

인슐린 사용에 제한을 가진 제2형 당뇨병 환자에서 경구혈당강하제 4제요법의 유용성

유원상¹, 김도희^{1,2}, 김희진¹, 정현경¹¹단국대학교 의과대학 내과학교실, ²단국대학교 대학원 운동의과학과

Therapeutic Effect of Quadruple Oral Hypoglycemic Agents in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Insulin Limitations

Won Sang Yoo¹, Do Hee Kim^{1,2}, Hee Jin Kim¹, Hyun Kyung Chung¹¹Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine,²Department of Kinesiologic Medical Science, Graduate School, Dankook University, Cheonan, Korea

Abstract

Background: Insulin therapy is the treatment of choice in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients who are not achieving glycemic goals despite triple oral hypoglycemic agent (OHA) combination therapy. However, there is still no additional treatment option for patients who cannot afford insulin therapy or who have various clinical limitations. The purpose of this study was to evaluate the clinical efficacy and safety of four OHA combination therapy in poorly controlled T2DM patients who could not afford insulin therapy.

Methods: Forty-seven T2DM patients were enrolled according to the following criteria: 1) glycosylated hemoglobin [HbA1c] > 8.5%, 2) ongoing treatment with 3 OHA combination therapy (metformin, sulfonylurea, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor), or 3) combined limitations for applying insulin therapy. Patients were given the fourth OHA (pioglitazone) in addition to their previous treatment for 12 months. We evaluated changes in HbA1c, body weight, hypoglycemic events, and side effects.

Results: At study completion, mean HbA1c and fasting plasma glucose were significantly reduced from 9.6% to 8.04% and from 198.4 mg/dL to 161.5 mg/dL, respectively ($P < 0.001$). Mean body weight was significantly increased from 66.7 kg to 69.3 kg. Hypoglycemia and side effects were observed 18 times

Corresponding author: Hyun Kyung Chung

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, 119 Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea, E-mail: chkendo@dankook.ac.kr

Received: Sep. 13, 2018; Revised: Nov. 29, 2018 Accepted: Jan. 25, 2019

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019 Korean Diabetes Association

and only 3 cases showed abnormal liver function tests or edema. In addition, subjects with higher initial HbA1c levels and HOMA-beta showed an independent association with a greater reduction in HbA1c.

Conclusion: The 4 OHA combination therapy is effective and safe when insulin is not feasible.

Keywords: Diabetes mellitus, type 2, Drug therapy, combination, Hypoglycemic agents

서론

대상 및 방법

제2형 당뇨병의 약물치료 시 3제 경구혈당강하제 병합요법 하에도 혈당조절이 원활하지 않은 경우에는 인슐린주사요법이 권고되고 있다[1,2]. 인슐린 유사체의 개발과 사용이 편리한 펜 장비의 개발 등 인슐린 순응도를 높이기 위한 많은 노력이 있었고 그로 인하여, 과거에 비해 인슐린 사용자수는 증가하였다[3]. 그러나 실제 임상 현장에서는 인슐린을 적용하는 데 있어 심각한 제한을 가진 당뇨병 환자를 만나는 일이 적지 않다. 충분한 교육에도 불구하고 치매 등의 이유로 인슐린 사용법을 이해시키고 적용하는 것이 불가능한 환자, 다른 사람의 도움 없이는 도저히 자가 인슐린 주사가 불가능한 환자, 인슐린 관리에 취약한 고령의 노인 당뇨병 환자나 인슐린에 대한 공포 또는 잘못된 신념으로 인슐린을 극도로 기피하는 환자들이 존재한다. 이들에게서 조절되지 않는 고혈당이 지속되는 경우에는 조심스럽게 4가지의 경구혈당강하제 병합 사용을 고려해 보게 된다. 그러나 4제 경구혈당강하제 치료는 현재 당뇨병 치료 지침에도 권고되고 있지 않으며, 관련 연구가 전혀 없어 효과나 문제점에 대해서도 확인된 바가 없다. 이에 저자들은 경구혈당강하인슐린 치료가 어려운 환자들을 대상으로 4제 경구혈당강하제 치료를 시행하였고, 그 사례들을 바탕으로 4제요법의 효과와 문제점에 대해서 보고하고 논의하고자 하는 바이다.

