

# Peroxisome Proliferators-Activated Receptor $\gamma$ Pro12Ala 유전자 다형성과 당뇨병성 신증과의 연관성조사

충북대학교 의과대학 내과학교실

이규호 · 정희석 · 최관용 · 김 현 · 이달식 · 강지영 · 전현정 · 오태근

Association Study of the Peroxisome Proliferators-Activated Receptor  $\gamma$  Pro12Ala Polymorphism with Diabetic Nephropathy

Kyu-Ho Lee, Hee seog Jeong, Khan Young Choi, Hyun Kim, Dal-Sic Lee, Ji Young Kang, Hyun Jeong Jeon, Tae Keun Oh

Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine

## Abstract

**Background:** Peroxisome proliferators-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) is a member of the nuclear hormone receptor superfamily of ligand-activated transcription factors and known to play a role in regulating the expression of numerous genes involved in lipid metabolism, metabolic syndrome, inflammation, and atherosclerosis. The PPAR $\gamma$  Pro12Ala polymorphism has recently been shown to be associated with diabetic nephropathy. In this study, we evaluated the relationship between PPAR $\gamma$  Pro12Ala polymorphism and type 2 diabetic nephropathy whose duration of diabetes was over 10 years.

**Methods:** We conducted a case-control study, which enrolled 367 patients with type 2 diabetes. Genotyping of PPAR $\gamma$  Pro12Ala polymorphism was performed using polymerase chain reaction followed by digestion with Hae III restriction enzyme.

**Results:** The genotype or allele frequencies of PPAR $\gamma$  Pro12Ala polymorphism were not significantly different in diabetic patients with or without diabetic nephropathy. The genotype frequencies in terms of diabetic retinopathy and macrovascular complications such as coronary artery disease or stroke were not different either. Interestingly, nephropathy patients with Ala/Pro genotype showed lower C-peptide levels than those of Pro/Pro genotype.

**Conclusion:** Our results suggest that PPAR $\gamma$  Pro12Ala polymorphism is not associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. (KOREAN DIABETES J 32:402-408, 2008)

**Key Words:** Diabetic nephropathy, PPAR $\gamma$  Pro12Ala polymorphism, Type 2 diabetes

## 서 론

당뇨병성 신증은 심혈관계질환과 함께 당뇨병환자의 주요 사망률을 차지하고 있는 질환이며 최근 당뇨병환자 증가로 인해 말기 신부전 환자의 가장 흔한 원인으로 주목 받고

있다<sup>1,2)</sup>. 당뇨병성 신증에 의한 말기 신부전 환자의 사망률은 당뇨병이 없는 환자에 비해 사망률이 2배 이상 높아, 당뇨병성 신증의 위험 인자 규명에 대한 중요성이 대두되고 있다<sup>3)</sup>. 혈류역동학적 요인과 대사적 요소가 당뇨병성 신증 발생의 가장 대표적인 원인으로 알려져 있으나, 일부 환자

에서는 장기간의 불량한 혈당 조절에도 합병증이 발생하지 않고<sup>4)</sup>, 인종 간에도 당뇨병성 신증의 발생은 차이를 보이고 있으며 또한 당뇨병성 신증의 가족력이 있는 환자에서 신증의 발생률이 높고 유사한 형태의 염색체 이상이 관찰되는 등 단지 대사적 요인 이외의 유전적 요인 가능성이 제시되어 왔다<sup>5,6)</sup>.

Peroxisome proliferators-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )는 리간드 활성화 전사요소의 핵호르몬수용체 상위군 중 하나로 이는 지방대사, 대사증후군, 염증반응 그리고 동맥경화증에 있어서 여러 가지 유전자의 발현을 조절하는 중요한 역할을 한다<sup>7,8)</sup>. PPAR $\gamma$  작용제 주입 시에 단백뇨의 감소, 혈압 강하 효과 및 혈중 지질 대사에 영향을 미쳐 신장 기능 보호에 효과가 있음이 보고 되었으며<sup>9-11)</sup>, 이와 함께 조직학적으로도 세포의 기질 단백질 및 TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1) 발현 감소가 관찰되었다<sup>12)</sup>. 이러한 결과들은 PPAR $\gamma$ 가 당뇨병성 신증 발현에 관여함을 제시 하였고, Deeb 등<sup>13)</sup>은 PPAR $\gamma$  유전자 다형성이 PPAR $\gamma$  전사에 영향을 미칠 수 있다고 보고하여 당뇨병성 신증 발현과 PPAR $\gamma$  유전자 다형성에 대한 연구가 시작되었다. PPAR $\gamma$  유전자 다형성과 당뇨병성 신증에 대한 연구로는 Hermann 등<sup>14)</sup>과 Caramori 등<sup>15)</sup>이 제2형 당뇨병환자에서 Ala12 대립유전자를 가진 군에서 단백뇨 배출이 적어 신기능 보호 효과가 있음을 보고 하였고, 이와는 반대로 Jorsal 등<sup>16)</sup>은 Ala 12 allele을 가진 군에서 사망률이 높고 만성신부전 이행률이 높음을 보고하여, 현재까지 PPAR $\gamma$  유전자 다형성과 당뇨병성 신증과의 연관성은 이견이 있는 상태이다.

이에 저자들은 당뇨병 이환 기간이 10년 이상된 제2형 당뇨병환자를 대상으로 PPAR $\gamma$  Pro12Ala 유전자 다형성과 당뇨병성 신증과의 연관성을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

본 연구는 2004년 1월부터 2007년 12월까지 본원에 내원한 제2형 당뇨병환자 중, 당뇨병 이환 기간이 10년 이상된 제2형 당뇨병환자 367명을 대상으로 하였다. 대상환자 모두에서, 유전자 검사에 대한 동의서를 받았으며 당뇨병성 신증의 진단은 당뇨병성 망막증이 동반되어 있고 요로감염이 없는 상태에서 시행한 소변검사상 알부민뇨가 2회 이상 1+ 이상으로 관찰되거나, 24시간 소변 단백 배설량이 500 mg 이상인 환자들을 대상으로 하였다. 또한 당뇨병성 만성 신부전증으로 본원 신실에서 정기적인 혈액투석을 받는 환

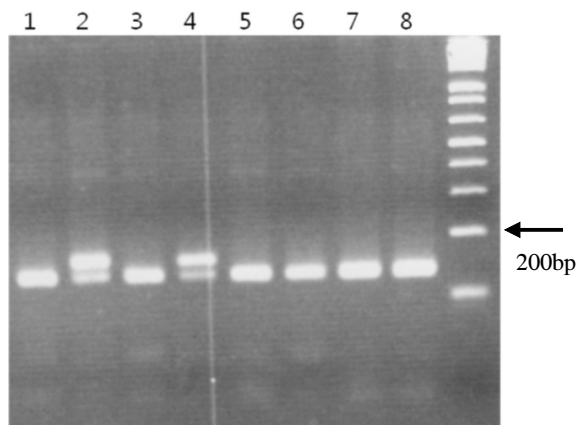
자들도 대상 환자군에 포함시켰다. 당뇨병성 망막증은 안저 촬영 결과, 정도 이상의 비증식성 또는 증식성 망막증을 보이는 경우로 정의하였으며 그 정도에 따라 비증식성 망막증의 경우는 가벼운, 중등도, 심한 당뇨병성 망막증으로 분류하였다. 대혈관 합병증과의 연관성을 살펴보기 위해, 본원 및 타 병원에서 시행한 관상동맥조영술에서 50% 이상의 관상동맥 협착이 있는 경우를 관상동맥질환이 있는 군으로 정의하였다. 대조군은 관상동맥조영술을 시행한 군에서는 50% 이하의 관상동맥 협착이 있는 환자와, 관상동맥조영술을 시행하지 않은 군은 관상동맥질환 증상과 말초혈관질환이 없는 환자로 정의하였다. 뇌경색은 본원 신경과에 입원하여 뇌자기공명촬영에서 뇌경색이 확인된 환자와 과거 병력 조사에 의해 확인하였다. 뇌경색 대조군은 과거 병력에서 뇌경색이 없고 증상이 없는 환자로 정의하였다.

### 2. 방법

키, 몸무게 혈압을 측정하였다. 혈압 측정은 측정하기 30분 전에 흡연이나 카페인 복용을 하지 않도록 하였고, 측정하기 전 최소 10분 이상 안정 후 10분 간격으로 2번 측정하여 평균값으로 하였다. 공복 혈당 (HK/UV; Roche), 식후 2시간 혈당, 당화혈색소 (H.P.L.C; BioRad), C-펩타이드 (C-peptide; one-step Immunoradiometric assay; MYRIA-S (Technogenetics)), 혈청 크레아티닌 (Jaffe. Kinetic assay; Daiichi), 24시간 요알부민 (Immuniturbidimetric assay; Roche)을 검사하였다. 14시간 금식 후 총 콜레스테롤 (Enzymatic colorimetric assay; Roche), 중성 지방 (Enzymatic colorimetric assay; Roche), 고밀도 지단백 콜레스테롤 (Homogeneous enzymatic colorimetric assay; Roche), 저밀도 지단백 콜레스테롤 (Homogeneous enzymatic colorimetric assay; Roche), 검사를 시행하였다.

DNA는 환자의 전혈로부터 kit (Quiagen)를 사용하여 추출하였다. PPAR $\gamma$  Pro12Ala의 유전자 다형성은 중합효소 연쇄반응 (Polymerase chain reaction) 및 Hae III 제한효소 (New England Biolab. Canada) 처리에 의하여 유전자형을 확인하였다. Primer는 sense: 5'-ACT CTG GGA GAT TCT CCT ATT GGC와 anti-sense: 5'-CTG GAA GAC AAA CTA CAA GA를 사용하였다. 말초혈액에서 추출한 genomic DNA 20 ng, 각각의 primer 0.5  $\mu$ M, Tris-HCl (pH 8.8) 67 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, Taq DNA polymerase 2.0 U, dNTP 200  $\mu$ M를 혼합하여 총 PCR 산물 20  $\mu$ L로 하여 PCR cycler (ABI 9600)에서 94°C에서 1분간 denaturation, 이어서 94°C에서 30초간 denaturation, 63°C에서 30초간 annealing, 72°C에서 30초간 extension시키고 이 과정을 32회 반복시행, 72°C에서 5분간 enlongation시켜 PPAR $\gamma$  유전

자를 증폭시켰다. 증폭된 PPAR $\gamma$  유전자 산물(155 bp)은 Hae III 제한효소로 처리 후 2% agarose gel에서 전기영동 및 ethidium bromide 염색을 통하여 P12 allele (132 + 23 bp fragment), A12 allele (single 155 bp fragment)의 2가지 형을 확인하였다(Fig. 1).



**Fig. 1.** Genotyping of PPAR- $\gamma$  gene. The amplified PCR products were digested with the restriction enzyme Hae III. The Pro12 alleles gives one 132-and 22-bp fragments whereas the Ala12 alleles gives one 155-bp fragment. Lane 1,3,5,6,7,8: Pro/Pro genotype, Lane 2, 4: Ala/Pro genotype.

### 3. 통계분석

통계분석은 SPSS program (version 15.0) 이용하였고, 변수는 평균  $\pm$  표준편차로 표시하였다. 양 군 간의 PPAR $\gamma$  Pro12Ala 유전자 다형성과 대립유전자 빈도의 비교는 chi-square test를 이용하였고, 양 군 간의 임상적 특성은 unpaired t-test로 하였다. 통계학적 유의수준은  $P$ 값이 0.05 미만인 경우에 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 연구 대상환자의 임상적 특성

본 연구의 총 대상자 수는 367명이었으며, 당뇨병성 신증이 없는 대조군 181명과 당뇨병성 신증이 발생한 군 186명으로 구성되었다(Table 1). 당뇨병성 신증이 있는 군에서는 성비의 차이가 없었으나, 당뇨병성 신증이 없는 대조군에서는 여성의 비율이 높았다. 당뇨병성 신증이 있는 군에서는 공복혈당, 식후 2시간 혈당이 통계학적으로 유의하게 상승되어 있었으며, 이와 함께 수축기 및 이완기 혈압 모두 상승되어 있었다. 또한 혈청 지질학적 검사에서 총 콜레스테롤 및 저밀도 콜레스테롤, 그리고 중성지방은 유의한 차이가 관찰되지 않았으나, 고밀도 콜레스테롤은 유의한 차이를 보였다.

**Table 1.** Clinical characteristics of patients with type 2 diabetes with or without nephropathy

Clinical characteristics	Without DM nephropathy	With DM nephropathy	<i>P</i> -value
Number of patients	181	186	NS
Sex (F/M)	110 : 71	91 : 95	< 0.05
Age (years)	60.50 $\pm$ 10.10	59.31 $\pm$ 11.20	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.72 $\pm$ 2.78	24.07 $\pm$ 2.80	NS
Durations of diabetes (years)	14.80 $\pm$ 5.30	14.99 $\pm$ 5.69	NS
SBP (mmHg)	137.00 $\pm$ 14.87	141.50 $\pm$ 16.70	< 0.05
DBP (mmHg)	84.50 $\pm$ 9.75	87.47 $\pm$ 10.90	< 0.05
FBS (mmol/L)	7.74 $\pm$ 2.79	8.56 $\pm$ 3.50	< 0.05
PP2 (mmol/L)	12.65 $\pm$ 4.37	14.24 $\pm$ 6.02	< 0.05
HbA1c (%)	7.88 $\pm$ 1.52	8.00 $\pm$ 1.84	NS
C-peptide (nmol/L)	1.19 $\pm$ 0.51	0.89 $\pm$ 0.68	NS
Cholesterol (mmol/L)	4.62 $\pm$ 0.92	4.78 $\pm$ 1.44	NS
Triglyceride (mmol/L)	1.83 $\pm$ 0.97	1.97 $\pm$ 1.44	NS
HDL (mmol/L)	1.21 $\pm$ 0.27	1.11 $\pm$ 0.28	< 0.05
LDL (mmol/L)	2.69 $\pm$ 0.77	2.77 $\pm$ 1.06	NS
BUN (mmol/L)	5.50 $\pm$ 1.78	13.85 $\pm$ 8.85	< 0.05
Creatinine (mmol/L)	0.08 $\pm$ 0.02	0.35 $\pm$ 0.31	< 0.05

Data are means  $\pm$  SD. BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FBS, fasting blood sugar; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; PP2, postprandial 2 hours blood sugar; SBP, systolic blood pressure.

**Table 2.** Distribution of PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala genotypes and alleles in patients with or without DM nephropathy

PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala Genotypes	Without nephropathy (N = 181)	With nephropathy (N = 186)	P-value
Pro/Pro	159 (87.8%)	171 (91.9%)	0.193
Ala/Pro	22 (12.2%)	15 (8.1%)	
HWP (P)	0.699	0.855	
Alleles			0.167
Pro	340 (94%)	357 (96%)	
Ala	22 (6%)	15 (4%)	

PPAR, Peroxisome proliferators-associated receptor. HWP, Hardy-Weinberg equilibrium.

**Table 3.** PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala genotypes according to diabetic retinopathy and microvascular complications

Genotype			P-value
	Diabetic retinopathy (-)	Diabetic retinopathy (+)	
Pro/Pro	101 (91.8%)	183 (87.9%)	0.292
Ala/Pro	9 (8.2%)	25 (12.1%)	
	Coronary artery disease (-)	Coronary artery disease (+)	
Pro/Pro	257 (91.1%)	71 (85.5%)	0.611
Ala/Pro	25 (8.9%)	12 (14.5%)	
	Cerebrovascular disease (-)	Cerebrovascular disease (+)	
Pro/Pro	234 (90.3%)	93 (88.5%)	0.138
Ala/Pro	25 (9.7%)		

PPAR, Peroxisome proliferators-associated receptor.

**Table 4.** Clinical characteristics of the PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala genotypes in patients with DM nephropathy

Clinical characteristics	Pro/Pro	Ala/Pro	P-value
Number of patients	171	15	
Sex (F/M)	88 : 83	3 : 12	0.079
Age (years)	59.30 $\pm$ 11.60	59.40 $\pm$ 5.24	0.918
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.28 $\pm$ 2.78	23.09 $\pm$ 2.51	0.671
Durations of diabetes (years)	14.85 $\pm$ 5.40	16.80 $\pm$ 8.62	0.445
SBP (mmHg)	141.90 $\pm$ 16.70	134.20 $\pm$ 15.30	0.177
DBP (mmHg)	87.40 $\pm$ 10.89	88.00 $\pm$ 11.80	0.881
FBS (mmol/L)	8.43 $\pm$ 3.37	10.23 $\pm$ 4.86	0.118
PP2 (mmol/L)	14.11 $\pm$ 6.07	14.36 $\pm$ 5.35	0.356
HbA1c (%)	7.98 $\pm$ 1.85	8.27 $\pm$ 1.79	0.586
C-peptide (nmol/L)	0.92 $\pm$ 0.70	0.50 $\pm$ 0.19	0.001
Cholesterol (mmol/L)	4.76 $\pm$ 1.46	4.98 $\pm$ 1.18	0.623
Triglyceride (mmol/L)	1.95 $\pm$ 1.43	2.15 $\pm$ 1.73	0.663
HDL (mmol/L)	1.11 $\pm$ 0.27	1.08 $\pm$ 0.29	0.713
LDL (mmol/L)	2.78 $\pm$ 1.08	2.70 $\pm$ 0.87	0.818
BUN (mmol/L)	13.88 $\pm$ 8.88	13.06 $\pm$ 8.20	0.750
Creatinine (mmol/L)	0.34 $\pm$ 0.31	0.35 $\pm$ 0.34	0.993

Data are means  $\pm$  SD. BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FBS, fasting blood sugar; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; PP2, postprandial 2 hours blood sugar; SBP, systolic blood pressure.

## 2. PPAR $\gamma$ Pro12Ala 유전자 다형성 분포

두 군 모두에서 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium을 따랐다. 당뇨병성 신증이 없는 대조군에서 PPAR $\gamma$  Pro12Ala 유전자형의 분포는 Pro/Ala : Pro/Pro = 22 (12.2%) : 159 (87.8%), 당뇨병성 신증이 있는 군에서는 Pro/Ala : Pro/Pro = 15 (8.1%) : 171 (91.9%)으로 두 군 사이에 차이가 없었으며 ( $P = 0.193$ ), 대립유전자 분포도 당뇨병성 신증이 없는 대조군에서 Pro : Ala = 340 (94%) : 22 (6%), 당뇨병성 신증이 있는 군에서 Pro : Ala = 357 (96%) : 15 (4%)로 역시 두 군 간에 차이가 없었다 ( $P = 0.167$ ) (Table 2).

당뇨병성 혈관합병증 유무에 따라 당뇨병성 망막증, 관상동맥질환, 뇌혈관질환으로 나누어 PPAR $\gamma$  Pro12Ala 유전자 다형성을 비교해 보았으나 유의한 차이는 관찰되지 않았다 (Table 3). 당뇨병성 신증이 발생한 군에서 Pro/Ala군과 Pro/Ala군으로 나누어 임상적 특성을 비교해 보았을 때, Pro/Ala 유전자형을 가진 환자군의 C-peptide 농도가 Pro/Pro 유전자형을 가진 환자들에 비해 유의하게 낮았다. (Pro/Ala : Pro/Pro =  $1.53 \pm 2.58$  :  $2.79 \pm 2.12$  ng/mL,  $P$ -value = 0.001) (Table 4).

## 고 찰

PPAR $\gamma$ 는 많은 중요한 생물학적 과정의 유전자 발현을 조절하는 역할을 한다. Isseemann 등<sup>17)</sup>에 의해 클로닝되었으며 스테로이드 호르몬 수용체나 비타민 D 수용체와 유사한 구조를 갖는 DNA 결합성 전사인자로  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  세 가지 종류가 밝혀져 있다. PPAR $\alpha$ 는 간, 신장, 심장, 근육, 지방조직 등에 분포하며 PPAR $\delta$ 는 많은 조직에 분포하지만 특히 뇌, 지방조직 그리고 피부에 주로 존재한다. 마지막으로 PPAR $\gamma$ 는 같은 유전자에서 전사되지만 다시 3가지 형태로 존재하는데  $\gamma_1$ 의 경우는 거의 모든 조직에 존재하고  $\gamma_2$ 는 주로 지방조직에 존재한다. 그리고  $\gamma_3$ 의 경우는 대식세포, 대장, 백색 지방조직에 존재하는 것으로 알려져 왔다<sup>18)</sup>. 지방조직에서 대부분 발현되는 PPAR $\gamma$ 는 지방대사의 주요한 역할을 담당하고 있음이 알려져 이를 근거로 제2형 당뇨병과 비만 등 인슐린저항성과 관계된 질환의 주요 후보 유전자로 주목받고 있다. PPAR $\gamma$  유전자 다형성이 PPAR $\gamma$  전사 활동에 관여함이 보고되고<sup>13)</sup>, PPAR $\gamma$  작용제가 인슐린저항성을 감소시킬 뿐만 아니라 혈압강화효과, 고지혈증 개선 및 항염증반응에 대한 효과가 알려져 PPAR $\gamma$  유전자 다형성과 심혈관계질환과 당뇨병성 신증에 대한 연구가 진행되었다. 본

연구에서도 이환 기간이 10년 이상 된 제2형 당뇨병환자를 대상으로 PPAR $\gamma$  Pro12Ala 유전자 다형성을 살펴본 결과, 신증 발생과 연관된 유전자 다형성 빈도에 유의한 차이를 보이지 않았다. 우리의 결과는 Hermann 등<sup>14)</sup>과 Caramori 등<sup>15)</sup>이 제2형 당뇨병환자에서 Ala 12 대립유전자를 가진 군에서 신증의 발생이 적었다는 결과와는 차이를 보이는데, 차이가 나는 원인으로 생각해 볼 수 있는 것이 첫 번째 대상 환자군의 차이이다. 앞서 두 연구에서 포함된 환자들의 당뇨병의 이환기간은 4년부터 17년까지 비교적 짧은 기간이 포함되어 있어 일부의 환자들은 유전적으로 신증의 발생 가능성이 있으나 이환 기간이 짧아 아직까지 신증 발생이 되지 않았을 가능성이 있다. 당뇨병성 합병증에 관한 연구에서는 이러한 이환기간에 따른 편전을 배제하기 위해 충분한 기간 동안 당뇨병을 앓아 온 환자들을 대상으로 하여야 한다. 두번째로 생각해 볼 수 있는 원인으로는 인종 간의 차이이다. 앞서 두 연구는 서양인을 대상으로 Ala/Ala의 빈도가 전체 환자의 0.03~0.5% 정도를 차지했으나, 본 연구뿐 만이 아니라 한국인을 대상으로 시행된 다른 PPAR $\gamma$  Pro12Ala 유전자형 연구에서 Ala/Ala의 빈도는 각각 0%, 0.002%로 상당히 드물어 인종간의 차이가 연구결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다<sup>19,20)</sup>. 즉 동양인은 서양인에 비해 Ala/Ala 유전자형이나 Ala 대립유전자의 빈도수가 현저히 적은 특징이 있다. PPAR $\gamma$  Ala12 대립유전자가 당뇨병성 신증에 관여하는 기전으로는 PPAR $\gamma$  Ala12 대립유전자를 가진 환자의 신장에서 PPAR $\gamma$  작용제 주입 시에 세포 외 기질 단백질과 TGF- $\beta$ 의 발현 감소가 나타나 신기능 보호 역할의 가능성이 있으나 실제로 직접적인 효과보다는 Ala12 대립유전자를 가진 환자에서 당화 혈색소 및 혈중 콜레스테롤 수치가 낮아, 인슐린감수성 증가 및 고지혈증 개선에 의한 간접적인 효과가 더 큰 것으로 보고되고 있다<sup>21)</sup>. 이와 함께 Ala12 대립유전자인 경우 PPAR $\gamma$ 의 전사를 억제시켜 지방세포 분화가 억제되어 결과적으로 지방세포에서 분비되는 PAI-1, angiotensin II, type 4 collagen 인자 감소를 통해 신기능 보호 효과를 유발함을 보고하였다.

앞서의 두 연구와는 반대로 Jorsal 등<sup>16)</sup>은 오히려 Ala12 대립유전자를 가진 환자에서 사망률이 증가되고, 만성신부전으로의 이환율이 높은 것으로 보고하였다. 그러나 심혈관계와의 연관성은 본 연구와 마찬가지로 유의한 차이를 보이지 않았다. 다만 대상환자가 제1형 당뇨병으로 구성되어 있는 것이 본 연구와의 차이점이다. 본 연구에서는 당뇨병성 신증이 발생한 군에서 Pro/Ala 유전자형에 비해 Pro/Pro 유전자형에서 C-peptide가 (Pro/Ala : Pro/Pro =  $1.53 \pm 2.58$

ng/mL :  $2.79 \pm 2.12$  ng/mL) 높게 나타나, Pro/Pro형에서 인슐린저항성이 적음을 간접적으로 시사하여 Jorsal 등<sup>16)</sup>의 연구결과에서 보이는 Ala12 대립유전자 환자에서 사망률, 만성 신부전 이환율 및 GFR 감소 속도의 증가에 인슐린저항성이 관계할 가능성을 유추해 볼 수 있다.

당뇨병성 대혈관 합병증인 관상동맥질환, 뇌경색 역시 PPAR $\gamma$ 의 연관성이 보고되어 있어 PPAR $\gamma$  Pro12Ala 유전자 다형성과의 연관성을 살펴보았으나 연관성은 보이지 않았다. 당뇨병성 망막증 역시 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 연구의 제한점으로는 연구대상 두 군 사이에 성별, 혈압, 혈당, 고밀도 콜레스테롤 등의 주요한 교란변수가 통계학적으로 유의한 차이가 있어, 이러한 인자들이 결과에 영향을 미칠 수 있는 가능성을 완전히 배제하기는 어렵다. 본 연구에서는 한국인 2형 당뇨병환자에서 PPAR $\gamma$  Pro12Ala 유전자 다형성과 당뇨병성 신증과의 연관성을 관찰할 수 없었다. 무엇보다 서양인에 비해 동양인에서 Ala12 대립유전자의 빈도수가 훨씬 적다는 것이 이러한 차이를 가져왔을 가능성이 크다. 그러나 PPAR $\gamma$  Pro12Ala 유전자 다형성과 당뇨병성 신증뿐만이 아니라 관상동맥질환, 뇌경색 및 당뇨병성 망막증의 연관성을 한국인을 대상으로 확인해 보았는데 의의가 있을 것으로 생각하며, 비록 이환 기간이 10년 이상 된 제2형 당뇨병환자에서 당뇨병성 신증과 PPAR $\gamma$  유전자 다형성과의 연관가능성을 찾을 수는 없었으나 유전적 차이가 제2형 당뇨병환자들의 합병증 및 예후에 큰 연관성이 있는 것은 사실이므로 앞으로 환자 가족을 포함하여 대상 환자군의 범위를 더 넓히고 보다 다양한 접근을 시도해 본다면 더 좋은 연구결과가 나올 것으로 기대된다.

## 요 약

**연구배경:** Peroxisome proliferators-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )는 리간드 활성화 전사요소의 핵 호르몬수용체 상위군 중 하나로 이는 지방대사, 대사증후군, 염증반응 그리고 동맥경화증에 있어서 여러 가지 유전자의 발현을 조절하는 역할을 한다. 최근들어 PPAR $\gamma$  Pro12Ala 유전자 다형성이 당뇨병성 신증에 영향을 미칠 수 있다고 알려졌다. 이에 본 연구는 제2형 당뇨병의 이환 기간이 10년 이상된 환자를 대상으로, 제2형 당뇨병성 신증과 PPAR $\gamma$  Pro12Ala 유전자 다형성과의 연관성을 살펴보았다.

**방법:** 대상 환자는 제2형 당뇨병환자 367명으로 구성된 환자-대조군 연구를 하였다. PPAR $\gamma$  Pro12Ala 유전자 다형

성은 중합효소연쇄반응 및 Hae III 제한효소 처리에 의하여 분석하였다.

**결과:** PPAR $\gamma$  Pro12Ala의 대립유전자 및 유전자형은 당뇨병성 신증에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다. 당뇨병성 망막증 및 뇌혈관질환, 관상동맥질환 같은 미세혈관질환에 따라 비교한 PPAR $\gamma$  Pro12Ala의 유전자형 빈도 역시 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 흥미롭게도, 당뇨병성 신증이 있는 환자에서, Ala/Pro 유전자형을 가진 환자군이 Pro/Pro 유전자형을 가진 환자군에 비해 C-peptide가 통계적으로 더 낮게 관찰되었다.

**결론:** 본 연구에서는 PPAR $\gamma$  Pro12Ala 유전자 다형성과 제2형 당뇨병성 신증을 가진 환자 사이의 상관 관계는 관찰되지 않았다.

## 참 고 문 헌

- Desvergne B, Wahli W: *Peroxisome proliferators activated receptors; Nuclear control of metabolism. Endocr Rev* 20:649-88, 1999
- Rosen ED, Spiegelman BM: *PPARgamma: A nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. J Biol Chem* 276:37731-4, 2001
- Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkinson WO, Wilson TM, Kliewer SA: *An antidiabetic thiazolidione is high affinity ligand for peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR). J Biol Chem* 270:12953-6, 1995
- Mancini FP, Vaccaro O, Sabatino L, Tufano A, Rivelles AA, Riccardi G, Colantuoni V: *Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferators-activated receptor-2 is not associated with type 2 diabetes, Diabetes* 48:1466-8, 1999
- Ringel J, Engeli S, Distler A, Sharma AM: *Pro12Ala missense mutation of the peroxisome proliferators-activated receptor and DM. Biochem Biophys Res Commun* 254:450-3, 1999
- Clement K, Hercberg S, Passenge B, Galan P, Varroud-Vial M, Shuldiner AR, Beamer BA, Charpentier G, Guy-Grand B, Froguel P, Vaisse C: *The Pro115Gln and pro12Ala PPAR gene mutations in obesity and type 2 diabetes. Intl J Obes Relat Metab Disord* 24:391-3, 2000

7. Mohazzab KM, Kaminski PM, Wolin MS: *NADH oxidoreductase is a major source of superoxide anion in bovine coronary artery endothelium. Am J Physiol* 266:H2568-72, 1994
8. Groemping Y, Rittinger K: *Activation and assembly of the NADPH oxidase: A structural perspective. Biochem J* 386:401-16, 2005
9. Calkin AC, Giunti S, Jandeleit-Dahm KA, Allen TJ, Cooper ME, Thomas MC: *PPAR-alpha and -gamma agonists attenuate diabetic kidney disease in the apolipoprotein E knockout mouse. Nephrol Dial Transplant* 21:2399-405, 2006
10. Ma J, Marcantoni C, Linton MF, Fazio S, Fogo AB: *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist troglitazone protects agonist nondiabetic glomerulosclerosis in rats. Kidney Int* 59:1899-910, 2001
11. Sarafidis PA, Bakris GL: *Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. Kidney Int* 70:1223-33, 2006
12. Izzedine H, Launay-Vacher V, Buhaescu I, Heurtier A, Baumelou A, Deray G: *PPAR-gamma-agonists renal effects. Minerva Urol Nefol* 57:247-60, 2005
13. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J: *A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. Nat Genet* 20:284-7, 1998
14. Herrmann SM, Ringel J, Wang JG, Staessen JA, Brand E: *Peroxisome proliferator-activated receptor-γ 2 polymorphism Pro12Ala is associated with nephropathy in type 2 diabetes. Diabetes* 51:2653-7, 2002
15. Caramori ML, Canari LH, Costa LA, Gross JL: *The human Peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 (PPARgamma2) Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. Diabetes* 52:3010-13, 2003
16. Jorsal A, Tarnow L, Lajer M, Ek J, Hansen T, Pedersen O, Parving HH: *The PPAR gamma 2 Pro12Ala variant predicts ESRD and mortality in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. Mol Genet Metab* 94:347-51, 2008
17. Moon MK, Cho YM, Jung HS, Park YJ, Yoon KH, Sung YA, Park BL, Lee HK, Park KS, Shin HD: *Genetic polymorphisms in peroxisome proliferator-activated receptor gamma are associated with Type 2 diabetes mellitus and obesity in the Korean population. Diabet Med* 22:1161-6, 2005
18. Yamamoto J, Kageyama S, Nemoto M, Sasaki T, Sakurai T, Ishibashi K, Mimura A, Yokota K, Tajima N: *PPARgamma2 pro12Ala polymorphism and insulin resistance in Japanese hypertensive patients. Hypertens Res* 25:25-9, 2002
19. Oh EY, Min KM, Chung JH, Min YK, Lee MS, Kim KW, LEE MK: *Significance of pro12ala mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-γ2 in Korean diabetic and obese subjects. J Clin Endocrinol Metab* 85:1801-4, 2000
20. Oh SJ, Kang SY, Kim DY, Kim YS, Yang IM, Paeng JR: *Polymorphisms of PPARγ2 gene in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. Korean J Med* 59:132-41, 2000
21. Pollex RL, Mamakeesick M, Zinman B, Harris SB, Hegele RA, Hanley AJ: *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphism Pro12Ala is associated with nephropathy in type 2 diabetes. J Diabetes Complications* 21:166-71, 2007