

## 한국 여성 노인에서 $\alpha$ -Adducin, Angiotensinogen, ACE 유전자다형성 및 나트륨 섭취수준에 따른 혈압의 비교

채선주 · 정자용<sup>†</sup>

경희대학교 생활과학대학 식품영양학과

### Blood Pressure in Relation to $\alpha$ -Adducin, Angiotensinogen, ACE Gene Polymorphisms and Sodium Intake in Korean Female Elderly Subjects

Sun-Ju Chae and Jayong Chung<sup>†</sup>

Dept. of Food & Nutrition, Kyung Hee University, Seoul 130-710, Korea

#### Abstract

Gene polymorphisms that are associated with sodium homeostasis in the body, such as  $\alpha$ -adducin (ADD1, Gly460Trp), angiotensinogen (AGT, Met235Thr), and angiotensin converting enzyme (ACE, Ins/Del) may increase the risk for the development of hypertension. The purpose of this study was to elucidate the relationship between the singular and combined effects of ADD1, AGT, ACE genotypes, and blood pressure in elderly population. Moreover, we examined the interaction of sodium intake and polymorphisms of aforementioned genes and their effects on blood pressure. Among one hundred and nine female subjects, aged 60 and over (mean 75.9 yr), the major alleles for ADD1, AGT, and ACE polymorphisms in the studied population were Gly (66.1%), Thr (64.2%), Ins (83.5%), respectively. Analysis on the combined effects of genetic variation showed that subjects who were both ADD1 Trp/Trp and ACE Del/Del homozygotes had significantly higher systolic blood pressure ( $p=0.01$ ). Similarly, ACE Del/Del homozygotes who had AGT Met allele had significantly higher diastolic blood pressure ( $p<0.001$ ). However, in single-gene analyses, no association was found between any specific genotype and blood pressure. In subjects with low sodium intake, ADD1 Trp/Trp homozygotes had significantly higher systolic blood pressure than subjects who had ADD1 Gly allele (138 mmHg vs. 127 mmHg,  $p=0.03$ ). There was no difference in blood pressure between ADD1 Trp/Trp and ADD1 Gly/Gly or Gly/Trp, in subjects with high sodium intake. In summary, this study shows that interactions between the ADD1, AGT and ACE genes influence systolic and diastolic blood pressure in elderly subjects, and dietary sodium intake can modulate the effects of ADD1 Gly460Trp polymorphisms on systolic blood pressure.

**Key words:**  $\alpha$ -adducin, angiotensinogen, ACE, blood pressure, sodium intake

#### 서 론

고혈압은 각종 순환기계질환을 비롯한 여러 가지 만성 질병을 일으키는 주요한 요인으로, 우리나라 사람들의 사망 원인 중 고혈압과 관련된 것이 23% 이상을 차지하고 있다(1). 정상 혈압 범위에서도 혈압의 증가는 뇌졸중, 심장병, 말기 신장병으로의 이환율 및 그로 인한 사망률을 높이는 것으로 알려져 있는데(2,3), Cook 등(4)은 정상 혈압인에서 이완기 혈압 2 mmHg의 감소는 뇌졸중과 심장동맥질환에의 위험도를 각각 15%, 6%씩 감소시킨다고 보고하였다. 따라서 고혈압 환자뿐만 아니라 높은 정상(high-normal) 범위의 혈압을 가진 경우에도 혈압을 더 낮은 정상 범위로 감소 및 유지하는 것이 권장되고 있는 것이 최근의 추세이며(5), 혈

압 증가에 기여하는 위험 요인에 대한 체계적인 연구가 요구된다.

혈압의 증가에는 환경적 요인과 유전적 요인이 복합적으로 작용하며, 그 중 유전적 요인으로 체내 나트륨 항상성 유지에 관여하는  $\alpha$ -adducin(ADD1), angiotensinogen(AGT), angiotensin-I converting enzyme(ACE) 유전자들에 대한 다형성과 혈압과의 관계에 대한 연구가 많이 진행되고 있다. ADD1은 신장의 세뇨관에서 Na,K-ATPase 활성화에 영향을 주는 cytoskeleton 단백질의 일종으로 신장에서의 나트륨 재흡수 조절에 중요한 역할을 하는데 최근의 여러 선행 연구에서 ADD1 유전자의 Gly460Trp 다형성이 고혈압 발생에 영향을 주는 것으로 보고되었다(6-8). ADD1의 Trp allele은 Gly allele에 비해 혈압-나트륨 배설량 그래프 기울기의 둔

<sup>†</sup>Corresponding author. E-mail: jchung@khu.ac.kr  
Phone: 82-2-961-0977, Fax: 82-2-968-0260

화(7), 혈장 레닌의 기저 활성 저하(6,8), 소변 속의 나트륨 분할 배출량 저하(7) 및 신장에서의 나트륨 재흡수를 향상(9), 세포내 나트륨 함량 증가 등의 변화(9)를 가져오는 것으로 알려져 있다.

