

당뇨병 진료지침 2015: 제2형 당뇨병 환자의 경구약제 치료

고승현

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과

Clinical Practice Guideline 2015: Oral Hypoglycemic Agents for Patients with Type 2 Diabetes

Seung-Hyun Ko

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Abstract

The revised Clinical Practice Guideline (5th edition) for patients with diabetes was released in November 2015 by the Korean Diabetes Association. Strict glycemic control is emphasized for the prevention and progression of diabetes-related vascular complications. The recommended target goal of HbA1c is less than 6.5%, especially for patients with recently diagnosed type 2 diabetes. To achieve this target goal, various classes of oral hypoglycemic agents and insulin should be initiated promptly, according to the patient's clinical situation. Accurate and up-to-date information about the available oral hypoglycemic agents will help increase glycemic control and diabetes management.

Keywords: Diabetes mellitus type 2, Hypoglycemic agents, Treatment guideline

서론

대한당뇨병학회에서는 1990년도 제1판 발간을 시작으로 1995년도 제2판, 2007년도 제3판, 2011년도 제4판을 거쳐

2015년 11월에 제5판 “당뇨병 진료지침 2015”를 발간하였다(1). 우리나라 당뇨병 환자의 치료수준을 질적으로 향상시키고 우리나라 실정에 맞는 당뇨병 환자의 관리를 돕고자 수준 높은 당뇨병 진료지침 제작을 위하여 2010년도에 대한

Corresponding author: Seung-Hyun Ko

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, St. Vincent's Hospital, 93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea, E-mail: kosh@catholic.ac.kr

Received: Apr. 28, 2016; Accepted: May 6, 2016

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2016 Korean Diabetes Association

당뇨병학회 산하의 진료지침위원회가 구성되었고, 타 학회들보다 앞서서 진료지침서를 개발하였으며 이후 꾸준히 개정 작업을 해오고 있다.

대한의학회 산하의 임상진료지침위원회에서도 만성질환 진료를 위한 국내 임상진료지침을 개발하였는데, 이 과정에서도 대한당뇨병학회가 일차의료용 당뇨병 진료지침 제작에 주도적인 역할을 하여 2014년 12월에 제2형 당뇨병을 대상으로 한 “당뇨병 임상진료지침(일차 의료용 근거기반 가이드라인 2014)”이 제작 및 보급되었다[2]. 이 과정에서 18개 국내의 자료원 별로 체계적 문헌검색 전략과 검색식을 도출하고 문헌검색을 수행하여 방대한 양의 문헌고찰을 통해 진료지침서가 제작되었다.

“당뇨병 진료지침 2015”는 “당뇨병 임상진료지침” 제작시 검색된 문헌을 바탕으로 하여 개정작업을 수행하였다. 경구약제편의 경우, 2001년부터 2015년 3월까지 발표된 문헌 중 총 3,918건의 문헌이 검색되었고, 기존의 국내 당뇨병 진료지침(대한당뇨병학회, 2형 당뇨병 임상연구센터), 국외 당뇨병 진료지침 11건과 국내 임상연구 자료 총 48건의 문헌을 포함하여 총 264건의 선택된 문헌을 근거로 체계적으로 작성되었다.

본론

제2형 당뇨병 환자가 처음으로 당뇨병을 진단받았을 때

적극적인 생활습관 개선이 가장 우선되어야 한다. 혈당조절의 목표설정 및 약제치료 시작 여부를 결정하거나 추후 치료단계의 방향을 선택하는 것은 당화혈색소 값을 기준으로 한다. 당화혈색소 목표는 6.5% 미만으로 하며, 2~3개월간의 생활습관개선에도 당화혈색소 수치가 목표 안에 들지 않거나, 첫 진단시 당화혈색소 값이 7.5% 이상인 경우 적극적으로 경구약제의 사용을 고려해야 한다[3].

경구약제를 이용한 초기 치료원칙에 대한 권고안은 Table 1과 같다[4].

기존 진료지침과 비교하여 2015년 개정판 경구약제편에서의 가장 큰 변화는, 생활습관개선만으로 목표 당화혈색소 수치에 도달하지 못한 경우 초 치료 단독요법으로 메트포르민을 우선 사용하도록 권고한 점이다. 이전의 권고안에서는 초 치료 단독요법으로 설펜요소제나 메트포르민, 티아졸리디네디온, 알파글루코시다제억제제, meglitinide, dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) 억제제, Glucagon like peptide-1 (GLP-1) analogue 중 환자 상태에 따라 어느 계열에서나 선택이 가능하도록 하였다. 그러나 개정판에서는 기존의 대규모 역학연구와 메타분석 자료를 바탕으로 혈당강하 효능, 체중증가와 저혈당 발생에 대한 장점, 비용, 장기간 심혈관질환 발생 등의 여러 측면에서 메트포르민을 다른 계열의 경구약제보다 우선 선택할 수 있게 하였다[5,6].

