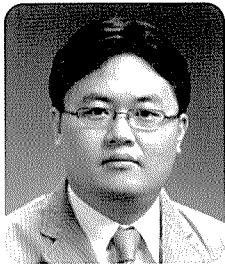


인슐린과 경구혈당강하제의 병용요법



김 상 용
조선대학교 내분비대사내과

당뇨병환자의 치료에 있어서 기준점은 단순히 당화혈색소의 저하가 아니라 환자 개개인의 특성을 기준으로 치료가 이루어져야 하며 혈당개선에 저혈당, 체중증가 등의 문제도 고려하여 치료방법을 선택해야 한다.

제 2형 당뇨병은 인슐린저항성과 인슐린 분비결함을 병인으로 하며, 인슐린 분비의 절대적인 결핍을 보이는 제 1형 당뇨병에 비해 비교적 완만한 병의 진행을 보인다. 제 2형 당뇨병의 치료에서 전통적인 방법은 생활습관 치료를 원칙으로 하고 경구혈당강하제 치료를 거쳐서 이에 실패하는 경우 인슐린 치료로 전환하는 것이었다. 그러나 최근 적극적인 혈당조절이 당뇨병 합병증의 발생 및 진행을 예방하는 것이 알려졌으며 조기에 인슐린을 사용하여 당뇨병환자의 베타세포 기능을 유지할 수 있다는 연구결과들이 보고되면서 조기 인슐린 치료에 대한 관심이 늘어나고 있다. 여기서는 제 2형 당뇨병환자에서 조기 인슐린 치료와 인슐린과 경구약제의 병용요법에 대하여 살펴보고자 한다.

인슐린 + 경구혈당강하제

UKPDS(United Kingdom of Prospective Diabetes Study)라는 제 2형 당뇨병환자들을 대상으로 한 대규모 장기 연구결과가 발표되었는데 이에 따르면 당뇨병으로 진단받았을 당시에 췌장의 베타세포 기능이 약 50% 수준이며 이후 일년에 약 5%씩 베타세포의 인슐린 분비능이 지속적으로 감소되는 것으로 보고되었다. 또한 피마 인디언을 대상으로 한 연구에서도 정상 혈당상태에서 내당능장애, 제 2형 당뇨병으로 진행하면서 인슐린저항성의 증가와 함께 인슐린 분비능이 점차적으로 감소된다고 보고하였다.

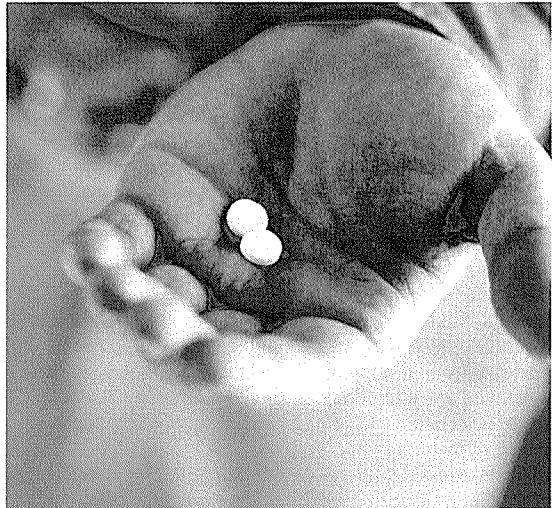
또한 최근 한국인 제 2형 당뇨병의 특성에 관한 연구들이 많이 진행되고 있는데 한국인 제 2형 당뇨병의 역학적 특성은 잘 알려진 대로 서구와는 달리 신체질량지수가 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 이상인 환자의 약 20%, 신체질량지수 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 을 기준으로 하여도 약 35% 정도의 환자만이 비만형으로 보고되고 있다. 따라서 우리나라의 제 2형 당뇨병환자는

70~80%가 비만형이 아니며, 인슐린으로 치료받는 환자가 많고, 초기단계의 제 2형 당뇨병환자에서 인슐린 감수성을 측정해 보았을 때 약 반수의 환자에서는 인슐린저항성이 정상인과 차이가 없고, 일부환자에서는 인슐린 분비의 저하가 관찰되어 췌장의 베타세포의 인슐린 분비능의 장애가 주된 병인일 가능성이 제기되고 있다.

또 다른 연구에서는 한국인에서의 최대 인슐린 분비능이 서구인에 비해 낮기 때문에 심한 비만증이 많지 않으며, 심한 비만증을 유지 또는 극복하기 위한 인슐린 분비능이 서구인에 비해 낮아 심한 비만이 나타나기 전에 췌장 베타세포의 기능장애로 당뇨병이 발생한다고 주장했다.

