

장기간 rosiglitazone 사용이 혈청 지질 농도 및 체중에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 포천중문의과대학 내과학교실², 두뇌한국21 의과학사업단³

심완섭¹·도미영¹·김수경²·김혜진¹·허규연¹·강은석^{1,3}·이유미^{1,3}
 안철우^{1,3}·임승길^{1,3}·김경래^{1,3}·이현철^{1,3}·차봉수^{1,3}

The long term effects of rosiglitazone on serum lipid concentration and body weight

Wan-Sub Shim¹, Mi-Young Do¹, Soo-Kyung Kim^{2,3}, Hae-Jin Kim¹, Kyu-Yeon Hur¹, Eun-Seok Kang¹
 Yu-Mie Rhee¹, Chul-Woo Ahn^{1,3}, Sung-Kil Lim^{1,3}, Kyung-Rae Kim^{1,3}, Hyun-Chul Lee^{1,3}, Bong-Soo Cha^{1,3}

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea¹, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pochon CHA University, Pochon, Korea², Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea³

- Abstract -

Background: Although rosiglitazone, an insulin sensitizer, is known to have beneficial effects on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentration and low density lipoprotein (LDL) particle size, it has adverse effects on the increment of total cholesterol (TC) and LDL cholesterol (LDL-C), and body weight in some studies. Such adverse effects of rosiglitazone on the serum lipid profiles and body weight seem to be attributed to the fact that most studies with rosiglitazone are limited to a short period of follow up. The aim of this study was to evaluate the long term effects of rosiglitazone on the serum lipid levels and body weight.

Materials and methods: We prospectively evaluated fasting serum glucose, HbA_{1c}, TC, LDL-C, triglyceride, HDL-C and body weight at baseline and every three months after rosiglitazone usage (4 mg/d) in 202 type 2 diabetic patients.

Results: TC levels had increased maximally at 3 months and thereafter decreased, but were significantly higher at 18 months than those at baseline. LDL-C levels from the first 3 months to 12 months were significantly higher than those at baseline, but after 15 months, LDL-C concentration was not significantly different from the basal LDL-C concentration. HDL-C levels had increased after first 3 months and the increment of HDL-C concentration were maintained. The increment of HDL-C was more prominent in patients with low basal HDL-C concentration than in patients with high basal HDL-C concentration. Body weight from 3 months to 18 months were higher than that at baseline, but after 3 months, body weight did not increase furthermore significantly.

Conclusions: The adverse effects on lipid concentration and body weight of rosiglitazone may attenuate after long term usage of rosiglitazone (*J Kor Diabetes Assoc* 30:17~24, 2006).

Key Words: Diabetes mellitus, Rosiglitazone, Lipid profile, Body weight

서 론

Thiazolidinediones (TZD)은 말초 조직에서 인슐린저항성

을 감소시키고, 간에서 포도당 생합성을 억제하는 경구혈당 강하제로, peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ)에 결합하여 포도당 및 지질 대사에 영향을 주는

유전자의 전사를 조절하여 생리적인 반응을 나타낸다¹⁻³⁾.

TZD를 단독으로 혹은 다른 경구혈당강하제와 같이 사용시 혈당 조절에 효과적임은 잘 알려져 있다⁴⁻⁵⁾. TZD는 직접적으로 인슐린저항성을 감소시키고 혈중 인슐린 농도를 감소시킴으로, 제2형 당뇨병환자에서 관상동맥질환의 위험을 감소시킬 가능성이 있다. TZD 사용 후 혈중 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도⁶⁾, 저밀도 지단백 콜레스테롤 입자 크기가 증가하였다.⁷⁾ 또한, 저밀도 지단백 콜레스테롤의 산화⁸⁾, 경동맥 내경막의 두께가 감소되었⁹⁾, 관상동맥 스텐트 시술 후 재협착률을 감소시켰다¹⁰⁾. 이러한 TZD의 혈당이외의 효과가 관상동맥질환의 위험을 감소시킬 것으로 생각된다. 그러나 rosiglitazone 사용 후 총콜레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도⁶⁾ 및 체중 증가¹¹⁾의 부정적인 효과도 보고되었다.

그러나 현재까지 TZD의 지질농도 및 체중에 대한 연구는 대부분 8주에서 26주의 단기간의 결과를 분석한 것이 대부분이다¹¹⁻¹³⁾. 그러나, 실제 임상에서는 TZD를 계속하여 사용하게 되는 경우가 많아 TZD의 장기간 사용에 따른 지질농도 및 체중에 대한 효과를 살펴보는 것은 매우 중요하다. 따라서 저자들은 rosiglitazone 장기간 사용이 혈청 지질농도 및 체중에 미치는 영향에 대하여 살펴보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 1월부터 2003년 9월까지 연세의대 세브란스병원에 내원한 제2형 당뇨병환자 중 기존의 경구 혈당강하제 혹은 인슐린에 rosiglitazone 4 mg을 추가하여 사용한 202명을 연구 대상으로 하였다. 연구 대상 환자 중 97%의 환자가 경구 혈당강하제를 사용하고 있었으며 3%의 환자가 인슐린을 사용하고 있었다. 연구 기간 동안 혈청 지질농도에 영향을 줄 수 있는 스타틴을 사용한 4명, 파이프레이트를 사용한 2명은 스타틴 혹은 파이프레이트를 사용하기 전까지의 결과만을 분석하였다.

