

Rosiglitazone 치료 후 Adipocytokine 농도와 저밀도 근육량의 변화를 통한 인슐린 저항성의 개선정도

연세대학교 의과대학 내분비대사내과, 21세기 당뇨병 혈관 연구소¹

남주영 · 박종숙 · 김철식 · 조민호 · 박진아 · 김뜰미 · 안철우 · 김경래 · 임승길 · 이현철 · 허갑범¹

The Effect of Rosiglitazone on Insulin Sensitivity Through Change of Concentrations of Adipocytokine and Low Density Muscle

Joo Young Nam, M.D., Jong Suk Park, M.D., Chul Sik Kim, M.D.,
Min Ho Cho, M.D., Jina Park, M.D., Dol Mi Kim, M.D.,
Chul Woo Ahn, M.D., Kyung Rae Kim, M.D., Kap Bum Huh, M.D.

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, 21th Century Diabetes and Vascular Research Institute¹*

요 약

연구배경: 본 연구는 인슐린 저항성의 개선제인 rosiglitazone의 골격근에서의 인슐린 저항성의 개선 기전을 밝히고자, 인슐린 저항성과 연관이 있는 것으로 알려진 대퇴부 저밀도 근육량과 Adipocytokine의 농도를 rosiglitazone 투여 전후에 측정하여 인슐린 저항성과의 연관관계를 조사하였다.

방법: 2003년 5월부터 11월까지 영동 세브란스 병원 내분비 내과 외래에 내원한 30세에서 70세 사이의 제 2형 당뇨병 환자들 중 당뇨병으로 진단 받은 지 10년이 되지 않고 당뇨병성 합병증이 동반되지 않은 sulfonylurea 제제로 혈당조절이 비교적 용이한 42명의 환자를 대상으로 rosiglitazone 4.0 mg을 매일 3개월간 투여하였으며 투여 전후에 CT를 이용하여 대퇴부의 저밀도 근육량과 adiponectin, resistin, leptin의 농도를 측정하였다.

결과: rosiglitazone 투여 후 인슐린 저항성은 개선되었으나 대퇴부 저밀도 근육량은 증가하였고 혈장 adiponectin의 농도는 유의하게 증가하고 혈장 resistin의 농도는 유의하게 감소하였으나 leptin의 농도 변화는 유의성이 없었다. 인슐린 저항성과의 연관성은 대퇴부 저밀도 근육량은 양의 상관 관계가 있고 adipocytokine의 농도와는 연관성이 없었다.

결론: rosiglitazone의 골격근에서의 인슐린 저항성의 개선은 대퇴부 저밀도 근육량의 감소나 adipocytokine의 변화와는 연관성이 없는 것으로 여겨진다. 본 연구의 대상 환자 군의 특성상 과체중의 체질량 지수를 보이거나 인슐린 저항성이 심하지 않고 ($Kitt = 2.52 \pm 0.98\%/min$) 혈당 조절이 양호하다는 점

교신저자: 안철우, 서울특별시 강남구 도곡동 146 92, 영동세브란스병원 내과

Tel: 02)3497-3330, Fax: 02)3463-3882, E-mail: acw@yumc.yonsei.ac.kr, Mobile: 016-210-0097

* 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업(03-PJ1-PG1-CH05-0005) 연구비 지원에 의하여 이루어진 것임.

(HbA_{1c} = 7.96±1.35%)이 연구결과에 영향을 미쳤을 수 있겠으며 기존의 문헌들과는 다른 인종적 유전학적 차이도 고려해야 하겠으나 저밀도 근육량은 인슐린 저항성의 원인이라기보다 인슐린 저항성의 현상에 불과하고 rosiglitazone이 골격근의 인슐린 저항성을 개선시키는 기전에 지방산 대사산물의 축적이나 adipocytokine 이외의 중요한 다른 요소들이 존재할 수도 있겠다는 것을 유추할 수 있다.