실제로 연천군에서 1,193명의 환자를 대상으로 시행한 2년간의 연구에서는 비만이 당뇨병 발병의 예측인자가 아님이 보고되어 서구의 코카시안을 대상으로 한 연구와는 차이를 보여 한국인에서는 제 2형 당뇨병의 발병에 인슐린저항성보다는 인슐린 분비능의 감소가 더 큰 역할을 할 것으로 생각되어진다. 뿐만 아니라 발병 전후로 상당한 체중감소를 보이는 점, 췌도세포 자가항체의 발견률이 낮은 점 등 임상양상이 서구와 차이가 많아 그 병인에 있어서도 서양인과 상당한 차이가 있을 것으로 추측되고 있다.

또 한국인의 공복 인슐린 농도가 서양인에 비해 낮고 비만형이 아닌 경우가 현저히 많은 점은 한국인의 인슐린 감수성이 서양인에 비해 좋다는 것을 의미하며 인슐린 비의존형 당뇨병의 유병률이 서양과 비슷하게 높고 경구당부하 후 인슐린 분비면적이 내당능장애 환자에서 정상인에 비해 증가되지 않은 소견들 역시 한국인의 인슐



한국인에서는 제 2형 당뇨병의 발병에 인슐린저항성보다는 인슐린 분비능의 감소가 더 큰 역할을 할 것으로 생각되어진다

린 분비능이 서양인보다 매우 낮은 것을 암시하는 소견이다. 특히 인슐린 비의존성 당뇨병으로 발병하여 일정기간의 인슐린 비의존성 시기를 거쳐 인슐린 의존형으로 이행하는 형태의 당뇨병(제 1.5형 당뇨병 또는 지진성 인슐린 의존성 당뇨병)의 증거가 여러 연구에서 나타나고 있어 이러한 특성에 관한 연구들이 지속되고 있는 실정이다.

실제로 조기 인슐린 치료는 혈당과 유리지방산의 농도를 저하시켜 당독성 및 지질독성을 해소하고, 베타세포에 대한 부담을 덜어주어 베타세포 기능을 보호할 수 있을 것으로 생각된다. 여러 연구결과에서도 제 2형 당뇨병환자에서 단기간의 적극적인 인슐린 치료가 인슐린의 작용 및 분비를 개선시켰고 인슐린 치료를 중단한 후에도 혈당이 조절되고 인슐린 분비능이 유지되는 것으로 보고되었다. 또한 인슐린과 경구약제의 조기병용 시 경구약제나 인슐린의 용량을 최소

화할 수 있는 장점이 있어서 약제의 과다투여로 인한 부작용을 미리 방지할 수 있다. 따라서 조기에 경구약제와 함께 저용량의 인슐린 치료를 시행하는 것도 당뇨병 치료에 있어서 한 가지 좋은 대안점이 될 수 있다고 사료된다.

언제 인슐린과 경구혈당강하제를 병용할까?
제 2형 당뇨병환자에서 인슐린 병용요법을 사용해야 하는 적응증에 대해서는 일치된 견해를 보이지 못하고 있으나 최근 당뇨병학회 치료소위원회에서는 다음과 같은 권고안을 발표했다. 일반적인 경구혈당강하제로 목표 당화혈색소가 7% 이하에 도달하지 못하는 경우나 식후 고혈당이 조절되지 않는 경우 가능한 치료목표에 빨리 도달하기 위하여 조기에 시행함을 원칙으로 한다. 전통적으로 인슐린이 권유되거나 인슐린 치료가 권장되는 상황은 다음과 같다.

만성질환이 동반된 경우 인슐린과 경구약제를 병용하게 된다

① 심한 고혈당으로 인한 당독성
당뇨병이 처음 진단된 경우 또는 동반질환이나 기타 상황으로 인하여 공복혈당 300mg/dl 이상이거나 무작위 혈당 450mg/dl 이상의 심한 고혈당이 존재하는 경우 인슐린을 투여하는 것이 적절하며 이러한 인슐린 치료를 통하여 혈당이 정상화되고 당독성이 해결되면 인슐린을 중단하고 경구약제만으로도 조절가능하다.

② 생활습관 치료 및 경구약제로 혈당조절이 안 되는 경우
내인성 인슐린 분비능이 남아있는 경우, 즉 체내의 인슐린 분비가 어느 정도 이루어지는 경우에

는 경구약제와 병용요법을 시행할 수 있다.

