

## 당뇨병의 영양유전학적 활용

백진경

을지대학교 식품영양학과

## Application of Nutrigenomics in Diabetes

Jean Kyung Paik

Department of Food and Nutrition, Eulji University, Seongnam, Korea

### Abstract

Diabetes mellitus (DM) is considered a global pandemic and its incidence continues to grow worldwide. The most common treatments for controlling diabetes focus on glucose control as a means to reduce long-term complications. Major changes in diet have taken place over the past 10,000 years since the beginning of the Agricultural Revolution: however, human genes have not changed. We now live in a nutritional environment that differs from that for which our genetic constitution was selected. Nutrients and dietary patterns are central issues in the prevention, development and treatment of DM. Nutritional genomics studies generally focus on dietary patterns according to genetic variations, the role of gene-nutrient interactions, gene-diet-phenotype interactions and epigenetic modifications caused by nutrients; these studies facilitate an understanding of the early molecular events that occur in DM and contribute to the identification of better biomarkers and diagnostic tools for the disease. In particular, this approach will help develop tailored diets that maximize the use of nutrients and other functional ingredients present in food, which will aid in the prevention and delay of DM and its complications. Here, we provide an understanding of the role of gene variants and nutrient interactions, and discuss the importance of nutrients and dietary patterns on gene expression.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Nutrigenomics, Phenotype, Single nucleotide polymorphism

Corresponding author: Jean Kyung Paik

Department of Food and Nutrition, Eulji University, 553 Sanseong-daero, Sujeong-gu, Seongnam 13135, Korea, E-mail: [jkpai@eulji.ac.kr](mailto:jkpai@eulji.ac.kr)

Received: Mar. 10, 2016; Accepted: Mar. 11, 2016

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.

Copyright © 2016 Korean Diabetes Association

## 서론

역사적으로 영양소의 부족으로 인한 영양실조가 일부 질병의 원인이 되었지만 최근에는 영양소의 과잉으로 인한 대사성 질환이 늘어나면서 오늘날의 영양학은 영양소 및 식이와 같은 환경적 요인과 유전자 변이 및 발현 등 유전적 요인과의 상호작용을 연구함으로써 개인의 유전형에 따른 식이와 생활 방식 등을 제안하여 만성질환에 대한 예방 및 건강 증진을 도모하고자 하는 것이다. 특히 식이는 평생에 걸쳐서 직·간접적으로 연관된 유일한 환경 인자 중 하나이며 [1] 질병의 예방 차원에서 영양소-유전자 간의 관련성 연구는 중요해지고 있다. 신체적 조건과 생활환경이 동일한 사람에게 똑같은 음식을 섭취하게 하더라도 그 결과가 모든 사람에게 같은 효과를 보이는 것은 아니다. 이유는 이 사람의 외부 환경은 동일할지라도 유전적 요인은 동일하지 않기 때문이다. 이것은 개인별 유전적 요인에 따라 대사과정에 차이가 생기고, 그 결과 인체에서의 반응이 다르게 나타나기 때문이다.

이러한 영양소 및 식품 구성성분이 특정 유전자에 미치는 영향은 물론 개인의 유전적 차이까지 연구하는 학문을 영양유전체학이라 한다. 유전자의 다형성(polymorphism)에 따라 영양소 대사의 차이를 연구하는 분야인 nutrigenomics와 대용량의 유전체 정보를 손쉽게 측정할 수 있는 고효율 실험기법과 여러 오믹스 분석 등의 분자 생물학적 분석 기술을 이용하여 유전자의 발현을 조절하는 기전을 연구하는 분야인 nutrigenetics로 분류하기는 하지만 용어를 명확하게 구분 짓지는 않는다. 영양유전체학은 “유전체학이 발달하면서 대량 고속 유전체 분석도구를 이용한 기술이 영양학에 도입되면서 영양소와 유전자의 상호작용을 시스템생물학적 접근 방법으로 이해하고자 하는 응용학문”[2,3], “질병에 관하여 유전자와 영양소의 상호작용을 통해 연구하는 학문”[4,5], “식품 및 그 구성 성분과 유전체의 분자적, 세포적, 계통적 수준에서의 기능적 상호작용을 연구하여 궁극적으로 식이를 이용하여 질병을 예방 또는 치료를 위한 학문”[6] 등으로 정의되곤 한다.

그러나 실제로 우리가 섭취하는 대부분의 식이는 복합물질이고 들어있는 영양성분도 소량이기 때문에 특정 유전자에 이르러 작용하기에는 매우 약한 신호전달물질이고 장기간에 걸쳐 노출이 되어야지만 우리 몸에 영향을 줄 수 있게 된다. 그럼에도 불구하고 영양유전체학에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는 이유는 인간 유전자 지도의 완성과 분자생물학의 발달로 다량의 유전자 통합 분석이 가능하고 첨단 분석기술의 발달에 힘입었기 때문이다[7].

