

제 2형 당뇨병 환자에서
rosiglitazone이 혈장 지질 농도에
미치는 영향

연세대학교 대학원

의 학 과

도 미 영

제 2형 당뇨병 환자에서
rosiglitazone이 혈장 지질 농도에
미치는 영향

지도 차 봉 수 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2005 년 6 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

도 미 영

도미영의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2005 년 6 월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 항상 깊은 관심과 자상한 지도를 해 주신 차봉수 교수님께 진심으로 감사드리며, 본 연구를 위하여 각별한 조언을 아끼지 않으신 이현철 교수님, 이영호 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 아울러 연구계획 수립 및 자료 수집에 도움을 주신 심완섭 선생님께 깊은 감사를 드립니다.

언제나 사랑으로 저를 아껴 주시고 지켜 주시는 부모님께 고개 숙여 감사드리며 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	3
II. 대상 및 방법	5
1. 연구 대상	5
2. 연구 방법	5
3. 통계 및 분석	6
III. 결과	7
1. 연구 대상군의 임상지표	7
2. Rosiglitazone 투여 후 체중, 공복혈당, 식후혈 당 및 당화혈색소의 변화	8
3. Rosiglitazone 투여 후 혈장 지질의 변화	9
4. 혈장 지질 농도의 변화	14
5. 혈장 지질 농도 변화의 연관 인자 분석	15
6. 초기 인슐린 저항성 정도가 rosiglitazone 사용 후 혈당 조절정도에 미치는 영향	17
IV. 고찰	18
V. 결론	21
참고문헌	22
영문요약	26

그림 차례

- 그림 1. Rosiglitazone 투여 후 혈장 총 콜레스테롤 농도의 변화 10
- 그림 2. Rosiglitazone 투여 후 혈장 LDL-cholesterol 농도의 변화 11
- 그림 3. Rosiglitazone 투여 후 혈장 HDL-cholesterol 농도의 변화 12
- 그림 4. Rosiglitazone 투여 후 혈장 중성지방 농도의 변화 13
- 그림 5. 평균 혈장 지질 변화
- (A) 평균 혈장 총 콜레스테롤, LDL-cholesterol, 중성지방 농도의 변화 14
- (B) 평균 혈장 HDL-cholesterol 농도의 변화 .. 14

표 차례

표 1. 대상군의 임상지표	7
표 2. Rosiglitazone 투여 후 18개월간 체중, BMI, 혈당, HbA1c의 변화	8
표 3. Rosiglitazone 투여 후 18개월간 혈장 지질 변화 ..	9
표 4. 첫 3개월 혈장 LDL-cholesterol 농도 변화에 미치는 인자 분석	15
표 5. 첫 3개월 혈장 HDL-cholesterol 농도 변화에 미치는 인자 분석	16
표 6. 초기 HOMA _{IR} 과 각 시점별 공복 혈당 변화와의 상관관계 분석	17

국문요약

제 2형 당뇨병 환자에서 rosiglitazone이 혈장 지질 농도에 미치는 영향

Thiazolidinediones은 인슐린 저항성을 감소시키고, 간에서 포도당 생합성을 억제하는 경구혈당강하제로, peroxisome proliferator-activated receptor gamma(PPAR- γ)에 결합하여 포도당 및 지질 대사에 영향을 주는 유전자의 전사를 조절하여 생리적인 반응을 나타낸다. 인슐린 감작제로서의 thiazolidinediones는 혈당을 강하시키는 효과 이외에도 혈압을 감소시키며, dyslipidemia을 개선하고, 혈소판 응집과 미세알부민뇨를 감소시키며, 혈장 C-reactive protein을 감소시키는 등의 항염증성 효과도 있다. 이러한 효과의 연관성에 대한 정확한 기전은 아직 완전히 밝혀져 있지는 않다. 이렇듯 thiazolidinedione은 이러한 이로온 효과로 임상에서 널리 사용되고 있지만 이외에도 혈장 지질에 대해서는 총 콜레스테롤과 LDL-cholesterol 농도를 증가시킨다는 부정적인 효과도 보고되었다. 그러나 rosiglitazone의 혈장 지질에 대한 대부분의 연구들은 8주에서 26주의 단기간 동안의 결과를 분석하였다. 따라서 이 연구의 목적은 rosiglitazone을 18개월 장기간 투약한 환자를 대상으로 혈장 지질 농도의 변화를 알아보고 관련인자들을 분석하고자 하였다.

제 2형 당뇨병으로 진단된 202명의 환자에게 rosiglitazone(4mg/d)을 투여전과 투여 후 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 15개월, 18개월의 혈장 총 콜레스테롤, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol 및 중성지방 농도를 측정하였다.

총 콜레스테롤치는 rosiglitazone 투여 후 3개월까지는 증가 추세를 보이다가 이후 감소하기 시작하여 18개월째는 초기 값과 차이가 없었다. LDL-cholesterol치는 rosiglitazone 투여 후 3개월까지는 증가 추세를 보이다가 이후 감소하기 시작하여 15개월부터는 초기 값과 차이가 없었다. HDL-cholesterol치는 3개월째부터 초기 값과 비교하여 의미 있게 증가하였고 이후 지속적인 증가 추세를 보였다. Rosiglitazone 투여 후 중성지방 수치의 변화는 3개월째까지는 증가하다가 이후 감소하는 추세를 보였다. 첫 3개월동안 지질변화에 있어서는 초기 이상지혈증이 심할수록 지질개선에 더 효과를 본 것으로 나타났다.

