

한국인의 MCP-1 유전자 다형성과 유전형에 따른 심혈관계질환 위험인자와의 연관성

박희정[§]

이화여자대학교 식품영양학과

Association of MCP-1 polymorphism with cardiovascular disease risk factors in Korean elderly

Park, Hee Jung[§]

Department of Nutritional Science and Food Management, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

ABSTRACT

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) plays an important role in cardiovascular disease (CVD). Genetic polymorphism in the regulatory regions of MCP-1 could affect MCP-1 expression. The purpose of the study was to explore the possible association of MCP-1 -2518 A/G genetic polymorphism and CVD risk factors in the elderly Korean population. Dietary, anthropometric, and biochemical factors were assessed in 168 subjects. The frequency of A/A, G/A, and G/G genotypes was 14.2%, 45.8%, and 40.0%, respectively. The blood level of MCP-1 was significantly higher in subjects with A/A genotype. The MCP-1 level was significantly higher in A/A genotype with hypercholesterolemia than in other genotypes. Meat intake and percent energy from lipids were significantly positively correlated with the MCP-1 level, especially, stronger in A/A genotype. In the stepwise discriminant analysis, TNF- α level, meat intake, HDL-C were associated with MCP-1 in all subjects (model $R^2 = 24\%$). TNF- α level, sugar intake, cholesterol intake, and meat intake affected MCP-1 in A/A genotype (model $R^2 = 82\%$), but not in G/A or G/G. In conclusion, subjects possessing A/A genotype exhibited higher levels of MCP-1 than other genotypes in Korean elders. Further, meat, sugar, and cholesterol intakes affected the MCP-1 level. Therefore, the decrement of meat, sugar, and cholesterol intakes helps to normalize the MCP-1 level and can decrease CVD risk in A/A genotype. (J Nutr Health 2013; 46(6): 511 ~ 520)

KEY WORDS: MCP-1, MCP-1 polymorphism, dietary factors, Korean elders.

서 론

심혈관계질환은 전 세계적으로 건강을 위협하는 문제 중의 하나이며, 국내의 경우도 심혈관질환은 사망의 주요 원인이며 심혈관계질환과 관련된 노인의 사망률은 21%로 보고된 바 있다.¹⁾ 심혈관계질환은 만성 염증 반응이 질환 발생의 중요한 기전으로 설명되고 있고,²⁾ 만성염증반응을 유발하고 유지하는 중요한 인자 가운데 하나가 사이토카인이다. 케모카인은 사이토카인의 일종으로 조직의 염증 반응 시 혈중 세포를 활성화시켜서 활성화된 세포들이 혈관내피세포에 결합하고, 백혈구 세포들을 이동시켜 염증 반응을 유도하게 된다.³⁾ 특히, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)은 염증반응을 개

시하는 중요한 요소로서 단핵구, T-세포, 섬유아 세포, 내피 세포, 혈관 내 평활근 세포, 등 염증과 관련된 여러 세포에서 분비된다고 알려져 있다.⁴⁾ MCP-1의 발현과 심혈관질환과의 관련성은 이미 인체와 동물실험을 통해 여러 연구에서 보고 되었으며,⁵⁻⁷⁾ 여러 역학조사⁸⁻¹¹⁾를 통해 혈중 MCP-1 농도와 관상동맥질환의 발병과는 밀접한 관련이 있음이 보고되었다. 대단위 전향적 코호트 연구⁸⁾에서는 혈중 MCP-1 수준과 연령, 고지혈증, 고혈압, 당뇨와 같은 심혈관계질환의 위험인자들과 강한 양의 상관관계가 있음이 조사되었다. 급성 관동맥증후군 환자를 대상으로 한 연구⁹⁾에서도 MCP-1 농도가 높을 수록 관상동맥질환의 위험도가 높았고, 심근경색으로 인한 사망률이 높거나, 돌연사 빈도가 높은 것으로 보고되었다. 따라서 여러 연구결과들을 종합하건대, 혈중 MCP-1 수준은 심혈관

Received: Oct 4, 2013 / Revised: Oct 14, 2013 / Accepted: Nov 28, 2013

[§]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: 5919park@gmail.com

© 2013 The Korean Nutrition Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

계질환의 예방 및 치료의 바이오마커로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

최근, MCP-1 -2518 promoter region에 있는 single nucleotide polymorphism (SNP)이 보고되었고, 이는 MCP-1의 유전자 발현에도 영향을 미치는 것으로 파악되었다.¹²⁾ 더불어 -2518 A->G 유전자 다형성은 인종간 차이가 있는 것으로 보고되었다.^{13,14)} 특히, 유전형 중 G/G 유전형의 발현 빈도가 백인이나 아프리카인에 비해 아시아인과 멕시코인에서 빈도가 높은 것으로 보고되었고,^{13,14)} 백인이나 아프리카인에서는 -2518 MCP-1 G/G 유전형이 다른 유전형에 비해 혈중 MCP-1의 농도가 높고, 고혈압 등에 관한 심혈관계질환의 위험도가 더욱 높은 것으로 파악되었다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 이에 반해, 한국인을 대상으로 한 연구에서는 말초순환장애로 발생하는 당뇨병병증의 위험도가 다른 유전형에 비해 A/A 유전형에서 높다고 보고하였고,¹⁸⁾ 또 다른 연구 결과에서도 당뇨병성 신증의 발병률이 A/A 유전형에서 높게 나타났다.¹⁹⁾ 따라서 MCP-1의 유전형에 따라 MCP-1의 농도 및 심혈관계질환의 위험도가 달라질 수 있을 것으로 예측된다.

식이 섭취 패턴은 심혈관계질환의 예방이나 치료에 중요한 역할을 한다.²⁰⁻²⁴⁾ 포화지방산의 섭취량이 증가할수록 심혈관계질환의 발병률을 높아지고, 식물성 유지와 불포화지방산의 섭취량은 동물성 유지와 포화지방산의 섭취에 비해 심혈관계질환의 위험도를 감소시킨다고 보고되었다.²¹⁾ 또한 포화지방산의 섭취량을 감소시키면 심혈관계질환 발병률도 감소되며, 지중해식 식사 (고식이섬유, 올리브유함유, 생선함유, 지방섭취 비율 30% 미만)는 심혈관계질환에서의 생존율을 증가시키는 것으로 보고되었다.²²⁾ 심혈관계질환과 식이섭취와의 관련성은 많은 연구를 통해 이미 보고되었으나, 식이 섭취 패턴이 심혈관계질환의 위험 인자 중 MCP-1의 혈중 수준에 미치는 영향에 대한 연구는 미미하며, MCP-1 유전자 다형성에 따른 식이 섭취 영향을 본 연구는 전무한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 한국인을 대상으로 MCP-1 유전자 다형성을 조사하고, 유전자형에 따른 혈중 MCP-1 농도 및 심혈관계질환 위험 인자와의 관계를 분석하고, 식이 섭취가 혈중 MCP-1 농도에 미치는 영향에 대해 파악하고자 하였다.

