

제2형 당뇨병 환자에서 Apo E 및

View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk

brought to you

provided by Yonsei University Medical Library Open

연세대학교 의과대학 내과학교실

박종숙 · 남주영 · 김철식 · 김돋미 · 조민호 · 박진아
안철우 · 차봉수 · 임승길 · 김경래 · 이현철

=Abstract=

Apolipoprotein E and ACE genetic polymorphism and nephropathy in type 2 diabetic patients

Jong Suk Park, M.D., Joo Young Nam, M.D., Chul Sik Kim, M.D., Dol Mi Kim, M.D.,
Min Ho Cho, M.D., Jina Park, M.D., Chul Woo Ahn, M.D., Bong Soo Cha, M.D.,
Sung Kil Lim, M.D., Kyung Rae Kim, M.D. and Hyun Chul Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : The aim of this study was to investigate the association between apo E and ACE genetic polymorphism and diabetic nephropathy.

Methods : One hundred eighteen patients with type 2 diabetes who had a duration of diabetes longer than 8 years were divided into the three apo E groups (E2, E3, E4) and three ACE groups (II, ID, DD). Plasma levels of lipids were measured. The frequency of diabetic nephropathy and clinical and biochemical characteristics were compared among the Apo E and ACE genotype groups.

Results : The frequency of overt nephropathy was significantly greater in apo E2 patients with diabetes (46.7%) than apo E3 (16.7%) or apo E4 patients (10.5%). Logistical regression analysis showed that odds ratio of apo E2 and apo E4 genotypes for the presence of overt nephropathy were 4.779 ($p<0.01$) and 0.643 ($p=0.583$), respectively. Plasma TG levels were significantly greater in apo E2 patients. This study did not show an association between ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy, and no interaction between Apo E and ACE gene polymorphism.

Conclusion : Apo E2 is a prognostic risk factor for diabetic nephropathy in Korean type 2 diabetes. TG may have an important role of diabetic nephropathy. There were not synergistic effect between Apo E and ACE gene polymorphism in diabetic nephropathy.(Korean J Med 68:511-518, 2005)

Key Words : Apolipoprotein E (Apo E) gene, Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene, Type 2 diabetes, Diabetic nephropathy

서 론

당뇨병성 신증은 망막병증, 신경병증과 더불어 당뇨

병성 미세혈관 합병증의 하나로 삶의 질을 저하시키고 사망률을 증가시키는 주요한 원인이다. 그러나 아직도

• 접수 : 2004년 8월 24일

• 통과 : 2004년 10월 22일

• 교신저자 : 안철우, 서울시 강남구 도곡동 146-92호, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내과학교실(135-720)

E-mail : acw@yumc.yonsei.ac.kr

* 본 연구는 보건복지부 보건과학기술진흥사업(03-PJ1-PG1-CH05-0005)의 지원에 의하여 이루어진 것임

당뇨병성 신증의 병인은 명확히 규명되어 있지 않은 실정이다. 고혈당이 당뇨병성 신증의 발생에 중요한 역할을 하지만 역학 및 가족력 조사를 통해 유전적 요인도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다¹⁾. 또한 지질 대사의 이상이 당뇨병성 신증의 발생에 관여한다는 보고도 있다²⁾. 따라서 지질 대사를 조절하는 유전자가 당뇨병성 신증을 일으키는데 관여하는 유전자 중의 하나로 여겨지며 이 중 Apolipoprotein E (Apo E) 유전자 다형성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는 추세이다^{3, 4)}. 당뇨병성 신증의 병인으로 고려되는 유전자 중의 하나인 Apo E는 299개의 아미노산 당단백질로 구성되어 있으며 지질대사에 중요한 역할을 하고 있다. Apo E 유전자의 exon 4내의 3개의 allele (e2, e3, e4)에 의해 E2, E3, E4 세 개의 동종 형태로 표현된다⁴⁾. 정상형인 E3가 가장 흔하고 E3의 단일 아미노산기의 치환에 따라 E2와 E4의 변이형이 발생된다. E2, E3, E4의 아형들은 각각 순수형 (E2/2, E3/3, E4/4)과 혼합형(E2/3, E3/4, E4/2)으로 존재한다. Apo E 정상형인 E3의 아미노산 배열이 112번에 cysteine, 158번에 arginine이 위치하는 반면 Apo E 변이형인 E4형은 112번에 cysteine 대신 arginine이 위치하고 E2형은 158번에 arginine 대신 cysteine이 위치한다. 현재까지 Apo E 유전자 다형성과 제1형 및 제2형 당뇨병 환자에서 당뇨병성 신증에 관한 연구가 많이 진행중이나 명확히 결론이 나지 않았다. 알려진 바에 따르면 연관성이 없다는 보고가 있고^{5, 6)} E2 allele와 당뇨병성 신증과 관련되어 있다는 보고도 있으며⁷⁻⁹⁾ E4 allele와 당뇨병성 신증, 망막병증 및 신경병증과 연관이 있다고 한 연구 결과도 있다¹⁰⁾. 이외에 당뇨병성 신증에 연관된 유전자로는 ACE 유전자 다형성이 연구되는 중이다. ACE는 kinase II 라고도 불리며 내막세포와 상피세포의 표면에 주로 분포한다. ACE는 angiotensin I을 angiotensin II로 활성화시키고 bradykinin을 불활성화시키는 역할을 한다. ACE 유전자는 17번 염색체(17q23)에 위치하고 26개의 exon을 포함하며 coding sequence가 4.3 kb이다. 1990년 angiotensin I converting enzyme에서 유전자 다형성이 있다는 것을 밝혀낸 이후 ACE 유전자 다형성과 여러 질병과의 연관성이 보고되었다. ACE 유전자의 I/D 유전자 다형성은 ACE gene의 intron 16에 위치한 287bp 분절(fragment)의 존재 유무에 따라서 결정되는데 intron 부위 중에서 287bp 분절이 존재하면 insertion (I allele)이고 존재하지 않으면 deletion (D

