

소아청소년기 당뇨병성 신병증 (II) ; 병리 소견 및 병태생리를 중심으로

충북대학교 의과대학 소아과학교실

하 태 선

= Abstract =

Diabetic Nephropathy in Childhood and Adolescence (II) ; Pathology and Pathophysiology

Tae-Sun Ha, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Diabetic nephropathy is a major cause of chronic renal failure in developing countries, and the prevalence rate has markedly increased during the past decade. Diabetic nephropathy shows various specific histological changes not only in the glomeruli but also in the tubulointerstitial region. In the early stage, the effacement of podocyte foot processes and thickened glomerular basement membrane (GBM) is noticed even at the stage of microalbuminuria. Nodular, diffuse, and exudative lesions, so-called diabetic glomerulosclerosis, are well known as glomerular lesions. Interstitial lesions also exhibit fibrosis, edema, and thickened tubular basement membrane.

Diabetic nephropathy is considered to be multifactorial in origin with increasing evidence that one of the major pathways involved in the development and progression of diabetic nephropathy as a result of hyperglycemia. Hyperglycemia induces renal damage directly or through hemodynamic alterations, such as, glomerular hyperfiltration, shear stress, and microalbuminuria. Chronic hyperglycemia also induces nonhemodynamic dysregulations, such as, increased production of advanced glycosylation endproducts, oxidative stress, activation of signal pathway, and subsequent various cytokines. Those pathogenic mechanisms resulted in extracellular matrix deposition including mesangial expansion and GBM thickening, glomerular hypertrophy, inflammation, and proteinuria. In this review, recent opinions on the histopathologic changes and pathophysiologic mechanisms leading to initiation and progression of diabetic nephropathy will be introduced. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2009;13:99-117)

Key Words : Advanced glycosylation endproducts, Diabetic nephropathy, Glomerulosclerosis, Hyperglycemia, Pathophysiology, Proteinuria

접수 : 2009년 9월 25일, 수정 : 2009년 9월 28일
승인 : 2009년 10월 5일
책임저자 : 하태선, 충북 청주시 흥덕구 개신동 12
충북대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 043)269-6374 Fax : 043)264-6620
E-mail : tsha@chungbuk.ac.kr

서 론

제1형과 제2형 당뇨병에서 신병증은 비슷하게 15-25%에서 발병하며, 이는 선진국에서 최근 만성 신

질환의 가장 많은 원인 중 하나이다[1-4]. 당뇨병성 신병증(diabetic nephropathy)의 발병은 미세알부민뇨로 의심할 수 있고, 확인은 병리학적 진단으로 할 수 있다. 제1형과 제2형 당뇨병성 신병증의 병리 소견과 발생기전은 유사하며[5,6], 본 논문에서는 당뇨병성 신병증을 중심으로 다양한 병리소견과 발병 기전을 중심으로 정리하고자 한다.

당뇨병성 신병증의 병리소견

당뇨병성 신병증은 많은 신장질환에서 볼 수 있는 병리학적 소견이 대부분 나타나는 복합적인 질환이다. 즉, 사구체, 세뇨관질, 소동맥 등 신장의 주요 부위에 병변이 나타나는데, 특징적으로 사구체 모세혈관 기저막의 비후와 족세포의 변화와 함께 사구체 경화, 소동맥의 유리질 경화와 세뇨관질 부위에 섬유화 등이 나타나며, Table 1과 같이 정리할 수 있다. 이에 대해 각각 설명을 하고자 한다.

1. 사구체 경화증(Diabetic glomerulosclerosis)

당뇨병성 사구체 병변을 요약하면 사구체 비후, 기저막의 비후 및 세포 외 기질의 축적에 의한 사구체의 경화이다. 사구체 비후는 사구체의 크기가 커지는 현상으로 당뇨병의 초기부터 관찰된다. 또한,

사구체 기저막(glomerular basement membrane, GBM)의 비후는 기저막이 두꺼워지는 현상으로 당뇨병성 신병증의 가장 특징적인 소견이다[7,8]. 당뇨병성 신병증에서 GBM은 시간이 경과함에 따라 거의 모든 사구체 모세혈관에 걸쳐 균일하게 두꺼워진다. 그러나 신부전으로의 진행정도와는 비례하지 않는다. 정상성인의 350-400 nm 두께에서 당뇨병성 신병증에서는 370-760 nm까지 두꺼워진다[9]. 모든 층이 두꺼워지나 특히 고밀도층(lamina densa)층이 두꺼워진다. 그러나 제2형 당뇨병에서는 제1형에 비해 변화가 일정치 않으며 GBM의 두께가 얇은 부위가 두꺼운 부위와 섞여 나타나기도 한다. 당뇨병 환자에서 GBM의 비후가 관찰되는 시기는 일정치 않으나, 제1형에서는 발병한지 적어도 1.5-2.5년 이후로 알려져 있다[10-12].

사구체 간질의 확장은 제1형 당뇨병에서는 발병한지 5-7년 후에 관찰되는데, GBM의 비후와는 달리 당뇨병기간과 비례하는 밀접한 관계는 아니다[8, 13, 14]. 그러나 제1형 당뇨병에서 신부전소견이 나타나면 GBM의 비후와 사구체 간질의 확장은 모든 환자에서 보인다[8, 14]. 대개 세포 외 기질과의 확장과 함께 사구체 간질세포(mesangial cell)도 함께 증가한다. 사구체 간질이 확장되면 결절성 사구체경화증(nodular glomerulosclerosis)과 미만성 사구체경화증(diffuse glomerulosclerosis)의 모습을 보인다 (Fig. 1) [6, 14, 15].

결절성 사구체경화증은 1936년 Kimmelstiel과 Wilson에 의해 처음 기술되었으며[16], 당뇨병성 사구체 질환의 대표적인 병변이지만 특이적인 소견은 아니다. 결절은 사구체 간질 부위에서 관찰되는데 사구체 모세혈관 기시부에서 생겨서 주위 모세혈관으로 발전하면서 모세혈관 고리가 늘리면서 관강이 좁아진다. 크기는 다양하고 때로 층상 구조를 이루기도 한다. 주성분은 사구체 간질 성분인 collagen fibrils 외에 fibronectin, laminin 등의 fibrils, 후기 당화합 최종생성물(advanced glycosylation endproducts, AGE), 작은 지방분자, 세포찌꺼기 등으로 이

Table 1. Pathologic Findings of Diabetic Nephropathy

Diabetic glomerulosclerosis
Nodular lesion
Diffuse lesion
Exudative lesion
Diabetic tubulointerstitial change
Diabetic extraglomerular microangiopathy
Others
Complicating glomerular diseases
Papillary necrosis
Pyelonephritis

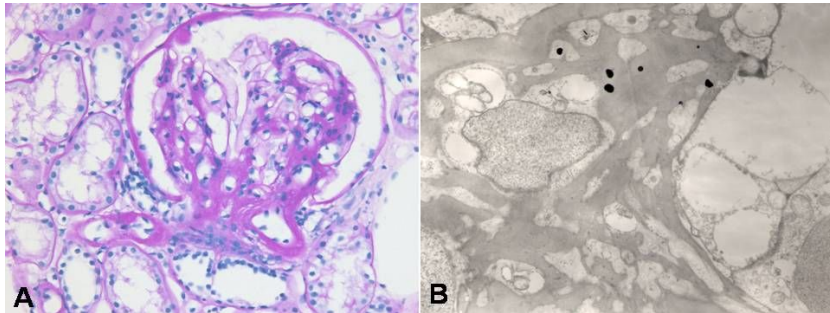


Fig. 1. Glomerulus of type 1 diabetic patient with diffuse mesangial expansion, arteriolar hyalinosis (A), and thickened GBM (B).

루어졌다[15, 17-19]. 결절이 진행하여 커지면서 주위 사구체 간질세포의 용해가 보인다. 따라서 사구체 간질세포들은 결절의 중심부에서 떨어진 가장자리에 모여있다. 이와 함께 GBM으로부터 사구체 혈관내피세포의 탈락하여 모세혈관 내에 pseudoaneurysmal 모세혈관강이 보이기도 한다[20]. 결절성 사구체경화증은 당뇨병의 기간, 당뇨병성 망막증과 나쁜 생존율과 관련이 있으며[21], 따라서, 결절성 사구체경화증은 미만성 사구체경화증의 진행형태로 생각되어 진다[22, 23].

미만성 사구체경화증에서는 앞서 설명한 결절의 기질 성분이 사구체 간질에 걸쳐 미만성으로 증가되어 있으며, 결절성 사구체경화증과는 달리 사구체 모세혈관의 전반적인 구조는 유지되고 있다. 그러나 동일 생검조직 내에서도 결절성 경화 또는 미만성 경화를 보이는 사구체가 흔히 섞여 있다[15]. 간혹 사구체 간질세포가 증식된 형태는 사구체 간질 증식성 사구체신염과 감별을 요하기도 한다.