오늘날 식이 관련 만성질환들에 관한 연구가 다양해지고 특정 영양소가 만성질환에 잠재적 요소로 작용한다는 것이 알려지면서[8], 바람직한 건강을 위한 식이는 영양소의 양적 균형뿐 아니라, 체내에서의 구체적인 대사에 관여하여 특정한 역할을 수행할 수 있는 구체적 성분들의 섭취가 중요해졌다. 그리하여 최근에는 특정 질환의 발병률과 상관관계가 높은 유전자 다형성을 밝혀내어 환경적인 요인과 개인의 유전자 다형성과 질환 유병률과의 상관관계를 밝히고자 하는 연구들이 활발하게 진행되고 있는 것이다.

## 본론

당뇨병의 유전적 요인은 매우 복잡하며 수많은 당뇨유발성의 대립유전인자들의 조합에 의해 발병되고, 식이 등 환경적 요인에 의해서도 영향을 받는다[9]. 당뇨관련 감수성 유전자 proliferator-activated receptor gamma (*PPARγ*), transcription factor-7-like 2 (*TCF7L2*), 체지방과 비만 관련 단백질(*FTO*) 유전자, *APOA5* 등은 식이 영양과의 상호관련성을 보여주었다.

### 1. 제2형 당뇨 관련 감수성 유전자 - *PPARγ*

Gouda 등의 연구[10]에 의하면 *PPARγ*에서(Pro12Ala, rs1801282) Ala12 변이형은 제2형 당뇨의 위험을 감소시키고 인슐린 민감성에 관련 있음을 보여주었다. 또한, Lazar의 연구[11]에 따르면 불포화 지방산과 같은 특정 영양인이 *PPARγ* 조절 증가와 관련 있는 것으로 조사되었으며,

Ala12 변이형은 Pro12 동형접합체와 비교하여 혈당 항상성 유지에 있어 불포화 지방의 유익한 효과에 더 민감하고 총 지방과 포화지방의 안 좋은 영향에 덜 민감한 것으로 나타났다[12,13].

## 2. 제2형 당뇨 관련 감수성 유전자 - *TCF7L2*

Ruchat 등의 연구[14]에서는 *TCF7L2* (rs12573128)와 식이지방 섭취의 상호관련성이 인슐린 민감성과 내당능에 영향을 미치는 것을 보여주었으며, Nurses' Health Study에서는[15] 제2형 당뇨 환자 1,114명과 대조군 1,915명을 대상으로 *TCF7L2* (rs12255372)에 대한 유전자형과, 반정량적 식품섭취빈도 설문을 통한 식이 섭취량을 평가한 결과, 당질식이의 질적, 양적 변화에 따라 인슐린 요구도의 변화로 제2형 당뇨병의 위험이 달라진다는 것을 보여주었다.

## 3. 제2형 당뇨 관련 감수성 유전자 - *FTO*

*FTO* 유전자는 비만 위험과 관련이 있는 유전자로 제2형 당뇨병과 비만 위험 대립 유전자 사이의 관계는 논란의 여지가 있어왔다.

이와 관련하여, *FTO* (rs9939609) 변이형에서 지중해식 식이요법과의 유전자-식이 상호작용에 관하여 체질량지수 (body mass index, BMI)에 차이가 없는 대상자를 대상으로 환자-대조군 연구를(제2형 당뇨 환자군 3,430명, 대조군 3,622명) 수행한 결과, 낮은 지중해식 식이 시 대립 유전자 변이형에서 제2형 당뇨의 위험성이 더 높았으나, 높은 지중해식 식이 시에는 이러한 관련성이 사라지는 결과를 보였다 [16].

또한, Steemburgo 등의 연구[17]에서는, *FTO* (rs9939609) AA 유전자형을 가진 제2형 당뇨 환자군에서 BMI와는 독립적으로 높은 지방 섭취와 낮은 섬유소 섭취와의 관련된 결과를 보였다. 특히, AA 유전자형을 가진 여성은 TT, AT 유전자형을 지닌 여성에 비해 높은 지방섭취와 낮은 섬유소 섭취와의 관련이 있는 것으로 나타났다.

## 4. 제2형 당뇨 관련 감수성 유전자 - *APOA5*

Apolipoprotein A5 (apo A-V)는 혈중 중성지방 농도와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다. Kang 등[18]은 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 환자에서 전곡류의 섭취가 중성지방과 apo A-V 농도의 혈중 농도를 조절하는 *APOA5* -1131T>C의 유전적 효과에 미치는 영향에 관하여 연구하였다.

또한, Kim 등[19]도 공복혈당장애와 제2형 초기당뇨환자에서 *APOA5* -1131T>C 단일염기다형성이 3년간의 당질과 식이섬유소 관련 식이요법에 따라 혈중 apo A-V 농도와 중성지방 수치 변화 영향에 관하여 연구하였다. 3년간의 식이요법 후, TC, CC 유전자형의 그룹에서 apoA-V 농도가 감소하였고, 중성지방 수치는 TT 유전자형 그룹이 식이요법 이전보다 감소한 결과를 보였다. 포도당, 인슐린, 인슐린저항성 지표, 유리지방산 모두 TT 유전자형 그룹에서만 감소됨을 밝혔다.

