

한국인에서 Kir6.2 유전자 E23K 다형성과 체지방 분포의 연관성 연구

박채린[†], 서영성[†], 김대현, 김대광^{1,2,3}

계명대학교 의과대학 가정의학교실, ¹해부학교실,
²의학유전연구소, ³한빛의학유전연구소

간추림 : 비만은 에너지소비, 음식 섭취량 및 신체활동 등의 상호작용으로 발생하며 각각의 요소들은 유전자의 영향을 받기도 한다. 현재까지 알려진 비만관련 유전자는 200가지 이상이며, 이중 Kir6.2는 이자 β -세포의 K_{ATP} 통로 구멍을 둘러싸는 요소로, 이곳의 변이는 K 통로의 능력이 감소되고 인슐린 분비능력을 감소시켜 제2형 당뇨병에 걸리기 쉽게 된다. 또한 2형 당뇨병과 비만과의 관계도 잘 알려져 있는데, 이에 한국인에서 Kir6.2 유전자 중 E23K의 다형성과 비만과의 관계와 혈당 및 혈중 지질과의 관계에 대해서 알아보았다.

비만클리닉을 방문한 환자 중 본 연구에 동의한 164명을 대상으로 하였다. 총몸지방량, 배 피부지방량 및 내장지방량 신체계측을 시행하였고, 공복시 혈당, 지질, 혈중 C-reactive protein을 측정하였다. Kir6.2 유전자 E23K 다형성은 각각 E/E, E/K, K/K 변이 군으로 나누었다.

E/E, E/K, K/K 변이는 각각 24, 79, 61명이었고, 이들의 분산분석 결과 K/K 변이는 E/E 야생형군에 비해 내장지방($P < 0.05$), 총콜레스테롤($P < 0.05$)과 유의한 차이가 있었다. 그러나 공복혈당, 총 콜레스테롤이외의 혈중지질 및 피부지방량은 다형성에 따른 차이가 없었다.

일부 한국인에 있어서 Kir6.2 E23K 다형성에 따라 내장지방 분포와 혈중 콜레스테롤에서 유의한 차이가 있었다.

(2010년 2월 12일 접수, 2010년 3월 18일 수정접수, 2010년 3월 19일 게재승인)

찾아보기 낱말 : Kir6.2 다형성, 내장지방, 총콜레스테롤

서 론

비만은 에너지소비, 섭취영양소 구성, 음식 섭취량 및 신체활동 등의 상호작용으로 발생하며 각각의 요소들은 유전자의 영향을 받는다(Woods 등 1998). 비만의 원인 중 유전적 영향에 대한 기존의 연구에서 직계 가족간의 신체비만지수(Body Mass Index, 이하 BMI)가 관련성이 높았으나(Bouchard 등 1988, Tambs 등 1992), 환경적 요인의 개입을 배제하기 쉽지 않다. 그러나 다른 환경에서 성장하였더라도 이란

성 쌍생아보다 일란성 쌍생아들의 BMI에서 높은 상관성을 보인 것과, 입양자 연구에서 생부모와의 BMI 관련성이 현재 부모의 BMI 관련성보다 높았던 사실로 소아기 및 성인기에서 체중에 미치는 유전적 영향을 추정해 볼 수 있다(Stunkard 등 1986, Sorensen 등 1992, Sorensen 1995). 또한 비만의 유전적 요인에 대한 장기적인 연구에 따르면 혈족인 가족과 입양 가족 간의 체지방 분포 및 비만정도가 차이가 있으며(Fabitz 등 1994, Allison 등 1996), 종족에 따라 비만정도가 다르고 가족간 지방분포도가 유사하므로 비만의 결정에 유전 요인이 40~70%를 차지하는 것으로 보고되었다(Comuzzie와 Allison 1998).

2005년 말까지 알려진 비만관련 유전자는 약 250

[†] 공동 제1저자로 동등한 역할을 수행하였음.

교신저자: 김대광 (계명대학교 의과대학 해부학교실)

전자우편: dkkimmd@kmu.ac.kr

가지 이상으로(Rankinen 등 2006), 이들 유전자들의 이상이 비만증의 발병과 관련이 많으리라 생각된다. 제2형 당뇨병과의 관련성이 입증된 PPAR γ (Peroxisome proliferator activated receptor) 유전자의 Pro12A1a 다형성과 비만과의 관계를 다룬 연구들이 있었고(Altshuler 등 2000), 최근 ATP에 반응하는 칼륨통로(이하 K_{ATP} 통로)의 변이와 당뇨병과의 상관성을 다룬 연구들이 있다(Nielsen 등 2003).

