

증례와 함께 풀어가는 인슐린 처방

경희대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

오 승 준

1. 인슐린 치료의 시작

증례 1.

65세 여자, 체질량지수 29.5 kg/m^2 , 5년 전 당뇨병으로 진단받고 경구혈당강하제 (metformin 500 mg bid, glimepiride 2 mg bid)로 치료를 받아오던 중 최근 6개월 전부터 혈당 조절이 잘 되지 않기 시작하여 현재 HbA1c 8.5%가 되었다.
이 환자가 혈당 조절이 나빠지게 된 원인은 무엇일까?

당뇨병의 발생에는 비만, 운동부족, 인슐린 분비 장애와 인슐린 감수성 저하와 같은 유전적 환경적 요인이 관여하고, 당뇨병이 발생하게 되면 말초 조직의 포도당 이용의 감소와 간에서의 포도당 생산 증가를 일으키게 된다.¹⁾ 이러한 대사 변화는 공복 시 및 식후 고혈당으로 나타나게 된다. 제2형 당뇨병의 자연경과는 췌도 베타세포의 기능이 감소되고 그로 인해 인슐린의 분비능이 점차 감소하게 된다(그림 1). 베타세포의 인슐린 분비능이 어떻게 감소하게 되는지는 아직까지 그 기전이 다 밝혀지지 않은 상태이다. 그러나 말초 인슐린 저항성이 당뇨병 전 단계(공복 시 혈당장애, 내당능장애)에서부터 지속되어 당뇨병 상태까지 일정하게 지속된다. 그러나 체내에 인슐린을 공급하는 베타세포의 기능은 시간이 지날수록 점차 감소하며, 경구혈당강하제는 혈당 조절을 유지하기 위해 인슐린 분비능을 잃어버리게 만든다. 약제에 따라 인슐린 분비능을 잃어버리게 만드는 정도의 차이가 있을 뿐 대부분의 약제들이 이런 효과가 있다는 사실이 UKPDS^{3,4)}와 ADOPT 연구를 통해 증명되었다.

수많은 임상연구들을 통해 인슐린은 목표 당화혈색소 안으로 혈당을 감소시킬 수 있는 가장 효과적인 인 당뇨병 약제로 증명되었지만,⁶⁾ 인슐린을 사용하여 치료를 받는 환자는 매우 적다. 사실 2007년도

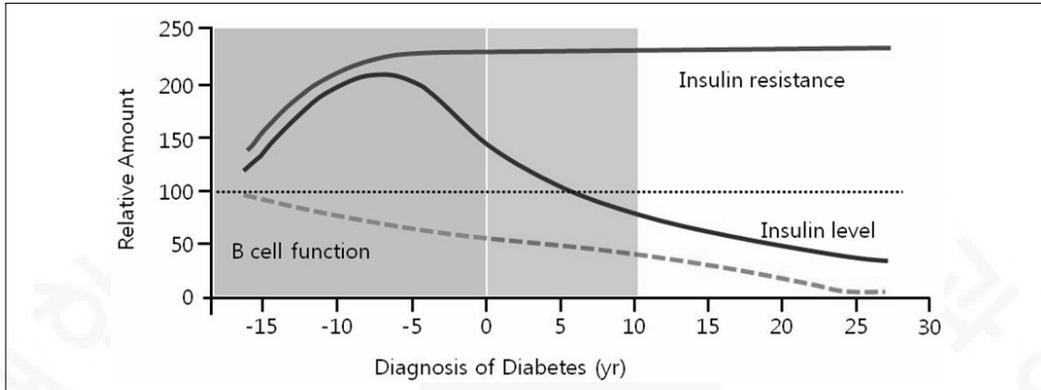


그림 1. Natural history of type 2 diabetes mellitus (From Kendall DM, et al. Am J Med. 2009;122: S37-S50).²⁾

