

## 당뇨병성 신증의 병태생리

연세대학교 의과대학 내과학교실

박정탁 · 강신욱

### Pathogenesis of diabetic nephropathy

Jung Tak Park, M.D., and Shin-Wook Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Diabetic nephropathy, the leading cause of end stage renal disease in many countries, is pathologically characterized by glomerular and tubular hypertrophy, extracellular matrix accumulation, inflammatory cell infiltration, and podocytopenia associated with foot process effacement, which eventually results in glomerulosclerosis and tubular atrophy. The pathogenesis of diabetic nephropathy comprises both metabolic and hemodynamic factors related to diabetes. Hemodynamic factors include intraglomerular hypertension which is associated with the activation of both systemic and local renin-angiotensin system. Hyperglycemia per se, advanced glycation end-products and glucose-dependent aldose reductase pathways, as metabolic factors, is also known to contribute to the development and progression of diabetic nephropathy. All of these factors induce various cytokines and activate intracellular signal transduction pathways such as protein kinase C and mitogen-activated protein kinase, ultimately leading to diabetic nephropathy. (Korean J Med 77:670-677, 2009)

**Key Words:** Diabetic nephropathy; Advanced glycated end-products; Renin-angiotensin system; Reactive oxygen species

### 서 론

당뇨병성 신증은 최근 들어 말기 신질환의 가장 흔한 원인 질환으로 대두되었다<sup>1,2)</sup>. 당뇨병성 신증은 초기에 고혈당의 발현과 함께 사구체여과율의 증가를 동반하며, 임상에서 신장내과 의사는 주로 30~300 mg/day의 미세 알부민뇨를 동반한 당뇨병성 신증 환자로 처음 접하게 된다. 제1형 당뇨병의 경우, 미세 알부민뇨증 환자에서 약 10년 내에 현성 단백뇨가 발생하게 되는 경우가 많으며, 제2형 당뇨병에서도 20~40%의 환자에서는 당뇨병성 신증과 관련된 단백뇨가 발생하게 된다. 미세 알부민뇨 시기 이후 사구체여과율의 감소

와 함께 단백뇨 배설의 증가가 지속된다<sup>3)</sup>.

병리학적으로는 사구체 및 세뇨관의 비후, 메산지움(mesangium)과 세뇨관-간질(tubulointerstitium)에 세포외 기질(extracellular matrix)의 축적 그리고 사구체 기저막(glomerular basement membrane)과 신세뇨관 기저막(tubular basement membrane)의 비후가 일어난다. 또한, 사구체와 세뇨관-간질에 염증세포의 침윤이 나타나며, 사구체 내 족세포(podocyte) 수의 감소와 족돌기의 융합(foot process effacement)이 일어나며, 이러한 변화의 지속적인 진행으로 인하여 궁극적으로는 사구체 경화(glomerulosclerosis) 및 신세뇨관 위축(tubular atrophy)이 발생하게 된다<sup>4)</sup>.

\* This work was supported by a grant of the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare & Family Affairs, Republic of Korea (A084001).

당뇨병성 신증에서 동반되는 이러한 다양한 변화의 병태생리는 아직 완전히 규명되어 있지는 않으나, 혈액학적 요인과 당뇨병과 동반되는 여러 대사적 요인의 상호작용에 의하여 일어나는 것으로 알려져 있다<sup>5)</sup>.

혈액학적인 측면에서 당뇨병은 사구체 내 고혈압을 야기시킬 뿐만 아니라 당뇨병의 유병 기간이 길어짐에 따라 고혈압이 동반되는 경우가 많으며, 이러한 변화에는 renin-angiotensin-aldosterone system (RAS), endothelin 그리고 ur-tensin의 활성화가 관여하는 것으로 보고되고 있다. 고혈당은 신장을 구성하는 여러 세포에서 대사와 관련된 신호전달체계를 활성화하는 것으로 알려져 있으며, 이들 신호전달체계의 활성화는 산화성 스트레스(oxidative stress)와 advanced glycated end-product (AGE)의 축적과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다.

본 논문에서는 당뇨병성 신증의 발생 및 진행에 관여하는 다양한 혈액학적 요인과 대사성 요인 그리고 이로 인하여 활성화되는 신호전달체계 및 각종 cytokine에 대하여 간단히 기술하였다.

### 혈액학적 요인

당뇨병성 신증의 초기 소견인 사구체여과율의 증가는 사구체의 수입관(afferent arteriole)과 수출관(efferent arteriole)의 저항 감소에 의하여 나타난다. 이 중에서도 수출관의 저항이 수입관의 저항에 비하여 상대적으로 더 감소되어 사구체 내 혈압이 상승하게 되는데, 이러한 사구체 내 혈압 증가에는 RAS 뿐만 아니라 prostanoid, nitric oxide 그리고 vascular endothelial growth factor (VEGF)가 관여하는 것으로 알려져 있다. 이들 요인에 의한 사구체 내 혈액학적 변화에 의하여 사구체에서의 알부민 배설량이 증가되게 되며<sup>6)</sup>, 이와 더불어 형성된 mechanical strain에 의하여 신장내에서 국소적으로 생성이 증가된 각종 cytokine과 성장 인자(growth factor)가 메산지움 세포(mesangial cells)의 증식, 사구체 기저막의 증가,

그리고 족세포 손상을 야기시킨다<sup>7)</sup>.

