

고혈압 환자에서 인슐린 저항성, 혈장 Adiponectin에 대한 Ramipril과 Candesartan 병합요법의 이로운 효과

가천의과학대학 길병원 심장내과학교실

한승환 · 이상진 · 오병천 · 고광곤 · 신익균

The Additive Beneficial Effects of Ramipril Combined with Candesartan in Hypertensive Patients on Insulin Resistance, Plasma Adiponectin

Seung Hwan Han, MD, Sang-Jin Lee, MD, Byung Chun Oh, MD,
Kwang Kon Koh, MD and Eak Kyun Shin, MD

Cardiology, Gil Hospital, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Ramipril and candesartan have decreased the incidence of new onset diabetes in large scale randomized clinical studies. Because ramipril and candesartan have distinct mechanisms of action in the renin angiotensin aldosterone system, we hypothesized that combination therapy would have additive beneficial metabolic effects in patients with hypertension. **Subjects and Methods :** Thirty-four patients were given ramipril 10 mg and placebo, ramipril 10 mg and candesartan 16 mg, or candesartan 16 mg and placebo daily in a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial with three treatment arms and two washout periods (each being 2 months). **Results :** Ramipril, combination therapy or candesartan significantly increased the plasma adiponectin levels relative to the baseline measurements by $17 \pm 6\%$ ($p=0.038$), $25 \pm 5\%$ ($p<0.001$), and $14 \pm 6\%$ ($p=0.016$), respectively. Combination therapy significantly increased the plasma adiponectin levels more than either ramipril or candesartan alone ($p=0.020$ by ANOVA). Only combination therapy significantly increased the QUICKI level relative to the baseline measurements ($p=0.002$). There were no significant correlations between these changes of the metabolic parameters and reduction of the systolic blood pressure ($-0.288 \leq r \leq 0.284$) and reduction of the diastolic blood pressure ($-0.282 \leq r \leq 0.190$). On multivariate analysis, only the change of adiponectin levels was an independent predictor of the changes in the QUICKI levels ($\beta=1.549$, $p=0.040$) following combination therapy. **Conclusion :** Ramipril in combination with candesartan increases the plasma adiponectin levels to a greater extent than monotherapy with either drug alone. Only combination therapy significantly improves insulin sensitivity relative to the baseline measurements. The only predictor for the improvement of insulin sensitivity is the increase of plasma adiponectin levels by combination therapy. (*Korean Circulation J* 2007;37:173-179)

KEY WORDS : Insulin sensitivity ; Adiponectin ; ACE inhibitors ; Angiotensin II type I receptor blockers.

서론

고혈압과 관상동맥 질환은 혈관 내피세포 기능장애를 동반하며 인슐린 저항성에 의한 비만, 제2형 당뇨병과 같은 대

사 장애와 밀접한 관련이 있다.¹⁾ 이러한 관련성은 부분적으로 내피세포 기능장애와 인슐린 저항성의 유의한 상관성으로 설명 되어진다.¹⁾ 대표적 고혈압 치료제로서 각각 효과적으로 혈압을 강하시키는 것으로 증명된²⁾³⁾ 안지오텐신 전환

논문접수일 : 2007년 2월 2일

심사완료일 : 2007년 3월 19일

교신저자 : 한승환, 405-760, 인천광역시 남동구 구월동 1198번지 가천의과학대학 길병원 심장내과학교실

전화 : (032) 460-3046 · 전송 : (032) 460-3117, 467-9302 · E-mail : shhan@gilhospital.com

효소(angiotensin converting enzyme : ACE) 억제제인 ramipril과 안지오텐신 II 제1형 수용체 차단제인 candesartan은 내피세포 기능을 향상시키며 대규모 임상연구에서 심혈관계 질환의 발병을 감소시키고,⁴⁾⁵⁾ 또한 제2형 당뇨병의 발생을 감소시키는 것으로 증명되었다.⁶⁾⁷⁾ 한편, 인슐린 저항성을 호전시키는 peroxisome proliferators-activated receptor- γ (PPAR- γ) agonist인 troglitazone은 비만 환자에서 인슐린 저항성을 호전시키면서 덧붙여 혈압을 강하시키는 효과가 증명되었다.⁸⁾ 이러한 연구들은 혈압 강하, 내피세포 기능장애와 인슐린 저항성은 유의한 상관 관계가 있으며 이러한 현상에 공통적으로 작용하는 기전이 있을 것임을 제시한다.

이러한 현상에 핵심적인 역할을 하는 것으로 제안되고 있는 Adiponectin은 지방세포에서 분비되는 단백질의 일종으로서 에너지 대사와 더불어 인슐린 저항성을 조절하며 비만과 인슐린 저항성의 연관성에 관여하는 adipocytokine으로⁹⁾ 고혈압, 당뇨병, 허혈성 심질환 환자에서 adiponectin이 감소되어 있음이 증명되었다.¹⁰⁻¹²⁾ 저자들은 최근 연구에서 ramipril 혹은 candesartan이 체질량 지수의 변화 없이 adiponectin을 증가시키고 인슐린 민감도를 향상시킴을 보고하였다.¹³⁾¹⁴⁾

혈압을 강하시키고 내피세포 기능을 호전시키면서 인슐린 저항성을 호전시키는 이로인 효과가 증명된 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 II 제1형 수용체 차단제는 레닌-안지오텐신 시스템에서 그 작용기전에 차이가 있다.¹⁵⁾ 현재까지 이 두 약제의 병합에 따른 내피세포 기능과 인슐린 저항성의 공통된 메커니즘에 관여하는 것으로 밝혀진 혈장 adiponectin과 인슐린 저항성에 미치는 영향에 대한 연구는 보고된 바가 없다. 따라서, 본 연구의 목적은 고혈압 환자에서 각각 혈압을 강하시키고, 이로인 대사성 효과가 증명된 ramipril과 candesartan의 단독 치료와 비교하여 병합요법의 추가적인 이로인 대사성 효과를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

연구대상

혈압 측정은 앉은 자세로 우측 상완에서 표준 혈압계, 적절한 크기의 cuff를 이용하여 최소 10분 이상 안정을 취한 후 최소 10분 간격으로 2회 연속 혈압을 측정하여 그 평균

값을 구하였다. 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 확장기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우를 고혈압으로 정의하였다. 중증 고혈압(수축기 혈압이 160 mmHg 이상이거나 확장기 혈압이 110 mmHg 이상), 불안정 협심증, 급성 심근경색증, 신부전이 동반된 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 또한, 연구시작 2달 전부터 본 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 지질 강하제와 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 II 제1형 수용체 차단제 및 알도스테론 길항제를 포함하는 항고혈압제를 복용하고 있는 환자는 연구에서 제외하였다. 이상의 조건을 충족하는 38명의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 저혈압이 없는 한(수축기 혈압<100 mmHg) 약물의 급성 부작용을 최소화하기 위해 2주 간격으로 ramipril은 5 mg으로 시작하여 10 mg으로, candesartan은 8 mg으로 시작하여 16 mg으로 그 용량을 증량하였다. 환자는 무작위로 3가지 치료군(ramipril 10 mg과 위약, ramipril 10 mg과 candesartan 16 mg, candesartan 16 mg과 위약) 중 하나에 할당되어 2달 동안 약물을 복용하였으며 2달 간의 washout 기간을 가진 후 교차 하여 약물을 복용 하였다(Fig. 1). Washout 기간 중에 두통을 포함한 고혈압에 의한 것으로 추정되는 신체 증상을 호소하거나 반드시 혈압강하가 필요하다고 판단된 5명(15%)에서 베타차단제를 투여하였고, 3명(9%)에서는 칼슘 통로 길항제를 투여하였다. 이 연구 디자인은 무작위 배정, 이중 맹검, 위약-대조군, 교차검사(randomized, double blind, placebo controlled, crossover design)이다.

혈장 인슐린, Adiponectin, 인슐린 민감도 측정 및 내피세포 기능 검사

채혈은 검사 전날 저녁부터 금식한 후 다음날 오전에 시행하였으며, 각각의 치료 시작 전과 종료 후 시행하였다. 혈장 인슐린은 immunoradiometric assay(INSULIN-RIABED (II, SRL, Inc., Tokyo, Japan) 방법으로 측정하였고 혈장 adiponectin은 ELISA(R&D Systems, Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) 방법으로 측정하였다. 분석시기(intra-observer) 및 분석자간(interobserver) 변이계수는 6% 미만이었다. 인슐린 민감도의 지표인 Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index(QUICKI)는 다음과 같은 공식 $QUICKI = 1 / [\log(\text{insulin}) + \log(\text{glucose})]$ 으로 계산하였다(단, insulin 단위는 microU/mL, glucose는 mg/dL).¹⁶⁾ Nitric oxide

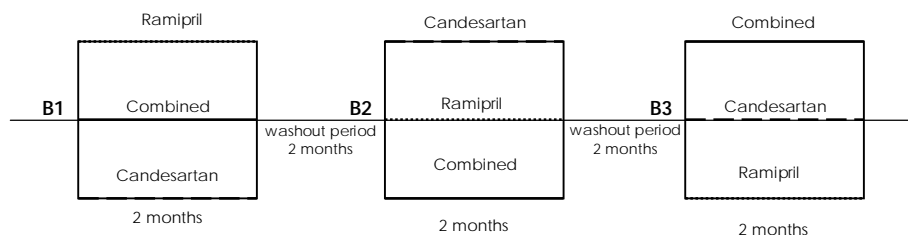


Fig. 1. The study design. This study was randomized, double-blind, placebo-controlled, with three treatment arms (each 2 months), and crossover with two washout periods (each 2 months). B1: baseline 1, B2: baseline 2, B3: baseline 3.

생활성도를 나타내는 상완동맥 내피세포 기능 검사는 10 MHz linear-array transducer가 장착된 ATL HDI 3000 초음파 기계(Bothell, WA, USA)를 이용하여 우측 상완동맥에서 이전에 보고된 방법으로 시행하였다.¹¹⁾¹²⁾ 상완동맥 내피세포 기능 검사는 nitrate 계열을 제외한 vasoactive 약제의 복용 중단 유무는 상완동맥 혈관 확장능에 영향을 미치지 않는다는 연구 보고가 있으나,¹⁷⁾ International Brachial Artery Reactivity Task Force guideline¹⁸⁾에 따라 연구 약제인 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 II 제1형 수용체 차단제를 제외한 약제는 48시간 이상 복용을 중단하고 검사를 시행하였다.

통계 분석

결과는 평균±표준오차로 표현하였다. 검사 결과가 정규분포 인지를 먼저 확인한 후 치료 전후 값은 Student's paired t-test 또는 Wilcoxon Signed Rank test를 이용하여 분석하였다. 세 치료군 간의 비교는 one way repeated measures ANOVA 또는 Friedman's repeated ANOVA on ranks 방법을 이용하였다. ANOVA방법에 의해 치료군 간의 의미있는 차이가 확인되면 post hoc comparisons은 Student-Newman-Keuls multiple comparison procedures를 사용하여 각 군간의 차이를 분석하였다. 측정된 지표들의 상관관계 분석은 Pearson 또는 Spearman 분석법으로 평가하였다. P 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의하다고 간주하였다.

결 과

연구대상의 임상적 특성

연구대상 38명 중 약제 복용에 의해 2명에서 저혈압이 발

생하였고 또 다른 2명은 마른 기침을 호소하여 연구 진행이 중단되었다. 총 34명은 ramipril 10 mg 또는 candesartan 16 mg과 그 병합요법에서 이상 반응이나 부작용 없이 연구가 종료 되었다. 대상 환자의 평균 나이는 46±2세 이었고, 남성 23명, 여성 11명이었다. 체질량 지수(body mass index)는 25.2±0.4 kg/m²이었고 흡연자는 11명(32%)이었다. 3개의 치료군에서 치료 전 각 지표의 기저치는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 이전 치료 기간에 투여한 약제에 의한 다음 치료 기간의 각 지표에 미치는 영향을 평가하는 이월 효과(carryover effect)를 평가하기 위해 처음 치료 시작하기 전과 두번째, 세번째 치료 전의 각 지표의 기저치를 비교하였으나 유의한 차이는 보이지 않았다.

체질량 지수 및 혈압, 심박동수

3군 모두 치료 전후 체질량 지수와 심박동수는 변화가 없었다. 세군 모두 수축기 및 이완기 혈압을 유의하게 감소시켰다. 특히, 병합요법은 ramipril이나 candesartan 단독요법 보다 수축기 및 이완기 혈압을 더욱 유의하게 감소시켰다(p<0.001 by ANOVA)(Table 1).

내피세포 기능

Ramipril 단독요법, 병합요법, candesartan 단독요법 모두에서 내피세포 의존성 혈관 기능을 나타내는 충혈에 의한 유량-매개성 혈관 확장 백분율은 기저치에 비해 각각 56±8%, 104±14%, 55±8%로 현저히 개선되었다(3군 모두 p<0.001)(Table 1). 병합요법군은 ramipril이나 candesartan 단독요법과 비교해서 내피세포 기능을 유의하게 호전시켰다(p<0.001 by ANOVA)(Table 1). 내피세포 비의존성 혈관 확장 기능을 평가하는 nitroglycerin에 의한 상완동맥확장

Table 1. Effects of ramipril, combined therapy, and candesartan in hypertensive patients

Variables	Ramipril (R)		Ramipril+candesartan (C)		Candesartan (A)		p by ANOVA	p between groups		
	Baseline 1	Treatment	Baseline 2	Treatment	Baseline 3	Treatment		R/C	R/A	C/A
Heart rate (beat/minute)	73±2	73±2	77±2	75±2	80±2	82±2	0.176			
Systolic BP (mmHg)	155±1	142±2 [†]	157±1	131±3 [†]	156±1	137±2 [†]	<0.001	<0.05	<0.05	<0.05
Diastolic BP (mmHg)	95±1	88±2 [†]	96±1	80±2 [†]	95±1	85±1 [†]	<0.001	<0.05	<0.05	<0.05
Vasomotor										
FMD (%)	3.63±0.27	5.33±0.33 [†]	3.60±0.27	6.48±0.33 [†]	3.61±0.26	5.19±0.32 [†]	<0.001	<0.05	NS	<0.05
NTG Dilation (%)	15.65±0.83	15.56±0.79	15.03±0.77	15.07±0.75	15.13±0.75	15.71±0.78	0.739			
Metabolic										
Adiponectin (μg/mL)	3.8±0.4	4.2±0.4*	3.9±0.4	4.9±0.6 [†]	4.0±0.4	4.6±0.5*	0.020	<0.05	NS	<0.05
Insulin (μU/mL)	4.38±0.51	4.02±0.53	4.34±0.45	3.31±0.38 [†]	4.68±0.42	4.28±0.57	0.188			
Glucose (mg/dL)	84±2	85±2	83±2	82±2	85±2	84±3	0.783			
QUICKI	0.428±0.023	0.448±0.026	0.419±0.012	0.454±0.017 [†]	0.406±0.011	0.423±0.011	0.439			
Others										
K ⁺ (mEq/L)	5.0±0.2	5.2±0.2	4.7±0.2	5.2±0.2 [†]	4.9±0.2	5.5±0.2 [†]	0.225			

Data are expressed as means±SEM. There were no significant differences among each baseline values. *: p<0.05, †: p<0.01, ‡: p<0.001 for comparison with each baseline value. BP: blood pressure, FMD: flow mediated dilation, NTG: nitroglycerin, quantitative insulin-sensitivity check index (QUICKI)=1/[log (insulin)+log (glucose)], ANOVA: analysis of variance, R/C: ramipril vs combined therapy, R/A: ramipril vs candesartan, C/A: combined therapy vs candesartan, NS: not significant

은 3군에서 기저치와 비교하여 유의한 차이가 없었으며 3군간에도 차이를 보이지 않았다(Table 1).

혈당, 인슐린 저항성 및 혈장 Adiponectin

Ramipril 단독요법, 병합요법, candesartan 단독요법 모두에서 혈당 및 인슐린 농도는 기저치에 비하여 유의한 변화를 관찰할 수 없었다(Table 1). 혈장 adiponectin은 3군 모두에서 유의하게 증가되었으며(3군 모두 $p < 0.05$)(Fig. 2A) 특히, 병합요법 시에 ramipril 단독 혹은 candesartan

단독 요법에 비해 유의하게 증가되었다($p=0.02$ by ANOVA, Table 1)(Fig. 2B). 그러나, 인슐린 민감도를 나타내는 QUICKI는 병합요법군에서 유의하게 증가되었으나($p < 0.01$)(Fig. 3A), 3군간의 차이는 보이지 않았다(Table 1)(Fig. 3B).

혈압, 내피세포 기능장애, 인슐린 저항성 및 혈장 Adiponectin 변화의 상관관계

3군 모두에서 수축기 혹은 확장기 혈압 강하 효과가 내피세포 기능, 인슐린 저항성 및 혈장 adiponectin의 변화에

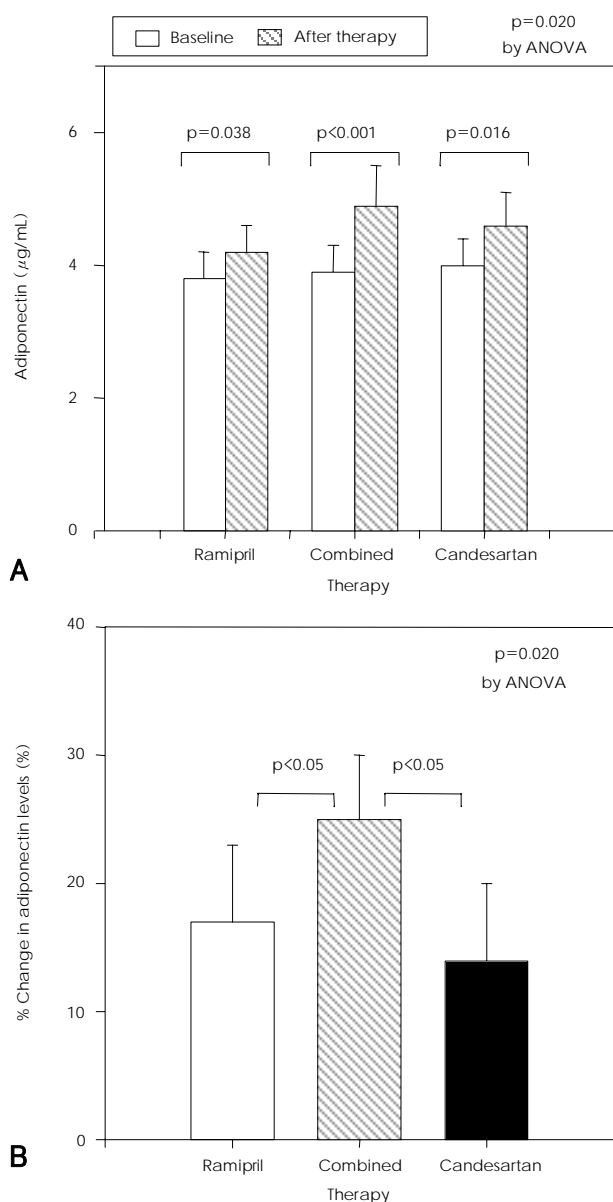


Fig. 2. The effects of ramipril alone, combined therapy and candesartan alone on plasma adiponectin. A: ramipril, combination therapy, or candesartan significantly increased plasma adiponectin levels relative to baseline measurements ($p=0.038$, $p < 0.001$, $p=0.016$, respectively). B: combination therapy significantly increased plasma adiponectin levels more than either ramipril or candesartan alone ($p=0.020$ by ANOVA). ANOVA: analysis of variance. Vertical line indicates standard error of mean from the respective baseline.

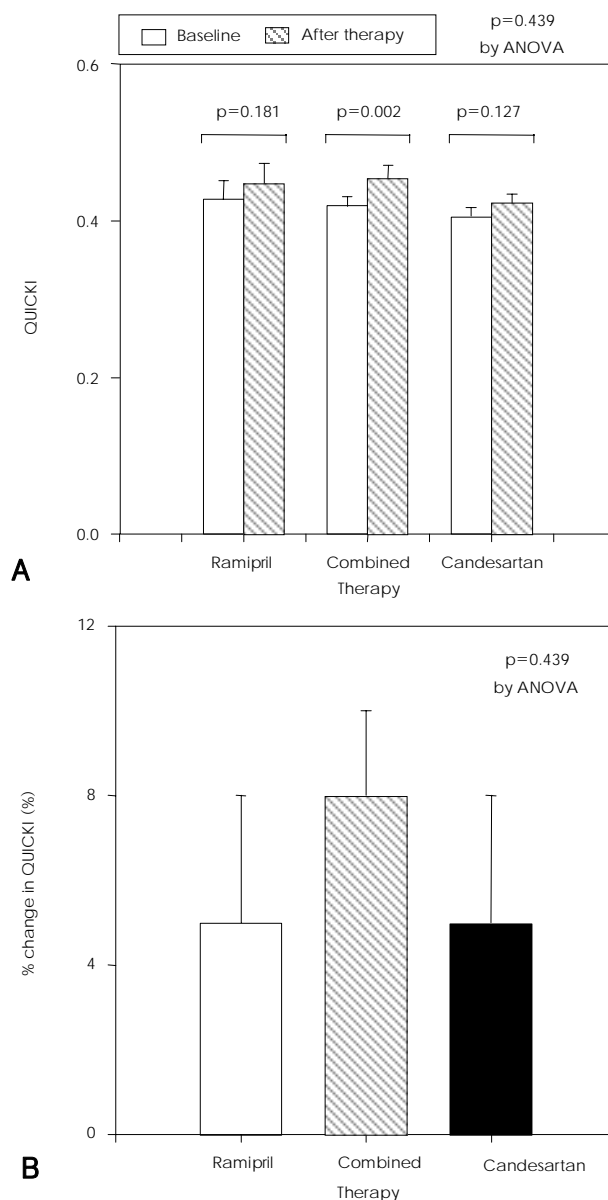


Fig. 3. The effects of ramipril alone, combined therapy and candesartan alone on QUICKI. A: only combination therapy significantly increased QUICKI relative to baseline measurements ($p=0.002$). B: there were no significant differences of percent changes in QUICKI among 3 groups. QUICKI: quantitative Insulin-Sensitivity Check Index. Vertical line indicates standard error of mean from the respective baseline.

