



**권혁상**  
(여의도성모병원 내분비내과 교수)

## 제2형 당뇨병 환자의 혈당관리

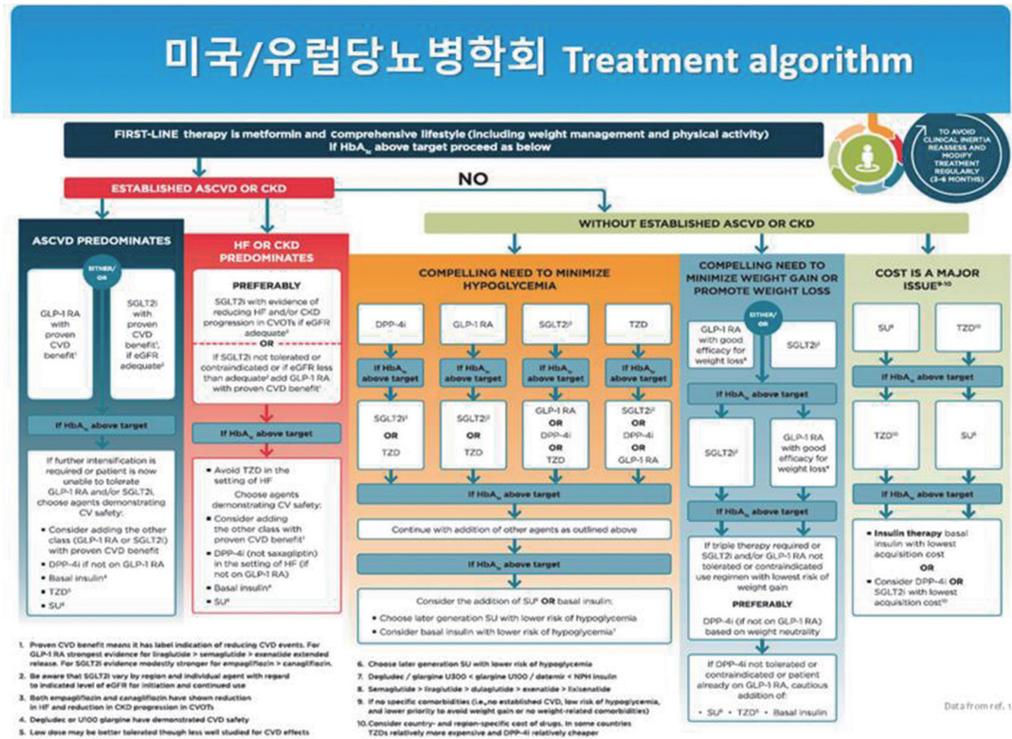
2008년 이후 미국에서 시판되는 모든 당뇨병 약제는 시판 후 심혈관질환 안전성을 입증하는 임상연구를 시행하여야 한다는 미국 FDA의 지침 이후 최근까지 모든 계열의 당뇨병 약제를 이용한 심혈관질환 안전성 연구 결과들이 발표되고 있다. 2015년 이전까지 주로 발표되었던 DPP4 억제제 연구 결과들이 대부분 neutral하게 나오면서 천문학적인 액수의 임상연구비를 낭비하는 것 아니냐는 비판의 소리들이 있었지만 2015년 하반기 유럽당뇨병학회 석상에서 발표된 EMPA-REG OUTCOME 연구에서 SGLT2 억제제인 empagliflozin이 당뇨병 약제로는 최초로 심혈관질환을 감소시키는 결과를 보여 준 이후 LEADER 연구를 통해서 liraglutide의 CV benefit이 입증되면서 임상 진료지침에까지 영향을 주게 되었다. 급기야 2018년 발표된 미국당뇨병학회/유럽당뇨병학회의 consensus algorithm에서는 제2형 당뇨병 환자의 일차 약제인 메트포민 시작 이후

2차 약제 선정에 있어서 죽상경화성 심혈관질환 혹은 심부전/만성 신질환이 동반된 환자에서는 CV benefit이 입증된 SGLT2 억제제 혹은 GLP-1 수용체 작용제를 우선적으로 사용할 것을 권고하기에 이르렀다(그림 1).

한편 대한당뇨병학회에서는 2015년에 당뇨병 진료지침 제5판을 발간한 후 4년 만인 올해 당뇨병 진료지침 제6판이 발간됐다. 본 고에서는 대한당뇨병학회 진료지침 및 주요 해외학회 진료지침을 참조하여 제2형 당뇨병 환자의 최신 치료에 대해 알아보하고자 한다.

