

당뇨병성 신증 - Lithospermic acid B (LAB)의 예방효과

한림대학교 의과대학 내분비내과

홍은경

Diabetic Nephropathy - Preventive effects of lithospermic acid B (LAB)

Eun Gyoung Hong

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University

당뇨병성 신증은 사구체 과투과와 신사구체 기저막 비후, 사구체간질 세포의 증식 및 사구체 비후, 그리고 세포외 기질의 합성 및 증가로 발생하며¹⁻³⁾ 점진적인 사구체경화의 진행과 함께 신부전 발생의 원인이 된다. 병인으로는 고혈당과 관련된 대사이상으로 최종당화산물이나 폴리올의 축적, transforming growth factor- β (TGF- β), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) 등의 성장인자의 분비, 안지오텐신 II (angiotensin II, AG II), nitric oxide (NO) 등의 혈류역동학적 인자 이외에도 각종 사이토카인이나 사구체 고혈압 그리고 유전적 요인 등이 관여하는 것으로 알려져 있다⁴⁻⁸⁾. 당뇨병성 신증의 발생과 관련된 이상의 요인 중 특히 혈관 내피세포 성장인자(VEGF)는 강력한 혈관투과 인자로 VEGF의 생성 및 활성 이상이 당뇨병성 신증에서 사구체의 과투과와 단백뇨 발생에 관여한다고 보고되었다^{9,10)}. 또한 TGF- β 는 세포외 기질 생성과 섬유화를 일으키는 사이토카인으로 당뇨병성 신증과 사구체경화의 발생에 관여하며 *in vitro* 연구에서 고혈당, 지방, endothelin 등에 의해 발현 증가가 관찰됨으로써 VEGF와 함께 많은 연구자들의 관심의 대상이었다¹¹⁾.

최근 당뇨병환자의 급증과 평균 연령 및 수명의 연장으로 당뇨병성 신증은 신부전 환자의 가장 흔한 원인질환으로 자리매김되었고¹²⁾, 관련 연구에서 단백뇨의 진행은 심혈관 질환의 발생과도 연관되어 있음이 보고되고 있다. 따라서 당뇨병환자에서 신증 관리의 중요성은 증가하고 있으며 최근 자료에서는 당뇨병성 신증이 여러 가지 치료법에 의해 유의한 정도로 개선될 수 있고, 이러한 중재요법은 조기에 이루어질수록 그 영향이 커지는 것으로 보고되고 있다.

미국당뇨병학회와 대한당뇨병학회에서는 미세 알부민뇨가 발견된 당뇨병환자에서 우선 심혈관질환의 위험인자인 LDL-콜레스테롤, 고혈압, 흡연, 과다한 운동 등을 줄이도록 권고하고 있다. 또한 DCCT와 UKPDS를 포함한 대규모 당뇨병환자의 합병증 관찰 연구로부터 당뇨병의 집중치료에

의한 적극적 혈당 관리가 미세 알부민뇨와 현성 신증의 발생위험을 유의하게 감소시킴을 알 수 있었다^{4,5,13)}. 따라서 당뇨병학회의 치료 권고사항에 따라 적절한 혈당관리를 위한 다양한 약제의 사용이 필요하다.

고혈압은 당뇨병성 신증의 특징적 소견으로 신질환을 악화시키는 가장 중요한 인자이다. 제1형 당뇨병환자에서 고혈압은 보통 기저 질환인 당뇨병성 신증으로부터 시작하므로 미세 알부민뇨가 발생하는 시기나 직후에 특징적으로 나타난다. 반면 제2형 당뇨병 환자에서는 약 30% 이상이 진단 당시에 이미 고혈압이 동반되어 있고 특히, 환자의 연령이나 비만도와 연관성이 높다. 일반적으로 제1형 또는 제2형 당뇨병과 고혈압이 동반될 경우 혈장량과 말초 혈관의 저항은 증가하고 레닌 활성도는 저하되며, 수축기와 이완기 고혈압이 동시에 발생할 경우에는 당뇨병성 신증의 진행이 가속화된다. 따라서 당뇨병환자에서 적절한 고혈압 치료는 평균 기대 수명을 유의하게 증가시킬 수 있다¹⁴⁾. 최근 “당뇨병의 표준 약물 치료”와 “성인 당뇨병환자의 고혈압 치료” 및 다른 권고 사항에 따르면 임신율 하지 않은 18세 이상 당뇨병환자의 일차 치료목표는 수축기 혈압이 130 mmHg 미만, 이완기 혈압은 80 mmHg 미만으로 유지하도록 하고 있다. 또한 이러한 혈압 치료 목표를 달성하기 위해 체중 감량, 염분 섭취 제한, 알코올 섭취 감소, 운동 등과 같은 생활습관의 개선을 기본 과제로 정하고 필요시 약제의 병행 투여를 권고하고 있다.

