

## 당뇨망막병증의 전방수내 사이토카인 분석

### Analysis of Aqueous Humor Cytokines in Diabetic Retinopathy

송영진 · 정종현 · 김도균

Young Jin Song, MD, Jong Hyun Jung, MD, Do Gyun Kim, MD, PhD

관동대학교 의과대학 명지병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Myongji Hospital, Kwandong University College of Medicine, Goyang, Korea

**Purpose:** To investigate the relationship between the concentration of aqueous humor cytokines and the severity of diabetic retinopathy.

**Methods:** Thirty-six subjects were included in the control, non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR), and proliferative diabetic retinopathy (PDR) groups, each group has 12 patients. Aqueous levels of cytokines (interleukin (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, vascular endothelial growth factor (VEGF), monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, interferon (IFN)- $\gamma$ , tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ ) were investigated according to the severity of diabetic retinopathy.

**Results:** When the control group was compared with the PDR and NPDR groups, aqueous levels of IL-6 were significantly higher in PDR patients than in those of both the control and NPDR groups ( $p = 0.016$  and  $p = 0.003$ , respectively). The aqueous levels of VEGF were significantly higher in the eyes of PDR patients than in those of the control group ( $p = 0.003$ ). There were no statistically significant differences between the 3 groups with regard to other cytokines.

**Conclusions:** Aqueous levels of IL-6 and VEGF were higher in the eyes of PDR patients than in those of healthy controls.  
J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(12):1821-1827

**Key Words:** Aqueous humor, Cytokine, Diabetic retinopathy

당뇨망막병증은 지속적인 고혈당이 망막의 미세혈관계에 손상을 주어 당뇨병 환자에서 실명을 초래하는 가장 중요한 질환<sup>1</sup>이다. 특히 당뇨망막병증의 병리기전에 관한 여러 연구에서 당뇨망막병증환자의 유리체 또는 전방에서 다양한 사이토카인이 발견되고, 특정 사이토카인의 농도가 증가되어 있는 결과들이 있다.<sup>2-4</sup> 당뇨망막병증의 진행과 관련하여 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth

factor, VEGF)는 중요한 역할을 하는 성장인자로 가장 많이 알려졌다며, 증식당뇨망막병증과 당뇨황반부종이 있는 눈에서 그 농도가 증가된 것을 볼 수 있는데,<sup>5</sup> VEGF는 혈관의 투과성을 증가시켜 혈관 내피세포의 이동과 분화를 유발하고 생존을 촉진시키면서 노쇠를 예방하는 과정을 통하여 혈관 형성 과정을 유발한다.<sup>6</sup> 당뇨망막병증과 관련하여 혈관형성 또는 염증성 사이토카인 등의 역할에 대한 연구들이 보고되고 있지만, 대부분의 경우는 증식당뇨망막병증이나 당뇨황반부종의 환자를 대상으로 시행한 경우가 많다.<sup>1,7</sup> 따라서 본 연구에서는 당뇨망막병증이 없는 정상대조군, 비증식당뇨망막병증군, 증식당뇨망막병증군에서 각각 전방수내 여러 종류의 사이토카인 농도를 측정하여 당뇨망막병증의 유무와 중증도에 따른 여러 인자들 간의 차이를 분석해보고자 하였다.

■ Received: 2014. 9. 19.      ■ Revised: 2014. 11. 11.

■ Accepted: 2014. 11. 24.

■ Address reprint requests to Do Gyun Kim, MD, PhD  
Department of Ophthalmology, Kwandong University Myongji Hospital, #55 Hwasu-ro 14beon-gil, Deogyang-gu, Goyang 412-826, Korea  
Tel: 82-31-810-6250, Fax: 82-31-969-0500  
E-mail: kimdk89@empas.com

## 대상과 방법

2010년 11월부터 2011년 2월까지 본원 안과외래에 내원한 환자 36명을 대상으로 하였다.

연구 대상 환자 중 이전에 안구내 수술력, 안구내 염증, 광응고망막레이저술을 받은 과거력, 다른 안과 질환이 있는 경우는 연구에서 제외하였다.