allele)이다. 따라서 ACE 유전자형은 II, ID, DD로 분류된다. 보고된 바에 따르면 연관성이 없다는 보고도 있고 ID군 및 DD군과 당뇨병성 신증의 병인기전과 관련성이 있다는 보고도 있다^{11, 12)}.

한국인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 당뇨병성 신증과 유전적 요인과의 관련성에 대한 연구는 거의 없는 실정이므로, 이번 연구에서 이환기간이 8년 이상인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 Apo E 유전자 및 ACE 유전자 다형성을 조사하여 당뇨병성 신증에 미치는 영향을 알아보고, 실제로 관련성이 있다면 두 유전자군이 당뇨병성 신증의 발생에 상승 효과가 있는지 알아보려고 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 4월부터 2003년 12월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내분비-대사내과 외래를 다니는 제2형 당뇨병 환자 중 유병기간 8년 이상인 환자 118명을 대상으로 하였다. 혈압약을 복용하거나 혈압이 130/85 mmHg 이상인 경우 고혈압으로 정의하였고, 고지혈증 치료제를 복용하고 있는 경우 채혈하기 2주 전에 복용을 중지시키고 검사를 진행하였다.

2. 연구 방법

1) 인체 계측 및 생화학적 검사

신장과 체중을 측정하고 수축기 및 이완기 혈압 측정, 당뇨병의 유병 기간, 동반된 질환 및 복용하고 있는 약제 등을 조사하였다. 혈액 검사를 위해 12시간 금식을 유지한 후 아침 공복에 혈액을 채취하였다. 혈당은 포도당 산화효소법으로, C-peptide와 인슐린은 방사면역법으로 각각 측정하였고, 당화혈색소는 high performance liquid chromatography를 이용하였다. 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, RLP (remnant lipoprotein), lipoprotein(a)를 측정하였고 LDL 콜레스테롤은 Friedewald 공식을 이용하여 계산하였다.

2) Apo E 유전자형의 결정

Hixon의 방법에 따라 검사를 진행하였다¹³⁾. DNA 추출은 Easy DNA kit (Invitrogen Inc, San Diego, CA, USA)를 사용하였으며 말초혈액 0.2 mL에서 DNA를 추출한 후 HhaI restriction endonuclease로 apo E genomic DNA fragment를 준비한 후 dNTP (Pharmacia Biotech),

0.2 mM F4 (5'-ACA GAA TTC GCC CCG GCC TGG TAC AC-3'), 0.2 mM F6 (5'-TAA GCT TGG CAC GGC TGT CCA AGG A-3') primer, 0.2 uM genomic DNA, 100 ng MgCl₂, 2 mM KCL, 50 mM Tris HCl 용액에 섞었다. 95°C에서 5분간 denaturation하고 72°C에서 1.5U의 Taq polymerase (Perkin Elmer)를 섞었다. Thermocycler (Perkin Elmer 9600, Foster City, CA, USA)를 이용하여 95°C에서 40초간, 60°C에서 30초간, 72°C에서 30초간 35회 amplification하고 72°C에서 10분간 last extension을 시행한 후 종료하였다. PCR 생성물은 4% metaphor TM agarose와 ethidium bromide gel을 이용하여 유전자형을 결정하였다. 여섯 가지 유전자형을 확인 후 E2군, E3군, E4군으로 나누어 비교 분석하였다.