종합하면 rosiglitazone의 투여는 단기적으로 총 콜레스테롤치과 LDL-cholesterol치를 상승시키지만 장기적으로 감소시키는 효과가 있고, HDL-cholesterol치는 지속적으로 증가하여 18개월까지 증가 상태가 지속되었다. 따라서 제 2형 당뇨병 환자에게 rosiglitazone을 장기적으로 투여했을 때 혈장 지질 변화에 긍정적인 효과가 있다고 판단된다.

핵심되는 말 : 제 2형 당뇨병, rosiglitazone, 지질

제 2형 당뇨병 환자에서 rosiglitazone이 혈장 지질 농도에
미치는 영향

<지도교수 차봉수>

연세대학교 대학원 의학과

도 미 영

I. 서론

Thiazolidinediones은 인슐린 저항성을 감소시키고, 간에서 포도당 생합성을 억제하는 경구혈당강하제로, peroxisome proliferator-activated receptor gamma(PPAR- γ)에 결합하여 포도당 및 지질 대사에 영향을 주는 유전자의 전사를 조절하여 생리적인 반응을 나타낸다¹⁻⁵. PPAR- γ 는 핵수용체이자 전사인자로 여러 유전자의 발현을 조절하고, 지방세포, 대식세포에서 표현되어 지방세포 특이 유전자를 조절하고, 지방세포의 분화, 지방의 저장, 당 항상성 유지에 관여하며, 인슐린 감작제인 thiazolidinedione의 중요한 표적이 된다³.

Minamikawa 등⁶은 thiazolidinedione 사용 후 관상동맥질환의 위험인자라고 할 수 있는 경동맥 내막의 두께가 감소되는 것을 보고하였으며, Choi 등⁷은 관상동맥질환을 가진 제 2형 당뇨병 환자에서 rosiglitazone 6개월 사용이 관상동맥 스텐트 시술 후 재협착율을 35% 감소시키는 것을 보고하였고 Mohanty 등⁸은 rosiglitazone 6주 사용 후 혈장 C-reactive protein, 혈장 monocyte chemoattractant

protein-1 (MCP-1)과 같은 염증성 표지자를 의미있게 감소시키는 것을 보고하였다. 이렇듯 thiazolidinedione은 이러한 이로운 효과로 임상에서 널리 사용되고 있지만 이외에도 혈장 지질에 대해서는 총 콜레스테롤과 LDL-cholesterol 농도를 증가시킨다는 부정적인 효과도 보고되었다. Parulkar 등¹은 thiazolidinedione이 지질 대사에 미치는 영향을 다음과 같이 설명하고 있다. 첫째, 모든 종류의 thiazolidinediones는 HDL-cholesterol치를 높였다. 둘째, troglitazone과 pioglitazone은 중성지방 수치를 낮추었다. 셋째, 모든 종류의 thiazolidinediones은 LDL-cholesterol치를 높이지만 주로 입자의 크기가 큰 LDL-cholesterol이 증가하며, 이것은 산화도가 낮아 atherogenicity가 감소한다. 한편, van Wijk 등⁹은 rosiglitazone과 pioglitazone을 이중 맹검으로 22주간 투약하는 실험을 통하여 혈장 지질에 대한 영향을 연구하였는데, rosiglitazone을 8 mg/일 투여한 군에서 4 mg/일을 투여한 군보다 총 콜레스테롤, LDL-cholesterol치가 높았고, pioglitazone을 30 mg/일 투여한 군이 15 mg/일을 투여한 군보다 중성지방 수치가 더 낮았다. 이렇듯 인슐린 감작제로서의 rosiglitazone은 HDL-cholesterol치를 증가시키고 중성지방 수치를 감소시키지만, 총 콜레스테롤과 LDL-cholesterol 농도는 증가시킨다. 그런데, 이러한 rosiglitazone의 혈장 지질에 대한 역효과는 대부분의 연구들이 8주에서 26주의 단기간 결과를 분석하였다¹⁰⁻¹². 따라서 본 연구는 rosiglitazone을 18개월 장기간 투약이 혈장 지질 대사에 미치는 영향에 대한 연구 및 요인 인자 분석을 하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

2001년 1월부터 2003년 9월까지 연세대학교 세브란스병원 당뇨병 센터 외래에 내원한 제 2형 당뇨병 환자 202명을 대상으로 하였다. 이들은 미국 당뇨병 학회의 진단 기준¹³에 따라 제 2형 당뇨병으로 진단되었고, 경구용 혈당 강하제를 복용하였다. 연구 기간 동안 혈청 지질 농도에 영향을 줄 수 있는 항고지혈증약이나 스테로이드를 복용한 사람은 대상에서 제외하였다. 대상군은 rosiglitazone(Avandia[®]) 4mg을 매일 한번 복용하게 하였다.

2. 연구 방법

가. 기초 자료 수집

제 2형 당뇨병 환자 202명을 대상으로 당뇨병의 유병 기간 등을 문진하고 키, 몸무게, 허리둘레, 엉덩이 둘레를 측정하고 체질량지수를 계산(몸무게 [kg] /키 [m]²)에 의해 구하였다. 식전 및 식후 2시간 혈당, 당화혈색소, 인슐린 농도를 측정하였으며, 혈장 총 콜레스테롤치는 Pureauto S CHO-N kit(Daiichi pure chemicals, Tokyo, Japan), HDL-cholesterol치는 Cholestest N HDL kit(Daiichi pure chemicals, Tokyo, Japan), 중성지방 농도는 Triglycerides GPO-PAP kit(Roche/Hitachi, Japan)을 이용하여 측정하였고 LDL-cholesterol 농도는 Fridelwald 공식¹⁴에 의하여 계산하였다. 인슐린 저항성을 분석하고자 인슐린 저항성의 지표인 HOMA_{IR} (homeostasis model assessment of insulin resistance)를 이용하였고 공복인슐린(μ U/mL) \times 공복혈당(mmol/L)/22.5으로 계산하였다¹⁵.

