

## 제2형 당뇨병(Type II Diabetes Mellitus) (2)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 요약

인슐린은 췌장의 베타세포에서 분비되어 탄수화물과 지방 대사를 조절하는 호르몬으로서 표적세포(간, 근육 및 지방세포 등)를 자극하여 혈류로 부터 포도당을 유입하고 또한 저장하는 역할을 한다. 당뇨병은 혈중 포도당이 세포내로의 이동 저하, 여러 조직에서의 포도당 대사 저하 및 간에서의 포도당 신생 증가 등으로 인해 혈중 포도당의 과다 생성되어 나타나는 결과이다. 정상인에서는 혈장 포도당 농도가 120mg/dl 이상 상승하는 경우가 드물지만 인슐린 결핍 당뇨병에서는 이보다 훨씬 높은 혈중 포도당 농도를 유지한다.

현재 사용되고 있는 혈당강하제는 크게 경구제과 주사제로 나눈다. 경구제에는 인슐린 분비를 촉진시키는 작용을 하는 sulfonylureas 및 metiglitinides, 간에서의 포도당 생성을 억제시키고 말초 인슐린 감수성을 개선시키는 metformin, 장관내에서 탄수화물의 흡수를 억제하는  $\alpha$ -glucosidase 억제제, 인슐린 감수성을 주로 개선시키는 thiazolidinediones, 인크레틴 호르몬을 이용한 DPP-4 억제제, 신장에서 포도당 재흡수를 억제하는 SGLT-2 억제제 등이 있다. 또한 주사제에는 인슐린과 인크레틴 호르몬과 유사한 GLP-1 수용체 작용제가 있다.

SGLT-2 억제제는 당뇨병에서 신장의 역할이 주목 받으면서 신장에서 포도당 재흡수에 관여하는 새로운 기전으로 개발되었다. 최근 SGLT-2 억제제들은 단일제 뿐만 아니라 다른 기전의 혈당강하제와 조합을 이루면서 새로운 치료 옵션으로 부상하고 있다. SGLT-2 억제제는 다양한 기전을 통해 발병하는 제2형 당뇨병 환자들에게 기존 약제와 차별화된 기전을 가진 약제를 추가적으로 사용할 기회를 가짐으로써 제2형 당뇨병 환자의 개별화된 치료에 한 걸음 더 다가갈 수 있을 것으로 기대된다.

특히 인슐린에 비의존적으로 작용하므로 당뇨병 환자의 베타세포 기능에 관계없이 작용할 수 있고 저혈당 발생의 위험성이 적다는 장점을 가지고 있다. SGLT-2 억제제들 간에는 동일한 작용기전을 가지고 있으나 약동학적 프로파일, 혈당 강하효과, 부작용 및 안전성 등에서는 약간의 차이를 보인다. 그러므로

어떤 특정한 약제가 다른 약제보다 우월하다는 임상 결과를 보이지는 않는다.

GLP-1 수용체 작용체는 내인성 GLP-1의 효과와 유사하게 설계되어 포도당 의존성 인슐린 분비를 자극하고, 췌장에서의 글루카곤 분비를 억제하며 위 배출 속도를 줄이고 식욕을 감소시키는 작용을 한다. 특히 국내 당뇨병 환자들은 다른 나라보다 주사 치료에 대한 거부감이 높아 주사 횟수, 투여 방법 등 편의성이 개선된 치료옵션에 대한 요구가 높은 편이다. 따라서 주 1회 투여하는 장시간 지속형 약제는 제2형 당뇨병 치료제로 성인 당뇨병 환자의 혈당조절 개선을 위해 식이요법 및 운동요법 보조제로 투여될 것으로 예상된다.

이러한 두 약제들은 다양한 기전을 통해 발병하는 제2형 당뇨병 환자들에게 기존 약제들과 차별화하여 환자의 개별화된 치료에 도움이 될 것이라 판단된다. 특히 인슐린에 비의존적으로 작용하므로 당뇨병 환자의 베타세포 기능에 관계없이 작용할 수 있고 저혈당 발생의 위험성이 적다는 장점을 가지고 있다.

## 혈당 측정

혈당 조절은 효율적인 당뇨병 관리에서 가장 중요한 인자이며 정상 혈당으로의 조절은 당뇨병에 의한 합병증을 줄이는데 가장 중요하다. 혈당은 공복 혈당, 식후 혈당 및 당화혈색소의 세 요소가 이상적으로 조절되어야 한다. 최근에는 혈당변동성(glycemic variability)도 중요시되고 있다.

혈당 측정에는 여러 혈액이 이용된다. 정맥 혈장 또는 혈청은 세포외 혈당을 나타내며 혈당을 나타내는 기본 체액으로 혈장과 혈청의 당은 근본적으로 동일하다. 전혈은 혈장이나 혈청보다 일반적으로 15% 정도 낮게 측정되며 헤마토크릿에 영향을 받는다. 동맥혈의 당은 정맥혈보다 약 7% 높다. 식후보다 공복 상태에서 차이가 적다. 모세혈관 혈당농도는 동맥혈의 당농도와 비슷하다. 모세혈관혈은 쉽게 이용할 수 있어 자가혈당 측정에 이점이 많고 환자들이 언제든지 혈당을 측정할 수 있는 장점이 있으며 환자 개개인에 있어 혈당 측정은 매우 유용하나 진단 목적으로 사용하지는 않는다.

### ▣ 공복 혈당

공복 혈당은 외부에서 섭취된 포도당의 일시적인 증가가 해소된 이후 평소 체내에서 안정적으로 유지되는 상태의 혈당이다. 공복혈당은 조기진단을 위한 검사법으로는 비교적 간단하며 경제적으로 당뇨병을 진단할 수 있기 때문에 가장 우선적으로 권장된다. 그러나 당뇨병의 고위험군에서 당뇨병이 의심되면 경구당부하 검사를 신중히 고려해 보는 것이 좋다. 공복 혈당은 적어도 8시간은 금식한 후에 시행해야 한다.

## ▣ 식후 혈당

식후 혈당은 식사 후 4~6시간까지의 혈당이다. 정상적으로 혈당 농도는 식사 후 30~60분에 절정을 이루고 2시간 후에는 정상 혈당으로 돌아온다. 공복이나 흡수 후 상태는 낮은 인슐린 분비에 의해 간에서의 낮은 정도의 포도당 신생 과정이 지속적으로 이루어지는 상태라 할 수 있다.

식후 고혈당은 당뇨병성 혈관 합병증을 유발하는 주된 기전이 되며 식후 고혈당과 동반된 혈당의 변동(glycemic variability)은 산화 스트레스 등을 증가시켜 합병증의 시작 및 진행의 요인이 된다. 그러므로 식후 고혈당의 조절은 혈관 합병증을 줄이기 위한 가장 중요한 예방법이 될 수 있다.

## ▣ 당화혈색소(HemoglobinA1c, HbA1c, A1c)

HbA1c는 혈색소가 접촉한 포도당의 농도와 시간에 따라 증가함으로 검체 채취 당시가 아니라 검사 직전까지 평균혈당을 의미한다. HbA1c는 hemoglobin A에 포도당 일부분이 부착하면서 형성하고 이들은 A1a, A1b, A1c 으로 분획된다. 이중 HbA1c가 60~80%로 가장 많으며 B사슬의 N-valine 말단부위에 포도당이 결합된다.

HbA1c는 변동이 적고 장기간 당뇨병 조절에 이용되며 HbA1c의 형성과정은 2단계 반응으로 효소가 관여하지 않고 혈중 포도당 농도에 비례한다. 그러므로 HbA1c의 전구물질은 빠른 속도로 형성되지만 안정한 HbA1c 형성은 느리게 진행된다. 따라서 혈중 HbA1c 농도는 식이요법과는 상관없이 항상 일정한 농도가 유지된다. HbA1이나 total glygated hemoglobin은 매일 매일의 식이요법에 따라 변화가 심하므로 환자의 평균 혈당치 측정법으로는 부정확하다. 그리고 적혈구의 평균 수명은 약 120일 정도이므로 최근 2개월간의 평균 혈당농도를 가장 정확히 측정할 수 있다.

당뇨병환자에서 공복 혈당과 식후 혈당측정은 수시로 변하는 혈당상태를 제대로 반영하지 못하는 경우가 많기 때문에 60~90일 동안의 평균 혈당에 비례하며 비교적 안정적인 결과를 보이는 HbA1c를 혈당조절 상태 주요 평가지표로 이용한다. HbA1c는 대부분의 검사실에서 4~6%가 정상범위이며 당뇨병 조기진단 이용에 대해서는 논란이 있으며 현재로는 조기진단 목적으로 HbA1c 측정을 권하지는 않는다.

개인에서의 혈당 증가는 0점에서 증가된 24시간 glycemic profile의 AUC로 계산된다. 즉 AUCTotal). 식후 혈당 증가(AUCpp)는 각 식후 4시간에 측정된 식전 혈당에서 증가된 AUC로 계산한다. 따라서 식후 혈당이 당화혈색소에 영향을 미치는 부분은 다음 계산식으로 계산하면  $HbA1c \propto (AUC_{pp} / AUC_{Total})$ 이 된다.

