

유전자 다형성과 당뇨병성 신증

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 신장내과

하 성 규

서 론

당뇨병은 만성 신부전의 가장 중요한 원인질환의 하나로 알려져 있고, 제 1형 및 2형 당뇨병 환자의 약 10-40%에서 당뇨병성 신증이 유발되는 것으로 알려져 있으나^{1, 2)}, 그 병태생리학적 기전에 대해서는 확실히 밝혀져 있지 않다. 현재 가능한 기전으로는 혈액학적 변화, 대사장애, 여러 성장인자 및 유전적인 요인들이 제시되고 있다. 당뇨병성 신증의 유전적 요인에 대한 증거는 역학적 조사에 의한 연구들로부터 제시되었는데 제 1형 및 2형 당뇨병 환자 모두에서 당뇨병성 신증의 발생이 가족적인 clustering이 있다는 것이었다³⁻⁵⁾. 고혈압과 레닌-안지오텐신계는 신질환의 진행을 지연시키고 혈압을 감소시킬 목적으로 시행되는 치료 증재술의 중요한 목표이다. 당뇨병성 신증의 발현에 레닌-안지오텐신계가 중요하다는 증거들은 여러 가지 임상 연구에서 유래한다. Leutscher 등의 연구에 의하면 현성 당뇨병성 신증이 있는 환자에서 prorenin이 증가되어 있으며⁶⁾, Allen 등의 연구에 의하면 미세알부민뇨가 나타나기 전에 이미 혈청 총 레닌이 증가되어 있어⁷⁾, 레닌이 당뇨병성 신증 발현의 표지자로 지목되었다. 당뇨병성 신증의 유발과 관계된 유전자의 다형성에 대한 연구는 첫째, 혈압 및 심혈관계 위험요소와 관계된 유전자와, 둘째, 사구체 기저막의 요소 및 사구체간질세포의 증식과 세포외 기질의 생성을 조절하는 요소에 대한 유전자 등에 대하여 주로 이루어지고 있으며^{8, 9)}, 셋째, 이외에 여러 가지 유전자들 예를 들면, NO synthase gene¹⁰⁾, ANP gene¹¹⁾, Bradykinin β 2 receptor gene¹²⁾, Paraoxonase gene¹³⁾, Methylentetrahydrofolate reductase gene¹⁴⁾, Apolipoprotein E gene¹⁵⁾, Aldose reductase gene¹⁶⁾ 등에 대한 연구가 보고되고 있다. Table 1은 당뇨병성 신증의 발현과 진행에 관

여 할 것으로 추측되는 대상 유전자들을 열거한 것인데, 이중에서도 특히 당뇨병성 신증의 발현 및 진행에 중요한 역할을 할 것으로 추측되는 전신 및 사구체 고혈압의 유전적인 요인으로 레닌-안지오텐신계에 관여하는 유전자들에 대한 연구가 최근 활발하게 진행되고 있다.

2. 레닌-안지오텐신계에 관계된 유전자들

내인성 심혈관 수축제인 레닌-안지오텐신계에서 중

Table 1. Candidate Genes Involved in Diabetic Nephropathy

-
1. Genes involved in the pathogenesis of hypertension
 - a. Renin-Angiotensin System
 - Angiotensinogen gene
 - Renin gene
 - Angiotensin Converting Enzyme gene
 - Angiotensin II type 1 receptor gene
 - b. Cation transport system
 - Na/Li Countertransporter gene
 - Na/H exchanger gene, amiloride sensitive
 - c. α -adducin gene
 2. Genes coding for mesangial proliferation/matrix production
 - Perlecan gene
 - Genes encoding for collagen IV and N-deacetylase
 - IL-1 gene
 - Gene encoding IL-1 β
 - Gene encoding IL-1 receptor
 - TGF- β gene
 3. Others
 - NO synthase gene
 - ANP gene
 - Bradykinin B2 receptor gene
 - Paraoxonase gene
 - Methylentetrahydrofolate reductase(MTHFR) gene
 - Apolipoprotein E gene
 - Aldose reductase(ALR2) gene
-

Table 2. Association Studies Analysing the ACE Gene Polymorphism in Diabetic Patients with and without Nephropathy

Reference	Diabetic nephropathy		Association with I/D polymorphism
	Yes	No	
Type 1			
Marre[24]	62	62	YES
Forgarty[25]	45	35	YES
Barnas[26]	63	56	YES
Schmidt[27]	114	133	NO
Tarnow[9]	198	190	NO
Type 2			
Jeffers[33]	50	455	YES
Mizuir[35]	80	31	YES
Doi[29]	164	124	YES
Ohno[34]	79	53	YES
Yoshida[37]	72	96	YES
Dudley[28]	158	158	NO
Panagiotopoulos[32]	50	115	NO
Schmidt[27]	247	208	NO
Ringel[31]	161	140	NO
Fujisawa[22]	54	35	NO
Nakajima[36]	101	41	NO
Ha[38]	70	78	NO