나. 추적 자료 수집

3개월마다 외래를 방문하여 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 15개월, 18개월째 식전 및 식후 2시간 혈당, 당화혈색소, 혈장 총 콜레스테롤, HDL-cholesterol, 중성지방, LDL-cholesterol 농도를 동일한 방법으로 측정하였다.

3. 통계 및 분석

모든 자료의 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계 프로그램 SPSS(Windows version 11.5, SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용하였으며, 기술통계값은 평균±표준편차로 표현하였다. 3개월마다 측정한 값들을 대응표본 T 검정을 통해 초기, 3개월, 6개월 값과 비교하였고 p-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 처리하였다. 막대그래프는 PRISM 3.0을 사용하여 그렸다.

III. 결과

1. 연구 대상군의 임상지표

202명의 대상자 중 남자 129명, 여자 73명이었으며, 평균 연령은 53.8 ± 10.3 세였고 당뇨 유병기간은 평균 5.9 ± 5.6 년이었으며 평균 체질량지수는 $25.3 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$, 평균 허리-엉덩이 둘레비는 0.91 ± 0.06 , 평균 HOMA_{IR} 은 2.43 ± 1.91 이었다(표 1).

표 1. 대상군의 임상지표

나이 (년)	53.8 ± 10.3
성별 (남:여)	129 : 73
당뇨병유병기간 (년)	5.9 ± 5.6
체중 (kg)	68.7 ± 10.6
키 (cm)	164.7 ± 8.6
체질량지수 (kg/m^2)	25.3 ± 2.9
허리둘레 (cm)	87.2 ± 7.6
엉덩이 둘레 (cm)	94.9 ± 6.1
허리-엉덩이 둘레비	0.91 ± 0.06
HOMA_{IR}	2.43 ± 1.91

값=평균±표준편차

HOMA_{IR} , homeostasis model assessment of insulin resistance¹⁵.

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

체중은 투여 3개월부터 증가하였으나, 12개월 이후에는 초기 값과 비교하여 유의한 차이가 없었다. 공복혈당은 157.9±9.8 mg/dl에서 rosiglitazone 투여 3개월째 137.5±38.9 mg/dl로 감소하였고(p<0.05) 이후 계속 감소 추세를 유지하여 18월째 133.4±35.9 mg/dl로 감소하였다. 당화혈색소도 7.78±1.52%에서 rosiglitazone 투여 3개월째 7.44±1.18%로 의미 있게 감소하였고(p<0.05), 이후 계속 감소 추세를 유지하여 18개월째 7.29±1.29%로 감소하였다(표 2).

표 2. Rosiglitazone 투여 후 18개월간 체중, BMI, 혈당, HbA1c 변화

개월	체중(kg)	BMI(kg/m ²)	공복혈당 (mg/dL)	식후 혈당 (mg/dL)	HbA1c(%)
0	68.7 ± 10.5	25.3 ± 2.9	157.9 ± 49.8	233.7 ± 92.9	7.78 ± 1.52
3	69.9 ± 10.6*	25.7 ± 2.9*	137.5 ± 38.9*	197.1 ± 75.8*	7.44 ± 1.18*
6	69.8 ± 9.2*	25.7 ± 2.9*	135.9 ± 36.5*	201.2 ± 72.5*	7.35 ± 1.22*
9	69.8 ± 10.0*	25.7 ± 3.0*	132.6 ± 35.8*	197.5 ± 71.7*	7.29 ± 1.23*
12	69.5 ± 10.7	25.6 ± 3.0	132.3 ± 33.4*	189.9 ± 68.5*	7.16 ± 1.29*
15	69.4 ± 9.5	25.5 ± 3.0	132.1 ± 32.8*	187.6 ± 68.6*	7.17 ± 1.27*
18	69.3 ± 10.5	25.5 ± 2.9	133.4 ± 35.9*	192.4 ± 72.3*	7.29 ± 1.29*

값=평균±표준편차

BMI, body mass index.

* p<0.05 vs baseline

3. Rosiglitazone 투여 후 혈장 지질의 변화

표 3. Rosiglitazone 투여 후 18개월간 혈장 지질 변화

개월	총콜레스테롤 (mg/dL)	LDL콜레스테롤 (mg/dL)	HDL콜레스테롤 (mg/dL)	중성지방 (mg/dL)
0	180.2 ± 28.3	106.0 ± 26.8	43.9 ± 10.6	151.1 ± 74.3
3	192.9 ± 32.1*	114.4 ± 29.1*	46.2 ± 10.9*	160.6 ± 90.1
6	191.5 ± 29.1*	113.8 ± 27.1*	46.4 ± 11.0*	159.7 ± 91.5
9	190.2 ± 31.6*	111.9 ± 27.7*	47.1 ± 10.6*	154.8 ± 84.2
12	189.7 ± 31.5* ^{\$}	110.6 ± 27.6* ^{\$\$}	47.4 ± 11.4* ^{\$}	158.3 ± 92.4
15	187.3 ± 29.5* ^{\$\$}	109.2 ± 27.2* ^{\$\$}	48.6 ± 11.7* ^{\$}	150.7 ± 96.4
18	185.4 ± 31.8* ^{\$\$}	107.8 ± 25.2* ^{\$\$}	48.3 ± 12.9* ^{\$}	144.9 ± 81.3 ^{\$}

