

임신성 당뇨병의 유전자

Genetics of Gestational Diabetes Mellitus

곽 수 현 · 장 학 철 · 박 경 수 | 서울의대 내과 | Soo Heon Kwak, MD · Hak Chul Jang, MD · Kyong Soo Park, MD

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

E-mail : kspark@snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(7): 688 - 694

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as abnormal glucose tolerance diagnosed for the first time during pregnancy. The pathogenesis of GDM is characterized by relatively reduced insulin secretion insufficient to meet the increased insulin demand, which is quite similar to that of type 2 diabetes mellitus. Thus GDM is considered to have a common genetic background as type 2 diabetes mellitus. However, only limited information is available for the genetic basis of GDM. In this review article, we will briefly discuss the definition, epidemiologic features, and pathophysiology of GDM. In addition, we will present the data of two recent genetic association studies regarding GDM. Most of the previously proven type 2 diabetes associated single nucleotide polymorphisms were also associated with the risk of GDM. Rapidly increasing knowledge in genetics of GDM will provide us with new insights into the pathophysiology, treatment, and prevention of GDM.

Keywords: Gene; Genome-wide association study; Gestational diabetes mellitus;

Insulin resistance; Beta cell dysfunction; Single nucleotide polymorphism

핵심용어: 유전자; 전유전체 연관성 분석; 임신성 당뇨병; 인슐린 저항성; 베타세포 기능 장애; 단열기 변이

서론

임신성 당뇨병은 임신중에 발생하거나 임신중에 처음 발견된 당불내성(glucose intolerance)을 일컬으며 전체 임신의 약 2~5%를 차지한다(1). 임신성 당뇨병은 주산기 합병증, 특히 거대아(Macrosomia), 제왕절개술, 견갑난산의 위험을 증가시킨다(2). 임신성 당뇨병에 걸린 산모는 출산 후 제2형 당뇨병이 발병할 가능성이 증가하며 임신성 당뇨병 산모에서 태어난 아이도 비만과 당뇨병으로 진행할 가능성이 높다(2). 임신성 당뇨병의 병인은 정확히 밝혀지지 않았다. 다만 임신시 인슐린 감수성이 감소하게 되는

데 베타세포의 기능 증가가 이를 보상하지 못할 경우 발생하는 것으로 추정된다(3). 임신성 당뇨병의 발병에는 유전적 인자와 환경적 인자가 복합적으로 작용한다. 나이, 비만, 고지방 식이 등이 임신성 당뇨병의 위험을 증가시키는 환경적 요소이다(3). 임신성 당뇨병 산모의 가족에 제2형 당뇨병이나 내당능장애를 가진 사람들이 많으며(2) 임신성 당뇨병에 걸렸던 여성이 나중에 제2형 당뇨병 발병할 위험성이 증가하는 점(4) 등으로 볼 때 임신성 당뇨병은 아마도 제2형 당뇨병과 비슷한 유전적 감수성을 가질 것으로 생각되어 왔다. 하지만 최근까지 임신성 당뇨병의 유전자에 대해서 많이 연구가 이루어지지는 않았다(5~7). 최근 전유전체

연관성 분석(Genome-Wide Association Study, GWAS)을 통해 제2형 당뇨병의 유전자들이 속속 밝혀지고 있으며(8), 이에 따라 GWAS를 통해 발굴된 제2형 당뇨병과 관련된 유전자들이 임신성 당뇨병 발병에도 관여하는지 살펴본 연구들이 있다(9, 10). 본 논문에서는 임신성 당뇨병의 정의와 역학, 병태생리에 대해서 간략히 살펴 본 후 최근까지 밝혀진 임신성 당뇨병 관련 유전자들에 대해서 살펴 보도록 하겠다.

