

## 제2형 당뇨병 환자에서 Rosiglitazone의 치료 반응에 대한 예측인자로서 혈청 렙틴 농도의 유용성에 대한 평가

연세대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 의과대학 내분비 연구소<sup>1</sup>, 두뇌한국21 의과학사업단<sup>2</sup>

이재혁<sup>1</sup> · 김수경<sup>1</sup> · 허규연<sup>1</sup> · 최한석<sup>1</sup> · 정지영<sup>1</sup> · 심완섭<sup>1</sup> · 이현주<sup>1</sup> · 안철우<sup>1,2</sup>  
임승길<sup>1,2</sup> · 김경래<sup>1,2</sup> · 이현철<sup>1,2</sup> · 차봉수<sup>1,2</sup>

### Efficacy of Serum Leptin Level as an Indicator to Predict the Clinical Response of Rosiglitazone in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Jae Hyuk Lee<sup>1</sup>, Soo Kyung Kim<sup>1</sup>, Kyu Yeon Hur<sup>1</sup>, Han Seok Choi<sup>1</sup>,  
Ji Young Jung<sup>1</sup>, Wan Sub Shim<sup>1</sup>, Hyun Joo Lee<sup>1</sup>, Chul Woo Ahn<sup>1,2</sup>,  
Sung Kil Lim<sup>1,2</sup>, Kyung Rae Kim<sup>1,2</sup>, Hyun Chul Lee<sup>1,2</sup>, Bong Soo Cha<sup>1,2</sup>

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,  
Institute of Endocrinology, Yonsei University College of Medicine<sup>1</sup>,  
Brain Korea 21 Project for Medical Science<sup>2</sup>, Yonsei University, Seoul, Korea*

#### - Abstract -

**Background:** Leptin is a protein secreted by adipocytes that regulates food intake by acting on the hypothalamus and is correlated with body fat mass. Insulin resistance is also correlated with body fat mass and obesity. Rosiglitazone (RSG) is known as a highly selective and potent agonist for the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ). It improves glycemic control by improving insulin sensitivity in peripheral tissue. This study was performed to evaluate the antidiabetic and insulin sensitizing effects of RSG combination therapy and the efficacy of serum leptin level as an indicator to predict the clinical response of RSG in type 2 diabetic patients with oral agents such as metformin and/or sulfonylurea.

**Methods:** The study subjects were 140 type 2 diabetic patients (90 male, 50 female) who received a 12-week course of daily 4 mg RSG, in addition to the previous medications. The glucose level, indices of insulin resistance and metabolic parameters were measured. Serum leptin level was measured by radioimmunoassay before and after RSG treatment. Visceral fat and subcutaneous fat were measured by sonography.

---

접수일자: 2003년 8월 20일, 통과일자: 2003년 9월 30일, 책임저자: 차봉수, 연세대학교 의과대학 내과학교실

\* 본 연구는 연세대학교 두뇌한국21 의과학 사업단 산업체(한국GSK) 대응자금의 지원으로 수행되었음

**Results:** After 12 weeks of RSG treatment, FPG ( $12.6 \pm 28.1$  mg/dL),  $HOMA_{IR}$  ( $0.3 \pm 0.9$ ), serum fasting insulin ( $1.9 \pm 4.7$   $\mu$ U/mL), SBP and DBP had all decreased significantly, whereas body weight, BMI, waist circumference, WHR, body fat mass, and subcutaneous fat had all increased. Serum leptin level also tended to increase after RSG treatment, but without significance.  $\Delta FPG$  ( $\Delta$ =value after treatment-value before treatment) was inversely correlated with basal serum leptin level ( $r=-0.202$ ), basal  $HOMA_{IR}$  ( $r=-0.226$ ) and basal FPG ( $r=-0.565$ ). There was no correlation between  $\Delta FPG$  and basal BMI or serum insulin level. RSG treatment showed significant inverse correlation between serum leptin level and  $\Delta HOMA_{IR}$  ( $r=-0.416$ ),  $\Delta$  insulin ( $r=-0.365$ ) and  $\Delta HbA_{1c}$  ( $r=-0.189$ ). Serum leptin level was positively correlated with the subcutaneous fat amount ( $r=0.548$ ), basal BMI ( $r=0.521$ ), and basal  $HOMA_{IR}$  ( $r=0.343$ ).

**Conclusion:** These results showed that RSG treatment can improve not only hyperglycemia but also insulin resistance in type 2 diabetic patients. The serum leptin level at baseline can be used as an indicator to predict the clinical response of RSG treatment in type 2 diabetes patients (*J Kor Diabetes Assoc* 27:420~432, 2003).

**Key Words:** Leptin, Rosiglitazone, Type 2 Diabetes Mellitus

## 서 론

제2형 당뇨병은 인슐린저항성과 췌장 베타세포의 인슐린 분비 장애에 의해서 발병하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 그리고, 비만증이 인슐린 저항성의 선행요인이며, 당뇨병 발생의 위험인자라는 것이 잘 알려져 있지만 아직까지 비만증을 일으키는 에너지 불균형의 기전은 잘 밝혀져 있지 않다<sup>2,3)</sup>. 최근 들어 비만과 관련된 유전자로 agouti gene<sup>4)</sup>, fat gene<sup>5)</sup>, ob gene<sup>6)</sup> 등이 보고 되었는데 이중 염색체 6번에 위치하는 비만 유전자 (ob gene)와 그 단백질 산물인 렙틴 (leptin)의 발견은 비만의 병태생리를 이해하는데 많이 기여할 것으로 예상되었다<sup>7)</sup>.

렙틴은 지방세포의 비만유전자에 의해 생성되는 16-kDa 크기의 단백질로 체내 열량 과잉 상태에서 뇌의 시상하부에 작용하여 음식 섭취를 억제시키고 에너지 소비를 증가시켜 체지방의 조절을 통해 비만을 조절하는 기능을 한다<sup>8,9)</sup>. 최근 여러 연구들에 의하면 사람에게서 체지방량이 증가하면 혈중 렙틴의 농도가 증가

하여, 혈중 렙틴 농도가 체지방량을 나타내는 지표로 보고되어 왔다<sup>10~12)</sup>. 그러나 비만도가 유사하더라도 여자가 남자에 비해 혈중 렙틴 농도가 현저히 증가되어 있는데<sup>13~15)</sup> 이러한 성별에 따른 렙틴 농도의 차이는 여성이 남성보다 지방조직이 많기 때문이라고 추측할 수 있겠으나 정확한 원인기전은 아직 규명되어 있지 않다.