중심단어: Rosiglitazone, 인슐린 저항성, Adiponectin, Resistin, Leptin, 저밀도근육량

서 론

제2형 당뇨병은 인슐린 저항성과 췌장 베타세포의 인슐린 분비 장애에 의하여 발병하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 이 중 인슐린 저항성은 고 인슐린 혈증, 내당능 장애와 제 2형 당뇨병, 이상지혈증, 고혈압으로 구성되는 대사증후군의 병인으로 그 중요성을 더해가고 있다²⁻³⁾. 인슐린 저항성의 중요 장기로는 지방 조직과 골격근을 들 수 있는데, 지방 조직은 단순히 잉여 에너지의 저장장소로 알려졌던 과거와는 달리 최근에는 각종 adipocytokine을 분비함으로써 에너지 대사의 항상성에 기여하는 중요한 내분비 기관으로 인식되고 있다. 이러한 adipocytokine으로 adiponectin, leptin, resistin, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, PAI-1 등이 있다⁴⁾. 이 중 인슐린 저항성과의 연관성이 보고된 것은 adiponectin으로 혈장 adiponectin의 농도는 전신 인슐린 저항성, 인슐린 농도, 체질량지수, 혈장 포도당 농도, 중성지방 농도 등과 음의 상관관계가 있고⁵⁻⁸⁾, 체중을 감량하거나 thiazolidinedione (이상 TZD) 계열의 약물을 투여하여 인슐린 감수성을 증가시킨 경우 증가한다는 것이 보고되었다^{9,10)}. 체지방량과 비례하며 시상하부에 작용하여 에너지 대사에 관여하는 것으로 알려져 있는 leptin은¹¹⁻¹⁴⁾ 그 농도와 인슐린 저항성과의 관계가 아직 확립되어 있지 않고 최근 정 등¹⁵⁾의 보고에 의하면, rosiglitazone과 metformin 등 인슐린 저항성 개선제 투여 후 의미 있는 변화를 보이지 않았다고 한다. 2001년 Stepan 등¹⁶⁾은 resistin을 처음 발견하여 비만과 인슐린 저항성의 매개체라는 가설을 제안하였다. 그러나 이 후에 사람과 동물 모델에서 그 연구 결과가 일치하지 않아 인슐린 저항성과의 관계는 논란

이 있으며 정 등¹⁵⁾은 6개월간의 rosiglitazone의 투여 후 resistin의 농도가 의미 있게 감소하였으나 그 변화가 인슐린 저항성과는 직접적인 연관성이 있지 않다고 보고하였다.

인슐린 저항성의 또 다른 중요 조직은 골격근으로 제2형 당뇨병에서는 골격근의 당원 대사 과정의 장애로 인해 지방산의 대사 산물이 축적된다. CT를 이용하여 측정된 저밀도 근육량은 근육 생검을 통한 근육 섬유 지방 함량과 연관성이 있으며 이는 인슐린 저항성과 연관이 있다고 Goodpasteur 등¹⁸⁾은 보고하였다. 또한 김 등¹⁹⁾은 한국인 비만 환자의 인슐린 저항성과 대퇴부의 저밀도 근육량과의 상관관계를 보고하였다.

Thiazolidinedione은 인슐린 저항성을 개선시키는 제2형 당뇨병의 새로운 치료제로 지방세포와 골격근 내 인슐린 저항성이 개선되어 포도당 수송의 증가로 인해 혈당강화 작용이 나타난다고 알려져 있다. TZD의 작용기전이 모두 밝혀지지는 않았으나 주로 지방세포에 분포하는 PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ)라는 핵수용체에 결합하여 GLUT4 포도당 수송체의 합성을 증가시키고 지방세포의 분화를 활성화함으로써 인슐린 저항성을 개선시킨다고 알려져 있다¹⁹⁻²³⁾. 그러나, PPAR- γ 의 분포가 지방세포에 비하여 많지 않음에도 불구하고 TZD 사용 후 골격근에서 인슐린 저항성의 개선이 관찰되는데²⁴⁻²⁹⁾, 가능한 기전으로 adipocytokine을 통한 지방 세포와의 신호의 가능성을 유추해 볼 수 있다.

본 연구는 제2형 당뇨병 환자에서 rosiglitazone투여 후 인슐린 저항성의 개선 정도와 혈장 adiponectin, resistin, leptin의 농도와, 내장 지방량과 대퇴부 저밀도 근육량의 변화를 측정하고 이의 상관관계를 분석하

여 rosiglitazone의 골격근에서의 작용기전을 밝히고자 하였다.

방 법

1. 대상

영동 세브란스 병원 내분비내과 외래를 방문한 30세에서 70세 사이의 제2형 당뇨병을 진단 받은 지 10년이 되지 않은 환자 중 설폰 요소제로 혈당조절이 비교적 용이하고 (glimepiride 1일 4.0 mg 이하로 복용 중 FBS<200) 간부전, 신부전, 심부전 등과 같은 다른 중증 질환 및 당뇨병성 합병증이 동반되지 않은 42명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 방법

1) 투약 및 검사

환자들은 기존의 설폰 요소제를 유지하면서 rosiglitazone 4.0 mg을 매일 3개월간 투여하였다. 투여 전후에 신체계측, 공복 혈장 포도당, 인슐린, HbA_{1c}, c-peptide, 유리지방산, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방, Kitt (혈당감소율, $Kitt=0.693/t_{1/2} \times 100$), 혈장 adiponectin, resistin, leptin의 농도를 측정하고, CT를 이용하여 체지방 분석을 하였다.