### 1. Renin-angiotensin system (RAS)

수많은 연구를 통하여 angiotensin-converting enzyme (ACE) 억제제는 환자 및 실험동물에서 당뇨병성 신증의 발생을 억제시킬 뿐만 아니라 진행을 지연시키는 것으로 알려져 있는데, 이러한 연구 결과를 토대로 RAS가 당뇨병성 신증의 병태생리와 밀접한 관련이 있을 것으로 여겨졌다. 또한 최근에는 circulating RAS와 더불어 족세포 및 세뇨관 세포를 포함한 신장의 각종 구성 세포에서 RAS의 모든 구성 성분이 존재할 뿐만 아니라 당뇨 조건 하에서 국소적 RAS의 활성화가 일어나는 것으로 보고됨에 따라 당뇨병성 신증의 병태생리적 측면에서 RAS의 역할이 더욱 주목을 받게 되었다<sup>8,9)</sup>.

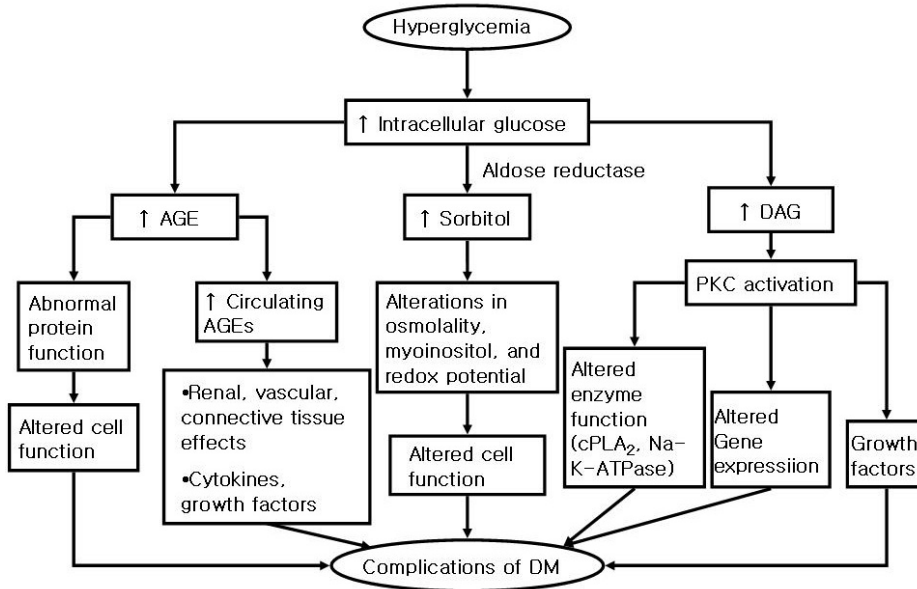
또한, micropuncture 연구에 의하면, 당뇨 사구체 내 압력이 증가되어 있으며 이렇게 증가된 사구체 내 압력은 당뇨병성 신증의 진행과 밀접한 관련이 있으며<sup>10)</sup>, ACE 억제제나 angiotensin II 제1형 수용체 차단제(ARB)를 사용할 경우 사구체내 고혈압뿐만 아니라 조직학적 변화가 호전되는 것으로 미루어 보아 사구체 내 고혈압의 발생에 angiotensin II가 중심적인 역할을 하는 것으로 생각되어지고 있다<sup>11)</sup>.

Angiotensin II는 혈액학적인 영향 이외에도 당뇨병성 신증의 발생 및 진행과 관련하여 여러 비혈액학적인 작용도 하는 것으로 알려져 있는데, 이 중에서도 섬유화 cytokine인 TGF-β를 통하여 세포외 기질의 생성을 증가시키며<sup>12)</sup>, 세포내 매개자(intracellular mediator)인 protein kinase C (PKC)<sup>13)</sup>나 nuclear factor κ-B (NFκ-B)와 같은 전사인자(transcription factor)의 발현에 직접적인 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다<sup>14)</sup>. 또한, angiotensin II는 다양한 경로를 통하여 세포 증식, 세포 비후 그리고 세포사멸을 일으키는 것으로 알려져 있으며<sup>15)</sup>, 특히 angiotensin II의 작용을 억제할 경우 족세포 및 당뇨 사구체 내의 cyclin dependent kinase inhibitor인 p27<sup>kip1</sup>의 발현의 감소와 더불어 족세포 및 사구체 비후가 호전되는 것으로 보고되었다(표 1)<sup>16)</sup>.

