

고혈압을 동반한 제2형 당뇨병환자에서 cilazapril이 내피세포기능에 미치는 효과를 평가하기 위한 무작위 개방성 다기관 임상시험

경희대학교 의과대학 내분비내과, 고려대학교 의과대학 내분비내과¹, 영남대학교 의과대학 내분비내과², 경북대학교 의과대학 내분비내과³, 계명대학교 의과대학 내분비내과⁴, 성균관대학교 의과대학 내분비내과⁵, 충남대학교 의과대학 내분비내과⁶, 원광대학교 의과대학 내분비내과⁷, 연세대학교 의과대학 내분비내과⁸

이상열 · 우정택 · 백세현¹ · 이형우² · 이인규³ · 김혜순⁴

이문규⁵ · 송민호⁶ · 조정구⁷ · 박병현⁷ · 차봉수⁸ · 김영설

Randomized, Open Label, Multicenter Clinical Trial about the Effect of Cilazapril on Vascular Endothelial Function in Patients with Type 2 Diabetes Combined with Hypertension

Sang Youl Rhee, Jeong-taek Woo, Sei Hyun Baik¹, Hyoung Woo Lee², In Kyu Lee³, Hye Soon Kim⁴, Moon Kyu Lee⁵, Min Ho Shong⁶, Chung Gu Cho⁷, Byoung Hyun Park⁷, Bong Soo Cha⁸, Young Seol Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Kyung Hee University; Korea University¹; Young Nam University²; Kyung Pook National University³; Keimyung University⁴; Sung Kyun Kwan University⁵; Choong Nam National University⁶; Won Kwang University⁷ and Yonsei University⁸

- Abstract -

Background: The angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) improves the vascular endothelial cell function and has a better clinical outcome by decreasing the LDL cholesterol oxidation, hypercoagulability, oxidative stress and improving the level of endothelial nitric oxide synthesis in patients with type 2 diabetes and hypertension. However, the correlations between the ACEi and the serum markers for the vascular endothelial function in previous studies were not consistent.

Subjects and Methods: Between July 2003 and April 2005, 104 type 2 diabetes patients with hypertension, who had been admitted to 9 major university hospitals in Korea, were examined. The subjects were randomly allocated to the cilazapril (2.5~5 mg/day) and atenolol (50~100 mg/day) treatment group and given a combination of hydrochlorothiazide and amlodipine. The lipid profile and the markers for endothelial function, such as vWF, VCAM, E-selectin, tPA, fibrinogen, adiponectin, hsCRP, nitrotyrosine were evaluated and the differences in the variables were compared with those obtained 6 months later.

Results: A total 56 subjects completed the 6-months follow up period. Regarding the baseline characteristics, there were no significant differences in the variables observed in the two groups except for HbA1c ($P = 0.037$), vWF ($P = 0.048$), and hsCRP ($P = 0.038$). After 6 months, both groups showed a significant and identical decrease in the systolic and diastolic blood pressure compared with the baseline ($P < 0.002$). However, there were no significant differences in the endothelial markers between each group. On the other hand, there was some deterioration in the triglyceride ($P = 0.009$) and HbA1c ($P = 0.017$) levels in the atenolol treatment groups.

Conclusions: There were no significant differences in the endothelial function markers observed between the cilazapril and atenolol groups. However, cilazapril had an identical effect on the blood pressure reduction compared with atenolol but had fewer adverse effects on the glucose and lipid metabolism. (*J Kor Diabetes Assoc* 30:450~458, 2006)

Key Words: Cilazapril, Hypertension, Type 2 Diabetes Mellitus, Vascular Endothelium

서론

여러 역학 조사에 의하면 제2형 당뇨병환자에서 향후 심혈관질환이 발생할 위험도는 정상인에 비해 2~4배 높은 것으로 알려져 있다^{1,2)}. 이러한 높은 위험수준은 이미 심근경색이나 뇌졸중과 같은 대혈관질환이 있었던 비당뇨군에서 보이는 향후 심혈관질환의 발생 위험도와 유사하다³⁾. 미국 NCEP (National Cholesterol Education Program)의 ATP (Adult Treatment Panel) III에서도 당뇨병을 관상동맥질환과 ‘동등한 위험인자’ (risk equivalent)로서 규정하여 적극적인 치료를 권고하고 있다⁴⁾.

이와 같이 당뇨병환자에 있어 심혈관질환의 위험도가 높은 이유는 여러 가지 복잡한 원인들과 관련되어 있기 때문에 아직 완전히 이해되지는 않았다⁵⁾. 하지만 이를 설명하는 중요한 기전의 하나로 내피세포 기능의 이상이 잘 알려져 있다⁶⁾. 당뇨병 전기 및 당뇨병환자에서는 죽상경화증과 같은 혈관의 전형적인 형태학적 변화를 동반하기 전에 이미 심혈관질환의 위험도가 증가되어 있으며 이는 혈관 내피세포 기능의 이상과 밀접한 관련이 있다⁷⁻⁹⁾. 이러한 내피세포 기능이상에는 말초혈관을 포함하는 전신적인 것으로 당뇨병성 대혈관질환이 비당뇨병환자들의 경우보다 더욱 광범위하게 발생하는 이유를 설명하는 중요한 근거가 된다. 최근의 전향적 연구들은 이러한 내피세포 기능의 이상이 동맥경화 및 심근경색의 강력한 위험인자임을 잘 보여주고 있다⁹⁾.

