

## 당뇨병성 신증에서 Triglyceride-rich Lipoprotein의 역할

### Role of Triglyceride-rich Lipoproteins in Diabetic Nephropathy

성미정 | 바이오제론연구단

Mi-Jeong Sung | Biogeron Food Technology Research Group

당뇨병성 신증(diabetic nephropathy)은 신장 내의 미세혈관 및 대혈관들이 원래의 기능을 하지 못해 발생하는 질환으로 말기신부전증의 주요 원인질환이다. 당뇨병의 증가와 함께 그 유병률이 급격히 증가하고 있으며 동맥경화심장질환을 유발하는 위험요인으로도 작용하고 있다. 미세혈관(microvascular)에 의한 손상은 신장의 사구체와 눈에서 당뇨병적 합병증으로 발병되며 대혈관(macrovascular)에 의한 손상은 중상경화증으로 발병된다. 미세혈관의 손상에 의한 병인은 혈관내피세포의 기능에서 고혈당에 의한 변화와 사구체 여과장벽(glomerular filtration barrier)의 구조에 대한 연구에 집중되고 있다. 수입혈관과 수출혈관을 조절하는 사구체관류압의 손상은 사구체 질환의 진행과정에 영향을 미친다. 그러므로 특정 조직과 전체 혈압의 조절은 angiotensin II나 endothelin과 같은 혈관제를 통해 조절해야 할 것이다. 고질적인 고혈당증(hyperglycemia)은 1형 당뇨와 2형 당뇨 모두에서 혈관질환을 유발하는 중요한 요인으로 작용하고 있다. 세포내 혈당의 증가는 미토콘드리아

에서 유도된 산화스트레스(oxidative stress)와 혈관내피세포에 의한 혈관벽의 항상성 조절을 위한 AGE(advanced glycation end-product)의 합성을 유도하고 이로 인해 발생한 인슐린 저항성은 혈중 유리지방산의 배출을 위해 지방 대사를 유도한다. 따라서 2형 당뇨와 밀접한 연관성이 있는 당뇨병성 신증은 비만, 고지혈증, 고혈압과 같은 대사성 질환과도 연관이 있으며 이들로 인해 신장 질환이 악화될 수 있다.

당뇨병성 신증의 진행과정에서 고지질증(hyperlipidemia)에 관한 연구는 많지 않으므로 여기에서는 당뇨병성 신증을 구조적, 세포적, 현미경적인 관점에서 살펴보고자 하며 특히 triglyceride-rich lipoprotein(TGRL)의 역할에 집중해서 보고자 한다.

### 당뇨병성 신증에서 구조적 변화

당뇨병성 신증은 사구체와 혈관 기저막의 비대, 사구체 메산지움 기질의 양 증가, 사구체 기질과 메산지움 세포의 응집, 그리고 혈관의 수입관과 수출

관의 유리화 등의 형태학적인 변화를 가져오는 특징이 있다. 사구체와 혈관 기저막의 비대가 당뇨병성 신증 환자에게서 고혈압을 유발하는 원인으로 사구체와 혈관 기저막의 비대에 의한 것이라고 알려져 있지만, 고혈당 (hyperglycemic), 고지질(hyperlipidemic), 혈류역동(hemodynamic), 염증관련 기작(inflammatory mechanism)들이 복잡하게 상호 작용하여 당뇨병성 신증의 고혈압을 일으키는데 영향을 미칠 것이라 예상하고 있다. 사구체의 크기가 커지는 것은 기질의 확장 및 보상적 비후를 반영하는 것이다. 초기 tubular 비대는 사구체 여과양의 증가로 인한 보상기작에 의해 발생하는 것과 유사한 것이다. 간질 염증(interstitial inflammation)과 간질 섬유화(interstitial fibrosis)는 혈관상피세포에 의한 사이토카인의 분비, 혈류의 변화(blood flow)와 상관관계가 높은 것으로 사구체 여과 시 고분자 단백질의 유발에 의한 것이다. 근위세뇨관의 손상은 나트륨 재흡수와 산화 스트레스를 증가시키는 요인으로 작용하게 된다.

