

제2형 당뇨병 환자에서 Voglibose와 Glimpiride의 체중에 대한 효과

아주의대 내분비대사내과학교실, 아주의대 가정의학과학교실¹, 충남의대 가정의학과학교실², 울산의대 울산대학병원 내과학교실³,
순천향의대 내과학교실⁴, 연세의대 내과학교실⁵, 대구가톨릭의대 내과학교실⁶, 부산대학교병원 비만영양대사센터⁷,
한양의대 내과학교실⁸, 인하의대 내과학교실⁹

정선혜 · 김대중 · 이관우 · 김범택¹ · 김성수² · 김은숙³
목지오⁴ · 안철우⁵ · 윤현대⁶ · 이상엽⁷ · 이창범⁸ · 홍성빈⁹

Effects of Voglibose and Glimpiride on Body weight in Patients with Type 2 Diabetes.

Sun Hye Jung, Dae Jung Kim, Kwan-Woo Lee, Bom Taeck Kim¹, Sung Soo Kim², Eun Sook Kim³,
Ji Oh Mok⁴, Chul Woo Ahn⁵, Hyun Dae Yoon⁶, Sangyeoup Lee⁷, Chang Beom Lee⁸, Seong Bin Hong⁹

*Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea,
Department of Family practice and Community health, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea¹,
Department of Family Medicine, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea²,
Department of Internal Medicine, Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea³,
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University, Korea⁴,
Division of Endocrinology and Metabolism,
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul Korea⁵,
Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu, School of Medicine, Daegu, Korea⁶,
Center of Obesity, Nutrition and Meabolism, Pusan National University Hospital, Pusan, Korea⁷,
Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Korea⁸,
Department of Internal Medicine, College of Medicine Inha University, Incheon, Korea⁹*

요 약

연구배경: 당뇨병 환자에서 설폰요소제나 인슐린은 체중 증가를 가져올 수 있는 반면, 메트포르민은 체중 감소 효과가 있으며, 알파 글루코시다제 억제제는 체중 증가를 억제하는 효과가 있다고 보고된 바 있다. 본 연구는 초기 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 혈당조절의 방법으로 voglibose, glimepiride, 식이요법을 사용하였을 때 각각의 체중 및 혈당조절에 미치는 영향을 비교해 보았다.

방법: 연구 대상은 제2형 당뇨병 환자로 나이는 30~75세이며, 공복혈당은 200 mg/dL 미만, 체질량 지수는 23.0 kg/m² 이상, 최근 2주 이내 혈당 강하제나 인슐린, 체중에 영향을 줄 수 있는 약제를 사용하지 않은 경우로 하였다. Voglibose (Basen[®]), glimepiride (Amaryl[®]), 식이요법 세 군으로 무작위 배정하였고, 신체계측 및 혈당, 당화혈색소, 혈압, 지질 등을 시작 시점과 12주 후에 측정하였다.

결과: 총 448명의 제2형 당뇨병 환자가 연구에 포함되었고, 이 중에 voglibose 군은 223명, glimepiride 군은 176명, 식이요법 군은 49명이었다. 12주 후의 체중은 voglibose 군과 식이요법 군에서 glimepiride 군보다 체중이 유의하게 더 감소하였으며 (voglibose vs glimepiride, $P = 0.001$; diet vs glimepiride, $P = 0.016$), voglibose 군과 식이요법 군 간에는 차이가 없었다. 반면, 당화혈색소는 glimepiride 군에서 voglibose 군이나 식이요법 군보다 유의하게 감소하였으며 (glimepiride vs voglibose, $P = 0.001$; glimepiride vs diet, $P = 0.004$), voglibose 군과 식이요법 군

교신저자: 이관우, 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교 의과대학교 내분비대사내과학교실
Tel: 031)219-4526, Fax: 031)219-4497, E-mail: lkw65@ajou.ac.kr

* 본 연구는 대한비만학회 연구위원회에서 진행되었다.

간에는 차이가 없었다.

결론: Voglibose는 glimepiride에 비해 혈당조절 능력은 다소 떨어지지만, 상대적으로 체중감소의 효과가 있다.

