

## 인슐린 저항성이 있는 제 2형 당뇨병 환자에서 Rosiglitazone의 치료 효과 및 반응도 예측인자의 분석

연세대학교 의과대학 내과학교실, 국민건강보험공단 일산병원 내분비내과\*

김유미 · 김대중\* · 강은석 · 김혜진 · 이광은 · 정혜원  
최성희 · 안철우 · 차봉수 · 송영득 · 임승길 · 이현철 · 허갑범

=Abstract=

### Therapeutic efficacy and factors that affect response of rosiglitazone in insulin-resistant type 2 diabetes

Yoo Mee Kim, M.D., Dae Jung Kim, M.D.\*, Eun Seok Kang, M.D.,  
Hae Jin Kim, M.D., Kwang Eun Lee, M.D., Hae Won Chung, M.D.,  
Sung Hee Choi, M.D., Chul Woo Ahn, M.D., Bong Soo Cha, M.D.,  
Young Duk Song, M.D., Sung Kil Lim, M.D.,  
Hyun Chul Lee, M.D. and Kap Bum Huh, M.D.

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea;*

*Department of Internal Medicine, NHIC Ilsan Hospital, Goyang, Korea\**

**Background :** Rosiglitazone, an insulin sensitizer of thiazolidinedione class, is known as a highly selective and potent agonist for the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ . This study was performed to evaluate the antidiabetic activity and insulin sensitizing effect of rosiglitazone combination therapy in insulin-resistant type 2 diabetic patients who were poorly controlled with oral agents such as metformin and/or sulfonylurea. The factors affecting response of rosiglitazone were also evaluated on the basis of the degree of glycemic control.

**Methods :** One hundred twenty insulin-resistant (glucose disposal rate,  $Kitt < 2.5\%/min$ ) type 2 diabetic patients (M:F=42:78, mean age  $58.6 \pm 9.2$  years, body mass index  $24.2 \pm 2.8$   $kg/m^2$ ) were enrolled and randomly divided into two groups. For 12 weeks, the treated group daily received 4 mg of rosiglitazone and the control group had diet and exercise therapy in addition to previous medications. The responders were defined as more than 20% decrease of fasting plasma glucose level or more than 1% decrease of HbA1c. As for the indices of insulin resistance and insulin secretory function,  $Kitt$  ( $Kitt=0.693/t_{1/2} \times 100$ ) by insulin tolerance test,  $HOMA_{IR}$  and  $HOMA_{\beta-cell}$  function by 'HOMA index (Homeostasis model assessment)' were evaluated.

**Results :** In rosiglitazone treated group (60 patients, M:F=19:45), 12 weeks of rosiglitazone treatment decreased fasting plasma glucose (28.2%), postprandial 2-hour glucose (23.2%), and HbA1c (12.2%). Rosiglitazone also significantly decreased  $HOMA_{IR}$  (41.2%), and increased  $Kitt$  (53.3%) and  $HOMA_{\beta-cell}$  function (46.9%). Forty-five patients (75%) satisfied responder. Females and those who had higher body mass index and waist-hip ratio showed better response. The basal fasting plasma

---

• 접수 : 2002년 4월 30일

• 통과 : 2002년 7월 15일

• 교신저자 : 허갑범, 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세의료원 내과학교실(120-752)

E-mail : mdceo.huhdmcl.co.kr

glucose, HbA1c, and systolic blood pressure were also higher in responders. The responders showed significantly higher fasting serum insulin level and HOMA<sub>IR</sub>, and also higher tendency of fasting serum C-peptide level and HOMA<sub>β-cell function</sub> than nonresponders.

**Conclusion** : From these results, rosiglitazone treatment can improve not only hyperglycemia and insulin resistance but also insulin secretory function in uncontrolled insulin-resistant type 2 diabetes. The factors that affect response of rosiglitazone are female, obesity (especially central obesity), high insulin secretory function, and severe insulin resistance. As a conclusion, the therapeutic efficacy or response of rosiglitazone is likely to depend on the degree of preserved pancreatic β-cell function and the severity of insulin resistance. (Korean J Med 64:60-69, 2003)

**Key Words** : Rosiglitazone; Insulin resistance; Type 2 diabetes mellitus

## 서 론

제 2형 당뇨병은 인슐린 저항성과 췌장 베타세포의 인슐린 분비장애에 의하여 발병하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 이 중 어느 것이 일차적인 결함인지에 대해서는 아직도 논란이 되고 있으나 인슐린 저항성이 제 2형 당뇨병의 병인에 중요한 부분인 것은 분명하다<sup>2)</sup>.

인슐린 저항성에 대한 관심은 1988년 Reaven이 인슐린저항성증후군(X 증후군)의 개념을 소개한 이후로<sup>3)</sup> 초기에는 제 2형 당뇨병 환자에서 인슐린 저항성이 있다는 연구가 있어왔으며 최근에는 고혈압 환자에서도 당질 및 지질대사의 장애와 함께 인슐린 저항성이 있음이 입증되었다. 인슐린 저항성에 따른 고인슐린혈증, 내당능 장애와 제2형 당뇨병, 이상지혈증, 고혈압 등 일련의 질환은 모두 죽상경화증의 위험인자라는 관점에서 상호연관성이 있는 질환군이라는 대사증후군의 개념이 보편화되고 있다<sup>4,5)</sup>.

Thiazolidinedione (TZD)은 인슐린 저항성을 개선시키는 제 2형 당뇨병의 새로운 치료제로 지방세포와 골격근 내 인슐린 저항성이 개선되어 포도당 수송의 증가로 인해 혈당강하작용이 나타난다고 알려져 있다. TZD의 작용기전은 분명하지는 않지만 주로 지방세포에 풍부한 PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ )라는 핵수용체에 결합하여 GLUT4 포도당 수송체의 합성을 증가시키고 지방세포의 분화를 활성화함으로써 인슐린 저항성을 개선시킨다고 알려져 있다<sup>6-10)</sup>.