값=평균±표준편차

LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

* p<0.05 vs baseline

\$ p<0.05 vs 3rd month

p<0.05 vs 6th month

가. 혈장 총 콜레스테롤 농도의 변화

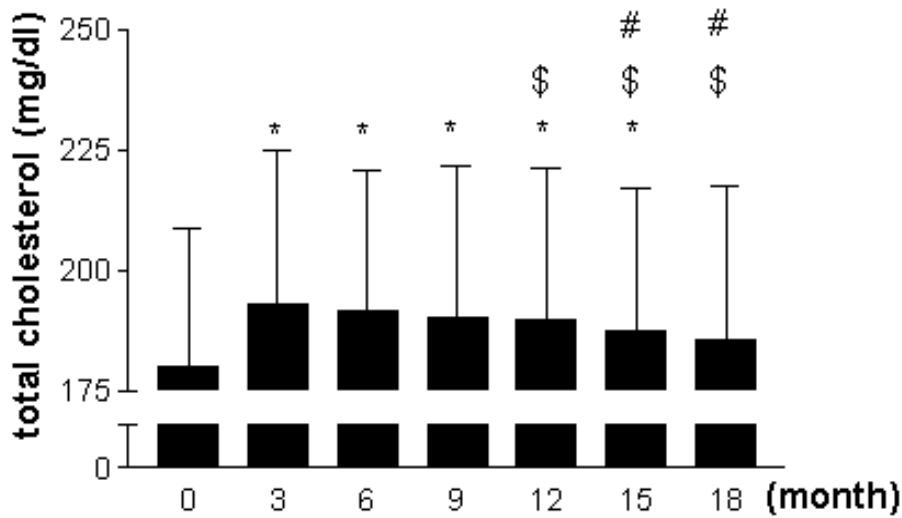


그림 1. Rosiglitazone 투여 후 혈장 총 콜레스테롤 농도의 변화

값=평균±표준편차

* p<0.05 vs baseline

\$ p<0.05 vs 3rd month

p<0.05 vs 6th month

Rosiglitazone 투여 후 총 콜레스테롤치는 3개월째부터 기초 값보다 의미 있게 증가하였으며(p<0.05), 18개월째에 기초 값과 통계학적으로 차이가 없었다. 또한 3개월째 총 콜레스테롤치를 기준으로 하여 비교할 때 12개월, 15개월, 18개월 총 콜레스테롤치가 3개월치에 비교하여 의미 있게 감소하였다(p<0.05). 6개월째 총 콜레스테롤치를 기준으로 하여 비교할 때 15개월, 18개월 총 콜레스테롤치가 6개월 값에 비교하여 의미 있게 감소하였다(p<0.05). 따라서 총 콜레스테롤치는 3개월째까지는 증가하였으나 이후 감소 추세가 되어 18개월째에는 초기 값과 유사하였다(그림 1).

나. 혈장 LDL-cholesterol 농도의 변화

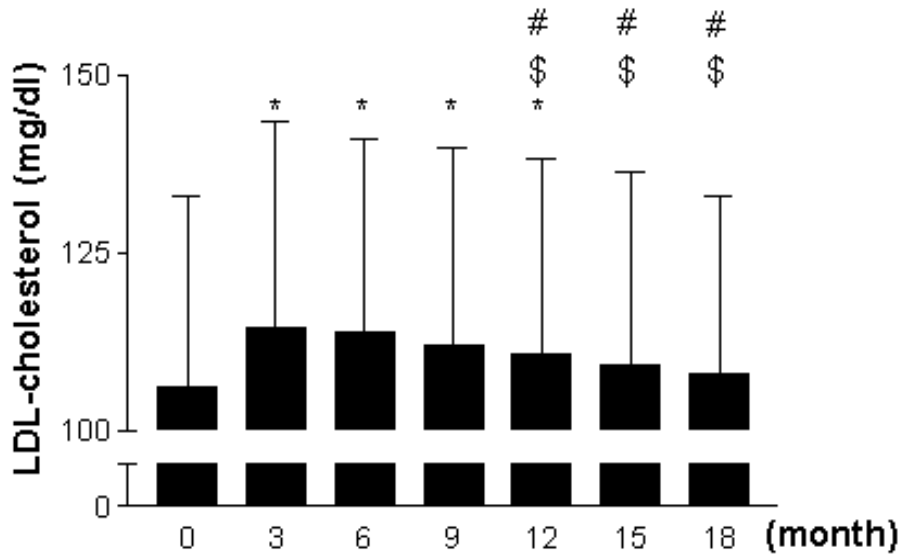


그림2. Rosiglitazone 투여 후 혈장 LDL-cholesterol 농도의 변화

값=평균±표준편차

* $p < 0.05$ vs baseline

\$ $p < 0.05$ vs 3rd month

$p < 0.05$ vs 6th month

LDL-cholesterol치는 rosiglitazone을 투여 후 3개월째에 초기 값보다 비교하여 의미 있게 증가하였고($p < 0.05$), 이후 감소하기 시작하여 15개월, 18개월째는 초기 값과 차이가 없었다. 또한 3개월째 LDL-cholesterol치를 기준으로 하여 비교할 때 12개월, 15개월, 18개월 LDL-cholesterol치가 의미 있게 감소하였고($p < 0.05$), 6개월째 LDL-cholesterol치를 기준할 때, 12개월, 15개월, 18개월 값이 의미 있게 감소하였다($p < 0.05$). 즉, LDL-cholesterol치는 rosiglitazone 투여 후 3개월까지는 증가 추세를 보이다가 이후 감소하기 시작하여 15개월부터는 초기 값과 차이가 없었다(그림 2).

