

Pharmacotherapy Today

2형 당뇨병(type 2 Diabetes Mellitus)

저자 구현준
 서울성모병원 약제부
 약학정보원 학술자문위원

개요

2형 당뇨병의 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만이며, 혈당조절을 통해 미세혈관 및 대혈관 합병증을 예방할 수 있다. 혈당조절을 위한 약물치료는 경구혈당강하제 단독요법 또는 병용요법을 하거나 강력한 혈당 강화가 필요한 경우에는 주사제인 GLP-1 receptor agonist 또는 인슐린 제제를 포함한 치료를 한다. 경구혈당강하제 중에서는 metformin을 우선 사용하지만, 금기나 부작용이 있는 경우 또는 기저질환으로 심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환이 동반된 경우에는 다른 약물을 우선 선택할 수 있다.

키워드

2형 당뇨병, 경구혈당강하제, 인슐린, 당화혈색소, 미세혈관 및 대혈관 합병증

국내 당뇨병 약물사용 현황

국내 당뇨병을 가진 30세 이상 성인에서 10명 중 6~7명만이 당뇨병을 가진 것을 알고 있었고, 치료를 받고 있는 경우는 10명 중 6명이었으며, 당화 혈색소 6.5% 미만으로 당뇨병이 조절되는 경우는 10명 중 3명 이었다. 의사로부터 당뇨병을 진단 받은 경우로 국한했을 때, 치료를 받지 않는 경우는 6.9%, 인슐린 치료를 하는 경우 6.4%, 경구혈당강하제만을 사용하는 경우는 86.1% 이었다.

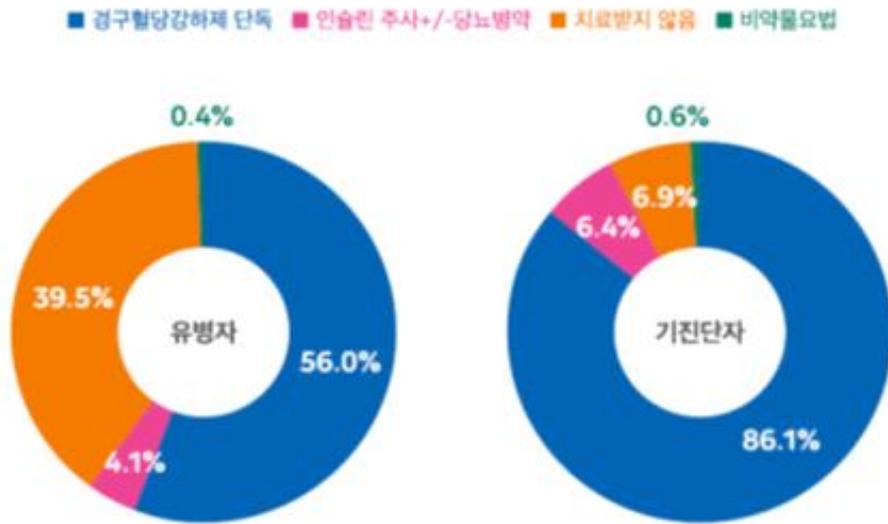


그림1. 혈당 관리 방법 (2016-2018년)
[출처. Diabetes Fact Sheets in Korea 2020]