TZD 중 처음으로 시판된 troglitazone (TROG)은 혈당조절에는 효과적이었으나 약제의 부작용으로 간독성이 관찰되어 2000년에 사용이 중단되었으며, 최근 간독성이 거의 나타나지 않는 rosiglitazone (ROSI)과 pioglitazone

(PIO)이 개발되어 심한 부작용없이 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절이 더욱 개선되는 추세이다<sup>9-11)</sup>. ROSI은 PPAR $\gamma$  핵수용체에 대한 특이도가 PIO보다 100배, TROG보다 190배 정도 높은 것으로 보고 되어 있으며, 이에 따라 적은 용량으로도 효과적으로 혈당조절이 가능하고 간독성 등의 부작용이 적은 것으로 알려져 있다<sup>12-20)</sup>.

TZD은 혈당강하효과외에도 혈청 중성지방의 감소, 고밀도지단백-콜레스테롤과 저밀도지단백-콜레스테롤의 증가, 저밀도지단백-콜레스테롤 산화작용 감소 및 저밀도지단백-콜레스테롤의 정상 등의 지질대사이상이 개선되며<sup>21, 22)</sup>, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)과 섬유소원의 감소, 혈소판 응집능의 감소 등 혈액응고도 개선시킨다<sup>23, 24)</sup>. 즉, TZD이 혈당강하효과와 함께 이상지혈증, 혈액응고능 이상 등에도 효과를 보이는 기전은 인슐린 저항성 개선에 따른 것으로 해석할 수 있다.

최근 우리나라에서도 비만증(특히 복부비만), 제 2형 당뇨병, 고혈압, 관상동맥죽상경화증 등 만성퇴행성 질환이 급속하게 증가하고 있는 추세이며, 대사증후군에 대한 연구도 활발하게 진행되고 있다<sup>25-30)</sup>. 한국인의 제 2형 당뇨병 환자는 서구인과 달리 체질량지수가 낮은 비비만형 당뇨병이 다수를 차지하고 있으며 상대적으로 인슐린 분비능이 저하되어 있는 환자들이 많지만 전신성 비만이 없으면서 복부비만과 관련한 인슐린 저항성이 제 2형 당뇨병의 중요한 병인으로 주목되고 있어 서구에서 효과가 입증되고 있는 TZD의 대사성 비만을 갖은 당뇨병에서의 효과에 대한 연구가 필요하리라 생각된다<sup>31, 32)</sup>.

이에 저자 등은 metformin과 sulfonylurea 등 기존의 경구혈당강하제로 혈당조절이 되지 않으면서 인슐린 저항성이 있는 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 ROSI의 치

료 효과를 알아보고 ROSI의 반응도를 평가하여 치료 효과에 영향을 주는 요인, 또는 반응도를 예측할 수 있는 인자를 탐색하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2001년 11월부터 2002년 2월까지 연세의대 세브란스 병원 당뇨병센터 외래에 내원했거나 입원한 제 2형 당뇨병 환자 중 3개월 이상 metformin이나 sulfonylurea 등의 경구혈당강하제의 투여로 효과가 없었던, 인슐린 저항성이 있는 환자를 대상으로 ROSI을 기존 약제와 병용 투여하여 그 효과를 보고자 하였다.

대상 환자는 제2형 당뇨병 환자 중 인슐린을 사용하는 경우는 제외하였다. 즉, 공복 혈청 C-peptide 농도가 1.1 µg/L 이상인 환자들 중 3개월 이상 metformin 또는 sulfonylurea를 단독으로 사용하거나 이들을 병용한 경우에도 공복혈당이 7.8 mmol/L 이상이거나 당화혈색소가 7.5% 이상인 환자를 대상으로 하였다.

비만도는 체질량지수로 평가하였으며 복부비만은 허리-엉덩이 둘레비로 평가하였다. 인슐린 저항성은 단시간 인슐린 내성검사를 시행하여 Kitt (혈당감소율,  $Kitt = 0.693/t_{1/2} \times 100$ )가 2.5%/min 이하인 경우로 하여 연구 대상에 포함시켰다.

### 2. 연구 방법

#### 1) Rosiglitazone 병용투여가 혈당조절에 미치는 효과

전체 환자 120명을 무작위로 ROSI 투여군과 대조군으로 나누고 투여군의 경우 ROSI을 하루 4 mg씩 기존 약제와 함께 투여하였으며 투여기간 동안 4주마다 공복 및 식후 2시간 혈당과 당화혈색소를 측정하였다. 한편 대조군은 ROSI을 투여하지 않고 식사요법(이상 체중당 30 kcal/kg)과 운동요법(하루 1시간 이상 걷기)을 시행하면서 경과를 관찰하고 4주마다 공복혈당, 식후 2시간 혈당, 당화혈색소를 측정하였다. 투여군과 대조군의 혈당 및 당화혈색소의 변화를 비교하여 ROSI의 치료 효과를 분석하였다.

#### 2) Rosiglitazone 병용투여가 혈중 지질농도에 미치는 효과

ROSI 투여군과 대조군에서 투여 전과 투여 12주간 투여

후에 각각 혈청 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백-콜레스테롤농도를 측정하였고 Friedewalds 공식( $C_{LDL} = C_{cholesterol} - C_{HDL} - TG/5$ )을 이용하여 저밀도지단백-콜레스테롤농도를 계산하였다. 양군간의 혈청 지질농도의 변화를 비교 분석하여 ROSI 투여군에서 투여 전과 투여 후에 ROSI에 의한 혈청 지질농도의 변화를 관찰하였다.

