

한국인 제2형 당뇨병환자에서 하루 1회 인슐린 글라진과 글리메피리드 병용 효과 연구

을지외과대학교 내과학교실

박지영 · 김효정 · 구보경 · 김현진 · 박강서 · 한경아 · 민경완 · 김응진

Therapeutic Efficacy of Combined Therapy with Once Daily Insulin Glargine and Once Daily Glimepiride in Korean Type 2 Diabetic Patients

Ji Young Park, Hyo-Jeong Kim, Bo Kyung Koo, Hyun-Jin Kim, Gang Seo Pak, Kyung Ah Han, Kyung Wan Min, Eung Jin Kim

Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine

Abstract

Background: Once daily injection and 24 hour lasting glucose lowering effect of insulin glargine had recently changed a perception about the early insulin treatment of type 2 diabetic patients. This study was performed to investigate therapeutic efficacy of combined therapy with insulin glargine and glimepiride in Korean type 2 diabetic patients, who had received oral hypoglycemic agents (OHA) or conventional insulin therapy.

Methods: Total of 192 patients who needed to change the previous therapy because of uncontrolled diabetes or hypoglycemia were included and followed for about 6 months. Two groups of prior treatment modality were analyzed; OHA group (n = 54, 28.1%), conventional insulin therapy group in combination with or without OHA group (n = 138, 71.9%). The primary end point was changes in HbA1c according to baseline characteristics such as prior treatment modality, HbA1C, c-peptide, duration of diabetes mellitus, body mass index and prior used conventional insulin doses. Secondary end point was the dose conversion ratio of insulin glargine to prior used insulin in patients who had one or two insulin therapy. We also evaluated the level of the patients' satisfaction on the glucose lowering effects and the convenience for use of device.

Results: The differences of HbA1c according to prior treatment groups were -0.78 ± 1.76 % in OHA group and 0.07 ± 1.44 % in conventional insulin group with or without OHA group. The HbA1c improved better when baseline HbA1c was higher than 9%, c-peptide was higher than 0.6 ng/mL, duration of diabetes was shorter than 15 years, BMI was lower than 30 kg/m^2 and prior conventional insulin dose was less than 30 IU. However, those effects were attenuated in subjects having duration of diabetes longer than 16 years, BMI higher than 30 kg/m^2 and prior insulin dose more than 40 IU. Dose conversion ratio of the insulin glargine to prior insulin was 0.78 ± 0.30 and showed a tendency to increase in patients who have prior insulin dose more than 40 IU. The scores of the patients' subjective satisfaction on insulin glargine were all high, irrespective of the changes of HbA1c.

Conclusions: Once daily injection of insulin glargine and oral ingestion of glimepiride can be recommended

as one of starting insulin regimen for patients who are not adequately controlled by OHA alone or as once daily regimen for whom treated with one or two conventional insulin therapy. (*J Kor Diabetes Assoc* 31:391~401, 2007)

Key words: Insulin glargine, Glimepiride, Type 2 diabetes mellitus

서 론

제2형 당뇨병의 유병률은 전 세계적으로 증가 추세에 있으며, 한국의 경우 식생활의 서구화 등으로 인해 1970년 1% 미만으로 추정되던 것이 2000년에 들어서는 전체인구의 7.79%으로 증가되었고, 향후 계속 증가할 것으로 보인다¹⁾. 최근 10년간의 여러 연구들에서, 식전 및 식후혈당의 조절이 미세혈관질환과 심혈관질환 같은 당뇨병의 주요 합병증의 예방에 주요한 인자임이 밝혀졌고^{2,3)}, 제2형 당뇨병환자에서 엄격한 혈당조절의 중요성이 강하게 대두되고 있다⁴⁻⁶⁾. UKPDS의 결과에 따르면 새로이 진단된 제2형 당뇨병환자의 경우 정상 인슐린분비능의 50%가 소실된 상태이며 진단된지 6년 후에는 정상 분비능의 25%만 남게 된다⁷⁾. 또한 설폰요소제로 치료받던 환자의 53%에서 6년 후 인슐린 투여가 필요하였고 인슐린을 추가함으로써 2004년 미국 당뇨병학회에서 권고한 당화혈색소⁷⁻⁸⁾에 근접한 혈당조절 효과를 얻을 수 있었다⁹⁾. 이러한 결과들을 바탕으로 미국 당뇨병학회에서 혈당을 이상적으로 관리하고 합병증을 예방하기 위해서 제2형 당뇨병환자에서 조기 인슐린 투여를 고려해야 한다는 주장이 제기되었고 이를 뒷받침하는 여러 연구들이 보고되었다¹⁰⁻¹³⁾. 2002년 보고된 아시아 여러 국가의 당뇨병 치료 현황보고 중 10개 국내 대학병원 당뇨병 클리닉의 환자를 대상으로 조사된 1000명 환자의 자료분석 결과를 보면 평균 당화혈색소치는 8%였고, 미국 당뇨병학회에서 권고하고 있는 7% 미만에 도달한 환자들은 30%였으며 이 환자들 중 인슐린 치료를 받고 있는 환자들은 25% 정도였다¹⁾. 한국인의 경우 서구인에 비해 상대적으로 더 심한 인슐린 분비결함을 보여¹⁴⁻¹⁶⁾ 발병 후 비교적 단기간 내에 인슐린 치료가 필요할 것으로 생각되므로, 향후 이상적인 혈당조절을 위해서는 적극적인 인슐린 치료의 시기 및 치료방침에 관한 연구가 필요하다고 하겠다.

기저인슐린은 하루 총 인슐린분비량의 반 정도를 구성한다고 알려져 있으며 최근까지 기저인슐린 공급을 위해 중간형 인슐린인 Neutral protamine Hagedorn insulin (NPH)이 많이 사용되어 왔다. 그러나 NPH는 주입 후 4~6시간에 혈중농도가 최고치에 이르러 저혈당의 유발이 잦고 지속시간이 짧아 하루 1회 주입으로는 기저인슐린을 보충하기 어렵

다는 단점이 있다¹⁷⁾. 이에 비하여 최근 새롭게 개발된 인슐린 글라진 (Lantus[®], Aventis, Bridgewater, New Jersey)은 사람 인슐린의 유사체로 일중 혈중농도가 일정하고 24시간 효과가 지속되는 등 생리적인 인슐린 반응에 보다 가까운 인슐린이다. 또한 중간형 인슐린에 비해 저혈당의 빈도가 적고 체중 증가도 적은 것으로 보고되고 있다^{18,19)}. 이러한 특성으로 제 1형 당뇨병의 기저 인슐린 공급뿐만 아니라 제 2형 당뇨병환자에서도 경구 혈당강하제로 혈당 조절이 되지 않는 환자나 중간형 인슐린을 하루 1~2회 주입하면서도 저혈당과 고혈당이 반복되는 환자들에서 1일 1회 투여로 이상적인 혈당조절 효과를 보일 것으로 기대된다.