연구 방법

연구대상자

연구대상자는 서울, 경기 지역에 거주하면서 노인복지관과 경로 대학을 이용하는 60세 이상의 노인 254명 중 MCP-1의 유전자형이 이미 분석되어 Monocyte chemoattractant protein-1 SNP DB pool²⁵⁾에 포함되어 있으며, 본 연구의 목적을 이해하

고 연구에 참여하기로 동의한 여자 노인 168명을 대상으로 하였다 (2003.11~2004.12). 대상자는 모두 설문 및 기타 조사에 응할 수 있는 지적능력을 갖추고 청력이나 언어능력에 문제가 없었으며, 암, 신장질환, 신경계질환 등의 특정 질환자는 제외하였다.

일반사항 및 식이섭취조사

대상자의 일반사항은 설문지를 이용한 직접 면접을 통하여 이루어졌고, 식이섭취조사는 잘 훈련된 조사자와의 일대일 면접을 통해 24시간 회상법을 이용하여 실시하였으며, 식품 재료명과 섭취 분량의 정확한 회상을 돕기 위해 식품 모형을 사용하여 분석하여 영양소 섭취량 및 식품군별 식품섭취량을 분석하였으며, 1일 영양소 섭취량은 한국인 영양섭취기준²⁷⁾과 비교하여 섭취비율을 나타내었다.

신체계측 및 혈압

신체계측조사는 얇은 겂옷만을 착용한 상태에서 공복 시에 실시되었다. 신장은 허리를 곧게 펴게 한 후 선 자세에서 측정하였다. 체중과 체지방량, 체지방률, 체근육량은 체성분 분석기 INBODY 3.0 (Biospace Co, Korea)를 이용하여 측정하였으며, 허리둘레와 엉덩이 둘레 측정에는 줄자 (Anthropometric tape, Preston 5193)를 이용하였다. 삼두박 피하지방 두께 (Triceps skinfolds thickness; TSF) Lange skinfolds caliper (Cambridge Scientific Inc. USA)를 이용하여 측정하였다. 측정된 신장과 체중 수치로부터 체질량지수 (Body Mass Index; BMI, kg/m²)를 구하였으며, 허리둘레와 엉덩이둘레 수치를 이용하여 Waist/Hip Ratio; WHR)를 구하였다. 혈압은 10분 이상 안정 상태를 유지한 후 자동혈압측정기 (Omron, HEM-705)를 이용하여 우측 상완에서 2회 측정하여 평균값을 사용하였다.

혈액의 생화학적 분석

혈액은 검사 전날 저녁식사 이후 12시간 금식 후 검사 당일 공복상태에서 대상자로부터 채혈하였다. 채혈한 혈액은 원심 분리하여 혈청과 혈장을 분리하였고 분석 전까지 -80℃에 보관하였으며, 공복 혈당, 혈중 중성지방 및 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 등의 지질 성분과 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), Complement 3 (C3) 등의 면역물질을 분석하였다. 혈당, 총 콜레스테롤, 혈중 중성지방, HDL-콜레스테롤은 혈액 자동분석기 (Ekachem DTSC module, Johanson & Johanson, USA)을 이용하여 분석하였으며, LDL-콜레스테롤 함량은 Friedewald²⁸⁾ formula에 의하여 산출하였다. 혈중 MCP-1 농

도, IL-2, IL-6, TNF- α 는 enzyme immunoassay kit (R&D systems Inc., U.S.A.)를 이용하여 ELISA reader (Spectra Max 340, U.S.A.)로 측정하였다. 혈중 Complement component 3 (C3) 함량은 면역 확산법을 이용한 Radial Immunodiffusion plate (Norpartigen, Behring Co., Germany)를 사용하여 분석하였다.

자료의 처리 및 분석

수집된 자료는 SAS 9.1 program을 이용하여 통계처리를 하고 일반 사항 중 빈도는 각 군 별 Chi-square test로 유의성을 검증하였다. 모든 결과는 mean \pm S.E.로 나타내었고, General Linear Model (GLM)을 이용하여 Duncan's post hoc comparison test로 유의수준 $\alpha = 0.05$ 에서 유전형별 유의성을 검증하였다. MCP-1 농도와 심혈관계질환 위험 요인들과의 관련성 검증을 위해서는 Pearson's correlation coefficients analysis를 실시하였다. 또한 단계적 판별분석 (Step-wise discriminant analysis)을 통하여 MCP-1 농도와 상관관계가 있는 것으로 나타난 변수들의 영향을 분석하였다.

결 과

MCP-1 유전형 분포 및 유전형 별 일반 사항

본 대상자들의 평균 연령은 73.4세이며, 대상자들의 A/A,

G/A, G/G 유전형의 빈도는 각각 14.2%, 45.8%, 40.0%로 나타났다 (Table 1). 신장, 체중, BMI, 삼두근피하지방두께, 제지방량 등은 MCP-1의 유전형 별로 유의적인 차이는 없었다. 공복 혈당, 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방은 정상범위에 속하였고, 군간 유의적인 차이는 없었다.

MCP-1 유전형 별 식이 섭취량

식이 섭취량은 Table 2에 제시한 바와 같이 총 식품량 1,013.5 g, 동물성 식품 20%, 식물성 식품은 74.4%로 나타났다. 식품군의 섭취량에는 유전형 별 차이가 나타나지 않았다.

영양소 섭취량은 Table 3에 제시하였다. 총 에너지 섭취량은 1,421.5 kcal였고, 이는 에너지필요추정량의 88%이다. 열량 에너지 섭취 비율은 탄수화물 : 단백질 : 지방의 비가 66 : 16 : 18로 나타났다. 대부분의 영양소 섭취량은 평균필요량에 부합하였으나, 칼슘, 비타민 B₂, 엽산의 섭취량은 20~30% 정도 평균필요량에 부합하지 못하였다. 영양소 섭취량은 군간 유의적인 차이가 없었으나, 열량 에너지 비율 중 단백질의 비는 G/A 유전형에서 유의적으로 높았다 ($p < 0.05$).

