

2019 당뇨병 진료지침 제6판 Treatment Guideline for Diabetes





발간사

우리나라 당뇨병환자는 성인 인구의 13%에 이르며, 65세 이상 노인 3명 중 1명일 정도로 높은 유병률을 보입니다. 당뇨병은 여전히 한국인의 주요 사망원인일 뿐 아니라 심각한 합병증들로 인해 의료부담, 사회경제적인 부담이 매우 큰 질병입니다. 최근 당뇨병 관리는 새로운 임상적 근거들을 반영하여 빠르게 변화하고 있습니다.

대한당뇨병학회에서는 1990년부터 당뇨병 진료지침을 개발한 이래 최신 임상적 연구결과를 반영하면서도 우리실정에 적합하도록 꾸준히 진료지침을 수정 보완해 왔습니다. 이번에 개정된 '2019 당뇨병 진료지침 (제6판)'은 전 판인 '2015 당뇨병 진료지침(제5판)'을 근간으로 제작하였으며 최신 연구결과를 바탕으로 한 근거수준과 명백한 편익을 고려한 권고등급을 제시하였고, 당뇨병 관리와 관련된 새로운 내용들도 추가하였습니다.

이 개정판이 당뇨병환자를 치료하시는 전국의 모든 진료현장에서 널리 이용되어, 우리나라의 당뇨병 관리수준이 향상되는데 큰 도움이 되길 기대합니다. 아울러 향후 우리나라 당뇨병환자에 최적화된 진료지침을 위한 근거가 될 수 있는 좋은 임상연구가 보다 많이 수행되었으면 하는 바램을 가져봅니다.

끝으로 진료지침 개정판 발간을 위해 노력해주신 진료지침위원회와 진료지침 집필진 여러분, 그리고 소중한 의견을 주신 유관학회 및 학회 회원들께 감사드립니다.

2019년 5월

대한당뇨병학회 진료지침이사 권혁상

대한당뇨병학회 이 사 장 박경수



2019 당뇨병 진료지침 요약

1. 진료지침 개요

본 지침은 당뇨병을 진료하는 모든 의료인(의사, 당뇨병 전문가)이 전국의 진료현장에서 쉽게 사용할 수 있도록 제작되었음. 성인 제1형, 성인 제2형 당뇨병, 소아, 청소년 제2형 당뇨병과 임신성당뇨병에 대한 내용으로 구성하였음. 진료실에서 환자교육 및 체계적인 관리에 도움이 될 실질적인 내용을 따로 모아 소책자를 별도로 제작하였음.

2. 진료지침 구성

- 1) 이번 '2019 당뇨병 진료지침'은 제5판과 달리 근거수준과 권고등급을 함께 표기하였음.
- 2) 당뇨병 약물요법에서 '제2형 당뇨병환자의 주사제'를 글루카곤유사펩티드(glucagon-like peptide, GLP)-1 수용체작용제와 인슐린으로 각각 분리하여 기술하였음.
- 3) '제2형 당뇨병환자의 수술적 치료'는 '당뇨병환자의 비만관리'편을 신설하고 이에 포함시켜 기술하였음.
- 4) '금연, 당뇨병 자가관리교육, 특별한 상황에서의 관리, 당뇨병환자에서의 암 선별검사' 등은 '당뇨병환자의 포괄적 관리' 편을 신설하여 이에 포함시켜 기술하였음.
- 5) '당뇨병과 발관리'는 '당뇨병성신경병증 및 발관리'로 통합 기술함. '소아 및 청소년의 제2형 당뇨병 관리'를 신설하여 기술하였음.
- 6) 당뇨병환자의 약제선택 알고리즘, 인슐린치료 알고리즘을 업데이트 하였음. 고혈압 관리, 이상 지질혈증 관리에 대한 알고리즘을 신설하였음.
- 7) 당뇨병환자의 포괄적 관리를 위한 점검 사항을 표로 정리하였음.

3. 주요 수정 내용

- 1) **당뇨병 진단 및 분류, 성인 제2형 당뇨병 선별검사:** 진단기준에서 반복 재검 뿐 아니라 같은 날 동시에 두 가지 항목 이상 시 확진 가능한 사항을 추가 기술함. 당뇨병 고위험군 자가진단법을 추가 기술함.
- 2) **성인 당뇨병환자의 혈당조절 목표, 혈당조절의 모니터링 및 평가:** 제2형 당뇨병환자 및 제1형 당뇨병환자의 일반적인 혈당조절 목표는 각각 당화혈색소 6.5%, 7.0% 미만으로 함. 제1형 당뇨병환자 뿐 아니라 인슐린 치료를 하는 제2형 당뇨병환자에서 지속혈당감시장치의 사용을 고려할 수 있음을 추가함.
- 3) **제2형 당뇨병환자의 경구약제:** 경구약제 단독요법 시 최초 치료는 메트포르민을 우선적으로 고려하는 것을 유지함. 죽상경화성 심혈관질환이 동반된 환자에서 SGLT2 억제제 중 심혈관질환 예방효과가 입증된 약제를 우선적으로 고려하도록 권고함.
- 4) **제2형 당뇨병환자의 주사제: 글루카곤유사펩티드-1 수용체작용제:** GLP-1 수용체작용제는 단독 요법, 경구약제 및 인슐린과 병합하여 사용하며 죽상경화성 심혈관질환이 동반된 환자에서 GLP-1 수용체작용제 중 심혈관질환 예방효과가 입증된 약제를 우선적으로 고려하도록 권고함.
- 5) **당뇨병환자의 비만관리:** 새로 신설된 챕터로서 비만한 당뇨병환자는 기저 체중의 5-10% 감량을 권고하되 체질량지수 25 kg/m^2 이상인 제2형 당뇨병환자에서 식사요법, 운동요법 및 행동치료로 체중감량에 실패한 경우 항비만제 약물치료를 고려할 수 있도록 권고함. 또한 체질량지수 30 kg/m^2 이상인 제2형 당뇨병환자에서 비수술치료로 혈당조절에 실패한 경우 수술적 치료를 고려할 수 있도록 권고함.

