

65세 이상 노인에서 아포지단백 E 다형성과 제2형 당뇨병의 연관성

서울대학교 의과대학 내과학교실, 정신과학교실¹, 진단검사와학교실², 분당서울대학교병원 의학연구소³

이유진 · 장학철 · 김은혜³ · 김혜진³ · 이석범¹ · 최성희 · 임 수 · 박경운² · 박영주 · 김기웅¹

Association between Apolipoprotein E Polymorphism and Type 2 Diabetes in Subjects Aged 65 or Over

You Jin Lee, Hak Chul Jang, Eun Hye Kim³, Hye Jin Kim³, Seok Bum Lee¹, Sung Hee Choi, Soo Lim, Kyoung Un Park², Young Joo Park, Ki Woong Kim¹

Department of Internal Medicine, Department of Neuropsychiatry¹, Department of Laboratory Medicine², Seoul National University of College of Medicine; and Medical Science Research Institute³, Seoul National University Bundang Hospital

Abstract

Background: Increased prevalence of diabetes in recent years is linked with increased cardiovascular morbidity and mortality. Apolipoprotein E (apo E) polymorphism is well known to be related to hyperlipidemia and coronary heart disease, but only a few studies investigated the association between apo E polymorphism and diabetes or insulin resistance. In Korea, two studies with relatively small subjects reported controversial results. Therefore, we investigated the association between apo E polymorphism and diabetes in elderly community population.

Methods: 982 elderly people aged 65 or over in Seongnam city were enrolled. We measured anthropometric variables and blood pressure and performed biochemical tests including fasting glucose, fasting insulin, HbA1c, and lipid profiles. Apo E polymorphism was determined by PCR-RFLP method.

Results: Frequencies of apo E isoforms and alleles were similar to those of other reports. Subjects with e4 allele had significantly higher total and LDL-cholesterol levels. However, there were no differences in cholesterol levels between normal subjects and diabetes. Diabetes was not related to apo E polymorphism.

Conclusion: In Korean aged 65 or over, subjects with diabetes didn't have increased total or LDL-cholesterol, triglyceride, and decreased HDL-cholesterol levels. Diabetes and apo E polymorphism were not related.

(KOREAN DIABETES J 32:30~37, 2008)

Key Words: Apolipoprotein E, Diabetes, Elderly, Polymorphism

서 론

최근 전 세계적으로 당뇨병의 유병률이 급증하고 있다. 우리나라에서도 당뇨병 유병률은 매우 빠르게 증가하고 있으며, 당뇨병과 관련된 이환율 및 사망률도 빠르게 증가하고 있다. 당뇨병성 망막병증, 신경병증, 신증 등 미세혈관 합병증도 중요한 만성 합병증이지만, 최근 당뇨병에서의 주된

사망원인은 동맥경화에 기인한 심혈관계 질환(cardiovascular disease)이며¹⁾, 당뇨병환자에서 심혈관계 질환의 주요 위험 인자로는 고혈압, 흡연, 고지혈증, 당화혈색소 농도 등으로 보고된 바 있다²⁾.

아포지단백 E (apolipoprotein E, 이하 아포 E)는 단량체의 당단백으로 299개의 아미노산으로 구성되어 있으며³⁾, VLDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, chylomicron remnants 등의 동맥경화성 지단백(atherogenic lipoprotein)을 구성하

접수일자: 2007년 11월 29일, 통과일자: 2008년 1월 8일, 책임저자: 장학철, 서울대학교 의과대학 내과학교실

* 본 연구는 과학기술부 지원 한국과학재단(M10642140004-06N4214-00410)과 성남시노인건강증진연구비(Grant for Developing Seongnam Health Promotion Program for the Elderly, grant No. 800-20050211)의 지원으로 수행되었음.

는 아포단백으로 동맥경화성 지단백의 이동과 대사에 관여하는 중요한 단백질로 알려져 있다^{4,5)}. 아포 E는 지단백의 구성성분인 동시에 지단백의 대사에도 관여한다. 여러 세포 표면에 아포 E 수용체가 존재함이 증명되었고, 아포 E는 아포 E 수용체나 LDL 수용체와 결합하여 수용체 매개 세포 내 이입(receptor-mediated endocytosis)을 통해서 아포 E를 구성성분으로 하는 지단백이 아포 E 수용체가 존재하는 조직으로 섭취되도록 하는 기능을 한다⁶⁾.