다. 혈장 HDL-cholesterol 농도의 변화

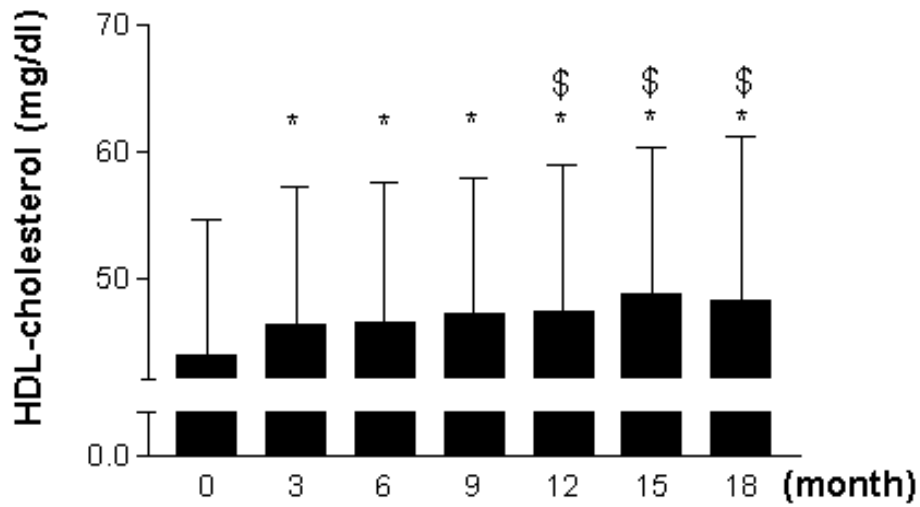


그림 3. Rosiglitazone 투여 후 혈장 HDL-cholesterol 농도의 변화

값=평균±표준편차

* p<0.05 vs baseline

\$ p<0.05 vs 3rd month

Rosiglitazone 투여 후 HDL-cholesterol치는 3개월째부터 초기 값보다 의미 있게 증가하였고(p<0.05) 이후 지속적인 증가 추세를 보였다(그림 3). 또한 3개월째 HDL-cholesterol치를 기준으로 하여 비교할 때 12개월, 15개월, 18개월 HDL-cholesterol치가 3개월치에 비교하여 의미 있게 증가하였다(p<0.05).

라. 혈장 중성지방 농도의 변화

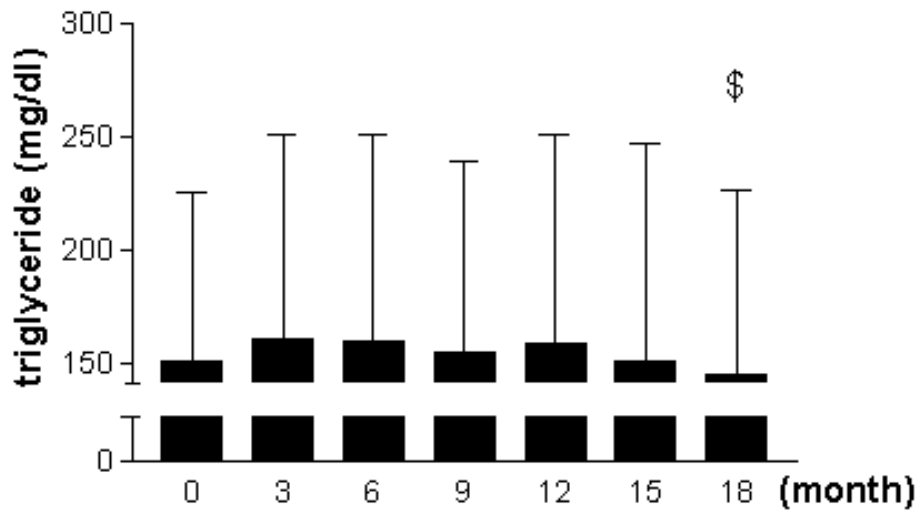


그림 4. Rosiglitazone 투여 후 혈장 중성지방 농도의 변화

값=평균±표준편차

\$ p<0.05 vs 3rd month

중성지방치는 rosiglitazone 투여 후 3개월째까지는 증가하다가 이후 감소하는 추세를 보였으며 초기값과 비교하여 통계학적인 유의성은 없었다. 그러나, 3개월째 중성지방치를 기준으로 할 때 18개월째 값이 의미 있게 감소하였다($p<0.05$)(그림 4).

4. 혈장 지질 농도의 변화

3개월마다 측정한 평균값을 선 그래프를 이용하여 도식화하였다.