요한 역할을 하는 angiotensin-converting enzyme (ACE)은 angiotensin I에서 angiotensin II를 생성하고, bradykinin을 불활성화시킴으로써 혈압 및 심혈관계 질환의 발현과 전해질 조절에 중요한 역할을 하고 있음이 알려져 있으며^{17, 18)}, 17번 염색체에 위치하는 ACE 유전자는 intron 16에서 287 base pair의 alu 반복서열의 존재 유무에 따라 삽입과 결손으로 대립유전자를 구분할 수 있다. 또한 ACE는 유전자형에 따라 DD, ID, II형으로 분류할 수 있고, 각각의 유전자형에 따라 그 활성도가 다름이 알려지고 있는데^{19, 20)}, 최근의 연구에 의하면 정상인에서 유전자형의 빈도는 서양과 동양이 차이를 보이는 것으로 보고되고 있으며^{17, 21)}, 특히 DD형에서 ACE 활성도가 가장 높은 것으로 보고되고 있다¹⁹⁾. 최근 DD형에서 ID, II형보다 심근경색 등과 같은 심혈관계 질환의 빈도가 높다는 보고^{22, 23)}가 있고, 심혈관계 질환의 독립적인 위험인자로서 ACE 유전자 다형성의 의의가 밝혀지고 있어, 당뇨병 환자에서 미세혈관 합병증의 하나인 당뇨병성 신증의 발현에도 ACE 유전자의 다형성이 관여하리라는 가능성이 제시되었으며 이에 대한 많은 연구가 있었다. 제 1형 당뇨병에서는 1994

Table 3. Association Studies Analysing the Angiotensinogen Gene Polymorphism in Diabetic Patients with and without Nephropathy

Reference	Diabetic nephropathy		Association with I/D polymorphism
	Yes	No	
Type 1			
Marre[24]	62	62	YES
Fogarty[44]	98	96	YES
Bilo[41]	198	190	NO
Tarnow[42]	195	185	NO
Schmidt[43]	180	243	NO
Type 2			
Dudley[28]	158	158	NO
Schmidt[43]	310	353	NO
McLaughlin[46]	23	53	NO
Wong[47]	80	88	NO

년 Marre 등²⁴⁾이 최초로 ACE I/D 유전자 다형성과 당뇨병성 신증 사이의 연관성을 보고하였는데, 62명의 미세 혹은 거대 알부민뇨를 보이는 환자군과 정상 알부민뇨를 보이는 환자군을 비교하여 II genotype을 가진 환자군에서 신증 발현이 감소하는 것으로 보고하였다. 이후 이와 유사한 결과들이 Forgarty 등²⁵⁾과 Barnas 등²⁶⁾에 의하여 초록 형태로 보고되었는데, Forgarty 등의 보고는 45명의 신증이 있는 ID-DM 환자와 35명의 신증이 없는 대조군(당뇨의 기간 및 혈당 조절 상태가 유사한)과 비교하였다. 이들의 연구는 ACE DD 동형접합체를 가진 환자에서 신증 발현의 위험도가 6배 가량 높은 것으로 보고하였다. 이들의 보고가 있는 다음해에 Barnas 등은 119명의 IDDM 환자를 대상으로(신증이 있는군 63명, 신증이 없는군 56명) 연구하였는데 ACE DD genotype이 신증과 연관성이 있는 것으로 보고하였다. 그러나 초기의 보고 이후에 많은 환자를 대상으로 한 연구들에서는 당뇨병성 신증의 발현과 ACE 유전자 다형성은 관련이 없다는 보고들이 발표되었다^{9, 27)}. 제 2형 당뇨병에서도 당뇨병성 신증의 발현이 ACE 유전자의 다형성이 관련성이 없다는 연구^{22, 27, 28)}, DD 유전자형에서 높았다는 연구²⁹⁾ 등 다양한 결과가 발표되어, 아직까지 당뇨병성 신증의 발현 및 진행에 대한 ACE 유전자의 다형성은 그 역할이 정립되지 못하고 있는 실정인데, 1998년 Kunz 등³⁰⁾이 미국신장학회 잡지에 ACE 유전자 다형성과 당뇨병성 신증 발현 사이의 연관성을 meta analysis한 연구 보고가 발표되었다.

