

제2형 당뇨병환자에서 장기간의 피오글리타존 투여에 따른 임상적 관찰

연세대학교 의과대학 내과학교실, 포천중문의과대학 내과학교실¹문재훈 · 김혜진 · 김수경¹ · 심완섭 · 강은석 · 이유미 · 안철우 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 차봉수

Long-term Effect of Pioglitazone Treatment in Patients with Type 2 Diabetes

Jae Hoon Moon, Hye Jin Kim, Soo Kyung Kim¹, Wan Sub Shim, Eun Seuk Kang, Yumie Rhee, Chul Woo Ahn, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee, Bong Soo Cha*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,
Department of Internal Medicine¹, Pochon CHA University College of Medicine*

- Abstract -

Background: Type 2 diabetes is characterized by impaired insulin secretion and/or insulin resistance. Thiazolidinediones have been shown to ameliorate insulin resistance. The purpose of the present study was to evaluate the long term serial effect of pioglitazone on anthropometrics and metabolic parameters in Korean type 2 diabetes patients.

Methods: One hundred thirteen type 2 diabetes patients (male, 67; female, 46; mean age, 49.1 ± 10.8 years) were evaluated before and after 3 months, 6 months and 12 months of treatment with pioglitazone (ActosTM, 15 mg/day). Anthropometric parameters and metabolic variables were measured.

Results: Body weight and body mass index (BMI) were increased in 3 months after pioglitazone treatment (body weight, 68.8 ± 12.2 vs 69.8 ± 11.9 kg, $P < 0.01$) without further increase. In women, body weight and BMI tended to increase more (body weight change after 3 months, 0.6 ± 1.7 kg vs 1.6 ± 1.7 kg, $P < 0.01$) and longer (3 months vs 6 months) than in men. Fasting plasma glucose (FPG) and HbA1c were decreased in 3 months after pioglitazone treatment (FPG, 7.97 ± 2.29 vs 6.94 ± 2.01 mmol/L, $P < 0.01$; HbA1c, 7.7 ± 1.5 vs $7.0 \pm 1.1\%$, $P < 0.01$). Hypoglycemic effect of pioglitazone was prominent in women than in men (FPG change after 12 months, -1.80 ± 2.54 vs -0.09 ± 1.72 mmol/L, $P < 0.001$; HbA1c change after 12 months, -0.9 ± 1.3 vs $-0.4 \pm 1.1\%$, $P < 0.05$). Serum high-density lipoprotein cholesterol was increased after 3 months of pioglitazone treatment (1.16 ± 0.24 vs 1.31 ± 0.28 mmol/L, $P < 0.01$) without return until the end of this study. Serum triglycerides level decreased at 3 months (basal vs 3 months, 2.29 ± 1.86 vs 1.88 ± 1.21 mmol/L, $P < 0.01$) and 6 months (basal vs 6 months, 2.29 ± 1.86 vs 1.97 ± 1.40 mmol/L, $P < 0.05$) of pioglitazone treatment, but returned to basal level at 12 months. Liver enzyme, especially serum alanine transferase level decreased after 3 months of pioglitazone treatment (30.8 ± 23.7 vs 24.5 ± 18.5 IU/L, $P < 0.01$) without return until the end of this study. Hypoglycemic effect of pioglitazone was associated with basal BMI, fat contents and serum leptin level.

Conclusion: Korean type 2 diabetes patients with pioglitazone use showed favorable metabolic effect for glycemic control, lipid metabolism and liverfunction, but pioglitazone induced body weight increase may be limited. (*J Kor Diabetes Assoc* 30:264~276, 2006)

Key Words: Anthropometrics, Pioglitazone, Thiazolidinedione

서 론

제2형 당뇨병의 병리기전은 인슐린 분비능 저하 및 인슐린 저항성으로 알려져 있다. 티아졸리딘디온 (thiazolidinedione) 제제는 동물 실험 및 임상 실험에서 인슐린 저항성을 개선시키는 것이 증명되었으며¹⁻⁵⁾ 이러한 티아졸리딘디온 제제의 인슐린 저항성 개선에 대해 많은 연구가 진행되었으나 현재까지 명확한 작용기전은 밝혀지지 않았다. 티아졸리딘디온 제제는 세포의 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ)의 agonist로서, 여러종류의 세포 내 PPAR- γ 와 결합하여 다양한 유전자의 발현을 조절하는데⁶⁾, 특히 지방세포의 유리지방산 생성을 감소시키고 아디포넥틴 분비를 증가시키며⁷⁾, adenosine monophosphate dependent protein kinase에도 직접 또는 간접적으로 영향을 미치는 것으로 알려져 있다⁷⁾. 또한 혈당 상승에 영향이 큰 조직, 즉 내장지방, 간, 근육 및 췌장의 베타세포 등에서 지방축적을 막고 피하지방으로 지방축적을 유도하며⁸⁻¹⁰⁾, 이러한 인슐린 저항성 개선 효과 외에도 췌장 베타세포의 기능을 향상시키는 것으로도 밝혀져 제2형 당뇨병의 예방 효과에 대해서도 주목받고 있다¹¹⁾. 현재까지 이루어진 동물 및 당뇨병 환자를 대상으로 한 많은 연구에서 티아졸리딘디온 제제 투여 시에 인슐린 저항성의 개선효과와 함께 체중증가¹²⁻¹⁵⁾ 및 체지방량 증가가¹⁶⁻¹⁸⁾ 동반되었음이 보고되었다. 이에 대한 기전으로, 전지방세포를 지방세포로 분화시키는 작용이 내장지방 조직보다 피하지방 조직에서 활발히 나타나고¹⁰⁾, 피하지방 증가에 따라 체중 및 유리지방산 저장능이 증가하여 근육과 간에서의 중성지방 생성을 저하시켜^{8,9)} 인슐린 저항성을 개선시키는 것으로 설명하기도 한다.

일부 대규모 연구를 통해 티아졸리딘디온 제제 투여에 따른 임상경과를 보고한 바 있으나^{13,15,19)} 신체계측과 대사 지표 중 한 지표를 치중하여 관찰하거나 치료 전후의 결과 비교만을 한 연구가 대부분이며 장기간의 티아졸리딘디온 제제 투여 시에 동반되는 체중변화와 이와 연관된 대사지표들의 투여기간에 따른 변화에 대해서는 충분한 연구가 되어 있지 않다. 또한 대상 환자군이 유럽 및 북미에 국한되어, 한국인 제2형 당뇨병환자에서 장기간 티아졸리딘디온 제제 투여 후의 임상경과를 관찰한 예는 극히 드물다.

본 연구에서는 티아졸리딘디온 제제인 피오글리타존 제제를 1년 이상 투여한 한국인 제2형 당뇨병환자군을 대상으로 한 코호트연구를 통해 투여기간에 따른 신체계측 및 대사지표의 변화를 관찰하고 피오글리타존 제제 투여에 높은 효과를 보이는 환자군의 특성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

연세대학교 세브란스병원 당뇨병센터에서 미국 당뇨병학회 기준에 따라 제2형 당뇨병으로 진단된 환자 중 최근 3개월간 체중변화 없이 안정적 용량의 설폰요소제 또는 바이구아나이드제를 투여하는 환자를 대상으로 피오글리타존 제제 투여 (ActosTM, 15 mg/day)를 시작하면서 본 연구의 코호트에 순차적으로 포함시켰다. 연구기간 동안 83명 (73%)의 환자에서 경구 혈당강하제의 변경은 없었고, 11명 (10%)은 경구 혈당강하제의 용량이 감소하였으며, 19명 (17%)은 경구 혈당강하제 중 일부는 감소하고 일부는 증가하였다. 연구기간 동안 피오글리타존 제제는 고정 용량을 유지하였다. 대상환자 중 간질환 (혈청 aspartate transaminase / alanine transaminase 수치가 정상의 2배 이상) 및 신질환 (혈청 creatinine 수치가 2.0 mg/dL 이상)의 가능성이 있는 환자, 설폰요소제 및 바이구아나이드 제제 이외에 혈당에 영향을 주는 약제 및 지질대사 개선제를 사용하는 환자는 제외하였다. 최초 코호트에 포함된 218명의 환자 중 정기적인 추적관찰이 이루어지지 않은 환자 92명, 추적기간 중 감염 등의 합병증에 의해 경구 혈당강하제의 용량을 증량하거나 인슐린을 사용한 환자 13명이 탈락되었다. 연구기간은 2003년 3월부터 2004년 11월까지였다. 본 임상연구는 임상시험심사위원회의 승인을 받지 않았다.

