

고지혈증 환자에서 Apo E 유전자 다형성과 영양상담에 의한 식사조절이 혈청지질 농도에 미치는 영향*

김수정** · 조여원 · 임정은 · 김영설***

경희대학교 임상영양연구소**, 식품영양학과, 경희대학교 의과대학 내과학교실***

Effects of Apo E Polymorphisms and Dietary Counseling on the Levels of Plasma Lipids in Hyperlipidemic Patients*

Kim, Sujung** · Choue, Ryowon · Yim, Jungeun · Kim, Youngsul***

Department of Food and Nutrition, Research Institute of Clinical Nutrition,**
Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

Department of Internal Medicine,*** College of Medicine, Kyung Hee University,
Seoul 130-701, Korea

ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate the effects of apo E polymorphisms and dietary counseling on the levels of plasma lipids in hyperlipidemic patients. The changes of serum lipids were assessed for 34 hyperlipidemic out-patients who changed their basal diet containing 20.1% fat(236.0mg cholesterol/day), 15.7% protein, and 64.2% carbohydrate to a diet containing 18.3% fat(109.8mg cholesterol/day), 15.7% protein, and 66.0% carbohydrate for 12 weeks. At the beginning of this study, the levels of plasma LDL-cholesterol were high according to apo E genotypes in the following order : E2/3 < E3/3 < E4/3. After dietary counseling, VLDL-cholesterol and triglyceride levels were moderately reduced in the E2/3 and E4/3, but significantly decreased in the E3/3. Following dietary counseling, participants with apo E3/4 and E3/3 exhibited significant reduction in serum total cholesterol(p < 0.01). However the changes in HDL-cholesterol were similar among the groups. The effects of dietary counseling used in this study were the greatest for total- and LDL-cholesterol in the patients with the apo E 3/4 genotype. For the hyperlipidemic subjects, favorable changes occurred in the plasma lipids and induced by the modified diet, which were selectively influenced by the apo E genotypes. General recommendations to decrease the fat and cholesterol of the diets in order to decrease the plasma lipid levels are not appropriate. Personalized nutritional advice based on the patient's genetic background is needed to define the optimal treatment for hyperlipidemic individuals. (*Korean J Nutrition* 31(9) : 1411~1421, 1998)

KEY WORDS : apolipoprotein E · polymorphism · hyperlipidemic patients · dietary counseling.

서 론

최근 우리 나라에서는 산업 발달에 따른 생활 수준의
채택일 : 1998년 11월 3일
*This research was supported by grants from the
Korea Research Foundation.

향상과 식생활의 서구화 등으로 동맥경화증으로 인한
심혈관질환의 유병율이 계속 증가하고 있다¹⁾. 동맥경화
증의 주요 위험인자인 고지혈증은 혈중에 콜레스테롤
또는 중성지방이 비정상적으로 증가된 상태이며, 환경
적 요인과 유전적 요인에 의해 영향을 받는다. 최근 고
지혈증 치료를 위해 유전적 요인에 관한 연구가 활발히

진행되고 있으며, 특히 apo E의 다형성에 관심이 모아지고 있다. Apo 지단백질은 혈중 지단백질의 수준과 대사율을 조절하며, 혈중 지질과 콜레스테롤 운반에 관여하여 지질의 제거 및 항상성에 중요한 역할을 한다²⁾. Apo E는 분자량이 3.4 Kd인 단일 폴리펩타이드로 299개의 아미노산으로 구성된 당단백질이며, 지단백질인 chylomicron, chylomicron remnant, VLDL 및 HDL의 구성요소로서 혈중 콜레스테롤과 중성지방 대사에 관여한다³⁾. Apo E 유전자의 다형성은 112번과 158번의 아미노산의 서열 차이로 인해 유전자형이 E2, E3, 그리고 E4의 isoform으로 나뉘어지며, 각각 순수형(homozygous : E2/2, E3/3, E4/4)과 혼합형(heterozygous : E2/3, E3/4, E4/2)으로 존재한다⁴⁾⁵⁾. Apo E 변이형의 아미노산 배열을 살펴보면 E4형은 112번 위치에 cystein 대신 arginine으로 대체되어 있는 반면, E2형은 158번 위치에 arginine대신 cystein이 위치하여, 결과적으로 apo E3에 비하여 양전하의 가감으로 전하 차이를 형성한다. 이로 인하여 LDL 수용체나 apo E 수용체와의 결합력에 차이가 나게 되고, 혈중 지질 제거율의 차이를 초래한다⁶⁾. Apo E3를 제외한 E4와 E2는 고지혈증의 유전적인 요인으로 알려져 있으며, 혈중 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤 농도는 E2/3 < E3/3 < E3/4 순으로 높은 양상을 보인다⁷⁾⁸⁾.

고지혈증 치료에 관한 연구 결과들을 살펴보면 식사요법을 강조하고 있다. 즉, 약물치료에 선행된 식사요법만으로도 심혈관질환을 호전시킬 수 있으며, 잘못된 식습관의 교정으로 당뇨병, 고혈압, 비만 등 심혈관질환의 위험 요인들을 감소시켜 줌과 더불어 약물치료의 효과를 증대시켜 줄 수 있는 것으로 보고하고 있다⁹⁾¹⁰⁾. 특히 식품으로 섭취하는 총열량과 지방 및 콜레스테롤량 등이 혈중 지질 농도에 영향을 크게 미치는 요인으로 보고되었다¹⁰⁾. 미국으로 이주한 일본인의 혈중 LDL-콜레스테롤 농도가 본토에 거주하는 일본인보다 높았다는 연구 결과에서 식사와 생활 습관이 유전적인 요인보다 오히려 중요한 요인임을 강조하였다¹¹⁾. Waldon 등¹²⁾의 연구에서는 고콜레스테롤증 환자에게 6개월 동안 National Cholesterol Education Program (NCEP) step II diet를 실시하여 지방과 콜레스테롤 섭취를 감소시켰을 때 혈중 LDL-콜레스테롤이 크게 감소하였음을 보고하였다. 또한 Honda 등¹³⁾과 Zambon 등¹⁴⁾의 연구에서는 고지혈증환자의 치료에 있어서, 혈중 콜레스테롤의 저하 효과는 apo E 유전자형에 따른 효과보다 식사요법에 따른 효과가 더 크다고 보고하여 식사요법의 중요성을 강조하였다. Manttari 등¹⁵⁾

의 연구에서도 혈중 LDL-콜레스테롤 감소는 apo E 유전자 다형성과 무관하게 저지방, 저콜레스테롤의 식사 조절 효과인 것으로 보고하였다.

한편, 핀란드사람을 대상으로 한 역학조사에서 심혈관질환의 발병율과 apo E4와의 유의적인 상관관계를 발표한 후, 일부 연구에서 고지혈증의 진단적 지표로 apo E 유전자 다형성의 분석이 선행되어야 함을 지적하였다¹⁶⁾. 또한, Tikkanen 등¹⁷⁾과 Miettinen 등¹⁸⁾은 apo E 다형성에 따른 식사요법의 효과가 각각 다르게 나타남을 보고하면서, 유전적인 요인이 혈중 지질 농도에 영향을 크게 미침을 강조하였다.

