

2018년 미국당뇨병학회 진료지침 속의 작지만 큰 변화

박정현

인제대학교 의과대학 부산백병원 내과학교실

Paradigm Changes in Diabetes Management Guidelines: American Diabetes Association 2018

Jeong Hyun Park

Department of Internal Medicine, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

The management of type 2 diabetes mellitus should comprise healthy lifestyle modifications along with tailored pharmacologic treatment. Traditionally, the American Diabetes Association (ADA)'s Diabetes Management Guidelines have not prioritized specific anti-diabetic drugs over others with regard to cardiovascular disease (CVD) and mortality prevention. Recently, two novel anti-diabetic medications proved to be significantly protective against future CVD and mortality, regardless of the glycemic levels achieved in type 2 diabetic patients with pre-existing CVD. The 2018 ADA Guidelines recommend SGLT2 inhibitor and/or GLP-1 receptor agonist be used for type 2 diabetes patients with atherosclerotic CVD after metformin monotherapy failure. Considering the value of CVD protection in the management of diabetes mellitus, this minor guideline adjustment could have far-reaching implications.

Keywords: Agonist, Cardiovascular diseases, Diabetes mellitus, Glucagon-like peptide-1 receptor, Inhibitor, Mortality, Sodium-glucose transporter 2

Corresponding author: Jeong Hyun Park

Department of Internal Medicine, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Korea, E-mail: pjhdoc@chol.com

Received: Apr. 27, 2018; Accepted: May 22, 2018

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 Korean Diabetes Association

서론

당뇨병은 매우 복잡한 만성질환으로, 지속적인 의학적 치료를 통해 다방면에 걸친 다양한 급만성의 위험들을 경감시켜야 한다. 급성 합병증을 예방하고, 만성 합병증의 발생 위험을 보다 효율적으로 경감시키기 위해서는 의료기관에서의 진료 이외에 일상 생활에서의 자가관리에 대한 교육도 지속적으로 이루어져야만 한다.

미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)의 “Standards of Medical Care in Diabetes”는 임상 의사, 당뇨병 환자, 과학자, 의료보험 관련인 및 그 외에 관심이 있는 모든 사람들을 대상으로 당뇨병 관리와 관련된 요소, 치료 방법 및 그 치료들의 목표, 그리고 치료의 질을 평가하는 방법들에 대해 기술하고 있다. 하지만 이것은 임상진료에서의 결정을 대신할 수 있는 것은 아니며, 환자 개개인의 다양한 특성 및 의료진의 개별적인 상황에 따라 선별적으로 적용이 되어야 함도 명시하고 있다.

ADA에서는 매년 이 권고안을 개정하고 있다. 2018년에도 개정된 내용이 발표되었고 2017년과 비교해서 몇 가지 내용들에 부분적인 수정이 이루어졌지만, 이전과는 달리 2018년 권고안에서는 굉장히 중요한 개념의 변경이 이루어진 부분이 있다. Section 8의 혈당 조절을 위한 약물치료 접근(8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment)이라는 부분에서 당뇨병 치료 약물의 선택에 있어 기존에 유지되어 오던 개념과는 완전히 다른 방식의 접근이 제시되기 시작했다(Fig. 1, Table 1) [1]. 본 글에서는 이 부분의 변경이 갖는 의학사적인 의미 및 미래 전망에 대해 간략히 다루어 보도록 하겠다.

당뇨병 치료의 목표를 찾기 위한 노력의 시기

1920년대 초반, 인슐린의 발견 이후 당뇨병 환자의 고혈당에 대한 정량적인 치료가 비로소 시작될 수 있었다. 하지만 그 이후에도 대략 70년 이상 당뇨병 환자의 혈당치를 어느 정도까지 조절하는 것이 최선인지는 아무도 알지 못했

다. 막연하게 혈당이 높은 것보다는 낮은 것이 좋을 것이고, 낮은 중에서도 정상에 가까운 것이 좋을 것이라는 다분히 상식선에서의 목표가 실제 치료에도 사용되었다.

목표에 대한 과학적인 해답이 제대로 제시된 것은 1990년대 중반에 발표된 제1형 당뇨병 환자들을 대상으로 한 DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) 연구와 2000년에 발표된 제2형 당뇨병 환자에게 시행된 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 연구 결과였다. 이후 2000년대 후반까지 보다 더 정상에 가까운 혈당치를 엄격하게 유지하는 것이 만성 합병증의 예방에 더 좋은가를 검증하는 연구 결과들이 계속 발표되었다. 하지만 이들 treat-to-target (TTT) design 연구들은 엄격한 혈당 조절이 미세혈관 합병증의 발생 위험은 의미 있게 경감시켜 줄 수 있지만 심혈관질환의 위험을 감소시킬 수 있음을 증명하는 것에는 실패하였으며, 오히려 엄격한 혈당 조절에 의해 심각한 저혈당의 발생 위험이 증가할 수 있음을 알려주었다.

