

## 비당뇨병성 만성 신질환 환자에서 안지오텐신 수용체 길항제의 단백뇨 감소 효과에 대한 안지오텐신 전환 효소 유전자 다형성의 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환연구소

최훈영 · 허종호 · 김현욱 · 김현진 · 김형종 · 김범석  
박형천 · 강신욱 · 최규현 · 하성규 · 이호영 · 한대석

### (요 약)

**목 적 :** 단백뇨를 동반한 당뇨병성 및 비당뇨병성 만성 신질환 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제의 단백뇨 감소 효과가 안지오텐신 전환효소 [angiotensin-converting enzyme (ACE)] 유전자 다형성에 의해 영향을 받는다는 보고가 있었다. 그러나 이들 환자에서 안지오텐신 수용체 길항제의 단백뇨 감소 효과가 ACE 유전자 다형성에 의해 영향을 받는지는 확실히 규명되어 있지 않은 실정이다. 본 연구에서는 비당뇨병성 만성 신질환 환자에서 안지오텐신 수용체 길항제의 단백뇨 감소 효과와 ACE 유전자 다형성을 검사하여 안지오텐신 수용체 길항제의 단백뇨 감소효과가 각각의 ACE 유전자 다형성에 따라 차이가 있는지를 분석하고자 하였다.

**방 법 :** 연세대학교 세브란스병원 신장내과에 내원하거나 입원한 환자 중 일일 500 mg 이상의 단백뇨를 동반한 비당뇨병성 만성 신질환 환자 중 본 연구에 동의한 총 70명의 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 안지오텐신 수용체 길항제인 losartan을 연구시작 시점부터 12주까지 50 mg, 12주부터 24주까지 100 mg으로 증량하여 투여하면서 4주 간격으로 추적 관찰하였다.

**결 과 :** 대상환자 70명에서 losartan 투여 전에 비해 12주 후 및 24주 후 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥압 등은 유의있게 감소하였다. 혈청 콜레스테롤과 중성지방은 12주 후 및 24주 후에 유의하게 감소하였으며, 혈청 알부민은 기저치에 비해 12주 후에 유의있는 증가 소견을 나타내었고, 혈청 크레아티닌의 유의한 차이는 없었다. 24시간 요단백 배설량은 losartan 투여 후 12주와 24주에서 유의있게 감소하였으며, 크레아티닌 청소율은 12주 후에는 변화가 없었으나, 24주 후 유의하게 감소하였고, 24시간 요나트륨 배설량은 유의있는 변화를 보이지 않았다. Losartan 투여 후 12주 및 24주에서의 24시간 요단백 배설량 감소 정도는 투여전의 요단백 배설량과 유의한 양의 상관관계를 보였다. Losartan 투여 12주 후 30% 이상의 단백뇨 감소 효과를 보인 환자군을 반응군 (N=50)으로 설정하여 비반응군 (N=20)과 비교 분석한 결과 losartan 투여전 혈압, 혈청 요소질소, 혈청 크레아티닌, 그리고 24시간 요단백 배설량에는 유의한 차이가 없었으나, 12주 및 24주 후 수축기 혈압, 평균 동맥압은 반응군에서 유의있게 낮았다. 24시간 요단백 배설량은 12주 후 반응군에서 유의하게 낮았으며 24주 후에도 반응군에서 낮은 경향을 보였으나 양 군간에 통계학적으로 유의있는 차이는 없었다. 한편 ACE 유전자형에 따른 기저 혈압 및 24시간 요단백 배설량에는 유의한 차이가 없었으며, losartan 투여 12주 및 24주 후 혈압의 변화, 24시간 요단백 배설량의 변화, 크레아티닌 청소율의 변화, 그리고 반응을 보인 환자의 빈도에는 유의있는 차이가 없었다.

접수 : 2003년 10월 10일, 승인 : 2003년 11월 13일

책임저자 : 한대석 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02)361-6081, Fax : 02)393-7655, E-mail : dshan@yumc.yonsei.ac.kr

**결론** : 이상의 연구결과로 비당뇨병성 만성 신질환 환자에서 안지오텐신 수용체 길항제는 혈압 및 요단백 배설을 유의하게 감소시킴을 관찰하였으며, 이러한 안지오텐신 수용체 길항제의 혈압 및 단백뇨 감소 효과는 안지오텐신 전환효소 유전자 다형성에 의해 영향을 받지 않음을 관찰하였다.

## 서론

레닌-안지오텐신 계 (renin-angiotensin system)는 신질환의 손상 및 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이중 안지오텐신 II (angiotensin II)는 레닌-안지오텐신 계의 주요 매개체일 뿐만 아니라 강력한 혈관 수축제로서 각종 만성 신질환에서 신손상 및 진행에 중요한 역할을 한다<sup>1)</sup>.

안지오텐신 수용체 길항제 (angiotensin II receptor antagonist)는 혈관수축과 신장 근위 세뇨관에서 염분 재흡수 및 부신에서 알도스테론 (aldosterone) 분비를 촉진시키는 안지오텐신 II의 작용을 억제함으로써 혈압을 낮추는 효과를 나타낸다. 이 약제는 안지오텐신 전환효소 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 억제제와는 달리 안지오텐신과 안지오텐신 수용체의 결합을 억제함으로써 혈압을 감소시키는 효과를 나타내며, kinin 대사에는 영향을 미치지 않는다는 점에서 작용기전의 차이가 있다<sup>2)</sup>. 또한 ACE 억제제는 안지오텐신 II의 생성을 완전히 억제시키지 못하는 반면 안지오텐신 수용체 길항제는 안지오텐신 II의 혈중 농도에 관계없이 조직내 안지오텐신 II 수용체와 안지오텐신 II의 결합을 특이적으로 길항함으로써 약물효과를 나타내기 때문에 만성 심부전증 환자에서 보다 효과적이라고 보고되고 있다<sup>2)</sup>.

만성 심부전증은 적극적인 약물치료와 식이조절 등의 보존적 치료에도 불구하고 신병변의 점진적 악화로 인해 궁극적으로는 말기 심부전증으로 진행하게 된다. 이러한 신질환의 진행에 영향을 미치는 중요한 인자들로써 고혈압, 단백뇨, 지질대사이상, 그리고 흡연 등이 당뇨 및 비당뇨병성 신질환에서 진행에 관여하는 것으로 밝혀졌다<sup>3,4)</sup>. 최근에는 유전적인 요인도 신병변의 진행에 관여할 것이라는 연구결과도 보고된 바 있다<sup>5,6)</sup>. 이중에서도 레닌-안지오텐신 계 구성요소 중 일부 유전자의 다형성에 관한 연구가 보고되고 있는데, 당뇨병성 신병증 환자를 대상으로 수행된 유전

적 요인에 대한 연구 중 ACE 유전자의 역할에 대한 연구가 가장 활발하게 진행되어 왔다. 반면에, ACE 유전자 다형성이 비당뇨병성 신질환의 진행에 미치는 영향에 관한 연구는 미미한 실정이다.

