당뇨병 환자의 약물치료

문 준 호¹ · 임 수²

¹서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내분비대사내과

²서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내분비대사내과

Pharmacotherapy for patients with diabetes mellitus

Joon Ho Moon, MD¹ · Soo Lim, MD²

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

Diabetes mellitus (DM) is a complex, chronic illness requiring continuous medical care with multifactorial risk-reduction strategies besides glycemic control. The pathophysiology of type 2 DM is characterized by a combination of insulin resistance in peripheral organs, including the liver, adipose tissues, and muscle, and inadequate insulin secretion from the pancreatic β -cells to compensate for insulin resistance, which eventually leads to β -cell failure. DM is accompanied by micro- and macro-vascular complications, including cardiovascular events and renal complications, resulting in high mortality rates. After insulin was first discovered in 1922, many antidiabetic agents including metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones, and α -glucosidase inhibitors have been developed. Among them, metformin is the preferred pharmacologic agent for the initial treatment of DM. Recently, novel antidiabetic agents, such as dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, and glucagon-like peptide-1 receptor agonists, were introduced and are currently available for clinical practice. Studies with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors showed non-inferiority compared with placebo, in terms of cardiovascular safety. Some glucagon-like peptide-1 receptor agonists (liraglutide, semaglutide, albiglutide, and dulaglutide) showed favorable results in both cardiovascular and renal outcomes. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin) also showed beneficial effects on cardiovascular and renal outcomes. It is important for clinicians to study novel DM medications and prescribe them accordingly to improve patients' clinical outcomes.

Key Words: Diabetes mellitus; Pharmacotherapy; Antidiabetic agents; Metformin; Insulin

Received: October 29, 2020 Accepted: November 24, 2020

Corresponding author: Soo Lim

E-mail: limsoo@snu.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

제2형 당뇨병은 진단 초기부터 적극적인 생활습관 개선 및 적절한 약물치료가 필요하다[1]. 원칙적으로 단독요법 시 초치료로 메트포민(metformin)을 우선적으로 고려하나, 환자 상태에 따라 적절한 약제를 선택할 수 있다. 단독요법으

Table 1. Pharmacological agents for type 2 diabetes

	Reduces both fasting and postprandial glucose			Mainly reduces postprandial glucose			
	Metformin	Sulfonylureas	Thiazolidinedione	SGLT-2 inhibitors	Meglitinides	α -glucosidase inhibitors	DPP-4 inhibitors
↓ HbA1c	1%-2%	1%-2%	1%-1.5%	0.5%-1 %	0.5%-1.5%	0.5%-1%	0.5%-1.5%
Body weight	-/↓	↑	↑	↓	↑/-	-	-
Lipid profile	-/+	-	+/-/×	↑	-	-/+	-
Blood pressure	-	-	↓/-	↓	-	-	-
Limitations	Gastrointestinal discomfort	Hypoglycemia	Fluid retention	Dehydration, diuretics use	Hypoglycemia	Gastrointestinal discomfort	-
Adverse effects	Lactic acidosis	Hypoglycemia	Edema, heart failure, anemia, fracture	Genitourinary infection, ketoacidosis	Hypoglycemia	-	-
Conditions for careful use	Hepatic, renal impairment, hypoxia	Hepatic, renal impairment	Cardiovascular disease	Heart failure, renal impairment	Hepatic, renal impairment	-	Hepatic, renal impairment

SGLT-2, sodium-glucose cotransporter 2; DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; HbA1c, hemoglobin A1C.

로 혈당조절 목표 도달에 실패할 경우 작용기전이 다른 약제의 병합요법을 시행한다. 환자에 따라 당뇨병 진단 시점부터 당화혈색소가 7.5% 이상으로 높은 경우 초기부터 2제 병합요법을 시행할 수 있다. 경우에 따라서는 단일약제를 최대용량까지 증량할 수 있으나 혈당조절이나 부작용을 고려하여 초기에 병합요법을 사용하는 것이 선호된다. 2제 이상의 병합요법 시 서로 다른 약제의 작용기전, 효능, 부작용, 상호작용, 비용, 순응도를 고려하여 선택하여야 한다. 병합요법 실패 시 타계열 약제의 추가나 변경을 고려할 수 있다. 인슐린 치료는 어느 단계에서나 고려될 수 있고, 특히 혈당이 매우 높은 경우는 초기부터 적극적인 인슐린 치료를 고려하여야 한다.

