

# 제2형 당뇨병의 고혈당 관리: 미국 당뇨병학회(ADA)와 유럽 당뇨병학회(EASD)의 환자 중심 관리 전략

울산의과대학 강릉아산병원 내분비내과  
김원준, 심명숙, 김진엽

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Developed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

Won-Jun Kim, Myoung-Sook Shim, Jin-Yeob Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, Ulsan University School of Medicine, Gangneung, Korea

## Abstract

In 2012, the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) published new guidelines for the management of type 2 diabetes, emphasizing the need to individualize treatment goals with preference, need and cost-effects compared with the 2008 ADA/EASD algorithm. These ADA/EASD recommendations provided characteristics of medications in view of improved pharmacodynamics, effects, side effect and cost. The ADA/EASD explained stratification of treatment based on HbA1c and no preferred sequential order for regimens involving dual and triple therapy, indicating the strong effects of insulin therapy in the case of triple therapy. In this section, we summarize "Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes" in Korean. [J Korean Diabetes 2012;13:172-181]

**Keywords:** Algorithms, Disease management, Hyperglycemia, Patient-centered care, Type 2 diabetes mellitus

이번 가이드라인은 이차약제의 선택의 알고리즘에서 다소간의 입장 변화가 나타났다. 2008년도에는 1단계에서 생활 습관 조절 및 메트포르민 투여 이후 2단계에서 우선선택(기저 인슐린과 설폰닐우레아)과 선별선택(피오글리타존, GLP-1 유사체)로 나뉘어 있었다. 그러나, 이번 가이드라인에서 단독 약제 메트포르민에 이은 병합요법이 요구될 때, 이차 약제의 선택은 차등을 두지 않고 설폰닐우레아, 피오글리타존, DPPIV-억제제, GLP-1 수용체 효현제, 인슐린 등의 5개 계열 약제들을 모두 함께 권고하였다. 장기적인 비교 임상연구의 부족으로 인해, 메트포르민과 병용할 이차약제의 선택에 있어 차등을 두기 어려우며, 이에 따라 개별 환자의 특성에 따른 약물 선택이 이뤄져야 한다는 점을 강조하였다.

## 배 경

혈당 조절의 이득과 위험, 퇴출되거나 사용이 제한된 약제 또는 신약의 유효성과 안정성에 대한 최근의 근거 및 당뇨병 치료에서 환자를 더 중심으로 두자는 요구가 있어서, 진료 지침의 갱신이 필요하였다. 이 권고안은 혈당 조절에 대해서 기술하였지만, 제2형 당뇨병 환자의 심혈관질환과 사망의 위험을 낮추기 위해서는 혈당 이외의 다양한 위험 인자 관리(혈압과 이상지질혈증 조절, 항혈소판 제제 사용과 금연)가 함께 이루어져야함을 역시 강조하였다. 이번 미국당뇨병학회(ADA)와 유럽당뇨병학회(EASD)가 함께 발표한 가이드라인에서는 제2형 당뇨병 환자의 고혈당 관리전략으로 혈당 목표치와 약물 관련 새로운 정보를 반영하여 환자중심의

관리 전략을 업데이트하면서 치료의 개별화를 강조하였다.

ADA와 EASD가 전달하고자 하는 고혈당 관리전략의 주요 포인트는 다음과 같다.

1. 혈당 목표치와 혈당강하 요법은 환자에 따라 개별화되어야 한다.
2. 식사, 운동, 교육 등은 제2형 당뇨병 치료 프로그램의 근간을 유지한다.
3. 금기사항이 없는 한, 메트포르민을 1차 약제로 선택한다.
4. 메트포르민 후 약물 선택과 관련해서는 충분한 자료가 없으므로 1~2개 정도의 경구 또는 주사형 약제를 추가하는 병합요법이 타당하다.
5. 궁극적으로, 상당수의 환자들에게 혈당조절 유지를 위해서 인슐린 단독요법 또는 기타 경구약제와의 병용이 요구된다.
6. 모든 치료결정은 환자의 선호, 요구, 평가 결과에 초점을 맞춰 이뤄져야 한다.
7. 치료의 주요 초점은 종합적인 심혈관 위험의 감소에 맞춰진다.

### 환자 중심의 접근법

증거 중심의 권고는 일차적 증거의 존재에 달려있다. 이것은 한정지어진 전략을 가지고 고도로 선택된 환자군에서의 임상 시험결과에서부터 얻어진다. 유용한 선택의 범위나 보조적인 치료의 사용 순서를 설명하는 것은 아니다. 그런 증거들이 유용하다 할지라도, 그것은 단지 평균적인 반응을 나타낼 뿐이며 누가 어떤 치료에 반응하는지, 왜 그러한지를 말하지는 않는다.

환자 중심의 치료는 개인 환자의 기호, 요구, 가치를 존중하고 따르는 관리를 제공하는 것이고, 환자의 모든 임상 결정을 보장하는 것을 정의한다. 이는 모든 만성질환을 가진 환자들의 건강 관리에 해당되는 통합적인 원칙이지만, 특히 제2형 당뇨병 환자에게 해당된다. 궁극적으로, 환자들 자신이 생활습관에 따른 선택, 약제 중재에 대한 최종 결정을 내려야 한다.

의학적 의사 결정에 환자의 참여는 근거 중심 의학의 핵심 원칙들 중의 하나로, 임상가의 전문 지식들과 환자 자신들의 성향을 드러낸 문헌으로부터 가장 유용한 근거의 총합을 지시한다.

### 1. 배경

#### 1) 역학과 건강에 미치는 영향

비만 인구의 증가 및 서양화된 생활습관 변화와 함께, 제2형 당뇨병의 유병률과 발생률이 전 세계적으로 증가하고 있다. 당뇨병 치료와 합병증과 관련된 경제적 부담이 급격하게 상승되고 있으며, 제2형 당뇨병은 심혈관질환, 실명, 말기 신부전, 하지 절단 및 입원의 큰 원인으로 자리잡고 있다. 또한, 암, 심각한 정신 질환, 인지 기능 장애, 만성 간 질환, 악화되는 관절 질환, 다른 장애 및 치명적인 질환들과 관련을 가진다. 당뇨병의 효과적인 관리 전략이 매우 중요한 이유는 이러한 배경 때문이다.