#### 3) Rosiglitazone 병용투여가 인슐린 저항성 및 인슐린 분비능 개선에 미치는 효과

ROSI 투여군에서 12주간 투여하면서 인슐린 저항성의 지표로 공복 혈청 인슐린농도, 수축기 및 이완기 혈압, 비만도 측정과 단시간 인슐린 내성검사를 시행하여 각 지표의 개선정도를 투여 전과 비교 분석하였다. 혈당감소율은 단시간 인슐린 내성검사에 의하여 Kitt로 표시하였고 또 다른 인슐린 저항성의 지표인 HOMA<sub>IR</sub> (Homeostasis model assessment of insulin resistance, 공복인슐린(µU/mL)×공복혈당(mmol/L) /22.5)을 'HOMA법'에 의하여 공복혈당 및 공복 혈청 인슐린농도를 이용하여 계산하였다. 베타세포의 기능은 공복 혈청 C-peptide 농도와 'HOMA법'에 의한 HOMA<sub>β-cell function</sub> (Homeostasis model assessment of β-cell function,  $20 \times \text{공복인슐린}(\mu\text{U}/\text{mL}) / (\text{공복혈당}(\text{mmol}/\text{L}) - 3.5)$ )으로 평가하였다.

#### 4) Rosiglitazone의 반응도 예측인자

ROSI 투여군을 12주간의 공복혈당 및 당화혈색소의 변화 정도를 기준으로 공복혈당이 20% 이상 감소하거나 당화혈색소가 절대값 1% 이상 감소한 경우를 반응군으로 정의하였다. 반응군과 비반응군간의 혈당조절을 포함한 생화학적 차이를 비교하여 ROSI의 치료 효과에 영향을 주는 요인을 평가하였다.

### 3. 통계 및 분석

모든 자료의 통계처리는 SPSS (Window release 10.0) Package를 이용하였으며, 기술통계값은 평균±표준편차, 또는 전체에 대한 백분율로 표현하였다. ROSI 투여군과 대조군의 임상적 변수 비교 및 ROSI의 치료 효과에 영향을 주는 요인 분석에는 t-test, chi-square test 및 ANOVA를 이용하여 비교하였으며 p-value가 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 처리하였다.

**Table 1. Clinical and biochemical characteristics of rosiglitazone treated group and control group**

	Rosiglitazone (n=60)	Control (n=60)
Sex (M:F)	19 : 41	23 : 37
Age (years)	59±9	58±10
DM duration (years)	12±6	10±6
Weight (kg)	61.3±8.7	62.4±11.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.9±2.5	24.5±3.0
Waist (cm)	86.1±7.5	96.3±8.7
WHR	0.95±0.08	0.96±0.08
FPG (mmol/L)	11.9±2.5	11.5±2.2
PP2hrG(mmol/L)	17.4±3.8	16.5±4.3
HbA1c (%)	9.8±1.8	9.3±1.3
C-peptide (µg/L)	1.90±0.75	1.79±0.66
Insulin (µmol/L)	56.2±27.2	55.2±31.7
Total cholesterol (mmol/L)	5.35±0.94	5.25±0.74
Triglyceride (mmol/L)	2.39±1.64	2.14±1.06
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.15±0.24	1.19±0.27
LDL-cholesterol (mmol/L)	3.11±1.05	3.08±0.84
SBP (mmHg)	140.2±18.5	143.9±17.7
DBP (mmHg)	83.3±10.1	86.1±15.4
Kitt (%/min)	1.35±0.44	1.42±0.45
HOMA <sub>IR</sub>	4.17±2.12	3.91±2.38
HOMA <sub>β-cell function</sub>	20.7±15.0	20.7±14.3

Data are n or means±SD.

DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index; WHR, waist-hip ratio; FPG, fasting plasma glucose; PP2hrG, postprandial 2-hour glucose; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

## 결 과

### 1. 연구 대상 환자군의 임상적 특성

ROSI 투여군 60명(남:여=19:41)과 대조군 60명(남:여=23:37)간의 성별, 연령, 당뇨병의 유병기간, 체질량지수, 허리둘레, 공복 혈청 C-peptide, 인슐린농도, 공복 및 식후 2시간 혈당, 당화혈색소, 혈청 지질농도, 수축기 및 이완기 혈압의 차이는 없었다. 또한, 단기간 인슐린 내성 검사에 의한 Kitt도 양군간에 유의한 차이는 없었다(표 1).

ROSI 투여군 및 대조군의 기존 투여 약제를 보면 투여군 중 29명은 metformin (Glucophage<sup>®</sup>, 1051.7±204.6 mg)만 투여받았고, 31명은 metformin (1096.8±200.8 mg)과 sulfonylurea (Amaryl<sup>®</sup>, 2.5±0.8 mg)를 투여받았다. 대조군에서 metformin 단독군과 metformin과 sulfonylurea를 병용한 군을 ROSI 투여군과 비교한 바 기존 약제사용 및 혈당조절정도의 유의한 차이는 없었다.

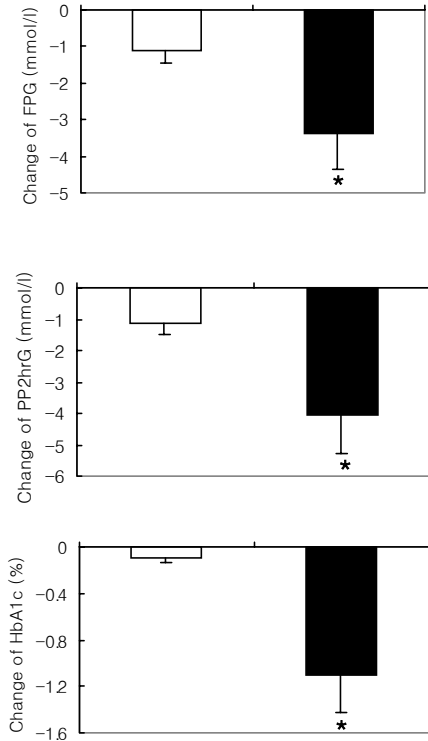
한편 ROSI 투여군에서 ROSI 투여에 따른 심한 부작용은 관찰되지 않았다.