당뇨병환자에서의 이러한 내피세포 기능이상에는 여러 가지 복잡한 기전이 관여하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 단핵구나 림프구 등 혈액세포에 대한 VCAM-1, ICAM-1, E-selectin 등의 접착분자와 MCP-1, IL-8 등의 화학 주성인자는 내피세포의 대식구 또는 혈소판의 부착능을 증가시킨다^{11,12)}. PAI-1, vWF 등을 비롯한 여러 가지 조직인자들은 혈액 응고의 향진을 유발한다^{13,14)}. 또한 폴리를 경로의 활성화 및 최종당화산물 (AGE, Advanced glycation end product) 등과 관련된 내피세포의 투과성 증가는 혈장의 지단백과 다른 단백질이 내피세포하 공간과 근육층으로 들어가게 하여 동맥 순응도를 감소시키고 동맥경화를 촉진하게 된다¹⁵⁾.

내피세포의 혈관 이완 장애 역시 뚜렷한 동맥경화질환의 발생에 선행하는 중요한 소견이다⁹⁾. 내피세포는 강력한 혈

관 수축작용을 하는 endothelin-1과 강력한 혈관이완제인 산화질소 (NO)와 prostacycline (PGI₂)을 포함한 다양한 혈관활성매개인자를 생성하고 분비한다¹⁶⁾. 인슐린, bradykinin, 아세틸콜린 등과 같은 인자들은 산화질소 합성효소 (eNOS)를 유도시켜 산화질소의 생성을 증가시키는데, 당뇨병, 고혈압, 비만, 인슐린저항성 상태 및 이상지혈증에서는 고중성지방혈증 및 비에스테르화 지방산 (NEFA) 등의 증가와 관련되어 이러한 반응이 현저히 저하되어 있다¹⁷⁻²⁰⁾.

최근 연구결과에서 안지오텐신 수용체 차단제 또는 안지오텐신 전환효소 억제제의 사용은 저밀도 지단백의 산화의 감소, 과응고화의 감소 및 산화스트레스의 감소와 내피세포의 산화질소 기능의 향상을 가져와 혈관 내피세포의 기능을 증가시키며 고혈압 및 당뇨병환자에서 심혈관질환의 임상적인 향상을 가져온다고 알려져 있다²¹⁻²⁴⁾. 이는 안지오텐신 전환효소 억제제의 혈관 보호 작용 중에서 bradykinin을 통한 혈관 내피 유래 산화질소의 생산증가와 관련이 있는 것으로 추정된다. 또한 안지오텐신 자체가 혈관 수축작용과 혈관벽의 염증성, 증식성 변화를 촉진하는 작용이 있으므로, 안지오텐신 전환효소 억제제 혹은 안지오텐신 수용체 차단제가 안지오텐신 작용의 억제를 통해 혈관 병변 진행을 억제할 것으로 생각된다.

그러나 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 최근의 연구들에서 안지오텐신 전환효소 억제제의 사용과 내피세포기능 및 내피세포 기능 표지자 간의 상관관계는 일관적인 결과를 보여주지 못했다^{21,23,25-27)}. 이에 본 연구자들은 국내 8곳의 주요 대학병원에서 고혈압이 동반된 제2형 당뇨병환자를 대상으로 안지오텐신 전환효소 억제제의 사용이 내피세포기능 및 내피세포 기능 표지자에 어떠한 영향을 미치는지에 대하여 전향적으로 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2003년 7월부터 2005년 4월까지 경희대학교 의과대학 부속병원, 고려대학교 의과대학 구로병원, 영남대학교 의과대학 부속병원, 계명대학교 의과대학 동산의료원, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원, 충남대학교 의과대학

부속병원, 원광대학교 의과대학 부속병원, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 등 전국의 주요 대학병원 8개소에서 모집된 고혈압이 동반된 제2형 당뇨병환자 104명을 대상으로 연구를 진행하였다.

대상환자의 선별기준은 제2형 당뇨병으로 진단된 환자 중 나이가 만 35세 이상 만 70세 미만으로 당화혈색소가 8.0% 이하이며 수축기혈압 130 mmHg 이상 또는 이완기혈압 85 mmHg 이상인 환자를 대상으로 하였다. 모든 대상환자들은 연구 참여 전 관련 의료진의 충분한 설명을 들었으며 서면으로 참여에 동의하였다. 단, 임상참여가 어렵고 안전성에 중대한 이상이 우려되거나 연구 결과에 영향을 줄 수 있는 병용 금지 약물을 복용하고 있는 환자들은 그 선정 과정에서 배제하였다 (Table 1).