## 당뇨병성 신증에서 세포내 변화

1형과 2형 당뇨병에 의한 사구체 변화는 고혈당, 고지질, AGE, 인슐린과 관련된 반응에 의해 시작된다. 사이토카인과 호르몬 분비 등의 변화는 사구체 구조에 변화를 가져오며 이는 수입혈관 팽창을 유발, 사구체의 hyperperfusion을 유발시킨다. 이로 인해 사구체 여과장벽의 항상성은 podocyte, 혈관 내피세포, 메산지움세포 등에서 분비, 분해, 수축활동에 의해서 이루어진다. Podocyte slit barrier는 부착된 foot process 사이에 중요한 외부 장벽으로

써 네프론을 가진 transmembrane 단백질의 복합체에 의해서 유지된다. 그러나 순환하거나 특정 위치에 있는 CCL2, angiotensin II, endothelin 1, transforming growth factor(TGF)- $\beta$ 와 같은 인자들은 podocyte에 의한 nephrin의 발현을 감소시킬 수 있다. 또한 고혈당은 NADPH에 의한 ROS 생성을 통해 사구체 반응을 유발하였다. 메산지움세포에서 NADPH oxidase (Nox) cytoplasm 단백질인 p47의 유도는 sterol-responsive transcription factor (SREBP-1)에 의해서 증가된다. 그러므로 당뇨에서 사구체 변화는 탄수화물, 단백질, 지질의 복합적인 매개체에 의해서 일어난다는 것을 알 수 있다.

Angiotensin II는 수출혈관의 조절에 중요한 역할을 담당한다. Angiotensin II의 세포내 반응은 사구체 손상을 악화시키는 사구체 hyperperfusion의 원인이 된다. 고지혈증에서 전체 순환하는 angiotensin II는 당뇨병성 신증의 전형적인 특징인 수출입 혈관벽에 괴사를 유발한다. 2형 당뇨는 angiotensin converting enzyme(ACE)1의 조절에 의한 angiotensin II의 대사와 합성 불균형에서 온다. 따라서 당뇨병성 신증에서 고지혈, 고혈압, 사구체 고혈압, angiotensin II의 합성과 대사는 밀접한 관련이 있음을 알 수 있다.

다른 대사질환과 같이 고지혈증은 VEGF(vascular endothelial growth factor), TGF- $\beta$ , eicosanoid 대사의 변화를 가져온다. 당뇨병에서 이들의 합성은 podocyte에서 이루어진다. VEGF는 메산지움을 활성화시키는 PDGF(platelet-derived growth factor)에 의해 혈관내피세포에서 발현된다. 그러나 당뇨에 의해 보호 효과를 가진 eicosanoid의 혈관내피세포에서의 감소는 혈관내피세포로의 permeability를 증가시켜 혈관 손상을 가속화시킨다. 그리고 인슐린