③ 동반된 만성질환

심부전, 신장질환이나 간장질환이 동반되어 있는 경우 일부 경구약제의 사용이 어려운 경우가 있으며 이런 경우 한가지의 경구약제만으로는 혈당조절이 힘들어 인슐린을 병용하게 된다.

④ 생활습관치료를 조절되지 않는 새로 진단된 제 2형 당뇨병

전통적으로는 인슐린 치료가 권장되지 않았으나 최근 제시되고 있는 치료법이다. 이 경우 인슐린 단독 또는 경구혈당강하제와의 병용치료를 시행할 수 있다.

병용요법의 사용법 및 종류

인슐린과 경구약제 병용요법이 성공을 거두기 위해서는 심한 당독성이 없으며 내인성 인슐린 분비능이 남아있어야 한다.

초기 인슐린 사용량을 결정하는 방법은 여러가지로 평균 공복혈당(mg/dL)/18, 체중(kg)/10 등으로 계산하거나 비만한 경우 10~15단위, 비만하지 않은 경우 5~10 단위로 시작할 수도 있다.

① 설펜요소제+인슐린

췌장의 베타세포에서 인슐린의 분비를 자극하는 설펜요소제 단독으로 혈당조절이 원활하게 이루어지지 않거나 초기혈당이 매우 높은 경우 인슐린과 병용으로 사용할 수 있다. 이러한 경우 설펜요소제 용량을 50% 감량하여 아침에 한번 투여하고 NPH나 글라진 등의 인슐린 용량을 0.1 U/kg으로 계산하여 취침전에 주사하는 방법이 사용되고 있으며 70/30 혼합형 인슐린과도 함께

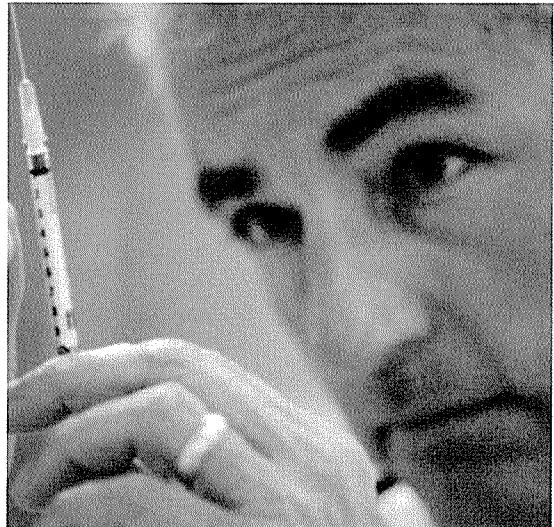
사용될 수 있다.

설펜요소제를 하루 한차례 투여하고 매 식사시마다 초속효성 인슐린을 투여하는 방법도 사용되어 지고 있는데 설펜요소제의 단독 사용에 비하여 초속효성 인슐린을 매 식사시 추가하는 방법으로 유의한 당화혈색소의 감소가 나타났다. NPH와 글라진을 비교한 연구에서는 두 가지 인슐린은 비슷한 정도의 혈당개선을 가져왔으나 글라진을 사용한 경우 야간 저혈당의 빈도가 적었다. 경구약제만으로 조절되지 않던 환자에서 오전에 설펜요소제를 투여하고 저녁 전에 70/30 인슐린을 사용하는 방법도 인슐린만을 사용한 군에 비하여 적은 양의 인슐린으로 빠른 혈당조절을 가져왔다.

② 메트포르민+인슐린

메트포르민의 주된 작용기전은 간에서의 포도당생성을 감소시키고 말초에서 인슐린의 감수성을 증가시킴으로서 혈당을 떨어뜨린다. 부수적으로 식욕을 저하시켜 체중을 감소시키는 효과도 갖고 있어서 비만한 제 2형 당뇨병환자에게 1차 선택약물로 사용된다.

인슐린과의 병용은 대개 비만환자나 인슐린저항성이 심한 환자에서 과량의 인슐린 필요시 인슐린 요구량을 감소시킬 목적으로 많이 사용되고 있으며 메트포르민 약물 자체의 치료용량에서는 저혈당을 유발하지 않아 많은 선택이 되어지는 약물이다. 메트포르민은 인슐린 치료 환자에서 15~32%의 인슐린 감량효과를 가지며 설펜요소제와 인슐린을 병용하는 경우보다 체중증가나 저혈당의 빈도가 낮다. 그러나 메트포르민은 유산



제 2형 당뇨병환자에서 단기간의 적극적인 인슐린 치료가 인슐린의 작용 및 분비를 개선시킨다

증을 일으킬 수 있고 신기능이 떨어진 경우 메트포르민이 체외로 배설되지 못하여 심한 유산증이 나타날 수 있으므로 주의해 사용해야 한다.

