

# 한국인 성인에서 Pro12Ala PPAR- $\gamma$ 유전자다형성과 관상동맥질환의 연관성

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내과학교실, 강북삼성병원 의학연구소<sup>1</sup>

권창희 · 이은정 · 김세연<sup>1</sup> · 김은란 · 전창욱 · 정찬희 · 윤지호 · 김병진 · 성기철  
김범수 · 이원영 · 오기원 · 강진호 · 김선우 · 이만호 · 박정로

## The Association of Pro12Ala Polymorphism in PPAR- $\gamma$ Gene with Coronary Artery Disease in Korean Subjects

Chang-Hee Kwon, Eun-Jung Rhee, Se-Yeon Kim<sup>1</sup>, Eun-Ran Kim, Chang-Uk Chon, Chan-Hee Jung,  
Ji-Ho Yun, Byung-Jin Kim, Ki-Chul Sung, Bum-Su Kim, Won-Young Lee, Ki-Won Oh,  
Jin-Ho Kang, Sun-Woo Kim, Man-Ho Lee, Jung-Roe Park

Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea;  
Institute of Medical Research<sup>1</sup>, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea

### - Abstract -

**Background:** PPAR- $\gamma$ , a member of nuclear family, which is involved in the differentiation of adipose tissue, is reported to be associated in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, insulin resistance and atherosclerosis. We conducted a research to see whether the prevalence of coronary artery disease is associated with Pro12Ala polymorphism in exon B of PPAR- $\gamma$  in Korean adults.

**Methods:** The study was conducted in 161 subjects (97 males, 64 females, mean age 57 year old) who underwent coronary angiogram due to chest pain. We assessed cardiovascular risk factors in all subjects, such as blood pressure, body mass index (BMI), fasting blood sugar and serum lipid profiles. Subjects were divided into four groups as normal, 1-vessel, 2-vessel and 3-vessel disease according to the number of stenosed coronary arteries. Genotypings of Pro12Ala polymorphism were done with Real-time polymerase chain reaction.

**Results:** Allelic frequency for proline was 0.957 and 0.043 for alanine, and they were in compliance with Hardy-Weinberg equilibrium ( $P = 0.85$ ). 79 subjects (43.5%) had normal coronary artery, 52 subjects (31%), 1-vessel disease, 24 subjects (14.9%), 2-vessel disease and 15 subjects (9.3%), 3-vessel disease. When the cardiovascular risk factors were compared among these four groups, there were no meaningful differences except the age and high-density lipoprotein cholesterol levels, which were lost after adjustment for age and BMI. There were no significant differences in the prevalence or severity of coronary artery diseases according to the different genotypes of Pro12Ala polymorphism.

**Conclusions:** There was no significant association between Pro12Ala polymorphism in exon B of PPAR- $\gamma$  and prevalence or severity of coronary artery disease in Korean adults. It is considered that further studies on the correlation between Pro12Ala polymorphism and coronary artery disease should be carried out in larger Korean population in the future (**J Kor Diabetes Assoc 30:122~129, 2006**).

**Key Words:** Coronary angiogram, Coronary heart disease, Pro12Ala polymorphism

## 서론

관상동맥질환은 산업화된 사회에서 대표적인 사망 원인 가운데 하나로 다양한 환경적 인자와 유전적 요인들의 작용으로 발생하며 동맥경화증을 주된 원인으로 한다<sup>1)</sup>. 동맥경화증은 수십 년을 통해 진행되는 복잡하고 만성적인 염증반응 과정으로 이의 원인 인자로는 당뇨병, 고혈압, 비만, 이상지혈증, 흡연과 같은 생활 습관과 유전적 요인 등이 있다<sup>2)</sup>. 최근 관상동맥질환이 증가함에 따라 동맥경화증 원인 인자의 중재와 조기 진단에 대한 관심이 증가하면서 유전자 연구도 활발해지고 있다<sup>3-8)</sup>.

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\gamma$ 는 nuclear receptor family에 속하는 전사인자의 하나로 주로 지방세포에서 발현되며 지방세포 분화에 주로 연관되어 있다. 이것은 또한 인슐린저항성, 염증 반응, 동맥경화증 그리고 악성종양과도 연관이 있음이 밝혀졌다<sup>9,10)</sup>. PPAR- $\gamma$ 는 혈관내피세포에서 여러 부착인자들의 발현을 억제하고 nitric oxide (NO)를 증가시켜 혈관확장을 유발하며 대식세포에서 cytokines의 분비를 막으며 평활근 세포의 이동과 증식을 억제하는 역할을 하고 있다. 이러한 일련의 과정을 통해 PPAR- $\gamma$ 는 항동맥경화작용을 가지는 것으로 알려져 있다<sup>11-13)</sup>.

