

설폰요소제와 메트포르민 병용 요법이 실패한 제2형 당뇨병환자에서 인슐린 Glargine과 병용하는 경구혈당강하제들의 단기간 효과 비교

관동대학교 의과대학 내과학교실, 제주대학교 의과대학 예방의학교실¹

홍성일, 김형진, 배종면¹, 송선옥, 박경석, 전병수, 황선덕, 최진이, 김정훈, 권혁진, 최자성, 우명렬, 조지훈, 원영준

Short-term Therapeutic Efficacy of Different Oral Hypoglycemic Agents Combined with Once Daily Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Subjects with Failure of Sulfonylurea and Metformin Combination

Hong Seong Il, Kim Hyeong Jin, Jong Myon Bae¹, Sun Ok Song, Kyung Suk Park, Byung Soo Jeon, Seun Duk Hwang, Jin Yi Choi, Jeong Hun Kim, Hyuk Jin Kwon, Ja Sung Choi, Myoung Lyeol Woo, Ji Hoon Cho, Young Jun Won

Department of Internal Medicine, Kwandong University College of Medicine; and

Department of Preventive Medicine and Public Health¹, Cheju National University College of Medicine

Abstract

Background: Although the extended duration of action of insulin glargine supports a convenient once daily injection, the combination with other short acting insulins or oral hypoglycemic agents is required to control postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. The present study was designed to compare the short-term therapeutic efficacy of oral hypoglycemic agents with once daily insulin glargine, switching from a multiple daily injection regimen.

Methods: After control with the intensive regimen (daily lispro insulin and glargine) during 5~7 days, 80 in-patients with type 2 diabetes were randomized and treated with four oral hypoglycemic agents (glimepiride 4 mg qd, metformin 500 mg bid, nateglinide 90 mg tid, or acarbose 100 mg tid) plus once daily insulin glargine during 5 days. Blood glucose concentration was recorded by seven daily estimations (before each meal, 2 hours after each meal, and bedtime). Blood glucose concentrations and area under the curves (AUCs) of blood glucose were compared among four groups.

Results: The area under the curve of blood glucose of metformin, glimepiride, nateglinide, and acarbose groups were 165.5 ± 46.0 , 178.5 ± 36.5 , 209.9 ± 55.1 , and 224.9 ± 55.8 mmol/L/hr respectively. Blood glucose concentrations and area under the curves of blood glucose of glimepiride and metformin groups were significantly lower than those of acarbose group. Also, those of metformin group were significantly lower than those of nateglinide group.

Conclusions: Metformin or glimepiride are more effective oral hypoglycemic agent than nateglinide or acarbose in the combination with insulin glargine in type 2 diabetic subjects with failure of sulfonylurea and metformin combination. (J Kor Diabetes Assoc 31:336~342, 2007)

Key Words: Area under the curve, Blood glucose, Glargine, Hypoglycemic agents

서 론

최근 국내에서 제2형 당뇨병의 유병률은 급격히 증가하

고 있으며, 대혈관 및 미세혈관합병증의 빈도도 늘어 가는 추세이다. 제2형 당뇨병에서 철저한 혈당 조절은 미세혈관 합병증의 위험을 확실하게 감소시키며, 대혈관합병증의 위

험도 낮춘다고 추측되고 있다^{1,2)}. 제2형 당뇨병을 가진 환자들은 시간이 흐를수록 췌장의 베타세포 기능이 저하되어 식사 및 운동요법, 경구혈당강하제 치료에도 불구하고 혈당 조절이 목표치를 넘게 된다³⁾. 그러므로 제2형 당뇨병환자에게 적용하는 치료 방법은 환자의 혈당 조절 정도에 따라 계속 변화하게 되며, 궁극적으로 많은 수의 환자들이 인슐린이 포함된 치료법을 받게 된다.

제2형 당뇨병환자에서 인슐린요법은 경구혈당강하제와 기저 인슐린을 병합하는 방법부터 기저 인슐린과 속효성 혹은 초속효성 인슐린을 병합하는 여러 가지 방법이 있다. 이 중 경구혈당강하제와 기저 인슐린을 병합하는 방법은 경구 약제 단계에서 인슐린요법으로 이행할 때 가장 먼저 사용하는 방법이다⁴⁾. 기저 인슐린으로 주로 사용되어 온 인슐린제는 중간형 인슐린(Neutral Protamine Hagedorn; NPH)으로 아침 식전 혹은 자기 전에 주로 투여되었다. 그러나 중간형 인슐린은 최고 작용 시간이 주사 후 4-6시간으로 자기 전에 투여될 경우 야간에 저혈당의 위험이 증가하고 24시간 기저 인슐린을 공급하기에는 작용 시간이 짧은 단점이 있다⁵⁾.