한편, AGT와 ACE는 레닌-안지오텐신계(renin-angiotensin system, RAS)를 구성하는 angiotensin II의 농도를 조절함으로써 체내 나트륨 평형에 관여한다. AGT 유전자의 과량 발현 등으로 인한 만성적인 혈중 AGT 농도의 증가는 나트륨의 재흡수를 증가시켜 지속적인 혈압의 상승을 가져올 수 있는데(10), 특히 AGT 유전자의 Met235Thr 다형성이 혈중 AGT 농도의 증가 및 고혈압 발생율의 증가와 관련이 있음이 보고되었다(11-17). 뿐만 아니라, Kunz 등(18)과 Staessen 등(19)은 최근 meta-analysis를 통해 AGT 235Thr allele이 약하지만 고혈압 유발의 위험 요인이 될 수 있음을 밝혔다. 하지만, AGT 235Thr allele이 고혈압과의 관련이 없다는 보고들도 있다(20-24).

ACE 유전자는 16번째 intron부위에 287bp의 반복 염기 서열의 포함 여부에 따라 insertion(Ins) allele과 deletion(Del) allele이 존재하는데, 이들 allele의 종류에 따라 혈중 ACE 농도가 최대 50%까지 변화하는 것으로 나타났다(25). 여러 선행 연구에서 Del allele을 가진 대상자에게서 고혈압의 발생 비율이 높은 것으로 보고되었으나(26-30), 관련성이 없음을 보고한 연구 결과들도 있다(11,31). 이상의 선행 연구들에 따르면, ADD1 Gly460Trp, AGT Met235Thr 및 ACT Ins/Del 다형성은 체내 나트륨 대사에 영향을 미쳐 고혈압에 대한 위험도에 영향을 주는 중요한 요인으로 작용하는 것으로 보인다. 그러나 항상 일관된 결과를 나타내지는 않는데 이는 연구 대상 인종, 다른 관련 유전자들의 변이가 함께 존재하는지의 여부 및 환경적 요인 등의 차이에 따라 이들 유전자 다형성이 혈압에 미치는 영향이 달라질 수 있기 때문인 것으로 생각된다.

본 연구에서는 한국 여성 노인을 대상으로 ADD1 Gly460Trp, AGT Met235Thr 및 ACE Ins/Del 다형성을 동시에 분석하여 이들 각각의 유전자형 및 유전자형들의 조합이 혈압에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 또한, 혈압 증가에 중요한 환경 요인인 식이 나트륨 섭취 수준이 이들 유전자 다형성과 혈압과의 관계에 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 연구 대상 및 시기

서울시에 거주하고 있는 60대에서 80대 노년층 여성 109명을 연구 대상으로 하였다. 대상자들은 연구 내용에 대한 충분한 설명을 듣고 동의한 사람들로만 구성되었으며 2005년 6월부터 두 달간 모집하였다.

### 혈압측정 및 혈액채취

혈압은 전문 간호사의 도움으로 수축기와 이완기 혈압을 측정하였다. 혈압 측정이 끝난 후, 정맥혈을 약 8 mL 채취하여 EDTA가 전처리된 진공 채혈관에 담고 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 buffy coat fraction을 취하였다.

### 유전자형 분석

약 100  $\mu$ L의 buffy coat로부터 QIAamp DNA blood mini kit(Qiagen, USA)를 이용하여 제조사의 사용설명서에 따라 total genomic DNA를 추출하였다. 1% agarose gel 전기영동으로 DNA의 양호 상태를 확인한 후, 260 nm와 280 nm에서 흡광도를 재어 농도와 순도를 측정하였다. ADD1 Gly460Trp과 AGT Met235Thr는 TaqMan assay를 이용하여 아래와 같은 방법으로 분석하였다. Genomic DNA 50 ng에 2x TaqMan PCR master mix(Perkin Elmer, USA), 600 nM primer, 100 nM fluorescent probe를 포함하는 반응 용액을 제조하여 50°C에서 2분; 95°C에서 10분 초기 반응시킨 후, 95°C에서 15초, 60°C에서 1분의 주기를 40회 반복하였다. ADD1 분석을 위해 사용된 primer는 5' CGTCCACACCTT AGTCTTCGACTT3'(forward)와 5'GGAGAAGACAAGA TGGCTG AACTC3'(reverse)였으며, probe는 5' FAM-TTCCATTCTGCCCTTCCTCGGA3'(460Gly)와 5' TET-TTCCATTCTG CCATTCCTCGGAA3'(460Trp)였다. AGT 분석을 위한 primer는 5' TGCTGAGAAG ATTGACAG GTTCAT 3'(forward)와 5' CCAGGGTGCTGTCCACACT 3'(reverse)였고, probe는 5' VIC CTCCTGATGGGAG 3'(235Met)과 5' FAM CTCCTGAC GGGAG3'(235Thr)였다. ACE Ins/Del 유전자형 분석은 deletion 부위에 특이적인 primer와 나머지 부위와 결합할 수 있는 primer pair를 이용하여 SYBR green을 통해 detection 하였다. ACE 분석을 위해 사용된 primer는 5' CTGCAGGTGTCTGCAGC ATGTGC 3'와 5' GATTACAGGCGTGATACAGTCAC TTTT 3', 5' GCCATCACATTCGTCAGATCTGGTAG 3'였으며, PCR 조건은 위의 PCR 조건과 동일하였고, PCR이 끝난 후 melting curve analysis를 통해 생성된 allele을 구분하였다. 모든 PCR 생성물의 fluorescence detection 및 분석은 ABI PRISM 7900HT(Applied Biosystems, USA) 기기를 사용하였다.

