

비만형 2형 당뇨병 환아에서 Metformin의 효과

연세의대 세브란스 어린이병원 소아청소년과

정현희 · 김태형 · 김덕희

The Effect of Metformin in Obese Pediatric Patients with Type 2 Diabetes

Hyun Hee Jung, M.D., Tae Hyoung Kim, M.D. and Duk Hee Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Severance Childrens Hospital, Seoul, Korea

Purpose : Metformin is well-established oral hypoglycemic agent for adults and children with type 2 diabetes mellitus. In adults, metformin is effective as initial monotherapy with lack of weight gain. But, its beneficial role on obesity in children is less clearly defined. We assessed the effects of metformin in obese children with type 2 diabetes.

Methods : We evaluated body weight, height, body mass index, fasting blood sugar, HbA1c, lipid profiles in obese 36 children with type 2 diabetes treated with oral hypoglycemic agents at baseline, after 1 year and 2 years of treatment. We divided the subjects into three groups: metformin monotherapy, combination metformin with sulfonylurea, sulfonylurea monotherapy. The changes from baseline in three groups were measured.

Results : The decrease in body mass index, blood sugar & HbA1c was observed after treatment with metformin monotherapy group. Metformin monotherapy group after 1 & 2 years of treatment had a greater effect for body mass index ($-1.9 \pm 1.7 \text{ kg/m}^2$, $-1.5 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$, $P < 0.05$).

Conclusion : The Metformin monotherapy for obese children with type 2 diabetes improves glycemc control with benefits of significant improvement in body mass index.

Key Words : Obesity, Body mass index, Glycemic control, Metformin

서 론

2형 당뇨병 환자 치료는 식이 조절 및 운동 요법으로 치료하지만 지속적인 혈당의 조절이 어려워 대부분 약물 요법을 병행한다¹. 2형 당뇨병의 약물 요법에 있어 경구용 혈당강하제는 인슐린과 더불어 중요한 치료의 수단으로 알려져 있다^{1, 2}. 경구용 혈당강하제는 Sulfonylurea 계열과 Biguanide 계열이 대표적인데, Sulfonylurea 계열은 인슐린 분비를 증가시키며, 체중을 증가시키고 저혈당을 유발하는 문제가 있는 것으로 알려져 있다³⁻⁶. 반면에 Biguanide 계열인 metformin은 소아 청소년환자에서 2형 당뇨병의 치료제로 FDA의 공인받은 약물이며^{7, 8}, 이는 간에서 당생성

을 억제하고, 말초 조직에서 인슐린 저항성을 감소시키며^{9, 10}, 저혈당증이 드물고 체중 증가도 나타나지 않아^{11, 12} 비만한 환자에게 유용한 것으로 보고하고 있다³⁻¹⁷.

2형 당뇨 환아들에서 경구용 혈당강하제의 효과와 부작용에 대한 연구가 많지 않은 실정이며, 소아에서 metformin 복용이 체중 변화에 주는 영향에 대한 국내 연구가 부족한 실정이다². 저자들은 2형 당뇨병 비만형 환아가 metformin을 복용하였을 때 1년, 2년 후 체중, 체질량 지수, 공복 혈당, 당화혈색소, 지질의 변화에 어떠한 영향을 끼치는지에 대해 알아보하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 1988년 5월부터 2005년 2월까지 세브란스 어

책임저자: 김덕희, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세의대 세브란스 어린이병원 소아청소년과
Tel : 02)2228-5520, Fax : 02) 393-9118
E-mail : DHKim3@yumc.yonsei.ac.kr

린이병원 소아 내분비과에 내원하여 2형 당뇨병을 진단받은 환아들 중에 급, 만성 질환이나, 기타 약물 복용 경력이 있는 경우를 제외하였다. 대상 환아들은 식이 조절 및 운동 요법을 행하며 경구용 혈당강하제 투여를 병행하였으며, 초기에 투여한 약물을 바꾸거나 추가한 경우 혹은 인슐린을 투여하는 경우를 제외하였으며 비만도 20%이상에 해당되는 환아 36예를 대상으로 하였다. 대상 환아들은 남자 21예, 여자 15예로 남녀의 비는 1.4:1이었고, 진단 시 평균 연령은 13.0세이었다(Table 1).

2. 방법

36명의 2형 당뇨병을 처음 진단받은 환아를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 이들은 식이조절과 운동요법에도 혈당 조절이 되지 않아 경구용 혈당강하제를 복용을 병행하였다. 대상 환아들을 metformin 단독투여군(n=16), metformin과 sulfonylurea 병합투여군(n=14), sulfonylurea 단독투여군(n=6)으로 구분하였다(Table 1).