이와 같이 고지혈증 환자 치료시, 유전적인 요인과 환경적인 요인에 관한 상호관계가 아직 명확하게 정립되지 않은 상태이다. 특히 우리 나라의 경우, 식습관과 식사형태 등이 급격히 변화하면서 이로 인한 고지혈증 환자가 계속 증가하고 있으나, 고지혈증 환자의 효과적인 치료를 위하여 apo E 유전자 다형성 및 적절한 식사요법에 관한 연구가 미흡한 실정이다. 본 연구에서는 우리 나라 고지혈증 환자들에서 영양 상담 및 교육에 의한 식사 조절이 apo E 유전자 다형성에 따라 혈중 지질 농도에 미치는 영향을 관찰하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상자

본 연구는 경희의료원 내과 외래로 내원한 환자중 혈중 콜레스테롤 농도 및 중성지방 농도가 각각 200mg/dl 이상인 환자를 대상으로 본 연구의 취지를 설명하고 이에 동의한 환자를 대상으로 하였으며, 이들 중 고지혈증 치료를 위해 지질저하제를 복용하고 있는 환자는 연구 대상에서 제외시켰다. 전체 대상자는 총 38명이었으나, 이들 중 4명은 지속적인 관찰이 가능하지 않아 총 34명을 대상으로 하여 12주간 영양상담을 실시하였다. 대상자들에게 기본적으로 일반환경조사, 식습관조사, 식품섭취조사(24-hr recall, 7-day dietary recall)를 실시하였으며, 영양상담을 통한 식사 조절을 시작한 후 매 2주간격으로 환자가 작성해 온 식사일지를 중심으로 영양교육을 실시하였다. 영양소 섭취량은 식사일지에서 3일(주중 2일과 주말중 1일)를 무작위로 선택하여 컴퓨터 프로그램(Computer Aided Nutritional Analysis Program)을 이용하여 분석하였다. 신체계측 및 혈압은 실험 시작시와 12주간의 영양상담 후에 측정하였으며, 혈중 지질 농도 검사를 위해 혈액을 매 4주마다 채취하였다.

2. 신체계측 및 혈압측정

신체계측으로 신장 및 체중을 측정하였고 체질량지수(body mass index ; BMI)는 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나눈 값을 사용하였으며, 이상체중백분율(percentage of ideal body weight ; %IBW)은 실제 체중(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 측정하여 평균을 내었다.

3. 식이섭취조사 및 분석

본 연구 대상자들의 하루 식품 섭취량은 24시간 회상법을 이용하여 일대일 면접법으로 조사하였다. 음식의 재료, 분량, 그리고 조리방법을 파악하여 상세히 기록하였으며, 피조사자의 회상을 돕기 위해 계량기기 및 식품모델을 제시하며 실시하였다. 고지혈증 치료지침에서 제시한 식습관 조사표와 식품섭취빈도 조사표¹⁹⁾를 이용하여 평상시의 식습관 및 식품섭취빈도를 조사하였고, 그 변화를 지속적으로 관찰하였다. 식사 종류, 식사량, 식사의 규칙성, 식품군의 배합 등은 식습관 조사표를 이용하여 파악하였으며, 일주일 동안 섭취한 식품의 횟수는 식품섭취빈도 조사표를 이용하여 분류하였다. 환자들이 작성한 식사일지는 CAN 프로그램(한국영양학회)과 한국식품성분표의 자료를 이용하여 하루 평균 열량, 영양소, 지방, 그리고 콜레스테롤 섭취량을 분석하였다.

4. 영양상담 및 교육

신체계측 및 식품섭취 조사 결과를 근거로 매 2주 간격으로 개인 영양상담을 실시하였으며, 고지혈증의 원인, 치료방법 등의 일반적인 교육을 심장과 혈관 모형, 심장질환에 관한 리플렛 등을 이용하여 실시하였다. 식사조절은 개개인의 식습관에 따라 균형식에 강조를 두었고, 이상체중에 맞는 열량을 섭취하도록 교육하였다. 일일 지방 및 콜레스테롤 섭취량, 열량 영양소의 비율 및 식이섬유 섭취량 등은 한국인의 고지혈증 치료지침¹⁹⁾에 근거하여 교육하였다. 식품모델을 이용하여 각 환자에게 식품의 교환단위, 제한식품, 허용식품, 섭취횟수에 대한 교육을 실시하였고 식사일지 작성 방법에 대하여 자세히 상담하였다.

5. 혈중 지질농도 분석

혈액은 매 4주 간격으로 12시간 공복 상태에서 10.0 ml를 채취하여 혈청을 분리한 후, 혈청 총콜레스테롤

과 중성지방은 Boehringer Mannheim 회사의 Re-flotron system을 이용하여 효소법²⁰⁾²¹⁾으로 분석하였고, HDL-콜레스테롤은 phosphotungstate와 Mg 양이온으로 LDL과 VLDL를 침전시킨 후 효소법²²⁾으로 분석하였다. VLDL-과 LDL-콜레스테롤은 Friedwald 공식 $LDL-C = TC - [HDL-C + (TG/5)]$ 을 이용하여 산출하였고, 동맥경화지수(Atherogenic Index : AI)는 $(TC - HDL-Chol)/HDL-C$ 공식을 이용하여 산출하였다.

6. Apo E 유전자 다형성 분석

1) Genomic DNA preparation

말초혈액 10.0ml를 채취 한 후, RBC lysis buffer (1.55 M NH₄Cl, 1M Tris in DW)를 채취한 혈액에 넣어 50.0ml로 만든 후 30분간 상온에 방치하였다. 그 후 상등액은 버리고 3,500rpm에서 15분간 원심분리하였다. White blood cell(WBC) pellet에 1.0ml의 lysis buffer를 넣어 원심분리한 후, phenol/chloroform/isoamylalcohol (25 : 24 : 1)의 혼합액을 동량 넣어 DNA를 추출하였다. 상등액을 모아 EtOH로 침전시킨 후, 4℃, 3,000rpm에서 20분간 원심 분리하였다. DNA pellet을 70% EtOH로 3번 세척하고, Tris buffer(pH 8.0)에 다시 용해시킨 후 polymerase chain reaction(PCR)으로 증폭하기 전까지 4℃에서 보관하였다²³⁾.

2) PCR amplification

Apo E gene의 PCR 증폭은 oligonucleotide primer F4(AAATTCGCCCCGGCTGGTACAG)와 F6(TAAGCTTGGCACGGCTGTCCAAGA)을 이용한 thermal cycler(Perkin-Elmer 9600, Roche Molecular System Inc. NJ, USA)로 실행하였다²⁴⁾. 위의 oligonucleotide primer는 DNA synthesizer(Applied Biosystem)를 이용하여 화학적 방법으로 합성된 것이다. PCR 증폭시약(1μg of DNA, 5units of Taq polymerase, 1μl of 0.25μM dNTP, 10% dimethylsulfoxide(DMSO), 100μl water)를 넣은 후 denaturation(95℃ for 1min), annealing(60℃ for 1min), extension(72℃ for 2min) 과정으로 프로그램된 30 cycle로 apo E gene을 증폭시켰다.

3) Apo E genotyping

Apo E genotyping을 하기 위해, Hha I restriction enzyme으로 PCR product를 가수분해한 후 DNA를 8% polyacrylamide gel(containing urea) 상에서 3시간동안 45mA에서 전기영동하였다. Gel은

ethidium bromide(0.1mg/ml)로 15분간 염색하였고, UV transilluminator를 사용하여 DNA band를 촬영한 후 확인하였다²⁵⁾.

