[연수강좌]

당뇨병 치료의 최신 지견

정 인 경

한림의대 내분비내과

Lesson Points

- ❖ 당뇨병이란?
- ❖ 당뇨병은 왜 치료해야 하나?
- ❖ 당뇨병의 치료 방법은?
- ❖ 혈당 조절만 하면 되나?

2

당뇨병의 개요

당뇨병(糖尿丙)

- 포도당(糖)이 소변(尿)으로 배설된다
- 음식물로부터 섭취되어 혈액으로 흡수된 당이 우리 몸의 세포로 흡수되지 못하고 혈액에 쌓이다가(=고혈당) 결국 소변으로 넘쳐흐르는 것

3

당뇨병의 새 진단 기준

(1997 ADA, 2003 KDA)

FPG ≥ 126 mg/dl

OR

Symptoms of diabetes + casual plasma glucose ≥200 mg/dl

OR

2-h PG ≥ 200 mg/dl during an OGTT

명백한 고혈당과 **acute metabolic decompensation** 이 없다면 이 기준은 다른 날 한번 더 검사해서 확인해야 한다.

당 대사 이상의 새로운 기준

(mg/dL)

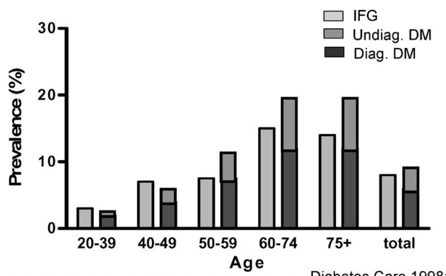
	NGT (정상)	Prediabetes		DM (당뇨병)
		IFG (공복혈당 장애)	IGT (내당능 장애)	
FPG	< 99	100 - 125		≥ 126
2-h PG	< 140		140 - 199	≥ 200

(ADA, Diabetes Care 27(Suppl 1), 2004)

5

Prevalence of diagnosed, undiagnosed DM and IFG.

30 – 50% of T2DM is undiagnosed and untreated



Diabetes Care 1998;21:518

6

당뇨병 선별검사는 왜 ?

❖ 당뇨병의 새 진단 기준을 만족하는 사람 중 당뇨병인줄 모르는 사람이 많다.

❖ 역학적 연구에 의하면, T2DM 은 진단 전 10년전에 발생했을 것을 시사

❖ T2DM 환자 50%가 진단 당시 1개 이상의 합병증 있음

⇩

2형 당뇨병의 조기 진단

7

당뇨병 선별검사 적용 대상(2003, KDA)

1. 45세 이상의 모든 성인 **:** 만약 정상이라면 **3**년마다 시행

2. 45세 미만이라도 다음의 위험인자가 있을 때

- 비만 **(BMI ≥ 23 kg/m²)**
- 당뇨병 가족력 **(**부모나 형제가 **2**형 당뇨병일때**)**
- 인종 **(African-American, Hispanic, Native American, Asian)**
- 이전에 진단된 **IGT or IFG**
- **GDM** 과거력 또는 **4kg** 이상의 아이를 출산한 경우
- 고혈압 **(≥ 140/90)**
- **HDL-chol ≤ 35 mg/dl** 이거나 **TG ≥ 250 mg/dl**
- 다낭성 난소 증후군

8

Lesson Points

❖ 당뇨병이란?

❖ <u>당뇨병은 왜 치료해야 하나?</u>

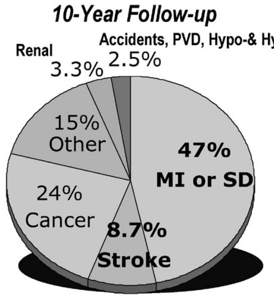
❖ 당뇨병의 치료 방법은?

❖ 혈당 조절만 하면 되나?

9

당뇨병은 왜 치료해야 하나?