### 1. 제2형 당뇨병 환자의 약제 치료 원칙

제2형 당뇨병 환자에서 진단과 동시에 식생활 습관개선과 함께 메트포민을 1차 약제로 경구 약제를 시작하도록 하는 알고리즘은 2005년도 세계당뇨병 연맹의 가이드라인을 시작으로 2006년 미국당뇨병학회 진료지침에서 처음으로



American Diabetes Association. Diabetes Care 2019; 42(Supplement 1)

그림 1. 미국당뇨병학회/유럽당뇨병학회의 consensus algorithm

로 제안된 이후 대부분의 당뇨병 약제 가이드라인에서 채택된 내용이다. 즉 이전까지는 3-6개월간 식생활습관으로 당뇨병을 극복해본 이후 당뇨병 약제를 시작하도록 하였으나 실제 식생활습관 교정이라는 것이 어렵기 때문에 진단 초기부터 식생활습관개선과 함께 약물치료를 시작하도록 한 것이다. 다만 처음 진단된 당뇨병 환자라도 당화혈색소가 9% 이상의 중증 고혈당과 함께 대사이상을 동반하는 경우에는 초기 치료로 인슐린을 투여하도록 하고 있다. 한편 메트포민을 일반적으로 1차 약제로 선택하도록 권고하고 있지만 경구 약제의 선택은 어디까지나 환자 개인의 임상적 특징을 감안하

여 각 약제의 효능, 부작용 그리고 비용 등을 고려하여 선택하는 것을 원칙으로 하고 있다. 실제로 일본당뇨병학회에서는 1차 약제로 메트포민을 권고하지 않고 개별화에 따라 선택하도록 하고 있다. 대한당뇨병학회의 새로운 진료지침에서도 만약 메트포민의 사용이 금기인 환자이거나 소화기 부작용 등 사용에 어려움을 경험하는 환자에서는 메트포민 대신 다른 경구 약제를 선택하도록 하고 있다. 하지만 그 어떤 경우라도 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 위해서는 식생활습관이 최우선적으로 고려되고 실천되어야 한다는 것이 중요하다.

## 2. 경구 약제: 단독요법

앞서 소개한 바와 같이 대부분의 진료지침에서와 마찬가지로 대한당뇨병학회에서도 메트포민을 경구 약제 단독요법으로서 1차 약제로 사용할 것을 권고하고 있다. 이는 메트포민이 비용 대비 우수한 혈당 강하효과를 가지고 있으며 장기간 확인된 안전성과 낮은 저혈당 위험 그리고 체중증가가 적은 장점을 가지고 있기 때문이다. 비록 심혈관질환 예방효과에 대해서는 아직 확고한 결론에 이르지 못하는 못하였지만 UKPDS 연구에서도 심혈관질환 발생위험도를 감소시켰고 이후 발표된 여러 관찰연구 및 메타분석에서 설펜요소제나 TZD 와 같은 다른 경구 약제와 비교하여 혈당 강하능 및 체중증가, 저혈당과 같은 부작용 그리고 심혈관질환 발생 등에서 1차 약제로서 우선적으로 선택할 수 있는 근거가 확인된 바 있다.

한편 당뇨병 약제의 치료병력이 없는 초기 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 시행한 국내 임상연구인 PEAM study에서 약 1년간의 메트포민 단독요법의 혈당 강하능은 설펜요소제 및 TZD 단독요법의 효과와 유사하였다. 대개 메트포민은 용량대비 혈당 강하능이 증가하지만 2.0g이 되면 혈당감소 효과가 최대로 되어 그 이상으로 증량할 경우에는 오히려 부작용만 급격히 증가한다고 알려져 있는데 PEAM study에서는 연구기간 중 500mg/일의 용량으로 시작해서 최대 2.0g까지 증량하도록 하였으나 연구종료시점에서 평균 사용량은 1234mg로서 치료 시작 전보다 0.92% 정도의 당화혈색소 강하능을 보여준 바 있어 국내 당뇨병 환자에서의 메트포민 적정용량에 대한 일종의 가이드라인이 되었다.

