

원저

한국인 고혈압 환자에서 α -adducin 유전자 다형성 및 나트륨 섭취 수준과 혈압의 관계

정자용, 백희영¹, 김영식²

경희대학교 식품영양학과, 서울대학교 식품영양학과¹, 울산의대 서울아산병원 가정의학과²

요약

연구배경	고혈압 환자를 대상으로 한국인에서 소금민감도에 관련된 α -adducin 유전자의 Gly460Trp 단일염기다형성 분포를 조사하고, 나트륨의 섭취 수준에 따라 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성이 혈압에 미치는 영향에 차이가 있는지 알아보고자 하였다.
방법	2004년 10월부터 11월까지 일개 대학병원에 내원한 고혈압 환자 65명을 대상으로 하였다. α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성을 TaqMan polymerase chain reaction을 통해 분석하였고, 나트륨에 대한 식이 설문 조사를 통해 나트륨 섭취량을 추정한 후, 이들 변수들과 수축기 및 이완기 혈압과의 관계를 비교·분석하였다.
결과	α -adducin 유전자형 분포는 Gly/Trp형이 전체의 40%로 가장 많았으며 그 다음으로 Trp/Trp형 33.8%, Gly/Gly형 26.2%의 순으로, Trp allele를 가진 빈도가 54%인 것으로 나타났다. 각 유전자형별로 수축기 혈압과 이완기 혈압을 비교했을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 나트륨 섭취 수준에 따라 대상자를 두 그룹으로 나누어 비교했을 때, 각 그룹에서 유전자형에 따른 수축기 및 이완기 혈압이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.
결론	고혈압 환자에서 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성은 혈압 변화에 유의한 영향 요인이 아닌 것으로 보인다. 하지만, 본 연구 대상자에서 백인에 비해 소금민감도 유발 allele인 Trp allele의 빈도가 매우 높은 것은 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성이 한국인의 고혈압 발생 단계에 있어 주요 인자가 될 수 있음을 시사한다. 추가적인 환자-대조군 연구를 통한 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성과 나트륨 섭취의 상호 작용이 한국인의 고혈압 발생에 미치는 영향에 대한 이해가 필요할 것으로 사료된다.
중심 단어	유전자 다형성, 소금 민감도, 고혈압

대한임상건강증진학회지 2005;2: 114-121

서론

α -adducin은 membrane cytoskeleton 단백질로서, 최근의 여러 연구에 따르면 α -adducin 유전자의 변이가 소금민감도와 관

련된 혈압의 증가에 주요하게 기여하는 것으로 알려져있다. α -adducin은 세포막에서 Na, K-ATPase의 활성화를 통해 신장에서 나트륨의 재흡수에 관여하는데, 고혈압의 대표적인 동물모델인 Milan hypertensive strain(MHS) rat의 경우, α -adducin 유전자에 단일 염기 돌연변이를 갖고 있으며 이로 인해 정상 유전자를 가진 MNS(Milan normotensive strain) rat에 비해 최고 50% 이상 혈압이 높은 것으로 나타났다.¹⁾ 이후 Cusi 등²⁾이 사람에게서도 단일 염기 변화에 따른 460번째 아미노산 글리신이 트립토판으로 치환된 형태의 α -adducin (Gly460Trp) 유전자 다형성

본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 연구비 지원으로 수행되었음 (과제번호: 02-PJ1-PG10-22004-0002).

- 교신저자 : 백희영
- 주 소 : 서울대학교 생활과학대학 식품영양학과
- 전 화 : 02-880-6834 • E-mail : hypaik@snu.ac.kr
- 접 수 일 : 2005년 6월 6일 • 채 택 일 : 2005년 6월 20일

이 고혈압 발생과 유의적인 상관관계가 있음을 보고하였다. 이태리와 프랑스에 거주하는 백인을 대상으로 한 이 연구에서, Trp allele을 가진 대상자의 빈도가 정상 대조군에 비해 고혈압 환자군에서 유의적으로 높았으며($p=0.0003$), 적어도 한 개의 Trp allele을 가진 고혈압 환자에게서 Gly/Gly 형에 비해 체내 나트륨을 결핍시켰을 때 혈압 강하의 폭이 훨씬 큰 것으로 나타났다. α -adducin의 Trp allele은 혈압-나트륨 배설량 그래프 기울기의 둔화³⁾, 혈장 레닌의 기저 활성(basal plasma renin activity) 저하^{2,4)}, 소변 속의 나트륨 분할 배설량 저하 및 신장에서의 나트륨 재흡수율 향상^{3,5)}, 세포내 나트륨 함량 증가⁵⁾등의 변화를 가져온다. 한편, 일본인을 대상으로 시행한 최근의 한 연구에 따르면 나트륨 섭취량이 낮은 경우에는 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성에 따른 혈압의 차이가 없는 반면, 나트륨 섭취량이 높은 경우, Gly/Gly형에 비해 Trp/Trp형의 수축기 혈압이 유의하게 높은 것으로 보고되었다.⁶⁾

