□임상강좌□

당뇨병의 약물치료

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

손 호 영

Drug theraphy in Diabetes Mellitus

Ho Young Son, M.D.

Department of Internal Medicine Catholc University Medical College

서 론

현재 당뇨병 환자는 전세계적으로 약 1억명 정도로 알려지고 있으나 진단되지 못한 환자들을 감안하면 이보다 2배 이상 더 많을 것으로 추산되고 있다. 특히 우리나라의 경우는 지난 20 여년에 걸쳐 최고 10배 이상 급격히 증가된 양상을 보이고 있으며 이러한 경향은 앞으로도 계속될 것으로 생각되고 있다. 이러한 당뇨병은 그에 동반되는 당뇨병성 합병증으로 치명적이고 심각한 건강장애를 초래하고 있을 뿐 아니라, 최근의 당뇨병 발생의 급속한 증가양상을 고려하면 이에 대한 적극적인 예방 및 치료대책이 시급한 상황이라 할 수 있다. 그러나 많은 경우에서 환자 뿐 만 아니라 일부 의사들 까지 당뇨병은 급하지 않은 또 심각하게 생각 할 필요가 없는 흔히 볼 수 있는 만성질환으로 간과하는 경우가 흔하여 이에 대한 개념의 전환이 절실한 실정이다.

당뇨병 치료의 일차적인 목표는 고혈당에 따른 증상의 해소와 정상체중을 유지하고, 정상적인 사회활동이 가능하게 하는 것이다. 그 이후의 최종목표는 당뇨병성 만성합병증을 예방하거나 그 진행을 최대한 지연시키는 것이라 할 수 있다. 이러한 목표달성을 위해서는 고혈당 및 당뇨병성 합병증의 발생기전을 이해하고 이를 적극적으로 해결하여야 함은 주지의 사실이다. 이에 가장 중요한 점은 대표적으로 Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)와 Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS)의 결과에서 관찰된 바와 같이 적극적인 혈당조절이 원칙적인 당뇨병성 합병증의 예방 및 치료에 필수적인 과제로 확인되고 있다는 사실이다.

따라서 본 강좌에서는 대부분의 당뇨병을 차지하고 있는, 특히 우리나라 대부분의 당뇨병 환자가 해당되는 제 2형 당뇨병 (인슐린 비의존형)을 중심으로 임상적인 측면에서의 실제적인 약물치료에 대하여 요약하여 소개하고자 한다.

경구용 항당뇨병제

현재 널리 사용되고 있는 설폰요소제는 1950년 중반기 사용된 설폰아마이드 유도체 (2253 RP)의 구조를 변경시킨 약제이다. 역시 1950년 대에 비구아나이드 (biguanide)제가 합성되었고 이중 메트포르민 (metformin)이 현재에도 사용중이다. 최근에는 소장에서 복합탄수화물의 흡수를 지연시키는 알파글루코시다제 (α-glucosidase)억제제가 소개되어 임상에서 사용되고 있고, 새로운 설폰요소제인 글리메피라이드 (glimepiride)가 소개되어 국내에서도 그 임상연구가 완료되었다. 또한 1997년 미국에서 사용되기 시작한 인슐린저항성 개선제인 thiazolidinedione계의 트로글리타존 (troglitazone)도 곧 국내에 소개될 예정이다.

설폰요소제

1. 일반적 사항

1) 설폰요소제의 주된 기전은 베타세포의 인슐린 분비를 촉진하는 것이며, 이는 이 약제에 의해 ATP-dependent K channel이 차단됨에 의해 시작된다. 즉 이로 인해 베타세포막이 탈분극되고 이에 따라 전압의존성 칼슘통로가 개방되어 세포외액내의 칼슘이 세포내로 유입된

Table 1. 현재 사용되고 있는 설폰요소제의 종류와 특성

약명	1정당 함량 (mg)	사용량	용량범위	투여회수/일	작용시간
톨부타마이드	500	1500	500-2,000	2-3	6-10
클로르프로파마이드	250	250	50-500	1	36-60
아세토헥사마이드	250, 500	750	250-1,500	1-2	10-20
톨라자마이드	100, 250, 500	500	100-1,000	1-2	12-24
글리벤클라마이드	5	5	2.5-30	1-2	12-24
글리피자이드	5,10	5	2.5-40	1-2	12-24
글리퀴돈	30	30	15-120	1-3	5-7
글리클라자이드	80	80	40-240	1-2	12

결과로 인슐린 분비가 촉진되는 것으로 알려지고 있다.