1. 대상 환자

단일 3차 병원에서 2009년 1월부터 2015년 12월까지 제2형 당뇨병으로 경구혈당강하제 3제(sulfonylurea, metformin, dipeptidyl peptidase-4 [DPP4] inhibitor)요법으로 치료를 받은 환자들 중에서 6개월 이상 당화혈색소(glycosylated hemoglobin, HbA1c) 8.5% 이상이면서 인슐린 치료를 권유하였던 환자는 총 356명이었다. 그 중 인슐린 치료 권유에도 불구하고 인슐린주사요법을 적절하게 적용할 수 없었던 환자는 50명이었다. 그 중 6개월 동안 혈당 변화에 영향을 주는 스테로이드 투약력이 있는 환자 2명과 급성 감염으로 입원치료를 받은 환자 1명은 연구에서 제외되어 최종 47명의 환자를 연구 대상으로 하였다. 그 외 신기능 저하자(estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m²), 간 부전 환자, 심부전 환자, 악성 종양 동반 환자는 없었다.

이 환자들에게 기존 경구약제는 그대로 유지하면서 4번째 경구혈당강하제인 pioglitazone 15 mg을 추가하여 치료하였다. 연구 대상자 47명은 인슐린 부작용 환자(두드러기 2명, 심한 저혈당 4명), 자가 인슐린 주사가 불가능한 환자(치매 4명, 파킨슨 6명, 시력장애 3명, 신체장애 2명, 80세 이상의 노인 6명) 인슐린 주사 거부 환자(불편감 9명, 개인적 이유 11명)이었기에 인슐린주사요법을 적용할 수 없었다.

2. 연구방법

연구는 후향적 차트 분석연구로, 혈당조절이 여의치 않으나 인슐린을 사용할 수 없는 제2형 당뇨병 환자에서 경구혈당강하제 4제요법의 당화혈색소 감소 효과를 확인하는 데 일차 목표를 두었다. 이차 목표로는 4제요법에서의 부작용 발생 여부 확인 및 4제요법 효과에 영향을 주는 임상 인자를 확인하고자 하였다.

4제 경구혈당강하제 추가 직전과 투여 후 3개월, 6개월, 9개월, 12개월 시점에서의 증상, 혈당, 활력징후, 체중 변화를 체크하고 저혈당 및 부작용 관련 증상 여부를 확인하였다. 저혈당은 자가혈당 측정에서 70 mg/dL 미만이거나 뚜렷한 저혈당 증상을 호소한 경우로 정의하였다. 4제요법이 중단된 경우에는 중단의 원인에 대한 내용과 관련 검사를 확인하였다.

검사실 검사로는 4제 경구혈당강하제 추가 12개월, 6개월 전과 투여 후 3개월, 6개월, 9개월, 12개월 시점에서의 혈당, 당화혈색소 검사 결과를 수집하였다. 4제 경구혈당강하제 추가 전과 후 3개월, 12개월 시점에서 전혈구 검사, 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT), 아스파르트이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST), 총빌리루빈, 혈청 크레아티닌 검사를 실시하여 실험실 검사상의 이상반응 유무를 확인하였으며, 약물 추가 효과에 영향을 주는 인자를 확인하기 위해 4제 경구혈당강하제 추가 전 공복 시 혈당과 C-peptide 검사를 실시하였고, 결과를 바탕으로 homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR)와 homeostatic model assessment for beta cell function (HOMA-beta)값을 HOMA calculator를 이용하여[4] 계산하여 비교하였다. 본 연구는 단국대학교 병원 IRB (Institutional Review Board)의 승인(approval number: 2017-05-001)을 받았다.

3. 통계 분석

통계 분석을 위하여 SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago,

IL, USA)을 이용하였고 결과값은 평균 \pm 표준편차로 표현하거나 전체의 백분율로 표현하였다. 약제 추가 전과 후에 결과값의 변화는 반복측정 분산분석을 이용하였고, 4제요법 추가시의 효과에 영향을 주는 임상 인자를 분석하기 위해 단순회귀분석과 다중회귀분석을 실시하였고 변수의 입력 방법은 후진 입력방식을 사용하였다. *P*값이 0.05보다 작을 때 통계적으로 유의하다고 정의하였다