외래 추적을 통해 약물 요법 시작 1년 후, 2년 후의 신체 측정 지수 및 생화학적 검사들을 측정하였다. 신체 측정 지수에는 체중, 신장, 체질량지수(body mass index, BMI, 체중 (kg)/[신장(m)]²)를 측정하였으며, 신체 발육 표준치는 1998년 대한 소아과학회에서 발표한 소아 신체 발육 표준치를 사용하였다. 추적 검사시 실시한 생화학적 검사로는 12시간 공복 상태를 유지한 후 채혈하여 공복 혈당, 당화혈색소(HbA1C), 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜

Table 1. Characteristics of the Subjects in Each Treated Group

	Metformin	Met & Sulf	Sulfonylurea
Case	16	14	6
Age (yr)	13.0±1.7	12.9±1.3	13.1±1.6
Sex (boy/girl)	13/3	9/5	3/3
Weight (kg)	64.5±15.8	62.4±18.1	61.1±15.8
Weight SDS	1.3±0.5	0.1±0.4	-0.6±0.2
BMI (kg/m ²)	26.5±4.8	23.7±4.7	23.8±4.8
BMI SDS	5.5±1.0	5.0±1.0	5.1±1.1
Height (cm)	155.8±13.8	161.0±11.7	160.0±7.7
Height SDS	-0.2±1.1	0.21±0.26	0.12±0.14
Glucose (mg/dL)	253.1±78.5	347.5±108.3	268.2±76.4
HbA1c (%)	9.1±2.2	12.6±3.3	11.8±6.4
Total cholesterol (mg/dL)	186.3±45.8	187.2±33.9	171.2±70.2
Triglyceride (mg/dL)	148.6±140.2	216.2±257.3	114.3±66.3
HDL-cholesterol (mg/dL)	42.6±13.0	41.4±11.4	51.8±15.1
LDL-cholesterol (mg/dL)	127.2±45.0	129.6±48.0	137.0±93.0

*P<0.05, ANOVA with Post Hoc test (Tukey B) for all paired comparison. Values are mean±SED. Abbreviation: Met & Sulf, metformin+sulfonylurea

레스테롤 및 중성지방(Triglyceride)을 측정하였다.

3. 통계학적 분석

신체 측정치 및 생화학적검사 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며 통계 분석에는 SPSS statistical package version 13.0 프로그램을 사용하였다. 각 그룹간 치료 전과 치료 1년 후, 2년 후의 변화를 비교하기 위해 Repeated measures ANOVA와 two-way analysis of variation (ANOVA)를 사용하였다. 유의 수준은 P<0.05를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 체중, 신장, 체질량지수의 변화

대상이 되는 환아들의 진단시의 연령은 metformin 단독투여군, metformin과 sulfonylurea 병합투여군, sulfonylurea 단독투여군에서 각각 13.0±1.7세, 12.9±1.3세, 13.1±1.6세로 각군간에 차이를 보이지 않았다. 진단 시 체중은

Table 2. Measurement of Body Weight, Height, Body Mass Index in Each Treated Group at Baseline, after 1 Year, 2 Year of Treatment

	Metformin	Met & Sulf	Sulfonylurea
Weight (kg)			
Baseline	64.5±15.8	62.4±18.1	61.1±15.8
1 year	63.1±13.8	68.8±20.0	68.0±18.6
2 year	65.9±15.5	68.7±21.1	68.2±16.4
Weight SDS			
Baseline	1.2±0.8	1.1±0.8	0.6±0.8
1 year	1.3±1.8	1.4±0.7	1.9±0.8
2 year	1.5±0.8	1.4±0.8	1.9±0.5
Height (cm)			
Baseline	155.8±13.8	161.0±11.7	160.0±7.7
1 year	157.6±13.5	164.1±13.0	161.2±12.6
2 year	161.6±13.1	164.6±12.8	167.3±4.8
Height SDS			
Baseline	-0.4±0.8	0.1±0.2	0.3±0.5
1 year	-0.3±0.5	0.1±0.3	0.3±0.5
2 year	-0.3±0.8	0.1±0.3	0.2±0.1
BMI (kg/m ²)			
Baseline	26.5±4.8	23.7±4.7	23.8±4.8
1 year	25.0±4.1	25.2±5.8	24.7±6.1
2 year	25.0±4.1	24.9±5.2	24.2±4.9
BMI SDS			
Baseline	5.5±1.0	5.0±1.0	5.1±1.1
1 year	5.0±0.8	5.1±1.2	5.0±1.2
2 year	5.5±0.9	5.5±1.2	5.5±1.2

Abbreviation: Met & Sulf, metformin+sulfonylurea

각각 64.5 ± 15.8 kg, 62.4 ± 18.1 kg, 61.1 ± 15.8 kg로 각군간의 유의한 차이를 보이지 않았으며, 신장은 155.8 ± 13.8 cm, 161.0 ± 11.7 cm, 160.0 ± 7.7 cm으로 측정되었고, 유의한 차이를 보이지 않았다. 진단 시 체질량지수는 각각의 군에서 26.5 ± 4.8 kg/m², 23.7 ± 4.7 kg/m², 23.8 ± 4.8 kg/m²으로 측정되었으나 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

각군들에서 약물치료 1년 후, 2년 후의 체중, 신장, 체질량지수를 측정하였다(Table 2). 각군별로 치료 후의 체중 및 체질량지수를 그래프로 나타내었으며, metformin 단독투여군에서 체질량지수가 의미있게 감소함을 알 수 있다(Fig. 1, 2). 각군에서 신체 계측지수의 변화값을 측정하여 보았으며, 치료 1년 후 체중변화의 평균값은 -1.3 ± 0.7 kg, 4.1 ± 2.7 kg, 5.4 ± 3.0 kg로 metformin 단독투여군에서 1년 후 체중이 감소하였으며, 신장의 변화는 3.4 ± 3.0 cm, 2.2 ± 2.8 cm, 2.5 ± 2.2 cm로 각군에서 증가 소견 관찰되며, 체질

량지수는 -1.9 ± 1.7 kg/m², 1.0 ± 0.7 kg/m², 0.1 ± 0.5 kg/m²로 metformin 단독투여군에서만 감소 소견을 보였으며 통계적으로 유의하였다($P < 0.05$)(Table 3).