영향을 미쳤는지를 상관관계 분석으로 시행하였다. 그러나, 3군 모두에서 이들 지표들과 수축기 혈압의 감소($-0.288 \leq r \leq 0.284$) 혹은 확장기 혈압의 감소($-0.282 \leq r \leq 0.190$) 간에 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

혈장 adiponectin의 변화는 세군 모두에서 인슐린(ramipril군; $r=-0.407$, $p=0.017$, 병합요법군; $r=-0.358$, $p=0.038$, candesartan군; $r=-0.547$, $p<0.001$)과 QUICKI(ramipril군; $r=0.319$, $p=0.066$, 병합요법군; $r=0.482$, $p=0.004$, candesartan군; $r=0.608$, $p<0.001$)와 상관성을 보였다. 병합요법군에서 향상된 인슐린 민감도에 영향을 미치는 요인을 판단하기 위한 혈장 adiponectin, 인슐린, QUICKI, 내피세포 기능 변화를 포함하는 다중회귀모델(multiple regression model) 분석에서 혈장 adiponectin의 변화는 QUICKI의 독립적인 예측인자($\beta=1.549$, $p=0.040$)였으나 그외의 지표와는 이러한 관계를 보이지 않았다.

혈장 칼륨에 대한 비교

Ramipril 단독요법, 병합요법, candesartan 단독요법 모두에서 기저치에 비해 칼륨농도가 상승되었지만 3군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 1). 또한, 3군 모두에서 고칼륨혈증과 관련된 부작용은 발생하지 않았다.

고 찰

본 연구의 대상 환자인 고혈압 환자를 포함하는 심혈관질환 고위험군에서 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 II 제1형 수용체 차단제의 병합요법의 유용성에 대한 연구는 현재 심혈관 질환 연구의 주요한 과제 중의 하나이다.

이론적으로 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 II 제1형 수용체 차단제는 레닌-안지오텐신 시스템에서 그 작용기전에 차이가 있다. 안지오텐신 전환효소 억제제는 안지오텐신 II의 생성을 감소시키며 더불어 bradykinin의 분해를 방지한다. 그러나, non-ACE-dependent pathway에 의한 지속적인 안지오텐신 II의 생성과 알도스테론 농도의 상승이 증명되었다.¹⁹⁾ 한편, 안지오텐신 II 제1형 수용체 차단제도 레닌-안지오텐신 시스템에서 negative feedback의 장애를 초래하여 레닌과 안지오텐신 II의 상승을 초래하며 안지오텐신 전환효소 억제제에서 보일 수 있는 bradykinin 효과가 없다.²⁰⁾ 동물 실험연구에서 병합요법은 단독 요법에 비해 신장의 안지오텐신 II농도를 더욱 유의하게 감소시킴이 보고되었고, 그 외에 병합요법은 안지오텐신 전환효소 escape 현상을 감소시키고, angiotensin IV 생성을 줄이며 과도한 안지오텐신 II 제2형, 4형 수용체의 자극을 줄일 수 있어 병합요법 시에 이로온 효과가 있을 것으로 제시되고 있다.²¹⁾ 대규모 임상연구에서 병합요법은 심근경색 환자를 대상으로 한 연구에서는 각각의 단독 요법과 비교하여 사망률에서 유의한 감소를 증명 할 수 없었으나,²²⁾ 심부전 환

자에서는 병합요법을 통하여 병원 입원율과 사망률을 유의하게 감소시켰으며,²³⁾ 또 다른 연구에서는 병합요법 시에 비당뇨성 신질환의 진행을 억제시킴이 보고되었다.²⁴⁾ 현재 병합요법의 임상적 유용성에 대해 심혈관 질환의 고위험군을 대상으로 대규모 연구가 진행 중에 있다.²⁵⁾

안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 II 제1형 수용체는 대규모 임상연구에서 공통적으로 당뇨병의 발생을 감소시킴이 증명되었다.⁶⁾⁷⁾

이러한 이로온 대사성 효과에 대해 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 II 제1형 수용체는 인슐린에 의한 포도당 흡수를 증가시키고, adipogenesis를 자극하며,²⁶⁾ 지방세포의 분화를 유발하고 인슐린 민감도를 호전시키는 PPAR- γ 를 증가시키는 효과가 있으며 특히 이러한 효과가 안지오텐신 II 제1형 수용체의 차단 정도와 무관하게 PPAR- γ 활성도를 증가시킴이 보고된 바 있다.²⁷⁾ 저자들의 이전 연구에서도 ramipril과 candesartan은 심혈관 질환 위험요인을 지닌 환자에서 유의하게 혈장 adiponectin을 증가시키고 인슐린 민감도를 호전시킴을 보고 한 바 있다.¹³⁾¹⁴⁾

