

제2형 당뇨병 환자의 고혈당 치료

문 민 경

서울대학교 의과대학 내과학교실 / 서울특별시 보라매병원 내과

20세기 후반과 21세기 초에 걸친 당뇨병에 대한 연구를 통해 철저한 혈당 조절이 당뇨병과 관련된 유병률을 유의하게 감소시킬 수 있음을 알게 되었고, 당뇨병의 치료에 있어서 혈당 조절이 가장 중요한 과제로 대두되었다. 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병 모두에서 혈당을 정상에 가깝게 조절할수록 당뇨병성 망막증, 신장병증 및 신경병증의 발생이 유의하게 감소함이 잘 알려져 있고, 초기의 철저한 혈당 조절이 또한 매우 중요하다. 당뇨병 환자의 주된 사망 원인이 되는 심혈관계 질환의 발생 역시 제1형 당뇨병에서는 철저한 혈당 조절이 위험을 감소시킬 수 있음이 알려져 있고, 제2형 당뇨병에서도 제1형 당뇨병에서의 효과보다는 적지만 심혈관계 질환의 발생을 감소시키는 것으로 알려져 있다.

본 강의에서는 당뇨병 환자의 철저한 혈당 조절을 위해 처방되는 경구혈당강하제와 인슐린의 적응증을 미국 당뇨병학회와 유럽당뇨병학회의 합동 권고안을 바탕으로 살펴보고자 한다.

1. 혈당 조절의 목표

대표적인 당뇨병의 대규모 전향적 연구의 하나인 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)연구는 제1형 당뇨병에서 엄격한 혈당 조절이 당뇨병성 망막증, 신증, 신경병증의 발생과 진행을 현저히 감소시킬 수 있음을 보여 주었다. 더욱이 이 대상을 이후 10년간 추적 관찰한 Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) 연구에서는 초기의 엄격한 혈당 조절이 이후의 당뇨병성 미세혈관 합병증의 발생 위험을 유의하게 감소시킬 뿐만 아니라 심혈관계 합병증의 발생도 40% 이상 감소시킴을 보여 주어 초기의 철저한 혈당 조절의 중요성을 강조하였다. 새로 진단받은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 하였던 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 연구에서도 당화혈색소 1%의 감소가 미세혈관합병증의 발생을 37%, 심근경색의 발생을 14% 감소시킨다고 보고하여 당뇨병에서 적극적이고 철저한 혈당 조절이 합병증의 발생과 진행을 감소시키는데 매우 중요함을 널리 인식하게 하였다.

당뇨병 환자에서 혈당 조절의 중요성에 대해서는 모두들 견해가 일치하지만 혈당 조절의 목표에 대해서는 다소 논란이 존재한다. 혈당 조절 목표는 일반적으로 당화혈색소를 기준으로 결정한다. 미국당뇨병학회에서는 앞서 언급한 DCCT 연구와 UKPDS 연구의 결과를 바탕으로 두 연구에서 철저한 혈당 조절군에서 도달한 혈당

조절 정도인 당화혈색소 7% 미만을 혈당 조절의 목표로 제시하고 있다. 다만, 저혈당의 위험이 적은 젊은 당뇨병 환자에서는 가급적 정상에 가까운 HbA1c 6.0% 미만을 혈당 조절의 목표로 할 것을 권유하고 있다. 한편, 일본에서 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 시행된 Kumamoto study에서는 당화혈색소 <6.5%, 공복혈당 <110 mg/dl, 식후 2시간 혈당 <180 mg/dl의 혈당 조절이 당뇨병성 미세혈관합병증의 발생 및 진행을 예방할 수 있다 하여, 일본당뇨병학회에서는 혈당 조절의 목표를 당화혈색소 6.5% 미만으로 할 것을 제안하였다. 대한당뇨병학회와 세계당뇨병연맹에서도 당화혈색소 <6.5%를 목표치로 제안하고 있다(Table 1).