2013년 당뇨병 진료지침 제작 이후 출시된 sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) 억제제를 추가하였고,

Table 1. Clinical recommendation for antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes

I. 초기치료 원칙
1. 당뇨병 진단 초기부터 적극적인 생활습관개선 및 적절한 약물치료가 필요하다.(A)
2. 약제의 작용기전과 효능, 부작용, 비용 및 환자의 특성과 선호도를 고려하여 적절한 단독 또는 병합요법 약제를 선택한다.(E)
II. 약물 병합요법
1. 경구약제 단독요법 시 초 치료로 메트포르민을 우선적으로 고려하나, 환자 상태에 따라 적절한 약제를 선택한다.(A)
2. 단독요법으로 혈당조절 목표 도달에 실패할 경우 작용기전이 다른 약제의 병합요법을 시행한다.(A)
3. 환자에 따라 진단 시점부터 2제 병합요법을 시행한다.(B)
4. 단일약제를 최대용량까지 증량할 수 있으나 혈당조절이나 부작용을 고려하여 조기에 병합요법을 사용한다.(B)
5. 2제 이상의 병합요법 시 서로 다른 약제의 작용기전, 상호작용, 비용, 순응도를 고려하여 선택하는 것이 좋다.(C)
6. 병합요법 실패 시 인슐린치료가 추천되나 타계열 약제의 추가나 변경을 고려할 수 있다.(C)
(A) 권고사항에 대한 명확한 근거가 있는 경우, (B) 권고사항에 대한 신뢰할만한 근거가 있는 경우, (C) 권고사항에 대한 가능한 근거가 있는 경우, (E) 전문가 권고사항.

경구약제와 GLP-1 analogue의 병합요법을 경구약제 치료 알고리즘에 보강하였다. 단독요법으로 메트포르민을 사용할 수 없는 경우(부작용, 고령, 신기능 저하 등), 저혈당과 체중에 대한 부작용을 고려하여 DPP-4 억제제, 설펜요소제, thiazolidinedione, 알파글루코시다제억제제, SGLT-2 억제제를 환자 상태에 따라 선택하도록 하였다[7]. 치료 알고리즘에서 약제배열의 순서는 국내 임상자료 근거가 있는지 여부, 다빈도 처방 약제 및 부작용 여부(체중증가, 저혈당 등)가 우선적으로 고려되었다.

생활습관개선으로 감소시킬 수 있는 당화혈색소치가 최대 1.0% 정도이고 당화혈색소 목표치를 6.5% 미만으로 정의한다면, 당뇨병 진단 당시 당화혈색소가 7.5% 이상인 경우 생활습관개선만으로는 목표 당화혈색소 수치(6.5% 미만)에 도달하지 못할 수도 있다. 따라서 진단 당시 당화혈색소가 7.5% 미만인 경우에는 적극적인 생활습관개선과 동시에 경구혈당강하제를 바로 투여하는 것이 필요할 수 있다. 진단 당시 당화혈색소가 9.0% 이상이면 고혈당에 의

한 증상이 심한 경우 처음부터 인슐린을 포함한 치료를 시작할 수 있도록 하였고, 생활습관조절을 포함한 약제치료로 3개월 이내에 혈당조절상태가 목표 당화혈색소 수치에 도달하지 못할 경우 다음 단계(치료알고리즘의 우측방향 화살표)로 진행하여 적극적으로 혈당을 조절하도록 권고하였다 (Fig. 1).

치료알고리즘 작성시 병합요법의 조합에 대하여 국내 임상자료 근거를 우선 고려하였으며, 적극적인 혈당조절을 강조하기 위해 진단 초기부터 병합요법 치료를 적극적으로 고려하도록 알고리즘에 반영하였다. 즉 진단 당시 당화혈색소가 7.5% 이상인 경우 처음부터 2제 병합요법이 가능하며, 이때 약제의 조합은 환자의 상태에 따라 기전이 다른 약제를 선택하여 철저하게 혈당을 조절하도록 권고하였다. 메트포르민 단독요법 또는 다른 계열의 단독요법만으로 혈당조절에 실패한 경우 초기에 적극적으로 병합요법을 고려하고, 순차적으로 단일계열 약제를 증량하게 될 경우 장기간 고혈당에 노출되는 단점, 단일계열 약제를 최대용량까지 증량할