최근 들어 PPAR- $\gamma$  유전자다형성과 제2형 당뇨병, 인슐린저항성, 비만, 골다공증 그리고 동맥경화증과의 상관관계에 대한 연구들이 많이 보고되고 있다. 특히 PPAR- $\gamma$  유전자다형성 중 가장 높은 빈도를 보이는 PPAR- $\gamma$ 2 exon B의 proline  $\rightarrow$  alanine 치환이 있을 경우 당뇨병 및 인슐린저항성을 낮추고 체질량지수를 감소시킨다는 보고가 있으나 일치된 결과를 보이지 않고 있다<sup>14-22)</sup>. 한국인에 대한 연구는 오 등이 제2형 당뇨병 및 비만 환자에서 PPAR- $\gamma$ 2 유전자의 Pro12Ala 변이가 이들 질환의 발병과 관련성이 없다고 보고한 바 있다<sup>23,24)</sup>.

Pro12Ala PPAR- $\gamma$  유전자다형성과 동맥경화증과의 연관성에 대해서는 아직 많은 연구가 진행되어 있지 않다. 최근의 보고에 의하면, Ridker 등이 건강한 성인 남성에서 Pro12Ala 유전자다형성이 심근경색의 발생률을 감소시킨다고 보고하였<sup>25)</sup>, Temelkova-Kurktschiev 등도 당뇨병의 위험도를 가진 환자군에서 Ala12Ala 유전자형이 경동맥 내중막 두께 (intima-media thickness)에 방어적인 역할을 함을 보고하였<sup>26)</sup>. 이에 반해 Bluher 등은 365명의 당뇨병환자에서 Pro12Ala를 포함한 PPAR- $\gamma$ 2 유전자다형성들이 관상동맥질환의 발생과 상관 관계가 없다고 보고하였<sup>27)</sup>, 최근에 Pischon 등도 Pro12Ala 유전자 다형성이 관상동맥질환 위험성과 관련이 없다고 보고하고 있어<sup>28)</sup>, 일관된 결과를 보이지 않으며, 한국인에서 Pro12Ala와 관상동맥질환과의 연관성에 대한 연구는 아직까지 없는 실정이다.

이에 본 저자들은 관상동맥 조영술을 시행한 한국인 성인에서 Pro12Ala PPAR- $\gamma$  유전자다형성의 발현이 관상동맥질환 여부와 중등도에 따라 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2003년 5월부터 2003년 9월까지 강북삼성병원 내과에 흉통을 주소로 내원하여 관상동맥 조영술을 시행 받은 161명의 환자를 대상으로 하였다. 남자는 97명, 여자는 64명이었고 평균 연령은  $57.4 \pm 11.1$ 세였다. 급성 관상성 질환, 만성 신부전 (Creatinine  $\geq 2.0$  mg/dL), 골다공증과 악성 종양 등의 내과적 질환이 있는 환자들은 대상에서 제외하였으며 스테로이드나 기타 면역억제제를 사용하고 있는 환자들도 제외하였다.

### 2. 신체 계측 및 혈액검사

키, 체중, 허리둘레, 수축기와 이완기 혈압을 측정하였고, 두 번 이상 측정하여 평균값을 계산하였다. 체중과 키는 킬로그램과 센티미터 단위로 각각 소수점 두 자리까지 측정하였으며 체질량지수는 체중(kg)/키(m)<sup>2</sup>으로 계산하였다. 12시간 이상 공복상태에서 핵소카이네이즈법으로 공복혈당을 측정하였고 혈청에서 총 콜레스테롤과 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤을 측정하였다. 총 콜레스테롤과 중성지방은 enzymatic calorimetric test로 측정하였고, 고밀도지단백 콜레스테롤은 selective inhibitor 방법으로 측정하였으며 저밀도지단백 콜레스테롤은 homogenous enzymatic calorimetric test로 측정하였다.