MCP-1 유전형 별 MCP-1 농도 및 면역 성분 분석

혈중 면역 성분 분석 결과는 Table 4에 제시하였다. A/A 유전형에서 혈중 MCP-1의 농도가 유의적으로 가장 높았고, IL-6

Table 1. Clinical characteristics of subjects based on MCP-1 polymorphism

	All	A/A	G/A	G/G
MCP-1 genotype [n, (%)]	168 (100)	24 (14.2)	77 (45.8)	67 (40.0)
Age	73.4 ¹⁾ \pm 0.4	72.6 \pm 1.3	73.5 \pm 0.7	73.5 \pm 0.7
Anthropometric parameters				
Height (cm)	149.8 \pm 0.4	150.1 \pm 1.1	149.6 \pm 0.7	150.1 \pm 0.7
Weight (kg)	56.3 \pm 0.7	55.4 \pm 1.5	57.3 \pm 1.0	55.5 \pm 1.2
BMI (kg/m ²) ²⁾	24.9 \pm 0.2	24.6 \pm 0.6	25.5 \pm 0.3	24.5 \pm 0.4
Waist (cm)	81.7 \pm 0.6	80.1 \pm 1.5	82.6 \pm 0.9	81.3 \pm 1.1
WHR ³⁾	0.85 \pm 0.04	0.84 \pm 0.01	0.86 \pm 0.01	0.84 \pm 0.01
TSF (mm) ⁴⁾	20.9 \pm 0.4	20.9 \pm 1.2	21.1 \pm 0.7	20.7 \pm 0.7
Body fat (%)	32.1 \pm 0.4	31.6 \pm 1.2	32.7 \pm 0.6	31.6 \pm 0.7
Fat free mass (kg)	37.9 \pm 0.3	37.6 \pm 0.9	38.3 \pm 0.6	37.5 \pm 0.6
Hematological variables				
Fasting blood glucose (mg/dL)	109.8 \pm 3.5	99.2 \pm 4.5	115.2 \pm 5.9	107.3 \pm 5.4
Total cholesterol (mg/dL)	199.7 \pm 2.7	208.1 \pm 6.7	200.6 \pm 4.4	195.4 \pm 4.0
LDL-cholesterol (mg/dL)	124.7 \pm 2.7	133.9 \pm 7.2	126.9 \pm 4.5	118.7 \pm 3.6
HDL-cholesterol (mg/dL)	49.3 \pm 0.9	48.1 \pm 2.3	49.8 \pm 1.5	49.1 \pm 1.5
Triglyceride (mg/dL)	128.2 \pm 4.0	130.9 \pm 10.7	118.7 \pm 5.0	138.7 \pm 7.8
Blood pressure				
SBP (mmHg) ⁵⁾	144.8 \pm 1.6	140.4 \pm 4.6	145.6 \pm 2.2	145.0 \pm 2.6
DBP (mmHg) ⁶⁾	82.1 \pm 0.9	81.0 \pm 3.8	83.7 \pm 1.3	80.8 \pm 1.3

1) Mean \pm S.E. 2) BMI: Body mass index 3) WHR: Waist-to-hip ratio 4) TSF: Triceps skinfolds thickness 5) SBP: systolic blood pressure 6) DBP: diastolic blood pressure

Table 2. Daily food intakes by food groups based on MCP-1 polymorphism

Food group (g)	All (n = 168)	A/A (n = 24)	G/A (n = 77)	G/G (n = 67)
Meats	51.6 ± 5.7 ¹⁾	41.3 ± 12.1	56.6 ± 8.3	49.7 ± 9.9
Fishes	36.5 ± 5.1	36.9 ± 14.5	48.5 ± 9.4	22.5 ± 4.3
Eggs	13.7 ± 2.0	15.3 ± 4.4	9.49 ± 2.2	17.9 ± 4.2
Milk products	102.1 ± 11.4	109.9 ± 32.6	103.7 ± 17.7	97.6 ± 16.7
Animal total	203.9 ± 14.6	203.4 ± 42.3	218.3 ± 21.8	187.7 ± 22.3
Cereals	246.1 ± 7.8	259.6 ± 23.7	229.1 ± 10.6	260.8 ± 12.8
Potatoes	33.7 ± 6.2	24.9 ± 10.0	28.5 ± 6.7	42.9 ± 13.2
Vegetables	258.9 ± 14.8	237.3 ± 35.6	293.8 ± 26.8	226.7 ± 16.2
Fruits	152.7 ± 18.5	162.6 ± 51.9	138.6 ± 30.1	165.3 ± 24.9
Seaweeds	3.51 ± 0.65	3.42 ± 1.47	3.09 ± 0.91	4.03 ± 1.14
Mushrooms	0.98 ± 0.32	1.40 ± 1.24	0.74 ± 0.47	1.11 ± 0.40
Legume	41.7 ± 4.4	47.1 ± 17.1	38.5 ± 5.7	43.3 ± 6.5
Nuts	6.27 ± 2.31	1.36 ± 1.24	9.39 ± 4.74	4.46 ± 1.88
Sugar	5.35 ± 0.81	8.23 ± 2.19	3.68 ± 0.62	6.23 ± 1.73
Vegetable oil	4.86 ± 0.45	4.82 ± 1.33	4.66 ± 0.54	5.11 ± 0.84
Plant total	754.1 ± 27.7	750.6 ± 85.4	750.1 ± 42.9	759.9 ± 38.8
Others	55.4 ± 5.2	58.8 ± 12.1	60.7 ± 8.5	48.1 ± 7.5
Total	1,013.5 ± 33.6	1,013.0 ± 99.9	1,029.1 ± 53.0	995.8 ± 46.8

1) Mean ± S.E.; Assessed by CAN pro 3.0 program

농도도 높은 경향을 보였다.

심혈관계질환의 위험 인자에 따른 MCP-1의 농도를 살펴본 결과 (Fig. 1), 혈중 지질 농도가 정상 범위인 대상자들에게서는 MCP-1의 농도가 유전형에 따른 차이가 없었으나 고콜레스테롤혈증의 경우 MCP-1 농도가 G/A나 G/G 유전형보다 A/A 유전형에서 유의적으로 높은 것으로 나타났다 ($p < 0.05$). LDL-콜레스테롤이 160 mg/dL 이상인 대상자들에서도 MCP-1 농도가 G/A나 G/G 유전형보다 A/A 유전형에서 유의적으로 높은 것으로 나타났다 ($p < 0.05$).

MCP-1 농도와 식품 섭취량과의 연관성

MCP-1 농도와 식품 섭취량과의 연관성은 Table 5에 제시하였다. 모든 대상자에서 육류의 섭취량과 지방 급원 에너지비 MCP-1의 농도와 양의 상관관계를 나타내었고, 탄수화물 급원 에너지비는 MCP-1과 음의 상관관계를 나타내었다. 이러한 상관관계는 유전형에 따라 다른 패턴을 나타내었고, A/A 유전형에서는 육류의 섭취량 ($r = 0.59388$, $p < 0.05$)과 지방 급원 에너지비 ($r = 0.54005$, $p < 0.05$) 이 MCP-1과 양의 상관관계를 나타내었고, 곡류의 섭취량 ($r = -0.41217$, $p < 0.05$)과 탄수화물 급원 에너지비 ($r = -0.42885$, $p < 0.05$)은 음의 상관관계를 나타내었다. G/A 유전형에 있어서는 생선류의 섭취량과 MCP-1의 농도가 음의 상관관계를 나타내었다 ($r = -0.27373$, $p < 0.05$). G/G 유전형에서는 식이섭취량과 MCP-1의 유의적인 연관성이 나타나지 않았다.

