를 구축하는 콘트롤타워 역할을 해야 할 때이다. 포스트 코로나 시대에는 데이터 지식의 공유 및 알고리즘 기반 플랫폼 구축이 치열할 것이므로 우리도 이 시기를 놓치지 말고 PNH를 기반으로 대규모 글로벌 헬스케어 시장에 참여하도록 준비하여야 한다.

PNH 기술의 발전을 위하여 한국인 대상 빅데이터 유전체 (유전형)와 질병발생 (표현형) 간의 과학적 근거확립, 임상중재연구의 타당성 확인, PNH 활용기술 (알고리즘 개발, AI 기반 플랫폼, DTC 기반 PNH 등) 확보는 선행되어야 3가지 필수조건이라고 생각한다. 이에 본 총설의 목적은 PNH의 1차적인 필수조건인 빅데이터 기반 과학적 근거마련을 위하여 국내외 DTC 비만유전자 승인 비교 및 한국인 비만유전체 연구현황을 기반으로 비만 예방을 위한 PNH 기획자 (개인 및 산업체)에게 PNH의 방향설정 및 관련 알고리즘 개발에 기초자료를 제공하는 것이다.

https://doi.org/10.4163/jnh.2022.55.6.601

본론

질병 예방을 위한 PNH의 연구·기획 필요성

PNH 혹은 개인 맞춤형 영양이란 각 개인의 특성 (나이, 성별, 가족력, 유전적 특성 및 식습관 등) 차이에 따른 영양소 대사를 기반으로 질병을 예방하고 최적의 건강상태를 유지할 수 있도록 적용이 가능한 솔루션을 제공한다는 개념이다 [1,2]. 이를 위하여 선행되어야 하는 몇 가지 필수조건이 있다. 첫째는 한국인 대상 빅데이터를 기반으로 다양한 개인의 특성 중 특히 유전형 (genotypes)과 질병 발생 (표현형, phenotypes) 간의 인과성 (causality) 및 상관성 (association) 등 기초 과학적 근거가 축적되어야 하고 둘째, 임상중재연구 (randomized clinical intervention trial)를 기반으로 축적된 과학적 근거가 임상에 적용되는 지 여부를 확인하고, 셋째, 개발된 PNH에 대한 소비자의 편리성과 관련된 활용기술 (DTC 기반 PNH 및 관련 알고리즘 개발, AI-헬스 플랫폼 및 기능성 푸드테크 등) 개발 등이 순차적으로 만족되어야 한다 [10,11].

2015년 미국은 정밀의료계획 (Precision Medicine Initiative)을 발표하였고 2016년에는 향후 10년간 (2020–2030) National Institute of Health를 중심으로 Precision Nutrition을 주요과제로 삼고 대규모 코호트 및 네트워크 지원을 기반으로 유전체연구 기반 스마트 헬스케어 기술개발 등을 기획·투자하기로 하여 관련 시장의 중요성을 알 수 있다 [12]. 특히 식품에 대한 개인 반응을 예측하는 알고리즘 개발을 위하여 4가지 구체적인 연구목표를 세웠으며 향후 5년간 1억 7000만 달러를 투자하기로 하였다. 즉 기초연구를 통한 새로운 혁신적 발견을 추구하고, 최적 건강 상태를 위한 식사패턴 및 식행동의 역할을 탐구하고, 생활습관에 미치는 영양의 역할을 규정하고, 임상현장에서 질병의 부담을 줄이는 것이 곧 4가지 원칙이다 [13]. 실제 PNH의 활용을 위한 결과물은 PNH 관련 기술 (빅데이터기반 데이터구축, 헬스케어 알고리즘개발, AI-기반 플랫폼 구축, 예방의료서비스기술 등)의 고도화에 좌우된다. 따라서 정부 및 산학연 융합기구를 통하여 PNH-식단추천알고리즘 기반 플랫폼구축, PNH-가이드라인 구축, 데이터 지식확보 및 관련 전문가 양성 등 인프라구축 등에 투자하여야 한다.

국내외 유전체연구가 PNH 기술의 중심이 되면서 DTC 산업 및 DTC 기반 PNH-식단추천 산업이 헬스케어 시장의 경쟁력을 가지고 발달하였다 [8,9]. 그러나 국내에서 승인받은 DTC 비만 유전자가 한국인 대상 자료가 아니거나 추적관찰연구의 결과가 아니어서 PNH-식단추천으로 불명확한 경우가 다수 발생하고 있다. 따라서, 1차적 필수조건인 과학적 근거마련을 위한 국내 유전체연구 현황을 파악하기에 앞서 PNH 연구자 혹은 기획자에게 PNH 연구·기획 총괄 가이드라인이 필요함에 따라 AI-기반 PNH-헬스케어플랫폼을 위한 가이드라인 (stage-8)을 예를 들어 설명하고자 한다. 즉, 빅데이터 (식이, 유전자 등)를 기반으로 비만을 예방하는 기전을 근거로 가설을 설정하고 실제 연구집단을 설정한 다음 가설의 타당성을 증명한 다음 정상군 대비 질병 집단의 유전자 및 유전자다형성 (single nucleotide polymorphism, SNP)을 스크리닝한다. 특정 유전자 SNPs의 minor allele의 빈도수가 통계적으로 타당하면 wild type과 mutant별 단백질 발현 (혹은 활성)의 차이를 증명하고 다양한 비만 표현형에 따라 변화되는 수용범위 (유연성)를 정한다. PNH-식단추천에 필요한 유효한 비만 콘텐츠를 발굴하여 PNH의 modeling과 mapping 과정을 거쳐 PNH-알고리즘을 구축한다. 이때 소비자에게 개인 맞춤형 정보를 서비스하려면 PNH 추천에 사용할 신뢰가 높은 식품영양 데이터베이스 (database, DB)를 확보하여 전문가의 추천원칙에 따라야 하며 최종 목표인 PNH-플랫폼을 완성하려면,

https://doi.org/10.4163/jnh.2022.55.6.601

Table 1. The guideline of development stage (8) for the AI-based PNH-healthcare platform to prevent obesity [10]

8 Stage for PNH-guideline		Contents
1	Hypothesis set-up from the big-data	▪ Perform the causality analysis between Korean disease (obesity) prevalence and obesogenic environments (genes, lifestyles, etc.) based on reliable big data to set up the hypothesis. ▪ In this case, the system for verifying and securing the standardized food and nutrition database or related contents with high reliability is required.
2	Verifying Hα with research subjects (validation)	▪ Design the PNH research to verify the hypothesis for validation and repetition with the target Korean population, which was not involved in the 1st step.
3	Screening obesity genes/SNPs in target subjects	▪ Find the significant genes and their SNPs in Korean obesity using the methods of GWAS or NGS.
4	Verification of target genes; 1st step (protein expression or activity)	▪ Before statistical analysis, we need a 2-stage preliminary examination; testing of the target protein expression or activity according to wild/mutant allele of target SNPs is critical in the first stage. ▪ If the SNPs did not change protein expression or if they could not evaluate because of low allele frequencies in the population, they should eliminate those genes & SNPs in research.
5	Verification of target genes; 2nd step (phenotype diversity/flexibility)	▪ Even though significant genes were found in Korean obesity, the impact and scope of obesity (flexibility) have to be determined, because gene effects on obesity levels (phenotypes diversity) are different.
6	Mapping & modeling the contents of PNH-diet recommendation	▪ Find the impact factors/biomarkers to influence the interaction between genotypes and phenotypes or to change the on/off switch of protein expression. ▪ The mapping process with significant factors is fundamental in modeling the algorithm to predict obesity prevalence, such as for the PNH-diet recommendation. Lee et al. [12]
7	Development of algorithm for AI-based PNH-diet recommendation	▪ Device the PNH algorithm based on how to relate the data contents on obesity prevalence using structured data (genes, diet intake, exercise, biomarkers etc.) and semi-/un-structured data (lifestyles, family history, image, text, etc.) [13]. ▪ Develop the PNH algorithm using the AI technologies such as machine learning, text learning, bin-packing, K-NIN, similarity learning, etc.
8	Execute healthcare platform with AI-algorithm	▪ Require the various algorithm to establish healthcare platform services, the final purpose in national health promotion, such as the application of deep neural network algorithm. ▪ Execute an artificial neural network that extracts information appropriate for consumers among many information (candidate generation) and a combination of artificial neural networks that are selected by ranking high preferences according to consumer characteristics.

