당뇨병에서 새로이 밝혀진 병태생리를 응용한 약물요법

Application of New Pathogenesis on the Drug Treatment of Diabetes

김 영 설
경희의대 경희대병원 내분비내과
서울 동대문구 회기동 1
Young Seol Kim, M.D.
Department of Endocrinology
Kyung Hee University College of Medicine & Hospital
E-mail : ycell2@yahoo.co.kr

Abstract

Patients with type 2 diabetes mellitus are associated with insulin resistance and/or impaired insulin secretion. Previous observations indicate that patients with type 2 diabetes tend to have an impaired insulin response after a glycemic load. Recently it has been reported that hyperglycemia after a glucose load is itself a risk factor for the development of cardiovascular complications in the absence of elevated fasting plasma glucose. There are several points to be addressed for the application of new pathogenesis to diabetes treatment. One of them is the association between postprandial hyperglycemia and mortality from cardiovascular diseases. For the management of postprandial hyperglycemia inhibitors of-glucosidase and rapid-acting insulin secretagogues have beneficial effects. Alpha-glucosidase inhibitors in combination with diet therapy ameliorate insulin resistance and reduce the blood sugar level. A rapidly acting insulin secretagogue, such as repaglinide, lowers postprandial glucose levels without a significant gain of body weight. These drugs may protect pancreatic-cells from postprandial glucose toxicity and prevent the progression of diabetes. Both metformin and thiazolidinedione derivative (TZDs) improve insulin resistance, the major pathogenetic background of type 2 diabetes, and decrease blood glucose levels without stimulating insulin secretion. Metformin inhibits glucose output from the liver, while TZDs increase glucose utilization in the peripheral tissues. In addition, it has been indicated that these agents ameliorate the metabolic syndrome beyond lowering the glucose level. Molecular targets for these agents have recently been revealed ; AMP-activated protein kinase for metformin and adiponectin, while PPAR for TZDs that induce gene expression of adipocyte glycerol kinase and adiponectin. Insulin-sensitizing agents are clinically useful for obese diabetic patients with insulin resistance. However, periodical examinations are necessary to avoid serious adverse effects such as lactic acidosis, although rare, by metformin and liver injury by TZDs. The advantage of insulin therapy for type 2 diabetic patients is still controversial. However, in many intervention studies, the intensive insulin therapy provided promising effects on preventing cardiovascular diseases. Moreover, insulin has been shown to stimulate nitric oxide production by cultured endothelial cells and to suppress the expression of intercellular adhesion molecule-1 at least in vitro. In view of this anti-inflammatory effect, long-term insulin therapy may potentially have an antiatherogenic effect.

Keywords : Sulfonylurea; Nateglinide; Metformin; Rosiglitazone; Diabetes mellitus
핵 심 용 어 : 당뇨병 약물요법; 설폰요소제; 나테글리나이드; 메트포르민; 로시글리타존

당뇨병 치료의 목적

당뇨병은 점차 진행하여 중증 합병증을 일으키는 질병이므로 반드시 치료해야 한다는 점에 의문을 가진 사람은 없을 것이다. 그러나 우리나라의 현실은 그렇지만은 아닌 것으로 생각되며, 2001년 당뇨병 진료를 하고 있는 서울, 경기 지역의 50개 1차 진료기관에서 1,052명의 환자를 대상으로 조사한 결과 평균 공복 혈당은 142 mg/dL이었으며, 미국당뇨병학회에서 권장하는 혈당조절 수준인 120 mg/dL 이상인 사람이 64%에 달해 결코 만족스러운 치료가 이루어지지 못하고 있는 것을 볼 수 있다. 그렇다면 당뇨병에서 근본적인 치료 목표를 어디에 두어야 하는지 다음과 같은 재고가 필요할 것이다.

첫째, 환자의 삶의 질을 가능하면 정상인에서와 같게 유지시켜 주어야 하며, 이를 위해서 고혈당과 관련된 증상 및 급성 합병증의 발생과 진행을 예방해야 하고, 동시에 치료에 의한 위험을 피해야 한다.

둘째, 만성 합병증을 예방해야 한다. 우리나라에서 특히 문제가 되는 2형 당뇨병에서 심혈관질환의 이환율과 사망률이 매우 높다는 것이다. 또한 보다 젊은 연령에 시작된 당뇨병 환자에서 미세혈관 합병증의 발생 위험이 증가한다. 당뇨병 치료가 급성 합병증과 증상을 예방한다는 사실은 잘 알려져 있는 것처럼 엄격한 혈당조절이 만성 합병증을 감소시킨다는 사실도 확인되고 있다.

최근 특히 2형 당뇨병을 중심으로 새로운 병태생리가 속속 밝혀지고 있으며, 이를 응용한 새로운 약물요법이 등장하고 있다.

본 약물요법에서는 2형 당뇨병의 병태생리를 바로 잡으려는 노력의 일환으로 시도되는 약물요법에 대해 설명하고자 한다.

당뇨병 치료는 만성 합병증을 예방하는가?

1. 설폰요소제의 경우

당뇨병 치료가 만성 합병증 예방에 도움이 되지 못하고 경구혈당 강하제인 톨부타마이드가 오히려 심혈관질환에 의한 사망률을 증가시켰다는 미국의 보고(University Group Diabetes Program, UGDP)는 당시 병태생리적 근거가 없어 많은 비판을 받았다. 그러나 최근 설폰요소제 투여가 심근의 K^+−ATP 통로를 차단하여 관상동맥질환에서 흔한 저산소 상태시에 심근괴사를 방어기전인 허혈 선행조건(ischemic preconditioning)을 차단한다는 사실이 알려졌다. 이러한 사실이 동물실험과 임상시험에서 증명되었으며, 설폰요소제가 관상동맥질환 환자에게 위험하다는 간접적인 증거도 축적되었다. 이러한 논란 속에 시작하여 10여년 장기간에 걸쳐 연구한 영국의 보고(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)는 임상적으로 명확한 관상동맥질환을 가진 환자를 제외하면 2형 당뇨병 환자에서 글리벤크라마이드(glibenclamide)와 클로르프로파마이드(chlorpropamide)가 심장 독성을 일으키지는 않는다고 하였다.

