

## 혈당 조절이 되지 않는 제2형 당뇨병환자에서 로지글리타존과 메트포르민 병합요법의 유효성

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 부산대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 을지대학교 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>

손태서 · 이지인 · 김인주<sup>1</sup> · 민경완<sup>2</sup> · 손현식

### The Efficacy of Fixed Dose Rosiglitazone and Metformin Combination Therapy in Poorly Controlled Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus

Tae Seo Sohn, Jee in Lee, In Ju Kim<sup>1</sup>, Kyung Wan Min<sup>2</sup>, Hyun Shik Son

*Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea;*

*Department of Internal Medicine<sup>1</sup>, The Pusan National University School of Medicine; and*

*Department of Internal Medicine<sup>2</sup>, Eulji University College of Medicine*

#### Abstract

**Background:** Obese type 2 diabetic subjects are recently increasing in Korea, indicating the importance of insulin resistance rather than insulin secretory defects in the pathophysiology of type 2 diabetes. The purpose of this study is to evaluate the safety and efficacy of fixed dose rosiglitazone/metformin combination therapy in poorly controlled subjects with type 2 diabetes mellitus.

**Methods:** 12 type 2 diabetic subjects who had a HbA1c > 11% or fasting plasma glucose > 15 mmol/L were included. After a 2 week screening period, the subjects took the fixed dose rosiglitazone/metformin for 24 weeks. The treatment with rosiglitazone/metformin began at week 0 with an initial dose of 4 mg/1000 mg and, unless tolerability issues arose, subjects would be increased to 6 mg/1500 mg at week 4 and at week 8 to the maximum dose of 8 mg/2000 mg. The primary object of this study was to characterize the magnitude of HbA1c reduction from baseline after 24 weeks of rosiglitazone and metformin treatment in poorly controlled type 2 diabetics.

**Results:** The mean age of the subjects was  $48.9 \pm 10.6$  years old, body mass index was  $25.0 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup>, HbA1c was  $12.0 \pm 1.0\%$ , and fasting plasma glucose was  $16.3 \pm 3.1$  mmol/L. HbA1c was reduced to  $7.54 \pm 1.45\%$  and fasting plasma glucose reduced to  $7.96 \pm 2.38$  mmol/L at week 24. The proportion of HbA1c responder who showed the reduction from baseline of  $\geq 0.7\%$  or HbA1c < 7% was 11 among 12 subjects (91.7%). 41% of the subjects (5 among 12 subjects) achieved HbA1c level < 7.0% and 75% (9 among 12 subjects) achieved HbA1c level < 8.0%.

**Conclusions:** In this study, rosiglitazone and metformin combination therapy was effective in glycemic control in poorly controlled subjects with type 2 diabetes mellitus. (KOREAN DIABETES J 32:506-512, 2008)

**Key Words:** Metformin, Rosiglitazone, Type 2 diabetes

## 서 론

제2형 당뇨병은 인슐린 분비 장애, 인슐린저항성, 간에서 과도한 포도당 생성, 그리고 지방 대사의 이상을 특징으로 하는 질환으로 전 세계적으로 유병률이 급격히 증가하는 상태이다. 2004년 우리나라 역학 보고에 따르면 전 인구의 11.4%인 520만 명이 당뇨병을 가지고 있고 다른 500만 명이 내당능장애를 가지고 있다<sup>1)</sup>.

제2형 당뇨병에서 고혈당의 기간과 정도는 당뇨병으로 인한 합병증 발생과 밀접한 관련이 있고, 혈당 조절을 엄격하게 하는 집중적인 치료가 당뇨병 관련 합병증을 유의하게 낮출 수 있다<sup>2)</sup>. 제2형 당뇨병 치료는 처음 진단이 되면 식이요법 및 운동요법과 같은 생활습관 교정과 함께 메트포르민을 투여하여 환자의 혈당을 정상에 가깝게 조절하는 것이다. 하지만 당뇨병의 진행에 따라 베타세포의 점진적인 기능저하가 일어나 대부분의 환자들에게서 단일 약제로 당화혈색소 7% 이하를 유지할 수 없어 장기적으로 혈당 조절을 위해 2가지 이상 약제의 병합요법 또는 인슐린 치료가 필요하게 된다<sup>3)</sup>. 병합요법을 사용할 때는 단독요법 시 발생할 수 있는 부작용을 경감시키기 위해 상호적이면서 서로 다른 작용 기전이 있는 약물을 함께 사용해야 한다.