### 3. 관상동맥 조영술의 실시

모든 환자들을 대상으로 관상동맥 조영술을 시행하였으며 유의한 관상동맥 협착은 내경이 50% 이상 감소된 경우로 정의하였다. 유의한 협착이 있는 관상동맥의 수에 따라 정상, 1-vessel, 2-vessel, 3-vessel disease로 나누어서 분류하였다.

### 4. Real-time PCR (polymerase chain reaction)을 이용한 PPAR- $\gamma$ exon B의 Pro12Ala 유전자다형성 분석

혈액에서 buffy coat를 채취하여 -70°C에서 보관하며 genomic DNA는 Takara DNA purification kit를 이용하여 일률적으로 추출하였다. TaqMan probe를 이용한 allelic discrimination assay로 PPAR- $\gamma$  exon B의 Pro12Ala 유전자다형성에 대한 genotyping을 시행하였다.

분석에 사용된 detector는 ABI Prism 7200 sequence detection platform (Perkin Elmer)이며 각각의 primer와 probe는 다음과 같다.

Primers:

Forward: TCC ATG CTG TTA TGG GTG AAA CT

Reverse: CTT TAC CTT GTG ATA TGT TTG CAG ACA

Probes:

5'FAM-TCT CCT ATT GAC CCA GAA AGC GAT TCC TT3'

5'VIC-TCT CCT ATT GAC GCA GAA AGC GAT TCC TT3'

## 5. 통계학적 방법

통계적 분석은 SPSS version 11.0 통계 패키지를 이용하였으며, 각 유전자형의 allele frequency가 Hardy-Weinberg equilibrium에 적합한지의 여부를 보기 위해  $\chi^2$ -검정을 시행하였다. 관상동맥질환 중증도에 따른 심혈관 위험인자들의 비교는 ANOVA test를, 교란변수를 보정한 후의 군 간의 평균 수치의 비교는 ANCOVA test를 이용하였다. 각 유전자형간의 변수들 간의 비교는 Student t-test를 이용하였으며 각 유전자형과 대사증후군, 당뇨병 여부, 그리고 관상동맥 질환과의 연관성은  $\chi^2$ -검정을 이용하여 분석하였다. 통계적 유의수준은  $P < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

총 161명의 환자 중 Pro12Pro 유전자형을 가진 환자는 147명 (91.3%)이었고 Pro12Ala 유전자형은 14명 (8.7%)에서 발견되었으며, Ala12Ala 유전자형은 한 명도 없었다. Proline의 allele frequency는 0.957이었으며 alanine의 allele frequency는 0.043이었으며 Hardy-Weinberg equilibrium에 잘 맞았다 ( $P = 0.85$ ).

### 1. 대상 환자의 임상적 특징

161명의 대상 환자의 평균 연령은 57세이며 남자가 97명, 여자가 64명이었다. 평균 체질량지수는  $25.3 \text{ kg/m}^2$ 로 비만한 편이었으며 평균 공복혈당은  $6.4 \text{ nmol/L}$ 였다. 전체 환자 중 ATPIII 기준에 따른 대사증후군을 가진 환자는 106명 (65.8%)이었으며 당뇨병을 가진 환자는 36명 (22.4%)이었다<sup>29)</sup>.

관상동맥 조영술을 시행한 결과 정상인 대상자는 70명 (43.5%), 1-vessel 52명 (31%), 2-vessel 24명 (14.9%), 3-vessel 15명 (9.3%) 이었다 (Table 1).

### 2. 관상동맥 질환의 중증도에 따른 심혈관 질환 위험인자들의 비교

유익한 관상동맥 협착이 있는 혈관 수에 따라 네 군으로 나누어 심혈관 질환의 위험인자를 비교하였다 (Table 2).

**Table 1.** The General Characteristics of the Participants

N = 161	Mean $\pm$ SD
Age (years)	57.4 $\pm$ 11.1
Sex: Male (%)	97 (60.2)
Body mass index ( $\text{kg/m}^2$ )	25.3 $\pm$ 3.3
Systolic blood pressure (mmHg)	133.9 $\pm$ 18.4
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.9 $\pm$ 12.4
Fasting blood glucose (nmol/L)	6.4 $\pm$ 2.6
Total cholesterol (mmol/L)	5.0 $\pm$ 1.2
Triglyceride (mmol/L)	1.9 $\pm$ 1.1
HDL-C (mmol/L)	1.3 $\pm$ 0.3
LDL-C (mmol/L)	2.8 $\pm$ 0.9
Metabolic syndrome (%)	106 (65.8)
Diabetes mellitus (%)	36 (22.4)
Coronary artery disease (%)	
Normal	70 (43.5)
One-vessel disease	52 (32.3)
Two-vessel disease	24 (14.9)
Triple-vessel disease	15 (9.3)