#### 2) 혈당 조절에 따른 결과

혈당과 미세혈관, 대혈관 합병증의 위험과는 깊은 관련이 알려져 있다. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 연구를 통해 혈당조절을 철저히 조절한 경우 미세혈관 합병증의 발생과 진행 속도를 늦출 수 있음을 확인하였다. 1997년 연구 종료 시에는 당화혈색소가 0.9% 더 낮은 집중치료군과 표준치료군의(각각 7.0%와 7.9%) 대혈관 합병증은 유의한 차이를 나타내지 않았지만, 표준치료군보다 당화혈색소가 0.6% 정도만 더 낮았던 메트포르민 투여군에서 심근경색과 모든 원인으로 인한 사망이 거의 드물었다. 연구 종료 시 집중치료군과 표준치료군에서 차이를 나타낸 당화혈색소 수치는 연구가 종료되고 1년이 안되어 차이가 사라졌고 UKPDS 대상자를 10년간 장기간 추적 관찰한 결과, 집중치료군은 표준치료군에 비해 심근경색과 모든 원인으로 인한 사망이 의미있게 감소하였다.

심혈관질환 발생 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 세 개의 연구 결과인 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-modified release Controlled Evaluation (ADVANCE)와 Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)에서, 철저한 혈당조절이 심혈관 사건 발생을 줄일 수 없다는 결론을 보여주었다. 특히 ACCORD 연구의 경우 다른 두 연구와 달리 집중치료군에서 표준치료군에 비해 사망률이 22% 증가하는 결과를 보였는데, 3배 가까이 집중치료군에서 높았던 저혈당 때문이었는지, 아니면 치료와 관련된 체중 증가나 치료와 관련된 다른 요인들이 사망률 증가에 영향을 미쳤는지는 불확실하다. 이 연구들에서 심혈관질환

병력이 없었거나 당뇨병 유병기간이 짧거나 기저 당화혈색소가 낮은 대상자들에게 혈당을 적극적으로 조절하는 것이 심혈관질환 예방에 도움이 되었다는 암시가 있었다. 미세혈관 합병증과 관련해서는 ADVANCE 같은 일부 연구를 통해 철저한 혈당조절이 미세혈관 합병증을 줄일 수 있다는 사실을 다시 한 번 확인하였다. 이 연구들의 메타분석에서, 당화혈색소의 1% 감소는 비치명적 심근경색의 상대 위험도 15% 감소와 관련되었지만 뇌졸중이나 모든 원인의 사망과는 관련이 없었다.

### 3) 제2형 당뇨병의 병리기전

고혈당은 공복상태에서 간의 당신생 증가와 직접 관련되며, 식후 상태에서 포도당 생성의 불충분한 억제와 인슐린 신호전달의 문제로 말초 조직에서 포도당 제거가 원활하지 못한 것이 복합적으로 작용한다.

제2형 당뇨병 발생에서 췌장 세포의 비정상적 기능이 한 원인이 된다. 췌장의 인슐린 생성 감소 및 혈당 상승에 따른 췌장의 적절한 호르몬 분비 능력의 손상으로 고혈당이 발생하고 진행된다. 또한, 췌장의 알파 세포에서 글루카곤을 과다하게 분비하면서 간의 당신생을 높인다. 이러한 췌장의 기능 저하는 반드시 비가역적인 것은 아니다. 칼로리 섭취 제한이나 베리아트릭 수술처럼, 어떤 중재를 통해 혈당을 개선시키고 베타세포의 분비 부담을 덜어준다. 최근에는 제2형 당뇨병 환자에서 인크레틴 시스템의 장애도 발견되지만 이것이 일차적인 결함인지 아니면 이차적인 문제인지는 아직 분명하지 않다. 대부분 제2형 당뇨병 환자는 말초 조직에서 인슐린저항성이 있다. 인슐린저항성이 있으면, 포도당 생성이 많아지고 포도당 소비는 적어지고, 간에서 당신생이 증가면서 지방간을 악화시킨다.

