(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0001757
(43) 공개일자 2015년01월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/28 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7028987
(22) 출원일자(국제) 2013년03월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년10월16일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/056661
(87) 국제공개번호 WO 2013/144273
국제공개일자 2013년10월03일
(30) 우선권주장
61/616,768 2012년03월28일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
사노피
프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54
(72) 발명자
존스톤, 피터
미국 8807 뉴저지주 브릿지워터 메일 코드: 비더블유디-303에이 1041 루트 202-206 사노피-아벤티스 내
게르스타인, 헤르첼
캐나다 엘8에스 4씨8 온타리오 해밀턴 화이톤 로드 86
(74) 대리인
양영준, 심미성

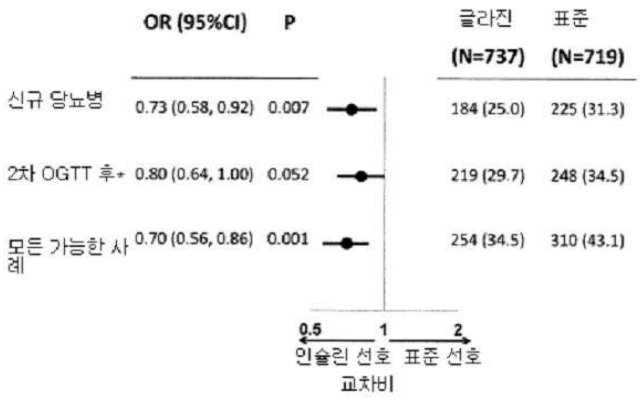
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **기저 인슐린 요법**

(57) 요 약

본 발명은 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자 내에서 제2 형 당뇨병의 진행의 위험을 낮추는 방법, 환자 내에서 신규 협심증의 위험을 낮추는 방법, 및 환자에서 미세혈관 사건의 위험을 낮추는 방법에서의 지속형 인슐린, 특히 인슐린 글라진의 사용의 용도에 관한 것으로서, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 위험들을 낮춘다.

대 표 도 - 도4



(30) 우선권주장
61/619,641 2012년04월03일 미국(US)
61/624,598 2012년04월16일 미국(US)
61/645,909 2012년05월11일 미국(US)
61/701,911 2012년09월17일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

공복 혈당 장애(impaired fasting glucose, IFG) 및 내당능장애(impaired glucose tolerance, IGT)로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 제2 형 당뇨병의 진행의 위험을 낮추는 방법으로서, 상기 환자에게 지속형(long acting) 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 제2 형 당뇨병의 진행 위험을 낮추는 것인, 방법.

청구항 2

공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT) 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 신규 협심증의 위험을 낮추는 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉(naive)이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 신규 협심증의 위험을 낮추는 것인. 방법.

청구항 3

공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT) 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 미세혈관 사건의 위험을 낮추는 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 미세혈관 사건의 위험을 낮추는 것인. 방법.

청구항 4

공복 혈당 장애(IFG), 및 내당능장애(IGT)로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 제2 형 당뇨병의 진행을 예방하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 제2 형 당뇨병의 진행의 위험을 낮추는 것인. 방법.

청구항 5

공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT) 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 신규 협심증을 예방하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 신규 협심증의 위험을 낮추는 것인. 방법.

청구항 6

공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT) 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 미세혈관 사건을 예방하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 미세혈관 사건을 예방하는 것인. 방법.

청구항 7

공복 혈당 장애(IFG), 및 내당능장애(IGT)로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 제2 형 당뇨병의 진행을 지연시키기는 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 제2 형 당뇨병으로의 진행을 지연시키는 것인. 방법.

청구항 8

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 미세혈관 사건은 임상적인 미세혈관 사건인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 미세혈관 사건은 신경병증, 망막병증, 및 신장병증을 포함하는 군으로부터 선택된 것인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 신장병증은 신부전, 말기 신질환, 또는 신 사망(renal death)을 특징으로 하는 것인, 방법.

청구항 11

공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT), 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 레이저 수술 또는 유리체 절제술에 의한 치료가 요구될 위험을 낮추기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 레이저 수술 또는 유리체 절제술에 의한 치료를 요구할 위험을 낮추는 것인, 방법.

청구항 12

공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT), 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 기초 혈청 크레아티닌의 배증(doubling)을 낮추기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 기초 혈청 크레아티닌의 배증을 낮추는 것인, 방법.

청구항 13

공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT), 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 인지 손상의 위험을 낮추기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 인지 손상의 위험을 낮추는 것인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 환자는 간이 정신 상태 평가(Mini-Mental Status Exam, MMSE)에서 24점 이하인, 방법.

청구항 15

공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT), 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 혈중 트리글리세라이드 농도를 저하시키기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 혈중 트리글리세라이드 농도를 저하시키는 것인, 방법.

청구항 16

공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT), 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 혈중 콜레스테롤 농도를 저하시키기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 혈중 콜레스테롤 농도를 저하시키는 것인, 방법.

청구항 17

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 지속형 인슐린 투여 이전에 6.4 이상의 HbA1c를 가지는, 방법.

청구항 18

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 지속형 인슐린 투여 이전에 심방 세동의 기왕력을 가졌던,

방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 미세혈관 결과는 임상적 미세혈관 결과인, 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 미세혈관 결과는 실험실 기반 미세혈관 결과인, 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 미세혈관 결과는 다음의 복합인 방법: 당뇨성 망막병증에 대한 레이저 수술 또는 유리체 절제술 또는 시각상실; 신 사망의 발달 또는 신장 대체 치료(투석 또는 이식)에 대한 필요성; 혈청 크레아티닌의 배증; 또는 미세알부민뇨증의 약한 중증도에서 더 큰 중증도로의 진행.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 지속형 인슐린은 인슐린 글라진, 인슐린 디터미르, 및 인슐린 디글루덱을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 지속형 인슐린은 인슐린 글라진인, 방법.

청구항 24

- 포장 재료;

- 지속형 인슐린; 및

- 지속형 인슐린으로 치료 받는 환자는 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 치료될 수 있다는 것을 나타내는 포장 재료 내에 포함되는 표지 또는 포장 인서트를 포함하는 제조 물품.

청구항 25

- 포장 재료;

- 인슐린 글라진; 및

- 지속형 인슐린으로 치료 받는 환자는 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 치료될 수 있다는 것을 나타내는 포장 재료 내에 포함되는 표지 또는 포장 인서트를 포함하는 제조 물품으로서, 이러한 치료에서, 심혈관 결과, 전원인 사망률 또는 암에 대한 위험은 표준 포도당 저하 요법과 비교할 때 바뀌지 않는 것인, 제조 물품.

청구항 26

제25항에 있어서, 임의의 기관 특이적 유형의 암에 관하여 암에 대한 위험은 표준 포도당 저하 요법과 비교할 때 바뀌지 않는 것인, 제조 물품.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 지속형 인슐린은 인슐린 글라진, 인슐린 디터미르, 및 인슐린 디글루덱을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인, 제조 물품.

청구항 28

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 지속형 인슐린은 인슐린 글라진인, 제조 물품.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 환자에서 제2 형 당뇨병으로의 진행의 위험을 낮추는 방법, 환자에서 신규 협심증의 위험을 낮추는 방법, 및 환자에서 미세혈관 사건의 위험을 낮추는 방법에서의 지속형(long acting) 인슐린, 특히 인슐린 글라진의 사용에 관한 것으로서, 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 필요로 하는 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 위험을 낮춘다.

배 경 기 술

[0002] 기저 췌장 인슐린 분비는 공복 혈장 포도당(fasting plasma glucose, FPG) 수준을 정상적인 개체에서 5.6 mmo/l(100 mg/dl) 미만으로 유지시키는 역할을 하며, 상승된 FPG 수준은 잠재적인 인슐린 저항성을 극복하기 위한 내인성 공복 인슐린 분비가 불충분하다는 것을 의미한다. 이러한 대사 이상은 시간에 따라 진행되며, 계속해서 높은 포도당 및 HbA1c 수준으로 나타난다. 대사 이상 및 대사 이상의 진행은 또한 당뇨병의 존재 또는 부재와 상관없이 심혈관 결과에 대한 위험 인자이다[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. 그들은 또한 공복 혈당 장애 또는 내당능장애(impaired glucose tolerance)를 가지는 환자에서 흔히 발생하는 당뇨병에 대한 위험 인자이다.

[0003] 상승된 포도당 수준 및 심혈관 결과 사이의 연관에도 불구하고, 다른 포도당 저하 약물들에 추가하여 인슐린을 사용하는 더욱 강한 포도당 저하 대 덜 강한 포도당 저하에 대한 큰 규모 결과 시험들에서는 명확한 심혈관 혜택을 관찰하지 못하였고[8], 이러한 시험들 중 하나에서는 사망률이 증가된 것으로 나타났다[9]. 더욱이, 기저 인슐린은 이러한 시험들에서 양 치료군 모두에서 사용되었으므로, 인슐린의 분리된 심혈관 효과를 고려한 결과가 도출될 수 없었다. 인슐린 사용에서 가장 큰 대조를 가지는 주목할 만한 시험이 새롭게 진단된 당뇨병을 가진 환자에서 수행되었고, 연장된 추적 중에 심근 경색 및 사망에서, 각각, 15 및 13% 감소를 보고[10]하였다. 그러나, 이러한 시험은 심혈관 결과에 대해 고위험인 사람으로 제한되지 않았고, 치료군 내에서 시험 기간 동안 정상적인 공복 포도당 수준이 달성되고 유지되지 않았다.

[0004] 이러한 결과들은 인슐린이 그 자체로서 심장보호 효과를 가질 수 있다는 것[11, 12, 13], 예측가능한 작용 기간을 가지며, 저혈당증의 위험이 낮은 지속형(long acting) 인슐린 제제의 유용성을 증명하고, 외인성 인슐린 요법이 시간에 따른 췌장 장애에서의 감소를 늦출 수 있다는 것을 증명한다[14, 15, 16]. 초기 글라진 중재로의 결과 감소(Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention, ORIGIN) 시험은 이러한 가능성을 추가적인 심혈관 위험 인자 및 IFG, IGT 또는 초기 당뇨병을 가지는 환자에서 명백하게 시험하기 위해 설계된 대규모 국제 다기관 무작위 대조 시험이다[17].

[0005] 당뇨병 및 심혈관 질환

[0006] 제2 형 당뇨병(diabetes mellitus, DM)을 가지는 환자는 관상동맥 심질환, 뇌졸증(stroke), 및 말초 혈관 질환을 포함하는 죽상경화성 질환의 위험이 증가된다. 이상지질혈증, 고혈압 및 비만의 연관된 위험 인자만이 아니라, 당뇨병 자체가 이러한 위험에 상당 부분 기여한다[18]. 특히, 고혈당증의 수준이 주요한 역할을 수행할 수 있다. 증가된 혈중 포도당과 미세혈관 합병증의 관계는 잘 알려져 있지만, 증가된 혈중 포도당과 죽종형성(atherogenesis)의 관련성은 최근까지도 덜 보고되어 있었다[19, 20, 21, 22]. 핀란드에서 제2 형 DM을 가진 중년 및 노인에서의 전향적 역학 연구는 기준 공복 혈중 포도당(baseline fasting blood glucose, FBG) 또는 HbA1c 및 관상동맥 심질환 사망률 사이의 점진적인 관련성을 보여주었다[23]. WESDR 데이터베이스에서, 당뇨병으로 진단된 30세 이상의 사람은 당화 헤모글로빈이 1% 증가할 때마다 혈관 원인으로 인한 사망률에서 통계적으로 유의한 증가를 나타내었다[24]. 이즐링턴 당뇨병 조사(Islington Diabetes Survey)는 2시간 포도당 시험으로 식후 2시간 포도당 또는 HbA_{1c}와 관상동맥 심질환 사이에서 강한 연관을 가지는 점진적 관계를 발견하였다[25].

산안토니오 심장 연구(San Antonio Heart Study)에서는, 고혈당증의 수준이 전원인(all-cause) 및 심혈관 사망률의 강하고 독립적인 예측인자였다[26].

[0007] 내당능 장애, 공복 혈당 장애 및 심혈관 위험

[0008] 증가하고 있는 증거는 제2 형 DM과 연관된 대혈관 합병증에 대한 위험의 증가가, 또한, 프랭크(Frank) 당뇨병 기준을 충족하지 못하는 포도당 이상을 가지는 개체까지 확대된다는 것을 나타낸다. 미국 당뇨병 학회(American Diabetes Association, ADA)는 IGT를 75 그람의 경구 포도당 부하 후, 7.0 mM(126 mg/dL) 미만의 FPG 수준과 함께 7.8 내지 11.1 mM(140-199 mg/dL)의 2시간 포도당 수준(PPG)인 것으로 정의한다. ADA는 최근 6.1 내지 6.9 mM(110-125 mg/dL)의 공복 혈장 포도당으로 정의된 새로운 범주의 IFG를 공인하였다[27]. 심혈관 질환은 미국 인구에서 사망의 주된 원인이고, 특히, 당뇨병, IGT, 및 IFG 집단 내에서 우세하고, 사망률을 예측한다[18]. 심혈관 사건의 초과 위험은 제2 형 당뇨병뿐 아니라 IGT 및 IFG의 특징이며, 혈중 포도당의 가장 가벼운 정도의 이상으로부터 시작하여 당뇨병 범위까지 연장되는 위험의 연속체가 존재한다[28, 29, 30]. 이러한 "이상혈당증"

및 심혈관 질환에 대한 이상혈당증의 관련성은 이제 더 많은 연구의 관심의 초점이 되었다[31].

[0009] 미국 당뇨병 학회는 약 15년 전에 당뇨병으로 진단되는 공복 혈장 포도당 수준을 140에서 126 mg/dL(7.8 내지 7.0 mM)으로 저하시켰다. 저하는 140 mg/dL(7.8 mM)보다 126 mg/dL(7.0 mM)의 공복 수준이 200 mg/dL(11.1 mmol)의 부하 2시간 후 수준(이를 초과하는 수준에서 미세혈관 질환에 대한 위험이 발생하기 시작함)과 더욱 밀접하게 상호 관련되기 때문에 수행되었다[27]. 그러나, 이러한 새로운 임계는 IGT, IFG 및 당뇨병을 가지는 사람에서의 질병률 및 사망률의 주요 원인으로 남아있는 대혈관 질환에 대한 임의의 특정한 의의로 인하여 선택된 것은 아니다.

[0010] 호른(Hoorn) 연구는 정상에서부터 당뇨 범위까지의 혈중 포도당 수준을 가지는 사람들을 포함하는 남성 및 여성의 일반적인 집단에서 높은 부하 2시간 후 포도당 수치 및 증가한 HbA_{1c}로 증가된 위험의 전원인 및 심혈관 사망률을 밝혔다[32]. EPIC 노스포크(Norfolk) 연구에서, HbA_{1c}에서 1%의 증가는 4662명의 남성의 코호트(cohort)에서, 사망 위험의 28% 증가 및 심혈관 또는 관상동맥 심질환 사망률에서의 대략 40%의 증가와 연관되었다[33]. 비록 당뇨 개체가 시험에 포함되었고, 당뇨병이 HbA_{1c}(다른 독립적인 예측인자)로부터 개별적으로 평가될 때 심혈관 위험의 독립적인 예측인자인 것으로 밝혀졌지만, 당뇨병이 아닌 HbA1c만이 동일한 분석에 두 가지 모두 포함되었을 때 CV 사망을 예측하였다. 이는 당뇨병의 존재 또는 부재 대비 포도당 상승과 CV 위험 사이의 연관을 더 나타낸다. 유사하게, 비당뇨 고령 여성에서의 연구는 전원인 사망률 및 관상동맥 심질환이 공복 혈장 포도당에 유의하게 관련된다는 것을 밝혔다[34].

[0011] 오슬로(Oslo)의 연구에서, 40 내지 59세의 비당뇨 남성은 그들의 FPG가 85 mg/dL(4.7 mM)를 초과하는 경우 유의하게 높은 심혈관 사망률을 나타냈다[35]. 몇몇 전향적 유럽 코호트 연구의 장기간의 추적은 상위 2.5%의 FPG 및 2시간 식후 포도당 수치를 가지는 비당뇨 남성에서의 더 높은 심혈관 관련 사망률을 확인하였다[35]. 20개의 코호트 연구로부터의 데이터의 메타 회귀 분석은 심지어 DM의 진단을 위한 컷오프 점수 미만에서도 포도당 수준과 심혈관 위험의 점진적인 관계를 밝혔다[29]. 마찬가지로, 7018명의 중년의 비당뇨 남성의 23년간의 파리의 전향적 연구에서, 증가된 공복 또는 식후 2시간 혈중 포도당은 증가된 총 사망률 및 관상동맥 사망률과 등급화된 비임계 관계로 연관되었다[36].

[0012] 오메가 3 지방산의 연구에 대한 이론적 해석

[0013] 지난 30년 간, 관상동맥 심질환(CHD)에서 오메가-3 다가불포화 지방산(omega-3 PUFA, 또는 n-3 PUFA)의 효과에 대한 지식의 급격한 확장이 있었다[37]. 오메가-3 PUFA는 에이코사펜타엔산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA)뿐 아니라 리놀렌산을 포함한다. 리놀렌산은 대두 및 카놀라 오일을 포함하는 식이 공급원에 의해 제공되는 필수 지방산이다. EPA 및 DHA도, 또한 식이 공급원(예컨대, 어유)에 의해 제공되지만, 리놀렌산의 사슬 연장 및 탈포화에 의해 유도될 수도 있다.

[0014] 오메가-3 PUFA는 혈소판 응집을 저해하고 항염증성이다[37]. 연구되고 있는 n-3 PUFA의 잠재적인 심장보호 효과는 아라키돈산, 트롬복산 A_2, 피브리노겐, 혈소판 유래 성장 인자, 및 혈소판 활성 인자와 같은 순환성 전죽종형성(proatherogenic) 및 부혈전 인자뿐 아니라 순환성 트리글리세라이드, 킬로미크론 및 Lp(a)를 감소시키는 것을 포함한다. 반대로, n-3 PUFA의 투여는 프로스타사이클린, 조직 플라스미노겐 활성자, 내피세포 유래 이완 인자 및 HDL 콜레스테롤과 같은 심장보호 인자의 순환을 증가시키는 것으로 나타났다[37].

[0015] 역학적 연구[37]로부터의 데이터는 혼합되지만, 전체적으로, n-3 PUFA 섭취와 유해한 CV 사건, 특히 돌연사 또는 CHD에 기인한 사망의 위험의 감소 사이의 연관성을 시사한다. MI와 같은 다른 CV 사건의 비율은 n-3 PUFA의 섭취 또는 낮은 혈중 수준과 덜 밀접하게 연관되어있다.

[0016] 몇몇 중요한 2차 중재 연구는 모두 MI 생존자에서 수행되었고, CV 위험의 감소에 대한 n-3 PUFA 섭취의 영향을 시험한다. 식이 및 재경색 시험(Diet and Reinfarction Trial, DART))에서는, 식이 조언이 없는 군 대비 생선이 증가된 식이가 주어진 남성에서 2년 동안 전원인 사망률의 29% 감소가 나타났다[38]. 리용 식이 심장 연구(Lyon Diet Heart Study)에서, n-3 PUFA 풍부 식이는 평균 27개월의 추적기간 동안 CV 사망 또는 비치명적 MI에 대한 위험을 73% 낮췄다[39]. 마지막으로, 개방 표지 GISSI- Prevenzione 시험[40]에서는 매일 평균적으로 850 내지 882 mg의 n-3 PUFA를 소비한 11, 324명의 MI 생존자 집단에서 CV 사망, 비치명적 MI 및 비치명적 뇌졸증의 조합 결과에서 15%의 상대적인 위험 감소가 나타났다.

[0017] GISSI에서 n-3 PUFA 치료의 전체적인 혜택은 MI 또는 뇌졸증의 발병에는 거의 영향이 없으면서 돌연사 및 전원인 심혈관 사망의 위험을 감소시키는 것에 기인할 수 있다.

[0018] 소수의 n-3 PUFA의 몇몇 부작용이 입증되어 있다. 당뇨 환자에서 혈중 포도당의 증가, 출혈을 일으키는 약한 경향, 증가된 LDL 농도, 및 증가된 PA1-1 수준이 일부 시험에서 나타났다. 이러한 효과들은 더 큰 큐모 시험들에서는 나타나지 않았고, 장기 연구에서 (n-3 PUFA의 트리글리세라이드 저하 효과에 관련되었을 수 있는) LDL 효과는 일시적인 것으로 보인다. 최근의 논문[41]은 원발성 및 이차 고트리글리세라이드혈증 상태(예를 들면, 이상혈당증)에 안전하고 효과적인 것으로 n-3 PUFA를 기술하였다. 당뇨병을 가진 환자에서 n-3 PUFA의 효능 및 안전성에 대한 NIH의 최근 워크샵에서는 이러한 이슈들을 명확하게 하기 위해 당뇨 집단에서 n-3 PUFA의 추가의 중재 연구가 필요한 것으로 결론지었다.

[0019] 증가된 n-3 PUFA 섭취가 CV 질병률 및 추가의 사건으로부터의 사망률, 특히 CV 사망에 대한 위험이 있는 환자를 보호할 수 있다는 것을 시사하는 종합적인 증거로 인해, 이러한 제제는 ORIGIN 연구의 이상혈당증 참가자에 대한 별개의 치료법으로서 선택되었다. 오메가-3 PUFA는 이상혈당증의 발생에서 집단의 지질 이상 및 전혈전증 경향의 관점에서 더욱 깊은 효과를 가질 수 있으며, 지질 이상 및 전혈전증 경향 둘 다는 n-3 PUFA 증가에 의해 긍정적인 영향을 받는다.

[0020] 인슐린 글라진의 연구에 대한 이론적 해석

[0021] ORIGIN 연구는 내당능장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG) 또는 초기 제2 형 당뇨병을 가지는 참가자 집단에서 심혈관 사망률 및 질병률을 감소시키기 위한 인슐린의 사용의 대규모 중재 시험이다. 본 연구는 ORIGIN(초기 글라진 중재로의 결과 감소(Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention))이라는 약어를 가진다.

[0022] 비록 미국 인구에서 심혈관 위험 인자들에 대한 자각의 증진(예컨대, 혈압 및 지질 이상에 대한 정기적인 감시 및 중재)이 존재하지만, 최근까지, 이상혈당증과 연관된 심혈관 질환의 초과 위험은 거의 주목 받지 못했다. 결과적으로, IFG 또는 IGT를 가지는 사람들은 혈중 포도당 수준을 낮추는 것을 목표로 하는 중재로는 거의 치료되지 않는다. 이는 부분적으로는 약한 고혈당증이 종종 (고혈압 및 고지질혈증에 대한 경우와 마찬가지로) 무증상이기 때문이고, 또한 연관된 질병률에 대한 기존의 항혈당상승 요법의 인지된 위험(예컨대, 일부 제제들의 저혈당을 촉진하는 경향) 때문이다. 추가적으로, IFG 또는 IGT를 가지는 사람들에서 혈중 포도당을 저하시키는 것이 미세혈관 질환을 감소시킬 것인지를 평가하는 데이터가 존재하지 않는다.

[0023] 증거는 심근 경색의 시점에서 시작된 인슐린 치료의 이로운 효과에 대한 지지를 제공한다. DIGAMI 연구[42]에서, 급성 MI로 입원한 당뇨 환자는 병원 내 IV 인슐린-포도당 주입을 받도록 할당되었고, 인슐린으로의 집중적인 만성 외래환자 치료가 뒤따랐다. 표준 치료와 비교하여, 인슐린으로 치료된 참가자는 전원인 사망률의 28%의 유의한 감소를 가졌다. 이러한 사망들의 대부분은 병인학에서 심혈관이었다. 사망률에서의 가장 두드러진 감소는 낮은 심혈관 위험 전-MI(pre-MI)를 가지는 인슐린 사전 치료가 없었던 하위세트의 환자들에서 나타났다. 이러한 개체에서, 유의한 생존차는 심지어 (여전히 MI후 병원 내) 퇴원 전에도 나타났으며, 동일한 코호트에서 증진된 생존은 또한 장기간의 추적기간 동안에서도 관찰되었다.

[0024] 인슐린 치료의 혜택의 일부는 MI 후 개선된 장기간 혈당증에 기인할 수 있지만, 병원에서의 빠른 혜택은 장기간의 혈당증 조절과 더불어 더욱 급성인 인슐린의 다른 효과가 임의의 역할을 수행할 수 있다는 것을 시사한다. 이는 개선된 이상지질혈증 및 감소된 심근 산소 요구를 야기하는 개선된 혈소판 기능, 감소된 PAL-1 수준 및 순환성 유리 지방산 수준의 인슐린 매개 감소를 포함할 수 있다. 만성 인슐린 요법은 따라서 심지어 허혈의 아급성 발현과 같은 축적된 해로운 효과 및 죽상동맥경화증의 진행에 대한 임의의 수준의 보호를 제공할 수 있다.

[0025] 벨기에에서의 최근 연구[43]는 위독한 대상체에서 인슐린 치료의 이로운 역할을 강화한다. 본 시험에서, 110 mg/dL(6.1 mM)을 초과하는 무작위 혈중 포도당 수치를 가지는 수술 후의 중환자는 ICU에 있지만 혈중 포도당을 80 내지 110 mg/dL(4.4 내지 6.1 mM) 범위로 저하시키기 위한 인슐린 주입에 의해 치료되거나; 또는 혈중 포도당을 180 내지 200 mg/dL(10 내지 11.1 mM) 사이로 낮추기 위해 혈중 포도당이 215 mg/dL(11.9 mM)를 초과하는 경우에만 인슐린 주입을 받는다. 12개월의 추적은 중재군에서 전체적인 사망률의 유의한 감소(8.0% 대 대조군에서는 4.6%)를 나타냈고; 혜택의 대부분은 5일 이상 ICU에 있었던 대상체의 코호트로부터 기인하였을 수 있었다. 병원 내 사망률, 패혈증, 급성 신부전 및 혈액 투석 발병, 및 수혈 요구들도 또한 중재군에서 대조군에 대하여 유의하게 감소되었다.