일반적으로 당뇨병성 신증의 발생 초기에 고혈당과 산화스트레스에 의한 부산물들이 과다 생성되고 축적되어 사구체가 손상되면 남아있는 사구체의 사구체내압이 높아지고, AG II에 대한 민감도가 증가되며 이로 인해 과여과가 일어나게 되고 미세 순환의 변화가 초래된다. 따라서 당뇨병환자의 미세 단백뇨와 고혈압 관리에서 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)나 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blocker, ARB) 등을 초기 약물로 사용하는 것이 신질환의 진행속도

를 늦추는데 효과적이라는 연구 결과들이 있다¹⁵⁾. 하지만 ACE나 ARB 계열 약물을 진행된 신질환이나 저레닌성 저알도스테론증 환자에게 사용할 경우 고칼륨혈증을 악화시킬 수 있고, 양측성 신동맥 협착이 있는 노인 환자나 진행된 신질환이 있는 환자에서 급격한 신기능 저하를 초래할 수 있으므로 주의해야 한다. 베타차단제나 칼슘채널차단제(calcium channel blocker, CCB)를 포함한 다른 종류의 고혈압 약물은 일부 당뇨병환자에서 고혈압 관리에 의한 신기능의 유지에는 효과가 있지만 일부민뇨의 감소나 사구체 여과율의 유지 기능에 대해서는 아직 결과가 부족한 실정이다.

당뇨병성 신증의 비 약물적 관리에서 염분 섭취의 제한과 더불어 단백질 섭취 제한이 권장되고 있다. 알부민뇨가 동반된 환자에서 하루 0.8 g/kg으로 단백질 섭취를 제한하는 것만으로도 사구체 내 압력을 낮추어 과여과와 당뇨병성 사구체병증을 포함한 여러 형태의 신질환의 진행을 늦출 수 있는 것으로 보고되었다. 또한 진행된 신증을 동반한 환자의 경우 인 섭취를 제한하거나 인 결합제의 사용을 고려해 볼 수 있고, 방사선 조영제의 사용이 필요한 경우 시술 전과 후에 주의 깊게 수액을 공급하여 급격한 신기능 저하에 대비한다.

이상의 잘 알려진 당뇨병성 신증의 예방적 관리 이외에도 추가적으로 단백뇨 감소 효과가 알려진 약제나 성분에 대한 연구들이 있다. 대표적으로 당뇨병 치료제의 한 종류인 thiazolidinedione (TZD) 계열의 약은 과거 Nicholas 등¹⁶⁾과 Buckingham 등¹⁷⁾이 당뇨병 쥐를 대상으로 실시한 연구에서 혈당 조절 기능과는 별도로 단백뇨의 감소와 신증의 진행을 억제 시켰다는 보고가 있었다. 또한 국내에서는 김 등¹⁸⁾이 Troglitazone을 이용하여 당뇨병 쥐의 사구체간질 세포에서 VEGF의 발현 감소를 관찰하였고, 윤 등¹⁹⁾은 Pioglitazone이 TGF- β 1과 fibrinectin의 조절을 통해 미세단백뇨를 감소시킬 수 있음을 보여주었다. 최근 연구가 되고 있는 약제인 Pyridoxamine (Pyridorin)은 최종당화산물의 활성형억제제로 제1형 및 제2형 당뇨 쥐를 대상으로 실시한 실험에서 단백뇨 감소 효과가 있음이 보고되었다²⁰⁻²³⁾. 또한 일부의 항산화제를 포함한 비타민 C 또한 당뇨병성 신증에 예방효과가 있는 것으로 나타났다. 그리고 일부 특정 지역에서 이용되는 식물이긴 하지만 Kim 등²⁴⁾은 스트랩토조토신 유발 당뇨 쥐를 대상으로 100 mg/kg의 열처리한 미국 인삼(heat processed American ginseng)을 20일간 투여한 결과 당뇨병의 임상증상과 함께 단백뇨의 유의한 감소를 관찰할 수 있었으며, 이 결과는 최종당화산물 생성 억제와 관련되어 있음을 보고한 자료가 있다.