## Approach to management of hyperglycemia

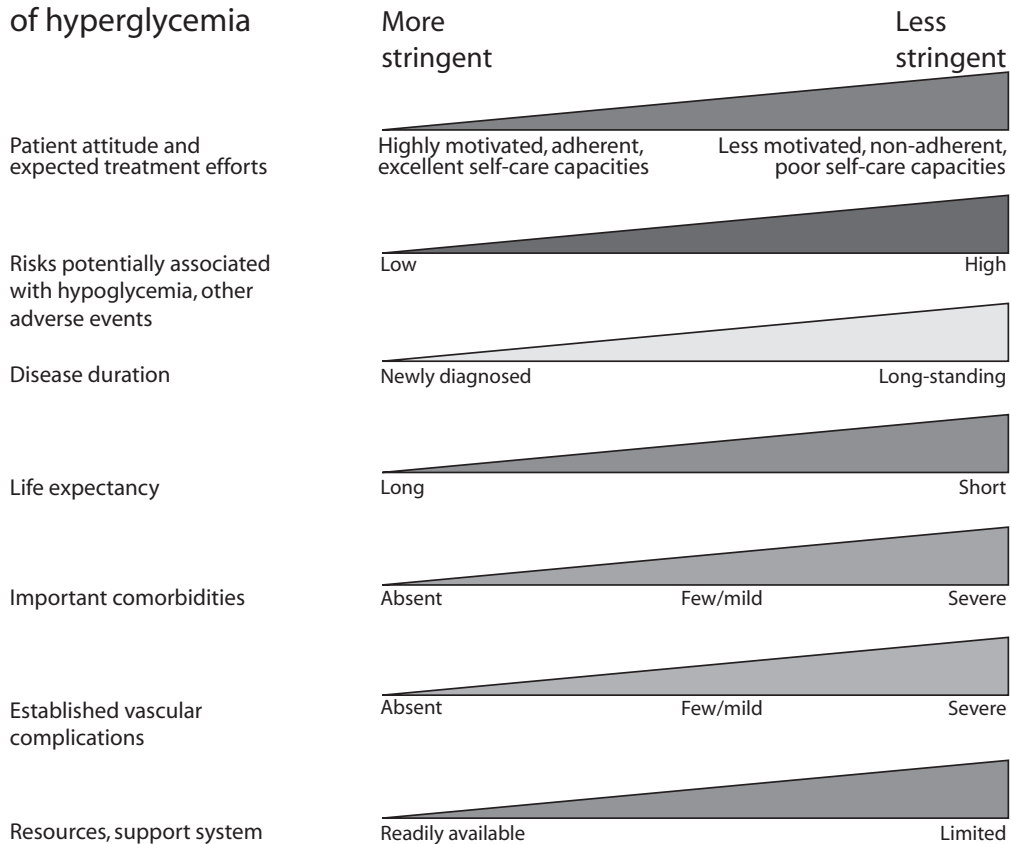


Fig. 1.

Depiction of the elements of decision making used to determine appropriate efforts to achieve glycemic targets. Adapted from Inzucchi et al. Diabetes Care 2012;35:1364-79 [1].

## 2. 고혈당 치료 전략

### 1) 혈당 관리 전략

ADA에서는 대부분 환자의 당화혈색소 7% 미만으로 낮추는 것이 미세혈관 합병증의 발생 감소를 위해 권고하고 있다. 이것은 평균 혈장 포도당 농도가 150~160 mg/dL에 해당되며, 공복혈당은 130 mg/dL 미만, 식후 혈당은 180 mg/dL 미만으로 유지함을 권고하였다. 한편 당뇨병 유병기간이 짧고 기대수명이 길고, 심혈관 질환이 없는 경우에는 중증의 저혈당증과 기타 치료 관련 부작용이 없는 한 당화혈색소를 6~6.5%까지 낮추는 것을 시도해 볼 수 있다. 반면에 심각한 저혈당 병력, 짧은 기대 수명, 진행된 합병증, 광범위한 동반 질환을 가졌거나 반복적인 교육이나 상담, 다중 인슐린 주사요법에도 목표치에 도달되지 않는 경우는 7.5~8.0% (또는 더 높게)로 목표치로 잡는 것이 적당하다. 모든 제2형 당뇨병 환자들을 일률적으로 엄격하게 혈당 관리하는 것은 이롭지 않으며 치료 전략의 개별화가 요구된다. 실제로 환자와 임상가 사이의 의견 일치에 따른 혈당 관리 목표 설정이 중요하다. 따라서 당화혈색소 7% 미만으로 유지되는 당뇨병 환자들의 비율을 관리 지표로 제시하는 것은 치료 목표의 개별화라는 관점과는 상충되는 것으로 보인다. 환자 개개인에 따른 당화혈색소 목표치 설정에 도움이 되는 인자들을 Fig. 1에 제시하였다.

### 2) 치료 선택

#### (1) 생활 습관 조절

개인의 신체적 활동을 증가시키고 식습관 조절에 중점을 두는 표준화된 환자 교육은 제2형 당뇨병 관리에서 중요하다. 진단 당시 이후에도, 지속적이고 주기적인 상담도 이루어져야 한다.

중증도의 체중 감소(5~10%)는 의미있는 혈당호전 및 체중감소 효과가 있으며 이후 감소된 체중을 유지하는 것이 권고된다. 영양 상담은 개인의 기호 및 문화에 따라 쉽게 얻을 수 있는 건전한 식품을 섭취하도록 해야 한다.식이섬유가 많은 음식(채소, 과일, 통밀, 콩 등), 저지방 유제품, 신선한 생선 등을 권고한다. 포화지방산이 많은 고열량음식, 청량음료와 과자 섭취의 빈도는 줄이고 덜 먹게 권고한다. 건강관리팀은 한 번 상담으로 판단내리지 말고 지속적으로 재상담하면서 치료적 식생활 습관개선을 독려해야 한다. 유산소, 저항성, 유연성 운동을 포함한 중등도 강도의 운동을 적어도 주당 150분 이상 목표로 신체적 활동을 권고하며, 고령자나 운동에 어려움을 겪는 사람에게는 심혈관에 무리가 가지 않는 범위 내에서 신체적 활동의 증가가 도움이 된다.

진단 당시 당화혈색소가 목표치 근처(HbA1c < 7.5%)에 있는 동기 부여가 된 환자들은 약제 치료(주로 메트포르민)를 시작하기 3~6개월 전에 생활습관 치료의 기회를 줄 수 있다. 중증도의 고혈당(당화혈색소 7.5~8.0% 이상)이나 식생활 습관 개선이 어려울 것 같은 환자는 진단 당시 약제를 바로 투여하지만, 나중에 식생활 습관 변경이 성공적으로 이루어지면 약제를 조절하거나 중단할 수 있다.

#### 3) 경구약제와 비인슐린 주사형 약제

현재까지 나와 있는 경구 혈당강하제는 몇 가지로 구분될 수 있다. 간에서의 포도당 합성을 억제하는 biguanide계인 메트포르민, 베타세포로부터 인슐린 분비를 직접 자극하는 설폰요소제(비 설폰요소제 약제 포함), 말초의 인슐린저항성을 개선시키는 티아졸리딘 디온계(TZD), 혈당에 반응하여 췌장의 인슐린 분비를 자극하고 글루카곤 생성을 억제하는 GLP-1 유사체와 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 억제제, 장에서 포도당 흡수를 억제하는 알파 글루코시다제 억제제(AGI)가 있다. 그 밖에 정확한 기전은 알려져 있지 않으면서 저밀도지단백 콜레스테롤을 낮추는 담즙산 결합제인 colesevelam과 미국에서만 사용 가능한 dopamine agonist인 bromocriptine, 집중 인슐린 치료를 받는 제1형 당뇨병 환자에서 글루카곤 분비를 억제하고 위 배출시간을 지연시켜 식후 혈당 변동성을 감소시키는 amylin agonist가 있다. 약제들의 중요한 기전과 특성, 혈당감소 효과, 부작용 위험, 여기에 체중감소 효과와 비용까지 약물 선택을 좌우하는 인자들에 있어 각 약제의 장, 단점을 도표화하여 요약하였다(Table 1).