최근에 Perna 등<sup>7)</sup>은 단백뇨를 동반한 비당뇨병성 신병증 환자를 대상으로 ACE 유전자 다형성이 신병증의 진행에 미치는 영향에 대한 연구를 보고하였는데 이들은 ACE 억제제인 ramipril에 의한 단백뇨 감소 효과와 신기능 보존 효과가 ACE 유전자 DD 유전자형에서는 의의있게 높았던 반면 ID나 II 유전자형에서는 ramipril에 의한 영향이 없었다고 주장하였다. Ruggenti 등<sup>8)</sup>은 여자 환자에서는 ACE 유전자 다형성의 영향이 없었지만 남자 환자에서는 DD 유전자형에서 ID나 II 유전자형에 비해 ramipril에 의한 단백뇨 감소 및 신기능 보존 효과가 의의있게 높았다고 하였다. 이렇듯 외국의 연구는 일부 보고되었으나 아직까지 국내에는 비당뇨병성 만성 신질환 환자를 대상으로 ACE 억제제나 안지오텐신 수용체 길항제의 단백뇨 감소 및 신기능 보존효과가 ACE 유전자 다형성에 따라 차이가 있는지에 관한 연구는 없는 실정이다. 이에 본 연구는 비당뇨병성 만성 신질환 환자를 대상으로 안지오텐신 수용체 길항제 (angiotensin II receptor antagonist)인 losartan을 투여하여 12주 및 24주 후에 24시간 요단백 배설량 및 신기능을 측정하여 단백뇨 감소 및 신기능 보존 효과를 관찰하고 ACE 유전자 다형성이 이러한 효과에 미치는 영향을 연구하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

연세대학교 세브란스병원 신장내과에 내원하거나 입원한 환자 중 만성 신질환을 진단받고 연구시작 시점 시 고혈압으로 진단되었거나 (혈압은 최소 2분 간격으로 연속 2회 측정된 평균값) 기준에 고혈압으로 진단되어 항 고혈압 약물을 투여받고 있는 환자로, 연

구시작 시점시 요단백 배설량이 하루 500 mg 이상이고 혈청 크레아티닌이 3.0 mg/dL 미만인 환자를 포함하였다.

만성 신질환은 크레아티닌 청소율이 20-70 mL/min/1.73m<sup>2</sup>이면서 연구시작 시점 이전 3개월 동안 30% 미만의 변화를 나타낸 경우로 정의하였다<sup>8)</sup>.

1년 이내 뇌혈관 질환이 있었거나 현재 일과성 허혈성 발작이 있는 환자, 신혈관성 고혈압이나 악성 고혈압의 병력이 있는 환자, 심혈관에 영향을 미치는 약물, 요단백 배설에 영향을 주는 약물을 계속 복용해야 하는 환자, 최근 6개월 이내에 면역 억제제를 복용한 환자, 현재 요로감염이 있는 환자, 당뇨병으로 진단되었던 병력이 있거나 약물을 투여 중인 환자, 또는 연구 시작 시점시 미국당뇨병학회 (ADA)가 규정한 당뇨병 기준에 합당한 환자 등은 제외하였다.

선정 기준에 합당한 환자 중 본 연구에 동의한 70명을 대상으로 24주 동안 전향적 연구를 시행하였다. 연구의 시작 시점을 0주로 정하고 기존 병력, 신체조건, 혈압 (수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥압) 및 심박동수, 기존 약물 투여 병력을 조사하였으며, 일반 혈액검사, 일반 화학검사, 단순 요 검사, 24시간 요 검사, ACE 유전자형 분석 등을 시행하였다. 0주 방문 시점부터 12주까지는 losartan 50 mg을 투여하였고, 12주 이후부터는 losartan을 100 mg으로 증량하여 24주까지 추적 관찰하면서 혈압, 일반 혈액검사, 일반 화학검사, 24시간 요단백 배설량 등의 변화를 관찰하였다. 과거에 항 고혈압 약제로 칼슘 길항제 (calcium antagonist)를 비롯하여 ACE 억제제나 안지오텐신 수용체 길항제를 투여받은 병력이 있는 경우에는 최소한 4주 이상 상기 약제의 투여를 중지한 후 시행하였다. 전체 대상 환자에게 임상 시험기간 동안 losartan 이외의 다른 안지오텐신 수용체 길항제나 ACE 억제제 및 칼슘 길항제의 병용 투여를 금하였으며, 다른 계열의 항 고혈압 약제를 사용하여 목표 수축기 혈압이 125 mmHg, 이완기 혈압이 75 mmHg가 되도록 하였다. 또한, losartan 투여 12주 후 30% 이상의 단백뇨 감소 효과를 나타낸 경우를 반응군으로 설정하고 비반응군과 임상 및 검사실 소견에 차이가 있는지 여부를 비교 분석하였다<sup>9)</sup>.

## 2. 실험방법

### 1) DNA 추출

대상환자로부터 말초혈액 5 mL를 EDTA가 함유된 시험관에 넣고 적혈구 용해 완충제 (RBC lysis buffer)로 용해하여 3,000 rpm에서 15분간 원심분리한 후 백혈구 층을 추출하였고, DNA extraction kit (Promega Co, Madison, WI, USA)를 이용하여 genomic DNA를 추출하였다.

### 2) 중합연쇄반응 분석

ACE 유전자 다형성은 중합연쇄반응 (polymerase chain reaction, PCR)을 이용하여 분석하였다. 중합연쇄반응은 염기서열이 각각 sense primer 5'-CTGG-AGACCACTCCCATCCTTCT-3', antisense primer 5'-TGGGACCACAGCGCCCGCCACTAC-3' (ACE<sub>1</sub>)인 primer를 이용하였다. 중합연쇄반응은 DNA 0.5 µg에, 40 pM primer, 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM Tris HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 0.5 mM dNTPs, 1 U Taq polymerase를 혼합하여 총 부피를 50 µL로 하였다. 중합연쇄반응 과정은 94°C에서 10분간 denaturation 시킨 후, 각각 94°C 1분, 58°C 1분, 72°C 2분의 과정을 30회 반복한 후 72°C에서 7분간 최종 extension을 하였다. 1차 중합연쇄반응 후 ACE 유전자형이 DD형으로 분류된 경우에는 중합연쇄반응의 특이도를 높이기 위해 insertion specific sequence 부위에서 고안한 primer를 사용하여 2차 중합연쇄반응을 시행하였다. 2차 중합연쇄반응에 사용된 primer (ACE<sub>2</sub>)의 염기서열은 각각 sense primer 5'-TGGGACCACAGCGCCCGCCACTAC-3', antisense primer 5'-TCGCCAGCCCTCCCATGCCATAA-3'이었다<sup>10, 11)</sup>. 2차 중합연쇄반응은 DNA 0.5 µg에, 40 pM primer, 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM Tris HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 0.5 mM dNTPs, 1 U Taq polymerase를 혼합하여 총 부피를 50 µL로 하여 94°C에서 5분간 denaturation 시킨 후, 각각 94°C 30초, 67°C 45초, 72°C 2분의 과정을 30회 반복한 후 72°C에서 7분간 최종 extension을 하였다.

