

이상지혈증을 동반한 제 2형 당뇨병환자에서 미세화된 fenofibrate 제제와 서방형 fenofibrate 제제의 효능비교 연구

신화연 · 오정미[#] · 강문호* · 신현택**

숙명여자대학교 임상약학대학원, *가천의과대학교 길병원 내분비내과,

**숙명여자대학교 약학대학

(Received March 12, 2001; Revised August 16, 2001)

Comparison of Efficacy Between Micronised- and Non-micronised Fenofibrate in Type 2 Diabetic Patients with Dyslipidemia

Hwa Yun Shin, Jung Mi Oh[#], Moon-Ho Kang* and Hyun Taek Shin**

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University,
53-12 Chungpa-dong 2ka, Youngsan-ku, Seoul, Korea, 140-742

*Department of Internal Medicine, Gil Medical Center, Gachon Medical School 1198 Guwol-dong,
Namdong-Gu, Incheon, Korea, 405-760

**College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, 53-12 Chungpa-dong 2ka,
Youngsan-ku, Seoul, Korea, 140-742

Abstract — Fenofibrate is a fibric acid derivative that is a strong reducer of triglyceride. Micronized formulation of fenofibrate has improved bioavailability compared to non-micronized formulation. This study performed a retrospective comparison of micronized and non-micronized fenofibrate (28 in micronized and 51 in non-micronized group) by comparing the means of changes in total triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol and TC/HDL ratio in type 2 diabetics with dyslipidemia. The result showed that after 12 weeks of treatment both drugs produced a significant reduction in total triglyceride levels (62% with micronized, 37% with non-micronized). The mean decrease observed for total triglyceride levels were significantly lower for micronized fenofibrate ($p < 0.001$). Both drugs showed a significant reduction for total cholesterol levels (-22% with micronized, -14% with non-micronized fenofibrate). The mean decrease observed for total cholesterol was not significantly different between the two drugs ($p > 0.05$). HDL-cholesterol levels increased by 24% and 15% with micronized and non-micronized, respectively and the differences from the baseline were statistically significant for both drugs ($p < 0.05$). The mean change of HDL-cholesterol was not significantly different between the two drugs. There was a statistically significant reduction in TC/HDL-cholesterol ratio from baseline for both drugs (7.1 to 4.8 with micronized and 5.1 to 4.5 with non-micronized), and the reduction of TC/HDL-cholesterol ratio tended to be significantly greater with micronized fenofibrate ($p < 0.05$). This study shows that short-term treatment with micronized fenofibrate is more effective than non-micronized fenofibrate in type 2 diabetes patients with dyslipidemia.

Keywords □ Fenofibrate, micronized, non-micronized, dyslipidemia, diabetes

당뇨병은 만성적인 고혈당을 보이고, 탄수화물 및 단백질, 지방 대사이상과 눈, 신장, 신경계 및 심혈관계 등을 침범하는 장기간에 걸친 합병증을 특징으로 하는

질환이다. 제1형 당뇨병환자에서 나타나는 합병증의 발병과 진행은 엄격한 혈당의 조절로 지연시켜줄 수 있고, 제2형 당뇨병 환자에서 나타나는 소혈관 합병증의 발병과 진행도 인슐린 요법과 sulfonylurea와 metformin을 이용한 엄격한 혈당 조절로 지연시켜 줄 수 있음이 증명되었다.^{1,2)} 일본인 제2형 당뇨병환자를 대상으로

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-710-9560 (팩스) 02-711-7367

한 6년간에 걸친 연구에서도 제2형 당뇨병환자에서 인슐린요법을 통한 효과적인 혈당의 조절은 소혈관 합병증의 발생과 진행을 예방할 수 있음을 증명해 주었다.³⁾

제2형 당뇨병은 특히 중성지방(triglyceride)의 상승, 고밀도 지단백(high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤의 감소와 저밀도 지단백(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤의 증가 등의 이상지혈증이 두드러지게 나타나므로^{4,9)} 심혈관계질환(cardiovascular disease, CVD)의 유병률과 사망률이 높은 질환이다.¹⁰⁻¹⁵⁾