- 6) **당뇨병환자의 고혈압 관리:** 당뇨병환자의 일반적인 혈압조절 목표는 수축기혈압 140 mm Hg 미만, 이완기혈압 85 mm Hg 미만으로 권고하였으며 심혈관질환이 동반된 경우 혈압을 130/80 mm Hg 미만으로 조절하도록 권고함. 모든 고혈압약제를 일차약제로 사용할 수 있도록 하되 혈압이 160/100 mm Hg를 초과하는 경우는 적극적인 생활습관교정과 함께 초기부터 두가지 이상의 병용약물요법을 고려하도록 권고함.
- 7) **당뇨병환자의 이상지질혈증 관리:** 심혈관질환이 없는 당뇨병환자의 일반적인 LDL 콜레스테롤 목표치는 100 mg/dL 미만으로 하되 심혈관질환이 있거나 표적장기 손상 및 심혈관질환 위험인자를 가지고 있으면 70 mg/dL 미만으로 권고함. 일차치료약제는 스타틴으로 하되 최대내약용량의 스타틴으로도 목표치에 도달하지 못할 경우 에제티미브나 PCSK9 억제제를 추가하는 것을 고려하도록 권고함.
- 8) **항혈소판제:** 심혈관질환 병력이 있는 당뇨병환자의 이차예방 목적으로 아스피린(100 mg/day) 사용을 권고하였으나 병력이 없는 당뇨병환자에서 일차예방을 위해서는 출혈과 심혈관질환 발생 위험도를 비교하여 사용하도록 권고함.
- 9) **저혈당 관리:** 저혈당을 1단계(주의가 필요한 저혈당; 혈당 $< 70 \text{ mg/dL}$), 2단계(임상적으로 명백한 저혈당; 혈당 $< 54 \text{ mg/dL}$), 3단계(중증저혈당; 특정 혈당수치 없음)로 구분하고 중증저혈당을 경험하였거나 저혈당 무감지증이 있는 경우 치료약제를 재평가하고 혈당 목표를 상향 조정하도록 권고함.
- 10) **당뇨병환자의 포괄적 관리:** 당뇨병환자의 첫 방문 시, 매 추적 방문 시, 매년 혹은 필요 시 시행할 의학적평가를 표로 정리함.
- 11) **소아 및 청소년의 제2형 당뇨병 관리:** 10세 이상의 소아 및 청소년에게서 당뇨병 발생의 위험 요소가 있는 경우 제2형 당뇨병 선별검사를 시행하도록 권고함. 소아 및 청소년 당뇨병환자의 혈당조절 목표는 당화혈색소 7.0% 미만으로 권고하되 약물치료가 필요할 경우 메트포르민 혹은 인슐린을 권고함. 동반질환 및 합병증 검사는 성인 제2형 당뇨병에 준해서 시행하도록 권고함.



근거수준과 권고등급

[근거수준]

권고초안 도출의 근거자료로 사용된 문헌(혹은 지침)은 다음의 기준을 적용하여 진료지침위원회에서 근거수준 등급을 네 가지로 분류하여 제시하였음.

근거수준	정의
A	권고사항에 대한 명확한 근거가 있는 경우: 충분한 검증력을 가지고 잘 수행되어 일반화가 가능한 다기관-무작위 대조군 임상연구 결과 혹은 메타분석을 통해 명확하게 입증된 경우
B	권고사항에 대한 신뢰할만한 근거가 있는 경우: 잘 수행된 코호트연구 혹은 환자-대조군 연구를 통해 이를 뒷받침할만한 근거가 있는 경우
C	권고사항에 대한 가능한 근거가 있는 경우: 신뢰할 수는 없으나 소규모 기관에서 수행된 무작위화된 임상연구 결과 혹은 관찰연구 및 증례보고 등을 통한 관련 근거가 있는 경우
E	전문가 권고사항: 권고사항에 대해 뒷받침할만한 근거는 없으나 대한당뇨병학회 전문가의 의견

[권고등급]

권고등급	정의	권고의 표기
Class I	근거수준 (A)과 편익이 명백하고, 진료현장에서 활용도가 높은 권고의 경우	권고함 (Is recommended)
Class IIa	근거수준 (B)과 편익이 신뢰할만하고, 진료현장에서 활용도가 높거나 보통인 권고의 경우	고려함 (Should be considered)
Class IIb	근거수준 (C 혹은 E)과 편익을 신뢰할 수 없으나, 진료현장에서 활용도가 높거나 보통인 권고의 경우	고려할 수 있음 (May be considered)
Class III	근거수준 (C 혹은 E)을 신뢰할 수 없고, 위대한 결과를 초래할 수 있으면서, 진료현장에서 활용도가 낮은 권고의 경우	권고되지 않음 (Is not recommended)

진료지침위원회

이사	권혁상	가톨릭의대 여의도성모병원 내분비내과
부위원장	고승현	가톨릭의대 성빈센트병원 내분비내과
위원	강은석	연세의대 세브란스병원 내분비내과
	김난희	고려의대 안산병원 내분비내과
	김보연	순천향의대 부천병원 내분비내과
	김상용	조선의대 조선대학교병원 내분비내과
	김수경	차의과학대 분당차병원 내분비내과
	노정현	인제의대 일산백병원 내분비내과
	문민경	서울의대 보라매병원 내분비내과
	박석오	광명성애병원 내분비내과
	유성훈	한양의대 구리병원 내분비내과
	이강우	세종성모내과
	이상열	경희의대 경희대학교병원 내분비내과
	이은정	성균관의대 강북삼성병원 내분비내과
	전성완	순천향의대 천안병원 내분비내과
	전 속	경희의대 경희대학교병원 내분비내과
	허규연	성균관의대 삼성서울병원 내분비내과
	김재현	성균관의대 삼성서울병원 내분비내과
간사	김미경	가톨릭의대 여의도성모병원 내분비내과

제1부. 총론

1. 당뇨병 진단 및 분류
2. 성인 제2형 당뇨병 선별검사
3. 임신성당뇨병 선별과 진단
4. 제2형 당뇨병의 예방



1. 당뇨병 진단 및 분류

1. 정상 혈당은 최소 8시간 이상 음식을 섭취하지 않은 상태에서 공복혈장 포도당 100 mg/dL 미만, 75 g 경구당부하 후 2시간 혈장포도당 140 mg/dL 미만으로 한다.
2. 당뇨병의 진단기준
 - 1) 당화혈색소 6.5% 이상 또는
 - 2) 8시간 이상 공복혈장포도당 126 mg/dL 이상 또는
 - 3) 75 g 경구당부하 후 2시간 혈장포도당 200 mg/dL 이상 또는
 - 4) 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)이 있으면서 무작위 혈장포도당 200 mg/dL 이상
3. 당뇨병전단계(당뇨병 고위험군)
 - 1) 공복혈당장애는 공복혈장포도당 100 -125 mg/dL로 정의한다.
 - 2) 내당능장애는 75 g 경구당부하 후 2시간 혈장포도당 140 -199 mg/dL로 정의한다.
 - 3) 당화혈색소 5.7- 6.4%에 해당하는 경우 당뇨병전단계(당뇨병 고위험군)로 정의한다.

