

제 2형 당뇨병 환자에서 사상체질에 따른 경구 혈당강하요법의 치료 반응성 및 사용 패턴 평가

김지연 · 이명구 · 김정태* · 임성실**,#

충북대학교 약학대학 임상약학실, *강동경희대병원 약제부, **가톨릭대학교 약학대학 임상약학실
(Received November 25, 2013; Revised December 18, 2013; Accepted December 18, 2013)

The Difference of Efficacy for Oral Hypoglycemic Pharmacotherapy Based on Sasang Constitutional Medicine Among Type II Diabetes Mellitus Patients in Korea

Ji Yeon Kim, Myung Koo Lee, Jung Tae Kim* and Sung Cil Lim**,#

Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

*Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Department of Pharmacy, Seoul 137-727, Korea

**The Catholic University of Korea, College of Pharmacy, Lab. of Clinical Pharmacy, Bucheon 420-743, Korea

Abstract — Although Korean patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are generally treated by western medicine, many of them strongly believe in the traditional oriental Sasang constitutional classification and depend on it for food, health supplements, and oriental medicines decision making. Sasang constitutional classification is a part of traditional Korean medicine that divides people into four constitutional types (Tae-Yang: TY, Tae-Eum: TE, So-Yang: SY, and So-Eum: SE), which differ in inherited characteristics such as appearance, personality traits, susceptibility to diseases, and drug responses. It is recommended for T2DM patients to control their blood glucose very well from early stages with drugs and diet. However, many T2DM patients respond differently to their drugs, even though they receive the same medicine. Therefore, the present study investigated whether Sasang constitutional type can explain the therapeutic differences between oral hypoglycemic agents (OHAs) therapy (mono, dual and triple drug therapy). Patients of 618 with T2DM diagnosis and Sasang constitutional type known who received both western and oriental medicine treatment in a hospital between April 2006 and April 2013 retrospectively studied. HbA1c (%) and blood glucose (mg/dl) levels before OHAs therapy and 3 month after were collected for metformin (MET) or sulfonylurea (SU) monotherapy, MET+SU dual therapy, MET+except SU (where was either alpha-glucosidase inhibitor, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, meglitinide or thiazolidinedione) dual therapy, and triple therapy, according to Sasang constitutional type. For statistical analysis, ANOVA was used and paired t-test by SPSS 19.0 where P values less than 0.05 were considered statistically significant. Pattern was similar levels of HbA1c and blood glucose and which was decreased in order of mono, MET+SU dual, MET+except SU dual and triple therapy. In all patients comparison, for the So-yang (SY) constitutional type, either monotherapy was less effective; for Te-eum (TE) type, MET+SU dual therapy was less effective while MET+except SU dual therapy was more effective and the triple therapy was less effective; and for So-eum (SE) type, the triple therapy was more effective. For the management of TE type it is recommended to use drugs except SU when dual therapy is needed, restrict triple therapy and consider dual and insulin therapy; for SY type it is recommended to follow current guidelines; and for SE type it is advisable to skip dual therapy and start the triple therapy early. Finally, the therapeutic response to OHAs is different among Korean T2DM patients with different Sasang constitutional types. Taken together, the choice of effective OHAs therapy for each type is necessary in order to minimize the poor control of blood glucose level, the risk of complications, and the costs from a failure of therapy.

Keywords □ Sasang constitutional classification, Diabetes Mellitus, Oral hypoglycemic agents

#Corresponding Author

Sung Cil Lim

The Catholic University of Korea, College of Pharmacy, Lab. of
Clinical Pharmacy, Bucheon 420-743, Korea

Tel.: 02-2164-6595 Fax.: 02-2164-0000

E-mail: lim5@catholic.ac.kr

우리나라는 서양의학 뿐 아니라 동양의학, 특히 사상체질에 의
존하고 있다. 사상체질은 동무 이제마(1837~1900)가 창안한 것
으로 사람을 태양인, 소양인, 태음인, 소음인의 네 가지로 구분
하고, 각 체질에 따라 외형, 심성이 다를 뿐 아니라 병에 대한 증
상도 다르며, 이에 따른 생리, 병리, 치료 및 예방관리를 달리한
다고 한 분류체계이다. 우리나라 전통의학은 환자를 사상체질에

따라 나누고 각 체질에 이롭거나 해로운 약제 및 음식이 있어 그 치료 및 관리법을 달리하고 있으며, QSCC.II 설문법 등을 통해 보다 전문적이고 보편적인 분류가 이루어지고 있다. 만성질환자들은 서양 약물로 질병을 관리하면서도 한약 및 건강보조식품의 복용도가 높고 본인의 사상체질에 맞는 음식 또는 약제를 가려 먹기도 하는 등 사상체질학은 우리나라의 고유 분류체계로 깊게 자리잡고 있다. 이에 고혈압, 당뇨, 갑상선질환 등의 만성질환 또는 복부비만 등의 체내상태와 사상체질과의 연관성 연구 및 사상체질의 유전학적 차이에 대한 연구¹⁻³⁾ 등이 행해져 사상체질이 인슐린 저항성, 복부비만 및 대사증후군의 위험인자가 될 수 있고,^{4,6)} 3번 및 8번 염색체의 특정 부위에서 태음인, 소양인, 소음인의 유전학적 차이가 있다^{7,8)}는 연구들이 보고되었으나, 사상체질이 경구용 혈당강하제의 약물반응성 및 내성에 미치는 영향에 대한 연구는 아직 없다. 당뇨병은 인슐린분비의 결함, 인슐린 작용의 결함 또는 두 가지 모두의 결함으로 인하여 고혈당이 나타나는 대사질환으로 고혈당 자체보다는 오랜 시간 후 나타나는 여러 합병증이 문제가 된다. 대규모 전향적 연구인 The Diabetes Control and Complication Trial(DCCT)와 United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS)는 당뇨병 환자에서의 적극적인 혈당조절은 지속적으로 당뇨병성 합병증인 미세혈관합병증(망막병증, 신증, 신경병증)과 대혈관합병증의 발생 및 진행을 낮춘다고 보고하였다. DCCT에서 당화혈색소를 10%줄이면(8%라면 7.2%로) 망막병증의 진행을 40~50% 늦출 수 있다고 하였