**Table 1. Effects of angiotensin II in diabetic nephropathy**

Hemodynamic Effects	Non-Hemodynamic Effects
Systemic hypertension	Induction of renal hypertrophy and cell proliferation
Systemic and renal vasoconstriction	Stimulation of ECM synthesis
Increased glomerular capillary pressure and permeability	Inhibition of ECM degradation
Mesangial cell contraction leading to reduction in filtration surface area	Stimulation of cytokine (e.g., TGF-β, VEGF, endothelin) production
	Stimulation of superoxide production

ECM, extracellular matrix; VEGF, vascular endothelial growth factor.



**Figure 1.** Metabolic factors involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy. AGE, advanced glycation end product; PKC, protein kinase C; DAG, diacylglycerol; cPLA2, phospholipase A2, Na-K-ATPase, sodium-potassium ATPase.

## 대사성 요인

### 1. Advanced glycation end-product (AGE)

당뇨 유병 기간이 길어짐에 따라 포도당은 혈중 또는 조직 내 아미노산과 결합하게 되는데, 초기에는 비효소적 결합을 통하여 glycated Schiff base를 형성하게 되며 이후에는 보다 안정적인 Amadori product가 형성되는데, 이 생산물의 cross-linking을 통하여 비가역적인 AGE가 생성된다(그림 1)<sup>17)</sup>.

AGE는 직접적으로 세포에 작용하여 각종 cytokine, 호르몬 그리고 활성 산소(free radical)의 생성을 유도시키며, 이 결과 세포 비후, 염증 세포의 침윤 그리고 세포외 기질의 축적이 일어나게 된다. 당뇨병 환자에서 혈중 AGE의 농도가 증가되어 있을 뿐만 아니라<sup>18)</sup>, 당뇨 사구체 기저막에 AGE 및 AGE의 수용체(RAGE)의 발현이 증가되어 있다는 보고들로 미루어 보아 고혈당 자체 이외에도 AGE가 당뇨병성 신증의 발생 및 진행과 직접적이고도 밀접한 연관이 있을 것으로 생각되고 있다<sup>19)</sup>.

당뇨병성 신증의 병태생리에서 AGE는 크게 수용체 비의존적과 수용체 의존적 경로를 통하여 영향을 나타내는 것으로 알려져 있다. 수용체 비의존적 면에서 보면, AGE는 세포

기저막의 세포외 기질 단백질과 교차 결합을 함으로써 정상적인 세포외 기질의 작용을 방해할 뿐만 아니라 세포 성장과 기능에도 영향을 미치게 된다<sup>20)</sup>. RAGE는 대표적인 AGE 수용체인데, RAGE와 AGE의 결합에 의하여 세포 내 PKC 및 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 등의 신호전달체계의 활성화, 활성 산소종(reactive oxygen species, ROS)의 증가, 그리고 NF-κB 등의 전사 인자의 활성화가 일어나게 된다<sup>21)</sup>. 또한, RAGE 과발현 백서에서 당뇨를 유발시킨 경우 대조군 당뇨 백서에 비하여 단백질의 배설이 더 증가되었으며<sup>22)</sup>, 메산지움 세포의 증식과 더불어 사구체경화가 더 심하였지만 RAGE에 대한 neutralizing antibody 투여로 조직학적 병변이 호전되었다는 보고로 미루어 보아 당뇨병성 신증의 발생 및 진행에 AGE가 수용체 비의존적 뿐만 아니라 수용체 의존적으로도 작용함을 알 수 있다<sup>23)</sup>.

### 2. Aldose reductase/polyol pathway

포도당은 polyol pathway를 통하여 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) 의존 효소인 aldose reductase에 의하여 sorbitol로 전환되며, sorbitol의 축적은 세포 내 myoinositol을 감소시키고 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase의 활성도를 감소시켜 NADPH와 NAD<sup>+</sup>의 과사용으로 인하여 세포 내 산화-환원

작용의 변화를 초래하게 된다(그림 1)<sup>24</sup>. 당뇨병성 신증에서 polyol pathway의 역할은 aldose reductase의 억제를 통한 연구들에서 밝혀진 바가 있는데, 고포도당 하에서 배양한 메산지움 세포에서 aldose reductase를 억제하였을 경우 PKC의 활성화가 감소되었으며<sup>25</sup>, 실험적 당뇨 백서에 aldose reductase 억제제를 투여하였을 경우에 단백질의 배설이 감소되었다는 보고가 있다<sup>26</sup>. 그러나 임상에서 당뇨병성 신증 환자를 대상으로 aldose reductase 억제제를 사용한 결과 과여과(hyperfiltration)는 의미있게 억제된 반면에 당뇨병성 신증의 진행에는 의의있는 효과가 없었던 것으로 보고되어 있어 치료제로서의 가능성에 대하여서는 향후 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다<sup>27,28</sup>.

