

새롭게 진단된 비만한 제2형 당뇨병 환자에서 Voglibose와 Glimepiride로 치료한 경우 복부 비만 및 대사적 이상에 미치는 영향에 대한 임상 비교

연세대학교 의과대학 내과학교실

박종숙 · 김철식 · 김혜진 · 박진아 · 안철우 · 차봉수 · 임승길 · 김경래 · 이현철

Effects of Voglibose and Glimepiride on Adipose Tissue and Metabolic Abnormalities in Patients with Newly Diagnosed Obese Type 2 Diabetes

Jong Suk Park, Chul Sik Kim, Hai Jin Kim, Jina Park, Chul Woo Ahn, Bong Soo Cha, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

요 약

연구배경: 처음 진단된 비만한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하여 glimepiride 및 voglibose를 사용한 후 치료 전 후의 체성분 분석, 복부 지방량의 변화 및 adiponectin을 포함한 생화학적 지표의 변화를 측정하고자 하였다.

방법: BMI > 25 kg/m² 이상이고 처음 제2형 당뇨병으로 진단 받은 환자 40명을 대상으로 glimepiride 및 voglibose 치료군으로 나누어 12주간 치료 후 생화학 검사 및 체성분 분석검사, 체지방 전산화 단층 촬영을 시행하였다.

결과: 12주 동안 voglibose 치료군에서는 BMI, fat mass 및 body fat (%) 감소가 있었으나 glimepiride 치료군은 변화가 없었다. VAT (Visceral adipose tissue area) 감소율, SAT (Subcutaneous adipose tissue area) 감소율 및 VSR (visceral fat area/subcutaneous fat area) 감소율은 voglibose 치료군에서 의미 있게 감소하였으나 glimepiride 치료군은 치료 전후의 변화가 거의 나타나지 않았다. 혈청 총콜레스테롤은 두 군 모두에서 치료 후 감소하였고 LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤은 두 군 모두에서 치료 전후의 차이가 없었고 voglibose 치료군에서 중성 지방이 유의하게 감소하였다. Adiponectin은 voglibose 치료군에서 유의하게 증가하였다.

결론: 처음 진단된 비만한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 voglibose 투여시 혈당 강하 효과 외에 체중 감소 및 체지방 감소의 효과가 있었으며 혈청 adiponectin 농도가 증가하였다.

중심단어: Adiponectin, Adipose tissue, Glimepiride, Voglibose

서 론

현재 우리나라는 제2형 당뇨병 유병률이 폭발적인 증가 추세에 있어 당뇨병에 대한 관심이 높아져 있다¹⁾. 그중에서도 특히 식후 고혈당이 당뇨병성 대혈관 합병증을 유발하는데 중요한 요인이라고 하여 주목을 받고 있다²⁾. 따라서 식후 고혈당의 효과적 조절이 이전보다 중요시 여겨지고 있다. 섭

취한 음식물의 당질은 소장의 용모에 존재하는 알파글루코시 다아제에 의해 거의 대부분 단당류인 포도당으로 바뀌어 혈액 내로 흡수된다³⁾. 따라서 소장에서 포도당의 흡수를 지연 시키거나 억제시킴으로써 식사 후에 오는 급격한 혈당 상승을 막을 수 있다. 이러한 목적으로 식후 혈당 상승을 막기 위해 당질의 흡수에 관련된 이당류 가수분해효소인 알파글루코 시다아제 억제제가 개발되어 있으며 우리나라처럼 고탄수화

교신저자: 안철우, (135-720) 서울시 강남구 도곡동 146-92호 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내과학교실
Tel: 02-2019-3339, Fax: 02-3463-3882, E-mail: acw@yumc.yonsei.ac.kr

* 본 연구는 서울시 산학연 협력사업 (10526) 및 보건복지부 보건의료기술진흥사업 (03-PJ1-PG1-CH05-0005) 연구비 지원에 의하여 이루어진 것임.

물 식이를 하는 경우에는 더욱 효과적일 수 있을 것이다⁴⁾.