고, UKPDS에서 당화혈색소의 수치를 1% 줄이면 미세혈관합병증은 37%, 심근경색은 14% 감소한다고 보고하였다.^{9,10)} 즉 진단 초기에 약물 치료를 통한 적극적인 혈당 조절이 후에 나타날 합병증의 위험을 줄일 수 있다고 하였다. 우리나라는 제 2형 당뇨 치료 지침에 의거하여 경구용 혈당 강하제를 사용하고 있고 이전의 1제, 2제, 3제요법의 순차적인 약물치료요법과 달리 진단 혹은 첫 진료 시 당화혈색소가 7.5% 이상이면 Metformin을 포함한 2제요법을 처음부터 급여 인정하며 약물 계열 및 개수에 따라 보험급여의 범위가 다르나 Metformin과 Sulfonylurea를 포함한 3제요법도 제시하고 있다.^{11,12)} 그러나 공격적인 혈당 조절 목표에도 불구하고 이 지침에 따른 혈당 조절율은 절반에도 미치지 못하고 있으며¹³⁾ 동일한 약물을 사용할지라도 환자마다 다른 반응성을 나타낸다. 이에 본 연구는 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 사상체질에 따른 경구용 혈당강하제를 Metformin 또는 Sulfonylurea의 1제요법군, Metformin과 Sulfonylurea를 병용한 2제요법군, Sulfonylurea 대신 다른 약물계열을 사용한 2제요법군, Metformin과 Sulfonylurea에 다른 약물계열을 추가한 3제요법군으로 나누어 효능을 비교하고, 약물군을 또다시 사상체질별로 나누어 특정 체질에서 특히 효과가 좋은, 또는 그렇지 않은 약물요법을 가려 내보고자 하였다. 특정 체질에서 뛰어나거나 혹은 그렇지 않은 약물이 있다면, 그리고 이것이 약물 사용 지침에 반영된다면, 약물 선택의 실패를 줄여서 시간적, 비용적 손실을 막을 수 있고, 궁극적으로 혈당 조절율을 향상시켜 합병증을 예방할 수 있을 것이다.

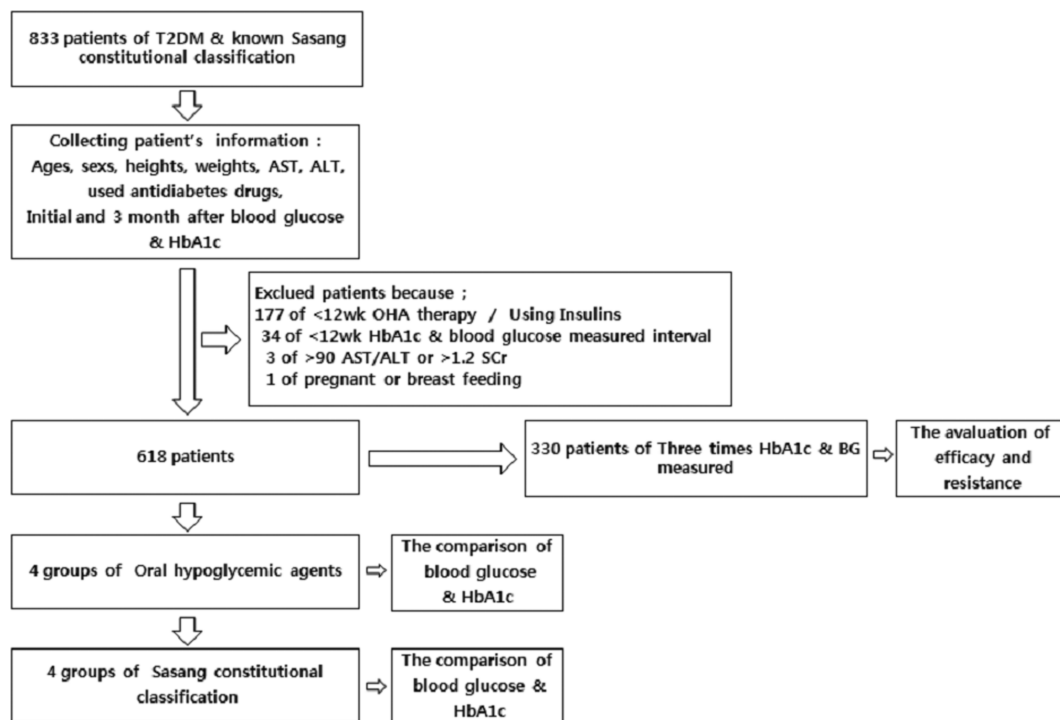


Fig. 1 – The process of study.

연구방법

연구 대상 및 조사 방법

이 연구는 서울 소재 양한방협진 종합전문병원에서 2006년 4월 8일부터 2013년 4월 30일까지 내원한 환자 중 제 2형 당뇨병 진단을 받고 사상체질 분류가 있었던 자를 연구 대상으로 전자의무기록을 후향적으로 조사하였다.