또한 UKPDS의 중요한 결론은 평균 당화혈색소치가 7.0%에 도달한, 적극적으로 혈당을 조절한 환자에서 고식적으로 치료하여 당화혈색소치가 7.9% 정도로 유지한 대조군에 비해 미세혈관 합병증을 유의하게 방지하였다. 그러나 대혈관 합병증은 방지할 수 없어 UGDP 결과를 재확인하였다. 당화혈색소치가 감소된 적극적 치료군을 치료방법에 따라 나누었을 때 인슐린 치료와 달리 글리벤크라마이드의 투여는 죽상경화증의 위험성을 감소시키지 못했고, 반면 클로르프로파마이드는 고혈압을 일으켰다. 따라서 2형 당뇨병에서 심혈관질환의 이환율과 사망률을 줄이기 위해서는 혈당 조절 뿐 아니라 동반된 고혈압 및

고지혈증의 치료, 금연 등의 중요성이 강조되고 있다.

UKPDS의 결과는 고혈당과 미세혈관 합병증 사이에 인과관계가 존재한다는 가설을 명확히 하였으며, 특히 2형 당뇨병이 조기에 발생한, 상대적으로 젊은 환자에서 현저하였다. 이런 결과를 토대로 당화혈색소치가 높은 환자에서 적절한 치료가 이득을 얻을 수 있을 것으로 생각되며, 미세혈관 합병증 방지에서 글리벤클라마이드 사용은 최근에 논란되고 있는 근거에 의한 의학(evidence-based medicine)의 원칙에 적합하다고 생각된다. 그러나 이러한 결과를 모든 경구혈당강하제에 적용할 수 없으며 특히 다른 설폰요소제, 예를 들어 glimepiride, gliclazide 등에서 당뇨병과 관련된 종말점에 미치는 효과나 안전성에 대한 결론은 반대 증거가 축적될 때까지 내릴 수 없다.

2. 비구아나이드의 경우

UGDP 연구에서 사용된 비구아나이드 제제인 펜포르민(phenformin)이 심혈관질환으로 인한 사망률 증가와 관련성이 알려져 미국 시장에서 사라졌으나, 그 후 유럽에서 새로운 비구아니이드 제제 메트포르민(metformin)이 강력한 경구혈당강하제로 등장되어 1980년대 후반부터 사용되고 있다. UKPDS는 메트포르민도 연구대상으로 하여 표준체중이 120%를 넘고(평균 BMI 31.8±4.9 kg/m^2), 비교적 젊은 연령(평균 53세, 새로이 진단된)의 2형 당뇨병 환자에서 투여하여 평균 당화혈색소(HbA1c) 7.4%에 도달하여 당뇨병과 관련된 종말점과 사망률이 감소되었다고 한다. 그러나 글리벤크라마이드와 메트포르민의 병용으로 전체 사망률이 통계적으로 유의하게 증가했기 때문에 2형 당뇨병 환자 치료에서 글리벤크라마이드와 메트포르민의 병용은 피해야 할 것이다. 최근 우리나라에 이러한 복합제가 임상시험 없이 허가되어 발매되었으며, 혈당 저하만을 목표로 무분별하게 사용될 우려가 있어 주의를 요한다.

3. 다른 경구혈당강하제의 경우

다른 경구혈당강하제가 충분히 혈당을 내린다는 많은 임상연구가 있으나 2형 당뇨병에서 대혈관 또는 미세혈관 합병증의 예방에 효과가 있다는 자료는 아직 부족하다. 특히 흔히 사용되는 아카보스(acarbose)나 글리타존(glitazone) 등에서 약제의 안전성이나 삶의 질에 관련된 부작용이 충분히 규명되지 못하고 있다.

설폰요소제

1. 설폰요소제의 작용기전

설폰요소제는 2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절에 40년 이상 사용되어 왔으며, 췌장 베타세포에 작용하여 인슐린의 분비를 증가시킨다. 이렇게 인슐린이 분비되어 혈당이 조절되면 고혈당에서 인슐린 분비와 작용을 억제시키는 당독성을 호전시키고, 다양한 대사 이상을 개선한다. 이러한 작용으로 설폰요소제 투여는 2형 당뇨병 환자에서 간의 포도당 과잉생산을 저하시키고, 근육과 지방 조직에서 인슐린 작용의 수용체 후 결함을 부분적으로 역전시키며, 식사에 의한 인슐린 분비자극의 효율성을 증가시킨다.

이러한 설폰요소제의 작용기전이 최근 규명되었으며, 베타세포의 세포막에 존재하는 ATP 의존성-포타슘 통로에 작용하는 것이 알려졌다. 즉 혈당이 상승되어 ATP가 증가되면 ATP-의존성 포타슘 통로를 폐쇄시키면 세포막에 존재하는 전압-의존성 칼슘이온통로가 열리고 칼슘이온이 베타세포 내로 이동한다. 세포 내 칼슘 이온 농도의 상승은 인슐린 과립을 세포 표면으로 이동시키고 세포 밖으로 인슐린을 방출한다. ATP-의존성 포타슘

이온 통로 중 하나에 설폰요소제 결합부위(수용체)가 있어 설폰요소제가 ATP-의존성 포타슘 통로와 결합하면 이 통로가 닫혀 인슐린 분비가 일어난다.

심장근육, 혈관 평활근과 뇌 조직에는 설폰요소제가 결합되는 ATP-의존성 포타슘 통로를 가지고 있다. 정상 상태에서 혈관 평활근 세포와 심장근육 세포의 ATP-의존성 포타슘 통로는 닫혀 있으나 국소 허혈이 일어나면 통로가 열려 포타슘은 방출되고 칼슘은 유입된다. 그 결과 혈관 확장을 일으키고 심근 기능이 개선된다. 그런데 설폰요소제 투여는 ATP-의존성 포타슘통로의 개방을 방지하여 혈관 확장과 국소 허혈에 대한 심근의 적응에 지장을 주어 심장에 해로운 영향을 줄 수 있다는 것이다.

2. 설폰요소제의 선택

설폰요소제는 결국 인슐린 분비 촉진제이며, 이들의 혈당강하 작용력은 설폰요소제 수용체에 대한 결합친화력에 의해 결정되지만 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절에 약제의 유효 용량에서 인슐린 분비 촉진제의 작용은 크게 다르지 않다.

2형 당뇨병은 식사 자극에 대한 인슐린 분비의 지연과 감소가 특징적이다. 인슐린 분비가 지연되면 식후 혈당이 급격히 상승되므로 인슐린 분비 촉진제의 작용시작 시간이 빠를수록 식후에 인슐린 분비가 즉시 일어날 것이다. 즉 약제의 투여와 식사시간 사이의 간격을 고려하여 인슐린 분비가 가장 많을 때 식후 혈당 상승이 일어나게 하는 것이 좋다.

