

## 청소년 당뇨병환자의 약물치료

서울대학교 의과대학 내과학교실, 분당서울대학교병원  
이예나, 최성희

Pharmacotherapy of Adolescents with Diabetes

Yenna Lee, Sung Hee Choi

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

### Abstract

Diabetes in adolescents is gaining importance since most type 1 diabetes onsets at young age, and the prevalence of type 2 diabetes is increasing in parallel with childhood obesity. Pharmacotherapy of adolescents with diabetes requires special attention because adolescence is characterized by physical and emotional growth due to a unique hormonal influence. However, a scarcity of data exists on this issue, and insulin and metformin remain as the mainstay of pharmacotherapy in adolescents with diabetes. More studies on the efficacy and safety of available medications are needed to advance pharmacotherapy in this unique population. [J Korean Diabetes 2011;12:211-214]

**Keywords:** Type 1 diabetes mellitus, Type 2 diabetes mellitus, Adolescent, Drug therapy, Insulin

### 서론

International Diabetes Federation (IDF)의 2006년 통계 자료에 따르면 전 세계적으로 440,000여명의 소아가 당뇨병환자이며, 매 해 약 70,000명의 소아 및 청소년이 새롭게 당뇨병으로 진단받는다[1]. 제1형 당뇨병은 20세 이전의 환자에서 첫 발병을 하는 경우가 대부분을 차지하고 있으며 제2형 당뇨병의 경우도 소아 비만 인구의 급증으로 인해 중요성이 커지고 있어 청소년의 당뇨병은 중요한 문제가 되고 있다. 또한 청소년기는 어린이에서 독립적인 성인으로의 전환을 겪는 시기이며 당뇨병의 합병증의 발병이 처음 시작하는 시기이기도 하므로, 이 시기에는 성인 당뇨병의 치료와는 달리 다양한 심리적, 생리적 변화를 고려한 치료를 통해 소아기 치료에서 성인기 치료로의 이행을 잘 도와주는 것이 필요하다.

청소년기 당뇨병 치료의 목표는 성인기에서와 같이 고혈당의 증상을 없애고, 미세혈관 합병증 및 심혈관계 합병증을 예방할 수 있는 적절한 혈당 조절 수치를

달성하는 것이다. 2011년 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)와 American Academy of Pediatrics (AAP)에서는 13~19세에 해당하는 청소년기의 혈당 조절 목표를 식전 90~130 mg/dL, 취침 전 90~150 mg/dL, 당화혈색소 7.5% 미만으로 제시하고 있으며, International Diabetes Federation-International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (IDF-ISPAD)에서도 식전, 식후, 취침 전 혈당 목표치에 다소 차이는 있으나 역시 당화혈색소의 목표를 7.5% 미만으로 제시하고 있다(Table 1). 이는 성인 혈당 조절 목표인 7.0%보다는 높지만 초등학교 연령의 소아에서의 목표치인 8.0% 미만 보다는 낮은 수치이며, 저혈당의 위험도가 낮다면 당화혈색소의 목표치를 7.0%까지도 낮출 것을 양측 모두에서 제안하고 있다[2,3]. 이와 같은 목표를 달성하기 위해서는 다양한 각도에서의 접근과 적절한 약물치료가 필수적인데 본 종설에서는 청소년기 당뇨병의 약물치료에 대해 논하고자 한다.

## 본 론

### 1. 인슐린 치료

제1형 당뇨병이 진단된 청소년 환자는 인슐린을 이용하여 치료하게 된다. 제1형 당뇨병에서 인슐린에 메트포르민(metformin)과 같은 경구약제를 병용하는 치료방법의 유용성에 대해서는 뚜렷한 근거가 없으므로 인슐린 저항성이 의심되는 환자에서만 제한적으로 사용하도록 해야 하며, 경구약제를 시작하고 안정기에 들어서기 전까지는 저혈당의 발생 위험성이 증가하므로 충분히 모니터링을 하는 것이 중요하다[4-6]. 청소년들은 인슐린 주사기를 다루거나 기계를 다루는 데에는 매우 익숙하지만, 이에 비해 인슐린 용량을 정하는 능력은 부족함을 인지하고 이에 대한 적절한 지도와 감시를 하는 것이 필요하다[7,8].

