

비비만형 제2형 당뇨병 백서에서 Rosiglitazone이 당 대사 및 인슐린감수성에 미치는 영향

홍익병원 내과, 연세대학교 원주의과대학 내과학교실¹

김미진, 정의종, 하병욱, 김지훈, 남수민¹, 이미영¹, 고장현¹, 신영구¹, 정춘희¹

The Effect of Rosiglitazone on Glucose Metabolism and Insulin Sensitivity in Non Obese Type 2 Diabetic Rat Models

Mi Jin Kim, Eui Jong Chung, Byung Wook Ha, Ji Hoon Kim, Su Min Nam¹, Mi Young Lee¹, Jang Hyun Kho¹, Young Goo Shin¹, Choon Hee Chung¹

Department of Internal Medicine, Hong Ik Hospital; and

Department of Internal Medicine¹, Wonju College of Medicine, Yonsei University

Abstract

Background: In Korea, most of type 2 diabetic patients are non obese. We made non obese type 2 diabetic rat models, which were characterized by insulin resistance and insulin secretion defect. Our study aimed to investigate the effect of rosiglitazone on glucose metabolism and insulin sensitivity in non obese type 2 diabetic rat models. Furthermore, we may estimate the effect of rosiglitazone treatment in non obese type 2 diabetic patients in Korea.

Methods: 20 male newborn (12 hours old) Sprague-Dawley rats were made diabetes by streptozotocin (75 mg/kg, intraperitoneal injection). At 16 weeks old, diabetes were confirmed by intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT, 30% D/W, 2 kg/kg). After that, diabetic groups were divided into two groups. One group was fed on normal chow and rosiglitazone (3 mg/kg/day) and the other group was fed on normal chow for eight weeks. At the age of 24 weeks, we measured body weight (BW), plasma glucose, insulin, C-peptide levels. And we performed IPGTT and insulin tolerance test (ITT) in two groups. Thereafter, we determined the insulin content of pancreas and epididymal fat weight.

Results: Body weight was significantly higher in rosiglitazone group than control group. On IPGTT, plasma glucose, insulin and C-peptide levels were not significantly different between two groups. But, on insulin tolerance test, Kitt (%/min) values of rosiglitazone group were significantly higher than control group (2.7 vs. 1.8). The insulin content of pancreas and epididymal fat weight was not different between two groups.

Conclusion: These results suggested that rosiglitazone improved insulin sensitivity in non obese type 2 diabetes rat models independent of glucose level. (J Kor Diabetes Assoc 31:319~325, 2007)

Key Words: Diabetes Mellitus, Insulin Sensitivity, Rosiglitazone

서 론

Rosiglitazone (RSG)은 thiazolidinedione (TZD)계통의 약물로 표적기관에서 인슐린작용을 증가시키는 대표적 약물이다. RSG를 3개월 동안 제2형 당뇨병환자들에게 경구 투

약한 결과 말초 지방세포에서 인슐린감수성을 증가시켰으며 혈중 유리 지방산 감소와 인슐린 표적 기관인 간에서 중성 지방 함유량을 감소시켰다¹⁾. 증가된 유리 지방산과 그 대사 산물들이 인슐린합성 및 인슐린분비 모두 감소를 유발한다는 것은 이미 입증된 사실이다. TZD계통의 한 약물인

troglitazone 역시 비만한 동물 모델인 Wistar rat과 Hamster rat의 췌장 소도 세포에서 인슐린분비를 증가시키며 아밀로이드 침착을 감소시켰다²⁾. 우리나라의 당뇨병은 서구의 당뇨병과 몇 가지 차이를 보인다. 우선, 한국의 당뇨병은 서구의 당뇨병과는 달리 인슐린 비의존형 당뇨병이 대부분을 차지하며, 특히 비비만형 인슐린 비의존형 당뇨병이 대다수를 차지한다. 이는 Hales³⁾ 등이 강조했던 바대로 "절약 형질 가설(thrift phenotype hypothesis)"로 설명될 수 있다. 즉, 태아기나 신생아 시기의 영양실조로 췌장에 형성부전이 초래되고 이후 성장 하면서 과도한 영양에 노출됨에 따라 인슐린분비 능력 감소로 인해 당뇨병 발생이 급증한다는 가설이다. 따라서, 본 저자들은 우리나라에 실정에 맞는 비비만 인슐린 비의존형 당뇨병 동물 모델을 이용하여 RSG의 당대사 및 인슐린감수성에 미치는 영향을 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 재료

