혈당 조절과 독립적으로 pioglitazone 15mg 치료가 심혈관계 합병증 위험인자에 미치는 영향

연세대학교 대학원

의 학 과

조 민 호

혈당 조절과 독립적으로 pioglitazone 15mg 치료가 심혈관계 합병증 위험인자에 미치는 영향

지도교수 안 철 우

이 논문을 석 사 학위논문으로 제출함

2007년 6월 29 일

연세대학교 대학원

의 학 과

조 민 호

조민호의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 안철우 인

심사위원 유재명 인

심사위원 이문형 인

연세대학교 대학원

2006년 6월 29일

감사의 글

인턴, 레지던트를 마치고 전문의 취득 후 뒤늦게 대학원 입학을 한지 벌써 2년이 다 되어갑니다. 그동안 개인적으로 많은 변화가 있었습니다. 그리고 그 중간에 너무나도 좋은 분들께서 도와주셔서 보잘것없는 제가 이렇게 결과물을 내게 되었다고 생각됩니다. 우선, 내분비 내과 시작할 때부터 항상 이끌어 주시는 김경래 선생님과 이 논문이 나오는데 있어 가장 많은 도움을 주신 한림대 유재명 선생님께 감사의 말씀을 올립니다. 또한 지도교수가 되어 주시고 항상 많은 관심과 격려해주시는 안철우 선생님과 논문을 지도하여주신 이문형 선생님께도 감사드립니다. 이제는 형제처럼 느껴지는 김철식, 박종숙, 강준구 선생님을 비롯하여 일일이 열거할 수 없을 정도로 부족한 제게 많은 도움을 주신 선생님들께 감사의 말씀을 전합니다. 그리고 가장 저에게 힘이 되어주는 제 아내와 웃을 수 있는 힘을 주는 제 두 아들 호연이와 현서 및 언제나 제 뒷바라지에 애쓰시는 어머님께 사랑한다는 말을 하고 싶습니다. 마지막으로 일년 전 하늘나라에 가신 아버님께 이 논문을 바칩니다.

2007년 6월 조민호 씀

<차례>

국문요약 · 1
Ⅰ. 서론 · 3
Ⅱ. 재료 및 방법 · 6
1. 재료 · 6
가. 피오글리타존 (pioglitazone) · · · · · · · · · · 6
나. 글리메피리드 (glimepiride) · · · · · · · · · · · 6
2. 대상 · 6
3. 방법 · 6
가. 측정 변수, 측정시점 · · · · · · · · · · · · · · · 6
나. 약물 투여 방법 · · · · · · · · · · · · · · · · · · 7
다. 생화학적 특징 조사: 공복혈당, 당화혈색소 및 혈청 지질 농도 · 7
라. 인슐린 저항성의 측정 · · · · · · · · · · · · · · · 8
마. 경동맥 내중막 두께의 측정 · · · · · · · · · · · · 8
4. 통계 · 9
Ⅲ. 결과 · 10
1. 투여 전 두군간 비교 · · · · · · · · · · · · · · · · · 10
2. 투여 전후의 경동맥 내중막 두께의 변화 · · · · · · 11
3. 투여 전후의 생화학적 지표의 변화 · · · · · · · · · 13
4. 투여 후 두 군간의 생화학적 지표의 차이 · · · · · · 14
5. 종료시점에서 병용 투여 약제의 변화 · · · · · · · · 14
6. 상관 관계 분석 · 14
IV. 고찰 · 16
V. 결론 · 20

Ⅵ. 참고문헌 · 21
영문요약 · 29

그림 차례

Figure 1. Average and maximal cIMT changes · · 12

Figure 2. HOMA-IR changes · · · · · · · · · · · · 13

표 차례

Table 1. Baseline Characteristics · · · · · · · · 10

Table 2. Changes from baseline between two groups · 11

Table 3. Partial correlation coefficients between average IMT and the variables (adjusted for age and sex) · 14

국문요약

혈당 조절과 독립적으로 pioglitazone 15mg 치료가 심혈관계 합병증 위험인자에 미치는 영향

연구 배경: thiazolidinedione (TZD) 계통의 피오글리타존은 인슐린 저항성을 개선하여 혈당조절상태를 호전시키는 것 이외에 심혈관계 위험인자들을 개선시킨다고 알려져 왔다. 그러나 국내에서 적용한 연구가 드물며, 기존의 임상 연구들에서 적용된 피오글리타존의 용량은 대부분 30mg 또는 45mg이었는데 반해, 현재 한국에서 사용할 수 있는 용량은 15mg으로 기존 연구의 결과들을 적용하기 무리가 있다. 이에 제 2형 당뇨병 환자에서 피오글리타존 15mg 치료 후 심혈관계 합병증 위험인자에 미치는 영향을 관찰하여 그 효과에 대하여 검증하고 현재 사용되는 용량의 적정성을 알아보고자 하였다.

방법: TZD를 투여 받지 않던 제2형 당뇨병 환자들을 두 군으로 나누어 한 군은 기존 약제에 피오글리타존 15mg을 추가 투여하고 다른 군은 기존의 약제로 12주간 치료하였다. 두 군간의 공복혈당, 공복인슐린, 당화혈색소, hsCRP, fibrinogen, HOMA-IR, 지질, 경동맥 내중막 두께의 투여 전후 차이를 비교하였다.