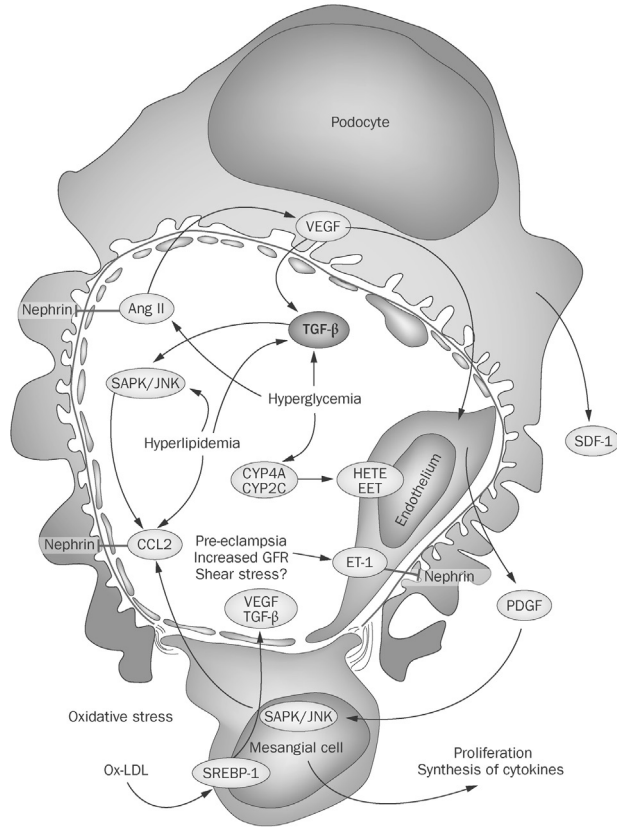


그림 1. 당뇨병성 신증에서 glomerular remodeling key mediators

절편 C-peptide는 수입혈관 수축 감소에 의한 사구체 여과압 조절을 통해 보호 효과를 나타내고 있다.

당뇨에 의한 신장 손상은 몇 가지 mechanism에 의해 이루어진다고 알려져 있다(그림 1). 위에서 언급한 것처럼 근위세포관의 기저막 비후는 간질의 염증과 섬유화를 유발하는 것으로 이것은 신장 손상에 중요한 발전 단계이다. 혈관 공급의 대부분은 사구체 수출입관에 의해 이루어지는 것으로 사구체경화증의 진행은 만성 tubular ischemia가 진행되고 있다는 것을 의미한다. 따라서 사구체 여과율 장애에 의한 permeability의 증가는 근위집합관, 세

포관 미세혈관, 간질에서의 의한 사이토카인의 분비를 유도한다. 또한 근위집합관은 angiotensin II, 산화스트레스, 고혈당, albuminurea, 지질 부산물 등에 반응해 사이토카인을 합성한다.

TGF-β는 신장의 섬유화에서 fibroblast를 활성화시키는 중요한 물질로써 고혈당과 밀접한 연관을 가지고서 이들은 angiotensin II, insulin-like factor(IGF)-1, platelet-activating factor(PAF) 등을 활성화시킨다. 또한 유도된 TGF-β, interleukin(IL)-13, endothelin 1, VEGF는 TGF-β에서 섬유화로 가는데 독립적으로 작용할 것으로 보인다. 이

리한 epidermal growth factor(EGF), TGF- $\beta$ , IL-13, fibroblast growth factor(FGF)-2의 반응을 통해 혈관상피세포의 epithelial-mesenchymal로의 전이는 interstitial fibrosis를 유도한다고 알려진다.

지난 10년 동안 대사질환 중에서 고지혈증과 사구체 질환과의 상관관계에 대한 관심은 고조되고 있고 이들에 대한 관련 작용기전은 proinflammatory cytokine, CCL-2, VEGF와 같은 성장인자에 의해 영향을 받는 것으로 여기에 사구체에 순환하는 지질이 직접적인 영향을 미친다고 여겨지고 있다. 메산지움세포에서 고혈당 및 AGE에 의해 분비된 CCL-2의 분비는 사구체 hypercellularity의 진행과 정과 monocyte 침전에 관여한다. Podocyte에서는 VEGF를 분비하고 세포의 극성 유지와 혈관내피세포와 podocyte의 상관관계를 위한 local VEGF gradient를 유지시키는 역할을 한다. 순환하는 VEGF의 증가는 podocyte에 VEGF 합성을 억제시키고 사구체 모세혈관과 메산지움세포 형성을 유도한 local gradiation을 감소시켰다. 메산지움세포는 고지혈증에 의한 신장 손상의 주요 타깃이다. 비록 지방대사에 의한 대사산물이 혈관내피세포에 있는 Nox로 알려져 있지만, 고지혈증시 메산지움세포에서 ROS 생성에 대한 것은 잘 알려져 있지 않다. Nox에 의해 유발된 ROS는 메산지움세포에서 활성 및 안정성을 나타내는 성장인자로 작용을 한다.

