

신기능 이상 환자에서의 당뇨병의 약물치료

경희대학교 의학전문대학원 내과학교실
황유철

Oral Antidiabetic Agents in Patients with Chronic Kidney Disease

You-Cheol Hwang

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Kyung Hee Hospital at Gangdong, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Diabetes mellitus is the leading cause of chronic kidney disease worldwide. At present, a variety of classes of oral hypoglycemic agents are available to improve glycemic control, including newer classes of drugs such as DPP-IV inhibitors. Decreased renal function with reduced glomerular filtration rate affects the choices, dosing, and monitoring of oral hypoglycemic agents, as some agents require dose adjustments in patients with chronic kidney disease and others are entirely contraindicated. This article reviews the clinical use of oral hypoglycemic agents, focusing on pharmacokinetic properties and dosing in patients with chronic kidney disease. [J Korean Diabetes 2011;12:194-197]

Keywords: Oral administration, Hypoglycemic agents, Chronic kidney failure

서론

2005년 당뇨병기초통계연구 Task Force Team 보고에 의하면 우리나라 전체 당뇨병환자 중 70%가 경구약제를 복용하고 있으며, 인슐린 단독요법이 4.1%, 경구약제와 인슐린 병용요법이 10.1%를 차지하였다[1]. 이처럼 대다수의 당뇨병환자가 혈당 조절을 위해 경구약제를 사용하고 있으며, 당뇨병환자의 경우 여러 동반질환 및 다른 약제를 함께 복용하고 있는 경우가 매우 흔해 각각의 경구약제의 특징점 및 부작용, 약물상호작용에 관하여 숙지하는 것이 꼭 필요하다.

현재 임상에서 사용 가능한 경구약제로는 설폰요소제, 글리나이드 계열, 메트포르민, 알파글루코시다아제 억제제, 티아졸리딘디온, 그리고 가장 최근 소개된 DPP-IV 억제제가 있으며[2-5], 본고에서는 신기능이 저하된 당뇨병환자에서 이들 약제 사용의 안정성 및 약제 처방에 관하여 기술하고자 한다.

본론

1. 설폰요소제[6,7]

최근 사용되고 있는 거의 모든 설폰요소제는 2세대 약제로 현재 우리나라에서는 글리벤클리마이드, 글리피자이드, 글리퀴돈, 글리클라자이드, 글리클라자이드 엠알, 글리메피라이드가 사용되고 있다. 가장 많이 사용되고 있는 글리메피라이드 경우 간에서 대사되어 약 60%는 소변으로, 나머지는 대변으로 배설되는 것으로 알려져 있다. 비록 신기능저하 환자에서 체내에 축적되지는 않지만 대사산물의 소변 배설이 감소되며, 일부 신기능저하 환자에서 사용했을 경우 저혈당이 오래 지속되었다는 보고가 있어 주의가 필요하다. 글리퀴돈은 주로 간에서 대사되어 95%는 담즙으로, 5%는 신장을 통하여 배설되기 때문에 신장기능에 이상이 있는 경우에도 안전하게 사용할 수 있다. 또한 글리피자이드와 글리클라자이드 역시 활성 대사산물을 만들지 않고 그로 인해 저혈당 위험을

증가시키지 않기 때문에 만성신부전 환자에서 안전하다고 알려져 있다. 그리하여 미국신장재단에서 발표한 KDOQI 진료지침에 의하면 3~4단계 만성신부전 환자뿐만 아니라 투석 또는 신이식 환자에서도 글리피자이드와 글리클라자이드를 용량 조절 없이 사용할 수 있는 선폰요소제로 분류하고 있다.

2. 글리나이드 계열[6]

레파글리나이드는 주로 간에서 대사되기 때문에 신기능이 저하된 경우 다소 약물의 혈중 농도가 증가하고 제거 반감기가 증가할 수 있지만, 초기 용량조절 없이 사용 가능하다. 반면 나테글리나이드 경우는 똑같이 간으로 대사되기는 하지만 대사 과정에서 만들어지는 여러 대사산물이 활성을 가지고 있으며, 약물의 혈중 단백질과의 결합이 감소하여 저혈당을 유발할 수 있으므로 중증의 신기능저하 환자에서 세심한 주의가 필요하다.

