한국인 제2형 당뇨병 환자에서 미세혈관 합병증과 알도스 환원 효소 유전자의 다형성

연세대학교 대학원

의과학 사업단

박 효 경

한국인 제2형 당뇨병 환자에서 미세혈관 합병증과 알도스 환원 효소 유전자의 다형성

지도교수 이 현 철

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2000년 12월 일

연세대학교 대학원

의과학 사업단

박 효 경

박효경의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2000년 12월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 항상 자상하고 세심한 지도와 정성으로 이끌어 주신 이현철 교수님께 진심으로 감사드리며, 본 연구를 위하여 각별한 조언을 아끼지 않으신 최규헌 부교수님, 이진성 부교수님께 깊은 감사를 드립니다. 아울러 항상 격려하여 주시는 내과 의국원 여러분과 부모님께 감사를 드립니다.

저자씀

차 례

국문요약 1

Ⅰ. 서 론 3

Ⅱ. 재료 및 방법 5
1. 대상 5
2. 임상적 특성 6
3. 혈액 채취 6
4. 유전자 분석 7
5. 통계분석 .....

Ⅲ. 결 과 8
1. 연구대상군의 임상적 특성 8
2. 정상 대조군의 알도스 환원 효소 microsatellite 대립유전자 빈도 9
3. 연구대상군의 알도스 환원 효소 microsatellite 대립유전자 빈도 10
4. 정상 대조군 알도스 환원 효소 microsatellite 유전자형 빈도 10
5. 연구대상군 알도스 환원 효소 microsatellite 유전자형 빈도 10

Ⅳ. 고 찰 12

Ⅴ. 결 론 15

참고문헌 16
Abstract 20

표 차 례

표 1. 연구대상군의 임상적 특성 8
표 2. 알도스 환원 효소 microsatellite 대립유전자 빈도 9
표 3. 알도스 환원 효소 microsatellite 유전자형 빈도 11

그림차례

그림 1. 알도스 환원 효소 AC 반복부위의 PCR 결과 9

국문요약

한국인 제 2형 당뇨병 환자에서 미세혈관 합병증과 알도스 환원 효소 유전자의 다형성

당뇨병성 망막증과 신증은 당뇨병 환자의 흔한 만성 합병증의 하나로 당뇨병의 주된 이환율과 사망률의 원인으로 알려져 있다. 이의 발생에 중요한 위험인자로는 당뇨병의 유병 기간과 혈당 조절의 정도가 보고되고 있으나 최근에는 이것 이외에도 유전적 요인들이 관여한다는 여러 가지 증거들이 제시되고 있다. 소르비톨 경로(sorbitol pathway)가 당뇨병성 미세혈관 합병증 발생에 관여할 것이라는 개념은 오래 전부터 알려져 있었다. 이 경로에 중요한 반응 제한 효소가 알도스 환원 효소(aldose reductase)로 이 효소의 유전자는 18 kilobase(kb) deoxyribonucleic acid(DNA)로 7번 염색체 장완 35(7q35)에 위치하며 10개의 exon으로 이루어져 있다. 이 유전자 전사 시작 부위에서 5'쪽으로 2.1 kb 떨어진 부위에 AC dinucleotide가 반복되는 부위가 존재하고 이런 다형성과 당뇨병성 신증 및 망막증과의 상관 관계가 보고되었다.

본 연구에서는 한국인 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 당뇨병성 신증과 망막증의 발생과 aldose reductase 유전자의 다형성과 상관 관계를 알아보고자 하였다.

1. 본 연구는 연세대학교 신촌 세브란스 병원 당뇨 센터에 입원 또는 외래 추적중인 환자로 세계보건기구(WHO)에서 정한 제 2형 당뇨병 기준에 합당하고, 발병이 30세 이후이며 케톤산증의 병력이 없으며 환자들간에는 혈연 관계가 없는 127명을 대상으로 하였으며 정상인에서 알도스 환원 효소 유전자의 다형성 분포를 보기 위해 선정된 정상 대조군은 당뇨병의

가족력이 없는 정상인 51명을 연구 대상으로 하였다.