인슐린 glargine (Lantus®, Aventis Pharmaceuticals, Germany)은 최근에 개발된 인슐린 아날로그로 작용 시간이 24시간 지속되며, 최고 작용 시점이 없는 제제로 기저 인슐린으로 사용하기에 이상적인 제제이다^{6,7)}. 경구혈당강하제로 혈당 조절이 목표에 도달하지 못하는 제2형 당뇨병환자들에게 자기 전에 기저 인슐린을 추가했을 때, 인슐린 glargine은 중간형 인슐린에 비해 야간 저혈당의 위험이 의미있게 적었다고 한다⁸⁾.

저혈당의 위험이 낮고 24시간 동안 기저 인슐린을 공급하는데 적절하여 인슐린 glargine의 사용이 최근에 증가하고 있다. 그러나 인슐린 glargine은 약제의 특성상 식후 혈당을 조절하기 위해 경구혈당강하제의 동반 사용이 필수적이다. 인슐린 glargine과 병합하여 사용될 수 있는 경구혈당강하제로는 설폰요소제, 메트포르민, 메글리티나이드제, 알파글루코시데이즈 억제제가 있다. 그러나 인슐린 glargine과 병합시 어떠한 경구혈당강하제가 효과적인지에 대한 연구는 아직까지 없었다. 그러므로 본 연구자들은 인슐린 glargine과 병용하는 각 경구혈당강하제들의 단기간의 혈당 강하효과를 비교하기 위해 연구를 시작하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2005년 1월부터 2006년 8월까지 관동대학교병원에 혈당 조절을 목적으로 입원한 제2형 당뇨병환자로⁸⁾ 설폰요소제와 메트포르민 최대 용량에도 당화혈색소가 8% 이상인 환자를 대상으로 하였다. 진단 당시 인슐린치료가 필요했던 환자, 췌장 베타세포에 대한 자가면역의 증거가 있는 자, 췌

장의 파괴에 의해 당뇨병이 발생한 자, 신기능에 이상이 있는 자(creatinine \geq 1.4 mg/dL), 만성 간 질환자, 알코올 중독자, 치료되지 않은 악성종양 환자, 스테로이드 투여 환자, 급성 감염 환자, 수술 환자, 골절 환자, 기타 입원이 필요한 심각한 질환을 가진 환자는 제외하였다.

설폰요소제는 glimepiride, gliclazide, gliclazide 서방정, glibenclamide가 사용되었으며, 하루에 각각 6 mg, 240 mg, 90 mg, 15 mg 이상을 투여했었다. 메트포르민은 하루에 1,500 mg 이상을 투여했었다. 환자들은 설폰요소제와 메트포르민을 최소한 8주 이상 지속적으로 투여 받아왔었다. 연구 참여 전 8주 이내에 thiazolidinedione, α -glucosidase 억제제, meglitinide 계열의 약제를 투여 받은 환자들은 제외하였다.

대상자들에게 연구의 목적과 진행 방법에 대해 설명하였고 참여 의사를 밝힌 환자들에게 동의서를 받았다.

2. 연구 방법

2005년 5월 1일부터 2006년 8월 31일까지 관동대학교병원 내분비내과 외래에서 대상자를 선정하였으며, 이 중 인슐린치료를 위해 입원이 가능한 제2형 당뇨병환자들이 임상 시험에 참여하였다. 시험 참가자들은 입원 상태에서 규정된 식사요법(탄수화물:단백질:지방의 열량비가 60:20:20%)을 하였으며, 병원에서 제공되는 음식물 이외에는 먹지 않도록 하였다. 기초대사량(이상체중 kg당 23 kcal)에 기초대사량의 30%를 더하여 하루에 제공되었다⁹⁾. 또한 시험 참여자들은 아침 식사 후 30분에서 60분 정도 걷는 운동을 수행하였다.