7. 통계분석

모든 실험 결과의 통계분석은 SAS package program을 이용하였으며, 결과는 평균(mean)과 표준오차(standard error, SE)로 표시하였다. 식사 조절 전후에 따른 일반환경, 신체계측, 식사 섭취, 그리고 혈청 지질 수준의 변화를 분석하였으며, apo E 다형성에 따른 식사 조절의 영향을 검증하기 위해 general linear model(GLM)으로 분산 분석하였다. 평균간의 유의성은 GLM의 Duncan's multiple range test로 p<0.05 유의 수준에서 검증하였다. 변수들의 상관관계는 Pearson correlation coefficient로 검증하였다.

연구결과

1. 대상자의 일반 특성

총 34명이 본 연구에 참여하였으며, 고지혈증 외에도 당뇨병(13사례), 골다공증(8사례), 고혈압(7사례), 갑상선질환(6사례), 지방간(4사례), 관절염(3사례), 뇌출혈(1사례) 등의 질환을 가지고 있는 것으로 나타났다. 진단시기에 있어서 초진인 환자가 88.3%(30명)로 본인이 고지혈증을 본 연구에 참여하면서 인식한 환자가 대부분이었으며, 79.4%(27명)가 식사의 방법을 시도

해 본 경험이 없었다. 대상자의 평균 연령은 58.0±8.8세였으며, apo E 유전자형에 따른 군간의 차이는 나타나지 않았다(Table 1).

Apo E 유전자 다형성의 분포양상을 살펴보면, 대상자의 70.6%가 apo E3/3(24명), 23.5%가 apo E3/4(8명), 그리고 5.8%가 apo E2/3(2명)의 분포를 나타냈다. 성별비를 보면, apo E3/3 군의 79.2%(19명)가 여자, 20.8%(5명)가 남자였으며, apo E3/4 군은 모두 여자, 그리고 apo E2/3 군은 남자 각각 1명이었다. 연구 대상자의 일반적 특성은 각 군간에 그리고 남, 녀간의 차이를 나타내지 않았다.

연구 시작시에 대상자의 평균 체중은 61.6kg, BMI는 24kg/m², 이상체중 백분율은 109.6%, 그리고 WHR은 0.89였으며, 12 주동안의 식사 조절 후 체중은 1.8~2.5kg, %IBW는 3.0~4.7%, BMI는 0.7~1.0 kg/m², 그리고 WHR은 0.01~0.02의 감소를 보였으며, apo E 유전자형에 따른 군간의 차이는 나타나지 않았다. 혈압은 실험 시작시 평균 130/83mmHg였고, 12주 후 평균 126/81mmHg였으며, apo E 유전자형에 따른 군간의 차이는 나타나지 않았다.

2. 식품섭취 상태

1) 식습관

식사량, 식사의 규칙성, 식품군의 배합 및 기호도 등을 평가할 수 있는 식습관 조사표 10 항목¹⁹⁾에 대하여

Table 1. General characteristics of the subjects N=34

	E3/3(n=24)		E3/4(n=8)	E2/3(n=2)	
	Female(19)	Male(5)	Female(8)	Female(1)	Male(1)
Age(yrs)	58.6 ± 9.4 ¹⁾	61.6 ± 7.5	55.9 ± 8.1	57	44
Weight(kg)					
Before ²⁾	60.1 ± 9.8	66.2 ± 7.3	57.5 ± 9.2	57.0	59.5
After ³⁾	58.1 ± 8.31	65.5 ± 6.9	55.0 ± 7.7	56.5	56.5
BMI(kg/m ²)					
Before	24.3 ± 2.9	23.6 ± 2.4	24.2 ± 2.9	22.8	23
After	23.6 ± 2.4	23.5 ± 2.3	23.5 ± 2.4	23	21.8
IBW(%)					
Before	117.8 ± 13.6	98.5 ± 10.9	112.4 ± 11.7	109.2	99.2
After	114.2 ± 11.0	97.5 ± 9.8	107.7 ± 10.7	108.2	94.2
W/H ratio					
Before	0.89 ± 0.10	0.90 ± 0.1	0.89 ± 0.1	0.86	0.91
After	0.88 ± 0.10	0.88 ± 0.1	0.88 ± 0.1	0.86	0.90
SBP(mmHg)					
Before	128 ± 21.2	134 ± 15.2	131 ± 15.2	120	152
After	128 ± 14.2	120 ± 0.5	128 ± 21.3	120	119
DBP(mmHg)					
Before	81 ± 9.1	87 ± 8.3	86 ± 8.0	80	98
After	81 ± 6.4	77 ± 7.0	84 ± 7.2	80	86

1) Values are means ± SD 2) Before : Before the dietary counseling 3) After : After 12 wks of dietary counseling

살펴본 결과, 대상자의 20.6%가 영양교육을 받은 경험 없이 식사요법을 하고 있었으며, 평균 주 2~3회의 식사를 거르고 있었다. 채소류는 하루 평균 1끼는 섭취하고 있었으며, 육류는 주 2~3회 섭취하는 것으로 나타났다. 한편, 생선, 두부 및 콩제품은 하루 1끼는 먹고 있었으며, 우유나 요구르트는 주 2~3회 섭취하고 있었고, 과일 및 해조류는 주 2~3회 섭취하는 것으로 나타났다. 평소 섭취하고 있는 식품종류를 조사한 결과, 곡류군으로는 흰밥, 김밥, 비빔밥, 우동, 국수, 냉면 등이었으며, 국종류는 된장국(냉이, 시금치, 시래기, 배추, 우거지), 미역국, 청국장, 콩나물국, 김치국, 사골국 등을 섭취하고 있었다. 나물 및 무침류는 시금치, 콩나물, 무생채, 깻잎, 미나리, 오이, 도라지, 숙주, 어묵무침 등을 섭취하였고, 구이 및 조림류로는 김구이, 복어구이, 고등어구이, 조기구이, 꽃고추조림, 두부조림, 감자조림, 콩조림, 장조림 등을 섭취하고 있었다. 전류 및 볶음 요리로는 빈대떡, 두부부침, 멸치, 감자, 호박, 김치볶음 등을 주로 섭취하고 있었으며, 찌개류는 김치, 동태, 순두부찌개 등을 섭취하고 있었다. 이외에 호박죽 및 팔죽 등 죽 종류도 섭취하고 있는 것으로 조사되었다.

2) 식품섭취 빈도

연구 대상자의 영양상담 전후의 식품섭취 빈도를 조사한 결과, 12주간의 영양상담 후 포화지방과 콜레스테롤이 많은 음식, 짠 음식, 단 음식, 튀긴 음식의 섭취빈도가 모두가 감소하였다(Table 2). 또한 영양상담 후 동물성 지방, 크림, 그리고 계란의 노른자 등은 제거하고 섭취하였으며, 짠 음식 중 알류, 젓갈류의 섭취가 감소하였다. 단 음식의 경우, 크림과자와 초콜릿 등을 잼, 곡빵이나 과일 등으로 대체하였으며, 인스턴트식품 중 햄과 라면 섭취가 상담 후 감소하였다. 튀긴 음식 섭취 또한 유의성 있게 감소하였으나, 외식의 빈도는 감소하지 않았다. 외식시에 음식을 선택할 때 탕류(갈비탕, 보신탕, 해물탕, 알탕)에서 한식(비빔밥, 된장찌개 백반) 위주로, 중국음식인 짜장면, 탕수육 대신 우동, 냉채 등

으로, 그리고 뷔페로 식사할 때에는 저지방, 저콜레스테롤식으로 음식의 선택이 변화한 것으로 나타났다.