중심단어: Voglibose, Glimepiride, Body weight, Type 2 diabetes

서 론

비만은 제2형 당뇨병 환자에서 주된 위험인자이며¹⁾, 비만한 제2형 당뇨병 환자에서 체중 감량은 가장 효과적인 치료법 중의 하나로 이미 잘 알려져 있다²⁾. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)에서는 당뇨병 환자에서 설폰요소제나 인슐린은 체중 증가를 가져올 수 있고³⁾, 반면 메트포민은 체중 감소 효과가 있다고 보고하였다⁴⁾. 알파 글루코시다제 억제제는 체내 인슐린의 과다 분비 없이 탄수화물의 소장 흡수를 지연시켜 식후 혈당을 감소시키는 약으로서, 이 약제들은 glucagon-like peptide-1 (GLP-1)의 분비 작용과 상호 연관하여 주목을 받은 바 있다⁵⁻⁷⁾. GLP-1은 영양분들이 흡수되지 않고 하부 위장관에 저류될 경우 분비되는 물질로서, 생리학적으로 포만감을 유발시키며, 이로 인한 식사의 중단을 유도한다고 알려진 물질이다^{8,9)}. 대표적인 알파 글루코시다제 억제제인 acarbose⁵⁾, voglibose⁶⁾, miglitol⁷⁾ 등이 각각 당뇨병 환자에서 GLP-1의 증가를 유발시킨다고 보고된 바 있어, 이들 약제를 사용했을 때 혈당 감소 효과와 함께 GLP-1의 증가를 통한 포만감의 유발로 체중을 감소시킬 수 있을 것으로 여겨지고 있다.

알파 글루코시다제 억제제와 체중에 대한 연구들 중에는 체중 변화가 없는 것으로 보고한 연구들이 있으나¹⁰⁻¹²⁾, 체중 감소가 있다고 보고한 연구들은 대체로 알파 글루코시다제 억제제 중 acarbose와 miglitol에 대한 것들이었다¹³⁻¹⁷⁾.

이에 저자들은 초기 제2형 당뇨병 환자를 대상으로, 혈당 조절 방법으로 알파 글루코시다제 억제제인 voglibose와 설폰요소제인 glimepiride, 그리고 식이요법만을 사용하였을 때 각각의 체중 감소 효과와 혈당 조절 능력을 비교하고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상

전국 9개 대학병원에 내원한 30세에서 75세 사이의 제2형 당뇨병 환자로, 공복혈당은 200 mg/dL 미만, 체질량 지수는 23.0 kg/m² 이상, 최근 2주 이내 혈당 강하제나 인슐린, 체중에 영향을 줄 수 있는 약제를 사용하지 않은 경우로 하였다.

2. 연구 방법

Voglibose, glimepiride, 식이요법 세 군으로 무작위 배정하였다. Voglibose (Basen[®])는 0.3 mg tid, glimepiride (Amaryl[®])는 1~2 mg qd로 사용하는 것을 원칙으로 하였고, 기본적인 식이요법 및 운동요법 교육은 시행하였다. 식이요법 군은 평소 섭취열량에서 500 kcal를 줄이고 주 3회 이상 운동을 하도록 적극적으로 교육하였으며, 4주 간격으로 중간 평가를 시행하면서 정해진 식이 요법 및 운동 요법의 시행 여부를 보다 엄격히 관리 하였다. 세 군 모두 신체계측 및 혈당, 당화혈색소, 혈압, 지질 등을 시작 시점과 12주 후에 측정하였으며, 의학 연구 윤리 심의 위원회 (IRB: Institutional Review Board)의 승인을 받아 진행하였다.

3. 통계 분석

모든 자료의 통계는 SPSS program for window version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 기술 통계값은 평균±표준편차로 표현하였다. 평균치의 비교는 paired t-test를 사용하였고, 세 군 간의 체중과 당화혈색소 사이의 상관관계의 분석은 ANOVA (Post-Hoc Tests: Scheffe)를 이용하였으며, P-value가 0.05이하인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

1. 연구 대상의 임상적 특징

총 448명의 제2형 당뇨병 환자가 연구에 포함되었고, 이 중에 voglibose 군은 223명, glimepiride 군은 176명, 식이요법 군은 49명이었으며, 연구시작 당시 나이, 체중, 체질량 지수, 허리둘레, 혈압, 당화혈색소, 지질 등은 세 군 모두 차이가 없었다. 공복혈당이 식이요법 군에서 유의하게 낮았고 (P = 0.002), 식후 혈당도 세 군 간에 유의한 차이가 있었다 (P < 0.001) (Table 1).