결과

1. 4제 경구혈당강하제 치료 환자들의 인구학적 특징

4제 경구혈당강하제 치료 환자들의 47명의 평균 나이는 62.6세이며, 남성이 51.1%를 차지하였다. 평균 체중은 66.7 kg이었고 체질량 지수(body mass index, BMI)는 25.2 kg/m²로 비만을 보였다. 당뇨병의 평균 유병기간은 14.5년이었으며, 짧게는 2년에서 길게는 30년까지 광범위한 유병기간을 보였다. 4제 약물 추가 전 평균 당화혈색소는 9.6%, 평균 공복혈당은 198.4 mg/dL로 높았으며, 사용 중인 경구혈당강하제는 sulfonylurea 계열로 gliclazide 또는 gliclazide 두 종류를 사용하고 있었고 각각의 평균 용량은 7.0 mg/d, 253.3 mg/d였다. Metformin은 47명 모두에게 사용하고 있었으며, 평균 용량은 1,938.3 mg/d였고, DPP4-inhibitor로는 sitagliptin의 사용빈도가 가장 높았다 (Table 1).

2. 4제 경구혈당강하제 치료 후 혈당 감소 효과

대상 환자들이 4제 경구혈당강하제 치료 전 평균 당화혈색소는 12개월 전 8.85% \pm 1.21%, 6개월 전 9.06% \pm 1.21%, 치료 직전 9.60% \pm 1.01%로 꾸준히 높았음을 확인할 수 있었다. 4제 경구혈당강하제 치료 후에 평균 당화혈색소 감소는 3개월 후 1.08%, 6개월 후 1.65%, 9개월 후 1.74%, 12개월 후 1.56%로 통계적으로 유의한 감소를 보였다(*P* < 0.01) (Fig. 1). 평균 공복혈당의 감소는 6개월 후

Table 1. Patient baseline clinical characteristics

Parameter	4 oral hypoglycemic agents patients (n = 47)
Age (y)	62.6 ± 11.4
Sex (male)	24 (51.1)
Height (cm)	162.4 ± 0.1
Weight (kg)	66.7 ± 12.2
Body mass index (kg/m ²)	25.2 ± 3.8
Duration of diabetes (y)	14.5 ± 7.5
Serum creatinine (mg/dL)	0.78 ± 0.21
Initial HbA1c (%)	9.60 ± 1.01
C-peptide (ng/mL)	4.83 ± 4.10
HOMA-IR	4.59 ± 5.95
HOMA-beta	77.08 ± 54.73
Comorbidity	
Hypertension	22 (46.8)
CVD history	6 (12.8)
Oral hypoglycemic agents	
Sulfonylurea use	
Glimepiride/mean dose (mg)	33 (70.2) / 7.0 ± 2.1
Gliclazide/mean dose (mg)	14 (29.8) / 253.3 ± 101.9
Metformin use/mean dose (mg)	47 (100.0) / 1,938.3 ± 435.7
DPP4 inhibitor	
Sitagliptin	25 (53.2)
Vildagliptin	8 (17.0)
Linagliptin	14 (29.8)

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

HbA1c, glycosylated hemoglobin; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance; HOMA-beta, homeostasis model assessment beta cell function; CVD, cardiovascular disease; DPP4, dipeptidyl peptidase-4.

42.2 mg/dL, 12개월 후 36.9 mg/dL로 통계적으로 유의한 감소를 보였다($P < 0.01$) (Fig. 2).

3. 4제 경구혈당강하제 치료 후 체중 변화 및 투약 지속 여부

4제 경구혈당강하제 치료 후 3개월 후 2.2 kg, 6개월 후

3.0 kg, 12개월 후 2.6 kg의 증가를 보였다($P < 0.01$) (Fig. 3). 저혈당이 관찰된 경우는 18회였으며, 경험한 환자는 6명(12.8%)이었다. 평균 약물 투여 기간은 284.5일이었고, 12개월 내에 추가되었던 4제 약물이 중단된 경우는 11명(23.4%)이었다. 약제를 중단한 이유로는 4제 약물 추가 후 비용 등의 이유로 중단된 경우(5명)와 경과관찰에 실패한 경우(3명) 등이 있었고, 부작용으로 인해 약물이 중단된 경