2) 검체분석방법

공복 혈장 포도당, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방 농도는 효소측정법 (Hitachi 747, Hitachi, Ltd, Tokyo, Japan)으로 측정하였고, HbA_{1c}는 affinity chromatography (Bio Rad, Variant II)로 측정하였고, 인슐린과 c-peptide는 방사면역측정법 (ECIA, DPC, Immulite 2000)을 사용하였다. 혈장 adiponectin과 leptin은 방사면역측정법 (각각 RIA, Linco, USA.)을 사용하여 측정하였고, 혈장 resistin은 단일 클론 항체를 사용한 효소결합 면역흡착검사 (ELISA, Komed, Korea)로 측정하였다.

3) 내장지방과 대퇴부 저밀도 근육량의 측정

복부 내장지방과 대퇴부 중간부위의 저밀도 근육량은 CT (Tomoscan 350; Philips, Mahway, NJ)를 이

용하여 측정하였다. 환자는 양와 자세로 4번 요추와 5번 요추 사이에서 10 mm CT slice scan으로 복부 지방을 측정하였고, 양쪽 다리의 전상 장골 능선과 무릎 뼈의 중간부위에서 같은 두께의 가로 단면을 촬영하여 저밀도 근육량을 측정하였다. 골격근의 해상도는 +0에서 +100까지의 Hounsfield units (HU)의 모든 픽셀의 평균치로 결정하였고, 지방조직은 -150에서 -50 HU범위로 정하였다. 대퇴부 중간부위 골격근은 정상 밀도 근육(+31에서 +100 HU)과 저밀도 근육(0에서 +30HU)으로 나누었다.

3. 분석방법

모든 자료의 통계는 SPSS program for Windows version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 기술 통계 값은 평균±표준 편차로 표현하였으며 평균치의 비교는 paired t-test으로 시행하였고 상관관계의 분석은 ANOVA를 이용하였으며 p-value 가 0.05이하인 경우는 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 처리하였다.

결 과

1. 연구대상의 임상적 특성

연구에 포함된 환자들은 남자 27명, 여자 15명, 총 42명으로 제 2형 당뇨병으로 진단 받은 지 10년이 되지 않은 30세에서 70세 사이의 환자들로 glimepiride 4.0 mg 이하로 복용하여 혈당 조절이 비교적 잘 되고 있었다 (FBS<200 mg/dL, HbA_{1c}<8.0%). 당뇨병성 합병증이나 중증 심부전, 신부전, 간부전 등의 질환을 가지고 있지 않았으며 검사결과에 영향을 미칠 수 있는 beta blocker, ACE inhibitor, lipid lowering agent를 사용할 경우 용량이나 종류를 변경하지 않았다 (Table 1).

2. Rosiglitazone 투여가 혈장 adipocytokine의 농도에 미치는 영향

3개월 간의 치료 후 공복 혈당과 당화 혈색소는 모두 유의하게 감소하였고 혈장 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤의 변화는 없었다. 인슐린 감수성은 Kitt로 측정하였는데 2.52±0.98에서 2.85±1.17%/min

Table 1. Anthropometric and Fasting Plasma Metabolic Concentration Before and After 3 Months of Rosiglitazone Treatment*

	before	after	P value
Body Weight (kg)	68.69±13.58	70.76±13.30	0.001
BMI (kg/m ²)	24.83±3.55	25.69±3.44	0.001
HbA _{1c} (%)	7.96±1.35	7.07±1.41	0.000
Plasma glucose (mg/dL)	152.31±38.94	137.78±45.23	0.005
Insulin (μU/mL)	8.39±4.09	6.51±3.06	0.001
C peptide (ng/mL)	2.37±0.70	2.38±2.50	0.97
Kitt (%/min)	2.52±0.98	2.85±1.17	0.041
Total cholesterol (mg/dL)	201.04±48.18	211.74±56.03	0.06
Triglyceride (mg/dL)	178.51±135.76	172.14±128.51	0.68
HDL cholesterol (mg/dL)	46.08±10.12	48.40±9.98	0.062
LDL cholesterol (mg/dL)	118.56±32.08	129.10±30.40	0.14
Free fatty acid (μmol/L)	561.95±230.36	507.34±214.61	0.216

