

제 2형 당뇨병 모델인 db/db mice에서 visfatin의 치료가 당뇨병성 신증에 미치는 효과

고려대학교 안산병원 신장내과¹, 고려대학교 안암병원 신장내과², 인제대학교 일산 백병원 신장내과³,
인하대학교 해부병리과⁴, 원광대학교 군포병원⁵

송혜경¹ · 이미화¹ · 고강지¹ · 강영선¹ · 권오성¹ · 한금현³
한상엽³ · 한지영⁴ · 김형규² · 차대룡² · 이지은⁴ · 신진호⁴

Chronic Administration of Visfatin Ameliorates Diabetic Nephropathy in db/db Mice

Hye Kyoung Song¹, Mi Hwa Lee¹, Gang Jee Ko¹, Young Sun Kang¹, Oh Sung Kwon¹
Kum Hyun Han³, Sang Youb Han³, Jee Young Han⁴, Hyoung Kyu Kim², Dae Ryong Cha²
Jee Eun Lee⁵ and Jin Ho Shin⁵

Korea University Ansan Hospital¹, Korea University Anam Hospital², Inje University Ilsan Paik Hospital³
Department of Pathology Inha University⁴, Wonkang University Sanbon Hospital⁵

Visfatin은 adipose tissue에서 분비되는 일종의 adipocytokine으로 인슐린저항성을 개선시키고 insulin 수용체에 작용하여 anti-diabetic effect를 유발한다고 알려져 있으나 당뇨병성 신증에서 visfatin의 역할은 아직 보고된 바 없다. 이에 본 연구에서는 제 2형 당뇨병 모델인 db/db mice에서 visfatin의 투여효과를 알아보고자 생후 3개월 된 당뇨병인 db/db mice와 대조군인 db/m mice를 대상으로 visfatin을 3개월간 100pmol의 농도로 복강 내에 투여하여 다음의 결과를 얻었다. 3개월 후 당뇨병인 db/db mice에서 대조군인 db/m mice에 비해 BW, FPG, HbA1C, water and food intake, urine volume의 유의한 증가가 관찰되었다. Visfatin 치료군에서 당뇨의 metabolic parameter를 관찰한 결과 공복혈당은 차이가 없었으나 HOMA-IR의 개선을 확인할 수 있었고, insulin tolerance test상 유의하게 인슐린저항성이 감소되는 소견과 함께 혈중 cholesterol, LDL-cholesterol의 유의한 감소소견을 보였다. 이러한 metabolic parameter의 호전과 함께 간장의 steatosis의 개선과 지방조직의 지방세포의 크기가 감소되는 병리학적 변화가 관찰되었다. Visfatin 치료 후에 수축기 혈압은 양군간에 차이가 없었으나 visfatin 치료 군에서 심장초음파검사서 LVMI의 유의한 감소와 함께 심장기능 및 조직학적 개선이 관찰되었다. 신장의 기능 및 병리소견에서는 visfatin 치료 후에 미세단백뇨는 치료 후 1개월부터 유의하게 감소하였고 신장의 mesangial expansion 역시 유의하게 호전됨이 관찰되었다. 이러한 visfatin의 신장기능 개선효과와 함께 치료 3개월 후에 신장조직의 profibrotic molecule인 MCP-1, TGFβ1, type IV collagen, PAI-1의 유의한 감소소견을 보였다. 흥미롭게 이러한 proinflammatory, profibrotic cytokine의 변화와 함께 신조직의 lipid 합성에 관여하는 HMG-CoA reductase, SREBP2의 유의한 감소와 lipid 대사에 관여하는 FXR, lipid 제거에 관여하는 ABCA1의 유의한 증가가 관찰되었다. 그러나 이러한 일련의 변화는 당뇨의 대조군인 db/m mice의 경우 visfatin 처리 유무에 상관없이 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 이상의 결과로부터 당뇨병성 신증에서 visfatin의 치료는 인슐린 저항성의 개선과 지질대사의 개선을 유발하였고, 당뇨와 연관된 좌심실비대를 호전시키는 결과를 얻었다. 이러한 변화와 함께 visfatin의 치료는 신장의 미세단백뇨의 개선, 병리소견의 호전과 함께 profibrotic, proinflammatory 단백질의 감소를 유발하였고, 신장조직의 지질대사가 호전됨을 관찰할 수 있었다. 이상의 결과로부터 제 2형 당뇨병성 신증에서 visfatin은 신장을 포함한 당뇨합병증의 표적장기의 보호 효과를 지니고 있으며, 이는 향후 본 질환의 새로운 치료제로서 유용하게 사용할 수 있으리라 사료된다.

Key Words : 당뇨병성 신증, 비스파틴, 인슐린저항성
Diabetic nephropathy, Visfatin, Insulin resistance