

Podocyte in Diabetic Nephropathy

전남대학교 의과대학 내과학교실

김 남 호

서 론

당뇨병은 서구에서 말기 신질환 (end-stage renal disease, ESRD)의 가장 흔한 원인이며 당뇨병성신증은 현재 일본이나 국내에서도 말기 신질환의 주요한 원인이 되고 있다^{1,2)}. 제 1형 당뇨 (IDDM)의 약 40%에서, 제 2형 당뇨 (NIDDM)의 5-10%에서 당뇨병성신증이 발생한다고 보고되고 있으며, 제 1형 당뇨의 경우가 제 2형에 비하여 당뇨병성신증에 보다 더 이환 되기 쉬우나, 전체 인구 중 제 2형 당뇨 유병률이 더 높은 까닭으로, 신 대체요법을 받고 있는 50-60%의 환자는 제 2형 당뇨환자이다. 단백뇨는 18세기 후반에 당뇨병 환자에서 처음으로 인식되었고, 40년 후에 Bright는 이러한 신장병의 형태가 당뇨환자에서 특이적임을 보고하였고³⁾, 1930년대에 Kimmelsteil과 Wilson에 의해 당뇨병성신증은 심화 분석되었고, 이들은 결절성 사구체경화증의 병변들이 단백뇨 및 고혈압과 밀접한 연관성이 있다고 하였다⁴⁾. 당뇨병성 신증 병태생리에 있어서 신장 족세포 (podocyte)의 역할이 최근 새롭게 밝혀지고 있어서 이를 재조명하고자 한다.

본 론

제 2형 당뇨병에서 미세알부민뇨와 현성단백뇨의 발병기전은 아직 불명확한 상태이다. 당뇨병성신증의 전형적인 2가지 특징인 혈관간질 (mesangium)의 팽창과 사구체 기저막 (basement membrane)의 비후는 제 2형 당뇨병에서의 신기능 장애와 관련이 있다⁵⁻⁹⁾. 하지만 이러한 환자들의 병적 알부민뇨를 완벽하게 온전히 설명하기에는 신장 병변이 충분히 심하지 않다⁷⁻⁹⁾. 예를 들어, 지속적인 미세알부민뇨 혹은 단백뇨에도 불구하고 제 2형 당뇨환자의 일부는 당뇨병성신

증이 없다. 따라서 제 2형 당뇨에서 당뇨병성신증의 전형적인 병변만으로는 비정상적인 알부민 배설율을 설명하지 못하므로, 족세포가 사구체의 투과성을 변화 시키는데 매우 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다.

사구체 족세포는 사구체의 투과성에 기여하고 단백뇨의 발달은 족세포의 현저한 형태학적 변화와 관련이 있다⁹⁻¹¹⁾, 미세변화 신증후군에서 처음 제시되었던 족세포의 족돌기의 구조와 단백질 사이의 관계는 당뇨환자에게서도 관찰되었다¹²⁾. 따라서 상피구조의 변화는 미세알부민뇨와 현성 단백뇨가 있는 제 1형 당뇨병환자에서 관찰되어져 왔다. 사구체당 족세포수의 감소는 제 2형 당뇨와 임상적 신증이 있는 Pima 인디언에게서 발견되었다^{13, 14)}. 족세포의 구조적 변화는 당뇨병성신증의 초기 단계에 일어나며 알부민 배설율 (AER)와 관계가 있다. 다른 사구체 병변, 특히 혈관간질의 팽창과 사구체 기저막의 비후는 광범위한 관심을 끌었고 당뇨병에서 신기능장애와 강한 관련성을 보이나 이러한 변화는 알부민 배설율 (AER)과 사구체 여과율 (GFR)의 변이성의 단지 30-50%만을 설명할 수 있다. 최근 족세포의 변화는 당뇨병성신증의 발병에 기여할 것으로 간주되고 있다^{13-16, 20, 26, 27)}. 사구체 족세포는 여과장벽 (filtration barrier)의 필수적인 구성성분이며 족세포의 구조적 변화는 다양한 범위의 단백뇨를 보이는 사구체 질환에서 관찰된다 (Fig. 1). 다른 사구체 세포와는 달리, 족세포는 적어도 출생 이후로 제한된 복제능을 가지고 있다고 간주되고 있다^{20, 26, 28-30)}. 따라서 족세포가 소실되면 반드시 남아있는 나머지 족세포들이 넓은 영역의 사구체 기저막을 충당 (cover)해야 된다. 이것은 족돌기의 확장을 가져오고 족세포가 사구체 기저막에 부착하는 능력이 감소되게 되어 사구체경화증이 시작한다. 쥐를 이용한 연구에서 감소된 신원 (nephron)수와 그 결과 발생하는 사구체비후는 족세포가 더 넓은 영역을 충당할 (cover) 때 족세포의 손상이 진행된다는 것을 보여주

