

제2형 당뇨병의 약물학적 치료 전략

Pharmacologic Treatment Strategies of Type 2 Diabetes

안유현

한양대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

Youhern Ahn, M.D., F.A.C.P.

Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Hanyang University, Seoul, Korea

책임저자 주소: 133-792 서울시 성동구 행당동 17번지
한양대학병원 내과

Tel: 02-2290-9573

Fax : 02-2298-9183

E-mail: ahnyh@hanyang.ac.kr

Abstract

Type 2 diabetes has become epidemic in the past several decades owing to advancing age, a substantially increased prevalence of obesity and decreased physical activities etc.

Achieving & maintaining glycemic level as close to the nondiabetic range as possible through intensive diabetes therapy has been demonstrated to have a powerful beneficial effect on diabetes-specific microvascular complications in type 1 & type 2 diabetes. However, diabetes is associated with a reduced lifespan, largely as a consequence of cardiovascular disease. Unlike type 1 diabetes, current studies have failed to demonstrate a beneficial effect of intensive diabetes therapy on cardiovascular disease in type 2 diabetes. Accordingly, special consideration may now need to be given to high-risk patients with multiple risk factors & heart disease. Therefore, comprehensive approach to the treatment of type 2 diabetes that include the treatment of all of the coexisting risk

factors for cardiovascular disease has to be implemented and achieved

Key Words: Intensive diabetes therapy, Cardiovascular disease, Comprehensive approach

서론

제2형 당뇨의 발생은 인구의 고령화, 비만 유행의 상당한 증가, 신체 활동의 감소 등으로 인해 지난 수십 년간 만연(epidemic)하고 놀라운 것은 최근에는 제 2형 당뇨가 청소년을 포함한 젊은 사람들에서 진단된다는 사실이다.¹

제2형 당뇨의 진단이 평균 4~7년 늦음으로써 제 2형 당뇨 환자의 약 20%가 진단 시 이미 어느 정도의 미세혈관합병증 혹은 신경성 당뇨 합병증(neurogenic diabetic complication)을 가지고 있다.³ 이러한 합병증들은 당뇨병의 유병기간뿐만 아니라 당화혈색소(glycated hemoglobin)로 측정되는 만성 고혈당의 평균치에 의해서 영향을 받는다.^{4, 5}

제2형 당뇨가 없는 사람에 비해 제 2형 당뇨를 가진 자의 대부분은 비만, 고혈압, 고지혈증을 가지고 있고, 심혈관질환의 위험도가 2~5배 높다.⁶

제2형 당뇨 환자의 70%가 심혈관 질환으로 사망하고,⁷ 심혈관 질환의 발생은 혈당의 당뇨전 단계와 연관을 가지면서 당뇨 자체 발생 전에 이미 나타난다.^{8, 9}

미국당뇨학회(ADA)나 NCEP (National cholesterol education program)에서는 이미 당뇨를 가지고 있는 자체가 관상동맥질환을 이미 가지고 있는 자와 똑같은 위험인자가 있다고 밝히고 있다.(Coronary heart disease equivalent)¹⁰ 고로 조절된 치료 목표(Table 1)에 따라 미세혈관합병증의 예방, 감소뿐만 아니라 대혈관합병증의 위험인자를 같이 치료하는 것이 제 2형 당뇨 치료의 중요한 개념이라 하겠다.

제2형 당뇨의 역학과 특정한 혈당치를 달성함으로써 이 환율을 실질적으로 줄인다는 인식은 고혈당의 효과적인 치

Table 1. Current Goals for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Nonpregnant Adults

Glucose	
Glycosylated hemoglobin (%)	<7
Fasting plasma glucose	
mg/dl	70-130
mmol/liter	3.9-7.2
Peak postprandial glucose	
mg/dl	<180
mmol/liter	<10.0
Blood pressure (mm Hg)	
Systolic (mmHg)	<130
Diastolic (mmHg)	<80
Lipids	
LDL cholesterol	
mg/dl	<100
mmol/liter	<2.6
with CVD	
mg/dl	<70
mmol/liter	<1.8
HDL cholesterol	
Man	
mg/dl	>40
mmol/liter	>1.0
Woman	
mg/dl	>50
mmol/liter	>1.3
Triglycerides	
mg/dl	<150
mmol/liter	<1.7

*Data on glycemia are from the American Diabetes Association.⁷⁶ Data on blood pressure are from the American Diabetes Association⁷⁶ and the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.⁷⁰ Data on lipids are from the National Cholesterol Education Program⁷¹ and the American Diabetes Association.⁷²

료를 가장 우선으로¹¹ 만든 반면 다른 동반된 질환(예를 들면 이상지질혈증, 고혈압, 과응고증, 비만과 인슐린 저항)에 대한 치료들도 연구와 치료의 중요한 초점들이다.

혈당을 가능한 한 정상 범위에 가깝게 유지하는 것은 제 1형 당뇨병에 있어서는 당뇨 특이적인 미세혈관 합병증에 강력한 이점이 있다는 것은 알려졌다,¹² 이와 마찬가지로 제 2형 당뇨병에서도 강화치료가 미세혈관 합병증을 감소시키는 것도 알려졌다.¹³

또한 당화혈색소를 낮추게 되는 결과를 가져오는 강화혈당 관리가 제 1형 당뇨병에서 심혈관계 질환 합병증에 대한 이점이 있다고 알려졌으나¹⁴ 현재의 연구들에서 당뇨의 강화치료가 제 2형 당뇨병에서 심혈관계 질환에 이점이 있다는

것을 알리는 것에는 실패하였다.¹⁵

새로운 종류의 혈당강하제의 발달이 예전의 치료 [예, 생활 습관의 변화, 인슐린, Sulfonylurea (S.U) & metformin]에 추가됨으로써 제2형 당뇨의 치료 방법의 수를 증가시켰다.²²

단독으로 혹은 다른 혈당강하제와 복합하는 의사나 환자에게 증가된 치료 방법 선택의 수는 만연된 질병을 치료하는데 어느 것이 가장 적절한 방법인지에 대한 불확실성이 높아지고 있다.

최근에 제2형 당뇨 관리에 대한 수많은 review가 발표되었으나 따라야 할 치료의 명백한 경로가 설정되지 않아 임신하지 않은 성인에서 고혈당 관리에 대해 2009년 1월 ADA와 유럽 당뇨병 연구회(EASD)에서 합의된 consensus statement¹⁶를 기초로 하여 제 2형 당뇨의 약물학적 치료 전략으로 어느 것이 가장 적절한 치료법인지를 선택하는데 돕도록 하겠다.

본 론

1. 전략들과 증거

◦ 제 2형 당뇨의 치료의 전통적인 방법은 비약물적 요법 다음에 경구 약제를 사용하는 단계적 치료였다.

인슐린 치료는 지금까지 사용 가능한 치료 중 가장 강하고 영속성이 있는 혈당강하 치료 임에도 불구하고 주사를 해야 한다는 필요 때문에 일반적으로 마지막 치료로 남겨 놓았다. 단계적 치료 전략은 단계들 사이에서 오래 지연되면서 늦은 스피드로 적용되어서 인슐린 치료를 할 즈음에는 당뇨는 보통 10~15년 가지고 있고, 이미 합병증도 가지고 있다.¹⁷

◦ 당뇨의 유병기간이 길수록, 혈당증(glycemia)은 점차 증가되는데, 아마도 베타 세포의 기능의 감소 결과 때문으로 추정되나,¹⁸ 식이요법과 운동요법 혹은 혈당강하제와 함께 혈당을 낮춤으로써 최소한 약간의 베타세포 기능은 회복 가능(reversible)하고 인슐린 분비를 회복시킬 수 있다.¹⁹

◦ 내인성 인슐린 분비의 회복은 병 초기에 일어날 수 있는데, 혈당증을 향상시키는 것이 핵심이다. 관해는, 비록 기간은 알려져 있지 않지만 정상 혈당과 혈당 강하약제의 필요가 없는 것을 말한다.²⁰ 혈당강하 치료를 시작하는 스

피드가 보통 늦기 때문에 베타 세포의 기능 이상을 회복시키는 기회를 놓친다.

◦ 많은 경우 심혈관 질환의 결과로 당뇨 환자의 수명은 감축된다.²¹

비록 당뇨가 심혈관 이벤트(event)의 위험을 의미 있게 증가시킨다 하더라도,²² 당화혈색소의 각각의 % 증가에 대한 이벤트의 상대적 증가는 완만하다.⁵

비록 고혈당과 심혈관 위험 사이에 연관이 있다 하더라도 혈당을 내리는 것이 위험을 감소시킨다는 증거는 부족하다.²¹

UKPDS에서 제2형 당뇨를 가진 환자의 당화혈색소 수치를 8에서 7로 낮추었을 때 심혈관 이벤트가 감소되지는 않았다. 그러나 metformin 치료를 한 subgroup에서는 심혈관 이벤트의 위험이 낮추어졌다.²² 제 1형 당뇨를 가진 환자를 대상으로 한 DCCT/EDIC에서는 혈당을 낮추는 것이 심혈관 합병증에 대한 장기간의 이점이 있다고 밝혔다.²³

◦ 최근 제 2형 당뇨를 대상으로 혈당을 정상에 가까운 수치로 낮추었을 때 심혈관 위험에 대한 효과를 결정하는 두 연구, ACCORD¹⁵와 ADVANCE²⁴ 연구가 있었다.

Accord 연구는 심혈관계 질환을 줄이는 것을 일차 목표로 당화혈색소를 6.0% 미만으로 하는 강화치료 집단과 7.9% 미만으로 하는 두 집단으로 나눈 연구인데 강화치료 집단에서 심혈관계 질환에 의한 사망률이 높았다.¹⁵ 반면에 Advance연구나 VADT연구에서는³⁰ Accord 연구와 다른 치료법과 연구 대상 집단을 대상으로 Accord 연구와 같은 6.5%와 비교할만한 당화혈색소 수치를 달성한 강화치료 집단에서 전체 혹은 심혈관 질환의 사망률의 어떠한 증가도 밝히지 못하였다. 그러나 어떠한 연구에서도 강화(집중) 혈당 조절이 1차 심혈관계 질환 outcome (primary CVD outcome)에 대한 이점은 밝혀내지 못하였다.