AI, artificial intelligence; PNH, personalized nutrition for healthcare; GWAS, genome wide association study; K-NIN, Korea-network in network; NGS, next generation sequencing; SNP, single nucleotide polymorphism.

AI-알고리즘 (딥 뉴럴 네트워크) 및 인공신경망을 활용하여 다양한 알고리즘 기술을 구현하고 고도화하여야한다 (**Table 1**) [10]. 그러나 실제 다양한 글로벌 소비자 시장에서 요구에 빠르게 대처하기 위해서는 정보통신기술 (information and communications technologies, ICT) 외에 생명공학기술 (biotechnology)과 나노기술(nanotechnology) 융합을 기반으로 혁신적인 서비스기술이 개발되어야 한다.

DTC 비만유전자 기반 한국인 대상 PNH의 활용성

국내외 승인 DTC 비만유전자 비교

최근 10여 년간 한국의 비만 유병률도 지속적으로 증가하는 추세이며 [14], 2020년 38.3%로 전년대비 4.5% 증가하여 성인 비만 인구는 꾸준히 증가하고 있다 [15]. 이에 비만예방 및 관리를 위한 DTC 유전자에 대한 관심이 증대하고 있다. 현재 국내에서 승인한 비만 DTC 유전자는 fat mass and obesity associated gene (*FTO*), brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*), melanocortin-4 receptor (*MC4R*), gastric inhibitory polypeptide receptor (*GIPR*), SEC16 homolog B, endoplasmic reticulum export factor (*SEC16B*) 및 neurexin 3 (*NRXN3*)이다 [16]. *NRXN3*의 경우를 제외하고 위 해당 DTC 유전자는 한국인 자료를 근거가 존재한다. 그러나 인체중재시험 및 코호트 등의 추적관찰연구가 부족하며 있다고 하여도 아시안에 포함된 경우이거나 특정 유전자 중에도 SNP 별로 국내외 결과가 상이한 것도 있어 과학적 근거를 구축하는 것이 시급하다. 국내 승인 DTC 유전자 분석기관은 대부분 영양소, 건강관리, 피부 및 모발, 운동 등 분류에 따른 시스템을 제공하며 주로 다이어트 (비만, 식습관)에 초점을 맞춘 기관도 있다 [16]. 검사에 이용하는 유전자는 보건복지부에서 승인·발표한 유전자들과 거의

https://doi.org/10.4163/jnh.2022.55.6.601

동일하며 검사 유전자명을 제시하지 않거나, 유전자명을 제시해도 상세한 SNP는 제공하고 있지 않다. 또한, 우리나라에서는 의료기관이 아닌 일반 분석기관의 DTC 검사항목에는 질환 항목은 없다 [17]. 국내 유전체기반 헬스케어 산업체는 동원 F&B (GNC), (주)디이프, 마이지놈박스, 마이지놈스토리, 마켓온오프, 마크로젠, 메디젠휴먼케어, 메타포뮬라, 세라메이트, 엔젠바이오, 쥬비스, 테라젠바이오, 한바이오유전자, 허벌라이프, CJ wellcare 등이며 대체로 유전자분석기관 중심으로 독자적으로 제공하거나 영양 및 의료기관과 협업하는 형태로 진행되고 있으나 PNH 기반 식단 제공기술은 아직 부족하다 [17-19].

국내와달리국외에서는다양한비만발생표현형(obesity,weightgain,difficultyinlosingweight, metabolic syndrome, hunger response control, eating desire, feeling satiety, Mediterranean diet, low fat diet, low carbohydrate diet 등)을 분류하여 이와 관련된 유전형 (genotypes)의 과학적 근거를 제시하고 있다 [20]. 국외 승인기관 (Circle DNA, Habit, 23andME, AncestryDNA, Futura genetics, Color genomics, Myheritage, Positive bioscience, Mapmygenome, Myraid, 24genetics 등)에서는 비만 외에도 다양한 질병 (심혈관계질환 및 암 등)과 관련한 DTC 유전자 항목을 세부적으로 제시하여 관련 적절한 헬스케어방법에 활용하고 있다 [21,22]. 특히 국내의 경우 비만 지표가 body mass index (BMI)에 국한되어 있으며 비만과 연관질병과 상관성이 높은 복부비만 및 신체조성 형태 (fat %, LBM %) 등과 유전자의 관련성에 관한 제시는 없다. 물론 이들 표현형에 따라 제시된 유전자 조차도 한국인 근거가 부족한 경우가 다수이다. *ADIPOQ* (*rs17300539–11391G/A*), *Intergenic* (*rs7138803*), *PPM1K, NMB* (*rs1051168*), *ANKK1/DRD2*, *NEAR IRS-1* 등 유전자들이 한국인 근거가 부재한 대표적인 사례이다 (**Table 2**).

국내 승인 DTC 유전자의 타당성

국내 승인 비만 관련 DTC 유전자가 우리나라에 처음 도입 시 한국인을 대상으로 한 결과가 거의 없었으나, 그 이후 해당 유전자에 대한 한국인을 포함한 연구 (국내 주도 연구 및 국제 코호트 연구 중 한국인을 포함한 연구)가 진행되었다. **Table 3**은 국내에서 승인받은 DTC 비만유전자 중 한국인을 대상으로 한 연구 결과를 간략하게 보여주고 있다. **Table 3**에 제시된 바와 같이 DTC 비만유전자인 *FTO*에서 11 SNPs, *BDNF*에서 4 SNPs, *MC4R*에서 4 SNPs, *GIPR*에서 1 SNPs, 그리고 *SEC16B*에서 4 SNPs가 한국인에서 비만 위험도와 연관성이 있다고 보고되었다. 또한, 상기 DTC 비만유전자 대다수 SNPs의 minor allele이 effect allele로서 비만 위험을 높이는 것으로 보고되었는데, 흥미롭게도 *BDNF* 유전자의 *rs6265 C>T(Val>Met)*과 *rs11030104 A>G*과 *GIPR*의 *rs11671664 G>A*은 major allele이 비만도를 증가시키는 것으로 보고되었다.

Table 2. Domestic and international approvals for direct-to-consumer obesity genes (genotypes) according to various obesity phenotypes

Domestic		International	
Obesity phenotypes	Related genotypes	Obesity phenotypes	Related genotypes (SNPs)
BMI	*FTO* *BDNF* *MC4R* *GIPR* *SEC16B NRXN3*	▪ Metabolic syndrome	*APOA5* (*rs662799*)
		▪ Weight gain	*PPARG* (*rs1801282*)
		▪ Obesity	*ADIPOQ* (*rs17300539*, *-11391 G/A*), *ADRB2* (*Gln27Glu*, *C>G*), *Intergenic* (*rs7138803*, *rs12970134*)
		▪ Hunger response control	*NMB* (*rs1051168*)
		▪ Predisposition to overweight	*FTO*, *MC4R*, *ADIPOQ*, *ADRB2*
		▪ Eating desire	*ANKK1/DRD2*
		▪ Feeling of satiety	*FTO*
		▪ Difficulty in losing weight	*TCF7L2*, *PPM1K*, *MTNR1B*, *CLOCK*
		▪ Effectiveness of the Mediterranean diet	*PPARG*, *TCF7L2*
		▪ Effectiveness of the low fat diet	*FTO*, *PPM1K*, *NEAR IRS1*, *QPCTL*
		▪ Effectiveness of the low carbohydrate diet	*FTO*

https://doi.org/10.4163/jnh.2022.55.6.601

서구에서 과학적인 근거와 함께 비만유전자로 자주 활용되고 있는 *FTO* 유전자의 경우 비만 지표와의 상관성 외에도 식사섭취에 따른 포만중추와의 관련성, 저지방 혹은 저탄수화물 식사에 대한 유전자 민감도에 따른 효과 등이 규명되어 있다 [23,24]. 반면 한국인 대상 *FTO*에 대

Table 3. The characteristics of domestically approved direct-to-consumer obesity genes/SNPs