유전형에 따른 MCP-1의 농도에 영향을 미치는 인자

MCP-1 농도에 영향을 미치는 인자에 대한 영향력을 분석하기 위해 MCP-1의 유전형 별로 단계적 판별분석을 실시하였다 (Table 6). 전체 대상자에서는 TNF- α , 육류섭취량, IL-6 level, LDL-콜레스테롤, 총 콜레스테롤의 경우 MCP-1 농도에 차례대로 영향을 미쳤으며 (model $R^2 = 30\%$), A/A 유전형에서는 육류섭취량, IL-6, TNF- α , 탄수화물 급원 에너지비, 단순당 섭취량이 MCP-1 농도에 차례대로 영향을 미쳤다. 특히 육류 섭취량의 경우 39%의 설명력을 가지고 있었고 전체 모델은 84%의 설명력을 가졌다. G/A 유전형에서는 HDL-콜레스테롤, 중성지방, TNF- α 가 MCP-1 수준에 영향을 미쳤고 (model $R^2 = 26\%$), G/G 유전형에서는 육류 섭취량, LDL-콜레스테롤, TNF- α 가 MCP-1 수준에 영향을 미치는 것으로 분석되었다 (model $R^2 = 26\%$).

통계모델에서 상관성이 높았던 육류 섭취량, 단순당 섭취량, 탄수화물 급원 에너지비, 지방 급원 에너지비에 따른 MCP-1의 농도를 확인하기 위해 각 섭취량에 따른 유전형 MCP-1 농도를 Fig. 2에 제시하였다. A/A 유전형에서는 육류 섭취량이 높은 경우 MCP-1 수준이 다른 유전형에 비해 높았으나, A/A 유전형이라도 육류 섭취량이 낮은 경우는 MCP-1의 수준이 다른 유전형과 유사한 것으로 나타났다 (Fig. 2A). A/A 유전형에서는 탄수화물 급원 에너지비가 낮을수록 MCP-1 농도가 높았고 (Fig. 2C), 지방 급원 에너지비가 많은 경우 MCP-1의 농도가 높았다 (Fig. 2D). 육류 섭취량의 경우와 동일하게, A/A 유전형이라도 탄수화물 섭취비율이 높거나, 지방 급원 에너지

비 가 낮은 경우에는 유전형 별로 MCP-1 농도의 차이가 없었다.

고 찰

MCP-1은 만성 염증 반응에 중요한 역할을 하고 혈중 MCP-1 농도는 심혈관계질환의 위험 요인과 관련성이 높은 인자이

며,^{29,30)} MCP-1의 -2518 부위의 유전자 다형성과 MCP-1의 발현과의 연관성이 보고되고 있다.^{15,16)} 한국인들을 대상으로 한 본 연구에서는 MCP-1 유전형이 A/A, G/A, G/G 각각 14.2%, 45.8%, 40.0%로 G/G 유전형이 wild-type인 것으로 나타났다. 이는 Tabara 등¹⁶⁾이 미국인에서 G/G 유전형이 6.3%로 나타났음을 보고한 것과 상이한 결과이며, Szalai 등¹⁵⁾이 헝가리

Table 3. Daily nutrient intakes based on MCP-1 polymorphism

Nutrient	All (n = 168)	A/A (n = 24)	G/A (n = 77)	G/G (n = 67)
Energy (kcal)	1,421.5 ± 36.5 ¹⁾ (88.8 ± 2.1)	1,417.6 ± 97.6 (88.6 ± 5.9)	1376.4 ± 51.5 (86.0 ± 2.9)	1474.8 ± 60.7 (92.1 ± 3.2)
Protein (g)	56.2 ± 1.9 (160.6 ± 5.6)	53.5 ± 4.9 (152.7 ± 14.2)	57.3 ± 2.9 (163.7 ± 8.4)	55.9 ± 2.6 (159.8 ± 9.1)
Fat (g)	30.3 ± 1.51	28.6 ± 3.4	30.4 ± 2.2	30.8 ± 2.6
Carbohydrate (g)	231.2 ± 6.0	233.5 ± 17.1	218.6 ± 8.7	244.7 ± 9.4
Fiber (g)	5.79 ± 0.21	5.67 ± 0.54	5.89 ± 0.34	5.72 ± 0.27
Ca (mg)	473.1 ± 19.5 (83.0 ± 3.5)	473.8 ± 67.1 (83.1 ± 10.8)	491.1 ± 25.8 (86.1 ± 4.3)	452.0 ± 30.9 (79.3 ± 5.1)
P (mg)	831.4 ± 26.9 (143.3 ± 4.6)	835.9 ± 80.1 (144.1 ± 13.8)	835.4 ± 39.3 (144.0 ± 6.7)	825.2 ± 41.9 (142.3 ± 7.2)
Fe (mg)	11.1 ± 0.3 (191.4 ± 4.3)	10.7 ± 0.9 (184.4 ± 11.9)	11.1 ± 0.5 (191.4 ± 6.8)	11.3 ± 0.5 (194.8 ± 7.0)
Zn (mg)	7.34 ± 0.27 (123.6 ± 4.6)	7.51 ± 0.65 (125.9 ± 10.8)	6.90 ± 0.26 (115.9 ± 4.4)	7.78 ± 0.57 (131.4 ± 9.8)
Vitamin A (μg RE)	539.5 ± 35.4 (131.6 ± 8.2)	500.4 ± 81.1 (122.1 ± 18.7)	603.3 ± 58.6 (147.2 ± 13.4)	480.3 ± 49.4 (117.2 ± 11.5)
Vitamin B ₁ (mg)	0.87 ± 0.03 (96.7 ± 3.5)	0.76 ± 0.06 (84.4 ± 6.9)	0.87 ± 0.04 (96.7 ± 4.7)	0.90 ± 0.05 (100.0 ± 6.6)
Vitamin B ₂ (mg)	0.79 ± 0.03 (79.1 ± 3.0)	0.69 ± 0.07 (69.3 ± 7.4)	0.82 ± 0.04 (81.6 ± 4.3)	0.79 ± 0.05 (79.8 ± 5.1)
Vitamin C (mg)	84.9 ± 3.6 (113.3 ± 6.1)	82.2 ± 12.6 (109.7 ± 16.8)	85.5 ± 7.4 (113.9 ± 9.9)	85.3 ± 6.4 (113.8 ± 8.6)
Vitamin E (mg)	7.61 ± 0.44	7.53 ± 1.5	7.48 ± 0.50	7.89 ± 0.80
Folic acid (mg)	231.7 ± 8.9 (72.4 ± 2.7)	223.9 ± 24.0 (69.9 ± 7.5)	224.4 ± 13.6 (70.1 ± 4.3)	243.0 ± 13.6 (75.9 ± 4.3)
Cholesterol (mg)	169.5 ± 1.1	180.1 ± 30.8	165.0 ± 15.2	170.7 ± 22.2
Energy distribution				
% carbohydrate	66.0 ± 0.8	65.9 ± 2.1	64.3 ± 1.2	67.6 ± 1.3
% protein	15.6 ± 0.3	14.8 ± 0.6 ^{a2)}	16.5 ± 0.4 ^b	14.9 ± 0.4 ^{ab}
% fat	18.4 ± 0.7	18.1 ± 1.5	19.2 ± 1.0	17.6 ± 1.1

1) Mean ± S.E. (% EER or % EAR); Assessed by CAN pro 3.0 program 2) Values with different superscript letters within the row are significantly different by GLM test among three genotypes (p < 0.05).