자료 수집 및 제외 기준

당뇨 진단 초기의 약물 복용 이력, 경구 혈당 강하제 복용 전과 3개월 후의 혈당 및 당화혈색소 검사 기록과 그 외 나이, 성별, 신장(cm), 체중(kg), AST, ALT, SCr, 임신 및 수유 여부 등의 환자의 기본 특성을 파악하였다. 제외 기준은 인슐린 제제를 병용한 자, 최근 2~3개월의 혈당수준을 반영하는 당화혈색소 검사 수치에 오류 가능성이 있는 경구용 혈당강하제 복용 기간 혹은 검사 기록 간격이 3개월 이내인 자, 신장 수치 및 간 수치가 높아 약물 대사에 영향을 받을 우려가 있는 자, 임신부 및 수유부로 833명 중 215명이 제외되어 최종 618명의 환자가 연구대상이 되었다(Fig. 1).

약물요법에 따른 환자분류 및 혈당강하 효과 평가

약물 사용 지침에 의거하여 1제요법군, Metformin, Sulfonylurea의 2제요법군, Sulfonylurea 외 다른 계열, 즉 α -glucosidase 억제제 또는 DPP4 억제제 또는 Meglitinide 또는 Thiazolidinedione을 사용한 2제요법군, 그리고 3제요법군으로 크

게 나누어 효능을 평가한 후 각 약물군에 대하여 태양인, 태음인, 소양인, 소음인의 네 가지 사상체질로 나누어 다시 효능을 평가하였다. 효능은 약물 복용 전과 약물 복용 3개월 후의 혈당 및 당화혈색소 감소 수치로 평가되었다. 약물별로는 1제요법 중 Metformin과 Sulfonylurea의 효능 비교, MET+SU 2제요법 중 단일체제와 복합체제의 효능 비교, 전체 약물 요법의 효능 비교를 시행하였고, 사상체질별로는 각 약물군의 사상체질별 효능 비교를 시행하였다(Table I).

통계방법

Microsoft Excel 2007, SPSS19.0 프로그램으로 ANOVA 및 paired T-test 시행하였고 유의수준은 P<0.05로 하였다.

연구결과

연구 대상자의 기본 특성

전체 연구대상자의 평균 나이는 63.9세, 평균 키 및 몸무게는 각각 160.3 cm, 63.4 kg이었고, 체질량지수(BMI)는 24.7을 기록하여 비만에 속하였다(Table II).

약물군에 따른 나이, 성별, 체질량지수 등의 환자의 기본 특성은 각 군 간 비슷하였다(Table II).

사상체질군에 따른 환자 특성은 소양인은 남성이, 소음인은 여성이 많았으며 태음인의 체질량지수는 25.3±3.1로 가장 높은 것으로 나타났다(Table III).

Table I – Grouping patients

	Grouping	Oral hypoglycemic agents	
By Oral hypoglycemic agents	Mono	Metformin or Sulfonylurea	
	Dual	MET+SU	Metformin+Sulfonylurea
		MET+except SU	Metformin+Alpha-glucosidase inhibitor
			Metformin+Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor
Metformin+Meglitinide Metformin+Thiazolidinedione			
By choicing of monodrug	MET	Metformin	
	SU	Sulfonylurea	
By shape of drugs	Combination two single drugs	Metformin+Sulfonylurea	
	Complex formulation	Metformin+Sulfonylurea	
By Sasang constitutional classification	TY (tae-yang type)		
	TE (tae-yum type)		
	SY (so-yang type)		
	SE (so-eum type)		
By period of medication	Maintenance (for 6 month)		
	Alteration (within 6 month)		

Table II – Characteristics of the study patient's groups by OHAs therapy classification

	Total	Mono therapy	Dual therapy		Triple	P-value	
			MET+SU	MET+except SU			
Patient's number (N, %)	618 (100)	234 (37.9)	305 (49.4)		79 (12.8)	N/A	
Ages (years, mean±S.D.)	63.9±11.7	64.9±11.7	63.8±11.2	62.2±12.8	63.8±11.1	0.221	
Sex (%)	Male	47.7	48.7	46.7	48.0	45.6	0.958
	Female	52.3	51.3	53.3	52.0	54.4	
Height (cm, mean±S.D.)	160.3±8.9	160.4±9.1	160.1±8.6	161.2±8.7	158.8±9.5	0.323	
Weight (kg, mean±S.D.)	63.4±10.2	63.7±10.4	63.1±9.5	63.3±10.4	63.5±11.4	0.934	
BMI (kg/m ² , mean±S.D.)	24.7±3.2	24.7±3.5	24.6±2.9	24.3±3.0	25.1±3.5	0.350	
Used drugs (number)	Biguanide	454	183	107	123	41	N/A
	Sulfonylurea	322	51	107	123	41	N/A
	Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor	63	0	0	48	15	N/A
	α-glucosidase inhibitor	84	0	0	34	50	N/A
	Meglitinide	29	0	0	22	7	N/A
Thiazolidinedione	26	0	0	19	7	N/A	
AST (IU/l)	24.0±6.7	23.7±6.5	23.9±6.4	24.2±6.8	24.1±6.6	0.918	
ALT (IU/l)	19.6±4.8	19.5±4.4	19.4±4.0	19.9±4.9	19.7±4.6	0.885	
SCr (mg/dl)	0.7±0.2	0.7±0.2	0.7±0.3	0.7±0.3	0.7±0.2	0.950	
Initial blood glucose (mg/dl)*	202.5±65.1	185.6±57.9	198.9±53.9	199.4±68.3	265.4±67.9	<0.0001	
Initial HbA1c (%)*	7.5±1.3	7.0±1.0	7.6±1.3	7.6±1.3	8.4±1.2	<0.0001	

* 'Initial blood glucose' and 'Initial HbA1c' means the levels of blood glucose and HbA1c measured before oral hypoglycemic agents therapy.