2.당뇨병성 신증과 망막증의 잠재적인 위험(risk) 대립유전자(allele)로 알려진 Z-2 대립유전자의 빈도는 합병증이 없는 군과 당뇨병성 신증군, 그리고 당뇨병성 망막증군에서 각각 25%, 32.2%, 34.1%로 나왔으나 세 군간의 통계적인 차이는 없었다.($p > 0.05$)

3.당뇨병성 미세혈관 합병증의 잠재적인 방어(protective) 대립유전자로 알려진 Z+2 대립유전자의 빈도는 23.6%,16.6%,23.1%이나 통계적인 차이는 없는 것으로 나타났다.($p > 0.05$)

본 연구에서는 당뇨병성 미세혈관 합병증과 알도스 환원 효소 유전자의 다형성과의 상관 관계를 밝힐 수 없었으나 아마도 인종적인 차이와 알도스 환원 효소 유전자의 다형성이외의 다른 유전적인 요인들이 관련되었을 것으로 생각된다. 앞으로 미세혈관 합병증에대한 더 많은 연구가 이루어져야 하겠다.

핵심 되는 말 : 한국인 제 2형 당뇨병, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증,알도스 환원 효소 유전자 다형성

한국인 제 2형 당뇨병 환자에서 미세혈관 합병증과 알도스 환원 효소 유전자의 다형성

<지도교수 이 현 철>

연세대학교 대학원 의학과

박 효 경

I. 서 론

당뇨병성 망막증과 신증은 당뇨병 환자의 흔한 만성 합병증의 하나로 당뇨병의 주된 이환율과 사망률의 원인으로 알려져 있다[1,2]. 이런 합병증의 발생의 중요한 위험인자로 당뇨병의 유병 기간과 혈당 조절의 정도가 관련된 것으로 보고되고 있다. 인슐린 의존형 당뇨병 환자를 대상으로 연구한 Diabetes Control and Complication Trial(DCCT)의 결과에 따르면 장기간의 고혈당이 당뇨병성 망막증의 일차적인 원인으로 나타났고 이에 적극적인 혈당 조절을 하면 당뇨병성 망막증의 발생과 진행을 연장시킬 수 있음을 보여주었다. 그러나 최근에 이런 위험인자 외에도 유전적인 요소들이 관련되었을 가능성을 암시하는 증거들이 제시되고 있다[3-5].

당뇨병성 미세혈관 합병증인 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 그리고 당뇨병성 신경병증은 소르비톨 경로와 관련된 것으로 생각하고 있다[6-10]. 알도스 환원 효소는 소르비톨 경로의 반응 제한 효소(first & rate limiting enzyme)로 nicotineamide -adenine dinucleotide phosphate(NADPH)하에 포도당을 소르비톨로 전환시키고 이것은 다시 소르비톨 탈수소효소(sorbitol dehydrogenase)에 의해 과당(fructose)로 전환된다[11]. 정상 혈당에

서는 알도스 환원 효소의 포도당 친화도는 낮아서 소르비톨이 많이 생성되지 않으나 고혈당 상태에서는 소르비톨 생성이 증가되며 세포 밖으로 쉽게 확산되지 않고 세포 내에 축적되게 된다. 이렇게 소르비톨이 축적되게 되면 NADPH, myo-inositol, 그리고 Na-K-dependent ATPase는 감소하게 된다. 이런 물질들은 세포에 중요한 기능을 가지고 있는 물질들로 이런 물질들이 감소하게되면 조직의 저산소증, 조직 허혈 등이 일어나게 되고 결국 당뇨병성 미세혈관 합병증이 발생하게 된다[12-15]. 그러나 아직까지 정확한 기전은 밝혀져 있지 않은 상태이다.

알도스 환원 효소 유전자는 여러 종의 많은 조직에서 확인되었으며 인간의 알도스 환원 효소 유전자는 18kb DNA로 7번 염색체 장완 35(7q35)에 위치하며 10개의 exon으로 이루어져 있다[16].

이전의 연구에 의하면 알도스 환원 효소 유전자 좌위(locus)는 제 1형 당뇨병 환자에서 미세혈관 합병증의 감수성과 관련되어 있다고 보고되었다[17-19]. 또한 최근에 중국인 제 2형 당뇨병 환자에서 당뇨병성 망막증과 알도스 환원 효소 유전자의 전사 시작 부위에서 5'쪽으로 2.1kb 떨어진 부위에 존재하는 dinucleotide 반복 부위의 다형성 (microsatellite)과 상관성이 보고되었다[20]. 또한 영국 코카시안(caucasian) 제 1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서도 당뇨병성 신증과 알도스 환원 효소 유전자의 microsatellite와 관련성이 보고되었다[21].