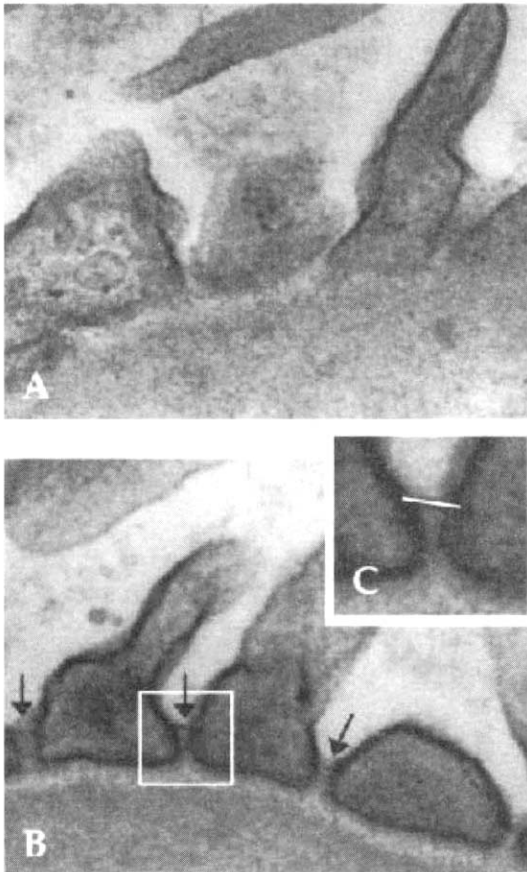


Fig. 1. Representative transmission electron micrographs of the ultrastructure capillary wall in patients with diabetes (A) and in control kidneys (B). (C) An enlarged detail of (B) representing the distance between two adjacent foot processes used to quantify the slit diaphragm width is shown. Arrows indicate electron dense diaphragms in the filtration slits. Original magnification, $\times 36,000$. From Benigni A, et al., *KI*, 65(6), 2004.

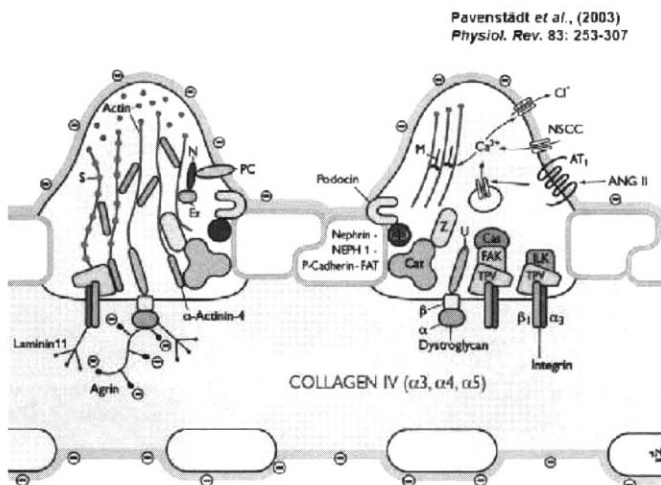
고 있다.