### 2. Rosiglitazone 병용투여에 따른 혈당조절정도의 변화

ROSI 투여군의 12주 후 공복혈당은 8.6±2.0 mmol/L, 식후 2시간혈당은 13.3±3.7 mmol/L 그리고 당화혈색소는 8.6±1.3%로 투여 전에 비해 모두 유의하게 감소하였다(각각  $p<0.001$ )(그림 1). 그러나 대조군의 12주 후 혈당 및 당화혈색소는 유의한 감소를 보이지 않아 투여군은 대조군에 비해 의미있는 차이를 보였다( $p<0.001$ )(그림 1).

### 3. Rosiglitazone 병용투여에 따른 혈청 지질농도의 변화

12주간 ROSI 투여군의 혈청 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백-콜레스테롤과 저밀도지단백-콜레스테



**Figure 1.** Change of glucose levels and HbA1c before and after rosiglitazone treatment (rosiglitazone vs control). □: Control, ■: Rosiglitazone treated group.  
\*:  $p < 0.001$ , Rosiglitazone vs Control

롤은 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 12주 후 대조군의 혈청 지질농도도 기저치와 비교하여 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 또한 12주 후 양군간에 혈청 지질농도의 차이는 없었다(표 2).

#### 4. Rosiglitazone 병용투여에 따른 인슐린 저항성 및 인슐린 분비능의 변화

ROSI 투여군에서 12주 후 체질량지수는  $23.9 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ 에서  $24.4 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$ 으로 유의하게 증가하였으며 ( $p=0.001$ ), 남자에서는 변동이 없었으나 여자에서는 의미있게 증가하였다(남:  $p=0.493$ , 여:  $p=0.001$ ). 반면, 허리-엉덩이 둘레비는 변동이 관찰되지 않았다( $p=0.919$ )(표 3). 수축기 및 이완기 혈압은 감소하였다( $p=0.189$ ,  $p=0.05$ ). 공복 혈청 인슐린농도는  $56.2 \pm 27.2 \text{ pmol/L}$ 에서  $46.2 \pm 31.4 \text{ pmol/L}$ 로 유의하게 감소하였고( $p=0.037$ ) Kitt는  $1.35 \pm 0.44\%/min$ 에서  $2.07 \pm 0.80\%/min$ 로 증가하였으며 ( $p < 0.001$ ) HOMA<sub>IR</sub>도  $4.17 \pm 2.12$ 에서  $2.45 \pm 1.74$ 로 유의한 감소를 보였다( $p < 0.001$ ). 한편, HOMA <sub>$\beta$ -cell function</sub>도  $20.7 \pm 15.0$ 에서  $30.4 \pm 25.7$ 로 증가하였다( $p=0.001$ )(표 3).

#### 5. 반응군과 비반응군의 임상적 특성 비교 및 rosiglitazone의 치료 효과에 영향을 주는 요인

반응군에서 여성의 비율이 비반응군에 비해 의미있게 높았고( $p=0.001$ ), 연구 당시 나이와 당뇨병의 유병기간은 차이가 없었다. 반응군에서 체질량지수가 높은 경향을 보였으며 허리-엉덩이 둘레비는 반응군에서 비반응군에 비해 유의하게 높았다( $p=0.212$ ,  $p=0.001$ )(표 4). 수축기 및 이완기 혈압도 반응군에서 높은 경향을 보였다.

공복혈당과 당화혈색소는 반응군에서 비반응군에 비해 의미있게 높았으며( $p=0.024$ ,  $p=0.008$ ), 공복 혈청 인슐린농도와 HOMA<sub>IR</sub>이 반응군에서 유의하게 높았다 ( $p=0.004$ ,  $p=0.001$ ). 또한 공복 혈청 C-peptide 농도와 HOMA <sub>$\beta$ -cell function</sub>도 반응군에서 높은 경향을 보였다 ( $p=0.737$ ,  $p=0.193$ )(표 4).

**Table 2. Fasting plasma lipid levels before and after rosiglitazone treatment (rosiglitazone treated group vs control)**

	Rosiglitazone (n=60)		Control (n=60)	
	Baseline	12 weeks	Baseline	12 weeks
T. Chol (mmol/L)	$5.35 \pm 0.94$	$5.50 \pm 0.96$	$5.25 \pm 0.74$	$5.15 \pm 0.73$
TG (mmol/L)	$2.39 \pm 1.64$	$2.37 \pm 1.30$	$2.14 \pm 1.06$	$2.08 \pm 1.84$
HDL-C (mmol/L)	$1.15 \pm 0.24$	$1.17 \pm 0.26$	$1.19 \pm 0.27$	$1.18 \pm 0.28$
LDL-C (mmol/L)	$3.11 \pm 1.05$	$3.24 \pm 0.88$	$3.08 \pm 0.84$	$3.01 \pm 0.83$

Data are means  $\pm$ SD.

T. Chol, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, HDL-cholesterol; LDL-C, LDL-cholesterol

**Table 3. Change of metabolic parameters in rosiglitazone treated group**

	Baseline	12 weeks	Differences	p-value
Weight (kg)	61.3±8.8	62.5±8.9	1.2±2.7	0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.9±2.5	24.4±2.7	0.5±1.1	0.001
Waist (cm)	86.1±7.5	86.2±7.6	0.1±5.8	ns
WHR	0.95±0.08	0.95±0.07	0.09±0.07	ns
C-peptide (AC, µg/L)	1.90±0.75	1.92±0.46	0.02±0.66	ns
Insulin (AC, pmol/L)	56.2±27.2	46.2±31.4	-10.0±35.5	0.037
Systolic BP (mmHg)	140.2±18.5	137.4±18.0	-2.8±14.8	ns
Diastolic BP (mmHg)	83.3±10.1	80.5±10.4	-2.8±9.6	0.049
Kitt (%/min)	1.35±0.44	2.07±0.80	0.72±0.76	<0.001
HOMA <sub>IR</sub>	4.17±2.12	2.45±1.74	-1.72±2.36	<0.001
HOMA <sub>β-cell function</sub>	20.7±15.0	30.4±25.7	9.7±21.2	0.001

Data are means±SD.