제2형 당뇨병 환자에서 fibric acid derivatives (FADs)의 약물은 중성지방의 혈중농도를 감소시키고 고밀도 지단백 콜레스테롤의 혈중농도를 증가시켜 당뇨병 환자의 고지혈증치료를 가장 적합한 약물로 추천되고 있다.¹⁶⁻²¹⁾ FADs는 저밀도 지단백을 동일하거나 10% 정도의 감소효과를 보이며 고밀도 지단백은 10-20%의 증가효과를 보이고 중성지방은 30~60%의 저하효과를 보여 중성지방 감소에 가장 효과적인 약물이다.¹⁸⁻²²⁾ FADs의 약물 중 clofibrate는 심혈관계질환 이외의 원인으로 사망률을 높이는 것으로 알려져 있다.²³⁾ 이에 비해 fenofibrate는 저밀도 지단백 콜레스테롤의 저하능이 뛰어나고 부작용 발현율도 낮은 것으로 알려져 있다.²⁴⁾ 또한 benzafibrate에 비해 요산 배설효과의 장점도 있다.²⁵⁾ Fenofibrate 활성형인 fenofibric acid는 lipoprotein lipase의 활성을 높여 very low density lipoprotein(VLDL)-triglyceride의 가수분해와 chylomicron의 lipolysis를 촉진시키고, cholesterol의 간에서 담즙으로의 분비를 증가시키며, HMG-CoA reductase의 작용을 억제하여 콜레스테롤의 합성을 억제한다.²⁶⁾ 그리고, 혈소판 기능의 정상화와 혈장 fibrinogen 저하능과 요산 배설을 증가시킨다.²⁶⁻²⁹⁾ Fenofibrate는 물에 거의 녹지 않으므로 흡수는 입자의 크기와 표면적에 의존한다. 기존의 non-micronised fenofibrate의 흡수는 60% 정도 이루어지며 음식물의 지방함유량에 따라 변동이 심하다.^{30,31)} 그와 비교하여 micronised fenofibrate는 크기가 감소되고 용해속도가 높아 음식과 함께 복용 시 90% 이상 흡수되어 음식에 의한 흡수변동의 영향이 감소된 제제이다.^{30,31)} 이렇게 micronised fenofibrate는 흡수율이 향상되어 67 mg이 100 mg의 non-micronised fenofibrate와 생물학적으로 동등한 것으로 알려져 있다.^{30,31)} 따라서 기존의 non-micronised fenofibrate 100 mg 1일 3회 복용에서 micronised fenofibrate는 1일 1회 200 mg으로 용량

이 조절되었으며 펠렛형으로 만든 서방형제제의 non-micronised fenofibrate는 250 mg 1일 1회로 사용된다.³⁰⁻³²⁾ 본 연구에서는 이상지혈증을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 서방형 non-micronised fenofibrate 250 mg과 micronised fenofibrate 200 mg의 지질저하 효능과 안전성을 비교 연구하고자 하였다.

실험방법

실험대상

본 연구는 가천의대 부속 중앙길병원 내분비내과에서 제2형 당뇨병으로 진단 받고 치료 중인 환자 중에서 혈액검사를 통해 이상지혈증으로 확인되어 micronised fenofibrate 200 mg 또는 non-micronised fenofibrate 250 mg을 1일 1회 복용하고 있는 환자를 대상으로 연구하였다. 본 연구의 포함기준(inclusion criteria)으로는 micronised 또는 non-micronised fenofibrate을 복용하고 있는 제2형 당뇨병 환자로써 30세 이상, 75세 미만의 환자, 혈당과 혈압이 일정하게 조절되는 환자(HbA1c \leq 10%, BP $<$ 160/95)와 공복 시 혈청 중성지방농도가 200~2000 mg/dL인 환자로 하였다. 본 연구의 제외대상(exclusion criteria)으로는 fenofibrate 투여전 1개월 이내에 다른 항고지혈증 약물을 복용한 환자, fenofibrate 이외의 다른 항고지혈증 약물을 함께 복용한 환자, 제2형 당뇨병 이외의 다른 대사성질환으로 인한 2차성 고지혈증이 의심되는 환자, 지질대사에 영향을 주는 약물(estrogen replacement therapy, diuretics, beta-adrenaline blockers)을 불규칙하게 복용한 환자와 투약기록을 통해 복약순도가 의심되는 환자로 하였다.

실험약물 및 방법

본 연구에서는 fenofibrate 제품 중에서 micronised fenofibrate(리피달TM, 녹우제약) 200 mg을 1일 1회 복용한 환자군과 non-micronised fenofibrate(서방형제제, 리판틸TM; 녹우제약) 250 mg을 1일 1회 복용한 환자군에서의 지질저하효과를 비교, 연구하였다.

전산시스템과 환자 의무기록지를 통해 1997년 3월부터 가천의대 중앙길병원 내분비내과에서 micronised fenofibrate 200 mg 또는 non-micronised fenofibrate 250 mg를 투약한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 연구 자료를 후향적인 방법으로 수집, 연구하였다. 전산상에

기록된 상병을 참고하여 환자의 이름, 성별, 나이, 몸무게 및 신장, 당뇨병의 발병기간과 합병증 유무 및 혈당과 혈중 지질 농도에 영향을 주는 약물 병용 유무에 대한 자료는 환자의 의무기록지와 전산기록지를 의존하여 수집, 분석하였다. 임상검사결과는 공복시와 식후 2시간의 혈당, 당화혈색소(glycosylated hemoglobin: HbA1c), 지질 농도(total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol)와 AST, ALT, CPK의 혈중농도를 수집, 평가하였다. 혈청의 지질과 혈당은 약물투여 후 6주와 12주째의 농도를 수집한 후 치료전과 비교하여 각각의 변화정도를 분석하였다.