[0026] IGT, IFG 또는 당뇨병 집단에서 외인성 인슐린의 사용은 몇몇 잠재적인 대사 및 심혈관 혜택을 수여할 수 있다[44, 45, 46, 47]:

[0027] 1. (경구용 항당뇨 제제와 비교하여) 미세하게 적정될 수 있고 내구성이 있다는 사실은 표적 조직을 독성 수준의 혈당증에 노출시키는 것을 지연하는 강력한 효과로 해석될 수 있다.

[0028] 2. 순환성 유리 지방산(FFA)의 인슐린 매개 억제는 다음일 것이다:

[0029] ?- VLDL 합성을 낮추고, 지단백 패턴을 개선한다(즉, 트리글리세라이드를 저하시키고 HDL-C를 증가);

[0030] ?- 베타 세포의 수준 및 인슐린의 표적 조직에서 지질독성을 낮춘다;

[0031] ?- 허혈성 심근에서 절대 산화적 대사를 낮춘다.

[0032] 3. 외인성 인슐린은 약하고 빈번한 스트레스(즉, 일상적인 스트레스 및 경증 질병 또는 상해)나 심각하고 덜 흔한 스트레스(즉, 중증 상해, 질병, 수술, 혈관 사건)에 기인한 대사성 대상부전을 예방할 것이다. 보통 이러한 스트레스 사건은 심지어 약리학적 분비 촉진제 또는 증감제가 존재하는 경우에도 내인성 인슐린 반응을 억제할 수 있고; 외인성, 주사된 인슐린은 이러한 방식에 의해 억제될 수 없다.

[0033] 4. 일산화 질소 매개 혈관 확장 및 내피 기능은 IFG, IGT 또는 당뇨병을 가진 사람에서 비정상이다. 추가적으로, 내피 염증의 마커가 증가한다. 이러한 이상은 모두 인슐린 치료에 의해 개선된다[49, 50, 51, 52].

[0034] 인슐린 글라진((Gly A21) Arg(B31) Arg(B32) 인간 인슐린)은 승인된 인슐린 유사체로 명확한 피크 없이 완만한 24시간 포도당 저하 효과를 특징으로 한다. 기저 인슐린 보충제로서, 인슐린 글라진은 미세하게 적정될 수 있고, 포도당 저하 작용에 의해 판단된 작용 외에 용량 천장 효과를 가지지 않는다. 이중 맹검 연구(HOE901/1021)는 IGT, IFG 또는 초기 당뇨병을 가지는 사람에게의 인슐린 글라진 투여의 안전성 및 실현가능성을 조사하기 위해 수행되었다. 참가자들을 치료 기관에 2주간 유폐하였고, 그 기간 동안 참가자들은 그들의 비만 정도에 적절한 열량 제한 식이를 수여받았고, 인슐린 글라진 또는 위약이 효과를 내도록 적정(80 내지 95 mg/dL의 FPG, 4.4 내지 5.3 mM)되었다. 중도의 운동 도전을 연구의 시작 및 종료시에 수행하였다. IGT, IFG, 또는 초기 당뇨병을 가지는 13명의 참가자들은 인슐린 글라진을 수여받았고, 4명은 위약 인슐린을 제공받았다. 위약 치료군에서는 아무도 없었던 반면, 13명의 인슐린 글라진 대상체 중 2명은 저혈당을 경험하였다. 모든 발현은 경미했고, 일반적으로 점심 또는 저녁 이전에 발생하였으며(운동에 대한 반응이 아님), 간식을 섭취하거나 식사함으로써 빠르게 해결되었다. 시험적(pilot) 연구에 기반하여, 인슐린 글라진은 이러한 집단에서 열량 제한을 위한 식이 처방이 실현되는 경우에서도 저혈당에 대한 낮은 위험을 나타낸다. 이러한 시험적 연구는 ORIGIN에서 이상혈당 집단 전체에 걸친 고혈당의 만성 집중 치료에서 인슐린 글라진의 안전성 및 효능에 대한 전면적인 조사를 위한 길을 열었다.

[0035] ORIGIN 시험 확장에 대한 이론적 해석

[0036] 2008년 봄까지, 몇몇 연구에서 제2 형 당뇨병을 가지는 사람에서의 포도당 저하 중재의 효과에 관한 새로운 데이터가 보고되었다. 이러한 연구들은 다음을 포함한다: a) 영국 전향적 당뇨병 연구(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)에서의 새로 진단된 당뇨병을 가지는 사람에서의 수동적인 추적[53], b) 확립된 당뇨병(평균 10년의 지속기간) 및 고 CV 위험을 가지는 10251명의 사람에서의 ACCORD 연구[54], c) 확립된 당뇨병(평균 8년의 지속기간)[55] 및 고 CV 위험을 가지는 11140명의 사람에서의 ADVANCE 연구; d) 확립된 당뇨병 및 고 CV 위험을 가지는 1791명의 사람(대개 남성)의 VA 당뇨병 시험(VADT)(아직 간행되지 않음); 및 d) 확립된 당뇨병(평균 8년의 지속기간) 및 고 CV 위험을 가지는 5328명의 사람에서 피오글리타존 대 위약의 효과를 시험한 PROACTIVE 연구[56]. 이러한 발견들 모두는 ORIGIN 모집이 완료된 후 보고되었고, PROACTIVE 연구가 CV 결과에 대한 더 많거나 적은 집중적인 포도당 저하의 효과를 보고할 것으로 예상되었다.

[0037] 이러한 연구의 데이터들은 일반적으로 포도당 대사 중재가 제2 형 당뇨병을 가지는 사람에서 CV 결과를 감소시킬 수 있다는 가설과 일치한다. 구체적으로, UKPDS 참가자들의 17년(그리고 적극 치료 단계 종료 후 8.5년)간의 추적기간 후 심근 경색의 유의한 15% 저하률 및 13% 낮은 사망의 위험[53], ACCORD 시험의 3.5년간의 추적기간 동안의 유의한 24% 감소된 심근 경색의 위험 및 감소된 복합 CV 결과를 시사하는 경향[54], VADT에서 감소된 복합 CV 결과를 시사하는 경향인 심근 경색 위험의 유의한 17% 감소[57], 및 PROACTIVE에서 2.9년간의 추적 동안 낮아진 1차 복합 CV 결과를 시사하는 경향과 함께 심근 경색, 뇌졸증 또는 CV 사망에서의 16% 감소[55], 모두 이러한 가능성을 뒷받침한다. 불행하게도, (치료군에서 증가된 사망률로 인해) ACCORD 연구의 중단된 추적은 장기간의 혜택이 있는지를 결정하는 능력을 불가능하게 한다. 또한, ADVANCE와 대조적으로 군 사이에서 안정적인 (그러나 적당한) HbA1c를 얻기 위해서는 5년간의 추적기간 중 대략 3년이 소요되었다는 사실로, 작은 시료 크기 및 VADT의 낮은 검증력, 및 PROACTIVE 시험의 짧은 추적은 이러한 연구가 혜택을 명확하게 검출하는 검증을 낮췄다.

[0038] 즉, 이러한 시험의 사건 곡선의 검사 및 제1 형 당뇨병을 가지는 사람에서의 DCCT의 장기간 추적 연구[58]는 포

도당 저하 중재의 임의의 CV 혜택은 안정적인 혈당 또는 치료적 대조가 명백해지기 시작하는 것에 도달한 후 적어도 3년, 그리고 명확하게 검출가능하기 위해서는 5년 넘게 요구된다는 것을 제시한다. 예를 들어, UKPDS 비만 연구에서, 심근 경색 및 사망의 위험에 대한 메트포르민의 효과는 4 내지 5년 후에만 명백해진다[59].

[0039] 또한, 이러한 시험은 당신진대사 중재가 초기이거나 덜 발달된 당뇨를 가지는 환자에서 더욱 효과적일 수 있다는 것을 나타낸다. 따라서, UKPDS는 장기간 CV 혜택을 새롭게 진단된 당뇨병을 가지는 사람에서 규명하였고[53], ACCORD 시험은 기준 HbA1c 수준이 8% 미만이었던 참가자들의 유망하게 식별된 하위군에서 20%를 초과하는 CV 복합 결과에서의 명확한 감소를 보고하였다[54]. 마지막으로, VADT 조사자에 의해 제시된 데이터[57]는 당뇨병 지속기간이 짧은 참가자들은 당신진대사 중재로부터 더 큰 CV 혜택을 구현할 수 있다는 것을 시사하였다.

[0040] ORIGIN 시험은 2008년 7월 현재로서 평균 3.5년간의 추적기간을 가졌으며, 원래는 대략 4.5년(중앙값)간의 추적 후 종료되도록 계획되었다. 연구에서는 앞서 언급된 시험에 의해서 제기된 의문들의 많은 부분을 설명하는 몇몇 독특한 특징들이 나타났다[60].

[0041] a) 고 CV 위험이지만 이상혈당증의 훨씬 초기 단계인 참가자들이 연구된다;

[0042] b) 참가자들은 낮은 기준 HbA1c 수준과 함께 "전당뇨병" 또는 새롭게 진단된 당뇨병, 또는 상대적으로 짧은 5년의 평균 지속기간의 당뇨병을 가진다;

[0043] c) 시험은 낮은 HbA1c 수준 대 높은 HbA1c 수준의 효과를 시험하기 위해서가 아니라 인슐린 대체 요법(즉, 공복 혈장 포도당에 의해 측정되는 인슐린 매개 정상혈당) 대 일반 치료의 효과를 시험하기 위해 설계된다;

[0044] d) 또한, 인슐린 대체 요법은 그 자체가 CV 결과에 대해 유의한 위험 인자인 유리 지방산 수준을 저하시킨다.

[0045] e) 시험은 현재까지 어떠한 안전성 문제도 발생시키지 않은 경험 있는 IDMC에 의해 계속 모니터링된다.

[0046] 요약하면, 하기의 고려사항들은 모두 ORIGIN의 24 개월 연장을 뒷받침한다:

[0047] a) 최근의 연구는 당신진대사 중재에 대한 CV 혜택이 존재한다면, 안정적인 대조가 나타난 후 검출가능 해지는데 최대 5년이 소요될 것이라는 것을 시사한다.

[0048] b) 연장은 5년 초과의 안정적인 대조를 시험할 것이다.

[0049] c) 연장은 사건의 증가를 가능하게 할 것이고, 검증력을 증가시킬 것이다.

[0050] d) ORIGIN은 CV 결과에 대한 고위험에 처한 다수의 사람을 대표하는 초기 이상혈당증을 가지는 환자에서 인슐린 매개 중재에 대한 유일한 시험이다.

[0051] e) 연구 가설은 변하지 않은 채 남아있다.

[0052] f) 연구를 연장하기 위한 계획은 IDMC에게만 보여지는 임의의 중간 결과 데이터의 분석이 아니라 오직 위의 고려사항에 기반한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0053] 일차 목적

[0054] 인슐린 글라진 매개 정상혈당증이 IFG, IGT 또는 초기 제2 형 당뇨병을 가지는 혈관 질환에 대한 고 위험인 사람에서 CV 질병률 및/또는 사망률을 낮출 수 있는지를 결정하기 위함;

[0055] 오메가-3 다가불포화 지방산(n-3 PUFA)이 IFG, IGT 또는 초기 제2 형 당뇨병을 가지는 사람에서 심혈관 사망률을 낮출 수 있는지 여부를 결정하기 위함.

[0056] 이차 목적

[0057] 인슐린 글라진 연구의 제2 목적은 인슐린 글라진 매개 정상혈당증이 다음을 낮출 수 있는지를 결정하기 위한 것이다:

[0058] ●총 사망률(전원인(all causes));

[0059] ●당뇨성 미세혈관 결과(복합 결과: 신장 또는 눈 사건)의 위험;

[0060] ●IGT 또는 IFG의 제2 형 당뇨병으로의 진행률.

[0061] 오메가-3 PUFA 연구의 제2 목적은 n-3 PUFA가 다음을 낮추는지를 결정하는 것이다:

[0062] ●주요 혈관 사건(심혈관 사망; 심근 경색; 또는 뇌졸증(stroke)의 복합)

[0063] ●전원인 사망률

[0064] ●예측하지 못한 돌연사, 점진적 부정맥성 사망, 목격되지 않은 사망, 또는 소생된 심장 정지의 복합.

과제의 해결 수단

[0065] 다음은 심혈관 효능 결과를 고려하여 제공되는 정의이다.

[0066] 심혈관 사망은 다음 중 임의의 것으로서 정의된다:

[0067] 예측하지 못한 돌연사: 갑작스럽고 예상치 못하게 발생한 사망으로 정의되며, 사망이 목격되고 사망이 시간이 알려진다: 목격된 사망은 다음으로부터 기인한다:

[0068] ●식별된 부정맥(의사 또는 의료 보조자에 의한 ECG 또는 적어도 모니터 기록되거나 모니터 목격된 부정맥)

[0069] ●전조 심부전 또는 심근 경색의 부재 하에 심장 정지 또는 심혈관 허탈 또는 다른 방식의 사망

[0070] ●급성 심장 정지로부터 소생된 환자로서 차후에 사건의 후유증으로 사망한 환자 또는 소생 시도 중에 사망한 환자.

[0071] 돌연사가 아닌 부정맥성 사망: 사망이 갑작스럽고 예측하지 못했던 것이 아니며 심근 허혈의 증거와 연관되지 않을 때 보고된 부정맥으로 인한 사망으로 정의된다(예컨대, 재발한 부정빈맥 또는 서맥성 부정맥을 가지며 병원 입장 6시간 후에 사망한 환자).

[0072] 목격되지 않은 사망: 사망의 시간이 알려지지 않게 발생한 사망. 이 경우에는, 환자가 마지막으로 목격된 시간과 사망이 알려진 시간 사이의 간격이 기록될 것이다. 일부 환경에서는, 예상치 못한 것으로 간주될 수 있다.

[0073] 치명적 심근 경색(MI): 치명적 심근 경색은 하기 3개의 시나리오 중 임의의 하나로 판정될 수 있다:

[0074] ●보고된 심근 경색 후에 발생한 사망의 다른 원인의 결정적인 증거가 없는 사망. 심근 경색에 대해 치료받고 있고 MI에 관련된 마지막 사건으로 인해 갑작스럽게 사망한 환자는 심근 경색 관련 사망으로 분류될 것이다.

[0075] ●다른 사망 원인의 결정적인 증거가 없는 최근의 경색의 부검 증거

[0076] ●경색을 시사하는 기준을 가지지만 심근 경색의 엄격한 정의를 충족시키지 못하는 치명적 심근 경색은 급사로 판정될 수 있다. 시사 기준은 흉부 통증의 제시 및 다음 중 하나이다:

[0077] ●심근 손상을 나타내는 ECG 변화 또는

[0078] ●진화적인 변화가 없는 비정상적인 심장 마커(즉, 환자가 후속 도출 전에 사망하였음) 또는

[0079] ●새로운 벽 운동 장애(wall motion abnormality)의 기타 증거.

[0080] 심부전 사망: 심부전의 임상적, 방사선학적, 또는 사후 증거를 가지지만 허혈, 감염, 심박장애와 같은 다른 원인의 증거를 가지지 않는 심부전으로 인한 사망. 심장성 쇼크가 포함됨.

[0081] 침습적 심혈관 중재 후 사망: 심혈관 수술 30일 이내, 또는 심장 도관술, 부정맥 절제술, 심장동맥성형술, 죽종절제술, 스텐트 삽입술, 또는 다른 침습적 관상동맥 또는 말초 혈관 중재 후 7일 내에 발생한 사망을 포함한다.

[0082] 뇌졸증으로 인한 사망: 뇌졸증으로 인한 사망 및 뇌졸증의 징후/증상의 30일 이내에 발생한 사망.

[0083] 다른 심혈관 원인의 사망: 폐색전증 및 파열된 복부 대동맥류를 포함하는 다른 혈관 사건.

[0084] 귀속 심혈관 사망: 다른 기준을 충족할 수는 없지만 뒷받침하는 임상적인 증거를 가지는 심혈관 사망이 의심되는 사망(예컨대, MI에 전형적인 흉부 통증을 가지지만 MI 기준을 충족시키는 ECG 또는 효소 보고가 없는 환자).

[0085] 알려지지 않은 원인으로부터의 사망: 관련없는 질환이 존재하는 명확한 증거가 없는 경우 심혈관 사건으로서 자격을 얻는다.

[0086] 비 심혈관 사망은 비심혈관 원인이 존재한다는 명확한 증거를 가지는 임의의 사망으로 정의된다. 비심혈관 사망

의 범주는 다음을 포함한다:

[0087] 악성 종양

[0088] ●위장관 악성종양

[0089] ●폐 악성종양

[0090] ●유방 악성종양

[0091] ●전립선 악성종양

[0092] ●뇌 악성종양

[0093] ●피부 악성종양

[0094] ●다부위 악성종양

[0095] ●비뇨 생식기 악성종양

[0096] ●다른 악성종양(명시됨)

[0097] 악성종양에 기인하지 않은 다른 비심혈관 사망.

[0098] 비치명적 심근 경색은 다음 중 임의의 것으로 정의된다:

[0099] 비 절차적 MI:

[0100] 다음 중 하나

[0101] 허혈성 증상: 각각 10분 이상 지속되며, 조사자가 허혈에 이차적인 것으로 판단한, 휴식 시의 (통증, 호흡곤란, 압박) 또는 가속된 허혈성 증상으로 정의됨.

[0102] 또는

[0103] 경색과 일치하는 ECG 변화 중 하나:

[0104] ●사전 LVH 또는 이상 전도 부재 하에 2개의 연속적인 리드(lead)에서의 신규하고 유의미한 Q파(또는 V1 내지 V2에서의 R파)

[0105] ●2개 이상의 연속적인 리드에서의 T파 변화로 발전하는 ST-세그먼트

[0106] ●새로운 좌방실 다발 갈래 차단의 발달

[0107] ●혈전용해 또는 PCI를 요구하는 ST 세그먼트 상승

[0108] 및

[0109] 심장 마커:

[0110] 만일 트로포닌이 도출된다면:

[0111] ●트로포닌 결과가 괴사 범위 내에 있는 마커들의 임의의 조합.

[0112] ●트로포닌이 괴사 범위 내에 있지 않은 경우, 적어도 하나의 다른 마커가 2 x ULN 이상이어야 함.

[0113] ●트로포닌이 범위 내에 주어졌다면, MI에 대한 진단적 하한은 괴사를 가리키는 범위 내의 가장 낮은 수치로 간주될 것임.

[0114] 만일 트로포닌이 도출되지 않는다면:

[0115] ●CK 및 CKMB 모두가 도출된다면, 두 가지 수치는 ULN 이상이어야 함.

[0116] ●CK 및 CKMB가 모두가 도출되고, CK 수치가 ULN을 미만이라면, CKMB는 1.5 x ULN 이상이어야 함.

[0117] ●CKMB만 도출된다면, 1.5 x ULN 이상이어야 함.

[0118] ●CK만 도출된다면, 2 x ULN 이상의 일련의 변화를 나타내어야 함.

[0119] 다른 심장 마커: 이러한 마커들은 SGOT, LDH 또는 미오글로빈을 포함할 수 있고, 마커들이 심근 손상을 제외하

기 위해 도출된다면 사용될 수 있다. 이 경우, 마커들은 일련의 변화(≥ 2x ULN)를 나타내어야 하고, 심장 특이적 마커들이 사용가능하지 않을 때에만 사용되어야 한다.

[0120] 절차상 MI:

[0121] ●PCI 후 MI

[0122] 다음 중 하나

[0123] 신규한 병리학적 Q파(다른 명백하게 보고된 중격 외의 벽 운동 장애도 가질 수 있다)

[0124] 또는

[0125] 심장 마커(절차의 24시간 이내): 3 x ULN 이상이고, 만일 마지막 측정이 ULN 이상이었다면 마지막 측정의 50% 이상을 초과하는 마커

[0126] ●CABG 후 MI

[0127] 다음 중 하나

[0128] 신규한 병리학적 Q파(다른 명백하게 보고된 중격 외의 벽 운동 장애도 가질 수 있다)

[0129] 또는

[0130] CKMB(절차 후 24시간 이내): 5 x ULN 이상이고, 만일 마지막 측정이 ULN 이상이었다면 마지막 측정의 50% 이상을 초과하는 CKMB

[0131] 무증상 MI:

[0132] 임상적으로 인지되지 않는 심근 경색에 기인한 심근 괴사가 발생하는 예가 존재한다는 것이 알려져 있다. 조사자가 (임상적 상태 및 ECG의 검토에 기반하여) 무증상 MI가 발생하였다고 느낀다면, 그/그녀는 임상적으로 인지되지 않는 심근 경색의 진단을 뒷받침하는 정보를 제출해야 한다. 지지는 심실내 전도 장애, 좌심실 비대, 조기 흥분 증후군, 또는 전자 조율기(pacer)에 기인한 것이 아닌 새롭고 유의미한 Q파를 나타내는 적어도 짝지어진 ECG를 요구할 수 있다. 또한, 확인은 초음파 심장 단도에 의해서나 새로운 국소 벽 운동 장애의 다른 증거에 의해 이루어질 수 있다. 사건 판정 위원회(Event Adjudication Committee, EAC)가 임상적으로 보고된 사건을 맹검 방식으로 평가할 것이고 사건이 임상적으로 인지되지 않았지만, 발생한 유의미한 사건으로 동의할 수 있는 충분한 정보를 가지고 있는지를 확인할 것이다. 이러한 사건의 시점은 새로운 Q파가 나타난 가장 빠른 ECG이다.

[0133] 비치명적 뇌졸증

[0134] 뇌졸증은 24시간 보다 길게 지속되는 징후 또는 증상을 가지는 혈관 기원의 (초점이 아닐 수 있는 지주막하 출혈을 제외한) 급성 초점 신경 결손의 존재로 정의된다. 임상적 증상, 부검 및/또는 CT/MRI/다른 영상화 양상에 기반하여, 뇌졸증은 다음과 같이 분류된다:

[0135] 확정되거나 가능 허혈성 뇌졸증

[0136] 정상적이거나 임상적으로 예상되는 영역에 경색을 나타낸 3주 이내에 수행된 CT/MRI/다른 영상화 양상에서의 뇌졸증. 허혈성 뇌졸증의 하위군은 다음을 포함한다:

[0137] ●열공 경색 - 다음을 가지는 대뇌 경색:

[0138] - 의식 및 높은 정신적 기능이 유지됨

[0139] - 순수 운동 뇌졸중, 순수 감각 뇌졸중, 감각운동 뇌졸중 또는 실조성반부전마비와 같은 통상적인 열공 증후군 중 하나

[0140] - 기저핵, 속섬유막, 수질 또는 교뇌에서 정상적이거나 작은 경색을 나타낸 3주 이내에 수행된 CT/MRI/다른 영상화 양상

[0141] ●심장 색전성 경색 - 다음을 가지는 뇌경색:

[0142] - 열공 특성의 부재

[0143] - 목에서 대동맥 질환의 확고한 증거가 없음

[0144] - 존재하는 주요 심장색전성 공급원(예컨대, 심박 세동, 지난 6주간의 심근 경색, 심근증, 심장 내막염, 또는 인공 심장 판막)

[0145] ●대동맥 경색

[0146] - 열공 특성의 부재

[0147] -주요 심장색전성 공급원이 존재하지 않음

[0148] -목에서 대동맥 질환의 증거(예컨대, 50%를 초과하는 협착의 이중 스캔 증거 또는 잡음)

[0149] ●미분류 경색: 기원이 열공, 심장 색전성, 또는 대동맥이 아닌 뇌 경색(2개 이상의 잠재적인 원인을 가지는 뇌졸중을 포함함)

[0150] 확정 출혈성 뇌졸증(hemorrhagic stroke):

[0151] CT/MRI/다른 영상화 양식 또는 부검에 의해 확인된 대뇌 출혈을 가지는 확정적인 뇌졸증. 뇌 경색, 정신적 외상, 종양으로의 출혈, 또는 혈관 기형에 대한 이차 출혈은 포함하지 않는다.

[0152] 확정적인 유형 불확실한 뇌졸증:

[0153] 허혈성 뇌졸증 또는 출혈에 대한 위의 기준을 충족하지 않는 확정적인 뇌졸증.

[0154] 지주막하 출혈:

[0155] 급성 두통의 발병의 통상적인 임상적 증후군, 소증상 및 주로 지주막하강 내 출혈의 CT/MRI/다른 영상화 양상 또는 뇌척수액 증거를 가지거나 가지지 않음.

