Original Articles Korean Circulation J 1999;29(7):663-672

한국인에서 Lipoprotein Lipase 유전자의 유전적 다형성과 관상동맥질환과의 관련성

서울대학교 의과대학 내과학교실,[1] 의학연구원 심장연구소[2]
박진식[1] · 채인호[1] · 김효수[1] · 주재란[2] · 손대원[1]
오병희[1] · 이명묵[1] · 박영배[1] · 최윤식[1] · 이영우[1]

Association of Lipoprotein Lipase Gene Polymorphism and Coronary Artery Disease in Korean

Jinsik Park, MD[1], Inho Chae, MD[1], Hyosoo Kim, MD[1], Jaeran Ju[2]
Daewon Sohn, MD[1], Byunghee Oh, MD[1], Myungmook Lee, MD[1],
Youngbae Park, MD[1], Yunsik Choi, MD[1] and Youngwoo Lee, MD[1]

[1]Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine
[2]Heart Research Institute of Seoul National University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background : The accumulation of lipoprotein and monocyte in the intima of the arterial wall is the most important step of the development of coronary artery disease (CAD). Lipoprotein lipase (LPL) plays an anti-atherogenic role by lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, but, it may also act as a receptor of some lipoproteins and monocyte at the arterial wall and act as a atherogenic molecule. Previous studies showed somewhat contradictory results about the association of CAD and LPL polymorphisms and mutations. Racial and dietary difference may contribute to these contradictory results. In this study, we tried to find out the association of CAD and the genetic variation of the LPL (PvuⅡ RFLP in intron 6, HindⅢ RFLP in intron 8 and Ser 447 Ter mutation in exon 9) in Korean population. **Method and Result** : CAD patients (n=146), confirmed by coronary angiography and healthy Korean adult volunteers (n=110) were genotyped for PvuⅡ/HindⅢ RFLP and Ser447Ter mutation of the LPL gene by PCR-digestion method. Between two groups, the genotype frequency of these genetic variations was not different. But, the genetic variations showed different effect on lipid profile and body mass index (BMI) in the CAD group and in the control group. In the CAD group, P1 allele carriers showed higher total cholesterol (P1P1+P1P2 : P2P2=216±51 mg/dl : 198±38 mg/dl, p=0.039) and higher LDL cholesterol level (P1P1+P1P2 : P2P2=143±46 mg/dl : 126±36 mg/dl, p=0.047), and H1 allele carriers had lower Body mass index than non-carriers (23.8±2.3 kg/m^2 : 24.8±2.9 kg/m^2, p=0.047). In the control group, the Ser447Ter mutation carriers had higher HDL cholesterol level than non-carriers (59±10mg/dl versus 53±11mg/dl, p=0.049) and patients with P1 allele showed lower body mass index (P1P1+P1P2 : P2P2=23.1±2.6 kg/m^2 : 24.5±2.6 kg/m^2, p=0.006). **Conclusion** : In Korean, PvuⅡ/HindⅢ RFLP and Ser447Ter mutation was not associated with CAD, and they showed different effect on the lipid profile and on the body mass index according to the study group. These results

논문접수일 : 1999년 4월 6일
심사완료일 : 1999년 6월 9일
교신저자 : 김효수, 110 - 744 서울 종로구 연건동 28 서울대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (02) 760 - 2226 · 전송 : (02) 766 - 8904
E - mail : hyosoo@plaza.snu.ac.kr

suggests that the phenotypic characteristics of the LPL gene of the Korean people are different from those of occidental people. **(Korean Circulation J 1999;29(7):663-672)**

KEY WORDS : Lipoprotein lipase · HindIII · PvuII · Ser447Ter mutation · Coronary artery disease.

서 론

관상동맥질환의 발생은 혈관 내막에 지단백이 축적되면서 시작되며, 축적된 지단백들은 산화와 당화 등의 변화를 거치면서, 주변 혈관내피세포 및 단핵구와의 상호작용을 통해 단핵구와 지단백의 혈관내막으로의 침투를 촉진하게 된다.[1-3] 혈관내막으로 들어오는 지단백과 다시 혈중으로 돌아가는 지단백이 균형을 이룬 상태가 여러 인자들에 의해서 깨지게 되면 혈관내막에 지단백이 축적되는 것이다. 고지혈증은 혈관내막으로 침투하는 지단백의 양을 증가 시키고, 국소적인 adhesion molecule의 발현은 혈관내막에 들어온 지단백과 단핵구들이 다시 혈중으로 돌아가는 것을 억제하여 지단백 출입의 균형을 깨뜨려 관상동맥 질환을 일으키게 된다.

LPL은 여러 조직의 실질세포에서 생성되고 모세혈관의 혈관내피세포에 부착되어 기능을 하는 glycoprotein이다.[4] LPL은 효소로서의 기능과 구조단백으로의 기능을 가지고 있다.

효소로서 LPL은 혈관내피세포의 표면에 존재하면서, 초저밀도 지단백(이하 VLDL)또는 킬로미크론(이하 CM)과 같은 지단백 내의 중성지방을 가수분해 하며, 이 과정에서 활성형의 고밀도 지단백(이하 HDL)을 형성함으로써 관상동맥질환의 진행을 억제하는 인자로서 작용하게 된다.[4)5)]

효소로서의 역할이외에 LPL은 혈관내피세포의 내강측 표면 또는 혈관 벽의 세포외 기질(extracellular matrix)에 존재하면서 지단백(특히, 산화된 LDL)과 단핵구의 수용체로서 작용한다. 이로 인해 지단백과 단핵구가 혈관내막에 저류되어 관상동맥질환의 유발인자로 작용하게 된다.[6-8] Yla-Herttuala 등은 죽상경화반의 평활근세포와 대식구에서 LPL의 유전자 발현이 일어남을 보고하였고, [9)10)] Rutledge 등은 LPL과 산화된 LDL에 의해서 혈관 내막의 투과성이 증가함을 보고하였고,[6)] Obunike 등은 LPL에 의해서 heparan sulfate에 단핵구와 LDL의 부착이 증가함을 보고하여서[7)8)] LPL의 구조단백으로서의 역할이 관상동맥을 유발하는 쪽으로 작용할 것이라는 가정을 뒷받침 하고 있다.

