

혈당이 높은 환자에서 Pravastatin이 인슐린 저항성에 미치는 영향

정용진, 김정민, 장승재, 방준희, 정영곤, 김성택, 강순형, 최종인, 김수성, 강미연
성가롤로병원 내과

The Effect of Pravastatin on Insulin Resistance in Hyperglycemic Patients

Yong Jin Jeong, Jung Min Kim, Seung Jae Jang, Jun Hee Bang, Young Gon Jung, Sung Taek Kim,
Soon Hyung Kang, Jong In Choi, Soo Sung Kim, Mi Yeon Kang

Department of Internal Medicine, Saint Carollo Hospital, Suncheon, Korea

Abstract

Background: The effect of pravastatin on insulin resistance (IR) is controversial and poorly studied in prediabetes.

Methods: This study was performed in hyperglycemic patients at Saint Carollo Hospital from January 1, 2013 to December 31, 2015. Among them, we selected 40 patients (24 prediabetes and 16 new onset diabetes [NOD]) who had been treated with pravastatin 20 mg daily for 2 or 4 months and in whom fasting insulin and fasting glucose had been measured before and after administration of pravastatin. IR was defined as a fasting insulin level $\geq 12.94 \mu\text{U/mL}$, homeostasis model for IR (HOMA-IR) ≥ 3.04 or quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) ≤ 0.32 .

Results: Pravastatin treatment decreased total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels by 25.2% and 32.3% respectively ($P = 0.000$ for all), but did not affect fasting insulin level, HOMA-IR, or QUICKI in total, prediabetes, and NOD groups. Prevalence of IR was significantly different between prediabetes and NOD groups both before and after pravastatin treatment (0% versus 37.5%, $P = 0.001$), but pravastatin treatment did not affect the prevalence of IR in the prediabetes or NOD group. Fasting glucose level was not significantly different before and after pravastatin treatment in prediabetes ($106.8 \pm 6.4 \text{ mg/dL}$ versus $103.8 \pm 8.4 \text{ mg/dL}$, $P = 0.223$) but was significantly different in the NOD group ($171.5 \pm$

Corresponding author: Mi Yeon Kang

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Saint Carollo Hospital, 221 Sungwang-ro, Suncheon 57931, Korea,
E-mail: leerabin@hanmail.net

Received: Jun. 6, 2015; Revised: Jul. 29 2016; Accepted: Sep. 20, 2016

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 Korean Diabetes Association

70.1 mg/dL versus 124.4 ± 26.7 mg/dL, $P = 0.017$).

Conclusion: Pravastatin treatment did not affect IR or fasting glucose level in hyperglycemic patients. Therefore, we suggest pravastatin can be prescribed to hypercholesterolemic patients with hyperglycemia.

Keywords: Homeostasis model assessment of insulin resistance, Insulin resistance, Pravastatin, Prediabetic state, Quantitative insulin sensitivity check index

서론

Statin (HMG-CoA reductase inhibitors)은 심혈관계 질환의 이차 예방뿐만 아니라 일차 예방 목적으로도 투여되고 있다[1-4]. 또한 statin은 인슐린의 감수성을 증가시킨다는 보고들도 있다[5,6]. 특히 pravastatin의 투여로 심혈관계 질환으로 인한 사망률을 감소시켰음을 입증했을 뿐만 아니라, 당뇨병의 발생을 30%나 감소시킨다고 발표되어 statin 투여로 당뇨병을 예방할 수도 있을 것이라는 가능성을 시사하였다[7]. 그리고 현재 고혈압, 당뇨병 및 심혈관계나 뇌혈관 질환의 위험성을 가지고 있는 환자에서 콜레스테롤이 증가되어 있는 경우에는 statin 투여로 적극적인 치료를 하고 있다.

그러나 매일 rosuvastatin 20 mg을 복용시킨 연구에서 대상자 중 당뇨병 발생이 위약을 복용한 경우에 비해 25% 높게 나와 statin 사용에 대한 위험성이 부각되는 발표가 있었다[8]. 최근 발표되고 있는 메타 분석을 보면 서로 다른 결과를 보여주고 있다. Pravastatin은 인슐린 감수성을 통계적으로 유의하게 증가시키지만 simvastatin은 인슐린 감수성을 유의하게 감소시킨다는 보고가[9] 있는 반면, 오히려 pravastatin이 새로운 당뇨병 발생을 증가시키지만 simvastatin과 atorvastatin은 당뇨병 발생에 영향을 주지 않고 rosuvastatin은 새로운 당뇨병 발생을 줄여준다는 보고도 있다[10].