이들의 보고중 제 2형 당뇨병 환자에 대한 자료를 보면, 5개의 Caucasian을 대상으로 한 연구^{27, 28, 31-33})와 7개의 Asian을 대상으로 한 연구^{22, 28, 34-38}) 결과를 분석하였다. Schmidt 등²⁷⁾은 247명의 IDDM 환자와 455명의 NIDDM 환자를 대상으로 ACE 유전자다형성과 신증의 발현과의 연관성을 조사하였는데, 신증의 정의는 microalbuminuria가 있는 환자를 포함하였으며 NIDDM 환자중 247명은 신증이 있는 환자였고 208명은 신증이 없는 환자였다. 당뇨의 기간은 최소 10년 이상된 환자로 이중 158명은 20년 이상된 환자들이 포함되어 있었으며 ACE 유전자형 분포는 두군간에 차이가 없었다($p=0.948$). Dudley 등²⁸⁾의 보고는 United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) XV의 연구결과로 NIDDM 환자 430명을 대상으로 분석하였는데 알부민 배설량이 증가된 군(163명)과 알부민 배설량이 정상인군(267명)으로 나누어 ACE 유전자형 분포를 비교하였는데 두군간에 유의한 차이가 없었다($p=0.787$). 이들은 두군을 혈압을 포함한 연령, 성별, HbA1c, 혈청 지질치 등을 matching하여 다시 비교하였지만 역시 두군간에 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. Ringel 등³¹⁾의 보고는 301명의 NIDDM 환자를 대상으로 신증이 있는 환자 140명, 신증이 없는 환자 161명을 비교하였는데, 예견한대로 신증이 있는 환자에서 고혈압의 빈도 및 망막증의 빈도가 높았다. 그러나 ACE D allele의 빈도 및 유전자형 분포는 두군간에 차이가 없었다. Panagiotopoulos 등³²⁾의 보고 역시 165명의 NIDDM 환자를 신증이 있는군 50명, 신증이 없는군 115명으로 나누어 비교하였는데, 두군간에 ACE 유전자형의 분포는 유의한 차이가 없었다. 그러나 Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes(ABCD) Trial에서 ACE 유전자형 검사가 시행된 509명의 NIDDM 환자를 대상으로 한 Jeffers 등³³⁾의 연구는 ACE DD 유전자의 존재가 당뇨병성신증과 독립적으로 연관되어 있다고 보고하였다(odd ratio=2.8, 95% CI 1.4 to 5.5). 상기한 5개의 Caucasian을 대상으로 한 연구에서는 Jeffers 등³³⁾의 보고만이 ACE DD 유전자형이 당뇨병성 신증과 연관성이 있다고 보고하였다. 7개의 Asian을 대상으로 한 연구를 살펴보면 Fujisawa 등²²⁾은 267명의 NIDDM 환자중 지속적인 단백뇨가 있거나 혈액투석이 필요한 54명의 환자와 신증이 없는 35명의 환자를 비교하였는데 두군간에 ACE genotype의 빈도는 유의한 차이가 없었다. 그

러나 이 연구는 대조군의 환자수가 너무 적어 결론을 내리기가 어렵다. Nakajima 등³⁶⁾도 142명의 일본인 NIDDM 환자를 대상으로 당뇨병성신증의 진행 단계에 따라 정상알부민뇨군 41명, 미세알부민뇨군 47명, 임상적 단백뇨군 54명으로 나누어서 ACE 유전자형의 분포를 비교하였는데 3군간에 유의한 차이가 없었다. 하 등³⁸⁾은 148명의 한국인 NIDDM 환자를 대상으로 임상적 알부민뇨군 70명, 정상 알부민뇨군 74명을 대상으로 ACE 유전자형 분포를 비교하였는데 역시 유의한 차이를 관찰하지 못하였다. Mizuiri 등³⁵⁾은 당뇨의 기간이 최소 10년 이상된 111명의 일본인 NIDDM 환자를 대상으로 신증이 있는군 80명, 신증이 없는군 31명을 비교하였는데 ACE ID genotype이 신증이 있는 군에서 유의하게 높았으며, II genotype에서 신증 발현의 위험도가 감소하는 것을 관찰하였다. Ohno 등³⁴⁾ 역시 132명의 일본인 NIDDM 환자를 대상으로 정상알부민뇨군 53명, 미세알부민뇨군 54명, 거대알부민뇨군 25명의 3군으로 나누어 ACE genotype의 분포를 비교하였는데 ACE D allele의 빈도가 미세 및 거대 알부민뇨 군에서 높았다. Doi 등²⁸⁾은 288명의 일본인 NIDDM 환자를 대상으로 124명의 정상알부민뇨군과 164명의 미세알부민뇨 이상의 모든 stage의 신증이 있는군을 비교하였는데 ACE D allele의 빈도가 신증이 있는 군에서 의미있게 높았다. Yoshida 등³⁷⁾은 168명의 일본인 NIDDM 환자를 96명의 안정된 신기능군과 72명의 감소된 신기능군으로 나누어서 비교한 바 감소된 신기능군에서 ACE DD의 빈도가 뚜렷하게 높았다(26.3% Vs 7.3%). 이상의 7개의 Asian을 대상으로 한 연구에서는 Mizuiri 등³⁵⁾, Doi 등²⁸⁾, Ohno 등³⁴⁾, Yoshida 등³⁷⁾의 보고에서 ACE DD 유전자형이 당뇨병성신증의 발현이나 진행에 연관성이 있다고 보고하였다. 7개의 Asian을 대상으로 한 연구는 6개의 보고가 일본인을 대상으로 하였고, 1개의 보고가 한국인을 대상으로 한 저자의 연구보고이었다. Asian을 대상으로 한 연구에서 ACE D-유전자의 빈도는 0.43으로 Caucasian의 0.58보다 의미있게 적었으며, 당뇨병성신증 유무에 따른 D-유전자의 빈도도 의미 있는 차이를 보였다. Asian을 대상으로 한 7개의 연구를 pooling한 자료 분석에서 DD 및 ID 유전자를 가진 환자가 당뇨병성신증이 발현될 위험도의 증가는 odd ratio가 1.88(95% CI, 1.42-2.85)로 증가되어 있는 것으로 보고하였다. 그러나 Caucasian을 대상으로