지질대사이상이 관상동맥질환의 발생에 가장 중요한 위험 인자인 것은 이미 여러 연구에서 밝혀져 왔으며,[11-13)] 이중 고중성지방혈증과 낮은 HDL콜레스테롤 농도를 보이는 경우가 가장 흔한 이상이다.[14)] 돌연변이나 유전적다형성에의한 LPL의 기능이상은 이런 형태(고중성지방혈증과 낮은 HDL콜레스테롤 농도를 보이는 것)의 지질이상을 유발함으로써 관상동맥질환의 유발인자로서 작용할 수 있으며, 지질대사와 관계없이 구조단백으로서의 기능에 이상을 유발하여 관상동맥질환의 억제 또는 유발인자로 작용할 수도 있다. Jukema 등은 LPL유전자의 Asp9Asn 돌연변이가 있는 경우 지질농도를 대응시킨(lipidmatched) 돌연변이가 없는 대조군 보다 관상동맥질환의 진행이 빠른 것을 보고하여 구조단백으로서의 기능이 관상동맥질환의 진행에 기여할 것이라는 가설을 뒷받침 하고 있다.[15)]

LPL의 기능의 양면성은 그 동안 LPL과 관상동맥질환의 관계에 대한 연구에서 연구 대상군과 대상 돌연변이나 유전자 다형성에 따라서 다양한 결과가 나오는데 기여했을 것으로 생각된다.

Exon 부위에서 일어나는 돌연변이에 대한 연구들을 살펴보면, Kastelein 등은 Asp9Asn 돌연변이가 promoter 부위에서 일어나는 T-93G 돌연변이와 함께 있는 군에서 총콜레스테롤과 중성지방치가 낮았으며, HDL콜레스테롤 치가 높았고, 관상동맥질환자 군에서 이 두 가지 돌연변이가 함께 있는 것이 더 많이 발견됨을 보고하였다.[16)] Wittrup 등은 Asn291Ser돌연변이가 있는 군에서 중성지방 치가 증가하고, HDL콜레스테롤 치가 감소해 있으며, 여성에서 관상동맥질환의 위험인자로 작용함을 보고하였다.[17)] 또, Galton 등은 Ser447 Ter돌연변이(447번째 아미노산의 codon이 termination codon으로 바뀌는 nonsense mutation)가 혈중 지질농도를 관상동맥질환을 예방하는 쪽으로 변화 시키며(HDL콜레스테롤 증가, 중성지방감소, 총콜레스테롤 감소), 관상동맥질환군에서 이 돌연변이가 적게

발견됨을 보고하였다.[18] 하지만, Minnich 등은 Gly188 Glu, Pro207 Leu, Asp250Asn 그리고 Asn291Ser 돌연변이의 빈도가 조기관상동맥질환군과 대조군 사이에 차이가 없음을 보고 하여 앞서의 연구들과 다른 결과를 보여주었다.[19]

또, intron 부위에서 발견되는 유전자 다형성에 대한 연구를 살펴보면, Thorn 등과 Regis - Bailly 등은 intron 8에서 발견되는 HindIII RFLP(restriction fragment length polymorphism)부위 중 H2대립유전자(HindIII 제한효소 절단부위가 있는 대립유전자)가 관상동맥질환자에서 많이 발견됨을 보고하였다.[20-22] 또, Chen등은 H2H2 유전자형을 가진 군에서 경동맥 동맥벽두께가 증가해 있음을 보고하여 HindIII RFLP가 동맥경화증과 관계가 있음을 보여주었다.[23] 서양인을 대상으로 했던 Thorn과 Regis - Bailly의 연구에서 H2 대립유전자가 관상동맥질환과 관련이 있었던 반면, Ye 등은 중국인 관상동맥질환자를 대상으로 한 연구에서 HindIII RFLP부위의 대립유전자의 빈도가 대조군과 다르지 않음을 보고하여서 유전적 다형성의 효과가 인종에 따라 다를 수있음을 시사하고 있다.[24]

이런 인종적인 차이는 외국의 연구결과를 토대로 한 관상동맥질환의 예방 및 치료법을 한국인에게 적용하고, 같은 치료효과를 기대하는 것을 어렵게 한다. 그러므로, 관상동맥질환의 발생과 진행에 가장 중요한 역할을 하는 두가지 요인, 고지혈증과 adhesion molecule에 모두다 영향을 줄 수 있는 LPL의 유전자적인 변화가 한국인에서 발생한 관상동맥질환과 어떤 관계가 있는 지를 확인하는 것은 매우 중요할 것으로 생각된다.

최근에 고중성지방혈증이 관상동맥질환 발생의 독립적인 위험인자로서 다시 주목 받고 있는 가운데,[14][25] 본 연구에서는 한국인에서 LPL유전자의 변화와 관상동맥질환과의 관계를 알아보고자 하였고, 이를 위하여 LPL유전적 다형성 중 가장 흔히 발견되는 intron 8의 HindIII RFLP부위와 intron 6의 PvuII RFLP 부위, 그리고, LPL유전자의 돌연변이중 빈도가 가장 높은 Ser447 Ter 돌연변이를 대상으로 하여 분석하였다.

방 법

대 상

1995년 6월부터 1996년 5월까지 서울대학교병원에서 관상동맥 조영술을 시행 받은 환자 중에서 50%이상의 협착이 있는 환자를 관상동맥질환 환자군(n=146)으로 하였고, 당뇨, 고혈압 그리고 심질환의 기왕력이 없는 건강한 한국인 자원자를 대조군(n=110)으로 하였다. 대조군은 신체검진, 혈압측정, 일반혈액검사, 공복시 혈당, 공복시 혈중 지질농도, 심전도 그리고 심초음파검사를 시행하여 당뇨, 고혈압 그리고 심질환이 없음을 확인하였다(단, 고콜레스테롤 혈증을 동반하지 않은 고중성지방혈증을 가진 사람은 정상대조군에 포함시켰다).

유전자 다형성의 분석

중합효소 연쇄반응(이하 PCR)을 이용하여 증폭된 유전자를 제한효소(restriction enzyme)로 절단한 후, agarose gel에서 전기영동을 시켜 절단부위 유무를 확인하였다(Fig. 1).

시발체

사용된 시발체는 Mattu 등의 연구에 사용되었던 것을 이용하였으며,[26] 그 염기서열은 다음과 같다.