삼출성 병변은 진행성 당뇨병성 신병증에서 보이며 섬유소 모자(fibrin cap)와 피막소적(capsular drop)이 특징적인 소견이다. 섬유소 모자는 사구체의 확장된 모세혈관강 내 내피세포와 기저막 사이에 있는 반구모양의 초자양 물질로, 면역글로불린, 섬유소원, 보체 및 기타 혈장 단백을 포함하고 있다. 섬유소 모자는 당뇨병성 신병증의 약 60%에서 관찰되지만, 초점성 분절성 사구체경화증, 루푸스 신증, 역류성 신증, 동맥경화증 등에서도 관찰되므로 비특

이적이다[15, 24]. 반면, 피막소적(capsular drop)은 사구체 Bowman 피막과 벽측상피 세포사이에 위치하는 초자양 물질로서, 섬유소 모자보다는 진단적 가치가 높으나 당뇨병이 아닌 경우에도 관찰될 수 있다[15, 24, 25].

2. 세뇨관 및 세뇨관 간질의 병변

사구체 비후와 함께 세뇨관도 비후되어 신장의 크기가 커진다. 당뇨병이 경과하면 세뇨관 기저막(tubular basement membrane, TBM)이 두꺼워지는데, 근위세뇨관에서 뚜렷이 볼 수 있으며, GBM처럼 비교적 일정하게 두꺼워질 수도 있고, 때로는 갈라지거나 층상으로 비후될 수도 있다[6, 15]. 세뇨관과 세뇨관 간질의 병변은 일반적으로 사구체 및 혈관의 병변에 비례하지만, 세뇨관 간질의 병변이 먼저 발생한 다음 이차적으로 사구체의 병변이 유발되기도 한다. 당뇨병성 신병증에서 신장 피질부에 대한 세뇨관 간질부의 비율은 신기능이나 미세알부민뇨의 정도와 비례적인 관련이 있다[6, 15, 26]. 또한, 간질 간질의 섬유화는 사구체 경화의 진행과도 관련이 있으므로 간질의 섬유화 자체는 신 기능과 관련이 있다[6].

원위세뇨관과 상행 Henle 고리, 집합관의 세뇨관 세포질에 당원이 침착되어 투명하게 보이는 병변을 Armanni-Ebstein 병변이라 하는데, 이는 심한 당뇨(glycosuria)가 있는 경우 볼 수 있다[15, 27]. 심한

단백뇨가 있는 경우 세뇨관 상피세포 세포질 내 지질 침착에 의한 공포나 단백을 포함한 라이소솜 과립을 관찰할 수도 있으며, 또한, 세포 내 미토콘드리아의 크기증가를 볼 수 있는데, 이는 고농도 당에 의한 대사증가가 원인으로 생각된다[28].

3. 사구체 외 혈관병변 (Extraglomerular microangiopathy)

일차성 사구체신염이나 고혈압에 의한 사구체경화증에서는 수입 소동맥에 초자양변화를 볼 수 있으나[29], 당뇨병성 신병증에서는 수입 및 수출 소동맥의 혈관벽에 초자양 물질이 더 많이 침착되어 두꺼워진다[30]. 따라서 수출 소동맥은 비교적 당뇨병에서 특이적으로 두꺼워진다. 미세구조상 많은 전자고밀도 침착물을 혈관의 내막하부위나 평활근세포 사이에서 볼 수 있다[15]. 세동맥의 초자양 변화는 당뇨병이 상당히 진행하면 볼 수 있으며 당뇨병발병 후 3-5년 후 볼 수 있다[15].

4. 동반되는 기타 신질환

당뇨병성 신병증은 대사성 질환이므로 이에 따른 다른 기전에 의한 사구체질환, 예를 들면 막성 사구체신염, 급성 사구체신염, IgA 신병증, 미세변화 신증후군 등 면역학적 기전에 의한 다양한 종류의 사구체신염이 보고되고 있다[6]. 또한, 신우신염이나 유두괴사도 간혹 관찰된다. 신우신염이 감염에 의한 것인지는 분명치 않으며, 유두괴사는 혈관 폐쇄에 의한 유두의 허혈성 손상과 감염에 의한 손상이 중요한 역할을 할 것으로 추정된다[15].

당뇨병성 신병증의 병태생리

당뇨병성 신병증은 혈역학적 인자들과 대사성 인자들 간의 상호작용의 결과로 일어난다[31]. 혈류역학적 요소로는 전신압력의 증가와 함께 사구체내압

의 증가를 들 수 있으며, 레닌-안지오텐신 시스템과 endothelin 같은 혈관활성호르몬 경로의 활성화를 포함한다[6, 32]. 이러한 혈류역학적 경로들은 protein kinase C, MAP kinase, nuclear transcription factors 등 세포 내 이차전령물질과 시토카인, permeability enhancing factor 등 다양한 인자들을 활성화시킨다[31]. 당뇨병성 신병증을 일으키는 대사성 인자들은 polyol 형성, 후기 당화합 최종생성물(advanced glycosylation endproducts, AGE) 그리고 산화 스트레스, 등이 있다[31, 33, 34]. 이러한 대사적, 혈류역학적인 인자들은 신장의 알부민 투과성을 증가시키고 세포 외 기질의 축적을 일으키며, 결과적으로 단백뇨 증가, 사구체경화와 세뇨관간질의 섬유화를 일으키게 된다(Fig. 2).

1. 고혈당과 포도당대사 이상

고혈당이 지속되면서 단백질과 반응하여 비효소성 당화합을 비롯한 일련의 생화학적 과정을 통하여 Amadori 생성물을 거쳐 다양한 AGE가 생성된다(Fig. 3). 비가역적인 AGE는 당뇨병성 신증에서 collagen 등과의 결합을 통하여 분해에 저항하고 기질의 정상적인 결합을 방해하여 경화병변을 만들고 이의 시토카인과 산화 스트레스 등을 통한 여러 다양한 기전으로 신손상 및 이의 진행을 유도한다[35-37].

1) Polyol 경로

당뇨병의 미세혈관 합병증인 신경병증과 망막병증의 유발에 polyol 경로의 활성화가 관여함은 이전부터 알려져 왔다[38]. 세포 내 혈당이 올라가면 NADPH 의존효소인 polyol 경로의 첫 효소인 aldose reductase의 활성도가 자국이 되어 sorbitol의 생성이 촉진되고 이는 sorbitol dehydrogenase에 의해 fructose로 산화된다. 그러나, sorbitol의 축적은 세포 내 삼투압을 올리면서 free myoinositol을 고갈시키며, Na^+/K^+ ATPase의 활성도를 잃게 만들어

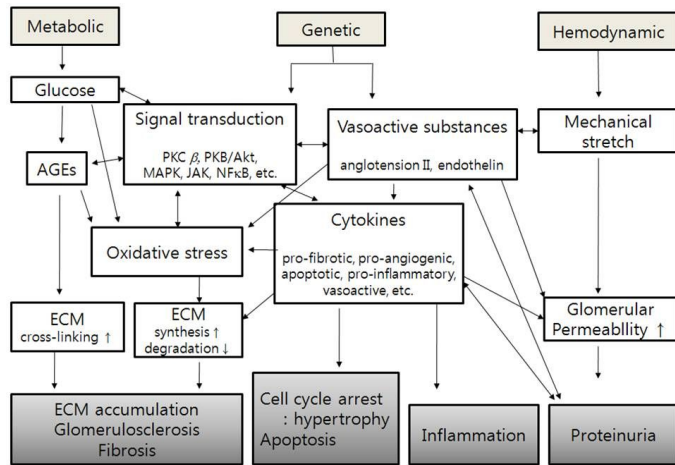


Fig. 2. Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. Abbreviations : AGE, advanced glycosylation endproducts; ECM, extracellular matrix; PKC, protein kinase C.

