

제 2형 당뇨병 환자에서
피오글리타존 제제의 투여기간에
따른 신체계측 및 대사지표의
변화

연세대학교 대학원

의 학 과

문 재 훈

제 2형 당뇨병 환자에서
피오글리타존 제제의 투여기간에
따른 신체계측 및 대사지표의
변화

지도 차 봉 수 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2005 년 6 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

문 재 훈

문재훈의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2005 년 6 월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 항상 자상한 지도와 관심으로 이끌어주신 차봉수 선생님께 진심으로 감사드리며, 본 연구를 위하여 각별한 조언을 아끼지 않으신 이현철 선생님, 김덕희 선생님께 깊은 관심을 드립니다. 어려울 때마다 사랑으로 보살펴 주신 부모님께 감사드리며, 사랑하는 아내에게 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

그림 및 표 차례

국문요약	1
I. 서 론	2
II. 대상 및 방법	4
1. 연구 대상	4
2. 연구 방법	4
가. 신체계측	4
나. 대사지표	5
다. 통계 및 분석	5
III. 결 과	6
1. 연구 대상 환자군의 임상적 특성	6
2. 피오글리타존 제제 투여 기간에 따른 신체계측치의 변화	7
3. 피오글리타존 제제의 투여기간에 따른 혈당 강하 효과	9
4. 피오글리타존 제제 투여 기간에 따른 혈청 콜레스테롤 수치의 변화	10
5. 피오글리타존 제제 투여 기간에 따른 혈중 간효소 수치의 변화	12
6. 피오글리타존 제제의 혈당 강하 효과를 예측하는 지표	13
IV. 고 찰	15

V. 결 론	19
참고문헌	20
영문요약	27

그림 차례

Figure 1. Change in body weight and BMI after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients	8
Figure 2. Hypoglycemic effect after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients	11
Figure 3. Change in lipid profile after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients	12
Figure 4. Change in liver enzyme after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients	13
Figure 5. Correaltion between Δ FPG and basal parameters in Korean type 2 diabetic patients	14

표 차례

Table 1. Baseline characteristics of Korean type 2 Diabetic patients in this study	7
Table 2. Changes in body weight and BMI after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients	8
Table 3. Change in anthropometrics after 3-months treatment with pioglitazone in Korean type 2 diabetic patients	9
Table 4. Changes in fasting serum glucose, HbA1c level and HOMA-IR after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients	10
Table 5. Changes in lipid profile after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients	11
Table 6. Changes in liver enzyme after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients	13

국문요약

제 2형 당뇨병 환자에서 피오글리타존 제제의 투여기간에 따른 신체계측 및 대사지표의 변화

제 2형 당뇨병의 병인기전은 인슐린 저항성 및 인슐린 분비능의 저하로 알려져 있다. 본 연구는 인슐린 저항성을 호전시키는 것으로 알려진 티아졸리딘디온 제제인 피오글리타존 제제를 1년 이상 투여한 한국인 제 2형 당뇨병 환자군을 대상으로 한 코호트연구를 통해, 투여기간에 따른 신체계측 및 대사지표의 변화를 관찰하고 피오글리타존 제제 투여에 높은 효과를 보이는 환자군의 특성을 알아보려고 하였다.

2003년 3월부터 연세대학교 세브란스병원에 내원하는 113명의 제 2형 당뇨병 환자에게 피오글리타존 제제를 투여하면서 전향적 코호트 연구를 수행하였다. 대상 환자군을 투여 전, 투여 후 3개월, 6개월, 12개월에 추적 관찰하여 신체계측 및 대사지표를 측정하였다.

대상 환자군에서 피오글리타존 제제 투여 3개월 후 체중 및 체질량지수의 증가가 나타났고(68.8 ± 12.2 vs 69.8 ± 11.9 kg, $p < 0.01$) 이후 지속적인 체중 및 체질량지수의 증가는 보이지 않았으며 이러한 체중 및 체질량지수의 증가는 여자에서 더 크게(3개월 체중변화, 0.6 ± 1.7 kg vs 1.6 ± 1.7 kg, $p < 0.01$), 더 오랜 기간(3개월 vs 6개월) 나타났다. 피오글리타존 제제의 혈당 강하 효과 역시 투여 후 3개월에 나타났고(공복혈당, 143.4 ± 41.6 vs 125.3 ± 36.3 mg/dL, $p < 0.01$; 당화혈색소, 7.7 ± 1.5 vs $7.0 \pm 1.1\%$, $p < 0.01$), 남자보다 여자에서 그 효과가 더 크게 나타났다(공복혈당, -1.6 ± 31.0 vs -32.4 ± 45.8 mg/dL, $p < 0.001$; 당화혈색소, -0.4 ± 1.1 vs $-0.9 \pm 1.3\%$, $p < 0.05$). 고밀도지단백-콜레스테롤 수치가 피오글리타존 제제 투여 후 3개월에 증가하여(45.0 ± 9.2 vs 50.6 ± 10.8 mg/dL, $p < 0.01$) 지속적으로 유지되었고 중성지방은 투여 후 3개월에 감소하였다가(205.4 ± 166.7 vs 166.3 ± 107.3 mg/dL, $p < 0.01$) 다시 증가하였다. 피오글리타존 제제 투여 후 간 효소 수치의 감소도 관찰되었으며, 특히 alanine transaminase 수치는 투여 후 3개월에 감소하여(30.8 ± 23.7 vs 24.5 ± 18.5 IU/L, $p < 0.01$) 이후 유지되었다. 피오글리타존 투여 후 혈당 강하 효과는 투여 전 체질량지수 및 체지방률이 높을수록 크게 나타났다.

결론적으로 한국인 제 2형 당뇨병 환자에서 장기간 피오글리타존 제제의 투여시 혈당 강하, 지질 대사 개선 및 간 기능 개선에 있어 우수한 임상 경과를 보였고 체중 증가는 제한적으로 나타났다.

핵심되는 말 : 티아졸리딘디온, 피오글리타존, 신체계측, 대사지표

제 2형 당뇨병 환자에서 피오글리타존 제제의 투여기간에 따른 신체계측 및 대사지표의 변화

<지도교수 차 봉 수>

연세대학교 대학원 의학과

문 제 훈

I. 서론

현재 당뇨병 환자의 약 90% 이상이 제 2형 당뇨병이며 제 2형 당뇨병의 병리기전은 인슐린 분비능 저하 및 인슐린 저항성으로 알려져 있다. 티아졸리딘디온 제제는 동물 실험 및 임상 실험에서 인슐린 저항성을 개선시키는 것이 증명되었으며^{1,2,3,4,5} 이러한 티아졸리딘디온 제제의 인슐린 저항성 개선에 대해 많은 연구가 진행되었으나 현재까지 명확한 작용기전은 완전히 밝혀지지 않았다. 티아졸리딘디온 제제는 세포의 peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ)의 효현제로서, 다양한 세포의 PPAR- γ 에 결합하여 특정한 유전자의 발현을 조절하고⁶ 인슐린 저항성을 유발하는 지방세포의 유리지방산 생성 증가나 아디포넥틴 감소 등을 억제하며⁷, adenosine monophosphate dependent protein kinase에도 직접 또는 간접적으로 영향을 미치는 것으로 알려져 있다⁷. 또한 혈당 상승에 영향이 큰 조직, 즉 내장지방, 간, 근육 및 췌장의 베타세포 등에서 지방축적을 막고 피하지방으로 지방축적을 유도하며^{8,9,10} 이러한 인슐린 저항성을 개선시키는 효과 외에도 췌장 베타세포의 기능을 향상시키는 것으로도 밝혀져 제 2형 당뇨병의 예방 효과에 대해서도 주목받고 있다¹¹. 현재