2) 인슐린 분비촉진 작용이외에 간 포도당 생산억제와 말초 인슐린저항성을 개선시키는 소위 "췌장외 효과"도 관찰되고 있으나 이의 효과는 크지 않다.

3) 위의 작용기전을 감안하면 베타세포 기능장애가 심한 제 2형 당뇨병과 제 1형 당뇨병에서는 혈당강하작용을 기대하기 어렵다.

4) 원인은 불확실하나 약제효과가 처음부터 나타나지 않는 "일차성실패 (primary failure)"와 일정기간 반응후 그 효과가 소실되는 "이차성실패 (secondary failure)"가 있음을 고려하여야 한다.

현재 사용되고 있는 설폰요소제의 종류와 특성은 Table 1에 나타내었다.

2. 설폰요소제의 특성

1) 각 약제의 mg 당 혈당강하능은 서로 다르나 각 약제의 적절한 용량에서의 임상효과는 거의 동일하다.

2) 약물 동력학적 차이에 따라 각 약제의 작용 개시시간과 지속시간이 결정된다. 일반적으로 클로르프로파마이드를 제외한 대부분의 약제는 주로 간에서 대사된다. 클로르프로파마이드는 대사되지 않은 형태로 신장을 통하여 그대로 배설됨을 염두에 두어야 한다. 글리퀴돈은 간에서 대사된 후 주로 대변으로 95%가 배설되고 소변으로는 5% 정도 배설되어 신배설율이 낮은점이 장점으로 알려지고 있다. 글리벤클라마이드는 간에서 대사되어 약 50%는 담즙내로 나머지는 소변으로 배설된다. 글리클라자이드는 혈당강하능 이외에 항혈소판능의 역할이 알려지고 있다.

3. 설폰요소제 선택시 고려사항

1) 혈당강하능

2) 작용개시의 신속성

3) 작용 지속시간

4) 대사 및 배설경로

5) 투약회수, 이점 및 부작용

4. 설폰요소제 치료의 적응증과 효과가 기대되는 경우

1) 적응증

원칙적인 식사요법과 운동요법으로도 혈당조절이 되지 않는 제 2형 당뇨병 환자

2) 효과가 기대되는 경우:

① 당뇨병 이환기간이 10년 이내

② 정상 혹은 정상이상의 체중

③ 포도당독성이 나타나지 않은 경우; 공복시혈당 <200 mg/dl, 식후혈당 <250 mg/dl

④ 35-40 세 이후에 당뇨병이 발생된 경우

⑤ 과거 인슐린 치료를 받은 기왕력이 없거나 하루 인슐린 요구량이 40 단위 이하인 경우

5. 설폰요소제 치료의 금기

1) 제 1형 당뇨병, 췌장성 당뇨병

2) 임산부

3) 수술환자

4) 심한 감염, 외상환자

5) 설폰요소제 혹은 다른 설파제에 부작용이 심한 환자

6) 심한 간 혹은 신기능장애 환자

6. 설폰요소제의 사용지침

1) 시작시는 각 약제에 해당되는 최소량으로 아침식

Table 2. 설폰요소제의 부작용

혈 액 : 무과립구증, 골수형성부전, 적혈구 형성부전, 용혈성빈혈
피 부 : 발진, 소양증, 결절성홍반, 다형성홍반, 탈피성 피부염, 스티븐슨-존스 증후군, 자반증, 광과민반응, 전신과민반응
위장관 : 구역, 구토, 간기능장애, 황달, 육아종성 간염, 담즙울체
혈 관 : 홍조, 빈백, 두통
신 장 : 항이뇨작용(클로르프로파마이드), 이뇨작용(톨라자마이드, 아세토헥사마이드)
심맥관 : 맥관염