임상시험 참여자들의 키와 몸무게를 측정하여 체질량지수를 계산하였으며, 10분간 안정시킨 다음 수축기 혈압과 이완기 혈압을 측정하였다. 참여자들에게 12시간 동안 금식을 시킨 후 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 당화혈색소, 공복 인슐린 및 공복 C-펩타이드 측정을 위한 채혈을 하였다. 인슐린저항성을 homeostasis model assessment (HOMA)법으로 공복인슐린(U/mL) \times 공복혈당(mmol/L) / 22.5의 공식으로 계산하였다¹⁰⁾. 인슐린분비의 지표로 베타세포기능(β -cell function)을 (20 \times 인슐린) / (혈당 - 3.5)의 공식으로 계산하였다¹¹⁾. 혈당의 곡선하면적(area under the curve, AUC)은 trapezoid rule에 의해 계산하였다.

총 80명의 제2형 당뇨병환자가 시험에 참여하였다. 하루 총 인슐린요구량을 체중 kg당 0.4 U로 계산해서 30%를 인슐린 glargine (Lantus®)으로 자기 전에 투여하고 나머지를 매 식사 15 분전에 인슐린 lispro (Humalog®, Eli Lilly and Company)로 균등하게 나누어 투여하였다(다회 인슐린요법). 혈당 측정은 오전 6시, 오전 9시, 정오, 오후 3시, 오후 6시, 오후 9시, 자정에 7회 모세혈(capillary blood)을 통해

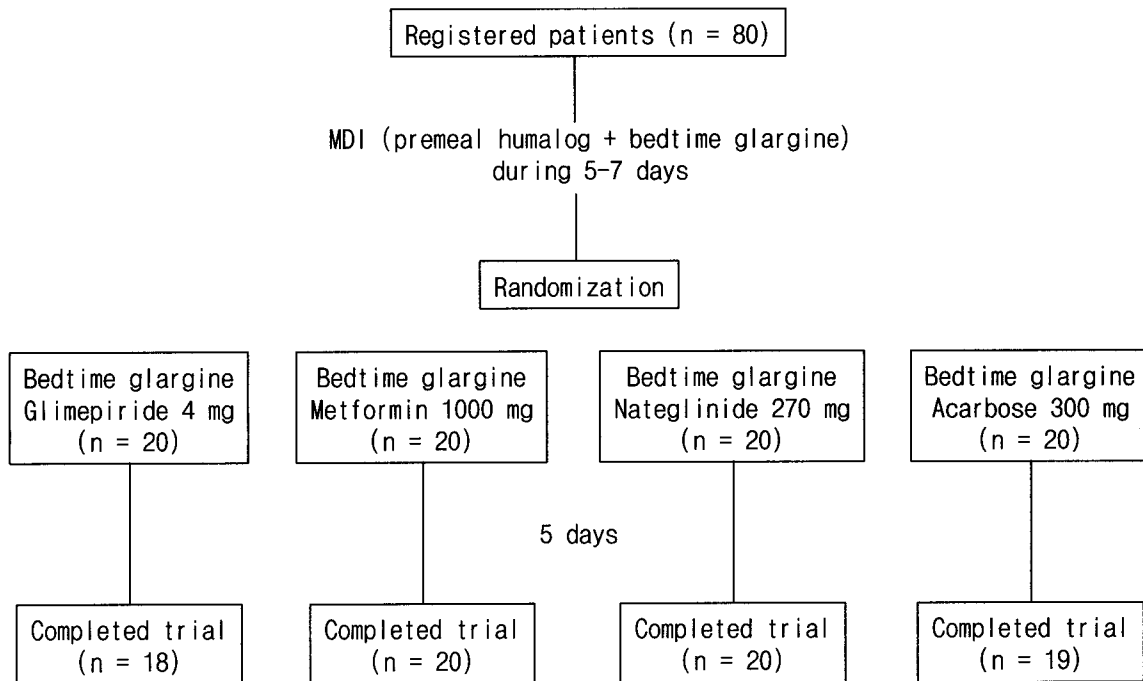


Fig. 1. Study Design. 80 Patients with type 2 diabetes were enrolled and 77 subjects completed the study. 3 patients were excluded from the study because they wanted to discontinue participating in this study. MDI, multiple daily injection.

간이혈당측정기로(케어센스®, 아이센스, 한국) 측정하였고 식후 2시간 혈당이 140~180 mg/dL가 되도록 식전에 투여하는 인슐린 lispro의 용량을 조절하였다. 인슐린 glargine의 용량은 아침 공복혈당에 따라 증량하였다(공복혈당 100~120 mg/dL, 2단위 증량, 120~140 mg/dL, 4단위 증량, 140~160 mg/dL, 6단위 증량, > 160 mg/dL, 8단위 증량)¹².