* Values are means±SD. BMI, body mass index

Table 2. Adipocytokine Concentrations Before and After 3 Months of Rosiglitazone Treatment*

Adipocytokine	before	after	P value
Adiponectin (μg/mL)	5.58±2.19	8.80±3.02	0.000†
Resistin (μg/mL)	3.23±2.46	1.91±1.93	0.000†
Leptin (pg/mL)	7.47±6.44	6.63±4.96	0.10

* Values are means±SD.

† Significantly different between before and after treatment (P<0.05)

으로 유의하게 증가하였으며 (p=0.041), 공복 혈청 인슐린 농도도 8.39±4.09에서 6.51±3.06 μU/mL로 유의하게 감소하였다 (p=0.001), 혈장 adiponectin의 농도는 5.58±2.19에서 8.80±3.02 μg/mL로 유의하게 증가하였고 (p=0.000) resistin도 3.23±2.46에서 1.91±1.93 μg/mL로 유의하게 감소하였다 (p=0.000). Leptin의 변화는 통계학적 의미는 없었다 (Table 1, 2).

3. Rosiglitazone 투여가 복부내장지방과 대퇴부 골격근에 미치는 영향

3개월간의 rosiglitazone 투여는 인슐린 저항성과 양의 상관관계를 가지는 복부 내장지방의 유의한 감소를 보였고 인슐린 저항성과의 양의 상관관계가 있는 것으

로 밝혀진 대퇴부 저밀도 근육량은 오히려 증가하는 결과를 보였다 (Table 3, Fig. 1.)

4. 인슐린 저항성과 여러 인자들과의 상관관계

rosiglitazone의 혈당강하 효과는 인슐린 저항성의 개선을 통한 것으로 알려져 있는데 본 연구에서 인슐린 감수성 (Kitt)에 영향을 미치는 인자는 단일 변량분석의 결과 체중, 체질량지수, 중성지방, 복부 내장지방, 대퇴부 저밀도 근육량, 혈중 인슐린농도, C peptide 가 음의 상관관계가 있었으며, 고밀도 콜레스테롤과는 양의 상관관계를 보였다. 그러나, 단계선택 다중회귀분석결과 C peptide, 고밀도 콜레스테롤 이외에는 통계적 유의성이 소실되었다. 혈장 leptin 농도는 단일 변

Table 3. Mean Values of Abdominal and mid Thigh Area Before and After 3 Months of Rosiglitazone Treatment*

Area (cm ²)	Before	after	P value
AVFA	144.69±65.57	129.39±73.10	0.050†
ASFA	151.49±75.22	177.00±185.01	0.39
TLDMA	23.09±9.58	26.12±8.24	0.009†
TNDMA	96.32±27.12	94.17±28.22	0.032†
TSFA	48.60±28.82	52.53±31.39	0.007†

*AVFA, abdominal visceral fat area; ASFA, abdominal subcutaneous fat area; TLDMA, mid thigh low density muscle area; TNDMA, mid thigh normal density muscle area; TSFA, mid thigh subcutaneous fat area

† Significantly different between before and after treatment (P<0.05)

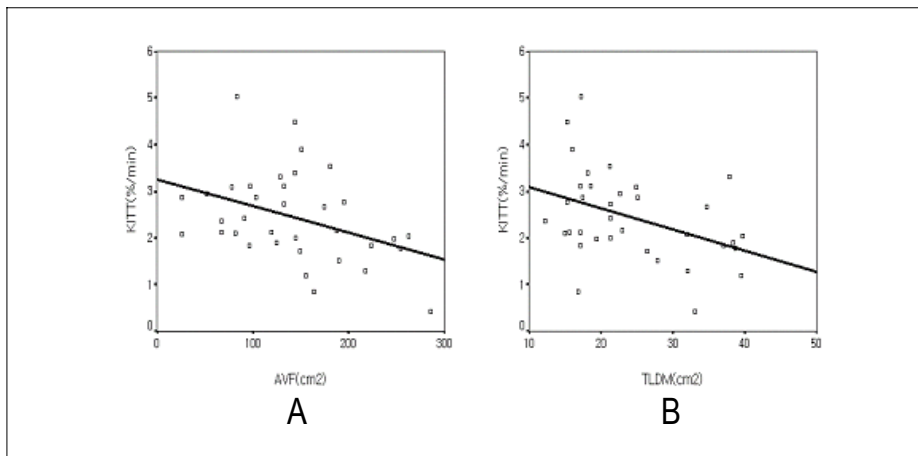


Fig. 1. Correlation between regional adiposity and insulin resistance. A: Abdominal visceral fat area and KITT (P=0.014) B: Mid thigh low density muscle area and KITT (P=0.033).