한국인 고혈압 환자를 대상으로 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성과 혈압과의 관련성에 대한 연구는 거의 없는 실정이므로, 본 연구에서는 고혈압 환자를 대상으로 한국인에서 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성의 분포 양상을 조사하였다. 또한, 나트륨의 섭취 수준에 따라 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성이 혈압에 미치는 영향에 차이가 있는지 알아보고자 수행하였다.

방법

1. 연구대상

본 연구는 2004년 10월부터 11월까지 일개 대학병원 가정의학과에 내원한 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90mmHg 이상인 고혈압 환자 65명을 대상으로 하였다. 연구 시작에 앞서 대상자 전원에게 본 연구의 취지에 대해 설명하고 연구 참여에 대한 서면 동의를 얻었다.

2. 연구내용 및 방법

1) 일반사항조사, 신체계측, 혈압측정, 혈액 및 소변채취

각 대상자의 나이, 성별, 흡연 여부, 음주 여부 등을 설문지를 사용하여 조사하였으며, 가벼운 옷만을 입은 상태에서 신장과 체중을 측정하였고, 이로부터 체질량지수(body mass index,

BMI, kg/m^2)를 산출하였다. 수축기와 이완기 혈압은 10분 이상 안정 상태를 유지한 후 표준 수은주 혈압계를 사용하여 간호사가 2회 반복 측정하였다. 이후 정맥혈을 약 10ml 채취하여 EDTA가 전처리된 진공 채혈관과 혈청분리관에 나누어 담고 3000rpm에서 15분간 원심 분리하여 각각으로부터 buffy coat fraction과 혈청을 얻은 후 다음 분석 전까지 -20°C 에서 보관하였다. 혈청 나트륨과 칼륨 농도는 ion selective electrode method로, 혈청 총콜레스테롤, 중성지방, 요산, 크레아티닌 및 포도당 농도는 enzymatic method로 Hitachi 747(Hitachi Electronics, Japan) 자동화기기를 사용하여 분석하였다. 대상자의 수시뇨를 채취하여, 나트륨, 칼륨 및 크레아티닌 농도를 측정하여, 요중 크레아티닌 1그램당 나트륨 및 칼륨의 배설량을 구하였다.

2) α -adducin 유전자형의 결정

약 100 μl 의 buffy coat로부터 QIAamp DNA blood mini kit (Qiagen, USA)를 이용하여 제조사의 사용설명서에 따라 total genomic DNA를 추출하였다. 추출된 DNA는 260nm와 280nm에서 흡광도를 재어 농도와 순도를 측정하였고, 1% agarose gel 전기영동으로 추출된 DNA의 양호 상태를 확인하였다. 각 sample의 260nm과 280nm에서 흡광도 비는 1.7~2.1로 높았다.

추출된 total genomic DNA로부터 α -adducin 유전자의 Gly460Trp 다형성을 TaqMan polymerase chain reaction(PCR) 방법으로 분석하였다. 이 방법은 서로 다른 fluorescent reporter dye를 포함하는 allele-specific probe를 사용함으로써 전기 영동을 거치지 않고 빠르고 정확하게 단일 염기 차이를 판정할 수 있다. 본 연구에서는 460Gly와 460Trp에 특이한 fluorogenic probe로 5'-VIC-CTCCCTGATGGGAG-TAMRA-3'와 5'-FAM-CTCCCTGACGGGAG-TAMRA-3'를 각각 이용하였으며, reporter dye의 quencher로 Tamra를 oligonucleotide의 3'-end에 결합시켜 사용하였다. PCR 반응에 사용된 primer sequence는 5'-TGCTGAGAAGATTGACAGGTTTCAT-3'(forward)와 5'-CCAGGGTGCTGTCCACACT-3'(reverse)였으며, PCR 반응 용액에는 50ng total genomic DNA, 600nM primers, 100nM VIC-probe, 100 nM FAM-probe, TaqMan PCR master mix (Perkin Elmer, USA)를 포함시켰다. 반응 조건으로는, 50°C 에서 2분, 95°C 에서 10분 초기 반응시키고, 95°C 에서 15초, 60°C 에서 1분의 주기를 40회 반복하였다. 이 방법으로 얻어진 PCR 생성물들은 각각의 유전자형에 따라 뚜렷이 다른 3가지 형태의

fluorescence를 나타내었다. 모든 PCR 반응과 반응 생성물의 fluorescence detection 및 분석은 ABI PRISM 7900HT(Applied Biosystems, USA) 기기를 사용하였다.