PvuII RFLP : 5′ upstream, 5′ - ATC AGG CAA TGC GTA TGA GGT AA - 3′
3′ downstream, 5′ - GAG ACA CAG ATC TCT TAA GAC - 3′

HindIII RFLP : 5′ upstream, 5′ - GAT GTC TAC CTG GAT AAT CAA AG - 3′

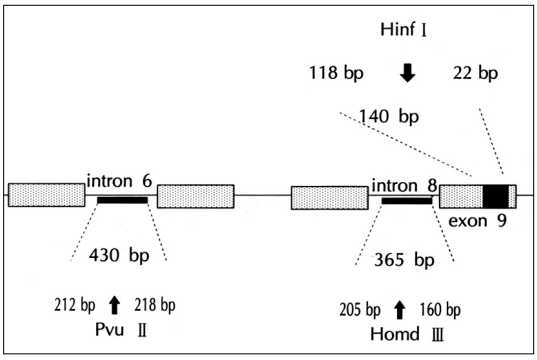

Fig. 1. schematic diagram shows LPL gene Hind III and Pvu II RFLP and Ser447Ter mutation, PvuII and HindIII RFLP site and Ser447Ter mutation are located in intron 6, intron 8 and exon 9 of LPL gene respectively. Their PCR products are 430 bp, 365 bp and 140 bp long, when they are amplified with the primers used in this paper. The PCR products might be digested into two DNA fragments by the specific enzymes, HindIII, PvuII and Hinf I.

3′ downstream, 5′ - CTT CAG CTA GAC ATT GCT AGT GT - 3′

Ser447Ter : 5′ upstream, 5′ - CAT CCA TTT TCT TCC ACA GGG - 3′

3′ downstream, 5′ - TAG CCC AGA ATG CTC ACC AGA CT - 3′

(Mattu 등의 논문의 시발체 염기서열이 complementary sequence로 잘못 표기되어 있어 수정함)

유전자 증폭

Template DNA(100 ng)를 dNTP(dATP, dCTP, dGTP, dTTP각각 5 nmol), 시발체(upstream과 downstream 각각 50 pmol), 10x PCR reaction buffer 3 μl(Promega® : 500 mmol/L KCl, 100 mmol/L Tris - HCl(pH 9.0 at 25 C), 1.0% Triton® X - 100), $MgCl_2$ 45 nmol 그리고 Taq polymerase 2.5 unit를 DW와 섞어서 30 μl로 용량을 맞춘 다음 thermal cycler를 이용하여 최초 denaturation step을 96℃로 5분간 한 후 이후부터 94℃에서 1분간 denaturation, annealing temperature(Hind III RFLP : 51℃, Pvu II RF - LP : 49℃, Ser447Ter 돌연변이 : 52℃)에서 1분, 72℃에서 1분간 extension하는 cycle을 35회 시행하고, 마지막 extension은 72℃에서 10분간 시행하였다.

제한 효소 절단과 전기영동

10 unit의 제한효소를 PCR product 16 μl과 섞어서 총 20 μl로 맞추어 37℃에서 overnight incubation하였다. 제한효소로서 intron 6의 RFLP에 대하여 PvuII를, intron 8의 RFLP에 대하여 HindIII를 그리고 Ser447Ter mutation에 대하여 Hinf I 을 사용하였다.

HindIII 와 PvuII RFLP는 Ethidium bromide가 포함된 2% agarose gel에서 100 V로 60분간 전기 영동을 시행후 자외선 조사로 결과를 확인하였고, Ser447Ter mutation은 Ethidium bromide가 포함된 3% agarose gel (Nusive agarose : agarose=3 : 1)에서 100 V로 90분간 전기 영동을 시행 후 자외선 조사로 결과를 확인하였다.

전기영동결과는 다음 그림과 같다(Fig. 2).

Linkage disequilibrium 분석

연쇄 불평형 분석을 위하여 haplotype의 빈도를 RFLP 부위의 유전자형의 조합으로부터 계산하였으며, 두 가지 RFLP 부위가 모두 이형접합체인 경우 관찰된 대립유전자의 빈도를 이용하여 다음 공식을 통하여 haplotype 빈도를 계산하였다.[27]

Number of (a)(b) haplotypes
= frequency of allele (a) × frequency of allele (b)
× number of double heterozygote × 2

$$\Delta = \frac{h - pq}{\sqrt{(1-p)(1-q)pq}}$$

h : 실제로 측정된 haplotype의 빈도

p ,q : minor allele의 빈도

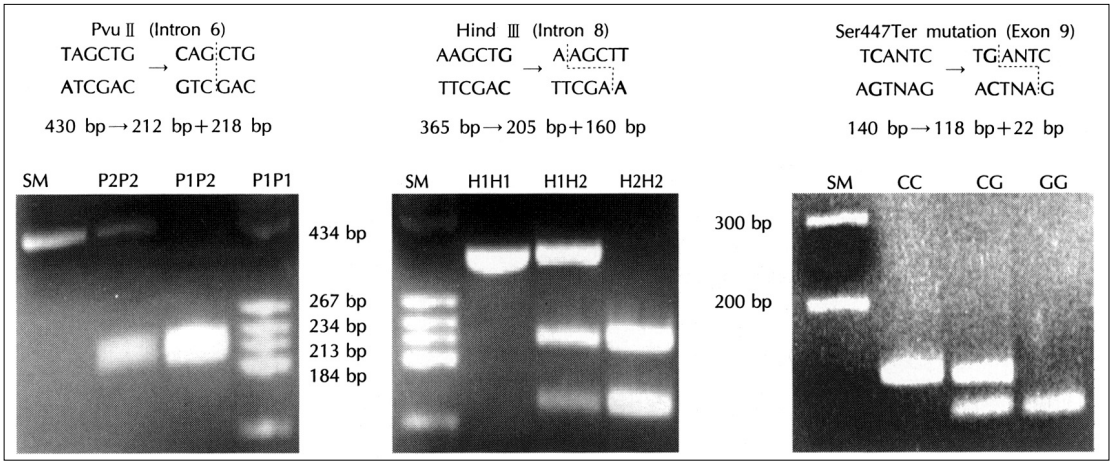

Fig. 2. Restriction enzyme digestion and electrophoresis results of the HindIII RFLP, PvuII RFLP and Ser447Ter mutation H1, P1 : alleles that do not have HindIII or PvuII enzyme restriction site, H2, P2 : allele that have HindIII or PvuII enzyme restriction site, C : allele that does not have Ser447Ter mutation, G : allele that has Ser447Ter mutation.

계산된 haplotype 빈도로부터 다음의 식을 이용하여 δ값을 구하였고, 이를 χ^2-test를 이용하여 분석하여 linkage disequilibrium유무를 확인하였다. D′값은 Dmax로 보정하여서 구하였다.