또한 서구화된 식사 및 운동의 제한으로 인해 비만의 유병률도 증가 추세이며 비만 역시 제2형 당뇨병의 가장 중요한 위험 인자 중 하나이다⁵⁾. 과거 지방 조직은 중성 지방만을 저장하는 조직으로만 생각되었으나 지난 수년간 많은 연구에 의해 지방 조직에서 생성되는 호르몬과 사이토카인이 체중 조절 및 혈당의 항상성 조절에 필수적인 요소임이 밝혀졌다⁶⁾. 비당뇨인에 비해 당뇨병 환자의 경우 내장 지방량이 더 많으며 체질량지수 수치와 무관하게 내장 지방량에 비례해서 당뇨병이 발생할 확률이 증가한다는 최근의 보고도 있었다^{7,8)}. 의사들에게 당뇨병 환자의 비만 치료는 새롭게 대두되는 문제이다. 비만한 제2형 당뇨병 환자에서 체중을 감소시키는 것이 인슐린 감수성을 호전시키고 혈당 조절에도 좋은 영향을 주며 심혈관계 질환의 발병 위험 인자인 대사적 요소를 호전시킨다고 보고되고 있다^{9,10)}. 그러나 대부분의 제2형 당뇨병 환자에서 체중 감량의 목표를 달성하지 못하고 있고 감소된 체중을 유지하는 것도 매우 어렵다. 여러 원인 중 하나로 인슐린 치료 및 일부 약물 치료의 경우 체중 증가의 부작용이 생길 수 있어 비만한 당뇨병 환자의 치료제로서 제한점이 있기 때문이다.

알파글루코시다제 억제제 사용 후 체중 감소가 있었다는 보고가 있으나^{11,12)} 비만하지 않은 제2형 당뇨병 환자에서 voglibose를 사용한 결과 내장 지방 감소 효과 및 혈당 조절이 개선되었다는 일본의 연구 결과 외에는 알파글루코시다제 억제제에 의한 지방 조직의 분포 변화에 대해서는 알려진 것이 거의 없는 상태이므로¹³⁾ 저자 등은 현재 우리나라에서 사용 중인 glimepiride 및 voglibose를 비교군으로 하여 처음 진단된 비만한 (BMI > 25 kg/m²) 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 3개월간 사용한 후 치료 전후의 체성분 분석, 복부 지방량의 변화 및 adiponectin을 포함한 생화학적 지표의 변화를 측정하고자 하였다.

방 법

1. 대상

2003년 10월부터 2004년 6월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내분비내과 외래를 다니는 사람들 중 미국 당뇨병 학회 (ADA) 기준에 해당하는 제2형 당뇨병 환자 이면서 처음 진단 받은 비만한 환자 40명을 대상으로 voglibose 치료군, glimepiride 치료군으로 무작위 배정하였다.

대상 환자의 선정 기준은 30~75세로 BMI > 25 kg/m² 이상이고 당화혈색소 8% 미만인 환자로 하였다. 약제 투여 기간은 총 12주였으며 모든 대상 환자는 저열량 식이 요법 (총섭취열량은 표준체중 kg당 25 kcal) 및 주 3회 이상 운동 요법을 시행하도록 교육하였다. 총 40명의 환자 중 20명

은 voglibose 0.3 mg을 매 식전에 복용하도록 하였고 나머지 20명은 glimepiride 1~2 mg을 매일 아침 식전에 1차례 복용하였다. 체중에 영향을 줄 수 있는 약제를 복용하는 환자는 이 연구에서 제외하였다. 본 연구는 의학윤리심의 위원회 (IRB: Institutional Review Board)의 승인을 받아 진행하였다.

2. 신체 지표 및 생화학적 검사

신장과 체중을 측정하고, 동반된 질환 및 복용하고 있는 약제 등을 조사하였다. 12시간 금식을 유지한 후 아침 공복시에 혈액을 채취하였다. 혈당은 포도당 산화효소법으로, C-peptide와 인슐린은 방사면역법으로 각각 측정하였고 당화혈색소는 high performance liquid chromatography를 이용하였다. 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤을 측정하였고 LDL 콜레스테롤은 Friedewald 공식을 이용하여 계산하였다. 혈장 adiponectin은 방사면역측정법 (RIA, Linco, USA.)을 사용하여 측정하였다.