결과: 피오글리타존 투여군 48명, 대조군 40명이 참여하였다. 12주 피오글리타존 투여 군에서 투여전보다 경동맥 내중막 두께를 감소시키고, 공복 인슐린, 당화혈색소, HOMA-IR, 중성지방, 저밀도 콜레스테롤, hsCRP의 통계학적으로 유의한 호전을 관찰할 수 있었으며, 공복혈당과 총 콜레스테롤, fibrinogen의 유의한 변화는 없었다. 대조군에서는 LDL 콜레스테롤의 호전만을 관찰할 수

있었다.

결론: 피오글리타존 15mg 12주 투여 후 혈당 개선 효과 이외에도 염증 지표의 개선과 이상지혈증의 개선에 효과가 있음을 알 수 있었으며 동맥경화증 지표인 경동맥 내중막 두께를 감소시켜주는 항 동맥경화 효과도 관찰할 수 있었다.

핵심되는 말: 제2형 당뇨병, 피오글리타존, 경동맥 내중막 두께

혈당 조절과 독립적으로 pioglitazone 15mg 치료가 심혈관계 합병증 위험인자에 미치는 영향

<지도교수 안 철 우>

연세대학교 대학원 의학과

조 민 호

Ⅰ. 서론

당뇨병은 만성 대사성 질환으로 미세혈관 합병증뿐만 아니라, 고혈압, 복부 비만, 이상 지질 혈증, 인슐린 저항성 및 고인슐린 혈증 등의 증후들과 밀접히 연관되어 있고 가속화된 동맥 경화증으로 인하여 대혈관 합병증이 빈번히 나타나게 된다 [1]. 급속한 경제 성장과 함께 서구화 및 산업화에 따른 경제의 발전에 따라 국내의 당뇨병은 최근 급격히 증가하는 추세에 있어, 당뇨병 환자의 중요한 사망 원인을 차지하는 대혈관 합병증이 중요한 보건 의료상의 문제로 대두되고 있다. 따라서 최근 늘어가는 국내 당뇨병 환자의 만성 합병증 및 동맥 경화로 인한 대혈관 합병증을 예방하고 관리하는 대비책을 세워 당뇨병 환자를 종합적으로 관리하는 기술을 수립하는 것이 절실히 필요한 시점이다. 그러나 UKPDS 같은 연구에서도 경구 혈당 강하제를 사용하여 목표 혈당까지 조절한다고 해서 심혈관계 위험도를 향상시키는 것으로 보여 주진 못했다 [2].

치아졸리디네디온 (thiazolidinedione)계 약물은 인슐린 저항성을 개선하며 혈당 조절 상태를 호전 시켜 당뇨병 환자의 치료에 도움을 준다[3,4]. 다양한 실험에서 항 동맥 경화 효과가 있는 것으로 보고 되었는데, 단핵구에서 염증 싸이토카인의 생산을 억제하고[5], 거대 세포에서 고사를 유도하며[6], 내피 세포에서 유착 인자 (adhesion molecule)의 발현을 줄이는 것[7]으로 알려졌다. 사람에 있어서도 이런 효과는 입증이 되고 있으며 치아졸리디네디온을 사용한 몇 가지 임상 연구에서 사용 후 유의하게 경동맥 내중막 두께가 감소함을 관찰 할 수 있었다[8-11]. 특히 피오글리타존 (pioglitazone) 과 그리메피리드 (glimepiride) 를 비교하여 혈당 조절 정도와 상관없이 경동맥 내중막 두께를 감소시켰다는 보고도 있었다[11].

고해상도 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께 측정방법은 실제 조직학적인 경동맥 내중막 소견이 초음파로 보여지는 내중막 두께와 일치한다는 것이 밝혀진 뒤[12,13], 이를 이용한 많은 연구에서 경동맥 내중막 두께가 심혈관 질환이나 뇌혈관 질환과 밀접한 연관이 있다고 증명 되었다[14-17]. 그러나 피오글리타존을 사용하여 동맥 경화 지표인 경동맥 내중막 두께를 측정한 기존의 연구들은 그 용량이 30mg 또는 45mg 으로 현재 한국에서 유통되는 15mg 과는 차이가 있어 그 결과를 국내 환자들에게 적용하기 무리가 있는 현실이다.

본 연구에서는 피오글리타존 15mg 을 투여 전후의 경동맥 초음파를 시행하여 동맥 경화의 정도를 정량화하고 관찰하여, 현재 외국에 비해 국내에서 적은 용량으로 사용되는 피오글리타존 15mg 의 동맥 경화 정도에 미치는 영향을 평가하고자 하였다. 또한 대조군에서 글리메피리드를 사용하여 혈당 조절상태의 차이를

최소화하고자 하여 궁극적으로 그 동안 치료에만 치중하여 온 당뇨병의 혈관 합병증의 발생을 줄일 수 있는 가능성을 제시하고 당뇨병의 대혈관 합병증의 새로운 예방과 치료 전략의 기반을 수립하고자 하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

4. 재료

가. 피오글리타존 (pioglitazone)

피오글리타존은 Elli Lilly 사에서 제조한 Actos® 15mg 정을 사용하였다.

