

미토콘드리아 DNA 유전자 다형성과 제2형 당뇨병과의 연관성

인제대학교 부산백병원 당뇨병센터, 내분비대사내과

박정현

Mitochondria DNA Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus

Jeong Hyun Park

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

제2형 당뇨병은 인슐린저항성과 인슐린 분비 장애로 인한 만성적인 고혈당을 보이는 대사질환이다¹⁾. 2008년 질병관리본부의 통계에 따르면 30세 이상 국민에서 당뇨병의 유병률은 9.1%에 달하며 40세가 넘으면 유병률이 급격히 증가하여 50대에는 20%에 달하는 것으로 나타났다. 이러한 급격한 유병률의 증가는 영양상태의 개선과 운동의 부족 등 환경적 요인의 변화가 가장 주된 원인인 것으로 추정된다. 반면 가족력에 따른 당뇨병의 유병률 차이에 대한 분석을 보면 부, 모, 형제자매 등 직계가족에 당뇨병 가족력이 있는 경우 당뇨병의 유병률이 14.4%로 가족력이 없는 경우 (5.6%)에 비해 약 2.6배 더 높은 것으로 나타나 유전적 요인 또한 제2형 당뇨병의 발병에 강하게 작용한다는 사실을 뒷받침 해 준다²⁾. 제2형 당뇨병의 병인 중 유전적 요인에 대한 연구들도 최근 활발히 진행되고 있으며, 현재까지의 연구결과들은 제2형 당뇨병은 단일 유전자 이상에 의한 것이 아니라 대부분 다유전자 변이와 함께 환경적 요인들의 상호작용에 의해 발생하는 것으로 추정하고 있다.

세포 내에서 에너지 대사를 관장하는 미토콘드리아의 기능 이상이 제2형 당뇨병과 관련이 있다는 연구는 이전에도 많이 있어 왔으며, 특히 미토콘드리아 DNA 특정 서열의 점 돌연변이들이 당뇨병과 관련이 있음은 잘 알려져 있다. 특히 잘 알려진 MELAS 증후군의 경우 미토콘드리아 염기서열 3,243번의 변이로 인해 산화적 인산화가 저해되고 인슐린분비능이 감퇴될 뿐 아니라 췌장 내 베타 세포의 수도 감소되어 당뇨병이 발생하는 것으로 알려져 있다. 미토콘드리아의 기능 이상이 있는 경우 지방산 산화 능력이 감퇴되고, 이로 인해 골격근 내 지방산의 양이 증가되어 인슐린저항성이 초래될 수 있고³⁾, 인슐린 자극에 의한 인(phosphorus)의 이동에 발생된 장애 때문에 미토콘드리아 내부에서 ATP의 생성

이 부족해 질 수 있는 것도 원인의 하나로 제시되고 있다⁴⁾.

미토콘드리아 DNA의 이상은 전체 제2형 당뇨병환자의 대략 1% 전후에서 발견되는 것으로 알려져 있다. 이 비율은 지금까지 당뇨병의 원인이 될 수 있는 것으로 알려진 유전자 이상들 중에서는 가장 많은 것이다. 하지만 미토콘드리아 DNA 변이가 있는 사람들에서 모두 당뇨병이 발생하는 것도 아니고 미토콘드리아 DNA 변이에 따른 기능적인 변화도 각 개체, 조직 및 장기마다 모두 각각 다르다. 이는 조직에 따른 미토콘드리아 DNA 변이의 정도나 각 조직 및 개체마다 미토콘드리아의 기능 소실 정도의 차이에 의한 것으로 설명되고 있다⁵⁾. 제2형 당뇨병은 미토콘드리아 DNA의 질적 변화에 의해서도 유발될 수 있지만 미토콘드리아 DNA의 양적변화와도 관련이 있을 수 있다고 알려져 있다.

본 학회지에 게재된 논문에서 저자들은 미토콘드리아 DNA의 single nucleotide polymorphism (SNP)와 한국인 제2형 당뇨병과의 연관관계를 분석하고, 지금까지 보고되어 있는 다른 연구들의 결과와 비교하였다. 미토콘드리아 DNA의 질적 변화에 초점을 맞춘 것이다. 유럽이나 다른 아시아 여러 국가들에서도 미토콘드리아 DNA의 다양한 SNP에 대한 연구가 행해졌고 그 결과 지금까지 알려진 SNP와 제2형 당뇨병과의 상관성은 인종이나 민족에 따라 다르게 관찰되는 것으로 알려져 있다. 본 논문에서 발견된 24개의 미토콘드리아 DNA SNP도 제2형 당뇨병과는 연관이 없는 것으로 분석되었다. 또한 각 SNP의 일배체형이나 개체당 SNP 발현률 비교를 통한 분석결과도 제2형 당뇨병환자군과 정상군에서 차이가 나지 않음을 보고하였다. 이에 따라 저자들은 미토콘드리아 DNA의 SNP가 민족에 따라 제2형 당뇨병의 발병에 미치는 영향이 다를 것이라고 결론을 내리고 있다.