K_{ATP} 통로는 신경세포, 이자 β -세포, 근세포, 신장과 간세포 등 다양한 종류의 장기에 존재하며, 이는 4개의 술폰닐우레아수용체(sulfonylurea receptor)와, 4개의 Kir6.2로 이루어져 있다(Aguilar-Bryan 등 1995, Sakura 등 1995). 이중 Kir6.2는 ATP에 반응하는 칼륨통로의 구멍을 구성하는 요소로, 포도당이 증가하면 β -세포 미토콘드리아내 포도당 대사가 증가하여 ATP 형성을 촉진하고, 증가된 세포질내 ATP는 K_{ATP} 통로를 닫아 칼륨 이온의 유출을 감소시켜 세포막을 탈분극 시킨다. 이후 세포내 칼슘이온이 증가하여 인슐린을 내포한 과립들을 유출하게 된다. 따라서 K_{ATP} 통로의 유전적 변이는 ATP에 대한 칼륨 통로의 능력을 감소시켜 인슐린 분비능력을 감소시키고, 결국 제2형 당뇨병에 걸리기 쉽게 된다(Ashcroft와 Rorsman 1989). 포도당 외에도 유리지방산도 인슐린 분비를 증가시키는데, 유리지방산이 acyl-CoA syntetase-1(이하 ACS-1)에 의해 에스테르화된 long-chain acyl-CoA ester(이하 LC-CoAs)는 ATP 형성을 촉진하여 K_{ATP} 통로를 닫게 한다(Branstrom 등 1998).

Kir6.2 유전자 다형성으로 혼한 것은 3가지가 보고되었으며 특히 E23K 다형성과 당뇨병과의 관련성에 대하여 연구가 많이 되고 있다(Hani 등 1998). E23K는 Kir6.2 하위요소 근위부의 N말단 꼬리에 위치한 하나의 뉴클레오타이드 다형성으로(single nucleotide polymorphism), 글루타메이트(E)가 라이신(K)로 대체되는 것이다. 이러한 E23K 다형성은 야생형의 E/E, 이형접합의 E/K, 동종접합의 K/K 세 군으로 나눌 수 있다. Kir6.2 E23K 다형성에서 당불내성에 대한 교차비(odds ratio)는 메타분석 결과 E/E 군에 비해 E/K나 K/K 군에서 그 비가 유의하게 증가한다고 보

고되었다(Hansen 등 1997). 또한, Kir6.2 E23K 다형성과 경구포도당부하검사(oral glucose tolerance test, 이하 OGTT) 후 인슐린 반응 장애 및 제2형 당뇨병과의 관계를 다룬 Nielsen 등(2003)의 연구에서 E/K, K/K 다형성 군에서 E/E군에 비해 경구 포도당 섭취 후 인슐린 분비가 의미있게 감소하였고, Kir6.2 E23K 다형성군에서 유의하게 BMI 및 허리-엉덩이 둘레비의 차이가 있었다.

또한 비만인 사람과 제2형 당뇨병 환자에서 혈중 유리지방산이 장기적으로 증가되어, LC-CoAs가 세포내 축적되게 된다. 이자 β -세포 내에서 LC-CoA 분자와 K_{ATP} 통로가 반응하여 통로 활동도를 높이고, 칼륨 방출을 증가시키게 된다. 따라서, 이자 β -세포의 전기적 흥분력을 감소시켜 인슐린 분비에 장애가 생긴다. 야생형에 비해 다형성 K_{ATP} 통로에서 유리지방산에 의한 전기적 자극이 증가하게 되고, 따라서 비슷한 LC-CoA 농도하에서는 다형성 K_{ATP} 통로 군에서 세포 흥분성이 감소되는 효과를 나타낸다.

최근 이러한 E23K Kir6.2 다형성과 당뇨병과의 관련성 연구(Niesen 등 2003)는 있으나 비만과의 관련성 연구는 부족하므로, 이에 한국인에서 E23K Kir6.2 다형성과 체지방 분포, 혈당 및 지질과의 관계에 대해서 알아보았다.