2. 연구방법

선정된 환자를 대상으로 피오글리타존 제제 투여 전, 투여 후 3개월, 6개월, 12개월에 다음의 지표를 측정하였다.

1) 신체계측

체중과 키는 신발을 벗은 상태에서 가벼운 옷차림으로 0.1 kg, 0.1 cm 단위까지 측정하였고 체질량지수를 계산하였다. 허리둘레는 가쪽엉덩뼈능선 (lateral iliac crest)과 가장 아래 갈비뼈 사이의 중간점에서 측정하였으며 엉덩이둘레는 큰돌기 (great trochanter)가 가장 돌출된 부분에서 측정하였다. 생체전기저항분석법 (bioelectrical impedance analysis)의 원리를 이용한 체성분 분석기 (Inbody 2.0 Biospace Co., Ltd, Seoul, Korea)를 이용하여 체성분 분석을 시행하였다. 고해상도 초음파 (SA9900; Medison, Seoul, Korea)를 사용하여 환자를 바로 눕게 한 후 배꼽위 1 cm 위치에서 7.5 MHz probe로 피하지방 두께 (피부-지방경계면에서 백색선까지로 정의)를, 3.5 MHz probe로 내장지방 두께 (대동맥의 전벽에서 복직근 내면까지로 정의)를 측정하였다²⁰⁻²²⁾.

2) 대사지표

대상환자의 혈장에서 공복 및 식후 2시간 혈당 (glucose oxidase법), 당화혈색소 (HbA1c, high performance liquid chromatography), 인슐린 (RIABEAD II kit, Abbott, Japan), C-peptide, 요산, blood urea nitrogen (BUN), 크레아티닌, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백-콜레스테롤, 저밀도지단백-콜레스테롤, 렙틴 (방사선면역측정 키트, Linco Research Inc., St. Charles, Mo., USA) 및 aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) 수치를 측정하였다. 인슐린 저항성의 지표로 homeostasis model assesment of insulin resistance (HOMA-IR)을 사용하였고 다음과 같은 식으로 계산하였다.

HOMA-IR

$$= [\text{공복인슐린 (uU/mL)} \times \text{공복혈당 (mmol/L)} / 22.5]$$

3) 통계 및 분석

모든 자료의 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계프로그램 SPSS 12.0 for Windows package를 이용하였으며 기술통계값은 평균±표준편차 또는 전체에 대한 백분율로 표현하

였다. 남녀 간의 분석은 독립표본 T 검정을, 치료기간에 따른 지표의 변화 분석에는 대응표본 T 검정을 이용하였다. 병용한 경구 혈당강하제의 종류에 따른 분석은 ANOVA 분석을 이용하였으며, 혈당강하효과와 치료 전 지표의 관계 분석에는 Pearson 상관분석을 사용하였다. P-value 가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 정의하였다.

결 과

1. 연구 대상 환자군의 임상적 특성

코호트에 포함된 환자 중 대상 환자군의 조건에 부합하는 환자는 총 113명이었으며 이중 남자는 총 67명 (59%), 여자는 총 46명 (41%)이었다. 피오글리타존 제제 투여 전 체질량지수는 남녀 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고, 공복혈당 및 당화혈색소는 여자가 남자보다 높았다 (P < 0.01). 내장지방의 두께는 남녀 간 차이를 보이지 않았으나 피하지방 두께 및 피하지방 두께 대 내장지방 두께의

Table 1. Baseline Characteristics of Subjects

	Total (n = 113)	Male (n = 67)	Female (n = 46)
Age (year)	49.1 ± 10.8	47.5 ± 10.1	51.5 ± 11.5
Weight (kg)*	68.8 ± 12.2	73.3 ± 11.7	62.2 ± 9.6
BMI (kg/m ²)	25.6 ± 3.3	25.5 ± 3.3	25.7 ± 3.4
WHR	0.90 ± 0.05	0.91 ± 0.05	0.89 ± 0.06
HbA1c	7.6 ± 1.5	7.2 ± 1.3	8.2 ± 1.6
FPG (mmol/L)	7.97 ± 2.29	7.21 ± 1.68	9.08 ± 2.60
Total cholesterol (mmol/L)	4.92 ± 1.02	4.83 ± 0.89	5.07 ± 1.18
HDL cholesterol (mmol/L)	1.17 ± 0.23	1.13 ± 0.23	1.21 ± 0.23
LDL cholesterol (mmol/L)	2.71 ± 0.96	2.70 ± 0.88	2.72 ± 1.08
Triglyceride (mmol/L)	5.23 ± 4.26	4.93 ± 2.82	5.67 ± 5.77
AST (IU/L)	23.4 ± 12.0	24.6 ± 13.0	21.8 ± 10.3
ALT (IU/L)*	30.1 ± 22.6	33.5 ± 25.7	25.0 ± 16.3
HOMA-IR	2.9 ± 1.7	2.5 ± 1.3	3.5 ± 1.9
Fat SFT (cm)*	24.0 ± 8.5	20.9 ± 6.9	28.6 ± 8.5
VFT (cm)	55.0 ± 21.3	57.0 ± 20.8	52.2 ± 21.8
VSR*	2.7 ± 2.0	3.2 ± 2.2	2.1 ± 1.4
Muscle contents (kg)*	46.0 ± 8.4	51.3 ± 5.8	38.2 ± 4.8
Body composition Fat contents (kg)	20.0 ± 7.2	19.0 ± 7.2	21.5 ± 6.9
Fat proportion (%)*	29.1 ± 8.1	25.6 ± 6.9	34.2 ± 6.8
SU use (%)	21 (19)	7 (11)	14 (30)
Oral hypoglycemics Biguanide use (%)	53 (47)	37 (55)	16 (35)
SU+Biguanide use (%)	39 (34)	23 (34)	16 (35)

Data are expressed as means ± SD.; BMI, body mass index; WHR, waist to hip circumference ratio; HbA1c, glycosylated hemoglobin; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; HOMA-IR, homeostasis model assesment insulin resistance; SFT, subcutaneous fat thickness; VFT, visceral fat thickness; VSR, the ratio of VFT to SFT; SU, sulfonylurea.

* P < 0.05 male versus female.

비는 여자에서 남자보다 유의하게 높은 결과를 보였다 ($P < 0.06$), 근육 및 단백질량은 남자가 여자보다 높았다 ($P < 0.01$). 체지방량은 여자에서 더 높은 경향을 보였고 ($P = 0.01$) (Table 1).