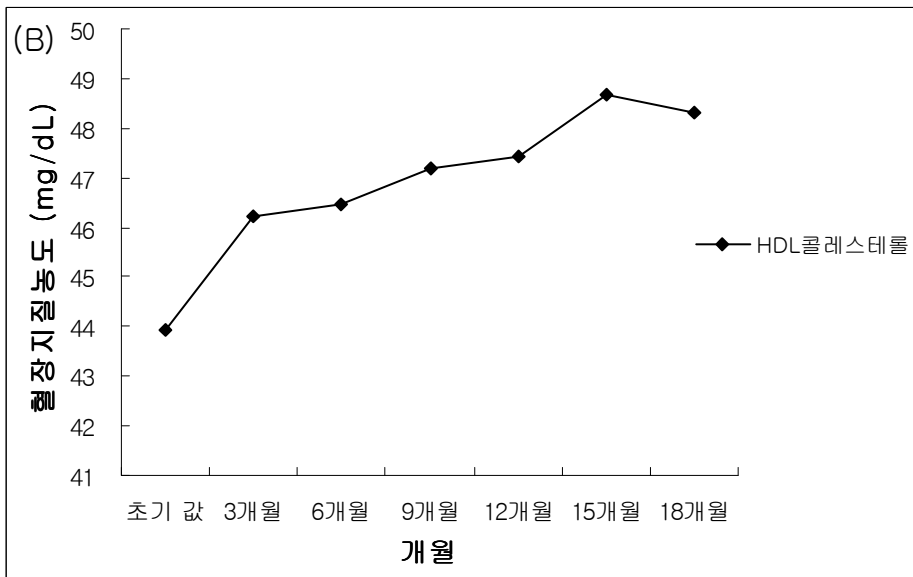
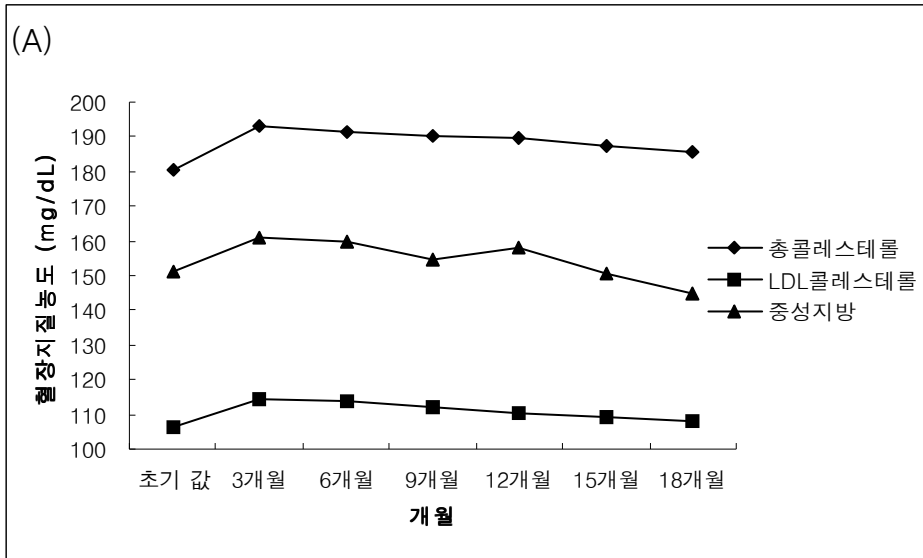


그림 5. 평균 혈장 지질 변화

(A) 평균 혈장 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방의 변화

(B) 평균 혈장 HDL-콜레스테롤 농도의 변화

5. 혈장 지질 농도 변화의 연관 인자 분석

가. 첫 3개월간 LDL-cholesterol 농도의 변화(Δ LDL-cholesterol, 3개월째 LDL-cholesterol-초기 LDL-cholesterol)에 미치는 연관 인자 분석

첫 3개월간의 LDL-cholesterol 농도 변화에 미치는 인자 분석을 위해 Pearson correlation coefficient를 시행한 결과 초기 총 콜레스테롤치는 상관계수(r)=-0.19316의 상관관계가 있었으며(p<0.01), 초기 LDL-cholesterol치도 상관계수(r)=-0.37221의 상관관계가 있었고(p<0.0001), 초기 중성지방치는 상관계수(r)=0.31504의 상관관계가 있었다(p<0.0001). 이들 3가지 인자들을 multivariate analysis 한 결과 초기 LDL-cholesterol치가 첫 3개월동안 LDL-cholesterol치 변화의 independent corresponding factor였다(p<0.01)(표 4).

표4. 첫 3개월 혈장 LDL-cholesterol 농도 변화에 미치는 인자 분석

	초기 총콜레스테롤	초기 LDL-chol	초기 HDL-chol	초기 중성지방
상관계수(r)	-0.19316	-0.37221	-0.02602	0.31504
p-value	<0.01	<0.0001	ns	<0.0001

나. 첫 3개월간 HDL-cholesterol 농도의 변화(Δ HDL-cholesterol, 3개월째 HDL-cholesterol-초기 HDL-cholesterol)에 미치는 연관 인자 분석

첫 3개월간의 HDL-cholesterol 농도 변화에 미치는 인자 분석을 위해 Pearson correlation coefficient을 시행한 결과 초기 총 콜레스테롤치는 상관계수(r)=-0.22490의 상관관계가 있었으며($p < 0.01$), 초기 HDL-cholesterol치도 상관계수(r)=-0.35580의 상관관계가 있었다($p < 0.0001$). 이들 2가지 인자들을 multivariate analysis 한 결과 초기 HDL-cholesterol치가 첫 3개월동안 HDL-cholesterol치 변화의 independent corresponding factor였다($p < 0.0001$)(표 5).

표5. 첫 3개월 혈장 HDL-cholesterol 농도 변화에 미치는 인자 분석

	초기	초기	초기	초기
	총콜레스테롤	LDL-chol	HDL-chol	중성지방
상관계수(r)	-0.22490	-0.12524	-0.35580	0.05364
p-value	<0.01	ns	<0.0001	ns

6. 초기 인슐린 저항성 정도가 rosiglitazone 사용 후 혈당 조절
 정도에 미치는 영향

Rosiglitazone의 작용기전이 인슐린의 저항성을 감소시켜 포도당과 지질 대사에 영향을 주는 유전자의 전사를 조절하여 생리적인 반응을 나타내는 것이므로 본 연구의 환자들에서도 초기 인슐린 저항성의 정도와 rosiglitazone 사용 후 혈당 조절 정도가 서로 correlation이 있는지를 살펴보기 위해 인슐린 저항성의 지표인 초기 HOMA_{IR}과 각 시점별 공복 혈당 변화와의 상관관계분석을 위해 Pearson correlation coefficient을 시행한 결과 모든 시점에서 통계적으로 유의하게 초기 HOMA_{IR}과 각 시점별 공복 변화와는 음의 상관관계가 있었고 이는 초기 HOMA_{IR}이 높을수록 공복 혈당이 더 떨어진 것을 의미하므로 초기에 인슐린 저항성이 높을수록 혈당 조절에 더 이로운 효과를 본 것을 알 수 있었다(표 6).