③ 알파-글리코시다제 억제제+인슐린

소장점막에서 다당류를 단당류로 분해시키는 알파글루코시다제를 억제하는 약물로 탄수화물의 흡수를 저하시켜 식후 고혈당을 감소시키는 효과가 있다. 인슐린과의 병용은 이론적으로 좋은 효과를 거둘 수 있을 것으로 사료되는데 중간형이나 지속형 인슐린을 통해 기저인슐린을 공급하고 매 식사직전에 알파글리코시다제 억제제를 투여함으로써 식전, 식후혈당을 조절할 수 있다. 최근 장기형 인슐린인 글라진이 개발되어 알파글리코시다제 억제제를 이용한 병용요법에서 혼합형 인슐린 단독요법에 비하여 저혈당의 발현율이 적고 혈당감소효과가 우수한 것으로 보고되었다.



인슐린 치료로 일시적인 인슐린 분비개선을 가져오는 것이 장기적으로 유익한지 확실하게 밝혀지지 않았다

④ 치아졸리딘디온+인슐린

치아졸리딘디온은 당뇨병환자의 말초조직에서 인슐린 저항성을 개선시켜 혈중 인슐린 농도를 감소시킬 수 있는 약제로 인슐린 저항성이 심한 환자에서 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있다. 그러나 신장에서 수분과 염분의 흡수를 증가시키고 혈관의 투과성을 증가시켜 부종을 야기할 수 있고 심장기능이나 신장기능이 저하되어 있는 환자에서는 심부전을 악화시킬 수 있다. 2003년 캐나다당뇨협회에서는 인슐린과 치아졸리딘디온의 병용요법은 아직 공인되지 않은 치료법이라고 발표했다. 따라서 이러한 인슐린과 치아졸리딘디온의 병용요법은 추후 논의가 필요할 것으로 사료된다. 그러나 인슐린 요구량이 많은 환자에서 치아졸리딘디온의 병합요법이 기존의 인슐린 용량을 감소시킬 수 있어 일일 인슐린 요구량이 60단위 이상인 환자에서 고려해 볼 수 있겠다.

병용요법의 문제점 및 전망

제 2형 당뇨병환자에서 인슐린 치료 시 발생하는 체중증가 및 저혈당의 문제는 적극적 인슐린 치료의 걸림돌이 되고 있으며 인슐린 사용 시 유발되는 고인슐린혈증으로 인한 죽상경화증 및 심혈관질환 위험성에 대한 우려가 있어왔다. 그러나 급성 심근경색증 및 중환자실 환자들을 대상으로 한 다른 연구에서는 인슐린을 사용한 적극적 혈당관리가 사망률을 유의하게 감소시켰다. 그러나 당화혈색소가 정상인 범위에서도 5% 미만군에 비해 5%가 넘는 경우 이미 허혈성 심질환으로 인한 사망위험이 증가된다는 연구결과가 있었다. 당뇨병환자에서 당화혈색소를 5% 미만으로 조절하는 것이 실제적으로 힘든 상황에서 조기 인슐린 치료가 심혈관질환의 위험을 감소시킬 수 있는가 하는 의문점이 제기되었다. 또한 인슐린 치료로 일시적인 인슐린 분비개선을 가져오는 것이 장기적으로 유익한지 확실하게 밝혀지지 않았으며 조기 인슐린 사용은 비용-효율 면에서 효과적이지 않다는 주장도 있다. 또한 현재까지 인슐린과 경구약제를 병용하는 경우 경구약제는 한 가지만을 보험에서 인정해주고 있는 실정이어서 최근에 적은 용량에서의 다제병용요법을 조기에 시행하기는 힘든 상황이다. 그러나 한 가지 약제만으로 혈당을 조절하는 것보다 두 가지 이상의 약제를 함께 처방하는 것이 단독약제의 부작용 등을 막을 수 있고 혈당 조절에도 훨씬 나은 결과를 보여주는 연구들이 보고되고 있어 경구약제와 인슐린의 조기병용요법은 비교적 유용한 치료방법으로 생각된다. 또한 각 약물 개개의 용량을 최소화함으로써 약물로 인한 부작용을 최소화 줄일 수 있을 것으로 사료된다. 