Table 2. Changes of Body Weight and BMI after Pioglitazone Treatment

		Baseline	3 Months	6 Months	12 Months
Total (n=113)	Weight (kg)	68.8 ± 12.2	69.8 ± 11.9*	70.2 ± 11.8*	70.3 ± 11.8*
	BMI (kg/m ²)	25.6 ± 3.3	26.0 ± 3.4*	26.2 ± 3.4*	26.1 ± 3.5*
Male (n = 67)	Weight (kg)	73.3 ± 11.7	73.9 ± 11.6*	73.7 ± 11.5	73.8 ± 11.5
	BMI (kg/m ²)	25.5 ± 3.3	25.7 ± 3.2*	25.7 ± 3.1	25.7 ± 3.1
Female (n = 46)	Weight (kg)	62.2 ± 9.6	63.8 ± 9.8*	64.9 ± 10.3*†	65.2 ± 10.6*
	BMI (kg/m ²)	25.7 ± 3.4	26.4 ± 3.5*	26.8 ± 3.8*†	27.0 ± 4.0*

Data are expressed as means ± SD.; BMI, body mass index.

* $P < 0.01$ versus baseline.

† $P < 0.01$ versus 3 months.

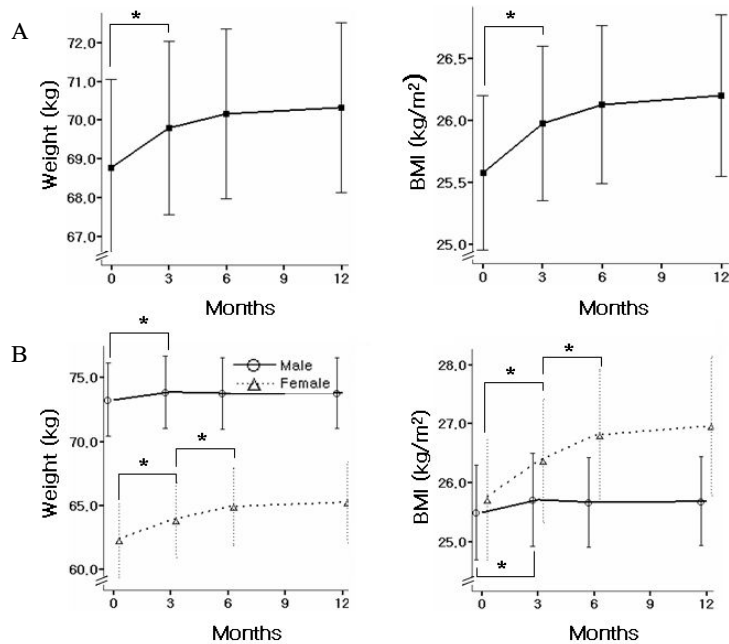


Fig. 1. Changes of body weight and BMI after pioglitazone treatment. A. Total study patients (n = 113). B. Male (n = 67) and female (n = 46) study patients. BMI, body mass index. * $P < 0.01$.

Table 3. Changes of Anthropometrics after 3 Months of Pioglitazone Treatment (n = 113)

	Baseline	3 Months	P
Muscle contents (kg)	46.1 ± 8.3	45.9 ± 8.1	NS
Fat contents (kg)	20.5 ± 7.3	21.7 ± 8.1	< 0.001
Fat proportion (%)	29.5 ± 8.0	30.3 ± 8.3	< 0.05
SFT (cm)	24.1 ± 8.6	25.8 ± 9.0	< 0.001
VFT (cm)	55.3 ± 21.1	53.9 ± 22.1	NS
VSR	2.8 ± 2.0	2.4 ± 1.6	< 0.001

Data are expressed as means ± SD.; SFT, subcutaneous fat thickness; VFT, visceral fat thickness; VSR, the ration of VFT to SFT.

2. 피오글리타존 제제 투여 기간에 따른 신체계측치의 변화

피오글리타존 제제 투여 기간에 따른 체중 및 체지방량의 변화는 Table 2 및 Fig. 1과 같다. 전체 환자군에서 체중은 투여 후 3개월에 기저치보다 증가하였으며 (68.8 ± 12.2 vs 69.8 ± 11.9 kg, $P < 0.01$) 이후로는 의미 있는 체중 증가는 없었다. 남자에서는 투여 후 3개월에 통계적으로 유의한 체중 증가를 보였고 (73.3 ± 11.7 vs 73.9 ± 11.6 kg, $P < 0.01$) 이후에는 기저치와 비교해도 유의한 차이를

보이지 않았다. 여자에서는 피오글리타존 제제 투여 후 3개월부터 체중증가가 나타나기 시작하여 6개월까지 지속되었으며 (62.2 ± 9.6 vs 63.8 ± 9.8 vs 64.9 ± 10.3 kg, $P < 0.01$) 이후로는 의미 있는 체중 증가를 보이지 않았다. 피오글리타존 제제 투여 전후의 체성분분석 및 초음파를 이용한 복부지방 두께 측정 결과는 Table 3과 같다. 피오글리타존 제제 투여 후 3개월에 체지방량 및 체지방을 모두 증가하였으며 (체지방량, 20.5 ± 7.3 vs 21.7 ± 8.1 kg, $P < 0.001$; 체지방률, 29.5 ± 8.0 vs $30.3 \pm 8.3\%$, $P < 0.05$), 복부 피하지방 두께는 증가하였으나 (24.1 ± 8.6 vs 25.8 ± 9.0 cm,

Table 4. Changes of FPG and HbA1c Levels, and HOMA-IR Indices after Pioglitazone Treatment

		Baseline	3 Months	6 Months	12 Months
Total (n = 113)	FPG (mmol/L)	7.97 ± 2.29	6.94 ± 2.01*	7.19 ± 2.15*	7.18 ± 2.28*
	HbA1c (%)	7.7 ± 1.5	7.0 ± 1.1*	6.9 ± 1.1*	7.1 ± 1.3*
	HOMA-IR	2.93 ± 1.97		1.95 ± 1.10*	
Male (n = 67)	FPG (mmol/L)	7.21 ± 1.68	6.75 ± 1.56*	6.87 ± 1.83	7.12 ± 1.98
	HbA1c (%)	7.2 ± 1.3	6.7 ± 0.9*	6.7 ± 1.0*	6.8 ± 1.1*
	HOMA-IR	2.46 ± 1.8		1.82 ± 1.21*	
Female (n = 46)	FPG (mmol/L)	9.08 ± 2.60	7.23 ± 2.52*	7.67 ± 2.48*	7.28 ± 2.69*
	HbA1c (%)	8.3 ± 1.6	7.5 ± 1.3*	7.3 ± 1.2*	7.5 ± 1.4*
	HOMA-IR	3.49 ± 1.93		2.13 ± 0.89*	

Data are expressed as means ± SD.; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance.

* $P < 0.01$ versus baseline.

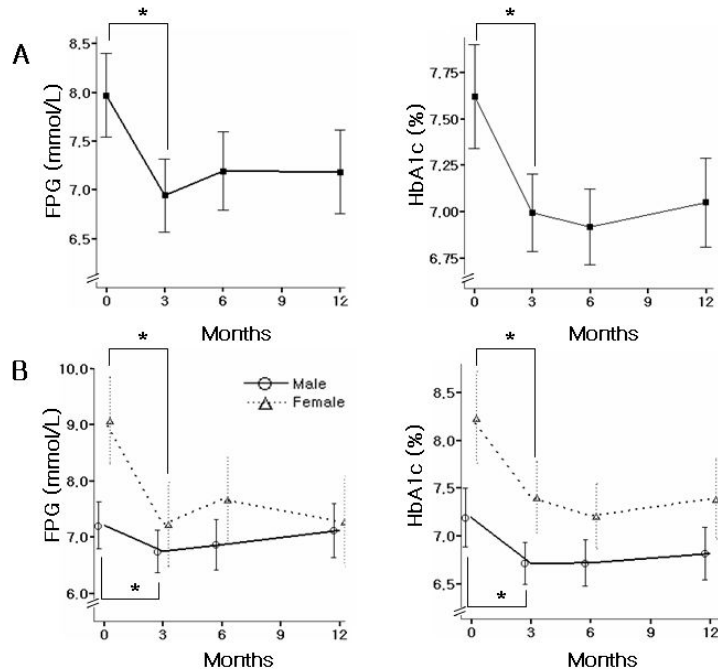


Fig. 2. Hypoglycemic effects after pioglitazone treatment.

