



최영길 / 포천중문대 강남
차병원 원장, 내분비내과 교수

경구혈당강하제와 인슐린의 병용요법

SPECIAL DIABETES

병용요법의 이론적 근거

제 2형 당뇨병 환자에서 혈당을 정상화시켜 유지하는 일은 쉽지 않으며, 대부분의 환자에서 단일 약제투여에 의해 하루 종일 혈당치를 정상화 시킬 수 없기 때문이다. 따라서 다른 약제와의 병용을 고려하게 된다. 약제의 병용은 보다 강력한 치료효과를 얻을 수 있으며, 편리하고 안전하다.

제 2형 당뇨병 치료제는 흔히 사용되는 경구혈당강하제(설폰요소제, 메트포르민, 아카보스 등)만으로 혈당조절에 충분하지 못한 경우가 많다.

한가지 약제를 투여하여 치료에 성공적이지 못한 경우에 다른 기전으로 작용하는 2약제를 병용하면 원하는 결과를 효과적으로 얻을 수 있다. 또한 2약제를 사용하여 하루 복용 횟수나, 인슐린 주사 횟수를 줄일 수 있어, 편리함에 도움이 될 수 있다.

한 가지 약제를 최대용량으로 사용함으로 인한 부작용 발생에 대한 우려보다 두가지 이상

의 약제를 소량 사용하여 안정성의 효과를 얻을 수 있다.

인슐린과 설폰요소제의 병용요법은 이러한 기준을 만족시키며, 경구혈당강제 단독요법으로 혈당조절이 충분히 되지 않는 환자의 치료방법으로 효과가 증명되어 있다. 충분한 용량의 인슐린을 혼합 또는 분할투여(속효성과 중간형)하는 방법으로 사용하면 많은 환자에게서 혈당을 낮출 수 있다. 그러나 인슐린은 주사의 불편함과 위험성을 갖고 있다. 인슐린 제형과 투여방법의 개선에도 불구하고 1일 다회 주사법은 아직 많은 환자에서 복잡하고 불편한 방법이다.

고도의 인슐린저항성이 있는 비만한 제 2형 당뇨병 환자에서 정상 혈당을 만들기 위해 1일 100~150단위의 인슐린 투여가 필요하기도 하며, 이러한 고용량의 인슐린은 체중증가를 유발시킨다. 대량의 인슐린투여는 노인에서 심각한 저혈당을 일으킬 수 있다.

설펜요소제 단독요법은 혈당의 정상화에 효과적이지 않은 경우가 많다. 설펜요소제로 치료를 시작한 환자의 약 1/3에서 치료에 반응이 없으며(1차 치료 실패), 초기에 반응이 좋던 환자도 1년에 5~10%에서 2차 실패가 발생된다. 인슐린과 설펜요소제의 병용요법은 저혈당의 발생을 최소화시키며, 급격한 체중증가를 피할 수 있다. 아침에 설펜요소제를 투여하고, 취침전에 인슐린을 사용하는 병용요법은 치료방법을 간편하게 하고 환자의 순응도를 높일 수 있다.

인슐린 치료에 설펜요소제의 추가

인슐린과 설펜요소제 병용요법 연구의 대부분은 인슐린 단독치료만으로 성공하지 못한 환자를 대상으로 하였다. 이러한 연구 20개 이상을 모아서 분석해 본 결과 병용요법은 공복혈당을 평균 31mg/dl 저하시켰으며, 당화혈색소는 약 1% 저하되었고, 인슐린 용량은 평균 25% 감량할 수 있었다(표1).

당뇨병 조절과 합병증에 관한 연구(DCCT)에서 적극적인 치료로 당화혈색소 1% 저하에 의해 당뇨병성 망막증, 신증, 신경병증을 감소시킬 수 있었다는 자료와 비교하여 병용요법의 효과를 짐작하게 한다.