Haplotype association

Haplotype의 빈도를 구하기 위하여 Rockefeller 대학의 Ott 등이 제공한 EH program을 사용하였으며, multivariate analysis를 위하여서는 세가지 분석 부위 중 두 곳 이하에서 이형접합체가 있는 사람들 중 특정 haplotype의 유무를 확인할 수 있는 사람들을 대상으로 하여서 분석하였다.

통계처리

관상동맥질환군과 대조군의 기초자료에 차이가 있는지를 χ^2-square test와 general linear model을 이용하여 분석하였다. 관상동맥질환군과 대조군 사이에 유전자형이나 haplotype의 빈도가 차이가 있는지를 χ^2-square test를 이용하여 분석하였고, 다변량 분석을 위하여 logistic regression method를 사용하였다. 각 군별로 유전자형에 따라 혈중 지질농도와 체질량지수에 차이가 있는지를 general linear model을 사용하여 분석하였다. 또한, 대상이 된 3가지의 대립유전간에 연쇄불평형이 있는지를 maximum likelihood method를 이용하여 분석하여 intron의 RFLP부위가 exon부위의 돌연변이를 반영하는 지표로 사용될 수 있는지를 확인하였다.

유전적 다형성의 대립유전자 빈도에 대한 Hardy-Weinberg equilibrium은 χ^2-square test로 검증하였다. SAS release 6.12을 사용하여 자료를 분석하였다.

결 과

관상동맥질환군과 정상인 대조군 간의 기초자료 분석

관상동맥질환군의 나이가 정상 대조군에 비하여 많았으며(60±9세 vs. 48±11, p=0.0001), 남자의 비율이 높았다(78.1% vs. 41.7%, p=0.001). 혈중 지질농도의 비교에서 질환군에서 중성지방농도가 높았으며(165±113 mg/dl vs. 113±55 mg/dl, p=0.0001), HDL콜레스테롤의 농도가 낮았다(42±11 mg/dl vs. 55±12, p=0.0001). 이런 차이는 성별과 나이를 포함한 다변량 분석에서도 유의하였다(p=0.0001, Table 1).

관상동맥질환군과 정상인 대조군에서 유전자형의 분포

대상군의 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium을 만족시켰다.

Hind III RFLP, Pvu II RFLP 그리고 Ser447Ter 돌연변이 모두 질환군과 대조군에서 빈도의 차이가 없었다(Table 2). 대조군과 질환군사이에 나이와 성별의 차이로 인한 오류를 보정해 주기위해서 각각의 유전자형과 나이와 성별을 포함하여 다변량 분석을 하였을 때에도 양군간의 의미있는 차이는 없었다. Haplotype별로 관상동맥질환과의 연관성을 보기위하여, Ott 등의 제공한 EH program을 이용하여 haplotype별로 빈도를 구하여 χ^2-square test를 하였을때, 질환군에서 H1P2C(H1,P2 그리고 C 대립유전자가 같이 있는것) haplotype의 빈도가 높았다(대조군에서의 H1P2C의 빈도 : 질환군에서의 H1P2C의 빈도=7.5% : 15.83%,

Table 1. Baseline characteristics

	CAD	Control	p
Number of subject	146	110	
Age	60± 9	48±11	<0.05
Sex (% of male)	78.1%	41.7%	<0.05
BMI (kg/m^2)	24± 3	24± 4	NS
Cholesterol, mg/dl	210± 47	205±45	NS
Triglyceride, mg/dl	165±112	113±55	<0.05
HDLC, mg/dl	42± 11	55±12	<0.05
LDLC, mg/dl	138± 42	130±41	NS

CAD : coronaryartery disease, BMI : body mass index
HDLC : HDL cholesterol, LDLC : LDL cholesterol

Table 2. Genotype distribution and relative allele frequencies for PvuII, HindIII RFLPs and Ser447Ter mutation according to the presence of coronary artery disease

	CAD	Control	p
HindIII H1H1 : H1H2 : H2H2(%) (H1 : H2)(%)	23 : 37 : 40 (41 : 59)	15 : 36 : 49 (33 : 67)	NS
PvuII P1P1 : P1P2 : P2P2(%) (P1 : P2)(%)	18 : 48 : 34 (43 : 57)	19 : 42 : 39 (40 : 60)	NS
Ser447Ter CC : CG+GG(%) (C : G)(%)	86 : 14 (93 : 7)	82 : 18 (90 : 10)	NS

H1, P1 : alleles that do not have HindIII or PvuII enzyme restriction site, H2, P2 : alleles that have HindIII or PvuII enzyme restriction site, C : allele that does not have Ser447Ter mutation, G : allele that has Ser447Ter mutation

p=0.01). H1P2C haplotype유무를 확인할 수 있는 사람을 대상으로 하여서 성별과 나이를 포함한 다변량 분석을 하였을 때 이런 연관성을 유지되지 않았다.

혈중지질농도와 LPL 유전자형의 관련성

질환군과 대조군에서 각각 유전자형별로 혈중 지질농도, 지단백 콜레스테롤농도 그리고 체질량지수를 비교하여 보았고, 특정 haplotype과 이들 생화학적 특성 사이의 연관성에 대하여도 분석하여 보았다(Table 3 and 4).

HindIII RFLP

HindIII RFLP와 혈중 지질농도는 관계가 없었으나, 질환군에서 H1 allele이 있는 경우에 체질량지수가 낮았다(H1H1+H1H2 : H2H2=23.8±2.3 kg/m^2 : 24.8±2.9 kg/m^2, p=0.0465). 성별, 나이, 당뇨병 유무 그리고, 고혈압 유무를 포함한 다변량 분석에서도 같은 관계가 유지되었다.

PvuII RFLP

질환군에서 P1 allele이 있는 경우에 총콜레스테롤농도(P1P1+P1P2 : P2P2=216±51 mg/dl : 198±38 mg/dl, p=0.0387)와 LDL콜레스테롤 농도(P1P1+P1P2 : P2P2=143±46 mg/dl : 126±35 mg/dl, p=0.0474)가 높았다. 이 연관성은 성별, 나이,당뇨병 유무와 고혈압 유무를 포함한 다변량 분석에서도 유지되었다.

대조군에서 PvuII RFLP에 따른 지질농도의 차이는 없었으나, P1 allele이 있는 경우 체질량지수가 유의하게 낮았다(P1P1+P1P2 : P2P2=23.1±2.6 kg/m^2 : 24.5±2.6 kg/m^2, p=0.006). 이 연관성은 성별과 나이를 포함한 다변량 분석에서도 유지되었다.