5~7일간의 다회 인슐린요법 후 시험 참여자들은 인슐린 glargine을 유지하고 인슐린 lispro는 중지한 다음 glimepiride (Amaryl® 4 mg po qd), metformin (Diabex® 500 mg po bid), nateglinide (Fastic® 90 mg po tid), acarbose (Glucobay® 100 mg tid) 투여군으로 무작위 배정되었다. 시험 참여자들은 5일간 인슐린 glargine과 경구혈당강하제를 병용하였으며, 경구혈당강하제의 용량은 동일하게 유지하였으나 인슐린 glargine의 용량은 앞서와 같이 아침 공복혈당에 따라 조절하였다. 간이혈당측정기로 매 식전과 식후 그리고 자기 전에 하루 7회의 혈당측정을 시행하였고 경구혈당강하제와 glargine 병용 요법으로 5일째의 혈당을 분석하였다(Fig. 1).

3. 통계 및 분석

연속형 변수의 결과 값은 평균 ± 표준편차로 표기하였다. 각 군 간의 임상적 혹은 생화학적 특징을 비교하였다. 성별은 Pearson Chi-square 검사로 비교하였으며, 체중, 체질량지수, 혈당, 총콜레스테롤, 고밀도지단백 및 저밀도지단백 콜레스테롤은 일원분산분석(ANOVA)을 시행하였다. 당뇨

병 이환 기간, 혈압, 칼로리 섭취량, 당화혈색소, 중성지방, 공복 인슐린, 공복 C-펩타이드, HOMA-IR 및 HOMA-beta는 Kolmogorov-Smirnov 검정에서 정규 분포를 보이지 않아 비모수통계기법인 Kruskal-Wallis 검정을 시행하였다. 인슐린 glargine과 경구혈당강하제 병용 요법의 마지막 5일째 혈당 측정 결과를 이용해 각 군 간의 시간대별 혈당과 혈당의 곡선하면적(AUC)을 일원분산분석으로 비교하였다. Glimepiride 투여군 2명과 acarbose 투여군 1명은 개인적인 사정으로 임상시험에 끝까지 참여하지 못하여 분석에서 제외하였다. 통계분석은 SPSS for windows 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였고 P값은 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

각 군 간의 임상시험 참여 전의 특성을 비교하였을 때, 성별, 당뇨병 이환 기간, 체중, 체질량지수, 혈압, 칼로리 섭취량, 공복혈당, 당화혈색소, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 공복 인슐린, 공복 C-펩타이드, HOMA-IR 및 HOMA-beta는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1.).

Glimepiride 투여군은 acarbose 투여군에 비해 자정에 측정된 혈당이 낮았다($P < 0.05$). Metformin 투여군은 acarbose 투여군에 비해 오전 9시, 정오, 오후 9시, 자정에 측정된 혈당이 낮았으며($P < 0.05$), nateglinide 투여군에 비해 자정

Table 1. Baseline Clinical and Biochemical Characteristics of Study Subjects

	Glimepiride (N = 18)	Metformin (N = 20)	Nateglinide (N = 20)	Acarbose (N = 19)	P-value
Sex (M/F)*	3/15	9/11	8/12	9/10	0.200
DM duration (years) [†]	10.3 ± 7.3	7.67 ± 8.3	10.0 ± 8.07	17.7 ± 7.5	0.206
Age (years)	52.5 ± 14.5	50.7 ± 10.8	55.3 ± 11.3	52.7 ± 15.5	0.741
Weight (kg)	59.6 ± 13.2	63.6 ± 7.7	59.9 ± 10.8	56.0 ± 7.6	0.238
BMI (kg/m ²)	24.77 ± 4.28	24.16 ± 3.05	23.38 ± 3.33	21.74 ± 2.31	0.094
Systolic BP (mmHg) [†]	120.6 ± 12.7	121.1 ± 17.7	126.1 ± 13.7	119.9 ± 16.0	0.477
Diastolic BP (mmHg) [†]	76.1 ± 9.8	79.2 ± 11.4	78.6 ± 8.1	72.5 ± 10.3	0.158
Calorie (kcal/day) [†]	1561 ± 120	1640 ± 173	1570 ± 189	1632 ± 208	0.196
Fasting glucose (mmol/L)	9.1 ± 2.8	11.3 ± 5.5	11.4 ± 4.0	9.7 ± 3.7	0.216
HbA1c (%) [†]	9.8 ± 3.0	9.6 ± 2.4	8.8 ± 1.9	9.2 ± 2.1	0.645
Total cholesterol (mmol/L)	4.39 ± 0.76	4.45 ± 1.19	4.47 ± 1.23	4.28 ± 0.95	0.938
Triglyceride (mmol/L) [†]	1.61 ± 0.95	1.97 ± 1.23	1.27 ± 0.76	1.84 ± 1.10	0.109
HDL-C (mmol/L)	1.02 ± 0.26	0.96 ± 0.24	1.04 ± 0.25	0.99 ± 0.31	0.755
LDL-C (mmol/L)	2.67 ± 0.71	2.69 ± 1.25	2.64 ± 1.07	2.27 ± 0.82	0.519
Fasting insulin (pmol/L) [†]	64.7 ± 49.2	84.7 ± 59.7	72.2 ± 69.8	84.6 ± 75.9	0.656
Fasting C-peptide (pg/mL) [†]	1.30 ± 0.69	1.72 ± 1.16	1.58 ± 0.85	1.58 ± 1.02	0.723
HOMA-IR [†]	3.37 ± 2.32	5.69 ± 6.14	5.47 ± 7.45	4.53 ± 3.99	0.487
HOMA-beta [†]	47.96 ± 49.89	56.56 ± 72.72	34.25 ± 39.12	71.57 ± 103.27	0.675

