

## 제 2형 당뇨 모델인 db/db mice에서 farnesoid X receptor (FXR) agonist가 인슐린저항성 및 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>

임태경<sup>1</sup> · 강영선<sup>1</sup> · 송혜경<sup>1</sup> · 이미화<sup>1</sup> · 고강지<sup>1</sup> · 권오성<sup>1</sup> · 오세원<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>

### Farnesoid X Receptor (FXR) Agonist Improves Insulin Resistance and Ameliorates Diabetic Nephropathy in db/db Mice

TK Lim<sup>1</sup>, YS Kang<sup>1</sup>, HK Song<sup>1</sup>, MH Lee<sup>1</sup>, GJ Ko<sup>1</sup>, OS Kwon<sup>1</sup>, SW Oh<sup>1</sup>  
 SH Kim<sup>2</sup>, KH 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

Farnesoid X receptor (FXR)는 ligand-activated transcription factor로 신장 및 여러 장기에 분포하여 지질대사 및 포도당 대사에 관여한다고 알려져 있다. 그러나 FXR agonist의 치료가 당뇨병성 신증에 미치는 효과는 미미한 실정이며 이에 본 연구에서는 제 2형 당뇨모델인 db/db mice에서 FXR agonist인 GW4064 (30mg/kg/day, i.p. injection)의 투여가 인슐린저항성 및 신장기능에 미치는 효과를 관찰하여 다음의 결과를 얻었다. 3개월 치료 후에 food intake는 FXR치료 군에서 유의하게 증가하였으나, FPG와 HbA1C는 FXR치료 군에서 감소하는 경향을 보였다. Physical parameter에서 SBP는 유의한 차이가 없었으나 심장초음파검사에서는 FXR치료 군에서 LVMI의 유의한 감소소견을 보였다. BW, liver/BW, kidney/BW는 유의한 차이가 없었으나 epididymal fat mass는 FXR치료 군에서 유의하게 감소되어 있었고 지방세포 역시 감소된 크기의 mature adipocyte 소견과 함께 MCP-1, PAI-1 유전자발현의 감소 및 PPAR $\gamma$  유전자 발현의 증가가 관찰되었다. Biochemical parameter에서 혈청 8-isoprostane, adiponectin, MCP-1의 농도는 유의한 변화를 관찰할 수 없었다. 포도당 대사지표에서는 FXR치료 군에서 plasma insulin 농도의 감소와 HOMA-IR의 개선을 확인할 수 있었고, insulin tolerance test상 유의하게 인슐린저항성이 감소되는 소견과 함께 혈중 cholesterol, triglyceride의 유의한 감소소견 및 간장조직 내의 steatosis의 호전과 Ddah2 및 eNOS 유전자 발현이 증가되어 있었다. 신장의 기능 및 병리소견에서는 혈장 creatinine 농도는 전군에서 차이가 없었으나 FXR치료 후에 미세단백뇨는 치료 1개월부터 유의하게 감소하였고, mesangial expansion 역시 미세단백뇨 변화와 유사하게 호전되는 소견을 보였다. 이와 함께 FXR 치료 후에 신장조직의 MCP-1, TGF $\beta$ 1, PAI-1 생성의 감소와 eNOS의 증가 및 소변 내 8-isoprostane 농도가 유의하게 감소하였으며, 지질의 합성에 관여하는 FAS, HMG-CoA reductase, SREBP2의 감소와 지질배설에 관여하는 ABCA1의 증가와 함께 신장조직 내 LPO (lipid hydroperoxide)의 유의한 감소가 관찰되었다. 이상의 결과로부터 제 2형 당뇨병성 신증에서 FXR agonist의 치료는 인슐린저항성의 개선효과와 함께 신장조직에서 지질대사의 호전 및 oxidative stress의 감소를 통해 미세단백뇨의 개선과 병리소견의 호전을 유발하였고, 향후 본 질환의 새로운 치료기법으로 유용하리라 사료된다.

**Key Words** : 당뇨병성 신증

Diabetic nephropathy, Farnesoid X receptor (FXR) agonist