Table 3. 설폰요소제와 상호작용 약물

설폰요소제를 알부민 결합부위에서 치환 : 아스피린, fibrates, trimethoprim
설폰요소제 대사에 영향을 미친다 : 알코올, H2-차단제, 항응고제
설폰요소제 배설억제 : probenecid, allopurinol
항인슐린 작용 호르몬 억제 : 베타-차단제, 교감신경억제제
설폰요소제 대사 증강제 : barbiturates, rifampin
설폰요소제 작용 억제제 : 베타-차단제
인슐린 분비와 작용 억제제 : thiazide, loop diuretics, 베타-차단제, 부신피질호르몬제, 에스트로겐, phenytoin

사전에 시작한다.

2) 약제의 증량은 매 1-2 주 간격으로 증량한다.

3) 사용용량의 효과는 사용 1-2 주 후 공복시혈당과 매 2-3개월 간격으로 당화혈색소를 측정하여 판정한다.

4) 식후혈당치는 약제효과를 정확히 반영하지 못한다.

5) 저혈당 발생여부와 발생시간대를 고려하여야 한다.

6) 심한 고혈당 (>300 mg/dl)과 관련된 심한 증상을 나타내는 경우에는 인슐린요법이 원칙이나 설폰요소제의 최고용량 사용을 시도할 수 있다. 그러나 최고용량 사용 1 주후에도 증상이 계속 되거나 혈당이 >300 mg/dl 인 경우에는 인슐린요법을 즉시 시작하여야 한다.

7) 두가지 약제를 사용하는 것은 비효과적이다.

8) 설폰요소제의 부작용과 다른 약제와의 상호작용을 고려하여야 한다(Table 2, Table 3).

메트포르민 (Metformin)

메트포르민은 guanidine 유도체인 바이구아나이드(biguanide)계에 속한다. 같은 바이구아나이드계에 속하는 펜포르민과 부포르민은 높은 유산증의 발생으로 현재는 사용되지않고 있다. 메트포르민은 이러한 부작용이 크게 문제되지 않아 유럽에서는 널리 사용되어 왔으며 수년전 부터는 우리나라와 미국에서도 사용되고 있다.

1. 메트포르민의 작용기전과 특성

1) 주작용은 간 당생산을 감소 시키는 것이다.

2) 위장관에서 당 흡수를 감소-지연 시킨다.

3) 식욕부진을 유발한다.

4) 말초조직에서의 인슐린 작용을 강화시킨다.

5) 정상인에서는 저혈당을 초래하지 않는다.

6) 체중증가를 동반하지 않는다.

7) 중성지방과 저밀도-콜레스테롤 농도를 감소시킨다.

2. 메트포르민의 사용지침

1) 모든 제 2형 당뇨병 환자에서 사용될 수 있다.

2) 단독요법이 가능하다.

3) 설폰요소제 및 인슐린과의 병합요법이 가능하다.

4) 하루 1.0-3.0 g 범위내에서 사용하고 하루 2-3회 분할 투여한다.

5) 위장관 부작용을 최소화 하기 위하여 하루 500 mg 정도의 소량부터 시작하고 1-2 주 간격으로 증량한다.

6) 약제효과의 판정은 약제투여 1-2 주후에 공복시혈당을 측정하여 판정한다.

7) 제 1형 당뇨병에서는 단독요법이 적응이 되지 않는다.

8) 임신중에는 사용하지 않는 것이 원칙이다.

9) 간 및 신기능부전, 알코올중독,및 급-만성 산증, 심

한 감염, 심장질환, 및 수술시 에는 금기이다.

10) 부작용을 염두에 두어야 한다.

알파-글루코시다제 억제제 (Acarbose)

알파-글루코시다제는 소장 brush border의 알파-글루코시다제를 억제하여 sucrose, maltose 및 oligosaccharide가 D-glucose, D-galactose 및 D-fructose로의 전환을 억제한다. 따라서 알파-글루코시다제 억제제는 복합탄수화물의 소화와 흡수를 지연시켜 식후 고혈당을 억제시키는 효과를 얻을 수 있다.