Data are expressed as number or mean ± SD. There was no significant difference of clinical and biochemical characteristics among glimepiride, metformin, nateglinide, and acarbose groups by Pearson Chi-square^{*}, Kruskal-Wallis test[†] and one-way ANOVA test. HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA-beta, homeostasis model assessment of beta-cell function.

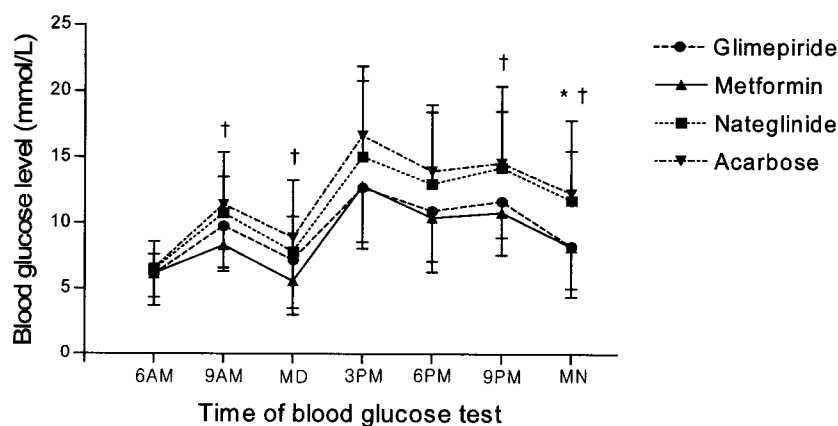


Fig. 2. Average daily profiles of blood glucose in patients treated with the combinations of insulin glargine and oral hypoglycemic agents. * $P < 0.05$ between metformin and nateglinide group, between glimepiride and acarbose group by one-way ANOVA. † $P < 0.05$ between metformin and acarbose group by one-way ANOVA. Average daily profiles of blood sugar levels in patients with glimepiride 4 mg qd, metformin 500 mg bid, nateglinide 90 mg tid, or acarbose 100 mg tid combined with bedtime insulin glargine. Blood sugar was checked daily at 6 a.m., 9 a.m., midday, 3 p.m., 6 p.m., 9 p.m., and midnight.

에 측정된 혈당이 낮았다($P < 0.05$) (Fig. 2) (Table 2).

각 군에서 인슐린 glargine과 경구혈당강하제 병용 투여 2일째 자기 전에 투여한 인슐린 glargine의 용량은 차이가 없었다. 혈당의 곡선하면적은 metformin 투여군은 acarbose

투여군($P < 0.01$)과 nateglinide 투여군($P < 0.05$)에 비해 낮았으며, glimepiride 투여군은 acarbose 투여군($P < 0.05$)에 비해 낮았다(Table 2.).