잘 알려져 있듯 메트포민의 사용 금기 사항은 중증 간 장애나 신장애(eGFR 기준 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만 시 주의, 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만 시 금기), 중증감염, 탈수, 심폐부전 등의 임상적 상황이며 최근 메트포민 사용이 비타민 B12 결핍 및 빈혈과 관련되어 있다는 연구가 소개되어 장기간 메트포민을 사용한 환자에서 말초신경 장애 또는 빈혈이 동반된 경우 비타민 B12을 측정할 것이 권고된다.

최근 대한당뇨병학회에서 국민건강보험공단 자료를 분석하여 당뇨병 환자에서 경구 약제 사용 형태를 조사한 결과를 보면 메트포민을 1차 약제로 선택하기 시작한 2006년도 이후부터 사용량이 증가하기 시작하였고 드디어 2010년을 기점으로 이전에 가장 많이 사용되었던 설펜요소제를 제치고 가장 많이 처방되는 1위 약제가 되었다. 여기서 주목할 것은 DPP-4 억제제가 무서운 속도로 설펜요소제를 추적하고 있다는 점이다. DPP-4 억제제는 단독사용 시 저혈당 발생이 드물고 그 밖의 부작용 발생위험이 낮아 노인, 만성신질환자 등 메트포민 단독사용이 어려운 환자에서 대체제로 많이 처방되고 있다. 이 밖에도 가장 최근에 출시된 SGLT-2 억제제는 물론 기존 설펜요소제, 메클리티나이드, TZD 및 알파글루코시다제 억제제 등 다양한 경구 약제들이 첫 치료제로 메트포민의 사용이 어려운 경우 선택될 수 있겠다.

## 3. 경구 약제: 병합요법

앞서 소개한 바와 같이 모든 당뇨병 환자의 치료는 생활습관개선이 기본이 되어야 하며 대한당뇨병학회에서 제시하고 있는 혈당조절목표는

당화혈색소 6.5% 미만이다. PEAM 연구에서 1차 약제로 권고하고 있는 메트포민 및 설폰요소제, TZD의 1년간의 단독요법 투약 후 당화혈색소 강하가 1% 미만이었다는 점을 감안하여 첫 진단 시 당화혈색소가 7.5% 미만인 경우는 생활습관개선과 함께 메트포민 단독요법을 시작하지만 만약 7.5% 이상이라면 초기부터 2제 병합요법을 고려하도록 권고한다. 물론 처음에 단독요법으로 시작하였더라도 이후 3개월 후 당화혈색소가 목표에 도달하지 못하였다면 역시 2제 병합요법을 고려해야 한다. 2제 병합요법으로도 3개월 이내에 혈당조절 목표에 도달하지 못한 경우에는 3제 병합요법을 고려해야 한다. 약제 병합 시에는 혈당 강하 효능, 저혈당 위험, 체중증가, 심혈관질환 위험을 우선 고려해야 하는데 서로 다른 약제의 작용기전, 상호작용, 비용, 순응도를 고려하여 선택하도록 권

고하고 있다. 최근 캐나다당뇨병학회 혹은 미국 당뇨병학회에서는 혈당 목표치를 개별화하는 것을 고려하여 새로운 초기병합요법 지침을 제공하고 있는데 대부분의 당뇨병 약제들이 단일 요법으로는 당화혈색소 기준 1.5% 이상 감소시키기 어렵기 때문에 개별화한 당화혈색소 목표치를 1.5% 이상 초과할 경우에는 메트포민 이외의 다른 약제를 병합하여 초기 병합요법을 권고하고 있다. 한편 앞서 그림 1에서 미국 및 유럽당뇨병학회에서는 메트포민 이후 2차 약제로 죽상경화성 심혈관질환이 있는 경우에는 SGLT2 억제제 혹은 GLP-1 수용체 작용제를 사용하도록 하였고 이후 고려해야 할 요소로는 저혈당, 체중 및 비용 등을 고려하여 각각 이에 적합한 약제를 선택하도록 권고하고 있다. 이번에 개정된 대한당뇨병학회의 진료지침에서는 기존의 알고리즘과 동일하게 혈당 개선 효과

