

소아 복막투석환자에서 혈관내피성장인자 유전자 다형성이 복막의 용질이동성에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 예방의학교실, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과*
질병관리본부 예방접종관리과[†], 서울대학교 어린이병원 소아청소년과[†]
인제대학교 해운대 백병원 소아청소년과[§]

최현진 · 백경훈* · 조희연[†] · 강희경[†] · 정해일[†] · 최 용[§] · 하일수[†]

= Abstract =

Influence of VEGF Genetic Polymorphism on Peritoneal Solute Transport in Pediatric Dialysis Patients

Hyun Jin Choi, M.D., Kyung Hoon Paik, M.D.*
Hee Yeon Cho, M.D.[†], Hee Kyung Kang, M.D.[†]
Hae Il Cheong, M.D.[†], Yong Choi, M.D.[§] and Il Soo Ha, M.D.[†]

*Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University
Department of Pediatrics*, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine
Division of Vaccine Preventable Disease Control and National Immunization Program[†]
Korean Centers for Disease Control and Prevention
Department of Pediatrics[†], Seoul National University Children's Hospital
Department of Pediatrics[§], Inje University Haeundae Paik Hospital*

Purpose : Genetic and clinical factors can influence the permeability of the peritoneal membrane. The peritoneal equilibration test (PET) is helpful in measuring peritoneal permeability in peritoneal dialysis (PD). We investigated the influence of genetic polymorphism of vascular endothelial growth factor (VEGF) on the PET parameters.

Methods : Pediatric patients who underwent PET within 12 months of initiating PD at Seoul National University Children's Hospital and Samsung Medical Center were selected. The patients with positive history of peritonitis before PET were excluded. The VEGF -2578C/A, -14978T/C, -1154G/A, -634G/C, and +936C/T single-nucleotide polymorphisms were genotyped.

Results : The mean 4-hour dialysate-to-plasma ratio for creatinine (D/P creatinine) and the mean 4-hour dialysate glucose to baseline dialysate glucose ratio (D/D₀ glucose) were 0.56±0.13 and 0.43±0.11, respectively. The patients with haplotype CTGGC showed higher 4-hour D/P creatinine (0.67±0.12 vs 0.50±0.09, $P=0.007$) and lower 4-hour D/D₀ glucose (0.35±0.12 vs 0.47±0.08, $P=0.037$) than those without haplotype CTGGC.

Conclusion : The VEGF genetic polymorphism may influence the peritoneal solute transport. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2010;14:166-173)

* 최현진, 백경훈 두 저자는 본 연구에 동일하게 기여하였음.

* 본 논문은 대한소아신장학회 2006년 제 9회 페팅연구비 지원으로 이루어졌음.

접수 : 2010년 9월 20일, 수정 : 2010년 10월 4일, 승인 : 2010년 10월 9일

책임저자 : 하일수, 서울시 중로구 연건동 28번지 서울대학교 어린이병원 소아청소년과

Tel : 02)2072-2858 Fax : 02)2072-0274 E-mail : ilsooha@snu.ac.kr

Key Words : Peritoneal equilibration test, Vascular endothelial growth factor, Single nucleotide polymorphism, Peritoneal dialysis

서 론

소아 말기 신부전 환자의 80% 이상에서 복막투석이 사용되고 있다. 복막투석 환자에서 용질에 대한 복막의 투과성은 개인에 따라 다른 특성을 보이며 이는 복막투석 환자의 장기적인 경과에 영향을 미친다. 임상에서는 개인별로 다른 용질의 투과 속도를 평가하기 위해 복막평형검사가 널리 사용되고 있다. 표준화된 복막평형검사는 1987년 Twardowski에 의해 처음으로 도입되었다[1]. 초기에 소아는 성인에 비해 높은 복막 투과성을 보이고 소아에서도 연령이 어릴수록 복막을 통한 용질의 이동이 빠르게 일어난다고 알려졌으나 복막평형검사 중 주입하는 복막투석액 양을 체표면적에 비례하여 결정하기 시작한 뒤로는 연령이 미치는 영향이 크지 않다는 결과들이 보고되었다[2, 3].