2. 연구방법

대상 환자의 선별 과정에 있어 가장 중요한 혈압 측정은 다음과 같은 방법으로 시행하였다. 피험자는 10분 이상의 휴식 후 누운 상태로 수은 혈압계를 이용하여 수축기 및 이완기혈압을 2회에 걸쳐 측정하였으며 그 평균을 구하여 분석에 이용하였다. 만일 두 수치간의 차이가 10 mmHg 이상인 경우에는 다시 한번 측정하여 10 mmHg 이하로 차이가 나는 수치로 평균을 구하여 그 값을 사용하였다.

연구에 포함된 환자들은 모두 cilazapril 2.5~5 mg/day 사용 및 atenolol 50~100 mg/day 사용군으로 무작위 할당되었다. 환자의 당뇨병 및 고혈압을 조절하기 위해 thiazolidinedione을 제외한 당뇨병 치료제 그리고 hydrochlorothiazide 및 amlodipine 등의 고혈압 치료제 병용사용은 허용되었다. 하지만 내피세포 기능 및 염증, 응고인자 등에 영향을 미칠 수 있는 약물을 사용하는 환자들은 모두 배제되었다. 단, 시험 시작 시 병용 금지 약물을 복용하고 있었던 환자에서 2개월 이상의 휴지기를 가진 경우 연구 대상에 포함될 수 있도록 하였다.

대상 환자들은 병력 및 신체 측정 후 소변 미세단백, 그리고 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방 등의 지질 변수, von Willebrand factor (vWF), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), soluble E-selectin (sE-selectin) 등의 내피기능인자, nitrotyrosine 등의 산화인자, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), 아디포넥틴 등의 만성염증 관련인자, 피브리노겐, tissue-type plasminogen activator (tPA) 등의 항혈전인자 등을 측정하였다. 검사의 정확도 및 신뢰도를 높이기 위하여 연구에 참여한 모든 병원은 공복상태의 피험자에게서 일정한 프로토콜에 따라 혈액 및 뇨를 채취하였으며 일반혈액 검사, 생화학 검사 및 뇨 검사는 각

Table 1. Inclusion and Exclusion Criteria of Study Subjects

Inclusion criteria	
Subjects diagnosed as both type 2 diabetes mellitus and hypertension with	
- HbA1c less than 8.0%	
- Age more than 35 years and less than 70 years	
- Systolic BP more than 130 mmHg and/or diastolic BP more than 85 mmHg	
Exclusion criteria	
Pregnant or breast feeding women	
Hepatic dysfunction (AST or ALT > 2 UNL)	
Renal dysfunction (creatinine > 2.0 mg/dL)	
LDL cholesterol \geq 160 mg/dL	
Medical history of angina pectoris, congestive heart failure, cerebrovascular accident	
Suspicious secondary cause of hypertension other than DM or proteinuria	
Patient of malignant hypertension	
Alcohol or drug addict	
Current smoker (including stop smoking within 6 months)	
Medical history of hypersensitivity reaction to study medication or their metabolites	
Subjects previously using prohibited medication	
- ACEi	- AT2 receptor antagonist
- α -blocker	- vasodilator
- NSAIDs	- Immunomodulator
- Lipid lowering agent	- L-arginine
- estrogen	- anti-platelet agents
- Thiazolidinedione	- herbal medication
- health care supplements	- vitamin C or E supplements
- thioctic acid	- β -blocker
- diuretics other than thiazide	- Non-dihydropyridine calcium channel blocker

연구 실시병원의 임상검사에서 측정되었지만 vWF, sVCAM-1, sE-selectin, nitrotyrosine, hsCRP, 아디포넥틴, 피브리노겐, tPA 등의 유효성 측정인자들은 단일 기관 (경희의료원 내분비연구실)에서 방사면역측정법을 이용하여 측정되었다. 피험자는 약물 사용 전, 그리고 약물 사용 12주, 24주 후의 변화를 측정하였으며 그 차이를 비교하였다.

3. 자료분석

수집된 자료의 통계 분석에는 SAS software (SAS Institute Inc., Cary, NC)를 사용하였으며, 모든 변수들은 평균 \pm 표준편차로 기술되었다. 각 군 간 통계적 유의성의 확인을 위해 스튜던트의 T 검정 (Student's t-test), 일원배치 분산분석 (one-way ANOVA), 카이 제곱 검정(chi-square

test) 등을 사용하였다. 추적 관찰기간 동안 양 군의 치료효과 판정에는 반복 측정 분산분석 (repeated measures ANOVA)을 사용하였으며 *P*-value 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 환자들의 특성

총 연구 대상자 104명 에서 제외 기준에 포함된 환자 4명과 검체 측정 과정에 문제점이 있었던 11명 그리고 초기 방문 시 무작위 할당이 제대로 이루어지지 않았던 2명을 제

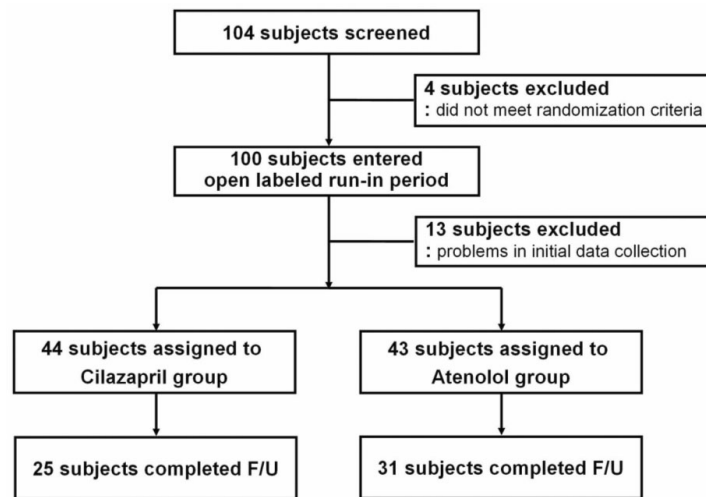


Fig. 1. Summary of progression in this study.