제2형 당뇨병환자에서 인슐린감수성개선제(insulin sensitizer)의 병합요법은 장기간 혈당조절뿐 아니라 베타세포 기능을 향상시킬 수 있어 제2형 당뇨병환자에서 초기 치료로 고려해 볼 수 있다<sup>4,5)</sup>. 이에 본 연구는 혈당 조절이 되지 않는 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 24주간 인슐린감수성개선제인 로지글리타존과 메트포르민을 병합 투여하여 혈당 조절의 반응과 안정성을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

본 연구는 우리나라 3군데 대학병원 내분비내과에 내원한 18세부터 70세 사이의, 당화혈색소 > 11%, 혹은 공복혈당 > 15 mmol/L (270 mg)인 제2형 당뇨병환자 12명으로 하였다. 대상 환자는 식이요법과 운동만으로 혈당을 조절했거나, 과거 약물 치료를 받았었던 경우는 최근 15일 이상 경구혈당강하제를 복용한 적이 없고, 최근 12주간 인슐린을 투여한 적이 없었다. 빈혈이 있거나(남성의 경우 헤모글로빈 농도 11.0 g/dL 미만, 여성의 경우 10.0 g/dL 미만), 임상적으로 유의한 신장 혹은 간장 질환이 있는 경우(남성의 경우 혈청 크레아티닌 1.5 mg/dL 이상, 여성의 경우 1.4 mg/dL 이상, 간 효소치가 정상 범

위 상한의 2.5배 초과), 협심증 혹은 심부전이 있는 경우, 고혈압 치료를 받고 있으나 수축기 혈압 > 170 mmHg 혹은 확장기 혈압 > 100 mmHg인 경우는 제외하였다.

### 2. 연구 방법

본 연구는 혈당 조절이 되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 고정 용량의 로지글리타존/메트포르민 복합 투여의 안정성과 유효성을 평가하기 위한 공개시험이다. 대상 환자에게 2주간의 선별 기간을 거쳐 24주간 고정 용량의 로지글리타존/메트포르민 복합 제제를 투여하였다. 0주에 로지글리타존/메트포르민 4 mg/1,000 mg 초기 용량으로 시작하여 내약성 문제가 발생하지 않는다면 4주에 6 mg/1,500 mg으로, 8주에 최대 용량인 8 mg/2,000 mg으로 증량하였고 24주까지 용량을 유지하였다. 연구 기간 중 4주 이상 로지글리타존/메트포르민 8 mg/2,000 mg을 복용하였으나 공복혈당 240 mg/dL인 경우는 치료효과 부족으로 중도 탈락된다.

### 3. 평가

본 연구의 1차 평가 목표로 약제 치료 24주 후 기준 시점으로부터 HbA1c의 변화를 비교하고자 하였다. 2차 평가 목표로 약제 치료 24주 후 기준 시점과 비교하여 공복혈당혈당(fasting plasma glucose)의 변화, HbA1c 반응자 비율(기준 시점과 비교하여 0.7% 이상 감소하였거나 HbA1c가 7% 미만인 경우), 공복혈당혈당 반응자 비율(기준 시점과 비교하여 1.7 mmol/L (30 mg/dL) 이상 감소하였거나, 공복혈당혈당 < 7 mmol/L (126 mg/dL) 미만인 경우), 공복 C-peptide의 변화, HOMA-IR (Homeostasis model assessment insulin resistance), HOMA-β (HOMA -beta cell function), 지질의 변화 등을 평가하고자 하였다. HOMA-IR 및 HOMA-β는 다음의 공식을 이용하였다;  $HOMA-IR = \text{fasting insulin (uU/mL)} \times \text{fasting glucose (mmol/L)} / 22.5$ ,  $HOMA-\beta = 20 \times \text{fasting insulin (uIU/mL)} / \text{fasting glucose (mmol/L)} - 3.5$ . 혈액 검사는 중앙 실험실 (Quest Diagnostics UK Ltd., Heston, United Kingdom)에서 시행했으며, HbA1c는 high-performance liquid chromatography (Bio-Rad Variant, Bio-Rad Laboratories Ltd., United Kingdom)로, 공복혈당혈당은 hexokinase method (Olympus AU 640/2700/5400, Olympus UK Ltd., United Kingdom)로, 혈청 총 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤은 cholesterol esterase assays (Olympus AU 640/2700/ 5400)로, 유리지방산은 enzymatic colorimetric assay (Wako reagent kit, Wako Chemicals GmbH,

Germany)로, 중성지방은 glycerol 소거법으로 측정하였다. 저밀도지단백 콜레스테롤은 중성지방이 400 mg/dL 미만인 경우에 한하여 Friedewald 공식으로 계산하였다.

