

한국인에서 제2형 당뇨병과 Kir6.2 및 Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma (PPAR γ) 유전자 다형성의 연관성

경북대학교 의과대학 내과학교실, 경북대학교 의료전문서비스 인력양성사업원¹, 계명대학교 자연과학대학 생물학과²

이정은 · 김수원¹ · 서현애 · 전재한 · 문성수 · 김희경 · 도윤정 · 김보완 · 김정국 · 유 민² · 이인규

Association of Kir6.2 and Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma (PPAR γ) Polymorphisms with Type 2 Diabetes in Koreans

Jung Eun Lee, Su Won Kim¹, Hyun Ae Seo, Jae Han Jeon, Seong Su Moon, Hee Kyung Kim, Yun Jeong Doh, Bo Wan Kim, Jung Guk Kim, Min Yoo², In Kyu Lee

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine; Medical Education Program For Human Resources¹, Kyungpook National University; and Department of Biology², College of Natural Science, Keimyung University

Abstract

Background: The type 2 diabetes is a typical polygenic disease complex, for which several common risk alleles have been identified. Several variants may contribute significantly to the risk of type 2 diabetes conferring insulin resistance of liver, muscle and fat (Pro12Ala) and a relative insulin secretory deficiency (Glu23Lys). In this study, we evaluated the association of Pro12Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ and the Glu23Lys variant of the ATP-sensitive potassium channel, Kir6.2 (KCNJ11) with the type 2 diabetes in Korean population.

Method: This study included 331 subjects consisting of 172 patients with type 2 diabetes and 159 non-diabetic control subjects enrolled from the Kyungpook, Keimyung and Catholic university hospital in Daegu, Korea. We genotyped Kir6.2 (Glu23Lys) and PPAR γ (Pro12Ala) polymorphism and examined their association with the type 2 diabetes.

Result: In the separate analyses, the Kir6.2 Glu23Lys ($P = 0.385$) and the PPAR γ Pro12Ala ($P = 0.191$) polymorphism showed no significant association with type 2 diabetes. In addition, the results of our study showed no evidence of a synergistic interaction between Kir6.2 and PPAR γ gene in each group ($P = 0.110$, $P = 0.276$).

Conclusion: In this study, no association was seen between the genetic polymorphisms of Kir6.2, PPAR γ and type 2 diabetes. However, to clarify whether genetic polymorphisms of these genes contribute to the development of type 2 diabetes, further studies involving larger Korean populations may be needed. (*J Kor Diabetes Assoc* 31:455-464, 2007)

Key Words: Kir6.2, Korean, Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma (PPAR γ), Type 2 Diabetes

서 론

제2형 당뇨병은 인슐린저항성과 췌장 베타세포의 기능 이상 및 이로 인한 혈당상승을 특징으로 하는 대사성질환이며 질환의 발생은 복합적인 유전적 경향을 보인다¹⁻⁴. 제2형 당뇨병이 강한 유전성을 지닌다는 근거로는 제2형 당뇨병에

서 이란성 쌍생아와 비교하여 일란성 쌍생아 간의 당뇨병 발병 일치율이 약 3.5배 높다는 사실과^{1,2,5-9} 민족 간의 발병률에 차이를 보인다는 점 등을 들 수 있다^{7,8,10}. 최근 수년간 새로운 분자생물학적 연구기법의 발달과 함께 제2형 당뇨병의 발현과 관련된 원인유전자를 발견하기 위한 많은 연구 결과가 발표되었으며 이 분야에 관심이 고조되고 있다^{12,11,12}. 그 결

과로 제2형 당뇨병의 발생에는 많은 유전자의 다형성이 관련되어 있다는 여러 연구결과가 보고되었다. 특히 Kir6.2¹³⁻¹⁵⁾, PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma)¹⁶⁻¹⁸⁾, TCF7L2 (transcription factor 7-like 2)¹⁹⁾, CAPN10 (calpain-10)²⁰⁾, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)²¹⁾, UCP (uncoupling protein)-1²²⁾, APM1 (adiponectin)²³⁾, AMPK (AMP-activated protein kinase)²⁴⁾, MnSOD (manganese superoxide dismutase)²⁵⁾ 등의 유전자의 다형성은 제2형 당뇨병의 발생 및 합병증의 악화와 관련이 있다. 그러나 그 결과는 연구자마다 다르며 국가나 각 민족 간에도 상당히 다른 결과들이 제시되고 있다^{26,27)}. 이 중 Kir6.2와 PPAR γ 유전자는 제2형 당뇨병 발현과 연관되어 가장 많은 연구가 이루어져 있으며, 제2형 당뇨병 발생과 관련이 있다는 결과들이 많이 발표되어 있다.

베타세포의 ATP-sensitive 포타슘 채널(K_{ATP})은 인슐린 분비조절에 매우 중요하다. 포도당이 당수송체(glucose transporter)를 통하여 베타세포 내로 들어오면 대사되어 ATP가 생성된다. 이로 인하여 베타세포 내에 ATP/ADP 비가 증가되면 베타세포의 ATP-sensitive 포타슘 채널(K_{ATP})이 닫히게 되고 베타세포의 세포막 전위 탈분극이 일어난다^{28,29)}. 세포막 전위의 탈분극은 칼슘 채널을 활성화시켜 칼슘을 세포 내로 이동시키고 인슐린분비를 유발한다³⁰⁾. K_{ATP}는 SUR1과 Kir6.2로 구성된 heterooctamer로서^{31,32)}, 이들 유전자 다형성과 제2형 당뇨병 발생과의 관련성에 대한 많은 연구들이 있다¹⁾. 특히 제11번 염색체의 p15.1에 위치한 KCNJ11에 코딩된 Kir6.2 유전자의 다형성 중 E23K 변이는 cytosolic proximal N-terminal tail에 위치한 glutamate (E)가 lysine (K)로 변환된 과오돌연변이(missense mutation)에 의한 유전적 다형성으로³³⁾, 최근에 백인의 제2형 당뇨병환자에서 가장 높은 비율로 발견되어 주목받고 있다^{1,26)}. 그러나 KCNJ11 E23K 유전자 다형성과 제2형 당뇨병의 연관성에 대한 결과가 연구자마다 다르며, 이는 대상환자의 선정이나 인종 간 유전적 차이와 관련이 있을 것으로 생각된다^{27,33)}.

