

## 한국인 제2형 당뇨병환자의 초기 치료로 로지글리타존과 메트포르민 효과 (당뇨병 32(5):445-452, 2008)

전국대학교 의학전문대학원 내분비대사내과

김동림

The Effect of Rosiglitazone and Metformin Therapy, as an Initial Therapy, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (Korean Diabetes Journal 32(5):445-452, 2008)

Dong-Lim Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine

제2형 당뇨병은 인슐린저항성과 함께 베타세포의 기능부전으로 여러 대사 이상과 혈관 합병증을 일으키는 질환이다. 여러 연구에서 엄격한 혈당 조절이 당뇨병성 미세혈관 합병증의 발생과 진행 억제에 중요하다고 알려져 왔다. 또한 UKPDS 10년 추적 연구나 DCCT 연구의 결과, 당뇨병 발생 초기에 얼마나 혈당 조절을 잘 하느냐가 향후 환자 심혈관질환 발생에 영향을 미친다고 보고하였다<sup>1-4)</sup>. 이러한 근거들에 기초해서 여러 기관에서 당화혈색소 조절 목표를 6.5% 또는 7% 미만으로 제시하고 있고 가능한 한 정상에 가깝게 조절하라고 권하고 있다<sup>5)</sup>. 그러나 당뇨병이 진행되면서 인슐린저항성과 함께 베타세포의 기능부전이 진행되어 한가지 약제로 혈당 조절에 한계가 있으며 50% 이상의 환자가 평균 3년 내에 추가 약물이 필요하다고 알려져 있다<sup>6)</sup>. 따라서 최근에는 당뇨병 초기부터 병합 요법 및 인슐린 치료 등으로 적극적인 혈당 조절을 권하고 있다.

경구혈당강하제인 메트포르민과 글리타존 병합은 두 가지 약제가 각각 서로 다른 기전으로 제2형 당뇨병의 기본 병태생리인 인슐린저항성을 감소시키는 약제이다. 글리타존의 경우 베타세포 보호 효과도 있어 두 약제의 병합은 당뇨병 병인 두 가지를 모두 차단하는 이상적인 조합으로 생각할 수 있다<sup>7)</sup>. 이전 연구에서 메트포르민과 로지글리타존 병합 요법이 메트포르민이나 로지글리타존 단독 요법에 비해 혈당 강하 및 인슐린저항성 지표를 감소시킨다고 보고하였다. 그러나 이전 외국의 연구는 대상환자의 평균 체질량지수가 32 kg/m<sup>2</sup> 정도로 비만한 환자를 대상으로 한 연구였다<sup>8,9)</sup>.

한국의 제2형 당뇨병환자의 65%는 비비만형으로 베타세포 양이 적어 인슐린저항성 이외에도 베타세포 기능 부전이

많이 기여할 것으로 생각되고 있다<sup>10)</sup>.

지난 학회지에 보고된 손 등의 연구는 비만하지 않은 한국인 제2형 당뇨병환자를 대상으로 초기 치료로 고정 용량의 로지글리타존/메트포르민 복합 투여와 로지글리타존, 메트포르민 단독 투여를 비교하여 혈당 강하 유효성을 평가한 연구이다. 투약 결과 복합제군과 단일요법군 모두에서 당화혈색소가 7% 미만으로 감소하였고, 복합제군에서 로지글리타존 단일요법군보다 공복 혈당 혈당을 유의하게 감소시켰다. 이는 인슐린저항성이 비비만한 한국인 제2형 당뇨병환자에서도 중요한 인자이며, 초기 치료로 인슐린저항성 개선 제만을 가지고도 혈당 강하에 효과적이라는데 것을 보여 준 의미 있는 연구다.

아쉬운 점은 복합제군에서 로지글리타존 단독군에 비해 공복 혈당이 의미 있게 감소하였음에도 불구하고 일차 종결점인 당화혈색소 수치는 유의한 차이를 보이지 않았다. 그 이유가 대상 환자 수가 적어서인지, 공복 혈당 차이가 크지 않아 당화혈색소 차이를 유발할 정도가 아니었는지에 대한 언급이 필요할 것 같다. 또 다른 의문점은 각 치료군에서 몇 명의 환자가 각 군 약물의 최대 용량을 썼는지, 평균 약물의 양은 얼마였는지도 궁금하다.

본 연구에서 복합제군에서 심혈관계 위험 인자들을 개선시켰지만 심혈관질환 발생에 대해서는 알 수 없기에 추후 연구가 필요하리라 생각된다. 최근 들어 로지글리타존의 심혈관질환 발생 위험성에 대한 논쟁이 뜨겁다. RECORD 중간 결과, ACCORD나 VADT 같은 대규모 전향적 임상시험에서 로지글리타존이 심혈관질환을 증가시키지 않는다고는 보고하였지만 임상시험의 불안감 등으로 인해 미국과 유럽

의 당뇨병 치료 지침에서 로지글리타존이 당뇨병 치료 약제에서 제외되는 결과를 초래하였다<sup>11-14)</sup>. 주의 해석해야 할 문제지만 메트포르민 단독군이 로지글리타존/메트포르민 복합제군에 비해 당화혈색소 감소 및 인슐린저항성 지표인 HOMA-IR 감소가 비슷한 것을 고려하면, 로지글리타존의 심혈관질환, 골절에 등에 대한 안정성이 확립되지 않은 시점에서 초기에 적극적으로 로지글리타존을 포함하는 복합 치료를 권할지는 심사숙고해야 할 문제이고 이에 대해 국내에서도 당뇨병 치료 지침에 대한 제안 등이 필요할 것으로 생각된다. 좋은 연구를 보고하여 주신데 대하여 감사의 말씀을 드린다.

## 참 고 문 헌

1. The DCCT Research Group: *the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 329:977-86, 1993
2. Kein R: *Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes*. *Diabetes Care* 18:258-68, 1995
3. 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
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 359:1577-89, 2008
5. 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
6. 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
7. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G: *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. *N Engl J Med* 355:2427-43, 2006
8. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Biswas N, Chou H, Garber A: *Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 8:650-60, 2006
9. Bailey CJ, Bagdonas A, Rubes J, McMorn SO, Donaldson J, Biswas N, Stewart MW: *Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study*. *Clin Ther* 27:1548-61, 2005
10. 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
11. 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
12. 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
13. Dluhy RG, McMahon GT: *Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials*. *N Engl J Med* 358:2630-3, 2008
14. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: *Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: 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*. *Diabetologia Epub* 2008