개별 당뇨병 치료제

현재 전 세계적으로 12가지의 개별 당뇨병 치료 약제가 있으나, 현재 국내에는 이중 9개의 개별 약제가 사용 가능하며, 이 중 7가지의 경구용 당뇨병 치료제(메트포민, 설폰요소제, 티아졸리딘디온, meglitinide, dipeptidyl peptidase 4 [DPP-4] 억제제, sodium-glucose cotransporter 2 [SGLT-2] 억제제, 알파-글루코시다제 억제제)에 대한 혈당강하 효과 및 약제별 특성을 Table 1에 제시하였다.

1. 메트포민

제2형 당뇨병의 1차 선택제제이다. 복부 불편감 등의 소화기계 부작용을 고려하여 초기 용량으로 500-1,000 mg을 아침, 저녁 식사와 함께 또는 식사 후에 복용하도록 한다. 부작용이 없으면 하루 최대 2,500 mg까지 증량 가능하다. 작용기전은 인슐린 작용을 증강시키는 것이 주되며, 주로 간에서의 당 생성을 억제하며, 근육이나 지방 조직의 포도당 흡수를 증가시킨다[2,3]. 부작용은 소화기장애가 초기에 주로 나타나고 시간이 경과하면 호전되는 경우가 많다. 드물지만 비타민B12 결핍 또는 유산혈증이 생길 수 있다[4].

주의할 점은 신기능저하에 따라 용량을 줄이거나 중단하여야 한다(사구체여과율 45 mL/min/1.73 m² 미만인 경우 주의, 30 mL/min/1.73 m² 미만의 경우 금기임)[5]. 중증 감염, 탈수, 심폐부전, 패혈증, 알코올중독 환자에서도 사용하지 않아야 한다. 진료 시 주의사항으로는 중등도 이상의 수술이나 요오드 조영제를 사용하는 영상검사(주로 컴퓨터단층촬영) 시 2-3일 정도 중지하여야 한다.

2. 설폰요소제

설폰요소제(sulfonylurea)는 췌장의 베타세포의 인슐린 분비를 증가시켜서 혈당을 감소시키는 효과를 나타낸다. 즉 베타세포에 잔여기능이 남아 있어야 효과가 있다. 베타세포의 잔여기능 평가는 공복 C-펩티드를 측정하고, 주로 0.6-

1 ng/mL보다 낮을 경우 베타세포 잔여기능이 저하되어 있다고 판단할 수 있다[6].

설폰요소제의 작용기전은 베타세포의 세포막에 존재하는 ATP 의존성-포타슘 통로를 폐쇄하고 전압-의존성 칼슘이온 통로가 열리고 세포 내 칼슘 이온 농도의 상승함으로써 인슐린의 분비를 촉진한다. 하지만 설폰요소제는 환자의 혈당과 무관하게 ATP 의존성-포타슘 통로를 폐쇄시킨다는 특성이 있기 때문에 부작용으로 저혈당을 유발할 수 있다는 단점을 갖고 있다. 이외의 부작용으로 체중증가가 있다.

설폰요소제의 약제별 특징을 Suppl. 1에 제시하였다. 신기능장애, 음주, 심부전, 고령, 지속성 제제, 병용 약물(warfarin 등) 투여 시 주의가 필요하며, 중증 간장애, 신장에 환자에서는 금기이다.

3. 알파-글루코시다제 억제제

알파-글루코시다제 억제제(α -glucosidase inhibitor)의 작용기전은 소장의 당질 분해 효소인 α -glucosidase의 작용을 억제하여 당질의 흡수를 지연시킴으로써, 특히 식후 혈당상승을 억제한다. Acarbose의 경우 초기 용량은 매 식사 시작과 함께 50 mg씩 복용하며 100 mg, 1일 3회까지 증량 가능하며, voglibose는 초기 용량은 매 식사 시작과 함께 0.2 mg씩 복용하여 0.3 mg, 1일 3회까지 증량 가능하다.

부작용은 당질의 흡수를 억제하는 데 따른 흡수장애로서 복부 팽만감, 설사 등이 있을 수 있다. 간 효소치를 높일 수 있어 주기적인 간기능검사가 요구된다. 저혈당 시에는 sucrose가 아닌 glucose로 혈당을 높여야 한다. 신장기능 저하 시(혈청 creatinine 2.0 mg/dL 이상), 염증성 장질환, 위마비 시에는 투여하지 않도록 한다.