BMI, body mass index; WHR, waist-hip ratio; BP, blood pressure

**Table 4. Clinical and biochemical characteristics of responder and nonresponder group**

	Responder (n=45) (FPG≥20% or HbA1c≥1%)	Nonresponder (n=15) (FPG<20% and HbA1c<1%)	p-value
Sex (male%)	20	67	0.001
Age (years)	60.0±7.9	56.7±10.9	ns
DM duration (years)	12.6±6.4	11.3±6.3	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.2±2.6	23.2±2.2	ns
WHR	0.96±0.08	0.92±0.03	0.001
C-peptide (AC, µg/L)	1.89±0.66	1.82±0.97	ns
Insulin (AC, pmol/L)	60.6±26.9	38.0±20.3	0.004
FPG (mmol/L)	12.3±2.4	10.7±2.2	0.024
PP2hrG (mmol/L)	17.8±3.7	16.2±3.9	ns
HbA1c (%)	10.1±1.7	8.7±1.4	0.008
T. Chol (mmol/L)	5.43±0.98	11.01±0.75	ns
TG (mmol/L)	2.46±1.84	2.17±0.81	ns
HDL-C (mmol/L)	1.15±0.23	1.14±0.28	ns
LDL-C (mmol/L)	3.15±1.13	2.98±0.77	ns
Systolic BP (mmHg)	142.8±17.0	130.9±17.0	0.023
Diastolic BP (mmHg)	84.5±10.1	80.0±11.2	ns
Kitt (%/min)	1.36±0.44	1.31±0.46	ns
HOMA <sub>IR</sub>	4.58±2.01	2.57±1.76	0.001
HOMA <sub>β-cell function</sub>	21.6±16.1	15.8±9.5	ns

Data are % or means±SD.

DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index; WHR, waist-hip ratio; FPG, fasting plasma glucose; PP2hrG, postprandial 2-hour glucose; T. Chol, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C; HDL-cholesterol; LDL-C, LDL-cholesterol

## 고 찰

본 연구는 인슐린 저항성에 의한 제 2형 당뇨병 환자

에서 기존의 경구혈당강하제 투여로 혈당조절이 잘 되지 않는 환자를 대상으로 12주간 ROSI를 병용투여하여 혈당강하뿐만 아니라 인슐린 저항성과 인슐린 분비능을

개선시킴을 알 수 있었다.

최근 TZD계열의 약물이 개발되면서 인슐린 저항성의 중요성이 새롭게 부각되고 있다. TZD이 개발되기 전에는 biguanide계 약물인 metformin이 인슐린 저항성을 감소시킨다고 알려져 있었는데 metformin은 간에서의 당신생을 감소시키고 말초조직에서 당흡수를 증가시켜 간접적으로 혈당조절 및 인슐린 저항성을 개선한다<sup>33)</sup>. 이에 비해 TZD은 골격근, 지방조직에 직접 작용하여 당흡수를 증가시키며 간에서의 당신생을 감소시키는데 이것은 TZD이 지방세포에 풍부한 PPAR 핵수용체에 작용하여 지방세포 분화를 활성화하여 인슐린 저항성을 개선하는 것으로 알려져 있다<sup>6-10)</sup>.

그 동안 TZD계 약물에 대한 연구를 보면, Raskin 등<sup>11)</sup>은 제 2형 당뇨병 환자에서 ROSI (4 mg b.i.d.)을 8주간 투여한 경우 공복 및 식후 혈당, 공복 혈청 C-peptide, 인슐린, 유리지방산 등의 농도가 의미있게 감소함으로써 ROSI 단독투여로도 혈당조절에 효과적이라고 보고하였다. 또한 Fonseca 등<sup>10)</sup>은 metformin으로 혈당조절이 잘 되지 않는 348명의 제 2형 당뇨병 환자에서 ROSI을 병용투여한 결과 metformin 단독투여시보다 공복혈당 및 인슐린 저항성, 베타세포의 기능이 모두 개선되었음을 보고하였다.

본 연구는 서구와 달리 비만하지 않은 당뇨병이 많은 한국인 환자에서 ROSI의 병용투여효과를 연구한 것이다. 인슐린 저항성에 의한 제 2형 당뇨병 환자 중 기존 약제 투여에 효과가 없는 환자들을 대상으로 ROSI을 병용투여한 결과 서구인의 연구 결과와 유사하게 12주간 투여 후 공복혈당은 28.2%, 식후 2시간 혈당은 23.3% 감소하였고, 당화혈색소도 12.2% 감소하여 대조군의 혈당 변화와 비교시 의미 있는 감소를 보였다. 이는 ROSI이 비만형 당뇨병뿐만 아니라 비비만형(대사성 비만) 당뇨병에서도 인슐린 저항성을 개선시킴으로써 혈당조절에 효과적일 수 있음을 제시해 준다.

최근까지 여러 가지 인슐린 저항성 평가 방법을 이용하여 TZD과 인슐린 저항성에 관한 많은 연구가 진행되었는데 Suter 등은 비만한 제 2형 당뇨병 환자 11명에서 3개월간 하루 400 mg의 TROG을 투여하여 공복 혈청 인슐린 농도의 50% 감소 효과가 있었으며 정상혈당클램프검사 시행시 모든 환자에서 인슐린 저항성이 호전됨을 보고하였다<sup>7)</sup>. Phillips 등은 제 2형 당뇨병 환자 959명에서 무작위로 26주간 ROSI을 4 mg 또는 8 mg을 투여

하여 HOMA<sub>IR</sub>이 용량에 비례하여 감소함을 발표하였다<sup>12)</sup>. 또한 Rosenblatt 등도 제 2형 당뇨병 환자 197명에서 23주간 PIO을 1일 30 mg씩 투여하였던 바 공복 인슐린농도의 감소 및 HOMA<sub>IR</sub>로 평가한 인슐린 저항성이 의미있게 감소됨을 보고한 바 있다<sup>34)</sup>.