또한 비만증에서는 인슐린 저항성에 의해 고인슐린 혈증이 동반되는데 이러한 고인슐린혈증이 장기간 지속될 때 렙틴 농도에 영향을 줄 수 있다<sup>16~18)</sup>.

반면 thiazolidinedione (TZD)은 주로 지방세포에 풍부한 peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )라는 핵수용체에 결합하여 GLUT4 포도당 수용체의 합성을 증가시키고 지방세포의 분화를 촉진시키고 그로 인해 체지방량이 증가하는데 이 경우 인슐린 저항성과 관련된 내장지방보다는 피하지방의 증가가 주로 일어남으로서 인슐린 저항성을 개선시킨다고 알려져 있다<sup>19)</sup>.

이러한 TZD 효과에 대한 여러 연구에서 TZD계 약

물의 반응도에 영향을 주는 여러 인자들에 대한 보고가 있었는데, Suter 등<sup>20)</sup>의 연구, Kumar 등<sup>21)</sup>이나 Valiquett 등<sup>22)</sup>의 연구에서 보면 적절한 혈청 인슐린 농도가 유지될 때 TZD의 인슐린 저항성 개선 효과가 있다고 주장하였고, Kuzuya 등<sup>23)</sup>은 troglitazone을 단독투여한 후에 시행한 연구에서 반응군은 여성과 고령의 비율이 높았고, 공복 혈당과 체질량 지수가 높은 경우가 많았고, 공복 혈청 인슐린과 C-펩타이드 농도가 높은 경우가 많았다고 보고하였다. 그리고, 김 등<sup>24)</sup>은 인슐린 저항성을 가진 제2형 당뇨병 환자에서 rosiglitazone (RSG)을 투여하여 75%에서 혈당강하 효과가 있었는데, 여성의 경우, 공복 혈청 인슐린 농도가 높은 경우, HOMA<sub>IR</sub> (Homeostasis model assessment of insulin resistance)이 높은 경우, 공복 혈청 C-펩타이드 농도와 HOMA<sub>β-cell function</sub> (Homeostasis model assessment of β cell function)이 비교적 높은 경우에 효과가 있었다. 즉 인슐린 저항성이 심하면서 상대적으로 인슐린 분비능이 유지되고 있는 경우에 RSG의 효과가 더 좋음을 보고하였고, 반응군에서 체질량지수, 허리 둘레가 높은 경향을 보이고, 허리-엉덩이 둘레비가 더 큰 경향을 보인다고 보고하였다. 이는 비만, 특히 복부 비만이 있는 경우에 RSG의 효과가 더 좋을 수 있음을 시사한다. 따라서 저자 등은 체질량지수 및 체지방량과 유의한 양의 상관관계를 보이는 공복 혈청 랩틴 농도가 RSG의 반응도와 관련성을 보일 것이라는 가설을 규명하고자 하였다.

본 연구의 목적은 첫째, 제2형 당뇨병 환자에서 RSG 투여전과 투여후에 생화학적 지표 및 인슐린 저항성의 지표를 비교 분석하였고, 둘째, 혈청 랩틴 농도에 영향을 미치는 인자에 대해 알아보하고자 하였다. 셋째, RSG 투여전 혈청 랩틴 농도와 RSG의 반응정도 사이의 관계를 분석하여 RSG의 치료반응에 대한 예측인자로서 혈청 랩틴 농도의 유용성을 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2002년 7월부터 2003년 1월까지 당뇨병 센터 외래

에 내원했거나 입원한 제2형 당뇨병 환자 중 sulfonylurea 또는 metformin 등의 경구 혈당강하제를 투여중인 140명 (남자 90명, 여자 50명)의 환자를 대상으로 하였다. 대상환자들을 기존 투여 약제로 분류해 보면 26명은 sulfonylurea (glimepiride or gliclazide)를 투여 받았고, 70명은 metformin을 투여 받았으며, 44명은 meformin과 sulfonylurea (glimepiride or gliclazide)를 병용 투여하였다. 공복 혈청 C-펩타이드 농도가 1.0 ng/mL 이상인 환자들을 대상으로 하였고 인슐린을 사용하고 있는 환자는 제외하였다.

비만도는 체질량지수로 평가하였으며, 복부비만은 허리둘레 및 허리-엉덩이 둘레비로 평가하였다.

### 2. 방법

대상 환자에서 기존약제에 RSG를 1일 4 mg씩 12주간 병용투여 하였으며 투여 전과 투여 후에 공복 및 식후 2시간 혈당 (glucose oxidase 법), 당화혈색소 (high pressure liquid chromatography)를 측정하였다. 투여전과 투여후 혈당 및 당화혈색소의 변화를 비교하여 RSG의 치료 효과를 분석하였다. 투여전과 투여후 혈중 총콜레스테롤 (calorimetry법), 중성지방 (calorimetry법), 고밀도지단백-콜레스테롤 (calorimetry법)을 측정하였고, 저밀도 지단백-콜레스테롤 농도는 [총콜레스테롤 고밀도지단백-콜레스테롤 중성지방] 식을 이용하여 계산하였다. 인슐린 저항성의 지표로 공복 혈청 인슐린 농도 (RIABEAD II kit, Abbott, Japan), 수축기 및 이완기 혈압, 비만도를 측정하였으며, HOMA법을 이용하여 인슐린 저항성의 지표인 HOMA<sub>IR</sub> [Homeostasis model assessment of insulin resistance, 공복 인슐린 (uU/mL) × 공복 혈당 (mmol/L) / 22.5]을 계산하여 투여전과 투여후의 혈청 지질농도의 변화 및 인슐린 저항성에 대한 RSG의 치료 효과를 분석하였다. RSG 투여후 공복 인슐린, 및 HOMA<sub>IR</sub>은 전체 140명 대상 환자 중 70명에서 측정되었다. 대상 환자에 있어서 성별, 나이, 체지방량, 내장지방, 피하지방, 몸무게, 허리둘레, 허리-엉덩이 둘레비, 체질량지수, 체지방 변화, 내장지방 변화, 피하지방 변화, 공복 혈당, 공복 혈청 인슐린 농도 등과 혈청 랩틴 농도와의 관계를 분석하였다. 체지방량은 In Body Scale (In