4. 티아졸리딘디온

티아졸리딘디온(thiazolidinedione)의 작용기전은 핵수용체의 하나인 PPAR- γ 에 대한 항진제로서, 인슐린에 대한 각 조직의 민감도를 증가시켜 혈당을 떨어뜨리는 인슐린 저항성 억제제이다. PPAR- γ 가 활성화되면 많은 유전자의 전사가 증가되며, 이로 인해 간, 지방, 근육의 당수송체 발현을 증가시켜 혈중 포도당을 세포 내로 유입시킨다.

이는 인슐린 분비를 증가시키지 않으므로 저혈당을 유발하지 않는다. 인슐린 저항성을 억제함으로써 당뇨병 발생을 예방할 수 있다는 연구 결과로 한 때 각광을 받았다[7]. 하지만 2010년경 티아졸리딘디온 약제 중 하나인 rosiglitazone이 심혈관질환의 발생을 증가시킨다는 연구 결과로 한 때 퇴출위기에 몰렸다[8]. 이후 해당 메타분석 연구에 한계가 있고, 위험대비 효과가 큰 환자들이 있다는 전문가 집단의 의견으로 아래 약제가 일부 국가에서 투약이 가능하게 되었다.

피오글리타존(pioglitazone)은 15 mg, 1일 1회로 시작해서 30 mg, 1일 1회까지 증량할 수 있고, 국내에서 개발된 로베글리타존(lobeglitazone)은 0.5 mg, 1일 1회로 사용한다. 부작용으로서는 체액량 증가로 인한 부종, 체중증가 및 심부전의 악화, 골절 등이 있다. NYHA class 3 이상의 심부전 및 골다공증성 골절이 있는 경우는 사용하지 않는 게 좋다.

5. DPP-4 억제제

DPP-4 억제제는 위장관 호르몬(인크레틴)의 하나인 glucagon like peptide-1 (GLP-1)의 분해를 억제하여, 췌장의 베타세포에서 포도당 의존성 인슐린 분비를 촉진하고, 췌장의 알파세포에서 글루카곤 분비를 억제하여 혈당을 감소시킨다[9]. 단독으로는 저혈당을 잘 일으키지 않으며, 특별히 심한 부작용이 없어, 비교적 안전하게 사용할 수 있다.

일부에서 급성 췌장염의 보고가 있었으나, 확실히 확정된 것은 아니며, 일부 제형의 경우 심부전이 악화된 연구가 있다(saxagliptin) [10]. 일반적으로 심한 간기능 및 신기능 저하는 금기이나, 일부 약제(linagliptin, gemigliptin, teneligliptin, evogliptin)는 신기능 저하 시에도 사용할 수 있다.

앞서 언급한 티아졸리딘디온의 rosiglitazone 사태 이후 미국 식품의약국에서는 새로 개발되는 모든 당뇨병약제들의 심혈관 안전성 검증을 요구하였고, DPP-4 억제제 또한 심혈관 안전성을 입증하였다[11]. 저혈당 위험이 없고, 일부 약제는 신기능 저하 시에도 사용할 수 있다는 장점과 경구 약제라는 편의성으로 2제 요법 시 메트포민에 추가하는 약제로 가장 많이 처방되고 있는 경구 당뇨병 약제이다. 또한 DPP-4 억제제가 다른 인종보다 아시아인에서 혈당강하 효

과가 우수하다는 점을 주목할 만하다[12].