Table 2. Baseline Characteristics of the Study Subjects

Variables	Cilazapril group	Atenolol group	<i>P</i>	Total
N (%)	44 (50.6%)	43 (49.4%)	NS	87
Gender (M/F, n)	24 / 20	23 / 20	NS	47 / 40
Age (years)	56.2 \pm 7.4	57.2 \pm 7.5	NS	56.7 \pm 7.4
Height (cm)	161.2 \pm 8.8	161.3 \pm 7.8	NS	161.3 \pm 8.3
Body weight (kg)	64.5 \pm 8.5	66.2 \pm 9.8	NS	65.3 \pm 9.1
BMI (kg/m ²)	24.8 \pm 2.4	25.3 \pm 2.6	NS	25.0 \pm 2.5
Duration of HTN (months)	26.6 \pm 50.7	29.3 \pm 56.9	NS	28.0 \pm 53.6
Duration of T2DM (months)	64.0 \pm 62.6	84.6 \pm 72.8	NS	74.2 \pm 68.2
SBP (mmHg)	138.4 \pm 10.7	138.7 \pm 8.6	NS	138.5 \pm 9.7
DBP (mmHg)	87.4 \pm 7.8	88.4 \pm 8.2	NS	87.9 \pm 7.9
HbA1c (%)	6.4 \pm 0.7	6.7 \pm 0.7	0.038	6.5 \pm 0.7
FPG (mg/dL)	123.0 \pm 26.0	126.0 \pm 22.8	NS	124.5 \pm 24.4
Total cholesterol (mg/dL)	187.0 \pm 31.1	184.7 \pm 23.5	NS	185.9 \pm 27.5
LDL cholesterol (mg/dL)	113.8 \pm 29.5	110.2 \pm 20.4	NS	111.5 \pm 22.4
HDL cholesterol (mg/dL)	44.4 \pm 10.9	43.0 \pm 9.6	NS	43.7 \pm 10.2
Triglyceride (mg/dL)	143.8 \pm 65.4	157.5 \pm 78.5	NS	150.6 \pm 72.1

mean \pm S.D.

외한 총 87명의 환자가 실제 연구과정에 포함되었다. 이들 중 44명은 cilazapril 복용군으로 43명은 atenolol 복용군으로 무작위 할당되었으나 실제 모든 추적 및 관찰기간을 완료한 경우는 56명 (64.4%)에 불과하였다 (Fig. 1).

대상 환자 전체의 평균 연령은 56.7 ± 7.4 세, 평균 체질량지수는 $25.0 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ 였으며 평균 고혈압 유병기간은 28.0 ± 53.6 개월, 당뇨병 유병기간은 74.2 ± 68.2 개월이었다 (Table 2). 이들의 평균 당화혈색소는 $6.5 \pm 0.7\%$, 평균 공복 혈장 포도당 농도 $124.5 \pm 24.4 \text{ mg/dL}$ 로 당뇨병의 조절 상태는 비교적 양호하였으며 수축기혈압 및 이완기혈압 그리고 혈청 지질 농도 역시 여러 임상 지침에서 권고하는

수치에 근접하는 비교적 양호한 수준이었다. cilazapril군과 atenolol군으로 나누어 비교했을 때 연령 및 성별을 포함한 대부분의 변수들에서 양 군 간의 유의한 차이는 없었다. 하지만 atenolol군의 당화혈색소는 cilazapril군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 ($P = 0.038$).

2. 혈관 내피세포 기능 표지자의 변화

연구 초기 측정한 대상 환자들의 기저 혈관 내피세포 기능 표지자 역시 대부분 양 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 vWF는 cilazapril군이 $1.2 \pm 0.5 \text{ u/mL}$, atenolol군이 $1.5 \pm 0.6 \text{ u/mL}$ 로 기저 측정값에 유의한 차이

Table 3. Changes of Vascular Endothelial Cell Function Variables from Baseline to 12 and 24 Weeks Later