### 나트륨 섭취량 추정 및 일반사항 조사

각 대상자들의 나트륨 섭취 수준을 파악하기 위해 설문지를 이용하여 조사하였다. 설문지 내용은 나트륨 섭취에 기여도가 높은 식품들에 대한 평소의 섭취 빈도를 묻는 질문들과 짠맛에 대한 기호도를 포함한 나트륨 섭취에 밀접한 영향을 주는 식습관들에 대한 질문 등 총 15문항으로 이루어져 있었다. 각 문항 당 배정된 점수는 12점이었고, 문항에 따라서 3, 4, 혹은 5 단계로 짜게 먹는 선호도를 답하게 하여 짜게 먹을수록 높은 점수를 배정하였다(3단계 문항:

0, 6, 12점, 4단계 문항: 0, 4, 8, 12, 5단계 문항: 0, 3, 6, 9, 12). 조사대상자들의 상대적인 나트륨 섭취 수준은 모든 점수를 합하여 추정하였다. 본 조사에 사용된 설문 문항을 통해 얻어진 점수는 24시간 소변 속 나트륨 배설량과 유의한 상관 관계를 나타내는 것으로 나타나 각 개인의 나트륨 섭취 수준을 추정하는 데에 타당한 것으로 선행 연구를 통해 검증되었다(32).

각 조사대상자의 연령, 음주 및 흡연 여부를 설문을 통해 조사하였으며, 대상자의 신장과 체중을 측정하고 이로부터 체질량지수(body mass index, BMI)를 산출하였다.

**통계분석**

결과는 평균과 표준편차로 표시하였으며 자료 분석 및 통계 처리는 SAS for Windows ver. 8.02(SAS Institute, USA)로 분석하였다. 3가지 유전자 다형성군 간의 각 변수의 평균 비교는 분산분석으로 유의성을 검증하였고, 두 군 간의 각 측정치의 평균 비교는 t 검정을 이용하였다. 통계적 유의 수준은 p<0.05로 설정하였다.

**결과 및 고찰**

**연구대상자의 일반적 사항**

본 연구에 참여한 대상자들의 일반적인 사항은 Table 1과 같다. 조사대상자의 나이 분포는 60세부터 91세로 평균 나이는 75.9세였다. 조사대상자 중에서 70대가 전체 대상자의 54.1%로 가장 많았으며 80대 이상이 31.2%, 60대가 14.7% 순이었다. 평균 신장과 체중은 151.3 cm와 54.7 kg이었고 평균 BMI는 23.8으로 전체 대상자 중 34%가 BMI 25 이상인 비만이었다(33). 전체 대상자의 95.4%가 현재 담배를 피우지 않는 것으로 나타났고, 음주를 하고 있는 대상자는 약

12%였다.

**우리나라 여성 노인에서 ADD1 Gly460Trp, AGT Met235Thr, ACE Ins/Del 유전자 다형성의 분포**

본 연구대상자들의 ADD1 Gly460Trp, AGT Met235Thr, ACE Ins/Del 유전자다형성에 대한 allele 분포와 유전자형 분포를 Table 2에 나타냈다. 조사대상자 그룹에서 ADD1 유전자의 주된 allele은 Trp allele이었고(58.7%). 유전자형의 분포를 살펴보면 Gly/Trp형이 54명(49.5%)으로 가장 많았으며 그 다음으로 Trp/Trp형이 37명(33.9%), Gly/Gly형 18명(16.5%)의 순이었다. AGT Met235Thr 유전자의 경우, 본 연구대상자 그룹에서 Thr allele의 빈도가 79.8%로 Met allele 20.2%에 비해 훨씬 높은 것으로 나타났으며, 세 가지 유전자형이 모두 관찰되기는 하였으나 Met/Met homozygote은 전체 대상자 중 5명(4.6%)에 불과했다. ACE 유전자형의 경우, Ins/Ins, Ins/Del, Del/Del 세 군의 빈도수는 각각 33.9%, 49.5%, 16.5%이었고, Ins allele의 빈도가 58.7%로 Del allele의 빈도보다 높은 것으로 나타났다. 한편, 이들 유전자 다형성의 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium에서 유의적으로 벗어나지 않는 것으로 나타났다(ADD1 Gly460Trp: p=0.82, AGT Met235T: p=0.74, ACE Ins/Del: p=0.82).

