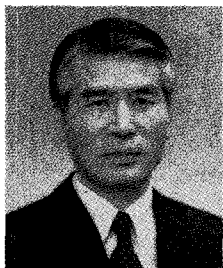


인슐린 비의존형 당뇨병의 약물요법



김진우

경희대학병원 내분비 내과 교수

인슐린 비의존형 당뇨병의 경우 고식적으로 설폰닐우레아제제가 처방되고 있으나 인슐린, biguanide, α -glucosidase inhibitor, thiazolidinedione이 단독 또는 병합요법으로 처방된다

인슐린 의존형 당뇨병의 약물요법은 인슐린으로 한정되어 있으나, 인슐린 비의존형 당뇨병의 약물요법은 매우 다양하다. 고식적으로 설폰닐우레아제제가 처방되고 있으나 인슐린도 적용되며, 그밖에 biguanide, α -glucosidase inhibitor, thiazolidinedione 등이 단독 또는 병합요법으로 처방되고 있다.

최근 급증하는 당뇨병환자의 발생과 변화된 의료환경으로 당뇨병 전문의사가 아니라도 자주 당뇨병환자를 만나게 되었다. 그들에게 당뇨병에 대한 상당한 수준의 전문지식이 요구되고 있다.

이에 부응하기 위하여 특히 일차 진료기관의 의사들을 위한 연수강좌 프로그램들이 효율적으로 운영되고 있음은 다행스러운 일이며 긍정적인 평가가 가능하다고 생각한다.

언제 약물요법을 시작할 것인가?

인슐린 비의존형 당뇨병의 치료의 첫단계는 적절한 식사요법과 운동요법이 우선이다. 이론적으로는 6주 이상의 식사요법과 운동요법에도 혈당조절이 만족스럽지 못할 때에 경구혈당강하제를 도입하는 것으로 되어 있으나, 모든 인슐린 비의존형 당뇨병환자에게 적용되는 것은 아니다.

당뇨병 초기에 진단이 되었거나 비만증 내지는 과체중이 존재하는 경우에는 적용이 되지만 이미 진행된 단계에 진단이 되었거나 표준체중 또는 그 이하의 체중인 환자에서는 식사조절과 운동만으로 만족한 혈당조절을 기대하기가 어렵다.

따라서 표준체중의 10% 이상인 환자에서는 일차적으로 식사요법과 운동요법을 시작하고 2~4주 동안 추적 관찰하여 혈당조절이 계속적으로 호전되면 6주까지 기다려서 공복혈당 70-110 mg/dL, 식후 2시간 혈당 120-140 mg/dL에 도달하면 약물요법 없이 계속하고,

6주 후에도 기준목표에 도달하지 못하면 경구혈당강하제의 투여를 고려해야 한다. 2-4주 동안 관찰 중에 혈당감소의 추세가 보이지 않으면 6주까지 기다리지 말고 경구혈당강하제의 투여를 시도할 수 있다.

갈증, 다뇨 등의 임상증상이 심한 경우, 공복혈당이 200 mg/dL을 넘는 경우에는 바로 경구혈당강하제를 투여하는 것이 좋다. 공복혈당이 250 mg/dL 이상인 경우는 췌장 β 세포의 인슐린 분비 능력이 거의 없는 인슐린 의존형 당뇨병과 구별하기 어려운 환자이므로 처음부터 인슐린 치료를 해야 한다. 최근에는 인슐린 비의존형 당뇨병에서도 조기에 인슐린 투여를 시작하는 경우가 많다.

경구혈당강하제를 쓸 것인가? 아니면 인슐린을 쓸 것인가?

일단 식사와 운동요법으로 치료목표에 도달하지 못한 경우 약물치료를 시작해야 하는 것은 앞서 밝힌 바 있다.

그러나 막상 치료에서 경구혈당강하제를 시도할 것인지, 처음부터 인슐린 치료를 시작할 것인지 문제가 된다.

원칙적으로 인슐린 비의존형 당뇨병은 췌장 β 세포의 기능이 남아있으므로 설포닐우레아 등 경구제에 반응을 하는 것으로 되어 있으나 모든 인슐린 비의존형 당뇨병에 적용되는 것은 아니다. 교과서적으로는 일단 경구혈당강하제를 시도하고, 최대 용량에도 치료목표 달성이 어려우면 인슐린주사로 넘어간다. 대부분의 설포닐우레아제제는 최대 약리작용이 나오려면 2주 정도 걸린다. 그러므로

일단 경구제제를 시도하면 최소한 2주 동안 반응을 관찰하면서 용량 조절을 해야 하며, 최대 용량에서도 혈당조절이 만족스럽지 않으면 인슐린 치료를 고려해야 한다. 일반적으로 경구혈당강하제에 잘 반응하는 사람은 발병된지 오래되지 않은 사람, 40세 이후에 발병한 사람, 그리고 비만증이 동반되어 있거나, 적어도 마르지 않은 사람이다. 반면에 인슐린 치료가 적용되는 사람은 발병된지 오래된(5년 이상) 사람, 어린 나이나 젊은나이에 발병한 사람, 그리고 체중감소가 현저한 사람 등이다.

