

당뇨병성 신증 및 사구체신질환 환자에서 VEGF 936 C/T mutation Polymorphism과 plasma 및 urine Vascular endothelial growth factor(VEGF) 농도가 단백뇨발생에 미치는 영향

차내룡, 지이화, 한상엽, 강영선, 이소영, 신진호, 권영주, 조원용, 표희정, 김형규, 김남희
고려대학교 의과대학 내과학교실

VEGF는 사구체 podocyte에서 합성되어 혈관 내피세포의 증식 및 혈관투과력을 증가시키는 단백질로 사구체질환 및 당뇨병성 신증에서 VEGF의 역할에 대한 다양한 보고가 있으나 이들이 단백질과의 연관성은 아직 확립된 바 없다. VEGF의 유전자 발현을 조절하는 부위의 하나로 전사인자 AP-4의 binding site로 알려진 936 염기의 C→T mutation은 혈장 VEGF 농도의 변화를 야기시킬수 있다. 이에 본 연구에서는 무작위로 추출한 안산지역 거주 정상성인, 당뇨병자 및 사구체신염환자를 대상으로 DNA를 추출하여 VEGF 936 C/T genotype에 따른 혈장 및 소변 VEGF농도를 측정하고 이들이 단백질 및 미세단백뇨에 미치는 효과를 관찰하여 다음의 결과를 얻었다. 총 대상환자는 1,085명으로 기저질환이 없는 대조군(n=408, 1군), 정상인중 미세단백뇨를 지닌군(n=118, 2군), normoalbuminuric DM (n=238, 3군), microalbuminuric DM(n=76, 4군), overt proteinuric DM(Cr<3.0mg/dl, n=43, 5군), ESRD DM(n=41, 6군), 사구체신염(Cr<2.5mg/dl,n=120, 7군), 사구체신염에 의한 CRF환자(n=41, 8군)으로 분류하여 VEGF genotype을 분류하였다. VEGF genotype은 정상인, 당뇨병자(유병기간 7년 이상된 환자) 및 사구체신염 환자간에 유의한 차이가 없었다(정상인; CC 71% CT 29%, 당뇨병자; TT 3.5% CC 66% CT 30.6%, 사구체신염환자; TT 3.4% CC 68.7% CT 27.9%). 당뇨병자에서 신증의 시기에 따른 genotype 역시 각군간에 유의한 차이가 없었다(TT 3.3% vs 3.7% vs 3.6%, CC 68.9% vs 66.7% vs 57.1%, CT 27.9% vs 29.6% vs 39.3%). 그러나 사구체신염환자에서는 정상대조군에 비해 유의하게 TT genotype의 빈도가 높았다(0% vs 11.6%, p=0.014). 당뇨병성 망막병증 역시 PDR (중식성 병증)환자에서 유의하게 TT genotype의 빈도가 높았다(0% vs 8.3%,p=0.023). Genotype에 따른 혈장 VEGF농도는 mutation군인 TT에서 $37.21 \pm 19.86 \text{ pg/mL}$ 로 유의하게 가장 높았고(p=0.016) CC형 $8.76 \pm 10.21 \text{ pg/mL}$ 로 가장 낮았으며 heterozygote인 CT군은 $9.21 \pm 15.28 \text{ pg/mL}$ 로 중간 농도를 보였다. Allele frequency 역시 사구체신염환자에서 T allele의 빈도가 23.3%로 정상인의 14.5%에 비해 유의하게 높았고, T allele 환자군에서 혈장 VEGF 농도도 $20.41 \pm 20.65 \text{ pg/mL}$ 로 C allele군의 $8.83 \pm 10.75 \text{ pg/mL}$ 에 비해 유의하게 높았다. 당뇨병성 망막병증은 T allele의 빈도가 병증의 중증도에 비례하여 각각 13.2%(background), 28%(NPDR) 및 30%(PDR)로 유의한 증가가 관찰되었다. 소변내 VEGF 농도는 genotype과 유의한 연관성을 관찰할 수 없었으며 단백질 및 미세단백뇨는 genotype에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다. 임상지표중 이완기혈압은 TT genotype에서 평균 $17.28 \pm 8.64 \text{ mmHg}$ 가 높은 결과를 얻었다. 소변내 VEGF 농도는 정상인 $0.02 \pm 0.01 \text{ pg/mgCr}$, 미세단백뇨가있는대조군 0.034 ± 0.003 , normoalbuminuric DM 0.048 ± 0.06 , microalbuminuric DM 0.07 ± 0.06 , overt proteinuric DM 0.49 ± 1.51 , 사구체신염환자 $0.068 \pm 0.08 \text{ pg/mgCr}$ 로 당뇨병성 신증의 시기가 진행할수록 유의하게 소변내 VEGF 농도가 높았다(p<0.02). 그러나 혈장 VEGF 농도는 각군간에 유의한 차이가 없었다. 상관분석에서 소변내 VEGF농도는 미세단백뇨(r=0.353,p<0.0001), 단백질(r=0.429,p<0.0001), Ccr(r=-0.292,p=0.003), pp2hr c-peptide(r=-0.399,p=0.011), Cr(r=0.24,p=0.01), FBS(r=0.299,p=0.001), pp2hr BS(r=0.393,p<0.0001), CRP(r=0.277,p=0.04)와 유의한 상관관계를 보였고 혈장 VEGF농도는 PRA와 유의성이 관찰되었다(r=0.786,p=0.036). 이상의 결과로부터 VEGF 936 C/T mutation은 혈장 VEGF 농도와 유의한 연관성을 보여 TT군에서 가장 높은결과를 보였고, 소변내 VEGF는 혈장 VEGF농도와 무관하였으며 단백질 및 미세단백뇨는 소변내 VEGF와 유의한 연관성을 관찰하였다. 따라서 VEGF 936 C/T mutation은 혈장 VEGF 농도와 연관성이 있으며 이와 관련하여 당뇨병성 망막병증 및 사구체신염에서 유전적 요인으로 작용하리라 추정된다. 반면 소변내 VEGF 농도는 혈장 VEGF와 관련성이 없이 신조직내에서의 변화를 반영하며 단백질 및 신질환의 진행에서 중요한 역할을 하리라 추정된다.