1. 알파-글루코시다제 억제제의 특성과 사용지침

1) 단독요법 및 설폰요소제 혹은 메트포르민, 인슐린과의 병합요법이 가능하다.

2) 초기 사용량은 50 mg씩 하루 3회 음식과 함께 복용한다.

3) 일반적으로 하루 300 mg이상은 잘 사용하지 않는다.

4) 약제의 효과는 식후 1시간 혈당치를 기준으로 판정한다.

5) 체중증가를 동반하지 않는다.

6) 저혈당을 초래하지 않는다.

7) 공복시혈당은 조절되나 당화혈색소가 증가된 경우에 사용을 고려할 수 있다.

8) 사용 첫 1년 간은 매 3개월 마다 간기능검사를 실시하고 간효소치의 상승이 관찰되면 용량을 감량하고 간효소치의 상승이 계속되면 사용을 중단할 것이 권고되고있다.

9) 원칙적으로 제 1형 당뇨병, 심한 위장관질환, 임산부, 수유중, 혹은 간경화증 및 신부전증에서는 사용하지 않는 것이 원칙이다.

10) 다른 약제와의 병합요법시 발생될 수 있는 저혈당의 치료로는 반드시 포도당을 직접 투여하여야 한다.

11) 부작용을 염두에 두어야 한다.

트로글리타존 (Troglitazone)

트로글리타존은 최근 소개된 새로운 항당뇨병제로 1997년 미국 FDA에서 사용이 허가되었으며 우리나라에서도 곧 사용될 것으로 알려지고 있다. 주 작용은 말초조직에서의 인슐린감수성을 증가시키고, 혈중 중성지방 농도를 감소시킨다.

1. 트로글티존의 특성과 사용지침

1) 작용기전은 peroxisomal proliferator-activated receptor (PPAR)의 활성화와 관련되는 것으로 알려지고 있으나 아직 불분명하다.

2) 인슐린 감수성을 개선시켜 혈당 농도와 고인슐린혈증을 감소시키고 혈중 중성지방 농도를 저하시킨다.

3) 포도당신합성을 억제하여 간 당생산도 감소시키는 것으로 알려지고 있다.

4) 인슐린이 없는 경우에는 효과가 나타나지 않는다.

5) 단독요법이 가능하다.

6) 인슐린, 설폰요소제 혹은 메트포르민과 같은 다른 항당뇨병제와의 병합요법이 가능하다.

6) 초기 투여량은 하루 200 mg 이며 4-6 주 이내에 최고 600 mg 가지 사용가능하다.

7) 하루 1회 투여하며 음식과 함께 복용하면 흡수가 잘된다.

8) 현재 인슐린치료중 인 경우에는 사용하던 인슐린을 그대로 사용하고, 공복시 혈당이 120 mg/dl 이하로 감소되면 인슐린 투여량을 줄인다.

9) 신부전증에서도 사용 가능하나 심장질환이나 간질환에서는 그 사용을 금한다.

항당뇨병제의 병합요법

1) 설폰요소제와 메트포르민

2) 설폰요소제와 아카보스

3) 메트포르민과 아카보스

4) 설폰요소제, 메트포르민, 및 아카보스

인슐린

1. 인슐린 사용 적응증

1) 제 1형 (인슐린-의존형) 당뇨병

2) 식사요법, 운동요법 및 항당뇨병제로 조절되지 않는 제 2형 (인슐린-비의존형) 당뇨병

3) 고삼투압성 혼수 및 당뇨병성 케톤산증

4) 심한 스트레스 (예; 수술, 감염, 심한 외상, 심근경색증, 급성 뇌졸중 등)가 동반된 제 2형 당뇨병

5) 심한 만성 당뇨병 합병증이 동반된 경우

6) 간 및 신기능 부전이 동반된 경우

7) 심한 고혈당과 그에 기인되는 증상 (다음, 다갈, 다

식, 체중감소 등)이 동반된 경우

8) 경구 항당뇨병제에 부작용이 발생된 경우

9) 식사요법에 반응이 없는 임신성 당뇨병

2. 인슐린 제품의 종류와 특성

과거에는 1 ml당 인슐린의 양이 40 단위 및 80 단위가 주로 사용되어 왔으나 현재는 100 단위로 통일되어 사용되고 있다.