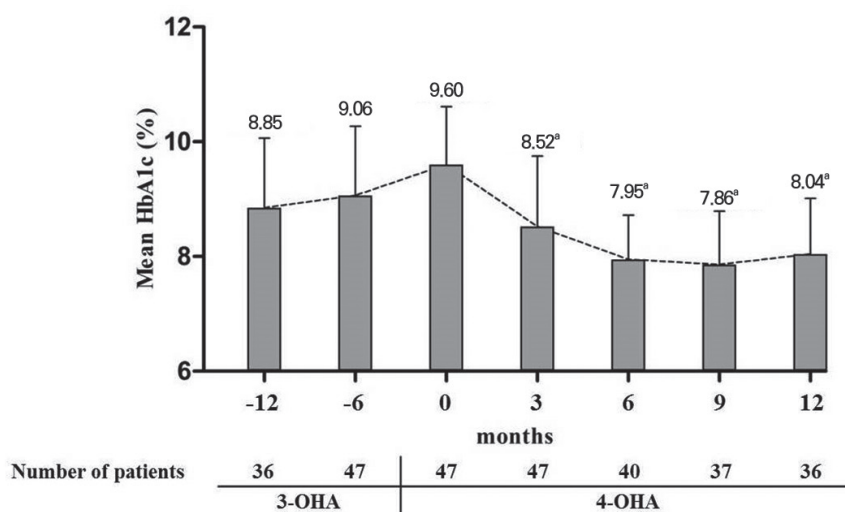


Fig. 1. Change in mean glycosylated hemoglobin (HbA1c) in patients with 4 oral hypoglycemic agent (OHA) therapy. ^aMean HbA1c was significantly decreased after 4 OHA therapy ($P < 0.01$).

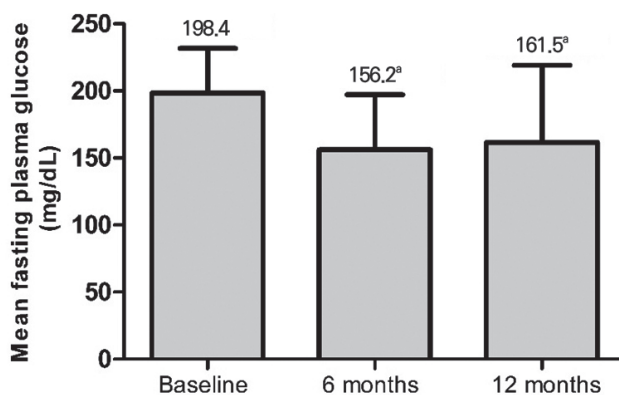


Fig. 2. Change in mean fasting plasma glucose in patients with 4 oral hypoglycemic agent therapy. ^aMean fasting plasma glucose was significantly decreased after 4 OHA therapy ($P < 0.01$).

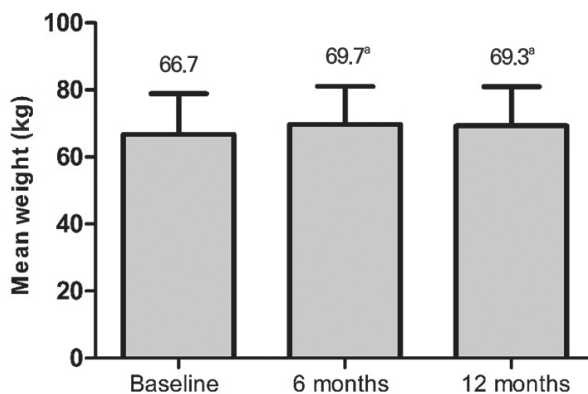


Fig. 3. Change of mean body weight in patients with 4 oral hypoglycemic agent therapy. ^aMean body weight was significantly increased after 4 OHA therapy ($P < 0.01$).

Table 2. Comparison of clinical characteristics between good responders and non-responders in 4 drug combination treatment patients, defined as a decrease in HbA1c $\geq 1.0\%$