#### 4. 통계분석

모든 변수 값은 평균  $\pm$  표준편차로 표기하였고 통계처리는 SPSS 11.0 statistical program (SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였다. 약제 투여 후의 검사 수치는 paired t-test를 이용하여 기준 시점과 비교하였고, *P* value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상자의 임상적 특성

24주 동안 약물 복용을 마친 환자는 총 12명(남성 6명, 여성 6명)이었다. 대상자의 연령은  $48.9 \pm 10.6$ 세, 체질량지수는  $25.0 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup>, 당뇨병 유병기간은  $4.1 \pm 4.5$ 년, 당화혈색소는  $12.0 \pm 1.0\%$ , 공복혈장혈당은  $16.3 \pm 3.1$  mmol/L이었다(Table 1).

### 2. 체중과 혈당 변화

대상자들의 체중은 약제 치료 전과 비교하여 약제 치료 4주부터 증가하여 24주까지 증가하였다. 약제 치료 24주 후의 허리둘레는 기저치와 변화 없었다. 당화혈색소는 약제 치료 4주부터 감소하여 24주에는 기저치에 비해  $-4.45 \pm 1.95\%$  감소하였다. HOMA-IR은 약제 치료하면서 감소하였고, HOMA- $\beta$ 는 증가하였다(Table 2).

### 3. 지질의 변화

총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤은 약제 치료하면서 약제 치료 전과 비교하여 변화가 없었고, 유리지방산은 약제 치료 16주까지 기저치에 비해 감소하였다(Table 3).

### 4. HbA1c 및 공복혈장혈당 반응

약제 투여 24주 후 HbA1c가 6.5% 이하로 된 대상자는 3명(33.7%), 7% 미만은 5명(41.7%), 8% 미만은 9명(75%)이었고, 11명에서(91.7%)에서 기저치에 비해 0.7% 이상 감소하였다.

**Table 1.** Baseline characteristics of subjects

N (male/female)	12 (6/6)
Age (years)	$48.9 \pm 10.6$
Duration of diabetes (years)	$4.1 \pm 4.5$
Body weight (kg)	$65.9 \pm 9.5$
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	$25.0 \pm 3.5$
Waist circumference (cm)	$85.8 \pm 9.6$
Systolic blood pressure (mmHg)	$114.9 \pm 10.9$
Diastolic blood pressure (mmHg)	$73.7 \pm 9.1$
HbA1c (%)	$12.0 \pm 1.0$
Fasting plasma glucose (mmol/L)	$16.3 \pm 3.1$
Free fatty acid (mmol/L)	$0.7 \pm 0.4$
C-peptide (nmol/L)	$0.6 \pm 0.3$

Data are expressed as means  $\pm$  S.D.

**Table 2.** The changes of body weight and glycemic control

	Week 0	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24	Difference
WC (cm)	$85.8 \pm 9.58$				$86.0 \pm 10.5$	$0.02 \pm 4.80$
BW (kg)	$65.9 \pm 9.48$	$66.8 \pm 9.69^*$	$67.3 \pm 10.4^*$	$68.0 \pm 10.9^*$	$69.0 \pm 12.4^*$	$3.03 \pm 5.13$
HbA1c (%)	$12.0 \pm 1.0$	$10.9 \pm 1.09^*$	$9.19 \pm 1.41^*$	$7.59 \pm 1.27^*$	$7.54 \pm 1.45^*$	$-4.45 \pm 1.95$
FPG (mmol/L)	$16.3 \pm 3.11$	$10.5 \pm 3.56^*$	$8.55 \pm 2.75^*$	$8.42 \pm 3.34^*$	$7.96 \pm 2.38^*$	$-8.29 \pm 2.55$
C-pep (nmol/L)	$0.57 \pm 0.25$	$0.55 \pm 0.28$	$0.52 \pm 0.28$	$0.56 \pm 0.19$	$0.53 \pm 0.22$	$-0.04 \pm 0.20$
HOMA-IR	$2.61 \pm 1.71$	$1.51 \pm 0.73^*$	$1.35 \pm 0.59^*$	$1.45 \pm 0.54^*$	$1.34 \pm 0.53^*$	$-1.27 \pm 1.55$
HOMA- $\beta$ (%)	$15.7 \pm 6.17$	$36.4 \pm 24.2^*$	$47.6 \pm 26.3$	$62.9 \pm 53.1^*$	$54.8 \pm 32.2^*$	$39.1 \pm 28.9$