### 3. 활성 산소종

산화성 스트레스에 의하여 생성되는 ROS는 당뇨 합병증과 밀접한 연관 인자로 알려져 있다<sup>29</sup>. 일반적으로 세포 내 대사를 통하여 생성된 ROS는 다수의 항산화 효소(antioxidant enzyme)와 free radical scavenging system에 의하여 균형을 유지하게 되는데, 만성적 고혈당 상태에서는 이 균형이 깨지게 되어 ROS 과생산 현상이 나타나게 되며<sup>30</sup>, 이러한 현상에는 NADPH oxidase와 mitochondrial electron gradient가 관여하는 것으로 되어 있다. 과생산된 ROS는 세포막 지질의 peroxidation, 단백질의 산화 그리고 DNA의 손상을 초래하는 등의 직접적인 작용 이외에도 세포 내에서 signaling molecule로도 작용하게 되는데<sup>31</sup>, ROS에 의하여 활성화된 신호전달 체계는 신장 내에서 섬유화와 관련된 유전자의 전사를 증가시키는 것으로 알려져 있다<sup>32</sup>.

실제로 angiotensin II의 억제와 고혈당의 조절을 통하여 신장 내 ROS의 생성이 감소되며<sup>33</sup>, 실험적 당뇨 동물 모델에서 다양한 항산화제 투여로 인하여 당뇨병성 신증의 진행이 억제되었다는 여러 연구 결과들은 산화성 스트레스가 당뇨병성 신증의 진행에 중요한 요소임을 뒷받침하고 있다<sup>34</sup>.

## 세포 내 매개자(Intracellular mediator)

### 1. Protein kinase C

PKC는 당뇨병성 신증을 포함한 당뇨 합병증의 진행에 매우 중요한 역할을 하는 매개체로 알려져 있다<sup>35</sup>. 당뇨병성 신증에 대한 초기 세포 연구를 보면, 고포도당으로 자극한 메산지움 배양세포에서 PKC를 활성화시키는 phorbol ester 투여로 세포외 기질의 생성이 더 증가되었으며, 반대로 PKC

의 활성을 억제시켰을 경우에는 고포도당에 의한 변화가 억제되는 것으로 보고되었다<sup>36</sup>.

만성적인 고혈당 자극에 의하여 생성된 diacylglycerol (DAG), ROS 그리고 AGE 등은 세포막에 직접 작용하여 phospholipase C의 활성화를 유도하게 되며, 이로 인하여 세포 내의 PKC가 활성화된다<sup>37,38</sup>. PKC는 세포 내에서 nitric oxide의 생성을 감소시킬 뿐만 아니라 endothelin-1와 VEGF의 생성을 증가시키는데, 이로 인하여 사구체 내 고혈압과 투과성 증가와 더불어 세포외 기질 단백질의 축적이 야기된다. 또한, NF- $\kappa$ B와 같은 전사 인자와 plasminogen activator inhibitor (PAI)-1을 활성화시켜 조직 내의 염증 반응과 혈관 손상을 진행시키며<sup>37</sup>, 당뇨병성 신증의 병태에 중요한 역할을 하는 MAPK의 threonine, tyrosine residue를 인산화시키는 역할도 하는 것으로 알려져 있다<sup>39</sup>. PKC의 활성화는 이상에 기술한 바와 같이 당뇨에 의한 손상을 진행시키는 다양한 기전을 동시에 조절하는 역할을 하기 때문에 당뇨병성 신증의 발생 및 진행에 매우 중심적인 역할을 할 것으로 간주되고 있다.

### 2. Mitogen-activated protein kinase

MAPK는 세포외 자극을 세포 내로 전달하는 중심적인 신호전달체계 중의 하나이다. MAPK는 크게 extracellular signal-regulated kinase (ERK) family, c-Jun N-terminal kinase, 그리고 p38 MAPK로 분류되는데, 이의 활성화는 당뇨병성 신증에서 세포 증식, 분화 그리고 세포사멸과 깊은 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 특히 MAPK 중에서 p38 MAPK는 각종 신장 세포에서 고포도당에 의해서 활성화되며, 초기 당뇨 사구체에서도 p38 MAPK의 활성이 증가되어 있는 것으로 보고된 바 있다<sup>40</sup>.

당뇨조건하에서 MAPK는 AGE와 polyol 등에 의해서도 활성화되는 것으로 알려져 있으며<sup>41</sup>, 고포도당에 의한 angiotensinogen의 전사, TGF- $\beta$  signaling pathway의 활성화 그리고 proinflammatory cytokine의 발현 등에 의한 세포외 기질의 축적도 MAPK의 활성화와 관련이 있는 것으로 알려져 있다<sup>42,43</sup>.

최근에는 p38 MAPK의 활성을 억제하였을 경우 고포도당으로 자극한 메산지움 세포와 실험적 당뇨 사구체 내 세포외 기질의 생성 및 세포사멸이 감소되었다는 보고<sup>44</sup>는 당뇨병성 신증의 병태생리에 MAPK의 역할을 시사한다.