그러나 제 2형 당뇨병 환자에서 발생하는 당뇨병성 신증에 대한 보고는 없으며 또한 당뇨병성 망막증에 대한 연구는 중국인을 대상으로 한 것이므로 한국인 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 알도스 환원 효소 유전자의 microsatellite와 제 2형 당뇨병 환자의 미세혈관 합병증인 당뇨병성 신증과 망막증과의 상관 관계를 알아보고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 대상

가. 연구대상군

연세대학교 신촌 세브란스 병원 당뇨 센터에 입원 또는 외래 추적중인 환자로 세계보건기구(WHO)에서 정한 제 2형 당뇨병 기준에 합당하고, 발병이 30세 이후이며 케톤산증의 병력이 없으며 환자들간에는 혈연 관계가 없는 127명을 대상으로 하였다. 환자군은 다시 3개의 소그룹으로 나누어 합병증이 없는 군, 당뇨병성 신증군, 당뇨병성 망막증군으로 분류하였다.

(1) 합병증이 없는 군

당뇨병의 유병 기간이 10년 이상이면서 24시간 소변 검사에서 알부민이 30mg 이하이고 안저 촬영 결과 당뇨병성 망막증이 없는 환자

(2) 당뇨병성 신증군

당뇨병성 망막증이 있는 환자에서 24시간 소변검사에서 알부민이 300mg이상 검출된 환자

(3) 당뇨병성 망막증군

당뇨병의 유병기간이 10년 이상이면서 24시간 소변 검사에서 알부민이 30mg 이하이고 안저 촬영 결과 또는 안과 의사에 의해 당뇨병성 망막증으로 확인된 환자

나. 정상 대조군

정상인에서 알도스 환원 효소 유전자의 다형성의 분포를 알아보기 위해 선정된 군으로 당뇨병의 가족력이 없는 정상 성인 51명을 임의 선정하였다.

2. 임상적 특성

각 환자의 나이, 성별, 발병 연령, 유병 기간, 당화 혈색소, 고혈압, 가족력, ideal body weight(IBW) 등은 후향적으로 조사하였다.

3. 혈액 채취

연구 대상군과 정상 대조군으로 선정된 경우 혈액 검체는 말초 정맥에서 5cc를 채혈하여 EDTA tube에 담아 4℃ 냉장 보관하였다.

4.유전자 분석

말초혈액 백혈구에서 Genomic DNA Purification Kit(Promega,Madison,WI,U.S.A.)를 이용하여 genomic DNA를 추출한 후 알도스 환원 효소 유전자의 5'쪽에서 2.1 kb 떨어진 곳에 위치하는 (AC)n dinucleotide 반복 부위를 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction,PCR)으로 증폭시켰다. 사용된 sense primer와 antisense primer의 염기 배열은 5'-GAATCTTAACATGCTCTGAACC-3'와 5'-TGATCCATATCCCGACCCGA-3'이었다. PCR반응 용액은 AccuPower™PCR PreMix(Bioneer, 한국)에 두 primer를 각각 10 pmol씩 섞은 뒤 genomic DNA 500 ng과 ^{32}P- dCTP (NEN,Boston,MA,U.S.A.) 1 μl를 넣은 후 3차 증류수를 첨가하여 30 μl가 되도록 하였다. Perkin Elmer의 DNA thermal cycle을 이용해 initial denaturation 후 denaturation 94 ℃ 30초, annealing -extension 56 ℃ 45초로 구성된 36회 증폭을 수행하였다. PCR 산물을 loading dye와 혼합 후 5 % formamide-urea gel에 2시간 동안 전기 영동하여 gel에 고정시킨 뒤 gel dryer로 건조

하였다. 그 후 casette에 넣고 X선 필름을 얹어 1-2일 간 노출 후 현상해서 band를 확인하였다.

