

당뇨병성 신증 환자의 좌심실비대
양상과 안지오텐신 전환효소
유전자 다형성과의 관계

연세대학교 대학원

의 학 과

이 태 희

당뇨병성 신증 환자의 좌심실비대
양상과 안지오텐신 전환효소
유전자 다형성과의 관계

지도 하 성 규 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2004년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

이 태 희

이태희의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2004년 6월 일

감사의 글

본 논문의 계획에서 완성에 이르기까지 무사히 마칠 수 있도록 지도 편달해 주시고, 조언을 아끼지 않으신 하성규 교수님께 먼저 진심으로 감사를 올립니다. 연구의 적절한 방향과 문제점을 제시해 주신 김정호 교수님과 연구의 진행에서 하나하나 미세한 부분까지 지적해 주신 박형천 조교수님께도 감사의 말씀을 전합니다.

연구를 진행 하면서 물심양면 도움을 주신 신재호 선생님과 영동세브란스 병원 내과의국 동기인 병승, 영, 철식, 주영, 종숙, 희정, 덕용, 재필에게도 진심으로 감사를 드립니다.

마지막으로 언제나 큰 힘이 되어주시는 부모님과 장인·장모님, 그리고 항상 묵묵히 곁에서 내조해 주는 사랑하는 아내에게 이 논문을 바칩니다.

저 자 씀

차 례

표 차례	
국문요약.....	1
I. 서론.....	3
II. 대상 및 방법.....	5
1. 연구 대상.....	5
2. 연구 방법.....	5
가. 신체계측 및 임상적 특징 조사.....	5
나. 생화학적 특징 조사.....	6
다. 심초음파.....	6
라. 좌심실비대 유형의 분류.....	7
마. ACE 유전자형의 결정.....	7
바. 통계적 분석 방법.....	8
III. 결과.....	9
1. 전체 환자군의 좌심실비대 유형에 따른 분포.....	9
2. ACE 유전자형에 따른 좌심실비대 유형의 분포와 여러 임상인자들과의 관계.....	9

가. 좌심실비대 유형의 분포.....	9
나. 좌심실질량(LVM) 및 좌심실 질량지수(LVMI)와의 관계.....	10
3. 남녀 환자군에서의 ACE 유전자형과 LVM 및 LVMI 와의 관계.....	11
4. 좌심실질량 및 좌심실 질량지수와 임상인자들과의 관계..	12
IV. 고찰.....	13
V. 결론.....	18
참고문헌.....	19
영문요약.....	25

표 차례

표 1. 좌심실비대 유형의 분류.....	7
표 2. 전체 환자군의 좌심실비대 유형에 따른 분포.....	9
표 3. ACE 유전자형에 따른 좌심실비대 유형의 분포.....	10
표 4. ACE 유전자형에 따른 임상인자들과 LVM 및 LVMI 의 비교.....	10
표 5. 남녀에 따른 임상인자들과 LVM 및 LVMI의 비교.....	11
표 6. 남자군의 ACE 유전자형에 따른 LVM 및 LVMI의 비교.	12
표 7. 여자군의 ACE 유전자형에 따른 LVM 및 LVMI의 비교.	12
표 8. LVM와 LVMI에 영향을 주는 인자들.....	12

국문요약

당뇨병성 신증 환자의 좌심실비대 양상과 안지오텐신 전환효소 유전자 다형성과의 관계

목적: 심혈관 질환은 당뇨병성 신증 환자의 이환과 사망의 가장 큰 원인이며, 좌심실비대는 심혈관 질환의 위험인자로서 돌연사, 심실성 부정맥, 심근허혈 그리고 심부전과 관련이 있다고 알려져 있다. 레닌-안지오텐신계는 혈압조절 등의 전신적인 역할 뿐 아니라 안지오텐신 II 에 의해 transforming growth factor- β (TGF- β)나 c-myc, c-fos 등의 원발암유전자(proto-oncogene)가 국소적으로 작용하여 심근증식과 재형성에 관여하게 된다. 또한 신경호르몬적인 요인 외에도 유전적, 환경적인 요인이 복합적으로 작용하여 좌심실비대 발생에 중요한 역할을 한다. 안지오텐신 전환효소(angiotensin converting enzyme: ACE) 유전자의 insertion/deletion(I/D) 다형성은 ACE 농도에 영향을 미치며, 특히 DD 유전자형에서 ACE의 혈중농도가 높아서 좌심실비대의 위험인자임이 제기되었다. 그러나, 일부 연구에서는 좌심실비대와 DD 유전자형이 관련이 없다는 보고가 나오는 등 ACE 유전자의 I/D 다형성과 좌심실비대 사이의 관련성은 아직 확실히 정립되지는 않은 상태이다. 이에 연구자는 당뇨병성 신증 환자에서 좌심실비대의 양상과 여러 임상인자들, 특히 ACE 유전자 다형성과의 관계에 대해서 알아보려고 하였다. **대상 및 방법:** 고혈압과 현성단백뇨를 가지고 있는 당뇨병성 신증 환자 중 혈압이 잘 조절되는 환자 101명을 대상으로 기본 화학검사, 크레아티닌 청소율, 24시간 소변검사, ACE 유전자형, 심초음파 등을 시행하여 이를 바탕으로 ACE 유전자형에 따른