까지 이루어진 동물 및 당뇨병 환자를 대상으로 한 많은 연구에서 티아졸리딘디온 제제 투여시에 인슐린 저항성의 개선효과와 함께 체중 증가^{12,13,14,15} 및 체지방량 증가가^{16,17,18} 동반되었음이 보고되었으며 이에 대해서 전지방세포를 지방세포로 분화시키는 작용이 내장지방 조직보다 피하지방 조직에서 일어남으로써 체중증가 및 피하지방 증가가 일어나고 유리지방산 저장능이 증가하여 근육과 간에서의 중성지방 생성을 저하시켜 인슐린 저항성을 개선시키는 것으로 설명하기도 한다^{8,9,10}.

일부 대규모 연구를 통해 티아졸리딘디온 제제 투여에 따른 임상경과를 관찰한 예가 있으나^{13,15,19} 신체계측과 대사지표 중 한 지표에 치중하여 관찰하거나 치료 전후의 결과 비교만을 한 연구가 대부분이며 티아졸리딘디온 제제 투여시에 동반되는 체중변화나 혈당 강하 효과가 장기간의 투여시에 투여기간에 따라 어떤 변화를 보이는지에 대해서는 충분한 연구가 되어있지 않다. 또한 대상 환자군이 유럽 및 북미에 국한되어, 한국인 제 2형 당뇨병 환자에서 장기간 티아졸리딘디온 제제 투여 후의 임상경과를 관찰한 예는 극히 드물다.

본 연구에서는 티아졸리딘디온 제제인 피오글리타존 제제를 1년 이상 투여한 한국인 제 2형 당뇨병 환자군을 대상으로 한 코호트연구를 통해 투여기간에 따른 신체계측 및 대사지표의 변화를 관찰하고 피오글리타존 제제 투여에 높은 효과를 보이는 환자군의 특성을 알아보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

연세대학교 세브란스병원에 내원하는 제 2형 당뇨병으로 진단된 환자 중 최근 3개월간 체중변화 없이 안정적 용량의 설폰요소제 또는 바이구아나이드제를 투여하는 환자를 대상으로 피오글리타존 제제 투여(15 mg/day)를 시작하면서 본 연구의 코호트에 포함시켰으며, 이 중간질환(혈청 aspartate transaminase / alanine transaminase 수치가 정상치의 2배 이상) 및 신질환(혈청 creatinine 수치가 2.0 mg/dL 이상)의 가능성이 있는 환자는 제외하였다. 2003년 3월에 첫 번째 환자가 코호트에 포함되었으며 2003년 11월에 마지막 환자가 포함되었다.

2. 연구방법

선정된 대상 환자군을 대상으로 피오글리타존 제제 투여 전, 투여 후 3개월, 6개월, 12개월에 다음의 지표를 측정하였다.

가. 신체계측

- 1) 체중과 키는 신발을 벗은 상태에서 가벼운 옷차림으로 0.1kg, 0.1cm 단위까지 측정하였다.
- 2) 체질량지수
- 3) 허리둘레는 가쪽엉덩뼈능선(lateral iliac crest)과 가장아래 갈비뼈 사이의 중간점에서 측정하였고 엉덩이둘레는 큰돌기(great trochanter)가 가장 돌출된 부분에서 측정하였다.
- 4) 약제 투여 전에 생체전기저항분석법(bioelectrical impedance analysis)의 원리를 이용한 체성분 분석기(Inbody 2.0)를 이용하여 체성분 분석을 시행하였다.

5) 고해상도 초음파(SA9900; Medison, Seoul, Korea)를 사용, 환자를 바로 눕게 한 후 배꼽위 1cm 위치에서 7.5MHz probe로 피하 지방 두께(피부-지방경계면에서 백색선까지로 정의)를, 3.5MHz probe로 내장지방 두께(대동맥의 전벽에서 복직근 내면까지로 정의)를 측정하였다^{20,21,22}.

나. 대사지표

- 1) 기본적인 혈액 검사를 통해 공복혈당, 식후2시간 혈당, 당화혈색소(HbA1c), 인슐린, C-peptide, 혈청 요산, blood urea nitrogen(BUN), 크레아티닌, aspartate transaminase(AST), alanine transaminase(ALT)를 측정하였다.
- 2) 혈청 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백-콜레스테롤, 저밀도지단백-콜레스테롤, 렙틴 농도를 측정하였다.
- 3) 인슐린 저항성의 지표로 homeostasis model assesment of insulin resistance(HOMA-IR) 을 사용하였으며 다음의 공식을 사용하였다.

$$\text{HOMA-IR} = \text{공복인슐린(uU/mL)} \times \text{공복혈당(mmol/L)} / 22.5$$

다. 통계 및 분석

모든 자료의 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계프로그램 SPSS 12.0k for Windows package를 이용하였으며 기술통계값은 평균±표준편차 또는 전체에 대한 백분율로 표현하였다. 치료기간에 따른 지표의 변화 분석에는 대응표본 T 검정을 이용하였고 치료 전 지표에 따른 혈당강하효과 분석에는 일원배치분산분석(ANOVA)을 사용하였으며 p-value 가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 정의하였다.

Ⅲ. 결과

1. 연구 대상 환자군의 임상적 특성

코호트에 포함된 환자 중 대상 환자군의 조건에 부합하는 환자는 총 113명이었으며 이중 남자는 총 67명(59%), 여자는 총 46명(41%)의 분포를 보였다. 피오글리타존 제제 투여 전 체중은 남녀 간의 차이를 보였으나($p < 0.01$) 체질량지수는 남녀간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고 투여 전 공복혈당 및 당화혈색소는 여자가 남자보다 높았다($p < 0.01$). 내장지방의 두께는 남녀 간 차이를 보이지 않았으나 피하지방 두께 및 피하지방 두께 대 내장지방 두께의 비는 여자에서 남자보다 유의하게 높은 결과를 보였다($p < 0.01$). 체지방량은 남녀 차이가 없었고 근육 및 단백질량은 남자가 여자보다 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.01$). 피오글리타존 제제 투여 전 혈중 AST 수치는 남녀 간의 차이가 없었으며 혈중 ALT 수치는 여자에서 높게 나타났다($p < 0.05$)(Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of Korean type 2 diabetic patients in this study