량분석을 하면 체질량지수, 혈중 인슐린 농도와 연관성이 있었으나, 다중회귀분석을 하면 유의성이 소실되었고, 혈장 adiponectin 농도는 유의한 상관관계가 있는 변수가 없었으나 대퇴부 저밀도 근육량과는 p-value 0.053의 유의성이 있었고, 혈장 resistin 농도는 CRP와 단일 변량분석이나 다중 회귀분석에 모두 유의한 상관관계가 있었다. 3개월간의 rosiglitazone 투여 후 인슐린 저항성에 영향을 미치는 인자는 단일 변량분석의 결과 체중, 중성지방, 복부내장지방, 혈중 인슐린농도가 음의 상관관계가 있었고, 고밀도 콜레스테롤은 양의 상관관계가 유지되었고, 단계선택 다중회귀분석결과 고밀도 콜레스테롤 이외에는 통계적 유의성이

소실되었다. 혈장 leptin농도는 체질량지수, 고밀도 콜레스테롤, adiponectin 농도와 상관관계가 있었으며, 혈장 adiponectin 농도는 중성지방, 고밀도 콜레스테롤, leptin 농도와 상관관계가 있었으나 단계선택 다중회귀분석결과 통계적 유의성이 소실되었다. resistin농도의 경우는 유의한 상관관계를 갖는 인자가 없었다. (Table 4).

고 찰

본 연구는 인슐린 저항성이 비교적 적고 혈당 조절이 비교적 잘 되고 있는 환자들을 대상으로 12주간의

Table 4. Correlation of Insulin Resistance (Kitt) to Measures of Variables in Diabetic Patients*

Variables	r	p
Body Weight	-0.304	0.047
BMI	-0.369	0.025
Total cholesterol	0.016	0.917
Triglyceride	-0.347	0.018
HDL cholesterol	0.404	0.005
Free fatty acid	0.040	0.797
AVFA	-0.364	0.014
TLDM	-0.318	0.033
Insulin	-0.439	0.003
C-peptide	-0.463	0.001
Adiponectin	0.157	0.303
Resistin	0.000	0.999
Leptin	-0.224	0.139

* Values are means±SD. BMI, body mass index; AVFA, abdominal visceral fat area; TLDMA, mid thigh low density muscle area.

† P <0.05 was considered significant.

인슐린 저항성 개선제인 rosiglitazone 4.0 mg을 투여하여 인슐린 저항성의 개선의 정도와 이에 영향을 미치는 인자들로 복부내장지방과 대퇴부 저밀도 근육량, adipocytokine의 농도를 측정하여 rosiglitazone의 골격근에서의 작용기전을 이해하고자 하였다.

Rosiglitazone의 혈당 조절 기전은 분명하지는 않지만 주로 지방세포에 풍부한 PPAR- γ 라는 핵수용체에 결합하여 GLUT4 포도당 수송체의 합성을 증가시키고 또한 지방세포의 분화를 활성화함으로써 인슐린 저항성을 개선시킨다고 알려져 있다. 그러나, 인슐린 저항성의 중요한 기관으로 지방세포 외에도 골격근이 있는데, 이 골격근에서의 인슐린 감수성의 강화가 rosiglitazone의 혈당조절의 중요 기전으로 제시되어 왔다²⁴⁻²⁹. 근세포 내 당원 합성의 장애로 인한 인슐린 저항성이 제2형 당뇨병의 중요한 병인으로 생각되어진다. 근세포 내 지방산 대사의 불균형으로 인해 근육 내 인슐린을 통한 포도당 수송체의 세포 내 결합이 생기고, 지방산은 serine kinas cascade의 활성화로 근육 내 인슐린을 통한 포도당 수송에 필요한 insulin stimulated insulin receptor substrate 1 tyrosine phos-