각 군 간의 좌심실비대 여부와 종류, 그리고 이에 영향을 미치는 요인을 확인하였다. **결과:** 좌심실비대는 전체 환자의 81.2%에서 관찰되었고, 그 중 동심성비대는 36.6%, 편심성비대는 44.6% 였다. 전체 환자에서는 좌심실비대의 빈도나 정도가 ACE 유전자형에 따라서 유의한 차이를 보이지 않았으나, 남자군에서는 DD 유전자형이 II 유전자형에 비해서 좌심실질량(left ventricular mass: LVM)과 좌심실 질량지수(left ventricular mass index: LVMI)가 유의하게 큰 소견을 보였다 (LVM: ACE DD vs II, 295.5 vs 250.6, $p=0.042$; LVMI: ACE DD vs II, 173.4 vs 145.3, $p=0.049$). 그러나 여자군에서는 ACE 유전자형에 따른 차이를 보이지 않았다. LVM와 LVMI 모두 헤모글로빈과 음의 상관관계를 보였으며, 다중회귀분석에서도 유의한 관계를 보였다 (LVM: $r=-0.384$, $p=0.001$; LVMI: $r=-0.402$, $p=0.002$). **결론:** 당뇨병성 신증을 가진 남자 환자중 ACE DD 유전자형이 II 유전자형에 비해 LVM 및 LVMI가 큰 소견을 보였으나 여자에서는 유전자형간의 차이를 보이지 않았다. 또 모든 환자에서 유전자형과 상관없이 LVM 및 LVMI는 헤모글로빈과 음의 상관관계를 가졌다.

핵심되는 말 : 당뇨병성 신증, 좌심실 비대, 안지오텐신 전환효소 유전자

당뇨병성 신증 환자의 좌심실비대 양상과 안지오텐신 전환효소
유전자 다형성과의 관계

<지도교수 하성규>

연세대학교 대학원 의학과

이 대 회

I. 서론

심혈관 질환은 당뇨병성 신증 환자의 이환과 사망의 가장 큰 원인이며¹, 당뇨병성 신증이 진행됨에 따라 초기부터 고혈압과 빈혈이 동반되고, 지질대사 이상으로 동맥경화가 조기에 진행하여 허혈성 심질환 및 뇌졸중이 생기게 된다.

한편, 좌심실비대(left ventricular hypertrophy)는 심혈관 질환의 중요한 독립적인 위험인자로서 심장마비로 인한 돌연사, 심실성 부정맥, 심근허혈, 그리고 심부전과 관련이 있다고 알려져 있다². 일반인들을 대상으로 심초음파를 시행하였을때 좌심실비대의 유병률은 약 17%로 알려져 있으며³, 신 대체요법 시작 시는 약 70%의 환자가 좌심실비대를 가지고 있다⁴. 좌심실비대의 위험인자로는 고혈압, 빈혈, 고령, 비만, 인슐린 저항성, 투석기간 등이 있으며⁵, 좌심실의 압력증가는 주로 동심성비대(concentric hypertrophy)를, 좌심실의 용적증가는 편심성비

대(eccentric hypertrophy)를 유발하고⁶, 일반인이나 고혈압 환자에서는 동심성비대가 많은 반면, 투석시작 환자는 편심성비대가 주된 양상이다⁷.

레닌-안지오텐신계(renin-angiotensin system)는 좌심실비대의 발병 기전에 중요한 역할을 담당하는데, 이는 혈압조절 등의 전신적인 역할 뿐 아니라 안지오텐신 II 에 의해 분비되는 transforming growth factor- β (TGF- β)나 c-myc, c-fos 등의 원발암유전자(proto-oncogene)가 국소적으로 작용하여 심근증식(growth)과 재형성(remodeling)을 유발하게 된다^{8,9}. 이러한 신경호르몬적인 요인 외에도 유전적, 환경적인 요인 등의 여러 인자가 서로 복합적으로 작용하여 좌심실비대 발생에 중요한 역할을 하게된다.¹⁰

여러 유전적 요소 중 안지오텐신 전환효소(angiotensin converting enzyme: ACE) 유전자의 intron 16의 삽입(insertion: I)/결손(deletion: D)에 따른 다형성이 밝혀졌는데, ACE 유전자의 DD 형에서 안지오텐신 전환효소의 혈중농도가 높으며¹¹, 이로 인해서 DD 형이 좌심실비대, 비후성심근염, 심근경색의 위험인자임이 제기 되었다¹²⁻¹⁴. 그 중 좌심실비대가 DD 형에서 증가한다는 보고가 있으나^{12,15-18}, 이와는 반대로 좌심실비대와 DD 유전자형이 관련이 없다는 보고가 나오는 등¹⁹⁻²¹ 아직 확실히 정립되지는 않은 상태이다.

이에 연구자는 당뇨병성 신증 환자에서 좌심실비대의 양상과 이와 관련된 여러 임상인자들, 특히 ACE 유전자 다형성과의 관계에 대해서 알아보려고 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

2000년 1월부터 2002년 12월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스 병원 신장내과 외래에 다니는 사람 중, 당뇨병 환자이면서 24시간 소변검사상 단백뇨(≥ 500 mg/day) 또는 알부민뇨(≥ 300 mg/day)가 동반되고, 혈압약 중 ACE-inhibitor, angiotensin-II receptor antagonist 또는 두 가지 모두를 포함한 항고혈압제를 사용하는 환자중, 혈압조절이 잘 되는($\leq 140/90$ mmHg) 101명의 환자를 대상으로 하였으며, 혈압조절이 잘 되지않는 사람($>140/90$ mmHg), 심장 판막질환과 선천성 심질환 환자 등은 제외하였다.