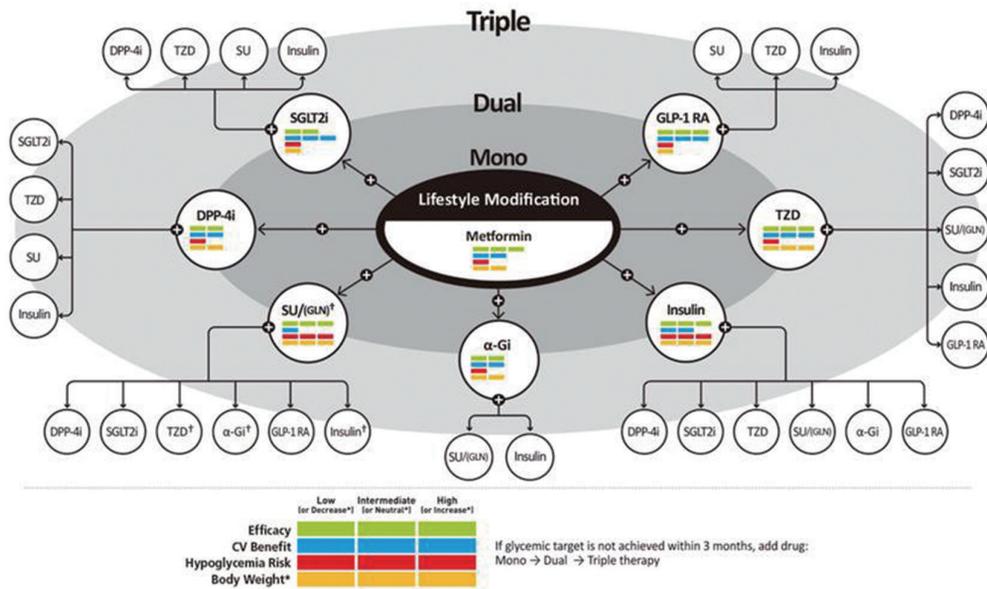


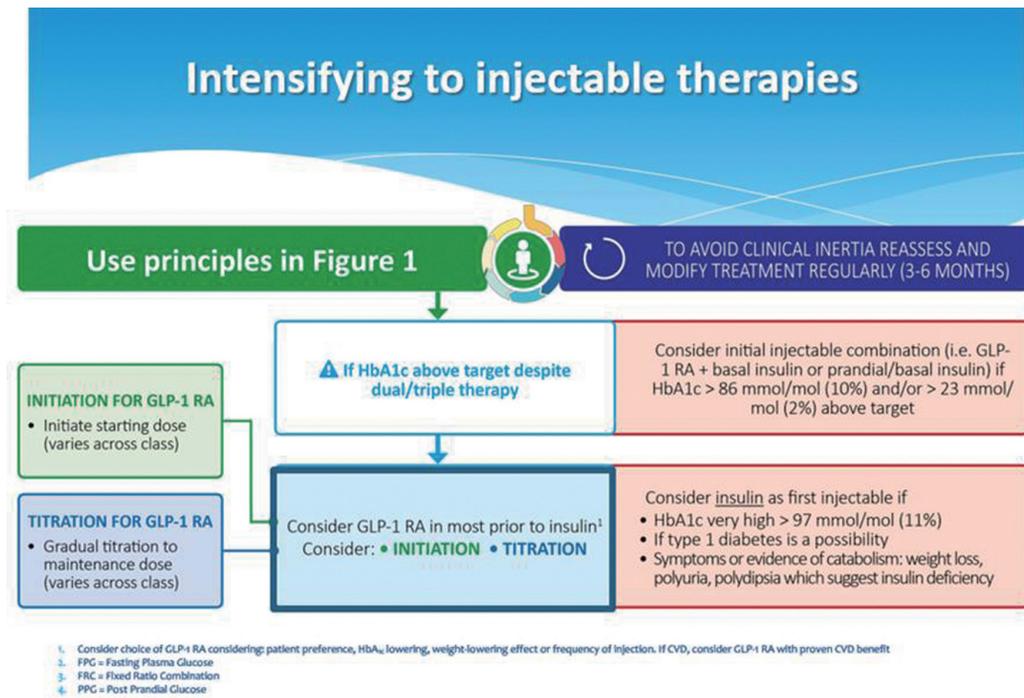
그림 2. 제2형 당뇨병 환자의 당뇨병 약제 선택 알고리즘(당뇨병 진료지침 2019)

(efficacy), CV benefit과 같은 약제의 장점과 저혈당 위험도와 체중에 대한 효과 등의 단점을 고려하여 2차 약제를 선택하도록 하되 SGLT2 억제제 혹은 GLP-1 수용체 작용제가 타 약제에 비해 장점이 많은 점을 고려하여 위쪽으로 위치변경을 시킨 것이 이전 진료지침과 달라진 점이라고 하겠다.