인슐린 저항성은 제2형 당뇨병을 비롯한 고콜레스테롤혈증, 비만, 고혈압, 심혈관 질환, 뇌혈관 질환 등의 대사증후군의 병인에 핵심적인 역할을 한다[11]. 이러한 인슐

린 저항성을 비교적 우수하게 대변하고, 임상 연구에 적용하기 유용한 방법으로 공복시의 인슐린 농도와 혈당으로부터 간단한 공식에 의해 구해진 인슐린 저항성 대리지표인 homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)와 quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)가 주로 사용되고 있다[12].

본 연구에서는 pravastatin 치료가 새로운 당뇨병 발생이나 인슐린 감수성에 미치는 영향에 대한 서로 다른 여러 보고들이 있어서 HOMA-IR과 QUICKI와 같은 인슐린 저항성 대리지표를 통해 pravastatin 치료가 환자의 인슐린 저항성에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2013년 1월부터 2015년 12월까지 성가롤로병원 내분비대사내과에 내원한 환자 중에서 당뇨병전기 혹은 제2형 당뇨병으로 새로이 진단된 환자 중 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상으로 2개월에서 4개월 동안 pravastatin 20 mg을 매일 복용한 환자 중에서 pravastatin 복용 전 후로 공복혈당과 공복인슐린이 측정되어 있는 환자 40명을 대상으로 하였다. 당뇨병전기 환자는 혈당에 대한 약물치료를 하지 않고 경과를 보았고, 당뇨병으로 진단된 환자는 모두 metformin제제를 복용하였고, 그 중 HbA1c > 8.5 %인 5명의 환자는 glimepiride를 함께 복용하였다.

과거 statin 제제의 복용력이 있는 환자, statin 외에 fenofibrate나 omega-3를 같이 사용해야 하는 환자, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부, 소아, 활동성 간질환 또는 아스파르테아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST)/알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT)의 상승이 정상 상한 범위의 2배를 초과하는 환자, 근병증 환자, 담즙정체 환자, 혈청 blood urea nitrogen (BUN) 혹은 크레아티닌(creatinine, Cr)이 증가된 환자, 인슐린을 투여 받고 있는 환자, 제1형 당뇨병으로 진단된 환자, 갑상선기능저하증 혹은 갑상선기능항진증 환자는 제외하였다. 본 연구는 성가롤로병원 생명의학연구윤리심의위원회의 승인을 받았다(IRB no. SCH 2013-039).

2. 방법

환자의 신체계측, 체질량지수(body mass index, BMI) 측정, 당뇨병과 고혈압의 과거력 조사 및 혈액화학검사를 진행하였다. 혈액검사로 8시간 공복 및 식후 2시간에 혈당을 측정하였고, 8시간 공복상태에서 C-peptide, 인슐린, 총 콜레스테롤, 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방(triglyceride, TG), 당화혈색소(HbA1c), AST/ALT, BUN, Cr을 측정하였다.

혈당측정은 glucose oxidase - phenol + aminophenazone 효소분석법(TBA-C16000; Toshiba, Tokyo, Japan)을 사용하였으며, HbA1c는 high-performance liquid chromatography (Variant II Turbo; Bio-Rad, Kyoto, Japan)로 측정하였다. 8시간 이상 금식 상태에서 혈당과 75 g 경구 포도당 부하 검사로 당뇨병전기는 100 mg/dL ≤ 공복혈당 < 126 mg/dL, 140 mg/dL ≤ 포도당 부하 후 2시간 혈당 < 200 mg/dL 혹은 6.0% ≤ HbA1c < 6.5%의 세가지 항목 중 하나 이상에 해당하는 경우로 정의하였고, 당뇨병은 공복혈당 ≥ 126 mg/dL, 포도당 부하 후 2시간 혈당 ≥ 200 mg/dL 혹은 HbA1c ≥ 6.5%의 세가지 항목 중

하나 이상에 해당하는 경우로 정의하였다[13]. 총 콜레스테롤은 cholesterol oxidase - phenol + aminophenazone 효소분석법(TBA-C16000), TG는 Free-Glycerol 소거법, HDL 콜레스테롤은 selective inhibition법으로 그리고 LDL 콜레스테롤은 직접 효소분석법으로 측정하였다. 인슐린과 C-peptide의 농도는 chemiluminescent microparticle immunoassay (Architect i2000SR; Abbott, IL, USA)로 측정하였다.