제2형 당뇨병은 아주 이질적인 질환으로 알려져 있다. 각

각의 환자들마다 인슐린저항성의 정도와 인슐린분비능의 정도가 상이할 수도 있다는 뜻이다. 따라서 제2형 당뇨병환자 집단을 대상으로 어떤 연구를 수행할 때는 어떠한 특성의 환자들을 대상으로 했느냐에 따라 섬세한 지표들의 경우 결과가 달라질 수 있는 가능성이 있다. 이러한 비뚤림(bias)을 최소화하기 위해서는 아주 많은 수의 다양한 특성을 가지는 연구대상들을 확보하든지, 아니면 아주 특정한 특성을 가지는 환자들로 연구대상을 국한해서 결과를 그 특성의 집단에 국한하여 해석하는 방법 등을 사용해야 한다. 본 연구는 대상 환자군 및 대조군의 평균 연령에 대한 정보가 없으며, 대조군의 체질량지수와 공복혈청 인슐린 농도에 대한 데이터도 빠져 있어서 두 군 간의 비교가 실질적으로 가능한 것인지의 여부를 확인할 수가 없다. 그리고 연구 대상이 된 당뇨병환자들의 당화혈색소 수치가 너무 낮다. 물론 이 수치도 치료를 잘 받고 있거나 정도가 심하지 않은 당뇨병환자들에서 볼 수 있는 수치이지만 최근까지 국내에서 발표된 2, 3차 의료가관에서 관리하는 당뇨병 환자들의 평균 당화혈색소 수치와 비교해서도 너무 낮다는 뜻이다. 이 사실이 연구대상의 선정에 있어 어떠한 비뚤림으로 작용했을 가능성을 배제하기는 어렵다. 제2형 당뇨병에서 변이의 최대 유병률이 채 5%를 넘지 않고, 변이의 많은 부분에서 인슐린저항성을 증가시키는 쪽으로 작용할 것을 감안할 때 대상 환자군의 특성이 한 쪽으로 치우쳐져 있다면 섬세한 분석 결과의 보편타당성에 문제가 있을 수도 있다는 뜻이다. 현재까지 발표되어 있는 미토콘드리아의 이상과 제2형 당뇨병과의 연관을 조사한 많은 논문들의 경우 도위에 지적인 것과 같은 비뚤림에서 완전히 자유로운 것은 별로 없는 것 같다. 유전자의 이상과 질병의 관련이 지역과 민족마다 다르게 발표되었다면 먼저 의심해보아야 하는 것은 연구 방법, 특히 대상 환자군들의 특성이 차이라고 생각하며, 이것이 확인된 연후에 그 결과를 받아들이는 것이 올바른 과학적 태도라고 본다.

미토콘드리아 DNA 이상이 제2형 당뇨병의 발생에 있어

관련이 있다고 하는 것은 이미 잘 알려져 있다고 보아야 한다. 다만 워낙 다양한 변이들의 존재하고, 이들 변이들이 가지는 생화학적 및 생물학적인 의미들이 아직 완전히 파악된 것은 아니다. 이들 변이들 중에서 아주 소수의 경우에서만 다른 원인들과의 상호작용 없이 단독으로도 제2형 당뇨병을 발생시킬 수 있는 것이지, 대부분의 변이들은 환경적 인자들과의 상호작용을 통해서 제2형 당뇨병의 발생을 촉진하는 것으로 추정되고 있다. 흔히 제2형 당뇨병은 유전학자들에게 악몽이라는 말을 한다. 제2형 당뇨병의 병인을 환경적 요인들과의 상호작용과 결부하지 않고 유전학적 이상 단독으로 당뇨병의 발생을 설명하려 할 때 이 악몽은 영원히 해결될 수 없을 것이다.

참 고 문 헌

1. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW: *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. *Lancet* 365:1333-46, 2005
2. *In-depth Analyses of the Third National Health and Nutrition Examination Survey*, 2005
3. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI: *Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 350:664-71, 2004
4. Wagenmakers AJ: *Insulin resistance in the offspring of parents with type 2 diabetes*. *PLoS Med* 2:839-41, 2005
5. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S, Moraes CT, Silvestri G, Hirano M, Simonetti S, Angelini C, Donati MA, Garcia C, Martinuzzi A, Mosewich R, Servidei S, Zammarchi E, Bonilla E, DeVivo DC, Rowland LP, Schon EA, DiMauro S: *MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics*. *Ann Neurol* 31:391-8, 1992