당화혈색소는 표준화된 방법으로 측정해야 한다.

* 2-1), 2), 3)의 경우, 서로 다른 날 검사를 반복해서 확인해야 하지만 같은 날 동시에 두 가지 이상 기준을 만족한다면 바로 확진할 수 있다.

당뇨병의 진단기준

1. 공복혈장혈당

한국인에게서 제2형 당뇨병의 공복혈장포도당 진단기준을 제안하기 위해서는 당뇨병성합병증의 발생을 예측할 수 있는 공복혈장포도당 농도에 대한 연구가 필요하나, 이에 대한 연구는 부족한 실정이다. 대한당뇨병학회 진단소위원회에서는 이전 연구들의 분석(총 6,234명: 연천 2,473명, 목동 774명, 정읍 1,106명, 안산 1,882명 대상, 남자 40.9%)에서 경구당부하 후 2시간 혈당 200 mg/dL에 해당하는 공복혈장포도당 값이 110 mg/dL [ROC (수신기작동특성) 곡선분석]라고 보고하였다[1,2]. 한국인만 대상으로 제2형 당뇨병의 공복혈장포도당 기준을 확실하게 제시한 연구들은 아직 부족하지만, 2015년 대한당뇨병학회 진료지침에서 제안한 바와 같이 당뇨병 진단기준을 126 mg/dL 이상으로 하고, 정상 공복혈당의 기준도 미국당뇨병학회와 세계당뇨병연맹[3-5]과 같이 100 mg/dL 미만으로 하는 것이 타당하다.

2. 경구당부하검사

경구당부하검사는 검사방법이 번거롭고 시간이 많이 소요되며, 재현성은 낮고 상대적으로 비싸 일차 의료기관에서는 활용도가 낮다. 이러한 이유로 당뇨병 진단에 경구당부하검사를 권하기 어렵다. 그러나 우리나라 당뇨병환자는 서양인에 비해 비비만형이 많고, 인슐린분비능이 상대적으로 낮기 때문에 공복혈장 포도당만으로는 상당수의 당뇨병을 진단하지 못할 수 있다. 이를 해결하기 위해 제2형 당뇨병의 공복혈당 진단기준을 낮추면 진단적 특이도가 낮아지는 문제가 발생한다. 특히 노인의 경우 식후 고혈당 수치만 높은 경우도 적지 않아 공복혈당만으로 진단하면 내당능장애뿐만 아니라 상당수의 당뇨병도 진단하지 못할 수 있다.

경구당부하검사 방법은 공복과 당부하 후 2시간에 채혈하는 세계보건기구[6-9]의 제안이 보편적으로 인정되며, 일본당뇨병학회[10]에서는 이에 추가해서 당부하 후 30분과 60분 포도당과 인슐린의 동시 측정을 권고하고 있다. 편의성을 고려할 때 공복과 당부하 후 2시간 검사가 적절할 것이나 임신성당뇨병을 포함하여 보다 정확한 검사를 위해 30분, 60분, 90분 등의 추가적인 검사가 필요할 수 있다[11]. 세계보건기구의 권고안[9]에 기초하여 만든 경구당부하검사의 구체적인 방법은 표 1-1과 같다.

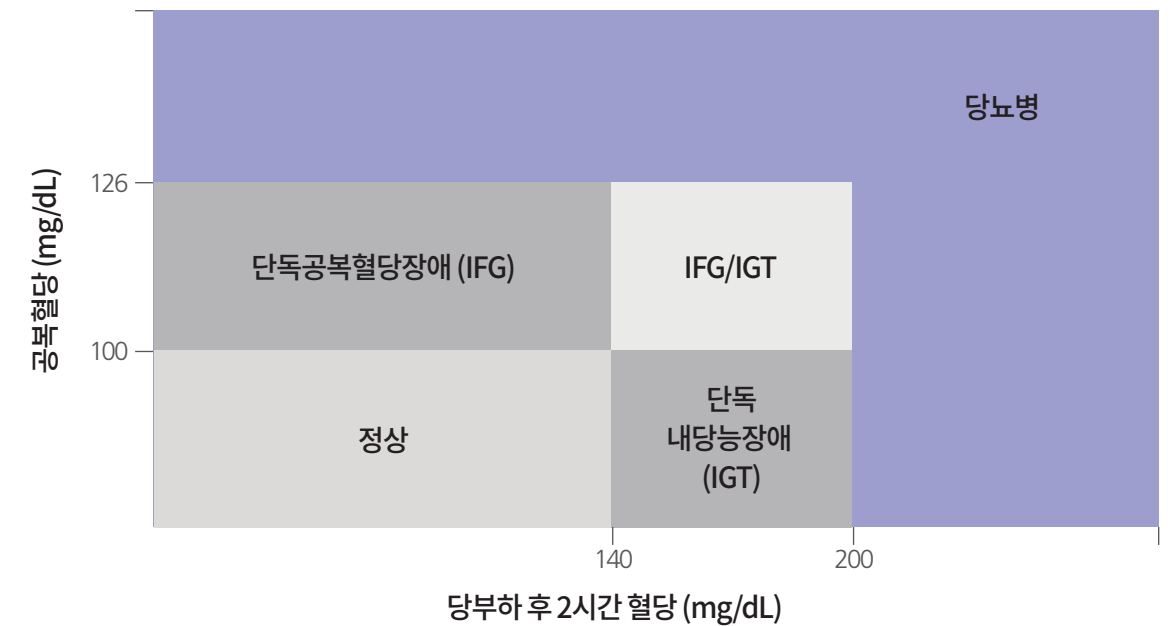
각국의 당뇨병학회나 국제기구는 공복혈당장애가 있는 경우 공통적으로 경구당부하검사를 권고하고 있으나, 구체적인 내용에는 약간의 차이점이 있다. 세계당뇨병연맹에서는 공복혈장포도당이 100-125 mg/dL인 경우에 당뇨병 진단을 위해 경구당부하검사를 권고하며, 무작위혈당이 100-199 mg/dL인 경우에는 공복혈당검사를 반복하거나 경구당부하검사를 하도록 권고하고 있다[3,4].