공복시 혈청 총 콜레스테롤 농도, 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도, 중성지방 농도에 따라 저밀도 지단백 콜레스테롤의 값은 아래와 같은 식을 이용하여 계산하였다.

(Low density lipoprotein cholesterol=Total cholesterol-High density lipoprotein cholesterol-Triglyceride/5)

총 콜레스테롤의 변화 분석대상은 혈중농도가 200 mg/dL 이상인 환자로 제한하였다. 고밀도 지단백 콜레스테롤의 변화 분석대상은 50 mg/dL 미만인 환자로 정하였으며 저밀도 지단백 콜레스테롤의 변화 분석대상은 혈중농도가 100 mg/dL 이상인 환자로 정하였다. 혈당 변화 분석시 경구용 혈당강하제의 변화와 인슐린 요구량의 변화는 연구하지 않았다.

부작용 분석을 위하여 전산과 환자 의무기록차트에 기록되어있는 것을 의존하여 혈중 aspartate transaminase(AST), alanine transaminase(ALT)와 creatinine phosphokinase(CPK)의 농도를 수집, 평가하였다.

통계학적 분석

본 연구 자료의 분석에 Microsoft 엑셀 97을 이용하였고, 연구결과는 평균값±표준편차(mean±SD)로 표시하였다. 투여전후의 분석 대상 값의 변화에는 paired t-test를, 두 군간의 비교에는 unpaired t-test를 실시하였다. 다른 인자에 의한 영향을 제거하기 위한 비대칭 이원 분산분석법은 SPSS version 7.0을 이용하였다. 모든 통계학적 유의성은 $p < 0.05$ (양측검정)로 검정하였다.

실험결과

연구병원에서는 1997년 3월부터 1999년 4월까지 non-micronised fenofibrate(non-MC) 250 mg을 사용

Table I - Baseline characteristics of subjects

	MC	non-MC
No. of patients	28	51
Sex (% of Male)	57%	49%
Age (mean ± SD, years)	52.8 ± 10.2	56.3 ± 11.4
(range in years)	(35-70)	(33-72)
BMI	26.0 ± 2.7	25.9 ± 3.3
(mean ± SD, kg/m ²)	(n=9)	(n=34)
Weight	68.0 ± 12.4	68.1 ± 11.5
(mean ± SD, kg)	(n=20)	(n=40)
Duration of DM	6.4 ± 4.9	8.6 ± 8.4
(mean ± SD, yrs.)	(n=22)	(n=44)
Complications		
Hypertension	10	23
Neuropathy	4	11
Nephropathy	9	13
Retinopathy	8	15
No	1	1
Treatment	n=28	n=50*
Diet only	1	2
OHA	24	40
OHA+Insulin	0	5
Insulin	3	3
Oral Hypoglycemic Agents	n=24	n=45
Sulfonylureas	15	29
Metformin	15	16
α-glucosidase inhibitors	3	15

*1명은 self treatment 라는 기록만 있고 구체적인 치료방법을 확인할 수 없었음

BMI: body mass index

DM: diabetes mellitus

OHA: oral hypoglycemic agents

하였고 1999년 3월부터 micronised fenofibrate(MC) 200 mg을 투약하였다.

환자의 baseline characteristics는 Table I과 같다. 총 79명의 환자 중 MC군이 28명, non-MC군이 51명이었다. 치료군간의 성별, 연령, 체질량 지수와 당뇨병 유병기간에는 의미 있는 차이가 없었다. MC군(n=28명)은 남자가 16명, 여자가 12명이었고, non-MC군(n=51명)은 남자가 25명, 여자가 26명이었다. 평균연령은 MC군이 52.8±10.2세(연령분포 35세~70세)이고, non-MC군이 56.3±11.4세(연령분포 33세~72세)였다. 두 군간에서 당뇨병으로 인한 만성합병증의 유발율과 당뇨병을 치료하기 위해 복용하는 약물이 유사하였으나 경구용 혈당강하제인 metformin을 복용한 환자가 MC군에서 18명이었고, non-MC군에서 18명으로 두 군간에 차이가 있었다(Table I). MC군에서

5명이 지질에 영향을 주는 약물을 복용하였다. 2명은 estrogen을 함유한 호르몬을 복용하였고 1명은 furosemide를 복용하였고 2명은 dichlozide와 propranolol를 함께 복용하고 있었다. Non-MC군에서는 1명이 estrogen과 관련된 호르몬을 복용하였고, 2명은 propranolol를 복용하였으며, 1명은 estrogen과 관련된 호르몬과 propranolol를 동시에 복용하고 있었다. 두 군에서 모두 지질에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여 받은 환자가 있었으나 시험약 투여 전부터 시험기간 동안 꾸준히 용량에 변화 없이 유지되었으므로 제외시키지 않고 본 연구에 포함시켰다. 치료전 혈중 중성지방과 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤은 두 군간에 차이가 없었으나 고밀도 지단백 콜레스테롤의 농도가 non-MC군에서 유의하게 낮았고 TC/HDL-cholesterol 비율도 낮았다(Table II). 혈당 역시 식전이나 식후 2시간의 농도가 두 군간에서 유사하였다.