5. 통계분석

연구대상군의 임상적 특징은 평균과 표준 편차로 나타낸다. 각각의 소그룹에서 나타나는 대립유전자와 유전자형(genotype)의 빈도 분포를 Chi square test로 비교하였다. 각각의 대립유전자의 빈도는 특정 대립유전자와 나머지 소그룹내 대립유전자의 빈도를 2x2 Chi square test를 사용하였다. 통계 program은 SPSS window를 이용하였고 통계 분석으로 나온 결과는 양측 검정 p-value 0.05 미만을 유의수준으로 정하였다.

III. 결과

1. 연구대상군의 임상적 특성

연구대상군에 해당되는 환자는 총 127명이었다. 각 군에 해당하는 환자는 합병증이 없는 군 38명, 당뇨병성 신증군 48명, 당뇨병성 망막증군 41명이었다. 평균 유병 기간은 세 군 모두에서 10년 이상이었고 평균 당화혈색소는 세 군 모두에서 8% 이상으로 혈당조절이 잘 되지 않았음을 알 수 있었다(표 1).

표 1. 연구대상군의 임상적 특성

	합병증이 없는 군	당뇨병성 신증군	당뇨병성 망막증군
n	38	48	41
평균연령	62.4±8.5	61.7±9.5	61.1±8.7
남자:여자	13:25	27:21	21:20
진단시연령	49±8.7	45.3±8.5	47±7.6
유병 기간	14.4±4.2	16.0±6.6	15.2±5.0
고혈압(명)	15	36	21
당화혈색소(%)	8.9±2.0	9.4±2.1	9.4±2.3
가족력(명)	8	19	13
IBW(%)	110.9±18.0	108.8±13.2	108.9±16.8

2. 정상 대조군의 알도스 환원 효소 microsatellite 대립유전자 빈도

정상인의 알도스 환원 효소 유전자의 microsatellite는 6개의 대립 유전자인 Z-6, Z-4, Z-2, Z, Z+2, Z+4로서 각각 3.2%, 3.9%, 25.4%, 41.1%, 25.4%, 1.9%로 Z라는 대립유전자가 가장 높은 빈도를 차지했다(표 2),(그림 1).

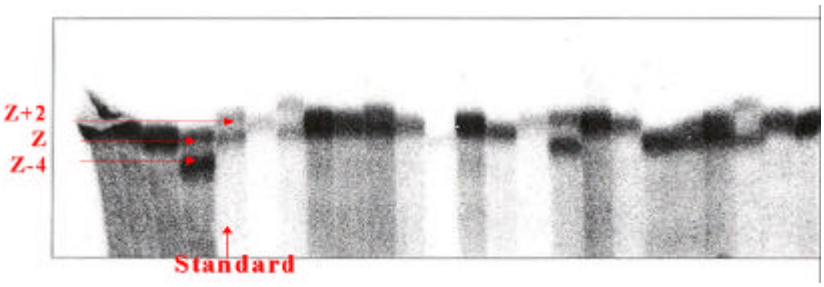

그림1. 알도스 환원효소 AC 반복부위의 PCR 결과

표 2. 알도스 환원 효소 microsatellite 대립유전자 빈도

대립유전자	합병증이 없는 군	당뇨병성 신증군	당뇨병성 망막증군	정상 대조군	P value*
n(%)	76(100)	96(100)	82(100)	102 (100)	
Z-6	0(0)	1(1.0)	0(0)	2(3.2)	>0.05
Z-4	2(2.6)	2(2.0)	1(1.2)	4(3.9)	>0.05
Z-2	19(25)	31(32.2)	28(34.1)	26(25.4)	>0.05
Z	35(46)	45(46.8)	33(40.2)	42(41.1)	>0.05
Z+2	18(23.6)	16(16.6)	19(23.1)	26(25.4)	>0.05
Z+4	2(2.6)	1(1.0)	1(1.2)	2(1.9)	>0.05

* : 합병증이 없는 군과 당뇨병성 신증군 및 당뇨병성 망막증군과 비교함.

3. 연구대상군의 알도스 환원 효소 microsatellite 대립유전자 빈도

당뇨병성 신증과 당뇨병성 망막증의 위험 대립유전자로 알려진 Z-2의 빈도는 합병증이 없는 군과 당뇨병성 신증군, 그리고 당뇨병성 망막증군에서 각각 25%, 32.2%, 34.1%로 나타났으나 합병증이 없는 군보다 통계적으로 의미있게 더 높은 빈도를 나타내지는 못했다(표 2). 당뇨병성 미세혈관 합병증의 방어 대립유전자로 알려진 Z+2의 빈도는 각각 23.6%,16.6%, 23.1%이나 통계적인 의미는 없는 것으로 나타났다(표 2).