초기에 쥐에서 단백뇨와 족돌기의 확장 및 그에 따른 사구체 경화증이 발생했다^{28, 29)}. 하지만, 인간에게서 족세포의 감소에 대한 연구는 거의 없었다. IgA 신증에서 적은 족세포수는 최근 관찰되었다³⁰⁾. Steffes 등은 제 1형 당뇨가 있으면서 정상 알부민 배설을 환자들은 짧은 당뇨 이환 기간에서조차도 족세포수가 감소되어 있음을 보고하였다²⁰⁾. 대조적으로 White 등은 정상인과 제 1형 당뇨를 가지고 있으면서 비정상적인 알부민 배설을 보이는 혈압이 정상인 환자는 당뇨

환자에서 더 적은 족세포수를 보이는 경향이 있으나 유사한 족세포수를 보고하였다²⁴⁾. Pagtalunan 등은 단백뇨가 있는 환자에게서 족세포수와 사구체당 밀도의 감소와 연관된 족세포 족돌기의 확장을 보고하였고 족세포 감소와 족세포 손상이 당뇨병성 신증의 진행에 기여함을 제안하였다¹⁵⁾. 더욱 최근에는, 미세알부민뇨가 있는 Pima 인디안에게서 일련의 신장조직검사를 포함한 종단연구에서 족세포의 소실과 병변이 당뇨병성 신증의 진행과 관련되어 있다는 개념이 더욱 강화되었다¹⁶⁾. 하지만 민족적으로 균일한 피마 인디언에서 당뇨병성 신장질환의 병리기전이, 제 2형 당뇨병 백인이나 다른 인종의 환자들에게는 모두 일률적으로 적용되지 않을 수 있다. 백인 제 2형 당뇨병 환자에서는 30-50%의 환자만이 혈관간질의 확장과 사구체 기저막의 비후를 보이고 나머지는 주로 세뇨관간질 질성, 혈관변화, 본질적으로 정상 신장소견을 보이는 구조적인 불균일함 (structural heterogeneity)을 기술했다^{9, 10)}. 족세포의 구조와 밀도의 변화를 당뇨병성 신증의 초기에 관찰할 수 있고 이 병변들은 알부민 배설율이 증가할수록 심해진다는 것을 발견했다. 족세포의 밀도 (numerical density)는 모든 2형 당뇨병 환자에서 의미있게 감소되었다²⁴⁾. 그리고 상기 소견들은 알부민뇨를 보이지 않는 환자에 비해 미세알부민뇨와 단백뇨를 보이는 환자에서 더욱 현저하였다. 또한, 사구체당 족세포의 수는 제 2형 당뇨병 환자 중 의미있는 차이를 보이지 않는 대조군 환자와 비교했을 때 미세알부민뇨와 단백뇨를 가진 환자에서 감소되어 있었다. 알부민 배설율은 족세포 밀도와는 관계가 있으나 사구체당 족세포의 수와는 연관이 없었다²⁴⁾. 따라서, 특히 질병의 초기단계에서 족세포의 밀도는 선택적투과성 (permselectivity)의 결여의 정도와 관련이 있는 반면 절대수 (absolute number)와는 관련이 없다. 이러한 소견은 족세포의 밀도보다는 수에 관심이 있었던 이전의 보고들과는 다소 다르다. 하지만 Steffes 등은 밀도가 아니라 수에 관심을 가지고 보고하였고²⁰⁾, White 등은 제 1형 당뇨가 있는 단백뇨를 보이는 환자에서 족세포의 수가 아니라 밀도가 감소함을 보고하였다²⁰⁾. 족세포의 밀도의 감소는 다음의 결과로 가정하고 있다. 1) 사구체 용적의 비대, 2) 사구체당 절대수의 감소 (absolute number/glomerulus) 3) 두 요인의 조합. 큰 사구체를 가진 환자에서 똑 같은 수의 족세포는 더 작은 사구체를 가진 환자에서보다 더

큰 말초 사구체기저막을 충당 (cover)하게 될 것이고 기계적 스트레스 (mechanical stress)와 손상을 더 많이 받게 될 것이다. 알부민뇨를 보이지 않는 환자와 비교하여 미세알부민뇨와 단백뇨를 보이는 환자에서 족돌기 너비 (foot process width)는 증가되었고 여