2. 연구 방법

신장과 체중은 가벼운 옷을 입은 상태에서 신체 계측기와 전자저울로 측정하였으며, 체중 (kg)을 신장 (m)의 제곱으로 나누어서 체질량지수를 계산하였다. 허리둘레는 직립상태에서 최하위 늑골하부와 골반장골릉과의 중간부위를 한 명의 검사자가 측정하였다.

대상 환자는 8시간 이상 금식 후 채혈하였으며 혈청 공복 포도당 (glucose oxidase법), 당화혈색소 (high performance liquid chromatography), 인슐린 (RIABEAD II kit, Abbott, Japan), 총콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤 및 중성지방 농도를 측정하였다. 혈청 총콜레스테롤과 중성지방 농도는 자동분석기 (Autoanalyzer Hitachi 7150, Hitachi Ltd., Tokyo,

Japan)을 이용하여 효소법으로 측정하였다. 혈청 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 침전제를 이용하여 유미지립 (chylomicron), 저밀도 지단백 (LDL; low density lipoprotein) 및 초저밀도 지단백 (VLDL; very low density lipoprotein)을 침전시킨 후 상층액에 있는 고밀도 지단백 (HDL; high density lipoprotein)중에서 콜레스테롤을 다시 효소법으로 측정하였다. 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 중성지방이 400 mg/dL 이하인 경우에 다음과 같은 식으로 계산하였다¹⁴⁾.

$$\text{저밀도 지단백 콜레스테롤} = [\text{총콜레스테롤} - \text{고밀도 지단백 콜레스테롤} - \text{중성지방}/5]$$

HOMA_{IR} (homeostasis model assessment of insulin resistance)은 다음과 같은 식으로 계산하였다¹⁵⁾.

$$\text{HOMA}_{\text{IR}} = [\text{공복인슐린 (}\mu\text{U/mL)} \times \text{공복혈당 (mmol/L)}] / 22.5]$$

공복 혈청을 뽑은 후에 식사를 한 후 식후 2시간에 포도당 농도를 측정하였다. 저밀도 지단백의 입자 크기와 상관성이 좋은 것으로 알려진¹⁶⁾ AIP (atherogenic index of plasma)는 다음과 같은 식으로 계산하였다.

$$\text{AIP} = \log [\text{중성지방농도 (mmol/L)} / \text{고밀도 지단백 콜레스테롤농도 (mmol/L)}]$$

대상 환자들은 기존에 사용하던 경구 혈당강하제에 rosiglitazone 4 mg을 추가하여 사용하였다. Rosiglitazone 사용 후 3개월마다 외래를 방문하여 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 15개월, 18개월에 식전 및 식후 2시간 혈당, 당화혈색소, 혈청 총콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방, 체중을 동일한 방법으로 측정하였다.

연구기간동안 99명 (49%)의 환자는 당뇨병약제의 변경은 없었고, 53명 (26%)의 환자는 당뇨병약제의 사용량이 감소하였고, 28명 (14%)의 환자는 당뇨병약제의 사용량이 증가하였다. 22명 (11%)의 환자의 경우 rosiglitazone 이외의 당뇨병 약제 중에서 일부는 감소하였고, 일부는 증가하였다.

3. 통계 및 분석

통계분석은 SPSS program (version 11.0)을 이용하였고 통계수치는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 공복 인슐린, HOMA_{IR}, 중성 지방은 2차 곡선적 형태로 관찰되어 자연로그로 치환한 후 통계 분석을 실시하였다. 3개월마다 측정된 값들을 대응표본 T 검정을 통해 초기, 3개월, 6개월 값과 비교하였다. 3개월마다 측정된 지질 농도에서 초기 지질 농도를 뺀 값들을 대응표본 T 검정을 통해 비교하였다. 초기 고밀도 지단백 콜레스테롤 값이 남자 40 mg/dL (1.03 mmol/L) 미만, 여자 50 mg/dL (1.29 mmol/L) 미만인 군과 남자 40 mg/dL (1.03 mmol/L) 이상, 여자 50 mg/dL (1.29 mmol/L) 이상인 군으로 나누어 rosiglitazone 사용 후 3개월 마다 측정된 고밀도 지단백 콜레스테롤치의 차이가 있는지 independent sample T test를 통해 비교하였다. 또한 3개월마다 측정된 고밀도 지단백 콜레스테롤치에서 초기 고밀도 지단백 콜레스테롤치를 뺀 값이 초기 고밀도 지단

백 콜레스테롤치에 따라 나눈 군에서 차이가 있는지 independent sample T test를 통해 살펴보았다. 통계 결과의 유의 수준은 *P*값을 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 연구 대상환자의 임상적 특성 및 대사 지표

202명의 대상자 중 남자 129명, 여자 73명이었으며, 평균 연령은 53.8 ± 10.3세, 당뇨병의 유병기간은 5.9 ± 5.6년, 체질량 지수는 25.3 ± 2.9 kg/m², HOMA_{IR}은 2.43 ± 1.91, 공복혈당 8.76 ± 2.77 mmol/L, 당화혈색소 7.78 ± 1.53%, 총콜레스테롤 4.66 ± 0.74 mmol/L, 중성지방 1.70 ± 0.84 mmol/L, 고밀도 지단백 콜레스테롤 1.14 ± 0.28 mmol/L, 저밀도 지단백 콜레스테롤 2.74 ± 0.70 mmol/L 이었다.