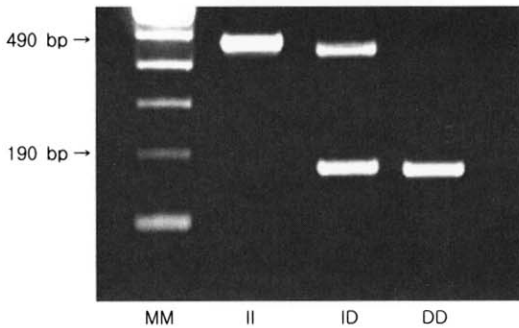
### 3) 전기영동 및 유전자 결정

중합연쇄반응이 끝난 김체는 2% agarose gel에서 전기영동을 시행하였다. 중합연쇄반응 결과 490 bp 위치에 DNA band가 관찰된 경우는 I allele, 190 bp 위치에 관찰된 경우는 D allele로 판정하여, 이에 따라 유

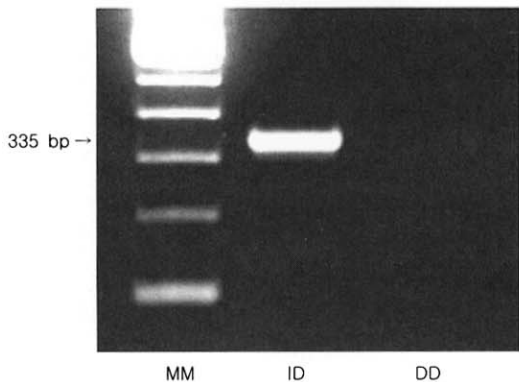
전자형을 결정하였다. D allele만 보이는 경우는 DD 유전자형, I allele만 보이는 경우는 II 유전자형, D와 I allele가 동시에 나타난 경우는 ID 유전자형으로 결정하였다 (Fig. 1). DD 유전자형으로 분류된 경우는 다시 insertion specific sequence에 특이한 primer를 사용하여 2차 중합연쇄반응을 시행하였으며, 335 bp의 DNA band (I allele)가 보이는 경우 ID 유전자형으로, band가 나타나지 않는 경우에는 DD 유전자형으로 재분류하였다 (Fig. 2)<sup>10, 11)</sup>.

### 3. 통계 및 분석

모든 자료의 통계 분석은 개인용 컴퓨터 통계 프로그램 SPSS package version 10.0을 이용하였으며,



**Fig. 1.** Agarose gel electrophoresis of PCR product with ACE1 primers. MM: molecular weight marker, II: insertion homozygote, ID: heterozygote, DD: deletion homozygote.



**Fig. 2.** Agarose gel electrophoresis of PCR product with ACE2 primers. MM: molecular weight marker, ID: heterozygote, DD: deletion homozygote, no band.

losartan 투여 전후의 24시간 요단백 배설량, 크레아티닌 청소율, 혈압 등의 변화를 분석하기 위해서는 paired Student t-test를 시행하였다. 반응군과 비반응군간의 비교는 Student t-test, Chi-square test로 검증하였다. ACE gene genotype에 따른 임상적인 특징의 차이는 analysis of variance (ANOVA)와 Kruskal-Wallis test를 시행하여 분석하였으며, p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였고, 모든 결과의 값은 평균±표준편차로 표기하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 임상적 특징

본 연구에 동의한 대상 환자는 총 70명으로, 평균 연령은 47.8±12.4세이었으며, 남자 24명 (34.3%), 여자 46명 (65.7%)이었다. 원인질환으로는 IgA 신병증 (IgA nephropathy)이 24명 (34.3%)으로 가장 많았고, 막성 사구체신염 (membranous glomerulonephritis)이 7명 (10.0%), 국소성 분절성 사구체경화증 (focal segmental glomerulosclerosis)이 3명, 막증식성 사구체신염 (membranoproliferative glomerulonephritis)이 1명, 그리고 만성 사구체신염 (chronic glomerulonephritis)의 소견을 보이나 조직검사를 시행하지 않은 환자가 35명이었다 (Table 1).

### 2. Losartan 투여 후 혈압, 단백뇨 배설 및 생화학적 지표의 변화

대상 환자 70명에게 losartan을 투여하면서 추적

**Table 1. Clinical Characteristics of Study Subjects**

No. of patients (M:F)	70 (24:46)
Age (years)	47.8±12.4
Etiology of CRD	No. of patients (%)
IgA nephropathy	24 (34.3%)
Membranous glomerulonephritis	7 (10.0%)
FSGS	3 ( 4.3%)
MPGN	1 ( 1.4%)
Unknown	35 (50.0%)

Data are expressed as mean±SD

M: male, F: female, CRD: chronic renal disease, MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis, FSGS: focal segmental glomerulosclerosis

관찰한 결과, 수축기 혈압은 기저치  $135.9 \pm 16.4$  mmHg에서 12주 후  $119.5 \pm 15.0$  mmHg, 그리고 24주 후에는  $119.0 \pm 15.7$  mmHg로 유의있게 감소하였으며 ( $p < 0.05$ ), 이완기 혈압은 기저치  $88.8 \pm 10.0$  mmHg에서 12주 후  $77.4 \pm 8.8$  mmHg, 그리고 24주 후에는  $75.8 \pm 8.2$  mmHg로 유의하게 감소하였다 ( $p < 0.05$ ). 평균 동맥압도 기저치  $104.5 \pm 10.3$  mmHg에서 12주 후  $91.5 \pm 9.4$  mmHg, 그리고 24주 후에는  $90.2 \pm 9.2$  mmHg로 유의있게 감소하였다 ( $p < 0.05$ ). 혈청 나트륨, 칼륨, 요소질소, 그리고 크레아티닌은 losartan 투여에 따른 변화가 없었다. 혈청 총단백 역시 투여 기간에 따른 변화가 없었으나 혈청 알부민은 기저치에 비해 losartan 투여 12주 후에 유의있는 증가 소견을 나타냈다 ( $p < 0.05$ ). 혈청 콜레스테롤과 혈청 중성지방은 기저치에 비해 losartan 투여 12주 및 24주 후에 유의있게 감소하였으며 ( $p < 0.05$ ), 혈청 요산도 24주 후에는 유의하게 감소한 소견을 보였다 ( $p < 0.05$ ). 크레아티닌 청소율 (creatinine clearance)의 기저치는  $62.9 \pm 26.7$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>이었으며, 12주 후에는  $63.0 \pm 27.8$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>로 변화가 없었으나, 24주 후에는  $57.9 \pm 22.3$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>로 유의있게 감소하였다 ( $p < 0.05$ ). 24시간 요단백 배설량은 기저치  $2,243 \pm 1,554$  mg에서 12주 및 24주 후에 각각

$1,473 \pm 1,337$  mg 및  $1,187 \pm 1,582$  mg으로 유의한 감소 소견을 나타냈다 ( $p < 0.05$ ) (Table 2).