인슐린 저항성의 대리지표로서 HOMA-IR과 QUICKI를 다음의 공식을 사용하여 계산하였으며, 인슐린 저항성이 있다고 판단되는 수치는 공복인슐린 농도 12.94 μ U/mL, HOMA-IR은 3.04 이상, 그리고 QUICKI는 0.32 이하로 하였다[12].

$$\begin{aligned} \text{HOMA-IR} &= [\text{공복인슐린}(\mu\text{U/mL})] \times [\text{공복혈당}(\text{mmol/L})] / 22.5 \\ \text{QUICKI} &= 1 / [\log(\text{공복인슐린}, \mu\text{U/mL}) + \log(\text{공복혈당}, \text{mg/dL})] \end{aligned}$$

3. 통계 분석

각 변수는 평균과 표준편차로 나타내었고, pravastatin 사용 전과 후의 변수에 대해서는 Wilcoxon's signed ranks test와 Pearson's chi-square test로 통계처리 하였고, 당뇨병전기 환자와 처음 진단된 제2형 당뇨병 환자(new onset diabetes, NOD) 사이의 변수에 대해서는 Mann-Whitney test와 Pearson's chi-square test로 통계처리 하였다(SPSS, Windows, version 13.0). *P*-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

결과

전체 환자는 40명으로 남자 20명과 여자 20명으로 평균 나이는 58.2 ± 8.2세, 평균 BMI는 24.1 ± 2.5 kg/m², 평균 HbA1c는 7.0 ± 2.0%였다. 당뇨병전기로 진단된 환자는 24명, NOD는 16명이었다. 당뇨병전기군과 NOD군 사이

의 나이, 성비, 고혈압의 과거력, BMI 등은 통계적인 유의한 차이가 없었으나, HbA1c는 $5.9 \pm 0.4\%$ 와 $8.8 \pm 2.4\%$ ($P = 0.001$), 공복혈당은 106.8 ± 6.4 mg/dL와 171.5 ± 70.1 mg/dL ($P = 0.017$)로 두 군 사이에 통계적인 유의한 차이가 있었다(Tables 1, 2).

Pravastatin은 전체 환자, 당뇨병전기와 NOD 세 군 모두에서 총 콜레스테롤을 각각 229.6 ± 37.8 mg/dL에서 171.8 ± 25.5 mg/dL ($P = 0.000$)로, 228.1 ± 33.7 mg/dL에서 174.4 ± 23.5 mg/dL ($P = 0.002$)로, 그리고 231.8 ± 45.6 mg/dL에서 167.8 ± 29.4 mg/dL ($P = 0.025$)로 통계적으로 유의하게 감소시켰다. Pravastatin은 LDL 콜레스테롤도 전체 환자, 당뇨병전기와 NOD 세 군 모두에서 각각 148.7 ± 22.7 mg/dL에서 100.7 ± 21.9 mg/dL ($P = 0.000$)로, 150.3 ± 22.1 mg/dL에서 102.5 ± 18.4 mg/dL ($P = 0.002$)로, 그리고 146.3 ± 24.9 mg/dL에서 98.0 ± 27.4 mg/dL ($P = 0.017$)로 통계적으로 유의하게 감소시켰다. TG는 전체 환자군에서 pravastatin 복용 전 127.7 ± 63.3 mg/dL에서 복용 후 108.2 ± 62.4 mg/dL ($P = 0.040$)로 유의하게 감소하였다. 그러나, pravastatin은 모든 군에서 HDL 콜레스테롤을 증가시키는 효과가 없었고, 당뇨병전기군과 NOD군에서는 TG를 감소시키지 못했다(Table 2).