### 3. Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)

NF- $\kappa$ B는 각종 cytokine, adhesion molecule 그리고 NO synthase 등의 유전자 발현에 관여하는 전사 인자이다. NF- $\kappa$ B는

고포도당과 ROS 등의 다양한 자극에 의하여 활성화되는데 이는 PKC의 활성을 매개로 하여 나타나는 것으로 알려져 있다<sup>30,45</sup>. 또한, NF- $\kappa$ B가 AGE와 RAGE의 결합에 의하여서도 활성화되며, NF- $\kappa$ B 자체가 RAGE의 발현도 증가시키기 때문에 NF- $\kappa$ B가 AGE에 의한 병태생리에 중심적 역할을 하는 것으로 생각된다<sup>46</sup>.

NF- $\kappa$ B는 초기 당뇨 때부터 활성화되며, RAS에 의하여 억제되는 것으로 보고되고 있어 대사성 요인뿐만 아니라 혈액학적 요인에 의한 당뇨병성 신증의 진행에 있어 PKC와 더불어 중심적인 역할을 할 것으로 사료된다<sup>47</sup>.

## Cytokines

### 1. Transforming growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ )

고혈당은 사구체 내 TGF- $\beta$ 의 발현을 증가시키는 것으로 알려져 있다<sup>48</sup>. TGF- $\beta$ 는 당뇨병성 신증에서 관찰되는 세포외 기질 축적에 관여하는 가장 중요한 cytokine으로, AGE, ROS, DAG, PKC 그리고 hexosamine 등의 자극에 의해서도 발현이 증가된다<sup>49</sup>. TGF- $\beta$ 는 세포막의 type II 수용체와 결합한 후 type I serine/threonine kinase 수용체의 인산화를 통하여 전사 인자 역할을 하는 Smad 2, Smad 3, Co-Smad 4의 complex 형성을 일으키며, 이러한 과정을 통하여 collagen  $\alpha$ I, PAI-1, Jun B 그리고 fibronectin 등의 전사를 조절한다<sup>50</sup>. Smad 이외에도 당뇨병성 신증에서 ERK, p38 MAPK를 포함하는 MAPK도 TGF- $\beta$  signaling과 관련이 있는 신호전달 경로로 알려져 있다<sup>51,52</sup>.

당뇨병 환자의 사구체 및 소변에서 TGF- $\beta$ 의 발현 및 배설 증가<sup>53</sup>와 당뇨 백서에서 TGF- $\beta$ 에 대한 neutralizing antibody의 투여로 인한 당뇨병성 신증의 병리 소견의 호전은 당뇨병성 신증에서 TGF- $\beta$ 가 관여함을 시사하는 소견이다<sup>54</sup>.

### 2. Vascular endothelial growth factor

당뇨병성 신증에서 신장 조직 및 소변 내 VEGF가 증가되어 있음이 보고되었으며<sup>55</sup>, 이러한 VEGF의 증가와 PKC 활성화 사이의 연관성이 밝혀짐으로써 VEGF가 당뇨병성 신증의 진행과 관련이 있는 한 요소로 여겨지고 있다<sup>56</sup>.

VEGF의 발현은 고포도당, TGF- $\beta$  그리고 angiotensin II 의 해서도 영향을 받는데, VEGF는 endothelial nitric oxide의 생성을 증가시켜 초기 당뇨병성 신증에서의 과여과와 vasodilatation에 관여하는 것으로 보고되고 있다<sup>55</sup>. 또한, VEGF를 억제할 경우 당뇨병성 신증 동물에서 단백뇨가 감소되었

으며<sup>57</sup>, VEGF에 대한 neutralizing antibody를 투여한 제2형 당뇨 생쥐에서 사구체 비후와 메산지움 내 기질 축적이 억제되었다는 연구 결과들은 당뇨병성 신증의 발생 및 진행에 있어서 VEGF의 역할을 뒷받침 해주고 있다<sup>58</sup>. 반면, 족세포에서 발현되는 VEGF가 사구체 혈관내피 세포(endothelial cell)의 생존에 필수적일 뿐만 아니라 메산지움 세포의 형성과 분화에 중요한 역할도 하는 것으로 알려져 있다. 그럼에도 불구하고, 당뇨병성 신증과 VEGF 사이의 상세한 연관성에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다<sup>59</sup>.

### 3. Inflammatory cytokine

Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-18, tumor necrosis factor- $\alpha$  그리고 MCP-1 등의 염증성 cytokine도 당뇨병성 신증의 진행에 관여하는 것으로 보고되고 있다. 1991년 Hasegawa 등<sup>60</sup>이 당뇨 백서의 사구체 기저막을 복막 대식세포(peritoneal macrophage)와 같이 배양한 경우 비당뇨 사구체 기저막에 비하여 TNF- $\alpha$ 와 IL-1의 분비가 증가되었음을 보고하여 당뇨병성 신증의 진행에 염증성 cytokine이 관여할 수 있음을 시사하였다.