어떠한 조건에서도 공복혈당 200 mg/dL, 식후 혈당 350 mg/dL 이상의 심한 고혈당이 있으면 인슐린 치료를 시작하는 것이 좋다. 이 조건은 인슐린이 많이 부족한 상태로서 체내에서는 케톤산 생산이 증가되어 있으나 생성된 케톤체들이 모두 신장으로 배설되므로 아직 산혈증(acidosis)은 없으나 당뇨병성 산증(DKA)에 들어갈 수 있는 위험한 상태이기 때문이다.

어떤 경구혈당강하제를 선택할 것인가?

현재 국내에서 시판되고 있는 경구혈당강하제는 다양한 제품의 sulfonylurea계의 biguanide계의 metformin 그리고 glucosidase 억제제가 있다. 외국에서는 thiazolidinedione 화합물인 ciglitazone과 그 유도체인 pioglitazone, troglitazone, englitazone 등이 시판되고 있다.

Sulfonylurea 제제는 췌장 β 세포의 sulfonylurea 수용체와 결합하여 인슐린 분비를 촉진하며, 근육조직의 인슐린 감수성을 증가시키

며, 간에서의 당신생을 억제하므로써 혈당을 감소시킨다. Troglitazone 등 thiazolidinedione 계열의 약물은 말초조직의 인슐린 저항성을 효과적으로 억제시켜 제 2형 당뇨병 치료에 주목을 받고 있는 신약으로서 곧 국내에서도 시판될 예정이다.

이들 제제 중 어느 것을 선택할 것이냐 하는 것은 아직은 의사들의 경험과 철학에 달려 있다.

고식적으로는 아직도 sulfonylurea 계열을 우선으로 하고, 혈당조절이 만족스럽지 못할 때 biguanide 제제를 병용하거나 glucosidase 제제를 첨가하고 있는 것이 일반적이다. 그러나 각각의 제제들의 작용기전이 다른만큼 당뇨병 발생과 진행의 정도에 따라 선택을 달리할 수도 있다.

인슐린 비의존형 당뇨병은 진행단계에 따라 인슐린 분비 능력에 다양한 차이가 있다. 초기 당뇨병환자는 인슐린 저항성을 극복하려고 β 세포는 가능한 최대한의 인슐린을 분비하므로써 실제 인슐린의 절대 농도는 정상인의 인슐린 농도와 거의 같거나 약간 높은 상태이다.

그러나 시일이 경과됨에 따라 인슐린 농도는 점차 감소되어 오래 진행된 후기 당뇨병환자에서는 인슐린 분비가 거의 되지 않는 상태에까지 이르게 된다.

따라서 초기 당뇨병환자에서는 인슐린 분비를 자극하는 sulfonylurea 보다는 인슐린 분비를 조장하지 않고, 말초조직 및 간에서의 인슐린 감수성을 증가시키는 제제들을 선택하는 것이 이론적으로 더 타당하다.

이는 sulfonylurea를 사용하므로써 이미 고탈

당이런 절대적 자극 아래 스스로 가능한 최대한의 인슐린을 분비하고 있는 β 세포 입장에서는 약리작용에 의한 추가 인슐린 분비요구가 비생리학적이며, 결국은 과도한 β 세포의 작업으로 결국은 sulfonylurea failure (secondary failure)를 유도하게 되므로, 제 2형 당뇨병의 주된 발생기전인 인슐린 저항성을 극복할 수 있는 제제가 β 세포의 잔존하는 인슐린 분비 능력을 보존하는데 도움이 될 것이라는 가설이 설득력을 갖게 된다.

이러한 이론적 근거를 배경으로 최근에는 초기 당뇨병환자 즉, 공복혈당은 아직 140 mg/dL을 넘지 않거나 조금 넘어서고 식후 혈당이 200 mg/dL을 넘는 경우 특히 비만증 등 인슐린 저항성이 뚜렷한 경우에는 biguanide 제제나 α -glucosidase 억제제 등을 일차 선택약제로 하려는 움직임이 뚜렷해지고 있다.