	Total (N = 113)	Male (N = 67)	Female (N = 46)
Age (year)	49.1 ± 10.8	47.5 ± 10.1	51.5 ± 11.5
Weight (kg)*	68.8 ± 12.2	73.3 ± 11.7	62.2 ± 9.6
BMI (kg/m ²)	25.6 ± 3.3	25.5 ± 3.3	25.7 ± 3.4
WHR	0.90 ± 0.05	0.91 ± 0.05	0.89 ± 0.06
HbA1c (%)*	7.6 ± 1.5	7.2 ± 1.3	8.2 ± 1.6
FBPG (mg/dL)*	143.6 ± 41.2	129.9 ± 30.3	163.5 ± 46.8
Total cholesterol (mg/dL)	190.4 ± 39.3	186.6 ± 34.3	195.9 ± 45.5
HDL cholesterol (mg/dL)	45.1 ± 9.0	43.8 ± 9.0	46.8 ± 8.9
LDL cholesterol (mg/dL)	102.0 ± 40.1	104.6 ± 34.0	105.2 ± 41.7
Triglyceride (mg/dL)	216.4 ± 220.1	190.7 ± 108.9	219.4 ± 223.1
AST (IU/L)	23.4 ± 12.0	24.6 ± 13.0	21.8 ± 10.3
ALT (IU/L)†	30.1 ± 22.6	33.5 ± 25.7	25.0 ± 16.3
HOMA-IR	2.9 ± 1.7	2.5 ± 1.3	3.5 ± 1.9
Fat SQ (cm)*	24.0 ± 8.5	20.9 ± 6.9	28.6 ± 8.5
Visceral (cm)	55.0 ± 21.3	57.0 ± 20.8	52.2 ± 21.8
V/S ratio*	2.7 ± 2.0	3.2 ± 2.2	2.1 ± 1.4
body composition			
muscle contents (kg)*	46.0 ± 8.4	51.3 ± 5.8	38.2 ± 4.8
fat contents (kg)	20.0 ± 7.2	19.0 ± 7.2	21.5 ± 6.9
protein contents (kg)*	12.3 ± 2.2	13.7 ± 1.5	10.2 ± 1.3
oral hypoglycemics			
SU use (%)	21(19)	7(11)	14(30)
biguanide use (%)	53(47)	37(55)	16(35)
SU+biguanide use (%)	39(34)	23(34)	16(35)

Data are mean ± SD.; BMI = body mass index; WHR = waste hip ratio; HbA1c = glycosylated hemoglobin; FBPG = fasting plasma glucose; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; AST = aspartate transaminase; ALT = alanine transaminase; HOMA-IR = homeostasis model assessment insulin resistancance; SQ = subcutaneous; V/S = visceral/subcutaneous; SU = sulfonylurea; *p < 0.01 male versus female; †p < 0.05 male versus female

2. 피오글리타존 제제 투여 기간에 따른 신체계측치의 변화

피오글리타존 제제 투여 기간에 따른 체중 및 체질량지수의 변화는 Table 2 및 Figure 1과 같다. 전체 환자군에서 체중은 투여 후 3개월에 기저치보다 통계적으로 유의하게 증가하였으며(68.8±12.2 vs 69.8±11.9kg, p<0.01) 이후로는 의미 있는 체중 증가는 없었다. 남자에서는 피오글리타존 제제 투여 후 3개월에 기저치보다 통계적으로 유의한 체중 증가를 보였고(73.3±11.7 vs 73.9±11.6kg, p<0.01) 이후에는 기저치와 비교해도 유의한 체중의 차이를 보이지 않았다. 여자에서는 피오글리타존 제제 투여 후 6개월까지 통계적으로 유의한 체중 증가를 보였으며(62.2±9.6 vs 63.8±9.8 vs 64.9±10.3kg, p<0.01) 이후로는 의미 있는 체중 증가를 보이지 않았다. 피오글리타존 제제 투여 기간에 따른 체질량지수의 변화 역시 전체 환자군 및 남자, 여자에서 체중 변화와 같은 양상을 보였다. 연구기간 동안 피오글리타존 제제와 같이 투여한 다른 경구 혈당강하제의 종류에 따라 체중 및 체질량지

수의 변화 양상에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(결과 보이지 않음).

Table 2. Changes in body weight and BMI after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients

		Baseline	3 Months	6 Months	12 Months
Total (N = 113)	Weight (kg)	68.8 ± 12.2	69.8 ± 11.9*	70.2 ± 11.8*	70.3 ± 11.8*
	BMI (kg/m ²)	25.6 ± 3.3	26.0 ± 3.4*	26.2 ± 3.4*	26.1 ± 3.5*
Male (N = 67)	Weight (kg)	73.3 ± 11.7	73.9 ± 11.6*	73.7 ± 11.5	73.8 ± 11.5
	BMI (kg/m ²)	25.5 ± 3.3	25.7 ± 3.2*	25.7 ± 3.1	25.7 ± 3.1
Female (N = 46)	Weight (kg)	62.2 ± 9.6	63.8 ± 9.8*	64.9 ± 10.3*†	65.2 ± 10.6*
	BMI (kg/m ²)	25.7 ± 3.4	26.4 ± 3.5*	26.8 ± 3.8*†	27.0 ± 4.0*

Data are mean ± SD.; BMI = body mass index; *p < 0.01 versus baseline; †p < 0.01 versus 3 months

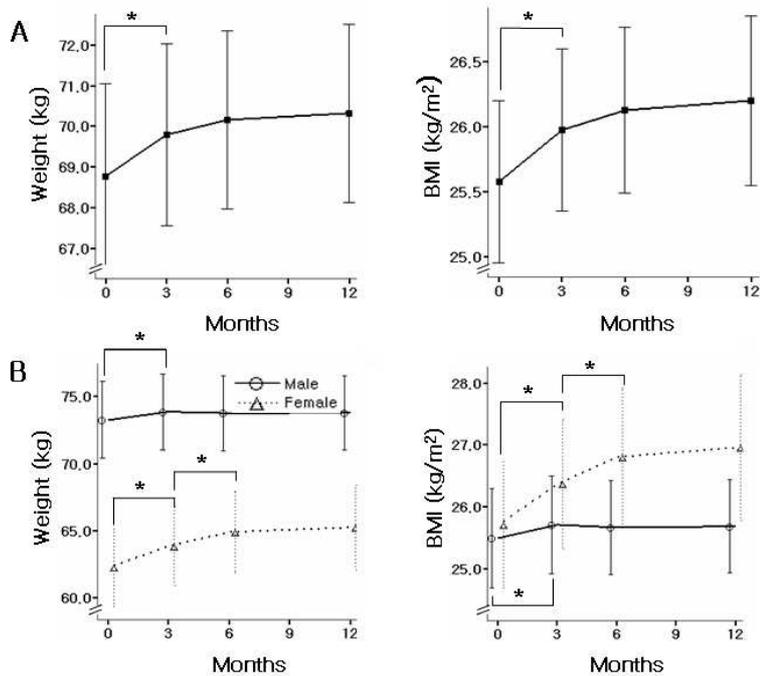


Figure 1. Change in body weight and BMI after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients. (A) Total study patients (N = 113). (B) Male (N = 67) and female (N = 46) study patients. BMI = body mass index; *p < 0.01

피오글리타존 제제 투여 전 후의 체성분분석 및 초음파를 이용한 복부지방 두께 측정 결과는 Table 3과 같다. 피오글리타존 제제 투여 후 3개월에 체지방량 및 체지방을 모두 증가하였으며(체지방량, 20.5

