

합병증을 동반한 제2형 당뇨병 환자의 혈당강하제 선택

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

권혁상

제2형당뇨병환자는 다양한 합병증 및 동반질환을 가지게 된다. 대한당뇨병학회에서 대한고혈압학회와 한국지질동맥경화학회와 공동으로 발표한 Diabetes Fact Sheet 2018에 의하면 제2형당뇨병환자의 55.5%에서 고혈압을 동반하고 34.9%가 고콜레스테롤혈증을 동반하였고, 전체 제2형당뇨병 치료환자의 43%가 고혈압과 이상지질혈증도 함께 치료하고 있었다. 그 결과 제2형 당뇨병환자의 주요 사망원인 중 2/3가 심혈관질환으로 알려져 있다. 한편 당뇨병은 그 자체의 만성 합병증을 가지고 있는데 미세혈관합병증으로는 당뇨병성 망막병증, 신증 및 신경병증을, 대혈관합병증으로는 관상동맥질환, 뇌혈관질환 및 말초동맥폐색증과 같은 혈관질환을 동반하게 된다. 본 강의에서는 다양한 합병증을 동반한 제2형 당뇨병환자에서의 혈당강하제 선택기준 및 요령에 대해서 알아보도록 하겠다.

1. 신기능장애를 가지고 있는 경우 (표 1)

이번 대한당뇨병학회 2019 진료지침 제6판에서는 아래의 표와 같이 국내 식품의약품안전처의 허가사항에 준하여 신기능에 따른 당뇨병약제 (인슐린 제외)의 용량변경을 일목요연하게 정리하여 제공하고 있다. 이 중 메트포민의 경우는 여타 international guideline에서 권고하고 있는 용량변경과는 조금 다르며 향후 대한신장학회와 대한당뇨병학회 공동으로 이와 관련하여 공동권고안을 발표할 예정이다.

2. 간기능장애를 가지고 있는 경우 (그림 1)

제2형 당뇨병환자의 일차약제로 사용되고 있는 메트포민은 최대용량보다는 half-maximum까지 사용할 것을 권고하고 있다. 기본적으로 저혈당의 위험을 가지고 있는 설론요소제

표 1. 신기능에 따른 당뇨병 약제용량 선택

e-GFR	CKD1-2	CKD3a	CKD3b	CKD4	ESRD
	≥ 60	45-59	30-44	15-29	< 15
Metformin		최대용량 1000 mg/일 이하	금지	금지	금지
Meglitinide					
Repaglinide					주의
Mitiglinide					주의
Nateglinide					금지
DPP-4 inhibitors					
Sitagliptin	100 mg	100 mg	50 mg	25 mg	25 mg
Vildagliptin	100 mg	50 mg*	50 mg	50 mg	50 mg
Saxagliptin	5 mg	2.5 mg*	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg
Linagliptin	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
Gemigliptin	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
Teneligliptin	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Alogliptin	25 mg	12.5 mg*	12.5 mg	6.25 mg	6.25 mg
Evogliptin	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	자료 없음
Anagliptin	200 mg	200 mg	200 mg	100 mg	100 mg

*e-GFR ≥ 50 용량 조절 불필요, † e-GFR < 60 시작 금지, **e-GFR < 25 금지
 ■ 용량 조절 불필요. CKD, chronic kidney disease
 2019년 4월 기준, 식품의약품안전처의 허가사항에 준하여 작성되었음.