3) 나트륨 섭취 조사

각 대상자들의 나트륨 섭취 수준에 대한 자료를 식이설문 조사를 통해 얻었다. 설문지 내용은 나트륨 섭취에 기여도가 높은 식품들에 대한 평소의 섭취 빈도를 묻는 질문들과 짠맛에 대한 기호도를 포함한 나트륨 섭취에 밀접한 영향을 주는 식품관들에 대한 질문 등 총 15문항으로 구성되었으며, 각 문항의 답에 배정된 점수를 모두 합하여 조사 대상자들의 상대적인 나트륨 섭취 수준을 추정하였다. 이전의 선행 연구 결과⁷에 따르면, 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 검증되었다.

3. 통계 분석

결과는 평균과 표준편차로 표시하였으며 자료 분석 및 통계 처리는 SAS for Windows ver. 8.02(SAS Institute, USA)로 분석하였다. 두 군 간의 각 측정치의 평균 비교는 *t* 검정을 이용하였으며 변수가 비연속변수인 경우는 카이스퀘어 검정을 사용하였다. 3가지 유전자 다형성군 간의 각 변수의 평균 비교는 분산분석으로 유의성을 검증하였다. *p*값이 0.05 미만일때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결과

1. 일반 사항

본 연구대상자들의 일반적인 사항은 표 1과 같았다. 조사 대상자의 나이 분포는 24세부터 73세로 평균 52.5세였고, 전체 65명 중 남자가 40명 여자가 25명이었다. 남자의 평균 신장과 체중은 각각 169.2 cm, 72.7 kg으로 여자의 155.0 cm, 60.9 kg 보다 유의하게 높았으나, 평균 체질량 지수는 남자와 여자 그룹 모두 평균 25이상이었다. 대한비만학회지침⁸(18.5 저체중, 18.5~22.9 정상, 23~24.9 위험체중, 25~29.9 1단계 비만, ≥ 30 2단계 비만)과 비교해 볼때, 전체의 57%가 비만, 26%가 위험체

중이었고 17%만이 정상 수준에 속했다. 전체 대상자의 약 15%가 현재 흡연을 하고 있고, 전체의 57%가 1달에 2회 이상 음주를 하고 있었다.

2. 고혈압 환자에서 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성 분포

총 65명의 고혈압 환자 중에서 Trp allele을 갖고 있는 빈도는 본 연구 대상자의 54%로 과반수 이상을 차지하였다(표 1). 각 유전자형의 분포는 Gly/Trp형이 26명으로 가장 많았으며, 그 다음으로 Trp/Trp형 22명, Gly/Gly형 17명의 순이었다. Gly/Gly:Gly/Trp:Trp/Trp의 비는 1:1.53:1.29 이었으며, Hardy-Weinberg's equilibrium⁹으로부터 유의하게 벗어나지 않았다($\chi^2=1.60, p=0.45$). 또한, α -adducin Gly460Trp 유전자형 분포는 성별에 따른 차이 없이 비슷하게 나타났으며, 남녀 각각의 유전자형 분포 역시 Hardy-Weinberg's equilibrium을 따랐다(표 2).

Table1. General characteristics of the subjects

	Men (n=40)	Women (n=25)	Total (n=65)
Age(years)	50.8±11.2	55.4±9.1	52.5±10.6
Height(cm)	169.2± 6.9	155.0±4.2*	163.8± 9.2
Weight(kg)	72.7± 7.9	60.9±8.0*	68.2± 9.8
Body mass index (kg/m ²)	25.4± 2.4	25.3±2.8	25.4± 2.5
Smoking, N(%)	10 (25.0)	0 (0.0)	10 (15.3)
Alcohol drinking, N(%)	30 (75.0)	7(28.0)	37 (56.9)

Data are expressed as mean±SD.

* Different from men by student *t*-test, *p*<0.001

Table2. Frequencies of genotypes of α -adducin Gly460Trp polymorphism in Korean hypertensives

	Total (n=65)	Men (n=40)	Women (n=25)	<i>p</i> value*
Allele				
Gly	60 (46.2%)	33 (75.0%)	27 (54.0%)	0.16 ($\chi^2=2.01$)
Trp	70 (53.8%)	47 (25.0%)	23 (46.0%)	
Genotype				
Gly/Gly	17 (26.2%)	8 (20.0%)	9 (36.0%)	0.35 ($\chi^2=2.08$)
Gly/Trp	26 (40.0%)	17 (42.5%)	9 (36.0%)	
Trp/Trp	22 (33.8%)	15 (37.5%)	7 (28.0%)	

* Statistical significance of the difference between men and women are determined by chi-square test

3. α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성에 따른 각 고혈압 환자군의 특성

본 연구에 참여한 Gly/Gly, Gly/Trp, Trp/Trp 세 군의 혈청 나트륨, 칼륨, 공복 혈당, 요산, 크레아티닌 농도의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 소변내 나트륨 배설량, 소변내 칼륨 배설량 및 소변내 나트륨과 칼륨 배설량의 비도 세군 모두 비슷하였다 (표 3).