3. 체성분 및 체지방 분석

체질량지수는 체중 (kg)/신장² (m²)으로 산출하였다. 에너지 방사선 측정법 (Delphi, Hologic, QDR 1500)으로 치료 전과 치료 12주 후의 체지방량과 체지방량을 측정하였다. 모든 환자들은 누운 자세에서 전산화단층촬영 (Philips, Tomoscan, 350, Mahway NJ)을 이용하여 복부의 지방 면적을 측정하였다. 4~5번 요추 간 횡단면 부위에서 Hounsfield number가 150에서 50 사이의 조직을 지방으로 간주하고 측정하여 총 복부 지방 면적을 구하였다¹⁴⁾. 복부와 배부의 복막을 경계로 하여 안쪽을 내장지방조직 (Visceral adipose tissue, VAT)으로 바깥쪽을 피하지방조직 (Subcutaneous adipose tissue, SAT)으로 각각의 단면적을 구하고 내장지방면적/피하지방면적 비 (Visceral fat area/ Subcutaneous fat area, VSR)를 계산하였다.

4. 분석방법

모든 측정치는 평균 ± 표준편차로 표시되었다. 각 그룹에서 치료 전후의 평균치 유의성의 검증 및 그룹 간의 비교는 paired t-test, student t-test를 이용하였다. 통계분석은 SPSS for windows 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고 P 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의하다고 평가하였다.

결 과

1. 치료 전후의 체성분 및 체지방량의 변화

치료 시작 전 무작위로 선정된 voglibose 치료군과

Table 1. Anthropometric Changes Before and After 3 Month Treatment

	Voglibose		Glimepiride	
	Before	After	Before	After
N (M/F)	20 (12/8)		20 (13/7)	
Age (yrs)	52.1 ± 10.2		53.2 ± 10.5	
Body weight (kg)	82.3 ± 8.2	77.2 ± 7.6*	83.1 ± 7.5	81.6 ± 10.3
BMI (kg/m ²)	31.4 ± 2.6	29.5 ± 3.2*	31.9 ± 2.3	31.3 ± 4.1
Fat mass (kg)	30.6 ± 4.8	27.2 ± 5.3*	31.0 ± 3.2	30.4 ± 5.7
Percent body fat (%)	36.2 ± 3.2	34.1 ± 3.2*	36.9 ± 2.9	35.9 ± 3.5
VAT (cm ²)	185.3 ± 39.5	153.8 ± 37.8*	184.1 ± 41.9	173.2 ± 39.7
SAT (cm ²)	245.7 ± 52.8	213.4 ± 47.3*	247.3 ± 54.9	239.9 ± 45.2
VSR	0.78 ± 0.14	0.71 ± 0.11*	0.76 ± 0.18	0.74 ± 0.15

Data are means ± SD.

* $P < 0.05$ before vs. after.