Values are presented as mean  $\pm$  SDs. HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

**Table 2.** Differences of the Variables between Different Groups according to the Severity of Coronary Artery Disease

N = 161	Number of involved vessels				P
	Normal (n = 70)	One (n = 52)	Two (n = 24)	Triple (n = 15)	
Age	53.4 $\pm$ 11.1	57.2 $\pm$ 9.6	64.4 $\pm$ 10.4	65.3 $\pm$ 38.2	< 0.01
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.9 $\pm$ 4.0	25.6 $\pm$ 2.3	25.7 $\pm$ 3.0	25.5 $\pm$ 2.8	0.637
Systolic BP (mmHg)	130.9 $\pm$ 20.5	136.4 $\pm$ 17.4	134.6 $\pm$ 12.2	138.0 $\pm$ 19.3	0.312
Diastolic BP (mmHg)	83.6 $\pm$ 8.3	82.2 $\pm$ 17.7	86.7 $\pm$ 8.7	86.7 $\pm$ 11.1	0.406
FBS (nmol/L)	5.8 $\pm$ 1.9	7.0 $\pm$ 3.2	6.7 $\pm$ 2.8	6.6 $\pm$ 2.4	0.099
T-chol (mmol/L)	5.1 $\pm$ 1.0	4.9 $\pm$ 1.5	4.8 $\pm$ 1.1	5.1 $\pm$ 1.4	0.563
HDL-C (mmol/L)	1.4 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.3	0.004*
LDL-C (mmol/L)	2.9 $\pm$ 0.9	2.7 $\pm$ 0.9	2.8 $\pm$ 0.9	3.0 $\pm$ 0.9	0.783
TG (mmol/L)	1.7 $\pm$ 0.9	1.9 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 2.0	1.6 $\pm$ 0.8	0.130

Values are presented as mean  $\pm$  SDs. BMI, body mass index; BP, blood pressure; FBS, fasting blood glucose; T-chol, total cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride.

\* The significance was lost after adjustment for age and BMI by ANCOVA test ( $P = 0.518$ ).

**Table 3.** Comparison of Cardiovascular Risk Factors according to Different Genotypes of Pro12Ala Polymorphism in Exon B of PPAR- $\gamma$  Gene

Variables	Pro12Pro (n = 147)	Pro12Ala (n = 14)	P
Age (yrs)	57.5 $\pm$ 10.9	55.9 $\pm$ 13.7	0.610
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.5 $\pm$ 3.3	23.7 $\pm$ 2.9	0.055
Systolic BP (mmHg)	134.1 $\pm$ 18.8	131.4 $\pm$ 14.6	0.607
Diastolic BP (mmHg)	84.4 $\pm$ 11.1	78.4 $\pm$ 22.0	0.085
FBS (nmol/L)	6.4 $\pm$ 2.2	7.1 $\pm$ 5.1	0.589
T-chol (mmol/L)	5.0 $\pm$ 1.3	4.8 $\pm$ 1.0	0.534
HDL-C (mmol/L)	1.3 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.3	0.273
LDL-C (mmol/L)	2.9 $\pm$ 0.9	2.6 $\pm$ 1.0	0.263
TG (mmol/L)	1.8 $\pm$ 1.1	1.9 $\pm$ 1.5	0.777

Values are presented as mean  $\pm$  SDs. BMI, body mass index; BP, blood pressure; FBS, fasting blood glucose; T-chol, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol

\* The significance was lost after adjustment for age and BMI by ANCOVA test ( $P = 0.518$ )

3-vessel 군의 평균 연령이 가장 높았으며, 고밀도지단백 콜레스테롤은 군 간의 의미 있는 차이를 보였으나 연령 및 체질량지수를 보정한 후에는 의미가 없었다 (Table 2).

### 3. Pro12Ala 유전자 다형성에 따른 심혈관 질환 위험 인자들의 비교

Pro12Pro 유전자형군과 Pro12Ala 유전자형군간의 심혈관 질환 위험인자를 비교하였다 (Table 3). 이 두 군 간의 나이, 체질량지수, 혈압, 공복 혈당, 혈중 콜레스테롤을 비교하였으나 의미 있는 차이를 찾지 못하였다.