2. 연구 방법

가. 신체계측 및 임상적 특징 조사

(1) 신체계측

신체계측으로 신장과 체중을 측정하고 체질량지수, 체표면적은 다음의 공식을 이용하여 구하였다.

$$\text{체질량지수}^{22} (\text{BMI, kg/m}^2) = \text{BWt(kg)} / \text{Ht(m)}^2$$

$$\text{체표면적}^{23} (\text{BSA, m}^2) = \text{Ht(cm)}^{0.725} \times \text{BWt(kg)}^{0.425} \times 0.007184$$

BMI, body mass index; BSA, body surface area

Ht, height; BWt, body weight.

(2) 임상적 특징 조사

수축기 및 이완기 혈압을 측정하고, 당뇨병의 유병기간, 동반된 질환 및 복용하고 있는 약제 등을 조사하였다.

나. 생화학적 특징 조사

대상자들에게서 일반화학검사와 함께 요단백의 측정을 위해 24시간 소변검사를 시행하였다. 신 기능은 다음과 같이 Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 크레아티닌 청소율 (creatinine clearance: Ccr, ml/min/1.73m²)을 측정하였다²⁴.

$$\text{Ccr (male)} = (140 - \text{age}) \times \text{BWt(kg)} / 72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}$$

$$\text{Ccr (female)} = \text{Ccr (male)} \times 0.85$$

다. 심초음파

2-Dimensional, M-mode 심초음파(SONOS 2500, Hewlett Packard, Andover, MA, USA)를 좌측 측와위 자세로 시행하였으며 이완기 좌심실 내경(left ventricular internal diameter at diastole: LVIDD), 후벽두께(posterior wall thickness: PWT), 심실중격두께(inter ventricular septal thickness: IVST) 등을 측정하여 다음과 같은 공식을 이용, 좌심실질량(left ventricular mass: LVM)과 좌심실 질량지수(left ventricular mass index: LVMI)를 구하였고²⁵, 좌심실 질량지수가 남자는 131 g/m², 여자는 100 g/m²를 초과할 때 좌심실비대로 정의하였다²⁶.

$$LVM (g) = 0.8 \{1.04 \times [(LVIDD+IVST+PWT)^3-(LVIDD)^3]\} + 0.6$$

$$LVMI (g/m^2) = LVM / BSA$$

$$LVH : LVMI > 131 g/m^2 (male) \text{ or } > 100 g/m^2 (female)$$

LVM, left ventricular mass; LVIDD, left ventricular internal diameter at diastole;

IVST, inter-ventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness;

LVMI, left ventricular mass index; BSA, body surface area;

LVH, left ventricular hypertrophy;

1.04 = specific gravity of the myocardium; 0.8 = correction factor

라. 좌심실비대 유형의 분류

좌심실비대의 유형은 심실 벽과 심실 내강의 비율(relative wall thickness: RWT)에 따라서 다음과 같이 분류하였다²⁷ (표 1).

표 1. 좌심실비대 유형의 분류

Class	Type	RWT	LVH
1	Normal	< 0.45	-
2	Concentric remodeling	≥ 0.45	-
3	Concentric hypertrophy	≥ 0.45	+
4	Eccentric hypertrophy	< 0.45	+

RWT, relative wall thickness = $(2 \times PWT) / LVIDD$; LVH, left ventricular hypertrophy.

마. ACE 유전자형의 결정

DNA 추출은 Easy-DNA kit (Invitrogen Inc, San Diego, CA, USA)를 사용하였으며, 말초혈액 0.2ml에서 DNA를 추출한 후 각 DNA의 농도는 spectrophotometer 260nm(λ)에서 측정하였다. ACE 유전자의 insertion/deletion (I/D) 다형성은 ACE 유전자의 intron 16에 위치한 287 base pair(bp)의 존재유무를 polymerase chain reaction(PCR)을 이용하여 결정하였다¹¹. Thermocycler (Perkin Elmer 9600, Foster

City, CA, USA)를 이용하여 predenaturation을 94℃에서 5분간 시행한 다음, denaturation을 94℃에서 45초, primer annealing을 65℃에서 45초, 그리고 extension을 72℃에서 45초의 과정을 30회 시행하고, 72℃에서 5분간 last extension을 시행한 후 종료하였다. PCR 생성물은 ethidium bromide가 포함된 2% agarose gel에서 전기영동한 후에 ultraviolet transilluminator를 이용하여 판독하였다. primer로 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3' 와 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'을 이용하여 PCR product를 확인하여 190 bp fragment를 deletion(D), 490 bp fragment를 insertion(I)으로 판독하였다. ID 형이 DD 형으로 판독되는 것을 피하기 위하여, dimethyl sulfoxide를 7.5% 농도로 사용하였다.

바. 통계적 분석 방법

모든 통계는 평균±표준편차로 나타냈으며, 각 군 간의 좌심실비대의 차이는 카이제곱검정, 각 군 간의 연령, 신체기록, 혈압, 혈액검사, 좌심실질량 등의 차이는 Student t-검정 또는 1-way ANOVA 등을 이용하였고, 좌심실비대와 임상인자간의 관계는 Pearson 상관분석과 다중회귀분석 등을 이용하였다. $p < 0.05$ 일때 통계적으로 유의하다고 보았다.

III. 결과

1. 전체 환자군의 좌심실비대 유형에 따른 분포

총 환자 101명중 좌심실비대는 82명 (81.2%)으로, 그 중 동심성비대 (concentric hypertrophy)가 37명 (36.6%), 편심성비대(eccentric hypertrophy)는 45명 (44.6%)이었으며 정상과 동심성재형성(concentric remodeling)은 각각 18명 (17.8%)과 1명 (1.0%)이었다 (표 2).