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)는 여러 호르몬에 대한 핵 수용체군의 하나로서 지방세포의 분화를 조절하는 전사요소로 알려져 있다^{34,35)}. PPAR는 α , β , γ 세 아형이 있으며, 그 중 PPAR γ 는 지방세포에 특이적이고, 지방세포의 분화 및 지방산 대사에 관여하며 당뇨병 치료제인 thiazolidinediones가 리간드로 알려져 있어 제2형 당뇨병 및 비만증과 관련성이 있는 원인 유전자일 가능성이 지적되어 왔다³⁵⁻³⁷⁾. Yen 등³⁸⁾은 코카시안 당뇨병환자를 대상으로 PPAR γ 유전자의 34번째 염기배열에서 C \rightarrow G 치환되어 그 결과 12번째 아미노산이 P \rightarrow A로 치환된 과오돌연변이를 찾아 제2형 당뇨병과 유의한 연관성이 있다고 보고하였으나, 이 결과도 연구자³⁸⁻⁴¹⁾나 대상자들의 인종에 따라 그 결과가 일치하지 않았다^{7,8,42,43)}. Kir6.2 유전자는 인슐

린분비에 그 관련성이 중요한 유전자이며, PPAR γ 유전자는 인슐린저항성과의 관련성이 중요하다고 사료되는 유전자이다. 제2형 당뇨병 발현은 인슐린저항성 및 인슐린분비의 상대적 감소가 그 원인으로 지적된다. 그러므로 이 두 유전자는 제2형 당뇨병 발생과 관련이 있다는 결과들이 많이 발표되어 있다. 그러나 다수의 여러 인종에서 제2형 당뇨병의 발생에 있어 Kir6.2와 PPAR γ 와의 관련성에 관한 논문은 일치되지 않은 결과를 보이고 있다. 또한 한국인을 대상으로 한 연구 결과는 아직 소수에 불과하고, 결과 또한 일치하지는 않았다^{44,45)}. 이에 본 연구는 한국인에서 KCNJ11 E23K 유전자 다형성 및 PPAR γ P12A 유전자 다형성과 제2형 당뇨병환자에서 Kir6.2 및 PPAR γ 유전자 다형성의 빈도를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 총 331명을 대상으로 하였고, 남자 112명, 여자 219명이었으며, 평균연령은 제2형 당뇨병환자군 55.0세, 대조군 47.1세였다. 제2형 당뇨병환자군은 2006년 4월부터 2006년 8월까지 경북대학병원과 계명대학교 동산의료원 내 분비내과를 내원하였던 환자 중 제2형 당뇨병의 과거력이 있거나 혈액 검사상 공복혈당이 126 mg/dL 이상인 환자 172명을 제2형 당뇨병환자군으로 정하였으며 남자 76명, 여자 96명이었다. 대조군은 2005년 1월부터 2006년 1월까지 경북대학교 부설병원 혹은 대구가톨릭대학교 부설병원 건강검진센터에 건강검진을 목적으로 내원하였던 1,427명 중 혈액검사상 공복혈당이 100 mg/dL 미만이고, 뇌졸중, 협심증, 심근경색, 고지혈증, 결핵, 갑상선, 간질환, 고혈압, 천식, 관절염, 우울증, 파킨슨병, 골다공증, 전립선 비대증, 암 등의 질병이 없는 159명으로 정하였으며, 남자 36명, 여자 123명이었다. 대상자에게 시행된 모든 검사들은 임상시험 심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 기준에 맞게 환자들의 서면 동의를 받은 후에 이루어졌다.

2. 대상 및 연구방법

1) 설문조사 및 신체계측

사회 인구학적 특성, 현병력, 과거력, 흡연력, 음주력은 설문지를 이용하여 자기기입식 방법으로 작성되었다. 조사에 사용된 설문지는 한국인 만성병 역학조사 및 유전체 연구사업의 설문지를 참고하였다. 대상자는 검사 전날 밤부터 최소한 10시간 이상 금식한 공복 상태에서 가벼운 의복을 착용하고 신장과 체중 측정하였으며 바른 자세로 시선은 앞으로 향하게 한 후 신장과 체중을 동시에 잴 수 있는 자동 신장체중계를 이용하여 측정하였다. 체질량지수(body mass index, BMI = kg/m²)는 측정된 기본 신체 계측치로 부터

산출하였다.

2) 임상 검사

제2형 당뇨병의 진단기준은 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 진단 기준⁴⁶⁾을 이용하였고, 혈액 검사는 전날 밤부터 최소한 10시간 이상 금식한 공복 상태에서 대상자의 상완 정맥에서 채혈하였다. 채혈한 혈액을 즉시 분리하였고 공복 혈장 포도당, 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, 중성지방을 측정하였다. 공복혈당은 Modular Analytics SWA (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)를 이용하여 측정하였고, 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, 중성지방은 Histachi Modular D2400 기계(Roche, Tokyo, Japan)를 이용하였다.

3) 채혈 및 DNA 분리

채혈된 혈액의 일부는 EDTA (ethylenediamine tetra acetic acid) 처리된 시험관에 넣어 냉장 보관하였다가 실험실로 운반하여 DNA를 분리하였다. DNA 분리는 Genomic DNA 분리 키트(Gentra)를 이용하였다. 혈액 2 mL에 6 mL의 적혈구 용해 용액을 넣은 후 5분간 잘 흔들어 준 다음 4℃에서 3,500 rpm의 속도로 5분간 원심분리하고 원심분리 후 상등액과 분리하였다. Vortex로 세포 덩어리를 잘 풀어 준 후 2 mL의 세포 용해 용액을 넣고 10초간 vortex로 다시 잘 섞어준 후 실온에서 10분 이상 방치하였다. 0.7 mL의 protein precipitation 용액을 넣고 충분히 vortex한 후 4℃에서 3,500 rpm으로 10분간 원심분리하여 단백질을 포함한 모든 불순물을 가라앉힌 후 상등액을 조심스럽게 2 mL의 100% 이소프로필 알코올용액에 옮겨 실 모양의 흰색 DNA가 보일 때까지 아래위로 섞었다. 2,500 rpm으로 5분 동안 원심분리 한 후 상등액은 따라버리고, 가라앉은 부분을 70% 에탄올로 탈수시켰다. 150 μ L DNA 수용액을 넣어 65℃에서 1~2시간 배양시킨 후 사용할 때까지 -20℃에서 보관하였다.