혈당감소 효과가 큰 약제들은 메트포르민, 설폰요소제, 티아졸리딘디온, GLP-1 유사체(당화혈색소 감소 효과 약 1.0~1.5%)이며, 비교적 낮은 약제들은 글리나이드, DPP-4 억제제, 알파-글루코시다제 억제제, colesevelam과 bromocriptine이라고 여겨진다. 그러나, 시중에 나온 지 오래된 약제들은 연구 초기에 훨씬 높은 당화혈색소를 가진 환자들을 대상으로 하였고, head-to-head 연구에서는 다양한 약제들의 혈당 감소 효과의 차이는 작았다. 따라서, 투약 횟수, 부작용, 비용 및 기타 이점 및 단점 등의 제반 사항을 고려하여 환자에게 적합한 약제를 선택한다.

#### 4) 인슐린 요법

제2형 당뇨병에서 베타세포의 파괴가 점진적으로 이루어져서 인슐린 치료가 종종 필요한 상황에 놓이지만 질환의 마지막 단계에서조차 대부분의 환자가 내인성 인슐린 분비를 일부 유지하기 때문에, 제1형 당뇨병에

**Table 1.** Properties of currently available glucose-lowering agents that may guide treatment choice in individual patients with type 2 diabetes mellitus. Adapted from Inzucchi et al. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79 [1].

Class	Compound (s)	Cellular mechanism	Primary physiological action (s)	Advantages	Disadvantages	Cost
Biguanides	• Metformin	Activates AMP-kinase	• ↓ Hepatic glucose production	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensive experience</li> <li>• No weight gain</li> <li>• No hypoglycemia</li> <li>• Likely ↓ CVD events (UKPDS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinal side effects (diarrhea, abdominal cramping)</li> <li>• Lactic acidosis risk (rare)</li> <li>• Vitamin B<sub>12</sub> deficiency</li> <li>• Multiple contraindications: CKD, acidosis, hypoxia, dehydration, etc.</li> </ul>	Low
Sulfonylureas	2nd generation • Glyburide/ glibenclamide • Glipizide • Glimepiride <sup>b</sup> • Glimepiride	Closes K <sub>ATP</sub> channels on β-cell plasma membranes	• ↑ Insulin secretion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensive experience</li> <li>• ↓ Microvascular risk (UKPDS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglycemia</li> <li>• Weight gain</li> <li>• ? Blunts myocardial ischemic preconditioning</li> <li>• Low durability</li> </ul>	Low
Meglitinides (glinides)	• Repaglinide • Nateglinide	Closes K <sub>ATP</sub> channels on β-cell plasma membranes	• ↑ Insulin secretion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ Postprandial glucose excursions</li> <li>• Dosing flexibility</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglycemia</li> <li>• Weight gain</li> <li>• ? Blunts myocardial ischemic preconditioning</li> </ul>	High
Thiazolidinediones	• Pioglitazone • Rosiglitazone <sup>c</sup>	Activates the nuclear transcription factor PPAR-γ	• ↑ Insulin sensitivity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No hypoglycemia</li> <li>• Durability</li> <li>• ↑ HDL-C</li> <li>• Triglycerides (pioglitazone)</li> <li>• ? ↓ CVD events (ProACTIVE, pioglitazone)</li> <li>• No hypoglycemia</li> <li>• ↓ Postprandial glucose excursions</li> <li>• ? ↓ CVD events (STOP-NIDDM)</li> <li>• Nonsystemic</li> <li>• No hypoglycemia</li> <li>• Well tolerated</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weight gain</li> <li>• Edema/heart failure</li> <li>• Bone fractures</li> <li>• ↑ LDL-C (rosiglitazone)</li> <li>• ? ↑ MI (meta-analyses, rosiglitazone)</li> <li>• ? ↑ Bladder cancer (pioglitazone)</li> <li>• Generally modest HbA<sub>1c</sub> efficacy</li> <li>• Gastrointestinal side effects (flatulence, diarrhea)</li> <li>• Frequent dosing schedule</li> </ul>	High <sup>e</sup>
α-Glucosidase inhibitors <sup>a</sup>	• Acarbose • Miglitol • Voglibose <sup>b,d</sup>	Inhibits intestinal α-glucosidase	• Slows intestinal carbohydrate digestion/absorption			Moderate
DPP-4 inhibitors	• Sitagliptin • Vildagliptin <sup>a</sup> • Saxagliptin • Linagliptin • Alogliptin <sup>b,d</sup>	Inhibits DPP-4 activity, increasing postprandial active incretin (GLP-1, GIP) concentrations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ Insulin secretion (glucose-dependent)</li> <li>• ↓ Glucagon secretion (glucose-dependent)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generally modest HbA<sub>1c</sub> efficacy</li> <li>• Urticaria/angioedema</li> <li>• ? Pancreatitis</li> </ul>	High