각국의 권고안과 한국인 당뇨병의 특성을 고려할 때 경구당부하검사는 공복혈당장애가 있거나, 공복혈장포도당은 정상이나 당뇨병 위험이 높은 군, 공복혈장포도당이 유용한 진단 검사가 되기 어려운 60세 이상, 혈당검사 결과가 모호하거나 산모인 경우, 역학연구의 경우 적극적으로 고려해야 한다 [1,2,6,7]. 경구당부하검사는 당뇨병의 고위험군인 내당능장애를 진단하는데도 유용하다. 내당능장애는 공복혈당장애에 비해 많으며, 심혈관질환이나 전체 사망률과의 관련성도 공복혈당장애보다 크다. 또한 내당능장애환자에게서 적절한 중재를 통해 제2형 당뇨병으로의 진행이나 심혈관질환 발병을 예방할 수 있음이 증명되었다. 따라서 경구당부하검사를 통해 당뇨병뿐만 아니라 내당능장애를 진단하는 것도 임상적으로 의미가 크다. 이상을 토대로 한 한국인의 당대사 이상의 분류는 그림 1-1과 같다.

표 1-1. 경구당부하검사 방법

1. 검사 전 적어도 3일 동안 평상 시의 활동을 유지하고 하루 150 g 이상의 탄수화물을 섭취한다.
2. 검사 전 날 밤부터 10시간 내지 14시간 금식 후 공복혈장포도당 측정을 위한 채혈을 한다.
3. 250-300 mL의 물에 희석한 포도당 75 g이나 150 mL의 상품화된 포도당용액을 5분 이내에 마신다.
4. 포도당을 마신 2시간 후에 포도당부하 후 혈장포도당 측정을 위한 채혈을 한다(포도당용액을 마시기 시작한 시간을 0분으로 한다).
5. 필요한 경우 포도당부하 후 30분, 60분, 90분째 혈장포도당을 측정할 수 있다.

그림 1-1. 공복혈당과 당부하 후 2시간 혈당을 기준으로 한 당대사 이상의 분류



3. 당화혈색소(HbA1c, A1C)

당화혈색소는 공복 여부와 상관없이 검사가 가능하고, 혈당상태를 판단하는데 편리하여 널리 사용되며, 공복혈장포도당 및 식후 2시간 혈당과 좋은 상관관계를 보인다. 2009년 국제전문가 위원회(International Expert Committee)는 당화혈색소가 장기적인 혈당조절 상태를 보다 정확히 반영하고, 당뇨병성 합병증의 위험도와 좋은 상관관계를 보이며, 혈당측정보다 안정적이라는 이유를 들어, National Glyco-hemoglobin Standardization Program (NGSP)에 의해 인증되고 표준화된 방법[Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) reference assay]을 사용했을 경우, 당화혈색소 6.5% 이상을 당뇨병의 새로운 진단기준으로 포함시킬 것을 권고하였다. 이후 미국당뇨병학회의 진료지침[3]을 비롯하여 일본[10] 등에서도 진단기준에 포함시켰다.

국내 연구에서도 공복혈장포도당 126 mg/dL 이상만을 당뇨병 진단기준으로 하였을 때 전체 당뇨병 환자의 55.7%만을 진단할 수 있어, 당화혈색소 기준도 함께 고려해야 한다고 보고하였다[12]. 이후 연구에서도 당뇨병 진단기준으로서 공복혈장포도당과 당화혈색소의 일치도가 확인되어, 우리나라에서도 당화혈색소 6.5% 이상을 당뇨병 진단기준으로 하는 것이 적절할 것으로 보이며[13], 이는 2015년부터 대한당뇨병학회 진료지침에 반영되었다.

당뇨병의 분류 (표 1-2)

1997년 미국당뇨병학회, 1999년 세계보건기구가 치료법에 근거한 인슐린의존 및 비의존 당뇨병이라는 용어를 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병으로 수정한 이후 현재까지 당뇨병 병형 분류의 큰 차이는 없다. 2002년 Committee of the Japan Diabetes Society의 권고안에서 간질환(간염, 간경화)에서 내당능장애가 흔하게 발생(12-40%)한다는 결과를 바탕으로 기타 당뇨병에 간질환을 추가하였고, 국내에서도 만성간질환에서 당뇨병의 유병률이 15-30%로 증가됨이 보고되어[14] 2011년 진료지침부터 간질환을 추가하였다.

제1형과 제2형 당뇨병의 분류를 위해 자가항체(항GAD항체, 인슐린자가항체, 췌장소도세포자가항체 등), 인슐린, C-펩티드 측정이 도움될 수 있다. 여러 국내연구에서 공복 혈청 C-펩티드가 0.6 ng/mL

(0.2 nmol/L) 미만인 경우 제1형 당뇨병으로, 1.0-1.2 ng/mL (0.33-0.4 nmol/L) 이상인 경우 제2형 당뇨병으로 분류하였다.

자가항체가 양성인 경우 면역매개성 제1형 당뇨병 가능성이 높으나, 우리나라 제2형 당뇨병환자에서도 항GAD항체 양성률은 4-25%로 다양하게 보고되는데, 이 환자들에게서는 인슐린치료를 하게 될 가능성이 높은 것으로 알려져 있다[15-18]. 자가면역기전에 의한 당뇨병 중 급속히 진행되는 제1형 당뇨병과 구분하여 서서히 진행되는 당뇨병을 ‘성인잠복자가면역당뇨병(latent autoimmune diabetes in adults)’이라고 하여 구분한다[19]. 우리나라는 발병 당시 병형 결정이 어려운 비전형적인 당뇨병이 다수 존재한다고 알려져 있다[20]. 진단 시 병형이 뚜렷하지 않은 경우 잠정적으로 분류를 하고, 이후 임상경과, C-펩티드 및 자가항체의 추적관찰을 통해 재평가할 수 있다.

기타 당뇨병의 분류는 다음 표와 같다.