당뇨병전기군의 공복혈당은 pravastatin 복용 전과 후 각각 106.8 ± 6.4 mg/dL와 103.8 ± 8.4 mg/dL로 유의한 차이가 없었지만($P = 0.223$), NOD군에서는 복용 전과 후 각각 171.5 ± 70.1 mg/dL에서 124.4 ± 26.7 mg/dL로 호전되었다($P = 0.017$) (Table 2).

공복인슐린과 인슐린 저항성 대리지표인 HOMA-IR과 QUICKI은 전체 환자, 당뇨병전기와 NOD 세 군 모두에서 pravastatin 사용 전과 후의 값은 통계적인 유의한 변화가 없었다. 그러나, 당뇨병전기와 NOD군 사이의 비교에서 공복인슐린과 HOMA-IR은 pravastatin 복용 전과 복용 후 모두에서 통계적으로 유의하게 NOD군에서 높게 나왔고, QUICKI은 pravastatin 복용 전과 복용 후 모두에서 통계적으로 유의하게 NOD군에서 낮게 나왔다(Table 2).

당뇨병전기군은 진단 당시와 pravastatin 복용 이후 모두에서 인슐린 저항성을 보이는 환자가 없었으나, 이에 비해 NOD군에서는 pravastatin 복용 전 진단 당시에 인슐린 저항성이 있었다고 판단되는 환자가 6명으로 37.5%나 나왔다($P = 0.001$). 각각 기준으로 세분화 해보면 공복인슐린 농도 $12.94 \mu\text{U/mL}$ 이상인 경우 4명, HOMA-IR은 3.04 이상인 경우 6명, 그리고 QUICKI는 0.32 이하인 경우가 4명으로 나왔다. 이 중 공복인슐린 농도, HOMA-IR, QUICKI 모두 인슐린 저항성에 해당되는 환자의 수는 4명으로 공복

Table 1. Baseline characteristics

	Total	Prediabetes	New onset diabetes	P-value
Number	40	24	16	
Age (years)	58.2 ± 8.2	59.8 ± 9.0	55.8 ± 6.6	0.28
Male gender (%)	20 (50.0)	12 (50.0)	8 (50.0)	1.0
Height (m)	1.6 ± 0.05	1.6 ± 0.05	1.6 ± 0.03	0.16
Weight (kg)	60.6 ± 8.9	60.8 ± 9.3	60.9 ± 8.5	1.0
BMI (kg/m^2)	24.1 ± 2.5	24.4 ± 2.7	24.3 ± 2.9	0.48
Hypertension (Hx, %)	12 (30.0)	7 (29.2)	5 (31.3)	0.89
Hypertension duration (years)	0 (2~15)	0 (3~15)	0 (2~5)	0.116
HbA1c (%)	7.0 ± 2.0	5.9 ± 0.4	8.8 ± 2.4	0.001

Values are presented as number only, mean \pm standard deviation, number (%), or median (range).

P-value is for the comparison of the prediabetes group to the new onset diabetes group.

BMI, body mass index.

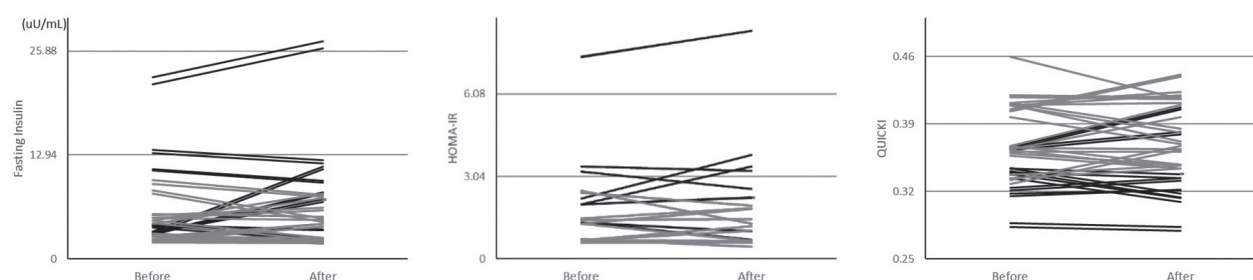
Table 2. The comparison of lipid profile, HOMA-IR and QUICKI before and after pravastatin treatment