Table III – Characteristics of the study patient's groups by sasang constitutional classification

	Total	TY	TE	SY	SE	P-value			
							Patient's number (N, %)	618 (100)	0 (0)
Ages (years, mean±S.D.)	63.9±11.7	-	64.5±11.9	61.4±10.9	66.1±12.0	0.0006			
Sex (%)	Male	47.7	-	41.8	71.4	26.0	<0.0001		
	Female	52.3	-	58.2	28.6	74.0			
Height (cm, mean±S.D.)	160.3±8.9	-	160.1±9.3	163.3±7.8	156.2±8.9	<0.0001			
Weight (kg, mean±S.D.)	63.4±10.2	-	65.3±11.3	64.1±8.9	58.8±8.2	<0.0001			
BMI (kg/m ² , mean±S.D.)	24.7±3.2	-	25.3±3.1	24.0±2.9	24.1±3.5	<0.0001			
Used drug therapy (N, %)	mono	234 (100)	0 (0)	95 (40.1)	77 (32.9)	62 (26.5)	N/A		
	dual	MET+SU	305	182 (100)	0 (0)	95 (52.2)	53 (29.1)	34 (18.7)	N/A
		MET+except SU		123 (100)	0 (0)	51 (41.5)	40 (32.5)	32 (26.0)	N/A
	triple	79 (100)	0 (0)	39 (49.4)	26 (32.9)	14 (17.7)		N/A	
AST (IU/l)	24.0±6.7	-	23.9±6.5	24.3±6.5	23.7±6.2	0.893			
ALT (IU/l)	19.6±4.8	-	19.5±4.4	19.7±4.0	19.5±4.9	0.905			
SCr (mg/dl)	0.7±0.2	-	0.7±0.2	0.7±0.3	0.7±0.2	0.914			
Initial blood glucose (mg/dl)	202.5±65.1	-	202.8±62.8	202.3±68.1	201.9±65.9	0.991			
Initial HbA1c (%)	7.5±1.3	-	7.5±1.3	7.6±1.3	8.4±1.2	0.814			

단일 약물 별 효능 평가

1제요법 시 선택될 수 있는 Metformin과 Sulfonylurea의 효능 비교로서, 초기 혈당 및 당화혈색소 수준이 비슷하였고 혈당과

당화혈색소는 비슷한 감소 양상을 보였으며 Metformin의 효능이 다소 우세한 것으로 보이나 유의성 없이 두 군간 비슷한 효능을 보여 Sulfonylurea도 효능면에서 Metformin에 뒤지지 않음

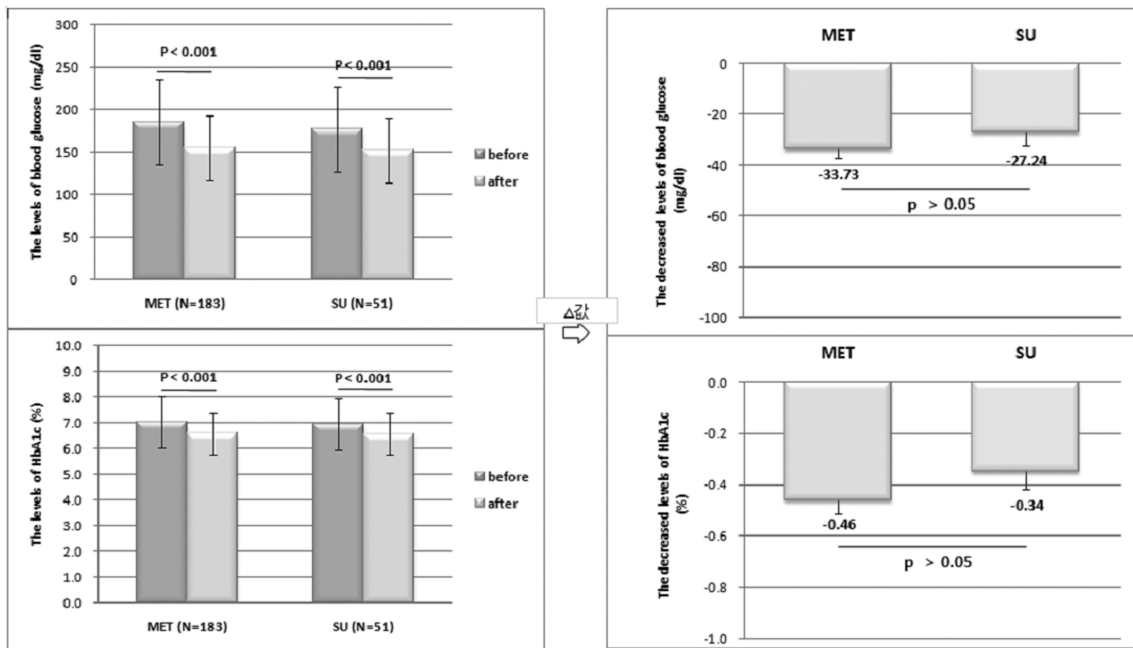


Fig. 2 – The comparison of efficacy between Metformin and Sulfonylurea by drug of choice in monotherapy.