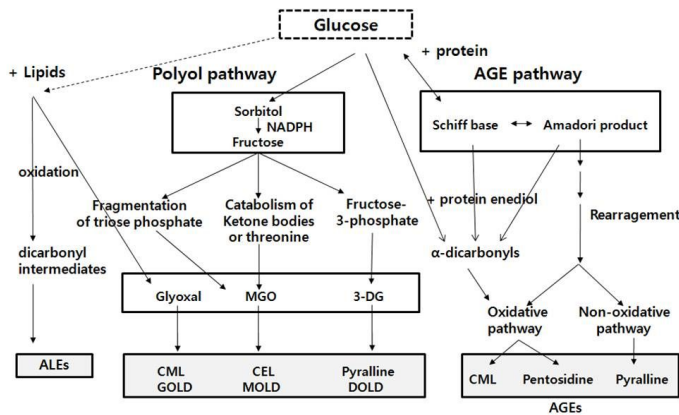


Fig. 3. Glucose Metabolism. Abbreviations : AGEs, advanced glycation endproducts; ALEs, advanced lipoxidation endproducts; CEL, carboxy-ethyllysine; CML, N-carboxymethyllysine; 3-DG, 3-deoxyglucosone; DOLD, deoxyglucosone lysine dimer; GOLD, glyoxal lysine dimer; MGO, methylglyoxal; MOLD, methylglyoxal lysine dimer; NADPH, reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

NADPH와 NAD⁺의 소모를 증가시켜 세포의 산화 환원작용의 변화를 초래한다[38]. 당뇨합병증에 대한 sorbitol의 역할은 억제제인 sorbinil, tolrestat, ponalrestat 등을 이용해서 연구되어 왔다[39-41]. 이 약제들은 당뇨병성 백내장의 예방과 신경전달 속도를 증가시켜 당뇨병성 신경병증의 호전 또는 안정화시킨다[39]. 더불어 신장세포에서 고농도 당에 의

한 시험관 내 collagen 합성증가를 예방하고 사구체 과여과를 약화시켜 실험적인 상황에서의 사람에서 알부민뇨를 개선시키지만, 신병증의 후기 증상들을 효과적으로 줄인다는 증거는 없다[39, 40]. 따라서 당뇨병성 신병증에 대한 작용은 초기에는 어느 정도 기대할 수 있으나 약제에 대한 과민반응과 간기능 이상의 초래로 만성 당뇨병성 신병증의 치료약제로

서는 적합하지 않을 것으로 생각된다.

2) Hexosamine 생합성 경로

세포 내로 과도한 당과 유리지방산이 유입되면 hexosamine 생합성 경로가 활성화되면서 당분해에 의해 생긴 fructose-6-phosphate가 glutamine fructose-6 phosphate amidotransferase (GFAT)에 의해 glucosamine-6 phosphate로 전환되고, 궁극적으로 uridine diphosphate *N*-acetylglucosamine으로 된다. *N*-Acetylglucosamine은 transcription factors의 serine과 threonine 기와 결합하여 병적인 유전자의 발현을 유도한다[33, 34]. 제2형 당뇨병환자에서 GFAT의 효소 활성도가 증가하며, 이는 인슐린 저항성과 산화 스트레스와 의미있는 관련성을 보인다[42]. 또한, GFAT의 효소가 과발현된 동물모델은 인슐린 저항성을 가지며 고지혈증과 비만을 보인다[43].

3) 비효소적 당화 및 후기 당화합 최종생성물

포도당의 aldehyde나 ketone기는 단백질의 아민기와 비효소적으로 반응하여(non-enzymatic glycation, Maillard reaction) 가역적인 당화 물질인 Schiff base를 형성한 후, 가역적이고 보다 안정적인 ketoamine 형태로 재배열되어 Amadori product를 생성한다. 시간이 지나면 이 생산물은 탈수, 농축, 교차결합(cross-linking)을 거쳐 비가역적인 당화 생성물인 AGE가 된다[33-36, 44].

이렇게 생성된 AGEs의 영향은 크게 수용체 의존성과 비의존성으로 나눌 수 있다. 우선 수용체 의존성 영향으로 가장 많이 연구된 것이 RAGE (receptors for AGE)이며, 그 이외에 AGE receptors 1, 2, 3 그리고 the ezrin, radixin, and moesin family 등이 있다[36, 44, 45]. RAGE와의 상호작용을 통해서 AGEs는 PKC같은 이차 신호전달체계의 활성을 유발시킨다. RAGE 신호전달의 주요한 표적은 nuclear factor- κ B (NF- κ B)인데, 이것은 핵으로 이동되어 intercellular adhesion molecule-1, E-selectin,

endothelin-1, tissue factor, 그리고 시토카인 등 수많은 단백질의 전사를 증가시킨다[44, 46-48]. RAGE의 수용체 비의존적 영향으로는, 세포 외 기질 단백질이 당화 과정을 거치면서 collagen 분자 간 그리고 분자 내에 교차결합과 함께 구조적 변화를 일으켜 결과적으로 경도(stiffness)의 증가, 열에 대한 안정성의 감소, 단백질 분해 소화에 대한 저항성 증가 등을 일으킨다[44, 49, 50]. 그리고 AGEs에 의해 세포 외 기질의 구성 또한 변화하게 된다. 세포 외 기질 단백질, 특히 fibronectin, types III, IV와 VI collagen 그리고 laminin 등의 발현이 증가하는데, 이것은 TGF- β 와 connective tissue growth factor와 같은 profibrotic 시토카인들의 증가를 통해 조절된다[44, 51, 52].

당뇨병성 신병증환자에서 AGEs는 혈청과 조직에서 증가되어 있으며[53], 실험적인 당뇨모델에서 immunohistochemistry 시행 시 사구체에 침착되어 있는 것을 볼 수 있다[54]. AGE는 신장에서도 마찬가지로 collagen 등과의 결합을 통하여 분해에 저항하고 기질의 정상적인 결합을 방해하여 경화병변을 만들고 시토카인과 반응성 산소종 등을 통한 여러 다양한 기전으로 신손상 및 이의 진행을 유도한다[36, 37]. 정상적인 실험동물에서 AGE를 정맥투여하면 사구체비대, GBM의 비후, 혈관관부위의 경화, 알부민뇨 등의 소견을 보이고[55] type IV collagen의 α 1 chain과 laminin β 1 chain에 대한 mRNA, 그리고 TGF- β 에 대한 mRNA의 표현이 증가한다[56, 57]. 따라서 AGE도 당뇨병성 신병증에서 사구체 세포와 사구체 기저막의 손상과 단백뇨의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다[52, 58]. 실험 당뇨 동물에서의 AGE 합성 억제제인 aminoguanidine의 투여는 AGE 침착을 억제하며 mesangial 기질의 확장과 알부민뇨를 억제하나 GBM의 비후를 억제하는 작용에 대해서는 일정하지 않았다[54]. 이 밖에도 ALT-711 (Alagebrium), ALT-946 및 *N*-phenacylthiazolium bromide (PTB) 등의 AGE를 억제하는 새로운 약물들이 최근에 시도되고 있다[44].

2. 혈류역학적 변화

당뇨병 환자에서 혈류역학적 장애는 동맥고혈압, 사구체 내 고혈압과 이에 따른 사구체 과여과로 나타난다.

1) 고혈압

당뇨병 환자에서 미세알부민뇨가 나타나고 사구체 여과율이 감소하기 이전에 고혈압이 나타나므로 임상적 당뇨병성 신병증을 가진 환자는 대개 고혈압을 동반하고 있다. 또한, 고혈압은 신손상을 유발하고 악화시킬 뿐 아니라, 만성 신부전으로 진행하는데 중요한 요인이므로 당뇨병 환자에서 고혈압과 당뇨병성 신병증은 깊은 연관성이 있다[4,6]. 초기 단백뇨가 없는 제1형과 제2형 당뇨병환자에서 혈압이 높은 환자군에서 단백뇨의 발생과 신기능의 저하, 즉, 신병증의 발생빈도가 증가한다[59]. 또한, 고혈압이 있는 제1형과 제2형 당뇨병환자에서 약제종류에 상관없이 혈압을 낮추었을 때, 단백뇨의 발생과 신기능의 저하가 현저하게 감소하므로, 고혈압과 당뇨병성 신병증은 깊은 연관성이 있다[60, 61].

2) 사구체 내 혈류역학적 변화

신 혈류역학적 변화는 비교적 당뇨병 초기부터 나타나며 당뇨병성 신병증의 발생과 진행에 중요한 역할을 한다[62]. 당뇨병에서 수입과 수출 세동맥의 확장을 볼 수 있는데, 특히 수입 세동맥의 확장이 더 심하여 사구체 내 여과압력이 증가하여 과여과가 초래되는, 사구체 내 혈류의 자가조절의 손상을 볼 수 있다[62, 63]. 이러한 변화는 고혈당 자체 외에도 혈관 수축·이완 물질과 이에 대한 혈관의 반응도, 여러 세포카인, 단백질이 등이 관여한다[63].

이러한 사구체 내 혈류역학적 변화가 과여과를 통하여 사구체 경화병변을 유발하는 기전은 우선 압력에 의한 기계적 신장(mechanical stretch)의 영향으로 설명하고 있다[63, 64]. 배양실험에서 사구체

간질세포에 대한 기계적 신장은 세포카인의 유도, 사구체 간질세포의 증식 및 collagen, fibronectin 등 세포 외 기질의 생산을 증가시키며 특히 고농도의 당이 있는 상태에서 뚜렷하다[65, 66]. 그리고 vascular permeability factor (VPF)의 생성을 유발하여 사구체여과를 증가시킨다[67]. 또한, MCP-1이나 ICAM-1 등의 염증유발인자들을 활성화시켜 염증에 의한 사구체 손상을 매개한다[68]. 사구체 내 고혈압에 의한 기계적 신장은 사구체 모세혈관의 바깥에 있는 족세포에도 가해지는데, 지속적인 기계적 신장은 족세포의 세포사멸에 의한 감소와 GBM과의 접촉능력 감소에 의한 탈락을 초래한다[69-72].