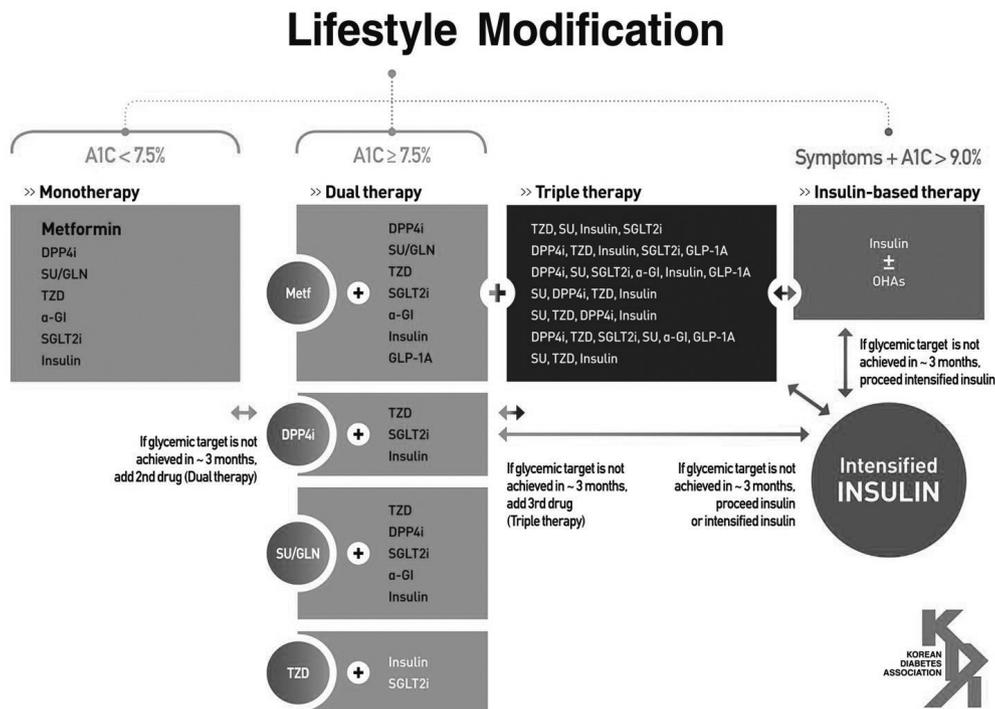


Fig. 1. Treatment algorithm of newly diagnosed patients with type 2 diabetes.

DPP-4, dipeptidylpeptidase-4; SU, sulfonylurea; GLN, meglitinide; TZD, thiazolidinedione; SGLT-2, sodium-glucose cotransporter-2; GLP-1A, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; OHA, oral hypoglycemic agents.

경우 발생할 수 있는 부작용에 대한 문제를 고려하여 초 치료부터 기전이 다른 병합요법을 시작할 수 있도록 권고하였다(8,9). 또한 약제의 2제 병합요법, 3제 병합요법에 대하여 약제 계열간의 조합은, 기전이 다르고 부작용 발생을 최소화하는 조합에 대하여는 근거에 입각하여 제한없이 사용할 수 있도록 제시하였다.

약제의 작용기전 이외에 환자 측면에서 약제 선택시 고려할 사항으로는 약제의 부작용과 금기증, 나이, 비만 또는 대사증후군 동반 여부, 인슐린분비능, 저혈당 발생 가능성, 간, 심장이나 신장기능 이상여부, 동반 합병증 등이다(Table 2)[10]. 식후고혈당이 문제가 되는 경우 meglitinide, 알파글루코시다제억제제나 DPP-4 억제제의

Table 2. Characteristics of oral hypoglycemic agents for patients with type 2 diabetes