표 1 (계속). 신기능에 따른 당뇨병 약제용량 선택

e-GFR	CKD1-2	CKD3a	CKD3b	CKD4	ESRD
	≥ 60	45-59	30-44	15-29	< 15
SGLT2 inhibitors					
Dapagliflozin	10 mg	금지	금지	금지	금지
Empagliflozin	10 mg/25 mg	주의*	금지	금지	금지
Ertugliflozin	5 mg	주의*	금지	금지	금지
Ipragliflozin	50 mg	금지	금지	금지	금지
Sulfonylurea					
Gliclazide			주의	주의	주의
Glimepiride			주의	주의	주의
Glipizide			주의	주의	주의
Alpha-glucosidase inhibitors					
Acarbose				금지**	금지
Voglibose				자료 없음	자료 없음
Thiazolidinedione					
Pioglitazone	15/30 mg	15/30 mg	15/30 mg	15/30 mg	15/30 mg
Lobeglitazone	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg
GLP-1 receptor agonists					
Lixisenatide				자료 없음	자료 없음
Liraglutide					자료 없음
Dulaglutide					

*e-GFR ≥ 50 용량 조절 불필요, † e-GFR < 60 시작 금지, **e-GFR < 25 금지
 ■ 용량 조절 불필요. CKD, chronic kidney disease
 2019년 4월 기준, 식품의약품안전처의 허가사항에 준하여 작성되었음.

간기능 장애시 당뇨병 약제 처방

- * Metformin < 1500 mg/day
- * SU, Meglitinides - half maximum
- * Acarbose in liver cirrhosis
- * Pioglitazone < 30 mg/day
- * DPP-4 inhibitors in Child-Pugh Class A & B
- * GLP-1 RA
- * SGLT-2 inhibitors
- * Insulin - reduction in dose by 25%

그림 1. 간기능 장애에 따른 당뇨병약제 선택

의 경우 간기능장애가 있는 경우 특히 공복저혈당의 위험도가 높아질 수 있다.

간기능이 떨어진 간경화 환자 같은 경우 공복시 당신생작용이 저하되고 간내 인슐린저항성에 의해 식후고혈당이 오는 경우가 많은데 알파글루코시다제 억제제는 그런 면에서 적절할 수 있다. 특히 아카보스의 경우 간경화 환자에서 간성혼수를 예방한다는 연구결과도 있다. 식후고혈당 조절측면에서는 DPP4 억제제도 좋은 후보가 될 터인데 실제 중증

간질환을 제외하면 대부분의 DPP4 억제제가 용량변경 없이 사용할 수 있다고 알려져 있다. 그 밖에도 인슐린을 사용할 경우 저혈당의 위험도가 높아질 수 있어서 기존 용량의 25% 정도를 감량할 것을 권고하고 있다.

3. 심혈관질환을 가지고 있는 경우 (그림 2)

2018년도에 미국당뇨병학회와 유럽당뇨병학회 공동으로 발표한 혈당강하제 알고리즘에 따르면 죽상경화성 심혈관 질환이나 심부전증을 동반한 경우는 메트포민을 1차약제로 사용한 이후 2차약제로 SGLT2 억제제나 GLP-1 수용체작용제를 우선적으로 추가하도록 권고하고 있다. 이는 EMPA-REG outcome 연구(empagliflozin) 및 LEADER 연구(liraglutide)를 필두로 두 계열의 약제가 심혈관질환 예방효과가 있음이 입증되었기 때문이다. 최근 순환기 관련학회에서는 죽상경화성 심혈관질환이 있는 환자라면 1차약제 자체를 메트포민 대신 두 약제로 하도록 권고하고 있다.

다만 대한당뇨병학회에서는 국내 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 근거가 더 필요하다는 판단에 죽상경화성 심혈관질환이 동반된 당뇨병환자에게는 SGLT2 억제제나 GLP-1 수용체작용제 중 심혈관질환 예방효과가 입증된 약제를 우선적으로 고려할 것을 근거수준[A], 권고등급[IIa]으로 권고

한 바 있다. 아울러 아래와 같은 표 (표 2)를 통해서 죽상경화 하제 선택기준을 정리한 바 있다. 성 심혈관질환 및 뇌혈관질환과 심부전 환자에서의 혈당강