염증성 cytokine은 염증 반응을 나타내는 효과 이외에도 신장 조직에 직접적인 영향을 미치기도 하는데, IL-6는 메산지움 세포에 직접 작용하여 세포사멸 및 세포외 기질의 생성 증가를 유도하는 것으로 알려져 있으며<sup>61</sup>, MCP-1의 경우 고포도당으로 자극한 메산지움 세포에서 CCR2와의 결합을 통하여 직접적으로 fibronectin과 collagen IV의 생성이 증가되었다는 보고도 있다<sup>62</sup>. 또한, IL-1과 TNF- $\alpha$ 는 메산지움 세포에서 prostaglandin 생성에 관여하여 사구체 내의 혈액학적 변화를 야기시키는 것으로 보고되고 있다<sup>60</sup>.

## 결론

당뇨병성 신증은 혈액학적 요인과 당뇨와 관련된 대사성 요인에 의하여 발생하며, 여기에는 각종 세포 내 신호전달 경로와 여러 cytokine이 작용을 한다.

이러한 기전을 바탕으로 당뇨병성 신증의 발생 및 진행을 억제시키기 위한 수많은 치료 방법이 연구되고 있는데, RAS 차단에 대한 연구는 환자 및 동물을 대상으로 광범위하게 진행되어 왔으며, 현재까지 당뇨병성 신증의 가장 중요한 치료 수단으로 정립되어 있다. 이외에도 AGE를 억제하는 약제나 PKC 등의 세포 내 신호전달 경로를 차단하는 약제가 당뇨병성 신증의 새로운 치료 방법으로 시도되고 있다.

향후 당뇨병성 신증의 병태생리 규명에 대한 더 많은 연구가 진행될 것으로 생각되며, 이를 토대로 당뇨병성 신증의 예방뿐만 아니라 진행 억제를 위한 새로운 치료 방법이 개발될 수 있을 것으로 사료된다.

**중심 단어:** 당뇨병성 신증; 최종당화산화물; 레닌-안지오텐신계; 활성산소종

## REFERENCES

- Collins AJ, Foley R, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, Kasiske B, Liu J, Mau LW, McBean M, Murray A, St Peter W, Xue J, Fan Q, Guo H, Li Q, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Zhang R, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L. *Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. Am J Kidney Dis* 51(1 Suppl 1):S1-S320, 2008
- Mehls O, Rigden S, Ehrlich JH, Berthoux F, Jones EH, Valderrabano F. *Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994: the child-adult interface. The EDTA-ERA Registry. European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. Nephrol Dial Transplant* 1(Suppl 1):22-36, 1996
- Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, Sambataro M, Abaterusso C, Baggio B, Crepaldi G, Nosadini R. *Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. Diabetologia* 39:1569-1576, 1996
- Fioretto P, Mauer M. *Histopathology of diabetic nephropathy. Semin Nephrol* 27:195-207, 2007
- Cooper ME. *Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. Diabetologia* 44:1957-1972, 2001
- Ziyadeh FN, Wolf G. *Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. Curr Diabetes Rev* 4:39-45, 2008
- Wolf G, Ziyadeh FN. *Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. Nephron Physiol* 106:26-31, 2007
- Navar LG, Lewis L, Hymel A, Braam B, Mitchell KD. *Tubular fluid concentrations and kidney contents of angiotensins I and II in anesthetized rats. J Am Soc Nephrol* 5:1153-1158, 1994
- Yoo TH, Li JJ, Kim JJ, Jung DS, Kwak SJ, Ryu DR, Choi HY, Kim JS, Kim HJ, Han SH, Lee JE, Han DS, Kang SW. *Activation of the renin-angiotensin system within podocytes in diabetes. Kidney Int* 71:1019-1027, 2007
- Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. *The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. Am J Med* 72:375-380, 1982
- 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* 77:1925-1930, 1986
- Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. *Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. J Clin Invest* 93:2431-2437, 1994
- Nagahama T, Hayashi K, Ozawa Y, Takenaka T, Saruta T. *Role of protein kinase C in angiotensin II-induced constriction of renal microvessels. Kidney Int* 57:215-223, 2000
- Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Konig S, Wittig B, Egido J. *Angiotensin II activates nuclear transcription factor kappaB through AT(1) and AT(2) in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. Circ Res* 86:1266-1272, 2000
- Wolf G, Wenzel U, Ziyadeh FN, Stahl RA. *Angiotensin converting-enzyme inhibitor treatment reduces glomerular p16INK4 and p27Kip1 expression in diabetic BBdp rats. Diabetologia* 42:1425-1432, 1999
- Xu ZG, Yoo TH, Ryu DR, Cheon Park H, Ha SK, Han DS, Adler SG, Natarajan R, Kang SW. *Angiotensin II receptor blocker inhibits p27Kip1 expression in glucose-stimulated podocytes and in diabetic glomeruli. Kidney Int* 67:944-952, 2005
- Bucala R, Vlassara H. *Advanced glycosylation endproducts in diabetic renal disease: clinical measurement, pathophysiological significance, and prospects for pharmacological inhibition. Blood Purif* 13:160-170, 1995
- Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, Friedman EA, Cerami A, Vlassara H. *Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. N Engl J Med* 325:836-842, 1991
- Tanji N, Markowitz GS, Fu C, Kislinger T, Taguchi A, Pischetsrieder M, Stern D, Schmidt AM, D'Agati VD. *Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. J Am Soc Nephrol* 11:1656-1666, 2000
- Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. *Advanced glycation end products and the kidney. Am J Physiol Renal Physiol* 289:F645-F659, 2005
- Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, Stern DM, Nawroth PP. *Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. J Mol Med* 83:876-886, 2005
- Yamamoto Y, Kato I, Doi T, Yonekura H, Ohashi S, Takeuchi M, Watanabe T, Yamagishi S, Sakurai S, Takasawa S, Okamoto H, Yamamoto H. *Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. J Clin Invest* 108:261-268, 2001
- Flyvbjerg A, Denner L, Schrijvers BF, Tilton RG, Mogensen TH,