Table 3. Change in anthropometrics after 3-months treatment with pioglitazone in Korean type 2 diabetic patients (N = 113)

	Baseline	3 Months	P
Muscle contents (kg)	46.1 ± 8.3	45.9 ± 8.1	NS
Fat contents (kg)	20.5 ± 7.3	21.7 ± 8.1	< 0.001
Fat proportion (%)	29.5 ± 8.0	30.3 ± 8.3	< 0.05
SQ fat (cm)	24.1 ± 8.6	25.8 ± 9.0	< 0.001
Visceral fat (cm)	55.3 ± 21.1	53.9 ± 22.1	NS
VSR	2.8 ± 2.0	2.4 ± 1.6	< 0.001

Data are mean ± SD.; SQ = subcutaneous; VSR = visceral/subcutaneous ratio

±7.3 vs 21.7±8.1kg, p<0.001; 체지방율, 29.5±8.0 vs 30.3±8.3%, p<0.05), 복부 피하지방 두께는 증가하였으나(24.1±8.6 vs 25.8±9.0cm, p<0.001) 내장지방 두께는 통계적으로 유의한 차이가 없어 내장지방 두께/피하지방 두께의 비는 감소하였다(2.8±2.0 vs 2.4±1.6, p<0.001).

3. 피오글리타존 제제의 투여기간에 따른 혈당 강하 효과

피오글리타존 제제의 투여 기간에 따른 공복혈당 및 당화혈색소, HOMA-IR의 변화는 Table 4, Figure 2와 같다. 전체 환자군에서 공복혈당 및 당화혈색소의 변화는 기저치와 비교하여 투여 후 3개월에 통계적으로 유의하게 감소하였고(공복혈당, 143.4±41.6 vs 125.3±36.3 mg/dL, p<0.01; 당화혈색소, 7.7±1.5 vs 7.0±1.1%, p<0.01), 이후에 유의 있는 변화는 없었다. 남자에서 공복혈당은 피오글리타존 제제 투여 후 3개월에 유의한 감소를 보였고(129.5±30.6 vs 121.0±28.3 mg/dL, p<0.01) 이후에는 기저치와 비교해도 유의한 차이는 없었다. 당화혈색소는 투여 후 3개월에 기저치와 비교하여 감소하였고(7.2±1.3 vs 6.7±0.9%, p<0.01) 이후 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 여자에서는 공복혈당과 당화혈색소 모두 기저치보다 3개월에 유의한 감소를 보였고(공복혈당, 163.5±47.3 vs 131.5±45.1 mg/dL, p<0.01; 당화혈색소, 8.3±1.6 vs 7.5±1.3 %, p<0.01) 이후로는 유의한 변화가 없었다. 피오글리타존 제제의 혈당 강하 효과가 남녀 간의 차이를 보였으며

피오글리타존 제제 투여 12개월 후의 공복혈당 및 당화혈색소와 각각의 기저치를 비교해보면 남자보다 여자에서 유의하게 공복혈당 (-1.6±31.0 vs -32.4±45.8 mg/dL, p<0.001) 및 당화혈색소가(-0.4±1.1 vs -0.9±1.3%, p<0.05) 더 감소하였다. 피오글리타존 제제 투여 6개월 후 HOMA-IR은 전체 환자군 및 남자, 여자 모두에서 통계적으로 유의하게 감소하였으나 역시 여자에서 유의하게 더 감소하였다(-0.7±1.6 vs -1.4±1.3, p<0.05).

Table 4. Changes in fasting serum glucose, HbA1c level and HOMA-IR after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients

		Baseline	3 Months	6 Months	12 Months
Total (N = 113)	FPG (mg/dL)	143.4 ± 41.6	125.3 ± 36.3*	129.2 ± 39.0*	128.9 ± 41.4*
	HbA1c (%)	7.7 ± 1.5	7.0 ± 1.1*	6.9 ± 1.1*	7.1 ± 1.3*
	HOMA-IR	2.93 ± 1.97		1.95 ± 1.10*	
Male (N = 67)	FPG (mg/dL)	129.5 ± 30.6	121.0 ± 28.3*	122.7 ± 32.9	127.1 ± 35.7
	HbA1c (%)	7.2 ± 1.3	6.7 ± 0.9*	6.7 ± 1.0*	6.8 ± 1.1*
	HOMA-IR	2.46 ± 1.8		1.82 ± 1.21*	
Female (N = 46)	FPG (mg/dL)	163.5 ± 47.3	131.5 ± 45.1*	138.5 ± 45.2*	131.4 ± 48.9*
	HbA1c (%)	8.3 ± 1.6	7.5 ± 1.3*	7.3 ± 1.2*	7.5 ± 1.4*
	HOMA-IR	3.49 ± 1.93		2.13 ± 0.89*	

Data are mean ± SD.; FPG = fasting plasma glucose; HbA1c = glycosylated hemoglobin; HOMA-IR = homeostasis model assessment insulin resistance; *p < 0.01 versus baseline

4. 피오글리타존 제제 투여 기간에 따른 혈청 콜레스테롤 수치 변화

피오글리타존 투여 기간에 따른 혈청 콜레스테롤 수치의 변화는 Table 5, Figure 3과 같다. 혈청 총 콜레스테롤 수치와 저밀도지단백-콜레스테롤 수치는 피오글리타존 제제 투여 기간에 따라 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았다. 고밀도지단백-콜레스테롤은 기저치와 비교하여 피오글리타존 제제 투여 후 3개월에 유의한 증가를 보였고 (45.0±9.2 vs 50.6±10.8 mg/dL, p<0.01) 이후 기간동안 지속적인 증가는 보이지 않았다. 중성지방은 기저치와 비교하여 피오글리타존 제제

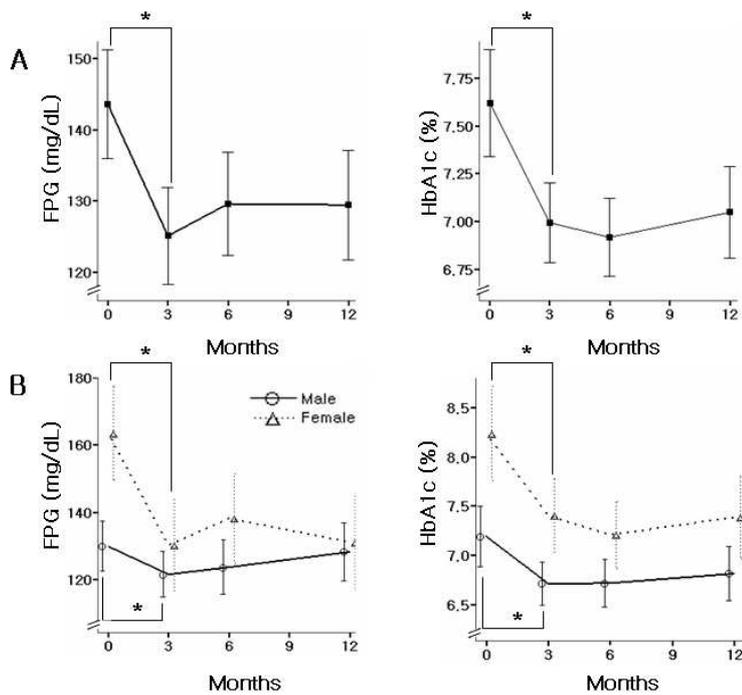


Figure 2. Hypoglycemic effect after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients. (A) Total study patients (N = 113). (B) Male (N = 67) and female (N = 46) study patients. FPG = fasting plasma glucose; HbA1c = glycosylated hemoglobin; *p < 0.01