#### 4. 주사제: GLP-1 수용체 작용제

인크레틴 기반의 치료제로서 경구 약제인 DPP-4 억제제와는 달리 주사제로 개발된 GLP-1 수용체 작용제는 단독요법, 또는 경구 약제 및 기저 인슐린과 병용할 수 있는 것으로

권고하고 있다. 실제 알고리즘에서도 메트포민 이후 2차 약제로 병합이 가능한 것으로 소개되고 있지만, 주사제라는 한계가 있고 보험 기준의 제한사항 때문에 주로 설폰요소제와 메트포르민의 2제 병합요법에 3제로 추가하는 경우가 많다. 하지만, 약제기전상 저혈당의 위험도가 낮고 혈당 강하효과 이외에도 체중감소 효과를 가지고 있다는 특징점이 있고 Liraglutide와 Semaglutide의 경우 LEADER 연구와 SUSTAIN 연구에서 각각 심혈관질환 발생위험도를 유의하게 개선시킴으로써 병합 약제 선택 시 새로운 기준으로 제시되고 있는 CV benefit 측면에서 새로이 각광을 받고 있다. 한편 최근에는 기저 인슐린과의 혼합형 제제가 개발되어



Davies MJ et al. Diabetes Care 2018. Sep; dci180033. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033> Davies MJ et al.

그림 3. 미국당뇨병학회/유럽당뇨병학회의 주사제 치료 알고리즘

관심을 끌고 있는데 주로 공복 고혈당을 낮추는 역할을 하면서 체중증가를 유발시키는 기저 인슐린과 식후고혈당을 주로 감소시키면서 체중 감소를 기대할 수 있는 GLP-1 수용체 작용제의 상호보완적인 작용이 있을 것으로 기대된다. 특히 새로이 업데이트된 미국당뇨병학회/유럽당뇨병학회의 주사제 알고리즘에서는 기존의 경구 약제 실패 후 기저 인슐린 추가를 1차적으로 권고하던 것에서 GLP-1 수용체 작용제를 우선적으로 추가할 것을 권고한 바 있다 (그림 3).

## 5. 제2형 당뇨병 환자의 인슐린 치료 원칙

제1형 당뇨병 환자는 첫 진단 시점부터 다회 인슐린 요법을 시행해야 하지만 제2형 당뇨병은 중증고혈당이 아닌 이상 경구 약제를 먼저 사용하게 된다. 하지만 경구혈당강하제만으로 혈당 조절이 충분치 않은 경우에는 인슐린 치료를 시작하여야 하며 대부분의 인슐린 시작 시점은 이 경우에 해당한다. 하지만 대사이상을 동반하거나 당화혈색소 9~10%의 중증고혈당인 경우 초기치료로 인슐린을 투여할 수 있다(그림 4).

그 밖에도 간 질환, 심뇌혈관질환, 급성질환의 동반, 수술 시에는 인슐린 치료를 적극 고려하도록 권고된다. 한편 경구혈당강하제 3제 병합으로도 혈당조절목표에 도달하지 않은 경우에는 더 이상 지체없이 인슐린 치료를 시작하도록 한다. 대개는 기저 인슐린을 기존 경구 약제에 추가하는 방법이 가장 많이 추천되는데 kg당 0.1-0.2U 혹은 쉽게 10U를 아침 식전 혹은 취침 전에 추가하되 공복혈당을 기준으로 점차 증가시키도록 한다. 하지만 설폰요소제와 메트포르민의 2제 병합요법으로 당화혈색소가 8.0%

를 초과하는 상황이라면 조기에 인슐린을 추가하는 것이 좋은데 그 이유는 3제 병합을 하더라도 당화혈색소 6.5% 미만의 혈당조절목표에 도달하기는 사실상 어렵기 때문이다.

한편 기저 인슐린으로는 과거 NPH 인슐린만 있을 때에는 1일 2회 주사가 필요하였고 저혈당이 잦았던 데 비해 1세대 기저 인슐린인 란투스(인슐린 글라진), 레버미어(인슐린 디터미어)가 개발되면서 저혈당이 유의하게 감소되고 외래에서도 쉽게 경구 약제에 추가할 수 있게 되었다. 최근에는 소위 2세대 기저 인슐린인 트레시바(인슐린 디글루텍), 투제오(인슐린 글라지 U300) 등이 개발되면서 보다 생리적인 기저 인슐린 작용 곡선에 가까우면서 1세대 기저 인슐린보다 저혈당(특히 야간 저혈당)이 유의하게 적게 발생하고 작용 시간도 길어지면서 보다 안전하고 편리하게 기저 인슐린을 추가할 수 있게 되었다.

