

인슐린 저항성이 있는 제2형
당뇨병 환자에서
Rosiglitazone의 치료 효과 및
반응도 요인 분석

연세대학교 대학원

의 학 과

김 유 미

인슐린 저항성이 있는 제2형
당뇨병 환자에서
Rosiglitazone의 치료 효과 및
반응도 요인 분석

지도 이 현 철 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 유 미

김유미의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002년 6월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 깊은 애정과 자상한 지도로 이끌어 주신 이현철 교수님께 진심으로 감사드리며, 본 연구를 위하여 각별한 조언을 아끼지 않으신 허갑범 교수님, 이민구 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 아울러 연구계획 수립 및 자료 수집에 도움을 주신 김대중 선생님께 깊은 감사를 드립니다. 언제나 사랑으로 저를 아껴주시고 지켜주시는 부모님께 감사드리고 모든 일을 이해해주고 도와주는 사랑하는 남편과 사랑하는 아들 상곤, 상명에게 이 논문을 바칩니다.

저 자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서 론	4
II. 대상 및 방법	8
1. 연구 대상	8
2. 연구 방법	8
3. 통계 및 분석	10
III. 결 과	12
1. 연구 대상 환자군의 임상적 특성	12
2. Rosiglitazone 병용투여에 따른 혈당조절정도의 변화	13
3. Rosiglitazone 병용투여에 따른 혈중 지질농도의 변화	15
4. Rosiglitazone 병용투여에 따른 인슐린 저항성과 인슐린 분비능의 변화	16
5. 반응군과 비반응군의 임상적 특성 비교 및 rosiglitazone의 치료 효과에 영향을 주는 요인	17
6. Rosiglitazone 투여전과 투여후의 체중 변동에 따른 임상적 특성	23

IV. 고찰	24
V. 결론	30
참고문헌	31
영문요약	37

그림 차례

Figure 1. Change of glucose levels and HbA1c before and after rosiglitazone treatment (rosiglitazone vs control)	14
Figure 2. Anthropometric measures before and after rosiglitazone treatment (responder vs nonresponder)	21
Figure 3. Indices of insulin resistance and insulin secretory function before and after rosiglitazone treatment (responder vs nonresponder)	22

표 차례

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of rosiglitazone treated group and control group	13
Table 2. Fasting plasma lipid levels before and after rosiglitazone treatment (rosiglitazone treated group vs control group)	15
Table 3. Change of indices of insulin resistance and insulin secretory function in rosiglitazone treated group	17
Table 4. Clinical and biochemical characteristics of responder and nonresponder group	19
Table 5. Metabolic parameters before and after treatment with rosiglitazone (responder vs nonresponder)	20
Table 6. Clinical and biochemical characteristics according to body weight change (increased vs decreased body weight group)	23

국문요약

인슐린 저항성이 있는 제2형 당뇨병 환자에서 Rosiglitazone의 치료 효과 및 반응도 요인 분석

Rosiglitazone(RSG)은 thiazolidinedione(TZD)계 약물로, PPAR γ 핵수용체에 작용하여 인슐린 저항성과 관련된 여러가지 대사장애를 개선시킬 수 있는 약물로 알려져 있다. 본 연구는 metformin과 sulfonylurea로 혈당조절이 되지 않고, 인슐린 저항성을 갖은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 RSG 병용 투여를 통해 혈당조절정도와 인슐린 저항성 및 인슐린 분비능의 개선정도를 평가하고 혈당조절정도를 기준으로 RSG의 반응도를 평가하여 RSG의 치료 효과에 영향을 주는 요인을 알아보려고 하였다.

본 연구는 인슐린 저항성이 있는($Kitt < 2.5$ %/min) 120명의 제2형 당뇨병 환자를 두군으로 나누어 실험군 60명에서 12주간 RSG을 하루 4 mg씩 병용 투여하고 대조군 60명에서는 12주간 식사요법과 운동요법을 병행하면서 두군간의 혈당조절정도와 인슐린 저항성 및 분비능 지표의 변화를 측정하였다. 공복혈당과 당화혈색소의 변화로 반응도를 평가하였는데 12주후의 공복혈당이 20%이상 감소하거나 당화혈색소의 절대값이 1%이상 감소하는 경우를 반응군으로 정의하였다. 인슐린 저항성 및 분비능의 지표로 단시간 인슐린 내성검사를 이용하여 $Kitt$ (혈당감소율, $Kitt = 0.693/t_{1/2} \times 100$)를 측정하였고 $HOMA_{IR}$ (Homeostasis model assessment of insulin resistance)과 $HOMA_{\beta-cell}$

function(Homeostasis model assessment of β -cell function)을 계산하였다.

RSG 투여군(60명, 남:여=19:41)에서는 12주간 병용투여후 공복혈당은 28.2%, 식후 2시간혈당은 23.2%, 당화혈색소는 12.2% 감소하는 효과를 보였다(각각 $p<0.001$). *Kitt*는 53.3% 증가하였으며 $HOMA_{IR}$ 은 41.2% 감소, $HOMA_{\beta\text{-cell function}}$ 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. 허리둘레도 반응군에서 더 큰 경향을 보였으며 허리-엉덩이 둘레비는 반응군에서 유의하게 높았다. 공복혈당과 당화혈색소는 반응군에서 기저 농도가 의미있게 높았으며 수축기 혈압이 반응군에서 유의하게 높았다. 공복 혈청 인슐린농도와 $HOMA_{IR}$ 은 반응군에서 유의하게 높았으나 *Kitt*는 차이가 없었다. 공복 혈청 C-peptide농도와 $HOMA_{\beta\text{-cell function}}$ 도 반응군에서 높은 경향을 보였다. 12주간 RSG 병용투여후 반응군에서는 체중과 체질량지수가 증가하였으나 허리둘레와 허리-엉덩이 둘레비는 유의한 변화가 없었다. 공복혈당, 식후 2시간혈당, 당화혈색소는 모두 유의하게 감소하였으며 수축기 및 이완기 혈압도 감소하였다. 공복 혈청 인슐린농도와 *Kitt* 및 $HOMA_{IR}$ 은 모두 의미있는 변화를 보였다. 공복 혈청 C-peptide농도는 차이가 없었으나 $HOMA_{\beta\text{-cell function}}$ 은 유의하게 증가하였다.

이상의 연구 결과로 RSG은 기존의 약제 투여로 혈당조절이 되지 않는 인슐린 저항성을 보이는 제2형 당뇨병 환자에서 병용투여로 혈당조절과 인슐린 저항성 및 인슐린 분비능을 효과적으로 개선시킴을 알 수 있었고

RSG의 치료 효과 및 반응은 췌장 베타세포의 기능이 유지되고 인슐린 저항성이 심한 경우에 인슐린 저항성 및 인슐린 분비능을 의미있게 개선시킴을 알 수 있었다. 또한 RSG의 반응도를 예측할 수 있는 인자로는 여성, 높은 비만도, 높은 인슐린 분비능과 심한 인슐린 저항성이었다.

핵심되는 말 : Rosiglitazone, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병

인슐린 저항성이 있는 제2형 당뇨병 환자에서 Rosiglitazone의 치료 효과 및 반응도 요인 분석

<지도교수 이 현 철>

연세대학교 대학원 의학과

김 유 미

I. 서 론

제2형 당뇨병은 인슐린 저항성과 췌장 베타세포의 인슐린 분비장애에 의해서 발병하는 것으로 알려져 있다¹. 이 중 어느 것이 일차적인 결함인지에 대해서는 아직도 논란이 있으나 인슐린 저항성이 제2형 당뇨병의 병인에 중요한 부분인 것은 분명하다².