A. Total study patients (n = 113). B. Male (n = 67) and female (n = 46) study patients. FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycosylated hemoglobin.

* $P < 0.01$.

$P < 0.001$) 내장지방 두께는 유의한 차이가 없어 내장지방 두께/피하지방 두께의 비는 감소하였다 (2.8 ± 2.0 vs 2.4 ± 1.6 , $P < 0.001$). 또한 남자보다 여자에서 체지방량이 더 증가하는 경향을 보였다 (0.9 ± 2.1 vs 1.8 ± 2.7 kg, $P = 0.06$).

3. 피오글리타존 제제의 투여기간에 따른 혈당 강하 효과

전체 환자군에서 공복혈당 및 당화혈색소의 변화는 기저치와 비교하여 투여 후 3개월에 통계적으로 유의하게 감소하였고 (공복혈당, 7.97 ± 2.29 vs 6.94 ± 2.01 mmol/L, $P < 0.01$; 당화혈색소, 7.7 ± 1.5 vs $7.0 \pm 1.1\%$, $P < 0.01$), 이후에 유의 있는 변화는 없었다. 피오글리타존 제제의 혈당 강하 효과가 남녀 간의 차이를 보였으며, 12개월 후의 공복혈당 및 당화혈색소와 각각의 기저치를 비교해보면 남자보다 여자에서 유의하게 공복혈당 (-0.09 ± 1.72 vs -1.80 ± 2.54 mmol/L, $P < 0.001$) 및 당화혈색소가 (-0.4 ± 1.1 vs $-0.9 \pm 1.3\%$, $P < 0.05$) 더 감소하였다. 피오글리타존 제제 투여 6개월 후 HOMA-IR은 전체 환자군 및 남자, 여자 모두에서 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 역시 여자에서 유의하게 더 감소하였다 (-0.7 ± 1.6 vs -1.4 ± 1.3 , $P < 0.05$) (Table 4, Fig. 2).

4. 피오글리타존 제제의 투여기간에 따른 지질대사 개선 효과

혈청 총 콜레스테롤 수치와 저밀도지단백-콜레스테롤 수치는 피오글리타존 제제 투여 기간에 따라 유의한 변화를 보이지 않았다. 고밀도지단백-콜레스테롤은 기저치와 비교하여 3개월에 유의한 증가를 보였고 (1.16 ± 0.24 vs 1.31 ± 0.28 mmol/L, $P < 0.01$) 이후 기간동안 지속적인 증가는 보이지 않았다. 중성지방은 기저치와 비교하여 3개월에 유의한 감소를 보였으며 (2.29 ± 1.86 vs 1.88 ± 1.21 mmol/L, $P < 0.01$), 6개월까지 감소된 수치를 유지하다 (2.29 ± 1.86 vs 1.97 ± 1.40 mmol/L, $P < 0.05$) 투여 후 12개월에는 기저치와 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 5, Fig. 3). 이러한 변화 양상은 남녀간의 차이는 보이지 않았다 (data not shown).

5. 피오글리타존 제제 투여 기간에 따른 혈중 간 효소 수치 변화

피오글리타존 제제 투여 기간에 따른 혈중 간 효소 수치 즉 혈중 AST, ALT 수치의 변화는 Table 6, Fig. 4와 같다. 혈중 AST 수치는 피오글리타존 제제 투여 후 3개월에 기저

Table 5. Changes in Lipid Profiles after Pioglitazone Treatment (n = 13)

	Baseline	3 Months	6 Months	12 Months
Total cholesterol (mmol/L)	4.92 ± 1.02	4.93 ± 0.87	5.08 ± 1.55	5.09 ± 1.29
HDL cholesterol (mmol/L)	1.17 ± 0.23	$1.31 \pm 0.28^*$	$1.31 \pm 0.30^*$	$1.29 \pm 0.30^*$
LDL cholesterol (mmol/L)	2.71 ± 0.96	2.75 ± 0.80	2.86 ± 1.57	2.77 ± 0.88
Triglycerides (mmol/L)	2.29 ± 1.86	$1.88 \pm 1.21^*$	$1.97 \pm 1.40^\dagger$	2.23 ± 2.05

Data are expressed as means \pm SD.

HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein.

* $P < 0.01$ versus baseline.

† $P < 0.05$ versus baseline.

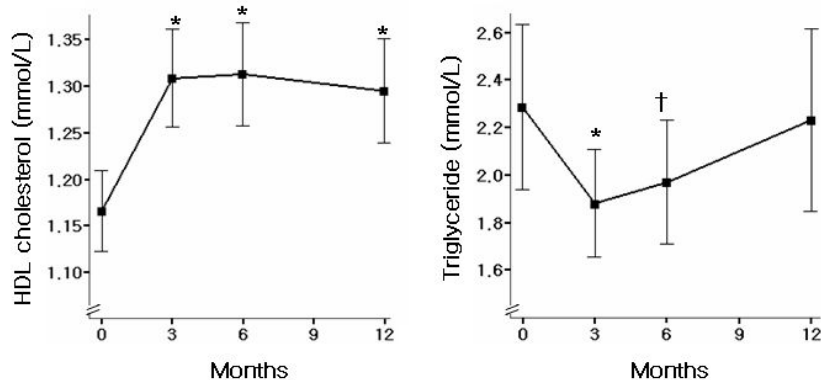


Fig. 3. Changes in lipid profiles after pioglitazone treatment (n = 113).

HDL, high density lipoprotein.

* $P < 0.01$ versus baseline.

† $P < 0.05$ versus baseline.

치와 차이를 보이지 않다가 6개월에 유의한 감소를 보였고 (23.9 ± 12.6 vs 20.3 ± 7.6 IU/L, $P < 0.01$) 이후 12개월에는 다시 기저치와 차이가 없었다. 혈중 ALT 수치는 투여 후 3개월에 기저치와 비교하여 유의한 감소를 보였고 (30.8 ± 23.7 vs 24.5 ± 18.5 IU/L, $P < 0.01$) 이후 감소된 수치

가 유지되었다.

6. 피오글리타존 제제의 혈당 강하 효과를 예측하는 지표

피오글리타존 제제 투여 후 혈당 강하 효과의 차이가 본 연구에서 측정된 지표의 기저치와 관련이 있는지 알아보기

Table 6. Changes in Liver Enzymes after Pioglitazone Treatment (n = 113)

	Baseline	3 Months	6 Months	12 Months
AST (IU/L)	23.9 ± 12.6	22.4 ± 11.3	20.3 ± 7.6*	21.6 ± 12.1
ALT (IU/L)	30.8 ± 23.7	24.5 ± 18.5*	24.6 ± 20.3*	23.7 ± 18.7*

Data are expressed as means ± SD.

AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase.

* $P < 0.01$ versus baseline.