혈중 중성지방의 농도 변화

Baseline, 6주 후, 12주 후 관찰대상의 수가 동일하지 못하고 12주 후를 기준으로 평가하였을 때 12주 후에 관찰값이 없는 환자는 6주 후의 관찰값을 가지고 평가하였다. 공복시 혈중 중성지방의 농도 변화는

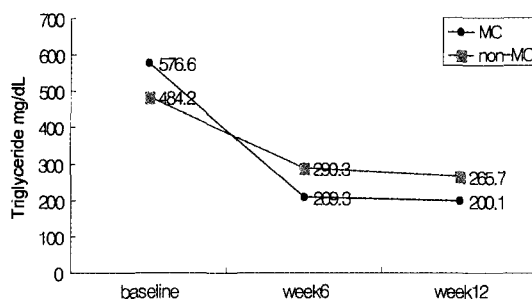


Fig. 1 – Changes of mean of plasma triglyceride levels during treatment with micronised and non-micronised fenofibrate preparations.

MC군에서 약물투여전의 576.6±323.9(mean±SD) mg/dL(n=28, 중간농도 421 mg/dL)이 6주후에 209.3±52.1 mg/dL(n=11, 중간농도 184 mg/dL), 12주후 200.1±91.8 mg/dL(n=24, 중간농도 189 mg/dL)였으며, 평균 62%의 감소를 보였다(p<0.001)(Fig. 1). Non-MC군에서의 중성지방의 농도는 약물 투여전에 484.2±270.3 mg/dL(n=51, 중간농도 408 mg/dL), 6주후에 290.3±138.3 mg/dL(n=42, 중간농도 254 mg/dL), 12주후에 265.7±122.4 mg/dL(n=37, 중간농도 244 mg/dL)의 변화를 보여 평균 37%의 감소를 보였다(p<0.001)(Fig. 1). MC 200mg이 non-MC 250mg 보다 혈중 중성지방의 농도를 유의성있게 감소시

Table II – Baseline characteristics of lipid and blood glucose profile

	MC	non-MC	p value
Fredrickson type	n=21	n=39	
Fredrickson IIb	7	14	
Fredrickson IV	14	25	
Total cholesterol ^{a)} (mg/dL)	236.5 ± 91.2(227.2) (n=21)	233.6 ± 42.5(236.5) (n=40)	0.856
LDL-cholesterol ^{a)} (mg/dL)	115.5 ± 44.5(120) (n=8)	126.6 ± 47.8(130) (n=16)	0.588
HDL-cholesterol ^{a)} (mg/dL)	33.5 ± 9.6(33) (n=19)	45.5 ± 12.5(44.5) (n=32)	<0.001
Triglyceride ^{a)} (mg/dL)	576.6 ± 323.9(421) (n=28)	484.2 ± 270.3(408) (n=41)	0.180
TC/HDL-C ratio	6.9(6.3) (n=19)	5.3(5) (n=32)	0.001
FBS ^{a)} (mg/dL)	166.4 ± 62.6(157) (n=28)	156.5 ± 48.6(136.5) (n=48)	0.441
Pp2hr ^{a)} (mg/dL)	259.9 ± 95.9(252) (n=22)	237.5 ± 79.7(221.5) (n=46)	0.315

^{a)}Data are expressed as mean ± SD, with median in parenthesis

FBS: Fasting blood glucose

pp2hr: 2hr postprandial blood glucose

Table III – Mean percent changes from baseline in triglyceride levels during treatment with micronised and non-micronised fenofibrate preparations^{a)}

Range of TG treatment (mg/dL)		week6	week12	p value (from baseline)	p value (between groups)
200-2000	MC	-61.8 ± 21.0	-64.2 ± 15.6	<0.05	<0.05
	non-MC	-34.9 ± 34.0	-39.1 ± 29.4	<0.05	
400-1000	MC	-63.5 ± 14	-65.6 ± 15.2	<0.05	0.051
	non-MC	-40.8 ± 27.8	-47.7 ± 26.9	<0.05	