치료 2년 후 체중변화의 평균값은 1.4 ± 0.8 kg, 5.5 ± 5.8 kg, 5.6 ± 4.2 kg로 각군 모두 증가하였으며, 신장은 각각 5.9 ± 4.6 cm, 4.4 ± 4.4 cm, 4.9 ± 4.5 cm으로 증가하는 소견이 관찰되었으며 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 치료 2년 후 체질량지수의 변화는 -1.5 ± 1.6 kg/m², 0.7 ± 1.8 kg/m², 0.6 ± 0.9 kg/m²로 metformin 단독투여군에서만 감소하는 소견을 보였으며 통계적으로 유의하였다($P < 0.05$)(Table 3).

2. 공복 혈당, 당화혈색소의 변화

대상 환자들의 진단시 공복 혈당값은 metformin 단독투여군, metformin과 sulfonylurea 병합투여군, sulfonylurea

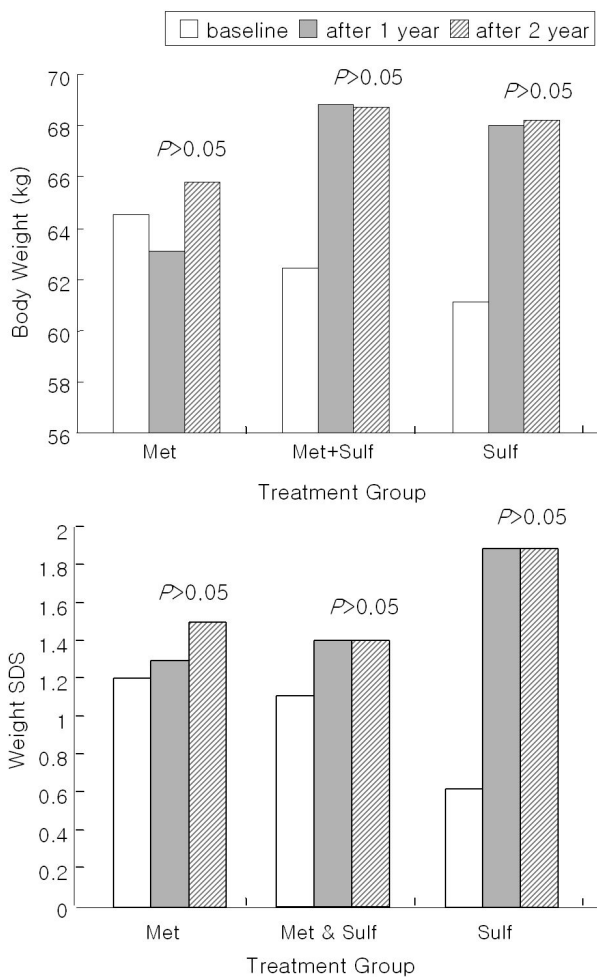


Fig. 1. Changes of body weight in each treated group. Abbreviations: Met, metformin; Met & Sulf, metformin-sulfonylurea; sulf, sulfonylurea.

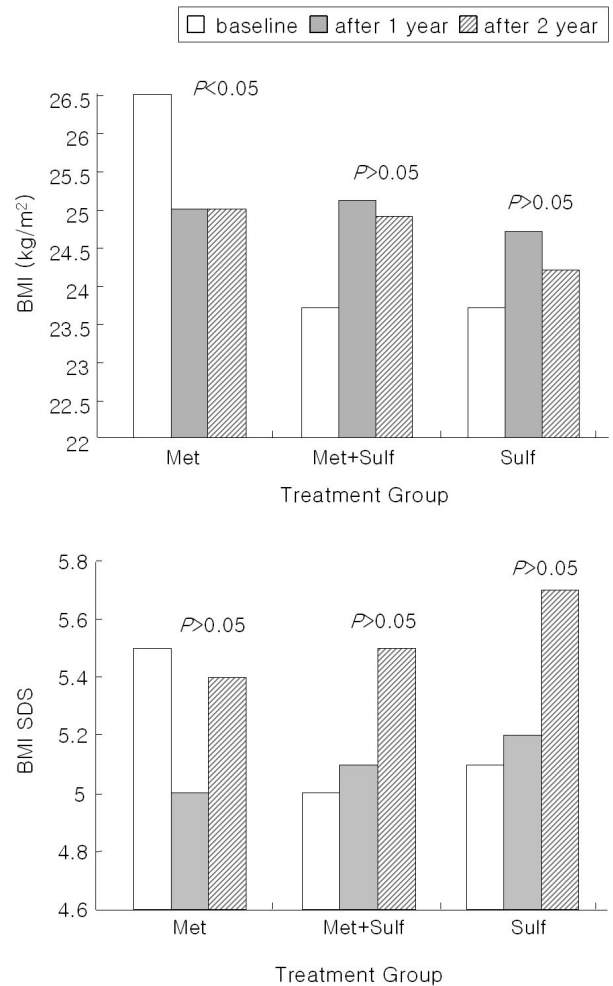


Fig. 2. Changes of BMI in each treated group. Abbreviations: Met, metformin; Met & Sulf, metformin-sulfonylurea; sulf, sulfonylurea.