인슐린 분비 촉진제의 작용지속시간도 중요하다. 지속형 분비 촉진제는 나이가 많거나(60세 이상), 영양상태가 나쁘거나, 식사를 잘 거르거나, 또는 간 및 신장이나 심혈관 질환이 동반되어 있는 환자에서는 지속적이고 중증인 때로 치명적인 저혈당을 일으킬 가능성이 높다.

대사와 배설의 방식은 저혈당의 빈도와 중증도를 결정한다. 대사 산물의 활성이 있는 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 더 자주 일으킨다. 또한 신장으로 배설되는 약제는 간에서 대사되는 약제에 비하여 신기능 부전 환자에서 저혈당을 일으키기 쉽다.

3. 설폰요소제의 적응

인슐린 분비 촉진제 치료에 대한 가장 좋은 적응은 인슐린의 결핍이 있으나 분비 자극제의 자극에 반응할 수 있는 충분한 베타세포 기능을 가지고 있는 2형 당뇨병 환자이다. 다음과 같은 환자에서 인슐린 분비 자극제에 좋은 반응을 나타낸다.

① 30세 이후에 발병된 당뇨병
② 당뇨병으로 진단된 지 5년 이내인 경우
③ 정상체중이거나 비만한 경우
④ 식사요법을 잘 지키는 경우
⑤ 인슐린의 완전 결핍증이 아닌 경우

설폰요소제는 식사요법으로 혈당이 충분히 조절되지 않는 2형 당뇨병 환자에 투여한다. 이 경우에도 식사요법은 지속되어야 한다. 증상이 현저하고 수시 혈당검사에서 250 mg/dL 이상인 경우에는 설폰요소제 단독요법으로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우가 많으며, 이러한 환자는 인슐린 투여가 필요하다. 설폰요소제를 투여하여 이상적인 치료 목표는 공복 혈당을 80 120 mg/dL 사이, 그리고 당화혈색소를 7% 미만으로 유지하는 것이다. 이러한 조절 목표에 도달하고 유지되면 인슐린 분비 촉진제를 감량하며, 식사요법만으로 정상 혈당이 유지되면 약제는 중지한다.

2형 당뇨병 환자에서 설폰요소제 투여는 공복 혈당을 평균 60 70 mg, HbA1C를 1 2% 감소시킨다. 2형 당

표 1. 설폰요소제와 다른 약제의 상호작용

저혈당을 증가시키는 경우
– 알부민 결합부위에서 설폰요소제를 변위시키는 약제 : 아스피린, 피브레이트, 트리메토푸림
– 설폰요소제 대사의 경쟁적 억제제 : 알코올, H2–억제제, 항응고제
– 설폰요소제의 배설 억제제 : 프로베네시드, 알로퓨리놀
– 저혈당성 약제의 동반사용 : 알코올, 아스피린
– 내인성 길항조절 호르몬의 길항제 : 베타차단제, 교감신경 억제제
혈당 조절을 악화시키는 경우
– 설폰요소제의 대사를 증가시키는 약제 : 페노바르비탈, 리팜핀
– 설폰요소제의 작용에 길항 작용하는 약제 : 베타차단제
– 인슐린 분비와 작용 억제제 : 티아자이드, 프로세미드, 베타차단제, 당질 코르티코이드, 에스트로겐, 페니토인

뇨병 환자에서 다른 약물요법에서처럼 혈당 조절효과는 혈당이 높을 때 현저하고 중등도 혈당에서 다소 낮다.

새로 진단된 환자의 1/3은 설폰요소제와 식사요법으로 목표 혈당에 도달하며, 1/3은 유의한 혈당 조절을 이룰 수 있으나 목표를 달성하기 위하여 혈당을 저하시키는 추가 약제 투여가 필요하다. 나머지 1/3은 반응이 충분하지 않아 다른 치료방법을 선택하여야 한다.

2형 당뇨병의 이병기간이 길어지면 설폰요소제에 대한 반응이 감소한다. 이러한 작용 저하는 베타세포에서 내인성 인슐린 분비능의 감소에 의하여 발생한다. 베타세포 기능의 진행성 손실이 2형 당뇨병의 내재적 특성인지, 또는 조절불량에 의한 만성 당독성의 결과인지, 아니면 설폰요소제에 의한 만성적인 인슐린 분비자극으로 베타세포 탈진의 영향인지 불분명하다.

4. 인슐린 분비 촉진제와 다른 약제의 상호작용

흔히 사용되는 약제가 설폰요소제의 효과를 상승시켜 저혈당을 일으키거나 설폰요소제 효과에 길항작용으로 혈당 조절을 악화시킬 수 있다. 알코올과 아스피린의 상호작용은 지연성이고 중증인 저혈당을 일으킨다. 베타차단제는 저혈당을 일으킬 수 있으며 저혈당증에 대한 인지와 길항조절 반응을 방해한다. 항응고제는 설폰요소제 대사를 경쟁적으로 억제하므로 두 약제를 같이 사용하는 경우에는 용량을 감량하여야 한다. 설폰요소제를 사용하는 환자에서 다른 약제를 병용할 경우에 약물 상호작용의 가능성을 평가하여야 한다.

5. 저혈당의 대책

경구혈당 강하제에서 가장 위험한 합병증은 저혈당이다. 저혈당의 발생은 다음 방법으로 피하거나 줄일 수 있다.

① 가능하면 저용량으로 시작하고, 4 7일마다 용량을 단계적으로 증량한다.

② 식사 후 장시간에 저혈당이 일어나는 환자에서는 속효성 약제 투여를 고려한다.

③ 신기능 부전 환자에서 설폰요소제는 조심하여 사용하고, 작용시간이 짧으며 불활성 대사물이 담도로 배설되는 설폰요소제를 사용한다.

④ 설폰요소제 복용 후 식사를 거르지 않도록 한다.

⑤ 약물 상호작용에 주의한다.

인슐린 분비 촉진제를 투여한 환자에서 경증 저혈당증이 발생되면 음식물을 공급하고 주의깊게 감시하며 약제 용량을 줄이거나 약제를 변경한다. 설폰요소제에 의한 중증 저혈당증은 적극적인 장기간의 치료를 필요로 한다. 뇌에서 포도당 결핍 증상이 있으며, 혈당이 50 mg/dL 이하인 환자에게는 먼저 고농도 포도당을 정맥주사한 후

10% 포도당 용액을 계속 주사하고 혈당 변화를 측정한다. 이러한 환자는 적어도 24시간 동안 감시하고 치료해야 한다.