**Table 1.** Clinical and Biochemical Characteristics of Study Subjects

	male (n=90)	female (n=50)	p value
Age	53±10	55±8	NS
DM duration (yrs)	4.2±4.4	5.3±4.0	NS
Weight (kg)	71.4±8.8	61.6±9.0	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.9±2.6	25.7±3.3	NS
Waist (cm)	88±6	86±9	NS
WHR	0.92±0.05	0.91±0.05	NS
FPG (mg/dL)	143±34	139±39	NS
PP2hrG (mg/dL)	215±72	215±79	NS
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.5±1.3	7.4±1.2	NS
Fasting Insulin (μU/mL)	7.1±4.1	8.1±5.6	NS
Fasting C-peptide (ng/mL)	1.8±0.6	1.7±0.7	NS
T-cholesterol (mg/dL)	181±33	182±28	NS
HDL-cholesterol (mg/dL)	45±10	46±11	NS
LDL-cholesterol (mg/dL)	98±102	102±27	NS
Triglyceride (mg/dL)	188±125	168±99	NS
SBP (mmHg)	129±17	138±19	0.019
DBP (mmHg)	82±11	84±10	NS
Body Fat (%)	26.4±4.7	31.6±6.2	<0.001
SQ fat (mm)	19.3±6.3	27.2±8.2	<0.001
IA fat (mm)	57.4±16.7	47.0±14.5	<0.001
HOMA <sub>IR</sub>	2.5±1.6	2.7±1.9	NS
Leptin (ng/mL)	3.4±1.3	8.0±5.3	<0.001

Data are means±SD. WHR: waist-hip ratio, FPG: fasting plasma glucose, PP2hrG: postprandial 2hour glucose, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HOMA<sub>IR</sub> = fasting insulin(uU/mL) × FPG (mmol/L) / 22.5  
 SQ fat: subcutaneous fat length measured by sonography.  
 IA fat: intraabdominal fat length measured by sonography.

Body 2.0, Body composition analyzer, Biospace Co, Korea)을 이용하여 측정하였고, 내장지방과 피하지방은 고해상도 B-mode 초음파기 (Medicine SA9900, Korea)의 3.5MHz 타원형 탐촉자를 이용하여 최대호기 상태에서 제대 1 cm위에서 동일 검사자에 의해 측정하였다. 복벽 피하지방 조직 길이는 정지상에서 피부에서 백선 (linea alba)까지의 거리를 측정하였고, 복강내 내장 지방은 복막에서 복강내 대동맥벽 전면까지의 길이로 측정하였다<sup>24~26)</sup>.

공복 혈청 렙틴 농도는 방사면역법 (RIA kit, Linco Research, St.Louis, MO)을 이용하여 측정하였다. 투

여전과 투여후의 공복 및 식후 2시간 혈당변화, 당화혈색소 변화, 공복 혈청 인슐린 농도변화를 측정하였고, HOMA<sub>IR</sub>값 및 그 변화 정도를 측정하였다. 초음파로 측정한 피하 및 내장지방 두께와 각각의 변화 정도, 그 밖의 생화학적 지표들의 측정값 및 그들의 변화 정도와 공복 혈청 렙틴 농도사이의 관련성에 대해 분석하였다.

### 3. 통계처리 및 분석

모든 자료의 통계처리는 통계프로그램 SPSS (window release 11.0) package를 이용하였으며, 통계값은 평균±표준편차 또는 전체에 대한 백분율로 표현

**Table 2.** Changes in Metabolic Parameters after RSG Treatment (n=140)

	Baseline	After treatment	p value
Weight (kg)	68.4±9.9	71.1±14.8	0.008
Waist (cm)	87.8±7.3	88.9±7.3	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.1±2.8	26.1±5.3	0.008
WHR	0.91±0.05	0.93±0.05	0.003
FPG (mg/dL)	142±36	129±31	<0.001
PP2hrG (mg/dL)	216±75	186±63	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.5±1.2	7.2±1.0	NS
Fasting insulin (μU/mL)	7.4±4.7	5.9±3.6	0.002
Fasting C-peptide (ng/mL)	1.8±0.6	1.5±0.6	<0.001
SBP (mmHg)	132±19	125±17	<0.001
DBP (mmHg)	82±11	80±10	0.012
T.Cholesterol (mg/dL)	181±31	199±39	<0.001
HDL-Cholesterol (mg/dL)	45±11	47±12	0.023
LDL-Cholesterol (mg/dL)	99±29	114±33	<0.001
TG (mg/dL)	181±118	185±123	NS
HOMA <sub>IR</sub>	2.62±1.92	1.87±1.15	<0.001
Leptin (ng/mL)	5.02±3.9	5.4±5.6	NS
Body fat (%)	28.0±5.9	28.7±6.0	0.006
SQ fat (mm)	22.4±8.3	25.5±10.2	<0.001
IA fat (mm)	54.3±16.6	52.2±20.9	NS

Data are means±SD. WHR: waist-hip ratio, BMI: body mass index, FPG: fasting plasma glucose, PP2hrG: postprandial 2hour glucose, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HOMA<sub>IR</sub>=fasting insulin (uU/mL) × FPG (mmol/L) / 22.5

SQ fat: subcutaneous fat length measured by sonography.

IA fat: intraabdominal fat length measured by sonography.

하였다. RSG 투여전과 투여후의 임상적 지표 비교 및 각 지표들과 투여전 공복 혈청 렙틴 농도사이의 관계 분석에는 paired t-test, Pearsons correlation analysis 를 사용하였고, 렙틴 농도와 각 인자와의 상관성 분석에 다중회귀분석을 실시하였다. p value가 0.05 미만인 경우를 유의한 차이가 있다고 평가하였다.

## 결 과

### 1. 연구 대상 환자군의 임상적 특성

대상환자는 140명(남자 90명, 여자 50명)이었다.

대상 환자들에 있어 남녀간에 허리둘레, 체질량지수, 공복 및 식후 2시간 혈당, 당화 혈색소, 공복 혈청 인슐린농도, 혈청 지질농도, 이완기 혈압, HOMA<sub>IR</sub>는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 체지방량(%), RSG투여전 공복 혈청 렙틴 농도, 수축기 혈압, 피하지방량은 여성에서 높은 값을 보였다. 그리고, 체중 및 내장지방량은 남성에서 높은 값을 보였다(Table 1).

