



김 소 헌

인하대학교 의과대학 내과

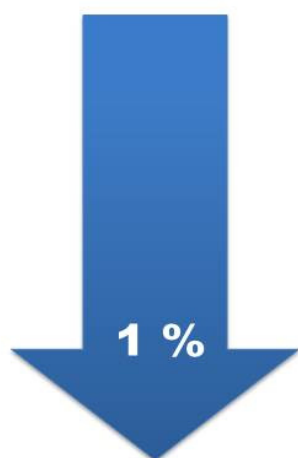
Contents

- 2형 당뇨병 환자의 혈당 관리 - 필요성과 목표
- 주요 2형 당뇨병 혈당 관리 진료지침
- 경구 혈당 강하제 및 비인슐린 주사제
- 인슐린 치료

UKPDS 연구: 혈당 조절은 합병증을 감소시킴

HbA_{1c}가 매 1%씩 감소할 때 마다

위험도 감소*



당뇨병으로 사망

-21 %

심장 마비

-14 %

미세혈관 합병증

-37 %

말초혈관질환

-43 %

UKPDS 35. BMJ 2000; 321: 405-12

철저한 혈당 조절의 효과: RCT 연구

Study	미세혈관		CVD		Mortality	
UKPDS	↓	↓	↔	↓	↔	↓
DCCT / EDIC*	↓	↓	↔	↓	↔	↔
ACCORD	↓		↔		↑	
ADVANCE	↓		↔		↔	
VADT	↓		↔		↔	

Kendall DM, Bergenstal RM. © International Diabetes Center 2009

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854.
 Holman RR et al. *N Engl J Med*. 2008;359:1577. DCCT Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977.
 Nathan DM et al. *N Engl J Med*. 2005;353:2643. Gerstein HC et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2545.
 Patel A et al. *N Engl J Med* 2008;358:2560. Duckworth W et al. *N Engl J Med* 2009;360:129

Initial Trial
 Long Term Follow-up

* in T1DM

혈당 조절 및 치료

혈당 조절의 목표

- **HbA1c < 7.0%** (mean PG ~150-160 mg/dl)
- Pre-prandial PG <130 mg/dl
- Post-prandial PG <180 mg/dl
- **Individualization** is key:
 - Tighter targets (6.0 - 6.5%) - younger, healthier
 - Looser targets (7.5 - 8.0%+) - older, comorbidities, hypoglycemia prone, etc.
- Avoidance of hypoglycemia

PG = plasma glucose

Diabetes Care 2012;35:1364-1379
Diabetologia 2012;55:1577-1596

EGDM 2016

조절목표

혈당 조절	혈압 조절	이상지질혈증
일반적 조절 ● HbA1c < 6.5% ● 공복혈당: 80-130 mg/dL ● 식후 2시간 혈당 < 180 mg/dL	수축기 ● < 140 mmHg	● LDL-C¹ < 100 mg/dL ● HDL-C² 남자 ≥ 40 mg/dL 여자 ≥ 50 mg/dL ● TG³ < 150 mg/dL
조절 목표의 개별화 HbA1c ● 나이, 당뇨병 유병기간, 합병증 상태, 동반질환, 저혈당 인지능력 여부, 환자 순응도 등에 따라 개별화	확장기 ● < 85 mmHg	

1.LDL-C = low density lipoproteins - cholesterol
 2.HDL-C = high density lipoproteins - cholesterol
 3.TG = Triglyceride

대한당뇨병학회. 당뇨병 진료지침. 2015. EGDM

EGDM 2016

당뇨병의 치료

임상영양요법 및 운동요법

경구약제

- 인슐린분비촉진제: 설폰요소제, 메글리티나이드
- 바이구아나이드
- 티아졸리딘디온
- 알파글루코시다아제 억제제
- DPP-4 억제제
- SGLT2 억제제

주사제

- 인슐린
- GLP-1 유사체

수술적 치료

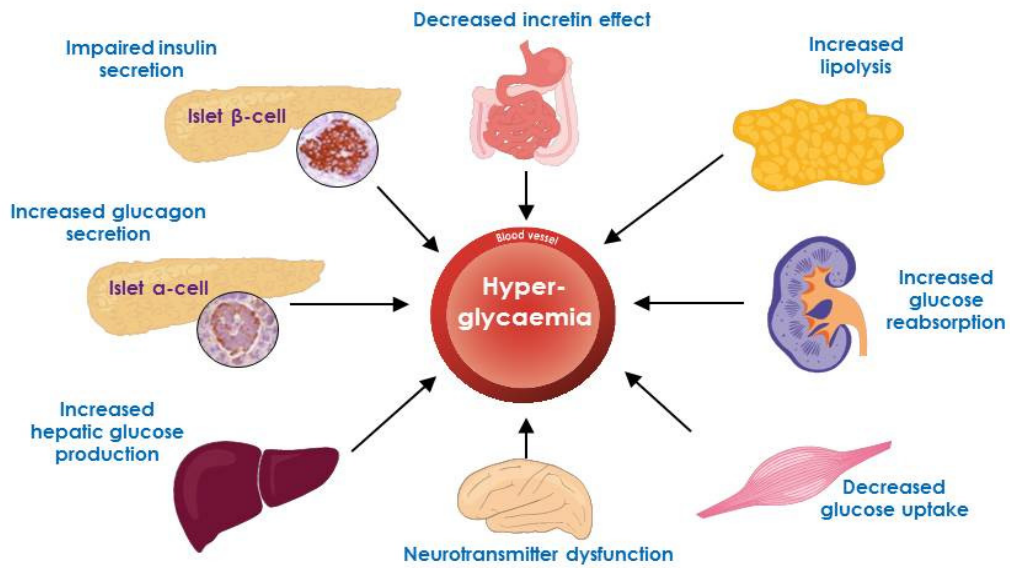
EGDM 2016

혈당 조절 시 고려해야 할 사항



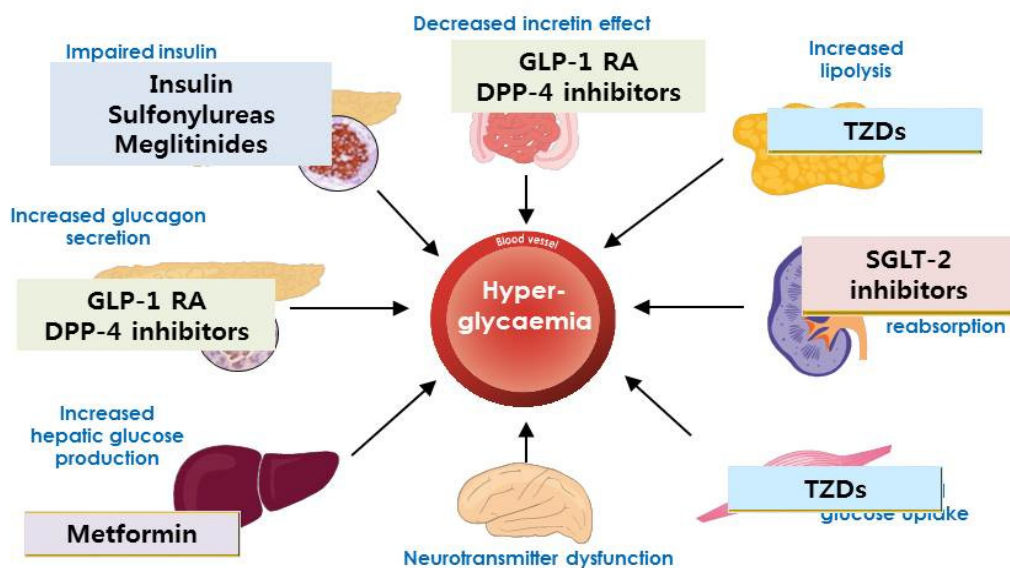
EGDM, KDA

Pathogenesis of T2DM



Adapted from: DeFronzo RA. *Diabetes* 2009;58:773-95. ©Wolters Kluwer Health

Antidiabetic drugs



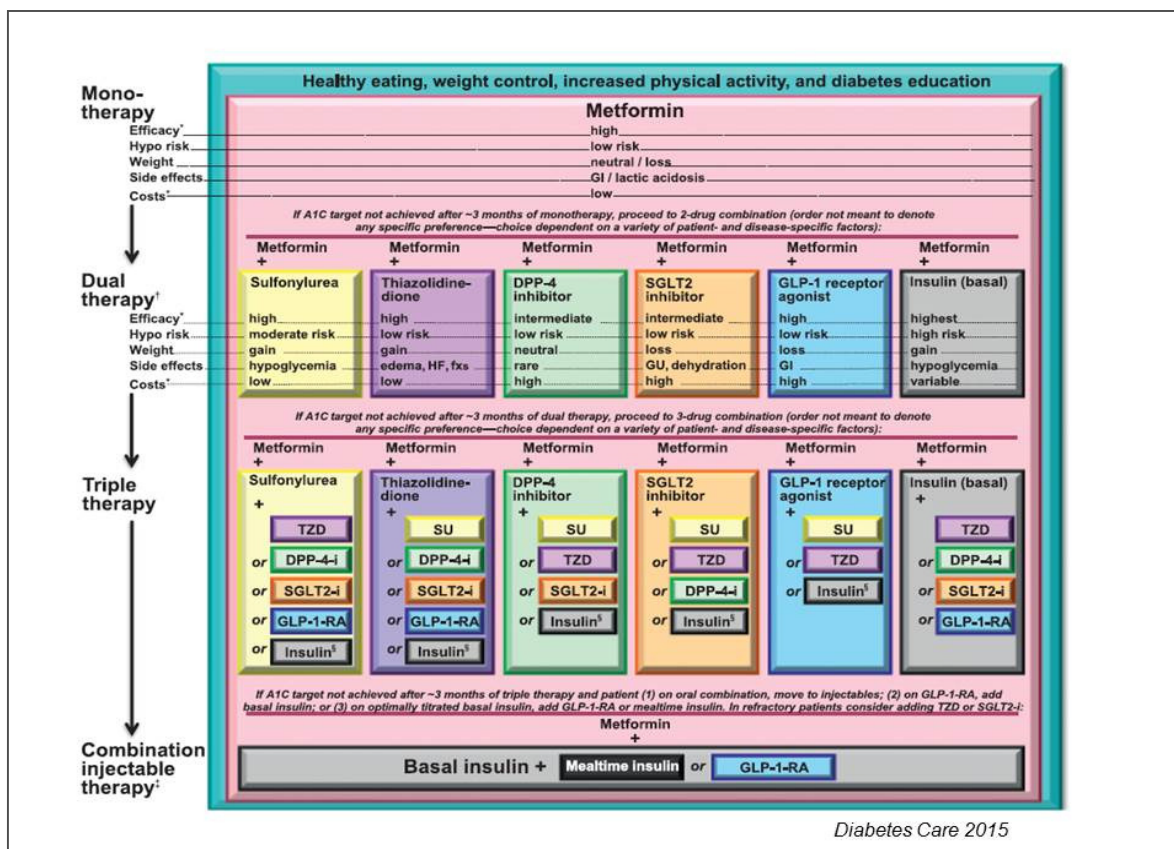
Adapted from: DeFronzo RA. *Diabetes* 2009;58:773-95. ©Wolters Kluwer Health