두 연구가 제 2형 당뇨에서 강화치료군과 표준치료군을 비교하였으나 두 연구는 여러 가지 점에서 근본적으로 다르다.^{74, 75}

① ACCORD 연구에서는 목표혈당치를 달성하기 위한 혈당 강화치료를 제한이 없었고, TZD를 광범위하게 처방(강화치료의 92%, 표준치료의 58%, 그리고 거의 독점적으로 rosiglitazone을 사용)하였다. 반면 ADVANCE 연구에서는 강화치료군의 모든 환자는 치료 시작 시 S.U glimepiride (modified release)를 복용하였고, TZD 치료는 드물게 사용하였다(강화치료의 17%, 표준치료의 11%).

② 인슐린 치료는 체중증가와 관련을 가지고 있는데, 특히 TZD나 S.U를 사용시 심하다. ACCORD 연구에서 TZD와 인슐린을 흔히 사용하여 강화치료군에서 3.5kg의 평균 체중 증가가 있는 반면; ADVANCE 연구에서의 체중 변화는 무시할 만하다. 이러한 큰 체중의 변화가 체지방을 증가시켜 결국 위험도를 증가시키거나 또는 선택적으로 TZD와 연관된 염분 저류와 심부전을 일으켰다.

③ 두 연구의 강화치료군에서 혈당의 절대치는 비슷하나, 당화혈색소의 감소율이 크게 차이난다. 즉, ACCORD 연구에서 강화치료군의 환자는 평균 당화혈색소 수치가 아주 빠른 속도로 감소(4개월 내에 1.4%의 절대치 감소)하였고, ADVANCE 연구에서 당화혈색소 절대치의 감소는 6개월에 0.5%, 12개월에 0.6%였다. 당화혈색소의 감소의 속도가 두 연구 사이에 심혈관 이벤트 결과 차이에 기여했는지에 대해서 두 연구에서 답이 없으므로 앞으로의 연구에서 밝혀야한다.

④ ADVANCE 연구에서 새로 발생한 미세단백뇨와 신장 병증의 예견된 감소를 다시 확인 하였다.

⑤ 각 연구의 참여자의 1/3은 대혈관질환의 병력을 가지고 있어서 강화치료의 효과를 양 연구가 대혈관질환을 이미 갖고 있는 환자와 없는 환자를 비교 평가하였다.

⑥ ACCORD 연구에서 무작위화(randomization)하기 전에 이미 심혈관 질환의 기왕력을 가지지 않은 환자에서는 치명적이거나 치명적이지 않은 심혈관 이벤트의 유의적인 감소가 있었다.

⑦ 양 연구에서의 가장 흥미로운 결과는 median 3.5 내지 5년간 정상에 가까운 혈당 조절이 심혈관 이벤트를 감소시키지 못했다는 것이다.

⑧ ACCORD 연구에서 가장 난처한 소견은 TZD, S.U, metformin, 인슐린의 과다 사용한 복합치료로 달성된 정상에 가까운 혈당 조절이 심혈관 원인으로 인한 사망의 위험도를 유의있게 증가시켰다는 점이다. 또 ACCORD 연구에서 이러한 기대치 않은 과도한 사망의 원인은 아주 흥미로운데, 심혈관 원인으로 인한 41명의 과도한 사망 중 19명은 기대치 않은 혹은 저혈당과 연관이 있거나 또는 저혈당에 의해 유발된 것으로 추정되지만, 아마도 심혈관 질환 때문이라고 분류를 잘못하였을 가능성이 높은 것 같다.

또 복합치료 중 특히 인슐린과 S.U는 저혈당의 위험도를 높이는 것으로 잘 알려졌으나, ACCORD 연구에서는 일반적으로 사용되었다.

만약 저혈당이 ACCORD 연구에서 사망의 원인에 기여했다면, 심혈관 질환 위험 감소에 대한 미래의 연구들은 저혈당의 위험을 낮추는 전략과 치료를 사용하여 정상에 가까운 혈당 조절을 목표로 초점을 잡아야 한다.

2. 혈당 조절의 목표

제2형 당뇨병의 치료에 있어서 혈당조절의 목표를 달성함으로써 만성합병증을(미세혈관 합병증과 신경병적 합병증)을 감소시킨다는 것, 이는 역학적 자료와 함께 임상적 실험에서도 일치되었다.^{26, 27}

임상을 근거로 가장 적절한 목표 혈당 목표치나 만성 혈당증(chronic hyperglycemia)의 지표로서 당화혈색소가 체계적으로 연구되지는 않았으나 DCCT¹²와 UKPDS¹³ 양 연구에서 목표는 당뇨병이 없는 사람들의 혈당수치를 달성하는 것으로 하였다.

그러나 아직까지 어떤 연구에서도 강화치료군에서 당화혈색소를 당뇨병이 없는 사람들의 범위로 유지할 수 없었고 당뇨병이 없는 사람들의 평균의 4SD 이상인 7%를 평균 수치로 달성하였다.

일반적으로 가장 최근의 혈당 목표치는 ADA에서는 7% 미만,¹¹ IDF (International Diabetes Federation)와 대한당뇨병학회에서는 6.5%^{28, 29} 미만으로 설정하였다. DCCT와 UKPDS 표준 분석에서 당뇨병이 없는 사람들의 상한은 6.1%로, 대부분의 상업용 분석에서도 적용하고 있다. 최근의 몇몇 개의 임상적 시험들(trials)에서는 당화혈색소 수치를 6.5% 이하를 목표를 하였다.^{15, 24} 그러나 환자의 대다수가 측정하고 있는 A_{1c} 목표, 혈압조절, 이상지혈증의 관리에 달성하지 못하고 있다.

그러므로 향상된 혈당 조절이 미세혈관 합병증의 발생을 보호해주는 효과는 명확하나 심혈관 이벤트의 감소가 없는 것은 당뇨와 동반되는 비당뇨(nonglycemic) 위험인자들(예로 고혈압, 고지혈증, 과응고성 등)의 부가적인 효과를 생각해야 한다.

즉, ACCORD와 ADVANCE 연구 결과는 당뇨를 가진 환자를 치료할 때 포괄적 치료의 방법으로 해야 한다는 것을 제시해주고 있다. ASA, Statin과 혈압을 목표로 낮추는 것은 각각이 당뇨를 가진 심혈관 위험을 점차 감소시키고 이러한 감소가 모두 다 달성된 때는 이점이 더욱 크다. 그러나 환자의 대다수가 추천하고 있는 A_{1c} 목표, 혈압조절, 이상지혈증의 관리에 달성하지 못하고 있다. 문제는 이러

한 연관된 치료에 대한 증거는 근본적이고, 널리 보장되어 있고, 가치가 있는 것이지만, 달성하기에는 어렵고, 시간 소모적이고 심지어 당뇨 전문 센터에서 관리가 제공된다 하더라도 실행에 대한 강화를 할 재원이 없다. 새로운 치료 목표가 정해지기 전에 고혈당, 고혈압, 고지혈증에 대한 현재 입증된 목표에 달성율은 단지 10%미만이다.¹¹

결론은 당화혈색소 수치가 7이상인 사람들에게 수치를 7 미만으로 도달하기 위한 목표로 치료를 시작하거나 또는 치료를 바꾸어야 한다. 그러나 이러한 목표가 어떤 환자에게는 적절하거나 실용적이지 못하고, 강화치료법의 잠재적인 이점과 위험을 비교하는 것을 기본으로 한 임상판단이 모든 환자에게 적용되어야 한다.

예를 들면 여명/저혈당 위험/심혈관계 질환의 존재 등의 인자들을 강화치료법 적용 전에 고려해야 한다.

또, 고혈당 이외에도 제2형 당뇨병과 동반되는 고혈압, 이상지혈증 등에 대한 꾸준한 관리가 -미세혈관 및 심혈관 합병증을 향상시키는 것으로 알려졌기 때문에- 중요하다.

3. 혈당 강화치료를 선택하는데 있어서의 원칙들

고혈당 약제를 선택하는 방법에는 혈당을 낮추는 유효성, 장기합병증을 감소시키는 혈당증 외 효과(extraglycemic effects), 안전성, 내성, 쉬운 사용법, 비용들을 기본으로 고려해야 한다.

1) 혈당을 낮추는데 있어서의 유효성(Effectiveness in lowering glucose)

혈당증에 대한 서로 다른 효과를 제외하고는, 한 종류의 혈당 강하제를 추천하거나 또는 약제 합병증의 방지에 대한 효과에 대해서는 어느 것이 낫다는 아직 충분한 자료가 없다. 다른 말로 말하면 장기 합병증에 대한 치료의 이로운 효과는 혈당 조절 목표를 달성하기 위한 치료법의 독특한 특성에 대한 것 보다는 주로 달성된 혈당조절의 레벨(level)에 의해서 설명된다. 예를 들면 UKPDS에서¹³ 3종류의 혈당강하제를 비교하였으나, 당뇨합병증에 관해서 어느 것이 명확하게 우세하다고는 발표하지 못했다. 그러나 서로 다른 종류가 혈당수치를 감소시키는 가변의 유효성을 가지고 있다는 것은 알려졌다(Table 2).

어느 특별한 치료법을 선택하는 무엇보다 중요한 원칙은 목표혈당을 달성하고 유지하는 능력이다. 표준치료보다 강화치료의 우수성을 증명하는 "intention-to-treat" 분석 말

Table 2. Summary of Glucose-lowering Interventions

Intervention	Expected Decrease in A1C With Monotherapy (%)	Advantages	Disadvantages
Tier 1: well-validated core			
Step 1: initial therapy			
Lifestyle to decrease weight and increase activity	1.0–2.0	Broad benefits	Insufficient for most within first year
Metformin	1.0–2.0	Weight neutral	GI side effects, contraindicated with renal insufficiency
Step 2: additional therapy			
Insulin	1.5–3.5	No dose limit, rapidly effective, improved lipid profile	One to four injections daily, monitoring, weight gain, hypoglycemia, analogues are expensive
Sulfonylurea	1.0–2.0	Rapidly effective	Weight gain, hypoglycemia (especially with glibenclamide or chlorpropamide)
Tier 2: less well validated			
TZDs	0.5–1.4	Improved lipid profile (pioglitazone), potential decrease in MI (pioglitazone)	Fluid retention, CHF, weight gain, bone fractures, expensive, potential increase in MI (rosiglitazone)
GLP-1 agonist	0.5–1.0	Weight loss	Two injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
Other therapy			
α-Glucosidase inhibitor	0.5–0.8	Weight neutral	Frequent GI side effects, three times/day dosing, expensive
Glinide	0.5–1.5a	Rapidly effective	Weight gain, three times/day dosing, hypoglycemia, expensive
Pramlintide	0.5–1.0	Weight loss	Three injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
DPP-4 inhibitor	0.5–0.8	Weight neutral	Long-term safety not established, expensive

a Repaglinide more effective in lowering A1C than nateglinide. CHF, congestive heart failure; GI, gastrointestinal; MI, myocardial infarction.

