

제 2형 당뇨병 환자에서 중간형 및
혼합형 인슐린 사용에서
인슐린 글라진으로
변경 투여 시 혈당 관리 효과

연세 대학교 대학원

의 학 과

신 현 원

제 2형 당뇨병 환자에서 중간형 및
혼합형 인슐린 사용에서
인슐린 글라진으로
변경 투여 시 혈당 관리 효과

지도 교수 이 현 철

이 논문은 석사학위 논문으로 제출함

2006년 12월 일

연세 대학교 대학원

의 학 과

신 현 원

신현원의 석사 학위 논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2006년 12월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 깊은 애정과 자상한 지도로 이끌어 주신 이현철 교수님께 진심으로 감사 드리며, 본 연구를 위해 세심한 조언을 아끼지 않으신 차봉수 교수님과 김경섭 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 아울러 연구를 계획하고 진행하는데 많은 도움을 주신 강사 선생님들에게도 감사를 드립니다.

언제나 관심과 사랑으로 저를 지켜주시는 부모님께도 감사드리며 이 논문을 바칩니다.

저자 씬

차 례

국문 요약	1
I. 서론	3
II. 대상 및 방법	5
1. 연구대상	5
2. 연구 방법	5
가. 대상 환자의 임상적 특성	5
나. 대상 환자의 생화학적 특성	5
다. 저혈당 조사	6
3. 통계 및 분석	6
III. 결과	7
1. 연구 대상 환자들의 임상적 특성 및 생화학적 특성.....	7
2. 기존에 혼합형과 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 혈당 관리 변화	9
3. 기존에 혼합형과 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 인슐린 용량의 변화.....	12
4. 기존에 혼합형과 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 저혈당 빈도 변화.....	14
IV. 고찰	16
V. 결론	20
참고 문헌.....	21

영문 요약 24

그림 차례

- 그림1. 기존에 혼합형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 당화혈색소 변화(A)와 기존에 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 당화혈색소 변화(B)..... 10
- 그림2. 기존에 혼합형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 공복 혈당 및 식후 2시간 혈당 변화 (A)와 기존에 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 공복 혈당 및 식후 2시간 혈당 변화(B) 11

표 차례

표 1. 대상 환자의 임상적 및 생화학적 특성	8
표 2. 기존에 혼합형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 인슐린 용량의 변화	13
표 3. 기존에 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 인슐린 용량의 변화	13
표 4. 기존에 혼합형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 저혈당 빈도 변화	15
표 5. 기존에 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 저혈당 빈도 변화.....	15

국문 요약

제 2형 당뇨병 환자에서 중간형 및 혼합형 인슐린 사용에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 시 혈당 관리 효과

정상인에서 생리적인 인슐린 분비는 기저 분비와 식사 후 음식에 자극된 인슐린 분비의 형태로 이루어진다. 인슐린은 과거부터 많이 개발되고 사용되어 왔으나, 정상인의 생리적인 인슐린 분비와 유사하지 않다는 문제가 있었다. 혈당 조절의 실패에 주 요인인 이러한 문제를 해결하기 위해 많은 인슐린 유사체가 개발되어 시험 중에 있으며 그 중 일부가 임상에서 사용되고 있다. 그 중에서도 최근에 정상인의 생리적인 기저 인슐린 분비와 그 작용이 유사한 인슐린 글라진이 개발되어 사용되고 있다. 인슐린 글라진의 사용 효과에 대한 현재까지의 다양한 연구들에서는 당화 혈색소를 유의하게 감소시키고, 다른 인슐린에 비해 저혈당 특히 야간 저혈당을 줄인다는 중요한 결과들을 보여주었다. 그러나, 이처럼 국외에서는 인슐린 글라진에 대한 많은 연구가 이뤄졌으나, 국내에서는 인슐린 글라진의 출시된 기간이 짧아서 제 2형 당뇨병 환자들의 인슐린 글라진 사용에 대한 연구는 미미하다.

따라서 본 연구에서는 국내의 제 2형 당뇨병 환자에서 기존의 중간형 인슐린과 혼합형 인슐린의 사용 이후 인슐린 글라진으로 변경 투여 시에 혈당 관리에 어떠한 변화를 보이는지 당화혈색소의 변화 및 저혈당의 빈도를 통해 알아보고자 하였다.

2006년 3월 1일부터 10월 31일까지 연세 대학교 세브란스병원 당뇨병 센터 외래에 내원한 제 2형 당뇨병 환자 159명을 대상으로 하였다. 기존에 경구 혈당 강하제와 함께 혼합형 또는 중간형 인슐린을 사용한 환자들에서 경구 혈당 강하제와 함께 인슐린 글라진으로 변경 치료 받기 시작한 외래 환자들을 대상으로 하였다. 대상 환자들의 임상적 특성 및 생화학적 특성과 3개월과 6개월 후의 당화혈색소와 저혈당의 빈도 변화를 조사하였다.