약제	작용기전과 용법	체중 증가	저혈당 (단독)	A1C 감소 (단독)	가격/정	부작용	주의점
Biguanide (metformin)	간 당생성 감소, 말포 인슐린감수성 개선, 소량부터 시작	없음	없음	1.0~1.5%	54~112원	소화기장애, 젖산증, 비타민 B12 결핍	중증간, 신장애, 탈수, 심폐 부전시 금기. 요오드조영제 사용 시 중지, eGFR 45 미만 주의, 30 미만 금지
설폰요소제(gliclazide, glipizide, glimepiride, glibenclamide)	베타세포에서 인슐린분비 증가, 식전 복용	있음	있음	1.0~2.0%	115~276원	관절통, 관절염, 요통, 기관지염	중증간, 신장애, 이차실폐
알파글루코시다아제 (acarbose, voglibose)	상부위장관에서 다당류 흡수를 억제, 식후고혈당 개선, 하루3회 식전복용	없음	없음	0.5~1.0%	95~149원	소화장애	중증간, 신장애, 소화흡수 장애를 동반한 만성 장질환, 중증감염
Thiazolidinedione (pioglitazone, rosiglitazone)	근육, 지방의 인슐린 감수성 개선, 간 당생성 감소, 식사 관계 없이 일1회 복용	있음	없음	0.5~1.4%	620원	체중증가, 혈액소감소, 골절, 부종, 심부전	중증심부전, 간 및 중증 신장애
Meglitinide (repaglinide, nateglinide, mitiglinide)	인슐린분비 증가, 식후고혈당 개선, 하루 3회 식사직전 복용	있음	있음	0.5~1.5%	210~300원	변비, 상기도감염, 부비동염	중증간, 신장애
DPP-4 억제제 (sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, saxagliptin, gemigliptin, alogliptin, teneligliptin)	Incretin 분해 억제, 식후글루카곤분비 억제, 식후고혈당 개선, 식사 관계 없이 복용	없음	없음	0.5~1.0%	740~910원	비인두염, 상기도감염, 위장장애	신장애, 일부약제는 장기사용 시 심혈관계 안정성 미확보
SGLT-2 억제제 (dapagliflozin, ipragliflozin, empagliflozin)	신장에서 당 재흡수를 억제하여 소변으로 당 배출, 식사와 관계 없이 일 1회 복용	감소	없음	0.5~1.0%	705~784원	비뇨기계 감염, 탈수, 요로감염	고령, 심부 전 환자, 저혈압, 이노제 사용 시 주의, eGFR 60 미만은 권장 되지 않음.

e-GFR, estimated glomerular filtration rate; DPP-4, dipeptidylpeptidase-4; SGLT-2, sodium-glucose cotransporter-2.

추가를 고려해 볼 수 있다.

결론

제2형 당뇨병 진단 직후 철저한 생활습관개선과 함께 적절한 약제치료를 통해 정상수준의 혈당조절을 목표로 적극적인 치료를 시작해야 한다. 당뇨병 환자를 일선에서 진료하는 임상외는 당뇨병 경구약제의 작용기전과 효능, 부작용과 금기사항 등을 잘 이해하고 환자의 임상 상태에 따라 최적의 혈당강하제와 최적의 조합을 선택함으로써 당뇨병 환자의 치료에 도움이 되어야 한다.

당뇨병 치료 전문가와 대한당뇨병학회는 국내 환자를 대상으로 한 임상연구를 활발히 수행하여 근거자료를 보강하고, 그 결과 자료를 토대로 하여 우리나라 제2형 당뇨병 환자에 맞는 임상진료지침 제작 및 업데이트하여 일선 당뇨병 치료의사 및 전문가에게 수준 높은 당뇨병 치료를 위한 정보를 제공하는 데 기여해야겠다.

REFERENCES

1. Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes. 5th ed. Seoul: Gold' Planning and Development; 2015.
2. Korean Academy of Medical Sciences. Evidence-based guideline for type 2 diabetes in primary care. Seoul: Korean Academy of Medical Sciences; 2014.
3. Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes. 5th ed. Seoul: Korean Diabetes Association; 2015. p24-6.
4. Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes. 5th ed. Seoul: Gold' Planning and Development; 2011.
5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. *Lancet* 1998;352:854-65.
6. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhon MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-13.
7. Yoon KH, Shin JA, Kwon HS, Lee SH, Min KW, Ahn YB, Yoo SJ, Ahn KJ, Park SW, Lee KW, Sung YA, Park TS, Kim MS, Kim YK, Nam MS, Kim HS, Park IeB, Park JS, Woo JT, Son HY. Comparison of the efficacy of glimepiride, metformin, and rosiglitazone monotherapy in Korean drug-naïve type 2 diabetic patients: the practical evidence of antidiabetic monotherapy study. *Diabetes Metab J* 2011;35:26-33.
8. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:410-7.
9. Kim HS, Kim DM, Cha BS, Park TS, Kim KA, Kim DL, Chung CH, Park JH, Jang HC, Choi DS. Efficacy of glimepiride/metformin fixed-dose combination vs metformin uptitration in type 2 diabetic patients inadequately controlled on low-dose metformin monotherapy: a randomized, open label, parallel group, multicenter study in Korea. *J Diabetes Investig* 2014;5:701-8.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.