4) 유전자분석 및 유전자 다형성 검사

유전자 분석에 사용된 DNA는 말초혈액 입과구에서 분리하였고, real-time PCR (Light cyclerTM (Roche Diagnostics, Germany)을 이용하였다. Kir6.2 및 PPAR γ 의 유전적 다형성을 조사하기 위해 real-time PCR (Light cyclerTM (Roche, Germany)을 이용하였으며 PCR을 위한 primer의 염기서열은 Kir6.2는 sense primer, 5'-GGC ATC ATC CCC GAG GAA T-3', antisense primer, 5'-CCC TGC TCC CGG ATF TT-3'였고, PPAR γ 는 sense primer, 5'-ATT TGG AAA CTG ATG TCT TGA CTC A-3', antisense primer, 5'-CAA TAG CCG TAT CTG GAA GGA AC-3'였다.

Kir6.2의 PCR 반응 조건은 배양 전(pre-incubation) 단계에서는 95℃에서 10분, 증폭(amplification) 단계에서는 95℃에서 10초, 결합(annealing) 온도에서 10초, 72℃에서 8초를 55회 반복, 용해(melting curve) 단계는 95℃에서 1분, 40℃ 1분, 80℃에서 지속적인 냉각(continuous, cooling) 단계는 40℃에서 30초로 하였다. 또한, PPAR γ 의 PCR 반응 조건은 배양 전(pre-incubation) 단계에서는 95℃에서 10분, 증폭(amplification)단계에서는 95℃에서 10초, 결합(annealing) 온도에서 10초, 72℃에서 10초를 55회 반복, 용해(melting curve) 단계는 95℃에서 1분, 42℃ 1분, 80℃에서 지속적인 냉각(continuous, cooling) 단계는 40℃에서 30초로 하였다. 2 μ M의 probe, 5 μ M의 forward primer와 reverse primers, 1X PCR Master Mix Light Cycler 480 Genotyping Master, Roche), 10 ng DNA을 포함하여 총 5 μ L씩 반응시켰다.

3. 통계학적 분석

제2형 당뇨병환자군과 대조군 사이의 대립형질(allele)의 빈도와 유전자형(genotype) 빈도의 차이에 대한 통계분석은 SPSS version 15.0를 사용하였다. 변수는 평균 \pm 표준편차로 나타내었고 각각의 단일 염기 다형성이 하디-바인베르크(Hardy-Weinberg) 평형을 따르는지를 알아보기 위해 chi-square 검정을 이용하였으며($P < 0.05$), 다변량로지스틱 회귀분석을 이용하여 각 염기변이와 제2형 당뇨병과의 연관성을 알아보았고 교차비(Odds Ratio : OR)과 신뢰구간(95% Confidence Interval: CI)을 계산하였다. 교차비와 신뢰구간도 대상자의 특성이 다르므로 나이, 성별, BMI (kg/m^2), 흡연상태(비흡연, 과거흡연, 현재흡연)와 음주상태(비음주, 과거음주, 현재음주)를 보정하여 계산하였다. 통계적 유의수준은 P 값 0.05 이하로 판단하였다.

결 과

1. 대상자의 일반적 특성 및 건강행태

대조군과 제2형 당뇨병환자군 대상자의 평균 연령은 각각 47.1과 55.0세로 제2형 당뇨병환자군에서 유의하게 높게 나타났으며 남녀 비는 대조군에서 여성이, 제2형 당뇨병환자군에서는 남성이 유의하게 많았다. 흡연상태는 제2형 당뇨병환자군이 대조군에 비해 현재 흡연자가 유의하게 많았고, 음주상태는 제2형 당뇨병환자군이 대조군에 비해 과거 음주자가 많았고 현재 음주자는 유의하게 더 적은 것으로 나타났다. 체질량지수(BMI), 중성지방, 저밀도 콜레스테롤은 제2형 당뇨병환자군에서 의미있게 높았으며, 고밀도 콜레스테롤은 대조군에서 의미있게 높았다. 총 콜레스테롤은 대조군과 제2형 당뇨병환자군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Dermographic and health behavior variables among study subjects

	Control (n = 159)	Type 2 DM (n = 172)	P
Age (year)*	47.14 ± 5.14	55.02 ± 13.46	0.000 [†]
BMI (kg/m ²)*	22.38 ± 2.33	23.17 ± 3.54	0.017 [†]
Sex, n (%)			0.000 [†]
Male	36 (22.6)	76 (44.2)	
Female	123 (77.4)	96 (55.8)	
Smoking Status, n (%)			0.018 [†]
Nonsmoker	119 (74.8)	108 (62.8)	
Ex-smoker	24 (15.1)	28 (16.3)	
Smoker	16 (10.1)	36 (20.9)	
Drinking Status, n (%)			0.000 [†]
Nondrinker	79 (49.7)	103 (59.9)	
Ex-drinker	12 (7.5)	34 (19.8)	
Drinker	68 (42.8)	35 (20.3)	
Total cholesterol (mg/dL)*	182.64 ± 24.87	178.54 ± 53.16	0.378
High-density lipoprotein (mg/dL)*	60.23 ± 10.77	52.52 ± 23.98	0.000 [†]
Low-density lipoprotein (mg/dL)*	105.75 ± 22.47	113.83 ± 46.01	0.045 [†]
Triglyceride (mg/dL)*	83.45 ± 37.50	144.53 ± 101.90	0.000 [†]

* expressed as mean ± SD. [†] P < 0.05.