2. 12주 후 대사지표의 변화

Voglibose 군은 12주 후에 체중, 당화혈색소, 공복혈당, 식후혈당, 총콜레스테롤, 수축기 혈압, 이완기 혈압 등이 유의하게 감소하였고 (P < 0.05), glimepiride 군은 당화혈색소, 공복혈당, 식후혈당, 총콜레스테롤, 이완기 혈압 등이 유의하게 감소하였으며 (P < 0.05), 식이요법 군은 당화혈색소,

Table 1. Baseline characteristics of the study subjects

	Voglibose(m ± SD) n=223	Glimepiride(m ± SD) n=176	Diet(m ± SD) n=49	P-value
Sex. Male(%)	55.6	58.0	53.1	
Age (years)	54.1 ± 10.5	54.8 ± 11.0	53.7 ± 10.0	0.734
Height (cm)	162.2 ± 9.6	162.2 ± 10.8	163.5 ± 9.8	0.679
Weight (kg)	69.5 ± 9.5	69.5 ± 13.3	68.2 ± 9.8	0.443
Waist (cm)	91.6 ± 11.7	91.6 ± 14.8	86.8 ± 6.5	0.069
BMI (kg/m ²)	27.4 ± 11.2	26.3 ± 2.8	25.2 ± 2.4	0.215
FBG (mg/dL)	146.0 ± 28.3	149.8 ± 31.4	132.7 ± 30.9	0.002
PPBG (mg/dL)	238.2 ± 53.8	253.9 ± 65.1	211.8 ± 48.4	<0.001
HbA1c (%)	7.9 ± 4.4	8.4 ± 5.6	7.0 ± 1.0	0.169
T-C (mg/dL)	204.8 ± 37.2	205.9 ± 45.1	205.7 ± 36.0	0.967
TG (mg/dL)	175.3 ± 102.7	179.5 ± 101.1	176.4 ± 134.9	0.930
HDL-C (mg/dL)	46.1 ± 11.2	45.4 ± 11.0	46.1 ± 10.1	0.844
SBP (mmHg)	129.8 ± 14.5	129.1 ± 14.2	128.1 ± 15.0	0.735
DBP (mmHg)	79.8 ± 9.1	80.2 ± 8.8	79.5 ± 10.4	0.846

* Values are means±SD, except Sex

FBG; fasting blood glucose, PPBG; postprandial blood glucose, T-C; total cholesterol, TG; triglyceride SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure.

Table 2. Changes in metabolic parameters after 12 weeks

		Voglibose (m ± SD) n=223	Glimepiride (m ± SD) n=176	Diet(m±SD) n=49
Waist (cm)	Before	91.9 ± 12.3	92.8 ± 15.2	87.2 ± 6.6 [†]
	After	91.2 ± 11.8	92.7 ± 15.2	85.9 ± 6.7 [†]
BMI (kg/m ²)	Before	27.4 ± 12.0	26.3 ± 2.8	25.3 ± 2.3
	After	26.0 ± 2.9	26.4 ± 2.8	25.2 ± 2.5
FBG (mg/dl)	Before	145.0 ± 27.9 [*]	147.8 ± 31.1 [*]	131.7 ± 32.8
	After	134.9 ± 30.5 [*]	129.2 ± 33.0 [*]	124.6 ± 19.1
PPBG(mg/dl)	Before	237.9 ± 52.9 [*]	253.8 ± 65.4 [*]	210.0 ± 46.9 [*]
	After	187.0 ± 55.6 [*]	188.6 ± 56.7 [*]	161.4 ± 52.9 [*]
T-C (mg/dl)	Before	205.5 ± 37.9 [†]	205.1 ± 46.4 [*]	206.7 ± 36.5 [†]
	After	196.6 ± 43.6 [†]	190.2 ± 38.9 [*]	186.6 ± 37.6 [†]
SBP (mmHg)	Before	129.4 ± 14.2 [†]	128.6 ± 14.2	127.9 ± 15.2
	After	126.1 ± 12.8 [†]	127.2 ± 11.2	123.4 ± 22.1
DBP (mmHg)	Before	79.6 ± 8.8 [†]	80.2 ± 8.9 [†]	79.7 ± 10.1
	After	78.1 ± 8.0 [†]	78.2 ± 8.3 [†]	78.3 ± 8.7

* P < 0.001 † P < 0.05

허리둘레, 식후혈당, 총콜레스테롤 등이 유의하게 감소하였다 (P < 0.05) (Table 2, 3).