대상 환자들은 RSG투여에 따른 간기능 저하, 부종 등의 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

**Table 3.** Correlation between  $\Delta$ FPG and Serum Leptin, Metabolic Parameters

	$\Delta$ FPG					
	Total (n=140)		Male (n=90)		Female (n=50)	
	r	p	r	p	r	p
FPG	-0.505	<0.001	-0.602	<0.001	-0.575	<0.001
Insulin	-0.049	NS	0.004	NS	-0.103	NS
HOMA <sub>IR</sub>	-0.226	0.012	-0.149	NS	-0.382	0.011
$\Delta$ HOMA <sub>IR</sub>	0.217	NS	0.126	NS	0.339	NS
Leptin	-0.202	0.025	-0.273	0.014	-0.148	NS
BMI	-0.107	NS	-0.141	NS	-0.90	NS

FPG: fasting plasma glucose,  $\Delta$ =투여후 값-투여전 값.

HOMA<sub>IR</sub>=fasting insulin (uU/ml)  $\times$  FPG (mmol/l)/22.5

BMI: body mass index

**Table 4.** Multiple Regression Analysis between  $\Delta$ FPG,  $\Delta$ HbA<sub>1c</sub> and Metabolic, Laboratory Parameters

	$\Delta$ FPG		$\Delta$ HbA <sub>1c</sub>	
	$\beta$ value	p value	$\beta$ value	p value
Weight	0.126	NS	-1.343	NS
SQ fat	0.074	NS	0.614	NS
IA fat	0.052	NS	-.505	NS
Leptin	-0.227	0.007	-0.505	0.026
FPG	-0.685	<0.001	-2.255	0.021

$\Delta$ =투여후 값-투여전 값.

SQ fat: subcutaneous fat length measured by sonography.

IA fat: intraabdominal fat length measured by sonography.

## 2. Rosiglitazone 병용투여에 따른 혈당 조절정도의 변화

치료전 후 공복 혈당은  $142 \pm 36$  mg/dL에서  $129 \pm 31$  mg/dL로, 식후 2시간 혈당은  $216 \pm 75$  mg/dL에서  $186 \pm 63$  mg/dL로 유의한 감소를 보였으나 (각각  $p < 0.001$ ), 당화 혈색소는  $7.5 \pm 1.2\%$ 에서  $7.2 \pm 1.0\%$ 로 유의한 감소를 보이지 않았다 (Table 2).

## 3. Rosiglitazone 병용투여에 따른 혈청 지질농도 및 인슐린 저항성 지표의 변화

치료에 따라 혈청 총콜레스테롤, 고밀도지단백-콜

레스테롤, 저밀도지단백-콜레스테롤은 유의하게 증가하였으나, 중성지방은 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

공복 혈청 인슐린 농도는  $7.4 \pm 4.7$   $\mu$ U/mL에서  $5.9 \pm 3.6$   $\mu$ U/mL으로 감소하였으며, 수축기 및 이완기 혈압은 각각  $132 \pm 19$  mmHg에서  $125 \pm 17$  mmHg,  $82 \pm 11$  mmHg에서  $80 \pm 10$  mmHg로 감소하였다. 체중은  $68.4 \pm 9.9$  kg에서  $71.1 \pm 14.8$  kg로 증가하였고, 체질량지수는  $25.1 \pm 2.8$  kg/m<sup>2</sup>에서  $26.1 \pm 5.3$  kg/m<sup>2</sup>으로 유의한 증가를 보였다. 허리둘레는  $87.8 \pm 7.3$  cm에서  $88.9 \pm 7.3$  cm로, 허리-엉덩이 둘레비도  $0.91 \pm 0.05$ 에

**Table 5.** Correlation between Fasting Plasma Leptin before RSG Treatment and Metabolic Parameters before RSG Treatment

	Fasting plasma leptin					
	Total (n=140)		Male (n=90)		Female (n=50)	
	r	p	r	p	r	p
FPG	-0.058	NS	0.133	NS	-0.104	NS
Insulin	0.395	<0.001	0.347	0.003	0.461	0.003
HOMA <sub>IR</sub>	0.343	<0.001	0.405	<0.001	0.394	<0.013
$\Delta$ HOMA <sub>IR</sub>	-0.416	0.001	-0.348	0.041	-0.352	NS
$\Delta$ FPG	-0.202	0.025	-0.273	0.014	-0.148	NS
$\Delta$ Insulin	-0.365	0.004	-0.199	NS	-0.318	NS
SQ fat	0.548	<0.001	0.231	0.045	0.490	0.001
IA fat	0.102	NS	0.423	<0.001	0.490	0.001
Weight	0.140	NS	0.499	<0.001	0.670	<0.001
Waist	0.418	<0.001	0.490	<0.001	0.703	<0.001
BMI	0.521	<0.001	0.506	<0.001	0.704	<0.001

FPG: fasting plasma glucose,  $\Delta$ =투여후 값-투여전 값.

HOMA<sub>IR</sub>=fasting insulin(uU/ml) x FPG (mmol/l)/22.5, BMI: body mass index

SQ fat: subcutaneous fat length measured by sonography.

IA fat: intraabdominal fat length measured by sonography.

**Table 6.** Multiple Regression Analysis between the Plasma Leptin Level and Metabolic Parameters

	Fasting plasma leptin	
	$\beta$ value	p value
Sex	0.499	< 0.001
Waist	0.313	< 0.001
Weight	0.081	NS
SQ fat	0.283	<0.001
IA fat	0.047	NS