[0156] 재순환 절차는 다음 중 임의의 것을 포함한다:

[0157] PTCA(기구)

[0158] 스텐트를 가지는 PTCA

[0159] 기타 PCI

[0160] CABG

[0161] 스텐트로의 경동맥 혈관성형술

[0162] 경동맥내막 절제술

[0163] 스텐트를 사용하거나 사용하지 않는 말초 혈관성형술

[0164] 말초 혈관 수술(복부 대동맥 재생을 포함함)

[0165] 혈관 질환으로 인한 다리 절단(부분적 또는 발가락 절단을 포함함)

[0166] 소생된 심장 정지

[0167] 소생된 심장 정지는 전구 심부전 또는 심근 경색을 가지거나 가지지 않는 갑작스런 심장 정지로, 심장 정지 후 환자가 심장율동전환, 제세동, 또는 심폐소생술에 의해 소생되는 심장 정지로 정의된다. 이러한 정의는 유의한 심기능장애를 반영하지 않는 공지된 일시적인 의식의 소실, 예를 들면 발작(seizure) 또는 혈관 미주 신경 발현은 제외한다. 이러한 사건의 기준을 만족시키기 위해, 환자는 또한 소생 후 인공 생명 유지 장치의 도움 없이 충분한 정도의 의식을 가져야 한다.

[0168] 심혈관 원인으로 입원

[0169] 모든 입원은 데이터 센터에 의해 MedDRA 사전을 사용하여 암호화될 것이다. 심혈관 입원은 데이터 센터에 의해 MedDRA 사전(심혈관 신체계에 대한 지도를 만듬)에 있는 용어로 암호화되는 임의의 입원으로 정의될 것이다.

[0170] 심부전으로 입원

[0171] 심부전으로 입원은 울혈성 심부전으로의 입원 또는 정맥내 이뇨제의 투여, 이뇨제 용량 및/또는 근육수축제의 증가 및 흉부 X-선에 의한 확인을 위해 급성 진료 시설(응급실)로의 입원으로 정의된다.

[0172] 신규 협심증

[0173] 스트레스 시험(ECG, ECHO, 또는 핵)에 의해 보고된 허혈을 가지는 통상적인 협심증의 새로운 발생

[0174] 악화된 협심증

[0175] 빈도, 지속기간, 및/또는 중증도가 증가하고 입원 및/또는 증가된 항 협심증 약제를 요구하는 공지된 협심증

[0176] 불안정한 협심증

[0177] 불안정한 협심증은 허혈성 증상: 각각 10분 이상 지속되며, 조사자가 허혈에 이차적인 것으로 판단한, 휴식 시의 (통증, 호흡곤란, 압박) 또는 가속된 허혈성 증상으로 정의된다.

[0178] 및

[0179] 가장 최근의 ECG 또는 이전의 안정한 단계 동안과 비교하여 다음과 같은 허혈성 ECG 변화:

[0180] ●2개의 연속적인 사지 또는 전흉부 리드에서 0.5 mm 이상의 일시적인 ST 세그먼트 강하

[0181] ●2개의 연속적인 리드의 1 mm 이상의 일시적인 ST 상승(또는 V1 또는 V2에서 ST 강하)

[0182] ●2개 이상의 연속적인 리드에서 2 mm 이상의 일시적인 T파 변화.

[0183] 또는

[0184] 다음의 심장 마커로 정의된다:

[0185] ●ULN 이상이지만, MI 기준에는 충분하지 않은 심근 손상을 시사하는 심장 마커. 트로포닌이 사용된 경우, 괴사를 위한 "시사적인"(중간) 범위 이내여야 한다.

[0186] 혈관 절단

[0187] 혈관 장애에 의한 이차성 사지 또는 사지의 부분의 절단

[0188] 인지 기능

[0189] 일련의 인지 시험(예컨대, 간이 정신 상태 검사[MMSE])에 의해 정의됨.

[0190] 하기는 미세혈관 결과 변수를 고려하여 제공된 정의이다.

[0191] 복합 미세혈관 결과는 하기 중 임의의 것의 발달에 의해 충족될 것이다:

[0192] ●혈청 크레아티닌의 연구 기준으로부터의 배증(선별 수치)

[0193] ●첨부된 표의 정의를 사용한, 정상알부민뇨증로부터 미세알부민뇨증 또는 임상적 단백질뇨증, 또는 미세알부민뇨증으로부터 임상적 단백질뇨증으로의 변화로 정의되는 알부민뇨증의 진행.

[0194] 정상알부민뇨증, 미세알부민뇨증 및 임상적 단백질뇨증의 정의

[0195]

방법	정상 알부민뇨증	미세알부민뇨증	임상적 단백질뇨증
알부민:크레아티닌 비에 대한 스팟 소변	< 30 mg/g	= 30 mg/g <300 mg/g	= 300 mg/g
알부민 배출에 대한 정기적인 소변 수집	< 20 mg/분 또는 < 30 mg/ 24 시간	= 20 mg/분 < 200 mg/분 또는 = 30 mg/ 24 시간 < 300 mg/ 24 시간	= 200 mg/분 또는 = 300 mg/24 시간
총 단백질 배출에 대한 정기적인 소변 수집	없음	없음	= 500 mg/24 시간

[0196] ●신대체 요법(예컨대, 투석, 신장 이식)에 대한 요구 또는 신부전으로 인한 사망

[0197] ●황반 부종을 포함하는 당뇨성 망막증에 대한 망막 광응고술 또는 유리체 절제술의 사용

[0198] 당뇨병은 키의 감소를 초래하는 뼈 골절, 및 척추 골절의 발병의 증가와 연관된다.

[0199] 허리-엉덩이 비율(WHR)은 사람의 건강 및 심각한 건강 상태 발달의 위험의 측정치 또는 지표로서 사용되어

왔다.

[0200] ORIGIN 연구에 의해, 놀랍게도, 비록 사망률 또는 미세혈관 결과에 통계적으로 유의한 차이는 없더라도, 인슐린 글라진으로의 치료가 미세혈관 결과를 고려할 때 유익하다는 것이 밝혀졌다. 또한, 무작위화 시 당뇨병을 가지지 않는 인슐린 글라진으로 할당된 참가자는 프로토콜에 정의된 당뇨병을 표준 치료 참가자보다 유의하게 적게 발달시키는 경향이 있었다. 또한, 인슐린 글라진으로의 초기 중재 하에, 신규 협심증의 발달에 대한 매우 유의한 효과가 검출되었다.

[0201] ORIGIN 연구의 결과는 지속형(long-acting) 인슐린 글라진으로 수득되었다. 인슐린 디터미르(Levemir®)및 인슐린 디글루덱(Tresiba®)과 같은 다른 지속형 인슐린으로의 상대적인 연구는 비교할만한 결과를 야기한다.

[0202] 따라서, 본 발명의 일 구현예는 공복 혈당 장애(impaired fasting glucose, IFG) 및 내당능장애(impaired glucose tolerance, IGT)로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 제2 형 당뇨병의 진행의 위험을 낮추는 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 제2 형 당뇨병의 진행 위험을 낮추는 것이다.

[0203] 본 발명의 추가의 일 구현예는 공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT) 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 신규 협심증의 위험을 낮추는 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉(naive)이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 신규 협심증의 위험을 낮추는 것이다.

[0204] 본 발명의 추가의 일 구현예는 공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT) 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 미세혈관 사건의 위험을 낮추는 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 미세혈관 사건의 위험을 낮추는 것이다.

[0205] 본 발명의 추가의 일 구현예는 공복 혈당 장애(IFG), 및 내당능장애(IGT)로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 제2 형 당뇨병의 진행을 예방하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 제2 형 당뇨병의 진행의 위험을 낮추는 것이다.

[0206] 본 발명의 추가의 일 구현예는 공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT) 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 신규 협심증을 예방하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 신규 협심증의 위험을 낮추는 것이다.

[0207] 본 발명의 추가의 일 구현예는 공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT) 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 미세혈관 사건을 예방하기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 미세혈관 사건의 위험을 낮추는 것이다.

[0208] 본 발명의 추가의 일 구현예는 공복 혈당 장애(IFG), 및 내당능장애(IGT)로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 제2 형 당뇨병의 진행을 지연시키기는 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 제2 형 당뇨병으로의 진행을 지연시키는 것이다.

[0209] 본 발명의 추가의 일 구현예는 전술된 바와 같으며, 여기서, 미세혈관 사건은 임상적인 미세혈관 사건이고, 특히, 미세혈관 사건은 신경병증, 망막병증, 및 신장병증을 포함하는 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 신장병증이 신부전, 말기 신질환, 또는 신 사망(renal death)을 특징으로 한다.

[0210] 본 발명의 추가의 일 구현예는 공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT), 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로

부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 레이저 수술 또는 유리체 절제술에 의한 치료가 요구될 위험을 낮추기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 레이저 수술 또는 유리체 절제술에 의한 치료를 요구할 위험을 낮추는 것이다.

[0211] 본 발명의 추가의 일 구현예는 공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT), 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 기초 혈청 크레아티닌의 배증(doubling)을 낮추기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 기초 혈청 크레아티닌의 배증을 낮추는 것이다.

[0212] 본 발명의 추가의 일 구현예는 공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT), 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 인지 손상의 위험을 낮추기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자(특히, 환자는 간이 정신 상태 평가(MMSE)에서 24점 이하임)에서 인지 손상의 위험을 낮추는 것이다.

[0213] 본 발명의 추가의 일 구현예는 공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT), 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 혈중 트리글리세라이드 농도를 저하시키기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 혈중 트리글리세라이드 농도를 저하시키는 것이다.

[0214] 본 발명의 추가의 일 구현예는 공복 혈당 장애(IFG), 내당능장애(IGT), 및 제2 형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 진단된 환자에서 혈중 콜레스테롤 농도를 저하시키기 위한 방법으로서, 상기 환자에게 지속형 인슐린의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함하되, 제2 형 당뇨병으로 진단된 환자는 약물 미접촉이거나 경구 항당뇨 제제를 수여받고, 상기 지속형 인슐린의 상기 치료적 유효 투여량은 상기 환자에서 혈중 콜레스테롤 농도를 저하시키는 것이다.

[0215] 본 발명의 추가의 일 구현예는, 전술된 바와 같은, 미세혈관 사건의 위험을 낮추는 방법 또는 미세혈관 사건을 예방하기 위한 방법으로서, 이 때, 환자는 지속형 인슐린 투여 이전에 6.4 이상의 HbA1c를 가진다.

[0216] 본 발명의 추가의 일 구현예는, 전술된 바와 같은, 미세혈관 사건의 위험을 낮추는 방법 또는 미세혈관 사건을 예방하기 위한 방법으로서, 환자는 지속형 인슐린 투여 이전에 심방 세동의 기왕력을 가졌고, 특히, 미세혈관 결과는 임상적 미세혈관 결과 또는 실험실 기반 미세혈관 결과로, 바람직하게는 미세혈관 결과가 다음의 복합이다: 당뇨성 망막병증에 대한 레이저 수술 또는 유리체 절제술 또는 시각상실; 신 사망의 발달 또는 신장 대체 치료(투석 또는 이식)에 대한 필요성; 혈청 크레아티닌의 배증; 또는 미세알부민뇨증의 약한 중증도에서 더 큰 중증도로의 진행.

[0217] 본 발명의 추가의 일 구현예는, 전술된 바와 같은, 방법으로서, 이 때, 지속형 인슐린은 인슐린 글라진, 인슐린 디터미르, 및 인슐린 디글루덱을 포함하는 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 인슐린 글라진을 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0218] 본 발명의 추가의 일 구현예는:

[0219] - 포장 재료;

[0220] - 지속형 인슐린; 및

[0221] - 지속형 인슐린으로 치료 받는 환자는 위에서 기재된 방법에 의해 치료될 수 있다는 것을 나타내는 포장 재료 내에 포함되는 표지 또는 포장 인서트를 포함하는 제조 물품이다.

[0222] 본 발명의 추가의 일 구현예는:

[0223] - 포장 재료;

[0224] - 인슐린 글라진; 및

[0225] - 지속형 인슐린으로 치료 받는 환자는 위에서 기재된 방법에 의해 치료될 수 있다는 것을 나타내는 포장 재료 내에 포함되는 표지 또는 포장 인서트를 포함하는 제조 물품으로서, 이러한 치료에서, 심혈관 결과, 전원인 사망률 또는 암에 대한 위험은 표준 포도당 저하 요법과 비교할 때 바뀌지 않고, 특히, 임의의 기관 특이적 유형에 대해 암에 대한 위험은 표준 포도당 저하 요법과 비교할 때 바뀌지 않으며, 특히, 지속형 인슐린은 인슐린 글라진, 인슐린 디터미르, 및 인슐린 디글루덱을 포함하는 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 인슐린 글라진을 포함하는 군으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0226] 도 1: 선별부터 분석까지 연구 참가자들의 순서도.

도 2: 1차, 2차 및 기타 ORIGIN 결과의 위험 비의 숲 그림.

도 3: 심근 경색, 뇌졸증 또는 심혈관 사망의 공동일차 복합 결과를 경험한 참가자들의 비율(패널 a), 혈관재생 또는 심부전 입원(패널 b), 또는 사망률(패널 c)이 이들 결과에 더해진다.

도 4: 새롭게 진단된 당뇨병의 공산의 숲 그림. 1행은 프로토콜에서 정의된 신규 당뇨병의 공산을 나타낸 것이다; 2행은 2차 포도당 부하 검사(1차 검사 후 당뇨병을 가지지 않은 참가자에서만 수행함) 후 당뇨병의 공산을 나타낸 것이고 3행은 확인된 당뇨병 및 의심은 되지만 확인되지는 않은 당뇨병의 진단을 나타낸 것이다.

도 5: 치료 배정에 의한 공복 혈장 포도당 및 A1C 반응. 고리 및 점선은 표준 요법을 나타내고; 채워진 원 및 실선은 인슐린 글라진으로의 치료를 나타낸다. 시작 시 혈당 상태에 의한 하위군이 별개로 나타나있다: 당뇨병이 없는 이상혈당증은 a 및 c, 당뇨병은 b 및 d. 중앙값이 나타나 있다. 표준 요법 및 글라진에 대한 각 시점에서의 측정 수는 각 패널의 하단에 나타나있다. Std=표준; Gla=글라진; End=치료의 종료.

도 6: 시간에 따른 치료배정에 의한 7.0% 또는 6.5% 미만의 A1C를 가지는 참가자의 백분율. 고리 및 점선은 표준 요법을 나타내고; 채워진 원 및 실선은 인슐린 글라진으로의 치료를 나타낸다. 시작 시 혈당 상태에 의한 하위군이 별개로 나타나있다: 당뇨병이 없는 이상혈당증은 a 및 c, 당뇨병은 b 및 d.

도 7: 표 9에 나타낸 로지스틱 회귀 모델에서 이러한 결과에 독립적으로 연관($p<0.05$)된 하위군에 의한, 표준 요법 대 글라진으로 5년간 6.5% 미만의 평균 A1C를 유지하기 위한 교차비(OR)의 숲 그림. 치료 배정의 효과 및 각 하위군 간의 상호작용에 대한 P 값이 나타나있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0227] 본 발명은 하기의 실시예에 기술된다.

[0228] 실시예 1: 조사 계획

[0229] ORIGIN 연구는 대혈관 사건에 대한 고위험에 처한 IGT, IFG, 또는 초기 T2DM을 가지는 환자가 인슐린 글라진 및 오메가-3 PUFA로 안전하게 치료될 수 있는지와 인슐린 글라진 매개 정상혈당증 및/또는 오메가-3 PUFA가 CV 질병률 및/또는 사망률을 낮추거나 예방할 수 있는지를 평가하기 위한 국제적, 다기관, 무작위, (인슐린 글라진 대 표준 치료에 대해서) 개방 표지, (오메가-3 PUFA 대 위약에 대해서) 이중맹검, 2x2 요인 설계 연구이다. 환자는 95 mg/dL 이하의 공복 혈장 포도당(FPG)을 표적으로 하는 적정된 계획으로서 인슐린 글라진 치료 또는 이상혈당증에 대한 현재의 가이드라인에 따른 표준 치료 중 하나를 수여받도록 무작위화되었고, 적절한 생활방식 변화가 동반되었다. 환자는 또한 오메가-3 PUFA의 에틸 에스테르 또는 매칭되는 위약 중 하나를 수여받도록 독립적으로 무작위화되었다.

[0230] 연구는 2년간의 모집 기간으로 구성되었고, 원래는 평균 4년 간의 치료 및 추적도 또한 포함하도록 계획되었다. 연구가 24개월 연장된 후, 치료 및 추적의 평균 지속기간은 대략 6.5년까지, 그리고 연구의 총 지속기간은 대략 7.5년(2년의 모집 기간 및 마지막 환자 무작위화 후 적어도 5.5년의 추적)까지 증가한 것으로 추산되었다.

[0231] 그러나, 연구는 사건 대응형이었고, 연구의 실제 지속기간은 관찰된 사건들의 수에 기반하였다. 연구는 표준 치료군에 대한 인슐린 글라진 군을 시험하기에 충분한 통계적인 검증력에 필요한 사전지정된 1차 결과의 총 수(적어도 한가지의 1차 결과의 구성요소를 경험한 2200명의 환자)를 달성했을 때 종료되었다.

[0232] 이러한 사건 전체가 7.5년 후에도 달성되지 않는다면, IDMC는 Steering 위원회에 환자의 추적을 사전지정된 수에 도달할 때까지 연장하도록 권고할 수 있다.

[0233] CV 질환의 증거를 가지며 향후 CV 사건에 대한 고위험인 대략 만이천오백(12500)명의 이상혈당증 환자가 등록하였다. 연구 집단은 다음의 3개의 군을 포함하였다:

[0234] ●IFG 및/또는 IGT를 가지는 환자(즉, 전당뇨성 환자);

[0235] ●새로 진단되거나 사전 진단된 T2DM을 가지는 환자로서 적어도 이전 10주간 고혈당증에 대한 약리학적 요법을 취하지 않았던 환자;

[0236] ●확립된 2DM을 가지는 환자로서 하나의 경구 항당뇨 약물(OAD)을 안정적인 용량으로 적어도 이전 10주간 섭취하였던 환자. 2종 이상의 OAD를 함유하는 조합 생성물을 섭취하였던 환자는 자격이 주어지지 않았다.

[0237] 환자들은 그들의 이상혈당증에 대해 인슐린 글라진 치료 또는 표준 치료 중 하나를 받도록 무작위로 배정되었다. 인슐린 글라진 군으로 무작위화된 환자는 매일 1회(QD) Lantus®)인슐린 글라진 100 U/mL 용액)를 피하(SC) 주사로 95 mg/dL(5.3 mmol/L) 이하의 FPG를 표적으로 적정된 계획으로 수여받았다. 표준 치료로 무작위화된 비당뇨 환자에서는 당뇨병의 발달이 뒤따랐고, 식이 및 신체적 활동 수준을 바꾸는 것을 계속하도록 장려하였다. 표준 치료로 무작위화된 당뇨 환자(또는 연구 중에 당뇨병이 발달된 비당뇨 환자)의 혈중 포도당 관리는 현재(그 시점)의 가이드라인에 따라 수행하였다. 모든 환자들은 그들을 생활방식을 적절하게 바꾸도록 장려되었다.

[0238] 환자는 또한 Omacor®(오메가-3 PUFA의 에틸 에스테르) 또는 매칭되는 위약 중 하나를 수여받도록 독립적이고 무작위적으로 배정되었다. 인슐린 글라진 대 표준 치료 및 오메가-3 PUFA 대 매칭되는 위약으로의 무작위화는 일부 환자에 대해서는 별개의 방문에서 이루어질 수 있는데, 이는 일부 현장에서 오메가-3 PUFA 및 매칭하는 위약이 인슐린 글라진과 동시에 사용가능하지 않기 때문이다. 따라서, 일부 환자들은 오메가-3 PUFA 대 매칭하는 위약을 수여받도록 무작위화되기 전에, 표준 치료 대 인슐린 글라진으로 무작위화되고, 이들 두 가지 중에 그들의 배정된 치료를 수여받기 시작했다. Steering 위원회의 견해에 의하면, 이러한 오메가-3 무작위화에서의 지연은 환자의 안전 또는 안녕(well-being)에는 영향을 미치지 않았고, 다만 오메가-3 관련 연구의 의문에 대답하기 위한 연구의 검증력에만 미미하게 영향을 미쳤다.

[0239] 이러한 사건 대응형 연구에서, 환자는 대략 7년간 등록되었으며, 다음을 포함한다:

[0240] ●선별 : 최대 10주 초과(적격자 선발을 위한 경구 포도당 부하 시험(oral glucose tolerance test, OGTT)이 선별 방문 시 고지에 입각한 동의서에 서명하기 최대 4주까지 수득될 수 있다; 선별 시점에서 적어도 10 주간 또는 CV 사건으로 입원한 것으로 식별된다면 입원 전 10주간 OAD의 복용);

[0241] ●준비기간(run-in): (가정 포도당 모니터링[HGB] 및 인슐린 글라진 위약[생리학적 염수를 함유하는 인슐린 펜 카트리지]의 자가 주사의 성공적인 완료를 위한) 4 내지 10일;

[0242] ●치료 및 추적: 무작위화로부터 보통의 추적 종료[EUF]까지 평균 6.5년(5.5 내지 7.5년의 범위);

[0243] ●EUF 후 OGTT: (EUF까지 당뇨병을 가진 것으로 분류되지 않은 선택된 환자에서의 OGTT를 위해서) 3 내지 14주.

[0244] 일상적은 방문은 모든 환자에 대하여 무작위화 후 2, 4, 8 및 16주, 그런 다음 남은 연구 동안은 4개월마다였다.

[0245] 실시예 2: 연구 집단의 선택 - 포함 기준

[0246] 1. 하기에 정의된 바와 같은 IFG 및/또는 IGT 또는 초기 당뇨병을 가지는 개체.

[0247] A 126 mg/dL(7.0 mmol/L) 미만의 FPG를 가지는, 140 이상이고 200 mg/dL(즉, ≥7.8 및 <11.1 mmol/L)미만인 PPG 수치로 정의된 내당증 장애(IGT).

[0248] 또는

[0249] B 당뇨병 없이, 110 이상이고 126 mg/dL(≥6.1 및 <7 mmol/L) 미만인 FPG로 정의된 공복 혈당 장애(IFG)(PPG는 200 mg/dL[11.1 mmol/L] 미만이어야 한다).

[0250] 또는

[0251] C 126 mg/dL(7.0 mmol/L) 이상의 FPG 또는 200 mg/dL(11.1 mmol/L) 이상의 PPG로 정의되는 제2 형 초기 당뇨병 또는 당뇨병의 사전 진단, 및 다음 중 하나:

[0252] ●(선별 적어도 10주 전 외래, 실험실에서 정상의 상한치(ULN)의 150% 미만(즉, ULN이 6%인 경우, 9% 미만)의 선별된 당화 헤모글로빈을 가지나) 약리학적 치료 중이 아님

[0253] 또는

[0254] ●선별 시점에서 적어도 10주간 외래(또는 CV 사건에 대해 입원한 것으로 식별된다면 입원 10 주전)로 술포닐우레아(SU), 비구아니드, 티아졸리딘디온(TZD), 알파-글루코시다제 저해제(AGI) 및 메글리티나이드(MGT) 중 하나의 OAD를 안정적인 용량으로 복용, 이 약제를 최대 용량의 절반 이상으로 복용한다면, 실험실을 위한 ULN의 133% 미만(예컨대, ULN이 6%인 경우 8% 미만)의 당화 헤모글로빈, 그리고, 이 약제를 최대 용량의 반 미만으로 복용한다면, 실험실을 위한 ULN의 142% 미만(예컨대, ULN이 6% 인 경우, 8.5% 미만)의 당화 헤모글로빈이 선별된다. 2종 이상의 OAD를 함유하는 조합 생성물을 복용하는 개체는 자격이 주어지지 않는다.

[0255] 2. 50세 이상의 남성 또는 여성

[0256] 3. 참가자들은 하기 기준 중 하나 이상을 만족시키는 것을 근거로 한, 심혈관 질환에 대한 위험을 가진다[MT: 보고된 원래의 프로토콜 문서의 보정된 프로토콜에 대체가 있었는가?]

[0257] 다음 CV 위험 인자들 중 적어도 하나:

[0258] a) 사전 MI(무작위화 5일 이상 이전);

[0259] b) 사전 뇌졸증(무작위화 5일 이상 이전);

[0260] c) 사전 관상 동맥, 경동맥, 또는 말초 동맥 재순환술;

[0261] d) 보고된 허혈성 변화(다단계 운동 검사(Graded Exercise Test[GXT]) 중의 ECG 상 적어도 2 mm ST 세그먼트 강하를 가지거나; 허혈에 양성인 심장 영상화 연구를 가짐)를 가지는 협심증; 또는 보고된 허혈성 변화(적어도 1 mm의 ST 세그먼트 강하 또는 정상 범위를 초과하지만 급성 MI로 진단되는 범위 미만인 트로포닌 증가)를 가지는 불안정 협심증;

[0262] e) 미세알부민뇨증 또는 임상적 단백질뇨증(적어도 하나의 아침 첫 소변 시료에서 30 μg/mg 이상의 알부민;크레아티닌 비 또는 20 μg/분 이상 또는 24시간 당 30 mg 이상의 알부민 배출을 가지거나 24시간 당 500 mg 이상의 총 단백질이 배출을 가지는 정기적으로 수집된 소변);

[0263] f) 심전도 또는 초음파 심장 단도에 의한 좌심실 비대

[0264] g) 관상동맥, 경동맥, 또는 하지 말초 동맥의 혈관조영술 상의 유의미한 협착증(즉, 50% 이상의 협착증);

[0265] h) 0.9 미만의 발목 상완 지수(ankle-brachial index, ABI).

[0266] 4. 임의의 연구 절차에 앞서 서명되고 날짜가 기입된 고지에 입각한 동의서의 제공.

[0267] 5. 연구 일지 및 설문지를 완성하기 위한 능력 및 의향.