3) 영양소 섭취

대상자의 영양소 섭취 상태를 식사일지를 조사하여 분석한 후 영양권장량과 비교하였다(Fig. 1). 일일 총 열량 섭취량은 영양상담 전 1951kcal/day에서 영양상담 후 1454 kcal/day로 권장량의 97.6%에서 72.7%로 감소하였으며, 단백질 섭취량은 식사조절 전 76.3g에서 식사조절 후 56.7g로 권장량의 127.2%에서 94.5%로 감소하였다. 또한 지방의 섭취량은 영양상담전 43.4g에서 29.4g으로 32.3%가 감소하였으며, 탄수화물 역시 311.6g에서 238.9g으로 23.3% 감소하였다. 이들 열량 영양소의 섭취변화는 apo E 유전자형에 따라 군간의 차이 없이 모든 군에서 감소하였다. 영양상담 전의 식사는 탄수화물 : 단백질 : 지방의 비율이 64.2 : 15.7 : 20.1이었던 반면, 영양상담 후에는 그 비율이 66.0 : 15.7 : 18.3으로 나타나 지방섭취량 자체는 크게 줄었으나 섭취열량도 함께 감소하여 열량에 대한 지방의 비율에는 큰 차이가 나타나지 않았다. 한편 무기질과 비타민의 섭취는 식사조절 전보다 식사조절 후에 더욱 균형있는 섭취상태를 나타냈다.

영양상담 전과 후의 총지방 섭취양상을 분석해 본 결과, apo E3/3 군에서 영양상담 전 41.5g에서 상담 후 28.9g으로 30.4%의 감소를, E3/4 군에서는 48.2g에서 31.2g으로 35.3%의 감소를, 그리고 E2/3 군에서는 40.4g에서 28.5g으로 30.7%의 감소를 보였다(Fig. 2). 대상자 전체의 영양상담 전 포화지방의 섭취량은 19.5g에서 상담 후 13.1g으로 32.8%의 감소를 보이며, apo E 3/3 군에서 30.2%, apo E3/4 군에서 19.9%, 그리고 apo E2/3 군에서는 44.9%가 감소하였다. 대상자 전체에서 영양상담 전 불포화지방의 섭취량은 23.9g에서 16.3g으로 상담 후 31.8%의 감소를 보였다. 그러나 apo E 유전자형에 따른 군간의 차이는 나타나지 않았다.

대상자 전체의 영양상담 이전의 총 콜레스테롤의 일

Table 2. The patterns of food intakes before and after dietary counseling

	Before ²⁾	After ³⁾
1. foods high in saturated fat(pork belly meat, rib, cream, butter, pie)	1.6±0.02 ¹⁾	1.0±0.01
2. foods high in cholesterol(egg, organ meats, squid)	1.3±0.02	0.3±0.01*
3. salty food(salted caviar, salted vegetable)	1.2±0.02	0.3±0.01*
4. sweets(cookie, chocolate, honey, ice cream, pop soda)	1.7±0.03	0.2±0.01*
5. processed, instant food(ramen, ham)	0.7±0.02	0.2±0.01
6. fried food	0.8±0.02	0.4±0.02*
7. frequencies of dining out	1.7±0.02	1.7±0.03
8. frequencies of having snacks	3.0±0.03	2.3±0.02

1) Values are means±SE

2) Before : Before the dietary counseling

3) After : After 12 wks of dietary counseling

* : Significantly different at p<0.05.

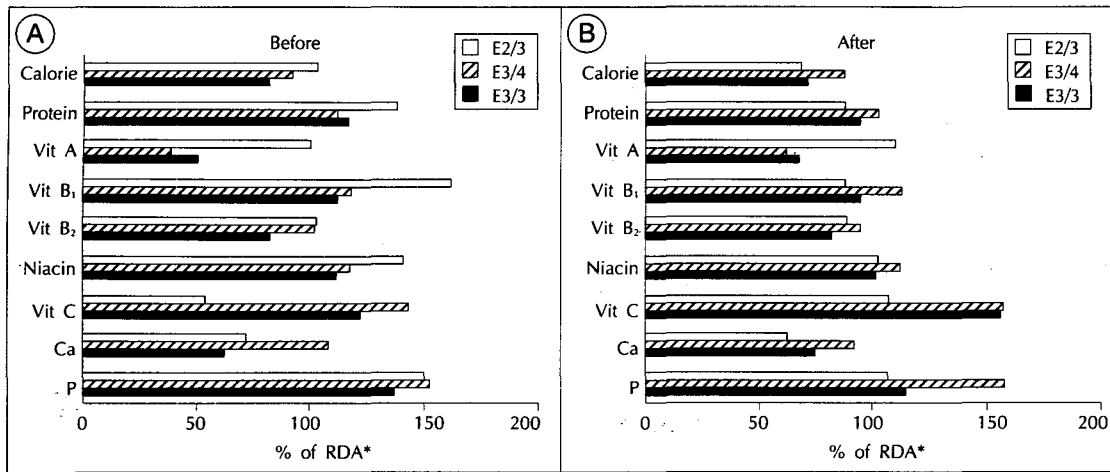


Fig. 1. Comparisons of nutrients intake with RDA* before(A) and after(B) dietary counseling. *Recommended Dietary Allowances for Koreans 6th Ed. 1995

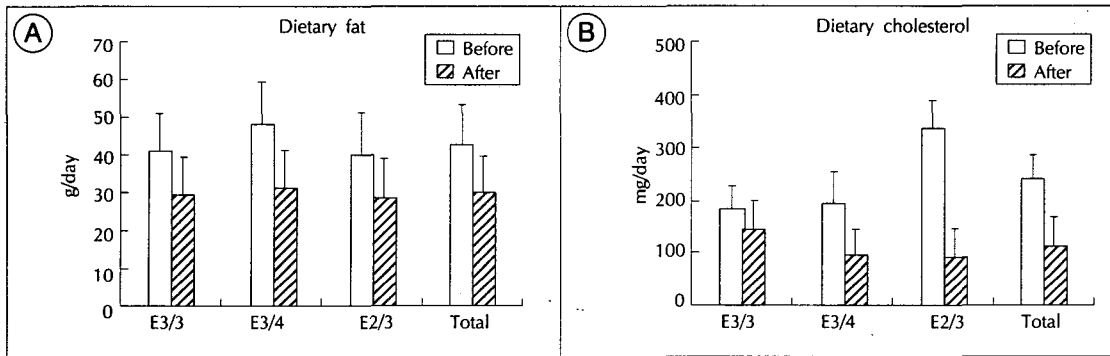


Fig. 2. Dietary fat(A) and cholesterol(B) intakes before and after dietary counseling.

일 섭취량은 236.0mg이었으며, 상담 후에는 109.8 mg로 섭취량이 53.5% 감소하였다($p < 0.05$). Apo E 3/3 군에서 콜레스테롤 섭취량이 180.3mg에서 150.5 mg으로 16.5%, E3/4 군에서는 194.5mg에서 92.4 mg으로 52.5%, 그리고 apo E2/3 군에서는 333.3mg 에서 86.5mg으로 84.0%의 감소를 보였다.