Table 3. Biochemical characteristics among genotypes of α -adducin Gly460Trp polymorphism (mean \pm standard deviation)*

	Gly/Gly	Gly/Trp	Trp/Trp	p value
Total				
Na, mmol/L	141.0 \pm 1.8	140.5 \pm 1.7	140.9 \pm 1.4	0.64
K, mmol/L	4.1 \pm 0.3	4.2 \pm 0.3	4.3 \pm 0.3	0.26
Creatinine, mg/dL	0.8 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	1.0 \pm 0.2	0.06
U _{Na} , mEq/creatinine(g)	156.1 \pm 110.0	150.9 \pm 73.5	126.9 \pm 47.1	0.44
U _K , mEq/creatinine(g)	4.5 \pm 4.8	3.6 \pm 2.7	2.2 \pm 1.4	0.06
U _{Na} /U _K ratio	2.0 \pm 1.0	1.9 \pm 0.7	2.1 \pm 0.9	0.73
Men				
Na, mmol/L	141.3 \pm 1.8	140.2 \pm 1.9	141.1 \pm 1.2	0.21
K, mmol/L	4.2 \pm 0.4	4.3 \pm 0.2	4.4 \pm 0.3	0.25
Creatinine, mg/dL	1.0 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1	0.17
U _{Na} , mEq/creatinine(g)	122.1 \pm 68.0	143.2 \pm 61.0	114.7 \pm 29.7	0.31
U _K , mEq/creatinine(g)	3.2 \pm 2.5	3.0 \pm 2.1	1.6 \pm 1.0	0.07
U _{Na} /U _K ratio	1.8 \pm 1.1	2.0 \pm 0.8	2.2 \pm 0.9	0.61
Women				
Na, mmol/L	140.8 \pm 1.9	141.1 \pm 1.4	140.3 \pm 1.7	0.63
K, mmol/L	4.1 \pm 0.3	4.1 \pm 0.4	4.1 \pm 0.10	0.96
Creatinine, mg/dL	0.7 \pm 0.1	0.8 \pm 0.2	0.8 \pm 0.1	0.60
U _{Na} , mEq/creatinine(g)	186.3 \pm 134.1	165.6 \pm 95.0	153.0 \pm 67.4	0.81
U _K , mEq/creatinine(g)	5.8 \pm 6.1	4.8 \pm 3.4	3.4 \pm 1.5	0.55
U _{Na} /U _K ratio	2.1 \pm 1.3	1.9 \pm 0.7	2.0 \pm 1.1	0.94

Na=serum Na, K=serum K, Creatinine=serum creatinine, U_{Na}= urinary Na excretion, U_K= urinary K excretion

* Statistical significance was determined by ANOVA

4. α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성과 혈압의 관계

유전형 다형성에 따른 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 혈압 수치를 표 4에 나타냈다. 수축기 혈압은 Gly/Gly형 146.5 \pm 15.9 mmHg, Gly/Trp형 144.4 \pm 10.8 mmHg, 그리고 Trp/Trp형 145.9 \pm 11.3 mmHg로 세 군 사이에 차이가 없었으며, 이완기 혈압도

Gly/Gly형 99.7 \pm 7.9 mmHg, Gly/Trp형 98.1 \pm 5.3 mmHg, 그리고 Trp/Trp형 98.4 \pm 7.8 mmHg로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한, α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성에 따른 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 혈압 수치를 남자와 여자로 나누어 비교하였을 때 통계적으로 의미있는 차이는 없었다(표 4). 한편, 나이에 많아짐에 따라 유전자형에 따른 혈압의 변화에 차이가 있는지 살펴보기 위하여, 전체 대상자를 55세 이상과 55세 미만으로 나누어 유전자형별 혈압 수치를 비교하여 본 결과, 두 그룹에서 모두 유전자형에 따른 혈압의 유의적인 차이를 관찰할 수 없었다 (데이터 제시하지 않음).