본 연구에서 인슐린 저항성은 비만도, 수축기 및 이완기 혈압, 공복 혈청 인슐린농도, 인슐린 내성 검사(Kitt) 및 HOMA<sub>IR</sub>로 평가하였으며 인슐린 분비능은 공복 혈청 C-peptide 농도와 HOMA<sub>β-cell function</sub>으로 평가하였다. 체질량지수는 의미있게 증가한 반면 허리-엉덩이 둘레비는 크게 변화가 없었으며 수축기 및 이완기 혈압이 감소하였다. 공복 혈청 인슐린은 17.9% 감소하였으며 Kitt는 53.3% 증가, HOMA<sub>IR</sub>은 41.2% 감소하여 인슐린 저항성이 의미있게 개선됨을 알 수 있었다. 한편 공복 혈청 C-peptide 농도는 변동이 없었으나 HOMA<sub>β-cell function</sub>이 46.9% 증가하여 ROSI이 인슐린 저항성 및 인슐린 분비능을 유의하게 개선하여 혈당을 감소시킨다고 유추할 수 있겠다.

TZD계 약물의 반응도에 대한 Suter 등<sup>7)</sup>의 연구를 보면 TZD 투여 후 75%의 환자에서 효과가 있었다고 보고하였으며 Kumar 등<sup>35)</sup>이나 Valiquett 등<sup>36)</sup>의 연구에서도 비슷한 결과가 나타났다. 이들의 연구에서 TZD에 대하여 효과가 없었던 환자들은 대부분 공복 혈청 C-peptide 농도가 1.5 ng/mL 이하로 베타세포기능이 감소되어 있는 것으로 나타났다. 이는 제 2형 당뇨병에서 TZD에 의한 인슐린 저항성 개선효과는 적절한 혈청 인슐린 농도가 유지될 때 얻을 수 있다는 주장과 일치한다<sup>6)</sup>. 한편 Kuzuya 등<sup>37)</sup>은 TROG 단독투여에 대하여 공복혈당이 15% 이상 감소한 경우를 반응군으로 정의하였을 때 50~75%에서 효과가 있었으며 이들을 분석해 본 결과 반응군에서 여성과 고령의 비율이 높았으며 공복혈당과 체질량지수가 더 높은 경우가 많았고 공복 혈청 인슐린과 C-peptide 농도가 더 높은 경우에 해당하였다고 보고하였다. 또한 Iwamoto 등<sup>38)</sup>은 TROG 투여에 대하여 공복혈당이 20% 이상 감소하거나 당화혈색소의 절대값이 1% 이상 감소하는 경우를 반응군이라 정의하였을 때 45.6%에서 효과가 있었다고 보고하였다.

본 연구에서 Iwamoto 등의 연구에 사용한 기준에 준하여 반응군과 비반응군을 나누어 비교하였는데 75%에서 효과가 있었으며 여성의 경우, 공복 혈청 인슐린 농도가 높은 경우, HOMA<sub>IR</sub>이 더 높은 경우, 공복 혈청

C-peptide 농도와  $HOMA_{\beta-cell\ function}$ 이 비교적 높은 경우, 또는, 인슐린 저항성이 심하면서 상대적으로 인슐린 분비능이 어느 정도 유지되고 있는 경우에 ROSI의 효과가 더 좋을 수 있었다. 반응군이 비반응군에 비해 체질량지수가 높은 경향을 보인 점과 허리-엉덩이 둘레비가 더 유의하게 큰 점은 비만, 특히 복부비만이 있는 경우 ROSI의 효과가 더 좋을 수 있음을 시사한다. 여성에서 ROSI의 효과가 더 높았던 점도 남성에 비해 체질량지수는 낮을 수 있지만 상대적으로 복부비만이 더 심하고 인슐린 저항성 정도가 더 심하여 나타난 결과로 생각할 수 있다. 즉, 인슐린 저항성이 높은 경우에 ROSI이 더 효과적인 것을 알 수 있었으며 ROSI 투여로 체중 및 체질량지수가 증가하지만 인슐린 저항성이 유의하게 호전되는 것을 확인할 수 있었다.

TZD은 혈당조절 및 인슐린 저항성 개선효과 이외에도 혈압의 감소, 당뇨병성 이상지혈증과 혈액응고능 이상의 개선, 경동맥의 내중막 두께의 감소 등의 효과가 있는 것으로 알려져 있는데 이 중 이상지혈증에 대한 TZD의 효과에는 중성지방의 감소, 고밀도지단백-콜레스테롤의 증가 및 저밀도지단백의 성상 변화에 따른 산화 감소 등이 있다<sup>6, 13, 21-24, 34</sup>. 본 연구에서는 ROSI 투여군에서 측정된 혈청 총 콜레스테롤과 고밀도지단백-콜레스테롤 및 Friedewald 공식<sup>30</sup>으로 계산된 저밀도지단백-콜레스테롤이 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었으며, 저밀도지단백의 조성 변화에 대해서는 앞으로 연구가 필요하다.