Ser447Ter mutation

질환군에서 G allele(Ser447Ter 돌연변이가 있는 대립 유전자)가 있는경우 총콜레스테롤(CC : CG+GG= 207±45 mg/dl : 230±57 mg/dl, p=0.0474)과 LDL콜레스테롤(CC : CG+GG=134±38 mg/dl : 158±64 mg/dl, p=0.0317)이 유의하게 높았다. 하지만, 이런 차이는 성별, 나이, 당뇨병 유무 그리고 고혈압 유무를 포함한 다변량 분석에서는 의미가 없었다.

대조군에서는 Ser447Ter 돌연변이가 있는 경우 HDL

Table 3. Serun lipid concentration and BMI according to LPL genotype in coronary artery disease group

	HindIII			PvuII			Ser447Ter		
	H1H1+H1H2	H2H2		P1P1+P1P2	P2P2		CC	CG+GG	
TCHOL	211 ± 52	209 ± 45	NS	216 ± 51	198 ± 39	0.039	207 ± 45	230 ± 57	0.047
TG	160 ±116	183 ±124	NS	168 ±127	165 ± 91	NS	168 ±118	159 ± 96	NS
HDLC	41 ± 11	42 ± 12	NS	42 ± 10	40 ± 12	NS	42 ± 10	42 ± 11	NS
LDLC	140 ± 48	134 ± 39	NS	143 ± 46	126 ± 35	0.047	134 ± 38	158 ± 64	0.032
BMI	23.8±2.3	24.8±2.9	0.047	24.3±2.7	24.2±2.4	NS	24.3±2.6	24.1±2.6	NS

H1, P1 : alleles that do not have HindIII or PvuII enzyme restriction site, H2, P2 : allele that have HindIII or PvuII enzyme restriction site, C : allele that does not have Ser447Ter mutation, G : allele that has Ser447Ter mutation, TCHOL : total cholesterol (mg/dl), TG : Tricglyceride (mg/dl), HDLC : HDL cholesterol (mg/dl), LDLC : LDL cholesterol (mg/dl), BMI : body mass index, NS : no statistically significant difference

Table 4. Serun lipid concentration and BMI according to LPL genotype in control group

	HindIII			PvuII			Ser447Ter		
	H1H1+H1H2	H2H2		P1P1+P1P2	P2P2		CC	CG+GG	
TCHOL	207 ±48	204 ±45	NS	209 ±45	203 ±45	NS	205 ±43	209 ±42	NS
TG	115 ±62	104 ±44	NS	118 ±62	107 ±43	NS	112 ±51	103 ±54	NS
HDLC	57 ±14	54 ±10	NS	55 ±14	54 ±10	NS	53 ±11	59 ±10	0.049
LDLC	131 ±44	129 ±41	NS	134 ±42	127 ±40	NS	133 ±39	130 ±39	NS
BMI	23.1±2.9	23.8±2.6	NS	23.1±2.6	24.5±2.6	0.006	23.7±2.8	22.9±2.2	NS

H1, P1 : alleles that do not have HindIII or PvuII enzyme restriction site, H2, P2 : allele that have HindIII or PvuII enzyme restriction site, C : allele that does not have Ser447Ter mutation, G : allele that has Ser447Ter mutation, TCHOL : total cholesterol (mg/dl), TG : Tricglyceride (mg/dl), HDLC : HDL cholesterol (mg/dl), LDLC : LDL cholesterol (mg/dl), BMI : body mass index, NS : no statistically significant difference

콜레스테롤이 높았으며(CC : CG+GG=53±11 mg/dl : 59±10 mg/dl, p=0.049), 남/녀로 나누어서 분석하였을때 남성에서는 관찰되지 않았으나, 여성에서는 더욱 뚜렷한 차이를 보였다(CC : CG+GG=53±8 mg/dl : 63±4 mg/dl , p=0.0006).

H1P1G haplotype

질환군과 대조군을 함께 묶어서 분석하였을때, H1P1G haplotype이 있는군(n=6)이 H1P1G haplotype이 없는군(n=134)에 비하여 HDL콜레스테롤이 높았으며(57±9 mg/dl vs. 47±12 mg/dl, p=0.0483), 이런 차이는 성별, 나이, 관상동맥질환 유무를 포함한 다변량 분석에서도 유지되었다. 하지만, G allele을 가지면서 H1P1G haplotype을 포함하지않는 개체들을 대조군으로 하여 비교하였을 때, 이런 연관성은 유지되지않아서 앞의 결과는 haplotype의 효과라기보다는 대조군에 G allele이 상대적으로 적기 때문에 나타난 것으로 생각된다.

H1P2C haplotype

질환군과 대조군을 모두 합하여 분석하였을 때, H1P2C haplotype이 있는 경우(n=30), H1P2C haplotype이 없는군(n=112)에 비하여 HDL콜레스테롤이 낮았다(41±11 mg/dl vs. 48±12 mg/dl, p=0.0083). 이 haplotype에 대해서도 C allele의 효과를 제거하기 위하여 Ser447Ter mutation이 없는군만을 대상으로 하여서 분석한 경우에도 같은 결과를 확인할 수 있었다. 이런 차이는 질환군과 대조군으로 나누어 분석하였을 때는 대조군에서만 관찰되었다.

대립유전자간의 연쇄불평형

HindIII 와 PvuII RFLP site haplotype의 빈도는 H1P1 : H1P2 : H2P1 : P2P2=18.4 : 15.3 : 20.8 : 45.4 이었으며, 연쇄불평형의 $\delta=0.143$, $D'=0.157$ 그리고 $\chi^2=8.73(p<0.05)$으로 통계적으로 유의한 상인연관관계(다수인 대립유전자끼리 연쇄불평형이 있는 것)를 보였다. Ser447Ter mutation과 HindIII RFLP의 haplotype 빈도는 H1C : H1G : H2C : H2G= 4.0 : 31.2 : 1.2 : 63.6 이고, Ser447Ter mutation과 PvuII RFLP의 haplotype빈도는 P1C : P1G : P2C : P2G=3.3 : 35.7 : 1.5 : 59.5로 통계적으로 유의한 연쇄불평형은 발견되지 않았다.