본 학회지에 게재된 강 등²⁵⁾의 연구에서는 제2형 당뇨병의 동물모델인 OLETF에서 동양의 특이 식물인 *Salvia Miltiorrhizae* (단삼)에서 추출한 lithospermate B (LAB)의 단백뇨 감소에 따른 신 보호 기능을 대표적 고혈압 약제인

ARB와 CCB를 함께 비교 연구한 결과 ARB와 유사한 정도의 단백뇨 감소 효과를 확인할 수 있었다. 또한 이 결과는 다른 연구에서와 같이 산화 스트레스와 TGF- β 의 감소를 통해 일어나는 것으로 나타났으며²⁶⁻²⁹⁾, 과거 이 등³⁰⁾이 같은 쥐를 실험하여 얻은 신피질의 Lipid Peroxide 생성, TGF- β 1 및 세포외기질 팽창 감소, ED-1 양성세포 감소 등의 연구 결과와도 부합된다. 그러나 실질적으로 당뇨병환자에서 신증의 발병 및 진행 과정에 산화 스트레스나 일부 염증반응 관련 사이토카인이 차지하는 부분이 어느 정도 인지에 대한 정확한 자료는 없다. 당뇨병성 신증의 발생과 관련해 고혈당과 이상에서 언급한 여러 요인들 이외에도 아직 잘 밝혀지지 않은 유전적 요인을 포함하여 다른 병인까지 생각한다면 그 의미는 더욱 작아질 수 있을 것이다. 따라서 추후 지속적으로 당뇨병환자의 신증 발생과 관련된 여러 인자들의 중요도 및 연관성에 대한 연구와 함께 LAB의 다양한 역할에 대한 추가적 규명이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Ziyadeh FN: Renal tubular basement membrane and collagen type IV in diabetes mellitus. *Kidney Int* 43:114-20, 1993
2. Ziyadeh FN, Goldfarb S: The renal tubulointerstitium in diabetes mellitus. *Kidney Int* 39:464-75, 1991
3. Ziyadeh FN: The extracellular matrix in diabetic nephropathy. *Am Kidney Dis* 22:736-44, 1993
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-86, 1993
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-53, 1998
6. Ziyadeh FN: Mediators of diabetic renal disease: The case for TGF-beta as the major mediator. *J Am Soc Nephrol* 15(Suppl. 1):S55-7, 2004
7. Brosius FC 3rd: Trophic factors and cytokines in early diabetic glomerulopathy. *Exp Diabetes Res* 4:225-33, 2003
8. Whiteside CI, Thompson J: The role of angiotensin-II in progressive diabetic glomerulopathy in the rat. *Endocrinology* 125:1932-40, 1989
9. Senger DR, Van Der Water L, Brown LF, Nagy JA,