2. Rosiglitazone 투여 후 체중, 공복혈당, 식후혈당 및 당화혈색소값의 변화

체중, 체질량지수는 rosiglitazone 투여 3개월 후부터 18개

월 후까지 초기값에 비하여 의미있게 높았다. 공복혈당, 식후혈당, 당화혈색소는 rosiglitazone 투여 3개월 후부터 18개월까지 초기값에 비하여 의미있게 낮았다 (Table 1).

3. Rosiglitazone 투여 후 혈청 지질 농도의 변화

총콜레스테롤치는 rosiglitazone 투여 3개월 후 (5.01 ± 0.85 mmol/L) 부터 18개월 후 (4.82 ± 0.83 mmol/L) 까지 초기값 (4.66 ± 0.74 mmol/L) 에 비하여 의미있게 높았다. 또한 3개월째 (5.01 ± 0.85 mmol/L) 총콜레스테롤치에 비하여 12개월 (4.90 ± 0.82 mmol/L), 15개월 (4.85 ± 0.79 mmol/L), 18개월 (4.82 ± 0.83 mmol/L) 총콜레스테롤치가 의미있게 낮았다. 6개월째 (4.95 ± 0.75 mmol/L) 총콜레스테롤치에 비하여 15개월 (4.85 ± 0.79 mmol/L), 18개월 (4.82 ± 0.83 mmol/L) 총콜레스테롤치가 의미있게 낮았다.

저밀도 지단백 콜레스테롤치는 rosiglitazone 투여 3개월 후 (2.96 ± 0.75 mmol/L) 부터 12개월 후 (2.87 ± 0.72 mmol/L) 까지 초기 값 (2.74 ± 0.70 mmol/L)에 비하여 의미있게 높았으나, 15개월 (2.82 ± 0.71 mmol/L), 18개월 (2.79 ± 0.65

Table 1. Changes of Body Weight, BMI, Fasting Glucose, Postprandial 2 Hour Glucose and HbA1c after Rosiglitazone Usage

	baseline	3 month	6 month	9 month	12 month	15 month	18 month
Weight (kg)	68.1 ± 10.5	68.9 ± 10.6*	68.8 ± 10.6*	69.5 ± 10.8*	68.9 ± 9.8*	68.8 ± 9.7*	69.2 ± 9.7*
BMI (kg/m ²)	25.1 ± 2.9	25.4 ± 3.0*	25.5 ± 3.0*	25.6 ± 3.0*	25.5 ± 3.0*	25.4 ± 2.9*	25.6 ± 2.9*
Fasting glucose (mmol/L)	8.76 ± 2.77	7.65 ± 2.17*	7.54 ± 2.03*	7.37 ± 1.98*	7.33 ± 1.85*	7.35 ± 1.83*	7.37 ± 2.04*
PP 2 hour glucose (mmol/L)	13.00 ± 5.16	10.99 ± 4.22*	11.17 ± 4.02*	10.98 ± 3.97*	10.53 ± 3.83*	10.46 ± 3.85*	10.69 ± 4.03*
HbA _{1c} (%)	7.78 ± 1.53	7.45 ± 1.18*	7.35 ± 1.23*	7.30 ± 1.23*	7.18 ± 1.10*	7.24 ± 1.30*	7.30 ± 1.36*

Data are expressed as means ± standard deviation

BMI, body mass index; PP, postprandial

* *P*<0.05 vs. baseline

Table 2. Changes of Lipid Profiles after Rosiglitazone Usag

	baseline	3 month	6 month	9 month	12 month	15 month	18 month
TC (mmol/L)	4.66 ± 0.74	5.01 ± 0.85*	4.95 ± 0.75*	4.94 ± 0.84*	4.90 ± 0.82* [†]	4.85 ± 0.79* ^{†‡}	4.82 ± 0.83* ^{†‡}
LDL-C (mmol/L)	2.74 ± 0.70	2.96 ± 0.75*	2.95 ± 0.70*	2.90 ± 0.72*	2.87 ± 0.72* ^{†‡}	2.82 ± 0.71 ^{†‡}	2.79 ± 0.65 ^{†‡}
HDL-C (mmol/L)	1.14 ± 0.28	1.19 ± 0.28*	1.20 ± 0.29*	1.22 ± 0.28*	1.22 ± 0.28*	1.27 ± 0.31* ^{†‡}	1.23 ± 0.32*
TG (mmol/L)	1.70 ± 0.84	1.82 ± 1.02	1.81 ± 1.03	1.75 ± 0.96	1.80 ± 1.04	1.68 ± 1.07	1.68 ± 0.92 [†]
AIP	0.141 ± 0.257	0.132 ± 0.300	0.124 ± 0.302	0.111 ± 0.277	0.120 ± 0.286	0.065 ± 0.308* ^{†‡}	0.068 ± 0.251* [†]

Data are expressed as means ± standard deviation

TC, total cholesterol; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; TG, triglyceride; AIP, atherogenic index of plasma (log (Triglyceride/HDL-C))