대상 환자의 나이, 성별을 조사하여 당뇨병망막병증이 없는 정상안에서 백내장 수술이 예정되어 있던 대조군 12명 12안을 1군이라 하였다. 당뇨병망막병증 환자들은 모두 수정체 안이었고, 이전에 베바시주맵 주입술을 받은 적이 없는 환자를 대상으로 하였으며 당뇨병망막병증의 정도에 따라 각각 비증식당뇨망막병증 환자 12명 12안을 2군, 증식당뇨망막병증 환자 12명 12안을 3군으로 구분하였다. 당뇨병망막병증의 중증도는 modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 중증도 분류를 이용하였고, 당뇨병망막병증 환자들은 모두 수정체안이었으며, 이전에 베바시주맵 주입술을 받은 적이 없는 환자였으며, 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행 받으며 전방수 검체 채취가 이루어졌다. 이때 비증식당뇨망막병증은 당뇨황반부종은 동반되지 않은 심한 비증식 또는 아주 심한 비증식당뇨망막병증인 경우로 유리체강내 베바시주맵주입술을 시행하였다.

전방수 검체 채취는 수술실에서 무균적인 방법으로 시행하였다. 프로파라케인(proparacaine, Alcaine®, Alcon)으로 점안 마취 후 5% 포비돈 요오다인(povidone iodine)으로 눈 표면을 소독한 뒤 눈꺼풀 주위와 눈썹을 문질러 소독하였다. 소독된 개검기를 눈꺼풀 사이에 끼우고 30 Gauge 바늘이 달린 1 mL 주사기를 이용하여 전방천자를 시행하여 전방수를 0.1 mL 채취하였다. 당뇨 환자군의 경우 베바시주맵(0.05 mL/1.25 mg) 유리체강내 주입술 이전에, 대조군의 경우 백내장 수술 직전에 시행하였다.

전방수 검체는 즉시 무균 튜브에 옮긴 후 -76°C에 급속 냉각하여 보관하였다. 전방수 검체는 multiplex biochip array system (EVIDENCE Investigator Biochip Array Technology; Randox Laboratories Ltd., Crumlin, UK)을 이용하였다. Interleukin (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10,

vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interferon (IFN)- $\gamma$ , monocyte chemo-attractant protein (MCP)-1의 11개 사이토카인의 농도를 측정하였다. 검체의 사이토카인 농도는 농도 계산 곡선에 따라서 계산되었다. Interassay imprecision (CV)은 IL-1 $\alpha$ 는 5.0-10.7%, IL-1 $\beta$  7.0-13.1%, IL-2 7.2-10.0%, IL-4 6.4-10.0%, IL-6 8.7-15.4%, IL-8 8.7-10.1%, IL-10 6.1-9.4%, EGF 4.0-7.4%, IFN- $\gamma$  9.1-13.4%, MCP-1 5.6-14.7%, TNF- $\alpha$  8.1-13.0%, VEGF 6.0-13.4%이었다.

각 인자들의 결과값은 SPSS 17.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL)를 이용하여 세 그룹 간 분석을 위해 Kruskal-wallis test를 시행하였다. Kruskal-wallis test에서  $p$ -value 0.05 미만인 경우 세 그룹에서 각각 두 그룹 간 분석을 위해 Dunn procedure를 시행하였다.  $p$ -value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

대상 환자는 총 36명, 36안으로 1군 12명, 2군 12명, 3군 12명이었다. 1군의 12명 중 5명, 2군의 12명 중 8명, 3군의 12명 중 7명이 남자였고, 성별은 세 군 간에 차이가 없었다( $p=0.45$ ). 평균 나이는 1군  $50.3 \pm 4.6$ 세, 2군  $55.4 \pm 9.6$ 세, 3군  $49.2 \pm 5.8$ 세로 세 군 간에 차이가 없었다( $p=0.51$ ) (Table 1).

전방수의 사이토카인 분석 결과는 Table 2와 같다.