Adopted from Diabetes Care 2009;32:193-203.

고도 DCCT와 UKPDS에서 평균 당화혈색소치와 망막증과 신병증의 발생 및 진행과 강한 관계가 있다는 것^{5, 31}을 밝혀 내었으므로 혈당강하제나 혈당 강하제의 복합제가 주로 당화혈색소 수치를 감소시키거나 유지하는 능력과 안전성, 특정한 부작용, 내성, 복용의 용이성의 내용을 토대로 판단하고, 비교하는 것이 합리적이다.

2) 약제의 비혈당증 효과(Nonglycemic effect of medication)

혈당증에 대한 가변 효과(variable effect) 말고도, 이상 지질혈증 고혈압과 같은 심혈관계 질환의 위험인자들에 대한 개별적인 치료의 특정한 효과도 중요하다는 것을 고려

해야한다.

4. 제2형 당뇨병치료에서 특유한 당뇨 치료법들의 선택과 그들의 역할

장기간 당뇨를 보다 잘 조절될 확률을 향상시키는 주요한 치료법은 환자의 당뇨의 대사적 이상이 덜 심할 때 진단을 일찍 하는 것이고, 처음 치료 시작 시 혈당증의 낮은 수치는 보다 낮은 당화혈색소 수치와 장기(long-term) 합병증의 감소와 연관이 있다.³²

1) 생활 습관 개선(Lifestyle intervention)

체중 감량이 효과적으로 혈당을 낮춘다는 가장 확신이 있

는 장기간의 자료는 비만 수술을 한 제 2형 당뇨 환자의 추적에서 볼 수 있다. 평균적 체중감소치가 20 kg 이상인 경우 당뇨가 실제로 없어졌고,³³ 그 외에도 체중 감량과 운동이 동반되는 심혈관계 질환의 위험 인자들을 감소시켰다.

이론적으로 효과적인 체중감소와 체중감소의 여러 가지의 이점들(pleiotropic benefits), 안전성과 저비용은 만약 그것을 달성하고 오랜 기간 동안 유지한다면 당뇨 조절의 가장 비용-효과적인 방법이다.

체중 감량을 장려하고 신체 활동을 증가시키는 생활 방식 치료 프로그램은 드문 예외들을 제외하고는 당뇨 관리의 한 부분으로서 늘 포함해야만 한다.

2) 약제들

◦ 현재 사용되는 혈당강하제의 특징은 단독으로 사용 시 Table 2에 요약되어 있다.

◦ 약을 시작하거나 치료를 바꿀 때 한 종류(class)의 약제 혹은 종류 내의 특정한 약제를 선택하는 주요인자는 혈당 조절의 ambient level에 있다.

예 1) 혈당수치가 높을 때 (예, $A_{1c} > 8.5$)

보다 크게, 그리고 보다 빨리, 혈당을 내리는 효과를 가진 종류들이나 혹은 potentially 복합치료를 조기에 시작하는 것을 권하고 있다.

예 2) 최근에 발병한 당뇨를 가진 환자는 오랜 기간 당뇨를 가진 환자보다 덜 강력한 치료법에 종종 적절하게 반응한다.³⁴

예 3) 혈당 수치가 목표치(예 $A_{1c} < 7.5\%$)에 가까울 때는 혈당을 내리는 lesser potential 혹은 약리작용시간이 늦은(slower onset of action) 약들을 고려한다.

혈당 목표치와 혈당 목표치를 달성하기 위해 사용되는 약제들의 선택은 당화혈색소를 낮추고 특이한 안전성 결과를 가진 기대되는 장기간의 이점에 대한 가능성 및 regimens의 다른 특징들(예, 부작용, 내성, 복용의 용이성, long-term adherence, 비용, 약제들의 혈당조절의 효과 등)과를 균형을 맞추면서 각각의 환자들에 대해 개별화해야 한다.

(1) Metformin

주요 효과는 간에서 당의 방출을 줄이므로 공복혈당을 낮추는 것이다. 전형적으로 metformin 단독요법으로 당화혈색소 수치는 1.5%를 내린다.³⁵ 가장 흔한 부작용으로는

위장관계 문제이지만 일반적으로는 부작용이 미약하다. metformin 단독요법으로 보통 저혈당을 일으키지 않는다. 당뇨 전 단계(prediabetic) 고혈당을 가진 환자에서 저혈당 없이 안전하게 사용할 수 있다.³⁶ 비타민 B12 흡수를 방해 하나 아주 드물게 빈혈을 일으킬 뿐이다. 혈당 조절 이외의 주요한 효과는 다른 혈당강하제와 달리 체중 안정이나 약간의 체중 감량이다. UKPDS에서 심혈관계 질환 합병증에 이로운 효과가 있다고 제시²²하였으나 확인이 필요하다. 신기능 이상자에게는 금기인데 이유는 극히 드물지만 유산중의 위험 때문이다.(1/100,000 이하의 확률) 그러나 최근 연구³⁸에서는 예측된 사구체 여과율(estimated GFR)이 30 mL/min 미만으로 떨어지지 않는 한 안전하다고 본다. 최근에 발표된 연구에 의하면³⁹ 인슐린 치료를 받는 제2형 당뇨 환자에서 metformin을 추가하므로써 체중, 혈당조절, 그리고 인슐린 요구량은 향상되었으나 primary endpoint (aggregate of micro & macro-vascular morbidity & mortality)는 향상되지 않았다. 그러나 4.3년간의 추적 기간 후 대혈관질환의 위험도는 감소되었다. 그러므로 이러한 지속된 유익한 효과는 metformin의 금기사항이 없는 한 제2형 당뇨의 어느 환자나 인슐린 치료를 시작한 후로 metformin 치료를 계속해야 한다는 지침을 뒷받침해주고 있다.

(2) S.U (Sulfonylureas)

S.U는 제2형 당뇨의 치료에 가장 널리 사용되는 약제이다. S.U 수용체는 췌장 베타세포내 ATP-의존 칼륨 채널(ATP-dependent potassium channel)의 한 구성성분이다. S.U결합이 채널(channel)을 방해하여 세포의 휴지 전위(resting potential)를 변화시키므로써 칼슘(Ca)의 유입과 인슐린 분비가 자극된다. 총효과(net effect)는 베타세포가 당과 비당 secretagogue (예: 아미노산)에 대한 반응을 증가시켜 모든 혈중 당 농도에서 보다 많은 인슐린을 방출하게 한다.그러므로 S.U는 오직 약간의 베타세포기능을 가지고 있는 환자에만 유익하다.

ATP-의존 칼륨 채널(ATP-dependent potassium channel)은 심장세포와 관상동맥 세포에 존재하므로 심근 경색 시에 S.U의 존재는 적절한 관상동맥의 혈관확장을 방해하므로써 보다 큰 영역에 심근손상을 일으키는 것이 가능하다.

S.U약제가 심혈관 events와 사망률에 미치는 영향에 대한 다른 가설은 ischemic preconditioning을 방해하며,

proarrhythmic과 anti-arrhythmic 효과가 있다.⁸⁹ gliclazide와 glimepiride같은 새로운 S.U들은 심장수용체보다 췌장 S.U수용체에 선택적이다. 그러나 심혈관 사망률에 대한 연관성은 평가 되고 있지 않다.⁸⁸

인슐린 분비를 증가시킴으로써 혈당을 내리며 효용성에 관해서는 metformin과 비슷하며 당화 혈색소 수치를 1.5% 내린다.⁴⁰ 주요한 부작용은 저혈당으로 드물지만 혼수 혹은 경련을 특징으로 하는 생명에 위협을 줄 수도 있는 에피소드도 발생한다. 심한 부작용은 노인에게 보다 흔하여 노인에게는 보다 짧게 작용하는 약제를 사용해야 한다.⁸⁷ chlorpropamide와 glibenclamide (glyburide in USA and Canada)는 다른 2세대 S.U (gliclazide, glimepiride, glipizide & their extended formulation)와 비교⁴¹하였을 때 비교적 저혈당의 빈도가 실질적으로 높아 덜 사용한다 (Table 2). 그밖에도 2 kg정도의 체중증가는 S.U 사용 후에 흔하다. 비록 S.U 단독 치료가 혈당을 내리는 효과의 개시(onset)는 TZD같은 약에 비하면 비교적 빠르지만 시간이 지남에 따라 혈당 목표의 유지는 TZD나 metformin에 비하면 좋지 않다.⁴² UGDP 연구⁴³에서 S.U 치료가 심혈관계 질환 사망률을 증가시킨다는 잠재적인 원인이 되므로 적절치 않다고 했지만 UKPDS¹³나 ADVANCE연구²⁴에서 실제화 되지 않았다. S.U의 혈당 강하의 이점은 최대 용량의 절반에서 거의 충분히 나타나 보다 높은 용량은 일반적으로 피해야 한다.

(3) Glinides

S.U.처럼 glinides도 인슐린 분비를 촉진시키나 S.U receptor내의 다른 site에 결합⁴⁴하고 보다 짧은 반감기를 가지고 있고, 보다 자주 투여해야 한다. 미국에는 2개의 종류의 glinide가 있는데, repaglinide는 거의 metformin 혹은 S.U 같이 효과가 있어 A1c 수치를 1.5% 낮춘다. nateglinide는 A1c를 내리는데 덜 효과적이다.⁴⁵ 체중증가의 위험은 S.U와 비슷하나 저혈당은 nateglinide의 경우 몇몇의 S.U 보다 덜하다.⁴⁵

Nateglinide는 간에서 대사되나 활성대사물질(Active metabolites)은 신장으로 배출된다. 신장기능이 저하됨 (renal insufficiency)에 따라 활성대사물질이 축적되어 저혈당이 발생한다. 그러므로 신장 기능 저하 시 주의를 요한다. 반면 Repaglinide는 주로 간에서 대사되며 10% 미만만 신장으로 배출되어 신장기능저하를 가진 환자에서도 용량

조정은 필요 없이 보인다.