당뇨병 치료 약물의 효과에 대한 개별적 검증 시기

2000년대 후반, 당뇨병 치료를 위한 약물들이 심혈관질환의 발생 위험을 높일 수도 있다는 논란이 발생하였으며, 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에서는 모든 당뇨병 치료 약물들은 실제 환자에서 심혈관질환의 위험을 증가시키지 않음을 반드시 증명하도록 하였다. 이후 새로이 개발되는 모든 약물들은 모두 무작위 위약대조 이중맹검 전향적 임상시험(randomized placebo controlled double blind prospective clinical trial)을 시행하게 되었고, 임상연구들은 TTT design을 벗어나 혈당 조절의 차이보다는 특정 약물의 심혈관질환에 대한 효과를 검증하는 형태로 이루어지게 된다. 그 이후 최소 수천 명에서 많게는 만 명 이상의 환자들이 수십 개 국가들에서 함께 참여하는 대규모 임상연구들이 지난 10년간 다수 시행되었다. 유감스럽게도 이들 연구의 대부분에서 중립적인 결과들이 도출되었지만,

Antihyperglycemic Therapy in Adults with Type 2 Diabetes

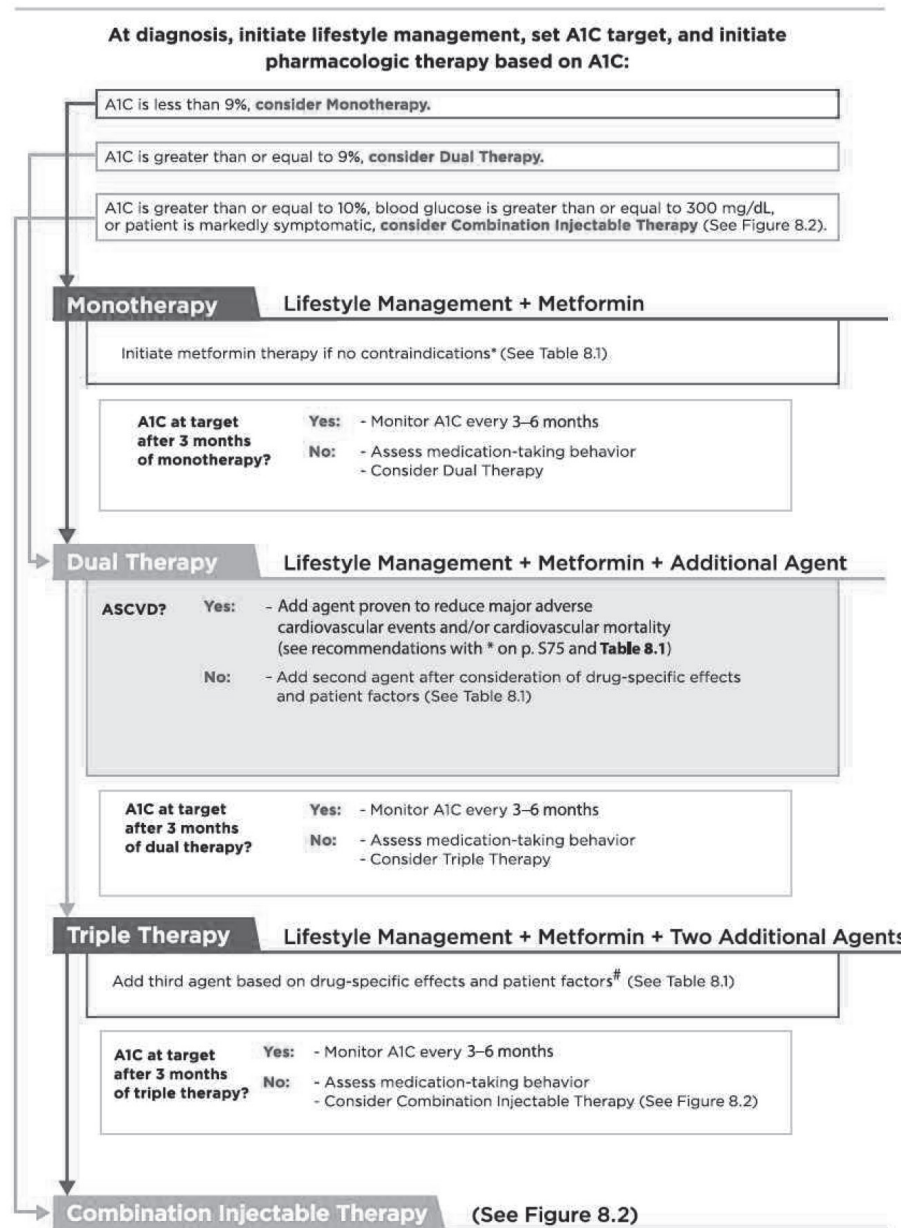


Fig. 1. The American Diabetes Association 2018 antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations. Adapted from the article of American Diabetes Association (Diabetes Care 2018;41:S73-85) [1] with original copyright holder’s permission.

A1C, HbA1c; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease.

최근 몇 년간 당뇨병 환자의 심혈관질환 복합지표와 사망률을 유의하게 개선시킬 수 있는 약물들에 대한 임상연구 결과들이 보고되었다.