제2형 당뇨병의 치료에 있어서도 혈당이 250~300 mg/dL 이상이면 고혈당의 증상이 있는 경우나 수면무호흡증, 질염, 배뇨 이상, 체중 감소 또는 케톤 산혈증이 있는 경우에는 인슐린 치료를 시작하는 것이 좋다. 새롭게 진단된 제2형 당뇨병 초기에 적극적인 인슐린 치료를 했을 경우 치료 중단 후에도 혈당이 지속적으로 호전되는 경우들이 성인에서 많이 보고 되고 있으며[10] 청소년에서도 이러한 효과에 대한 연구들이 소수 있다. 혈당 조절이 불량한 청소년 제2형 당뇨병에서 16주 이내의 단기간 인슐린 치료를 시행한 한 연구에서는 혈당이 호전된 이후 이러한 효과가 12개월까지 지속되는 효과를 보였다[11]. 그러나 다른 연구에 따르면 이러한 환자 중 28%의 환자들만이 지속적으로 인슐린 치료를 중단할 수 있는 것으로 나타났다[12].

청소년기 당뇨병의 인슐린 치료의 방법은 어느 한 가지로 국한되어 있지 않으며 성인에서 사용하는 여러 방법들이 이용될 수 있지만, 체중, 연령, 제2차 성징과 간식을 자주하는 습성 등을 고려할 때 basal bolus regimen이나 multiple daily dose, 인슐린 펌프의 사용 등이 권고된다. 새롭게 진단된 제1형 당뇨의 경우 적절한 인슐린 초기용량은 대개 0.5~1.0 U/Kg이며 사춘기에는

성장 호르몬과 성 호르몬의 분비로 인해 1.5 U/Kg까지 증가할 수 있다. 인슐린 치료의 초기에는 honeymoon phase가 있을 수 있음을 고려해 혈당을 모니터링하며 용량을 조절하는 것이 중요하며 청소년기는 심리적으로 불안감이 증대되는 시기로, 치료 순응도가 낮으며 병을 악화시킬 수 있는 위험한 행동으로 이어질 수 있음을 이해해야 한다[9]. 제2형 당뇨병에서 일반적인 인슐린요법의 시작 용량으로는 0.5~1.0 U/kg이 추천되고 있으며, 식전 혈당이 150 mg/dL이 넘을 경우 추가적인 식전 인슐린 투여가 권고된다.

### 2. 경구혈당강화제를 이용한 치료

청소년 제2형 당뇨병환자에서 2~3개월 정도의 생활습관개선(life style modification)에도 목표 혈당 수치에 도달하지 않는 경우, 조기 인슐린요법에서 혈당 조절이 되어 경구약제로 전환하는 경우 모두에서 경구혈당강화제 치료를 고려할 수 있다. 청소년기의 생활습관개선에는 개인적인 개선 노력뿐만 아니라, 가족 전체의 생활습관개선 및 철저한 노력이 요구되는 관계로 실제로 성공률이 높지 않은 편이다. 현재 소아 및 청소년에서 미국 FDA 승인을 받은 경구혈당강화제는 메트포르민이 유일하며, 생활 습관 개선으로 조절되지 않는 경우 우선적으로 메트포르민을 위주로 하는 단독 경구혈당강화제요법을 추천하고 있다. 나머지 경구혈당강화제에 대해서는 여러 가지 임상적인 연구들이 진행되고 있으나 아직까지 안정성, 효과, 적절한 용량에 대해서 밝혀지지 않은 상황이다.

#### 1) 비구아나이드 <메트포르민> (Biguanides, <Metformin>)

Metformin은 미국 Food and Drug Administration (FDA) 에서 소아 및 청소년에서의 사용인 승인된 유일한 경구약제로 소아 및 청소년의 제2형 당뇨병의 1차 경구약제로 선택되고 있다[13-15]. 메트포르민은 심각한 고혈당이 없는 경우의 미국의 청소년 환자에서 16주간 위약과 비교하였을 때 당화혈색소 1.1%, 공복혈당 64

Table 1. Glycemic recommendations for adolescents with diabetes

Biochemical assessment	ADA/APA 2011	IDF-ISPAD 2011
Fasting plasma glucose (mg/dL)	90-130	90-145
Postprandial plasma glucose (mg/dL)		90-180
Bedtime plasma glucose (mg/dL)	90-150	120-180
Hemoglobin A1C (%)	< 7.5 <sup>a</sup>	< 7.5 <sup>a</sup>

ADA, American Diabetes Association; APA, American Psychiatric Association; IDF, International Diabetes Federation; ISPAD, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.

<sup>a</sup>Target hemoglobin A1C level may be lowered to 7.0% in the absence of hypoglycemia.

mg/dL 정도의 강하 효과가 있는 것으로 보고되고 있다[16]. 청소년기의 메트포르민 사용 용량은 1,000 mg을 하루 2회로 분복 하는 것이 추천되고 있으며 1주일 간격으로 500 mg씩 증량하여 최대 용량 2,000 mg까지 사용 가능하다[10,14,17]. 메트포르민 치료의 가장 큰 걸림돌은 무증상의 청소년 제2형 당뇨병환자에서 약제 사용의 순응도가 현저하게 떨어진다는 점이다.