표 1-2. 당뇨병의 분류

1. 제1형 당뇨병 - 췌장 베타세포 파괴에 의한 인슐린 결핍으로 발생한 당뇨병
 - 1-1. 면역매개성
 - 1-2. 특발성
2. 제2형 당뇨병 - 인슐린저항성과 점진적인 인슐린 분비 결함으로 발생한 당뇨병
3. 임신성당뇨병 - 임신 중 진단된 당뇨병
4. 기타 당뇨병
 - 4-1. 베타세포기능의 유전적결함: MODY3(염색체 12번, HNF-1 α), MODY1(염색체 20번, HNF-4 α), MODY2(염색체 7번, glucokinase), 기타 드문 형태의 MODY(MODY4; 염색체 13번, IPF-1, MODY5; 염색체 17번, HNF-1 β , MODY6; 염색체 2번, NeuroD1, MODY7; 염색체 2번, KLF11, MODY8; 염색체 9번, CELF1, MODY9; 염색체 7번, PAX5, MODY10; 염색체 11번, INS, MODY11: 염색체 8번, BLK), 일과성 신생아당뇨병(염색체 6번, ZAC/HYAM1 imprinting defect), 영구적 신생아당뇨병(KCNJ11 gene encoding Kir6.2 subunit of β -cell KATP channel)
 - 4-2. 인슐린 작용의 유전적 결함: A형 인슐린저항성, 요정증(leprechaunism), Rason-Mendenhall 증후군, 지방위축성당뇨병
 - 4-3. 췌장외분비기능장애: 췌장염, 외상/췌장절제술, 췌장종양, 남성성염증, 혈액소침착증, 섬유 결합형 췌장성당뇨병
 - 4-4. 내분비질환: 말단비대증, 쿠싱증후군, 글루카곤분비선종, 크롬친화세포종, 갑상선기능항진증, 소마토스타틴분비선종, 알도스테론분비선종
 - 4-5. 간질환: 만성간염, 간경화
 - 4-6. 약물 유발: 살서제(vacor), 펜타미딘(pentamidine), 글루코코르티코이드, 니코틴산, 갑상선 호르몬, 디아옥사이드(diazoxide), 베타아드레날린성촉진제, 티아지드, 딜란틴, 알파-인터페론, 비정형 항정신병약(olanzapine, clozapine, risperidone 등)
 - 4-7. 감염: 선천풍진, 거대세포바이러스, 기타
 - 4-8. 드문 형태의 면역매개성 당뇨병: 근육강직(Stiff-man)증후군, 항인슐린수용체항체
 - 4-9. 당뇨병과 동반될 수 있는 기타 유전적 증후군: 다운증후군, 클라인펠터증후군, 터너증후군, Wolfram 증후군, Friedreich 운동실조증, Huntington 무도병, Laurence-Moon-Biedl 증후군, 근육긴장퇴행위축, 포르피린증, Prader-Willi 증후군

참고문헌

1. Oh JY, Lim S, Kim DJ, Kim NH, Kim DJ, Moon SD, Jang HC, Cho YM, Song KH, Park KS; Committee of the Korean Diabetes Association on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. The diagnosis of diabetes mellitus in Korea: a pooled analysis of four community-based cohort studies. Diabet Med 2007;24:217-8.
2. Oh JY, Lim S, Kim DJ, Kim NH, Kim DJ, Moon SD, Jang HC, Cho YM, Song KH, Ahn CW, Sung YA, Park JY, Shin C, Lee HK, Park KS; Committee of the Korean Diabetes Association on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. A report on the diagnosis of intermediate hyperglycemia in Korea: a pooled analysis of four community-based cohort studies. Diabetes Res Clin Pract 2008;80:463-8.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2010. Diabetes Care 2010;33 Suppl 1:S11-61.
4. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005
5. Asian-Pacific Type 2 Diabetes Policy Group; International Diabetes Federation Western Pacific Region. Type 2 diabetes practical targets and treatments. 4th ed. International Diabetes Federation Western Pacific Region; 2005.
6. Ryu S, Shin H, Chang Y, Sung KC, Song J, Lee SJ. Should the lower limit of impaired fasting glucose be reduced from 110 mg/dL in Korea? Metabolism 2006;55:489-93.
7. Kim DL, Kim SD, Kim SK, Park S, Song KH. Is an oral glucose tolerance test still valid for diagnosing diabetes mellitus? Diabetes Metab J 2016;40:118-28.
8. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999.
9. World Health Organization. Screening for type 2 diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation Meeting. Geneva: World Health Organization; 2003.
10. Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus, Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, Ito C, Inagaki N, Iwamoto Y, Kasuga M, Hanafusa T, Haneda M, Ueki K. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. J Diabetes Investig 2010;1:212-28.
11. Ito C, Maeda R, Ishida S, Sasaki H, Harada H. Correlation among fasting plasma glucose, two-hour plasma glucose levels in OGTT and HbA1c. Diabetes Res Clin Pract 2000;50:225-30.
12. Kim KS, Kim SK, Lee YK, Park SW, Cho YW. Diagnostic value of glycated haemoglobin HbA(1c) for the early detection of diabetes in high-risk subjects. Diabet Med 2008;25:997-1000.
13. Hong S, Kang JG, Kim CS, Lee SJ, Lee CB, Ihm SH. Fasting plasma glucose concentrations for specified HbA1c goals in Korean populations: data from the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-2, 2011). Diabetol Metab Syndr 2016;8:62.
14. Lee HC, Huh KB, Hong SK, Roh HJ, Choi BJ, An SH, Suh I, Han KH. The prevalence of diabetes mellitus in chronic liver disease. Korean J Med 1999;57:281-7.
15. Kim HK, Kim JY, Park JY, Yoo B, Park YS, Lee KU, Kim GS. Clinical typing and characterization of youth-onset diabetic patients in Korea. J Korean Diabetes Assoc 1995;19:202-7.
16. Lee KU, Ryu JS, Kim YT, Shong YK, Kim GS, Lee M, Park SW. Clinical characteristics of Korean diabetic patients classified by fasting plasma C-peptide level and degree of obesity. Korean J Intern Med 1992;42:315-21.
17. Park M, Kang YI, Chon S, Oh SJ, Woo JT, Kim SW, Kim JW, Kim YS. The clinical characteristics of young onset diabetes according to etiology based classification. J Korean Diabetes Assoc 2006;30:190-7.
18. Kim CS, Park J, Cho MH, Park JS, Nam JY, Kim DM, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC. Frequency of anti-GAD antibody in non-obese, adult-onset type 2 diabetes in Korea and clinical and biological characteristics according to anti-GAD antibody. J Korean Diabetes Assoc 2004;28:66-74.
19. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes 1993;42:359-62.
20. Lee HC, Kim DH, Nam JH, Ahn CW, Lim SK, Huh KB, Nam SY, Park SW, Song YD, Kim HS, Kweon JW, Chang KH, Kim KR. Floow-up study of clinical and immunogenetic chracteristics and basal C-peptidein Korea young age onset diabetic patients. J Korean Diabetes Assoc 1999;23:288-98.