임신성 당뇨병의 정의와 역학

임신성 당뇨병은 임신 중에 발생하거나 임신 중에 처음 발견된 당불내성(glucose intolerance)으로 정의한다(1). 임신성 당뇨병의 진단은 일반적으로 선별검사와 진단검사의 두 단계로 시행한다(1). 선별검사는 임신 24~28주 사이에 50 g 경구 당부하 검사를 이용한다. 이 검사는 식사와 무관하게 검사할 수 있으며 검사 1시간째 혈당이 기준치 이상일 경우 진단검사를 시행한다. 50 g 당부하 검사의 양성 판정 기준을 140 mg/dl 초과로 할 경우 임신성 당뇨병 환자의 약 80%를 진단할 수 있으며 130 mg/dl 초과로 낮출 경우 약 90%를 진단할 수 있다(1). 이렇게 선별검사에서 양성인 사람은 진단검사를 위해 100 g 경구 당부하 검사를 실시한다. 선별 목적의 50 g 경구 당부하 검사와 달리 100 g 경구 당부하 검사는 8~14시간 공복 후에 검사를 한다. 채혈은 공복시, 당부하 1시간, 2시간, 3시간째 이루어지며 4번의 채혈 중 2번 이상 기준을 넘을 경우 임신성 당뇨병으로 진단한다(1). 최근에는 75 g 경구 당부하 검사를 이용하여 임신성 당뇨병을 진단하기도 한다(1).

임신성 당뇨병의 유병률은 적게는 1% 이하에서, 많게는 10% 이상으로 보고되고 있다(2). 이것은 인종 및 생활습관에 따라 임신성 당뇨병의 유병률이 크게 차이가 날 뿐만 아니라 동일한 검사 방법과 진단기준을 사용하지 않았기 때문이기도 하다. 한국인에서 임신성 당뇨병의 유병률은 1.7~3.9% 정도로 보고되고 있는데(11) 임신성 당뇨병의 위험인자 유무에 관계 없이 서울에 거주하는 임신부에 대하여 일괄적으로 선별검사를 시행한 결과 한국인에서 임신성 당

병의 유병률은 2.2%로 미국 Chicago 지역의 백인 여성에서의 임신성 당뇨병 유병률과 유사하였다(12).

임신성 당뇨병의 병태 생리

임신을 하면 인슐린 감수성이 감소하게 되고 이를 보상하기 위하여 췌장 베타세포의 인슐린 분비 능력이 증가한다(3). 인슐린 감수성의 감소는 주로 임신 중기부터 나타나기 시작한다(3). 인슐린 감수성의 감소는 태반에서 합성되는 호르몬들, 특히 태반 락토겐, 프로게스테론, 프로락틴, 코티솔 등에 의해 매개되는 것으로 생각된다(13). 출산시 태반의 배출 직후 인슐린 감수성이 급격히 회복되는 것은 태반 호르몬들이 인슐린 저항성을 유도하는 데 매우 중요한 역할을 한다는 증거이다. 하지만 태반 호르몬들이 정확히 어떠한 기전으로 인슐린 감수성을 감소시키는지 잘 알려져 있지 않다. 실제로 임신 말기에는 임신 전에 비해 인슐린 감수성이 약 30~60% 정도 감소하게 된다(3).

한편 췌장의 베타세포는 이러한 인슐린 감수성의 감소를 극복하기 위하여 인슐린 분비 능력을 증가시키게 되는데(14) 대부분의 정상 임신부는 임신중 인슐린 분비 능력이 2~3배 증가하기 때문에 정상 혈당을 유지할 수 있다(15). 베타세포의 인슐린 분비 능력의 증가는 베타세포의 수적 증가와 기존에 있는 베타세포의 기능 활성화 두 가지 요인이 모두 작용하는 것으로 생각된다. 동물모델이나 사람에서 임신중 췌장의 베타세포가 10~15% 정도 증식하는 것이 관찰된 바 있다(16). 하지만 베타세포의 양 15%의 증가로는 2~3배 증가하는 인슐린 분비 능력을 모두 설명할 수 없기 때문에 기존에 있는 베타세포의 활성화도 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

임신성 당뇨병 임신부는 정상 임신부에 비하여 췌장 베타세포의 기능이 감소되어 있다(14). 경구 당부하 검사시 초기 인슐린 반응이 정상 임신부에 비하여 임신성 당뇨병 임신시에 현저히 감소되어 있으며 정맥 당부하 검사시에도 초기 인슐린 반응 및 2기 인슐린 반응이 감소되어 있다(14). 이러한 임신성 당뇨병 여성은 출산 후에도 베타세포의 기능이 감소되어 있다. 임신성 당뇨병의 과거력이 있는 여성에



서 정맥 당부하 검사를 시행하였을 경우 초기 인슐린 반응은 정상 여성에 비하여 70% 감소되어 있었으며 2기 인슐린 반응도 42% 감소되어 있었다(17). 결국 임신을 하면 인슐린 감수성이 급격하게 감소하고 이를 보상하기 위해 췌장 베타세포의 기능이 증가하게 되는데 이러한 보상적 베타세포의 기능 증가가 충분하지 못할 경우 임신성 당뇨병으로 진행되는 것으로 이해된다.