사람의 아포 E 유전자는 4개의 exon을 포함하여 3.7 kilobase (kb)의 길이로 19번 염색체에 위치한다⁷⁾. 아포 E의 생산과 연관된 유전자 위치(gene locus)의 구조에 다형성(polymorphism)을 보이는 것이 밝혀져 있고, 세 개의 흔한 대립유전자(allele) e2, e3, e4로 구성되어 있으며, 이들 각각에 의해 생성된 단백을 아포 E2, 아포 E3, 아포 E4라고 부른다. 이 대립 유전자들은 6종류의 표현형(혹은 아형), 즉 e2/e2, e2/e3, e2/e4, e3/e3, e3/e4, e4/e4의 표현형을 결정한다^{4,5)}. 이 중 아포 E3가 정상적인 단백질이며, 현재까지 보고된 바로는 e3/e3가 가장 흔한 형태이다. 아포 E 다형성은 지질대사에 중대한 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데 이는 대립유전자 e2와 e4의 수용체에 대한 친화성(affinity)이 e3에 비하여 감소 또는 증가되어 있기 때문이다⁵⁾. 이러한 아포 E의 다형성은 혈중 지질 농도 조절에 영향을 미쳐 동맥경화증 발병과도 연관성이 있을 것으로 생각되어 왔다⁸⁾.

대립 유전자 e4는 여러 질병과의 연관성이 알려져 있으며, 주로 혈중 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 농도의 증가와 연관이 있음이 보고되었다^{4,5,9)}. e2는 혈중 중성지방의 증가와 관련이 있다고 알려져 있다. 이외에 심근경색 등 관상동맥질환¹⁰⁻¹²⁾, 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke)⁴⁾, 알츠하이머병¹³⁾ 등의 환자에서 e4 대립유전자의 빈도가 높음이 알려져 있다.

당뇨병환자에 있어서 아포 E 다형성은 동맥경화증에 대한 감수성의 증가를 설명할 수 있을 것으로 기대된다. 현재까지 당뇨병환자들을 대상으로 한 보고에서는 아포 E 다형성과 당뇨병 사이에 관련이 없다는 보고가 많다¹⁴⁻¹⁶⁾. 하지만, Eto 등¹⁷⁾과 강 등¹⁸⁾이 일본과 한국인을 대상으로 시행한 연구에서는 제2형 당뇨병환자에서 고지혈증을 보이는 경우에 e2/e3, e3/e4 표현형의 빈도, e4 대립유전자의 빈도가 유의하게 높다고 보고하였다.

노인에서는 연령이 증가함에 따라 당뇨병, 고혈압, 고지혈증의 유병률이 높고, 이는 노인의 심혈관계 질환의 증가로 이어진다. 본 연구에서는 지역사회 한국 노인을 대상으로 아포 E 다형성을 분석하여, 정상인과 당뇨병환자들의 아포 E 대립유전자의 빈도를 비교하고, 아포E 아형과 당뇨병 사이의 연관성을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA) 연구¹⁹⁾에 참여한 65세 이상의 노인을 대상으로 하였다. KLoSHA는 2005년 9월에서 2006년 9월까지 성남시에 거주하는 65세 이상 노인인구 중 성별에 따른 인구비례를 고려하여 무작위로 982명을 선정하였다. 이들 중 당뇨병의 기왕력이 없는 828명을 대상으로 75 g 경구당부하 검사를 시행하여 정상인 228명과 새로 당뇨병으로 진단된 165명과 당뇨병의 기왕력이 있는 154명을 추출하였고 이들을 대상으로 연구를 시행하였다.

2. 연구 방법

1) 신체 측정

신장과 체중은 신발을 벗고, 가벼운 옷만을 입은 채로 표준화된 방법으로 측정하였다. 혈압은 수은혈압계를 이용하여 앉은 자세에서 10분간 안정 후 측정하였으며, 2회 측정하여 평균하였다. 허리둘레는 갈비뼈 아래 경계와 엉덩뼈 능선(ilic crest) 사이의 가장 오목한 부분을 측정하였다.

2) 생화학적 검사

표준화된 방법으로 75 g 경구당부하 검사를 시행하여 미국당뇨병학회의 진단기준에 따라²⁰⁾ 정상내당능군, 공복혈당장애군, 내당능장애군, 그리고 당뇨병군으로 분류하였다. 포도당 농도는 YSI 2300 STAT glucose analyzer (Yellow Spring Instrument Co., Yellow Springs)를 이용하여 포도당 산화효소법으로 측정하였고, 당화혈색소는 친화 크로마토그래피 방법으로 Bio-Rad Variant II system (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)를 이용하여 측정하였다. 인슐린 농도는 상품화된 키트(Linco Research, St. Louis)를 사용하여 방사면역 측정법으로 측정하였다. 인슐린저항성의 지표는 HOMA법으로 HOMA-IR (homeostasis model assessment -insulin resistance)을 계산하였다²¹⁾. HOMA-IR은 다음 공식으로 계산하였다: 공복 혈당(mmol/L) × 공복 인슐린(mU/L)/22.5. 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤은 자동분석기(Hitachi 747, Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였고, LDL 콜레스테롤 농도는 다음의 공식을 이용하여 계산하였다: [총콜레스테롤 - HDL 콜레스테롤 - 중성지방/5]²²⁾.