Data are expressed as means  $\pm$  S.D. BW, body weight; C-pep, c-peptide; FPG, fasting plasma glucose; WC, waist circumference.

**Table 3.** The changes of lipid profile

	Week 0	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24	Difference
TC (mmol/L)	5.21 ± 1.41	4.63 ± 0.90	4.81 ± 0.77	5.15 ± 0.93	5.11 ± 0.95	-0.11 ± 0.76
TG (mmol/L)	1.59 ± 1.17	2.10 ± 2.37	1.37 ± 0.65	1.55 ± 0.65	1.58 ± 0.81	-0.01 ± 0.65
HDL-C (mmol/L)	1.31 ± 0.34	1.25 ± 0.30	1.34 ± 0.37	1.19 ± 0.26	1.26 ± 0.28	-0.05 ± 0.36
LDL-C (mmol/L)	3.18 ± 1.28	2.60 ± 0.77	2.85 ± 0.70	3.22 ± 0.90	3.13 ± 0.87	-0.05 ± 0.68
FFA (nmol/L)	0.71 ± 0.39	0.44 ± 0.18*	0.44 ± 0.33*	0.49 ± 0.23*	0.49 ± 0.28	-0.22 ± 0.35

Data are expressed as means ± S.D. FFA, free fatty acid; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglyceride. \*  $P < 0.05$  vs baseline.

**Table 4.** HbA1c and fasting plasma glucose responder at week 24

		N = 12
HbA1c responder		
HbA1c ≤ 6.5%		3 (33.3%)
HbA1c < 7%		5 (41.7%)
HbA1c < 8%		9 (75.0%)
HbA1c reduction ≥ 0.7%		11 (91.7%)
Responder		11 (91.7%)
(HbA1c reduction ≥ 0.7% or HbA1c < 7% at week 24)		
FPG responder		
FPG ≤ 6.1 mmol/L		1 (8.33%)
FPG < 7 mmol/L		5 (41.7%)
FPG reduction ≥ 1.7 mmol/L		12 (100%)
Responder		12 (100%)
(FPG reduction ≥ 1.7 mmol/L or FPG < 7 mmol/L at week 24)		

FPG, fasting plasma glucose.

약제 투여 24주 후에 공복혈당혈당이 6.1 mmol/L 이하로 된 대상자는 1명(8.33%), 7 mmol/L 미만은 5명(41.7%)이었고, 12명 모두에서 기저치에 비해 1.7 mmol/L 이상 감소하였다 (Table 4).

## 고 찰

우리나라 제2형 당뇨병환자는 서구인 제2형 당뇨병환자와 다르게 비비만형이 많고 췌장 내 베타세포 양이 감소해 있어 인슐린저항성 보다는 인슐린 결핍이 제2형 당뇨병 발생의 중요한 병리 기전으로 생각되고 있다<sup>6,7)</sup>. 최근에는 우리나라에서도 비만한 제2형 당뇨병환자가 증가하고 있고 환자에 따라 인슐린 분비 장애보다 인슐린저항성이 제2형 당뇨병 발생에 있어 주요 원인이 된다<sup>8)</sup>.