최근의 연구들을 보면 지속형 인슐린인 글라진 투여 시 혈당강하 효과와 저혈당 빈도를 중간형 인슐린인 NPH와 비교 분석한 연구뿐만 아니라²⁰⁻²⁴⁾, 글라진과 경구 혈당강하제를 효과적으로 병합함으로써 식전혈당과 식후혈당을 모두 개선시키고 궁극적으로 당화혈색소의 호전을 가져올 수 있는 치료방침에 관한 관심이 증가하고 있다²⁵⁻³²⁾. 그러나 지금까지 한국에서 인슐린 글라진이 본격적으로 처방된 것은 1년 정도에 불과하여 한국인 당뇨병환자에서의 적절한 투여방법이 고안되어 있지 않다. 본 교실에서는 기존의 경구용 혈당강하제나 인슐린 치료로 혈당조절이 잘 안되는 192명을 대상으로 1일 1회 인슐린 글라진과 1일 1회 글리메피리드 병합요법으로 치료방법을 전환하였을 때 혈당강하 효과와 환자의 만족도를 후향적으로 분석함으로써 한국인의 제2형 당뇨병환자에서 인슐린 글라진과 글리메피리드의 병용 효과를 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 단일기관, 후향적, 공개 제4상 임상연구로서, 2005년 5월부터 2006년 3월까지 을지병원 당뇨센터를 방문하여 기존의 인슐린 치료를 인슐린 글라진과 글리메피리드로 전환한 제2형 당뇨병환자 중 전환 시점 이후 3회 추가 진료를 받은 192명(남자 51명, 여자 141명)을 대상으로 하였다. 연구 대상자에는 최대용량의 경구혈당강하제나 1~2회의 인슐린 요법을 3개월 이상 변동없이 사용해왔음에도 당화혈색소가 미국 당뇨병학회의 권고 기준인 7.0%에 도달하

Table 1. Questionnaire for evaluating patients' subjective satisfaction on insulin glargine

1. 이전에 사용하던 인슐린 주사와의 비교 시 만족도
 - 1-1. 현재의 인슐린 주사에 더 만족하십니까?
 - 1-2. 현재의 주사를 사용하신 후에 혈당조절이 더 잘되고 있다고 생각하십니까?
 - 1-3. 현재의 주사를 사용하면서 저혈당이 감소했다고 생각하십니까?
 - 1-4. 현재의 인슐린 주사가 주사 맞기에 더 편리하십니까?
 - 1-5. 현재 인슐린 사용 후 일상생활의 제약이 감소했습니까?
 - 1-6. 현재 본인의 당뇨병에 대해 알고 있는 정도에 대해 만족하십니까?
 - 1-7. 다른 당뇨병환자에게 현재 사용하고 있는 인슐린 치료를 추천하시겠습니까?
 - 1-8. 현재의 주사로 계속 치료 받으시겠습니까?
2. 인슐린 글라진 오퍼셋에 대한 만족도
 - 2-1. 사용방법이 간단하니까?
 - 2-2. 사용방법이 배우기 쉽습니까?
 - 2-3. 정확한 인슐린 용량을 주사하기 쉽습니까?
 - 2-4. 주입 시 느낌이 부드럽습니까?
 - 2-5. 가격적인 부담을 느끼십니까?
 - 2-6. 고장이 잘 나지 않습니까?
 - 2-7. 주사 시 불안하지 않습니까? (잘못 투여될지 등)
 - 2-8. 디자인에 만족하십니까?

지 못하였거나 인슐린 사용 중 잦은 저혈당이 발생하여 인슐린 치료의 전환이 필요한 환자들이 포함되었다.

2. 연구 방법

정해진 연구 방문 일정은 없이 피험자의 정기적인 진료 일정에 따라 진료기록을 후향적으로 조사하였으며, 총 연구기간은 6.6 ± 1.7 개월이었다. 선행 치료방법, 당화혈색소, c-peptide 농도, 당뇨병 유병기간, 비만도를 일차적으로 분석하였고 선행 치료방법, 글라진 치료 전 당화혈색소 수치 및 c-peptide 농도, 당뇨병 유병기간, 비만도, 기존 인슐린 치료용량 등에 따라 글라진 투여 전후 당화혈색소 변화(Δ HbA1c)를 세부 분석하였다. 선행약제 대비 인슐린 글라진 용량 전환비 및 약제의 시작 용량과 최종 용량을 분석하였고 인슐린 글라진 사용 후 환자의 주관적인 만족도를 연구기간이 종료된 후 설문문을 통해 평가하였다.

1) 신체 계측

제2형 당뇨병으로 진단받은 환자들을 대상으로 신장과 체중을 측정한 후 체질량지수는 $\text{체중(kg)} / [\text{신장(m)}]^2$ 으로 계산하였다. 허리둘레는 마지막 늑골 하단과 배꼽 상방의 가장 짧은 둘레를 측정하였다.

2) 혈액 검사

당화혈색소는 high performance liquid chromatography법으로 측정하였고 (Tosch G7, Japan), 혈청 c-peptide 농도는 Chemiluminescence immunoassay (CLIA)법으로 측정하였

다(DPC, immulite 2000).

3) 대상의 특징에 따른 세부 분석

선행치료 방법에 따른 Δ HbA1c는 경구 혈당강하제 치료군과 전통적인 인슐린 치료군으로 분석하였고 인슐린 치료군은 다시 인슐린 단독요법군과 인슐린과 경구 혈당강하제의 병합요법군으로 나누어 분석하였다. 기저 당화혈색소에 따른 글라진 투여 전후 Δ HbA1c는 8% 미만, 8% 이상~9% 미만, 9% 이상~10% 미만, 10% 이상으로 나누어 분석하였고 기저 c-peptide에 따른 글라진 투여 전후 Δ HbA1c는 0.6 ng/mL 이상~1ng/mL 이하, 1.1 ng/mL 이상~2 ng/mL 이하, 2.1 ng/mL 이상인 세 군으로 나누어 분석하였다³³⁻³⁵⁾. 유병기간에 따른 글라진 투여 전후 Δ HbA1c는 유병기간이 5년 이하인 군, 6년 이상~10년 이하인 군, 11년 이상~15년 이하인 군, 16년 이상인 군으로 나누어 분석하였고 비만도에 따른 글라진 투여 전후 Δ HbA1c는 아시아 태평양 권고안에 근거하여³⁶⁾, 18.5 kg/m² 이상~23.0 kg/m² 미만 (정상군), 23 kg/m² 이상~25 kg/m² 미만(과체중군), 25 kg/m² 이상~30 kg/m² 미만(비만군), 30 kg/m² 이상(고도 비만군)으로 나누어 분석하였다. 선행 인슐린 용량에 따른 Δ HbA1c는 20 IU 미만인 군, 20 IU 이상~30 IU 미만인 군, 30 IU 이상~40 IU 미만인 군, 40 IU 이상인 군으로 나누어 분석하였다.

4) 선행치료에서 치료 전환 시 글라진과 글리메피리드의 용량 분석

선행치료에서 글라진과 글리메피리드로 치료 전환 시 글

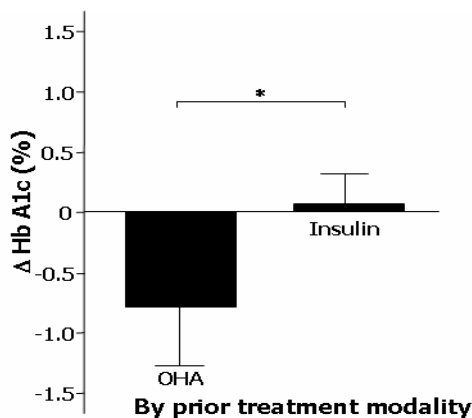


Fig. 1. The changes of HbA1c (Δ HbA1c, %) according to the prior treatment modalities. * $P < 0.05$.