투여 후 3개월에 유의한 감소를 보였으며(205.4±166.7 vs 166.3±107.3 mg/dL, p<0.01) 6개월까지 감소된 수치를 유지하다(205.4±166.7 vs 174.4±125.9 mg/dL, p<0.05) 투여 후 12개월에는 기저치와 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 5. Changes in lipid profile after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients (N = 113)

	Baseline	3 Months	6 Months	12 Months
Total cholesterol (mg/dL)	191.2 ± 39.5	190.5 ± 33.7	196.4 ± 60.6	196.8 ± 50.4
HDL cholesterol (mg/dL)	45.0 ± 9.2	50.6 ± 10.8*	50.7 ± 11.4*	50.0 ± 11.6*
LDL cholesterol (mg/dL)	104.2 ± 35.8	106.4 ± 30.9	110.4 ± 61.6	106.6 ± 34.4
Triglyceride (mg/dL)	205.4 ± 166.7	166.3 ± 107.3*	174.4 ± 125.9†	198.9 ± 184.0

Data are mean ± SD.; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; *p < 0.01 versus baseline; †p < 0.05 versus baseline

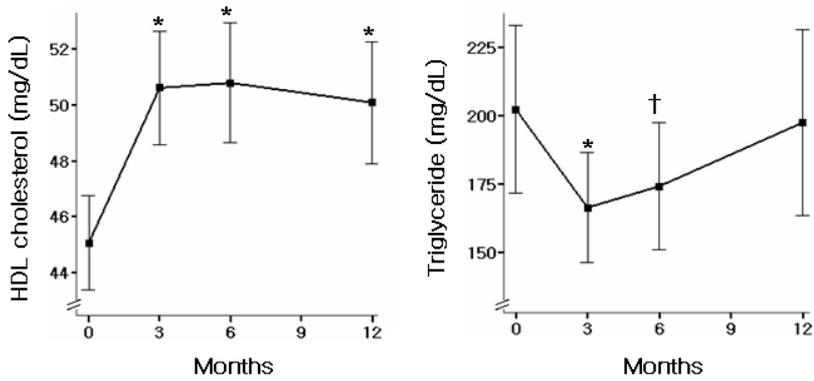


Figure 3. Change in lipid profile after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients (N = 113). HDL = high density lipoprotein; *p < 0.01 versus baseline; †p < 0.05 versus baseline

5. 피오글리타존 제제 투여 기간에 따른 혈중 간 효소 수치 변화

피오글리타존 제제 투여 기간에 따른 혈중 간 효소 수치 즉 혈중 AST, ALT 수치의 변화는 Table 6, Figure 4와 같다. 혈중 AST 수치는 피오글리타존 제제 투여 후 3개월에 기저치와 비교하여 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않다가 6개월에 유의한 감소를 보였고 (23.9±12.6 vs 20.3±7.6 IU/L, p<0.01) 이후 12개월에는 다시 기저치와 유의한 차이를 보이지 않았다. 혈중 ALT 수치는 피오글리타존 제제 투여 후 3개월에 기저치와 비교하여 유의한 감소를 보였고(30.8±23.7 vs 24.5±18.5 IU/L, p<0.01) 이후 지속적인 감소는 보이지 않았다.

Table 6. Changes in liver enzyme after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients (N = 113)

	Baseline	3 Months	6 Months	12 Months
AST (IU/L)	23.9 ± 12.6	22.4 ± 11.3	20.3 ± 7.6*	21.6 ± 12.1
ALT (IU/L)	30.8 ± 23.7	24.5 ± 18.5*	24.6 ± 20.3*	23.7 ± 18.7*

Data are mean ± SD.; AST = aspartate transaminase; ALT = alanine transaminase; *p < 0.01 versus baseline

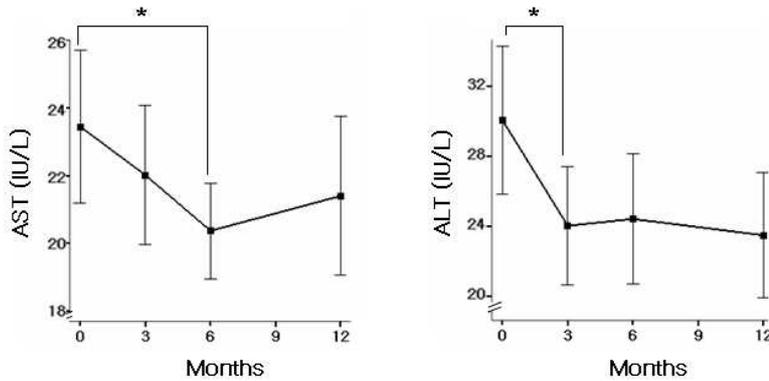


Figure 4. Change in liver enzyme after pioglitazone treatment in Korean type 2 diabetic patients (N = 113). AST = aspartate transaminase; ALT = alanine transaminase; *p < 0.01

6. 피오글리타존 제제의 혈당 강하 효과를 예측하는 지표

피오글리타존 제제 투여 후 혈당 강하 효과의 차이가 본 연구에서 측정된 지표의 기저치와 관련이 있는지 알아보기 위해, 체질량지수, 체지방율, 체지방량 및 혈청 렙틴과 피오글리타존 제제 투여 후 12개월의 공복혈당과 기저치의 차이와의 관계를 분석한 결과는 Figure 6과 같다. 피오글리타존 제제 투여 전 체질량지수가 높을수록 피오글리타존 제제의 혈당 강하 효과가 크게 나타났고($r=0.245$, $p=0.01$), 투여 전 체지방율, 체지방량이 높을수록 혈당 강하 효과가 크게 나타났다($r=0.392$, $p<0.001$; $r=0.308$, $p=0.001$). 피오글리타존 제제 투여 전 혈청 렙틴 수치가 높을수록 투여 후 혈당 강하 효과가 크게 나타났다($r=0.444$, $p<0.001$).