임신성 당뇨병의 유전성(Heritability)

임신성 당뇨병의 원인 유전자를 논하기 이전에 먼저 임신성 당뇨병의 유전성을 살펴 보아야 한다. 유전성, 즉 유전이 되는 정도는 쌍둥이에서 임신성 당뇨병 발병률을 살펴 보거나 가족내 임신성 당뇨병이 얼마나 집중되어 있는지 연구함으로써 알 수 있다. 불행히도 아직까지 임신성 당뇨병의 유전성이 얼마나 강한지를 밝힌 연구가 많지 않다. 임신성 당뇨병의 자매가 있을 경우 임신성 당뇨병이 발병할 확률은 임신성 당뇨병 자매가 없는 경우에 비해 75% 증가한다는 사실이 알려져 있다(18). 또한 임신성 당뇨병 여성에서 제2형 당뇨병의 가족력이 높은 점(19)으로 미루어 보아 임신성 당뇨병의 유전성은 상당히 높은 것으로 생각된다.

임신성 당뇨병의 유전자

지금까지 후보유전자 탐색법(Candidate Gene Approach)을 통해 임신성 당뇨병과 관련이 있다고 보고된 유전자로는 Glucokinase, Potassium Inwardly Rectifying Channel, Subfamily J Member 11 (KCNJ11), beta 3 Adrenergic Receptor, Hepatocyte Nuclear Factor 1 alpha (HNF1A), Hepatocyte Nuclear Factor 4 alpha (HNF4A), Plasminogen Activator Inhibitor 1, Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) 등이 있는데 이들에서 TCF7L2만이 통계적 유의성이 강하였으며 재현성 있는 결과를 보였다(5~7, 20~22).

최근에는 제2형 당뇨병의 전유전체 연관성 분석(GWAS) 결과에서 유의하게 나온 유전자들에 대해서 임신성 당뇨병

과의 연관성을 살펴 본 연구가 두 개 발표되었다(9, 10). 하나는 Cho (9) 등이 한국인 임신성 당뇨병 환자 869명과 정상대조군 632명을 대상으로 분석한 것이며 총 18개의 단염기변이(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)가 분석에 포함되었다. 다른 하나는 Lauenborg(10) 등이 덴마크의 임신성 당뇨병 환자 283명과 2,446명의 정상 대조군을 대상으로 분석한 것으로 총 11개의 단염기변이(SNP)가 포함되었다. Cho(9) 등의 연구에서 임신성 당뇨병 환자의 연령은 32.0 ± 3.9 세, 체질량지수(Body Mass Index, BMI)는 $23.1 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ 이었으며 대조군의 연령은 64.7 ± 3.8 세, 체질량지수는 $22.9 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$, 남녀비는 287:345였다. Lauenborg(10) 등의 연구에서 임신성 당뇨병 환자의 연령은 43.1 ± 7.7 세, 체질량지수는 $28.9 \pm 6.9 \text{ kg/m}^2$ 이었으며 대조군의 연령은 45.2 ± 7.6 세, 체질량지수는 $25.0 \pm 5.0 \text{ kg/m}^2$, 모두 여성이었다.

두 연구에서 공통적으로 포함된 단염기변이(SNP)들은 CDKAL1 (rs7756992), CDKN2A/2B (rs10811661), TCF7L2 (rs7903146), SLC30A8 (rs13266634), IGF2BP2 (rs4402960), HHEX (rs1111875), KCNJ11 (rs5219), PPARG (rs1801282)이다(Table 1). Cho(9) 등의 보고에 의하면 한국인 임신성 당뇨병에서는 CDKAL1 (rs7756992), CDKN2A/2B (rs10811661)가 매우 강한 통계적 유의성을 보였다(P-value 9.1×10^{-9} , 1.05×10^{-7}). HHEX (rs1111875), SLC30A8 (rs13266634)도 임신성 당뇨병과 유의한 연관성을 보였으며 IGF2BP2 (rs4402960), TCF7L2 (rs7903146)은 경계수준의 통계적 유의성을 보였다. 반면에 KCNJ11 (rs5219)와 PPARG (rs1801282)는 임신성 당뇨병과 관련이 없었다. 또한 CDKAL1 (rs7756992 G) 변이는 임신시 시행한 100 g 경구 당부하 검사에서 인슐린 분비능력의 지표인 Insulin AUC(Area Under the Curve)의 현격한 감소와 관련이 있었다. 이 외에도 CDKAL1 (rs7754840), CDKN2A/2B (rs10811661), FTO (rs8050136), HHEX (rs1111875), HHEX (rs5015480), HHEX (rs7923837) 단염기변이(SNP)가 Insulin AUC와 상관관계를 보였다.