6. GLP-1 수용체 작용제

GLP-1은 음식섭취 시 소장의 L-cell에서 분비되어 췌장의 베타세포에서 인슐린 분비를 증가시키고, 알파세포에서 글루카곤 분비를 억제하며, 위배출시간을 지연시키고 중추신경계에 작용하여 음식섭취를 감소시키는 등의 방법으로 혈당조절에 관여하는 위장 호르몬이다[13]. 생체 내에서 분비되는 GLP-1은 DPP-4에 의해 급속히 분해되어 반감기가 1-2분 정도밖에 되지 않아, DPP-4에 의해 분해되지 않는 GLP-1 수용체 작용제들이 개발되었다. 국내에는 exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide 등이 도입되어 있다. 공통적으로 공복보다 식후 혈당조절에 유리하며, 체중감소 효과가 있다[14,15]. 오심, 구토 등의 소화기 부작용이 주로 나타나고 메트포민, sulfonylurea, 티아졸리딘디온, 인슐린과 병용 시 추가적 혈당조절의 효과가 있다. 국내에서는 메트포민 + sulfonylurea 병합요법으로 혈당 조절이 불충분한 환자 중 체질량지수 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 인 환자 또는 인슐린요법을 할 수 없는 환자나 기저 인슐린 투여에도 당화혈색소 $\geq 7\%$ 인 환자에서 기저 인슐린과의 병용 치료 시 exenatide와 lixisenatide는 보험이 적용된다.

각 약제별 특징을 살펴보면, exenatide는 exendin-4를 backbone으로 만든 GLP-1으로 사람 GLP-1과 아미노산 배열이 50%밖에 일치하지 않는 GLP-1 수용체 작용제이다. 현재 5 μg , 10 μg 두 가지 제형이 펜형으로 나와 있으며 반감기가 3-4시간으로 짧아 하루 2회 아침과 저녁 식전에 피하 주사한다. 보통 5 μg 하루 2회 주사로 1개월 치료 후 효과와 부작용을 평가하여 10 μg , 1일 2회로 증량한다. 말기신부전 환자나 사구체여과율 $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 의 만성신부전 환자에서는 주의해서 사용하도록 권고된다. Liraglutide는 알부민과 결합하여 DPP-4에 저항성을 나타내도록 화학구조를 가지고 있어 반감기가 11-13시간으로 길다. 식사와 상관없이 1일 1회 일정한 시간에 피하 주사 한다. 0.6 mg/day로 시작하여 최소 1주일 간격으로 증량하여 1.2-1.8 mg/day로 유지한다. Exenatide보다 위장관 부작용이 적고, 체중 감소에 효과가 있다. Lixisenatide는 exendin-4의 C 말단부

를 변형하여 작용시간을 늘린 exendin-4 유사체이다. 2-4시간 짧은 반감기를 보이지만, GLP-1 수용체에 강한 결합력으로 하루 1번 사용할 수 있다. 1일 1회 10 μg 을 2주간 사용 후 부작용이 없으면 20 μg 으로 증량한다. 말기신부전 환자나 사구체여과율 $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 의 만성신부전 환자에서는 추천되지 않는다. Dulaglutide는 반감기가 5일 정도로 주 1회 사용한다. 0.75 mg 주 1회에서 효과와 부작용을 평가하여, 필요 시 1.5 mg 주 1회로 증량할 수 있다. 신기능에 따른 용량조절이 필요 없다는 장점이 있다. 국내에서 사용가능한 약제 중 liraglutide (LEADER trial) [16] 및 dulaglutide (REWIND study) [17]는 위약에 비해 심혈관질환 발생을 유의하게 줄였다.

7. SGLT-2 억제제

SGLT-2 억제제는 근위 신장 세뇨관에서 신장에서의 포도당 재흡수의 약 90%를 매개하는 근위 관 모양의 SGLT-2 전달 단백질을 표적으로 하는 새로운 형태의 경구용 혈당강하제이다[18,19]. SGLT-2 억제제의 작용 메커니즘은 인슐린과 독립적으로 소변에서 포도당과 칼로리의 제거를 증가시키기 때문에 다른 당뇨병 치료제와 다르다[20]. 소변을 통한 당배출(glycosuria)은 250-300 kcal/day의 칼로리 손실로 이어져 6 개월 동안 보통 2-3 kg의 체중감량을 초래한다[21]. 또한 수축기 및 이완기 혈압은 일반적으로 각각 3-5 mmHg와 1-2 mmHg만큼 감소한다[22-24]. 식사와 무관하게 하루 1회 복용한다. 탈수가 발생할 수 있으므로 사전에 수분섭취를 충분히 하도록 교육하며, 이뇨제 사용 시 주의를 요한다.

최근 SGLT-2 억제제를 가지고 진행되었던 EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin) [25], CANVAS 프로그램 (canagliflozin) [26], DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin) [27]과 같은 최근의 심혈관 안전성 연구를 통해 SGLT-2 억제제가 주요 심혈관질환 종결점을 유의하게 줄이는 것이 밝혀져 미국 식품의약국에 적응증을 승인 받았다[28,29]. 추가로 당뇨병성 콩팥 질환의 진행을 늦추는 등 신장질환으로 인한 종결점에 있어서도 큰 장점이 있음을 입증하였다[30,31].