이러한 의미에서 troglitazone 등의 신약이 주목을 받고 있는 것이다. 그러나 아직 이들 약제의 혈당강하효과는 한계가 있으며 당뇨병의 진행에 따라 결국 sulfonylurea의 도입을 피할 수 없게 된다. Biguanide제제나 α -glucosidase 억제제는 평균 30~50 mg/dl의 혈당강하효과를 기대할 수 있다.

sulfonylurea 중에서 어느 제제를 선택할 것인가 하는 것도 문제가 된다. 환자의 입장에서 보면 작용이 강하고 사용시간이 긴 것을 선호하겠지만, 췌장 β 세포 입장에서 보면 작용이 강하고 긴 것은 β 세포를 과다하고 지속적으로 자극하므로써 결국 탈진상태에 빠뜨리게 되고 그 결과 sulfonylurea failure를 단축을 초래하리라는 예측을 가능하게 한다.

따라서 환자 입장에서는 다소 번거롭고 약

값이 더 들겠지만 가능한한 사용시간이 짧고 용량도 적은 제제를 매 식사 때마다 투여하는 것이 저혈당의 위험성을 피하는 것은 물론 잔존하는 β 세포의 인슐린 분비 능력을 최대한 보존하게 되는 강점을 갖게 된다.

그러나 아직 이와 같은 가설을 입증할만한

연구보고는 없으며, 환자의 순응도 등을 감안하여 하루 2회 정도 투여하는 중간작용형 제제들이 처방의 주종을 이루고 있는 현실이다. 다만 작용시간이 길고 그 사용이 강력한 chlorpropamide는 거의 처방되지 않으며, 오히려 요붕증 (diabetes insipidus) 치료제로 인정되

Sulfonylurea제제의 종류와 특성

일 반 명	상 품 명	작용시간	합 량	1일 용량 및 용법	최대투여량
Chlorpropamide	다이아비네스	60	250	100-500, 1-2회 분복	750
tolbutamide	Orinase	6-12	250, 500	500-2000, 2-3회 분복	3000
tolazamide	Tolinase		100, 250, 500	100-750, 1-2회 분복	1000
acetohexamide	Dymelor	12-24	250, 500	250-1500, 1-2회 분복	1500
glyburide	Micronase	12-24	1.25, 2.5, 5	2.5-10, 1-2회 분복	20
	Diabeta				
	Glynase	12-24	1.5, 3.6	1.5-6, 1-2회 분복	12
glypizide	다이그린	10-24	5	2.5-15, 1-2회 분복	40
	클리피짓		5	2.5-15, 1-2회 분복	40
	글리코		5	2.5-15, 1-2회 분복	40
glibenclamide	다오닐	24	2.5	2.5-5, 1-2회 분복	15
	유글루콘		5	2.5-5, 1-2회 분복	15
	글리슈린		5	2.5-5, 1-2회 분복	15
gliclazide	디아미크롱	16-24	80	40-80, 1-2회 분복	240
	디아그린		80	40-80, 1-2회 분복	240
	디베린		80	40-160, 2회 분복	240
gliquidone	글루레노롬	5-7	30	15-90, 1-3회 분복	120

Biguanide제제의 종류와 특성

일 반 명	상 품 명	작용시간	합 량	1일 용량 및 용법	최대투여량
metformin	글루코파지	2-4	500	500-1000, 2-3회 분복	1500
	글루코닐		500	500-1000, 2-3회 분복	1500
	글루퍼민		500	500-1000, 2-3회 분복	1500

어 가고 있다.

경구혈당강하제들의 병합치료는 가능한가?

앞서 밝힌 서로 작용기전이 다른 2가지 또는 3가지의 병합요법이 가능하며 실제로 많이 처방되고 있다.

이론적으로는 각각의 제제들의 작용기전이 다르므로 3가지를 모두 함께 쓸 수도 있으나, 1차 선택한 biguanide 제제나 α -glucosidase 억제제로 혈당조절이 만족스럽지 못한 경우에 sulfonylurea를 첨가하는 것이 통례이다.

물론 sulfonylurea를 1차 선택약으로 사용한 경우 biguanide 제제나 glucosidase 억제제 중 한가지를 첨가할 수 있으며, 경과에 따라 2가지를 모두 첨가할 수도 있다.

의료보험에서도 3가지 모두의 병합요법을 인정하고 있으나 처음부터 3가지를 모두 쓴 경우는 제외되며, 단계적으로 추가하였을 경우에는 인정해 주고 있다.

이들 경구제제의 병합요법으로도 만족한 혈당조절이 불가능한 경우에는 인슐린 치료로 넘어가야 한다.

경구혈당강하제와 인슐린의 병합요법은 가능한가?

경구혈당강하제와 인슐린을 병합 치료함으로써 인슐린 요구량을 줄일 수 있고, 번거로운 인슐린의 다회 주사 횟수를 줄일 수 있는 잇점이 있다.