Table. 3. Comparisons of Difference after 1 Year, 2 Years of Each Treated Group

		Metformin	Met & Sulf	Sulfonylurea
△Weight (kg)	After 1 year	-1.3±0.7	4.1±2.7	5.4±3.0
	After 2 year	1.4±0.8	5.5±5.8	5.6±4.2
△Weight SDS	After 1 year	1.1±0.7	0.8±0.5	2.0±0.5
	After 2 year	1.3±0.5	1.1±0.5	2.1±0.7
△BMI (kg/m ²)	After 1 year	-1.9±1.7	1.0±0.7	0.1±0.5
	After 2 year	-1.5±1.6	0.7±1.8	0.6±0.9
△BMI SDS	After 1 year	-0.5±0.3	0.1±0.4	0.1±0.3
	After 2 year	-0.1±0.3	0.5±0.4	0.5±0.2
△Height (cm)	After 1 year	3.4±3.0	2.2±2.8	2.5±2.2
	After 2 year	5.9±4.6	4.4±4.4	4.9±4.5
△Height SDS	After 1 year	0.1±0.2	-0.1±0.3	-0.3±0.2
	After 2 year	0.1±0.3	-0.1±0.3	-0.3±0.2
△Glucose (mg/dL)	After 1 year	-117.1±62.0	-152.8±50.0	-85.5±53.5
	After 2 year	-103.0±75.2	-179.0±59.6	-145.1±77.0
△HbA1c (%)	After 1 year	-2.0±2.4	-3.3±2.0	-2.3±2.4
	After 2 year	-1.6±1.3	-3.3±2.2	-5.1±3.7
△Total cholesterol (mg/dL)	After 1 year	-17.3±12.2	-8.5±7.6	-3.5±3.6
	After 2 year	-2.1±3.8	14.0±13.1	-1.0±2.6
△Triglyceride (mg/dL)	After 1 year	-61.4±28.6	-58.2±47.8	9.8±7.3
	After 2 year	-14.1±12.8	-79.0±26.7	6.8±8.1
△HDL-cholesterol (mg/dL)	After 1 year	11.1±11.6	8.1±7.3	2.9±4.3
	After 2 year	7.2±12.8	11.5±13.6	4.6±2.5
△LDL-cholesterol (mg/dL)	After 1 year	-9.5±4.8	-30.0±27.7	-14.0±10.4
	After 2 year	-4.6±12.8	-6.7±14.0	-17.0±0.5

Abbreviations : Met & Sulf, metformin+sulfonylurea. Values are mean±SED.
*P<0.05, ANOVA with Post Hoc test (Tukey B) for all paired comparison

Table. 4. Measurement of Fasting Blood Sugar & HbA1c in Each Treated Group at Baseline and after 1 Year, 2 Year of Treatment

	Metformin	Met & Sulf	Sulfonylurea
FBS (mg/dL)			
Baseline	253.1±78.5	347.5±108.3*	268.2±76.4
1year	135.9±55.6	198.3±79.6	182.7±78.4
2year	149.8±77.2	180.6±82.7	132.4±29.6
HbA1c (%)			
Baseline	9.1±2.2	12.6±3.3*	11.8±6.4
1year	7.1±3.2	9.3±2.3	9.6±3.3
2year	7.5±2.4	9.5±2.0	7.4±1.3

Abbreviation : Met & Sulf, metformin+sulfonylurea

단독 투여군에서 253.1±78.5 mg/dL, 347.5±108.3 mg/dL, 268.2±76.4 mg/dL로 metformin과 sulfonylurea 병합투여군에서 유의하게 높았다(P<0.05). 당화 혈색소(HbA1c)는 각각 9.1±2.2%, 12.6±3.3%, 11.8±6.4%로 metformin과 sulfonylurea 병합투여군에서 유의하게 높았다(P<0.05) (Table 1).

각군들에서 약물치료 1년 후, 2년 후의 공복 혈당값 및 HbA1c를 측정하고 그래프로 나타내었다(Table 4, Fig. 3).

치료 1년 후 공복 혈당값의 변화값은 각군에서 -117.1±62.0 mg/dL, -152.8±50.0 mg/dL, -85.5±53.5 mg/dL로 세 군 모두 감소 소견을 보였으며, 치료 2년 후 -103.0±75.2 mg/dL, -179.0±59.6 mg/dL, -145.1±77.0 mg/dL로 세 군 모두 감소하였다. HbA1c의 변화값은 각군들에서 치료 1년 후 -2.0±2.4%, -3.3±2.0%, -2.3±2.4%, 치료 2년 후 -1.6±1.3%, -3.3±2.2%, -5.1±3.7%로 감소 소견 관찰되었으나, 각각의 치료군간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 3).