#### 2) 설폰닐우레아(Sulfonylurea)

성인에서는 설폰닐우레아 계열의 약물의 약효 및 안정성 등이 입증되어 있으나 아직까지 소아 및 청소년에서는 많은 연구가 이루어지지 않고 있다. 메트포르민과 비교하였을 때 설폰닐우레아 계열 약물의 사용은 혈당은 개선시키지만 성인에서와 마찬가지로 체중의 증가 및 저혈당, 지질 수치 개선에 변화가 없는 점 등이 한계로 보고되고 있다[18].

#### 3) 티아졸리디네디온(Thiazolidinediones)

대표적인 인슐린저항성 개선제인 티아졸리디네디온 계열의 약물에 대한 소아 및 청소년에서의 안정성에 대해서는 아직까지 공식적인 승인은 없는 상태이다. 소아 및 청소년 연령기에서의 몇몇 임상적인 연구들이 이루어졌는데, 현재는 심혈관계 부작용으로 인해 판매 금지된 로지글리타존(rosiglitazone)이 제2형 당뇨병에서 메트포르민과 비슷하게 혈당을 개선시켰으나 체중과 부종이 유의하게 증가하였다는 보고가 있으며[19], 제1형 당뇨병에서 인슐린과 피오글리타존(pioglitazone)을 병용요법은 효과를 보이지 못했다[20]. 이와 같은 이유로 티아졸리디네디온은 성인 체중과 유사한 청소년기 이후에 환자에서만 피오글리타존 15 mg/day가 일부 사용되고 있다. 앞으로 청소년에서의 안정성 및 승인이 이루어지려면 보다 많은 임상 연구의 결과들이 나와야 할 것으로 생각된다.

#### 4) 이 외의 약제들

식후 혈당 강하의 효과를 보기 위해 성인에서 사용되는 메글리티나이드(meglitinide)와 알파글루코시다제 저해제( $\alpha$ -glucosidase inhibitor)는 소아 및 청소년의 당뇨병 치료제로서 허가되지 않았지만 소아 및 청소년에서 메글리티나이드 계열의 약물을 사용하는 것이 저혈당 및 부작용의 측면에서 설폰닐우레아 계열의 약물보다 효과적이라는 견해가 있으며 특히 메글리티나이드 계열의 약과 메트포르민을 추가적으로 사용하였을 때 혈당 강하가 효과적으로 이루어진 임상 연구들도 나오고 있다[21,22]. 그러나, 복용을 자주 해야 한다는 점과 소화기계 부작용이 흔하다는 사실을 고려할

때 이러한 약제들은 순응도가 낮은 청소년기의 치료 약제로서 약점을 가지고 있다[15].

최근 성인 당뇨병의 치료에서 그 입지를 굳힌 인크레틴 치료는 아직까지 소아 및 청소년에서 연구된 바가 거의 없다. 소수의 연구에서 GLP-1 길항제(GLP-1 agonist)인 하루 1회 엑세나타이드(exenitide) 치료가 청소년 제2형 당뇨병에서 긍정적인 결과를 나타낸 바 있으며[23] 소아 및 청소년 제1형 당뇨병에서 인슐린 사용량을 감소시키고 혈당을 개선시키는 효과가 보고된 바 있으나[24], 그 효과 및 부작용에 대한 보다 장기적인 추가 연구가 필요하다. 또한, 순응도가 낮은 청소년기에 주사제 치료는 제한점을 가지고 있다는 점을 염두에 두어야 할 것이다. DPP-4 억제제(DPP-4 inhibitor)의 경우도 아직 소아 및 청소년의 치료제로서의 역할은 검증된 바 없어 연구가 필요하다.

#### 3. 약제 병합요법

제2형 당뇨병은 점차적으로 감소하는 베타세포 기능과 더불어 진행되는 질환이기 때문에 경구혈당강하제 단독요법(monotherapy)으로 적당한 혈당 조절이 어려운 경우에는 조기 경구약제 병합요법도 권유되고 있다[25]. 즉, 공복 혈당이 140 mg/dL 이상, 당화혈색소 8.0% 이상으로 혈당이 조절되지 않을 때는 단독요법으로 유지하는 약의 용량을 4~8주 간격으로 최대치까지 증량하나, 이후에도 적절한 조절이 이루어지지 않을 때는 설폰닐우레아를 주로 병합하는 경구약제 병합요법을 시행하는 것으로 알려져 있다. 최근에는 기초 인슐린요법으로 NPH 또는 글라진(glargine)을 조기에 병합하는 조기 인슐린 병합요법도 성인에서와 마찬가지로 연구가 진행되고 있다.