### 당뇨병에서 지질의 불일치

고혈당, 고지질, 복부비만, 고혈압, 흡연 등은 당뇨병환자에서 미세 알부민뇨를 일으키는 위험요소이다. 당뇨병환자에서 미세 알부민뇨는 광범위한 혈관

손상을 초래한다. 지속적인 역학연구를 통해 당뇨병성 신증 환자는 다양한 비정상적인 지단백질을 가지고 있다고 보고되고 있으며, 이것은 지질대사의 불균형을 통한 사구체 및 세포간극손상을 유발한다. 지질은 만성 신장 질환의 병태생리학에 중요한 요인으로 고위험군 심혈관 질환의 생존에 밀접한 연관을 가지고 있다.

### 지단백(Lipoprotein)과 당뇨병성 신증 발병

당뇨병성 신증에서 지질 이상은 혈중 내 VLDL, IDL(intermediate density lipoprotein), LDL, remnant 지질의 증가와 HDL의 감소로 나타난다. 혈관내피세포에서 HDL은 염증마커의 발현과 adhesion molecule의 발현(혈관내피세포의 이상기능 마커)을 억제시킨다는 연구가 있었다. 순환하는 adhesion molecule와 염증마커의 증가는 당뇨 초기와 비당뇨 신장 질환에서 발생하며 심혈관 질환의 위험을 증가시킨다. 낮은 농도의 HDL-cholesterol을 가진 1형 당뇨 환자는 신장 질환의 위험도가 증가한다. 그러므로 HDL의 감소는 당뇨병성 신증의 위험을 증가시키는 요인으로 작용할 수 있다.

### Apolipoprotein과 당뇨병성 신증

당뇨병은 몇 가지 종류의 lipoprotein과 apolipoprotein 양의 변화를 가져온다. Apolipoprotein (apo) B48은 chylomicron에 필수적인 요인으로 chylomicron 잔여물은 혈관벽을 침투할 수 있으며 이들은 혈관내피세포 space에 남아있다. 1형 당뇨환자와 말기 신장 질환 환자에게서 혈중 내 높은 농도의 apoB48 triglyceride가 관찰되었다. Chylomicron,

VLDL, HDL에서 발견된 apoC-I는 당뇨병성 신증의 특정마커로 알려져 있다. ApoC-III는 lipoprotein lipase에 의해 TGRL의 가수분해를 억제하고 apoE와 상호작용을 하며 혈중 내 VLDL 대사의 중요한 결정 요인이다. ApoC-III와 apoE의 지질 분해시 HDL로 이동된다. VLDL 잔유기나 수정된 VLDL과 관련이 있는 apoC-I, apoC-III, apoB는 당뇨병성 신증 환자에게서 증가되었다.

### Glycated Lipoproteins

지단백질의 비효소적인 당화는 당뇨병성 신증의 중요한 진행과정이다. 당화(glycated)된 LDL과 VLDL은 산화에 좀 더 예민하고 산화된 LDL은 동맥경화와 같은 다양한 혈관 질환의 병인이 되기도 한다. AGE에 의한 LDL의 변이는 혈중 AGE에 의해 변이된 LDL의 청소율로써 LDL의 혈중 농도를 증가시킨다. 그러므로 당화된 LDL는 glycation inhibitor aminoguanidine의 투여에 의해 예방될 수 있다. 신장은 AGE 부산물의 청소를 하는 중요한 장기로서 AGE 변이된 lipoprotein들에 의한 사구체 손상을 줄여 줄 수 있다. 따라서 AGE inhibitor나 receptor for advanced-glycation end products(RAGE)의 수용체는 신장 손상을 줄일 것이다.