Table 4. Blood pressure values among genotypes of α -adducin Gly460Trp polymorphism

	Gly/Gly	Gly/Trp	Trp/Trp	p value*
Total				
n	1	26	22	
SBP(mmHg)	146.5 \pm 15.9	144.4 \pm 10.8	145.9 \pm 11.3	0.86
DBP(mmHg)	99.7 \pm 7.9	98.1 \pm 5.3	98.4 \pm 7.8	0.72
MBP(mmHg)	148.5 \pm 12.4	146.2 \pm 7.7	146.9 \pm 10.9	0.76
Men				
n	8	7	15	
SBP(mmHg)	143.6 \pm 17.2	143.7 \pm 9.9	147.4 \pm 11.3	0.65
DBP(mmHg)	101.8 \pm 9.0	98.4 \pm 4.5	100.0 \pm 6.4	0.46
MBP(mmHg)	149.6 \pm 14.3	146.3 \pm 6.8	149.1 \pm 9.2	0.62
Women				
n	9	9	7	
SBP (mmHg)	149.0 \pm 15.2	145.8 \pm 13.0	142.6 \pm 11.4	0.64
DBP(mmHg)	98.0 \pm 6.7	97.4 \pm 6.9	94.9 \pm 9.9	0.71
MBP(mmHg)	147.7 \pm 11.2	146.0 \pm 9.61	142.4 \pm 13.6	0.65

Data are expressed as mean \pm standard deviation, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, MBP=Mean blood pressure (1/3 systolic blood pressure+ diastolic blood pressure).

* Statistical significance was determined by ANOVA.

5. 나트륨 섭취 수준이 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성과 혈압의 관계에 미치는 영향

대상자의 나트륨 섭취 정도에 따라 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성이 혈압에 미치는 영향에 변화를 주는지 살펴보기 위해, 나트륨 섭취에 대한 설문 조사 결과 얻어진 점수가 전체 대상자의 중간값 미만인 경우를 나트륨 섭취가 낮은 군으로, 설문으로부터 얻은 점수가 중간값 이상인 경우를 나트륨 섭취가 높은 군으로 나눈 후 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성에 따

른 수축기 및 이완기 혈압 수준을 비교하였다. 그 결과 나트륨 섭취가 낮은 그룹에서는 수축기 혈압이 Gly/Gly형>Gly/Trp형>Trp/Trp형의 순으로 나타난 반면, 나트륨 섭취가 높은 그룹에서는 Trp/Trp형>Gly/Trp형>Gly/Gly형의 경향을 띠었다(그림 1). 하지만, 이들 유전자형에 따른 수축기 혈압의 차이는 두 군 모두에서 통계적으로 유의하지 않았다. 이완기 혈압의 경우 역시, 나트륨 섭취가 낮은 그룹에서는 Trp/Trp형이 가장 낮은 수치를 나타냈으나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다.

그림 2에는 α -adducin Gly460Trp 유전자형별 혈압 수치를 소변 속 나트륨 배설량 수준에 따라 비교하여 나타냈다. 본 조사 대상자의 소변내 나트륨 배설량의 평균은 144.1 ± 77.6 (표준편차)mEq/creatinine(g)이었으며 중간값은 124.3 mEq/creatinine(g)였다. Gly/Gly, Gly/Trp, 그리고 Trp/Trp의 세군 모두, 소변내 나트

륨 배설량이 중간값 이상인 그룹이 중간값 미만인 그룹의 수축기 혈압이 약간 높은 경향을 띠었으나 유의한 차이는 없었다.

고찰

고혈압은 뇌졸중과 관상동맥질환을 일으키는 주요한 요인으로, 우리나라 전체 사망원인 중 고혈압과 관련된 것이 22% 이상을 차지한다. 현재 우리나라 30세 이상의 고혈압 유병률은 30%로 매우 높은 편이며, 여러 가지 생활 환경의 변화로 인해 고혈압 환자는 계속 증가하는 추세에 있어 2000년 고혈압 진료건수가 모든 상병 중 세 번째에 해당하는 등 해결해야 할 중요한 보건 문제 중의 하나이다.¹⁰⁾ 혈압을 증가시키는 대표적 환경 요인으로 나트륨의 과잉 섭취가 여러 역학 연구와 실험 연구들을 통해