제 2형 당뇨병 환자에서 기존에 혼합형 인슐린과 중간형 인슐린에서

인슐린 글라진으로 변경 투여 한 환자들은 나이, 성별, 유병기간, 체질량 지수, 이완기 및 수축기 혈압, 인슐린 용량, 체중당 인슐린 용량(인슐린 투여 단위/체중), 경구 혈당 강하제 사용 유무, 당화혈색소, 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 트리글리세리드, 인슐린(식전/식후), C-펩타이드(식전/식후), 공복 혈당 및 식후 2시간 혈당 간에는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 기존의 혼합형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 후 당화혈색소는 3개월 이후와 6개월 후에 통계적으로 의미있는 감소 결과를 보여주었다 ($9.6 \pm 1.6 \%$ vs $8.9 \pm 1.5 \%$, $p < 0.05$, $9.6 \pm 1.6 \%$ vs $8.4 \pm 1.4 \%$, $p < 0.05$). 또한 중간형 인슐린에서도 3개월과 6개월 이후에 당화혈색소는 통계적으로 의미있게 감소하였다($9.4 \pm 1.7 \%$ vs $8.9 \pm 1.6 \%$, $p < 0.05$, $9.4 \pm 1.7 \%$ vs $8.4 \pm 1.2 \%$, $p < 0.05$). 인슐린 용량 및 체중당 인슐린 용량은 인슐린 글라진으로 변경 투여 했을 때 기존의 혼합형과 중간형 인슐린 각각에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 기존의 혼합형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자들에서 총저혈당, 저혈당, 야간 저혈당 빈도는 유의하게 감소하는 소견을 보여 주었으나, 중증 저혈당 빈도는 유의한 차이를 보여주지 않았다. 또한 기존의 중간형 인슐린에서 글라진으로 변경 투여한 환자들에서 총저혈당, 저혈당 빈도는 유의하게 감소하는 결과를 보여 주었으나, 야간 저혈당, 중증 저혈당 빈도는 통계적으로 유의한 차이를 보여주지 않았다.

결론적으로 기존의 중간형과 혼합형의 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 시 6개월 동안 혈당 조절이 개선되어지고, 저혈당의 빈도에서도 유의하게 감소하는 결과를 보여주었다. 따라서 우리나라 제 2형 당뇨병 환자에서 기존의 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 하는 것이 혈당 관리에 효과적일 것으로 생각된다.

핵심되는 말: 제 2형 당뇨병, 인슐린 글라진, 중간형 혼합형 인슐린, 저혈당, 당화혈색소

제 2형 당뇨병 환자에서 중간형 및 혼합형 인슐린 사용에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 시 혈당 관리 효과

< 지도 교수 이 현 철 >

연세대학교 대학원 의학과

신 현 원

I. 서 론

정상인에서 생리적인 인슐린 분비는 기저 분비와 식사 후 음식에 자극된 인슐린 분비의 형태로 이루어진다. 기저 인슐린은 하루 종일 분비되며, 그 분비 속도는 여러 인자들의 영향을 받아 그 정도가 달라진다. 기저 인슐린의 주 기능은 하루 중의 공복과 식사와 식사 사이의 혈당을 조절하여 간 내의 포도당 항상성을 조절하는데 있다. 식후의 인슐린 분비는 2-5분간의 일시적인 분비 증가와 함께 서서히 지속적인 인슐린 분비가 5-52분 동안 일어 난다. 그 이후에 인슐린 농도는 식사 후 2-4시간이 되면 기저량으로 돌아 온다¹.

인슐린은 과거부터 많이 개발되고 사용되어 왔으나, 정상인의 생리적인 인슐린 분비와 유사하지 않다는 문제가 있었다². 따라서, 비 생리적인 인슐린의 작용이 혈당 조절의 실패 요인이 되었으며, 저혈당의 유발과 체중 증가의 부작용을 유발하였다³. 혈당 조절의 실패에 주 요인인 이러한 문제를 해결하기 위해 많은 인슐린 유사체가 개발되어 시험 중에 있으며 그 중 일부가 임상에서 사용되고 있다. 그 중에서도 최근에 기존의 중간형과 혼합형 인슐린보다 정상인의 생리적인 기저 인슐린

분비와 그 작용이 유사한 인슐린 글라진이 개발되어 사용되고 있다.

인슐린 글라진의 사용 효과에 대한 현재까지의 다양한 연구들에서는 혈당 관리에 있어서 당화혈색소를 유의하게 감소시키고, 다른 인슐린에 비해 저혈당 특히 야간 저혈당을 줄인다는 중요한 결과들을 보여주었다⁴⁻⁷.

Rosenstock J 등은 제 2형 당뇨병 환자에서 기존에 인슐린 또는 경구 혈당 강하제 사용에서 경구 혈당 강하제와 함께 인슐린 글라진으로 변경 시 당화혈색소와 저혈당의 빈도가 감소함을 보여주었다⁸. 다른 연구에서는 제 2형 당뇨병 환자에서 기존에 경구 혈당 강하제 복용에서 글리메피라이드, 메트포민과 함께 인슐린 글라진으로 변경 시 당화 혈색소가 7% 미만으로 감소하는 환자 수가 많아지고, 저혈당의 빈도 또한 유의하게 감소함을 보여주었다⁹.

이처럼 국외에서는 인슐린 글라진에 대한 많은 연구가 이뤄져 왔다. 그러나, 국내에는 2005년에 인슐린 글라진이 출시되어 제 2형 당뇨병 환자들에게 투여되기 시작하였기 때문에 아직 보고된 연구 결과가 미미하다.

