

제 2형 당뇨 모델인 db/db mice에서 ACE inhibitor와 ARB의 병합투여가 인슐린저항성에 미치는 효과

고려대학교 안산병원 신장내과¹, 고려대학교 안암병원 신장내과², 인제대학교 일산백병원 신장내과³

인하대학교 해부병리과⁴, 원광대학교 군포병원⁵

이미화¹ · 송혜경¹ · 고강지¹ · 강영선¹ · 권오성¹ · 한금현³
한상엽³ · 한지영⁴ · 김형규² · 차대룡² · 이지은⁵ · 신진호⁵

Additive Improvement of Insulin Resistance by Combined ACE Inhibitor and ARB in db/db Mice

Mi Hwa Lee¹, Hye Kyoung Song¹, Gang Jee Ko¹, Young Sun Kang¹, Oh Sung Kwon¹
Kum Hyun Han³, Sang Youb Han⁴, 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

최근 들어 RAS 차단제의 임상적 중요성의 하나로서 장기 보호 효과와 함께 새로운 당뇨병의 발생을 낮춘다는 보고가 있으나 이에 대한 정확한 기전은 아직 확실하지 않으며, 새로운 당뇨병발생의 억제에서 ACE inhibitor와 ARB의 비교 연구는 현재까지 없으며 이들을 병합하여 사용할 경우의 효과 역시 아직 보고된 바 없다. 이에 본 연구에서는 생후 3개월 된 제 2형 당뇨 모델인 db/db mice와 대조군인 db/m mice를 대상으로 ARB인 L158809 (1.5 mg/kg/day in drinking water)와 ACE inhibitor인 captopril (50 mg/kg/day in drinking water), 혹은 이들의 병합요법이 인슐린 저항성의 개선에 미치는 효과를 비교 관찰하여 다음의 결과를 얻었다. 3개월 치료 후에 HbA1C는 모든 군에서 유의한 차이가 없었으나 FPG, urine volume, water intake는 ARB, ACEi군 모두에서 유의한 감소소견을 보였고 combination군에서 가장 감소하였다. Insulin tolerance test 결과 인슐린저항성은 병합요법 군에서만 유의한 호전을 보였고 ARB군이 ACEi 군에 비해 호전되는 양상이었다. HOMA- IR과 plasma insulin 농도는 모든 치료 군에서 유의한 감소소견을 보였다. Plasma cholesterol과 triglyceride는 치료 군에서 모두 유의하게 호전되었으나 ARB군이 ACEi군에 비해 더욱 호전되었고 병합요법 군에서 가장 유의한 감소소견을 보였다. 이러한 생화학적 변화와 함께 간장조직 내의 steatosis의 호전과 지방조직에서 지방세포의 크기가 치료 군에서 감소되는 양상을 보였다. 그러나 신장조직의 무게는 ARB군에서만 유의한 감소가 관찰되었고 지방조직의 무게는 모든 군에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다. SBP는 ACEi군과 병합요법 군에서만 유의하게 감소되었다. 단백뇨는 모든 군에서 치료 2개월 후에 유의하게 감소되었고, 신장조직의 MCP- 1, TGFβ1, type IV collagen, PAI- 1 합성은 모든 치료 군에서 유의하게 감소되었으나 병합요법 군과의 차이는 없었다. 신장조직의 지질대사는 모든 치료 군에서 지질의 합성에 관여하는 HMG- CoA reductase, SREBP2의 감소와 지질대사에 관여하는 FXR의 증가가 모든 치료 군에서 관찰되었으나 ARB군에서의 변화가 더욱 컸으며, 병합요법 군에서 가장 현격한 변화를 보였다. 이상의 결과로부터 RAS 차단제는 인슐린 저항성을 개선시킴으로써 새로운 당뇨병의 유발을 억제하는 효과가 있으리라 추정되나, ACE inhibitor보다는 ARB가 더욱 anti-diabetic effect가 클 것으로 생각되며, 특히 이들의 병합요법은 additive anti-diabetic effect를 지니리라 사료된다. 이는 추후 항 고혈압제를 사용중인 환자를 대상으로 하는 새로운 당뇨병유병에 대한 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

Key Words : 안지오텐신환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제, 당뇨병
ACE inhibitor, ARB, DM