3. 제조방법에 따른 종류

1) 소 인슐린

2) 돼지 인슐린

3) 소-돼지 인슐린

4) 생합성 사람 인슐린

4. 순도에 따른 종류

1) 재래 인슐린

2) 순도 인슐린; 전구인슐린 농도 10 ppm 이하

3) 고순도 인슐린: 전구인슐린 농도 1 ppm 이하

5. 약물 동력학적 차이에 따른 종류

인슐린은 그 작용개시 시간, 최고작용시기, 및 작용지속시간에 따라 아래와 같이 나눌 수 있다. 그러나 반드시 염두에 두어여 할 점은 각 인슐린의 흡수속도는 개인에 따라 또 동일인에서도 날자에 따라, 혹은 주사부위의 위치 및 혈류정도에 따라 다르다는 점이다. 따라서 아래 각 인슐린의 특성은 일반적인 지침으로 참고하고 대상환자의 수일에서 수주간의 인슐린에 대한 반응의 특성을 파악하여 치료에 적용하는 것이 바람직하다.

1) 속효형: regular, semilente

2) 중간형: NPH, Lente

3) 지속형: Protamin zinc insulin (PZI), Ultralente

4) 혼합형; NPH/Regular (70/30, 50/50, 80/20)

5) Prefilled cartridges

6) 인슐린 analogue (예; lispro)

6. Lispro (Humalog) 인슐린

1996년 개발된 변형 인슐린으로 인슐린 단량형태로의 전환이 빨라 속효형 인슐린 보다 흡수가 더 신속히 이루어진다. 따라서 혈당강하효과가 주사후 10-15분 이내에 나타나고, 최고효과는 60-90분에 이루어지며, 주사후 4시간내에 혈당강하효과가 소실된다. 이러한 특성은 식사 5-15분이내 혹은 식사직전에도 주사가 가능한 편리성이 있다. 이 인슐린은 NPH 혹은 Ultralente 인슐린과 혼합도 가능하다. 이러한 특성은 현재 사용중인 속효형 인슐린의 단점을 개선할 수 있고 따라서 식후 고혈당의 치료와 속효형 인슐린 주사후 발생될 수 있는 저혈당 문제를 해결할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

7. 현재 권장되고 있는 인슐린 선택의 일반적인 지침

1980년대 까지는 동물에서 추출된 인슐린을 사용하여 왔고, 초기 정제 기법에 따른 면역학적 문제로 주사부위의 지방위축, 국소 및 전신 알러지반응 혹은 인슐린 항체 형성에 따른 인슐린저항성이 사용상 문제가 되어 왔다. 그러나 1982년 이후 정제기법의 발전에 따라 고순도 동물 인슐린과 유전자 재조합 기법에 따른 사람 인슐린의 대량 생산이 가능하여짐에 따라 과거 인슐린 사용시의 문제는 거의 해결되었다. 특히 생합성 사람 인슐린은 제조상의 경제적인 이점이 커 점차 그 사용이 급속히 확대되고 있어 금세기 말 까지는 동물 인슐린은 거의 사용되지 않을 것으로 예측되고 있다. 따라서 현재 사용되고 있는 일반적인 인슐린 사용지침은 아래와 같다.

1) 인슐린을 처음 사용하게 되는 모든 제 1형 및 제 2형 당뇨병 환자는 사람 인슐린을 사용한다.

2) 간헐적인 인슐린 치료를 필요로 하는 제 2형 당뇨병 환자는 사람 인슐린을 사용한다.

3) 임신을 계획하고 있는 모든 여성 제 1형 당뇨병 환자와 인슐린을 필요로 하는 임신중인 당뇨 병 환자는 사람 인슐린을 사용한다.

4) 현재 사용중인 동물 인슐린으로 당뇨조절이 가능한 경우는 반드시 사람 인슐린으로 바꿀 필요 는 없다.

5) 동물 인슐린 사용에 따른 면역매개성 인슐린저항성을 비롯한 부작용 발생시 및 환자가 원하는 경우에는 사람 인슐린을 사용한다.