Hb-A1c to Mean Plasma Glucose Conversion Table (in mg/dl and mmol/l)										
<b>Hb-A1c</b>	<b>4</b>	<b>4.1</b>	<b>4.2</b>	<b>4.3</b>	<b>4.4</b>	<b>4.5</b>	<b>4.6</b>	<b>4.7</b>	<b>4.8</b>	<b>4.9</b>
<b>mg/dl</b>	<b>65</b>	<b>69</b>	<b>72</b>	<b>76</b>	<b>79</b>	<b>83</b>	<b>86</b>	<b>90</b>	<b>93</b>	<b>97</b>
<b>mmol/l</b>	<b>3.6</b>	<b>3.8</b>	<b>4</b>	<b>4.2</b>	<b>4.4</b>	<b>4.6</b>	<b>4.8</b>	<b>5</b>	<b>5.2</b>	<b>5.4</b>
<b>Hb-A1c</b>	<b>5</b>	<b>5.1</b>	<b>5.2</b>	<b>5.3</b>	<b>5.4</b>	<b>5.5</b>	<b>5.6</b>	<b>5.7</b>	<b>5.8</b>	<b>5.9</b>
<b>mg/dl</b>	<b>101</b>	<b>104</b>	<b>108</b>	<b>111</b>	<b>115</b>	<b>118</b>	<b>122</b>	<b>126</b>	<b>129</b>	<b>133</b>
<b>mmol/l</b>	<b>5.6</b>	<b>5.8</b>	<b>6</b>	<b>6.2</b>	<b>6.4</b>	<b>6.6</b>	<b>6.8</b>	<b>7</b>	<b>7.2</b>	<b>7.4</b>
<b>Hb-A1c</b>	<b>6</b>	<b>6.1</b>	<b>6.2</b>	<b>6.3</b>	<b>6.4</b>	<b>6.5</b>	<b>6.6</b>	<b>6.7</b>	<b>6.8</b>	<b>6.9</b>
<b>mg/dl</b>	<b>136</b>	<b>140</b>	<b>143</b>	<b>147</b>	<b>151</b>	<b>154</b>	<b>158</b>	<b>161</b>	<b>165</b>	<b>168</b>
<b>mmol/l</b>	<b>7.6</b>	<b>7.8</b>	<b>8</b>	<b>8.2</b>	<b>8.4</b>	<b>8.6</b>	<b>8.8</b>	<b>9</b>	<b>9.2</b>	<b>9.4</b>
<b>Hb-A1c</b>	<b>7</b>	<b>7.1</b>	<b>7.2</b>	<b>7.3</b>	<b>7.4</b>	<b>7.5</b>	<b>7.6</b>	<b>7.7</b>	<b>7.8</b>	<b>7.9</b>
<b>mg/dl</b>	<b>172</b>	<b>176</b>	<b>180</b>	<b>183</b>	<b>186</b>	<b>190</b>	<b>193</b>	<b>197</b>	<b>200</b>	<b>204</b>
<b>mmol/l</b>	<b>9.6</b>	<b>9.8</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>10.4</b>	<b>10.6</b>	<b>10.8</b>	<b>11</b>	<b>11.2</b>	<b>11.4</b>
<b>Hb-A1c</b>	<b>8</b>	<b>8.1</b>	<b>8.2</b>	<b>8.3</b>	<b>8.4</b>	<b>8.5</b>	<b>8.6</b>	<b>8.7</b>	<b>8.8</b>	<b>8.9</b>
<b>mg/dl</b>	<b>207</b>	<b>211</b>	<b>215</b>	<b>218</b>	<b>222</b>	<b>225</b>	<b>229</b>	<b>232</b>	<b>236</b>	<b>240</b>
<b>mmol/l</b>	<b>11.6</b>	<b>11.8</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>12.4</b>	<b>12.6</b>	<b>12.8</b>	<b>13</b>	<b>13.2</b>	<b>13.4</b>
<b>Hb-A1c</b>	<b>9</b>	<b>9.5</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>11.5</b>	<b>12</b>	<b>12.5</b>	<b>13</b>	<b>13.5</b>
<b>mg/dl</b>	<b>243</b>	<b>261</b>	<b>279</b>	<b>297</b>	<b>314</b>	<b>332</b>	<b>350</b>	<b>368</b>	<b>386</b>	<b>403</b>
<b>mmol/l</b>	<b>13.6</b>	<b>14.6</b>	<b>15.6</b>	<b>17</b>	<b>17.5</b>	<b>18.5</b>	<b>19.5</b>	<b>20.4</b>	<b>21.4</b>	<b>22.4</b>

그림 15. HbA1c(출처: www.acocorten.com)

## ▣ 혈당 변동성

최근 혈당변동성이 중요한 임상적 의미가 있다는 연구 결과들이 있다. 이는 보다 삼차원적인 개념으로 공복 혈당, 식후 혈당, 당화혈색소로 이루어진 소위 “glucose triad”에 혈당변동성을 추가하여, “glucose tetrad”를 함께 조절해야 한다는 개념이다. 혈당 변동성은 당화혈색소의 질(quality)이라는 개념에서 나왔는데 즉 동일한 당화혈색소를 유지하더라도 혈당 변동성이 큰 환자와 작은 환자는 혈관병증의 정도가 차이가 있다. 따라서 단순한 당화혈색소의 목표치가 아닌 혈당의 변동폭이 작도록 당화혈색소를 조절해야 한다는 개념이다.

여러 연구들에서 혈당 변동성이 클수록 당뇨병의 합병증이 더 많이 발생한다고 알려져 있으며 이는 식후 고혈당이 큰 몫을 할 것으로 알려져 있다. 하지만 현재 혈당 변동폭을 측정할 방법이 많지 않으며 이 또한 목표치가 설정되어있지 않아 어떤 지표로 혈당 변동성의 기준을 정할지는 논란 소지가 있다.

## 당뇨병(Diabetes mellitus)

### ▣ 당뇨병의 정의

당뇨병은 혈중 포도당이 세포내로의 이동 저하, 여러 조직에서의 포도당 대사 저하, 간에서의 포도당 신생의 증가 등으로 인해 혈중 포도당의 생성이 과다하게 증가되어 나타나는 결과이다. 정상인에서는 혈장 포도당 농도가 120mg/dl 이상 상승하는 경우가 드물지만 인슐린 결핍성 당뇨병에서는 이보다 훨씬 높은 혈중 포도당 농도를 유지한다. 만약 포도당 농도가 180mg/dl 이상 되면 신장 세뇨관의 최대 재흡수 능력을 초과하므로 소변에 당이 배출되어 당뇨를 나타내며, 소변에 배출되는 당에 의한 삼투현상에 의해 소변량이 증가되어 (polyuria) 탈수 현상을 일으킬 수 있으며 갈증이 일어나 물을 많이 마시게 된다(polydipsia). 또한 식욕이 증가하여 많은 음식을 섭취하더라도 소변으로 배설된 당으로 인한 calorie 손실(4.1 kcal/gm 포도당)과 근육과 지방조직에서의 이화작용 증가로 심한 체중감소가 일어나게 된다.

또한 당뇨병으로 인해 인슐린이 부족해지면 근육 세포로의 아미노산 유입이 저하되고 간에서 아미노산은 포도당 신생을 통해 소모되기 때문에 단백질 합성이 저하되어 질소 균형 감소(negative nitrogen balance)를 일으킨다. 아울러 인슐린 부족으로 인슐린의 지방합성이 저하되고 지방분해가 증가되어 혈중 지방산이 증가하게 되고 간으로 지방산 이동이 증가된다. 이 지방산이 CO<sub>2</sub>로 산화시킬 수 있는 간의 능력을 초과되면 케톤체( $\beta$ -hydroxybutyric acid, acetoacetic acid와 acetone 등이 증가되어 케토산증(ketosis)를 일으키고 결국 대사산증(metabolic acidosis)을 일으키며 심하면 당뇨병성 혼수를 일으키고 사망할 수 있다.

## ▣ 제2형 당뇨병의 발생

제2형 당뇨병 환자에서 혈중 인슐린 및 C-펩타이드 농도는 정상이거나 증가되어 있고 그 발생과 특정 조직적합항원과는 상호 관련성이 없다. 이는 소도세포 항체 등 자가항체는 관찰이 안되고 당뇨병성 케톤산증도 발생하지 않은 것으로 알려져 있다. 즉 제2형 당뇨병은 비자가면역성 질환이라 할 수 있다. 또한 제2형 당뇨병에서 일란성 쌍생아의 당뇨병 발생의 일치율은 55~100%이고 이란성 쌍생아의 일치율인 17%로 현저한 차이가 있어 각종 유전인자 및 환경인자의 상호작용에 의해 발생한다는 것을 알 수 있다.

제2형 당뇨병 발생에는 체지방량의 단순 증가인 비만은 물론 체지방량의 분포에 따라 직접적으로 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 동일한 비만 정도라 할지라도 체지방이 주로 상체에 분포된 경우 즉 상체 비만(남성형 비만, 중심성 비만, 복부 비만)인 경우에서 더욱 증가된다. 하지만 소아성 제2형 당뇨병(maturity-onset diabetes of the young, MODY)는 심한 비만이 없는 경우에도 젊은 나이에서 발생한다. 이 질환은 매우 드물며 청소년기 또는 청년기에 발병하고 환자의 형제 또는 자매에서 동일 질환이 발생할 위험성이 약 50% 정도가 된다.

한국인은 서구인에 비하여 베타세포의 분비 능력이 낮고 비만형이 많은 것이 특징으로 되어 있고 제1형과 제2형 당뇨병의 구분이 어려운 비전형적 당뇨병이 5~15%에서 보고되고 있다. 이러한 비전형적 당뇨병

환자는 발병 당시에 급격한 체중감소와 성장기의 영양결핍의 과거력이 있고 1년 이상의 인슐린 비의존성 경과 후 인슐린 의존성의 임상 양상을 나타낸다.

#### ▣ 제2형 당뇨병의 병인

제2형 당뇨병의 병인은 인슐린 분비 장애와 인슐린 저항성의 복합 장애라고 알려져 있다. 만성적인 고혈당 상태는 췌장 베타세포의 대사에 해로운 영향을 미치며 세포내 지방 독성을 유발하는데 관여하는 fatty acyl-CoA 함량을 증가시키는 것으로 보고되었다. 이는 베타세포에서 포도당 자극에 의한 인슐린 분비 저하와 세포자멸사를 일으킨다.

제2형 당뇨병의 기본적인 장애 중 인슐린 저항성은 고인슐린혈증을 동반하게 되고 고인슐린혈증은 간에서 지방합성을 촉진시켜 포도당 흡수와 당원합성을 저하시키고 고혈당과 더불어 베타세포의 기능을 약화시키게 된다. 이러한 경우 혈중 인슐린 농도는 정상이거나 증가되어 있지만 인슐린 저항성을 보상할 정도까지는 증가되어 있지 않으며 인슐린 저항성이 체중감소나 고혈당 치료로 호전될 수는 있으나 정상화되는 경우는 거의 없는 것으로 알려져 있다.