본 조사 결과에서 나타난 ADD1과 AGT 유전자형의 분포는 백인을 대상으로 한 연구 결과와 매우 대조적이다. ADD1 Gly460Trp 다형성의 경우, 본 연구의 조사대상자에서는 Trp allele의 빈도가 약 59%로 주된 allele인 반면 백인에게는 Gly allele이 주된 allele으로 Trp allele의 빈도는 약 22%밖에 되지 않는다(6). 또한, AGT Met235Thr 유전자형의 분포를 살펴보면 MM:MT:TT가 5:31:64인데, 이는 세 유전자형의 분포가 비슷하거나 MM형이 오히려 더 많았던 백인들을 대상으로 한 여러 보고들(17,34)과 상반된다. 이전의 선행 연구들에서 ADD1 460Trp allele과 AGT 235Thr allele의 보유자에서 고혈압 발생 비율이 높았던 점을 고려할 때, 한국인의 경우 백인에 비해 고혈압이 유발되기 쉬운 유전 형질을 보유하고 있는 빈도가 높은 것으로 생각된다. 한편, ACE 유전자의 경우 Ins/Del형이 가장 많은(50%) 것으로 나타났는데 이는 백인의 경우(Ins/Ins:Ins/Del:Del/Del=15~20:50:30~35)와 매우 비슷하다. 다만, DD형의 비율이 16.5%로 백인에 비해 낮은 편인 것으로 나타났다.

**Table 1. General characteristics of the subjects**

Variable	Mean±SD (n=109)
Age (years)	75.9±6.2
Height (cm)	151.3±6.1
Weight (kg)	54.7±8.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.8±3.0
Current smoking <sup>1)</sup>	5 (4.6%)
Alcohol drinking <sup>1)</sup>	13 (11.9%)

<sup>1)</sup>n (%).

**Table 2. Allelic frequencies and genotype distributions for the three gene polymorphisms associated with hypertension**

Gene	α-Adducin	Angiotensinogen	ACE
Polymorphism	Gly460Trp	Met235Thr	Ins/Del
Allele frequency, n (%)	Gly 90 (41.3%) Trp 128 (58.7%)	Met 44 (20.4%) Thr 174 (79.8%)	Ins 128 (58.7%) Del 90 (41.3%)
Genotype distribution, n (%)	Gly/Gly 18 (16.5%) Gly/Trp 54 (49.5%) Trp/Trp 37 (34.0%)	Met/Met 5 (4.6%) Met/Thr 34 (31.2%) Thr/Thr 70 (64.2%)	Ins/Ins 37 (34.0%) Ins/Del 54 (49.5%) Del/Del 18 (16.5%)
Deviation from Hardy-Weinberg equilibrium, p value	0.8193	0.7393	0.8193

우리나라 여성 노인에서 ADD1 Gly460Trp, AGT Met235Thr, ACE Ins/Del 유전자 다형성과 혈압과의 관계

우리나라 여성 노인에서 ADD1, AGT 및 ACE 유전자 다형성이 혈압에 미치는 영향을 살펴보기 위해 전체 대상자들 각각의 유전자 다형성에 따라 나눈 후 각 군의 수축기 혈압과 이완기 혈압을 비교하였다. ADD1 Gly460Trp 유전자 다형성에 따른 수축기 혈압은 Trp/Trp형이 139.5 mmHg로 Gly/Gly형의 133.0 mmHg보다 높은 경향이었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 이완기 혈압 역시 ADD1 Gly460Trp 유전자 다형성에 따른 유의적인 차이는 관찰되지 않았다. 또한, AGT Met235Thr 유전자형과 ACE Ins/Del 유전자형의 경우도 각 유전자형에 따른 세 군 사이의 평균 수축기 혈압과 이완기 혈압에 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

ADD1 Gly460Trp, AGT Met235Thr 및 ACE Ins/Del 유전자형의 상호 작용이 혈압에 미치는 영향을 알아보기 위하여 각 유전자형의 조합에 따른 평균 수축기 혈압과 이완기 혈압을 비교하였다(Table 4). 그 결과, ADD1 Trp/Trp형과 ACE Del/Del형을 동시에 가진 경우 다른 그룹에 비해 유의적으로 수축기 혈압이 높은 것으로 나타났다( $p=0.01$ ). 이완기 혈압 역시 ADD1 Trp/Trp형과 ACE Del/Del형을 동시에 가진 군에서 가장 높게 나타났으나 유의적인 차이는 아니었다. ACE Del allele과 ADD1 Trp allele이 함께 존재할 때 혈압이 증가된 중국인을 대상으로 한 최근의 연구 결과와 (35) 일치하는 것으로, ACE Del/Del형인 대상자 중에서 ADD Trp/Trp형인 경우 ACE Gly allele을 포함하는 대상자들에 비해 수축기 혈압이 9.3 mmHg가 높았으며, ACE Ins/Del 유전자형과 ADD1 Gly460Trp 유전자형 사이에 유의적인 상호 작용이 있는 것으로 나타났다( $p<0.05$ ). 이와 비