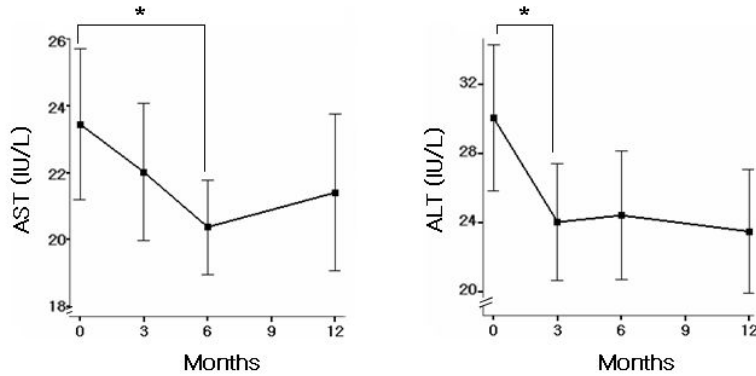


Fig. 4. Changes in liver enzymes after pioglitazone treatment (n = 113).

AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase.

* $P < 0.01$.

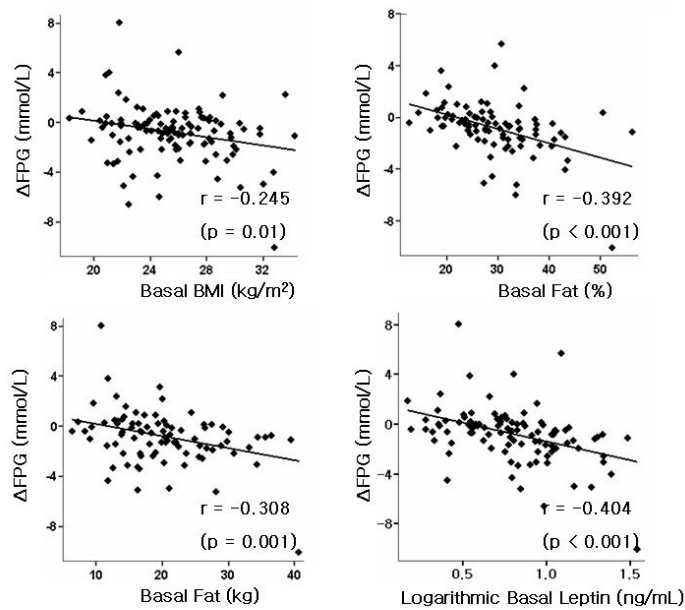


Fig. 5. Correlations between Δ FPG and basal parameters.

Δ FPG, 12 months fasting plasma glucose-baseline fasting plasma glucose; BMI, body mass index.

위해, 체질량지수, 체지방률, 체지방량 및 혈청 랩틴과 피오글리타존 제제 투여 후 12개월의 공복혈당과 기저치의 차이와의 관계를 분석하였다 (Fig. 5). 약제 투여 전 체질량지수가 높을수록 피오글리타존 제제의 혈당 강하 효과가 크게 나타났고 ($r = -0.245, P = 0.01$), 투여 전 체지방률, 체지방량이 높을수록 혈당 강하 효과가 크게 나타났다 ($r = -0.392, P < 0.001; r = -0.308, P = 0.001$). 또한 투여 전 혈청 랩틴 수치가 높을수록 혈당 강하 효과가 크게 나타났다 ($r = -0.404, P < 0.001$).

7. 경구 혈당강하제의 종류에 따른 신체계측 및 대사지표변화의 차이

피오글리타존을 투여하면서 기준에 사용한 경구 혈당강하제의 종류에 따른 체중 및 체질량지수의 변화는 Table 7과 같다. 설펜요소제만을 병용한 환자군에서 체중 및 체질량지수의 증가가 더욱 뚜렷하였으나 ($P < 0.05$), 바이구아나이드제만 병용하거나 설펜요소제와 바이구아나이드제를 같이 병용한 군에서도 피오글리타존 투여 3개월 후 체중 및

체질량지수의 증가를 보여 ($P < 0.01$), 전체 대상자와 각 군에서 모두 동일한 변화양상을 보였다 (Fig. 6). 혈당강하 효과 및 지질, 간효소수치 등의 대사지표의 변화는 경구혈당강하제의 종류에 따른 차이를 보이지 않았다 (data not shown).

고 찰

제2형 당뇨병은 인슐린 저항성과 인슐린 분비능 감소로 특징지어지며 티아졸리딘온 제제는 이러한 인슐린 저항성을 개선시키는 것으로 알려져 있다. 과거 트로글리타존 제제가 간독성의 부작용 때문에 시장에서 사라진 이후 현재 피오글리타존과 로지글리타존이 티아졸리딘온 계열의 대표적인 약제로 쓰이고 있다. 이전의 여러 연구에서 피오글리타존 투여 후의 체중 및 체질량지수 변화가 관찰된 바 있으며¹²⁻¹⁵⁾, 각 연구에서 모두 피오글리타존 투여 후 체중 및 체질량지수의 증가 내지는 증가 경향을 보고하였다. 본 연구에서도 투여 후 체중 및 체질량지수의 증가를 보였다.

Table 7. Changes of Body Weight and BMI after Pioglitazone Treatment in Each Oral Hypoglycemic Agent Use

		Baseline	3 Months	6 Months	12 Months
SU use (n = 21)	Weight (kg)	58.4 ± 10.3	59.9 ± 10.0*	60.5 ± 10.2*	61.8 ± 11.3*
	BMI (kg/m ²)	23.6 ± 3.0	24.3 ± 2.9*	24.5 ± 3.0*	25.0 ± 3.7*
Biguanide use (n = 53)	Weight (kg)	70.4 ± 11.4	71.0 ± 11.4*	71.6 ± 11.5*	71.7 ± 11.6*
	BMI (kg/m ²)	25.6 ± 3.4	25.8 ± 3.4*	26.0 ± 3.6*	26.1 ± 3.6*
SU+Biguanide use (n = 39)	Weight (kg)	72.1 ± 11.2	73.4 ± 11.0*	73.4 ± 10.5*	73.0 ± 10.3
	BMI (kg/m ²)	26.6 ± 3.0	27.1 ± 3.1*	27.1 ± 3.2*	27.0 ± 3.2*

Data are expressed as means ± SD.

BMI, body mass index; SU, sulfonylurea.

* $P < 0.01$ versus baseline.

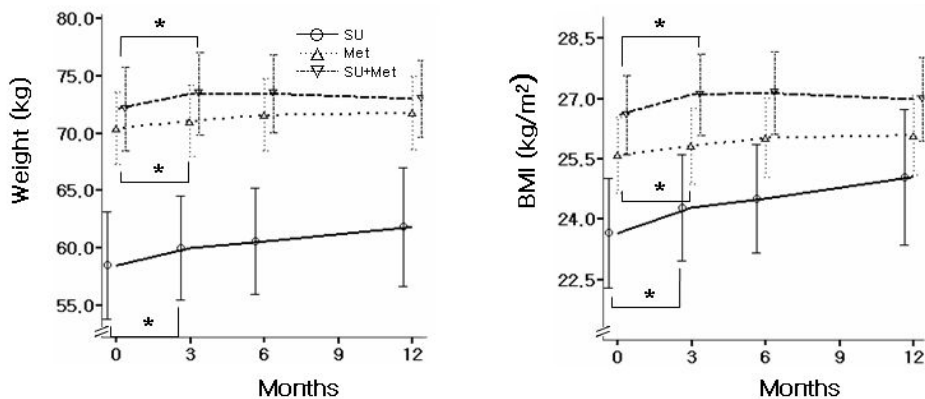


Fig. 6. Changes of body weight and BMI after pioglitazone treatment in each oral hypoglycemic agent use. SU, sulfonylurea use (n = 21); Met, metformin use (n = 53); SU+Met, sulfonylurea + metformin use (n = 39); BMI, body mass index.