[0268] 6. 무작위화 전에 자가 포도당 모니터링 디바이스를 사용하고 인슐린을 자가 주입할 수 있는 것으로 나타난 능력.

[0269] 7. 가임기(즉, 배란기, 폐경 전, 및 수술적으로 불임이 아님)의 모든 여성들에 대해 임신 검사 음성 및 연구 지속기간 중에 임신하는 것을 방지하도록 신뢰할만한 방법의 임신 조절을 사용하는 것에 대한 이러한 여성들의 동의.

[0270] 8. 연구 지속기간 동안 사전의 오메가-3 PUFA 보충제의 중단 의향.

[0271] 실시예 3: 연구 집단의 선택- 제외 기준

[0272] 하기의 특성 중 임의의 것을 가지는 사람은 연구로부터 제외될 것이다:

[0273] 1. 제1 형 당뇨병

[0274] 2. 외래 인슐린 치료가 요구되거나 무작위화 전 또는 2주 이내에 외래 인슐린 요법 또는 신규 항당뇨 제제의 추가를 요구하는 경향이 있는 제어되지 않거나 증후성 고혈당증.

[0275] 3. 과거에 양성이었던 공지된 항 글루탐산 데카복실라제 항체(항-GAD ab).

[0276] 4. 실험실에 대한 ULN의 150% 이상의 당화 헤모글로빈의 선별(예컨대, ULN이 6%인 경우, 9% 이상).

[0277] 5. 인슐린을 주사하거나 BG의 자가 모니터링 수행에 대한 꺼려.

[0278] 6. 무작위화 적어도 4일 전부터 위약 인슐린을 주사하고 혈관 포도당 모니터링을 수행하기 위한 준비 요구 조건을 지키지 않음.

[0279] 7. 최근에 계획된 관상동맥 우회술(CABG) 또는 선별 전 4년 이내의 CABG 그러나, 협심증, MI 또는 뇌졸증을 가지는 환자는, 마지막 CABG가 4년 이내더라도 이전의 CABG가 무작위화에 적격일 것이다.

[0280] 8. 선별 시 2.0 mg/dL(176 μmol/L)을 초과하는 혈청 크레아티닌.

[0281] 9. 선별 시, 활성 간 질환, 또는 ULN의 2.5배 초과인 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST).

[0282] 10. 전신성 코르티코스테로이드로의 만성 또는 재발 치료, 또는 고지질혈증에 대한 니아신 치료.

[0283] 11. NYHA 기능적 분류 III 또는 IV의 심부전.

[0284] 12. 암과 같은 비-CV 사례에 대한 3년 미만의 예상 생존.

[0285] 13. 프로토콜 순응 또는 유해 사건(AE)의 보고를 제한할 수 있는 임의의 다른 인자.

[0286] 14. TZD를 중단할 수 없거나 꺼려함.

[0287] 15. 활성 약리학적 제제에 대한 임의의 다른 임상 시험의 동시 참가.

[0288] 16. 연구 및 환자의 데이터 및 치료 배정에 대한 정보를 전달하기 위해 그들의 일차 의료진에 대한 현장의 접촉의 꺼려.

[0289] 17. 조사 생성물에 대한 과민증의 기왕력.

[0290] 18. 본 연구에 대한 사전의 무작위화.

[0291] 19. 이전의 심장 이식 또는 심장 이식에 대한 대기.

[0292] 20. 인간 면역결핍 바이러스(HIV)로의 공지된 감염.

[0293] 실시예 4: 연구 치료

[0294] 조사 의약품

[0295] *인슐린 글라진*

[0296] 인슐린 글라진으로 무작위화된 환자는 제시된 알고리즘에 따라 펜 디바이스(Optipen®)를 사용한 QD SC로 95 mg/dL(5.3 mmol/L) 이하의 FPG 수준을 표적으로 하는 적정된 계획으로 인슐린 글라진 100 U/mL 용액(Lantus®)의 주사를 수여받았다. 치료는 사전지정된 수의 환자가 일차 결과 중 적어도 하나의 구성요소를 경험할 때까지 계속되었다(2200명의 제1 공동일차 결과);

[0297] *오메가-3 PUFA의 에틸 에스테르*

[0298] 오메가-3 PUFA로 무작위화된 환자들은 하나의 오메가-3 PUFA의 에틸 에스테르의 젤라틴 캡슐(이코사펜트 에틸 에스테르 465 mg 및 도코네센트 에틸 에스테르 375 mg; Omacor®)을 QD 경구(PO)로 받았다. 인슐린 글라진 요법과 함께, 치료는 사전지정된 수의 환자가 일차 결과 중 적어도 하나의 구성요소를 경험할 때까지 계속되었다.

[0299] *참조 요법*

[0300] *표준 치료*

[0301] 표준 치료는 인슐린 글라진에 대한 참조 요법이었다.

[0302] 표준 치료를 수여받도록 무작위화 된 당뇨 환자(및 무작위화 후 당뇨가 발달된 환자)는 현재(그 당시)의 가이드라인 및 치료하는 의사의 최적의 판단에 따라 치료받았다. 표준 치료는 비당뇨 환자에 대한 포도당 저하 약물을 포함하지 않았다. 인슐린은 환자가 하기의 상이한 부류의 경구 포도당 저하제 중 적어도 2가지로부터의 최대치

료 용량을 복용할 때까지는 표준 치료군에 사용되지 않았다:

[0303] SU 또는 MGT;

[0304] 메트포르민(MET) 또는 다른 비구아니드;

[0305] TZD.

[0306] 이러한 OAD 부류 중 적어도 2가지의 최대 용량 미만을 복용한 환자에 대해, 조사자는 인슐린을 시작하기에 앞서 경구제를 최대 용량까지 증가시키거나 제3 부류로부터의 경구제를 추가하는 것을 고려하였다. 조사자가 이 전에 인슐린을 첨가하는 것을 선택한다면, 그 또는 그녀에게는 인슐린의 사용을 정당화하는 보고서를 작성하는 것을 요구하였다. 인슐린이 언제 투여되었든, 조사자 또는 의사는 그/그녀의 재량으로 OAD의 일부 또는 모두를 낮추거나 중단할 수 있다.

[0307] *위약*

[0308] 위약은 오메가-3 PUFA에 대한 참조 요법이었다.

[0309] 오메가-3 PUFA 위약으로 무작위화된 환자는 하나의 매칭되는 젤라틴 캡슐(올리브 오일 QD PO를 함유함)을 수여받았다.

[0310] 투여량 일정

[0311] 인슐린 글라진 용량은 실험실 및 혈관 혈장 포도당 결과에 따라 조정되었다.

[0312] 치료 배정

[0313] 무작위화는 조사 현장에서 층상화되었다.

[0314] 참가자는 집중형 전화 무작위화 시스템을 사용하여 무작위화되었다. 각각의 무작위화된 참가자는 고유의 번호를 배정받았고, 이 번호는 연구 전체에 걸쳐 사용되었다.

[0315] 맹검화, 포장 및 라벨링

[0316] 조사 생성물(인슐린 글라진, 준비기간 주사를 위한 위약 염수)은 Sanofi에 의해 포장되었다. 보조 약제(메트포르민, SU)는 지역 약국을 통해 수득되었다.

[0317] 표준 이상혈당증 치료에 대한 인슐린 글라진의 비교는 개방 표지 방식으로 수행되었다.

[0318] 실시예 5: ORIGIN 연구의 수행의 요약

[0319] 방법

[0320] ORIGIN은 표준 치료 대 적정된 기저 인슐린 요법 및 오메가 3 패스티산(fasty acid) 보충제 대 위약의 CV 결과 발생에 대한 효과의 국제 무작위화 인자 시험이었다. 오메가 3 지방산 부문의 결과는 별개로 보고된다(REF). 이전의 CV 사건(심근 경색, 뇌졸증, 또는 재순환 절차); 보고된 허혈을 가지는 협심증; 알부민뇨증; 좌심실 비대; 관상동맥, 경동맥, 또는 하지 말초 관상동맥의 50% 이상의 협착의 혈관조영 증거; 또는 0.9 미만의 발목 상완 지수를 가지는 50세 이상의 참가자들을 만일 그들이 또한 0 또는 하나의 경구제에 대해 안정적인 제2 형 당뇨병; 또는 IFG, IGT 또는 새로 검출된 당뇨병(FPG ≥ 6.1 mmol/L[110 mg/dL] 또는 75 g 경구 포도당 부하 후 2시간 혈장 포도당≥ 7.8 mmol/L[140 mg/dL]에 기반함)의 기왕력을 가진다면 모집하였다. 이전의 당뇨병을 가지는 사람들의 HbA1c 수준은 표준 치료에 할당된 경우 추적 동안에 혈당 조절을 유지하기 위해 인슐린이 필요할 수 있는 경향을 최소화하기 위해 충분히 낮아야 한다. 주요한 제외 기준에는 인슐린을 주사하거나 혈관 포도당 검사를 시행할 능력이 없거나 꺼려함, 인슐린 또는 오메가 3 지방산에 대한 명확한 지시 또는 과민증, 글라진으로 할당되는 경우에 티아졸리딘디온을 중단하는 것을 꺼려함, 심부전, 또는 중재 CV 사건 없이 이전 4년 이내의 관상동맥 우회술이 포함되었다. 연구는 각각의 현장의 윤리 위원회의 승인을 받았고, 모든 참가자들은 서면으로 취득한 고지에 입각한 동의서를 제공받았다.

[0321] 중재 및 추적 일정

[0322] 참가자들은 10일간의 준비 기간 동안 매일 피하 염수 주사를 자가 투여하고 그들의 혈관 포도당 수준을 점검하도록 요청 받았다. 추종하는 참가자들은, 그런 다음, 생활방식 조언을 제공받고, 혈당 조절을 위한 인슐린 글라진(Lantus™) 또는 표준 접근법 중 하나로 무작위로 할당되었다. 티아졸리딘디온도 복용하고 있었던 인슐린 글라

진으로 할당된 참가자들은 그 약제를 무작위화 시점에서 중단하거나; 그렇지 않으면 그들의 혈당 계획에 인슐린 글라진을 추가하였다. 이러한 참가자들은 저녁에 인슐린 글라진을 주사하도록 지시받았고, 2, 4 또는 6 단위(그들의 초기 FPG에 따름)에서 시작하여, 5.3 mmol/l(95 mg/dl) 이하이고 4 mmol/l(72 mg/dl) 이상인 자가 측정 FPG 수준을 표적으로 하도록 용량을 주당 적어도 1회 증가시킨다. 표적 FPG 수준이 증후성 저혈당 없이 달성될 수 없다면, 조사자들은 기준(baseline)에서 사용된 글리부라이드를 비슷한 용량의 글리메피라이드로 대체하고/하거나; 모든 다른 포도당 저하 약물들을 낮추거나 중단하고/하거나; 메트포르민을 첨가할 수 있다. 참가자들에서 제어되지 않는 고혈당이 발달된다면, 조사자들은 속효성 인슐린을 추가할 수 있다. 다른 포도당 저하 약제가 첨가되거나 증가되지 않을 수 있다. FPG 수준은 지역의 실험실에서 매 방문시마다 측정하였고, 결과는 인슐린이 효과적으로 적정되었다는 것을 보증하기 위해 인슐린의 용량에 따라 정기적으로 보고되었다. 뒤에서 두번째 연구 방문 시점까지 당뇨병으로 진단되지 않은 사람은 적정된 인슐린 글라진을 매일 10 단위로 낮췄고, 처방되었던 임의의 메트포르민을 중단하였다. 포도당 수준이 비당뇨 범위 내에 남아있다면, 그들에게는 3 내지 4주 후 75 g 경구 포도당 부하 시험이 계획되었고; 이러한 시험에서 당뇨병으로 진단되지 않는다면, 시험을 10 내지 12주 후에 반복하였다.

[0323] 표준 치료로 할당된 참가자들은 무작위화 전에 그들이 취하던 포도당 저하 요법을 계속하였다. 기준에서 당뇨병을 가지거나 시험 중에 당뇨병이 발달된 모든 사람에게는 포도당 수준을 자가 모니터링하도록 지시하였다. 조사자들은 임상적인 상태 및 임상적인 실행 가이드라인에 기반하여 그들의 최적의 판단에 따라 표준 접근법을 사용하여 혈당을 관리하도록 권고받았고, 인슐린 글라진을 제외한 임의의 포도당 적하 약물을 첨가하거나 증가시키거나 낮추거나 중단할 수 있었다. 요구되는 경우, 메트포르민 및 술포닐우레아만이 본 연구에 의해 제공되었다. FPG 수준은 지역실험실에서 당뇨병이 없는 사람에 대해서는 매년, 그리고 당뇨병을 가진 사람에 대해서는 2년차 및 연구 종료 시 측정하였다. 마지막 연구 방문까지 당뇨병으로 진단되지 않은 사람에게는 3 내지 4주 후 75 g 경구 포도당 부하 시험이 계획되었고; 이러한 시험에서 당뇨병으로 진단되지 않는다면, 시험을 10 내지 14주 후에 반복하였다.

[0324] 결과 및 다른 데이터들은 무작위화 후 0.5, 1, 2, 및 4 개월 및 그 후부터는 4개월마다 계획된 연구 방문에서 수집되었다. 체중, 허리 및 엉덩이 둘레를 매년 측정하였다. HbA1c 수준은 지역 실험실에서 첫해에는 모든 방문마다, 그런 다음에는 당뇨병을 가지지 않은 사람에서는 매년, 그리고 당뇨병을 가지는 사람에서는 4개월마다 분석하였다. 아침 첫 소변을 모은 것을 중심기관으로 보냈고, 기준, 2년 및 연구 종료 시 크레아티닌 및 알부민을 분석하였다.

[0325] 결과

[0326] 2개의 공동일차 복합 CV 결과가 있었다. 첫번째는 CV 사망, 비치명적 MI 또는 비치명적 뇌졸증이었고, 두번째는 이러한 사건 중 임의의 것의 복합, 또는 재순환 절차 또는 심부전으로 입원이었다. 두번째 결과는 혈청 크레아니틴의 기준으로부터의 배증, 정상 알부민뇨증 또는 미세알부민뇨증으로부터 미세알부민뇨증 또는 명백한 신장병으로의 알부민뇨증 카테고리의 진행, 신대체 요법, 신사망, 망막증에 대한 망막 광응고, 또는 유리체 절제술을 포함하는 복합 심혈관 결과를 포함하였다. 또한 기준에서 당뇨병을 가지는 않는 참가자에서 첫번째 시험 후 경구 포도당 부하 검사의 시점에서 발달된 새로운 제2 형 당뇨병 및 전원인 사망률을 포함하였다. 다른 결과들은 암 발병, CV 입원 및 협심증을 포함하였다. 심혈관 및 암 결과들은 치료 할당에 대해 숨긴 판정자들에 의해 검토되었다. 사전 방문 후 저혈당의 발현은 각 방문시마다 기록되었다. 증후성 저혈당은 수반되는 기록된 혈관 포도당 수준이 3 mmol/L(54 mg/dL) 미만이면 확인된 것으로 분류되었다. 중증 저혈당은 보조에 더하여 포도당 또는 글루카곤으로의 신속한 회복이 요구되거나 보고된 혈관 포도당이 2.0(36 mg/dL) 이하인 저혈당으로 정의되었다. 신규 당뇨병은 시험 중 4개월의 기간 이내에서 2회의 연속적인 FPG 수준이 7 mM(126 mg/dL) 이상이라면 진단되었고; 당뇨병의 진단은 의사에 의해 이루어지고 약리학적 항당뇨 제제가 복용되었고, 7 mM(126 mg/dL) 이상의 FPG 또는 11.1 mM(200 mg/dL) 이상의 임의의 포도당 수치의 증거가 있었거나; 글라진 인슐린의 적정의 감소 동안 하나 이상의 혈관 포도당 수준이 11.1 mM(200mg/dl) 이상이었고, 실험실 측정된 FPG가 7 mmol/l(126 mg/dl) 이상이거나 실험실 측정된 무작위화 포도당 수준이 11.1 mM(200mg/dl) 이상이었거나; 임의의 FPG가 7 mM(126 mg/dl) 이상이거나 제1 경구 포도당 부하 시험 동안 2시간 혈장 포도당이 11.1 mM(200 mg/dl) 이상이었다.

[0327] 시험 수행

[0328] 대략 4년간의 평균 추적 기간을 원래 계획하였다. 5.3 mmol/l 이하의 FPG 중앙값을 얻기 위해 대략 8개월의 인슐린 글라진 자가 적정이 소요된다는 것이 명백해진 후, 추적 기간은 모집이 완료되기 전에 10 개월

연장되었다. 이어서, 치료 효과에 대한 어떠한 지식 없이, 포도당 대사 중재의 임의의 효과를 검출하기 위해서 추적의 더 긴 지속기간이 필요할 수 있다는 것을 시사하는 2008년에 발행된 임상 시험의 관점에서, Steering 위원회는 시험을 2년간 더 연장하였다.

[0329] 인슐린 글라진(Lantus®)은 Sanofi에 의해 제공되었고, 오메가-3 산 에틸 에스테르 90(Omacor®) 및 위약은 Pronova Biocare AS에 의해 제공되었다. 연구 데이터가 수집되었고, 인구 보건 연구소(Population Health Research Institute, PHRI(Hamilton, Ontario, Canada))에 기반한 ORIGIN 프로젝트 사무실에서 독립적으로 분석되었다.

[0330] 통계적 분석 및 검증력

[0331] 데이터는 프로토콜 및 사전정의된 통계적 분석 계획에 기술된 치료 의도(intention-to-treat) 접근법에 따라 SAS(Solarus의 version 9.1)을 사용하여 분석하였다. 추적을 놓치거나 공식적으로 철회하거나 프로토콜 연장 중 어느 하나에 동의하지 않은 참가자들은 그들의 마지막 접촉 시점에서 삭제되었다. 기준 특성은 평균 및 표준 편차, 중앙값 및 사분위수 범위 또는 계수 및 비율을 적절하게 사용하여 요약하였다. 시간 대 사건 곡선은 생산물 제한 추정을 사용하여 구성하였고, 층상화된 로그(log) 순위 시험을 사용하여 비교하였다. 각각의 결과에 대한 유해 비는, 프로토콜에 기술된 바와 같이, 요인 할당, 기준 당뇨병 상태 및 무작위화 전 사전 CV 사건의 기왕력에 대하여 조정된 Cox 회귀 모델을 사용하여 계산하였다. 비례 위험 가정은 시간과 치료군의 상호작용을 시험함으로써 산정하였다. 무작위화 사이에서 각각의 할당된 군에서의 새로운 당뇨병의 발병 및 제1 연구 후 경구 포도당 부하 시험을 요인 할당 및 사전 CV 사건에 의해 층상화된 코크란-멘틀-핸첼(Cochran-Mantel-Haenzel) 시험을 사용하여 비교하였고, 교차비(odds ratio)를 계산하였다; 효과의 지속성은 2차 연구 후 경구 포도당 부하 시험 후 분석을 반복함으로써 산정하였다.

[0332] 2개의 공동 일차 결과에 대한 5%의 전체적인 제1 종 오류가 분할화되어 제1 공동 일차 결과는 P=0.044로 시험되었고, 제2 공동 일차 결과는 P=0.01로 시험되었다; 이러한 오차율의 비 가성성은 이러한 공동일차 결과들 사이의 상호관련성을 반영한다. 모든 다른 분석에 대한 유의차의 명목상 수준은 P = 0.05였다. 사전정의된 하위군은 성별, 연령(65세 미만이거나 65세 이상), 지리학적 영역, 인종, 기준 당뇨병 상태; 체질량지수(30 kg/m^2 이하 또는 30 kg/m^2 초과), 사전 CV 사건, 및 요인 할당이었다.

[0333] 2.8%의 제1 공동일차 결과의 연간 발병, 6.5년간의 평균 추적, 0.044의 제1 종 오류율, 글라진 군에서 20%의 인슐린 비순응 및 대조군에서 5%의 인슐린의 사용, 및 중재의 효과가 나타나기 전 12개월의 지연에 기반하여, 12,500 참가자들이 2200개의 제1 공동일차 결과 및 3900 개의 제2 공동이차 결과를 산출하고, 각각 18% 및 16%의 상대적인 위험 감소를 검출하는 90%의 검증력을 제공할 수 있는 것으로 추정되었다.

[0334] 실시예 6: 결과

[0335] 12,537 명의 참가자(평균 연령 63.5세, 35% 여성)가 40개국의 573개의 임상 현장에서 등록하였다. 참가자들은 인슐린 글라진 또는 표준 치료 중 하나로 2003년 9월 및 2005년 12월 사이에 무작위화되었고, 중앙값(IQR) 6.2(5.8, 6.6)년의 기간의 이어졌다. 연구 종료 시, 일차 결과 상태가 12443(99.3%) 참가자들에 대해 공지되었다(도 1). 대략 82%의 참가자는 평균(SD) 5.4(6.0)년의 지속기간의 당뇨병의 기왕력을 가졌고, 6%는 새로 검출된 당뇨병을 가지고, 12%는 IFG 및/또는 IGT를 가졌다. 기준에서의 중앙값(IQR) FPG는 6.9(6.1, 8.2) mmol/l이었다. 5052(40%)명의 참가자는 당뇨병 약물을 복용하지 않았었고, 3435(27%)명은 메트포르민 중이었고, 3711(30%) 명은 술포닐우레아 중이었다. 2개의 치료군의 이들 및 다른 주요 기준 특성은 표 1에 나타나있다. 주목할 것은, 위치한 3개의 현장으로부터 추가의 75명의 개체로부터의 데이터는 현장 감사에 따른 그들 각각의 국가 규제 조직의 요청에 의해 (시험이 종료되거나 밝혀지기 이전에) 제외되었다는 것이다.

[0336] 참가자의 50%는 1년 내에 5.2 mmol/l 이하의 FPG 수준(시험 전체에 걸쳐서 유지됨)을 달성한 그들의 치료 계획에 인슐린 글라진의 추가를 할당받았다(표 2). 이러한 정도의 혈당 조절을 유지하기 위해 복용된 인슐린 용량의 중앙값은 1년 차에서는 0.28 U/kg에서 시작하여, 6년 차에는 0.40 U/kg이 되었다. 끝에서 두 번째 방문(즉, 당뇨병으로 진단되지 않는 사람에서 인슐린 글라진이 점점 줄어들고 중단되기 전)의 시점에서, 인슐린 글라진은 17%의 인슐린 글라진 군 참가자에서 영구적으로 중단되었다(표 5). 이 시점까지, 35%가 경구 제제를 사용하지 않았고, 47%는 메트포르민을 복용하였고, 14%는 2종 이상의 경구 제제를 복용하였다(표 3).

[0337] 소수의 표준 치료군 참가자들이 시험 동안 인슐린을 사용하였다(표 2). 따라서, 2년에서는 208(3.5%)명의 표준 치료 참가자만이 임의의 인슐린을 사용하는 중이었고, 5년 방문에서는 494(9.0%)명만이 임의의 인슐린을 사용하

는 중이었다. 연구 종료 시, 19%가 경구 제제를 사용하지 않았고, 60%는 메트포르민을 복용하였고, 42%는 2종 이상의 경구 제제를 복용하였다(표 3). 인슐린 사용에서의 큰 대조에 추가하여, 2개의 상이한 치료적 접근법은 FPG에서는 2년 시점에서 1.6 mmol/l(29 mg/dl)의 차이 및 시험 동안 A1C 수준에서 대략 0.3%의 차이를 달성하였다(표 2).

[0338] 중증 저혈당의 제1 발현의 발병은 인슐린 글라진 군에서 연간 100명 당 1.00명이었고, 표준 치료군에서는 연간 100명당 0.31명이었다(P<0.001). 3 mmol/l(54 mg/dl) 이하로 자가 측정된 포도당 수준에 의해 확인된 중증이 아닌 증후성 저혈당의 제1 발현의 발병은 인슐린 글라진 및 표준 치료군에서, 각각, 연간 100명당 9.81 및 2.68이었고(P<0.001), 임의의(즉, 확인되거나 확인되지 않은) 저혈당의 제1 발현의 발병은 2개의 군에서 각각 연간 100명당 16.73 및 5.16명이었다. 총 2691(43%)명의 인슐린 글라진 참가자 및 4694(75%) 명의 표준 치료 참가자들은 전체 시험 동안 어떠한 증후성 저혈당의 발현도 경험하지 않았다(표 4). 인슐린 글라진군 참가자는 평균 1.6 kg이 증가한 반면 표준 치료 참가자는 평균 0.7 kg이 감소되었다.

[0339] 임의의 결과에 대한 인슐린 글라진과 오메가 3 지방산 시험의 효과 사이에서 상호작용에 대한 통계적인 증거는 없었다(모든 결과에 대한 P > 0.15). 공동일차 결과 모두에 대한 발병은 치료군 사이에서 차이가 없었다(도 2 및 3). 구체적으로, 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸증 또는 CV 사망(즉, 제1 공동일차 결과)의 복합 결과의 발병은 인슐린 글라진 및 표준 치료군에 대해 각각 연간 100명 당 2.94, 및 연간 100명 당 2.85명이었다(조정된 HR 0.99: 95%CI 0.88, 1.12; P=0.9). 제2 공동일차 결과에 대해서, 발병은 각 군에 대해서 각각 연간 100명 당 5.53 및 연간 100명 당 5.28명이었다(조정된 HR 1.00: 95%CI 0.91, 1.10; P=0.99). 2 공동일차 결과에 대한 중재의 효과는 주요 하위군에 걸쳐서 유사하였다(보충 도 1). 주목할 것은 더 큰 제2 공동일차 결과(상호작용 P=0.09)에 대해서는 증명되지 않은 제1 공동일차 결과(상호작용 P=0.005)에 대한 지리적 영역 또는 결과 중 하나의 인종에 의한 변이의 통계적 증거이다.