나. 글리메피리드 (glimepiride)

글리메피리드는 한독약품㈜ 에서 제조한 Amaryl® 2mg 정을 기본으로 사용하였다.

5. 대상

2005 년 11 월부터 2006 년 9 월까지 한림대학교 의과대학 강남성심병원에 내원한 제 2 형 당뇨병 환자들을 대상으로 무작위로 피오글리타존 투여 군과 대조군으로 분류하였다. 최근 6 개월 동안 치아졸리디네디온계 약물을 투여 받은 병력이 있거나, 유의한 간질환 (정상 상한치의 2.5 배 이상), 신질환 (혈청 크레아티닌 1.2 mg/dL) 이상이 있는 군은 제외하였다. 또한 경동맥 질환의 병력이 있거나 중증 심부전 (New York Heart Association class III-IV)이 있는 사람도 배제하였다.

6. 방법

가. 측정 변수, 측정시점

약물 투여 전과 투여 12 주후 경동맥 내중막 두께(Carotid Intima-Media Thickness, cIMT)를 초음파로 측정하고, 신체 검사와 투약 전 혈당 조절 정도 및 공복 인슐린 농도, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤,

hsCRP, fibrinogen 을 측정하였다. 또한 같이 병용되고 있는 약제와 연구 종료 시 투약 되고 있던 약제들을 조사하였다.

나. 약물 투여 방법

두 군간 혈당 조절 상태의 오차를 배제하고, pioglitazone 만으로 인한 인슐린 저항성 개선정도를 평가하기 위하여 기본적으로 메트포민(metformin) 을 하루 500mg 투여 후 2 주 뒤 1000mg 까지 증량하고, 실험군에서는 하루 피오글리타존 15mg 고정 용량으로 투여하며, 대조군에서는 하루 글리메피리드 1mg 에서 시작하여 혈당 조절 정도에 따라 6mg 까지 증량 투여 하였다.

다. 생화학적 특징 조사: 공복혈당, 당화혈색소 및 혈청 지질 농도

혈당은 포도당 산화효소법(747 automatic analyzer, HITACHI, Tokyo, Japan)으로, 인슐린은 방사면역법 (IRMA kit, DAINABOT, Tokyo, Japan)으로 각각 측정하고. 이와 함께 공복혈청을 이용하여 총콜레스테롤, 중성지방 및 HDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤은 효소비색법(Au5200, OLYMPUS, Tokyo, Japan)을 이용하여 측정하였다 hsCRP 는 비탁면역법(latex-enhanced turdidimetric assay, Kyowa Medex co., LTd) 으로 측정하였다.

라. 인슐린 저항성의 측정

인슐린 저항성은 Homeostasis model assessment (HOMA) formula 을 통해 계산하였다.

[HOMA = fasting insulin(uIU/mL)× fasting glucose(mmol/L)/22.5]

마. 경동맥 내중막 두께의 측정

고해상도 초음파를 시행하여 경동맥 내중막 두께를 측정하였다. 고해상도 B-mode 초음파 기기로서는 Sequoia C256 (Accusion, USA)의 8.0 MHz 선상 탐촉자를 이용하여 동일 검사자에 의해 모든 검사가 시행되었다. 경동맥의 종단면을 다라 총경동맥이 내경동맥과 외경동맥으로 분리되는 분지점의 근위부에 위치한 총경동맥의 원벽 (far wall)에서 내중막 두께가 최고인 지점을 정하고 이를 중심으로 근위 10mm, 원위 10mm 위치에서 내중막 두께를 측정하여 평균치와 최고치를 구하였다. 이때 경동맥 내중막 두께의 측정이 예정된 부위에 석회화되고 혈관의 내강내로 돌출된 병변인 죽전(plaque)이 있는 경우에는 죽전이 포함되지 않은 근위부에서 측정하였다. 경동맥 내중막 두께는 원벽의 내막에 해당되는 첫번째 반향직선과 중막과 외막의 경계를 나타내는 두 번째 반향직선 사이의 거리를 캘리퍼를 이용하여 측정하였다. 모든 검사가 좌측과 우측 경동맥에서 전사측 (anterior oblique), 외측 (lateral), 후사측 (posterior oblique) 방향으로 세 번씩, 총 여섯 방향에서 시행되었다. 여섯 방향에서 시행한 여섯 개의 평균치중 최고치를 평균값으로 정의하였으며, 각 방향에서 측정된 총 18 개의 측정값중 최고치를 최대값으로 정의하였다.

4. 통계

임상지표 및 검사결과는 평균 ± 표준편차로 정의하였다. 모든 통계분석은 SPSS for Windows 프로그램 (version 12.0; Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 시작 당시 기본값의 비교는 독립표본 T

검정 (Independent Paired T test) 를 사용하였으며, 측정값이 아닌 횟수, 비율의 비교는 카이제곱 검정 (chi-square test) 를 사용하였다. 약물 투여 전후의 결과의 비교는 대응표본 T 검정 (Paired-Sampled T Test)을 시행하였으며, 경동맥 내중막 두께의 변화와의 연관을 알아보기 위해 각 인자들과 Spearman 상관계수 분석을 시행하였다. 모든 통계적 유의수준은 $P<0.05$ 으로 하였다.