8. 일반적 인슐린요법과 고려하여야 할 사항

1) 실제 인슐린 요법시는 대부분 중간형 인슐린이 일차적으로 선택된다. 지속형 인슐린의 경우 활동시 및 공복혈당 조절에 필요한 양을 사용하는 경우 야간 저혈당

의 발생가능성이 있고, 중간형 인슐린은 속효형 인슐린과 한 주사기에 혼합하여 사용할 수 있기 때문이다.

2) 중간형 인슐린은 주사후 3-4시간 경과후 그 작용이 나타나기 때문에 아침식사후 고혈당이 문 제가 될 수 있고 이 경우 속효형 인슐린의 추가가 고려되어야 한다.

3) 중간형 인슐린 1회 요법시는 흔히 다음날 공복혈당 조절이 어려운 경우가 많음을 염두에 두어 야 한다.

4) 드물게는 1회 중간형 인슐린 요법에 대한 지연반응으로 활동시간대 혈당조절에 필요한 양을 사용하는 경우 다음날 아침 공복시 저혈당이 발생될 수 있음을 고려하여야 한다.

5) 일상활동을 크게 제한하지 않고 적절한 혈당조절을 달성하기 위한 방법으로 흔히 하루 2회 주 사요법(아침식사전, 저녁식사전)이 가장 흔히 권장되고 있다.

① 하루 2회 주사요법시 2.에서 소개한 이유로 중간형 인슐린에 속효형인슐린을 혼합하여 사용 할 수 있다.

② 하루 2회 혼합주사요법시 아침 중간형인슐린은 저녁식사전 혈당을, 아침 속효형인슐린은 점심전 혈당을, 저녁 중간형인슐린은 다음날 아침공복시 혈당을, 저녁 속효형인슐린은 취 침전 혈당조절을 목표로 한다.

③ 하루 2회 주사요법시 총 인슐린 양의 2/3를 아침식사전에 나머지를 저녁식사전에 투여한 다. 혼합주시시는 아침인슐린 양의 2/3를 중간형으로 1/3을 속효형으로 배분하고, 저녁인 슐린은 중간형과 속효형을 각각 절반씩 배분한다.

④ 중요한 점은 아침공복시 혈당과 저녁식사전 혈당 조절을 위한 저녁 및 아침식사전 중간형 인슐린의 필요양이 결정된 이후에 필요한 속효형인슐린을 추가하는 것이 원칙이라는 점이 다.

⑤ 속효형인슐린은 중간형인슐린으로 해결되지 않는 아침식사후 고혈당과 저녁식사후 고혈당 발생을 예방하기 위하여 필요한 경우가 많다.

⑥ 저녁식사전 중간형인슐린의 최고효과가 야간에 나타나 야간 저혈당이 발생되는 경우에는 중간형인슐린의 주사시간을 취침전으로 옮겨 문제점을 해결하도록 한다.

⑦ 이 방법은 식사시간과 식사량을 엄격히 지켜야 하고 운동시 저혈당의 발생가능성을 염두에 두어야 하는 불편함이 있다.

9. 다회 인슐린 주사요법과 고려하여야 할 사항

1) 이 방법은 속효형인슐린을 매 식사전에 투여하고 소량의 중간형인슐린을 저녁식사전 혹은 취 침시에 투여하는 방법이다.

2) 매 식사전 속효형인슐린은 다음 식사전 혈당조절을 목표로 하고 저녁식사전 혹은 취침시 중간 형인슐린은 야간 및 다음날 아침식사전 혈당조절을 목표로 한다.

3) 하루 총 인슐린요구량의 25%를 중간형인슐린으로 하고, 나머지량을 속효형 인슐린으로 한다. 계산된 속효형 인슐린은 아침식사전에 40%, 점심식사전에 30%, 저녁식사전에 30% 씩 배분한 다. 그 이후 혈당반응에 따라 각각의 필요 인슐린 용량을 조절한다.

4) 저녁식사전 중간형인슐린의 최고효과가 야간에 나타나 야간 저혈당이 발생되는 경우에는 중간 형인슐린의 주사시간을 취침전으로 옮겨 문제점을 해결하여야 한다.