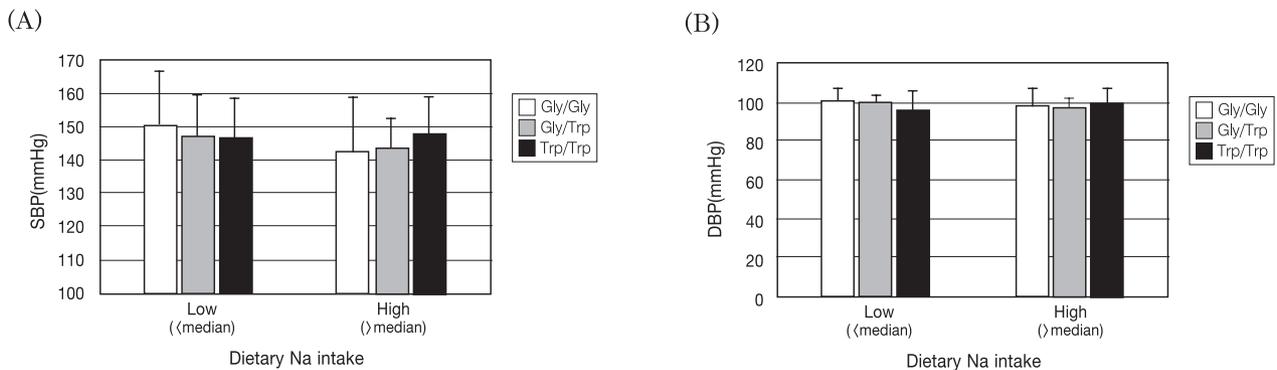


Figure 1. Blood pressure values among genotypes of α -adducin Gly460Trp polymorphism, stratified by dietary sodium intake. Relative sodium intake levels of the study subjects were estimated by using a dietary questionnaire. Data are expressed as mean \pm standard deviation

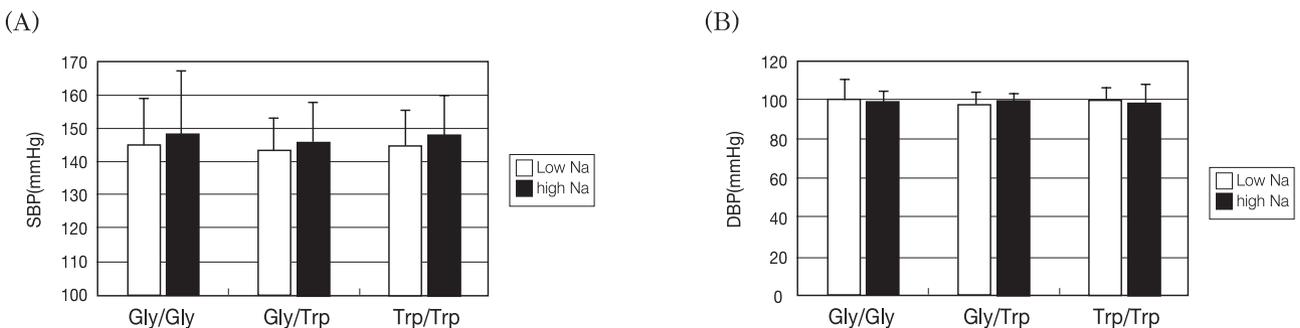


Figure 2. Blood pressure values among genotypes of α -adducin Gly460Trp polymorphism by urinary sodium excretion levels. Low Na: Urinary Na excretion < median (=124.3 mEq/creatinine(g)) High Na: Urinary Na excretion \geq median. Data are expressed as mean \pm standard deviation

제시되어 왔으나, 나트륨 섭취량이 높은 사람이 반드시 고혈압이 되는 것은 아니며, 나트륨 섭취를 제한했을 때 모든 사람에게서 혈압의 저하가 관찰되지는 않는다. 나트륨과 혈압의 관계를 살펴본 최근의 여러 임상연구(clinical trial)들을 메타-분석한 결과에 따르면¹¹⁻¹⁴, 나트륨 섭취에 대한 혈압의 반응 정도는 개개인에 따라 매우 다양하게 나타남을 공통적으로 나타내고 있다. 소금민감도는 나이의 증가, 제2형 당뇨병 등의 질병 상태에 따라 증가되기도 하지만¹⁵, 각 개인의 유전적 소인이 소금민감도를 결정짓는 가장 영향력 있는 요인으로 생각되어 지고 있다.¹⁶ 소금에 민감한 사람이 저항성이 있는 사람과 구별되는 대표적인 특징은 신장에서의 나트륨 재흡수의 증가로, 최근의 연구 결과들에 의하면 신장에서 Na, K-ATPase 활성화에 관여하는 α -adducin의 유전자 다형성이 소금민감도와 관련된 혈압의 증가와 유의한 상관관계가 있음이 보고되었다. 이에 본 연구에서는 한국인 고혈압 환자에서 α -adducin Gly460Trp 다형성을 분석하고, α -adducin 유전자형에 따른 혈압의 차이를 비교하였다. 또한, 나트륨 섭취 수준이 α -adducin 유전자형에 따른 혈압 표현형에 어떤 영향을 미치는지 여부를 조사하였다.