용질의 복막 투과율은 주로 복막의 관류모세혈관의 양, 혈류 및 복막투석액과 접촉하는 복막의 면적에 의해 결정된다[4, 5]. 이러한 복막 혈관의 밀도 및 용질이동속도 조절에 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor; VEGF), nitric oxide (NO), interleukin-6 (IL-6) 등이 중요한 역할을 하고 있음이 알려지면서[6-9], 연령, 복막염의 병력, 복막투석의 기간, 잔여신기능, 안지오텐신전환효소 억제제의 사용 등[10-13]과 같이 관련성이 보고된 바 있는 다양한 임상적 요인들 외에, 위의 단백질을 전사하는 VEGF, endothelial NO synthase (eNOS), IL-6 유전자 다형성과 같은 유전적 요인이 복막의 용질이동에 미치는 영향에 대한 연구들이 이루어져 왔다[13-15]. 이 가운데 VEGF 유전자 다형성과 복막 투과성의 상관관계를 살핀 연구들은 모두 성인을 대상으로 하였으며 VEGF 유전자 다형

성과 초기 복막평형검사 사이에는 상관관계가 없는 것으로 보고하였다[13, 15]. 소아 복막투석 환자에서 VEGF 유전자 다형성에 따른 복막 용질이동성의 차이는 밝혀진 바가 없어 기존 연구들보다 다양한 VEGF 유전자 다형성 부위를 대상으로 그 상관관계를 살펴보았다.

대상 및 방법

1. 대 상

2001년부터 2007년까지 서울대학교 어린이병원 과 삼성서울병원에서 복막투석을 한 소아 만성 신부전 환자들 중 복막투석 시작 1개월 이후부터 1년 사이에 복막평형검사를 시행한 환자를 대상으로 하였다. 이 가운데 복막평형검사 전에 복막염의 병력이 있는 환자와 복막평형검사가 아래에 기술한 표준화된 복막평형검사 방법으로 시행되지 않은 환자를 제외하였다.

2. 방 법

1) 대상 환자의 기본 특성

대상 환자들의 성별, 체표면적, 연령, 복막투석 기간, 기저질환 등을 의무기록을 통해 후향적으로 조사하였다.

2) 복막평형검사

복막평형검사는 다음과 같이 시행하였다. 복막평형검사 전 마지막 투석을 할 때 2.5% 텍스트로스, 복막투석액을 주입하여 검사 전까지 최소 4시간 이상 저류시켰다. 이를 최소한 20분 동안 배액한 다음 2.5% 텍스트로스 복막투석액을 체표면적(m²)당

1,050-1,150 mL을 10분에 걸쳐 주입하였다. 주입이 끝난 직후를 0시간으로 하여 4시간 동안 투석액을 저류시키고 저류 0, 2, 4시간에 복막투석액의 포도당과 크레아티닌을 측정하고 저류 2시간에 혈청 포도당과 크레아티닌을 측정하였다. 측정값들을 이용하여 대상 환자들의 4시간 투석액/혈장 크레아티닌 비(D/P creatinine) 및 4시간 투석액/0시간 투석액 포도당 비(D/ D₀ glucose)를 구하였다.

3) VEGF 유전자 다형성 분석

VEGF -2578C/A, -1498T/C, -1154G/A, -634G/C, +936C/T 유전자 다형성 부위를 대상으로 하였다. 말초 혈액 백혈구에서 genomic DNA를 뽑아 VEGF 유전자 -2578C/A, -14978T/C, -1154G/A, -634G/C, +936C/T의 다형성 염기서열을 포함한 염기쌍을 증폭시키기 위해 시발체를 사용하여 중합효소반응(polymerase chain reaction, PCR)을 시행하였다(Table 1).

-2578C/A, +936C/T의 중합효소반응에는 DNA polymerase로 Takara Taq™ (TaKaRa, Otsu, Shiga, Japan)를 사용하였고 -1498T/C, -1154G/A, -634G/C의 중합효소반응에는 Takara La Taq™ (TaKaRa, Otsu, Shiga, Japan)를 사용하였다. -2578C/A, +936C/T의 중합효소반응은 ge-

nomie DNA 50 ng, 상부시발체와 하부시발체 각각 10 pM, 10X PCR buffer 2 µL, 25 mM MgCl₂ 1 µL, 2.5 mM dNTP 1 µL, 1 unit Taq DNA polymerase을 넣고 20 µL의 반응용액에서 시행하였다. -1498T/C, -634G/C의 중합효소반응은 genomic DNA 50 ng, 상부시발체와 하부시발체 각각 10 pM, 2X GC PCR buffer I 10 µL, 2.5 mM dNTP 4 µL, 1 unit Taq DNA polymerase을 넣고 20 µL의 반응용액에서 시행하였다. -1154G/A는 genomic DNA 50 ng, 상부시발체와 하부시발체 각각 10 pM, 2X GC PCR buffer II 10 µL, 2.5 mM dNTP 1 µL, 1 unit Taq DNA polymerase를 넣고 20 µL의 반응용액에서 시행하였다.