(4) α -glucosidase inhibitor

소장의 근위부에서 다당류의 소화를 줄임으로써 저혈당 없이 식후 혈당을 낮춘다. metformin이나 S.U 보다 혈당 감소효과는 덜 효과적이어서 A1c는 0.5~0.8%정도를 낮춘다.⁴⁶ 탄수화물이 보다 원위부에서 흡수되기 때문에 영양부족이나 체중 감량은 일어나지 않으나 탄수화물이 장으로의 이동이 증가되어 가스 생산이 증가되고 위장관계 증상이 생길 수 있다. 임상 실험에서 참가자의 25~45%가 이러한 부작용 때문에 중단하게 되었다.⁴⁶ acarbose를 내당능 장애 같은 고 위험 군에 당뇨발생을 예방하기 위한 방법으로 사용한 임상 실험에서 심한 심혈관질환 outcome의 감소가 기대치 않게 높게 밝혀진 결과가 있는데⁴⁷ 이러한 잠재적 이점은 다른 연구에서 확인이 필요하다.

(5) Thiazolidinediones (TZDs or glitazones)

- PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor) modulator로서 근육, 지방 그리고 간에서 내인성, 외인성 인슐린에 대한 민감도를 증가시킨다.⁴⁸ (insulin sensitizers) 단독요법으로 혈당강하 효과에 관한 자료에서 0.5~1.4% A1c를 낮춰준다. 혈당 조절에 대해서는 특히 S.U에 비해서 보다 영속성의 효과⁴²를 가지고 있다.

- 가장 흔한 부작용은 체중증가와 말초부종을 동반한 체액저류와 울혈성 심부전의 위험도를 2배나 증가시키는 것이다.⁴⁹

- 주로 피하에 지방 세포가 늘어나고 내장 지방은 약간 감소한다고 몇몇의 보고가 있다.

- 죽종형성을 하는 지질(atherogenic lipid profiles)에 대해서 좋은 점과(pioglitazone) 중성적인 면(rosiglitazone)이 있다.⁵⁰

- 몇몇의 대사 분석(meta-analysis)에서⁵¹ rosiglitazone 사용 시 심근경색의 위험을 30~40% 상대적으로 증가시킨다고 제시한 반면 전향적인 연구에서는⁵² 3년간의 관찰에서 위약과 비교 시 일차 심혈관 질환 outcome에는 유의한 차이는 없다고 발표하였다. Pioglitazone은 사망, 심근 경색과 뇌졸중 같은 controversial secondary end-point가 16%감소했다는 발표가⁵² 있었는데 임상적 의의에 한계 (marginal clinical significant)를 가지고 있다. 대사분석에서⁵³ pioglitazone이 심혈관계 질환의 위험에 대해 이점이

있을 수 있다고 보고하고 있다. 비록 rosiglitazone이 심혈관계 질환의 위험 인자이거나 pioglitazone이 심혈관계 질환에 대한 이점이라는 것에 대해서는 결론을 내릴 수 없다 하더라도 두 약제 모두 체액 저류와 울혈성 심부전의 위험을 증가시키고 여자(남자는 아마도)에서는 골절의 위험이 증가시킨다는 사실에 입각하여 두 약제 어느 것이든 사용시 주의를 요한다.¹⁷ Consensus group member들은¹⁶ 만장일치로 rosiglitazone의 사용을 금하기를 권하고 있다.

◦ 현재 미국에서 TZD는 metformin, S.U, glinide와 insulin과의 복합사용을 승인하고 있다.

(6) Insulin

① 서론

◦ 현재까지의 사용 가능한 약제들 중 가장 오래된 것으로 혈당 강하에서 인슐린이 가장 효과적이다. 인슐린은 적당량 사용 시 높은 당화혈색소를 어떠한 수치도 내릴 수 있거나 또는 치료 목표에 가깝게 내릴 수 있다. 다른 혈당 강하 약제와 달리 치료효과가 나타나지 않는 인슐린의 최대 용량이 없다. 제1형 당뇨 치료가 요구 되는 양과 비교 시 고 용량의 인슐린(≥ 1 unit/kg)이 제2형 당뇨에서 인슐린 저항을 극복하기 위해서 또 당화 혈색소를 목표치로 내리기 위해서 필요하다.

비록 처음 시작되는 치료가 중간형 혹은 지속형 인슐린으로 기존 인슐린 공급을 증가시키는 목적이나 종종 속효성 인슐린으로 식후 혈당 치료가 필요하다. 초속효성 그리고 지속형 인슐린 유사체(analogue)는 기존의 속효성 혹은 중간형 formulation보다 당화혈색소 수치를 내리는데 보다 효과적이지 않다.⁵⁴

◦ 2~4 kg 체중 증가를 일으키는데 아마도 고혈당의 교정, 현저한 요당의 감소의 결과와 비례적이다. 특히 TZD 혹은 S.U 와의 병용시 더 심하다.

◦ 제 1형 당뇨보다는 적지만 저혈당을 일으킨다. 정상 혈당치와 평균 당화혈색소 수치를 ~7%로 달성하기 위한 임상 시험⁵⁵에서 심한 저혈당 에피소드가 1~3/100 patient-year의 비율로 발생하는데 DCCT 집중치료 군에서의 61/100 patient-year의 비율보다 낮다.¹²

◦ Longer, nonpeaking profile을 가진 인슐린 유사체는 NPH와 비교 시 저혈당의 위험을 감소시키고, 매우 짧은 작용시간을 가진 유사체도 regular insulin에 비교 시 저혈당의 위험을 감소시킨다.⁵⁵ 특히, S.U 와 복합 치료시 저혈당

의 위험을 증가시킨다.

② 인슐린 분비의 정상 패턴들

인슐린은 박동성(pulsatile)의 방식으로 분비된다. 박동들은 기초(자극 되지 않은) 상태하에서와 식사들에 반응에서 일어난다.⁸² 기초 인슐린 분비가 24시간 인슐린생산의 50%를 차지하고 나머지 50%가 식후 excursion에 의해서다. “강화 인슐린 치료”란 기초 인슐린 배달(한번 내지, 두 번의 중간 혹은 지속형 인슐린으로)과 속효성 인슐린을 하루에 3번 내지 그 이상의 주사를 사용하는 복잡한 요법이다. 강화요법은 정상 인슐린 생리와 보다 거의 가깝고 제1형 당뇨에 처음으로 사용하였으나 제2형 당뇨에도 사용할 수 있다.

③ 인슐린 preparations

제2형 당뇨에서 인슐린은 보통 2가지 방법으로 제공된다.

첫째 중간 혹은 지속형 인슐린 유사체(NPH, glargine 혹은 detemir)를 이용한 기초 공급 부분(a basal supplement)으로, 간에서 당생산을 억제하고 공복시에 거의 정상에 가까운 혈당을 유지하는 것이고, 둘째는 속효성(regular) 혹은 초속효성(lispro, aspart, glulisine)을 식사전 bolus용량으로 음식이 흡수된 후 가외의(extra) 요구를 cover하는 인슐린이다.

많은 제2형 당뇨환자는 종종 기초 공급부분만으로 좋은 혈당 조절을 하기에 충분하다. 왜냐하면 내인성(endogenous) 인슐린 분비가 식후 혈당의 excursion을 조절하기 때문이다. 그러나 약간의 제2형 당뇨환자는 제1형 당뇨 처럼 추가로 식사 전 bolus를 필요로 한다.

④ premixed insulin preparations

대부분의 premixed (biphasic) preparations은 중간형 인슐린과 속효성 혹은 초속효성 인슐린 둘 중의 하나를 포함하고 있다. 기초 인슐린 외에도 식사 전 인슐린을 필요로 하는 약간의 환자들은 편리상 premixed insulin 사용을 선호하며 일부 premixed insulin은 이미 시중에서 사용가능하며, 어떤 환자들은 기초 인슐린과 식사 전 인슐린을 주사 전에 vial에서 같은 주사기로 뽑을 수 있다. 그러나 glargine과 detemir는 초속효성 인슐린과 섞을 수 없으므로 제외이다.

Premixed insulin preparations은 제2형 당뇨에 때때로 사용하나 제1형 당뇨 환자에서는 거의 결코 사용하지 않는다.

⑤ 경구약물과 인슐린 복합요법

경구용 혈당강하제로 치료 함에도 불구하고 지속적인 고혈당을 가진 환자들은 인슐린을 경구 혈당강하제에 추가하거나 또는 경구약제를 중단하고 인슐린 치료를 시작하는 것이다. 경구 혈당강하제와 인슐린 복합치료의 합리적인 이론은 간에서 당생산을 억제하므로써 환자는 경구 약제의 편리함을 유지하는 한편 총인슐린 요구량을 극소화함에 따라서 고인슐린혈증의 정도를 최소화 할 수 있다는 점이다.⁸⁴ 한 연구에서는 환자의 60~70%가 HbA1c를 목표 A1c인 7% 이하로 달성하였다고 보고하고 있다.⁹³ 인슐린을 경구약제와 복합시의 인슐린 치료는 속효성 식사 전 인슐린보다는 지속형 혹은 기저 인슐린이 전형적으로 합리적인 첫 선택으로 여겨지고 있다.

기저 인슐린으로 NPH 인슐린을 취침 전에 흔히 사용하였으나, 최근에는 보다 지속형 인슐린인 glargine (하루 한번) 이나 detemir (하루 한번 내지 2번)을 경구약제에 추가 시 A1c 속도를 내리는데는 똑같이 효과적이거나 NPH 인슐린과 비교시 비록 비용이 더 들기는 하지만 야간 저혈당은 덜 일으킨다.

NPH에 대해 glargine 인슐린은 실제로 peak가 전혀없이 집중 인슐린 치료시 알맞은 기저 인슐린으로 사용되고 있다. detemir 인슐린은 다른 지속형 인슐린 유사체이나 glargine 인슐린에 비해 작용기간은 실질적으로 짧아서 하루에 한번 내지 2번 주사를 필요로 한다.⁹⁴ 일반적으로 제2형 당뇨 환자에서 경구 혈당 강하제 치료에 하루에 한 번 인슐린을 추가로 할 때, NPH 인슐린 혹은 detemir를 취침 전에 주거나 혹은 glargine 인슐린을 아침이나 혹은 취침 전에 투여하는 것이 합리적인 초기(initial) regimen이다.