재료 및 방법

1. 연구대상

2004년 2월부터 2005년 12월까지 계명대학교 동산의료원 비만클리닉을 방문한 환자 중 본 연구에 동의한 20세 이상 남녀 성인 164명을 대상으로 하였으며, 갑상선 기능장애, 당뇨병, 부신피질호르몬 복용자 및 신장기능장애자는 제외하였다.

2. 신체계측, 공복혈당, 혈중지질 및 지방분포 측정

신체계측은 본 연구의 목적과 취지를 이해한 연구보조자로 하여금 키-체중 자동측정계(FA-94H,

Fanics, 한국)를 이용하여 측정하였고, 허리둘레와 엉덩이둘레는 줄자를 이용하여 날숨 후 편한 상태에서 서서 배꼽을 지나는 선을 허리둘레 길이로 하였고, 엉덩이 둘레 중 가장 큰 둘레선을 엉덩이둘레 길이로 하여 측정하였으며 허리-엉덩이둘레비 (waist hip ratio, 이하 WHR)를 구하였다. BMI는 몸무게 (kg)를 키(m)의 제곱으로 나눈 값으로 구하였다. 총 몸지방량은 DEXA (DPX-L, LUNAR, USA)를 이용하여 측정하였고, 배지방량은 전산화단층촬영을 이용하여 (Somatom Plus 32, Siemens, Germany) 4번 허리뼈높이에서 촬영한 후 내장된 컴퓨터를 이용하여 -30에서 -190 Hounsfield Unit인 지방을 배피부 밑지방, 내장지방 및 내장지방량/배피부밑지방량 (Visceral fat amount/Subcutaneous fat amount, VSR)으로 나누어 계산하였다.

공복시 혈당의 혈청 지질의 측정은 공복 10시간 후 총콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 혈당을 측정하였고, 저밀도 콜레스테롤은 Friedewald 공식을 이용하여 총콜레스테롤에서 중성지방을 5로 나눈 값과 고밀도콜레스테롤을 뺀 값으로 계산하였다.

3. 유전자 분석

DNA는 모든 대상군에서 10 mL의 말초 혈액을 채혈하여 분리하였다. 건조시킨 DNA를 TE 완충용액 (10 mM Tris HCL, pH 8.0 1 mM EDTA)에 녹여 분광광도계로 측정한 후 -70°C에 보관하였다. Kir6.2 부위를 포함하는 뉴클레오타이드가 증폭되도록 primer 제작을 의뢰 (바이오닉스(주), 한국)하여 합성하였다. Sense primer의 서열은 5'-gactctgcagtgaggcccta-3'이었고, antisense primer는 5'-acgttgacagttgcctttctt-3'이었다. 연쇄증합반응용액은 PCR 시험관에 100 ng의 DNA, 0.2 pM antisense primer, 0.2 pM sense primer, 2.5 mM dNTP, 1.5 mM MgCl₂, 2 unit의 taq polymerase, PCR 완충액 (10 mM Tris-HCl, 50 mM KCl 0.1% Triton X-100)을 넣고 총 반응액은 30 µL가 되도록 하였다. DNA 증폭을 위한 PCR은 반응혼합액을 95°C 10분간 가열하여 template DNA를 단일체로 변성시키고 (denaturation), 이후부터 변성을 95°C

에서 30초, 결합 (annealing)을 60°C에서 30초, 연장 (extension)을 72°C에서 30초 동안 시행하도록 한 주기를 설정하고 35주기 동안 DNA를 증폭한 후 마지막 연장은 72°C에서 7분간 유지하였다. Kir6.2 E23K 다형성 확인을 위해 제한절편길이 다양성 (RFLP) 분석은 PCR 생성물 5 µL을 제한 효소인 BanII를 반응용 완충액 2 µL와 혼합한 후 60°C에서 반응시켰다. 반응이 끝난 용액을 각각 3% metaphor agarose 겔을 이용하여 20분간 전기영동하고 ethidium bromide 용액으로 염색한 다음 제한효소에 의해 절단된 DNA 분절로 이루어진 띠를 관찰하였다. PCR 생성물은 210 bp이며 178 bp, 32 bp만 보이면 야생형 (E/E), 170 bp, 150 bp, 32 bp, 28 bp를 보이면 이형접합 (E/K), 150 bp, 32 bp, 28 bp가 보이면 동형접합 (K/K)로 판정하였다 (Fig. 1).