현재 국내에서 사용 가능한 SGLT-2 억제제의 특성을

Table 2. Properties of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

	Dose (mg/day)	Frequency	Metabolite	Excretion
Dapagliflozin	5-10	1	Inactive form	Urine
Empagliflozin	10-25	1	Not metabolized	Urine, feces
Ipragliflozin	50-100	1	Inactive form	Urine, feces
Ertugliflozin	5-15	1	Inactive form	Urine, feces

Table 2에 제시하였다. SGLT-2 억제제 사용 시 발생할 수 있는 가장 흔한 합병증은 생식기에 생기는 진균성 감염증이다. 칸디다 종에 의한 진균성 생식기 감염은 환자의 3-5%에서 발생하며, 다행인 점은 비교적 쉽게 치료할 수 있고, 재발하지 않으며, 이로 인하여 약제를 중단하는 경우는 드문 것으로 알려져 있다. 고령, 심부전, 저혈압, 신기능저하 시 주의하여야 하며, 사구체여과율이 30 mL/min/1.73 m² 미만인 경우는 금기이다.

요약하면 SGLT-2 저해제는 심부전 발생을 포함하여 심혈관질환의 발생위험을 감소시키는 것으로 입증된 효과적인 경구 혈당강하제이다[32,33]. 하지만 SGLT-2 억제제는 드물지만 생식기 감염, 급성 신손상의 위험이 있으므로 본 약제 처방 시 이러한 점을 유의하여야 한다. 즉 적절한 환자의 선택, "Sick Day strategy"에 의한 약제의 조절, SGLT-2 억제제 처방 시 이에 대한 환자의 교육, 진균성 감염을 줄이기 위한 개인위생관리 등을 철저히 이행함으로써, SGLT-2 억제제로 인한 부작용을 최소화할 수 있다.

8. 인슐린

1) 인슐린 치료의 적응증

제1형 당뇨병 환자와 제2형 당뇨병 환자 중 식이요법, 운동요법 및 경구 혈당강하제로 적절한 혈당조절이 되지 않는 경우, 간기능 혹은 신장기능이 많이 저하된 경우, 외상, 스트레스, 감염 등 급성 질환으로 인한 급성 악화 상태, 및 당뇨병성 케톤산증 또는 고혈당성 고삼투압성 혼수 등 당뇨병의 급성 합병증 상태, 그리고 심한 체중감소, 수술 전후, 임신성 당뇨병 시, 경구 혈당강하제에 과민성이 있거나 심각한 부작용의 병력이 있는 경우에 사용된다.

2) 인슐린 치료의 실제

인슐린의 종류와 작용시간에 대해서 Table 3에 제시하였

Table 3. Insulin agents and their duration of action

Insulin preparation	Onset of action	Peak of action	Duration of action
Ultra-rapid-acting	4 min	1-3 hr	3-5 hr
FIASP			
Rapid-acting			
Insulin lispro (Humalog)	5-15 min	30-90 min	3-5 hr
Insulin glulisine (Apidra)	5-15 min	30-90 min	3-5 hr
Insulin aspart (Novorapid)	10-20 min	1-3 hr	3-5 hr
Short acting	30-60 min	2-4 hr	6-8 hr
Regular human insulin			
Intermediate-acting	2-4 hr	4-10 hr	10-16 hr
NPH			
Long-acting			
Insulin glargine (Lantus)	2-4 hr	No peak	20-24 hr
U-300 insulin glargine (Toujeo)	2-4 hr	No peak	20-24 hr
Insulin detemir (Levemir)	3-4 hr	6-8 hr	Up to 24 hr
Insulin degludec (Tresiba)	1 hr	No peak	>42 hr
Premixed			
70% NPH/30% regular	30-60 min	Dual	10-16 hr
75% NPL/25% lispro	5-15 min	Dual	10-16 hr
50% NPL/50% lispro	5-15 min	Dual	10-16 hr
70% NPA/30% aspart	10-20 min	Dual	<24 hr
50% NPA/50% aspart	10-20 min	Dual	14-24 hr
70% degludec/30% aspart	14 min	Dual	>24 hr

FIASP, fast-acting insulin aspart; NPH, neutral protamine Hagedorn; NPL, neutral protamine lispro; NPA, neutral protamine aspart.