연구 시작 당시의 24시간 요단백 배설량과 12주 후 및 24주 후 24시간 요단백 배설량의 감소 사이의 관계를 알아보기 위해 단순회귀분석을 시행한 결과, 기저 24시간 요단백 배설량이 많을수록 losartan 투여에 의한 요단백 배설량의 감소가 많은 상관관계를 보였다 ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3).

### 3. 반응군과 비반응군의 비교

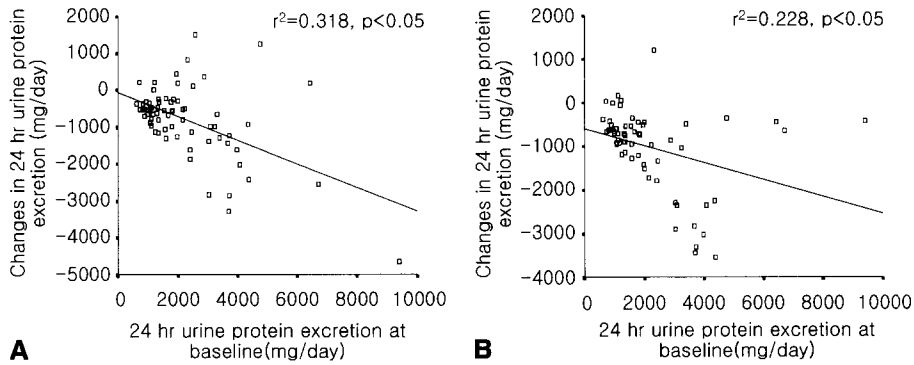
반응군은 50명 (남자 15명, 여자 35명), 비반응군은 20명 (남자 9명, 여자 11명)이었으며, 기저 시점에서 혈청 요산이 비반응군에서 반응군보다 유의하게 높은 것을 제외하고는 양군 간에 임상 및 검사실 소견에 유의한 차이는 없었다 (Table 3). 반응군의 수축기 혈압은 연구 시작시  $134.2 \pm 16.5$  mmHg에서 12주 후  $116.5 \pm 12.2$  mmHg, 그리고 24주 후  $115.8 \pm 12.2$  mmHg로 12주와 24주 모두 비반응군에 비해 유의있게 낮았던 반면 ( $p < 0.05$ ), 이완기 혈압은 양군 간에 유의한 차이가 없었다. 반응군의 평균 동맥압은 기저 시점에  $103.6 \pm 11.1$  mmHg에서 12주 후  $89.7 \pm 8.7$  mmHg로, losartan 투여 후 비반응군 ( $96.5 \pm 9.8$  mmHg)에 비해 유의있게 낮게 유지되었으나 ( $p <$

**Table 2. Clinical and Biochemical Changes During Losartan Treatment**

	Baseline	12 weeks	24 weeks
SBP (mmHg)	135.9±16.4	119.5±15.0*	119.0±15.7*
DBP (mmHg)	88.8±10.0	77.4±8.8*	75.8±8.2*
MAP (mmHg)	104.5±10.3	91.5±9.4*	90.2±9.2*
Sodium (mEq/L)	140.4±1.9	140.3±2.6	139.4±2.5
Potassium (mEq/L)	4.3±0.5	4.4±0.6	4.3±0.6
BUN (mg/dL)	20.1±8.9	21.4±10.3	20.8±8.6
Creatinine (mg/dL)	1.5±0.6	1.5±0.6	1.5±0.6
Protein (g/dL)	6.7±0.6	7.0±1.4	6.8±0.6
Albumin (g/dL)	3.9±0.4	4.0±0.4*	3.9±0.5
Cholesterol (mg/dL)	215.3±42.9	191.2±31.1*	183.9±30.3*
Triglyceride (mg/dL)	231.8±189.9	174.1±101.6*	182.9±134.2*
Uric acid (mg/dL)	6.6±1.9	6.5±1.9	6.3±1.8*
Urine sodium (mEq/day)	176.7±70.1	184.3±59.7	176.0±68.4
Urine potassium (mEq/day)	59.3±22.7	56.5±22.4	56.3±20.2
Urine protein (mg/day)	2243±1554	1,473±1,337*	1,187±1,582*
Ccr (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	62.9±26.7	62.3±28.1	57.9±22.3*

Data are expressed as mean±SD

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, MAP: mean arterial blood pressure, Ccr: creatinine clearance, \* $p < 0.05$  vs. baseline



**Fig. 3.** Correlation between baseline proteinuria and changes in 24 hr urinary protein excretion after 12 weeks (A) and 24 weeks (B) of losartan treatment.

**Table 3.** Comparison of Changes in Clinical, Biochemical and Urinary Parameters During Treatment between Responders and Nonresponders

	Responder			Nonresponder		
	Baseline	12 weeks	24 week	Baseline	12 weeks	24 weeks
SBP (mmHg)	134.2±16.5	116.5±12.2*	115.8±12.2*	140.0±15.7	127.3±19.0	129.9±21.1
DBP (mmHg)	88.3±10.8	76.3±9.0	75.7±8.4	90.2±7.6	80.5±7.6	76.3±7.7
MAP (mmHg)	103.6±11.1	89.7±8.7*	89.0±8.6	106.5±8.5	96.5±9.8	94.2±10.4
Sodium (mEq/L)	140.2±1.8	140.0±2.4	139.5±2.3	141.0±1.9	140.8±3.1	139.1±3.0
Potassium (mEq/L)	4.3±0.4	4.4±0.6	4.2±0.5*	4.4±0.5	4.6±0.6	4.6±0.8
BUN (mg/dL)	19.1±8.9	20.2±9.9	19.8±8.3	22.5±8.8	24.6±10.8	24.0±9.1
Creatinine (mg/dL)	1.4±0.6	1.5±0.6	1.4±0.6*	1.7±0.7	1.7±0.6	1.8±0.5
Total protein (g/dL)	6.8±0.6	6.9±0.6	6.9±0.5	6.6±0.6	7.2±2.5	6.5±0.7
Albumin (g/dL)	3.9±0.4	4.0±0.4	3.9±0.4	3.9±0.4	3.9±0.4	3.8±0.6
Cholesterol (mg/dL)	214.0±46.5	190.7±32.1	184.0±31.8	218.7±33.2	192.5±28.9	183.8±26.1
Triglyceride (mg/dL)	199.5±150.9	174.2±104.4	175.4±112.6	308.3±248.5	193.6±103.9	210.4±180.1
Uric acid (mg/dL)	6.3±1.9*	6.3±2.0	6.1±1.9*	7.4±1.6	7.2±1.4	7.1±1.3
Urine sodium (mEq/day)	181.6±47.7	176.4±59.9	176.1±69.2	164.7±57.8	206.2±54.8	182.3±70.7
Urine potassium (mEq/day)	59.3±21.5	57.7±21.5	58.2±23.5	59.2±26.1	53.7±18.0	56.7±23.0
Urine protein (mg/day)	2,224±1,613	1,147±1,055*	1,044±1,584	2,291±1,434	2,288±1,624	1,635±1,543
△ Urine protein (mg/day)		-1,076±934*	-1,170±986*		-3±586	-601±601
△ Urine protein (%)		-51±24*	-58±32*		-1±23	-29±25
Ccr (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	64.7±26.7	63.9±30.2	60.9±22.5	56.9±26.8	56.9±19.2	48.3±20.1