3) ACE 유전자형의 결정

DNA 추출은 Easy DNA kit (Invitrogen Inc, San Diego, CA, USA)를 사용하였으며 말초혈액 0.2 mL에서 DNA를 추출한 후 각 DNA의 농도는 spectrophotometer 260 nm (λ)에서 측정하였다. ACE 유전자의 insertion/deletion (I/D) 다형성은 ACE 유전자의 intron 16에 위치한 287 base pair (bp)의 존재 유무를 PCR을 이용하여 결정하였다¹⁴). Thermocycler (Perkin Elmer 9600, Foster City, CA, USA)를 이용하여 prenaturation을 94°C에서 45초, primer annealing을 65°C에서 45초 그리고 extension을 72°C에서 45초의 과정을 30회 시행하고 72°C에서 5분간 last extension을 시행한 후 종료하였다. PCR 생성물은 ethidium bromide가 포함된 2% agarose gel에서 전기 영동한 후 UV transilluminator를 이용하여 판독하였다. Primer로 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'와 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'을 이용하여 PCR product를 확인하여 190 bp 분절을 deletion (D), 490 bp 분절을 insertion (I)으로 판독하였다. ID형이 DD형으로 판독되는 것을 피하기 위해 dimethyl sulfoxide를 7.5% 농도로 사용하였다. 전 환자를 ACE 유전자형에 따라 II군, ID군, DD군으로 나누어 각각 비교 분석하였다.

4) 당뇨병성 신증의 검사

검사 당일 금식 질환이 있거나 심한 운동을 하였을 경우 또는 월경 중인 경우는 제외하고 24시간 소변을 모아 알부민 배설량을 측정하였다. 30 mg/day 이하로 배

설하는 경우 정상군, 30 mg/day에서 300 mg/day의 배설량을 보이는 경우 미세알부민뇨군, 300 mg/day 이상으로 배설하는 경우 거대알부민뇨군으로 분류하였고, 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이상일 때도 현성 신증이 있는 것으로 분석하였다.

3. 통계학적 검사

모든 통계는 평균±표준편차로 나타냈으며 Apo E 유전자 다형성(E2, E3, E4) 및 ACE 유전자 다형성에 따른 각군간의 임상적 및 생화학적 차이(연령, 성별, 고혈압, 공복혈당, 당화혈색소, 혈중 지질, 혈당 조절 방법 등) 및 당뇨병성 신증의 차이를 one way ANOVA 및 chi-square 검정을 이용하여 검증하였다. 현성 당뇨병성 신증에 apo E 유전자 다형성이 미치는 영향을 분석하기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, odds ratio는 연령, 성별, 체질량지수, 당화혈색소, 혈압을 보정 후에 계산하였다. 통계분석은 SPSS for windows 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고 *p* 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의하다고 평가하였다.

결 과

1. Apo E 유전자형에 따른 각 Apo E 아형의 빈도

제2형 당뇨병 환자 118명의 Apo E 유전자 분석에 따른 아형의 빈도는 15명의 E2형(E2/3, 12.7%), 84명의 E3형(E3/3, 71.2%), 19명의 E4형(E4/3, 16.1%)였고, 대상자 중 E2/2, E4/4, E4/2 아형의 환자는 없었다. E3형이 가장 빈도가 높았고 E2형이 가장 빈도가 낮았으며 이는 이전의 연구 보고에서 발표했던 빈도수와 유사하였다¹⁵). Apo E 유전자 다형성의 분포에서 Hardy-Weinberg equilibrium이 있었다.