* *P*<0.05 vs. baseline

[†] *P*<0.05 vs. 3rd month

[‡] *P*<0.05 vs. 6th month

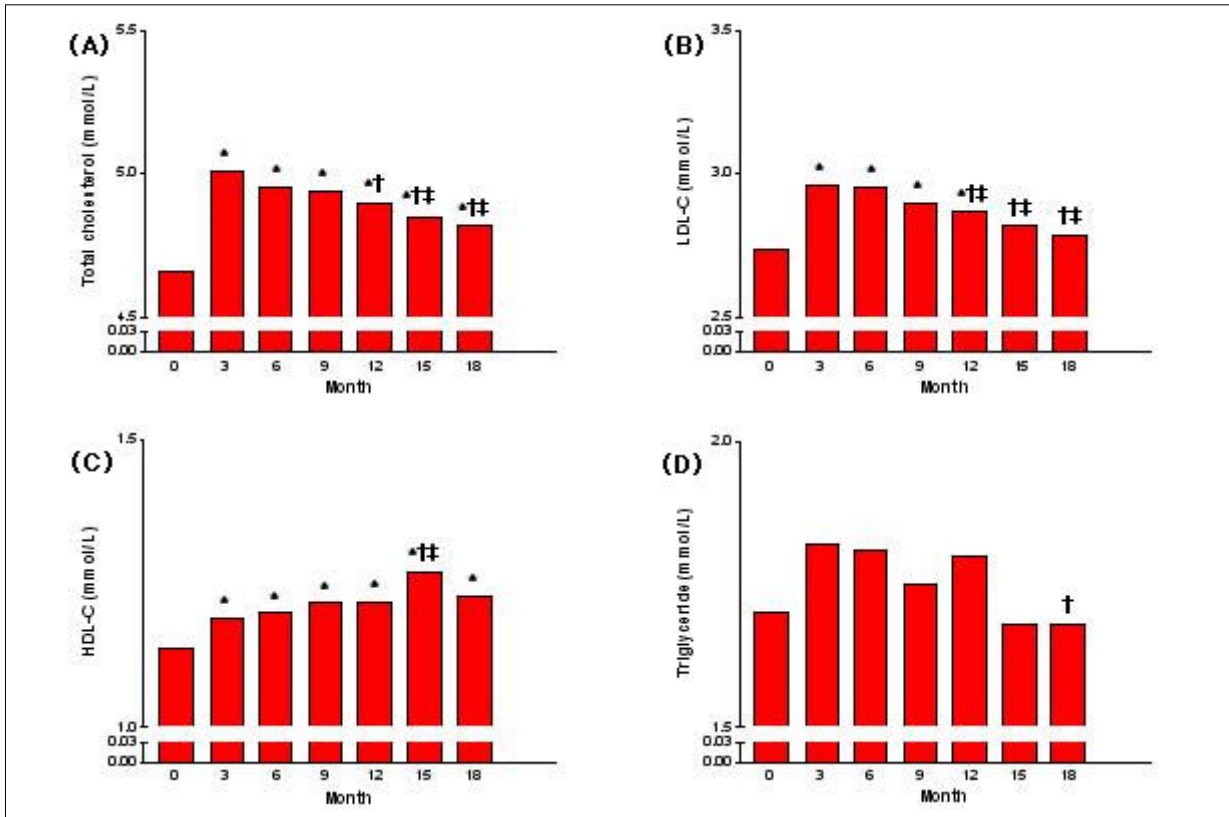


Fig. 1. Changes of lipid profiles after rosiglitazone usage.

- A. Change of total cholesterol concentration after rosiglitazone usage
- B. Change of low density lipoprotein cholesterol concentration after rosiglitazone usage
- C. Change of high density lipoprotein cholesterol concentration after rosiglitazone usage
- D. Change of triglyceride concentration after rosiglitazone usage.

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol;

- * $P < 0.05$ vs. baseline
- † $P < 0.05$ vs. 3rd month
- ‡ $P < 0.05$ vs. 6th month

mmol/L) 째는 초기 값 (2.74 ± 0.70 mmol/L) 과 차이가 없었다. 또한 3개월째 (2.96 ± 0.75 mmol/L) 및 6개월째 (2.95 ± 0.70 mmol/L) 저밀도 지단백 콜레스테롤치에 비하여 12개월 (2.87 ± 0.72 mmol/L), 15개월 (2.82 ± 0.71 mmol/L), 18개월 (2.79 ± 0.65 mmol/L) 저밀도 지단백 콜레스테롤치가 의미있게 낮았다.

고밀도 지단백 콜레스테롤치는 rosiglitazone 투여 3개월 후 (1.19 ± 0.28 mmol/L) 부터 18개월 후 (1.23 ± 0.32 mmol/L) 까지 초기 값 (1.14 ± 0.28 mmol/L) 에 비하여 의미있게 높았다. 또한 3개월째 (1.19 ± 0.28 mmol/L) 와 6개월째 (1.20 ± 0.29 mmol/L) 고밀도 지단백 콜레스테롤치에 비하여 15개월 (1.27 ± 0.31 mmol/L) 고밀도 지단백 콜레스테롤치가 의미있게 높았다.

중성지방치는 초기값과 다른 값들과는 차이가 없었다. 그러나, 3개월째 (1.82 ± 1.02 mmol/L) 중성지방치에 비하여 18개

월째 (1.68 ± 0.92 mmol/L) 중성지방치가 의미있게 낮았다.