3. Renin-angiotensin-aldosterone 계 (Fig. 4)

안지오텐신 II가 신 손상에 관여하는 기전은 전신 동맥혈압의 증가, 사구체 내 동맥혈압 증가, 또는 간질의 혈류역학적 변화 등에 의한 신장 소동맥 및 모세혈관의 손상과 같은 혈류역학적 기전과, 성장인자의 유도, 원발암유전자(protooncogene) 발현의 증가, 성장반응의 변화, 염증 관련 혹은 섬유화 관련 세포카인의 증가, 산화 스트레스 등의 비 혈류역학적 기전으로 나누어 설명할 수 있다[73-76].

혈류역학적으로 안지오텐신 II는 특히 사구체의 수출 세동맥을 수축하기 때문에 체내 안지오텐신 II의 효과가 커지면 혈류역학적으로 사구체 내 여과압이 증가하여 과여과가 초래된다[62, 63]. 비 혈류역학적 기전으로는, 세포 외 기질을 증가시키고 섬유화과정을 유발하는 성장인자, 예를 들면, TGF β 의 유도, 염증 관련 혹은 섬유화 관련 세포카인의 증가, 여과율을 증가시키는 VEGF의 유도, 세포주기변화에 의한 세포비대, 산화 스트레스 등이 사구체 혹은 사구체 세포에서 안지오텐신 II에 의해 유발된다[63, 77]. 제1형과 2형 당뇨병 환자에서 안지오텐신 전환 효소 억제제나 수용체 차단제가 미세알부민뇨에서 현성 단백뇨로 진행하는 것을 예방하고 신부전으로

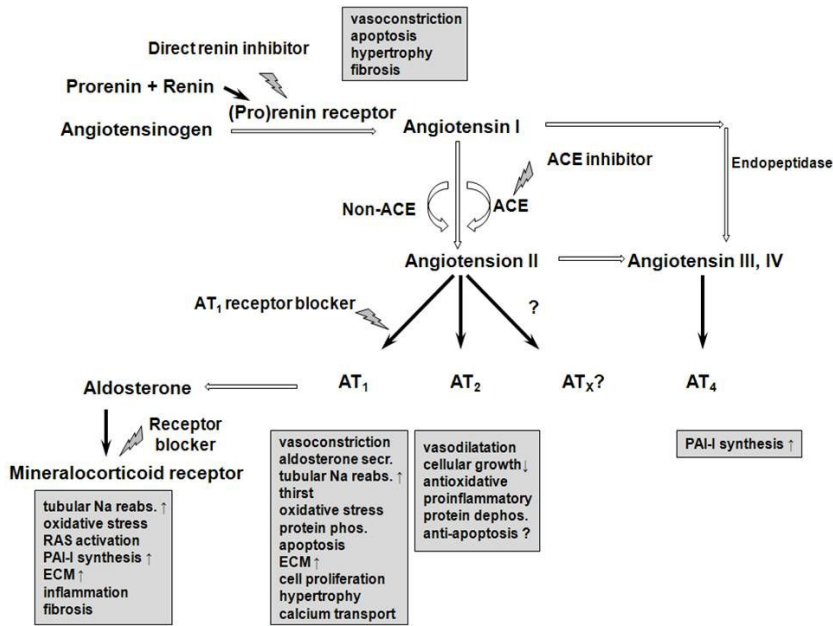


Fig. 4. Activation of renin-angiotensin-aldosterone (RAS) system with pathologic outcomes and therapeutic modalities. Abbreviations: ACE, angiotensin converting enzyme; AT, angiotensin; ECM, extracellular matrix; PAI-I, plasminogen activator inhibitor type-1.

의 진행을 억제한다는 사실은 잘 알려져 있다[78-81]. 실험적 당뇨병 신경증에서도 단백뇨와 신손상의 진행을 억제시킨다[82, 83].

안지오텐신 II 생성초기에 매우 중요한 역할을 하는 prorenin과 renin은 그 역할이 안지오텐신 II를 통하여 나타나는 것으로 알려졌으나, 이외에 직접 안지오텐신 II와 관련 없이 수용체를 통하여 나타나기도 한다[84]. Prorenin 수용체를 과다 발현시킨 동물은 고혈압, 알도스테론 증가, 신장 수질의 cyclooxygenase-2 표현이 증가하며[85], 실험적 당뇨병 모델에서 decoy peptide로 prorenin 수용체의 결합을 억제하면 신경증이 예방된다는 사실은[86] prorenin의 억제가 당뇨병성 신경증의 예방약으로 응용할 수 있을 것이다. 당뇨병 환자는 정상인에 비해 낮은 renin과 높은 prorenin 수치를 보인다. 또한, prorenin 수치가 높을수록 신경증을 포함한 혈관합병증의 발생위험성이 더 높다[87, 88]. 최근에 renin 억제제인 aliskiren을 제2형 당뇨병 환자에게 투여한 임

상연구에서 혈압과는 관련이 없이[89], 또는, 혈압도 같이 낮추면서 단백뇨를 감소시킴을 보고하였다[90]. 이는 다른 안지오텐신 II 수용체 억제제를 투여하면 부가적인 단백뇨의 감소를 볼 수 있다[90].

알도스테론(aldosterone)은 전형적인 역할인 염분대사 및 체액량 조절기전과 무관하게, 직접 조직의 국소적 허혈을 유발하고 염증반응 및 세포사멸을 활성화시킴으로써 조직 내 산화 스트레스의 악화 및 섬유화를 유발한다[91, 92]. 따라서 이의 억제가 신장손상을 억제시킬 수 있을 것이다. 당뇨병성 신경증에서 알도스테론에 대한 연구는, 동물실험에서는 streptozotocin에 의해 유발된 1형 당뇨병모델 및 OLETF rat 등의 2형 당뇨병모델에서 모두 알도스테론 차단제인 spironolactone을 사용하여 단백뇨가 감소하고 신조직의 섬유화의 감소와 함께 신장조직의 염증세포의 침윤, TGFβ1, PAI-1 활성도의 감소와 collagen 합성이 감소한다[93, 94]. 1형 및 2형 당뇨병환자를 대상으로 한 전향적인 연구에서도 단백

노 감소효과가 보고된 바 있다[95, 96]. 알도스테론의 수용체인 mineralocorticoid receptor (MR)의 길항제인 eplerenone은 제2형 당뇨병 동물모델에서 알부민뇨와 신기능, 사구체경화증을 감소시키고[97], 당뇨병환자에서는 심근관류를 호전시킨다[98].

4. 신호전달체계(Signal transduction pathway)

1) DAG-PKC 경로

포도당 대사가 증가하면 diacylglycerol (DAG)의 합성이 증가하고 PKC의 활성화가 증가한다. DAG가 증가하면 PKC의 몇몇 이성체가 활성화되는데, PKC β 가 혈관, 망막, 신장에서 주로 발현되는 형태이다[62, 63, 77]. 활성화된 DAG-PKC 체계로 인하여 혈관세포는 투과성, 수축력, 세포 외 기질의 합성, 성장, 혈관형성, cytokine의 작용, 백혈구의 접착 등에 변화를 일으키는데 이러한 변화들은 특히 당뇨병에서의 중요병태생리학적 소견들이다[99].

사구체에 대한 연구를 살펴보면, 실험당뇨병백서의 사구체를 분리하여 PKC α 과 β I isoform 활성화와 transforming growth factor- β (TGF- β) 표현증가를 통한 ECM 성분의 증가를 설명하였고 [62, 63, 77, 100, 101] Haneda 등[102]은 PKC를 통한 MAPK cascade의 활성화를 증명하였다. 당뇨병성 신증에서 관찰할 수 있는 혈액학적인 사구체여과율의 증가를 신호전달체계의 활성화로도 설명할 수 있는데 DAG-sensitive PKC pathway를 통하여 안지오텐신 II의 수출 세동맥에 대한 수축작용을 증가시키고[103], eicosanoids 중 혈관을 확장시키는 prostanoids 성분의 생성이 증가하며[104] 혈관간세포에서의 iNOS의 표현이 증가함으로써[105] 사구체여과율이 증가하여 단백뇨를 유발할 수 있다. 또한, 당뇨병 신장의 PKC는 증가하고 PKC β 의 길항제인 LY333531를 당뇨병 흰쥐에 투여하면 사구체 과여과, 알부민뇨, 신장의 TGF β 과발현 등을 개선시키므로[101, 106] PKC가 당뇨병성 신병증의 매개

인자로서 중요하다. 사구체 족세포에서도 여러종류의 PKC isoform을 지니며 배양 시에도 표현된다 [107]. 당뇨병상태에서는 혈관간세포와 유사하게 신호전달체계의 활성화를 통한 당과 TGF- β , VEGF 등에 의하여 ECM성분의 변화와 함께 투과성의 증가를 관찰할 수 있으며, 성장인자(growth factors) 등의 이차적 과정을 통한 혈관간세포의 증식과 혈관간기질의 증가를 통하여 사구체경화증으로 진행할 수 있다[108].