국내 2형 당뇨병 치료목표

당뇨병의 진단은 당화혈색소 6.5% 이상, 8시간 이상 공복 후 혈장포도당 126 mg/dL 이상, 75 g 경구 포도당부하 2시간 후 혈장포도당 200 mg/dL 이상, 또는 당뇨병의 전형적 증상인 다뇨, 다음, 체중감소가 있으면서 무작위 혈장포도당 200 mg/dL 이상인 경우로 한다. 당뇨병은 미세혈관 및 대혈관 합병증을 예방하기 위해 혈당을 적극적으로 조절해야 한다. 2형 당뇨병 성인에서 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만이다. 자가혈당 측정 시 목표는 식전 80~130 mg/dL, 식후 180 mg/dL 미만으로 조절할 것을 추천하며, 최종적인 혈당조절 상태 평가는 적어도 3개월마다 당화혈색소 검사로 한다. 혈당 조절 목표는 환자의 신체적, 정신적, 사회적 여건, 동반 질환의 증정도, 저혈당 위험도에 따라 개별화되어야 한다. 당뇨병을 처음 진단 받고 심혈관질환 발생 위험이 크지 않을 때는 적극적인 혈당조절을 통해 미세혈관 합병증을 예방하여야 하지만, 유병기간이 길거나 중증 저혈당이나 미세혈관 및 대혈관 합병증을 동반하고 있는 경우, 고령인 경우에는 적극적인 혈당조절로 합병증을 예방하는 효과를 기대하기 어렵고 저혈당과 같은 부작용 발생 위험이 더 커질 수 있으므로 혈당조절 목표를 완화할 필요가 있다. 또, 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 돕고, 합병증 발생을 감소시키기 위해서 비만, 고혈압, 이상지질혈증을 관리하여야 한다.

표 1. 당뇨병 치료 관리 목표

	관리 목표
비만	- 비만한 환자: 체중의 5% 이상 감량
고혈압	- 혈압조절 목표: 140/85 mmHg 미만 - 심혈관질환을 동반한 경우: 130/80 mmHg 미만
이상지질혈증	- LDL 콜레스테롤: 100 mg/dL 미만 (심혈관질환을 동반한 경우 70 mg/dL 미만) - 트리글리세라이드: 150 mg/dL 미만 - HDL 콜레스테롤: 남자 40 mg/dL, 여자 50 mg/dL 초과

국내 2형 당뇨병 약물요법

2형 당뇨병의 약물요법은 목표 당화혈색소와 현재 당화혈색소를 고려하여 단독요법 또는 병용요법으로 시작한다. 하나의 경구혈당강하제에 의한 효과는 당화혈색소 1% 이내이므로 목표 당화혈색소보다 현재 1.5~2%가 더 높은 경우에는 초기부터 병용요법을 고려할 수 있다. 단독요법은 metformin을 우선 사용하고 금기나 부작용 없는 한 유지한다. 목표 당화혈색소에 도달하지 못한 경우에는 기존 약물을 증량하거나 다른 계열 약물을 추가하여 2제 이상의 병용요법을 시행한다. 단, 병용요법 시 DPP-4 inhibitor와 GLP-1 receptor agonist는 병용하지 않는다. 강력한 혈당강하 효과가 필요한 경우에는 주사제를 포함한 치료를 우선 고려해야 하며, 당화혈색소 9% 이상의 심각한 고혈당과 함께 체중감소, 다음, 다뇨 등의 고혈당에 의한 증상이 있는 경우에는 인슐린 치료를 우선 고려해야 한다.

표 2. 요양급여 인정 가능한 2제 요법

구 분	Metformin	Sulfonylurea	Meglitinide	α -glucosidase inhibitor	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor			
							dapagliflozin	ipragliflozin	empagliflozin	ertugliflozin
Metformin	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
Sulfonylurea	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
Meglitinide	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
α -glucosidase inhibitor	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
Thiazolidinedione	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
DPP-4 inhibitor	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정

SGLT2 inhibitor	dapagliflozin	인정	인정																	
	ipragliflozin	인정																		
	empagliflozin	인정																		
	ertugliflozin	인정																		

[출처. 건강보험심사평가원 고시 제2021-127호 [일반원칙] 당뇨병용제]

약물별 정보

당뇨병 약물요법은 경구혈당강하제와 주사제를 사용한다. 경구혈당강하제는 인슐린 분비를 촉진시키는 sulfonylurea, meglitinide, DPP-4 inhibitor와 인슐린 저항성을 개선시키는 thiazolidinedione, biguanide, 인슐린과 무관하게 작용하는 SGLT2 inhibitor, α -glucosidase inhibitor로 나눌 수 있다. 주사제는 insulin 제제와 GLP-1 receptor agonist가 있다.

