

## 제2형 당뇨병 환자에서 ACE 유전자 다형성과 당뇨병성 신병증의 진행과의 관계

연세대학교 의과대학 내과학교실

박훈수, 신재호, 강태수, 황학진, 윤세정, 하성규, 이호영, 한대석

당뇨병성 신병증은 당뇨병의 중요한 만성 합병증으로 이에 영향을 미치는 인자들에 대한 많은 연구가 있어 왔다. 혈당조절 뿐 아니라 유전적 요인, 그 중 특히 ACE 유전자 다형성이 이에 관여하리라는 연구가 있어 왔으나 이에 대해서는 논란이 있으며 인종적 차이도 관여하리라는 주장도 있다. 이에 저자 등은 당뇨병 환자에서 ACE 유전자 다형성이 당뇨병성 신병증의 진행에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보려고 하였다.

제2형 당뇨병으로 진단된 239명을 대상으로 ACE 유전자 다형성을 검사하였으며 추적 검사를 시행하여 두 군으로 분류하였다. Group 1 은 추적검사 중 혈청 크레아티닌이 2mg/dl 이상으로 증가한 환자들로 하였으며, 이들을 지속적으로 추적 검사하여 투석 시점에 다다른 시기를 조사하였다(n=140). Group 2 는 정상 신기능을 유지하는 환자들로서, 당뇨병 진단 이후 최소 15년 이상 정상 신기능( $s-Cr < 1.3mg/dl$ )을 유지한 환자들 이었다(n=99).

이들 두 군간의 ACE 유전자 다형성의 빈도, 뇨 알부민 배설정도, 혈압, 혈청 지질검사 등 계반 검사를 시행, 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전체 환자를 대상으로 24시간 뇨 알부민 배설량을 비교하였을 때 각 유형간에 알부민 배설량의 차이는 없었으나, DD형에서 당뇨병성 망막증의 빈도(DD: 90.3% Vs ID: 71.2%, II: 70.6%,  $p < 0.05$ )는 유의하게 높았다.
2. Group 2(정상 신기능 군)에 비해 Group 1(신부전 군)에서 DD형의 빈도가 통계학적으로 유의하게 높았다(Group 1 : 30.7% Vs Group 2: 9.1%,  $p < 0.05$ ).
3. Group 1 에서 보면 DD형에서 다른 유형보다 당뇨병 진단 후, 보다 짧은 기간에 종착점(end point)에 도달하였으며(DD:  $11.38 \pm 4.08$ 년 Vs ID:  $13.85 \pm 4.04$ 년, II:  $14.04 \pm 4.06$ 년,  $p < 0.05$ ), 당뇨 진단으로부터 투석 시작까지의 기간 또한 DD형에서 통계학적으로 유의하게 짧았다(DD:  $13.10 \pm 4.45$ 년 Vs ID:  $16.21 \pm 4.74$ 년, II:  $15.13 \pm 4.09$ 년,  $p < 0.05$ ).

이상의 결과에서 ACE 유전자 DD형이 당뇨병성 신병증의 진행에 영향을 미치는 중요한 인자로 생각된다.

**고농도의 포도당에서 배양한 혈관간 세포의 nuclear factor- $\kappa$ B 활성화와 fibronectin 생산: Protein kinase C 와 산화성 스트레스의 역할.** 하현주<sup>1</sup>, 유미라<sup>1</sup>, 안영수<sup>1</sup>, 이희빌<sup>2</sup>. 연세대학교 의과대학 약리학교실<sup>1</sup>; 순천향대학 부설 현암 신장 연구소<sup>2</sup>

Nuclear factor- $\kappa$ B (이하 NF- $\kappa$ B)는 사구체 혈관간 세포를 포함한 다양한 세포에서 많은 response-to-injury 유전자의 promotor 부위에 결합하므로써 그 유전자 표현을 조절하는 전사 조절 인자이다. Protein kinase C (이하 PKC) 활성화제인 phorbol ester와 산화성 스트레스는 NF- $\kappa$ B를 활성화하는 주된 인자인데, 고농도의 포도당이 대사되면서 활성화되는 PKC와 산화성 스트레스는 혈관간 세포의 세포의 기질 단백 축적을 유발한다. 본 연구는 고농도의 포도당이 혈관간 세포의 NF- $\kappa$ B를 활성화 하는지를 electrophoretic mobility shift assay로 관찰하였고 나아가 고포도당에 의한 NF- $\kappa$ B 활성화가 fibronectin 합성 증가에 관여하는지를 검색하였다. 포도당은 농도 의존적 (5.6-50 mM)으로 혈관간 세포의 NF- $\kappa$ B를 활성화 하였으며, 30 mM 포도당 (고포도당)에 의한 NF- $\kappa$ B 활성화는 투여후 1 시간 이내에 관찰되었다. 고포도당에 의해 활성화된 혈관간 세포의 NF- $\kappa$ B는 p50/p65로 구성된 이종이합체 (heterodimer)임을 알 수 있었다. 동일 농도의 L형 포도당이나 mannitol이 혈관간 세포의 NF- $\kappa$ B 활성화를 유발하지 않는 것으로 보아 삼투압에 의한 효과가 아닌 세포내 포도당 대사가 관여함을 알 수 있었다. Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA: 80 nM) 역시 NF- $\kappa$ B를 활성화하였고, PKC 억제제인 calphostin 100  $\mu$ M은 고포도당에 의한 NF- $\kappa$ B 활성화와 fibronectin 합성 증가를 억제하였다. 항산화제인 pyrrolidine dithiocarbamate (100  $\mu$ M), N-acetyl-L-cystein (5 mM) 및 trolox (500  $\mu$ M)도 고포도당에 의한 혈관간 세포의 NF- $\kappa$ B 활성화와 fibronectin 합성 증가를 유의하게 억제하였다. 이상의 결과는 고포도당에 의한 혈관간 세포의 NF- $\kappa$ B 활성화에 PKC와 산화성 스트레스가 관여함과 이 NF- $\kappa$ B 활성화가 fibronectin 합성 증가를 유발하므로써 당뇨병성 사구체 손상에 관여함을 시사한다.