3. 12주 후 체중 변화와 혈당 변화의 상관 관계

세 군 간 체중 변화를 살펴보면, voglibose 군과 식이요법 군이 glimepiride 군보다 체중이 더 유의하게 감소하였으며

(voglibose vs glimepiride, P = 0.001; diet vs glimepiride, P = 0.016), voglibose 군과 식이요법 군 간에는 차이가 없었다.

반면에 당화혈색소는 glimepiride 군에서 voglibose 군이나 식이요법 군보다 유의하게 감소하였으며 (glimepiride vs voglibose, P = 0.001; glimepiride vs diet, P = 0.004), voglibose 군과 식이요법 군 간에는 차이가 없었다 (Table 3,

Table 3. Changes in Weight and HbA1C after 12 weeks

	Voglibose	Glimperide	Diet
Weight (kg)			
Before	69.3 ± 9.4*	68.1 ± 11.7	67.5 ± 9.8
After	68.4 ± 9.6*	68.8 ± 10.9	66.3 ± 11.3
HbA1C (%)			
Before	7.6 ± 1.1*	8.0 ± 1.4*	6.9 ± 1.0†
After	6.9 ± 0.9*	6.8 ± 1.1*	6.5 ± 1.0†

* P < 0.001 † P < 0.05

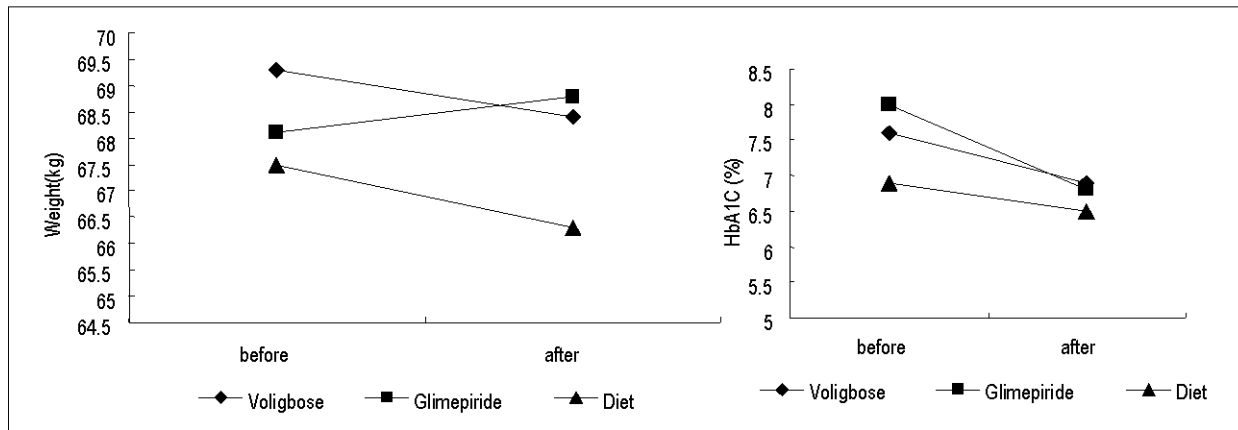


Fig. 1. Changes in Weight and HbA1C after 12 weeks.

Fig. 1).

고 찰

본 연구에서 저자들은 초기 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 혈당 조절 방법으로 알파 글루코시다제 억제제인 voglibose와 설폰 요소제인 glimepiride, 그리고 식이요법만을 사용하였을 때, 각각의 체중 감소 효과와 혈당 조절 능력을 비교해 보고자 하였으며, voglibose는 glimepiride에 비해 혈당조절 능력은 다소 떨어지지만, 상대적으로 체중감소의 효과가 있음을 알 수 있었다.

UKPDS 연구^{3,4)}를 비롯한 여러 연구들에서 인슐린과 혈당 강하제를 사용하여 혈당 조절을 보다 철저하게 할 경우 당뇨 합병증 발생 위험이 감소된다고 보고한 바 있고 이것은 이미 잘 알려진 사실이다. 그러나 철저하게 혈당을 조절하기 위해서 인슐린이나 경구 혈당강하제를 사용하는 경우가 가장 큰 문제점은 저혈당의 위험이 증가하고, 원하지 않는 체중 증가를 유발할 수 있다는 점이다. 체중 변화에 대한 연구 결과들을 살펴보면, 인슐린^{3,18-21)}이나 설폰요소제^{3,22,23)}, meglitinide^{22,24,25)}, thiazolidinedione²⁶⁻²⁸⁾ 등은 모두 체중 증가를 유발할 수 있는 것으로 보고되어 있으나, 메트포르민^{4,23,29)}과 알파 글루코시다제 억제제¹³⁻¹⁷⁾는 체중 감소 효과가 있음이 보고된 바 있다.