1. Sulfonylurea

Sulfonylurea는 췌장의 베타세포에서 인슐린 분비를 촉진시킨다. 혈당강하효과가 크지만 장기간 투여 시 췌장 베타세포의 고갈로 인하여 효과가 감소할 수 있다. 혈중 포도당 농도와 무관하게 인슐린 분비를 촉진하므로 저혈당이 발생할 수 있으며, 체중 증가 부작용이 있다. Gliclazide, glipizide, glimepiride, glibenclamide가 속한다.

2. Meglitinide

Meglitinide는 sulfonylurea와 같이 췌장의 베타세포에서 인슐린 분비를 촉진시키며, 부작용으로 체중 증가, 저혈당이 발생 할 수 있다. 작용 지속시간이 짧아 하루 2~4회 식사 전 복용하며 식후 혈당 개선에 효과가 있다. Repaglinide, nateglinide, mitiglinide가 속한다.

3. Biguanide

Biguanide계 약물로는 metformin이 있으며, metformin은 제 2형 당뇨병의 1차 치료제로, 단독요법 또는 다른 약제와 병용하여 사용된다. Metformin은 간에서의 포도당 생성과 지방 합성을 감소시켜 식후

혈당과 공복 혈당을 낮추어 주며, 말초에서의 포도당 흡수 및 이용을 증가시켜서 인슐린 민감성을 개선시킨다. 저혈당 발생 위험이 적으며, 체중 증가 부작용이 없다. 식욕 감소, 오심, 구토, 설사와 같은 위장관계 부작용이 발생 할 수 있으며, 위장관계 부작용 발생 위험을 줄이기 위해 초기 용량을 서서히 증량하거나 서방형 제제를 사용할 수 있다. 또, 부작용으로 비타민 B₁₂ 결핍이 발생할 수 있다. 중등도 및 중증 신장 장애(eGFR¹⁾ <30) 환자에서는 유산 산증의 발생 위험이 높아 금기이며, 정맥 투여 요오드 조영제를 사용하는 경우, 중등증 신장 장애(eGFR 1) 30-60) 환자에서 48시간 동안 metformin 투여를 중단하도록 한다. 이외에도 중증 간장애, 급성 및 불안정형 심부전, 중증 감염증 환자, 임부에서 금기이다.

1) eGFR, estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m²)

4. α -glucosidase inhibitor

α -glucosidase inhibitor는 상부 위장관 효소인 α -glucosidase를 경쟁적으로 억제하여, 소장에서의 다당류의 흡수를 억제한다. 식사 전에 복용하며 식후 고혈당을 개선시킨다. 저혈당, 체중 증가의 부작용은 없으나 대장으로 다당류가 많이 전달되어 복부 팽만감, 방귀 증가, 설사와 같은 소화장애 부작용이 발생할 수 있다. Acarbose, voglibose가 사용된다.

5. Thiazolidinedione

Thiazolidinedione은 인슐린 민감성을 개선시켜 혈당을 낮추므로 인슐린이 있어야 효과를 나타낸다. 지방 조직, 골격근 및 간의 PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) agonist로 작용하여 인슐린 저항성을 직접적으로 감소시켜 지방과 근육에서의 인슐린 의존성 포도당 이용을 증가시키고 간에서의 포도당 생성을 감소시킨다. 저혈당 부작용은 없으나 말초 부종을 동반한 수분 저류로 인하여 심부전 발생 위험이 있으며 중증 심부전, 증후성 심부전 환자에서 금기이다. 또, 수분 저류 및 지방 축적으로 인하여 체중 증가 부작용이 발생할 수 있다. Pioglitazone, lobeglitazone이 속하며, pioglitazone은 방광암 발생과의 관련성에 대한 논란이 있어 투약 중 혈뇨, 배뇨장애가 있는 경우 방광암에 대한 검사를 시행하도록 한다. 일부 연구에서 pioglitazone은 재발성 뇌졸중, 심근경색 발생 위험을 낮추었다.