3. 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 변화

대상 환자들의 진단시 혈중 지질 즉, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성 지방(Triglyceride)을 측정하였으며, 약물치료 1년 후, 2년 후의 혈중 지질 농도 및 각각의 변화값을 측정하여 보았다(Table 5).

치료 1년 후 총콜레스테롤의 변화값은 각군에서 -17.3±12.2 mg/dL, -8.5±7.6 mg/dL, -3.5±3.6 mg/dL로 모두 감소하였으며, HDL-콜레스테롤은 11.1±11.6 mg/dL, 8.1±7.3 mg/dL, 2.9±4.3 mg/dL로 세 군 모두 증가하였고, LDL-

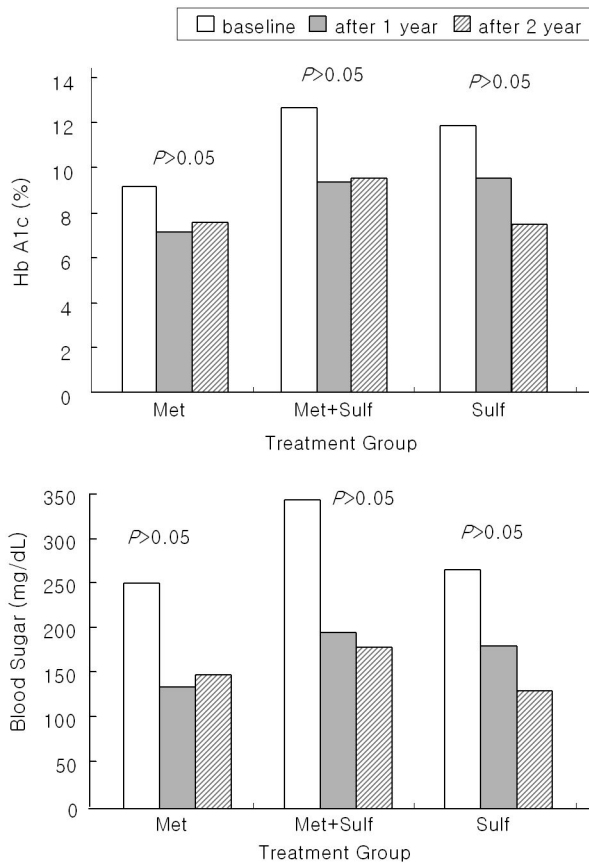


Fig. 3. Changes of fasting blood sugar & HbA1c in each treated group. Abbreviations : Met, metformin; Met & Sulf, metformin-sulfonylurea; sulf, sulfonylurea.

Table 5. Measurement of Lipid Profile in Each Treated Group at Baseline and after 1 Year, 2 Year of Treatment

	Metformin	Met & Sulf	Sulfonylurea
Total cholesterol (mg/dL)			
Baseline	186.3±45.8	187.2±33.9	171.2±70.2
1 year	109.8±65.1	160.9±105.8	123.8±62.7
2 year	184.1±48.4	194.9±31.5	165.2±60.5
HDL-cholesterol (mg/dL)			
Baseline	42.6±13.0	41.4±11.4	51.8±15.1
1 year	51.0±9.9	45.1±15.3	54.7±3.9
2 year	48.8±9.5	49.9±9.9	56.2±4.4
LDL-cholesterol (mg/dL)			
Baseline	127.2±45.0	129.6±48.0	137.0±93.0
1 year	95.8±27.2	96.5±28.0	123.0±79.1
2 year	121.4±42.9	115.0±19.8	145.0±1.0
Triglyceride (mg/dL)			
Baseline	148.6±141.0	216.2±257.3	114.3±66.3
1 year	170.7±30.8	183.8±27.9	167.7±63.2
2 year	132.5±70.0	153.7±90.0	106.2±97.5

Values are mean±SED. **P*<0.05, ANOVA with Post Hoc test (Tukey B) for all paired comparison. Abbreviation : Met & Sulf, metformin+sulfonylurea

콜레스테롤은 -9.5 ± 4.8 mg/dL, -30.0 ± 27.7 mg/dL, -14.0 ± 10.4 mg/dL로 감소하였다. 중성 지방의 변화값은 -61.4 ± 28.6 mg/dL, -58.2 ± 47.8 mg/dL, 9.8 ± 7.3 mg/dL로 metformin 단독투여군, metformin과 sulfonylurea 병합투여군에서 감소하였다.

치료 2년 후 총콜레스테롤은 -2.1 ± 3.8 mg/dL, 14.0 ± 13.1 mg/dL, -1.0 ± 2.6 mg/dL로 metformin 단독투여군, sulfonylurea 단독투여군에서 감소하였으며, HDL-콜레스테롤은 7.2 ± 12.8 mg/dL, 11.5 ± 13.6 mg/dL, 4.6 ± 2.5 mg/dL로 세군 모두 증가하였고, LDL-콜레스테롤은 -4.6 ± 12.8 mg/dL, -6.7 ± 4.0 mg/dL, -17.0 ± 0.5 mg/dL로 세군 모두 감소하였으며, 중성 지방은 -14.1 ± 12.8 mg/dL, -79.0 ± 26.7 mg/dL, 6.8 ± 8.1 mg/dL로 metformin 단독투여군, metformin과 sulfonylurea 병합투여군에서 감소하였다(Table 3).