^{a)}Data are expressed as mean ± SD

켰다($p < 0.001$). 위의 결과는 200~2000 mg/dL의 중성지방농도를 보이는 환자를 대상으로 한 결과이고, 다시 400~1000 mg/dL를 보이는 환자를 다시 평가한 결과 위와 유사한 결과가 나왔다(Table III). MC군의 중성지방 농도는 약물 투여 전 652.2 ± 185.9 mg/dL($n=11$), 6주 후 204.8 ± 61.5 mg/dL($n=4$), 12주 후 209.0 ± 59.8 mg/dL($n=11$)을 보여 평균 66%의 유의성 있는 감소($p < 0.001$)를 보였다. Non-MC군의 중성지방 농도는 약물복용 전 573.3 ± 161.5 mg/dL($n=24$)에서 6주 후 332.7 ± 141.8 mg/dL($n=20$), 12주 후에 291.0 ± 144.6 mg/dL($n=20$)으로 47%의 감소를 보였다($p < 0.001$). Fredrickson type IIb와 IV로 구분하여 각 군을 비교 평가한 결과 MC군에서는 각각 66.1%, 66.22%의 감소를 보였고, non-MC군에서도 각각 46.8%, 37.5%의 감소를 보여 모두 중성지방 저하에 유사한 감소율을 보였다.

최종 중성지방의 혈중농도가 200 mg/dL 미만으로 감소된 환자는 MC군에서 17명(61%)이었고, non-MC군에서는 51명중 20명(39%)이었고, 중성지방의 혈중농도가 130 mg/dL 미만으로 감소된 환자는 MC군에

서 7명(25%)이었고, non-MC군에서 5명(10%)이었다. Metformin 복용으로 인한 중성지방의 혈중농도의 영향을 보정하기 위하여 비대칭 이원 분산분석한 결과 p 값이 0.008로 의미 있게 나와 metformin으로 인한 영향을 무시할 수 있었다.

혈중 콜레스테롤의 농도 변화

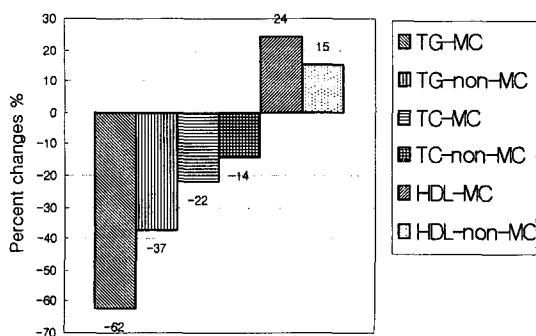
총 콜레스테롤의 혈중농도가 200 mg/dL 이상만을 대상으로 연구하였을 때, MC군($n=13$)은 약물 복용 전 280.6 ± 87.1 mg/dL에서 복용 후 206.7 ± 29.1 mg/dL로 평균 22% 감소하였고($p < 0.01$), non-MC군에서는($n=28$) 253.3 ± 32.4 mg/dL에서 217.1 ± 36.6 mg/dL로 평균 14% 감소하였다($p < 0.001$)(Table IV) (Fig 2). 두 군간의 총 콜레스테롤 혈중농도 변화에는 통계적으로 유의성을 가지지 못했다.

고밀도 지단백 콜레스테롤의 혈중농도가 50 mg/dL 이하인 환자만을 대상으로 연구하였을 때, MC군($n=10$)은 33.5 ± 8.7 mg/dL에서 46.4 ± 14.5 mg/dL로 평균 38%의 증가율을 보였고 non-MC군($n=13$)은 38.6 ± 7.3 mg/dL에서 45.2 ± 8.6 mg/dL으로 평균 21%

Table IV – Efficacy of micronised and non-micronised fenofibrate preparations on various lipid parameters^{a)}

Lipid	treatment	n	baseline	week12	p value (from baseline)	p value (between groups)
TG	MC	28	576.6 ± 323.9	190.9 ± 90.2	<0.05	<0.05
	non-MC	51	484.2 ± 270.3	267.3 ± 130.3	<0.05	
TC	MC	13	280.6 ± 87.1	206.7 ± 29.1	<0.05	NS
	non-MC	28	253.3 ± 32.4	217.1 ± 36.6	<0.05	
HDL-C	MC	10	33.5 ± 8.7	46.4 ± 14.5	<0.05	NS
	non-MC	13	38.6 ± 7.3	45.2 ± 8.6	<0.05	
TC/HDL	MC	10	7.1 ± 1.7	4.8 ± 2.1	<0.05	NS
	non-MC	20	5.1 ± 1.0	4.5 ± 1.0	<0.05	
LDL-C	MC	4	152.8 ± 18.7	134.3 ± 26.9	NS	NS
	non-MC	7	157.1 ± 35.5	114.3 ± 49.1	NS	

^{a)}Data are expressed as mean ± SD



TG-MC: MC군의 TG 변화율
 TG-non-MC: non-MC군의 TG 변화율
 TC-MC: MC군의 TC 변화율
 TC-non-MC: non-MC군의 TC 변화율
 HDL-MC: MC군의 HDL-C 변화율
 HDL-non-MC: non-MC군의 HDL-C 변화율

Fig. 2 - Mean percent changes from baseline in various lipid levels during treatment with micronised and non-micronised fenofibrate preparations.