대사증후군과 당뇨병 여부에 따른 Pro12Ala 유전자다형

성의 빈도를 비교해 보았으나 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다 (Table 4).

### 4. Pro12Ala 유전자다형성과 관상동맥질환 여부의 연관성

Pro12Ala 유전자다형성에 따라 관상동맥질환 여부가 차이가 있는지를 분석하였다 (Table 5). Pro12Pro 유전자형 군에서는 관상동맥질환을 가진 환자의 비율이 55.1% (81명)이었으며 Pro12Ala 유전자형 군에서는 71.4% (10명)의 비율을 보였으나 통계학적으로 의미는 없었다 ( $P = 0.239$ ). 관상동맥질환의 중증도에 따른 분석을 해 보았으나, 통계적

**Table 4.** Association of Pro12Ala Polymorphism in Exon B PPAR- $\gamma$  Gene with Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus

	Pro12Pro (n = 147)	Pro12Ala (n = 14)
Without diabetes mellitus (%)	49 (33.3)	6 (42.9)
With metabolic syndrome (%)	8 (57.1)	8 (66.7)
<i>P</i>	0.473	
Without metabolic syndrome (%)	113 (76.9)	12 (85.7)
With diabetes mellitus (%)	34 (23.1)	2 (14.3)
<i>P</i>	0.448	

All the percentages are calculated within the same genotype groups. Chi-square test was used to compare the frequencies of the diseases according to different genotypes.

**Table 5.** Association of Pro12Ala Polymorphism in Exon B PPAR- $\gamma$  Gene with Coronary Artery Disease

	Pro12Pro (n = 147)	Pro12Ala (n = 14)
Without coronary artery stenosis (%)	66 (44.9)	4 (28.6)
With coronary artery stenosis (%)	81 (55.1)	10 (71.4)
<i>P</i>	0.239	

All the percentages are calculated within the same genotype groups. Chi-square test was used to compare the frequencies of coronary artery disease according to different genotypes.

인 차이는 없었다.

## 고 찰

한국인에서는 Ala12Ala 유전자형이 매우 희귀하게 발견되는 것으로 보고되며, Ala allele의 빈도는 0.03~0.05 정도로 보고된다<sup>23,24,30,31</sup>. Ala12Ala 유전자형이 흔하지 않은 것은 다른 동양인에서의 연구에서도 유사하게 보고되었다<sup>32,33</sup>. 본 연구에서는 Ala12Ala 유전자형은 단 한 예에서도 발견되지 않았으며, Ala allele의 빈도는 0.043으로 이전의 한국인에서의 연구나 다른 동양인에서의 연구와 유사하게 관찰되었다.

PPAR- $\gamma$ 의 동맥경화에 대한 역할이 확실히 알려져 있지는 않지만 인슐린 감수성을 향상시켜 심혈관계 위험을 감소시키는 작용 외에 별도로 독립적인 방향에서 작용하는 기전이 있는 것으로 생각되고 있다. 예를 들면 내피 세포의 기능을 향상시키고, 지방세포와 대식세포에서 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  등의 사이토카인의 분비를 억제시키고, 평활근 세포의 성장을 억제하고, 또한 reverse cholesterol transporter 단백질의 발현을 증가시킴으로써 포말세포 내의 콜레스테롤 축적을 감소시키는 작용 등을 통하여 동맥경화를 감소시키는 작용을 하는 것으로 생각된다<sup>34,35</sup>.

PPAR- $\gamma$  유전자다형성과 관상동맥질환의 위험성 간의 관계는 아직까지 명확하지 않다. 이제까지 보고된 PPAR- $\gamma$

유전자다형성 중 동맥경화증과 연관되어 연구가 많이 된 부위는 exon 6의 C161T 치환인데, 이는 silent mutation이다<sup>4,36,37</sup>. Wang 등은 관상동맥혈관 조영술을 시행받은 환자들을 대상으로 exon 6의 C161 → T 유전자다형성을 지니는 사람들이 관상동맥질환이 낮다고 보고하여 PPAR- $\gamma$  유전자다형성이 동맥경화증의 병인에 작용할 가능성이 있음을 시사하였다<sup>37</sup>. 이후 Peng 등은 exon 6의 C161 → T 유전자다형성이 관상동맥질환의 위험률을 감소시킨다고 보고하였다<sup>4</sup>.