3. 메트포르민[6-8]

현재 미국당뇨병협회(American Diabetes Association)뿐만 아니라[9] 대한당뇨병학회에서도 메트포르민은 제2형 당뇨병환자의 1차 약제로 권고되고 있다[10]. 하지만 이전부터 메트포르민을 포함한 바이구아나이드 계열의 당뇨병 약제에 대해서는 유산증(lactic acidosis)에 대한 우려가 있었으며, 이로 인하여

일부 사용에 제한이 있었다. 특히 신기능저하, 심각한 저산소혈증, 알코올중독, 간경변, 최근에 조영제를 사용한 경우에 그 위험성이 증가하는 것으로 알려져 있다. 하지만 실제로 메트포르민 사용과 관련하여 유산증이 발생하는 경우는 매우 드물어, 연간 100,000명의 환자당 3건 이하로 발생한다고 보고되고 있다. 또한 나라마다 신기능 저하 시 메트포르민 사용에 관하여 각기 다른 기준을 제시하고 있는 실정이다. 그리하여 최근 미국당뇨병협회에서는 현 시점에서 혈중 크레아티닌 농도를 바탕으로 한 메트포르민 용량 조절의 근거가 부족하여 사구체여과율 추정치(estimated GFR)를 이용할 것을 권고하였다. 또한, 메트포르민과 관련된 유산증 발생의 위험이 매우 낮고, 실제 경도 내지 중등도의 신기능저하 환자에서 메트포르민이 안전하게 사용되어 왔으며, 메트포르민 중단에 따른 혈당악화의 가능성 및 다른 경구약제 역시 안전성에 대한 일부 우려가 있다는 점을 근거로 다음과 같은 성명(statements)을 발표하였다. 즉, 사구체여과율이 60 mL/min/1.73m² 미만인 경우라도 메트포르민 투여를 새로 시작하거나 약제 사용을 지속할 수 있으며, 이러한 경우 3~6개월 간격으로 신기능을 평가하도록 권고하였다. 또한, 사구체여과율이 45 mL/min/1.73m² 미만이라도 용량을 감량하고 좀더 자주 신기능을 평가함으로써(3개월 간격) 메트포르민 사용을 지속할 수 있다고 하였다. 단, 이 경우 새롭게 환자에게 메트포르민 투여를 시작하지는 않도록 권고하였으며, 사구체여과율이 30 mL/min/1.73m² 미만이 되면 메트포르민을 중단하도록 하였

Table 1. Dosing adjustments by CKD stage for anti-diabetic drugs

Class	Drug	Dosing recommendation	
		CKD stages 3,4, or kidney transplant	Dialysis
Sulfonylurea	Glipizide	0	0
	Gliclazide	0	0
	Glyburide	X	X
	Glimepiride	Initiate at low dose, 1 mg daily	X
Alpha-glucosidase inhibitor	Acarbose	Not recommended in patients with Cr > 2 mg/dL	X
Biguanide	Metformin	Table 2	X
Meglitinides	Repaglinide	0	0
	Nateglinide	Initiate at low dose, 60 mg before each meal	X
Thiazolidinediones	Pioglitazone	0	0
	Rosiglitazone	0	0
DPP-IV inhibitors	Sitagliptin	50 mg/day (eGFR < 50 mL/min/1.73 m ²)	25 mg/day
		25 mg/day (eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²)	

Adapted from KDOQI. Am J Kidney Dis 2007;49(2 Suppl 2):S12-154 [7].

CKD, chronic kidney disease; 0, no dose adjustment necessary; X, avoid; DPP, dipeptidyl peptidase; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

다(Table 1).

또한, 환자에게 약제 사용에 따른 이득과 위험성에 관하여 설명하고 정기적으로 임상적인 평가를 시행하며, 만약 환자의 치료에 대한 순응도가 떨어질 경우 계획을 재조정하도록 하였다.

4. 알파글루코시다아제 억제제[6]

아카보스는 위장관을 통해 거의 흡수되지 않으며, 약물 자체와 그 활성 대사산물이 소변으로 배설되는 것은 2% 미만에 불과하다. 비록 신기능저하 시 약물과 활성 대사산물의 혈중 농도가 7배까지 증가할 수 있지만 그 임상적 의의는 불확실하다. 신기능이 저하된 환자에서 장기간의 아카보스 사용의 안전성에 관한 연구는 거의 없으며, 혈중 크레아티닌이 2 mg/dL를 넘으면 사용하지 말 것을 권고하고 있다.

5. 티아졸리딘디온[6]

티아졸리딘디온 계열의 로시글리타존, 피오글리타존 두 약제 모두 간에서 대사되며, 여러 종류의 대사산물을 생성한다. 또한 혈중에서 단백질, 특히 알부민과의 결합력이 뛰어난 것으로 알려져 있다. 로시글리타존의 경우 주요 대사산물이 활성을 가지지 않으며, 1% 미만의 약물이 대사되지 않은 채로 소변을 통해 배설된다고 한다. 피오글리타존 역시 약물 자체나 그 활성 대사산물이 신기능저하에 의해 체내에 축적되지 않는 것으로 알려져 있다. 실제로는 오히려 중증 신부전 시 혈중 단백질과의 결합이 감소하여 약물의 평균분포면적(AUC)이 감소한다. 또한 혈액투석 환자에서 약물의 약동학이 변하지 않으며, 복막투석 환자 역시 로시글리

타존의 반감기가 증가하지만 평균분포면적(AUC) 및 최고혈중농도(C_{max})는 정상인과 차이가 없었다.