의 증가율을 보였다. MC군중 1명이 고밀도 지단백 콜레스테롤의 농도가 22 mg/dL에서 39 mg/dL로 77% 상승되었고, non-MC군중 1명이 24 mg/dL에서 45 mg/dL로 88% 상승되었다. 각각 이들을 제외하고 증가율을 다시 평가한 결과 혈중 고밀도 지단백 콜레스테롤의 농도가 MC군에서 24%, non-MC군에서 15% 증가되었다(p=0.086)(Fig. 2).

혈중 저밀도 지단백 콜레스테롤의 농도가 100 mg/dL 이상인 환자만을 대상으로 분석하였을 때 MC군(n=4)의 저밀도 지단백 콜레스테롤의 농도는 152.8±18.7 mg/dL에서 134.3±26.9 mg/dL로 평균 11%의 감소율을 보였고, non-MC군(n=7)은 157.1±35.5 mg/dL에서 114.3±49.1 mg/dL로 평균 26%의 감소를 보였다. 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 혈중 중성지방의 농도가 400 mg/dL 미만에서만 계산을 통해 유도해낼 수 있는데 대부분의 연구대상이 이 범위를 벗어나 있었다. 중성지방이 비정상적으로 상승되면 저밀도 지단백은 감소하는 경향을 보이므로 계산으로 유도해낼 수 있는 환자들은 전체 환자들을 대표할 수 없다.

TC/HDL-C의 비율은 약물 복용전부터 두 군간에 유의성 있는 차이를 보였으며, 복용후 MC군(n=10)에서는 7.1에서 4.8로 감소하였고(p=0.017), non-MC군(n=20)에서는 5.1에서 4.5로 감소하였다(p=0.047). 통계학적으로 MC군에서 더 유의성있는 감소를 나타냈다(p=0.008).

혈당의 변화

MC군의 공복시 혈당이 치료전 166.4±62.6 mg/dL에서 6주후 151.3±41.9 mg/dL, 12주후 151.5±49.5 mg/dL로 평균 3.8% 감소를 보였고, 식후 혈당은 치료전 259.9±95.5 mg/dL에서 6주후 207.2±85.7 mg/dL, 12주후 207.4±79.0 mg/dL로 평균 9.8% 감소하였다. Non-MC군은 공복 시 혈당이 치료전 156.5±48.6 mg/dL에서 6주후 155.8±45.9 mg/dL, 12주후 148.0±45.2 mg/dL로 평균 0.8% 감소를 보였고, 식후 혈당은 치료전 237.5±79.7 mg/dL에서 6주후 234.1±84.7 mg/dL, 12주후 233.5±67.3 mg/dL로 거의 변화가 없었다.

안전성

Non-MC 환자중에서 1명이 2년전에 담석증 진단을 받고 치료를 하지 않은 상태에서 약물복용 한달 후에 담낭염의 진단을 받았다. 담낭에 이상이 있는 환자는 fenofibrate을 복용하지 않도록 추천되고 있다. AST와 ALT, creatinine phosphokinase(CPK)가 환자에 있어서 지속적으로 모니터 되지 않았지만 관찰된 환자 중 AST나 ALT가 하나라도 40 mg/dL를 초과한 경우는 4명이었고(42-72 mg/dL), CPK가 100 mg/dL를 초과한 경우는 6명이었으며(111-383 mg/dL), AST나 ALT와 CPK 모두 상승된 경우는 2명이었다(42-72 mg/dL, 111-383 mg/dL). 그러나, AST나 ALT가 정상 상한치의 3배, CPK가 정상 상한치의 10배 이상 상승한 예는 없었고, 모두 복용을 계속하였을 때, 다시 수치가 정상화되었다.

고찰 및 결론

Micronised fenofibrate 200 mg 복용군과 non-micronised fenofibrate 250 mg 복용군 사이에 나이, 성별, 체질량 지수, 당뇨병 유병기간에 유의한 차이는 없었다. 치료전 HDL-cholesterol 초기농도를 제외하고, 중성지방과 총 콜레스테롤, 공복시 혈당, 식후 혈당 모두 두 군에서 유사하였다. Fenofibrate 투여 6주후부터 micronised fenofibrate 200 mg 복용군과 non-micronised fenofibrate 250 mg 복용군 모두에서 중성지방의 저하가 관찰되었으며(p<0.001), 12주후에 각각 64.2%, 39.1%의 감소를 보였다. Micronised fenofibrate가 non-micronised fenofibrate에 비해 혈중 중성지방