Variables	Total			Prediabetes			New onset diabetes		
	Before	After	P-value	Before	After	P-value	Before	After	P-value
Insulin ($\mu\text{U/mL}$)	6.03 ± 5.03	6.81 ± 5.72	0.575	4.41 ± 2.38	4.31 ± 2.10^b	0.57	8.07 ± 6.71	10.16 ± 7.23^b	0.098
C-peptide (ng/mL)	1.68 ± 0.89	1.96 ± 1.29	0.247	1.34 ± 0.53^a	1.35 ± 0.64^b	0.937	2.2 ± 1.1^a	2.9 ± 1.5^b	0.093
Total cholesterol (mg/dL)	229.6 ± 37.8	171.8 ± 25.5	0.000	228.1 ± 33.7	174.4 ± 23.5	0.002	231.8 ± 45.6	167.8 ± 29.4	0.025
LDL cholesterol (mg/dL)	148.7 ± 22.7	100.7 ± 21.9	0.000	150.3 ± 22.1	102.5 ± 18.4	0.002	146.3 ± 24.9	98.0 ± 27.4	0.017
HDL cholesterol (mg/dL)	59.9 ± 13.1	56.7 ± 12.0	0.243	58.9 ± 15.3	58.1 ± 14.0	0.695	61.4 ± 9.4	54.5 ± 8.5	0.176
Triglycerides (mg/dL)	127.7 ± 63.3	108.2 ± 62.4	0.040	111.2 ± 55.0^a	102.3 ± 69.2	0.131	152.4 ± 70.4^a	117.0 ± 53.7	0.093
Fasting glucose (mg/dL)	132.7 ± 53.8	112.0 ± 20.3	0.007	106.8 ± 6.4^a	103.8 ± 8.4^b	0.223	171.5 ± 70.1^a	124.4 ± 26.7^b	0.017
HOMA-IR	1.88 ± 1.54	1.96 ± 1.80	0.881	1.21 ± 0.67^a	1.14 ± 0.54^b	0.647	2.88 ± 1.93^a	3.19 ± 2.31^b	0.301
QUICKI	0.364 ± 0.04	0.36 ± 0.04	0.732	0.38 ± 0.03^a	0.38 ± 0.03^b	0.927	0.33 ± 0.03^a	0.34 ± 0.04^b	0.836

Values are presented as mean \pm standard deviation.

HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

^a $P < 0.05$ for comparison between prediabetes and new onset diabetes groups before pravastatin treatment. ^b $P < 0.05$ for comparison between prediabetes and new onset diabetes groups after pravastatin treatment.

**Fig. 1.** Fasting insulin level, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) before and after pravastatin treatment. Black, new onset diabetes mellitus; Gray, prediabetes.

인슐린 농도와 QUICKI에서는 모두 동일 환자에서 나왔다. Pravastatin 복용 이후 인슐린 저항성이 있다라고 판단되는 환자도 모두 6명(37.5%)으로 pravastatin 복용 전과 동일한 비율로 나왔다. 각각 기준으로 보면 공복인슐린 농

도 12.94 $\mu\text{U/mL}$ 이상인 경우 2명, HOMA-IR은 3.04 이상인 경우 6명, 그리고 QUICKI는 0.32 이하인 경우가 4명으로 나왔다. QUICKI에서 인슐린 저항성을 보인 환자는 모두 HOMA-IR에서 인슐린 저항성을 보인 환자와 동일한 환자

였다. Pravastatin 복용 전과 후의 인슐린 저항성의 변화는 공복인슐린의 경우는 pravastatin 복용 전 인슐린 저항성을 보였던 환자 중 2명이 인슐린 저항성에서 회복되었고, 나머지 2명은 인슐린 저항성을 그대로 유지하였으나 HOMA-IR과 QUICKI의 경우는 2명이 인슐린 저항성에서 회복을 보인 반면 2명은 새로이 인슐린 저항성이 발생하였다. 그러나, 결론적으로 pravastatin의 복용은 인슐린 저항성에 영향을 미치지 않는 것으로 나왔다($P = 0.302$) (Fig. 1).

