

李 名 淑 教授指導

碩士學位 請求論文

**ACE 유전자 다형성에 따른
혈청지질수준, 인슐린저항성 및
휴식대사량(RMR)과의 상관성 연구**

2006

誠信女子大學校 大學院

食品營養學科

權 仁 修

ACE 유전자 다형성에 따른
혈청지질수준, 인슐린저항성 및
휴식대사량(RMR)과의 상관성 연구

李 名 琚 教授指導

이 論文을 碩士學位 論文으로 提出함

2006年 5月

誠信女子大學校 大學院

食品營養學科

權 仁 修

認 准 書

權 仁 修 의 碩士學位 論文을 認准함.

審査委員_____印

審査委員_____印

審査委員_____印

誠信女子大學校 大學院

감사의 글

“삶은 풀어가야 할 문제가 아니라 경험해야 할 신비로다.”

백두산 같이 높게만 느껴졌던 논문을 완성하고 보니, 그것이 작은 동산임을 알게 되었습니다. 앞으로 제가 살아가면서 얼마나 많은 동산들을 경험하게 될런지는 모르겠으나, 즐거운 경험이 될 수 있기를 간절히 소망하며 ...

學文의 길을 걸어간다는 것이 너무나 외롭고 힘든 길이지만 그 고통을 이겨낸 결과 제 안의 작은 1%의 능력까지도 사랑할 수 있게 되었습니다. 이 논문이 완성되기까지 제게 아낌없는 상과 별을 주시면서 강하게 키워주신 존경하는 이명숙 지도교수님께 가장 먼저 이 영광을 돌리고 싶습니다.

“ 진정한 敎育은 작은 그릇에 가득 담아두는 것이 아니라, 더 많은 것들을 담아둘 수 있는 큰 그릇으로 키워주는 것이 바로 敎育이다.” 라고 늘 제게 말씀하셨던 부모님의 말씀처럼 대학원에 진학한 이후로 늘 부족한 자신감에 목말라 있었으나, 지도교수님의 관심과 사랑으로 이겨낼 수 있었습니다.

아울러 따뜻한 눈길과 세심한 배려로 비전공자인 제게 깊은 은혜로움과 지혜를 주신 안명수 교수님, 김혜영 교수님, 조은자 교수님, 안홍석 교수님, 한영숙 교수님께도 진심으로 감사의 말씀을 드립니다.

체육을 전공한 자로써 큰 자부심과 용기를 북돋워 주셨고 이번 논문 심사에서도 많이 애써주신 최승욱 교수님과 세심한 부분까지 체크해 주시며 함께 심사해 주신 이현숙 교수님께도 감사드립니다.

아울러 학부 때부터 지금까지 제게 변함없는 사랑과 지속적인 관심으로 저의 성장과정을 지켜봐 주시며 비전을 향한 저의 과감한 도전에 찬사를 주신 백광현 교수님, 이해숙 교수님, 김현경 교수님, 김종덕 교수님께도 감사의 뜻을 전하고 싶습니다.

하나님의 은총으로 소중한 인연들을 만나게 되었으며, 정신적인 지주이신 이명천 교수님을 비롯한 Heaven's family 멤버들 모두에게도 이 기쁨을 함께 나누고 싶습니다.

아무것도 모르는 제게 실험을 가르쳐주시느라 고생하셨던 오현희 박사님을 비롯한 미영언니, 지금은 졸업하고 없지만 실험실에서 同苦同樂을 함께 했던 영연언니, 효숙언니, 매하에게도 고맙다는 말을 전하고 싶고, 논문이 끝날 때까지 옆에서 응원해 준 수정이에게도 진심으로 고마움을 표합니다.

마지막으로, 부족한 딸을 믿어주시며 힘든 내색 앓으시고 전적으로 뒷바라지 해주신 부모님께 그 크신 사랑과 헌신에 마음 속 깊이 고개 숙여 감사드리며, 이 작은 결실을 바치고자 합니다.

2006년 7월

권인수 올림

논문개요

급속한 경제 성장으로 식생활이 서구화 되고 생활양식이 편리해지면서 과도한 영양 섭취와 함께 운동부족으로 인한 대사증후군이 성인 뿐 아니라 소아 및 청소년층까지 확대되고 있는 추세이다. 2003년 한국 소아 비만환자의 대사증후군의 유병률 보고는 37.5%이며, 남아가 38.7%로 여아의 35.2%보다 높은 양상을 보이고 있으며, 향후 대사증후군의 이환율이 매우 높을 것으로 우려되고 있다.

대사증후군이란 당대사 장애, 이상지혈증, 고혈압, 비만 등의 관련 질환을 총칭하는 것으로 인슐린 저항성(Insulin Resistance; IR)에 따른 심혈관계 질환의 발생과 밀접한 관련이 있으나, 그 기전은 아직까지 잘 알려져 있지 않고 있다.

ACE(Angiotensin-Converting Enzyme)는 RAS(Renin-Angiotensin System)의 중요한 대사조절단계에서 Na^+ 및 수분 재흡수 과정으로 혈액량을 조절하는 효소이다. 최근 RAS가 사람의 지방세포에도 존재하여 지방세포에서 분비되는 cytokine과 함께 대사성 질환의 발병에도 영향을 미치고 있다는 것이 입증되면서 ACE 유전자 다형성에 따른 특정질환과의 상관성을 보고자 하는 연구들이 활발히 진행되고 있다.

따라서, 본 연구에서는 서울지역 S 초등학교 3-6학년 학생들 중 62명을 대상으로 신체계측 및 RMR 측정, 혈액학·생화학적 분석과 BMI를 이용한 비만도 판정, ACE 유전자 분석을 통하여 ACE 유전자 다형성에 따른 혈청 지질 수준, 인슐린 저항성 및 RMR과의 상관성에 대하여 알아보려고 하였다.

1. 본 연구 대상자들(총 62명)중 ACE 유전자 다형성에 따른 형질 분포는 II형 33.9%(21명)과 ID형 66.1%(41명)로 동양인을 대상으로 조사한 연구들과 비교한 결과 ID형이 약 20% 더 많이 분포된 것으로 나타났다.

2. 연구 대상자들의 일반적인 특징으로는 다음과 같다.

- 1) 신체계측 및 RMR과는 모두 성별에 따른 유의적인 차이가 없었다.
- 2) 혈청지질 수준에서는 여아가 남아에 비해 TG($p<0.05$)와 TG/HDL ratio($p<0.05$)가 유의적으로 증가하였다.
- 3) 인슐린 저항성 관련변수에서는 glucose가 여아에 비해 남아에서 유의적으로 증가하였다($p<0.05$).
- 4) 혈구분석 관련변수와는 모두 유의적인 차이가 없었다.

3. 성별에 따른 신체계측 및 RMR에 대한 일반적인 특징은 다음과 같다.

- 1) 남아에서는 연령, 신장, RMR, 산소소비량(VO_2)를 제외하고 모든 변수에서 유의적인 차이가 있었다.

- 특히, BMI($p < 0.001$), % body fat($p < 0.01$), LBM($p < 0.05$) 등은 ID형을 가진 남아가 II형을 가진 남아보다 유의적으로 증가하였다.
- 2) 여아에서는 모든 신체계측 변수들이 ACE 유전형질 간의 유의적인 차이가 없었다.
 - 3) RMR은 성별에 따른 유의적인 차이가 없었다.
4. 성별에 따른 혈청지질 수준, 인슐린 저항성 및 혈구분석 관련인자들에 대한 일반적인 특징은 다음과 같다.
- 1) 남아에서는 혈청지질 관련 변수들이 대부분 유전형질 간의 유의적인 차이가 없었으나, CRP에서 ID형을 가진 남아가 II형을 가진 남아보다 유의적으로 증가하였다($p < 0.05$). 인슐린 저항성 관련 변수들 중 insulin($p < 0.001$)과 C-peptide($p < 0.001$)는 ID형을 가진 남아가 II형을 가진 남아보다 유의적으로 증가하였다. 그러나, 혈구분석 관련 변수들은 모두 유전형질 간의 차이가 없었다.
 - 2) 여아에서는 혈청지질 관련 변수들 중에서는 ID형을 가진 여아가 II형을 가진 여아보다 TG($p < 0.01$), TG/HDL-C ratio($p < 0.05$)가 유의적으로 증가하였다. 인슐린 저항성 관련 변수들 중 II형을 가진 여아보다 ID형을 가진 여아에서 insulin이 유의적으로 증가하였다($p < 0.001$). 혈구분석 관련 변수들은 대부분 유전형질 간의 유의적인 차이가 없었으나, II형을 가진 여아보다 ID형을 가진 여아에서 Hb($p < 0.01$), Hct($p < 0.05$)가 유의적으로 증가하였다.

5. ACE 유전자 다형성이 신체계측 및 RMR에 미치는 결과는 다음과 같다.

- 1) 신체계측 변수들 중 연령($p < 0.05$), 체중($p < 0.05$), BMI($p < 0.05$), % body fat($p < 0.05$), Fat mass($p < 0.05$)는 모두 ID형이 II형보다 유의적으로 증가하였다.
- 2) RMR은 ACE 유전형질 간의 유의적인 차이가 없었다.

6. ACE 유전자 다형성이 혈액학적 변수에 미치는 결과는 다음과 같다.

- 1) 대부분이 유전형질 간의 차이가 없었다. 그러나, TG($p < 0.01$)와 TG/HDL ratio($p < 0.05$)는 둘 다 ID형을 가진 남아에 비해 ID형을 가진 여아에서 유의적으로 증가하였다.
- 2) 인슐린 저항성 관련 인자들 중 insulin($p < 0.01$)과 C-peptide($p < 0.05$)는 II형보다 ID형에서 유의적으로 증가하였다.
- 3) 혈구분석 관련 변수들 중 RBC($p < 0.05$), Hb($p < 0.01$), Hct($p < 0.05$)가 II형에 비해 ID형이 유의적으로 증가하였으나, 성별 간 차이는 없었다.

7. ACE 유전자 다형성에 따라 비만도(대한소아과학회 분류법)를 “정상군”과 “비만군”으로 분류하였다. 본 연구에서는 II형이 정상군($n=17$)과 비만군($n=4$), ID형이 정상군 ($n=24$)과 비만군($n=17$)으로 나타났다.

8. ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 신체계측 및 RMR에 미치는 결과는 다음과 같다.

1) ACE 유전자 형질에 따른 비만도는 연령과 성별을 보정한 결과, 신체계측 관련 변수들은 유전형질에 따른 비만도와 대부분 유의적인 차이를 보였다. 특히, II형은 BMR($p < 0.001$), % body fat($p < 0.05$), LBM($p < 0.001$), 장골상부(Suprailiac)($p < 0.05$)등이 정상군에 비해 비만군에서 유의적으로 증가하였다. 그러나, 연령과 성별을 보정하지 않았을 경우에는 모두 유의적인 차이가 없었다.

ID형은 BMI($p < 0.001$), Fat mass($p < 0.001$), Muscle($p < 0.001$), 견갑골하부(Subscapular)($p < 0.01$)등에서 정상군에 비해 비만군이 유의적으로 증가하였기 때문이다.

2) II형에서 RMR은 연령과 성별을 보정한 결과 정상군에 비해 비만군이 유의적으로 증가하였다($p < 0.05$). 반면 ID형에서의 RMR은 유의적인 차이가 없었다. 따라서, RMR은 ACE 유전자 보다 비만도의 영향력을 받는 것으로 나타났다.

9. ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 혈액학적 변수에 미치는 결과는 다음과 같다.

1) II형에서는 HDL-C($p < 0.05$)과 apo A1($p < 0.01$)이 정상군에 비해 비만군에서 유의적으로 감소하였다. 반면, ID형에서는 TG($p < 0.05$)와

apo B($p < 0.05$)는 정상군에 비해 비만군에서 유의적으로 증가하였다.

- 2) 인슐린 저항성 관련인자와는 II형에서 연령과 성별을 보정한 결과 비만도에 따른 유의적인 차이가 없었던 Glucose($p < 0.05$), HbA1c, ($p < 0.05$) insulin($p < 0.05$), C-peptide($p < 0.01$)에서 모두 차이가 나타났는데, 이는 정상군보다 비만군에서 유의적으로 증가하였기 때문이다. ID형에서는 insulin($p < 0.05$)과 C-peptide($p < 0.01$)가 정상군보다 비만군에서 유의적으로 증가하였다.
- 3) ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 혈구분석 관련 변수들과 관련성을 살펴본 결과 모두 유의적인 차이는 없었다.

10. 본 연구의 변수 간 상관관계 연구에서 RMR은 BMI와 muscle, RI는 BMI와 fat mass, AI는 TG/HDL-C ratio와 apo B/apo A1 ratio, IR은 BMI, % body fat, WHR, TG/HDL ratio에서 상관성을 보였다.

이상의 결과를 종합해 볼 때, ID형에서 TG, apo B가 증가하는 혈청지질이 상승이 나타났으며, 연령과 성별을 보정한 결과 비만도와 상관없이 insulin과 C-peptide가 유의적으로 증가하여 인슐린 저항성과 관련성이 있는 것으로 나타났다($p < 0.001$). 따라서, ACE 유전자 형질이 ID형이면서 소아 비만일 경우, 향후 인슐린 저항성이 증가하여 대사증후군의 위험도가 높을 것으로 우려된다. 그러나, RMR은 ID형보다 비만도에 영향을 더 받기 때문에 유산소 운동프로그램과 식사조절에 따라 체중을 조절한다면 대사증후군의 위험도를 감소시킬 것으로 기대된다.

목 차

논문개요	i
I. 서론	1
II. 연구내용 및 방법	7
1. 연구대상자 및 기간	7
2. 연구방법	9
(1) 신체계측	9
(2) 피부두겹두께 측정	9
(3) 비만도 판정	10
(4) 혈액채취 및 분석	12
1) 혈액학적 검사	13
2) 생화학적 검사	13
(5) 휴식대사량 측정	14
(6) ACE 유전자 다형성 분석	16
1) genomic DNA 추출	16
2) PCR용 primer 제작 및 사용	17

3) 중합효소 연쇄반응(PCR)을 이용한 ACE 유전자 증폭	17
4) 3.5% agarose gel 만들기	18
5) 전기영동 (Electrophoresis)	19
6) ACE 유전자 다형성 결과에 따른 확인 및 관독	19
3. 통계분석	20
Ⅲ. 연구 결과 및 고찰	21
1. 연구 대상자의 일반적인 특징	21
2. 혈액학 · 생화학적 분석에 대한 일반적인 특징	25
3. ACE 유전자 다형성에 따른 형질 분포와 빈도조사	28
4. 성별에 따른 신체계측 및 RMR에 대한 일반적인 특징	36
5. 성별에 따른 혈청 지질수준, 인슐린 저항성 및 혈구분석 관련인자들에 대한 일반적인 특징	38
6. ACE 유전자 다형성이 신체계측 및 RMR에 미치는 영향	40
7. ACE 유전자 다형성이 혈청지질 수준에 미치는 영향.....	42
8. ACE 유전자 다형성이 인슐린 저항성 관련인자들에 미치는 영향..	44
9. ACE 유전자 다형성이 혈구분석 관련인자들에 미치는 영향	46
10. ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 신체계측 및 RMR에 미치는 영향	48
11. ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 혈청지질 수준에 미치는 영향	51

12. ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 인슐린 저항성 관련인자들에 미치는 영향 53

13. ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 혈구분석 관련인자들에 미치는 영향 55

IV. 요약 및 결론 57

참고문헌

ABSTRACT

List of Tables

Table 1. General characteristics by anthropometrics in total subjects	22
Table 2. General differences on serum lipids profiles, insulin resistance indices, and hematologies in total subjects.....	26
Table 3. The Frequencies of the Angiotensin Converting Enzyme genotypes between Orientals and Caucasians	30
보조 1	31
보조 2	32
보조 3	33
보조 4	34
Table 4. General characteristics and anthropometrics, and RMR by gender	37
Table 5. General differences on serum lipids profiles, insulin resistance indices, and hematologies by gender	39
Table 6. Effects of ACE polymorphism by anthropometrics, and RMR	41
Table 7. Effects of ACE polymorphism on serum lipids profiles	43

Table 8. Effects of ACE polymorphism related insulin resistance indices	45
Table 9. Effects of ACE polymorphism on hematologies	47
Table 10. Effects of ACE polymorphism an anthropometrics, and RMR divided obesity degree	50
Table 11. Effects of ACE polymorphism in serum lipids profiles divided obesity degree.....	52
Table 12. Effects of ACE polymorphism in insulin resistance indices divided obesity degree.....	54
Table 13. Effects of ACE polymorphism in hematologies divided obesity degree.....	56

List of Figures

Figure 1. RAS (Renin-Angiotensin System) model.....	5
Figure 2. The experimental design of this study.....	8
Figure 3. Reading analysis of ACE genotypes	19
Figure 4. Correlation of the BMI, Fat mass and RI	24
Figure 5. Correlation of the BMI, Muscle, and RMR	24
Figure 6. Correlation of the TG/HDL-C ratio, apoB/apo A1 ratio and AI.....	27
Figure 7. Correlation of the BMI, % body fat, WHR, TG/HDL-C ratio and Insulin	27
Figure 8. The allele frequencies of ACE genotypes among Orientals, Caucasians, Koreans groups	29
Figure 9. Distribution of obesity degree by ACE gene polymorphism	48

I. 서 론

인간생명의 유전적 청사진이라고 할 수 있는 인간 게놈(genome)지도가 전 세계적으로 뜨거운 논란 속에 지난 2003년 4월 국제컨소시엄인 인간 게놈프로젝트(Human Genome Project; HGP)에 참여했던 미국을 비롯한 15개국의 과학자들에 의하여 99.9% 완성되었음이 공식 발표되었고, 미국의 제임스 왓슨 (James Watson)과 영국의 프랜시스 크릭 (Francis Crick)은 유전자에 대한 분석이 진전됨에 따라 각종 질병을 유발하는 유전자 변이를 규명하여 질병 치료에 혁신적인 발전을 가져올 수 있을 것이라고 표명하였다.

이로써 인간의 각종 질병에 대한 개인별 맞춤진단과 치료 및 처방이 가능해진 시대를 맞이하게 된 것이다. 이와 함께 특정 유전자의 다형성에 의한 유전적인 요인과 더불어 특정 질환과의 상관성을 규명함에 따라 각종 질병들을 퇴치하고자 수많은 연구들이 쏟아져 나오고 있다.

세계보건기구(WHO)에서는 과체중과 비만이 심혈관계 질환, 제2형 당뇨, 고지혈증, 고혈압, 암 등과 같은 심각한 만성질환의 원인이 되고 있으며, 이는 전 세계적으로 더욱 증가하고 있는 추세라고 보고하였다.