6. DPP-4(Dipeptidyl peptidase 4) inhibitor

Incretin은 음식을 섭취했을 때 위장관에서 분비되는 호르몬으로, GLP-1(glucagon-like peptide 1), GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide)가 있다. Incretin은 혈중 포도당 농도에 의존적으로 인슐린 분비를 촉진시키고, 글루카곤 분비를 억제한다. DPP-4 inhibitor는 incretin을 분해하는 DPP-4

의 활성을 억제하여 incretin의 작용을 높이게 된다. DPP-4 inhibitor는 저혈당이나 체중 증가 부작용 없이 인슐린 분비를 촉진시키며, 식후 혈당을 개선한다. DPP-4 inhibitor는 신장애 환자에서 감량이 필요하며, 피부 반응을 포함한 중증의 과민 반응, 급성 췌장염 발생이 보고되어 있다. Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, gemigliptin, alogliptin, teneligliptin, anagliptin, evogliptin이 사용된다.

7. SGLT2(Sodium-glucose co-transporter 2) inhibitor

혈중 포도당은 사구체를 통해 여과 된 후 대부분 세뇨관에서 재흡수가 되어 신장에서의 포도당 항상성을 유지하게 된다. 당뇨병이 있는 경우, 혈중 포도당이 증가하여 사구체를 통해 여과되는 포도당이 증가하게 되고, 신장의 SGLT2의 발현이 증가하여 세뇨관에서 포도당 재흡수도 증가한다. 포도당의 재흡수는 혈중 포도당 농도에 비례하여 증가하다가 200 mg/dL 이상이 되면 재흡수 되지 못한 포도당이 소변으로 배출되게 된다. SGLT2 inhibitor는 신장 근위 세뇨관의 수송체에 작용하여 여과된 포도당의 재흡수를 억제하여 소변으로의 배출을 증가시킨다. SGLT2 inhibitor은 인슐린 분비나 인슐린 민감성과 무관하게 작용하여 저혈당 부작용이 없으며, 소변으로 당 배출이 증가하여 체중 감소 효과가 있으나 요로 및 생식기 진균 감염이 발생할 수 있다. 또, 삼투성 이뇨 효과에 의해 고령 환자에서 저혈압이나 탈수 부작용이 발생할 수 있다. Dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, ertugliflozin이 사용된다. SGLT2 inhibitor는 위약과 비교하여 주요 심혈관 질환(심혈관 사망, 심근경색증, 뇌졸중)의 발생을 감소시키며, 심부전에 대한 이득도 확인되었으며, 알부민뇨가 있거나 eGFR이 감소한 경우 말기신장질환으로 진행이 억제되는 효과를 보였다. 심부전, 죽상경화심혈관질환을 동반한 경우 또는 알부민뇨나 eGFR이 감소한 경우에는 심혈관 및 신장 이익이 입증된 SGLT2 inhibitor를 포함한 치료를 우선 고려한다. 그러나 eGFR 30 미만의 2형 당뇨병환자에서는 효과와 부작용에 관한 근거가 없어 사용을 권고하지 않는다.

8. GLP-1(glucagon-like peptide 1) receptor agonist

GLP-1은 음식이 소화흡수 될 때 위장관 상피세포에서 분비되는 incretin으로, 췌장 베타세포에서의 인슐린 분비를 촉진하고, 중추신경계에 작용하여 식욕 억제 효과를 나타내며, 위 배출시간을 지연시켜 식후 혈당의 과도한 상승을 막는다. 체내에서 생성되는 GLP-1은 DPP-4에 의해 수 분 이내에 빠르게 분해되어 활성을 상실하거나 일부는 작은 분자량으로 인해 신장에서 쉽게 여과되어 제거된다. GLP-1 receptor agonist는 DPP-4에 의해 분해되지 않도록 GLP-1의 일부 구조를 변경하거나 큰 분자 구조에 결합시켜 신장에서 쉽게 여과되지 못하도록 한 제제 이다. GLP-1 receptor agonist는 저혈당 부작용이 없으며,