〈표1〉 인슐린 단독요법에 대한 인슐린-설펜요소제 병용요법 효과 연구의 결과 분석

	동시시험	교차시험
공복혈당	-23mg/dl	-36mg/dl
당화혈색소	-1.1%	-0.8%
인슐린용량(%)	-33	-15

병용요법의 효과는 환자에 따라 차이가 있으

한가지 약제를 투여하여 치료에 성공적이지 못한 경우에 다른 기전으로 작용하는 2 약제를 병용하면 원하는 결과를 효과적으로 얻을 수 있다. 또한 2 약제를 사용하여 하루 복용 횟수나, 인슐린 주사 횟수를 줄일 수 있어, 편리함에 도움이 될 수 있다.

한 가지 약제를 최대용량으로 사용함으로 인한 부작용 발생에 대한 우려보다 두가지 이상의 약제를 소량 사용하여 안정성의 효과를 얻을 수 있다.

며, 환자의 감수성을 반영한다. 일반적으로 당뇨병으로 진단후 15년이 경과된 환자는 인슐린 단독치료보다 설펜요소제 병용에 의해 더 좋은 효과를 보기 어렵다. 이렇게 병용요법에 반응이 좋지 않은 경우는 내인성 인슐린 및 C-펩타이드 분비능의 감소와 관계가 있다. 따라서 당뇨병 유병기간이 짧을수록 병용요법에 도움이 될 수 있다.

인슐린을 사용하던 환자에서 설펜요소제 병용투여를 시작할 때 새로 진단된 환자에서 설펜요소제 시작과 비슷한 주의가 필요하다. 약제는 소량부터 시작을 해야 하며, 1~2주마다 용량을 점차적으로 증량한다. 최소한의 치료 목표인 공복혈당 140mg/dl이 될 때까지 인슐린 용량을 고정해둔다. 공복혈당이 140mg/dl 이하로 떨어지면, 설펜요소제 용량을 유지하며 인슐린 용량을 점차적으로 줄인다. 이러한 치료로 혈당조절을 유지하면서 최소한의 인슐린 용량으로 감량시킨다.

인슐린 치료에 메트포르민의 추가

인슐린 투여에 메트포르민을 추가한 병용요법의 효과에 대한 임상연구결과가 보고되고 있

다. 메트포르민은 인슐린분비를 증가시키는 설폰요소제와 달리 간과 근육에서 인슐린감수성을 증가시키는 작용을 한다. 제 2형 당뇨병 환자는 중등도에서 고도의 인슐린저항성을 가지고 있으며, 이러한 환자에서 메트포르민은 내인성 인슐린과 외부에서 투여된 인슐린 모두에 대한 작용 향상을 기대할 수 있다. 메트포르민과 인슐린 병용요법의 초기 경험에 의하면 인슐린을 필요로 한 대부분의 환자에서 혈당조절의 개선과 인슐린 요구량의 감소 효과를 볼 수 있었다<표2>.

<표 2> 경구혈당강하제 단독요법과 인슐린 병용요법의 비교

설폰요소제	60~70mg/dl	1~1.5%
메트포르민	60~70	1~1.5%
아카보스	20~30	0.5~1.5%
아침 설폰요소제와 취침시 인슐린	<140	>1.5%
아침 메트포르민과 취침시 인슐린	<140	>1.5%
아침 설폰요소제와 메트포르민 및 취침시 인슐린	<140	>1.5%



메트포르민 치료는 혈장 트리글리세리드와 콜레스테롤수치를 감소시키며, 인슐린 치료에서 흔히 동반되는 체중증가를 억제하는 추가적인 효과를 가지고 있다. 약 10~20%의 환자에서는 인슐린 투여를 완전히 중단할 수 있었으며, 당뇨병 유병기간이 짧고 1일 인슐린 요구량이 적을수록 인슐린을 완전 중단할 가능성이 높았다.

인슐린 치료에 메트포르민을 추가할 경우 새로 진단받은 환자에서와 같은 방법으로 시작 한다. 보통 아침식사와 저녁식사에 500mg씩 투여를 시작한다. 메트포르민의 최고 혈당강하 효과는 투여 시작 2~4주에 도달하므로 2주 간격으로 500mg씩 증량한다. 인슐린 용량은 공복혈당 140mg/dl에 도달할때까지 변경시키지 않는다. 공복혈당이 140mg/dl에 도달하면 메트포르민 용량은 그대로 두고 인슐린 용량을 점차적으로 줄인다.

