

## 제2형 당뇨병환자에서 Pioglitazone이 뇌혈류 개선에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학 교실, 이화여자대학교 임상보건과학대학원<sup>1</sup>,  
연세대학교 의과대학 신경과학 교실<sup>2</sup>, 관동대학교 의과대학 내과학 교실<sup>3</sup>

박종숙 · 이유정<sup>1</sup> · 김철식 · 김혜진 · 박진아 · 안철우 · 이경열<sup>2</sup> · 김형진<sup>3</sup> · 원영준<sup>3</sup>  
하헌주<sup>1</sup> · 곽혜선<sup>1</sup> · 차봉수 · 임승길 · 김경래 · 이현철

Effects of Pioglitazone on Cerebral Hemodynamics in Patients of Type 2 Diabetes

Jong Suk Park, You Jung Lee<sup>1</sup>, Chul Sik Kim, Hai Jin Kim, Jina Park, Chul Woo Ahn,  
Kyung Yul Lee<sup>2</sup>, Hyeong Jin Kim<sup>3</sup>, Young Jun Won<sup>3</sup>, Hun Ju Ha<sup>1</sup>, Hae Sun Kwak<sup>1</sup>,  
Bong Soo Cha, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea;*  
*Ewha Graduate School of Clinical Health Science, Seoul, Korea<sup>1</sup>;*

*Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea<sup>2</sup>;*

*Department of Internal Medicine, Kwandong University College of Medicine, Gangneung, Korea<sup>3</sup>*

– Abstract –

**Background:** Atherosclerosis is one of the major causes of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes and pioglitazone has been reported to have antiatherogenic effect. The aim of this study was to investigate whether pioglitazone affects carotid intima-media thickness (IMT) and pulsatility index (PI) in type 2 diabetic patients.

**Methods:** A total of 40 type 2 diabetic patients were included and divided into two groups: the pioglitazone-treated group (pioglitazone 15 mg/day with gliclazide 80~320 mg/day for 12 weeks) (n = 20) and control group (gliclazide 80~320 mg/day for 12 weeks) (n = 20). The changes in lipid profile, insulin resistance, IMT, and PI were monitored to determine that pioglitazone improves cerebrovascular blood flow.

**Results:** The pioglitazone treatment significantly increased HDL-C, reduced triglyceride, insulin resistance and PI. IMT tended to decrease but the change was not significant. This study revealed that treatment with pioglitazone was associated with the improvement of cerebrovascular blood flow.

**Conclusions:** Pioglitazone appears to be effective for the improvement of cerebrovascular blood flow in type 2 diabetic patients (**J Kor Diabetes Assoc 30:96~103, 2006**).

**Key Words:** IMT (intima-media thickness), PI (pulsatility index), Pioglitazone, Type 2 diabetes

### 서 론

당뇨병환자에서 죽상경화증과 관련된 심혈관 질환 및 뇌혈관 질환등의 대혈관 합병증의 빈도는 비당뇨인에 비해 2~6배 정도 높고 젊은 연령에서 나타나며 여러 부위의 혈관을 침범한다고 알려져 있다<sup>1)</sup>. 이러한 대혈관 합병증은 국

내에서도 당뇨병환자의 주요한 사망 원인이 되고 있으며 생활 방식 및 식습관의 서구화로 인해 계속 증가하고 있는 추세이다.

당뇨병 치료제 중 thiazolidinedione 계열에 속하는 pioglitazone은 peroxisome proliferators-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) 작용제로서 인슐린 저항성을 개선시켜 혈당 조절

접수일자: 2006년 1월 13일, 통과일자: 2006년 3월 14일, 책임저자: 안철우, 연세대학교 의과대학 내과학교실

\* 본 연구는 서울시 산학연 협력사업 및 보건복지부 보건의료기술진흥사업 (03-PJ1-PG1-CH05-0005) 연구비 지원에 의하여 이루어진 것임.

을 용이하게 하고<sup>2,3)</sup> 그 외에 항염증 작용, 혈관 내피세포 기능 향상, 이상지혈증의 개선 및 유리 지방산을 감소시켜 항죽상경화 효과를 나타낸다<sup>4)</sup>.

죽상경화증은 진행 정도가 예후에 중요한 역할을 미치므로 조기에 진단이 필요한데 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께의 측정은 무증상 죽상경화증의 조기 발견 및 죽상경화증의 정도의 정량화에 용이하여 대혈관 질환의 조기 진단 방법으로 널리 사용되고 있다<sup>5)</sup>. 이 방법은 동맥강과 동맥벽의 특징을 잘 나타내주어 동맥벽의 구조적 변화를 정량적이고 반복적으로 측정할 수 있으며 증상이 없는 환자에서도 안전하게 사용할 수 있다. 경동맥 내중막 두께의 증가는 이미 여러 연구에서 심혈관 질환 및 뇌혈관 질환과 관련이 있다고 보고된 바 있고<sup>6-8)</sup> 당뇨병환자에게 pioglitazone을 사용한 후 경동맥 내중막 두께가 감소했다는 연구 결과가 최근 발표되었다<sup>9,10)</sup>.