ANTI-HYPERGLYCEMIC THERAPY

Implementation strategies:

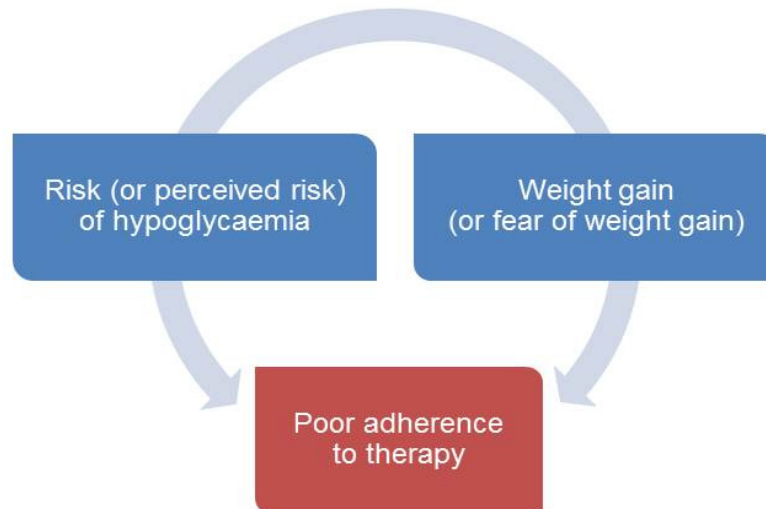
- **Initial therapy**
 - Metformin in most cases
 - If HbA1c $\geq 9.0\%$: dual combination or insulin considered
 - If significant hyperglycemic symptoms, glucose $>300-350$ mg/dl, HbA1c $\geq 10-12\%$: insulin therapy from outset strongly considered
- Advancing to **dual** combination therapy
- Advancing to **triple** combination therapy
- Transitions to & titrations of **insulin**

Diabetes Care 2012;35:1364–1379
Diabetologia 2012;55:1577–1596



Minimizing hypoglycemia and weight gain

- Weight gain and hypoglycemia can influence quality of life and adherence



Khunti K, et al. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:474–84.

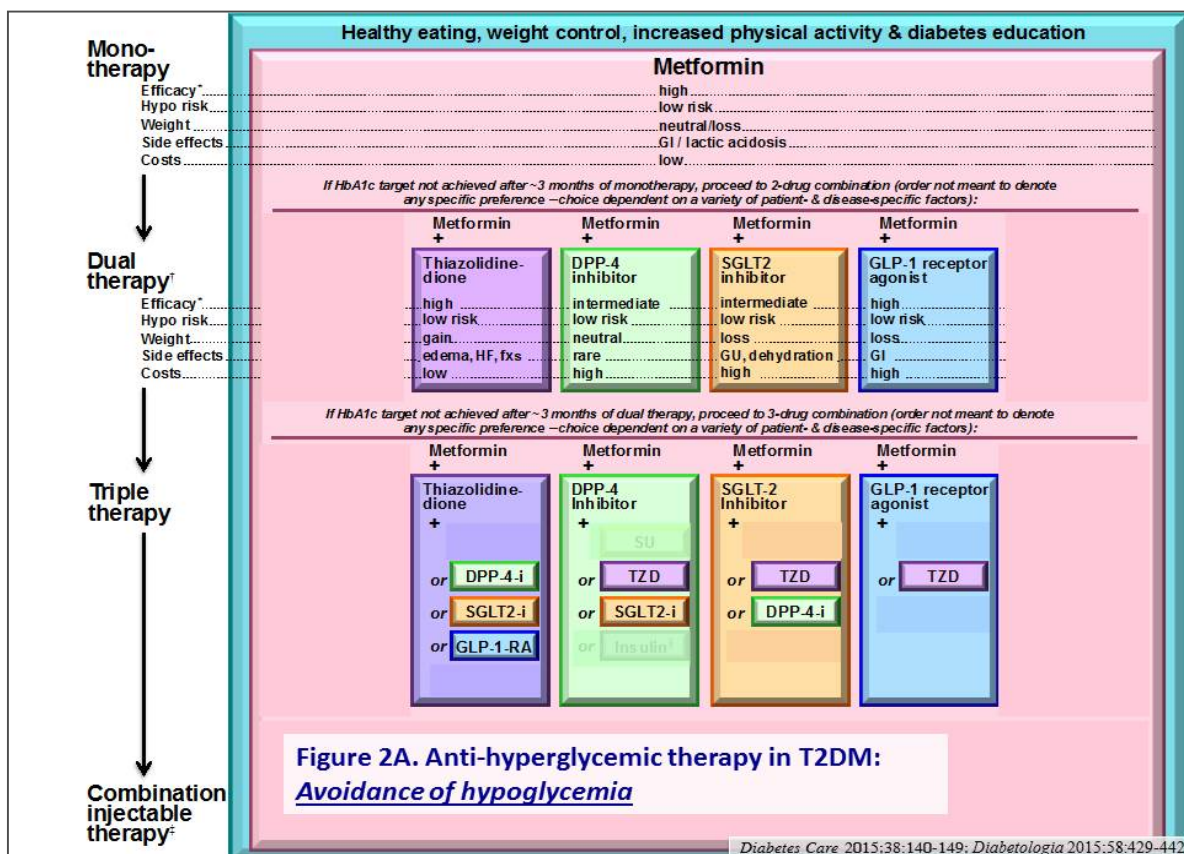
13

Consequences of Hypoglycemia

- Cognitive, psychological changes (eg, confusion, irritability)
- Accidents
- Falls
- Recurrent hypoglycemia and hypoglycemia unawareness
- Refractory diabetes
- Dementia (elderly)
- CV events
 - Cardiac autonomic neuropathy
 - Cardiac ischemia
 - Angina
 - Fatal arrhythmia

AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm Slide

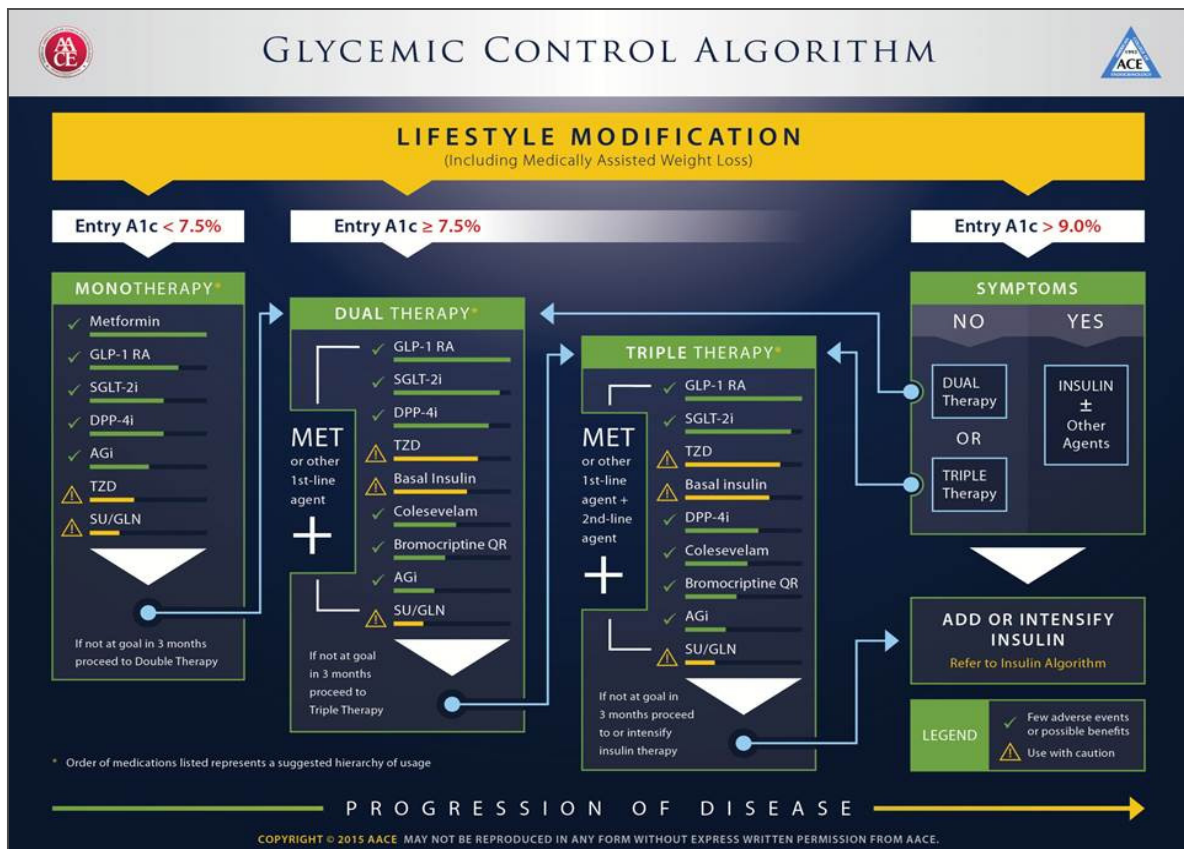
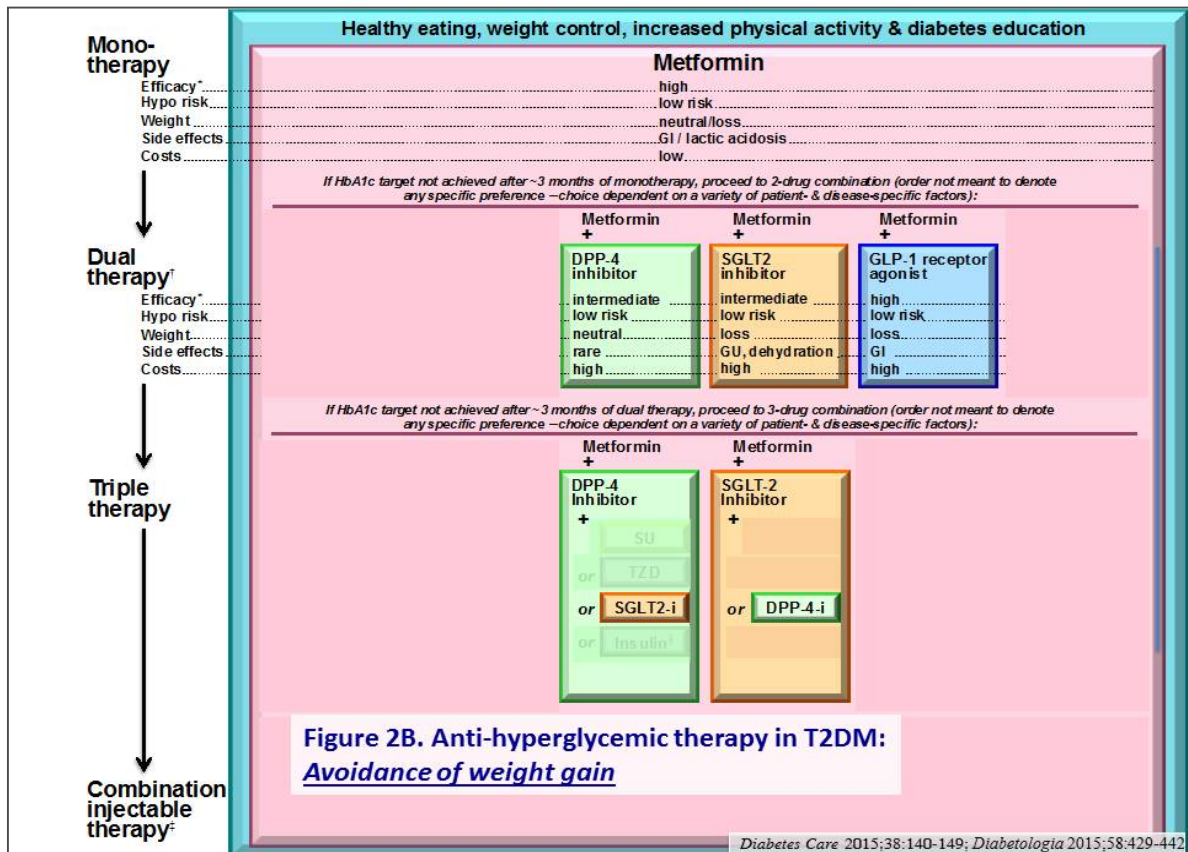
14



Overweight / obese T2DM patients

- Use of anti-diabetic medications that have additional actions to promote weight loss
 - GLP-1 analogs or SGLT-2 inhibitors, in addition to the first-line agent for T2DM and obesity, metformin. (2|+++O)
 - GLP-1 agonists have shown weight loss in higher ranges 5.5 ~8 kg in T2DM in comparisons with other anti-diabetic agent.
 - Metformin and SGLT-2 inhibitors produce modest weight loss, in the 1~3kg range in most studies.

Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab, 2015



Sulfonylurea

- **Action**
 - 베타세포의 K_{ATP} channel closure
 - 혈당과 관계 없이 내인성 인슐린 분비를 증가
- **기대효과**
 - 혈당강하 효과:공복, 식후 혈당 강하
 - 당화혈색소 : 1.0-2.0%
 - 빠른 효과가 장점
 - Half maximal dose에서 혈당 강하효과가 거의 최고: 최대 용량으로 늘리는 것보다는 combination이 좋음
- **부작용**
 - 저혈당(elderly: severe episodes high), 체중증가
 - 효과의 지속성이 TZD나 metformin에 비해 낮다.
- **Glimepiride** (Amaryl 1-8mg qd)
- **Gliclazide** (diamicon MR 30-120mg): 신기능 장애시 용량 조절 X

Meglitinides

작용기전 및 종류

- 식사 직전에 복용 : 빠른 흡수
- **식후 혈당 조절**
- No Meal, No Tablet: 저혈당 적음, 자유롭게 식사에 따라 조절 가능
- 주로 담즙 배설 : 신기능 이상시 사용 가능
- SUR1 receptor에 결합하여 1st phase 인슐린 분비 자극
- 단점: 매 식전마다 투여하는 번거로움, hypoglycemia, weight gain

종 류

성분명	함량 (mg/dl)	일 사용량 (mg/dl)	Peak (h)	작용 시간(h)	횟수	배설
Repaglinide	1, 2	1.5-6	1	<3	식사 횟수	92% 대변 8% 소변
Nateglinide	90, 120	120-360				

Metformin

- 간의 당신생 억제, 말초조직 인슐린 감수성 증가
- 비만, 인슐린 저항성 환자에서 장점.
- 공복시 고혈당 감소에 효과적임.
- HbA1c 1-2% 감소
- 체중 증가가 없고 오히려 다소 체중 감소 유발 (weight neutral)
- **부작용:** 위장장애, lactic Acidosis, Vit B12 deficiency
- **금기:** 신기능장애 ($Cr > 1.4 \text{ mg/dL}$, 약제 신장 배설), 급성 질환, 간질환(알코올성), 심한 감염, 알코올 중독, 수술 전

Metformin dose titration

1. 시작은 저용량 metformin (500 mg) qd or bid with meals (breakfast and/or dinner) 또는 850 mg qd으로 한다.
2. 5-7일 후 위장장애가 없으면 850mg bid or 1000mg bid 로 증량 (아침 식전 and/or 저녁식전) 한다.
3. 위장장애가 있는 경우 이전 용량으로 다시 감량하고 이 후에 다시 증량해 볼 수 있음.
4. 최대 효과는 1000mg bid까지 증량하는 경우 or 850mg bid로도 나타날 수 있음.
5. 지속형제재를 하루 1회 사용할 수 있음.

Nathan DM et al. Diabetes Care 32:193-203, 2009

Metformin

Table 4—Recommended dose adjustments for metformin based on eGFR

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Proposed action
≥60	No contraindication to metformin Monitor kidney function annually
<60 and ≥45	Continue use Increase monitoring of renal function (every 3–6 months)
<45 and ≥30	Prescribe metformin with caution Use lower dose (e.g., 50%, or half-maximal dose) Closely monitor renal function (every 3 months) Do not start new patients on metformin
<30	Stop metformin

Adapted with permission from ADA (83).

Diabetes Care 2014;37:2874

Thiazolidinediones

특징

- PPAR-γ agonist
- Pioglitazone, Lobeglitazone
- 말초조직 인슐린 감수성 증가 (근육, 지방>>간)
- Ectopic fat deposition을 감소
- 지질치 개선 효과: TG, small dense LDL-C 감소 HDL-C 증가
- 4주 이후에 효과, HbA1c 0.5-1.4% 감소
- SU제제와 비교 시 혈당 조절의 지속성이 좋음.
- 부작용: 부종, 심비대, 심부전, 체중 증가, 골절 증가
- 금기: 심한 심부전, 간기능 이상
- Rosiglitazone: meta-analysis에서 MI 증가