### Oxidized LDL

미세 알부민뇨를 가진 환자의 혈중 산화 LDL 수치의 상승은 당뇨병성 신증이 진행되고 있음을 알려 주는 신호이다. 사구체 메산지움세포에서 scavenger 수용체는 산화된 LDL과 높은 친화력을 가지는 곳으로 1형 당뇨 동물모델의 신장에서 산화된 지질과

지단백질의 수용체인 SREBP-1의 발현, 유리지방산의 합성과 신장에서 TG의 농도의 증가를 보였다. 또한 이러한 SREBP-1의 과발현은 TGF-β와 VEGF 발현을 증가시키고 메산지움세포 팽창, ECM 축적, 단백뇨의 증가를 통해 사구체경화증을 악화시켰다. 이것은 산화된 LDL과 산화된 LDL의 scavenger 수용체가 당뇨병성 신증의 진행과정과 밀접한 상관관계가 있다는 것을 알려 주는 것으로 SREBP-1의 억제를 통해 줄일 수 있다.

### 지질과 지단백질의 역할

이상지질혈증은 만성 신장 질환을 일으키는 중요한 병인 요인이다. Pravastatin은 신장 질환에서 미세혈관 기능 저하를 완화시켜 준다. 대사성 질환은 신장의 섬유화, 세포 손상, apoptosis 등을 유도해 신장에 염증 및 지질 축적을 일으켜 신장 손상을 유도한다. 2004년 연구에서 고지혈증은 LDL-receptor knockout 쥐에서 streptozotocin을 처리해 1형 당뇨를 유도하였더니 고지혈증은 ECM 증가, 메산지움세포에 지질 축적을 증가시켜 염증을 증가시킨다는 것을 확인하여 보고하였다. 또한 streptozotocin에 의해 유도한 당뇨병에서 사구체 여과 장애의 손상을 가중하는 basal lamina의 비후는 혈관내피세포로부터 분리를 일으키는 원인이 된다. 따라서 지질, 지단백, 인슐린 저항성은 신장 손상에 모두 관여할 것으로 여겨진다.

### 지방산과 신장 손상

여러 종류의 지방산 중 어떤 것은 신장의 손상

을 유도한다고 알려져 있고, 반대로 어떤 종류의 지방산은 신장 손상을 예방할 수 있다고 알려져 있다.

1986년 연구 보고에 의하면 fish oil의 섭취는 진행 중인 신장의 손상을 완화시킨다고 하였다. 또한 omega-3 섭취는 pro-oxidative, procoagulant, pro-inflammatory 반응을 감소시키고 신장 절제 후 신장의 섬유화를 감소시킨다고 2009년에 보고되었다. 신장절제 쥐에서 지질의 축적은 여과된 단백질과 결합한 지질의 집합관에서의 재흡수, 산화된 지단백질의 유입, 지방산의 합성, 지방산의 catabolism 되는 신호전달기전을 차단하게 된다.

지방산 대사의 불균형은 초기 podocyte lesions에 병인을 일으키는 요인으로 작용한다고 알려져 있다. 그러므로 동맥경화에서 omega-3 지방산의 좋은 효과를 나타내는 것처럼 omega-3 지방산은 신장 손상을 예방할 수 있지만 포화지방산은 신장 손상을 증가시킬 수 있을 것이다.

### 지질이상에서 TGF-β 신호기전

당뇨병성 신증을 가진 환자들은 전형적으로 고혈당과 이상지질혈증을 가지고 있는 반면에 지질에 의해 유도된 신장 손상이 당뇨병성 신증을 일으킨다는 것은 잘 알려지지 않았다. 몇몇의 연구에 의해 지질이 사구체나 사구체 glycocalyx의 손상에 의해 유도된 ROS 생성을 통해 TGF-β 신호전달기전을 활성화시킴으로써 신장 손상을 일으킨다고 보고하였다. TGF-β의 발현은 streptozotocin에 의한 당뇨모델 동물모델과 당뇨병성 신증을 가진 사람의 사구체 모두에서 증가하였다. TGF-β 생성과 활성화