Genes	SNP rs# major > minor allele	Effective allele or genotype	Association with obesity		Evidence (Ref.)
			Obesity items	Direction	
FTO	*rs9936385 T>C*	T	Whole body lean mass (European ancestry involved Korean)	Decreased	Zillikens et al. [25]
	rs17817449 T>G	G	BMI (East Asian involved Korean)	Increased	Wen et al. [26]
		GG	BMI	Increased	Cha et al. [27]
	rs1558902 T>A	T	BMI	Decreased	Hong and Oh [28]
	rs9939609 T>A	A	BMI, weight, blood glucose 2 hrs after eating	High	Kim et al. [29]
		A	BMI, insulin, WC, VFA	High	Yu et al. [30]
		A	BMI (Asian involved Korean)	Increased	Qi et al. [31]
		AA	BMI (both adults and children)	High	Lee et al. [32]
		A	BMI (women with polycystic ovary syndrome)	High	Kim et al. [33]
		AA	Weight (children)	High	Lee et al. [32]
		AA	WC (both adults and children)	High	
		A	Overweight risk (both adults and children)	High	Lee et al. [32]
		AA	Fasting insulin (adults)	High	
		A	HDL-C	Low	Yu et al. [30]
		A	Total caloric intake/day, carbohydrate intake (% of energy)/day	Decreased	Qi et al. [31] (multi-ethnic involved Korean)
		A	Protein intake (% of energy)/day	Increased	
		AA	High fat intake (g) (children)	-	Lee et al. [32]
		A	BMI, WC and VFA (non obese)	High	Yu et al. [30]
		A	Weight (men)	Increased	Sull et al. [34]
		A	WC (women)	Increased	
		A	BMI, body fat (%), abdominal body fat (%)	Increased	Cho et al. [35]
		A	Obesity risk (physical activity ≥ 3 hrs)	Decreased	
	rs7193144 T>C	C	Increased BMI, body fat (%), abdominal body fat (%) in C allele		
	rs9940128 G>A	A	Increased BMI, body fat (%), abdominal body fat (%) in A allele		
	rs8050136 C>A	A	Increased weight in A allele (men)		Sull et al. [34]
		A	Increased WC in A allele (men)		
		A	BMI (Asian involved Korean)	Increased	Ng et al. [36]
		A	T2DM risk (Asian involved Korean)	Increased	
	rs9939973 G>A	AA	BMI, fasting insulin and HOMA-IR (adults)	High	Lee et al. [32]
		AA	Weight (children)	High	
		AA	WC (both adults and children)	High	
		A	Overweight risk (both adults and children)	High	
	rs1421085 T>C	CC	BMI	Increased	Cha et al. [27]
		C	Obesity risk	Increased	Kim et al. [37]
		C	BMI, WC, fasting insulin, HOMA-IR and TG in C allele	High	
		C	Low adiponectin	Low	
	rs12149832 G>A	A	BMI (East Asian involved Korean)	Increased	Okada et al. [38]
	rs7202116 A>G	G	BMI	Increased	Lee et al. [39]
BDNF	*rs6265 C>T* (*Val>Met*)	C[2)]	BMI (East Asian involved Korean)	Increased	Wen et al. [26]
		Met/Met	BMI, body fat (%)	Decreased	Hong et al. [40]
	rs10767664 T>A	T	BMI	Decreased	Hong and Oh [28]
	rs2030323 A>C	C	BMI (East Asian involved Korean)	Increased	Okada et al. [38]
	rs11030104 A>G	A[2)]	BMI	Increased	Lee et al. [39]
MC4R5	*rs6567160 T>C*	C	BMI (East Asian involved Korean)	Increased	Wen et al. [26]
	rs571312 C>A	C	BMI	Decreased	Hong and Oh [28]
	rs2331841 G>A	A	BMI (East Asian involved Korean)	Increased	Okada et al. [38]
	rs17782313 T>C	C	BMI, weight, WC	Increased	Sull et al. [34]
		T	Increased BMI, weight, WC in T allele	Increased	
		C	High BMI, fat intake, mental stress in C allele (overweight, obesity)	High	Park et al. [41]
GIPR[1)]	*rs11671664 G>A*	G[2)]	BMI (East Asian involved Korean)	Increased	Wen et al. [26]
		G[2)]	BMI (East Asian involved Korean)	Increased	Okada et al. [38]

(continued to the next page)

https://doi.org/10.4163/jnh.2022.55.6.601

Table 3. (Continued) The characteristics of domestically approved direct-to-consumer obesity genes/SNPs

Genes	SNP rs# major > minor allele	Effective allele or genotype	Association with obesity		Evidence (Ref.)
			Obesity items	Direction	
SEC16B[1)]	*rs574367 G>T*	T	BMI (East Asian involved Korean)	Increased	Wen et al. [26]
	rs543874 A>G	A	BMI	Decreased	Hong and Oh [28]
	rs516636 C>A	A	BMI (East Asian involved Korean)	Increased	Okada et al. [38]
	rs591120 G>C	C	Obesity risk	Increased	Kim et al. [37]
		C	BMI, WC, fasting insulin, HOMA-IR, TG	High	
		C	Adiponectin	Low	

SNP, single nucleotide polymorphism; BMI, body mass index; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TG, triglyceride; VFA, visceral fat area; WC, waist circumference.
[1)]The list of genes were created by DNA Link, Inc.
[2)]Compared to minor allele, the major allele was confirmed by an effective allele on obesity.

한 근거가 부재하여 활용에 어려움이 있었으나 최근 한국인 대상 *FTO* SNPs 비만 관련 논문이 총 14편이 발표되었다 [25-41]. 총 FTO 논문 14편 중에서 *rs9939609 T>A* SNP와 비만위험에 대한 연구는 7편으로 상대적으로 충분한 자료가 확보되었다. 특히 소아부터 성인까지 *rs9939609 T>A*의 A allele에 대한 BMI외에도 다양한 지표를 사용하였고 인슐린대사, 고밀도 지단백 콜레스테롤 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 등 다양한 outcomes도 포함되어 있으며 지방, 당질, 단백질 등 에너지관련 식사섭취와의 상관성도 확인되었다 [29-34]. *FTO rs9939609 T>A*의 mutant allele가 유럽 (45%)과 아프리카인 (52%)에게 주로 발생하고 아시안은 14% 밖에 존재하지 않은 것을 감안한다면 한국인에서의 유의성은 매우 의미가 깊다. 그러나, 상기 연구의 대부분은 횡단 연구 (cross-sectional study, 4편)이고, 코호트에 기반한 메타분석 연구 (metal-analysis based on cohort studies, 2편)와 환자-대조군 연구 (case-control, 1편)로 구성되어 있어, 코호트 기반의 추적 관찰연구가 뒷받침될 필요가 있다. 또한, 다른 DTC 비만유전자 및 해당 유전자의 SNP별 자료도 향후 더 많은 연구가 진행되어 결과에 대한 검증이 추가적으로 뒷받침되어야 할 것이다. 앞서 언급한 바와 같이 국내 승인 DTC 비만유전자 중 *NRXN3* 등은 한국인을 대상으로 한 비만 관련 연구가 전무하므로 이에 대한 연구가 필요하다.

더불어 국외 승인 DTC 비만유전자에서 제시된 다양한 비만 관련 지표항목과 달리 우리나라에서는 비만 관련 지표 및 바이오마커로 BMI가 주로 사용되었다 (**Table 3**). 체중 (body weight), 허리둘레 (waist circumference)와 대사증후군과 관련된 지표인 혈중 지질 (triglyceride [TG], HDL-C), 혈당 (glucose) 및 인슐린 저항성 (insulin resistance), 그리고, 혈청 adiponectin, 다량영양소 섭취 비율 등도 살펴본 연구들도 있었으나, 이에 대한 연구가 부족한 실정이므로 더 많은 연구를 실시하여 검증을 통한 다양한 비만 관련 지표를 제시할 필요가 있다.

정밀영양을 위한 국내 비만유전자 연구의 확장성

한국인 대상 유전자와 비만발생 간의 인과성

앞서 언급한 국내 승인 DTC 비만유전자 외에도 한국인 대상으로 개인연구로 진행된 비만 관련 연관성 연구가 다수 진행되었다 (**Table 4**) [42-69]. 이는 국내 비만 DTC 유전자 연구에 대한 확장 가능성을 제시한다고 할 수 있다. 비만 관련 유전자 17개별 31개 SNPs에 따른 관련 바이오마커를 보여주고 있으며, 이들은 지방 합성 및 분해 (*PPARr*, *LPL*, *PLIN* 등), 지질 순환 및 운반체 (*CETP*, *ApoA5* 등), 지질대사 신호전달체계 (*MAP2K6*, *TGF-β1*, *VEGF GNB3*, *NRG3*, *APJ receptor*, *RAGE*, *CDH13*, *β3-adrenoceptor*, *UCP3 promoter* 등) 등 직·간접적으로 이미 밝혀진 비만발생 기전과의 연관성 기반 연구이므로 향후 DTC 비만 유전자로서 제시할 가능성이 매우 높을 것이다 [42-69]. 그러나 다수 연구가 단편연구로 진행되었으며, 13개 유전자 (*ACE*, *SLC12A3*, *PPARr2*,

https://doi.org/10.4163/jnh.2022.55.6.601

LPL, *PvuII & HindIII*, *NRG3*, *CETP*, *ACDC*, *ApoA5*, *ADCY3*, *MAP2K5*, *CDKAL1*)의 특정 SNPs에서만 결과가 도출되어 한국인 비만 DTC 유전자로서 활용하기 위하여 타당성 연구 및 추적관찰연구가 더 필요하다.