인슐린 저항성은 체내에서 정상적으로 분비된 인슐린이 신체 조직에 제대로 작용하지 못하여 정상 이하의 반응을 나타내는 것으로 정의할 수 있다. 이러한 일련의 현상은 복부비만과 밀접한 관계가 있다고 보고되어 있으며 고혈압, 이상지혈증, 당불내성, 고인슐린혈증 등의 대사장애를 초래하여 인슐린저항성증후군(대사증후군)을 유발한다.

인슐린 저항성에 대한 관심은 1988년 Reaven이 인슐린저항성증후군(X 증후군)의 개념을 소개한 이후로³ 초기에는 제2형 당뇨병 환자에서 인슐린 저항성이 있다는 연구가 있어 왔으며 최근에는 고혈압 환자에서도 당질 및 지

질대사의 장애와 함께 인슐린 저항성이 있음이 입증되었다. 인슐린 저항성에 따른 고인슐린혈증, 내당능장애와 제2형 당뇨병, 이상지혈증, 고혈압 등 일련의 질환은 모두 죽상경화증의 위험인자라는 관점에서 상호연관성이 있는 질환군이라는 대사증후군의 개념이 보편화되고 있다^{4,5}.

최근 우리나라에서도 비만증(특히 복부비만), 제2형 당뇨병, 고혈압, 관상동맥죽상경화증 등 만성퇴행성 질환이 급속하게 증가하고 있는 추세이며, 대사증후군에 대한 연구도 활발하게 진행되고 있다⁶⁻¹¹. 한국인의 제2형 당뇨병 환자는 서구인과 달리 체질량지수가 낮은 비비만형 당뇨병이 다수를 차지하고 있으며 상대적으로 인슐린 분비능이 저하되어 있는 환자들이 많지만 복부비만과 관련한 인슐린 저항성이 제2형 당뇨병의 중요한 병인으로 생각되고 있다^{12,13}.

한편, 당뇨병의 치료제는 sulfonylurea, metformin, α -glucosidase 억제제, thiazolidinedione(TZD), repaglinide, 인슐린 등 다양한 종류의 약물이 개발되어 사용되고 있다. TZD은 인슐린 저항성을 개선시키는 제2형 당뇨병의 새로운 치료제로 골격근 내 인슐린 저항성이 개선되어 포도당 흡수의 증가로 인해 혈당강하작용이 나타난다고 알려져 있다. TZD의 작용기전은 분명하지는 않지만 주로 비만세포에 풍부한 PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ)라는 핵수용체에 결합하여 GLUT4 포도당 수송체의 합성을 증가시키고 비만세포의 분화를 활성화함으로써 인슐린 저항성을 개선시킨다고 알려져 있다¹⁴⁻¹⁸.

대규모 전향적 연구인 United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS)에 의하면 비만형 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 인슐린 저항성을 개선시

킨다고 알려진 metformin으로 치료한 군에서 sulfonylurea와 인슐린으로 치료한 군에 비해 심혈관질환의 발생률과 사망률이 의미있게 적었다는 연구 보고¹⁹에 따른다면 또 다른 인슐린 저항성 개선제인 TZD에서도 동일한 효과를 예상할 수 있다. 최근 제2형 당뇨병의 병인으로 인슐린 저항성이 중요한 역할을 함이 강조되고 있으며 따라서, 제2형 당뇨병의 새로운 치료제로서 인슐린 감작제인 TZD계 약물의 역할도 새롭게 부각되고 있다.

TZD계 약물 중 처음으로 시판된 troglitazone은 혈당조절에는 효과적이었으나 약제의 부작용으로 간독성이 관찰되어 2000년에 사용이 중단되었으며, 최근 간독성이 거의 나타나지 않는 rosiglitazone(RSG)과 pioglitazone이 개발되어 심한 부작용없이 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절이 더욱 개선되는 추세이다^{17,18,20}. RSG은 PPAR γ 핵수용체에 대한 특이도가 pioglitazone보다 100배, troglitazone보다 190배정도 높은 것으로 보고되어 있으며, 이에 따라 적은 용량으로도 효과적으로 혈당조절이 가능하고 간독성 등의 부작용이 적은 것으로 알려져 있다²¹⁻²⁹.

TZD은 혈당강하효과 이외에도 혈청 중성지방의 감소, 고밀도지단백-콜레스테롤과 저밀도지단백-콜레스테롤의 증가, 저밀도지단백-콜레스테롤 산화작용 감소 및 저밀도지단백-콜레스테롤의 크기 감소 등의 지질대사이상이 개선되며^{30,31}, PAI-1과 섬유소원의 감소, 혈소판 응집능의 감소 등 혈액응고도 감소시킨다^{32,33}. 즉, TZD이 혈당강하효과와 함께 이상지혈증, 혈액응고 이상 등에도 효과를 보이는 기전은 인슐린 저항성 개선에 따른 것으로 해석할 수 있다.

최근 RSG의 개발로 서구에서는 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절 및 인슐

린 저항성이 개선되었음을 보여주는 여러 보고^{17,18,20}가 있으나 한국인은 서구인에 비해 낮은 체질량지수를 보이는 경우에 RSG의 치료 효과나 이에 영향을 주는 요인 분석에 대한 보고가 없어 많은 연구가 필요하다고 생각한다. 인슐린 저항성을 보이는 제2형 당뇨병 환자에서 TZD계 약물을 사용함으로써 인슐린 저항성이 개선된다면 다른 혈당강하제와 다른 기전으로 혈당조절에 기여할 것이며, 대사증후군의 요소를 개선시켜 당뇨병의 미세혈관과 대혈관계 합병증인 심혈관계 질환의 발생률과 사망률을 낮출 수 있는 가능성을 제시할 수 있다. 따라서 인슐린 저항성을 갖은 제2형 당뇨병 환자에서 RSG 투여에 의한 인슐린 저항성의 개선에 대한 임상적 관심과 연구가 필요하다.

이에 저자는 metformin과 sulfonylurea 등 기존의 약물로 혈당조절이 되지 않는 인슐린 저항성을 갖은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 첫째, RSG 투여군과 대조군으로 나누어 두 군의 혈당조절정도를 비교하고자 한다. 둘째, RSG 투여전과 투여후에 인슐린 저항성과 인슐린 분비능의 변동을 비교 분석하고자 한다. 셋째, RSG 투여군을 반응군과 비반응군으로 나누어 RSG의 치료 효과에 영향을 주는 요인, 또는 반응도를 예측할 수 있는 인자를 탐색하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

2001년 11월부터 2002년 2월까지 연세대학교 세브란스병원 당뇨병센터 외래에 내원했거나 입원한 제2형 당뇨병 환자 중 metformin과 sulfonylurea의 투여로 효과가 없었던, 인슐린 저항성을 갖춘 환자를 대상으로 RSG을 기존 약제와 병용투여하여 그 효과를 보고자 하였다.

연구 대상 환자는 제2형 당뇨병 환자 중 인슐린을 사용하는 경우는 제외하였다. 즉, 공복 혈청 C-peptide농도가 1.1 ng/ml이상인 환자들 중 metformin 또는 sulfonylurea를 단독으로 사용하거나 이들을 병용한 경우에도 공복혈당이 140 mg/dl이상이거나 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 %/min이하인 경우로 하여 연구 대상에 포함시켰다.