[0340] 비록 미세혈관 결과를 고려할 때 인슐린 글라진으로의 치료가 혜택을 가지는 경향이 있더라도, 사망률 또는 미세혈관 결과에서 통계적으로 유의한 차이는 또한 없었다. 놀랍게도, 무작위화 시 당뇨병을 가지지 않고 인슐린 글라진으로 할당되었던 참가자는 표준 치료 참가자보다 프로토콜에 정의된 당뇨병을 발달시키는 경향이 27% 낮았다(도 4)(즉, 25% 대 31%: OR 0.73, 95%CI 0.58, 0.92; P=0.007). 1차 경구 포도당 부하 시험에 기반하여 당뇨병이 없었던 환자는, 인슐린이 중단된 후 100(94 내지 112)일의 중앙값으로 시험을 반복하였고, 당뇨병의 추가적인 사례가 양 군에서 검출되어서 총 비율은 각각 30 및 35%였다(OR 0.80, 95%CI 0.64, 1.00; P=0.052). 인슐린 글라진으로의 초기 중재 하에, 새로운 협심증의 발달에 대한 매우 유의한 효과가 검출되었다. 글라진 군에서, 100명의 참가자들에서 신규 협심증(1.6%)이 발달된 반면 표준 치료군에서는 137(2.2%)명에서 신규 협심증이 발달되었다. 유의차(p = 0.02)는 상이한 계획에의 노출 6 내지 7년 후에 관찰되었다.

[0341] 마지막으로, 시험 중에 발달된 것으로 의심되는 (그러나 사전정의된 기준의 전체를 만족시키지는 않은) 당뇨병의 사례도 또한 포함될 때, 신규 당뇨병의 발병은 30%만큼 낮아졌다(즉, 35% 대 43%: OR 0.70, 95% CI 0.56, 0.86; P=0.001). 임의의 암 또는 암 사망의 발병에서는 차이가 없었다(도 2).

[0342] 실시예 7: 미세혈관 결과

[0343] 임상적 미세혈관 사건에서 유의한 감소가 있었다. 이것은 레이저 수술, 신부전, 시각상실, 말기 신질환 또는 신사망과 같은 임상적 사건을 포함한다. 이러한 마지막 사건을 뒷받침하는, 당뇨성 망막증에 대한 레이저 수술 또는 유리체 절제술의 유의한 감소가 있었다. 또한, 기준 혈청 크레아티닌의 배증을 낮추는 강한 경향이 나타났다. 결과는 하기 표 6에 요약되어 있다.

[0344] 더욱이, 수득된 데이터는 더 높은 기준 A1c, 및 심박세동을 가지는 환자의 하위군에서 미세혈관 질환의 진행에 대한 효과를 지지한다.

[0345] 6.4% 미만의 기준 A1c를 가지는 환자는 1.08(유의하지 않음)의 위험 감소(RR)를 가지고(글라진: 피하), 6.4% 이상의 A1c를 가지는 환자는 RR=0.88(0.79 내지 0.98)이었고, 따라서 신뢰구간이 1을 제외하기 때문에 통계적으로 유의하다.

[0346] 기준에서 심방세동의 기왕력을 가지는 환자는 0.74(0.55 내지 0.98)의 RR을 가졌고, 임상적 미세혈관 결과에 대한 RR(실험실 기반이 아님)은 0.42(0.19 내지 0.91)였다.

[0347] 미세혈관 결과는 다음의 복합이었다: 당뇨성 망막증에 대한 레이저 수술 또는 유리체 절제술 또는 시각상실; 신사망의 발달 또는 신대체요법(투석 또는 이식)에 대한 필요성; 혈청 크레아니틴의 배증; 덜 심각한 미세알부민뇨증으로부터 더 중증으로의 진행. 2가지 후자의 구성요소는 실험실 기반이고- 나머지는 "임상적" 미세혈관 결

과이다.

[0348] 실시예 8: 인지 결과

[0349] 전체적으로, 글라진 치료에서 더 적은 수의 악화된 환자와 연관되는 강한 경향이 있었다(p=0.075). 표 7에 요약된 바와 같은 데이터는, 다양한 시점에서 24 이하의 점수(경미한 손상)를 받은 다수의 환자에 대한 간이 정신 상태 검사(Mini-Mental Status Exam, MMSE)[61] 데이터를 반영한다. 이러한 환자들이 평가되었는데, 이는 이들이 연구 중에 추가 악화의 더 큰 위험을 가지는 환자들을 대표하기 때문이고, 통계적 비교를 작성하기 위한 적절한 검증력을 부여하기에 여전히 충분한 환자를 가지기 때문이다. 약 4년 차에서 기준으로부터의 경미한 손상의 사례의 유의한 감소가 있었다.

[0350] 실시예 9: 글라진은 혈중 트리글리세라이드 농도의 유의한 저하를 야기한다

[0351] ORIGIN 연구에 의해, 혈중 트리글리세라이드 농도가 글라진 대 표준 치료로 치료된 환자에서 통계적으로 유의한 방식으로 감소한다는 것이 나타났다(-0.21(0.03)[글라진] 대 -0.15(0.03)[표준 치료](P < 0.001)).

[0352] 실시예 10: 글라진은 혈중 콜레스테롤 농도의 유의한 저하를 야기한다

[0353] ORIGIN 연구에 의해, 혈중 트리글리세라이드 농도가 글라진 대 표준 치료로 치료된 환자에서 통계적으로 유의한 방식으로 감소한다는 것이 나타났다.

[0354] 기준으로부터 연구 종료까지의 총 콜레스테롤(mmol/L) 변화:

[0355]

글라진	표준 치료	p

[0356]

-0.41	- 0.37	0.044

[0357] 실시예 11: ORIGIN 시험에서 적정된 기저 인슐린 또는 표준 경구 요법으로의 6.5 미만 또는 7.0% 미만의 A1C의 도달 및 유지- 상세한 결과

[0358] 목적- 0 또는 하나의 경구 포도당 저하 제제로 치료되는 이상혈당증을 가진 사람에서 기저 인슐린 글라진 대 표준 혈당 치료를 사용한 요법의 최대 5년까지의 혈당 조절의 유지의 기준 예측인자 및 성공을 평가하기 위함.

[0359] 연구 설계 및 방법- ORIGIN 시험에서의 12,537명의 참가자로부터의 데이터를 치료 의도 분석법을 사용하여 기준 혈당 상태(제2 형 당뇨병의 유무) 및 치료 접근법(적정된 인슐린 글라진 또는 표준 요법)에 의해 평가하였다. 무작위화 치료 중 FPG 및 A1C에 대한 중앙값 및 6.5% 미만 또는 7.0% 미만 A1C의 달성 및 유지 백분율을 계산하였다. 이러한 수준의 조절의 도달의 성공에 독립적으로 연관된 요인들을 선형 회귀 모델로 분석하였다.

[0360] 결과- 양 치료 전략은 FPG 및 A1C 중앙값을 기준 수치(각각 6.9 mmol/l(125 mg/dl) 및 6.4%) 이하로 유지하였다. 당뇨병 및 낮은 기준 A1C의 부재는, 서로 독립적으로, 6.5% 미만의 5년 평균 A1C를 유지하는 더 큰 경향과 연관되었다. 기저 인슐린 글라진으로의 할당은 또한 다른 독립적인 예측인자의 조정 후 6.5% 미만의 A1C 유지의 강한 예측인자였다(OR 2.98, 95% CI 2.67, 3.31; p<0.001). 이러한 효과는 모든 분석된 하위군 내에서 및 전체적으로 나타났다.

[0361] 결론- 이상혈당의 발달사의 초기에서 중재는 적어도 5년 간 조절의 악화를 예방할 수 있다. 특히, A1C가 기준보다 낮고 기저 인슐린이 사용될 때, 6.5% 미만의 A1C가 유지되는 경향이 있다.

[0362] 제2 형 당뇨병의 고혈당 및 미세 및 대혈관 합병증 사이에 강한 관계가 있고(1내지 4), 치료 연구는 개선된 혈당 조절이 이러한 합병증 중 일부를 제한할 수 있다는 것을 입증한다(5 내지 8). 그러나, 당뇨병은 진행성 장애이고, 치료는 종종 시간에 따른 고혈당의 점진적인 증가를 예방하지 못한다(9 내지 11). 상승된 포도당 수준을 가지지만 당뇨병에 대한 기준을 만족시키지는 않는 개체 및 제한된 사전 요법을 받은 당뇨병을 가지는 환자를 포함하는 이상혈당증의 발달사의 초기에서 거의 정상적인 혈당 조절을 유지하도록 설계된 2개의 치료 방법의 의학적 결과와 초기 글라진 중재(ORIGIN) 시험으로의 결과 감소를 비교하였다(12). 12,537명의 참가자는 기저 인슐린 글라진(5.3 mmol/l(95 mg/dl) 이하의 공복 혈장 포도당을 유지하도록 조직적으로 적정됨) 또는 표준 치료 중 하나를 사용한 치료로 무작위화되었다. ORIGIN의 심혈관 및 다른 의학적 결과는 이전에 보고되어 있다(13, 14). 여기에서, 우리는 각각의 계획의 HbA1c(A1C)를 가이드라인에 권고된 표적 수준 미만으로 최대 5년의 추적 동안 유지하는 능력 및 이러한 목적을 달성하는 데에 연관된 참가자들의 기준 특성을 보고한다.

[0363] 연구 설계 및 방법

[0364] 참가자

[0365] ORIGIN 시험의 이론적 해석 및 설계는 이전에 보고되었다(9). 간략하게, ORIGIN 시험은 2쌍의 중재를 시험하는 2X2 요인 설계를 가지는 다국적 무작위 시험이다. 적정된 기저 인슐린 글라진은 표준 단계적 경구 요법과, 그리고 오메가-3 지방산 보충제는 위약과 비교하였다. 참가자는 사전의 심혈관 사건 또는 고 심혈관 위험의 다른 증거를 보고된 이상혈당증(공복 혈당 장애, 내당증 장애(또는 이 둘을 함께 가짐), 또는 새로 검출되거나 사전 진단된 제2 형 당뇨병)과 함께 가지는 것이 요구된다. 당뇨병을 가지는 참가자는 생활방식 단독으로 또는 하나 이하의 포도당 저하제와 함께 치료받을 수 있다. 본 발명의 분석은 단지 공변인으로서 포함된 오메가-3 지방산으로의 혈당 중재를 고려한다. 40개국의 12,537명의 개체의 집단으로부터의 데이터를 산정하였다.

[0366] 중재

[0367] 표준 요법으로 배정된 참가자는 그들의 이전의 경구 요법을 계속하였고 조사자의 판단 및 혈당 조절 및 치료적 접근을 위한 지역 가이드라인에 따라 관리되었다. 조사자는 표준 참가자들이 2종 이상의 경구 제제의 완전한 용량을 사용하고 있지 않는 한 표준 참가자들에게 인슐린을 처방하지 않도록 권고를 받았다. 만일 인슐린이 첨가된다면, 글라진은 사용되지 않았다. 무작위화 이전에 티아졸리딘디온을 복용했던 기저 인슐린 글라진으로 배정된 참가자는 이러한 약제를 중단하였지만 다른 포도당 저하제는 계속 복용하였다. 인슐린 글라진(Lantus® Sanofi)은 공복 포도당 수준에 기반하여 매일 2 내지 6 단위에서부터 시작하여 그들의 계획에 첨가되었다. 참가자는 저녁에 인슐린을 주사하고, 현장 조사자에 의해 뒷받침되는 간단한 알고리즘을 사용하여 투여량을 자가 적정하도록 권고받았다. 5.3 mmol/l(95 mg/dl) 이하의 공복 포도당을 달성하고 유지하는 것을 목표로, 자가 측정된, 혈장 참고 공복 혈관 혈중 포도당 시험이 적정을 안내하기 위해 주당 적어도 2회 수행되었다. 다른 경구제는 인슐린 글라진으로의 치료 중에 적절한 판단에 따라 계속되거나, 낮춰지거나 또는 중단될 수 있다. (이전에 사용되지 않았다면) 첨가될 수 있는 유일한 경구 제제는 메트포르민이며, 저혈당의 위험을 제한하기 위해 필요한 것으로 판단된다면 현장 조사자가 개별 참가자에게 500 내지1000 mg/일의 용량으로 개시한다. 생활방식 관리의 중요성은 양 치료군에서 계속 강화되었다.

[0368] 측정

[0369] 자가 측정 포도당 테스트에 추가하여, 지역 실험실에서 공복 혈장 포도당(FPG) 및 A1C의 측정을 위해 정맥 혈액이 치료 중에 간격을 두고 수집되었다. A1C의 경우, 측정은 모든 참가자에 대해 기준, 그 이후에는 연간, 그리고 치료의 종료 시 수행되었다. FPG의 측정은 글라진 치료군의 모든 참가자에 대해 연간 및 치료의 종료 시 수행되었고, 표준 요법을 사용한 참가자에 대해서는 기준, 2년 후 및 치료의 종료 시 수행되었다.

[0370] 통계적 분석

[0371] 요약의 통계는 전체 군집의 기준 특성 및 혈당 치료 할당에 위한 하위군 및 등록 시 혈당 상태(당뇨병 없는 이상혈당증, 또는 당뇨병)에 의한 하위군에 대해 산출되었다. 사분위수 범위 내 FPG 및 A1C 중앙값을 모든 시점에서 각각의 하위군에 대해 산출하였다. 각 하위군 내 6.5% 미만 및 7.0% 미만(혈당 조절에 대한 표적으로 흔히 식별되는 두 개의 수준[15, 16])의 A1C를 가지는 참가자의 백분율을 각 시점에서 계산하였다. 기준 특성, 혈당 상태, 및 치료 할당과 혈당 결과 사이의 연관성을 결정하기 위해, 최대 5년의 치료에서 모든 무작위화된 참가자에 대한 발견을 통계적 모델을 사용하여 분석하였다. 치료 5년 후의 데이터는 포함되지 않았는데, 이는 많은 참가자들이 무작위화의 시기선택으로 인해 그 간격을 넘어서는 추적되지 않았기 때문이다. 6.5% 미만 또는 7.0% 미만의 A1C의 달성은 1년에서 이러한 수준 이하의 수치를 가지는 것으로 정의되었고; 치료 중 A1C의 유지는 1년에서부터 최대 5년의 남은 가능한 측정에서 모든 수치들의 평균을 이러한 수준으로 가지는 것으로 정의되었다. 기준 특성 및 혈당 조절 수준 사이의 관계의 모든 분석은 선형 회귀 모델을 사용하여 수행하였다. 단변량 분석에서 단변량 $p<0.1$을 가지는 특성은 다변량 모델에 들어갔다. 기저 인슐린 글라진 대 표준 치료로의 할당의 독립적인 효과는 최종 다변량 모델(이러한 다변량 모델에서 $p<0.05$로 통계적으로 유의미한 모든 변수를 포함함)을 추가함으로써 산정하였다. 인슐린 글라진으로의 할당의 조정되지 않은 효과는 로지스틱 회귀를 사용하여 추정하였고, 할당과 이러한 하위군들 사이의 상호작용에 대한 통계적 시험은 숲 그림으로 계산되고 제시되었다.

[0372] 결과

[0373] 기준 특성

[0374] 치료 배정 및 혈당 상태에 따라 나눠진 ORIGIN 집단의 등록 시 특성을 표 8에 나타냈다. 무작위화된 12,537 명 중 6,264명은 인슐린 글라진으로의 치료로 배정되었고 6,273은 표준 치료로 배정되었다. 2개의 무작위화된 치료

군은 기준 특성이 유사했다. 참가자의 88 퍼센트가 사전 진단의 당뇨병(평균 5.4년의 지속 기간) 또는 새로 검출된 당뇨병 중 하나를 가졌다. 당뇨병을 가지지 않는 12%는 당뇨병을 가지는 참가자와 FPG 및 A1C 수준이 명백하게 달랐고, 또한, 다시 말해 더 잦은 사전 CV 사건, 알코올의 사용, 우울증, 및 스타틴 및 베타 차단제의 사용을 포함한다. 전체 집단에 대해, 평균 연령은 63.5세였고, FPG 중앙값은 6.9 mmol/l, A1C 중앙값은 6.4%였다.

[0375] 무작위화 치료 중 혈당 반응

[0376] *FPG 중앙값*

[0377] 무작위화 치료에 대한 추적의 중앙값은 6.2년이었다. 치료 중 FPG 및 A1C의 반응에 대한 치료 할당의 효과는 도 5에 나타나있다. 당뇨병을 가지지 않는 환자에 대해, 무작위화 치료 이전의 FPG중앙값(사분위수 범위)은 6.1(5.5-6.4) mmol/l이었다(도 5a). 표준 치료는 이러한 하위군에서 FPG의 변화를 거의 야기하지 않지만, 인슐린 글라진은 1, 2, 5, 및 7년에서 5.0(4.5 내지 5.5), 4.9(4.5 내지 5.5), 5.0(4.5 내지 5.7), 및 5.1(4.5 내지 5.8) mmol/l의 중앙값으로의 지속적인 감소를 초래하였다. 당뇨병을 가지는 참가자에 대해, 기준 FPG 중앙값은 7.2(6.2 내지 8.4) mmol/l였다. 표준 치료로, 2년 및 치료 종료 시의 수치는 6.8(5.9 내지 8.1) 및 7.0 mmol/l(5.9 내지 8.4) mmol/l이었다(도 5b). 글라진으로의 치료는 FPG 중앙값을 1, 2, 5, 및 7년 후 5.2(4.6 내지 5.9), 5.0(4.4 내지 5.8), 5.1(4.5 내지 6.1), 및 5.3(4.5 내지 6.4) mmol/l로 낮췄다.

[0378] *A1C 중앙값*

[0379] 당뇨병을 가지지 않는 참가자에서는, 각각의 계획에서 A1C는 기준으로부터 변화가 거의 없었다(도 5c). 표준 치료로, A1C 중앙값은 기준에서 5.7(5.4 내지 6.1)%, 1년에서 5.7(5.4 내지 6.1), 및 5년 후 6.0(5.6 내지 6.4)이었다. 당뇨병을 가지지 않는 글라진 치료 참가자에서, A1C 중앙값은 기준에서 5.7(5.4 내지 6.0)%, 1년에서 5.6%(5.3 내지 5.9) 및 5년에서 5.8%(5.4 내지 6.1)이었다. 당뇨병을 가지는 참가자에서, 기준에서 A1C 중앙값은 6.5(6.0 내지 7.3)이었다(도 5d). 표준 치료 동안, 1, 2, 5, 및 7년에서의 A1C 중앙값은 6.3(5.8 내지 6.9), 6.4(5.9 내지 7.0), 6.6(6.1 내지 7.2), 및 6.6(6.1 내지 7.3)%였다. 글라진으로의 치료 중 상응하는 수치는 6.0(5.5 내지 6.5), 6.0(5.6 내지 6.6), 및 6.3(5.8 내지 6.9), 및 6.3(5.8 내지 6.9)%로 감소하였다.

[0380] *7.0% 및 6.5% 미만의 A1C 백분율*

[0381] 시작 시 당뇨병을 가지지 않는 참가자들에서, 양 계획으로의 무작위화 치료 전체에 걸쳐 90% 초과가 7.0% 미만의 A1C 수준을 달성하였고, 75% 초과는 6.5% 미만의 A1C를 달성하였다(도 6a 및 6c). 당뇨병을 가지는 참가자들에서, 치료를 시작하기 전에, 66%가 7.0% 미만의 A1C를 가졌고, 47%가 6.5% 미만의 A1C를 가졌다(도 6b 및 6d). 글라진 치료 동안, 7.0% 미만의 A1C를 달성한 당뇨 하위군의 백분율은 1년에서는 88%, 5년에서는 77%였고, 6.5% 미만의 A1C를 달성한 백분율은 1년에서는 74%, 5년 후에는 60%였다.

[0382] 1년에서 6.5% 미만 또는 7.0% 미만의 A1C을 달성하고, 최대 5년간 6.5% 미만 또는 7.0% 미만의 평균 수준을 유지하는 선택된 기준 특성들의 연관성을 나타내는 다변량 모델이 첨부 표 1에 나타나있다. 무작위화 이전 특성에 기반한 성공의 선도적이고 독립적인 예측인자는 낮은 A1C, 기준에서 당뇨병의 결여, 및 보고된 알코올의 사용이다. 모델에 대한 인슐린 글라진 또는 표준 치료에 대한 할당의 추가의 효과는 표 9에 나타나있다. 표준 치료에 비하여 글라진을 사용할 때 각각의 A1C 표적의 달성 및 유지의 성공에 대한 조정된 교차비는 2.4 내지 2.9(모두 $p<0.001$)의 범위이다. 성공의 다른 유의한 예측인자들은 낮은 A1C, 당뇨병의 결여 및 알코올 사용인 반면 전체 모델이 아닌 일부에서만 유의한 예측인자들은 더 높은 연령, 이전 CV 사건의 결여, 더 큰 파지력 및 알부민 배출의 낮은 비율을 포함하였다.

[0383] 상이한 하위군에서 5년간에 걸쳐 6.5% 미만의 평균 A1C를 달성하는 데에 대한 치료 할당의 효과

[0384] 도 7은 다변량 모델에서 치료 성공을 가지는 유의한 연관($p<0.05$)을 가지도록 선택된 기준 하위군에서 표준 치료와 비교하여 글라진으로 6.5% 미만의 A1C를 유지하는 데에 성공하기 위한 미조정 교차비를 나타낸 것이다. 인슐린 글라진 계획이 모든 하위군에서 더욱 효과적이었고, 단위체와의 95% 신뢰 구간은 중첩이 없었다. 2개의 하위군은 치료 배정과 명목상으로 유의한 상호작용을 나타났다: 글라진은 더 큰 허리-엉덩이 비($p=0.011$)를 가지고 더 큰 파지력($p<0.001$)을 가지는 참가자에서 상대적으로 더욱 효과적일 수 있다.

[0385] 포도당 저하 요법

[0386] 무작위화 전 경구 포도당 저하제의 사용은 첨부 표 2에 목록화되어 있다. 당뇨병의 기준을 만족시키지 않는 이상혈당증을 가지는 참가자의 2% 미만이 이러한 제제를 시작 이전에 사용하였고, 선별 중의 경구 포도당 부하 시

험의 시점에서는 사용하지 않았다. 등록 시 당뇨병을 가지는 참가자 중, 32%가 경구 요법을 취하지 않았고, 31%는 메트포르민, 및 33%는 술포닐우레아를 복용하였다. 첨부 표 3은 치료의 종료 시의 경구 제제 및 인슐린의 사용을 나타낸 것이다. 시작 시 당뇨병을 가지지 않는 참가자 중에서, 글라진으로 배정된 참가자 중 69% 및 표준 치료로 배정된 참가자 중 2명(0.3%)이 연구의 종료 시 인슐린을 복용하였다. 추적의 종료 시, 글라진으로 무작위화된 참가자의 21% 및 표준 치료로 무작위화된 참가자의 31%는 하나 이상의 경구제제, 가장 흔하게는 메트포르민(17%, 24%; p<0.003)을 복용하였다. 시작 시 당뇨병을 가진 참가자 중에서, 인슐린은 종료 시 글라진 치료로 배정된 참가자의 82%에 의해, 그리고 표준 치료로 배정된 참가자의 12%에 의해 사용되었다(p<0.001). 경구 요법이 당뇨병을 가지는 글라진으로 배정된 참가자의 71% 및 표준 치료로 배정된 참가자의 88%에 의해 사용되었다(p<0.001). 글라진 및 표준군에서 각각 50% 및 65%가 메트포르민을 복용하였고, 술포닐우레아는 28% 및 52%로 사용되었다(각 <0.001). 2종 이상의 경구제제가 14%의 글라진 치료군 및 42%의 표준 치료군에서 복용되었다.

[0387] 저혈당

[0388] 한 가지 이상의 중증이 아닌 저혈당 발현(3mmol/l(<54 mg/dl) 미만의 포도당 시험에 의해 확인됨)을 가지는 등록 시 당뇨병을 가지는 사람의 백분율은 글라진에서는 연간 100명 당 10.5 명, 및 표준 치료에서는 연간 100명 당 3.0명이었다. 등록 시 당뇨병을 가지지 않았던 사람에 대한 상응하는 빈도는 연간 100명 당 5.7 및 0.3 명이다.

[0389] 결론

[0390] ORIGIN에서 사용된 요법은 이상혈당증을 가진 참가자에서 적어도 5년간의 추적 기간 중 FPG 및 A1C에 대한 우수한 혈당 조절을 달성하고 유지하였다. 인슐린 글라진 및 표준 치료에서, 치료 종료 시 A1C 수준은 기준보다 높지 않았다. 혈당 조절의 패턴은 5 내지 10년간의 과정 동안 혈당 조절이 꾸준히 악화되는 일부 다른 장기간 연구에서 관찰된 것과는 상이하다(9 내지 11). ORIGIN에서 지속되는 혈당 조절은 각 치료 부문에서 사용된 '표적 치료(treat-to-target)' 계획으로부터 기인한 것으로 추측되었다. 글라진의 투여량은 5.3 mmol/l 이하의 FPG 수준을 추구하도록 전신적으로 조정되고, 메트포르민이 저혈당의 위험을 완화시키기 위해 첨가될 수 있다. 유사하게, 표준 요법 중에, 지역적으로 허용되는 가이드라인에 따라 A1C을 6.5% 또는 7.0% 미만으로 유지시키기 위한 목적으로 경구 약제가 첨가되고, 그들의 투여량이 증가된다. 치료의 종료 시, 표준 계획을 사용하는 참가자 중 42%가 2종 이상의 경구제를 복용하였고, 글라진 요법으로 배정된 참가자의 14%가 그렇게 하였다. 반대로, Belfast(9), UKPDS(10), 및 ADOPT(11) 연구에서 치료는 일정 조건 하에서만 요법의 상승을 가지는 식이 단독, 메트포르민, 술포닐우레아, 티아졸리딘디온, 또는 기저 인슐린을 포함하는 단일요법 계획으로의 배정에 기반하였다.