따라서 본 연구에서는 국내의 제 2형 당뇨병 환자에서 기존의 중간형 인슐린과 혼합형 인슐린의 사용에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 시에 당화혈색소의 변화 및 저혈당의 빈도를 통해 살펴보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

2006년 3월 1일부터 10월 31일까지 연세 대학교 세브란스병원 당뇨병 센터 외래에 내원한 제 2형 당뇨병 환자 159명을 대상으로 하였다(남자 78명과 여자 81명). 모든 환자들은 이 시기에 외래에서 혈당 조절을 위해 기존에 경구 혈당 강하제와 함께 혼합형 또는 중간형 인슐린에서 경구 혈당 강하제와 함께 인슐린 글라진으로 변경 치료 받기 시작한 외래 환자들이었으며 이를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 인슐린 글라진으로 변경한 이후에도 기존에 복용한 경구 혈당 강하제는 그대로 복용한 환자들만을 대상으로 하였다. 정규적으로 6개월 이상 인슐린 글라진을 계속 사용하지 않거나 정규적으로 외래에 내원하지 않은 환자는 제외하였다.

2. 연구 방법

가. 대상 환자의 임상적 특성

모든 환자들의 인슐린 글라진으로 변경 투여 시 당뇨병 유병 기간, 이완기 및 수축기 혈압, 나이, 성별, 체질량지수, 인슐린 용량, 경구 혈당 강하제 복용 유무 등을 조사 항목으로 선정하여 비교하였다. 당뇨병 유병 기간은 처음 당뇨병 진단을 받은 시점을 기준으로 하였으며, 혈압은 10분 이상 안정한 후 앉은 자세에서 이완기 및 수축기 혈압을 측정 한 후 평균값으로 정하였다. 체질량지수는 신장과 체중을 측정하여 kg/m^2 의 계산에 의해 구하였다. 인슐린 용량은 기존의 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 시에 하루에 사용한 기존의 인슐린 투여량으로 하였으며 체중당 인슐린 용량은 인슐린 용량을 체중으로 나눈 값으로 하였다.

나. 대상 환자의 생화학적 특성

모든 환자들의 인슐린 글라진으로 변경 투여 시 당화혈색소,

총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 식전 식후 인슐린, 식전 식후 C-펩타이드, 공복 혈당 및 식후 2시간 혈당 등을 조사 항목으로 선정하여 비교하였다. 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤은 8시간 금식 후 측정 하였으며 식전 C-펩타이드, 식전 인슐린, 공복 혈당은 8시간 공복 후 측정하고 식후 C-펩타이드, 식전 인슐린, 식후 2시간 혈당은 식후 2시간 후에 각각 측정 하였다.

인슐린 글라진으로 변경 투여 시작한 시점으로부터 6개월 이후에 공복 혈당과 식후 2시간 혈당을 조사하였다. 그리고 3 개월과 6개월에 당화혈색소의 변화 양상을 조사하였다.

혈청 콜레스테롤 농도와 중성지방 농도는 자동 생화학 분석기인 Hitachi 747 (Hitachi Co, Nagashi, Japan)을 이용하였으며, 혈청 인슐린 농도는 RIA kit (Linco Research, Inc., St. Charles, Mo)을 사용하여 이중 항체 방법으로 측정하였다. 당화혈색소는 affinity chromatography로 측정하였으며, C-펩타이드는 방사면역측정법(radioimmunoassay, Bio-source, Belgium)로 측정하였다.

다. 저혈당 조사

저혈당의 빈도는 직접 전화 방문을 통해 확인하였다. 저혈당은 혈당 측정치가 50mg/dL 미만으로 타인의 도움이 필요치 않은 경우로 하였다. 또한 중증 저혈당은 혈당 측정치가 50mg/dL 미만으로 타인의 도움이 필요한 경우로 하였다. 그리고 야간에 나타나는 저혈당을 야간 저혈당 이라 하였다. 총저혈당은 야간 저혈당을 포함한 저혈당과 중증 저혈당 모두를 포함한 경우로 하였다.

3. 통계 및 분석

모든 자료의 통계 처리는 SPSS 13.0 software package를 사용하였으며 평균 ± 표준 편차로 표시하였다. 각 군간의 나이, 유병기간, 체질량지수, 당화혈색소, 이완기 및 수축기 혈압, 인슐린 용량, 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 중성지방, 인슐린, C-펩타이드는 *t*-test를 이용하였으며, 당화혈색소의 변화 정도 및 저혈당의 빈도는 paired *t*-test를 이용하였다. *p* 값이 0.05 미만일 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

III. 결 과

1. 연구 대상 환자들의 임상적 특성 및 생화학적 특성

인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자들 중에 기존에 혼합형 인슐린을 사용한 환자는 90명(남자 45, 여자 45) 이었으며, 기존에 중간형 인슐린을 사용한 환자는 69명(남자 24, 여자 45)이었다. 기존에 혼합형 인슐린과 중간형 인슐린을 사용한 군 각각에서 나이, 성별, 유병기간, 체질량지수, 이완기 및 수축기 혈압, 변경 투여 시 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 중성지방, 인슐린(식전/식후), C-펩타이드(식전/식후), 공복 혈당, 식후 2시간 혈당, 인슐린 용량, 인슐린 용량/체중은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 각각의 기존에 혼합형과 중간형의 인슐린 사용군 사이에 기존에 함께 사용한 경구 혈당 강하제에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1).