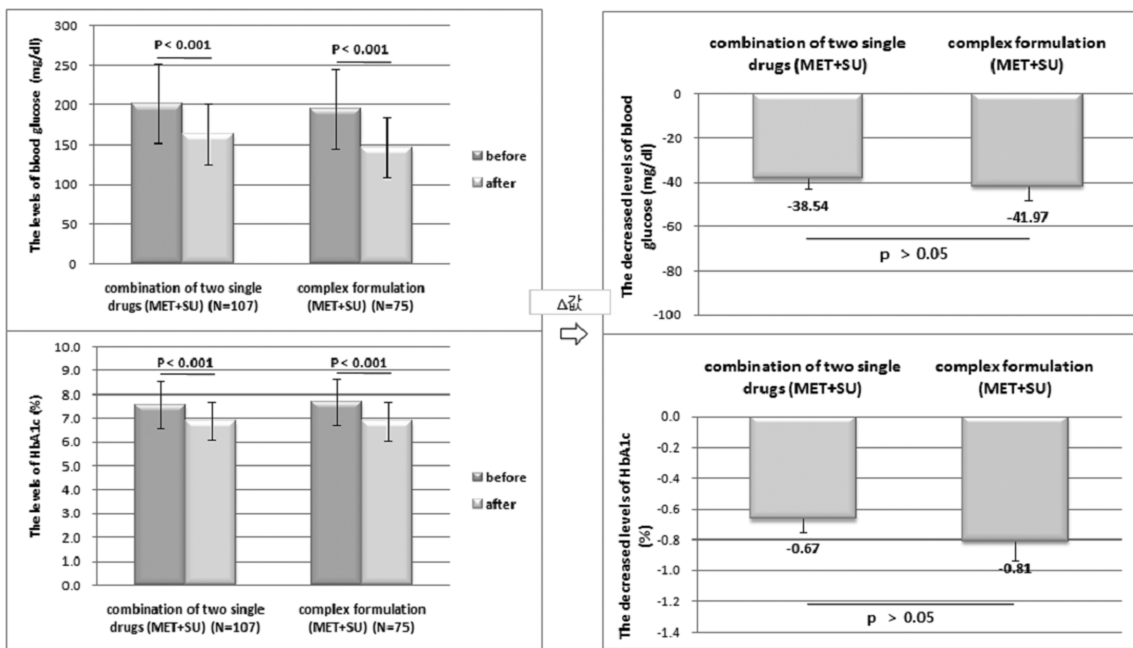


Fig. 3 – The comparison of efficacy between combination of two single drugs (MET+SU) and complex formulation (MET+SU).

을 알 수 있었다(Fig. 2).

약물 제형 별 효능 평가

Metformin과 Sulfonylurea의 단일제제의 복용 군과 복합제제 복용군의 효능 비교로서, 초기 혈당 및 당화혈색소 수준이 비슷하였고 혈당과 당화혈색소는 비슷한 감소 양상을 보였으며 복합제가 단일제에 뒤지지 않으며 오히려 소폭 더 혈당을 감소시키

는 패턴을 보였다(Fig. 3).

전체 약물군 별 효능 평가

전체적으로 1제, 2제, 3제의 순으로 효능이 높게 나타났는데, 혈당과 당화혈색소는 비슷한 감소 양상을 보였고 혈당 비교 보다는 당화혈색소의 경우 각 구간 유의성이 높게 나타났다. 2제 요법은 Metformin에 추가할 약제제열에 대해 Sulfonylurea보다

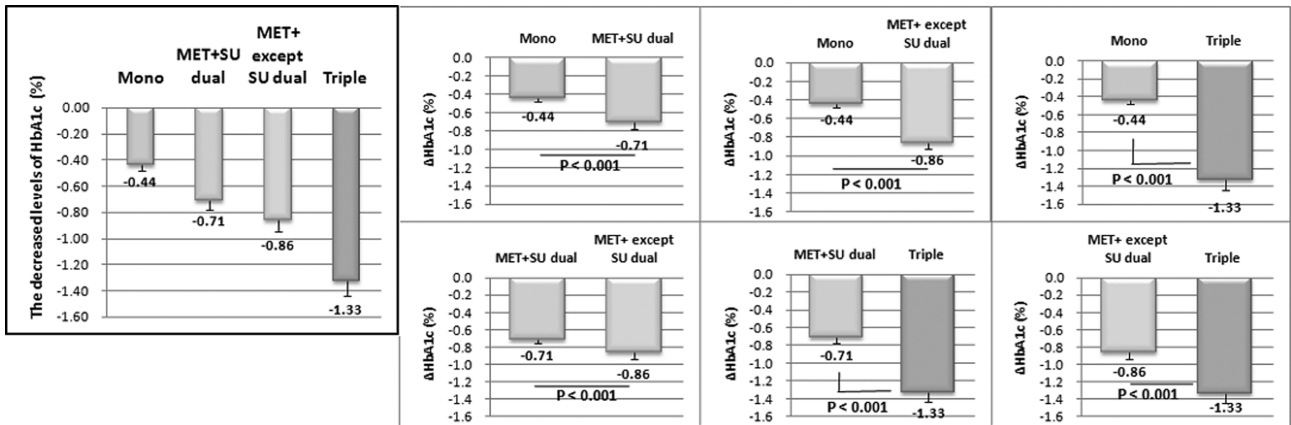


Fig. 4 – The decreased levels of HbA1c variation by Oral hypoglycemic agents therapy.

는 그 외 다른 계열을 사용한 2제요법에서 높은 효능을 보였다 (Fig. 4). 본 연구에서는 그 외 약제 계열로 DPP4 억제제가 빈도 높게 사용되었다.

고찰

약물군 및 사상체질 별 효능 평가

혈당과 당화혈색소는 비슷한 감소 양상을 보였고 혈당보다는 당화혈색소의 경우 각 군간 유의성이 높게 나타났다. 1제요법의 효능은, 소양인이 다른 체질인에 비해 낮았고, 태음인과 소음인은 비슷하였다. 2제요법의 효능은 태음인에서 Metformin에 추가하는 약제계열로 Sulfonyleurea를 사용한 군이 Sulfonyleurea를 제외한 약제를 사용한 군보다 효능이 낮게 나타났고, 소양인과 소음인은 두 군 간 비슷하거나 Sulfonyleurea를 제외하고 사용한 2제요법군이 약간 효과적이었다. 3제 요법의 효능은 소음인이 다른 체질인에 비해 높았고, 태음인과 소양인은 비슷하였다(Fig. 5).