고혈당, AGE, 산화 스트레스, ROS, diacylglycerol의 합성, protein kinase C, mitogen-stimulated protein kinase, glucosamine, angiotensin II, endothelin, thromboxane, 산화된 LDL에 의해서 유도된다. 활성화된 TGF-β 신호전달은 latent TGF-β의 ECM 관련된 TGF-β 복합체에 의해 시작되는 것으로 latent TGF-β는 mature TGF-β와 TGF-β binding 단백질로 구성되어 있는 것으로 사구체의 ECM에서 분비된다. 당뇨병성 신증을 가진 환자나 고혈당 동물모델에서 TGF-β의 활성화에 의한 양이 증가한다. 또한 이러한 TGF-β의 활성화의 작용기전은 사구체 관련 질환이 고지혈증과 밀접한 연관성이 있다는 것을 알려주는 것이다. TGRL lipolysis 생성물은 사람의 동맥혈관 내피세포에서 ROS 생성을 유도하며, TGF-β의 분비와 활성화에 관여한다. 또한 TGF-β 활성화에 의한 ROS 생성은 Nox4에 의한 fibronectin 발현 유도를 억제함으로써 항산화 치료능을 가진다는 것을 알 수 있었다. 이와 관련 2003년 latent TGF-β binding protein의 낮은 농도는 당뇨병성 신증의 진행을 완화시킨다는 연구결과를 보고하였다.

당뇨병성 신증에서 TGF-β에 관련하여 가장 잘 알려진 부분은 사구체 기저막의 비후에 관한 역할이다. 활성화된 TGF-β는 fibronectin, laminin, type I collagen, type IV collagen과 같은 ECM 단백질과 mRNA의 발현을 증가시켜 autocrine으로 작용한다. 이러한 물질들의 발현은 SMAD-3 신호전달기전은 자극하고 SMAD-7 신호전달기전은 억제시켰다. 또한 활성화된 TGF-β는 ECM protease 억제제인 PAI-1, TIMP-1의 발현을 증가시켰다. 그러므로 이를 통해 ECM의 합성은 증가하고 ECM 분해는 감소하였다.

## 지질과 혈관내피세포 glyocalyx

사구체 세포 손상을 유도하는 TGRL의 다른 기전은 세포의 glyocalyx의 파괴이다. Glyocalyx는 proteoglycan, glycoprotein, glycosaminoglycan에 의해 구성되어진 음전화를 가진 체와 같은 구조를 가진 것으로 미세혈관 lumen에 존재한다(그림 2). Glyocalyx의 두께는 50~300 nm 정도로 lumen과 내피세포 표면 사이의 경계면에 위치하여 혈관 보호와 용매의 크기 및 전하에 의해 사구체 permeability를 조절한다. *In vivo*에서 glyocalyx의 효소에 의한 파괴는 myocardial edema, platelet-adhesion, leukocyte adhesion, extravasation 등을 증가시킨다. TNF- $\alpha$ , 허혈성재관류에 의한 손상, ROS, 산화된 LDL은 glyocalyx를 파괴시킨다. Nieuwdorp 등은 당뇨에서 systemic glyocalyx의 양은 정상군에 비해 1형 당뇨 환자에서 유의하게 낮았으며 미세 알부민양도 낮게 측정되었다. 또한 mice와 배양된 사구체 혈관내피세포 연구에서도 사구체 기저막에 있는 glyocalyx는 사구체 기저막을 통해 고분자물질의 유입을 가능하게 하는 glycosaminoglycan 분해효

소의 유입을 통해 파괴될 수 있다고 보고되어졌다. 따라서 이러한 연구들을 통해 glyocalyx는 당뇨을 가진 환자에서 사구체 투과율을 결정하는데 중요한 요인으로 작용할 것이라 여겨지고 있다.