당시 미국의 성인 2형 당뇨병 환자 중 인슐린을 사용하여 치료를 받고 있는 사람은 28%에 불과했으며, 이들 중 대부분은 장시간형 인슐린을 사용하고 있었다.⁷⁾

Brown 등은 1994년 2002년에 새로 당뇨병으로 진단 받은 환자들을 대상으로 7,208명의 환자들의 후향적 관찰 자료를 이용하여 전향적으로 약제별 치료 실패에 이르는 기간을 조사하였다. 이 연구의 결과는 그림 2에서 보는 바와 같이 약물 치료를 받지 않던 사람은 당화혈색소 7%를 초과하는 데 걸린 평균 기간은 15.8개월이었고, 이 이후에는 약물 치료가 필요하게 되었다. 약물 치료를 받던 경우에는 metformin은 25.9개월, sulfonylurea 36.6개월, metformin과 sulfonylurea 병합치료는 51.5개월 후에 추가 약물 치료 또는 강화 요법을 받아야 했다. 특히 병합 요법을 받던 경우 대부분(87.7%)은 인슐린 치료를 받아야 했다.⁸⁾

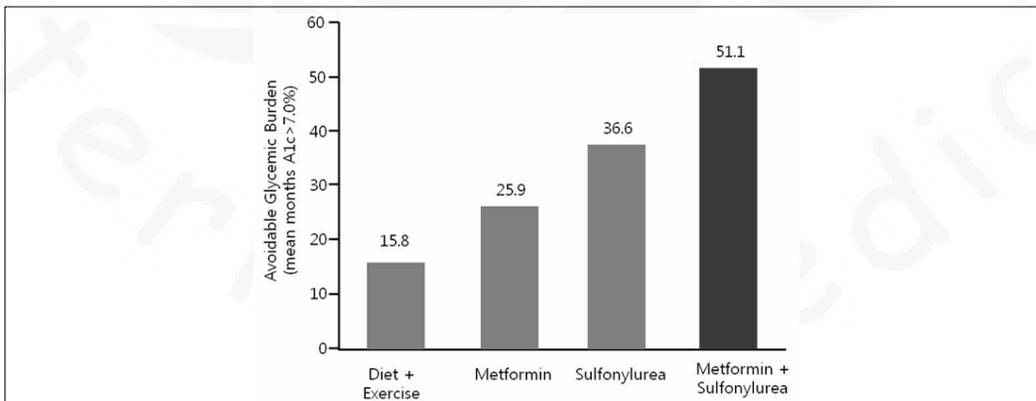


그림 2. Avoidable glycemic burden (A1c > 7.0%) in patients newly diagnosed with type 2 diabetes treated nonpharmacologically, with monotherapy, or with dual-combination therapy (Adapted from Brown JB, et al. Diabetes Care. 2004;27:1535-1540).

2. 인슐린 종류 선택

증례 계속

사용하던 약제에 반응이 없어, 사용하던 경구혈당강하제 (metformin 500 mg bid, glimepiride 2 mg bid)의 용량을 metformin 500 mg tid, glimepiride 2 mg tid로 용량을 증량하였으나 혈당 조절이 전혀 개선되지 않았다.

현재의 HbA1c가 8.5%라면, 이 환자의 인슐린 치료는 어떻게 시작해야 할까?

표 1은 현재 우리나라에서 사용 가능한 인슐린 제제의 종류 및 작용시간 등의 특성을 나타낸 표이다. 인슐린 치료의 시작은 각 단체 별로 권고 사항이 다르다. 예를 들어 미국당뇨병학회(ADA)/유럽당뇨병학회(EASD)의 권고를 보면 인슐린 치료의 시작은 기저 인슐린(중간형 또는 장시간형)을 1일 1회 주사하는 것을 권하고 있다.⁶⁾ 반면 미국임상내분비외과학회(AACE)는 기저 인슐린(장시간형 유사체 1회 또는 2회/일), 식사 시 인슐린(속효성 인슐린 유사체 3회/일), 기저-식사 시 인슐린(속효성 인슐린 유사체 3회/일 + 장시간형 유사체 1회/일), 그리고 혼합형 인슐린(1회, 2회 또는 3회/일)을 동일하게 선택