Reasons for Death in UKPDS Intensive Treatment Arm:
10-Year Follow-up



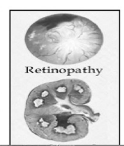
10

UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:837

당뇨병 합병증

급성 합병증
- 당뇨병성 케톤산증
- 당뇨병성 고삼투압성 혼수
- 저혈당

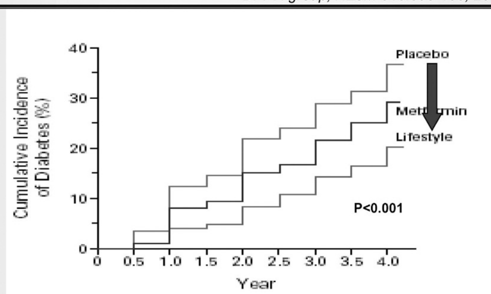
만성 합병증
- 미세혈관 합병증



- 안저 검사
- 미세 단백뇨 검사

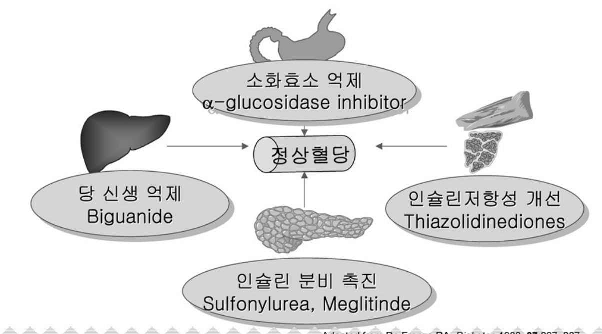
Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle intervention or Metformin.

DPPR group, NEJM 346:393-403, 2002



Cumulative Incidence of Diabetes According to Study Groups

당뇨병 약제의 작용기전



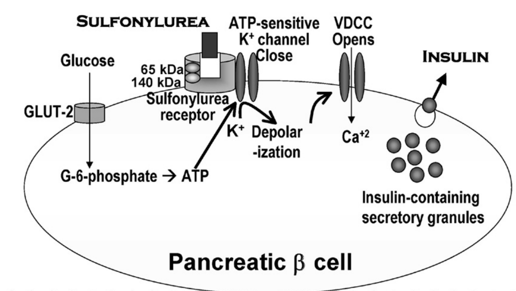
Adapted from De Fronzo RA. *Diabetes* 1988; 37:667–687.

혈당 개선제

- Insulin secretagogues: Sulfonylurea, Meglitinide
- Biguanidie
- α-glucosidase inhibitors
- Thiazolidinediones
- Insulin and analogues

20

Sulfonylurea 작용기전



21

Sulfonylurea 종류

성분명	함량 (mg/dl)	일 사용량 (mg/dl)	작용 시간(h)	횟수	배설경로	특징
Chlorpropamide	250	125-500	60	1	신장	수분저류, 술-안면홍조
Glipizide	5	2.5-40	10-24	1-2	신80/담20	
Glibenclamide	2.5, 5	2.5-15	12-24	1-2	신50/담50	
Gliclazide	40, 80	80-320	12-24	1-2	신70/담30	혈소판 응집억제
Gliquidone	30	15-60	5-7	2-3	신5/담95	신질환시 가능
Gliclazide MR	30	30-120	24	1	신70/담30	*
Glimepiride	2	1-8	16-24	1-2	신60/담40	*

22

Sulfonylurea 부작용 및 금기

부작용

- 저혈당
- 체중 증가
- 고인슐린혈증
- 위장 장애
- 피부 발진
- 간기능 이상
- 수분저류(**only diabinese**)

금 기

- 1형 당뇨병 환자
- 임신부
- 수유부
- 신질환 (**Cr>2.0 mg/dl**)
  gliquidone은 예외
- 간질환
- 심한 감염
- 케톤산혈증

23

Meglitinides 종 류

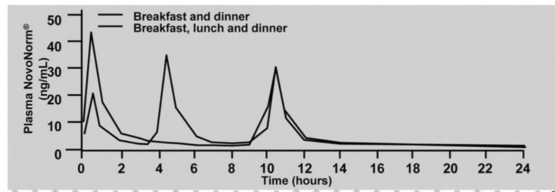
- Benzoic acid derivatives
- 설폰 요소제와 다른 부위에 결합하여 인슐린 분비 자극

성분명	함량 (mg/dl)	일 사용량 (mg/dl)	Peak (h)	작용 시간(h)	횟수	배설
Repaglinide	0.5, 1, 2	1.5-6	1	<3	식사 횟수	Hepatic
Nateglinide	30, 90	120-360				Renal

24

Meglitinides 특성

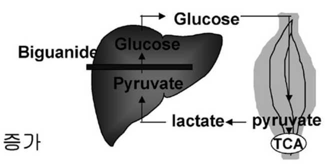
- 식사 직전에 복용 : 빠른 흡수
- 식후 혈당 조절
- **No Meal, No Tablet** : 저혈당 적음
- 주로 담즙 배설 : 신기능 이상시 사용 가능