물론 이때에는 췌장 β 세포의 기능이 어느 정도 남아있는 조건이어야 한다. 주치료제가

경구혈당강하제인 경우 중간작용형 인슐린을 취침시나 아침 식전에 주사하게 되며, 주치료제가 인슐린인 경우 작용시간이 짧은 경구제제를 혈당조절이 불량한 시간대 식전에 투여하게 된다. 상호약제의 상승효과 작용으로 저혈당의 빈도가 높아진다.

치료의 평가는 어떻게 하나?

당뇨병 치료의 효과 판정은 단기 평가로는 공복 및 식후 혈당치를 측정하므로써 가능하며, 장기 평가로는 당화혈색소와 혈중 지질농도, 혈관 및 신경계의 만성 합병증의 진행상태로 평가할 수 있다.

공복혈당의 경우 70-110 mg/dL이면 조절이 잘 되는 경우이고, 110-140 mg/dL까지는 양호한 편이나 140 mg/dL을 넘어서면 불량한 것으로 판정한다. 투약 중인 환자의 경우 공복혈당을 측정하여 평가하는 것은 무리한 일이다.

장시간 공복상태에서 외래시간 대기를 해야 되므로 투약 중인 정상시 조건이 아니기 때문이다. 따라서 외래에서의 평가는 식후혈당을 기준으로 하는 것이 좋다. 식후 1시간 혈청포도당 측정으로 110-140 mg/dL 이면 조절이 잘 되는 상태이고, 140-200 mg/dL 이면 양호한 편이며, 200 mg/dL 이상은 조절불량상태로 판정하게 된다.

편의상 실제 외래에서는 식후 2시간 혈당을 측정하고, 당뇨병 진단기준의 수치인 140과 200을 기준으로 하여 140 mg/dL 미만은 우수, 140-200 mg/dL은 양호, 200 mg/dL 이상은 불량으로 판정하는 것이 보통이다.

이때 판단기준도 환자에게 교육을 통하여 알려 주고, 가정에서는 물론 병원 외래에서도 자신의 혈당조절 상태를 스스로 평가할 수 있도록 하는 것이 좋다.

당화혈색소의 경우 검사방법에 따라 차이는 있으나 HbA1C의 경우 6% 이하는 우수한 것이고, 7-8%는 양호, 9% 이상은 불량한 것으로 판정하게 된다.


당화혈색소는 평균 4-6주 동안의 평균 혈당조절 상태를 반영하므로 6-8주 간격으로 측정하여 평가하여야 한다.

콜레스테롤의 경우 당뇨병환자에서는 220 mg/dL을 넘지 않도록 하고 200 mg/dL 미만으로 조절하면 더욱 좋다.

혈당조절이 잘 되는 경우에는 3~6개월 간격으로 신기능검사와 뇨단백검사를 시행하

고, 6~12개월 간격으로 안저검사와 신경학적 검사를 하여야 하며, 혈당조절이 불량한 경우에는 보다 자주 검사를 시행하여 약용량의 조절은 물론 합병증의 진행을 차단 또는 둔화시킬 수 있는 적극적인 조치를 취하여야 한다.

임신중인 당뇨병환자의 혈당조절은 매우 엄격하여 공복혈당은 60-90mg/dL 이내로, 식전 혈당은 105 mg/dL 이하, 식후 혈당은 120 mg/dL 이하로 유지하여야 하며, 120 mg/dL 이상으로 조절이 불량할 때에는 종합병원의 당뇨병 전문의에게 진찰받는 것이 좋다.

외래관찰 기간은 조절이 잘 되는 경우에는 1-2개월 간격으로 방문하고 조절이 불량한 경우에는 1-2주 간격으로 병원을 방문하도록 한다. 

현재 국내 시판중인 인슐린의 종류와 특성

	인슐린 종류	작용시간	최대효과발현시간	지속시간
속효형	Regular	0.5	2-4	5-7
	Actrapid	0.5	3-6	6-8
	Velosulin	0.5	2-5	5-8
	Humulin R	0.5	2-4	6-8
중간형	Insulatard	1-2	6-12	18-24
	Monotard	1-2	6-12	18-24
	NPH	1-2	6-12	18-24
	Humulin NPH	1-3	6-12	14-24
장시간형	Humulin V	4-6	8-20	24-28
	Ultralente	4-6	14-24	28-36
혼합형	Mixtard (30% regular, 70% NPH) NovoLet, Humulin 30/70 (30% regular, 70% NPH) NovoLet, Humulin 90/10 (90% NPH, 10% regular) NovoLet, Humulin 80/20 (80% NPH, 20% regular) NovoLet, Humulin 60/40 (60% NPH, 40% regular)			