Variables		Baseline	12 weeks	24 weeks	P
		Cilazapril 44 pts Atenolol 43 pts	Cilazapril 33 pts Atenolol 36 pts	Cilazapril 25 pts Atenolol 31 pts	
SBP (mmHg)	Cilazapril	138.4 \pm 10.7	121.1 \pm 13.0	120.6 \pm 13.7	< 0.001
	Atenolol	138.7 \pm 8.6	120.1 \pm 13.4	119.8 \pm 16.3	
DBP (mmHg)	Cilazapril	87.4 \pm 7.8	76.5 \pm 7.6	77.0 \pm 6.9	< 0.001
	Atenolol	88.4 \pm 8.2	76.0 \pm 8.9	74.1 \pm 9.3	
FPG (mmHg)	Cilazapril	123.0 \pm 26.0	126.7 \pm 32.5	127.9 \pm 36.2	NS
	Atenolol	126.0 \pm 22.8	137.2 \pm 41.3	137.3 \pm 34.1	
HbA1C (mmHg)	Cilazapril	6.4 \pm 0.7	6.6 \pm 0.9	6.5 \pm 0.9	NS
	Atenolol	6.7 \pm 0.7	6.9 \pm 0.9	7.1 \pm 0.9	
Total cholesterol (mg/dL)	Cilazapril	187.00 \pm 31.05	187.79 \pm 29.68	192.82 \pm 34.74	NS
	Atenolol	184.674 \pm 23.53	187.03 \pm 31.71	181.39 \pm 24.65	
LDL cholesterol (mg/dL)	Cilazapril	113.836 \pm 29.48	112.55 \pm 25.15	111.36 \pm 32.24	NS
	Atenolol	110.198 \pm 20.37	111.01 \pm 29.48	100.99 \pm 27.24	
HDL cholesterol (mg/dL)	Cilazapril	44.40 \pm 10.88	43.71 \pm 10.62	46.93 \pm 13.72	NS
	Atenolol	42.97 \pm 9.60	41.83 \pm 10.32	39.50 \pm 9.04	
Triglyceride (mg/dL)	Cilazapril	143.80 \pm 65.43	157.64 \pm 84.17	172.61 \pm 131.18	NS
	Atenolol	157.54 \pm 78.47	170.92 \pm 79.17	204.48 \pm 137.78	
Microalbuminuria (ug/mL)	Cilazapril	47.29 \pm 61.90	48.13 \pm 59.25	42.28 \pm 51.46	NS
	Atenolol	43.21 \pm 60.86	28.08 \pm 38.06	35.33 \pm 50.25	
vWF (u/mL)	Cilazapril	1.23 \pm 0.51	1.24 \pm 0.49	1.28 \pm 0.48	NS
	Atenolol	1.47 \pm 0.58	1.50 \pm 0.59	1.52 \pm 0.62	
sVCAM (ng/mL)	Cilazapril	571.36 \pm 207.74	559.73 \pm 205.04	558.64 \pm 191.84	NS
	Atenolol	652.51 \pm 293.04	663.49 \pm 290.27	654.51 \pm 267.66	
sE-selectin (ng/mL)	Cilazapril	34.4 \pm 19.42	32.30 \pm 18.17	35.22 \pm 21.00	NS
	Atenolol	38.62 \pm 25.18	37.91 \pm 27.06	38.38 \pm 27.15	
tPA (ng/mL)	Cilazapril	6.94 \pm 2.75	6.97 \pm 2.95	7.27 \pm 2.91	NS
	Atenolol	7.58 \pm 3.40	8.33 \pm 3.14	7.89 \pm 2.66	
Fibrinogen (mg/dL)	Cilazapril	288.18 \pm 60.68	287.50 \pm 65.34	297.00 \pm 65.79	NS
	Atenolol	305.07 \pm 64.94	302.70 \pm 67.91	313.02 \pm 67.84	
Adiponectin (ug/mL)	Cilazapril	5.61 \pm 4.34	5.21 \pm 3.97	5.00 \pm 3.90	NS
	Atenolol	5.81 \pm 4.12	5.93 \pm 6.20	5.89 \pm 4.28	
hsCRP (mg/L)	Cilazapril	1.57 \pm 3.81	1.18 \pm 1.73	1.22 \pm 1.69	NS
	Atenolol	1.94 \pm 2.30	1.36 \pm 1.28	1.67 \pm 1.87	
Nitrotyrosine (nmol)	Cilazapril	5.57 \pm 3.78	5.43 \pm 4.45	5.87 \pm 4.00	NS
	Atenolol	5.60 \pm 3.53	6.91 \pm 4.59	6.86 \pm 5.72	

mean \pm S.D.

를 보였으며 ($P = 0.048$), hsCRP 역시 cilazapril군이 1.6 ± 3.8 mg/L, atenolol군이 1.9 ± 2.3 mg/L로 유의한 차이를 보였다 ($P = 0.038$).