설폰요소제 치료에 인슐린의 추가

경구혈당강하제에 인슐린을 추가하여 얻는 잇점은 인슐린으로 치료하는 환자에게 설폰요소제나 메트포르민 추가에 의해 얻는 잇점과 유사하다. 최근까지 제 2형 당뇨병의 치료에 가장 많이 사용된 방법은 설폰요소제 투여였으나 대부분의 환자에서 설폰요소제 만으로 충분한 혈당조절의 유지가 어렵다(목표치 공복혈당 <140mg/dl (7.8mM), HbA1c 7.0~7.5%). 이 경우에 설폰요소제를 그대로 사용하면서 취침시 인슐린의 추가는 효과적이며, 인슐린 단독요법에 비해 보다 잘 조절되고, 인슐

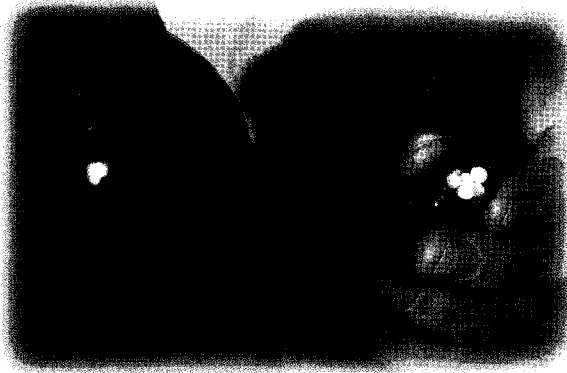
린 다회 주사방법
보다 간편하다.

아침에 설폰요소제를 투여하고 취침시 인슐린을 투여하는 치료의 이론적 근거는 다음과 같다. 설폰요소제에 의해 낮

시간 동안 인슐린분비능을 강화시키며, 하루종일 불완전하지만 혈당감소 효과를 유지시킬 수 있다. 계속적인 공복 고혈당 유지는 설폰요소제 단독투여에서 치료 실패의 특징적인 소견이며, 밤 동안 간에서의 당생산 증가에 의한 것으로 알려져 있다. 밤동안 간에서의 당생산 증가는 인슐린저항성의 존재를 의미한다. 간은 근육에 비해 인슐린에 3~4배 민감하여 충분한 양의 장시간 작용형 인슐린(NPH 또는 Lente) 투여는 근육의 당 섭취 자극없이 인슐린저항성을 극복할 수 있기 때문이다.

설폰요소제와 인슐린의 병용요법은 공복혈당을 낮추고 하루 중 정상혈당유지에 매우 효과적이다.

이러한 방법의 유용성과 안전성은 잘 알려져 있다. 설폰요소제의 최고 용량(글리벤클라미드 또는 글리피지드 1일 20mg)으로 혈당조절이 되지 않는 환자는 주간의 경구혈당강하제를 그대로 사용하며 저녁 10시경에 5~10 단위의 NPH 피하주사를 추가한다. 주사후 NPH는 약 2시간에 작용이 시작되며 6~10시간에 최고로 작용하고, 12~14시간 정도 지속된다. 저녁 10시경에



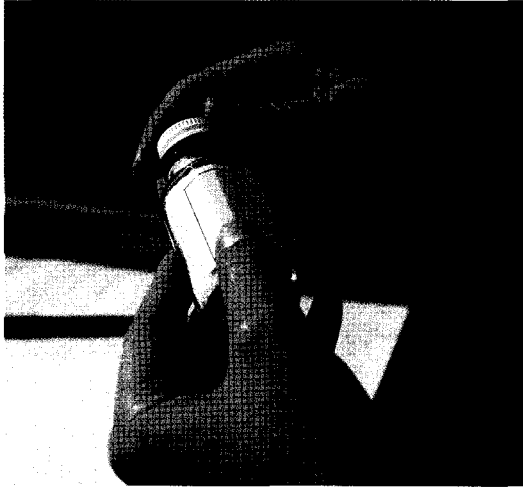
NPH를 주사하면 밤 동안 고인슐린혈증을 유지하여 새벽 4~8시에 간의 당생산을 최고로 억제한다. 인슐린이 서서히 흡수되는 환자에서는 간의 당생산을 억제하고 공복혈당을 충분

히 조절하기 위해 저녁 6시 혹은 8시경에 주사한다.