2. 연구 방법

가. Rosiglitazone 병용투여가 혈당조절에 미치는 효과

전체 환자 120명을 무작위로 60명씩으로 나누어 RSG 투여군과 대조군으로 하였다. 투여군의 경우 RSG을 하루 4 mg씩 기존 약제와 함께 투여하였

으며 투여기간 동안 4주마다 공복 및 식후 2시간혈당, 당화혈색소를 측정하였다. 한편 대조군은 RSG를 투여하지 않고 식사요법(이상 체중당 30 kcal/kg)과 운동요법(하루 1시간 이상 걷기)을 시행하면서 경과를 관찰하고 4주마다 공복혈당, 식후 2시간혈당, 당화혈색소를 측정하였다. 결과적으로 투여군과 대조군의 혈당 및 당화혈색소의 변화를 비교하여 RSG의 치료 효과를 분석하였다.

나. Rosiglitazone 병용투여가 혈중 지질농도에 미치는 효과

RSG 투여군과 대조군에서 투여전과 12주간 투여후에 각각 혈중 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백-콜레스테롤, 저밀도지단백-콜레스테롤농도를 측정하였고 양군간에 혈중 지질농도의 변화를 비교 분석하였다. 또한, RSG 투여군에서 투여전과 투여후에 RSG에 의한 혈중 지질농도의 변화를 관찰하였다.

다. Rosiglitazone 병용투여가 인슐린 저항성과 인슐린 분비능 개선에 미치는 효과

RSG 투여군에서 12주간 투여하면서 인슐린 저항성의 지표로 공복 혈청 인슐린농도, 수축기 및 이완기 혈압, 비만도 측정과 단시간 인슐린 내성검사를 시행하여 각 지표의 개선정도를 투여전과 비교 분석하였다. 혈당감소율은 단시간 인슐린 내성검사에 의하여 *Kitt*로 표시하였고 또 다른 인슐린 저항성의 지표인 $HOMA_{IR}$ (Homeostasis model assessment of insulin resistance, 공복 인슐린(μ U/ml) \times 공복혈당(mmol/l)/22.5)을 ‘HOMA법’에 의하여 공복혈당

및 공복 혈청 인슐린농도를 이용하여 계산하였다. 베타세포의 기능에 대한 지표로는 'HOMA법'에 의한 $HOMA_{\beta\text{-cell function}}$ (Homeostasis model assessment of $\beta\text{-cell function}$, $20 \times \text{공복 인슐린}(\mu\text{U/ml}) / \{\text{공복혈당}(\text{mmol/l}) - 3.5\}$)을 사용하였다.

라. Rosiglitazone에 대한 반응군과 비반응군의 비교 및 반응도 예측인자

RSG 투여군을 12주간의 공복혈당 및 당화혈색소의 변화 정도를 기준으로 공복혈당이 기저치에서 20%이상 감소하거나 당화혈색소가 기저치 절대값에서 1%이상 감소한 경우를 반응군으로 정의하였다. 반응군과 비반응군 간의 혈당조절을 포함한 생화학적 차이를 비교하여 RSG의 치료 효과에 영향을 주는 요인을 평가하였다.

마. Rosiglitazone 투여전과 투여후의 체중 변동에 따른 임상적 특성

12주간 RSG 투여전과 투여후의 체중 변동을 측정하여 체중 증가군과 감소군으로 나누어 양군의 임상적 특성을 비교하여 RSG 투여로 인한 체중 변동에 영향을 주는 요인을 평가하였다.

3. 통계 및 분석

모든 자료의 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계 프로그램 SPSS (Window release 10.0) Package를 이용하였으며, 기술통계값은 평균 \pm 표준편차, 또는 전체에 대한 백분율로 표현하였다. RSG 투여군과 대조군의 임상적 변수 비교

및 RSG의 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.

Ⅲ. 결 과

1. 연구 대상 환자군의 임상적 특성

RSG 투여군 60명(남:여=19:41)과 대조군 60명(남:여=23:37)간의 성별, 연령, 당뇨병의 유병기간, 체질량지수, 허리둘레, 공복 혈청 C-peptide, 인슐린 농도, 공복 및 식후 2시간혈당, 당화혈색소, 혈중 지질농도, 수축기 및 이완기 혈압의 차이는 없었다. 또한, 단기간 인슐린 내성검사에 의한 *Kitt*도 양군간에 유의한 차이는 없었다(표 1).

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

한편 RSG 투여군에서 RSG 투여에 따른 심한 부작용은 관찰되지 않았다.

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 ²)	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 (mg/dl)	214.4±44.6	206.6±39.0
PP2hrG (mg/dl)	312.8±68.6	298.2±77.3
HbA1c (%)	9.8±1.8	9.3±1.3
C-peptide (ng/ml)	1.90±±0.75	1.79±0.66
Insulin (μU/ml)	7.84±3.79	7.69±4.42
Total cholesterol (mg/dl)	207.2±36.2	203.6±28.6
Triglyceride (mg/dl)	211.6±145.3	189.7±93.9
HDL-cholesterol (mg/dl)	44.6±9.3	46.1±10.5
LDL-cholesterol (mg/dl)	120.3±40.6	119.2±32.4
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 _{IR}	4.17±2.12	3.91±2.38
HOMA _{β-cell function}	20.7±15.0	20.7±14.3

Data are *n* or means±SD.

WHR: waist-hip ratio, FPG: fasting plasma glucose, PP2hrG: postprandial 2 hour glucose, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

2. Rosiglitazone 병용투여에 따른 혈당조절정도의 변화

RSG 투여군과 대조군의 투여전의 공복혈당, 식후 2시간혈당, 당화혈색소의 차이는 없었다(각각 $p>0.05$, 표 1). 12주간 RSG 투여군의 공복혈당은

214±45 mg/dl에서 154±36 mg/dl, 식후 2시간혈당은 313±69 mg/dl에서 240±67 mg/dl로 감소하였고(각각 $p < 0.001$), 당화혈색소도 9.8±1.8%에서 8.6±1.3%로 유의한 감소를 보였다($p < 0.001$, 그림 1).

그러나, 대조군의 12주후 혈당 및 당화혈색소는 유의한 감소를 보이지 않아 투여군은 대조군에 비해 의미있는 차이를 보였다($p < 0.001$, 그림 1).

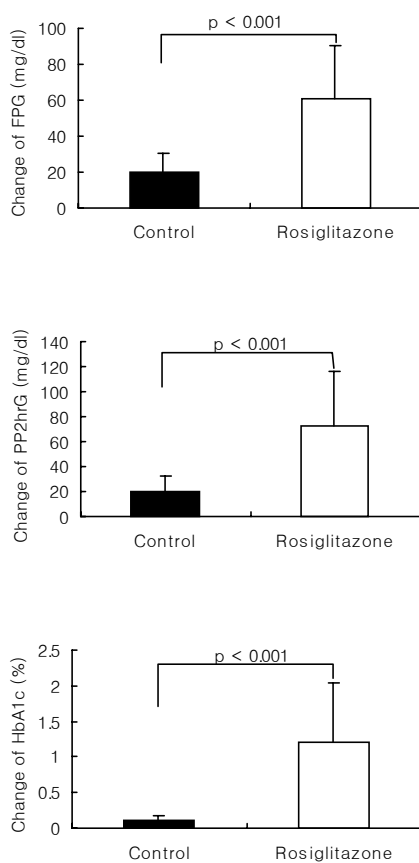


Figure 1. Change of glucose levels and HbA1c before and after rosiglitazone treatment (rosiglitazone vs control)

3. Rosiglitazone 병용투여에 따른 혈중 지질농도의 변화

12주간 RSG 투여군의 혈청 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백-콜레스테롤 및 저밀도지단백-콜레스테롤은 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 12주후 대조군의 혈중 지질농도도 기저치와 비교하여 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 또한 12주후 양군간에 혈중 지질농도의 차이는 없었다 (표 2).