**Table 3. Blood pressure levels according to single polymorphisms** (mmHg)

Genotype	SBP <sup>1)</sup>		DBP <sup>2)</sup>	
	Mean ± SD	p <sup>3)</sup>	Mean ± SD	p <sup>3)</sup>
<b>α-Adducin</b>				
Gly/Gly (n=18)	133.0 ± 17.1		77.5 ± 14.2	
Gly/Trp (n=54)	131.4 ± 19.6		74.5 ± 13.1	
Trp/Trp (n=37)	139.5 ± 19.2	0.14	76.1 ± 13.4	0.67
<b>Angiotensinogen</b>				
Met/Met (n=5)	136.0 ± 16.7		82.0 ± 17.9	
Met/Thr (n=34)	133.4 ± 20.4		73.9 ± 12.5	
Thr/Thr (n=70)	134.8 ± 19.0	0.92	75.9 ± 13.4	0.42
<b>ACE</b>				
Ins/Ins (n=37)	130.1 ± 15.8		73.2 ± 12.1	
Ins/Del (n=54)	136.4 ± 20.7		76.5 ± 14.5	
Del/Del (n=18)	137.2 ± 20.5	0.25	77.2 ± 11.8	0.44

<sup>1)</sup>SBP=Systolic blood pressure.

<sup>2)</sup>DBP=Diastolic blood pressure.

<sup>3)</sup>Statistical significance was determined by ANOVA among three genotypes.

슷하게, Staessen 등(36)은 고혈압의 발병에 영향을 미치는 요인을 파악하기 위한 9년간의 전향적 조사(prospective study)를 통해, ACE Del/Del homozygotes가 ADD1 Trp allele을 동시에 보유하고 있는 경우 ACE Del/Del만을 단독으로 갖고 있는 경우에 비해 고혈압 발병율이 무려 59%나 증가함을 밝혔다( $p<0.004$ ).

AGT Met235Thr 유전자형과 ACE Ins/Del 유전자형의 상호 작용을 비교한 결과, 이들 유전자형에 따라 수축기 혈압에는 유의적인 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 하지만, 이완기 혈압에는 유의적인 영향을 주었는데( $p<0.001$ ), 특히 ACE Del/Del형이면서 AGT 유전자의 Met allele을 보유하고 경우 다른 군에 비해 높은 이완기 혈압을 가지는 것으로 나타났다.

**Table 4. Blood pressure levels according to multiple gene polymorphisms** (mmHg)

Paired genotypes	SBP <sup>1)</sup>		DBP <sup>2)</sup>	
	Mean ± SD	p <sup>3)</sup>	Mean ± SD	p <sup>3)</sup>
<b>α-Adducin/ACE</b>				
Gly/Gly or Gly/Trp+Ins/Ins (n=26)	130.9 ± 16.4 <sup>ad)</sup>		73.3 ± 12.1	
Gly/Gly or Gly/Trp+Ins/Del (n=32)	133.3 ± 21.9 <sup>a)</sup>		76.9 ± 15.3	
Gly/Gly or Gly/Trp+Del/Del (n=14)	130.0 ± 16.2 <sup>a)</sup>		75.0 ± 10.9	
Trp/Trp+Ins/Ins (n=11)	128.2 ± 14.7 <sup>a)</sup>		73.2 ± 12.7	
Trp/Trp+Ins/Del (n=22)	141.0 ± 18.3 <sup>a)</sup>		75.9 ± 13.7	
Trp/Trp+Del/Del (n=4)	162.5 ± 12.6 <sup>b)</sup>	0.01	85.0 ± 12.9	0.63
<b>Angiotensinogen/ACE</b>				
Met/Met or Met/Thr+Ins/Ins (n=10)	151.0 ± 13.7		84.0 ± 13.5 <sup>bc)</sup>	
Met/Met or Met/Thr+Ins/Del (n=23)	134.5 ± 22.2		78.0 ± 15.0 <sup>ab)</sup>	
Met/Met or Met/Thr+Del/Del (n=6)	141.7 ± 23.2		90.0 ± 20.0 <sup>c)</sup>	
Thr/Thr+Ins/Ins (n=27)	131.9 ± 17.4		75.6 ± 10.8 <sup>ab)</sup>	
Thr/Thr+Ins/Del (n=31)	136.9 ± 20.7		69.8 ± 10.0 <sup>b)</sup>	
Thr/Thr+Del/Del (n=12)	135.8 ± 18.8	0.06	70.8 ± 10.0 <sup>a)</sup>	<0.001

<sup>1)</sup>SBP=Systolic blood pressure.