4. 통계분석

본 연구에서의 자료 분석은 SPSS 프로그램 (version 12.0)을 이용하여 전산처리 하였다. 자료는 평균±표준편차로 표시하였다. 대상군의 Kir6.2 E23K 다형성 세 군과 신체계측지수 및 각종 변수들의 차이는 ANOVA를 이용하였고, 사후검정은 Turkey 법을 사용하였다. 유의한 P 값은 0.05 미만일 경우로 하였다.

결 과

1. 연구대상자들의 일반적 특성

대상군의 일반적 특징은 Table 1에 기록하였다. 연령은 38.9±12.19세였고, 남녀비는 약 1:2였으며, BMI는 27.9±5.25 kg/m², 총콜레스테롤은 191.9±45.68 mg/dL이었다 (Table 1).

2. 유전자 다형성의 확인

Kir6.2 다형성에서 E/E 야생형은 24명으로 14.6%였고, E/K 이형접합군은 79명으로 48.2%, K/K 동형

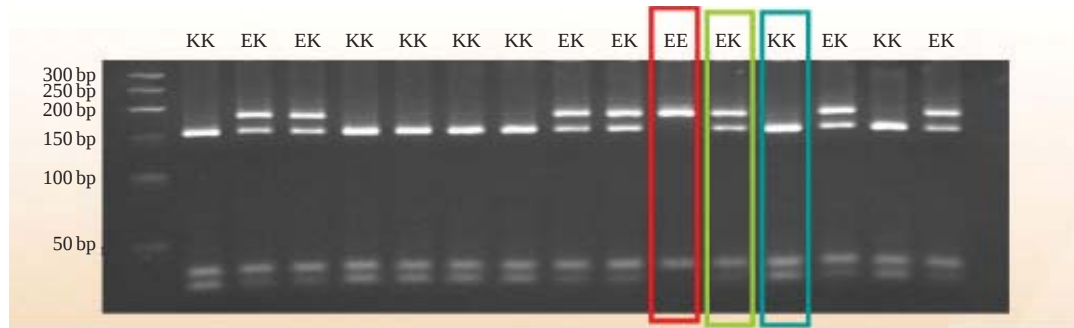


Fig. 1. Electrophoresis of Kir6.2 E23K polymorphism. EE (wild type homozygotes): 178 bp, 32 bp; EK (heterozygotes): 170 bp, 150 bp, 32 bp, 28 bp; KK (mutant homozygotes): 150 bp, 32 bp, 28 bp.

Table 1. Comparisons of anthropometric and biochemical data according to Kir6.2. E23K polymorphism

	Normal homozygotes (E/E)	Heterozygote (E/K)	Mutant homozygotes (K/K)	P
Numbers (%)	24 (14.6)	79 (48.2)	61 (37.2)	
Age (years)	35.2 ± 12.48	38.6 ± 11.79	40.9 ± 12.35	NS
Sex (male/female)	6/18*	29/50	19/42	NS
Waist circumference (cm)	85.9 ± 11.05	89.9 ± 12.81	90.3 ± 12.27	NS
Hip circumference (cm)	98.2 ± 6.08	100.7 ± 7.72	99.9 ± 8.83	NS
Fat mass (kg) by DEXA	30.1 ± 7.24	29.8 ± 7.64	30.5 ± 7.75	NS
BMI (kg/m ²)	26.6 ± 4.49	27.9 ± 5.33	28.6 ± 5.39	NS
Subcutaneous fat (cm ²)	238.2 ± 95.15	237.0 ± 123.19	231.4 ± 100.68	NS
Visceral fat (cm ²)	96.4 ± 51.31	121.8 ± 71.17	136.6 ± 66.98 [†]	< 0.05
Serum total cholesterol (mg/dL)	175.6 ± 41.08	186.3 ± 39.32 [†]	205.8 ± 51.64 [†]	< 0.05
Serum triglyceride (mg/dL)	109.1 ± 68.65	132.0 ± 87.34	156.9 ± 107.96	NS
Serum HDL cholesterol (mg/dL)	53.2 ± 13.39	49.1 ± 10.79	50.9 ± 13.15	NS
Fasting blood glucose (mg/dL)	85.8 ± 19.53	92.2 ± 22.44	89.5 ± 21.12	NS

BMI: Body mass index; HDL: High Density Lipoprotein; NS: nonspecific; *Data are presented are number. Data represents mean ± SD; [†]: P < 0.05, EE vs KK; [‡]: P < 0.05, EE vs EK; ANOVA test and Turkey's post hoc test were used.

