

당뇨병성 신증의 병태생리

계명대학교 동산의료원 내분비내과
김미경

Pathophysiology of Diabetic Nephropathy

Mi Kyung Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Abstract

Diabetic nephropathy is the leading cause of end stage renal disease in the world including Korea. The accumulation of extracellular matrix with thickening of the glomerular and tubular basement membranes is the key feature of diabetic nephropathy. Hyperglycemia and hemodynamic factors such as hypertension are involved in the development and progression of diabetic nephropathy through multiple mechanisms and interactions with various cytokines and growth factors. In this report, the pathophysiology of diabetic nephropathy is reviewed. [J Korean Diabetes 2013;14:15-18]

Keywords: Diabetic nephropathies, Pathology, Physiology

서 론

최근 발표된 자료에 따르면 우리나라 당뇨병 유병률은 10.1%이며 2050년에는 지금의 약 2배 증가된 600만 명이 당뇨병환자로 추정된다고 한다[1]. 이러한 당뇨병의 증가는 당뇨병의 합병증의 증가와 함께 의료비용이 증가될 것임을 예상할 수 있다. 당뇨병성 신증은 당뇨병환자의 20-40%에서 발생하며, 우리나라를 포함하여 전세계적으로 말기신부전의 가장 주된 원인으로 보고되고 있다[2,3]. 미세단백뇨(30-300 mg 알부민/일)가 동반되어 있는 경우를 당뇨병성 신증으로 정의할 수 있으며, 당뇨병의 종류에 따라 그 자연경과는 다르지만, 제1형 당뇨병환자의 경우 치료하지 않는다면 80%가 현성 당뇨병성 신증(300 mg 알부민/일)으로 진행하며 제2형 당뇨병의 경우 15년이 지나면 20-40% 정도 현성 당뇨병성 신증으로 진행된다[4]. 당뇨병성 신증으로 진행되는 과정에는 고혈당과 같은 대사적 요인, 혈액학적인 요인, 유전적 소인 등 다양한 기전들이 관여하고 있다[5,6].

본 론

1. 구조적 변화

당뇨병성 신증은 사구체, 요세관간질(tubulo-interstitium), 혈관과 같은 신장의 다양한 구획에서 일어난다. 초기에는 메산지움의 팽창하고, 이후 세포외기질 단백질이 축적되며, 사구체 기저막이 비후되고 교원질이 침착되어 결국은 사구체 경화증이 동반된다. 이러한 결절성 사구체 경화증은 당뇨병성 신증의 특징적 병리적 소견으로 Kimmelsteil-Wilson 결절로 명명되고 있다[7]. 당뇨병성 신증의 특징인 알부민뇨는 사구체의 여과장벽이 결손되어서 발생한다. 사구체 모세혈관의 통합과 기저막의 세포외기질 단백질의 합성을 조절하고 발돌기(foor process)와 slit diaphragm의 상호교차를 통해 사구체 모세혈관장벽을 유지하는 역할을 발세포(podocyte)가 맡고 있다. 그러나, 당뇨병이 발생하면 발세포의 기능과 구조가 파괴되어 과도한 세포외기질이 축적된다[8,9]. 또, 여과장벽의 통합(integrity)을 유지하는 역할을 하는 단백질인 nephrin의 발현이 당뇨병성 신증 환자에서

감소되어 있으며, 알부민뇨의 유무와 관계없이 당뇨병 환자에서는 nephrin 배설이 17~30% 정도 증가되어 있어서 nephrin 배설은 발세포 손상의 초기 소견으로 고려되고 있다[10].

2. 혈액학적인 요인

초기에 사구체에서 과여과(hyperfiltration), 고관류(hyperperfusion)와 같은 신장단위(nephron)의 변화가 발생한다[4]. 사구체의 수입세동맥(afferent arterioles)과 수출세동맥(efferent arterioles)의 저항성이 감소하여 사구체의 과여과와 고관류가 발생한다. 이와 같은 자율조절기능손상(defective autoregulation)에는 prostanoids, 산화질소(nitric oxide), 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), 전환 성장인자(transforming growth factor)- β , 레닌-안지오텐신-알도스테론계(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 등이 관여한다[11].