무작위 할당 12주 및 24주 후 대상군의 수축기 및 이완기 혈압, 공복 혈당 포도당, 당화혈색소, 그리고 혈관 내피세포 기능 표지자의 변화 추이를 살펴보았다 (Table 3). 관찰 기간 동안 Cilazapril군 및 atenolol군 모두 수축기 혈압 및 이완기 혈압이 유의하게 감소하였으며 이러한 혈압의 감소 정도에 있어 양 군 간의 차이는 없었다. 하지만 양 군의 혈당 조절 정도에는 다소간의 차이를 보였다. Cilazapril군의 치료 24주 후 당화혈색소가 $6.5 \pm 0.9\%$ 로 기저치에 비해 유의한 차이가 없는 반면 atenolol군의 당화혈색소는 $7.1 \pm 0.9\%$ 로 유의하게 증가하였으며 ($P = 0.017$) 이는 양 군간의 비교에서도 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ($P = 0.026$). 혈중 지질 관련 변수들에 있어서도 대부분의 항목에 양 군 간 의미있는 변화가 관찰되지는 않았다. 하지만 혈청 중성지방에 있어서 cilazapril군은 기저치에 대한 유의한 차이를 보이지 않았던 반면 atenolol군은 기저치에 비해 유의하게 상승하였다 ($P = 0.009$). 하지만 소변 미세단백을 비롯한 vWF, sVCAM, sE-selectin, tPA, 피브리노겐, 아디포넥틴, hsCRP, 그리고 nitrotyrosine 등의 여러 가지 내피세포 기능 표지자에 있어 양 군 모두 치료 전 후의 유의한 차이를 보이지는 않았다.

3. 치료 중단 및 약물 부작용

양 군 간 목표 기간을 채우지 못하고 조기에 치료를 중단한 비율에는 다소간의 차이가 있어 cilazapril 사용군의 43.2%인 19명의 환자들이 도중에 약물 사용을 중단한 반면 atenolol군의 27.9%인 12명의 환자들이 약물 사용을 중단하였다. 하지만 이와 같은 탈락률의 차이가 통계적으로 유의하지는 않았다 ($P = 0.180$). 피험자 동의 철회 또는 임상시험 계획을 정확하게 준수하지 않아서 탈락한 경우를 제외하고 실제 임상적 부작용을 경험하여 투약을 중단한 비율은 cilazapril군에서 8명 (18.2%), atenolol군에서 3명 (7.0%)였으나, 이 역시 양 군 간의 유의한 차이는 없었다 ($P = 0.196$). 투약 중단을 야기한 임상적 부작용의 구체적인 항목은 cilazapril군에서 기침 (cough)이 7명, 무력감 및 심계항진의 증상이 1명 발생하였고, atenolol군에서는 기립성 저혈압 1명, 서맥 1명, 불안 및 초조 증상이 1명에서 발생하였다.

고 찰

이전의 많은 연구들에서 안지오텐신 전환효소 억제제는 당뇨병 및 심혈관질환 고위험군에 있어서 인슐린 감수성을 호전시키며 단백뇨를 감소시키고 신장 손상의 진행을 지연시키며 심혈관질환의 사망률을 유의하게 낮추는 것으로 잘

알려져 있다²⁸⁻³⁰. 최근 연구들에서 안지오텐신 전환효소 억제제의 이러한 임상적 효과는 통상적인 레닌-안지오텐신 계의 활성을 억제하는 것 이외에도 여러 가지 내피세포 기능 인자와 관련성이 있음이 알려지고 있다²¹⁻²⁴. 하지만 이미 기술한 바와 같이 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 최근의 연구들에서 안지오텐신 전환효소 억제제와 내피세포 기능 표지자간의 상관관계는 일관적인 결과를 보여주지 못했다^{21,23,25-27}. 따라서 본 연구는 우리 나라 환자들에 있어서 이러한 안지오텐신 전환효소 억제제와 내피세포 기능 표지자의 상관관계를 다기관 공동연구를 통해 전향적으로 살펴보고자 하는데 그 의의가 있다.

본 연구에서 내피세포 기능 표지자에 있어 cilazapril 사용군과 atenolol 사용군 모두 치료 전후 유의한 내피세포 기능인자의 차이는 관찰되지 않았다. 실험군과 대조군의 통계학적 유의성이 뚜렷하지 않았던 이유는 우선 연구에 포함된 대상 환자의 숫자가 작았기 때문으로 보인다. 연구 초기 내피세포 인자들의 유효성 평가를 위해 목표한 원피험자수는 총 118명으로 실제 56명에서만 목표했던 관찰기간을 완료하였으므로 의도했던 cilazapril의 내피세포인자에 대한 효과를 충분히 검증하는 데 부족함이 있었다. 결국 초기 목표로 양 군 간 비교하고자 했던 주요 변수들 간 양 군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았으며 이는 본 연구의 중요한 제한점이 되었다.

또한 연구에 포함된 대상 환자의 또한 환자의 기저 특성 변수들에서 cilazapril 사용군의 당화혈색소, vWF, hsCRP가 atenolol군에 비해 유의하게 낮았다. 본 연구의 주요 변수가 그 기저치에서부터 차이가 발생하였다는 것 역시 결국 실험군 및 대조군의 숫자가 충분하지 못하여 무작위 할당이 충분히 이루어지지 않았다고 해석할 수 있다. 하지만 이를 단순히 총 대상 환자의 숫자가 작았기 때문이라고 해석하는데에는 다소간 문제가 있다. 본 연구의 대상 환자들은 당뇨병 및 고혈압의 유병 기간이 비교적 짧고 그 조절 정도가 비교적 양호한 환자들이다. 또한 본 연구의 의도는 비교적 초기 내피세포 기능인자의 변화 양상을 살펴보기 위한 것이었으므로 연구의 포함기준 및 제외기준이 비교적 엄격하였다. 따라서 본 연구결과에 해석에 있어 양 군 모두 내피세포 기능이 현저하게 악화되지 않은 환자들이었기 때문에 약물 중재에 따른 변화의 크기가 크지 않았음도 충분히 고려해야 할 것이다. 향후 좀 더 많은 환자들을 대상으로 한 장기간에 걸친 연구를 수행한다면 이러한 몇 가지 제한점을 해결할 수 있을 것이다.