인슐린저항성은 제2형 당뇨병의 주요 병인뿐만 아니라 지질대사 이상, 고혈압, 염증 반응, 내피 기능 이상 등을 유발하여 심혈관질환의 위험성을 증가시킨다<sup>9,10)</sup>. 따라서 제2형 당뇨병에서 인슐린저항성의 개선은 혈당조절뿐만 아니라 심혈관질환의 위험성을 감소시킬 수 있다. 인슐린저항성을

개선시킬 수 있는 경구혈당강하제는 메트포르민과 티아졸리딘디온(thiazolidinediones)로, 메트포르민은 주로 간에서 포도당 생성을 감소시키고 티아졸리딘디온은 지방과 근육에서 인슐린저항성을 감소시키고 베타세포 기능을 보존하는 효과가 있어 두 약제를 병합하게 되면 서로 작용기전이 달라 상호 보완적으로 추가적인 상승효과를 기대할 수 있으며 저혈당이 거의 초래되지 않는다는 것이 큰 장점이 된다<sup>11)</sup>. 현재 미국 당뇨병학회에서 제시하는 제2형 당뇨병 치료 지침에서 당뇨병이 진단되면 처음 치료로써 생활습관 교정과 함께 메트포르민을 투여한다. 이후 목표 혈당 수치에 도달하지 못하면 기저 인슐린을 추가, 또는 설폰요소제 추가, 또는 글리타존 계 약물을 추가한다<sup>12)</sup>. 혈당 조절에 가장 효과적인 방법은 기저 인슐린을 추가하는 것이지만 설폰요소제를 추가하는 경우는 치료비용이 가장 적게 들며, 글리타존 계의 약물을 추가하면 저혈당의 위험성이 없다는 장점이 있다.

본 연구에서는 연령  $48.9 \pm 10.6$ 세, 당화혈색소  $12.0 \pm 1.0\%$ , 공복 혈장 혈당  $16.3 \pm 3.1$  mmol/L인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 인슐린감수성개선제만 투여하여 혈당조절

반응을 살펴보았다. 본 연구 대상자에게 우리나라 제2형 당뇨병환자 치료 권고안에서 제시하는 것처럼 당화혈색소가 10.5% 이상이거나 심한 고혈당 증상을 동반한 경우 신속한 혈당 조절을 위해서 처음부터 인슐린 치료를 고려하는 것이 원칙일 수 있지만, 우리나라에서 이런 경우 인슐린감수성개선제만 투여하였을 경우 혈당이 조절되는지를 살펴본 연구가 없어 본 연구를 시행하게 되었다.

로지글리타존/메트포르민 복합 제제를 사용하여 치료 24 주 후 12명의 대상자 중 11명에서 당화혈색소가 0.7% 이상 감소했거나 당화혈색소가 7% 미만으로 되었으며, 9명에서는 당화혈색소가 8% 미만으로 되었다. 서양인을 대상으로 로지글리타존/메트포르민 복합 제제를 사용하였던 연구에서 당화혈색소가 기저치보다 0.9~1.2% 감소하였던 연구에 비해<sup>4,5)</sup>, 본 연구에서는 당화혈색소가 4.45% 감소하였다. 본 연구의 대상자가 적어 일반화 할 수는 없지만, 우리나라에서도 인슐린 결핍보다 인슐린저항성이 주요 병태생리인 제2형 당뇨병환자들이 있음을 알 수 있고, 효과적인 인슐린감수성개선제를 사용하기 위해 앞으로 많은 대상자로 한 연구가 필요하겠다. 당화혈색소는 약제 치료 4주 후부터 의미 있게 감소하였는데, 티아졸리딘디온 약제의 혈당 강하효과는 대개 점진적이고 최대 효과는 투여 약 3개월 후에 이루어지기 때문에 초기 혈당 강하효과는 주로 생활습관 개선과 메트포르민의 효과에 의했다고 생각해 볼 수 있다<sup>13)</sup>. 약제 치료 4주째부터 HOMA-IR은 감소하였고, HOMA-β는 증가하여 혈당 강하 효과는 인슐린저항성 개선과 더불어 베타세포 기능 향상 때문으로 생각된다. 티아졸리딘디온은 초기 혈당 강하가 빨리 나타나지는 않지만 장기간 사용하였을 경우 혈당 유지 효과는 설폰요소제나 메트포르민보다 우세하다<sup>14)</sup>. 따라서 점진적으로 베타세포의 기능이 감소하는 제2형 당뇨병환자에서 메트포르민과 티아졸리딘디온의 병합요법은 오랜 기간 동안 혈당 조절에 유리할 수 있다. 본 연구에서 대상자 모두 공복혈당이 기저치에 비해 1.7 mmol/L 이상 감소했거나 7 mmol/L 미만으로 감소하여 치료 효과 부족으로 중도 탈락된 경우는 없었다. 따라서 고혈당 상태인 우리나라 제2형 당뇨병환자에서 인슐린 분비촉진제나 인슐린 사용 없이 인슐린감수성개선제만을 사용해서도 혈당이 의미 있게 감소하여 우리나라 제2형 당뇨병환자의 병인에 인슐린저항성이 크게 작용한다는 것을 알 수 있다. 하지만 본 연구 대상자가 12명으로 매우 적어 우리나라 전체 제2형 당뇨병환자에게로 일반화하기는 어려우나, 환자 개개인별로 인슐린분비능과 인슐린저항성을 고려하여 인슐린감수성개선제를 사용하게 되면 혈당 조절하는 데 있어 큰 역할을 할

