

당뇨병성 대혈관합병증 환자에서의  
Methylenetetrahydrofolate Reductase 유전자형별 분석  
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실  
오기원, 최윤희, 김해수, 문성대, 장상아, 안유배, 송기호,  
유순집, 윤건호, 강무일, 차봉연, 이광우, 손호영, 강성구

서론: 고호모시스테인혈증은 최근에 관심이 증가되고 있는 대사이상 질환으로서 심혈관계질환, 특히 죽상동맥경화증의 독립적인 위험인자로 보고되고 있다. 중증의 고호모시스테인혈증은 드문 것으로 알려져 있지만 경증의 고호모시스테인혈증은 비교적 흔하여 외국의 경우에는 유병율이 전인구의 5-7%로 알려져 있다.

혈중 호모시스테인의 증가는 호모시스테인의 대사에 관련된 효소의 유전적인 결함이나 비타민 조인자의 체내결핍이 원인으로 알려져 있다. 이중 호모시스테인의 대사에 관련된 효소의 유전적인 결함에는 cystathione  $\beta$ -synthase 결핍,  $N_5,N_{10}$ -methylenetetrahydrofolate reductase(이하 MTHFR) 동형접합체 결핍과 methionine synthase 결핍 등이 있고 이들은 신생아의 선천성 대사 이상과 동반된 중증의 고호모시스테인혈증의 원인으로 알려져 있다.

MTHFR 유전자의  $N_5,N_{10}$ -methylenetetrahydrofolate 결함부위의 점돌연변이(C677T)로 인하여 발린 이 알라닌으로 치환된 MTHFR의 내열성이 없는 변종이 고호모시스테인혈증과 연관된 것으로 알려져 있으며 최근 일부 민족에서 대립유전자의 빈도가 38%까지 보고되고 있다. 내열성이 없는 변종이 동맥경화성 혈관질환의 독립적인 위험인자로 공인되지는 않았지만 대부분의 보고에서 정상인에서 동형접합체가 5-15%로 높은 빈도로 보고되며, 특히 염산 결핍과 동반된 경우에는 심혈관계 질환의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

국내에서는 현재까지 심혈관계질환을 가진 환자 및 만성신장질환 환자에서 고호모시스테인혈증의 유병율에 대한 일부 연구는 있었지만 유전자 수준에서의 연구는 없었다. 따라서 연구자들은 당뇨병환자에서의 대혈관합병증과 MTHFR 유전자형별과의 연관성을 알아보기 위하여 연구를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

방법: 인슐린비의존형 당뇨병환자군 62명과 정상대조군 42명을 대상으로 말초혈액으로부터 DNA를 분리하였다. 분리된 DNA는 중합효소연쇄반응으로 MTHFR의 677번째 염기서열 부분이 포함된 198염기쌍의 생산물을 얻은후 *HinfI* 제한효소로 처리한다음 전기영동검사로 확인하였다.

결과: 정상대조군 42명중 동형접합체는 6명(14.3%), 이형접합체는 20명(47.6%)이고 정상 유전형은 16명(38.1%)이었고, 전체 당뇨병환자중 당뇨병성 대혈관합병증환자군 28명에서는 동형접합체는 6명(21.4%), 이형접합체는 7명(25.0%)이고 정상 유전형은 15명(53.6%)이었다.

결론: 이상의 결과로 보아 한국인 정상 대조군의 MTHFR 유전자형빈도가 외국의 빈도와 유사한 것으로 관찰되었으며, 당뇨병의 대혈관 합병증과의 연관성에 대해서는 추후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

제2형 당뇨병 환자에서 ApoE 지단백 유전형 다형성에 따른 경동맥 내막중막 두께와 플라크형성과의 관계

전북대학교 의과대학 내과학교실

문치영\*, 이 식, 황진수, 안혁수, 류완희, 박태선, 백홍선

연구배경: ApoE 지단백은 혈액 내 지질운반의 매개체로서 지단백의 대사에 중요한 역할을 하며, ApoE 유전형 다형성은 동맥경화증의 발생위험과 관련이 있다고 알려져 있다.

연구목적: 제2형 당뇨병 환자의 ApoE 유전자형에 따른 경동맥 내막중막 두께와 플라크형성의 유무를 측정하여 ApoE 지단백 유전형 다형성이 동맥경화증 발생에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

연구방법: 본원에 내원한 65명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 ApoE 지단백의 유전자형을 측정하였고, B-mode 초음파를 이용하여 경동맥 내막중막 두께와 플라크형성의 유무를 각각 비교 측정하였다. Apo E 지단백의 보인자군을 표현형에 따라 3군 (E2 = 7명, E3 = 37명, E4 = 21명)으로 나누고, 각각의 혈청 지질농도와 경동맥 내막중막 두께 그리고 플라크형성의 유무들을 비교하였다.

연구결과: 혈중 고밀도지단백은 E4군에서 가장 낮았고 (E2 vs E4  $P < 0.04$ , E3 vs E4  $P < 0.05$ ), 혈중 총콜레스테롤 및 저밀도지단백은 E4군에서 E3, E4군보다 높은 경향을 보였다. 3군의 경동맥 내막중막 두께는 양측 모두 E2 < E3 < E4군의 순서로 크기가 증가하는 경향을 보였다. 플라크형성은 E2군과 E3군에서 각각 28.6%, 36.8%를 보였고, E4군에서 38.5%로 가장 많이 발생하였으나 통계적인 유의성은 없었다 ( $P = 0.70$ ). 대혈관 합병증인 족부 궤양은 E4에서 E2, E3보다 유의하게 많은 발생을 보였다 ( $P < 0.03$ ).

결론: 제2형 당뇨병 환자의 ApoE 지단백 유전자형 중 E4군에서 다른 군보다 고밀도지단백 농도는 낮았고, 경동맥 내막중막 두께가 두꺼웠고, 총경동맥의 플라크형성과 대혈관 합병증인 족부 궤양이 보다 많이 발생하였다. 따라서, ApoE 지단백 유전형 다형성이 제2형 당뇨병의 동맥경화증으로 인한 대혈관 합병증 발생에 관련되는 것으로 보이나, 당뇨병환자군에서의 ApoE 지단백 유전형 다형성이 동맥경화증 발생의 한 독립적인 예측인자인지를 밝히기 위해서는 보다 많은 환자를 대상으로 연구가 되어야 할 것으로 생각된다.