2. 성인 제2형 당뇨병 선별검사

1. 당뇨병 선별은 공복혈당포도당, 경구당부하검사 혹은 당화혈색소로 검사할 것을 고려한다. [B, IIa]
2. 당뇨병 선별검사는 40세 이상 성인이나 위험인자가 있는 30세 이상 성인에게서 매년 시행을 고려한다. [E, IIa]
3. 공복혈당포도당 혹은 당화혈색소 수치가 아래에 해당하는 경우 추가검사를 고려한다. [C, IIa]
 - 1) 1단계: 공복혈당포도당 100-109 mg/dL 또는 당화혈색소 5.7-6.0%인 경우 매년 공복혈당 포도당 또는 당화혈색소 측정
 - 2) 2단계: 공복혈당포도당 110-125 mg/dL 또는 당화혈색소 6.1-6.4%의 경우 경구당부하검사
4. 임신성당뇨병을 진단받았던 임신부는 출산 6-12주 후 75 g 경구당부하검사 시행을 고려한다. [E, IIa]

배경

당뇨병 선별검사의 목적은 당뇨병이 진단될 가능성이 높은 대상을 찾아내 조기진단하는 것이다. 제2형 당뇨병은 특별한 증상이 없어 합병증이 나타나는 시점까지 진단되지 않는 경우가 흔하며, 당뇨병이 있는 환자의 1/3 정도가 진단되지 않고 있는 것으로 추정된다. 그러므로 고위험군에서 당뇨병이나 내당능 장애에 대한 선별검사를 하는 것이 중요하다. 나라마다 조금씩 다른 고위험군의 기준을 제시하고 있는데 한국인에게서 제2형 당뇨병의 위험인자는 표 2-1과 같다.

표 2-1. 제2형 당뇨병의 위험인자

- 과체중(체질량지수 23 kg/m² 이상)
- 직계가족(부모, 형제자매)에 당뇨병이 있는 경우
- 공복혈당장애나 내당능장애의 과거력
- 임신성당뇨병이나 4 kg 이상의 거대아 출산력
- 고혈압(140/90 mm Hg 이상 또는 약제 복용)
- HDL 콜레스테롤 35 mg/dL 미만 또는 중성지방 250 mg/dL 이상
- 인슐린저항성(다낭난소증후군, 흑색극세포증 등)
- 심혈관질환(뇌졸중, 관상동맥질환 등)
- 약물(글루코코르티코이드, 비정형 항정신병약 등)

선별검사를 시작하는 연령은, 45세 이상을 기준으로 하고 있는 미국당뇨병학회보다는 40세 이상으로 권고하고 있는 영국이나 캐나다 기준을 따르기로 하였다[1-3]. 위의 두 기준에서 동양인이나 소수 민족에서 당뇨병이 더 호발한다고 하였으며, 영국에서는 위험인자가 있는 동양인에게서는 검사 연령을 낮추어야 한다고 제시하였다. 우리나라의 대표적인 당뇨병 4개 코호트연구 결과, 40세 이상에서 당뇨병 유병률이 통계학적으로 의미있게 증가한 점을 참고하였다.

이 외에 건강보험관리공단에서 시행하는 건강검진이 지역의료보험에 가입된 대상자 중 40세 이상을 대상으로 하고 있음도 참고하였다. 본 권고안에서는 위험인자가 있는 경우에는 30세부터 선별검사를

하도록 하였다. 과체중의 기준은 23 kg/m²로 아시아-태평양 비만기준을 따랐는데[4], 서양인보다 낮은 체질량지수에서 비만관련 질환 및 당뇨병 위험이 높다는 점을 반영한 것이다[5]. 당화혈색소는 혈당조절 정도의 판단을 위하여 흔히 사용되며 공복상태와 무관하게 검사할 수 있다는 장점이 있으나, 진단기준 설정 당시 당화혈색소 측정이 표준화되지 못했고 정확도도 낮았기 때문에 초기에는 당뇨병의 진단 및 선별기준에서 배제되었다. 그러나 당화혈색소의 측정이 정확해지고 표준화되면서 2009년 국제전문가 위원회는 새로운 당뇨병 진단기준으로 당화혈색소를 사용할 것을 권고하였다[6-8]. 2010년 미국 당뇨병학회 진료지침에서는 당뇨병 진단기준에 당화혈색소 6.5% 이상이 새롭게 포함되었으며, 당뇨병 고위험군으로 당화혈색소 5.7-6.4% 기준이 추가되었다. 우리나라에서도 당화혈색소의 진단적 가치에 대한 연구결과들이 소개되었고[9,10], 대한당뇨병학회는 2009년 진단소위원회 주관으로 75 g 경구당 부하검사로 확인된 당뇨병 및 내당능이상(공복혈당장애, 내당능장애)을 진단하는데 적합한 당화혈색소 값을 분석하였다. 8개 병원에서 당뇨병 병력이 없는 1,000여 명을 대상으로 8시간 이상 금식 후 공복혈당포도당, 75 g 당부하 2시간 혈당포도당, 당화혈색소를 측정하였다. ROC 곡선분석을 한 결과, 당뇨병 및 내당능이상을 진단하는데 민감도와 특이도가 가장 높은 당화혈색소 수치는 6.1%와 5.7% 였다[11]. 따라서 당화혈색소 6.1% 이상은 당뇨병 위험이 매우 높은 군으로 간주하여 경구당부하검사를 시행하는 것을 권고해야 하며, 표준화된 방법으로 당화혈색소를 측정하지 못할 경우에는 기존의 선별방법을 유지하도록 해야 한다. 또한 우리나라에 적합한 진단기준 확립을 위해서는 잘 디자인된 대규모 연구들을 통한 분석이 필요하다. 우리나라의 경우 공복혈당장애나 내당능장애 환자들이 대해 서양인들 보다 좀 더 적극적으로 당뇨병 진단을 위한 조치가 필요한 것으로 추정된다. 2007년도 대한당뇨병학회 진단소위원회에서 4개의 대규모 코호트연구(연천연구 2,473명, 정읍연구 1,106명, 목동연구 774명, 안산연구 1,881명 등 총 6,234명, 1993-2000)의 공복과 경구당부하검사 후 혈당 수치를 분석한 결과, 공복혈당장애로 진단되었을 때 두 단계로 나누어 1단계(공복혈당 포도당 100-109 mg/dL)는 매년 정기적으로 선별검사(위험인자를 동반하는 경우에는 경구당부하 검사)를 하고, 2단계(공복혈당포도당 110-125 mg/dL)는 즉시 경구당부하검사를 하는 것이 당뇨병 진단율을 높일 것으로 보고하였다[12]. 최근 국내 한 연구에서 당뇨병 위험성을 평가하는데 활용할 수 있는 자가점수법을 소개하였다. 흡연, 나이, 복부비만, 당뇨병의 가족력, 음주, 고혈압의 위험인자를 점수화하는 방법이며, 표 2-2에 표기하였다[13]. 임신성당뇨병이 있었던 여성은 분만 후 시간이 경과함에 따라 40-50%에서 제2형 당뇨병이 발생한다 [14,15]. 따라서 임신성당뇨병이 있었던 여성은 당뇨병 발생의 고위험군이며 당뇨병 예방을 위해 생활습관교정이 필요하다. 임신성당뇨병이 있었던 모든 산모는 출산 6-12주 후에 75 g 경구당부하검사로 내당능상태를 검사해야 하며, 정상일 경우 이후 매년 당뇨병 선별검사를 받을 것을 고려한다.