<sup>2)</sup>DBP=Diastolic blood pressure.

<sup>3)</sup>Statistical significance was determined by ANOVA followed by Duncan's Multiple test.

<sup>4)</sup>Different superscripts mean significant difference ( $p<0.05$ ).

**Table 5. Blood pressure levels according to  $\alpha$ -adducin Gly460Trp polymorphism, stratified by sodium intake (mmHg)**

Sodium intake level <sup>1)</sup>	$\alpha$ -Adducin genotype		p <sup>5)</sup>
	Gly/Gly or Gly/Trp	Trp/Trp	
High			
SBP <sup>2)</sup>	136.6±19.0 <sup>4)</sup>	141.3±20.7	0.42
DBP <sup>3)</sup>	78.3±13.8	76.3±13.1	0.61
Low			
SBP	127.0±17.6	138.0±18.3	0.03
DBP	72.1±12.3	76.0±13.9	0.23

<sup>1)</sup>High: sodium intake score>median, Low: sodium intake score ≤median.

<sup>2)</sup>SBP=Systolic blood pressure.

<sup>3)</sup>DBP=Diastolic blood pressure.

<sup>4)</sup>Data are mean±SD.

<sup>5)</sup>Statistical significance was determined by t-test.

나트륨 섭취 수준이 ADD1 Gly460Trp, AGT Met235Thr, ACE Ins/Del 유전자 다형성과 혈압의 관계에 미치는 영향 대상자의 나트륨 섭취 수준에 따라 ADD1 Gly460Trp 유전자형이 혈압에 미치는 영향에 변화를 주는지를 알아보기 위하여, 나트륨 섭취 수준의 상대적인 추정을 위해 개발된 설문지(32)를 이용하여 얻어진 설문 점수에 따라 중간값을 기준으로 전체 대상자를 두 그룹으로 나눈 후, 각 유전자형에 따른 수축기 및 이완기 혈압을 비교하였다.

ADD1 유전자의 Gly allele을 갖는 유전자형(Gly/Gly 혹은 Gly/Trp)과 Trp allele만을 갖는 유전자형(Trp/Trp)으로 구분하여 나트륨 섭취에 따른 혈압 수준을 비교한 결과, 나트륨 섭취가 높은 군의 경우 유전자형에 따른 혈압의 차이가 없었다. 이와 대조적으로, 나트륨 섭취가 낮은 군에서는 Gly allele을 포함하고 있는 대상자들의 평균 수축기 혈압이 127.0 mmHg으로 Trp/Trp형의 평균 수축기 혈압 138.0 mmHg보다 유의적으로 낮은 것으로 나타났다(Table 5). 이는 ADD1 유전자형에 따른 혈압에 대한 표현형이 식이 나트륨 섭취량 정도에 따라 달라짐을 보여주는 것으로, 식이 나트륨 섭취량 수준이 높은 경우에는 ADD1 Gly460Trp 유전자형에 따른 혈압의 유의적인 차이가 없지만, 식이 나트륨 섭취량이 낮은 경우 ADD1 Gly460Trp 유전자형에 따라 혈압에 유의적인 차이가 있음을 제시한다. 본 연구의 결과와 비슷하게, 일본인 대상의 역학 조사에서 노중 나트륨 배설량 수준에 따라 ADD1 Gly460Trp 유전자형이 혈압에 미치는 영향이 변화함이 보고된 바 있다(37).

한편 AGT Met235Thr 다형성 및 ACE Ins/Del 유전자 다형성의 경우, 유전자형에 따른 평균 수축기 및 이완기 혈압이 나트륨 섭취 수준에 의해 영향을 받지 않는 것으로 나타났다(p>0.05).