표 1. 국내에서 유통 중인 인슐린의 종류와 인슐린별 특성

인슐린 종류 (상품명)	작용시작	최고작용	작용시간
식사시 인슐린			
속효성 인슐린 유사체(투명)			
- 인슐린아스파르트(NovoRapid)	10~15분	1~1.5시간	3~5시간
- 인슐린리스프로(Humalog)	10~15분	1~2시간	3.5~4.75시간
- 인슐린글루리진(Apidra)	10~15분	1~1.5시간	3.~5시간
속효성 인슐린(투명)			
- 휴몰린 R	30분	2~3시간	6.5시간
기저 인슐린			
중간형 인슐린(혼탁)			
- 휴몰린 N	1~3시간	5~8시간	18시간까지
장시간형 기저인슐린 유사체(투명)			
- 인슐린 디터미어(Levemir)	90분	없음	24시간까지(글라르진 24시간, 디터미어 16~24시간)
- 인슐린 글라르진(Lantus)			
혼합형 인슐린			
혼합형 속효성 인슐린 - NPH(혼탁)			
- 휴몰린 30/70			
- 이노렛 30/70			
혼합형 인슐린 유사체(혼탁)			
- 노보믹스 30		바이알 또는 펜형 인슐린 안에 고정 비율의 인슐린이 섞여 있는 형태 (속효성 인슐린 또는 속효성 인슐린 유사체와 중간형 인슐린)	
- 노보믹스 50			
- 휴마로그 믹스 25			
- 휴마로그 믹스 50			



가능한 치료법으로 두고, 어느 시간대의 혈당이 상승하는지(공복, 식후, 공복 및 식후 모두)에 따라 선택할 수 있게 하고 있다. 이와 같이 다양한 인슐린 치료법이 있지만, 대부분의 2형 당뇨병 환자들은 기저 인슐린을 첫 치료법으로 선택하고 있다.

ADA와 AACE는 어떤 인슐린을 초치료로 사용하는가뿐 아니라 언제부터 인슐린을 사용할까도 다른 권고를 하고 있다. ADA/EASD는 2형 당뇨병 환자에서 조기 인슐린 치료를 권하고 있다. 치료적 생활 습관 교정과 metformin 투여에도 혈당 조절이 되지 않는 경우는 여기에 기저 인슐린을 추가하여 치료 하는 것을 권한다. 실제로 이러한 방법은 metformin과 sulfonylurea 병합치료를 하는 경우에도 HbA1c가 8.5%가 넘거나 고혈당에 의한 증상이 있는 경우에 선호되고 있다. 그러나 이런 치료에도 불구하고 식후 고혈당이 조절되지 않는다면, 식사 시 속효성 인슐린 유사체를 추가하여 혈당 조절을 개선시킬 수 있다.

이와는 달리 AACE는 경구약제 3종의 병합치료 또는 경구약제 2종의 병합치료와 GLP-1 유사체의 병합치료에도 HbA1c가 6.5~9.0%인 경우에 인슐린 치료를 권하고 있다.⁹⁾ HbA1c가 9%를 넘는 경우는 경구약제에 치료 실패를 하였던 약물치료를 하지 않았던 환자라도 고혈당에 의한 증상이 있다면 인슐린 치료를 권한다. 인슐린 치료의 시작에 있어 ADA/EASD 권고안과 AACE 권고안이 차이가 있긴 하지만 인슐린 치료는 식사, 운동 및 적절한 용량의 2제 이상의 경구약제에도 불구하고 혈당 조절 목표인 HbA1c 7%를 넘고 있다면 인슐린 치료를 고려해야 한다. 또한 진단 초기라도 HbA1c가 9%를 넘었다면 2제의 경구약제로도 혈당 조절 목표에 도달하기 힘들기 때문에 이 역시 인슐린 치료를 고려해야 한다.