특히, US Surgeon General에 따르면 2003년 현재 미국에서 과체중인 소아의 수가 1980년대 이후로 2배 증가, 청소년은 3배 증가를 보였으며

6-11세까지의 소아비만 발생률은 1960년대 이후로 2배 이상 나타났고, 12-17세까지 청소년들의 비만 발생률은 1966-1970년과 1988-1991년에서 남아는 5-13%, 여아는 5-9%까지 급격히 증가하였다고 보고되었다.¹⁾

또한, 1990년 미국의 National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES III) 조사 결과에 의하면, 1980년대 이후 10년 동안 학동기 남아의 비만율은 18%에서 30%로, 학동기 여아의 비만율은 17%에서 25%로, 청소년기 남아의 비만율은 15%에서 18%로, 학동기 여아의 비만율은 16%에서 25%로 증가하였으며, 이러한 상승 추세의 결과로 비만 이환율이 소아의 20%, 청소년의 27%, 성인의 33%를 차지하고 있음을 제시해 주었다.²⁾

우리나라에서도 2005년 식품의약품 안정청(KFDA)에서 발표한 소아비만 실태를 살펴보면 1981년부터 2002년까지 기준으로 했을 때 어린이·청소년의 비만 발생률이 남아는 1.4%에서 17.9%로, 여아는 2.5%에서 10.9%로 늘어났으며, 특히 남아의 경우 여아보다 무려 10배 이상의 증가율을 보여주고 있다.³⁾

이는 박영신 등(2004)이 1979년부터 2002년까지 서울지역 초·중·고등학생의 비만추이를 조사한 결과와 동일한 경향이다.⁴⁾ 또한, 2001년도 우리나라 국민 건강·영양조사에 나타난 7-12세 아동 및 청소년의 경우 과체중 및 비만의 비율이 11.6%로, 역시 여아보다 남아에서 과체중 및 비만의 비율이 높게 나타났음을 알 수 있다.⁵⁾

이처럼 성인들에게만 나타나는 것으로 알려져 “성인병”으로 불리어왔던 각종 질병들이 비만을 중심으로 성장단계에 있는 어린이들에게까지 나타나 그에 따른 심각성의 정도를 더해주고 있다.⁶⁾ 이러한 소아비만이 더욱 문제가 되는 것은 지방세포의 크기 뿐 아니라 지방세포 수 자체의 증가로 인하여 성인비만으로 이행될 확률이 높으며,⁷⁾⁸⁾ 소아 비만의 약 80%가 성인비만으로 이행되어져 각종 성인병의 원인이 되고, 이에 따른 여러 가지 대사성 질환을 동반할 수도 있어서 더욱 심각한 문제로 여겨지고 있으며, 이에 대한 치료와 예방 및 대책이 시급함은 여러 문헌들을 통해 지적되고 있다.⁹⁾⁻¹⁵⁾

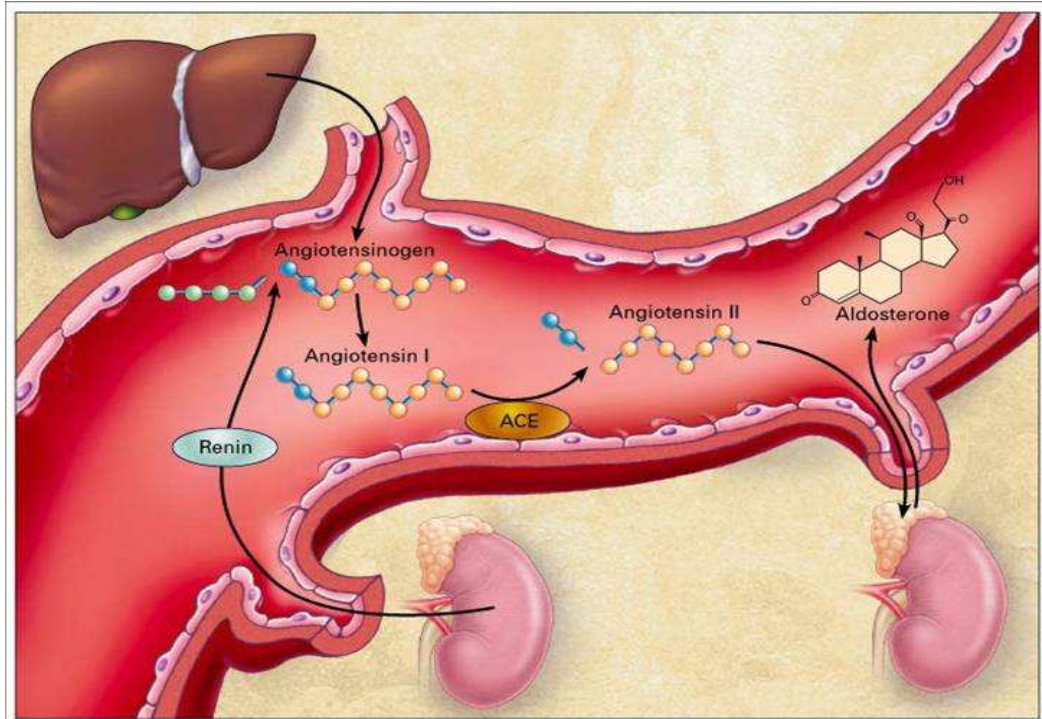
비만은 당대사 장애, 이상지혈증, 고혈압, 고인슐린혈증 등의 대사증후군과 관련되어 사회적 문제로 대두되고 있으며, 이러한 질환들은 심혈관계 질환 등 죽상동맥경화증의 발생과 밀접하게 관련되어 있다. 그러나, 비만을 비롯한 대사질환들이 인슐린저항성을 일으키고, 궁극적으로 동맥경화증을 유발하는 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않고 있는데, 다만 지방세포가 분비하는 다양한 cytokine 들이 중요한 매개물질 중의 하나로 여겨지고 있다.

이런 물질들로는 렙틴(leptin), tumor-necrosis factor, serum activator inhibitor type 1, adipin, resistin, adiponectin 등으로 알려져 있는데,¹⁶⁾ 최근에는 RAS(Renin-Angiotensin System)가 혈관계 및 심장, 신장과 같은 기관에서 뿐 아니라 사람의 지방세포에도 존재하여,¹⁷⁾ 혈압 조절 및 비만과 같은 대사성 질환의 발병에도 영향을 미치고 있다고 보고된 바 있다.¹⁸⁾¹⁹⁾

RAS는 안지오텐시노겐(Angiotensinogen; AGT),²⁰⁾²¹⁾ 안지오텐신 전환효소(Angiotensin-Converting Enzyme; ACE),²²⁾²³⁾ 안지오텐신 II 수용체로(Angiotensin II receptor)²⁴⁾ 구성되어 있으며, Fig 3의 model에서 보여주는 것과 같이 신동맥에서 혈류와 혈압이 감소할 때 신장의 사구체에 인접한 방사구체장치(juxtaglomerular apparatus; JGA)로부터 펩타이드 분해효소인 레닌(renin)이 분비가 되면 간에서 생성된 안지오텐시노(AGT)이 안지오텐신 I(angiotensin I)으로 전환이 되고, 이것은 다시 ACE에 의하여 안지오텐신 II(angiotensin II)로 전환이 된다.²⁵⁾

이 때 안지오텐신 II가 혈압 상승에 영향을 미치는데 직접적인 영향으로는 혈관수축으로 인한 혈압상승이 유도되고, 간접적인 영향으로는 부신피질에 작용하여 스테로이드 호르몬인 알도스테론(aldosterone)의 분비를 자극하여 Na^+ 이온과 수분을 함께 재흡수 하면서 혈액량의 증가를 초래하고 이로 인해 혈압이 상승하게 된다. 또한, 뇌하수체 후엽에서 분비되는 항이뇨호르몬(ADH)이 신장에서 수분을 재흡수 시켜서 혈압 상승에 영향을 미친다.

이처럼, ACE는 혈압상승의 원인이 되는 안지오텐신 II의 활성화 뿐 아니라 혈관 확장물질인 브래디키닌(bradykinin)의 불활성화를 유발하여 혈압 조절에 관여하는 매우 중요한 효소이며, 이 유전자는 제 17번 염색체의 단완(short arm)에 위치하고, 크기는 21kb로, 26개의 인트론(intron)과 엑손(exon)으로 구성되어 있다.²⁶⁾²⁷⁾



N Engl J Med 345 : 1690, 2001

Fig 1. RAS (Renin-Angiotensin System) model

ACE 유전자 다형성 (gene polymorphism)은 16번 인트론 (intron)에 287개의 염기쌍 절편의 존재 유무에 따라 삽입 (insertion ; I allele)과 결손 (deletion ; D allele)으로 나뉘게 되는데, 이는 3가지 형태인 II형, ID형, DD형으로 나타난다.²⁸⁾⁻³¹⁾

특히, ACE의 결손형 유전자는 심근경색³²⁾, 심근증³³⁾³⁴⁾, 좌심실비대³⁵⁾, 관상동맥 질환³⁶⁾의 위험도 증가와 관계가 있음이 여러 문헌들을 통하여 입증되었다.

그 외에도, RAS의 활성화형인 Angiotensin II가 prostacyclin의 반응을 자극하면, 미성숙한 지방세포가 지방세포로의 전환을 일으키고, 지질합성을 증가시켜서 지방세포에 저장된다는 것이 입증되었는데,³⁷⁾ 이는 비만인을 대상으로 연구한 Giacchetti 등³⁸⁾과 van Harmelen 등³⁹⁾⁴⁰⁾이 피하지방 조직의 Angiotensinogen(AGT) 유전자 발현이 증가된 체질량지수(BMI)와 허리-엉덩이 둘레비(WHR)에서 양의 상관관계에 있음을 보고하였다.

또한, Perticone 등⁴¹⁾의 연구에서는 DD형을 가진 고혈압 환자가 인슐린 농도와 양의 상관관계를 나타냈으며, 인슐린저항성(Insulin Resistance; IR)과 ACE의 활성화도와도 밀접한 관련이 있음을 제시하였다.

따라서, 성인병의 이환율을 예측할 수 있도록 소아(초등학생 3-6학년)를 대상으로 ACE 유전자 다형성에 따른 혈청지질 수준, 인슐린 저항성(IR), 휴식대사량(RMR)과의 상관성을 규명하여 ACE가 성인병 예측 바이오마커(biomarker)로서 그 타당도를 검증하는 것이 본 연구의 목적이다.

II. 연구내용 및 방법

1. 연구대상자 및 기간

본 연구는 2005년 4월 20일부터 5월 21일까지 자발적으로 지원한 서울 지역 S초등학생 3-6학년 학생들 중 신체계측 및 RMR 측정, 혈액채취를 마친 62명을 대상으로 혈액학·생화학적 분석, 비만도 판정과 ACE 유전자 다형성을 분석하였다(Fig 2).

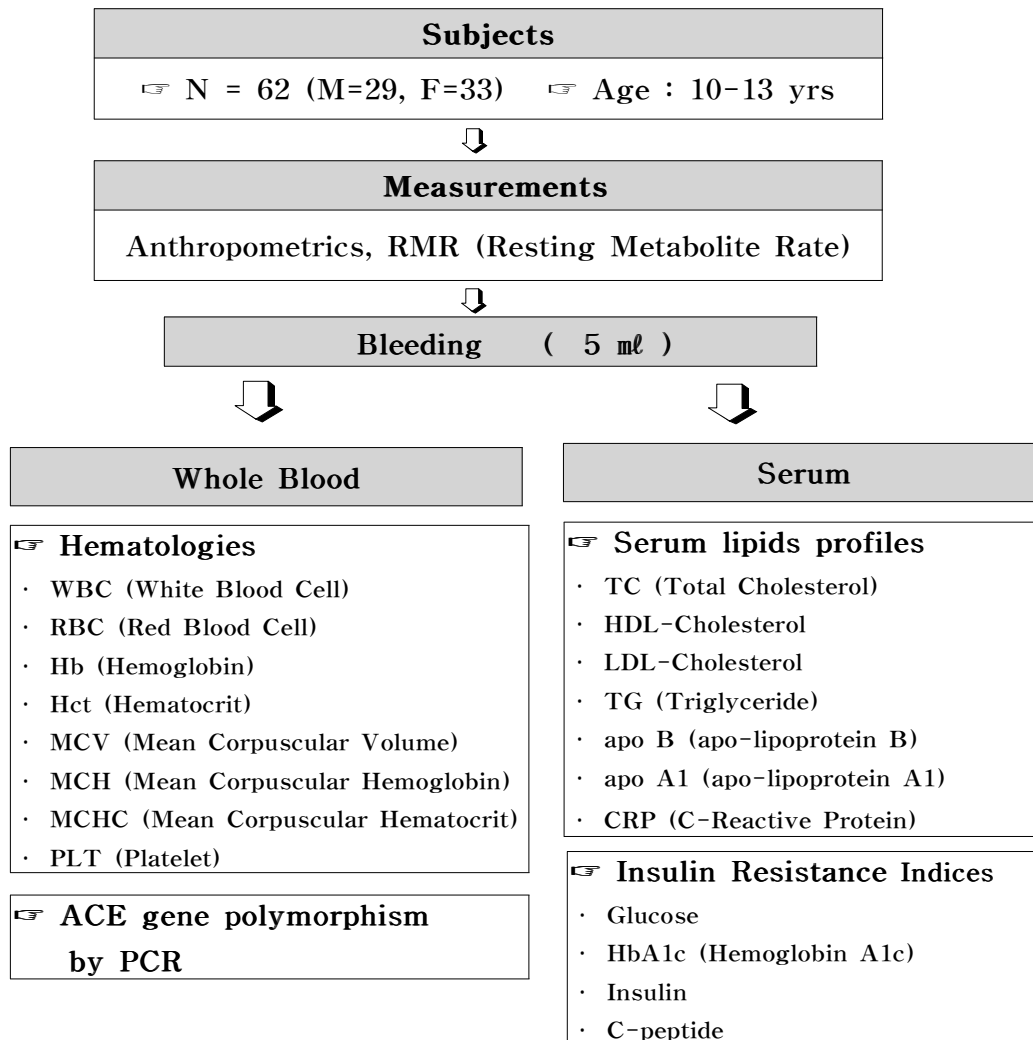


Fig 2. The experimental design of this study.

2. 연구방법

(1) 신체계측 (Anthropometric Measurements)

각 대상자는 가벼운 옷차림으로 바르세 선 자세에서 신장(cm), 체중(kg), 체지방률(%), 체지방량(kg), 근육량(kg), 체지방량(kg), 체질량지수(kg/m²), 허리/엉덩이 둘레비(waist-hip ratio), 기초대사량(kcal/day) 등의 체구성성분은 생체전기저항법(Bioelectrical Impedance Analysis; BIA)분석기(Inbody 720, Biospace, Korea)를 이용하여 측정하였다.

(2) 피부두겹 두께 측정

소아에서 지방조직을 측정하는 데 가장 간편하면서도 정확한 방법으로 캘리퍼(Cambridge Maryland, USA)를 사용하여 세 군데 피부두겹 두께를 측정하였다.

삼두근 피부두겹 두께(Triceps skinfold thickness)는 팔을 자연스럽게 수직으로 내린 상태에서 팔 뒤쪽의 삼두근으로부터 피부와 피하지방조직을 수직으로 잡아당겨서 측정하였다.

견갑골 하부 피부두겹 두께(Subscapular skinfold thickness)는 견갑골의 안쪽 각진 곳의 가장 아래쪽에서 1cm 아래 떨어진 점을 따라 중앙선 보다 45° 경사 방향 위치에서 피부층을 잡고 측정하였다.

장골 상부 피부두겹 두께(Suprailiac skinfold thickness)는 조사 대상자에게 두 발을 모으고 똑바로 서서 팔을 옆으로 늘어뜨리게 한 후 팔을 뒷 쪽으로 돌려서 대각선으로 접히는 옆 중심선의 뒤쪽 1cm 부위를 잡고, 옆 중심선의 위치에서 장골 마루의 바로 위쪽을 측정하였다.

모든 항목에 대한 측정은 숙련된 자가 측정하였으며, 3번씩 반복 시행하였고, 그에 따른 평균값으로 산출하였다.

(3) 비만도 판정

1999년 대한소아과학회 영양위원회에서 발표한 ‘소아비만의 진단과 치료 지침’에서 비만의 진단기준으로 신장과 체중을 이용한 비만도, 체질량지수, 피부두겹 두께, 신장별 체중을 제시하였다. 각 방법의 기준치는 1998년도에 조사된 한국소아의 발육기준치이다.⁴²⁾

1) 신장과 체중을 이용한 비만도 판정

$$\text{비만도}(\%) = \frac{(\text{실제체중} - \text{신장별 표준체중})}{\text{신장별 표준체중}} \times 100$$

여기에서 ‘신장별 표준체중’은 한국 소아의 신장별 체중 백분위수의 50 백분위수(percentile)이다. 비만도 20 % 이상을 ‘비만’, 20~30%는

‘경도비만’, 30~50%는 ‘중등도 비만’ 50% 이상을 ‘고도 비만’으로 분류하였다.

2) 체질량 지수(BMI)를 이용한 비만도 판정

$$\text{체질량 지수 (BMI)} = \text{체중(kg)} / \text{신장(m}^2\text{)}$$

성별에 따른 연령별 BMI의 백분위수가 84 이하이면 ‘정상’, 85~94는 ‘과체중’, 95 이상이면 ‘비만’으로 분류하였다.

특히, 소아와 청소년에서는 같은 BMI 에서도 연령, 성별, 인종에 따라 adiposity가 달라지므로 주의해서 해석해야 한다.⁴³⁾

3) 피부두겹 두께를 이용한 비만도 판정

삼두근과 견갑골 하부의 피부두께가 성별·연령별 95 백분위수 이상일 때 비만으로 정의하였다.

삼두박근 부위나 견갑하부의 피하지방을 측정하여 비만도 평가에 이용하고 있으며, 특히 소아에서는 삼두박근 피부두께가 견갑골 하부에서보다 체지방률과 연관성이 높다고 알려져 있다.

4) 신장별 체중을 이용한 비만도 판정

성별 · 신장별 체중이 95 백분위수 이상일 때 비만으로 정의하였다.

- 5) 이외에도 신장과 체중을 이용하여 학동기 아동들의 비만 판정에 사용되는 뢰리지수(Rohrer Index; RI)가 있다.

$$\text{뢰리지수 (RI)} = \{ \text{체중(kg)} / \text{신장(cm}^3\text{)} \} \times 10^7$$

신장이 110~129cm에서는 180이상, 130~149cm에서는 170이상, 150cm 이상에서는 160이상을 비만으로 판정하는데 소아는 계속 성장하며 시간이 지남에 따라 신장과 체중이 변하기 때문에 동일한 개인에서 장기간 경과 관찰 시에는 문제점이 있다.

(4) 혈액채취 및 분석

12시간 이상 공복 상태로 유지하게 한 후 대상자로부터 상완정중정맥혈에서 총 5ml을 채취하였다. 채취한 혈액의 일부는 유전자 다형성 분석과 혈액학적 분석을 위하여 EDTA tube (VACUTAINER™)에 담아 4℃에 냉장보관 후 바로 분석하였다. 혈청 생화학적 분석을 위해 나머지 혈액은 시험관에 담아 4℃, 3000rpm에서 15분 간 원심분리 하여 혈청을 취하고 분석 전까지 -80℃에서 냉동 보관하였다.

1) 혈액학적 검사

채혈 당일에 전혈(whole blood)로부터 백혈구(White Blood Cell; WBC), 적혈구(Red Blood Cell; RBC), 헤모글로빈(Hemoglobin; Hb), 헤마토크릿(Hematocrit; Hct), 평균적혈구 용적(Mean Corpuscular Volume; MCV), 평균 적혈구 혈색소량(Mean Corpuscular Hemoglobin; MCH), 평균 적혈구 혈색소 농도(Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration; MCHC), 혈소판(Platelet)은 자동혈액분석기(CELL-DYN 1800, ABOTT, USA)를 사용하여 분석하였다.