Lauenborg (10) 등의 보고에 의하면 TCF7L2 (rs7903146)

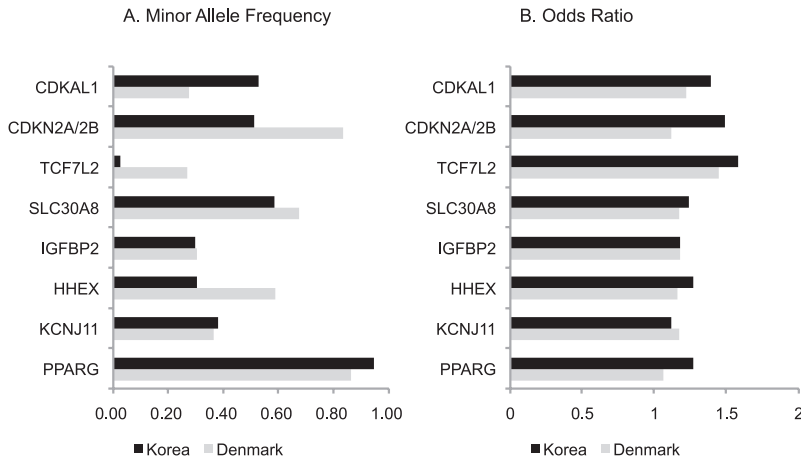


Figure 1. Comparison of the minor allele frequency (A) and odds ratio (B) of SNPs associated with GDM from two recent association studies.

만이 임신성 당뇨병과 강한 통계적 유의성을 보였으며 (P -value 1.3×10^{-4}) CDKAL1 (rs7756992), TCF2 (rs7501939), FTO (rs9939609)도 P -value 0.01~0.05의 통계적 유의성을 보였다. 하지만 그 외의 단염기변이(SNP)들은 임신성 당뇨병과 관련이 없었다. 만약 분석에 포함된 단염기변이(SNP) 11개가 모두 additive effect가 있다고 가정할 경우, 임신성 당뇨병과 관련된 단염기변이(SNP) 변이 수가 한 개 증가할 때마다 임신성 당뇨병의 위험은 1.18배 증가하는 것으로 나타났다(OR 1.18, 95% CI 1.10~1.27, P -value 3.2×10^{-6}).

두 연구의 결과를 비교해 보면, 분석에 포함된 단염기변이(SNP)들은 모두 동일한 대립유전자(Allele)가 당뇨병의 위험을 높이는 것으로 나타났으며 우도비(OR)는 1.12에서 1.58의 범위에 있었다(Figure 1). 반면에 대립유전자(Allele)의 빈도는 두 연구에서 차이가 났는데, 0.20 이상 빈도 차이를 보인 단염기변이(SNP)는 CDKAL1 (rs7756992), CDKN2A/2B (rs10811661), TCF7L2 (rs7903146), HHEX (rs1111875)였다(Figure 1). 제2형 당뇨병에서는 인종 간에 우도비(OR)는 비슷하나 대립유전자(Allele)의 빈도 차이로 인하여 일반인구 기여위험도(Population Attributable Risk)가 상이함을 보인 바 있다(23). 이와 유사하게 임신성 당뇨병에서도 인종에 따라서 단염기변이(SNP)

의 대립유전자 빈도가 다르고 이로 인하여 임신성 당뇨병과의 연관성에 차이가 나타날 가능성이 있음을 시사하는 결과로 생각된다. 다만 연구대상의 수가 적었기 때문에 조금 더 많은 재현연구 결과를 지켜보아야 할 것이다.