2. Apo E 아형에 따른 각 환자군의 특성

본 연구에 참여한 E2, E3, E4 세군의 연령, 이환 기간에 유의한 차이는 없었으며 체질량지수에서도 차이가 없었다. 공복 혈당, 혈청 인슐린, C-peptide, 당화혈색소 농도의 유의한 차이는 관찰되지 않았고, 총 콜레스테롤은 E4군이 E2군에 비해 유의하게 높았으며(*p*<0.05) LDL 콜레스테롤은 E4군>E3군>E2군 순으로 차이를 보였고(*p*<0.01) HDL 콜레스테롤은 세군간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 중성지방은 E2군이 E3 및 E4군

Table 1. Clinical characteristics of each group of patients by apo E genotype

	E2	E3	E4
No (M/F)	15 (5/10)	84 (39/45)	19 (10/9)
Treatment (D/O/I)	0/2/13	5/13/66	2/12/15
Age (yrs)	62.53±10.91	59.33±9.25	59.53±10.29
Duration (yr)	14.0±4.04	14.61±5.29	12.53±3.01
BMI (kg/m ²)	24.11±2.31	24.69±2.91	23.99±2.74
FBG (mg/dL)	179.07±55.32	158.21±5.20	159.05±46.96
C-peptide (ng/mL)	2.39±1.00	2.27±1.23	2.30±1.16
Insulin (uIU/mL)	8.67±4.76	9.88±9.35	6.12±2.93
Total cholesterol (mg/dL)	177.8±40.8*	191.6±34.4	212.5±26.2
LDL cholesterol (mg/dL)	89.9±30.9†	117.3±31.7	134.3±30.6
HDL cholesterol (mg/dL)	45.1±10.4	44.0±10.5	46.0±11.3
TG (mg/dL)	202.5±105.6†	153.6±57.6	140.6±46.7
RLP (mg/dL)	8.71±6.96	6.87±3.80	6.82±3.90
Lipoprotein (a) (mg/dL)	24.7±29.9	21.2±24.6	11.9±10.6
HbA1c (%)	8.82±1.55	8.67±1.93	8.51±1.93
Hypertension (%)	53.3	48.8	42.1

Values are the means±SD except for the frequency data. *: $p<0.05$ versus apo E4, †: $p<0.01$ versus apo E3 and E4, ‡: $p<0.05$ versus apo E3 and E4. D, diet therapy; O, oral hypoglycemic agents; I, insulin; BMI, body mass index; FBG, fasting blood glucose.

Table 2. Logistical regression analysis examining the effect of apo E genotype on the presence of overt nephropathy in patients with type 2 diabetes

	Odds ratio (95% CI)	p value
E3	1.000	
E2	4.779 (1.447-15.461)	0.009
E4	0.643 (0.132-3.119)	0.583

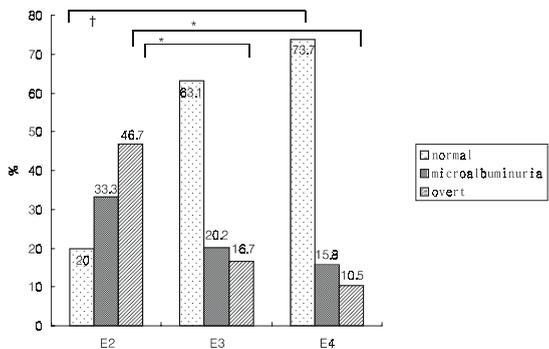
CI, confidence interval

에 비해 높았다($p<0.05$). RLP, lipoprotein(a) 및 고혈압의 빈도는 E2 군에서 높아보이지만 통계학적으로 의미가 없었다(표 1).

3. Apo E 유전자형과 당뇨병성 신증과의 관계

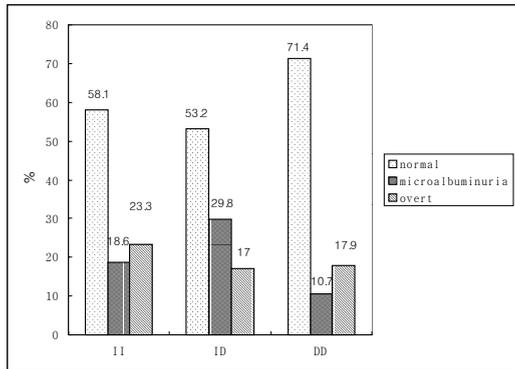
Apo E 유전자형에 따른 당뇨병성 신증의 빈도수는 정상군, 미세알부민뇨군, 현성 신증군이 E3군은 각각 63.1%, 20.2%, 16.7%였고, E2군은 20.0%, 33.3%, 46.7%였다. E4군은 73.7%, 15.8%, 10.5%로 현성 신증의 빈도수는 E2군이 E3와 E4군보다 더 높고($p<0.05$) 정상군은 E4군이 E2군보다 많았으나 E3군과는 유의한 차이를 보

이지 않았다($p<0.05$, $p=0.276$)(그림 1). 현성 신증이 있는 Apo E3군의 odds ratio를 1로 가정하고 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 Apo E2군 및 E4군의 odds ratio는 4.779와 0.643이었다($p=0.009$, $p=0.583$)(표 2).