2) 생화학적 검사

혈중 지질에서 총 콜레스테롤(Total Cholesterol; TC)과 중성지질(Triglyceride; TG), HDL-콜레스테롤(High density lipoprotein-cholesterol), 아포지단백질 B(apo-lipoprotein B; apo B), 아포지단백질 A1(apo-lipoprotein A1; apo A1), C-반응성 단백질(C-Reactive Protein; CRP)은 효소법에 의해 각각의 측정용 효소 kit(Boeringer mannheim, Germany)를 이용하여 비색 정량하였다.

LDL-콜레스테롤은 Friedwald formular의 공식⁴⁴⁾에 의해 계산하였으며, 동맥경화지수(Atherogenic Index; AI)는 Murata 등의 방법⁴⁵⁾으로 계산하였다.

$$\text{LDL cholesterol} = \text{Total cholesterol} - \text{HDL cholesterol} - (\text{Triglyceride} \div 5)$$

$$\text{Atherogenic Index} = (\text{Total cholesterol} - \text{HDL cholesterol}) \div \text{HDL cholesterol}$$

인슐린저항성과 관련된 인자들으로써 혈중 glucose 농도는 glucotrend (Roche, Germany)를 사용하여 측정하였고, insulin과 C-peptide, HbA1c는 생화학자동분석기를 사용하였다(Selectra II, Vital scientific N.V. Holland).

(5) 휴식대사량 (Resting Metabolic Rate; RMR) 측정

휴대형 간접칼로리미터(MedGemTM, Body Planner Co., Korea)는 RMR과 에너지 소비에서 가장 중요한 결정요인으로 알려진 산소소비량($\dot{V}O_2$)⁴⁶⁾⁻⁴⁸⁾을 정확히 측정할 수 있는 장비로써, 휴대가 가능하고 사용법이 간편하다. 또한 측정시간이 짧으면서도 그 값이 비교적 정확하다. 이를 통해 신체기능 변화를 모니터링 할 수 있을 뿐 아니라 각 개인의 영양과 체중을 보다 효과적으로 관리·조절해 줌으로써 보다 정확한 영양 요구량의 평가를 토대로 적합한 영양처방을 할 수 있다.

측정하기 전 신체의 안정을 위해 약 10분 정도 조용히 휴식을 취하게 한 후 조용하고 온도가 적당한 장소에서 비슷한 환경으로 동 시간대에 측정하였다. 측정하는 데 걸리는 소요시간은 8~15분 정도로써 측정대상이 초등학생인 점을 감안하여 가장 편안한 자세로 임할 수 있도록 최대한 의자에 기대도록 하였다. 측정 시 주의사항은 마우스피스(Mouthpiece) 사용 시 공기가 새지 않도록 노즈클립(Nose Clip)으로 잘 막아주었다.

RMR은 Weir 공식⁴⁹⁾과 0.85라는 고정 호흡계수(Respiratory Quotient; RQ) 값을 통하여 계산 되었으며, 그 식은 다음과 같다.

$$\text{RMR(kcal/day)} = 6.931 \times \text{VO}_2 \text{ (ml/min)}$$

(6) ACE 유전자 다형성 분석

1) genomic DNA 추출

실험 직전에 genomic DNA 추출에 사용되는 BW와 NW Buffer에 ethanol을 각각 24ml, 30ml 첨가하여 섞어준 후 사용하였다.

- ① 전혈(whole blood)을 spin down 하기 위해 vortex 한다.
- ② Samples를 빈 e-tube에 각각 200 μ l 넣어준다.
- ③ BL Buffer는 200 μ l 넣고, 이 때 거품이 생기지 않도록 주의한다.
- ④ Sample과 BL Buffer가 들어있는 e-tube에 protease 20 μ l를 넣는다.
- ⑤ e-tube 뚜껑을 닫고, 강하게 vortex 한다.
- ⑥ 56 $^{\circ}$ C에서 20분 간 incubation 한다.
- ⑦ Incubation이 끝난 sample에 ethanol (99.99%) 200 μ l를 넣는다.
- ⑧ 살짝 spin down 시켜준다.
- ⑨ Spin column에 650 μ l를 넣어준 후 1분 동안 8000 RPM으로 원심분리 한다.
- ⑩ 새 Spin column에 덜어놓고, 1차 Washing 작업을 위해 BW Buffer 700 μ l를 재빨리 넣은 후 1분 동안 8000 RPM으로 원심분리 한다.
- ⑪ 다시 새 Spin column에 덜어놓고, 2차 Washing을 위해 NW Buffer 500 μ l를 재빨리 넣은 후 3분 동안 15,000 RPM으로 원심분리 한다.
- ⑫ 빈 e-tube에 spin column을 놓고, AE Buffer 200 μ l를 넣는다.
- ⑬ 실온에서 2분 정도 incubation 하여 정제된 DNA를 추출한다.

2) PCR용 primer 제작 및 사용

안지오텐신 전환효소 유전자(Angiotensin-Converting Enzyme gene)의 증폭을 위해 사용할 염기서열(sequence)은 Evans 등⁵⁰⁾에 의한 방법으로 하였으며, ACE용 Primer (COSMO GENETIC Co., Korea)는 합성된 oligonucleotides를 주문하여 사용하였다.

ACE 1	5' - CAT CCT TTC TCC CAT TTC TC - 3'
ACE 2	5' - TGG GAT TAC AGG CGT GAT ACA G - 3'
ACE 3	5' - ATT TCA GAG CTG GAA TAA AAT T - 3'

3) PCR을 이용한 ACE 유전자 증폭

PCR 반응액		PCR 반응조건
3차 D.W		Cycle 1:(1×) Step1: 95℃ for 03:00 Cycle 2:(35×) Step1 94℃ Step 2 55℃ for 00:30 Step 3 72℃
10mM Tris-Hcl (pH 9.0)	10X loading buffer	
50mM KCl		
0.1% Triton X-100		
2.5mM MgCl		
200uM dNTP (dATP,dTTP,dGTP,dCTP)		Cycle 3:(1×) Step1: 72℃ for 03:00 Cycle 4:(1×) Step1: 4℃ for ∞
0.2 uM ACE 1	Primer mixture	
0.2 uM ACE 2		
0.2 uM ACE 3		
1.5 units의 Taq polymerase		

추출한 genomic DNA $1\mu\text{l}$ 와 PCR 반응액 $24\mu\text{l}$ 를 혼합하여 총 $25\mu\text{l}$ 가 되도록 하였다. PCR 반응은 Multicolor Real-Time PCR Detection System (iCycler iQTM, Bio-rad Co.,Korea)을 이용하여 다음의 반응조건에 의해 수행하였다.

95°C에서 3분간 전처리(pre-denaturation) 시킨 후, 94°C에서 30초 동안 DNA를 변성(denaturation) 시키고, 55°C에서 30초 동안 Primer를 결합(annealing) 시켜서, 72°C에서 30초 동안 DNA 합성(polymerization)과 확장(extension) 반응을 35회 반복한 후, 최종적으로 72°C에서 3분간 반응(last-extension)하였다.

4) 3.5% agarose gel 만들기

10X TAE buffer(10mM Tris-cl, 1mM EDTA, 10%(w/v) SDS, Proteinase K 20mg/ml, pH=8.0)를 1X로 희석한 후 1X TAE buffer를 PYREX 500ml 병에 100ml 붓고, agarose(AMRESCO, USA) 3.5g을 넣어서 완전히 다 녹을 때까지 전자레인지에 끓인 후 곧바로 Comb을 꽂아둔 주형 겔 판에 재빨리 붓고, 겔이 굳을 때까지 약 1시간 정도 기다렸다.

5) 전기영동 (Electrophoresis)

10X TAE buffer(10mM Tris-cl, 1mM EDTA, 10% SDS, Proteinase K 20mg/ml, pH 8.0)를 1X로 희석한 후 3.5% agarose gel(AMRESCO, USA)을 만들어 주형 겔 판에 재빨리 붓고 굳힌다. 증폭된 DNA에 loading buffer(10X) 1 μ l를 넣은 후 분주하고 220V에서 1시간 동안 전개하였다. DNA 표준물질은 200bp를 사용하였다.

6) ACE 유전자 다형성 결과에 따른 확인 및 판독

전기영동이 끝난 gel을 EtBr(ethidium bromide)과 증류수에 각각 30분씩 담궜던 후에 UV transilluminator로 밴드를 확인하여 판독하였다(Fig 3).

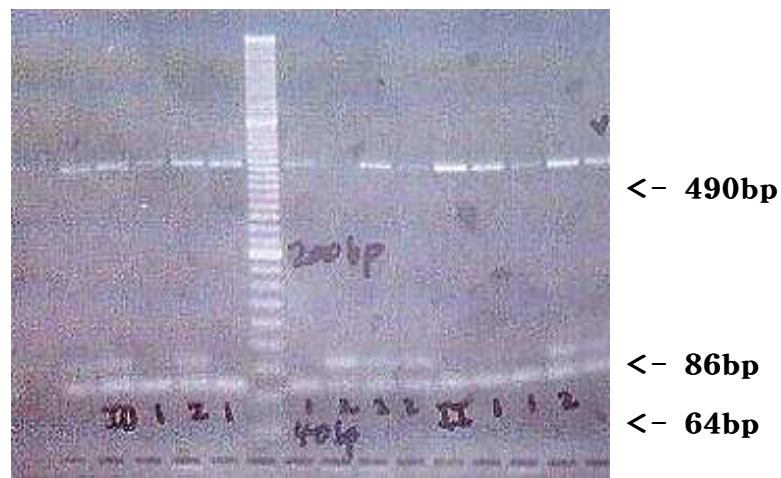


Fig 3. Reading analysis of ACE genotypes

3. 통계분석

본 연구 자료는 통계 Package SPSS/Win Ver 12.0을 이용하여 분석하였으며, 각 집단의 항목에 대한 모든 측정치는 평균(Mean) ± 표준편차(Standard Deviation; SD)로 산출하였다.

각 변수들에 대한 상관관계는 Pearson's correlation coefficients로 분석하였으며, 성별에 따른 유의성은 t-test를 이용하여 분석하였다. ACE 유전자 다형성과 비만도에 따른 상관관계에서는 집단 간의 유의성을 검증하기 위해서 성별과 연령을 보정하고 General Linear Model(GLM)으로 분산 분석하여 처리하였으며, 평균 간의 유의성 검증은 $p < 0.05$ (*)와 $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***) 수준에서 행해졌다.

Ⅲ. 연구 결과 및 고찰

1. 연구 대상자의 일반적인 특징

본 연구 대상자들은 총 62명으로 남아 29명, 여아 33명이며, 신체계측 및 RMR 측정에 대한 일반적인 특징은 다음과 같다(Table 1).

대상자들의 연령, 신장, 체중, RMR, BMR, VO_2 , BMI, RI, % body fat, WHR, Fat mass, Muscle, LBM, Tricep, Subscapular, Suprailiac 에서 모두 신체계측에 따른 성별 간의 차이가 없었다.

Table 1. General characteristics by anthropometrics in total subjects

Anthropometrics	Total Subjects ¹⁾ (n=62)	Gender		p-value ²⁾
		Male (n=29)	Female (n=33)	
Age (year)	11.52 ± 0.971	11.48 ± 1.153	11.55 ± 0.794	N.S ³⁾
Height (cm)	143.64 ± 8.345	142.78 ± 9.320	144.40 ± 7.448	N.S
Weight (kg)	42.31 ± 10.368	42.11 ± 11.922	42.49 ± 8.971	N.S
RMR (kcal/day) ⁴⁾	1396.94 ± 262.007	1372.41 ± 312.737	1418.48 ± 210.373	N.S
BMR (kcal/day) ⁵⁾	1018.42 ± 113.868	1022.38 ± 119.207	1014.94 ± 110.704	N.S
VO ₂ (ml/min) ⁶⁾	201.44 ± 37.695	197.86 ± 45.016	204.58 ± 30.227	N.S
BMI (kg/m ²) ⁷⁾	20.26 ± 3.410	20.35 ± 3.997	20.18 ± 2.859	N.S
RI (kg/cm ³) × 10 ⁷ ⁸⁾	140.84 ± 20.727	142.20 ± 24.280	139.64 ± 17.318	N.S
% body fat	27.46 ± 8.762	26.04 ± 9.775	28.71 ± 7.701	N.S
WHR ⁹⁾	0.89 ± 0.042	0.88 ± 0.040	0.90 ± 0.043	N.S
Fat Mass (kg)	12.29 ± 6.319	11.89 ± 7.556	12.64 ± 5.089	N.S
Muscle (kg)	28.27 ± 4.992	28.47 ± 5.201	28.10 ± 4.876	N.S
LBM (kg) ¹⁰⁾	30.04 ± 5.268	30.22 ± 5.512	29.88 ± 5.124	N.S
Tricep (mm)	22.60 ± 6.686	21.41 ± 6.951	23.64 ± 6.368	N.S
Subscapular (mm)	15.18 ± 7.662	14.00 ± 8.084	16.21 ± 7.236	N.S
Suprailiac (mm)	18.60 ± 7.779	17.28 ± 8.387	19.76 ± 7.128	N.S

¹⁾ Values are Mean ± SD

²⁾ No gender differences by t-test.

³⁾ N.S : No significant differences between male and female.

⁴⁾ RMR : Resting Metabolic Rate,

⁵⁾ BMR : Basal Metabolic Rate

⁶⁾ VO₂ : Volume of Oxygen consumption,

⁷⁾ BMI : Body Mass Index

⁸⁾ RI : Rohrer Index, ⁹⁾ WHR : Waist-Hip Ratio, ¹⁰⁾ LBM : Lean Body Mass

본 연구에서 각 대상자들마다 간접칼로리 측정법 (MedGem, Body Planner Co., Korea)을 이용한 RMR은 BMI($p < 0.05$, $r^2 = 0.141$)와 Muscle($p < 0.001$, $r^2 = 0.207$)에서 각각 양의 상관관계를 보여주었다(Fig 4).

또한, 소아를 대상으로 비만도 판정을 할 때 가장 많이 이용되는 대표적인 지수로 BMI와 RI의 상관성($p < 0.001$, $r^2 = 0.892$)을 본 결과, Fat mass와 RI의 상관성($p < 0.001$, $r^2 = 0.721$)보다 더 높게 나타났음을 알 수 있었다.

이는 본 연구가 BMI를 이용하여 비만도를 판정한 방법이 설득력이 있음을 보여주는 결과이다(Fig 5).

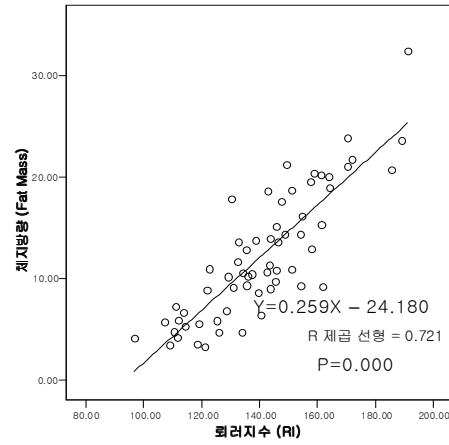
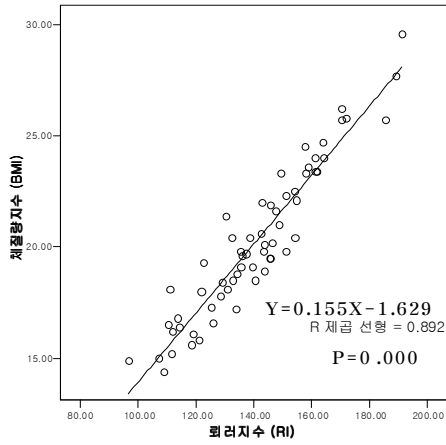


Fig 4. Correlation of the BMI, Fat mass and RI

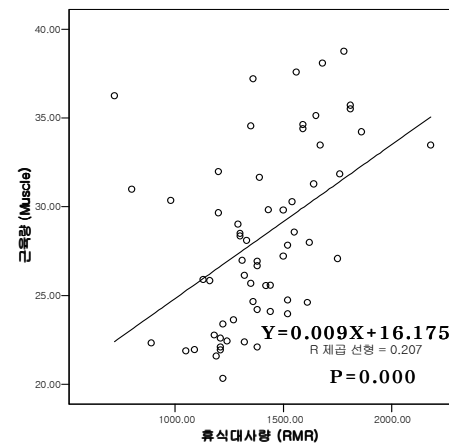
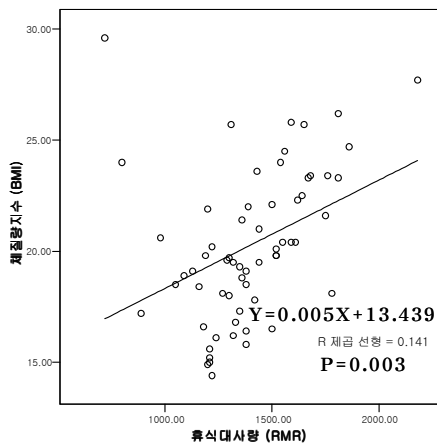


Fig 5. Correlation of the BMI, Muscle, and RMR

2. 혈액학 · 생화학적 분석에 대한 일반적인 특징

본 연구 대상자로부터의 혈청지질 수준 및 인슐린 저항성 관련인자와 혈구분석 관련 인자에 대한 일반적인 특징은 다음과 같다(Table 2).

혈청지질 중에서 TG와 TG/HDL-C ratio가 성별에 따라 차이가 났는데, 이는 여아가 남아에 비해 TG가 유의적으로 높았기 때문이다($p < 0.05$). TC, HDL-C, LDL-C, 최근 심혈관계 질환⁵¹⁾과 심근경색⁵²⁾을 예측하는 인자로 알려진 apo B/apo A1 ratio, AI 등 다른 변수들에서는 성별에 따른 유의적인 차이는 없었다. 그러나, 소아기의 혈청 지질을 측정 · 관찰함은 성인에서의 고지혈증을 예견할 수 있을 뿐 아니라 동맥경화증을 미리 예방할 수 있는 계기가 되므로,⁵³⁾ 이들을 측정하는 데 중요한 의의가 있다고 하겠다. 따라서, 혈청지질 관련 변수들 중에서 AI와 TG/HDL-C ratio, apo B/apo A1 ratio의 상관성은 양의 상관관계를 보여주었다(Fig 6).

인슐린 저항성 관련 인자에서는 glucose가 여아에 비해 남아에서 유의적으로 증가하였으나($p < 0.05$), 다른 변수에서는 성별에 따른 유의적인 차이가 없었다. 그러나, 일반적으로 insulin의 분비능력이 당질 및 지질대사에도 영향을 미치므로 insulin과 비만관련 지수들과의 상관성을 보았다.

BMI($p < 0.001$, $r^2 = 0.294$), % body fat($p < 0.001$, $r^2 = 0.202$), WHR($p < 0.001$, $r^2 = 0.184$), TG/HDL-C ratio($p < 0.001$, $r^2 = 0.255$)등이 insulin과 양의 상관관계로 나타났다(Fig 7). 반면, 혈구분석 관련 변수인 WBC, RBC, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, PLT는 모두 성별에 따른 유의적인 차이가 없었다.