Alpha glucosidase inhibitors **특징**

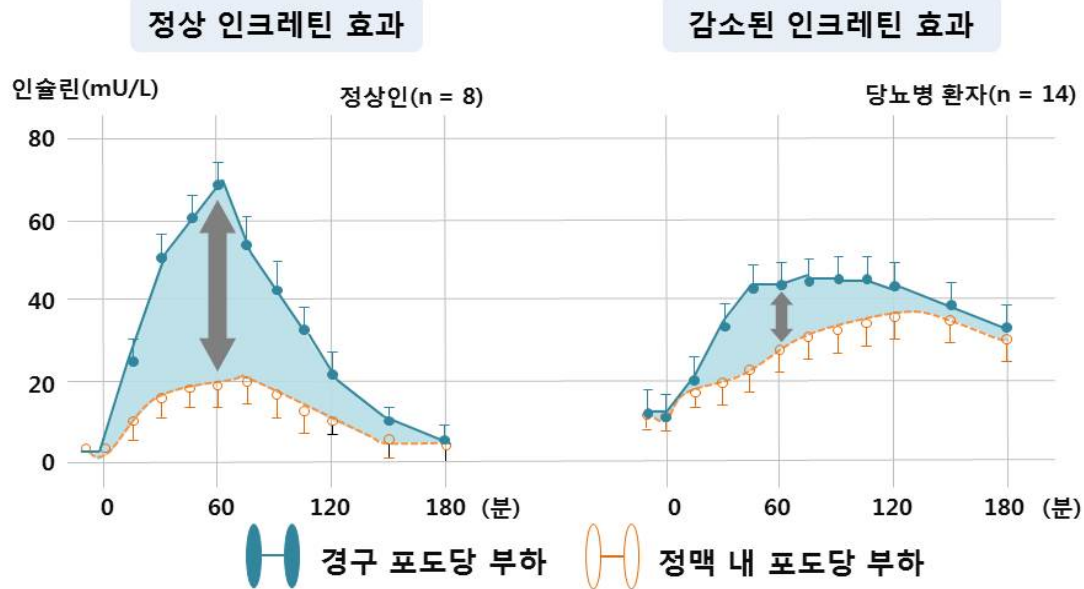
1. 종류: Acarbose (Glucobay®), Voglibose (Basen®)
2. 작용: 소장에서 다당류에서 단당류로의 변환을 억제
3. 사용방법: 매 식사직전 복용
4. 부작용: 위장장애
5. 장점
 - 안전 (저혈당, 체중 증가 없음): 노인, 추가적 사용
 - 식후 급격한 혈당 상승 억제 효과
6. 단점:
 - 소화기계증상 (2주 간격 서서히 증량)
 - 평균 혈당강하 능력이 낮은 편

GLP-1 치료제

- **GLP-1 analogue**
 - Exenatide (Byetta), Liraglutide, Lixisenatide (Lyxumia)
- **DPP-4 inhibitors (GLP-1 enhancer)**
 - Vildagliptin (Galvus) 50mg bid
 - Sitagliptin (Januvia) 100mg qd
 - Saxagliptin (Onglyza) 2.5-5mg qd
 - Linagliptin (Trajenta) 5mg qd
 - Alogliptin (Nesina) 25mg qd
 - Gemigliptin (Zemiglo) 50mg qd

EGDM 2016

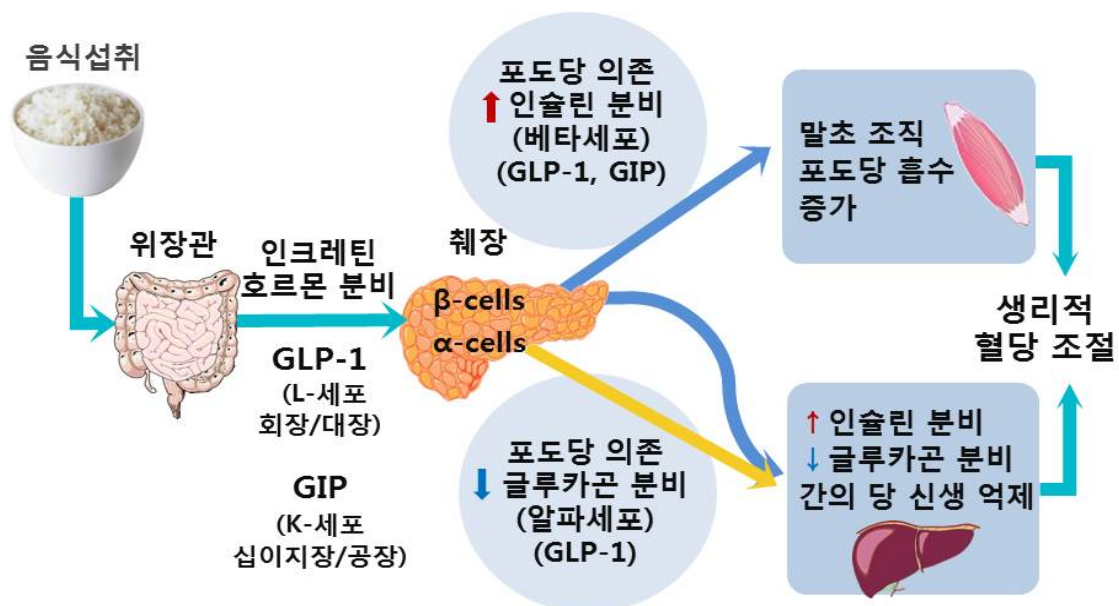
인크레틴(Incretin)효과



Nauck MA et al. Diabetologia 1986;29:46-52
Vilsbøll T. Diabetologia 2004;47:357-66

EGDM 2016

인크레틴 호르몬



Brubaker PL. Endocrinology 2004;145:2653-9
Zander M et al Lancet 2002;359:824-830, Ahrén B Curr Diab Rep 2003;3:365-72

DPP-4 inhibitors

- Oral medication decrease fasting and postprandial glucose: HbA1c lowering 0.5-0.8%
- Effective as add on therapies with minimal hypoglycemia, weight neutral
- Combined with metformin, SU, insulin, pioglitazone
- S/E: Urticaria, pancreatitis?

			Renal dysfunction	Hepatic dysfunction
Vildagliptin	Galvus	50mg bid	CCr<50: 50mg qd	Not recommended if > x2.5
Sitagliptin	Januvia	100mg qd	CCr 30-50: 50mg qd CCr <30: 25mg qd	
Saxagliptin	Onglyza	2.5-5mg qd	CCr <50: 2.5mg/d, 투석 후	No adjustment needed
Linagliptin	Trajenta	5mg qd	No adjustment needed	No adjustment needed
Alogliptin	Nesina	25mg qd	CCr 30-50: 12.5mg CCr <30: 6.25mg	Monitoring needed
Gemigliptin	Zemiglo	50mg qd	신중 투여, 용량 정보 없음	신중투여, 용량정보 없음

GLP-1 analogue (주사제)

- Exenatide (Byetta)
 - Injection bid: 5µg bid for 4wks → 10µg bid
 - Increased satiety and weight loss
 - Decrease mainly postprandial glucose: A1c 0.5-1%
 - S/E: GI (30-45%) - nausea, vomiting, diarrhea
 - Low risk of hypoglycemia
- Lixisenatide (Lyxumia) - Europe, 2015 in Korea (daily inj)
- Liraglutide (daily inj): potent glycemic and weight benefit
- Exenatide weekly (Bydureon) (EMA 2011, FDA 2012)
- Dulaglutide (Trulicity, FDA 2014): weekly
- Albiglutide (FDA 2014): weekly

EGDM 2016

제2형 당뇨병환자에서 GLP-1 작용

작용	GLP-1
췌장 베타세포	
포도당 의존성 인슐린 분비	↑↑
인슐린 합성	↑
전구세포 분화	↑
세포자멸사	↓
췌장 알파세포: 글루카곤 분비	↓
위배출	↓↓
식후 혈당	↓↓
식욕	↓
체중	↓

Drucker DJ et al. Lancet 2006;368:1696-705

EGDM 2016

GLP-1 유사체의 장단점

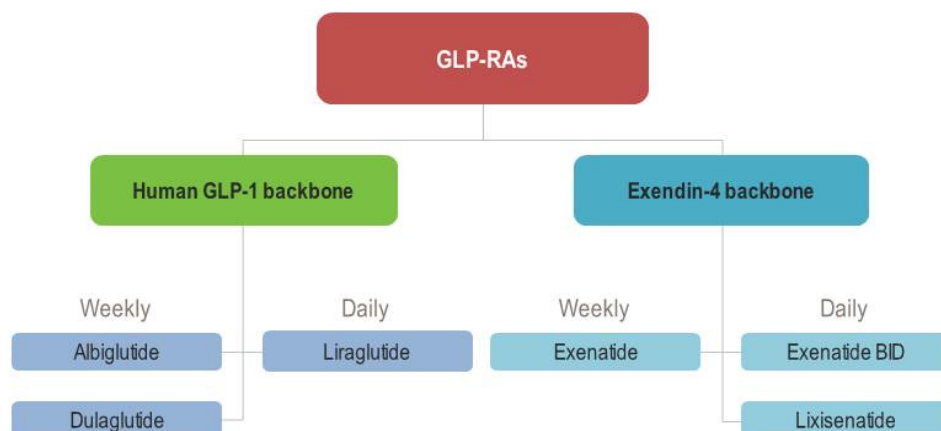
장점	혈당 의존적 인슐린 분비 (저혈당 위험 감소)
	체중 감소, 식욕 억제
	위배출속도 지연
	심혈관질환 위험요인 (지질, 혈압) 개선
단점	주사제
	고가
	부작용 : 오심, 구토, 설사 등 위장관 부작용 주의점 : 급성 췌장염, 중증 신장장애, 갑상선수질암/ MEN2 가족력

EGDM 2016

GLP-1 유사체 종류

종류	상품명	용량	주사횟수	주사시간
Exenatide	Byetta	5-10 ug	1일 2회 피하주사	식전 1시간
Liraglutide	Victoza	0.6-1.8 mg	1일 1회 피하주사	식사무관
Lixisenatide	Lyxumia	10-20 ug	1일 1회 피하주사	식전 1시간
Dulaglutide	Trulicity	0.75-1.5 mg	주 1회 피하주사	식사무관
Exenatide LAR	Bydureon	2 mg	주 1회 피하주사	식사무관
Albiglutide	Tanzeum	30 -50 mg	주 1회 피하주사	식사무관

GLP-1RAs: Human vs. Exendin-4 based



Reference Data from: Madsbad S et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13:394-407.