고찰

본 연구를 통해 지질대사 이상의 치료에 사용되는 pravastatin의 복용은 공복인슐린과 인슐린 저항성 대리 지표인 HOMA-IR과 QUICKI 모두에서 제2형 당뇨병 환자뿐만 아니라 당뇨병전기 환자에서도 영향을 주지 않는다는 것을 확인하였다. 또한 당뇨병전기군에서 pravastatin은 공복혈당을 증가시키지 않는다는 것도 확인하였고, 인슐린 저항성을 발생시키지도 않는다는 것을 확인하였다. 그리고 이미 잘 알려진 것과 같이 본 연구에서도 전체 환자에서 pravastatin은 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤을 각각 25.2%와 32.3%나 감소시키는 효과가 있음을 확인하였고, 제2형 당뇨병 환자는 당뇨병전기 환자와 달리 인슐린 저항성의 비율이 높다는 것도 확인하였다.

Rosuvastatin을 복용한 연구 대상자에서 당뇨병 발생이 더 많아 statin 사용에 대한 위험성이 발표된[8] 이후로 statin과 새로운 당뇨병 발병과의 연관성에 대한 여러 연구가 발표되었다. Atorvastatin 10, 20, 40, 80 mg을 2개월 동안 복용 후 공복인슐린은 atorvastatin 복용 전의 공복인슐린에 비해 각각 25%, 42%, 31%와 45% 증가하는 것을 확인하였고, atorvastatin을 복용하지 않은 군에 비해서도 atorvastatin 복용한 군에서 공복인슐린이 통계적으로 유의하게 증가되는 것을 확인하였고, 고 등은 atorvastatin이 LDL 콜레스테롤을 감소시켜 주지만 인슐린 저항성을 증가시킨다고 주장하였다[14]. Atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin과 pitavastatin을 각각 복용하

였던 환자에서 새로운 당뇨병 발병률이 각각 5.1%, 6.5%, 3.4%, 5.8%와 7.8%로 확인되었고, 이를 통해 조 등은 5개의 statin 중에서 pitavastatin이 새로운 당뇨병 발생에 가장 많은 영향을 준다고 주장하였다[15].

그러나, pitavastatin이 다른 위약이나 다른 statin 투여군에 비해 포도당대사나 새로운 당뇨병 발생에 영향을 미치지 않는다는 최근의 메타 분석연구도 있고[16], 당뇨병이 없는 건강한 성인 40명을 대상으로 pravastatin 40 mg을 12주 동안 복용시킨 후 복용 전의 인슐린, 혈당과 QUICKI를 측정하여 비교하였더니 pravastatin은 인슐린 감수성에 영향을 주지 않는다는 연구결과도 있다[17]. 그리고 당뇨병이 없는 환자에서 atorvastatin에 비해서 rosuvastatin 투여 후에 인슐린 저항성 대리 지표인 HOMA-IR과 QUICKI이 오히려 개선된 결과를 보여주는 연구도 있어서 statin의 인슐린 저항성에 대한 효과는 아직 논란의 여지가 있는 상태이다[18].

인슐린 저항성은 피마 인디언들을 대상으로 시행한 전향적 연구에서 제2형 당뇨병 발생의 주요 위험인자임이 확인되었고[19], 인슐린 저항성을 치료하여 호전시킴으로 인해 당뇨병 발병을 감소시킬 수 있다는 연구도 나왔다[20]. HOMA-IR과 QUICKI는 인슐린 저항성의 대리 지표로서 비침습적이고, 비교적 간단하면서도, 신뢰도와 재현성이 높다고 평가된다[12].

본 연구에서도 당뇨병전기로 진단된 환자에서는 공복인슐린, HOMA-IR 혹은 QUICKI로 판단되는 인슐린 저항성을 나타내는 환자가 0%였으나 제2형 당뇨병으로 진단된 환자에서는 37.5%나 나왔다. 뿐만 아니라, 공복인슐린과 HOMA-IR는 모두 제2형 당뇨병 환자에서 통계적으로 유의하게 높게 나왔고, QUICKI는 당뇨병전기에 비해 제2형 당뇨병 환자에서 통계적으로 유의하게 낮게 나왔다. 따라서, 본 연구의 결과는 다시 한 번 제2형 당뇨병과 인슐린 저항성은 밀접한 관계가 있음을 확인시켜 주는 계기가 된다고 생각한다.