3) 아포 E 유전자 분석

DNA 추출은 Easy DNA kit (Invitrogen Inc, San Diego)를 사용하였으며 말초 혈액에서 DNA를 추출한 후 중합효소연쇄반응(PCR, polymerase chain reaction)을 시행하였다. Primer는 forward 5'-TCCAAGGAGCTGCAGGCGGCGCA-3'이었

고, reverse는 5'-GCCCCGGCCTGGTACACTGCCG-3' 이었고, PCR premix (AccuPower, Bioneer, Seoul, Korea)를 사용하였다. Thermal cycler (Perkin Elmer)에 넣어 94℃에서 10분간 초기 변성(denaturation)하고 95℃에서 30초간, 60℃에서 20초간, 72℃에서 20초간 30회 증폭(amplification) 반응 후 72℃에서 10분간 연장반응(extension) 시킨 후 PCR을 종료하였다. 생성물은 2% agarose gel에 전기 영동하여 ethidium bromide로 염색한 후 증폭산물의 띠를 218 base pair (염기쌍, bp)에서 확인하였다. 이후 PCR 산물을 30 uL 증류수에 녹여 보관하였다.

30 uL PCR 산물 중 10 uL를 취해 제한 효소인 HhaI (New England Biolabs Inc) 10 U, 10 × BSA 1.5 uL, 제한 효소 제조사에서 제공하는 10 × NEB4 buffer 1.5 uL, 증류수 1.5 uL와 혼합하여 총 15 uL의 반응액을 만든 후 37℃에서 밤새 반응시켰다. 제한 효소로 잘려진 산물을 ethidium bromide로 염색하여 20% polyacrylamide gel에서 3시간 동안 전기 영동한 후, 자외선 상에서 육안으로 크기를 확인하였다. DNA 단편의 크기는 e2는 91 bp와 81 bp, e3는 91

bp와 48 bp, e4는 72 bp와 48 bp로 구별하였다.

결 과

본 연구의 대상은 정상내당능군 228명과 당뇨병군 319명으로 총 547명이었다. 전체 대상 노인 중 아포 E 표현형의 빈도는 e3/e3 표현형이 388명(70.9%)으로 가장 많았으며, e2/e2는 1명(0.2%), e2/e3는 66명(12.1%), e3/e4는 85명(15.5%), e4/e4 표현형은 1명(0.2%)이었다. 또 대립유전자에 따라 분류하였을 때 e2, e3, e4를 갖는 경우가 각각 74 (6.8%), 927 (84.7%), 93 (8.5%)로 이 역시 e3의 빈도가 가장 높고 e2의 빈도가 가장 낮았다. 정상내당능군과 당뇨병군으로 나누어 빈도를 살펴 보았을 때에도 두 군 간에 분포의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

아포 E 아형 중 e2/e2, e2/e4, e4/e4군은 대상 수가 너무 적어서 제외하고 나머지 세 군 e2/e3, e3/e3, e3/e4군에 대하여 특성을 비교하였을 때에 성별, 혈압, 그리고 공복혈당,

Table 1. Apo E isoform frequency and allele frequency in normal subjects and diabetic subjects

	Normal (n = 228)	Diabetes (n = 319)	Total (n = 547)
Isoform frequency	n (%)	n (%)	n (%)
e2/e2	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
e2/e3	25 (11.0)	41 (12.9)	66 (12.1)
e2/e4	1 (0.4)	5 (1.6)	6 (1.1)
e3/e3	160 (70.2)	228 (71.5)	388 (70.9)
e3/e4	41 (18.0)	44 (13.8)	85 (15.5)
e4/e4	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
Allele frequency			
e2	28 (6.1)	46 (7.2)	74 (6.8)
e3	386 (84.6)	541 (84.8)	927 (84.7)
e4	42 (9.2)	51 (8.0)	99 (8.5)

Table 2. Clinical and metabolic characteristics of subjects according to apo E isoforms

	e2/e3 (n = 66)	e3/e3 (n = 388)	e3/e4 (n = 85)	P-value
Age (years)	78.7 ± 9.3	77.4 ± 9.2	75.7 ± 8.3*	0.027
Sex (Male:Female)	31 : 35	168 : 220	45 : 40	0.260
Systolic blood pressure (mmHg)	135.5 ± 21.0	132.9 ± 20.5	130.9 ± 21.1	0.394
Diastolic blood pressure (mmHg)	82.2 ± 10.9	82.0 ± 11.8	81.4 ± 12.8	0.908
Waist circumference (cm)	87.9 ± 8.0	87.8 ± 8.8	84.7 ± 9.6*	0.025
Fasting plasma glucose (mg/dL)	111.5 ± 33.9	114.9 ± 34.1	107.8 ± 30.5	0.120
HbA1c (%)	6.08 ± 1.00	6.28 ± 1.06	6.11 ± 0.80	0.185
Fasting insulin (mU/L)	6.20 ± 7.30	5.00 ± 3.92	4.92 ± 4.24	0.149
HOMA-IR	1.63 ± 1.58	1.48 ± 1.43	1.30 ± 1.03	0.243
Total cholesterol (mg/dL)	188.9 ± 38.4*	201.2 ± 37.7	207.5 ± 40.4*	0.012
Triglyceride (mg/dL)	142.3 ± 83.9	132.5 ± 73.8	133.3 ± 95.9	0.629
HDL-cholesterol (mg/dL)	61.1 ± 14.3	59.1 ± 15.1	56.7 ± 16.1	0.212
LDL-cholesterol (mg/dL)	99.4 ± 34.0*	115.6 ± 32.1	124.2 ± 35.2*	0.000

Values are the mean ± SD. * $P < 0.05$ versus e3/e3 isoform. HDL-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-cholesterol, low density lipoprotein cholesterol.