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

	Rosiglitazone (n=60)		Control (n=60)	
	Baseline	12 weeks	Baseline	12 weeks
T. Chol	207.2±36.2	212.7±37.1	203.3±28.6	199.3±28.2
change (%)	5.5±38.8 (2.7%)		-4.0±28.9 (-2.0%)	
TG	211.6±145.3	210.2±114.8	189.7±93.9	184.3±104.9
change (%)	-1.4±131.9 (-0.7%)		-5.4±83.6 (-2.8%)	
HDL-C	44.6±9.3	45.3±9.9	46.1±10.5	45.8±11.0
change (%)	0.7±7.6 (1.6%)		-0.3±7.7 (-0.7%)	
LDL-C	120.3±40.6	125.3±33.9	119.2±32.4	116.6±32.1
change (%)	5.1±42.0 (4.2%)		-2.6±30.5 (-2.2%)	

Data are means±SD(mg/dl).

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

4. Rosiglitazone 병용투여에 따른 인슐린 저항성과 인슐린 분비능의 변화

RSG 투여군에서 12주간 RSG 투여후 공복 혈청 인슐린농도는 7.8 ± 3.8 $\mu\text{U/ml}$ 에서 6.4 ± 4.4 $\mu\text{U/ml}$ 로 감소하였으며($p=0.037$), 수축기 혈압은 140 ± 19 mmHg에서 137 ± 18 mmHg로 유의한 감소를 보이지 않았으나($p=0.189$), 이완기 혈압은 83 ± 10 mmHg에서 81 ± 10 mmHg로 의미있게 감소하였다($p=0.05$, 표 3). 체중은 61.3 ± 8.7 kg에서 62.5 ± 8.9 kg으로 유의하게 증가하였으며($p=0.001$), 성별로는 남자에서는 변동이 없었으나 여자에서는 의미있게 증가하였다(남: $p=0.549$, 여: $p=0.001$). 또한, 체질량지수도 23.9 ± 2.5 kg/m^2 에서 24.4 ± 2.7 kg/m^2 으로 유의하게 증가하였으며($p=0.001$), 남자에서는 변동이 없었으나 여자에서는 의미있게 증가하였다(남: $p=0.493$, 여: $p=0.001$). 허리둘레와 허리-엉덩이 둘레비는 유의한 변동이 관찰되지 않았다($p=0.894$, $p=0.919$, 표 3). *Kitt*는 1.35 ± 0.44 %/min에서 2.07 ± 0.80 %/min로 유의하게 증가하였으며($p<0.001$) HOMA_{IR} 도 4.17 ± 2.12 에서 2.45 ± 1.74 로 유의한 감소를 보였다($p<0.001$). 한편 공복 혈청 C-peptide농도는 차이가 없었으나 $\text{HOMA}_{\beta\text{-cell}}$ function은 20.7 ± 15.0 에서 30.4 ± 25.7 로 유의하게 증가함을 관찰하였다($p=0.001$, 표 3).

Table 3. Change of indices of insulin resistance and insulin secretory function 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 ²)	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, ng/ml)	1.90±0.75	1.92±0.46	0.02±0.66	ns
Insulin (AC, μU/ml)	7.84±3.79	6.44±4.38	-1.40±4.95	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
<i>Kitt</i> (%/min)	1.35±0.44	2.07±0.80	0.72±0.76	<0.001
HOMA _{IR}	4.17±2.12	2.45±1.74	-1.72±2.36	<0.001
HOMA _{β-cell} function	20.7±15.0	30.4±25.7	9.7±21.2	0.001

Data are means±SD.

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 나이나 당뇨병의 유병기간은 차이가 없었다. 반응군에서 기저 체중과 체질량지수, 허리둘레가 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 보이지 않았으며, 허리-엉덩이 둘레비는 반응군에서 비반응군에 비해 유의하게 높았다(p=0.001, 표 4).

공복혈당과 당화혈색소는 반응군에서 비반응군에 비해 의미있게 높았으며(p=0.024, p=0.008), 공복 혈청 인슐린농도는 반응군에서 의미있게 높았다(p=0.004). *Kitt*는 반응군과 비반응군간의 차이가 없었으나 HOMA_{IR}은 반응군

에서 더 높았다($p=0.001$). 또한 반응군의 공복 혈청 C-peptide 농도와 $HOMA_{\beta}$ -cell function은 비반응군에 비해 높은 경향을 보였다($p=0.737$, $p=0.193$, 표 4).

두군에서의 12주간 혈당, 당화혈색소, 체중, 허리둘레, 수축기 및 이완기 혈압, 공복 혈청 C-peptide, 인슐린 농도, *Kitt*, $HOMA_{IR}$, $HOMA_{\beta}$ -cell function의 변화를 보면 반응군에서 공복혈당과 식후 2시간혈당 및 당화혈색소가 모두 유의하게 감소한 반면(각각 $p<0.001$) 비반응군에서는 공복혈당만 의미있는 감소를 보였다($p=0.002$, 표 5).

반응군에서 체중과 체질량지수가 의미있게 증가하였으나 허리둘레와 허리-엉덩이 둘레비는 차이가 없었으며(표 5, 그림 2), 공복 혈청 인슐린 농도는 의미있게 감소하였고($p=0.031$) *Kitt*는 증가했으며($p<0.001$) $HOMA_{IR}$ 은 유의한 감소를 보였다($p<0.001$, 표 5, 그림 3). 비반응군에서는 체중과 허리둘레의 변화가 없었으며 허리-엉덩이 둘레비는 오히려 의미있게 증가하였고($p=0.039$) 공복 혈청 인슐린 농도는 변동이 없었으며 *Kitt*는 의미있게 증가하였다($p=0.003$). 하지만 비반응군에서 $HOMA_{IR}$ 은 변동이 없었다.

반응군에서는 수축기 및 이완기 혈압의 유의한 감소가 있었지만($p=0.045$, $p=0.002$) 비반응군에서는 이완기 혈압이 오히려 증가하였다($p=0.043$). 베타 세포기능의 지표인 공복 혈청 C-peptide 농도는 반응군과 비반응군에서 모두 변동이 없었으나 $HOMA_{\beta}$ -cell function은 반응군에서 유의하게 증가하였고($p=0.001$) 비반응군에서는 변동이 없었다(표 5, 그림 3).

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

	Responder (n=45) (FPG \geq 20% or HbA1c \geq 1%)	Nonresponder (n=15) (FPG $<$ 20% and HbA1c $<$ 1%)	p-value
Sex (male%)	20	67	0.001
Age (years)	60.0 \pm 7.9	56.7 \pm 10.9	ns
DM duration (years)	12.6 \pm 6.4	11.3 \pm 6.3	ns
Weight (kg)	60.3 \pm 8.3	64.3 \pm 9.5	ns
BMI (kg/m ²)	24.2 \pm 2.6	23.2 \pm 2.2	ns
Waist (cm)	86.5 \pm 8.2	84.8 \pm 4.7	ns
WHR	0.96 \pm 0.08	0.92 \pm 0.03	0.001
C-peptide (AC, ng/ml)	1.89 \pm 0.66	1.82 \pm 0.97	ns
Insulin (AC, μ U/ml)	8.45 \pm 3.75	5.29 \pm 2.83	0.004
FPG (mg/dl)	221.8 \pm 43.9	192.1 \pm 40.4	0.024
PP2hrG (mg/dl)	319.8 \pm 67.1	291.9 \pm 70.9	ns
HbA1c (%)	10.1 \pm 1.7	8.7 \pm 1.4	0.008
T. Chol (mg/dl)	210.2 \pm 38.1	198.1 \pm 28.9	ns
Triglyceride (mg/dl)	218.0 \pm 162.8	192.5 \pm 72.2	ns
HDL-C (mg/dl)	44.6 \pm 8.8	44.3 \pm 11.0	ns
LDL-C (mg/dl)	121.9 \pm 43.8	115.2 \pm 29.9	ns
Systolic BP (mmHg)	142.8 \pm 17.0	130.9 \pm 17.0	0.023
Diastolic BP (mmHg)	84.5 \pm 10.1	80.0 \pm 11.2	ns
<i>Kitt</i> (%/min)	1.36 \pm 0.44	1.31 \pm 0.46	ns
HOMA _{IR}	4.58 \pm 2.01	2.57 \pm 1.76	0.001
HOMA _{β} -cell function	21.6 \pm 16.1	15.8 \pm 9.5	ns

Data are % or means \pm SD.