2) PI3-K 경로

혈당을 낮추는 인슐린은 혈관과 세포기능을 조절하는 기능을 가지고 있다. 인슐린이 수용체에 결합하면 수용체의 세포 내 domain의 tyrosine의 자가인산화가 일어나면서 인슐린수용체기질(insulin receptor substrate; IRS-1, IRS-2)가 인산화된다. 이러한 과정은 하위 과정인 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K), protein kinase B (PKB/*akt*), p70 ribosomal protein S6 kinase, MAPK 등의 활성화를 유발한다[109-111].

활성화된 PKB는 I κ B kinase를 통하여 변성된 I κ B를 통하여 NF κ B의 anti-apoptotic 효과가 나타나도록 하며, *c-myc* 유전자 표현을 증가시켜 apoptosis (세포사멸) 유도를 감소시키거나 *Bad*를 인산화시키거나 *Bcl-2* 표현 증가를 통하여 anti-apoptotic 효과가 나타나도록 한다[111, 112]. 따라서 일부 배양세포에서 oxidative 또는 osmotic stress를 주었을 때 발생하는 apoptosis는 인슐린 투여를 통한 PI3-K와 PKB의 활성화를 통하여 예방할 수 있다 [113]. 또한, 당뇨병과 관련하여 PKB/*akt*는 glucose transporter GLUT4를 인슐린에 반응하여 세포막으로 이동시키고[114], laminin 등의 단백전사를 억제하는 eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) binding protein, 4E-BP의 인슐린에 의한 인산화에 필요하므로 일부 ECM의 변화를 설명할 수 있다[115].

3) MAPK 경로

MAPK 경로는 인슐린과 인슐린수용체의 결합이나 안지오텐신 II와 안지오텐신 II의 결합, 이외 endothelin 등의 씨토키인과 수용체 결합 등에 의해 유도된 PKC에 의해 활성화된다. 적어도 3가지 (ERKs; ERK1 and ERK2, JNK, p38)의 세포 외 kinase가 여기에 속하는데, ERKs는 씨토키인에 의해, JNK나 p38는 스트레스나 염증에 의해 주로 활성화되며, 당뇨환경에서는 혈류역학적 변화, ECM의 증가, 세포증가 등을 유발한다[116].

당뇨병성 신병증 동물모델이나 사구체 세포배양에서 ERKs와 p38MAPK가 고농도 당, 기계적 신장, 안지오텐신 II 등에 의해 활성화된다[102, 117-119]. 당뇨병성 신병증 환자에서도 사구체와 세뇨관간질에서 인산화된 ERK와 p38MAPK나 이들 MAPK 관련 mRNA의 증가를 관찰할 수 있다[120, 121].

5. 씨토키인 (Cytokines)

당뇨병성 신장합병증의 발생기전에 있어서 여러 씨토키인의 역할은 복잡한 네트워크를 이루면서 서로 관련되어 있다(Table 2)[31, 33, 34, 63, 77, 122]. 이중 연구가 많이 이루어진 씨토키인에 대해서 설명하고자 한다.

1) 전환 성장 인자 (transforming growth factor- β , TGF- β)

TGF- β 는 세포 증식과 분화, 세포 외 기질의 생산과 integrin 수용체를 조절하는 등 다양한 기능을 지닌 단백질이다. TGF- β 는 신질환의 동물모델과 사람의 만성 신질환에서 손상받은 신장에 축적되는 씨토키인으로, 메산지움 세포의 비대, 세포 외 기질의 생산 증가, GBM의 비후 등을 일으켜 세포간질의 섬유화와 사구체 경화증을 유발한다[123]. 이러한 소견들은 당뇨병성 신병증과 거의 유사하며 실제 TGF- β 가 당뇨병성 신병증의 병리학적 병태생리

에 매우 중요하다[122].

당뇨병 환자와 동물모델의 신장 내 TGF- β 가 증가하고, 고포도당에 의해서 혈관간세포의 TGF- β mRNA 표현과 단백질 합성이 증가하며[124, 125], 항 TGF- β 항체는 고포도당에 의한 세포 외 기질 단백질 합성을 억제하고 나아가 실험적 당뇨의 당뇨병성 신병증을 완화시킨다는 점은[126], TGF- β 가 당뇨병성 신병증의 중요한 매개 인자라는 증거다.

2) 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)

VEGF는 내피세포의 증식과 분화를 촉진하고 혈관의 투과성을 증가시키며, 혈관내피세포 의존적인 혈관이완을 매개하고 혈관의 생성에 중요한 역할을 하는 대표적인 성장인자이다[127]. VEGF 및 수용체는 정상 신장에서도 사구체 및 세뇨관에서 발현되는데, 사구체 내에서 VEGF의 주요 생산원은 사구체 족세포로서, 인근한 모세혈관 내부의 내피세포의 VEGF-R2 수용체에 작용하여 사구체 여과에 매우 중요한 역할을 한다[128]. 그러나 당뇨병 환경에서는 혈관조직의 생성유지와는 반대되는 여과율의 변

Table 2. Growth Factors, Chemokines, and Vasoactive Substances Implicated in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy

Growth factors/cytokines	
Transforming growth factor-beta (TGF- β)	
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	
Platelet-derived growth factor-B (PDGF-B)	
Connective tissue growth factor (CTGF)	
Insulin-like growth factor-I (IGF-I)	
Hepatocyte growth factor (HGF)	
Bone morphogenic protein-7 (BMP-7)	
Chemokines	
Interleukin-8 (IL-8)	
Monocyte chemotactic peptide- 1 (MCP-1)	
RANTES	
Vasoactive substances	
Angiotensin II (Ang II)	
Endothelin-1 (ET-1)	
Prostanoids (for example, thromboxane)	

화가 나타난다. 당뇨병 동물모델에서는 초기에 사구체에서의 VEGF 및 수용체의 발현이 현저히 증가하며[129, 130], 고포도당, 당화알부민, 안지오텐신 II로 배양된 사구체 족세포를 자극하면 VEGF의 발현이 증가한다[131]. VEGF에 대한 항체를 실험적 당뇨병 모델에 투여하면 당뇨병에 의한 사구체 여과율의 증가, 신비대, 알부민뇨의 증가 및 GBM 두께의 증가가 소실된다[132-134]. 또한, 안지오텐신 II 수용체 억제제, 후기 당화합 최종생성물 억제제, 항산화제 및 알파-리포산 등을 투여하면, 당뇨에 의한 신장 내 VEGF의 증가가 억제된다[130, 135, 136].

3) 단핵구화학주성단백-1 (monocyte chemoattractant protein, MCP-1)

MCP-1은 대표적인 염증성 세포카인으로 CCR2 수용체를 통하여 단핵구나 대식세포를 활성화시키고 염증부위로 소집하는 기능을 가진 chemokine이다. 신장에서도 MCP-1은 단핵구나 대식세포를 활성화시켜 염증부위로 유도하고, 유착 분자의 발현을 촉진하고, 다른 세포카인들의 발현을 증가시켜서 신손상을 야기한다. 그러나 염증반응 이외에도 ECM 증가나 섬유화 등의 비염증성 변화도 일으킨다[137]. 미세단백뇨가 있는 당뇨병 환자의 혈중 MCP-1 농도가 비당뇨대조군이나 미세단백뇨가 없는 당뇨병 환자에 비하여 높고 알부민뇨 배설량 및 당화혈색소와 상관관계가 있다[138, 139]. 실험적 당뇨병 모델의 사구체에서 MCP-1의 발현이 증가하고, MCP-1이 결핍된 생쥐에서 당뇨병에 의한 알부민뇨의 증가, 신경화 및 대식세포의 축적, 섬유화 등이 억제되며[140, 141]. 사구체 족세포를 고포도당 및 후기 당화합물로 자극하면 MCP-1이 증가한다[142]. 또한 TGF- β 및 종양괴사인자로 자극하면 신세포에서의 MCP-1 생산이 현저히 증가하며, 또한, TGF- β 에 의하여 자극된 MCP-1은 사구체 족세포의 CCR2 수용체를 직접 자극하여 세포의 운동성, 액틴 세포골격의 재배열 및 알부민 투과성을 증가시킨다[143].

