

당뇨병성신증에서 알도스테론의 역할

고려대학교 의과대학 내과학교실

차 대 룡

Role of Aldosterone in Diabetic Nephropathy

Cha Dae Ryong, M.D.

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

〈요 약〉

최근 들어 알도스테론이 전형적인 역할인 염분대사 및 체액량 조절기전과 무관하게 직접적인 조직손상을 야기시킨다는 연구결과가 밝혀지면서 알도스테론 차단제의 장기 보호효과에 대한 연구가 활발하다. 조직손상과 연관된 알도스테론의 역할로는 알도스테론이 조직의 국소적인 허혈을 유발하고 이에 수반하여 염증반응 및 싸이토카인을 활성화시킴으로써 조직내 산화성 스트레스의 악화 및 섬유화를 유발하리라 제시되고 있다. 세포배양 실험 및 실험동물에서 사구체 혈관 사이 질세포 (mesangial cell)와 근위세뇨관 상피세포에도 알도스테론 수용체가 존재하고, 알도스테론을 처리할 경우 Nitric Oxide 생성을 감소시키고 nuclear factor kappa B (NF- κ B)의 활성화를 통해 monocyte chemoattractant peptide (MCP-1)의 합성을 증가시키며, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 활성도 증가, 안지오텐신 수용체의 발현증가를 통한 조직 내 renin-angiotensin system (RAS) 활성화를 야기하고, 조직 섬유화를 유발하는 TGF β 1 및 콜라겐합성을 증가시킨다고 보고되었다. 당뇨병성 신증에서 알도스테론에 대한 연구는 제1형 및 2형 당뇨병에서 알도스테론 차단제치료 후 신장조직의 섬유화 및 단백뇨의 감소 등 신보호 효과가 있고, 1형 및 2형 당뇨병환자를 대상으로 한 전향적인 연구에서도 단백뇨 감소효과가 보고된 바 있다. 임상적으로 널리 사용중인 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제를 사용할 경우 30-50%의 환자에서 혈중 알도스테론의 완전한 억제가 일어나지 않는 aldosterone escape 현상이 발생하고, 이런 환자 군에서 신기능 감소속도가 더욱 빠르며 이들에게 알도스테론 차단제를 투여할 경우 단백뇨의 유의한 감소효과가 있음이 보고되어 알도스테론은 당뇨병성 신증의 진행에도 중요한 역할을 하리라 추정된다. 또한 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제를 사용중인 당뇨병환자에서 알도스테론 차단제를 병합투여 할 경우 부가적인 단백뇨 감소효과가 있다는 최근의 보고들은 본 질환에서 알도스테론이 레닌-안지오텐신계와 무관하게 본 질환의 진행에서 독립적인 역할을 할 가능성을 제시한다. 그러나 현재까지의 보고들은 소수의 환자를 대상으로 한 연구들로서 알도스테론 차단제의 단백뇨 감소 효과에 대한 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않아 향후 다수의 환자들을 대상으로 한 전향적인 연구 및 기전에 대한 추가 연구가 필요하다. 결론적으로 알도스테론은 당뇨병성 신증의 진행에서 일련의 역할을 하며, 알도스테론 억제제는 본 질환의 새로운 치료제로서의 가능성을 제시한다고 사료된다.

알도스테론의 전형적인 역할은 염류코르티코이드 수용체 (mineralocorticoid receptor)를 통한 수분과 염분대사 및 혈압조절 기능으로 알려져 있다¹⁾. 그러나

최근 들어 알도스테론이 수용체와 무관하게 세포에 영향을 미치고 (non-classical pathway), 알도스테론의 합성이 부신 이외의 장기에서도 생성되며, 염류코르

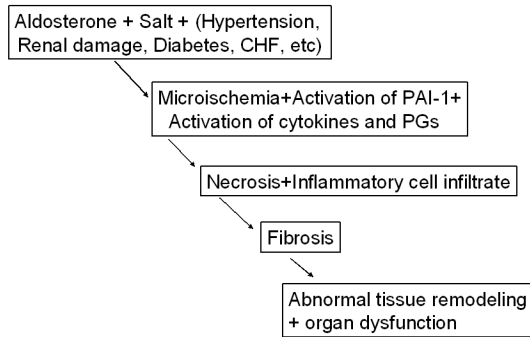


Fig. 1. Propose mechanism of aldosterone induced organ dysfunction.