본 연구에서 유의하게 살펴보아야 할 또 하나의 결과는 atenolol의 당대사 및 혈청 지질에 미치는 영향이다. 투약 24주 후에 cilazapril군 및 atenolol군 모두 수축기혈압과 이완기혈압은 유의하게 감소하였다. 양 군간 혈압 감소 정도의 유의한 차이가 없었으므로 안지오텐신 전환효소 억제제

와 베타차단제 모두 혈압의 감소에는 충분한 임상적 효과가 있음을 확인할 수 있었다. 하지만 atenolol군에서는 기저치에 비해 중성지방 및 당화혈색소의 현저한 악화가 관찰되었다. 교과서적으로 이러한 베타차단제의 부작용은 비교적 잘 알려져 있으나 실제 우리나라 환자들을 대상으로 하여 다른 약제와의 비교를 시도한 전향적, 무작위 대조 연구는 드문 실정으로 이러한 결과는 임상적으로 중요성을 갖는다³¹⁾. 향후 실제 당뇨병환자의 진료 시 베타차단제의 투여에는 신중을 기해야 하며 정기적인 당화혈색소 및 지질검사가 권고되어야 할 것이다.

한편, 양 군 간 약물 조기 중단 환자의 비율과 유의한 임상적 부작용으로 치료를 중단한 환자의 비율에 양 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었으므로 부작용과 관련하여 약제를 선정하는 데 제약을 받을 필요는 없을 것으로 보인다. 하지만 이 결과의 통계적 유의성 역시 좀 더 많은 대상 환자들을 통해 다시 검증받아야 할 필요성이 있다.

결론적으로 내피세포 기능 표지자에 있어 cilazapril 사용군과 atenolol 사용군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 하지만 cilazapril 사용군은 atenolol 사용군과 동등한 혈압 강하 효과 및 부작용을 보이면서도 당 및 지질 대사에 미치는 영향이 atenolol 사용군보다 적었다.

요 약

배경: 고혈압 및 제2형 당뇨병환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제는 저밀도 지단백의 산화 감소, 과응고화의 감소, 산화스트레스의 감소 및 내피세포의 산화질소 기능의 향상을 통해 혈관 내피세포의 기능을 증가시키고 심혈관질환의 임상적인 향상을 가져온다고 알려져 있다. 그러나 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 최근의 연구들에서 안지오텐신 전환효소 억제제의 사용과 내피세포기능 및 내피세포 기능 표지자간의 상관관계는 일관적인 결과를 보여주지 못했다.

대상 및 방법: 2003년 7월부터 2005년 4월까지 전국의 주요 대학병원 8개소에서 모집된 고혈압이 동반된 제2형 당뇨병환자 104명을 대상으로 연구를 진행하였다. 대상 환자는 cilazapril 2.5~5 mg/day 사용 및 atenolol 50~100 mg/day 사용군으로 무작위 할당되었고 hydrochlorothiazide 및 amlodipine의 병용사용이 허용되었다. 대상 환자들은 병력 및 신체 측정과 함께 지질, 내피기능인자, 산화인자, 만성염증인자, 항혈전인자 등을 측정하였고 약물 사용 6개월 후의 변화를 측정하여 그 차이를 비교하였다.

결과: 총 104명의 대상 환자 중 56명에서 실험이 완료되었다. 환자의 기저 특성상 대부분의 변수들에서 양 군 간의 유의한 차이는 없었으나 cilazapril 사용군에서 당화혈색소, vWF, hsCRP가 유의하게 낮았다. 투약 6개월 후 cilazapril

군 및 atenolol군 모두 수축기혈압과 이완기혈압이 유의하게 감소하였다. 하지만 내피세포 기능 표지자에 있어 양 군 간 유의한 차이는 관찰되지 않았으며 atenolol군에서는 기저치에 비해 중성지방과 당화혈색소의 악화가 관찰되었다. 임상적으로 유의한 약제 부작용에 있어 양 군 간의 유의한 차이는 없었다.

결론: 내피세포 기능 표지자에 있어 cilazapril 사용군과 atenolol 사용군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 하지만 cilazapril 사용군은 atenolol 사용군과 동등한 혈압 강하 효과를 보이면서도 당 및 지질 대사에 미치는 영향이 atenolol 사용군보다 적었다.