표 2. 전체 환자군의 좌심실비대 유형에 따른 분포

	1	2	3	4	LVH
					3 + 4
n (%)	18 (17.8)	1 (1.0)	37 (36.6)	45 (44.6)	82 (81.2)

1, normal; 2, concentric remodeling; 3, concentric hypertrophy; 4, eccentric hypertrophy; LVH, left ventricular hypertrophy.

2. ACE 유전자형에 따른 좌심실비대 유형의 분포와 여러 임상인자들과의 관계

환자들을 ACE 유전자형에 따라서 세 군(II, ID, DD)으로 나누어 유전자형에 따른 좌심실비대 유형의 분포와 여러 임상인자들을 비교하였다.

가. 좌심실비대 유형의 분포

ACE 유전자형에 따른 좌심실비대 유형의 분포는 DD 형에서 좌심실비대가 높은 경향을 보였지만 세 군간에 유의한 차이는 없었다 (표 3).

표 3. ACE 유전자형에 따른 좌심실비대 유형의 분포^a

	1	2	3	4	LVH
					3 + 4
II	6 (21.4)	0 (0.0)	10 (35.7)	12 (42.9)	22 (78.6)
ID	11 (20.8)	0 (0.0)	19 (35.8)	23 (43.4)	42 (79.2)
DD	1 (5.0)	1 (5.0)	8 (40.0)	10 (55.0*)	18 (90.0 [†])

1, normal; 2, concentric remodeling; 3, concentric hypertrophy; 4, eccentric hypertrophy;

^an(%); *p=0.359; [†]p=0.529

나. 좌심실질량(LVM) 및 좌심실 질량지수(LVMI)와의 관계
 체질량지수, 혈압, Hb, Ccr, LVIDD, IVST, PWT, RWT 등은 물론, LVM와 LVMI 모두 세 군에서 차이가 없었다 (표 4).

표 4. ACE 유전자형에 따른 임상인자들과 LVM 및 LVMI의 비교^a

	II (n=28)	ID (n=53)	DD (n=20)	p-value
Age (years)	60 ± 9	61 ± 11	58 ± 9	0.592
Duration of DM	16 ± 5	18 ± 7	18 ± 7	0.336
Dialysis Pt.(%)	35.7	35.8	30.0	0.888
BSA(m²)	1.65 ± 0.16	1.65 ± 0.19	1.61 ± 0.18	0.772
BMI(kg/m²)	23.9 ± 2.8	22.8 ± 3.2	22.5 ± 3.6	0.246
SBP(mmHg)	134 ± 10	135 ± 9	137 ± 5	0.480
DBP(mmHg)	84 ± 8	86 ± 6	86 ± 7	0.425
No. of anti-hypertensive agents(n)	3.8 ± 1.2	3.5 ± 1.3	4.0 ± 1.4	0.286
Hb(g/dL)	10.0 ± 2.0	10.4 ± 1.7	10.5 ± 1.6	0.573
Ccr(ml/min/1.73m²)	25.0 ± 23.0	28.6 ± 23.4	23.9 ± 33.0	0.770
Urine protein(mg/d)^b	2417 (1579-3700)	1921 (1453-2541)	2256 (1444-3525)	0.584
LVM(g)	261.2 ± 74.2	271.9 ± 73.9	282.9 ± 60.4	0.581
LVMI(g/m²)	159.5 ± 47.9	166.5 ± 41.5	174.8 ± 34.9	0.467
LVIDD(mm)	55.2 ± 6.6	55.5 ± 7.9	55.4 ± 9.0	0.986
IVST(mm)	12.3 ± 2.3	11.9 ± 2.2	12.1 ± 1.6	0.719
PWT(mm)	11.8 ± 1.7	11.7 ± 2.2	11.9 ± 1.6	0.938
RWT	0.43 ± 0.07	0.43 ± 0.11	0.45 ± 0.12	0.877

BSA, body surface area; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; Ccr, creatinine clearance; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; LVIDD, left ventricular internal diameter at diastole; IVST, inter-ventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness; RWT, relative wall thickness; ^amean±SD; ^bgeometric mean (95% Confidence Interval)

3. 남녀 환자군에서의 ACE 유전자형과 LVM 및 LVMI와의 관계
환자군을 남녀 아군으로 나누어 분석을 시행하였을때, 두 군간에 BSA를 제외한 임상지표들과 LVM 및 LVMI 등은 차이를 보이지 않았다 (표 5). 그러나, DD 유전자형과 II 유전자형만을 비교한 경우에 남자의 경우 LVM와 LVMI가 DD 유전자형에서 II 유전자형보다 큰 소견을 보였고 (LVM, p=0.042; LVMI, p=0.049) (표 6), 여자의 경우에는 차이를 보이지 않았다(표 7).