SQ fat: subcutaneous fat length measured by sonography

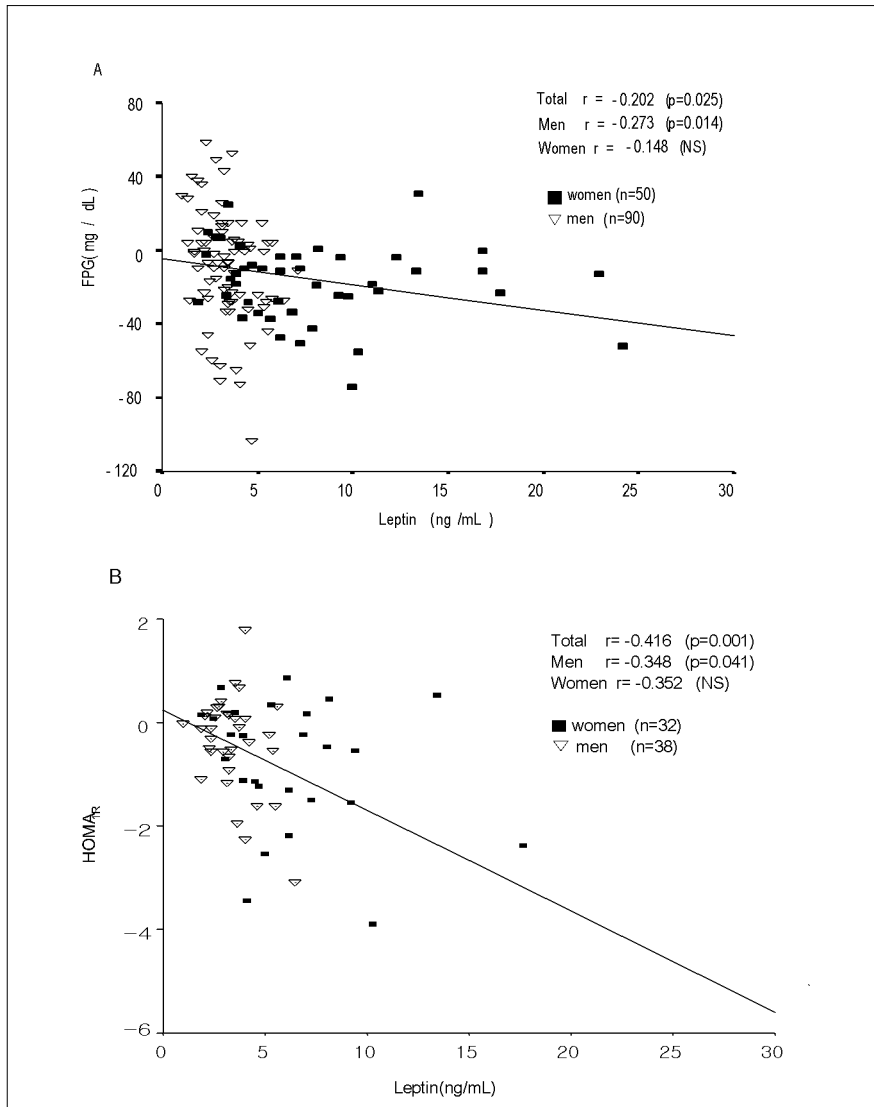
IA fat: intraabdominal fat length measured by sonography

서  $0.93 \pm 0.05$ 로 유의하게 증가하였다. 체지방과 피하지방도 유의한 증가 소견을 보였다. HOMA<sub>IR</sub>은  $2.62 \pm 1.92$ 에서  $1.87 \pm 1.15$ 로 유의하게 감소됨이 관찰되었

다. 렙틴은 RSG 투여로 증가하는 경향을 보이나, 유의한 차이는 없었다(Table 2).

#### 4. Rosiglitazone 투여전 혈청 렙틴 농도와 투여전후 혈당변화를 포함한 생화학적 지표 변화와의 관계분석

RSG투여전 후의  $\Delta$ FPG (= 투여후 FPG 투여전 FPG)는  $\Delta$ HOMA<sub>IR</sub> (= 투여후 HOMA<sub>IR</sub> 투여전 HOMA<sub>IR</sub>)과 연관성을 보이는 경향이 있으나( $r=0.217$ ), 통계적인 유의성은 없었다. 그러나  $\Delta$ FPG는 투여전의 렙틴 농도( $r=-0.202$ ,  $p=0.025$ ) (Fig. 1A), 투여전의 HOMA<sub>IR</sub> ( $r=-0.226$ ,  $p=0.012$ ), 투여전의 공복 혈당( $r=-0.505$ ,  $p<0.001$ )과 유의한 음의 상관관계를 보였다(Table 3). 한편  $\Delta$ FPG는 투여전 체질량지수, 공복 혈청 인슐린 농도, 공복 혈청 C-펩타이드 농도와는 관련성이 없었다. 투여전 혈청 렙틴 농도는  $\Delta$ HOMA<sub>IR</sub>, ( $r=-0.416$ ,  $p=0.01$ ),  $\Delta$ insulin ( $r=-0.365$ ,  $p=0.004$ )과 유의한 음의 상관관계를 보였다. 또한 복부초음파로 측정된 피하지



**Fig. 1.** (A) Correlation between serum leptin level at baseline and  $\Delta$ FPG [(FPG after treatment)-(FPG before treatment, mg/dL)].  
 (B) Correlation between serum leptin level at baseline and  $\Delta$ HOMA<sub>IR</sub> [(HOMA<sub>IR</sub> after treatment)-(HOMA<sub>IR</sub> before treatment)] .

방( $r=0.548$ ,  $p<0.001$ ) 및 체질량지수( $r=0.521$ ,  $p<0.001$ ), 투여전 HOMA<sub>IR</sub> ( $r=0.343$ ,  $p<0.001$ )과는 양의 상관관계를 보였다(Table 5, Fig. 1B).

한편,  $\Delta$ FPG 및 혈청 렙틴 농도와 연관되어 있는 인자들에 대한 다중회귀분석에서  $\Delta$ FPG에 있어서는

투여전 공복 혈청 렙틴 농도와 투여전 공복 혈당만이 관련성이 있었으며 (Table 4), RSG 투여전 공복 혈청 렙틴 농도에 있어서는 성별, 허리둘레, 피하지방 두께만이 관련성이 있는 것으로 나타났다(Table 6).

## 고 찰

본 연구를 통해 제2형 당뇨병 환자에게 12주간 RSG 투여 후에 혈당강하뿐만 아니라 인슐린저항성도 개선됨을 알 수 있었고, 체질량지수, 허리둘레 및 피하 지방과 상관성을 보이는 혈청 렙틴 농도가 RSG의 치료반응의 예측인자로서의 의미를 가진다는 것을 알 수 있었다.

최근 TZD계열의 약물이 개발되면서 인슐린 저항성의 개념이 새롭게 부각되었다. TZD는 골격근, 지방조직에 직접적인 작용을 하여 당흡수를 증가시키며 간에서의 당신생 및 당배출을 감소시키는데 이것을 다시 분자 생물학적 관점에서 보면, TZD가 지방세포에 풍부한 PPAR $\gamma$  핵수용체에 작용하여 지방세포 분화를 활성화하여 인슐린저항성을 개선시키는 것으로 알려져 있다.<sup>20,28~31)</sup>

TZD계 약물에 대한 연구를 보면, Raskin 등<sup>32)</sup>은 제2형 당뇨병 환자에서 RSG 8 mg을 8주간 투여하였을 때 공복 및 식후 혈당, 공복 혈청 C-펩타이드, 인슐린, 유리 지방산 등의 농도가 의미 있게 감소함으로써 RSG 단독투여로도 혈당조절에 효과적이라고 보고하였다.