Table 4. Research evidences to consider for DTC-approvals for obesity genes to prevent Korean obesity

DTC obesity genes	SNP rs#	Biomarkers	Evidence for Korean
MAP2K6 (*MEK6*)	*rs12603937 G>T* *rs11654541 G>T* *rs1051273 G>A*	▪ High overweight/obesity RF (%) in T allele (children)	Lee et al. [42]
	rs2285601 T>A	▪ High overweight/obesity RF (%) & risk of high BP in A allele (boys)	
	rs2285600 G>A	▪ High overweight/obesity RF (%) & risk of SBP in A allele (children)	
	rs9916229 C>A	▪ High overweight/obesity RF (%) in A allele (children) ▪ High RMR in AA genotype (children) ▪ High overweight/obesity risk in A allele (boy, high fat intake & high SBP) ▪ Increased WC in both C allele and A allele (children)	
	rs756942 C>T	▪ High overweight/obesity RF (%) & risk of high fat intake or high SBP in T allele (boys, high SBP) ▪ High RMR in TT genotype (children) ▪ Increased WC in both C allele and T allele (children)	
	rs9916229 C>A *rs756942 C>T*	▪ High BMI, RMR in combined AA genotype and TT genotype (children)	
PPAR-γ2	*rs3856806 C>T*	▪ High VFA/SFA ratio, GSH-Px, Na/K ratio in T allele (overweight female) ▪ Increased SFA in T allele (eating Kochujang) ▪ Decreased glucose, insulin, HOMA-IR in T allele (eating Kochujang) ▪ Decreased TG, TG/HDL ratio in C allele (eating Kochujang)	Cha et al. [43] Lee et al. [44]
	rs1801282 Pro12Ala (*P12A*)	▪ High weight, BMI, WHR, body fat mass, body fat %, abdominal fat, subcutaneous fat, total abdominal fat, upper thigh subcutaneous fat, lower thigh subcutaneous fat in PA/AA type	Kim et al. [45]
LPL	*PvuII* (*C497T*) & *HindIII* (*T495G*)	▪ Lower LPL mass in P2H2 haplotype ▪ Increased WC in P2H2 haplotype (high carbohydrate intake) ▪ Increased SBP in P1H2/P2H1 haplotype (high carbohydrate intake)	Kim et al. [46]
	PvuII (*C497T*)	▪ Increased MetS risk in P1P2 type ▪ Lower HDL-C and LPL mass in P2P2 type ▪ Higher risk of MetS in P2P2 type	Shin et al. [47]
	PvuII RFLP	▪ High BP in P2 allele, P2P2 type (hypertensive)	Kang et al. [48]
NRG3	*rs10786764 G>C*	▪ High BMR, BMI in C allele (overweight, obesity)	Lee et al. [49]
CETP	*rs6499861 C>G*	▪ High HDL-C in G allele (Seoul city) ▪ High abnormal HDL-C in CG/GG genotype ▪ Decreased HDL-C in G allele ▪ Low HDL-C in G allele (obese men)	Sull et al. [50] Sull et al. [51]
	rs6499863 G>A	▪ High HDL-C in A allele (Seoul city)	Sull et al. [50]
	rs1800775 C>G	▪ High HDL-C in C allele (Seoul city + Bungdang-gu)	Sull et al. [51]
	rs12708980 T>G	▪ High HDL-C in G allele (Seoul city + Bungdang-gu) ▪ Decreased HDL-C in T allele	
KLF-5	*rs3782933 C>T*	▪ High BMR, height, muscle composition, insulin, C-peptide in TT genotype (children) ▪ Low LDL-C in T allele (children) ▪ High MCV, MCH in T allele (children)	Choi et al. [52]
GNB3	*rs5443 C>T*	▪ High BMI, WC, TC in T allele (boy) ▪ Low HDL-C in T allele (boy) ▪ Low BMI, WC, TC in T allele (girl) ▪ High energy intake in T allele (girl) ▪ High SBP in T allele (children) ▪ High BMI, WC, SBP, TG in T allele (boy) ▪ Low HDL-C in T allele (boy)	Lee et al. [53] Lee et al. [54]
APJ receptor	*rs948847 A445C*	▪ Low BMI, TG, TG/HDL, HDL3a, HDL3b in C allele (dyslipidemia, high apelin) ▪ High HDL-C, HDL2b, adiponectin in C allele (dyslipidemia, high apelin)	Park et al. [55]

(continued to the next page)

https://doi.org/10.4163/jnh.2022.55.6.601

Table 4. (Continued) Research evidences to consider for DTC-approvals for obesity genes to prevent Korean obesity

DTC obesity genes	SNP rs#	Biomarkers	Evidence for Korean
CDH13	*rs3865188 A>T*	▪ Low adiponectin levels, insulin levels in T allele (cardiovascular disease patients) ▪ Low insulin levels in T allele (cardiovascular disease patients in statin group) ▪ High LDL-C, MCP-1, insulin in T allele (cardiovascular disease patients in statin group) ▪ High adiponectin levels in A allele (cardiovascular disease patients in statin-free group) ▪ Decreased dyslipidemia in AT genotype (cardiovascular disease patients) ▪ Low adiponectin levels in TT genotype (cardiovascular disease patients in statin-free group) ▪ High TG levels in TT genotype (cardiovascular disease patients in statin-free group)	Choi et al. [56]
ACDC	*SNP276 G>T*	▪ Decreased HOMA-IR in TT genotype, TT/TT haplotype (men) ▪ Increased HOMA-IR in GG genotype ▪ Decreased TG in TT genotype (men) ▪ Increased TG in G carriers ▪ Increased LDL particle size in TT genotype, TT/TT haplotype (men) ▪ Decreased LDL particle size in G carriers ▪ Increased small dense LDL-C in G carriers ▪ Increased plasma adiponectin in non-TG haplotype carriers ▪ Negative correlated HOMA-IR and adiponectin in T carriers (men) ▪ Negative correlated adiponectin and baPWV in T carriers (men) ▪ Positive correlated HOMA-IR and baPWV in GG genotype (men)	Jang et al. [57] Jang et al. [58] Song et al. [59]
ApoA5	*rs662799 T>C*	▪ Increased obesity risk, MetS, TG in CC genotype (women) ▪ High TG in C allele ▪ Increased TG in C allele (hypertriglyceridemia) ▪ Increased TG in C allele (women) ▪ High TG in CC genotype (women) ▪ High TG in CC genotype (men) ▪ Increased TG in C allele ▪ Low HDL-C in C allele ▪ Decreased HDL-C in C allele (women) ▪ Decreased HDL-C in C allele ▪ Low HDL-C, ApoA1, ApoA5 in CC genotype (women) ▪ Decreased ApoA-V in C allele ▪ Increased chylomicron, VLDL-C in C allele (men)	Lim et al. [60] Jang et al. [61] Kim et al. [62] Lee et al. [63] Jang et al. [64] Kim et al. [65]
β3-adrenoceptor & UCP3 promoter	*Trp64Arg & -55C>T*	▪ Decreased fat area at 1st Lumbar vertebra, insulin area, glucose area in TT-CC & TT-CT/TT haplotype ▪ Increased fasting FFA in TT-CC & TT-CT/TT & TA/AA-CC haplotype ▪ Decreased fasting glucose, TG in TT-CC & TT-CT/TT & TA/AA-CT/TT haplotype	Kim et al. [66]
RAGE	*rs17846805 Gly82Ser*	▪ Low sRAGE in Ser type ▪ High AGEs, serum insulin, HOMA-IR, TNF-α, hs-CRP, urinary 8-epi-PGF2α in Ser type	Jang et al. [67]
PLIN	*PLIN* *10076 C>G* *PLIN6* *rs1052700 A>T* *PLIN4* *rs894160 G>A*	▪ Decreased plasma FFA concentration in G allele (overweight & obesity in non-diabetes) ▪ Increased plasma FFA concentration in G allele (overweight & obesity in non-diabetes) ▪ Increased plasma FFA concentration in G allele (overweight & obesity in non-diabetes)	Jang et al. [68]
AT2	*C3123A*	▪ High overweight risk in A allele (children)	Yoo et al. [69]
TGF-β1	*T869C*	▪ High obese risk in C allele and TC genotype (children) ▪ Low obese risk in TT genotype (children)	
VEGF	*T460C*	▪ High obese risk in C allele and TC genotype (children) ▪ Low obese risk in TT genotype (children)	