## Lipid와 산화스트레스

당뇨병성 신증에서 사구체는 고도로 산화되어 있다. Native LDL과 산화된 LDL은 당뇨 쥐의 사구체에서 superoxide 생산을 증가시킨다. TGRL lipolysis 생산물의 유리지방산 분획은 사람의 제대 혈관세포에서 ROS 생성을 유도한다. 또한 당뇨를 가진 환자의 신장에서 Nox4의 발현이 증가되었다. ROS의 증가는 고분자의 손상을 유도하고 advanced oxidation protein products(AOPPs), advanced lipoxidation endproducts, AGE를 유도한다. AGE는 사구체에서 AGE를 통해서 ECM 합성, pro-inflammatory cytokine의 분비를 증가시키고 VEGF, CTGF, TGF- $\beta$ , IGF-1, PDGF, TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6와 같은 물질들의 발현을 증가시켰다.

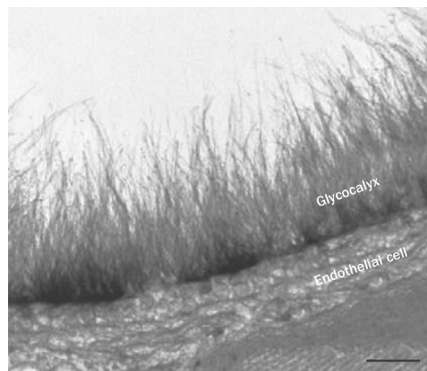


그림 2. 미세혈관에서 혈관내피 glyocalyx의 전자현미경 사진

## 당뇨에서 Monocyte Transmigration

미세혈관 동맥경화는 혈관 벽의 내피세포에서 lipoprotein의 축적을 야기시킨다. 혈관내피세포에서 붙잡힌 lipoprotein인 CCL2, VCAM-1, E-selectin 과 같은 adhesion molecule이나 chemotactic의 발현을 증가시키고 oxidation을 일으킨다. 이러한 물질들은 monocyte에 모여서 혈관내피세포로 transmigration되는 것으로 TGRL lipolysis products 는 monocyte의 활성화를 유도하며 혈관내피세포에 monocyte 결합을 증가시킨다. 혈관내피세포에서 monocyte는 macrophage로 변이되고 lipoprotein을 잡아 phagocytosis 시켰다.

또한 메산지움세포는 M-CSF, ICAM-1, VCAM-1 과 같은 사이토카인의 secretion이나 shedding에 의해 산화된 lipoprotein을 자극하여 monocyte를 모집하였다. 모집된 monocyte는 사구체에서 form 세포의 형성을 이끌어 산화된 lipoprotein을 phagocytosis 시킨다. 활성화된 monocyte는

macrophage로 성장하고 ROS를 생성하며, TGF-β나 PDGF와 같은 물질을 분비한다. 이러한 사이토카인의 분비는 지질산화, ECM의 축적, 메산지움 비대를 증대시키며 이로 인해 당뇨병성 신증이 진행되어 진다. 또한 monocyte에서 CCL2의 분비는 scavenger receptor의 발현을 증가시켰다.

## 결론

기초와 임상실험을 통한 데이터로부터 당뇨를 가진 환자들은 다양한 저단백질과 지질의 과다를 통해 미세 혈관 질환과 사구체 손상을 유도하며 이는 신세뇨관 간질섬유화로 악화되었다가 당뇨병성 신증이 된다(그림 3). Omega-3와 같은 지질은 신장과 혈관 손상을 보호한다고 알려져 있다. 이러한 것을 보면 저단백질, 저염 식이와 함께 다양한 종류의 지방 섭취는 당뇨환자의 신장과 혈관 질환을 완화시킬 수 있다고 알려져 있다.