4. 정상 대조군 알도스 환원 효소 microsatellite 유전자형 빈도

정상인의 알도스 환원 효소 microsatellite의 유전자형은 Z/Z-2, Z/Z+2, Z/Z 순으로 각각 33.3%, 25.4%, 7.8%를 나타냈으며 Z-2 homozygosity는 5.8%, heterozygosity는 39.2%로 Z-2 대립유전자를 1 copy 이상 가지고 있는 유전자형은 45.5%였다(표 3).

5. 연구대상군 알도스 환원 효소 microsatellite 유전자형 빈도

연구대상군인 3 군 모두에서 유전자형은 Z/Z-2, Z/Z+2, Z/Z순으로 나타났으며 당뇨병성 신증군과 망막증군에서 Z/Z-2 유전자형의 빈도가 합병증이 없는 군보다 높게 나왔으나 통계적인 의미는 없었다(33.3%, 31,7% vs 26.3%, $p>0.05$). 또한 Z/Z+2 유전자의 빈도는 합병증이 없는 군에서 당뇨병성 신증군과 당뇨병성 망막증군보다 높게 나왔지만 통계적인 의미는 없었다(23.6% vs 18.7%,17.0%). Z-2 대립유전자를 최소한 1 copy 이상 가지고 있는 유전자형은 각각 44.7%, 58.4%, 52.0%이며 통계적인 차이는 없는

것으로 나타났다(표 3).

표 3. 알도스 환원 효소 microsatellite 유전자형 빈도

유전자형	합병증이 없는 군	당뇨병성 신증군	당뇨병성 망막증군	정상 대조군	p-value*
n(%)	38(100%)	48(100%)	41(100%)	51(100%)	
Z/Z	7(18.4)	9(18.7)	7(17.0)	4(7.8)	>0.05
Z/Z-2	10(26.3)	16(33.3)	13(31.7)	17(33.3)	>0.05
Z/Z+2	9(23.6)	9(18.7)	7(17.0)	13(25.4)	>0.05
Z-2/Z-2	1(2.6)	5(10.4)	4(9.7)	3(5.8)	>0.05
Z-2/Z+2	6(15.7)	4(8.3)	6(14.6)	3(5.8)	>0.05
Z+2/Z+2	1(2.6)	1(2.0)	4(9.7)	3(5.8)	>0.05
Other	4(10.5)	4(8.3)	2(4.8)	8(15.6)	>0.05

* : 합병증이 없는 군과 당뇨병성 신증군 및 당뇨병성 망막증군과 비교함

IV. 고 찰

알도스 환원 효소 유전자는 당뇨병성 미세혈관 합병증의 병인에 관련되어 있다는 증거들이 제시되면서 실험동물에서 알도스 환원 효소 억제제 (aldose reductase inhibitors)를 사용해서 당뇨병성 미세혈관 합병증 발생을 예방하거나 지연시키는데 효과적이라는 보고들이 있다[22-24]. 그러나 아직까지 임상 실험에서는 이 약들의 효과는 논쟁의 여지가 있으며[25] 이에 알도스 환원 효소가 인간의 당뇨병성 미세혈관 합병증 발생에 있어서 어떤 역할을 하는 지는 분명하지는 않다. 만약 인간에서 알도스 환원 효소가 당뇨병성 미세혈관 합병증 발생에 관여한다면 합병증 발생에서 이 효소가 비정상적으로 발현되거나 활동도가 증가되는 것은 아마도 유전적인 요소 때문일 것으로 생각된다.