6. 산화 스트레스

고포도당은 활성 산소의 생성을 증가시킬 뿐 아니라 항산화 효소를 당화시킴으로써 항산화 활성을 저하시키기 때문에 산화 스트레스를 유발한다. 또한, AGE도 세포막의 수용체와 결합하여 세포 내 신호전달체계를 활성화시켜 free radical를 생성하고 관련유전자를 활성화시킨다. 미토콘드리아에서 ATP를 생성하는 과정에서 포도당과 다른 기질들을 대사시키는 데는 산소가 필수적이다[33, 62, 144]. 정상적인 산화인산화과정에서 소모되는 전체 산소의 0.4-4% 정도는 free radical superoxide (O_2^-)로 전환된다. 미토콘드리아에서 O_2^- 는 항산화효소인 superoxide dismutase (SOD)에 의해 빠르게 과산화수소 (H_2O_2)로 전환된다. 과산화수소는 glutathione peroxidase에 의해 물과 산소로 전환되거나 peroxisome 내의 catalase에 의해 무독화된다. 그러나 Cu나 Fe와 같은 reduced transition metal이 존재하는 경우에는 OH radical로 전환되어 산화 스트레스를 초래한다[144].

실험적 당뇨병 모델에서는 산화 스트레스가 당뇨병성 신병증을 일으키는 매개 인자로 여겨지는 증거는 다음과 같다. 첫째, 산화성 스트레스의 지표인 지질과산화나 산화 핵산 등이 당뇨병을 유발한 실험동물의 혈중, 요중 및 신조직에서 증가한다. 둘째, 고포도당은 분리된 사구체와 배양된 사구체 간질세포와 족세포의 산화 스트레스를 증가시킨다. 셋째, 항산화제 투여가 고포도당에 의한 TGF- β 1과 세포외 기질 합성 증가를 의미있게 억제하고 실험적 당뇨병모델에서 당뇨병성 신병증의 기능적, 구조적 이상을 억제한다[33, 62, 145-148].

요 약

당뇨병성 신병증은 최근 우리나라를 포함한 서구 사회에서는 만성 신부전의 가장 많은 원인 중 하나

이며, 꾸준히 증가추세이다. 조직학적으로는, 사구체, 세뇨관질, 소동맥 등 신장의 주요 부위에 병변이 나타나는데, 특징적으로 사구체 기저막의 비후와 족세포의 변화와 함께 사구체 경화, 소동맥의 유리질 경화와 세뇨관질 부위에 섬유화 등이 나타난다. 당뇨병성 신병증은 혈액학적 인자들과 대사성 인자들 간의 복잡한 상호작용의 결과로 일어난다. 고혈당은 혈류역학적 요소로 고혈압과 함께 사구체내압의 증가와 혈관활성물질의 활성화에 함께, 비혈역학적 경로들, 예를 들면, 후기 당화합 최종생성물 생성, 세포 내 신호전달체계와 물질, 시토키인, 산화 스트레스 등 다양한 원인들을 활성화시킨다. 이러한 대사적, 혈류역학적인 인자들은 신장의 알부민 투과성을 증가시키고 세포 외 기질의 축적을 일으키며 결과적으로 증가된 단백질, 사구체경화와 세뇨관간질의 섬유화를 일으키게 된다.

감사의 글

이 논문은 2007년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(R01-2007-000-20856-0).

References

- 1) US Renal Data System: USRDS 2008 Annual Data Report. Bethesda MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2007.
- 2) Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1824-33.
- 3) ESRD Registry Committee, Korean Society of Nephrology. Current renal replacement therapy in Korea. *Korean J Nephrol (Abstract)* 2007;26:459-81.
- 4) Ha T-S. Diabetic nephropathy in childhood and adolescence (I): Clinical features. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2009;13:1-13.
- 5) Taft JL, Billson VR, Nankervis A, Kincaid-Smith P, Martin FIR. A clinical-histological study of individuals with diabetes mellitus and proteinuria. *Diabet Med* 1990;7:215-21.
- 6) Parving H-H, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM ed. *The Kidney*. WB Saunders, Philadelphia, PA: 2008; 1265-98.
- 7) Mauer SM, Steffes MW, Connett J, Najarian JS, Sutherland DE, Barbosa J. The development of lesions in the glomerular basement membrane and mesangium after transplantation of normal kidneys to diabetic patients. *Diabetes* 1983;32:948-52.
- 8) Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984;74:1143-55.
- 9) Hayashi H, Karasawa R, Inn H, Saitou T, Ueno M, Nishi S, et al. An electron microscopic study of glomeruli in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992;41:749-57.
- 10) Østerby R. Morphometric studies of the peripheral glomerular basement membrane in early juvenile diabetes. I. Development of initial basement membrane thickening. *Diabetologia* 1972;8:84-92.
- 11) Østerby R. Early phases in the development of diabetic glomerulopathy. *Acta Med Scand Suppl* 1974;574:3-82.
- 12) O'Connor AS, Schelling JR. Diabetes and the kidney. *Am J Kidney Dis* 2005;46:766-73.
- 13) Fioretto P, Steffes MW, Mauer M. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes* 1994;43:1358-64.
- 14) Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007;27:195-207.
- 15) Nishi S, Ueno M, Hisaki S, Iino N, Iguchi S, Oyama Y, et al. Ultrastructural characteristics of diabetic nephropathy. *Med Electron Microsc* 2000;33:65-73.
- 16) Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions

- in glomeruli of kidney. *Am J Pathol* 1936;12:83-97.
- 17) Glick AD, Jacobson HR, Haralson MA. Mesangial deposition of type I collagen in human glomerulosclerosis. *Hum Pathol* 1992;23:1373-9.
 - 18) Makino H, Shikata K, Wieslander J, Wada J, Kashihara N, Yoshioka K, et al. Localization of fibril/microfibril and basement membrane collagens in diabetic glomerulosclerosis in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1994;11:304-11.
 - 19) Imai N, Nishi S, Suzuki Y, Karasawa R, Ueno M, Shimada H, et al. Histological localization of advanced glycosylation end products in the progression of diabetic nephropathy. *Nephron* 1997; 76:153-60.
 - 20) Shioi A, Fujimoto T. Disorganization process in the development of diabetic nodular glomerulosclerosis. *Tohoku J Exp Med* 1989;159:257-75.
 - 21) Murussi M, Baglio P, Gross JL, Silveiro SP. Risk factors for microalbuminuria and macroalbuminuria in type 2 diabetic patients: a 9-year follow-up study. *Diabetes Care* 2002;25:1101-3.
 - 22) Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, Bernardi M, Leutner M, Boldorini R, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002;39:713-20.
 - 23) Hong D, Zheng T, Jia-qing S, Jian W, Zhi-hong L, Lei-shi L. Nodular glomerular lesion: a later stage of diabetic nephropathy? *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:189-95.
 - 24) Ueno M, Imai N, Nishi S, Arakawa M. Diabetic capsular drop, fibrin cap, and the other exudative lesions (in Japanese). *Nippon Rinsho Suppl* 1997;17:213-6.
 - 25) Farquhar MG, Hopper J, Moon HD. Diabetic glomerulosclerosis: electron and light microscopic studies. *Am J Pathol* 1959;35:721-35.
 - 26) Bader R, Bader H, Grund KE, Mackensen-Haen S, Christ H, Bohle A. Structure and function of the kidney in diabetic glomerulosclerosis. Correlations between morphological and functional parameters. *Pathol Res Pract* 1980;167:204-16.
 - 27) Giordano C, De Santo NG, Lamendola MG, Capodicasa G. The genesis of the Armanni-Ebstein lesion in diabetic nephropathy. *J Diabet Complications* 1987;1:2-3.
 - 28) Kaneda K, Sakata N, Takebayashi S. Mitochondrial enlargement and basement membrane thickening of renal proximal tubules, possible initiators of microalbuminuria in non-insulindependent diabetics (NIDDM). *Acta Pathol Jpn* 1992; 42:793-9.
 - 29) Ditscherlein G. Renal histopathology in hypertensive diabetic patients. *Hypertension* 1985;7: 1129-32.
 - 30) Boeri D, Derchi LE, Martinoli C, Simoni G, Sampietro L, Storace D, et al. Intrarenal arteriosclerosis and impairment of kidney function in NIDDM subjects. *Diabetologia* 1998;41:121-4.
 - 31) Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001;44:1957-72.
 - 32) Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986;77:1925-30.
 - 33) Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813-20.
 - 34) Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-25.
 - 35) Higgins PJ, Bunn HF. Kinetic analysis of non-enzymatic glycosylation of hemoglobin. *J Biol Chem* 1981;256:5204-8.
 - 36) Vlassara H, Bucala R, Striker L. Pathogenic effects of advanced glycosylation: Biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest* 1994;70:138-51.
 - 37) Makino H, Shikata K, Kushiro M, Hironaka K, Yamasaki Y, Sugimoto H, et al. Roles of advanced glycation end-products in the progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(5 Suppl):76-80.
 - 38) Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987;316:599-606.