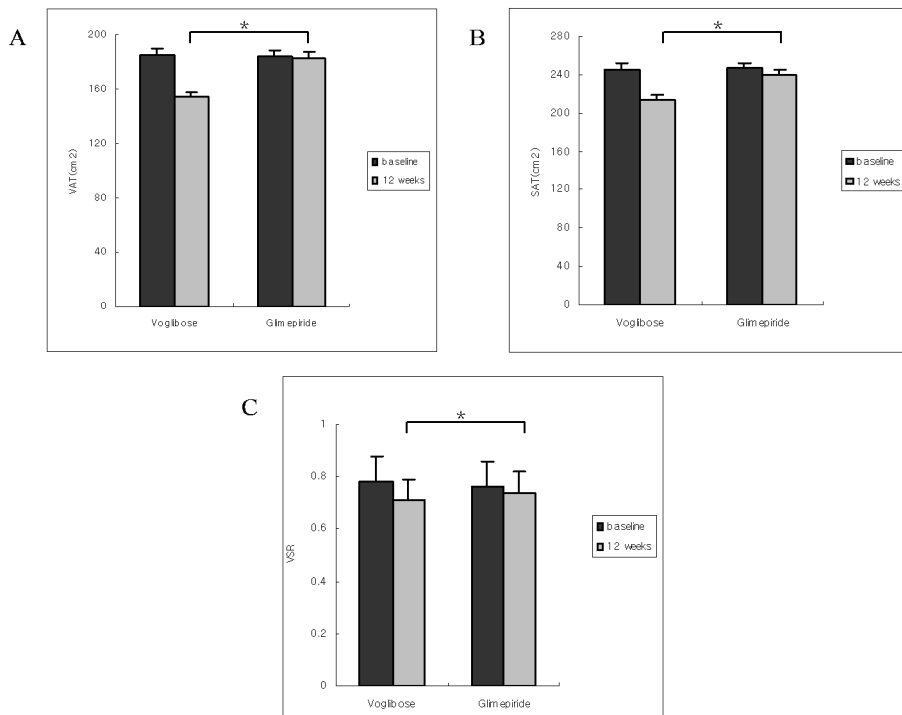


Fig. 1. Changes of body composition before and after 3 month treatment.

A: VAT (Visceral adipose tissue area, cm²), B: SAT (Subcutaneous adipose tissue area, cm²), C: VSR (visceral fat area/subcutaneous fat area).

* $P < 0.05$.

glimepiride 치료군과의 임상적 지표 및 체성분 결과는 통계학적 차이를 보이지 않았다.

12주 간의 치료 후 변화를 살펴보면 voglibose 치료군에서는 체중, fat mass 및 body fat (%) 감소가 있었으나 glimepiride 치료군은 변화가 없었다 (Table 1). VAT 감소율, SAT 감소율 및 VSR 감소율은 voglibose 치료군에서 glimepiride 치료군보다 의미 있게 감소하였다 (Fig. 1). 성별에 따른 체중의 변화는 남자의 경우는 감소하였으나 여자의 경우는 변화가 없었다. 여자 환자에서 정확한 통계 분석

을 하기에는 수가 적고 폐경 유무를 확인하지 않았으나 50세를 전후로 비교해 본 결과 두 군 간의 체중 변화의 차이는 없었다.

2. 치료 전후의 생화학적 검사의 변화

치료 후에 두 군 모두에서 공복시 혈당 및 당화혈색소가 감소하였고 voglibose 치료군보다 glimepiride 치료군의 당화혈색소가 더 유의하게 감소하였다. 혈청 총콜레스테롤은 두 군 모두에서 치료 후 감소하였고 LDL 콜레스테롤, HDL

Table 2. Changes in Metabolic Parameters After 3 Month Treatment

	Voglibose		Glimperide	
	Before	After	Before	After
Fasting plasma glucose (mg/dL)	148.2 ± 28.0	128.5 ± 25.9*	150.1 ± 21.9	113.4 ± 26.4*
Fasting insulin (uIU/mL)	8.39 ± 4.24	7.10 ± 4.14	8.62 ± 1.31	9.27 ± 2.76
Fasting C-peptide (ng/mL)	2.37 ± 0.72	2.43 ± 0.75	2.38 ± 1.5	2.96 ± 1.28
HbA _{1c} (%)	7.5 ± 0.4	6.9 ± 0.4**	7.4 ± 0.6	6.5 ± 0.5**
Total cholesterol (mg/dL)	206.7 ± 30.2	185.2 ± 27.8*	203.6 ± 29.4	186.2 ± 24.3*
Triglyceride (mg/dL)	182.7 ± 86.3	137.3 ± 50.2*	188.1 ± 92.7	160.0 ± 73.6
HDL- cholesterol (mg/dL)	46.2 ± 11.9	47.8 ± 11.3	45.1 ± 16.2	44.0 ± 15.5
LDL- cholesterol (mg/dL)	128.3 ± 28.6	118.6 ± 25.8	124.6 ± 30.3	113.9 ± 28.4
Adiponectin (ug/mL)	5.02 ± 1.27	5.91 ± 1.49*	5.14 ± 1.34	5.22 ± 1.41

Data are means ± SD.

