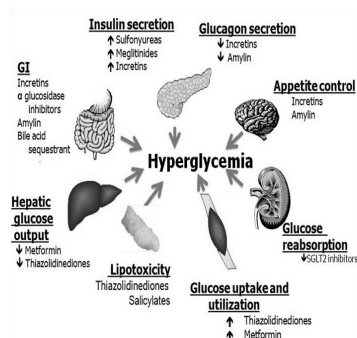


당뇨치료의 병합요법

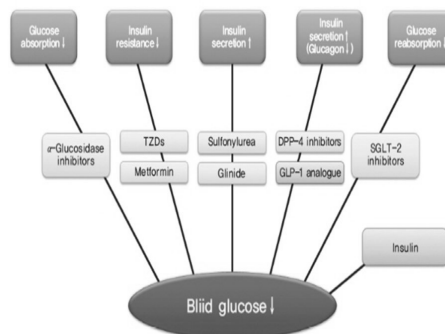
이 준 형

인제대학교 일산백병원 가정의학과

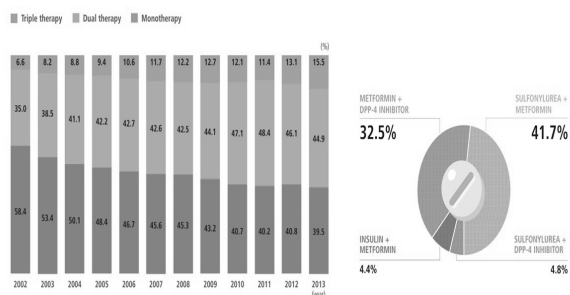
당뇨 병합요법의 원리



당뇨 병합요법의 원리

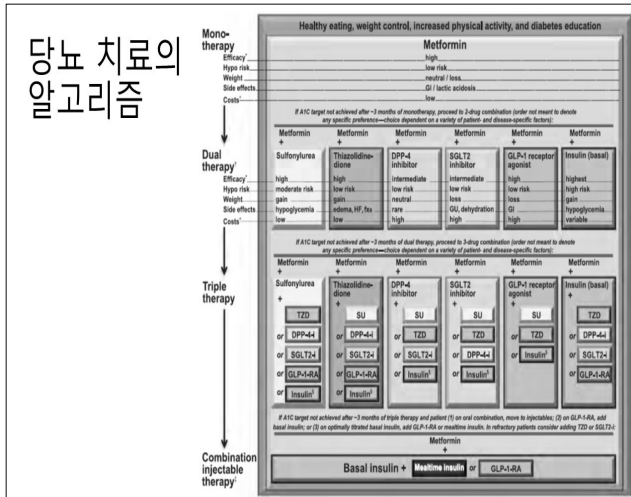


당뇨 병합요법 현황



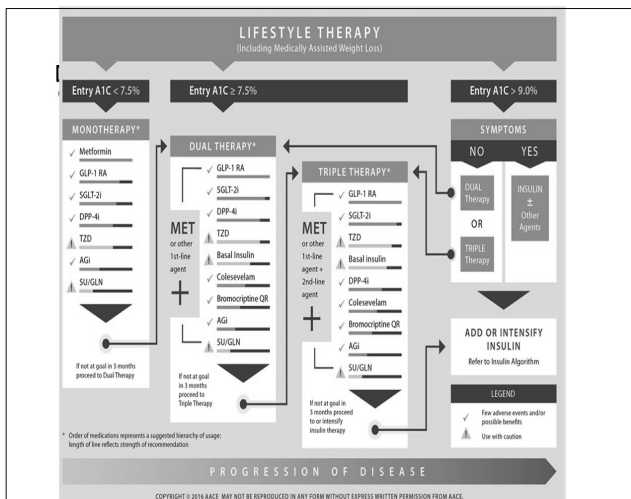
2형 당뇨 병합요법 요약

- 당뇨 진단과 함께 적극적인 생활습관 개선과 적절한 약물치료 시작
- 환자의 특성과 선호도를 고려하여 단독 또는 병합요법 선택
- 경구약제 단독 요법시 metformin 우선 고려, 환자에 따라 적절한 약제 선택
- 단독요법으로 목표혈당(HbA1c 6.5) 도달하지 못하면 작용기전이 다른 약제 병합요법 시행
- 진단시 HbA1c가 7.5보다 높으면 시작부터 2제 병합요법
- 단일약제 증량보다 조기 병합요법 고려



당뇨 약제의 선택

- 단독요법시 선택순서
 - 선호 순서이며, 환자의 특성에 따라 적용할 것
- 국내 임상자료와 처방빈도, 부작용을 고려한 선택순서(2015)
 - Metformin>DPP4i>SU/GLN>TZD> α -GI>SGLT2i>Insulin
- AACE 선택순서(2016)
 - Metformin>GLP-1a>SGLT2i>DPP4i>TZD> α -GI>SU/GLN