당뇨병은 뇌혈관 질환 중에서 허혈성 뇌졸중의 중요한 위험인자인데<sup>11)</sup>, 보고에 의하면 정상인에 비하여 당뇨병을 동반한 남자는 허혈성 뇌졸중의 발생률이 2.5배, 여자는 3.6배 높은 것으로 알려져 있다<sup>12)</sup>. 그러나 허혈성 뇌졸중이 당뇨병의 죽상경화증에 의한 주요한 합병증임에도 불구하고 뇌혈관 합병증의 적당한 스크리닝 검사가 없어서 조기 진단이 어려운 실정이다. 당뇨병과 연관된 뇌혈관 및 혈류의 변화를 진단하기 위해 single-photon emission computed tomography<sup>13,14)</sup>, Xe-computed tomography<sup>15,16)</sup>, positron emission tomography<sup>17)</sup> 등을 시도하였으나 일관된 결과를 보이지 않았고 MRA (Magnetic resonance angiography) 등은 비용이 비싸 스크리닝 검사로 적합하지 않기 때문이다. 이에 반해 경두개 초음파 혈류 검사는 비침습적이고 경제적이면서 쉽게 검사할 수 있는 장점이 있어서 임상적으로 많이 사용되는 검사이나 당뇨병환자에게 경두개 초음파 혈류 검사를 하여 진행한 연구는 거의 보고된 바가 없다. 경두개 초음파 혈류 검사를 시행하여 혈류의 속도를 얻을 수 있고, 계산에 의해 박동성 지수 (Pulsatility Index) 및 저항성 지수 (Resistance Index)를 구할 수 있다. 이 중에 박동성 지수는 검사를 시행한 뇌혈관 말단 부위의 혈관 저항성을 반영하는 것으로 보고에 의하면 뇌졸중이 없는 정상 혈압을 가진 당뇨병환자의 경우 정상인에 비하여 박동성 지수가 증가하며, 이는 나이 및 유병기간에 비례하여 증가되는 경향을 보인다고 한다<sup>18)</sup>.

따라서 제2형 당뇨병환자에게 인슐린 저항성 개선제를 투여할 경우 뇌혈관 질환과 연관된 것으로 알려진 경동맥 내중막 두께의 감소외에 뇌혈류에도 영향을 미칠 것으로 사료되어 본 연구에서는 PPAR- $\gamma$  작용제인 pioglitazone의 뇌혈관에 대한 효과를 경두개 초음파 혈류검사를 통해 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2004년 9월부터 2005년 3월까지 연세대학교 영동세브란스 병원에 내원하거나 입원한 제2형 당뇨병환자 40명 (남 23명, 여 17명)을 대상으로 하였다. 신기능에 이상이 있는 자 (creatinine  $\geq$  2.0 mg/dL), 만성 간 질환자, 알코올 중독자, 치료되지 않은 악성종양 환자, 울혈성 심부전, 만성 폐쇄성 폐질환 등 만성 질환자, 급성 심근경색 환자 등은 제외하였다. 이전에 thiazolidinedione을 투여받은 적이 없는 환자 및 3개월간 약제 변경이 없는 환자를 선택하였고 혈당강하제로 gliclazide만 복용하는 환자와 타 혈당 강하제 복용 시 gliclazide만 복용하도록 교체후 3개월이 지난 환자를 대상으로 pioglitazone 투여군과 대조군으로 각각 20명씩 나누었다. Pioglitazone 투여군은 pioglitazone 15 mg/day와 gliclazide 80~320 mg/day이 병용 투여되었고 대조군은 gliclazide만이 80~320 mg/day로 투여되었으며 6주 후 혈당 조절이 불량한 환자에게 gliclazide를 증량하였으며 약물 투약 시점부터 12주 후에 연구를 종료하였다. 본 연구는 의학윤리심의 위원회 (IRB: Institutional Review Board)의 승인을 받아 진행하였다.

### 2. 연구방법

#### 1) 인체계측 및 임상적 특징 조사

신장 및 체중을 측정하였고 체질량지수는 체중(kg)/신장(m<sup>2</sup>)으로 산출하였다. 흡연력, 수축기 및 이완기 혈압, 당뇨병의 유병기간, 동반된 질환 및 복용하고 있는 약제에 대하여 조사하였다.