5) 이 방법은 2회 분할-혼합 인슐린 주사요법에 비해 식사시간에 크게 제한 받지않는 이점이 있 으나 하루 3-4회 인슐린을 주사하여야 하는 불편함이 있다.

6) 이 방법은 2회 분할-혼합 인슐린 주사요법에 비해 그 효과가 더 우수하다는 증거는 없는 것으 로 평가되고 있다.

10. 일반 인슐린요법 시작시 고려사항 (2회 분할-혼합 주사요법을 중심으로)

1) 인슐린요법시 중간형인슐린(NPH)의 시작 총량은 0.5-1.0 U/kg, 평균 0.6 U/kg 정도이며, 비비 만형인 경우 0.5 U/kg 이 추천되고 있다. 그러나 일반적으로 비비만형인 경우에는 하루 총량 을 12-15 단위로 시작하고, 비만형인 경우에는 30 단위 정도가 권장되고 있다.

2) 결정된 총량의 2/3는 아침식사전에 1/3은 저녁식사전에 투여하고 다시 아침인슐린 양의 2/3를 NPH로 1/3을 속효형인슐린으로 배분하고, 저녁인슐린양은 NPH와 속효형인슐린을 절반씩 배분 한다. 그러나 일반적으로 비비만형의 경우 아침에 NPH 8-10 단위, 저녁에 4-5 단위, 비만형의 경우 아침에 NPH 20 단위, 저녁에 10 단위로 시작한다.

3) 인슐린 양의 조절은 환자의 혈당반응에 따라 2-3일 간격으로 조절함이 일반적 원칙이나 치료 초기에는 입원환자의 경우에서는 매일 필요량을 조절할 수 있다. 조절시는 한번에 4-5 단위를 초과하지 않도록 한다.

4) 위와 같은 원칙에 따라 혈당조절시 중요한 점은 먼저 NPH로 아침 공복혈당과 저녁식사전 혈당 이 200

mg/dl 이하로 조절될 때 까지는 속효형 인슐린은 사용하지 말자는 사항이다. 물론 시 작시 속효형 인슐린 2-4 단위를 NPH에 혼합하여 아침, 저녁으로 사용하기도 하나 이 경우에서 도 최소한 아침, 저녁 식사전 혈당이 200 mg/dl 이하에 도달할 때 까지는 속효형 인슐린 양을 변경하지 말자는 것이다. 이는 아침 혹은 저녁식사전 혈당이 높은 경우 (>250 mg/dl) 점심 혹 은 취침전 혈당조절에 필요한 속효형 인슐린 양이 많아지고 이후 아침, 저녁 NPH로 아침, 저 녁 식사전 혈당이 조절된 경우에는 사용하던 아침, 저녁 속효형 인슐린 양에 의해 점심 혹은 취침전에 저혈당이 발생될 수 있고 그 이후 혈당조절 양상이 전체적으로 변화되기 때문이다.

5) 위와 같은 원칙을 적용하여 매 식사전 및 취침시 혈당이 200 mg/dl 이하로 조절된 시점에서 입원환자는 퇴원 시켜 가정환경에 적응시킨 후 그 이후의 최종조절은 외래에서 실시함이 입원 기간 단축 뿐 아니라 전체적인 치료면에서도 보다 경제적이고 또 효과적임을 염두에 두어야 한다.

11. 중간형 인슐린 1회 요법

위에서 언급한 바와 같이 적절한 당뇨조절을 위해서는 최소한 하루 2회 분할요법이 필수적이나 아직 많은 경우에서 1회 인슐린요법이 이용되고 있는 실정이다. 이 방법의 사용방법과 문제점을 요약하면 다음과 같다.

1) 치료시작시 인슐린 사용량과 용량 조절방법은 분할요법에서와 동일하다.

2) 이 방법은 특히 노인의 경우에서 잘 이용된다. 즉 여생이 길지않고 저혈당의 위험도가 높기 때문이다.