#### ▣ 제2형 당뇨병에 관여하는 환경인자

제2형 당뇨병에 관여하는 환경인자에는 비만증, 운동(신체활동)의 감소, 노화(aging), 물리적 및 정신적 스트레스와 식사 및 약물 등이 있다. 비만증은 제2형 당뇨병 발병의 중요한 환경인자이지만 모든 비만증 환자가 제2형 당뇨병이 발생하는 것이 아니므로 제2형 당뇨병 발병에 비만증 이외에 다른 인자가 관여할 것으로 예측하고 있다.

비만증은 인슐린 수용체 수와 친화력의 감소에 의한 수용체 결함(receptor defect)과 수용체후 결함(postreceptor defect)으로 인하여 어느 정도의 인슐린 분비에도 불구하고 인슐린 저항성이 발생한다. 비만증의 경우 말초형 비만증(peripheral obesity)보다는 중심성 비만증(truncal, central obesity)에서 인슐린 저항성이 심하게 나타난다.

운동은 인슐린 작용을 증강시켜 근육에서의 포도당 섭취 이용을 증가시키므로 포도당 대사를 좋게 하는 작용을 하며 따라서 신체활동이 적은 경우 당뇨병의 발생이 높게 나타난다. 노화는 동반 질환, 유전적 소인, 약물, 신체적 활동의 감소, 노화에 따른 인슐린 분비의 감소와 인슐린 저항성 그리고 지방 축적 등을 일으킴으로 인슐린 작용을 감소시켜 포도당 대사를 악화시킨다.

또한 외상, 수술, 임신, 감염 등 물리적인 스트레스와 정신적 스트레스가 있으며 이는 카테콜라민, 당질

코르티코이드, 글루카곤 및 성장호르몬 등의 인슐린 길항호르몬의 분비가 증가하여 인슐린의 분비와 작용을 억제하여 고혈당을 유발하기 때문이다.

## 제2형 당뇨병의 약물요법

### ▣ 국내 제2형 당뇨병 약제치료 지침(2017)

#### 1. 제2형 당뇨병 약제치료 권고안

제2형 당뇨병환자의 경구약제의 초기치료 원칙은 당뇨병 진단 초기부터 적극적인 생활습관개선 및 적절한 약물치료가 필요하다. 이 경우 환자의 임상적 특징, 약제의 효능, 부작용, 비용을 고려하여 적절한 당뇨병 치료 약제를 선택한다.

##### ■ 경구혈당강하제

약제치료의 원칙은 경구약제 단독요법시 첫 치료제로 메트포르민을 사용한다. 하지만 첫 치료제로 메트포르민 사용이 어려운 경우 임상적 상황을 고려하여 적절한 약제를 선택한다. 단독요법으로 혈당조절 목표 도달에 실패할 경우 작용기전이 서로 다른 약제의 병합요법을 시행하고 환자에 따라 진단 시점부터 2제 병합요법을 시행한다. 또한 단일약제를 최대용량까지 증량할 수 있으나 혈당조절이나 부작용을 고려하여 조기에 병합요법을 시행한다.

약제 병합 시 혈당강하 효능, 저혈당 위험, 체중 증가, 심혈관질환 위험 등을 고려한다. 2제 이상의 병합요법 시 서로 다른 약제의 작용기전, 상호작용, 비용, 순응도를 고려하여 선택하는 것이 좋다. 병합요법 실패 시 인슐린 치료가 추천되나 타 계열 약제의 추가나 변경을 고려할 수 있다.

##### ■ 주사혈당강하제

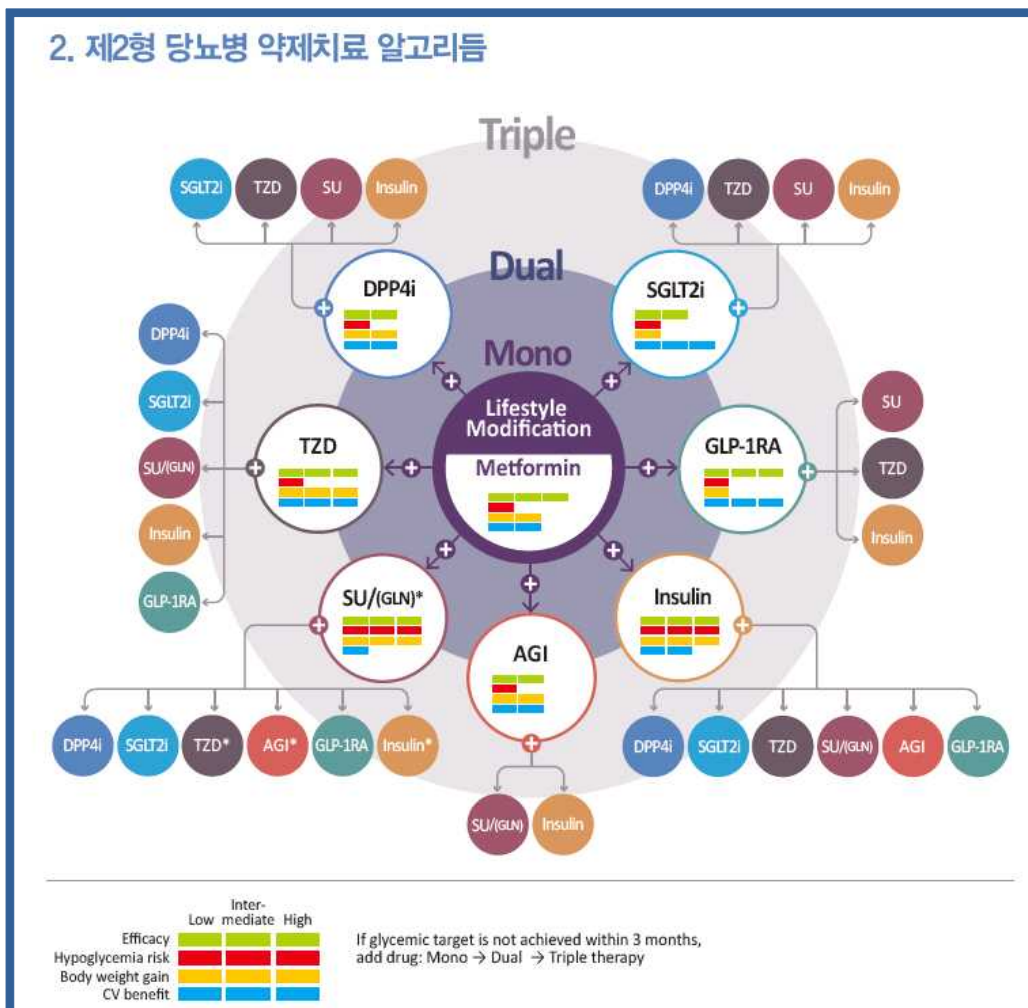
인슐린은 적절한 경구혈당강하제 치료에도 불구하고 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 인슐린요법을 시행한다. 대사이상을 동반하고 고혈당이 심할 경우 진단 초기에도 인슐린을 사용할 수 있다. 심근경색, 뇌졸중, 급성질환, 수술 시에는 인슐린요법을 시행한다.

인슐린의 선택은 환자상태에 따라 기저인슐린요법, 1일 1-2회 혼합형인슐린요법으로 시작한다. 기저 및 혼합형인슐린요법으로 목표혈당에 도달하지 못하면 다회 인슐린 주사를 시행한다. 환자상태에 따라 경구혈당강하제와 인슐린의 병합요법이 가능하다. GLP-1 수용체 작용제(GLP-1 RA)는 단독요법, 또는 경구약제 및

기저인슐린과 병용할 수 있다.

## 2. 제2형 당뇨병 약제치료 알고리즘

새로 진단된 제2형 당뇨병의 치료는 생활습관조절부터 시작하여 유지함. 당화혈색소 목표는 6.5% 미만이며, 생활습관조절로도 목표에 도달하지 못한 경우 즉시 혈당강하제를 시작한다. 첫 진단시 당화혈색소가 7.5% 미만인 경우 생활습관조절과 함께 metformin 단독요법을 시작할 수 있다. Metformin의 금기증이나 부작용이 있을 경우 환자 상태에 따라 다른 계열 약제로 단독요법을 사용할 수 있다. 초기 당화혈색소가 7.5% 이상이거나 단독요법으로 3개월 이내 목표에 도달하지 못한 경우, 2제 병합요법을 고려함. 이 경우 대개 metformin에 두번째 약제를 병합하는 것이 일반적이나, 환자 상태에 따라 다른 기전을 가진 약제의 병합도 사용할 수 있다. 2제 병합요법으로도 3개월 이내 목표에 도달하지 못한 경우 3제 병합요법을 시행한다. 약제 병합은 혈당강하 효능, 저혈당 위험, 체중 증가, 심혈관질환 발생 및 국내 임상자료 결과 여부를 우선적으로 고려한다.