Table 2. General differences on serum lipids profiles, insulin resistance indices, and hematologies in total subjects

Serum lipids	Total Subjects ¹⁾ (n=62)	Gender		p-value ²⁾
		Male (n=29)	Female (n=33)	
TC (mg/dl) ³⁾	163.97 ± 30.291	168.38 ± 34.837	160.09 ± 25.575	N.S ⁴⁾
HDL-C (mg/dl) ⁵⁾	51.79 ± 10.786	53.86 ± 10.786	49.97 ± 10.614	N.S
LDL-C (mg/dl) ⁶⁾	94.06 ± 26.149	98.44 ± 28.098	90.21 ± 24.082	N.S
TG (mg/dl) ⁷⁾	90.58 ± 34.734	80.38 ± 28.239	99.55 ± 37.748	*
apo B (mg/dl) ⁸⁾	56.83 ± 14.050	57.51 ± 16.517	56.23 ± 11.696	N.S
apo A1 (mg/dl) ⁹⁾	145.36 ± 18.924	149.61 ± 20.862	141.63 ± 16.466	N.S
CRP (mg/dl) ¹⁰⁾	1.47 ± 3.443	1.30 ± 2.333	1.62 ± 4.218	N.S
TG/HDL-C ratio ¹¹⁾	1.88 ± 0.995	1.55 ± 0.597	2.17 ± 1.179	*
TC/HDL-C ratio ¹²⁾	3.25 ± 0.724	3.19 ± 0.775	3.30 ± 0.685	N.S
apoA ₁ /apoB ratio ¹³⁾	2.69 ± 0.664	2.76 ± 0.653	2.64 ± 0.679	N.S
apoB/apoA1 ratio ¹⁴⁾	0.40 ± 0.114	0.39 ± 0.130	0.40 ± 0.098	N.S
AI ¹⁵⁾	2.25 ± 0.724	2.19 ± 0.775	2.30 ± 0.685	N.S
Insulin Resistance Indices				
glucose (mg/dl)	88.06 ± 8.832	91.00 ± 8.775	85.48 ± 8.163	*
HbA1c (%) ¹⁶⁾	5.5 ± 0.023	5.4 ± 0.042	5.5 ± 0.034	N.S
insulin (uIU/ml)	11.69 ± 7.819	10.52 ± 7.186	12.73 ± 8.307	N.S
C-peptide (ng/ml)	2.00 ± 0.916	1.86 ± 0.760	2.13 ± 1.029	N.S
Hematologies				
WBC (k/ μ l) ¹⁷⁾	7.14 ± 1.779	7.13 ± 2.066	7.15 ± 1.515	N.S
RBC (cell $\times 10^6$ / μ l) ¹⁸⁾	4.83 ± 0.258	4.84 ± 0.286	4.83 ± 0.236	N.S
Hb (g/dl) ¹⁹⁾	14.02 ± 0.732	14.04 ± 0.695	14.00 ± 0.773	N.S
Hct (%) ²⁰⁾	41.38 ± 1.956	41.25 ± 2.125	41.49 ± 1.821	N.S
MCV (fL) ²¹⁾	85.67 ± 2.857	85.32 ± 2.284	85.97 ± 3.285	N.S
MCH (pg) ²²⁾	29.03 ± 1.268	29.06 ± 0.943	29.01 ± 1.512	N.S
MCHC (g/dl) ²³⁾	33.89 ± 0.784	34.06 ± 0.719	33.74 ± 0.819	N.S
PLT (k/ μ l) ²⁴⁾	333.39 ± 73.045	340.34 ± 55.178	327.27 ± 86.166	N.S

¹⁾ Values are Mean ± SD

²⁾ No gender differences at p<0.05 (*) by t-test. ³⁾ TC(Total Cholesterol,

⁴⁾ N.S : No significant differences between male and female.

⁵⁾ HDL-C : High Density Lipoprotein cholesterol, ⁶⁾ LDL-C : Low Density Lipoprotein cholesterol

⁷⁾ TG : Triglyceride, ⁸⁾ apo B: apolipoprotein B, ⁹⁾ apo A1 : apolipoprotein A1, ¹⁰⁾ CRP : C-Reactive Protein, ¹¹⁾ TG/HDL-C ratio : Triglyceride/High Density Lipoprotein cholesterol, ¹²⁾ TC/HDL-C ratio : Total Cholesterol/High Density Lipoprotein cholesterol

¹³⁾ apoA1/apoB ratio : apolipoprotein A1/apolipoprotein B, ¹⁴⁾ apo B/apo A1 ratio : apolipoprotein B/apolipoprotein A1,

¹⁵⁾ AI : Atherogenic Index, ¹⁶⁾ HbA1c : Hemoglobin A1c, ¹⁷⁾ RBC : Red Blood Cell, ¹⁸⁾ WBC : White Blood Cell,

¹⁹⁾ Hb : Hemoglobin, ²⁰⁾ Hct : Hematocrit, ²¹⁾ MCV : Mean Corpuscular Volume,

²²⁾ MCH : Mean Corpuscular Hemoglobin, ²³⁾ MCHC : Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, ²⁴⁾ PLT : Platelet

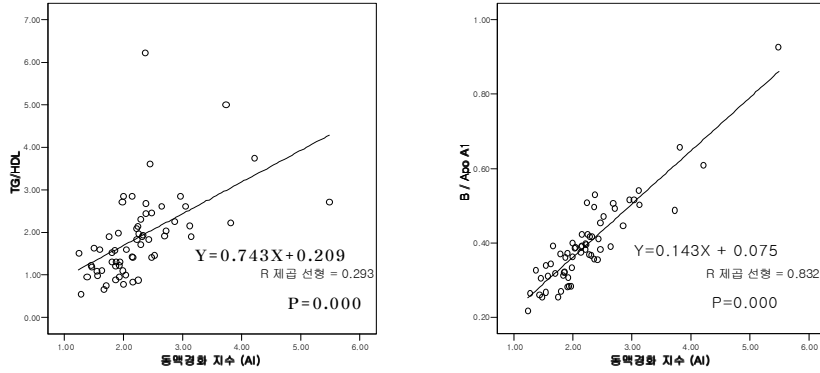


Fig 6. Correlation of the TG/HDL-C ratio, apo B /apo A1 ratio and AI

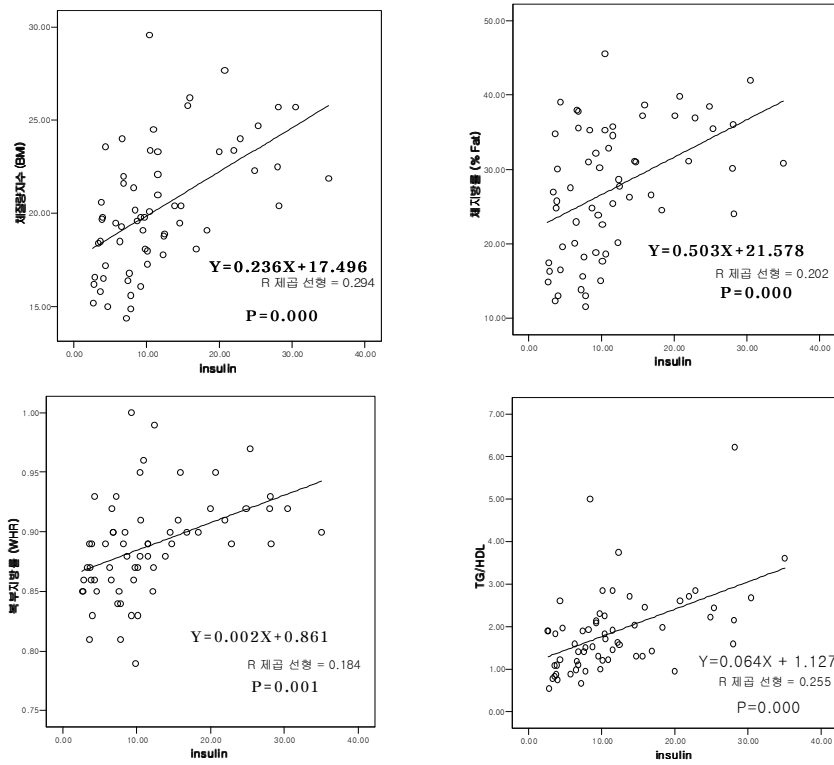


Fig 7. Correlation of the BMI, % body fat, WHR, TG/HDL-C ratio, and Insulin

3. ACE 유전자 다형성에 따른 형질 분포와 빈도 조사

본 연구에서는 ACE 유전자 다형성에 따른 형질 분포가 ID형(66.1%) 41명, II형(33.9%) 21명으로 조사되었는데(Table 3-보조1), 이는 동양인을 대상으로 조사한 ID형의 형질분포(44.5%)와 비교했을 때, 이번 연구에서 ID형이 무려 20% 정도 더 많이 분포된 것으로 나타났다(Table 3).

또한, ACE 유전자 다형성에 따른 동양인(한국, 일본, 중국)과 서양인(미국, 호주, 덴마크, 핀란드, 프랑스, 이탈리아, 피마 인디언, 스페인, 터키, 영국)을 대상으로 총 연구대상자 인원과 형질 분포 Allele frequency)에 따른 빈도를 조사하였으며, 각 나라별로 성별과 연령 및 연구대상자 등 세부조사도 함께 첨부하였다(보조 1-4).

먼저, 동양인 12,849명을 대상으로 조사한 연구들에 따른 형질 분포에서는 ID형(44.5%)>II형(41.1%)>DD형(14.4%)로 ID형이 가장 많이 나타났으며, 서양인 2,923명을 대상으로 조사한 연구에서는 ID형(47.5%)>DD형(29.6%)>II형(22.9%) 순으로 동양인과 비교했을 때 II형과 DD형의 분포가 약간의 차이는 있었으나 역시 ID형이 가장 많이 분포된 것을 알 수 있었다.

특히, 한국인을 대상으로 한 연구에서는 ID형(48.0%)>II형(35.1%)>DD형(16.9%) 순으로 분포된 것을 나타내었다(Fig 8).

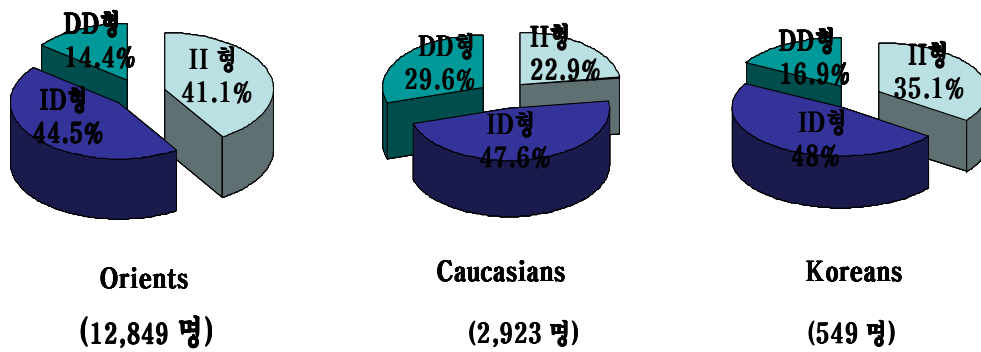


Fig 8. The allele frequencies of ACE genotypes among Orientals, Caucasians, Koreans groups

이를 뒷받침하고 있는 국내 문헌들에 의하면 ACE 유전자 다형성에 따른 형질 분포에서 이형접합체인 ID형의 빈도가 동형접합체인 II형이나 DD형보다 많이 분포되었음을 제시한 엄재영 외,¹⁻²⁾ 이강우 외¹⁻³⁾, 길재호 외¹⁻⁴⁾, 한성철 외¹⁻⁶⁾, 정아름 외¹⁻⁸⁾ 등의 연구결과가 서로 일치하였다. 이와 상반된 연구결과로는 II형이 높게 나왔음을 제시한 최석준 외¹⁻⁴⁾, 조재혁 외¹⁻⁷⁾ 등의 연구들도 함께 제시하였다(Table3-보조1).

Table 3. The Frequencies of the Angiotensin Converting Enzyme genotypes between Orientals and Caucasians

Subjects	N	ACE genotype			Allele	
		(%)			frequency ^{a)}	
		II	ID	DD	I ^{b)}	D ^{c)}
Orientals						
Koreans ¹⁾	549	35.1	48.0	16.9	0.591	0.409
Japaneses ²⁾	10,772	41.9	43.5	14.6	0.637	0.363
Chineses ³⁾	1,528	46.2	42.1	11.6	0.673	0.327
소 계	12,849	41.1	44.5	14.4	0.634	0.365
Caucasians						
American ⁴⁾	652	20.5	51.6	27.9	0.463	0.537
Australian ⁵⁾	178	23.4	52.8	23.8	0.498	0.502
Denmark ⁶⁾	169	20.1	55	24.9	0.476	0.524
Finland ⁷⁾	454	19	48	33	0.430	0.570
France ⁸⁾	156	18	48.8	33.2	0.424	0.576
Italy ⁹⁾	296	8.4	52.3	39.3	0.346	0.654
Pima Indians ¹⁰⁾	301	51.8	40	8.5	0.717	0.283
Spain ¹¹⁾	367	14	46	40	0.370	0.630
Turkey ¹²⁾	102	24.1	30.2	45.7	0.392	0.608
United Kingdom ¹³⁾	248	29.2	51.3	19.5	0.549	0.451
소 계	2,923	22.9	47.5	29.6	0.466	0.534
합 계	15,772	32	46	22	0.550	0.450

a) The observed genotype frequencies were in agreement with frequencies predicted by Hardy-Weinberg equilibrium.

b) $\{(II \times 2) + ID\} / 2$ c) $\{(DD \times 2) + ID\} / 2$

Table 3 - 보조 1

Subjects	N	ACE genotype			Allele	
		(%)			frequency ^{a)}	
		II	ID	DD	I ^{b)}	D ^{c)}
Koreans¹⁾						
¹⁻¹⁾ ♂ ♀ 10-13yr children	62	33.9	66.1		0.670	0.330
¹⁻²⁾ ♀ 30≤yr healthy obese	155	38.1	43.8	18.1	0.600	0.400
¹⁻³⁾ ♂ 22≤yr healthy men	39	38.4	48.7	12.8	0.628	0.372
¹⁻⁴⁾ ♂ 15≤yr young men	40	35	32.5	32.5	0.513	0.487
¹⁻⁵⁾ ♂ ♀ 20≤yr athelets (soccer+hockey)	46	32.6	45.7	21.7	0.554	0.446
¹⁻⁶⁾ ♂ 22≤yr judo athelets	56	41	42.8	16	0.624	0.374
¹⁻⁷⁾ ♂ 20-28yr healthy men	57	43.8	40.4	15.8	0.640	0.360
¹⁻⁸⁾ ♀ 20≤yr elite athelets	94	18.1	63.8	18.1	0.500	0.500
소 계	549	35.1	48	16.9	0.591	0.409

¹⁻¹⁾ This study

¹⁻²⁾ Clinica Chimica Acta 328 : 173-178, 2003.[ref.54]

¹⁻³⁾ Journal of Sport and Leisure Studies 21 : 577-586, 2004.[ref.55]

¹⁻⁴⁾ The Korean Journal of Exercise Nutrition 7(2) : 119-125, 2003.[ref.56]

¹⁻⁵⁾ The Korean Journal of Exercise Nutrition 6(2) : 77-84, 2002.[ref.57]

¹⁻⁶⁾ The Korean Journal of Physical Education 41(2) : 689-700,2002.[ref.58]

¹⁻⁷⁾ The Korean Journal of Physical Education 42(6) : 857-867,2003.[ref.59]

¹⁻⁸⁾ J. Korean. Soc. Living. Environ. Sys. 11(4) : 290-294, 2004.[ref.60]

a) The observed genotype frequencies were in agreement with frequencies predicted by Hardy-Weinberg equilibrium.

b) $\{(II \times 2) + ID\} / 2$ c) $\{(DD \times 2) + ID\} / 2$

Table 3 - 보조 2

Subjects	N	ACE genotype			Allele	
		(%)			frequency ^{a)}	
		II	ID	DD	I ^{b)}	D ^{c)}
Japaneses²⁾						
²⁻¹⁾ ♂ ♀ 55-60yr NT ^{d)} +HT ^{e)}	182	43.4	37.9	18.7	0.623	0.377
²⁻²⁾ ♂ ♀ 27-66yr Nomal	136	41.2	41.2	17.6	0.618	0.382
²⁻³⁾ ♂ ♀ 30-79yr NT+HT	5014	42	45	13	0.645	0.355
²⁻⁴⁾ ♂ ♀ 40-80yr NT+HT	1340	35.8	50.3	13.9	0.610	0.390
²⁻⁵⁾ ♂ ♀ 30-89yr Normal	3657	42.1	44.9	13.0	0.646	0.354
²⁻⁶⁾ ♂ ♀ 69-89yr Autopsy	443	47	41.5	11.5	0.678	0.322
소 계	10,772	41.9	43.5	14.6	0.637	0.363

²⁾ 6 studies

²⁻¹⁾ Am J Hypertens. 8(1) : 95-97, 1995.[ref.61]

²⁻²⁾ Clin Chim Acta. 285(1-2) : 91-103, 1999.[ref.62]

²⁻³⁾ Circulation. 101(17) : 2060-2065, 2000.[ref.63]

²⁻⁴⁾ J Hypertens. 19(1) : 47-53, 2001.[ref.64]

²⁻⁵⁾ Stroke. 32(6) : 1250-1256, 2001.[ref.65]

²⁻⁶⁾ Circulation. 101(2) : 148-151, 2000.[ref.66]

^{a)} The observed genotype frequencies were in agreement with frequencies predicted by Hardy-Weinberg equilibrium.