Data are expressed as mean±SD

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, MAP: mean arterial blood pressure, Ccr: creatinine clearance

\*p<0.05 vs. nonresponder at same time period

0.05), 24주 후에는 양군 간에 유의한 차이가 없었다. 혈청 크레아티닌은 반응군보다 비반응군에서 높은 경향을 보였는데 24주 후 비반응군에서 유의하게 높았으며 (1.4±0.6 mg/dL vs. 1.8±0.5 mg/dL, p<0.05), 혈청 요산은 기저치와 치료 24주 후 반응군에서 유의하게 낮았다 (기저치; 6.3±1.9 mg/dL vs. 7.4±1.6

mg/dL, p<0.05, 24주; 6.1±1.9 mg/dL vs. 7.1±1.3 mg/dL, p<0.05). 그러나 혈청 총단백, 알부민, 콜레스테롤, 중성지방, 그리고 크레아티닌 청소율은 치료 반응군과 비반응군 사이에 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

Losartan 투여 전의 24시간 요단백 배설량은 반응

군에서는  $2,224 \pm 1,613$  mg, 비반응군에서  $2,291 \pm 1,434$  mg로 기저치에는 차이가 없었으나 12주 후 반응군에서  $1,147 \pm 1,055$  mg로 비반응군의  $2,288 \pm 1,624$  mg에 비해 유의있게 낮았다 ( $p < 0.05$ ). 24시간 요단백 배설량 감소량은 12주 및 24주 후 반응군에서 각각  $-1,076 \pm 934$  mg ( $-51 \pm 24\%$ ),  $-1,170 \pm 986$  mg ( $58 \pm 32\%$ )로 비반응군의  $-3 \pm 586$  mg ( $-1 \pm 23\%$ ),  $-601 \pm 601$  mg ( $-29 \pm 25\%$ )에 비해 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ) (Table 3).

#### 4. ACE 유전자형에 따른 임상적 특징

ACE 유전자형은 II형 26명 (남자 8명, 여자 18명), ID형 38명 (남자 15명, 여자 23명), 그리고 DD형이 6명 (남자 1명, 여자 5명)이었다.

기저 시점 당시 수축기 혈압은 II형  $136.9 \pm 17.3$  mmHg, ID형  $134.8 \pm 16.3$  mmHg, 그리고 DD형에서  $138.3 \pm 17.2$  mmHg로 세 군 사이에 차이가 없었으며, 이완기 혈압도 II형  $88.3 \pm 10.0$  mmHg, ID형  $88.4 \pm 9.4$  mmHg, 그리고 DD형에서  $93.3 \pm 13.7$  mmHg로 세 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 평균 동맥압은 II형  $106.5 \pm 10.3$  mmHg, ID형  $103.8 \pm 9.2$  mmHg, 그리고 DD형에서  $110.0 \pm 15.1$  mmHg로 세 군간에 유의있는 차이가 없었다. 검사실 검사상 혈청 나트륨, 칼륨, 요소질소, 크레아티닌, 총단백, 알부민, 콜레스테롤, 중성지방, 그리고 요산은 세 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

기저 크레아티닌 청소율은 II형  $60.5 \pm 26.5$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, ID형  $61.8 \pm 25.7$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 그리고 DD형에서  $80.9 \pm 28.9$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>로 세 군간에 통계학적 차이는 없었다. 24시간 요단백배설량은 II형  $2,133 \pm 1,375$  mg, ID형  $2,370 \pm 1,729$  mg, 그리고 DD형  $1,921 \pm 1,203$  mg으로 세 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

#### 5. ACE 유전자형에 따른 losartan의 투여 효과

연구 시작 시점, 12주 및 24주 후 수축기 혈압, 이완기 혈압, 그리고 평균 동맥압은 세 군 사이에 유의있는 차이가 없었다.

Losartan 투여 후 세 군 모두에서 24시간 요단백 배설량은 감소하였는데, 기저 시점에 비해 12주 후에는 II군  $-621$  mg ( $-34\%$ ), ID군  $-857$  mg ( $-36\%$ ), 그리고 DD군에서는  $-854$  mg ( $-50\%$ ) 감소하였으며,

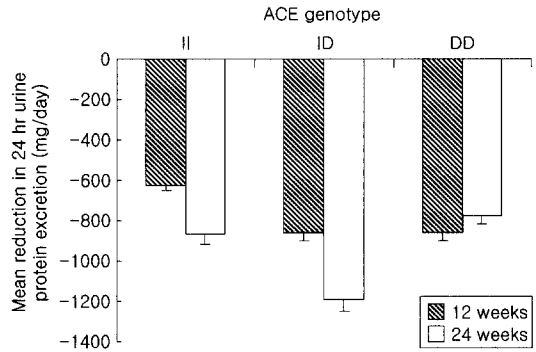


Fig. 4. Mean reduction in 24 hr urinary protein excretion according to ACE genotypes.