IL-6의 전방 농도의 중간값은 1, 2군보다 증식당뇨망막병증인 3군에서 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며( $p=0.016$ ,  $p=0.003$ ) (Fig. 1), VEGF는 정상대조안인 1군보다 증식당뇨망막병증인 3군에서 통계적으로 유의하게 높게 나타났( $p=0.003$ ) (Fig. 2). 그 외의 사이토카인은 각 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

## 고 찰

당뇨망막병증의 발생과 진행에서 일어나는 두 가지 주요 현상은 안내 혈관신생과 당뇨황반부종이다. 먼저 혈관폐색으로 기인하는 망막 저산소증에 의하여 혈관형성인자들이

Table 1. Subject and subgroup demographics

	Control	NPDR	PDR	Total	$p$ -value
Number of subjects	12	12	12	36	-
Mean age (years)	$50.3 \pm 4.6$	$55.4 \pm 9.6$	$49.2 \pm 5.8$	$57.2 \pm 12.6$	0.51*
Gender distribution (M:F)	5:7	8:4	7:5	20:16	0.45†
OD:OS	7:5	6:6	5:7	18:18	0.72†

Values are presented as mean  $\pm$  SD unless otherwise indicated.

OD = oculus dexter; OS = oculus sinister; NPDR = nonproliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy.

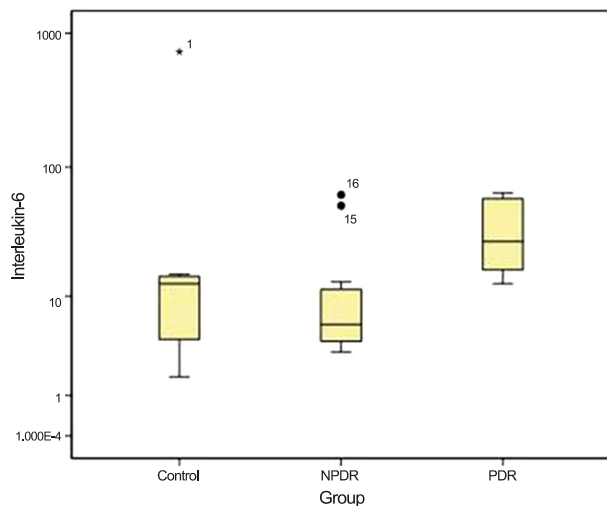
\*One-way ANOVA; †Chi-Square test.

**Table 2.** Comparison of cytokines in the 3 groups

	Mean $\pm$ standard deviation (pg/mL)			Median (interquartile range) (pg/mL)			p-value*
	Control	NPDR	PDR	Control	NPDR	PDR	
IL-1 $\alpha$	0.46 $\pm$ 0.43	0.46 $\pm$ 0.41	0.2 $\pm$ 0.38	0.68 (0.00-0.73)	0.71 (0.00-0.80)	0.00 (0.00-0.70)	0.413
IL-1 $\beta$	0.74 $\pm$ 1.07	0.46 $\pm$ 1.04	0.96 $\pm$ 1.00	0.50 (0.00-1.03)	0.00 (0.00-0.74)	1.03 (0.00-1.69)	0.198
IL-2	4.36 $\pm$ 1.53	2.86 $\pm$ 2.56	2.04 $\pm$ 2.49	4.40 (4.20-5.23)	4.30 (0.00-5.08)	1.00 (0.00-4.40)	0.157
IL-4	3.36 $\pm$ 2.86	2.26 $\pm$ 1.37	1.29 $\pm$ 1.63	2.95 (2.86-3.49)	2.95 (0.71-3.06)	0.00 (0.00-2.87)	0.084
IL-8	29.65 $\pm$ 42.78	19.21 $\pm$ 17.72	19.45 $\pm$ 13.69	10.60 (4.25-29.68)	13.30 (7.29-29.00)	16.45 (7.44-26.10)	0.787
IL-10	0.39 $\pm$ 0.49	0.45 $\pm$ 0.48	0.36 $\pm$ 0.44	0.00 (0.00-0.93)	0.41 (0.00-0.92)	0.00 (0.00-0.84)	0.861
INF- $\gamma$	3.91 $\pm$ 6.00	1.61 $\pm$ 1.15	2.56 $\pm$ 2.60	2.05 (1.59-2.48)	1.57 (0.38-2.62)	1.81 (1.16-3.31)	0.47
TNF- $\alpha$	0.33 $\pm$ 0.77	0.63 $\pm$ 0.92	0.37 $\pm$ 0.68	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-1.83)	0.00 (0.00-0.94)	0.614
MCP-1	585.53 $\pm$ 327.98	455.75 $\pm$ 258.20	669.64 $\pm$ 371.90	494.00 (343.28-723.88)	387.55 (332.10-492.83)	544.75 (435.93-672.95)	0.094
IL-6	68.89 $\pm$ 207.00	14.66 $\pm$ 19.84	34.69 $\pm$ 20.23	12.60 (4.15-14.68)	5.92 (4.06-12.29)	27.30 (15.75-57.90)	0.002
VEGF	22.56 $\pm$ 24.77	44.15 $\pm$ 43.93	96.48 $\pm$ 102.80	12.20 (8.74-35.71)	19.30 (13.58-88.74)	61.42 (33.07-98.44)	0.005