티코이드 수용체가 신피질 집합관 외에 단핵구, 심근 세포, 혈관평활근세포 및 신경세포 등에도 발현된다는 보고 등은 알도스테론이 현재까지 알려진 전형적인 역할 외에 조직에서 중요한 다른 역할을 할 가능성이 제시되었다^{2, 3)} (Fig. 1). 최근의 보고에 의하면 알도스테론은 심근 및 혈관의 섬유화를 유발하고, 혈관조직 내 ICAM-1, NF- κ B 활성화를 초래하며, 염분치리를 한 고혈압성 쥐모델 (spontaneous hypertensive rat) 에서 신조직 내 MCP-1, interleukin-1, interleukin-6, osteopontin 등의 발현증가를 동반한 염증반응을 야기시킨다고 보고되었다^{4, 5)}. 각종 실험동물에서도 알도스테론은 신질환에서 직접적으로 조직손상을 유발한다는 일련의 보고들이 있다. Remnant kidney model에서 안지오텐신차단제에 의한 신보호 효과가 알도스테론 투여 후에 소실되었고, 고혈압성 쥐모델에서 spironolactone을 투여할 경우 혈압과 무관하게 단백뇨가 감소되며 aldosterone을 투여할 경우 captopril의 신장 보호효과가 소실됨이 관찰되었다^{6, 7)}. 또한 비특이적 알도스테론 수용체차단제인 spironolactone은 일측성 요로폐색모델, 싸이클로스포린 신독성모델 및 고혈압성 신질환 동물모델에서 신장의 보호효과가 있음이 보고되어 알도스테론이 신질환의 발병기전에서 중요한 역할을 하리라 추정되고 있다⁸⁻¹⁰⁾. 혈관 및 신장손상에서 RAS 차단제를 사용함에도 알도스테론을 투여할 경우 조직손상이 유발되고 알도스테론 수용체 차단제를 사용할 경우 안지오텐신을 투여하여도 조직손상의 보호효과가 관찰되어, 조직손상에서 알도스테론은 레닌-안지오텐신계와 무관하게 역할을 할 가능성이 제시된 바 있다. 알도스테론 수용체 차단제는 임상적으로 1999년 발표된 randomized

aldactone evaluation study (RALES) 결과 중등도 이상의 울혈성심부전 환자에서 spironolactone을 사용할 경우 심혈관계 사망률을 30% 정도 감소시킴이 보고된 이후 현재 심부전환자에서 치료제로 사용 중에 있으며¹¹⁾, 최근 LVH를 동반한 고혈압환자를 대상으로 시행된 4E study (eplerenone, enalapril, eplerenone and enalapril) 결과 LVH 및 단백뇨가 각 약제의 단독요법에 비해 combination 치료를 할 경우 유의하게 호전됨이 보고되어 RAS system과 무관한 다른 기전에 의해 알도스테론 수용체 차단제가 조직 보호 효과가 있음이 증명된 바 있다¹²⁾. 당뇨병성 신증의 발병기전으로는 고혈당에 의한 대사이상에 기인한 세포내 대사의 변화, 세포내 신호전달 체계의 이상, 사구체압 증가 등과 같은 혈역동학적 요인, 성장인자 및 cytokine의 활성화에 기인한 조직의 손상, 유전적인 소인 등이 복합적으로 관여하리라 추정되고 있다. 본 질환의 발병기전에서 RAS system은 가장 중추적인 역할을 하리라 추정되어 많은 연구보고가 있었으나 aldosterone에 대한 연구는 미미한 실정이었다. 임상적으로 RAS 차단제를 사용중인 환자에서 30-50%의 빈도로 알도스테론의 완전한 억제가 일어나지 않는 aldosterone escape 현상이 관찰되고 최근의 보고에 의하면 aldosterone escape 현상이 관찰되는 당뇨환자에서 사구체여과율의 감소 속도가 증가되어 있어 aldosterone이 본 질환의 진행에서 중요한 역할을 할 가능성이 제시된 바 있다¹³⁾. 또한 aldosterone escape에서 RAS 차단제를 사용하여 단백뇨조절이 완전하지 않을 경우 알도스테론 수용체 차단제를 병합할 경우 유의한 단백뇨 감소효과를 관찰함으로써 당뇨병성 신증에서 새로운 치료제로서의 가능성이 제시되었다¹⁴⁾. Sato 등은 신기능이 감소된 신질환 환자를 대상으로 RAS 차단제를 사용하여도 단백뇨가 500 mg 이상인 환자에서 spironolactone을 사용할 경우 유의하게 단백뇨가 감소됨을 관찰 하였고, 특히 기저질환이 당뇨인 경우 더욱 좋은 효과가 있음을 보고하였다^{15, 16)}. 그러나 아직까지 당뇨병성 신장조직에서 알도스테론의 활성화가 다른 신질환에 비해 상승되어 있는지는 보고된 바 없으며 신조직에서 알도스테론의 합성이 일어나는지에 대한 연구 역시 미미한 실정으로써 이에 대한 추후의 연구가 필요한 실정이다. 당뇨병성 신증의 동물실험에서는 streptozotocin에 의해 유발된 1형 당뇨모델 및 OLETF rat 등의 2형 당뇨모델에서