Table 4. Immune variables based on MCP-1 polymorphism

	All (n = 168)	A/A (n = 24)	G/A (n = 77)	G/G (n = 67)
MCP-1 (pg/mL)	169.9 ± 8.9 ¹⁾	177.7 ± 19.4 ^{a2)}	143.7 ± 9.52 ^b	151.3 ± 11.7 ^b
IL-2 (pg/mL)	19.1 ± 0.3	19.2 ± 1.5	18.5 ± 0.5	19.5 ± 0.4
IL-6 (pg/mL)	3.27 ± 0.35	5.04 ± 2.23	3.11 ± 0.22	2.77 ± 0.24
TNF-α (pg/mL)	9.51 ± 0.18	9.71 ± 0.42	9.35 ± 0.25	9.62 ± 0.30
Complement 3 (g/L)	0.76 ± 0.01	0.75 ± 0.02	0.75 ± 0.01	0.77 ± 0.02

1) Mean ± S.E. 2) Value with different superscript letters within the row are significantly different by General Linear Model test among three genotypes (p < 0.05).

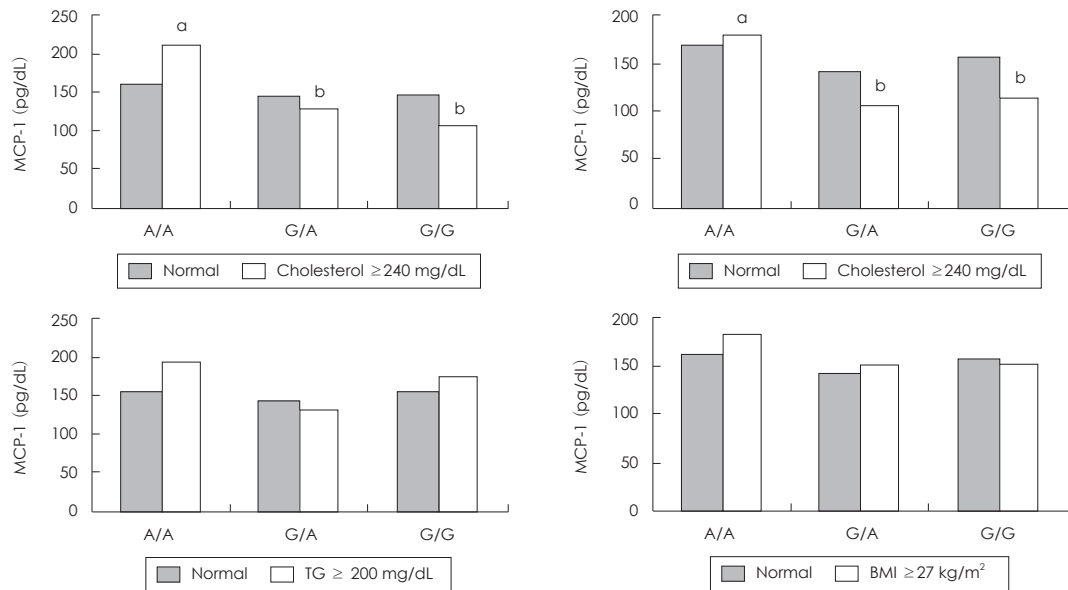


Fig. 1. The level of MCP-1 according to genotype in the subject with dyslipidaemia and obese. ab: Different superscript letters indicate the comparison with significant differences according to MCP-1 genotypes within the same category by GLM test at $p < 0.05$.

Table 5. Pearson's correlation coefficients between food intakes and plasma MCP-1 level

	All (n = 168)	A/A (n = 24)	G/A (n = 77)	G/G (n = 67)
Cereal	-0.13612 ¹⁾	-0.41217 ^{**2)}	-0.12857	-0.09008
Potato	0.07582	-0.13981	0.18521	0.10134
Sugar	-0.02572	0.02783	0.13544	-0.15419
Nut	-0.01008	-0.00663	-0.12863	-0.12387
Vegetable	0.07588	0.00886	0.14774	0.02885
Fruit	0.05231	0.12482	-0.01817	0.09357
Meat	0.17872 ^{**}	0.59388 ^{**}	0.14200	0.12988
Fish	-0.12341	-0.02694	-0.27373 ^{**}	0.02048
Seafood	-0.08521	-0.05932	-0.09108	-0.05562
Animal food	0.04015	0.23874	-0.07993	0.08818
Plant food	0.08087	-0.02631	0.13091	0.12107
Total food intake	0.14571	0.16870	0.10703	0.18246
Cholesterol	0.04129	0.16617	-0.02519	0.07313
% CHO	-0.13949 ^{**}	-0.42885 ^{**}	-0.12580	-0.09861
% protein	0.02698	0.28628	-0.16616	0.13462
% lipid	0.17821 ^{**}	0.54005 ^{**}	0.17330	0.09218

1) Correlation coefficients 2) $** < 0.05$

인을 대상으로 조사하였을 경우 -2518A homozygotes 빈도가 높았고, Ruhi 등³¹⁾은 터키인들을 대상으로 한 경우 A/A 유전자형과 G/G 유전자형이 54%와 12%로 보고한 것과는 상반된 결과이다. 그러나 한국인에 대한 연구는 G/G 유전형이 wild-type인 것으로 보고되었고,^{18,32,33)} Kim 등³²⁾은 건강한 한국인을 대상으로 조사한 결과 A/A, G/A, G/G 유전형이 각각 20%, 42%, 38%인 것으로 보고하였다. Pae³³⁾의 연구에서도 건강한 한국인의 A/A 유전형 빈도가 9.6%인 것으로 보고되었고, Jeon 등¹⁸⁾의 연구에서도 A/A 유전자형과 G/G 유전자형이 각각 13.2%와 39.7%인 것으로 파악되었다. 한국인을 대상으로 한 대부분의 연구 결과에서는 G/G 유전형이 백인이나

아프리카인에 비해 2배 이상 빈도가 높은 것으로 나타났다. 더불어 중국인들을 대상으로 한 논문에서도 A/A 유전형이 18.1%, A/G 유전형은 51.5%, G/G 유전형은 30.3%로 보고되었다.³⁴⁾ 따라서 이러한 보고들은 본 연구의 결과와 함께 MCP-1의 유전자 다형성의 인종 간의 차이를 말해주고 있다.