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

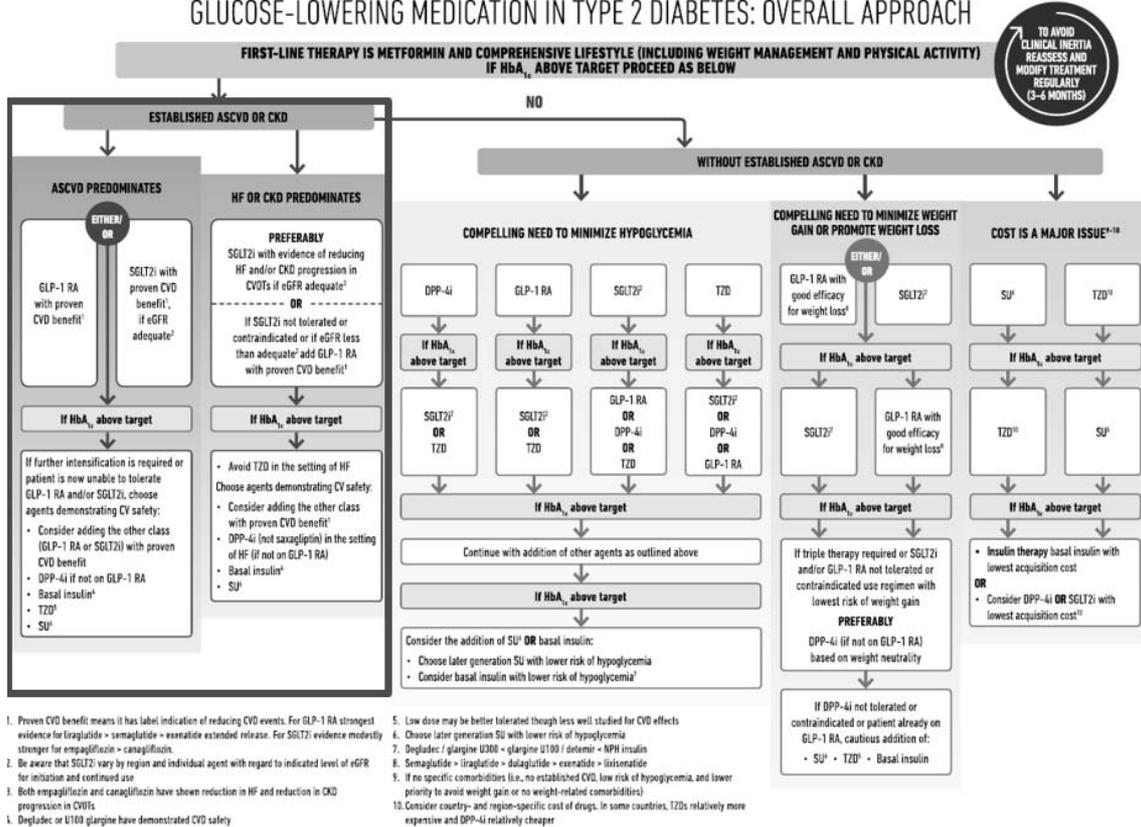


그림 2. 미국당뇨병학회 및 유럽당뇨병학회 혈당강하제 알고리즘

표 2. 당뇨병약제의 심뇌혈관질환에 미치는 영향

죽상경화성 심혈관질환 (ASCVD)	심부전 (HF)	죽상경화성 뇌혈관질환 (Stroke)
		
Metformin TZD DPP-4i SGLT2i* GLP-1 RA* SU Insulin α-Gi GLN	Metformin TZD DPP-4i SGLT2i* GLP-1 RA SU Insulin α-Gi GLN	Metformin TZD* DPP-4i SGLT2i GLP-1 RA SU Insulin α-Gi GLN

붉은색: 금기 혹은 주의, 녹색: 예방효과, 검은색: neutral

*임상효과가 입증된 경우

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; HF, heart failure; TZD, thiazolidinedione; DPP-4i, DPP-4 inhibitor; SGLT2i, SGLT2 inhibitor; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; SU, sulfonylurea; α-Gi, alpha-glucosidase inhibitor; GLN, glinide (meglitinide)