모두 spironolactone을 사용할 경우 신조직의 섬유화가 감소되고 이에 수반되어 신장조직의 염증세포의 침윤, TGF β 1, PAI-1 활성도의 감소와 collagen 합성이 감소되어 spironolactone에 의한 신보호 효과가 항 염증작용에 의해 매개됨이 제시되었다^{17, 18}. OLETF rat에서 spironolactone을 처리한 후 신장조직에서의 microarray analysis 분석결과 spironolactone은 조직의 염증 및 섬유화 과정을 매개하는 insulin like growth factor (IGF), monocyte chemo-attractant peptide-1 (MCP-1), macrophage migration inhibitory factor (MIF), tumor necrosis factor (TNF) receptor, TGF β , fibroblast growth factor (FGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) 등의 유전자 발현을 유의하게 감소시키는 것으로 보고되어 본 약제의 신보호 효과가 항 염증기전에 의해 매개되리라 추정된다¹⁸. 세포배양실험에서는 사구체혈관 사이질세포 (mesangial cell) 및 근위세뇨관 상피세포에도 염류코르티코이드 수용체가 존재함이 보고되었고, 세포에 알도스테론을 처리할 경우 NF- κ B의 활성화와 MCP-1의 생성이 증가하며 collagen 합성이 증가하고 spironolactone 전처치를 할 경우 유의하게 억제됨이 보고되었다. 또한 사구체경화를 매개하는 중요한 단백질인 connective tissue growth factor (CTGF)도 알도스테론에 의해 합성이 증가하며 TGF β independent pathway에 의해 활성화 됨이 최근에 보고되었다^{18, 19}. 또한 알도스테론을 정상 쥐에 투여할 경우 알도스테론의 투여 후에 정상 쥐에서 신장 조직 내에 TGF β 의 합성이 증가하고 단백질배설이 증가하여 알도스테론-TGF β pathway의 연관성이 제시된 바 있다²⁰. 알도스테론에 의한 신손상 기전의 다른 가능성으로 알도스테론에 의한 VEGF의 생성 증가를 들 수 있는데 대퇴동맥 결찰에 의한 실험적 허혈성 동물모델에서 알도스테론을 주입할 경우 허혈에 의해 유발되는 신생혈관의 생성이 VEGF의 합성이 증가하며 발생하고 spironolactone을 투여할 경우 억제됨으로써 알도스테론과 VEGF system의 연관성이 제시되었다²¹. 또한 토끼를 이용한 동물실험에서 FGF를 투여하여 신생혈관생성을 촉진시킬 경우 spironolactone을 전처리 함으로써 FGF에 의한 신생혈관 생성이 억제됨이 보고된 바 있다²². VEGF는 당뇨병성 신증에서 초기 신증의 발생 및 진행에서 중요한 역할을 하리라 추정되고 있고 신조직 내에 VEGF 발현정

도는 단백뇨의 정도와 밀접한 연관성이 있어 본 질환의 발병기전중의 하나의 중요한 매개체로 여겨지고 있다. 그러나 현재까지 신세포 및 신장조직에서 알도스테론에 의한 VEGF의 합성조절에 관한 연구는 미미한 실정으로 이에 대한 추후 연구가 필요하다. 당뇨병 환자를 대상으로 한 알도스테론 차단제의 임상 효과를 살펴본 연구들이 최근에 많이 보고되고 있다²³⁻²⁵. 흥미로운 사실은 기존의 안지오텐신 전환효소 억제제 혹은 안지오텐신 수용체 차단제를 사용하는 환자에서 알도스테론 수용체 차단제의 병합효과에 대한 연구들로서 알도스테론 차단제를 병용할 경우 30-40%의 단백뇨감소 효과가 관찰된다는 보고들로서, 이는 당뇨병성 신증에서 알도스테론은 RAS 활성도와 무관하게 작용하며 RAS와 함께 알도스테론계를 차단함으로써 보다 우수한 신보호 효과를 얻을 수 있다는 가능성을 제시한다는 점이다. 그러나 최근의 알도스테론 차단제를 이용한 임상 연구들은 소규모의 환자를 대상으로 단기간의 추적관찰을 시행한 연구들이며 약제에 의한 신기능 보호효과에 대한 기전 역시 제시되지 않아 이에 대한 대규모의 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다. 결론적으로 당뇨병성 신증에서 알도스테론계는 레닌-안지오텐신계와 독립으로 본 질환의 진행에 중요한 역할을 하리라 추정되고, 알도스테론 억제제는 본 질환의 새로운 치료제로서의 가능성을 제시한다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) White PC: Mechanism of disease: Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med* **331**:250-258, 1994
- 2) Lombes M, Oblin ME, Gase JM: Immunohistochemical and biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor. *Circ Res* **71**:503-510, 1992
- 3) Rocha R, Stier CT Jr, Kifor I, Ochoa-Maya MR, Rennke HG, Williams GH, Adler GK: Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* **141**:3871-3878, 2000
- 4) Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EA, McMahan EG, Delyani JA: Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **283**:H1802-H1810,