Table 4. Distribution of Responders and Non-responders according to ACE Genotypes

	II	ID	DD
Responder (%)	20 (76.9)	26 (68.4)	4 (66.7)
Nonresponder (%)	6 (23.1)	12 (31.6)	2 (33.3)
Total	26	38	6

24주 후에는 II군  $-870$  mg ( $-46\%$ ), ID형  $-1,188$  mg ( $-53\%$ ), 그리고 DD군에서는  $-778$  mg ( $-40\%$ ) 감소하였다. 24시간 요단백 배설량 감소량은 세 군 사이에 통계학적으로 유의있는 차이가 없었다 (Fig. 4). Losartan 투여 후 크레아티닌 청소율 변화 정도는 기저 시점에 비해 12주 후에 II군  $-1.0$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, ID군  $-0.6$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 그리고 DD군  $-2.9$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>이었으며, 24주 후에는 II군  $11$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, ID군  $1.7$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 그리고 DD군  $5.8$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>으로 세 군 사이에 통계학적으로 유의있는 차이는 없었다. ACE 유전자형에 따른 반응군과 비반응군의 분포를 분석한 결과, 세 유전자형에 따른 반응군과 비반응군의 분포에는 유의한 차이가 없었다 (Table 4).

## 고 찰

레닌-안지오텐신 계는 체내 수분의 양과 혈압을 조절하는 역할을 하는데, 레닌이 안지오텐시노겐 (angiotensinogen)에 작용하여 decapeptide인 안지오텐신 I을 생성하고, 안지오텐신 I은 안지오텐신 전환 효소에 의해 octapeptide인 안지오텐신 II로 전환된다<sup>1,5)</sup>. 안

지오펜신 II는 강력한 혈관 수축 작용을 가진 레닌-안지오펜신 계의 주요 매개체로서 여러 가지 원인에 의한 만성 신질환에서 신 손상 및 진행에 중요한 역할을 한다. 이외에도 신장에서 염분 재흡수에 직접 관여하기도 하며, 부신에서 알도스테론 생성을 촉진시킴으로써 신장에서 염분과 수분 재흡수를 증가시켜 지속적인 혈압 상승을 유발한다. 또한, 사구체 혈관관세포의 성장을 촉진시키며, 세포외 기질의 합성을 증가시켜, 사구체 경화를 진행시키는 작용도 하는 것으로 알려져 있다<sup>1, 5)</sup>.

이러한 안지오펜신 II의 생리적 작용은 세포막에 존재하는 AT<sub>1</sub>과 AT<sub>2</sub>, 두 종류의 수용체와 결합함으로써 이루어진다<sup>2)</sup>. 두 수용체는 약리화적인 특성에 따라 분류되는데, 안지오펜신 II의 신장이나 혈관에 미치는 작용은 AT<sub>1</sub> 수용체를 통하여 나타내는 것으로 알려져 있으며 losartan은 AT<sub>1</sub> 수용체에 강력한 결합을 함으로써 안지오펜신 II의 생리적 작용을 차단하게 된다. 이에 반해 AT<sub>2</sub> 수용체는 losartan과 결합하지 않으며, 아직까지 AT<sub>2</sub> 수용체를 통한 생리적 작용이나 신호전달계는 잘 알려져 있지 않다<sup>2)</sup>. 안지오펜신 수용체 길항제는 안지오펜신 전환효소 억제제와는 달리 안지오펜신과 안지오펜신 수용체의 결합을 억제함으로써 혈압을 감소시키는 효과를 나타내며, kinin 대사에는 영향을 미치지 않는다는 점에서 작용기전의 차이는 있다<sup>2)</sup>. 또한 ACE 억제제는 안지오펜신 II의 생성을 완전히 억제시키지 못하는 반면 안지오펜신 수용체 길항제는 안지오펜신 II의 혈중 농도에 관계없이 약물효과를 나타내기 때문에 만성 심부전증 환자에서 보다 효과적일 수 있으며, 이외에도 kinin 생성 촉진이나 ACE 억제제로 인한 기침 발생의 빈도는 낮다고 보고되고 있다<sup>2)</sup>. 최근에는 고혈압이 동반된 신질환 환자에서 ACE 억제제와 유사한 정도의 단백뇨 감소 효과와 신기능 보존 효과가 있었다는 외국의 보고들도 있다<sup>12, 13)</sup>.

본 연구에서는 비당뇨병성 만성 신질환 환자 70명을 대상으로 안지오펜신 II의 작용을 직접 억제하는 안지오펜신 수용체 길항제인 losartan을 투여하여 혈압, 단백뇨 감소 효과, 그리고 사구체 여과율 등의 변화를 관찰한 결과 약물 투여 12주 및 24주 후에 사구체 여과율에는 큰 변화가 없었던 반면 혈압 및 24시간 요단백 배설량은 유의있게 감소되어 당뇨병 환자를 대상으로 한 대부분의 연구와 유사한 결과를 보였

다. 이러한 안지오펜신 수용체 길항제나 ACE 억제제에 의한 요단백 배설량 감소 효과에 관여하는 인자로는 약제의 종류 또는 용량, 치료기간, 염분섭취 정도, 기저 요단백 배설량, 그리고 ACE 유전자형 등이 보고되고 있는데<sup>9, 14, 15)</sup>, 본 연구에서도 연구 시작 시점의 24시간 요단백 배설량이 많을수록 약물에 의한 요단백 배설량의 감소량은 많았다. 그러나 이러한 상관관계는 12주 후에 비해 24주 후에는 약화되어 Nirsati 등<sup>16)</sup>의 보고와 유사한 결과를 보였다<sup>14-16)</sup>.

본 연구에서는 losartan 투여 12주 후 24시간 요단백 배설 감소정도가 기저치에 비해 30% 이상인 환자를 반응군으로 정의하였다. 이는 Woo 등<sup>9)</sup>이 IgA 신증 환자를 대상으로 2년간 ACE 억제제나 안지오펜신 수용체 길항제를 투여하면서 30% 이상 단백뇨 감소 효과를 보인 환자군을 반응군으로 설정한 것과 같은 기준을 적용한 것이다. Woo 등<sup>9)</sup>의 보고에서는 ACE 억제제나 안지오펜신 수용체 길항제 치료에 대한 반응을 3개월 간격으로 평가하였는데, 본 연구에서도 losartan 투여 12주 후를 반응군과 비반응군으로 나누는 시점으로 설정하여 짧은 기간동안의 losartan 투여 효과를 관찰하고, losartan 투여 용량 증가 후 양군간의 단백뇨 정도를 비교하였다. 반응군과 비반응군 사이의 임상 및 검사실 소견을 비교 분석한 결과 연구 시작 시점에는 혈청 요산치 외에는 양군 사이에 유의있는 차이가 없었다. 그러나 반응군에서는 losartan 투여 12주 후에 수축기 혈압과 평균 동맥압이 비반응군에 비해 유의하게 낮았다. 따라서 반응군에서의 단백뇨 감소 효과가 혈압, 즉 수축기 혈압 및 평균 동맥압의 차이에 의해 발생하였을 가능성을 완전히 배제할 수는 없을 것으로 생각된다. ACE 억제제나 안지오펜신 수용체 길항제의 혈압 감압 효과 및 단백뇨 감소 효과가 일일 염분 섭취량에 의해 영향을 받을 수 있기 때문에<sup>17, 18)</sup>, 이러한 영향을 배제하기 위해 24시간 요나트륨 배설량을 측정하였으나 양군 사이에 통계학적으로 유의있는 차이는 없었다.

