F-C3

제2형 당뇨병성 동물모델에서 안지오텐신수용체 차단제의 인슐린저항성 개선효과의 기전으로 지방조직의 아디포싸이토카인 합성에 미치는 효과에 대한 연구

고려의대 안산병원[1], 인제의대 일산백병원[2], 인하의대 해부병리과[3], 고려의대 안암병원[4]

이미화[1] · 송혜경[1] · 고강지[1] · 강영선[1] · 한금현[2] · 한상엽[2] · 한지영[3] · 김형규[4] · 이재원[4] · 김혜원[4] · 차대룡[1]

Angiotensin Receptor Antagonist Improves Insulin Resistance through Modulation of Adipocytokine Synthesis from Adipose Tissue in Type 2 Diabetic Rats

Lee Mi-Hwa[1], Song Hye Kyoung[1], Ko Gang Jee[1], Kang Young Sun[1], Han Kum Hyun[2], Han Sang Youb[2]
Han Jee Young[3], Kim Hyoung Kyu[4], Lee Jae Won[4], Kim Hye Won[4], Cha Dae Ryong[1]

Korea University Ansan Hospital[1], Inje University Ilsan Baek Hospital[2]
Inha University Pathology, Korea University Anam Hospital[3]

레닌-안지오텐신계 (RAS)는 대사증후군에서 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 그러나 RAS 차단제에 의한 당뇨예방효과의 기전은 확실치 않으며 이에 본 연구에서는 제 2형 당뇨모델인 OLETF rat 및 지방세포를 사용하여 안지오텐신수용체 차단제 (AT1 receptor antagonist)의 효과를 알아보고자 하여 다음의 결과를 얻었다. 당뇨군인 OLETF군에서 공복혈당은 대조군인 LETO군에 비해 유의하게 증가되어 있었고 AT1 receptor antagonist 군 (ARB)은 OLETF군에 비해 감소하는 경향을 보였다. 사구체경화 및 미세단백뇨배설은 당뇨군에서 유의하게 증가하였고 ARB군에서 의미있게 억제되는 소견을 보였다. 복강내 포도당부하검사 (IP-GTT)에서 포도당 부하 후 혈당은 당뇨군에서 유의하게 증가되었고 ARB군에서 의미있게 감소되는 결과를 얻어 ARB군에서 인슐린저항성이 개선됨을 관찰할 수 있었다. 이와 함께 지방조직 (epididymal fat)의 무게 역시 당뇨 군에서 유의하게 증가하였으나 ARB 처리 후 감소 하였고, 지방세포의 형태 역시 당뇨 군에서 미분화된 비대한 지방세포가 ARB 처리 후에 분화된 작은 지방세포로 변화됨을 관찰할 수 있었다. 혈청 인슐린농도와 HOMA-IR은 실험동물 군 간에 유의한 차이는 관찰할 수 없었으나 혈장 콜레스테롤 및 중성지방은 ARB 처리 후에 유의하게 감소되었고, 혈장 adiponectin 농도는 당뇨 군에서 감소하였다가 ARB 처리 후에 증가되는 소견을 보였다. 실험동물의 지방조직을 이용한 유전자분석에서 MCP-1 유전자발현은 당뇨 군에서 유의하게 증가하였으나 ARB 처리 후 감소되었고, adiponectin 유전자발현은 당뇨 군에서 유의하게 감소된 후 ARB 처리 후에 정상화되는 결과를 얻었다. 지방세포 배양실험에서 안지오텐신 자극 후에 지방세포 내 중성지방의 농도는 유의하게 감소되어 immature form으로 전환되는 소견을 얻었고 이러한 과정은 ARB 처리에 의해 정상화되는 결과를 얻었다. 또한 지방세포의 분화에 중요한 역할을 하는 PPARγ 유전자발현은 안지오텐신 자극 후에 감소하였다가 ARB처리에 의해 회복되었으며, 동물실험 결과와 유사하게 안지오텐신 자극 후에 MCP-1, adiponectin 유전자발현은 유의한 증가 (MCP-1)와 감소 (adiponenctin) 소견을 보였으나 ARB 처리에 의해 회복됨을 관찰할 수 있었다. 이와 함께 조직의 염증반응을 매개하는 NF-κB 전사인자는 안지오텐신에 의해 유의하게 증가하였고 이와 수반하여 MCP-1, PAI-1 합성의 증가를 관찰할 수 있었고, 이러한 일련의 변화는 ARB 처치에 의해 억제되는 결과를 얻었다. 이상의 결과로부터 제2형 당뇨병성 동물모델에서 안지오텐신 수용체 차단제는 지방조직의 분화를 촉진하고 지방세포에서 분비되는 adipocytokine을 조절함으로써 인슐린저항성을 개선시킴으로써 새로운 당뇨병의 유발을 억제리라 생각되며 이에 대한 향후 추가 연구가 필요하리라 사료된다.