GLP-1 유사체의 사용

- **경구혈당강하제(메트포민, 설폰닐우레아)로 혈당조절 불충분한 경우**
 - GLP-1 유사체 추가 vs 기저 인슐린 추가
 - 당화혈색소 감소효과 비슷
 - GLP-1 유사체 : 체중감소, 저혈당 적음/위장관 부작용 흔함
- **기저 인슐린으로 혈당조절 불충분한 경우**
 - GLP-1 유사체 추가 vs 하루 3회 초속효성 인슐린 추가
 - 당화혈색소 감소효과 비슷
 - GLP-1 유사체 : 체중감소, 저혈당 적음/위장관 부작용 흔함

Overview of short- & long-acting GLP-1 RA

Short-acting GLP-1 RAs	Long-acting GLP-1 RAs
Exenatide BID, Lixisenatide QD	Liraglutide QD, Exenatide QW, Albiglutide QW, Dulaglutide QW

Comparison of short- vs long-acting GLP-1 RA

Parameters	Short-acting GLP-1 Ras	Long-acting GLP-1 RAs
Effects		
Fasting blood glucose levels	Modest reduction	Strong reduction
Postprandial hyperglycemia	Strong reduction	Modest reduction
Fasting insulin secretion	Modest stimulation	Strong stimulation
Postprandial insulin secretion	Reduction	Modest stimulation
Glucagon secretion	Reduction	Reduction
Gastric emptying rate	Deceleration	No effect
Reduced caloric intake	Yes	Yes
Body weight reduction	1-5 kg	2-5 kg
Induction of nausea	About 20-50%, attenuates slowly (weeks to many months)	About 20-40%, attenuates quickly (~4-8 weeks)

Meier JJ. Nat Rev Endocrinol 2012;8:728-742

GLP-1 RAs are not indicated for weight reduction

Basal Insulin & GLP-1 R agonists

Limit weight gain and hypoglycemia associated with prandial insulin
Useful in obese, uncontrolled PPG

Basal insulin	GLP-1 receptor agonists
Main effect on FPG, some effects on PPG	Effect on PPG (particularly short-acting GLP-1 RAs) Effect on FPG (particularly long-acting GLP-1 RAs)
Induces 'rest' of pancreatic β -cell function	Glucose-dependent insulin release
Body weight increase	Weight reduction
Increased risk of hypoglycaemia	Limited risk of hypoglycaemia

FPG, fasting plasma glucose; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; PPG, postprandial plasma glucose.

Diabetes Obesity and Metabolism 2014;16:588-601

GLP1-R agonist: 국내 보험 급여 기준 (2016.9.1.)

Exenatide, Lixisenatide, Albiglutide, Dulaglutide

1) 경구제와 병용요법

가) 투여대상: Metformin+SU계 약제 병용투여로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 중

(1) 체질량지수(BMI: Body mass index) $\geq 25\text{kg/m}^2$ 또는

(2) Insulin 요법을 할 수 없는 환자

나) 투여방법: 3종 병용요법(Metformin+ Sulfonylurea+GLP-1 수용체 효능제)을 인정

2) Insulin와 병용요법

가) 투여대상: 기저 Insulin(Insulin 단독 또는 Metformin 병용) 투여에도 HbA1C가 7% 이상인 경우

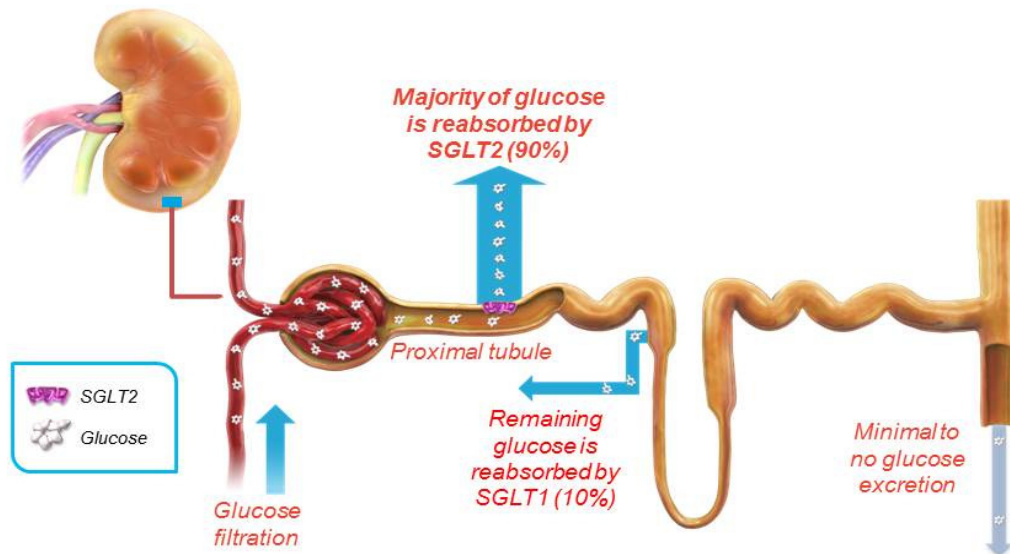
나) 투여방법: 기저 Insulin+GLP-1 수용체 효능제(+ Metformin)을 인정 (단, Dulaglutide는 이 경우 인정하지 않음)

SGLT2 inhibitors

- Reduce blood glucose by inhibiting the SGLT-2 transporter –insulin independent action
- Reduce blood pressure (-4.0 / -1.6 mmHg) and weight (-1.8kg)

	Empagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin
Therapeutic dose (mg/d)	10-25	5-10	100-300
Starting dose	10	10	100
Administration	QD With or without food	QD With or without food	QD Before first meal
Peak plasma conc. (hours post-dose)	1.5	Within 2	1-2
Absorption (mean oral bioavailability)	$\geq 60\%$	$\sim 78\%$	$\sim 65\%$
Metabolism	Primary glucuronidation – no active metabolite		
Elimination Hepatic : renal (half-life, hrs)	43:57 12.4	22:78 12.9	67:33 13.1
Selectivity over SGLT1	1:5000	$>1:1400$	$>1:160$
Glucose excretion with higher dose (g/day)	78	~ 70	119

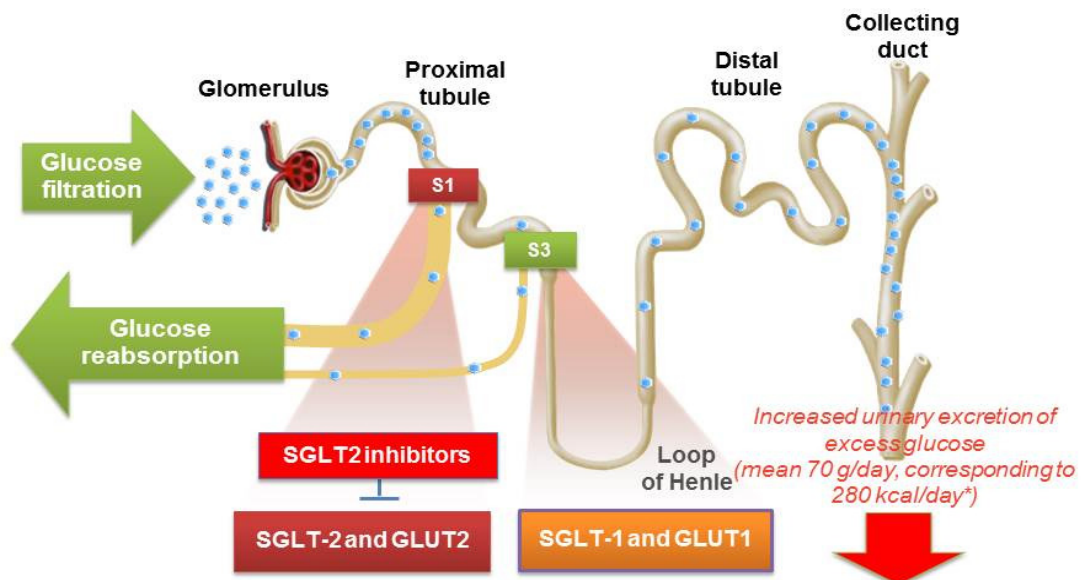
Normal renal glucose handling¹⁻³



SGLT, sodium-glucose co-transporter.

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-18; 2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27-35; 3. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300:C14-21.

Inhibition of SGLT-2 in the Kidney Leads to Urinary Glucose Excretion in Patients With Type 2 Diabetes



*Increases urinary volume by only ~1 additional void/day (~375 mL/day) in a 12-week study of healthy subjects and patients with Type 2 diabetes.⁴

SGLT=sodium-glucose cotransporter; GLUT=facilitative glucose transporter.

1. Abdul-Ghani MA et al. *Endocr Pract*. 2008;14:782-790. 2. Bays H. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:671-681. 3. List JF et al. *Diabetes Care* 2009;32:650-657; EU SmPC 2012, section 5.1.