#### 2) 생화학적 특징 조사

12시간 금식을 유지한 후 아침 공복 시에 혈액을 채취하였다. 혈당은 포도당 산화효소법 (747 automatic analyzer, Hitachi, Tokyo, Japan)으로, C-peptide와 인슐린은 방사면역법 (RIA kit, Daiichi, Japan)으로 각각 측정하였고 당화혈색소는 high performance liquid chromatography (Variant II, Bio-Rad, Hercules, CA, USA)를 이용하였다. 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, 유리지방산 (Daiichi, Hitachi 747, Japan)를 측정하였고 LDL 콜레스테롤은 Friedewald 공식을 이용하여 계산하였다.

#### 3) 인슐린 저항성

인슐린 저항성은 단시간 인슐린 저항성 검사법 (Short Insulin Tolerance Test: Kitt)과 HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)을 이용하여 측정하였다<sup>19,20)</sup>.

$K_{itt}$  (rate constant for plasma glucose disappearance) =  
 $0.693/t_{1/2} * 100$  (%/min)  
 HOMA-IR= fasting insulin ( $\mu$ U/mL)  $\times$  fasting plasma  
 glucose (mmol/L) / 22.5

4) 경동맥 내중막 두께  
 경동맥 내중막 두께의 측정은 고해상도 B mode 초음파  
 기기인 Toshiba SSA-270A (Toshiba, Japan)의 7.5 MHz  
 선상 탐촉자를 이용하여 한명의 검사자에 의해 시행되었다.  
 좌측과 우측 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥이 내경동맥

**Table 1.** Baseline Clinical Characteristics of Study Subjects

	PIO-treated group	Control group	<i>P</i>
Number of patient	20	20	
Sex (M/F)	11/9	12/8	
Ages (yrs)	63.1 $\pm$ 7.2	64.2 $\pm$ 7.1	0.76
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.3 $\pm$ 4.1	24.1 $\pm$ 3.0	0.44
DM duration (yrs)	7.4 $\pm$ 7.2	7.9 $\pm$ 6.2	0.67
Systolic BP (mmHg)	135.2 $\pm$ 21.1	138.1 $\pm$ 18.1	0.21
Diastolic BP (mmHg)	85.8 $\pm$ 16.2	88.2 $\pm$ 17.6	0.62
Current smoking (%)	6 (30)	7 (35)	0.79
PHx of CVD (%)	3 (15)	3 (15)	0.84
PHx of CAOD (%)	2 (10)	2 (10)	0.93

PIO, pioglitazone; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; BP, blood pressure; PHx, past history; CVD, cerebrovascular disease; CAOD, coronary artery occlusive disease. There was no statistically significant differences between the groups ( $P > 0.05$ ).

**Table 2.** Baseline Biochemical Characteristics of Study Subjects

	PIO-treated group	Control group	<i>P</i>
Fasting glucose (mmol/L)	9.85 $\pm$ 1.27	9.51 $\pm$ 0.96	0.30
Postprandial 2hr glucose (mmol/L)	12.44 $\pm$ 2.40	12.64 $\pm$ 1.05	0.73
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.0 $\pm$ 2.3	8.8 $\pm$ 2.2	0.23
TC (mmol/L)	5.22 $\pm$ 0.69	5.10 $\pm$ 0.71	0.48
TG (mmol/L)	2.24 $\pm$ 0.41	2.10 $\pm$ 0.42	0.62
HDL-C (mmol/L)	0.92 $\pm$ 0.20	0.88 $\pm$ 0.18	0.16
LDL-C (mmol/L)	3.85 $\pm$ 0.44	3.80 $\pm$ 0.53	0.94
FFA (mmol/L)	0.68 $\pm$ 0.25	0.66 $\pm$ 0.30	0.51
Fibrinogen (g/L)	4.32 $\pm$ 0.82	4.21 $\pm$ 0.91	0.27
PAI-1 (ng/mL)	43.1 $\pm$ 7.3	43.9 $\pm$ 7.3	0.69
ISI (%/min)	1.3 $\pm$ 1.4	1.3 $\pm$ 1.1	0.57
HOMA-IR	9.75 $\pm$ 3.12	9.70 $\pm$ 1.14	0.49
Insulin (uIU/mL)	20.22 $\pm$ 8.35	20.77 $\pm$ 6.29	0.72

PIO, pioglitazone; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; FFA, free fatty acid; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; ISI, insulin sensitivity index; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance. There was no statistically significant differences between the groups ( $P > 0.05$ ).