리파글리나이드와 나테글리나이드

2형 당뇨병은 췌장의 베타세포의 기능이상에 의한 인슐린 분비장애와 인슐린 감수성의 감소에 의해 먼저 식후 고혈당이 발생하고 이어서 공복시 고혈당으로 진행한다. 당뇨병 초기의 식후 고혈당 상태는 당독성을 일으켜 인슐린 분비장애 및 인슐린 감수성을 악화시킨다. 이러한 식후 고혈당은 공복혈당과 독립적으로 대혈관 합병증 발생에 있어서 위험인자로 작용한다. 최근 임상연구에 의하면 2형 당뇨병 환자에서 식후 고혈당과 심혈관 질환의 발생에 상관관계가 알려지고 있다. 따라서 식후 고혈당을 정상화시킬 수 있는 속효성 경구 혈당강하제가 관심을 끌고 있다.

최근 우리나라에서 사용하기 시작한 속효성 경구혈당강하제로 리파글리나이드와 나테글리나이드가 있다. 리파글리나이드는 벤조산 유도체로 설파기가 없으며, 신속히 흡수되어 작용시간(10분)과 최고 혈중농도에 이르는 시간(Tmax = 42분)이 빠르며 생물학적 반감기가 짧다(T1/2 = 60분). 간에서 대사되어 대부분 담즙을 통해 빠르게 제거되기 때문에 신장기능 장애가 있는 환자에서도 사용할 수 있다. 기존의 설폰요소제처럼 췌장 베타세포를 자극하여 인슐린 분비를 촉진시키지만 칼륨통로 결합부위가 다르다. 투여 후 인슐린 식후 고혈당의 정상화가 가능하며 작용시간이 짧기 때문에 기존 약제보다 저혈당의 위험이 적다.

유사한 제제인 페닐알라닌 계통의 약물인 나테글리나이드 역시 칼륨통로에 작용하여 속효성으로 인슐린을 분비하고 식후 혈당을 정상화시킨다.

2형 당뇨병 환자에게 리파글리나이드와 글리클라자이드 투여를 비교한 연구에서 당화혈색소와 공복 혈당이 모두 감소하였으나 식후 혈당은 리파글리나이드 투여군에서 유의하게 감소하였다. 또한 저혈당 빈도가 낮아 식사에 따라 유동적으로 조절할 수 있는 장점이 있어 불규칙한 식사습관을 가지고 있는 환자들에게 식사습관이 교정되지 않거나 불가피하게 불규칙한 식사를 하게 되는 경우에 유용하게 사용할 수 있을 것으로 생각되었다.

리파글리나이드는 간에서 대사되어 대부분 담즙을 통해 빠르게 제거되며, 8% 정도만 소변으로 배설되기 때문에 신장기능 장애가 있는 환자에게도 유용하다.

리파글리나이드는 다른 약제와 병용요법이 가능하며, 메트포르민과 3개월 병용하여 HbA1c의 1.4% 감소와 트로글리타존과 22주 병용에서 HbA1c 1.7% 감소 보고가 있다.

메트포르민

메트포르민 단독요법은 설폰요소제로 잘 조절되지 않는 2형 당뇨병에서 혈당조절 효과가 있으며, 저밀도지단백과 체중을 감소시키는 효과가 있다.

메트포르민은 암모니아기가 제거된 2개의 구아니딘 분자로 되어 흔히 비구아나이드 제제라고 부른다. 메트포르민의 약 60%는 위장관에서 신속히 흡수되어 혈장 반감기는 1.5 4시간이며, 흡수 후 1 3시간에 혈장 농도가 최고에 이른다. 체내에서 대사되지 않으며 경구투여 후 24 36시간에 소변으로 배설된다. 따라서 신기능이 감소되면 배설이 지연되며, 신기능이 저하된 당뇨병 환자에서는 사용하지 않는다.

메트포르민은 혈당이 정상인 사람에서 저혈당을 일으

키지 않으므로 진정한 의미에서 혈당강하제가 아니라고 할 수 있다. 혈당을 낮추는 기전이 설폰요소제와 달리 인슐린 분비 자극을 통하지 않고, 간에서 당 생성을 낮추고, 근육에서 당 감수성을 증가시킨다. 위장관에서 당 흡수 저하가 다른 기전으로 추정되었지만 확인되지 않았다. 인슐린 수용체 작용을 증가시키고 인슐린 저항성을 호전시킨다는 연구가 있으나 결과는 다양하다.

메트포르민 투여는 공복 혈당을 저하시키며 그 정도는 고혈당 정도와 관련이 있어 혈당 300 mg/dL 이상인 환자에서는 평균 100 120 mg/dL 감소되며, 혈당이 140 160 mg/dL로 약간 높은 환자에서는 대략 20 30 mg/dL 정도 감소된다. 메트포르민 투여는 약 80%의 환자에서 혈당과 당화혈색소를 유의하게 감소시키나, 단독요법으로 공복 혈당이 140 mg/dL 이하로 감소되는 경우는 약 25% 정도이다.

메트포르민 치료 효과는 투여 후 즉시 나타나지 않으며, 2 3일에 혈당이 떨어지기 시작하여 약 2주에 최고에 도달한다. 메트포르민-설폰요소제 병용요법으로 치료받는 2형 당뇨병 환자의 약 60%에서 적절한 혈당 조절이 이루어진다. 임상 연구에서 메트포르민의 체중감소 효과가 있었다. 체중감소 효과는 치료 시작 후 6개월 동안에 3 5 kg이었으며, 그 후에 안정적으로 유지된다.

메트포르민 투여는 저용량(500 mg/일)으로 시작하고, 위장관의 부작용을 줄이기 위하여 식사와 같이 투여한다. 투여 후 최대 효과를 보기 위하여 1 2주 정도 걸린다. 따라서 1 2주 안에 용량을 변화시키는 것은 의미가 없으며, 최대 용량은 하루에 2.5 g이다.

흔히 나타나는 부작용은 위장 장애이며 식욕감퇴, 오심, 복부불쾌감, 설사 등이다. 이러한 부작용은 경미하고 일시적이며 치료 후 2 3주 지나면 소실되는 경우가 많다. 식사와 함께 투여하면 부작용을 최소화할 수 있다.