라진의 초기 용량은 경구혈당강하제를 사용하던 군의 경우 0.2~0.3 IU/kg, 인슐린을 사용하던 군의 경우 기존 1일 용량에서 30%를 감량하여 시작하였고, 글리메피리드의 초기 용량은 란투스와 글리메피리드를 병행한 다른 논문들에서와 같이, 최대 사용용량의 1/2인 4 mg으로 시작함을 원칙으로 하였으나 임상가가 혈당조절 상태 등을 고려하여 최종적으로 결정하였다. 선행 인슐린 용량에 따른 선행약제 대비 인슐린 글라진 용량 전환비를 계산하였고 선행치료 방법에 따라 경구 혈당강하제군과 인슐린군에서 각각 글라진과 글리메피리드의 시작 용량 및 최종 용량을 분석하였다.

5) 설문 시행

인슐린 글라진 사용 후 환자의 글라진에 대한 주관적인 만족도, 혈당조절에 대한 만족도, 저혈당 빈도 감소에 대한 만족도를 8가지 항목으로 설문을 시행하였고, 사용방법의 간편성, 가격대의 적절성, 디자인의 주관적 만족도 등에 대해 역시 8가지 항목으로 설문을 시행하였다(Table 1). 0~6 까지 visual analog scale (VAS) score을 이용하여 평가하였고 0~3.5점을 불만족, 3.5~4.5점을 보통 정도의 만족, 4.5~6 점을 만족도가 높은 것으로 평가하였다. 선행 치료방법 및 선행 치료회수에 따른 환자의 만족도를 평가하였고, 치료 전후 HbA1c가 0.5% 이상 호전된 군(Δ HbA1C $< -0.5\%$)을 치료 반응군으로 분류한 후 환자의 만족도와 연관성을 분석하였다.

6) 통계학적 분석방법

통계분석은 SPSS program (version 12.0, Chicago)을 이용하였고, 연속변수는 평균 \pm 표준편차로 나타내었다. 1차 평가변수는 글라진 투여 전후 당화혈색소 변화였고, 선행 치료방법, 글라진 치료 전 당화혈색소 및 c-peptide, 당뇨병 유병기간, 비만도, 선행 인슐린 용량 등에 따라 ANOVA로 세부 분석하였다. 2차 평가변수인 선행 인슐린 용량과 인슐

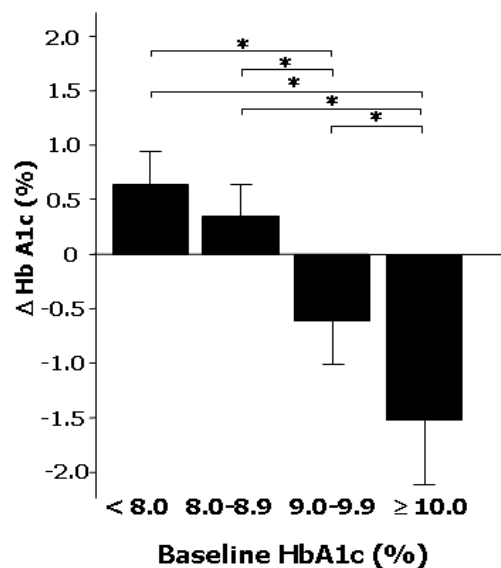


Fig. 2. The changes of HbA1c (Δ HbA1c, %) according to the baseline HbA1c levels. * $P < 0.05$.

린 글라진 용량의 상관성은 Pearson's correlation test로 분석하였고 선행 인슐린 용량에 따른 선행약제 대비 글라진 용량 전환비는 ANOVA로 비교 분석하였다. 환자의 주관적인 만족도와 선행 치료방법, 선행 치료회수, 혈당조절 정도와의 연관성은 교차분석을 통해 분석하였다. 통계결과의 유의수준은 P 값을 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상자의 임상 특징

제2형 당뇨병환자 192명(남자 51명, 여자 141명)의 평균 연령은 61.1 ± 10.3 세, 평균 당화혈색소는 8.9 ± 1.6 %, 평균 c-peptide는 1.6 ± 0.9 ng/mL, 평균 당뇨병 유병기간은 14.1 ± 7.1 년이었고, 평균 체질량지수는 25.0 ± 3.2 kg/m²였다. 선행 인슐린 투여환자의 평균 용량은 30.9 ± 12.1 IU이었다. 기존에 경구혈당강하제로 치료한 군은 28.1% (54명)이었고 인슐린으로 치료한 군은 71.9% (138명)이었다. 기존에 경구혈당강하제로 치료한 군에서 사용된 약제는 인슐린 분비촉진제(68.5%), 메트포르민제제(29.6%), 알파글루코시다제 억제제(24.1%), 티아졸리디네돈제제(14.8%), 설펜요소제와 메트포르민제제의 복합제제(7.4%) 순이었고 이 중 단일제제를 사용한 환자의 비율이 34.0%, 2제 요법을 사용한 환자의 비율이 57.4%, 3제 요법을 사용한 환자의 비율이 8.5%였다. 인슐린 치료를 한 환자 중 인슐린 단독요법을 받았던 환자는 44.8% (86명)이었고 인슐린과 경구약의 병합치료를 받았던 환자는 27.1% (52명)이었다. 병합치료를 받았던 환자에서 사용된 경구혈당강하제는 메트포르민제제(67.3%), 알파글루코시다제 억제제(32.7%), 인슐린 분비촉진

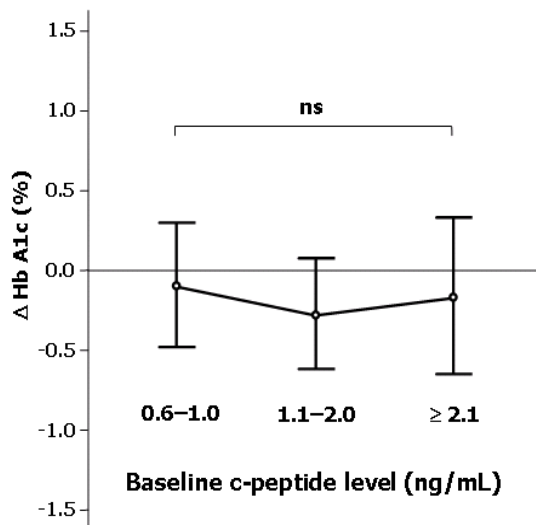


Fig. 3. The changes of HbA1c (Δ HbA1c, %) according to the baseline c-peptide levels. ns = non significant.

제(3.8%) 순이었으며, 이 중 단일제제를 사용한 환자의 비율이 96.2%, 2제 요법을 사용한 환자의 비율이 3.8%였다.

2. 글라진 치료 전후 당화혈색소의 변화

1) 선행치료방법에 따른 글라진 투여 전후 당화혈색소 변화

선행 치료방법에 따른 Δ HbA1c는 경구 혈당강하제를 사용했던 군($n = 54$)에서 $-0.78 \pm 1.76\%$ 이었고, 경구 혈당강하제와 기존 인슐린의 병합요법을 시행했던 군($n = 138$)에서는 $0.07 \pm 1.44\%$ 로 경구 혈당강하제를 사용했던 군에서 기존 치료에 비해 유의한 치료효과를 보였고(Fig. 1), 인슐린 사용군 중 인슐린 단독요법군($n = 86$)은 $-0.02 \pm 1.51\%$, 인슐린과 경구약의 병합요법군($n = 52$)은 $0.21 \pm 1.31\%$ 로 인슐린 글라진 투여 전후 기존 치료와 유사한 치료효과를 보였다. 경구혈당강하제 투여군과 인슐린 투여군의 연령, 성별, HbA1c 및 c-peptide 농도, 당뇨병 유병기간, 체질량지수의 평균값을 비교하였을 때 경구혈당강하제 투여군이 인슐린 투여군에 비해 c-peptide 수치가 유의하게 높았고(1.9 ± 1.0 vs. 1.5 ± 0.9 ng/mL, $P < 0.05$), 당뇨병 유병기간이 유의하게 짧았다(12.3 ± 6.8 vs. 14.8 ± 7.1 년, $P < 0.05$).