위에서 기술한 대상 환자들의 약물치료 1년 후, 2년 후의 혈중 지질 농도 및 각각의 변화값은 통계적으로 유의한 변화를 보이지는 않았다.

4. Metformin 단독투여군에서 신체 계측치 및 생화학 검사치의 변화

대상 환자들의 신체 계측 지수 및 생화학적 검사치의 변화값을 분석하였으며 metformin 단독투여군에서 체질량지수의 감소 소견이 유의하게 관찰되었다(*P*<0.05)(Table 3).

Metformin 단독투여군에서 치료 1년 후 체질량지수의 변화값은 -1.9 ± 1.7 kg/m², 치료 2년 후 -1.5 ± 1.6 kg/m²로 감소하였으며, 다른 두군과 비교하였을 때, 통계적으로 유의하였다(*P*<0.05)(Table 3).

공복 혈당값, HbA1c의 변화는 metformin 단독 투여군에서 치료 1년 후, 2년 후 감소 소견을 보였으며, 나머지 두군도 모두 감소 소견을 보이며, 각군 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다.

혈중 지질값의 변화를 살펴보면 metformin 단독투여군에서 치료 1, 2년 후 총콜레스테롤, 중성지방의 변화값이 감소하는 소견을, HDL-콜레스테롤의 변화값은 증가하는 소견을 관찰할 수 있었다.

Metformin 단독투여군에서 치료 1년 후, 2년 후 혈당조절이 잘되면서, 혈중 지질값에 부정적 영향을 주지않는 동시에 체질량지수가 유의하게 감소하는 소견을 보였다.

고 찰

Biguanide계열의 metformin은 2형 당뇨병의 약물 요법에 흔히 사용되는 경구용 혈당강하제로 알려져 있다^{1, 5)}. 식사

요법과 운동 요법으로 혈당 조절이 되지 않는 환자에게 널리 사용되고 있다^{1, 18-21}). 이는 치료 용량에서는 저혈당을 유발하지 않으며, 체중의 증가도 나타나지 않아 비만한 환자에게 유용한 것으로 알려져 있다^{1, 22, 23}). Biguanide 계열의 작용 기전은 정확히 규명되지는 않았으나, 혈당을 강하시키는 기전은 간에서의 당 신생합성을 억제하고, 말초 조직에 포도당의 이용을 증가시키고, 소장에서 포도당의 흡수를 감소시키는 것으로 알려져 있다^{1, 2, 18}).

비만이 동반된 2형 당뇨병환자는 식사 요법과 운동 요법만으로 혈당 조절이 어려우며 약물 요법을 병행하는 경우가 대부분이다. 그러므로, 비만을 동반한 2형 당뇨병환자의 경우 체중 증가를 나타내지 않는 약물인 Biguanide 계열을 일차적으로 사용하는 것이 적절하다^{2, 24}). 그러나 우리나라의 경우, 2형 당뇨병환자에서는 서구에 비해 비만형의 비율이 낮아 metformin을 사용하였을 때 투여에 따른 반응이 서구에 비해 효과적이지에 대한 연구가 필요한 실정이다^{5, 25, 26}). 또한 소아 2형 당뇨병에서 경구용 혈당강하제의 효과와 부작용에 대한 연구가 많지 않으며, 또한 소아에서 metformin의 복용이 체중 변화 및 공복 혈당 및 혈중 지질 농도에 주는 영향에 대한 국내 연구가 적은 실정이다^{1, 2}).

본 연구에서는 대상 환아들을 metformin 단독투여군, metformin과 sulfonylurea 투여군, sulfonylurea 단독투여군으로 나누어 보았으며, 약물투여 전후의 신체 측정치수 및 혈당 및 혈중 지질 농도를 비교하여 보았다.

대상 환아 세군 모두에서 혈당 강하 및 당화 혈색소의 감소 효과가 있음을 관찰할 수 있으나 유의한 차이는 없었다. metformin의 혈당 강하 작용을 정확히 평가하기 위해서, 이중 맹검, 위약 대조 등을 시행하여, metformin의 혈당 강하 효과를 순수하게 분석하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 또 본 연구에서는 식사 요법 및 운동 요법을 병행하며 약물을 투약하였으므로, 약물을 투여하지 않고 식사 및 운동요법으로 조절한 대조군에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Metformin의 체중 감소 기전에 대하여 명확히 밝혀지지 않았으나, 지방조직세포의 thermogenic activity 감소, 에너지 소비증가, 식욕감퇴, 소장에서의 당흡수 감소, 고인슐린 혈증의 감소가 원인으로 생각되고 있다^{1, 27}). 최근의 보고들에 의하면 체중의 감소가 지방조직에 선택적이며 현저한 것으로 되어있다^{2, 11, 28}). 본 연구에서 metformin 투여 후에 체중감소가 의미있게 나타나지 않았으나, 체질량지수가 변화가 약물 투여 1년 후, 2년 후 각각 $-1.9 \pm 1.7 \text{ kg/m}^2$, $-1.5 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$ 으로 감소 소견을 관찰할 수 있었고 유의한 점을 알 수 있다($P < 0.05$). 이러한 체질량지수의 감소는 식사