^{b)} $\{(II \times 2) + ID\} / 2$ ^{c)} $\{(DD \times 2) + ID\} / 2$

^{d)} NT : Normotensive ^{e)} HT : Hypertensive

Table 3 - 보조 3

Subjects	N	ACE genotype			Allele		
		(%)			frequency ^{a)}		
		II	ID	DD	I ^{b)}	D ^{c)}	
Chineses³⁾							
3-1) ♂ ♀ 48-70 yr	Normal	750	46.7	42.9	10.4	0.682	0.318
	NIDDM	711	45.7	43.2	11.1	0.673	0.327
3-2) ♂ 23 yr	Normal	67	46.3	40.3	13.4	0.664	0.336
소 계		1528	46.2	42.1	11.6	0.673	0.327

3) 2 studies

3-1) Diabetes Care. 25(6) : 1002-1008, 2002.[ref.67]

3-2) Life Sci. 73(20) : 2625-2630, 2003.[ref.68]

a) The observed genotype frequencies were in agreement with frequencies predicted by Hardy-Weinberg equilibrium.

b) $\{(II \times 2) + ID\} / 2$ c) $\{(DD \times 2) + ID\} / 2$

d) NIDDM : Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus

Table 3 - 보조 4

Subjects	N	ACE genotype			Allele		
		(%)			frequency ^{a)}		
		II	ID	DD	I ^{b)}	D ^{c)}	
Caucasians							
4-1) ♀ 57±1yr	over weight	66	13.6	54.5	31.8	0.409	0.591
4-2) ♀ 61-67yr	old women	62	19.4	53.2	27.4	0.460	0.540
4-3) ♂ ♀ 35±1yr	sedentary	466	24.1	45.1	30.8	0.467	0.533
	normotensive		24.4	48.3	27.3	0.485	0.515
4-4) ♀ 58-70yr	old women	58	21	57	22	0.495	0.505
5) ♂ ♀ 40≤yr	athelets[rower]	64	29.7	54.7	15.6	0.570	0.430
	controls	114	17	51	32	0.425	0.575
6) ♂ ♀ 26-50yr	IDDM ^{d)} +DN ^{e)}	169	20.1	55	24.9	0.476	0.524
7) ♂ ♀ 35-64yr	Frequent ^{f)}	200	17.5	46	36.5	0.405	0.595
	Non - frequent ^{g)}	254	20.5	50	29.5	0.455	0.545
8-1) ♂ 37-52yr	healthy men	80	17.5	46.3	36.2	0.407	0.593
8-2) ♂ ♀ 5-20yr	IDDM	76	18.4	51.3	30.3	0.440	0.560
9) ♂ ♀ 45.5±4.7yr	normotensive	96	9.3	53.1	37.5	0.359	0.641
	hypertensive	200	7.5	51.5	41	0.333	0.667
10) ♂ ♀ 35-70yr	NIDDM ^{h)}	301	49	41	10	0.695	0.305
	normal		55	39	7	0.738	0.262
	obese		52	39	9	0.719	0.281
11) ♂ ♀ 35-79yr	normal	185	51	41	8	0.714	0.286
	CHD ⁱ⁾		10	47	43	0.335	0.665
12) ♂ ♀ 21-24yr	controls	182	18	45	37	0.405	0.595
	athelets	56	28.6	32.1	39.3	0.446	0.554
13-1) ♂ 19.0±0.2yr	controls	46	19.6	28.3	52.2	0.337	0.663
	U.K. army	78	25.6	59	15.4	0.551	0.449
13-2) ♂ ♀	runners	91	29	47	24	0.525	0.475
	caucasian	79	33	48	19	0.570	0.430
소 계		2,923	22.9	47.5	29.6	0.466	0.534

4) 16 studies

- ⁴⁻¹⁾ Diabetes Care 24 : 1646-1652, 2001. [ref.69]
- ⁴⁻²⁾ J Appl Physiol. 92(3) : 1083-1088, 2002.[ref.70]
- ⁴⁻³⁾ Am J Physiol Heart Circ Physiol. 279(1) : H368-H374, 2000.[ref.71]
- ⁴⁻⁴⁾ J Appl Physiol. 85(5) : 1842-1846, 1998. [ref.72]
- ⁵⁾ Hum Genet 103 : 48-50, 1998. [ref.73]
- ⁶⁾ J Am Soc Nephrol. 14(11) : 2843-2850, 2003. [ref.74]
- ⁷⁾ J Appl Physiol. 92(6) : 2508-12, 2002. [ref.75]
- ⁸⁻¹⁾ J Clin Invest. 86(4) : 1343-1346, 1990. [ref.76]
- ⁸⁻²⁾ Diabetes Care. 22(4) : 618-22, 1999. [ref.77]
- ⁹⁾ J Clin Endocrinol Metab. 86(1) : 172-178, 2001. [ref.78]
- ¹⁰⁾ Metabolism 47(5) : 622-626, 1998. [ref.79]
- ¹¹⁾ International Journal of Obesity 29 : 78-84, 2005. [ref.80]
- ¹²⁾ Circ J. 69(9) : 1105-1110, 2005. [ref.81]
- ¹³⁻¹⁾ Nature 393 : 221-222, 1998. [ref.82]
- ¹³⁻²⁾ J Appl Physiol. 87(4) : 1313-1316, 1999. [ref.83]

- a) The observed genotype frequencies were in agreement with frequencies predicted by Hardy-Weinberg equilibrium.
- b) $\{(II \times 2) + ID\} / 2$ c) $\{(DD \times 2) + ID\} / 2$
- d) IDDM : Insulin Dependent Diabetes Mellitus
- e) DN : Diabetic Nephropathy
- f)g) Exercise frequency according to Moderate-intensity leisure time physical activity
- h) NIDDM : Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus
- l) CHD : Coronary Heart Disease

4. 성별에 따른 신체계측 및 RMR에 대한 일반적인 특징

본 연구 대상자인 남아 29명과 여아 33명을 대상으로 성별에 따라 ACE 유전형질을 분류하였으며, 신체계측 및 RMR에 대한 일반적인 특징은 다음과 같다(Table 4).

남아에서는 연령, 신장, RMR, 산소소비량(VO_2)를 제외한 모든 변수에서 유의적인 차이가 있었다. 특히, BMI($p < 0.001$), % body fat($p < 0.01$), LBM($p < 0.05$) 등은 ID형을 가진 남아가 II형을 가진 남아보다 유의적으로 증가하였다.

반면, 여아에서는 모든 신체계측 변수들이 ACE 유전형질 간의 유의적인 차이가 없었다.

RMR은 성별에 따른 유의적인 차이가 없었다.

Table 4. General characteristics and anthropometrics, and RMR by gender

Anthropometrics	Male (n=29) ¹⁾		p-value ²⁾	Female (n=33) ¹⁾		p-value ²⁾
	II (n=8)	ID (n=21)		II (n=13)	ID (n=20)	
Age (year)	11.00±1.309	11.67±1.065	N.S. ³⁾	11.23±0.832	11.75±0.716	N.S
Height (cm)	138.08±9.597	144.57±8.784	N.S	142.52±6.905	145.63±7.701	N.S
Weight (kg)	33.13±7.213	45.53±11.670	**	41.24±8.721	43.30±9.260	N.S
RMR ⁴⁾ (kcal/day)	1320.00±114.642	1392.38±361.675	N.S	1381.54±239.647	1442.50±191.638	N.S
BMR ⁵⁾ (kcal/day)	946.63±98.822	1051.24±115.354	*	1008.54±126.424	1019.10±102.469	N.S
VO ₂ ⁶⁾ (ml/min)	190.00±16.406	200.86±52.045	N.S	199.23±34.339	208.05±27.601	N.S
BMI ⁷⁾ (kg/m ²)	17.20±1.769	21.55±3.975	***	20.11±2.572	20.23±3.096	N.S
RI ⁸⁾ (kg/cm ³)×10 ⁷	124.70±11.605	148.87±24.678	***	141.01±14.752	138.76±19.120	N.S
% body fat	18.54±5.869	28.90±9.518	**	27.92±6.296	29.23±8.610	N.S
WHR ⁹⁾	0.85±0.023	0.89±0.041	*	0.91±0.054	0.89±0.034	N.S
Fat Mass (kg)	6.40±3.168	13.98±7.732	***	11.75±4.265	13.22±5.587	N.S
Muscle(kg)	25.16±4.289	29.73±5.039	*	27.86±5.612	28.26±4.481	N.S
LBM ¹⁰⁾ (kg)	26.72±4.571	31.56±5.334	*	29.58±5.848	30.07±4.746	N.S
Tricep (mm)	15.63±4.719	23.62±6.430	**	24.67±5.193	23.30±7.087	N.S
Subscapular (mm)	8.50±4.690	16.10±8.191	*	16.25±6.341	16.50±7.924	N.S
Suprailiac (mm)	10.88±5.139	19.71±8.162	**	20.50±6.083	19.05±7.864	N.S

¹⁾ Values are Mean ± SD

²⁾ No gender differences at p<0.05 (*), p<0.01 (**), p<0.001(***) by t-test.

³⁾ N.S : No significant differences between II type and ID type.

⁴⁾ RMR : Resting Metabolic Rate,

⁵⁾ BMR : Basal Metabolic Rate

⁶⁾ VO₂ : Volume of Oxygen consumption,

⁷⁾ BMI : Body Mass Index

⁸⁾ RI : Rohrer Index, ⁹⁾ WHR : Waist-Hip Ratio, ¹⁰⁾ LBM : Lean Body Mass

5. 성별에 따른 혈청 지질수준, 인슐린 저항성 및 혈구분석 관련인자들에 대한 일반적인 특징

남아 29명과 여아 33명에 대한 혈청 지질수준, 인슐린 저항성 및 혈구분석 관련인자들에 대한 일반적인 특징은 다음과 같다(Table 5).

남아에서는 혈청지질 관련 변수들이 대부분 유전형질 간의 유의적인 차이가 없었으나, CRP에서 ID형을 가진 남아가 II형을 가진 남아보다 유의적으로 증가하였다($p < 0.05$). 인슐린 저항성 관련 변수들 중 insulin ($p < 0.001$)과 C-peptide($p < 0.001$)는 ID형을 가진 남아가 II형을 가진 남아보다 유의적으로 증가하였다. 그러나, 혈구분석 관련 변수들은 모두 유전형질 간의 차이가 없었다.

여아에서는 혈청지질 관련 변수들 중 대부분 유전형질 간의 유의적인 차이가 없었으나, TG($p < 0.001$), TG/HDL-C ratio($p < 0.05$)는 ID형을 가진 여아가 II형을 가진 여아보다 유의적으로 증가하였다. 인슐린 저항성 관련변수들 중 insulin만 유전형질 간의 차이를 보였는데, 이는 ID형을 가진 여아가 II형을 가진 여아보다 유의적으로 높았기 때문이다 ($p < 0.001$). 혈구분석 관련 변수들 대부분이 유전형질 간 유의적인 차이가 없었으나, II형을 가진 여아보다 ID형을 가진 여아에서 Hb($p < 0.01$), Hct($p < 0.05$)가 유의적으로 증가하였다.

Table 5. General differences on serum lipids profiles, insulin resistance indices, and hematologies by gender

<i>serum lipids</i>	Male (n=29) ¹⁾		p-value ²⁾	Female (n=33) ¹⁾		p-value ³⁾
	II type (n=8)	ID type (n=21)		II type (n=13)	ID type(n=20)	
TC (mg/dl) ³⁾	169.75 ± 19.970	167.86 ± 39.477	N.S. ⁴⁾	154.54 ± 22.933	163.70 ± 27.104	N.S
HDL-C mg/dl) ⁵⁾	59.50 ± 8.519	51.71 ± 10.951	N.S	49.38 ± 7.489	50.35 ± 12.407	N.S
LDL-C (mg/dl) ⁶⁾	96.30 ± 16.374	99.26 ± 31.763	N.S	89.69 ± 21.493	90.55 ± 26.167	N.S
TG (mg/dl) ⁷⁾	69.75 ± 19.884	84.43 ± 30.260	N.S	77.31 ± 18.459	114.00 ± 40.328	**
apo B(mg/dl) ⁸⁾	53.54 ± 8.990	59.02 ± 18.572	N.S	53.09 ± 10.358	58.27 ± 12.310	N.S
apo A1(mg/dl) ⁹⁾	158.18 ± 13.972	146.34 ± 22.370	N.S	137.71 ± 12.682	144.18 ± 18.377	N.S
CRP (mg/dl) ¹⁰⁾	0.22 ± 0.217	1.72 ± 2.638	*	1.54 ± 2.034	1.67 ± 5.229	N.S
TG/HDL-C ratio ¹¹⁾	1.21 ± 0.423	1.68 ± 0.609	N.S	1.64 ± 0.567	2.51 ± 1.348	*
TC/HDL-C ratio ¹²⁾	2.89 ± 0.407	3.30 ± 0.856	N.S	3.16 ± 0.478	3.38 ± 0.792	N.S
apoA ₁ /apoB ratio ¹³⁾	3.02 ± 0.547	2.66 ± 0.673	N.S	2.71 ± 0.703	2.59 ± 0.677	N.S
apoB/apoA1 ratio ¹⁴⁾	0.34 ± 0.063	0.41 ± 0.145	N.S	0.39 ± 0.091	0.41 ± 0.104	N.S
AI ¹⁵⁾	1.89 ± 0.407	2.30 ± 0.856	N.S	2.16 ± 0.478	2.38 ± 0.792	N.S
Insulin Resistance Indices						
glucose (mg/dl)	87.38 ± 9.257	92.38 ± 8.399	N.S	84.23 ± 5.833	86.30 ± 9.432	N.S
HbA1c (%) ¹⁶⁾	5.3 ± 0.042	5.4 ± 0.034	N.S	5.5 ± 0.034	5.4 ± 0.042	N.S
insulin (uIU/ml)	5.14 ± 2.143	12.57 ± 7.395	***	9.44 ± 5.929	14.87 ± 9.045	*
C-peptide (ng/ml)	1.11 ± 0.296	2.14 ± 0.686	***	1.95 ± 1.029	2.25 ± 1.037	N.S
Hematologies						
WBC (k/ μ l) ¹⁷⁾	6.79 ± 1.974	7.26 ± 2.133	N.S	7.24 ± 1.112	7.09 ± 1.754	N.S
RBC(cell $\times 10^6$ / μ l) ¹⁸⁾	4.73 ± 0.294	4.88 ± 0.279	N.S	4.75 ± 0.209	4.88 ± 0.243	N.S
Hb (g/dl) ¹⁹⁾	13.74 ± 0.847	14.16 ± 0.610	N.S	13.57 ± 0.787	14.28 ± 0.637	**
Hct (%) ²⁰⁾	40.44 ± 2.613	41.56 ± 1.888	N.S	40.58 ± 1.890	42.09 ± 1.545	*
MCV (fL) ²¹⁾	85.43 ± 1.859	85.28 ± 2.468	N.S	85.48 ± 3.410	86.29 ± 3.249	N.S
MCH (pg) ²²⁾	29.03 ± 0.713	29.08 ± 1.033	N.S	28.58 ± 1.593	29.28 ± 1.431	N.S
MCHC (g/dl) ²³⁾	33.99 ± 0.755	34.09 ± 0.722	N.S	33.43 ± 0.760	33.94 ± 0.810	N.S
PLT (k/ μ l) ²⁴⁾	316.88 ± 55.486	349.29 ± 53.671	N.S	334.77 ± 117.364	322.40 ± 61.168	N.S

¹⁾ Values are Mean ± SD

²⁾ No gender differences at p<0.05 (*) by t-test. ³⁾ TC(Total Cholesterol,

⁴⁾ N.S : No significant differences between male and female.

⁵⁾ HDL-C : High Density Lipoprotein cholesterol, ⁶⁾ LDL-C : Low Density Lipoprotein cholesterol

⁷⁾ TG : Triglyceride, ⁸⁾ apo B: apolipoprotein B, ⁹⁾ apo A1 : apolipoprotein A1, ¹⁰⁾ CRP : C-Reactive Protein,

¹¹⁾ TG/HDL-C ratio : Triglyceride/High Density Lipoprotein cholesterol,

¹²⁾ TC/HDL-C ratio : Total Cholesterol/High Density Lipoprotein cholesterol

¹³⁾ apoA1/apoB ratio : apolipoprotein A1/apolipoprotein B, ¹⁴⁾ apo B/apo A1 ratio : apolipoprotein B/apolipoprotein A1,

¹⁵⁾ AI : Atherogenic Index, ¹⁶⁾ HbA1c : Hemoglobin A1c, ¹⁷⁾ RBC : Red Blood Cell, ¹⁸⁾ WBC : White Blood Cell,

¹⁹⁾ Hb : Hemoglobin, ²⁰⁾ Hct : Hematocrit, ²¹⁾ MCV : Mean Corpuscular Volume,

²²⁾ MCH : Mean Corpuscular Hemoglobin, ²³⁾ MCHC : Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, ²⁴⁾ PLT : Platelet

6. ACE 유전자 다형성이 신체계측 및 RMR에 미치는 영향

본 연구 대상자 총 62명 중에서 ACE 유전자 다형성에 따라서 분류된 II형(n=21)과 ID형(n=41)에 따른 신체계측 및 RMR 과의 관련성을 살펴본 결과를 Table 6에 나타내었다.

ACE 유전자 다형성에 따른 신체계측 변수들 중에서 연령($p < 0.05$)은 유전형질 간의 유의적으로 증가하였으나, II형과 ID형 둘 다 성별에 따른 유의적인 차이는 없었다. 반면, 체중($p < 0.05$), BMI($p < 0.05$), % body fat ($p < 0.01$), Fat mass($p < 0.01$)는 모두 II형을 가진 남아가 II형을 가진 여아보다 유의적으로 감소하였기 때문에, 유전형질 간의 차이가 나타난 것으로 보인다. 따라서, ACE 유전자 다형성에 따른 비만도를 고려할 경우 연령과 체중을 보정변수로 정하였다.

RMR은 ACE 유전형질 간의 유의적인 차이가 없었다.

Table 6. Effects of ACE polymorphism by anthropometrics, and RMR

anthropometrics	II type (n=21) ¹⁾		ID type (n=41) ¹⁾		Total (n=62) ¹⁾		p-value ²⁾
	Male (n=8)	Female (n=13)	Male (n=21)	Female (n=20)	II type (n=21)	ID type (n=41)	
Age (year)	11.00 ±1.309	11.23 ±0.832	11.67 ±1.065	11.75 ±0.716	11.14 ±1.014	11.70 ±0.901	*
Height (cm)	138.08 ±9.597	142.52 ±6.905	144.57 ±8.784	145.63 ±7.701	140.82 ±8.107	145.08 ±8.187	N.S ³⁾
Weight (kg)	33.13 ±7.213	41.24 ±8.721† ⁴⁾	45.53 ±11.670	43.30 ±9.260	38.14 ±8.952	44.44 ±10.493	*
RMR ⁵⁾ (kcal/day)	1320.00 ±114.642	1381.54 ±239.647	1392.38 ±361.675	1442.50 ±191.638	1358.09 ±199.990	1416.82 ±288.950	N.S
BMR ⁶⁾ (kcal/day)	946.63 ±98.822	1008.54 ±126.424	1051.24 ±115.354	1019.10 ±102.469	984.95 ±118.139	1035.56 ±109.111	N.S
VO ₂ ⁷⁾ (ml/min)	190.00 ±16.406	199.23 ±34.339	200.86 ±52.045	208.05 ±27.601	195.71 ±28.684	204.36 ±41.587	N.S
BMI ⁸⁾ (kg/m ²)	17.20 ±1.769	20.11 ±2.572†	21.55 ±3.975	20.23 ±3.096	19.00 ±2.675	20.90 ±3.591	*
RI ⁹⁾ (kg/cm ³)×10 ⁷	124.70 ±11.605	141.01 ±14.752†	148.87 ±24.678	138.76 ±19.120	134.79 ±15.607	143.93 ±22.457	N.S
% body fat	18.54 ±5.869	27.92 ±6.296† †	28.90 ±9.518	29.23 ±8.610	24.34 ±7.590	29.06 ±8.974	*
WHR ¹⁰⁾	0.85 ±0.023	0.91 ±0.054† †	0.89 ±0.041	0.89 ±0.034	0.88 ±0.051	0.88 ±0.037	N.S
Fat mass (kg)	6.40 ±3.168	11.75 ±4.265† †	13.98 ±7.732	13.22 ±5.587	9.71 ±4.636	13.61 ±6.698	*
Muscle (kg)	25.16 ±4.289	27.86 ±5.612	29.73 ±5.039	28.26 ±4.481	26.82 ±5.209	29.01 ±4.773	N.S
LBM ¹¹⁾ (kg)	26.72 ±4.571	29.58 ±5.848	31.56 ±5.334	30.07 ±4.746	28.48 ±5.464	30.83 ±5.048	N.S
Tricep (mm)	15.63 ±4.719	24.67 ±5.193† †	23.62 ±6.430	23.30 ±7.087	20.90 ±6.533	23.46 ±6.674	N.S
Subscapular (mm)	8.50 ±4.690	16.25 ±6.341† †	16.10 ±8.191	16.50 ±7.924	13.00 ±6.685	16.29 ±7.963	N.S
Suprailiac (mm)	10.88 ±5.139	20.50 ±6.083† †	19.71 ±8.162	19.05 ±7.864	17.04 ±7.426	19.39 ±7.924	N.S

1) Values are Mean ± SD

2) No ACE genotype differences at p<0.05 (*) by t-test.