-2578 C/A와 -1498T/C의 반응조건은 첫 반응주기에 먼저 94°C에서 5분간 변성시켰고 이후 94°C에서 30초간 변성, 57°C에서 30초간 서냉복원, 그리고 72°C에서 30초간 신장하는 과정으로 35주기를 시행한 후 마지막 주기에서는 72°C에서 5분간 두었다. -1154G/A, -634G/C, +936 C/T의 경우 서냉복원을 각각 60°C, 53°C, 58°C에서 30초간 시행하여 35주기를 시행하였다.

VEGF -2578C/A, -1498T/C, -1154G/A, -634G/C, +936C/T의 PCR 산물은 각각 Bgl II, BstU I, Mnl I, Nla III, BsmF I 제한효소(New

Table 1. VEGF Polymorphism Primer Sequences Used in This Study

Region		Nucleotide sequences of primers
-2578C/A	Forward	5'-ACCTAGCACCTCCACCAAAC-3'
	Backward	5'-CCCATCCCATTCTTGCCATATAG-3'
-1498T/C	Forward	5'-TGTGCGTGTGGGGTTGAGCG-3'
	Backward	5'-TACGTGCGGACAGGGCCTGA-3'
-1154G/A	Forward	5'-CCTGCTCCCTCCTCGCCAAATG-3'
	Backward	5'-GCGGGGACAGGCGAGGCTC-3'
-634G/C	Forward	5'-GCTTGGGGAGATTGCTCTAC-3'
	Backward	5'-GTCTGTCTGTCCGTCAGCG-3'
+936C/T	Forward	5'-CAGGGTTTCGGGAACCAG-3'
	Backward	5'-TGGGTGGGTGTGTCTACAGG-3'

Abbreviation : VEGF, vascular endothelial growth factor

England Biolab, Beverly, MA, USA)를 이용하여 -2578C/A, -1154G/A, +936C/T는 37°C에서, -1498T/C는 60°C에서 8시간 이상 반응시켰고, -634G/C는 65°C에서 3시간 동안 반응시켰다. 이를 에티디움 브로마이드(ethidium bromide)를 포함한 2.5% 아가로스 젤 (agarose gel)에서 전기영동하여 자외선 하에서 DNA 절편 크기를 관찰하였다. 제한효소에 의해 절단된 후의 DNA 절편 길이에 따라서 유전자형을 기술하였다.

4) 통계분석

연속변수는 평균±표준편차로 표시하였다. 통계적 분석에는 SPSS (version 12.0 for Windows)를 사용하였고, 유의수준 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 임상지표들과 복막평형검사 결과값의 상관관계는 Spearman 상관분석을 시행하여 분석하였고 유전자형 또는 배수체형에 따라 각 군간의 복막평형검사 결과값의 차이는 Mann-Whitney U test 또는 Kruskal-Wallis test를 사용하여 분석하였다.

결 과

1. 대상 환자의 기본 특성

대상환자는 모두 21명으로 남자는 9명, 여자는 12명이었으며, 연령은 9.3±4.5세, 체표면적은 0.96±0.32 m², 복막평형검사 시행 시기는 복막투석 시작 후 2.4±2.1개월, 복막평형검사에 사용된 복막투석액의 부피는 1,091±36 mL/m² 이었다. 만성신부전의 기저질환으로는 국소성 분절성 사구체 경화증 6명, 역류성 신병증 2명, 기타 7명이 있었고 그 외 원인불명이 6명이었다.

2. 복막평형검사 결과

대상 환자들의 4시간 D/P creatinine은 0.56±

0.13, 4시간 D/D₀ glucose는 0.43±0.11이었다. 4시간 D/P creatinine 값과 연령(Spearman's rho=-0.14, P=0.559), 체표면적(Spearman's rho=-0.04, P=0.876), 복막평형검사에 사용된 체표면적당 복막투석액 주입량(Spearman's rho=-0.24, P=0.302), 복막 평형 검사 시행 전까지 복막투석 기간(Spearman's rho=0.39, P=0.080) 사이에는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다