과 외경동맥으로 분리되는 분지점의 근위부에 위치한 총경동맥의 원벽에서 내중막 두께가 최고인 지점을 정하고, 이 지점을 최고치로 하고 이를 중심으로 근위 10 mm, 원위 10 mm 위치에서 내중막 두께를 측정하여 산술 평균치를 구하였다. 이 때 경동맥 내중막 두께의 측정이 예정된 부위에 석회화 되었거나 혈관 내강으로 돌출된 병변이면서 초음파상 이질성을 보이는 죽전이 있는 경우에는 죽전이 포함되지 않는 근위부에서 측정을 시행하였다.

### 5) 경두개 초음파 혈류 검사

경두개 초음파 검사는 Companion Micro (EME, Germany)를 사용하였으며 한명의 신경과 의사에 의해 시행되었고 대상자가 검사침대에 누운 안정된 상태에서 2 MHz의 탐식자를 이용하여 환자의 두개의 측두창, 안와창, 하악하창, 후두하창을 통하여 두개내동맥 (중뇌동맥, 전뇌동맥, 후뇌동맥, 기저동맥, 내경동맥) 및 두개외동맥 (내경동맥, 안동맥, 추골동맥)을 대상으로 검사를 시행하였다. 모든 혈관에서 검출거리를 바꾸어서 적어도 한 개의 혈관에 두 부위 이상의 깊이에서 검사를 시행하였다. 각각의 혈관에서의 박동성 지수 (PI)는 검사된 혈류의 파형의 형태에 따라 차이를 보일 수 있으므로 각 환자마다 혈류검사의 파형을 연구자가 직접 확인한 후 오류가 없을 경우에는 기계에서 자동적으로 구하여진 수치를 이용하며, 일부에서 신호강도가 약해서 기계적으로 구하기 어려운 경우에는 뒤에서 언급될 공식을 이

용하여 직접 계산하여서 수치를 구하였다<sup>18)</sup>. 검사를 시행한 여러 혈관들 중에서 두개내동맥이며 비교적 일관성 있게 검사가 가능하였던 중뇌동맥과 기저동맥을 분석 대상 혈관으로 선택하였고 중뇌동맥의 경우에는 좌우 양측 혈관이 존재하므로 각각 좌우에서 구해진 값의 평균치를 계산하여 사용하였다.

박동성 지수 (Pulsatility Index) = (수축기 혈류속도 - 이완기 혈류속도) / 평균혈류속도

### 3. 통계 및 분석

모든 결과의 값은 평균 ± 표준편차로 표기하였다. 각 군간의 임상적, 생화학적 특징을 비교하기 위해 unpaired t test 및 Chi-square test를 이용하여 검증하였고, pioglitazone 투여군과 대조군을 대상으로 각 군 간의 지표의 변화를 분석하기 위해 paired t-test를 시행하였다. 통계분석은 SPSS for windows 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, P값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 대상자들의 임상 및 생화학적 특징

양군간에 연령, 성별, 체질량 지수, 당뇨병 유병기간, 혈

**Table 3.** Changes in Clinical and Biochemical Characteristics

	PIO treated group (N = 20)			Control group (N = 20)		
	Before	After	P	Before	After	P
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.3 ± 4.1	25.1 ± 4.0	0.19	24.1 ± 3.0	24.7 ± 3.3	0.69
Systolic BP (mmHg)	135.2 ± 31.1	135.2 ± 26.4	0.63	138.1 ± 28.1	135.3 ± 25.8	0.58
Diastolic BP (mmHg)	85.8 ± 16.2	84.5 ± 18.3	0.46	88.2 ± 17.6	85.6 ± 19.3	0.49
Fasting glucose (mmol/L)	9.85 ± 1.27	7.95 ± 1.03*	< 0.01	9.51 ± 0.96	7.47 ± 0.74*	< 0.01
PP 2 hr glucose (mmol/L)	12.44 ± 2.40	10.32 ± 1.93*	< 0.01	12.64 ± 1.05	10.47 ± 0.94*	< 0.01
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.0 ± 2.3	7.1 ± 1.3*	0.02	8.8 ± 2.2	7.1 ± 1.2*	0.02
TC (mmol/L)	5.22 ± 0.69	5.18 ± 0.68	0.25	5.10 ± 0.71	5.06 ± 0.74	0.37
TG (mmol/L)	2.24 ± 0.41	1.87 ± 0.41*	0.04	2.10 ± 0.42	1.97 ± 0.26	0.13
HDL-C (mmol/L)	0.92 ± 0.20	1.02 ± 0.16*	0.03	0.88 ± 0.18	0.91 ± 0.21	0.23
LDL-C (mmol/L)	3.85 ± 0.44	3.79 ± 0.47	0.62	3.80 ± 0.53	3.75 ± 0.46	0.47
FFA (mmol/L)	0.68 ± 0.25	0.56 ± 0.22*	0.04	0.66 ± 0.30	0.62 ± 0.21	0.15
Insulin (uIU/mL)	20.22 ± 8.35	12.94 ± 5.31*	0.02	20.77 ± 6.29	18.17 ± 6.82	0.26
Fibrinogen (g/L)	4.32 ± 0.83	3.98 ± 0.81	0.28	4.21 ± 0.91	3.96 ± 0.81	0.85
PAI-1 (ng/mL)	43.1 ± 7.3	36.2 ± 9.5	0.33	43.9 ± 7.3	37.2 ± 6.1	0.24