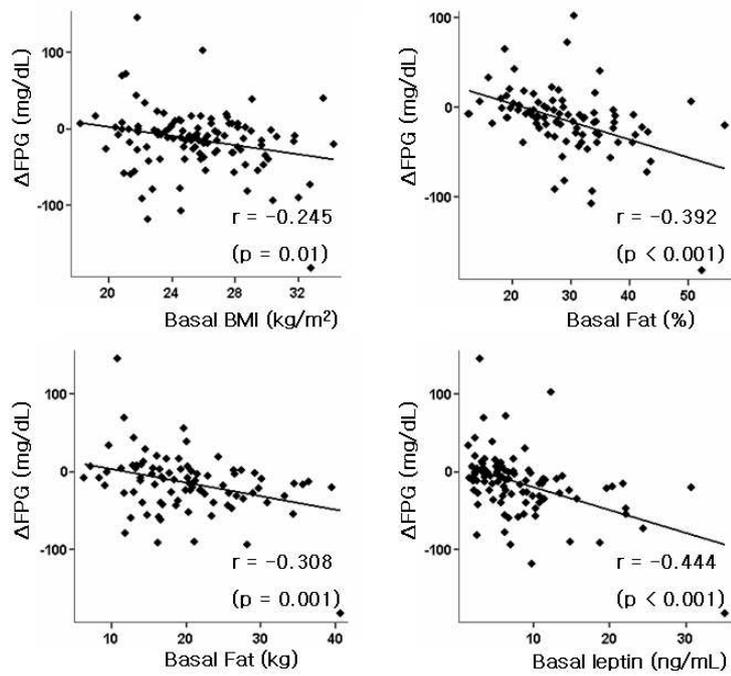


Figure 5. Correlation between Δ FPG and basal parameters in Korean type 2 diabetic patients. Δ FPG = fasting plasma glucose after 12-months pioglitazone treatment – basal fasting plasma glucose; BMI = body mass index

IV. 고찰

제 2형 당뇨병은 인슐린 저항성과 인슐린 분비능 감소로 특징지어지며 티아졸리딘디온 제제는 이러한 인슐린 저항성을 개선시키는 것으로 알려져 있다. 과거 트로글리타존 제제가 간독성의 부작용 때문에 시장에서 사라진 이후 현재 피오글리타존과 로지글리타존이 티아졸리딘디온 계열의 대표적인 약제로 쓰이고 있다. 이전의 여러 연구에서 피오글리타존 투여 후의 체중 및 체질량지수 변화가 관찰된 바 있으며^{12,13,14,15}, 각 연구에서 모두 피오글리타존 투여 후 체중 및 체질량지수의 증가 내지는 증가 경향을 보고하였고 본 연구에서도 투여 후 체중 및 체질량지수의 증가를 보였다. Smith 등¹⁵은 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 피오글리타존 제제 투여 후 6개월까지 관찰한 결과, 6개월까지 3.88 kg의 지속적인 체중 증가를 나타냈고, 이들의 연구에서 체지방함량이 3.55 kg 증가하여 체중증가는 대부분 체지방의 증가임을 보였다. King 등¹⁹은 피오글리타존 투여 환자들을 3년간 관찰한 결과 5 kg 의 체중 증가 및 30개월까지의 체중증가를 보고하였다. 본 연구에서는 전체 환자군에서 3개월까지 평균 1 kg의 체중 증가, 12개월까지 1.5 kg의 체중 증가를 보였고 3개월 이후에는 증가 양상은 보였으나 통계적으로 유의한 증가는 없었다. 체질량지수 역시 같은 양상을 보였으며 3개월까지 0.4 kg/m², 12개월까지 0.5 kg/m²의 증가를 보였다. 본 연구에서 피오글리타존 제제 투여 후 체지방량의 증가가 전체 환자군에서 평균 1.2 kg 으로 나타나 체중의 증가는 대부분 체지방량의 증가임을 기대할 수 있었다. 이러한 피오글리타존 제제 투여 후의 체중 및 체질량지수의 증가는 남녀 간의 차이를 보였는데, 남자보다 여자에서 피오글리타존 제제 투여 3개월 후 체중 증가가 더 크게 나타났고 (0.6±1.7kg vs 1.6±1.7kg, p<0.01) 체중 및 체질량지수가 유의하게 증가한 기간도 남자는 3개월, 여자는 6개월로 여자에서 더 오랜 기간 동안 체중 및 체질량지수 증가가 나타났다. 이러한 체

중 및 체지방량지수, 체지방량의 증가는 피오글리타존 제제의 작용기전으로 설명할 수 있는데, 피오글리타존은 PPAR- γ 효현제로서²³ 전지방세포를 지방세포로 분화시키고^{24,25} 내장지방보다 피하지방에서 이러한 작용이 더 두드러져, 결과적으로 지방 저장고 역할을 하는 인슐린에 민감한 지방세포의 수를 증가시켜 인슐린 저항성을 호전시키므로^{26,27}, 체중 및 체지방량의 증가는 이 과정에서 나타나며 남녀 간의 차이 역시 여자에서 체지방량이 남자보다 많기 때문에 피오글리타존의 체중 증가 작용이 더 두드러지게 나타난 것으로 보인다. 초음파를 이용한 복부지방 두께 측정에서 복부 내장지방은 유의한 증가가 없었으나 피하지방은 유의하게 그 두께가 증가한 것 역시 기존의 연구에서 밝혀진 바 있고^{16,17,28}, 역시 이러한 피오글리타존 제제의 작용 기전으로 설명할 수 있다.

피오글리타존 제제의 혈당 강하 효과는 이미 여러 연구에서 검증된 바 있으며 본 연구에서도 피오글리타존 투여 후 공복혈당 및 당화혈색소 모두 유의하게 감소하였다. 또한 본 연구에서는 남자보다 여자에서 피오글리타존의 혈당 강하 효과 및 HOMA-IR 감소 효과가 더 두드러지게 나타났는데, 이 역시 여러 임상 연구에서 밝혀진 바 있다. 이러한 남녀 간의 차이는 체지방비율의 차이로 설명하기도 하고^{10,18,28} 또한 성 호르몬의 영향으로 설명하기도 한다^{29,30,31}. Yukiyoishi 등³²은 피오글리타존 제제를 투여한 rat에서 성별에 따라 혈중 피오글리타존 농도 및 그 활성대사물의 농도가 차이를 보이는 동시에 백색지방조직에서는 그 농도가 성별에 따른 차이를 보이지 않음을 보고하여 피오글리타존의 효과가 남녀간에 차이가 나는 것은 남녀 간 백색지방조직 분포의 차이 때문임을 제시하기도 하였다.

제 2형 당뇨병에서 보이는 전형적인 지질대사이상은 혈청 총 콜레스테롤 수치의 증가와 중성지방 수치의 증가, 고밀도지단백-콜레스테롤 수치의 감소로 나타난다. 피오글리타존 제제 투여 후 이러한 지질대사이상의 개선이, 세부적인 결과에 차이는 있지만, 여러 연구에서