다. 건강인에서 인슐린 분비는 하루 종일 일정한 속도로 박동성으로 분비되는 기저 인슐린과 식사 시 혈당에 반응하여 급속히 분비가 증가되는 식전 인슐린으로 이루어짐을 고려할 때, 당뇨병 환자에서도 이와 유사한 체내 인슐린 농도를 유지하는 것이 가장 이상적이다. 실제 환자에서 인슐린 치료를 할 때에도 기저 인슐린과 식전 인슐린 분비 두 가지를 염두에 두고 치료를 진행해야 한다. 인슐린은 여러 가지 경구 혈당강하제의 병합요법으로도 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자들에게 필수적 치료일 뿐 아니라 lifestyle modification과 메트포민으로 적절한 혈당조절이 되지 못하는 경우에 보다 조기에 기저 인슐린 투여도 권고된다. 일반적으로 제1형과 제2형 당뇨병 환자 모두 보통 0.5-1 U/kg/day의 인슐린이 필요하다. 적절한 혈당조절을 위해 환자마다 다양한 용량의 인슐린이 필요하며 최대 용량이 정해져 있지 않으므로 혈당조절이 될 때까지 증량할 수 있다.

Table 4. Insurance approvals for dual anti-diabetic treatment

		Metformin	SU	Meglitinide	α -GI	TZD	DPP-4I	SGLT-2 inhibitor			
								Dapa- gliflozin	Ipra- gliflozin	Empa- gliflozin	Ertu- gliflozin
Metformin		-	0	0	0	0	0	0	0	0	-
SU		0	-	-	0	0	0	0	-	-	-
Meglitinide		0	-	-	0	0	-	-	-	-	-
α -GI		0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
TZD		0	0	0	-	-	0	-	-	-	-
DPP-4I		0	0	-	-	0	-	-	-	-	-
SGLT-2 inhibitor	Dapagliflozin	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ipragliflozin	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Empagliflozin	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ertugliflozin	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-

SU, sulfonylurea; α -GI, α -glucosidase inhibitor; TZD, thiazolidinedione; DPP-4I, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; SGLT-2, sodium-glucose cotransporter 2.

3) 제1형 당뇨병 환자에서 인슐린 치료

새로 진단된 제1형 당뇨병처럼 베타세포 기능이 남아 있는 경우 기저 인슐린 1-2회 주사로 조절되는 경우도 있으나 대부분 기저 인슐린과 식전 인슐린 다회 주사요법이 필요하다. 다회 인슐린 치료의 실재를 살펴보면, 먼저 하루 인슐린 필요량 결정한다(0.6 units/kg/day). 이 하루 인슐린 필요량의 50%를 아침 식전(또는 일정한 시각)에 기저 인슐린으로 주사하고, 나머지 50%를 매 식전 1/3로 배분하여 초속효성 인슐린으로 주사한다. 환자가 식사를 하지 못한다면 초속효성 인슐린은 주사하지 않는다.

4) 제2형 당뇨병 환자에서 인슐린 치료

제2형 당뇨병에서 베타세포 기능이 점점 저하되므로 많은 제2형 당뇨병 환자에서 인슐린 치료가 필요함. 제2형 당뇨병 환자도 제1형 당뇨병과 마찬가지로 basal-bolus regimen으로 조절하는 것이 이상적이나 입원 환자가 아닌 경우 basal-bolus regimen으로 처음부터 시작하기는 어려움. 인슐린 이외의 요법으로 충분한 혈당조절에 도달하지 못하면(보통 당화혈색소 >7%) 메트포민 단독 혹은 메트포민 포함 2제의 경구 혈당강하제를 유지하면서, 기저 인슐린을 10단위 혹은 0.2 U/kg로 추가하여 인슐린요법을 시작한다. 당뇨병의 전형적인 증상이 있으면서 당화혈색소 9-10% 이상인 경우 처음부터 인슐린 치료를 할 수 있다. 기저 인슐린을 증량하여(보통, 아침 식전 공복혈당

이 70-130 mg/dL 될 때까지 3일에 2단위씩 증량) 공복혈당이 목표 범위로 조절됨에도 당화혈색소가 7%를 넘는 경우에는 식전 초속효성 인슐린을 가장 주된 식사 전에 추가(보통 저녁 식전, 4단위로 시작)한다. 이후 인슐린 용량을 증량하고, 필요한 경우 초속효성 인슐린 주사 횟수를 증가시켜 혈당조절 목표에 도달되도록 한다. 간편하고 낮은 용량으로 안전하게 시작하여 자주 지속적으로 인슐린 용량을 조절하는 것이 바람직하다. 인슐린 치료의 부작용으로는 저혈당, 체중증가, 주사 부위에 lipohypertrophy 또는 lipodystrophy 등이 생길 수 있다.