표 6. 초기 HOMA_{IR}과 각 시점별 공복 혈당 변화와의 상관관계분석

	3 개 월 공 복 혈 당	6 개 월 공 복 혈 당	9 개 월 공 복 혈 당	12 개 월 공 복 혈 당	15 개 월 공 복 혈 당	18 개 월 공 복 혈 당
상관계수 (r)	-0.42861	-0.50310	-0.47293	-0.46028	-0.32595	-0.19182
p-value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05

IV. 고찰

PPAR는 핵수용체 superfamily의 하나로 리간드의 결합에 반응하여 유전자의 발현을 조절한다¹⁻⁵. 현재까지 PPAR- α , PPAR- δ , PPAR- γ 가 밝혀져 있고, PPAR- γ 는 지방 조직에 가장 풍부하게 발현되어 있으며 thiozolidinedione계열의 약물인 rosiglitazone, pioglitazone과 반응한다². Thiozolidinedione은 PPAR- γ 를 통하여 인슐린 저항성을 감소시키고, 혈당을 감소시키는 작용이외에 많은 생리적 변화를 일으키는데, 지질농도 변화, 혈압감소, 혈소판 응집 감소, 미세알부민뇨 감소 등이 있다¹.

Thiozolidinedione의 혈장 지질에 대한 영향은 여러 연구자들에 의해 보고되었다. 1999년 Patel 등¹²이 12주간의 rosiglitazone을 단독 투여하여 처음으로 총 cholesterol치와 LDL-cholesterol치의 증가를 관찰하였으나 임상적으로 의미가 없다고 결론을 내렸다. Lebovitz 등¹⁶은 26주간의 연구에서 총 cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol 농도의 증가를 보고하였다. Phillips 등¹⁷은 26주간의 연구에서 LDL-cholesterol과 HDL-cholesterol치의 증가가 rosiglitazone의 용량의 증가에 비례한다는 결과를 관찰하였다. 현재는 사용하지 않는 troglitazone은 LDL-cholesterol치를 증가 시키지만 작고 밀집된 LDL-cholesterol은 감소하여 실제로 동맥경화성향은 감소시킨다는 보고가 있었다¹⁸⁻²². 이처럼 단기적으로 cholesterol 농도의 증가가 관찰되지만 임상적으로 중요시하지 않았다. 본 연구에서 rosiglitazone을 투여한지 3개월까지 총 cholesterol과 LDL-cholesterol치가 증가하지만 그 이후 감소하여 15개월부터는 초기 값과 유사해 진다. 또한 HDL-cholesterol치는 계속 증가 추세이므로 장기간 매우 유익한 영향을 준다고 할 수 있다. 또한 첫 3개월 동안의 LDL-cholesterol치의 증가도 주로 입자의 크기가 큰 LDL-cholesterol을 증가시키고 실제로 동맥경화성향을 가진 작고 밀집된 LDL-cholesterol은 오히려 감소하

여¹⁸⁻²² 첫 3개월 동안의 LDL-cholesterol치의 증가도 임상적으로 부정적인 효과는 없었으며 장기적으로 볼 때 혈장 지질에 매우 이로운 효과를 줄 것으로 사료된다.

Thiazolidinedione은 당화혈색소를 평균 1-1.5% 정도 감소시키는 것으로 알려져 있는데, 이러한 혈당강화효과는 두 가지 기전으로 설명된다. 첫째는 근육에서 인슐린 저항성을 감소시켜 근육으로의 포도당 흡수를 증가시키고, 둘째는 간에서 인슐린 저항성을 감소시켜 간에서의 포도당 생합성을 감소시키는 기전이다¹. Thiazolidinedione의 혈당강화효과는 설펜요소제나 메트포민보다 그 효과가 약하고, thiazolidinedione 단일 요법과 복합요법은 혈당 감소에 그 차이가 없다². Vongthavaravat 등²³은 26주간 설펜요소제와 rosiglitazone을 투여하여 당화혈색소가 평균 1.2%수치 감소한 것을 보고하였다. 본 연구에서는 6개월에 $0.39 \pm 1.48\%$, 18개월에 $0.44 \pm 1.29\%$ 수치가 감소하는데 그쳐, 혈당 조절이 목표에 미흡하였다.

본 연구에서는 초기 인슐린 저항성 정도가 rosiglitazone 사용 후 혈당 조절 정도에 미치는 영향을 보기 위해 Pearson correlation coefficient을 시행한 결과 HOMA_{IR}과 각 시점별 공복 혈당 변화와의 음의 상관관계가 있었고 이는 초기 HOMA_{IR}이 높을수록 공복 혈당이 더 떨어진 것을 의미하므로 초기에 인슐린 저항성이 높을수록 혈당 조절에 더 이로운 효과를 본 것을 알 수 있다.

Thiazolidinedione은 체중을 증가시키는데, 이는 혈당조절의 향상과 그에 따르는 소변으로 칼로리 손실이 감소하는 기전일 수 있고, 수분의 체내 저류에 의한 현상일 수도 있다^{5,24}. PPAR- γ 수용체를 통한 adipogenesis의 자극도 또 다른 기전으로 설명한다¹. 그런데, 체중이 증가해도 인슐린 저항성은 감소하므로 체중 증가의 임상적 의의는 뚜렷하지 않다. Kelly 등²⁴은 troglitazone 사용으로 복부 지방은 감소하였지만 총 체지방과 체중의 변화는 관찰하지 못하였다. Kipnes 등²⁵은

16주간의 pioglitazone과 설폰요소제 투여 후 평균 3.7 kg의 체중 증가를 보고하였다. 본 연구에서도, 비교적 단기간인 3개월, 6개월, 9개월에 유의한 체중 증가가 있었지만 12개월 이후에는 초기 체중과 유의한 차이가 없어 장기 투여가 체중에 나쁜 영향을 주지 않을 것으로 추측된다.