2) 당화혈색소 기저치에 따른 글라진 투여 전후 당화혈색소 변화

HbA1c 기저치에 따른 Δ HbA1c는 8% 미만인 군($n = 54$)에서 $0.64 \pm 1.11\%$, 8% 이상~9% 미만인 군($n = 59$)에서 $0.35 \pm 1.12\%$, 9% 이상~10% 미만인 군($n = 36$)에서 $-0.61 \pm 1.17\%$, 10% 이상인 군($n = 43$)에서 $-1.52 \pm 1.92\%$ 로 9% 이상인 군에서 기존 치료에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였다(Fig. 2). 네 군 간에 연령, 성별, c-peptide 기저치, 당

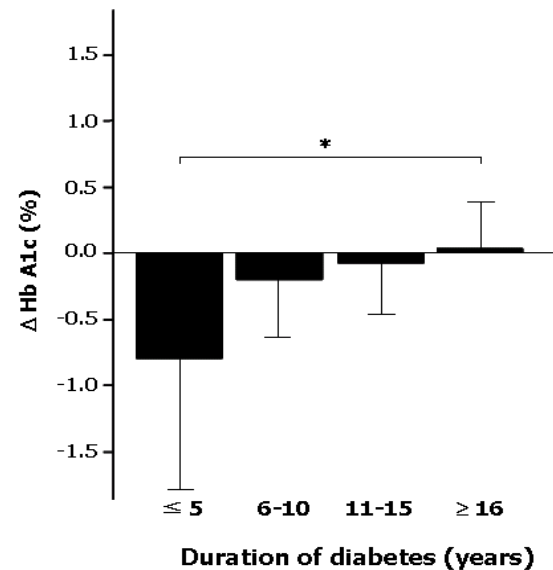


Fig. 4. The changes of HbA1c (Δ HbA1c, %) according to the duration of diabetes mellitus. * $P < 0.05$.

노병 유병기간, 체질량지수의 평균값을 비교하였을 때 유의한 차이는 없었다.

3) C-peptide 기저치에 따른 글라진 투여 전후 당화혈색소 변화

C-peptide 기저치에 따른 글라진 투여 전후 Δ HbA1c는 0.6 ng/mL 이상~1.0 ng/mL 이하인 군($n = 65$)에서 $-0.08 \pm 1.58\%$, 1.1 ng/mL 이상~2.0 ng/mL 이하인 군($n = 80$)에서 $-0.26 \pm 1.54\%$, 2.1 ng/mL 이상인 군($n = 47$)에서 $-0.15 \pm 1.67\%$ 로 0.6 ng/mL 이상에서 모두 감소하는 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 3). 세 군 간에 연령, 성별, HbA1c 기저치, 당뇨병 유병기간, 체질량지수의 평균값을 비교하였을 때, c-peptide 수치가 2.1 ng/mL 이상인 군에서 0.6 ng/mL 이상~1.0 ng/mL 이하인 군에 비해 당뇨병 유병기간이 유의하게 짧았고(12.7 ± 6.2 vs. 15.8 ± 7.3 년, $P < 0.05$), c-peptide 수치가 2.1 ng/mL 이상인 군에서 0.6 ng/mL 이상~1.0 ng/mL 이하인 군, 1.1 ng/mL 이상~2.0 ng/mL 이하인 군에 비해 체질량지수가 유의하게 높았으나(26.4 ± 3.4 vs. 24.2 ± 3.0 , 24.9 ± 2.9 kg/m², $P < 0.05$), 연령, 성별, HbA1c 기저치는 차이가 없었다.

4) 당뇨병 유병기간에 따른 글라진 투여 전후 당화혈색소 변화

전체 환자를 대상으로 하였을 때 유병기간에 따른 글라진 투여 전후 Δ HbA1c는 유병기간이 5년 이하인 군($n = 18$)에서 $-0.79 \pm 2.01\%$, 6년 이상~10년 이하인 군($n = 51$)에서 $-0.19 \pm 1.57\%$, 11년 이상~15년 이하인 군($n = 48$)에서 $-0.07 \pm 1.34\%$, 16년 이상인 군($n = 73$)에서 $0.04 \pm 1.49\%$ 로 유병기간이 5년

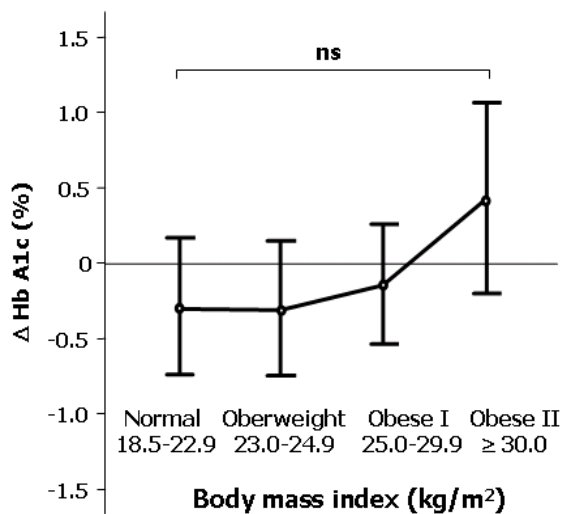


Fig. 5. The changes of HbA1c (Δ HbA1c, %) according to the body mass index. ns = non significant.

이하인 군에서 16년 이상인 군에 비해 유의하게 감소하였다 (Fig. 4). 네 군 간에 연령, 성별, HbA1c 기저치, c-peptide 수치 및 체질량지수의 평균값을 비교하였을 때, 유병기간이 5년 이하인 군에서 16년 이상인 군에 비해 연령이 유의하게 낮았으나 (55.0 ± 16.2 vs. 63.7 ± 8.0세, $P < 0.05$), 성별, HbA1c 기저치, c-peptide 수치, 체질량지수는 차이가 없었다.

5) 비만도에 따른 글라진 투여 전후 당화혈색소 변화

비만도에 따른 Δ HbA1c는 정상군(18.5~22.9 kg/m², n = 50)에서 -0.29 ± 1.60%, 과체중군(23.0~24.9 kg/m², n = 50)에서 -0.30 ± 1.58%, 비만군(25.0~29.9 kg/m², n = 70)에서 -0.14 ± 1.68%, 고도 비만군(30 kg/m² 이상, n = 15)에서 0.43 ± 1.14%로 체질량지수가 30 kg/m² 미만일 때 감소하는 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 5). 네 군 간에 연령, 성별, HbA1c 기저치, c-peptide 수치 및 당뇨병 유병기간의 평균값을 비교하였을 때, 고도 비만군에서 과체중군과 비만군에 비해 연령이 유의하게 낮고 (51.9 ± 11.5 vs. 61.7 ± 9.6, 63.7 ± 8.9세, $P < 0.05$), 정상군에 비해 c-peptide 수치가 유의하게 높았으나 (2.2 ± 1.1 vs. 1.3 ± 0.7 ng/mL, $P < 0.05$), 성별, HbA1c 기저치, 당뇨병 유병기간에는 차이가 없었다.