병합요법의 대사성 효과를 관찰한 본 연구에서 안지오텐신 전환효소 억제제인 ramipril과 안지오텐신 II 제1형 수용체 차단제인 candesartan 병합요법은 ramipril 단독군 혹은 candesartan 단독군에 비해 수축기 혈압, 확장기 혈압을 유의하게 감소시켰고, 내피세포 기능도 유의하게 호전시켰다. 또한, 동맥경화와 인슐린 저항성에 관여하는 대표적인 adipocytokine인 혈장 adiponectin도 병합요법군에서 기저치에 비해서 뿐만이 아니라 ramipril 단독 혹은 candesartan 단독군에 비해서 유의하게 증가시킴을 증명하였다. 또한, 인슐린 민감도를 나타내는 지표인 QUICKI를 병합요법군에서 비록 ramipril 단독군과 candesartan 단독군과 비교해서는 유의한 차이를 보이지 않았으나 치료전의 기저치에 비해서 유의하게 향상시킴을 증명하였다. 이전 저자들은 50명의 고콜레스테롤 혈증, 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 시행한 연구에서 ramipril 단독군과 simvastatin과 ramipril 병합요법군은 유의하게($p<0.05$) QUICKI를 호전시킴을 보고하였고,¹³⁾ 또한 45명의 고혈압 환자를 대상으로 candesartan을 투여한 연구에서도 QUICKI를 유의하게($p=0.007$) 호전시킴을 보고하였다.¹⁴⁾ 본 연구와 이전 연구들에서 보인 인슐린 민감도에 대한 ramipril 단독 혹은 candesartan 단독요법의 차이는 그 대상 환자의 구성 차이에 기인한 것으로 사료되며 이전 연구에 비해 본 연구의 대상 환자의 수가 적었음에 기인했을 수 있다. 하지만, 이런 차이점에도 불구하고 본 연구의 주요 연구대상인 ramipril과 candesartan 병합요법은 유의하게 기저치에 비해 QUICKI를 호전시켰다. 이러한 대사성 지표의 변화는 3군 모두에서 혈압의 변화와 상관성을 관찰 할 수 없어 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 II 제1형 수용체의 이로온 대사성 효과는 혈압 강하 이외에 또 다른 기전이 있음을 제시한다. 특히, 병합요

법군에서 보인 인슐린 민감도의 호전은 혈장 adiponectin의 증가에 의함을 관찰 할 수 있었다. Washout 기간 동안 베타 차단제(5명, 13%)와 칼슘 통로 길항제(3명, 9%)가 투여된 대상환자군은 혈액검사 및 내피세포 기능 검사 48시간 전에 투여를 중단하여 이들 약제에 의한 효과를 최소화 하였으며, 전체 대상환자군과 비교하여 각종 지표들에 차이는 발견할 수 없었다.

결론적으로 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 II 제1형 수용체 차단제의 병합요법은 각각의 단독 요법에 비해 혈압 및 내피세포 기능을 유의하게 호전시킴을 증명하였다. 더불어 병합 요법은 인슐린 저항성의 호전 및 항동맥경화를 보이는 혈장 adiponectin을 단독요법에 비해 더욱 유의하게 증가시키며 이러한 혈장 adiponectin의 증가가 병합요법군의 유의한 인슐린 민감도 향상의 핵심적인 역할을 함을 규명하였다. 이러한 본 연구의 결과는 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 II 제1형 수용체 차단제의 병합요법에 관한 당뇨병의 발생, 인슐린 저항성에 관한 대규모 임상연구에서 증명될 수 있기를 기대해 본다.

요 약

배경 및 목적 :

안지오텐신 전환효소 억제제인 ramipril과 안지오텐신 II 제1형 수용체 차단제인 candesartan은 대규모 임상연구에서 심혈관 질환의 발병율을 감소시키고 당뇨병의 발생을 감소시키는 것으로 증명되었다. 본 연구의 목적은 작용기전이 다른 ramipril과 candesartan 병합요법이 항동맥경화 효과와 인슐린 민감도를 호전시키는 혈장 adiponectin에 미치는 영향과 인슐린 민감도에 대해 ramipril과 candesartan의 단독 치료와 비교하여 부가적인 이로인 효과가 있는지를 알아보고 이러한 효과의 기전을 규명하고자 하였다.