Table 1 대상 환자의 임상적 및 생화학적 특성

	혼합형 인슐린	중간형 인슐린
환자수 (명)	90	69
나이 (년)	60.5±10.2	60.9±11.0
성별 (남/여)	45/45	33/36
당뇨병 유병기간 (년)	17.5±6.6	14.2±7.7
체질량지수 (kg/m ²)	22.9±2.7	23.4±2.9
당화혈색소 (%)	9.6±1.6	9.4±1.7
이완기 혈압 (mmHg)	79.3±6.0	78.4±8.0
수축기 혈압 (mmHg)	130.4±14.5	131.1±13.1
총콜레스테롤 (mg/dL)	183.1±45.5	179.6±36.0
고밀도지단백 콜레스테롤 (mg/dL)	50.2±13.8	49.0±13.1
중성지방 (mg/dL)	146.2±88.1	126.3±61.3
인슐린(식전/식후) (μIU/ml)	9.5±1.5/9.7±1.6	9.6±1.5/9.8±1.7
C-펩타이드(식전/식후) (ng/ml)	1.1±0.8/2.0±1.0	1.2±0.9/2.5±1.9
공복 혈당 (mg/dL)	159.3±45.2	170.2±74.4
식후 2시간 혈당 (mg/dL)	237.2±75.3	213.6±85.3
인슐린 용량 (units/day)	22.5±9.4	24.8±8.4
체중당 인슐린 용량 (units/day/kg)	0.40±0.19	0.42±0.22
경구 혈당 강하제 (%)	63.2	62.7
설폰요소제 (%)	31.5	30.8
메글리타나이드계 (%)	6.1	5.9
글리타존계 (%)	13.6	13.1
알파 글루코시다제 억제제 (%)	15.4	15.7
메트포민제 (%)	22.8	22.3

값은 평균 ± 표준 편차임.

2. 기존에 혼합형과 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 혈당 관리 변화

기존에 혼합형과 중간형 인슐린에서 6개월 간 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 당화혈색소 변화 양상은 그림 1과 같다.

기존에 혼합형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 시 당화혈색소가 3개월과 6개월 후에 의미있게 감소하는 결과를 보여주었다($9.6 \pm 1.6 \%$ vs $8.9 \pm 1.5 \%$, $p < 0.05$, $9.6 \pm 1.6 \%$ vs $8.4 \pm 1.4 \%$, $p < 0.05$). 또한 기존에 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 경우에도 3개월과 6개월에 당화혈색소가 통계적으로 의미있게 감소하였다 ($9.4 \pm 1.7 \%$ vs $8.9 \pm 1.6 \%$, $p < 0.05$, $9.4 \pm 1.7 \%$ vs $8.4 \pm 1.2 \%$, $p < 0.05$).

기존에 혼합형 또는 중간형 인슐린에서 6개월 간 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 공복 혈당 및 식후 2시간 혈당 변화 양상은 그림 2와 같다.

기존에 혼합형 인슐린 또는 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 시 6개월 후에 공복 혈당과 식후 2시간 혈당은 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

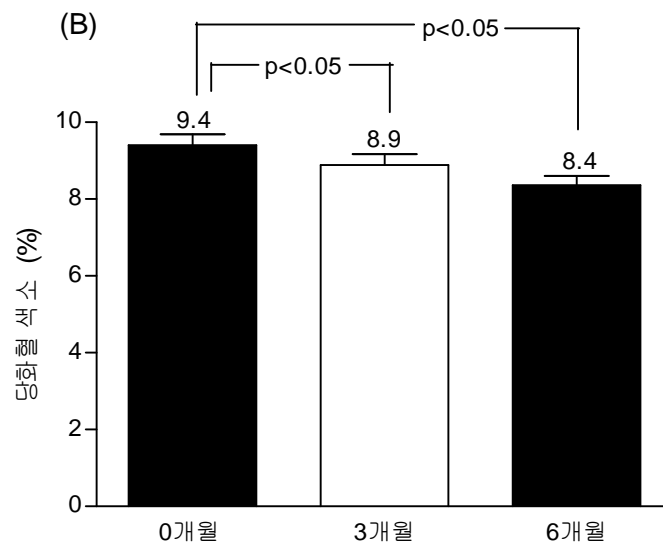
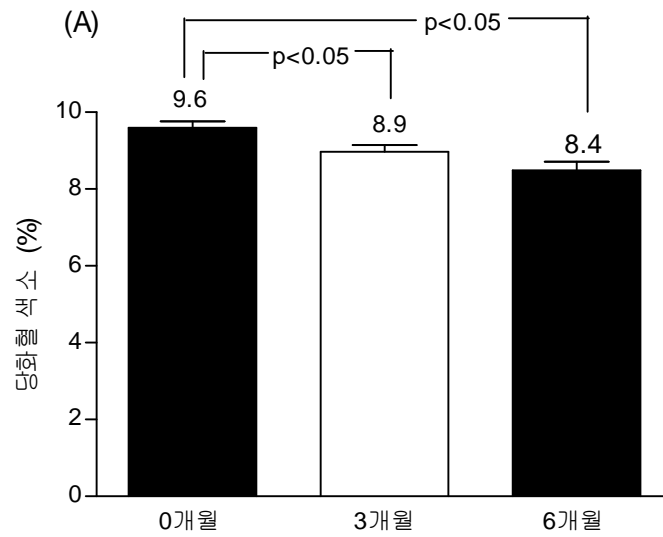