- Yeo KT, Yeo TK, Berse B, Jackson RW, Dvorak AM: *Vascular permeability factor in tumor biology. Cancer and Metastasis Rev* 12:303-24, 1993
10. Iijima K, Yoshikawa N, Connolly DT, Nakamura H: *Human mesangial cells and peripheral blood mononuclear cells produce vascular permeability factor. Kidney Int* 44:959-66, 1993
11. Sharma K, Ziyadeh FN: *The emerging role of transforming growth factor- β in kidney diseases. Am J Physiol* 35:F829-42, 1994
12. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC: *Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. Lancet* 346:1080-4, 1995
13. Gilbert RE, Tsalamandris C, Bach LA, Goodall I, Young V, Seeman E, Murray RM: *Glycemic control and the rate of progression of early diabetic kidney disease: a nine year longitudinal study. Kidney Int* 44:855-9, 1993
14. Mogensen CE: *Progression of nephropathy in long-term diabetic with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. Scand J Clin Lab Invest* 36:383-8, 1976
15. Cooper ME: *Renal protection and ACE inhibition in microalbuminuric type I and type II diabetic patients. J Hypertens* 14:S11-4, 1996
16. Nicholas SB, Kawano Y, Wakino S, Collins AR, Hsueh WA: *Expression and function of peroxisome proliferators-activated receptor- α in mesangial cells. Hypertension* 37:722-7, 2001
17. Buckingham RE, Al-Barazanji KA, Toseland CD, Slaughter M, Connor JC: *Peroxisome proliferators-activated receptor- α agonist, rosiglitazone, protects against nephropathy and pancreatic islet abnormalities in Zucker fatty rats. Diabetes* 47:1326-34, 1998
18. 김동립, 김난희, 최동섭: 흰쥐 사구체간질 배양세포에서 Troglitazone이 VEGF와 TGF- β 발현에 미치는 영향. *당뇨병* 31:220-9, 2007
19. 윤수영, 허종호, 유동열, 차봉수, 강신욱, 최규현, 이호영, 한대석: 당뇨병성 신증에서 Pioglitazone이 Transforming Growth Factor (TGF)- β 1과 fibronectin의 발현에 미치는 영향. *대한신장학회지* 25:353-64, 2006
20. Khalifah RG, Baynes JW, Hudson BG: *Amadorins: novel post-Amadori inhibitors of advanced glycation reactions. Biochem Biophys Res Commun* 257:251-8, 1999
21. Metz TO, Alderson NL, Thorpe SR, Baynes JW: *Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation and lipoxidation reactions: a novel therapy for treatment of diabetic complications. Arch Biochem Biophys* 419:41-9, 2003
22. Voziyan PA, Hudson BG: *Pyridoxamine as a multifunctional pharmaceutical: targeting pathogenic glycation and oxidative damage. Cell Mol Life Sci* 62:1671-81, 2005
23. Khalifah RG, Chen Y, Wassenberg JJ: *Post-Amadori AGE inhibition as a therapeutic target for diabetic complications: a rational approach to second-generation Amadorin design. Ann N Y Acad Sci* 1043:793-806, 2005
24. Kim HY, Kang KS, Yamabe N, Nagai R, Yokozawa T: *Protective Effect of Heat-Processed American Ginseng against Diabetic Renal Damage in Rats. J. Agric. Food Chem* 55:8491-7, 2007
25. 강은석, 김범석, 김철훈, 서기호, 한승진, 전성완, 허규연, 안철우, 하현주, 정만길, 차봉수, 이현철: *OLETF* 쥐에서 Amlodipine, Losartan과 비교한 Lithospermic Acid B의 당뇨병성신증 예방효과. *당뇨병* 32:10-20, 2008
26. Yokozawa T, Dong E, Oura H, Kashiwagi H, Nonaka G, Nishioka I: *Magnesium lithospermate B suppresses the increase of active oxygen in rats after subtotal nephrectomy. Nephron* 75:88-93, 1997
27. Kamata K, Iizuka T, Nagai M, Kasuya Y: *Endothelium-dependent vasodilator effects of the extract from Salviae Miltiorrhizae radix. A study on the identification of lithospermic acid B in the extracts. Gen Pharmacol* 24:977-81, 1993
28. Lee GT, Ha H, Jung M, Li H, Hong SW, Cha BS, Lee HC, Cho YD: *Delayed treatment with lithospermate B attenuates experimental diabetic renal injury. J Am Soc Nephrol* 14:709-20, 2003
29. Jung M, Lee HC, Ahn CW, Park W, Choi S, Kim H, Cho D, Lee GT, Li HR: *Effective isolation of magnesium lithospermate B and its inhibition of aldose reductase and fibronectin on mesangial cell line. Chem Pharm Bull (Tokyo)* 50:1135-36, 2002
30. 이현주, 이근택, 강은석, 허규연, 조정산, 안철우, 하현주, 정만길, 차봉수, 이현철: *OLETF* 쥐에서 Lithospermate B의 당뇨병성 신증에 대한 보호 효과. *당뇨병* 29:322-32, 2005