메트포르민을 사용하는 2형 당뇨병 환자에서 유산 산혈증은 10만명 중 3명꼴로 나타난다. 이는 일반 인구집단에서 나타나는 발생률과 비슷한 정도이다. 유산 산혈증이 나타나는 경우는 대개 중증 질환인 심인성 쇼크, 패혈성 쇼크, 저혈압, 중증 간질환, 저산소혈증, 폐기능 부전 등이다. 유산 산혈증은 또한 메트포르민을 만성 신부전증이나 투석을 하는 환자에게 사용할 때 나타날 수 있다.

글루코시다제 억제제

알파-글루코시다제 억제제(α-glucosidase inhibitor)로 우리나라에서 아카보스(acarbose)와 보글리보즈(voglibose)가 사용되고 있다. 이 약제의 작용은 소장 세포에서 α-glucosidase를 경쟁적으로 억제하여 복합 당질이 단당류로 분해되어 소화 흡수되는 과정을 차단함으로써 식후 혈당의 상승을 저하시킨다. 이 약제는 췌장에서 인슐린 분비를 자극하지 않아 고인슐린혈증과 저혈당을 일으키지 않는 장점이 있으며 당질의 섭취가 많은 우리나라에서 효과적인 약제이다.

2형 당뇨병은 공복시 고혈당과 식사 후 혈당의 과도한 상승이 특징이다. 공복시 고혈당은 간에서 당생성 증가가 원인인 반면, 식후 고혈당은 근육에서 당이용 감소와 간에서 당생성 억제 결여, 그리고 인슐린 분비 결함에 의한 상대적인 인슐린 결핍과 같은 복합적 원인에 의해 일어난다. 최근 공복시 혈당보다 식후 혈당의 정상화가 만성 합병증 방지에 중요한 것으로 생각되고 있어 식후 혈당을 저하시킬 수 있는 약제에 대한 관심이 높아지고 있으며, 글루코시다제의 적절한 사용은 이러한 목표에 적합할 것으로 생각되고 있다.

알파-글루코시다제 억제제를 투여한 1형 혹은 2형 당뇨병 환자에서 식후 평균 혈당치가 50 60 mg/dL 정도

저하되고, 식후 최대 혈당치와 혈중 인슐린치도 감소된다. 그러나 식후 혈당 변화에 비해 상대적으로 공복 혈당에 미치는 효과는 적어서 20 30 mg/dL 정도 감소시키며, 당화혈색소는 0.75 1% 감소시킨다.

알파-글루코시다제 억제제는 당질 흡수를 지연시킬 뿐만 아니라 위장관 호르몬에 영향을 미쳐 gastric inhibitory peptide를 감소시키고, glucagon like peptide(GLP-1)를 상승시킨다. GLP-I은 인슐린 분비를 증가시키고, 글루카곤의 분비를 억제하나 이러한 작용의 혈당 조절에 대한 역할은 아직 밝혀지지 않았다.

경구 투여한 아카보스는 1 2%만 흡수되고 소장에 국소적으로 작용하여 약물에 의한 전신적인 영향은 없다. 위장관에서 장내 세균에 의해 주로 대사되지만 일부는 소화 효소에 의해 분해된다. 분해된 대사산물의 일부가 흡수되어 소변으로 배설되며 반감기는 2시간 정도이다. 따라서 하루 3회의 권장 용량으로 체내에 약물 축적은 일어나지 않는다. 보글리보스는 투여시 3 5%가 흡수된다.

아카보스는 50 mg 및 100 mg 정제 2종류가 있으며, 초기 용량은 25 mg을 저녁식사 직전에 복용하고, 식사 시작 후 15분 내에만 복용하면 충분한 효과가 나타나는 것으로 되어 있다. 부작용을 줄이기 위해서 소량부터 사용하고, 수 주에 걸쳐 서서히 증량하는 것이 원칙이다. 간 효소치가 상승될 수 있기 때문이다.

주된 부작용은 위장 증상이고, 약제의 작용기전과 관련된 것이다. 소장에서 분해되지 않은 당질은 대장의 장내 세균에 의해 대사된다. 이처럼 소화되지 않은 당질은 복부 불쾌감, 설사, 방귀 등을 일으킨다. 부작용 정도와 빈도는 용량과 관계되어 약제 증량에서 나타나는데 장기간 약제를 사용하면 점차 감소한다.

아카보스는 췌도 세포에 작용하지 않고, 인슐린 분비를 자극하지 않아 단독 투여에서 저혈당을 일으키지 않는다. 그러나 설폰요소제와 병용하면 저혈당이 나타날 수도 있다. 저혈당 증상이 있는 환자에게는 반드시 포도당을 투여해야 하며, 복합 당질이나 설탕을 섭취해도 알파-글루코시다제 억제제에 의해 소화 및 흡수가 지연되어 저혈당 회복에 도움이 되지 않기 때문이다. 아카보스를 복용하는 환자에서 저혈당이 생겼을 때 가장 좋은 처치는 포도당 정제를 복용하는 것이다. 아카보스 복용 후 체중 감소나 흡수장애를 일으키지 않으나 설폰요소제와 병용하면 설폰요소제에 의한 체중 증가나 고인슐린혈증을 방지할 수 있다.

글 리 타 존

2형 당뇨병에서 알려진 3가지 이상은 인슐린 분비장애, 간에서 당 생성 증가, 그리고 표적 장기에서 인슐린 저항성이다. 따라서 2형 당뇨병에 대한 치료는 ① 위장관에서 당 흡수를 지연시키거나(글루코시다제 억제제 투여), ② 인슐린을 증가시키거나(설폰요소제 또는 인슐린 투여), ③ 간에서 당 생성 억제(비구아나이드 투여) 등이 시도되었으며, 마지막으로 인슐린 저항성에 직접 작용하는 약제를 이용하게 되었다. 이렇게 인슐린 저항성을 개선시키는 약제로 글라타존 계열이 알려졌으며 먼저 소개된 트로글리타존은 중증 간장애를 일으켜 사용이 중지되었고, 현재 우리나라에서 로시글리타존과 피오글리타존이 사용중이다.

이러한 약제의 작용기전은 peroxisome proliferator activated receptor(PPAR)라고 부르는 핵내 수용체를 활성화하여 작용을 나타낸다고 한다. 글리타존을 투여하여 PPAR이 활성화되면 많은 유전자의 전사가 증가되며, 당수송체 발현을 증가시켜 포도당을 세포 내로 유입시키고 결국 혈당이 떨어진다. 글리타존을 인슐린 저항성이

있는 환자에게 투여한 결과 간의 당대사, 말초 조직에서 인슐린의 작용, 지질치의 감소, 지방의 산화 및 고혈압 등에 대해 효과가 있다고 한다.