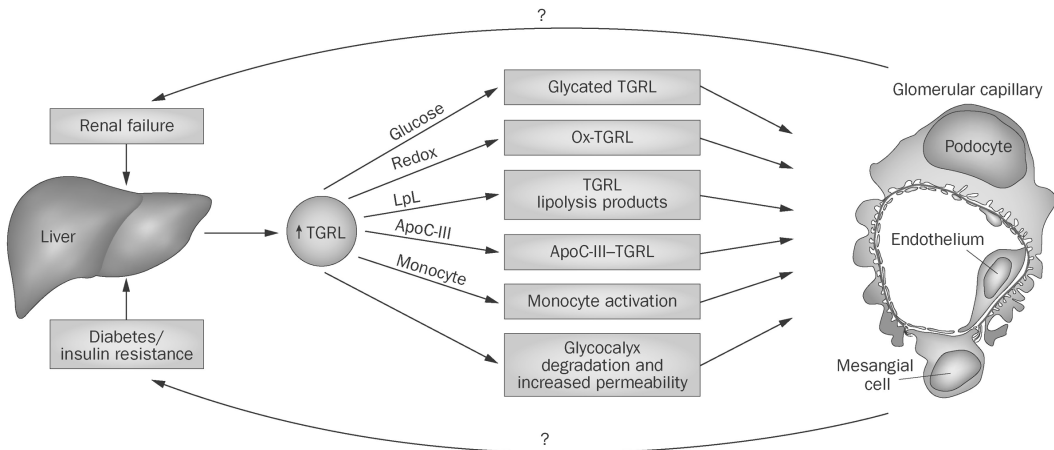


그림 3. 당뇨를 가진 신장에서 TGRL의 효과



당뇨병성 신증은 TGF-β 신호기전을 통해 이루어지는 것으로 사구체 tubule, 간질(interstitium)에 병태생리학적 영향을 준다. TGF-β 신호기전에 의해 과도한 양의 지질은 미세혈관 구조나 기능에 영향을 주는 것으로 알려져 있으므로 이것을 억제시키는 것이 당뇨병성 신증을 완화시키는 주요 타겟이 될 수 있을 것이다. 비만, 2형 당뇨, 당뇨병성 신증의 유병률 증가는 지단백과 지질의 의해 유도된 병태생리학적 기전을 차단함으로써 삶의 질과 비용을 절감할 수 있을 것이다.

● 자료출처 ●

Rutledge JC, Ng KF, Aung HH, Wilson DW, Role of triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy, *Nat Rev Nephrol*, **6**(6), 361-370, 2010

● 참고문헌 ●

1. Brown WV, Microvascular complications of diabetes mellitus: renal protection accompanies cardiovascular protection, *Am J Cardiol*, **102**, 10L-13L, 2008
2. Endlich K, Kriz W, Witzgall R, Update in podocyte biology, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, **10**, 331-340, 2001
3. Hauser PV, Collino F, Bussolati B, Camussi G,

Nephrin and endothelial injury, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, **18**, 3-8, 2009

4. Ishigaki N et al. Involvement of glomerular SREBP-1c in diabetic nephropathy, *Biochem Biophys Res Commun*, **364**, 502-508, 2007
5. Komers R, Meyer TW, Anderson S, Diseases of the Kidney and Urinary, Schrier RW(ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2380-2404, 2007
6. Park S et al. Major role for ACE<sup>-</sup> independent intrarenal ANGII formation in type II diabetes, *Am J Physiol Renal Physiol*, **298**, F37-F48, 2009
7. Tham DM et al. Angiotensin II injures the arterial wall causing increased aortic stiffening in apolipoprotein E-deficient mice, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **283**, R1442-R1449, 2002
8. Ziyadeh FN, Wolf G, Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy, *Curr Diabetes Rev*, **4**, 39-45, 2008

**성 미 정** 의학박사

소 속 : 한국식품연구원 바이오제론연구단

전문분야 : 기능성식품의 생리활성 및 효능,

항염증기전연구

E-mail : dulle5@kfri.re.kr

T E L : 031-780-9316