3. 혈중 지질 농도

대상자 전체의 영양상담 전 혈청 중성지방의 농도는 297.7mg/dl이었으며, 상담 후에는 171.6mg/dl로 42.4 % 감소하였다. 세 군 모두에서 감소하였으나 특히, apo E3/3 군에서 영양상담 전 365.5mg/dl에서 상담 후 197.3mg/dl로 가장 큰 감소(40.6%)를 보였다($p < 0.05$)(Table 3). 영양상담 전의 혈청 중성지방 농도는 apo E3/3 > 2/3 > 3/4 순이었으며, 상담 후의 농도 변화는 apo E3/3에서 가장 크게 나타났다.

한편 영양상담 전 대상자 전체의 혈청 총콜레스테롤 의 농도는 apo E 다형성에 따라 군간의 차이를 보였으

며, 영양상담 후 평균 241.9mg/dl에서 218.8mg/dl로 9.6% 감소하였다. Apo E3/3 군에서 영양상담 전 263.9mg/dl에서 상담 후 241.4mg/dl로 8.5%의 감소를 나타냈고($p < 0.05$) E3/4 군에서는 영양상담 전 251.9 mg/dl에서 상담 후 212.5mg/dl로 15.6%의 감소를 나타냈다($p < 0.01$). 그러나 E2/3 군에서는 영양상담 전 210.0mg/dl에서 상담 후 202.5mg/dl로 거의 변화가 관찰되지 않았다. 영양상담 전과 후의 혈청 총콜레스테롤 농도는 apo E 3/3 > 3/4 > 2/3 순이었으며, 상담 후 농도의 변화는 apo E 3/4에서 가장 크게 나타났다.

대상자 전체의 VLDL-콜레스테롤 농도는 59.6mg/dl이었으며, 영양상담 후에는 34.3mg/dl로 42.2% 감소하였다. Apo E3/3 군에서 영양상담 전 73.1mg/dl에서 상담 후 39.5mg/dl로 46.0%의 가장 큰 감소를 보였다($p < 0.05$). 영양상담 전과 후의 혈청 VLDL-콜레스테롤 농도는 apo E 3/3 > 2/3 > 3/4 순이었으며, 상담 후 농도의 감소량도 역시 apo E 3/3 > 2/3 > 3/4 순으로 나타났다.

Table 3. The levels of blood lipids before and after dietary counseling

	E 3/3(n=24)		E 3/4(n=8)		E 2/3(n=2)		Total(n=34)	
	Before ²⁾	After ³⁾	Before	After	Before	After	Before	After
TG(mg/dl)	365.5±70.2 ¹⁾	197.3±17.7*	245.7±76.3	143.3±15.2	282.0	174.3±41.2	297.8±61.4	171.6±27.1
Total-C(mg/dl)	263.9± 7.5*	241.4± 6.7*	251.9±12.4 ^{ab}	212.5± 5.5 ^{ab}	210.0 ^b	202.5±10.4 ^b	241.9±28.3	218.8±20.2
VLDL-C(mg/dl)	73.1±14.0	39.5± 3.5*	49.1±15.3	28.7± 3.0	56.4	34.9± 8.2	59.6±12.3	34.3± 5.4
LDL-C(mg/dl)	133.4±13.4	149.3± 9.4	164.2±11.1	142.4±11.0	112.4	133.9±15.6	136.7±26.1	146.8±15.5
HDL-C(mg/dl)	47.5± 6.9	48.0± 3.2	30.8± 2.7	34.5± 4.6	23.2	40.9±17.0	33.8±12.4	41.1± 6.8
AI	4.6± 0.9	4.0± 0.4	7.2± 1.0	5.2± 0.7	8.1	4.0± 2.2	6.6± 1.8	4.4± 0.7

1) Values are Mean±SE 2) Before : Before the dietary counseling 3) After : After 12 wks of dietary counseling
 * : Before is significantly different from After at p<0.05.
 a, b : Significantly different among the apo E genotypes at p<0.05.

영양상담 전 대상자 전체의 혈중 LDL-콜레스테롤 농도는 136.7mg/dl였으며, 상담 후에는 146.8mg/dl로 다소 증가하는 경향을 보였다. 영양상담 전 apo E3/4 군에서 LDL-콜레스테롤 농도는 164.2mg/dl, E3/3 군에서 133.4mg/dl, 그리고 E2/3 군에서 112.2mg/dl로 apo E3/4>3/3>2/3 순이었으며, 상담 후의 농도 변화는 apo E3/4 군에서 영양상담 후 142.4mg/dl로 13.3%의 감소량을 보였으나, E3/3 군과 E2/3 군에서는 영양상담 후 감소하는 양상을 나타내지 않았으며, 상담 후 LDL-콜레스테롤 농도는 apo E3/3>3/4>2/3 순으로 나타났다.

대상자 전체의 평균 혈청 HDL-콜레스테롤 농도는 영양상담 전 33.8mg/dl에서 상담 후 41.1mg/dl로 21.6% 증가하였으며, apo E 유전자형에 따른 각 군간에 차이 없이 증가하는 양상을 보였다. 동맥경화 지수는 모든 군에서 감소하였다.

4. 혈청 콜레스테롤 농도와 BMI 및 열량 영양소와의 상관관계

대상자 전체의 혈청 지질농도의 변화와 일반 특성과의 상관관계를 분석한 결과, BMI의 변화와 혈청 총 콜레스테롤의 감소량과 양의 상관관계를 나타냈다(p<0.05). 즉, BMI의 감소량이 클수록 혈청 총콜레스테롤 수준이 비례적으로 감소하는 것으로 나타났다(Fig. 3).

Apo E 유전자 다형성에 따른 영양상담 전후의 혈청 콜레스테롤 농도의 변화와 영양소 섭취 변화량과의 상관관계를 분석하였으며, apo E2/3 군은 대상자 수(n=2)가 적어 상관관계 분석에서 제외시켰다(Table 4). Apo E3/3 군에서 식이요인 중 혈청 콜레스테롤 농도의 변화와 상관관계를 보이는 영양소는 없었으나, apo E3/4 군에서는 단백질과 지방 섭취량의 변화와 혈청 콜레스테롤 농도의 변화는 유의적인 양의 상관관계를 나타냈으며, 특히 포화지방의 섭취량변화는 혈청 콜레스테롤의 변화와 높은 양의 상관관계를 나타냈다(p=0.006). 즉,

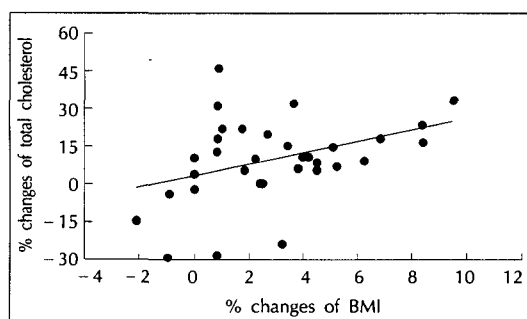


Fig. 3. Distribution for correlation of changes of serum total cholesterol and of BMI.
 % change ; [(value before dietary counseling-value after dietary counseling)/value before diet counseling×100]

Table 4. The correlation between the nutrients and serum total cholesterol

Variables	E 3/3 (n=24)	E 3/4 (n=8)
	TC r(p)	TC r(p)
Total calories	-0.044(0.859)	0.356(0.434)
CHO ¹⁾	-0.121(0.623)	0.190(0.682)
Protein	-0.026(0.917)	0.788(0.035)*
Fat	0.014(0.955)	0.425(0.343)
SFA ²⁾	-0.091(0.711)	0.900(0.006)**
UFA ³⁾	-0.102(0.718)	-0.016(0.972)
Chol ⁴⁾	0.203(0.405)	0.682(0.092)

1) CHO : Carbohydrate 2) SFA : Saturated fat
 3) UFA : Unsaturated fat 4) Chol : Cholesterol
 *p<0.05 **p<0.01

포화지방 섭취의 감소량이 클수록 혈청 총콜레스테롤 수준이 비례적으로 감소하는 것으로 나타났다. 식사조절에 의한 혈청 콜레스테롤 농도의 변화는 apo E3/3 군보다 E3/4 군에서 더 높게 나타났으며, 특히 단백질 섭취량, 포화지방 섭취량 변화에 큰 영향을 받는 것으로 나타났다.