V. 결론

Rosiglitazone은 투여 후 첫 3개월동안 단기적으로 총 cholesterol, LDL-cholesterol치를 상승시키지만, 15개월에서 18개월 이상 장기적으로 초기 값 상태로 감소하고, HDL-cholesterol치는 지속적으로 증가하여 18개월까지 증가 상태에 있어 종합적으로 볼 때 혈청지질에 이로운 영향을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
2. Yki-jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-1118.
3. Lee CH, Olson P, Evans RM. Minireview : Lipid metabolism, metabolic disease, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology* 2003;144:2201-2207.
4. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001;294:1866-1870.
5. Willson TM, Lambert MH, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem* 2001;70:341-367.
6. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D, Koshiyama H. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1818-1820.
7. Choi D, Kim SK, Choi SH, Ko YG, Ahn CW, Jang Y, et al. Preventive effectes of rosiglitzone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2654-2560.

8. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, Hofmeyer D, Tripathy D, Syed T, et al. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2728-2735.
9. van Wijk J, de Koning E, Martens E, Rabelink T. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1744-1749.
10. 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* 2000;43:278-284.
11. Wolffenbittel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000;17:40-47.
12. Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 1999;1:165-172.
13. American Diabetes Association Expert Committee. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
16. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:280-288.
17. 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* 2001;24:308-315.
18. 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* 1998;21:796-799.
19. Cominacini L, Garbin U, Fratta Pasini A, Campagnola M, Davoli A, Foot E, et al. Troglitazone reduces LDL oxidation and lowers plasma E-selectin concentration in NIDDM patients. *Diabetes* 1998;47:130-133.
20. Cominacini L, Garbin U, Pastorino AM, Campagnola M, Fratta Pasini A, Davoli A, et al. Effects of troglitazone on in vitro oxidation of LDL and HDL induced by copper ions and endothelial cells. *Diabetologia* 1997;40:165-172.
21. Noguchi N, Sakai H, Kato Y, Tsuchiya J, Yamamoto Y, Niki E, et al. Inhibition of oxidation of low density lipoprotein by

- troglitazone. *Atherosclerosis* 1996;123:227-234.
22. Cominacini L, Young MM, Capriati A, Garbin U, Fratta Pasini A, Campagnola M, et al. Troglitazone increases the resistance of low density lipoprotein to oxidation in healthy volunteers. *Diabetologia* 1997;40:1211-1218.
 23. Vongthavaravat V, Wajchenberg BL, Waitman JN, et al. An international study of the effects of rosiglitazone plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2002;18:456-461.
 24. 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;22:288-293.
 25. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001;111:10-17.

Abstract

The effect of rosiglitazone on plasma lipid profile in patients with type 2 diabetes.

Mi Young Do

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Bong Soo Cha)

Thiazolidinediones, which are selective ligands of the nuclear transcription factor peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ), have glucose-lowering effects mediated by decreasing insulin resistance and decreasing hepatic glucose production. By binding PPAR- γ , thiazolidinediones regulate gene expression involved in glucose and lipid metabolism. In addition to glucose-lowering effects, Thiazolidinediones, as an insulin sensitizer, can decrease blood pressure, microalbuminuria and inhibit platelet aggregation, as well as having antiinflammatory effects such as decreasing C-reactive protein. The exact mechanism of these effects is not completely demonstrated.

Thiazolidinediones are widely used in the clinical practice for their beneficial effects, but some adverse effects that thiazolidinediones increase total cholesterol and LDL-cholesterol levels were reported. But most studies of the effects on plasma lipid profiles by rosiglitazone were conducted for several weeks. So the results may reflect the short-term effects. The purpose of our study is to investigate long-term effects of rosiglitazone on plasma lipid profiles.

A total of 202 type 2 diabetes patients was treated with rosiglitazone (4mg/day) for 18 months. We checked clinical and metabolic parameters, such as total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride levels before and after treatment and analyzed the changes of lipid profiles and their corresponding factors.

Total cholesterol levels increase during the first 3 months, but after 3 months they decrease serially and at 18 months, there are no statistical significant differences between baseline total cholesterol levels and total cholesterol levels of 18 months. LDL-cholesterol levels increase during the first 3 months, but after 3 months they decrease serially and at 15 months, there are no statistical significant differences between baseline LDL-cholesterol levels and LDL-cholesterol levels of 15 months. HDL-cholesterol levels increase serially and at first 3 months, there are statistical significant differences between baseline HDL-cholesterol levels and HDL-cholesterol levels of 3 months. Triglyceride levels increase during the first 3 months, but after 3 months they decrease serially. In the first 3 months, the persons who have the more severe dyslipidemia have the more beneficial effects on plasma lipid profiles.

In conclusions, total cholesterol levels and LDL-cholesterol levels increase transiently in the early period of treatment with rosiglitazone, but in the longer period of treatment, total cholesterol levels and LDL-cholesterol levels decrease and HDL-cholesterol levels increase serially. So rosiglitazone has favorable effects on plasma lipid profiles and favorable effects of rosiglitazone on dyslipidemia seem to appear after somewhat a longer treatment term. Hence, longterm treatment with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes has beneficial effects on plasma lipid profiles.

Key Words : Diabetes mellitus, rosiglitazone, lipid profile