[0391] ORIGIN에서의 결과는 또한 집중 치료군에서의 포도당 저하 요법이 거의 정상의 혈당 조절을 추구하도록 전신적으로 조정된 시험인 ADVANCE(17), ACCORD(18), 및 VADT(19)에서의 결과와 상이하다. 이들 연구에서, 등록된 참가자는 더 긴 지속기간의 당뇨병 및 대부분의 경우 다수의 포도당 저하 제제로의 확립된 요법을 가졌다. ADVANCE(6.5%) 및 ACCORD(6.4%)에서 도달된 A1C 수준은 ORIGIN(6.5%)에서의 기준에서의 A1C 수준에 가까운 반면, VADT에서의 A1C 수준은 약간 더 높았다(6.9%). 그러나, 이러한 수치는 기준에서의 더 높은 수준에서부터 조절을 개선하려는 활발한 노력에 의해 달성되었다. 그러므로, ORIGIN에서 거의 정상 시작 수준 이하로의 A1C의 유지는 이전의 부적절한 혈당 조절을 회복하기 위한 다른 시험의 노력과 대조된다. 필요에 따라 요법을 발전시키면서 혈당 조절을 위험 증가와 연관되는 수준 미만으로 유지시키는 것은 뚜렷한 고혈당이 발생되도록 한 다음 낮은 표적으로 수준을 낮추기 위한 시도를 하는 역사적으로 흔한 시행보다 더욱 바람직한 접근법일 수 있다(20 내지 22). 이러한 개념은 당뇨병을 시기적절하게 진단하여 합병증의 위험을 최소화하기 위한 중재를 가능하게 하는 하나의 선택사항으로서 최근의 A1C 6.5%의 채택과 일치한다.

[0392] 당연하게, 정상 FPG 수준을 추구하는 투여량의 적정을 가지는 기저 인슐린 글라진에 대한 할당은 평균 A1C을 5년 간 6.5% 미만으로 유지하는 경향의 2 내지 3배 증가를 야기한다. 또한, 이러한 효과는 평가된 모든 하위군에서 관찰되었다. 이러한 수준의 혈당 조절을 유지하는 다른 독립적인 예측인자들은 당뇨병의 부재, 낮은 기준 A1C, 및 자가 보고된 알코올 사용이었다. 더욱 빈번한 알코올의 사용과 더 나은 혈당 반응과의 연관의 의의는 명확하지 않다. 반대로, 기준에서 덜 중증인 고혈당에 연관된 요법의 더 큰 성공은 다른 보고들과 일치한다.

[0393] 전신적으로 적정된 글라진의 사용은, 이전에 보고된 바와 같이(13), 1.6 kg의 체중의 증가 및 저혈당의 위험의 증가와 연관된다. 그러나, 거의 정상 혈당 조절을 추구하는 것에 대한 이러한 원치않는 효과는 환자가 기준에서 더 긴 당뇨병의 지속기간 및 더욱 상승된 A1C 수준을 가지는 시험보다 ORIGIN에서 덜 현저하였다(18, 19). 예를 들어, VADT에서 집중 치료 계획으로의 평균 체중의 증가는 8.2 kg이었다(19). 또한, ACCORD에서 집중 치료로의

증증 저혈당증의 연간 발병은 3.14%(25)였던 반면, ORIGIN에서 기저 인슐린으로는 1.00%이고, 표준 요법으로는 0.31%이었다(13).

[0394] 현재 분석의 제한은 사용된 치료의 효과 및 원하는 의학적 결과 및 원치않는 의학적 결과 상에서 도달된 혈당 수준 효과를 고려한 추가적인 정보의 결여를 포함한다. 거의 정상인 혈당 조절의 5년간의 유지가 당뇨병의 합병증의 발달을 지연시키는 것으로 예측되더라도, 잠재적인 혜택 대 위험의 균형은 추가의 분석 및 참가자의 추가적인 추적에 의해 결정되는 것으로 남아있다.

[0395] 요약하면, 이상혈당증의 발달사의 초기 단계에서 기저 인슐린 글라진 또는 표준 치료로의 중재는 적어도 5년 간 A1C 중앙값을 시작 수준 이하로 유지하였다. 연간 A1C 측정의 평균을 6.5% 미만으로 유지하는 것은 초기 A1C이 더 낮고, 표준 치료보다 적정된 기저 인슐린을 사용할 때 더욱 자주 달성되었다.

[0396] 실시예 11의 표에 대한 범례:

[0397] 표 8: 치료 배정을 포함하는 선택된 기준 특성 및 6.5% 미만 또는 7.0% 미만의 A1C의 도달 또는 유지 사이의 (완전히 조정된) 독립적인 연관을 나타내는 로지스틱 회귀 모델. 특성은 $p<0.1$로 미조정 연관을 가짐으로써 선택되었다. 도달은 1년에서의 수치를 지칭하고; 유지는 1년에서부터 5년까지를 포함하는 연간 측정에서 평균값을 가지는 것을 지칭한다. OR=교차비; CI=신뢰 구간.

[0398] 첨부 표 1: 무작위화된 치료군(인슐린 글라진 또는 표준 요법) 및 혈당 상태(당뇨병 또는 비당뇨)에 따른 하위군에 의한 등록 시 참가자의 임상적 특성. 수치는 적절하게 백분율, 평균(표준 편차), 또는 중앙값(사분위수 범위)으로 주어진다.

[0399] 첨부 표 2: 기준 특성 및 6.5% 또는 7.0% 미만 A1C의 도달 또는 유지 사이의 미조정된 연관을 나타내는 로지스틱 회귀 모델. 도달은 1년에서의 수치를 지칭하고; 유지는 1년에서부터 5년까지를 포함하는 연간 측정에서 평균값을 지칭한다. OR=교차비; CI=신뢰 구간.

[0400] 첨부 표 3: 기준에서의 혈당 상태 및 치료 배정에 의한 무작위화 치료 전(A) 및 치료 종료 시(B)에 사용된 포도당 저하 요법

[0401] 표 9: 치료 배정을 포함하는 선택된 기준 특성 및 6.5% 미만 또는 7.0% 미만의 A1C의 도달 또는 유지 사이의 (완전히 조정된) 독립적인 연관을 나타내는 로지스틱 회귀 모델. 특성은 $p<0.1$로 미조정 연관을 가짐으로써 선택되었다. 도달은 1년에서의 수치를 지칭하고; 유지는 1년에서부터 5년까지를 포함하는 연간 측정에서 평균값을 가지는 것을 지칭한다. OR=교차비; CI=신뢰 구간.

[0402] 실시예 12: 결론

[0403] 심혈관 결과에 대해 인슐린 요법이 이롭거나, 해롭거나, 또는 중립적인가는 수년간 논의되어 왔다. ORIGIN 시험은 인슐린의 심혈관 효과를 명확하게 시험하기 위한 첫번째 결과 시험이다. 5 내지 7년의 기간 동안 기저 인슐린으로 정상 또는 거의 정상 공복 포도당 수준을 표적화하거나 달성하는 것은 인슐린 없이 가이드라인에 제시된 포도당 수준을 달성하는 것과 비교하여 심각한 심혈관 결과를 낮추거나 증가시키지 않았다. 따라서, 본 발명은 심혈관 효과를 가지지 않거나, 어떠한 효과를 검출하기 위해서는 더 긴 기간의 관찰이 요구된다. 후자의 가능성은 제2 형 당뇨병을 가지는 환자에서의 2가지의 상이한 시험[10, 18] 및 제1 형 당뇨병을 가지는 환자에서의 시험[19]에 의해 뒷받침되며, 여기서 6 내지 10년의 기간의 활성 치료의 종료 시 나타나지 않았던 심혈관 혜택이 추가의 수동적인 8 내지 10년간의 추적 후에 발생하였다.

[0404] ORIGIN은 또한 고위험 환자에 의해 자가 적정된 인슐린 글라진에 대한 자가 모니터링된 공복 포도당 수준이 사용될 때 거의 정상의 FPG 및 A1C 수준이 0 또는 1개의 경구 제제에 1회의 기저 인슐린 주사를 첨가함으로써 6년 넘게 유지되고 달성될 수 잇다는 것을 보여주었다.

[0405] 중재가 (즉, 현재까지의 새로운 사례들에 기반하고 인슐린이 중단된 1 개월 후에 수행된 제1 경구 포도당 부하 시험의 결과를 포함하는) 프로토콜의 당뇨병의 정의를 사용하여 신규 당뇨병의 발병을 감소시켰으며, 결국 가능한 당뇨병의 사례가 민감성 분석에 포함될 수 있었다는 것이 주목할 만하다. 이것은 수년간의 요구되는 인슐린 모두를 분비할 필요성의 감소에 대응한 베타 세포 기능의 일부 보전 또는 베타 세포에 대한 인슐린의 직접적인 효과로 인한 것일 수 있고, 외인성 글라진 인슐린에 의한 고혈당의 임의의 숨김으로 인한 것이 아닐 수 있는데, 이는 평균 작용 지속 기간이 대략 20시간이기 때문이다[20].

[0406] 인슐린 글라진으로 할당된 참가자는 표준 치료 참가자보다 더 많이 저혈당을 경험하지만, 이러한 군집에서 심각

하고 심각하지 않은 저혈당에 대한 절대적인 위험은 더 낮다(즉, 연간 100명 당 대략 0.7명의 더욱 심각한 발현 및 11명의 더욱 의심되거나 확인되는 발현). 이러한 것 및 인슐린 글라진 참가자의 43%가 6.2년의 중앙값의 추적 동안에 심지어 하나의 발현도 경험하지 않았다는 관찰은 상대적으로 최근의 이상혈당증을 가지는 환자의 포함; 긴 작용 지속시간을 가지는 인슐린 글라진의 사용; 식후가 아닌 기저 인슐린이 사용되었다는 사실; 및 참가자의 47%에서 수반되는 메트포르민의 사용으로 인한 것일 수 있다. 그럼에도 불구하고, 저혈당의 위험은 표준 치료 참가자에서보다 대략 3배가 높았고, 인슐린 글라진 참가자는 1.6 kg의 체중 증가를 경험하였다. 심혈관 결과에서의 차이가 나타나지 않았다는 사실은 이러한 유해 효과가 심각한 결과를 증가시키지 않는다는 것을 시사한다.

[0407] ORIGIN은 몇몇 검증력을 가진다. 치료군 사이에서 요법에서의 명확하고 일관성 있는 차이가 달성되고 유지되었다. 따라서, 인슐린 글라진으로 할당된 사람의 50% 초과가 5.3 mmol/l(95 mg/dl) 미만의 FPG 수준을 달성하기에 충분한 용량으로 적정되었고, 대부분의 시험에서 이들의 75%는 6.0 mmol/l(108 mg/dl) 이하의 FPG 수준을 달성하였다. 이는 혈당을 조절하기 위해 경구 제제를 사용하고 6.8 mmol/l의 최종 FPG 수준 중앙값 및 임상 시험 가이드라인의 권고와 일치하는 A1C 수준을 달성하고 시험 전체에 걸쳐 인슐린을 거의 사용하지 않은 표준 치료 참가자와 대조된다. 6년 초과의 시험 지속기간, 양 군에서의 높은 추적률, 높은 수의 심혈관 결과(일차 복합 및 공동 일차 확장된 복합 결과 각각 연간 100명 당 2.9 및 5.4명), 및 이러한 결과들의 전향적인 수집 및 판정은 연구가 임상적으로 중요한 본 발명의 단기 또는 중기 심혈관 효과를 검출하는 데 충분한 검증력을 가진다는 것을 보증하였다. 최종적으로, 비중증 및 중증 저혈당, 체중 증가 및 암에 관한 데이터의 전향적인 수집은 손해가 검출되고 정량되는 것을 보증하였다.

[0408] ORIGIN의 발견은 임상의 및 환자에게 일반적으로 기저 인슐린 및 특히 초기 이상혈당증을 가지는 심혈관 결과에 대한 고 위험 환자에서의 인슐린 글라진의 전체적인 심혈관 안전성을 재검증할 수 있다. 구체적으로, 인슐린은 더욱 많은 저혈당증에도 불구하고 포도당 저하를 위한 비인슐린 기반 접근법에 비하여 심혈관 또는 다른 중증 장기 건강 결과를 증가시키지 않는다. 외인성 인슐린이 이러한 집단에서 심혈관 결과를 증가시키지 않는다는 사실은 또한 인슐린 저항성일 수 있는 개체(예를 들면, ORIGIN에 참여한 개체)에게 제공되는 인슐린의 심혈관 효과와 관련된 걱정을 완화시킨다.

[0409] 용어의 정의 및 약어 목록

[0410]	ABI	발목 상완 지수(Ankle-Brachial Index)
[0411]	AE	유해 사건(adverse event)
[0412]	AGI	알파 글루코시다제 저해제(alpha glucosidase inhibitor)
[0413]	ALT	알라닌 아미노트랜스퍼라제 (alanine aminotransferase)
[0414]	항-GAD Ab	항 글루탐산 데카복실라제 항체(anti-glutamic acid decarboxylase antibody)
[0415]	AST	아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(aspartate aminotransferase)
[0416]	BG	혈중 포도당(blood glucose)
[0417]	BID	하루 2회(twice a day(bis in die))
[0418]	BMI	체질량 지수(Body Mass Index)
[0419]	BP	혈압(blood pressure)
[0420]	CABG	관상동맥 우회술(coronary artery bypass grafting)
[0421]	CI	신뢰 구간(confidence interval)
[0422]	CV	심혈관(cardiovascular)
[0423]	EAC	사건 판정 위원회(Event Adjudication Committee)
[0424]	ED	발기기능장애(erectile dysfunction)
[0425]	EOS	연구의 종료(end-of-study)
[0426]	EUF	보통의 추적 종료(end-of-usual-follow-up)

[0427]	FPG	공복 혈장 포도당(fasting plasma glucose)
[0428]	HbA1c	당화 헤모글로빈 A1c(glycosylated hemoglobin A1c)
[0429]	HDL	고밀도 지단백질(high-density lipoprotein)
[0430]	HGM	가정 포도당 감시(home glucose monitoring)
[0431]	HIV	인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus)
[0432]	ICU	집중 치료실(Intensive Care Unit)
[0433]	IEC	독립적인 윤리 위원회(Independent Ethics Committee)
[0434]	IFG	공복 혈당 장애(impaired fasting glucose)
[0435]	IGT	내당능 장애(impaired glucose tolerance)
[0436]	ITT	치료 목적(intention-to-treat)
[0437]	IV	정맥 내(intravenous)
[0438]	LDL	저밀도 지단백질(low-density lipoprotein)
[0439]	LVH	좌심실비대(left ventricular hypertrophy)
[0440]	MedDRA	규제 업무를 위한 의학 사전(Medical Dictionary for Regulatory Affairs)
[0441]	MET	메트포르민(metformin)
[0442]	MGT	메글리티나이드(meglitinide)
[0443]	MI	심근 경색(myocardial infarction)
[0444]	MSE	정신 상태 검사(Mental Status Exam)
[0445]	NGT	정상 포도당 내성(normal glucose tolerance)
[0446]	n-IgI	정규화된 인슐린 분비 지수(normalized insulinogenic index)
[0447]	NYHA	뉴욕 심장 협회(New York Heart Association)
[0448]	OAD	경구 항당뇨 약물(oral antidiabetic drug)
[0449]	OGTT	경구 포도당 부하 검사(oral glucose tolerance test)
[0450]	오메가-3 PUFA	오메가-3 다가불포화 지방산(omega-3 polyunsaturated fatty acids)
[0451]	PCI	경피적 중재술(percutaneous intervention)
[0452]	PO	경구(per os(orally))
[0453]	PPG	식후 혈장 포도당(postprandial plasma glucose)
[0454]	PTCA	경피 경관 관상동맥 성형술(percutaneous transluminal coronary angioplasty)
[0455]	QD	하루 1회(once a day(quaque die))
[0456]	SC	피하(subcutaneous)
[0457]	SD	표준 편차(standard deviation)
[0458]	SU	술포닐 우레아(sulfonyl urea)
[0459]	T1DM	제1 형 당뇨병(type 1 diabetes mellitus)
[0460]	T2DM	제2 형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus)
[0461]	TZD	티아졸리딘디온(Thiazolidinedione)
[0462]	VLDL	초저밀도 지단백질(Very low density lipoprotein)

[0463] vs 대(versus)

[0464] UKPDS 영국 전향적 당뇨병 연구(United Kingdom Prospective Diabetes Study)

[0465] ULN 정상치의 상한(upper limit of normal)

[0466] WESDR 당뇨 망막병증의 위스콘신 역학적 조사(Wisconsin Epidemiologic Survey of Diabetic Rethinopathy)

[0467] 참조

[0468] 1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375(9733):2215-2222.

[0469] 2. Selvin E, Steffes MW, Zhu H et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med 2010;362(9):800-811.

[0470] 3. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: A systematic overview and meta-analysis of prospective studies. Diabetes Res Clin Pract 2007;78(3):305-312.

[0471] 4. Anand SS, Dagenais GR, Mohan V et al. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: the EpiDREAM cohort study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011.

[0472] 5. Gerstein HC, Islam S, Anand S et al. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. Diabetologia 2010.

[0473] 6. Gerstein HC. More insights on the dysglycaemia-cardiovascular connection. Lancet 2010;375(9733):2195-2196.

[0474] 7. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011;364(9):829-841.

[0475] 8. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52(11):2288-2298.

[0476] 9. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group., Gerstein HC, Miller ME et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358(24):2545-2559.

[0477] 10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;359(15):1577-1589.

[0478] 11. Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. 3.5 years of insulin therapy with insulin glargine improves in vivo endothelial function in type 2 diabetes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24(2):325-330.

[0479] 12. Franklin VL, Khan F, Kennedy G, Belch JJ, Greene SA. Intensive insulin therapy improves endothelial function and microvascular reactivity in young people with type 1 diabetes. Diabetologia 2008;51(2):353-360.

[0480] 13. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. Am J Cardiol 2007;99(4A):15B-26B.

[0481] 14. Li Y, Xu W, Liao Z et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed

type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. Diabetes Care 2004;27(11):2597-2602.

[0482] 15. Weng J, Li Y, Xu W et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet 2008;371(9626):1753-1760.

[0483] 16. Hu Y, Li L, Xu Y et al. Short-term intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes partially restores both insulin sensitivity and beta-cell function in subjects with long-term remission. Diabetes Care 2011;34(8):1848-1853.

[0484] 17. Origin Trial Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). Am Heart J 2008;155(1):26-32.

[0485] 18. Stamler J, Vaccaro O, Norton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16: 434-44.

[0486] 19. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-86.

[0487] 20. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic subjects. Diabetes Care 2000 Apr; 23(Supp2): B21-9.

[0488] 21. Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 304-9.

[0489] 22. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in subjects with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-53.

[0490] 23. Laakso M. Glycemic control and the risk for coronary heart disease in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Annals Int Med 1996; 124(1 pt 2): 127-130.

[0491] 24. Moss SE, Klein R, Klein BEK, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. Arch Int Med 1994; 154: 2473-9.

[0492] 25. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycated haemogoblin assay with diabetic vascular disease in the community. The Islington Diabetes Survey. Diabetes Res Clin pract 1992; 17: 111-123.

[0493] 26. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality, The San Antonio Heart Study. Diabetes Care 1198; 21(7): 1167-72.

[0494] 27. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20(7): 1183-97.

[0495] 28. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405-412.

[0496] 29. Coutinho M, Wang Y, Gerstein HC, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. Diabetes Care 1999; 22(2): 233-240.

[0497] 30. Khaw K-T, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in the Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer

and Nutrition (EPIC-Norfolk). BMJ 2001; 322: 15-18.

[0498] 31. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. Lancet 1996; 347: 949-50.

[0499] 32. deVegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. Diabetologia 1999; 42: 926-931.

[0500] 33. Simons LA, McCallum J, Friedlander Y, Simons J. Fasting plasma glucose in non-diabetic elderly women predicts increased all-cause mortality and coronary heart disease risk. Aust NZ Med 2000; 30: 41-7.

[0501] 34. Balkau B, Shipley M, Jarret RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A. et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. Diabetes Care 1998; 21: 360-367.

[0502] 35. Bjornholt JV, Nitter-Hauge S, Erikssen G, Jervell J, Aaser E, Erikssen J, et al. Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death. Diabetes Care 1999; 22: 45-9.

[0503] 36. Balkau B, Bertrais S, Dugimetiere P, Eschwege E. Is there a glycemic threshold for mortality risk? Diabetes Care 1999; 22(5): 696-9.

[0504] 37. Harper CR, Jacobson TA. The fats of life. The role of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary artery disease. Arch Int Med 2001;161:2185-92.

[0505] 38. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fiber intakes on death and myocardial infarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet 1989;ii:757-761.

[0506] 39. De Longeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994;343:1454-1459.

[0507] 40. GISSI Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and Vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI Prevenzione Trial. Lancet 1999;354:447-455.

[0508] 41. Connor WE. Fish oil in hypertriglyceridemia: safety and recommendations. Lipids.1999(suppl);34:S271.

[0509] 42. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. Cardiovascular Research 1997; 34: 248-253.

[0510] 43. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345: 1359-67.

[0511] 44. Opie LH. Metabolic response during impending myocardial infarction: relevance of studies of glucose and fatty acid metabolism in animals. Circulation 1972; 45: 483-90

[0512] 45. Opie LH. Metabolism of free fatty acids, glucose, and catecholamines in acute myocardial infarction- relation to myocardial ischemia and infarct size. Am J Cardiol 1975; 20: 605-17

[0513] 46. Oliver MF, Opie lH. Effects vof glucose and fatty acids in myocardial ischemia and arrhythmias Lancet 1994; 343: 155-8

[0514] 47. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized, placebo-controlled trials. Circulation 1997; 96: 1152-6

[0515] 48. Rogers WJ et al. Acute effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial

substrates, coronary blood flow, and oxygen consumption in man. Am J Cardiol 1977; 40: 421-8

[0516] 49. Baron AD. Vascular reactivity. Am J Cardiol 1999; 84(1A): 25J-27J.

[0517] 50. Aljada A, Dandona P. Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. Metabolism 2000; 49: 147-50.

[0518] 51. Taylor PD, Oon BB, Thomas CR, Poston T, Poston L. Prevention by insulin treatment of endothelial dysfunction but not enhanced noradrenaline-induced contractility in mesenteric resistance arteries from streptozotocin induced diabetic rats. Br J Pharmacol 1994; 111(I): 35-41.

[0519] 52. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, Ahmad S. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kB and stimulates IkB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-flammatory effect? J Clin Endocrin; July 2001: 3257-3265.

[0520] 53. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. NEJM 2008; 359: 1577-89

[0521] 54. The Action to Control CardiOvascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. NEJM 2008; 358: 2545-59.

[0522] 55. The ADVANCE Collaborative Study Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. NEJM 2008; 358: 2560-72.

[0523] 56. Dormandy JA, Charbollel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events); a randomized clinical trial. Lancet 2005; 366: 1279-89

[0524] 57. Data presented at American Diabetes Association Scientific Meetings, June 8, 2008, San Francisco CA

[0525] 58. The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. NEJM 2005; 353: 2643-53.

[0526] 59. 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.

[0527] 60. ORIGIN Trial Investigators, GersteinH, Yusuf S, Riddle MC, Ryden L, Bosch J. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN trial. Am Heart J 2008: 155: 26-32.

[0528] 61. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). ""Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". Journal of psychiatric research 12 (3): 189-98

[0529] 실시예 11에 대한 참조

[0530] 1. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-12

[0531] 2. Saydah S, Tao M, Imperatore G, Gregg E. GHb level and subsequent mortality among adults in the U.S. Diabetes Care 2009;32:1440-1446

[0532] 3. Sawar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, DiAngelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Lancet 2010;375:2215-2222

[0533] 4. Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damesceno A, Dans A, Lang CC, Luna MA, McQueen M,

Rangarajan S, Rosengren A, Wang X, Yusuf S. Diabetologia 2010;53:2509-2517

[0534] 5. United Kingdom Prospective Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853

[0535] 6. United Kingdom Prospective Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-865

[0536] 7. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010;363:233-244

[0537] 8. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr, Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O뫈onnor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I, for the ACCORD trial group. Lancet 2010;376:419-430

[0538] 9. Hadden DR, Blair ALT, Wilson EA, Boyle DMcC, Atkinson AB, Kennedy AL, Buchanan KD, Merrett JD, Montgomery DAD, Weaver JA. Natural history of diabetes presenting age 40-69 Years: A prospective study of the influence of intensive dietary therapy. Quart J Med 1986;2230:579-598

[0539] 10. UK Prospective Diabetes Study Group. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. 1995;44:1249-1258

[0540] 11. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachlin JM, O묾eill C, Zinman B, Viberti G, for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:23:2427-2443

[0541] 12. The ORIGIN Trial Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Prevention with an Initial Glargine Interventin). Am Ht J 2008;155:26-32.e6

[0542] 13. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-328

[0543] 14. The ORIGIN Trial Investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:308-318

[0544] 15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care 2012;35(Suppl 1):S11-S63

[0545] 16. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson HA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. Endocrine Practice 2009;15:541-559

[0546] 17. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-2572

[0547] 18. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559

[0548] 19. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-139

[0549] 20. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:1535-1540

[0550] 21. Brown JB, Conner C, Nichols GA. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice.