6) 선행 인슐린 용량에 따른 글라진 투여 전후 당화혈색소 변화

선행 인슐린 용량에 따른 Δ HbA1c는 20 IU 미만인 군(n = 37)이 -0.36 ± 1.48%, 20 IU 이상~30 IU 미만인 군(n = 36)이 -0.06 ± 1.38%, 30 IU 이상~40 IU 미만인 군(n = 32)이 0.06 ± 1.44%, 40 IU 이상인 군 (n = 32)이 0.72 ±

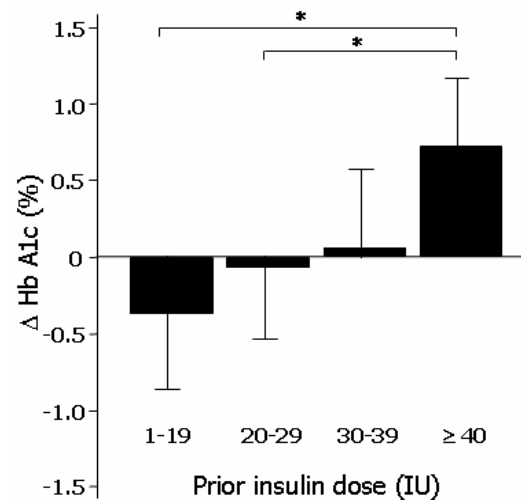


Fig. 6. The changes of HbA1c (Δ HbA1c, %) according to the prior insulin doses. * $P < 0.05$.

1.28%로 30 IU 미만인 군에서 40 IU 이상인 군과 비교하여 유의하게 감소하였다(Fig. 6). 네 군 간에 연령, 성별, HbA1c 기저치, c-peptide 수치, 당뇨병 유병기간 및 체질량지수의 평균값을 비교하였을 때, 20 IU 미만인 군이 40 IU 이상인 군에 비해 체질량지수가 유의하게 낮았으나 (24.1 ± 3.8 vs. 26.6 ± 2.7 kg/m², $P < 0.05$), 연령, 성별, HbA1c 기저치, c-peptide 수치, 당뇨병 유병기간에는 차이가 없었다.

3. 기존 치료에서 인슐린 글라진과 글리메피리드로의 전환방법

1) 선행인슐린과 글라진의 용량 전환비

기존에 인슐린 치료를 했던 군을 글라진과 글리메피리드로 전환하였을 때 글라진 용량은 선행 인슐린 용량과 정비례하였고 높은 상관관계가 있었다($r^2 = 0.53$, $P < 0.001$) (Fig 7A). 선행인슐린 대비 글라진의 용량 전환비(Lantus / prior insulin dose ratio)는 0.78 ± 0.30이었고 선행인슐린 용량에 따라 분석하였을 때 20 IU 미만인 군에 비해 20 IU 이상~30 IU 미만, 30~40 IU 미만, 40 IU 이상인 군에서 유의하게 전환비가 감소하였으나 (0.92 ± 0.35 vs. 0.75 ± 0.27, 0.65 ± 0.20, 0.73 ± 0.14, $P < 0.05$), 선행인슐린 용량이 40단위 이상인 경우에는 증가하는 경향을 보였다(Fig 7B).

2) 기존 치료에서 글라진과 글리메피리드로 전환 시 초기 및 최종용량

기존에 경구 혈당강하제를 투여하던 군에서 인슐린 글라진과 글리메피리드로 전환하였을 때 글라진과 글리메피리드의 초기용량은 13.8 ± 4.9 IU와 2.9 ± 1.7 mg이었고 최종

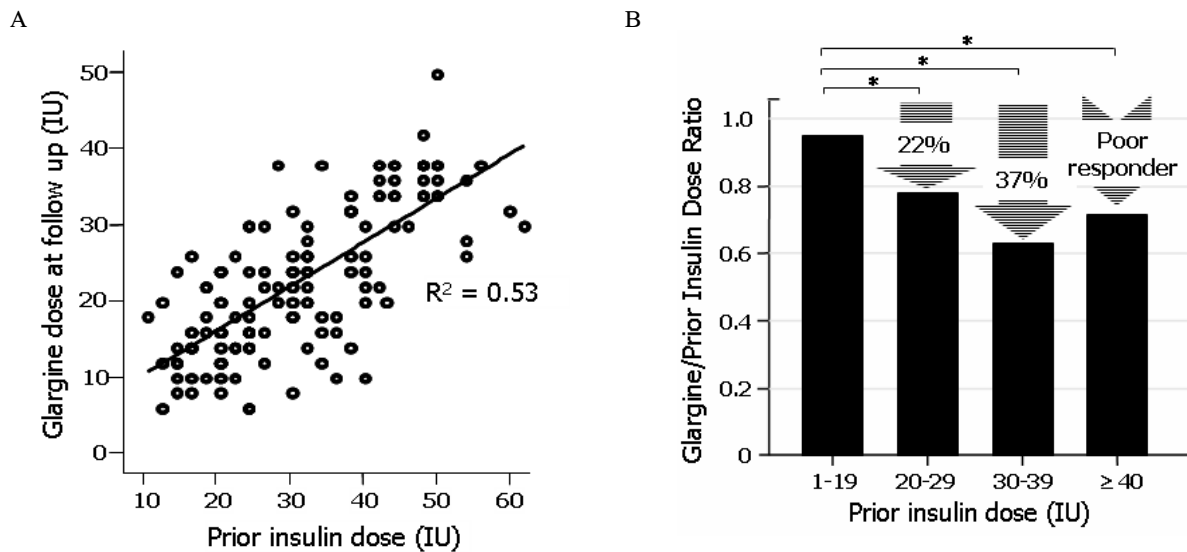


Fig. 7. A, Prior insulin doses and glargine doses at follow up were significantly correlated by Pearson's correlation coefficients. B, The glargine/prior insulin dose ratio had decreased significantly according to the prior insulin doses, but had a tendency to increase in the prior insulin dose of more than 40 IU.

용량은 20.4 ± 9.3 IU와 4.8 ± 2.5 mg이었다. 기존에 인슐린 치료를 받던 군에서 인슐린 글라진과 글리메피리드로 치료를 전환하였을 때 초기 용량은 19.6 ± 7.4 IU와 3.2 ± 1.7 mg이었고, 최종용량은 22.8 ± 9.2 IU와 4.7 ± 2.6 mg이었다. 기존에 경구 혈당강하제를 투여한 군과 인슐린을 투여한 군 모두에서 글라진과 글리메피리드 치료 전후 공복혈당은 유의하게 감소하였다(155 ± 50 mg/dL vs. 135 ± 40 mg/dL, $P < 0.05$).

4. 환자의 인슐린 글라진 사용에 대한 만족도

1) 인슐린 글라진 사용 시의 만족도

환자의 글라진에 대한 주관적인 만족도, 혈당조절에 대한 만족도, 저혈당 빈도 감소에 대한 만족도에 대해 8가지 질문 항목으로 설문을 하였을 때, 8항목 모두에서 보통 정도의 만족도를 보였고(3.5~4.5점), 기존에 경구 혈당강하제를 투여하던 군이나 인슐린만 사용했던 군보다 경구 혈당강하제와 인슐린 병합요법군에서, 선행 인슐린 투여횟수가 1회였던 군보다 2회였던 군에서 더 높은 만족도를 보였다. 그러나 당화혈색소가 호전되었던 글라진 치료 반응군보다 무반응군에서 더 높은 만족도를 보여 혈당 조절의 정도와 글라진 사용 만족도는 연관이 없는 것으로 생각되었다.

