

당뇨병성 신증 환자에서 초음파로 관찰된 경동맥 두께와 Angiotensin Converting Enzyme 유전자와 Apo E 유전자다형성에 대한 연구

전북대학교 의과대학 내과학교실

김 원 · 박성광 · 강성귀

Angiotensin II는 엔지오텐신 전환효소 (ACE)에 의해서 생성되는 강력한 혈관수축제로서 죽상동맥경화에 관여하는 것으로 알려져있다. ACE 유전자다형성에 따라 조직과 혈청내 ACE의 활동성이 차이가 있기 때문에 ACE 유전자형에 따라 죽상동맥경화에 미치는 영향이 다를 것으로 추정된다. Apo E 지단백은 혈청 지질의 대사 및 항상성에 중요한 역할을 하며, Apo E 유전자다형성은 혈청 지질의 형태와 수준에 변화를 주어 고지혈증을 일으키고 이에 따라 죽상동맥경화와 관련된 질환을 유발시킬 수 있다. 최근 apo E 지단백 유전자의 다형성에 따라 관상동맥 질환의 발생 빈도에 차이가 있음이 보고되었다. 따라서 이 연구에서는 죽상동맥경화의 정도를 측정하기 위해 비침습적 방법중의 하나인 고해상도 초음파법으로 당뇨병성 신증 환자의 총경동맥 내막 중막 두께와 ACE 유전자, Apo E 유전자 다형성과의 연관성에 대하여 연구하고자 하였다.

인슐린 의존형 또는 인슐린 비의존형 당뇨병 환자중 24시간 뇨 단백정량검사서 500mg 이상인 환자 92명을 대상군으로 하였다. 경동맥 초음파 검사는 앙와위 상태에서 고해상도 초음파 기기의 10MHz 선상 탐촉자를 이용하여 총경동맥 부위에서 가장 두꺼운 부위의 내막 중막 두께를 측정하였다. ACE 유전자형은 말초혈액에서 DNA을 추출한 후 ACE 유전자의 intron 16번 부위를 증합효소 연쇄반응을 사용하여 증폭한 후 2% agarose gel에서 전기영동을 실시하여 결정하였다. Apo E 유전자다형성은 말초 혈액구를 이용한 Modified ARMS(Amplification Refractory Mutation System)을 사용하여 유전자형 분석을 실시하였고, 증합효소 연쇄반응과 전기 영동과정을 거쳐 3개의 표현형군 E2형, E3형, E4형을 확인하였다.

환자군은 남자 50명, 여자 42명이었고 혈청 크레아티닌은 1.0 ± 0.04 mg/dl(평균 \pm 표준오차), 24시간 뇨단백량은 $1,503 \pm 224$ mg/day이었다.

ACE 유전자형의 분포가 DD형 16%, ID형 49%, II형 35%으로 정상인에서의 분포(DD : 19%, ID : 41%, II : 40%)와 유의한 차이가 없었다. ACE 유전자형에 따른 총경동맥 내막 중막 두께는 DD형 1.3 ± 0.3 mm, ID형 1.2 ± 0.2 mm, II형 1.0 ± 0.2 mm으로 DD 유전자형에서 더 두꺼운 경향을 보였으나 통계학적으로 의의가 없었다. 환자의 나이, 성별, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방, 혈압, body mass index(BMI), 흡연빈도 등은 각 ACE 유전자형에 따라 차이가 없었다.

Apo E 유전자형의 분포에서 E2형 8%, E3형 76%, E4형 16%으로 정상군(E2형 7%, E3

형 81%, E4형 12%)과 유의한 차이가 없었다. Apo E 유전자형에 따른 총경동맥 내막 중막 두께는 E2형 $1.1 \pm 0.2\text{mm}$, E3형 $1.3 \pm 0.2\text{mm}$, E4형 $1.7 \pm 0.2\text{mm}$ 으로 E4 형에서 통계학적으로 유의하게 두꺼웠다($P < 0.05$). 나이, 성별, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, 혈압, BMI, 흡연빈도도 각 Apo E 유전자형에 따라 차이가 없었다.

단변량분석(simple logistic regression analysis)에서 24시간 뇨단백량, 이환기간, 총콜레스테롤, 흡연여부, 나이, LDL 콜레스테롤, ACE 유전자형, apo E 유전자형을 유의한 변수($P < 0.2$)로 하여 다변량분석(multiple logistic regression analysis)을 실시한 결과 나이(odds ratio 4.4885, 95% confidence interval : 1.09-18.52)와 Apo E4 유전자형(odds ratio 3.29, 95% confidence interval 0.26-42.20)이 유의한($P < 0.1$) 독립적인 관계변수이었다.

이상의 소견을 종합하여 보면 당뇨병성 신증 환자의 총경동맥 내막 중막 두께와 apo E 유전자다형성과 연관이 있을 것으로 사료되었다.