최근 GLP-1 수용체 작용제와 기저 인슐린과의 병용치료가 기저 인슐린과 초속효성 인슐린 1회 병용 혹은 혼합형 인슐린 2회 주사와 비슷한 혈당조절 효과를 나타내다고 보고되었다. 따라서, 기저 인슐린으로 혈당조절의 목표에 도달하지 못하는 환자는 인슐린요법을 강화하거나 GLP-1 수용체 작용제를 적절히 병용할 수 있다.

당뇨병 치료제 처방의 실제

우리나라를 포함한 많은 나라에서 단독요법으로 메트포민을 우선적으로 고려한다. 메트포민 투여 금기 환자 또는 부작용으로 메트포민을 투여할 수 없는 경우에는 다른 경구

용 당뇨병 약제를 투여할 수 있다. 단독요법으로 당화혈색소가 7% 미만으로 조절되지 않으면 다른 당뇨병 치료제를 추가할 수 있다. 당화혈색소가 7.5% 이상인 경우 메트포민을 포함한 2제 요법을 처음부터 시작할 수 있다. Table 4에 처방가능한 2제 요법을 표시하였다. 2제 요법으로 조절되지 않는 경우는 세 가지 약제를 쓸 수 있다. 이때 2제 요법에서 인정되지 않는 약제의 조합이 포함되어서는 아니 되나, 메트포민 + sulfonylurea + empagliflozin은 인정하고 있다.

인슐린 단독요법 또는 경구용 당뇨병치료제 투여에도 당화혈색소가 7% 이상인 경우 인슐린과 경구용 당뇨병치료제를 병용해서 사용할 수 있다. 국내에서는 인슐린과 경구용 당뇨병치료제 2종까지 병용요법을 인정한다. 단, 경구용 당뇨병치료제 2제 요법에서 인정되지 않는 약제의 조합이 포함되어서는 안된다.

결론

우리나라 성인 7명 중 1명이 당뇨병 환자이고, 당뇨병과 공복혈당장애를 포함하면 1,400만 명에 육박한다. 당뇨병의 유병률이 고령에서 높음을 고려하면, 국내 당뇨병 환자는 지속적으로 증가할 것으로 예상되지만, 당뇨병 환자 중 당화혈색소가 6.5% 미만인 비율은 30%에 미치지 못할 정도로 당뇨병 치료가 어렵다. 최근 10년간 DPP-4 억제제, GLP-1 수용체 작용제, SGLT-2 억제제 및 다양한 인슐린 제형들이 개발되었고, 특히 일부 GLP-1 수용체 작용제 및 SGLT-2 억제제는 심혈관 보호효과를 보여 각광받고 있다. 임상의로서 각 당뇨병 약제의 작용기전 및 부작용을 이해하고, 환자별 대사적 특성 및 병태생리적 발병기전을 고려한 접근을 통해, 최적화된 개인 맞춤형 당뇨병 치료가 필요하다.

찾아보기말: 당뇨병; 약물치료; 항당뇨병약; 메트포민; 인슐린

ORCID

Joon Ho Moon, <https://orcid.org/0000-0003-1897-0905>

Soo Lim, <https://orcid.org/0000-0002-4137-1671>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Supplementary Materials

Supplementary materials are available from <https://doi.org/10.5124/jkma.2020.63.12.766>