표 5. 남녀에 따른 임상인자들과 LVM 및 LVMI의 비교^a

	Male (n=58)	Female (n=43)	p-value
Age(years)	60 ± 10	62 ± 11	0.299
Duration of DM	18 ± 6	16 ± 5	0.211
Dialysis Pt.(%)	36.2	32.6	0.833
BSA(m ²)	1.73 ± 0.16	1.51 ± 0.11	0.001
BMI(kg/m ²)	23.0 ± 3.3	23.2 ± 3.2	0.767
SBP(mmHg)	135 ± 9	135 ± 8	0.982
DBP(mmHg)	86 ± 6	85 ± 7	0.387
No. of anti-hypertensive agents(n)	3.7 ± 1.4	3.6 ± 1.3	0.803
Hb(g/dL)	10.0 ± 1.9	10.6 ± 1.7	0.128
Ccr(ml/min/1.73m ²)	26.8 ± 23.5	26.5 ± 27.3	0.957
Urine protein(mg/d) ^b	2363 (1784-3130)	1848 (1380-2473)	0.185
LVM(g)	280.1 ± 69.3	258.5 ± 72.6	0.139
LVMI(g/m ²)	162.5 ± 40.7	171.3 ± 44.1	0.314
LVIDD(mm)	56.3 ± 7.3	54.0 ± 8.1	0.133
IVST(mm)	12.1 ± 2.0	12.0 ± 2.3	0.832
PWT(mm)	12.0 ± 1.7	11.5 ± 2.2	0.171
RWT	0.44 ± 0.09	0.44 ± 0.12	0.975

BSA, body surface area; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; Ccr, creatinine clearance; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; LVIDD, left ventricular internal diameter at diastole; IVST, inter-ventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness; RWT, relative wall thickness; ^amean±SD; ^bgeometric mean (95% Confidence Interval)

표 6. 남자군의 ACE 유전자형에 따른 LVM 및 LVMI의 비교^a

	II (n=16)	ID (n=29)	DD (n=13)
LVM(g)	250.6 ± 59.4	289.8 ± 77.8	295.5 ± 52.2*
LVMI(g/m²)	145.3 ± 38.7	167.3 ± 43.1	173.4 ± 33.1 [†]

LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index;

^amean±SD; *p=0.042 (II vs DD); [†]p=0.049 (II vs DD), by Student's t-test

표 7. 여자군의 ACE 유전자형에 따른 LVM 및 LVMI의 비교^a

	II (n=12)	ID (n=24)	DD (n=7)
LVM(g)	275.3 ± 91.1	249.0 ± 63.0	259.4 ± 71.4*
LVMI(g/m²)	178.3 ± 53.9	165.3 ± 40.3	177.4 ± 40.5 [†]

LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index;

^amean±SD; *p=0.698 (II vs DD); [†]p=0.969 (II vs DD), by Student's t-test

4. 좌심실질량 및 좌심실 질량지수와 임상인자들과의 관계

Pearson 상관분석에서 LVM는 BSA와 양의 상관관계를 ($r=0.282$, $p=0.005$), hemoglobin과는 음의 상관관계를 보였으며 ($r=-0.384$, $p=0.001$), LVMI는 hemoglobin과 음의 상관관계를 보였다 ($r=-0.402$, $p=0.002$). 이들 모두 다중회귀분석에서도 유의한 관계를 보였다 (표 8).

표 8. LVM와 LVMI에 영향을 주는 인자들(multiple regression analysis)

Variables	β	p-value
LVM		
BSA	0.591	0.008
Hb	-0.355	0.005
Ccr	-0.201	0.132
$R^2 = 0.485$		
LVMI		
Hb	-0.308	0.012
Ccr	-0.205	0.086
$R^2 = 0.503$		

LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; BSA, body surface area; Hb, hemoglobin;

Ccr, creatinine clearance; β , standard regression coefficient; R^2 , multiple coefficient of determination.

IV. 고찰

당뇨병성 신증은 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM) 환자들의 약 20-40%에서, 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM) 환자들의 약 10-20%에서 발병하는데, 임상적인 당뇨병성 신증은 당뇨병 발병 후 10-30년 경과 후 발생하게 된다. 당뇨병성 신증은 말기신부전증의 원인 중 약 40%를 차지하고, 또한 혈액투석 환자의 약 40%를 차지하고 있으며, 당뇨병 환자의 주요 사망원인의 하나이다²⁸. 당뇨병의 만성 혈관 합병증으로는 당뇨병성 망막증, 신증, 신경병증의 미세혈관 합병증과 관상동맥 질환, 뇌혈관질환, 말초혈관질환과 고혈압같은 대혈관 합병증으로 나눌 수 있다. 그중에, 심혈관 질환은 당뇨병성 신증 환자의 이환과 사망의 가장 많은 이유를 차지하는 원인이다¹. 그러므로 심혈관 질환의 독립적인 위험인자인 좌심실비대는 당뇨병성 신증 환자에게 있어서 장기적인 예후에 중요한 요소라고 할 수 있을것이다. 좌심실비대를 비침습적 도구인 심초음파를 이용하여 확인하는 것과 교정 가능한 혈압, 빈혈, 비만 등의 좌심실비대 관련인자의 치료, 그리고 교정은 불가능 하지만 ACE 유전자형의 확인 등은 당뇨병성 신증 환자의 예후를 판단하는데 많은 도움이 될 수 있을 것이다.