3. 인슐린의 용량 조절

증례 계속

환자는 insulin glargine 10 U를 취침 시 주사하는 것으로 치료를 시작하였다. 환자에게는 인슐린 치료에 대한 결과를 모니터링하기 위해 1일 적어도 2회 이상의 자가혈당검사(SMBG)를 하도록 권하였다. 환자는 혈당 조절을 개선시키기 위해 규칙적인 운동을 시작하였다고 한다. 환자가 저혈당에 빠지지 않게 하기 위해서는 SMBG 결과에 따른 인슐린 용량을 조절할 수 있도록 해야 하는데, 인슐린의 용량 조절은 어떻게 하는 것이 좋을까?

인슐린 용량의 결정 및 조절에 대해서는 여러 가지 알고리즘이 있으며 약간씩 차이가 있다. ADA/EASD는 일반적으로 기저 인슐린의 초기 용량을 10 U 또는 0.2 U/kg BW로 결정하며 3일 간격으로 용량을 2 U씩 조정하여 목표 공복혈당에 도달하도록 권고하고 있다. 여기서 목표 공복 시 혈당은

70~130 mg/dL로 환자의 특성에 따라 달라질 수 있다. 그러나 공복 시 혈당이 180 mg/dL이 넘는다면 4 U 또는 10%씩(공복 시 혈당이 70 mg/dL 미만인 경우) 조정할 수 있도록 하고 있다(그림 3). AACE 권고안은 ADA/EASD 권고안에 비해 자세히 기술되어 있지 않다. 기저 인슐린은 10 U에서 시작하며, 2~3일 간격으로 1~3 U씩 조정하여 목표 공복 시 혈당(<110 mg/dL)에 도달하도록 권하고 있다.⁹⁾

이러한 권고안과 달리 환자 스스로가 인슐린 용량을 조정하도록 한 임상연구도 혈당 조절을 하는데 효과적이었다. PREDICT (Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target)는 2형 당뇨병이 있고(평균 유병기간 8.3년), insulin detemir를 1일 1회 사용하는 환자들을 대상으로 스스로 인슐린을 조정할 수 있는 알고리즘을 사용하는 군과 의사가 인슐린 용량을 조정해 주는 군을 비교하여 6개월 뒤 당화혈색소의 개선된 정도를 비교한 결과 환자 스스로 조정한 군이 목표 당화혈색소에 더 많이 도달한 결과를 보여주었다.¹⁰⁾ 환자 스스로 조정한 군은 3일 연속 측정된 공복 시 혈당(SMBG)의 결과를 바탕으로 다음과 같이 조정하였다.