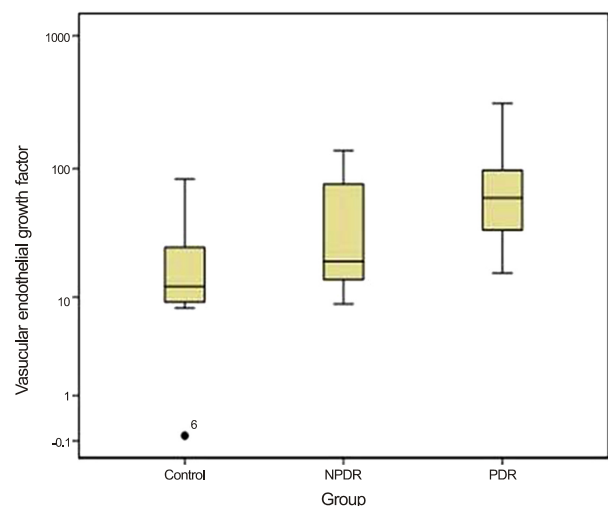
NPDR = nonproliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; IL = interleukin; INF- $\gamma$  = interferon-gamma; TNF- $\alpha$  = tumor necrosis factor-alpha; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; VEGF = vascular endothelial growth factor.

\*Kruskal-Wallis test.



**Figure 1.** Median aqueous levels of Interleukin-6 (IL-6) in each of the 3 groups are compared using Kruskal-wallis test and Dunn procedure. The levels of IL-6 in PDR group are significantly higher than the control and NPDR group ( $p$ -value = 0.016, 0.003). NPDR = nonproliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy.

유발되어 안내의 신생혈관이 발달한다.<sup>8-10</sup> 그리고 염증과정 역시 당뇨병망막병증의 발생기전 중의 하나로서 염증성 사이토카인은 안조직의 백혈구 침윤에 의한 망막조직손상을 유



**Figure 2.** Median aqueous levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in each of the 3 groups are compared using Kruskal-wallis test and Dunn procedure. The levels of VEGF in PDR group are significantly higher than the control group ( $p$ -value = 0.003). NPDR = nonproliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy.

발한다.<sup>11,12</sup> 본 연구는 전방수 내에서 interleukin (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , inter-

feron (IFN)- $\gamma$ , monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 등 11가지의 사이토카인을 측정하였는데, 이 중 VEGF는 당뇨망막병증의 신생혈관형성에 중요한 역할을 하는 인자로서 많이 알려졌고<sup>13</sup> 이외에 Interleukin은 면역체계의 조절에 중요한 역할을 하는 것으로, 특히 IL-1 $\beta$ ,<sup>14</sup> IL-6,<sup>1,15,16</sup> IL-8<sup>1,17,18</sup>과 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ ,<sup>14</sup> monocyte chemoattractant protein (MCP)-1<sup>1,17</sup> 등은 염증성 사이토카인으로 당뇨병이 없는 눈에 비교하여 당뇨망막병증이 있는 눈에서 증가되어 있음이 보고된 바 있다.