제 2형 당뇨병 환자에게 엄격한 혈당 조절은 매우 중요하며 특히 합병증이 진행되지 않은 당뇨 치료 초기에 적극적인 치료를 통해 목표 혈당을 유지하여야 한다. 경구용 혈당 강하제는 다양한 요인에 의해 환자별 약물 반응성의 차이를 보인다. 이는 유전적인 요인 뿐만 아니라, 후천적 요인 등의 복합적인 작용에 의해 나타나는 결과이기에 어느 한 가지 요인을 원인으로 단정짓기 어려움에도 세계 곳곳에서 인종, 성별, 나이, 기본 체형 등의 선천적 요인 따른 약물 반응성에 대한 연구가 행해지고 있다. 아프리카계, 히스패닉/라틴계, 미국 원주민, 아시아계 미국인은 당뇨병이 잘 걸리는 인종에 속하며 아시아 황인종의 당뇨 유병율은 백인종보다 높은 편에 속한다. 대부분의 약물은 정해진 경로에 따라 대사되는데, 그 대사경로에 관여하는 효소의 유전적 다형에 따라 약물의 대사량에 변화가 생길 수 있고 이는 약물 반응성으로 직결된다. 실제로 DPP4 억제제의 경우 DPP4 수용체의 유전적 다형이 있어 약물 반응성에 영향을 줄 수 있고, 동양인이 서양인에 비해 DPP4 억제제의 치료 반응성이 높게 나타났다.^{14,15} Metformin의 경우 약물의 배설에 관여하는 OCT2 수용체의 다형이 존재하고, Sulfonyleurea의 경우 g-su 수용체를 통해 췌장에서의 인슐린 분비가 촉진되는데¹⁶ 이러한 수용체에 사상체질이 다형 및 반응성의 차이를 보인다면 보다 명확한 약물 반응성 영향 인자가 될 수 있을 것이라 생각한다. 현재까지 진행된 사상체질에 대한 연구를 살펴보면, 사상체질에 따라 체질량에 관련된 Fructose-terminated oligosaccharide 및 melanocortin 4 receptor 유전자의 다형이 존재하고,¹⁷ 태음인에서 A5 gene-1131T>C과 Interleukin-1 수용체의 다형이 높게 나타나¹⁸ 지질 혈증 및 비만의 발생을 높일 수 있으며, 사상체질이 인슐린 저항성, 복부비만 및 대사증후군의 위험인자가 될 수 있어¹⁹ 당뇨병과 관련이 있음이 나타났다. 이러한 견지에서 우리나라 고유의 한방체질 분류체계인 사상체질 분류를 접목하여 특정 체질에서

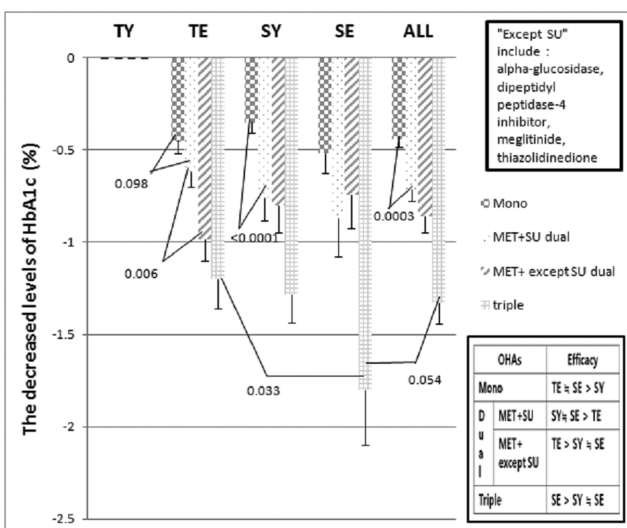


Fig. 5 – The decreased levels of HbA1c variation by Oral hypoglycemic agents therapy and Sasang constitutional medicine classification.

경구용 혈당 강하제 약물 반응성에 차이를 나타내는지 연구해보고자 하였다.

연구 대상자들의 기본 특성

태음인의 체질량지수가 높게 나타났고, 태음당뇨인이 한국인의 일반적인 사상체질 비율에 비해더 높게 나타난 점은 앞서 소개한 태음인이 비만 및 대사증후군의 위험인자가 된다는 연구 결과에 부합하였다.

약물의 사용

역시 진단 초기의 약물요법 선택은 Metformin의 1제요법이었다(37.9%). 그러나 MET+SU 및 MET+except SU의 2제요법을 합치면 50%에 가깝고, 3제요법도 12.8%나 되어 과거와 달리 진단 시 혈당 수치에 따라 약물 수 선택의 폭이 넓어진 현 시점의 치료 지침이 잘 반영되고 있음을 알 수 있었다. Sulfonylurea는 잘 알려진 약제 내성 문제로 대체되어가는 계열임에도 불구하고, 가장 긴 역사를 가지며 효능 및 안전성을 입증받았다는 점과 비교적 약가가 저렴하다는 점에서 오늘날까지 많은 선택을 받고 있다. Sulfonylurea대신 Metformin과 함께 2제요법으로 사용되는 약물은 DPP4 억제제가 가장 많았다(Table II). Sulfonylurea와 Meglitinide의 가장 큰 문제점이 저혈당과 체중 증가라면 DPP4 억제제는 glucagon-like peptide(GLP)-1을 매개로 혈당의 존적으로 인슐린 분비를 촉진하여 저혈당의 문제를 개선했다는 점에서 고령의 저혈당 위험 환자에게 좋은 약제일 수 있다. 각 약물군에 사상체질을 적용하여보면, 각 체질 모두 전체 대상자와 같이 1제요법, MET+SU 2제요법, MET+except SU 2제요법, 3제요법의 순으로 약물요법이 사용되었는데 태음인은 2제요법 중 Metformin과 Sulfonylurea 조합을 많이 사용하고 소음인은 전체 환자군과 가장 비슷하게 약물요법들을 사용하였으며, 소음인은 3제요법을 가장 적게 사용하였는데(Table III) 후에 기술될 효능 평가에서 태음인은 MET+except SU 군의 혈당강하효과가 전체 환자군 및 다른 체질군에 비해 크게 나타나고, 소음인은 3제요법이 월등한 효과를 보였으나 이러한 연구 결과와 대조되는 약물 선택이 이루어지고 있었다.