3) 저녁식사전 혈당은 이 방법으로도 어느정도 조절이 가능하나 NPH의 약물 동력학적 특성을 고려하면 아침식사전 혈당조절은 용이하지 않다. 즉 아침공복시 혈당조절을 위해 인슐린 양을 증가시키는 경우 오후 늦게 저혈당이 발생될 수 있기 때문이다. 이러한 문제는 아침식사나 점심식사 칼로리의 일부를 오후 간식으로 배분함으로써 해결이 되는 경우도 있다.

4) 이 방법 사용시 드문 예에서는 NPH의 작용이 비정상적으로 지연반응을 나타내어 주간대 혈당 조절에 필요한 인슐린 양이 야간 혹은 다음날 이른 새벽에 저혈당을 초래하는 문제가 발생되 기도 한다. 이러한 경우에는 하루 2회 분할요법은 도움이 되지 못하고 오히려 문제점을 악화 시키게 된다. 따라서 이러한 문제의 해결방법으로는 아침 NPH 양은 다음날 아침공복혈당을 조절할 수 있는 정도의 양만 투여하고 이로인한 주간대 혈당은 속효형 인슐린을 추가하는 방법이 고려될 수 있다.

12. 병합요법 (Bed time Insulin Day time Sulfonylureas; BIDS)

1) 이 방법은 주간 경구항당뇨병제와 취침시 중간인슐린을 병합하여 사용하는 방법으로 취침시 인슐린으로 공복시 혈당을 조절하고 경구 항당뇨병제로 활동시 혈당을 조절하고자 하는 방법이다.

2) 이 방법에 잘 반응하는 경우는 비만형 당뇨병, 당뇨이환기간이 10-15년 이내, 35세 이후에 당뇨병이 발생된 경우 및 혈당치가 250 mg/dl 이하인 경우로 알려지고 있다.

3) 이 방법은 인슐린을 혼합하는 번거로움이 없고, 입원이 필요하지 않고, 환자의 순응도가 높고, 사용 인슐린 용량을 낮출 수 있다는 것이 이점으로 알려지고 있다.

4) 취침시 사용하는 인슐린 양은 공복시혈당값 (mg/dl)을 18로 나눈값 혹은 체중 (kg)을 10으로 나눈값으로 결정할 수 있다. 그러나 일반적으로 비비만형의 경우 5-10 단위, 비만형의 경우 10-15 단위로 시작할 수 있는 것으로 권고되고 있다.

5) 이 방법 사용시는 사용하던 항 당뇨병제는 최고 용량을 그대로 유지하도록 하고, 주간혈당이 조절되지 않을 경우에는 망설이지 말고 원칙적인 인슐린요법으로 전환하여야 된다.

13. Sliding-Scale 방법의 결점

인슐린요법시 반드시 염두에 두어야 할 두가지 원칙은 1) 고혈당의 발생을 예방함이 일차적인 목표이고 고혈당이 발생된 이후에 이를 치료함이 아니라는 점이다. 즉 분할-혼합인슐린요법시 아침 NPH는 주간활동시간대와 저녁식사시 까지의 혈당조절을 위한 것이고, 또 아침 및 저녁 속효형 인슐린은 아침식사후와 저녁식사후 혈당상승을 조절하기 위한 것이며, 저녁식사전 NPH는 야간과 그 다음날 아침식사시 까지의 혈당조절을 위한 것이라는 점이다. 2) 인슐린 사용시는 고혈당을 점진적으로 고르게 감소시켜야 한다는 점이다. 즉 급격한 혈당치의 변동은 반인슐린작용 호르몬 분비를 유발하여 탄수화물의 항상성을 파괴함으로 반드시 피하여야 된다는 것이다. 그러나 일정한 시간간격으로 측정된 혈당검사결

과에 따라 인슐린을 sliding-scale 방법으로 투여함은 이미 고혈당이 발생된 이후에 치료하게 되는 결과를 초래하게 된다. 또 이로인한 단시간에 일어나는 혈당감소는 다음 투여하는 인슐린의 효과를 억제시켜 더 심한 고혈당을 유발하게 되고 그 다음 투여되는 인슐린의 요구량을 더 증가시키는 악순환을 초래하여 결과적으로 혈당의 심한 변동을 유발시키게 되기 때문이다.