고 찰

한국인 관상동맥질환자와 정상 대조군을 대상으로 시행한 본 연구에서 HindIII RFLP, PvuII RFLP 그리고, Ser447Ter 돌연변이 모두 한국인에서 관상동맥질환과 관련성은 없었다. 질환군중 H1 allele이 있는 경우 체질량지수가 낮았고, P1 allele이 있는군에서 총콜레스테롤과 HDL콜레스테롤 농도가 높았으며, 대조군중 P1 allele이 있는 군에서 체질량 지수가 높았고, G allele을 가진 군에서 HDL 콜레스테롤 농도가 높았다.

관상동맥질환과의 연관성에 관하여

본 연구에서는 LPL유전자의 HindIII RFLP, PvuII RFLP 그리고 Ser447Ter 돌연변이와 관상동맥 질환과 관련성이 없었다.

이런 결과가 나온 것은 크게 세가지로 설명할 수 있다.

첫째는 LPL의 기능의 양면성이다.

LPL의 효소로서의 기능이상에 의한 지질대사이상과 관상동맥질환의 발생이 비례하지 않는것은 관상동맥질환을 유발시키는쪽으로 작용하는 구조단백으로서의 기능에 변화가 생기기 때문일 것이다.

둘째는, 본 연구에서 대상이 된 유전자 다형성과 돌연변이의 특성이다. 먼저 HindIII와 PvuII RFLP와 같은 intron부위의 변화는 유전자의 전사과정에 영향을 미쳐 LPL의 발현정도를 변화 시킬 수 있으며, RFLP와 연쇄불평형이 있는 exon내의 돌연변이의 표식자로서 의미를 가질 수 있다.[28] 이런 표식자로서 의미를 확인하기 위해서 본 연구에서 시행한 연쇄불평형에 대한 분석을 시행하였고, PvuII RFLP와 HindIII RFLP간에는 연쇄불평형이 존재하여서 exon부위에서 생기는 돌연변이의 표식자로서의 의미가 있음을 확인하였다. 하지만, Ser447Ter 돌연변이와 PvuII RFLP 또는 Ser447Ter 돌연변이와 HindIII RFLP사이에 연쇄불평형이 발견되지 않았다. 이런 결과는 서양인을 대상으로 한 연구결과들과 다른 것이며, 인종이나 민족에 따라 다른 결과가 나오는것 중 일부를 설명할 수 있을 것으로 생각된다.

Ser447Ter 돌연변이는 exon에서 일어나는 것이기는 하지만, 마지막 두개의 아미노산만이 잘려나가는 작은 변화를 일으킨다. Zhang 등은 in vitro실험에서, 이

돌연변이가 효소로서의 또는 교량역할을 하는 구조단백으로서의 기능에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보고하였다.[29] 하지만, Galton 등은 이 돌연변이가 혈중 지질농도를 관상동맥질환을 예방하는 쪽으로 변화 시키며(HDL콜레스테롤 증가, 중성지방감소, 총콜레스테롤 감소), 관상동맥질환군에서 이 돌연변이가 적게 발견됨을 보고하였고,[18] Kobayashi 등은 이 돌연변이에 의해서 효소-기질간의 lipid interface recognition이 장애를 받을 수 있다고 보고하고 있어,[30] 아직 이 돌연변이의 임상적 의미는 불확실한 상태이다.

세번째는, 인종이나 민족간에 서로 다른 식이 습관이다. LPL의 기질인 CM은 주로 식이에 의해서 생성된다. 식이에 의해서 과다하게 생성된 CM은 식후의 고중성지방혈증을 유발하게 되고 이는 관상동맥질환의 발생을 유발할 수 있다.[31-33] 그러므로, 같은 기능을 가진 LPL이라도 식이습관에 따라 식후 고지혈증의 정도가 달라 질 것이며, 따라서 관상동맥질환의 발생에 미치는 영향은 다를 것이다.

그외에 질환군과 대조군간에 나이와 성별의 차이가 질환의 발생에 미칠 수 있는 영향들은 다변량 분석을 통하여 보완하였으나, 완전하다고는 할 수 없겠으며, 이런 요인들이 결과에 영향을 주었을 가능성도 배제할 수는 없겠다.

Haplotype 분석에서 관상동맥 질환군에서 H1P2C haplotype의 빈도가 높음을 보았으나, 그 임상적인 의의를 확인하기 위해서는 가계도 분석을 포함한 좀더 많은 수를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

혈중 지질농도와 체질량지수와의 연관성에 관하여

혈중 지질농도와의 연관성에 대한 분석에서도, 외국의 결과와는 다른 양상을 보였다. 외국의 연구들에서 HindIII RFLP중 H2 allele이 관상동맥 질환군에서 고중성지방혈중과 저HDL콜레스테롤 혈증과 관계가 있다고 보고하였으나,[20-22] 본 연구의 관상동맥질환군에서 이런 차이는 발견되지 않았다. 이는 한국인의 민족적인 특성(특이한 연쇄불균형)과 민족간의 식이습관의 차이에 기인할 것으로 생각된다.

또, 한국인 성인내에서도 같은 유전자 다형성 또는 같은 돌연변이가 질환군과 대조군사이에 다른 양상의 지질농도변화와 체질량지수의 변화가 나타났는데, 이러한 결과는 Ye 등의 연구에서 H2 allele이 관상동맥질환군에서는 고중성지방혈증과 낮은 HDL콜레스테롤농도와 관련이 있었지만, 대조군에서는 이런 차이를 보이지 않았던 것과 마찬가지로, LPL의 활성에 영향을 주는 여러 가지 인자들(인슐린 농도,[34] 갑상선 기능저하증,[35] 신기능장애의 정도등)이 양군간에 차이가 있기 때문으로 생각된다.

임상적 응용

관상동맥 질환은 산업화된 사회의 가장 중요한 사망 및 유병원인중의 하나로서, 이의 예방과 치료를 위해서 많은 노력들이 경주되어 왔다. LPL은 체내 지질대사의 가장 중요한 효소중의 하나로서, 관상동맥질환과의 관련성을 밝히기 위해서 많은 연구의 대상이 되어왔으나, LPL의 기능의 양면성과 식이습관에 따른 영향과 같은 요인들 때문에 아직까지 관상동맥질환에서의 역할이 확립되지 못한 상태이다.

하지만, 효소로서의 LPL의 기능의 향상을 유도하여, 혈중 중성지방을 낮추고, HDL을 올림으로써 관상동맥질환의 발생을 예방하고자 하는 시도들이 현재 진행 중이며, 일부에서 긍정적인 효과를 보고하고 있다.[36][37] BECAIT (Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial)가 가장 대표적인 연구로서 심근경색을 앓은 젊은 남자환자에서 fibrate가 관상동맥협착의 진행을 억제할 수 있음을 보고하였다.[38] 하지만, 이런 시도들이 일반적으로 관상동맥질환의 발생을 억제 시킬 수 있을 지는 향후 추시가 필요할 것으로 생각된다.