Table 2. Average doses of insulin glargine, daily profiles of blood sugar levels, and area under glucose curves

	Glimepiride (N = 18)	Metformin (N = 20)	Nateglinide (N = 20)	Acarbose (N = 19)	P-value
Doses of glargine (U/day)					
1st day	16.9 ± 8.3	16.7 ± 7.5	16.3 ± 8.6	17.4 ± 10.7	0.986
5th day	18.1 ± 10.0	18.2 ± 6.9	17.1 ± 7.0	20.5 ± 11.5	0.685
Blood glucose levels at the 5th day					
6AM	6.1 ± 1.8	6.2 ± 2.4	6.4 ± 1.2	6.6 ± 2.0	0.860
9AM	9.8 ± 3.2	8.3 ± 2.0*	10.8 ± 2.8	11.4 ± 4.0	0.014
MD	7.2 ± 3.6	5.6 ± 2.6*	7.8 ± 2.7	8.9 ± 4.4	0.026
3PM	12.7 ± 4.1	12.8 ± 4.8	15.1 ± 5.8	16.7 ± 5.2	0.051
6PM	10.9 ± 3.8	10.4 ± 4.1	13.0 ± 6.0	14.0 ± 4.5	0.072
9PM	11.7 ± 2.8	10.8 ± 3.2*	14.2 ± 4.3	14.6 ± 5.8	0.012
MN	8.3 ± 3.2*	8.2 ± 3.8*†	11.7 ± 3.8	12.3 ± 5.5	0.002
AUC of daily blood glucose at the 5th day (mmol/L/hr)	178.5 ± 36.5*	165.5 ± 46.0*†	209.9 ± 55.1	224.9 ± 55.8	0.001

Data are expressed as mean ± SD. There was no significant difference of average doses of insulin glargine among glimepiride, metformin, nateglinide, and acarbose groups by one-way ANOVA. * $P < 0.05$ in comparison with acarbose group. † $P < 0.05$ in comparison with nateglinide group. ‡ $P < 0.01$ in comparison with acarbose group.

고 찰

제2형 당뇨병환자에게 사용되는 인슐린요법은 일일 1회 혹은 2회 요법과 같은 전통적 방법과 다회 인슐린요법 및 지속적 피하 주입법과 같은 적극적 요법이 있다. 적극적 인슐린요법은 혈당조절에 보다 효과적이나 저혈당의 위험이 높고 불편한 단점이 있다. 전통적 인슐린치료법도 생활습관이 규칙적이지 못할 경우 고혈당이나 저혈당의 위험이 높기는 하지만 편리성 때문에 경구혈당강하제로 혈당 조절이 만족스럽지 못한 제2형 당뇨병환자에게서 선호되는 인슐린치료법이다¹³⁾. 최근에 나온 인슐린 glargine은 작용기전상 기저 인슐린을 공급하기 위해 투여하며, 전통적 인슐린요법뿐만 아니라 적극적 인슐린요법에 광범위하게 사용되고 있다.

인슐린 glargine은 아침에 투여할 수도 있고 저녁 자기 전에 투여할 수도 있어 투여 시간에 특별히 구애 받지 않으며, 최고 작용시간이 없어 저혈당의 위험도 기존의 중간형 인슐린에 비해 낮다고 알려져 있다^{6,7)}. 하지만 인슐린 glargine은 식후혈당을 떨어뜨리는 효과가 약해 경구혈당강하제나 속효성 인슐린의 동반 투여가 필수적이다.

과거뿐만 아니라 현재까지 널리 사용되고 있는 중간형 인슐린(NPH)과 병합요법으로 쓰이는 여러 경구용 혈당강하제 중에서 바이구아나이드(biguanide) 계통의 metformin이 기저 공복혈당 조절 외에 식후 고혈당 관리에 효과적이라고 알려져 왔다. 그 이유로는 metformin이 간에서의 당 생산을 억제하고, 말초조직에서 인슐린저항성을 감소시키는 작용이 인슐린과 병합요법을 실시할 경우 인슐린요구량을 줄일 수 있고 저혈당의 위험과 체중 증가도 최소화할 수 있기 때문이다^{14,15)}. Golay 등의 연구에서도 metformin은 인슐린치료환자에서 15~32%의 인슐린요구량의 감소 효과가 있으며,

인슐린 단독요법에 비해 당화혈색소 감소 효과가 크며 metformin과 인슐린 병합요법이 인슐린 단독요법이나 설폰요소제와 인슐린 병합요법에 비해 체중 증가나 저혈당의 빈도가 낮다고 하였다¹⁶⁾.