MCP-1 유전자 다형성에 따른 심혈관계질환의 위험도에 대한 연구에서는 Szalai 등¹⁵⁾이 심혈관계질환자에서 MCP-1 2518G 유전형의 빈도가 정상인에 비해 높았다고 보고하였고, G/G 유전자형일 경우 심혈관계질환 환자에서 발생 빈도가 높은 것으로 보고되었다.^{35,36)} 또한, Aguilar 등³⁷⁾은 MCP-1의 G/G 유전자형에서 염증질환과의 관련성이 높았다고 보고하

였으며, G/G 유전형의 경우 lipoprotein (a), 수축기 혈압, 혈중 인슐린 농도^{15,36)}와 관련성이 높은 것으로 나타났다. 슬로바

키아인을 대상으로 한 Penz 등³⁸⁾의 연구 결과에서도 G/G 유전형에서 혈압이 높고 허혈성 심질환의 발병 위험도가 높게

Table 6. The result of discriminant analysis for factors related the MCP-1 level

All subjects	B	Partial R ²	Model R ²	p-value
TNF- α	16.2908	0.1689	0.1689	<0.0001
Meat intake	0.24881	0.0530	0.2219	0.0025
IL-6	3.60778	0.0322	0.2541	0.0159
LDL-cholesterol	-1.46919	0.0239	0.2781	0.0349
Total cholesterol	1.12426	0.0234	0.3014	0.0347
A/A genotype	B	Partial R ²	Model R ²	p-value
Meat intake	1.06701	0.3974	0.3974	0.0029
IL-6	2.92459	0.2592	0.6566	0.0023
TNF- α	19.9584	0.0942	0.7508	0.0257
% carbohydrate	4.16302	0.0424	0.7932	0.0999
Sugar intake	3.54363	0.0508	0.8440	0.0509
G/A genotype	B	Partial R ²	Model R ²	p-value
HDL-cholesterol	2.65812	0.1345	0.1345	0.0023
Triglycerides	0.57877	0.0719	0.2065	0.0189
TNF- α	10.2552	0.0568	0.2632	0.0312
G/G genotype	B	Partial R ²	Model R ²	p-value
Meat intake	0.23232	0.1755	0.1755	0.0015
LDL-cholesterol	-0.75063	0.0424	0.2179	0.0991
TNF- α	14.6835	0.0476	0.2656	0.0749

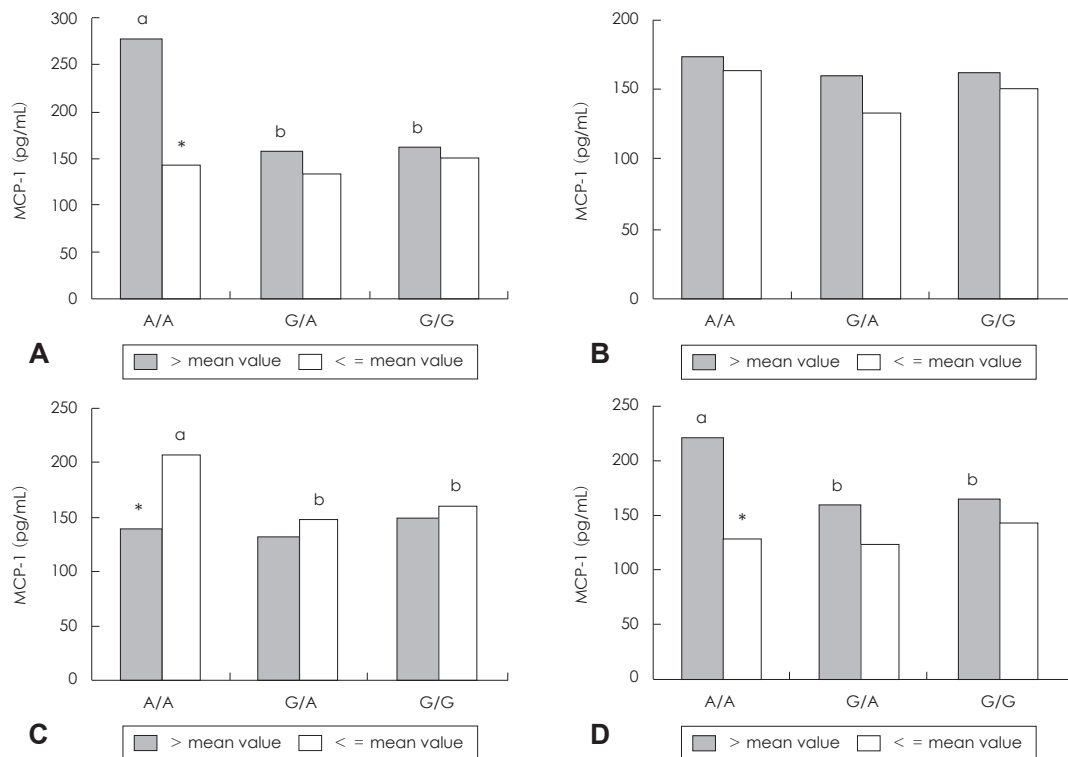


Fig. 2. The plasma MCP-1 level according to intake of meat (A), sugar (B), % energy from carbohydrate (C), % energy from lipid (D) by genotype. ab: Different superscript letters indicate the comparison with significant differences according to MCP-1 genotypes within the same category by GLM test at $p < 0.05$. *: Significant differences according to intake levels within the same genotypes by Student's t-test, $p < 0.05$.

나타났다. 이러한 연구 결과들은 MCP-1의 유전형에 따라 심혈관계질환에 미치는 영향이 다른 것으로 설명된다. 본 연구에서는 G/G 유전형에 비해 A/A 유전형을 가진 대상자들에서 MCP-1의 농도가 높았으며, 특히 고콜레스테롤혈증이거나 고 LDL-콜레스테롤혈증이면서 MCP-1 유전자가 A/A 유전형인 경우에 혈중 MCP-1의 농도가 높게 나타났다. 이는 한국인을 대상으로 한 Kim 등³²⁾의 연구 결과에서도 유사하게 나타났다. Phytohemagglutinin을 이용하여 말초혈 단핵세포의 자극을 준 경우, A/A, G/A, G/G 유전형을 가진 한국인에서 MCP-1의 농도가 각각 22.37 ng/mL, 6.98 ng/mL, 5.48 ng/mL로 측정되는 것을 확인하였다. 이는 MCP-1의 -2518 부위에 G 염기서열을 가진 사람이 A 염기서열을 가진 사람에 비해 39%나 활성이 저하된 것이다. 또한 TNF- α 로 처리된 세포에서 A gene construct가 G gene construct에 비해 MCP-1에 대한 전사활성도가 3배 정도 더 높은 것으로 보고하였다. Jeon 등¹⁸⁾의 연구 결과에서는 A/A 유전형에서 심혈관계질환성 당뇨병증의 위험률이 높다고 나타났으며, Moon 등¹⁹⁾은 A/A 유전형에서 혈관손상으로 인한 당뇨병성 신장 질환의 위험도가 높은 것으로 보고하였다. 한국인에서의 이와 같은 결과는 wild-type이 인종간 차이가 있는 것과 연관이 있는 것으로 사료되고, 한국인에 있어서는 A/A 유전형을 가진 대상자가 MCP-1의 농도가 높고, 심혈관계질환의 위험도가 높을 수 있음을 의미한다. 따라서 혈중 MCP-1의 농도는 한국인의 A/A 유전형에서 좀더 적극적으로 관리되어야 할 것으로 사료된다.