Table 2. Genotype and allele frequencies of Kir 6.2 gene in both group

Polymorphism	Amino acid	Contol, n (%)	T2D, n (%)	P	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
G/G	Glu/Glu	55 (34.6)	62 (36.0)	0.385	1	1
G/A	Glu/Lys	75 (47.2)	88 (51.2)		1.041 (0.647-1.676)	0.811 (0.382-1.723)
A/A	Lys/Lys	29 (18.2)	22 (12.8)		0.673 (0.347-1.305)	0.527 (0.171-1.618)
GG		55 (34.6)	62 (36.0)	0.782	1	1
GA + AA		104 (65.4)	110 (64.0)		0.938 (0.597-1.473)	0.742 (0.360-1.529)
G allele		0.582	0.616	0.383		
A allele		0.418	0.384			

* odds ratio adjusted for age, sex, BMI, smoking status, drinking status. OR, odds ratio; T2D, type 2 diabetes mellitus.

Table 3. Genotype frequencies of Kir 6.2 gene by gender in both group

Sex	Polymorphism	Amino acid	Control, n (%)	T2D, n (%)	P	Crude OR (95 % CI)	Adjusted OR* (95 % CI)
Male	G/G	Glu/Glu	10 (27.8)	25 (32.9)	0.816	1	1
	G/A	Glu/Lys	19 (52.8)	39 (51.3)		0.821 (0.329-2.051)	0.756 (0.195-2.937)
	A/A	Lys/Lys	7 (19.4)	12 (15.8)		0.686 (0.209-2.245)	0.141 (0.018-1.089)
Female	G/G	Glu/Glu	45 (36.6)	37 (38.5)	0.293	1	1
	G/A	Glu/Lys	56 (45.5)	49 (51.0)		1.064 (0.596-1.900)	1.085 (0.394-2.990)
	A/A	Lys/Lys	22 (17.9)	10 (10.4)		0.553 (0.233-1.313)	0.882 (0.183-4.259)

* odds ratio adjusted for age, sex, BMI, smoking status, drinking status. OR, odds ratio; T2D, type 2 diabetes mellitus.

2. Kir6.2 유전자 다형성과 제2형 당뇨병의 연관성

E23K Kir6.2 유전자 다형성의 경우 대조군과 제2형 당

뇨병환자군 사이에서 GG, GA, AA 유전자형(genotype)의 분포는 유의한 차이를 보이지 않았고(P = 0.385), 각 군에서 성별에 따른 유전자형의 분포도 유의한 차이를 보이지 않았고(P

Table 4. Genotype and allele frequencies of PPAR γ gene in both group

Polymorphism	Amino acid	Control, n (%)	T2D, n (%)	<i>P</i>	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
CC	Pro/Pro	148 (93.1)	153 (89.0)	0.191	1	1
CG	Pro/Ala	11 (6.9)	19 (11.0)		1.671 (0.769-3.631)	1.193 (0.390-3.648)
GG	Ala/Ala	0	0			
C allele		0.965	0.945	0.262		
G allele		0.035	0.055			

* odds ratio adjusted for age, sex, BMI, smoking status, drinking status. OR, odds ratio; T2D, type 2 diabetes mellitus.

Table 5. Genotype frequencies of PPAR γ gene by gender in both group

Sex	Polymorphism	Amino acid	Control, n (%)	T2D, n (%)	<i>P</i>	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Male	CC	Pro/Pro	33 (91.7)	67 (88.2)	0.575	1	1
	CG	Pro/Ala	3 (8.3)	9 (11.8)		1.478 (0.375-5.824)	0.922 (0.137-6.223)
Female	CC	Pro/Pro	115 (93.5)	86 (89.6)	0.296	1	1
	CG	Pro/Ala	8 (6.5)	10 (10.4)		1.672 (0.633-4.413)	0.894 (0.202-3.953)

* odds ratio adjusted for age, sex, BMI, smoking status, drinking status. OR, odds ratio; T2D, type 2 diabetes mellitus.

Table 6. Distribution of the genotype combination of Kir6.2 and PPAR γ genes in both group

	PPAR γ	Kir6.2			<i>P</i>
		GG	GA	AA	
Control, n (%)	CC	48 (30.19)	72 (45.28)	28 (17.61)	0.110
	CG	7 (4.40)	3 (1.89)	1 (0.63)	
T2D, n (%)	CC	52 (30.23)	81 (47.09)	20 (11.63)	0.276
	CG	109 (5.81)	7 (4.07)	2 (1.17)	

* odds ratio adjusted for age, sex, BMI, smoking status, drinking status. OR, odds ratio; T2D, type 2 diabetes mellitus.

= 0.816, $P = 0.293$), 이는 나이, 성별, 비만도(BMI, kg/m²), 흡연상태(비흡연, 과거흡연, 현재흡연)와 음주상태(비음주, 과거음주, 현재음주)를 보정한 상태에서도 유의한 차이를 보이지 않았다(Adjusted OR = 0.811, 0.527). 대조군과 제2형 당뇨병환자군 사이에서 Wild type GG형과 Mutation type인 GA + AA형의 분포 역시 의미있는 차이를 나타내지 않았다($P = 0.782$). 제2형 당뇨병환자군의 K 대립유전자 빈도 (allele frequency)는 0.384으로 대조군의 K 대립유전자 빈도인 0.418에 비해 의미있는 차이를 보이지 않았다($P = 0.383$) (Table 2, 3).

3. PPAR γ 유전자 다형성과 제2형 당뇨병의 연관성

대조군과 제2형 당뇨병환자군 모두에서 GG 유전자형(genotype)은 나타나지 않았고, CC, CG 유전자형(genotype)의 분포에 있어서도 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지는 않았고($P = 0.191$), 각 군에서 성별에 따른 유전자형의 분포도 유의한 차이를 보이지 않았으며($P = 0.575$, $P = 0.296$), 나이, 성

별, 비만도, 흡연상태(비흡연, 과거흡연, 현재흡연)와 음주상태(비음주, 과거음주, 현재음주)에 따라 보정한 상태에서도 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다(Adjusted OR = 1.193). 제2형 당뇨병환자군의 Ala 대립유전자 빈도는 0.055으로 대조군의 Ala 대립유전자 빈도인 0.035에 비해 높지만, 의미있는 차이를 보이지 않았다($P = 0.262$) (Table 4, 5).