아직까지 여러 사이토카인의 혈관형성인자와 염증유발인자로서 각각 역할이 완전히 구분되지는 않으나 이번 연구에서는 당뇨망막병증의 중증도에 따라서 혈관형성 및 염증성 사이토카인의 측정치를 비교하고자 하였다.

IL-1은 2가지 전 염증 형태인 IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 로 이루어져 있으며, 국소적인 그리고 전신적인 염증과 관련 있는 주요 사이토카인으로 감염 및 염증의 숙주 반응에 주요한 역할을 한다.<sup>19</sup> IL-1 $\alpha$ 는 조직 괴사나 손상이 있을 때 염증 반응의 초기 매개체이다. 건선, type 2 당뇨, 암 같은 질환에서 IL-1 $\alpha$ 를 목표로 하여 임상적인 연구에서 주목 받고 있다.<sup>20</sup>

IL-1 $\alpha$ 의 결과에서 봤을 때 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으나, 1군과 2군에 비해 3군에서 그 수치가 더 낮게 나타났다. 앞서 언급한 대로 IL-1 $\alpha$ 의 조직 괴사 손상 시 초기 매개체로서의 역할을 생각해본다면 손상 초기에는 그 농도가 높았다가 손상이 이미 있는 상태에서는 그 수치가 낮게 나타나서 본 연구와 같은 결과를 나타낼 수 있지 않을까 생각한다.

IL-1 $\beta$ 는 신생혈관형성과 관련된 전 염증 인자로 혈관의 투과성을 증가시키고, 고혈당 환경에서 NF- $\kappa$ B를 활성화시켜 망막 모세혈관세포의 자연사를 촉진시킨다.<sup>21</sup>

IL-1 $\beta$ 의 결과에서는 각 그룹 간의 수치에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았지만, 1군, 2군에 비해 3군에서 그 수치가 높게 나타난 것을 확인할 수 있었다. Kowluru and Odenbach<sup>21</sup>는 고혈당 환경에서 IL-1 $\beta$ 의 수치가 높게 나타났다고 발표하였는데, 본 연구에서도 1군과 2군에 비해 3군에서 그 수치가 더 높게 나타났는데, 통계적으로 유의하진 않았지만, 그러한 경향을 간접적으로 나타낸 것으로 보여진다.

IL-2의 농도의 중간값은 세 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 정상대조군에 비해 증식당뇨망막 환자군에서 낮은 수치를 보였다. Johnsen-Soriano et al<sup>22</sup>의 실험연구에서는 당뇨 쥐의 망막에서 Th1 cell의 작용으로 이와 연관된 사이토카인인 IL-2, IFN- $\gamma$ 가 대조군에 비해 증가하는 양상을 보였는데 본 연구에서는 이와는 다른 결과를 나타냈다. 이 실험연구는 당뇨를 유발한 쥐에서 안구

를 적출하여 분리한 망막 분쇄물 내의 사이토카인을 측정하였고, 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 전방수 채취를 통해 안구내 사이토카인의 농도를 예측하는 방법을 사용하여 두 연구에서는 방법적으로 차이가 있었다.

IL-4는 항염증 반응 및 혈관생성을 억제하는 요인으로 작용한다고 생각되어 왔다. Xie et al<sup>23</sup>의 연구에서 IL-4와 Melatonin은 인간의 망막색소상피에서 고혈당 상태와 IL-1 $\beta$ 에 의해 유발된 VEGF를 비롯한 몇 가지 사이토카인의 발현을 억제하는 것으로 나타났다. 본 연구에서는 IL-4 수치가 1군에 비해 3군에서 낮게 나타났다. 이전의 실험 연구를 바탕으로 증식당뇨망막병증 환자에서 VEGF의 증가로 항염증 반응 및 혈관 생성을 억제하는 IL-4수치가 높을 것으로 생각되었으나, 본 연구 결과에서는 오히려 그 수치가 낮게 나타났다. 이 같은 결과는 VEGF의 발현을 억제하는 사이토카인이 VEGF의 농도에 반응하여 증가하는 것은 아닌 것으로 추론해 볼 수 있다.