한국인 임신성 당뇨병에서 가장 강한 유의성을 보인 CDKAL1 (CDK Regulatory Subunit Associated Protein 1-Like 1)은 베타세포 기능과 관련된 CDK5/p35 복합체를 억제하는 역할을 한다(24). 따라서 CDKAL1 변이는 고혈당이 장기간

지속되는 상황에서 베타세포 기능 부전을 유발할 수 있을 것으로 추정된다(25). 실제로 CDKAL1 변이를 가진 사람들은 인슐린 분비 능력이 감소되어 있는 것으로 보고되고 있는데(26) 이는 Cho (9) 등이 임신성 당뇨병 환자에서 시행한 100 g 경구 당부하 검사에서 인슐린 분비 능력이 감소되어 있는 것과도 일치한다. CDKN2A는 p16^{INK4a}라는 단백질을 만드는 유전자이다(27). 이 유전자를 생쥐에 과발현시키면 베타세포의 증식이 감소하는 것으로 알려져 있다(28). 또한 CDKN2A와 CDKN2B 유전자는 당뇨병 이외에도 관상동맥 질환의 위험도 증가시키는 것으로 보고된 바 있다(29). 하지만 rs10811661 (CDKN2A/2B)는 실제로 CDKN2A/2B 유전자에서 100 kb 이상 떨어져 있기 때문에 이 SNP가 어떻게 당뇨병의 위험을 증가시킬 수 있는지에 대해서는 아직 더 많은 연구가 필요한 실정이다. TCF7L2는 Wnt 신호계에 관여한다(30). 생쥐를 이용한 연구에서 TCF7L2 유전자를 제거(Knock-out)하면 Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1)을 분비하는 장내분비세포(Enteroendocrine cell)가 결손된다(31). 따라서 TCF7L2 변이는 베타세포에서 인슐린 분비를 자극하는 GLP-1에 영향을 주어 임신성 당뇨병의 위험을 높일 가능성이 있다. SLC30A8는 아연(Zinc)을 수송하는 단백질을 만드는 유전자로서 베타세포에서만 발현이 된다(32). 이 아연 수송 단백질은 인슐린을 합성하고 분비하는

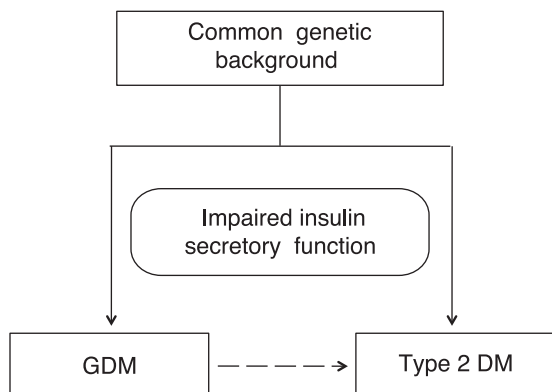


Figure 2. Association between type 2 diabetes genes and gestational diabetes mellitus.

과정에 중요한 역할을 하기 때문에 베타세포 기능과 밀접한 관련이 있을 것으로 추정된다(32). IGF2BP2 유전자는 Insulin-like-Growth Factor 2 mRNA-Binding Protein을 만들며 베타세포에서 발현된다(27). 이 역시 인슐린 신호 과정에 관여하는 것으로 생각된다. 이렇듯 임신성 당뇨병과 관련된 대부분의 변이들이 베타세포의 기능과 관련되어 있는 것으로 나타났지만 아직까지는 이러한 변이가 실제로 병을 일으키는 변이인지, 아니면 Linkage Disequilibrium (LD) 관계에 있는 표지자에 불과한지는 아직 명확하지 않아 추가적인 연구가 필요하다.