각 약제의 장단점 - Metformin

- 간에서 당생성 감소
- 말초 인슐린감수성 개선
- HbA1c 감소효과: 1.0~1.5%
- 장점
 - 체중증가 없음
 - 저혈당 없음
 - 저렴한 가격
- 단점
 - 소화기장애 빈도가 높음
 - vitB12 결핍
 - 중증 간, 신장에 시 금기
 - 조영제 사용하는 검사 시 중지 필요

각 약제의 장단점 - Sulfonyleurea

- 베타세포에서 인슐린 분비 증가.
- HbA1c 감소효과: 1.5~2.0%
- 장점
 - 강력한 혈당강하
 - 비교적 저렴한 가격
- 단점
 - 저혈당 가능
 - 체중증가
 - 관절통, 관절염 등 부작용

각 약제의 장단점 - α -glucosidase Inhibitor

- 상부 위장관에서 다당류 흡수를 억제.
- 식후 고혈당 개선
- HbA1c 감소효과: 0.5~1.0%
- 장점
 - 체중증가 없음
 - 저혈당 없음
 - 저렴한 가격
- 단점
 - 하루 3회 복용
 - 소화기장애
 - 중증 간, 신장에 시 주의

각 약제의 장단점 – Thiazolidinedione

- 근육, 지방의 인슐린감수성 개선.
- 간 당생성 감소.
- HbA1c 감소효과: 0.5~1.4%
- 장점
 - 저혈당 없음
 - 식사와 상관없이 1일 1회 복용
- 단점
 - 체중증가
 - 부종
 - 첫 투여시 효과 오래걸림
 - 중증 심부전, 간장애 주의
 - 일부 약제 퇴출경험

각 약제의 장단점 – Meglitinide

- 인슐린분비 증가
- HbA1c 감소효과: 0.5~1.5%
- 장점
 - 식후 고혈당 개선
 - 빠른 효과(10분 이내)
 - 신기능 이상시 사용 가능
- 단점
 - 체중증가
 - 저혈당 가능
 - 변비, 상기도 감염
 - 중증 간장애 주의

각 약제의 장단점 – DPP-4 inhibitor

- Incretin (GLP-1, GIP) 분해 억제.
- 혈당이 높을 때만 인슐린 분비.
- 식후 글루카곤 분비 억제.
- HbA1c 감소효과: 1.0~1.0%
- 장점
 - 체중증가 없음
 - 저혈당 없음
 - 1일 1회 식사와 관계없이 복용 가능
 - 장기 안정성 연구 부족
- 단점
 - 상기도감염
 - 위장장애
 - 신장애
 - 상대적 고가

각 약제의 장단점 – SGLT-2 inhibitor

- 신장에서 당 재흡수를 억제하여 소변으로 당 배출.
- HbA1c 감소효과: 1.0~1.5%
- 장점
 - 체중감소
 - 저혈당 없음
 - 식사와 관계없이 1일 1회 복용
 - 일부 연구에서 신기능 보호
 - 장기 안정성 연구 부족
- 단점
 - 비뇨기계 감염, 가려움증
 - 탈수
 - 상대적 고가
 - 고령, 심부전, 저혈압 환자에서 주의

각 약제의 장단점 – GLP-1 수용체 유사체

- 포도당 의존 인슐린 분비.
- 식후 글루카곤 분비 억제.
- 위 배출 속도를 지연. 식사량 줄이는데 도움.
- HbA1c 감소효과: 0.6~1.9%
- 장점
 - 체중감소
 - 저혈당 없음
 - 식후 고혈당 개선
- 단점
 - 주사제(피하)
 - 오심, 구토
 - 급성췌장염

당뇨 치료를 위한 병합요법 선택의 원칙

- 환자 개인의 임상적 특징에 맞춘 조합 선택
- 인슐린저항성 및 인슐린분비능을 고려한 조합 선택
- 저혈당, 체중증가 등 부작용을 최소화할 수 있는 조합 선택
- 장기간의 효과(베타셀 기능 보호)에 대한 고려

당뇨 병합요법 선택 시 고려사항

- 비만인 경우
 - Metformin + SGLT2i, DPP4i, α -GI
- 식후 고혈당인 경우
 - Metformin + DPP4i, α -GI, Meglitinide, GLP-1a
- 중증 신장애인 경우
 - SU, TZD, DPP4i(일부 또는 감량), α -GI
- 저혈당이 빈번한 경우
 - SU, Meglitinide 제외