2) 인슐린 글라진의 옅티셋에 대한 만족도

환자의 글라진 옅티셋에 대한 사용방법의 간편성, 가격대의 적절성, 디자인에 대한 만족도에 대해 8가지 질문 항목으로 설문을 하였을 때, 8항목 모두에서 보통 이상의 만족도를 보였다(3.5~5.5점). 그러나 경구용 혈당강하제에서 인슐린 글라진으로 바꾼 경우에는 불편감을 호소하였고, 인슐

린 요법을 2회에서 1회로 전환한 경우 만족도가 높았던 것으로 보아, 환자가 느끼는 옅티셋에 대한 만족도 역시 1일 1회 주입하는 사용상의 편이와 저혈당 등의 부작용이 적은 점 등에 영향을 받는 것으로 보인다.

고 찰

본 연구에서는 기존 경구 혈당강하제와 인슐린 등으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 192명에서 인슐린 글라진과 글리메피리드 병합요법으로 치료방법을 전환하였을 때 혈당조절 효과와 환자의 만족도를 후향적으로 분석하여 한국인의 제2형 당뇨병환자에서 인슐린 글라진과 글리메피리드의 병용 효과를 연구하고자 시행되었다.

본 연구 결과, 기존에 경구 혈당강하제를 사용했던 군에서 기존에 인슐린을 사용했던 군에 비해 HbA1c 감소효과가 컸고, 글라진 투여 전 HbA1c 기저치가 9.0% 이상인 군에서 9.0% 미만인 군에 비해 HbA1c 감소효과가 뚜렷함을 알 수 있었다. 또한 c-peptide 기저치 0.6 ng/mL 이상, 당뇨병 유병기간 15년 이하, 체질량지수 30 kg/m^2 미만, 선행 인슐린 용량 30 IU 미만인 군에서 글라진 투여 전에 비해 HbA1c가 감소함을 알 수 있었고, 당뇨병 유병기간 16년 이상인 군에서 5년 이하인 군에 비해, 선행 인슐린 용량 40단위 이상인 군에서 30단위 미만인 군에 비해 글라진 투여 후 HbA1c가 유의하게 증가함을 알 수 있었다. 글라진에 대한 주관적인 만족도, 혈당조절에 대한 만족도 및 옅티셋에 대한 만족도를 조사한 설문에서는 모두 보통 이상의 만족도를 나타내었다. 본 연구에서 c-peptide 수치가 2.1 ng/mL 이상인 군에서 유병기간이 다른 군에 비해 짧음에도 불구하고

HbA1c 감소 효과가 뚜렷치 않았던 점, 선행 인슐린이 40 IU 이상인 군에서 글라진의 효과가 유의하게 감소한 점 등은 체질량지수의 영향도 있는 것으로 보인다. 30 kg/m² 이상의 고도 비만군에서 글라진 투여 후 HbA1c가 악화된 것도 비만한 환자의 기저인슐린 치료 시 체중에 비례하는 충분한 양의 인슐린 투여가 필요하고, 인슐린저항성을 동시에 개선하는 등 더 많은 사항을 고려해야 함을 시사해준다.

제2형 당뇨병은 초기에는 상대적으로 인슐린분비능이 보존되어 있지만 당뇨병 유병기간이 길어질수록 베타세포의 기능부전으로 인슐린 결핍이 진행된다. UKPDS 등 대규모 연구에서 정상혈당에 가까운 엄격한 혈당조절이 미세혈관합병증과 대혈관합병증의 발생과 경과를 지연시킬 수 있음을 보고하고 있다^{4,6,10-13}. 그러나 미국 당뇨병학회에서 권고하는 혈당조절의 목표인 당화혈색소 7.0%⁹를 유지하는 환자는 미국의 제2형 당뇨병환자 1,480명 중 44.6%에 그쳤고³⁴ 국내의 경우도 다르지 않을 것으로 추정되고 있다. UKPDS 자료 중 새로이 제2형 당뇨병을 진단받은 826명을 관찰한 연구에서도 설존요소제로 치료받던 환자의 53%에서 6년 후 인슐린 투여가 필요하였고 인슐린을 추가함으로써 당화혈색소 7%에 근접한 혈당조절 효과를 얻을 수 있었다고 보고하였다⁸. 이러한 결과들을 바탕으로 제2형 당뇨병환자에서 조기 인슐린 투여를 고려해야 한다는 주장이 제기되었고 이에 적극적인 인슐린 치료가 필요한 시기와 사용할 인슐린의 종류에 대한 관심이 더욱 증가하고 있다¹⁰⁻¹³. Rosenstock 등은 이미 2가지의 경구혈당강하제를 투여 중임에도 혈당조절이 되지 않는 환자에서 3제 병합요법보다는 인슐린 글라진의 추가 투여가 당화혈색소 9.0%인 환자에서 특히 유효한 혈당강하효과를 나타냄을 보고한 바 있다²⁶. 2005년 대한당뇨병학회 치료지침에서도 경구약제에서 인슐린단계로 이행 시 경구약제에 기저 인슐린으로 취침 전 중간형 인슐린인 NPH나 아침식전 혹은 취침 전 지속형 인슐린인 글라진을 투여하는 방법을 권고하고 있다.

생리적인 인슐린 반응을 대체하는 가장 이상적인 인슐린 배합은 기저인슐린과 식후혈당상승을 억제하기 위한 식후인슐린을 모두 만족시키는 것이다. 전통적으로 많이 사용해진 중간형 인슐린인 NPH는 기저인슐린 분비를 보충하기 위해 사용되어왔고, 초기의 1회 인슐린 요법뿐 아니라 다회 인슐린요법의 기저 인슐린 공급까지 많은 부분에서 기여를 해왔다. 그러나 지속시간이 짧아 생리적 인슐린 반응을 맞추기 위해 하루 2회 이상의 주사가 필요할 수 있고, 최고 혈중농도에 도달하는 시간이 길어 저혈당이 잦으며 용량 증가 시 체중 증가 및 부종이 발생되는 등 체내 생리적인 인슐린 반응을 대체하기에는 한계가 있다¹⁷. 최근 새롭게 개발된 지속형 인슐린인 글라진은 인슐린 유사체로서 뚜렷한 최고 농도가 없고 24시간 동안 일정한 혈중농도를 유지하므로, 취침 시 하루 1회 주사로 하루 1~2회 사용이 필요한 중간형

인슐린(NPH) 주사를 대체할 수 있고, 야간 저혈당과 체중 증가의 빈도를 줄이는 등 생리적인 기저 인슐린 반응에 보다 근접한 치료를 가능하게 한다²⁰⁻²⁴.