당화혈색소, 인슐린 등의 농도와 HOMA-IR 등은 세 군 간에 차이가 없었으나, 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 농도는 유의하게 e3/e4군에서 높았으며, e2/e3군에서 낮았다(Table 2). e3/e4군에서 평균 연령은 유의하게 낮았으며, 허리둘레도 더 적었다. 대립유전자 보유에 따른 e2, e3, e4 세 군 간을 비교하였을 때에도 동일한 결과를 얻을 수 있었다(data not shown).

정상내당능군 228명과 당뇨병군 319명의 임상적 특성 및 대사적 특성을 비교하였을 때, 당뇨병군에서 평균 연령이 유의하게 낮았으며, 남성의 비율과 수축기 혈압이 유의하게 높았고, 허리 둘레가 유의하게 컸다. 공복혈당과 당화혈색소, 인슐린, HOMA-IR은 당뇨병군에서 유의하게 높았다. 하지만 총 콜레스테롤과, 중성지방, HDL, LDL 콜레스테롤 농도는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

당뇨병군에서의 아포 E 아형에 따른 특성을 비교해 본 결과, 전체 연구대상과 비슷한 특성을 보였으나 당뇨병군에서는 e3/e4군에서 여자의 비율이 유의하게 적었으며, 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 농도는 e2/e3군에서 유의하게 낮은 반면 e3/e3군과 e3/e4군 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 4). 정상내당능군에서 아포 E 아형에 따른 차이를 보았을 때에는 평균연령과 허리둘레의 차이는 전체 군의 결과와, 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 농도의 차이는 당뇨병군에서의 결과와 동일하였다(data not shown).

이에 대하여 e3 대립유전자와 e3/e3 아형을 교차비(odds ratio)를 1로 가정하고 연령과 성별을 보정 후에 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 e4군의 교차비는 0.774로 당뇨병환자가 e4를 가질 확률이 낮은 것으로 보이나 통계적인 유의성은 없었다($P = 0.250$). 아형에 대해서 교차비를 구해 보

Table 3. Comparison of clinical and metabolic characteristics between subjects with normal glucose tolerance and with diabetes

	Normal (n = 228)	Diabetes (n = 319)	P-value
Age (years)	78.8 ± 9.6	76.0 ± 8.6	0.001
Sex (Male:Female)	89 : 139	158 : 161	0.019
Systolic blood pressure (mmHg)	130.0 ± 20.7	135.1 ± 20.3	0.004
Diastolic blood pressure (mmHg)	81.0 ± 12.5	82.7 ± 11.3	0.083
Waist circumference (cm)	84.2 ± 8.8	89.7 ± 8.3	0.000
Fasting plasma glucose (mg/dL)	92.9 ± 12.8	128.6 ± 36.1	0.000
HbA1c (%)	5.61 ± 0.39	6.69 ± 1.09	0.000
Fasting insulin (mU/L)	4.03 ± 3.98	5.98 ± 4.77	0.000
HOMA-IR	0.90 ± 0.81	1.90 ± 1.58	0.000
Total cholesterol (mg/dL)	200.9 ± 38.8	200.3 ± 38.0	0.857
Triglyceride (mg/dL)	127.2 ± 72.3	139.9 ± 83.8	0.080
HDL-cholesterol (mg/dL)	59.5 ± 15.7	58.5 ± 14.8	0.431
LDL-cholesterol (mg/dL)	115.8 ± 33.1	113.8 ± 33.5	0.500

HDL-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-cholesterol, low density lipoprotein cholesterol.

Table 4. Clinical and metabolic characteristics of subjects according to apo E isoforms in diabetes group

	e2/e3 (n = 25)	e3/e3 (n = 160)	e3/e4 (n = 41)	P-value
Age (years)	78.6 ± 8.8	76.3 ± 8.7	72.4 ± 6.3*	0.003
Sex (Male:Female)	20 : 21	105 : 123	30 : 14*	0.025
Systolic blood pressure (mmHg)	137.1 ± 21.4	134.6 ± 21.2	135.9 ± 15.5	0.751
Diastolic blood pressure (mmHg)	82.1 ± 10.4	82.5 ± 11.7	84.0 ± 10.5	0.703
Waist circumference (cm)	90.8 ± 7.3	89.5 ± 8.6	89.5 ± 7.7	0.718
Fasting plasma glucose (mg/dL)	123.5 ± 37.5	130.2 ± 35.8	122.1 ± 35.6	0.145
HbA1c (%)	6.42 ± 1.12*	6.76 ± 1.12	6.52 ± 0.90	0.084
Fasting insulin (mU/L)	6.27 ± 3.62	5.84 ± 4.78	6.13 ± 5.51	0.542
HOMA-IR	1.84 ± 1.05	1.92 ± 1.71	1.77 ± 1.24	0.958
Total cholesterol (mg/dL)	186.4 ± 37.0*	202.2 ± 37.1	205.3 ± 43.1	0.036
Triglyceride (mg/dL)	147.1 ± 86.6	134.8 ± 72.0	153.0 ± 123.4	0.450
HDL-cholesterol (mg/dL)	58.1 ± 11.7	59.3 ± 14.9	55.8 ± 17.1	0.359
LDL-cholesterol (mg/dL)	98.9 ± 33.4*	116.0 ± 31.9	119.0 ± 39.6	0.007