*: $p<0.05$, †: $p<0.01$

Figure 1. Frequencies of normoalbuminuria, microalbuminuria, and overt nephropathy in patients with type 2 diabetes with different apo E genotype



all $p > 0.05$

Figure 2. Frequencies of normalalbuminuria, microalbuminuria, and overt nephropathy in patients with type 2 diabetes with different ACE genotype

4. ACE 유전자형에 따른 각 아형의 빈도 및 임상적 특성

본 연구에 참여한 II, ID, DD 세군의 빈도수는 36.4%, 39.8%, 23.8%였고, 연령, 이환 기간에 유의한 차이는 없었으며 체질량지수에서도 차이가 없었다. 공복 혈당, 혈청 인슐린, C-peptide, 당화혈색소 농도의 유의한 차이는 관찰되지 않았고 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL

콜레스테롤, 중성지방, RLP 및 lipoprotein(a)도 유의한 차이를 보이지 않았다. 고혈압의 빈도는 ID 군에서 높아 보이지만 통계학적으로 의미가 없었다(표 3).

5. ACE 유전자형과 당뇨병성 신증과의 관계

ACE 유전자형에 따른 각 군간의 당뇨병성 신증의 발생 빈도에 있어서 서로 유의한 차이는 없었다(그림 2).

6. Apo E 유전자형 및 ACE 유전자형간의 상호 작용

당뇨병성 신증의 발생에 Apo E 유전자형 및 ACE 유전자형의 다형성이 상호 작용으로 인한 상승 효과가 있는지 알아보기 위해 현성 당뇨병성 신증의 유무를 각 유전자형의 조합에 따라 빈도수를 분석한 결과 상승 효과가 없는 것으로 나왔다(표 4).

고 찰

제2형 당뇨병 환자들의 Apo E 유전자 아형의 빈도는 E3군이 E2군, E4군보다 높았으며 이러한 결과는 이전의 연구 보고와 유사하였다. 강 등의 보고에 따르면 우리나라 정상인의 E2, E3, E4군의 상대 빈도수가 각각 3.1%, 90.8%, 6.1%인데 반해 제2형 당뇨병 환자들은 6.3%, 81.0%, 12.7%로 E4군이 정상인군에 비해 6.1%;12.7%로 상대적으로 높은 경향을 보였다¹⁵⁾. 이 등이 제2형 당뇨

Table 3. Clinical characteristics of each group of patients by ACE genotype

	II	ID	DD
No (%)	43 (36.4)	47 (39.8)	28 (23.8)
Age (yrs)	59.69±9.77	60.34±10.58	58.89±7.95
Duration (yr)	13.88±4.56	14.53±4.82	14.07±5.47
BMI (kg/m ²)	24.85±2.46	24.52±3.22	24.11±2.20
FBG (mg/dL)	169.0±51.05	157.6±50.65	156.5±41.22
Insulin (uIU/mL)	7.15±3.84	9.70±8.71	11.22±11.44
C-peptide (ng/mL)	2.09±0.94	2.39±1.33	2.42±1.26
HbA1c (%)	8.56±1.90	8.81±1.95	8.68±1.73
Total cholesterol (mg/dL)	198.3±40.6	186.4±34.5	196.6±26.4
LDL cholesterol (mg/dL)	122.1±37.4	110.4±32.5	117.7±27.7
HDL cholesterol (mg/dL)	44.24±9.58	43.19±10.58	47.07±11.93
TG (mg/dL)	159.6±75.2	155.6±61.2	159.9±61.2
RLP (mg/dL)	7.61±5.13	6.85±3.81	6.70±3.86
Lipoprotein (a) (mg/dL)	22.90±28.20	21.58±24.80	14.70±13.47
Hypertension (%)	38.1	55.3	50.0

Values are the means±SD except for the frequency data. BMI, body mass index; FBG, fasting blood glucose.