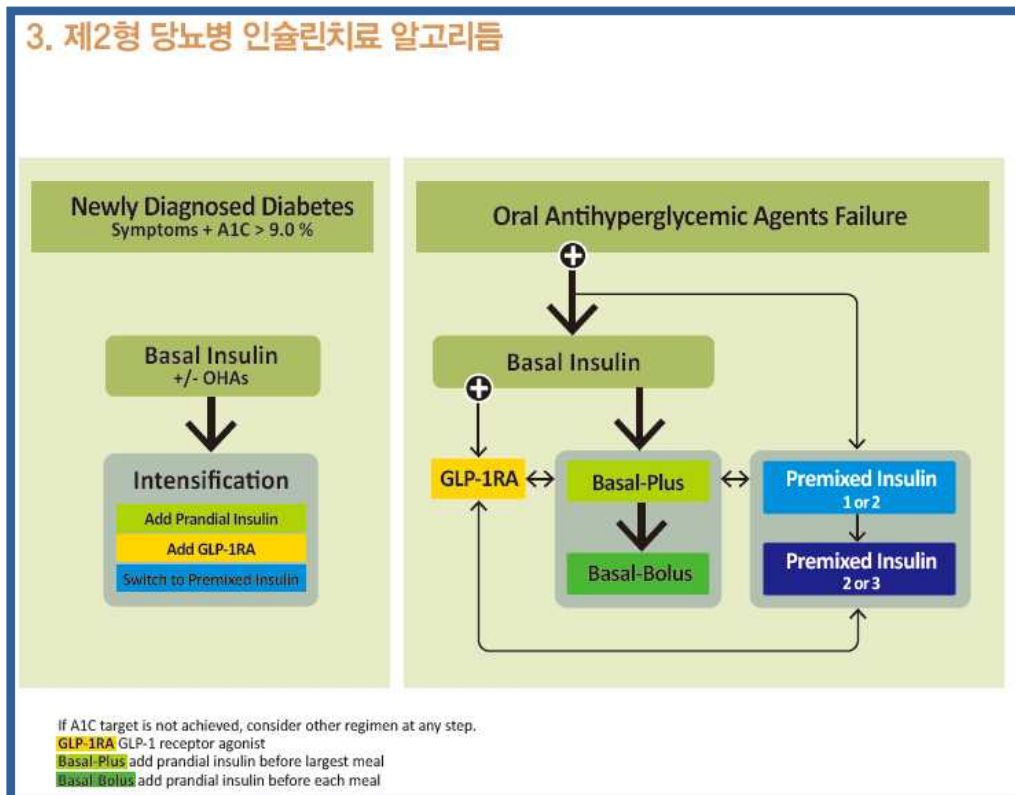




### 3. 제2형 당뇨병 인슐린치료 알고리즘

제2형 당뇨병에서 인슐린 치료를 시작할 경우 진단시 첫 당화혈색소가 9.0%를 초과하면서 고혈당에 의한 증상 또는 대사적 이상이 동반된 경우, 경구혈당강하제와 병합 또는 단독으로 인슐린 치료를 시작한다. 기저 인슐린 치료로 당화혈색소가 목표에 도달하지 못할 경우 속효성인슐린이나 GLP-1RA를 기저인슐린에 추가하거나, 또는 혼합형인슐린으로 변경하여 강화인슐린요법으로 전환한다.

충분한 경구혈당강하제 치료로도 혈당조절 목표에 도달하지 못한 제2형 당뇨병 환자에서 (경구요법 실패), 경구혈당강하제와 병합 또는 단독으로 기저인슐린을 시작하고, 더 적극적인 혈당조절을 위해서는 속효성인슐린을 식사시 추가함. 환자 상태에 따라 기저인슐린에 GLP-1RA를 추가하거나 기저인슐린을 혼합형인슐린으로 전환할 수 있다.



#### ▣ 제2형 당뇨병 약제 병합요법

현재 모든 혈당강하제는 단독요법 및 병합요법으로 사용할 수 있다. 병합요법의 경우 작용기전이 서로 다른 약제를 동시에 투여할 경우 상승작용을 기대할 수 있다. 따라서 제2형 당뇨병에서 공복 고혈당이나 식후 고혈당의 정도나 비만도, 유리지방산의 농도 등 인슐린 저항성에 영향을 미치는 인자, 공복시 C-peptide나 인슐린의 농도, 글루카곤 자극검사로 판단되는 현재의 베타세포의 인슐린 분비능 등을 판단하여 서로 다른

작용기전의 약제를 병용하는 경구혈당강하제의 병합요법을 사용할 수 있다.

또한 임상연구에 따르면 식후 고혈당이 만성합병증의 요인으로 주된 작용을 하는 것으로 알려져 있고, UKPDS(United Kingdom prospective diabetes study)에 따르면 목표 혈당을 유지한 경우는 경구혈당강하제와 인슐린 치료군 간에 예후의 차이가 없어 지속적인 고혈당 방지를 목적으로 서로 다른 기전의 경구약제를 병합하여 사용하는 것이 추천되고 있다.

#### ▣ 영양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제)과 심사지침, 건강보험심사평가원

일반원칙] 당뇨병용제(고시 제2018-18호, 2018.2.1.)

인슐린 비의존성 당뇨병(제2형 당뇨병) 환자에게 아래와 같은 기준으로 투여 시 영양급여를 인정하며, 허가 사항 범위이지만 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담함.

- 아 래 -

##### 가. 경구용 당뇨병치료제

1) 단독요법다음의 하나에 해당하는 경우 Metformin 단독투여를 인정하고, Metformin 투여 금기 환자 또는 부작용으로 Metformin을 투여할 수 없는 경우에는 Sulfonylurea계 약제의 단독 투여를 인정하며, 이 경우 투여소건을 첨부하여야 함.

- 다 음 -

- 가) 헤모글로빈A1C(HbA1C)  $\geq 6.5\%$
- 나) 공복혈장혈당  $\geq 126\text{mg/dl}$
- 다) 당뇨의 전형적인 증상과 임의혈장혈당  $\geq 200\text{mg/dl}$
- 라) 75g 경구당부하검사 후 2시간 혈장혈당  $\geq 200\text{mg/dl}$

##### 2) 병용요법

###### 가) 2제요법

(1) 단독요법으로 2-4개월 이상 투약해도 다음의 하나에 해당하는 경우 다른 기전의 당뇨병 치료제 1종을 추가한 병용요법을 인정함.

- 다 음 -

- (가) HbA1C  $\geq 7.0\%$
- (나) 공복혈당  $\geq 130\text{mg/dl}$
- (다) 식후혈당  $\geq 180\text{mg/dl}$

(2) 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 인정하며, 이 경우 투여조건을 첨부하여야 함.

(3) 인정 가능 2제 요법

구분	Metformin	Sulfonylurea	Meglitinide	α-glucosidase inhibitor	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor		
							Dapagliflozin	Ipragliflozin	Empagliflozin
Metformin		인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
Sulfonylurea	인정		X	인정	인정	인정	인정	X	X
Meglitinide	인정	X		인정	인정	X	X	X	X
α-glucosidase inhibitor	인정	인정	인정		X	X	X	X	X
Thiazolidinedione	인정	인정	인정	X		인정	X	X	X
DPP-4 inhibitor	인정	인정	X	X	인정		X	X	X
SGLT2 inhibitor	Dapagliflozin	인정	인정	X	X	X	X		
	Ipragliflozin	인정	X	X	X	X	X		
	Empagliflozin	인정	X	X	X	X	X		

(4) 2제요법 투여대상으로 2제요법 인정 가능 성분 중 1종만 투여한 경우도 인정함.

나) 3제요법

○ 2제 요법을 2-4개월 이상 투여해도 HbA1C가 7% 이상인 경우에는 다른 기전의 당뇨병 치료제 1종을 추가한 병용요법을 인정함. 단, 2제 요법에서 인정되지 않는 약제의 조합이 포함되어서는 아니되나, Metformin+Sulfonylurea +Empagliflozin은 인정함.

나. Insulin 요법

1) 단독요법

가) 초기 HbA1C가 9% 이상인 경우, 성인의 지연형 자가면역당뇨병(LADA), 제1형 당뇨병과 감별이 어려운 경우, 고혈당과 관련된 급성합병증, 신장·간손상, 심근경색증, 뇌졸중, 급성질환 발병 시, 수술 및 임신한 경우 등에는 Insulin 주사제 투여를 인정함.

나) 경구용 당뇨병 치료제 병용투여에도 HbA1C가 7% 이상인 경우 Insulin요법을 인정함.

2) 경구제와 병용요법 Insulin 단독요법 또는 경구용 당뇨병치료제 투여에도 HbA1C가 7% 이상인 경우 Insulin과 경구용 당뇨병치료제의 병용요법을 인정함.

가) Insulin과 경구용 당뇨병치료제 2종까지 병용요법을 인정함. 단, 경구용 당뇨병 치료제 2제 요법에서 인정되지 않는 약제의 조합이 포함되어서는 아니 됨.

나) Rosiglitazone 및 Ipragliflozin는 Insulin 주사제와 병용시 인정하지 아니함.

다. GLP-1 수용체 효능제

1) 경구제와 병용요법

가) 투여대상

Metformin+Sulfonylurea계 약제 병용투여로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 중

(1) 체질량지수(BMI: Body mass index)  $\geq 25\text{kg/m}^2$  또는

(2) Insulin 요법을 할 수 없는 환자

나) 투여방법

(1) 3종 병용요법(Metformin +Sulfonylurea+GLP-1 수용체 효능제)을 인정

(2) 3종 병용요법으로 현저한 혈당개선이 이루어진 경우 2종 병용요법

(Metformin+GLP-1 수용체 효능제)을 인정

2) Insulin와 병용요법

가) 투여대상

기저 Insulin(Insulin 단독 또는 Metformin 병용) 투여에도 HbA1C가 7% 이상인 경우

나) 투여방법

기저 Insulin+GLP-1 수용체 효능제※(+Metformin)을 인정

라. 각 단계에서 명시한 기간에 해당하지 않더라도 신속한 변경을 요하는 경우에는 투여조건 첨부 시 사례 별로 인정함.

마. 복합제는 복합된 성분수의 약제를 투여한 것으로 인정함.

바. 급여 인정용량

각 약제별 용법·용량 범위 내에서 급여하며, 다음의 인정용량을 초과한 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토 록 함.

