

당뇨병성 신증 진행 방지를 위한 Retinoid 투여 효과에 관한 연구

인제의대 내과학교실, 고려의대 내과학교실¹, 인하의대 병리학교실²

한상엽, 지이화¹, 소경아¹, 한금현¹, 감영선¹, 조상경¹, 차대룡¹, 조원용¹, 김형규¹, 한지영²

당뇨병성 신증의 원인 기전으로 염증반응의 역할이 제기되고 있는데, 특히 대표적인 염증성 chemokine인 monocyte chemoattractant peptide-1(MCP-1)의 경우 염증반응을 활성화 시켜, 신손상을 악화시킨다고 보고되었다. 이러한 신손상에 메산지움 세포가 중요한 역할을 한다는 것은 잘 알려져 있는데 반해 메산지움 세포와 함께 사구체 기저막을 유지시켜주고, 세포의 기질 단백질과 기저막 단백질 성분의 주요 합성 장소인 podocyte에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 최근 retinoid가 면역성 신질환과 당뇨병에서 항 염증반응을 통해 세포 외 기질 단백질의 축적을 감소시킨다고 보고되었으나 이 물질이 당뇨병 신증의 진행에 어떠한 역할을 하는지에 대해서는 연구가 미미한 상태이다. 이에 배양된 podocyte에서 고혈당 자극을 주었을 때 MCP-1의 발현이 증가되는지, 그리고 증가된 MCP-1의 발현이 retinoid 투여로 억제되는지 알아보고, streptozotocin 유발 쥐에 retinoid를 투여하여 당뇨병성 신증의 진행과정에 관여하는 염증반응의 역할을 차단하는 경우 신질환 진행을 막아주는지의 여부를 규명하고자 하였다.

1. in vitro 연구: 30 mM 농도의 고혈당 자극을 주었을 때 초기인 6시간부터 MCP-1의 발현이 mRNA(RT-PCR)와 단백질(ELISA) 모두에서 증가되는 것을 관찰할 수 있었으며, 이와 같은 변화는 24시간이 지난 후에도 유사한 양상을 보였다. 고혈당 자극으로 증가된 MCP-1 발현은 저용량의 retinoid(0.5uM) 투여만으로도 억제되었으며, retinoid 용량을 증가(2, 5 uM)시키더라도 그 억제정도가 심화되지는 않았다.

2. in vivo 연구: streptozotocin을 투여하여 당뇨가 유발된 쥐들은 4주 후에도 지속적으로 혈당이 계속 높았으며, 당뇨군 내에서 군간 차이는 없었다. 체중의 경우 비당뇨군에 비해 작았으며, 체중대비 신장의 무게는 증가되어 있었다($p=0.017$). 24시간 소변검사에서는 비당뇨군에 비해 당뇨군에서 당뇨가 있었으며, 당뇨 발생 초기(2일)에는 차이가 없던 단백질 양이 증가되었고($p=0.009$). 당뇨군 내에서는 retinoid를 투여한 군에서 투여하지 않은 군에 비해 단백질 양이 감소되는 경향을 보였다.(1.25 ± 0.69 vs. 0.78 ± 0.72 mg/mg Cr, $p=0.056$) 24시간 소변에서 MCP-1의 농도는 비당뇨군에 비해 당뇨군에서 초기부터 증가하는 경향을 보였으며(31.5 ± 12.1 vs. 75.5 ± 58.4 pg/mg Cr, $p=0.109$), 4주 후에는 의미있는 차이를 보여주었다(39.5 ± 13.3 vs. 119.3 ± 74.2 pg/mg Cr, $p=0.019$). retinoid를 투여한 경우 당뇨가 발생된 군에서 증가되었던 MCP-1의 발현이 약제를 투여하지 않은 군에 비해 통계적으로 유의하지는 않았으나 감소하는 경향을 보였다.(119.3 ± 74.2 vs. 78.1 ± 62.7 pg/mg Cr, $p=0.078$) 전체 신장에서 추출한 RNA에서 MCP-1의 발현을 측정한 결과 비당뇨군에 비해 당뇨군에서 의미있게 증가되었으나(1.07 ± 0.34 vs. 1.41 ± 0.47 , $p=0.048$) retinoid 투여효과는 관찰되지 않았다.

이상의 결과로서 retinoid와 같은 항 염증 약제를 통해 신장의 염증 반응을 감소시킬 수 있다면, 당뇨병성 신증의 진행을 억제시키는데 도움이 되리라 예상할 수 있었다.