Parameter	Good responder (n = 31)	Non responder (n = 16)	P-value
Age (y)	61.7 \pm 11.1	64.4 \pm 12.3	0.462
Sex (male)	16 (51.6)	8 (50.0)	0.917
Height (cm)	162.1 \pm 9.0	162.9 \pm 12.4	0.830
Weight (kg)	67.96 \pm 12.54	64.18 \pm 11.49	0.308
Duration of diabetes (y)	14.65 \pm 7.16	13.19 \pm 7.75	0.148
Initial HbA1c (%)	9.52 \pm 0.84	9.75 \pm 1.29	0.515
After HbA1c (%)	7.31 \pm 0.55	9.39 \pm 1.46	< 0.001
Decreased HbA1c (%)	2.19 \pm 0.87	0.35 \pm 0.44	< 0.001
Fasting glucose (mg/dL)	182.3 \pm 10.9	189.5 \pm 19.3	0.559
Creatinine (mg/dL)	0.77 \pm 0.21	0.80 \pm 0.22	0.564
C-peptide (ng/mL)	4.41 \pm 3.46	5.62 \pm 5.14	0.423
HOMA-IR	3.92 \pm 3.18	5.86 \pm 9.26	0.309
HOMA-beta	83.22 \pm 56.01	65.20 \pm 51.90	0.296

Values are presented as mean \pm standard deviation or number (%).

HbA1c, glycosylated hemoglobin; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance; HOMA-beta, homeostasis model assessment beta cell function.

우는 3명이었는데, 그 이유로는 경미한 간기능 이상(AST 68 IU/L (참고치, 5~45 IU/L), ALT 65 IU/L (참고치, 6~48 IU/L) 1명, 부종(2명)이었으며, 예상하지 못한 심각한 부작용의 사례는 없었다.

4. 4제 경구혈당강하제 치료에서 혈당 감소에 관여하는 임상 인자 분석

치료 효과가 좋았던 환자에 대한 분석을 위하여 당화혈색소 1% 이상 감소를 기준으로(5) 혈당 감소 효과가 있었던 군(responder group)과 무 반응군(non-responder group)을 분류하여 비교 분석하였다. 47명 중 31명이 혈당 감소 효과가 있었던 군이었으며, 평균 2.19% \pm 0.87%의 감소 효과를 보였다. 16명은 혈당 감소 효과가 없었으며 평균 0.35% \pm 0.44%의 감소만 보였다. 양 군의 유의미한 차이

를 가지는 임상 인자는 없었다(Table 2).

4제 경구혈당강하제 치료 후 혈당 감소에 영향을 미치는 인자를 분석하기 위해 선형회귀 분석을 실시하였다. 여러 임상 인자 중 치료 전 당화혈색소 수치가 높을수록($\beta \pm$ standard error [SE] = 0.898 \pm 0.210, $P < 0.001$) HOMA-beta값이 높을수록($\beta \pm$ SE = 0.009 \pm 0.004, $P = 0.020$) 통계적으로 유의하게 12개월 후에 당화혈색소 감소가 더 큰 것으로 나타났다. 그 외 나이, BMI, 당뇨병 유병 기간, 크레아티닌, HOMA-IR과는 연관성이 없었다(Table 3).

12개월 후 당화혈색소 감소에 대한 여러 변수에 대한 변화를 설명하기 위해 다중회귀분석을 실시하였다. 후진 입력 시 제거되지 않고 남은 변수는 BMI, 치료 전 당화혈색소, HOMA-beta였으며, 치료 전 당화혈색소만이 통계적으로 유의하였다. 치료 전 당화혈색소 수치가 높을수록($\beta \pm$ SE

Table 3. Simple correlation analysis between reduction of HbA1c after 12 months and clinical variables

Variable	$\beta \pm SE$	P-value
Age	0.019 \pm 0.020	0.358
Body mass index	0.014 \pm 0.058	0.816
Duration of diabetes	0.011 \pm 0.029	0.715
Initial HbA1c	0.898 \pm 0.210	< 0.001
Creatinine	0.113 \pm 1.011	0.911
C-peptide	0.027 \pm 0.068	0.692
HOMA-IR	0.029 \pm 0.073	0.696
HOMA-beta	0.009 \pm 0.004	0.020

HbA1c, glycosylated hemoglobin; SE, standard error; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance; HOMA-beta, homeostasis model assessment beta cell function.

Table 4. Multiple linear regression analysis of variables for HbA1c reduction after 12 months in 4 oral hypoglycemic agent therapy

Variable	$\beta \pm SE$	Partial R ²	P-value
BMI	0.068 \pm 0.047	0.002	0.159
Initial HbA1c	1.002 \pm 0.219	0.371	< 0.001
HOMA-beta	0.005 \pm 0.003	0.172	0.116

Dependent variable: reduction of HbA1c after 48 weeks; independent variable: age, BMI, duration of diabetes, initial HbA1c, creatinine, HOMA-IR, HOMA-beta.