또한 Fonesca 등<sup>30)</sup>은 제2형 당뇨병 환자에서 metformin 단독 투여시보다 RSG 병용 투여한 경우 공복 혈당 및 인슐린저항성, 베타 세포의 기능이 더욱 개선되었음을 보고한 바 있다.

제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 본 연구에서 RSG 4 mg을 12주간 병용 투여한 결과, 여러 보고에서와 같이 공복 및 식후 2시간혈당, 공복 혈청 인슐린 농도는 의미 있게 감소하였다. 하지만, 당화혈색소는 유의성을 띄는 차이를 보이지 않았는데, 이는 대상 환자들의 기저 평균 당화혈색소가  $7.5 \pm 1.2\%$ 로 비교적 혈당 조절이 잘되고 있던 상태였고, 기존의 보고와는 달리 RSG를 4 mg/일로 적은 양을 사용하였기 때문으로 생각한다.

TZD계열 약물의 반응도는 체질량지수가 높고, 공복 혈청 인슐린 농도가 높은, 인슐린 저항성이 큰 제2형 당뇨병 환자에서 효과적이라고 알려져 있다. Kuzuya 등<sup>23)</sup>은 troglitazone을 단독투여한 후 반응군

에서 여성과 고령의 비율이 높았고, 공복혈당과 체질량지수가 높은 경우가 많았으며, 공복 혈청 인슐린과 C-펩타이드 농도가 높은 경우가 많았다고 보고하였다. 따라서, TZD계열 약물의 임상적 효과와 환자의 비만도, 즉 인슐린 저항성과의 상관 관계를 추측해 볼 수 있다. 한편 본 연구에서는  $\Delta$ FPG와 투여전 체질량지수와 관련성을 발견할 수 없었지만, 투여전 HOMA<sub>IR</sub> 값과 유의한 관련성을 보였고, 투여전 혈청 렙틴 농도와 유의한 상관관계를 보였다. 반면,  $\Delta$ HOMA<sub>IR</sub>은 투여전 체질량지수와 혈청 렙틴 농도와 유의한 상관관계를 보였다. 따라서 본 연구를 통해 RSG의 임상적 효과는 환자의 비만도, 즉 인슐린 저항성 지표와 유의한 연관성을 가진다는 사실을 다시 한번 확인할 수 있었다.

렙틴은 지방세포의 비만 유전자에 의해 생성되는 단백질로 뇌의 시상하부에 작용하여 neuropeptide Y의 분비를 억제하고, 그로 인해 음식섭취를 억제시키고, 에너지 소비를 증가시켜 비만을 조절하는 기능을 한다고 알려져 있다.<sup>8,9)</sup> 최근 여러 연구들에 의하면 렙틴이 체지방량과 밀접한 연관관계가 있음이 증명되었으며, 체지방량이 증가하면 사람에서 혈청 렙틴의 농도가 증가하여, 혈청 렙틴 농도가 체지방량을 반영하는 지표로 보고되어 왔다<sup>10~12)</sup>. 하지만 체지방 분포에 따른 관련성에 대해서는 서로 다른 보고들이 있는데, Zheung 등<sup>33)</sup>, Masuzaki 등<sup>34)</sup>은 피하지방과 비교해 볼 때 신장 주위, 자궁 주위의 지방조직에서 ob mRNA 농도가 높음을 보고하여 내장비만과 렙틴 농도와의 관계를 설명하였고, Ramachandaran 등<sup>35)</sup>은 아시아 인디언을 대상으로 한 연구에서 렙틴 농도는 피하지방과 관련이 있다고 보고하였으나, Ronnema 등<sup>36)</sup>은 스위스인을 대상으로 한 연구에서 내장지방이 렙틴 농도와 관련이 있음을 보고 한 바 있다.

본 연구에서는 복부 초음파로 피하지방과 내장지방을 측정한 결과, 전체 대상 환자에 대해서는 혈청 렙틴 농도가 피하지방과 유의한 상관성을 보였다. 하지만 남녀 성별로 나누어서 살펴보면 남녀 각각에서 내장지방, 피하지방 모두와 유의한 상관성을 보이고, 특히 여성에서는 내장지방과 더 큰 상관성을 보인다. 복부 초음파가 시술자에 따라 결과의 편차가 나타날 수 있으므로 이러한 편차를 줄이기 위해 본 연구에서는 한사

람의 시술자가 검사를 시행하였고, 검사자내 측정오차가 3.5%이었으며, 김 등<sup>37)</sup>이 복강내 지방분포를 측정하는데 있어 복부 초음파를 이용한 검사가 컴퓨터단층촬영에 의한 검사와 비슷한 유용성을 가진다고 보고함에 등을 고려할 때 복부지방 분포의 측정은 적절하였다고 생각한다.

혈청 렙틴 농도는 남성보다 여성에서 더 높은 값을 가지는 것으로 알려져 있는데, 본 연구에서도 남성과 여성으로 나누어 살펴본 결과 투여전 혈청 렙틴 농도에 있어서는 여성 ( $8.0 \pm 5.3$  ng/mL)이 남성 ( $3.4 \pm 1.3$  ng/mL)보다 높은 값을 보였고, 혈청 렙틴 농도와  $\Delta$ FPG,  $\Delta$ HOMA<sub>IR</sub>과의 관계에 있어서는 남성에서 여성보다 더 뚜렷한 상관성을 보였다. 이와 같이 여성에서 혈청 렙틴 농도가 높은 원인에 대해서는 여러 보고가 있는데 심<sup>7)</sup> 등은 같은 체질량지수에서 여자가 남자보다 지방조직이 많기 때문이라고 설명하였으며, Machinal 등<sup>38)</sup>은 동물실험을 통해 거세한 쥐에서 ob gene mRNA 농도가 2배 이상 증가하며 난소를 제거한 후 ob gene mRNA 농도가 25% 감소함을 보여 여성 호르몬이 렙틴 농도와 연관이 있다고 보고한 바 있다. 본 연구에서도 체지방과 독립적으로 여성에서 렙틴 농도가 높아 성호르몬 등 다른 요인이 렙틴 농도에 영향을 줄 수 있음을 시사하였다.

