P-203

Lycopene의 인슐린 저항성과 당뇨병성 신증에 미치는 효과

고려대학교 안산병원 신장내과[1], 고려대학교 의과대학 해부학교실[2]
원광대학교 의과대학 신장내과[3], 성균관의대 강북삼성병원 신장내과[4]

강영선[1], 이미화[1], 송혜경[1], 차진주[1], 현영률[4], 이미진[1], 김현수[2], 이지은[3], 김현욱[3], 차대룡[1]

The Effect of Lycopene on Insulin Resistance and the Diabetic Nephropathy

Young Sun Kang[1], Mi Hwa Lee[1], Hye Kyeong Song[1], Jin Joo Cha[1], Young Youl Hyun[4]
Mi Jin Lee[1], Hyun Soo Kim[2], Ji Eun Lee[3], Hyun Wook Kim[3], Dae Ryong Cha[1]

Department of Nephrology[1] Korea University Medical College Ansan Hospital
Department of Anatomy[2] Korea University Medical College
Department of Nephrology[3] Wongwang University Medical College
Department of Nephrology[4] Seongkyunkwan University Medical College,

서론: Lycopene은 전통적으로 토마토 추출물로서 항산화 효과가 있는 것으로 널리 알려져 있다. 연구에 의하면 악성종양의 억제 효과가 있다고 보고되어 있다. 본 연구는 당뇨병성 합병증의 동물모델에서 Lycopene투여가 인슐린저항성과 관련하여 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

방법 및 결과: 제2형 당뇨 동물모델로 8주된db/db mice를 선택하여 Lycopene을 구입하여 4주간 복강내로 주사하였다. Lycopene 4주후, 체중, 음식, 물 섭취량은 줄었고 소변량도 줄었으며, 의미있게 혈당감소효과가 있었다. 그러나, HbA1c과 혈중 크레아티닌 수치의 유의한 차이는 관찰되지 않았으며, 간, 지방조직, 신장등의 장기무게 측정 시 차이는 발견되지 않았다. Lycopene 투여는 혈압과 심박수에도 영향을 미치지 않았다. 그러나 대조군과 비교하여 약물 투여군에서 의미있게 ITT(insulin tolerance test)와 GTT(glucose tolerance test) 결과 등에서 개선되는 효과를 관찰하였다. 또한 혈중 콜레스테롤인 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL콜레스테롤 수치가 모두 의미있게 감소하였다. 공동연구자의 선행연구결과에 의하면 Lycopene은 근육세포내로 glucose uptake를 증가시켜 혈당제어기전에서 중요한 역할을 하는 AMPK의 활성인자로서 당뇨치료제의 후보물질 가능성을 시사하는 흥미로운 결과를 도출하였다. 이들의 연구결과에서 Lycopene은 당뇨쥐의 간조직에서도 AMPK를 의미있게 활성화시키는 내용을 확인한 바, 본 연구에서 확인된 혈당감소, 인슐린 저항성 개선, 지질개선효과에 대한 기전을 설명할 수 있다. 따라서, 저자들은 Lycopene이 위의 결과들과 일관되게 당뇨병성 신증의 중요한 인자인 소변 알부민 배설량이 감소하리라 가정하였다. 그러나, 흥미롭게도 결론적으로 예상과 반대의 결과를 얻었다. 즉, Lycopene투여에 의하여 당뇨쥐에서 단백뇨가 오히려 의미있게 증가하였다. 게다가 산화스트레스물질인 소변 8-isoprostane 량 역시 의미 있게 증가하였다. 이는 Lycopene의 혈당감소, 인슐린저항성개선, 지질개선효과가 반드시 단백뇨개선과 일관되게 기전을 공유하지 않음을 시사하는 재미있는 결과이다. 본 실험에서 세포내 인슐린신호전달물질인 Insulin receptor, P85, IRS등과 지질대사관련 물질인 ABCA1, FAS등의 발현이 신장조직에서 증가하였다. 또한 신손상 염증물질인 PAI-1과 TNF-a등의 발현도 증가하였다. 그러나, AMPK는 차이가 없었다.

결론: 최근 podocyte에서 인슐린신호전달체계에 대한 내용들이 보고되고 있는데 이는 인슐린 자극에 의하여 세포내 glucose uptake시 Nephrin등 단백뇨 관련podocyte단백물질이 관여한다는 것이다. 손상자극에 의하여 Nephrin결핍시 다른 하부 경로를 활성화시켜서 오히려 podocyte의 인슐린저항성을 초래할 수 있다는 것이다. 본 연구결과에서 Lycopene의 AMPK활성화를 통한 전신적 인슐린 저항성의 개선이 신장조직의 인슐린저항성 개선과 반드시 일관되게 진행하지 않는다는 점은 흥미롭다. 향후 추가적인 연구를 통하여AMPK 활성화를 목표로 하는 당뇨병성 신증 치료제가 혈당감소나 인슐린저항성개선, 지질개선효과가 있더라도 신장에서는 AMPK와 독립적으로 다른 기전이 더 중요하게 작용할 수 있음을 시사한다.

Key Words: Lycopene, 인슐린 저항성, 단백뇨, 당뇨병성신증
Lycopene, Insulin resistance, Diabetic nephropathy