약물군 별 효능 평가

약물 반응성 결과에 있어서 혈당과 당화혈색소는 같은 경향성을 보였다. 혈당의 경우 8시간 금식을 유지한 공복혈당 수치가 가장 신뢰할 수 있었지만 후향적 연구의 한계점으로 식후 2시간 혈당이 선택되었고 시간의 정확성 및 체혈 부위 등의 오류 요인이 있을 수 있겠으나 가장 믿을 수 있는 검사 수치인 당화 혈색소와 변화 및 비교 양상이 비슷하여 비교적 잘 측정되었음을 알 수 있었다. 당화혈색소의 혈당 반영 기간을 고려하여 약물 복용 3개월 후의 혈당 및 당화혈색소 감소치로 약물요법의 효능을 평

가하였는데, 1제요법군은 0.44±0.64% 감소하였고, MET+SU 2제요법군은 0.71±0.91% 감소하였고, MET+except SU 2제요법군은 0.86±0.94% 감소하였고, 3제요법군은 1.33±0.97% 감소하였다(Fig. 4). Roberts등은 MET+except SU 2제요법과 3제요법을 비교하여 -0.33%, -1.31%의 당화혈색소 강하효과를 보고하였고,²⁰⁾ Clin Ther.등은 MET+SU 2제요법과 MET+except SU 2제요법이 두 군간 비슷한 당화혈색소 강하효과를 보였다고 발표하였고,^{21,22)} J Assoc 등은 3제요법이 혈당 103.88 mg/dl을 떨어뜨린다고 하였으며,²³⁾ Diabetes Obes Metab. 2012에서는 Metformin 1제요법의 12주 후 당화 혈색소 감소치가 -0.22%, MET+except SU 2제요법의 감소치는 -0.64%라고 하여 본 연구 결과와 경향성이 일치하였다. 특정 약물 성분 간 반응성을 비교한 것이 보다 정확한 비교 평가가 되겠으나 본 연구의 경우 당뇨 치료 지침에 의거한 약물요법 간 반응성의 차이에 대한 연구로서 약물 계열을 적용하여 약물 성분 간, 그리고 except SU 약물의 경우 계열간, 성분간의 효능 차이가 존재할 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서는 치료 반응성에 영향을 미치는 인자로서 사상체질에 대한 치료 지침의 적용을 목표로 하고 있기 때문에 큰 범주 내에서 패턴을 분석하였다. 단일 약물별 효능 평가에 대하여 Sulfonylurea는 약제 내성, 저혈당, 체중 증가 등의 부작용 문제 및 최근 치료 지침의 Metformin 우선원칙에도 불구하고 여전히 사용되고 있는데 Metformin 금기일 경우 Sulfonylurea가 1제요법으로 사용되고 있고 또한 가장 긴 역사를 자랑하며 사용되어 왔기 때문으로 생각되며 치료 효능에서 비슷한 결과가 나왔기에 아직까지 그 사용을 제한할 필요는 없겠다. 그러나 Sulfonylurea는 내성 및 부작용 등의 문제점을 가지고 있어 그 사용이 점차 줄어들 것으로 보인다. Metformin과 Sulfonylurea의 단일제제와 복합제제의 사용은 복합제제의 단일제제에 대한 비열등성을 확인하였다. 특히 만성질환자는 다른 동반 질환으로 인해 병용하는 약제가 많으므로 비용 및 복잡순응도 면에서 유리한 복합제제의 사용을 권한다.

약물군 및 사상체질별 효능 평가

앞서 보고한 대로 각 체질에 따라 약물요법의 효능에 차이가 있었다. 태음인의 경우 2제요법간 비교에서 Metformin에 추가할 약제로 Sulfonylurea를 쓴 경우 효능이 낮았으나 본 연구의 사상체질별 약물요법 사용 분포를 보면 태음인 280명 중 Sulfonylurea를 사용한 2제요법이 95명(33.9%), Sulfonylurea를 사용하지 않은 2제요법이 51명(18.2%)으로 연구 결과에 역행하는 약물 선택을 보였고, 소음인의 경우 3제요법의 효능이 월등히 높게 나타났으나 타 체질에서는 13~14%의 3제요법 선택에 비해 소음인은 142명 중 14명으로 10%에 미치지 못하는 약물 선택을 보여, 경구용 혈당강하제 사용 환자에서 절반에 미치지 못하는 혈당 조절율을 보이는 것은 여러 원인 중에 사상체질이라는 인자도 치

료 실패에 영향을 주고 있을 것이라 추측한다. 사상체질은 과거의 비전문적인 진단 분류체계가 아니라 점차 확립화되고 전문적인 진단시스템과 설문 방식에 따라 4가지 체질중 한 가지로 분류가 되며 이 4가지 체질의 차이의 근원을 증명하기 위해 유전자적인 연구가 진행되고 있다. 이에 서구화된 물질 중심의 현대 의학에 의해서 전체적인 질병의 진단 및 치료가 이루어지고 있다면 그 반응성의 차이를 메워주는 여러 위험인자 및 요소들이 고려되어야 하며 동양철학을 토대로 한 사상체질도 그 중 하나가 될 수 있어야 한다.