이번 연구에서 metformin 투여군은 nateglinide나 acarbose 투여군에 비해, glimepiride 투여군은 acarbose 투여군에 비해 유의하게 낮은 혈당의 곡선하면적을 보였다. Metformin 투여군의 혈당의 곡선하면적은 glimepiride 투여군에 비해 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 위에서 언급 한대로 metformin이 작용 기전상 인슐린과 병합시 설폰요소제에 비해 유리할 것으로 예상되었으나 본 연구에서 큰 차이가 없었다. 이러한 현상이 인슐린 glargine에 국한되는 현상인지 다른 인슐린제제에서도 적용이 되는지에 관해서는 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

Nateglinide나 acarbose는 기전상 식후 혈당을 떨어뜨리므로 기저 인슐린을 공급하는 glargine과 병용시 매우 이상적인 제제로 생각되어 왔다. 실제로 Horton 등이 2000년에 발표한 연구에서 nateglinide는 metformin에 비해 당화혈색소 감소 효과는 약했으나, 식후 혈당 감소 효과는 더 뛰어난 것으로 보고했었다¹⁷⁾. 그러나 이번 연구에서 nateglinide나 acarbose에 비해 metformin이나 glimepiride가 인슐린 glargine과 병용시 식전 혈당뿐만 아니라 식후 혈당의 조절에도 더 유용한 것으로 밝혀졌다. 이러한 차이가 일어난 이유에 대해서 저자들은 명확한 결론을 내리지 못하였다. Horton 등의 연구는 nateglinide와 metformin 단독 투여를 비교한 것이며 약제의 용량에도 차이가 있어 인슐린과의 병용을 비교한 이번 연구와 차이가 있어 직접적인 비교는 어렵다. 아마도 metformin의 인슐린저항성 개선 효과가 인슐린 glargine과 병용했을 때 상승효과를 보인 것이 이러한 차

이의 일부 원인이라고 생각한다.

다회 인슐린요법 후 5일간 경구혈당강하제와 인슐린 glargine 병용요법을 시행하였는데, 5일째 혈당만으로 결과 분석을 수행하였다. 저자들은 5일간 혈당 반응에 따라 인슐린 glargine의 용량을 변화시켰으며, 각 군 사이에 인슐린용량의 차이가 없어 5일째 혈당은 인슐린 glargine의 영향이 각 군에서 동일하리라 추측하였다.

설폰요소제는 공복혈당을 약 54~72 mg/dL, 당화혈색소를 1.5~2% 감소시키며, metformin은 공복혈당을 60~70 mg/dL, 당화혈색소 1~2% 감소시키므로 수치상으로는 비슷한 혈당 강하 효과를 가지고 있다. Nateglinide와 acarbose는 당화혈색소 0.5~1%의 혈당 강하 효과를 보여 설폰요소제나 metformin에 비해 혈당 강하 효과가 약한 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. 이번 연구에서 glimepiride와 metformin은 일일 최대 용량의 절반을 투여하였고 nateglinide는 일일 최대 용량의 75% 용량을 투여하였으며, acarbose는 일일 최대 용량을 투여하였다. 네 가지 약제의 혈당 강하 효과를 직접 비교한 연구가 없어 경구혈당강하제의 용량 결정이 추정으로 이루어진 것은 이번 연구의 단점으로 생각하며, 향후 이를 보완한 연구가 필요할 것이다. 또한 이번 연구는 단기간의 혈당조절을 비교한 연구로 장기간의 연구에 의해 당화혈색소나 지질대사에 미치는 영향에 대한 보완 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구에서 중요한 경구혈당강하제인 thiazolidinedione 계열의 약제는 포함되지 않았다. 이번 연구가 단기간의 혈당 조절을 관찰하는 연구이기 때문에 thiazolidinedione과 같이 수 주 이상 투여해야 효과가 나타나는 약제는 제외하였다. 하지만 장기간의 효과를 비교하는 연구에서는 thiazolidinedione 계열의 약제를 포함하여 비교해야 할 것으로 생각한다.

대상자들은 임상시험 참여 전에 경구혈당강하제를 투여 받았었다. 과거 약제를 중지한 후 결과 분석까지 10~12일 정도의 간격이 있어 통상적으로 과거 약제의 영향을 완전히 배제하기에는 약효 세척기간이 짧다고 여겨진다. 그러나 각 군 간에 과거의 약제 투여 종류는 같았으므로 과거에 투여했던 약제가 다른 분석 결과를 나타내지는 않았으리라 생각한다.

결론적으로 설폰요소제와 metformin 병용요법에 혈당 조절이 불량한 제2형 당뇨병환자에서 인슐린 glargine 투여 시 병용하는 경구혈당강하제로 metformin과 glimepiride의 단기간의 혈당 조절 효과가 nateglinide나 acarbose보다 더 뛰어났다.