TZD계 약물의 부작용 중 가장 대표적인 것은 TROG에 의한 간독성으로써 이후에 개발된 ROSI이나 PIO은 아직 간독성이 거의 보고된 바 없으며 부작용으로는 빈혈, 부종, 체중 증가 등을 들 수 있다. Phillips 등에 의하면 713명의 환자 중 6%의 환자에서 부종이 유발되었으며 체중은 ROSI 용량에 비례하여 증가하였으나 허리-엉덩이 둘레비는 상대적으로 유의한 차이가 없었던 것으로 보고하였다<sup>12</sup>). 본 연구에서도 ROSI에 의한 간효소의 증가는 관찰되지 않았으며 투여군 중 57%의 환자에서 체중이 증가하였다. ROSI에 의한 체중 변동에는 TZD과 관련된 체액의 저류, PPAR $\gamma$  핵수용체와 관련된 지방세포의 분화 또는 식욕의 증가 등의 작용 기전들이 영향을 줄 수 있었을 것으로 생각된다.

결론적으로 인슐린 저항성에 의한 제 2형 당뇨병 환자에서 기존의 경구혈당강하제 투여로 혈당조절이 잘

되지 않는 환자에서 ROSI의 병용투여는 의미있는 혈당강하 효과를 보였으며, 인슐린 저항성의 개선 및 인슐린 분비능의 향상과 관련되어 있다고 할 수 있다. ROSI에 대한 반응도는 성별, 비만도, 혈당조절정도, 인슐린 분비능 및 인슐린 저항성의 정도와 밀접한 연관성이 있음을 확인할 수 있었다. 따라서 베타세포 기능이 유지되면서 인슐린 저항성이 심한 경우에 ROSI의 효과가 향상될 수 있으며 상기 인자들은 ROSI의 반응도를 예측하는 데에 유용할 것으로 생각된다. 하지만 ROSI의 치료 효과는 임상 및 생화학적 요인 이외에도 PPARs 핵수용체와 관련된 유전자적 또는 생물학적 작용 기전에 의해 영향을 받을 수 있으므로 이에 대한 많은 연구가 앞으로 수행되어야 하겠다.

## 요 약

**목적 :** Rosiglitazone은 thiazolidinedione계 약물로, PPAR $\gamma$  핵수용체에 작용하여 인슐린 저항성과 관련된 여러 가지 대사장애를 개선시킬 수 있는 약물로 알려져 있다. 본 연구는 metformin과 sulfonylurea 등의 기존의 경구 혈당 강하제로 혈당조절이 되지 않고, 인슐린 저항성을 갖은 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 rosiglitazone 병용투여를 통해 혈당조절 정도와 인슐린 저항성 및 인슐린 분비능의 개선정도를 평가하고 혈당조절 정도를 기준으로 rosiglitazone의 반응도를 평가하여 rosiglitazone의 치료 효과에 영향을 주는 요인을 알아보고자 하였다.

**방법 :** 본 연구는 인슐린 저항성이 있는( $Kitt < 2.5\%$ /min) 120명의 제 2형 당뇨병 환자를 두군으로 나누어 실험군 60명에서 12주간 rosiglitazone을 하루 4 mg씩 병용투여하고 대조군 60명에서는 12주간 식사요법 및 운동요법을 병행하면서 두군간의 혈당조절 정도와 인슐린 저항성 및 분비능 지표의 변화를 측정하였다. 공복혈당과 당화혈색소의 변화로 반응도를 평가하였는데 12주간의 농도를 비교하여 공복혈당이 20% 이상 감소하거나 당화혈색소의 절대값이 1% 이상 감소하는 경우를 반응군으로 정의하였다. 인슐린 저항성 및 분비능의 지표로 단시간 인슐린 내성검사를 통한  $Kitt$  (혈당감소율,  $Kitt = 0.693/t_{1/2} \times 100$ )와  $HOMA_{IR}$  (Homeostasis model assessment of insulin resistance) 그리고  $HOMA_{\beta-cell\ function}$  (Homeostasis model assessment of  $\beta$ -cell function)을 평가하였다.



**결과 :** Rosiglitazone 투여군(60명, 남:여=19:41)에서 12주간 병용투여 후 공복혈당은 28.2%, 식후 2시간 혈당은 23.2%, 당화혈색소는 12.2% 감소하는 효과를 보였다(각각  $p < 0.001$ ). *Kitt*는 53.3% 증가하였으며  $HOMA_{IR}$ 은 41.2% 감소,  $HOMA_{\beta-cell\ function}$ 은 46.9% 증가하는 효과를 보였다(각각  $p < 0.005$ ). 반응군(45명, 75%)은 비반응군과 비교시 여성의 비율이 의미있게 높았으며, 남자와 여자 모두에서 체질량지수가 비반응군보다 높은 경향을 보였다. 허리-엉덩이 둘레비도 반응군에서 유의하게 높았다. 공복혈당과 당화혈색소는 반응군에서 기저농도가 의미있게 높았으며 수축기 혈압이 반응군에서 유의하게 높았다. 공복 혈청 인슐린 농도와  $HOMA_{IR}$ 은 반응군에서 유의하게 높았으며 공복 혈청 C-peptide 농도와  $HOMA_{\beta-cell\ function}$ 도 반응군에서 높은 경향을 보였다.

**결론 :** 이상의 결과로 rosiglitazone은 기존의 약제 투여로 혈당조절이 되지 않는 인슐린 저항성을 보이는 제2형 당뇨병 환자에서 병용투여로 혈당조절과 인슐린 저항성 및 인슐린 분비능을 효과적으로 개선시킴을 알 수 있었다. 또한 rosiglitazone은 췌장 베타세포의 기능이 적절하게 유지되고 인슐린 저항성이 심한 경우에 인슐린 저항성 및 인슐린 분비능을 의미있게 개선시킴을 알 수 있었다. 따라서 rosiglitazone의 반응도를 예측할 수 있는 인자로는 여성, 높은 비만도, 높은 인슐린 분비능과 심한 인슐린 저항성이었다.

### 감사의 글

본 연구수행을 위해 재정적 지원을 해 준 (주) 한국 GlaxoSmithKline에 감사드립니다.