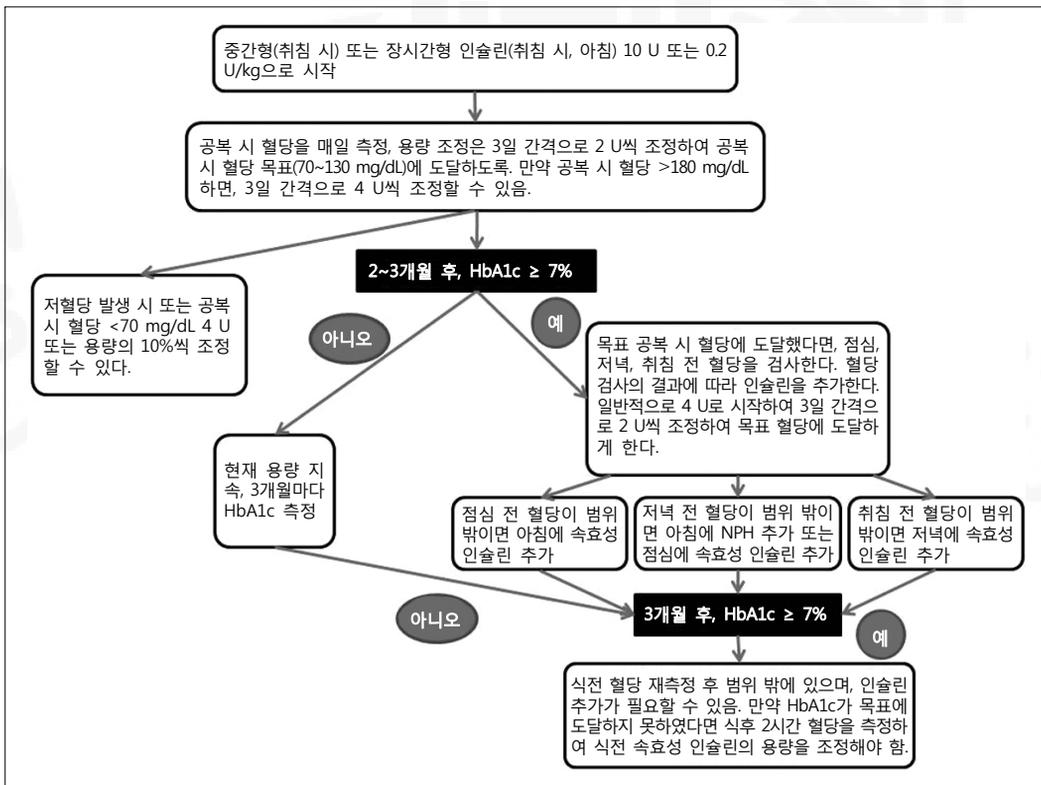


그림 3. The American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes algorithm for initiation and adjustment of insulin in patients with type 2 diabetes.



- 공복 시 혈당 < 80 mg/dL : 인슐린 용량 3 U 감량
- 공복 시 혈당 80~110 mg/dL : 인슐린 용량 변동 없음
- 공복 시 혈당 > 110 mg/dL : 인슐린 용량 3 U 증량

의사가 용량을 조정해 준 군은 HbA1c 감소가 26주간 8.5%에서 8.0%로 감소하였으며, 환자 스스로 용량을 조정한 군은 HbA1c 8.5%에서 7.9%로 감소하여, 환자 스스로 용량을 조정한 군에서 보다 더 나은 결과를 보여 주었다. 또한 HbA1c 7.0% 미만에 도달한 환자들의 비율도 의사 조정 군이 22.7%였고, 환자 스스로 조정한 군이 24.2%였다.

4. 식후 혈당 조절

증례 계속

환자는 insulin glargine 14 U 취침 전 주사, metformin 500 mg bid, glimepiride 2 mg bid로 복용하며 SMBG를 하며 검사한 결과가 다음과 같았다.

아침 식전	점심 식전	저녁 식전	취침 전
89 mg/dL	220 mg/dL		260 mg/dL
-	236 mg/dL	170 mg/dL	256 mg/dL
120 mg/dL		160 mg/dL	234 mg/dL

공복 시 고혈당의 의미

간에서 포도당 방출은 공복 시 고혈당의 결정짓는 데 가장 주요한 요인이 된다. 당뇨병 환자들이 취침 시 혈당이 정상이고 밤새 먹은 것이 없더라도 아침에 일어나 공복에 혈당을 측정해 보면 혈당이 높아져 있는 것을 종종 발견하게 된다. 이것은 밤새 간에서 포도당의 방출이 증가됐기 때문이다. 이런 경우 공복 혈당을 정상으로 만들려면 밤 시간 동안 간에서 포도당 생산을 억제시켜야 한다. 2형 당뇨병 환자에서는 간에서의 포도당 생산이 증가되어 있다. 이러한 환자들에서 야간에 인슐린을 투여하게 되면 간에서의 포도당 생산을 억제시킬 수 있다. 어떤 환자들은 공복 혈당을 조절하기 위해서는 많은 양의 인슐린을 투여해야만 하는 경우도 있다.