### 요 약

본 연구에서는 60대 이상 한국 여성 노인을 대상으로 하여

체내 나트륨 대사에 밀접하게 관여하는 ADD1 Gly460Trp, AGT Met235Thr, ACE Ins/Del 유전자형의 분포를 살피고 각각의 유전자 다형성 혹은 유전자형의 조합과 수축기 및 이완기 혈압과의 관계, 그리고 식이 나트륨 섭취 수준이 유전자-혈압과의 관계에 미치는 영향에 대해 파악하고자 수행되었으며 그 결과를 요약하면 다음과 같다. 본 연구에서 분석된 유전자형들의 분포는 1) ADD1 유전자-Gly/Gly:Gly/Trp:Trp/Trp=16.5:49.5:34.0, 2) AGT 유전자-Met/Met:Met/Thr:Thr/Thr=4.6:31.2:64.2, 3) ACE 유전자-Ins/Ins:Ins/Del:Del/Del=34:49.5:16.5이었다. ADD1 Gly460Trp, AGT Met235Thr, ACE Ins/Del 각각의 유전자형은 본 연구대상자들의 수축기 및 이완기 혈압을 유의하게 변화시키지 않았으나, ACE Del/Del형과 ADD1 Trp/Trp형을 동시에 보유하고 있는 경우 다른 유전자형을 가진 대상자들에 비해 수축기 혈압이 유의적으로 높았으며(p=0.01), ACE Del/Del형과 AGT Met allele을 동시에 보유하고 있는 경우 다른 그룹들에 비해 높은 이완기 혈압을 가지고 있는 것으로 나타났다(p<0.001). 식이 나트륨 섭취량의 상대적인 수준에 따라 전체 대상자를 두 그룹으로 나누었을 때, 나트륨 섭취량이 낮은 그룹에서만 ADD1 Gly460Trp 유전자형에 따른 평균 수축기 혈압의 차이가 관찰되었고(p=0.03), 나트륨 섭취량이 높은 그룹에서는 ADD1 유전자형별 평균 수축기 및 이완기 혈압에 유의적인 차이가 없었다. 이상의 결과는 한국 여성 노인에 있어 혈압의 증가에 ADD1, AGT 및 ACE 유전자 다형성이 복합적으로 관여함을 제시한다. 또한, 이들 유전자 다형성에 대한 혈압의 표현형이 식이 나트륨 섭취 수준에 따라 변화함을 규명하였다. 이러한 결과로 볼 때, 앞으로 유전자-질병간의 연관성을 밝히기 위한 연구들에서 단일 유전자보다는 다양한 유전자들에 대한 분석이 복합적으로 이루어져야 하며, 식이 요인 등 주요 환경 요인에 대한 분석이 반드시 함께 수행되어야 할 것으로 생각된다.

### 감사의 글

이 연구는 2006년도 경희대학교 교내 연구비 지원에 의한 결과임(KHU-20060399).

### 문 헌

1. Korea National Statistical Office. 2006. *The causes of death statistics in 2005*.
2. Stamler J. 1993. Dietary salt and blood pressure. *Ann N Y Acad Sci* 676: 122-156.
3. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancaei FL, Stamler J. 1997. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 277: 1293-1298.
4. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. 1995. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 155:

- 701-709.
5. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. 2003. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-2572.
  6. Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devoto M, Glorioso N, Lanzani C, Manunta P, Righetti M, Rivera R, Stella P, Troffa C, Zagato L. 1997. Polymorphisms of alpha-ADD1 and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 349: 1353-1357.
  7. Manunta P, Cusi D, Barlassina C, Righetti M, Lanzani C, D'Amico M, Buzzi L, Citterio L, Stella P, Rivera R, Bianchi G. 1998. Alpha-ADD1 polymorphisms and renal sodium handling in essential hypertensive patients. *Kidney Int* 53: 1471-1478.
  8. Glorioso N, Manunta P, Filigheddu F, Troffa C, Stella P, Barlassina C, Lombardi C, Soro A, Dettori F, Parpaglia PP, Alibrandi MT, Cusi D, Bianchi G. 1999. The role of alpha-ADD1 polymorphism in blood pressure and sodium handling regulation may not be excluded by a negative association study. *Hypertension* 34: 649-654.
  9. Grant FD, Romero JR, Jeunemaitre X, Hunt SC, Hopkins PN, Hollenberg NH, Williams GH. 2002. Low-renin hypertension, altered sodium homeostasis, and an alpha-ADD1 polymorphism. *Hypertension* 39: 191-196.
  10. Hall JE, Granger JP. 1982. Mechanism of the blood pressure and renal hemodynamic effects of captopril. *Am J Cardiol* 49: 1527-1529.
  11. Jeunemaitre X, Lifton RP, Hunt SC, Williams RR, Lalouel JM. 1992. Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. *Nat Genet* 1: 72-75.
  12. Jeunemaitre X, Inoue I, Williams C, Charru A, Tichet J, Powers M, Sharma AM, Gimenez-Roqueplo AP, Hata A, Corvol P, Lalouel JM. 1997. Haplotypes of angiotensinogen in essential hypertension. *Am J Hum Genet* 60: 1448-1460.
  13. Hata A, Namikawa C, Sasaki M, Sato K, Nakamura T, Tamura K, Lalouel JM. 1994. Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan. *J Clin Invest* 93: 1285-1287.
  14. Bloem LJ, Manatunga AK, Tewksbury DA, Pratt JH. 1995. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *J Clin Invest* 95: 948-953.
  15. Iwai N, Shimoike H, Ohmichi N, Kinoshita M. 1995. Angiotensinogen gene and blood pressure in the Japanese population. *Hypertension* 25: 688-693.
  16. Borecki IB, Province MA, Ludwig EH, Ellison RC, Folsom AR, Heiss G, Lalouel JM, Higgins M, Rao DC. 1997. Associations of candidate loci angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme with severe hypertension: The NHLBI Family Heart Study. *Ann Epidemiol* 7: 13-21.
  17. Schunkert H, Hense HW, Gimenez-Roqueplo AP, Stieber J, Keil U, Riegger GA, Jeunemaitre X. 1997. The angiotensinogen T235 variant and the use of antihypertensive drugs in a population-based cohort. *Hypertension* 29: 628-633.
  18. Kunz R, Kreutz R, Beige J, Distler A, Sharma AM. 1997. Association between the angiotensinogen 235T-variant and essential hypertension in whites: a systematic review and methodological appraisal. *Hypertension* 30: 1331-1337.
  19. Staessen JA, Kuznetsova T, Wang JG, Emelianov D, Vlietinck R, Fagard R. 1999. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. *J Hypertens* 17: 9-17.
  20. Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW. 1994. A polymorphism of the angiotensinogen gene associated with variation in blood pressure in a genetic isolate. *Circulation* 90: 2207-2212.
  21. Rotimi C, Morrison L, Cooper R, Oyejide C, Effiong E, Ladipo M, Osotemihen B, Ward R. 1994. Angiotensinogen gene in human hypertension. Lack of an association of the 235T allele among African Americans. *Hypertension* 24: 591-594.
  22. Fornage M, Turner ST, Sing CF, Boerwinkle E. 1995. Variation at the M235T locus of the angiotensinogen gene and essential hypertension: a population-based case-control study from Rochester, Minnesota. *Hum Genet* 96: 295-300.
  23. Forrester T, McFarlane-Anderson N, Bennet F, Wilks R, Puras A, Cooper R, Rotimi C, Durazo R, Tewksbury D, Morrison L. 1996. Angiotensinogen and blood pressure among blacks: findings from a community survey in Jamaica. *J Hypertens* 14: 315-321.
  24. Hingorani AD, Sharma P, Jia H, Hopper R, Brown MJ. 1996. Blood pressure and the M235T polymorphism of the angiotensinogen gene. *Hypertension* 28: 907-911.
  25. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. 1990. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86: 1343-1346.
  26. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, Myers RH, Levy D. 1998. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 97: 1766-1772.
  27. Fornage M, Amos CI, Kardia S, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. 1998. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. *Circulation* 97: 1773-1779.
  28. Uemura K, Nakura J, Kohara K, Miki T. 2000. Association of ACE I/D polymorphism with cardiovascular risk factors. *Hum Genet* 107: 239-242.
  29. Higaki J, Baba S, Katsuya T, Sato N, Ishikawa K, Mannami T, Ogata J, Ogihara T. 2000. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men: the Suita Study. *Circulation* 101: 2060-2065.
  30. Henskens LH, Spiering W, Stoffers HE, Soomers FL, Vlietinck RF, de Leeuw PW, Kroon AA. 2003. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocrates study. *J Hypertens* 21: 81-86.
  31. Kiema TR, Kauma H, Rantala AO, Lilja M, Reunanen A, Kesaniemi YA, Savolainen MJ. 1996. Variation at the angiotensin-converting enzyme gene and angiotensinogen gene loci in relation to blood pressure. *Hypertension* 28: 1070-1075.
  32. Kim HJ, Paik HY, Lee SY, Shim JE, Kim YS. 2007. Salt usage behaviors are related to urinary sodium excretion in normotensive Korean adults. *Asia Pac J Clin Nutr* in press.
  33. International Obesity Task Force. 1999. Reassessment of anthropometric indices of obesity. Asian BMI/obesity workshop meeting, Milano, Italy.
  34. Berge KE, Berg K. 1998. Polymorphism at the AGT and an-

- giotensin II type 1 receptor loci and normal blood pressure. *Clin Genet* 53: 214-219.
35. Wang JG, Liu L, Zagato L, Xie J, Fagard R, Jin K, Wang J, Li Y, Bianchi G, Staessen JA, Liu L. 2004. Blood pressure in relation to three candidate genes in a Chinese population. *J Hypertens* 22: 937-944.
36. Staessen JA, Wang JG, Brand E, Barlassina C, Birkenhager WH, Herrmann SM, Fagard R, Tizzoni L, Bianchi G. 2001. Effects of three candidate genes on prevalence and incidence of hypertension in a Caucasian population. *J Hypertens* 19: 1349-1358.
37. Yamagishi K, Iso H, Tanigawa T, Cui R, Kudo M, Shimamoto T. 2004. Alpha-ADD1 G460W polymorphism, urinary sodium excretion, and blood pressure in community-based samples. *Am J Hypertens* 17: 385-390.

(2006년 10월 2일 접수; 2006년 10월 27일 채택)