3) N.S : No significant differences between II type and ID type.

4) † : Significant differences by gender at p<0.05 (†), p<0.01 († †).

5) RMR : Resting Metabolic Rate

6) BMR : Basal Metabolic Rate

7) VO₂ : Volume of Oxygen consumption

8) BMI : Body Mass Index

9) RI : Rohrer Index

10) WHR : Waist-Hip Ratio

11) LBM : Lean Body Mass

7. ACE 유전자 다형성이 혈청지질 수준에 미치는 영향

본 연구 대상자 총 62명 중에서 ACE 유전자 다형성에 따라서 분류된 II형(n=21)과 ID형(n=41)에 따른 혈청지질 수준과의 관련성을 살펴본 결과를 Table 7에 나타내었다.

ACE 유전자 다형성에 따른 혈청지질 관련 변수들이 대부분 유전형질 간의 차이가 없었다. 그러나, TG($p<0.01$)와 TG/HDL-C ratio($p<0.05$)는 둘 다 ID형을 가진 여아가 ID형을 가진 남아에 비해 유의적으로 증가하였다. 또한, 혈청 HDL-C와 apo A1 및 CRP는 유전형질 간의 유의적인 차이는 없으나, II형질 내에서는 성별에 따른 차이를 보였다. 즉, HDL-C($p<0.05$), apo A1($p<0.01$)은 II형 여아가 II형 남아보다 유의적으로 감소하였으나, CRP는 II형 남아가 II형 여아보다 유의적으로 감소하였다($p<0.05$).

Table 7. Effects of ACE polymorphism on serum lipids profiles

serum lipids	II type (n=21) ¹⁾		ID type (n=41) ¹⁾		Total (n=62) ¹⁾		p-value ²⁾
	Male (n=8)	Female (n=13)	Male (n=21)	Female (n=20)	II type (n=21)	ID type (n=41)	
TC ³⁾ (mg/dl)	169.75 ±19.970	154.54 ±22.933	167.86 ±39.477	163.70 ±27.104	160.33 ±22.636	165.82 ±33.654	N.S ⁴⁾
HDL-C ⁵⁾ (mg/dl)	59.50 ±8.519	49.38 ±7.489 † ⁶⁾	51.71 ±10.951	50.35 ±12.407	53.23 ±9.186	51.04 ±11.556	N.S
LDL-C ⁷⁾ (mg/dl)	96.30 ±16.374	89.69 ±21.493	99.26 ±31.763	90.55 ±26.167	92.20 ±19.540	95.00 ±29.139	N.S
TG ⁸⁾ (mg/dl)	69.75 ±19.884	77.31 ±18.459	84.43 ±30.260	114.00 ±40.328†	74.42 ±18.893	98.85 ±38.135	**
apo B ⁹⁾ (mg/dl)	53.54 ±8.990	53.09 ±10.358	59.02 ±18.572	58.27 ±12.310	53.26 ±9.628	58.65 ±15.639	N.S
apo A1 ¹⁰⁾ (mg/dl)	158.18 ±13.972	137.71 ±12.682† †	146.34 ±22.370	144.18 ±18.377	145.50 ±16.387	145.28 ±20.293	N.S
CRP ¹¹⁾ (mg/dl)	0.22 ±0.217	1.54 ±2.034†	1.72 ±2.638	1.67 ±5.229	1.03 ±1.711	1.69 ±4.057	N.S
TG/HDL-C ratio ¹²⁾	1.21 ±0.423	1.64 ±0.567	1.68 ±0.609	2.51 ±1.348†	1.47 ±0.548	2.08 ±1.107	*
TC/HDL-C ratio ¹³⁾	2.89 ±0.407	3.16 ±0.478	3.30 ±0.856	3.38 ±0.792	3.05 ±0.462	3.34 ±0.815	N.S
apo A1/apo B ratio ¹⁴⁾	3.02 ±0.547	2.71 ±0.703	2.66 ±0.673	2.59 ±0.677	2.82 ±0.652	2.62 ±0.667	N.S
apo B/apo A1 ratio ¹⁵⁾	0.34 ±0.063	0.39 ±0.091	0.41 ±0.145	0.41 ±0.104	0.37 ±0.083	0.40 ±0.125	N.S
AI ¹⁶⁾	1.89 ±0.407	2.16 ±0.478	2.30 ±0.856	2.38 ±0.792	2.05 ±0.462	2.34 ±0.815	N.S

¹⁾ Values are Mean ± SD

²⁾ No ACE genotype differences at p<0.05 (*), p<0.01 (**) by t-test.

³⁾ TC : Total Cholesterol, ⁴⁾ N.S : No significant differences between II type and ID type.

⁵⁾ HDL-C : High Density Lipoprotein cholesterol,

⁶⁾ † : Significant differences by gender at p<0.05 (†), p<0.01 († †)

⁷⁾ LDL-C : Low Density Lipoprotein cholesterol, ⁸⁾ TG : Triglyceride, ⁹⁾ apo B: apolipoprotein B,

¹⁰⁾ apo A1 : apolipoprotein A1, ¹¹⁾ CRP : C-Reactive Protein, ¹²⁾ TG/HDL-C ratio : Triglyceride/High Density Lipoprotein cholesterol

¹³⁾ TC/HDL-C ratio : Total Cholesterol/High Density Lipoprotein Cholesterol

¹⁴⁾ apo A1/apo B ratio : apolipoprotein A1/apolipoprotein B ,

¹⁵⁾ apo B/apo A1 ratio : apolipoprotein B/apolipoprotein A1 , ¹⁶⁾ AI : Atherogenic Index

8. ACE 유전자 다형성이 인슐린 저항성 관련 인자들에 미치는 영향

본 연구 대상자 총 62명 중에서 ACE 유전자 다형성에 따라서 분류된 II형(n=21)과 ID형(n=41)에 따른 인슐린 저항성 관련인자들을 살펴본 결과를 Table 8에 나타내었다.

ACE 유전자 다형성에 따른 인슐린 저항성 관련 인자들 중에서 insulin은 ID형이 II형보다 유의적으로 증가하여($p < 0.01$), 인슐린 저항성과 관련이 있음을 나타내었다. 특히, ID형을 가진 여아가 II형을 가진 여아에 비해 insulin이 높게 나타났으나 유전형질 간의 유의적인 차이는 없었다. 또한, C-peptide도 ID형이 II형보다 유의적으로 증가하였으나($p < 0.05$), II형을 가진 남아에서 II형을 가진 여아에 비해 유의적으로 감소하였기 때문에 유전형질에 따른 차이가 나타난 것으로 보았다($p < 0.05$).

Table 8. Effects of ACE polymorphism related insulin resistance indices

Insulin resistance indices	II type (n=21)¹⁾		ID type (n=41)¹⁾		Total (n=62)¹⁾		p-value ²⁾
	Male (n=8)	Female (n=13)	Male (n=21)	Female (n=20)	II type (n=21)	ID type (n=41)	
Glucose (mg/dl)	87.38 ±9.257	84.23 ±5.833	92.38 ± 8.399	86.30 ±9.432†	85.42 ±7.270	89.41 ±9.327	N.S ³⁾
HbA1c ⁵⁾ (%)	5.3 ±0.042	5.5 ±0.034	5.4 ±0.034	5.4 ±0.042	5.4 ±0.032	5.5 ±0.024	N.S
insulin (uIU/ml)	5.14 ±2.143	9.44 ±5.929	12.57 ±7.395	14.87 ±9.045	7.80 ±5.222	13.68 ±8.219	**
C-peptide (ng/ml)	1.11 ±0.296	1.95 ±1.029† ⁴⁾	2.14 ±0.686	2.25 ±1.037	1.63 ±0.917	2.19 ±0.865	*

¹⁾ Values are Mean ± SD

²⁾ No ACE genotype differences at p<0.05 (*), p<0.01 (**) by t-test.

³⁾ N.S : No significant differences between II type and ID type.

⁴⁾ † : Significant differences by gender at p<0.05 (†), p<0.01 († †).

⁵⁾ HbA1c : Hemoglobin A1c

9. ACE 유전자 다형성이 혈구분석 관련인자들에 미치는 영향

본 연구 대상자 총 62명 중에서 ACE 유전자 다형성에 따라서 분류된 II형(n=21)과 ID형(n=41)에 따른 혈구분석 관련인자들과의 관련성을 살펴본 결과를 Table 9에 나타내었다.

ACE 유전자 다형성에 따른 혈구분석 관련 변수들 중 RBC($p<0.05$), Hb($p<0.01$), Hct($p<0.05$)가 II형에 비해 ID형이 유의적으로 증가하였으나, 성별 간 차이는 없었다.

따라서, 혈구학적 관련인자는 성별보다 ACE 유전자 형질이 크게 작용하는 것으로 보인다.

Table 9. Effects of ACE polymorphism on hematologies

	II type (n=21) ¹⁾		ID type (n=41) ¹⁾		Total (n=62) ¹⁾		p-value ²⁾
	Male (n=8)	Female (n=13)	Male (n=21)	Female (n=20)	II type (n=21)	ID type (n=41)	
WBC ³⁾ (k/ $\mu\ell$)	6.79 ± 1.974	7.24 ± 1.112	7.26 ± 2.133	7.09 ± 1.754	7.06 ± 1.468	7.17 ± 1.934	N.S. ⁴⁾
RBC ⁵⁾ (cell $\times 10^6/\mu\ell$)	4.73 ± 0.294	4.75 ± 0.209	4.88 ± 0.279	4.88 ± 0.243	4.74 ± 0.237	4.88 ± 0.258	*
Hb ⁶⁾ (g/dl)	13.74 ± 0.847	13.57 ± 0.787	14.16 ± 0.610	14.28 ± 0.637	13.63 ± 0.793	14.21 ± 0.618	**
Hct ⁷⁾ (%)	40.44 ± 2.613	40.58 ± 1.890	41.56 ± 1.888	42.09 ± 1.545	40.52 ± 2.130	41.81 ± 1.727	*
MCV ⁸⁾ (fL)	85.43 ± 1.859	85.48 ± 3.410	85.28 ± 2.468	86.29 ± 3.249	85.46 ± 2.861	85.77 ± 2.884	N.S
MCH ⁹⁾ (pg)	29.03 ± 0.713	28.58 ± 1.593	29.08 ± 1.033	29.28 ± 1.431	28.75 ± 1.321	29.17 ± 1.231	N.S
MCHC ¹⁰⁾ (g/dl)	33.99 ± 0.755	33.43 ± 0.760	34.09 ± 0.722	33.94 ± 0.810	33.64 ± 0.789	34.01 ± 0.760	N.S
PLT ¹¹⁾ (k/ $\mu\ell$)	316.88 ± 55.486	334.77 ± 117.364	349.29 ± 53.671	322.40 ± 61.168	327.95 ± 97.063	336.17 ± 58.332	N.S

¹⁾ Values are Mean \pm SD

²⁾ No ACE genotype differences at $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**) by t-test.

³⁾ WBC (White Blood Cell),

⁴⁾ N.S : No significant differences between II type and ID type.

⁵⁾ RBC (Red Blood Cell) ⁶⁾ Hb (Hemoglobin), ⁷⁾ Hct (Hematocrit),

⁸⁾ MCV (Mean Corpuscular Volume), ⁹⁾ MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin),

¹⁰⁾ MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration), ¹¹⁾ PLT (Platelet)

10. ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 신체계측 및 RMR에 미치는 영향

II형 (n=21)과 ID형 (n=41)의 ACE 유전자 다형성에 따라 비만도를 분류하였는데, 1998년 대한소아과학회에서 한국 소아발육표준치를 기준으로 하여 BMI 백분위수에 따라 비만도가 84 백분위수 이하 일 때 “정상군”, 85 백분위수 이상일 때 “비만군”으로 분류하였다.

본 연구는 II형에 따른 비만도가 정상군(n=17), 비만군(n=4)으로 나타났으며, ID형에 따른 비만도는 정상군(n=24), 비만군(n=17)으로 나타났다 (Fig 9).

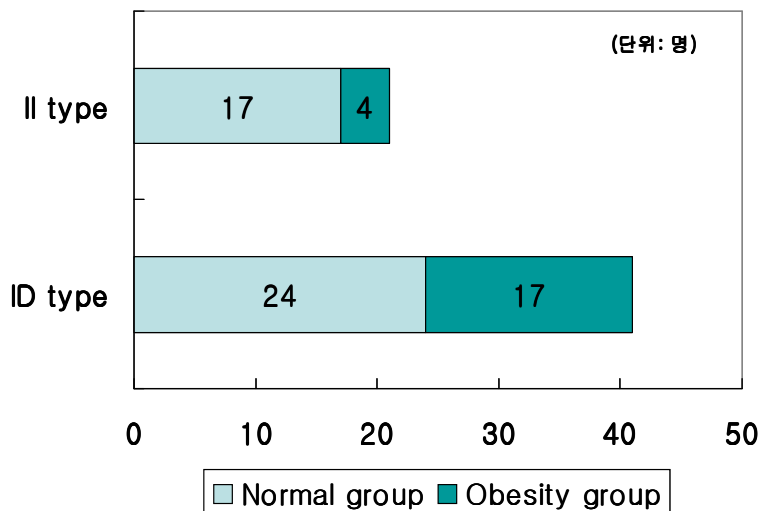


Fig 9. Distribution of Obesity degree by ACE gene polymorphism

따라서, ACE 유전자 다형성에 따라 분류된 비만도가 신체계측 및 RMR과의 관련성을 살펴본 결과는 다음과 같다(Table 10).

ACE 유전자 형질에 따른 비만도는 연령과 성별을 보정한 결과 유전형질에 따른 비만도가 대부분 유의적인 차이를 보였다.

특히, II형에서는 BMR($p < 0.001$), % body fat($p < 0.05$), LBM($p < 0.001$), 장골상부(Suprailiac)($p < 0.05$)등에서 정상군에 비해 비만군에서 유의적으로 증가하였으나, 연령과 성별을 보정하지 않았을 경우에는 모두 유의적인 차이가 없었다.

ID형에서는 BMI($p < 0.001$), Fat mass($p < 0.001$), Muscle($p < 0.001$), 견갑골 하부(Subscapular)($p < 0.01$)등에서 유의적으로 차이가 났는데, 이는 ID형을 가진 비만군이 정상군에 비해 유의적으로 증가하였기 때문이다.

반면, II형에서의 RMR은 연령과 성별을 보정한 결과 비만군에서 유의적으로 증가하였으나($p < 0.05$), ID형에서의 RMR은 비만도와 관련이 없었다. 따라서, RMR은 ACE 유전자보다 비만도의 영향력을 받는 것으로 나타났다.

Table 10. Effects of ACE polymorphism an anthropometrics, and RMR divided obesity degree

	II type (n=21) ¹⁾		p-value ²⁾ (ad.) ³⁾	ID type (n=41) ¹⁾		p-value ²⁾ (ad.) ³⁾
	Normal ^{a)} (n=17)	Obesity ^{b)} (n=4)		Normal ^{a)} (n=24)	Obesity ^{b)} (n=17)	
Height (cm)	139.70±7.305	145.60±10.768	N.S ⁴⁾ (0.000)***	143.55±9.317	147.24±5.861	N.S (0.000)***
Weight (kg)	35.42±5.861	49.72±11.415	** (0.000)***	38.75±8.135	52.48±7.926	** (0.000)***
RMR ⁵⁾ (kcal/day)	1307.64±144.071	1572.50±283.24	* (0.049)*	1346.25±211.697	1516.47±355.368	N.S
BMR ⁶⁾ (kcal/day)	952.88±77.670	1121.25±173.994	N.S (0.000)***	1001.79±116.428	1083.23±78.431	* (0.000)***
VO ₂ ⁷⁾ (ml/min)	188.47±20.506	226.50±41.008	* (0.049)*	194.25±30.588	218.647±51.073	N.S
BMI ⁸⁾ (kg/m ²)	18.03±1.669	23.10±2.273	** (0.000)***	18.63±2.347	24.10±2.392	** (0.000)***
RI ⁹⁾ (kg/cm ³)×10 ⁷	129.20±11.134	158.57±5.583	** (0.000)***	130.02±15.748	163.56±14.306	** (0.000)***
%body fat	23.05±7.214	29.82±7.551	N.S (0.003)**	23.74±7.325	36.57±4.673	** (0.000)***
WHR ¹⁰⁾	0.86±0.036	0.96±0.037	** (0.001)***	0.86±0.033	0.91±0.021	** (0.000)***
Fat mass (kg)	8.48±3.528	14.92±5.665	N.S (0.003)**	9.47±4.223	19.44±4.978	** (0.000)***
Muscle (kg)	25.40±3.390	32.87±7.707	N.S (0.000)***	27.54±5.102	31.08±3.424	* (0.000)***
LBM ¹¹⁾ (kg)	27.00±3.592	34.79±8.045	N.S (0.000)***	29.26±5.389	33.037±3.622	* (0.000)***
Tricep (mm)	19.41±5.788	27.25±6.291	* (0.006)**	20.79±6.050	27.23±5.739	** (0.012)*
Subscapular (mm)	11.58±6.000	19.00±6.831	* (0.043)*	12.50±5.710	21.64±7.721	** (0.002)**
Suprailiac (mm)	15.64±7.305	23.00±4.966	N.S (0.010)**	16.20±7.312	23.88±6.594	** (0.012)*

¹⁾ Values are Mean ± SD

²⁾ Before adjusted by age and gender (* p<0.05 , ** p<0.01)

³⁾ Adjusted by age and gender (* p<0.05 , ** p<0.01, *** p<0.001).

⁴⁾ N.S : No significant differences between normal group and obesity group

⁵⁾ RMR : Resting Metabolic Rate, ⁶⁾ BMR : Basal Metabolic Rate,

⁷⁾ VO₂ : Volume of Oxygen consumption, ⁸⁾ BMI : Body Mass Index, ⁹⁾ RI : Rohrer Index

¹⁰⁾ WHR : Waist-Hip Ratio ¹¹⁾ LBM : Lean Body Mass

a)b) Obesity degree (%) = BMI 50 Percentile according to Korean J Peadiatrics.

a) Normal group defined as a percentile of BMI shorter than 84 percentile.

b) Obesity group defined as a percentile of BMI more than 85 percentile.

11. ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 혈청지질 수준에 미치는 영향

ACE 유전자 다형성에 따라 분류된 비만도에 따른 혈청지질 수준과의 관련성을 살펴본 결과는 다음과 같다(Table 11).