* $P < 0.01$.

Smith 등¹⁵⁾은 제2형 당뇨병환자를 대상으로 피오글리타존 제제 (45 mg/day) 투여 후 6개월까지 관찰한 결과, 6개월까지 3.88 kg의 지속적인 체중 증가와 3.55 kg의 체지방량 증가가 나타나, 체중증가는 대부분 체지방의 증가였음을 보였다. 피오글리타존 (45 mg/day) 투여 환자들을 3년간 관찰한 연구에서는 5 kg의 체중 증가 및 30개월까지의 체중증가를 보였다¹⁹⁾. 본 연구에서는 전체 환자군에서 3개월까지 평균 1 kg의 체중 증가, 12개월까지 1.5 kg의 체중 증가를 보였고 3개월 이후에는 증가 양상은 보였으나 통계적으로 유의한 증가는 없었다. 본 연구에서 피오글리타존 제제 투여 후 체지방량의 증가가 전체 환자군에서 평균 1.2 kg으로 나타나 체중의 증가는 대부분 체지방량의 증가임을 기대할 수 있었다. 이러한 체중의 증가는 피오글리타존 제제의 작용기전으로 설명할 수 있는데, 피오글리타존은 PPAR- γ agonist로서⁴⁾ 전지방세포를 지방세포로 분화시키고^{23,24)} 이러한 작용이 내장지방보다 피하지방에서 더 두드러져, 결과적으로 지방 저장과 역할을 하는 인슐린에 민감한 지방세포의 수를 증가시켜 인슐린 저항성을 호전시킨다^{25,26)}. 초음파를 이용한 복부지방 두께 측정에서 복부 내장지방은 유의한 증가가 없었으나 피하지방은 유의하게 그 두께가 증가한 것 역시 기존의 연구에서 밝혀진 바 있고^{16,17,27)}, 이러한 결과들을 종합해보면 체중 및 체지방량의 증가는 이러한 지방세포의 증가에 기인하는 것으로 보인다. 본 연구에서는 체중 증가의 남녀 차이를 보였는데, 남자보다 여자에서 투여 3개월 후 체중 증가가 더 크게 나타났고 (0.6 ± 1.7 kg vs 1.6 ± 1.7 kg, $P < 0.01$) 체중이 유의하게 증가한 기간도 남자는 3개월, 여자는 6개월로 여자에서 더 오랜 기간 동안 체중 증가가 나타났다. 이러한 남녀 간의 차이 역시 같은 맥락으로 설명할 수 있다. 본 연구에서 피오글리타존 제제 투여 전의 체지방량이 여자에서 더 높은 경향을 보이고 (19.0 ± 7.2 vs 21.5 ± 6.9 kg, $P = 0.06$), 남자보다 여자에서 3개월 후의 체지방량 증가가 더 크게 나타나는 경향을 보였다 (0.9 ± 2.1 vs 1.8 ± 2.7 kg, $P = 0.06$). 따라서 체중 증가의 남녀 차이는 남녀 간의 체지방량의 차이 때문에 피오글리타존의 체중 증가 작용이 체지방량이 많은 여자에서 더 두드러지게 나타난 결과로 보인다.

피오글리타존 제제의 혈당 강하 효과는 이미 여러 연구에서 검증된 바 있으며 본 연구에서도 피오글리타존 투여 후 공복혈당 및 당화혈색소 모두 유의하게 감소하였다. 또한 본 연구에서는 남자보다 여자에서 피오글리타존의 혈당 강하 효과 및 HOMA-IR 감소 효과가 더 두드러지게 나타났는데, 이 결과는 다른 연구 결과와도 일치하였다¹⁸⁾. 이러한 남녀 간의 차이는 체지방비율의 차이로 설명하기도 하고^{10,18,27)} 또한 성 호르몬의 영향으로 설명하기도 한다²⁸⁻³⁰⁾. 최근의 연구에서는, 피오글리타존 제제를 투여한 rat에서 성별에 따라 혈중 피오글리타존 농도 및 그 활성대사물의 농

도 차이가 있고 이는 백색지방조직에서의 농도차이를 반영함을 보고하여 피오글리타존의 효과가 남녀 간에 차이가 나는 것은 남녀 간 피오글리타존의 약동학적 차이 때문임을 제시하기도 하였다³¹⁾. 본 연구의 여자 환자군에서 나이에 따른 혈당 강하 효과의 차이가 없었으며 (data not shown) 이로써 폐경 유무와 혈당 강하 효과 간에 유의한 관계가 없음을 기대할 수 있다. 따라서 본 연구의 결과를 토대로 볼 때, 피오글리타존의 혈당 강하 효과의 남녀 차는 성 호르몬의 영향 보다는 남녀 간의 체지방량의 차이와 연관지어 볼 수 있겠다.

제2형 당뇨병에서 지질대사이상이 동반될 수 있음은 잘 알려진 사실이다. 피오글리타존 제제 투여 후 이러한 지질대사이상의 개선이, 세부적인 결과에 차이는 있지만, 여러 연구에서 보고된 바 있다. Hanefeld 등³²⁾은 설폰요소제와 피오글리타존 제제를 복용한 군과 설폰요소제와 바이구아나이드 제제를 복용한 군을 비교한 연구에서 양군에서 모두 이상적인 혈당조절이 되었음에도 피오글리타존 제제가 고밀도지단백-콜레스테롤 및 중성지방에 더 좋은 영향을 주었음을 보고하였다. 또 다른 연구에서는 피오글리타존 제제, 바이구아나이드 제제, 설폰요소제를 사용하여 혈당을 조절하는 세 군을 비교하여 피오글리타존 제제와 바이구아나이드 제제가 혈당 조절 효과 이외에 부가적인 고밀도지단백-콜레스테롤 및 저밀도지단백-콜레스테롤에 개선 효과가 있었음을 보였고³³⁾, 정상인에서 피오글리타존 제제 투여 시 저밀도지단백-콜레스테롤의 이형 분포가 개선됨을 보고한 연구도 있다³⁴⁾. 또한 Parhofer 등³⁵⁾은 설폰요소제로 혈당 조절이 잘 되는 제2형 당뇨병 환자에서 피오글리타존 제제를 투여 하면서 혈당에 따라 설폰요소제의 용량을 조절한 결과 피오글리타존 제제의 투여 시 고밀도지단백-콜레스테롤이 증가하고 저밀도지단백-콜레스테롤의 이형분포가 개선됨을 보고하기도 하였다. 본 연구에서는 피오글리타존 제제 투여 후 고밀도지단백-콜레스테롤이 증가하였고 중성지방이 감소하였으나 총 콜레스테롤 및 저밀도지단백-콜레스테롤은 유의한 변화가 없었다. 이러한 피오글리타존 제제의 지질대사 개선 효과는 인슐린 저항성을 개선시킴으로써 얻어지는 간접적인 효과와 PPAR- α 효현 작용으로 얻어지는 직접적인 효과로 설명할 수 있다³⁶⁾. 즉 피오글리타존 제제는 피하지방세포를 늘려 혈중 유리지방산의 저장용량을 증가시키고, 간에서 중성지방분비를 감소시켜 간접적으로 지질대사를 개선시킨다³⁷⁾. 또한 PPAR- α 는 지질대사에 있어 중요한 조절기능을 가지고 있고 파이버이트 제제의 중성지방 감소 효과를 매개하는 것으로 알려져 있는데³⁸⁾, 피오글리타존 제제는 PPAR- γ 효현 작용뿐 아니라 PPAR- α 효현 작용도 같이 나타내므로 피오글리타존의 직접적인 지질대사 개선 효과를 기대할 수 있다.