Table 5. Metabolic parameters before and after treatment with rosiglitazone
(responder vs nonresponder)

	Responder (n=45) (FPG \geq 20% or HbA1c \geq 1%)		P- value	Nonresponder (n=15) (FPG $<$ 20% or HbA1c $<$ 1%)		P- value
	Baseline	12 weeks		Baseline	12 weeks	
Weight(kg)	60.3 \pm 8.3	62.0 \pm 8.9	<0.001	64.3 \pm 9.5	63.9 \pm 9.2	ns
BMI(kg/m ²)	24.2 \pm 2.6	24.8 \pm 2.8	<0.001	23.2 \pm 2.2	23.1 \pm 2.3	ns
Waist(cm)	86.5 \pm 8.2	86.0 \pm 8.5	ns	84.8 \pm 4.7	86.5 \pm 3.8	ns
WHR	0.96 \pm 0.08	0.95 \pm 0.08	ns	0.92 \pm 0.03	0.95 \pm 0.07	0.039
C-peptide ¹	1.93 \pm 0.66	1.88 \pm 0.42	ns	1.82 \pm 0.97	2.01 \pm 0.57	ns
Insulin ²	8.75 \pm 3.67	6.93 \pm 4.68	0.031	5.29 \pm 2.83	5.06 \pm 3.16	ns
FPG ³	221.8 \pm 43.9	147.1 \pm 34.8	<0.001	192.1 \pm 40.4	174.0 \pm 33.0	0.002
PP2hrG ³	320.6 \pm 67.8	228.7 \pm 68.9	<0.001	291.9 \pm 70.9	274.2 \pm 48.8	ns
HbA1c (%)	10.1 \pm 1.7	8.6 \pm 1.3	<0.001	8.7 \pm 1.4	8.8 \pm 1.3	ns
T. Chol ³	210.2 \pm 38.1	217.5 \pm 38.5	ns	198.1 \pm 28.9	198.0 \pm 28.9	ns
TG ³	218.0 \pm 162.8	213.3 \pm 120.4	ns	192.5 \pm 72.2	201.1 \pm 99.4	ns
HDL-C ³	44.6 \pm 8.8	45.7 \pm 9.8	ns	44.3 \pm 11.0	43.9 \pm 10.4	ns
LDL-C ³	121.9 \pm 43.8	129.2 \pm 35.2	ns	115.2 \pm 29.9	113.9 \pm 27.7	ns
SBP ⁴	143.6 \pm 17.7	138.6 \pm 19.2	0.045	128.7 \pm 17.1	133.6 \pm 13.2	ns
DBP ⁴	84.7 \pm 10.2	79.7 \pm 10.4	0.002	78.5 \pm 8.5	83.3 \pm 10.3	0.043
<i>Kitt</i> (%/min)	1.36 \pm 0.44	2.12 \pm 0.84	<0.001	1.31 \pm 0.46	1.93 \pm 0.69	0.003
HOMA _{IR}	4.74 \pm 1.95	2.55 \pm 1.87	<0.001	2.57 \pm 1.76	2.15 \pm 1.35	ns
HOMA _{β-cell}	22.4 \pm 16.3	34.6 \pm 27.5	0.001	15.8 \pm 9.5	18.6 \pm 15.0	ns

Data are means \pm SD.

¹ ng/ml, ² μ U/ml, ³ mg/dl, ⁴ mmHg as for units.

HOMA _{β -cell}: HOMA _{β -cell} function.

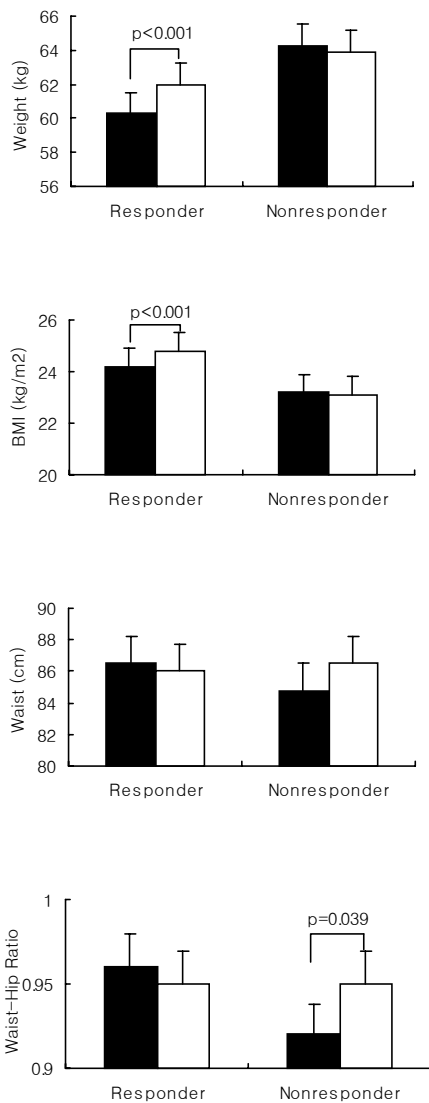


Figure 2. Anthropometric measures before and after rosiglitazone treatment (responder vs nonresponder).

■: baseline, □: 12 weeks.

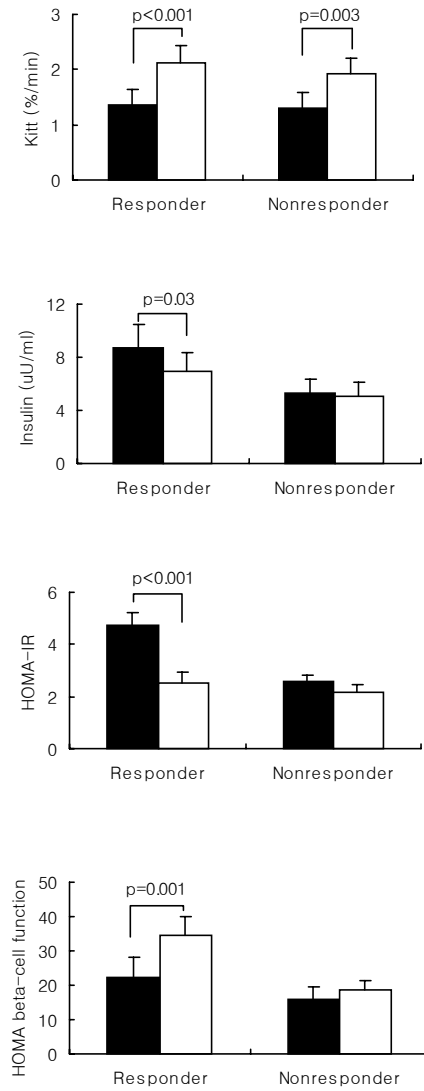


Figure 3. Indices of insulin resistance and insulin secretory function before and after rosiglitazone treatment (responder vs nonresponder).