과틈 길이밀도 (filtration slit length density)는 감소 되었고 둘 다 의미있게 알부민 배설율과 관계가 있었다¹⁴⁾. 당뇨병자에서 족세포 손상은 혈관간질의 확장파 관계 있을 수 있다고 제안되었고 이것은 모세혈관고 리 (capillary loop)를 폐쇄시키고 족세포를 소실시킨



Nephrin, a Key Component of the Slit Diaphragm

Tryggvason K 2004 5th International podocyte symposium

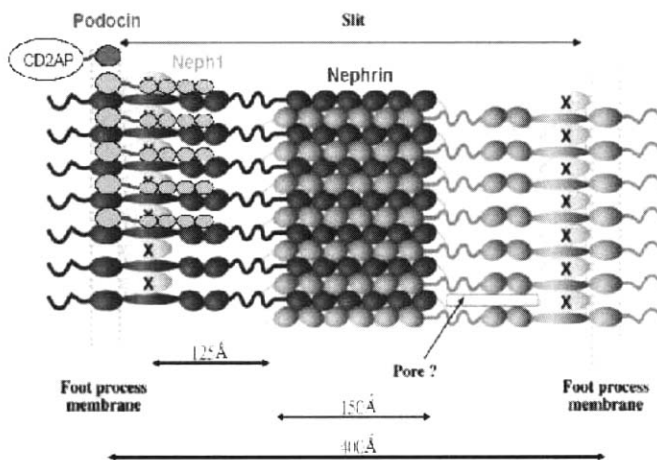


Fig. 2. Schematic drawing of the molecular equipment of the podocyte foot processes. Cas, p130Cas; Cat, catenins, CD, CD2-associated protein, Ez, ezrin, FAK, focal adhesion kinase, ILK, integrin-linked kinase; M, myosin; N, NHERF2; NSCC, nonselective cation channel; PC, podocalyxin; S, synaptopodin; TPV, talin, paxillin, vinculin; U, utrophin; z, ZO-1. From Pavenstadt H, et al., *Physiol Rev*, 2003.

다. 당뇨병성신증의 정도 (혈관간질 용적분율과 사구체 기저막 너비)와 족세포 밀도, 사구체당 수, 족돌기 너비, 여과 튼길이 밀도는 강한 연관성이 있었다. 제 2형 Pima 인디안 당뇨병환자를 약 10년간 iothalamate 신스캔 검사로 신장기능을 연속적으로 추적관찰하고, 신조직검사를 관찰한 결과 사구체면적은 증가한 반면 족세포의 밀도는 감소하는 족세포허혈 (podocyte insufficiency)소견을 관찰하였다³²⁾.

족세포의 주요한 단백질로는 nephrin, CD2-associated protein (CD2AP), podocin이 있고 이러한 단백질에 의해서 slit diaphragm의 integrity를 유지하고 있다³²⁾. 새로이 규명된 단백질인 네프린 (nephrin)은 사구체의 족세포 사이에 존재하는 막에 있는 것으로 알려져 있다 (Fig. 2). 이후 유전자 NPHS1과 Finnish type의 유전적 사구체 신염에서 네프린을 생성하지 못하는 변이유전자가 발견되었다³⁴⁾. 네프린 발현과 단백질 사이의 상관관계는 중화항체를 사용한 동물모형, 혹은 네프린 유전자를 불활성화 시킨 쥐 실험에서 보여져 왔다. 더욱이, 네프린의 발현은 단백질 신질환 동물모델에서 감소되어져 있었다^{35, 36)}. 인간의 신질환에서 네프린 발현의 감소 여부와 관련된 네프린 발현의 변화와 단백질 신질환 사이의 상관관계는 아직 불분명하다. 말기신질환의 주요원인 중 하나인 당뇨병성 신증은 단백질과 관련이 있고 또한 동물실험에서 slit pore 밀도가 감소되어 있다. 당뇨병 실험모델에서 네프린 발현은 PKC 발현증가와 연관하여, 당뇨 첫 8주 동안에는 일시적으로 증가되고 이후 단백질이 증가하면서 네프린의 발현이 감소하는 것으로 알려져 있다^{37, 38)}. 제 1형과 제 2형 당뇨병에서 네프린 발현 감소가 당뇨병성신증에서 특히 단백질 발생의 중요한 역할을 하는 것으로 생각되어지고 있는데 (Fig. 3, 4), 최근 Remuzzi G 등은 nephrin의 발현 감소와 slit diaphragm의 electron dense 구조의 손상이 당뇨병성신증의 병태생리에 깊이 관여한다고 보고하였고³⁹⁾, 사구체 메산지움과 내피세포 손상 뿐 아니라, 족세포의 foot processes가 납작해지고 소실 (efface)되고, 족세포의 nephrin 단백질 소실이 당뇨병성신증의 깊이 관여함을 보고하고 있다⁴⁰⁾.