⑥ 인슐린 단독요법으로 바꿀 때(Fig. 1)

경구혈당강하제와의 복합요법보다 값이 싸나(generic metformin은 비교적 비싸지 않지만) 체중 증가와 저혈당의 에피소드(그중 소수는 아주 심함)가 보다 더 많다.

(a) once-daily regimen: 인슐린 단독 요법을 받는 환자들은 때로는 처음에 하루에 한번 중간형 혹은 지속형 인슐린 유사체로 충분하다. 예로 인슐린 glargine은 제2형 당뇨에서 하루에 한번 단독으로 효과적이고 밤중 저혈당과 체중 증가가 적다.⁸⁵ 그러나 24시간에 걸쳐 혈청 인슐린 농도는 NPH, detemir 혹은 ultralente 인슐린으로 하루에 2번 사용시에 보다 안정되어있다.⁸³

(b) twice-daily regimen: 만약 식후 혈당의 과도한 증가가 문제가 되는 경우는 속효성 또는 초속효성 인슐린을 추가해야 한다. Regular 인슐린과 NPH 인슐린을 아침식사와 저녁 식사 전에 투여시 오전, 오후, 저녁 그리고 밤사이(overnight)를 cover하기 위해 인슐린 작용이 4번 peaks를 가져오나 peaks가 병합(merge)되는 경향이 있다. 또 흔히 사용하는 NPH와 regular insulin을 같은 주사기에서 뽑아 쓸 때는 혈청 인슐린 peaks는 덜 분명해 진다.

(c) intensive insulin: 경구혈당강하제나 표준(conventional) 인슐린치료 단독 사용보다, 보다 높은 혈청 인슐린 농도와 보다 좋은 혈당 조절을 가져온다. 혈당은 정상에 가깝게 조절했을 때 잠재적인 문제들은 체중증가⁸⁴이며 이러한 체중증가는 약간의 경우들에서는 환자들이, 특히 여자들의 경우 강화 치료에 부분적으로 순응하지 않게 된다.

⑦ 성인 발병 제1형 당뇨(adult-onset type1 diabetes)

가능성 있는 문제는 처음에 제2형 당뇨로 생각되는 환자가 실제로는 “성인 발병 제1형 당뇨”(adult-onset type1 diabetes)를 가지고 있을 수 있으므로 이 경우에는 1차 치료로 인슐린치료를 시작해야 한다. 성인에서 제1형 당뇨의 peak가 사춘기 전후나, 25%는 35세 후에 나타난다.⁸⁵ 임상적 특징들은 어느 연령에서나 나타나고, 제1형 당뇨진단을 암시하는 것들로, 심한 그리고 다른 이유로 설명할 수 없는 체중 감소, 심한 증상의 짧은 병력, 그리고 중 내지 심한 케톤뇨의 존재들이다.

제1형인지 제2형당뇨인지 구별이 어려운 환자들(저체중이거나, 몸무게가 줄거나, 케톤이 있는 경우는) 역시 1차 치료로 인슐린 치료를 필요로 한다.

“성인 발병 제1형 당뇨(adult-onset type1 diabetes)” 환자중 약간은 천천히 인슐린 의존으로 진행되어 처음에는 제2형 환자와 구별하기 어려운데 이러한 경우를 “성인에서의 잠복성 자가면역당뇨”(latent-autoimmune diabetes in adult)라 하며, 제2형과는 췌장자가면역항체들(GAD etc)의 존재로 구별되며 이러한 환자들은 경구혈당강하제 치료에 잘 반응하지 않는다.

(7) Glucagon-like peptide-1 agonist (Exenatide)

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 7-37은 소장 L세포의 proglucacon gene으로부터 생산되는 peptide로서 DPP-4 효소에 의해 N-terminal이 분해되어 1-2분의 짧은 반감기를 가지고 있다. 당 자극에 의한 인슐린 분비(glu-

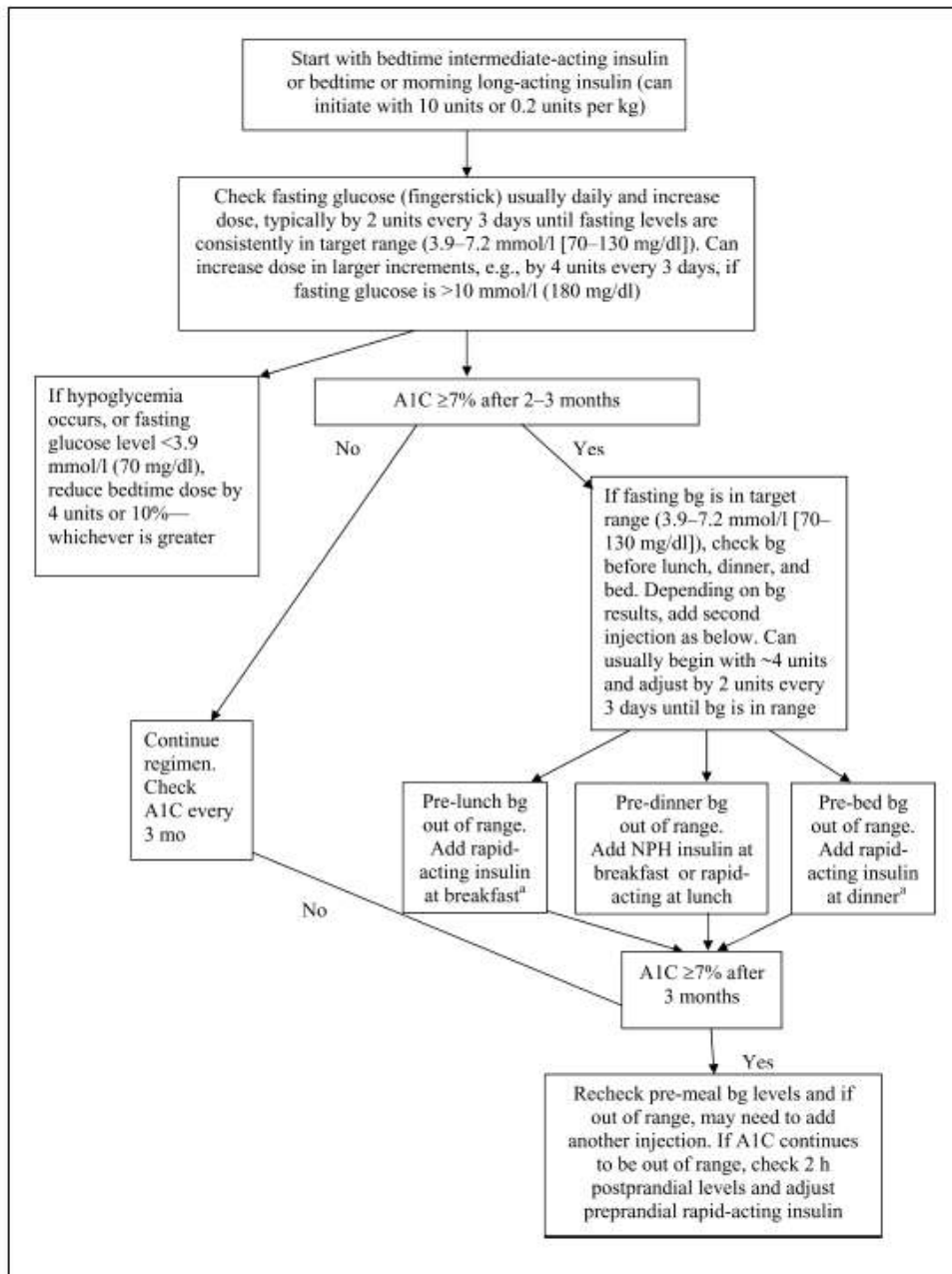


Fig. 1. Initiation and adjustment of insulin regimens (adopted from Diabetes care 2009;32: 193-203). Initiation and adjustment of insulin regimens. Insulin regimens should be designed taking lifestyle and meal schedule into account. The algorithm can only provide basic guidelines for initiation and adjustment of insulin. Premixed insulins not recommended during adjustment of doses; however, they can be used conveniently, usually before breakfast and/or dinner, if proportion of rapid- and intermediate-acting insulins is similar to the fixed proportions available.

cose-stimulated insulin secretion)를 강화시킨다. 동물 model에서 GLP-1은 베타세포 증식과 분화를 자극하여 당뇨병을 예방할 수 있다.⁷⁸ 그러므로 GLP-1은 제2형 당뇨에

서 종종 발생하는 베타세포 부족(failure)의 진행을 막을 수 있는 전망을 가지고 있다. Exendin-4는 자연히 발생하는 큰 도마뱀 타액(Gila monster)의 성분으로 사람의 GLP-1

서열과 상동(53%)하나 긴 순환 반감기(2.4시간)를 가지고 있고, 췌장의 β 세포에 GLP-1 수용체와 강하게 결합되어 있어 당 자극에 의한 인슐린 분비를 증가시킨다.⁵⁶

Synthetic exendin 4 (exenatide)는 2005년 미국에서 경구약제로 조절되지 않는 제2형 당뇨병 치료에 승인 됐고 하루에 2번 피하 주사하고 인슐린 치료와 복합치료는 허용되지 않았다. exendin 4에 대한 자료는 적지만 A1c 수치를 0.5~1 내려주고 식후 혈당을 내린다. 또 glucagon 분비를 억제하고 위 운동을 느리게 한다.⁵⁷ 위 무력증 환자에 사용해서는 안된다.

저혈당을 일으키지는 않으나 위장 장애의 빈도가 비교적 많다. 치료받는 환자의 30~45%가 구역, 구토, 설사를 한번 이상 겪었고, 이러한 부작용은 시간이 지나면서 없어졌다 고 한다.⁵⁷

체중감소(6개월에 걸쳐 2~3 kg의 체중감소)를 일으키는 데 이유 중 하나는 위장관 부작용의 결과 때문일 수도 있다. S,U 혹은 TZD와 같이 사용하는 것 보다 metformin과 복합치료를 체중 감량은 더욱 뚜렷하다. GLP-1을 당뇨 없는 환자에서 체중 감량약으로써의 역할은 조사중이다. 최근에는 췌장염을 일으킨다는 보고도⁷⁹ 있으나 사례는 아주 드물어 상관관계가 인과관계가 있는지 우연에 의한 일치인지 아직은 모른다.

최근 미국에서 S,U, metformin과 혹은 TZD와 같이 사용될 수 있다고 승인 받았다.