AGE, advanced glycation endproduct; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; BMI, body mass index; BMR, basal metabolic rate; BP, blood pressure; DTC, direct-to-consumer; GSH-Px, glutathione peroxidase; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; MetS, metabolic syndrome; LPL, lipoprotein lipase; MCV, mean cell volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; RF, relative frequencies; RMR, resting metabolic rate; SBP, systolic blood pressure; SFA, subcutaneous fat area; sRAGE, soluble receptor for advanced glycation end-product; TG, triglyceride; TNF-α, tumor necrosis factor-α; VFA, visceral fat area; VLDL-C, very low-density lipoprotein-cholesterol; WC, waist circumference; WHR, waist to hip ratio; 8-epi-PGF2α, 8-epi-prostaglandin F2α.

https://doi.org/10.4163/jnh.2022.55.6.601

비만유전자 기반 정밀영양

비만지표와 인과성을 가진 유전자 추적은 정밀영양 연구의 1차적 목표이며 아울러 질병예방을 위한 식사 혹은 생활습관 교정을 위한 정밀영양의 실제 가이드라인을 제시하기 위하여 유전자와 식사패턴 혹은 생활습관 간의 상관성 규명이 함께 진행되어야 한다. 최근 한국인의 나트륨, 과일 섭취와 비만발생 간 상관성 및 인과성 연구결과가 있어서 이를 예를 들어 설명하고자 한다. 소아비만의 75%가 성인비만 및 당뇨, 고혈압, 이상지질혈증, 인슐린저항성, 동맥경화 등 만성대사성 질환의 위험을 증가시키고 있다. 따라서 소아를 대상으로 나트륨섭취에 따라 혈압 상승에 예민한 소금민감성유전자 (salt-sensitive genes, SSGs)를 GWAS 분석으로 스크리닝하여 나트륨섭취의 상관성이 비만발생에 영향을 주는지 추적하였다 [70]. 1단계로 비만발생에 유의적인 10개 SSG 유전자 11개 SNPs를 발굴하고 2단계로 SNPs별 allele별 표적 단백질 (renin-angiotensin-aldosterone) 발현을 분석하여 wild/mutant간 차이가 없는 유전자는 제외한다. 3단계로 성별 SNPs별 비만발생 여부와 SSG-Na 상관성에 영향을 주는 인자 등을 분석하고 단면연구 혹은 추적연구의 결과 차이를 분석하여 SSG 유전자의 영향을 해석한다 [71-75]. 단면연구 결과, 고나트륨 섭취에 따른 SSG 민감도 증가가 비만발생에 영향을 미쳤으며 *angiotensin converting enzyme* (*ACE I/D*), *cytochrome P450 family 11-subfamily β-2* (*CYP11β-2 T>C*), *G protein-coupled receptor kinases type 4* (*GRK4 rs1801058 A486V T>C*), *solute carrier family 12* (*NaCl transporters*)*-member 3* (*SLC12A3 rs116437818 G>A*), *epithelial sodium channel* (*ENaC*) 및 *G-protein b3 subunit* (*GNB3*) 등 유전자의 mutant 혹은 minor allele를 가진 소아는 나트륨섭취를 제한해야 한다 (**Table 5**). 반면 3년 추적연구결과, *CYP11β-2* (*rs1799998 -344 T>C*)

Table 5. Domestic studies on obesity genes-diets interaction with the scientific evidence

Diet	Obesity genes	SNP rs# wild/mutant allele	Biomarkers	Evidence (Ref.)
Sodium	*GRK*	*rs1801058 A486V T>C*	▪ High obesity in CC genotype (boys in high sodium intake group, Q4 and girls in high sodium intake group, Q2, Q3)	Lee et al. [71] Jung et al. [72]
	ACE	*rs4341 I/D*	▪ High obesity in DD type (boys in high sodium intake group, Q3, Q5)	
	SLC 12A3	*rs116437818 G>A*	▪ High obesity in GA+AA genotype (boys in high sodium intake group, Q5)	
	CYP11β-2	*rs1799998 -344 T>C*	▪ High obesity in CC genotype (girls in high sodium intake group, Q2, Q3) ▪ Increased obesity incidence in hetero/mutant genotype (girls of Na intake increased in increasing order from Q1 to Q4)	Lee et al. [73]
	NEDD4L	*rs2288774*	▪ High obesity prevalence in hetero/mutant genotype (girls) ▪ High incidence of pediatric obesity in hetero/mutant genotype (girls with increasing Na intakes, Q2–Q4)	
	ACE	*I/D*	▪ High obese risk in D allele, DD, ID genotype (children) ▪ Low obese risk in II genotype (children)	Yoo et al. [69]
			▪ Negative correlation between D carrier and obesity risk (girls, high sodium intake) ▪ Negative correlation between D allele (DD) and obesity index (girls)	Yang et al. [74]
	SLC12A3	*rs11643718 G>A*	▪ Increased obesity risk in GG genotype (children, insulin, FBS) ▪ Decreased obesity risk in GG genotype (children, decrease cholesterol intake, proper sodium intake) ▪ Decreased obesity risk in GA+AA genotype (children, high HDL-C) ▪ Increased obesity risk in GA+AA genotype (children, medium category in cholesterol intake, high sodium intake) ▪ High obesity risk in GA+AA genotype (children, medium category)	Jung et al. [72]
	ADD1	*G460W*	▪ Increased TNF-α in W type (boys in normal and obesity) ▪ Increased sodium in G type (girls in normal and obesity)	Park et al. [75]
Energy	*ApoA5*	*rs662799 T>C*	▪ Increased obesity risk in CC genotype, particularly of those consuming 2,000 kcal of total energy intake/day among Korean premenopausal women	Lim et al. [60]
Fat	*MAP2K6*	*rs9916229 C>A*	▪ Increased obesity risk up to 7 times as high fat diet (Q3) compared to low fat diet (Q1)	Lee et al. [42]
		rs756942 C>T	▪ Increased obesity risk when BP was increased	

SNP, single nucleotide polymorphism; FBS, fasting blood sugar; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; TNF-α, tumor necrosis factor-α; BP, blood pressure.

https://doi.org/10.4163/jnh.2022.55.6.601

변이형을 가진 여아의 경우 나트륨 섭취가 증가할수록 유의적으로 비만발생이 증가하였으며 neural precursor cell-expressed developmentally downregulated 4 like (*NEDD4L; rs2288774*)의 hetero/mutant 유전자형을 가진 여자의 경우 저나트륨 섭취군 대비 비만발생의 위험이 5.75배 증가하였다 [73]. 추적연구를 통하여 비만예방을 위하여 SSG 변이형을 가진 여아의 경우 1일 나트륨 섭취를 현재보다 300 mg/day로 제한해야 한다는 근거를 보여주었다. *α-adducin 1* (*ADD1 G460W*) 유전자의 경우, 나트륨섭취 증가와 염증성 사이토카인 (TNF-α)의 상관성에 대한 시너지효과로 소아비만 발생에 영향을 준다 [75]. 그러나 보건복지부지원 한국영양학회의 '2020 한국인영양소 섭취기준 (Dietary Reference Intakes for Koreans)' 개정에서 나트륨 과잉섭취에 따른 성인병 예방을 위한 섭취량 (Chronic Disease Risk Reduction Intake) 기준을 1일 2,300 mg으로 결정함에 따라 지속적인 근거보완이 진행되어야 할 것이다 [76].