4. Kir6.2 및 PPAR γ 유전자 다형성 간의 상호 작용과 제2형 당뇨병의 연관성

E23K Kir6.2 유전자다형성 GG, GA, AA 유전자형(genotype)과 PPAR γ CC, CG 유전자형(genotype) 간의 상호 작용 분포에 있어서도 대조군과 제2형 당뇨병환자군에서 각각 유의한 차이를 보이지는 않았다($P = 0.110$, $P = 0.276$) (Table 6).

고 찰

췌장 베타세포의 포도당 대사에 의해 생성된 ATP에 의

해 차단되어 베타세포의 세포막 전위를 탈분극 시키는 역할을 하는 베타세포의 ATP-sensitive 포타슘 채널(K_{ATP})은 Kir6.2와 SUR1으로 구성되어 있다^{1,3}. Kir6.2 변이는 K_{ATP} 의 과발현을 일으키고 인슐린분비를 감소시킴으로써 제2형 당뇨병 발생의 위험성을 증가시키게 된다¹. Kir6.2 다형성에 대한 연구는 제2형 당뇨병 발생과의 관련성을 연구하는 과정에서 시도되기 시작하였고, 백인에 있어 시행되었던 연구 결과들이 많이 보고되고 있다^{13-15,47,48}. Kir6.2 다형성과 제2형 당뇨병의 발병과의 관련성에 대한 연구는 영국인, 덴마크인, 미국인, 일본인 등 여러 민족에서 시도되었고, 각 민족에서 상이한 결과를 나타내었다. 2001년 Yamada Y 등에 의해 일본인을 대상으로 한 연구($n = 176$, K 대립유전자 빈도(allele frequency) : 대조군 0.342 vs 당뇨병군 0.388)⁴⁹, 2003년 Eva-Maria D. Nielsen 등에 의한 덴마크인을 대상으로 한 연구($n = 1665$, K 대립유전자 빈도 : 대조군 0.381 vs 당뇨병군 0.405, $P = 0.36$)¹⁵, 2006년 Norihde Yokoi 등이 시행한 일본인에서의 연구 결과($n = 2834$, K 대립유전자 빈도 : 대조군 0.37 vs 당뇨병군 0.39, $P = 0.15$)⁵⁰에서는 E23K Kir6.2 다형성과 제2형 당뇨병의 발생률 사이에 관련성이 없는 것으로 나타났었다. 그러나 통계학적 의미는 없었지만 K 대립유전자 빈도가 제2형 당뇨병환자군에서 높은 점을 살펴볼 수 있었다. 이전에 발표된 영국인, 덴마크인, 미국인 등 백인을 대상으로 한 연구^{13,14,47}를 meta-analysis 한 2003년 Eva-Maria D. Nielsen 등의 연구에 의하면 E23K Kir6.2 다형성은 K23K 유전자형에서 의미있게 제2형 당뇨병의 위험성을 증가시키고($n = 2824$, OR = 1.49, $P = 0.00022$), 체질량지수를 증가시키는 결과를 보여주었다¹⁵.

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)는 여러 호르몬에 대한 핵 수용체군의 하나로써 PPAR γ 는 지방세포에 특이적이고 지방세포의 분화 및 지방산 대사에 관여하는 것으로 알려져 왔으며, 이 유전자의 다형성과 제2형 당뇨병의 발현이 관련되어 있다는 여러 보고가 있었다³⁵. 지금까지 보고된 PPAR γ 다형성(P12A)에 대한 연구 결과도 Kir6.2와 마찬가지로 민족에 따라 다른 결과를 보였다. 2000년 Francesco P. Mancini는 이탈리아인을 대상으로 연구하여 PPAR γ 와 제2형 당뇨병이 관련성이 없음을 발표하였고⁵¹, 2000년 한국인을 대상으로 PPAR γ 다형성(P12A)에 대한 연구에서도 P12A 변이는 제2형 당뇨병 또는 비만과 관련성이 없다는 결과가 있었다⁴⁵. 하지만, 2001년 및 2004년 일본에서 일본인을 대상으로 PPAR γ 다형성(P12A)과 제2형 당뇨병을 연관성에 대해 시행한 연구에서는 모두 Ala 대립유전자 빈도(allele frequency)가 제2형 당뇨병의 위험성을 감소시킨다는 결과를 보고하고 있다^{18,52}. 2004년 스코틀랜드인을 대상으로 이루어진 PPAR γ 다형성(P12A)에 대한 연구에서는 Ala 대립유전자 빈도는 대조군 0.143보다 제2형 당뇨병환자군 0.111 ($n = 3058$, $P = 0.0003$)에서 의미있게

낮았고¹⁶, 2005년 한국인을 대상으로 PPAR γ 다형성(Pro12Ala)에 대한 연구 결과에서도, Ala 대립유전자 빈도가 대조군 0.053, 제2형 당뇨병환자군 0.036 ($n = 975$, $P = 0.024$)으로 Ala 대립유전자 빈도가 제2형 당뇨병환자군에서 유의하게 낮았다⁴⁴. 이는 Ala 대립유전자(allele)가 제2형 당뇨병의 위험성을 감소시키는 것과 관련되어 있음을 보여주는 것이다. 2006년 미국당뇨병학회(American Diabetes Association)의 발표에 따르면 PPAR γ 다형성(P12A)과 제2형 당뇨병의 연관성 연구에서 남아시아 인종군에서는 관련성이 없는 것으로 결과가 나온 반면($n = 976$, 대조군 .23 vs. 당뇨병군 0.2, $P = 0.5$), 백인군에서는 당뇨병환자에서 PPAR γ 12Ala의 발견 빈도가 의미 있게 낮았다($n = 457$, 대조군 0.2 vs 당뇨병군 0.09, $P = 0.006$)⁴⁰.

