당뇨병성 신증과 대사 증후군

고려대학교 의과대학 내과학교실

강 영 선

전세계의 비만 인구는 과거 20여 년 동안 많이 증가하였다[1]. 최근의 연구들은 이러한 비만이 만성 염증 반응을 유발하여 인슐린 저항성과 제 2형 당뇨병을 발생시켜 심혈관계의 합병증으로 인한 사망률을 높인다고 한다[2, 3]. 비만은 당뇨, 고혈압과 고지혈증과 같은 대사 증후군을 발생시키는 한편, 역학 조사에 의하면 이와는 독립적으로 비만이 만성 신질환과의 연관 관계를 나타낸다는 보고도 있다[4]. 비만과 연관하여 신손상의 기전으로 고지혈증과 같은 지질대사 이상을 들 수가 있는데, 이는 당뇨병성 신증의 발병 기전의 하나로 제시되고 있다[5]. 현재까지 지질 대사 이상에 의한 조직 손상 (Lipotoxic disease)은 렙틴 (Leptin)과 같은 여러 가지 호르몬과 염증성 싸이토킨등이 관여하여 췌장의 β 세포, 심장, 근육, 혈관등에서 발생하여 제 2형 당뇨, 심근병, 인슐린 저항성, 혈관 질환을 유발하는 것으로 알려져 있다[6]. 지질 대사 이상에 의해 신손상이 유발되는 기전은 정확하지는 않지만, 고지혈증을 유발한 실험동물의 신장조직 내에서 사구체간질 증가 (mesangial expansion), 형질전환인자 (transforming growth factor)의 증가, 신조직 내 산화성 스트레스 인자의 증가, 탐식세포와 단핵세포등 염증 세포의 침윤 증가, 족세포 손상 (podocyte damage), 혈관내피세포 손상과 사구체경화증 (glomerulosclerosis) 등을 관찰할 수가 있었다[7, 8]. 이러한 변화는 고지혈증 억제제 (HMG-CoA reductase inhibitors, statins) 투여에 의해 억제되었으며 임상적으로 단백뇨의 감소 효과를 나타내었다[9].

지방 대사 (metabolism)와 저장 (storage)에 관여하지 않는 조직에서는 세포 내 지질의 농도는 일정한 수준을 유지하며 이는 정상적인 세포의 기능 수행에서 매우 중요하다. 세포 내 지질은 세포 막과 세포 내 소기관 막의 주요 구성성분으로 세포 내에서의 지질은 세포의 신호전달체계에서 중요한 역할을 한다. 이러한 세포 내 지질 농도의 항상성 (homeostasis)을 위하여 세포에 의한 지질의 흡수 (uptake), 합성 (synthesis), 대사 (metabolism), 배출 (disposal)은 체계적으로 조절되고 이러한 조절이 깨지면 조직 손상을 유발하게 된다[10]. 지질 합성에 관여하는 단백 물질은 전사인자 (transcription factor)인 SREBP (sterol regulatory element binding protein)과 HMG-CoA reductase (hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase)가 대표적이다. 세포 내 지질 흡수에 관여하는 LDL receptor와 SR (scavenger receptor)-A1, SR-BII (CD36) 등이 있고, SR-B1과 ABCA1 (adenosine triphosphate binding cassette A-1)등은 세포 내 콜레스테롤의 배출에 관여한다[10].

신질환에서 신세포의 지질대사의 이상에 대한 연구는 주로 간질세포 (mesangial cell)와 근위세뇨관 세포 (proximal tubular cell)에서 사구체 신염과 급성 허혈성 신손상의 동물 모델에서 이뤄졌으며, 최근 보고에 의하면 당뇨병 동물 모델과 고지방 식이를 사용한 대사 증후군 동물 모델등에서도 신조직 내 지질 조절에 대한 연구가 발표되고 있다[5].

그러나 신손상 기전에서 대사 증후군과 관련하여 지질 대사 이상은 아직까지 확실히 알려져 있지 않아 다양한 신세포 실험과 동물 모델 실험에서 손상 기전에 관여하는 세포 내 지질 조절 관련 단백 물질과 여러 가지 염증 물질 등에 대한 연구가 필요하며, 임상적으로 널리 사용되고 있는 약제들이 이러한 기전과 관련하여 어떠한 영향을 미치는지 연구가 확대되어야 한다고 사료된다.

참 고 문 헌

1) Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM: Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004, Jama 2006, 295:1549-1555
2) Greenberg AS, Obin MS: Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 83: 461S-465S, 2006
3) Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB: Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116:1793-1801, 2006
4) Kramer H: Obesity and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 151:1-18, 2006
5) Proctor G, Jiang T, Iwahashi M, Wang Z, Li J, Levi M. Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism,

inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes. *Diabetes* 55:2502-2509, 2006
6) Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 53:319-336, 2002
7) French SW, Yamanaka W, Ostwald R. Dietary induced glomerulosclerosis in the guinea pig. *Arch Pathol* 83:204-210, 1967
8) Wellmann KF, Volk BW. Renal changes in experimental hypercholesterolemia in normal and in subdiabetic rabbits. II. Long term studies. *Lab Invest* 24:144-155, 1971
9) Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int* 74:571-576, 2008
10) Abrass CK. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Nephrol* 24:46-53, 2004