연구의 제한점

본 연구에서 건강한 한국인 자원자를 대조군으로 설정하여 분석을 시도하였다. 이는 관상동맥조영술을 받는 환자를 대상으로 하는 경우 관상동맥 조영술에서 의미 있는 협착이 없더라도, 환자의 병력상 협심증이 있는 경우와 관상동맥 조영술상 50%미만의 협착이 있는 경우 관상동맥질환의 배재가 어려운 단점을 극복하기 위한 것이었다. 하지만, 본 연구에서의 대상군 설정에 있어서도 질환군과 대조군사이에 관상동맥의 발생에 결정적인 위험인자인 나이와 성별에 차이가 있었기 때문에 결과 해석에 있어서 오류가 발생하였을 가능성이 있다. 이를 극복하기 위하여 다변량 분석등의 통계적인 방법을 이용하였으나 이 역시 완전하다고 할 수는 없겠다. 향후 유전자-환경간의 상호작용을 고려한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구에서는 한국인에서 LPL의 HindIII RFLP, PvuII RFLP와 Ser447Ter 돌연변이의 발현양상이 서양인들과 다를 가능성이 있음을 확인하였으며, 향후 고지혈증, 관상동맥질환, 비만 그리고, 약물치료에 대한 반응에 관여하는 인자로써 LPL에 대한 연구가 진행되는 과정에서 우리나라 사람들만의 특성을 파악하고 있는 것은 매우 중요할 것으로 생각된다. 이를 위하여, 향후 유전자-환경간의 상호작용을 고려한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

지단백과 단핵구의 혈관 내막으로의 침투는 관상동맥질환의 발생에 있어서 가장 중요한 단계이다. Lipoprotein Lipase는 중성지방풍부 지단백내의 중성지방을 분해하여 죽상경화의 발생을 억제하는 것으로 여겨져왔지만, 최근의 연구결과에서 혈관벽의 기질에 존재하면서 지단백과 단핵구의 수용체로 작용함으로서 죽상경화의 발생을 촉진할 수도 있음이 알려졌다. Lipoprotein Lipase와 관상동맥질환의 관계를 밝히기 위해서 많은 연구들이 진행되었지만, 일치된 결과를 보여주지 못하였다. 아마도, 연구 대상군간의 인종적특성과 식이습관의 차이 때문에 연구자간에 서로 다른 결과가 나왔을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 한국인에서 Lipoprotein Lipase의 유전적 다형성(HindIII RFLP, PvuII RFLP 그리고 Ser447Ter 돌연변이)과 관상동맥질환의 관련성을 알아보고자 하였다.

방 법 :

관상동맥조영술로 확인된 관상동맥질환자군(n=146)과 건강한 한국인 성인 자원자(n=110)를 대상으로, HindIII RFLP, PvuII RFLP 그리고 Ser447Ter 돌연변이에 대하여 중합효소 연쇄반응과 제한효소절단을 이용하여 유전자형을 확인하였다.

결 과 :

양군간에 세가지 유전적 다형성의 유전자형 분포에는 차이가 없었다. 하지만, 이들 유전적 다형성이 혈중지질농도와 체질량지수에 미치는 영향은 대상군에 따라서 다르게 나타났다. 관상동맥질환군에서는 P1 대립유전자를 가진군에서 총콜레스테롤 농도(P1P1+P1P2 : P2P2=216±51 mg/dl : 198±38 mg/dl ,p=0.039)와 저밀도 콜레스테롤 농도((P1P1+P1P2 : P2P2=143±46 mg/del : 126±36 mg/dl, p=0.047)가 높았으며, H1 대립유전자를 가진 군에서 체질량 지수가 낮았다.(23.8±2.3 kg/m^2 : 24.8±2.9 kg/m^2, p=0.0465) 정상대조군에서는 Ser447Ter 돌연변이를 가진 군에서 높은 HDL 콜레스테롤농도를 보였으며(59±10 mg/dl : 53±11 mg/dl , p=0.049), P1 대립유전자를 가진 군에서 체질량지수가 낮았다(23.1±2.6 kg/m^2 : 24.5±2.6 kg/m^2, p=0.006).

결 론 :

한국인 관상동맥질환자와 정상 대조군을 대상으로 시행한 본 연구에서 Hind III RFLP, Pvu II RFLP 그리고, Ser447Ter 돌연변이 모두 한국인에서 관상동맥질환과의 연관성은 없었다. 이들 유전적 다형성이 혈중지질농도와 체질량지수에 미치는 영향은 연구 대상군에 따라 달랐으며, 한국인에서 LPL의 유전적 다형성의 발현양상이 외국과 다른 특성이 있음을 확인하였다.

중심 단어 : Lipoprotein lipase · Hind III · Pvu II · Ser447Ter · 관상동맥질환.

■ 감사문

서울대병원 연구비(code no : 02-1997-003-0)의 보조로 이루어 졌음.

REFERENCES

1) W itztum JL. *The role of oxidized LDL in atherosclerosis. Adv Exp Med Biol 1991;285:353-65.*
2) Witztum JL. *The oxidation hypothesis of atherosclerosis. Lancet 1994;344:793-5.*
3) Colaco CA, Roser BJ. *Atherosclerosis and glycation. Bioessays 1994 Feb;16:145-7.*
4) E ckel RH. *Lipoprotein lipase: A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. N Engl J Med 1989;320:1060-8.*
5) Goldberg IJ. *Lipoprotein lipase and lipolysis: Central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. J Lipid Res 1996;37:693-707.*
6) Rutledge JC, Woo MM, Rezai AA, Curtiss LK, Goldberg IJ. *Lipoprotein lipase increases lipoprotein binding to the artery wall and increases endothelial layer permeability by formation of lipolysis products. Circ Res. 1997;80:819-28.*
7) Obunike JC, Paka S, Pillarisetti S, Goldberg IJ. *Lipoprotein lipase can function as a monocyte adhesion protein. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17:1414-20.*
8) Mamputu JC, Desfaits AC, Renier G. *Lipoprotein lipase*

enhances human monocyte adhesion to aortic endothelial cells. J Lipid Res 1997;38:1722-9.