식후 고혈당의 의미

식후 고혈당은 보통 당뇨병 환자에서 비교적 초기에 일어나는 혈당 변화 중 하나이다. 식후 고혈당을 알아보는 가장 간단한 방법은 아침 식후 2시간의 혈당을 측정해 보는 것이다. 식후 고혈당은 말초

조직에서의 포도당 사용과, 식사 후 인슐린 분비와도 관련이 있다. HbA1c는 8.0~8.5%일 때에는 식후 혈당치와 높은 상관관계를 갖게 되고, 대혈관 및 미세혈관 합병증의 발생과 관계가 있는 것으로 알려져 있다.

식후 혈당을 낮추기 위한 가장 간단한 방법은 식사 후 활동량을 증가시켜 포도당 소비를 증가시키는 방법이 있다. 그러나 식후에 분비되는 인슐린의 절대량이 부족하다면 운동으로 식후 혈당을 감소시키기에는 충분치 않다. 이런 경우 가장 효과적인 방법은 식사 시에 속효성 인슐린 유사체를 투여하여 식후 혈당을 조절하는 것이다.

위의 증례에서는 아침과 저녁 식후의 혈당이 조절되지 않는 것을 알 수 있다. 그러므로 이런 경우 효과적으로 식후 혈당을 조절하기 위해서는 식후 혈당을 조절하기 위한 식사 시 인슐린이 아침과 저녁 식사 시에 추가되어야 한다. 그리고 지금 사용하고 있는 경구 약제 중 sulfonylurea인 glimepiride는 별다르게 혈당 조절에 도움이 되지 않고 있는 것으로 판단되기 때문에 더 이상 사용하지 않는 것을 권한다. 이런 경우 sulfonylurea의 병용 사용은 꼭 끊는 것을 권하는 것은 아니지만 환자에게 큰 도움이 안 된다고 판단되면 끊는 것이 좋다. 그러나 metformin은 다양한 문헌에서 인슐린 요구량을 늘리지 않고, 인슐린의 부작용을 줄이는데 도움이 되므로 신기능이 정상이라면 인슐린과 병용 투여하는 것을 권한다. 속효성 인슐린의 용량 조절은 식후 2시간 혈당을 모니터링 하는 방법과 식전 혈당을 모니터링 하는 방법 모두 사용 가능하다. 용량 조절은 ADA/EASD 권고안을 따르는 것이 안전하다(그림 3). 이에 대한 경험이 많아지면 환자의 특성에 맞는 개별화된 알고리즘을 만들 수도 있고, 환자가 식사 시 섭취하는 탄수화물의 양을 계산하여 주사할 수 있도록 하는 방법이 가능하지만 후자의 경우 우리나라 식사에 영양소의 양이 표기가 되어 있지 않아 우리나라에서는 쉽지 않은 방법이다.

표 2. 다양한 인슐린요법의 장단점 비교

	기저 인슐린요법	혼합형 인슐린 유사체 투여법	식전 인슐린요법
효과	당화혈색소 <7% 도달률: 공복 혈당 100 mg/dL 미만을 목표로 할 때 40%, 126 mg/dL 미만을 기준으로 할 때 20~30%	당화혈색소 <7% 도달률: 공복 혈당 및 저녁 식전 혈당을 100 mg/dL 미만을 목표로 할 때 65% (1일 2회 주사 시)	비교적 높은 당화혈색소(>8.5%)를 보이는 경우 효과적
장점	저혈당 발생 및 체중 증가 면에서 유리	비교적 높은 당화혈색소(>8.5%)를 보이는 경우 효과적	식후 고혈당 조절 및 당화혈색소 감소에 효과적
단점	비교적 당화혈색소(>8.5%)가 높은 경우 기저 인슐린요법만으로 목표 당화혈색소에 도달하기 어려움	기저 인슐린요법에 비해 저혈당 발생 빈도가 높고 체중 증가가 많으며 인슐린 용량이 많음	기저 인슐린요법에 비해, 잦은 주사의 번거로움, 잦은 혈당 측정, 빈번한 저혈당 발생
기타	식후 혈당을 조절하기 위한 경구혈당강하제 병용 고려	치료 만족도 및 삶의 질 평가에는 이견 있음	삶의 질 평가에는 이견이 있음