\*P < 0.05 before vs. after treatment in each group.

**Table 4.** Changes in Insulin Sensitivity and Resistance

	PIO treated group (N = 20)			Control group (N = 20)		
	Before	After	P	Before	After	P
ISI (%/min)	1.3 ± 0.7	1.9 ± 1.0*	0.04	1.3 ± 1.1	1.5 ± 0.9	0.38
HOMA-IR	9.75 ± 3.12	6.24 ± 3.98*	0.03	9.70 ± 1.14	8.52 ± 4.87	0.15

\*P < 0.05 before vs. after treatment in each group

**Table 5.** Changes in IMT

	PIO treated group (N = 20)			Control group (N = 20)		
	Before	After	P	Before	After	P
Lt side AVG IMT (mm)	0.91 ± 0.03	0.91 ± 0.01	0.35	0.92 ± 0.03	0.93 ± 0.01	0.76
Rt side AGV IMT (mm)	0.83 ± 0.03	0.82 ± 0.01	0.56	0.87 ± 0.03	0.89 ± 0.01	0.58
Lt side Max IMT (mm)	1.15 ± 0.05	1.09 ± 0.02	0.21	1.07 ± 0.05	1.05 ± 0.02	0.41
Rt side Max IMT (mm)	1.02 ± 0.04	0.93 ± 0.04	0.17	0.96 ± 0.04	0.96 ± 0.04	0.84

Lt, left; Rt, right; AVG, average; MAX, maximum; IMT, intima-media thickness. There was no significant difference after treatment in both groups (P > 0.05).

압, 흡연력, 심혈관 및 뇌혈관 질환의 과거력에 있어 유의한 차이는 없었다 (Table 1). 또한 복용중인 ACEI (Angiotensin-converting enzyme inhibitor)제제, ARB (Angiotensin receptor antagonist)제제, 항혈전제 및 스타틴제 사용 빈도도 두 군간에 차이가 없었다. 공복 혈당, 식후 2시간 혈당, 당화혈색소, 지질, fibrinogen, PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1), ISI (Insulin Sensitivity Index), HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), 인슐린 농도 등에 있어서 양군 간 유의한 차이는 보이지 않았다 (Table 2).

### 2. 생화학적 특징의 변화

12주 후 양군 모두에서 공복 혈당과 식후 2시간 혈당, 당화혈색소가 유의하게 감소하였다. Pioglitazone 투여군에서는 중성지방, FFA, 인슐린 농도가 감소하였고 HDL 콜레스테롤은 증가하였으며 대조군에서는 유의한 변화를 보이지 않았다 (Table 3).

### 3. 인슐린 저항성 개선

Pioglitazone 투여군에서 ISI가 증가하고 HOMA-IR이 감소하는 등 유의한 인슐린 저항성 개선을 보였다. 대조군에서도 ISI가 증가하고 HOMA-IR이 감소하는 경향을 보이는 하였으나, 그 변화가 통계적으로 유의하지 않았다 (Table 4).

### 4. 경동맥 내중막 두께

대조군은 경동맥 내중막 두께가 오히려 증가하거나 변화

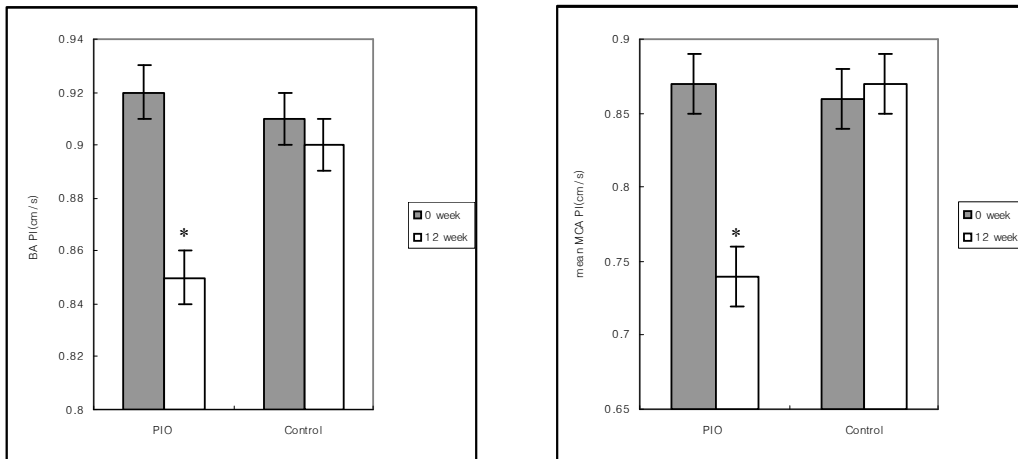
가 없었고 pioglitazone 투여군에서는 경동맥 내중막 두께가 감소하는 경향을 보이나 통계적으로 유의하지 않았다 (Table 5).