Ⅲ. 결과

1. 투여 전 두군간 비교

총 98 명의 환자들이 대상이 되었으며 그 중 피오글리타존군 52 명, control 군 46 명이었다. 피오글리타존 투여 전 양군간의 성별, 나이, 당뇨병 이환기간, 당화혈색소, 평균과 최대 경동맥 내중막 두께의 차이는 없었다. 또한 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제, 항 혈소판제, 스타틴 등의 사용자의 비율도 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 1)

Table 1. Baseline Characteristics

Parameters	Glimepiride group	Pioglitazone group	P
Number	46	52	
Age (years)	53.2±7.4	54.8±8.3	0.964
Sex(male:female)	22:24	26:26	0.879
Duration of Diabetes (years)	7.2±4.5	7.4±3.1	0.810
HbA1c (%)	6.98±1.73	7.19±1.47	0.342
Average cIMT (mm)	0.921±0.173	0.934±0.164	0.892
Maximal cIMT (mm)	1.037±0.168	1.031±0.197	0.542
ACEi or ARB treatment (N, %)	26 (56.5)	30 (57.7)	0.932
Statin treatment (N, %)	15 (32.6)	16 (30.8)	0.887
Anti-platelet therapy (N, %)	14 (30.4)	17 (32.7)	0.807

Sex and medication history by Chi-square test, and Others by independent –sample t test. cIMT: carotid intima-media thickness, ACEi: Angiotensin Converting Enzyme inhibitor, ARB: Angiotensin Receptor Blocker, SU: sulfoneyurea, and Met: metformin.

2. 투여 전후의 경동맥 내중막 두께의 변화

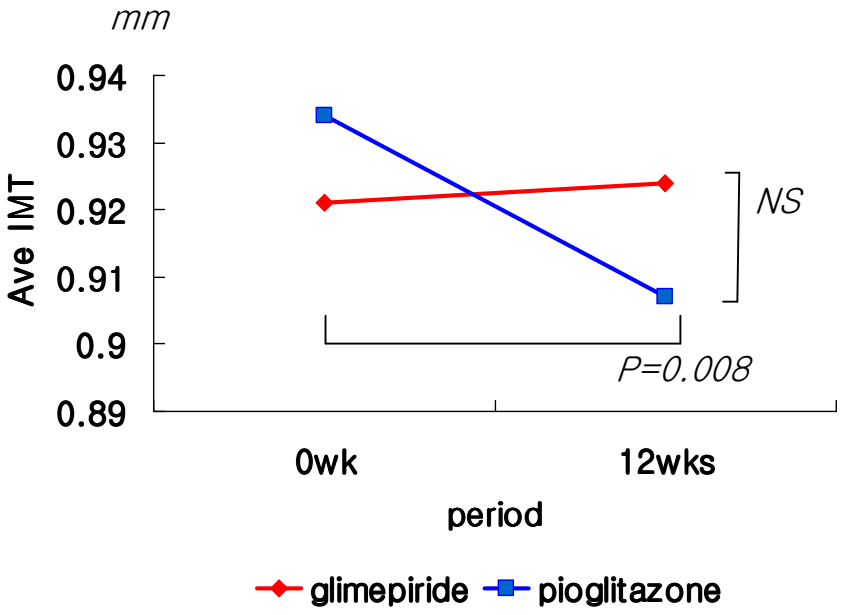
12 주 투약 후 두 군 간 비교에서는 경동맥 내중막 두께의 유의한 차이가 나타나지 않았으나 (p=0.273), 피오글리타존 투여군에서 투여전보다 유의하게 평균값과 최대값 모두 경동맥 내중막 두께가 감소함을 관찰할 수 있었다 대조군에서는 경동맥 내중막 두께의 변화가 유의하지 않았다. (Table 2, Figure 1)

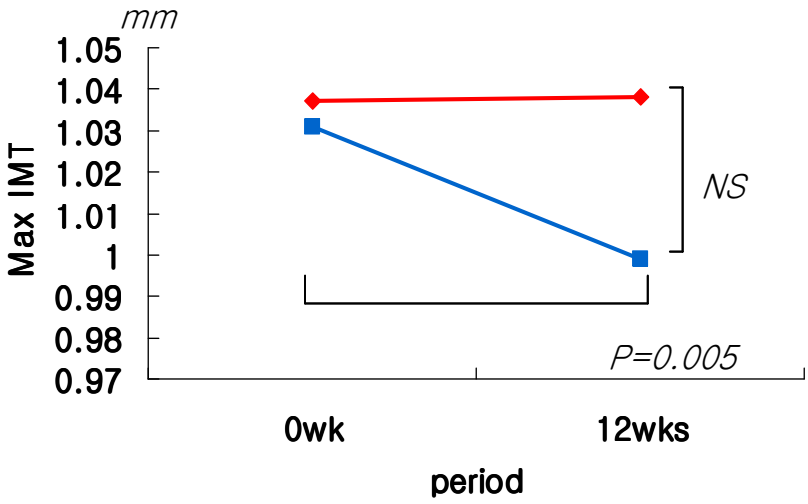
Table 2. Changes from baseline between two groups