RAAS 억제제를 통한 신장보호는 여러 가지 임상연구를 통해 잘 알려져 있다[12]. RAAS는 세포 외 용적, 소디움과 수분평형, 심혈관 활성화를 조절하여 종말기관 관류(end organ perfusion)를 유지하는 역할을 한다. 사구체옆세포(juxtaglomerular cell)에서 분비되는 레닌은 간에서 안지오텐신노겐을 절단하여 안지오텐신 I을 생성하고, 안지오텐신 I은 안지오텐신전환효소(angiotensin converting enzyme, ACE)에 의해 분해되어 안지오텐신 II가 생성된다. 안지오텐신 II는 RAAS의 주요 작용인자로 강력한 혈관수축제이며, 신장에서 안지오텐신 II의 주된 역할은 안지오텐신 제1형(AT1) 수용체와 제2형(AT2) 수용체를 통해 이루어진다. AT1 수용체가 활성화되면 소디움 저류로 인한 혈압이 상승하게 되고 수출세동맥의 수축으로 인해 신혈류가 감소하게 되면 사구체 모세혈관압이 증가하여 사구체 여과가 증가된다. 고혈당 상태에서는 신장 내의 RAAS가 활성화되어 당뇨병성 신증의 발병을 촉진시키고[13,14], 발세포에서 네프린 발현을 억제시킨다[7]. 이 외에도 산화스트레스를 증가시키고 전섬유화성(pro-fibrotic) 사이토카인, 성장인자들의 합성을 증가시켜 조직재형성과 세포 증식을 자극하여 결국 신섬유가 발생하게 된다. AT2 수용체는 혈관이완, 항섬유화 효과와 같이 주로 AT1 수용체의 역할을 길항하는 작용을 한다. 이러한 작용은 조직 RAAS에 의해, 혈중 안지오텐신 I이 없다고 하더라도 안지오텐신 II의 자가분비나 주변분비 효과로 나타나게 된다[15].

3. 대사적요인

고혈당이 지속되면 메산지움 세포가 증식되고 비대해지며, 기질생선이 증가되면서 기저막이 비후된다. 고혈당이 조직손상을 유발하는 주된 기전은 (1) 비효소 당화(nonenzymatic glycosylation) (2) 단백질키나아제 C의 활성화 (3) 알도스 환원효소 경로(aldose reductase pathway)의 촉진으로 알려져 있다[16]. 조직 단백질의 당화현상은 당뇨병성 신증을 포함한 미세혈관 합병증을 발생시키는 원인이다. 만성적인 고혈당 상태에서, 과도한 혈당이 유리 아미노산과 결합하게 되고 이러한 과정에서 사구체의 기질과 기저막에 영향을 주면서 결국에는 비가역적인 최종당화산물(advanced glycosylation end products)이 발생한다. 이러한 최종당화산물은 사이토카인, 호르몬 등을 변화시켜 당뇨병성 신증이 진행된다. 또한, 단백질 키나아제 C가 활성화되어 사구체의 과여과에 영향을 주는 혈관확장 prostanoids의 분비를 증가시키고 디아실글리세롤과 산화스트레스를 생성한다[17]. 폴리올 기전 역시 당뇨병성 신증에 중요한 역할을 한다. 당뇨병환자의 사구체에서는 알도스 환원효소에 의해 포도당에서 전환된 소르비톨의 축적이 관찰되며, 이러한 축적은 산화스트레스와 비효소적 당화 단백질을 증가시킨다[9].

4. 산화스트레스(Oxidative stress)

위와 같이 고혈당과 사구체 모세혈관압의 증가는 활성산소종을 증가시키고 이러한 것들 것 nuclear factor-kappa B, p38 mitogen-activated protein kinase, Jun N-terminal kinases/stress activated protein kinases와 같은 신호전달체계를 통해 최종당화산물, 단백질키나아제 C 등을 활성화시킨다[6]. 또한, 당뇨병환자의 신장 조직검사 소견에서 결절성 사구체와 메산지움에서 glycooxidation (당화산물과 산화단백질이 결합한 것)과 lipoxidation의 증가가 관찰되어[18] 산화스트레스가 당뇨병성 신증의 여러 기전에 공통적으로 관여하는 기전으로 고려되고 있다.

5. 성장인자, 사이토카인

당뇨병성 신증의 진행과정에는 다양한 성장인자, 사이토카인, 케모카인 등이 상호작용을 한다. 그 중 당뇨병성 신증의 섬유화 진행과정에서 가장 중요한 인자는 전환성장인자- β 이다. 고혈당, 최종당화생성물 등이 전환 성장인자- β 의 발현을 증가시킬 뿐만 아니라, 사구체 고혈압 역시 전환 성장인자- β 의 발현을

증가시킨다. 이렇게 증가된 전환 성장인자- β 는 fibronectin, 제1형, 제3형, 제4형 콜라겐과 같은 여러 가지 세포외기질 단백질을 생산하고 기질금속단백분해 효소(matrix metalloproteinases)의 억제를 통하여 세포외기질의 분해는 억제하여 결국 신섬유화를 일으킨다. 이외에도 결합조직 성장인자(connective tissue growth factor), 혈관내피세포 성장인자, 여러 가지 염증반응과 관련된 전사인자, 전염증성(pro-inflammatory) 사이토카인, 케모카인 등이 당뇨병성 신증의 진행과정에 영향을 주는 것으로 보고되어 있다[7,9,19].