2006년 Steno 당뇨병 센터(Diabetes Center)와 Hagedorn 연구소(Research Institute)의 Sara K. Hansen 등이 발표한 Kir6.2(KCNJ11) 유전자 및 PPAR γ 유전자 다형성과 제2형 당뇨병 발생과의 관련성에 대한 연구에서 Kir6.2 (KCNJ11) Glu23Lys의 K 대립유전자는 제2형 당뇨병 유발과 관련성이 있었으나($n = 5978$, 대조군 0.363 vs. 당뇨병군 0.404, $P = 0.0002$), PPAR γ P12A의 Ala 대립유전자는 제2형 당뇨병과 연관성이 없었고($n = 6447$, 대조군 0.139 vs 당뇨병군 0.130, $P = 0.25$) KCNJ11 Glu23Lys과 PPAR γ P12A 유전자 다형성을 복합 분석한 결과도 제2형 당뇨병 발병과 연관성이 없는 것으로 나타났다⁵³.

이처럼 다수의 여러 인종에서 제2형 당뇨병의 발생에 있어 Kir6.2과 PPAR γ 와의 관련성을 밝히고자 시도하였으나 한국인을 대상으로 한 연구 결과가 아직 소수에 불과하고, 결과 또한 일치하지는 않았다^{44,45}. 본 연구에서는 K 대립유전자 빈도가 대조군에서 0.418인 반면 제2형 당뇨병환자군에서는 0.384으로 낮았으나 유의한 차이는 없었으며, Ala 대립유전자 빈도는 대조군에서 0.035인 반면 제2형 당뇨병환자군에서는 0.055으로 의미있는 차이는 없었다. 이는 이미 보고된 다른 국내의 논문들과는 상이한 결과이나, 그 원인으로서는 연구 대상 환자수가 기존 연구에 비하여 적어서 이런 결과를 보일 수 있다고 사료된다. 또한 통계적으로 의미있는 결과들은 대상수가 많은 연구들인 점을 고려할 때 앞으로 더 많은 대상으로 한 추사가 필요하다.

끝으로 이 연구에 이용된 real time PCR 방법을 이용한 유전자 다형성 분석법은, 과거의 전기영동에 의존하는 수동적인 유전자 분석법에 비하여 관련 유전자에 대한 연구를 더욱 용이하게 만들고, 이 부분의 연구 속도를 더욱 향상시킬 것으로 사료된다.

본 논문의 결과를 요약하면, 한국인에서 Kir6.2 및 PPAR γ 유전자 다형성이 제2형 당뇨병의 위험성에 영향을 미치는지에 대해 각각의 유전자를 분석을 시도하였고, 또 두 유전자가 연합하여 제2형 당뇨병의 위험성에 영향을 미칠 수 있

는지에 대해서도 살펴보았다. 예상과는 다르게 제2형 당뇨병에서 Kir6.2와 PPAR γ 유전자 다형성에 유의한 차이를 볼 수 없었다. 이는 이미 보고된 논문의 결과와는 상이한 결과이다. 그러나 본 연구의 대조군과 실험군의 대상 수는 연령을 고려할 때 다소 미흡한 부분이 있다. 또한, 대구 지방에 주로 분포한 환자 및 대조군을 대상으로 한 본 연구의 결과를 한국인 전체를 대표한 결과로 받아들이기에는 한계가 있어서, 더 확실한 결론에 도달하기 위하여서는 타 지방의 환자를 포함한 좀 더 많은 한국인을 대상으로 하여 추가적인 연구가 시도되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

배경: 인슐린작용 및 분비에는 많은 유전자들이 관여하므로, 제2형 당뇨병 발병에는 이러한 유전자의 변화가 관여할 것으로 생각된다. Kir6.2는 포타슘 채널(K_{ATP})의 구성단위이며, 포타슘 채널의 유전변이는 베타세포의 전기적 활성도 및 포도당 항상성을 변화시켜 제2형 당뇨병을 일으키는 데 관여하는 것으로 알려져 있다. PPAR γ 는 여러 호르몬에 대한 핵수용체군의 하나로서, 지방세포의 분화 및 포도당 항상성에 관여한다. 따라서 본 연구는 Kir6.2와 PPAR γ 유전자 다형성과 제2형 당뇨병의 연관성을 알아보고자 하였다.

방법: 대구경북대학교 병원, 대구계명대학교 병원 및 대구가톨릭대학교 병원을 방문한 제2형 당뇨병환자군 172명 및 대조군 159명을 대상으로 하였다. Kir6.2 (Glu23Lys)와 PPAR γ (Pro12Ala)의 유전자 다형성이 제2형 당뇨병과 관련성이 있는지 알아보았다.

결과: Kir6.2 Glu23Lys ($P = 0.385$)와 PPAR γ Pro12Ala ($P = 0.191$) 유전자 다형성은 제2형 당뇨병환자군과 대조군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 Kir6.2와 PPAR γ 유전자 상호작용도 각 군에서 유의한 영향을 보이지 않았다 ($P = 110$, $P = 0.276$).

결론: 본 연구에서는 Kir6.2와 PPAR γ 유전자 다형성은 제2형 당뇨병과 연관성을 보이지 않았지만, 좀 더 확실한 결과를 얻기 위하여서는 타 지방의 환자를 포함한 대규모의 한국인 환자를 대상으로 이러한 유전자 다형성이 제2형 당뇨병 발병에 영향을 미치는지에 대한 연구가 시행되어야 할 것이다.

감사의 글

이 논문은 2007년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 국가지정연구실사업으로 수행된 연구이며(No. ROA-2006-000-10271-0 (2007)), 산업자원부 지역혁신인력사업 연구비의 지원으로 수행되었음.