저녁에 인슐린을 주사하는 환자는 자가혈당검사를 실시해야 하며, 매일 아침 공복혈당을 스스로 검사해야 한다. 혈당검사 결과에 따라 저녁의 NPH 용량을 4~7일 간격으로 2~4단위씩 증량한다. 자가혈당측정기로 모세혈관의 혈액을 분석하여 혈당이 120mg/dl이면 혈장의 포도당 농도는 140mg/dl에 해당된다.

장기간의 혈당조절은 당화혈색소를 2~3개월마다 측정하여 평가한다. 설폰요소제 단독요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 대다수의 환자(70~80%)에서 병용요법으로 혈당조절 목표에 도달할 수 있으며, 일반적으로 인슐린요구량은 30~60단위이다.

NPH가 들어있는 펜형 인슐린 주사기의 도입은 병용요법을 변형시킬 수 있다. 특히 NPH의 취침시 주사 대신 미리 혼합된 70/30(70% NPH/30% RI)인슐린을 저녁식사전에 주사한다. 이 방법은 비만하고, 인슐린이 서서히 흡수되는 비활동적인 환자, 하루열량의 대부분을



저녁식사에서 섭취하는 환자에서 적합하다. 혼합형 인슐린에서 NPH는 밤 동안 효과를 나타내며 속효성인슐린은 음식물의 당질을 처리한다.

인슐린은 주사후 12~16시간에 최고로 작용하고 24시간까지 효과가 지속된다.

메트포르민-설펜요소제에 인슐린 추가

메트포르민은 지질저하 작용과 체중저하 작용을 증강시키기 때문에 고지혈증이 동반된 비만한 환자의 치료제로 선호되고 있다. 그러나 메트포르민 단독치료로 충분한 혈당조절이 되지 않기 때문에 설펜요소제를 흔히 추가하게 된다. 또한 설펜요소제 단독요법으로 치료를 시작한 환자에서 더 이상 혈당조절이 안되는 경우에 메트포르민을 추가하는 치료방법이 도입되고 있다. 경구약제의 단독요법에서 설펜요소제나 메트포르민을 추가하는 병용요법으로 약 60~70%의 환자에서 목표수준의 혈당조절이 가능하다.

나머지 30~40%의 환자는 반응이 별로 없거

나 조절이 충분하지 않은 환자이며 이때는 취침시 NPH인슐린을 추가하는 방법이 필요하다. 설펜요소제에 인슐린을 추가하는 병용요법에서 처럼 30~60단위의 NPH인슐린을 추가하여 대부분의 환자에서 정상혈당 유지가 가능해진다.

인슐린-아카보스-메트포르민-설펜요소제의 4자 병용

아카보스는 소장에서 당질 흡수를 지연시켜 식사요법, 메트포르민, 설펜요소제, 인슐린 등의 단독요법으로 혈당조절이 충분히 안되는 경우에 널리 사용되고 있다. 메트포르민과 설펜요소제의 병용요법에서 공복혈당을 20~30mg/dl 더 떨어뜨릴 필요가 있는 경우나, 식후 고혈당의 개선이 요구되는 경우에 아카보스를 추가한다.

이러한 아카보스-메트포르민-설펜요소제의 병용요법으로도 목표혈당을 유지하지 못하는 경우에는 ①경구혈당강하제 3종류의 병용요법에 취침시 인슐린을 추가하거나 ②아카보스를 중지하고, 취침시 인슐린을 추가하거나 ③모든 경구혈당강하제를 중지하고 혼합형 인슐린의 분할 주사를 시작한다.

이러한 치료법 중 어느 방법이 가장 좋은가에 대한 연구는 아직 없다. 모든 제 2형 당뇨병 환자, 특히 경구혈당강하제로 조절이 되지 않고 취침시 인슐린 추가가 필요한 경우에 식사요법의 개선과 운동요법을 위한 지속적인 노력이 필요하다. 약제의 증가에 의한 약물요법보다 생활습관의 개선과 같은 비약물요법이 효과적인 경우도 있다. 