HbA1c, glycosylated hemoglobin; SE, standard error; BMI, body mass index; HOMA-beta, homeostasis model assessment beta cell function; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance.

= 1.002 \pm 0.219, $P < 0.001$) 12개월 후 당화혈색소의 감소가 큰 것으로 나타났다(Table 4).

고찰

본 연구결과는 인슐린 치료가 현실적으로 불가능한 제2형 당뇨병 환자에서 경구혈당강하제 4제요법이 하나의 대안으로 고려해 볼 수 있음을 제시하고 있다. 당뇨병 관리의 임상 현장에서 부적절한 혈당관리 상황에도 불구하고 여러 가지 이유로 인슐린 적용이 어려운 상황들이 실재하며, 이로 인해 경구혈당강하제 4제요법을 고려하게 되는 증례가 적지 않을 것으로 생각된다. 하지만 경구혈당강하제 4제요법이

현행 임상 지침이나 가이드라인에서 권고되지 않는 치료방침인 탓에 그 효과나 부작용에 대한 연구가 부족한 실정이었다. 따라서 본 연구에서 살펴본 경구혈당강하제 4제요법의 혈당 감소 효과와 안전성에 대한 결과는 제2형 당뇨병에서 다양한 치료적 접근의 가능성과 필요성을 보여준다고 할 수 있다.

지금까지 개발된 가장 강력한 혈당강하제는 인슐린이며, 그런 이유로 인슐린 치료는 적극적인 혈당강하를 위하여 종종 당뇨 진단 초기부터 권유되기도 한다[1,2]. 하지만 여러 가지 제한으로 인하여 인슐린 치료를 시행 또는 유지하지 못하는 경우가 흔한데, 실제 인슐린 시작 후 1년 동안 치료를 유지하는 비율이 50 % 미만으로 보고하기도 하였다[6].

더욱이 최근 국내의 인구학적 변화로 인하여 고령 인구가 증가하면서 치매, 당뇨병성 합병증으로 인한 시력저하와 근력저하로 인슐린 주사기 사용 자체가 불가능한 노령 환자가 적지 않다. 저자 등이 경구혈당강하제 4제요법을 구상하게 된 데에는, 최근 다양한 기전의 경구혈당강하제가 개발된 점도 관여한다. 주로 유사한 작용기전을 가진 약제만이 존재하였던 과거와 달리, 최근에는 인크레틴(incrutin)관련 약물, 신장에서의 당 재흡수 억제제와 같은 새로운 기전의 약제들이 개발되면서 보다 다양한 복합처방을 구상해볼 수 있게 된 것이다. 특히 여러 기전을 이용한 병합요법이 기존의 단계적 증량법보다 효과적인 혈당강하 효과 및 베타세포 보호효과를 보이는 것으로 제시되는 만큼(7), 다양한 작용 기전을 가지는 경구혈당강하제 4제 복합처방을 시도해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

대부분의 당뇨병 치료 임상 지침에서 경구약제의 추가보다 적극적인 인슐린 추가를 권유하는 이론적 근거는, 당뇨병 유병기간이 길어질수록 인슐린 분비능이 떨어지며 이런 상태에서 인슐린 분비에 의존적인 경구혈당강하제의 약효를 기대하기 어렵다는 데 있다(8). 그러나 인슐린 분비능과 독립적으로 작용하는 약제의 경우에는 4제 추가 시에도 어느 정도 혈당강하 효과를 기대해 볼 수 있다. 본 연구에서는 metformin, sulfonylurea, DPP4-inhibitor 사용자에게 4번째 경구약물로 pioglitazone을 추가하였다. Igarashi 등(5)은 sulfonylurea를 사용하던 제2형 당뇨병 환자에게 pioglitazone 추가 후 12개월 후에 당화혈색소의 평균이 1.87% 감소를 보고하였고, Satoh 등(9)은 sulfonylurea 사용자에게 pioglitazone 추가 3개월 후에 1.1% 평균 당화혈색소 감소를 보고하였다. 국내 연구에서는 Moon 등(10)이 metformin 또는 sulfonylurea 투여 환자에게 pioglitazone 추가 12개월 후 0.6%로 비교적 적은 감소를 보고하였는데, 이는 비교적 낮은 당화혈색소 환자들을 대상으로 하였기 때문으로 생각된다. 본 연구의 12개월 후 당화혈색소 감소 효과는 평균 1.56%를 보였는데, 이는 기존에 pioglitazone을 단독 처방이나, 2제 또는 3제로 추가하여 그 효과를 본 연구와 유사하다(11,12). 4번째 경구약제로 추가했음에