제2형 당뇨병에서 알도스 환원 효소 유전자가 당뇨병성 신증의 발생과 관련되어 있을 것이라는 간접적인 증거가 피마 인디언 연구에서 보고되었다[26]. Ko 등은 알도스 환원 효소 유전자의 전사 시작 부위에서 2.1kb 위쪽에 위치한 DNA의 변이가 아주 심한 microsatellite를 찾을 수 있었으며, 홍콩에서 중국인들을 대상으로 한 연구에서 7개의 다른 대립유전자를 확인했다. 이 중 Z-2 대립유전자가 제 2형 당뇨병의 조기 당뇨병성 망막증과 관련되었음을 보고하였다[20]. 영국인 코카시안 제 1형 당뇨병 환자에서 당뇨병성 신증의 발생과 Z-2 대립유전자의 관련성을 보고하였으며 또한 Z+2 대립유전자와 Z/Z+2 유전자형이 당뇨병성 신증 환자에서 감소되어 있어 Z+2 대립유전자가 당뇨병성 미세혈관 합병증의 방어 유전자로서 작용할 가능성을 나타내었다[21].

그러나 본 연구에서는 당뇨병성 미세혈관 합병증의 위험 대립유전자로 제시된 Z-2 대립유전자의 분포는 정상인에서는 25.4%, 당뇨병성 합병증이

없는 군에서는 25%, 당뇨병성 신증 군에서는 32.2%, 당뇨병성 망막증 군에서는 34.1%를 나타냈으나 당뇨병성 합병증이 없는 군과 당뇨병성 신증군 및 망막증군 사이에는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 또한 합병증 발생의 방어 대립유전자로 보고된 Z+2 대립유전자는 각각 25.4%, 23.6%, 16.6%, 23.1%를 나타냈으며 합병증이 없는 군과 당뇨병성 신증군 및 망막증군 사이에는 유의한 차이를 나타내지 않았다.

이상의 결과는 이전의 보고들과 일치하지 않는 소견으로 이런 결과의 원인으로 첫 째 연구대상군의 인종(ethnic group)간의 차이, 즉 알도스 환원 효소 유전자의 다양성(genetic variability)이 피마 인디언에서는 당뇨병성 신증의 발현에 기여하나 한국인 제2형 당뇨병 환자에서 미세혈관 발현에는 영향을 주지 않을 수 있을 것으로 생각된다. 둘째로는 제 1형 당뇨병과 제 2형 당뇨병의 미세혈관 발생 기전이 다를 가능성 등을 고려해 볼 수 있다.

그러나 Moczulski 등은 제 2형 당뇨병에서 당뇨병성 신증과 Z-2 대립유전자가 상관관성이 없다고 보고 하였으며 대규모 가족 연구에서도 알도스 환원 효소 유전자의 promoter 부위의 polymorphism과 당뇨병성 신증과 상관성이 없음을 보고하였다[27].

본 연구에서 당뇨병성 미세혈관 합병증의 발생과 알도스 환원 효소 microsatellite와 상관성을 확인하지 못 했다. 그러나 미세혈관 합병증의 병인에 있어서 여전히 폴리올 경로(polyol pathway)는 중요한 역할을 할 것이며 알도스 환원 효소는 반응제한 효소로서 중요하다. 그러나 이 효소의 발현에는 유전자의 AC polymorphism은 관련이 없고 다른 부위에 의해 조절되는 것으로 생각할 수 있다. 왜냐하면 AC polymorphism이 있는 부위가 5‘ 부위로 다양한 transcription factor들이 존재하는 부위이므로 다른 transcription factor들에 의해 알도스 환원 효소 유전자의 발현이 조절될

수 있을 것이다. 또한 당뇨병성 신증과 관련이 있다고 보고되는 ACE(angiotensin converting enzyme) 유전자의 polymorphism 등 다른 요소에 의해서도 영향을 받을 수 있으므로 당뇨병성 신증과 알도스 환원 효소 유전자의 polymorphism과 상관성이 없는 것으로 나타날 수 있을 것으로 생각한다.

본 연구에서 한가지 아쉬운 점은 알도스 환원 효소 유전자의 polymorphism과 알도스 환원 효소 효소의 조직내 활성도와의 상관관계를 비교하는 실험을 함께 진행했다면 그 관계를 더 명확하게 할 수 있었을 것으로 생각된다. 왜냐하면 당뇨병성 망막증에서 알도스 환원 효소의 활성이 높고 혈구내의 알도스 환원 효소 단백질이 증가되어 있다고 보고하고 있기 때문이다[28]. 또한 당뇨병성 신증과 혈구내 알도스 환원 효소 mRNA level과 상관성이 보고되고 있다[29,30]. 그러나 혈구내의 알도스 환원 효소 단백질이 망막의 모세혈관 단백질을 반영한다고 볼 수 없다. 더구나 고혈당이 알도스 환원 효소를 증가시키기 때문에 혈구내의 알도스 환원 효소 단백질이 높은 것은 단순히 혈당조절이 안 된 것을 반영할 수도 있다[31]. 그러므로 앞으로 혈구내의 알도스 환원 효소의 높은 활성과 당뇨병성 합병증 발생과의 관계를 규명하는 연구가 진행되어야 할 것이다.