SGLT2 inhibitors

Benefits	Risk considerations
Reduced HbA1c	Increased genital infection
Insulin independent mode of action	Reduced intravascular volume (in susceptible patients)
Low risk of hypoglycemia	Small increase in LDL cholesterol
Reduced blood pressure	Not indicated with eGFR <45-60
Reduced weight	Diabetic ketoacidosis
Increased HDL cholesterol	
Oral medication, once daily	
Benefits in CVD risk (empagliflozin)	
Renal benefit	

Euglycemic DKA

- A predictable, detectable and preventable safety concern
- Mechanism contributing
 - ↑ glucagon, ↓ insulin, ↑ glucagon:insulin ratio
 - Acute illness
 - Decreased oral intake
 - Decrease in carbohydrate intake
 - Alcohol intake
- How to prevent
 - Use like metformin
 - Do not use in T1DM
 - Recognize signs and symptoms: N/V, shortness of breath, malaise
 - Evaluate ketone promptly
 - Encourage adequate fluid, carbohydrate intake
 - Do not stop insulin

Rosenstock J. Diabetes Care 2015;38:1638-1642

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

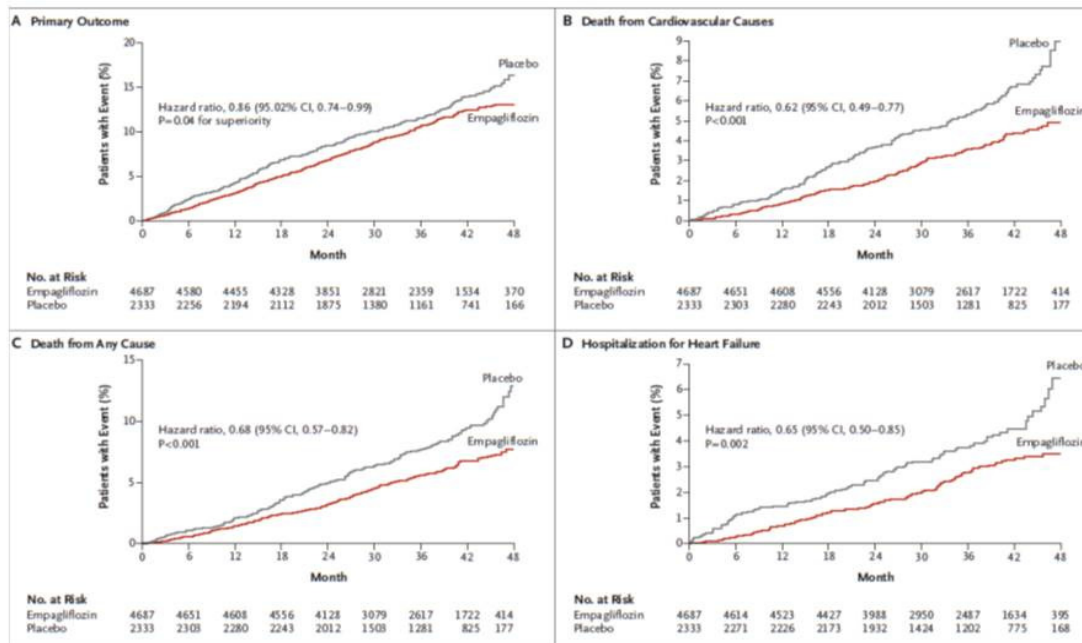
Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

ABSTRACT

7,020 patients with T2DM and established CVD
HbA1c 7-10% (no treatment: 7-9%)
10 or 25mg empagliflozin vs placebo
Median observation 3.1years
Primary outcome: CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke

Zinman B et al. N Engl J Med, 2015 Sept

CV and mortality outcomes



Zinman B et al. N Engl J Med, 2015 Sept

SGLT2 inhibitor 국내 보험 급여 기준 (2016.9.)

인정 가능 2제 요법

구 분	Metformin	SU	Meglitinide	AGI	TZD	DPP4i	SGLT2i		
							Dapa	Ipra	Empa
Metformin		인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
SU	인정			인정	인정	인정	인정		
Meglitinide	인정			인정	인정				
AGI	인정	인정	인정						
TZD	인정	인정	인정			인정			
DPP-IV i	인정	인정			인정				
SGLT2i	Dapa	인정	인정						
	Ipra	인정							
	Empa	인정							

3제 요법: Metformin +SU + Empa or Dapa 는 인정함

Insulin 요법: Ipragliflozin은 Insulin 주사제와 병용시 인정하지 않음,
Dapa, Empa는 가능

EGDM 2016

경구약제의 특성

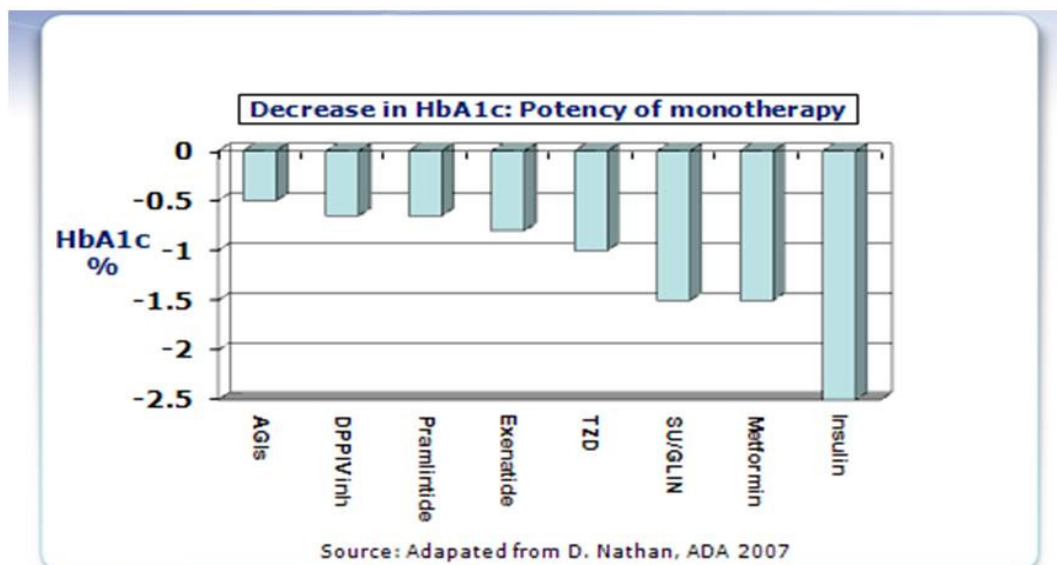
	A1c감소 (단독요법)	체중 변화	저혈당 (단독)	부작용	주의점
메트포르민	1.0-1.5%	없음	없음	소화 장애 (식욕감퇴, 오심, 구토, 설사), 젖산증	중증 간, 신장애, 감염, 탈수, 심폐부전, 방사선 조영검사 48시간 전 중지
설폰요소제	1.0-2.0%	증가	있음	관절통, 관절염, 요통, 기관지염	중증 간, 신장애, 이차실패
알파글루코시 다아제억제제	0.5-1.0%	없음	없음	소화 장애	중증 간, 신장애, 소화흡수장애를 수반한 만성장질환, 중증감염
티아졸리딘디온	0.5-1.4%	증가	없음	체중 증가, 부종 혈색소 감소, 골절, 심부전	중증 심부전, 간장애, 중증 신장애, 방광암 금기
메글리티나이드	0.5-1.5%	증가	있음	변비, 상기도 감염, 부비동염	중증 간, 신장애
DPP-4 억제제	0.5-1.0%	없음	없음	비인두염, 상기도감염, 위장장애	신장애, 장기사용 시 안전성 미확보, 췌장염 위험증가
SGLT2 억제제	0.5-1.0%	감소	없음	비뇨생식기계 감염, 탈수, 케톤산혈증	장기사용 시 안전성 미확보

대한당뇨병학회. 당뇨병 진료지침. 2015.
American Diabetes Association. Diabetes Care. 2015;38:S33-S40.

경구약제 병합요법

- 단독요법으로 혈당조절 목표 도달에 실패할 경우 작용기전이 다른 약제의 병합요법을 시행한다.
- 단일약제를 최대용량까지 증량할 수 있으나, 혈당조절이나 부작용을 고려하여 조기에 병합요법을 시행할 수 있다.
- 환자에 따라 처음부터 병합요법을 시행할 수 있다.
(당화혈색소 7.5% 이상)
- 병합요법 실패 시 인슐린 치료가 추천되나 약제 변경도 고려할 수 있다.

Relative potency of drugs



EGDM 2016

당뇨병 환자에서의 인슐린 치료 시작

- 제1형 당뇨병
- 성인 지연형 자가면역 당뇨병
(Latent autoimmune diabetes in adults, LADA)
- 임신성 당뇨병
 - 생활습관조절로 혈당조절 목표에 도달하지 못할 경우 인슐린치료 고려
- 제2형 당뇨병 환자
 - 적절한 경구혈당강하제 치료에도 불구하고 혈당조절 목표에 도달하지 못하는 경우
 - 대사이상을 동반하고 고혈당이 심할 경우에는 진단 초기라도 인슐린 치료 고려
 - 심근경색, 뇌졸중, 급성질환 발병 시, 수술 시
 - 임신예정이거나, 임신한 경우 경구혈당강하제를 중단하고 인슐린 치료

대한당뇨병학회, 당뇨병진료지침 2015

EGDM 2016

제1형 당뇨병 환자에서의 인슐린 치료 방법

- 다회 인슐린 주사요법
(하루 3회 이상의 식사 인슐린 및 하루 1-2회 기저인슐린)
- 인슐린 펌프
- 저혈당 발생을 줄이기 위해서
인슐린유사체(초속효성 인슐린과 장시간형 기저인슐린)
사용을 권고

대한당뇨병학회, 당뇨병진료지침 2015

EGDM 2016

제2형 당뇨병 환자에서의 인슐린 치료 방법

- 환자의 상태에 따라 다음 치료방법을 선택
 - 기저인슐린요법,
 - 1일 2회-3회 혼합형인슐린요법,
 - 식전 인슐린 요법
 - 다회 인슐린 주사법(multiple insulin injection)
- 환자의 상태에 따라 경구혈당강하제와 인슐린의 병합요법도 가능
- 경구혈당강하제와 기저 인슐린요법 병용으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면, 식전 초속효성 인슐린 유사체 또는 1일 2회 이상의 혼합형인슐린 투여법으로 전환