### 5. 박동성 지수

Pioglitazone 투여군에서는 기저동맥 (basilar artery)의 박동성 지수 및 좌우 중뇌동맥 (middle cerebral artery)의 평균 박동성 지수가 유의하게 감소하였다. 그러나 대조군에서는 기저동맥의 박동성 지수는 약간의 감소를 보인 반면 좌우 중뇌동맥의 평균 박동성 지수는 오히려 증가한 것으로 나타났다 (Fig. 1).

## 고 찰

Pioglitazone을 포함한 thiazolidinedione 계열 약물은 peroxisome proliferators-activated receptor gamma (PPAR-γ)를 활성화함으로써 초기 죽상경화증을 억제하는 효과가 있는 것으로 알려져 있고<sup>21)</sup> PPAR-γ는 혈관 및 면역계, 즉 혈관 내피세포, 혈관 평활근 세포, 단핵구, 대식세포에 작용하여 항죽상경화 작용을 하며 pioglitazone 같은 PPAR-γ 작용제는 혈관벽에서 죽상경화증의 시작과 진행을 조절하는 역할을 하는 것으로 보고되었다<sup>22)</sup>. 제2형 당뇨병환자에서 thiazolidinedione 계열 약물은 죽상경화증에 의한 혈관 합병증의 예방 및 치료에도 효과가 있을 것으로 사료되며 실제로 30 mg의 pioglitazone을 6개월 동안 사용한 후 경동맥 내중막 두께가 감소했다는 연구 결과가 최근 발표된 바 있다<sup>9,10)</sup>.



**Fig 1.** BA PI and mean MCA PI are decreased significantly in pioglitazone treated group. BA, basilar artery MCA, middle cerebral artery; PI, pulsatility index.

\*  $P < 0.05$  before vs. after treatment in each group.

허혈성 뇌경색은 당뇨병의 죽상경화증에 의한 주요한 합병증이며 비침습적 방법인 경동맥 초음파 혈류 검사를 통해 쉽게 검사할 수 있어 저자 등은 항죽상경화 효과가 있는 것으로 알려진 pioglitazone을 제2형 당뇨병환자에게 12주간 투여한 후 뇌혈관 질환과 연관된 것으로 알려진 경동맥 내중막 두께 및 뇌혈관 말단 부위의 혈관 저항성을 반영하는 박동성 지수를 측정하여 뇌혈관의 죽상경화증 개선 효과가 있는 것을 확인하였다.

Pioglitazone 투여군 및 대조군 모두에서 공복 혈당, 식후 2시간 혈당, 당화혈색소가 감소하였으나 투여 전후에 두 군간에 차이가 없었고 혈당 조절을 위해 증량한 gliclazide 사용량도 두 군간에 차이가 없어 혈당 개선 효과가 경동맥 내중막 두께 및 박동성 지수 감소에 영향을 주었을 가능성은 적다. 그 외에 영향을 끼칠 수 있는 약물 (레닌-안지오텐신 억제제, 스타틴, 항혈전제), 흡연력, 고혈압, 당뇨병의 유병 기간 등은 경동맥 내중막 두께 및 박동성 지수의 중요한 관련 인자이지만 본 연구에서는 투여 전후 두 군간의 차이가 없어서 이러한 인자들의 영향을 배제할 수 있었다.

본 연구에서 pioglitazone을 12주간 투여후 PAI-1, fibrinogen의 변화는 관찰되지 않았으며 이는 이전의 보고와 동일한 결과였다<sup>23</sup>. 최근 연구에 따르면 pioglitazone 투여 12개월 후에 PAI-1의 감소가 있었다는 결과가 발표된 바 있다<sup>24</sup>. 다른 연구 결과와 동일하게 pioglitazone 투여군에서 중성지방이 감소하고 HDL 콜레스테롤이 증가하였으며<sup>25,26</sup> 유리지방산이 감소하고 인슐린 저항성이 감소하였다<sup>27</sup>. 대조군에서도 인슐린 저항성이 감소하는 경향을 보이나 통계학적으로 유의하지 않았고 아마도 혈당 개선에 의한 이차적 결과로 사료된다.