■: baseline, □: 12 weeks.

6. Rosiglitazone 투여전과 투여후의 체중 변동에 따른 임상적 특성

12주간 RSG 투여전과 투여후의 체중 변동에 따라 두 군으로 나누어 임상적 특성을 비교해 보았을 때 체중 증가군은 34명, 체중 감소군은 14명이었으며 체중 증가군에서 체중 감소군에 비해 기저 수축기 및 이완기 혈압이 높았으나 그외의 임상적 특성에는 의미있는 차이가 없었다($p < 0.05$, 표 6).

Table 6. Clinical and biochemical characteristics according to body weight change (increased vs decreased body weight group)

	Increased Bwt group (n=34)	Decreased Bwt group (n=14)	p-value
Sex (M:F)	8 : 26	6 : 8	ns
Age (years)	59.3±8.9	56.9±8.2	ns
DM duration (years)	12.4±5.4	12.1±7.8	ns
Weight (kg)	61.2±9.1	61.9±7.5	ns
BMI (kg/m ²)	24.1±2.5	23.7±2.3	ns
Waist (cm)	86.2±8.6	85.6±5.2	ns
WHR	0.96±0.09	0.95±0.06	ns
C-peptide (ng/ml)	1.8±0.6	2.1±1.1	ns
Insulin (μU/ml)	7.7±3.4	7.9±4.7	ns
FPG (mg/dl)	223.1±40.7	198.9±52.3	ns
PP2hrG (mg/dl)	320.0±54.9	318.2±102.5	ns
HbA1c (%)	10.0±1.6	9.4±1.3	ns
SBP (mmHg)	142.7±16.1	130.6±18.0	0.027
DBP (mmHg)	85.7±9.9	77.3±9.4	0.010
<i>Kitt</i> (%/min)	1.29±0.49	1.55±0.38	ns
HOMA _{IR}	4.29±2.10	3.88±2.24	ns
HOMA _{β-cell function}	18.2±9.9	24.7±23.5	ns

Data are *n* or means±SD.

Bwt: body weight.

IV. 고 찰

본 연구는 인슐린 저항성에 의한 제2형 당뇨병 환자에서 기존의 약제 투여로 혈당조절이 잘 되지 않는 환자를 대상으로 12주간 RSG를 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 개선한다¹⁹. 이에 비해 TZD은 골격근, 지방조직에 직접 작용하여 당흡수를 증가시키며 간에서의 당신생을 감소시키는데 이것은 TZD이 비만세포에 풍부한 PPAR γ 핵수용체에 작용하여 비만세포 분화를 활성화하여 인슐린 저항성을 개선하는 것으로 알려져 있다¹⁴⁻¹⁸.

그동안 TZD계 약물에 대한 연구를 보면, Raskin 등²⁰은 제2형 당뇨병 환자에서 RSG(4 mg b.i.d.)을 8주간 투여한 경우 공복 및 식후혈당, 공복 혈청 C-peptide, 인슐린, 유리지방산등의 농도가 의미있게 감소함으로써 RSG 단독투여로도 혈당조절에 효과적이라고 보고하였다. 또한 Fonseca 등¹⁸은 metformin으로 혈당조절이 잘 되지 않는 348명의 제2형 당뇨병 환자에서 RSG를 병용투여한 결과 metformin 단독투여시보다 공복혈당 및 인슐린 저항성, 베타세포의 기능이 모두 개선되었음을 발표하였다.

본 연구는 서구와 달리 비만하지 않은 당뇨병이 많은 한국인 환자에서

RSG의 병용투여효과를 연구한 것이다. 인슐린 저항성에 의한 제2형 당뇨병 환자 중 기존 약제 투여에 효과가 없는 환자들을 대상으로 RSG를 병용투여한 결과 서구인의 연구 결과와 유사하게 12주간 투여후 공복혈당은 28.2%, 식후 2시간혈당은 23.3% 감소하였고 당화혈색소도 12.2% 감소하여 대조군의 혈당변화와 비교시 의미 있는 감소를 보였다. 이는 RSG이 비만형 당뇨병 뿐만 아니라 비비만형 당뇨병에서도 인슐린 저항성을 개선시킴으로써 혈당조절에 효과적일 수 있음을 제시해 준다.

당뇨병의 병인이 되는 인슐린 저항성과 인슐린 분비능을 평가하는 방법에 대한 여러 연구가 진행되어 왔다. 인슐린 저항성의 평가 방법으로 현재까지는 정상혈당클램프검사³⁴가 가장 정확히 평가할 수 있다고 알려져 왔으나 시간과 노력을 요하는 검사로 주로 연구목적으로 이용되고 있다. Matthews 등³⁵은 공복 혈청 인슐린과 포도당농도를 고려하여 'HOMA법 (Homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA_{IR})'을 개발하였는데, HOMA법은 과정이 간편하여 역학 연구나 임상 응용에 적합하지만 정상혈당클램프검사에 의한 포도당이용률과 비교시 인슐린 분비능의 장애가 있는 경우에는 상관관계가 감소된다고 보고된 바 있다³⁶. 이에 비하여 단시간 인슐린 내성검사는 1989년에 Bonora 등³⁷에 의하여 인슐린 저항성의 평가에 사용될 수 있음이 처음 보고되었는데 정상혈당클램프검사의 인슐린 감수성 지표와 높은 상관관계를 나타냄으로써 상대적으로 간단하며 빠르고 재현성이 높은 검사로 임상에서 유용하게 사용할 수 있으나, 정량적인 접근이 어렵고 혈당조절이 불량한 경우 타당도가 감소하는 문제점이 있다고 발표되었다^{38,39}. 한편 인슐린 분비능에 대한 평가 방법으로는 Matthews 등³⁵이

HOMA β -cell function(Homeostasis model assessment of β -cell function)을 제안하였고 이후 여러가지 다른 평가 방법이 제시되었지만 HOMA β -cell function으로 예측한 인슐린 분비능이 인슐린 민감도(공복 혈당/공복 인슐린 농도)와 가장 잘 일치하는 것으로 제안되었다⁴⁰.

이와 같은 인슐린 저항성 평가 방법을 이용하여 TZD과 인슐린 저항성에 관한 많은 연구가 진행되었는데 Suter 등은 비만한 제2형 당뇨병 환자 11명에서 3개월간 하루 400 mg의 troglitazone을 투여하여 공복 혈청 인슐린농도의 50% 감소 효과가 있었으며 정상혈당클램프검사 시행시 모든 환자에서 인슐린 저항성이 호전됨을 보고하였다¹⁵. Phillips 등은 제2형 당뇨병 환자 959명에서 무작위로 26주간 RSG를 4 mg 또는 8 mg을 투여하여 HOMA $_{IR}$ 이 용량에 비례적으로 감소함을 발표하였다²¹. 또한 Rosenblatt 등도 제2형 당뇨병 환자 197명에서 23주간 pioglitazone을 30 mg씩 투여하였던 바 공복 인슐린농도의 감소 및 HOMA $_{IR}$ 로 평가된 인슐린 저항성이 의미있게 감소됨을 보고한 바 있다⁴¹.