비록 statin 사용과 관련된 당뇨병이 발생하고 있고, 그 주된 기전은 statin이 인슐린 저항성을 증가시키는 것과 관

련이 있을 것이라고 간주되고 있다. 그러나, 이것은 주로 statin 사용 후 단지 2-4개월 이내의 초기에 주로 발생하고 있고, 당뇨병이 발생한 환자들은 이미 당뇨병이 발생할 위험인자를 가지고 있는 환자에서 발생한다고 한다. 그리고, statin 사용으로 인해 심혈관 질환의 위험성의 감소에 대한 이점이 당뇨병 발생의 위험보다 훨씬 더 많기 때문에 적극적으로 statin을 사용해야 한다고 한다[21].

본 연구에서도 당뇨병으로 진행될 위험성이 높은 당뇨병전기 환자에서 pravastatin은 공복혈당, 공복인슐린, HOMA-IR과 QUICKI에 모두 영향을 주지 않았고, pravastatin 복용 후 인슐린 저항성이 있다고 판단되는 수치인 공복인슐린 농도 12.94 μ U/mL 이상, HOMA-IR은 3.04 이상, 혹은 QUICKI는 0.32 이하로 나온 환자도 없었다. 그러나, 당뇨병전기의 고콜레스테롤혈증 환자에서 pravastatin 사용으로 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤은 각각 23.5%와 31.8%나 감소 되었다. 따라서 저자들은 당뇨병전기의 고콜레스테롤혈증 환자에서 pravastatin의 사용을 고려해볼 적하다고 생각한다.

본 연구의 한계점은 단일 기관에서 시행함으로 인해 그 연구 대상이 적고, pravastatin의 복용기간이 길지 않았으며 후향적 차트 검토를 통한 연구로 당화혈색소의 변화에 대한 관찰을 할 수 없었다는 것이다. 따라서 저자들은 향후 대규모 환자들을 대상으로 한 전향적 연구가 필요하리라 사료된다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

REFERENCES

1. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. *Lancet* 2002;359:1379-87.
2. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
3. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002;288:2998-3007.
4. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
5. Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, Ragno E, Barbieri M, Giordano M, Varricchio M. Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* 2000;150:121-7.
6. Chan P, Tomlinson B, Lee CB, Pan WH, Lee YS. Beneficial effects of pravastatin on fasting hyperinsulinemia in elderly hypertensive hypercholesterolemic subjects. *Hypertension* 1996;28:647-51.
7. Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane

- P, Cobbe SM. Long-Term Follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007;357:1477-86.
8. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
9. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:98-107.
10. Ma T, Tien L, Fang CL, Liou YS, Jong GP. Statins and new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study. *Clin Ther* 2012;34:1977-83.
11. Park SM, Lim MK, Jung KW, Shin SA, Yoo KY, Yun YH, Huh BY: Prediagnosis smoking, obesity, insulin resistance, and second primary cancer risk in male cancer survivors: National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4835-43.
12. Lee S, Choi S, Kim HJ, Chung YS, Lee KW, Lee HC, Huh KB, Kim DJ: Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in Korean non-diabetic adults. *J Korean Med Sci* 2006;21:695-700.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11-66.
14. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Shin EK. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1209-16.
15. Cho Y, Choe E, Lee YH, Seo JW, Choi Y, Yun Y, Wang HJ, Ahn CW, Cha BS, Lee HC, Kang ES. Risk of diabetes in patients treated with HMG-CoA reductase inhibitors. *Metabolism* 2015;64:482-8.
16. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, Tsimikas S, Yoshida H, Ray KK. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015;241:409-18.
17. Gannagé-Yared MH, Azar RR, Amm-Azar M, Khalifé S, Germanos-Haddad M, Neemtallah R, Halaby G. Pravastatin does not affect insulin sensitivity and adipocytokines levels in healthy nondiabetic patients. *Metabolism* 2005;54:947-51.
18. Anagnostis P, Selamatzidou D, Polyzos SA, Panagiotou A, Slavakis A, Panagiotidou A, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP, Kita M. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin on glucose metabolism and adipokine levels in non-diabetic patients with dyslipidaemia: a prospective randomized open-label study. *Int J Clin Pract* 2011;65:679-83.
19. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993;329:1988-92.
20. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP: Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-803.

21. Robinson JG. Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms?. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:228-35.