연구 결과 본 조사 대상자에서 소금민감도에 관여할 것으로 여겨지는 α -adducin Trp allele을 가진 고혈압 환자들의 비율이 전체의 54%인 것으로 나타났다. 이는 백인에 비해 매우 높은 수준으로, 이태리와 프랑스에 거주하는 백인 고혈압 환자를 대상으로 한 Cusi 등의 연구에 따르면 Trp allele의 빈도가 단 22%에 불과한 것으로 나타났다(그림 3).

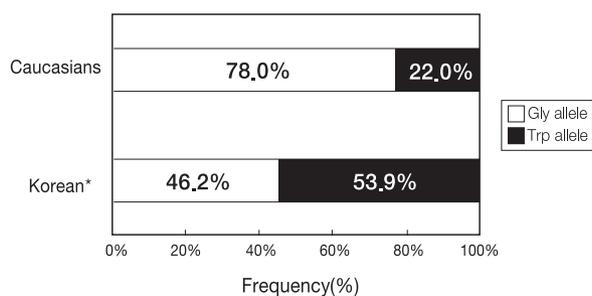


Figure 3. High frequency of α -adducin 460Trp allele in Korean hypertensive subjects, compared to that in Caucasian hypertensives(Cusi et al.²). Numbers indicate the frequency(%) of the salt-sensitive(right, bold) allele. * $p < 0.001$. The significant difference in genotype frequency between Korean and Caucasians was examined by chi-square analysis. The number of examined subjects were 65 Korean and 477 Caucasians.

유럽의 여러 백인 인종을 대상으로 한 Staessen 등의 연구에서도 Trp allele의 빈도는 22.6%로 비슷하게 나타나 백인의 경우 Gly allele이 주된 대립 형질인 것으로 보인다. 이와는 대조적으로, 본 연구의 대상자인 한국인 고혈압 환자에서는 Trp allele의 비율이 과반수를 나타냈는데, 이러한 경향은 같은 아시아 인종인 일본인^{17,18}이나 중국인¹⁹ 등을 대상으로 한 연구에서의 결과와 매우 유사하다.

본 연구대상자들에서 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성과 수축기 및 이완기 혈압사이에 유의한 연관성은 없는 것으로 나타났다. 또한 나트륨 섭취 수준이 높은 subgroup에서도 Trp/Trp형의 대상자들이 Gly/Gly형 혹은 Gly/Trp형에 비해 통계적으로 유의한 수준의 혈압 증가를 보이지 않았다. 이는 Trp allele을 보유하고 있는 경우 염분에 대한 예민도를 높여 혈압이 증가됨을 보인 이전의 연구들^{2-6,20,21}과 차이가 있는 결과이다. 이는 이전의 연구들이 수천명 이상을 대상으로 한 지역사회 연구이거나, 정상인과 고혈압 환자를 비교한 환자-대조군 연구로 넓은 범위의 혈압을 가진 대상자들에 대한 연구인데 반하여, 본 연구의 경우 고혈압을 가진 환자에 한정되어 있었으므로 상대적으로 좁은 범위의 혈압 분포를 갖고 있었기 때문인 것으로 사료된다.

요약하면, 고혈압 환자에서 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성은 혈압 변화에 유의적인 영향 요인이 아닌 것으로 보인다. 하지만, 본 연구 대상자에서 백인에 비해 소금민감도 유발 allele인 Trp allele의 빈도가 매우 높은 것은 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성이 한국인의 고혈압 발생 단계에 있어 주요 인자가 될 수 있음을 시사한다. 추가적인 환자-대조군 연구 혹은 대규모의 조사 대상자에 대한 연구를 통한 α -adducin Gly460Trp 유전자 다형성과 나트륨 섭취의 상호 작용이 한국인의 고혈압 발생에 미치는 영향에 이해가 필요할 것으로 사료된다. 

[참고문헌]

- Bianchi G, Tripodi G, Casari G, Salard S, Barber BR, Gracia R et al. Two point mutations within the adducin genes are involved in blood pressure variation. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:3999-4003.
- Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari T, Citterio L, Devoto M et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. Lancet 1997;349:1353-7.