- Paludan SR, Rasch R. *Long-term renal effects of a neutralizing RAGE antibody in obese type 2 diabetic mice. Diabetes* 53:166-172, 2004
- 24) Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. *Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. N Engl J Med* 316:599-606, 1987
- 25) Kapor-Drezgic J, Zhou X, Babazono T, Dlugosz JA, Hohman T, Whiteside C. *Effect of high glucose on mesangial cell protein kinase C-delta and -epsilon is polyol pathway-dependent. J Am Soc Nephrol* 10:1193-1203, 1999
- 26) Tilton RG, Chang K, Pugliese G, Eades DM, Province MA, Sherman WR, Kilo C, Williamson JR. *Prevention of hemodynamic and vascular albumin filtration changes in diabetic rats by aldose reductase inhibitors. Diabetes* 38:1258-1270, 1989
- 27) McAuliffe AV, Brooks BA, Fisher EJ, Molyneaux LM, Yue DK. *Administration of ascorbic acid and an aldose reductase inhibitor (tolrestat) in diabetes: effect on urinary albumin excretion. Nephron* 80:277-284, 1998
- 28) Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE. *Reduction of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric IDDM patients by 6 mo of aldose reductase inhibition. Diabetes* 40:527-531, 1991
- 29) Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature* 414:813-820, 2001
- 30) Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. *Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature* 404:787-790, 2000
- 31) Lee HB, Yu MR, Yang Y, Jiang Z, Ha H. *Reactive oxygen species-regulated signaling pathways in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol* 14(8 Suppl 3):S241-S245, 2003
- 32) Phillips AO. *The role of renal proximal tubular cells in diabetic nephropathy. Curr Diab Rep* 3:491-496, 2003
- 33) Onozato ML, Tojo A, Goto A, Fujita T, Wilcox CS. *Oxidative stress and nitric oxide synthase in rat diabetic nephropathy: effects of ACEI and ARB. Kidney Int* 61:186-194, 2002
- 34) Koo JR, Ni Z, Oviesi F, Vaziri ND. *Antioxidant therapy potentiates antihypertensive action of insulin in diabetic rats. Clin Exp Hypertens* 24:333-344, 2002
- 35) Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engerman RL, Oates PJ, King GL. *Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. Diabetes* 43:1122-1129, 1994
- 36) Studer RK, Craven PA, DeRubertis FR. *Role for protein kinase C in the mediation of increased fibronectin accumulation by mesangial cells grown in high-glucose medium. Diabetes* 42:118-126, 1993
- 37) Inoguchi T, Sonta T, Tsubouchi H, Etoh T, Kakimoto M, Sonoda N, Sato N, Sekiguchi N, Kobayashi K, Sumimoto H, Utsumi H, Nawata H. *Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes: role of vascular NAD(P)H oxidase. J Am Soc Nephrol* 14(8 Suppl 3):S227-S232, 2003
- 38) Scivittaro V, Ganz MB, Weiss MF. *AGEs induce oxidative stress and activate protein kinase C-beta(II) in neonatal mesangial cells. Am J Physiol Renal Physiol* 278:F676-F683, 2000
- 39) Haneda M, Kikkawa R, Sugimoto T, Koya D, Araki S, Togawa M, Shigeta Y. *Abnormalities in protein kinase C and MAP kinase cascade in mesangial cells cultured under high glucose conditions. J Diabetes Complications* 9:246-248, 1995
- 40) Kang SW, Adler SG, Lapage J, Natarajan R. *p38 MAPK and MAPK kinase 3/6 mRNA and activities are increased in early diabetic glomeruli. Kidney Int* 60:543-552, 2001
- 41) Lander HM, Tauras JM, Ogiste JS, Hori O, Moss RA, Schmidt AM. *Activation of the receptor for advanced glycation end products triggers a p21(ras)-dependent mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress. J Biol Chem* 272:17810-17814, 1997
- 42) Choi ME. *Mechanism of transforming growth factor-beta1 signaling. Kidney Int Suppl* 77:S53-S58, 2000
- 43) Kang SW, Natarajan R, Shahed A, Nast CC, LaPage J, Mundel P, Kashtan C, Adler SG. *Role of 12-lipoxygenase in the stimulation of p38 mitogen-activated protein kinase and collagen alpha5(IV) in experimental diabetic nephropathy and in glucose-stimulated podocytes. J Am Soc Nephrol* 14:3178-3187, 2003
- 44) Jung DS, Li JJ, Kwak SJ, Lee SH, Park J, Song YS, Yoo TH, Han SH, Lee JE, Kim DK, Moon SJ, Kim YS, Han DS, Kang SW. *FR167653 inhibits fibronectin expression and apoptosis in diabetic glomeruli and in high-glucose-stimulated mesangial cells. Am J Physiol Renal Physiol* 295:F595-F604, 2008
- 45) Pieper GM, Riaz-ul-Haq. *Activation of nuclear factor-kappaB in cultured endothelial cells by increased glucose concentration: prevention by calphostin C. J Cardiovasc Pharmacol* 30:528-532, 1997
- 46) Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, Pinsky D, Stern D. *Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. J Biol Chem* 269:9889-9897, 1994
- 47) Lee FT, Cao Z, Long DM, Panagiotopoulos S, Jerums G, Cooper ME, Forbes JM. *Interactions between angiotensin II and NF-kappaB-dependent pathways in modulating macrophage infiltration in experimental diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol* 15:2139-2151, 2004
- 48) Sharma K, Ziyadeh FN. *Hyperglycemia and diabetic kidney disease: the case for transforming growth factor-beta as a key mediator. Diabetes* 44:1139-1146, 1995
- 49) Leask A, Abraham DJ. *TGF-beta signaling and the fibrotic response. FASEB J* 18:816-827, 2004
- 50) Schiffer M, von Gersdorff G, Bitzer M, Susztak K, Bottinger EP. *Smad proteins and transforming growth factor-beta signaling.*