방 법 :

총 34명의 고혈압 환자를 대상으로 임의로 3가지 치료군(ramipril 10 mg과 위약, ramipril 10 mg과 candesartan 16 mg, candesartan 16 mg과 위약) 중 하나에 할당하여 2개월 간 약물 치료를 하였으며 2개월간 washout 기간을 가진 후 다시 교차하여 약물을 복용하였다. 본 연구는 무작위, 이중 맹검, 위약-대조군, 교차검사로 시행되었다.

결 과 :

혈장 adiponectin은 3군 모두에서 유의하게 증가 되었으며(3군 모두 $p < 0.05$) 특히, 병합요법 시에 ramipril 단독 혹은 candesartan 단독 요법에 비해 유의하게 증가되었다($p = 0.02$ by ANOVA). 인슐린 민감도의 지표인 QUICK는 병합 요법 군에서 유의하게 증가되었으나($p < 0.01$), 3군간의 차이는 보이지 않았다. 3군 모두에서 이들 지표들과 수축기 혈압의 감소($-0.288 \leq r \leq 0.284$) 혹은 확장기 혈압의 감소($-0.282 \leq r \leq 0.190$) 간에 유의한 상관관계를 보이지 않

았다. 병합요법군에서 호전된 QUICKI의 독립적인 예측인자는 혈장 adiponectin의 변화($\beta = 1.549$, $p = 0.040$)였다.

결 론 :

안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 II 제1형 수용체 차단제의 병합요법은 인슐린 저항성의 호전 및 항동맥경화를 보이는 혈장 adiponectin을 단독요법에 비해 더욱 유의하게 증가시키며 이러한 혈장 adiponectin의 증가가 병합요법군의 유의한 인슐린 민감도 향상의 핵심적인 역할을 함을 규명하였다.

중심 단어 : 인슐린 민감도 ; 아디포넥틴 ; 안지오텐신 전환효소 억제제 ; 안지오텐신 II 제1형 수용체 차단제.

이 논문은 2005년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2005-041-E00172).

REFERENCES

- 1) Han SH, Quon MJ, Koh KK. Reciprocal relationships between abnormal metabolic parameters and endothelial dysfunction. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:58-65.
- 2) Song JS, Kim YS, Cheong HJ, et al. Antihypertensive effect of ramipril in patients with essential hypertension. *Korean Circ J* 1993;23:597-602.
- 3) Kang SM, Chung NS, Choi DH, et al. A clinical study on anti-hypertensive effect and safety of candesartan cilexetil (Atacand®) in mild to moderate hypertensive patients. *Korean Circ J* 1999;29:937-43.
- 4) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- 5) Demers C, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure. *JAMA* 2005;294:1794-8.
- 6) Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005;112:1339-46.
- 7) Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005;112:48-53.
- 8) Nolan JJ, Ludvik B, Beerdson P, Joyce M, Olefsky J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994;331:1188-93.
- 9) Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:531-8.
- 10) Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004;43:1318-23.
- 11) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
- 12) Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-9.
- 13) Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Vascular and metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005;45:1088-93.

- 14) Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Lee Y, Shin EK. *Anti-inflammatory and metabolic effects of candesartan in hypertensive patients.* *Int J Cardiol* 2006;108:96-100.
- 15) Kim KB. *The role of angiotensin receptor antagonist in patients with hypertension and cardiovascular diseases.* *Korean Circ J* 1999;29:335-40.
- 16) Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. *Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans.* *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10.
- 17) Gokce N, Holbrook M, Hunter LM, et al. *Acute effects of vasoactive drug treatment on brachial artery reactivity.* *J Am Coll Cardiol* 2002;40:761-5.
- 18) Coretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. *Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery.* *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
- 19) Lakkis J, Lu WX, Weir MR. *RAAS escape: a real clinical entity that may be important in the progression of cardiovascular and renal disease.* *Curr Hypertens Rep* 2003;5:408-17.
- 20) Taal MW, Brenner BM. *Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists.* *Kidney Int* 2000;57:1803-1817.
- 21) Komine N, Khang S, Wead LM, Blantz RC, Gabbai FB. *Effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels.* *Am J Kidney Dis* 2002;39:159-64.
- 22) Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. *Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both.* *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
- 23) Demers C, McMurray JJ, Swedberg K, et al. *Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure.* *JAMA* 2005;294:1794-8.
- 24) Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. *Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial.* *Lancet* 2003;361:117-124.
- 25) Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al. *Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials.* *Am Heart J* 2004;148:52-61.
- 26) Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Luft FC. *Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells.* *Hypertension* 2002;40:609-11.
- 27) Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. *Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferators-activated receptor-activity.* *Circulation* 2004;109:2054-7.