한 연구에서는 제 1형 및 2형 당뇨병 모두에서 ACE D-유전자가 당뇨병성신증 발현의 위험을 증가시키지 않는다고 보고되었다. 당뇨병성신증 발현에 관한 어떤 유전 인자의 연관성을 입증하기 위해서는 case와 control을 적절하게 선정하여 많은 예(5,000예 이상)에서 관찰하는 것이 필요하고, 인종간의 차이가 있을 수 있기 때문에 homogenous한 대상 군을 가지고 연구하는 것이 필요하다고 하겠다.

ACE 유전자 다형성 이외에 레닌 안지오텐신계의 다른 성분들에 대한 유전자 다형성이 연구되었는데 angiotensinogen 유전자 다형성은 exon2의 M235T 유전자 변이가 혈장 angiotensinogen 농도와 관련되어 있는 것이 알려져 있다. 즉 T-allele의 동형 접합체에서 가장 angiotensinogen 농도가 높고, M-allele의 동형접합체에서 가장 농도가 낮은 것으로 알려져 있다³⁹⁾. Schmidt 등에 의하면 T-allele가 본태성 고혈압과 관련이 있는 것으로 보고된 바 있다⁴⁰⁾. 당뇨병성 신증과의 연관성은 제 1형 및 2형 당뇨병에서 다양한 결과가 보고 되고 있는데, 제 1형 당뇨병 환자에서는 신증의 발현에 관계가 없다는 보고⁴¹⁻⁴³⁾, TT 유전자와 관련이 있다는 보고⁴⁴⁾, T-allele 단독으로는 연관이 없으나 ACE D allele가 존재할 때는 T allele가 상승 작용을 한다는 보고⁴⁵⁾ 등 다양하다. 제 2형 당뇨병에서는 대부분의 연구에서 M235T 유전자 변이와 신증 발현과는 관계가 없는 것으로 보고되었다^{28, 43, 46, 47)}. 또한 AT1 수용체 유전자 다형성에 대한 연구도 보고되었는데, 1166-C allele는 건강 성인에서 Angiotensin-II 투여시 심혈관계의 반응도가 증가하는 것으로 알려져 있다. 그러나 A1166C 유전자 변이와 당뇨병성 신증 발현과의 연관성은 제 1형 및 2형 당뇨병 모두에서 입증되지 못한 상태이다⁴⁸⁻⁵¹⁾.

2. 고혈압과 양이온 이동계에 관계하는 유전자

고혈압은 당뇨병성 신증의 진행에 중요한 독립적인 인자로 알려져 있다. Viberti 등은 고혈압에 대한 가족적인 소인이 당뇨병성 신증에 대한 감수성을 증가시킨다고 하였으나⁵²⁾, 다른 연구자들은 동일한 결과를 얻지 못하였다^{53, 54)}. Na/Li countertransporter는 Na/H exchanger의 대리 표지자로 고혈압의 표지자로 알려져 있으며⁵⁵⁾, 또한 당뇨병성 신증에 대한 표지자로 연구되어 왔다. 몇몇 연구들이 제 1형 당뇨병 및 당뇨병성 신증을 가진 환자 및 그 부모의 적혈구에서 Na/Li countertransport 활성도가 증가되어 있

다고 보고하였으나^{56, 57)}, Jensen 등의 보고에서는 이러한 사실이 확인되지 않았다⁵³⁾. 현재까지 이러한 차이가 샘플링에 기인하는지, 아니면 조사 방법의 차이에 기인하는지, 아니면 다른 숨어있는 요인에 기인하는지 확실치 않다. 이러한 맥락에서 볼 때 Pietruck 등의 연구는 관심을 끄는데, 이들은 신증이 동반된 제 1형 당뇨병 환자의 B lymphoblast cell line에서 항진된 G-protein의 활성화를 관찰하였다⁵⁸⁾.

3. 메산지움 증식과 기질 생산 및 기저막 성분에 관여하는 유전자

당뇨병에 의한 사구체의 이상은 메산지움의 확장, 세포의 기질 생산 증가에 의한 기저막 비후, 사구체 경화증을 볼 수 있는데 당뇨병성 신증에 대한 감수성은 사구체 기저막 성분의 변화와 세포의 기질의 변화에 의해서 결정될 수 있다. 이러한 가정 하에서 여러 가지 유전자가 대상 유전자로 떠오르는데, 여기에는 perlecan gene, collagen gene, TGF- β gene 등이 있다. Chen 등은 제 1형 당뇨병 환자에서 Collagen IV $\alpha 1$ -chain gene 다형성을 조사하였는데 이들은 당뇨병성 신증 및 증식성 망막증과 연관성이 없는 것으로 판명되었다⁵⁹⁾.

4. 기타 신증 발현과 연관성이 있을 것으로 추정되는 유전자들

1) Aldose reductase gene

Aldose reductase는 Polyol pathway에 율속 제한 효소로 NADPH-dependent reaction에 의하여 glucose를 sorbitol로 전환시킨다. 고혈당 환경하에서는 sorbitol이 세포 내에 축적되고 이것이 여러 대사 경로를 거쳐 조직에 hypoxia, pseudohypoxia, ischemia를 일으키는 것으로 알려져 있다. Aldose reductase(ALR2) gene은 10개의 exon으로 구성된 18kb DNA로 7번 염색체 q35에 위치하고 있다. ALR2 gene의 dinucleotide repeat polymorphic marker는 7개의 allele(Z-6, Z-4, Z-2, Z, Z+2, Z+4, Z+6)가 알려져 있는데, Shah 등의 보고에 의하면 Z-2 allele의 빈도가 신증이 있는 제 1형 당뇨병 환자에서 의외있게 높았다¹⁶⁾. 그러나 Maeda 등의 연구에서는 적혈구내 aldose reductase 함량이 overt proteinuria가 있는 당뇨병 환자군에서 뚜렷이 높았으나 ALR2 gene의 microsatellite polymorphism과의 연관성은 관찰할 수 없었다⁶⁰⁾.

2) Nitric oxide synthase gene

Nitric oxide(NO)는 다양한 생물학적 작용을 가지고 있으며 nitric oxide synthase(NOS) 효소군에 의해서 L-arginine 으로부터 합성된다. 여러 가지 조직에서 NO 생합성에 관여하는 효소들이 밝혀져 있는데 현재까지 3가지 효소가 알려져 있다. Neural constitutive NOS(nNOS)는 신경조직에서 표현되고 NO를 합성한다. nNOS 유전자는 12번 염색체의 12q24.2에 위치하고 있다. Endothelial constitutive NOS(ecNOS)는 혈관 내피세포에서 표현되고 NO를 합성하여 혈관의 수축 및 이완 상태를 조절하는데 관여한다. ecNOS 유전자는 7번 염색체의 7q35-36에 위치하고 있다. Inducible NOS(iNOS)는 염증반응 같은 병적 상태에서 유도되는 NOS로 17번 염색체의 17cen-q11.2에 위치하고 있다. ecNOS 유전자 다형성은 NOS 활성도의 변화를 유도하여 NO 생산에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. ecNOS 유전자의 intron 4의 VNTR(Variable Number of Tandem Repeats) 유전자 다형성이 관상동맥질환과 연관성이 있는 것으로 알려져 있는데^{61, 62)}, 제 1형 및 2형 당뇨병 환자에서 신증 발현과의 연관성은 관찰할 수 없었다^{63, 64)}.

3) Atrial natriuretic peptide gene

ANP 유전자의 exon 2의 유전자 다형성이 제 1형 및 2형 당뇨병환자의 신증 발현과의 연관성이 조사되었는데 제 1형 당뇨병 환자에서는 약한 연관성이 관찰되었고, 제 2형 당뇨병 환자에서는 연관성이 관찰되지 않았다⁶³⁾.

4) Bradykinin B2-receptor gene

Bradykinin B2 수용체 유전자의 exon2의 유전자 다형성이 제 1형 및 2형 당뇨병 환자에서 조사되었는데 신증 발현과의 연관성을 관찰할 수 없었다⁶³⁾.

5) Paroxonase gene

Paroxonase는 고밀도 지단백과 연관되어 있는 효소로 lipid peroxide를 가수분해한다. Paroxonase 유전자 다형성(Gln-Arg192)은 제 2형 당뇨병 환자에서 관상동맥질환과 연관되어 있는 것이 보고된 바 있는데⁶⁵⁾, 예비적인 연구자료에 의하면 제 1형 및 2형 당뇨병 환자에서 신증 발현과는 연관성이 없었다⁶³⁾.