도 예상과는 다르게 기존 연구들과 유사한 효과를 보인 이유는 pioglitazone이 peroxisome proliferator-activated receptor 촉진제로써(13), 베타세포의 인슐린 분비능과는 독립적으로 인슐린 저항성 개선 기능에 의존하여 혈당강하 효과를 보이는 약제이기 때문으로 생각되며, 이와 같은 가정이라면 새롭게 개발된 sodium-glucose cotransporter 2 억제제를 4제 약물로써 추가했을 때에도 혈당저하 효과를 기대해 볼 수 있을 것으로 예상된다.

본 연구에서는 pioglitazone을 4번째로 약제로 추가하였을 때 혈당 감소 효과를 기대할 수 있으려면, 대상 환자의 췌장 베타세포 기능이 어느 정도 유지되어 있어야 가능할 것으로 나타났다. 본래 pioglitazone 추가 후 혈당 감소 효과에 영향을 주는 인자는 BMI, triglyceride, HOMA-IR 등 인슐린 저항성 관련 인자가 관여하는 것으로 기존 연구에서 보고하고 있다(5,9,10,14,15). 그러나 본 연구에서는 HOMA-beta가 높을수록 혈당 감소 효과가 뛰어난 것으로 분석되었다(Table 3). 이 결과는 췌장의 베타세포의 기능이 아직 존재할 때 경구약제의 추가 시 효과를 기대해 볼 수 있다는 점으로 해석되며, Blüher 등(16)은 C-peptide > 2.5 pmol/L 이상일 때 pioglitazone 효과가 크다고 보고하여, 본 연구의 내용을 뒷받침한다. 반대로 베타세포의 기능이 현저히 떨어져 있으면, 추가 경구약제는 효과를 기대하기 어렵다는 것을 시사한다. 비록 시험자의 수가 적어 일반화 하기에는 무리가 있지만, 추후 임상 현장에서 경구혈당강하제 4제요법으로 pioglitazone의 추가를 고려할 때, 효과의 예측 인자로 HOMA-beta값을 이용해 볼 수 있을 것으로 생각되며, 추가적인 연구가 필요하겠다.

경구혈당강하제 4제요법에서 혈당 감소 효과가, 추가된 약제의 효과라기보다는 약제 추가나 인슐린에 대한 부담감으로 환자가 이전보다 훨씬 적극적으로 생활습관을 조절했기 때문일 수도 있다. 그러나 본 연구에 참여한 환자들은 3제요법 하에 연구 시행 1년 전부터 평균 당화혈색소 8.5% 이상으로(Fig. 1) 혈당조절이 불량한 상태에서 지속적으로 인슐린 치료를 권유해 오던 중이거나, 실제 인슐린 치료를 시행했다가 실패하였던 환자들이었다. 따라서 생활습관의

조절이 갑작스럽게 이루어졌다고 설명할 수는 없을 것으로 생각된다. 4제요법이 갖는 또 하나의 제한은 비용 부분이며, 보험혜택을 받을 수 없는 고가의 4제 약제 추가가 비용-효과 측면에서 바람직한 것인지에 대한 부분도 논란이 될 수 있다. 하지만 인슐린을 사용할 수 없는 환자들에게 뚜렷한 대안제시 없이 그대로 고혈당 상태를 방치함으로써 초래되는 여러 합병증들의 사회 경제적 비용도 고려해야 할 사안임을 짚고 싶다. 앞으로 보다 다양한 약제 조합의 임상적 효과 및 적용범위, 비용-효과 연구가 필요할 것으로 생각되며, 이를 바탕으로 다양한 약제 조합에 대한 보험규정이 완화된다면, 환자의 개별적 특성에 맞춘 다양한 처방이 가능할 것으로 생각된다.