참 고 문 헌

1. Riedel MJ, Steckley DC, Light PE: *Current status of the e23k Kir6.2 polymorphism: Implications for type 2 diabetes*. *Hum Genet* 116:133-45, 2005
2. Duggirala R, Blangero J, Almasy L, Dyer TD, Williams KL, Leach RJ, O'Connell P, Stern MP: *Linkage of type 2 diabetes mellitus and of age at onset to a genetic location on chromosome 10q in Mexican Americans*. *Am J Hum Genet* 64:1127-40, 1999
3. Rewers M, Norris JM, Eisenbarth GS, Erlich HA, Beaty B, Klingensmith G, Hoffman M, Yu L, Bugawan TL, Blair A, Hamman RF, Groshek M, McDuffie RS, Jr.: *Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: Diabetes autoimmunity study in the young (DAISY)*. *J Autoimmun* 9:405-10, 1996
4. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI: *Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus-a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance*. *N Engl J Med* 334:777-83, 1996
5. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA: *Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs*. *Diabetologia* 20:87-93, 1981
6. Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD: *Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins*. *Diabetologia* 30:763-8, 1987
7. Brosseau JD, Eelkema RC, Crawford AC, Abe TA: *Diabetes among the three affiliated tribes: Correlation with degree of Indian inheritance*. *Am J Public Health* 69:1277-8, 1979
8. Chakraborty R, Ferrell RE, Stern MP, Haffner SM, Hazuda HP, Rosenthal M: *Relationship of prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus to Amerindian admixture in the Mexican Americans of San Antonio, Texas*. *Genet Epidemiol* 3:435-54, 1986
9. Rich SS: *Mapping genes in diabetes. Genetic epidemiological perspective*. *Diabetes* 39:1315-9, 1990
10. Knowler WC, Williams RC, Pettitt DJ, Steinberg AG: *Gm3;5,13,14 and type 2 diabetes mellitus: An association in American Indians with genetic admixture*. *Am J Hum Genet* 43:520-6, 1988
11. Kahn CR, Vicent D, Doria A: *Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus*. *Annu Rev Med* 47:509-31, 1996

12. Pillay TS, Langlois WJ, Olefsky JM: *The genetics of non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Adv Genet* 32:51-98, 1995
13. Gloyn AL, Hashim Y, Ashcroft SJ, Ashfield R, Wiltshire S, Turner RC: *Association studies of variants in promoter and coding regions of beta-cell ATP-sensitive K-channel genes sur1 and Kir6.2 with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 53)*. *Diabet Med* 18: 206-12, 2001
14. Hani EH, Boutin P, Durand E, Inoue H, Permutt MA, Velho G, Froguel P: *Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K⁺ channel gene (Kir6.2/bir): A meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of type II diabetes mellitus in Caucasians*. *Diabetologia* 41:1511-5, 1998
15. Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, Echwald SM, Drivsholm T, Glumer C, Thorsteinsson B, Borch-Johnsen K, Hansen T, Pedersen O: *The e23k variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes*. *Diabetes* 52:573-7, 2003
16. Doney AS, Fischer B, Cecil JE, Boylan K, McGuigan FE, Ralston SH, Morris AD, Palmer CN: *Association of the pro12ala and c1431t variants of PPAR γ and their haplotypes with susceptibility to type 2 diabetes*. *Diabetologia* 47:555-8, 2004
17. Ghoussaini M, Meyre D, Lobbens S, Charpentier G, Clement K, Charles MA, Tauber M, Weill J, Froguel P: *Implication of the pro12ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population*. *BMC Med Genet* 6:11, 2005
18. Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Seino S, Yokoi N, Takeda J, Inoue I, Seino Y, Yasuda K, Hanafusa T, Yamagata K, Awata T, Kadowaki T, Hara K, Yamada N, Gotoda T, Iwasaki N, Iwamoto Y, Sanke T, Nanjo K, Oka Y, Matsutani A, Maeda E, Kasuga M: *The pro12 \rightarrow ALA substitution in PPAR-gamma is associated with resistance to development of diabetes in the general population: Possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes*. *Diabetes* 50:891-4, 2001
19. Zhang C, Qi L, Hunter DJ, Meigs JB, Manson JE, van Dam RM, Hu FB: *Variant of transcription factor 7-like 2 (tcf7l2) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of U.S. Women and men*. *Diabetes* 55:2645-8, 2006
20. Horikawa Y: *Calpain-10 (NIDDM1) as a susceptibility gene for common type 2 diabetes*. *Endocr J* 53:567-76, 2006
21. Meigs JB, Dupuis J, Liu C, O'Donnell CJ, Fox CS, Kathiresan S, Gabriel SB, Larson MG, Yang Q, Herbert AG, Wilson PW, Feng D, Tofler GH, Cupples LA: *PAI-1 gene 4G/5G polymorphism and risk of type 2 diabetes in a population-based sample*. *Obesity (Silver Spring)* 14:753-8, 2006
22. Fukuyama K, Ohara T, Hirota Y, Maeda K, Kuno S, Zenibayashi M, Teranishi T, Kouyama K, Maeda E, Sakamoto N, Kasuga M: *Association of the -112a>c polymorphism of the uncoupling protein 1 gene with insulin resistance in Japanese individuals with type 2 diabetes*. *Biochem Biophys Res Commun* 339:1212-6, 2006
23. Wang H, Zhang H, Jia Y, Zhang Z, Craig R, Wang X, Elbein SC: *Adiponectin receptor 1 gene (Adipor1) as a candidate for type 2 diabetes and insulin resistance*. *Diabetes* 53:2132-6, 2004
24. Musi N: *AMP-activated protein kinase and type 2 diabetes*. *Curr Med Chem* 13:583-9, 2006
25. Cui Y, Xu X, Bi H, Zhu Q, Wu J, Xia X, Qiushi R, Ho PC: *Expression modification of uncoupling proteins and MNsod in retinal endothelial cells and pericytes induced by high glucose: The role of reactive oxygen species in diabetic retinopathy*. *Exp Eye Res* 83:807-16, 2006
26. Hansen L, Pedersen O: *Genetics of type 2 diabetes mellitus: Status and perspectives*. *Diabetes Obes Metab* 7:122-35, 2005
27. Zietz B, Leonhardt K, Schaffler A: *[candidate genes and polymorphism analysis in type 2 diabetes mellitus]*. *Med Klin (Munich)* 101:605-16, 2006
28. Clement K, Lahlou N, Ruiz J, Hager J, Bougneres P, Basdevant A, Guy-Grand B, Froguel P: *Association of poorly controlled diabetes with low serum leptin in morbid obesity*. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21:556-61, 1997
29. Gribble FM, Reimann F: *Sulphonylurea action revisited: The post-cloning era*. *Diabetologia* 46:875-91, 2003
30. Haider S, Antcliff JF, Proks P, Sansom MS, Ashcroft FM: *Focus on Kir6.2: A key component of the ATP-sensitive potassium channel*. *J Mol Cell Cardiol* 38:927-36, 2005