IL-6는 VEGF의 발현을 유도함으로써 간접적으로 혈관의 투과성과 신생혈관형성의 증가를 유발한다. 생체 외 실험상에서는 직접적으로 혈관내피세포의 형태를 변화시키고, 액틴 필라멘트를 재배열시켜 혈관내피세포의 투과도를 증가시킨다.<sup>24</sup>

본 연구에서는 IL-6의 수치가 1군, 2군보다 3군에서 그 수치가 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며, 이는 안내염증이 초기당뇨망막병증에는 뚜렷하지 않으나 증식당뇨망막병증에서 관련되어 있는 것 같다고 결론을 내린 Gustavsson et al<sup>25</sup>과 유사한 결과이다.

IL-8는 호중구, T 세포의 화학주성 물질로 알려졌다.<sup>17</sup> Petrovic et al<sup>26</sup>의 연구에서 대조군 환자보다 증식당뇨망막병증 환자군의 유리체내의 IL-8의 농도가 높게 나타났으나 본 연구에서는 IL-8의 수치가 각 그룹 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이전 연구에서 증식당뇨망막병증에서의 증가된 IL-8 수치가 주로 큰 혈관의 gliotic 폐색의 범위가 넓을수록 증가였으며 증식당뇨망막병증 자체의 심한 정도와는 관련이 없다고 하였는데, 이는 IL-8이 망막동맥폐쇄증환자의 전방수에서 증가하였다는 보고와도 연관이 있다고 하겠으며 이러한 임상적 차이가 본 연구 결과의 차이에 영향을 주었을 수도 있으리라 짐작된다.

IL-10는 항염증 사이토카인으로 대식구를 비활성화시키는 역할을 하고,<sup>27,28</sup> IL-10의 항암작용은 종양의 성장에 관련된 신생혈관생성을 억제시키는 작용과 관련이 있으며,<sup>29,30</sup> 최근에는 이러한 신생혈관 억제 효과가 VEGF의 발현 감소와 관련이 있을 것으로 발표되었다.<sup>31</sup> 이번 연구 결과에서는 각 그룹 간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 당뇨 망막병증이 심할수록 염증반응이 심하여 그 반대의 역할을 하

는 IL-10이 증가될 것으로 예상했으나 그렇지 않았고, 이로 미뤄볼 때 염증과 관련된 사이토카인이 증가한다고 해서 항염증 사이토카인이 그것에 반응하여 증가하는 것은 아닐 것으로 추측할 수 있는데, Hernández et al<sup>32</sup>의 연구에 의하면 당뇨 환자군과 대조군 간에 유리체내 IL-10 농도가 유의한 차이를 보이지 않아 이번 연구 결과와 유사한 결과를 보여주었다.

VEGF는 증식당뇨망막병증, 당뇨망막부종과 관련된 중요한 사이토카인의 하나로서 Selim et al<sup>33</sup>의 연구에서는 VEGF는 당뇨황반부종의 유무와는 상관관계가 없었고 당뇨 망막병증이 진행할수록 VEGF는 증가하는 결과를 나타냈다. 본 결과에서도 3군으로 갈수록 그 수치가 높게 나타났으며, 1군보다 3군에서 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

TNF- $\alpha$ 는 전염증 사이토카인으로 신생혈관생성에 중요한 역할을 하는 면역전달물질이다.<sup>34</sup> 이로 미뤄 생각해보면 당뇨망막병증이 진행할수록 수치가 높아질 것으로 예상되었지만, 본 연구에서는 각 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 이는 Gustavsson et al<sup>25</sup>의 연구결과와 유사하였다.