### REFERENCES

- 1) DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular complications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 5:177-269, 1997
- 2) Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin resistance or insulin deficiency: which is the primary cause of NIDDM? *Diabetes* 43:735-740, 1994
- 3) Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988
- 4) DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14:173-

- 194, 1991
- 5) Davidson MB. Clinical implications of insulin resistance syndrome. *Am J Med* 99:420-426, 1995
- 6) Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes* 45:1661-1669, 1996
- 7) 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
- 8) 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* 270:12953-12956, 1995
- 9) Smith SA, Cawthorne MA, Coyle PJ, Holder JC, Kirkham D, Lister CA, Murphy GJ, Young PW. BRL49653C normalizes glycemic control in Zucker fatty fa/fa rats by improving hepatic and peripheral tissue sensitivity to insulin. *Diabetologia* 36(Suppl 1):A184, 1993
- 10) 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* 283:1695-1702, 2000
- 11) 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* 43:278-284, 2000
- 12) Phillips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman A. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24:308-315, 2001
- 13) Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 134:61-71, 2001
- 14) Fujiwara T, Horikoshi H. Troglitazone and related compounds: therapeutic potential beyond diabetes. *Life Sci* 67:2405-2416, 2000
- 15) Walker M. Insulin resistance: a problem for clinicians and scientists. *Diabet Med* 17:406-408, 2000
- 16) Goldstein BJ. Rosiglitazone. *Int J Clin Pract* 54:333-337, 2000
- 17) Bailey CJ. Potential new treatments for type 2 diabetes. *Trends Pharmacol Sci* 21:259-265, 2000
- 18) Krentz AJ, Bailey CJ, Melander A. Thiazolidinediones for type 2 diabetes: new agents reduce insulin resistance but need long term clinical trials. *BMJ*

- 321:252-253, 2000
- 19) Scheen AJ, Lefebvre PJ. *Troglitazone: antihyperglycemic activity and potential role in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care 22:1568-1577, 1999*
  - 20) Tack CJ, Smits P, DeMacker PN, Stalenhoef AF. *Effect of troglitazone on lipoprotein(a) levels in obese subjects. Diabetes Care 22:1752-1753, 1999*
  - 21) Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, Driscoll JH, Huang SM, Faja BW, Whitcomb RW, and the Troglitazone Study Group. *Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. Diabetes 46:433-439, 1997*
  - 22) Tack CJ, Demacker PN, Smits P, Stalenhoef AF. *Troglitazone decreases the proportion of small, dense LDL and increases the resistance of LDL to oxidation in obese subjects. Diabetes Care 21:796-799, 1998*
  - 23) Nordt TK, Peter K, Bode C, Sobel BE. *Differential regulation by troglitazone of plasminogen activator inhibitor type 1 in human hepatic and vascular cells. J Clin Endocrinol Metab 85:1563-1568, 2000*
  - 24) Ishizuka T, Itaya S, Wada H, Ishizawa M, Kimura M, Kajita K, Kanoh Y, Miura A, Muto N, Yasuda K. *Differential effect of the antidiabetic thiazolidinediones troglitazone and pioglitazone on human platelet aggregation mechanism. Diabetes 47:1494-1500, 1998*
  - 25) 허갑범. 인슐린 저항성과 만성퇴행성 질환. 당뇨병 16: 93-98, 1992
  - 26) Huh KB. *The role of insulin resistance in Korean patients with metabolic and cardiovascular diseases. In: Huh KB, Shin SH, Kaneko T, eds. Insulin resistance in human disease. p. 7-12, Amsterdam, Experta Medica, 1993*
  - 27) Huh KB, Lee HC, Cho SY, Lee JH, Song YD. *The role of insulin resistance in Korean patients with coronary atherosclerosis. Diabetes 45(Suppl 3):S59-S61, 1996*
  - 28) 김진성, 박건상, 이윤용, 박도준, 신찬수, 박경수, 김성연, 조보연, 이흥규, 고창순, 김현규, 박용수, 권순자. 한국인 인슐린 저항성 증후군의 특성. 당뇨병 22:84-92, 1998
  - 29) 허갑범, 박석원, 이현철, 이종호. 한국인의 인슐린 저항성 증후군. 대한내분비학회지 14:18-26, 1999
  - 30) 김상욱, 김진엽, 김은숙, 김영일, 김형호, 이무송, 박중열, 홍성관, 이기엽. 정읍지역 주민에서 인슐린 저항성 증후군의 유병률. 당뇨병 23:70-78, 1999
  - 31) 허갑범, 김현만, 임승길, 이은직, 김도영, 김경래, 이현철, 김덕희. 한국인에서의 비전형적 당뇨병. 대한내과학회지 33:762-770, 1987
  - 32) 박석원, 윤용석, 송영득, 이현철, 허갑범. 한국인 제2형 당뇨병의 병인론적 이형성. 당뇨병 23:62-69, 1999
  - 33) UK Prospective Diabetes Study Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). Lancet 352:854-865, 1998*
  - 34) Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, Prince MJ, Robertson KE. *The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Coron Artery Dis 12:413-423, 2001*
  - 35) Kumar S, Boulton AJ, Beck-Nielsen H, Berthezene F, Muggeo M, Persson B, Spinass GA, Donoghue S, Lettis S, Stewart-Long P. *Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. Diabetologia 39:701-709, 1996*
  - 36) Valiquett T, Blagtas C, Whitcomb R, Arbor A. *Troglitazone dose-response study in patients with NIDDM. Diabetes 44(Suppl 1):109A, 1995*
  - 37) Kuzuya T, Kosaka K, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. *Baseline factors affecting the efficacy of troglitazone on plasma glucose in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 41:121-129, 1998*
  - 38) Iwamoto Y, Akanuma Y, Kosaka K, Shigeta Y, Kuzuya T, Kaneko T. *Effects of troglitazone: a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. Diabetes Care 19:151-156, 1996*
  - 39) 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*