## 6. 제2형 당뇨병 환자의 인슐린 강화요법

기저 인슐린을 추가한 후 공복혈당을 모니터링 하면서 용량을 증량하다 보면 공복혈당은 양호한데 당화혈색소가 목표에 도달하지 않는 경우가 있다. 이 시점이 바로 인슐린 강화요법이 시작되어야 하는 단계인데 대개 식후고혈당이 높아서이기 때문에 식후혈당조절이 필요하다. 이를 위해서는 기저 인슐린 1회에 식전 인슐린을 1회 추가하는 Basal-plus 요법 또는 혼합형 인슐린 1일 2회 식전투여 등으로 전환해야 하는데 최근에는 기저 인슐린에 GLP-1 수용체 작용제를 추가하는 방법도 인슐린 강화요법의 초기 단계에 포함되었다(그림 4).

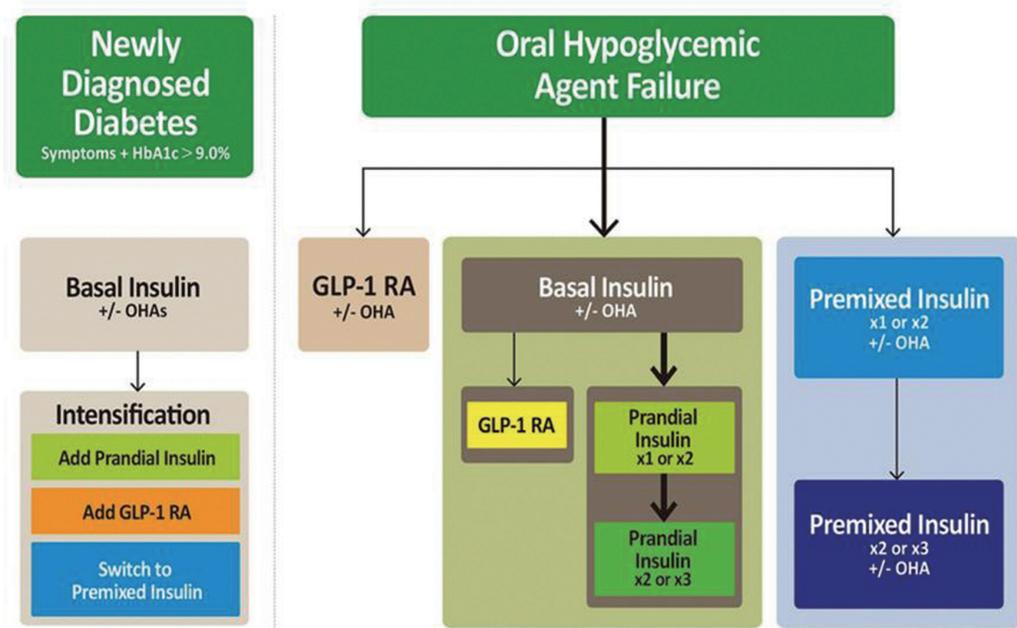


그림 4. 제2형 당뇨병 환자의 인슐린 치료 알고리즘(당뇨병 진료지침 2019)

식전 인슐린을 추가할 경우는 대개 kg당 0.1U 혹은 4U로부터 시작하여 서서히 증량하면 된다. 혼합형 인슐린을 1일 2회 투여할 경우에는 주로 아침 식전과 저녁 식전에 주사하는데 각각 절반씩 투여할 수도 있지만 아침 식전 2/3, 저녁 식전 1/3로 나누기도 한다.

한편 이와 같은 1일 2회 주사제 투여로도 혈당 조절이 불량하다면 다회 인슐린 주사요법으로 전환하게 된다. 다만 과거에는 이 경우 기저 인슐린 1회에 식전인슐린 2-3회 투여하는 방법만 권고되었으나 최근에는 혼합형 인슐린을 1일 3회 식전 투여하는 것도 가능한 대안으로 소개되고 있다.

인슐린 투여 횟수가 늘수록 저혈당의 위험도

가 높아지기 때문에 주의를 요하며 저혈당이 발생하면 정확한 원인을 파악하여 예방에 힘쓰도록 하되 저혈당을 유발시킨 식전 인슐린의 용량을 2-4U 혹은 10-20% 가량 감량하여 투여하도록 한다.