경구 약제에서 인슐린 단계로 이행 시 인슐린을 단독으로 사용하는 것보다 사용하던 경구약제와 인슐린을 병용하는 것이 혈당조절 면에서나 인슐린의 총 요구량의 감소 및 체중 증가의 부작용을 줄일 수 있다고 알려져 있다²⁵. 제2형 당뇨병환자에서 경구약제와 기저인슐린의 병합치료를 시행한 최근 연구들에서는 글라진이나 NPH에 메트포르민 또는 글리메피리드의 병합 사용을 시도하고 있다²⁶⁻³². Fritsche 등은 경구 약제로 혈당 조절 중이던 제2형 당뇨병환자 695명에서 글라진 또는 NPH를 각각 글리메피리드 3 mg와 병행 투여하였을 때, 글라진과 글리메피리드를 병합투여한 군이, NPH와 글리메피리드를 병합투여한 군보다 혈당조절에 효과적이었으며 저혈당의 빈도가 적었다고 보고하였다¹⁷. Riddle 등은 1~2제의 경구 약제로 혈당을 조절 중이던 756명의 제2형 당뇨병환자에서 글라진을 추가한 후 공복혈당 100 mg/dL 미만을 목표로 증량한 결과 대상 환자의 58.0%를 당화혈색소 7.0% 이하로 조절하였고, 33.2%가 저혈당을 한 번도 경험하지 않았다고 보고하였다²⁸. 저혈당 없이 당화혈색소 7.0% 미만으로 혈당을 조절한 환자의 비율이 글라진 군의 경우 27%로 NPH 투여군의 17%에 비해 유의하게 높았다는 보고도 있었고²⁹, 아시아 지역의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 최근 연구결과에서도 글라진과 글리메피리드를 병합 투여하여 유사한 결과를 얻었다³⁰.

본 연구에서도 최대용량의 경구 혈당강하제 사용에도 혈당조절이 잘 되지 않는 환자들에서 글라진과 글리메피리드 병합요법으로 치료를 전환할 때 뚜렷한 혈당 강하효과를 얻을 수 있었다. 또한 본 연구에서는, 기존에 1~2회 NPH 인슐린을 사용하던 환자의 치료를 1일 1회 글라진과 1일 1회 글리메피리드 병합요법으로 전환하였을 때 기존 치료에 비해 유사한 혈당 강하효과가 나타났다. 기존의 인슐린을 1~2회 투여하다가 중단하고 글라진과 글리메피리드로 치료를 전환한 연구는 현재까지 보고된 바가 없다. 그러나 NPH를 1~2회 또는 다회 투여하다가 글라진으로 치료를 전환하였을 때 같은 정도의 혈당 조절효과를 보이면서도 야간 저혈당의 빈도가 적고²², 인슐린 다회요법 중인 환자에서 기저인슐린을 란투스로 전환 시 NPH에 비해 기저인슐린의 투여비율이 증가하고 매 식전 인슐린의 투여비율은 감소하면서도 당화혈색소가 유의하게 호전되었다²⁴. 이는 기저인슐린을 NPH에서 란투스로 전환 시 식후혈당을 조절하기 위한 약제의 선택도 더 용이할 수 있음을 시사한다.

현재까지 글라진과 병용할 수 있는 여러 경구약제의 효과를 직접 비교한 연구는 없다. 그러나 최근 글라진과 함께 투여한 후 혈당의 곡선하면적을 비교하였을 때, 글리메피리드와 메트포르민 두 군 간의 차이는 없고, 두 약제가 나테글

리나이드나 아카보스제제보다 혈당강하에서 효과적인 병합 효과를 나타냈다고 보고되었다³⁷⁾. 이 연구가 5일간의 단기간 효과를 비교한 점은 고려해야 하나 글라진과 글리메피리드 병합요법의 근거를 간접적으로 시사해 준다고 하겠다. 글라진과 글리메피리드를 병합한 연구들에 의하면 24주 치료 후 체중 증가는 3.0~3.9 kg로 다양하였고 NPH군과 유의한 차이는 보이지 않았다^{17,28,32)}. 이와 비교할 때 글라진과 메트포르민을 병합한 연구들은 36주 치료 후 체중증가가 2.6 kg 정도로 NPH와 메트포르민 병합군의 3.5 kg에 비해 적어, 혈당조절 외에 체중감소 효과도 보인다고 보고하고 있다³¹⁾. 그러나 메트포르민을 병용 시 복용회수가 많아지는 불편이 있으므로 생리적인 인슐린 분비곡선에 차이가 없다면 1일 1회 글라진과 1일 1회 글리메피리드 병용요법이 인슐린 치료를 시작하거나 1일 1~2회 인슐린과 경구약제를 복용하는 환자들에서 순응도를 높일 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구에서는 기존의 치료로 혈당조절이 잘 안되는 환자들에게 글라진과 글리메피리드를 병합 투여한 후 당화혈색소 변화를 통해 글라진 투여에 효과적인 반응군을 알아보고자 하였고 결론적으로 기존 경구혈당강하제 치료군, 기저 당화혈색소 9% 이상, 기저 c-peptide 수치 0.6 ng/mL 이상, 환자의 유병기간 15년 미만, 체질량지수 30 kg/m² 미만, 기존 인슐린 용량 30 IU 미만인 제2형 당뇨병환자가 효과적인 반응군임을 알 수 있었다. 환자의 글라진 사용 시의 만족도나 옴트셋에 대한 만족도는 보통 이상이었으며 환자가 느끼는 만족도는 1일 1회 주입하는 사용상의 편의와 저혈당 등의 부작용이 적은 점 등에 영향을 받았다. 환자의 HbA1c와 c-peptide 기저치, 당뇨병 유병기간, 비만도 및 선행 인슐린 용량 등을 적절히 고려하여 글라진과 글리메피리드 병합요법을 시행한다면 1일 1회 주사요법과 1일 1회 경구 혈당강하제 투여로 인슐린 치료가 필요한 환자들이 저혈당에 대한 두려움과 주사에 대한 거부감 없이 외래에서 인슐린을 시작할 수 있고, 1일 1~2회의 기저인슐린 치료에도 혈당 조절이 안 되는 환자에서 1일 1회 인슐린 요법으로 전환할 때 유용하게 사용될 수 있을 것이다. 향후 글라진과 글리메피리드의 장기간 투여 시 생리적인 인슐린 분비의 변화, 선행 약제의 분류에 따른 글라진의 혈당 강하효과 등에 관한 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 본다.

요 약

연구배경: 인슐린 유사체인 글라진은 일중 혈중농도가 일정하고 24시간 효과가 지속되어 1일 1회 주사로 생리적 인슐린 곡선에 가깝게 기저 인슐린을 보충할 수 있으므로 제2형 당뇨병환자의 초기 인슐린 치료에 적합하다. 본 연구는 기존의 경구 혈당강하제나 인슐린으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병환자에서 1일 1회 인슐린 글라진과 1일 1

회 글리메피리드 병합요법으로 치료방법을 전환하였을 때 혈당조절 효과와 환자의 만족도를 분석하여 한국인의 제2형 당뇨병환자에서 인슐린 글라진과 글리메피리드의 병용 효과를 연구하고자 시행되었다.

방법: 기존에 경구혈당강하제를 투여한 54명(28.1%)와 전통적인 인슐린 치료를 받은 138명(71.9%)를 포함한 192명의 환자를 대상으로 하여 6개월여간 추적 관찰하였다. 일차 유효성 평가변수는 글라진 투여 전후 당화혈색소 변화로 선행 치료방법, 당화혈색소 및 c-peptide의 기저치, 당뇨병 유병기간, 체질량지수, 선행 인슐린 용량 등에 따라 세부 분석하였다. 이차 평가변수는 선행 인슐린 대비 글라진의 용량 전환비였고 인슐린 글라진 사용 후 환자의 글라진에 대한 주관적인 만족도를 설문으로 평가하였다.