AIP (atherogenic index of plasma)는 초기값 (0.141 ± 0.257) 및 3개월값 (0.132 ± 0.300) 에 비하여 15개월 (0.065 ± 0.308) 과 18개월 (0.068 ± 0.251) 값이 의미있게 낮았으며, 6개월 (0.124 ± 0.302) 값에 비하여 15개월 (0.065 ± 0.308) 값이 의미있게 낮았다 (Table 2).

Rosiglitazone 사용 후 혈청 지질 농도의 변화를 그림으로 나타냈다 (Fig. 1).

4. Rosiglitazone 사용 후 3개월마다 측정된 혈청 지질 수치와 초기값과의 차이의 변화

Rosiglitazone 사용 3개월 값과 초기 값과의 총콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤값의 차이는 12개월, 15개월, 18개월 값과 초기값과의 차이에 비하여 의미있게 높았다. Rosiglitazone 사용 15개월 값과 초기 값과의 고밀도 지단

Table 3. The Change of Difference of Lipid Profiles after Rosiglitazone Usage

	3 month	6 month	9 month	12 month	15 month	18 month
Delta TC (mmol/L)	0.37 ± 0.67	0.31 ± 0.69	0.28 ± 0.74	0.26 ± 0.73*	0.17 ± 0.76*	0.15 ± 0.75*
Delta LDL-C (mmol/L)	0.25 ± 0.65	0.22 ± 0.67	0.17 ± 0.72	0.12 ± 0.68*	0.09 ± 0.66*	0.07 ± 0.66*
Delta HDL-C (mmol/L)	0.06 ± 0.21	0.06 ± 0.18	0.08 ± 0.21	0.08 ± 0.21	0.11 ± 0.24*	0.08 ± 0.24
Delta Triglyceride (mmol/L)	0.12 ± 0.92	0.09 ± 0.98	0.04 ± 1.00	0.11 ± 0.95	0.00 ± 0.99	-0.02 ± 0.90*

Data are expressed as means ± standard deviation

TC, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol
Delta TC: TC value at respective time minus TC value at baseline, Delta LDL-C: LDL-C value at respective time minus LDL-C value at baseline, Delta HDL-C: HDL-C value at respective time minus HDL-C value at baseline, Delta Triceride: Triglyceride value at respective time minus Triglyceride value at baseline,

* : $P < 0.05$ vs. 3rd month

Table 4. The Change of HDL-C and the Change of Difference of HDL-C According to the Basal HDL-C after Rosiglitazone Usage

	baseline	3 month	6 month	9 month	12 month	15 month	18 month	
HDL-C (mmol/L)	group 1	0.95 ± 0.16*	1.06 ± 0.25*	1.05 ± 0.23*	1.09 ± 0.20*	1.07 ± 0.21*	1.12 ± 0.22*	1.07 ± 0.21*
	group 2	1.34 ± 0.23	1.33 ± 0.25	1.35 ± 0.26	1.35 ± 0.29	1.38 ± 0.26	1.41 ± 0.32	1.38 ± 0.33
Delta HDL-C (mmol/L)	group 1		0.11 ± 0.18*	0.10 ± 0.15*	0.14 ± 0.15*	0.12 ± 0.17*	0.15 ± 0.18*	0.11 ± 0.15*
	group 2		-0.01 ± 0.21	0.01 ± 0.20	0.01 ± 0.25	0.04 ± 0.24	0.07 ± 0.28	0.03 ± 0.29

HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, Delta HDL-C: HDL-C value at respective time minus HDL-C value at baseline, Group 1: HDL-C < 1.03 mmol/L in male, HDL-C < 1.29 mmol/L in female

Group 2: HDL-C ≥ 1.03 mmol/L in male, HDL-C ≥ 1.29 mmol/L in female

* : $P < 0.05$ group 1 vs. group 2

백 콜레스테롤치의 차이는 3개월 값과 초기값과의 차이에 비하여 의미있게 높았다. Rosiglitazone 사용 3개월 값과 초기값과의 중성지방치의 차이는 18개월 값과 초기값과의 차이에 비하여 의미있게 높았다 (Table 3).

5. 초기 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도에 따른 rosiglitazone 사용 후 고밀도 지단백 콜레스테롤치의 변화

고밀도 지단백 콜레스테롤치가 남성 40 mg/dL (1.03 mmol/L) 미만, 여성 50 mg/dL (1.29 mmol/L) 미만인 군에서 고밀도 지단백 콜레스테롤치가 정상인 군보다 rosiglitazone 사용 후 고밀도 지단백 콜레스테롤치의 증가가 현저하였다 (Table 4).

고찰

Rosiglitazone의 혈청 지질농도에 대한 영향은 여러 연구자들에 의해 보고되었다. 1999년 Patel 등¹¹⁾이 12주간 rosiglitazone을 단독 투여한 후 총콜레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤치의 증가를 처음으로 보고한 이후 여러 연구에서 총콜