Exon B의 Pro12Ala 유전자다형성은 주로 인슐린저항성, 당뇨병, 비만 등과 연관된다고 보고되어 왔으나 일치된 연구 결과를 보이지 않으며 이는 본 연구에서도 연관성은 없는 것으로 분석되었다. 관상동맥질환과의 연관성 연구도 최근 많이 보고되고 있으나, 일치된 결과를 보이지 않는다. Ridker 등이 Physicians' Health Study에 참가했던 2092명의 대조군과 523명의 심근경색 환자들에서 Pro12Ala 유전자형을 비교 분석한 결과, Ala allele을 가지는 군에서 30% 정도 심근경색의 위험도가 낮음이 보고되었다<sup>25</sup>. 또한 Temelkova-Kurktschiev 등은 RIAD (Risk factors in Impaired glucose tolerance for Atherosclerosis and Diabetes) study에 참가한 622명을 대상으로 시행한 분석에서 Ala12Ala 유전자형을 가진 대상자에서 경동맥 내중막 두께가 다른 두 유전자형군보다 의미있게 감소되어 있음을 보고하여 이 유전자형이 당뇨병의 위험도를 가진 대상자에서 초기 동맥경화

도에 예방적인 효과를 가질 수 있음을 보고하였다<sup>26)</sup>. 반면, Blüher 등은 당뇨병환자를 대상으로 다양한 PPAR- $\gamma$  유전자다형성을 분석하였으나, Pro12Ala 유전자다형성과 관상동맥질환의 발생률과 연관성이 없다고 보고하였다<sup>27)</sup>. 최근에는 Pischon 등이 Nurses' Health Study와 Health Professionals Follow-Up Study에 참가한 미국 성인 남녀에서 6년여 동안 추적 관찰한 결과를 분석한 결과, Ala allele을 가진 대상자에서 유의하게 관상동맥질환의 위험도가 증가함을 보고하였으며, 이는 비만한 군에서 더 유의하게 나타나, Pro12Ala 유전자다형성이 혈관에 미치는 영향이 비만과의 연관하에 일어날 수 있음을 보고하였다<sup>28)</sup>.

본 연구에서는 한국인 성인에서 Pro12Ala PPAR- $\gamma$  유전자다형성과 관상동맥질환은 연관성을 보이지 않았다. 또한 각 유전자 표현형간에 나이, 체질량지수, 혈압, 공복시 혈당, 혈중 콜레스테롤 농도 등의 관상동맥질환 위험인자의 차이가 없어서, 한국인 성인에서 Pro12Ala PPAR- $\gamma$  유전자다형성이 관상동맥질환 여부와 위험도에 영향을 줄 것이라는 가정을 충족시키지 못하였다. 이전에 보고된 연구들과 연관성을 보이지 못한 이유로는, 상기의 연구들이 대부분 서양인들에서 시행되었지만, 동양인에서는 Ala allele의 빈도가 절대적으로 낮아 연관성을 보기에는 adverse allele이 너무 희귀하게 발견되었을 수 있어, 종족 간의 차이가 일부 설명이 될 수 있다. 또한 대상군의 수가 너무 적어 통계적인 의미가 감소하였을 수 있다. 본 연구는 이전의 여러 연구들이 전향적 연구임에 반해, 단면적으로 유병률만을 비교한 제한점이 있었으나, 모든 환자들에서 관상동맥 조영술을 시행하여, 질병의 중증도와 비교 분석을 하려는 시도를 했다는 데에서 의미가 있다고 하겠다.

요약하면 본 연구는 한국인 성인을 대상으로 시행한 연구에서 PPAR- $\gamma$  유전자 exon B의 Pro12Ala 유전자다형성이 관상동맥질환 여부와 상관관계가 없음을 관찰하였으며 다른 심혈관 위험인자들간에도 차이를 보이지 않았다. 그러나 본 연구는 한국인에서 관상동맥 조영술을 시행하여 협착 정도를 직접적으로 확인한 대상에서 Pro12Ala 유전자다형성의 영향을 분석한 첫 연구로서 의미가 있다고 본다. 앞으로 좀 더 많은 대상 환자에서 Pro12Ala 유전자다형성과 관상동맥질환의 연관성에 관한 연구가 필요하리라 본다.