좌심실비대는 일반인에서 유병률이 약 17%로 알려져 있는데³, 신부전의 원인과 상관없이 투석 시작시에는 좌심실비대가 약 70%로 증가하게 된다⁴. 본 연구에서는 환자들의 당뇨병 유병기간은 약 10-25년으로 투석을 시작하지 않은 사람이 약 70%, 그리고 투석중인 환자가 약 30%였는데 남녀간, 또는 ACE 유전자형간에 당뇨병의 유병기간, 24시간 단백뇨의 정도, 투석환자와 비 투석환자의 비율 등의 차이는 보이

지 않았다. 본 연구에서 나타난 전체 환자의 좌심실비대 분포는 81.2%로 일반적인 투석 시작시의 좌심실비대 분포보다 높은 경향을 보이고 있는데, 이는 본 연구에서 조사된 환자군이 고혈압의 동반이 빈번한 당뇨병성 신증 환자에 국한되었기 때문으로 생각된다. 좌심실비대의 유형은 일반인과 고혈압 환자에서는 동심성비대가 주로 나타나고, 만성신부전 환자에서는 편심성비대가 주로 나타난다⁷. 본 연구에서도 당뇨병성 신증 환자를 대상으로 조사한 결과 동심성비대가 36.6%, 편심성비대가 44.6%로 역시 편심성비대가 주된 유형이었다. 이는 환자들의 혈압은 잘 조절되는 상태였지만, 당뇨병성 신증에 의한 만성신부전에 의해서 좌심실의 용적부하가 증가했기 때문으로 생각된다.

ACE 유전자형은 민족, 인종 간에 차이를 보이고 있는데, 코카시안에서 II, ID, DD 유전자형이 각각 15-20%, 50%, 30-35%인 반면, 우리나라는 각각 35%, 50%, 15% 정도로 알려져 있다²⁹. 일본에서 발표된 연구에서는 좌심실비대와 ACE 유전자형이 관계있다는 보고가 주류를 이루고 있는 반면^{15,16}, 중국에서는 관계없다는 보고가 있으며, 이는 전체 대상 환자 중 DD 유전자형의 비율이 15% 정도로 낮기 때문이라고 설명하고 있다²⁰. 본 연구에서는 II, ID, DD 유전자형이 각각 28%, 53%, 19%로 우리나라의 다른 연구와 비교해 볼때, DD 유전자형이 약간 많았지만 큰 차이를 보이지는 않았다. 그러나 각 나라마다의 ACE 유전자형의 차이를 비교하고 당뇨병성 신증 환자의 좌심실비대와 ACE 유전자형과의 역학관계를 조사하기 위해서는 더욱 많은 환자를 대상으로 연구가 필요할 것으로 생각된다.

좌심실비대의 병태생리에는 신경호르몬적인 요인, 환경적인 요인, 그리고 유전적 요인 등의 여러 인자가 관여한다. 유전적 요인중에 ACE 유전자의 DD 형이 좌심실비대 등의 심혈관 질환의 위험인자가 될 수 있는 이유는 DD 유전자형에서 안지오텐신 전환효소의 혈중농도가 높기 때문이라고 하고 있다¹¹. 그런데, DD 형에서 좌심실비대가 많거나 좌심실질량이 크다는 결과의 연구가 있는 반면, 일부 연구에서는 유전자형이 관계가 없다는 결과가 나오는 것은 ACE 활성도가 DD, ID, II 형의 순으로 높지만 ACE 활성도의 범위가 넓은 반면, 각 유전자형의 ACE 활성도 값의 차이가 크지 않고¹¹, 혈압 등 다른 요인의 영향을 많이 받기 때문일 것으로 생각된다. 또한, Kuznetsova 등³⁰은 6638명에 대한 메타분석에서 전체 환자군에서 ACE 유전자 다형성이 좌심실비대와 관련이 없었으나, 치료받지 않은 고혈압 환자군에서는 DD 형에서 좌심실비대의 위험이 높다고 하였다 (odds ratio=1.92, p=0.002). 그 밖에도 고혈압 없이 생리적인 좌심실비대를 가지고 있는 운동선수에서 좌심실비대가 DD 형과 관련을 가진다고 보고하고 있는 것으로 볼 때³¹, ACE 유전자형이 좌심실비대의 형성에 영향을 주는 인자일 가능성은 높을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 좌심실비대에 중요한 영향을 미치는 안지오텐신 전환효소의 유전적 요인에 대하여 다루었지만, 이 외에도 레닌-안지오텐신계에는 안지오텐신 전환효소 외에 안지오텐시노겐 유전자(AGT M235T)의 다형성(M/T) 등이 알려져 있다. AGT M235T는 TT 형에서 MM 형이나 MT 형에 비해서 안지오텐시노겐의 혈중농도가 높아서, 좌심실비대, 고혈압, 관상동맥 질환의 위험도가 높다고 알려져 있다^{20,32,33}. 또한, 안지오텐시노겐 TT 유전자형 이면서 동시에 ACE DD 유전자형인 군에서만 다른 조합의 군에 비해서 좌심실 질량이 컸다는 보고도 있다³⁴. 안지오텐시노겐 유