대조군에서는 경동맥 내중막 두께가 오히려 증가하거나

변화가 없었고 감소하였더라도 그 차이가 미미하였다. Pioglitazone 투여군에서는 경동맥 내중막 두께가 모두 감소하는 경향을 보이기는 하였으나 그 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 약물 투여 기간이 짧았으므로 경동맥 내중막 두께의 분명한 변화를 보기에는 연구 기간이 짧았던 것으로 사료되며 24주 이상 pioglitazone을 투여하고 변화를 측정 한 다른 연구 보고에서는 의미있게 경동맥 내중막 두께가 감소하는 것을 확인할 수 있었다<sup>9,10</sup>.

경동맥 초음파 혈류 검사를 시행하여 계산한 박동성 지수가 pioglitazone 투여군에서 유의하게 감소한 것은 pioglitazone의 뇌혈류 개선 효과를 나타내는 것으로 경동맥 내중막 두께처럼 형태학적 변화를 보기 전에 혈액학적 개선 효과가 나타난 것을 알 수 있었다. Pioglitazone 투여군에서 경동맥 내중막 두께 및 뇌혈관의 박동성 지수가 감소하는 것은 아마도 pioglitazone에 의한 지질 개선, 인슐린 저항성의 개선 등에 의한 결과로 생각되나 본 연구에서는 직접적인 연관성 및 병인은 확인하지 못하였다. 최근 rat을 대상으로 진행한 연구를 살펴보면 PPAR- $\gamma$  작용제를 투여했던 군이 투여하지 않은 군에 비해 뇌허혈성 손상시 경색의 크기도 작고 뇌혈류도 감소 정도가 적었다는 발표가 있었다<sup>28,29</sup>. 이에 관여하는 매개체로는 superoxide dismutase (SOD)나 nitric oxide synthase, interleukin-1 $\beta$  cyclooxygenase-2 등의 염증 표지자 등이 관여되어 있을 것으로 보고하고 있다.

결론적으로 pioglitazone은 뇌혈관의 박동성 지수를 감소시키고 따라서 뇌혈관의 죽상경화증의 치료와 예방에서 유익한 효과를 나타낼 수 있을 것으로 기대된다. 연구 대상자 수가 적고 연구 기간이 짧았으며 박동성 지수가 감소하는 기전을 명확히 밝혀내지 못하였으나 추후 많은 환자들을 대

상으로 계속적인 추적 관찰을 통한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 죽상경화증은 제2형 당뇨병환자의 주요한 사망 원인이며 pioglitazone은 항죽상경화 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구의 목적은 제2형 당뇨병환자를 대상으로 pioglitazone을 투여한 후 경동맥 초음파 및 경두개 초음파 혈류 검사를 통해 경동맥 내중막 두께 및 박동성 지수의 변화를 측정하여 뇌혈관에 미치는 효과를 평가하고자 하였다

방법: 40명의 제2형 당뇨병환자를 20명씩 pioglitazone 투여군 (pioglitazone 15mg/day with gliclazide 80~320 mg/day)과 대조군 (gliclazide 80~320 mg/day)으로 나누어 12주간 약제를 투여하였고 약제 투여 전후의 혈당 및 당화혈색소 변화, 지질, 인슐린 저항성, 경동맥 내중막 두께 및 박동성 지수의 변화를 측정하였다.

결과: pioglitazone 투여군은 대조군에 비해 HDL 콜레스테롤이 증가하고 중성지방, 유리지방산이 감소하였으며 인슐린 저항성, 박동성 지수가 감소하였다.

결론: 제2형 당뇨병환자에서 pioglitazone의 투여가 혈당 개선 외에도 지질 대사 및 뇌혈류를 개선하는 효과를 보였다. 따라서 pioglitazone은 제2형 당뇨병환자에 동반되는 뇌혈관의 죽상경화증 치료와 예방에서 유익한 효과를 나타낼 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글

본 연구에 도움을 주신 한국 릴리 주식회사에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Kannel WB, McGee DL: *Diabetes and cardiovascular disease;the Framingham study. JAMA 241:2035-38, 1979*
2. Yki-Jarvinen H: *Thiazolidinediones. N Engl J Med 351:1106-18, 2004*
3. Barbier O, Torra IP, Duguay Y, Blanquart C, Fruchart JC, Glineur C, Staels B: *Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 22:717-26, 2002*
4. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, De Koning EJ, Rabelink TJ: *Metabolic and additional vascular effects*