- 39) Dunlop M. Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000;Suppl.77:S3-S12.
- 40) Passariello N, Sepe J, Marrazzo G, De Cicco A, Peluso A, Pisano MC, et al. Effect of aldose reductase inhibitor (tolrestat) on urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in IDDM subjects with nephropathy. *Diabetes Care* 1993;16:789-95.
- 41) Srivastava SK, Ramana KV, Bhatnagar A. Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options. *Endocr Rev* 2005;26:380-92.
- 42) Srinivasan V, Sandhya N, Sampathkumar R, Farooq S, Mohan V, Balasubramanyam M. Glutamine fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT) gene expression and activity in patients with type 2 diabetes: inter-relationships with hyperglycaemia and oxidative stress. *Clin Biochem* 2007;40:952-7.
- 43) Cooksey RC, Hebert Jr LF, Zhu JH, Wofford P, Garvey WT, McClain DA. Mechanism of hexosamine-induced insulin resistance in transgenic mice overexpressing glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase: decreased glucose transporter GLUT4 translocation and reversal by treatment with thiazolidinedione. *Endocrinology* 1999;140:1151-7.
- 44) Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F645-F59.
- 45) McRobert EA, Gallicchio M, Jerums G, Cooper ME, Bach LA. The amino-terminal domains of the ezrin, radixin, and moesin (ERM) proteins bind advanced glycation end products, an interaction that may play a role in the development of diabetic complications. *J Biol Chem* 2003;278:25783-9.
- 46) Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006;114:597-605.
- 47) Schiekofer S, Andrassy M, Chen J, Rudofsky G, Schneider J, Wendt T, et al. Acute hyperglycemia causes intracellular formation of CML and activation of ras, p42/44MAPK, and nuclear factor κ B in PBMCs. *Diabetes* 2003;52:621-33.
- 48) Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994;269:9889-97.
- 49) Silbiger S, Crowley S, Shan Z, Brownlee M, Satriano J, Schlondorff D. Nonenzymatic glycation of mesangial matrix and prolonged exposure of mesangial matrix to elevated glucose reduces collagen synthesis and proteoglycan charge. *Kidney Int* 1993;43:853-64.
- 50) Mott JD, Khalifah RG, Nagase H, Shield CF 3rd, Hudson JK, Hudson BG. Nonenzymatic glycation of type IV collagen and matrix metalloproteinase susceptibility. *Kidney Int* 1997;52:1302-12.
- 51) Throckmorton DC, Brogden AP, Min B, Rasmussen H, Kashgarian M. PDGF and TGF- β mediate collagen production by mesangial cells exposed to advanced glycosylation end products. *Kidney Int* 1995;48:111-7.
- 52) Forbes JM, Cooper ME, Oldfield MD, Thomas MC. Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(Suppl 3):S254-S8.
- 53) Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991;325:836-42.
- 54) Soulis-Liparota T, Cooper M, Papazoglou D, Clarke B, Jerums G. Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescence in streptozocin-induced diabetic rat. *Diabetes* 1991;40:1328-34.
- 55) Vlassara H, Striker LJ, Teichberg S, Fuh H, Li YM, Steffes M. Advanced glycosylation endproducts induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:11704-18.
- 56) Yang CW, Vlassara H, Striker GE, Striker LJ. Administration of AGEs in vivo induces genes implicated in diabetic glomerulosclerosis. *Kidney*

- Int 1995;47(49 Suppl):S55-8.
- 57) Striker LJ, Striker GE. Administration of AGEs in vivo induces extracellular matrix gene expression. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(5 Suppl):62-5.
 - 58) Ha T-S. Researches on the pathophysiology of proteinuria in diabetic nephropathy. *Korean J Pediatr* 1998;41(Suppl 1):S69-S74.
 - 59) Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004;328:1105-9.
 - 60) Parving H-H, Anderson AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;1:1175-79.
 - 61) Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med* 2003;254:45-66.
 - 62) Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest* 2004;34:785-96.
 - 63) Giunti S, Barit D, Cooper ME. Mechanisms of diabetic nephropathy: role of hypertension. *Hypertension* 2006;48:519-26.
 - 64) Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23:194-9.
 - 65) Harris RC, Haralson MA, Badr KF. Continuous stretch-relaxation in culture alters rat mesangial cell morphology, growth characteristics, and metabolic activity. *Lab Invest* 1992;66:548-54.
 - 66) Cortes P, Zhao X, Riser BL, Narins RG. Role of glomerular mechanical strain in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1997;51:57-68.
 - 67) Gruden G, Thomas S, Burt D, Lane S, Chusney G, Sacks S, et al. Mechanical stretch induces vascular permeability factor in human mesangial cells: Mechanisms of signal transduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:12112-6.
 - 68) Sugimoto H, Shikata K, Hirata K, Akiyama K, Matsuda M, Kushiro M, et al. Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in diabetic rat glomeruli: glomerular hyperfiltration is a potential mechanism of ICAM-1 upregulation. *Diabetes* 1997;46:2075-81.
 - 69) Petermann AT, Hiromura K, Blonski M, Pippin J, Monkawa T, Durvasula R, et al. Mechanical stress reduces podocyte proliferation in vitro. *Kidney Int* 2002;61:40-50.
 - 70) Kriz W, Hackenthal E, Nobiling R, Sakai T, Elger M, Hahnel B. A role for podocytes to counteract capillary wall distension. *Kidney Int* 1994;45:369-76.
 - 71) Endlich N, Kress KR, Reiser J, Uttenweiler D, Kriz W, Mundel P, et al. Podocytes respond to mechanical stress in vitro. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:413-22.
 - 72) Dessapt C, Baradez MO, Hayward A, Dei Cas A, Thomas SM, Viberti G, et al. Mechanical forces and TGF β 1 reduce podocyte adhesion through α 3 β 1 integrin downregulation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2645-55.
 - 73) Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, Lombardi D, Pritzl P, Floege J, et al. Renal injury from angiotensin II mediated hypertension. *Hypertension* 1992;19:464-74.
 - 74) Anderson S. Physiologic actions and molecular expression of the renin-angiotensin system in the diabetic rat. *Miner Electrolyte Metab* 1998;24:406-11.
 - 75) Klahr S, Morrissey J. Angiotensin II and gene expression in the kidney. *Am J Kidney Dis* 1998;31:171-6.
 - 76) Haugen EN, Croatt AJ, Nath CA. Angiotensin II induces renal oxidant stress in vivo and heme oxygenase-1 in vivo and in vitro. *Kidney Int* 2000;58:144-52.
 - 77) Cooper ME, Jerums G, Gilbert RE. Diabetic vascular complications. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:770-5.
 - 78) Cooper ME. Renal protection and ACE inhibition in microalbuminuric type I and type II diabetic patients. *J Hypertens* 1996;14:S11-4.
 - 79) ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angio-

- tensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
- 80) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- 81) Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, Lasaridis AN. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008;21:922-9.
- 82) Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Brenner B. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986;77:1925-30.
- 83) Gilbert RE, Cox A, Wu LL, Allen TJ, Hulthen UL, Jerums G, et al. Expression of transforming growth factor- β 1 and type IV collagen in the renal tubulointerstitium in experimental diabetes: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetes* 1998;47:414-22.
- 84) Nguyen G, Danser AH. Prorenin and (pro)renin receptor: a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents. *Exp Physiol* 2008;93:557-63.
- 85) Danser AH. Novel drugs targeting hypertension: renin inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:105-11.
- 86) Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Suzuki F, Nakagawa T, Tada Y, et al. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004;114:1128-35.
- 87) Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M. Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of micro-vascular complications. *N Engl J Med* 1985;312:1412-7.
- 88) Deinum J, Rønne B, Mathiesen E, Derkx FH, Hop WC, Schalekamp MA. Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:1006-10.
- 89) Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
- 90) Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, Juhl T, Tarnow L, Stehouwer CD, et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int* 2008;73:1419-25.
- 91) Sun Y, Zhang J, Lu L, Chen SS, Quinn MT, Weber KT. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart : role of oxidative stress. *Am J Pathol* 2002;161:1773-81.
- 92) Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996;98:1063-8.
- 93) Fujisawa G, Okada K, Muto S, Fujita N, Itabashi N, Kusano E, et al. Spironolactone prevents early renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kidney Int* 2004;66:1493-1502.
- 94) Han SY, Kim CH, Kim HS, Jee YH, Song HK, Lee MH, et al. Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1362-72.
- 95) Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006;70:536-42.
- 96) Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41:64-8.
- 97) Kang YS, Ko GJ, Lee MH, Song HK, Han SY, Han KH, et al. Effect of eplerenone, enalapril and their combination treatment on diabetic nephropathy in type II diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:73-84.
- 98) Joffe HV, Kwong RY, Gerhard-Herman MD, Rice C, Feldman K, Adler GK. Beneficial effects