설폰요소제는 이미 잘 알려진 대표적인 경구 혈당강하제로서 단독으로 사용할 경우 평균 당화 혈색소를 1.0~2.0% 정도 감소시키는 것으로 알려져 있어³⁰⁾ 비교적 우수한 혈당강하 효과를 내는 약제이나, 이들 약제는 소변으로 빠져나가는 뇨당을 감소시키고³¹⁾, 저혈당에 의해 공복감이 증가하여 오히려 열량 흡수를 증가시키며³²⁾, 지방세포에 대해 동화작용(anabolic effect)을 하는 등³³⁾의 인슐린 유사작용(insulinotropic effect)을 통해 체중 증가를 유발시킬 수 있는 단점이 있다. 최근에는 설폰요소제가 식후 포만감 신호에 관여하는 이차성 베타세포 호르몬인 amylin을 자극하여³⁴⁻³⁶⁾ 이로 인해 체중 변화를 일으키지 않을까 하는 견해도 있다³⁷⁾.

알파 글루코시다제 억제제는 단독 요법의 경우 평균 당화 혈색소를 0.5~1%정도 감소시켜¹⁰⁻¹²⁾ 비교적 혈당 강하 효과는 미약한 편으로 알려져 있으나, 체내 인슐린의 과다 분비 없이 탄수화물의 소장 흡수를 지연시켜 식후 혈당을 감소시키며, 체중 증가가 없고 오히려 감소시킨다는 보고들이 있다¹³⁻¹⁷⁾. 이들 약제가 체중 감소 효과를 나타내는 기전이 아직 명확히 규명되지는 않았지만, 첫째, GLP-1, cholecystokine (CCK) 등 포만감의 신호 전달 체계에 작용하는 장(gut)의 펩타이드 분비를 조절함으로써 효과를 나타낸다는 것이고^{5-7,38)}, 둘째, 탄수화물이 풍부한 음식을 섭취하였을 때 느껴지는 다소간의 소화기계의 불편감으로 인해 환자들

이 스스로 자신들의 식사 습관을 조절하게 되며 이로 인해 체중 감소 효과를 유발시킨다는 것이다³⁷⁾. 그러나 이에 대한 임상 연구에서는 아직 연관성을 입증하지 못했기 때문이³⁹⁾ 정확한 기전 규명을 위해서는 많은 추가 연구들이 진행되어야 할 것으로 생각된다.

2002년 Takami 등⁴⁰⁾은 36명의 새로 진단된 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로, 식이요법만을 시행한 군, 식이요법과 함께 voglibose를 투여한 군, 그리고 식이요법과 함께 glyburide를 투여한 군으로 나누어 12주 후에 여러 인자들을 비교하여 그 결과를 발표 한 바 있다. 결과에 따르면 voglibose군에서 내장지방과 피하 지방의 비율이 감소했으며, voglibose 군과 glyburide 군에서 인슐린 감수성과 급성 인슐린 반응 (acute insulin response)이 개선되었다. 그러나 세 군 모두 2~3 kg의 체중 감소의 효과는 있었으나 유의한 차이는 보이지 않았고, 당화혈색소 역시 세 군 모두 감소하였으나 유의한 차이를 보이지 않았으며, 이는 우리가 시행한 연구와 다소 다른 결과라 할 수 있다. 아마도 이것은 Takami 등의 연구에서 체질량지수가 24~25 정도로 본 연구보다 다소 낮았다는 점, voglibose 군과 glyburide 군에서도 식이요법 군과 동일하게 식이조절을 시행한 점, 모집단의 수가 비교적 적었다는 점 등이 본 연구와 다른 점이라 생각하며, 기존의 다른 여러 연구들과 비교해 볼 때 본 연구의 결과가 더욱 신뢰성이 있을 것으로 생각한다.