- of thiazolidinediones. Drugs 62:1463-80, 2002*
5. Mercuri M, Bond MG, Nichos FT, Carr AA, Flack JM, Byington R, Raines J: *Baseline reproducibility of B-mode ultrasound imaging measurements of carotid intimal media thickness. J Cardivasc Diagnosis Procedure 11:241-52, 1993*
6. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX: *Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors; the ARIC study, 1987-1993. Am J Epidemiol 146:483-94, 1997*
7. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP: *The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Ann Intern Med 128:262-9, 1998*
8. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK: *Cardiovascular health study collaborative research group: Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. New Engl J Med 340:14-22, 1999*
9. Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Konrad T, Fullert SD, Sachara C, Pftzner A: *Pioglitazone decrease carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation 111:2525-31, 2005*
10. Nakamura T, Matsuda T, Kawagoe Y, Ogawa H, Takahashi Y, Sekizuka K, Koide H: *Effect of pioglitazone on carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetic nephropathy patients. Metabolism 53:1382-86, 2004*
11. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Wilson PW: *Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. Diabetes Care 25:1845-50, 2002*
12. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P: *The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. Diabet Med 14:S7-S85, 1997*
13. Wakisaka M, Nagamachi S, Inoue K, Morotomi Y, Nuno K, Fujishima M: *Reduced regional cerebral blood flow in aged noninsulin-dependent diabetic patients with no history of cerebrovascular disease: evaluation by N-isopropyl-123I-p-iodoamphetamine with single photon emission computed tomography. J Diabetes Complications 4:170-4, 1990*

14. Jimenez-Bonilla JF, Carril JM, Quirce R, Gomez-Barquin R, Amado JA, Gutierrez-Mendiguchia C: *Assessment of cerebral blood flow in diabetic patients with no clinical history of neurological disease. Nucl Med Commun.*17:790-4, 1996
15. Rodriguez G, Nobili F, Celestino MA, Francione S, Gulli G, Hassan K, Marengo S, Rosadini G, Cordera R: *Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in IDDM. Diabetes Care* 16:462-83,1993
16. Mortel KF, Meyer JS, Sims PA, McClintic K: *Diabetes mellitus as a risk factor for stroke. South Med J* 83:904-11, 1990
17. Grill V, Gutniak M, Bjorkman O, Lindqvist M, Stone-Elander S, Seitz RJ, Blomqvist G, Reichard P, Widen L: *Cerebral blood flow and substrate utilization in insulin-treated diabetic subjects. Am J Physiol* 258:E813-20, 1990
18. Lee KY, Sohn YH, Baik JS, Kim GW, Kim JS: *Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. Stroke* 31:1111-15, 2000
19. 박석원, 윤용석, 안철우, 남재현, 권석호, 송민경, 한설혜, 차봉수, 송영득, 이현철, 허갑범 : 인슐린 저항성의 평가에 있어서 단시간 인슐린 내성 검사의 유용성-정상 혈당 클램프 검사와 비교. *대한당뇨병학회지* 22:199-208, 1998
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia.* 28:412-9, 1985
21. Roberts AW, Thomas A, Rees A, Evans M: *Peroxisome proliferators-activated receptor- $\alpha$  agonists in atherosclerosis: Current evidence and future directions. Curr Opin Lipidol* 14:567-73, 2003
22. Tham DM, Wang YX, Rutledge JC: *Modulation of vascular inflammation by PPARs. Drug News Perspect* 16:109-16, 2003
23. Pftzner A, Marx N, Lbben G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T, Forst T: *Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. J Am Coll Cardiol* 45:1925-31, 2005
24. 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
25. Boyle PJ, King AB, Olansky L, Marchetti A, Lau H, Martin J: *Effects of pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective review of randomly selected medical records. Clin Ther* 24:378-96, 2002
26. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Glass L, Mahankali S, Ferrannini E, Cusi K, Mandarino LJ, DeFronzo RA: *Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. Diabetes Care* 24:710-19, 2001
27. Yamanouchi T, Sakai T, Lgarashi K, Ichianagi K, Watanabe H, Kawasaki T: *Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin, and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed Type 2 diabetes. Diabet Med* 22:980-5, 2005
28. Shimazu T, Inoue I, Araki N, Asano Y, Sawada M, Furuya D, Nagoya H, Greenberg JH: *A peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist reduces infarct size in transient but not in permanent ischemia. Stroke* 36:353-9, 2005
29. Sundararajan S, Gamboa JL, Victor NA, Wanderi EW, Lust WD, Landreth GE: *Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  ligands reduce inflammation and infarction size in transient focal ischemia. Neuroscience* 130:685-96, 2005