3. Manunta P, Cusi D, Barlassina C, Righetti M, Lanzani C, D'Amino M et al. Alpha-adducin polymorphisms and renal sodium handling in essential hypertensive patients. *Kidney Int* 1998;53:1471-8.
4. 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. The role of alpha-adducin polymorphism in blood pressure and sodium handling regulation may not be excluded by a negative association study. *Hypertension* 1999;34:649-54.
5. Grant FD, Romero JR, Jeunemaitre X, Hunt SC, Hopkins PN, Hollenberg NH et al. Low-renin hypertension, altered sodium homeostasis, and an alpha-adducin polymorphism. *Hypertension* 2002;39:191-6.
6. Yamagishi K, Iso H, Tanigawa T, Cui R, Kudo M, Shimamoto T. Alpha-adducin G460W polymorphism, urinary sodium excretion, and blood pressure in community-based samples. *Am J Hypertens* 2004;17:385-90.
7. 보건복지부. 염분 섭취가 한국인의 고혈압 발생과 치료에 미치는 영향. 보건의료기술연구개발사업 최종보고서, 2004
8. International Obesity Task Force 1999. Reassessment of anthropometric indices of obesity. Asian BMI/obesity workshop meeting. Milano, Italy.
9. Strachan T, Read AP. Human molecular genetics. 2nd ed. New York:John Wiley & Sons;1999. 65-66.
10. 국민건강보험공단, 2000년 건강보험 입원, 외래 다빈도 질병상태, 2001
11. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996;275:1590-1597
12. Staessen JA, Lijnen P, Thijs L, Fagard R. Salt and blood pressure in community-based intervention trials. *Am J Clin Nutr* 1997;65:661S-670S.
13. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998;279:1383-91
14. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Human Hypertension* 2002;16:761-770
15. Wright JT, Jr. Rahman M, Scarpa A, Fatholahi M, Griffin V, Jean-Baptiste R, Islam M, Eissa M, White S, Douglas JG. Determinants of salt sensitivity in black and white normotensive and hypertensive women. *Hypertension* 2003;42:1087-92.
16. O'Shaughnessy KM and Karet FE. Salt handling and hypertension. *J Clin Invest* 2004;113:1075-1081.
17. Iwai N, Tamaki S, Nakamura Y, Kinoshita M. Polymorphism of alpha-adducin in hypertension. *Lancet* 1997;350:369.
18. Sugimoto K, Hozawa A, Katsuya T, Matsubara M, Okubo T, Tsuji I, Motone M, Higaki J, Hisamachi S, Imai Y, Ogihara T. Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism is associated with low renin hypertension in younger subjects in the Ohasama study. *J Hypertension* 2002;20:1779-84.
19. Ju Z, Zhang H, Sun K, Song Y, Lu H, Hui R, Huang X. Alpha-adducin gene polymorphism is associated with essential hypertension in Chinese; a case-control and family-based study. *J Hypertension* 2003;21:1861-8.
20. Barlassina C, Schork NJ, Manunta P, Citterio L, Sciarrone M, Lanella G et al. Synergistic effect of alpha-adducin and ACE genes causes blood pressure changes with body sodium and volume expansion. *Kidney Int* 2000;57:1083-1090.
21. Sciarrone MT, Stella P, Barlassina C, Manunta P, Lanzani C, Bianchi G et al. ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. *Hypertension* 2003;41:398-403.

[Abstract]

Alpha-adducin Gly460Trp Polymorphism, Sodium Intake and Blood Pressure in Korean Hypertensive Patients

Jay-Ong Chung, Hee-Young Paik¹, Young-Sik Kim²

Department of Food and Nutrition, Kyung Hee University, Department of Food and Nutrition, Seoul National University¹,
Department of Family Medicine, University of Ulsan College of Medicine²

-
- Backgrounds** The present study was performed to examine the genotype distribution of α -adducin Gly460->Trp single nucleotide polymorphism in Korean hypertensive patients. The effects of sodium intake level on the relationship between α -adducin Gly460Trp polymorphism and the blood pressure was also investigated.
-
- Methods** Sixty-five hypertensive patients were genotyped for α -adducin Gly460Trp polymorphism by using TaqMan polymerase chain reaction method. Sodium intake level of individual subjects were determined by a dietary questionnaire. These variables were compared with systolic- and diastolic blood pressure levels of the study subjects.
-
- Results** The frequencies of genotypes in the study subjects were 26.2% in Gly/Gly, 40% in Gly/Trp, and 33.8% in Trp/Trp, and the frequency of the Trp allele was 54%. All blood pressure values were not significantly different among three genotypes. No association was found among genotypes and blood pressure values with high- or low- dietary sodium intake levels.
-
- Conclusions** The present results indicate the absence of effect of α -adducin Gly460Trp polymorphism on blood pressure values in Korean hypertensive patients. However, high frequency of salt-sensitive Trp allele in Korean hypertensives, compared to Caucasians, suggests that this polymorphism may increase the prevalence of hypertension in Korean. Subsequent case-control study is needed to further understand the effect of α -adducin polymorphism and sodium intake levels on blood pressure levels in a Korean population.
-
- Key words** Gene polymorphism, Salt sensitivity, Hypertension
-

[Korean J Health Promot Dis Prev 2005; 2: 114-121]

-
- Address for correspondence : Hee-Young Paik
Department of Food and Nutrition, Seoul National University
 - Tel : 82-2-880-6834
 - E-mail : hypaik@snu.ac.kr