2형 당뇨병 환자에서 로시글리타존을 1일 1회 4 mg, 8 mg, 12 mg을 8주간 투여한 결과 공복 혈당이 각각 15.8, 35.7, 30.2 mg/dL 감소되었다고 한다. 다른 약제와 병용한 연구로 로시글리타존 4 mg과 메트포르민을 병용하여 6개월 후 단독요법에서 당화혈색소 0.9% 감소에 비해 병용요법에서 1.2% 저하되었다고 한다.

글리타존의 혈당조절 효과는 대부분 수 주 후에 나타난다. 글리타존 단독요법은 식사요법과 신체활동 증가에도 혈당이 조절되지 않는 2형 당뇨병 환자에서 적용된다. 글리타존 단독요법은 설폰요소제나 메트포르민보다 효과가 적어 경구 혈당강하제의 대체약제는 아니다. 고용량의 인슐린을 투여하거나 하루에 여러번 주사해도 잘 조절되지 않는 2형 당뇨병 환자에서 글리타존의 병용은 혈당조절을 향상시키고 인슐린 요구량을 감소시키지만 우리나라의 건강보험에서는 이러한 병용치료를 인정하지 않는다.

트로글리타존은 중증 간세포 손상이 발견되어 사용이 중지되었지만 로시글리타존에 의한 간손상 보고는 없다. 그러나 간질환이 있는 환자에서는 사용하지 말아야 하고 투여 전과 투여 후 혈중 빌리루빈과 간 효소를 반드시 측정해야 한다.

글리타존 투여에 의해 가장 큰 부작용은 부종과 체중 증가이다. 다른 부작용으로 혈색소, 헤마토크리트, 호중구 수의 일시적인 감소를 볼 수 있으나 대개 정상범위의 일시적 감소이며, 치료 후 4 8주에 나타나고, 2년 내에 안정화된다.

글리타존은 1형 당뇨병 환자에서 효과가 없으며 임신중에는 사용하지 않는다. 수유부에 투여시 모유를 통해 전달되므로 역시 투여해서는 안된다.

인슐린 요법

2형 당뇨병에서 인슐린 치료가 인정되는 이론적 근거는 당독성의 존재, 인슐린 분비양상의 변화, 그리고 임상적으로 진행 정도와 중증도의 차이 등 3가지 측면에서 고려될 수 있다. 또한 2형 당뇨병의 발병기전, 인슐린 분비장애와 인슐린 저항성이 인슐린 보충에 의해 동시에 극복된다는 실험적 및 임상적 결과에 근거하고 있다.

일반적으로 제시되는 2형 당뇨병의 혈당조절 목표는 공복 혈당을 당뇨병 진단기준인 126 mg/dL 이하로 유지하는 것이지만 엄격하게는 100 mg/dL 이하이어야 한다. 또 하나의 목표는 식후 혈당 상승의 최소화이며, 최소한 180 mg/dL 이하로 하여 소변에서 당이 검출되지 않는 상태를 유지하여야 한다. 이러한 목표의 달성 여부는 당화혈색소를 정상에 가깝게 유지하는 것으로 반영된다. 이러한 목표에 입각한 치료가 최근 2형 당뇨병 조절의 기본이 되고 있다.

1. 2형 당뇨병에서 인슐린 적응

중증 고혈당이 있는 2형 당뇨병 환자에서는 인슐린 부족과 저항성이 공존하므로 인슐린 치료가 적응될 수 있다. 그러나 대부분의 의사나 환자는 인슐린보다 경구 혈당강하제 치료를 선호하지만 다음과 같은 경우에는 인슐린 치료가 적응증이 된다.

① 경구 혈당강하제 최대용량에도 고혈당이 지속될 때
② 감염증, 급성 외상 또는 스트레스 등으로 혈당 조절이 되지 않을 때
③ 케톤혈증 또는 케톤뇨가 동반된 심한 고혈당
④ 조절되지 않는 체중 감소
⑤ 수술 전·후
⑥ 임 신

⑦ 신 질환이나 간 질환
⑧ 경구 혈당강하제에 대한 알레르기
⑨ 성인에서 자가면역성 당뇨병

2형 당뇨병에서 인슐린 투여가 적응되는 중요한 이론적 근거는 당독성의 존재이다. 2형 당뇨병에서 고농도의 포도당이 베타세포의 인슐린 분비를 억제하며, 말초조직에서 인슐린 저항성을 유도한다는 설명이 당독성이다. 그러나 이러한 인슐린 분비장애와 인슐린 작용 저하는 영구적이 아니며, 혈당을 정상 수준으로 유지하면 다시 호전되는 것이 증명되어 있다. 따라서 고혈당에 의해 유도된 당독성에서 인슐린을 투여하여 신속히 또 효과적으로 인슐린 분비 장애와 저항성을 극복할 수 있다. 이 경우 인슐린 치료는 일시적인 단기치료로 이용되며, 혈당이 정상화되고 대사상태가 개선되면 경구 혈당강하제로 치료방법을 바꿀 수 있다.

혈당 조절이 비교적 잘 되던 환자에서 때로 조절이 흐트러지는 때가 있다. 특별한 원인이 없이 발생될 수 있으나, 대개 몸이 아프거나 스트레스가 가중될 때 볼 수 있으며, 단기간의 인슐린 투여로 혈당을 안정시킬 수 있다. 평소에 경구 혈당강하제로 치료하는 환자도 인슐린 주사법을 익혀 놓아야 하나 실제로 많은 경우에 일시적인 인슐린 치료는 잘 시행되지 않고 있다.

당독성을 극복하고 대사지표를 정상화하려면 적극적인 인슐린 요법을 4주 정도 시행해야 효과를 볼 수 있다. 그러나 잘 조절되던 혈당이 일시적 감염이나 스트레스로 흐트러진 경우에는 인슐린을 수 일 또는 수 주 동안 투여해도 가능하다.