Values are the mean ± SD. * $P < 0.05$ versus e3/e3 isoform. HDL-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-cholesterol, low density lipoprotein cholesterol.

Table 5. Logistical regression analysis examining the association between apo E isoforms, alleles and the presence of diabetes in aged people

	Odds ratio (95% CI)	P-value	Odds ratio (95% CI) in Male	Odds ratio (95% CI) in Female
Alleles				
e2	1.222 (0.745-2.006)	0.427	1.198 (0.564-2.545)	1.225 (0.633-2.368)
e3	1.000		1.000	1.000
e4	0.774 (0.500-1.198)	0.250	1.288 (0.678-2.448)	0.449 (0.235-0.855)
Isoforms				
e2/e2	-	0.995	-	-
e2/e3	1.187 (0.689-2.044)	0.537	1.102 (0.494-2.458)	1.233 (0.587-2.593)
e2/e4	3.069 (0.351-26.823)	0.311	-	1.873 (0.186-18.835)
e3/e3	1.000		1.000	1.000
e3/e4	0.652 (0.402-1.059)	0.084	1.148 (0.570-2.311)	0.354 (0.171-0.731)
e4/e4	-	0.995	-	-

CI, Confidence Interval. e3 allele and e3/e3 isoform were used as control, respectively. Data were adjusted for age and sex.

았을 때에도 마찬가지로 당뇨병군과 정상군 사이에 아형의 통계적인 차이는 없었다. 하지만 성별에 따라 분류 후 연령을 보정 후에 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 여성에서는 e4군의 교차비 0.449 ($P = 0.015$), e3/e4군의 교차비 0.354 ($P = 0.005$)로 유의하게 당뇨병 여성에서 e4가 감소하는 것을 확인할 수 있었다(Table 5).

고 찰

본 연구에서는 65세 이상의 지역사회 노인에서 정상당뇨병 노인들과 당뇨병 노인들 사이에 아포 E 아형이나 대립유전자의 빈도에 차이가 없음을 발견하였다.

아포 E 아형이나 대립유전자의 전체군에서의 빈도는 e3/e3 아형이 388명(70.9%), e3를 갖는 경우가 84.7%로 가장 많아 이전의 보고들과 유사하였으며, e2 대립유전자의 빈도가 가장 낮은 것도 동일한 소견이었다^{9,18,23,24}. Morbois-Trabut 등은 Caucasian을 대상으로 한 연구에서 당뇨병환자 210명에서 아포 E 아형의 빈도를 살펴 보았으며, e2/e3, e3/e3, e3/e4 표현형의 빈도는 각각 14.8%, 68.1%, 15.7%라고 보고하였다⁹. 현재까지 가장 많은 대상수를 조사한 Meigs 등의 연구는 지역사회 거주자 1,916명을 대상으로 아포 E 다형성의 빈도를 조사하여 e2/e3, e3/e3, e/e4 아형의 빈도가 각각 12.9%, 64.4%, 18.1%로, 대립유전자 e2, e3, e4의 빈도가 각각 7.8%, 79.9%, 12.4%로 e3/e4와 e3가 가장 빈도가 많고 e2가 가장 적음을 보고하였다²³. 강 등이 보고한 한국인에서의 분포 역시 동일하였다¹⁸.

아포 E 다형성에 대해 정상군과 당뇨병군을 비교한 연구에서는 브라질에서 Errera 등이 107명의 정상인과 141명의 당뇨병환자를 비교하여 e2 대립유전자를 갖는 경우 당뇨병의 위험에 대한 교차비가 2.67 ($P = 0.04$)임을 보고하였다²⁵.