최근 RAS계 억제 약물에 의한 당뇨병성신증의 진행 억제와 단백질의 감소에는 전신성 고혈압과 사구체 내압의 감소 효과 뿐 아니라, 족세포 slit diaphragm 구조 손실 및 기능약화 억제와 비순환적 효과 (non-

hemodynamic effect)가 있음이 밝혀지고 있다⁴¹⁾. 이러한 결과들을 보면, 당뇨병성신증에 있어서 nephrin의 역할 및 기능에 관한 연관성은 다음과 같다. 첫째, 당뇨병성신증 환자 사구체에서 nephrin 발현은 감소되어 있다. 둘째, nephrin의 발현 증가 정도와 단백질

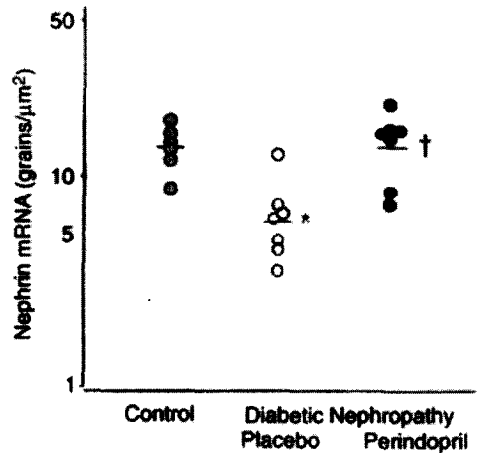


Fig. 3. Glomerular nephrin gene expression in control subjects [12.9 (10.5, 16.1)] and in patients with diabetic nephropathy, receiving placebo [6.05 (4.4, 9.6)] or perindopril treatment [13.5 (9.9, 18.3)]. *p=0.0003 vs control. †p=0.003 versus placebo-treated diabetic patients. From Langham RG, et al., Diabetologia, 2002.

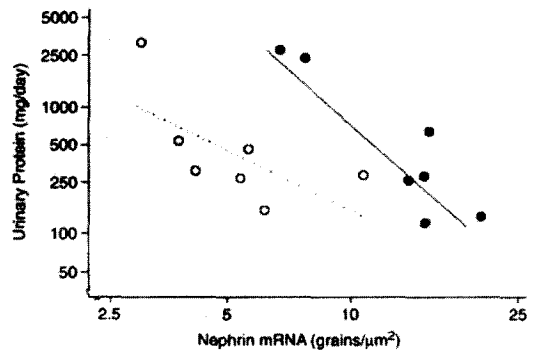


Fig. 4. Relation between nephrin gene expression and proteinuria in placebo (○) or perindopril treated patients (●). A close inverse correlation between the magnitude of gene expression and the degree of proteinuria was noted in both placebo ($r=0.86$, $p=0.013$) and in perindopril treated patients ($r=0.91$, $p=0.004$). From Langham RG, et al., Diabetologia, 2002.

증가 정도는 일치하였다⁴³⁻⁴⁷. 셋째, ACE inhibition을 약물을 통해서 RAS계를 억제시킬 때, 요단백을 감소시킬 뿐 아니라, 신장족세포의 특별한 단백질의 하나인 nephrin의 발현을 증가시켰다 (Fig. 5).