아직 당뇨병 환자에서 알도스 환원 효소의 양적이나 질적인 효과가 어떻게 나타나는 지를 알 지 못한다. 그러므로 이 유전자가 발현되는 데에 이 대립유전자나 유전자형의 효과가 무엇인지에 관한 연구가 좀 더 이루어져야 할 것이다.

V. 결　론

본 논문은 한국인 제 2형 당뇨병 환자 127명을 대상으로 당뇨병성 미세혈관 합병증과 관련되어 있다고 보고되는 알도스 환원 효소 유전자 다형성을 조사한 결과 이전의 보고와는 달리 Z-2 대립유전자와 당뇨병성 신증 및 당뇨병성 망막증과 상관 관계를 확인할 수 없었다.또한 당뇨병성 미세혈관 합병증의 방어 대립유전자로 알려진 Z+2 대립유전자와의 상관 관계도 확인할 수 없었다. 이런 결과의 원인으로 인종간의 차이와 알도스 환원 효소 유전자의 활성에는 microsatellite 부위의 다른 transcription factor들이 관련되었을 가능성을 고려해 볼 수 있겠다.

참고문헌

1. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type I (insulin dependent) diabetes : an epidemiological study.Diabetologia 1983;25:496-501.
2. Laffel LMB, Krolewski AS. Epidemiology and clinical impact of diabetic late complications in IDDM. In: Mogensen CE, Standl E, editors. Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications. Berlin: Walter de Gruyter; 1989.p.13-27
3. The Diabetes Control and Complications Trial(DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complicatons in insulin -dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
4. Raskin P. Risk factors for the development of diabetic complications. J Diabetes Complications 1994;8:195-200.
5. Chowdhury TA, Kumar S, Barnett AH, Bain SC. Nephropathy in type I diabetes: the role of genetic factors. Diabetic Med 1995;2: 1059-67.
6. Robinson WG, Kador PF, Kinoshita JH. Retinal capillaries: basement membrane thickening by galatosemia prevented with aldose reductase inhibitor. Science 1983;221:1177-79.
7. Nishmura C, Lou MF, Kinoshita JH. Depletion of myo-inositol and amino acids in galactosemic neuropathy. J Neurochem 1987;49:229-95.
8. Cohen MP. Aldose reductase, glomerular metabolism, and diabetic nephropathy. Metabolism 1986;3(Suppl 1):55-59.
9. Boel E, Selmer J, Flodgaard HJ, Jensen T. Diabetic late complications : will aldose reductase inhibitors or inhibitors of advanced

glycosylation endproduct formation hold promise? J Diabetes Complications 1995;9:104-29.

10. van-Gerven JM, Tjon-A-Tsien AM. The efficacy of aldose reductase inhibitors in the management of diabetic complications: comparison with intensive insulin treament and pancreatic transplantation. Drug Aging 1995;6:9-28.
11. Dvornik D. Hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. In: Porte D, editors. Aldose Reductase Inhibition: An Approach to the Prevention of Diabetic Complications. New York: McGraw-Hill; 1987. p.7-151
12. Baynes JW. Role of oxidative stress in the development of complications of diabetes. Diabetes 1991;40:405-12.
13. Corbett JA, Tilton RG, Change K, Hasan KS, Ido Y, Wang JI, et al. Amino guanidine, a novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents daibetic vascular dysfunction. Diabetes 1992;41:552-56.
14. Williamson JR, Chang K, Frangos M, Hasan KS, Kawamura T, Nyengaard JR,et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. Diabetes 1993;42:801-13.
15. Camerson JR, Cotter MA. The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. Diabetes Metab Rev 1994;10:189-224.
16. Graham A, Health P, Morten JEN, Markham AF. The human aldose r eductase gene maps to chromosome 7q35. Human Genet 1991;86:509-14.
17. Hibberd ML, Millward BA, Wong FS, Demaine AG. T-cell receptor constant β-chain polymorphisms and susceptibility to type I diabetes. Diabetic Med 1992;9:929-33.