* $P < 0.05$ before vs. after.

** $P < 0.01$ before vs. after.

† $P < 0.05$ voglibose vs. glimepiride.

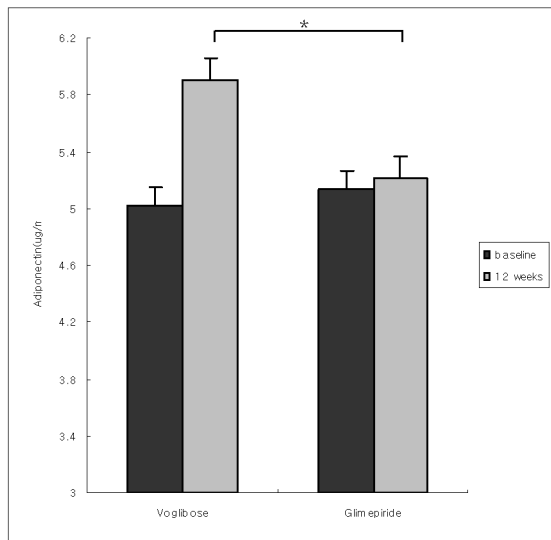


Fig. 2. The change of serum adiponectin levels before and after 3 month treatment.

* $P < 0.05$

콜레스테롤은 두 군 모두에서 치료 전후의 차이가 없었다. 그리고 중성 지방은 voglibose 치료군에서 유의하게 감소하는 것을 확인할 수 있었다 (Table 2). 혈장 adiponectin은 voglibose 치료군에서 glimepiride 치료군보다 유의하게 증가하였다 (Fig. 2).

고 찰

제2형 당뇨병 환자에서 체중 감량이 유익하다는 사실은 많이 보고되어 있으나¹⁵⁾ 대부분의 환자들이 체중 감량에 실패하거나 감소한 체중을 유지시키는 것이 어렵다. 이러한 원인의 하나로 생각하고 있는 것은 당뇨병 환자에서 사용되

는 설폰요소제 및 인슐린이 체중을 증가시키는 경향이 있기 때문이다. 이 중 설폰요소제는 제2형 당뇨병 환자의 일차 약물로 널리 사용되고 있으며 혈당 강하를 위해 인슐린 분비를 자극하기 때문에 고인슐린혈증을 유발한다. UKPDS 연구에 따르면 체중이 3~4 kg 정도 증가하는 것으로 보고되었으며 고인슐린혈증에 따른 지방 형성 작용, 저혈당이 나타나는 동안 식욕이 증가되어 과잉 섭취하는 경우 등으로 설명하고 있다^{16,17)}. 본 연구에 사용했던 glimepiride의 경우 체중 증가가 거의 없거나 감소하는 경우도 있어 다른 설폰요소제에 비해 효과적이라는 연구 결과가 있으며 그 원인은 말초 조직에서 인슐린 감수성을 증가시키는 췌장 외 효과를 가지고 있어 다른 설폰요소제에 비해 인슐린혈증 정도가 낮기 때문이라고 한다¹⁸⁻²⁰⁾. 본 연구에서도 glimepiride 치료 3개월 후에 체중, 체성분 및 복부 지방량의 변화도 감소하는 경향은 있으나 유의하지는 않았다.

당뇨병의 치료에 따른 체중의 변화는 많은 보고가 있지만 당뇨병의 약물 사용에 따른 지방 조직의 분포 변화에 대해서는 알려진 것이 거의 없는 상태이다. 몇몇 연구에서 인슐린 감작제인 thiazolidinediones가 체중을 증가시키거나 VAT는 변화가 없거나 감소시키며 SAT를 증가시킨다는 것을 보고하였다^{21,22)}. 임상 용량의 α -glucosidase inhibitor는 체중에 영향을 미치지 않고 고용량을 사용해야 그로 인한 체중 감소 효과를 볼 수 있다는 보고도 있지만¹⁵⁾ 다른 연구에 따르면 voglibose 사용한 군에서 VAT, SAT 및 VSR이 감소하였고 특히 VSR의 감소는 VAT의 선택적 감소가 일어난 것이라 보고된 바 있다¹³⁾.

