

Telmisartan과 Valsartan 투여가 제2형 당뇨병환자의 혈중 아디포넥틴과 동맥 경직도에 미치는 영향 - 예비 연구

고려대학교 의과대학 내과학교실

박수연 · 김신곤 · 박주리 · 이윤정 · 김희영 · 서지아 · 김난희 · 최경묵 · 백세현 · 최동섭

Effects of Telmisartan Compared with Valsartan on Plasma Adiponectin Levels and Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes — A Pilot Study

Soo Yeon Park, Sin Gon Kim, Juri Park, Yun Jeong Lee, Hee Young Kim, Ji A Seo, Nan Hee Kim, Kyung Mook Choi, Sei Hyun Baik, Dong Seop Choi

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University

Abstract

Background: Telmisartan, used for the treatment of hypertension, has been shown to function as a partial agonist of peroxime proliferative activated receptor- γ (PPAR- γ). Theoretically, telmisartan which simultaneously blocks the angiotensin II receptor and activates PPAR- γ should be more effective in improving atherosclerotic surrogate markers than angiotensin II receptor blockers alone. Therefore, this pilot study was designed to evaluate and compare the efficacy of telmisartan and valsartan on plasma adiponectin levels and pulse wave velocity as a marker of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes.

Methods: Thirty two patients with type 2 diabetes (mean duration 7.6 ± 5.1 years) taking oral hypoglycemic agents were randomly assigned to receive telmisartan or valsartan for 12 weeks.

Results: Telmisartan and valsartan treatment significantly increased circulating adiponectin levels ($P = 0.013$ and $P = 0.013$, respectively) and reduced systolic ($P = 0.001$ and $P = 0.002$, respectively) and diastolic blood pressure ($P = 0.001$ and $P < 0.001$, respectively), and brachial-ankle PWV ($P = 0.019$ and $P = 0.002$, respectively), without significant differences between the two treatments. Before and after treatment, the fasting plasma glucose, interleukin-6, homeostasis model of assessment insulin resistance (HOMAIR) levels and lipid profile were unchanged in both treatment groups.

Conclusion: Contrary to our expectation, telmisartan, even with its partial PPAR- γ activity, is not superior to valsartan in improving plasma adipocytokine levels and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. These data suggest that the partial PPAR- γ activity of telmisartan beyond valsartan may have less significant therapeutic implications than expected in treating patients with type 2 diabetes. (KOREAN DIABETES J 32:236-242, 2008)

Key Words: Adiponectin, Pulse wave velocity, Telmisartan, Type 2 diabetes, Valsartan

서 론

Telmisartan은 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin II receptor blockers, ARBs)의 일종으로 안지오텐신 II type I 수용체에 매우 강한 선택성을 가지고 있고, 또한 긴 반감기를 가지고 있어 하루에 한 번 투여로도 효과적인 혈압조절이 가능한 약물이다¹⁾. 최근 telmisartan이 peroxime proliferative activated receptor- γ (PPAR- γ)에 대한 부분적인 작용제로서의 기능이 있으며, 다른 ARBs에 비해 상대적으로 강력한 것으로 보고된 바 있다^{2,3)}. PPAR- γ 는 인슐린 저항성을 개선하여 혈당 및 지질대사 개선에 긍정적 역할을 하는 핵수용체로 제2형 당뇨병 치료의 주 치료 목표가 되고 있다. 이런 맥락에서 telmisartan을 대사증후군환자에게 투여하였을 때 인슐린저항성과 관련된 여러 대사 지표들이 개선되었음이 보고되었는데⁴⁾, 연구자들은 이러한 telmisartan의 인슐린 감작효과는 부분적인 PPAR- γ 활성도에 의한 것으로 설명할 수 있다고 하였다.

아디포넥틴(adiponectin)은 지방조직에서만 분비되는 물질로, 다른 아디포사이토카인(adipocytokine)과는 달리 염증 반응 및 죽상경화의 진행을 억제한다^{5,6)}. 실제로 비만이나 제2형 당뇨병과 같은 인슐린저항성 혹은 관상동맥질환이 있는 경우 혈중 아디포넥틴 농도가 떨어져 있는 점이 관찰되었다^{6,7)}. 또한 대표적인 PPAR- γ 작용제인 thiazolidinedione를 제2형 당뇨병환자에게 투여하였을 때 아디포넥틴의 혈중 농도가 상승되었다.

죽상경화증은 고혈압환자의 심혈관계질환에 의한 사망률을 증가시키는 독립적인 위험인자로서⁸⁾, 죽상경화증의 위험성은 고혈압과 제2형 당뇨병이 같이 존재하는 경우 더욱 심화된다⁹⁾. 죽상경화증을 평가하기 위한 다양한 검사방법들이 있는데, 이 중 pulse wave velocity (PWV)는 동맥의 경직 정도를 측정하는 방법이다. 동맥의 PWV 상승은 심혈관계 위험요소와 관련이 있으며, 고혈압환자에서 예후를 예측하는데 유용한 방법임이 보고된 바 있다¹⁰⁾. 최근에는 간단하면서도 비침습적인 방법인 brachial-ankle PWV (baPWV) 측정을 이용하여 동맥의 경직 정도를 평가할 수 있게 되었다¹¹⁾. 이와 관련된 최근의 연구들을 보면 고혈압환자에게 ARBs 제제인 telmisartan¹²⁾과 valsartan¹³⁾을 투여한 경우 혈압 강하와 함께 baPWV의 감소를 보였다. 또한 제2형 당뇨병환자¹⁴⁾ 및 당뇨병이 없는 대사증후군환자에게¹⁵⁾ PPAR- γ 작용제인 thiazolidinedione를 투여하였을 때도 baPWV가 유의하게 감소되었다.

그러나 아디포사이토카인 및 동맥의 경직 정도에 미치는

영향에 대하여 telmisartan과 다른 ARBs를 직접 비교한 연구는 아직 보고된 바 없다. 따라서 본 연구는 ARBs 제제 중 부분적인 PPAR- γ 활성도를 가지고 있는 telmisartan과 상대적으로 그렇지 않은 valsartan이 고혈압이 있는 제2형 당뇨병환자의 혈중 아디포넥틴 농도와 동맥의 경직 정도의 지표인 baPWV에 미치는 영향에 대해 비교평가 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 전향적, 무작위 배정, 개방형, 평행군 연구로서 제2형 당뇨병과 고혈압이 있으면서 고려대학교 내분비내과 외래에서 치료 중인 환자 중에서 대상을 선별하였다. 기존에 복용 중이던 항고혈압제를 2주 이상 끊었을 때 (wash-out) 수축기 혈압이 140 mmHg에서 160 mmHg 사이이거나 또는 이완기 혈압이 90 mmHg에서 100 mmHg 사이로 유지되는 경우 본 연구에 참여하였다. 연구기간 중 시험 약제 외의 다른 혈압약의 사용은 배제되었다. 또한 평소 혈당 조절이 비교적 안정적으로 이루어지고 있으며, 적어도 연구 시작 4주 이전부터 당뇨병 치료제나 지질 개선제의 처방에 변화가 없이 연구 중에도 계속 동일하게 처방이 가능한 환자들이 등록되었다. 그러나 이차성 고혈압 또는 중증의 고혈압환자, 심부전환자, 최근 3개월 이내 협심증 또는 최근 6개월 이내 뇌혈관질환 병력이 있는 자, 신기능 이상자(Cr > 2 mg/dL) 또는 간기능 이상자(AST, ALT가 정상 상한치의 2배 이상), 알코올 또는 약물 중독자, 투여 대상 약제에 대해 과민성 반응 병력이 있는 자, 임신부 또는 수유 중인 자, 가임기 여성으로 적절한 피임이 이루어지지 않는 자는 연구에서 배제하였다.

연구에 동의한 총 57명의 환자가 등록되었고, 이들 중 연구조건에 합당한 총 32명(남자 13명, 여자 19명)의 제2형 당뇨병환자가 최종적으로 연구에 참여하였다. 이들은 무작위로 telmisartan (80 mg/day)이나 valsartan (160 mg/day) 투여군으로 배정되어 12주간 각각의 약을 투여 받았다. 모든 피험자는 약물 투여 전, 투여 12주 후에 baPWV를 포함하여 아디포넥틴, interleukin-6의 혈중 농도 및 공복혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백콜레스테롤(HDL cholesterol), 저밀도 지단백콜레스테롤(LDL cholesterol), homeostasis model of assessment insulin resistance (HOMA_{IR}, 공복인슐린 (uIU/mL) × 공복혈당(mmol/L) / 22.5), 당화혈색소, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체질량지수를 측정하였다. baPWV는 피험자를 10분 이상 휴식을 취한 후에 동일한 시술자에 의해 측정되었고 측정 전 1시간 이내에 흡연과 커피

는 급하였다. 검사는 volume-plethysmographic apparatus (model BP-203RPE II; Colin, Komaki, Japan)를 이용하였다. 본 검사의 측정자내(intraobserver) 및 측정자간(interobserver) 재현성은 기존에 본 연구자 등이 보고한대로 각각 10.0%와 8.4%이었다¹⁶⁾. 혈중 아디포넥틴과 interleukin-6 농도는 enzyme-linked immunosorbent assay using kits (KOMED institute for Life Science, Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였다. 환자에게는 연구에 참가하는 전 기간 동안 약물 투여 전의 식습관과 운동량을 계속 유지하도록 하였다. 모든 대상 환자들은 연구 참여 전 의료진으로부터 충분한 설명을 듣고 서면으로 동의하였으며, 본 임상 시험은 고려대학교 안암병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았다(승인 번호: ED 0410). 수집된 자료의 통계 분석에는 SPSS version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)을 사용하였고, 모든 변수 값은 평균 \pm 표준편차로 기술하였다. 각 군 간의 통계적 유의성을 확인하기 위해 Student's t-test와 paired t-test를 사용하였으며, *P* values가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

연구에 동의하여 선별검사에 참여한 57명 중 35명이 연구조건에 합당하여 각 군으로 배정되었으며, 이중 3명이 동의서를 철회하여 최종적으로 32명(각 군 당 16명)이 연구의 전 과정을 마쳤다. 연구 진행 중 투약과 관련된 심각한 부작용은 발생하지 않았다. 두 군 간의 나이, 성별, 당뇨병의 유병기간, 투여 중인 치료 약제 등을 포함한 대부분의 기저 변수는 양 군 간의 유의한 차이는 없었으나(Table 1), 수축기 혈압의 경우 valsartan 투여군에서 높은 경향을 보였다. 대상 환자군의 평균 연령은 61.8 ± 7.9 세였고, 당뇨병의 평균 유병기간은 7.7 ± 5.1 년이었다. 대상자 중 인슐린으로 치료하고 있는 환자는 없었으며, 전체 대상자는 모두 경구용 혈당강하제를 복용하고 있었다. Telmisartan과 valsartan 투여 군 모두 설포요소제로 치료하고 있는 비율이 높았으며(각각 68.6%와 81.3%, 양 군 간 *P*-value = 0.564), thiazolidinedione 투여 비율은 양 군 모두 25%로 동일하였다(Table 1).

Telmisartan과 valsartan 치료군 모두 치료 전 후 혈중 아디포넥틴 농도가 유의하게 상승하였으며(각각 *P* = 0.013,

Table 1. Baseline characteristics of subjects in the telmisartan and valsartan groups

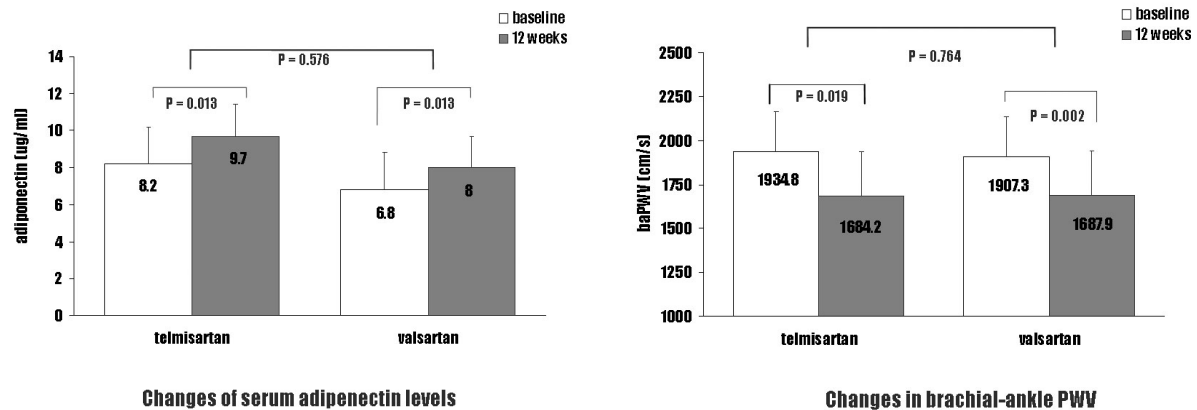
	Telmisartan (16)	Valsartan (16)	<i>P</i> -value*
Age (years)	62.2 \pm 8.6	61.5 \pm 7.5	0.810
Duration of diabetes (month)	87.2 \pm 50.1	93.88 \pm 70.4	0.766
Weight (kg)	67.1 \pm 5.5	69.3 \pm 8.8	0.425
BMI (kg/m ²)	27.2 \pm 1.7	27.0 \pm 1.9	0.775
SBP (mmHg)	143.3 \pm 12.2	151.5 \pm 8.1	0.074
DBP (mmHg)	91.2 \pm 2.8	92.9 \pm 4.4	0.204
Fasting glucose (mmol/L)	6.8 \pm 1.1	7.3 \pm 1.8	0.324
HbA1c (%)	6.7 \pm 0.7	6.9 \pm 0.8	0.329
HOMA _{IR}	3.7 \pm 2.1	3.7 \pm 2.8	0.982
Total cholesterol (mmol/L)	4.6 \pm 0.8	4.7 \pm 0.9	0.630
Triglyceride (mmol/L)	2.0 \pm 1.6	1.9 \pm 0.6	0.654
HDL (mmol/L)	1.2 \pm 0.3	1.2 \pm 0.4	0.671
LDL (mmol/L)	2.5 \pm 0.7	2.6 \pm 0.7	0.711
Adiponectin (μ g/mL)	8.2 \pm 7.9	6.8 \pm 3.3	0.559
Interleukin-6 (pg/mL)	3.1 \pm 3.2	3.7 \pm 3.6	0.600
baPWV (cm/sec)	1934.8 \pm 366.7	1907.3 \pm 377.2	0.123
Antidiabetic agent (%)			
Sulfonylurea	11 (68.8%)	13 (81.3%)	0.564
Biguanide	7 (43.8%)	6 (37.5%)	0.780
α -glucosidase inhibitor	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1.000
Thiazolidinedione	4 (25%)	4 (25%)	1.000

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HOMA_{IR}, homeostasis model of assessment insulin resistance; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol. * *P*-values were obtained using the Student's t-test.

Table 2. Changes of anthropometric and metabolic parameters from baseline to week 12 in the telmisartan and valsartan groups

	Telmisartan (16)		Valsartan (16)		<i>P</i> -value [†]
	Baseline	Follow-up [*]	Baseline	Follow-up [*]	
BMI (kg/m ²)	27.2 ± 1.7	27.2 ± 2.3	27.0 ± 1.9	27.0 ± 2.0	0.844
SBP (mmHg)	143.3 ± 12.2	119.5 ± 17.3 ^a	151.5 ± 8.1	132.0 ± 15.5 ^a	0.387
DBP (mmHg)	91.2 ± 2.8	72.4 ± 11.1 ^a	92.9 ± 4.4	74.0 ± 9.1 ^a	0.968
Fasting glucose (mmol/L)	6.8 ± 1.1	7.3 ± 1.4	7.3 ± 1.8	7.7 ± 2.3	0.979
HbA1c (%)	6.7 ± 0.7	7.0 ± 0.9	6.9 ± 0.8	7.0 ± 0.8	0.852
HOMA index	3.7 ± 2.1	3.7 ± 0.8	3.7 ± 2.8	3.8 ± 1.2	0.638
Total cholesterol (mmol/L)	4.6 ± 0.8	4.6 ± 0.8	4.7 ± 0.9	4.5 ± 0.8	0.231
Triglyceride (mmol/L)	2.0 ± 1.6	1.9 ± 0.7	1.9 ± 0.6	1.8 ± 0.8	0.676
HDL (mmol/L)	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.3	0.431
LDL (mmol/L)	2.5 ± 0.7	2.6 ± 0.6	2.6 ± 0.7	2.4 ± 0.6	0.218
Interleukin-6 (pg/mL)	3.1 ± 3.2	3.0 ± 3.8	3.7 ± 3.6	3.0 ± 3.4	0.392

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HOMA_{IR}, homeostasis model of assessment insulin resistance; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol. * Significant changes from baseline to week 12 are indicated by ^a*P* < 0.05. [†] § *P*-values were obtained using the Student's *t*-test based on changes between baseline and week 12 in each group.

**Fig. 1.** Changes of serum adiponectin levels and baPWV from baseline to week 12 in the telmisartan and valsartan groups.

P = 0.013) 수축기 혈압(각각 *P* = 0.001과 *P* = 0.002) 및 이완기 혈압의 감소(각각 *P* = 0.001와 *P* < 0.01), brachial-ankle PWV(각각 *P* = 0.019, *P* = 0.002)의 감소가 각각 관찰되었다. 그러나 아디포넥틴, 혈압 및 brachial-ankle PWV 모두 두 그룹 간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 2, Fig. 1). 치료 전 후로 체질량지수, 공복혈당, interleukin-6, HOMA_{IR} level 및 지질 변수들 역시 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다(Table 2).

고 찰

본 연구에서는 PPAR- γ 에 대해 부분적인 작용제로서의

기능을 가진 telmisartan이 PPAR- γ 기능을 거의 갖고 있지 않는 valsartan에 비해 혈중 아디포넥틴과 baPWV의 개선 면에서 더 우월하지는 않은 것으로 나타났다. 이전의 몇몇 연구들에서는 telmisartan에 의한 PPAR- γ 의 활성화가 혈당 조절과 지질 대사에 좋은 영향을 줄 가능성을 보고하였다^{4,17)}. 그러나 일부 다른 연구들에서는 본 연구와 마찬가지로 이러한 효과가 관찰되지 않는다고 하였다¹⁸⁻²⁰⁾. Telmisartan에 의한 대사 개선 효과가 관찰되지 않았던 기존 연구들의 경우¹⁸⁻²⁰⁾, 본 연구에서와 마찬가지로 대상군의 당뇨병 유병기간이 비교적 길다는 공통점이 있다. 따라서 이렇게 연구 결과가 상이한 이유 중 하나로 대상 환자의 당뇨병 유병기간의 차이가 결과에 영향을 주었을 가능성을 생각해 볼 수 있겠다. 즉

당뇨병의 유병기간이 길었던 경우 실제 PPAR- γ 활성화로 인한 효과가 미미하지 않았을까 하는 점이다. 또 하나의 설명 가능한 이유로는 임상에서 투여되고 있는 ARBs 용량에 의한 PPAR- γ 활성화의 차이 정도로는 실제 임상적 차이를 가져오기 어려웠을 가능성을 들 수 있다. 최근 설치류 모델을 대상으로 한 연구에 따르면 rosiglitazone을 포함한 다른 인슐린 감작제들은 인슐린민감도를 개선시킨 반면, telmisartan을 포함한 ARBs 제제들의 경우엔 이러한 인슐린민감도 개선이 관찰되지 않았다고 보고하였다²¹⁾.

한편 여러 연구에서 PPAR- γ 작용제로서의 기능이 없는 ARBs 제제들도 아디포넥틴의 혈중 농도를 상승시킨다고 보고하였고^{22,23)} 이번 연구에서도 telmisartan, valsartan 모두 혈중 아디포넥틴 농도를 상승시켰다. PPAR- γ 작용제로서의 기능이 없는 ARBs에서도 이러한 결과가 나타난 정확한 기전은 잘 알려져 있지 않다. 아마도 안지오텐신 II가 preadipocytes의 분화를 억제하여 혈중 아디포넥틴 농도를 떨어뜨리므로, ARBs를 투여하여 레닌 안지오텐신계를 차단하게 되면 preadipocytes의 recruitment와 분화를 자극하여 결과적으로 아디포넥틴의 생성이 증가하는 것이 아닌가 추정해 볼 수 있겠다^{24,26)}. 이외에도 대상군의 25%가 TZD를 사용하고 있었던 점이 본 연구의 결과에 영향을 주었을 가능성이 있다. TZD를 사용하고 있던 환자를 제외한 분석에서도 두 군 간의 차이를 보여주는 경향성을 발견할 수는 없었으나 분석 대상 수가 적었던 관계로 (각각 12명) TZD의 사용에 따른 비뚤림 가능성을 배제할 수는 없었다.

최근 연구에서는 안지오텐신전환효소 억제제 (angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor)나 ARBs 제제를 투여하게 되면 혈관의 평활근 이완과 혈관 내피세포의 기능 개선뿐만 아니라, 혈관벽의 비후나 콜라겐 축적, 평활근의 비후를 막음으로써 혈관의 구조적인 개선을 가져오게 되고, 이에 따라 단순히 혈압 강하의 효과뿐만 아니라 직접적인 죽상경화증의 억제 효과가 있다고 제시하였다²⁷⁾. 본 연구에서 처럼 telmisartan은 고혈압환자와¹²⁾ 제2형 당뇨병환자에서²⁸⁾ PWV를 유의하게 감소시켰다. 또한 PPAR- γ 작용제를 투여하였을 때도 제2형 당뇨병환자와¹⁴⁾ 당뇨병이 없는 대사증후군환자의¹⁵⁾ baPWV가 유의하게 감소함이 보고되었다. 그러나 본 연구에서는 telmisartan과 valsartan 사이의 baPWV 개선 효과 사이에 차이가 없는 것으로 나타났으며, 따라서 본 연구에서 telmisartan의 baPWV 개선 효과는 혈압 강하에 수반된 결과일 가능성이 높다 하겠다.

이번 연구에서는 telmisartan의 부분적인 PPAR- γ 작용제로서의 효과가 있음에도 불구하고 PPAR- γ 작용제로서의

기능이 거의 없는 ARBs인 valsartan과 비교해 보았을 때, 고혈압이 있는 제2형 당뇨병환자의 혈중 아디포사이토카인 농도와 baPWV의 개선에 있어서 더 우월함을 확인할 수 없었다. 이번 연구는 비교적 짧은 기간 동안 작은 수의 환자군을 대상으로 이루어졌고, 비록 두 그룹 간의 통계적 차이는 없었으나 결과에 영향을 줄 수 있는 thiazolidinedione 등과 같은 약제를 배제하지 못한 제한점이 있다. 이상의 결과는 실제 임상에서 고혈압을 가진 제2형 당뇨병을 치료하는데 있어 telmisartan의 부분적인 PPAR- γ 작용제로서의 기능이 큰 임상적 의의를 갖지 못할 가능성을 시사하나, 향후 더 많은 환자들, 특히 초기 당뇨병환자를 대상으로 한 장기간의 연구를 통해 이에 대한 보다 명확한 규명이 필요할 것이다.

요 약

연구 배경: 항고혈압 치료제인 telmisartan이 peroxime proliferative activated receptor- γ (PPAR- γ)에 대한 부분적인 작용제로서의 기능이 있음이 보고되었다. telmisartan은 안지오텐신 II 수용체를 차단함과 동시에 PPAR- γ 를 활성화하므로 이론적으로는 이러한 기능이 없는 다른 안지오텐신 II 수용체 차단제 (angiotensin II receptor blockers, ARBs)에 비해 죽상경화증과 관련 있는 여러 인자들의 개선에 더 효과적일 가능성이 있다. 따라서 본 연구는 ARBs 제제 중 부분적인 PPAR- γ 활성도를 가지고 있는 telmisartan과 그렇지 않은 valsartan이 고혈압이 있는 제2형 당뇨병환자의 혈중 adiponectin 농도와 동맥의 경직 정도의 지표인 baPWV에 미치는 영향을 비교 평가를 하기 위해 고안되었다.

대상 및 방법: 제2형 당뇨병과 고혈압으로 치료 중인 환자 32명 (남자 13명, 여자 19명)을 대상으로 연구를 진행하였다. 대상 환자군의 평균 연령은 61.8 ± 7.9 세였고, 당뇨병의 평균 유병기간은 7.7 ± 5.1 년이었다. 대상 환자는 무작위로 telmisartan (80 mg/day)이나 valsartan (160 mg/day) 투여군으로 배정되어 12주간 각각의 약물을 투여 받았다. 모든 피험자는 약물 투여 전, 투여 12주 후에 baPWV를 포함하여 아디포넥틴, interleukin-6의 혈중 농도를 측정하였다. 또한 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백콜레스테롤, 저밀도 지단백콜레스테롤, HOMA_{IR}, 당화혈색소, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체질량지수를 측정하였다.

결과: Telmisartan과 valsartan 치료군 모두 치료 전후 혈중 아디포넥틴 농도가 유의하게 상승하였으며 (각각 $P = 0.013$, $P = 0.013$) 수축기 혈압 (각각 $P = 0.001$ 과 $P = 0.002$) 및 이완기 혈압의 감소 (각각 $P = 0.001$ 와 $P <$

0.001), baPWV (각각 $P = 0.019$, $P = 0.002$)의 감소가 각각 관찰되었다. 그러나 아디포넥틴, 혈압 및 baPWV 모두 두 그룹간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 치료 전 후로 체질량지수, 공복혈당, interleukin-6, HOMA_{IR} level 및 지질 변수들 역시 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

결론: Telmisartan의 부분적인 PPAR- γ 활성화에도 불구하고 PPAR- γ 활성도가 거의 없는 ARBs인 valsartan과 비교해 보았을 때, 고혈압이 있는 제2형 당뇨병환자의 혈중 아디포사이토카인 농도와 baPWV의 개선에 있어서 더 우월함을 확인할 수 없었다.

참 고 문 헌

- Battershill AJ, Scott LJ: *Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension*. *Drugs* 66:51-83, 2006
- Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz TW: *Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity*. *Hypertension* 43:993-1002, 2004
- Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U: *Angiotensin type I receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- γ activity*. *Circulation* 109:2054-7, 2004
- Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tulli A, Fini M, Volterrani M, Rosano GM: *Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome*. *Cardiovasc Diabetol* 4:6, 2005
- Yamauchi T, Hara K, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Froguel P, Nagai R, Kadowaki T: *Dual roles of adiponectin/Acrp30 in vivo as an anti-diabetic and anti-atherogenic adipokine*. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 3:243-54, 2003
- Behre CJ: *Adiponectin, obesity and atherosclerosis*. *Scand J Clin Lab Invest* 67:449-58, 2007
- Menzaghi C, Trischitta V, Doria A: *Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease*. *Diabetes* 56:1198-209, 2007
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A: *Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients*. *Hypertension* 37:1236-41, 2001
- Tedesco MA, Natale F, Di Salvo G, Caputo S, Capasso M, Calabro R: *Effects of coexisting hypertension and type II diabetes mellitus on arterial stiffness*. *J Hum Hypertens* 18:469-73, 2004
- Safar ME, Henry O, Meaume S: *Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk*. *Am J Geriatr Cardiol* 11:295-8, 2002
- Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y: *Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement*. *Hypertens Res* 25:359-64, 2002
- Uchida H, Nakamura Y, Kaihara M, Sugimoto T, Norii H, Sasaki M, Sato H, Makino H: *Practical efficacy of telmisartan for decreasing morning home blood pressure and pulse wave velocity in patients with mild-to-moderate hypertension*. *Hypertens Res* 27:545-50, 2004
- Mahmud A, Feely J: *Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition*. *Am J Hypertens* 15:321-5, 2002
- 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* 26:2493-9, 2003
- Kim SG, Ryu OH, Kim HY, Lee KW, Seo JA, Kim NH, Choi KM, Lee J, Baik SH, Choi DS: *Effect of rosiglitazone on plasma adiponectin levels and arterial stiffness in subjects with prediabetes or non-diabetic metabolic syndrome*. *Eur J Endocrinol* 154:433-40, 2006
- Kim SM, Lee J, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM: *Serum osteoprotegerin levels are associated with*

- inflammation and pulse wave velocity. Clinical endocrinology* 63:594-8, 2005
17. Honjo S, Nichi Y, Wada Y, Hamamoto Y, Koshiyama H: *Possible beneficial effect of telmisartan on glycemic control in diabetic subjects. Diabetes Care* 28:498, 2005
18. Koulouris S, Symeonides P, Triantafyllou K, Ioannidis G, Karabinos I, Katostaras T, El-Ali M, Theodoridis T, Vratsista E, Thalassinou N, Kokkinou V, Nanas I, Stamatelopoulou S, Toutouzias P: *Comparison of the effects of ramipril versus telmisartan in reducing serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol* 95:1386-8, 2005
19. Sengul AM, Altuntas Y, Kurklu A, Aydin L: *Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. Diabetes Res Clin Pract*, 2005
20. Bahadir O, Uzunlulu M, Oguz A, Bahadir MA: *Effects of telmisartan and losartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. Hypertens Res* 30:49-53, 2007
21. Erbe DV, Gartrell K, Zhang YL, Suri V, Kirincich SJ, Will S, Perreault M, Wang S, Tobin JF: *Molecular activation of PPARgamma by angiotensin II type 1-receptor antagonists. Vascu Pharmacol*, 2006
22. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, Yoshida D, Shimamoto K: *Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. Hypertension* 42:76-81, 2003
23. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Nishikawa M, Fukuhara S, Iwasaka T: *Effect of valsartan on monocyte/endothelial cell activation markers and adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. Thromb Res* 117:385-92, 2006
24. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Luft FC: *Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. Hypertension* 40:609-11, 2002
25. Janke J, Schupp M, Engeli S, Gorzelniak K, Boschmann M, Sauma L, Nystrom FH, Jordan J, Luft FC, Sharma AM: *Angiotensin type 1 receptor antagonists induce human in-vitro adipogenesis through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. J Hypertens* 24:1809-16, 2006
26. Tomono Y, Iwai M, Inaba S, Mogi M, Horiuchi M: *Blockade of AT(1) Receptor Improves Adipocyte Differentiation in Atherosclerotic and Diabetic Models. Am J Hypertens*, 2008
27. Lonn E: *Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep* 4:363-72, 2002
28. Asmar R, Gosse P, Topouchian J, N'Tela G, Dudley A, Shepherd GL: *Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 3:176-80, 2002