Table 4. Distribution of different combination of Apo E and ACE genotypes in type 2 diabetic patients with or without overt nephropathy

Combination of genotypes	No	Nephropathy (-)	Nephropathy (+)
E2/II	7	3 (42.9%)	4 (57.1%)
E2/ID/DD	8	5 (62.5%)	3 (37.5%)
E3/II	28	23 (82.1%)	5 (17.9%)
E3/ID/DD	56	48 (85.7%)	8 (14.3%)
E4/II	8	7 (87.5%)	1 (12.5%)
E4/ID/DD	11	9 (81.8%)	2 (18.2%)

all $p > 0.05$

병 환자들을 대상으로 조사한 바에 따르면 E2, E3, E4군이 13.0%, 66.1%, 20.7%로 본 연구 결과와 유사하였다¹⁶⁾. Apo E 유전자 아형의 빈도는 민족, 인종간 차이를 보이지만 유전자 다형성이 미치는 효과는 일정한 것으로 알려져 있다.

Apo E 유전자형과 혈청 지질과의 관계를 살펴보면 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤이 E4군이 통계적으로 의미 있게 높게 나왔고, 중성지방은 E2군이 높게 나왔다. HDL 콜레스테롤은 세군간의 차이가 없었으며 이는 이전의 연구 보고들과 유사한 결과이다^{9, 16)}. Lipoprotein (a)는 atherogenic lipoprotein으로 macroangiopathy를 유발하는 것으로 알려져 있으며 apo E와의 연관성은 거의 조사된 바가 없다. E2군이 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, Lp(a)가 낮아 E4군에 비해 macroangiopathy 가능성이 떨어진다는 보고가 있었고, 투석 환자를 대상으로 Apo E와 혈청 지질의 관계를 조사한 보고에서는 Lp(a)와는 아무런 연관성이 없었다고 발표하였다^{17, 18)}. 본 연구에서도 Apo E 유전자 다형성과 Lp(a)와의 연관성을 찾을 수 없었다.

Apo E 유전자 다형성과 정상알부민뇨, 미세알부민뇨, 현성 신증군의 빈도수를 비교해본 결과 Apo E2군이 당뇨병성 신증의 빈도수와 양의 상관관계를 보이는 것을 확인할 수 있었다^{8, 9)}. 당뇨병성 신증을 일으키는데 Apo E2의 역할에 대해서는 아직까지 명확히 밝혀진 바가 없지만 몇 가지 알려진 가설은 다음과 같다. 첫째로, 지질 및 지단백이 신독성이 있어 신손상을 유발하는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 따라서 Apo E2와 연관된 지질, 즉 중성지방 및 RLP 콜레스테롤의 상승이 주 역할을 할 것으로 보고 실제로 중성지방 및 RLP 콜레스테롤의 상승이 신손상을 유발한다는 연구 결과도 발표된 바 있다²⁰⁾. 물론

공복 혈당, 당화혈색소, 혈압, 당뇨병 이환기간 등이 당뇨병성 신증의 발생에 중요한 관련인자이지만 본 연구에서는 E2, E3, E4군간의 차이가 없어서 이러한 인자들의 영향을 배제할 수 있었다. 본 연구에서도 당뇨병성 신증의 빈도수가 높았던 E2군에서 중성지방이 높았고 통계적으로 유의하지는 않았지만 RLP 콜레스테롤도 높게 나온 점 등을 고려해 보면 이러한 가설을 만족시키는 또 하나의 보고로 생각된다. 둘째로, Apo E2군이 당뇨병성 신증을 일으키는 기전은 Apo E 단백질 직접 당뇨병성 신증을 유발하는 여러 종류의 성장인자를 조절해서 일어나는 결과라는 것이다. 이에 연관되어 설명하려는 보고가 있으나 아직 확실히 밝혀진 바는 없다²¹⁾. 그리고 E4군이 당뇨병성 신증의 발생을 예방하는 역할을 한다는 일부 보고가 있었지만 본 연구에서는 일치하지 않는 결과를 보였다⁹⁾. 연구자에 따라 Apo E와 당뇨병성 신증과의 연관성을 다르게 보고하는데 이는 연구 대상자의 민족 및 인종의 차이가 하나의 이유일 수 있고, 둘째로 어떻게 당뇨병성 신증을 정의했는지 기준의 차이일 수도 있다. 마지막으로 당뇨병성 신증 발생과 연관되어 있을 것으로 생각되는 ACE 유전자 등의 영향을 고려해볼 수 있다.

ACE 유전자형은 민족, 인종간에 차이를 보이고 있는데 코카시안의 경우 II, ID, DD형이 각각 15~20%, 50%, 30~35%인 반면 우리나라는 35%, 50%, 15%로 알려져 있다²²⁾. 전 세계적으로 볼 때 동양, 서양 모두 ID형이 가장 높은 빈도를 보이나 그 다음으로는 서양에서는 DD형의 빈도가 높고 동양에서는 II형이 빈도가 높았다. 본 연구에서는 각각 36.4%, 39.8%, 23.8%로 DD형이 약간 많았지만 큰 차이를 보이지는 않았다.