집합군은 61명으로 37.2%였다. 유전자 빈도는 Hardy-Weinberg 평형을 만족하였다(Table 1).

3. 유전자 다형성에 따른 임상적 특징

E/E, E/K, K/K 변이 그룹들의 ANOVA 검사 결과 E/E 야생형군에서 내장지방량이 $96.4 \pm 51.31 \text{ cm}^2$, K/K 이형접합군에서 내장지방량이 $136.6 \pm 66.98 \text{ cm}^2$ 로 이형접합군에서 내장지방이 유의하게 많아, 다형성에 따른 내장지방량의 차이가 있었다($P < 0.05$). 혈중 총콜레스테롤은 E/E 야생형군의 $109.1 \pm 68.65 \text{ mg/dL}$ 보다 E/K 이형접합군의 총콜레스테롤이 $132.0 \pm 87.34 \text{ mg/dL}$ 로 E/E 군에 비해 E/K 군의 총콜레스

테롤이 유의하게 높았고, 또한 E/K 이형접합군의 $132.0 \pm 87.34 \text{ mg/dL}$ 보다 K/K 동형접합군의 총콜레스테롤이 $156.9 \pm 107.96 \text{ mg/dL}$ 로 E/K 군에 비해 K/K 군의 총콜레스테롤이 유의하게 높았다($P < 0.05$). 그러나 인슐린, 렙틴, 허리둘레, 엉덩이 둘레, BMI, 피하지방, 중성지방, 고밀도콜레스테롤 및 혈당은 유전자 다형성에 따른 차이가 없었다(Table 1).

고 찰

비만은 서구인에서 가장 흔한 건강문제로서 예방 가능한 심혈관계 질환의 위험요인 중 하나이다. 최근

우리나라도 식생활 양식의 변화와 신체활동량의 감소로 비만증이 급증하고 비만관련 질환의 발병률도 증가하고 있다. 비만은 에너지의 섭취와 소비의 불균형으로 인해 지방조직의 병적인 축적으로 초래되며 생활양식의 변화와 같은 환경적 요인과 유전적 요인의 상호작용으로 발생한다(Rosenbaum 등 1997).

비만증의 원인을 밝히기 위한 유전자 돌연변이 연구는 비만증의 유병률이 높고 비만관련 질환이 많은 서구인들을 대상으로 먼저 시도되었다(Ristow 등 1998). Ristow 등(1998)은 인슐린 저항성과 지방세포 분화에 영향을 줄 수 있는 PPAR- γ 2 유전자의 돌연변이를 확인하였고, Beamer 등(1998)도 PPAR γ 2 유전자의 Pro12A1a 다형성이 비만증과 관련이 있음을 보고하였다.

K_{ATP} 통로의 변이와 당뇨병과의 상관성을 다룬 연구로 Nielsen 등(2003)은 519명의 당내성과 무관한 이들을 대상으로 Kir6.2 E23K 다형성과 OGTT 후 인슐린 반응 장애 및 2형 당뇨병과의 관련성 연구 결과, E/K군과 K/K 다형성군에서 E/E군에 비해 경구 포도당 섭취 후 인슐린 분비가 의미있게 감소하였고, Kir6.2 E23K 다형성군에서 유의하게 BMI 및 허리-엉덩이둘레비의 차이가 있음을 밝혔다.

동양인을 대상으로 한 연구로는 Yokoi 등(2006)에 의한 연구가 있는데, 이 연구에서는 E23K 다형성과 당뇨병과의 상관성이 적음을 발표하였고, Koo 등(2007)의 한국인에 대한 연구에서는 E23K 다형성과 제2형 당뇨병과 상관성이 높음을 발표한 바 있다.