그러나 본 연구에 있어서 제한점은 인슐린 분비능이나 인슐린 저항성의 평가, 체지방 (내장지방, 피하지방)의 측정 등이 이루어지지 않은 점과, 무작위 배정을 하였음에도 불구하고 세 군 간의 기초 혈당 수치가 달랐다는 점, 그리고 세 군의 환자 수에 차이가 있었다는 점 등을 들 수 있겠다. 또한 식사 조절 및 운동 요법의 실행 여부에 따라 4주 간격으로 중간 평가를 하였으나, 환자들이 단지 영양 및 운동 평가를 위해 정기적으로 내원하려고 하지 않아 제대로 추적 관리 되지 않은 경우가 많았고, 이로 인해 교육 및 순응도 평가를 시행했음에도 불구하고 구체적으로 순응도가 얼마나 되었는지를 수치적으로 명확히 제시하기에는 다소 어려운 점이 있었으며, 이것 역시 이번 연구의 제한점 이다. 또한 본 연구에서는 맹검이 이루어지지 않았으므로 연구자의 bias가 개입될 가능성을 전혀 배제할 수는 없다. 앞으로 이러한 점들을 개선하여 추가 연구를 진행한다면 더욱 나은 결과를 보여 줄 수 있을 것으로 기대된다.

국내에서는 1994년 우정택 등⁴¹⁾이 총 32명의 인슐린 비 의존형 당뇨병 환자들을 대상으로 16주간 알파 글루코시다제 억제제의 하나인 acarbose를 투여 한 후 그것의 임상적 효과에 대해 보고한 바 있는데, 치료 전후에서 체중의 의미 있는 감소는 없었으며, 그 이후에 국내에서 알파 글루코시다제의 체중 효과에 대해 보고한 논문은 없었다. 그러나 본 연구에서는 총 448명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로

12주간 voglibose를 투여하였을 때 효과적으로 체중이 감소하였고, 이는 알파글루코시다제 억제제를 투여하여 효과적으로 체중을 감소시켰다는 국내 최초의 보고라고 생각한다.

본 연구에서는 이전의 보고에서 이미 알려진 바대로^{10-12,30)} glimepiride 군이 voglibose군보다 당화혈색소의 감소 효과는 더욱 우수하였다. 그러나 체중에 대한 효과는 glimepiride 군에서 통계적인 유의성은 없었으나 증가하는 양상을 보였고, 반면 voglibose 군에서는 통계적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타났다 (Table 3).

결론적으로 제2형 당뇨병 환자에서 voglibose는 glimepiride에 비해 혈당조절 능력은 다소 미약하지만, 상대적으로 체중감소의 효과가 있었다.

ABSTRACT

Background: Obesity is a major risk factor for type 2 diabetes. Improvement in glycemic control using insulin, sulfonylurea and meglitinide is often accompanied by weight gain. But metformin and α -glucosidase inhibitor have a positive effect(decrease) on weight. In this study, we compared the effect of voglibose, glimepiride, and diet alone on body weight and glycemic control after a period of 12 weeks.

Methods: The patients with type 2 diabetes were randomly assigned to one of the following three treatment groups: Patients treated for 12 weeks with voglibose, those treated with glimepiride and those with diet alone. Anthropometric parameters and metabolic parameters were measured at the initial stage and after 12 weeks. The study consisted of 448 patients with type 2 diabetes. There were 223 patients in the voglibose group, 176 in the glimepiride group, and 49 in the diet alone group.

Results: The patients treated with voglibose and diet alone showed higher decreased body weight compared with glimepiride group (voglibose vs glimepiride, $P = 0.001$; diet vs glimepiride, $P = 0.016$). In contrast, glimepiride group showed more decreased HbA1C compared with voglibose and diet alone groups (glimepiride vs voglibose, $P = 0.001$; glimepiride vs diet, $P = 0.004$).

Conclusion: Voglibose showed more effective on body weight reduction despite the relatively weak glycemic control compared with glimepiride.