2015년 New England Journal of Medicine에 발표

된 EMPA-REG OUTCOME 연구는 SGLT2 억제제인 empagliflozin을 과거 심혈관질환이 있었던 고위험군 제2형 당뇨병 환자들에게 투여함으로써 심혈관질환에 대한 복합 종말점과 심혈관질환에 의한 사망 등을 매우 유의하게 감소

Table 1. Drug-specific and patient factors to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes (SGLT2 inhibitor and GLP-1 RA)

	Weight change	CV effects		Cost	Oral/SQ
		ASCVD	CHF		
SGLT-2 inhibitors	Loss	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	High	Oral
GLP-1 RAs	Loss	Neutral: lixisenatide, exenatide extended release Benefit: liraglutide	Neutral	High	SQ

Adapted from the article of American Diabetes Association (Diabetes Care 2018;41:S73-85) [1] with original copyright holder's permission.

CV, cardiovascular; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CHF, congestive heart failure; SQ, subcutaneous; RAs, receptor agonists.

시켜 줄 수 있음을 보고하였다[2]. 이것은 1921년 인슐린이 발견되어 당뇨병 치료에 사용된 이후, 지금까지 사용되어 온 모든 약물들을 통틀어서 최초로 증명된 직접적인 심혈관 질환 및 사망률 감소 효과라고 평가될 수 있다. 2016년 역시 New England Journal of Medicine에 발표된 LEADER trial에서는 GLP-1 receptor agonist인 liraglutide를 역시 고위험군 제2형 당뇨병 환자들에게 하루 한 번 주사로 투여해서 역시 심혈관계 복합 종말점들과 심질환에 의한 사망을 유의하게 감소시킬 수 있음이 발표되었다[3].

2018 ADA 약물 치료 권고안의 수정

이들 두 연구의 결과들은 그 중요성이 곧 인정이 되어 세계 각 국가들의 진료지침에 바로 반영이 되었고, ADA 역시 약물 선택에 대해서는 보수적이던 기존의 입장을 선회해서 atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)가 있는 고위험군 제2형 당뇨병 환자에서 메트포르민 치료로 적절히 혈당 조절이 되지 않을 때, 심혈관질환과 사망률 감소를 위해 SGLT2 억제제나 GLP1 receptor agonist를 먼저 고려하도록 하는 내용으로 2018년도 약물치료 권고안을 수정하게 된다.

심혈관질환과 사망률을 감소시킬 수 있는 것으로 확인된

이들 약물들 모두 동일 계열에서 유사한 효과가 있는지의 여부는 아직까지 확실하지 않다. 이들 약물이 최근 발표된 임상연구들에서 보여준 효과는 스타틴 계열의 약물을 사용한 저밀도지단백 콜레스테롤의 감소나 고혈압 환자에서 혈압 조절이 줄 수 있는 심혈관질환 및 사망률의 절대적 위험도 감소와 대략 유사한 정도로 알려져 있다. 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 발생과 이로 인한 사망이 가장 중요한 임상적 문제로 대두되어 있는 상황에서 이들 약제들이 보여준 효과의 임상적 의미와 가치는 감히 짐작하기가 어려울 정도로 클 수 있다고 개인적으로는 판단한다.

현재 미국에서는 동맥경화증이 동반되어 있는 당뇨병 환자에서는 혈액 콜레스테롤 검사를 할 필요 없이 모든 환자들에게 스타틴을 투여하고, 이후 굳이 혈액 지질을 추적할 필요도 없다는 권고안을 이미 사용하고 있다. 마찬가지로, SGLT2 억제제와 GLP1 receptor agonist들의 효과와 부작용에 대한 평가가 잘 이루어진다면 당뇨병에서도 유사한 방식의 진료 권고안이 만들어질 가능성도 충분히 있다고 본다. 비록 간접적인 비교이기는 하지만, 이들 치료로 얻을 수 있는 심혈관질환 및 사망에 대한 절대 위험의 감소는 대략 유사한 것으로 알려져 있기 때문이다.

결론

당뇨병에서 심혈관질환은 가장 중요한 사망 원인의 하나이다. 하지만 철저한 혈당 조절은 심혈관질환을 효율적으로 감소시키지 못하였다. 최근 SGLT2 억제제와 GLP-1 receptor agonist의 임상시험에서 고위험군 당뇨병 환자의 심혈관질환과 사망률을 유의하게 억제할 수 있음이 보고되었다. 2018년 ADA에서는 ASCVD가 이미 있는 고위험군 당뇨병 환자에서 메트포르민 치료로 적절히 혈당 조절이 되지 않을 때 SGLT2 억제제나 GLP-1 receptor agonist들을 먼저 고려하도록 권고하고 있다. 이것은 당뇨병 치료의 역사에서 대단히 중요한 사건이며, 향후 전 세계 모든 당뇨병 진료지침들의 큰 패러다임 변화를 예고하는 전주곡일 수도 있다고 본다.

REFERENCES

1. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S73-85.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.