요법과 운동 요법을 병행하고 있으며, 당뇨병의 자연경과에 따른 체중 및 체질량지수의 감소와 동반되어 있을 수 있으므로, metformin의 체중 감소 효과를 정확히 평가하기 위해서는 이중 맹검, 위약 대조 등을 시행하여 분석하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 또 허리 둘레 및 허리/둔부 둘레의 비 측정, DXA scan 및 복부 MRI 촬영등을 통해 지방 조직에 대한 직접적인 영향을 주는지 연구할 필요가 있다^{2, 10, 18}). 또 체중의 감소는 metformin 사용 초기에 동반될 수 있는 식욕감퇴, 오심 등의 부작용이 있었을 수 있다^{2, 26, 29}). Metformin의 부작용에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 여겨진다^{2, 3, 31, 32}).

Metformin이 총콜레스테롤 및 중성 지방을 낮춘다는 보고가 있으며^{1, 3}), 본 연구에서도 metformin 투여 후 감소 소견은 관찰되었으나, 다른 군들과 비교하였을 때 유의한 차이를 보이지 못했다. 이는 metformin 투여에 따른 효과라기 보다는 고혈당의 정상화 및 식사요법에 따른 효과도 영향을 주었을 것이라 생각된다. 그러므로 지질 강하 효과를 알아보기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다고 생각한다^{9, 33, 34}). Metformin은 biguanide 계열의 부작용인 유산혈증의 빈도가 드물게 나타나는 것으로 알려져 있으나, 치료 용량을 사용한 경우에도 유산혈증의 위험성이 보고된 바가 있었다^{2, 26}). 주된 부작용은 설사, 복부 불편감, 식욕 감퇴 등으로 20%정도에서 사용 초기에 소화기 증상을 호소한다. 대부분은 투약 후 1개월 내에서 일시적으로 나타난다고 알려져 있으며, 환아들을 대상으로 부작용의 정도, 증상, 기간 등에 대한 추가적인 연구가 필요하다^{1, 3, 22, 23, 31, 32}).

결론적으로 본 연구는 식이 조절, 운동 요법과 병행하여 경구용 혈당강하제를 투여한 환아들이 약물 투여 1, 2년 후 체중 및 체질량지수 등의 신체계측치수와 혈당 및 혈중 지질 농도에 미치는 영향을 조사하였다. 치료 2년 후, metformin 단독투여군에서만 체질량지수가 유의하게 감소하는 소견을 보였다($-1.5 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$, $P < 0.05$). 치료 1년 후의 체질량지수의 변화 역시, metformin 단독투여군에서만 유의하게 감소하는 소견을 보였다($-1.9 \pm 1.7 \text{ kg/m}^2$, $P < 0.05$). 또 혈당 강하 및 혈색소 강하, 혈중 콜레스테롤 및 중성 지방의 감소 역시 metformin 단독투여군에서 나타나는 것을 알 수 있어, metformin 투여가 혈당조절이 잘되면서, 혈중 지질값에 부정적 영향을 주지않는 동시에 체질량지수의 감소에 효과적인 결과를 보였다.

저자들은 본 연구를 통하여 Biguanide 계열의 경구용 혈당강하제인 metformin 제제가 성인 2형 당뇨병에서 체중의 증가가 나타나지 않아 비만한 환자에게 유용한 것으로 알려져 있듯이, 소아 2형 비만 당뇨병 환아에서도 혈당 조절이

잘되면서 체질량지수가 감소되는 결과로 치료제로 적합하다고 생각할 수 있다.

요 약

목적: 2형 당뇨병의 치료에 있어 식이 조절 및 운동 요법과 함께 약물 요법이 병행되는 경우가 많다. 경구용 혈당 강하제 중 Biguanide 계열은 체중의 증가가 나타나지 않아 비만한 환자에게 유용한 것으로 보고하고 있다. 소아 2형 당뇨병에서 Biguanide 계열인 metformin 투여에 대한 국내 연구가 적은 실정이다. 저자들은 약물 요법 시행중인 소아 2형 당뇨병 환자들을 대상으로 약물 치료 1년 후, 2년 후의 신체계측지수 변화 및 혈당, 당화혈색소, 지질 변화 등에 대한 연구를 시행하였다.

방법: 본 연구는 소아 내분비과에 내원하여 소아 2형 당뇨병을 처음 진단받은 비만한 환자 36명을 대상으로 하였으며, metformin 단독투여군(n=16), metformin과 sulfonylurea 혼합투여군(n=14), sulfonylurea 단독투여군(n=7)으로 구분하였다. 외래를 통해 신체계측지수 및 생화학적 검사를 시행하였으며, 약물 치료 1년 후, 2년 후의 변화값을 측정하였다.

결과: 대상 환자들을 대상으로, 약물 치료 시작 1년후, 2년 후 신체계측지수, 생화학검사치의 변화를 측정하였으며, metformin 단독투여군에서 공복 혈당 및 당화 혈색소가 감소되어 혈당 조절이 잘되며, 혈중 지질 농도에 부정적 영향을 주지 않음을 알 수 있었다. 또한 치료 1년 후, 2년 후의 체질량지수가 유의하게 감소하는 소견을 보였다 ($P<0.05$).