- of eplerenone versus hydrochlorothiazide on coronary circulatory function in patients with diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2552-8.
- 99) Nishizuka Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science* 1992;258:607-14.
- 100) Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47: 859-66.
- 101) Koya D, Jirousek MR, Lin Y-W, Ishii H, Kuboki K, King GL. Characterization of protein kinase C β isoform activation on the gene expression of transforming growth factor- β , extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest* 1997;100:115-26.
- 102) Haneda M, Araki S, Togawa M, Sugimoto T, Isono M, Kikkawa R, et al. Mitogen-activated protein kinase cascade is activated in glomeruli of diabetic rats and glomerular mesangial cells cultured under high glucose conditions. *Diabetes* 1997;46:847-53.
- 103) Ruan X, Arendshort WJ. Role of protein kinase C in angiotensin II-induced renal vasoconstriction in genetically hypertensive rats. *Am J Physiol* 1996;270:F945-F52.
- 104) Perico N, Benigni A, Gabanelli M, Piccinelli A, Rog M, De Riva C, et al. Atrial natriuretic peptide and prostacyclin synergistically mediate hyperfiltration and hyperperfusion of diabetic rats. *Diabetes* 1992;41:533-8.
- 105) Sharma K, Danoff TM, DePiero A, Ziyadeh FN. Enhanced expression of inducible nitric oxide synthase in murine macrophages and glomerular mesangial cells by elevated glucose levels: possible mediation via protein kinase C. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;207:80-8.
- 106) Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC β inhibitor. *Science* 1996;272:728-31.
- 107) Babazono T, Kapor-Drezgic J, Dlugosz JA, Whiteside C. Altered expression and subcellular localization of diacylglycerol-sensitive protein kinase C isoforms in diabetic rat glomerular cells. *Diabetes* 1998;47:668-76.
- 108) Del Prete D, Anglani F, Ceol M, D'Angelo A, Forino M, Vianello D, et al. Molecular biology of diabetic glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13[Suppl 8]:20-5.
- 109) White MF. The insulin signalling system and the IRS proteins. *Diabetologia* 1997;40:S2-S17.
- 110) Ueki K, Yamamoto-Honda R, Kaburagi Y, Yamauchi T, Tobe K, Burgering BM, et al. Potential role of protein kinase B in insulin-induced glucose transport, glycogen synthesis, and protein synthesis. *J Biol Chem* 1998;273: 5315-22.
- 111) Vanhasebroeck B, Alessi DR. The PI3K-PDK1 connection: more than just a road to PKB. *Biochem J* 2000;346:561-76.
- 112) Datta SR, Dudek H, Tao X, Masters S, Fu H, Gotoh Y, et al. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell* 1997;91:231-41.
- 113) Konishi H, Matsuzaki H, Tanaka M, Ono Y, Tokunaga C, Kuroda S, et al. Activation of RAC-protein kinase by heat shock and hyperosmolarity stress through a pathway independent of phosphatidylinositol 3-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:7639-43.
- 114) Kohn AD, Summers SA, Birnbaum MJ, Roth RA. Expression of a constitutively active Akt Ser/Thr kinase in 3T3-L1 adipocytes stimulates glucose uptake and glucose transporter 4 translocation. *J Biol Chem* 1996;271:31372-8.
- 115) Bhandari T, Feliers D, Senthil D, Stewart JL, Gingras AC, Abboud HE, et al. Insulin regulation of protein translation repressor 4E-BP1, an eIF4E binding protein, in renal epithelial cells involves diverse signaling pathways. *Kidney Int* 2001;59:866-75.
- 116) Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol Rev* 2001;81:807-69.
- 117) Hsieh TJ, Zhang SL, Filep JG, Tang SS, Ingelfinger JR, Chan JS. High glucose stimulates angiotensinogen gene expression via reactive

- oxygen species generation in rat kidney proximal tubular cells. *Endocrinology* 2002;143:2975-85.
- 118) Ishida T, Haneda M, Maeda S, Koya D, Kikkawa R. Stretch-induced overexpression of fibronectin in mesangial cells is mediated by the activation of mitogen-activated protein kinase. *Diabetes* 1999;48:595-602.
- 119) Nose A, Mori Y, Uchiyama-Tanaka Y, Kishimoto N, Maruyama K, Matsubara H, et al. Regulation of glucose transporter (GLUT1) gene expression by angiotensin II in mesangial cells: Involvement of HB-EGF and EGF receptor transactivation. *Hypertens Res* 2003;26:67-73.
- 120) Toyoda M, Suzuki D, Honma M, Uehara G, Sakai T, Umezono T, et al. High expression of PKC-MAPK pathway mRNAs correlates with glomerular lesions in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:1107-14.
- 121) Sakai N, Wada T, Furuichi K, Iwata Y, Yoshimoto K, Kitagawa K, et al. Involvement of extracellular signal-regulated kinase and p38 in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:54-65.
- 122) Sharma K, Ziyadeh FN. Biochemical events and cytokine interactions linking glucose metabolism to the development of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 1997;17:80-92.
- 123) Peters H, Noble NA, Border WA. Transforming growth factor-beta in human glomerular injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:389-93.
- 124) Fumo P, Kuncio GS, Ziyadeh FN. PKC and high glucose stimulate collagen alpha 1 (IV) transcriptional activity in a reporter mesangial cell line. *Am J Physiol* 1994;267:632-8.
- 125) Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, Osada S, Nagaoka I, Tomino Y, et al. mRNA expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats. *Diabetes* 1993;42:450-6.
- 126) Sharma K, Jin Y, Guo J, Ziyadeh FN. Neutralization of TGF β antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extracellular matrix gene expression in STZ-induced diabetic mice. *Diabetes* 1996;45:522-30.
- 127) Ferrara N, Gerber, HP, LeCouter, J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med* 2003;9:669-76.
- 128) Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Vriese AS. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int* 2004;65:2003-17.
- 129) Cooper ME, Vranes D, Youssef S, Stacker SA, Cox AJ, Rizkalla B, et al. Increased renal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in experimental diabetes. *Diabetes* 1999;48:2229-39.
- 130) Lee EY, Chung CH, Kim JH, Joung HJ, Hong SY. Antioxidants ameliorate the expression of vascular endothelial growth factor mediated by protein kinase C in diabetic podocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1496-1503.
- 131) Shulman K, Rosen S, Tognazzi K, Manseau EJ, Brown LF. Expression of vascular permeability factor (VPF/VEGF) is altered in many glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:661-6.
- 132) de Vriese AS, Tilton RG, Elger M, Stephan CC, Kriz W, Lameire NH. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:993-1000.
- 133) Flyvbjerg A, Dagnaes-Hansen F, De Vriese AS, Schrijvers BF, Tilton RG, Rasch R. Amelioration of long-term renal changes in obese type 2 diabetic mice by a neutralizing vascular endothelial growth factor antibody. *Diabetes* 2002;51:3090-4.
- 134) Schrijvers BF, Flyvbjerg A, Tilton RG, Lameire NH, De Vriese AS. A neutralizing VEGF antibody prevents glomerular hypertrophy in a model of obese type 2 diabetes, the Zucker diabetic fatty rat. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:324-9.
- 135) Lee EY, Shim MS, Kim MJ, Hong SY, Shin YG, Chung CH. Angiotensin II receptor blocker attenuates overexpression of vascular endothelial growth factor in diabetic podocytes. *Exp Mol Med* 2004;36:65-70.

- 136) Tsuchida K, Makita Z, Yamagishi S, Atsumi T, Miyoshi H, Obara S, et al. Suppression of transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy in rats by a novel advanced glycation end product inhibitor, OPB-9195. *Diabetologia* 1999;42:579-88.
- 137) Tesch GH. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F697-701.
- 138) Fornoni A, Ijaz A, Tejada T, Lenz O. Role of inflammation in diabetic nephropathy. *Curr Diabetes Rev* 2008;4:10-7.
- 139) Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:433-42.
- 140) Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, Atkins RC, Rollin BJ & Tesch GH. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice. *Kidney Int* 2006;69:73-80.
- 141) Giunti S, Tesch GH, Pinach S, Burt DJ, Cooper ME, Cavallo-Perin P, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 has pro-sclerotic effects both in a mouse model of experimental diabetes, and in vitro in human mesangial cells. *Diabetologia* 2008;51:198-207.
- 142) Gu L, Ni Z, Qian J, Tomino Y. Pravastatin inhibits carboxymethyllysine-induced monocyte chemoattractant protein 1 expression in podocytes via prevention of signaling events. *Nephron Exp Nephrol* 2007;106:e1-10.
- 143) Lee EY, Chung CH, Khoury CC, Yeo TK, Pyragay PE, Wang A, et al. The monocyte chemoattractant protein-1/CCR2 loop, inducible by TGF-beta, increases podocyte motility and albumin permeability. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F85-94.
- 144) Tan AL, Forbes JM, Cooper ME. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007;27:130-43.
- 145) Ha H, Lee HB. Reactive oxygen species amplify glucose signalling in renal cells cultured under high glucose and in diabetic kidney. *Nephrology (Carlton)* 2005;10 Suppl:S7-S10.
- 146) Susztak K, Raff AC, Schiffer M, Bottinger EP. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006;55:225-33.
- 147) Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008;57:1446-54.
- 148) Ha T-S, Kim H-S. Effects of advanced glycation endproducts on rat glomerular epithelial cells : Roles of reactive oxygen species. *Korean J Nephrol* 2003;22:285-93.