지금까지 발표된 보고들을 살펴보면 ACE 유전자 다

형성과 당뇨병성 신증과의 관계가 명백히 밝혀지지는 않았지만 D 유전자가 당뇨병성 신증과 연관이 되어 있는 것으로 생각되며 당뇨병성 신증의 발현보다는 신증의 진행에 관여한다는 연구 결과가 제시되고 있다. DD 형이 GFR 감소 속도가 빠르다는 보고 및 ACE 억제제 치료에 대해 DD형이 반응이 작다는 보고 등이 이를 뒷받침하고 있다²³⁻²⁵⁾. 본 연구에서는 ACE 유전자형에 따른 임상적 특성 및 신증의 빈도수에 있어서 유의한 차이는 없었다. ACE 유전자 다형성의 의미를 단순히 신증의 발현 인자에만 국한시킬 것이 아니라 신증의 진행 과정에 관여하는 인자로 해석하는 연구도 필요할 것으로 생각된다. Apo E 유전자와 ACE 유전자 다형성이 당뇨병성 신증의 발현에 상승 효과가 있는지 여부를 조사하였으나 상호 연관관계가 없는 것으로 결과가 나왔다.

이상의 소견으로 보아 Apo E2 유전자가 당뇨병성 신증에 영향을 미치는 것으로 보이며 중성지방이 관여하는 것으로 생각되어지나 ACE 유전자 다형성과는 관련이 적은 것으로 보인다. 본 연구는 단면적 조사 연구로 Apo E 유전자 및 ACE 유전자, 당뇨병성 미세혈관 합병증과의 관계를 보다 명확히 규명하기 위해서는 Apo E 유전자 및 ACE 유전자가 당뇨병성 신증을 예측할 수 있는 독립적인 지표가 될 수 있는지 그리고 상호간에 상승 효과가 있는지에 대해서 보다 많은 환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하여 Apo E 유전자 및 ACE 유전자 다형성을 조사함으로써 당뇨병에 동반된 신증에 미치는 영향을 알아보았다.

방법 : 영동세브란스병원 내분비-대사내과 외래를 다니는 제2형 당뇨병 환자 중 유병기간 8년 이상인 118명을 대상으로 하였다. Apo E 유전자 및 ACE 유전자형에 따라 분류하고 임상적 및 생화학적 특성을 조사하여 당뇨병성 신증의 유무에 따른 차이점과 상호 연관성을 평가하였다.

결과 : Apo E 아형에 따른 혈청 지질은 E2군에서 중성지방이 높았으며 E4군이 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤이 높았다. Apo E 아형에 따른 당뇨병성 신증의 빈도는 E2군이 높았고, ACE 아형에 따른 임상적 특성 및 신증의 유의한 차이는 없었다. 당뇨병성 신증에 대해 Apo E 유전자형 및 ACE 유전자형간의 상호 작용은 없

었다.

결론 : Apo E2 유전자형이 당뇨병성 신증과 양의 상관관계를 가지는 위험요인이며 중성지방이 이에 관여하는 인자로 생각된다. 당뇨병성 신증에 대해 Apo E 유전자형 및 ACE 유전자형간의 상호 연관성은 없었다.