농도를 낮추는데 더 효과적이었으며, metformin 투여 빈도 차이를 보정한 후에도 더 효과적이었다($p < 0.008$). 고밀도 지단백 콜레스테롤은 micronised fenofibrate 복용군에서 24%($p = 0.024$), non-micronised fenofibrate 복용군에서 15%($p = 0.046$) 증가되었다. 총 콜레스테롤의 저하효과는 micronised fenofibrate 복용군에서 22%($p < 0.01$), non-micronised fenofibrate 복용군에서 14%($p = 0.046$) 감소되었다. 기존의 fenofibrate를 대상으로 한 연구결과를 살펴보면 중성지방의 수치에 따라서 저밀도 지단백 콜레스테롤의 감소 혹은 증가를 보이기도 하고, LDL-C를 계산으로 유도할 수 있는 범위가 중성지방이 400 mg/dL 미만인데 반해 본 연구에서는 대부분의 연구대상이 이 범위를 벗어나 있었기 때문에 저밀도 지단백 콜레스테롤에 대한 영향은 연구할 수 없었다. 하지만 제2형 당뇨병 환자의 경우 높은 중성지방 수치가 향후의 관상동맥질환, 뇌졸중 및 심혈관계질환 발생의 중요한 위험인자로 알려져 있지만 혈중 콜레스테롤의 상승은 크게 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다.^{33,34)}

담낭에 이상이 있는 환자에 fibrate계열의 약물은 금기사항인데, 연구대상자중 한 환자가 약물복용 2년전에 담석증 진단을 받고 치료를 하지 않은 상태에서 non-micronised fenofibrate 250 mg을 복용하여 담낭염이 발병하였다. 중성지방 분해로 인해 과도하게 생성된 콜레스테롤이 담낭을 통해 배설되면서 담낭 안의 콜레스테롤 농도가 상승되면서 담낭 질환 위험을 증가시킨다고 알려져 있다.³⁰⁾ 그 외 간장애나 근염 등의 부작용이 나타난 예는 없었다.

미국 식품의약국에서는 1999년에 micronised fenofibrate를 Fredrickson types IV와 V에 적응증을 인정해 주었는데, 이 연구에서 Fredrickson type IIb 환자를 구별하여 중성지방 저하도를 평가하였을 때, type IV 환자와 유사한 감소효과를 보였고, 총 콜레스테롤의 혈중농도가 200 mg/dL 이상인 환자를 대상으로 연구하였을 때, 의미 있는 감소율을 보였으므로 적응증의 확대를 기대해 볼 수 있다.

결론적으로 micronised fenofibrate 200 mg이 non-micronised fenofibrate 250 mg에 비해 이상지혈증을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 지질에 대한 효과가 우수하며, 기존의 금기사항에 유의하여 약물을 이용한다면 안전성을 높일 수 있다고 고려된다. Micronized fenofibrate에 의한 지질의 긍정적인 변화가 직접적으

로 심혈관계질환의 유병율과 사망률에 영향을 미치는지 연구하기 위해서는 보다 광범위하고 장기간에 걸친 연구가 필요하리라 생각된다.

문 헌

- 1) Chrisholm, D. J. : The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). A milestone in diabetes management. *Med. J. Aust. Dec.* **159**(11-12), 721 (1993).
- 2) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* **12**, 352(9131), 837 (1998).
- 3) Ohkuba, Y., Kishikawa, H. and Araki, E. : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **28**, 103 (1995).
- 4) Betteridge, D. J. : Diabetic dyslipidemia. *Am. J. Med.* **96**(suppl 6A), 25S (1994).
- 5) Tomkin, G. H. and Owens, D. : Insulin and lipoprotein metabolism with special reference to the diabetic state. *Diabetes Metab. Rev.* **10**, 225 (1994).
- 6) Howard, B. V. and Howard, W. J. : Dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrine Rev.* **15**, 263 (1994).
- 7) Laakso, M. : Epidemiology of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Rev.* **3**, 408 (1995).
- 8) Biesbroeck, R. C., Albers, J. J., Wahl, P. W., Weinberg, C. R., Basett, M. L. and Bierman, E. L. : Abnormal concentration of high density lipoproteins in non-insulin-dependent diabetics. *Diabetes.* **31**, 126 (1982).
- 9) Barret-Connor, E., Grundy, S. M. and Holbrook, M. J. : Plasma lipids and diabetes mellitus in an adult community. *Am. J. Epidemiol.* **115**, 657 (1982).
- 10) Unsitupa, M., Siitonen, O., Voutilainen, E., Aro, A., Hersioo, K. and Pyorala, K. : Risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care.* **16**, 434 (1993).
- 11) Hiramatzu, K., Bierman, E. L. and Chait, A. : Metabolism of LDL from patients with diabetic hyperglyceridemia by cultured human skin fibroblasts. *Diabetes,*

