

## 자연발증 고혈압 쥐에서 고지방식에 의한 고혈압 악화 및 신장 손상과 PPAR- $\alpha$ 효능체의 효과

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 신장내과

정현화 · 박철휘 · 신석준 · 임지희 · 정성진 · 김형욱 · 장윤식

### High-fat Diet Aggravates Hypertension and Induce Glomerulosclerosis in Spontaneous Hypertensive Rats; PPAR- $\alpha$ agonist Effects

Hyun Wha Chung, Cheol Whee Park, Seok Joon Shin, Ji Hee Lim,  
Sung Jin Chung, Hyung Wook Kim and Yoon Sik Chang

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea

**목적 :** 대사증후군에서 발생하는 고혈압과 신장 손상에서 전신 레닌- 안지오텐신계 (RAS) 활성화가 하나의 원인으로 제시되고 있으나, 신장 내 RAS 변화 및 지방독성에 대해서는 아직 잘 알려지지 않았다. PPAR- $\alpha$ 는 지방대사에 관여하며 지방독성에 대한 신장보호 효과가 있다고 제시되고 있다. 본 연구에서는 자연발증 고혈압 쥐에 고지방식을 투여하여 대사증후군을 유발하고 신장 내 지방독성과 RAS 활성화에 의한 혈압 및 신장 손상을 관찰하고 PPAR- $\alpha$  agonist인 Fibrate의 신장보호 효과를 알아보려고 하였다.

**방법 :** 생후 8주된 수컷 자연발증 고혈압 쥐(Spontaneously hypertensive rat, SHR)와 Wistar-Kyoto rat (WKY)에 정상지방식 (NF, 지방 16.4 %Kcal)과 고지방식 (HF, 지방 45 %Kcal) 및 Fenofibrate (Fib)를 12주간 투여하였다. (실험군, 총 5군; WKY- NF, WKY- HF, SHR- NF, SHR- HF, SHR- HF- Fib, 각 군 6마리) 쥐의 체중, 혈압, 24시간 소변량을 측정하였고, 혈액 및 소변 생화학적 검사와 복강내 당부하 검사, 12주 후 신장내 지방 농도 및 신장의 조직학적, 면역 조직화학적 검사를 시행하였다.

**결과 :** 체중 및 부고환 주변 지방의 무게는 고지방식을 투여한 SHR- HF과 WKY- HF군에서 증가하였고, 수축기 혈압은 SHR- HF군에서 SHR- NF군 보다 유의하게 증가하였으며 이 변화는 SHR- HF- Fib군에서 유의하게 감소하였다 (Table 1). 복강내 당부하 검사에서 SHR- HF군의 혈당이 다른 군에 비해 유의하게 증가하여 당내성 소견을 보였다 ( $p<0.01$ ). 혈청 크레아티닌, 24시간 알부민뇨량, 혈장 레닌활성도, 혈청 알도스테론은 각 군에서 유의한 차이가 없었으나, 24시간 소변량, 소변 나트륨 분획배설률, 크레아티닌 청소율은 SHR- HF군에서 유의하게 감소하였고, TTKG와 24시간 소변 알도스테론은 유의하게 증가하였다 (Table 1). 혈청 자유지방산과 신장내 자유지방산 및 중성지방이 SHR- HF군에서 증가하였고 SHR- HF- Fib군에서 감소하였다. SHR- HF군의 신장 조직에서 레닌과 안지오텐신 II, osteopontin, ED- 1의 발현이 증가되었고 PPAR- $\alpha$ 는 감소되었으며 TGF- $\beta$ 1의 발현증가와 mesangial expansion이 관찰되었다. SHR- HF- Fib군에서는 이러한 조직 변화가 유의하게 개선되었다.

**결론 :** 본 연구의 결과에서 고혈압 쥐에 고지방식의 투여로 대사증후군이 유발되었고 신장내 지방농도 증가 및 RAS 활성화가 관찰되었으며, Fibrate 투여는 이를 개선시켰다. 이는 대사증후군의 고혈압과 신손상의 원인으로 지방독성 및 신장내 RAS 활성화가 하나의 중요한 기전으로 제시될 수 있으며, PPAR- $\alpha$  활성화가 대사증후군 및 비만과 관련된 고혈압과 신손상을 예방하는 치료적 역할을 할 수 있음을 시사한다.

Table 1. Physiologic Characteristics and Serum and Urine Biochemical Parameters of the Study Groups

Parameters	WKY-NF	WKY-HF	SHR-NF	SHR-HF	SHR-HF-Fib
Body Wt (g)	442±22	483±29*	381±16	431±25 <sup>†</sup>	293±12*
Epi Wt (g)	3.9±0.3	5.9±1.0 <sup>†</sup>	2.5±0.2	5.4±1.0 <sup>†</sup>	2.2±0.3
SBP (mmHg)	104.1±7.0	124.1±9.7	170.9±17.9 <sup>‡</sup>	220.8±19.0*	179.3±6.7 <sup>‡</sup>
24h urine volume (ml)	27.3±3.4	27.7±4.6	18.0±2.2	11.8±4.2*	18.2±0.8
CrCl	0.53±0.25	0.77±0.14	0.30±0.04	0.27±0.04 <sup>†</sup>	0.30±0.02
FENa (%)	0.41±0.12	0.26±0.02 <sup>†</sup>	0.55±0.21	0.20±0.07 <sup>†</sup>	0.50±0.14
TTKG	6.83±0.29	5.83±0.41	6.17±0.98	8.22±0.67*	3.60±0.51*
Serum FFA ( $\mu$ Eq/L)	408.0±61.1	420.5±52.9	407.5±80.0	536.3±61.9*	448.7±46.7
Intra-renal FFA	0.41±0.05	0.50±0.09	0.41±0.09	0.64±0.09*	0.42±0.05
Intra-renal TG	25.9±12.3	81.6±16.4 <sup>†</sup>	18.3±10.2	80.9±7.1 <sup>†</sup>	33.6±15.1
24h urine aldosterone (ng)	43.8±7.29	60.3±4.41	65.7±4.98	126.2±20.7*	58.6±8.51

Abbreviations : Wt, weight; Epi wt, peri-epididymal fat weight; SBP, systolic blood pressure; CrCl, creatinine clearance (ml/min/100 g body weight); FENa, fractional excretion of sodium; TTKG, transtubular potassium gradient; FFA, free fatty acid; Intra-renal FFA, intra-renal free fatty acid (mEq/200 mg kidney weight); Intra-renal TG, intra-renal triglyceride (mEq/200 mg kidney weight); \* $p<0.01$  versus other groups; <sup>†</sup> $p<0.01$  versus SHR-NF group; <sup>‡</sup> $p<0.01$  versus WKY-NF, SHR-NF and SHR-HF-Fib group, <sup>§</sup> $p<0.01$  versus WKY-NF and WKY-HF groups

**Key Words :** 대사증후군, 국소성 레닌- 안지오텐신계, PPAR- $\alpha$  효능체  
Metabolic syndrome, Local RAS, PPAR- $\alpha$  agonist