최근 인슐린 저항성과 지방간과의 관련성이 주목받고 있

으며³⁹⁻⁴²⁾, 인슐린 저항성을 개선시키는 티아졸리딘디온 제제가 간 기능 개선과 지방간 호전에 효과가 있음이 보고되고 있다. 설펜요소제를 복용중인 제2형 당뇨병환자에서 트로글리타존 제제의 지방간 호전 효과를 보인 연구⁴³⁾, 제2형 당뇨병환자에서 피오글리타존 제제 투여 시 간의 지방함량이 47% 감소한 연구⁴⁴⁾, 분리된 간세포에서 트로글리타존 제제가 중성지방 생성을 억제함을 보인 연구⁴⁵⁾ 등이 보고되었다. Kelly 등⁴⁶⁾은 트로글리타존을 투여하는 환자에서 gamma-glutamyl transpeptidase (gamma-GTP)의 감소가 복강 내 지방량의 감소와 관계있음을 보고하였고, 최근에는 Ono 등⁴⁷⁾이 트로글리타존과 피오글리타존을 투여한 제2형 당뇨병 환자에서 간 효소 수치 및 gamma-GTP가 감소함을 보고하였다. 본 연구에서도 피오글리타존 제제 투여 후 간 기능을 대변하는 혈중 간 효소 수치의 감소를 보였고, 피오글리타존 제제 투여 전 초음파로 지방간이 진단된 6명의 환자에서도 ALT가 의미있게 감소하였다. 앞선 여러 연구들의 결과를 종합해 볼 때 이러한 간 기능 개선 효과는 제2형 당뇨병 환자에서 지방간 및 지방간을 유발할 수 있는 대사상태의 호전을 반영하였다고 기대할 수 있다.

본 연구에서 피오글리타존 제제의 투여 후 혈당 강하 효과는 투여 전 체질량지수, 체지방률, 체지방량 및 투여전 랩틴 수치와 상관관계가 있었다. 앞서 혈당 강하 효과의 남녀 간 차이를 보이는 이유와도 관련하여, 피오글리타존 제제의 작용 기전 상 약리작용의 주 대상이 지방조직이므로 투여 전 체지방률이 높고 체지방량이 많을수록 혈당 강하 효과가 크게 나타남을 설명할 수 있다. 따라서 체질량지수 및 랩틴 수치 역시 체지방량과 연관이 있으므로 투여 전 체질량지수 및 랩틴 수치가 높을수록 피오글리타존 제제의 혈당 강하 효과가 크게 나타난 것으로 보인다.

본 연구에서 피오글리타존 제제와 병용한 경구 혈당강하제의 종류에 따른 신체계측 및 대사지표의 변화 양상은 차이가 없는 것으로 나타났으며, 다만 설펜요소제 단독으로 병용한 군에서 체중증가가 더 크게 나타났다. 이는 설펜요소제의 체중 증가 효과와, 바이구아나이드제의 체중 감소 효과가 영향을 미친 것으로 기대된다.

결론적으로 한국인 제2형 당뇨병환자에서 1년 이상 피오글리타존 제제의 투여는 혈당 강하, 지질 대사 개선 및 간 기능 개선에 있어 우수한 효과를 보였고 체중 증가는 제한적으로 나타났다. 또한 이러한 피오글리타존의 효과는 여성에서 더 두드러지게 나타났고 이중 혈당 강하 효과는 투여 전 체중 및 체지방량이 높을수록 크게 나타났다.

요 약

연구배경: 제2형 당뇨병의 병인기전은 인슐린 저항성 및 인슐린 분비능의 저하로 알려져 있다. 본 연구는 인슐린 저

항성을 호전시키는 것으로 알려진 티아졸리딘디온 제제인 피오글리타존 제제를 1년 이상 투여한 한국인 제2형 당뇨병환자군을 대상으로 한 코호트 연구를 통해, 투여기간에 따른 신체계측 및 대사지표의 변화를 관찰하고자 하였다.

방법: 2003년 3월부터 연세대학교 세브란스병원에 내원한 113명의 제2형 당뇨병환자에게 피오글리타존 제제를 투여하면서 전향적 코호트 연구를 수행하였다. 대상 환자군을 투여 전, 투여 후 3개월, 6개월, 12개월에 추적 관찰하여 신체계측 및 대사지표를 측정하였다.

결과: 대상 환자군에서 피오글리타존 제제 투여 3개월 후 체중 및 체질량지수의 증가가 나타났고 (68.8 ± 12.2 vs 69.8 ± 11.9 kg, $P < 0.01$) 이후 지속적인 체중 및 체질량지수의 증가는 없었으며 이러한 체중 및 체질량지수의 증가는 여자에서 더 크게 (3개월 체중변화, 0.6 ± 1.7 kg vs 1.6 ± 1.7 kg, $P < 0.01$), 더 오랜 기간 (3개월 vs 6개월) 나타났다. 피오글리타존 제제의 혈당 강하 효과 역시 투여 후 3개월에 나타났고 (공복혈당, 7.97 ± 2.29 vs 6.94 ± 2.01 mmol/L, $P < 0.01$; 당화혈색소, 7.7 ± 1.5 vs $7.0 \pm 1.1\%$, $P < 0.01$), 남자보다 여자에서 그 효과가 두드러졌다. (공복혈당, -0.09 ± 1.72 vs -1.80 ± 2.54 mmol/L, $P < 0.001$; 당화혈색소, -0.4 ± 1.1 vs $-0.9 \pm 1.3\%$, $P < 0.05$). 고밀도 지단백-콜레스테롤 수치는 피오글리타존 제제 투여 후 3개월에 증가하여 (1.16 ± 0.24 vs 1.31 ± 0.28 mmol/L, $P < 0.01$) 지속적으로 유지되었다. 중성지방은 투여 후 3개월에 감소하고 (2.29 ± 1.86 vs 1.88 ± 1.21 mmol/L, $P < 0.01$) 6개월까지 유지되다 (2.29 ± 1.86 vs 1.97 ± 1.40 mmol/L, $P < 0.05$) 다시 증가하였다. 피오글리타존 제제 투여 후 간 효소 수치의 감소도 관찰되었으며, 특히 alanine transaminase 수치는 투여 후 3개월에 감소하여 (30.8 ± 23.7 vs 24.5 ± 18.5 IU/L, $P < 0.01$) 이후 유지되었다. 피오글리타존의 혈당 강하 효과는 투여 전 체질량지수 및 체지방률이 높을수록 크게 나타났다.

결론: 한국인 제2형 당뇨병환자에서 장기간 피오글리타존 제제의 투여시 혈당 강하, 지질 대사 개선 및 간 기능 개선에 있어 우수한 임상 경과를 보였고 체중 증가는 제한적으로 나타났다.