ACE 억제제나 안지오펜신 수용체 길항제는 혈압 감소 효과와 더불어 안지오펜신 II 자체의 신장세포에 대한 영향, 즉 세포 비후 및 세포외 기질 생성 증가를 억제시킬 수 있기 때문에 신질환 환자에서 널리 사용되고 있다. 이러한 신보존 효과가 환자에 따라 다르게 나타나는데, 최근의 연구에 의하면 ACE 유전자가 상기 약제들의 효과에 영향을 미친다고 알려져 있다<sup>6)</sup>.



ACE 유전자는 chromosome 17에 위치하며, 다형성이 존재하는 것으로 알려져 있는데, 주요 다형성으로서는 intron 16에 존재하는 287 bp fragment의 Insertion/Deletion (I/D) polymorphism으로 II, ID, 그리고 DD의 세 형태가 존재하게 된다<sup>6-8)</sup>. 이 중에서 D allele의 빈도는 0.50-0.63으로 서양인에서는 흔하게 나타나지만, 동양인에서 상대적으로 낮게 나타난다는 보고가 있다<sup>19)</sup>. DD homozygote 환자에서는 II나 ID 환자에 비해 혈장 뿐만 아니라 심장, 신장, 그리고 T-임파구 내 ACE 농도가 높다는 보고가 있다<sup>20, 21)</sup>. 따라서 DD 환자에서는 안지오텐신 II 농도 내지는 안지오텐신 II/I 농도비가 높기 때문에 각종 신질환에서 말기 신부전증으로 진행되는 데에 관여하는 위험 인자가 된다는 보고가 있다<sup>11, 21)</sup>. 이에 반해, 비록 ACE 농도가 DD 환자에서 높을지라도 ACE 활성도에는 차이가 없기 때문에 신질환의 진행과는 관계가 없다는 서로 상반된 보고도 있는 실정이다<sup>20, 21)</sup>. 이러한 보고자들에 따른 차이는 대상 환자의 수, 동반 질환, 치료 기간, 유전적 및 환경적 배경의 차이, 그리고 연구모델의 차이에 따른 것으로 사료된다. 당뇨병 환자를 대상으로 ACE 유전자 다형성의 영향을 분석한 연구 결과들을 살펴보면, Marre 등<sup>21)</sup>의 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서는 II형에서 ID형과 DD형에 비해 당뇨병성 신증이 상대적으로 적다고 하였으며, Ha 등<sup>15)</sup>의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서는 DD형에서 II형과 ID형에 비해 ACE 억제제에 의한 단백뇨 감소 효과가 유의하게 높았다고 하였다.

Ruggenti 등<sup>8)</sup>의 GISEN group이 비당뇨병성 환자 352명을 대상으로 한 연구에서는 ACE 억제제인 ramipril을 투여하며 단백뇨 감소 효과 및 사구체 여과율의 변화, 그리고 말기 신부전증으로의 진행을 관찰하였다. 그들은 ramipril에 의한 단백뇨 감소 효과가 남자 환자에 비해 여자 환자에서 유의하게 높았다고 하였다. 또한 여자 환자에서는 ACE 유전자 다형성에 따른 ramipril의 효과에 차이가 없었던 반면 남자 환자에서는 ID형에 비해 DD형에서 ramipril에 의한 단백뇨 감소 효과가 유의하게 높아서 성별에 따른 ACE 유전자 다형성의 영향이 있을 수 있음을 시사하였다. 본 연구에서는 ACE 유전자 다형성에 따른 단백뇨 감소 효과 및 신기능 보존 효과에 차이가 없었다. 뿐만 아니라 남녀 환자를 분리하여 ACE 유전자 다형성에 따른 losartan의 효과를 분석한 경우에도 유

의한 차이를 발견할 수 없었다. 그러나 본 연구에서는 모든 유전자 다형성에서 반응군에 해당하는 환자가 많았을 뿐만 아니라 DD군에 속하는 환자의 수가 상대적으로 적었기 때문에 유전자 다형성의 영향을 판단하기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 DD형의 진단시 발생할 수 있는 문제를 최소화하기 위해 insertion specific한 primer를 사용하여 2차 증합연쇄반응까지 시행하였기 때문에 DD 환자의 분류에는 문제가 없었을 것으로 사료된다.

ACE 유전자 다형성에 따른 ACE 억제제나 안지오텐신 수용체 길항제의 효과를 분석하는 데에는 몇 가지 문제점이 있을 수 있기 때문에 특별한 주의가 필요하다. 한 예로 DD형 환자에서는 체내 안지오텐신 전환 효소 농도가 증가되어 있기 때문에 동일한 용량의 ACE 억제제를 투여하는 경우 안지오텐신 전환 효소를 충분히 억제시키지 못할 수 있다는 문제가 있다<sup>22)</sup>. 이외에도 다른 항 고혈압 약제의 복용이나, 식이 내 염분 섭취량 등도 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있다. 고 염분 식이를 하는 DD형 환자에서는 ACE 억제제에 대한 반응이 낮다는 보고도 있기 때문에<sup>17, 22)</sup>, 염분 섭취가 각 군간에 차이가 없어야 한다는 전제 조건도 필요하다. 본 연구에서는 각 군에서 24시간 요나트륨 배설량이 유의한 차이가 없었기 때문에 염분 섭취에 따른 영향을 배제할 수 있을 것으로 생각된다.

요약하면 비당뇨병성 만성 신질환 환자에서 안지오텐신 수용체 길항제는 요단백 배설을 유의하게 감소 시킴을 관찰하였으며, ACE 유전자 다형성에 따른 losartan의 단백뇨 감소 효과나 신기능 보존 효과에는 차이를 발견할 수 없었다. 이러한 결과는 losartan 투여 기간 동안에 이노제를 비롯한 다른 항 고혈압 약제의 복용을 감안하지 못한 것도 문제점이 될 수 있겠지만 궁극적으로는 DD형 환자의 수가 너무 적었던 것이 본 연구의 큰 취약점일 것으로 사료된다. 향후 좀더 많은 비당뇨병성 신병증 환자를 대상으로 한 장기적인 연구를 통해 ACE 유전자 다형성에 따른 losartan의 효과를 규명해야 할 것으로 생각된다.

= **Abstract** =

**The Effect of ACE Gene Polymorphism  
on the Antiproteinuric Effect of  
Angiotensin II Receptor Antagonist in  
Patients with Non-diabetic Chronic  
Renal Disease**

Hoon Young Choi, M.D., Zhong-Gao Xu, M.D.  
Hyun Wook Kim, M.D., Hyun Jin Kim, M.D.  
Heung Jong Kim, M.D., Beom Seok Kim, M.D.  
Hyeong Cheon Park, M.D.  
Shin Wook Kang, M.D., Kyu Hun Choi, M.D.  
Sung Kyu Ha, M.D., Ho Yung Lee, M.D.  
and Dae Suk Han, M.D.