보고된 바 있다. Hanefeld 등³³은 설펜요소제와 피오글리타존 제제를 복용한 군과 설펜요소제와 바이구아나이드 제제를 복용한 군을 비교한 연구에서 양군에서 모두 이상적인 혈당조절이 되었음에도 피오글리타존 제제가 고밀도지단백-콜레스테롤 및 중성지방에 더 좋은 영향을 주었음을 보고하였다. Lawrence 등³⁴은 각각 피오글리타존 제제, 바이구아나이드 제제, 설펜요소 제제를 사용하여 혈당을 조절하는 세 군을 비교한 연구에서 피오글리타존 제제와 바이구아나이드 제제가 혈당 조절 효과 이외에 부가적인 고밀도지단백-콜레스테롤 및 저밀도지단백-콜레스테롤에 개선 효과가 있었음을 보고하였고, Winkler 등³⁵은 정상인에서 피오글리타존 제제 투여 시 저밀도지단백-콜레스테롤의 아형 분포가 개선됨을 보고하기도 하였다. 또한 Parhofer 등³⁶은 설펜요소제를 쓰는 혈당 조절이 잘 되는 제 2형 당뇨병 환자에서 피오글리타존 제제를 투여하면서 혈당에 따라 설펜요소제의 용량을 조절한 결과 피오글리타존 제제의 투여 시 고밀도지단백-콜레스테롤이 증가하고 저밀도지단백-콜레스테롤의 아형분포가 개선됨을 보고하기도 하였다. 본 연구에서는 피오글리타존 제제 투여 후 고밀도지단백-콜레스테롤이 증가하였고 중성지방이 감소하였으나 총 콜레스테롤 및 저밀도지단백-콜레스테롤은 유의한 변화가 없었다. 이러한 피오글리타존 제제의 지질대사 개선 효과는 인슐린 저항성을 개선시킴으로써 얻어지는 간접적인 효과와 PPAR- α 효현 작용으로 얻어지는 직접적인 효과로 설명할 수 있다³⁷. 즉 피오글리타존 제제가 피하지방세포의 수를 증가시켜 혈중 유리지방산의 저장용량이 증가하고, 간에서 중성지방이 풍부한 지단백을 분비하도록 자극하는 혈중 유리지방산 농도 증가를 억제하여 지질대사를 개선시킬 수 있다³⁸. 또한 PPAR- α 는 지질대사에 있어 중요한 조절기능을 가지고 있고 파이프레이트 제제의 중성지방 감소 효과를 매개하는 것으로 알려져 있다³⁹. 피오글리타존 제제는 PPAR- γ 효현 작용 뿐 아니라 PPAR- α 효현 작용도 같이 나타내므로 피오글리타존의 지질대사 개선 효과를 기대할 수 있다.

최근 인슐린 저항성과 지방간과의 관련성이 주목받고 있으며^{40,41,42,43}, 인슐린 저항성을 개선시키는 티아졸리딘디온 제제가 간 기능 개선과 지방간 호전에 효과가 있음이 보고되고 있다. Katoh 등⁴⁴은 설펜요소제를 복용중인 제 2형 당뇨병 환자에서 트로글리타존 제제가 지방간을 호전시켰음을 보고하였고, Bajaj 등⁴⁵은 제 2형 당뇨병 환자에서 피오글리타존 제제 투여 시 간의 지방함량이 47% 감소하였음을 보고하였다. 또한 분리된 간세포에서 트로글리타존 제제가 중성지방 생성을 억제함을 보인 연구도 있다⁴⁶. Kelly 등⁴⁷은 트로글리타존을 투여하는 환자에서 gamma-glutamyl transpeptidase (gamma-GTP)의 감소가 복강 내 지방량의 감소와 관계있음을 보고하였고, Ono 등⁴⁸은 트로글리타존과 피오글리타존을 투여한 제 2형 당뇨병 환자에서 간 효소수치 및 gamma-GTP가 감소함을 보고하였다. 본 연구에서도 피오글리타존 제제 투여 후 간 기능을 대변하는 혈중 간 효소 수치의 감소를 보였다. 본 연구의 대상 환자군에서 지방간의 유무나 변화 양상을 보지는 않았으나 앞선 여러 연구들의 결과를 종합해 볼 때 이러한 간 기능 개선 효과는 제 2형 당뇨병 환자에서 지방간 호전을 반영하였다고 기대할 수 있다.

본 연구에서 피오글리타존 제제의 투여 후 혈당 강하 효과는 투여 전 체질량지수, 체지방율, 체지방량 및 투여전 렙틴 수치와 상관관계가 있었다. 앞서 혈당 강하 효과의 남녀 간 차이를 보이는 이유와도 연관하여, 피오글리타존 제제의 작용 기전 상 약리작용의 주 대상이 지방조직이므로 투여 전 체지방율이 높고 체지방량이 많을수록 혈당 강하 효과가 크게 나타남을 설명할 수 있다. 따라서 체질량지수 및 렙틴 수치 역시 체지방량과 연관이 있으므로 투여 전 체질량지수 및 렙틴 수치가 높을수록 피오글리타존 제제의 혈당 강하 효과가 크게 나타난 것으로 보인다.

V. 결론

본 연구는 인슐린 저항성을 호전시키는 것으로 알려진 티아졸리딘 디온 제제인 피오글리타존 제제를 1년 이상 투여한 한국인 제 2형 당뇨병 환자군을 대상으로 한 코호트연구를 통해, 투여기간에 따른 신체측 및 대사지표의 변화를 관찰하고 피오글리타존 제제 투여에 높은 효과를 보이는 환자군의 특성을 알아보았다. 대상 환자군에서 피오글리타존 제제 투여 3개월 후 체중 및 체질량지수의 증가가 나타났고 이후 지속적인 체중 및 체질량지수의 유의한 증가는 보이지 않았으며 이러한 체중 및 체질량지수의 증가는 여자에서 더 크게, 더 오랜 기간 나타났다. 피오글리타존 제제의 혈당 강하 효과와 인슐린 저항성 호전 역시 투여 후 3개월에 나타났고 역시 남자보다 여자에서 그 효과가 더 크게 나타났다. 피오글리타존 제제 투여 후 지질 대사 개선 효과도 나타났으며 본 연구에서는 고밀도-지단백 콜레스테롤 수치가 투여 후 3개월에 증가하여 지속적으로 유지되었고 중성지방 수치는 투여 후 3개월에 감소하였다가 시간이 지나면서 다시 증가하는 경향을 보였다. 피오글리타존 제제 투여 후 간 효소 수치의 감소도 관찰되었으며, 특히 ALT 수치는 투여 후 3개월에 감소하여 지속적으로 유지되었다. 피오글리타존 투여 후 혈당 강하 효과는 투여전 체질량지수 및 체지방율이 높을수록 크게 나타났다. 결론적으로 한국인 제 2형 당뇨병 환자에서 장기간 피오글리타존 제제의 투여시 혈당 강하, 지질 대사 개선 및 간 기능 개선에 있어 우수한 임상 경과를 보였고 체중 증가는 제한적으로 나타났다.

참고문헌

1. AR Saltiel, JM Olefsky. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes* 1996;45:1661-1669.
2. Y Iwamoto, Y Akanuma, K Kosaka, Y Shigeta, T Kuzuya, T Kaneko. Effects of troglitazone: a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. *Diabetes Care* 1996;19:151-156.
3. SL Suter, JJ Nolan, P Wallace, B Gumbiner, JM Olefsky. Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1992;15:193-203.
4. JM Lehmann, LB Moore, TA Smith-Oliver. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem* 1995;270:12953-12956.
5. JJ Nolan, B Ludvik, P Beerdsen, M Joyce, J Olefsky. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994;331:1188-1193.
6. Stumvoll M. Thiazolidinediones-some recent developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:1179-1187.
7. Camp HS. Thiazolidinediones in diabetes: Current status and future outlook. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:406-411.
8. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-1017.