본 연구에서는 인슐린 저항성의 지표로 체질량지수, 허리둘레, 허리-엉덩이 둘레비, 수축기 및 이완기 혈압, 공복 혈청 인슐린농도, 인슐린 내성 검사를 시행하였는데, 체질량지수는 의미있게 증가한 반면 허리둘레는 크게 변화가 없었으며 공복 혈청 인슐린농도가 의미있게 감소하였다. 수축기 혈압은 RSG 투여후에 감소하는 경향을 보였으며 이완기 혈압은 의미있게 감소하였다. 인슐린 저항성 및 인슐린 분비능에 대한 정량적인 검사로 Kitt, HOMA $_{IR}$, HOMA β -cell function을 모두 측정하였는데 Kitt는 53.3% 증가, HOMA $_{IR}$ 은 41.2% 감소, 그리고 HOMA β -cell function은 46.9% 증가하였다. 이는 RSG이

인슐린 저항성을 개선하여 혈당을 감소시킨다고 볼 수 있으며 또한 RSG이 인슐린 분비능 개선에도 효과가 있다고 생각된다.

TZD계 약물의 반응도에 대한 Suter 등¹⁵의 연구를 보면 TZD 투여후 75%의 환자에서 효과가 있었다고 보고하였으며 Kumar 등⁴²이나 Valiquett 등⁴³의 연구에서도 비슷한 결과가 나타났다. 이들의 연구에서 TZD에 대하여 효과가 없었던 환자들은 대부분 공복 혈청 C-peptide농도가 1.5 ng/ml이하로 베타세포기능이 감소되어 있는 것으로 나타났다. 이는 제2형 당뇨병에서 TZD에 의한 인슐린 저항성 개선효과는 적절한 혈중 인슐린농도가 유지될 때 얻을 수 있다는 주장과 일치한다¹⁴. 한편 Kuzuya 등⁴⁴은 troglitazone 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-peptide농도가 더 높은 경우에 해당하였다고 보고하였다. 또한 Iwamoto 등⁴⁵은 troglitazone 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 인슐린농도가 높은 경우, HOMA_{IR}이 더 높은 경우, 공복 혈청 C-peptide농도와 HOMA _{β -cell function}이 비교적 높은 경우, 즉, 인슐린 저항성이 심하면서 상대적으로 인슐린 분비능이 어느 정도 유지되고 있는 경우에 RSG의 효과가 더 좋을 수 있었다. 반응군이 비반응군에 비해 체질량

지수, 허리둘레가 높은 경향을 보인 점과 허리-엉덩이 둘레비가 더 큰 점은 비만, 특히 복부비만이 있는 경우 RSG의 효과가 더 좋을 수 있음을 시사한다. 여성에서 RSG의 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 RSG이 더 효과적인 것을 알 수 있었으며 RSG 투여로 반응군에서는 체중 및 체질량지수가 증가되지만 인슐린 저항성이 유의하게 호전되는 것을 확인할 수 있었다.

이상을 요약하면 TZD의 치료 효과에 영향을 주는 인자로는 성별, 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레비, 공복 혈청 인슐린농도, 수축기 및 이완기 혈압, HOMA_{IR} 등을 들 수 있으며 공복 혈청 C-peptide 및 인슐린농도, 또는 베타세포의 기능을 측정하여 TZD의 치료 효과를 어느 정도 예측할 수 있을 것으로 생각된다.

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 혈청 중성지방의 감소, 고밀도지단백-콜레스테롤의 증가 및 저밀도지단백의 크기 변화에 따른 산화 감소 등이 있다^{14,22,30,31-33,41}. 본 연구에서는 RSG 투여군에서 혈청 총콜레스테롤, 고밀도지단백-콜레스테롤, 저밀도지단백-콜레스테롤이 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었으며, 저밀도지단백의 조성 변화에 대해서는 앞으로 연구가 필요하다.

TZD계 약물의 부작용 중 가장 대표적인 것은 troglitazone에 의한 간독성

으로써 이후에 개발된 RSG이나 pioglitazone은 아직 간독성이 거의 보고된 바 없으며 다른 부작용으로는 빈혈, 부종, 체중 증가 등을 들 수 있다. Phillips 등에 의하면 713명의 환자중 6%의 환자에서 부종이 유발되었으며 체중은 RSG 용량에 비례하여 증가하였으나 허리-엉덩이 둘레비는 상대적으로 유의한 차이가 없었던 것으로 보고하였다²¹. 본 연구에서도 RSG에 의한 간효소의 증가는 관찰되지 않았으며 투여군 중 57%의 환자에서 체중이 증가하였다. RSG에 의한 체중 변동에 영향을 주는 요인으로 본 연구에서는 혈압 이외의 유의한 임상적 소견이 관찰되지 않았으며 이는 임상적 요인 이외에 TZD과 관련된 체액의 저류, PPAR γ 핵수용체와 관련된 지방세포의 분화 또는 식욕의 증가 등의 다른 작용 기전들이 체중 변동에 영향을 줄 수 있었음을 시사해 준다.

결론적으로 인슐린 저항성에 의한 제2형 당뇨병 환자에서 기존의 약제 투여로 혈당조절이 잘 되지 않는 환자에서 RSG의 병용투여는 의미있는 혈당강하효과를 보였으며, 인슐린 저항성의 개선 및 인슐린 분비능의 향상과 연관되어 있다고 할 수 있다. 향후 RSG의 적응증, 장기적인 효과, RSG의 반응과 PPARs 핵수용체 유전자와의 관계 등에 대해서는 더 많은 연구가 필요하리라고 생각된다.

V. 결 론

본 연구에서는 인슐린 저항성이 있는 제2형 당뇨병 환자 중 기존 약제 투여로 혈당조절이 안되는 경우 RSG의 병용투여로 혈당조절효과, 인슐린 저항성과 인슐린 분비능의 개선 효과가 있음을 알 수 있었으며 RSG에 대한 반응도는 성별, 비만도, 혈당조절정도, 인슐린 분비능, 인슐린 저항성의 정도와 밀접한 연관성이 있음을 확인할 수 있었다. RSG의 치료 효과는 임상 및 생화학적 요인에 의해 영향을 받지만 그외의 PPARs 핵수용체와 관련된 유전자적 또는 생물학적 작용 기전에 대해서는 앞으로 많은 연구가 진행되어야 하겠다.

참고문헌

1. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular complications for identifying diabetes genes. *Diabet Reviews* 1997; 5: 177-269.
2. Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin resistance or insulin deficiency: which is the primary cause of NIDDM? *Diabetes* 1994; 43: 735-740.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
5. Davidson MB. Clinical implications of insulin resistance syndrome. *Am J Med* 1995; 99: 420-426.
6. 허갑범. 인슐린 저항성과 만성퇴행성 질환. *당뇨병* 1992; 16: 93-98.
7. Huh KB. The role of insulin resistance in Korean patients with metabolic and cardiovascular diseases. In: Huh KB, Shin SH, Kaneko T, editors. *Insulin resistance in human disease*. Amsterdam: Experta Medica; 1993. p. 7-12.
8. Huh KB, Lee HC, Cho SY, Lee JH, Song YD. The role of insulin resistance in Korean patients with coronary atherosclerosis. *Diabetes* 1996; 45(Suppl 3): S59-S61.
9. 김진성, 박건상, 이윤용, 박도준, 신찬수, 박경수, 김성연, 조보연, 이홍규,