Parameter	Baseline		Endpoint		
	glimepiride (n=46)	Pioglitazone (n=52)	glimepiride (n=46)	Pioglitazone (n=52)	p between groups
Average cIMT (mm)	0.921±0.173	0.934±0.164	0.924±0.192	0.907±0.172‡	0.273
Maximal cIMT (mm)	1.037±0.168	1.031±0.197	1.038±0.142	0.999±0.169‡	0.451
HbA1c (%)	6.98±1.73	7.19±1.47	6.42±1.03†	6.83±0.97†	0.325
Fasting serum glucose (mg/dL)	123.4±26.2	122.1±22.1	108.3±20.3	109.1±21.6	0.643
Fasting serum insulin (μIU/mL)	7.82±6.14	8.03±5.53	7.57±3.70	6.80±4.34‡	0.248
HOMA-IR (mmol/L x μIU/mL)	2.36±1.49	2.42±1.52	2.05±1.53	1.83±1.87‡	0.041
hsCRP (mg/L)	1.89±1.66	2.01±1.95	1.67±1.28	1.32±0.99*	0.012
Fibrinogen(mg/dL)	402.0±78.43	404.5±95.0	409.3±89.2	399.2±92.5	0.623
Total cholesterol (mg/dL)	178.4±32.5	177.3±42.1	169.9±24.5	162.3±34.2‡	0.034
Triglyceride (mg/dL)	152.3±72.5	168.3±82.3	140.3±23.2‡	132.4±91.6†	0.018
HDL cholesterol (mg/dL)	43.2±13.4	42.8±12.0	43.6±8.4	45.2±10.8	0.784
LDL cholesterol (mg/dL)	119.5±38.2	114.9±36.5	108.5±21.2‡	101.3±31.5‡	0.082
LDL/HDL ratio	2.8±0.8	2.7±1.1	2.5±0.9†	2.2±0.7 †	0.102

*P<0.001, †P<0.005, ‡P<0.05 from baseline. There were no significant differences at baseline between two groups.

Figure 1. Average and maximal cIMT changes

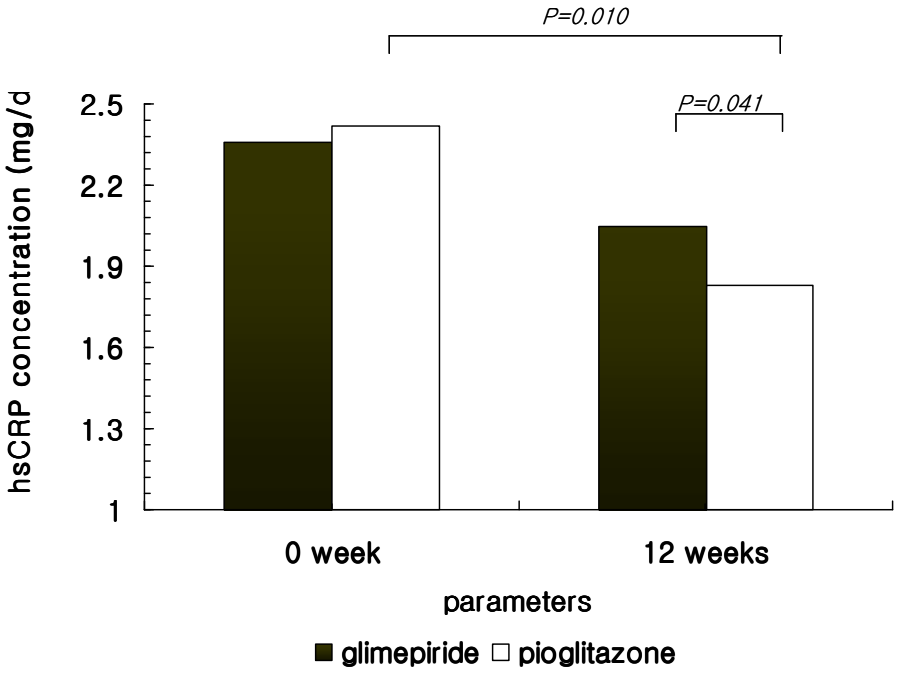




3. 투여 전후의 생화학적 지표의 변화

피오글리타존 투여군에서 투여 전보다 유의하게 당화혈색소, 공복 인슐린 농도, HOMA-IR, hsCRP, 총 콜레스테롤 농도, 중성지방, LDL 콜레스테롤 농도, LDL/HDL 비율이 호전되었으며, 글리메피리드 투여군에서는 당화혈색소, 중성지방, LDL 콜레스테롤 농도, LDL/HDL 비율이 호전되었다. (Table 2, Figure 2)

Figure 2. HOMA-IR changes



4. 투여 후 두 군간의 생화학적 지표의 차이

피오글리타존 투여군에서 유의하게 HOMA-IR, hsCRP, 총 콜레스테롤 농도, 중성지방농도가 글리메피리드 군보다 호전되었다. 공복혈당 및 당화혈색소의 차이는 없었다. (Table 2)

5. 종료시점에서 병용 투여 약제의 변화

종료 시점에서 피오글리타존 투여 군과 대조군간의 스타틴, 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제, 항혈소판제 등의 사용자의 비율은 유의한 차이를 보이지 않았다.

6. 상관 관계 분석

연령과 성별을 보정하였을 때, 평균 경동맥 내중막 초음파 두께는 HOMA-IR (r=0.274, p=0.011) 과 유의한 상관관계를 나타내었다. 공복혈당, 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 값은 유의한 상관 관계가 없었다(table 3).

Table 3. Partial correlation coefficients between average IMT and the variables (adjusted for age and sex)

	R	p
Fasting serum glucose (mg/dL)	0.152	0.162
HbA1c (%)	0.115	0.290
hsCRP (mg/dL)	0.027	0.550
Total cholesterol (mg/dL)	0.103	0.343
Triglyceride (mg/dL)	0.129	0.235
HDL cholesterol (mg/dL)	-0.140	0.197
LDL cholesterol (mg/dL)	0.146	0.180
HOMA-IR (mmol/L x μIU/mL)	0.274	0.011

Ⅳ. 고찰

제 2 형 당뇨병이 심혈관 질환의 매우 높은 위험 위험을 가지고 있으나 현재까지 혈당 조절 약제들의 직접적인 심혈관계 질환의 효과가 보고된 바는 제한적이었다. 고해상도 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께의 측정은 여러 대규모 연구에서 대혈관계 합병증의 위험성과 연관이 있다고 밝혀졌다. 또한 여러 연구를 시행함에 있어서 심혈관계 이환율과 사망률을 평가할 수 있다는 종착점으로도 사용 가능하여 실제 많은 연구에서 일차 내지는 이차 종착점으로 이용되고 있다 [18]. 그러나 대부분의 약제를 사용하여 경동맥 내중막 두께의 변화를 본 연구들에서는 경동맥 내중막 두께를 감소시켰다는 결과보다는 진행 억제에 효과가 있었다는 연구들이 대부분이었다. 스타틴 제제는 대규모 연구에서 경동맥 내중막 두께의 진행을 억제한다고 하였으며 [19,20], ARBITER 연구에서는 엄격하게 LDL 콜레스테롤을 낮추었을 때 내중막 두께 자체를 감소시킬 수 있다고 보고하였다 [21]. 또한 안지오텐신 전환 효소 억제제 [22,23], 일부 칼슘 채널 억제제 [24], 항 혈소판 제제 [25,26] 등을 사용 후 비사용군에 비해 경동맥 내중막 두께의 증가 속도가 감소하거나 더 증가하지 않았다는 보고들이 있었다. 그러나 경동맥 내중막 두께가 감소되는 효과는 일부 고용량 스타틴을 제외한 대부분의 연구에서 보이지 않았다.

반면에 피오글리타존을 비롯하여 치아졸리디네디온계 약물을 사용한 대부분의 임상 연구에서는 비교적 단기간에 경동맥 내중막 두께의 감소효과를 관찰할 수 있었다. Koshiyama 등은 피오글리타존 30mg 을 매일 투여하여 3 개월, 6 개월 후의 경동맥 초음파 두께가 줄어듦 (-0.050±0.019mm, -0.084±0.023mm) 을

보고하였으며 [9], Nakamura 등은 정상혈압의 제 2 형 당뇨병증 신증 환자들을 피오글리타존 30mg 투여군, 글리벤클라마이드 투여군, 보글리보스 투여군으로 나누어 6 개월, 12 개월 후 경과 관찰했을 때 경동맥 내중막의 유의한 감소와 (-0.04±0.13mm, -0.08±0.09mm) 동맥 맥파 속도, 소변 알부민 배출의 감소 등이 피오글리타존 투여군에서 관찰 됨을 보고하였다 [27]. 또한 글리메피리드 군 투여군과 피오글리타존 45mg 사용군을 비교하여 혈당 조절상태의 차이가 없음에도 6 개월 뒤 경동맥 내중막 두께의 유의한 감소(-0.054±0.059mm)와 hsCRP, 중성지방, HDL 콜레스테롤, 혈압, 아디포넥틴, HOMA-IR, MCP-1, MMP-9 등의 호전을 본 연구들도 있었다 [11,12]. 그러나 국내에서는 피오글리타존 15mg 만이 현실적으로 사용 가능하기 때문에 적용하기 한계가 있었다.