## 요 약

**연구배경:** PPAR- $\gamma$  유전자는 지방세포의 분화에 관여하는 전사인자로 제 2형 당뇨병, 인슐린 저항성, 동맥경화증의 병인에 연관이 있다고 보고되어 왔다. 이에 본 저자들은 한국 성인을 대상으로 PPAR- $\gamma$  exon B의 Pro12Ala 유전자다형성의 발현이 관상동맥질환 유병률과 관련이 있는지의 여부를 알아보았다.

**방법:** 흉통을 주소로 내원한 총 161명의 환자를 대상으로 관상동맥 조영술을 시행하였다. 이중 남자는 97명, 여자는 64명이었으며 평균 연령은 57세였다. 모든 환자를 대상으로 혈압, 체질량지수, 공복혈당, 혈중 콜레스테롤 농도 등의 관상동맥질환 위험인자들을 측정하였다. 또한 유의한 협착이 있는 관상동맥의 수에 따라 정상, 1-vessel, 2-vessel, 3-vessel disease로 나누었고 Real-time PCR로 Pro12Ala 유전자다형성의 유전자형을 분석하였다.

**결과:** Pro12Ala 유전자다형성은 Proline allele의 빈도는 0.957, Alanine allele의 빈도는 0.043이었고 Hardy-Weinberg equilibrium에 잘 맞았다 ( $P = 0.85$ ). 관상동맥 조영술을 시행한 결과 정상인군은 79명 (43.5%), 1-vessel군은 52명 (31%), 2-vessel군은 24명 (14.9%), 3-vessel군은 15명 (9.3%)이었다. 이 네 군간의 심혈관질환 위험인자를 비교하였을 때 연령과 고밀도지단백 콜레스테롤을 제외한 의미 있는 차이가 없었다. 그러나 고밀도지단백 콜레스테롤은 연령 및 체질량 지수를 보정한 후에는 의미가 없었다. Pro12Ala 유전자다형성의 서로 다른 유전자형에 따른 관상동맥질환 유병률 및 중증도 정도는 의미 있는 차이를 보이지 않았다 ( $P = 0.239$ ).

**결론:** 한국 성인에서 PPAR- $\gamma$  exon B의 Pro12Ala 유전자 다형성과 관상동맥질환의 유병률 및 중증도 간에는 의미 있는 연관 관계가 없었다. 앞으로 대규모의 한국 성인을 대상으로 한 Pro12Ala 유전자다형성과 관상동맥질환의 연관성에 관한 연구들이 수행되어야 한다고 본다.

## 참 고 문 헌

- Libby P, Theroux P: *Pathophysiology of coronary artery disease*. *Circulation* 111:3481-8, 2005
- Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G: *Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913*. *Br Med J* 288:1401-4, 1984
- Wilson PW, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ: *Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease. The Framingham Offspring Study*. *JAMA* 272:1666-71, 1994
- Peng DQ, Zhao SP, Nie S, Li J: *Gene-Gene interaction of PPAR $\gamma$  and ApoE affects coronary heart disease risk*. *Int J Cardiol* 92:257-63, 2003
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H,

- Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura Y, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1595-9, 2000
6. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation* 100:2473-6, 1999
7. Vamecq J, Latruffe N: *Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. Lancet* 354:141-8, 1999
8. Kersten S, Desvergne B, Wahli W: *Roles of PPARs in health and disease. Nature* 405:421-4, 2000
9. Desvergne B, Wahli W: *Peroxisome proliferators-activated receptors: nuclear control of metabolism. Endocr Rev* 20:649-88, 1999
10. Rosen ED, Spiegelman BM: *PPARgamma : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. J Biol Chem* 276:37731-4, 2001
11. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B: *Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. Inflamm Res* 49:497-505, 2000
12. MarxN, Duez H, Fruchart J-C, Staels B: *Peroxisome proliferators-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. Circ Res* 94:1168-78, 2004
13. Staels B: *PPARgamma and atherosclerosis. Curr Med Res Opin* 21:Suppl 1:S13-S20, 2005
14. 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
15. Ringel J, Engeli S, Distler A, Sharma AM: *Pro12Ala missense mutation of the peroxisome proliferators activated receptor and diabetes mellitus. Biocheml Biophys Res Commun* 254:450-3, 1999
16. Clement K, Hercberg S, Passinge 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
17. Hara K, Okada T, Tobe K, Yasuda K, Mori Y, Kadowaki T, Hagura R, Akanuma Y, Kimura S, Ito C, Kadowaki T: *The Pro12Ala polymorphism in PPAR gamma2 may confer resistance to type 2 diabetes. Biocheml Biophys Res Commun* 271:212-6, 2000
18. Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Auwerx J, Deep SS, Amouyel P: *Impact of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma2 Pro12Ala polymorphism on adiposity, lipids and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Int J Obes Relat Metab Disord* 24:195-9, 2000
19. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, Lane CR, Schaffner SF, Bolck S, Brewer C, Tuomi T, Gaudet D, Hudson TJ, Daly M, Groop L, Lander ES: *The common PPAR Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. Nat Genet* 26:76-80, 2000
20. Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, Liu S, Meigs JB, Altshuler DM, Hunter DJ, Manson JE: *Prospective Study of the Association Between the Proline to Alanine Codon 12 Polymorphism in the PPARgamma Gene and Type 2 Diabetes. Diabetes Care* 26:2915-17, 2003
21. Kao WH, Coresh J, Shuldiner AR, Boerwinkle E, Bray MS, Brancati FL: *Pro12Ala of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene is associated with lower serum insulin levels in nonobese African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes* 52:1568-72, 2003
22. Danawati CW, Nagata M, Moriyama H, Hara K, Yasuda H, Nakayama M, Kotani R, Yamada K, Sakata M, Kurohara M, Wiyono P, Asdie H, Sakaue M, Taniguchi H, Yokono K: *A possible association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene with obesity in native Javanese in Indonesia. Diabetes Metab Res Rev* 21:465-9, 2005
23. Oh EY, Min KM, Chung JH, Min YK, Lee MS, Kim KW, Lee MK: *Significance of Pro12Ala mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 in Korean diabetic and obese subjects. J Clin Endocrinol Metab* 85:1801-4, 2000
24. 오승준, 강성이, 김영설, 김덕윤, 우정택, 김성운, 양인

- 명, 김진우, 최영길, 박혜순, 팽정령: 인슐린 비의존형 당뇨병 및 비만증 환자에서의 PPAR2 유전자 다형성. 대한내과학회지 59:132-41, 2000
25. Ridker PM, Cook NR, Cheng S, Erlich HA, Lindpaintner K, Plutzky J, Zee RY: Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:859-63, 2003
  26. Temelkova-Kurktschiev T, Hanefeld M, Chinetti G, Zawadzki C, Haulon S, Kubaszek A, Koehler C, Leonhardt W, Staels B, Laakso M: Ala12Ala genotype of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 protects against atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4238-42, 2004
  27. Bluher M, Klemm T, Gierke T, Krankenberg H, Schuler G, Paschke R: Lack of association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-2 gene variants and the occurrence of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 146:545-51, 2002
  28. Pischon T, Pai JK, Manson JE, Hu FB, Rexrode KM, Hunter D, Rimm EB: Peroxisome proliferators-activated receptor gamma2 P12A polymorphism and risk of coronary heart disease in US men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:1654-8, 2005
  29. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-96, 2001
  30. Kim KS, Choi SM, Shin SU, Yang HS, Yoon Y: Effects of peroxisome proliferator-activated receptor -gamma 2 Pro12Ala polymorphism on body fat distribution in female Korean subjects. *Metabolism* 53:1538-43, 2004
  31. 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
  32. 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
  33. Yamamoto Y, Hirose H, Miyashita K, Nishikai K, Saito I, Taniyama M, Tomita M, Saruta T: PPAR(gamma)2 gene Pro12Ala polymorphism may influence serum level of an adipocyte-derived protein, adiponectin, in the Japanese population. *Metabolism* 51:1407-9, 2002
  34. Puddu P, Puddu GM, Muscari A: Peroxisome proliferator-activated receptors: are they involved in atherosclerosis progression?. *Int J Cardiol* 90:133-40, 2003
  35. Hsueh WA, Law R: The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 92:3J-9J, 2003
  36. Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Lebel P, Dallongeville J, Deeb S, Auwerx J, Amouyel P: A genetic polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene influences plasma leptin levels in obese humans. *Hum Mol Genet* 7:435-40, 1998
  37. Wang XL, Oosterhof J, Duarte N: Peroxisome proliferators-activated receptor gamma C161T polymorphism and coronary artery disease. *Cardiovasc Res* 44:588-94, 1999