연구 중인 long-acting GLP-1약제로서 Liraglutide는 하루에 한번, Exenatide LAR (median 반감기가 2주, phase 2 trials중)는 일주일에 한번 피하주사 하는, 보다 편리한 용량 스케줄과 루트를 가지고 있다.

(8) Amylin agonists (pramlintide)

Amylin은 췌장의 베타세포에서 저장되어 있는 37. 아미노산 peptide로 인슐린과 같이 분비된다.

아밀린(amylin)과 인슐린 레벨(level)은 동시에 일어나는 방식(synchronized manner)으로 오르고 떨어진다. 아밀린과 인슐린은 혈중에서 영양물 레벨(nutrient level)을 조절하는데 서로 보완적인 작용을 가지고 있다. 아밀린은 제 1형 당뇨병에서는 부족하고 제 2형 당뇨병에서는 상대적으로 부족하다.⁹¹ 아밀린은 위배출시간을 느리게 하고, 식후 glucagon을 조절하고 음식 섭취를 줄이는 기전으로 혈당 조절하는 효과를 가지고 있다. Pramlintide는 β 세포 호르

몬인 Amylin의 합성 유사체(synthetic analogue)로서 식사 전 피하주사하고 위 배출시간을 느리게 하고, 글루카곤 생산을 glucose-dependent fashion으로 억제하고, 주로 식후 혈당의 excursion을 감소시킨다.⁵⁸ 그러므로 간에서 유래된 내인성(Endogenous) 당유입(glucose influx)과 식사에서 유래된 외인성 당유입이 보다 잘 조절되므로써 외인성 인슐린 치료가 생리적 필요에 보다 쉽게 필적(match)하게 한다.

또한 이러한 효과는 glucose-dependent 하여 혈청 당이 떨어질 때는 무효(overridden)가 되게 한다.⁹² 당화혈색소 수치를 0.5~0.7% 감소시키고⁵⁹ 주요 부작용은 위장관 장애로 약 30%가 구역을 호소하고, 이 부작용은 시간이 지나면서 사라진다. 체중 감소는 6개월에 걸쳐 1~1.5 kg로서 exenatide처럼 체중감소의 원인 중 일부는 위장관 부작용의 결과 때문이다. Pramlintide 자체는 저혈당을 일으키지 않는다. 경구약제의 흡수율을 느리게 할 수 있고, 위 무력증 환자에서는 사용해서는 안된다.

현재 미국에서 오직 제1형과 인슐린 치료를 받는 제2형 당뇨병환자에서 속효성 인슐린(RI) 혹은 속효성 인슐린 유사체(rapid-acting insulin analogue)와 함께 보조적인 치료의 사용만 허가하고 있다. 인슐린이 있는 주사기에 섞을 수 없고, pH 5.5이상에서 침전되므로 insulin 주사 부위와 다른 부위에 주사해야 한다.⁵⁸

(9) Dipeptidyl peptidase four inhibitors (DPP IV inhibitors)

GLP-1과 GIP는 장 기원의 주요 insulinotropic peptide 즉 incretin으로서 dipeptidyl peptidase four (DPP-4)에 의해 빠르게 분해된다. DPP-4는 면역 세포를 포함한 많은 조직에서 나타나는 세포막 단백질의 일종이다.⁶⁰ DPP-4 inhibitor는 glucose-mediated 인슐린 분비를 증가시키고 글루카곤 분비를 억제하는 GLP-1과 GIP의 효과를 강화시키는 작은 분자들이다. Metformin이 GLP-1 분비를 적당하게(moderately) 증진시키는 것⁸⁰으로 알려져 DPP-4 inhibitor와 복합 치료는 주의를 끄는 option이다. 첫 경구 DPP-4 inhibitor는 sitagliptin으로서 2006년 10월 FDA에서 단독 혹은 metformin 혹은 TZD와의 복합체로 승인 되었다. Sitagliptin은 제2형 당뇨병의 일차약제로서 사용될 수 있고 또 S,U, metformin 혹은 TZD 같은 단독 약제에 반응하지 않는 환자에게는 이차약제로써, 그리고 metformin과

S,U의 복합요법으로 적절한 혈당 조절이 안될 때, 3차 약제로 사용할 수 있게 승인되었다. 보통 용량은 100mg 하루에 한 번으로, 중간 내지 심한 신부전(GFR < 30 to 50 mL/min)에는 50 mg, 그리고 심한 신부전(GFR < 30 mL/min)에는 25 mg을 사용한다.⁶¹ 또 다른 DPP-4 inhibitor인 vildagliptin은 2008년 2월 유럽에서 승인 받았고 다른 약도 개발 중에 있다. 현재까지의 임상 연구에서 DPP-4 inhibitor는 당화혈색소 수치를 0.6~0.9% 낮추고 체중은 적정하게 하며 비교적 잘 견디게 한다.⁶¹ 단독 요법을 하면 DPP-4 inhibitor는 저혈당을 일으키지 않는다. Metformin 과의 fixed-dose 복합약제가 이용 가능한데 면역기능을 방해하는 잠재력 때문에 관찰을 요하고 상기도 감염이 증가한다는 보고가 있다.⁶⁰

5. 당뇨병 치료의 시작 및 진행 방법

드문 경우(당뇨성 케톤산증, 극도의 catabolic or hyperosmolar, 혹은 스스로가 적절하게 수분섭취를 할 수 없는 경우)를 제외하고는 약물치료를 시작하거나 적응 시에 입원은 필요치 않다.

환자는 당뇨 관리 팀의 중요한 구성원으로 훈련을 받아야 하고, 의사의 지도하에 목표한 혈당치를 달성하고 저혈당을 예방, 치료하도록 약물을 조절하게 허용해야 한다.

많은 환자들은 단독 요법만으로 효과적으로 조절이 되나 당뇨병의 점진적으로 진행되는 특성 때문에 많은 환자들이 시간이 지남에 따라 당뇨 목표치를 달성 그리고 유지하기 위해 복합요법을 필요로 한다.

기본적으로 처음 목표로 하는 혈당 측정은 공복 시와 식전 혈당수치이다. 자가 혈당측정(SMBG)은 새로운 치료 방법을 조절하고 추가하는데 특히 인슐린 용량을 적정(titrate) 하는데에 더 중요하다. 필요로 하는 자가 혈당측정의 요구와 횟수는 명확하지 않으며⁶² 사용하는 약제들에 달려있다. 그러므로 S,U 나 glinides가 포함되지 않은 경구혈당 강하제는 저혈당을 일으키지 않으므로 자가 혈당측정이 필요치 않다.⁶³ 그러나 자가 혈당측정은 치료 혈당 목표가 달성되고 있는지 검사실에 가지 않고 치료 요법을 조절할 때 필요하다.

인슐린 치료 시에는 보다 자주 검사가 필요하다.

당화혈색소로 측정되는 장기간의 혈당중(long-term gly-

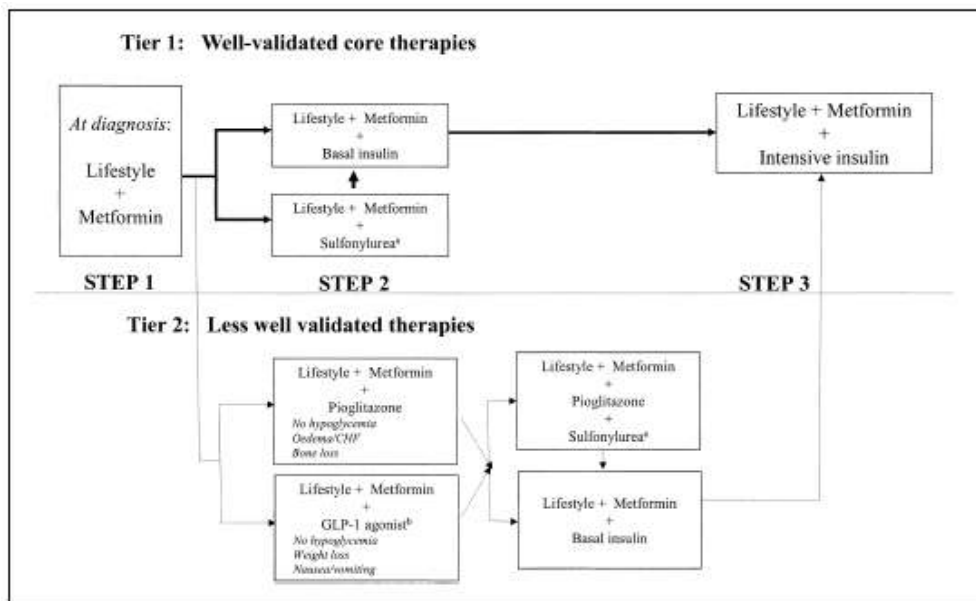


Fig. 2. Algorithm for the metabolic management of type 2 diabetes (adopted from Diabetes care 2009;32:193-203). Algorithm for the metabolic management of type 2 diabetes; Reinforce lifestyle interventions at every visit and check A1C every 3 months until A1C is < 7% and then at least every 6 months. The interventions should be changed if A1C is $\geq 7\%$. Sulfonylureas^a other than glybenclamide (glyburide) or chlorpropamide. Insufficient^b clinical use to be confident regarding safety. Fig. 1 for initiation and adjustment of insulin. CHF, congestive heart failure.

emia)을 당뇨가 없는 사람들의 목표 범위(non-diabetic target range)로 만드는 혈장이나 모세혈관 당 수치(손가락 모세혈관에서 측정되는 대부분의 meters는 혈장의 당과 똑같은 수치를 제공하는 것으로 조정되었음)는 공복 시와 식전 혈당 수치는 70과 130사이에 있다. 만약 식전혈당수치가 범위 내에 있는 데에도 불구하고 당화혈색소 수치가 바라는 목표 이상일 때에는 보통 식후 90~120분에 측정되는 식후 혈당치를 측정해야 하고, 식후 혈당이 180이 되어야 목표범위의 당화혈색소 수치로 유지 할 수 있다.

6. Algorithm

목표는 A_{1c} 수치를 7%미만으로 달성하고 유지하는 것, 그리고 목표하는 혈당치에 도달하지 않을 때에는 약 용량 titration하는 만큼 빠른 속도로 치료법을 바꾸는 것이다. 새롭게 진단된 당뇨에서 고혈당을 특히 인슐린 치료로 적극적으로 내릴 때 지속적인 관해(혈당 강하제 없이 정상 혈당유지)를 일으킬 수 있다는 점이 중요하다(Fig. 2).