II형에서는 성별과 연령을 보정하기 전에는 TC($p < 0.01$), HDL-C ($p < 0.05$), LDL-C($p < 0.05$), apo A1($p < 0.05$)가 비만군이 정상군에 비해 유의적으로 감소하였다. 그러나, 성별과 연령을 보정한 결과 TC와 LDL-C은 유의적인 차이가 없었다.

반면, ID형에서는 성별과 연령을 보정하기 전에는 모두 유의적인 차이가 없었으나, 보정한 결과 TG($p < 0.05$)와 apo B($p < 0.05$)가 비만군에서 유의적으로 증가하였다.

Table 11. Effects of ACE polymorphism in serum lipids profiles divided obesity degree

serum lipids	II type (n=21)¹⁾		p-value ²⁾ (ad.) ³⁾	ID type (n=41)¹⁾		p-value ²⁾ (ad.) ³⁾
	Normal^{a)} (n=17)	Obesity^{b)} (n=4)		Normal^{a)} (n=24)	Obesity^{b)} (n=17)	
TC ⁴⁾ (mg/dl)	166.23±20.571	135.25±11.086	** (N.S)	160.70±28.010	173.05±40.109	N.S ⁵⁾
HDL-C (mg/dl) ⁶⁾	55.29±8.672	44.50±5.972	* (0.031)*	51.66±12.592	50.17±10.223	N.S
LDL-C (mg/dl) ⁷⁾	96.36±18.904	74.55±11.221	* (N.S)	90.60±22.186	101.23±36.671	N.S
TG (mg/dl) ⁸⁾	72.88±20.062	81.00±12.727	N.S	92.20±42.309	108.23±30.044	N.S (0.048)*
apo B (mg/dl) ⁹⁾	54.50±9.878	47.97±7.178	N.S	54.91±11.700	63.93±19.080	N.S (0.049)*
apo A1 (mg/dl) ¹⁰⁾	149.53±14.241	128.37±15.010	* (0.007)**	145.69±20.384	144.71±20.776	N.S
CRP (mg/dl) ¹¹⁾	1.05±1.885	0.97±0.751	N.S	0.77±1.339	2.99±5.957	N.S
TG/HDL-C ratio ¹²⁾	1.37±0.525	1.87±0.521	N.S	1.98±1.319	2.23±0.726	N.S
TC/HDL-C ratio ¹³⁾	3.05±0.482	3.07±0.427	N.S	3.20±0.650	3.53±0.994	N.S
apoA1/apoB ratio ¹⁴⁾	2.84±0.648	2.76±0.763	N.S	2.76±0.655	2.42±0.653	N.S
apoB/apoA1 ratio ¹⁵⁾	0.36±0.082	0.38±0.096	N.S	0.38±0.088	0.44±0.158	N.S
AI ¹⁶⁾	2.05±0.482	2.07±0.427	N.S	2.20±0.650	2.53±0.994	N.S

¹⁾ Values are Mean ± SD

²⁾ Before adjusted by age and gender (* p<0.05 , ** p<0.01)

³⁾ Adjusted by age and gender (* p<0.05 , ** p<0.01)

⁴⁾ TC : Total Cholesterol, ⁵⁾ N.S : No significant differences between normal group and obesity group

⁶⁾ HDL-C : High Density Lipoprotein cholesterol, ⁷⁾ LDL-C : Low Density Lipoprotein cholesterol,

⁸⁾ TG : Triglyceride, ⁹⁾ apo B : apolipoprotein B, ¹⁰⁾ apo A1 : apolipoprotein A1,

¹¹⁾ CRP : C-Reactive Protein, ¹²⁾ TG/HDL-C ratio : Triglyceride/High Density Lipoprotein Cholesterol,

¹³⁾ TC/HDL-C ratio : Total Cholesterol/High Density Lipoprotein Cholesterol

¹⁴⁾ apo A1/apoB ratio : apolipoprotein A1/apolipoprotein B,

¹⁵⁾ apo B/apo A1 ratio : apolipoprotein B/apolipoprotein A1, ¹⁶⁾ AI (Atherogenic Index),

a)b) Obesity degree (%) = BMI 50 Percentile according to Korean J Peadiatrics.

a) Normal group defined as a percentile of BMI shorter than 84 percentile.

b) Obesity group defined as a percentile of BMI more than 85 percentile.

12. ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 인슐린 저항성 관련인자들에 미치는 영향

ACE 유전자 다형성에 따라 분류된 비만도에 따른 인슐린 저항성과의 관련성을 살펴본 결과는 다음과 같다(Table 12).

II형에서는 연령과 성별을 보정한 결과 비만도에 따른 유의적인 차이가 없던 Glucose($p<0.05$), HbA1c($p<0.05$), insulin($p<0.05$), C-peptide($p<0.01$)에서 모두 차이가 나타났는데, 이는 정상군보다 비만군에서 유의적으로 증가하였기 때문이다. ID형에서는 insulin($p<0.05$)과 C-peptide($p<0.01$)가 정상군보다 비만군에서 유의적으로 증가하였다.

이처럼, 본 연구결과에서는 인슐린저항성 관련 인자가 비만도에 영향을 많이 받는 것으로 나타났는데, 출생이후 체중변화와 인슐린 저항성의 관계를 조사한 Wilkin 등⁸⁴⁾의 연구결과에서도 현재 과체중인 군과 출생 이후 급격한 체중 변화가 있었던 군에서 인슐린 저항성이 높게 나타났다고 보았다.

따라서, 정상이면서 ID형을 가진 소아보다 비만이면서 ID형을 가진 소아가 인슐린저항성과 상관성이 매우 높다고 볼 수 있겠으며, 성인에서의 대사증후군으로 이환되지 않도록 각별히 주의해야 할 것이다.

Table 12. Effects of ACE polymorphism in insulin resistance indices divided obesity degree

Insulin resistance indices	II type (n=21)¹⁾		p-value²⁾ (ad.)³⁾	ID type (n=41)¹⁾		p-value²⁾ (ad.)³⁾
	Normal^{a)} (n=17)	Obesity^{b)} (n=4)		Normal^{a)} (n=24)	Obesity^{b)} (n=17)	
Glucose (mg/dl)	84.64±7.398	88.75±6.500	N.S ⁴⁾ (0.017)*	90.70±10.289	87.58±7.697	N.S (0.047)*
HbA1c ⁵⁾ (%)	5.3±0.032	5.5±0.045	N.S (0.011)*	5.3±0.063	5.5±0.021	N.S
insulin (uIU/ml)	6.34±3.396	13.97±7.584	N.S (0.018)*	10.19±5.476	18.62±9.030	** (0.007)**
C-peptide (ng/ml)	1.37±0.596	2.72±1.317	N.S (0.002)**	1.87±0.660	2.63±0.940	** (0.001)**

¹⁾ Values are Mean ± SD

²⁾ Before adjusted by age and gender (* p<0.05 , ** p<0.01)

³⁾ Adjusted by age and gender (* p<0.05 , ** p<0.01)

⁴⁾ N.S : No significant differences between normal group and obesity group

⁵⁾ HbA1c : Hemoglobin A1c

- a)b) Obesity degree (%) = BMI 50 Percentile according to Korean J Peadiatrics.
a) Normal group defined as a percentile of BMI shorter than 84 percentile.
b) Obesity group defined as a percentile of BMI more than 85 percentile.

13. ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 혈구분석 관련인자들에 미치는 영향

ACE 유전자 다형성에 따라 분류된 비만도에 따른 혈구분석 관련인자들과의 관련성을 살펴본 결과는 다음과 같다(Table 13).

ID형에서 MCV가 정상군에 비해 비만군에서 유의적으로 낮았으나 ($p < 0.05$), 성별과 연령을 보정한 결과 유의적인 차이가 없었다. 그 외 모든 변수들은 보정 전·후로 유의적인 차이가 없었다.

Table 13. Effects of ACE polymorphism in hematologies divided obesity degree

	II type (n=21) ¹⁾		p-value ²⁾ (ad.) ³⁾	ID type (n=41) ¹⁾		p-value ²⁾ (ad.) ³⁾
	Normal ^{a)} (n=17)	Obesity ^{b)} (n=4)		Normal ^{a)} (n=24)	Obesity ^{b)} (n=17)	
WBC ⁵⁾ (k/ $\mu\ell$)	6.98 \pm 1.568	7.40 \pm 1.036	N.S. ⁴⁾	6.72 \pm 1.754	7.81 \pm 2.047	N.S
RBC ⁶⁾ (cell $\times 10^6$ / $\mu\ell$)	4.76 \pm 0.247	4.63 \pm 0.178	N.S	4.84 \pm 0.284	4.92 \pm 0.218	N.S
Hb ⁷⁾ (g/dl)	13.66 \pm 0.871	13.50 \pm 0.346	N.S	14.26 \pm 0.715	14.15 \pm 0.461	N.S
Hct ⁸⁾ (%)	40.57 \pm 2.317	40.30 \pm 1.230	N.S	41.92 \pm 1.986	41.67 \pm 1.324	N.S
MCV ⁹⁾ (fL)	85.10 \pm 2.617	86.97 \pm 3.780	N.S	86.52 \pm 2.857	84.717 \pm 2.653	* (N.S)
MCH ¹⁰⁾ (pg)	28.65 \pm 1.341	29.15 \pm 1.340	N.S	29.46 \pm 1.249	28.77 \pm 1.116	N.S
MCHC ¹¹⁾ (g/dl)	33.67 \pm 0.834	33.50 \pm 0.632	N.S	34.05 \pm 0.838	33.97 \pm 0.657	N.S
PLT ¹²⁾ (k/ $\mu\ell$)	336.76 \pm 104.224	290.50 \pm 50.639	N.S	330.83 \pm 52.404	343.70 \pm 66.752	N.S

¹⁾ Values are Mean \pm SD

²⁾ Before adjusted by age and gender (* p<0.05)

³⁾ Adjusted by age and gender

⁴⁾ N.S : No significant differences between normal group and obesity group

⁵⁾ WBC : White Blood Cell, ⁶⁾ RBC : Red Blood Cell, ⁷⁾ Hb : Hemoglobin,

⁸⁾ Hct : Hematocrit, ⁹⁾ MCV : Mean Corpuscular Volume, ¹⁰⁾ MCH : Mean Corpuscular Hemoglobin,

¹¹⁾ MCHC : Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, ¹²⁾ PLT : Platelet

a)b) Obesity degree (%) = BMI 50 Percentile according to Korean J Pediatrics.

a) Normal group defined as a percentile of BMI shorter than 84 percentile.

b) Obesity group defined as a percentile of BMI more than 85 percentile.

IV. 요약 및 결론

본 연구에서는 서울지역 S 초등학교 3-6학년 학생들 중 62명을 대상으로 신체계측을 통하여 일반적인 특징을 파악하였으며, 혈액학·생화학적 분석과 RMR 측정 및 BMI를 이용한 비만도 판정, ACE 유전자 다형성을 분석하여 혈청지질 수준, 인슐린 저항성 및 RMR 과의 상관성을 알아보고자 하였다.

1. 본 연구 대상자들(총 62명)중에서 ACE 유전자 다형성에 따른 형질분포는 II형 33.9%(21명), ID형 66.1%(41명)로 동양인을 대상으로 조사한 연구와 비교했을 때, ID형이 약 20%정도 더 많이 분포된 것으로 나타났다.
2. 연구 대상자들의 일반적인 특징으로는 다음과 같다.
 - 1) 신체계측 및 RMR과는 모두 성별에 따른 유의적인 차이가 없었다.
 - 2) 혈청지질 수준에서는 여아가 남아에 비해 TG($p<0.05$)와 TG/HDL-C ratio($p<0.05$)가 유의적으로 증가하였다.
 - 3) 인슐린 저항성 관련변수에서는 glucose가 여아에 비해 남아에서 유의적으로 증가하였다($p<0.05$).
 - 4) 혈구분석 관련변수와는 모두 유의적인 차이가 없었다.

3. 성별에 따른 신체계측 및 RMR에 대한 일반적인 특징은 다음과 같다.

- 1) 남아에서는 연령, 신장, RMR, 산소소비량(VO_2)를 제외하고 모든 변수에서 유의적인 차이가 있었다.
특히, BMI($p < 0.001$), % body fat($p < 0.01$), LBM($p < 0.05$) 등은 모두 ID형을 가진 남아가 II형을 가진 남아보다 유의적으로 증가하였다.
- 2) 여아에서는 모든 신체계측 변수들이 ACE 유전형질 간의 유의적인 차이가 없었다.
- 3) RMR은 성별에 따른 유의적인 차이가 없었다.

4. 성별에 따른 혈청지질 수준, 인슐린 저항성 및 혈구분석 관련인자들에 대한 일반적인 특징은 다음과 같다.

- 1) 남아에서는 혈청지질 관련 변수들이 대부분 유전형질 간의 유의적인 차이가 없었으나, CRP가 유의적으로 증가하였다($p < 0.05$).
인슐린 저항성 관련 변수들에서는 insulin과 C-peptide가 유의적으로 증가하였다($p < 0.001$). 그러나, 혈구분석 관련 변수들은 모두 유전형질 간의 차이가 없었다.
- 2) 여아에서는 혈청지질 관련 변수들 중에서는 ID형을 가진 여아가 II형을 가진 여아보다 TG($p < 0.01$), TG/HDL-C ratio($p < 0.05$)가 유의적으로 증가하였다.

인슐린 저항성 관련 변수들 중 II형을 가진 남아보다 ID형을 가진 남아에서 insulin이 유의적으로 증가하였다($p < 0.001$).

혈구분석 관련 변수들은 대부분 유전형질 간의 유의적인 차이가 없었으나, II형을 가진 여아보다 ID형을 가진 여아에서 Hb($p < 0.01$), Hct($p < 0.05$)가 유의적으로 증가하였다.

5. ACE 유전자 다형성이 신체계측 및 RMR에 미치는 결과는 다음과 같다.

1) 신체계측 변수들 중 연령($p < 0.05$), 체중($p < 0.05$), BMI($p < 0.05$), % body fat($p < 0.05$), Fat mass($p < 0.05$)는 모두 ID형이 II형보다 유의적으로 증가하였다.

2) RMR은 ACE 유전형질 간의 유의적인 차이가 없었다.

6. ACE 유전자 다형성이 혈청지질 수준에 미치는 결과는 다음과 같다.

혈청지질 변수들의 대부분이 유전형질 간의 차이가 없었다.

그러나, TG($p < 0.01$)와 TG/HDL ratio($p < 0.05$)는 둘 다 ID형을 가진 남아에 비해 ID형을 가진 여아에서 유의적으로 증가하였다.

7. ACE 유전자 다형성이 인슐린 저항성 관련인자에 미치는 결과는 다음과 같다.

ACE 유전자 다형성에 따른 인슐린 저항성 관련 인자들 중에서 insulin ($p < 0.01$)과 C-peptide($p < 0.05$)는 II형보다 ID형에서 유의적으로 증가하였다. 이는 ID형을 가진 여아에서 혈청 insulin과 C-peptide가 유의적으로 증가하여 유전형질 간의 차이를 보여주었다.

8. ACE 유전자 다형성이 혈구분석 관련인자에 미치는 결과는 다음과 같다.

혈구분석 관련인자들 중 RBC($p < 0.05$), Hb($p < 0.01$), Hct($p < 0.05$)가 II형에 비해 ID형이 유의적으로 증가하였으나, 성별 간의 차이는 없었다. 따라서, 혈구분석 관련변수에는 성별보다 ACE 유전자 변수가 크게 작용하는 것으로 보인다.

9. ACE 유전자 다형성에 따라 비만도(대한소아과학회 분류법)를 “정상군”과 “비만군”으로 분류하였다. 본 연구는 II형이 정상군($n=17$)과 비만군($n=4$)으로, ID형이 정상군($n=24$)과 비만군($n=17$)으로 나타났다.

10. ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 신체계측 및 RMR에 미치는 결과는 다음과 같다.

1) ACE 유전자 형질에 따른 비만도는 연령과 성별을 보정한 결과, 유전형질에 따른 비만도가 대부분 유의적인 차이를 보였다. 특히, II형은 BMR($p < 0.001$), % body fat($p < 0.05$), LBM($p < 0.001$), 장골상부(Suprailiac)($p < 0.05$)가 정상군에 비해 비만군에서 유의적으로 증가하였으나, 연령과 성별을 보정하지 않았을 경우에는 모두 유의적인 차이가 없었다.

ID형은 BMI($p < 0.001$), Fat mass($p < 0.001$), Muscle($p < 0.001$), 견갑골 하부(Subscapular)($p < 0.01$)에서 유의적으로 차이가 났는데, 이는 ID형을 가진 비만군이 유의적으로 증가하였기 때문이다.

2) II형에서의 RMR은 연령과 성별을 보정한 결과 비만군에서 유의적으로 증가하였으나($p < 0.05$), ID형에서의 RMR은 비만도와 관련이 없었다. 따라서, RMR은 ACE 유전자보다 비만도의 영향력을 받는 것으로 나타났다.

11. ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 혈청지질 수준에 미치는 결과는 다음과 같다.

II형에서는 HDL-C($p < 0.05$)과 apo A1($p < 0.01$)가 정상군에 비해 비만군에서 유의적으로 감소하였다. ID형에서는 TG($p < 0.05$)와 apo B($p < 0.05$) 둘 다 정상군에 비해 비만군에서 유의적으로 증가하였다.

12. ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 인슐린 저항성 관련인자에 미치는 결과는 다음과 같다.

II형에서는 연령과 성별을 보정한 결과 비만도에 따른 유의적인 차이가 없었던 Glucose, HbA1c, insulin, C-peptide가 모두 차이가 나타났는데, 이는 정상군보다 비만군에서 유의적으로 증가하였기 때문이다($p < 0.05$). 반면, ID형에서는 insulin과 C-peptide가 정상군보다 비만군에서 유의적으로 증가하였다($p < 0.05$, $p < 0.01$).

13. ACE 유전자 다형성에 따른 비만도가 혈구분석 인자들과 관련성을 살펴본 결과 모두 유의적인 차이는 없었다.

14. 본 연구의 변수 간 상관관계 연구에서는 RMR은 BMI와 muscle, RI는 BMI와 fat mass, AI는 TG/HDL-C ratio와 apo B/apo A1 ratio, IR은 BMI, % body fat, WHR, TG/HDL-C ratio에서 상관성을 보였다.