3개월 동안 voglibose 및 glimepiride 치료군에서 당화혈색소는 평균 1%정도 감소되어 혈당이 효과적으로 조절되었다. 그러나 glimepiride 치료군의 당화혈색소는 voglibose 치료군과 비교 시 유의하게 감소하였다.

Glimepiride의 경우 콜레스테롤 및 중성지방에 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있고 voglibose는 콜레스테롤 수치는 변하지 않고 중성 지방만 감소시키는 것으로 보고되어 있다^{23,24}). 그러나 본 연구에서는 두 군 모두에서 혈청 총 콜레스테롤이 감소하였고 LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤은 치료 전후의 차이가 없었다. 중성 지방은 voglibose 치료군에서 유의하게 감소하였다. 두 군 모두에서 총콜레스테롤이 감소한 이유는 확실하게 알 수 없으나 철저한 식사 조절로 인한 효과를 배제할 수 없었다.

voglibose 치료군 및 glimepiride 치료군 모두에게 동일한 식이 요법을 시행하였는데 voglibose 치료군에서 fat mass, VAT, SAT 및 VSR이 감소한 이유로는 첫째 우리나라 식사 중 탄수화물 섭취가 60% 이상으로⁴) 체중 증가의 원인으로 알려진 고인슐린혈증을 일으키지 않고 포도당의 흡수를 지연시키기 때문이고 둘째로는 원위부 소장에서 GLP-1이라는 물질이 voglibose에 의해 분비되어 식후 포만감을 느끼게 하여 음식물 섭취를 감소하게 하는 작용이 있기 때문으로 사료된다²⁵). 따라서 adiponectin이 voglibose 치료군에서 유의하게 증가한 이유는 체중의 감소뿐 아니라 인슐린 저항성에 관여하는 VAT의 감소가 원인일 것으로 사료된다.

본 연구에서 대상 환자들에게 주 3회 30분 이상의 유산소 운동 요법 및 식이 요법을 교육하고 시행하였으나 수치상으로 제시하기 어려운 점이 있으며 이번 연구의 제한점이라 할 수 있겠다.

결론적으로 본 연구를 통해서 비만한 당뇨병 환자에게 voglibose 치료시 혈당 강하 효과 외에 체중 감소 및 체지방 감소 효과를 기대할 수 있을 것이다.

감사의 글

본 연구의 진행에 많은 도움을 주신 CJ 주식회사에 감사드립니다.

ABSTRACT

Background: To compare the effects of voglibose and glimepiride on adipose tissue and metabolic abnormalities in obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes.

Methods: Total of 40 obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes (BMI > 25 kg/m²) were included in this study. Study patients were randomized into voglibose group (n = 20) and glimepiride group (n = 20), where respective medication was administered for 12 weeks. We assessed the changes of biochemical parameters, body composition and serum adiponectin

levels.

Results: The voglibose treated group achieved a significant decrease in BMI, total body fat mass, and percent body fat (*P* < 0.05) after 12 weeks. A reduction in both subcutaneous and visceral abdominal adipose tissue area and VSR (visceral fat area / subcutaneous fat area) were noted only in the voglibose group (*P* < 0.05). Serum lipid profiles were similar between the two groups, except for the decrease in triglyceride levels, which were significant only in the voglibose group (*P* < 0.05). Serum adiponectin levels were increased only in the voglibose group (*P* < 0.05).

Conclusions: In this study, voglibose showed to significantly decrease adipose tissue and improve adiponectin level.