것으로 생각된다. 본 연구 대상자의 체중은 약제 치료 후 약 3 kg 가량 증가하였다. 메트포르민은 체중 증가를 유발하지 않고, 티아졸리딘디온 약제는 체액 저류와 피하지방의 축적으로 인해 대개 2~4 kg의 체중 증가를 유발하며 투여 6개월 후부터 안정된다고 알려져 있다<sup>13)</sup>. 본 연구 대상자에서 체중은 증가했지만 허리둘레의 변화는 보이지 않아, 체중 증가는 티아졸리딘디온의 영향도 일부 있겠지만 고혈당 환자에서 혈당이 감소하면서 소변으로 포도당 배출이 감소와 더불어 전신적인 인슐린-매개 이화 효과로 생각된다.

본 연구에서 지질에 대한 영향은 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤은 변화가 없었고 유리지방산만이 의미 있게 감소하였다. 티아졸리딘디온은 유리지방산을 낮추는 효과가 있어 베타세포에 대한 지방 독성을 감소시켜 혈당을 낮추게 한다<sup>15)</sup>. 로지글리타존은 저밀도지단백 콜레스테롤을 5~10% 증가시키는 것으로 알려져 있지만 본 연구에서는 메트포르민의 영향 때문인지 확실하지 않지만 저밀도지단백 콜레스테롤은 증가하지 않아 로지글리타존과 메트포르민의 병합요법은 지질에 나쁜 영향을 미친다고 할 수 없겠다.

최근 발표된 메타분석에서 로지글리타존은 심근 경색의 위험도를 약 40% 증가시키고, 통계적으로 유의하지 않지만 심혈관질환으로 인한 사망을 증가시킨다는 보고가 있는 반면에, 심혈관질환으로 인한 사망의 증가는 없다는 보고도 있어 로지글리타존이 심혈관계 질환에 미치는 영향은 아직까지 확실하지 않다<sup>16,17)</sup>. 본 연구에서는 로지글리타존/메트포르민 병합요법이 혈당은 의미 있게 감소시켰지만, 심혈관계 위험 인자 및 심혈관 기능은 평가하지 않아 추후 우리나라 당뇨병환자를 대상으로 이에 대한 연구가 필요하다.

약제의 부작용으로 일부 환자에서 소화불량과 같은 위장 장애를 호소하였지만 약제를 중단하거나 감량할 정도는 아니었고 약제 순응도도 좋았었다.

본 연구의 제한점은 연구 대상이 12명으로 매우 적어 우리나라 제2형 당뇨병환자를 대변하지 못한다는 점, 대조군이 없었던 점, 대상자의 체질량지수가  $25.0 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$ 로 고혈당으로 인한 체중 감소를 고려할 때 인슐린 분비장애보다 비만으로 인한 인슐린저항성이 더 우세하였을 것이라는 점, 대상자의 심혈관질환 위험 인자와 더불어 심혈관 기능을 평가하지 못하였다는 점, 그리고 6개월이라는 다소 짧은 연구기간 등이 되겠다.

결론적으로 심한 고혈당 상태인 우리나라 제2형 당뇨병환자에서 로지글리타존과 메트포르민 병합 요법은 혈당 조절에 효과적이었고 인슐린 치료를 거부하는 환자에서 경구

혈당강하제로 치료할 때 사용할 수 있는 병합요법으로 고려해 볼 수 있겠다.