당뇨 병합요법의 보험기준

- 2제요법
 - 단독요법으로 2-4개월 이상 투약해도 다음의 하나에 해당하는 경우 다른 기전의 당뇨병 치료제 1종을 추가한 병용요법을 인정함.
 - (가) HbA1C $\geq 7.0\%$
 - (나) 공복혈당 $\geq 130\text{mg/dl}$
 - (다) 식후혈당 $\geq 180\text{mg/dl}$
 - HbA1C $\geq 7.5\%$ 경우에는 Metformin을 포함한 2제 요법을 처음부터 인정함.
 - Metformin 투여 금기 환자 또는 부작용으로 Metformin을 투여할 수 없는 경우에는 Sulfonylurea계 약제를 포함한 2제 요법을 처음부터 인정
 - 2제요법 투여대상으로 2제요법 인정 가능 성분 중 1종만 투여한 경우도 인정
- 3제요법
 - 2제 요법을 2-4개월 이상 투여해도 HbA1C가 7% 이상인 경우에는 다른 기전의 당뇨병 치료제 1종을 추가한 병용요법을 인정
 - 단, 2제 요법에서 인정되지 않는 약제의 조합이 포함되어서는 아니 됨.

경구치료제 병합요법 급여인정

구분	Metformin	Sulfonylurea	Meglitinide	α -glucosidase inhibitor	Thiazolidinedione	DPP-IV inhibitor	SGLT-2 inhibitor dapagliflozin, ipragliflozin
Metformin	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
Sulfonylurea	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
Meglitinide	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
α -glucosidase inhibitor	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
Thiazolidinedione	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
DPP-IV inhibitor	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
SGLT-2 inhibitor dapagliflozin, ipragliflozin	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정

3제 병합요법

- 2제 병합요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하는 경우
 - Metformin+DPP4i+SU
 - Metformin+DPP4i+TZD
 - Metformin+TZD+SU
 - Metformin+TZD+SGLT2i
 - Metformin+DPP4i+SGLT2i
 - TZD+DPP4i+SGLT2i
 - Meglitinide, α -GI: 식후고혈당 시 사용 고려해 볼 수
- 인슐린+경구혈당강하제

3제 병합요법

- Metformin+DPP4i+SU
 - 국내 3제 조합 중 가장 다빈도
 - Metformin+DPP4i 병합요법 후 추가 혈당 강하가 필요할 때
 - SU 추가시 체중증가와 저혈당이 발생할 수 있어 철저한 교육 필요
- Metformin+DPP4i+TZD
 - 저혈당이 거의 없는 3제 조합
 - 인슐린저항성이 비교적 높은 환자에게 적합
- Metformin+TZD+SU
 - 고전적인 3제 요법
 - 체중증가 부작용

3제 병합요법

- Metformin+TZD+SGLT2i
 - 인슐린저항성을 낮추는 조합
 - 현재 SGLT2i와 TZD 병용 급여 인정이 안됨
- Metformin+DPP4i+SGLT2i
 - 저혈당이 거의 없음
 - 체중 감소를 통한 이득도 기대할 수 있음
 - DPP4i와 SGLT2i 병용 급여 인정이 되지 않음
- TZD+DPP4i+SGLT2i
 - 체중증가 별로 없이 인슐린저항성을 낮출 수 있어 장기간 체장기능 보호의 측면에서 기대되는 조합
 - 병용급여 안됨

인슐린과 경구약제의 병합요법

- Insulin 단독요법 또는 경구용 당뇨병치료제 투여에도 혈당조절이 안 될 경우 인슐린과 당뇨병 치료의 병용을 시도
 - Insulin+Metformin
 - Insulin 사용으로 인한 체중증가 감소
 - Insulin 사용량 감소
 - Insulin+TZD
 - Insulin 사용량 감소
 - 체중 증가
 - Insulin+SU
 - 식후 혈당관리에 도움
 - 저혈당 발생 위험 증가
 - Insulin+DPP4i
 - 식후 혈당관리에 도움
 - Insulin+SGLT2i
 - 강력한 혈당강화 효과와 체중증가 억제
 - Insulin 사용량 감소

인슐린과 경구약제의 병합요법

- Insulin+Metformin+SU
 - 혈당강화 측면에서 양호
 - 전통적인 인슐린 조합
 - 저혈당, 체중증가
- Insulin+Metformin+DPP4i
 - 효과 및 부작용 측면에서 무난
- Insulin+Metformin+SGLT2i
 - 혈당강화와 체중감소 기대
 - 일부 약제 급여 가능
- Insulin+TZD+metformin(or SU)
 - 인슐린 요구량을 많이 낮추려고 할 때 고려

인슐린과 경구약제의 병합요법 급여기준

- 초기 HbA1c가 9% 이상인 경우 insulin투여 인정
- Insulin 단독요법 또는 경구용 당뇨병치료제 투여에도 HbA1C가 7% 이상인 경우 Insulin 과 경구용 당뇨병치료제의 병용요법을 인정
 - Insulin과 경구용 당뇨병치료제 2종까지 병용요법을 인정함. 단, 경구용 당뇨병 치료 제 2제 요법에서 인정되지 않는 약제의 조합이 포함되어서는 아니 됨.
 - Rosiglitazone 및 Ipragliflozin은 Insulin 주사제와 병용시 인정하지 아니함.