한편, RSG투여는 여러 가지 인슐린 저항성 지표의 향상을 보여 주지만 혈청 렙틴 농도를 유의 있게 변화시키지는 못했다.

비만증, 체지방량 증가가 인슐린 저항성의 선행요인이며, RSG는 인슐린저항성을 개선시키므로 인슐린 저항성 지표들이 큰 경우에 임상적 효과가 크다는 보고들이 있고<sup>24)</sup>, 이와 함께 혈청 렙틴 농도 또한 비만도, 체지방량과 상관관계를 보인다는 사실로 볼 때, 혈청 렙틴 농도가 RSG투여시에 반응정도를 예측하는 유용한 인자가 될 수 있다고 생각한다. 본 연구에서 RSG 투여전 혈청 렙틴 농도가 RSG의 임상적 효과를 반영하는  $\Delta$ FPG,  $\Delta$ HOMA<sub>IR</sub>,  $\Delta$ HbA<sub>1c</sub> 농도와 양의 상관관계를 보였다. 이로 볼 때 혈청 렙틴 농도가 RSG치료에 있어서 반응정도의 예측인자로서 의미를 가진다고 생각한다. 즉 투여전에 혈청 렙틴 농도가 높을수록 RSG 투여에 대한 반응이 좋을 것이라고 추측할 수

있다.

결론적으로 12주간 RSG를 투여하였을 경우 혈당강화 효과뿐만 아니라, 인슐린 저항성 지표들도 개선되었으며, RSG의 혈당강화 효과를 예측하는 인자로서 렙틴이 연관성을 가지고 있었다. 향후 PPAR $\gamma$  agonist와 렙틴을 포함한 adipocytokines 등의 관련성에 관한 더 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

## 요 약

**연구배경:** 렙틴(leptin)은 뇌의 시상하부에 작용하여 체지방의 조절을 통해 비만을 조절하는 기능을 한다. 렙틴과 체지방과의 상관관계 및 인슐린저항성과 체지방과의 관련성이 여러 차례 보고되었다. 한편, 경구 당뇨병 치료제인 rosiglitazone (RSG)은 인슐린저항성을 개선시키는 새로운 약제로서 골격근내 인슐린저항성이 개선된다고 알려져 있다. 본 연구는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 RSG 병용투여를 통해 혈당 조절 정도와 인슐린 저항성 개선 정도를 평가하고 혈청 렙틴 농도와 RSG의 반응을 반영하는 지표 사이의 관계를 분석하여 RSG의 치료 반응에 대한 예측인자로서의 혈청 렙틴 농도의 유용성을 평가하고자 한다.

**방법:** 제2형 당뇨병 환자중 sulfonylurea 또는 metformin 등의 경구 혈당강화제를 투여중인 140명(남자 90명, 여자 50명)의 환자를 대상으로 하여 RSG를 기존약제와 병용 투여하면서 혈당 조절 지표와 인슐린 저항성 지표를 측정하였으며, 투여전후 혈청 렙틴 농도를 방사면역법으로 측정하였고, 복부초음파로 복부의 피하지방 및 내장지방을 측정하였다.

**결과:** 12주간 RSG 4 mg씩 매일 기존 약제와 병용 투여후 공복혈당은  $12.6 \pm 28.1$  mg/dL 감소하였다 ( $p < 0.001$ ). 공복 혈청 인슐린농도는  $1.85 \pm 4.71$   $\mu$ U/mL 감소하였으며 ( $p=0.002$ ), 수축기 및 이완기 혈압도 각각 유의하게 감소하였다(각각  $p < 0.001$ ,  $p=0.012$ ). 체중은 증가하였고( $p=0.008$ ), 체질량지수도 유의한 증가를 보였다. 허리둘레( $p < 0.001$ )와 허리-엉덩이 둘레비( $p=0.003$ )도 각각 유의하게 증가하였으며, 체지방량과 피하지방량도 유의한 증가 소견을 보였다. HOMA<sub>IR</sub>은  $0.31 \pm 0.98$ 의 유의한 감소가 관찰되었다. 한편, 혈청 렙틴 농

도는 증가하는 경향을 보이나 유의한 차이는 없었다.  $\Delta$ FPG (= 투여 후 FPG - 투여전 FPG)는 투여전 혈청 렙틴 농도 ( $r=-0.202$ ,  $p=0.025$ ), 투여전 HOMA<sub>IR</sub> ( $r=-0.226$ ,  $p=0.012$ ), 투여전 공복 혈당 ( $r=-0.565$ ,  $p<0.001$ )과 유의한 음의 상관관계를 보였다. 한편,  $\Delta$ FPG는 투여전 체질량지수, 공복 혈청 인슐린 농도와는 관련성이 없었다. 투여전 혈청 렙틴 농도는  $\Delta$ HOMA<sub>IR</sub> ( $r=-0.416$ ,  $p=0.01$ ),  $\Delta$ insulin ( $r=-0.365$ ,  $p=0.004$ )과 유의한 음의 상관관계를 보였다. 그리고 복부초음파로 측정된 피하지방의 두께 ( $r=0.548$ ,  $p<0.001$ ) 및 체질량지수 ( $r=0.521$ ,  $p<0.001$ ), 투여전 HOMA<sub>IR</sub> ( $r=0.343$ ,  $p<0.001$ )과는 양의 상관관계를 보였다.

**결론:** 이상의 연구 결과로 제2형 당뇨병 환자에서 RSG 병용투여 후 혈당강화 효과뿐만 아니라, 인슐린 저항성 지표들의 호전을 기대할 수 있으며, RSG의 다양한 임상적 효과의 정도를 예측하는데 있어서 투여전 혈청 렙틴 농도가 관련성을 가질 수 있다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. DeFeronzo RA: *Pathogenesis of type 2 diabetes: Metabolic and molecular complications for identifying diabetes genes. Diabet Rev 5: 177-269, 1997*
2. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Panahloo A, Goodrick S, Coopack SW, Yudkin JS: *Relationships between plasma leptin and insulin concentrations, but not insulin resistance, in non-insulin dependent(type 2) diabetes mellitus. Diabetic Med 14:376-380, 1997*
3. 오은영, 정운재, 최운호, 정재훈, 민용기, 이명식: 제2형 당뇨병 환자에서의 혈청 렙틴 농도 당뇨병 22:531-537, 1998
4. Miller MW, Duhl DMJ, Vrieling H, Coedes SP: *Cloning of the mouse agouti gene predicts a secreted protein ubiquitously expressed in mice carrying the lethal yellow mutation. Genes Dev 7:454-467, 1993*
5. Naggert JK, Fricker LD, Valamov BJ: *Hyper-*