- 34, 8 (1985).
- 12) Santon, R. J., Willis, P. W. and Fanjas, S. S. : Atherosclerosis in diabetes mellitus. Correlations with serum lipid levels, adiposity and serum insulin level. *Arch. Intern. Med.* **130**, 833 (1972).
 - 13) Fontbonne, A., Eschwege, E., Cambien, F., Richard, J. L., Ducimetiere, P. and Thibault, N. : Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia.* **32**, 300 (1989).
 - 14) Reckless, J. P. D., Betteridge, D. J., Wu, P., Payne, B. and Galton, D. J. : High density and low density lipoproteins and prevalence of vascular. Disease in diabetes mellitus. *Br. Med. J.* **1**, 883 (1978).
 - 15) Welborn, T. A., Knuiman, M., McCann, V., Stanton, K. and Constable, I. J. : Clinical macrovascular disease in diabetic subjects: logistic regression analysis of risk variables. *Diabetologia.* **27**, 568 (1984).
 - 16) Tikkanen, M. J. : Selection of appropriate type and intensity of lipid-lowering therapy. *Curr. Opin. Lipidol.* **6**, 360 (1995).
 - 17) American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care.* **21**(suppl 1), S36 (1998).
 - 18) Goldberg, R., La Belle, P., Zupkis, R. and Ronca, P. : Comparison of the effects of lovastatin and Gemfibrozil on lipids and glucose control in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* **66**, 16B (1990).
 - 19) Shen, D. C., Fuh, M. M. T., Shieh, S. M., Chen, Y. D. and Reaven, G. M. : Effect of gemfibrozil treatment in sulfonylurea-treated patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **73**, 503 (1991).
 - 20) Vinik, A. L. and Colwell, J. A. : Effects of gemfibrozil on triglyceride levels in patients with NIDDM. *Diabetes Care.* **16**, 37 (1993).
 - 21) Kahri, J., Vuorine-Markkola, H., Tilly-Kiesi, M., Lahdenpera, S. and Taskinen, M. R. : Effect of gemfibrozil on high density lipoprotein subspecies in non-insulin dependent diabetes mellitus. Relations to lipolytic enzymes and to the cholesterol ester transfer protein activity. *Atherosclerosis.* **101**, 79 (1993).
 - 22) Lahdenpera, S., Tilly-Kiesi, M., Vuorinen-Markkola, H., Kuusi, T. and Taskinen, M. R. : Effects of gemfibrozil on low-density lipoprotein particle size, density distribution, and composition in patients with type II diabetes. *Diabetes Care.* **16**, 584 (1993).
 - 23) The Coronary Drug Project Research Group: clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA.* **231**, 360 (1975).
 - 24) Rossner, S. and Oro, L. : Fenofibrate therapy of hyperlipoproteinemia: a dose-response study and a comparison with clofibrate. *Atherosclerosis.* **38**, 273 (1981).
 - 25) Bastow, M. D., Durrinaton, P. N. and Ishola, M. : Hypertriglyceridemia and hyperuricemia: effects of two fibric acid derivative and fenofibrate in a double-blind, placebo-controlled trial, *Metabolism.* **37**, 217 (1988).
 - 26) Grundy, S. M. and Vega, G. L. : Fibric acids: effects on lipids and lipoprotein metabolism. *Am. J. Med.* **83**(suppl 5B), 9 (1987).
 - 27) Kloer, H. U. : Structure and biochemical effects of fenofibrate. *Am. J. Med.* **83**(suppl 5B), 3 (1987).
 - 28) Branchi, A., Rovellini, A. and Sommariva, D. : Effect of three fibrate derivatives and of two HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen level in patients with primary hypercholesterolemia. *Thromb. Haemostasis.* **70**(2), 241 (1993).
 - 29) Edgar, A. D. : Fenofibrate and reduction of coronary heart disease. *Curr. Ther. Res.* **47**, 952 (1990).
 - 30) Adkins, J. C. and Faulds, D. : Micronised fenofibrate: a review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs.* **54**, 615 (1997).
 - 31) Guichard JP and Sauron RLP : A comparison of the bioavailability of standard or micronized formulation of fenofibrate. *Curr Ther Res* **54**, 610 (1993).
 - 32) Product Information: Tricor(TM), micornized fenofibrate capsules. Abbott Laboratories, North Chicago, IL, 1998.
 - 33) Taskinen, M. R. : Triglyceride is the major atherogenic lipid in NIDDM. *Diabetes Metab. Rev.* **13**, 93 (1997).
 - 34) Fontbonne, A., Eschwege, E., Cambien, F., Richard, J. L., Ducimetier, P. and Thibault, N. : Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia.* **32**, 300 (1989).