18. Patel A, Ratanachaiyavong S, Millward BA, Demaine AG. Polymorphisms of the aldose reductase locus(ALR2) and suscep tibility to diabetic microvascular complications. Adv Exp Mol Biol 1993;328:325-32.
19. Patel A, Hibberd ML, Millward BA, Demaine AG. Chromosome 7q35 and susceptibility to diabetic microvascular complications. J Diabetes Complications 1996;10:62-67.
20. Ko BC-B, Lan KS-L, Wat NM-S, Chung SS-M. An (A-C)n dinucleotide repeat polymorphic marker at the 5'end of the aldose reductase gene is associated with early-onset diabetic retinopathy in NIDDM patients. Diabetes 1995;44:727-32.
21. Heesom AE, Hibberd ML, Millward A, Demaine AG. Polymorphism in the 5'-end of the aldose reductase gene is strongly associated with the development of diabetic nephropahty in type I diabetes. Diabetes 1997;46:287-91.
22. Jennings PE, Nightingale S, Le Guen C, Lawson N, Williamson JR, Hoffman P, et al. Prolonged aldose reductase inhibition in chronic peripheral diabetic neuropathy: effects on micro angiopathy. Diabetic Med 1990;7:63-68.
23. Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE. Reduction of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric IDDM patients by 6 month of aldose reductase inhibition. Diabetes 1991;40:527-31.
24. Passariello N, Sepe J, Marrazzo G, De Cicco A, Peluso A, Pisano MC, et al. Effect of aldose reductase inhibitor(tolrestat) on urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in IDDM subjects with nephropathy. Diabetes Care 1993;16:789-95.
25. Frank RN. Aldose reductase controversy. Diabetes 1994;43:169-72.
26. Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, Kobes S, Bennett PH, Knowler

WC, Pima Indian Genes Group. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indian with type 2 diabetes. Diabetes 1998;47:821-30.

27. Moczulski DK, Burak W, Doria A, Zychma M, Zukowska-Szczechowska E, Warram JH. The role of aldose reductase gene in the suscep tibility to diabetic nephropathy in Type II (non-insulin -dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1999;42:94-97.
28. Dent MT, Tebbs SE, Gonzalez AM, Ward JD, Wilson RM. Neutrophil aldose reductase activity and its association with established diabetic microvascular complications. Diabetic Med 1991;8:439-42.
29. Shah VO, Scavini M, Nikolic J, Sun Y, Vai S, Griffith KJ, et al. Z-2 microsatellite allele is linked to increased expressive of the aldose reductase gene in diabetic nephropathy. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2886-91.
30. Ghahary A. Increased aldose reductase activity, immunoreactivi ty,& mRNA in strepzotocin-induced diabetic rats. Diabetes 1993;36 :808-12.

Abstract

Diabetic microvascular complication and the diversity of aldose reductase gene polymorphism in Koreans with type 2 diabetes mellitus

Hyo Kyoung Park

Brain Korea 21 Project for Medical Science
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hyun Chul Lee)

Recent studies suggest that the gene encoding aldose reductase, the enzyme that converts glucose to sorbitol, may confer susceptibility to microvascular disease. To study the relationship between the Aldose reductase gene and Korean type II diabetic microvascular complications such as diabetic nephropathy and diabetic retinopathy, DNA from 127 Korean patients with type II diabetes and 51 normal healthy control people were types for an (AC)n dinucleotide repeat polymorphic marker in the 5'-region of the Aldose reductase gene using polymerase chain reaction (PCR). No significant difference in the frequency of the putative risk allele Z-2 was found in patients with nephropathy group and retinopathy group compared with uncomplicated group.(32.2%, 34.1% vs 25.1%, respectively, χ^2=, $p>0.05$) ; similarly no difference among the study groups was found for the frequency of the putative protective

allele Z+2 . In conclusion, the results of our study in Korean type II diabetes do not support the hypothesis that the 5'-Aldose reductase polymorphism in the Aldose reductase gene contributes to susceptibility to diabetic microvascular complications

---

Keywords: type II diabtes mellitus, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, aldose reductase gene polymorphism,