MCP-1는 단핵구와 림프구의 화학 주성을 나타낸다. MCP-1이 증식당뇨망막병증에서 신생혈관생성 인자로서 작용하는 결과를 발표한 여러 연구가 있었고, Hernández et al<sup>32</sup>도 증식당뇨망막병증의 진행 정도와 MCP-1의 유리체내 농도 사이에 유의한 연관성이 있다는 것을 발표하였지만, 본 연구 결과에서는 MCP-1 수치가 증식당뇨망막병증에서 통계적으로 유의한 증가를 나타내지는 않았다.

정상대조군과 당뇨망막병증환자군의 전방수에서 염증과 관련된 인자와 혈관 형성과 관련된 인자를 포함한 여러 사이토카인 분석을 시행한 결과 염증과 관련된 사이토카인에서는 세 그룹 간의 유의한 차이를 보이지는 않았으나, 신생혈관형성과 관련된 IL-6, VEGF의 경우에는 대조군과 증식당뇨망막병증 그룹 간 전방 내의 농도가 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 또한, 당뇨망막병증환자를 정도에 따라 분류하지 않고 전체 당뇨망막병증 환자군과 정상 대조군 두 군으로 나누어 Mann-Whitney U-test를 이용하여 분석을 하였을 때는 VEGF가 당뇨망막병증 환자군에서 통계적으로 유의하게 높게 나타났( $p=0.004$ ). 그 외의 사이토카인은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

이전의 비슷한 방법으로 이루어진 연구에 따르면 IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, VEGF가 당뇨망막병증 진행에 따라 증가하는 경향을 보여주었는데,<sup>35</sup> 본 연구에서는 IL-6과 VEGF만이 정상대조군에 비하여 증식당뇨망막병증에서 통계적으로 유의하게 증가되고 나머지 인자들은 통계적으로 유의한 차이가 없었다는 것은 주목할 만하다. IL-6은 VEGF

의 발현증가와 관련이 있으며 특히 증식당뇨망막병증에서 신생혈관의 생성과 관련이 있는 것으로 알려져 있어<sup>36</sup> 이번 연구에서는 염증과 관련된 인자보다는 혈관형성에 간접·직접적인 역할을 하는 두 가지 인자 IL-6과 VEGF만 증가된 결과를 보여주었으며 이러한 차이가 어디에서 기인하였는지에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

특히, 이 연구에서는 모집단의 수가 적었다는 점과 후향적으로 분석했다는 점이 그 결과에 제한점이 될 수 있으며 앞으로 이런 점을 고려하여 대상환자의 수를 좀 더 많이 하여 전향적인 연구계획하에 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- 1) Murugeswari P, Shukla D, Rajendran A, et al. Proinflammatory cytokines and angiogenic and anti-angiogenic factors in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and cataract disease. *Retina* 2008;28:817-24.
- 2) Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye (Lond)* 2002;16:242-60.
- 3) Chakrabarti S, Cukiernik M, Hileeto D, et al. Role of vasoactive factors in the pathogenesis of early changes in diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:393-407.
- 4) Kaul K, Hodgkinson A, Tarr JM, et al. Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes? *Curr Diabetes Rev* 2010;6:294-303.
- 5) Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol* 2002;133:70-7.
- 6) Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:4368-80.
- 7) Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:73-9.
- 8) Pe'er J, Shweiki D, Itin A, et al. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. *Lab Invest* 1995;72:638-45.
- 9) Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-44.
- 10) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
- 11) Meleth AD, Agrón E, Chan CC, et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4295-301.
- 12) Jo N, Wu GS, Rao NA. Upregulation of chemokine expression in the retinal vasculature in ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4054-60.
- 13) Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:445-50.