Angiotensin II는 신장 세동맥압 (arteriolar tone)의 조절과 초여과계수 (ultrafiltration co-efficient: Kf)의 변화를 통하여 사구체의 기능을 조절하는데⁴⁸, 최근에 신장 족세포에 존재하는 Angiotensin II 수용체가 확인되어서 신장족세포에서의 Angiotensin II의 역할에 대해서 지대한 관심이 모아져 있다^{49, 50}. ACE 차단제로 치료받은 당뇨병성신증 환자에서의 nephrin 발현이 비 당뇨병환자만큼 회복되는 것을 보고하고 있는 것으로 보아 레닌안지오텐신계 (RAS)의 억제를 통한 단백질뇨 감소효과 기전에 관하여는 완전하지는 못하지만 조금씩 그 베일을 벗고 있는 것 같다⁵¹. SHR/N-cp 제 2형 당뇨병모델 연구에서는 고혈당에 의해서 증가한 신장 족세포의 desmin과 proliferating cell nuclear antigen의 발현이, 족세포내에 Endothelin (ET) 수용체가 존재하고 혈청 ET-1이 증가되었음에 불구하고도, ET (A) 수용체 차단제에 의해서는 감소되지 않았으나, ACE 억제제로 치료로 감소된 것을 보고하였다⁵². 이것은 신장족세포가 당뇨병성신증 병태생리에 관여하는 기전으로 Angiotensin II 의존성을 시사한다고 하겠다.

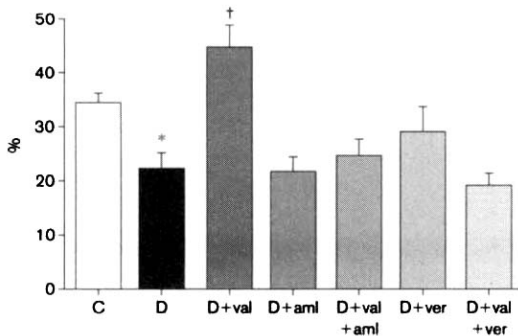


Fig. 5. Quantitation for the immunohistochemical staining for nephrin protein expression. Data are shown as mean \pm SEM. * $p < 0.05$ versus control, † $p < 0.01$ versus diabetic. C, control; D, diabetic; val, valsartan; aml, amlodipine; ver, verapamil. From Davis BJ, et al., *Journal of Hypertension*, 2003.

결 론

당뇨병성신증의 병태생리에 있어 이러한 족세포 및 nephrin의 변화 이외에도 사구체 기저막의 구성성분 변화 요인, 혈액학적 변화 요인, 세뇨관에서의 단백질의 재흡수능력의 변화 등이 관여한다. 활발한 연구가 되어지고 있는 신장 족세포의 손상 혹은 손실은 많은 사구체질환 및 진행성신부전에서 볼 수 있는 소견이며, 당뇨병성신증 초기에 시작하여서 지속적으로 진행된다. 결론적으로, 사구체 족세포 손상 및 주요 단백질인 nephrin 손상 등은 당뇨병성신증의 초기에 보이는 사구체 과여과에 관여할 것으로 사료되며, ACE계의 억제약물 및 항산화능이 있는 여러 약물들이 신장 족세포의 손상 및 nephrin 손상 억제를 통하여 단백질뇨의 감소 및 지속적인 신 기능 저하를 감소시킬 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) 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**:1080-1084, 1995
- 2) Cooper ME: Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* **352**:213-219, 1998
- 3) Bright R: Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hospital Report* **10**:338-340, 1836
- 4) Kimmelsteil P, Wilson C: Intercapillary lesion in the glomeruli in the kidney. *Am J Pathol* **12**:83-97, 1936
- 5) Hayashi H, Karasawa R, Inn H, Saitou T, Ueno M, Nishi S, Suzuki Y, Ogino S, Maruyama Y, Kounda Y, Arakawa H: An electron microscopic study of glomeruli in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* **41**:749-757, 1992
- 6) White KE, Bilous RW: Type 2 diabetic patients with nephropathy show structural-functional relationships that are similar to type 1 disease. *J Am Soc Nephrol* **11**:1667-1673, 2000
- 7) Sterby R, Gall MA, Schmitz A, Nielsen FS, Nyberg G, Parving HH: Glomerular structure and