*proinsulinemia in obese fat/fat mice associated with carboxypeptidase E mutation which reduces enzyme activity. Nat Genet 10:135-142, 1995*

6. Leopold L, Friedman JM, Zang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M: *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372:425-432, 1994*
7. 심대중, 김상훈, 김신연, 최윤상, 정을순, 이화영: 한국인의 인슐린비의존형 당뇨병과 정상 대조군간의 leptin 농도 차이. 대한내분비학회지 8:102-108, 1999
8. Caro JF, Shina MK, Kolaczynski JW, Zhang P, Considine RV: *Leptin; The tale of an obesity gene. Diabetes 45:1455-1462, 1996*
9. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K: *Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. J Biol Chem 270:277728-277733, 1995*
10. Hassink SG, Sheslow DV, De Lancey E: *Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. Pediatrics 98:201-203, 1996*
11. Considine RV, Shina MK, Heiman ML: *Serum immunoreactive leptin concentration in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 334: 292-295, 1996*
12. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M: *Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by obese gene. Science 269:543-546, 1995*
13. Hickey MS, Israel RG, Gardiner SN, Considine RV, Cammon MR, Tyndall GL: *Gender differences in serum leptin levels in humans. Bio Chem Mol Med 59:1-6, 1996*
14. Vettor R, Pergola GD, Englaro P, Laudaddio E, Giorgino F, Blum WF: *Gender differences in serum leptin in obese people: relationships with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity. Eur J Clin Invest 27:1016-1024, 1997*
15. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Frolich M,

- Meinders E, Gooren LJ: *Reversal of the sex difference in serum leptin levels upon cross-sexual hormone administration in transsexuals. J Clin Endocrinol Metab* 82:3267-3270, 1997
16. Boden G, Chen X, Kolaczynski JW, Polasky M: *Effects of prolonged hyper-insulinemia on serum leptin in normal human subject. J Clin Invest* 100:1107-13, 1997
17. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G: *Acute and chronic effect of insulin on leptin production in human; Studies in vivo and in vitro. Diabetes* 45:699-701, 1996
18. Haffner SM, Stern MP, Miettinen H, Wei M, Gingerich RL: *Leptin concentrations in diabetic and nondiabetic Mexican-Americans. Diabetes* 45:822-824, 1996
19. David G, Gary J, Graham J, Nigel P, Jackie C: *Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients. Obes Res* 10:1008-1015, 2002
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* 15:193-203, 1992
21. Kumar S, Boulton AJM, Beck-Nielsen H, Berthezene F, Muggeo M, Persson B: *Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. Diabetologia* 39:701-709, 1996
22. Valquett T, Blagtas C, Whitcomb R, Arbor A: *Troglitazone dose response study in patients with NIDDM. Diabetes* 44(Suppl. 1):109A, 1995
23. Kuzuya T, Kosaka K, Akanuma Y, Shigeta Y: *Baseline factors affecting the efficacy of troglitazone on plasma glucose in Japanese patients with NIDDM. Diabetes Res Clin Pract* 41: 121-129, 1998
24. 김유미, 김대중, 강은석, 김혜진, 차봉수, 이현철, 허갑범: 인슐린 저항성이 있는 제2형 당뇨병 환자에서 Rosiglitazone의 치료 효과 및 반응도 예측인자의 분석. *대한내과학회지* 64:60-70, 2003
25. Tornaghi G, Raiteri R, Pozzato C, Rispoli A, Bramani M, Cipolat M, Craveri A: *Anthropometric or ultrasonic measurements in assessment of visceral fat? A comparative study. Int J Obes Relat Metab Disord* 18:771-5, 1994
26. Armellini F, Zamboni M, Robbi R, Todesco T, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, Bosello O: *Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. Int J Obes Relat Metab Disord* 17:209-14, 1993
27. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Kohlmann O Jr, Ajzen S, Ribeiro AB, Zanella MT, Ferreira SR: *Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and cardiovascular risk. Hypertension* 38: 713-7, 2001
28. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA: *An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma. J Biol Chem* 270:12953-12956, 1995
29. Smith SA, Cawthorne MA, Coyle PJ, Holder JC, Kirkham D, Lister CA: *BRL49653C normalizes glycemic control in Zucker fatty falfa rats by improving hepatic and peripheral tissue sensitivity to insulin. Diabetologia* 36(Suppl.):A184, 1993
30. Fonseca VA, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A: *Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA* 283:1695-1702, 2000
31. Ghazzi Mn, Perez JE, Antonucci TK, Driscoll JH, Huang SM, Faja BW: *Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The Troglitazone Study Group. Diabetes* 46: 433-439, 1997
32. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y: *Rosiglitazone short-term monotherapy lowers*

- fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. Diabetologia 43:278-284, 2000*
33. Zheung D, Jones JP, Usala SJ, Dohm GL: *Differential expression of ob mRNA in rat adipose tissue in response to insulin. Biochem Biophys Res Commun 218:434-437, 1996*
  34. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T, Shigemoto M: *Human obese gene expression; adipocyte-specific expression and regional difference in the adipose tissue. Diabetes 44:855-858, 1995*
  35. Ramachandran A, Snehalatha C, Vijay V: *Plasma leptin in non-diabetic Asian indians: association with abdominal obesity. Diabet Med 14:937-941, 1997*
  36. Ronnema T, Karonen SL, Rissanen A: *Relation between plasma leptin levels and measures of body fat in identical twins discordant for obesity. Ann Intern Med 126:26-31, 1997*
  37. 김수경, 김세화, 이유미, 최성희, 차봉수, 이현철: 컴퓨터 단층 촬영으로 측정한 복강내 지방조직 길이와 내장지방 면적, 내장지방/피하지방 면적비 및 내장지방/골격근 면적비와의 비교. 대한내과학회지 64:49-59, 2003
  38. Machinal F, Dieudonne MN, Leneuve MC, Pecquery R, Giudicelli Y: *In vivo and in vitro ob gene expression and leptin secretion in rat adipocytes: evidence for a regional specific regulation by sex steroid hormones. Endocrinology 140:1567-1574, 1999*