DPP-4 inhibitor와 비교하여 혈당강하 효과가 높으며 체중감소 효과가 있으나 주사제이며 오심, 구토와 같은 위장관계 부작용이 있다. 속효성 GLP-1 receptor agonist는 위 배출 지연작용이 있고 식후 혈당 개선 효과가 좋으며, 1일 2회 투여하는 exenatide가 속한다. 기저 인슐린과 복합제로, 1일 1회 투여하는 liraglutide, lixisenatide 제제도 사용된다. 지속성 GLP-1 receptor agonist는 공복 시 글루카곤 분비 감소 및 인슐린 분비 증가로 인하여 공복 혈당 개선 효과가 좋으며 주 1회 투여하는 exenatide, dulaglutide가 사용된다. GLP-1 receptor agonist는 주요 심혈관 질환(심혈관 사망, 심근경색증, 뇌졸중)의 발생을 감소시키는 효과를 보여 죽상경화심혈관질환을 동반한 경우 GLP-1 receptor agonist를 포함한 치료를 우선 고려한다.

9. Insulin

Insulin 제제는 2형 당뇨병에서 경구혈당강하제로 혈당 조절이 어렵거나 신장질환이나 간질환으로 경구혈당강하제를 사용할 수 없는 경우, 급성 질환 발병 시, 수술 시, 임신 중에 사용된다. 유전자 재조합 기술로 human insulin의 아미노산 서열의 일부를 변경하여 만들어 진다. Insulin 제제는 작용지속시간에 따라 초단기 작용 insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisine, 단기 작용 regular insulin, 중기 작용 NPH (neutral protamine Hagedorn) insulin, 장기 작용 insulin detemir, insulin glargine, insulin degludec이 사용된다. Insulin은 바이알과 펜 제형의 주사제가 있으며, 용량은 투제오주® (insulin glargine) 300 units/mL을 제외하고 100 unit/mL이다.

표 3. 혈당강하제 유효성 및 부작용

	체중변화	저혈당(단독)	당화혈색소감소(단독)
Sulfonylurea	증가	있음	1.0-2.0%
Meglitinide	증가	있음	0.5-1.5%
Biguanide	없음 또는 감소	없음	1.0-2.0%
α -glucosidase inhibitor	없음	없음	0.5-1.0%
Thiazolidinedione	증가	없음	0.5-1.4%
DPP-4 inhibitor	없음	없음	0.5-1.0%
SGLT2 inhibitor	감소	없음	0.5-1.0%
GLP-1 receptor agonist	감소	없음	0.8-1.5%

약사 Point

- 2형 당뇨병은 경구혈당강하제 및 주사제 약물치료를 통해 목표 혈당을 유지하여 미세혈관 및 대혈관 합병증 발생을 예방한다.
- Sulfonylurea, meglitinide는 인슐린 분비를 촉진시켜 저혈당 부작용이 발생할 수 있어 식전 또는 식사와 함께 복용한다.
- Sulfonylurea, meglitinide, thiazolidinedione은 체중증가 부작용이 발생 할 수 있다.
- SGLT2 inhibitor, GLP-1 receptor agonist는 체중감소 효과가 있다.
- 약물요법 시 metformin을 우선 사용하고 금기나 부작용이 없는 한 유지한다.
- 심부전을 동반한 경우, 알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 감소한 경우에는 SGLT2 inhibitor를 포함한 치료를 우선 고려한다.
- 죽상경화심혈관 질환을 동반한 경우에는 SGLT2 inhibitor 또는 GLP-1 receptor agonist를 포함한 치료를 우선 고려한다.

참고문헌

1. J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo, Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e,
2. Diabetes Fact Sheet in Korea 2020, 대한당뇨병학회
3. 2021 당뇨병 진료지침 제7판, 대한당뇨병학회, 2021.
4. 건강보험심사평가원 고시 제2021-127호 [일반원칙] 당뇨병용제