Table 1. Continued

Class	Compound (s)	Cellular mechanism	Primary physiological action (s)	Advantages	Disadvantages	Cost
Bile acid sequestrants <sup>a</sup>	• Colesevelam	Binds bile acids in intestinal tract, increasing hepatic bile acid production; ? activation of farnesoid X receptor (FXR) in liver	• Unknown • ? ↓ Hepatic glucose production • ? ↑ Incretin levels	• No hypoglycemia • LDL-C	• Generally modest HbA <sub>1c</sub> efficacy • Constipation • ↑ Triglycerides • May ↓ absorption of other medications	High
Dopamine-2 agonists <sup>a</sup>	• Bromocriptine (quick-release) <sup>d</sup>	Activates dopaminergic receptors	• Modulates hypothalamic regulation of metabolism • ↑ Insulin sensitivity	• No hypoglycemia • ? ↓ CVD events (Cycloset Safety Trial)	• Generally modest HbA <sub>1c</sub> efficacy • Dizziness/syncope • Nausea • Fatigue • Rhinitis	High
GLP-1 receptor agonists	• Exenatide • Exenatide extended release • Liraglutide	Activates GLP-1 receptors	• ↑ Insulin secretion (glucose-dependent) • ↓ Glucagon secretion (glucose-dependent) • Slows gastric emptying • ↑ Satiety	• No hypoglycemia • Weight reduction • ? Potential for improved β-cell mass/function • ? Cardiovascular protective actions	• Gastrointestinal side effects (nausea/vomiting) • ? Acute pancreatitis • C-cell hyperplasia/medullary thyroid tumors in animals • Injectible • Training requirements	High
Amylin mimetics <sup>a</sup>	• Pramlintide <sup>d</sup>	Activates amylin receptors	• ↓ Glucagon secretion • Slows gastric emptying • ↑ Satiety	• ↓ Postprandial glucose excursions • Weight reduction	• Generally modest HbA <sub>1c</sub> efficacy • Gastrointestinal side effects (nausea/vomiting) • Hypoglycemia unless insulin dose is simultaneously reduced • Injectible • Frequent dosing schedule	High
Insulins	• Human NPH • Human Regular • Lispro • Aspart • Glulisine • Glargine • Detemir • Premixed (several types)	Activates insulin receptors	• ↑ Glucose disposal • ↓ Hepatic glucose production	• Universally effective • Theoretically unlimited efficacy • ↓ Microvascular risk (UKPDS)	• Hypoglycemia • Weight gain • ? Mitogenic effects • Injectible • Training requirements • "Stigma" (for patients)	Variable <sup>f</sup>

<sup>a</sup>Limited use in the U.S./Europe. <sup>b</sup>Not licensed in the U.S.; with drawn in Europe. <sup>c</sup>Not licensed in Europe. <sup>d</sup>To be available as a generic product in 2012, with expected significant reductions in cost. <sup>e</sup>Depends on type (analogs > human insulins) and dosage; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; GIP, glucose-dependent insulinotropic peptide; GLP-1, glucagon-like peptide 1; HDL-C, HDL-cholesterol; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; ProACTIVE, Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (60); STOP-NIDDM, Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (134); UKPDS, UK Prospective Diabetes Study (29–33).

적용되는 복잡하고 집중적인 치료 전략과 차이가 있을 수 있다.

인슐린 치료의 원칙은 정상 혈당처럼 유지하면서 체중증가나 저혈당을 가능한 생기지 않도록 하는 것이다. 심한 고혈당 또는 증상이 있는 당뇨병 환자가 아니라면 기저 인슐린의 사용이 고려될 수 있다. 낮과 밤 모두 상대적으로 균등한 인슐린을 제공하면서 식사 사이와 수면 시간 동안 간에서 포도당 합성을 억제한다. 중간형 인슐린(neutral protamine Hagedorn, NPH)과 지속형 인슐린 유사제(insulin glargine 또는 insulin detemir)가 있으며, 후자는 NPH보다 야간의 저혈당 위험이 덜하고 상대적으로 체중 증가가 적지만(insulin detemir) 비용이 더 드는 단점이 있다. 대부분의 기저 인슐린 비교 연구에서 insulin detemir의 용량 요구량이 더 많았다.

인슐린분비능이 감소하면서 기저 인슐린만으로 혈당조절이 안 되는 환자에서는 속효성 인슐린으로 식후 혈당조절이 필요할 수 있다. 속효성 인슐린 유사제(insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisine)를 식사 직전에 투여할 수 있으며, 이 인슐린들은 human regular insulin보다 다소 비싸지만 식후 혈당조절에 유용하다.

이상적인 인슐린 치료 프로그램은 개인의 식사, 운동 습관과 자가 혈당에 따른 혈당 추세 및 치료 목표 결정인자들을 고려하여 개별화 한다(Fig. 1). 자격을 갖춘 당뇨병 교육자가 환자들을 혈당 모니터링, 인슐린 주사방법과 보관, 저혈당 인식 및 대처, 아픈 날의 관리 방법 등에 대해 반드시 교육해야 한다.

## 5) 시행 전략

### (1) 초기 약제 요법

메트포르민은 가장 비용 대비 효과적인 약제로 1차 약제로 선택된다. 식생활 개선만으로 조절되지 않거나 예상되는 환자들에게 당뇨병 진단 시점 또는 직후에 투여될 수 있다. 메트포르민의 위장관계의 부작용을 고려하여 저용량으로 시작해서 점차 증량해야 한다. 기저시점의 HbA1c가 9.0% 이상인 고위험군인 경우에는 약물 단독요법으로 정상 목표치를 달성할 가능성이 낮아서 처음부터 기타 비인슐린 제제 또는 인슐린 제제와의 병용을 시작하는 것도 타당하다며 환자의 위험도에 따른 적극적인 치료가 권고된다. 특히 중증의 고혈당 증상이 발현되고 혈당상승이 급격하게 나타나거나(300~350 mg/dL 이상), 당화 혈색소 10.0~12.0% 이상인 경우는 처음부터 인슐린 치료가 강력하게 고려되어야 한다. 제1형 당뇨병이 아니라면 고혈당 증상과 당독성이 해결되고 대사상태가 안정화된

후에는, 인슐린을 감량하거나 중단하면서 비인슐린제 경구 혈당강하제로 병합 또는 변경하는 것이 가능하다.