Table 1. 각 학회의 혈당 조절 진료 지침

혈당 조절 목표	Healthy	ADA ¹	KDA ²	IDF ³
당화혈색소(%)	5.0 (<6.1)	>7.0 (<6.0 [#])	≤ 6.5	< 6.5
공복혈당(mg/dL)	< 100	90~130	70~130	< 110
식후혈당(mg/dL)	< 140	< 180*	90~180**	< 145*

*1-2 hours postprandial; **2 hours postprandial, # without causing significant hypoglycemia in individual patients,

1. American Diabetes Association, 2. Korean Diabetes Association, 3. International Diabetes Federation.

최근 발표된 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) study의 경우 HbA1c <6.0%의 철저 혈당 조절군(intensive therapy)에서 <7~7.9% 조절군에 비해 오히려 심혈관질환으로 인한 사망을 증가시켰다는 보고가 있었다. 동시에 발표된 Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE) trial의 철저 혈당 조절군에서는 ACCORD와 유사한 정도의 혈당조절을 보였으나, major cardiovascular event나 심혈관계 질환으로 인한 사망은 유의한 차이가 없었다. 오히려 ADVANCE의 철저 혈당 조절군에서 combined major cardiovascular and microvascular event의 발생이 10% 적었는데, 이는 주로 당뇨병성 신증의 발생이 감소한 결과로 해석되었다.

최근 발표된 일련의 연구에서 철저한 혈당 조절이 제2형 당뇨병의 심혈관계 질환의 발생을 감소시키지 못한다는 연구 결과를 해석함에 있어 혈당 조절이 중요하지 않다는 해석을 하지 않도록 주의하는 것이 필요하다. 혈당 조절이 당뇨병의 미세혈관합병증을 감소시키는 것은 잘 확립된 사실이며, 논란이 되고 있는 심혈관 질환에 있어서도 각 연구의 표준 치료군에서 도달한 혈당 조절 정도도 7.5% 정도로 비교적 잘 조절되고 있는 환자들 이었다는 것을 기억해야 하겠다. 또한 혈당 조절을 어느 정도로 할 것인가도 중요하지만 언제부터 시작할 것인가도 매우 중요하다. 앞서 언급한 UKPDS 연구의 10년 추적 관찰 결과 역시 2008년에 발표되었는데, 철저한 조절군과 통상 치료군 사이의 당화혈색소 차이는 UKPDS 연구가 종료된 다음 해부터 나타나지 않았다. 설포닐 유리아-인슐린 치료군에서 통상 치료군에 비해 미세혈관합병증의 발생이 24%, 심근경색증의 발생이 15%, 모든 원인으로 인한 사망이 13% 유의하게 감소하였다. 또한, 비만한 환자를 대상으로 했던 메트폴민 치료군에서도 당뇨병 관련된 모든 사건의 발생이 21%, 심근경색증의 발생이 21%, 사망률이 27% 유의하게 감소하여 당뇨 진단 초기의 철저한 혈당 조절의 이득이 10년 후에도 지속됨을 보여 주었다. 이는 DCCT/EDIC 연구 결과와도 일치하는 사실로 가능한 당뇨 진단 초기에 철저한 혈당 조절은 당뇨병의 미세혈관합병증과 함께 심혈관질환의 예방 효과도 뚜렷함을 보여 주고 있다.