본 연구에서는 일부 한국인에서 Kir6.2 E23K 다형성에 따른 비만 관련 지표들 간의 차이에 대해 알아보고자 하였고, 포함된 비만관련 지표들에는 허리, 엉덩이 둘레, 체지방량, BMI, 복부피부밀 및 내장지방량, 혈중 총콜레스테롤, 중성지방이 있다. Nielsen 등(2003)의 연구에서는 E/E, E/K군에 비해서 K/K 동형접합군에서 BMI와 허리-엉덩이둘레비가 유의하게 차이가 있음을 밝힌 바 있으나, 다른 비만관련 인자들-체지방량, 피하 및 내장지방량, 혈중 총콜레스테롤 및 중성지방-과의 연관성은 다루지 않았다. 본 연구에서는 Nielsen 등(2003)의 연구 결과와는

다르게 BMI와 Kir6.2 E23K 다형성과의 연관성은 유의한 차이를 보이지 않았고, 내장지방과 총콜레스테롤과는 유의한 연관성이 있음을 보였다. 또한 각 군간의 유의성을 보기 위한 사후검정 결과상에서는 내장지방은 E/E군과 K/K군간에 유의한 차이를 보였고, 혈중 총콜레스테롤은 E/E군과 E/K군, E/K군과 K/K군 모두에서 유의한 차이가 있었다.

이상의 연구결과, 한국인에서도 Kir6.2 E23K 다형성은 내장지방 및 총콜레스테롤과 관련이 있음을 추정할 수 있으나, 이는 당뇨병으로 인한 관련성인지, 당뇨병은 독립적으로 관련성이 있는지는 설명할 수가 없다. 또한 앞서 기술한 바와 같이 포도당 외에도 유리지방산도 인슐린 분비를 증가시키는데, 비만인 사람과 제2형 당뇨병 환자에서 혈중 유리지방산은 장기적으로 증가되어 있어 이는 K_{ATP} 통로의 흥분성을 감소시키고, 이러한 상황에서 K_{ATP} 통로의 변이는 이러한 흥분성 감소를 더 악화시켜 인슐린 분비 능력을 악화시키고, 당뇨병을 통해서든, 통하지 않던 비만을 더 악화시킬 수 있다는 가정을 할 수 있다.

본 연구의 한계점은 제2형 당뇨병과 비만은 다인자적인 특성상 한 가지 유전자 다형성만으로 상대위험도를 측정하기 어렵다는 점과, 작은 규모의 대상군으로 인한 결과의 일반화가 어렵다는 점이다.

그럼에도 본 연구에서 Kir6.2 E23K 유전자 다형성에 따른 내장지방의 분포 차이를 보여준 것은 의미있는 것으로 생각되며, 한국인을 대상으로한 여러 비만관련 유전자들의 작용과 비만표현형에 대한 추가적이고 대규모적인 연구가 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

- Aguilar-Bryan L, Lichols CG, Wechsler SW, Clement JP, Boyd AE, III, González G, Herrera-Sosa H, Nguy K, Bryan J, Nelson DA : Cloning of the beta ell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. Science 268: 423-426, 1995.
- Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Hayakawa K : The heretability of body mass index among an international sample of monozygotic twin reared apart.