약물을 이용하여 MCP-1의 혈중 농도를 조절 할 수도 있으나, 식습관 개선은 일상생활을 통한 예방책이 될 수 있기 때문에 예방의학적 측면에서 중요한 인자라 할 수 있다. 식이 섭취 상태와 MCP-1 농도의 연관성을 살펴본 결과, 육류군 섭취와 지방 급원 에너지비가 혈중 MCP-1 농도와 양의 상관관계를 보였고, 탄수화물 열량 급원 에너지비는 MCP-1 농도와 음의 상관관계를 보였다. 이는 유전형에 따라 다른 결과를 보여주었는데, A/A 유전형에서는 육류군 섭취와 지방 급원 에너지비가 혈중 MCP-1 농도와 양의 상관관계를 보이고, 곡류 섭취와 탄수화물 급원 에너지비는 MCP-1과 음의 상관관계를 보였다. G/A 유전형에서는 생선류 섭취가 MCP-1의 농도와 음의 상관관계를 보이고, G/G 유전형에서는 상관관계가 나타나지 않았다.

유전형별 단계적 판별 분석 결과에서도 A/A 유전형인 경우 육류섭취량, 탄수화물 열량 급원 에너지비, 단순당 섭취가 MCP-1농도에 영향을 미치는 것으로 나타났고, G/G 유전형에서는 육류섭취량이 MCP-1 섭취량에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 단순당과 육류 섭취, 탄수화물 급원 에너지비

는 여러 연구들을 통해 심혈관계질환에 영향을 미친다고 보고되어 왔고,³⁹⁻⁴³⁾ 식이 요인의 개선은 심혈관계질환 발병 예방에 반드시 필요한 개선 사항임을 알려졌다. 12년 동안 추적 관찰한 Framingham offspring 연구에서,³⁹⁾ 저영양식이패턴 (고지방식, 고열량식, 고당함유음료, 저식이섬유식 등)의 경우 동맥경화질환의 발생률이 그렇지 않은 경우보다 2배 이상 높은 결과가 나타났고, 5,672 women을 조사한 경우에도⁴⁴⁾ 콜레스테롤이나 포화지방의 섭취가 높은 경우 심혈관계질환의 위험도가 높은 것으로 조사되었다. 포화지방을 단일포화지방으로 대체하여 식사를 제공한 연구⁴⁵⁾에서는 혈중 lipoprotein과 혈당 관련지표들이 개선되는 것을 확인하였다. 그러나 MCP-1의 유전형별로 식이 요인의 심혈관계질환의 개선 효과를 연구한 논문은 거의 없는 실정이다. 본 연구 결과로 유전형에 따른 식이 개선의 효과도 다를 수 있을 것으로 예측해 볼 수 있다.

요약 및 결론

본 연구에서는 MCP-1 유전형과 심혈관계질환 위험 인자와의 상관관계를 조사하였고 심혈관계질환의 바이오마커로 활용할 수 있는 MCP-1의 농도에 영향을 미칠 수 있는 인자들을 유전형별로 비교 분석하였다. MCP-1 유전자 분석결과, A/A 유전형 및 G/A 유전형, G/G 유전형이 각각 14.2%, 45.8%, 40.0%로 나타났다. 유전형에 따른 신체 측정치 및 혈액성분의 유의적인 차이는 없었다. 대상자에서 A/A 유전형에서 MCP-1 수준이 유의적으로 가장 높았고, IL-6 수준은 높은 경향을 보였다. 본 연구에서 혈중 MCP-1은 A/A 유전형이면서 기존의 동맥경화 위험 인자를 가질 경우, MCP-1 혈중 농도는 더욱 높은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 유전형에 따라 위험 인자들에 다르게 반응할 수 있다는 것을 의미한다.

혈중 MCP-1 수준에 영향을 미치는 식이 인자를 구별하기 위해 단계적 판별 분석을 실시한 결과, 단순당과 육류의 섭취 및 에너지 급원 조성이 혈중 MCP-1 수준과 매우 밀접한 관련이 있는 것으로 나타났다. 이러한 관련성은 특히 A/A 유전형을 가진 집안에서 더욱 유기적으로 나타났고, G/A 유전형이나 G/G 유전형에서는 관련성이 나타나지 않았다.

결론적으로 백인이나 아프리카인과는 달리 한국인에 있어서 MCP-1의 wild-type 유전형은 G/G 유전형이었고, A/A 유전형을 가진 대상은 G/A 유전형이나 G/G 유전형을 가진 대상에 비해 혈중 MCP-1 수준이 높았다. 이는 인종간의 MCP-1 유전자 다형성이 인종 간 차이가 있음을 말해준다. 혈중 MCP-1 수준은 기존의 심혈관계질환 위험 요소를 가지고 있으면서, A/A 유전형에서 더욱 밀접한 관련성을 나타내었다. 식이 인자 중 단순당과 육류의 섭취, 탄수화물 급원 에너지비는 A/A 유

전형에서 혈중 MCP-1 수준과 관련성이 있었다. 본 연구 결과, A/A 유전형을 가진 대상자가 다른 유전형에 비해 심혈관계질환의 위험이 더 높고, 단순당이나 육류 섭취가 혈중 MCP-1 농도와 밀접한 연관성을 가지고 있었다. 따라서 MCP-1 유전형 중 A/A 유전형을 가진 대상자는 평소 식습관의 관리가 필요하며, 이는 심혈관계질환의 발병을 저해시키는데 도움을 줄 수 있을 것으로 예측된다.

본 연구의 결과는 유전자형에 맞는 식이예방책이 제공되어야 하는 연구의 시작점이라 할 수 있고 향후 유전자형에 따른 맞춤 식이에 대한 대단위 연구 결과들이 더욱 필요할 것으로 사료된다.