전자와 ACE 유전자 모두 좌심실비대의 위험인자로 알려져 있지만, TT 유전자형과 DD 유전자형을 둘 다 만족할때만 좌심실질량이 큰 것은 두 유전자간의 상승작용에 대한 가능성도 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 혈압이 잘 조절되는 당뇨병성 신증 환자를 대상으로 하였는데, 남자에서는 DD 유전자형에서 LVM와 LVMI가 증가한 소견을 보였으나 여자에서는 유전자형간의 차이가 없었다. 일반인에서 좌심실비대의 유병률은 연령과 남녀의 차이가 있는데, 나이가 증가함에 따라서 좌심실비대도 증가하며, 청소년기나 그 이전에는 남자에서 여자보다 좌심실비대가 많지만 나이가 증가할수록 여자의 좌심실비대 증가율이 더 커지면서 결국, 50대 이후에는 남자와 비슷하거나 높은 좌심실비대 유병률을 가지게 된다³⁵. 이는 에스트로젠(estrogen)이 좌심실비대를 억제하는 효과를 가지고 있어서 폐경 후에는 에스트로젠 분비가 감소하기 때문에 좌심실비대가 증가하는 것으로 알려져 있다^{36,37}. 그러나 에스트로젠 분비가 적은 청소년기 이전에 남자에서 좌심실비대가 많은 것은 좌심실비대의 병태생리에 호르몬이나 환경적인 요인뿐만 아니라 남녀의 유전적인 차이가 있어서일 가능성이 있다^{35,38}. 또한, Schunkert 등¹²은 남자에서만 DD 유전자형의 좌심실비대 위험도가 높았다고 보고하였는데 (odds ratio=2.63, p<0.001), 그 이유는 좌심실비대의 병태생리에 남녀간의 유전적인 차이가 있기 때문이라고 하였다. 본 연구에서도 남녀 환자군에서 체표면적을 제외한 혈압, 헤모글로빈, 크레아티닌 청소율, 좌심실 세부측정치(LVIDD, IVST, PWT, RWT) 등이 차이가 없고, 평균연령이 각각 60과 62세로 호르몬의 영향이 어느정도 배제되었음에도 불구하고 남자군에서만 DD 유

전자형의 LVM와 LVMI가 높았던 것은 좌심실비대의 남녀차이에 유전적인 요인이 관여함을 시사한다고 할 수 있겠다.

심혈관 질환의 위험인자와 만성신부전의 위험인자는 비슷하기 때문에 만성신부전 환자는 심혈관 질환을 같이 가지고 있는 경우가 많다. 그러나 빈혈은 좌심실비대의 위험인자로서⁵, 만성신부전을 가진 환자에서 주로 볼 수 있는 특징적인 소견이라 할 수 있다. 빈혈은 투석전의 만성신부전부터 나타나게 되는데, 좌심실비대가 투석 후는 물론 투석 전부터 생기는 원인 중에 고혈압과 더불어 빈혈 등이 관여한다고 알려져 있다³⁹. 본 연구에서도 헤모글로빈이 LVM 및 LVMI와 음의 상관관계를 가지는 결과를 보여주었으며, Butler 등⁴⁰은 헤모글로빈이 11-12 g/dL 이상으로 유지될 때 협심증, 허혈성 심질환, 좌심실비대 등의 심혈관 질환이 호전되거나 더 나빠지지 않았으며, 반대로 11 g/dL 미만일 때는 상기 질환이 악화될 뿐만 아니라, 사망률이 2.9배 증가한다고 하였다. 그러므로, 전통적인 위험인자인 고혈압 외에 빈혈 또한 좌심실비대의 위험인자로서 이의 치료 역시 중요하다고 할 수 있을 것이다.

V. 결론

당뇨병성 신증 환자의 좌심실비대에 영향을 미치는 인자, 특히 ACE 유전자형에 따른 영향을 알아보기 위하여 101명의 환자를 대상으로 여러 임상지표들을 측정하고 심초음파를 시행하여 비교한 본 연구를 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전체 환자중 좌심실비대는 81.2% 이었으며 그 중, 동심성비대는 36.6%, 편심성비대는 44.6%의 분포를 보였다.

2. 전체 환자군에서는 좌심실비대 유형의 분포나 좌심실질량(LVM) 및 좌심실 질량지수(LVMI)가 ACE 유전자형에 따라서 차이를 보이지 않았으나, 남자에서는 DD 유전자형이 II 유전자형에 비해서 LVM와 LVMI가 큰 소견을 보였다. 그러나 여자에서는 유전자형에 따른 차이를 보이지 않았다.

3. LVM는 BSA와 양의 상관관계를, hemoglobin과는 음의 상관관계를 보였으며, LVMI는 hemoglobin과 음의 상관관계를 보였다. 이들 모두 다중회귀분석에서도 유의한 관계를 보였다.

결론적으로, 당뇨병성 신증이 동반된 남자 환자 중 DD 유전자형에서 II 유전자형에 비해 LVM와 LVMI가 큰 소견을 보였고, 모든 환자에서 LVM 및 LVMI는 hemoglobin과 음의 상관관계를 보였다.

참고문헌

1. Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, Baird HR, Knowler WC. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 1988;37:1499-1504.
2. Frolich E, Apstein C, Chobanian AV, Devereux RB, Dustan HP, Dzau V, et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:998-1008.
3. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kanntel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
4. Silberberg JS, Barre P, Prichard S, Snidermann AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989;36:286-90.
5. Harnett JD, Kent GM, Barre PE, Taylor R, Pafrey PS. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospective followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1486-90.
6. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56-64.
7. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis*

1996;27:347-54.

8. Everett AD, Tufro-McReddie A, Fisher A, Gomez RA. Angiotensin receptor regulates cardiac hypertrophy and transforming growth factor β 1 expression. *Hypertension* 1994;23:587-592.

9. Izumo S, Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Protooncogene induction and reprogramming of cardiac gene expression produced by pressure overload. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:339-343.

10. Harshfield GA, Grim CE, Hwang C, Savage DD, Anderson SJ. Genetic and environmental influences on echocardiographically determined left ventricular mass in black twins. *Am J Hypertens* 1990;3:538-543.

11. 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* 1990;86:1343-1346.

12. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994;330:1634-1638.

13. Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve R, Roberts R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993;342:1085-1086.

14. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler

D, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992;359:641-644.

15. Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Kinoshita M. DD Genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:2622-2628.