Key Words: Adiponectin, Adipose tissue, Glimepiride, Voglibose

참 고 문 헌

1. 보건복지부, 한국보건사회연구원, 2001년도 국민건강영양조사 만성 질병편 2002.
2. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia* 2001;44(12):2107-14.
3. Puls W, Bischott H, Schutt H. Pharmacology of amylase and glucosidase inhibitors- Delaying absorption as therapeutic principle in metabolic disease. Stuttgart New York : Creuzfeldt W Folsch (eds), 1983. p.70-8.
4. 채범식. 한국인의 식품 및 영양소의 섭취현황과 전망. *한국영양학회지* 1990;23(3):187-96.
5. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17(9):961-9.
6. Gray DS, Fujioka K, Colletti PM, Kim H, Devine W, Cuyekeng T, et al. Magnetic-resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991;54(4):623-7.
7. Shuman WP, Morris LL, Leonetti DL, Wahl PW, Mocerri VM, Moss AA, et al. Abnormal body fat distribution detected by computed tomography in diabetic men. *Invest Radiol* 1986;21(6):483-7.
8. Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris

- L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2000;23(4):465-71.
9. Williamson DF. Intentional weight loss: patterns in the general population and its association with morbidity and mortality. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21(Suppl 1):S14-19.
 10. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med* 1987;147(10):1749-53
 11. Segal P, Feig PU, Scherthner G, Ratzmann KP, Rybka J, Petzinna D, et al. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes Care* 1997;20(5):687-91.
 12. Johnston PS, Lebovitz HE, Coniff RF, Simonson DC, Raskin P, Munera CL. Advantages of alpha glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5):1515-22.
 13. Takami K, Takeda N, Nakashima K, Takami R, Hayashi M, Ozeki S, et al. Effects of dietary treatment alone or diet with voglibose or glyburide on abdominal adipose tissue and metabolic abnormalities in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(4):658-62.
 14. Kim D, Nam S, Ahn C, Kim K, Yoon S, Kim J, et al. Correlation between midhigh low density muscle and insulin resistance in obese nondiabetic patients in Korea. *Diabetes Care* 2003;26(6):1825-30.
 15. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Antiobesity pharmacotherapy in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16(2):114-24.
 16. 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* 1998;352(9131):837-53.
 17. P. Bjorntorp. Biochemistry of obesity in relation to diabetes. K.G.M.M Alberti, R.A. DeFronzo, H. Keen, P. Zimmet (Eds.), *International Textbook of Diabetes Mellitus*, Wiley, Chicester 1992. p.551-568.
 18. Mueller G. The molecular mechanism of the insulin -mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug Amaryl. *Mol Med* 2000;6(11): 907-33.
 19. Bugos C, Austin M, Atherton T, Viereck C. Long -term treatment of Type 2 diabetes mellitus with glimepiride is weight neutral: a metaanalysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50(Suppl 1):47.
 20. Weitgasser R, Lechleitner M, Luger A, Klingler A. Effects of glimepiride on HbA(1c) and body weight in Type 2 diabetes: results of a 1.5-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61(1):13-9.
 21. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean ME. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(2):288-93.
 22. Mori Y, Murakawa Y, Okada K, Horikoshi H, Yokoyama J, Tajima N et al. Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22(6):908-12.
 23. Britton ME, Denver AE, Mohamed-Ali V, Yudkin JS. Effects of glimepiride vs glibenclamide on ischemic heart disease risk factors and glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Invest* 1998;16:303-17.
 24. Matsumoto K, Yano M, Miyake S, Ueki Y, Yamaguchi Y, Akazawa S et al. Effects of voglibose on glycemic excursions, insulin secretion, and insulin sensitivity in non-insulin-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998;21(2):256-60.
 25. Goke B, Fuder H, Wieckhorst G, Theiss U, Stridde E, Littke T et al. Voglibose (AO-128) is an efficient alpha-glucosidase inhibitor and mobilizes the endogenous GLP-1 reserve. *Digestion* 1995;56(6):493 -501.
 26. Lee A, Patrick P, Wishart J, Horowitz M, Morley JE. The effects of miglitol on glucagons-like peptide-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetics. *Diabetes Obes Metab* 2002;4(5):329-35.