Literature cited

- 1) Statistics Korea. Deaths and death rates. In: The Cause of Death Statistics 2011. Seoul: Statistics Korea; 2012. p.3
- 2) Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(11): 1978-1985
- 3) Reape TJ, Groot PH. Chemokines and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 147(2): 213-225
- 4) Melgarejo E, Medina MA, Sánchez-Jiménez F, Urdiales JL. Monocyte chemoattractant protein-1: a key mediator in inflammatory processes. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41(5): 998-1001
- 5) Ylä-Herttua S, Lipton BA, Rosenfeld ME, Särkioja T, Yoshimura T, Leonard EJ, Witztum JL, Steinberg D. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(12): 5252-5256
- 6) Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* 1991; 88(4): 1121-1127
- 7) Seli E, Pehlivan T, Selam B, Garcia-Velasco JA, Arici A. Estradiol down-regulates MCP-1 expression in human coronary artery endothelial cells. *Fertil Steril* 2002; 77(3): 542-547
- 8) de Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107(5): 690-695
- 9) Serrano-Martínez M, Palacios M, Lezaun R. Monocyte chemoattractant protein-1 concentration in coronary sinus blood and severity of coronary disease. *Circulation* 2003; 108(10): e75
- 10) Cipollone F, Marini M, Fazio M, Pini B, Iezzi A, Reale M, Paloscia L, Materazzo G, D'Annunzio E, Conti P, Chiarelli F, Cuccurullo F, Mezzetti A. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(3): 327-334
- 11) Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Meo Neto Jde P, Morrow DA, de Lemos JA. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(9): 1812-1818
- 12) Rovin BH, Lu L, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 259(2): 344-348
- 13) Kroner A, Mäurer M, Loserth S, Kleinschmitt C, Hemmer B, Rosche B, Toyka KV, Rieckmann P. Analysis of the monocyte chemoattractant protein 1 -2518 promoter polymorphism in patients with multiple sclerosis. *Tissue Antigens* 2004; 64(1): 70-73
- 14) Krüger B, Schröppel B, Ashkan R, Marder B, Zülke C, Murphy B, Krämer BK, Fischeder M. A monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) polymorphism and outcome after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(10): 2585-2589
- 15) Szalai C, Duba J, Prohászka Z, Kalina A, Szabó T, Nagy B, Horváth L, Császár A. Involvement of polymorphisms in the chemokine system in the susceptibility for coronary artery disease (CAD). Coincidence of elevated Lp(a) and MCP-1 -2518 G/G genotype in CAD patients. *Atherosclerosis* 2001; 158(1): 233-239
- 16) Tabara Y, Kohara K, Yamamoto Y, Igase M, Nakura J, Kondo I, Miki T. Polymorphism of the monocyte chemoattractant protein (MCP-1) gene is associated with the plasma level of MCP-1 but not with carotid intima-media thickness. *Hypertens Res* 2003; 26(9): 677-683
- 17) Buraczynska M, Bednarek-Skubiewska A, Buraczynska K, Ksiazek A. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene polymorphism as a potential risk factor for cardiovascular disease in hemodialyzed patients. *Cytokine* 2008; 44(3): 361-365
- 18) Jeon HJ, Choi HJ, Park BH, Lee YH, Oh T. Association of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 2518A/G polymorphism with proliferative diabetic retinopathy in Korean type 2 diabetes. *Yonsei Med J* 2013; 54(3): 621-625
- 19) Moon JY, Jeong L, Lee S, Jeong K, Lee T, Ihm CG, Suh J, Kim J, Jung YY, Chung JH. Association of polymorphisms in monocyte chemoattractant protein-1 promoter with diabetic kidney failure in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *J Korean Med Sci* 2007; 22(5): 810-814
- 20) Stang J, Zephier EM, Story M, Himes JH, Yeh JL, Welty T, Howard BV. Dietary intakes of nutrients thought to modify cardiovascular risk from three groups of American Indians: the Strong Heart Dietary Study, Phase II. *J Am Diet Assoc* 2005; 105(12): 1895-1903
- 21) Tell GS, Evans GW, Folsom AR, Shimakawa T, Carpenter MA, Heiss G. Dietary fat intake and carotid artery wall thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139(10): 979-989
- 22) de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamele N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99(6): 779-785
- 23) Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Bots ML, Grobbee DE, Lampe JW, van der Schouw YT. Randomized controlled trial of the effects of soy protein containing isoflavones on vascular function in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(1): 189-195
- 24) Jiang R, Jacobs DR Jr, Mayer-Davis E, Szklo M, Herrington D, Jenny NS, Kronmal R, Barr RG. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2006; 163(3): 222-231
- 25) Park HJ. Association of MCP-1 polymorphism with cardiovascular risk factors in Korean elderly [Ph.D. thesis]. Seoul: Ewha Womans University; 2007
- 26) The Korean Nutrition Society, Korean Nutrition Information Center. Nutritional assessment program, 'CAN pro 3.0' [CD-ROM]. Seoul: The Korean Nutrition Society; 2006
- 27) The Korean Nutrition Society. Dietary reference intakes for Koreans. Seoul: The Korean Nutrition Society; 2010
- 28) 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* 1972;

- 18(6): 499-502
- 29) Kitamoto S, Egashira K. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy for cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1(3): 393-400
 - 30) Okopień B, Haberk M, Cwalina L, Kowalski J, Belowski D, Madej A, Zieliński M, Krysiak R, Labuzek K, Kalina Z, Herman ZS. Plasma cytokines as predictors of coronary heart disease. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2002; 112(1-4): 5-15
 - 31) Ozyürek AR, Gürses D, Ülger Z, Levent E, Bakiler AR, Berdeli A. Allelic frequency of the MCP-1 promoter -2518 polymorphism in the Turkish population and in Turkish patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26(4): 546-550
 - 32) Kim HL, Yang SH, Oh YK, Lee JE, Oh JE, Yoon HJ, Kim YS, Ahn CR, Han JS, Kim SG, Lee JS. The effects of polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region on MCP-1 expression and the manifestation of lupus nephritis. *Korean J Nephrol* 2002; 21(1): 137-144
 - 33) Pae CU, Kim JJ, Yu HS, Lee CU, Lee SJ, Jun TY, Lee C, Paik IH. Monocyte chemoattractant protein-1 promoter -2518 polymorphism may have an influence on clinical heterogeneity of bipolar I disorder in the Korean population. *Neuropsychobiology* 2004; 49(3): 111-114
 - 34) Zhong C, Luzhan Z, Genshan M, Jiahong W, Xiaoli Z, Qi Q. Monocyte chemoattractant protein-1-2518 G/A polymorphism, plasma levels, and premature stable coronary artery disease. *Mol Biol Rep* 2010; 37(1): 7-12
 - 35) Pola R, Flex A, Gaetani E, Proia AS, Papaleo P, Di Giorgio A, Straface G, Pecorini G, Serricchio M, Pola P. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene polymorphism and risk of Alzheimer's disease in Italians. *Exp Gerontol* 2004; 39(8): 1249-1252
 - 36) Zietz B, Büchler C, Herfarth H, Müller-Ladner U, Spiegel D, Schölmerich J, Schäffler A. Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus have elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 that are not influenced by the -2518 A->G promoter polymorphism. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(5): 570-578
 - 37) Aguilar F, González-Escribano MF, Sánchez-Román J, Núñez-Roldán A. MCP-1 promoter polymorphism in Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens* 2001; 58(5): 335-338
 - 38) Penz P, Bucova M, Lietava J, Blazicek P, Paulovicova E, Mrazek F, Bernadic M, Buckingham TA, Petrek M. MCP-1 -2518 A/G gene polymorphism is associated with blood pressure in ischemic heart disease asymptomatic subjects. *Bratisl Lek Listy* 2010; 111(8): 420-425
 - 39) Sonnenberg L, Pencina M, Kimokoti R, Quatromoni P, Nam BH, D'Agostino R, Meigs JB, Ordovas J, Cobain M, Millen B. Dietary patterns and the metabolic syndrome in obese and non-obese Framingham women. *Obes Res* 2005; 13(1): 153-162
 - 40) Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25(1): 148-198
 - 41) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337(21): 1491-1499
 - 42) Shishehbor F, Roche HM, Gibney MJ. The effect of low and moderate fat intakes on the postprandial lipaemic and hormonal responses in healthy volunteers. *Br J Nutr* 1999; 81(1): 25-30
 - 43) German JB. Genetic dietetics: nutrigenomics and the future of dietetics practice. *J Am Diet Assoc* 2005; 105(4): 530-531
 - 44) Tanasescu M, Cho E, Manson JE, Hu FB. Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(6): 999-1005