

## 제2형 당뇨병모델에서 알도스테론차단제와 안지오텐신수용체 차단제의 병합효과에 관한 연구

고려대학교 의과대학 안산병원 신장내과, 안암병원 신장내과\*,  
인제대학교 의과대학 신장내과<sup>†</sup>, 인하대학교 의과대학 병리학교실<sup>‡</sup>

이미화 · 송혜경 · 강영선 · 현영율\* · 김형규\* · 한상엽<sup>†</sup> · 한금현<sup>†</sup> · 김시현<sup>‡</sup> · 한지영<sup>‡</sup> · 차대룡

알도스테론수용체차단제는 ureteral obstruction, cyclosporin nephrotoxicity, hypertensive renal injury model 등 여러 신손상 모델에서 신보호 효과가 있음이 보고되었고 최근들어 제 1형 및 2형 당뇨병 모델 및 2형 당뇨병환자에서도 RAS 차단제와 무관하게 당뇨병성 신증의 경과를 호전 시킴이 보고된 바 있다. 본 연구에서는 제2형 당뇨병모델인 Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rat를 사용하여 알도스테론수용체차단제인 Eplerenone을 50, 100, 200 mg/kg로 투여한 군과 ACE inhibitor인 Lisinopril을 10 mg/kg로 투여한 군 및 Eplerenone 200 mg/day과 Lisinopril 10 mg/kg를 8개월간 병합투여한 군에서 신기능의 변화 및 신조직내 조직학적 변화를 관찰하였다. 약제투여 8개월 후 FPG (혈당) (mg/dL)은 정상대조군에 비해 당뇨군에서 유의한 증가가 관찰되었다 (LETO 110±10, OLETF 133±19, OLETF+EPL50 124±11, OLETF+EPL100 125±8, OLETF+EPL200 135±22, OLETF+Lis 123±4, OLETF+EPL200+Lis 121±8, p<0.05). 체중, 신장/체중비 및 혈청 creatinine 농도는 각 군간에 유의한 차이가 관찰되지 않았다. SBP (mmHg)는 당뇨군에서 유의한 증가가 관찰되었고, 약물 치료군 중 lisinopril 군 및 combination 군에서 유의한 감소소견을 보였다 (LETO 128±20, OLETF 147±18, OLETF+EPL50 134±10, OLETF+EPL100 141±13, OLETF+EPL200 152±10, OLETF+Lis 119±13, OLETF+EPL200+Lis 107±13, p<0.05).

미세단백뇨의 배설량 ( $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ )은 대조군에 비해 당뇨군에서 유의한 증가가 있었고, 치료군중 ACEI monotherapy군과 Eplerenone monotherapy군에서 모두 유의한 감소소견을 보였고 combination군에서 monotherapy군에 비해 더욱 유의한 감소소견이 관찰되었다 (LETO 2.48±1.51, OLETF 144±22, OLETF+EPL50 131±16, OLETF+EPL100 139±13, OLETF+EPL200 107±12, OLETF+Lis 49±11, OLETF+EPL200+Lis 15±8, p<0.001). 신조직내 사구체경화는 미세단백뇨와 마찬가지로 monotherapy 약제치료군에서 유의한 감소를 보였고 combination군에서 가장 낮은 사구체경화소견을 보였다 (LETO 0.03±0.02, OLETF 16.39±1.83, OLETF+EPL50 10.41±3.49, OLETF+EPL100 0.17±0.01, OLETF+EPL200 0.12±0.01, OLETF+Lis 0.08±0.03, OLETF+EPL200+Lis 0.04±0.01, p<0.001). 신장의 형태학적 변화와 함께 profibrotic molecule인 TGF $\beta$ 1, Type IV collagen, PAI-1 유전자 발현 및 단백질현은 당뇨군에서 유의한 증가가 관찰되었고 약제 치료군에서 의미있는 감소소견을 보였으며 특히 약제 monotherapy군에 비해 combination therapy 군에서 가장 유의한 감소소견이 관찰되었다. 이상의 결과로부터 당뇨병성 신증에서 aldosterone receptor antagonist는 ACE inhibitor의 신보호효과와 무관하게 신보호효과가 있음을 관찰할 수 있었고 combination therapy의 신보호효과는 profibrotic molecule의 downregulation에 의해 매개됨을 관찰할 수 있었다. 이는 향후 본 질환의 치료에서 combination therapy의 유용성을 제시하리라 사료된다.