그림 1. 기존에 혼합형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 당화혈색소 변화(A)와 기존에 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 당화혈색소 변화(B)

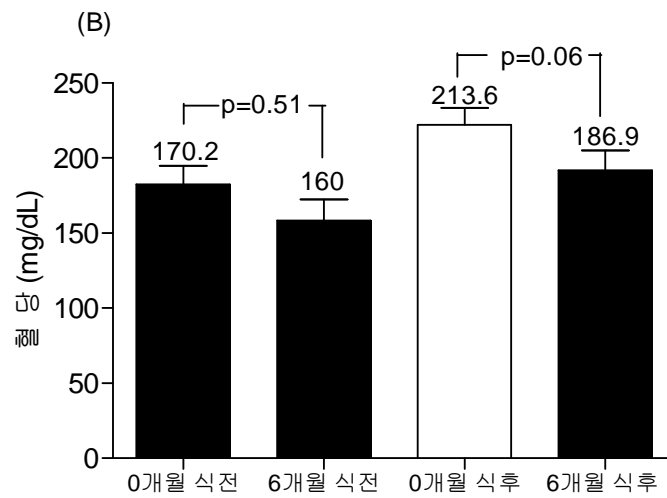
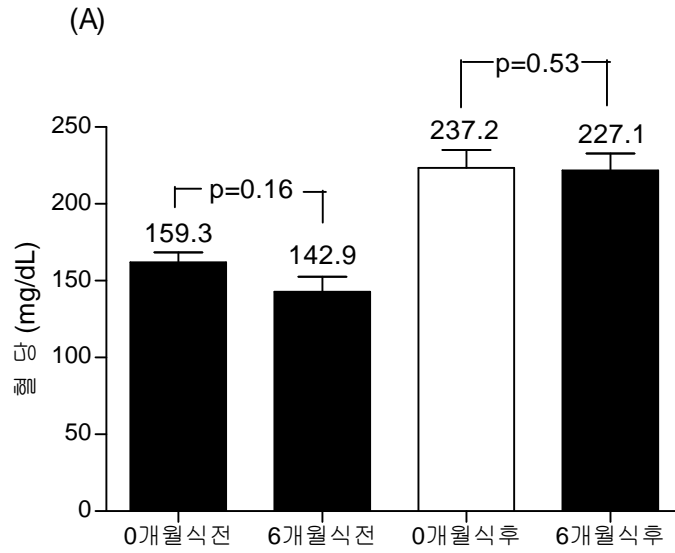


그림 2. 기존에 혼합형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 공복 혈당 및 식후 2시간 혈당 변화(A)와 기존에 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 공복 혈당 및 식후 2시간 혈당 변화(B)

3. 기존에 혼합형과 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 인슐린 용량의 변화

기존에 혼합형 또는 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 투여 이전과 투여 6개월 이후 인슐린 용량 및 체중당 인슐린 용량을 조사하였으며 변화에 대한 결과는 표 2, 표 3 과 같다.

기존에 혼합형 인슐린 또는 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여시 인슐린 용량 및 체중당 인슐린 용량은 통계적으로 의미있는 차이를 보여주지 않았다.

표 2. 기존에 혼합형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 인슐린 용량의 변화

	투여 전	투여 후
인슐린 용량 (units/day)	22.5±9.4	23.1±6.1
체중당 인슐린 용량 (units/day/kg)	0.40±0.19	0.41±0.31

표 3. 기존에 혼합형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 인슐린 용량의 변화

	투여 전	투여 후
인슐린 용량 (units/day)	24.8±8.4	25.7±7.2
체중당 인슐린 용량 (units/day/kg)	0.42±0.22	0.43±0.33

4. 기존에 혼합형과 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 저혈당 빈도 변화

기존에 혼합형 또는 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 투여 이전과 투여 6개월 이후 저혈당 빈도수를 조사하였으며 빈도 변화에 대한 결과는 표 4, 표 5과 같다.

기존에 혼합형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자에서 총저혈당, 저혈당, 야간 저혈당의 빈도는 유의하게 감소하는 소견을 보여 주었다($p < 0.05$). 그러나, 중증 저혈당은 통계적으로 유의한 변화를 보여 주지 않았다. 또한 기존에 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자에서 총저혈당, 저혈당의 빈도는 유의하게 감소하는 결과를 보여 주었으나($p < 0.05$), 야간 저혈당, 중증 저혈당의 빈도는 통계적으로 유의한 변화를 보여주지 않았다.

