

## 제 2형 당뇨병 모델인 db/db mice에서 (pro) Renin receptor decoy peptide 및 AT1 receptor antagonist의 치료가 당뇨병성 신증에 미치는 효과

고려대학교 의과대학 신장내과<sup>1</sup>, 순환기내과<sup>2</sup>, 인제대학교 의과대학 신장내과<sup>3</sup>  
 인하대학교 의과대학 병리과<sup>4</sup>, 원광대학교 의과대학 신장내과<sup>5</sup>

강영선<sup>1</sup> · 송혜경<sup>1</sup> · 이미화<sup>1</sup> · 고강지<sup>1</sup> · 권오성<sup>1</sup> · 임태경<sup>1</sup> · 차진주<sup>1</sup>  
 김성환<sup>2</sup> · 한금현<sup>3</sup> · 한상엽<sup>3</sup> · 한지영<sup>4</sup> · 이지은<sup>5</sup> · 김형규<sup>1</sup> · 차대룡<sup>1</sup>

### Effect of Decoy Peptide for (pro) Renin Receptor and Combined Treatment with AT1 Receptor Antagonist on Diabetic Nephropathy in db/db Mice

YS Knag<sup>1</sup>, HK Song<sup>1</sup>, MH Lee<sup>1</sup>, GJ Ko<sup>1</sup>, OS Kwon<sup>1</sup>, TG Yim<sup>1</sup>, JJ Cha<sup>1</sup>, SH Kim<sup>2</sup>  
 GH Han<sup>3</sup>, SY Han<sup>3</sup>, JY Han<sup>4</sup>, JE Lee<sup>5</sup>, HK Kim<sup>1</sup>, DR Cha<sup>1</sup>

Department of Nephrology<sup>1</sup> and Department of Cardiology<sup>2</sup> Korea University Medical College  
 Department of Nephrology<sup>3</sup>, Inje University Medical College  
 Department of Pathology<sup>4</sup>, Inha University Medical College  
 Department of Internal Medicine<sup>5</sup>, Wonkwang University School of Medicine

(pro) rennin receptor는 rennin 및 prorenin에 작용하여 세포내의 MAPKinase인 ERK1/2를 활성화하여 TGF $\beta$ 1 및 collagen 등의 pro-fibrotic molecule의 합성을 증가하여 조직손상을 유발한다고 알려져 있다. 그러나 최근의 연구에서 HRP에 대한 많은 논란이 있고 제 2형 당뇨병성 신증에서 HRP의 역할 및 HRP와 ARB의 병합투여에 대한 효과는 아직 보고된 바 없다. 이에 본 연구에서는 제 2형 당뇨 모델인 db/db mice에서 HRP와 ARB의 투여효과를 알아보고자 치료를 하지 않은 군과 HRP (0.1 mg/kg via osmotic minipump)를 투여한 군 및 병합치료로서 HRP와 ARB인 L158809 (1.5 mg/kg/day in drinking water)을 3개월간 투여하여 다음의 결과를 얻었다. 치료 3개월 후 전 군에서 BW, FPG, HbA1C, urine volume, organ mass의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. SBP는 ARB군과 병합요법 군에서 유의하게 감소하였으나 HRP군에서는 유의한 차이가 없었고, 심장초음파검사에서는 전군에서 LVMI 및 fractional shortening의 개선효과는 관찰되지 않았다. Metabolic parameter를 관찰한 결과 공복혈당은 차이가 없었으나 ARB군에서 HOMA-IR의 개선을 확인할 수 있었고, insulin tolerance test상 유의하게 인슐린저항성이 감소되는 소견과 함께 혈중 cholesterol, LDL-cholesterol의 감소 소견을 보였다. Plasma insulin 농도와 cholesterol 농도는 HRP 및 ARB군에서 유의한 감소가 관찰되었다. PRA (plasma rennin activity)는 HRP군에서만 유의한 감소소견을 보였고 혈장 K농도는 HRP군과 병합요법 군에서 유의하게 증가하였다. 혈장 aldosterone, adiponectin 농도는 전군에서 유의한 차이가 관찰되지 않았으나 8-isoprostane 농도는 병합요법 군에서 유의하게 감소되는 소견을 보였다. 신장의 기능 및 병리소견에서는 혈장 creatinine 농도는 전군에서 차이가 없었으나 HRP치료 후에 미세단백뇨는 치료 1개월부터 유의하게 감소하였고, ARB군에 비해 더욱 유의한 단백질 감소소견을 보였고 병합요법 군에서 더욱 감소되는 소견을 보였다. 신장의 mesangial expansion 역시 미세단백뇨 변화와 유사하게 HRP군 및 ARB군에서 호전되었고 병합요법 군에서 가장 유의한 호전이 관찰되었다. 이와 함께 신장조직의 MCP-1, TGF $\beta$ 1, type IV collagen 생성의 감소소견을 보였으며, urine 8-isoprostane 농도 역시 유의하게 감소하였고 병합요법 군에서 신장조직 내 LPO (lipid hydroperoxide)의 유의한 감소가 관찰되었다. 이상의 결과로부터 제 2형 당뇨병성 신증에서 HRP의 치료는 미세단백뇨의 개선, 병리소견의 호전과 함께 pro-fibrotic, pro-inflammatory 단백질 및 oxidative stress의 감소를 유발하였고, ARB와의 병합치료는 신장보호 효과에 부가적인 효과가 있음을 관찰하여 HRP 및 HRP와 ARB의 병합요법은 향후 본 질환의 새로운 치료요법으로 유용하리라 사료된다.

**Key Words** : 당뇨병성신증, 레닌, 프로레닌

Diabetic nephropathy, Renin, Prorenin, HRP