- Int J Obes Relat Metab Disord 20: 501-506, 1996.
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J : The common PPAR γ Pro12A1a polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. Nat Genet 26: 76-80, 2000.
- Ashcroft FM, Rorsman P : Electrophysiology of the pancreatic beta-cell. Prog Biophys Mol Biol 54: 87-143, 1989.
- Beamer BA, Yen CJ, Andersen RE, Muller D, Elahi D, Che-skin LJ, Andres R, Roth J, Shuldiner AR : Association of the Pro12A1a variant in the peroxisome proliferators-activated receptor- γ 2 gene with obesity in two Caucasian populations. Diabetes 47: 1806-1808, 1998.
- Bouchard C, Perusse L, Leblanc C, Tremblay A, Theriault G. Inheritance of the amount and distribution of human body fat. Int J Obes 12: 205-215, 1988.
- Branstrom R, Leibiger IB, Leibiger B, Corkey BE, Berggren PO, Larsson O : Long chain coenzyme A esters activate the pore-forming subunit (Kir6.2) of the ATP-regulated potassium channel. J Biol Chem 273: 31395-31400, 1998.
- Chagnon YC, Perusse L, Weisnagel SJ, Rankinen T, Bouchard C : The human Obesity gene map: The 1999 update. Obes Res 8: 89-117, 2000.
- Comuzzie AG, Allison DB : The search for human obesity genes. Science 280: 1374-1377, 1998.
- Fabitz RR, Sholinsky P, Carmelli D : Genetic influences on adult weight gain and maximum body mass index in male twins. Am J Epidemiol 140: 711-720, 1994.
- 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 suggest a role in the polygenic basis of type II diabetes mellitus in Caucasians. Diabetologia 41: 1511-1515, 1998.
- Hansen L, Echwald SM, Hansen T, Uggammar SA, Clausen JO, Pedersen O : Amino acid polymorphisms in the ATP-regulatable inward rectifier Kir6.2 and their relationships to glucose and tolbutamide-induced insulin secretion, the insulin sensitivity index, and NIDDM. Diabetes 46: 508-512, 1997.
- Koo BK, Cho YM, Park BL, Cheong HS, Shin HD, Jang HC, Kim SY, Lee HK, Park KS : Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. Diabetes Med 24: 178-186, 2007.
- Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL : Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. JAMA 272: 205-211, 1994.
- Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, Echwald SM, Drivsholm T, Glümer C, Thorsteinsson B, Borch-Johnsen K, Hansen T, Pedersen O : The E23K variant of Kir6.2 associated with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. Diabetes 52: 573-577, 2003.
- Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR : Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. N Engl J Med 339: 953-959, 1998.
- Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J : Obesity. N Engl J Med 337: 396-407, 1997.
- Sakura H, Ammala C, Smith PA, Gribble FM, Ashcroft FM : Cloning and functional expression of the cDNA encoding a novel ATP-sensitive potassium channel subunit expressed in pancreatic beta-cells, brain, heart and skeletal muscle. FEBS Lett 377: 338-344, 1995.
- Sorensen TI, Holst C, Stunkard AJ, Skovgaard LT : Correlations of body mass index of adult adopters and their biological and adoptive relatives. Int J Obes Relat Metab Disord 16: 227-236, 1992.
- Sorensen TI : The genetics of obesity. Metabolism 44(Suppl 3): 4-6, 1995.
- Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z : A twin study of human obesity. JAMA 256: 51-54, 1986.
- Tambs K, Moum T, Eaves L : Genetic and environmental contributions to the variance of the body mass index in a Norwegian sample of first and second degree relatives. Am J Hum Bio 3: 257-269, 1992.
- Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW : Signals that regulated food intake and energy homeostasis. Science 280: 1378-1383, 1988.
- 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: 2379-2386, 2006.

Abstract

The Association Study of Kir6.2 E23K Polymorphism and Fat Distribution in Koreans

Chae-Rin Park[†], Young-Sung Suh[†], Dae-Hyun Kim, Dae-Kwang Kim^{1,2,3}

Department of Family Medicine, Keimyung University School of Medicine

¹*Department of Anatomy, Keimyung University School of Medicine*

²*Institute for Medical Genetics, Keimyung University, Daegu, Korea*

³*Hanvit Institute for Medical Genetics, Daegu, Korea*

Obesity is caused by interactions of energy consumption, amount of food intake, physical activity and etc, and these elements are influenced by genetic factors. Obesity related genes which have been known by now are over 200. One of these is Kir6.2 which forms the pore region of K_{ATP} channel, and genetic variation of which may result in altered β -cell electrical activity, insulin secretion, glucose homeostasis, and increased susceptibility to type 2 diabetes. Therefore, the purpose of this study was to examine the relationship between Kir6.2 E23K polymorphism and fat distribution or metabolic profiles in Korean.

A total of 164 patients who visited Dongsan Medical Center Obesity Clinic from February 2004 to December 2005, were enrolled in this study. Screening for Kir6.2 polymorphism carried out by PCR-RFLP analyses. We divided this group into three groups E/E, E/K, K/K. Serum lipid and blood glucose were measured by autoanalyzer. Visceral fat amount and subcutaneous fat by abdominal CT, total fat mass by DEXA were measured.

The subjects of E/E, E/K, K/K genotypes were 24, 79, and 61, respectively. The results of ANOVA analysis was that subjects with the K/K genotypes had more visceral fat amount ($P < 0.05$) and higher total cholesterol levels ($P < 0.05$) than E/E subjects group.

Visceral fat amount and serum total cholesterol were significantly different according to Kir6.2 E23K polymorphism. Therefore, Kir6.2 polymorphism may act on fat distribution in Koreans.

Key words : Kir6.2 polymorphism, Visceral fat, Total cholesterol

[†] These authors contributed equally to this work.

Correspondence to : Dae-Kwang Kim (Department of Anatomy, Keimyung University School of Medicine)
E-mail : dkkimmd@kmu.ac.ar