표 4. 기존에 혼합형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 저혈당 빈도 변화

유형	혼합형 인슐린 사용시 (회/달/명)	인슐린 글라진 사용시 (회/달/명)
총저혈당	0.042±0.024	0.02±0.008*
저혈당	0.032±0.003	0.012±0.009*
야간 저혈당	0.01±0.005	0.004±0.001*
중증 저혈당	0.004±0.003	0

* p<0.05 vs 혼합형 인슐린 사용시와 비교

표 5. 기존에 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자의 저혈당 빈도 변화

유형	중간형 인슐린 사용시 (회/달/명)	인슐린 글라진 사용시 (회/달/명)
총저혈당	0.044±0.012	0.02±0.016*
저혈당	0.022±0.008	0.008±0.004*
야간 저혈당	0.012±0.008	0.008±0.006
중증 저혈당	0.001±0.001	0

* p<0.05 vs 중간형 인슐린 사용시와 비교

IV. 고찰

인슐린 글라진은 인간의 인슐린과 다르게 A 와 B chain에 아미노산의 변화를 준 것으로 A-chain에 21번째의 asparagine을 glycine으로 치환하고 B-chain에 30번째의 아미노산에 2개의 arginine 잔여기를 추가한 것이다. 이러한 인슐린 분자 구조식의 변화가 피하 주사 시 조직 내의 중성 pH에서 인슐린의 용해도를 감소시켜 흡수를 지연시키고 상대적으로 일정한 수종의 혈중 인슐린 농도의 유지 를 가능하게 한다^{10,11}. 인슐린 글라진은 주사 후 약 2시간 뒤부터 작용이 시작되고, 최고점 없이 일정하게 24시간 작용 효과를 보여준다¹.

인슐린 글라진은 처음 사용하게 된 이후로 많은 비교 연구들이 이뤄져 왔다. 제 2형 당뇨병 환자에서 경구 혈당 강하제(메트포민, 피오글리타존, 글리메피라이드)와 함께 중간형 인슐린 또는 혼합형 인슐린 치료를 받은 환자들을 대조군으로 하여 인슐린 글라진의 혈당 관리 효과를 비교한 전향적 연구 결과들이 보고 되었다^{6,12-14}.

Yokoyama H 등의 연구에서 기존의 중간형 인슐린에서 혈당 조절을 위해 인슐린 글라진으로 변경 사용시 혈당 관리의 효과에 대해 언급한 바 있다¹⁵. 과거 1년 이상 경구 혈당 강하제를 복용하거나 복용하지 않으면서 중간형 인슐린과 초속효성 인슐린을 병용 투여한 제 2형 당뇨병 환자에서 중간형 인슐린을 인슐린 글라진으로 변경 투여 시 저혈당의 빈도는 차이 없었으나, 당화혈색소가 유의하게 감소됨을 보여주었다.

Fonseca V 등의 연구에서는 과거 중간형 인슐린을 사용한 제 2형 당뇨병 환자들에서 7개월간 각각 속효성 인슐린과 함께 중간형 인슐린 또는 인슐린 글라진 을 취침 전에 투여한 이후에 혈당 관리를 비교하였다. 각 군간의 당화혈색소는 서로 유사하게 감소하는 결과를 보여 주었으나, 저혈당의 빈도는 인슐린 글라진을 사용한 환자들에서 좀더 유의하게 감소 되는 결과를 보여 주었다¹⁶.

인슐린 글라진이 국내에 시판되면서 많은 제 2형 당뇨병 환자들이 기존의 단독 경구 혈당 강하제 복용, 중간형 또는 혼합형 인슐린 사용, 경구 혈당 강하제와 중간형 또는 혼합형 인슐린 혼용에서 경구 혈당

강하 제 또는 속효성 인슐린과 함께 인슐린 글라진으로 변경 치료하게 되었다. 시판된 이후에 인슐린 글라진의 사용 기간은 국외에 비해 짧은 기간으로 국내에서의 인슐린 글라진 투여에 의한 혈당 관리에 대한 연구 결과는 미흡한 실정이다. 따라서 본 연구는 국내의 제 2 형 당뇨병 환자들에게 인슐린 글라진 투여시 어떠한 혈당 관리 효과를 보여주는지에 대한 하나의 연구 결과이다.

본 연구에서는 제 2 형 당뇨병 환자들에서 기존의 인슐린에 따라 3 개월 과 6 개월 인슐린 글라진으로 변경 투여한 후에 혈당 관리를 보면, 기존의 혼합형 인슐린을 사용한 환자에서는 인슐린 글라진으로 변경 투여 후 3 개월, 6 개월에 당화혈색소가 의미있게 감소함을 보여 주었다($9.6 \pm 1.6 \%$ vs $8.9 \pm 1.5 \%$, $p < 0.05$, $9.6 \pm 1.6 \%$ vs $8.4 \pm 1.4 \%$, $p < 0.05$). 또한 기존의 중간형 인슐린을 사용한 환자에도 인슐린 글라진으로 변경 투여 후 3 개월, 6 개월에 당화혈색소가 의미있게 감소함을 보여 주었다($9.4 \pm 1.7 \%$ vs $8.9 \pm 1.6 \%$, $p < 0.05$, $9.4 \pm 1.7 \%$ vs $8.4 \pm 1.2 \%$, $p < 0.05$). 따라서, 기존의 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 시 혈당 조절이 개선되어 짐을 확인하였으며 두 군에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 시에 기존의 혼합형과 중간형의 인슐린 사용이 혈당 조절, 즉 당화혈색소를 낮추는데 유의하게 큰 영향을 미치지 않음을 확인하였다.