25

Biguanide 작용기전

- 간: 당 신생 억제
- 근육>지방
  - 인슐린 감수성 증가
  - GLUT4 자극: 당 이용 증가
- 식욕 저하



Biguanide (Metformin) 금기

- 신기능 이상 : Cr>1.4(M), 1.5(F) mg/dL
- 울혈성 심부전
- 호흡 부전증 또는 저산소증
- 간질환
- 젖산 혈증의 과거력, 산혈증
- 심한 감염, 패혈증
- 급성 간질환을 일으킬 만한 알코올 중독증
- Contrast dye 사용시 일시 중단

29

α-glucosidase inhibitor 종류 및 특성

종 류

성분명	함량 (mg/dl)	일일 사용량 (mg/day)
Acarbose	50, 100	50 - 300
Voglibose	0.2, 0.3	0.2 - 0.9

효 과

- 식후 고혈당에 효과
- 식후 인슐린 분비 감소와 TG 감소 효과
- 단독 요법시 저혈당 발생 없다.
- 체중 증가 효과 없다.
- 금기 : 염증성 장 질환, 간경화증, s-Cr>2.0 mg/dl

30

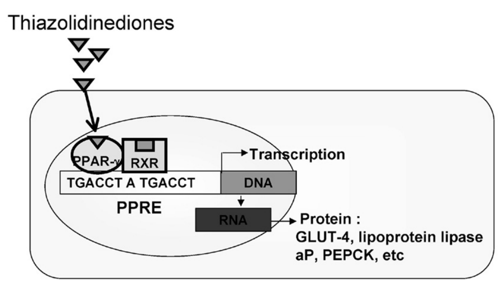
α-glucosidase inhibitor 부작용

소화기계 부작용

- 빈도 : 가장 흔함 (50-70%)
- 증상 : 복명, 복부 팽만, 오심, 구토, 설사, 변비
- 양상 : 약물 용량에 의존적임
  고 탄수화물 식사시 더 심해짐
- 저녁 식전, 저용량으로 시작, 서서히 증량시 줄일수 있음
- 지속적인 투여시 점차 감소함

31

Thiazolidinediones 작용기전



PPRE:Peroxisome Proliferator Activated Receptor

32

Thiazolidinediones 종류 및 특성

	Rosiglitazone	Pioglitazone
결합부위	PPAR-γ	PPAR-γ & PPAR-α
일일 용량(mg)	4 - 8	15 - 45
HbA1c(%)	-1.89	-1.93
Triglycerides	Variable effect	↓9-27%
HDL-C (mg/dl)	↑Up to 19%	↑Up to 19%
LDL-C (mg/dl)	↑5 – 10%	No change
LDL/ HDL	improved	improved
sdLDL	↓	↓
Hepatic failure	-	-

33

Thiazolidinediones 부작용 및 금기

부작용	금 기
■ 혈액량 증가	■ 1형 당뇨병 환자
■ 체중 증가 (1-2 Kg)	■ 심한 간질환
■ 심비대	■ 울혈성 심부전 (3기-4기)
■ 혈색소 감소	

34

경구 혈당 강하제의 선택 지침

Drug	Indication
Sulfonylurea	식사요법에 실패한 2형 당뇨병: HbA1c>8%,FPG>250 mg/dl
Meglitinide	식후 고혈당, 식습관 불규칙하여 설폰요소제로 저혈당 위험높을 때
Biguanide	비만, 대사성 증후군, 공복 고혈당
α-glucosidase inhibitor	식후 고혈당
Thiazolidinediones	인슐린 저항성, 고지혈증

35

병합요법의 근거

Oral Monotherapy Failure Is Inevitable

Failure rates for oral monotherapy in type 2 diabetes*[1,2]

Study	3 Years	6 Years	9 Years
UKPDS 49 (N=4075)	>45%	NS	>75%
UKPDS 24 (N=458)	NS	52%	NS

*Failure rates defined as A1C concentration >7% in UKPDS 49 and >8% in UKPDS 24.
NS, not studied; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study.