이상의 결과를 종합해 볼 때, ID형에서 TG, apo B가 증가하는 혈청 지질이상증이 나타났으며, 연령과 성별을 보정한 결과 비만도와 상관없이 insulin과 C-peptide가 유의적으로 증가하여 인슐린 저항성과 관련성이 있는 것으로 나타났다($p < 0.001$). 따라서, ACE 유전자 형질이 ID형이면서 소아 비만일 경우, 향후 인슐린 저항성이 증가하여 대사증후군의 위험도가 높을 것으로 우려된다. 그러나, RMR은 ID형보다 비만도에 영향을 더 받기 때문에 유산소 운동프로그램과 식사조절에 따라 체중을 조절한다면 대사증후군의 위험도를 감소시킬 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/
2. Catherine, Viney C, Richardson K, Ross K. Childhood and adolescent obesity. 4th ed. *Academic Press, New York* pp. 148-167 , 1999
3. www.kfda.or.kr “어린이 비만, 이제 남의일이 아니다.”
식품의약품안정청, 2005
4. 박영신, 이동환, 최중명, 강윤주, 김종희. 23년간 서울지역 초.중.고등학생의 비만추이. *대한소아과학회* 47(3) : 2004
5. 이윤나, 이행신, 장영애, 이해정, 김초일. Nutrition Status of Micronutrients in Korean Obese Populations. *대한비만학회지* 14(2) : 94, 2005
6. 강윤주, 홍창호, 홍영진. 서울시내 초.중.고 학생들의 최근 18년간(1979-1996) 비만도 변화추이 및 비만아 증가양상. *한국영양학회지* 30(7) : 832-839, 1997
7. 김영혜, 박남희, 이선미. 비만관리프로그램이 초등학교 비만아동의 비만도, 신체조성, 체력, 지식 및 식행동에 미치는 효과. *아동간호학회지* 10(1) : 14-21, 2004
8. 이진복, 이정오, 김성원, 강재현, 양윤준. 서울시내 일부 초등학교 아동에서 비만의 유병률 및 위험요인. *가정의학회지* 21(7) : 866-873, 2000
9. 이흥규. 비만과 관련된 질환. *대한비만학회지* 1(1) : 34-39, 1992

10. 이동환. 소아비만증의 증상과 진단. *대한비만학회지* 1(1) : 40-47, 1992
11. 안홍석, 박진경, 이동환, 백인경, 이종호, 이양자. *한국영양학회지* 27(1) : 79-89, 1994
12. 박진경, 안홍석, 이동환. 중등도 및 고도 비만아의 식이섭취 실태와 섭식 행동 양상에 관한 연구. *대한비만학회지* 4(1) : 43-50, 1995
13. 김은경, 이애랑, 김지주, 김민희, 김진숙, 문현경. 비만아동의 비만정도에 따른 생화학적 상태와 식습관 및 식행동에 관한 연구. *대한영양사회학술지* 6(2) : 161-170, 2000
14. 강형숙. 소아비만에 관한 문헌고찰. *한국체육학회지* 41(5) : 927-943, 2002.
15. 원혜숙, 한성숙, 오세영, 김혜영, 김우경, 이현숙, 장영애, 조성수, 김숙희. 한국 초·중·고등학생 비만의 BMI 기준 제시 및 체력과의 관계에 대한 연구. *한국식품영양학회지*. 33(3) : 279-288, 2000
16. 조용욱, 김수경. 동맥경화증 발생에서 아디포넥틴 유전자 다형성의 역할. *대한내분비학회지* 20(1) : 8-11, 2005
17. Matthias Barton, Renata Carmona, Henning Morawietz, Livius V. d'Uscio, Winfried Goettsch, Heinz Hillen, Christian C. Haudenschild, Jose E. Krieger, Klaus Munter, Thomas Lattmann, Thomas F. Luscher, Sidney Shaw. Obesity Is Associated With Tissue-Specific Activation of Renal Angiotensin-Converting Enzyme In Vivo Evidence for Regulatory Role of Endothelin. *Hypertension* 3(part2) : 329-336, 2000

18. Ferrannini E, Seghieri G, Muscelli E. Insulin and the renin-angiotensin-aldosterone system : influence of ACE inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 24 : S61-69, 1994
19. Ambrosioni E, Bacchelli S, Degli Esposti D, Borghi C. Ace-inhibitors and atherosclerosis. *Eur J Epidemiol* 8 : 120-126, 1996
20. Cassis LA, Saye JA, Peach HJ. Location and regulation of rat angiotensinogen messenger RNA. *Hypertension* 11 : 591-596, 1988
21. Jones BH, Standridge MK, Taylor JW, Moustaid N. Angiotensinogen gene expression in adipose tissue : analysis of obese models and hormonal and nutritional control. *Am J Physiol* 273 : R236-242, 1997
22. Crandall DL, Gordon G, Hezlinger HE, et al. Transforming growth factor alpha and atrial natriuretic peptide in white adipose tissue depots in rats. *Eur J Clin Invest* 22 : 676-680, 1992
23. Jonsson JR, Game PA, Frewin DB. The expression and localization of the angiotensin-converting enzyme mRNA in human adipose tissue. *Blood* 3 : 72-75, 1994
24. Crandall DL, Herzlinger HE, Saunders BD, Armellino DC, Kral JG. Distribution of angiotensin II receptors in rat and human adipocytes. *J Lipid Res* 35 : 1378-1385, 1994
25. Giacchetti, G., Faloia, E., Mariniello, B., Sardu, C., Gatti, C., Camilloni, M.A., Guerrieri, M., & Mantero, F. Overexpression of

the renin-angiotensin system in human visceral adipose-tissue in normal and overweight subjects. *American Journal of Hypertension* 18 : 695-702, 2002

26. Cho JH, Bae MH, Lee KW, Jin JH, Sim CS, Im SK, Association of the ACE Gene Polymorphism with Hemodynamics under Exercise Stress Condition in Normotensive Healthy Men. *The Korean Journal of Physical Education*, 42(6) : 857-867, 2003
27. Hubert, C., Houot, A.M., Corvol, P., Soubrier, F. Structure of the angiotensin I -converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J. Biol. Chem.* 266(33) : 1537-1583, 1991
28. Danser AH, Schalekamp MA, BAX WA, van den Brink AM, Saxena, PR, Riegger GA, Schunkert H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 92(6) : 1387-1388, 1995
29. Prasad A, Narayanan S, Waclawiw MA, Epstein N, Quyyumi AA. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene determines coronary vascular tone and nitric oxide activity. *J Am Coll Cardiol* 36(5) : 1579-1586, 2000
30. Perticone F, Ceravolo R, Lacopino S, Ventura G, Maio R, Gulletta E, Perrotti N, Mattioli PL. Relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and insulin resistance in

never-treated hypertensive patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*
86(1) : 172-178, 2001

31. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi MA, Hemingway H, Statters D, Jubbs M, Girvain M, Varnava A, World M, Deanfield J, Talmud P, McEwan JR, McKenna WJ,umphries S. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 96(3) : 741-747, 1997
32. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou J-P, Arveiler D, Luc G, Bard J-M, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor of myocardial infarction. *Nature* 359 : 641-644, 1992
33. Raynolds MV, Bristow MR, Bush EW, Abraham WT, Lowes BD, Zisman LS, Taft CS, Perryman MB. Angiotensin-convertingenzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 342 : 1073-1075, 1993
34. Marian AJ, Yu Q-T, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 342 : 1085-1086, 1993
35. Schunkert H, Hense H-W, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Rieger GAJ. Association between a deletion polymorphism

- of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 330 : 1634-1638, 1994
36. Nakai K, Itoh C, Miura Y, Hotta K, Musha T, Itoh T, Miyakawa T, Iwasaki R, Hiramori K. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with Serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circulation* 90 : 2199-2202, 1994
37. Johns BH, Standridge MK, Moustaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 138 : 1512-1519, 1997
38. Giacchetti, G., Faloiu, E., Mariniello, B., Sardu, C., Gatti, C., Camilloni, M.A., Guerrieri, M., & Mantero, F. Overexpression of the renin-angiotensin system in human visceral adipose-tissue in normal and overweight subjects. *American Journal of Hypertension* 18 : 695-702, 2002
39. van Harelen, V., Elizalde, M., Ariapart, P., Bergstedt-Lindqvist, S., Reynisdottir, S., Hoffstedt, J., Lundkvist I., Bringman, S., & Arner, P. The association of human adipose angiotensinogen gene expression with abdominal fat distribution in obesity. *International Journal of Obesity* 24 : 673-678, 2000a
40. van Harelen, V., Ariapart, P., Hoffstedt, J., Lundkvist I., Bringman, S., & Arner, P. Increased adipose angiotensinogen gene expression in

- human obesity. *Obesity Research* 8 : 337-341, 2000b
41. Perticone F, Ceravolo R, Iacopino S, Cloro C, Ventura G, Maio R, Gulletta E, Perrotti N, Mattioli PL. Relationship between Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Insulin Resistance in Never-Treated Hypertensive Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 86(1) : 172-178, 2001
 42. Yu SM. How do we evaluate and diagnose obesity in childhood? *The Korean Journal of Obesity.* 14(2) : 53, 2005
 43. Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. The utility of body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents : a validation study. *J. Pediatr* 132 : 204-210, 1998
 44. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 18(6) : 499-502, 1972
 45. Murata M, Fujita Y, Okuni M. Strategies of screening for hyperlipidemia(dyslipoproteinemia) in school-age children in the Tokyo area. *Prev Med.* 12(6) : 810-814, 1983
 46. Brandi LS, Bertolini R, Calafa M. Indirect calorimetry in critically ill patients: clinical applications and practical advice. *Nutrition.* 13(4): 349-358, 1997

47. Kirkland L. Effects of ventilator resetting on indirect calorimetry measurement—the importance of patience. *Crit Care Med.* 27(3) : 531-539, 1999
48. Brandi LS, Bertolini R, Santini L, Cavani S. Effects of ventilator resetting on indirect calorimetry measurement in the critically ill surgical patient. *Crit Care Med.* 27(3) : 531-539, 1999
49. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol.* 109(1-2) : 1-9, 1949
50. Evans AE, Poirier O, Kee F, Lecerf L, McCrum E, Falconer T, Crane J, O'Rourke DF, Cambien F. Polymorphisms of the angiotensin-converting-enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease. *Q J Med.* 87(4) : 211-214, 1994
51. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I : risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med.* 255(2) : 188-205. 2004
52. Walldius G, Angelin B, Eriksson M. The apoB/apoA-I ratio is better myocardial infarction marker than lipids *Lakartidningen.* 103(10) : 751-752, 2006
53. Yu KH, Son CS, Dockgo YC. Studies on Serum Lipids in Primary School Children. *Korea University medical journal* 28(1) : 283-295, 1991

54. Um JY, Mun KS, An NH, Kim PG, Kim SD, Song YS, Lee KN, Lee KM, Wi DH, You YO and Kim HM. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and BMI in obese Korean women. *Clinica Chimica Acta* 328 : 173-178, 2003
55. Lee KW, Kwon SO. The Effects of Maximal Exercise with ACE Gene Polymorphism on Blood Apo A, Apo B. *J of Sport and Leisure Studies* 21 : 577-586, 2004
56. Choi SJ, Kim SH. Influence of Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism on Physical Fitness in Response to Combined Training in Male Students. *The Korean J of Exercise Nutrition* 7(2) : 119-125, 2003
57. Khil JH, Park H, Cha BK. ACE Polymorphism and Cardiopulmonary Capacity in Athletes. *The Korean J of Exercise Nutrition* 6(2) : 77-84, 2002
58. Han SC, Jo HC, Shin YO, Oh JK. Correlation between the Genotypes of ACE and Apo E, Cardiorespiratory Endurance Fitness, and Blood Lipid Contents of Elite Judo players. *The Korean J of Physical Education* 41(2) : 689-700, 2002
59. Jo JH, Bae MH, Lee KW, Jin JH, Sim CS, Im SG. Association of the ACE Gene Polymorphism with Hemodynamics under Exercise Stress Condition in Normotensive Healthy Men. *The Korean J of Physical Education* 42(6) : 857-867, 2003

60. Jung AR, Kang HS, Lee DT. Physical Morphology, Fitness, and Eating Behavior to ACE Genotype of Korean Elite Female Athletes. *J. Korean. Soc. Living. Environ. Sys.* 11(4) : 290-294, 2004
61. Ishigami T, Iwamoto T, Tamura K, Yamaguchi S, Iwasawa K, Uchino K, Umemura S, Ishii M. Angiotensin I converting enzyme(ACE)gene polymorphism and essential hypertension in Japan. Ethnic difference of ACE genotype. *Am J Hypertens.* 8(1) : 95-97, 1995
62. Okumura K, Matsui H, Kawakami K, Numaguchi Y, Kaneko S, Morishima I, Mokuno S, Toki Y, Hayakawa T. Relationship between the apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme genotypes and LDL particle size in Japanese subjects. *Clin Chim Acta.* 285(1-2) : 91-103, 1999
63. Higaki J, Baba S, Katsuya T, Sato N, Ishikawa K, Mannami T, Ogata J, Ogihara T. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men : the Suita Study. *Circulation.* 101(17) : 2060-2065, 2000
64. Zaman MM, Yoshiike N, Date C, Yokoyama T, Matsumura Y, Ikemoto S, Tanaka H. Angiotensin converting enzyme genetic polymorphism is not associated with hypertension in a cross - sectional sample of a Japanese population: the Shibata Study. *J Hypertens.* 19(1) : 47-53, 2001

65. Mannami T, Katsuya T, Baba S, Inamoto N, Ishikawa K, Higaki J, Ogihara T, Ogata J. Low potentiality of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism as a useful predictive marker for carotid atherogenesis in a large general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke*. 32(6) : 1250-1256, 2001
66. Nakahara K, Matsushita S, Matsuoka H, Inamatsu T, Nishinaga M, Yonawa M, Aono T, Arai T, Ezaki Y, Orimo H. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene affects heart weight. *Circulation*. 101(2) : 148-151, 2000
67. Lee YJ, Tsai JC. ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 World Health Organization definition of metabolic syndrome in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 25(6) : 1002-1008, 2002
68. Zhao B, Moomhala SM, Tham S, Lu J, Chia M, Byrne C, Hu Q, Lee LK. Relationship between angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and VO(2max) of Chinese males. *Life Sci*. 73(20) : 2625-2630, 2003
69. Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM, Ferrell RE. The Insertion / Deletion Polymorphism of the ACE Gene Is Related to Insulin Sensitivity in Overweight Women. *Diabetes Care* 24 : 1646-1652, 2001
70. Hagberg JM, McCole SD, Brown MD, Ferrell RE, Wilund KR,

- Huberty A, Douglass LW, Moore GE. ACE insertion/deletion polymorphism and submaximal exercise hemodynamics in postmenopausal women. *J Appl Physiol.* 92(3) : 1083-1088, 2002
71. Rankinen T, Gagnon J, Perusse L, Chagnon YC, Rice T, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 279(1) : H368-H374, 2000
72. Hagberg JM, Ferrell RE, McCole SD, Wilund KR, Moore GE. VO2 max is associated with ACE genotype in postmenopausal women. *J Appl Physiol.* 85(5) : 1842-1846, 1998
73. Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermajer DS, Trent RJ. Elite endurance athletes and the ACE allele—the role of genes in athletic performance. *Hum Genet* 103 : 48-50, 1998
74. Jacobsen P, Tarnow L, Carstensen B, Hovind P, Poirier O, Parving HH. Genetic variation in the Renin-Angiotensin system and progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 14(11) : 2843-2850, 2003
75. Fuentes RM, Perola M, Nissinen A, Tuomilehto J. ACE gene and physical activity, blood pressure, and hypertension:a population study in Finland. *J Appl Physiol.* 92(6) : 2508-12, 2002
76. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier

- F. An Insertion/Deletion Polymorphism in the Angiotensin I-converting Enzyme Gene Accounting for Half the Variance of Serum Enzyme Levels. *J Clin Invest.* 86(4) : 1343-1346, 1990
77. Bouhanick B, Gallois Y, Hadjadj S, Boux de Casson F, Limal JM, Marre M. Relationship between glomerular hyperfiltration and ACE insertion/deletion polymorphism in type 1 diabetic children and adolescents. *Diabetes Care.* 22(4) : 618-22, 1999
78. Perticone F, Ceravolo R, Iacopino S, Cloro C, Ventura G, Maio R, Gulletta E, Perrotti N, Mattioli PL. Relationship between Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Insulin Resistance in Never-Treated Hypertensive Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 86(1) : 172-178, 2001
79. Nagi DK, Foy CA, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Grant PJ, Knowler WC. Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) Gene Polymorphism, Plasma ACE Levels, and Their Association With the Metabolic Syndrome and Electrocardiographic Coronary Artery Disease in Pima Indians. *Metabolism* 47(5) : 622-626, 1998
80. Riera-Fortuny C, Real JT, Chaves FJ, Morales-Suarez-Varela M, Martinez-Triguero ML, Morillas-Arino C, Hernandez-Mijares A. The relation between obesity, abdominal fat deposit and the angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and its association with coronary heart disease. *International Journal of*

- Obesity* 29 : 78-84, 2005
81. Tanriverdi H, Evrengul H, Tanriverdi S, Turgut S, Akdag B, Kaftan HA, Semiz E. Improved endothelium dependent vasodilation in endurance athletes and its relation with ACE I/D polymorphism. *Circ J.* 69(9) : 1105-1110, 2005
 82. Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, Hayward M, Holliman DE, Jubb M, World M, Thomas EL, Brynes AE, Saeed N, Barnard M, Bell JD, Prasad K, Rayson M, Talmud PJ, Humphries SE. Human gene for physical performance. *Nature* 393 : 221-222, 1998
 83. Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol.* 87(4) : 1313-1316, 1999
 84. Wilkin TJ, Metcalf BS, Murphy MJ, Kirkby J, Jeffery AN, Voss LD. The relative contributions of birth weight, weight change, and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year-olds : the EarlyBird Study. *Diabetes.* 51(12) : 3468-3472, 2002

ABSTRACT

Studies on Serum Lipids Profiles, Insulin Resistance & Resting Metabolic Rate according to ACE Polymorphism in Korean Elementary School Students.

Kwon In-Su

Department of Food & Nutrition

The Graduated School

Sungshin Women's University

Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) is a key enzyme of the Renin-Angiotensin System (RAS). Contrast to the role of RAS in kidney, the local RAS in adipose tissue devorted to the regulation of fat metabolism and differentiation of adipocytes.

ACE may be involved in obesity-related metabolic syndrome.

Sixty-two elementary school boys and girls were participated in the finding of the relationship among anthropometrics, biochemistry on serum lipids, insulin resistance, RMR measurements, and obesity degree according to ACE gene polymorphism.

The results of this study were as following ;

1. The distribution and allele frequency of the ACE gene polymorphism were indicated to II type(33.9%, n=21) and ID type(66.1%, n=41). Compared to the orients studies, II type was increased 20% more than this study.
2. No significantly differences between male and female in RMR.
3. There was significantly increased to CRP($p<0.05$), insulin($p<0.01$), C-peptide($p<0.001$) in ID male than II male.
4. There was significantly increased to TG($p<0.01$), TG/HDL-C ratio($p<0.05$) in ID female than II female.
5. There was significantly increased to insulin($p<0.001$) in ID female than II female.
6. There was significantly increased to age($p<0.05$), weight($p<0.05$), BMI($p<0.05$), % body fat($p<0.05$), fat mass($p<0.05$) in ID than II.
7. There was significantly increased to TG($p<0.01$), TG/HDL-C ratio($p<0.05$) in II female than ID male.

8. There was significantly increased to insulin($p<0.01$), C-peptide ($p<0.05$) in ID than II.
9. Most of all anthropometrics parameters were significantly increased obesity group than normal group.
10. There was significantly increased to RMR($p<0.05$) between normal group and obesity group in II, but there was no significant differences in ID.
In Summary, RMR has effects more obesity degree than ACE genotypes.
11. There was significantly increased to insulin resistance indices between normal group and obesity group as the results of adjusted age and sex.
12. There was showed correlation among BMI, Muscle, and RMR.
13. There was showed correlation among BMI, %body fat, WHR, and TG/HDL-C ratio.