앞서 언급한 바 있는 *APOA5 rs662799 T>C*의 C minor allele를 보유 시 비만 위험과 관련이 있는 혈청 TG 증가 및 HDL-C가 감소하는 것으로 보고되었는데, 흥미롭게도 한국인 폐경 전 여성에서 CC homozygote를 보유 시 비만 위험 (BMI)이 증가하였다 [62]. 특히, 1일 2,000 kcal 이상 섭취하는 경우, 비만이 2.5배 (odds ratio [OR], 2.495; confidence interval [CI], 1.325–4.696; p = 0.005). 또한, 2,000 kcal 이상 섭취자 중 에너지소비량이 에너지섭취량 보다 적은 경우 비만이 3배 가까이 높게 나타났다 (OR, 2.917; CI, 1.451–5.864; p = 0.003). 상기 결과는 *APOA5 rs662799 T>C*의 minor allele 인 CC homozygote 보유 시 비만을 예방하기 위해서 에너지 섭취조절에 각별히 신경써야 함을 제시하고 있다. 또한 **Table 4**에서 RMR-dependent 비만유전자로 보고된 *MAP2K6*의 *SNPs (rs9916229 C>A* 및 *rs756942 C>T*)의 변이형을 소지한 경우로 에너지섭취 중 지방섭취가 높을수록 비만위험도가 증가하는 것으로 나타났다. 특히 위의 *MAP2K6* 변이형의 경우 혈압 (BP)이 증가할 경우 비만 위험도가 증가하여 BP를 증가하는 위험요인을 추가로 보유한다면 비만위험이 가중될 것으로 추정된다 [42].

국내 DTC 유전자 기반 PNH 연구의 문제점

유럽 및 미주의 정부 및 산업체 연구소 중심으로 20년 전부터 이미 유전자 기반 PNH-식단추천기술의 실용화 단계를 추진하였으며 보다 다양한 분야 (식단 외 피부, 성장, 가족추적 등)의 서비스를 융합한 혁신적 기술개발에 막대한 투자를 하고 있다. 국내에서도 여러 기업체로부터 PNH의 산업화를 시도하고 있으나 실용화에 어려움이 있는 이유를 다음과 같이 제시하고자 한다.

첫째, PNH 헬스케어의 실용화에 가장 큰 문제점으로 표준화된 양질의 데이터 지식 구축과 검증 시스템 부족을 지적할 수 있다. 다수의 국가기관별 목적에 따라 구축된 식품영양 및 관련 DB를 표준화하고 가공하여 소비자들에게 지식정보를 공유하는 과정은 국가 DB의 신뢰성 문제이며 아울러 안정된 DB의 제·개정 과정이 이루어질 것이다. 따라서 이를 위한 정부 및 산학연 협력기구가 데이터 관리 컨트롤타워 역할을 수행해야 한다.

둘째, 지역사회 질병예방을 위한 PNH 기반 헬스케어로서 한국인 우세 질병예방을 국민건강증진의 목표로 정하고 성별 생애주기별 발생 질병표현형의 다양성, 관련 유전자·바이오마커 및 유전자와 식단 간의 상관성 등 한국인 대상 기초 전임상 및 임상연구가 매우 부족하여 국가기관의 정책 및 연구지원이 절실하다. 또한 다양한 한국인 우세 질병의 콘텐츠를 개발하기 위하여 한국인 인체유래물 (마이크로바이옴, 가족력, 타액/혈액/머리털 등 임상데이터) 데이

https://doi.org/10.4163/jnh.2022.55.6.601

터의 구축이 필요하며 국가 컨트롤타워를 중심으로 이와 같은 개인정보와 관련된 DB의 공유 시스템이 활성화되어야 한다.

셋째, 우리나라는 PNH 관련 서비스에 필요한 기술인 빅데이터 분석을 위한 데이터 마이닝 기술, 질병기전 추적용 오믹스기술 (genomics, proteomics, metabolomics 등), 비정상적 대사경로를 재구성하여 질병을 추적하는 대사체군 재프로그램밍 (metabolome reprogramming) 기술 등이 선진국과의 격차가 매우 크다. 특히 농식품관련 산업체는 4차 산업혁명 기술을 제약적으로 활용하는데 그쳐서 새로운 가치를 창출하는 PNH-플랫폼을 기반으로 농식품 정책 및 목표를 제시해야 할 시점이다.

넷째, 위의 3가지 문제점을 해결할 가장 근본적인 정책은 ICT, 바이오생명과학, 식품영양학, 의학, 생물통계학 등 다양한 분야가 융합된 PNH-헬스케어 전문가를 제도적 기반 하에서 양성하는 것이다.

결론 및 요약

전 세계 PNH 헬스케어 서비스 시장은 2025년에는 5,044억 달러로 성장할 것이며 기능성 영양제 혹은 보충제 시장도 1,300억 달러에 이른 점을 보면 기하급수적인 수요가 기대되며 특히 4차산업혁명기술시대와 맞물려 1차 질병예방을 위한 PNH 기반 헬스케어 플랫폼 구축은 차세대 먹거리 산업의 주축으로써 국가경쟁력을 향상시킬 것으로 예상한다. PNH 기술의 발전을 위하여 한국인 빅데이터 기반 유전체 (유전형)와 질병 (표현형) 발생 간 인과관계 근거 확립, 임상중재연구 타당성 확인, PNH-활용기술 확보 (알고리즘 개발, AI 기반 플랫폼, DTC 기반 PNH 등) 등 3가지 필수조건이 선행되어야 가능할 것이다. 국내 소비자 또한 PNH-헬스케어 기반 플랫폼 개발 및 관련 시장의 확대를 요구하고 있으나 표준화된 음식/식품 DB 부족, 국내 승인 DTC genomics DB의 근거 미흡으로 임상적 의미를 해석하는데 한계점이 있다. 이에 정부 및 산학연 협력 (컨트롤 타워) 기구를 통하여 데이터를 관리하고 과학적 근거 기반 비만-DTC 승인범위를 확장하고 PNH 인프라 구축 (기초·임상연구 및 관련 PNH 전문가 배양 등)을 위한 관련 산업체의 발전에 투자해야 한다.

2020년 COVID-19와 인구 데스크로스를 경험하였고 향후 초고령사회를 맞아 산적한 건강문제를 안고 있는 한국은 성인병 예방을 위한 PNH 기술을 확보·발전·활용시키는 것이 시급하다. 포스트 코로나 시대에서도 데이터 지식의 공유 및 관련 기술 개발이 치열할 것이므로 대규모 글로벌 PNH 기반 헬스케어 시장의 중심에 서기 위한 도약기술이 필요하다. 이에 본 종설은 DTC 비만유전자 기반 PNH가 헬스케어 시장에서 경쟁력을 가질 것이라는 전제로 1차적 필수조건인 빅데이터 기반 과학적 근거마련의 중요성을 제시하고 아울러 비만 예방을 위한 PNH 기획자 (개인 및 산업체)에게 과학적인 PNH의 방향설정 등의 가이드를 제공하고자 하였다.