이러한 연구를 통하여, 공복혈당장애와 제2형 초기당뇨환자에서 식이요법의 효과가 유전자형에 따라 다름을 확인할 수 있다.

## 결론

최근 질환 발생에 관여하는 유전적 정보에 대한 많은 연구가 진행되고 있지만, 이때 간과하지 말아야 하는 사실은 이들 질환연관 유전자와 영양소 간의 상호작용 규명이 꼭 필요하다는 것이다. 식이요인을 포함한 환경인자의 영향이 고려되지 않을 경우에 때로는 인종 간에 유의한 차이를 보이는 유전자 다형형조차도 그 영향이 달라질 수 있고 같은 인종 내에서도 환경인자에 의한 영향 및 임상적 의의에 대한 영향력에 매우 큰 차이를 보이게 된다. 그러므로 건강상의 유익에 대한 영양유전체 관련 연구에서 얻어진 정보를 사용함에 신중해야 할 것이며, 이는 각각의 사례에 따라 평가되고 검토되어야 할 것이다.

또한 질병에 대한 위험도를 약간 상승시키는 유전적 소인

이 있는 유전자를 가지고 있다는 것이 마치 그 질환이 발생할 예비자인 것처럼 인식되면 곤란하다. 따라서 특정 질병과의 연관성을 언급할 때에는 자세한 정보를 제공하여 불필요한 오해를 줄일 수 있도록 해야할 것이다. 영양유전체학은 앞으로 전사체학, 단백체학, 대사체학이라는 학문들을 통해 앞으로 각각의 개인의 유전자에 적합한 음식을 섭취함으로써 식품을 통하여 질환을 예방하여 건강하게 장수하는 시대를 열 수 있을 것으로 기대된다.

## REFERENCES

1. Simopoulos AP. Genetic variation and dietary response: Nutrigenetics/Nutrigenomics. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2002;11:S117-28.
2. van Ommen B, Stierum R. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Curr Opin Biotechnol* 2002;13:517-21.
3. Elliott R, Ong TJ. Nutritional genomics. *BMJ* 2002;324:1438-42.
4. Chávez A, Muñoz de Chávez M. Nutrigenomics in public health nutrition: short-term perspectives. *Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 1:S97-100.
5. Kritchevsky D. Diet and cancer: what's next? *J Nutr* 2003;133(11 Suppl 1):3827S-9S.
6. Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004;5:71-118.
7. Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003;4:315-22.
8. DeBusk R. Diet-related disease, nutritional genomics, and food and nutrition professionals. *J Am Diet Assoc* 2009;109:410-3.
9. Diamond J. The double puzzle of diabetes. *Nature* 2003;423:599-602.
10. Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, Yates J, Sandhu MS, Higgins JP. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010;171:645-55.
11. Lazar MA. PPAR gamma, 10 years later. *Biochimie* 2005;87:9-13.
12. Lamri A, Abi Khalil C, Jaziri R, Velho G, Lantieri O, Vol S, Froguel P, Balkau B, Marre M, Fumeron F. Dietary fat intake and polymorphisms at the PPARG locus modulate BMI and type 2 diabetes risk in the D.E.S.I.R. prospective study. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:218-24.
13. Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK, Wareham NJ. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARG locus. *Diabetes* 2001;50:686-9.
14. Ruchat SM, Elks CE, Loos RJ, Vohl MC, Weisnagel SJ, Rankinen T, Bouchard C, Pérusse L. Evidence of interaction between type 2 diabetes susceptibility genes and dietary fat intake for adiposity and glucose homeostasis-related phenotypes. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2009;2:225-34.
15. Cornelis MC, Qi L, Kraft P, Hu FB. TCF7L2, dietary carbohydrate, and risk of type 2 diabetes in US women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1256-62.
16. Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, Coltell O, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Covas MI, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Gómez-Gracia E, Fiol M, Sáez-Tormo G, Pintó X, Muñoz MA, Ros E, Ordovas JM, Estruch R, Corella D. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:137.
17. Steemburgo T, Azevedo MJ, Gross JL, Milagro FI, Campión J, Martínez JA. The rs9939609 polymorphism

- in the FTO gene is associated with fat and fiber intakes in patients with type 2 diabetes. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2013;6:97-106.
18. Kang R, Kim M, Chae JS, Lee SH, Lee JH. Consumption of whole grains and legumes modulates the genetic effect of the APOA5 -1131C variant on changes in triglyceride and apolipoprotein A-V concentrations in patients with impaired fasting glucose or newly diagnosed type 2 diabetes. *Trials* 2014;15:100.
19. Kim M, Chae JS, Kim M, Lee SH, Lee JH. Effects of a 3-year dietary intervention on age-related changes in triglyceride and apolipoprotein A-V levels in patients with impaired fasting glucose or new-onset type 2 diabetes as a function of the APOA5 -1131 T > C polymorphism. *Nutr J* 2014;13:40.