Diabetes Care 2010;33:501-506

[0551] 22. Riddle MC, Yuen KCJ. Revaluating goals of insulin therapy: perspectives from large clinical trials. Endocrinol Metab Clin NA 2012;41:41-56

[0552] 23. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012;35(Supp1);S64-71

[0553] 24. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. (http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html)

[0554] 25. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, Childress RD, Craven TE, Cuddihy RM, Gailey G, Feinglos MN, Ismail-Beigi F, Largay JF, O뵸onnor PJ, Paul T, Savage PJ, Schubart UK, Sood A, Genuth S, for the ACCORD investigators. BMJ 2010:340:b5444

표 1

[0555] : 기준 특성

	인슐린 글라진 (N=6264)	표준 (N=6273)
평균(SD) 연령(세)	63.6 (7.8)	63.5 (7.9)
여성 수(%)	2082 (33.2)	2304 (36.7)
사전 CV 사건 수(%)	3711 (59.3)	3666 (58.4)
고혈압 수(%)	4973 (79.5)	4989 (79.5)
현재 흡연 수(%)	781 (12.5)	771 (12.3)
임의의 알부민뇨증의 수(%)*	939 (15.0)	985 (15.7)
ABI ≤ 0.9의 수(%)	470 (7.8)	501 (8.3)
혈당 특성		
경구 제제를 사용중인 사전 DM의 수(%)	3748 (59.8)	3692 (58.9)
사전 DM 약물 미접촉 수(%)	1414 (22.6)	1467 (23.4)
신규 DM 수(%)	365 (5.8)	395 (6.3)
IGT/IFG의 수(%)	735 (11.7)	717 (11.4)
당뇨병의 평균(SD) 햇수	5.5 (6.1)	5.3 (5.9)
중앙값 FPG(IQR)	6.9 (6.1, 8.2)	6.9 (6.0, 8.2)
중앙값 A1c(IQR)	6.4 (5.8, 7.2)	6.4 (5.8, 7.2)
혈당 약물		
메트포르민 수(%)	1694 (27.0)	1741 (27.8)
술포닐 우레아 수(%)	1901 (30.3)	1810 (28.9)
기타 수(%)	173 (2.7)	178 (2.8)
약물 사용 안 하는 수(%)	2501 (39.9)	2551 (40.7)
다른 CV 위험 요인		
평균(SD) 심장수축기 BP(mm)	146 (22)	146 (22)
평균(SD) 심장확장기 BP(mm)	84 (12)	84 (12)
평균 체중(SD)	83.3 (16.8)	83.1 (17.3)
평균(SD) 체질량지수	29.8 (5.2)	29.9 (5.3)
평균(SD) 허리/엉덩이 남성	0.99 (0.09)	0.98 (0.09)
평균(SD) 허리/엉덩이 여성	0.90 (0.09)	0.90 (0.09)
평균(SD) 콜레스테롤	4.9 (1.2)	4.9 (1.2)
평균(SD) LDL 콜레스테롤	2.9 (1.0)	2.9 (1.0)
평균(SD) HDL 콜레스테롤	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)
중앙값(IQR) 트리글리세라이드	1.6 (1.1, 2.2)	1.6 (1.1, 2.2)
평균(SD) 크레아티닌	89.2 (22.0)	88.8 (22.1)
평균 eGFR	77.5 (20.8)	77.1 (21.8)
중앙값(IQR) 소변 ACR*	0.57 (0.27, 1.96)	0.57 (0.27, 1.96)
다른 약물		
스타틴 수(%)	3373 (53.9)	3367 (53.7)
ACE-I 또는 ARB 수(%)	4330 (69.2)	4351 (69.4)

다른 BP 약물의 수(%)	4478 (71.5)	4518 (72.0)
항혈소판제의 수(%)	4296 (68.6)	4370 (69.7)

표 2

시험 중의 인슐린 사용 및 용량 및 혈당 지수

	인슐린 글라진군			표준 치료군			FPG(mM)		A1c(%)	
	N	글라진 사용 수(%)	글라진 용량(U/kg)[a]	N	인슐린 사용 수(%)[b]	인슐린 용량(U/kg)	인슐린 글라진	표준 치료	인슐린 글라진	표준 치료
기준	6264	6264	0	6273	0	0	6.9 (6.1, 8.2)	6.9 (6.0, 8.2)	6.4 (5.8, 7.2)	6.4 (5.8, 7.2)
1년	6107	5625 (92.1)	0.28 (0.17, 0.42)	6136	110 (1.8)	0.20 (0.12, 0.35)	5.2 (4.6, 5.9)	N/A	5.9 (5.5, 6.4)	6.2 (5.7, 6.9)
2년	5986	5392 (90.1)	0.36 (0.23, 0.52)	6003	208 (3.5)	0.23 (0.14, 0.39)	5.0 (4.4, 5.8)	6.6 (5.7, 7.9)	6.0 (5.5, 6.5)	6.3 (5.8, 6.9)
3년	5818	5186 (89.1)	0.38 (0.25, 0.55)	5855	304 (5.2)	0.23 (0.14, 0.40)	5.0 (4.4, 5.7)	N/A	6.0 (5.6, 6.6)	6.4 (5.8, 7.0)
4년	5653	4949 (87.6)	0.39 (0.26, 0.55)	5689	399 (7.0)	0.25 (0.14, 0.40)	5.1 (4.5, 5.8)	N/A	6.1 (5.7, 6.7)	6.4 (5.9, 7.1)
5년	5493	4718 (85.9)	0.39 (0.26, 0.57)	5507	494 (9.0)	0.26 (0.15, 0.43)	5.1 (4.5, 6.0)	N/A	6.2 (5.7, 6.8)	6.5 (6.0, 7.2)
6년	3927	3281 (83.6)	0.40 (0.27, 0.57)	3924	392 (10.0)	0.26 (0.15, 0.46)	5.2 (4.6, 6.1)	N/A	6.3 (5.8, 6.8)	6.5 (6.0, 7.2)
7년	851	713 (83.8)	0.41 (0.26, 0.59)	860	99 (11.5)	0.22 (0.14, 0.50)	5.2 (4.5, 6.3)	N/A	6.2 (5.8, 7.1)	6.5 (6.0, 7.1)

모든 측정값은 중앙값(사분위수 범위)으로 표현된다; [a] 방문 시의 체중이 계산을 위해 사용되었다; [b] 글라진 인슐린이 아님

[0556]

표 3

[0557] : 시험 종료 시 사용된 혈당 및 심혈관 약물

		글라진	표준	P
	수	수(%)	수(%)	
메트포르민[1]	10529	2443 (46.5)	3154 (59.8)	<0.001

술포닐우레아[1]	10529	1292 (24.6)	2454 (46.5)	<0.001
비경구제제[1]	10529	1844 (35.1)	1009 (19.1)	<0.001
1 경구제제[1]	10529	2661 (50.6)	2034 (38.6)	<0.001
2 경구제제[1]	10529	603 (11.5)	1470 (27.9)	<0.001
≥ 3 경구제제[1]	10529	146 (2.8)	762 (14.4)	<0.001
스타틴	10246	3180 (62.2)	3097 (60.4)	0.06
ACE-I/ARB	10270	3933 (76.7)	3926 (76.4)	0.71
항혈소판제	10248	3645 (71.2)	3629 (70.7)	0.55
[1]경구 제제는 마지막에서 두 번째 방문 시(즉, 임의의 인슐린이 바뀌거나 중단되기 전) 복용되는 경구 항당뇨 약물을 지칭한다				

표 4

[0558] : 저혈당증의 발현

	인슐린 글라진	**표준 치료**	**P**
중증 저혈당증			
≥ 1 발현(N/100py)[a]	359 (1.00)	113 (0.31)	<0.001
추적 중 총 발현	457	134	
확인된 증후성 저혈당증			
≥ 1 확인된 발현(N/100py)[b]	2612 (9.81)	904 (2.68)	<0.001
발현의 평균 수/연	1.3 (2.3)	0.8 (1.2)	<0.001
추적 중 확인된 발현 없음(%)	3652 (58.3)	5369 (85.6)	<0.001
임의의 증후성 저혈당증			
≥ 1 발현(N/100py)[c]	3573 (16.73)	1579 (5.16)	<0.001
발현의 평균 수/연	2.6 (4.1)	1.3 (2.3)	<0.001
추적 중 확인된 발현 없음(%)	2691 (43.0)	4694 (74.8)	<0.001
py -사람-연; [a] 2 mmol/l(36 mg/dl) 이하의 자가 측정 또는 실험실 혈장 포도당 수준에 의해 확인되거나 경구 탄수화물, 정맥 내 포도당, 또는 글루카곤 투여 후 신속하게 회복된 보조제의 요청; [b] 3 mmol/l(54 mg/dl) 이하로 자가 측정된 포도당 수준에 의해 확인된 임의의 증후성 비중증 저혈당증의 발현; [c]확정적인 포도당 수준이 아닌 임의의 증후성 비중증 저혈당증의 발현.			

표 5

[0559] : 글라진 부착

	한번이라도 쉼	**영구적으로 쉼**
무작위화 수	6264	6264
약물 중단 수(%)	2671 (42.6)	1060 (16.9)
중단 이유		
저혈당증 수(%)	218 (8.2)	42 (4.0)
체중 증가의 수(%)	4 (0.15)	4 (0.4)
고혈당증 수(%)	4 (0.15)	2 (0.2)
거절의 수(%)	1903 (71.3)	884 (83.4)
기타 수(%)	542 (20.3)	128 (12.1)
행은 완전히 배타적이다. 참가자가 나간 첫 번째 시점은 "한번이라도 쉼"의 이유를 세기 위해 사용되었다. 그들이 나가고 나간 채로 머문 마지막 시점은 "영구적으로 쉼"의 이유를 세기 위해 사용되었다.		

표 6

미세혈관 결과	HR(95%CI)	P	글라진 N (%)	비율	표준 N (%)	Rate
미세혈관	0.90 (0.81, 1.01)	0.066	1280	3.7	1327	3.9
임상적 미세혈관	0.74 (0.56, 0.98)	0.038	190	0.5	222	3.5
레이저/유리체절제	0.59 (0.38,0.91)	0.016	79	0.22	90	0.24
신부전	1.27 (0.67, 2.39)	0.46	36	0.1	45	0.7
Cr 배증	0.70 (0.46, 1.06)	0.09	94	0.25	110	0.3
알부민 진행	0.92 (0.82, 1.04)	0.17	1154	3.3	1173	3.4

[0560]

표 7

[0561] : 인지 결과

	글라진 수 (%)	표준 수(%)	P
기준	483 (7.7)	520 (8.3)	0.232
2년	433 (7.6)	440 (7.6)	0.823
약 4년	449 (9.0)	518 (10.3)	0.022

연구의 종료	464 (9.6)	492 (10.2)	0.358
임의의 측정	605 (10.4)	666 (11.3)	0.075

표 8

[0562]

	전체	글라진			표준 요법		
	모두	비당뇨	당뇨	P	비당뇨	당뇨	P
무작위화	12537	737	5527		719	5554	<0.001
연령	63 (8)	64 (8)	63.53 (7.77)	0.661	63.77 (7.95)	63.51 (7.84)	0.406
여성	4386 (35%)	206 (27.95%)	1876 (33.94%)	0.001	240 (33.38%)	2064 (37.16%)	0.048
이전 CV 사건	7378 (58.85%)	532 (72.18%)	3180 (57.54%)	<0.001	510 (70.93%)	3156 (56.82%)	<0.001
고혈압	9963 (79.47%)	555 (75.31%)	4419 (79.95%)	0.003	528 (73.44%)	4461 (80.32%)	<0.001
현재 흡연자	1552 (12.38%)	101 (13.70%)	680 (12.30%)	0.280	84 (11.68%)	687 (12.37%)	0.598
>2 음주/주	2848 (22.72%)	243 (32.97%)	1175 (21.26%)	<0.001	216 (30.04%)	1214 (21.86%)	<0.001
>12 년간의 교육	4739 (37.80%)	271 (36.77%)	2111 (38.19%)	0.455	276 (38.39%)	2081 (37.47%)	0.632
우울증	1134 (9.05%)	82 (11.13%)	481 (8.70%)	0.031	89 (12.38%)	482 (8.68%)	0.001
ABI =0.9	971 (7.75%)	50 (6.78%)	420 (7.60%)	0.430	37 (5.15%)	464 (8.35%)	0.003
FPG	6.94 (6.06-8.20)	6.10 (5.50-6.40)	7.20 (6.20-8.40)	<0.001	6.10 (5.42-6.40)	7.17 (6.20-8.40)	<0.001
2시간 PG	9.50 (8.17-11.56)	8.60 (7.80-9.61)	12.18 (10.45-14.13)	<0.001	8.70 (7.90-9.80)	12.20 (10.50-14.30)	<0.001
A1c	6.40 (5.81-7.18)	5.70 (5.40-6.00)	6.55 (6.00-7.29)	<0.001	5.71 (5.38-6.10)	6.51 (5.95-7.28)	<0.001
SBP	145.79 (21.77)	142.46 (20.32)	146.36 (21.67)	<0.001	142.56 (21.31)	146.08 (22.04)	<0.001
DBP	84.13 (12.07)	83.90 (11.77)	84.21 (12.03)	0.509	83.15 (11.71)	84.20 (12.19)	0.024
파지력	32.97 (13.29)	35.01 (14.07)	33.11 (13.47)	<0.001	33.27 (13.12)	32.53 (13.00)	0.156
체중(kg)	83.24 (17.03)	84.98 (15.30)	83.12 (16.94)	0.002	83.89 (16.53)	83.04 (17.38)	0.197
BMI kg/m2	29.83 (5.25)	29.88 (4.85)	29.75 (5.21)	0.516	29.60 (5.10)	29.92 (5.36)	0.118
허리/엉덩이- 남성	0.98 (0.09)	0.99 (0.09)	0.99 (0.09)	0.535	0.97 (0.07)	0.99 (0.09)	0.002
허리/엉덩이 - 여성	0.90 (0.09)	0.89 (0.08)	0.90 (0.09)	0.055	0.89 (0.09)	0.90 (0.10)	0.105
소변 ACR	0.58 (0.28-2.11)	0.44 (0.24-1.00)	0.62 (0.28-2.40)	<0.001	0.43 (0.22-0.86)	0.61 (0.28-2.37)	<0.001
eGFR	77.30 (21.29)	75.19 (17.43)	77.76 (21.19)	<0.001	75.83 (18.23)	77.31 (22.19)	0.046
ALT	23.58 (13.24)	24.22 (14.19)	23.49 (13.02)	0.205	24.23 (13.30)	23.51 (13.32)	0.188
총 콜레스테롤	4.90 (1.20)	4.75 (1.11)	4.93 (1.21)	<0.001	4.70 (1.12)	4.92 (1.21)	<0.001
LDL	2.90 (1.03)	2.78 (1.02)	2.92 (1.04)	<0.001	2.70 (1.00)	2.92 (1.03)	<0.001
HDL	1.19 (0.32)	1.20 (0.31)	1.18 (0.32)	0.300	1.22 (0.33)	1.19 (0.32)	0.047
TG	1.58 (1.10-2.20)	1.50 (1.10-2.20)	1.60 (1.12-2.22)	0.207	1.50 (1.02-2.10)	1.60 (1.12-2.22)	<0.001
스타틴	6740 (53.76%)	527 (71.51%)	2846 (51.49%)	<0.001	500 (69.54%)	2867 (51.62%)	<0.001
티아자이드	2371 (18.91%)	150 (20.35%)	997 (18.04%)	0.127	137 (19.05%)	1087 (19.57%)	0.742
베타 차단제	6598 (52.63%)	493 (66.89%)	2780 (50.30%)	<0.001	485 (67.45%)	2840 (51.13%)	<0.001
ACE-I/ARB	8681 (69.24%)	505 (68.52%)	3825 (69.21%)	0.705	479 (66.62%)	3872 (69.72%)	0.090
오메가-3 FA	6281 (50.10%)	371 (50.34%)	2753 (49.81%)	0.787	343 (47.71%)	2814 (50.67%)	0.135

표 9

	1-년 A1C				5-년 평균 A1C			
	6.5%		7.0%		6.5%		7.0%	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
연령(연간)			1.008 (1.001-1.016)	0.025**	1.014 (1.007-1.021)	<0.001**	1.033 (1.024-1.041)	<0.001**
여성							1.321 (1.120-1.557)	<0.001**
이전 CV 사건	0.88 (0.80-0.96)	0.004**	0.87 (0.78-0.97)	0.014**			0.863 (0.758-0.982)	0.026**
현재 흡연	0.866 (0.758-0.990)	0.035**						
알코올 > 2/주	1.485 (1.327-1.661)	<0.001**	1.516 (1.307-1.758)	<0.001**	1.612 (1.414-1.838)	<0.001**	1.864 (1.573-2.209)	<0.001**
우울증					1.428 (1.180-1.727)	<0.001**		
A1c(% 당)	0.340 (0.321-0.359)	<0.001**	0.340 (0.319-0.363)	<0.001**	0.193 (0.179-0.208)	<0.001**	0.226 (0.209-0.245)	<0.001**
허리/엉덩이(단위 당)					0.273 (0.159-0.467)	<0.001**		
파지력(kg 당)			1.008 (1.003-1.012)	<0.001**	1.005 (1.000-1.009)	0.038**	1.014 (1.007-1.020)	<0.001**
소변 ACR(mg/g 당)					0.998 (0.995-1.000)	0.035**	0.996 (0.994-0.999)	0.003**
ACE/ARB 사용 중							0.805 (0.704-0.921)	0.002**
당뇨병	0.415 (0.337-0.513)	<0.001**	0.231 (0.153-0.347)	<0.001**	0.309 (0.240-0.399)	<0.001**	0.243 (0.151-0.391)	<0.001**
글라진	2.50 (2.29-2.74)	<0.001**	2.735 (2.440-3.067)	<0.001**	2.975 (2.671-3.315)	<0.001**	2.408 (2.122-2.732)	<0.001**

[0563]

【첨부 표 1】

	1 년 A1C				5-년 평균 A1C			
	6.5		7.0		6.5		7.0	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
연령(연 당)			1.008 (1.000-1.016)	0.044**	1.014 (1.007-1.022)	<0.001**	1.031 (1.022-1.040)	<0.001**
여성	0.952 (0.840-1.079)	0.446	1.085 (0.930-1.266)	0.301	1.036 (0.894-1.199)	0.641	1.250 (1.051-1.486)	0.012**
이전 CV 사건	0.868 (0.783-0.961)	0.007**	0.869 (0.766-0.986)	0.029**	0.933 (0.832-1.046)	0.236	0.846 (0.738-0.971)	0.017**
현재 흡연	0.849 (0.739-0.975)	0.020**	0.910 (0.767-1.080)	0.281	0.877 (0.746-1.032)	0.114	0.922 (0.763-1.113)	0.398
교육 > 12년	1.032 (0.937-1.138)	0.522	1.124 (0.996-1.269)	0.059	1.026 (0.921-1.143)	0.643	1.087 (0.954-1.237)	0.211
알코올 > 2/주	1.416 (1.255-1.598)	<0.001**	1.481 (1.266-1.732)	<0.001**	1.585 (1.391-1.807)	<0.001**	1.815 (1.532-2.150)	<0.001**
우울증	1.056 (0.898-1.242)	0.511			1.439 (1.193-1.736)	<0.001**	1.145 (0.911-1.438)	0.246

[0564]

FPG(mmol/L 당)	1.008 (0.982-1.034)	0.546	0.988 (0.959-1.017)	0.419	0.993 (0.963-1.023)	0.631	0.983 (0.952-1.015)	0.300
A1c(% 당)	0.351 (0.330-0.374)	<0.001**	0.357 (0.332-0.384)	<0.001**	0.213 (0.197-0.230)	<0.001**	0.242 (0.222-0.263)	<0.001**
SBP(mm 당)			1.000 (0.997-1.003)	0.963	1.000 (0.998-1.003)	0.993	1.001 (0.998-1.004)	0.469
허리/엉덩이(단위 당)					0.323 (0.185-0.562)	<0.001**	0.693 (0.358-1.342)	0.277
파지력(kg 당)	1.004 (1.000-1.009)	0.056	1.010 (1.004-1.016)	0.001**	1.008 (1.003-1.013)	0.003**	1.014 (1.007-1.020)	<0.001**
소변 ACR(mg/g 당)	1.000 (0.998-1.001)	0.575	0.999 (0.997-1.001)	0.176	0.997 (0.995-1.000)	0.023**	0.996 (0.994-0.999)	0.002**
ALT(U/l 당)	1.001 (0.997-1.005)	0.528	1.003 (0.999-1.008)	0.175				
스타틴 사용 중	0.966 (0.874-1.068)	0.499	1.020 (0.903-1.153)	0.747	0.895 (0.800-1.001)	0.053	1.080 (0.945-1.235)	0.259
티아자이드 사용 중			1.110 (0.956-1.289)	0.172	1.060 (0.928-1.210)	0.391	1.021 (0.867-1.201)	0.806
ACE/ARB 사용 중							0.785 (0.685-0.899)	<0.001**
당뇨병	0.425 (0.342-0.529)	<0.001**	0.253 (0.167-0.384)	<0.001**	0.314 (0.244-0.404)	<0.001**	0.228 (0.139-0.375)	<0.001**

[0565]

【첨부 표 2: 기준에서의 포도당 저하 요법】

	비당뇨병			당뇨병		
	글라진	표준 요법	P	글라진	표준 요법	P
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
무작위화	737	719		5527	5554	
경구 제제 없음	725 (98)	705 (98)	0.646	1776 (32)	1846 (33)	0.215
메트포르민	8 (1.1)	11 (1.5)	0.455	1686 (30)	1730 (31)	0.463
술포닐우레아	0 (0.00)	2 (0.28)	0.152	1901 (34)	1808 (33)	0.040
다른 경구 제제	4 (0.54)	1 (0.14)	0.188	169 (3.1)	177 (3.2)	0.696

[0566]

[0567] 혈당 상태에 의해 등록 이전에 사용된 경구 포도당 저하 요법 및 치료 할당. 치료 할당에 의한 차이에 대한 P 값이 나타나 있다.