1. Turner RC et al. JAMA. 1999;281:2005-2012.
2. UKPDS 24. Ann Intern Med. 1998;128:165-175.

36

Fixed dose combination

Composition (mg)	Name
Glibenclamide + metformin	Glucovance®
Glimepiride + metformin	Amaryl M®
Rosiglitazone + metformin	Avandamet®

37

Fixed dose combination

Benefits	Disadvantages
↑Compliance	Dose titration
Triple OAD therapy practical	↓Flexibility
Enhanced benefits from formulation and dosage schedule	Side effects

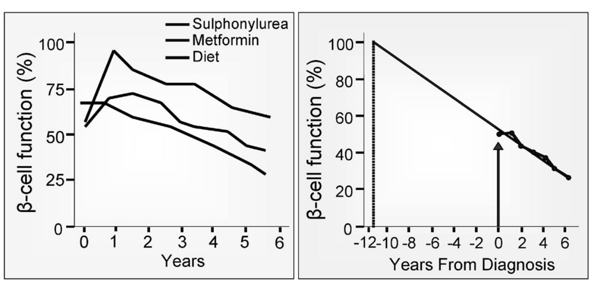
38

혈당 개선제

- Insulin secretagogues: Sulfonylurea, Meglitinide
- Biguanidie
- α-glucosidase inhibitors
- Thiazolidinediones
- Insulin and analogues

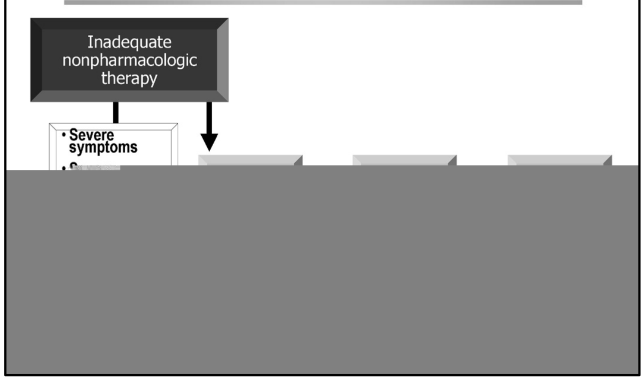
39

β-Cell Function in the UKPDS

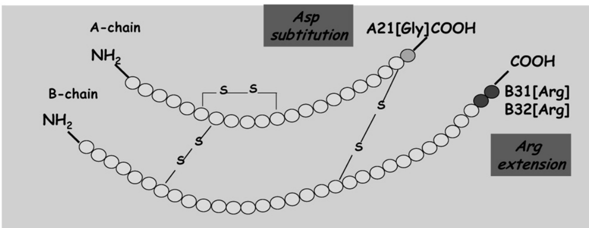


Holman RR. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40(suppl):S21-S25.

Proposed Algorithm of therapy for Type 2 Diabetes



Glargine



48

LANTUS® Mechanism of Action

Injection of an acidic solution (pH 4.0)

↓

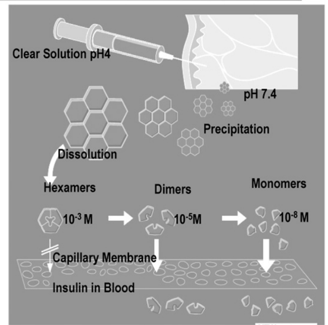
Microprecipitation of insulin glargine in subcutaneous tissue (pH 7.4)

↓

Slow dissolution of free insulin glargine hexamers from microprecipitates (stabilised aggregates)

↓

Protracted action



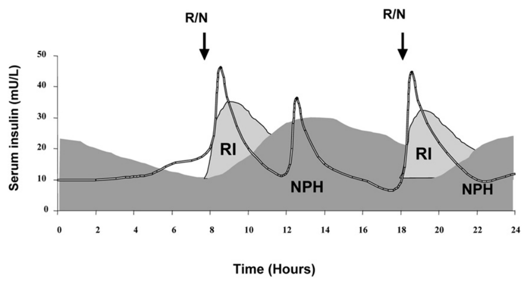
1. Wang F, et al. Clin Ther 2003 Jun 1;25(6): 1541-1577
2. Home PD;Ashwell SG, Diabetes Metab Res Rev 2002;18(Suppl 3): S57-S63
3. Lepore M et al. Diabetes Care 2000;49: 2142-2148
4. Mckeage K, Goa KL. Drugs 2001;61(11):1599-1624
5. Adapted from LANTUS EMEA Summary of product characteristics
6. John R et al, Postgraduate Medicine 2003;113: no.6