제2형 당뇨는 진행하는 질환¹⁸⁾이기 때문에 환자들에게 시간이 지나감에 따라 혈당강하제의 추가가 필요하다는 것을 알려야 한다.

Amylin agonist, α -glucosidase inhibitors, glinides와 DPP4 inhibitors 들은 algorithm에서 잘 쓰는 약제들의 2 가지 단계(two tiers)의 약제에 포함되지 않았는데 이유는 첫째나 둘째 단계(1st or 2nd tier)의 약에 비해 혈당강하 효과가 낮거나 비슷하기 때문이거나 또, 혹은 제한된 임상적 자료나 상대적 인 비용 때문이다. 그러나 선택적인 환자에게는 적절한 선택이 될 수 있다.

아래의 방법은 80~90%의 경우에 비만을 동반하는 미국과 유럽의 당뇨병 환자를 기준으로 작성되었기 때문에 여전히 비비만형 당뇨병 환자가 상당수를 차지하는 우리나라에 적용하기 위해서는 일부를 변경(modify)하는 것이 필요하다.⁶⁹⁾

1) Tier 1 : 잘 입증된 핵심 치료들(well-validated core therapies)

이 방법은 목표 혈당 수치를 달성하는데 있어 가장 공인된 그리고 가장 효과적이고 비용 적 측면에서도 효과적인 치료 전략으로 제 2형 당뇨의 대부분의 환자를 위한 추천되는 치료 방법이다.

(1) Step 1 : lifestyle intervention & metformin

Consensus는 생활 습관의 변화는 새로 발생된 제 2형 당뇨치료의 첫 단계로 시작해야만 한다.(이러한 방법은 보통 행동 변화에 경험을 가진 적절한 교육을 받은 건강관리 전문가에 의해 도움을 받아야 하고, 환자 인구 중 인종, 문화적 차이에 민감해야 함) 더군다나 당, 혈압, 지질을 향상시키고 체중 감량을 권고하거나 최소한 체중 증가를 피하는 생활 습관의 변화는 제 2형 당뇨관리를 하는 동안 심지어는 약제를 사용하는 후에도 근원적인 주제(theme)로 남아야만 한다.

비만이나 과체중 하지 않은 제 2형 당뇨 환자의 10~20%는 식이요법의 구성과 활동 level의 변형은 보조 역할을 하지만 약제들은 여전히 당뇨 초기에 일반적으로 필요하다.¹⁶⁾

제 2형 당뇨를 가진 대부분 환자에서 생활 습관의 변화가 대사적 목표를 달성, 유지하는데 실패하는데, 그 이유는 체중 감소 실패, 체중 증가, 당뇨 자체의 진행 혹은 복합적인 요인들 때문이다.

그러므로 ADA와 EASD에서 합의된 consensus는 metformin을 진단 시 생활 습관 변화와 함께 동시에 시작해야만 한다는 것이다.

Metformin은 특별한 금기사항이 없는 경우, 혈당에 대한 효과, 체중 증가나 저혈당을 일으키지 않고, 일반적으로 부작용이 적고, 많이 받아들이고, 비교적 저비용으로 첫 약물 치료로 추천된다. Metformin치료는 1~2개월 걸쳐 환자가 견딜 만하다면 최고의 효과적인 용량으로 조절해야 한다. 지속적인 증상이 있는 고혈당이 존재 시에서 다른 혈당강하제를 빨리 추가해야 한다.

그러나 우리나라의 당뇨병 환자는 여전히 비비만형이 상당부분을 차지하며 베타세포 인슐린 분비저하가 주된 병인 기전인 경우가 있어서 S.U도 일차약제로 선택될 수 있을 것으로 생각되나⁶⁹⁾ 최근 Jeong 등⁶⁸⁾은 한국인 제2형 당뇨환자의 인슐린 분비능과 인슐린 저항성에 따른 임상적 특징을 조사한 연구에서 한국인 제2형 당뇨환자는 비만형이 비비만형에 비해 적으나 1990년대에 비해 비만형이 2배 가까이 증가하였고, 인슐린 분비능의 결함이 46.1%, 인슐린 저항성의 증가가 70.6%로 나타나 한국인 제2형 당뇨환자의 주요 병인이 인슐린 분비결함에서 인슐린 저항으로 바뀌어 가고 있다고 보고하여 한국인 제2형 당뇨환자에게도 lifestyle intervention과 metformin을 첫단계 치료로 시작하여도 좋다고 본다. 그러나 Jeong 등⁶⁸⁾은 한국인 제2형 당

노병의 표준치료지침을 고안하여 식이 및 운동요법을 한 달 한 후에도 반응이 부적절한 경우에는 공복 C-peptide와 short insulin tolerance test를 이용한 개개인의 인슐린 분비능력과 인슐린 저항 정도에 따른 적합한 치료 algorithm 즉 맞춤형 치료를 권장하고 있다.

(2) Step 2 : 제 2 약제 추가

만약 생활 습관의 변화와 metformin의 복용할 수 있는 최대 용량이 첫 당 목표를 달성하거나 유지하는데 실패한다면 다른 약제를 시작한 2~3개월 내에 추가하거나 목표 당화혈색소 수치에 도달하지 않았다면 어느 때나 다른 약제를 추가해야 한다. metformin 사용이 금기이거나 약에 견디지 못하다면 다른 약제의 추가 역시 필요하다.

Metformin에 추가될 제 2약제에 관한 consensus는 인슐린이나 S.U 둘 중 하나이다. 어느 약제가 다음으로 선택되는가는 부분적으로 당화혈색소 수치로 결정되어야 한다. 예를 들면 당화혈색소 수치가 8.5이상인 경우나 고혈당으로 증상이 있는 경우는 보다 효과적인 혈당강하제인 인슐린 치료를 고려해야 한다.

인슐린은(Fig. 1) 기저 인슐린으로서 중간형 혹은 지속형 인슐린을 시작할 수 있다.⁶⁵ 그러나 많은 새롭게 진단된 제 2형 당뇨병환자들은 고혈당의 증상이 있다 할지라도 보통은 경구약제에 반응한다.³⁴

(3) Step 3 : further adjustments

만약 생활 습관의 변화, metformin과 S.U와 기저 인슐린이 목표혈당을 달성하지 못했다면 다음 단계는 인슐린 치료를 시작하거나 인슐린 치료를 강화시켜야 한다.

인슐린 치료의 강화는 식후 혈당 수치를 감소시키기 위해 보통 속효성 혹은 초속효성 인슐린을 선택적인 식사 전에 투여한다. 인슐린 치료를 시작한 경우에는 S.U나 glinide 같은 인슐린 분비촉진제(secretagogues)를 중단하거나 감량하면서 중단해야 한다. 왜냐하면 상호 작용을 하지 않기 때문이다.

비록 제3의 경구 혈당강하제를 추가하는 것은 특히 당화혈색소 수치가 목표에 가까울 때($A_{1c} < 8.0\%$)고려할 수 있으나 이러한 방법은 선호하지 않는데 그 이유는 인슐린 치료를 시작하거나 강화하는 것 보다 혈당강하에 더 효과적이지 않고 또 보다 비용이 들기 때문이다.⁶⁶

2) Tier 2: 덜 입증된 치료들(less well-validated therapies)

선택적인 임상 설정에서 2nd tier algorithm을 고려할 수 있는데 특히 저혈당이 걱정이 되는 경우에는(예: 위험한 직종에서 일하는 환자들에서) exenatide나 pioglitazone을 고려할 수 있다. Rosiglitazone은 추천되지 않는다.

만약 체중 감량이 주요 고려대상이고 당화혈색소 수치가 목표치에 가까울 때($< 8.0\%$)는 exenatide가 선택사항이다. 만약 이러한 방법이 목표 당화혈색소 수치에 도달하는데 효과적이지 못하거나 견디지 못한다면 S.U의 추가를 고려할 수 있다. 다른 방법은 2단계의 치료를 중단하고 기저 인슐린을 치료할 수 있다.

7. 특유의 복합 약제들을 선택하는 이론적 근거

대부분의 환자에서 시간이 지남에 따라 한 가지 이상의 약제가 필요하다. 개별적인 약제들을 선택하는 것은 그것들의 혈당강하 효과와 다른 특징을 기초로 이루어져야 한다(Table 2). 그러나 두 번째 혈당강하제를 추가 시에는 특별한 복합제의 상승 작용과 다른 상호작용 등을 고려해야 한다.

일반적으로 서로 다른 작용기전을 가진 혈당강하제들 사용 시 최대의 상승 작용을 가지고 있다.

그중 특히 인슐린과 metformin이 혈당을 강하시키고 한편으로 체중 증가를 제한하는 효과적인 방법이다.⁶⁷ 반면, S.U와 인슐린의 복합치료는 저혈당의 위험을 증가시키는 것으로 잘 알려졌기 때문에, 주의를 요한다.

8. 특별히 고려할 사항들

이화작용을 동반한 심한 조절되지 않은 당뇨(예, 공복혈당이 > 250 mg/dL, 무작위 혈당은 300이상, 당화혈색소가 10%이상이거나 혹은 케톤증(ketosis)이 있거나, 당뇨, 다갈과 체중감소가 있는 증상을 가진 당뇨)에는 생활 습관의 치료와 함께 인슐린 치료를 해야한다. 이러한 특징을 가진 환자의 일부는 제 1형 당뇨를 갖고 있거나 혹은 극심한 인슐린 부족을 갖는 제2형 당뇨의 경우이다. 인슐린은 빨리 조절(titrate)할 수 있고, 혈당을 빨리 목표치로 내릴 수 있다. 증상이 경감되고, 혈당이 감소 됐다면 경구혈당강하제가 종종 추가 될 수 있고, 만약 보다 바람직하다면 인슐린 치료를 중단 할 수있다.

결 론

제 2형 당뇨병은 만연되어 있고, 제 2형 당뇨병의 장기간의 결과는 막대한 고통과 경제적 손실로 해석 될 수 있다. 그러나 많은 장기간의 미세혈관 합병증과 신경병적 합병증들과 관련을 가진 이환율은 혈당을 정상에 가깝게 도달시키는 치료법으로 감소시킬 수 있다.

제2형 당뇨병환자의 75%가 심혈관 질환으로 사망하고 심혈관 질환의 발생은 당뇨병 발생 전에 이미 나타난다.