고 찰

최근 유전 및 환경 차이에 따른 apo E 변이형의 분포와 관련하여 심혈관 질환의 연구가 다양하게 진행되고 있다. 우리 나라와 각 나라의 apo E 유전자 다형성의 빈도를 살펴보면, 정상인에서 apo E4형과 E2형의 빈도가 백인들에 비해 낮고, 중국인이나 일본인과 유사하게 조사되었다⁹⁾¹⁰⁾. 한편 apo E2형은 일본인에서, E4형은 중국인에서 가장 낮게 보고되었다³⁾. 핀란드인에서는 타민족에 비해서 E4형이 50% 가량 높게 보고되고 있는 데, 심혈관질환 위험률이 일본인이나 중국인에 비해서 핀란드인이 매우 높아 apo E 유전자 변이형과 심혈관질환과 상관관계가 있음을 시사하고 있다⁹⁾¹¹⁾.

개인 간 혈청 콜레스테롤 차이는 주로 LDL-콜레스테롤 농도차이에 의한 것으로 apo E2 유전자형을 가진 지단백질의 remnant particle은 수용체와 결합력이 좋지 않으므로 비정상적으로 혈액에서 서서히 제거되며, IDL에서 LDL로의 전환에도 장애가 오게 된다²⁶⁾. 반면에 apo E4를 가진 지단백질 입자는 수용체와 결합력이 좋으므로 정상보다 혈액에서 빨리 제거되며, 결과적으로 LDL 수용체가 감소(down regulation)하여 결국 혈장 LDL-콜레스테롤 수준이 증가하게 된다. 본 연구 대상자인 고지혈증환자에서 변이형인 apo E3/4가 정상형인 E3/3에 비하여 LDL-콜레스테롤 수준이 높게 조사되었는데 이는 apo E3/4를 가진 지단백질 입자는 정상보다 빨리 제거되어 LDL 수용체의 감소를 초래하여 결국 혈청 LDL-콜레스테롤이 증가하기 때문으로, 고콜레스테롤혈증과 관계가 있는 것으로 사료된다.

급속도로 진행되는 산업화, 도시화는 소득 수준의 향상과 더불어 식생활의 서구화로 사람들의 생활 양식과 식습관을 변화시키고, 영양상태와 질병양상을 변화시키고 있다²⁷⁾. 임 등²⁸⁾은 관상동맥질환자들의 평상시 식사 섭취양상에서 총열량, 총지방, 포화지방, 그리고 콜레스테롤 섭취량이 높았다는 연구 결과를 보고하였다. 그러나 본 연구에서 고지혈증환자가 평소 섭취하고 있는 식사 종류는 밥과 면류, 국류, 나물 및 무침류, 구이 및 조림류 등으로 환자들의 평소 식사는 지방이 적고 당질 식품과 채소 위주의 식사를 하고 있는 것으로 나타났다. 식사 섭취양상은 연구 시작시에 비하여 영양상당 후 콜레스테롤 및 포화지방이 많은 음식, 잔음식, 그리고 단음식의 섭취량이 감소하여, 상당 후 총 열량과 콜레스테롤 섭취량은 감소하였으나, 무기질과 비타민의 섭취는 증가함으로써 영양상당 전보다 더욱 다양하고 균형 있는 섭취 상태를 나타냈다.

우리 나라 사람들의 지방섭취 수준은 1994년도 국민 영양조사 결과에 의하면 총열량의 18.4%인 것으로 보고되었다. 연천군에서 실시된 연구에서는 섭취 열량중 지방 섭취 비율이 성인의 경우는 총열량의 15%, 이중 여자는 11.4%, 그리고 고콜레스테롤혈증인 사람은 16.9%로 보고하였다²⁹⁾. 본 연구 대상자인 고지혈증환자에서는 총 열량중 지방 섭취비율이 연구 시작시에 20.1%로 섭취하고 있었으며, 식사조절 후에는 18.3%로 다소 감소하였다. 미국 NCEP에서 고콜레스테롤혈증인 환자에게 지방섭취를 열량섭취량의 30% 미만으로 권장하고 있음에 반하여 우리나라 고지혈증환자의 경우, 지방섭취 열량을 20% 미만으로 권장하고 있다. 그러나 본 연구 대상자의 경우, 권장하고 있는 지방섭취 수준에서도 혈청 지질농도가 상승되어 있었으며, 권장수준 이하로 섭취를 감소시켰을 경우 혈청 지질 수준도 감소되는 것이 관찰되었다. 따라서, 우리 나라 실정에 맞는 지방 섭취의 권장량과 고지혈증환자에게 어느 정도까지 제한해야 하는지에 대한 심도 깊은 연구가 선행되어야 할 것으로 사료된다.

Pouliot 등³⁰⁾의 연구에서 apo E4 형은 저중성지질혈증으로 복부 비만과 크게 연관성이 없는 것으로 보고하였으며, 허 등³¹⁾과 김 등³²⁾의 보고와 같이 일반적으로 혈청 중성지방은 WHR, BMI와 양의 상관관계를 보이는 것으로 알려져있다. 본 연구에서 전체 대상자의 혈중 지질농도와 일반 특성과의 상관관계를 분석한 결과, BMI와 혈청 콜레스테롤은 유의적인 양의 상관관계를 보여 BMI의 감소량이 클수록 혈청 총콜레스테롤 수준이 비례적으로 감소하는 것으로 나타났다. 즉, 식사조절에 의한 체중의 감소량이 클수록 혈청 콜레스테롤의 수준이 비례적으로 감소하는 것으로 해석할 수 있는데 이는 Honda 등¹³⁾의 연구에서 혈청 콜레스테롤 농도변화가 apo E 유전자형에 따른 반응을 보이기 보다는 식사 조절에 의한 반응으로, 몸무게의 감소량이 클수록 혈청 콜레스테롤의 수준이 비례적으로 감소하였다는 결과와 유사하게 나타났다.

혈청 콜레스테롤 변화요인의 50%는 apo B와 E의 다형성을 포함하여 유전적으로 결정되는 것으로 추정하고 있으며, 특히 LDL-콜레스테롤 변화는 apo E 유전자 다형성에 의한 것으로 보고되었다⁶⁾²⁶⁾. Tikkanen 등¹⁷⁾과 Miettinen 등¹⁸⁾의 연구에서 식사조절 전 apo E4형이 E3나 E2에 비해 혈청 콜레스테롤 수준이 높고, 식사조절 후에는 E4형에서 LDL-콜레스테롤 수준의 감소가 가장 많았음을 보고하였다. 또한 Manttari 등¹⁵⁾의 연구에서는 식사조절 전 apo E 유전자형에 따른 혈청 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤 농도에 차이

가 나타나지 않았으나, 식사조절 후 E3/4형에서 혈청 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤이 유의적으로 감소하였으며, HDL-콜레스테롤과 중성지방 농도는 apo E 유전자형에 따른 차이가 나타나지 않았다고 보고하였다. 본 연구에서도 위의 연구 결과와 유사하게 식사조절 전 E3/4 형에서 LDL-콜레스테롤 농도가 가장 높았으며, 식사조절 후에는 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤 농도가 가장 크게 감소하였다. 즉, apo E 유전자 다형성에 따른 식사 조절에 대한 반응은 E4 형에서 가장 크게 나타나 환자 개인의 apo E형에 따라 적합한 식사 조절을 해야 함을 시사하고 있다.

Ni-Hon-San 연구¹¹⁾에서는 포화지방의 섭취가 일본 본토에서 7%, Honolulu에서는 12%, 그리고 San Francisco에서는 14%로 증가함에 따라 혈청 콜레스테롤 농도도 비례하여 증가하였고, 관상동맥 질환에 의한 사망률도 증가함을 보고하였다. 또한 포화지방이 혈청 지질 농도에 미치는 영향에 대한 연구에서, 포화지방 섭취는 혈청 총콜레스테롤 특히, LDL-콜레스테롤 농도를 증가시키고, 그 증가의 영향은 불포화지방이 혈청 콜레스테롤을 감소시키는 정도의 2배 가량 되는 것으로 보고하였다³³⁾. 포화지방이 혈청 총콜레스테롤 농도를 증가시키는 기전은 LDL 수용체에 의한 LDL 제거율의 감소 때문인 것으로 보고되고 있다³⁴⁾. 본 연구결과 apo E3/4형에서 포화지방의 섭취량과 혈청 콜레스테롤 농도와의 사이에 양의 상관관계가 있는 것으로 나타나 포화지방섭취가 혈청 지질 농도에 큰 영향을 미친다는 위의 연구와 유사한 결과를 보였다.

임 등²⁸⁾의 연구결과에서 apo E3/3와 E3/4에서 총열량 및 단백질 섭취량과 혈청 지질 농도와 양의 상관관계를 보였다. 이와 같이 총열량이나 단백질 섭취가 혈청 지질 농도의 증가와 양의 상관관계가 있는 이유는, 단백질 자체의 영향보다는 동물성 식품이 주요한 급원이 되어 많은 양의 지방 및 포화지방을 공급하였기 때문인 것으로 사료된다.

Framingham 연구³⁵⁾에서는 고중성지질혈증이 남자와 50세 이상의 여자에서 관상동맥질환의 독립적인 위험 인자임을 밝혔고, 또한 중성지방을 많이 함유한 지단백질 역시 동맥경화와 관련이 있으며³⁶⁾, 중성지방과 HDL-콜레스테롤간에 역의 상관관계에 있다고 보고하였다³⁷⁾. 또한 서양인과 달리 동물성 식품보다 쌀을 중심으로 당질을 많이 섭취하는 우리나라 사람에게 고중성지질혈증의 유발 가능성이 매우 높다는 점에서 고중성지방혈증의 중요성이 부각되고 있다. 고열량식이든 간에 중성지방의 합성을 촉진시켜 VLDL의 분비를 상승시키고, 고당질 식사를 하는 집단에서 저당질, 고지

방식사를 하는 집단보다 혈중 중성지방 수준이 높음을 보고한 연구결과³⁸⁾³⁹⁾와 같이 고당질 섭취가 오래 지속되면 혈중 중성지방의 농도는 상승하게 된다.

결론적으로, apo E 유전자 다형성에 따라 혈청 지질 농도에 차이가 나타나며, 정상체중 유지를 위한 칼로리 섭취 제한과 식이지방 특히, 포화지방과 콜레스테롤의 제한이 혈청 지질 농도의 감소에 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. 고지혈증환자에서 식사요법에 대한 혈청 LDL-콜레스테롤 농도의 반응은 apo E 유전자 다형성에 따라서 차이를 나타내므로, 혈중 지질수준을 낮추기 위한 일률적인 식사요법은 바람직하지 않을 것으로 사료된다. 따라서 환자의 유전적 배경에 근거한 개별화된 식사조절이 이루어져야 할 것이다.

요 약

본 연구에서는 경희의료원 내과에 내원하고 있는 고지혈증 환자를 대상으로 12주 동안 영양상담을 통하여 식사조절을 실시하였으며, 이들 환자들의 apo E 유전자 다형성의 분포양상을 조사하였다. 또한 그들의 식습관 분석과 더불어 영양상담 및 교육에 의한 식사조절이 apo E 유전자 다형성에 따라 혈중 지질 농도에 미치는 효과를 관찰함으로써, apo E 유전자 다형성과 식사 조절 후 혈청 지질 농도와의 상호 연관성을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 고지혈증 환자의 apo E 유전자 다형성의 분포양상을 살펴보면, apo E3/3가 70.6%, apo E3/4가 23.5%, 그리고 apo E2/3가 5.8%의 분포를 나타냈다. 일반적인 특성인 연령, 몸무게, BMI, %IBW, WHR, 그리고 혈압에서는 apo E 유전자형에 따른 차이가 나타나지 않았으나, 12주의 식사조절 후 모든 환자들에서 몸무게, BMI, %IBW, WHR, 그리고 혈압 감소의 경향을 보였다.

2) 고지혈증 환자가 평소 섭취하고 있는 식사 종류는 밥과 면류, 국류, 나물 및 무침류, 구이 및 조림류, 전류 및 볶음요리, 찌개류로 조사되었다.

3) 고지혈증 환자는 영양상담 후 포화지방과 콜레스테롤이 많은 음식의 섭취빈도가 감소하였고, 짠 음식 중 알, 젓갈류의 섭취가 감소하였다. 단음식과 인스턴트 식품의 섭취빈도도 감소하였다. 튀긴음식 섭취와 간식의 빈도도 감소하여 고지혈증 환자를 대상으로 실시한 12 주간의 영양상담은 환자들의 식습관과 식품섭취 개선에 좋은 효과를 보였다.

4) 고지혈증 환자의 영양상담 전 식사는 탄수화물 : 단백질 : 지방의 비율이 64.2 : 15.7 : 20.1이었던 반면,

상당 후에는 그 비율이 66.0 : 15.7 : 18.3으로 지방의 섭취비율이 다소 낮아졌다. 또한 영양상당 이전의 콜레스테롤 섭취는 236.0mg/day이었으며, 상당 후에는 109.8 mg/day로 섭취량이 감소하였다.

5) 영양상당 전의 혈청 LDL-콜레스테롤은 apo E3/4 군에서 164.2mg/dl, E3/3 군에서 133.4mg/dl. 그리고 E2/3 군에서 112.2mg/dl로 apo E3/4군에서 가장 높았고, 그 다음이 E3/3, 그리고 E2/3의 순으로 나타났으며, 상당 후 apo E 3/4에서 가장 많이 감소하였다 (13.3%). 영양상당 후, 혈청 총콜레스테롤은 apo E3/4에서 15.6%, E3/3에서 8.5% 감소하였다($p < 0.01$). 혈청 중성지방과 VLDL-콜레스테롤 수준도 모든 군에서 감소하였으며, 특히 3/3 군에서 유의성있게 감소하였다. 그러나 HDL-콜레스테롤 농도에는 각 군간에 차이없이 증가하는 양상을 보였다. Apo E3/4 환자들에서 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤이 가장 크게 감소하여 식사조절의 효과가 가장 높은 것으로 나타났다.