2형 당뇨병 환자에서 당독성이 해소되고, 인슐린 분비가 호전되며, 인슐린 저항성이 완화된 후에는 인슐린 용량을 점진적으로 감소시켜 투여를 중단하고 경구 혈당강하제로 이행할 수 있다. 즉, 혈당과 대사지표가 정상화되면 요구되는 인슐린 총량의 10 15%를 감량하고 1 2주 동안 혈당을 감시하여 혈당이 오르지 않으면 다시 10 15% 감량하면서 혈당을 측정한다. 하루에 요구되는 인슐린 총량이 체중 kg당 0.3 0.4 단위에 이르면 일단 인슐린을 중단하고 경구 혈당강하제로의 이행을 시도할 수 있다. 경구 혈당강하제로의 이행 후 혈당이 일시적으로 약간 상승될 수 있으며, 설폰요소제는 최대효과가 나오려면 2주, 메트포르민은 3주, 글리타존은 10주 가량 기다려야 하기 때문이다.

2형 당뇨병의 병인에서 인슐린 저항성이 중요한 역할을 하고 있으나 인슐린 요법은 효과적인 치료법이다. 인슐린 치료는 당독성을 해소시키며, 인슐린 저항성을 완화시켜 경구 혈당강하제로 이행을 가능하게 한다. 그러나 2형 당뇨병은 점진적으로 진행되는 질환이며, 결국 인슐린 치료가 필요한 경우가 많다.

2. 인슐린과 혈당강하제의 병용

2형 당뇨병 환자에서 혈당을 정상화시켜 유지하는 일은 쉽지 않으며, 대부분의 환자에서 단일 약제 투여에 의해 하루 종일 혈당치를 정상화 시키기는 매우 어렵다. 따라서 다른 약제와의 병용을 고려하게 되며, 약제 병용은 보다 강력한 치료 효과를 얻을 수 있을 뿐 아니라 편리하고 안전하다. 또한 두 종류의 약제를 사용하여 복용 횟수를 줄일 수 있거나 인슐린 주사 횟수를 줄일 수 있으며, 편리함에 도움이 될 수 있다. 인슐린과 설폰요소제의 병용요법은 이러한 기준을 만족시키며, 경구 혈당강하제 단독요법으로 혈당 조절이 충분히 되지 않는 환자의 치료방법으로 효과가 증명되어 있다. 충분한 용량의 인슐린을 혼합 또는 분할투여(속효성과 중간형)하는 방법으로 사용하면 많은 환자에게서 혈당을 낮출 수 있다.

설폰요소제 단독요법은 혈당의 정상화에 효과적이지 않은 경우가 많다. 설폰요소제로 치료를 시작한 환자의 약 1/3에서 치료에 반응이 없으며(1차 치료 실패), 초기에 반응이 좋던 환자도 1년에 5 10%에서 2차 실패가 발생된다. 인슐린과 설폰요소제의 병용요법은 저혈당의 발생을 최소화시키며, 급격한 체중 증가를 피할 수 있다. 아침에 설폰요소제를 투여하고, 취침 전에 인슐린을 사용하는 병용요법은 치료방법을 간편하게 하고 환자의 순응도를 높일 수 있다.

인슐린과 설폰요소제 병용요법 연구의 대부분은 인슐린 단독 치료만으로 성공하지 못한 환자를 대상으로 시행되었으며, 병용요법은 공복 혈당을 평균 31 mg/dL 저하시켰고 당화혈색소는 약 1% 저하되었으며 인슐린 용량은 평균 25% 감량할 수 있었다.

병용요법의 효과는 환자에 따라 차이가 있으며 환자의 감수성을 반영한다. 일반적으로 당뇨병으로 진단 후 15년 경과된 환자는 인슐린 단독 치료보다 설폰요소제 병용에 의해 더 좋은 효과를 보기 어렵다. 이렇게 병용요법에 반응이 좋지 않은 경우는 내인성 인슐린 및 C-펩타이드 분비능의 감소와 관계가 있다. 따라서 당뇨병 유병기간이 짧을수록 병용요법에 도움이 될 수 있다.

3. 비만한 2형 당뇨병 환자도 인슐린 치료를 받아야 하는가?

최근 비만이 점차 증가하고 있다는 사실에 이론의 여지가 없다. 가장 큰 이유는 신체 활동량이 감소하고, 지방이 많은 칼로리가 높은 음식에 접근이 쉬워졌으며, 과거 수명을 단축시키고 체중 증가를 어렵게 하던 질병 발생이 적어졌기 때문이다. 비만은 여러가지 방법으로 질병의 발생과 사망률을 증가시키는데, 2형 당뇨병이 가장 대표적인 질병이다. 2형 당뇨병의 발병률과 유병률은 전 세계적으로 증가하고 있는데 주로 비만도의 증가가 원인으로 생각된다. 특히 젊은 연령층에서 2형 당뇨병의 발병률이 빠른 속도로 증가하고 있으며, 매우 심각한 문제이다.

비만한 2형 당뇨병에서 고혈당 치료의 필요성에 이론의 여지가 없으며, 고혈당과 조직 손상의 관계가 점차 중요해지고 있다. 당뇨병의 형태나 비만의 정도와 관계없이 고혈당을 조기에 조절할수록 합병증의 발생을 감소시킨다는 사실이 임상시험으로 확인되었기 때문이다. 문제는 어떻게 이러한 목표에 달성할 것인가이다. 현재 가능한 치료방법은 모두 제한이 있으며 특히 비만한 환자에서 문제가 있다. 체중 조절은 달성하기 어렵고 또 유지하기 쉽지 않으며, 성공하여도 혈당 조절의 2차 실패를 예방하지 못한다. 설폰요소제는 체중을 증가시키고, 시간이 지나면서 베타세포의 기능이 저하되어 효과가 적어진다. 인슐린은 충분한 양을 사용하면 혈당을 저하시킬 수 있으므로 혈당을 정상범위로 조절하기 위해서는 대부분의 환자에서 궁극적으로 인슐린을 사용하여야 할 것이다. 그러나 많은 2형 당뇨병 환자는 여러가지 이유에서 인슐린 치료를 받지 않고 있다. 비만한 환자에서 인슐린 저항성이 있는 것처럼 의사들도 인슐린 사용에 저항성을 가지고 있다.

인슐린 치료에 대한 두번째 문제는 2형 당뇨병의 병태생리와 대혈관합병증의 관계이다. 지난 10년 동안 비만과 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 등과 심혈관계 질환의 관계가 알려져 인슐린 감수성을 증가시킨다고 알려진 글리타존이나 메트포르민의 치료효과가 관심을 끌게 되었고 인슐린 치료가 위험할 가능성이 있다는 논란이 제기되었다. 이런 논쟁 때문에 임상의사들은 혼란스러워하며, 고인슐린혈증을 동반한 비만한 당뇨병 환자에게 인슐린 치료를 주저하고 있다.