- 다 음 -

1) Repaglinide 경구제(복합제 포함): 1일 최대 6mg

2) Pioglitazone 경구제(복합제 포함): 1일 최대 30mg

3) Rosiglitazone 경구제(복합제 포함): 1일 최대 4mg

4) Metformin 성분이 포함된 복합제에 Metformin 단일제 추가 투여 시(복합제 용량 포함)

가) 일반형: 1일 최대 2,550mg

나) 서방형: 1일 최대 2,000mg

다) 일반형과 서방형 병용: 1일 최대 2,550mg까지 인정하나, 서방형을 2,000mg까지 투여 시에는 추가투여 할 수 없음

5) Glimepiride 성분이 포함된 복합제에 Glimepiride 단일제 추가투여 시: 복합제 내 함량을 포함하여 1일 최대 8mg

※ 대상약제

[경구제 중 단일제]

- Biguanide계: Metformin HCl
- Sulfonylurea계: Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride, Glipizide
- Meglitinide계: Mitiglinide calcium hydrate, Nateglinide, Repaglinide
- $\alpha$ -glucosidase inhibitor계: Acarbose, Miglitol, Voglibose
- Thiazolidinedione계: Loxeplatazone sulfate, Pioglitazone HCl, Rosiglitazone maleate
- DPP-IV inhibitor계: Alogliptin, Anagliptin, Evogliptin, Gemigliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin phosphate, Teneigliptin, Vildagliptin
- SGLT-2 inhibitor계: Dapagliflozin, Empagliflozin, Ipragliflozin

[경구제 중 복합제]

- Glibenclamide+Metformin HCl, Gliclazide+Metformin HCl, Glimepiride+Metformin HCl
- Mitiglinide calcium hydrate+Metformin HCl, Nateglinide+Metformin HCl, Repaglinide+Metformin HCl
- Voglibose+Metformin HCl
- Loxeplatazone sulfate+Metformin HCl, Pioglitazone HCl+Metformin HCl, Rosiglitazone maleate+Metformin HCl
- Pioglitazone HCl+Glimepiride, Rosiglitazone maleate+Glimepiride
- Alogliptin+Metformin HCl, Anagliptin+Metformin HCl, Evogliptin+ Metformin HCl, Gemigliptin+Metformin HCl, Linagliptin+Metformin HCl, Saxagliptin+Metformin HCl, Sitagliptin phosphate+Metformin HCl, Teneigliptin+Metformin HCl, Vildagliptin+Metformin HCl
- Alogliptin+Pioglitazone HCl

- Dapagliflozin+Metformin HCl, Empagliflozin + Metformin HCl

[주사제]

- Insulin 주사제
- GLP-1 수용체 효능제: Albiglutide, Dulaglutide, Exenatide, Lixisenatide
- Insulin glargine + Lixisenatide

## 당뇨병 약제(혈당강하제)

당뇨병 약제는 1920년대 초반 처음으로 동물 insulin을 사람에게 사용하면서 시작하였다. 이후 1950년대 sulfonylureas와 biguanides가 소개되었다. 특히 biguanides 중 phenformin은 부작용인 유산산증(lactic acidosis)으로 인하여 미국을 비롯한 대부분의 나라에서 사용 금지되다가 정상 신장기능을 가진 환자에서는 거의 유산산증의 위험이 없는 metformin이 1995년경부터 다시 널리 사용되기 시작하였다.

1990년대 중반부터  $\alpha$ -glucosidase 억제제, thiazolidinediones, meglitinides 등이 개발되면서 당뇨병 치료제의 종류가 다양해졌다. 이중 rosiglitazone(아반디아)는 2001년 국내에 소개된 후 2007년 심근경색 위험과 심혈관계 사망위험을 증가했다는 내용의 연구논문이 발표되면서 결국 2015년 말 시판 중지하였다.

1985년 preproglucagon(전구 글루카곤)의 유전자 클로닝(gene cloning)을 통해 두 번째 incretin인 GLP-1이 발견되면서 '인크리틴기반 약물치료'라는 새로운 기전의 당뇨병 치료제로 개발하기 시작하였다. 이후 2005년 최초의 GLP-1 유사체(glucagon-like -1 analog) exenatide(바이에타가 소개되었으며 2008년 최초의 DPP-4 억제제인 sitagliptin(자누비아)이 소개되었다.

2012년 사과나무의 뿌리껍질에서 비특이적으로 SGLT를 억제하는 플로리진(phlorizin)을 발견되었고, 이를 합성하여 최초의 선택적 SGLT-2 억제제인 dapagliflozine(포시가)가 소개되었다.

현재 사용되고 있는 혈당강하제는 크게 경구제와 주사제로 나눈다. 경구제에는 metformin, sulfonylureas, meglitinides,  $\alpha$ -glucosidase 억제제, thiazolidinediones, DPP-4 억제제, SGLT-2 억제제 등이 있고 주사제에는 인슐린과 incretin 호르몬과 유사한 GLP-1 수용체 작용제가 있다.

## 경구혈당강하제

경구혈당강하제에는 간에서의 포도당 신생을 억제함으로써 혈당강하효과를 나타내는 metformin, 베타세포에서 인슐린 분비를 촉진하는 sulfonylureas 과 metiglinides, 장에서 탄수화물의 소화를 저해하는  $\alpha$

-glucosidase 억제제, 지방조직이나 근육등과 같은 말초조직에서 인슐린에 대한 감수성을 증가시켜 인슐린 저항성을 개선하는 thiazolidinediones, incretin분해를 억제하는 DPP-4 억제제, 신장에서 포도당 재흡수를 억제하는 SGLT-2 억제제가 있다.

표 1. 대한당뇨병학회. 당뇨병 진료지침. 2015.

	작용기전과 용법	체중 증가	저혈당 (단독)	A1C감소 (단독요법)	가격/정	부작용	주의점
Sulfonylurea (Gliclazide, Glipizide, Glimperide, Glibenclamide)	베타세포에서 인슐린 분비 증가, 식전 복용	있음	있음	1.0-2.0%	115-276원	관절통, 관절염, 요통, 기관지염	중증 간, 신장애, 이차신피
Biguanide (Metformin)	간 당생성 감소, 말초 인슐린감수성 개선, 소량 부터 시작.	없음	없음	1.0-1.5%	54-112원	소화기 장애 (식욕감퇴/오심/구토/설사), 젖산증, 비타민 B12 결핍	중증 간, 신장애, 중증감염, 탈수, 심폐부전 시 금기, 48시간 이내 중등도 이상의 수술이나 요오드 조영제를 사용하는 검사 시 중지 (C, 남자 1.5 여자 1.4 mg/dL; eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) < 45 주의사용, < 30 금지)
α-glucosidase Inhibitor (Acarbose, Voglibose)	상부 위장관에서 다당류 흡수를 억제, 식후 고혈당 개선, 하루 3회 식전 복용	없음	없음	0.5-1.0%	95-149원	소화 장애	중증 간, 신장애, 소화흡수 장애를 수반한 만성장질환, 중증감염
Thiazolidinedione (Pioglitazone, Loxeglitazone)	근육, 지방의 인슐린감수성 개선, 간 당생성 감소, 식사 관계없이 일 1회 복용	있음	없음	0.5-1.4%	620원	체중증가, 혈액소감소, 골절, 부종, 심부전	중증 심부전, 간장애, 중증 신장애, Loxeglitazone: 유당 불내성 금기
Meglitinide (Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide)	인슐린분비 증가, 식후 고혈당 개선, 하루 3회 식사직전 복용	있음	있음	0.5-1.5%	210-300원	변비, 상기도 감염, 부비동염	중증 간, 신장애, Repaglinide: Gemfibrozil과 병용금지, Mitiglinide, Nateglinide: 유당 불내성 금기
DPP-4 inhibitor (Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin, Gemigliptin, Alogliptin, Teneigliptin)	Incretin (GLP-1, GIP) 분해 억제, 포도당의존 인슐린 분비, 식후 글루카곤분비 억제, 식후고혈당 개선, 식사의 관계없이 복용	없음	없음	0.5-1.0%	740-910원	비인두염, 상기도감염, 위장장애	신장애, 일부 약제는 장기 사용 시 심혈관계 안전성 미확보, Vildagliptin/Saxagliptin: 유당 불내성 금기
SGLT-2 inhibitor (Dapagliflozin, Ipragliflozin, Empagliflozin)	신장에서 당 재흡수를 억제하여 소변으로 당 배출, 식사의 관계없이 일 1회 복용	감소	없음	0.5-1.0%	705-784원	비뇨기계 감염, 요로감염, 탈수	고령, 심부전환자, 저혈압, 이뇨제 사용 시 주의, 중등도 이상의 신장애, eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 는 권장되지 않음.

### ■ Metformin

Metformin은 인슐린 저항성 개선제로서 간에서 포도당 신생 억제, 근육과 지방세포에서 포도당 흡수 증가 및 지방산 농도 감소 등에 작용하며 말초에서 인슐린 저항성을 개선시킨다.

이 약제의 간에서 포도당 신생 억제는 공복 혈당 농도의 감소와 관련있고, 근육에서의 인슐린 증강작용은 AMPK 활성화를 통한 GLUT-4 수와 활성화도 증가, 당원합성 증가 등과 관련있다.