- 2002
- 5) Sun Y, Zhang J, Lu L, Chen SS, Quinn MT, Weber KT: Aldosterone-induced inflammation in the rat heart: role of oxidative stress. *Am J Pathol* **161**:1773-1781, 2002
 - 6) Greene EL, Kren S, Hostetter TH: Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* **98**:1063-1068, 1996
 - 7) Nitta K, Uchida K, Nihei H: Spironolactone and angiotensin receptor blocker in nondiabetic renal diseases. *Am J Med* **117**:444-445, 2004
 - 8) Trachtman H, Weiser AC, Valderrama E, Morgado M, Palmer LS: Prevention of renal fibrosis by spironolactone in mice with complete unilateral ureteral obstruction. *J Urol* **172**(Suppl.4): S1590-S1594, 2004
 - 9) Fera I, Pichardo I, Juarez P, Ramirez V, Gonzalez MA, Uribe N, Garcia-Torres R, Lopez CF, Gamba G, Bobadilla NA: Therapeutic benefit of spironolactone in experimental cyclosporine A nephrotoxicity. *Kidney Int* **63**:43-52, 2003
 - 10) Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, Blomme EAG, Polly ML, McMahon EG: Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* **63**:1791-1800, 2003
 - 11) Williams JS, Williams GH: 50th anniversary of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* **88**:2364-2372, 2003
 - 12) Pitt B, Reichek N, Willenbrock R: Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. Left Ventricular Hypertrophy Study. *Circulation* **108**:1831-1838, 2003
 - 13) Schjoedt KJ, Anderson S, Rossing P, Tarnow L, Parving HH: Aldosterone escape during blockade of the rennin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* **47**:1936-1939, 2004
 - 14) Sato A, Hayashi K, Saruta T: Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertens* **18**:44-49, 2005
 - 15) Nitta K, Uchida K, Nihei H: Spironolactone and angiotensin receptor blocker in nondiabetic renal diseases. *Am J Med* **117**:444-445, 2004
 - 16) Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T: Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* **41**:64-68, 2003
 - 17) Fujisawa G, Okada K, Muto S, Fujita N, Itabashi N, Kusano E, Ishibashi S: Spironolactone prevents early renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kidney Int* **66**:1493-1502, 2004
 - 18) Han SY, Kim CH, Kim HS, Jee YH, Song HK, Lee MH, Han KH, Kim HK, Kang YS, Han JY, Kim YS, Cha DR: Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* **17**:1362-72, 2006
 - 19) Han KH, Kang YS, Han SY, Jee YH, Lee MH, Han JY, Kim HK, Kim YS, Cha DR: Spironolactone ameliorates renal injury and connective tissue growth factor expression in type II diabetic rats. *Kidney Int* **70**:111-20, 2006
 - 20) Juknevicus I, Segal Y, Kren S, Lee R, Hostetter TH: effect of aldosterone on renal transforming growth factor- β . *Am J Physiol Renal Physiol* **286**:F1059-F1062, 2004
 - 21) Michel F, Ambroisine ML, Duriez M, Delcayre C, Levy BI, Silvestre JS: Aldosterone enhances ischemia-induced neovascularization through angiotensin II-dependent pathway. *Circulation* **109**:1933-1937, 2004
 - 22) Klauber N, Browne F, Anan AB, Amato GJ: New activity of spironolactone. Inhibition of angiogenesis in vitro and in vivo. *Circulation* **94**: 2566-2571, 1996
 - 23) Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH: Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross over study. *Diabetes Care* **28**:2106-2112, 2005
 - 24) Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, Parving HH: Beneficial effect of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* **70**: 536-542, 2006
 - 25) Takebayashi K, Matsumoto S, Sato Y, Inukai T: Aldosterone blockade attenuates urinary monocyte chemoattractant protein-1 and oxidative stress in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* **91**:2214-2217, 2006