실험대상 동물은 Sprague-Dawley 백서를 사용하였다. Sprague-Dawley 백서는 중앙실험 동물에서 수태 중인 백서 암컷 10마리를 구입하여 출산 이후 이중 수컷 20마리만을 대상으로 하였다. 출생 후 12시간 이내에 pH 4.5의 0.005M citrate buffer 25 μ L에 체중(kg)당 75 mg streptozotocin (Sigma, St. Louis, Missouri)을 희석하여 복강 내에 주입하였다. 출산 및 약물 투여 모두 원주의과대학 동물 실험실에서 진행하였다.

2. 방법

출생 후 16주에 12시간 이상 금식 시킨 후 복강 내로 30% 포도당액을 체중(kg)당 포도당 2 g에 해당하는 양으로 주입하고 포도당 주입 전과 주입 후 60분, 120분이 경과한 후에 꼬리 정맥에서 말초혈액을 채취하여 혈당을 측정하였다(1차 복강 내 당부하 검사, Intraperitoneal glucose tolerance test, IPGTT). 이후 20마리 모두에서 당뇨병이 유발되었음을 확인한 후 실험군에는 rosiglitazone maleate (GlaxoSmithKline) 3 mg/kg을 증류수에 혼합하여 위관을 이용하여 8주간 매일 경구 투여하였다. 실험군 및 대조군 모두 같은 사료를 자유롭게 섭취하도록 하였고, 사료 조성은 조단백질(crude protein) 21.2% 이상, 조지방(crude lipid) 35% 이상, 조섬유(crude fiber) 5.0% 이상, 조회분(crude calcium) 8.0% 그리고 조인산(crude phosphate) 0.4%이 포함되어 있는 실험 동물(mouse)사료를 이용하였다. 8주 후 2차 복강 내 당부하 검사를 시행하였고, 이전과 동일한 방법으로 시행하였으며, 포도당주입 전과 주입 후 60분, 120분이 경과한 후에 꼬리 정맥에서 전혈을 채취한 후 혈당, 인슐린 및 C-펩티드를 측정하였다. 인슐린은 전혈 채취 후 원심분리기를 이용하여 혈

청을 분리한 후 -80℃에서 냉장 보관한 후 radioimmunoassay (RIA) commercial kit (Linco Research Inc. Charles, Missouri)를 이용하여 측정하였고(정상 혈장 인슐린농도: 0.5~2.0 ng/mL), 혈장 C-펩티드는 C-펩티드 RIA kit (Linco Research Inc. Charles, Missouri)를 이용하여 측정하였다(정상 혈장 C-펩티드 농도: 100~300 pM/mL) 약물 투여 후 인슐린감수성을 비교하기 위해 인슐린내성 검사(Insulin tolerance test, ITT)를 시행하였다. 인슐린내성 검사는 RSG를 투여한 실험군과 대조군 모두에서 12시간 공복상태를 유지한 후 꼬리 정맥을 통하여 6 μ g의 인슐린(Humulin RI IU/mL) 0.5 cc를 정맥 주사한 후 0, 4, 8, 12, 15분에 각각 혈당을 측정하였다. 시간별대로 측정된 포도당 농도는 컴퓨터 프로그램에 입력하여 각각 자연 로그로 환산하고 4~15분의 값을 이용하여 regression line의 기울기(slope)를 계산하였다. 이로부터 기저혈당이 반으로 떨어지는 $t_{1/2}$ 를 구하고 인슐린감수성 지표인 Kitt (rate constant for plasma glucose disappearance)를 아래와 같은 공식으로 산출하였다.