본 연구에서는 기존의 중간형 인슐린과 혼합형 인슐린의 인슐린 용량은 인슐린 글라진으로 변경 투여 시에 서로 간에 차이를 보이지 않았으며 6 개월 후 인슐린 글라진의 용량 또한 기존에 인슐린 용량에 비해 차이를 보이지 않았다. 이는 인슐린 글라진이 기존의 인슐린 용량과 큰 차이 없이도 혈당 조절 효과를 보임을 알 수 있다.

본 연구에서는 기존의 중간형 인슐린과 혼합형 인슐린의 공복 혈당 및 식후 2 시간 혈당은 인슐린 글라진으로 변경 투여 시에 서로 간에 차이를 보이지 않았으며 글라진으로 변경 투여 시 6 개월 후의 공복 혈당 및 식후 2 시간 혈당은 기존의 인슐린 사용시와 의미있는 차이를 보이지 않았다. 그러나 식전 식후 혈당은 다양하게 측정 될 수 있으며 이들이 환자의 전반적인 혈당 조절 상태를 보여주지 않으므로 오히려 최근 3 개월의 혈당 조절 상태를 반영하는 당화혈색소가 환자의 혈당 관리를 반영하는 검사라 할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 인슐린 글라진으로

변경 투여 시에 당화혈색소의 감소를 통해 혈당 조절이 개선됨을 알 수 있다.

인슐린을 사용하는 환자들이 제대로 혈당 조절이 이뤄지지 않는 이유 중에 하나는 바로 저혈당 증세 때문이다^{17,18}. 대부분의 당뇨 환자에게 저혈당에 대한 두려움은 치료의 순응도를 낮추게 하고 결국 혈당 조절을 어렵게 할 수 있으며, 결국 삶의 질에 있어서도 영향을 줄 수 있는 것으로 생각되고 있다¹⁹. 저혈당의 빈도가 다른 인슐린에 비해 적다는 점은 인슐린 글라진의 또 다른 장점이며 당뇨병 환자들에게 사용을 권유하게 하는 이유가 된다^{4,20,21}.

Hannele YJ 등의 연구에서 제 2형 당뇨병 환자에게 기존의 경구 혈당 강하제 단독 사용에서 인슐린 글라진으로 변경 사용시 저혈당의 빈도에 대해 보고한 바 있다²². 기존의 경구 혈당 강하제와 함께 인슐린 글라진으로 변경 투여 시 증상이 있는 저혈당과 야간 저혈당 빈도가 의미있게 감소함을 보여주었다.

다른 연구에서는 기존에 인슐린과 경구 혈당 강하제로 혈당 조절을 한 제 2형 당뇨병 환자에서 기존의 경구 혈당 강하제와 함께 인슐린 글라진으로 변경 투여 시 중증 저혈당과 야간 저혈당의 빈도는 차이를 보이지 않았으나, 증상이 있는 저혈당의 빈도는 유의하게 감소함을 보여주었다²³.

본 연구에서는 기존에 혼합형 인슐린과 중간형 인슐린을 투여한 환자들 모두에서 총저혈당은 유의하게 감소됨을 보여주었다(0.042 ± 0.024 회/달/명 vs 0.02 ± 0.008 회/달/명, $p < 0.05$, 0.044 ± 0.012 회/달/명 vs 0.02 ± 0.016 회/달/명, $p < 0.05$). 또한 기존에 혼합형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자들에서는 야간 저혈당이 유의하게 감소되었다($p < 0.05$). 그러나 기존에 중간형 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자들에서는 야간 저혈당이 감소하는 경향을 보이나 통계적으로 유의하지는 않았다. 중증 저혈당에 대한 비교 조사는 중증 저혈당 자체를 보이는 환자들이 그리 많지 않아 통계적으로 유의한 결과를 보여주지 않는 것으로 생각되었다. 따라서 인슐린 사용에 의한 저혈당 발생 빈도는 기존에 중간형이나 혼합형의 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 시에 더 감소하리라 생각된다.

본 연구는 적은 환자를 대상으로 6개월이라는 단기간의 후향적 방법으

로 연구가 이뤄진 점이 제한점이다. 인슐린을 투여한 환자들에서 그대로 기존의 인슐린을 투여 한 환자들과 인슐린 글라진으로 변경 투여한 환자들로 구분하여 각각의 혈당 조절 변화를 비교하는 전향적인 방법으로 연구되지 않음이 제한점으로 보여진다.

결론적으로 기존에 중간형과 혼합형의 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 시 6개월 후에 혈당 조절이 개선 되어짐과 저혈당의 빈도 또한 유의하게 감소하는 결과를 보여주었다. 따라서 우리나라 제 2형 당뇨병 환자에서 기존의 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 시 혈당 관리는 효과적일 것으로 보여진다.

V. 결 론

본 연구는 제 2형 당뇨병 환자에서 기존의 중간형과 혼합형의 인슐린 사용에서 인슐린 글라진으로 6개월 변경 투여 시 혈당 관리의 변화를 조사하였다. 기존의 중간형과 혼합형 인슐린 사용에서 인슐린 글라진으로 3개월과 6개월 변경 투여 후 당화혈색소가 감소됨을 확인하였다. 그리고 삶의 질과 연관되는 저혈당의 빈도 변화 또한 감소됨을 보여 주었다. 따라서 우리나라 제 2형 당뇨병 환자에서 기존의 인슐린에서 인슐린 글라진으로 변경 투여 시 혈당 관리는 효과적인 것으로 보여진다.