인슐린 치료에서 또다른 논란은 체중에 관한 것이다.

인슐린 치료를 시작하면 보통 체중이 증가하는데, 특히 인슐린의 양이 많을 때 체중 증가의 정도가 심하다. 체중 증가는 전부 지방이 축적되어서 발생하는 것은 아니고 상당한 양의 수분이 저류되고 제지방체중(lean body mass)도 증가하기 때문에 일어난다.

2형 당뇨병 치료에 인슐린을 사용한 연구에서 6개월간 치료 후 혈당은 거의 정상으로 조절되었고, HbA1c는 평균 5.1%이었으며, 저혈당 발생은 없었으나 체중이 증가하였다.

많은 연구 결과에서 인슐린 치료는 비만한 환자에서도 주의깊게 사용한다면 효과가 있을 수 있다는 것을 보여준다. 인슐린 치료에 따른 부작용으로 장기간 조사에서는 체중 증가로 인한 부작용이 있으나 단기간 조사에서는 대사에 따른 부작용은 특별하지 않았다. 비만한 당뇨병 환자가 인슐린 치료를 받으면 혈장 인슐린 농도가 증가하고 혈당 조절은 향상되는데, 이로 인해 인슐린 감수성이 향상되고 혈청 지질농도도 개선되며 혈압의 변동은 없었다. 혈청 중성지방 농도는 메트포르민이나 글리타존을 사용할 때와 비슷한 정도로 감소한다. 장기간 조사연구에서는 좀 더 바람직한 결과를 얻을 수 있다.

2형 당뇨병에서 비만 치료는 가능한가?

당뇨병 치료에서 비만은 가장 큰 도전이며, 새로운 치료가 시도되고 있다. 이것은 비만이 2형 당뇨병의 병인에 가장 중요한 요인이며 비만한 사람이 점차 증가하고 있기 때문이다. 당뇨병이나 그에 의한 많은 합병증, 즉 이상지질혈증, 고혈압, 허혈성 심질환, 뇌졸중 등은 당뇨병 자체뿐만 아니라 비만과 관련된 합병증이기도 하다. 당뇨병에 동반된 문제 중, 예를 들어 족부 궤양 등은 비만이 있으면 잘 치료되지 않는다. 당뇨병 환자를 대상으로 비만의 효과적인 조절이 HbA1c, 고혈압, 이상지질혈증 등을 호전시키고, 비만 치료가 당뇨병 발생위험이 높은 사람에서 발병을 방지하거나 지연시키는 효과도 알려지고 있다.

최근에는 미국에서 발표된 당뇨병 예방 프로그램(Diabetes Prevention Program)은 비만한 사람에서 생활습관 개선으로 체중의 감소는 당뇨병 발생을 유의하게 감소시켰다고 한다. 이러한 소견은 비만 치료제 올리스타트(orlistat)를 사용한 연구에서도 비슷한 결과를 보였다. 체중을 줄이면 내당능이 좋아지고, 정상에서 내당능장애로, 혹은 내당능장애에서 당뇨병으로 진행하는 것을 막을 수 있었다.

올리스타트는 체내에 흡수되지 않고, 장내 지방분해효소를 억제하는 약이다. 섭취한 지방의 30% 정도가 흡수되지 않기 때문에 1일 2,250 kcal의 식사에서 지방 함량이 40%인 경우 약 200 kcal의 섭취를 줄이는 효과가 있다. 1주일에 0.5 kg의 체중을 감량하기 위해서는 하루에 500 kcal의 칼로리를 줄여야 한다. 더 이상의 감량을 위해서는 식이제한과 운동량을 증가시켜야 한다. 올리스타트의 부작용이 환자에게 저지방 식사 유지에 도움이 될 수도 있다. 당뇨병이 없는 사람을 대상으로 한 올리스타트 임상연구에서 1년 동안 평균 9.5 kg(대조군에서는 5 kg)의 체중 감소가 있었다. 이러한 연구에서 체중 감량은 대부분 지방 감소에 의하며, 허리 둘레의 감소는 내장지방조직의 상당한 감소를 시사한다.

설폰요소제를 투여중인 2형 당뇨병 환자에서 올리스타트 120 mg을 1일 3회 1년간 투여한 결과 평균 체중 감소는 6.2%였고, 대조군에서는 4.3%였다. 이러한 감량으로 평균 당화혈색소는 0.4% 감소하였다. 이러한 정도는 비교적 작지만 UKPDS 연구에서 볼 수 있었던 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 어렵게 하는 체중 감량이 이루어졌음에 의의가 있다.

시부트라민은 세로토닌과 노르에피네프린의 선택적 재흡수 억제제이고, 여러 나라에서 비만증 치료제로 사용되고 있다. 500 칼로리 절식과 함께 투약하여 당뇨병이 없는 사람에서 10 mg의 용량으로 5.5%, 15 mg의 용량으로 7.2%의 감량이 있었다.

비만은 분명히 2형 당뇨병의 주된 위험인자로서 효과적인 치료가 가능해지고, 또 당뇨병 발생을 방지하거나 지연시킬 수 있다는 자료가 모아지면 비만의 치료는 당뇨병에서 경구혈당 강하제 혹은 인슐린 치료처럼 당뇨병 치료의 한 분야로 인정될 것이다. 이러한 치료에 있어서 비용이 많이 든다는 주장이 있으나 대부분의 당뇨병 환자가 경구혈당 강하제, 항고혈압제, 지질강하제 등을 병용하고 있으므로 이러한 약제의 사용이 감소되면 비용 면에서 상쇄가 기대된다. 오늘날의 당뇨병 치료법이 모든 사람에게 효과적인 것은 아니며, 많은 환자가 자신의 생활습관을 교정할 준비가 되어 있지 않다. 따라서 새로운 치료 시도로 비만 치료제의 적용이 기대되지만 아직 약제 개발이 미흡하다.

참 고 문 헌

1. 김영설, 김진우, 최영길. 당뇨병 치료의 최신지견. 한의학, 1999
2. 대한당뇨병학회. 당뇨병 진료의 문제점과 해결책. 한의학, 2002
3. 김영설. 당뇨병 진단과 치료 노하우. 노보컨설팅, 2003
4. Williams R, Herman W, Kinmonth AL, Wareham NJ. The evidence base for diabetes care. John Wiley & Son, 2002