$$Kitt = 0.691t_{1/2} \times 100 (\%/min)$$

췌장의 형태 계측을 위해서는 약물 투여 8주 후 실험군과 대조군 각각 10마리 쥐를 희생하여 췌장 적출술을 시행하였다. 췌장 적출술은 에테르 과마취로 희생하여 췌장을 적출하였고, 췌장을 4℃의 4% paraformaldehyde (0.1M phosphate buffer, pH 7.4)로 24~48시간 고정한 후 흐르는 물에 수세한 다음 광학 현미경 표본 제작 과정을 따라 파라핀에 포매하고, 7 μ m 두께 절편으로 제작하였다. 한 개의 췌장 당 두개의 절편(서로 300 μ m 이상 떨어져 있는 두 절편)을 슬라이드 위에 붙인 후 xylene으로 파라핀을 제거하고 함수 과정을 거친 후 면역 조직 화학염색을 시행하였다. 잘린 절편을 phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4)으로 세척한 후 10분간 3% H₂O₂로 처리하여 내인성 과산화효소의 활성을 억제시켰으며, PBS로 세척한 후 항원성을 증강시키기 위해 antigen retrieval (AR)용액(BioGenex, CA)에 넣고 전자렌즈로 5분간 6회 가열을 반복한 뒤 증류수와 PBS로 세척하였다. Rabbit biotinylated anti-mouse IgG (Vector lab. Inc. CA)로 상온에서 2시간 동안 반응 시킨 후 PBS로 다시 세척하였으며, horseradish peroxidase-labeled streptavidine (bioGenex, CA)으로 2시간 반응시키고 다시 PBS로 세척하였다. 0.05% 3,3' - diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB, Sigma Chemical Co, MO.)와 0.01% H₂O₂로 10분간 처리한 후, 인슐린 1차 항체를 4℃에서 하룻밤동안 반응시켰고 이후 PBS로 수회 세척하였다. 이후 rabbit biotinylated anti-mouse IgG (Vector lab., Inc., CA)로 상온에서 2시간 반응시킨 후 PBS로 세척하였다. 면역 염색된 슬라이드의 영상을 현미경에 달린 digital camera를 통하여 컴퓨터에 받아들이고 후 영상 프로그램(SIS, Munster,

Germany)으로 계측하였다. 한 마리 당 2개의 조직절편(300 μ m 이상 떨어져 있는 조직 절편) 슬라이드에서 췌장 소도 크기가 적어도 100 μ m 이상 되는 소도를 선택하였고, 현미경 100배 시야에서 가장 크다고 판단되는 5개의 소도에서 가장 긴 장축의 길이와 소도의 면적 그리고 인슐린으로 염색된 부위의 면적을 측정하였다. 부고환 주위의 지방은 췌장 적출 시 함께 적출하여 무게를 측정하였다.

3. 통계분석

통계분석은 SPSS 10.0 프로그램(Chicago)을 이용하였으며, 모든 실험 결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 실험군과 대조군 간의 비교는 비모수 검정법인 Mann-Whitney U test를 이용하였고, *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 복강 내 당부하 검사 및 당화 혈색소 검사

8주간 RSG를 투여한 실험군과 정상식이만을 유지한 대조군에서 복강 내 당부하 검사를 시행한 결과 0분, 60분, 120분 동안 혈당, 인슐린 및 C-펩티드는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았고, 당화 혈색소 역시 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 몸무게 변화

RSG를 8주간 투여한 실험군에서 대조군에 비해 통계적으로 유의한 체중 증가를 보였다(Fig. 1).

Table 1. Intraperitoneal glucose tolerance test after eight weeks rosiglitazone treatment

	0분	60분	120분	HbA1c (%)
Glucose (mmol/L)				
A	6.3 \pm 1.4	24.6 \pm 6.9	11.4 \pm 2.5	6.0 \pm 1.2
B	8.4 \pm 5.9	12.1 \pm 8.8	11.2 \pm 5.7	5.9 \pm 1.5
Insulin(ng/mL)				
A	0.5 \pm 0.2	0.8 \pm 0.5	0.6 \pm 0.4	
B	0.5 \pm 0.2	0.5 \pm 0.3	0.4 \pm 0.3	
C-peptide(pM/mL)				
A	527.4 \pm 209.8	652.9 \pm 368.0	711.6 \pm 400.9	
B	437.4 \pm 325.5	620.4 \pm 167.3	609.1 \pm 427.8	

Data express mean \pm SD. A, 정상식이 + rosiglitazone 투여군; B, 정상식이군.