- Kidney Int Suppl* 77:S45-S52, 2000
- 51) Burt DJ, Gruden G, Thomas SM, Tutt P, Dell'Anna C, Viberti GC, Gnudi L. *P38 mitogen-activated protein kinase mediates hexosamine-induced TGFbeta1 mRNA expression in human mesangial cells. Diabetologia* 46:531-537, 2003
- 52) Dorado F, Velasco S, Esparis-Ogando A, Pericacho M, Pandiella A, Silva J, Lopez-Novoa JM, Rodriguez-Barbero A. *The mitogen-activated protein kinase Erk5 mediates human mesangial cell activation. Nephrol Dial Transplant* 23:3403-3411, 2008
- 53) Wolf G. *Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway. Kidney Int* 70:1914-1919, 2006
- 54) Sharma K, Jin Y, Guo J, Ziyadeh FN. *Neutralization of TGF-beta by anti-TGF-beta antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extracellular matrix gene expression in STZ-induced diabetic mice. Diabetes* 45:522-530, 1996
- 55) Cha DR, Kang YS, Han SY, Jee YH, Han KH, Han JY, Kim YS, Kim NH. *Vascular endothelial growth factor is increased during early stage of diabetic nephropathy in type II diabetic rats. J Endocrinol* 183:183-194, 2004
- 56) Cha DR, Kim NH, Yoon JW, Jo SK, Cho WY, Kim HK, Won NH. *Role of vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy. Kidney Int Suppl* 77:S104-S112, 2000
- 57) 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* 12:993-1000, 2001
- 58) 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* 51:3090-3094, 2002
- 59) Eremina V, Cui S, Gerber H, Ferrara N, Haigh J, Nagy A, Ema M, Rossant J, Jothy S, Miner JH, Quaggin SE. *Vascular endothelial growth factor a signaling in the podocyte-endothelial compartment is required for mesangial cell migration and survival. J Am Soc Nephrol* 17:724-735, 2006
- 60) Hasegawa G, Nakano K, Sawada M, Uno K, Shibayama Y, Ienaga K, Kondo M. *Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. Kidney Int* 40:1007-1012, 1991
- 61) Ruef C, Kashgarian M, Coleman DL. *Mesangial cell-matrix interactions: effects on mesangial cell growth and cytokine secretion. Am J Pathol* 141:429-439, 1992
- 62) Park J, Ryu DR, Li JJ, Jung DS, Kwak SJ, Lee SH, Yoo TH, Han SH, Lee JE, Kim DK, Moon SJ, Kim K, Han DS, Kang SW. *MCP-1/CCR2 system is involved in high glucose-induced fibronectin and type IV collagen expression in cultured mesangial cells. Am J Physiol Renal Physiol* 295:F749-F757, 2008