레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤치의 증가가 보고되었다^{4,17,18)}. 이러한 총콜레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤치의 증가는 rosiglitazone 용량 증가와 관련이 있었다⁶⁾. 일부 연구에서는 rosiglitazone을 사용 후 총콜레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤치는 변화가 없었다¹⁹⁾. 이러한 rosiglitazone의 지질 농도에 미치는 영향에 대한 연구는 대부분 6개월 내의 단기간의 연구였다. 그러나 실제 임상에서는 rosiglitazone을 장기간 사용하게 되는 경우가 많아 장기간 사용시 혈청 지질농도에 미치는 영향을 평가하는 것은 매우 중요하다. 본 연구에서 장기간 rosiglitazone 사용이 혈청 지질농도에 미치는 영향을 분석한 결과 총콜레스테롤치는 rosiglitazone 투여 후 3개월부터 18개월까지 초기값에 비하여 의미있게 높았다. 저밀도 지단백 콜레스테롤치는 rosiglitazone을 투여 후 3개월부터 12개월까지 초기 값에 비해 의미있게 높았으나 15개월째와 18개월째에는 초기값과 차이가 없었다. 또한 3개월째의 총콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤치에 비하여 12개월, 15개월, 18개월째의 총콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤치가 의미있게 낮았다. 6개월째의 총콜레스테롤치에 비하여 15개월, 18개월째의

총콜레스테롤치가 의미있게 낮았다. 6개월때의 저밀도 지단백 콜레스테롤치에 비하여 12개월, 15개월, 18개월때의 저밀도 지단백 콜레스테롤치가 의미있게 낮았다. Gegick 등²⁰⁾은 rosiglitazone 사용 후 총콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤값이 3개월 후에는 초기 값에 비하여 의미있게 증가하였으나 (178.5 ± 30.0 mg/dL vs. 194.4 ± 39.1 mg/dL, 99.8 ± 25.0 mg/dL vs. 106.3 ± 27.4 mg/dL; 초기 총콜레스테롤농도 vs. 3개월 총콜레스테롤농도, 초기 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도 vs. 3개월 저밀도 지단백 콜레스테롤농도), 12개월째 (185.3 ± 38.7 mg/dL, 105.6 ± 26.3 mg/dL; 총콜레스테롤농도, 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도)에는 초기 값과 의미있는 차이가 없었다고 보고하였다. 위의 연구²⁰⁾에서 3개월때에 총콜레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도가 초기값보다 높은 것은 본 연구의 결과와 일치한다. 그러나 위의 연구²⁰⁾와 본 연구의 12개월 때의 결과가 차이를 보이는 것은 본 연구가 202명을 대상으로 하였던 반면에 Gegick 등²⁰⁾의 연구는 49명을 대상으로 하여 본 연구가 통계적인 유의성을 발견하기 쉽기 때문으로 생각된다.

본 연구에서 고밀도 지단백 콜레스테롤치는 rosiglitazone 투여 3개월 후부터 18개월까지 초기값에 비하여 의미있게 높았다. 이는 rosiglitazone 사용 12개월후 고밀도 지단백 콜레스테롤 값이 초기 값에 비하여 의미있게 높았다는 보고²⁰⁾와 유사하다고 할 수 있다. Rosiglitazone 사용 후 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도가 증가하는 원인으로는 다음과 같은 점들이 가능하다. 인슐린저항성은 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도 감소의 가장 흔한 원인으로^{21,22)}, rosiglitazone 사용 후 인슐린 저항성은 12개월간 지속적으로 감소하였다²³⁾. Rosiglitazone 사용 후 식후 중성 지방 농도가 감소하였고²⁴⁾, lipoprotein lipase 의 활성도를 증가시키고²⁵⁾, hepatic lipase mRNA 및 단백질을 감소시키고²⁶⁾, ATP binding cassette A1 transporter protein 의 mRNA를 증가시킨다²⁷⁾. 이러한 기전들이 rosiglitazone 사용 시 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도가 지속적으로 증가하는데 기여하였을 수 있다.

또한 rosiglitazone은 지질 농도에 영향을 미칠 뿐만 아니라 지질의 질적인 면에도 영향을 미칠 수 있다²⁸⁾. 본 연구에서는 저밀도 지단백의 입자 크기를 직접 측정하지는 못하였다. 그러나 저밀도 지단백의 입자 크기와 상관성이 좋은 것으로 알려진¹⁶⁾ AIP (atherogenic index of plasma)가 본 연구에서 초기 및 3개월 값과 비교하여 15개월 및 18개월 값이 의미있게 낮았다. 이는 rosiglitazone 사용시 저밀도 지단백의 입자 크기가 증가하였다는 것을 시사하는 소견으로 rosiglitazone 사용이 저밀도 지단백의 표현형을 작고 밀집한 형태에서 크고 부유성인 형태로 바꾼다고 보고²⁸⁾한 것과 일치한다.

본 연구에서는 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도가 낮은 경우 (즉 남성 40 mg/dL 미만, 여성 50 mg/dL 미만)가 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도가 높은 경우 (즉 남성 40 mg/dL 이상, 여성 50mg/dL 이상)에 비하여 rosiglitazone 사용 후 고밀도 지단백

콜레스테롤의 증가가 더욱 현저하였다. 다른 연구에 의하면 rosiglitazone 사용 후 고밀도 지단백 콜레스테롤이 35 mg/dL 미만인 환자군에서 고밀도 지단백 콜레스테롤이 더욱 증가하였다²⁰⁾. 이러한 결과는 rosiglitazone이 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도가 낮은 환자에서 고밀도 지단백 콜레스테롤을 증가시키는 효과가 크다는 것을 의미한다. 즉 rosiglitazone은 심혈관 질환의 위험이 큰 환자에서 심장 보호 작용이 있는 고밀도 지단백 콜레스테롤을 더욱 증가시킬 가능성이 있다.