만약 일차선택에서 특정 이유로 메트포르민을 사용될 수 없는 상황이면 환자의 기호, 약제 특징과 체중증가, 저혈당, 기타 부작용 발생 위험을 고려하여 다른 경구 혈당강하제를 선택해야 한다. 설폰요소제, 글리나이드, 피오글리타존, 또는 DPP-4 억제제 등이 선택될 수 있고, 체중감소가 치료의 핵심적인 부분을 차지할 경우에는 일차선택으로 GLP-1 유사제가 유용할 수 있다.

### (2) 병용 요법 치료

3개월 지나도 메트포르민 약물 단독 요법으로 HbA1c 목표치의 달성 또는 유지가 어려울 때는 이차약제의 추가가 신속히 진행되어야 한다. 이차약제로는 설폰요소제, 티아졸리딘디온계, DPP-4 억제제, GLP-1 유사제, (기저) 인슐린이 제시된다(Fig. 2). 이차 경구 혈당강하제에 따른 추가적인 HbA1c 감소 효과는 평균 1% 정도로 보고되었다. 만약 추가적인 혈당감소 효과가 나타나지 않는다면(예를 들어 “non-responder”), 약제복용 유무를 조사하고, 다른 기전의 약제로의 변경을 한다. 이차약제에 대한 장기적인 비교 임상연구의 부족으로 인해, 메트포르민과 병용할 이차약제의 선택에 있어서 차등을 두기 어렵다. 개별 환자의 특성에 따른 약물선택의 중요성을 다시 한번 강조하였다.

### (3) 삼제 요법 치료

경구 혈당강하제의 2제 병용으로도 혈당 목표치 달성 또는 유지효과를 거두지 못할 경우에, 일부 연구자들은 세번째 약제를 추가함으로써 추가적인 이점을 제시하였다. 그러나 삼제 요법 시 가장 강력한 효과는 역시 인슐린 추가에 기인한다. 병용요법으로도 심한 고혈당(당화혈색소 > 8.5%)이 있을 때에는 세번째 약제의 추가적 이득은 적은 것으로 나타난다. 인슐린을 제외한 삼제 요법이 시도될 때, 환자를 주의 깊게 관찰하여 고혈당 상태가 장기간 지속되지 않도록 해야 한다.

삼제 요법 시에는 반드시 상호 보완성이 있는 다른 기전의 약제를 사용해야 한다. 약 종류가 늘어날수록 약의 부작용, 약제간 상호작용, 비용 상승 및 환자의 순응도 저하가 높아질 수 있다. 어떤 임상적 특징을 가진 환자가 어떤 약제 조합의 복용이 더 나은지는 자세히 알려져 있지 않다.

### (6) 인슐린으로 전환 및 용량 조절

대부분의 환자들은 인슐린 주사 맞기를 주저하지만,

임상가들의 환자 독려 및 교육으로 극복할 수 있다. 하루 인슐린 치료 용량은 체중 kg 당 0.1~0.2 U 정도의 소량에서 시작하지만, 매우 심한 고혈당 환자에서는 0.3~0.4U 정도의 양이 적합하다. 기저 인슐린을 환자의 하루 일정과 혈당 기록에 따라 하루 한번 주사하는 것은 가장 편리한 인슐린 주사 방법이다(Fig. 3). 대부분의 환자들은 자가혈당을 측정하면서 인슐린 용량을 조절하는 방법을 교육받는다. 예를 들어 공복혈당이 목표치보다 높으면 일주일에 1~2회 정도 1~2단위 올리거나 고용량을 주사하는 사람은 10~20% 정도 증량한다. 목표치에 가까우면 용량 조정의 양과 빈도를 줄이도록 하고, 만약 저혈당이 발생하면 감량하도록 권고한다. 인슐린 용량이 안정적으로 결정되면, 혈당 측정 횟수에 대해 고려해야 한다.

식후 혈당이 높은 경우 속효성 인슐린의 추가를 고려해야 한다. 기저 인슐린 치료로 공복 혈당이 조정되지만 당화혈색소 목표치가 3~6개월 이상 도달되지 않을 경우가 이에 속한다. 한편, 기저 인슐린

용량이 증가할 때 새벽과 식사 사이 혈당이 큰 폭으로 떨어지는 경우에는, 기저 인슐린 용량을 줄이면서 식전 속효성 인슐린을 시작할 수 있다. 하루의 인슐린 요구량이 체중 kg당 0.5 U를 넘고, 특히 1U에 가까이 필요하면, 식전 속효성 인슐린이 필요한 시점임을 인식해야 한다.

식후혈당 조절방법에는 2가지가 있다. 먼저 식후혈당을 더 정확하고 유연하게 대처하는 방법으로서, 기저 인슐린 사용 후에 혈당 변동폭이 큰 시간대 순서대로 점차적으로 속효성 인슐린을 추가하는 방법이다. 자가혈당 기록에 따른 인슐린 용량 조정이 혈당 조절에 특히 도움이 된다. 다른 방법은 중간형 인슐린과 속효성 인슐린이 고정된 비율로 혼합된 혼합형 인슐린을 사용하는 것이다. 하루 2번 아침과 저녁 식전에 주사한다. 기저 인슐린에 비해 더 당화혈색소를 낮추는 경향이 있지만 저혈당과 체중증가의 위험은 높아진다. 다소 유연하지 못한 방법이지만 식사를 규칙적으로 하는 경우에 적용할 수 있고, 기저 인슐린 치료 다음으로

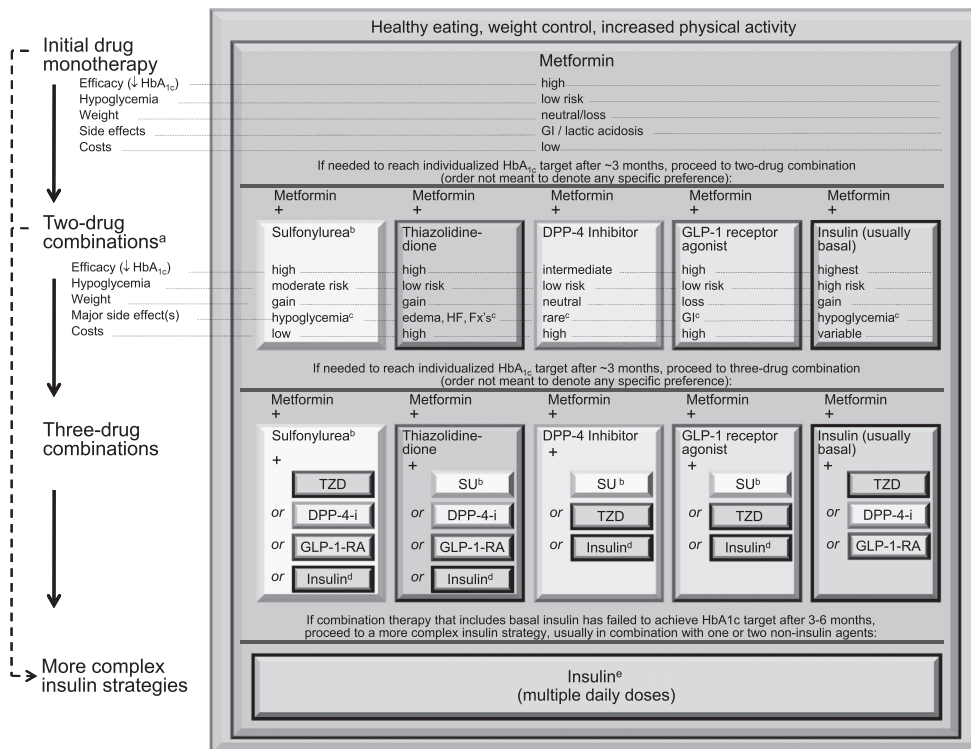


Fig. 2.

Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations. Moving from the top to the bottom of the figure, potential sequences of antihyperglycemic therapy. Adapted from Inzucchi et al. Diabetes Care 2012;35:1364-79 [1].



간단한 방법이다.

제2형 당뇨병 환자를 대상으로 이루어진 수십 편의 인슐린 임상 연구의 중요한 메시지는 다음과 같다.

1. 어떤 인슐린도 혈당과 당화혈색소를 낮출 수 있다.
2. 모든 인슐린은 체중증가와 관련되며, 저혈당 위험이 일부 있다.
3. 용량이 많아지고 조정이 엄격해질수록, 당화혈색소는 더 낮아지지만 부작용의 위험은 높아진다.
4. 일반적으로 human insulin (NPH, Regular)에 비해, 지속형 인슐린은 야간 저혈당 발생을 감소시키고, 속효성 인슐린 유도체들은 식후혈당 변동성을 감소시키지만 당화혈색소의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

경구 혈당강하제와 인슐린 병용에서 고려할 사항 중, 메트포르민과의 병용은 체중 증가가 비교적 적었다. 인슐린 분비촉진제와의 병용은 추가적인 당화혈색소의 감소가 없었고 저혈당이나 체중증가가 예방되지 않는 것처럼 보이며, 기저 인슐린 사용이 시작될 때 혈당조절 실패를 낮출 수 있지만 식후 속효성 인슐린이 사용되면 중단해야 한다. 티아졸리딘디온계 병용은 심한 인슐린저항성으로 과도한 인슐린이 필요한 경우를 제외하고는 부종과 과도한 체중증가의 문제점 때문에 감량하거나 중단해야 한다. 인크레틴 관련 치료제와의 병용에 대한 임상 자료들은 현재 축적되고 있다. GLP-1 유사체와의 병용은 일부 환자에게 도움될 수 있으나 비용 측면에서 신중히 고려되어야 한다.

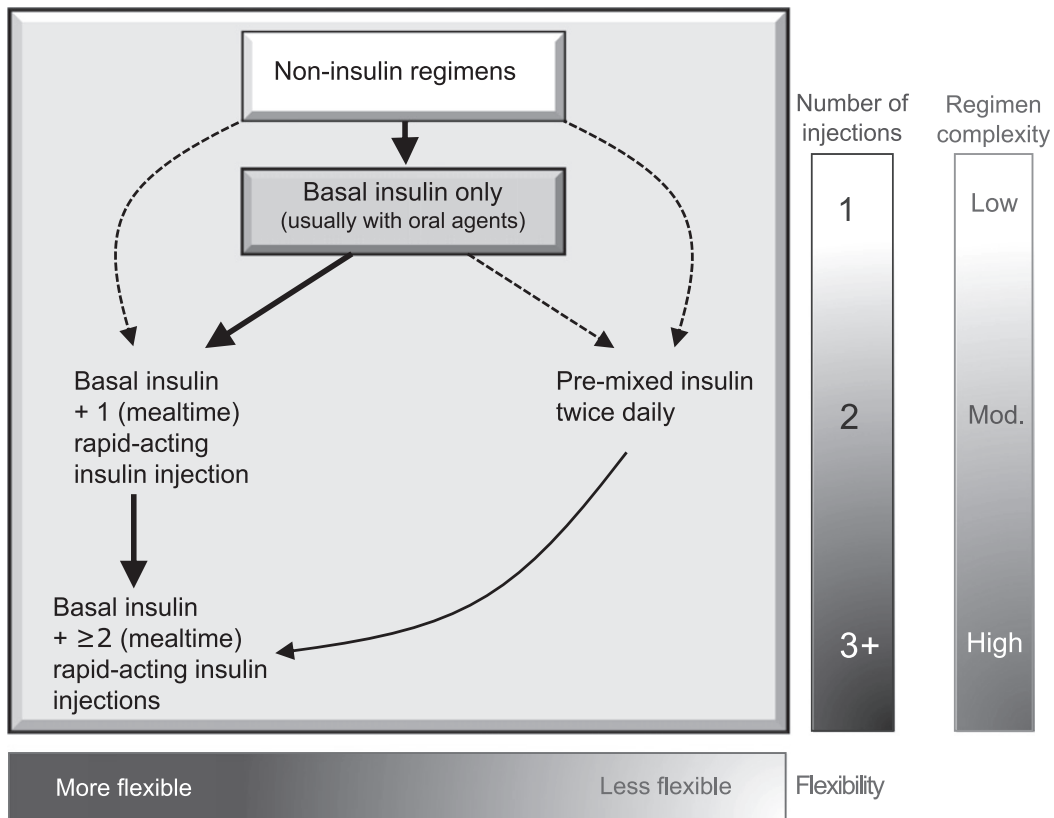


Fig. 3.

Sequential insulin strategies in type 2 diabetes. Basal insulin alone is usually the optimal initial regimen. In patients willing to take more than one injection and who have higher HbA1c levels ( $\geq 9.0\%$ ), twice-daily premixed insulin or a more advanced basal plus mealtime insulin regimen could also be considered [curved dashed arrow lines). When basal insulin has been titrated to an acceptable fasting glucose but HbA1c remains above target, consider proceeding to basal plus mealtime insulin, consisting of one to three injections of rapid-acting analogs. A less studied alternative-progression from basal insulin to a twice-daily premixed insulin-could be also considered (straight dashed arrow line); if this is unsuccessful, move to basal plus mealtime insulin. Adapted from Inzucchi et al. Diabetes Care 2012;35:1364-79 [1].

## 7) 다른 고려 사항들

나이, 체중, 성별/인종/민족/유전적 차이, 동반질환과 저혈당에 대해서 고려해야 한다. 65~70세 보다 나이가 많은 고령의 성인은 죽상 동맥경화 위험이 더 높고, 신기능이 떨어지며, 다른 질환을 함께 앓고 있는 경향이 있고, 평균 기대 여명이 적으며, 저혈당의 위험도 높다. 혈당 관리가 용이하지 않는 상황이라면 당화혈색소 7.5~8.0% 이하도 수용 가능한 목표로서, 나이가 증가하고 자기 관리 능력, 인지 능력, 심리 경제적인 상태 및 지지 상황이 떨어질수록 혈당 관리 목표치를 높일 수 있다. 반면 기대 여명이 많은 비교적 건강한 환자들은 더 낮은 혈당 목표(당화혈색소 < 6.5~7.0%)와 체중, 혈당, 지질 이상을 조절하여 혈관 합병증의 발생을 막거나 지연시켜야 한다.

제2형 당뇨병 환자의 약 80%에서 과체중이거나 비만이 보고되고 있다. 약제에 따라 체중 감소/증가/증가가 알려져 있으므로 치료 시에 고려해야 하며, 고도 비만의 환자에게 베리아트릭 수술을 고려해 볼 수 있다. 저체중인 환자들 중에 서서히 진행되는 제1형 당뇨병 형태인 latent autoimmune diabetes in adults가 있을 수 있으므로, 자가항체(예, anti-GAD) 측정을 고려해 본다. 이들은 초기에 경구 약제로도 조절되기도 하지만 인슐린 치료를 조기에 필요로 하기도 한다.

인종/민족에 따라 당뇨병의 위험도에 차이가 있다. 라틴계에서 인슐린저항성이 더 많이 보고되는 반면에 동아시아계에서 베타 세포 부전이 알려져 있다. 단일 유전 질환인 일부 maturity-onset diabetes of the young처럼 설폰요소제에 반응이 좋은 경우도 있지만, 제2형 당뇨병은 다유전 질환인 상황에서 유전학적으로 특정 약제를 매칭하는 것은 거의 연구된 바가 없다. 성별에 따른 당뇨병 약제들의 반응 차이는 없지만, 일부 약제의 부작용(예, 티아졸리딘계에 따른 골 소실)은 여성에서 더 주의를 요하는 경향이다.

관상동맥질환, 심부전, 만성 신질환, 간 질환, 저혈당과 같은 동반 질환에 따라 약제 선택 및 용량 조절이 필요하다. 최근 연구를 통해 당뇨병 치료에서의 저혈당에 대한 관심이 높아졌다. ACCORD 등의 연구에서 집중적인 혈당 관리를 받았던 군의 사망률 증가가 저혈당 때문이었는지는 알 수가 없지만, 고령에서 저혈당은 더 위험하며 혈당 목표가 낮아질수록 저혈당의 발생이 증가하였다. 저혈당이 발생하면, 부정맥, 낙상과 사고, 어지러움, 섬망, 감염, 작업 능력의 장애, 환자나 가족의 자신감 부족이 생길지도 모른다. 따라서, 저혈당 발생 고위험군의 혈당 조절 목표를 조정할 필요가 있을 것이다.

## 8) 향후 방향

첫째로, 제2형 당뇨병 환자들에게 메트포르민 단독 치료 이외의 다른 약제들에 대한 비교 연구는 현재까지 적은 편이다. 혈당 조절뿐만 아니라 비용과 삶의 질, 심뇌혈관 질환과 같은 중대한 질환과 관련된 체계화된 연구 결과들을 기대해본다. 둘째, 약효의 지속성(중중 베타 세포의 보존 측면)에 대한 더 많은 연구 결과들이 나오게 되면, 대사 조절을 안정적으로 유지할 수 있고 치료적 부담을 덜어줄 수 있을 것이다. 셋째, 약리 유전학의 발달하게 되면, 임상가는 약제에 대한 개개인의 치료 반응과 부작용 발생의 가능성에 근거하여 개별화된 치료 선택을 할 수 있을 것이다. 넷째, 기존의 당뇨병 약제들과 비교하여 새로운 약제들의 유효성과 안정성에 대해 충분히 많은 대상자들과 오랜 기간에 걸친 임상 자료들을 축적하여야겠다. 그러나, 모든 약제들의 head-to-head 비교는 불가능하므로, 임상가의 판단과 경험이 항상 필요할 것이다.

## 참고문헌

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
3. Rodbard HW, Jellinger PS. Comment on: Inzucchi et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379. *Diabetes Care* 2012;35:e70.
4. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.