phorylation과 ISR1 associated phosphatidyl inositol 3-kinase의 활성을 저하시켜 인슐린 저항성을 일으키는 것으로 알려져 있다. 이러한 지방산 산화 과정의 결합은 지방산의 사용을 감소시키고 에스테르화를 증가시켜 골격근 내 저장이 증가하게 되는 것이다. 지방산 대사산물의 축적으로 인한 골격근 내 중성지방과 인슐린 저항성에 관한 이론은 이미 밝혀져 있다³⁰. Goodpasteur 등¹⁷)은 대퇴부 중간부위 골격근을 CT를 이용하여 측정, Hounsfield unit의 해상도에 따라 정상 밀도근육(+31 to +100 HU)과 저밀도 근육(0 to +30HU)으로 나누었다. 저밀도 근육은 근생검을 통한 근섬유의 지방함량과 일치하며 김 등¹⁸)은 이 방법으로 비만한 한국인의 인슐린 저항성과 대퇴부 골격근의 저밀도 근육량은 유의한 상관관계가 있음을 보고하였다. 본 연구에서는 rosiglitazone 투여 후 복부 내장 지방의 유의한 감소를 보였고 이는 지방세포의 분화를 촉진시켜 일어난다는 기존의 연구결과와 일치한다³⁰⁻³⁶.

그러나 인슐린 저항성과 양의 상관관계를 갖는 저밀도 근육량은 오히려 증가하였다. 이 결과는 Clinton 등³⁷)이 최근에 보고한 제2형 당뇨병 환자에서 rosiglita-

zone 투여 후 골격근의 중성지방이 증가하였고 중성지방이나 long chain fatty acyl CoA 등의 근육 내 축적보다는 골격근의 산화 능력이 인슐린 저항성과 더 밀접한 연관이 있다는 결과와 유사하다. Mayerson 등³⁸⁾은 ¹³C nuclear magnetic resonance (NMR)을 이용하여 3개월 간의 rosiglitazone 투여 후 근세포내의 중성지방 함량의 변화는 없으나 인슐린 저항성은 개선되었음을 보고하였다. 이러한 결과 등으로 미루어 골격근에서의 중성지방의 축적은 인슐린 저항성의 원인이라기보다는 그 결과에 불과하며, rosiglitazone의 골격근에서의 인슐린 저항성의 개선은 지방산 대사과정에 미치는 영향 이외의 다른 기전이 존재한다고 가정할 수 있겠다.

Rosiglitazone의 인슐린 감수성의 강화의 기전으로 특정 adipocytokine 농도를 변화시키는 것 또한 제시되어 왔다. Leptin의 경우 TZD의 효과에 관해 논란이 있었고, 정 등¹⁵⁾도 rosiglitazone투여 후 leptin의 농도 변화가 유의하지 않았다고 보고하고 있으며 본 연구의 결과도 이와 일치한다. 혈장 leptin의 농도가 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 없었고 치료 전후에 leptin의 농도에 영향을 미치는 인자로는 단일변량분석 결과 체질량 지수, 혈중 인슐린 농도였다. 그러나 단계선택 다중회귀분석결과 유의성을 소실하여 제2형 당뇨병 환자의 경우 혈중 leptin농도는 인슐린 저항성과는 직접적인 연관이 없는 것으로 보인다.

기존의 연구결과와 마찬가지로 본 연구에서도 rosiglitazone 투여 후 혈장 adiponectin 농도가 증가하였으나, 본 연구에서는 adiponectin의 농도 변화는 인슐린 저항성의 지표인 Kitt와 연관성을 보이지 않았다. 기존의 문헌에 의하면 혈장 adiponectin의 농도는 전신 인슐린 저항성, 인슐린 농도, 체질량 지수, 혈장 포도당 농도, 중성지방 농도 등과 음의 상관관계가 있으며⁶⁻⁸⁾ 체중의 감량이나 TZD 제제를 투여하여 인슐린 감수성을 증가시키면 증가한다고 한다^{9,10)}. 본 연구에서는 비교적 인슐린 저항성이 심하지 않은, 혈당 조절이 용이한 환자들을 대상으로 하여 결과가 다르게 나온 것으로 해석된다. 그러나, 인슐린 저항성과 밀접한 연관성이 있는 대퇴부 저밀도 근육량과 p-value 0.06 정도의 연관성이 있는 결과가 나온 것은 주목된다.