결론

이상에서 살펴 본 것처럼 제2형 당뇨병과 연관된 것으로 나타난 유전자들이 임신성 당뇨병과도 밀접하게 관련되어 있는 것으로 나타났는데 이들 중 상당수가 베타세포의 인슐린 분비 기능에 영향을 줄 수 있는 것으로 나타났다(Figure 2). 이것은 앞에서 서술한 임신성 당뇨병의 병태생리, 즉 임신 시 증가된 인슐린 저항성을 베타세포가 충분히 극복하지 못할 경우 임신성 당뇨병이 발병한다는 주장을 어느 정도 뒷받침 해주고 있다. 제2형 당뇨병과 관련된 유전자와 임신성 당뇨병과 관련된 유전자가 상당히 일치하는 것으로 보아 임신성 당뇨병은 제2형 당뇨병과 다른 별개의 질환이기 보다는 임신이라는 특수한 상황 속에서 향후 발병할 가능성이

높은 제2형 당뇨병을 미리 경험하게 되는 것이라는 가설이 설득력을 갖는다. 하지만 아직 임신성 당뇨병에 대한 전유전체 연관성 분석(GWAS)이 이루어진 바가 없기 때문에 임신성 당뇨병에 특이적인 유전자가 밝혀질 가능성도 배제할 수는 없다. 향후 임신성 당뇨병 환자를 대상으로 한 전유전체 연관성 분석이 시행되면 이러한 질문에 대한 답을 할 수 있을 것으로 기대된다. 또한 더 많은 수의 임신성 당뇨병 환자 및 다른 인종에서도 이러한 결과가 재현되는지 살펴 볼 필요가 있다. 임신성 당뇨병 관련 유전자에 대한 연구가 더욱 활발히 진행되어 임신성 당뇨병의 병태생리가 보다 깊게 규명되고 임신성 당뇨병의 예방 및 치료에 커다란 발전이 있기를 기대해 본다.

참고문헌

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2009; 32 (Suppl 1): 62-67.
2. Jovanovic L, Pettitt DJ. Gestational diabetes mellitus. JAMA 2001; 286: 2516-2518.
3. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. J Clin Invest 2005; 115: 485-491.
4. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002; 25: 1862-1868.
5. Zaidi FK, Wareham NJ, McCarthy MI, Holdstock J, Kallou-Hosein H, Krook A, Swinn RA, O'Rahilly S. Homozygosity for a common polymorphism in the islet-specific promoter of the glucokinase gene is associated with a reduced early insulin response to oral glucose in pregnant women. Diabet Med 1997; 14: 228-234.
6. Shaat N, Karlsson E, Lernmark A, Ivarsson S, Lynch K, Parikh H, Almgren P, Berntorp K, Groop L. Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus. Diabetologia 2006; 49: 1545-1551.
7. Shaat N, Ekelund M, Lernmark A, Ivarsson S, Almgren P, Berntorp K, Groop L. Association of the E23K polymorphism in the KCNJ11 gene with gestational diabetes mellitus. Diabetologia 2005; 48: 2544-2551.
8. Prokopenko I, McCarthy MI, Lindgren CM. Type 2 diabetes: new genes, new understanding. Trends Genet 2008; 24: 613-621.
9. Cho YM, Kim TH, Lim S, Choi SH, Shin HD, Lee HK, Park KS, Jang HC. Type 2 diabetes-associated genetic variants