3. VEGF 유전자 다형성과 복막 용질이동성

VEGF -2578C/A와 -1498T/C의 유전자 다형성 분석 결과 VEGF -2578 C allele과 -1498 T allele, VEGF -2578 A allele과 -1498 C allele이 모두 일치하여 100% 연관되어 있었다. VEGF 유전자형에 따라 4시간 D/P creatinine과 4시간 D/D₀ glucose의 평균을 비교하였을 때 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

VEGF 유전자 다형성에 대한 배수체의 빈도를 Phase 프로그램(version 2.0)을 이용하여 구하였다. 5% 이상의 빈도를 가지는 네 종류의 배수체를 확인하였고 배수체의 빈도는 CTGGC 21%, CTGCC 45%, CTCGT 12%, ACAGC 19%였다. 배수체형에 따라 4시간 D/P creatinine과 4시간 D/D₀ glucose의 평균을 비교하였을 때 배수체 CTGGC의 이형접합체 또는 동형접합체인 경우가 배수체 CTGCC를 가지지 않은 경우에 비해 4시간 D/P creatinine (0.67±0.12 vs 0.50±0.09, P=0.007)은 유의하게 높았고 4시간 D/D₀ glucose (0.35±0.12 vs 0.47±0.08, P=0.037)는 유의하게 낮았다(Table 3).

고 찰

소아 복막투석에서 복막평형검사의 기준치를 제공한 Warady 등[2]의 연구에서 대상 환자에는 복막염의 병력이 있었고 복막투석 기간이 5년인 환자

Table 2. Peritoneal Transport Characteristics of Patients with Different VEGF Genotypes

Genotype		Number	4hr-D/P creatinine	P-value	4hr-D/D ₀ glucose	P-value
-2578 C/A	CC	13	0.59±0.15	0.311	0.39±0.12	0.051
	CA	8	0.51±0.06		0.48±0.05	
-1498 T/C	TT	13	0.59±0.15	0.311	0.39±0.12	0.051
	TC	8	0.51±0.06		0.48±0.05	
-1154 G/A	GG	12	0.61±0.14	0.102	0.39±0.13	0.055
	GA	9	0.50±0.06		0.48±0.05	
-634 G/C	GG	4	0.60±0.12	0.208	0.41±0.12	0.728
	GC	9	0.59±0.14		0.40±0.12	
	CC	8	0.50±0.11		0.46±0.10	
+936 C/T	CC	16	0.58±0.14	0.215	0.41±0.12	0.283
	CT	5	0.50±0.05		0.47±0.09	

Abbreviations : VEGF, vascular endothelial growth factor; 4hr-D/P creatinine, 4 hour dialysate-to-plasma ratio for creatinine; 4hr-D/D₀ glucose, 4 hour dialysate glucose to baseline dialysate glucose ratio

Table 3. Peritoneal Transport Characteristics of Patients with Different VEGF Haplotypes

Haplotype*	Number	4hr-D/P creatinine	P-value	4hr-D/D ₀ glucose	P-value
CTGGC (+)	7	0.67±0.12	0.007	0.35±0.12	0.037
CTGGC (-)	14	0.51±0.09	0.640	0.47±0.08	0.533
CTGCC (+)	15	0.56±0.14		0.42±0.12	
CTGCC (-)	6	0.57±0.11	0.215	0.44±0.11	0.283
CTCGT (+)	5	0.50±0.05		0.47±0.09	
CTCGT (-)	16	0.58±0.14	0.311	0.41±0.12	0.051
ACAGC (+)	8	0.51±0.06		0.48±0.05	
ACAGC (-)	13	0.59±0.15		0.39±0.12	

*-2578C/A, -1498T/C, -1154G/A, -634G/C, +936C/T

Abbreviations : VEGF, vascular endothelial growth factor; 4hr-D/P creatinine, 4 hour dialysate-to-plasma ratio for creatinine; 4hr-D/D₀ glucose, 4 hour dialysate glucose to baseline dialysate glucose ratio

들까지 포함되어 있는 반면, Yoshino 등[3]은 복막 평형검사 값이 복막투석 시작 후 2년이 지나면서부터 변화하는 경향을 보이고 투석 시작 후 2년째까지는 복막평형검사가 크게 바뀌지 않았음을 보이면서 복막투석 2년째까지의 값을 복막평형검사 기준치를 구하는 데에 사용해야 한다고 주장하였다. 복막투석 기간 및 복막염의 병력은 복막 투과성의 변화에 영향을 미치는 중요한 요인으로, 이들이 미치는 영향을 줄이기 위해 본 연구에서 대상 환자를 복막투석 1년 이내에 복막평형검사가 시행되고 복막평형검사 전

에 복막염이 없는 환자만을 대상으로 하였다.