요 약

연구배경: 기저 인슐린 공급을 목적으로 사용되고 있는 인슐린 glargine은 식후혈당 강하를 위해 경구혈당강하제나 속효성 인슐린의 추가가 필요하다. 인슐린 glargine과 병용

시 가장 효과적인 경구혈당강하제를 찾기 위해 연구를 시작하였다.

방법: 2005년 5월 1일부터 2006년 8월 31일까지 관동대학교병원에 혈당 조절을 목적으로 입원한 환자로 설폰요소제와 metformin 최대 용량에도 당화혈색소가 8% 이상인 80명을 대상으로 5~7일간 다회 인슐린요법(매 식전 초속효성 인슐린과 야간 인슐린 glargine)을 시행한 후 야간 glargine은 유지하고, 대상자들을 glimepiride 4 mg (20명), metformin 1000 mg (20명), nateglinide 270 mg (20명), acarbose 300 mg (20명)의 네 군으로 무작위로 배정하였다. 간헐혈당측정기로 매 식전과 식후 그리고 자기 전에 하루 7회의 혈당측정을 시행하였고 경구혈당강하제와 glargine 병용요법 5일째의 혈당을 분석하였다. 각 군 간의 임상적, 생화학적 특징을 비교하기 위해 Pearson Chi-square 검사, 일원분산분석, Kruskal-Wallis 검정을 시행하였고, 각 군 간의 시간대별 혈당치와 혈당의 곡선하면적(area under the curve, AUC)을 비교하기 위해 일원분산분석을 시행하였다.

결과: 각 군 간의 임상적, 생화학적 특징은 차이가 없었으며 인슐린 glargine 투여량도 차이가 없었다. Glimepiride 투여군, metformin 투여군, nateglinide 투여군, 그리고 acarbose 투여군의 곡선하면적은 각각 178.5 ± 36.5 , 165.5 ± 46.0 , 209.9 ± 55.1 , 224.9 ± 55.8 mmol/L/hr이었으며, metformin 투여군은 nateglinide 투여군($P < 0.01$)과 acarbose 투여군($P < 0.05$)에 비해 낮았고 glimepiride 투여군은 acarbose 투여군에 비해 낮았다($P < 0.05$).

결론: 설폰요소제와 metformin 병용요법에 혈당조절이 불량한 제2형 당뇨병환자에서 인슐린 glargine 투여 시 병용하는 경구혈당강하제로 metformin과 glimepiride의 단기간의 혈당조절 효과가 nateglinide나 acarbose보다 더 뛰어났다.

참 고 문 헌

1. U.K. prospective diabetes study 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)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837-53, 1998
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: *Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. *BMJ* 321:405-12, 2000
3. U.K. prospective diabetes study Group: *Overview of 6*

- years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes 44:1249-58, 1995*
4. 권혁상: 제2형 당뇨병환자의 약물치료 권고안, 제2형 당뇨병환자에서의 인슐린요법: 언제, 무엇을, 어떻게 시작해야 할까? 임상당뇨병 6:110-14, 2005
5. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M: *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*
6. Gillies PS, Figgitt DP, Lamb HM: *Insulin glargine. Drugs 59:253-60, 2000*
7. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA: *Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. Diabetologia 42:1151-67, 1999*
8. American Diabetes Association: *Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 27:S5-S10, 2004*
9. 대한당뇨병학회: 당뇨병학. 제3판. p.201, 고려의학, 2005
10. Haffner SM, Mettinen H, Stern MP: *The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. Diabetes Care 20:1087-92, 1997*
11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from plasma fasting glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28:412-9, 1985*
12. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MS, Yki-Jarvinen H: *Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. Diabetes Care 28:254-9, 2005*
13. 대한당뇨병학회: 당뇨병학. 제3판. p.262-9, 고려의학, 2005
14. DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC: *Mechanism of metformin action in obese and lean non-insulin dependent diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 73:1294-301, 1991*
15. Klip A, Leiter LA: *Cellular mechanism of action of metformin. Diabetes Care 13:696-704, 1990*
16. 민경완: 제2형 당뇨병환자의 약물치료 권고안, 인슐린 + metformin 병합요법. 임상당뇨병 6:105-6, 2005
17. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S: *Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. Diabetes Care 23:1660-5, 2000*
18. 대한당뇨병학회: 당뇨병학. 제3판. p.228-44, 고려의학, 2005