TZD의 사용은 체중 증가와 흔히 연관될 수 있다^{11,29,30)}. 비만이 인슐린 저항성이 발생하는데 중요한 역할을 하고 또한 다른 병발 질환 발생에 기여하며, 적절할 체중 관리가 당뇨병 치료의 중요한 부분을 차지하고 있다는 점을 고려시 체중 증가는 환자와 의사들에게 근심을 줄 수 있다. 그러나 TZD 사용과 관련된 체중 증가는 당화혈색소의 개선과 양의 상관 관계가 있었고²⁹⁾, 인슐린감수성을 개선하고 지방조직 분포의 유익한 변화^{31,32)}와 관련이 있어 임상적 의미는 뚜렷하지 않다. TZD 사용 후 체중 증가의 기전으로는 혈당조절이 향상되어 소변으로 칼로리 손실이 감소되는 점, 수분의 체내 저류, PPAR- γ 수용체를 통한 지방형성 (adipogenesis)의 자극 등이 있을 수 있다³³⁾. 본 연구에서는 rosiglitazone 사용 후 3개월부터 18개월까지의 체중은 초기값에 비하여 의미있게 높았다. 그러나 3개월 체중과 그 이후의 체중은 유의한 차이가 없었다. 이는 troglitazone 사용 후 체중 증가가 12~20주 후에 안정화되었고 그 이후로는 변화가 없었다는 기존의 보고²⁹⁾와 유사하다.

본 연구는 대조군과 비교하지 못하였다는 제한점이 있다. 또한 본 연구에서는 연구기간 동안 6명의 환자가 스타틴이나 파이프레이트를 사용하였다. 이러한 약들이 지질대사에 많은 영향을 미치므로 이러한 약의 사용이 본 연구의 결과에 영향을 미칠 가능성도 있다. 그러나 본 연구에서는 스타틴이나 파이프레이트를 사용하기 전까지의 결과만 본 연구의 분석에 사용하였으며, 또한 전체 대상 환자의 3%의 환자만이 스타틴이나 파이프레이트를 연구기간 동안 사용하였으므로, 스타틴이나 파이프레이트의 사용이 본 연구에 미치는 영향은 적을 것으로 사료된다. 본 연구는 202명이라는 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 18개월이라는 비교적 장기간동안 rosiglitazone을 사용함으로써 rosiglitazone이 체중, 혈당, 지질에 미치는 효과에 대하여 알 수 있었다.

요약하면 rosiglitazone 투여 후 총콜레스테롤치는 첫 3개월에 최고로 증가하였다가 그 이후로는 감소하나 18개월에도 초기값보다는 증가되어 있었다. 저밀도 지단백 콜레스테롤치는 3개월부터 12개월까지 초기값보다 높았으나 15개월, 18개월에 초기 값과 차이가 없었다. 고밀도 지단백 콜레스테롤치는 3개월에서 18개월까지 초기값보다 높았다. 고밀도 지단백 콜레스테롤의 증가는 초기 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도가 낮은 군에서 더욱 현저하였다. 체중은 초기에 증가하여 증가상태가 유지되나 3개월이후 더 이상 증가하지는 않는 것으로 보인다. 결

론적으로 rosiglitazone의 지질대사 및 체중에 미치는 나쁜 효과는 rosiglitazone을 장기간 사용시 약화되는 것으로 보인다.

요 약

연구 배경: 인슐린 감작제인 rosiglitazone은 고밀도 지단백 콜레스테롤과 저밀도 지단백 입자크기의 변화에 이로운 효과를 가지고 있다고 알려져 있음에도 불구하고, 총콜레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤 및 체중 증가의 부작용이 일부 연구에서 보고되었다. 혈중 지질농도와 체중에 대한 rosiglitazone의 부작용은 대부분의 연구들이 짧은 기간의 경과 관찰을 하였다는 제한점에 기인하는 것으로 보인다. 본 연구는 rosiglitazone의 장기간 사용이 혈중 지질 농도와 체중에 미치는 영향에 대하여 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법: 제2형 당뇨병으로 진단된 202명의 환자에게 rosiglitazone (4 mg/d)을 사용한 후 투여 전과 투여 후 3개월마다 포도당 농도, 당화혈색소, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 체중을 측정하였다.

결과: 총콜레스테롤치는 rosiglitazone 투여 후 3개월에 최고로 증가하였다가 그 이후 감소하였으나 18개월에도 초기 값보다는 높았다. 저밀도 지단백 콜레스테롤치는 rosiglitazone 투여 3개월 후부터 12개월까지 초기값보다 높았으나, 15개월부터는 초기 값과 차이가 없었다. 고밀도 지단백 콜레스테롤치는 3개월째부터 초기 값과 비교하여 의미 있게 증가하였고, 고밀도 지단백 콜레스테롤의 증가는 계속 유지되었다. 고밀도 지단백 콜레스테롤의 증가는 초기의 농도가 낮은 환자들에서 더욱 현저하였다. 체중은 rosiglitazone 사용 후 3개월부터 18개월까지 초기값보다 증가하였다. 3개월까지 증가 이후 지속적 증가는 보이지 않았다.

결론: Rosiglitazone의 지질대사 및 체중에 미치는 나쁜 효과는 rosiglitazone을 장기간 사용시 약화되는 것으로 보인다.