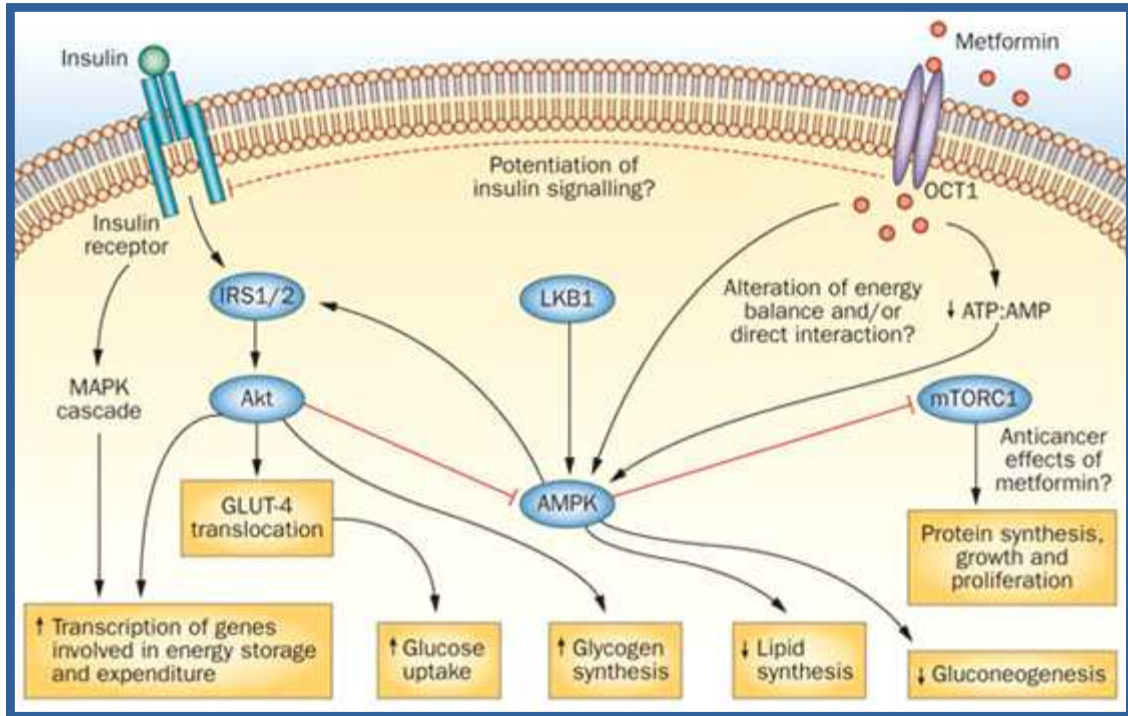


그림 16. Mechanism of Metformin(출처: www.cprtunisie.net)

이 약제는 직접 베타세포에 대한 효과가 없으므로 저혈당은 별로 발생하지 않는다. 이 약제는 인슐린 분비 능이 현저히 저하된 경우 sulfonylureas보다 더 효과적이다. 즉 공복 혈당은 간의 포도당 신생에 의해 결정 되는데 이 약제는 간의 포도당 신생을 억제하기 때문이다. 이 밖에도 혈중 지방 및 유리 지방산 농도를 감소시켜 인슐린이나 sulfonylureas에 비해 체중증가는 거의 없다.

이 약제의 흔한 부작용은 위장 장애이며 식욕감퇴, 오심, 복부불쾌감, 설사 등이다. 이러한 부작용은 경미 하고 일시적이며 치료 후 2~3주 지나면 소실되는 경우가 많다. 식사와 함께 투여하면 부작용을 최소화할 수 있다. 유산산증은 metformin에 의한 대사성 합병증으로 드물지만 심각한 부작용을 초래할 수 있다.

표 2. 국내 Metformin 단일제 현황

성분명	제품명	용량(mg)	최대용량 (mg/일)	복용법
Metformin	다이아벡스 (Diabex)	250, 500, 1000	2550	식사와 함께
	글루파 (Glupa)	850	850	
	다이아벡스 엑스알 서방정 (Diabex XR)	500, 1000	2000	심사와 함께 (분할금지)



■ Sulfonylureas(설펜요소제)

Sulfonylureas는 개발 시기에 따라 제1세대와 제2세대로 나누는데 국내에는 2세대인 gliclazide, glipizide, glibenclamide, glimepride가 있다. 이 약제들은 인슐린 분비를 증가시키는 기전으로 베타세포의 세포막 외측에 있는 sulfonylurea receptor(SUR)와 결합하여 작용을 나타낸다. 이 수용체에는 두 종류가 있으며 ATP 민감성 K<sup>+</sup> 통로(ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel, K<sub>ATP</sub>)에 밀접하게 위치하고 있다. 이들 약제가가 수용체에 결합하면 K<sup>+</sup> 통로가 폐쇄되고 K<sup>+</sup>의 세포 밖으로의 이동이 억제되어 세포막의 탈분극(depolarization)을 유도한다. 이로 인해 전압 의존성 Ca<sup>2+</sup> 통로(voltage dependent calcium channel, VDCC)가 열려 Ca<sup>2+</sup>이 세포내로 이동하여 세포내 칼슘 농도가 증가하게 된다. 증가된 세포내 Ca<sup>2+</sup>은 베타세포의 cytoskeleton에 영향을 미쳐 인슐린 과립의 세포외 방출(exocytosis)을 자극함으로써 인슐린의 분비를 증가시킨다.

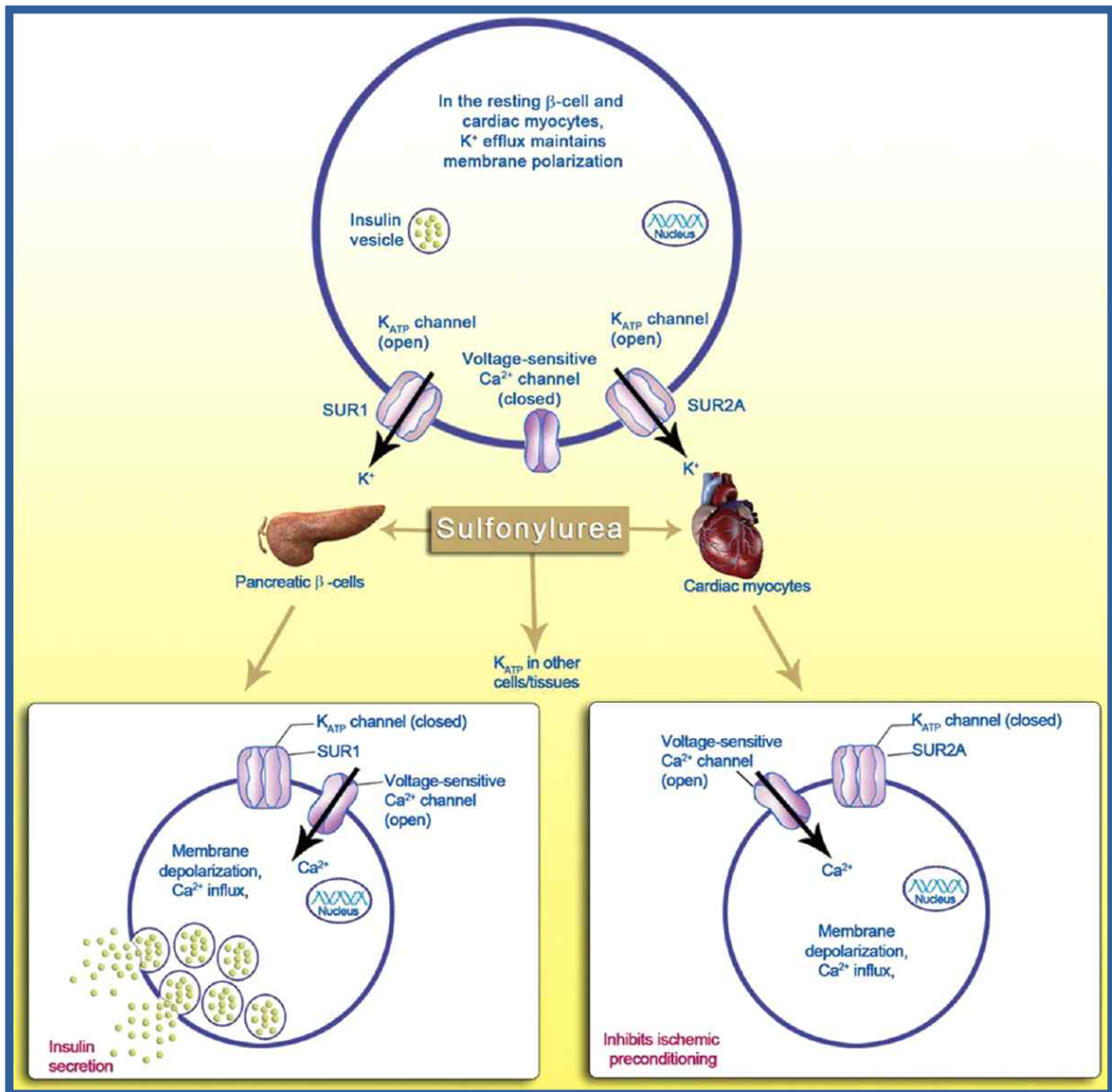


그림 17. Mechanism of Sulfonylureas(출처: www.ijem.in)

Glimepiride와 glipizide는 1일 1회 복용이 가능하다. 대부분의 sulfonylureas는 간에서 대사가 이루어지고 대사산물은 신장으로 배설된다. 따라서 심한 간 또는 신장 기능의 이상이 있을 경우 사용을 권하지 않는다. 저혈당의 위험은 모든 sulfonylureas가 가지고 있으며, 식사시간이 늦어지거나, 운동량이 많아진 경우, 음주, 신기능 저하 등의 경우에 특히 그 위험이 증가한다. 체중 증가 또한 흔히 나타나는데 이는 인슐린 농도의 증가와 혈당 조절의 개선이 주된 원인이다.

표 3. 국내 Sulfonylurea 단일제 현황

성분명	제품명	용량(mg)	최대용량 (mg/일)	복용법
Glimepiride	아마릴 정 (Amaryl)	1, 2, 4	8	아침 식사 전 또는 첫 식사 직전
Gliclazide	디아미크롱 서방정 (Diamicron MR)	30, 60	120	아침에 투여
	디아미크롱 정 (Diamicron)	80	320(120/1회)	1일 1~2회
Glipizide	다이그린 정 (Digrin)	5	40(15/1회)	식전 30분전

표 4. 국내 Sulfonylurea+Metformin 복합제 현황

성분명	제품명	용량(mg)	최대용량 (mg/일)	복용법
Glimepiride	아마릴 엠 (Amaryl M)	1/250, 1/500, 2/500	8/2000	식사 직전 또는 식사와 함께
	아마릴-멕스 서방정 (Amaryl-Mex SR)	2/500	8/2000	식사 직전 또는 식사와 함께
Glibenclamide	글루코반스 (Glucovance)	2.5/500, 5/500	20/2000	식사와 함께

#### ■ Meglitinides(비설펀요소제)

Meglitinide에는 repaglinide, nateglinide, mitiglinide가 있다. 이 약제들은 벤조산 유도체로서 glibenclamide의 비설펀요소 부위와 동일하다. 이 약제들은 sulfonylureas와 같이 K<sup>+</sup> 통로를 차단하여 인슐린의 분비를 촉진한다. 이 약제들은 proinsulin 합성을 억제하지 않고 중대한 부작용도 보고되지 않았으며 유의한 식후혈당 강하효과를 보인다. 이 약제들은 다른 약제에 비해 신속히 제거되므로 장기간의 고인슐린혈증을 유발하지 않는다. 혈청지질에 대한 효과는 없는 것으로 보고되었고 일부 보고에서는 체중증가가 보고되었다.

표 5. 국내 Meglitinide 단일제 현황

성분명	제품명	용량(mg)	최대용량 (mg/일)	복용법
Repaglinide	노보넴 정 (Novonorm)	1, 2	6(2/1회)	식사 전
Nateglinide	파스틱 정 (Fastic)	30, 90, 120	360(120/1회)	식전 1-30분이내
Mitiglinide	글루페스트 정 (Glufast)	10	30(105/1회)	식사 직전

■  $\alpha$ -glucosidase 억제제(AGI)

$\alpha$ -glucosidase 억제제에는 carbose, miglitol, voglibose가 있다.  $\alpha$ -glucosidase는 소장점막의 brush border 효소로서 이당류를 단당류로 분해하는 기능을 가지고 있다. 이 약제들은  $\alpha$ -glucosidase를 억제하여 식후 혈당의 상승을 저하시킨다. 이 약제들은 소장 점막에서 당의 흡수를 억제하는 기전이므로 주로 복부 팽만이나 복부 불편감 등 위장계 부작용이 나타난다. 이 약제들은 탄수화물의 흡수 장애를 일으키지는 않는다. Sulfonureas와 병용시 sulfonylureas의 혈중 농도를 증가시키고 저혈당을 유발할 수 있다. 또한 담즙산 수지 및 제산제와 함께 복용하지 않도록 해야 한다.

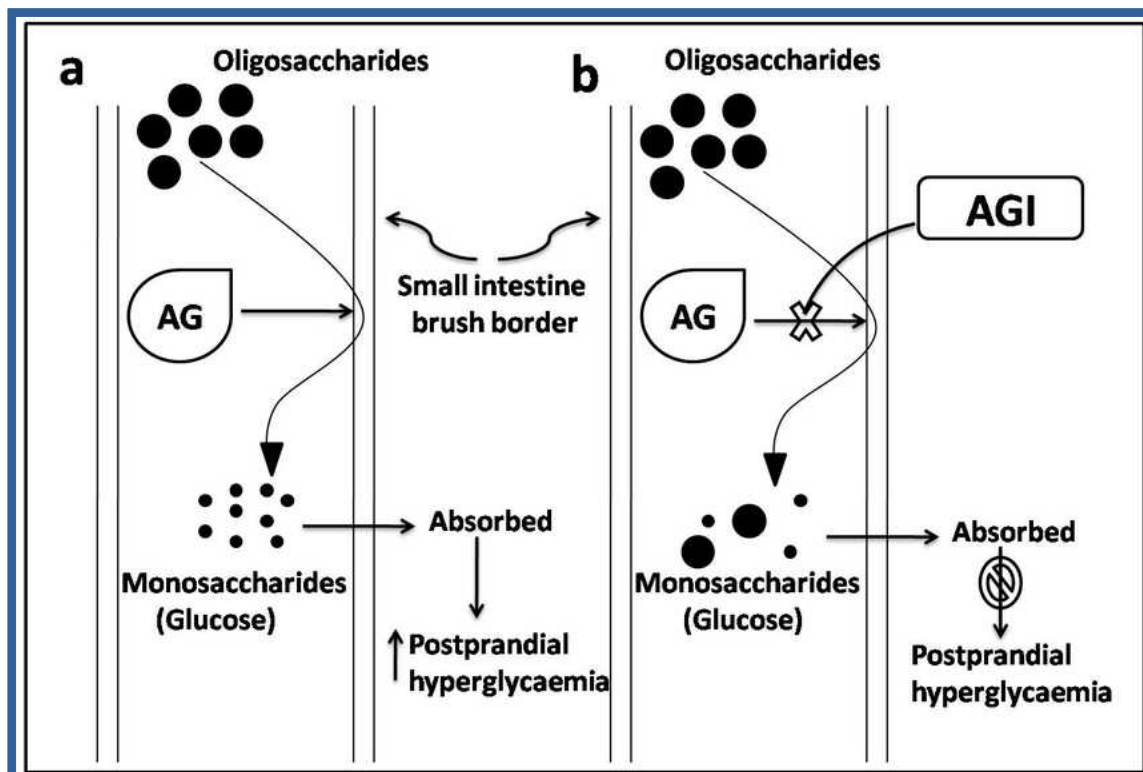


그림 18. Mechanism of  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors(www.researchgate.net)

표 6. 국내 Meglitinide 단일제 현황

성분명	제품명	용량(mg)	최대용량 (mg/일)	복용법
Acarbose	글루코바이 정 (Glucobay)	50, 100	300(100/1회)	식사 전 또는 소량의 음식과 함께
Miglitol	글리톨 정 (Glitol)	50, 100	300(100/1회)	식사 전 또는 소량의 음식과 함께
Voglibose	베이슨 정 (Basen)	0.2, 0.3	0.9(0.3/1회)	식사 전 또는 소량의 음식과 함께

표 7. 국내 Alpha-glucosidase 억제제+Metformin 복합제 현황

성분명	제품명	용량(mg)	최대용량 (mg/일)	복용법
Voglibose +Metformin	보그메트 정 (Vogmet)	0.2/250, 0.2/500	0.2/500	식사 직전

■ Thiazolidinediones(TZDs)

Thiazolidinediones에는 pioglitazone, lobeglitazone이 있다. 이 약제들은 인슐린 민감제(insulin sensitizer)로 작용하여 인슐린의 표적장기인 간, 근육 간 및 지방세포에서 인슐린 작용을 증가시킨다. 즉 세포 핵 내에 있는 PPAR $\gamma$  수용체와 결합한 후 전사인자로 작용하여 인슐린에 반응하는 여러 종류의 단백질을 합성하도록 자극하여 인슐린 작용이 증진된다. 이 약제들은 저혈당을 유발하지 않고 인슐린 분비를 유의하게 증가시키지 않는다.

표 8. 국내 Thiazolidinedione 단일제 현황

성분명	제품명	용량(mg)	최대용량 (mg/일)	복용법
Pioglitazone	액토스 (Actos)	15, 30	30	식사와 관계없이
Lobeglitazone	듀비에 (Duvie)	0.5	0.5	식사와 관계없이

표 9. 국내 Thiazolidinedione+Metformin 등 복합제 현황

성분명	제품명	용량(mg)	최대용량 (mg/일)	복용법
Pioglitazone +Metformin	액토스메트 정 (ActosMet)	15/850	30/2500	식사와 함께
Lobeglitazone +Metformin	듀비메트 서방정 (Duvimet XR)	0.25/500, 0.25/750, 0.25/1000, 0.5/1000	0.5/2000	저녁식사와 함께

▣ DPP-4 억제제

DPP-4 억제제에는 sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, saxagliptin, alogliptin, anagliptin, gemigliptin, teneligliptin, evogliptin 등이 있다. 이 약제들은 일반적으로 내약성이 우수하고 약제 부작용이 적은 것으로 알려져 있다. 전통적인 인슐린 분비 촉진제에 비하여 체중 증가와 저혈당의 위험이 유의하게 적은 것으로 보고되었다. 그러나 드물게는 혈관부종이나 아나필락시스, 그리고 Stevens-Johnson 증후군과 같은 피부 부작용도 보고된 바 있다.

DPP family에는 DPP-4뿐만 아니라 구조적으로 유사한 DPP-2, DPP-8, DPP-9, 그리고 FAP(fibroblast activation protein) 등이 포함되어 있어, 이상유해반응을 최소화하기 위해서는 DPP-4에 대한 선택적 억제능력이 요구된다. DPP-4 억제제는 GIP나 GLP-1을 불활성화하는 DPP-4 효소를 억제함으로써 혈당을 조절하는데 sulfonylureas와 달리 포도당농도에 의존적으로 인슐린과 글루카곤을 조절하여 생리적으로 작용하므로 저혈당이 거의 발생하지 않고 베타세포기능을 보존하며, metformin과 병용시 가장 효과적이다.

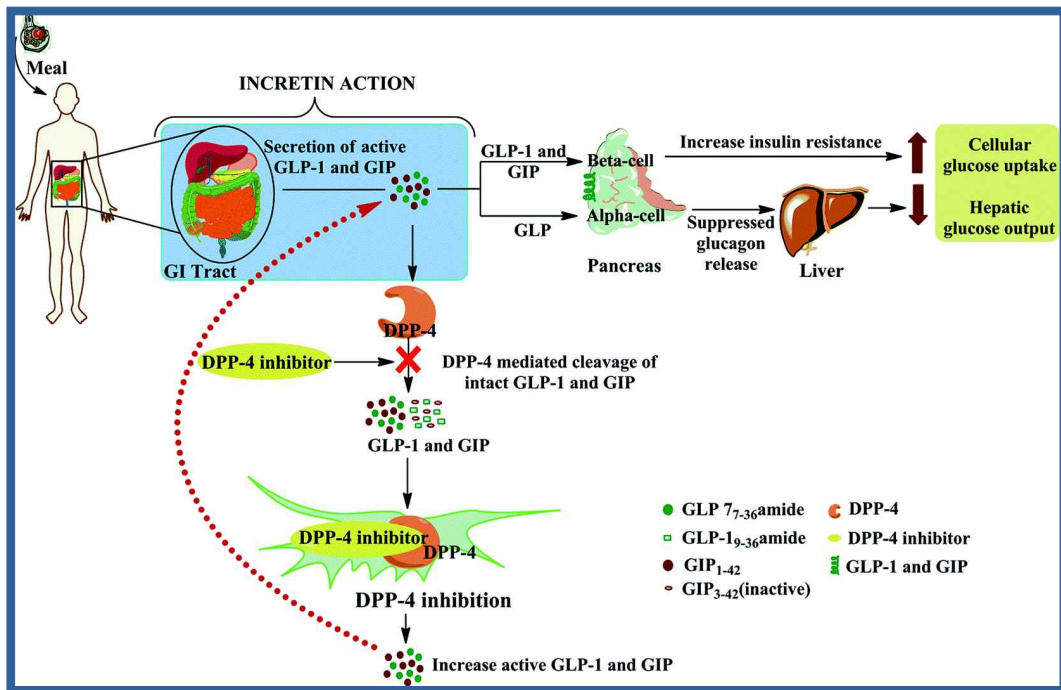


그림 19. DPP-4 Inhibitors(출처: www.pubs.rsc.org)

이 약제들은 구조적인 측면에서 서로 상이하지만 결합방식의 측면에서는 크게 두 가지 계열로 나눌 수 있다. Sitagliptin, alogliptin, gemigliptin, linagliptin 등은 DPP-4의 촉매영역과 비공유 결합(non-covalent bonds)을 형성하고 saxagliptin, vildagliptin 등은 공유결합을 통한 효소-억제제 복합체를 형성하여 결합과 해리 모두가 지연하므로 짧은 반감기에도 불구하고 오래 작용할 수 있는 이유가 된다.