감사의 글

1. 본 연구는 보건복지부 보건 의료기술진흥사업의 지원(과제고유번호: A050463)에 의하여 이루어졌다.
2. 본 연구의 약제 제공 및 기타 전반적인 실무의 진행에 있어 지원을 아끼지 않은 제일약품 주식회사 및 관련 임직원들의 노고에 감사드린다.
3. 본 연구의 검체 분석은 경희대학교 내분비연구소에서 시행되었으며 관련 실무를 담당해 주신 서광식 박사 외 내분비연구소의 여러 연구원들에게 감사드린다.
4. 본 연구의 통계 분석은 삼성생명과학연구소 김선우 박사의 자문에 의하여 이루어졌다.

참 고 문 헌

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care* 16:434-44, 1993
2. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ: *Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. Diabetologia* 42:926-31, 1999
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med* 339:229-34, 1998
4. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment*

- Panel III). *JAMA* 285:2486-97, 2001
5. de Jager J, Dekker JM, Kooy A, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD: *Endothelial dysfunction and low-grade inflammation explain much of the excess cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the Hoorn Study*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1086-93, 2006
 6. Chaudhuri A: *Vascular reactivity in diabetes mellitus*. *Curr Diab Rep* 2:305-10, 2002
 7. Ferri C, Desideri G, Baldoncini R, Bellini C, De Angelis C, Mazzocchi C, Santucci A: *Early activation of vascular endothelium in nonobese, nondiabetic essential hypertensive patients with multiple metabolic abnormalities*. *Diabetes* 47:660-7, 1998
 8. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL: *Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S*. *Diabetes Care* 24:447-53, 2001
 9. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH: *Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death*. *Diabetes* 51:1157-65, 2002
 10. Kinlay S, Libby P, Ganz P: *Endothelial function and coronary artery disease*. *Curr Opin Lipidol* 12:383-9, 2001
 11. De Caterina R: *Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 3:453-67, 2000
 12. Schachinger V, Zeiher AM: *Prognostic implications of endothelial dysfunction: does it mean anything?* *Coron Artery Dis* 12:435-43, 2001
 13. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, Li JF, Crandall J, Zhang J, Cao R, Yan SD, Brett J, Stern D: *Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes*. *J Clin Invest* 96:1395-403, 1995
 14. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, Davis CE, Sorlie P, Wu KK: *Correlation of plasma protein C levels with cardiovascular risk factors in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. *Thromb Haemost* 70:762-7, 1993
 15. Park L, Raman KG, Lee KJ, Lu Y, Ferran LJ, Jr., Chow WS, Stern D, Schmidt AM: *Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts*. *Nat Med* 4:1025-31, 1998
 16. Irani K: *Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling*. *Circ Res* 87:179-83, 2000
 17. Lewis TV, Dart AM, Chin-Dusting JP: *Endothelium-dependent relaxation by acetylcholine is impaired in hypertriglyceridemic humans with normal levels of plasma LDL cholesterol*. *J Am Coll Cardiol* 33:805-12, 1999
 18. Shimokawa H: *Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis*. *J Mol Cell Cardiol* 31:23-37, 1999
 19. Watts GF, O'Brien SF, Silvester W, Millar JA: *Impaired endothelium-dependent and independent dilatation of forearm resistance arteries in men with diet-treated non-insulin-dependent diabetes: role of dyslipidaemia*. *Clin Sci (Lond)* 91:567-73, 1996
 20. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD: *Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation*. *J Clin Invest* 100:1230-9, 1997
 21. Goto K, Fujii K, Onaka U, Abe I, Fujishima M: *Renin-angiotensin system blockade improves endothelial dysfunction in hypertension*. *Hypertension* 36:575-80, 2000
 22. Cheetham C, O'Driscoll G, Stanton K, Taylor R, Green D: *Losartan, an angiotensin type I receptor antagonist, improves conduit vessel endothelial function in Type II diabetes*. *Clin Sci (Lond)* 100:13-7, 2001
 23. d'Uscio LV, Quaschnig T, Burnett JC, Jr., Luscher TF: *Vasopeptidase Inhibition Prevents Endothelial Dysfunction of Resistance Arteries in Salt-Sensitive Hypertension in Comparison With Single ACE Inhibition*. *Hypertension* 37:28-33, 2001
 24. Wassmann S, Hilgers S, Laufs U, Bohm M, Nickenig G: *Angiotensin II type I receptor antagonism improves hypercholesterolemia-associated endothelial dysfunction*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1208-12, 2002
 25. Gasic S, Wagner OF, Fasching P, Ludwig C, Veitl M,

- Kapiotis S, Jilma B: *Fosinopril decreases levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in borderline hypertensive type II diabetic patients with microalbuminuria. Am J Hypertens* 12:217-22, 1999
26. Gibbs CR, Blann AD, Watson RD, Lip GY: *Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy. Circulation* 103:1746-51, 2001
 27. Brown NJ, Kumar S, Painter CA, Vaughan DE: *ACE inhibition versus angiotensin type I receptor antagonism: differential effects on PAI-1 over time. Hypertension* 40:859-65, 2002
 28. Lithell HO: *Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. Diabetes Care* 14:203-9, 1991
 29. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med* 329:1456-62, 1993
 30. 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. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med* 342:145-53, 2000
 31. Kasper DL, Harrison TR, Beal MF, Bosl GJ, Crystal RG, Motzer RJ: *Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005.*