참 고 문 헌

1. Saltiel AR, Olefsky JM: *Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. Diabetes* 45:1661-9, 1996
2. Iwamoto Y, Akanuma Y, Kosaka K, Shigeta Y, Kuzuya T, Kaneko T: *Effects of troglitazone: a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. Diabetes Care* 19:151-6,

- 1996
3. Suter SL, Nolan JJ, Wallace P, Gumbiner B, Olefsky JM: *Metabolic effects of neworal hypoglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects. Diabetes Care 15:193-203, 1992*
 4. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA: *An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma. J Biol Chem 270:12953-6, 1995*
 5. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J: *Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. N Engl J Med 331:1188-93, 1994*
 6. Stumvoll M: *Thiazolidinediones-some recent developments. Expert Opin Investig Drugs 12:1179-87, 2003*
 7. Camp HS: *Thiazolidinediones in diabetes: Current status and future outlook. Curr Opin Investig Drugs 4:406-11, 2003*
 8. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR: *Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with thePPAR-gamma ligand rosiglitazone. Hepatology 38:1008-17, 2003*
 9. Bajaj M, Suraamornkul S, Pratipanawatr T, Hardies LJ, Pratipanawatr W, Glass L, Cersosimo E, Miyazaki Y, DeFronzo RA: *Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes. Diabetes 52:1364-70, 2003*
 10. Adams M, Montague CT, Prins JB, Holder JC, Smith SA, Sanders L, Digby JE, Sewter CP, Lazar MA, Chatterjee VK, O'Rahilly S: *Activators of peroxisome proliferator activated receptor have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. J Clin Invest 100:3149-53, 1997*
 11. Zimmet P: *Addressing the insulin resistance syndrome: A role for the thiazolidinediones. Trends Cardiovasc Med 12:354-62, 2002*
 12. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Oguma Y, Takei I, Saruta T: *Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. Metabolism 51:314-17, 2002*
 13. Derosa G, Cicero AF, GaddiA, Ragonesi PD, Fogari E, Bertone G, Ciccarelli L, Piccinni MN: *Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. Clin Ther 26:744-54, 2004*
 14. Shadid S, Jensen MD: *Effects of pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity. Diabetes Care 26:3148-52, 2003*
 15. Smith SR, De Jonge L, Volaufova J, Li Y, Xie H, Bray GA: *Effect of pioglitazone on body composition and energyexpenditure: a randomized controlled trial. Metabolism 54:24-32, 2005*
 16. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean MEJ: *Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 22:288-93, 1999*
 17. Kawai T, Takei I, Oguma Y, Ohashi N, Tokui M, Oguchi S, Katsukawa F, Hirose H, Shimada A, Watanabe K, Saruta T: *Effects of troglitazone on fat distribution in the treatment of male type 2 diabetes. Metabolism 48:1102-7, 1999*
 18. Akazawa S, Sun F, Ito M, Kawasaki E, Eguchi K: *Efficacy of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetes. Diabetes Care 23:1067-71, 2000*
 19. King AB, Armstrong DU, Chinnapongse S: *Clinical observations of weight gain associated with pioglitazone: 3 years. American Diabetes Association 63rd Scientific Sessions: New Orleans, LA, 2003*
 20. Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matsushima Y, Murayama H, Ohshima H, Shinomiya M, Shirai K: *Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. Am J Med 95:309-14, 1993*
 21. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, Robbi R, De MarchiM, Bosello O: *Sonography detection of small intra-abdominal fat variations. Int J Obes Relat Metab Disord 15:847-52, 1991*
 22. Kim SK, Kim HJ, Hur KY, ChoiSH, Ahn CW, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB, Cha BS: *Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. Am J Clin Nutr 79:593-9, 2004*

23. Lowell BB: *PPARgamma: an essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function. Cell* 1999;99:239-242.
24. Spiegelman BM, Flier JS: *Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. Cell* 87:377-89, 1996
25. Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, Iwamoto K, Umesono K, Akanuma Y, Fujiwara T, Horikoshi H, Yazaki Y, Kadowaki T: *Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. J Clin Invest* 101:1354-61, 1998
26. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Murakami K, Motojima K, Komeda K, Ide T, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Miki H, Tsuchida A, Akanuma Y, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T: *The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) deficiency and PPARgamma agonist improve insulin resistance. J Biol Chem* 276:41245-4, 2001
27. Mori Y, Murakawa Y, Okada K, Horikoshi H, Yokoyama J, Tajima N, Ikeda Y: *Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. Diabetes Care* 22:908-12, 1999
28. Anderson LA: *The effects of androgens and estrogens on preadipocyte proliferation in human adipose tissue: influence of gender and site. J Clin Endocrinol Metab* 86:5045-51, 2001
29. Dieudonne MN, Pecquery R, Boumediene A, Leneuve MC, Giudicelli Y: *Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: regional specificities and regulation by sex steroids. Am J Physiol* 274:1645-52, 1998
30. Dieudonne MN, Pecquery R, Leneuve MC, Giudicelli Y: *Opposite effects of androgens and estrogens on adipogenesis in rat preadipocytes: evidence for sex and site-related specificities and possible involvement of insulin-like growth factor1 receptor and peroxisome proliferator-activated receptor gamma2. Endocrinology* 141:649-56, 2000
31. Fujita Y, Yamada Y, Kusama M, Yamauchi T, Kamon J, Kadowaki T, Iga T: *Sex differences in the pharmacokinetics of pioglitazone in rats. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 136:85-94, 2003
32. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G, Matthews D, Charbonnel B: *One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 Diabetes. Diabetes Care* 27:141-7, 2004
33. Lawrence J, Reid J, Taylor G, Stirling C, Reckless J: *Favorable effect of pioglitazone and metformin compared with gliclazide on lipoprotein subfractions in overweight patients with early type 2 diabetes. Diabetes Care* 27:41-6, 2004
34. Winkler K, Konrad T, Fullert S, Friedrich I, Destani R, Baumstark MW, Krebs K, Wieland H, Marz W: *Pioglitazone reduces atherogenic dense LDL particles in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care* 26:2588-94, 2003
35. Parhofer KG, Otto C, Geiss HC, Laubach E, Goke B: *Effect of pioglitazone on lipid in well controlled patients with diabetes mellitus type 2 - result of pilot study. Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113:49-52, 2005
36. Camp HS: *Thiazolidinediones in diabetes: current status and future outlook. Curr Opin Investig Drugs* 4:406-11, 2003
37. Shelness GS, Sellers JA: *Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. Curr Opin Lipidol* 2:151-7, 2001
38. Keating GM, Ormond D: *Micronised fenofibrate: an updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidemia. Drugs* 62:1909-44, 2002
39. Goto T, Omura T, Takebe K, Kral JG: *The influence of fatty liver on insulin clearance and insulin resistance in non-diabetic Japanese subjects. Int J Obes* 19:841-5, 1995
40. Banerji MA, Buckley MC, Chaiken RL, Gordon D, Lebowitz HE, Kral JG: *Liver fat, serum triglycerides and visceral adipose tissue in insulin-sensitive and insulin-resistant black men with NIDDM. Int J Obes* 19:846-50, 1995
41. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N: *Association of nonalcoholic fatty liver disease to insulin resistance. Am J Med* 107:450-5, 1999
42. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N: *Non-alcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes* 50:1844-50, 2001

43. Katoh S, Hata S, Matsushima M, Ikemoto S, Inoue Y, Yokoyama J, Tajima N: *Troglitazone prevents the rise in visceral adiposity and improves fatty liver associated with sulfonylurea therapy-a randomized controlled trial.* *Metabolism* 50:414-7, 2001
44. Bajaj M, Suraamornkul S, Pratipanawatr T, Hardies LJ, Pratipanawatr W, Glass L, Cersosimo E, Miyazaki Y, DeFronzo RA: *Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes.* *Diabetes* 52:1364-70, 2003
45. Fulgencio JP, Kohl C, Girard J, Pegorier JP: *Troglitazone inhibits fatty acid oxidation and esterification, and gluconeogenesis in isolated hepatocytes from starved rats.* *Diabetes* 45:1556-62, 1996
46. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean MEJ: *Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 22:288-93, 1999
47. Ono M, Ikegami H, Fujisawa T, Nojima K, Kawabata Y, Nishino M, Taniguchi H, Itoi-Babaya M, Babaya N, Inoue K, Ogihara T: *Improvement of liver function parameters in patients with type 2 diabetes treated with thiazolidinediones.* *Metabolism* 54:529-32, 2005