Resistin에 관해서는 인슐린 저항성과의 연관성에 관해 생쥐모델과 사람모델에서 결과가 서로 상이하고, 정상인, 인슐린 저항성이 있는 경우, 제2형 당뇨병 환자의 경우에서 지방세포에서의 resistin의 발현의 차이가 없다는 보고도 있다⁴³⁻⁴⁵⁾. 윤 등⁴⁶⁾은 제2형 당뇨병 환자에서 혈장 resistin의 농도가 올라가 있다고 하였고, 정 등¹⁵⁾도 최근 rosiglitazone 투여 후 혈장 resistin의 농도가 유의하게 증가한 인슐린 저항성과는 무관한 것으로 보인다고 보고하였다. 본 연구에서도 3개월간의 rosiglitazone 투여 후 혈장 resistin 농도가 유의하게 증가한 인슐린 저항성이나 그 외의 인슐린 저항성과 연관이 있는 것으로 알려져 있는 인자들과는 통계학적인 유의성을 찾을 수 없었다.

특히 본 연구에서는 골격근에서의 인슐린 저항성의 개선 효과를 CT를 이용하여 측정한 저밀도 근육량의 감소로 확인하고자 하였으나 그 결과가 기대와는 상이하였다. 또한 저밀도 근육량의 변화와 adipocytokine의 농도 변화의 연관성을 찾아 골격근에서의 인슐린 감수성의 개선의 새로운 기전을 밝히고자 하였는데 rosiglitazone 투여 후 인슐린 저항성은 개선되었으나 저밀도 근육량은 오히려 유의하게 증가하였다. 저밀도 근육량과 유의성이 조금 떨어지나 연관성이 있는 adipocytokine으로는 adiponectin을 들 수 있는데 이 또한 양의 상관 관계가 있는 것으로 나왔다. 본 연구의 대상 환자들이 비교적 인슐린 저항성이 적은 환자들이었다는 점과, 혈당 조절이 잘 되는 유병기간이 10년이 채 되지 않는 환자들이어서 골격근의 지방산 대사 과정의 이상이 심하지 않아 지방 축적물의 정도가 예상과 다를 수도 있다. 그 밖의 서양의 연구대상과는 다른 유전자적 차이점도 고려 대상이 되어야겠다. 또한 Clinton 등이 제시한 것처럼 골격근의 지방대사산물의 축적 이외의 골격근의 산화능력의 정도와 같은 더 중요한 기전이 존재할 수도 있겠다.

ABSTRACT

Background: This study was to investigate the new mechanism of rosiglitazone in skeletal muscle to improve insulin resistance through relationship

between concentrations of adipocytokine and mid thigh low density muscle area.

Methods: Forty two type 2 diabetic patients (age: 32~70 years old, BMI 17.48~32.55 kg/m², 15 women, 27 men) were enrolled in this study, and designed as rosiglitazone 4 mg, administered daily for 12 weeks. We assessed body composition, and measured the level of plasma adiponectin, leptin, resistin and various biochemical parameters.

Results: Twelve weeks of 4 mg/day rosiglitazone treatment improved insulin resistance (IR, as measured using the Kitt: from 2.52±0.98 to 2.85±1.11%/min, p<0.05). Plasma adiponectin levels increased from 5.58±2.19 to 8.80±3.02 µg/mL (p<0.01). Plasma leptin levels decreased but did not change significantly (7.47±6.44 to 6.63±4.06 pg/mL, p=0.10). Plasma resistin levels decreased from 3.23±2.46 to 1.91±1.93 µg/mL (p<0.01). Cross sectional area of low density muscle (LDM) at the mid thigh was positively correlated with insulin resistance. However any concentration of adipocytokines we measured was not associated with insulin resistance in this study.

Conclusion: We found that improvement of insulin resistance by rosiglitazone treatment was not associated with change of mid thigh low density muscle and concentrations of adipocytokines. We should consider that our subjects were relatively well obese and their insulin resistance was not severe. We also postulated that other factor rather than accumulation of fatty acid metabolite in skeletal muscle may be much more important in regard to change of insulin resistance with rosiglitazone treatment. It is also possible the effects of rosiglitazone on low density muscle may be different in Korean patients with type 2 DM.