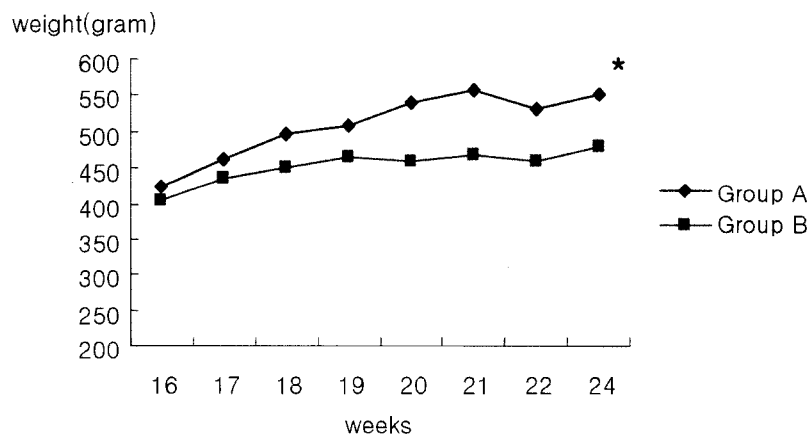


Fig. 1. Weight changes after eight weeks rosiglitazone treatment. A, 정상식이 + rosiglitazone 투여군; B, 정상식이군.

* *P* < 0.05 between group A and group B.

Table 2. Insulin tolerance test after eight weeks rosiglitazone treatment

	A	B
Kitt (%/min)	2.7 \pm 1.1*	1.8 \pm 1.3

Data express mean \pm SD. A, 정상식이 + rosiglitazone 투여군; B, 정상식이군. * *P* < 0.05 between group A and group B.

3. 인슐린감수성 검사

RSG를 8주간 투여한 후 두 군 간의 인슐린감수성을 비교한 결과 실험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감수성 지표인 Kitt값이 높았다(Table 2).

4. 형태학적 변화

RSG를 8주간 투여한 후 베타세포의 면적과 췌도세포에서 베타세포가 차지하는 면적을 비교한 결과 형태학적으로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 3) (Fig. 2).

5. 부고환 주위 지방량 비교

RSG를 8주간 투여한 후 부고환 주위의 지방량을 비교한 결과 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 4).

고 찰

본 연구는 비비만형 제2형 당뇨병 백서 모델에서 PPAR- γ agonist의 대표적 약물인 RSG이 혈당 강하와는 무관하게 인슐린감수성을 증가시킴을 입증한 연구이다. Zucker rat이

나 OLEFT rat 등 비만형 동물 모델을 이용하여 RSG 투여가 당 대사 및 인슐린감수성 증가에 유용함을 입증한 연구는 많이 보고된 바 있다. 하지만, 비비만형 당뇨병 동물 모델을 이용한 연구 보고는 찾아보기 드문 실정이다. 비비만형 제2형 당뇨병환자들이 대부분인 우리나라 당뇨병환자들에서 RSG의 유용성을 예측하기 위해 비비만형 제2형 당뇨병 백서를 이용하여 RSG의 투여가 당 대사 및 인슐린감수성에 미치는 영향을 알아보았다. 이전에 본 저자들은 저용량의 streptozotocin을 이용하여 제2형 당뇨병 백서 모델을 구축한 바 있다⁴⁾. 신생아 시기 때 백서에 streptozotocin을 투여하였을 경우 인슐린분비능 감소 및 인슐린저항성 발생에 의한 복합 작용으로 고혈당이 유발되며 인슐린분비 부족과 인슐린저항성이 동시에 관찰되어 비비만형 한국인 당뇨병환자들에 적합한 동물 모델로 보고한 바 있다⁴⁾. 출생 직후 streptozotocin을 투여하였을 경우 거의 완전히 베타세포의 손상이 발생하고, 그 이후 베타세포의 신생이 이루어지게 되는데 일정기간까지 이 과정이 제한되며 정상 베타세포 수준까지는 회복되지 않는 특징이 있다^{5,6)}. 이는 베타세포 비대 소견을 보이는 비만형 당뇨병 모델과의 차이점이다. Streptozotocin의 투여 시기와 투여량에 따라 인슐린 비의존형 당뇨병 모델에서의 혈당 조절 정도만이 약간의 차이를

Table 3. Light microscopic parameters of pancreatic islet cells after eight weeks rosiglitazone treatment

	A	B
Beta cell area (μm^2)	14851.8 \pm 10320.2	16956.4 \pm 10248.2
Beta cell area/Islet cell area	0.79 \pm 0.12	0.81 \pm 0.23

Data express mean \pm SD. A, 정상식이 + rosiglitazone 투여군; B, 정상식이군.