- 14) Demircan N, Safran BG, Soylu M, et al. Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2006;20:1366-9.
- 15) Funatsu H, Yamashita H, Shimizu E, et al. Relationship between vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in diabetic retinopathy. *Retina* 2001;21:469-77.
- 16) Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:3-8.
- 17) Elner SG, Elner VM, Jaffe GJ, et al. Cytokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 1995;14:1045-53.
- 18) Elner SG, Strieter R, Bian ZM, et al. Interferon-induced protein 10 and interleukin 8. C-X-C chemokines present in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1597-601.
- 19) Rock KL, Latz E, Ontiveros F, Kono H. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol* 2010;28:321-42.
- 20) Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:633-52.
- 21) Kowluru RA, Odenbach S. Role of interleukin-1beta in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1343-7.
- 22) Johnsen-Soriano S, Sancho-Tello M, Arnal E, et al. IL-2 and IFN-gamma in the retina of diabetic rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:985-90.
- 23) Xie M, Hu A, Luo Y, et al. Interleukin-4 and melatonin ameliorate high glucose and interleukin-1 $\beta$  stimulated inflammatory reaction in human retinal endothelial cells and retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis* 2014;20:921-8.
- 24) Cohen T, Nahari D, Cerem LW, et al. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1996;271:736-41.
- 25) Gustavsson C, Agardh CD, Agardh E. Profile of intraocular tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in diabetic subjects with different degrees of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2013; 91:445-52.
- 26) Petrovic MG, Korosec P, Kosnik M, Hawlina M. Vitreous levels of interleukin-8 in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2007;143:175-6.
- 27) de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, et al. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991;174:1209-20.
- 28) de Vries JE. Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of interleukin 10. *Ann Med* 1995;27:537-41.
- 29) Huang S, Ullrich SE, Bar-Eli M. Regulation of tumor growth and metastasis by interleukin-10: the melanoma experience. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:697-703.
- 30) Stearns ME, Garcia FU, Fudge K, et al. Role of interleukin 10 and transforming growth factor beta1 in the angiogenesis and metastasis of human prostate primary tumor lines from orthotopic implants in severe combined immunodeficiency mice. *Clin Cancer Res* 1999;5:711-20.
- 31) Silvestre JS, Mallat Z, Duriez M, et al. Antiangiogenic effect of interleukin-10 in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. *Circ Res* 2000;87:448-52.
- 32) Hernández C, Segura RM, Fonollosa A, et al. Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2005;22:719-22.
- 33) Selim KM, Sahan D, Muhittin T, et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor in the aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2010;58:375-9.
- 34) Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F. The molecular action of tumor necrosis factor-alpha. *Eur J Biochem* 1991;202:3-14.
- 35) Sin BH, Kim JY, Park JY, Park SP. Analysis of intraocular cytokines according to progression of diabetic retinopathy and macular edema in diabetic patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:618-26.
- 36) Hoekzema R, Murray PI, van Haren MA, et al. Analysis of interleukin-6 in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:88-95.

---

= 국문초록 =

## 당뇨망막병증의 전방수내 사이토카인 분석

**목적:** 당뇨병망막병증 환자의 전방수내 사이토카인 분석을 통해 당뇨병망막병증의 정도에 따른 전방수내 사이토카인의 농도 변화에 대해 알아보고자 한다.

**대상과 방법:** 총 36명을 대상으로 각 그룹당 12명씩 정상 대조군, 비증식당뇨망막병증, 증식당뇨망막병증 세 군으로 구분하였다. 세 군 각각에서 전방 내 Interleukin (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, Vascular endothelial growth factor (VEGF), Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), Interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )의 농도를 측정하였다.

**결과:** IL-6은 정상대조군과 증식당뇨망막병증군을 비교 시, 비증식당뇨망막병증군과 증식당뇨망막병증군을 비교 시 모두 증식당뇨망막병증군에서 전방 내 농도가 통계적으로 유의하게 높게 나타났다( $p=0.016$ ,  $p=0.003$ ). VEGF는 정상 대조군보다 증식당뇨망막병증에서 전방 내 농도가 유의하게 높은 결과를 보였다( $p=0.003$ ). 그 외의 사이토카인들은 각 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

**결론:** IL-6와 VEGF의 전방수내 농도는 정상 대조군에 비해서 증식당뇨망막병증에서 높은 수치를 보였다.

〈대한안과학회지 2014;55(12):1821-1827〉

---