표 10. 국내 DPP-4 억제제 단일제 현황

성분명	제품명	용량(mg)	최대용량(mg/일)	복용법
Sitagliptin	자누비아 정 (Januvia)	25, 50, 100	100	식사와 관계없이
Vildagliptin	가브스 정 (Galvus)	50	100(50/1회)	1일 2회 식사와 관계없이
Linagliptin	트라젠타 정 (Trajenta)	5	5	식사와 함께
Saxagliptin	온글라이자 정 (Onglyza)	2.5, 5	5	식사와 관계없이
Alogliptin	네시나 정 (Nesina)	12.5, 25	25	식사와 관계없이
Anagliptin	가드렛 정 (Guardlet)	100	100(50/1회)	1일 2회 식사와 관계없이
Gemigliptin	제미글로 정 (Gemiglo)	50	50	식사와 관계없이
Teneligliptin	테넬리아 정 (Tenelia)	20	20	식사와 관계없이
Evogliptin	슈가논 정 (Suganon)	5	5	식사와 관계없이

표 11. 국내 DPP-4 억제제+Metformin 복합제 현황

성분명	제품명	용량(mg)	최대용량(mg/일)	복용법
Sitagliptin +Metformin	자누메트 정 (Janumet)	50/850, 50/1000	100/2000	식사와 함께
	자누메트 엑스알 서방정 (Janumet XR)	50/1000, 100/1000	100/2000	식사와 함께 되도록 저녁시간
Vildagliptin +Metformin	가브스메트 정 (Galvusmet)	50/500, 50/850, 50/1000	100/2000	식사와 함께 또는 식사직후
Linagliptin +Metformin	트라젠타 듀오 정 (Trajenta Duo)	5/500, 5/850, 5/1000	5/2000	식사와 함께
Saxagliptin +Metformin	콤비글라이즈 서방정 (Kombiglyze)	5/500, 5/1000	5/2000	식사와 함께
Alogliptin +Metformin	네시나메트 정 (Nesina Met)	12.5/500, 12.5/1000	25/2000	식사와 관계없이
Anagliptin +Metformin	가드메트 정 (Guardmet)	100/500, 100/1000	200/2000	1일 2회 식사와 관계없이
Gemigliptin +Metformin	제미메트 서방정 (Zemimet SR)	25/500, 25/1000, 50/500, 50/1000	50/2000	식사와 함께
Teneligliptin +Metformin	테넬리아 엠 서방정 (Tenelia M SR)	10/500, 10/750, 20/1000	20/2000	저녁식사와 함께
Evogliptin +Metformin	슈가메트 서방정 (Sugamet XR) / 동아 ST	2.5/500, 2.5/850, 5/2000	5/2000	저녁식사와 함께

표 12. 국내 DPP-4 억제제+Thiazolidinedione 복합제 현황

성분명	제품명	용량(mg)	최대용량 (mg/일)	복용법
Alogliptin +Pioglitazone	네시나엑트 정 (Nesina Act)	25/15. 25/30	25/30	식사와 관계없이

▣ SGLT-2 억제제

SGLT-2 억제제에는 dapagliflozin, ipragliflozin, empagliflozine 등이 있다. 이 약제들은 신장에서 포도당 재흡수를 억제하여 소변으로 포도당 배출을 증가시켜 혈당을 조절하며 인슐린의 민감도, 분비능과 관계없이 독립적으로 혈당을 감소시키고 베타세포의 기능 장애와 인슐린 저항성에도 큰 영향을 받지 않는다. 또한 경구 약제와 병용시 저혈당의 위험이 낮고 인슐린과 병용시 인슐린에 따른 체중증가를 감소시키며 체외로 포도당 배출을 증가시켜 일일 약 200~300kcal의 열량 감소를 초래하므로 체중감소 효과도 기대할 수 있다.

특히 작용기전과 부작용 등을 고려하여 과체중 환자이면서 정상 신기능을 가지고 있고 비뇨생식기계 감염에 취약하지 않은 환자군에서 가장 효과적으로 사용이 가능하다. 또한 포도당 뿐만 아니라 나트륨의 재흡수를 억제하는 이뇨작용과 관련하여 혈압감소(2.6~6.4mmHg), 요산 및 마그네슘의 경미한 증가가 보고되고 있다.

하지만 이 약제는 포도당 배설로 인한 삼투성 이뇨로 다음, 다뇨 및 탈수 현상이 발생할 수 있으며 특히 소변 포도당 증가로 인한 비뇨기계 감염 위험이 증가할 수 있다.

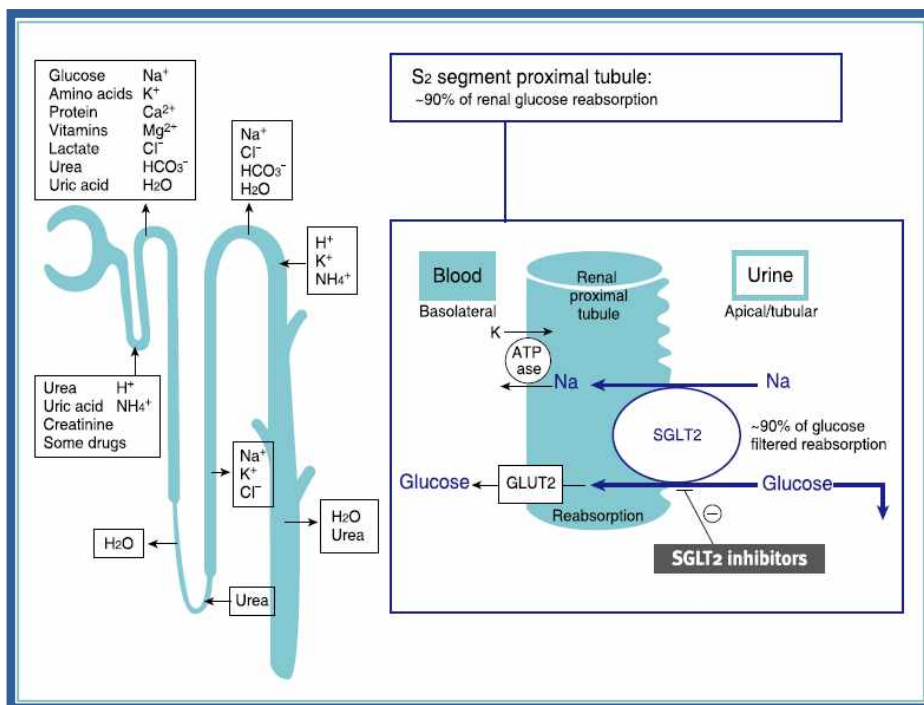


그림 20. SGLT-2 Inhibitors

■ SGLT-2 억제제의 부작용(식약처 안전성 서한)

SGLT-2 억제제 탈수가 나타나기 쉬운 환자에 신중 투여 할 것, 탈수가 나타나는 경우에는 적당한 수분 보급을 실시하고 면밀한 모니터링을 할 것과 구갈, 다뇨, 빈뇨, 혈압저하 등의 증상이 나타나 탈수가 의심되는 경우 휴약, 보액 등 처치 실시할 것 등이다.

환자를 위한 권고사항으로, 탈수가 나타나기 쉬운 환자, 특히 혈당 조절이 어려운 환자, 고령자, 이노제 병용 환자는 해당 의약품 성분에 대하여 상담할 것이며, 현재 복용하는 환자 중 탈수가 의심되는 경우 뇌경색을 포함한 혈전·색전증 등의 위험이 있으니 상담할 것 등이다.

표 13. 국내 SGLT-2 억제제 단일제 현황

성분명	제품명	용량(mg)	최대용량(mg/일)	복용법
Dapagliflozin	포시가 정 (Forxiga)	10	10	식사와 관계없이
Ipragliflozin	슈글렛 정 (Suglat)	50	50	식사 전 또는 후
Empagliflozin	자디앙 정 (Jardiance)	10, 25	25	식사와 관계없이



## 참고자료

식약처 허가사항  
미 FDA 허가사항  
대한내분비학회지: 제21권 제6호 2006  
대한내과학회지 : 제72권 제5호 2007  
대한내과학회지: 제 77 권 제 2 호 2009  
대한내분비학회지: 제25 권제1 호2010  
한국임상약학회지 제21권 제2호, 2011  
J Korean Diabetes 2012;13:167-171  
J Korean Med Assoc 2012 March 55(3): 271-278  
Endocrinol Metab 27(2):109-115, June 2012  
J Korean Diabetes. 2013 Sep;14(3):125-127.  
대한내과학회지: 제87권 제1호 2014  
J Korean Diabetes. 2015 Dec;16(4):242-251.  
당뇨병 진료지침 2015  
제2형 당뇨병 약제치료 지침 2017  
기타 인터넷 자료