https://doi.org/10.4163/jnh.2022.55.6.601

REFERENCES

1. Lee M, Yang SJ, Cha YS, Lee MK. The principles and bio-molecular technologies of molecular nutrition. In: Lee M, Chung J, Kwon Y, Lee MK, Lee YK, editors. Molecular Nutrition. Seoul: Kyomunsa Publishing Co.; 2015. p.16-27.
2. Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, et al. Guide and position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on personalised nutrition: part 1 - fields of precision nutrition. J Nutrigenet Nutrigenomics 2016; 9(1): 12-27.
PUBMED | CROSSREF
3. Ministry of Health and Welfare (KR); 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.
4. Korea Disease Control and Prevention Agency. Korea Health Statistics 2020: Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.
5. Kim BG. Korea Economic Research Institute (KERI): the aging rate is the fastest, and the elderly poverty rate is already ranked first in the OECD [Internet]. Seoul: Yonhapnews; 2021 [cited 2022 Oct 30]. Available from: https://www.yna.co.kr/view/AKR20210217068600003.
6. Jung HM, Kim KS, Jung SJ, Kim TH. Industries trend in personalized healthcare technology. Wkly ICT Trends 2020; (1934): 13-27.
7. Kim JH, Lim G, Kang S, Lee K, Park TJ, Kim J. The relationship between daily sodium intake and obesity in Korean adults. Korean J Health Promot 2015; 15(4): 175-184.
CROSSREF
8. Kim IY. Technologies trends for personalized service based DTC genes. BRIC View 2021; T29: 1-17.
9. Hwang SH, Kim KC. Current state and policy direction of direct-to-consumer (DTC) genetic testing. Future Med Humanit 2018; 1(2): 1-24.
10. Lee M, Yoon SD, Shin J, Kim J, Lee SH. Development of AI-based healthcare system of precision nutrition for health (PNH). J Korean Soc Food Sci Nutr 2022; 51(9): 869-885.
CROSSREF
11. Lee M, Kim JH, Park DS, Yoon SD. Weight control customized balanced diet recommendation method and device. KR Patent 10-2021-0165546. 2022.
12. Moon S, Kim YJ, Kim BJ. Introduction of precision medicine initiative. Public Health Wkly Rep 2016; 9(4): 70-72.
13. National Institutes of Health. NIH awards $170 million for precision nutrition study [Internet]. Bethesda (MD): NIH; 2022 [cited 2022 Oct 30]. Available from: https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-awards-170-million-precision-nutrition-study.
14. Korean Society for the Study of Obesity. Obesity fact sheet [Internet]. Seoul: Korean Society for the Study of Obesity; 2021 [cited 2022 Sep 29]. Available from: https://www.kosso.or.kr/popup/obesity_fact_sheet.html.
15. Korean National Health and Nutrition Survey. National Health and Nutrition Survey 8th 2nd year [Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [cited 2022 Sep 29]. Available from: https://knhanes.kdca.go.kr/knhanes/sub01/sub01_05.do#s50201.
16. Ministry of Health and Welfare (KR). Expansion of Direct-to-Consumer (DTC) Genetic Testing to 70 Items, Expected to Improve Access to Non-medical Health Care Services. Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2020.
17. Kang JM. DTC genetic testing service trends and implications. Trends Ind Technol 2019; 13.
18. Ministry of Health and Welfare (KR). DTC Genetic Testing Guidelines (1st). Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2020.
19. Market onoff. Market onoff homepage [Internet]. Seoul: Market onoff; 2022 [cited 2022 Sep 30]. Available from: http://marketonoff.com.
20. Personalized Nutrition & Fitness Test [Internet]. Toronto: Nutrgenomix; 2022 [cited 2022 Sep 30]. Available from https://nutrigenomix.com/reports/health.
21. Circle DNA. Circle DNA homepage [Internet]. Hong Kong: Circle DNA; 2022 [cited 2022 Oct 1]. Available from: http://www.circledna.com/ko-kr.
22. Habit. Habit homepage [Internet]. Irvine (CA): Habit; 2022 [cited 2022 Oct 1]. Available from: https://habit.com/.
23. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Primo D, Urdiales S, Romero E. Effects of a high-protein/low-carbohydrate diet versus a standard hypocaloric diet on weight and cardiovascular risk factors: role of a genetic variation in the rs9939609 FTO gene variant. J Nutrigenet Nutrigenomics 2015; 8(3): 128-136.
PUBMED | CROSSREF

24. den Hoed M, Westerterp-Plantenga MS, Bouwman FG, Mariman EC, Westerterp KR. Postprandial responses in hunger and satiety are associated with the rs9939609 single nucleotide polymorphism in FTO. Am J Clin Nutr 2009; 90(5): 1426-1432.
PUBMED | CROSSREF
25. Zillikens MC, Demissie S, Hsu YH, Yerges-Armstrong LM, Chou WC, Stolk L, et al. Large meta-analysis of genome-wide association studies identifies five loci for lean body mass. Nat Commun 2017; 8(1): 80.
PUBMED | CROSSREF
26. Wen W, Cho YS, Zheng W, Dorajoo R, Kato N, Qi L, et al. Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians. Nat Genet 2012; 44(3): 307-311.
PUBMED | CROSSREF
27. Cha SW, Choi SM, Kim KS, Park BL, Kim JR, Kim JY, et al. Replication of genetic effects of FTO polymorphisms on BMI in a Korean population. Obesity (Silver Spring) 2008; 16(9): 2187-2189.
PUBMED | CROSSREF
28. Hong KW, Oh B. Recapitulation of genome-wide association studies on body mass index in the Korean population. Int J Obes 2012; 36(8): 1127-1130.
PUBMED | CROSSREF
29. Kim YJ, Lee HS, Kim YK, Park S, Kim JM, Yun JH, et al. Association of metabolites with obesity and type 2 diabetes based on FTO genotype. PLoS One 2016; 11(6): e0156612.
PUBMED | CROSSREF
30. Yu JH, Baik I, Cho HJ, Seo JA, Kim SG, Choi KM, et al. The FTO rs9939609 polymorphism is associated with short leukocyte telomere length in nonobese individuals. Medicine (Baltimore) 2017; 96(30): e7565.
PUBMED | CROSSREF
31. Qi Q, Kilpeläinen TO, Downer MK, Tanaka T, Smith CE, Sluijs I, et al. FTO genetic variants, dietary intake and body mass index: insights from 177,330 individuals. Hum Mol Genet 2014; 23(25): 6961-6972.
PUBMED | CROSSREF
32. Lee HJ, Kim IK, Kang JH, Ahn Y, Han BG, Lee JY, et al. Effects of common FTO gene variants associated with BMI on dietary intake and physical activity in Koreans. Clin Chim Acta 2010; 411(21-22): 1716-1722.
PUBMED | CROSSREF
33. Kim JJ, Choi YM, Hong MA, Kim JM, Hwang SS, Lee GH, et al. Gene dose effect between a fat mass and obesity-associated polymorphism and body mass index was observed in Korean women with polycystic ovary syndrome but not in control women. Fertil Steril 2014; 102(4): 1143-1148.e2.
PUBMED | CROSSREF
34. Sull JW, Lee M, Jee SH. Replication of genetic effects of MC4R polymorphisms on body mass index in a Korean population. Endocrine 2013; 44(3): 675-679.
PUBMED | CROSSREF
35. Cho HW, Jin HS, Eom YB. The interaction between FTO rs9939609 and physical activity is associated with a 2-fold reduction in the risk of obesity in Korean population. Am J Hum Biol 2021; 33(3): e23489.
PUBMED | CROSSREF
36. Ng MC, Park KS, Oh B, Tam CH, Cho YM, Shin HD, et al. Implication of genetic variants near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in type 2 diabetes and obesity in 6,719 Asians. Diabetes 2008; 57(8): 2226-2233.
PUBMED | CROSSREF
37. Kim M, Jeong S, Yoo HJ, An H, Jee SH, Lee JH. Newly identified set of obesity-related genotypes and abdominal fat influence the risk of insulin resistance in a Korean population. Clin Genet 2019; 95(4): 488-495.
PUBMED | CROSSREF
38. Okada Y, Kubo M, Ohmiya H, Takahashi A, Kumasaka N, Hosono N, et al. Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in east Asian populations. Nat Genet 2012; 44(3): 302-306.
PUBMED | CROSSREF
39. Lee JS, Cheong HS, Shin HD. BMI prediction within a Korean population. PeerJ 2017; 5: e3510.
PUBMED | CROSSREF
40. Hong KW, Lim JE, Go MJ, Shin Cho Y, Ahn Y, Han BG, et al. Recapitulation of the association of the Val66Met polymorphism of BDNF gene with BMI in Koreans. Obesity (Silver Spring) 2012; 20(9): 1871-1875.
PUBMED | CROSSREF
41. Park S, Daily JW, Zhang X, Jin HS, Lee HJ, Lee YH. Interactions with the MC4R rs17782313 variant, mental stress and energy intake and the risk of obesity in Genome Epidemiology Study. Nutr Metab (Lond) 2016; 13(1): 38.
PUBMED | CROSSREF
42. Lee M, Lee Y, Kang I, Shin J, Sorn SR. RMR-related *MAP2K6* gene variation on the risk of overweight/obesity in children: a 3-year panel study. J Pers Med 2021; 11(2): 91.
PUBMED | CROSSREF

43. Cha YS, Park Y, Lee M, Chae SW, Park K, Kim Y, et al. Doenjang, a Korean fermented soy food, exerts antiobesity and antioxidative activities in overweight subjects with the PPAR-γ2 C1431T polymorphism: 12-week, double-blind randomized clinical trial. J Med Food 2014; 17(1): 119-127.
PUBMED | CROSSREF

44. Lee Y, Cha YS, Park Y, Lee M. PPARγ2 C1431T polymorphism interacts with the antiobesogenic effects of Kochujang, a Korean fermented, soybean-based red pepper paste, in overweight/obese subjects: a 12-week, double-blind randomized clinical trial. J Med Food 2017; 20(6): 610-617.
PUBMED | CROSSREF