VEGF 유전자 다형성 외의, 복막용질이동과 관련이 있다고 보고된 바 있는 임상적 요인들 가운데 연령, 표면적, 복막평형검사에 사용된 복막투석액 주입량, 복막 평형 검사 시행 전까지 복막투석기간 등과 복막평형검사 결과값 사이에는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다. 그 외 잔여신기능과 같이 관련 가능성이 있는 임상적인 요인들에 대해서 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 대상으로 한 VEGF 유전자 다형성은

촉진자 부위(promoter region)에 위치한 -2578 C/A, -1498T/C, -1154G/A, 5' 미전사 부위(5'-UTR)에 위치한 -634G/C, 3'미전사 부위(3'-UTR)에 포함된 +936C/T로 모두 다섯 가지였다. 이 가운데 VEGF -2578C/A와 -1498T/C의 대립 유전자가 각각 연관되어 있었다. 유방암과 VEGF 유전자 다형성의 상관관계를 살핀 다른 연구에서도 VEGF -2578C/A와 -1498T/C가 Caucasian은 높은 linkage disequilibrium ($r^2=0.968$)을 보였으며 African American은 더 낮은 linkage disequilibrium ($r^2=0.587$)을 보이고 있었다[16].

VEGF 유전자 다형성이 복막용질이동성에 영향을 미치는지 살펴보았을 때 VEGF -2578C/A, -1498T/C, -1154G/A, -634G/C, +936C/T 유전자 각각의 유전자형에 따른 복막평형검사 결과값은 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 그러나 배수체 CTGGC의 이형접합체 또는 동형접합체인 경우와 배수체 CTGGC를 가지지 않은 경우를 비교했을 때 두 군간에 복막평형검사 결과값에 유의한 차이가 있었다. 기존의 복막투석환자에서 VEGF 유전자 다형성에 관한 연구로는 152명을 대상으로 한 Gillerot 등[13]의 연구(VEGF -2578C/A, -1154G/A, +4058G/C)와 135명을 대상으로 한 Szeto 등[15]의 연구(VEGF -2578C/A, -1154G/A)가 있다. 두 연구 모두에서 초기복막평형검사와 VEGF 유전자 다형성 사이에는 상관관계가 없었다. 다만, Szeto 등[15]의 연구에서는 12개월 뒤 추적 관찰한 83명의 환자 중 -2578AA 유전자형을 가진 경우 24시간 D/P creatinine 값이 유의하게 증가하였다. 또 -2578CC 유전자형을 가진 경우 복막투석액에서 VEGF mRNA 발현이 감소되어 있었고 VEGF 단백질 농도도 약간 감소되어 있었다. 이러한 소견 및 VEGF 유전자 다형성(-2578C/A, -634G/C, +936C/T)에 따라 VEGF가 생산되는 정도가 다르다는 보고들[17-19]을 고려할 때 복막투석액에서 VEGF 농도를 측정하여 배수체 CTGGC의 이형접합체 또는 동형접합체인 경우와 배수체 CTGGC를 가지지 않은

경우에 있어서 복막에서 VEGF 발현율을 조사하면 복막 투과성과 이 배수체의 상관관계를 확인하는 데에 도움이 될 것이다.

요약하면, 단일 VEGF 유전자 다형성과 복막 용질이동성간에는 상관관계가 관찰되지 않았으나 배수체 분석에서는 배수체 CTGGC의 동형접합체 또는 이형접합체인 경우 그렇지 않은 경우에 비해 복막 용질이동속도가 높게 관찰되었다. 향후 충분한 수의 환자를 대상으로 하여 실제 복막에서 VEGF 발현율 조사를 포함한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목 적: 복막투석환자에서 복막의 용질이동성에 영향을 미치는 요인으로 유전적 요인과 임상적 요인이 있다. 복막평형검사는 복막투석환자의 복막 용질이동속도를 평가하는 데에 유용한 검사로, 본 연구에서는 소아 복막투석 환자에서 복막평형검사 결과를 이용하여 혈관내피성장인자(VEGF)의 유전자 다형성과 복막 용질이동성의 상관관계를 연구하였다.