NEW 란투스

기존 인슐린 치료법

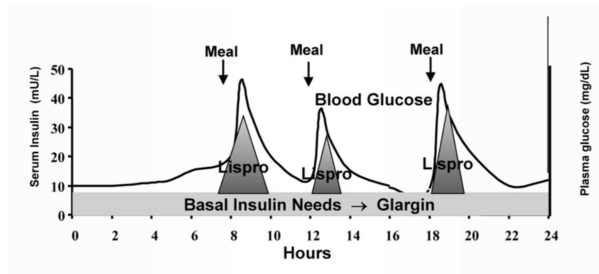
- 혼합형 인슐린 제제를 하루 2회 투여하는 경우

Basic Regimen: R/N-0-R/N-0



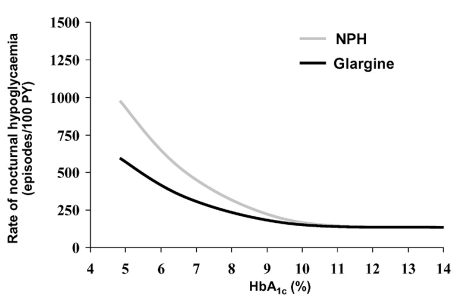
50

Glargine



51

란투스와 NPH 인슐린치료에서 저혈당 발현율과 혈당강하효과의 관계



NPH=neutral protamine Hagedorn; PY=person-year.
Adapted from Yki-Järvinen H et al. *Diabetes*. 2003;52(suppl 1):A149-A150. Abstract 642-P.

52

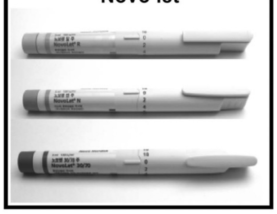
란 투 스

- ❖ 하루에 한번 투여로 24시간 작용을 지속합니다.
- ❖ peak 없는 기저 인슐린 농도 유지로 저혈당 발현 감소.
- ❖ 우수한 혈당 강하효과로 당뇨병 환자들의 혈당조절목표 (A1C 7%미만) 를 달성할 수 있게 합니다.
- ❖ 체중증가를 유발하지 않습니다.

53

Device

Novo let



Humulin Pen

NovoMix Flex pen

54

2형 당뇨병 환자의 혈당 개선 치료

식이 요법 과 운동 요법

▪ 심한 고혈당
▪ 케톤산 혈증
▪ 1형 당뇨병
▪ 임신시

단독요법	
인슐린 저항성 (비만, 고지혈증)	인슐린 분비감소 (마른 체격)
Metformin	**Sulfonylurea or Repaglinide**

복합 약물 요법 → 인슐린

55

Lesson Points

❖ 당뇨병이란?

❖ 당뇨병은 왜 치료해야 하나?

❖ 당뇨병의 치료 방법은?

❖ <u>혈당 조절만 하면 되나?</u>

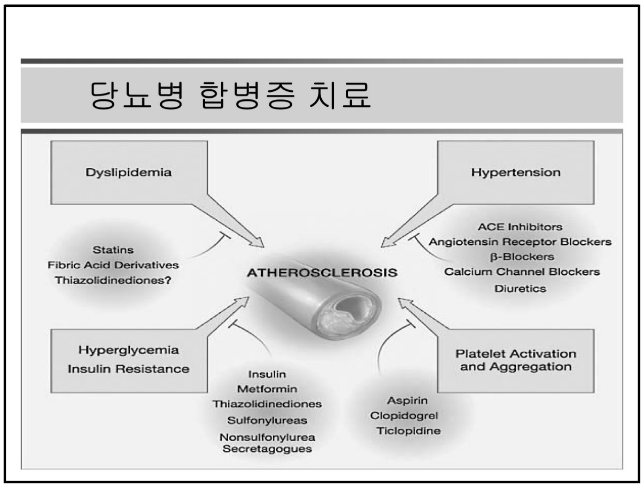
56

Stepwise Selection of Risk Factors*

in 2693 White Patients with Type 2 Diabetes with Dependent Variable as Time to First Event: *UKPDS*

Coronary Artery Disease (n=280)

Position in Model	Variable	P Value
First	Low-Density Lipoprotein Cholesterol	<0.0001
Second	High-Density Lipoprotein Cholesterol	0.0001
Third	Hemoglobin A_{1c}	0.0022
Fourth	Systolic Blood Pressure	0.0065



당뇨병 합병증 치료
Dyslipidemia
Hypertension
Statins
Fibric Acid Derivatives
Thiazolidinediones?
ACE Inhibitors
Angiotensin Receptor Blockers
β-Blockers
Calcium Channel Blockers
Diuretics
ATHEROSCLEROSIS
Hyperglycemia
Insulin Resistance
Platelet Activation
and Aggregation
Insulin
Metformin
Thiazolidinediones
Sulfonylureas
Nonsulfonylurea
Secretagogues
Aspirin
Clopidogrel
Ticlopidine