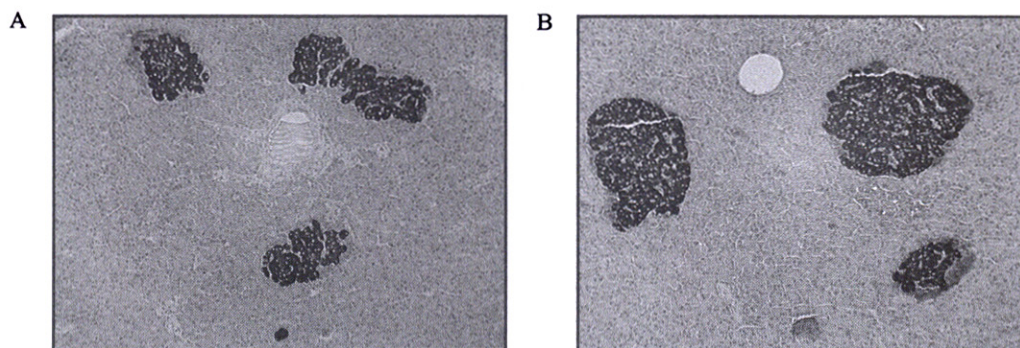


Fig. 2. Immunohistochemical staining (insulin antibody) of pancreatic islets ($\times 100$). A, 정상식이 + rosiglitazone 투여군; B, 정상식이군.

Table 4. Epididymal fat contents after eight weeks rosiglitazone treatment

	Right	Left
Gram (g)		
A	5.5 \pm 3.9	5.7 \pm 3.4
B	2.6 \pm 1.9	3.1 \pm 2.2

Data express mean \pm SD. A, 정상식이 + rosiglitazone 투여군; B, 정상식이군.

보였으며 평균적으로 말초혈액 혈당이 11.1~19.4 mM/L으로 유지되었고 혈당 조절을 위해 인슐린치료가 필요 없었으며 급속한 체중감소 소견도 보이지 않았다⁷⁻¹⁰⁾.

본 저자들은 이 동물 모델을 바탕으로 RSG에 대한 효과를 알아보았다. 8주간 RSG를 투여한 후 복강 내 당부하 검사를 이용하여 인슐린분비능에 미치는 영향을 알아 본 결과 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. PPAR- γ agonist의 혈당 강하효과는 여러 임상 및 동물 실험을 통하여 입증된바 있다^{11,12)}. 제2형 당뇨병환자들에게 PPAR- γ agonist 투여 후 인슐린분비능에 대한 효과는 연구에 따라 다양한 결과를 보고하였다. 몇몇 연구에서는 당부하 검사 동안 측정된 혈중 인슐린농도가 PPAR- γ agonist 투여 후 감소하였다는 보고가 있는 반면^{13,14)}, 유의한 차이가 없었다는 보고도 있었다^{15,16)}. Miyazaki 등도 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 TZD 약물을 투여한 후 당부하 검사를 시행하였고 insulinogenic index (Δ AUC insulin/ Δ AUC glucose)을 이용하여 인슐린 분비능이 증가하였음을 보고하였다¹⁷⁾. 이와 같은 TZD 약물의 인슐린분비능 증가 효과는 체중 및 지방량과 양의 상관관계를 보였고, 즉 비만한 환자일수록 TZD 약물의 인슐린 분비 증가 효과가 더 상승되었음을 보고하였다¹⁷⁾. PPAR- γ 수용체 발현이 근육보다 지방에서 10배 이상 많이 발현되어 아마도 지방량이 많은 경우 TZD에 대한 효과가 더 클 것으로 생각해 볼 수 있으나, 백색 지방 혹은 갈색 지방이 없거나 있어도 거의 존재하지 않게 유전적으로 형질변이시킨 동물 모델에서 troglitazone 투여 후 인슐린저항성이 개선되고 혈당 강하 소견 역시 관찰되었던 점¹⁸⁾을 감안한다면 단순히 지방량만으로 그 효과를 예측하기는 어려울 것으로 사료된다. 본 연구에서 이용된 비비만형 동물 모델은 혈당 조절위해 인슐린이 필요 없는 동물 모델이었으며, 16주째 시행한 1차 복강 내 당부하 검사에서 20마리 모두에서 당뇨병이 유발되었음을 확인하였고 이후 8주 동안 무작위로 측정된 말초 혈액 혈당은 12~13 mmol/L으로 유지되었다. 즉, 당독성이 심하지 않은 상태이기 때문에 이에 대한 TZD의 혈당 강하 효과역시 의미있게 관찰되지 않았던 것으로 사료된다. RSG를 투여한 후 8주에 측정된 체중은 여러 논문에서와 동일하게 약물 투여군이 유의하게 증가소견을 보였다. 여러 논문에서 TZD는 지방분화를 촉진시키는 것으로 보고되었고, 총 지방량은 증가 하지만 오히려 인슐린에 좀더 감수성이 있는 작은 지방세포 수를 증가시키는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. TZD에 의한 체중 증가 기전은 몇 가지로 요약될 수 있다. 즉, 지방세포 증식, leptine 감소에 의한 식욕 증가, 수분 저류, 소변으로 당 배출 감소 등으로 인해 체중이 증가하는 것으로 알려져 있다. TZD에 의한 지방 분화의 촉진 부위별로 효과의 차이가 있어서 내장지방보다는 피하지방의 전구지방세포에 좀 더 영향을 미치는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 본 연구에서는 부고환주위 지방량을 비교해 보았는데, RSG