결 론

서양 약물인 경구용 혈당강하제에 대하여 동양적 분류체계인 사상체질을 접목하여 그 관련성을 알아보고자 하였다. 본 연구에 의하면 한국의 제 2형 당뇨병 환자에서 치료 지침에 의거한 경구용 혈당강하제의 3개월 복용 후 효과는 사상체질에 따라 다르게 나타났다. 이 결과가 지침에 반영된다면 태음인은 2제 요법 시 Sulfonylurea가 아닌 다른 계열, 특히 DPP4 억제제를 선택하는 것이 좋겠고, 소양인은 현행 지침을 따르며, 소음인은 3제요법의 조기 시행이 효과적일 수 있겠다. 본 연구는 단일기관의 후향적 연구라는 제한점이 있었지만, 약물의 반응성 영향 인자로 사상체질을 다룬 최초의 연구라는 점에서 의의를 두며 이 연구가 앞으로 있을 전향적인 연구의 발판이 되기를 기대한다.

감사의 글

"This study was supported by the Research Fund, 2013 of The Catholic University of Korea."

참고문헌

- Ahn, S. Y., Park, S. H., Han, S. R., Ahn, Y. M. and Lee, B. C. : Association between subclinical hypothyroidism and sasang constitution in a Korean population. *Exp. Ther. Med.* **3**, 740 (2012).
- Jang, E., Baek, Y., Park, K. and Lee, S. : Could the Sasang constitution itself be a risk factor of abdominal obesity?, *BMC Complement Altern Med.* **13**, 72 (2013).
- Kim, B. Y., Jin, H. J. and Kim, J. Y. : Genome-wide association analysis of Sasang constitution in the Korean population. *J. Altern Complement Med.* **18**, 262 (2012).
- Choi, K., Lee, J., Yoo, J., Lee, E., Koh, B. and Lee, J. : Sasang constitutional types can act as a risk factor for insulin resistance. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **91**, e57 (2011).
- Lee, T., Hwang, M., Lee, S., Choe, B. and Song, I. : A study on the prevalence and risk factors of the metabolic syndrome according to sasang constitution. *J. Korean Oriental Med.* **27**, 14 (2006).
- Lee, T. G., Koh, B. H. and Lee, S. K. : Sasang constitution as a risk factor for diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Evid Based Complement Alternat Med.* **6**, 99 (2009).
- Kim, B. Y., Jin, H. J. and Kim, J. Y. : Genome-wide association analysis of Sasang constitution in the Korean population. *J. Altern Complement Med.* **18**, 262 (2012).
- Won, H. H., Lee, S., Jang, E., Kim, K. K., Park, Y. K., Kim, Y. J., Kim, Y. S., Kim, B. Y., Kim, J. Y. and Kim, J. W. : A genome-wide scan for the Sasang constitution in a Korean family suggests significant linkage at chromosomes 8q11.22-23 and 11q22.1-3. *J. Altern Complement Med.* **15**, 765 (2009).
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* **44**, 968 (1995).
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352**, 837, (1998).
- 대한당뇨병학회 진료지침위원회, "당뇨병 진료 지침 2011".
- Ko, S. H., Kim, D. J., Oh, S. J., Lee, H. J., Shim, K. H., Woo, M. H., Kim, J. Y., Kim, N. H., Kim, J. T., Kim, C. H., Kim, H. J., Jeong, I. K., Hong, E. G., Cho, J. H., Mok, J. O., Yoon, K. H. and Kim, S. R. : 2011 Clinical practice guidelines for typer 2 diabetes in Korea. *The Journal of Korean Diabetes* **12**, 183 (2011).
- 보건복지부, 질병관리본부, "2010 국민건강통계" p. 72-73.
- Higashibata, T., Naito, M., Mori, A., Ozawa, N., Furuta, M., Tsuchiya, R., Koyama, E., Morita, E., Kawai, S., Okada, R., Yin, G., Wakai, K. and Hamajima, N. : DPP4 genetic variants influences baseline prostate-specific antigen levels. *Nagoya J. Med. Sci.* **75**, 73 (2013).
- Kim, Y. G., Hahn, S., Oh, T. J., Kwak, S. H., Park, K. S. and Cho, Y. M. : Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* **56**, 696 (2013).
- Holstein, A. and Beil, W. : Oral antidiabetic drug metabolism-pharmacogenomics and drug interactions. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* **5**, 225 (2009).
- Cha, S. W., Koo, I. H., Park, B. L., Jeong, S. K., Choi, S. M., Kim, K. S., Shin, H. D. and Kim, J. Y. : Genetic effects of FTO and MC4R polymorphisms on body mass in constitutional types. *Evid Based Complement Alternat Med.* **2011**, 106390 (2011).

- 18) Song, K. H., Yu, S. G. and Kim, J. Y. : Prevalence of metabolic syndrome according to sasang constitutional medicine in Korean subjects. *Evid Based Complement Alternat Med.* **2012**, 646794 (2012).
- 19) Lee, T. G., Koh, B. H. and Lee, S. K. : Sasang constitution as a risk factor for diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Evid Based Complement Alternat Med.* **6**, 99 (2009).
- 20) Roberts, V. L., Stewart, J., Issa, M., Lake, B. and Melis, R. : Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Clin Ther.* **27**, 1535 (2005).
- 21) Pareek, A., Chandurkar, N., Zawar, S. and Agrawal, N. : Evaluation of efficacy and tolerability of gliclazide and metformin combination: a multicentric study in patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on monotherapy with sulfonylurea or metformin. *Am. J. Ther.* **17**, 559 (2010).
- 22) Fonseca, V., Rosenstock, J., Patwardhan, R. and Salzman, A. : Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* **283**, 1695 (2000).
- 23) Panikar, V., Chandalia, H. B., Joshi, S. R., Fafadia, A. and Santvana, C. : Beneficial effects of triple drug combination of pioglitazone with glibenclamide and metformin in type 2 diabetes mellitus patients on insulin therapy. *J. Assoc. Physicians India* **51**, 1061 (2003).