9. Bajaj M, Suraamornkul S, Pratipanawatr T, et al. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:1364-1370.
10. Adams M, Montague CT, Prins JB, Holder JC, Smith SA, Sanders L, et al. Activators of peroxisome proliferator activated receptor have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest* 1997;100:3149-3153.
11. Zimmet P. Addressing the insulin resistance syndrome: A role for the thiazolidinediones. *Trends Cardiovasc Med* 2002;12:354-362.
12. 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;51:314-317.
13. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Fogari E, Bertone G, et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004;26:744-754.
14. Shadid S, Jensen MD. Effects of pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity. *Diabetes Care* 2003;26:3148-3152.
15. Smith SR, De Jonge L, Volaufova J, Li Y, Xie H, Bray GA. Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure: a randomized controlled trial. *Metabolism* 2005;54:24-32.

16. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean MEJ. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:288-293.
17. 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;48:1102-1107.
18. Akazawa S, Sun F, Ito M, Kawasaki E, Eguchi K. Efficacy of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1067-1071.
19. King AB, Armstrong DU, Chinnapongse S. Clinical observations of weight gain associated with pioglitazone: 3 years. American Diabetes Association 63rd Scientific Sessions: New Orleans, LA; 2003.
20. Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matsushima Y, et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med* 1993;95:309-314.
21. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, Robbi R, De Marchi M, et al. Sonography detection of small intra-abdominal fat variations. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1991;15:847-852.
22. Kim SK, Kim HJ, Hur KY, Choi SH, Ahn CW, Lim SK, et al. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nutr* 2004;79:593-599.
23. 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 (PPAR gamma). *J Biol Chem* 1995;270:12953-12956
24. Lowell BB. PPARgamma: an essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function. *Cell* 1999;99:239-242.
 25. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996;87:377-389.
 26. Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, Iwamoto K, et al. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 1998;101:1354-1361.
 27. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Murakami K, Motojima K, Komeda K, et al. The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) deficiency and PPARgamma agonist improve insulin resistance. *J Biol Chem* 2001;276:41245-41254.
 28. 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;22:908-912.
 29. Anderson LA. The effects of androgens and estrogens on preadipocyte proliferation in human adipose tissue: influence of gender and site. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5045-5051.
 30. Dieudonne MN, Pecquery R, Boumediene A, Leneuve MC, Giudicelli Y. Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: regional specificities and regulation by sex steroids. *Am J Physiol* 1998;274:1645-1652.
 31. Dieudonne MN, Pecquery R, Leneuve MC, Giudicelli Y. Opposite effects of androgens and estrogens on adipogenesis in rat preadipocytes: evidence for sex and site-related specificities

- and possible involvement of insulin-like growth factor 1 receptor and peroxisome proliferator-activated receptor gamma2. *Endocrinology* 2000;141:649-656.
32. Fujita Y, Yamada Y, Kusama M, Yamauchi T, Kamon J, Kadowaki T, et al. Sex differences in the pharmacokinetics of pioglitazone in rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2003;136:85-94.
 33. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G, Matthews D, Charbonnel B. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:141-147.
 34. Lawrence J, Reid J, Taylor G, Stirling C, Reckless J. Favorable effect of pioglitazone and metformin compared with gliclazide on lipoprotein subfractions in overweight patients with early type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:41-46.
 35. Winkler K, Konrad T, Fullert S, Friedrich I, Destani R, Baumstark MW, et al. Pioglitazone reduces atherogenic dense LDL particles in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2003;26:2588-2594.
 36. Parhofer KG, Otto C, Geiss HC, Laubach E, Goke B. Effect of pioglitazone on lipid in well controlled patients with diabetes mellitus type2-result of pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:49-52.
 37. Camp HS. Thiazolidinediones in diabetes: current status and future outlook. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:406-411.
 38. Shelness GS, Sellers JA. Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. *Curr Opin Lipidol* 2001;2:151-157.
 39. Keating GM, Ormond D. Micronised fenofibrate: an updated

- review of its clinical efficacy in the management of dyslipidemia. *Drugs* 2002;62:1909-1944.
40. Goto T, Omura T, Takebe K, Kral JG. The influence of fatty liver on insulin clearance and insulin resistance in non-diabetic Japanese subjects. *Int J Obes* 1995;19:841-845.
 41. Banerji MA, Buckley MC, Chaiken RL, Gordon D, Lebowitz HE, Kral JG. Liver fat, serum triglycerides and visceral adipose tissue in insulin-sensitive and insulin-resistant black men with NIDDM. *Int J Obes* 1995;19:846-850.
 42. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease to insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.
 43. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850.
 44. 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;50:414-417.
 45. Bajaj M, Suraamornkul S, Pratipanawatr T, Hardies LJ, Pratipanawatr W, Glass L, et al. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:1364-1370.
 46. Fulgencio J-P, Kohl C, Girard J, Pegorier J-P. Troglitazone inhibits fatty acid oxidation and esterification, and gluconeogenesis in isolated hepatocytes from starved rats.

- Diabetes 1996;45:1556-1562.
47. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean MEJ. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22:288-293.
 48. Ono M, Ikegami H, Fujisawa T, Nojima K, Kawabata Y, Nishino M, et al. Improvement of liver function parameters in patients with type 2 diabetes treated with thiazolidinediones. Metabolism 2005;54:529-532.

Abstract

Long term, serial effect of pioglitazone on anthropometrics and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus

Jae Hoon Moon

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Bong Soo Cha)

Type 2 diabetes is characterized by impaired insulin secretion and/or insulin resistance. Thiazolidindiones have been shown to ameliorate insulin resistance. The purpose of the present study was to evaluate the long term serial effect of pioglitazone on anthropometrics and metabolic parameters in Korean type 2 diabetes patients.

One hundred thirteen type 2 diabetes patients (male, 67; female, 46; mean age, 49.1 years) were studied before and after 3 months, 6 months and 12 months of treatment with pioglitazone. anthropometric parameters and metabolic parameters were measured.

Body weight and body mass index (BMI) were increased in 3 months after pioglitazone treatment (68.8 ± 12.2 vs 69.8 ± 11.9 kg, $p < 0.01$) without continuous increase. In female patients, body weight and BMI tend to increase more (0.6 kg vs 1.6 kg, $p < 0.01$) and longer (3 months vs 6 months) than male patients. Fasting plasma glucose (FPG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were decreased in 3 months after pioglitazone treatment (FPG, 143.4 ± 41.6 vs 125.3 ± 36.3 mg/dL, $p < 0.01$; HbA1c, 7.7 ± 1.5 vs 7.0 ± 1.1 %, $p < 0.01$). Hypoglycemic effect of pioglytazone was prominent in female patients. High density lipoprotein cholesterol was increased after pioglitazone treatment (45.0 ± 9.2 vs 50.6 ± 10.8 mg/dL, $p < 0.01$). Triglyceride was decreased until

6 months after pioglitazone treatment (205.4 ± 166.7 vs 166.3 ± 107.3 mg/dL, $p < 0.01$), and recovered at 12 months after. Liver enzyme, especially alanine transaminase decreased after pioglitazone treatments (30.8 ± 23.7 vs 24.5 ± 18.5 IU/L, $p < 0.01$). Hypoglycemic effect of pioglitazone was associated with basal BMI, fat contents and serum leptin level.

Korean type 2 diabetic patients with pioglitazone use show good clinical course for glycemic control, lipid metabolism and liver function, but body weight increase by pioglitazone is limited.

Key Words : thiazolidinedione, pioglitazone, anthropometrics, metabolic parameters.