16. Osono E, Kurihara S, Hayama N, Sakurai Y, Ohwada K, Onoda N, et al. Insertion/deletion polymorphism in intron 16 of the ACE gene and left ventricular hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:725-730.

17. Perticone F, Maio R, Cosco C, Ceravolo R, Iacopino S, Chello M. Hypertensive left ventricular remodeling and ACE-gene polymorphism. *Cardiovasc Res* 1999;43:192-199.

18. Gharavi AG, Lipkowitz MS, Diamond JA, Jhang JS, Phillips RA. Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;77:1315-1319.

19. Lindpaintner K, Lee M, Larson MG, Rao VS, Pfeffer MA, Ordovas JM, et al. Absence of association of genetic linkage between the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular mass. *N Engl J Med* 1996;334:1023-1028.

20. Wang AY, Chan JC, Wang M, Poon E, Lui SF, Li PK, et al. Cardiac hypertrophy and remodeling in relation to ACE and angiotensinogen genes genotypes in Chinese dialysis patients.

Kidney Int 2003;63:1899–1907.

21. Shlyakhto EV, Shwartz EI, Nefedova YB, Zukova AV, Vinnin TA, Conrady AO. Lack of association of the renin-angiotensin system genes polymorphisms and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Blood Press* 2001;10:135–141.

22. Matz R. Calculating Body Mass Index. *Ann Intern Med* 1993;118:232.

23. Dubois EF. Basal metabolism in health and disease. Philadelphia(PA): Lea & Febiger; 1936.

24. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.

25. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358–367.

26. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:879–884.

27. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345–352.

28. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chen SC, Everson S,

- Constantini E, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2003;42(Suppl 5):A5-7.
29. Ha SK, Seo JK. Insertion/deletion polymorphism in ACE gene as a predictor for progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 1997;60:S28-32.
30. Kuznetsova T, Staessen JA, Wang JG, Gasowski J, Nikitin Y, Ryabikov A, et al. Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy: A meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2000;14:447-454.
31. Hernandez D, de la Rosa A, Barragan A, Barrios Y, Salido E, Torres A, et al. The ACE/DD genotype is associated with the extent of exercise-induced left ventricular growth in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:527-32.
32. Wang JG, Staessen JA. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. *Eur J Pharmacol* 2000;410:289-302.
33. Katsuya T, Koike G, Yee TW, Sharpe N, Jackson R, Norton R, et al. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet* 1995;345:1600-3.
34. Diet F, Graf C, Mahnke N, Wassmer G, Predel HG, Palma-Hohmann I, et al. ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes. *Eur J Clin Invest* 2001;31:836-42.

35. Levy D, Anderson K, Savage D, Kannel W, Christiansen K, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1988;108:7-13.
36. Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Gender matters: estrogen protects from cardiac hypertrophy. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:52-4.
37. Xu Y, Arenas IA, Armstrong SJ, Davidge ST. Estrogen modulation of left ventricular remodeling in the aged heart. *Cardiovasc Res* 2003;57:388-94.
38. Verhaaren HA, Schieken RM, Monsteller M, Hewitt JK, Eaves LJ, Nance WE. Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins (the Medical College of Virginia twin study). *Am J Cardiol* 1991;68:661-668.
39. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int Suppl.* 2002;80:35-8.
40. Butler KG. Hemoglobin levels, cardiovascular disease, and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. Case study of the anemic patient. *Nephrol Nurs J* 2002;29:189-92.

Abstract

Association between patterns of left ventricular hypertrophy (LVH) and angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism in diabetic nephropathy patients

Tae Hee Lee

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Sung Kyu Ha)

Objectives: Left ventricular hypertrophy (LVH) is an important risk factor of cardiovascular disease in diabetic nephropathy patients. Renin-angiotensin system (RAS) has an independent role as a neurohormonal factor, in promoting cardiac growth and remodeling through systemic blood pressure regulation as well as through the local cardiac RAS. Genetic and environmental factors also influence the pathogenesis of LVH. The association of LVH progression and angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism is well known, especially in ACE DD genotype. But, there is some controversy between LVH and ACE gene polymorphism. So, we evaluated the prevalence and patterns of LVH and analyzed the associated factors including ACE

polymorphism in diabetic nephropathy patients. **Methods:** One hundred and one type 2 diabetic patients with overt proteinuria and well controlled blood pressure were recruited in this study. ACE genotyping and echocardiogram were performed to observe the association between LVH and ACE polymorphism. **Results:** The prevalence of LVH was 82 out of 101(81.2%) patients (concentric vs eccentric: 36.6% vs 44.6%, respectively). ACE DD genotype showed trends for higher prevalence of LVH among the three genotypes, but statistically insignificant (ACE DD vs ID vs II: 90.0% vs 79.2% vs 78.6%, p=0.529). Left ventricular mass (LVM) and left ventricular mass index (LVMI) were higher in ACE DD genotype group than in ACE II genotype in men (LVM: ACE DD vs II, 295.5 vs 250.6, p=0.042; LVMI: ACE DD vs II, 173.4 vs 145.3, p=0.049). However, in women, there were no differences of clinical and echocardiographic variables among three genotype groups. LVM and LVMI were negatively correlated with hemoglobin level in all patients. **Conclusion:** LVM and LVMI were higher in male diabetic nephropathy patients with ACE DD genotype comparing with ACE II genotype, and LVM and LVMI were negatively correlated with hemoglobin level in all patients.

Key Words : diabetic nephropathy, left ventricular hypertrophy, angiotensin converting enzyme gene