- function in proteinuric type 2 (non insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* **36**:1064-1070, 1993
- 8) Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Bruseghin M, Abaterusso C, Saller A, Dalla Vestra M, Carraro A, Bortoloso E, Sambataro M, Barzon I, Frigato F, Muollo B, Chiesura-Corona M, Pacini G, Baggio B, Piarulli F, Sfriso A, Fioretto P: Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes* **49**:476-484, 2000
 - 9) 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 type 2 (non insulin dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* **39**:1569-1576, 1996
 - 10) Fioretto P, Stehouwer CD, Mauer M, Chiesura-Corona M, Brocco E, Carraro A, Bortoloso E, van Hirsberg VW, Crepaldi G, Nosadini R: Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia* **41**:233-236, 1998
 - 11) Gambará V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T: Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* **3**:1458-1466, 1993
 - 12) Powell HR: Relationship between proteinuria and epithelial cell changes in minimal lesion glomerulopathy. *Nephron* **16**:310-317, 1976
 - 13) Ellis EN, Steffes MW, Chavers B, Mauer M: Observation of glomerular epithelial cell structure in patients with type I diabetes mellitus. *Kidney Int* **32**:736-741, 1987
 - 14) Bjorn SF, Bangstad HJ, Hanssen KF, Nyberg G, Walker J, Viberti GC, Osterby R: Glomerular epithelial foot process and filtration slits in IDDM patients. *Diabetologia* **38**:1197-1204, 1995
 - 15) Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, Nelson RG, Myers BD, Rennke HG, Coplon NS, Meyer TW: Podocyte loss and progressive glomerular injury in type 2 diabetes. *J Clin Invest* **99**:342-348, 1997
 - 16) Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG: Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* **42**:1341-1344, 1999
 - 17) Sambataro M, Thomaseth K, Pacini G, Robaudo C, Carraro A, Bruseghin M, Brocco E, Abaterusso C, DeFerrari G, Fioretto P, Maioli M, Tonolo GC, Crepaldi G, Nosadini R: Plasma clearance rate of ⁵¹Cr-EDTA provides a precise and convenient technique for measurement of glomerular filtration rate in diabetic humans. *J Am Soc Nephrol* **7**:118-127, 1996
 - 18) Fioretto P, Steffes MW, Mauer M: Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes* **43**:1358-1364, 1994
 - 19) Weibel ER: Stereological Methods: Practical Methods for Biological Morphometry. London, Academic Press, 1979, p40-116
 - 20) Steffes MW, Schmidt D, McCrery R, Basgen JM: Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* **59**:2104-2113, 2001
 - 21) Jensen EB, Gundersen HJG, Osterby R: Determination of membrane thickness distribution from orthogonal intercepts. *J Microsc (Oxford)* **115**:19-33, 1979
 - 22) Chinn S: The assessment of methods of measurement. *Stat Med* **9**:351-362, 1990
 - 23) Bland JM, Altman DJ: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* **1**:307-310, 1986
 - 24) White KE, Bilous RW, Marshall SM, El Nahas M, Remuzzi G, Piras G, De Cosmo S, Viberti G: Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes* **51**:3083-3089, 2002
 - 25) Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DER, Brown DM, Goetz FC: Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* **74**:1143-1155, 1984
 - 26) Kriz W, Gretz N, Lemley KV: Progression of glomerular disease: is the podocyte the culprit? *Kidney Int* **54**:687-697, 1998
 - 27) Lemley KV, Abdullah I, Myers BD, Meyer TW, Blouch K, Smith WE, Bennet PH, Nelson RG: Evolution of incipient nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* **58**:1228-1237, 2000
 - 28) Fries JW, Sandstrom DJ, Meyer TW, Rennke HG: Glomerular hypertrophy and epithelial cell injury modulate progressive glomerulosclerosis in the rat. *Lab Invest* **60**:205-218, 1989
 - 29) Nagata M, Kriz W: Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. II. Mechanical stress on podocytes as a pathway to sclerosis. *Kidney Int* **42**:148-160, 1992
 - 30) Nagata M, Yamaguchi Y, Ito K: Loss of mitotic activity and the expression of vimentin in glomerular epithelial cells of developing human kidneys. *Anat Embryol* **187**:275-279, 1993
 - 31) Lemley KV, Lafayette RA, Safai M, Derby G, Blouch K, Squarer A, Myers BD: Podocytopenia