6. 유전적 감수성(Genetic Susceptibility)

그러나, 위에서 언급한 기전으로 당뇨병 신증의 진행 과정이 모두 설명되지는 않는다. (1) Familial clustering, (2) 종족에 따라 당뇨병의 합병증의 유병률의 차이, (3) 특정 유전자에 대한 동물 실험 결과 등을 종합 해보면 유전적 요인이 당뇨병 신증을 포함한 당뇨병 합병증의 시작과 진행에 영향을 끼칠 수 있음을 알 수 있다[20]. 단일뉴클레오티드다형성, genome-wide association 연구를 통해 당뇨병성 신증과 관련된 여러 가지 유전자들에 대한 연구가 진행되고 있으며, 주로 안지오텐신 전환효소, 안지오텐신 II 수용체, 사이토카인, 포도당 혹은 지질대사와 관련된 단백질이나 세포외기질 단백질과 관련된 연구가 진행되고 있다[4]. Mooyart 등이 발표한 메타분석결과를 보면 ACE, APOC1, APOE 등 21개의 유전자 변이가 당뇨병성 신증과 관련이 있다고 보고하고 있다[21]. 이 외에도 많은 유전자 변이에 대한 연구들이 진행되고 있고 이러한 연구들이 당뇨병성 신증의 병인을 이해하고 치료하는데 도움을 줄 것으로 생각된다.

결 론

당뇨병성 신증의 병태생리에는 고혈당이 여러 가지 기전의 중심적 역할을 하며, 이외에도 혈압, 산화스트레스, 염증반응 등이 다양하게 상호작용을 하고 있다. 또한, 유전적인 요인이 당뇨병성 신증에 관여할 것으로 생각된다. 다양한 인자들이 복합적으로 작용하기 때문에 한가지만을 이해한다고 해서 당뇨병성 신증의 진행을 예측하는 것은 쉽지 않다. 따라서, 당뇨병성 신증을 예방하고 치료하기 위해서는 여러 가지 기전들을 종합적으로 이해하는 것이 필요하다. 향후 많은 연구를 통해 아직까지 밝혀지지 않은 새로운 기전들이 밝혀져서 당뇨병성 신증의 예방과 치료에 도움이 되기를 기대해

본다.

참고문헌

1. Korean Diabetes Association, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes fact sheet in Korea 2012. Seoul: Korean Diabetes Association/Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2012.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care 2013;36 Suppl 1:S11-66.
3. ESRD Registry Committee, Korean Society of Nephrology. Current Renal Replacement Therapy in Korea -Insan Memorial Dialysis Registry, 2010. Korean J Nephrol 2011;30:531-57.
4. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008;4:444-52.
5. Gnudi L, Thomas SM, Viberti G. Mechanical forces in diabetic kidney disease: a trigger for impaired glucose metabolism. J Am Soc Nephrol 2007;18:2226-32.
6. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes 2005;54:1615-25.
7. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. Eur J Clin Invest 2004;34:785-96.
8. Osterby R, Gundersen HJ, Horlyck A, Kroustrup JP, Nyberg G, Westberg G. Diabetic glomerulopathy. Structural characteristics of the early and advanced stages. Diabetes 1983;32 Suppl 2:79-82.
9. Gnudi L. Cellular and molecular mechanisms of diabetic glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant 2012;27:2642-49.
10. Doublie S, Salvidio G, Lupia E, Ruotsalainen V, Verzola D, Deferrari G, Camussi G. Nephron expression is reduced in human diabetic nephropathy: evidence for a distinct role for glycated albumin and angiotensin II. Diabetes 2003;52:1023-30.
11. Wolf G, Ziyadeh FN. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. Nephron Physiol 2007;106:26-31.
12. Ruilope LM. Angiotensin receptor blockers: RAAS blockade and renoprotection. Curr Med Res Opin 2008;24:1285-93.
13. Osei SY, Price DA, Laffel LM, Lansang MC, Hollenberg NK. Effect of angiotensin II antagonist eprosartan on hyperglycemia-induced activation of intrarenal renin-angiotensin system in healthy humans. Hypertension 2000;36:122-6.
14. Osei SY, Price DA, Fisher ND, Porter L, Laffel LM, Hollenberg NK. Hyperglycemia and angiotensin-mediated control of the renal circulation in healthy humans. Hypertension 1999;33:559-64.

15. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004;116:263-72.
16. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.
17. Kunisaki M, Bursell SE, Umeda F, Nawata H, King GL. Normalization of diacylglycerol-protein kinase C activation by vitamin E in aorta of diabetic rats and cultured rat smooth muscle cells exposed to elevated glucose levels. *Diabetes* 1994;43:1372-7.
18. Suzuki D, Miyata T, Saotome N, Horie K, Inagi R, Yasuda Y, Uchida K, Izuhara Y, Yagame M, Sakai H, Kurokawa K. Immunohistochemical evidence for an increased oxidative stress and carbonyl modification of proteins in diabetic glomerular lesions. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:822-32.
19. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)* 2013;124:139-52.
20. Adler S. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. *Kidney Int* 2004;66:2095-106.
21. Mooyaart AL, Valk EJ, van Es LA, Bruijn JA, de Heer E, Freedman BI, Dekkers OM, Baelde HJ. Genetic associations in diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabetologia* 2011;54:544-53.