#### 결론

결론적으로 제1형 당뇨병환자, 고혈당의 증상이 심하거나, 케톤산혈증이 있는 청소년기의 당뇨병환자에서는 처음부터 적극적으로 인슐린요법이 시도되어야 하며, 경구혈당강하제로는 메트포르민이 유일하게 승인을 받은 약제로 단독요법 및 경구약제 병합요법으로 널리 사용되고 있다. 증상이 심하지 않은 정도의 혈당을 가진 환자에서는 최우선적으로 2~3개월 간의 식이요법을 포함한 생활습관개선요법 (life style modification)이 필요하며, 메트포르민을 중심으로 하는 경구약제 단독요법에도 혈당 조절 범위에 도달하지 않을 경우, 4~8주 간격으로 용량을 증량하다가 적극적으로 조기 병합요법 및 조기 인슐린 추가요법을 고려하는 것이

일반적이라고 하겠다. 설폰닐우레아, 티아졸리디네돈, 메글리티나이드, 인크레틴 계열의 약제는 현재 임상 연구가 대부분 진행 중으로, 사용하는 적응증은 성인의 제2형 당뇨병에서와 크게 다르지 않으며 아직까지 소아 및 청소년 환자에서 안정성 및 승인은 이루어지지 않아 추가 연구 결과들을 주목해야 할 것이다.

### 참고문헌

1. Incidence of diabetes. In: International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2006. p.2.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. Diabetes Care 2011;34 Suppl 1:S11-61.
3. International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. Brussels: International Diabetes Federation Communications; 2011. p.54.
4. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2003;26:138-43.
5. Särnblad S, Kroon M, Aman J. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. Eur J Endocrinol 2003;149:323-9.
6. Gómez R, Mokhashi MH, Rao J, Vargas A, Compton T, McCarter R, Chalew SA. Metformin adjunctive therapy with insulin improves glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:1147-51.
7. Follansbee DS. Assuming responsibility for diabetes management: what age? What price? Diabetes Educ 1989;15:347-53.
8. Grey M, Boland EA, Yu C, Sullivan-Bolyai S, Tamborlane WV. Personal and family factors associated with quality of life in adolescents with diabetes. Diabetes Care 1998;21:909-14.
9. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N; American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:186-212.
10. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009;52:17-30.
11. Sellers EA, Dean HJ. Short-term insulin therapy in adolescents with type 2 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2004;17:1561-4.
12. Zuhri-Yafi MI, Brosnan PG, Hardin DS. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15 Suppl 1:S41-6.
13. Weigensberg MJ, Goran MI. Type 2 diabetes in children and adolescents. Lancet 2009;373:1743-4.
14. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. Diabetes Care 2000;23:381-9.
15. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. Type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2009;10 Suppl 12:17-32.
16. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2002;25:89-94.
17. Berry D, Urban A, Grey M. Management of type 2 diabetes in youth (part 2). J Pediatr Health Care 2006;20:88-97.
18. Gottschalk M, Danne T, Vlainic A, Cara JF. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. Diabetes Care 2007;30:790-4.
19. TODAY Study Group, Zeitler P, Epstein L, Grey M, Hirst K, Kaufman F, Tamborlane W, Wilfley D. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. Pediatr Diabetes 2007;8:74-87.
20. Zdravkovic V, Hamilton JK, Daneman D, Cummings EA. Pioglitazone as adjunctive therapy in adolescents with type 1 diabetes. J Pediatr 2006;149:845-9.
21. Silverstein JH, Rosenbloom AL. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13 Suppl 6:1403-9.
22. Flint A, Arslanian S. Treatment of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care 2011;34 Suppl 2:S177-83.
23. Malloy J, Capparelli E, Gottschalk M, Guan X, Kothare P, Fineman M. Pharmacology and tolerability of a single dose of exenatide in adolescent patients with type 2 diabetes mellitus being treated with metformin: a randomized, placebo-controlled, single-blind, dose-escalation, crossover study. Clin Ther 2009;31:806-15.
24. Raman VS, Mason KJ, Rodriguez LM, Hassan K, Yu X, Bomgaars L, Heptulla RA. The role of adjunctive exenatide therapy in pediatric type 1 diabetes. Diabetes Care 2010;33:1294-6.
25. Elasy TA, Levy P, Davis SN. Optimizing combination therapy for type 2 diabetes in adolescents and adults: a case-based approach. J Fam Pract 2004;53:815-22.