여태까지의 내용을 정리하면, 경구혈당강하제 사용 후 조절이 되지 않으면 여기에 기저 인슐린만을 추가하는 방법이 가장 쉽게 인슐린 치료를 도입할 수 있는 방법이고, 추가로 식후 혈당이 조절되지 않으면, 식사 시 인슐린을 추가하는 방법이 다음 단계이다. 그 외에 혼합형 인슐린을 투여하는 방법도 있는데, 이는 일정한 비율의 인슐린이 섞여 있기 때문에 기저-식사 시 인슐린 요법이 혼합형 인슐린의 비율과 일치해야 쓸 수 있다. 각각의 인슐린 치료 방법의 장단점은 표 2에 정리되어 있다.

5. 정리 및 요약(대한당뇨병학회진료지침 2011)

인슐린 치료는 언제 시작하는 것이 좋을까?

1. 충분한 경구혈당강하제 사용에도 불구하고 3개월 이내에 조절 목표에 도달하지 못하면 조기에 인슐린요법을 고려한다. 최대 용량의 경구혈당강하제나 적절한 경구혈당강하제 병용 투여에도 불구하고 당화혈색소 7.0% 이상이면 인슐린요법을 시작한다(B).
2. 당뇨병 진단 초기에도 당화혈색소 9% 이상인 경우 인슐린 사용을 고려할 수 있다(C).

경구혈당강하제를 사용하고 있는데 혈당 조절이 되지 않으면 어떻게 할까?

1. 당화혈색소 8.5% 미만에서는 기저 인슐린요법을 고려한다(B). 식후 고혈당을 조절하기 위해 경구 혈당강하제 또는 식전 인슐린요법을 병용한다(B).
2. 당화혈색소 8.5% 이상에서는 1일 2~3회의 혼합형 인슐린, 식전 인슐린 또는 다요소 인슐린요법 (multiple-component insulin regimen)을 고려한다(B).
3. 메트포르민과 인슐린의 병용요법은 인슐린 단독 투여에서 보다 혈당 조절이 향상되고, 인슐린 용량 및 저혈당 위험이 감소하며, 체중 증가가 적다(A).

강화인슐린 요법은 언제 시작하는 것이 좋을까?

1. 경구혈당강하제와 기저인슐린요법 병용으로 혈당 목표에 도달하지 못하면, 식전 속효성인슐린유사체 투여 또는 1일 2회 이상의 혼합형인슐린 투여법으로 전환이 필요하다(A).

6. 참고문헌

1. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Arch Med Res 2005;36:197-209.
2. Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. Am J Med 2009;122(suppl):S37-S50.

3. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16-overview of 6 years' therapy in type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-58.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
5. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al; American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
7. Alexander GC, Sehgal NL, Moloney RM, Stafford RS. National trends in treatment of type 2 diabetes mellitus, 1994-2007. *Arch Intern Med* 2008;168:2088-94.
8. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1535-40.
9. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American College of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-59. Updated algorithm available at: <http://www.aace.com/pub/pdf/GlycemicControlAlgorithmPPT.pdf>.
10. Meneghini L, Koenen C, Weng W, Selam JL. The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 Algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes-results of the randomized, controlled PREDICTIVE 303 study. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:902-13.