6) Apo E 유전자 다형성에 따른 고지혈증환자에서 BMI의 감소량이 클수록 혈청 총콜레스테롤 수준이 비례적으로 감소하였지만($r=0.373$, $p < 0.05$), 혈청 중성지방과의 상관관계는 나타나지 않았다. 또한 포화지방의 섭취량이 감소함에 따라 혈청 콜레스테롤농도가 유의적으로 감소하였다($r=0.900$, $p < 0.01$).

Literature cited

- 1) Kim JS. Trends of the cause of death in Korea. *Korean J of Medicine* 36 : 271-284, 1993
- 2) Vance DE, Vance J. In biochemistry of lipids, lipoproteins & membranes. Elsevier science publing Co. USA pp. 403-485, 1991
- 3) Davignon J, et al. Apo E polymorphism. *Atherosclerosis* 8 : 1-21, 1988
- 4) Utermann G, Hees M, Steinmetz A. Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbeta lipoproteinemia in man. *Nature* 269 : 604-607, 1977
- 5) Zannis VI, Breslow JL. Human very low density lipoprotein apolipoprotein E isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and post-translational modification. *Biochemistry* 20 : 1033-1041, 1981
- 6) Zannis VI, Breslow JL, Utermann G, Mayley RW, Weisgraber KH, Havel RJ, Goldstein JL, Brown MS, Schonfeld G, Hazzard WR, Blum C. Proposed nomenclature of apo E isoproteins, apo E genotypes and phenotypes. *J Lipid Res* 23 : 911-914, 1982
- 7) Eto M. Reciprocal effects of apo E alleles(E2 & E4) on plasma lipid levels in nomolipidemic subjects. *Clin Genet* 29 : 477-484, 1986
- 8) Sing CF, Davignon J. Role of apo E polymorphism is determining normal plasma lipid & lipoprotein variation. *Am J Hum Genet* 37 : 268-285, 1985
- 9) Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 336 : 129-133, 1990
- 10) Baek IK. Nutrition therapy for CAD. *National Nutrition* pp.1-2, 1996
- 11) Robertson TL, Kato H, Rhoads GC, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California coronary heart disease risk factors in Japan and Hawaii. *Am J Cardiol* 39 : 239-243, 1997
- 12) Waldon CE, Retzlaff BM, Buck BL, et al. 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
- 13) Honda K, Murase T. Effects apolipoprotein E phenotype on serum cholesterol level and cholesterol response to diet therapy in patients with hypercholesterolemia. 44(3) : 425-429, 1997
- 14) Zambon D, Emilio R, Elena C, Carolina S, Antonia B, Isabel C. Effect of apolipoprotein E polymorphism on the serum lipid response to hypolipidemic diet rich in monounsaturated fatty acids in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr* 61 : 141-148, 1995
- 15) Manttari M, Koskinen P, Enholm C, Huttunen JK, Manninen V. Apolipoprotein E polymorphism influences the serum cholesterol response to dietary intervention. *Metabolism* 40 : 217-221, 1991
- 16) Ehnholm C, et al. Apo E polymorphism in Finnish population. *J Lipid Res* 27 : 227-235, 1986
- 17) Tikkanen MJ, Huttunen JK, Enholm C, Pietinen P. Apolipoprotein E4 homozygosity predisposes to serum cholesterol elevation during high fat diet. *Atherosclerosis* 10 : 285-288, 1990
- 18) Miettinen TA, Kesaniemi YA. Cholesterol absorption : regulation of cholesterol synthesis and elimination and within population variations of serum cholesterol levels. *Am J Clin Nutr* 49 : 629-635, 1989
- 19) Hyperlipidemic therapy. Association of hyperlipidemic therapy, 1st ed. 1996
- 20) Hatch FT, Lees RS. Practical methods for plasma lipoprotein analysis. *Adv Lipid Res* 6 : 1-48, 1968
- 21) Fletcher MJ. A colormetric method for estimating serum triglycerides. *Adv Lipid Res* 6 : 49-68, 1968
- 22) Brnstein M, Scholnick HR, Mortin R. Rapid method for

- the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res* 11 : 583-586, 1970
- 23) Hixon JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with Hha I. *J Lipid Res* 31 : 545-548, 1990
 - 24) Kim SW, Yang IM, Kim JW, Kim YS, Kim KW, Choi YK. Insulin gene RFLP in Korean type II diabetes. *Kor J Int Med* 36 : 4-12, 1989
 - 25) Kim YS, Paeng JR, Woo JT, Kim SW, et al. Apolipoprotein E genotypes of normal and hyperlipidemic subjects. *J Korean Medical Science* 8(4) : 262-266, 1993
 - 26) Kim JQ, Hong SH, Park YB, Lee CJ, et al. Genotyping via gene amplification and HhaI cleavage of apolipoprotein E gene in Koreans. Report for research grant from Seoul national university hospital, 1991
 - 27) Utermann G. Apolipoprotein polymorphism and multifactorial hyperlipidemia. *J Inter Metab Dis* 1(S) : 74-86, 1988
 - 28) Duly EB, Ward AJ, Kirk CW, et al. Apo E genotype and familial hypercholesterolemia. *Ann Clinical Biochemistry* 34 : 534-536, 1997
 - 29) Kim JG. *Clinical Lipid* 1995
 - 30) Cho SH, Choi YS. Diet therapy of hyperlipidemia. *Korean J Lipidology* 4(2) : 109-118, 1994
 - 31) Yim HS, Baek IK, Lee HS, et al. Effects of dietary habits on the levels of lipid and CAD in patients with CAD. *Korean J Lipidology* 5(1) : 71-83, 1995
 - 32) Park YS, Kim HK, Park KS, et al. Community-based epidemiologic study on serum lipid profiles and their interaction with other atherosclerotic cardiovascular risk factors in Yonchan country. *Korean J of Lipidology* 3(2) : 191-203, 1993
 - 33) Pouliot MC, et al. Apo E polymorphism alters the association between body fatness and plasma lipoproteins in women. *J Lipid Res* 31 : 1023-1327, 1993
 - 34) Hua KB, et al. Effects of visceral fat on the levels of lipid and lipoprotein in Korean man. *Korean J Nutrition* 26(3) : 221-232, 1992
 - 35) Kim SY, Yun JS, Cha BK. Relationship distribution of body fat and obesity, serum insulin, and the levels of lipids in adult woman. *Korean J Nutrition* 25(3) : 221-232, 1992
 - 36) Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet, particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 14 : 776-787, 1965
 - 37) Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Research* 31 : 1149-1172, 1990
 - 38) Castelli WP. The triglyceride issue. A review from Framingham. *Am Heart J* 112 : 432-437, 1986
 - 39) Vanleten BJ, Fogelman AM, et al. Receptor-mediated uptake of remnant lipoproteins by cholesterol-laden human monocyte macrophages. *J Biol Chem* 260 : 8783-8788, 1985
 - 40) Davis CE, Gordon D, Larosa J, Wood PD, et al. Correlation of plasma high density lipoprotein cholesterol levels with other plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Circulation* 62 : 24-30, 1980
 - 41) Reaven GM. Looking at the world through LDL cholesterol colored glasses. *J Nutr* 1116 : 1143, 1986
 - 42) Gonen B, Patsch W, Kuisk I, et al. The effects of short-term feeding of a high carbohydrate diet on HDL subclasses in normal subjects. *Metabolism* 30 : 1125, 1981
 - 43) Lee YJ, Kim SY. Hypertriglyceridemia and Nutrition. *Korean J Lipidology* 7(2) : 151-159, 1997