방 법: 서울대학교 어린이병원과 삼성서울병원의 소아 복막투석환자 중에서 복막염의 병력이 없고 복막투석 시작한 지 1년 이내에 복막평형검사가 시행된 환자를 대상으로 하였다. VEGF 유전자 -2578 C/A, -14978T/C, -1154G/A, -634G/C, +936 C/T의 단일 유전자 다형성 분석을 시행하였고 VEGF 유전자 다형성의 분포와 복막평형검사 결과간의 상관관계를 분석하였다.

결 과: 복막평형검사를 분석한 결과, 4시간 크레아티닌의 투석액/혈장비(D/P creatinine)는 0.56 ± 0.13 였고 4시간 투석액/0시간 투석액 포도당비(D/D₀ glucose)는 0.43 ± 0.11 였다. 배수체 CTGGC의 이형접합체 또는 동형접합체인 경우가 배수체 CTGGC를 가지지 않은 경우에 비해 높은 4시간 D/P creatinine (0.67 ± 0.12 vs 0.50 ± 0.09 , $P=0.007$)과 낮은 4시간 D/D₀ glucose (0.35 ± 0.12 vs 0.47 ± 0.08 , $P=0.037$)를 보였다.

결론: VEGF 유전자 다형성은 복막 용질이동성에 영향을 미칠 수 있다.

References

- 1) Twardowski ZJ, Nolph KO, Khanna R, Pro-want BF, Ryan LP, Moore HL, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int* 1987; 7:138-48.
- 2) Warady BA, Alexander SR, Hossli S, Vonesh E, Geary D, Watkins S, et al. Peritoneal membrane transport function in children receiving long-term dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2385-91.
- 3) Yoshino A, Honda M, Fukuda M, Araki Y, Hataya H, Sakazume S, et al. Changes in peritoneal equilibration test values during long-term peritoneal dialysis in peritonitis-free children. *Perit Dial Int* 2001;21:180-5.
- 4) Davies SJ. Peritoneal solute transport--we know it is important, but what is it? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1120-3.
- 5) Combet S, Miyata T, Moulin PV. Vascular proliferation and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase in human peritoneum exposed to long-term peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:717-28.
- 6) Margetts PJ, Churchill DN. Acquired ultrafiltration dysfunction in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2787-94.
- 7) Miyata T, Devuyt O, Kurokawa K, Van Ypersele De Strihou C. Toward better dialysis compatibility: Advances in the biochemistry and pathophysiology of the peritoneal membranes. *Kidney Int* 2002;61:375-86.
- 8) Gillerot G, Devuyt O. Molecular mechanisms modifying the peritoneal membrane exposed to peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2003;60: 1-6.
- 9) Pecoits-Filho R, Araujo MRT, Lindholm B, Stenvinkel P, Abensur H, Romao JE, Jr., et al. Plasma and dialysate IL-6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1480-6.
- 10) Rumpsfeld M, McDonald SP, Purdie DM, Collins J, Johnson DW. Predictors of baseline peritoneal transport status in Australian and New Zealand peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;43:492-501.
- 11) Passlick-Deetjen J, Chlebowski H, Koch M, Grabensee B. Changes of peritoneal membrane function during long-term CAPD. *Adv Perit Dial* 1990;6:35-43.
- 12) Davies SJ. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:2437-45.
- 13) Gillerot G, Goffin E, Michel C, Evenepoel P, Biesen WV, Tintillier M, et al. Genetic and clinical factors influence the baseline permeability of the peritoneal membrane. *Kidney International* 2005;67:2477-87.
- 14) Wong T, Szeto C-C, Szeto C, Lai K-B, Chow K-M, Li P. Association of ENOS polymorphism with basal peritoneal membrane function in uremic patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:781-6.
- 15) Szeto C-C, Chow K-M, Poon P, Szeto CY-K, Wong TY-H, Li PK-T. Genetic polymorphism of VEGF: Impact on longitudinal change of peritoneal transport and survival of peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2004;65:1947-55.
- 16) Schneider BP, Radovich M, Sledge GW, Robarge JD, Li L, Storniolo AM, et al. Association of polymorphisms of angiogenesis genes with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:157-63.
- 17) Watson CJ, Webb NJA, Bottomley MJ, Brenchley PEC. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine* 2000; 12:1232-35.
- 18) Renner W, Kotschan S, Hoffmann C, Ober-

- mayer-Pietsch B, Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. *J Vasc Res* 2000;37:443-8.
- 19) Shahbazi M, Fryer AA, Pravica V, Brogan IJ, Ramsay HM, Hutchinson IV, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:260-4.