를 투여한 군에서 대조군에 비해 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 개체 수가 적고, RSG를 투여한 군이나 대조군 모두에서 개체군 간에도 지방량 변화가 커서 통계적으로 유의성을 보이지 않는 것으로 생각되며, 비만형 당뇨병 모델에 비해 지방량이 상대적으로 적기 때문에 TZD에 대한 지방 분화 효과 역시 감소되었을 가능성도 배제하기 어려울 것으로 생각된다. 정확한 감별을 위해서는 내장 비만도 변화를 측정할 수 있는 방법, 즉 복부 자기 공명 영상 촬영 혹은 DXA 등이 향후 도움이 될 것으로 생각된다.

인슐린감수성에 대한 비교는 인슐린내성 검사를 통하여 비교해 보았다. 인슐린내성 검사는 많은 연구에서 인슐린감수성을 평가하는 데 있어 안정성 및 정확성이 입증되었으며²⁰⁻²²⁾, 인슐린감수성 지표인 Kitt와 정상 혈당 클램프 검사의 인슐린감수성 지표인 M (mg/kg/min) 및 M/I (mg/kg/min/ μ U/mL100) 간에 높은 상관성이 있음이 입증되었다. 8주간 RSG를 투여한 후 측정된 인슐린감수성 지표인 Kitt 값이 RSG 투여군에서 의미있게 증가하였다. 즉, 혈당 강하 여부와는 무관하게 TZD자체가 인슐린감수성을 증가시켰음을 알 수 있었다. TZD가 지방에서 뿐만이 아니라 근육 및 간에서도 역시 당효율(glucose disposal)을 증가시키기 때문에 이로 인한 효과, 또는 지방에서 분비되는 인슐린저항성과 관련된 여러 사이토 카인의 감소로 인해 인슐린감수성이 증가되었을 가능성을 고려해 볼 수 있다. 인슐린저항성과 관련된 대표적인 사이토카인에는 유리 지방산, tumor necrosis factor- α , resistin, leptin^{23,24)} 등이 있으며, TZD 투여 후 인슐린저항성의 회복과 밀접한 관계가 있음을 보고하였다²⁵⁾. TZD에 의한 인슐린감수성이 앞서 언급한 사이토카인에 의한 이차적 효과에 의한 개선인지 아니면 근육 및 간에서의 직접적인 효과인지는 좀 더 연구가 필요할 것으로 사료된다. Finegood 등은 Zucker rat을 이용하여 RSG 투여 이후 베타 세포의 변화를 관찰하였다. 6주간 RSG를 투여한 결과 베타 세포가 증식되는 것을 관찰하였고 이는 고혈당에 대한 보상작용으로 베타 세포가 증식하는 것으로 보고하였다²⁶⁾. 본 연구에서는 8주간 RSG를 투여한 후 베타세포 면적을 비교해 보았는데 의미있는 차이를 보이지 않았다. 아마도, 당독성이 심하지 않은 상태였기 때문에 이로 인한 베타 세포의 변화 역시 적었을 것으로 생각된다.