Suppl. 1. Properties of sulfonylurea agents

References

1. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43 Suppl 1:S98-S110.
2. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman ME, Goodyear LJ, Moller DE. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-1174.
3. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, Inzucchi SE, Schumann WC, Petersen KF, Landau BR, Shulman GI. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49:2063-2069.
4. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele MG, van der Kolk J, Bets D, Verburg J, Donker AJ, Stehouwer CD. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
5. Hur KY, Kim MK, Ko SH, Han M, Lee DW, Kwon HS; Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Diabetes Association; Committee of the Cooperative Studies, Korean Society of Nephrology. Metformin treatment for patients with diabetes and chronic kidney disease: a Korean Diabetes Association and Korean Society of Nephrology Consensus Statement. *Diabetes Metab J* 2020;44:3-10.
6. Yosten GL, Maric-Bilkan C, Luppi P, Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;307:E955-E68.
7. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes

- prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011; 364:1104-1115.
8. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471.
 9. Migoya EM, Bergeron R, Miller JL, Snyder RN, Tanen M, Hilliard D, Weiss B, Larson P, Gutierrez M, Jiang G, Liu F, Pryor KA, Yao J, Zhu L, Holst JJ, Deacon C, Herman G, Thornberry N, Amatruda J, Williams-Herman D, Wagner JA, SinhaRoy R. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:801-808.
 10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326.
 11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-242.
 12. Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Kwak SH, Park KS, Cho YM. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:696-708.
 13. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:728-742.
 14. Seo YG. Side effects associated with liraglutide treatment for obesity as well as diabetes. *J Obes Metab Syndr* 2020 Oct 19 [Epub]. <https://doi.org/10.7570/jomes20059>.
 15. Oh TJ. The role of anti-obesity medication in prevention of diabetes and its complications. *J Obes Metab Syndr* 2019;28: 158-166.
 16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.
 17. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanan F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:121-130.
 18. Bell RM, Yellon DM. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:435-437.
 19. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8: 495-502.
 20. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650-657.
 21. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:11-26.
 22. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:691-700.
 23. Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. *Blood Press* 2016;25:93-103.
 24. Muskiet MH, van Bommel EJ, van Raalte DH. Antihypertensive effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:188-189.
 25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
 26. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-657.
 27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Ruff CT, Gause-Nilsson IA, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-357.
 28. Lim S, Eckel RH, Koh KK. Clinical implications of current cardiovascular outcome trials with sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors. *Atherosclerosis* 2018;272:33-40.

- 29.Lim S. Effects of sodium-glucose cotransporter inhibitors on cardiorenal and metabolic systems: latest perspectives from the outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 2019;21 Suppl 2:5-8.
- 30.Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-334.
- 31.Fiochetto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 Inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 2:S165-S171.
- 32.Hong JY, Park KY, Kim JD, Hwang WM, Lim DM. Effects of 6 months of dapagliflozin treatment on metabolic profile and endothelial cell dysfunction for obese type 2 diabetes mellitus patients without atherosclerotic cardiovascular disease. *J Obes Metab Syndr* 2020;29:215-221.
- 33.Seo JA. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor: the magic bullet for obesity in diabetes? *J Obes Metab Syndr* 2018;27:1-3.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 우리나라에서 사용 가능한 당뇨병 치료약제를 계열별로 정리하여 각 약제별로 효과, 부작용, 주의사항 등에 대해 정리한 논문이다. 우리나라의 당뇨병 유병률은 30세 이상 성인 약 7명 중 1명꼴인 13.8%이며 당뇨병 전단계를 포함하면 1,400만 명이 고혈당에 노출되어, 향후 폭발적인 증가가 예상되지만 대한당뇨병학회가 권고하는 당화혈색소 조절목표인 6.5% 미만의 비율은 채 30%가 되지 않는다. 국내에서 사용 가능한 약제는 계열별로 총 9가지 종류가 있고, 최근 10여 년간 다양한 약제가 개발되었음에도 불구하고 혈당조절이 불량한 이유는 그만큼 당뇨병 관리가 어렵다는 반증이기도 하므로, 다양한 약제에 대한 충분한 이해와 처방이 필요하다는 점을 강조하고 있다. 이 논문은 당뇨병 환자를 진료하는 임상 현장에 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]

Suppl. 1 Properties of sulfonylurea agents

	Dose (mg/day)	Frequency	Duration of action	Metabolite	Excretion
Glibenclamide	1.25-15	1-2	>12-24 hr	Active form	Bile >50%
Gliclazide	40-320	1-3	12-20 hr	Inactive form	Urine >60%
Gliclazide, modified release	30-120	1	18-24 hr	Inactive form	
Glimepiride	1-8	1	>12-24 hr	Active form	