9) Yla-Herttuala S, Lipton BA, Rosenfeld ME, Goldberg IJ, Steinberg D, Witztum JL. *Macrophages and smooth muscle cells express lipoprotein lipase in human and rabbit atherosclerotic lesions. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:10143-7.*
10) O'Brien KD, Gordon D, Deeb S, Ferguson M, Chait A. *Lipoprotein lipase is synthesized by macrophage-derived foam cells in human coronary atherosclerotic plaques.J Clin Invest 1992 May;89:1544-50.*
11) Castelli WP. *Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. Atherosclerosis. 1996;124 Suppl:S1-9.*
12) Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neatton JD, Castelli WP, Knoke JD, *et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation. 1989;79:8-15.*
13) C astelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, *et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. Circulation 1977;55:767-72.*
14) Assmann G, Schulte H. *Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. Am J Cardiol 1992;70:733-7.*
15) Jukema JW, van Boven AJ, Groenemeijer B, Zwinderman AH, Reiber JH, Bruschke AV. *The Asp9 Asn mutation in the lipoprotein lipase gene is associated with increased progression of coronary atherosclerosis. REGRESS Study Group. circulation 1996;94:1913-8.*
16) Kastelein JJ, Groenemeyer BE, Hallman DM, Henderson H, Reymer PW, Gagne SE, *et al. The Asn9 variant of lipoprotein lipase is associated with the 93G promoter mutation and an in creased risk of coronary artery disease. The Regress Study Group. Clin Genet 1998;53:27-33.*
17) Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Abildgaard S, Steffensen R, Schnohr P, Nordestgaard BG. *Frequent mutation doubles the reisk of ischemic heart disease in women. Ugeskr Laeger 1998;160:4067-72.*
18) Galton DJ, Mattu R, Needham EW, Cavanna J. *Identification of putative beneficial mutations for lipid transport. Z Gastroenterol 1996;34 Suppl 3:56-8.*
19) Minnich A, Baloukas J, Roederer G, Lussier-Cacan S, Davignon J, Genest J Jr. *Lipoprotein lipase gene mutations in coronary artery disease. Can J Cardiol 1998;14:711-6.*
20) Thorn JA, Chamberlain JC, Alcolado JC, Oka K, Chan L, Stocks J, *et al. Lipoprotein and hepatic lipase gene variants in coronary atherosclerosis. Atherosclerosis 1990;85:55-60.*
21) Regis-Bailly A, Visviki S, Steinmetz J, Feldmann L, Briancon S, Danchin N, *et al. Frequencies of five genetic polymorphisms in coronarographed patients and effects on lipid levels in a supposedly healthy population. Clin Genet 1996;50:339-47.*
22) Jemaa R, Fumeron F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Arveiler D, *et al. Lipoprotein lipase gene polymorphisms: Associations with myocardial infarction and lipoprotein levels, the ECTIM study. Etude Cas Temoin sur l'Infarctus du Myocarde. J Lipid Res 1995;36:2141-6.*
23) Chen L, Patsch W, Boerwinkle E. *HindIII DNA polymorphism in the lipoprotein lipase gene and plasma lipid phenotypes and carotid artery atherosclerosis. Hum Genet 1996;98:551-6.*
24) Ye P, Pei L, Wang S. *Polymorphisms of the human lipoprotein lipase gene: Possible association with lipid levels in patients with coronary heart disease in Beijing area. Med Sci J 1996 Sep;11:157-61.*
25) G rundy SM. *Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1998; 81:18B-25B.*
26) Mattu RK, Needham EW, Morgan R, Rees A, Hackshaw AK, Stocks J, *et al. DNA variants at the LPL gene locus associate with angiographically defined severity of atherosclerosis and serum lipoprotein levels in a Welsh polpulation. Arterioscler Thromb 1994;14:1090-7.*
27) Morgan R, Bishop A, Owens DR, Luzio SD, Peters JR, Rees A. *Allelic variants at insulin-receptor and insulin fene loci and susceptibility to NIDDM in Welsh population. Diabetes 1990;39:1479-84.*
28) Galton DJ, Mattu RK, Cavanna J. *Polymorphisms of the lipoprotein lipase gene and premature atherosclerosis. J Intern Med Suppl 1994;736:63-8.*
29) Z hang H, Henderson H, Gagne SE, Clee SM, Miao L, Liu G, Hayden MR. *Common sequence variants of lipoprotein lipase: Standardized studies of in vitro expression and catalytic function. Biochim Biophys Acta 1996;1302:159-66.*
30) K obayashi J, Nishida T, Ameis D, Stahnke G, Schotz MC, Hashimoto H, *et al. A heterozygous mutation (the codon for Ser447 a stop codon) in lipoprotein lipase contributes to a defect in lipid interface recognition in a case with type I hyperlipidemia. Biochem Biophys Res Commun 1992 Jan 15;182:70-7.*
31) Karpe F, de Faire U, Mercuri M, Bond MG, Hellenius ML, Hamsten A. *Magnitude of alimentary lipemia is related to intimamedia thickness of the common carotid artery in middle-aged men. Atherosclerosis 1998;141:307-14.*
32) Cohn JS. *Postprandial lipemia: Emerging evidence for atherogenicity of remnant lipoproteins. Can J Cardiol 1998;14 Suppl B:18B-27B.*
33) Ryu JE, Howard G, Craven TE, Bond MG, Hagaman AP, Crouse JR 3d. *Postprandial triglyceridemia and carotid atherosclerosis in middle-aged subjects. Stroke 1992;23:823-8.*
34) Sadur CN, Eckel RH. *Insulin stimulation of adipose tissure lipoprotein lipase: Use of the euglycemic clamp technique. J Clin Invest 1982;69:1119-25.*
35) Lithell H, Boberg J, Hellsing K, *et al. Serum lipoportein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein-lipase activity in overt and subclinical hypothyroidism: The effect of substitution therapy. Eur J Clin Invest 1981;11:3-10.*
36) Auwerx J, Schoonjans K, Fruchart JC, Staels B. *Transcriptional control of triglyceride metabolism: Fibrates and fatty acids change the expression of the LPL and apo C-III genes by activating the nuclear receptor PPAR. Atherosclerosis 1996;124 suppl:S29-37.*
37) Chiba T, Miura S, Sawamura F, Uetsuka R, Tomita I, Inoue Y, *et al. Antiatherogenic effects of a novel lipoprotein lipase-enhancing agent in cholesterol-fed New Zealand white rabbits. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2601-8.*
38) Ericsson CG. *Results of the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT) and an update on trials now in progress. Eur Heart J 1998;19 Suppl H:H37-41.*