표 2-2. 당뇨병 위험도 체크 리스트

질문	문항		점수
1. 당신의 나이는?	35세 미만		0점
	35-44세		2점
	45세 이상		3점
2. 당신의 부모형제 중 한 명이라도 당뇨병환자가 있습니까?	아니오		0점
	예		1점
3. 당신은 현재 혈압약을 복용하고 있거나 혈압이 140/90 mm Hg 이상인가요?	아니오		0점
	예		1점
4. 당신의 허리둘레는 얼마인가요?	남자	84 cm 미만	0점
		84 - 89.9 cm	2점
		90 cm 이상	3점
	여자	77 cm 미만	0점
		77 - 83.9 cm	2점
		84 cm 이상	3점
5. 당신은 현재 담배를 피나요?	아니오		0점
	예		1점
6. 당신의 음주량은 하루 평균 몇 잔 인가요? (술 종류 관계없이)	하루 1잔 미만		0점
	하루 1-4.9잔		1점
	하루 5잔 이상		2점
총점			

※ 결과해석: 점수가 높을수록 당뇨병 위험이 높아진다. 8-9점은 5-7점보다 당뇨병 발생 위험이 2배, 10점 이상일 경우 3배 이상 높아진다. 총점이 5점 이상일 경우 당뇨병이 있을 위험이 높으므로 혈당검사(공복혈당 또는 식후 혈당)가 권고된다.

선별검사의 검체

당뇨병 검사를 위한 검체는 기본적으로 정맥 전혈을 분리한 혈장을 이용하는 것을 원칙으로 한다. 공복과 식후 또는 경구당부하검사 2시간 혈당 수치 중 어느 것을 기준으로 당뇨병이나 내당능 이상을 진단할 것인가에 대한 논란이 있으며, 어떤 검체로 혈당을 측정하였는지 여부에 따라서도 유병률의 차이를 보일 수 있다. 따라서 영국당뇨병학회는 일반인을 위해 모세혈관혈액을 이용할 경우의 기준을 따로 제시하고 있다. 혈당농도는 채혈하는 혈액의 종류, 즉 정맥혈, 동맥혈, 또는 모세혈관혈에 따라 다르고 금식여부와 섭취시간에 따라 달라질 수 있는데 대체로 동맥혈이 가장 높고 모세혈관혈, 정맥혈 순으로 낮아진다. 이른 아침 공복 시 동맥과 정맥의 혈당농도 차이는 10 mg/dL 전후이지만, 식후에는 20-50 mg/dL까지도 차이가 날 수 있다. 또한 검체의 종류, 즉 전혈, 혈장 그리고 혈청에 따라서도 달라진다. 일반적으로 혈장포도당 농도가 전혈보다 10-15% 높은 수치를 보인다. 혈구에는 해당계 효소가 존재하기 때문에 혈구와 함께 혈청이나 혈장이 접촉해 있을 경우 1시간에 평균 10mg/dL씩 혈당수치가 낮아진다. 그러므로 부득이하게 혈청으로 검사를 진행할 경우에는 채혈 30분 이내에 혈청을 분리하고, 해당작용을 저지하기

위해 불화나트륨(NaF)이 투여된 채혈관에 채취하도록 한다[16-17]. 다량의 검체를 동시에 분석해야 하는 집단검진의 경우 혈청을 사용하는 경우가 많은데, 가능하면 단시간에 혈청을 분리하여 실제 혈당농도보다 낮게 측정되어 당뇨병이나 내당능이상을 진단하지 못하게 되는 경우가 없도록 해야 할 것이다.

참고문헌

1. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S13-27.
2. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S10-5.
3. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2014;104:1-52.
4. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet 2004;363:157-63.
5. Hsu WC, Araneta MR, Kanaya AM, Chiang JL, Fujimoto W. BMI cut points to identify at-risk Asian Americans for type 2 diabetes screening. Diabetes Care 2015;38:150-8.
6. Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: Diabetes Care 2009; 32(7): 1327-1334. Clin Biochem Rev 2009;30:197-200.
7. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2447-53.
8. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. Diabet Med 2007;24:333-43.
9. Kim KS, Kim SK, Lee YK, Park SW, Cho YW. Diagnostic value of glycated haemoglobin HbA(1c) for the early detection of diabetes in high-risk subjects. Diabet Med 2008;25:997-1000.
10. Kim JM, Hong JW, Won JC, Noh JH, Ko KS, Rhee BD, Kim DJ. Glycated hemoglobin value for fasting plasma glucose of 126 mg/dL in Korean: the 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Metab J 2014;38:480-3.
11. Lee H, Oh JY, Sung YA, Kim DJ, Kim SH, Kim SG, Moon S, Park leB, Rhee EJ, Chung CH, Kim BJ, Ku BJ. Optimal hemoglobin A1C Cutoff Value for Diagnosing type 2 diabetes mellitus in Korean adults. Diabetes Res Clin Pract 2013;99:231-6.
12. Oh JY, Lim S, Kim DJ, Kim NH, Kim DJ, Moon SD, Jang HC, Cho YM, Song KH, Ahn CW, Sung YA, Park JY, Shin C, Lee HK, Park KS; Committee of the Korean Diabetes Association on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. A report on the diagnosis of intermediate hyperglycemia in Korea: a pooled analysis of four community-based cohort studies. Diabetes Res Clin Pract 2008;80:463-8.
13. Lee YH, Bang H, Kim HC, Kim HM, Park SW, Kim DJ. A simple screening score for diabetes for the Korean population: development, validation, and comparison with other scores. Diabetes Care 2012;35:1723-30.
14. American Diabetes Association. 13. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes. 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S137-43.
15. Jang HC. Gestational diabetes in Korea: incidence and risk factors of diabetes in women with previous gestational diabetes. Diabetes Metab J 2011;35:1-7.
16. Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. Clin Chem 1989;35:315-7.
17. le Roux CW, Wilkinson SD, Pavitt DV, Muller BR, Alaghband-Zadeh J. A new antiglycolytic agent. Ann Clin Biochem 2004;41(Pt 1):43-6.