6) Methylenetetrahydrofolate reductase gene(MTHFR gene)

최근 혈액내 homocysteine 농도의 상승이 죽상경화증에 의한 관상동맥질환의 발생에 관여한다는 연

구들이 보고된바 있으며, 혈액내 homocysteine 농도는 음식물내에 엽산 섭취량, 비타민 섭취, 연령, 성별, 인종, 흡연, 신기능 장애, homocysteine 대사에 관여하는 효소인 methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR)의 활성도 등이 관여하는 것으로 알려져 있다. Frosst 등은 1번 염색체 p36.3에 위치하는 MTHFR 유전자의 677번 nucleotide가 cytosine에서 thymidine으로 치환되어 alanine이 valine으로 대체된 변형을 발견하였고 이 유전자의 동형접합체 변이는 열에 불안정하여 효소의 활성이 저하되고 혈장 homocysteine 농도를 증가시킨다고 보고하였다⁶⁶⁾. 최근 MTHFR 유전자 다형성이 NIDDM 환자에서 신증의 존재와 관련이 있다는 보고가 있었으나⁶⁷⁾, 다른 보고에서는 제 1형 및 2형 당뇨병 환자에서 관련성이 없다고 보고하여⁶⁸⁾, 향후 연구대상을 늘려서 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

유전자 다형성이 당뇨병성신증의 발현 및 진행과의 연관성을 찾는 것은 매우 중요한 과제이나, 연관성을 찾는 연구에서 어떤 특정 유전자의 역할을 확실하게 정의하려면 전향적인 연구가 필요하고 많은 환자를 대상으로 한 다기관 연구가 필수적이다. 현재까지 유전적 요인에 대한 분석은 당뇨병 환자의 진료에 어떤 확실한 역할이 부여되어 있지 않지만, 앞으로 신증 발현 및 진행에 대한 유전적 요인의 역할이 정립되면, 고 위험군 환자의 발견과 치료에 대한 감수성 및 저항성에 대해 더 많은 정보를 얻을 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Ballard DJ, Humphrey LL, Metton JJ, Frohnert PP, Chu C, O'Fallon WM, Palumbo PJ: Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes* 37:405-412, 1988
- 2) Kunzelman CL, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH: Incidence of proteinuria in type 2 diabetes mellitus in the Pima Indians. *Kidney Int* 35: 681-687, 1989
- 3) Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J: Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 320:1161-1165, 1989
- 4) Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG,

- Knowler WC: Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 33:438-443, 1990
- 5) Freedman BI, Tuttle AB, Spray BJ: Familial predisposition to nephropathy in African-Americans with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 25:710-713, 1995
 - 6) Leutscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M: Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med* 312:1412-1417, 1985
 - 7) Allen TJ, Cooper ME, Gilbert RE, Winikoff J, Skinner SL, Jerums G: Serum total renin is increased before microalbuminuria in diabetes. *Kidney Int* 50:902-907, 1996
 - 8) Omachi R: The pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *West J Med* 145:222-230, 1986
 - 9) Tarnow L: Genetic pattern in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 11:410-412, 1996
 - 10) Tsuboi N, Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, Kawaguchi Y, Hosoya T: Synergistic impact of ACE and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism on the progression of diabetic nephropathy in NIDDM (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 8:120A, 1997
 - 11) Ramasawmy R, Kotea N, Lu C, Sayada C, Baligados SKrishnamoorthy R: A new polymorphic restriction site at the human atrial natriuretic peptide (ANP) gene locus. *Human Genet* 91:509-510, 1993
 - 12) Braun A, Kammerer S, Bohme E, Muller B, Roscher AA: Identification of polymorphic sites of the human bradykinin B2 receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 211:234-240, 1995
 - 13) Ruiz J, Blanche H, James RW, Blatter Garin M-C, Vaisse C, Charpentier G, Cohen N, Morabia A, Passa P, Froguel P: Gln-Arg 192 polymorphism of paraoxonase and coronary heart disease in type 2 diabetes. *Lancet* 346:869-872, 1995
 - 14) Neugebauer S, Baba T, Kurokawa K, Watanabe T: Defective homocysteine metabolism as a risk factor for diabetic retinopathy. *Lancet* 349:473-474, 1997
 - 15) SK Ha, HS Park, KW Kim, SJ Kim, DH Kim, JH Kim, HY Lee, DS Han: Association between apolipoprotein E polymorphism and macroalbuminuria in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2144-2149, 1999
 - 16) Shah VO, Scavini M, Nikolic J, et al.: Z-2 microsatellite allele is linked to increased expression of the aldose reductase gene in diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2886, 1998
 - 17) Nakai K, Itoh C, Miura Y, Hotta K, Musha T, Itoh T, Miyakawa T, Iwasaki R, Hiramori K: Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circulation* 90:2199-2202, 1994
 - 18) Gomez RA, Norwood VF: Developmental consequences of the renin-angiotensin system. *Am J Kidney Dis* 26:409-431, 1995
 - 19) Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F: An insertion deletion polymorphism in angiotensin I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86:1343-1346, 1990
 - 20) Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, Alhenc-Gelas F: Angiotensin I converting enzyme in human circulating mononuclear cells: Genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *Biochem J* 290:33-40, 1993
 - 21) Mattu RK, Needham EWA, Galton BD, Frangos E, Clark AJL, Caulfield M: A DNA variant at the angiotensin-converting enzyme gene locus associates with coronary artery disease in Caerphilly heart study. *Circulation* 91:270-274, 1995
 - 22) Fujisawa T, Ikegami H, Shen GQ, Yamato E, Takekawa K, Nakagawa Y, Hamada Y, Ueda H, Rakugi H, Higaki J, Ohishi M, Fujii K, Fukuda M, Ogihara T: Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction, but not with retinopathy or nephropathy, in NIDDM. *Diabetes Care* 18:983-985, 1995
 - 23) Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, Tiret L, Philippe A, Alhenc-Gelas F, Soubrier F: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359: 641-644, 1992
 - 24) Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Guyene TT, Hallab M, Cambien F, Passa P, Alhenc-Gelas F: Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 43:384-388, 1994
 - 25) Fogarty DG, Hughes AE, Nevin NC, Doherty CC, Maxwell AP: Functional genetic markers of the renin-angiotensin system and the risk of

- diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus(Abstract). *J Am Soc Nephrol* 5: 376, 1994
- 26) Barnas U, Schmidt A, Illievich A, Rabensteiner D, Prager R, Mayer G: The ACE gene polymorphism in patients with diabetic nephropathy.(Abstract) *J Am Soc Nephrol* 6:1036, 1995
 - 27) Schmidt S, Schone N, Ritz E: Association of ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy. *Kidney Int* 47:1176-1181, 1995
 - 28) Dudley CRK, Keavney B, Stratton IM, Turner RC, Ratcliffe PJ: U.K. Prospective Diabetes Study XV: Relationship of renin-angiotensin system gene polymorphisms with microalbuminuria in NIDDM. *Kidney Int* 48:1907-1911, 1995
 - 29) Doi Y, Yoshizumi H, Yoshinari M, Iino K, Yamamoto M, Ichikawa K, Iwase M, Fujishima M: Association between a polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and microvascular complications in Japanese patients with NIDDM. *Diabetologia* 39:97-102, 1996
 - 30) Kunz R, Bork JP, Fritsche L, Ringel J, Sharma AM: Association between the angiotensin-converting enzyme-insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: A methodologic appraisal and systematic review. *J Am Soc Nephrol* 9:1653-1663, 1998
 - 31) Ringel J, Beige J, Kunz R, Distler A, Sharma AM: Genetic variants of the renin-angiotensin system, diabetic nephropathy and hypertension. *Diabetologia* 40:193-199, 1997
 - 32) Panagiotopoulos S, Smith TJ, Aldred GP, Baker EJ, Jacklin CJ, Jerums G: Angiotensin-converting enzyme(ACE) gene polymorphism in type II diabetic patients with increased albumin excretion rate. *J Diabetes Complications* 9:272-276, 1995
 - 33) Jeffers BW, Estacio RO, Raynold MV, Schrier RW: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 52:473-477, 1997
 - 34) Ohno T, Kawazu S, Tomono S: Association analyses of the polymorphism of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes with diabetic nephropathy in Japanese non-insulin dependent diabetics. *Metabolism* 45:218-222, 1996
 - 35) Mizuiri S, Hemmi H, Inoue A, Yoshikawa H, Tanegashima M, Fushimi T, Ishigami M, Amagasaki Y, Ohara T, Shimatake H, Hasegawa A: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and development of diabetic nephropathy in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephron* 70:455-459, 1995
 - 36) Nakajima S, Baba T, Yajima Y: Is AXE gene polymorphism a useful marker for diabetic albuminuria in Japanese NIDDM patients? *Diabetes Care* 19:1420-1422, 1996
 - 37) Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y, Tomonari H, Mitarai T, Hamaguchi A, Kubo H, Kawaguchi Y, Kon V, Matsuoka K, Ichikawa I, Sakai O: Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 50:657-664, 1996
 - 38) Ha SK, Seo JK: Insertion/deletion polymorphism in ACE gene as a predictor for progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 52(Suppl 60): S28-S32, 1997
 - 39) Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charu A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel J-M, Corvol C: Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 71:169-180, 1992
 - 40) Schmidt S, Sharma AM, Zilch O, Beige J, Walla-Friedel M, Ganten D, Dristler A, Ritz E: Association of M235T variant of the angiotensinogen gene with familial hypertension of early onset. *Nephrol Dial Transplant* 10:1145-1148, 1995
 - 41) Bilo HJG, Thijssen S, de Knijff P, Stehouwer CDA, Klufft C: ACE- and ANG gene polymorphism and diabetic nephropathy(abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:1037, 1995
 - 42) Tarnow L, Cambien F, Rossing P, Nielsen FS, Hansen BV, Ricard S, Poirier O, Parving H-H: Angiotensinogen gene polymorphism in IDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetes* 45: 367-369, 1996
 - 43) Schmidt S, Giebel R, Bergis KH, Strojek K, Grzeszczak W, Ganten D, Ritz E and the diabetic nephropathy study group: Angiotensinogen gene M235T polymorphism is not associated with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 11:1755-1761, 1996
 - 44) Forgyat DG, Harron JC, Hughes AE, Doherty CC, Maxwell AP: The association of an angiotensinogen variant with diabetic nephropathy (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:449, 1995
 - 45) Marre M, and Genediab Study Group: Angiotensin I converting enzyme and angiotensinogen polymorphism interact for diabetic nephropathy development. *Diabetologia* 39(suppl 1):A60, 1996
 - 46) McLaughlin KJ, Jagger C, Small M, Jardine AG: Effect of angiotensinogen gene T235 variant on the development of diabetic complications in type II diabetes mellitus. *Lancet* 346:1160, 1995
 - 47) Wong TYH, Chan JCN, Poon E, Li PKT: Lack of association of angiotensin-converting enzyme