감사의 글

본 연구는 연세대학교 두뇌한국 21 의과학 사업단의 지원으로 수행되었음

참 고 문 헌

1. Saltiel AR, Olefsky JM: *Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. Diabetes 45:1661-9, 1996*
2. Ibrahimi A, Teboul L, Gaillard D, Amri EZ, Ailhaud G, Young P, Cawthorne MA, Grimaldi PA: *Evidence for a common mechanism of action for fatty acids and thiazolidinedione antidiabetic agents on gene expression*

- in preadipose cells. Mol Pharmacol 46:1070-6, 1994*
3. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA: *An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). J Biol Chem 270:12953-6, 1995*
4. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI: *Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 86:280-8, 2001*
5. Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN: *Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in Type 2 diabetic patients. Diabet Med 17:40-7, 2000*
6. van Wijk JP, de Koning EJ, Martens EP, Rabelink TJ: *Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:1744-9, 2003*
7. Tack CJ, Smits P, Demacker PN, Stalenhoef AF: *Troglitazone decreases the proportion of small, dense LDL and increases the resistance of LDL to oxidation in obese subjects. Diabetes Care 21:796-9, 1998*
8. Cominacini L, Garbin U, Fratta Pasini A, Campagnola M, Davoli A, Foot E, Sighieri G, Sironi AM, Lo Cascio V, Ferrannini E: *Troglitazone reduces LDL oxidation and lowers plasma E-selectin concentration in NIDDM patients. Diabetes 47:130-3, 1998*
9. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D, Koshiyama H: *Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 83: 1818-20, 1998*
10. Choi D, Kim SK, Choi SH, Ko YG, Ahn CW, Jang Y, Lim SK, Lee HC, Cha BS: *Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 27:2654-60, 2004*
11. Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB: *Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 1:165-72, 1999*
12. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI: *Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. Diabetologia 43:278-84, 2000*
13. Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN: *Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in*

- Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 17:40-7, 2000
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge.* *Clin Chem* 18:499-502, 1972
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: *Homeostasis model assessment: Insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man.* *Diabetologia* 28:412-19, 1985
16. Dobiasova M, Frohlich J: *The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)).* *Clin Biochem* 34:583-8, 2001
17. LaCivita KA, Villarreal G: *Differences in lipid profiles of patients given rosiglitazone followed by pioglitazone.* *Curr Med Res Opin* 18:363-70, 2002
18. Olansky L, Marchetti A, Lau H: *Multicenter retrospective assessment of thiazolidinedione monotherapy and combination therapy in patients with type 2 diabetes: comparative subgroup analyses of glycemic control and blood lipid levels.* *Clin Ther* 25:64-80, 2003
19. Orbay E, Sargin M, spargin H, Cozu H, Bayramicli OU, Yayla A: *Addition of rosiglitazone to glimepirid and metformin combination therapy in type 2 diabetes.* *Endocr J* 51:521-7, 2004
20. Gegick CG, Altheimer MD: *Thiazolidinediones: comparison of long-term effects on glycemic control and cardiovascular risk factors.* *Curr Med Res Opin* 20: 919-30, 2004
21. Despres JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B: *HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Quebec cardiovascular study.* *Atherosclerosis* 153:263-72, 2000
22. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J: *Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group.* *N Engl J Med* 341:410-8, 1999
23. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Piccinni MN, Fogari E, Salvadeo S, Ciccarelli L, Fogari R: *A comparison of the effects of pioglitazone and rosiglitazone combined with glimepiride on prothrombotic state in type 2 diabetic patients with the metabolic syndrome.* *Diabetes Res Clin Pract* 69:5-13, 2005
24. van Wijk JP, de Koning EJ, Castro Cabezas M, Rabelink TJ: *Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 28:844-9, 2005
25. Yost TJ, Froyd KK, Jensen DR, Eckel RH: *Change in skeletal muscle lipoprotein lipase activity in response to insulin/glucose in non-insulin-dependent diabetes mellitus.* *Metabolism* 44:786-90, 1995
26. Lewis GF, Murdoch S, Uffelman K, Naples M, Szeto L, Albers A, Adeli K, Brunzell JD: *Hepatic lipase mRNA, protein, and plasma enzyme activity is increased in the insulin-resistant, fructose-fed Syrian golden hamster and is partially normalized by the insulin sensitizer rosiglitazone.* *Diabetes* 53:2893-900, 2004
27. Calkin AC, Forbes JM, Smith CM, Lassila M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA, Allen TJ: *Rosiglitazone attenuates atherosclerosis in a model of insulin insufficiency independent of its metabolic effects.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:1903-9, 2005
28. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, Kreider MM, Biswas N, Cohen BR, Brunzell JD: *Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus.* *Am J Cardiol* 90:947-52, 2002
29. Fonseca V, Foyt HL, Shen K, Whitcomb R: *Long-term effects of troglitazone: open-label extension studies in type 2 diabetic patients.* *Diabetes Care* 23:354-9, 2000
30. 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
31. Carey DG, Cowin GJ, Galloway GJ, Jones NP, Richards JC, Biswas N, Doddrell DM: *Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients.* *Obes Res* 10:1008-15, 2002
32. Kelley DE, McKolanis TM, Kelley CA: *Comparative effects of rosiglitazone and metformin on fatty liver and visceral adiposity in type 2 diabetes mellitus [abstract].* *Diabetes* 51(suppl 2):A35, 2002
33. Fonseca V: *Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus.* *Am J Med* 115:42S-48S, 2003