## 요 약

**연구배경:** 최근에는 우리나라에서도 비만한 제2형 당뇨병환자가 증가하고 있고 환자에 따라 인슐린 분비 장애보다 인슐린저항성이 제2형 당뇨병 발생에 있어 중요한 병리 기전이 되고 있다. 본 연구의 목적은 혈당 조절이 되지 않는 우리나라 제2형 당뇨병환자를 대상으로 고정 용량의 로지글리타존/메트포르민 복합 제제를 투여하여 혈당 강하 유효성과 약제의 안정성을 평가하고자 하였다.

**방법:** 본 연구는 당화혈색소 > 11%, 혹은 공복혈당 > 15 mmol/L (270 mg/dL)인 제2형 당뇨병환자 12명 (남성 6명, 여성 6명)으로 하였다. 대상 환자에게 2주간의 선별 기간을 거쳐 24주간 고정 용량의 로지글리타존/메트포르민 복합 제제를 투여하였다. 0주에 로지글리타존/메트포르민 4 mg/1,000 mg 초기 용량으로 시작하여 내약성 문제가 발생하지 않는다면 4주에 6 mg/1,500 mg으로, 8주에 최대 용량인 8 mg/2,000 mg으로 증량하였고 24주까지 용량을 유지하였다. 본 연구의 1차 평가 목표로 약제 치료 24주 후 기준 시점으로부터 당화혈색소의 변화를 비교하고자 하였다.

**결과:** 대상자의 연령은  $48.9 \pm 10.6$ 세, 체질량지수는  $25.0 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup>, 당화혈색소는  $12.0 \pm 1.0\%$ , 공복혈장혈당은  $16.3 \pm 3.1$  mmol/L이었다. 약제 치료 24주 후 당화혈색소는  $7.54 \pm 1.45\%$ 로, 공복혈장혈당은  $7.96 \pm 2.38$  mmol/L로 감소하였다. 24주 후 당화혈색소가 기저치보다 0.7% 이상 감소하거나 7% 미만으로 된 대상자는 12명 중 11명이었다 (91.7%). 24주 후 대상자 중 5명에서 (41%) 당화혈색소가 7% 미만으로 되었고, 9명에서 (75%) 8% 미만으로 되었다. 6.5% 이하로 된 대상자는 3명 (33.7%), 7% 미만은 5명 (41.7%), 8% 미만은 9명 (75%)이었다.

**결론:** 로지글리타존과 메트포르민 복합 제제는 혈당 조절이 되지 않는 우리나라 제2형 당뇨병환자에서 혈당 조절에 효과적이었다.

## 참 고 문 헌

1. 조남한. 우리나라 당뇨병의 유병률과 관리상태. 대한내과학회지 68:1-3, 2005
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or

insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-53, 1998

3. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 281:2005-12, 1999
4. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A: Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 283:1695-702, 2000
5. Jones TA, Sautter M, Van Gaal LF, Jones NP: Addition of rosiglitazone to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 5:163-70, 2003
6. Park JY, Lee KU, Kim CH, Kim HK, Hong SK, Park KS, Lee HK, Min HK: Past and current obesity in Koreans with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 35:49-56, 1997
7. Yoon KH, Ko SH, Cho JH, Lee JM, Ahn YB, Song KH, Yoo SJ, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK, Kim HS, Lee IK, Bonner-Weir S: Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2300-8, 2003
8. Kim DJ, Song KE, Park JW, Cho HK, Lee KW, Huh KB: Clinical characteristics of Korean type 2 diabetic patients in 2005. *Diabetes Res Clin Pract* 77S:S252-7, 2007
9. Ginsberg HN: Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 106:453-8, 2000
10. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR: Diabetes and cardiovascular disease. *Circulation* 100:1134-46, 1999
11. Bailly CJ: Treating insulin resistance in type 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones. *Diabetes Obes Metab* 7:675-91, 2005
12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Management of

- hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 29:1963-72, 2006*
13. Diamant M, Heine R: *Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence. Drugs 63:1373-405, 2003*
  14. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group: *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 355:2427-43, 2006*
  15. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Matsuda M, Cusi K, Mahankali A, Mahankali S, Mandarino LJ, DeFronzo RA: *Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in Type II diabetic patients. Diabetologia 44:2210-9, 2001*
  16. Nissen SE, Wolski K: *Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 356:2457-71, 2007*
  17. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ: *Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes-an interim analysis. N Engl J Med 357:28-38, 2007*