핵심되는 말 : Apo E 유전자, ACE 유전자, 제2형 당뇨병, 당뇨병성 신증

REFERENCES

- 1) Krolewski AS. *Genetics of diabetic nephropathy: evidence of major and minor gene effects. Kidney Int 55:1582-1596, 1999*
- 2) Jandeleit-Dahm K, Cao Z, Cox AJ, Kelly DJ, Gilbert RE, Copper ME. *Role of hyperlipidemia in progressive renal disease: focus on diabetic nephropathy. Kidney Int Suppl 71:S31-S36, 1999*
- 3) Rippin JD, Patel A, Bain SC. *Genetics of diabetic nephropathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 15:345-358, 2001*
- 4) Mahley RW. *Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Science 240:622-630, 1988*
- 5) Onuma T, Laffel LM, Angelico MC, Krolewski AS. *Apolipoprotein E genotypes and risk of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 7:1075-1078, 1996*
- 6) Ukkola O, Kervinen K, Salmela PI, von Dickhoff K, Laakso M, Kesaniemi YA. *Apolipoprotein E phenotype is related to macro- and microangiopathy in patients with NIDDM. Atherosclerosis 101:9-15, 1993*
- 7) Horita K, Eto M, Makino I. *Apolipoprotein E2, renal failure and lipid abnormalities in NIDDM. Atherosclerosis 107:203-211, 1994*
- 8) Eto M, Horita K, Morikawa A, Nakata H, Okada M, Saito M, Nomura M, Abiko A, Iwashima Y, Ikoda A. *Increased frequency of apolipoprotein e2 allele in NIDDM patients with nephropathy. Clin Genet 48: 288-292, 1995*
- 9) Eto M, Saito M, Okada M, Kume Y, Kawasaki F, Matsuda M, Yoneda M, Matsuki M, Takigami S, Kaku K. *Apolipoprotein E genetic polymorphism, remnant lipoproteins, and nephropathy in type 2 diabetic patients. Am J Kidney Dis 40:243-251, 2002*
- 10) Lehtinen S, Rantalaiho V, Wirta O, Pasternack A, Laippala P, Koivula T, Lehtimäki T. *Apolipoprotein E gene polymorphism, hypercholesterolemia and glomerular filtration rate in type 2 diabetic subjects: a 9 year follow up study. J Biomed Sci 10:260-265, 2003*
- 11) Araz M, Yilmaz N, Gungor K, Okan V, Kepekci Y,

- Sukru Aynacioglu A. *ACE gene polymorphism and microvascular complications in Turkish type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract* 54:95-104, 2001
- 12) Solini A, Dalla Vestra M, Saller A, Nosadini R, Crepaldi G, Fioretto P. *The ACE DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. Diabetes* 51:251-255, 2002
- 13) Hixon JE, Verier DT. *Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. J Lipid Res* 31:545-548, 1990
- 14) Right B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. *An insertion/deletion polymorphism in angiotensin I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest* 86:1343-1346, 1990
- 15) 강성이, 우정택, 김성운, 양인명, 김진우, 김영설, 김광원, 최영길, 팽정령. 당뇨병, 뇌졸중 및 급성 심근 경색 증에서의 아포 리포 단백질 E 유전자형 분포. *대한내분비학회지* 7:273-279, 1992
- 16) 이승현, 문치영, 최정기, 신경덕, 김현각, 류완희, 박태선, 백홍선, 김달식. 제 2형 당뇨병 환자의 경동맥플라크와 Apo E 지단백 유전형 다형성과의 관계. *당뇨병* 23:678-685, 1999
- 17) Ukkola O, Kervinen K, Salmela PI, von Dickhoff K, Laakso M, Kesäniemi YA. *Apolipoprotein E phenotype is related to macro and microangiopathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Atherosclerosis* 101:9-15, 1993
- 18) Guz G, Nurhan Ozdemir F, Sezer S, Isiklar I, Arat Z, Turan M, Heberlein M. *Effect of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid, lipoproteins, and atherosclerosis in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis* 36:826-836, 2000
- 19) Moorhead JF, Chan MK, el-Nahas M, Varghese Z. *Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. Lancet* 2:1309-1311, 1982
- 20) Bagdade JD, Porte D Jr, Bierman EL. *Hypertriglyceridemia: a metabolic consequence of chronic renal failure. N Engl J Med* 279:181-185, 1968
- 21) Hsieh MC, Lin SR, Yang YC, Chen HC, Lin JN, Shin SJ. *Higher frequency of apolipoprotein E2 allele in type 2 diabetic patients with nephropathy in Taiwan. J Nephrol* 15:368-373, 2002
- 22) Ha SK, Seo JA. *Insertion/deletion polymorphism in ACE gene as a predictor for progression of diabetic nephropathy. Kidney Int Suppl* 60:S28-S32, 1997
- 23) 서정건, 하성규, 박승호, 이창훈, 이승용, 이창규, 김승정, 박종훈, 이호영. 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 안지오텐신 전환 효소 유전자 다형성과 신증 발현의 연관성. *대한신장학회잡지* 16:469-481, 1996
- 24) van Essen GG, Rensma PL, de Zeeuw D, Sluiter WJ, Scheffer H, Apperloo AJ, de Jong PE. *Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. Lancet* 347:94-95, 1996
- 25) Parving HH, Jacobsen P, Tarnow L, Rossing P, Lecerf L, Poirier O, Cambien F. *Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme: observational follow up study. BMJ* 313:591-594, 1996