본 연구 결과를 통하여 유추해 본다면, 인슐린분비부족과 인슐린저항성이 동시에 관찰되는 비비만형 인슐린 비의존형 당뇨병환자들에서 RSG의 투여는 혈당 강하와 무관하게 인슐린감수성을 증가시킬 것으로 생각되며, 인슐린감수성을 증가시키는 직접적 원인에 대해서는 좀더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: PPAR- γ agonist는 인슐린저항성을 회복시키며 베타 세포에서 인슐린분비능 또한 호전 시키는 약물이다. PPAR- γ agonist는 대규모 임상 연구에서 체질량지수가 높은 환자들에서 체질량지수가 낮은 환자들에 비해 혈당 강하 효과가 더 높았음을 보고하여 PPAR- γ agonist가 비만 환자들에서 더 효과가 있음을 시사한 바 있다. PPAR- γ agonist에 대한 동물 실험은 대부분이 Zucker rat 이나 OLETF rat 등 비만한 동물 모델을 이용한 연구가 대부분이었고, 비 비만한 동물 모델에 대한 PPAR- γ agonist의 효과를 보고한 논문은 드문 실정이다. 서양에서는 인슐린 비 의존형 당뇨병환자의 80% 이상이 비만형인 경우와는 대조적으로 우리나라에서는 비만형인 경우가 50%가 되지 않는다. 따라서, 서양과 다른 우리나라에서 PPAR- γ agonist의 유용성을 알아보기 위해서 비비만형 당뇨병 동물 모델을 이용하여 PPAR- γ agonist 투여 후 당 대사 및 인슐린분비능에 미치는 영향에 대하여 알아보려고 하였다.

방법: 실험대상 동물은 Sprague-Dawley 백서 수컷을 사용하였으며, 출생 후 12시간 이내에 streptozotocin을 체중(kg)당 75 mg을 복강 내 주입하였다. 출생 후 16주에 복강 내 당부하 검사를 시행하였고, 당뇨병이 유발되었음을 확인한 후 실험군에는 rosiglitazone maleate 3 mg/kg/day을 8주간 경구 투약하였다. 8주간 체중 및 말초 혈액에서 혈당을 측정하였고, 8주 후 2차 복강 내 당부하 검사를 시행하여, 혈당, 인슐린 및 C-펩티드를 측정하였다. 이후 인슐린내성 검사를 이용하여 인슐린감수성을 비교하였고 췌장을 적출하여 췌장의 췌도 세포 중에 베타세포가 차지하는 면적과 부고환 주위의 지방량을 비교하였다.

결과: 1) 8주간 rosiglitazone을 투여한 군과 정상식이만을 유지한 대조군에서 복강 내 당부하 검사를 시행한 결과 혈당, 인슐린 및 C-펩티드는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 2) Rosiglitazone을 투여한 군이 통계적으로 유의하게 대조군에 비해 체중 증가가 있었다. 3) Rosiglitazone을 투여한 군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 인슐린감수성 지표가 높았다. 4) 췌도 세포 중에 베타세포가 차지하는 비는 rosiglitazone 투여 후에도 두 군 간의 유의한 차이가 없었다. 5) 부고환 주위 지방량은 rosiglitazone 투여 후에도 두 군 간의 유의한 차이가 없었다.

결론: 비비만형 인슐린 비의존형 당뇨병 모델에서의 rosiglitazone의 투여는 혈당 강하 효과 및 인슐린분비능과는 무관하게 인슐린감수성을 증가시켰다.