*Department of Internal Medicine, Institute of  
Kidney Disease, College of Medicine,  
Yonsei University, Seoul, Korea*

**Background** : Angiotensin II, a potent vasoconstrictor, plays a key role in renal injury and in the progression of chronic renal disease of diverse causes. In every organ system, the biologic effects of angiotensin II are mediated through its interaction with specific receptors on cell membranes. Angiotensin II receptor antagonist specifically inhibits angiotensin II-mediated physiologic responses such as systemic and renal vasoconstriction, sodium reabsorption by renal proximal tubule, and stimulation of aldosterone and adrenergic hormone release by the adrenal gland. It has been reported that losartan, angiotensin II receptor antagonist, has a significant antiproteinuric effect in patients with diabetic and non-diabetic renal disease. This study was carried out to investigate the effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on the renal response to angiotensin II receptor antagonist in non-diabetic proteinuric chronic renal patients.

**Methods** : Seventy patients with non-diabetic chronic renal disease with urinary protein excretion greater than 500 mg/day were enrolled in this prospective study. Subjects were given losartan 50 mg o.d. for the first 12 weeks, and then were given to 100 mg o.d. for another 12 weeks.

**Results** : Twelve weeks and twenty-four weeks later, blood pressure, urinary protein excretion, total cholesterol, and triglyceride decreased significantly compared with baseline values. There was a significant correlation between the levels of baseline urinary protein excretion and the magnitudes of the reduction of urinary protein excretion after treatment

with losartan. Baseline blood pressure, BUN, serum creatinine, and urinary protein excretion were not different in the responder group (patients with more than 30% reduction of urinary protein excretion after losartan treatment) compared with the nonresponder group. Systolic blood pressure and mean arterial pressure in the responder group were significantly lower than the nonresponder group after twelve and twenty-four weeks. Urinary protein excretion in the responder group was significantly lower than the nonresponder group after twelve weeks. When the patients were divided into three groups according to ACE gene polymorphism, II, ID and DD, there were no significant differences in the blood pressure change, reduction of urinary protein excretion following losartan treatment and distributions of responder among three groups.

**Conclusion** : Our results suggest that angiotensin II receptor antagonist, losartan, significantly reduced blood pressure and proteinuria in patients with non-diabetic chronic renal disease. The magnitude of antiproteinuric effect of losartan was not influenced by ACE gene polymorphism. However, further studies with large number of patients are required to confirm the issues regarding the ACE gene polymorphism and the antiproteinuric effects of angiotensin II receptor antagonist in non-diabetic chronic renal disease. (**Korean J Nephrol 2004;23(1):46-56**)

**Key Words** : Angiotensin II receptor antagonist, Antiproteinuric effect, Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, Non-diabetic chronic renal disease

## 참 고 문 헌

- 1) Matsusaka T, Hymes J, Ichikawa I: Angiotensin in progressive renal disease: theory and practice. *J Am Soc Nephrol* 7:2025-2043, 1996
- 2) Michael I, Oliverio, Thomas M, Coffman: Angiotensin-II receptors: New targets for antihypertensive therapy. *Clin Cardiol* 20:3-6, 1997
- 3) Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G: Progression, remission, regression of chronic renal disease. *Lancet* 357:1601-1608, 2001
- 4) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic renal disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39(Suppl 1):s17-s31, 2002
- 5) Klahr S, Morrissey J: Angiotensin II and gene expression in the kidney. *Am J Kidney Dis* 31:

- 171-176, 1998
- 6) Boonstra A, de Zeeuw D, de Jong PE, Navis G : Role of genetic variability in the renin-angiotensin system in diabetic and nondiabetic renal disease. *Semin Nephrol* 21:580-592, 2001
  - 7) Perna A, Ruggenenti P, Testa A, Spoto B, Benini R, Mesefari V, Remuzzi G, Zoccali C (GISEN) : ACE genotype and ACE inhibitors induced renoprotection in chronic proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 57:274-281, 2000
  - 8) Ruggenenti P, Perna A, Zoccali C, Gherardi G, Benini R, Testa A, Remuzzi G (GISEN) : Chronic proteinuric nephropathies II. Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients : differences between women and men in relation to the ACE gene polymorphism. *J Am Soc Nephrol* 11:88-96, 2000
  - 9) Woo KT, Lau YK, Wong KS, Chiang GSC : ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney Int* 58:2485-2491, 2000
  - 10) Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Bresa Ca, Corvol P, Cambien F : Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 51:197-205, 1992
  - 11) Lovati E, Rhichard A, Frey BM, Frey FJ, Ferrari PF : Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. *Kidney Int* 60:46-54, 2001
  - 12) Tikkanen Y, Omvic P, Jensen H : Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertension* 13:1343-1351, 1995
  - 13) Lacouciere Y, Belanger A, Gondin C, Halle JP, Ross S, Wright N, Marion J : Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 58:762-769, 2000
  - 14) Bos H, Andersen S, Rossing P, de Zeeuw D, Parving HH, de Jong PE, Navis G : Role of patient factors in resistance to antiproteinuric intervention. *Kidney Int* 57(Suppl 75):s32-s37, 2000
  - 15) Ha SK, Lee SY, Park HS, Shin JH, Kim SJ, Kim DH, Kim KR, Lee HY, Han DS : ACE DD genotype is more susceptible than ACE II and ID genotypes to the antiproteinuric effect of ACE inhibitors in patients with proteinuric non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 15:1617-1623, 2000
  - 16) Norsati SM, Kwnaja S, El-Shawawy M, Massry SG : Effect of angiotensin converting enzyme inhibition by perindopril on proteinuria of primary renal disease. *Am J Nephrol* 17:511-517, 1997
  - 17) van der Kleij FGH, Alice S, Navis GJ, Haas M, Yilmaz N, de Jong PE, Mayer G, de Zeeuw D : Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and short-term renal response to ACE inhibition : role of sodium status. *Kidney Int* 53(Suppl 63):s23-s26, 1997
  - 18) Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D : Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 36:272-279, 1989
  - 19) Johannig GL, Johnston KE, Tamura T, Goldenberg RL : Ethnic differences in angiotensin converting enzyme gene polymorphism. *J Hypertension* 13:710-711, 1995
  - 20) Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F : An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half of the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86:1343-1346, 1990
  - 21) 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* 43:385-388, 1994
  - 22) Danser AHJ, Schunkert H : Renin-angiotensin system gene polymorphisms : potential mechanisms for their association with cardiovascular disease. *Eur J Phar* 410:303-316, 2000