여기서 한 가지 강조하고 싶은 것은 당뇨병 환자의 사망의 주요 원인인 심혈관계 질환의 위험을 감소시키기 위해서는 혈당 조절만으로는 충분하지 않다는 것이다. 여러 연구에서 보면 당뇨병에서 혈당 조절이 심혈관계 질환의 위험을 감소시키는데 기여하는 바가 미세혈관합병증에 미치는 영향과 비교하면 상대적으로 적다. 그러므로 당뇨병 환자에서 심혈관계 질환의 위험을 줄이기 위해서는 혈당 조절뿐 아니라 고혈압, 고지혈증, 과응고경향(hypercoagulability) 등의 다양한 위험인자를 함께 조절하는 것이 매우 중요함을 인식하여야 하겠다. 실제로 다양한 위험 인자의 조절이 당뇨병의 합병증에 미치는 영향을 본 Steno-2 연구가 있다. 이 연구에서는 160명의 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절뿐 아니라 혈압, 총콜레스테롤, 중성지방, 아스피린 치료와 미세단백뇨가 있는 환자에서 평균 7.8년간 레닌-안지오텐신 차단 치료를 포함한 다원적 중재(multifactorial intervention)를 시행하고, 이후 5.5년 추적 관찰하였다. Steno-2 연구의 철저한 치료군에서 연구 종료 시 평균 당화혈색소 7.9%로 혈당 조절은 최근의 연구와 비교하면 잘 되진 않았으나 당뇨병성 신증, 망막증 및 자율신경병증의 진행이 각각 73%, 54%, 68% 감소되었고, 심혈관계 질환으로 인한 사망과 심혈관계 질환의 발생이 50% 이상 감소하는 것으로 나타났다. 이러한 위험의 감소는 당뇨병 환자 치료에서 개개의 인자를 조절하는 것도 중요하지만 함께 조절하는 경우 합병증의 발생과 진행 및 사망률 감소에 상승효과가 있음을 보여주고 있다.

2. 혈당 치료 약제

특정 혈당강하제 또는 치료를 선택할 때에는 혈당을 얼마나 효율적으로 조절할 수 있는가 하는 것과 장기적으로 합병증을 감소시킬 수 있을 것인지, 치료의 안전성과 부작용, 비용을 고려해야 한다. 현재 적용 가능한 당뇨병 치료 약제와 단독요법 시 각각의 특징을 Table 2에 정리하였다.

1) Metformin

Metformin은 현재 사용 가능한 유일한 biguanide 계열의 약제로 주된 작용 기전은 간에서 당생성을 억제하여 공복혈당을 감소시킨다. 일반적으로 metformin 단독요법은 A1C를 ~1.5 %정도 감소시킨다. 소화기계 부작용이 가장 흔하며 아주 드물게 lactic acidosis가 발생할 수 있다. metformin 단독요법은 저혈당을 유발하지 않고, 체중 증가를 초래하지 않는다는 장점이 있다. UKPDS 연구에서 비만한 제2형 당뇨병 환자에서 metformin 치료가 심혈관계 질환을 감소시키는 효과가 있음이 발표되었다.

2) Sulfonylurea

Sulfonylurea는 인슐린 분비를 증가시킴으로써 혈당을 낮춘다. Metformin과 유사한 정도의 혈당 조절 능력을 가져서 A1C ~1.5% 정도 감소시킨다. 주된 부작용은 저혈당과 체중 증가이다. 흔히 sulfonylurea 치료 시작 시 2 kg 정도의 체중 증가를 보이는데, 이러한 체중 증가가 심혈관계 질환의 위험을 높일 가능성이 있다. University Group Diabetes Program의 연구에서는 sulfonylurea가 심혈관계 질환의 발생을 증가시킨다는 결과가 발표되었으나, UKPDS에서는 이런 결과가 보이지 않았다.

Table 2. Summary of glucose-lowering interventions

Intervention	Expected decrease in A1C with monotherapy (%)	Advantages	Disadvantages
Tier 1: well-validated core			
Step 1: initial therapy			
Lifestyle to decrease weight and increase activity	1.0~2.0	Broad benefits	Insufficient for most within first year
Metformin	1.0~2.0	Weight neutral	GI side effects, contraindicated with renal insufficiency
Step 2: additional therapy			
Insulin	1.5~3.5	No dose limit, rapidly effective, improved lipid profile	One to four injections daily, monitoring, weight gain, hypoglycemia, analogues are expensive
Sulfonylurea	1.0~2.0	Rapidly effective	Weight gain, hypoglycemia (especially with glibenclamide or chlorpropamide)
Tier 2: less well validated			
TZDs			
	0.5~1.4	Improved lipid profile (pioglitazone), potential decrease in MI (pioglitazone)	Fluid retention, CHF, weight gain, bone fractures, expensive, potential increase in MI (rosiglitazone)
GLP-1 agonist	0.5~1.0	Weight loss	Two injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
Other therapy			
α -Glucosidase inhibitor	0.5~0.8	Weight neutral	Frequent GI side effects, three times/day dosing, expensive
Glinide	0.5~1.5 ^a	Rapidly effective	Weight gain, three times/day dosing, hypoglycemia, expensive
Pramlintide	0.5~1.0	Weight loss	Three injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
DPP-4 inhibitor	0.5~0.8	Weight neutral	Long-term safety not established, expensive