결론: 저자들은 본 연구를 통하여 Biguanide 계열의 metformin이 소아 2형 당뇨병에서 체질량지수의 감소에 효과가 있음을 알 수 있었다. 소아 2형 당뇨병에서 혈당 조절이 원활히 되면서, 체중 증가가 나타나지 않아 비만한 환자에게 유용한 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 안유배, 문성대, 장상아, 이종민, 손현식, 윤건호 등. 비의존형 당뇨병 환자에서 Metformin 단독요법. 당뇨병 1997;21:185-93.
- 2) 김영준, 이은직, 이관우, 임승길, 이현철, 허갑범. 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 Metformin의 효과. 당뇨병 1988;12:167-73.
- 3) Hosker J, Burnett M, Davies E, Haris E, Turner R. Sulfonylurea therapy doubles β -cell responses to glu-

cose in type 2 diabetic patients. Diabetologia 1985; 28:809-14.

- 4) American Diabetes Association. Standard of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1985;28:809-14.
- 5) Rains S, Wilson G, Richmond W, Elkeles R. The effect of glibenclamide and metformin on serum lipoprotein in type 2 diabetes. Diabetic Med 1998;5:653-8.
- 6) Groop L. Sulfonylurea in NIDDM. Diabetes Care 1992;15:737-54.
- 7) Ludwig D, Ebbelling C. Type 2 diabetes mellitus in children: primary care and public health considerations. JAMA 2001;286:1427-30.
- 8) Turner R, Cull C, Frigh V, Holman R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA 1999;281:2005-12.
- 9) Klip A, Leite LA. Cellular mechanism of action of metformin. Diabetes Care 1990;13:696-704.
- 10) Johnson A, Webster J, Sum C, Helstine L, Argyrahi M, Cooper B, et al. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type 2 diabetes patients. Metabolism 1993;42:1217-22.
- 11) Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich J. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995;333:550-4.
- 12) UK prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.
- 13) Sherwyn S, Marilou C, Vivian F, Chiang Y, Bret B, Andrew L. Efficacy, Tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes care 2006;29:759-64.
- 14) Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. Ann Intern Med 2002;137:25-33.
- 15) Howlett H, Bailey C. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. Drug Saf 1999; 20:489-503.
- 16) Hou S, Cowles V, Berner B. Gastric retentive dosage forms: a review. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 2003;20:459-97.
- 17) Marathe P, Wen Y, Norton J, Greene D, Barbhaiya R, Wilding I. Effect of altered gastric emptying and gastrointestinal motility in metformin absorption. Br J Clin Pharmacol 2000;50:325-32.
- 18) Garnett S, Srinivasan S, Ambler G, Baur L, Tepsa M, Cowell C. Metformin therapy for obesity and insulin resistance in children: A two years follow up.

- The 4th Biennial scientific meeting Asian pacific pediatric endocrine society; 2006 Nov 1-4; Pattaya. Pattaya: Asian pacific pediatric endocrine society, 2006
- 19) Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997;103:491-7.
 - 20) Fujioka K, Brazg R, Raz I, Bruce S, Joyal S, Swanink R, et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:28-39.
 - 21) Dunn C, Peters D. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995;49:721-49.
 - 22) Kenneth L, Park J, Arslanian S, Mark J. Effect of Metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2002;25:89-94.
 - 23) Seufert J, Lubben G, Dietrich K, Bates P. A comparison of effects of thiazolidinediones and metformin on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004;26:805-18.
 - 24) 남문석. 제2형 당뇨병환자의 약물치료 권고안; 제2형 당뇨병환자에서의 Metformin 치료 권고안. 대한당뇨병학회 2005;6:69-72.
 - 25) 송태희, 최보란, 탁상민, 강지욱, 김충언, 문환철 등. 한국인 당뇨병에서 체중의 후향적 관찰. *당뇨병* 1990;14:229-33.
 - 26) 조준구, 김현만, 임승길, 황용, 이현철, 허갑범. 인슐린비의존형 당뇨병환자에 있어서의 체중 변화에 관한 연구. *당뇨병* 1986;10:89-93.
 - 27) Bailey C: Biguanide and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15:755-72.
 - 28) Forbonne A, Cohen J, Charles M, Grandmotte P, Vague I, Vague P, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *Diabetes Care* 1996;19:920-6.
 - 29) DeFronzo R, Goodman A. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Multi-center Metformin Study Group. *N Eng J Med* 1995;333:541-9.
 - 30) Bailey C. Biguanides and NIDDM (Review). *Diabetes Care* 1992;15:755-72.
 - 31) Lalau J, Michel J. Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2000;2:131-7.
 - 32) Campbell I. Metformin and the sulfonylureas: the comparative risk. *Horm Metab Res* 1985;15:105-11.
 - 33) Weiss R, Taksali S, Dufour S, Yeckel C, Papademetris X, Cline G et al. The obese insulin sensitive adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3731-7.
 - 34) Shubba S, Geoffrey R, Ambler, Louis A, Baur, Sarah P, et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91:2006-41.