Key Words: Rosiglitazone, Insulin Resistance, Adiponectin, Leptin, Resistin, Low density muscle

참 고 문 헌

1. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular complication for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997;5:177-269
2. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-94.
3. Davidson MB. Clinical implications of insulin resistance syndrome. *Am J Med* 1995;99:420-426.
4. Ahimer RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11: 327-32
5. Schrer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q: produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-49
6. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-99.
7. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257: 79-83.
8. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-35.
9. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzuwa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increase plasma levels of an adipose derived anti-

- inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-19.
10. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin level in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002;51:2968-74.
 11. Considine RV, Sinha MK, Heinman ML, Kriaucianus A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal *Engl J Med* 1996;334:292-305.
 12. Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese(ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med* 1995;1: 950-953.
 13. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999;130:671-80.
 14. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones:leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:51-59.
 15. Hye Seung Jung, Young Min Chow, Kyung Won Kim, Byung Soo Youn, Kang Yeol Yu, Hong Je Park, et al. The effect of insulin sensitizer on the plasma concentrations of adipocytokines in type 2 diabetic patients. *J Kor Diabetes* 2003;27(6): 476-89.
 16. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409: 307-12.
 17. Goodpasteur BH, Kelley DE, Thaete FL, He J, Ross R. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *J Appl Physiol* 2000; 89:104-10.
 18. Kim D, Nam S, Ahn C, Kim K, Yoon S, Kim K, et al. Correlation between mid thigh low density muscle and insulin resistance in obese nondiabetic patients in Korea. *Diabetes Care* 2003;26:1825-30.
 19. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes* 1996;45:1661-69.
 20. Suter SL, Nolan JJ, Wallace P, Gumbiner B, Olefsky JM. Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1992;15:193-203.
 21. 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. *J Biol Chem* 1995;270:12953-56.
 22. Smith SA, Cawthorne MA, Coyle PJ, Holder JC, Kirkham D, Lister CA, et al. BRL49653C normalizes glycemic control in Zucker fatty fa/fas rats by improving hepatic and peripheral tissue sensitivity to insulin. *Diabetologia* 1993;36 (Suppl 1): A184.
 23. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-1702.
 23. Kahn CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2000;106:1305-7.
 24. Olefsky JM. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferators-activated receptor agonists. *J Clin Invest* 2000;106:467-72.
 25. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996;4:1661-69.
 26. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, Cline G, Gumbiner B, Hsueh WA, et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus. A randomized, double blind, placebo-

- controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;128:176-85.
27. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338:908-9.
28. Olefsky JM, Saltiel AR. PPAR gamma and the treatment of insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:361-68.
29. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997;46:983-8.
30. Kelly IE, Han TS, Walsh K. Lean ME Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:288-93.
31. Mori Y, Murakawa Y, Okada K, Horikoshi H, Yokoyama J, Tajima N, et al. Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:908-12.
32. Kawai T, Takei I, Oguma Y, Ohashi N, Tokui M, Oguchi S, et al. Effects of troglitazone on fat distribution in the treatment of male type 2 diabetes. *Metabolism* 1999;48:1102-7.
33. Akazawa S, Sun F, Ito M, Kawasaki E, Eguchi K. Efficacy of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1067-71.
34. Katoh S, Hata S, Matsushima M, Ikemoto S, Inoue Y, Yokoyama J, et al. Troglitazone prevents the rise in visceral adiposity and improves fatty liver associated with sulfonylurea therapy: a randomized controlled trial. *Metabolism* 2001;50:414-7.
35. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Mahankali S, Cusi K, Mandarino J, et al. Relationship between visceral fat and enhanced peripheral/hepatic insulin sensitivity after pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes* 2001;50:A126-30.
36. Arioglu E, Duncan Morin J, Sebring N, Rother KI, Gottlieb N, Lieberman J, et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med* 2000;133:263-74.
37. Clinton RB, Mitchell JA, Andrew LC, David GN, Arend B, Adamandia DK, et al. Muscle Oxidative Capacity Is a Better Predictor of Insulin Sensitivity than Lipid Status. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;88:5444-51.
38. Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S, Lebon V, Befroy D, Cline GW, et al. The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:797-802.
39. Tschritter O, Frietsche A, Thamer C, Happ M, Shirkavand F, Rahe S, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003;52:239-53.
40. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-99.
41. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002;51:314-17.
42. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, et al. Induction of adipocyte complemented-related protein of 30 kilodaltons by PPAR gamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002;143:998-1007.
43. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T,

- Matsuzawa Y, Makishima M, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptor. *Diabetes* 2003;53:1655-63.
44. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002;10:1-5.
45. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:561-64.
46. Youn BS, Yu KY, Park HJ, Nam SL, Min SS, Youn MY, et al. Plasma Resistin Concentrations Measured by Enzyme Linked Immunosorbent Assay Using a Newly Developed Monoclonal Antibody Are Elevated in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:150-56.
47. Engert JC, Vohl MC, Williams SM, Lepage P, Loredon Osti JC, Faith J, et al. 5' Flanking variants of resistin are associated with obesity. *Diabetes* 2002;51:1629-34.