중등도 내지 중증의 신기능저하를 동반한 당뇨병 환자에서도 티아졸리딘디온 계열 약제 사용에 있어 용량 조절이 큰 문제가 되지는 않지만, 신장을 통한 소듐 재흡수 증가와 이로 인한 부종 및 심부전 발생이 문제가 된다. 일부 연구에서 혈액투석 및 복막투석 환자에서 티아졸리딘디온 계열 약제 사용에 따른 체중 증가가 보고되었지만 중증 신부전환자, 특히 투석을 받고 있는 경우 실제로 티아졸리딘디온 계열 약제가 어느 정도나 문제가 되는지는 불확실하다.

6. DPP-IV 억제제[6,11]

현재 우리나라에서는 사용 가능한 DPP-IV 억제제는 시타글립틴과 빌다글립틴, 이상의 두 종류이다. 시타글립틴은 주로 신장을 통해 제거되며 건강한 정상인의 경우 75~80% 정도의 약물이 대사되지 않은 형태로 소변을 통해 배설된다. 따라서 신기능저하를 동반한 당뇨병환자에서 신기능에 따른 용량 조절이 필요하다. 즉, 중등도의 신기능저하(크레아티닌 청소율 30~50 mL/min)에서는 약제 용량을 절반으로 감량하고, 중증 신기능저하(크레아티닌 청소율 < 30 mL/min) 경우는 25%로 감량하는 것이 권고된다. 하지만 투석환자를 포함한 말기신부전 환자에서도 비교적 안전하게 사용가능하며, 혈액투석을 통해 제거되는 양은 비교적 적다. 빌다글립틴 역시 정도의 신기능저하의 경우 특별한 용량 조절이 필요 없으나 중등도 내지 중증 신기능저하 시 사용에 관하여는 자료가 부족하다.

Table 2. Proposed recommendations for use of metformin based on estimated glomerular filtration rate (eGFR)

eGFR level (mL/min/1.73 m ²)	Action
≥ 60	No renal contraindication Monitor renal function annually
45-60	Continue use Monitor renal function every 3-6 months
30-45	Prescribe metformin with caution Use low dose (e.g., 50%, or half-maximal dose) Closely monitor renal function every 3 months Do not start new patients on metformin
< 30	Stop metformin

Adapted from Lipska et al. Diabetes Care 2011;34:1431-7 [8].

Additional caution is required in patients at risk for acute kidney injury or with anticipated significant fluctuations in renal status, based on previous history, other comorbidities, or potentially interacting medications.

결론

무엇보다도 임상 의사로서 환자에게 처방되는 각각의 경구혈당강하제의 특징점 및 부작용, 금기사항, 약물 상호작용을 잘 숙지하는 것이 필요하다.

현재 제2형 당뇨병치료에 있어 1차 약제로 권고되고 있는 메트포르민의 경우 과거에 알려진 것보다 신기능저하 환자에서 유산증 발생은 적을 것으로 생각되며, 사구체여과율을 바탕으로 적절한 용량으로 사용된다면 비교적 안전한 것으로 기대된다.

마지막으로 정기적인 검사를 통해 환자의 신기능 상태를 평가하고 그에 맞는 약제 선택 및 용량 조절의 노력이 필요할 것이다.

참고문헌

1. Task Force Team for Basic Statistical Study of Korean Diabetes Mellitus. Report of Task Force Team for Basic Statistical Study of Korean Diabetes Mellitus. Diabetes in Korea 2007. 1st ed. Seoul: Goldfishery; 2007. p.46.
2. Levetan C. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2007;23:945-52.
3. Chipkin SR. How to select and combine oral agents for patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Med 2005;118 Suppl 5A:4S-13S.
4. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. JAMA 2002;287:360-72.
5. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2005;65:385-411.
6. Reilly JB, Berns JS. Selection and dosing of medications for management of diabetes in patients with advanced kidney disease. Semin Dial 2010;23:163-8.
7. KDOQI. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2007;49[2 Suppl 2]:S12-154.
8. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. Diabetes Care 2011;34:1431-7.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009;32:193-203.
10. Committee of Clinical Practice Guideline, Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes. 4th ed. J Korean Diabetes 2011;12(Suppl 1):65-72.
11. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes Obes Metab 2011;13:7-18.