대한당뇨병학회, 당뇨병진료지침 2015

EGDM 2016

경구혈당강하제 실패 시 고려할 수 있는 인슐린요법의 비교

	기저 인슐린요법	혼합형 인슐린요법	기저인슐린에 식전 인슐린 요법
장 점	저혈당 발생 및 체중 증가 면에서 유리	비교적 당화혈색소가 높은 경우(>8.5%) 효과적	식후 고혈당 조절에 기저 인슐린요법보다 유리. 혼합형 인슐린 투여법보다 체중 증가가 적다
단 점	비교적 당화혈색소가 높은 경우 (>8.5%) 기저 인슐린요법만으로 목표 당화혈색소에 도달하기 어려움	기저 인슐린요법에 비해 저혈당 발생 빈도가 높고, 체중 증가가 많으며, 많은 용량이 요구됨	기저 인슐린요법에 비해, 찾은 주사. 기저 인슐린 요법에 비해 찾은 저혈당
기 타	식후 혈당을 조절하기 위한 경구혈당강하제 병용 고려	치료 만족도 및 삶의 질 평가에는 이견 있음	치료 만족도 및 삶의 질 평가에는 이견 있음

대한당뇨병학회, 당뇨병진료지침 2015

인슐린 치료의 장단점

장점

임상 경험 풍부

가장 효과적인 혈당 강하

용량 제한 없음

지질대사 개선
(중성지방, HDL-C)

금기사항 없음

단점

체중 증가 (2 - 4 kg)

저혈당

주사제 (번거로움, 통증)

자가혈당 측정 필요

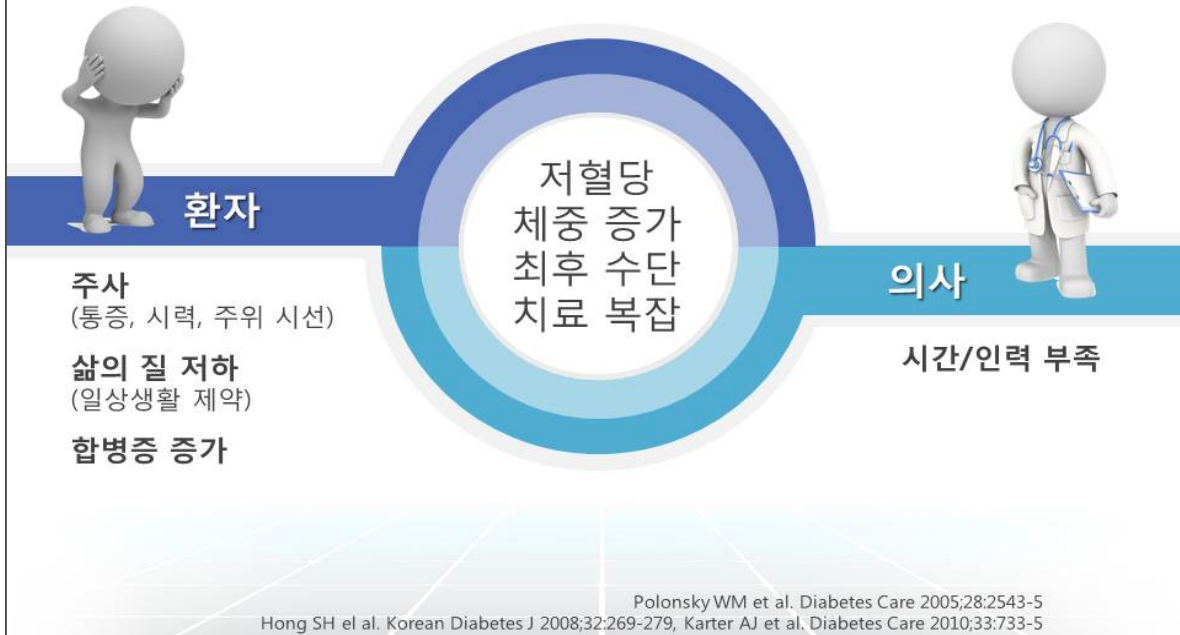
Diabetes Care 2009;32:193-203

인슐린 약동학

인슐린 종류 (상품명)	작용시작	최고작용	작용시간
▶ 식전 인슐린			
• 속효성 인슐린 유사체 (투명)	10-15 분	1-1.5 시간	3-5 시간
인슐린 아스파르트(NovoRapid)			
인슐린 리스프로(Humalog)		1-2 시간	3.5-4.75 시간
인슐린 글루리진(Apidra)		1-1.5 시간	3-5 시간
• 속효성 인슐린 (투명)			
휴물린R	30분	2-3 시간	6.5 시간
▶ 기저 인슐린			
• 중간형 인슐린 휴물린 N (혼탁)	1-3시간	5-8 시간	18 시간까지
• 장시간형 기저 인슐린(투명)			
인슐린 디터머(Levemir)	90분	없음	24 시간
인슐린 글라르진(Lantus)			24 시간
인슐린 디글루텍(Tresiba)	60-90 분		42시간 이상
인슐린 글라-300(Toujeo)	6시간		36시간 이상
▶ 혼합형 인슐린			
• NPH 70/30		바이알 또는 펜형 인슐린 안에 고정 비율의 인슐린이 섞여 있는 형태 (속효성 인슐린 또는 속효성 인슐린 유사체와 중간형 인슐린이 혼합상태)	
휴물린 70/30, 믹스타드 70/30			
• 인슐린유사체 혼합형			
노보믹스 70/30, 50/50			
휴마로그 믹스 75/25, 50/50			

EGDM 2016

인슐린 치료 장벽



EGDM 2016

치료 장벽의 해결

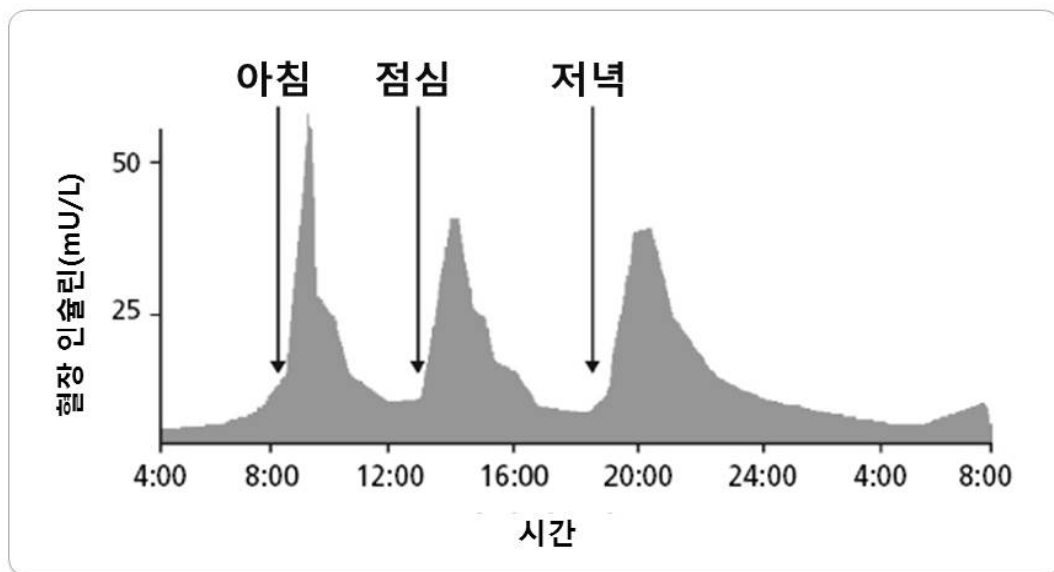
장 벽	해 결
저혈당	• 중간형 인슐린 → 장시간형 기저 인슐린 • 속효성 인슐린 → 초속효성 인슐린 유사체
체중 증가	• 식사/운동 요법으로 체중 조절 가능 • 중간형보다 장시간형 기저 인슐린이 체중 증가 적음
주사	• 자가혈당 측정 시보다 통증 적음 • 용량 조절이나 혼합이 어려운 경우 펜형이나 혼합형 인슐린 사용
합병증 증가	• 인슐린 자체로 인한 합병증 발생 증가 없음 • 철저한 혈당 조절이 합병증 발생 감소
삶의 질 저하	• 혈당 조절로 삶의 질 개선 • 복잡한 약물 치료보다 일상생활의 제약이 오히려 적음
최후 수단	• 당뇨병 치료의 모든 단계에서 인슐린 치료 가능 • 가장 효과적인 혈당 조절 수단

Q 환자는 의료진의 지속적인 설득으로 인슐린 치료를 시작하기로 결정하였다.

어떻게 인슐린 치료를 시작할 것인가?

- ① 기저 인슐린 + 메트포르민 ± 설폰요소제
- ② 혼합형 인슐린 ± 메트포르민
- ③ 기저 인슐린 + 식전 인슐린 (3회)

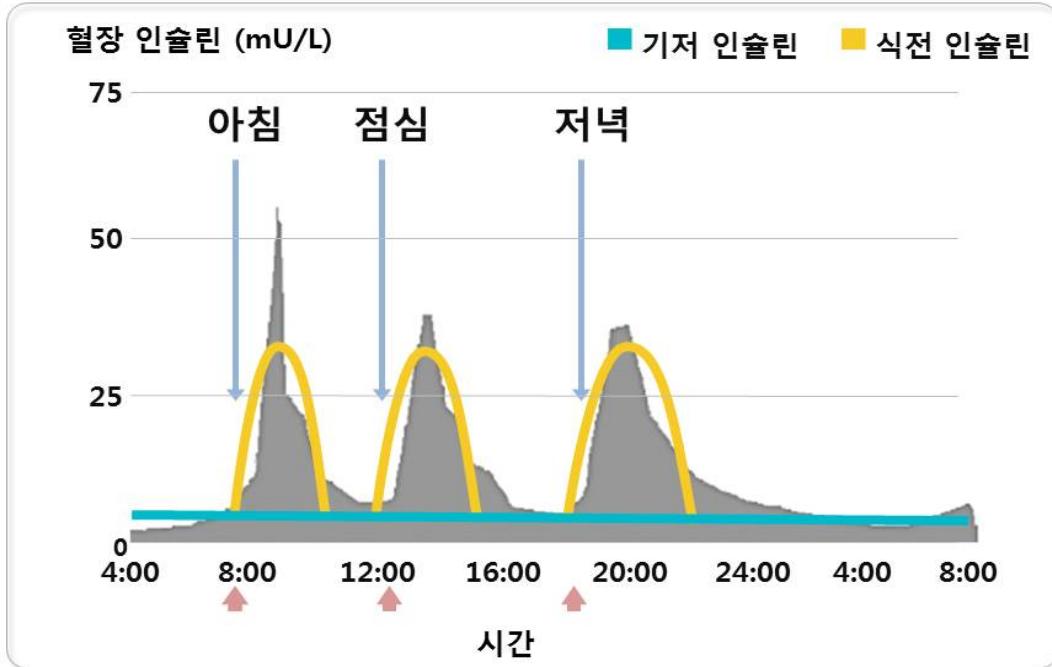
정상인의 인슐린 분비



Thompson R et al. Curr Paed 2006;16:117-22.