하지만 이 연구 외에는 대부분의 보고들이 당뇨병환자에서 아포 E 다형성이 정상인과 다르지 않음을 보고하고 있다¹⁴⁻¹⁶. 칠레의 당뇨병환자들을 대상으로 한 연구에서는 당뇨병환자 193명에서의 아포 E 아형의 빈도는 e2/e3, e3/e3, e3/e4가 각각 6.2%, 68.9%, 22.1%였다. e3/e4 아형의 빈도가 더 높아 보이기는 하지만, 정상인 139명의 빈도는 각각 7.2%, 62.6%, 28.0%로 유의한 차이는 보이지 않았다¹⁴. 터키인들을 대상으로 시행한 Duman 등과 Camsari 등의 연구에서도 당뇨병환자와 정상인들 사이의 아포 E 다형성의 빈도 차이는 없는 것으로 보고되었다^{15,16}. 국내에서는 강 등이 당뇨병환자 79명과 정상인 49명을 비교하였을 때 당뇨병환자에서 e3/e4 표현형의 빈도가 20.2% (정상인 4.1%)로 유의하게 높다고 보고하였으나 대상 수가 적으며 대상 선정 시 입원한 당뇨병환자를 선정했다는 문제가 있다¹⁸. 본 연구는 지역사회를 대상으로 비교적 많은 수를 대상으로 하였고 아포 E 다형성의 빈도는 정상인과 당뇨병환자에서 다르지 않는 것을 관찰하였다.

본 연구에서 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤은 e4 대립유전자를 가진 군에서 유의하게 높았으며, e2군에서는 유의하게 중성지방 수치가 높았는데, 이 역시 이전의 보고들과 일치한다. 여러 질환군에서 대립 유전자 e4와의 관련성이 알려져 있으며, Meigs 등이 지역 사회 인구를 대상으로 한 연구에서도 e4를 가진 군에서 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤이 유의하게 증가하였다²³. Stiefel 등은 당뇨병이 없는 본태성 고혈압 환자에서⁴), Tavintharan 등과 Morbois-Trabut 등은 제2형 당뇨병환자에서^{9,26}) e4 대립유전자가 혈중 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 농도의 증가와 연관이 있음을 보고하였다. Bennet 등은 메타분석을 통하여 e4와의 연관성을 확인한 바 있다¹¹. e2는 혈중 중성지방의 증가와 관련이 있다고 알려져 있다⁵.

당뇨병환자를 대상으로 한 두 연구에서는 당뇨병환자 중 e4 대립유전자가 있는 경우 콜레스테롤 농도가 유의하게 높아 당뇨병에서의 고지혈증과 e4 대립유전자와의 관련성을 시사한 바 있다^{9,14}). 가까운 일본에서 Eto 등이 105명의 당뇨병환자와 111명의 정상군을 비교하여, 당뇨병군과 정상군에서 아포 E 아형의 빈도에 차이가 없으나 e3/e4 표현형을 가진 경우 총 콜레스테롤이 증가함을 보고한 바 있다¹⁷).

한국인 당뇨병환자를 대상으로 한 연구는 현재까지 두 개의 연구가 보고되었다. 강 등은¹⁸) 79명의 당뇨병환자와 49명의 정상인을 비교하였을 때 당뇨병군에서 콜레스테롤 농도가 유의하게 증가하며, e3/e4가 정상인보다 유의하게 증가하였음을 보고하였다. 이에 반하여 Kim 등은²⁴) 77명의 당뇨병환자를 대상으로 고중성지방혈증의 유무에 따라 아포 E 다형성과 당뇨병의 관계를 분석하였는데, 전체 당뇨병환자에서 아포 E 표현형의 빈도는 이전의 보고와 유사하였으며, 아포 E 다형성과 당뇨병에서의 고중성지방혈증과는 관계가 없음을 보고하여 서로 상반된 결과를 보여주었다.

본 연구에서는 정상군과 당뇨병군 간의 콜레스테롤 농도에 차이가 없었으며, 당뇨병군에서 평균연령이 낮았으며 남성의 비율이 유의하게 높았다. Boemi 등은 당뇨병을 대상으로 한 연구 중 여성에서 e4의 감소가 더 뚜렷하다고 보고하였다²⁷). 또한 특히 60세 이상의 경우 e4 감소가 유의하다고 하였는데 이러한 이유로는 e4 대립유전자를 가진 여성에서 비교적 젊은 나이에 관상동맥질환이 발병하여 조기 사망한 결과일 것이라는 추정을 제시하였다. 이 외에 당뇨병의 가족력을 가진 여성에서 e4를 가지는 경우 허리 둘레가 유의하게 증가함이 보고된 바 있고⁵), 제2형 당뇨병환자 중 여성에서 e2를 가지는 경우 혈당이 더 높고, 체질량지수가 더 크다는 보고도 있다¹⁶). 본 연구에서 당뇨병군에서 오히려 평균연령이 적고, 남성 비율이 높은 것 또한 이러한 추정과 연관이 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서도 동일하게 65세 이상의 노인인구 중 여성에서 유의하게 e4가 적었다.

아포 E 다형성에 관한 연구 중 노인인구에서만 시행된 연구는 아직까지 없으며 subgroup 분석을 한 경우도 Boemi 등의 연구²⁷) 외에는 없다. 본 연구는 65세 이상을 대상으로 하였으며, 이전의 일반 연령의 인구집단과 동일한 연구 결과를 보인다. 향후 나이의 효과에 관해서는 더 연구가 필요 하겠다.

일반적으로 당뇨병환자들에서는 흔히 고지혈증이 동반되며, 이들의 고지혈증은 중성지방의 증가, HDL 콜레스테롤의 감소를 그 특징으로 한다^{28,29}). LDL 콜레스테롤은 작고 치밀한 LDL 콜레스테롤이 증가하여 혈중 농도는 정상이지만 동맥경화에 대한 감수성이 증가하는 것으로 알려져 있다²⁸). 또한 인슐린은 lipoprotein lipase 활성화에 영향을 미치기 때문에 인슐린저항성을 가진 사람들은 VLDL 콜레스테롤, 중성지방 농도가 높고, HDL 콜레스테롤 농도가 낮다고 알려

져 있다^{30,31}). 본 연구에서 이러한 당뇨병에서의 고지혈증 특징이 나타나지 않은 것은 아마도 65세 이상 노인인구에서는 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 등 심혈관계 질환 위험인자의 빈도가 특히 증가하며, 이는 이환율, 사망률의 증가를 가져오고 이에 의한 선택 편의(selection bias)가 발생하여 그런 것이 아닐까 추측할 수 있다.

본 연구는 전술했다시피 일반인을 대상으로 한 이전보다 대규모의 연구라는 점에서 그 의의를 찾을 수 있겠다. 전체 연령을 반영하지는 못하지만, 적어도 65세 이상의 노인에서는 당뇨병이 있더라도 고지혈증의 정도가 심하지 않았다. 여성 노인에서 e4 대립유전자 및 e3/e4 아형의 빈도가 낮았으나, 당뇨병군에서 여성의 비율이 낮았고, 또 선택편이의 가능성이 있고, 65세 이상의 노인만을 대상으로 했다는 점에서 남녀의 차이가 있다고 주장하기가 어렵다. 따라서 본 연구에서도 아포 E 다형성과 당뇨병은 상관관계가 없었다.

요 약

연구배경: 당뇨병의 유병률은 현재 급증하고 있으며 심혈관계 합병증을 증가시켜 주된 사망원인으로 자리매김하고 있다. 아포지단백 E의 다형성과 고지혈증, 관상동맥질환 등과의 연관성은 잘 알려져 있으나 심혈관계 합병증의 주된 원인인 당뇨병, 인슐린저항성과의 관련성에 대해서는 연구가 많지 않다. 특히 우리나라에서의 연구는 소규모이며 서로 상반된 결과를 보고하였다. 이에 우리나라 일반 인구집단에서의 아포 E 다형성을 조사하여 당뇨병과의 상관관계를 살펴 보고자 하였다.

방법: 성남시에 거주하는 65세 이상 노인인구를 대상으로 혈압, 허리둘레, 공복 혈당, 당화혈색소, 공복 인슐린, HOMA-IR, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-, LDL-콜레스테롤 농도를 측정하고 아포 E 다형성을 확인하였다.

결과: 전체 연구대상군과 정상혈당군, 당뇨병군에서의 아포 E 표현형 및 대립유전자 빈도는 유의한 차이를 보이지 않았으며, e4 대립유전자는 고콜레스테롤혈증과 연관이 있었다. 하지만 정상인과 당뇨병환자에서 콜레스테롤의 농도는 유의한 차이를 보이지 않았고, 당뇨병과 아포 E 다형성 간의 관계도 유의하지 않았다.

결론: 우리나라 65세 이상의 당뇨병 노인에서는 당뇨병의 지질 특성인 총콜레스테롤, 중성지방 증가, HDL-콜레스테롤 감소가 나타나지 않았으며, 당뇨병과 아포 E 다형성 간의 상관관계 또한 유의하지 않았다.