- 고창순, 김현규, 박용수, 권순자. 한국인 인슐린 저항성 증후군의 특성. 당뇨병 1998; 22: 84-92.
10. 허갑범, 박석원, 이현철, 이종호. 한국인의 인슐린 저항성 증후군. 대한내분비학회지 1999; 14: 1-13.
 11. 김상욱, 김진엽, 김은숙, 김영일, 김형호, 이무송, 박중열, 홍성관, 이기엽. 정읍지역 주민에서 인슐린 저항성 증후군의 유병률. 당뇨병 1999; 23: 70-78.
 12. 허갑범, 김현만, 임승길, 이은직, 김도영, 김경래, 이현철, 김덕희. 한국인에서의 비전형적 당뇨병. 대한내과학회지 1987; 33: 762-770.
 13. 박석원, 윤용석, 송영득, 이현철, 허갑범. 한국인 제2형 당뇨병의 병인론적 이형성. 당뇨병 1999; 23: 62-69.
 14. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. Diabetes 1996; 45: 1661-1669.
 15. Suter SL, Nolan JJ, Wallace P, Gumbiner B, Olefsky JM. Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects. Diabetes Care 1992, 15: 193-203.
 16. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma. J Biol Chem 1995; 270: 12953-12956.
 17. Smith SA, Cawthorne MA, Coyle PJ, Holder JC, Kirkham D, Lister CA, et al. BRL49653C normalizes glycemic control in Zucker fatty fa/fas rats by improving hepatic and peripheral tissue sensitivity to insulin. Diabetologia

- 1993; 36(Suppl 1): A184.
18. Fonseca VA, 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* 2000; 283: 1695-1702.
 19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
 20. 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.
 21. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman A. The Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 308-315.
 22. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann of Inter Med* 2001; 134: 61-71.
 23. Fujiwara T, Horikoshi H. Troglitazone and related compounds: therapeutic potential beyond diabetes. *Life Sciences* 2000; 67: 2405-2416.
 24. Walker M. Insulin resistance: a problem for clinicians and scientists. *Diabet Med* 2000; 17: 406-408.
 25. Goldstein BJ. Rosiglitazone. *Internat J of Clin Pract* 2000; 54: 333-337.

26. Bailey CJ. Potential new treatments for type 2 diabetes. Trends in Pharmacol Sciences 2000; 21: 259-265.
27. Krentz AJ, Bailey CJ, Melander A. Thiazolidinediones for type 2 diabetes. New agents reduce insulin resistance but need long term clinical trials. Br Med J 2000; 321: 252-253.
28. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Troglitazone: antihyperglycemic activity and potential role in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care 1999; 22: 1568-1577.
29. Tack CJ, Smits P, DeMacker PN, Stalenhoef AF. Effect of troglitazone on lipoprotein(a) levels in obese subjects. Diabetes Care 1999; 22: 1752-1753.
30. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, Driscoll JH, Huang SM, Faja BW, et al. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The Troglitazone Study Group. Diabetes 1997; 46: 433-439.
31. 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.
32. 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 2000; 85: 1563-1568.
33. Ishizuka T, Itaya S, Wada H, Ishizawa M, Kimura M, Kajita K, et al. Differential effect of the antidiabetic thiazolidinediones troglitazone and pioglitazone on human platelet aggregation mechanism. Diabetes 1998; 47: 1494-1500.

34. DeFrozo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E223.
35. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
36. 윤용석, 박석원, 송영득, 박효경, 김오연, 안철우, 남재현, 남수현, 차봉수, 이종호, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범. Homeostasis Model Assessment 법을 이용한 인슐린저항성 평가의 한계. *당뇨병* 2000; 24: 541-551.
37. Bonora E, Moghetti P, Zaccaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, et al. Estimates of *In Vivo* Insulin Action in Man: Comparison of Insulin Tolerance Tests with Euglycemic and Hyperglycemic Glucose Clamp Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 374-378.
38. Akinmokun A, Selby PL, Ramaiya K, Alberti KGMM. The Short Insulin Tolerance Test for Determination of Insulin Sensitivity: A Comparison with the Euglycaemic Clamp. *Diabet Med* 1992; 9: 432-437.
39. 박석원, 윤용석, 안철우, 남재현, 권석호, 송민경, 한설혜, 차봉수, 송영득, 이현철, 허갑범. 인슐린 저항성의 평가에 있어서 단시간 인슐린 내성검사의 유용성. *당뇨병* 1998; 22: 199-208.
40. Albareda M, Rodriguez-Espinosa J, Murugo M, Leiva A de, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements

- in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000; 43: 1507-1511.
41. Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, Prince MJ, Robertson KE, and the Pioglitazone 026 Study Group. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coronary artery Dis* 2001, 12: 413-423.
 42. Kumar S, Boulton AJM, Beck-Nielsen H, Berthezene F, Muggeo M, Persson B, et al. and the Troglitazone study group. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. *Diabetologia* 1996; 39: 701-709.
 43. Valiquett T, Blagtas C, Whitcomb R, Arbor A. Troglitazone dose-response study in patients with NIDDM. *Diabetes* 1995; 44(Suppl 1): 109A.
 44. 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* 1998; 41: 121-129.
 45. 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* 1996; 19: 151-156.

Abstract

Efficacy and Factors that Affect Response of Rosiglitazone in Uncontrolled Insulin-Resistant Type 2 Diabetes

Yoo Mee Kim

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hyun Chul Lee)

Rosiglitazone(RSG), an insulin sensitizer of thiazolidinedione(TZD) class, is known as a highly selective and potent agonist for the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ). It improves glycemic control by improving insulin sensitivity. This study was performed to evaluate the antidiabetic activity and insulin sensitizing effect of RSG combination therapy in insulin-resistant type 2 diabetic patients who were poorly controlled with oral agents such as metformin and/or sulfonylurea. The factors that affect response of RSG were also evaluated on the basis of the degree of glycemic control.

One hundred twenty insulin-resistant(*Kitt* < 2.5 %/min) type 2 diabetic patients(42 male, 78 female, mean age 58.6 \pm 9.2 years, BMI 24.2 \pm 2.8 kg/m²) were enrolled. The patients were randomly divided into two groups, either RSG treated group or control group. For 12 weeks, the RSG treated group daily

received 4 mg of RSG and the control group had diet and exercise therapy in addition to the previous medications. The glucose levels and the indices of insulin resistance and insulin secretory function were measured. The responder was defined as more than 20% decrease of FPG level or more than 1% decrease of HbA1c. As for the indices of insulin resistance and insulin secretory function, $Kitt(Kitt = 0.693t_{1/2} \times 100)$ by insulin tolerance test, $HOMA_{IR}$ and $HOMA_{\beta\text{-cell function}}$ by 'HOMA index(Homeostasis model assessment)' were evaluated.

In RSG treated group(60 patients, M:F=19:45), 12 weeks of RSG treatment decreased FPG(28.2%), postprandial 2-hour glucose (PP2hrG, 23.2%), and HbA1c(12.2%). RSG treatment also significantly increased $Kitt$ (53.3%), decreased $HOMA_{IR}$ (41.2%), and increased $HOMA_{\beta\text{-cell function}}$ (46.9%). Forty-five patients satisfied responder and which suggested 75% response of RSG. Female patients and those who had higher BMI showed better response. The responders tended to have larger waist circumference(WC) and WHR. The basal FPG, HbA1c, and systolic blood pressure were also higher in responders. The responders showed significantly higher fasting serum insulin level, $HOMA_{IR}$ and higher tendency of fasting serum C-peptide level and $HOMA_{\beta\text{-cell function}}$ than nonresponders. RSG treatment expectedly increased body weight and BMI but did not increase WC and WHR in responders. In addition to significant decrease of FPG, PP2hrG, HbA1c, systolic and diastolic blood pressure, RSG treatment also improved fasting serum insulin level, $Kitt$, and $HOMA_{IR}$ in

responders. As for the indices of insulin secretory function, although the fasting serum C-peptide level showed minimal interval change, HOMA_{β-cell} function increased with significance in responders.

From our results, RSG 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 RSG are female, obesity, high insulin secretory function, and severe insulin resistance. As a conclusion, the therapeutic efficacy or response of RSG is likely to depend on the degree of preservation of pancreatic β-cell function and the severity of insulin resistance.

Key Words : rosiglitazone, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus