

제2형 당뇨병 환자의 경구약물요법

고승현

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 내분비내과

Oral Hypoglycemic Agents for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Seung-Hyun Ko

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Abstract

For patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM), lifestyle modifications including medical nutrition therapy, weight control, physical activity, smoking cessation, and avoidance of alcohol abuse should be initiated. Metformin must be considered as the first-line oral glucose-lowering therapy, but other drugs such as dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors, thiazolidinediones, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, sulfonylureas, glinides, α -glucosidase inhibitors, and insulin can be considered based on patient circumstances. If the initial HbA1c level of a patient is $\geq 7.5\%$ or the HbA1c target is not achieved within three months of initiating monotherapy, dual combination therapy can be considered. If the HbA1c target is not achieved within 3 months of initiating dual therapy, a third agent with a complementary mechanism of action can be added for triple combination therapy. In addition, evidence from large clinical studies assessing cardiovascular outcomes following the use of SGLT-2 inhibitors in T2DM patients with cardiovascular risk factors have been incorporated into the updated recommendations.

Keywords: Diabetes mellitus, Type 2, Hypoglycemic agents, Practice guideline

Corresponding author: Seung-Hyun Ko

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

Received: Jul. 29, 2019; Accepted: Jul. 30, 2019

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019 Korean Diabetes Association

서론

대부분의 제2형 당뇨병 환자들에게서 생활습관개선만으로는 목표수준의 혈당에 도달하기 어렵기 때문에 적극적인 생활습관개선과 더불어 중요한 것은 적절한 당뇨병 치료약제의 선택이다. 제2형 당뇨병 진료지침 제5판 이후 새로운 계열의 혈당강하제 치료에 대한 임상결과 자료들과 메타분석 결과들이 발표되면서 제2형 당뇨병 환자의 경구약제 치료에 대한 진료지침에도 이 결과들을 반영하여, 경구약제 치료에 대한 권고안을 업데이트하였다(Appendix 1).

본론

제2형 당뇨병 진단과 동시에 모든 환자에게 생활습관개선을 위한 교육을 실시하고 실천하도록 해야 한다. 진단 당시 당화혈색소가 7.5~8.0% 이상인 경우 경구혈당강하제를 바로 투여하는 것이 필요하다. 대한당뇨병학회를 비롯하여 미국당뇨병학회, 유럽당뇨병학회 및 국제당뇨병연맹을 포함한 여러 당뇨병 진료지침에서 생활습관개선만으로 목표치에 도달하지 못한 경우 첫 치료로 메트포르민을 권고하고 있다[1,2]. 다만 메트포르민에 부작용이 있는 경우 등 환자의 상태에 따라 메트포르민 이외의 경구혈당강하제도 초기 단독요법으로 시작할 수 있도록 하였다[3].

제2형 당뇨병 환자 치료를 위한 경구혈당강하제는 작용기전에 따라 다음과 같이 분류된다. 간에서 포도당합성을 억제하는 비구아나이드계의 메트포르민, 인크레틴 효과를 증강시키는 dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) 억제제와 신장 근위세뇨관에서 당 재흡수를 억제하는 sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) 억제제, 말초 인슐린저항성을 개선시키는 thiazolidinediones (TZD)계, 베타세포로부터 인슐린 분비를 직접 자극하는 설폰요소제(non-sulfonylurea계 포함), 장에서 포도당흡수를 억제하는 알파글루코시다아제 억제제(α -glucosidase inhibitor)계 등이 있다. 이들은 각각 다른 작용기전으로 혈당강하 효과를 보이고 약제마다 장단점이 서로 다르므로 환자의 특성에 따라 적절한 약

제를 선택해야 한다. 이들 약제는 작용기전이 서로 다를 뿐만 아니라 부작용, 금기증, 가격 또한 많은 차이를 보인다(Appendix 2) [4].

약제선택 시 고려해야 할 임상적 요소로는 나이, 당화혈색소 수치, 공복 및 식후고혈당 정도, 비만 또는 대사증후군 동반 여부, 인슐린분비능, 저혈당 발생 가능성, 간, 심장 또는 신장기능 이상 여부, 죽상경화성 심혈관질환 동반 여부 등이다. 메트포르민, DPP-4 억제제, SGLT-2 억제제는 체중감소 또는 유지되는 효과가 있는 반면, 설폰요소제와 TZD는 체중증가 효과가 있으며, 저혈당은 설폰요소제 사용시 가장 많다(Fig. 1, Appendix 2) [5-7].

메트포르민은 중증 간장애나 신장애(estimated glomerular filtration rate, 45 mL/min/1.73 m² 미만인 경우 주의하여 사용하고 30 mL/min/1.73 m² 미만의 경우 금기), 중증감염, 탈수, 급성심근경색, 폐혈종과 같은 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태, 심폐부전 시 금기사항이다[2,8]. 신기능이 정상이면 안정된 심부전 환자에서도 사용할 수 있으나 심부전으로 입원하였거나 조절되지 않는 심부전 환자의 경우 피하는 것이 좋다. TZD의 경우 증상이 있는 심부전 환자에서는 사용을 피한다. 요오드조영제를 사용하는 검사 시 사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m² 미만일 경우 메트포르민을 중지하고 검사 48시간 이후에 신기능이 나빠지지 않았을 때 다시 사용한다[9].

경구혈당강하제 단독요법 시 당화혈색소 결과에 따라 2~3개월 간격으로 약제용량을 증량한다. 일반적으로 단독요법의 경우 약제종류에 따라 당화혈색소 감소는 약 0.5~1% 정도이며, 당화혈색소 목표치에 도달한 경우에는 용량을 유지하거나 경우에 따라서 감량할 수 있다.

초기 진단 시 당화혈색소가 7.5% 이상이거나 단일약제의 최대용량으로 3개월 이내에 당화혈색소 목표치에 도달하지 못하면 병합요법을 시작할 수 있다. 약제의 작용기전과 혈당강하 효과, 부작용, 저혈당 위험, 체중에 대한 효과, 심혈관질환 이득, 환자의 순응도 및 비용 등을 고려하여 추가약제를 선택한다[10]. 주로 식후 고혈당이 문제가 되는 경우 meglitinide, 알파글루코시다아제 억제제나 DPP-4 억제제

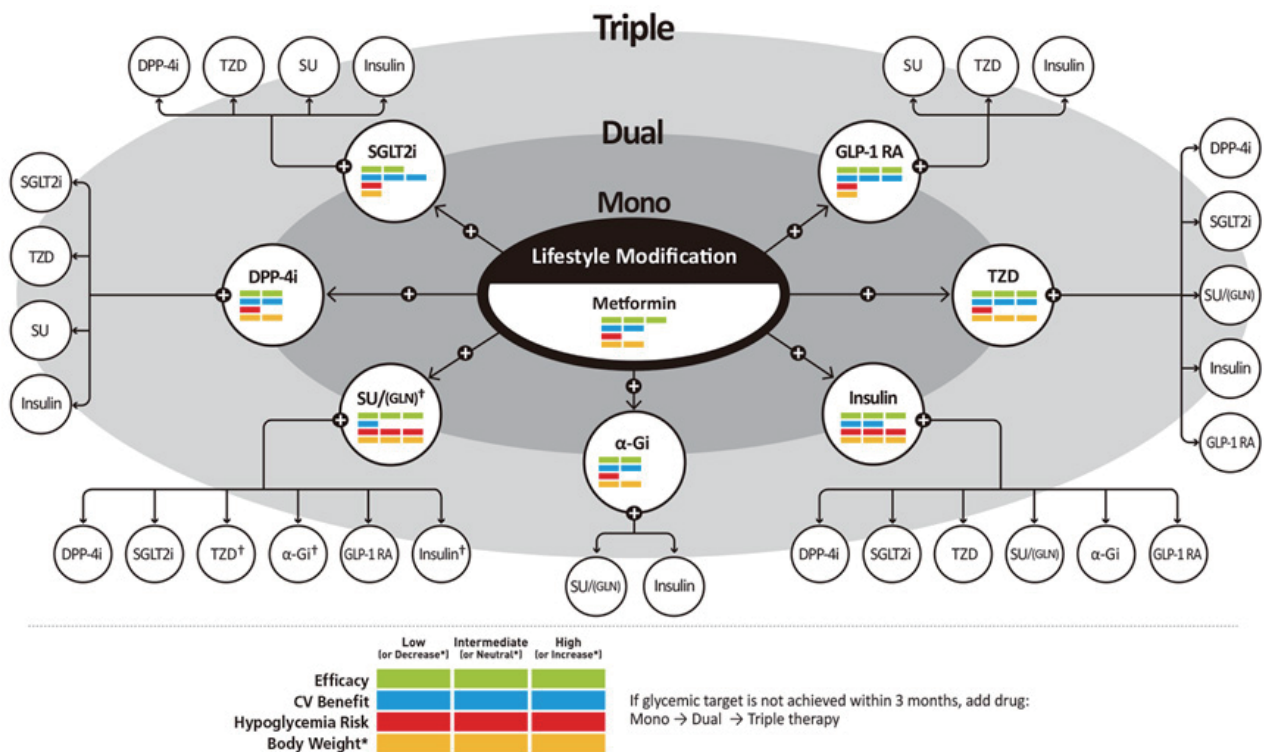


Fig. 1. Adapted from the 2019 treatment guideline for diabetes. Seoul: SeoulMedcus; 2019. p57-64 [7].

Antihyperglycemic therapy algorithm for adult patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). For newly diagnosed T2DM patients, begin with lifestyle modifications at the time of diagnosis and maintain these for the duration of treatment. If the HbA1c target is not achieved within 3 months, then an antihyperglycemic agent should be initiated promptly. Metformin monotherapy is the preferred first choice. But if there are contraindications for metformin or side effects, then consider other monotherapy options such as a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor (DPP-4i), sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT-2i), thiazolidinedione (TZD), glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs), sulfonylurea (SU), α -glucosidase inhibitor (α -Gi), or insulin as the initial therapy according to the patient's condition. If the initial HbA1c level is $\geq 7.5\%$ or the HbA1c target is not achieved within 3 months of monotherapy, dual combination therapy can be considered. If the HbA1c target is not achieved within 3 months after commencing dual therapy, then proceed to triple combination therapy.

CV, cardiovascular; GLN, glinide.

Efficacy (green), CV benefit (blue), hypoglycemia risk (red), and body weight changes (yellow*) were assigned ratings for low, intermediate, or high (body weight changes*; decrease, neutral, or increase); the scale bar is not constructed according to strict definitions but should be used as a guide for clinical decisions.

*Body weight changes: decrease, neutral, or increase, †GLN can be used as dual combination therapy with metformin, TZD, α -Gi, or insulin or as a triple combination therapy with metformin and α -Gi, metformin and TZD, or metformin and insulin.

의 추가를 고려해볼 수 있다. 대부분 약제들이 최대 치료용량의 절반용량에서도 충분한 혈당강하 효과가 있고 부작용이 적으므로, 제2형 당뇨병 환자에서 단독요법으로 혈당조

절 목표에 도달하지 못한 경우 최대용량까지 증량하기 이전에 다른 계열의 경구약제와 병합요법을 시작할 수 있다[3]. 최근에는 초기치료로서 병합요법의 유용성이 많이 보고되

고 있으며 특히 기저혈당치가 매우 높은 경우(당화혈색소 9.0% 이상), 처음부터 강력한 병합요법 또는 인슐린을 포함한 적극적인 혈당조절이 장기간의 혈당조절 및 합병증 감소에 효과적이라는 연구결과들이 많다. 이러한 2제 병합요법 시 메트포르민에 대한 금기증 또는 부작용이 없는 한 메트포르민을 포함한 병합요법을 시행하고, 2제 병합요법으로도 혈당조절 목표 도달에 실패 시 기전이 다른 약제를 추가하여 3제 병합요법을 시행한다[11,12].

최근 심혈관질환 발생에 대한 대규모 임상연구 및 메타분석 결과들이 발표되면서 경구혈당강하제 선택에 있어서 심혈관질환에 대한 이득을 중요한 변수로 고려하게 되었다. 심혈관 위험인자를 동반한 제2형 당뇨병 환자에게 SGLT-2 억제제인 empagliflozin을 투여한 무작위 대조군 연구(EMPA-REG OUTCOME trial, The Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose)에서 평균 3년 관찰 시 위약군에 비해 심혈관질환 발생(심혈관 사망, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke 발생)이 14% 감소하였다(hazard ratio [HR], 0.86; 95% confidence interval [CI], 0.74~0.99) [13]. 이후 EMPA-REG OUTCOME 연구에 참여한 아시안 환자만 따로 분석한 결과에서도 3-point major cardiovascular adverse event의 HR은 0.68 (95% CI, 0.48~0.95)로, 모든 원인에 의한 사망이나 심부전에 대해 서양인과 유사한 효과를 보였다[14]. 최근까지 발표된 대규모의 무작위 대조군 임상연구에서 심혈관질환 위험인자를 동반한 경우 위약군 대비하여 empagliflozin이 심혈관질환 사망, 모든 원인에 의한 사망과 심부전으로 인한 입원 감소효과를, dapagliflozin이 심부전으로 인한 입원 감소에 대한 효과를 보여주었다[15,16].

결론

대부분의 제2형 당뇨병 환자들은 혈당조절을 위하여 생활습관조절 및 경구혈당강하제 치료가 필요하다. 환자 상태에 따라 적절한 약제의 선택과 용량조절이 필요하므로 약제의

특성과 기전, 효능에 대한 이해가 필요하다. 생활습관조절과 단일요법만으로 목표수준의 혈당조절이 어려운 경우 조기에 적극적인 병합요법이 필요하다. 심혈관 위험인자를 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 SGLT-2 억제제의 사용이 심혈관질환에 의한 사망을 감소시킬 수 있으므로 경구약제 선택 시 고려한다.

REFERENCES

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
2. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S90-102.
3. 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.
4. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-24.
5. 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.
6. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:279-90.
7. Ko SH. Oral hypoglycemic agents for patients with type 2 diabetes mellitus. In: Korean Diabetes Association, ed. 2019 treatment guideline for diabetes. 6th ed. Seoul: SeoulMedcus; 2019. p57-64.
8. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-9.
9. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm> (updated 2019 Jul 25).
10. Qian D, Zhang T, Zheng P, Liang Z, Wang S, Xie J, Zhao L, Zhang Y, Situ B. Comparison of oral antidiabetic drugs as add-on treatments in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: a network meta-analysis. *Diabetes Ther* 2018;9:1945-58.
11. Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, Mani H, Khunti K, Davies MJ, Webb DR. Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:985-97.
12. Lee CM, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes-a network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;116:149-58.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
14. Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle HJ; EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease-results From EMPA-REG OUTCOME®. *Circ J* 2017;81:227-34.
15. Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, Neal B. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:411-9.
16. Lee G, Oh SW, Hwang SS, Yoon JW, Kang S, Joh HK, Kwon H, Kim J, Park D. Comparative effectiveness of oral antidiabetic drugs in preventing cardiovascular mortality and morbidity: a network meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0177646.

Appendix 1.

제2형 당뇨병 환자의 경구약제에 대한 진료지침 권고안

1. 당뇨병 진단 초기부터 적극적인 생활습관개선과 적절한 약물치료가 필요하다. [A, I]
2. 약제 작용기전, 효능, 부작용, 환자의 특성, 순응도, 비용을 고려해 약제를 선택한다. [E, I]
3. 경구약제의 첫 치료법으로 메트포르민 단독요법을 우선적으로 고려하나, 환자 상태에 따라 다른 약제를 선택할 수 있다. [A, I]
4. 단독요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못할 경우 작용기전이 다른 약제를 병합한다. [A, I]
5. 환자의 임상상태에 따라 진단 당시부터 2제 병합요법을 시행할 수 있다. [B, I]
6. 병합요법 시 혈당강하 효과, 저혈당 위험, 체중이나 심혈관질환에 대한 효과를 고려해 약제를 선택한다. [E, IIa]
7. 죽상경화성 심혈관질환을 동반한 환자에게는 sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) 억제제 중 심혈관질환 예방효과가 입증된 약제를 우선적으로 고려한다. [A, IIa]
8. 혈당조절 목표에 도달하지 못한 경우 생활습관 점검과 약제복용 순응도 확인 후 적극적인 병합이나 증량, 또는 인슐린치료를 고려한다. [E, IIa]

A: 권고사항에 대한 명확한 근거가 있음.

B: 권고사항에 대한 신뢰할만한 근거가 있음.

E: 전문가 권고사항.

I: 근거수준과 편익이 명백하고 진료현장에서 활용도가 높은 권고이므로 시행을 권고함.

IIa: 근거수준과 편익이 신뢰할만하고 진료현장에서 활용도가 높거나 보통인 권고이므로 시행을 고려함.

Appendix 2. 혈당강하제 종류와 특징 [7]

	작용기전 및 복용법	체중변화	저혈당 (단독)	당화혈색소 감소 (단독)	부작용	주의점
Sulfonylureas (gliclazide, glipizide, glimepiride, glibenclamide)	-위장 배타세포에서 인슐린 분비 증가 -식전복용	증가	있음	1.0-2.0%	관절통, 요통, 기관지염	-금기: 중증의 간, 신장애(사용경험 없음) -2차 실패
Metformin	-간에서 당생성 감소 -말초 인슐린 감수성 개선 -저용량으로 투여를 시작하여 증량 -식사와 함께 투약	없음 또는 감소	없음	1.0-2.0%	젖산산증, 소화장애 (설사, 구역, 구토, 복부팽만, 식욕부진, 소화불량, 변비, 복통), vitamin B12 결핍	-금기: 중증 간, 신장애(eGFR < 45), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈(쇼크), 급성심근경색증, 패혈증, 저산소증 상태 급성 및 불안정형 심부전 -안정형 만성심부전 사용 가능 -중자: 48시간 이내 중등도 이상의 수술이나, 중등도 신장애 (사구체여과율 45-60 mL/ min/1.73 m ²) 환자가 요오드 조영제를 사용하는 검사시
Alpha-glucosidase inhibitors (acarbose, voglibose)	-상부 위장관에서 다당류 흡수 억제 -식후 혈당 개선 -하루 3회 식전 복용	없음	없음	0.5-1.0%	소화장애(복부팽만감, 방귀 증가, 묽은변, 배변 횟수 증가 등)	-금기: 소화흡수 장애를 동반한 만성 장질환, 간경화, 중증 신장애 (eGFR < 25), 중증 감염
Meglitinides (repaglinide, nateglinide, mitiglinide)	-위장 배타세포에서 인슐린 분비 증가 -식후 혈당 개선 -하루 2-4회 식사 전 복용 또는 매 식사 직전 복용	증가	있음	0.5-1.5%	상기도 감염, 변비	-금기: 중증 간기능 장애 -경피브로질과 병용 투여 금기(repaglinide) 투석을 필요로 하는 중증의 신기능 장애(nateglinide) -주의: 중증의 신기능 장애 (repaglinide/mitiglinide)
Thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone)	-근육, 지방 인슐린감수성 개선 -간에서 당 생성 감소 -식사에 관계없이 1일 1회 복용	증가	없음	0.5-1.4%	부종, 체중증가, 골절, 심부전	-금기: 심부전, 유당 불내성, 활동성 방광암 및 방광암 병력 (pioglitazone), 원인이 불명확한 육안적 혈뇨 (pioglitazone)
DPP-4 inhibitors (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, gemigliptin, alogliptin, teneligliptin, anagliptin, evogliptin)	-Incretin (GLP-1, GIP) 증가 -포도당 의존 인슐린 분비 증가 -식후 글루카곤 분비 감소 -식후 혈당 개선 -식사에 관계 없이 복용	없음	없음	0.5-1.0%	-비인두염, 상기도감염, 혈관 부종 -아나필락시스, 스티븐스-존스증후군을 포함한 바이러스 피부질환, 수포성 유사천포창, 중증의 관절통 (sitagliptin) -유사천포창 (linagliptin, vildagliptin)	-금기: 유당 불내성 (saxagliptin, vildagliptin) -주의: 해당염, 해당염, 심부전의 병력 또는 중등도-중증의 신장애 등, 심부전으로 인한 입원의 위험 요소가 있는 환자 (saxagliptin) 심부전 NYHA III-IV: 임상경험이 없어 권장되지 않음(alogliptin, teneligliptin, evogliptin, anagliptin, linagliptin, gemigliptin) 심부전 NYHA IV: 임상경험이 없어 권장되지 않음(vildagliptin)
SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin, ipragliflozin, empagliflozin, ertugliflozin)	-신장에서 포도당 재흡수 억제 -소변으로 당 배설 증가 -식사에 관계없이 복용	감소	없음	0.5-1.0%	요로감염, 생식기감염, 배뇨 증가, 사구체여과율 감소, 헤마토크리트 증가, 케톤산증	-금기: eGFR 45 미만(약제별 다름) -주의: 고령자, 신장애(용량 조절), 중증 신장애(연구되지 않아 권장되지 않음)
GLP-1 receptor agonists (exenatide, liraglutide, dulaglutide)	-포도당 의존 인슐린 분비 증가 -식후 글루카곤 분비 감소 -위배출 억제 -식후 혈당 개선 -식사와 관계없이 피하주사 (일 1-2회 또는 주 1회)	감소	없음	0.8-1.5%	위장관 장애	-금기: 갑상선 수질암의 과거력 또는 가족력, MEN2 -주의: 해당염, 중증 신장애, 신장애, 중증 위마비를 포함한 중증 위장관 질환에서 권장되지 않음

eGFR: 단위 생략 (mL/min/1.73 m²)

GFR, estimated glomerular filtration rate; DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; GLP-1, glucagon-like peptide 1;
GIP, glucose-dependent insulintropic polypeptide; SGLT-2, sodium-glucose cotransporter 2.