참고 문헌

1. 오승준. 인슐린 제제. 당뇨병 2005;29:87-96.
2. Chakkarwar PN, Manjrekar NA. Insulin glargine ; A long acting insulin analog. J Postgrad Med 2005;51:68-71.
3. Younis N, Soran H, Bowen-Jones D. Insulin glargine: A new basal insulin analogue. Q J Med 2002;95:757-761.
4. 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. Diabetic Care 2003;26:3080-3086.
5. Rosenstock J. Basal insulin supplementation in type 2 diabetes : Refining the tractics Am J Med 2004; 116:10S-16S.
6. Massi Benedetti M, Humberg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomized, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. Horm Metab Res 2003;35:189-196.
7. Angelyn Bethel M, Feinglos MN. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. J Am Board Fam Pract 2005;18:199-204.
8. Rosenstock J, Fritsche A, Dailey G, Lin Z, Massi-Benedetti M, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. Diabetes Care 2005;28:950-955.
9. Janka HU, Kliebe-Frisch C, Plewe G, Schweitzer MA, Riddle MC, 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 2005;28:254-259.
10. Barnett AH. A review of basal insulin Diabet Med 2003;20:873-885.
11. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. Diabetologia 1999;42:1151-1167.
12. Raskin P, HU P, Allen E, Bode B, Hollander P, Garber A, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes Diabetes Care 2005;28:260-265.

13. Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformine: A 16-week, randomized open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther* 2004;26:2034-2044.
14. 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. *Ann Intern Med* 2003;138:952-959.
15. 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.* 2006;73:35-40.
16. Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomason S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: Subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. *Am J Med Sci* 2004; 328: 274-280.
17. Kacerovsky-Bielesz G, Dressler A, Freunscht R. Long-term glycemic control with insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006;71:184-191.
18. Cryer PE. Banting lecture. Hypoglycemia : The limiting factor in the management of IDDM. *Diabetes* 1994;43:1378-1389.
19. Macleod KM, Hepbrun DA, Frier BM. Frequency and morbidity of severe hypoglycemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med* 1993;10:238-25.
20. Fei Wang MSC, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: A systemic review

of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 2003;25:1541-1553.

21. Dailey G. New strategies for basal insulin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004;26:889-901.
22. Yki-Jarvinen H, Ziemien M, Dressler A. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulinglargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1130-1136.
23. Davies M, Bianchi-Biscay M, Storms F, Gomis R, Shutler S. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1282-1288.

Abstract

Efficacy of conversion from NPH insulin or mixed insulin to insulin glargine in type 2 diabetic patients

Hyun Won Shin

*Department of Medicine
The Graduate school, Yonsei University*

(Directed by Professor Hyun Chul Lee)

The secretion of insulin from human body is consisted of basal secretion and postprandial secretion which are continuous secretion between meals and secretion after a meal, respectively. Insulin Glargine is a new insulin that is able to induce such an ideal secretion over 24 hours. Many studies about insulin glargine show that it lowers HbA1c significantly and decreases hypoglycemia, especially symptomatic nocturnal hypoglycemia. There are many results of insulin glargine effect over patients who used oral agents, however there are no data of insulin glargine effect over patients who used NPH insulin or mixed insulin. In this study, we are going to find the effect of glargine in type 2 DM patients by the type of insulin they used in Korea.

Type 2 DM patients were divided into two groups as NPH insulin group and mixed insulin group they used and there was no significantly statistical difference in their age, sex, BMI, insulin dose, insulin dos/BW, previous treatment of oral agents, HA1c, systolic/diastolic BP, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, insulin(AC/PC), C-peptide(AC/PC).

In both groups(mixed and NPH), There was no significant difference in insulin dos and insulin dos/BW before and after insulin glargine treatment. However, HbA1c decreased significantly after 3 and 6 months later. (9.6 ± 1.6 vs 8.9 ± 1.5 , $p<0.001$, 9.6 ± 1.6 vs 8.4 ± 1.4 ,

p<0.001; 9.4±1.7 vs 8.9±1.6, p<0.001, 9.4±1.7 vs 8.4±1.2, p<0.001, respectively) In mixed insulin group, insulin glargine showed significant decrease in all hypoglycemia, hypoglycemia and nocturnal hypoglycemia (0.008±0.03 vs . 0.001±0.009, p<0.004, 0.04±0.08 vs 0.01±0.05, p<0.002, 0.01±0.05 vs 0.004±0.01 p<0.024), but there was no change in severe hypoglycemia. (0.004±0.03 vs 0) In contrast, NPH insulin group showed decrease in all hypoglycemia, hypoglycemia but not in nocturnal & severe hypoglycemia (0.02±0.08 vs 0.008±0.04, p<0.003, 0.04±0.11 vs 0.01±0.04 p<0.019; 0.02±0.08 vs 0.008±0.06, 0.001±0.008 vs 0).

In conclusion, the insulin glargine improves HbA1c in 6 months and decreases the frequency of hypoglycemia in both groups, although there were some differences statistically.

Key Words : type 2 DM, insulin glargine, NPH insulin, mixed insulin, hypoglycemia, HbA1c