비록 고혈당과 심혈관 위험 사이에 연관이 있다 하더라도 혈당을 내리는 것이 위험을 감소시킨다는 증거는 부족하나 제1형 당뇨병을 가진 환자를 대상으로 한 DCCT/EDIC에서는 혈당을 낮추는 것이 심혈관 합병증에 대한 장기간의 이점이 있다고 밝혔다. 반면 제2형 당뇨병에서 혈당을 정상에 가까운 수치로 낮추는 강화치료를 했을 때, 1차 심혈관 질환에 대한 outcome에 대한 이점은 밝혀내지 못하고 있으며, 오히려 많은 위험인자들과 심장질환을 가진 고위험군 환자에 대한 혈당 강화치료법은 심혈관 질환의 사망률을 높일 수 있다는 점을 숙고해야 한다.

그러므로 혈당조절 말고도 활발하게 심혈관 질환의 위험인자들의 감소(금연, ASA, 혈압조절, 고지혈증의 조절, 식이요법, 운동)가 제2형 당뇨병을 가진 모든 환자의 치료에 늘 중요시 해야만 한다.

요 약

1) 특정(certain) 당뇨 인구에 대한 개별화된 목표

① 심한 혹은 흔히 저혈당이 발생하는 환자에게 덜 강화된 혈당목표¹¹

② 많은 위험인자들과 심장질환을 가진 고위험군 환자에 대해서, 특히 적극적인 약물치료를 고려할 때는 목표 당화혈색소를 7%로 유지하는 것이 적절하며, ACCORD 연구¹⁵처럼 약물 regimen의 변화 횟수들의 증가, 여러 약물 class의 사용 증가와 용량 증가시에는 발견되지 않은 부작용이 발생할 가능성이 존재한다는 것을 숙고해야 한다.

2) 정상 혈당치 정도($A_{1c} < 7.0\%$)의 달성과 유지

3) 생활 습관의 변화와 metformin으로 초기 치료

4) 비록 새로운 종류의 약제와 많은 복합제가 혈당을 강하시킨다고 언급됐을지라도 현재의 방법으로는 당뇨를 가진 환자에게 가장 최선의 건강관리상태를 제공하는 혈당수치를 달성하거나 유지하는데 실패하고 있다. 그러므로 목표 혈당 수치를 달성 못하거나 유지 못할 때는 신속하게 약제를 추가하거나 새로운 regimen으로 전환

5) 혈당 목표 수치에 도달 못하는 환자들에게 인슐린 치료를 조기에 추가

6) 매년 새로운 제2형 당뇨병이(미국 80만, 한국 1000명당 5~6명³⁷) 발생된다는 전망 때문에 1차 예방(primary prevention)이 최근 추천되는 명백한 전략이다.⁷³

References

1. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-10.
2. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-9.
3. UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res* 1990;13:1-11.
4. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968-83.
5. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
6. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 1979;241:2035-38.

7. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30:123-31.
8. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
9. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ... or is it? *Lancet* 1997;350:Suppl 1:S14-S19.
10. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339: 229-34.
11. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes - 2008 (Position Statement). *Diabetes Care* 2008;31(Suppl. 1):S12-S54.
12. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993;329:978-86.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
14. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2294-303.
15. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
16. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes, A consensus algorithm for the initiation & adjustment of therapy. *Diabetes care* 2009;32:193-203.
17. Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;347:1342-9.
18. U. K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-58.
19. Nathan DM. Insulin treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. In: Porte D, Sherwin R, eds. *Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2002:515-22.
20. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriacik N, Cerasi E. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997;20:1353-6.
21. Dluhy RG, McMahan GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; 358:2630-3.
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
23. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353: 2643-53.
24. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
25. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
26. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988;260: 2864-71.
27. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cockerham RS, Archer PG, O'Brien D. Glucose control and the renal

- and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA* 1989;261:1155-60.
28. Oh JY. Treatment guideline for diabetes, *The Korean Journal of Internal Medicine* 2008;75:249.
 29. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE; NGSP Steering Committee. The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five year progress report. *Clin Chem* 2001;47:1985-92.
 30. Abraira C, Duckworth WC, Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. 2009 Feb;11(2):150-6.
 31. DCCT Research Group. The association between glycaemic exposure and longterm diabetic complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968-83.
 32. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? U.K. Prospective Diabetes Study 61. *Diabetes Care* 2002;25:1410-7.
 33. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Barakat HA, deRamon RA, Israel G, Dolezal JM. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222: 339-50.
 34. Peters AL, Davidson MB. Maximal dose glyburide in markedly symptomatic patients with type 2 diabetes: a new use for an old friend. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2423.
 35. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334:574-83.
 36. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346: 393-403.
 37. Park IB, Kim DC, Kim JY, Kim HY, Min KW, Park SW, Park JH, Son HS, An CW, O JY, SH Lee, Lee IB, Lee JY, Jung CH, Choi IJ, Choi GM, SH Beak. Report of Domestic diabetes epidemiologic study, Korean Diabetes Association-Health Insurance Review & Assessment Service joint research – 2004~2007, *Clinical diabetes* 2007;356-60.
 38. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2007;24:1160-3.
 39. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffele MG, Donker AJ, Stehouwer CD. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:616-25.
 40. Groop L. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15:737-47.
 41. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:467-73.
 42. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
 43. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. The University Group Diabetes Program: a study of the effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1971;9 (Suppl. 1):789-830.
 44. Malaisse WJ. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2003;2:401-14.
 45. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE-beta: two year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005;28: 2093-9.
 46. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003639.
 47. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik

- A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003;290:486-94
48. Yki-Jarvinen H. Drug therapy: thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106.
 49. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes—an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
 50. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, Tan MH, Khan MA, Perez AT, Jacober SJ. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:1547-54.
 51. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
 52. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macrovascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
 53. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-8.
 54. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD005613.
 55. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2948-61.
 56. Drucker DJ. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon derived peptides. *Nature Endocrinol Metab* 2005;1:22-31.
 57. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
 58. Schmitz O, Brock B, Rungby J. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes* 2004;53(Suppl 3):S233-S238.
 59. Riddle M, Frias J, Zhang B, Maier H, Brown C, Lutz K, Kolterman O. Pramlintide improved glycemic control and reduced weight in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Care* 2007;30:2794-9.
 60. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2:CD006739.
 61. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-87.
 62. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, Bouter LM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005;28:1510-7.
 63. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, Holman R, Kinmonth AL, Neil A. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with noninsulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 200;35:132.
 64. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, Hu Y, Zhou Z, Yan X, Tian H, Ran X, Luo Z, Xian J, Yan L, Li F, Zeng L, Chen Y, Yang L, Yan S, Liu J, Li M, Fu Z, Cheng H. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycemic control in patients with

- newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomized parallel-group trial. *Lancet* 2008;371:1753-60.
65. Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clinical Diabetes* 2005;23:78-86.
 66. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs. *Diabetes Care* 2003;26:2238-43.
 67. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1999;130:389-96.
 68. Jeong HW, Kim YM, Kim DJ, Nam JH, An CU, Cha BS, Song YD, Im SG, Kim GL, Lee HC, Heo GB. Development of standardized therapeutic model in Korea type 2 diabetic patients. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2003;64:655-63.
 69. Park SW. Current Treatment Guideline for type 2 diabetes. *The Korean Journal of Internal medicine* 2008;74:472-5.
 70. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint national Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;89:260-72.
 71. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
 72. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25 Suppl 1:S74-S77.
 73. American Diabetes Association & National institute of Diabetes & Digestive & Kidney disease. The prevention of delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25: 742-9.
 74. Robert GD, Graham TM. Intensive glycemic control in the ACCORD & ADVANCE trials editorials. *NEJM* 2008;358:2630-3.
 75. William TC. Glycemic targets and cardiovascular disease editorials. *NEJM* 2008;358: 2633-5.
 76. Standards of Medical Care in Diabetes-2009 American Diabetes Association *Diabetes Care* 2009;32:S13-S61
 77. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
 78. Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, Zulewski H, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells. *Endocrinology* 2002;143:3152-61.
 79. www.fta.gov/metwatch/safety/2007/safety07.htm#byetta Accessed 2007;oct. 17.
 80. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, Ciani S, Messeri G, Rotella CM. Effect of metformin of GLP-1 & leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2001;24: 489-94.
 81. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, Gottesdiener K, Wagner J, Herman GA. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin. *Diabetes Care* 2007;30:1862-4.
 82. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter EI. Twenty-four-hour profile & pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *Clin Invest* 1988;81:442-8.
 83. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HDE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24: 631-6.
 84. Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, Wallace P, Lyon R, Glauber HS. Intensive, conventional insulin therapy for type 2 diabetes: metabolic effects during a 6-month outpatient trial. *Diabetes Care* 1993;16:21-31.

85. Leslie RD, Elliott RB. Early environmental events as a cause of IDDM: Evidence & Implication, *Diabetes Care* 1994;43:843
86. Song KE, Kim DJ, Park JW. Clinical Characteristics of Korean Type 2 Diabetes Patients According to Insulin Secretion and Insulin Resistance, *Korean Diabetes Association* 20007;31:123-9.
87. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. individual sulfonylurea and secretion hypoglycemia in older people, *J Am Geriatric SOC* 1996;44:751-5.
88. Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events. *CMAJ* 2006;174:185-6.
89. Wilde A, Janse MJ. Electrophysiological effects of ATP sensitive potassium channel modulation: implications for arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 1994;28:16-24.
90. Johnson KH, O'Brien TD, Hayden DW, Jordan K, Ghobrial HK, Mahoney WC, Westermark P. Immunolocalization of islet amyloid polypeptide (IAPP) in pancreatic beta cells by means of peroxidase-antiperoxidase (PAP) and protein A-gold techniques, *Am J Pathol* 1988;130:1-8.
91. Buse JB, Weyer C, Maggs DG. Amylin replacement with pramlintide in type 1 and type 2 diabetes: a physiological approach to overcome barriers, *Clinical Diabetes* 2002;20:137-42.
92. Kolterman OG, Schwartz S, Corder C, Levy B, Klaff L, Peterson J, Gottlieb A. Effect of 14 days' subcutaneous administration of the human amylin analogue, pramlintide (AC137); an intra venous insulin challenge and response to a standard liquid meal in patients with IDDM, *Diabetologia* 1996;39:492-9.
93. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial : randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
94. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-16.