31. Inagaki N, Gono T, Clement JPt, Namba N, Inazawa J, Gonzalez G, Aguilar-Bryan L, Seino S, Bryan J: *Reconstitution of IKATP: An inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. Science* 270:1166-70, 1995
32. Clement JPt, Kunjilwar K, Gonzalez G, Schwanstecher M, Panten U, Aguilar-Bryan L, Bryan J: *Association and stoichiometry of k(ATP) channel subunits. Neuron* 18:827-38, 1997
33. Li L, Shi Y, Wang X, Shi W, Jiang C: *Single nucleotide polymorphisms in K(ATP) channels: Muscular impact on type 2 diabetes. Diabetes* 54:1592-7, 2005
34. Chawla A, Schwarz EJ, Dimaculangan DD, Lazar MA: *Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: Adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. Endocrinology* 135: 798-800, 1994
35. Guo L, Tabrizchi R: *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma as a drug target in the pathogenesis of insulin resistance. Pharmacol Ther* 111:145-73, 2006
36. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA: *An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). J Biol Chem* 270:12953-6, 1995
37. Stumvoll M, Haring H: *The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 pro12ala polymorphism. Diabetes* 51:2341-7, 2002
38. Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, Burns DK, Roth J, Shuldiner AR: *Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (HPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: Identification of a pro12ala PPAR gamma 2 missense mutation. Biochem Biophys Res Commun* 241:270-4, 1997
39. Ek J, Andersen G, Urhammer SA, Hansen L, Carstensen B, Borch-Johnsen K, Drivsholm T, Berglund L, Hansen T, Lithell H, Pedersen O: *Studies of the pro12ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2) gene in relation to insulin sensitivity among glucose tolerant caucasians. Diabetologia* 44:1170-6, 2001
40. Radha V, Vimalaswaran KS, Babu HN, Abate N, Chandalia M, Satija P, Grundy SM, Ghosh S, Majumder PP, Deepa R, Rao SM, Mohan V: *Role of genetic polymorphism peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 pro12ala on ethnic susceptibility to diabetes in South-Asian and Caucasian subjects: Evidence for heterogeneity. Diabetes Care* 29:1046-51, 2006
41. Tonjes A, Scholz M, Loeffler M, Stumvoll M: *Association of pro12ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor {gamma} with pre-diabetic phenotypes: Meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals. Diabetes Care* 29:2489-97, 2006
42. Jaziri R, Lobbens S, Aubert R, Pean F, Lahmidi S, Vaxillaire M, Porchay I, Bellili N, Tichet J, Balkau B, Froguel P, Marre M, Fumeron F: *The PPAR γ pro12ala polymorphism is associated with a decreased risk of developing hyperglycemia over 6 years and combines with the effect of the apml g-11391a single nucleotide polymorphism: The data from an epidemiological study on the insulin resistance syndrome (desir) study. Diabetes* 55:1157-62, 2006
43. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG: *Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. Lancet* 337:382-6, 1991
44. 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
45. 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
46. World health organization: *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a who consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999*
47. Inoue H, Ferrer J, Warren-Perry M, Zhang Y, Millns H, Turner RC, Elbein SC, Hampe CL, Suarez BK, Inagaki N, Seino S, Permutt MA: *Sequence variants in the pancreatic islet beta-cell inwardly rectifying K⁺ channel Kir6.2 (bir) gene: Identification and lack*

- of role in Caucasian patients with NIDDM. Diabetes* 46:502-7, 1997
48. Sakura H, Wat N, Horton V, Millns H, Turner RC, Ashcroft FM: *Sequence variations in the human Kir6.2 gene, a subunit of the beta-cell ATP-sensitive K-channel: No association with niddm in while caucasian subjects or evidence of abnormal function when expressed in vitro. Diabetologia* 39:1233-6, 1996
 49. Yamada Y, Kuroe A, Li Q, Someya Y, Kubota A, Ihara Y, Tsuura Y, Seino Y: *Genomic variation in pancreatic ion channel genes in Japanese type 2 diabetic patients. Diabetes Metab Res Rev* 17:213-6, 2001
 50. Yokoi N, Kanamori M, Horikawa Y, Takeda J, Sanke T, Furuta H, Nanjo K, Mori H, Kasuga M, Hara K, Kadowaki T, Tanizawa Y, Oka Y, Iwami Y, Ohgawara H, Yamada Y, Seino Y, Yano H, Cox NJ, Seino S: *Association studies of variants in the genes involved in pancreatic beta-cell function in type 2 diabetes in Japanese subjects. Diabetes* 55:2379-86, 2006
 51. Mancini FP, Vaccaro O, Sabatino L, Tufano A, Rivellese AA, Riccardi G, Colantuoni V: *Pro12ala substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 is not associated with type 2 diabetes. Diabetes* 48:1466-8, 1999
 52. Horiki M, Ikegami H, Fujisawa T, Kawabata Y, Ono M, Nishino M, Shimamoto K, Ogihara T: *Association of pro12ala polymorphism of PPARgamma gene with insulin resistance and related diseases. Diabetes Res Clin Pract* 66 Suppl 1:S63-7, 2004
 53. Hansen SK, Nielsen EM, Ek J, Andersen G, Glumer C, Carstensen B, Mouritzen P, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Hansen T, Pedersen O: *Analysis of separate and combined effects of common variation in KCNJ11 and PPARg on risk of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab* 90:3629-37, 2005