- and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int* **61**:1475-1485, 2002
- 32) Lemley KV: A basis for accelerated progression of diabetic nephropathy in Pima Indians. *Kidney Int* (Suppl 83):38-42, 2003
- 33) Cooper ME, Mundel P, Boner G: Role of nephrin in renal disease including diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* **22**(5):393-398, 2002
- 34) Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, Ruotsalainen V, Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmberg C, Olsen A, Tryggvason K: Positionally cloned gene for a novel glomerular protein -nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* **4**:575-582, 1998
- 35) Doublier S, Ruotsalainen V, Salvidio G, Lupia E, Biancone L, Conaldi PG, Reponen P, Tryggvason K, Camussi G: Nephrin redistribution on podocytes is a potential mechanism for proteinuria in patients with primary acquired nephrotic syndrome. *Am J Pathol* **158**(5):1723-1731, 2001
- 36) Wang SX, Rastaldi MP, Patari A, Ahola H, Heikkila E, Holthofer H: Patterns of nephrin and a new proteinuria-associated protein expression in human renal diseases. *Kidney Int* **61**(1):141-147, 2002
- 37) Aaltonen P, Luimula P, Astrom E, Palmén T, Gronholm T, Palojoiki E, Jaakkola I, Ahola H, Tikkanen I, Holthofer H: Changes in the expression of nephrin gene and protein in experimental diabetic nephropathy. *Lab Invest* **81**(9):1185-1190, 2001
- 38) Bonnet F, Cooper ME, Kawachi H, Allen TJ, Boner G, Cao Z: Irbesartan normalises the deficiency in glomerular nephrin expression in a model of diabetes and hypertension. *Diabetologia* **44**(7):874-877, 2001
- 39) Benigni A, Gagliardini E, Tomasoni S, Ruggeneti P, Kalluri R, Remuzzi G: Selective impairment of gene expression and assembly of nephrin in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* **65**(6):2193-2200, 2004
- 40) Marshall SM: Recent advances in diabetic nephropathy. *Clin Med* **4**(3):277-282, 2004
- 41) Lassila M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K: Anti-proteinuric effect of RAS blockade: New mechanisms. *Curr Hypertens Rep* **6**(5):388-392, 2004
- 42) Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, Ruotsalainen V, Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmberg C, Olsen A, Tryggvason K: Positionally cloned gene for a novel glomerular protein - nephrin - is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* **1**(4):575-582, 1998
- 43) Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* **339**:1448-1456, 1998
- 44) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: For the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* **329**:1456-1462, 1993
- 45) The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* **349**:1857-1863, 1997
- 46) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* **345**:851-860, 2001
- 47) Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D de, et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **345**:861-869, 2001
- 48) Inagami T: Molecular biology and signaling of angiotensin receptors: an overview. *J Am Soc Nephrol* **10**(Suppl 11):2-7, 1999
- 49) Sharma M, Sharma R, Greene AS, McCarthy ET, Savin VJ: Documentation of angiotensin II receptors in glomerular epithelial cells. *Am J Physiol* **274**:F623-F627, 1998
- 50) Gloy J, Henger A, Fischer KG, Nitschke R, Bleich M, Mundel P, Schollmeyer P, Greger R, Pavenstadt H: Angiotensin II modulates cellular functions of podocytes. *Kidney Int* (Suppl 67):168-170, 1998
- 51) Davis BJ, Cao Z, de Gasparo M, Kawachi H, Cooper ME, Allen TJ: Disparate effects of angiotensin II antagonists and calcium channel blockers on albuminuria in experimental diabetes and hypertension: potential role of nephrin. *Journal of Hypertension* **21**(1):209-216, 2003
- 52) Gross ML, Ritz E, Schoof A, Helmke B, Amann K: Renal damage in the SHR/N-cp type 2 diabetes model: comparison of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and endothelin receptor blocker. *Lab Invest* **83**(9):1267-1277, 2003