【첨부 표 3: 치료 종료 시 포도당 저하 요법】

[0568]

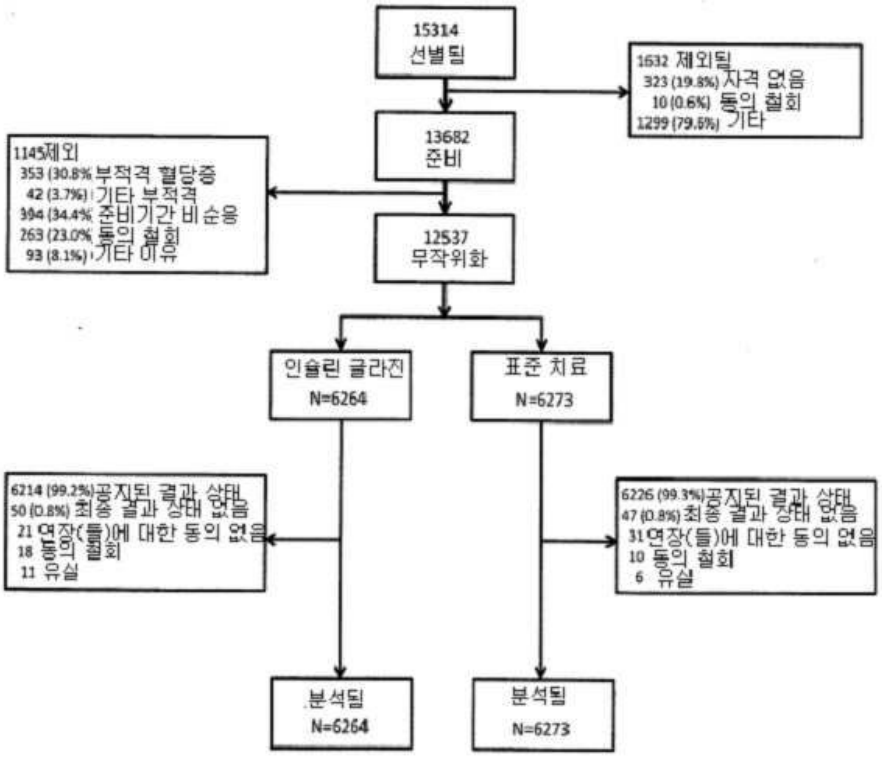
	비당뇨병			당뇨병		
	글라진	표준 요법	P	글라진	표준 요법	P
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
무작위화	737	719		5527	5554	
경구 제제 없음	511 (9.2)	452 (1.1)	<0.001	1343 (29)	564 (12)	<0.001
메트포르민	113 (7.5)	154 (24)	0.003	2341 (50)	3003 (65)	<0.001
술포닐우레아	21 (3.3)	47 (7.4)	<0.001	1281 (28)	2410 (52)	<0.001
메트포르민 단독	37 (5.7)	128 (20)	<0.001	290 (6.3)	1163 (25)	<0.001
술포닐우레아 단독	5 (0.8)	22 (3.5)	<0.001	166 (3.6)	698 (15)	<0.001
메트포르민 + 술포닐우레아	11 (1.7)	21 (3.3)	0.067	464 (10)	1540 (33)	<0.001
메트포르민 + 임의의 다른 것	76 (12)	26 (4.1)	<0.001	2051 (44)	1840 (40)	<0.001
기타 OAD	6 (0.9)	12 (1.9)	0.146	191 (4.1)	606 (13)	<0.001
빠른 또는 보통의 인슐린	4 (0.6)	2 (0.3)	0.423	99 (2.1)	263 (5.7)	<0.001
임의의 인슐린	444 (69)	2 (0.3)	<0.001	3801 (82)	570 (12)	<0.001

[0569]

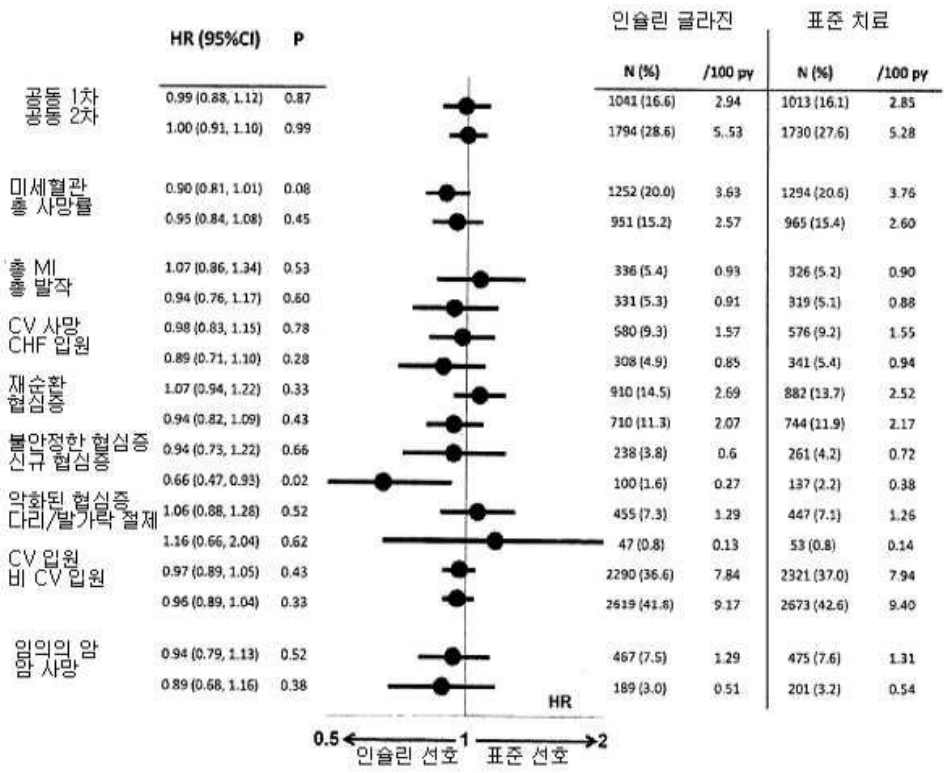
[0570] 혈당 상태 에 의한 치료 종료 시 사용된 포도당 저하 요법 및 치료 할당. 치료 할당에 의한 차이에 대한 P 값이 나타나 있다.

도면

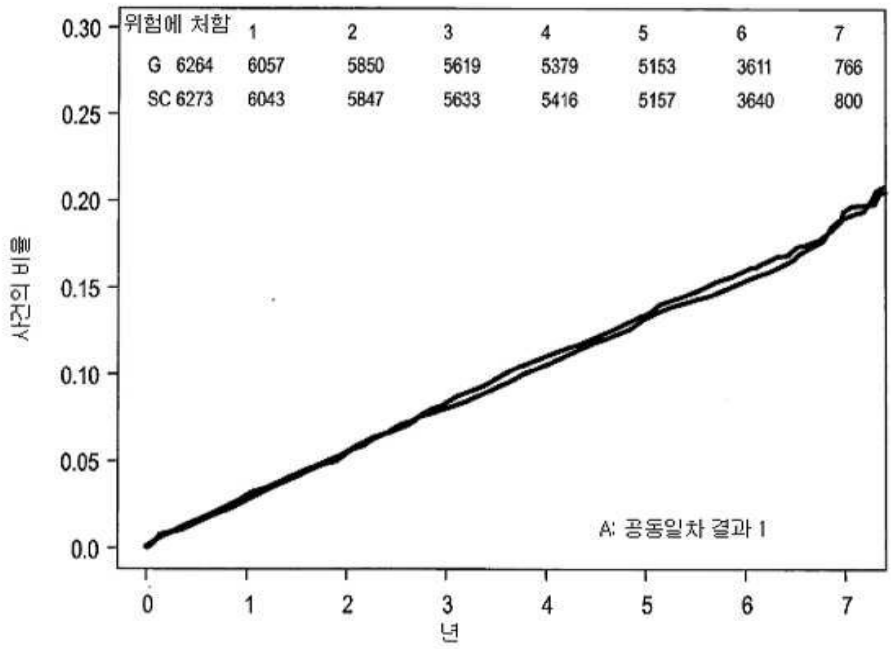
도면1


15314
선별됨
1632 제외됨
323 (19.8%) 자격 없음
10 (0.6%) 동의 철회
1299 (79.6%) 기타
13682
준비
1145제외
353 (30.8% 부적격 혈당증
42 (3.7%) 기타 부적격
394 (34.4% 준비기간 비 순응
263 (23.0% 동의 철회
93 (8.1%) 기타 이유
12537
무작위화
인슐린 글라진
N=6264
표준 치료
N=6273
6214 (99.2%)공지된 결과 상태
50 (0.8%) 최종 결과 상태 없음
21 연장(들)에 대한 동의 없음
18 동의 철회
11 유실
6226 (99.3%)공지된 결과 상태
47 (0.8%) 최종 결과 상태 없음
31 연장(들)에 대한 동의 없음
10 동의 철회
6 유실
분석됨
N=6264
분석됨
N=6273

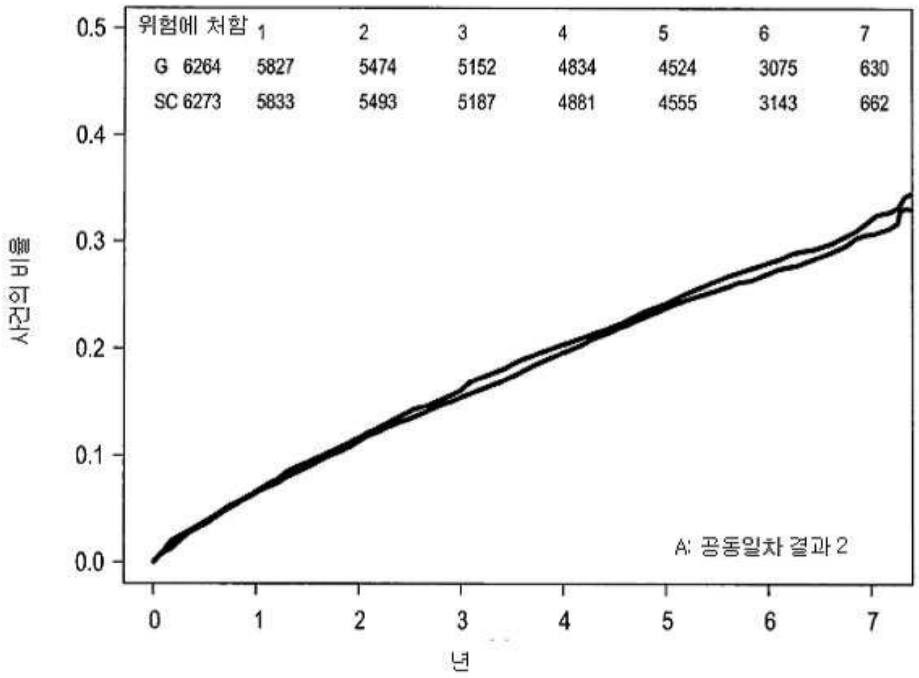
도면2


HR (95%CI)
P
인슐린 글라진
표준 치료
N (%)
/100 py
N (%)
/100 py
공동 1차
공동 2차
0.99 (0.88, 1.12) 0.87
1.00 (0.91, 1.10) 0.99
1041 (16.6) 2.94
1794 (28.6) 5..53
1013 (16.1) 2.85
1730 (27.6) 5.28
미세혈관
총 사망률
0.90 (0.81, 1.01) 0.08
0.95 (0.84, 1.08) 0.45
1252 (20.0) 3.63
951 (15.2) 2.57
1294 (20.6) 3.76
965 (15.4) 2.60
총 MI
총 발작
1.07 (0.86, 1.34) 0.53
0.94 (0.76, 1.17) 0.60
336 (5.4) 0.93
331 (5.3) 0.91
326 (5.2) 0.90
319 (5.1) 0.88
CV 사망
CHF 입원
0.98 (0.83, 1.15) 0.78
0.89 (0.71, 1.10) 0.28
580 (9.3) 1.57
308 (4.9) 0.85
576 (9.2) 1.55
341 (5.4) 0.94
재순환
협심증
1.07 (0.94, 1.22) 0.33
0.94 (0.82, 1.09) 0.43
910 (14.5) 2.69
710 (11.3) 2.07
882 (13.7) 2.52
744 (11.9) 2.17
불안정한 협심증
신규 협심증
0.94 (0.73, 1.22) 0.66
0.66 (0.47, 0.93) 0.02
238 (3.8) 0.6
100 (1.6) 0.27
261 (4.2) 0.72
137 (2.2) 0.38
악화된 협심증
다리/발가락 절제
1.06 (0.88, 1.28) 0.52
1.16 (0.66, 2.04) 0.62
455 (7.3) 1.29
47 (0.8) 0.13
447 (7.1) 1.26
53 (0.8) 0.14
CV 입원
비 CV 입원
0.97 (0.89, 1.05) 0.43
0.96 (0.89, 1.04) 0.33
2290 (36.6) 7.84
2619 (41.8) 9.17
2321 (37.0) 7.94
2673 (42.6) 9.40
임의의 암
암 사망
0.94 (0.79, 1.13) 0.52
0.89 (0.68, 1.16) 0.38
467 (7.5) 1.29
189 (3.0) 0.51
475 (7.6) 1.31
201 (3.2) 0.54
HR
0.5
1
2
인슐린 선호
표준 선호

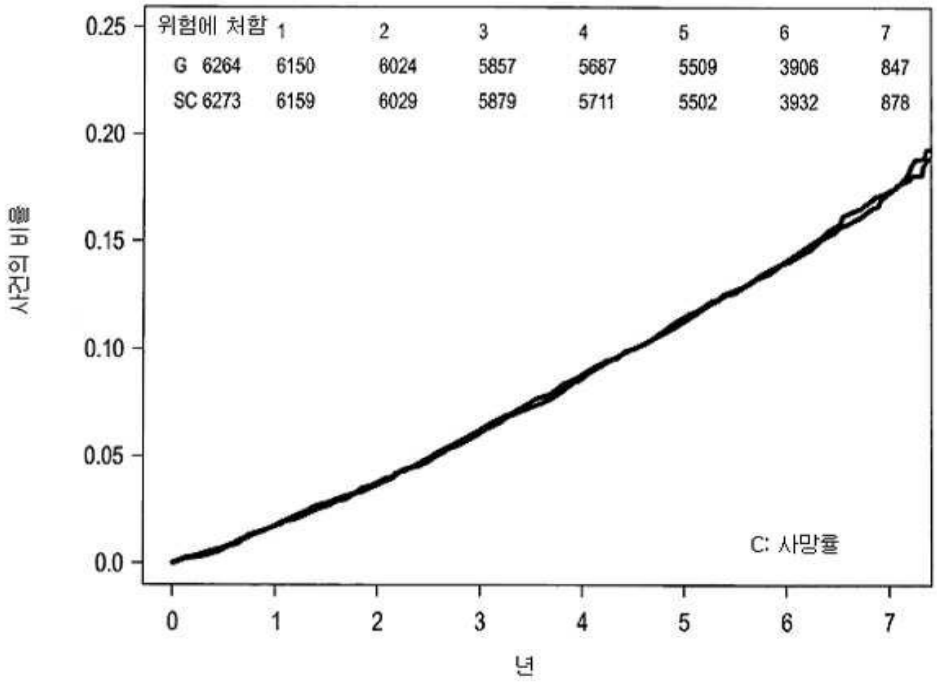
도면3a


위험에 처함 1 2 3 4 5 6 7
G 6264 6057 5850 5619 5379 5153 3611 766
SC 6273 6043 5847 5633 5416 5157 3640 800
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.0
사건의 비율
0 1 2 3 4 5 6 7
년
A: 공동일차 결과 1

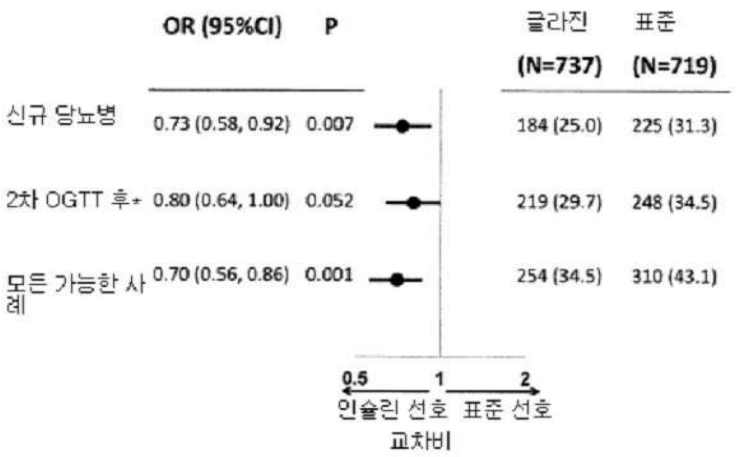
도면3b


위험에 처함 1 2 3 4 5 6 7
G 6264 5827 5474 5152 4834 4524 3075 630
SC 6273 5833 5493 5187 4881 4555 3143 662
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
사건의 비율
0 1 2 3 4 5 6 7
년
A: 공동일차 결과 2

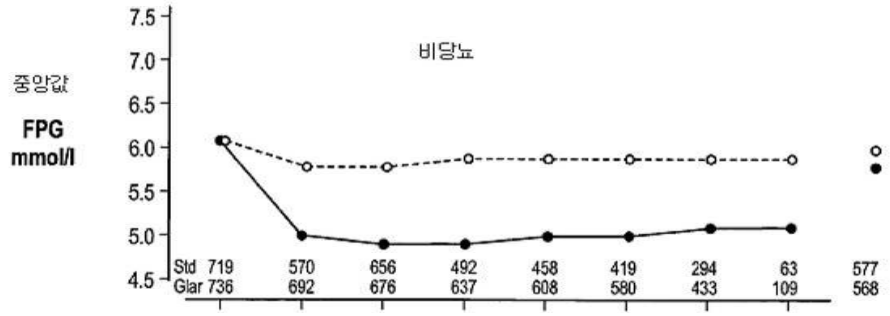
도면3c


위험에 처함 1 2 3 4 5 6 7
G 6264 6150 6024 5857 5687 5509 3906 847
SC 6273 6159 6029 5879 5711 5502 3932 878
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.0
C: 사망률
0 1 2 3 4 5 6 7
년

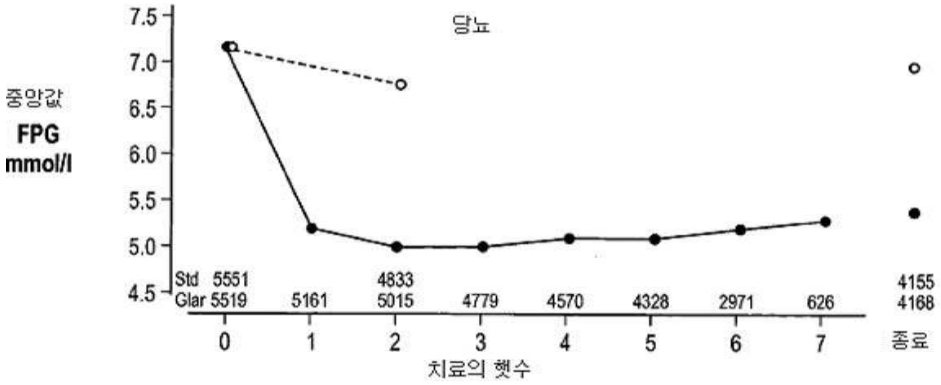
도면4


OR (95%CI) P
글라진 (N=737)
표준 (N=719)
신규 당뇨병 0.73 (0.58, 0.92) 0.007 184 (25.0) 225 (31.3)
2차 OGTT 후* 0.80 (0.64, 1.00) 0.052 219 (29.7) 248 (34.5)
모든 가능한 사례 0.70 (0.56, 0.86) 0.001 254 (34.5) 310 (43.1)
0.5 1 2
인슐린 선호 표준 선호
교차비

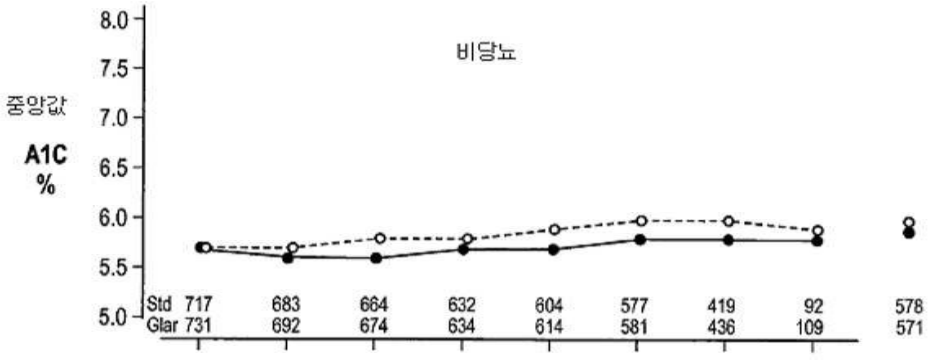
도면5a



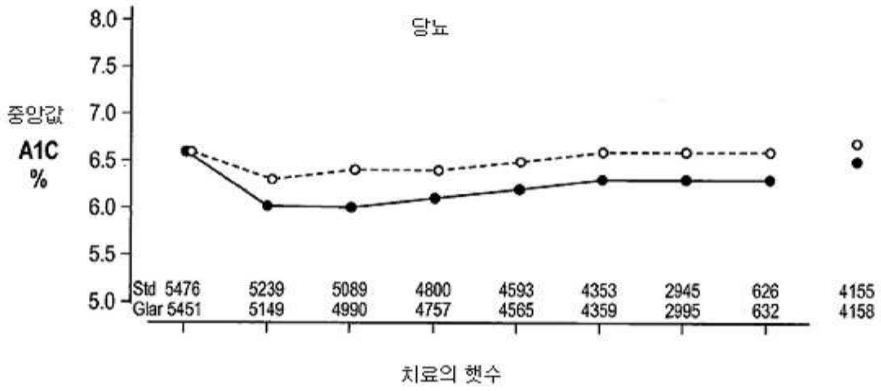
도면5b



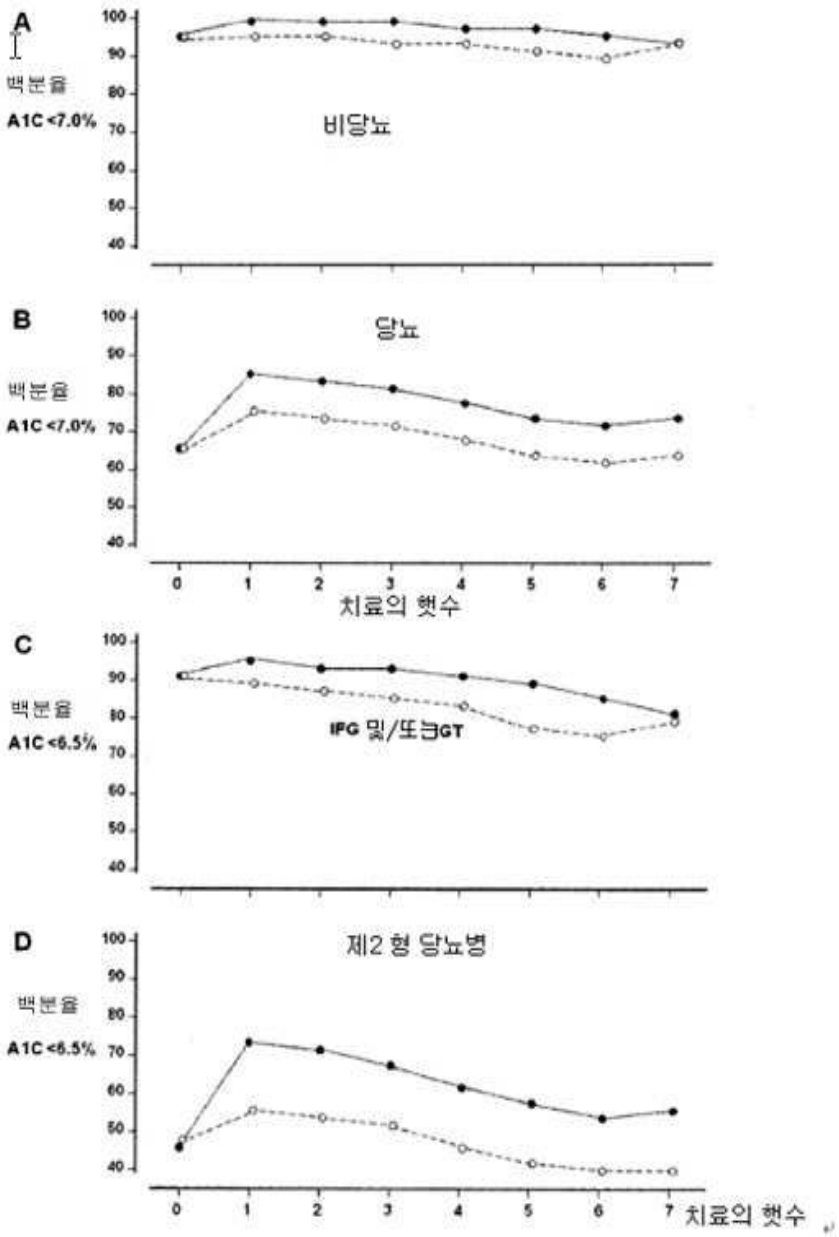
도면5c



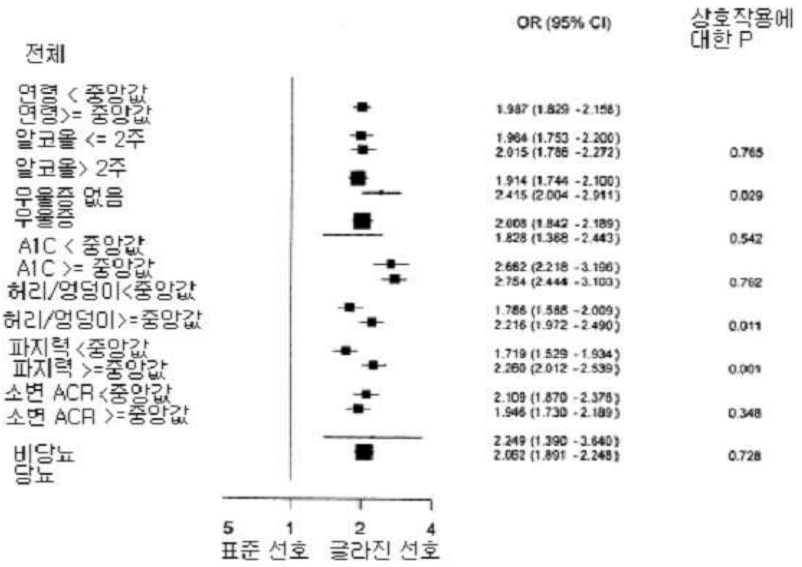
도면5d


당뇨
중앙값
A1C
%
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
Std 5476 5239 5089 4800 4593 4353 2945 626 4155
Glar 5451 5149 4990 4757 4565 4359 2995 632 4158
치료의 햇수

도면6


A
백분율
A1C <7.0%
100
90
80
70
60
50
40
비당뇨
B
백분율
A1C <7.0%
당뇨
0
1
2
3
4
5
6
7
치료의 햇수
C
백분율
A1C <6.5%
IFG 및/또는GT
D
백분율
A1C <6.5%
제2 형 당뇨병
치료의 햇수

도면7


OR (95% CI)
상호작용에 대한 P
전체
연령 < 중앙값
연령>= 중앙값
알코올 <= 2주
알코올> 2주
우울증 없음
우울증
A1C < 중앙값
A1C >= 중앙값
허리/엉덩이<중앙값
허리/엉덩이>=중앙값
파지력 <중앙값
파지력 >=중앙값
소변 ACR<중앙값
소변 ACR >=중앙값
비당뇨
당뇨
1.987 (1.829 -2.158)
1.964 (1.753 -2.200)
2.015 (1.786 -2.272)
0.765
1.914 (1.744 -2.100)
2.415 (2.004 -2.911)
0.029
2.008 (1.842 -2.189)
1.828 (1.368 -2.443)
0.542
2.662 (2.218 -3.196)
2.754 (2.444 -3.103)
0.762
1.786 (1.585 -2.009)
2.216 (1.972 -2.490)
0.011
1.719 (1.529 -1.934)
2.269 (2.012 -2.539)
0.001
2.109 (1.870 -2.378)
1.946 (1.730 -2.189)
0.348
2.249 (1.390 -3.640)
2.062 (1.891 -2.248)
0.728
5
1
2
4
표준 선호
글라진 선호