*Repaglinide more effective in lowering A1C than nateglinide, DHF, congestive heart failure: GI, Gastrointestinal; MI, myocardial infarction.

3) Glinide

sulfonylurea와 마찬가지로 glinide는 췌장 베타 세포에서 인슐린 분비를 증가시킨다. sulfonylurea 수용체와 다른 위치에 결합하며, sulfonylurea 보다 짧은 반감기를 가지므로 하루에 여러 번 복용이 필요하다. 현재 repaglinide와 nateglinide 두 가지의 glinide가 치료에 이용되고 있다. Repaglinide는 metformin 이나 sulfonylurea와 혈당 조절 능력이 비슷하여 A1C를 1.5% 정도까지 감소시킬 수 있으나, nateglinide는 혈당 조절 능력이 다소 약한 편이다. 부작용은 체중 증가와 저혈당이다.

4) α -Glucosidase inhibitor

α -Glucosidase inhibitor는 proximal small intestine에서 다당류의 소화 속도를 지연시킴으로써 저혈당의 발생 없이 주로 식후 혈당을 조절한다. Metformin과 sulfonylurea보다 혈당 조절 효과가 적어 A1C를 0.5~0.85 감소시킨다. 소화관에서 가스 생성을 증가시키고 소화기계 불편감의 부작용이 있어 임상 연구에서 보면 25~45%의 환자가 이런 부작용으로 약물 복용을 중단한다. 내당능장애 환자에서 acarbose의 당뇨 예방 효과를 살펴 본 임상 연구에서 acarbose가 예상치 못한 중증 심혈관계 질환의 발생을 감소시키는 효과가 있는 것으로 발표되었고, 이에 대해서는 연구가 더 필요한 실정이다.

5) Thiazolidinediones

Thiazolidinedione (TZDs or glitazone)은 peroxisome proliferator-activated receptor γ modulator로서 근육, 지방, 간에서 인슐린에 대한 감수성을 증가시키는 “insulin sensitizer”로 작용한다. TZD단독 요법 시 A1C가 0.5~1.4% 감소한다. 기본적으로 진행하는 질환인 제2형 당뇨병의 혈당 조절에 있어서 보다 지속적인 효과를 나타낸다. 부작용으로는 체중 증가, 부종 등이 있고, 이로 인해 심부전의 위험이 2배 증가한다. 지질 조성에 미치는 영향에 대해서 pioglitazone이 rosiglitazone보다 유익한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있으며, 심혈관계 질환의 고위험 군에서 pioglitazone의 심혈관계 질환에 대한 보호 효과를 살펴 본 PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) study에서 pioglitazone 치료군에서 대조군에 비해 사망, 심근경색, 뇌졸중으로 정의된 secondary end point가 16% 감소하였다.

6) Glucagon-like peptide-1 agonists (exenatide)

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 7-37는 소장 L-cells에서 생성되는 인크레틴 호르몬으로 glucose-stimulated insulin secretion을 증가시킨다. Exendin-4는 human GLP-1 유사체로 긴 반감기를 가지며 췌장의 베타 세포에 존재하는 GLP-1 receptor에 결합하여 포도당에 의한 인슐린 분비를 증가시킨다. 합성 exendin-4 (exenatide)는 2005년 미국에서 허가 받았고 1일 2회 또는 1주일에 1회 피하주사로 투여된다. exendin-4는 당화혈색소를 0.5~1% 가량 감소시키는 것으로 알려져 있는데 주로 식후 고혈당을 감소시킨다. Exenatide는 글루카곤의 분비를 억제하며 위운동을 느리게 한다. 저혈당을 야기하지 않으나 소화기계 부작용이 많이 발생하여 exenatide로 치료 받은 환자의 30~45%에서 구역, 구토, 설사 등의 부작용이 발생한다. 이런 부작용은 치료를 지속하면 점점 감소한다. 체중감소에 미치는 영향이 커서 6개월에 2~3 Kg의 체중감소가 보고되었다.

7) Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors

2가지 주된 인크레틴 호르몬인 GLP-1과 glucose-dependent insulintropic peptide (GIP)는 dipeptidyl peptidase four (DPP-4)에 의해 급속히 분해된다. DPP-4 inhibitor는 GLP-1과 GIP를 증가시켜 포도당에 의한 인슐린 분비를 증가시키고 글루카곤의 분비를 억제하는 약제이다. 최초의 경구 DPP-4 inhibitor인 sitagliptin은 2006년 10월 미국 FDA에서 단독 치료 또는 메트포르민이나 TZD와 병용요법으로 사용허가를 받았고, 국내에서도 2006년 9월 허가되었다.

또 다른 DPP-4 inhibitor인 vildagliptin은 2008년 2월 유럽에서 허가 받아 사용 중이다. DPP-4 inhibitor는 당화혈색소를 0.6~0.9% 가량 감소시키며 체중에는 별다른 영향이 없고 부작용도 적어 단독사용 시 저혈당의 발생이 없다.

3. 당뇨 치료의 실제

Tier 1: well-validated core therapies

1) Step 1: lifestyle intervention과 metformin

제2형 당뇨병의 진단과 함께 적절한 체중 감소를 위한 노력과 식이 요법, 그리고 운동이 병행되어야 한다. 이러한 생활습관변경 프로그램은 혈당뿐만 아니라, 혈압과 혈중 지질의 조절에도 도움이 된다. 그러나 대부분의 환자에서 생활습관 변경 프로그램만으로는 적절한 대사 조절 목표에 도달하지 못하거나 유지하지 못하므로 이 권고안에서는 제2형 당뇨병 진단 당시부터 metformin을 함께 쓰도록 권유하고 있다. Metformin은 금기 사항이 없는 한 혈당 조절 효과가 뛰어나고, 부작용의 발생이 적으며 비용이 적은 약제로 처음 시작하는 약물 치료로 추천된다.

2) Step 2: addition of a second medication

생활습관변경 프로그램과 metformin의 적정 용량으로 2~3개월 안에 원하는 혈당 조절에 도달하지 못하는 경우 다른 약제를 추가해야 한다. 두 번째로 추가하는 약제는 인슐린과 sulfonylurea 중에서 선택한다. 두 번째 약제 선택 시 A1C level을 고려하여 A1C >8.5% 이거나 고혈당으로 인한 증상이 있는 경우는 인슐린을 추가하는 것이 좋다. 경구혈당강하제 병합 요법 시 추가로 얻을 수 있는 혈당 조절의 이득을 Table 3에 정리하였다.

Table 3. Combinations of Oral Agents Used to Treat Type 2 Diabetes

	Expected decrease from addition of second agent		
	FPG (mg/dl)	A1c (%)	Weight Change (lb)
Approved for use by FDA			
Sulfonylureas+metformin	64	1.7	0.9
Sulfonylureas+acarbose	25	0.9	NS
Sulfonylureas+rosiglitazone or pioglitazone	38–56	1.3–1.4	6–13
Repaglinide+metformin	31	1.0	
Nateglinide+metformin	31.8	1.1	0.7
Rosiglitazone+metformin	53	1.2	6.8
Pioglitazone+metformin	38	0.8	
Supported by peer-reviewed publications			
Acarbose+metformin	10	0.8	NS

3) Step 3: further adjustments

생활습관변경 프로그램, metformin, sulfonylurea 또는 basal insulin으로 혈당 조절 목표에 도달하지 못하면 인슐린 치료를 시작하거나 강화한다(Fig. 1). A1C가 목표에 근접한 경우(<8.0%) 세 번째 경구혈당강하제를 고려해 볼 수 있으나 이런 경우 상대적으로 비용이 많이 들면서 혈당 조절 효과는 부족할 가능성이 많다.

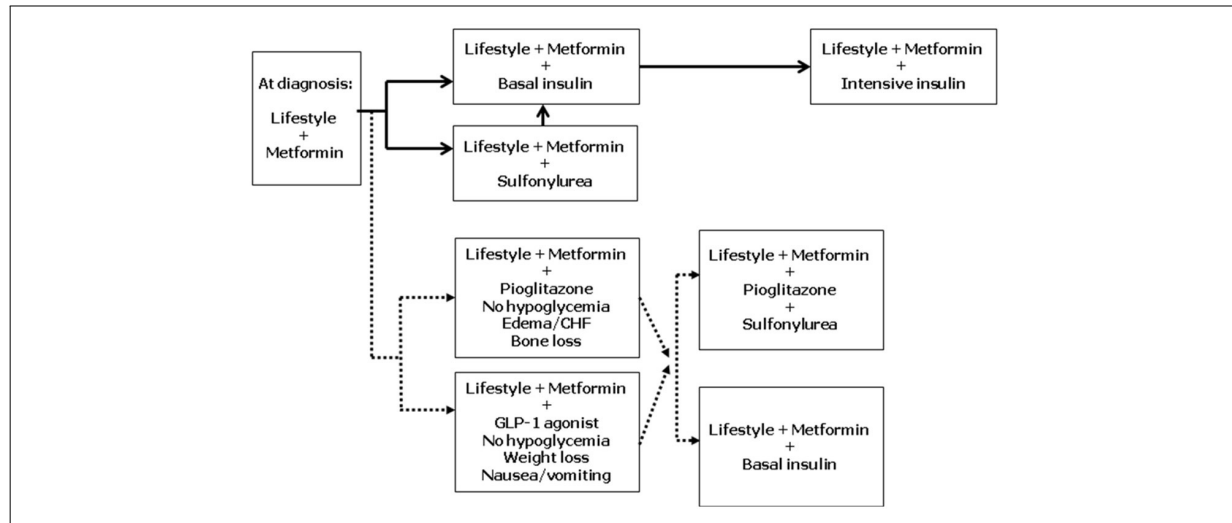


Fig. 1. Algorithm for the metabolic management of type 2 diabetes; Reinforce lifestyle interventions at every visit and check A1C every 3 months until A1C is <7% and then at least every 6 months. The interventions should be changed if A1C is ≥7%. ^aSulfonylureas other than glibenclamide or chlorpropamide. ^bInsufficient clinical use to be confident regarding safety.

Tier 2: less well-validated therapies

필요한 경우 second tier algorithm을 고려할 수 있다. 저혈당이 문제가 되는 경우 exenatide나 Pioglitazone의 추가를 고려할 수 있고, 당화혈색소가 8%에 근접하면서 체중감소가 중요한 경우 exenatide가 선택될 수도 있겠다.

4. 결론

제2형 당뇨병의 발생은 급속히 증가하고 있으며, 당뇨병 치료에 있어서 철저한 혈당 조절의 이점은 잘 알려져 있다. 지난 10년간 당뇨병의 병태생리에 초점을 맞춘 새로운 약제들의 개발이 진행되어 왔으나, 다른 위험 요소인 지질이나 혈압과 비교하여 혈당의 조절은 아직도 부족한 실정이다. 환자 치료에 임하는 임상들이 보다 적극적인 약물 요법과 적절한 인슐린 치료를 통해 혈당 조절 목표에 도달하기 위해 노력해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care 2008 Oct 22. [Epub ahead of print]
2. Lebovitz HE. Combination therapy for hyperglycemia. In Lebovitz HE. Ed. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. 4th ed. Pp.232-240. Virginia: American Diabetes Association, 2004.
3. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2545-59.

4. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Zeeuw D, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.