- discovered in the recent genome-wide association studies are related to gestational diabetes mellitus in the Korean population. *Diabetologia* 2009; 52: 253-261.
10. Lauenborg J, Grarup N, Damm P, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Pedersen O, Hansen T. Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 145-150.
 11. 장학철. 제2형 당뇨병의 고위험군: 임신성 당뇨병. *糖尿病*. 2005; 29: 11-17.
 12. Jang HC, Cho NH, Jung KB, Oh KS, Dooley SL, Metzger BE. Screening for gestational diabetes mellitus in Korea. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 51: 115-122.
 13. Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 241-252.
 14. Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis, prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 989-993.
 15. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1667-1672.
 16. Van Assche FA, Aerts L, De Prins F. A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 818-820.
 17. Ward WK, Johnston CL, Beard JC, Benedetti TJ, Halter JB, Porte D, Jr. Insulin resistance and impaired insulin secretion in subjects with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 861-869.
 18. Watanabe RM, Black MH, Xiang AH, Allayee H, Lawrence JM, Buchanan TA. Genetics of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2): 134-140.
 19. Retnakaran R, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hanley AJ. The impact of family history of diabetes on risk factors for gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 754-760.
 20. Shaat N, Lernmark A, Karlsson E, Ivarsson S, Parikh H, Berntorp K, Groop L. A variant in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007; 50: 972-979.
 21. Leipold H, Knoefler M, Gruber C, Klein K, Haslinger P, Worda C. Plasminogen activator inhibitor 1 gene polymorphism and gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 651-656.
 22. Alevizaki M, Thalassinou L, Grigorakis SI, Philippou G, Lili K, Souvatzoglou A, Anastasiou E. Study of the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor in Greek women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1079-1083.
 23. Ng MC, Park KS, Oh B, Tam CH, Cho YM, Shin HD, Lam VK, Ma RC, So WY, Cho YS, Kim HL, Lee HK, Chan JC, Cho NH. Implication of genetic variants near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in type 2 diabetes and obesity in 6,719 Asians. *Diabetes* 2008; 57: 2226-2233.
 24. Ubeda M, Rukstalis JM, Habener JF. Inhibition of cyclin-dependent kinase 5 activity protects pancreatic beta cells from glucotoxicity. *J Biol Chem* 2006; 281: 28858-28864.
 25. Wei FY, Nagashima K, Ohshima T, Saheki Y, Lu YF, Matsushita M, Yamada Y, Mikoshiba K, Seino Y, Matsui H, Tomizawa K. Cdk5-dependent regulation of glucose-stimulated insulin secretion. *Nat Med* 2005; 11: 1104-1108.
 26. Pascoe L, Tura A, Patel SK, Ibrahim IM, Ferrannini E, Zeggini E, Weedon MN, Mari A, Hattersley AT, McCarthy MI, Frayling TM, Walker M. Common variants of the novel type 2 diabetes genes CDKAL1 and HHEX/IDE are associated with decreased pancreatic beta-cell function. *Diabetes* 2007; 56: 3101-3104.
 27. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, Timpson NJ, Perry JR, Rayner NW, Freathy RM, Barrett JC, Shields B, Morris AP, Ellard S, Groves CJ, Harries LW, Marchini JL, Owen KR, Knight B, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Morris AD, Doney AS, McCarthy MI, Hattersley AT. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007; 316: 1336-1341.
 28. Krishnamurthy J, Ramsey MR, Ligon KL, Torrice C, Koh A, Bonner-Weir S, Sharpless NE. p16INK4a induces an age-dependent decline in islet regenerative potential. *Nature* 2006; 443: 453-457.
 29. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, Dixon RJ, Meitinger T, Braund P, Wichmann HE, Barrett JH, König IR, Stevens SE, Szymczak S, Tregouet DA, Iles MM, Pahlke F, Pollard H, Lieb W, Cambien F, Fischer M, Ouwehand W, Blankenberg S, Balmforth AJ, Baessler A, Ball SG, Strom TM, Braenne I, Gieger C, Deloukas P, Tobin MD, Ziegler A, Thompson JR, Schunkert H. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 443-453.
 30. Jin T, Liu L. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 2383-2392.
 31. Zeggini E, McCarthy MI. TCF7L2: the biggest story in diabetes genetics since HLA? *Diabetologia* 2007; 50: 1-4.
 32. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, Boutin P, Vincent D, Belisle A, Hadjadj S, Balkau B, Heude B, Charpentier G, Hudson TJ, Montpetit A, Pshezhetsky AV, Prentki M, Posner BI, Balding DJ, Meyre D, Polychronakos C, Froguel P. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007; 445: 881-885.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 제2형 당뇨병 발생과 관련된 유전자가 임신성 당뇨병과도 밀접한 연관성이 있으며, 이 중 상당수는 베타세포의 인슐린 분비 기능에 영향을 주는 것으로, 임신에 의해 증가된 인슐린 저항성을 극복할 수 있는 충분한 양의 인슐린 분비가 이루어지지 않을 때 임신성 당뇨병이 발병할 것이라는 기존의 연구 결과를 뒷받침하고 있다. 그러나 임신성 당뇨병의 고유한 유전자가 존재하는지, 또는 제2형 당뇨병의 유전자 중 어떤 유전자가 임신성 당뇨병과 관련이 있는지는 앞으로의 연구에 의해 밝혀져야 할 것이다. 앞으로의 연구에 의해 후자의 경우로 밝혀질 경우, 해당 유전자를 질병 표지자로 이용하여 임신성 당뇨병은 물론 제2형 당뇨병에 대한 효과적인 예방 전략 수립도 가능할 것으로 생각한다.

[정리: 편집위원회]

자율학습 6월호 (감시마취 관리) 정답

1. ③

6. ②

2. ②

7. ①

3. ③

8. ②

4. ④

9. ①

5. ④

10. ②