45. Kim KS, Choi SM, Shin SU, Yang HS, Yoon Y. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 Pro12Ala polymorphism on body fat distribution in female Korean subjects. Metabolism 2004; 53(12): 1538-1543.
PUBMED | CROSSREF

46. Kim Y, Lee M, Lim Y, Jang Y, Park HK, Lee Y. The gene-diet interaction, LPL PvuII and HindIII and carbohydrate, on the criteria of metabolic syndrome: KMSRI-Seoul Study. Nutrition 2013; 29(9): 1115-1121.
PUBMED | CROSSREF

47. Shin E, Park NY, Jang Y, Oh H, Jeong J, Lim Y, et al. The association of lipoprotein lipase PvuII polymorphism and niacin intake in the prevalence of metabolic syndrome: a KMSRI-Seoul study. Genes Nutr 2012; 7(2): 331-341.
PUBMED | CROSSREF

48. Kang BY, Lee KO, Kim KT, Bae JS, Ryu JC, Kim JH, et al. Two genetic polymorphisms of the human lipoprotein lipase gene in Korean patients with essential hypertension. Environ Mutagen Carcinog 2002; 22(1): 22-29.

49. Lee M, Kwon DY, Kim MS, Choi CR, Park MY, Kim AJ. Genome-wide association study for the interaction between BMR and BMI in obese Korean women including overweight. Nutr Res Pract 2016; 10(1): 115-124.
PUBMED | CROSSREF

50. Sull J, Lee J, Lee M, Jee S. Cholesterol ester transfer protein gene is associated with high-density lipoprotein cholesterol levels in Korean population. Genes Genomics 2012; 34(2): 231-235.
CROSSREF

51. Sull JW, Kim S, Jee SH. Effects of obesity and family history of diabetes on the association of *CETP* rs6499861 with HDL-C level in Korean populations. J Lipid Atheroscler 2019; 8(2): 252-257.
PUBMED | CROSSREF

52. Choi JR, Kwon IS, Kwon DY, Kim MS, Lee M. TT Mutant Homozygote of Kruppel-like factor 5 is a key factor for increasing basal metabolic rate and resting metabolic rate in Korean elementary school children. Genomics Inform 2013; 11(4): 263-271.
PUBMED | CROSSREF

53. Lee Y, Park SM, Lee M. Gender differences in the alteration of obesogenic environments in Korean children according to GNB3 polymorphism. Int J Clin Nutr Diet. 2016; 2: 111.
CROSSREF

54. Lee Y, Park S, 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.
CROSSREF

55. Park K, Jang Y, Lee M. The APJ receptor A445C c mutant carrier improves HDL metabolism in Korean CVD patients. J Clin Exp Cardiolog 2016; 7(5): 1000446.
CROSSREF

56. Choi JR, Jang Y, Kim Yoon S, Park JK, Sorn SR, Park MY, et al. The impact of CDH13 polymorphism and statin administration on TG/HDL ratio in cardiovascular patients. Yonsei Med J 2015; 56(6): 1604-1612.
PUBMED | CROSSREF

57. Jang Y, Lee JH, Kim OY, Koh SJ, Chae JS, Woo JH, et al. The SNP276G>T polymorphism in the adiponectin (ACDC) gene is more strongly associated with insulin resistance and cardiovascular disease risk than SNP45T>G in nonobese/nondiabetic Korean men independent of abdominal adiposity and circulating plasma adiponectin. Metabolism 2006; 55(1): 59-66.
PUBMED | CROSSREF

58. Jang Y, Lee JH, Chae JS, Kim OY, Koh SJ, Kim JY, et al. Association of the 276G->T polymorphism of the adiponectin gene with cardiovascular disease risk factors in nondiabetic Koreans. Am J Clin Nutr 2005; 82(4): 760-767.
PUBMED | CROSSREF

59. Song J, Yoon SR, Kim OY. T allele at *ADIPOQ* rs1501299 G/T polymorphism is more susceptible to the influence of circulating adiponectin on arterial stiffness in nondiabetic men. Diabetol Metab Syndr 2018; 10(1): 44.
PUBMED | CROSSREF

60. Lim HH, Choi M, Kim JY, Lee JH, Kim OY. Increased risk of obesity related to total energy intake with the APOA5-1131T > C polymorphism in Korean premenopausal women. Nutr Res 2014; 34(10): 827-836.
PUBMED | CROSSREF
61. Jang Y, Chae JS, Kim OY, Park HJ, Kim JY, Paik JK, et al. APOA5-1131T>C genotype effects on apolipoprotein A5 and triglyceride levels in response to dietary intervention and regular exercise (DIRE) in hypertriglyceridemic subjects. Atherosclerosis 2010; 211(2): 512-519.
PUBMED | CROSSREF
62. Kim JY, Kim OY, Paik JK, Lee SH, Lee JH. Association of apolipoprotein A-V concentration with apolipoprotein A5 gene -1131T>C polymorphism and fasting triglyceride levels. J Clin Lipidol 2013; 7(2): 94-101.
PUBMED | CROSSREF
63. Lee KH, Kim OY, Lim HH, Lee YJ, Jang Y, Lee JH. Contribution of APOA5-1131C allele to the increased susceptibility of diabetes mellitus in association with higher triglyceride in Korean women. Metabolism 2010; 59(11): 1583-1590.
PUBMED | CROSSREF
64. Jang Y, Kim JY, Kim OY, Lee JE, Cho H, Ordovas JM, et al. The -1131T-->C polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is associated with postprandial hypertriacylglycerolemia; elevated small, dense LDL concentrations; and oxidative stress in nonobese Korean men. Am J Clin Nutr 2004; 80(4): 832-840.
PUBMED | CROSSREF
65. Kim OY, Moon J, Jo G, Kwak SY, Kim JY, Shin MJ. *Apolipoprotein A5* 3′-UTR variants and cardiometabolic traits in Koreans: results from the Korean genome and epidemiology study and the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Nutr Res Pract 2018; 12(1): 61-68.
PUBMED | CROSSREF
66. Kim OY, Cho EY, Park HY, Jang Y, Lee JH. Additive effect of the mutations in the beta3-adrenoceptor gene and UCP3 gene promoter on body fat distribution and glycemic control after weight reduction in overweight subjects with CAD or metabolic syndrome. Int J Obes 2004; 28(3): 434-441.
PUBMED | CROSSREF
67. Jang Y, Kim JY, Kang SM, Kim JS, Chae JS, Kim OY, et al. Association of the Gly82Ser polymorphism in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene with circulating levels of soluble RAGE and inflammatory markers in nondiabetic and nonobese Koreans. Metabolism 2007; 56(2): 199-205.
PUBMED | CROSSREF
68. Jang Y, Kim OY, Lee JH, Koh SJ, Chae JS, Kim JY, et al. Genetic variation at the perilipin locus is associated with changes in serum free fatty acids and abdominal fat following mild weight loss. Int J Obes 2006; 30(11): 1601-1608.
PUBMED | CROSSREF
69. Yoo KH, Yim HE, Bae ES, Hong YS. Genetic contributions to childhood obesity: association of candidate gene polymorphisms and overweight/obesity in Korean preschool children. J Korean Med Sci 2017; 32(12): 1997-2004.
PUBMED | CROSSREF
70. Cheon YP, Lee M. Salt-sensitive genes and their relation to obesity. J Nutr Health 2017; 50(3): 217-224.
CROSSREF
71. 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.
PUBMED | CROSSREF
72. 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.
CROSSREF
73. Lee M, Kwon DY, Park J. The impacts of the interaction of genetic variation, CYP11β2 and NEDD4L, with sodium intake on pediatric obesity with gender difference: a 3-year panel study. Int J Obes 2017; 41(4): 542-550.
PUBMED | CROSSREF
74. Yang SJ, Kim S, Park H, Kim SM, Choi KM, Lim Y, et al. 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.
PUBMED | CROSSREF
75. Park MY, Lee MS. Effects of sodium intake on the association between the salt-sensitive gene, alpha-adducin 1 (ADD1), and inflammatory cytokines in the prevalence of children obesity. J Lipid Atheroscler 2018; 7(2): 98-109.
CROSSREF
76. Korean Nutrition Society. 2020 Dietary References Intakes for Koreans; Minerals. Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2020.