- (DD/II) and angiotensinogen M235T gene polymorphism with renal function among chinese patients with type II diabetes. *Am J Kid Dis* 33:1604-1070, 1999
- 48) Tarnow L, Cambien F, Rossing P, et al.: Angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism and diabetic microangiopathy. *Nephrol Dial Transplant* 11:1019-1023, 1996
 - 49) Feeney SA, Forgathy DG, Savage DA, Maxwell AP: Angiotensin II type 1 receptor (AGTR1) 1166-A-C polymorphism and diabetic nephropathy (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 8:110A-111A, 1997
 - 50) Schmidt S, Gieβel R, Bergis KH, Strojek K, Grzeszczak W, Ritz E: A polymorphism in the gene for the angiotensin II type 1 (AT1) receptor and diabetic nephropathy (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 7:1364, 1996
 - 51) Tomino Y, Makita Y, Shike T, Gohda T, Haneda M, Kikkawa R, Watanabe T, Yoshida H: Relationship between polymorphism in the angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme or angiotensin II receptor and renal progression in Japanese NIDDM patients. *Nephron* 82:139-144, 1999
 - 52) Viberti GC, Keen H, Weisman MJ: Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *Br Med J* 295:515-517, 1987
 - 53) Jensen JS, Mathiesen ER, Norgaard K, Hommel E, Borch-Johnsen K, Funder J, Parving HH, Deckert T: Increased blood pressure and erythrocyte sodium/lithium countertransport activity are not inherited in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 33:619-624, 1990
 - 54) Stephenson JM: Is parental hypertension a risk factor for the development of nephropathy in IDDM? (Editorial comment) *Nephrol Dial Transplant* 10:448-461, 1995
 - 55) Hilton PJ: Cellular sodium transport in essential hypertension. *N Engl J Med* 314:222-229, 1986
 - 56) Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LMB, Christlieb R, Knowler WC, Rand LI: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318:140-145, 1988
 - 57) Walker JD, Tariq T, Viberty GC: Sodium-lithium contertransport activity in red cells of patients with insulin dependent diabetes and nephropathy and their parents. *Br Med J* 301: 635-638, 1987
 - 58) Pietruck F, Spleiter S, Sell A, Daul A, Phillip T, Derwahl M, Schatz H, Siffert W: Enhanced G protein activation and susceptibility to nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) (Abstract). *Nieren und Hochdruckkrankheiten* 25:444, 1996
 - 59) Chen JW, Hansen PM, Tranow L, Hellgren A, Decker T, Pociot F: Genetic variation of a collagen IV $\alpha 1$ -chain gene polymorphism in Danish insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) patients: Lack of association to nephropathy and proliferative retinopathy. *Diabetic Med* 14: 143-147, 1997
 - 60) Maeda S, Haneda M, Yasuda H, et al.: Dinucleotide repeat polymorphism at 5' end of aldose reductase (AR) gene and erythrocyte AR content in 549 diabetic patients: Their relationship to diabetic nephropathy (Abstract). *Diabetes* 47(1S):70A, 1998
 - 61) Wang XL, Sim AS, Badenhop RF, McCredie RM, Wilcken DEL: A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Nature Med* 2:41-45, 1996
 - 62) Ichikawa S, Yamada Y, Fujimura T, Nakashima N, Yokota M: Association of a polymorphism of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with myocardial infarction in the Japanese population. *Am J Cardiol* 81:83-86, 1998
 - 63) Schmidt S, Ritz E: Genetics of the renin-angiotensin system and renal disease: A progress report (Review). *Curr Opin Nephrol Hypertens* 6: 146-151, 1997
 - 64) Wang Y, Kikuchi S, Suzuki H, Nagase S, Koyama A: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in intron 4 affects the progression of renal failure in non-diabetic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 14:2898-2902, 1999
 - 65) Ruiz J, Blanche H, James RW, Blatter Garin MC, Vaisse C, Charpentier G, Cohen N, Morabia A, Passa P, Froguel P: Gln-Arg192 polymorphism of paraoxonase and coronary heart disease in type 2 diabetes. *Lancet* 346:869-872, 1995
 - 66) Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al.: A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Gent* 10:111-113, 1995
 - 67) Neugebauer S, Baba T, Watanabe T: Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in NIDDM patients. *Lancet* 352:454, 1998
 - 68) Bluthner M, Bruntrens A, Schumidt S, Strijek K, Grzeszczak W, Ritz E: Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and diabetic nephropathy in type 2 diabetes? *Nephrol Dial Transplant* 14:56-57, 1999