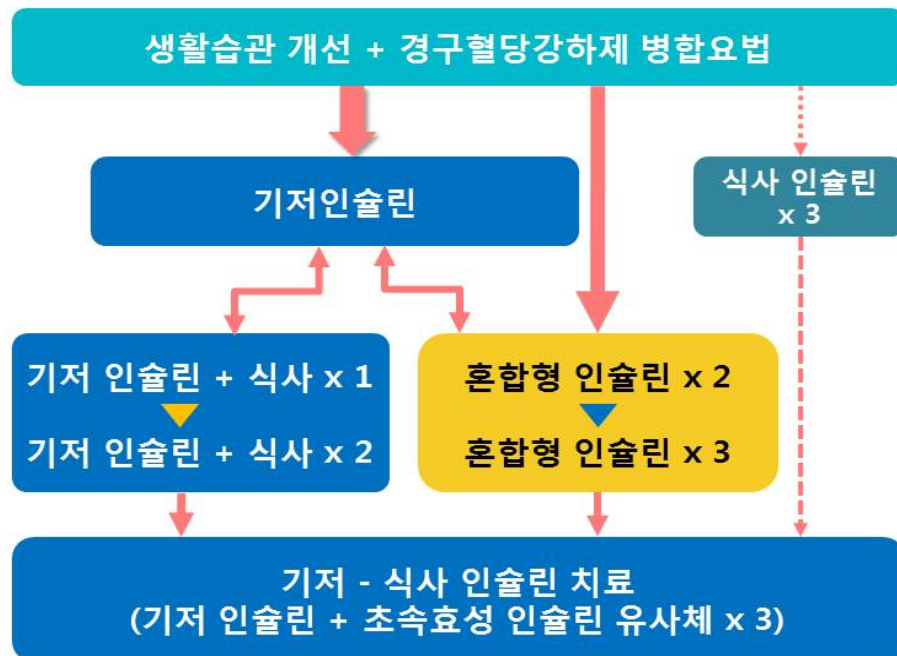
EGDM 2016

이상적인 인슐린 요법



EGDM 2016

제2형 당뇨병에서 인슐린 요법의 실제



EGDM 2016

기저인슐린

장점	시작이 쉽고, 용량 조절 용이
	저혈당 위험성 낮음
단점	식후 혈당 조절 어려움
적응증	다회 인슐린 주사가 어려운 환자
	내인성 인슐린 분비가 남아 있는 환자
	공복 혈당은 상승되어 있으나 식후 고혈당이 심하지 않은 환자

EGDM 2016

기저인슐린과 병합 가능한 약제

	기전	장단점
메트포르민	인슐린 감작제	- 인슐린 용량 감소, 체중 증가와 저혈당 최소화 - 위장관 부작용
설폰요소제	인슐린 분비 촉진제	- 인슐린 용량 감소, 식후 혈당 감소 - 저혈당과 체중 증가 위험 증가, 당뇨병 진행 시 효과 감소
글리나이드	인슐린 분비 촉진제	- 식후 혈당 개선, 저혈당 적음 - 체중증가
티아졸리딘디온	인슐린 감작제	- 인슐린 용량 감소 - 심부전 위험 증가, 체중 증가, 부종, 골절 위험
DPP-4 억제제	인크레틴 강화	- 저혈당 감소 - 상대적 비용 증가
알파글루코시다아제 억제제	당질 흡수 지연	- 식후 혈당 개선, 체중 증가 적음 - 비용 증가, 위장관 부작용
SGLT 2 억제제	소변으로 당 배출	- 체중감소, 저혈당 감소 - 비용증가, 비뇨기계 감염, 요로감염, 탈수

대한당뇨병학회. 당뇨병 진료지침. 2015.

EGDM 2016

기저인슐린의 시작과 용량조절(예시)

인슐린	시작 용량 (U/일)	조절 간격	평균 공복 혈당 (mg/dL)	용량 조절 (U)
글라진 데글루텍 글라-300	10 (혹은 kg 당 0.2)	3일	> 100	+ 2
			< 80	- 3
디터머	10 (혹은 kg 당 0.2)	3일	80 - 109	0
			≥ 110	+ 3

Davies M et al. Diabetes Care 2005;28:1282-8
Selan JL et al. Diabetes 2007;56:A573

EGDM 2016

혼합형 인슐린 치료 (± 경구혈당 강하제)

장점	식후 혈당 조절
	주사 횟수 감소 (1회 주사로 기저, 식전 인슐린 보충)
단점	기저 인슐린보다 저혈당, 체중 증가 위험 증가
적응증	식사시간과 식사량이 일정한 환자
	식후 고혈당이 심한 환자

EGDM 2016

증례



여자 48세

1년 전부터 경구혈당 강하제 최대 용량으로 병합

과거력

8년 전: 제2형 당뇨병 진단
글리클라자이드 (MR) 120mg, 메트포르민 1700mg

직업

가정주부

키

158 cm

몸무게

53 kg

체질량
지수

21.2 kg/m²

허리둘레

79 cm

검사결과

혈당: 156 mg/dL(공복), 286 mg/dL(식후 2시간)
당화혈색소: 9.1 %
C-peptide: 0.8ng/mL (공복)

생활습관

식사시간과 식사량이 일정하며, 주 1회 정도 외식

최대 용량 경구혈당 강하제 병합, 당화혈색소 9.1 %, 규칙적 생활습관

EGDM 2016

자가혈당 측정기록

	아침 식전	아침 식후	점심 식전	점심 식후	저녁 식전	저녁 식후	취침 전
월요일	146	350	X	X	X	X	X
화요일	X	X	169	279	X	X	X
수요일	X	X	X	X	178	336	X
목요일	138	286	X	X	X	X	X
금요일	X	X	180	288	X	X	X
토요일	X	X	X	X	180	378	X
일요일	142	377	X	X	X	X	X

EGDM 2016

혼합형 인슐린 치료

- 시작: 아침, 저녁 식전에 각각 투여 (0.1 U/kg-0.2 U/kg)
- 인슐린 감작제 (메트포르민) 병용가능
- 인슐린 분비 촉진제 (설폰요소제, 글리나이드) 중단

EGDM 2016

자가혈당 측정기록

(혼합형 인슐린 2회+메트포르민)

	아침 식전	아침 식후	점심 식전	점심 식후	저녁 식전	저녁 식후	취침 전
월요일	146	250	X	X	X	X	X
화요일	X	X	149	179	X	X	X
수요일	X	X	X	X	158	216	X
목요일	138	186	X	X	X	X	X
금요일	X	X	150	198	X	X	X
토요일	X	X	X	X	170	228	X
일요일	122	215	X	X	X	X	X

EGDM 2016

기저-식전 인슐린 치료

장점	식전, 식후 혈당 조절 가능
단점	주사 횟수 증가
적응증	철저한 혈당 조절을 원하는 환자
	융통성 있는 주사 스케줄을 원하는 환자 (식사 시간 불규칙, 교대 근무자)

EGDM 2016

기저-식전 인슐린 치료

- 일일 인슐린 용량 배분
진단 시 $A1c \geq 11\%$ 혹은 2(3)제 사용 시 $A1c \geq 9\%$
→ 기저, 식사 인슐린: 각각 0.2 U/kg

2(3)제 사용 시 $A1c < 9\%$
→ 기저, 식사 인슐린: 각각 0.1 U/kg
- 인슐린 감작제 사용 가능
- 인슐린 분비 촉진제 사용 중단

EGDM 2016

요약 1

- 혈당조절은 당화혈색소로 평가하며, 6.5-7.0% 미만으로 유지한다.
- 단, 혈당조절의 목표는 당뇨병 유병기간, 합병증 동반여부, 여명, 저혈당 대처능력 등을 고려하여 개별화할 수 있다.
- 경구혈당강하제 선택은 환자의 선호도, 부작용, 약제의 작용기전 및 효능, 비용 및 안전성을 고려하여 적절한 약제를 선택한다.
- 처음 진단받은 당뇨병환자에서도 단독요법만으로 목표혈당에 도달하기 어려운 경우에는 조기병합요법을 고려한다.

부작용 없이 목표 혈당 조절

EGDM 2016

요약 2

- 경구병합요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 인슐린요법 시작
- 기존 경구혈당강하제에 기저 인슐린을 추가하거나, 혼합형 인슐린으로 시작할 수 있으며, 기저-식전 인슐린 치료로 진행할 수 있다.
- 인슐린요법은 환자의 생활패턴, 고혈당 양상(식전/식후), 저혈당 발생 등을 고려하여 선택한다.
- GLP-1 유사체는 인크레틴 효과를 증가시켜 식후 혈당 조절, 체중 감소, 식욕억제 효과뿐만 아니라 심혈관 질환 위험요인 개선 효과를 나타낸다.