참 고 문 헌

- Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S, Lebon V, Befroy D, Cline GW, Enocksson S, Inzucchi SE, Shulman GI, Petersen KF: *The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes* 51(3):797-802, 2002
- Walter H, Lubben G: *Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preserving beta cell function in type 2 diabetes mellitus*. *Drugs* 65(1):1-13, 2005
- Hales CN, Barker DJP: *Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis*. *Diabetologia* 35:595-603, 1992
- 김홍승, 강호석, 황태선, 이미덕, 김영옥, 신영구, 정춘희: 저용량 streptozotocin에 의한 제2형 당뇨병 백서 모델에서 췌도세포 내 베타세포의 변화 및 당 대사와 인슐린 분비능에 관한 연구. *당뇨병* 23:256-68, 1999
- Blondel O, Bailbe D, Portha: *Relationship of insulin deficiency to impaired insulin action in NIDDM adult rats given streptozotocin as neonates*. *Diabetes* 38:610-7, 1989
- Wang RN, Bouwens L, Kloppel G: *Beta cell growth in adolescent and adult rats treated with streptozotocin during the neonatal period*. *Diabetologia* 39:548-57, 1994
- Weir GC, Clore ET, Zmachinski CJ, Bonnerweir S: *Islet secretion in a new experimental model for non insulin dependent diabetes*. *Diabetes* 30:590-5, 1981
- Murali B, Goyal RK: *Improvement in insulin sensitivity by losartan in non-insulin-dependent diabetes (NIDDM) rats*. *Pharmacol Res* 44:385-9, 2001
- Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ, Claypool MD, Pinkett JG, Gadbois TM, Reaven GM: *A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed streptozotocin-treated rat*. *Metabolism* 49:1390-4, 2000
- Sang Ah Chang, Bong Yun Cha, Soon Jib Yoo, Yoo Bae Ahn, Ki Ho Song, Je Ho Han, Jong Min Lee, Hyun Sik Son, Kun Ho Yoon, Moo Il Kang, Kwang Woo Lee, Ho Young Son, Sung Ku Kang: *The effect of Cilostazol on glucose tolerance and insulin resistance in a rat model of non-insulin dependent diabetes mellitus*. *Korean J Intern Med* 16:87-92, 2001
- Berger J, Bailey P, Biswas C, Cullinan CA, Doebber

- TW, Hayes NS, Saperstein R, Smith RG, Leibowitz MD: *Thiazolidinediones produce a conformational change in peroxisomal proliferator-activated receptor-γ binding and activation correlate with antidiabetic actions in db/db mice. Endocrinology 137:4189-95, 1996*
12. Kemnitz JW, Elson DF, Roecker EB, Baum ST, Bergman RN, Meglasson MD: *Pioglitazone increase insulin sensitivity, reduces blood glucose, insulin sensitivity, reduces blood glucose, insulin, and lipid levels, and lowers blood pressure in obese, insulin-resistant rhesus monkeys. Diabetes 43:204-11, 1994*
13. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, Cline G, Gumbiner B, Hsueh WA, Inzucchi S, Kelley D, Nolan J, Olefsky JM, Polonsky KS, Silver D, Valiquett TR, Shulman GI: *Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 128:176-85, 1998*
14. Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB: *Rosiglitazone monotherapy improve glycemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. Diabetes, Obesity and Metabolism 1:165-72, 1999*
15. Mori Y, Murakawa Y, Okada K, Horikoshi H, Yokoyama J, Yajima N, Ikeda Y: *Effects of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 22:908-12, 1999*
16. Inzucchi SE, Maggs D, Spollet GR, Page SL, Rife FS, Walton V, Shulman GI: *Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. N Eng J Med 338:867-72, 1998*
17. Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo R: *Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. Diabetes care 25:517-23, 2002*
18. Burant CF, Sreenan S, Hirano K, Tai TA, Lohmiller J, Lukens J, Davidson NO, Ross S, Graves RA: *Troglitazone action is independent of adipose tissue. J Clin Invest 100:2900-8, 1997*
19. Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, Iwamoto K, Umesono K, Akanuma Y, Fujiwara T, Horikoshi H, Yazaki Y, Kadowaki T: *Troglitazone increase the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue in obese Zucker rats. J Clin Invest 101:1354-61, 1998*
20. Akinmokin A, Selby PL, Ramaiya K, Alberti KGMN: *The short insulin tolerance test for the determination of insulin sensitivity: A comparison with the euglycemic clamp. Diabet Med 9:432-7, 1992*
21. Hirst S, Phillips DIW, Vines SK, Clark PM, Hales CN: *Reproducibility of the short insulin tolerance test. Diabet Med 10:839-42, 1993*
22. Grulet H, Durlach V, Hecart AC, Gross A, Leutenegger M: *Study of the rate of early glucose disappearance following insulin injection: insulin sensitivity index. Diab Res Clin Pract 20:201-17, 1993*
23. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y: *Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. Nature Med 2:800-2, 1996*
24. Spiegelman BM, Flier JS: *Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. Cell 87:377-89, 1996*
25. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer P: *The adipocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. Nature Med 7:947-53, 2001*
26. Finegood DT, McArthur MD, Kojwang D, Thomas MJ, Topp BG, Leonard T, Buckingham RE: *Beta-cell mass dynamic in Zucker diabetic fatty rats. Rosiglitazone prevents the rise in net cell death. Diabetes 50:1021-9, 2001*