Key Words: voglibose, glimepiride, body weight, type 2 diabetes

참 고 문 헌

1. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willatt WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17(9):961-9.
2. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Management of the obese diabetic patient. *Diabetes Rev* 1999;7(2):77-93.
3. UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
4. UK prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
5. Seifarth C, Bergmann J, Holst JJ, Ritzel R, Schmiegel W, Nauck MA. Prolonged enhanced secretion of glucagon-like Peptide 1 (7-36 amide) after oral sucrose due to α -glucosidase inhibition (acarbose) in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1998;15(6):485-91.
6. Göke B, Fuder H, Wieckhorst G, Theiss U, Stridde E, Littke T, et al. Voglibose(AO-128) is an efficient α -glucosidase inhibitor and mobilizes the endogenous GLP-1 reserve. *Digestion* 1995;56(6):493-501.
7. Lee A, Patrick P, Wishart J, Horowitz M, Morley JE. The effects of miglitol on glucagon-like peptide-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetics. *Diabetes Obes Metab* 2002;4(5):329-35.
8. Gutzwiller JP, Göke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handschin D, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999;44(1):81-6.
9. Naslund E, Gutniak M, Skogar S, Rössner S, Hellström PM. Glucagon-like peptide-1 increases the period of postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr* 1998;68(3):525-30.
10. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999;22(6):960-4.
11. Hotta N, Kakuta H, Sano T, Matsumae H, Yamada H, Kitazawa S, et al. Long term effect of acarbose on glycemic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a placebo-controlled double-blind study. *Diabet Med* 1993;10(2):134-8.
12. Hanefeld M, Fischer S, Schulze J, Spengler M, Wargenau M, Schollberg K, et al. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care* 1991;14(8):732-7.
13. Segal P, Feig PU, Schernthaner 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.
14. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB. Long-term efficacy and safety of acarbose in the treatment of obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1994;154(21):2442-8.
15. Wolever TM, Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, et al. Small weight loss on long-term acarbose therapy with no change in dietary pattern or nutrient intake of individuals with non-insulin-dependent diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(9):756-63.
16. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med* 1997;103(6):483-90.
17. 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.
18. Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, Wallace P, Lyon R, Glauber HS. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-month outpatient trial. *Diabetes Care* 1993;16(1):21-31.
19. Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995;18(3):307-14.
20. Riddle MC, Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. Glimepiride Combination Group. *Diabetes Care* 1998;21(7):1052-7.
21. Landstedt-Hallin L, Adamson U, Arner P, Bolinder J, Lins PE. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in seco-

- ndary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1995;18(8):1183-6.
22. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43(3):155-66.
 23. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellström T, Lindgärde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994;17(10):1100-9.
 24. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, Rendell MS, Damsbo P, Huang WC, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(11):1897-903.
 25. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(11):1660-5.
 26. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23(11):1605-11.
 27. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):280-8.
 28. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman A. Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(2):308-15.
 29. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(9):541-9.
 30. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131(4):281-303.
 31. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999;48(11):2197-203.
 32. Grossman SP. The role of glucose, insulin and glucagon in the regulation of food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev* 1986;10(3):295-315.
 33. Auwerx J. PPARgamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999;42(9):1033-49.
 34. Lutz TA, Mollet A, Rushing PA, Riediger T, Scharrer E. The anorectic effect of a chronic peripheral infusion of amylin is abolished in area postrema/nucleus of the solitary tract(AP/NTS) lesioned rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(7):1005-11.
 35. Rushing PA, Hagan MM, Seeley RJ, Lutz TA, D'Alessio DA, Air EL, et al. Inhibition of central amylin signaling increases food intake and body adiposity in rats. *Endocrinology* 2001;142(11):5035-8.
 36. Weyer C, Maggs DG, Young AA, Kolterman OG. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a physiological approach toward improved metabolic control. *Curr Pharm Des* 2001;7(14):1353-73.
 37. Pumell JQ, Weyer C. Weight effect of current and experimental drugs for diabetes mellitus: from promotion to alleviation of obesity. *Treat Endocrinol* 2003;2(1):33-47.
 38. Fukase N, Takahashi H, Manaka H, Igarashi M, Yamatani K, Daimon M, et al. Differences in glucagon-like peptide-1 and GIP responses following sucrose ingestion. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;15(3):187-95.
 39. Lindstrom J, Tuomilehto J, Spengler M. Acarbose treatment dose not change the habitual diet of patients with type 2 diabetes mellitus. The Finnish Acarbose Study Group. *Diabet Med* 2000;17(1):20-5.
 40. 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.
 41. 우정택, 김영설, 김성운, 양인명, 김진우, 김광원 등. 인슐린 비의존성 당뇨병환자에서 Acarbose의 임상적 효과. *당뇨병* 1994;18(1):65-70.