본 연구에서는 피오글리타존 15mg 을 3 개월 동안 투여 하였으며 경동맥 내중막 두께의 유의한 감소를 볼 수 있었다. 내중막 두께에 영향을 미칠 수 있는 약제들인 레닌-안지오텐신 시스템 억제제나 스타틴, 항 혈소판 제제들의 사용은 양군간에 균등하게 분포 하였으며, hsCRP, HOMA-IR, 중성지방, LDL 콜레스테롤 등의 호전을 볼 수 있었다. 경동맥 내중막 두께에 영향을 가장 영향을 주는 인자는 HOMA-IR 의 호전이었다. 그러므로 피오글리타존 투여군에서 이러한 변화는 인슐린 저항성의 개선과 밀접한 연관이 있을 것으로 생각된다. 인슐린 저항성은 내피세포에서 인슐린 매개성 nitric oxide 생산을 억제하고 [28], 내피세포 부착인자를 증가시키고, 아디포넥틴과 같은 혈관 보호역할을 하는 아디포싸이토카인을 억제한다 [29]. 치아졸리디네디온계 약물들은 이러한 인슐린 저항성을 감소 시킴으로써 아디포넥틴의 증가 및 nitric oxide 의 증가, 내피세포 부착인자의 분비를 감소 시키는 효과를 모이며 경동맥

내중막 초음파 두께의 감소를 유발 할 수 있다. 또한 상관 관계는 약했지만 염증 상태를 나타내는 hsCRP 가 투여전후에 유의하게 감소함을 볼 수 있었는데, 이는 인슐린 저항성의 개선 뿐만 아니라 항 염증 반응으로 혈관 보호 효과가 있음을 시사한다. 기존 연구에서도 인슐린 저항성과 상관없이, 로지글리타존을 비당뇨병성 관상동맥질환 환자들에게 사용하였을 때 경동맥 내중막 두께를 감소시켰으며, 당 조절 정도와 관계없이 관상동맥 스텐트 시술후 신생내막의 증식을 억제시켰으며, 치아졸리디네디온계 약물 사용 후 hsCRP 가 감소되었음이 보고되었다[30-33].

본 연구의 한계점은 첫째, 대조군에서도 LDL 콜레스테롤의 감소를 볼 수 있었는데, 원인은 대조군과 실험군사이의 스타틴 사용 비율의 차이는 나지 않았으나 사용되는 스타틴의 종류에 따른 비율의 차이에서 왔을 가능성이 있으며, 연구 시작 당시 기존 약제들에 대한 세척기 (wash-out period)를 가지지 않아 경동맥 초음파 결과에 영향을 줄 수 있는 다른 약제의 효과를 완전히 무시 못하게 된 단점이 있다. 둘째, 검사의 통일성을 기하기 위하여 동일 검사자가 모든 경동맥 내중막 초음파를 시행하였는데, 추적검사 당시 환자의 언급으로 인하여 추적검사임을 알고 검사자의 주관이 개입 되었을 가능성 역시 배제 할 수는 없을 것이다.

피오글리타존은 단순히 혈당강하효과뿐 아니라 인슐린 저항성 개선, 아디포싸이토카인의 개선, 복부지방의 감소, 비 대사성 인자들의 개선등의 이유로 점점 그 활용도가 넓어지고 있다. 그러나 경동맥 내중막 두께 측정을 통해 동맥경화 예방효과를 보고하였던 연구들의 용량이 국내 사용 용량의 2-3 배 정도여서 국내 환자에게 같은 결과를 적용할 수 있을지 문제가 될 수 있었다.

본 연구에서는 피오글리타존 15mg 매일 복용으로 3 개월이라는 비교적 짧은 기간 동안에 경동맥 내중막 두께를 유의하게 감소시키는 결과를 볼 수 있었으며, 이는 인슐린 저항성 개선과 항 염증 효과에 따른 항 동맥경화 효과로 생각된다. 추후 더욱 대규모, 장기 연구가 필요하며 제 2 형 당뇨병 환자의 대혈관 합병증이 있거나 의심되는 환자에서 기존의 피오글리타존 15mg 을 비롯한 치아졸리디네디온계 약물의 치료를 우선적으로 고려할 것을 제안하는 바이다.

Ⅴ. 결론

본 연구에서는 제 2 형 당뇨병 환자를 대상으로 피오글리타존 15mg 을 12 주간 투여군과 glimepiride 투여군으로 나누어 경동맥 내중막 두께 및 심혈관계 위험인자들에 미치는 영향을 보았다. 양군간의 투약 전 차이는 없었으며 12 주 후 투약전과 비교하여 피오글리타존 12mg 투여군에서 경동맥 내중막 두께를 비롯한 인슐린 저항성의 개선, hsCRP 농도의 감소, 지질 인자등의 개선을 관찰할 수 있었으며 두군간의 혈당 조절의 차이는 없었다. 경동맥 내중막 두께에 가장 영향을 줄 수 있는 인자는 HOMA-IR 이었다. 지금까지의 고용량 pioglitazone 투여 연구와 더불어 15mg 투여의 항 동맥경화 및 항 염증 효과를 밝힐 수 있었으며, 향후 더욱 장기간의 연구를 통하여 동맥경화예방 및 당뇨병 환자의 합병증 예방 약제로서의 가능성을 제시할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Butler WJ, Ostrander LD. Carman WJ, Lamphier DE. Mortality from coronary heart disease in Tecumesh study: Long term effect of diabetes mellitus, glucose intolerance and other risk factors. Am J Epidemiol 1989;121:514-47.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
3. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Glass L, Mahankali S, Ferrannini E, Cusi K, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. Diabetes Care 2001;24:710-9.
4. Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:517-23.
5. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. Nature 1998;391:82-6.
6. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z, Fruchart JC, Chapman J, Najib J, Staels B.

Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. J Biol Chem 1998;273:25573-80.

7. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-[gamma] activators. Circulation 2000;101:235-8.

8. 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;83:1818-20.

9. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3452-6.

10. Pfutner A, Marx N, Lubben G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T, Frost T. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control. J Am Coll Cardiol 2005;45: 1925-31.

11. Langenfeld MR, Frost T, Hohberg C, Kann P, Lubben G, Konrad T, Fuller SD, Sachara C, Pfutner A. Pioglitazone decreased carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patient with type 2 diabetes mellitus. Result from controlled randomized study. Circulation 2005;111:2525-31.

12. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickeness of the arterial wall; a direct measurement with ultrasound imaging. Cirulation 1986;74:1399-406.
13. Wong M, Edelstein J, Wollman j, Bond G. ultrasonic-pathological comparision of the human arterial wall; verification of intima-media thickness. Arterioscler Thromb 1993;13:482-6.
14. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Epidemiol 1997;146:484-94.
15. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 1997;96:1432-7.
16. Alain S, Jrome G, Dominique M, Jaime L. Differential Effects of Nifedipine and Co-Amilozide on the Progression of Early Carotid Wall Changes. the INSIGHT study. Circulation 2001;103: 2949-54.
17. Bertram P, Robert PB, Curt DF, Donald BH, John Mancini GB, Michael EM, Ward R. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of

Clinical Events : the PREVENT study. Circulation 2000;102:1503-10.

18. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. J Hypertens 2002;20:2317-25.

19. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. Diabetes Care 2002;708-11.

20. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, Salonen JT. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): a population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. Circulation 1995;92:1758-64.

21. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. Circulation 2002;106:2055-60.

22. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley W, Teo K. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the Study to

Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E (SECURE). Circulation 2001;103:919-25.

23. Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, Takahashi T, Kitadai M, Hatanaka Y, Matsuo H, Kohno M, Koziol JA. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Stroke 2001; 32:1539-45.

24. Koshiyama H, Tanaka S, Minamikawa J. Effect of calcium channel blocker amlodipine on the intimal-medial thickness of carotid arterial wall in type 2 diabetes. J Cardiovasc Pharmacol 1999;33:894-6.

25. Kodama M, Yamasaki Y, Sakamoto K, Yoshioka R, Matsuhisa M, Kajimoto Y, Kosugi K, Ueda N, Hori M. Antiplatelet drugs attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. Thromb Res 2000;97:239-45

26. Ahn CW, Lee HC, Park SW, Song YD, Huh KB, Oh SJ, Kim YS, Choi YK, Kim JM, Lee TH. Decrease in carotid intima media thickness after 1 year of cilostazol treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2001;52:45-53

27. Nakamura T, Matsuda T, Kawagoe Y, Ogawa H, Takahashi Y, Sekizuka K, Koide H. Effect of pioglitazone on carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2

diabetic nephropathy patients. Metabolism 2004;53:1382-6.

28. Rewers M, Zaccaro D, D' Agostino R, Haffner S, Saad MF, Selby JV, Bergman R, Savage P. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 2004;27:781-7.

29. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin. A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2563-8.

30. Igarashi M, Hirata A, Yamaguchi H, Tsuchiya H, Ohnuma H, Tominaga M, Daimon M, Kato T. Characterization of an inhibitory effect of pioglitazone on balloon-injured vascular smooth muscle cell growth. Metabolism 2001;50:955-62.

31. Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC. Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:930-4.

32. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation 2002;106:679-84.

33. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, Tagami T, Kono S, Uesugi H, Sugiyama H, Sugawara A, Yamada K, Shimatsu A, Kuzuya H,

Nakao K. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. Diabetes Care 2003;26:2493-9.

Abstract

Effect of cardiovascular risk markers independently of glycemic control after pioglitazone 15mg therapy

Minho Cho

Department of Medicine or Medical Science
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Chul Woo Ahn)

Background: Carotid intima-media thickness (cIMT) is a strong predictor of macrovascular disease. Pioglitazone has been reported to have antiatherogenic effect and anti-inflammatory effect. But the dose of pioglitazone in previous clinical trial was 30mg or 45 mg daily. This study was performed to assess the effect of pioglitazone 15mg, which has been commercially used dose in Korea, to carotid intima-media thickness.

Method: A 12 weeks, open-label, prospective, controlled clinical study was done. Patients were randomized to pioglitazone 15mg administerd group or control group. Biochemical and clinical markers was assessed including cIMT, fasting glucose, insulin, lipids, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), fibrinogen, and HbA1c.

Result: The study was completed by 98 patients (52 pioglitazone group, 46 control group). There were no difference baseline characteristics between two groups. The average and maximal cIMT were reduced only in the pioglitazone group after 12 weeks. And fasting serum insulin, HOMA-IR, hsCRP levels were improved only in pioglitazone group.

Conclusions: There were a regression of cIMT, a decrease of hsCRP and an improvement of HOMA-IR after pioglitazone 15mg therapy. This result implies pioglitazone 15mg has an anti-inflammatory effect and an antiatherogenic effect too.

Key Words: type 2 diabetes mellitus, pioglitazone, Carotid intima-media thickness