참 고 문 헌

1. Schernthaner G: Cardiovascular mortality and morbidity

- in type-2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract* 31 Suppl:S3-13, 1996
2. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR: *Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). BMJ* 316:823-8, 1998
3. Rall SC Jr, Weisgraber KH, Mahley RW: *Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. J Biol Chem* 257:4171-8, 1982
4. Stiefel P, Montilla C, Muniz-Grijalvo O, Garcia-Lozano R, Alonso A, Miranda ML, Pamies E, Villar J: *Apolipoprotein E gene polymorphism is related to metabolic abnormalities, but does not influence erythrocyte membrane lipid composition or sodium-lithium counter transport activity in essential hypertension. Metabolism* 50:157-60, 2001
5. Oh JY, Barrett-Connor E: *Apolipoprotein E polymorphism and lipid levels differ by gender and family history of diabetes: the Rancho Bernardo Study. Clin Genet* 60:132-7, 2001
6. Mahley RW: *Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Science* 240:622-30, 1988
7. Olaisen B, Teisberg P, Gedde-Dahl T Jr: *The locus for apolipoprotein E (apoE) is linked to the complement component C3 (C3) locus on chromosome 19 in man. Hum Genet* 62:233-6, 1982
8. Rodrigo E, Gonzalez-Lamuno D, Ruiz JC, Fernandez-Fresnedo G, Isla D, Gonzalez-Cotorruelo J, Zubimendi JA, De Francisco AL, Garcia-Fuentes M, Arias M: *Apolipoprotein C-III and E polymorphisms and cardiovascular syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance in renal transplantation. Am J Transplant* 2:343-8, 2002
9. Morbois-Trabut L, Chabrolle C, Garrigue MA, Lasfargues G, Lecomte P: *Apolipoprotein E genotype and plasma lipid levels in Caucasian diabetic patients. Diabetes Metab* 32:270-5, 2006
10. Viitanen L, Pihlajamaki J, Miettinen R, Karkkainen P, Vauhkonen I, Halonen P, Kareinen A, Lehto S, Laakso M: *Apolipoprotein E gene promoter (-219G/T) polymorphism is associated with premature coronary heart disease. J Mol Med* 79:732-7, 2001
11. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlbom A, Keavney B, Collins R, Wiman B, de Faire U, Danesh J: *Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. JAMA* 298:1300-11, 2007
12. Ranjith N, Pegoraro RJ, Rom L, Rajput MC, Naidoo DP: *Lp(a) and apoE polymorphisms in young South African Indians with myocardial infarction. Cardiovasc J S Afr* 15:111-7, 2004
13. Heininger K: *A unifying hypothesis of Alzheimer's disease. III. Risk factors. Hum Psychopharmacol* 15:1-70, 2000
14. Leiva E, Mujica V, Orrego R, Prieto M, Arredondo M: *Apolipoprotein E polymorphism in type 2 diabetic patients of Talca, Chile. Diabetes Res Clin Pract* 68:244-9, 2005
15. Camsari A, Tamer L, Aras Ates N, Pekdemir H, Cicek D, Ercan B, Camdeviren H, Atik U: *Apolipoprotein E polymorphism in diabetic and non-diabetic patients: does it really contribute to atherosclerosis? Acta Cardiol* 60:409-14, 2005
16. Duman BS, Ozturk M, Yilmazer S, Hatemi H: *Apolipoprotein E polymorphism in Turkish subjects with Type 2 diabetes mellitus: allele frequency and relation to serum lipid concentrations. Diabetes Nutr Metab* 17:267-74, 2004
17. Eto M, Watanabe K, Iwashima Y, Morikawa A, Oshima E, Sekiguchi M, Ishii K: *Apolipoprotein E polymorphism and hyperlipemia in type II diabetics. Diabetes* 35:1374-82, 1986
18. 강성이, 우정택, 김성운, 양인명, 김진우, 김영설, 김광원, 최영길, 팽정량: *당뇨병, 뇌졸중 및 급성 심근경색증에서의 아포리포단백질 E의 유전자형 분포. 대한내분비학회지* 7:273-9, 1992
19. Park JH, Lim S, Lim JY, Kim KI, Yoon IY, Kim JM, Chang YS, Chang CB, Chin HJ, Choi EA, Lee SB, Park YJ, Paik NJ, Kim TK, Jang HC, Kim KW: *An overview of the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. Psychiatry Invest* 4:84-95, 2007
20. Americal Diabetes Association: *Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care* 30 Suppl 1:S42-7, 2007
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia* 28:412-9, 1985
22. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: *Estimation*

- of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem* 18:499-502, 1972
23. Meigs JB, Ordovas JM, Cupples LA, Singer DE, Nathan DM, Schaefer EJ, Wilson PW: *Apolipoprotein E isoform polymorphisms are not associated with insulin resistance: the Framingham Offspring Study. Diabetes Care* 23:669-74, 2000
 24. Kim JH, Lee EJ, Kwon OH: *Apolipoprotein E genotyping and phenotyping in type II diabetes mellitus patients with hypertriglyceridemia. Clin Biochem* 30:47-52, 1997
 25. Errera FI, Silva ME, Yeh E, Maranduba CM, Folco B, Takahashi W, Pereira AC, Krieger JE, Passos-Bueno MR: *Effect of polymorphisms of the MTHFR and APOE genes on susceptibility to diabetes and severity of diabetic retinopathy in Brazilian patients. Braz J Med Biol Res* 39:883-8, 2006
 26. Tavintharan S, Lim SC, Chan YH, Sum CF: *Apolipoprotein E genotype affects the response to lipid-lowering therapy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab* 9:81-6, 2007
 27. Boemi M, James RW, Romagnoli F, Gerber P, Pometta D, Fumelli P: *Gender differences in a type 2 (non-insulin-dependent) diabetic population with respect to apolipoprotein E phenotype frequencies. Diabetologia* 36:229-33, 1993
 28. Gadi R, Samaha FF: *Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. Curr Diab Rep* 7:228-34, 2007
 29. Biesbroeck RC, Albers JJ, Wahl PW, Weinberg CR, Bassett ML, Bierman EL: *Abnormal composition of high density lipoproteins in non-insulin-dependent diabetics. Diabetes* 31:126-31, 1982
 30. Reaven GM: *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes* 37:1595-607, 1988
 31. Brunzell JD, Porte D, Jr., Bierman EL: *Abnormal lipoprotein-lipase-mediated plasma triglyceride removal in untreated diabetes mellitus associated with hyper-triglyceridemia. Metabolism* 28:901-7, 1979