본 연구에 제한점으로는 후향적 연구로써 치료 효과가 좋았던 환자들이 분석에 더 많이 활용되어 효과가 좋게 나타나는 선택편향(selection bias)을 고려해야 한다. 실제로 본 연구에서 12개월 치료 기간을 유지하지 못한 환자는 23.4%였다. 또한 대상 환자수가 적었다는 점과 4제 경구혈당강하제 추가 후 관찰기간이 짧았다는 점 등이다. 일반적인 제2형 당뇨병 환자 전체를 대상으로 하지 않고, 혈당조절이 여의치 않으면서도 인슐린을 사용할 수 없는 특수 증례만을 대상으로 하였기 때문에 충분한 대상 환자수를 확보하는 데 제한이 있었다. 여러 약제의 복합 처방 시 또 하나 염려되는 것은 약제 간 상호 작용으로 인한 예상치 못한 부작용인데, 1년 이상 장기적인 부작용 여부를 확인할 수 없었던 점도 주의를 요한다. 하지만 관찰이 진행되던 1년 이내 심각한 부작용 사례가 없었다는 점과 4가지 약제들이 각각의 병합요법으로 이미 다양한 조합의 안정성이 입증된 점을 고려할 때, 4제요법의 약제 상호작용 위험성은 크게 우려될 사항은 아니라고 추정된다.

당뇨병 관리 상 인슐린 치료가 요구되는 상황이고 환자가 충분히 인슐린 요법을 진행할 수 있다면, 적극적인 인슐린 치료를 진행하는 것은 당연한 임상적 선택이며 비용-효과 측면에서도 유리하다. 그러나 현실적으로 적용이 불가능한 상황이라면 경구혈당강하제 4제요법이 안전하고 효과적인 방법이 될 수 있다는 점을 제시하고자 한다. 특히 여러 기전

의 경구혈당강하제가 개발되고 있는 현 시점에서 다양한 약리효과를 가지는 경구혈당강하제의 적절한 조합과 이의 임상적 적용 가능성에 대한 적극적인 연구 및 정책적인 배려가 필요할 것으로 생각한다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

REFERENCES

1. American Diabetes Association. 7. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S65-72.
2. Korean Diabetes Association. 2015 Treatment guidelines for diabetes (5th edition). Available from: <http://www.diabetes.or.kr/pro/publish/guide.php?code=guide&number=638&mode=view> (updated 2016 Mar 23).
3. Kim SS, Kim IJ, Kim YK, Yoon KH, Son HY, Park SW, Sung YA, Baek HS. Insulin initiation in insulin-naïve Korean type 2 diabetic patients inadequately controlled on oral antidiabetic drugs in real-world practice: The Modality of Insulin Treatment Evaluation Study. *Diabetes Metab J* 2015;39:481-8.
4. University of Oxford. HOMA2 calculator. Available from: <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/> (updated 2016 Mar 31).
5. Igarashi M, Jimbu Y, Kimura M, Hirata A, Yamaguchi H, Tominaga M. Effect of pioglitazone on atherogenic outcomes in type 2 diabetic patients: a comparison of responders and non-responders. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:389-98.

6. Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med* 2013;30:512-24.
7. Zinman B. Initial combination therapy for type 2 diabetes mellitus: is it ready for prime time? *Am J Med* 2011;124(1 Suppl):S19-34.
8. 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12.
9. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, Tagami T, Kono S, Uesugi H, Sugiyama H, Sugawara A, Yamada K, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003;26:2493-9.
10. Moon JH, Kim HJ, Kim SK, Shim WS, Kang ES, Rhee Y, Ahn CW, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Cha BS. Long-term effect of pioglitazone treatment in patients with type 2 diabetes. *J Korean Diabetes Assoc* 2006;30:264-76.
11. Seufert J, Urquhart R. 2-year effects of pioglitazone add-on to sulfonylurea or metformin on oral glucose tolerance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:453-60.
12. Triplitt C, Glass L, Miyazaki Y, Wajcberg E, Gastaldelli A, De Filippis E, Cersosimo E, DeFronzo RA. Comparison of glargine insulin versus rosiglitazone addition in poorly controlled type 2 diabetic patients on metformin plus sulfonylurea. *Diabetes Care* 2006;29:2371-7.
13. Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K, Glazer NB, Yu S; Pioglitazone 014 Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002;56:251-7.
14. Charbonnel B, Scherthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, Hanefeld M. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1093-104.
15. Campbell IW. Long-term glycaemic control with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2004;58:192-200.
16. Blüher M, Lübben G, Paschke R. Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR-gamma2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:825-31.