결과: 연구대상의 평균 연령, 체질량지수, 당뇨병 유병기간, 당화혈색소 및 c-peptide는 각각 61.1 ± 10.3 세, 25.0 ± 3.2 kg/m², 14.1 ± 7.1 년, $8.9 \pm 1.6\%$, 1.6 ± 0.9 ng/mL였고, 선행 인슐린 용량은 30.9 ± 12.1 IU였다. 본 연구결과, 글라진 투여 후 당화혈색소는 기존에 경구 혈당강하제를 사용했던 군에서 $-0.78 \pm 1.76\%$ 로 유의하게 감소하였고, 기존에 인슐린 치료를 했던 군에서는 $0.07 \pm 1.44\%$ 로 투여 전과 유사한 혈당 강하효과를 보였다. 글라진 투여 전 HbA1c 기저치가 9% 이상인 군에서 글라진 투여 후 HbA1c가 유의하게 감소하였고, c-peptide 기저치 0.6 ng/mL 이상, 당뇨병 유병기간 15년 이하, 체질량지수 30 kg/m² 미만, 선행 인슐린 용량 30 IU 미만인 군에서는 감소하는 경향을 보였다. 반면, 당뇨병 유병기간 16년 이상, 체질량지수 30 kg/m² 이상, 선행 인슐린 용량 40단위 이상인 군에서는 글라진 투여 효과가 감소하였다. 선행인슐린 대비 글라진의 용량 전환비(Lantus / prior insulin dose ratio)는 0.78 ± 0.30 이었고 선행 인슐린 용량 40 IU 이상에서 증가하는 경향을 보였다. 글라진에 대한 주관적인 만족도, 혈당조절에 대한 만족도 및 옴트셋에 대한 만족도를 조사한 설문에서는 모두 보통 이상의 만족도를 나타내었으나 혈당조절정도와는 상관이 없었다.

결론: 인슐린 글라진을 글리메피리드와 병합하여 1일 1회 투여하는 방법은, 기존에 경구 혈당강하제를 사용하던 환자에서 인슐린을 시작할 때나 1~2회의 전통적인 인슐린 치료에도 혈당 조절이 안 되는 환자에서 1일 1회 인슐린 요법으로 전환할 때 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. 김응진, 민헌기, 최영길, 이태희, 허갑범, 신순현, 강성구, 김광원, 이현철: 당뇨병학 제3판 p1-2, 대한당뇨병학회, 고려의학, 2005
2. The Diabetes Control and Complications Trial

- (DCCT) Research Group: *Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. The Am J Cardiol* 75:894-903, 1995
3. Bonora E: *Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease. Int J Clin Pract Suppl* 129:5-11, 2002
4. Ceriello A: *Postprandial Hyperglycemia and Diabetes Complications: Is It Time to Treat? Diabetes* 54:1-7
5. Stratton JM, Alder AJ, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: *The UK Prospective Diabetes Study Group: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ* 321:405-12, 2000
6. Bonora E, Muggeo M: *Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence. Diabetologia* 44:2107-14, 2001
7. 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
8. American Diabetes Association: *Clinical practice recommendation 2004; Standards medical care in diabetes: Diabetes Care* 27(suppl.1):S15-35, 2004
9. Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR: *U.K. Prospective Diabetes Study Group: Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). Diabetes Care* 25(2):330-6, 2002
10. The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group: *Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med* 329:977-86, 1993
11. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract* 28:103-17, 1995
12. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N: *Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care* 23 Suppl 2:B21-9, 2000
13. Wake N, Hisashige A, Katayama T, Kishikawa H, Ohkubo Y, Sakai M, Araki E, Shichiri M: *Cost-effectiveness of intensive insulin therapy for type 2 diabetes: a 10-year follow-up of the Kumamoto study. Diabetes Res Clin Pract* 48:201-10, 2000
14. 민한기: 한국인 당뇨병의 임상적 특성. *당뇨병* 16:163-74, 1992
15. 윤건호: 한국인 제2형 당뇨병환자의 병인. *당뇨병* 24:397-403, 2000
16. 김성훈, 김동준, 이병완, 서인아, 정재훈, 민용기, 이명식, 김광원, 이문규: 한국인 제2형 당뇨병의 병인에서 인슐린 분비능 저하의 의의. *당뇨병* 27:414-19, 2003
17. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU: *Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med* 17; 138(12):952-9, 2003
18. Wang F, Carabino JM, Vergara CM: *Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. Clin Ther* 26(7):1179-83, 2004
19. McKeage K, Goa KL: *Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. Drugs* 61(11):1599-624, 200
20. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A: *Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care* 28:950-5, 2005
21. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M; *HOE 901/00s Study Group: Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. Diabetes Care* 23:1130-6, 2000
22. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB: *Basal insulin therapy in type 2 diabetes. Diabetes Care* 24:631-6, 2001
23. Wang XL, Lu JM, Pan CY, Mu YM, Dou JT, Ba JM, Wang X: *Evaluation of the superiority of insulin*

- glargine as basal insulin replacement by continuous glucose monitoring system. Diabetes Res Clin Pract* 76:30-6, 2007
24. Yokoyama H, Tada J, Kamikawa F, Kanno S, Yokota Y, Kuramitsu M: *Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. Diabetes Res Clin Pract* 73:35-40, 2006
 25. Pugh, JA, Wagner, ML, Sawyer J, Ramirez G, Tuley M, Freidberg SJ: *Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? A meta-analysis. Diabetes Care* 15:953, 1992
 26. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G: *Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. Diabetes Care* 29:554-9, 2006
 27. Johnson, JL, Wolf, SL, Kabadi, UM: *Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes: a meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. Arch Intern Med* 156:259, 1996
 28. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J: *The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care* 26:3080-6, 2003
 29. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, Ramirez LA, Jimenez J: *Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. Arch Med Res* 37:495-501, 2006
 30. Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW: *Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients. Diabetes Res Clin Pract* 3687:1-8, 2007
 31. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hanninen J, Levanen H, Lahdenpera S, Lehtonen R, Ryysy L: *Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. Diabetologia* 49:442-51, 2006
 32. Wulffele MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, Donker AJ, Stehouwer CD: *Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care* 25:2133-40, 2002
 33. Hanley JA, McNeil BJ: *The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology* 143:29-36, 1982
 34. 김용태, 송영기, 송재훈, 이기업, 이문호: 당뇨병 병형분류에 있어서 공복상태 및 Glucagon 자극후 혈청 C-peptide 및 24시간 요중 C-peptide의 유용성. 당뇨병 14:185-9, 1990
 35. 전준식, 구본정, 이진홍, 안미애, 송치운, 윤상임, 송민호, 노홍규, 김영간: 인슐린비의존형 당뇨병환자에서의 인슐린 치료여부 결정에 있어서 C-펩티드 검사의 의의. 당뇨병 19:196-201, 1995
 36. The Asia-Pacific perspective. *Redefining obesity and its treatment. Available from <http://www.diabetes.com.au/downloads>, 2000*
 37. 홍성일, 김형진, 배종면, 송선옥, 박경석, 전병수, 황선덕, 최진이, 김정훈, 권혁진, 최자성, 우명렬, 조지훈, 원영준: 설폰요소제와 메트포르민 병용 요법이 실패한 제2형 당뇨병환자에서 인슐린 Glargine과 병용하는 경구 혈당강하제들간의 단기간 효과 비교. 당뇨병 31:336-42, 2007