3. 임신성당뇨병 선별과 진단

1. 선별검사

- 모든 임신부는 첫 산전 방문 시 공복혈당포도당, 무작위 혈당포도당, 또는 당화혈색소를 측정해 당뇨병 여부를 검사한다. [A, I]
- 이전에 당뇨병이나 임신성당뇨병으로 진단받지 않은 임신부는 임신 24-28주에 아래 두 가지 방법 중 하나로 임신성당뇨병을 선별검사한다.
 - 75 g 경구당부하검사(1단계 접근법) [B, I]
 - 50 g 경구당부하검사 후 양성이면 100 g 경구당부하검사(2단계 접근법) [E, I]

2. 진단기준

- 첫번째 산전 방문 검사 시 다음 중 하나 이상을 만족하면 기왕에 당뇨병이 있는 것으로 진단한다. [B]
 - 공복혈당포도당 126 mg/dL 이상
 - 무작위 혈당포도당 200 mg/dL 이상
 - 당화혈색소 6.5% 이상
- 임신 24-28주 사이에 시행한 75 g 경구당부하검사 결과에서 다음 중 하나 이상을 만족하는 경우 임신성당뇨병으로 진단한다(1단계 접근법). [B]
 - 공복혈당포도당 92 mg/dL 이상
 - 당부하 후 1시간 혈당포도당 180 mg/dL 이상
 - 당부하 후 2시간 혈당포도당 153 mg/dL 이상
- 임신 24-28주 사이에 시행한 50 g 경구당부하검사에서 양성[당부하 후 1시간 혈당 포도당 140 mg/dL 이상(고위험 산모의 경우 130 mg/dL 이상)]인 경우 100 g 경구당부하검사를 하고, 다음 중 두 가지 이상을 만족하면 임신성당뇨병으로 진단한다(2단계 접근법). [E]
 - 공복혈당포도당 95 mg/dL 이상
 - 당부하 후 1시간 혈당포도당 180 mg/dL 이상
 - 당부하 후 2시간 혈당포도당 155 mg/dL 이상
 - 당부하 후 3시간 혈당포도당 140 mg/dL 이상

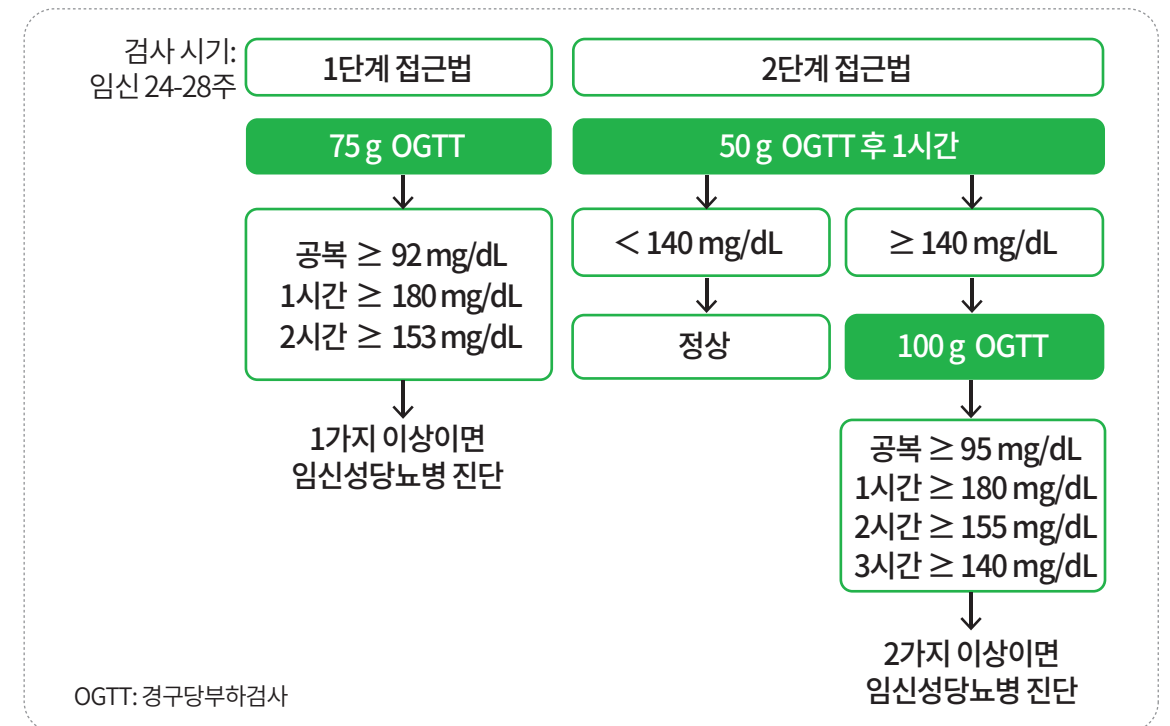
배경

오랫동안 임신성당뇨병은 임신 중 처음 발견된 내당능장애로 정의되어 왔다[1,2]. 하지만 이제는 임신 1 분기에 당뇨병 진단기준을 만족하는 경우 임신 전 당뇨병(pregestational diabetes)으로 진단하고, 임신 2 분기 혹은 3분기에 처음 발견되었으나 당뇨병 진단기준을 만족하지는 않는 경우에만 임신성당뇨병으로 진단한다[3,4]. 이는 최근 많은 가임기 여성에게서 비만인구가 늘어남에 따라 진단받지 않은 제2형 당뇨병환자가 늘고 있기 때문이다[5]. 임신성당뇨병은 임신부의 3-14%에서 발생하며 임신 중 발생하는 가장 흔한 내과적 합병증의 하나로, 임신부에서 임신성고혈압, 분만시 손상, 난산, 산모의 제2형 당뇨병 발생위험 증가와 관련이 있고, 거대아, 신생아 저혈당, 신생아 골절 및 신경손상 등의 주산기 합병증을 유발하며, 장기적으로 자녀의 비만과 제2형 당뇨병의 위험을 증가시킨다[4,6,7]. 임신성당뇨병을 진단하고 치료함으로써 주산기 합병증을 감소시킬 수 있으므로 정확한 진단을 통한 적절한 치료가 중요하다[8,9].

모든 임신부는 첫 산전 방문 시에 당뇨병 기왕력에 대한 검사를 시행하여 임신 전 당뇨병 유무를 확인하는

것이 필요하다[4]. 임신 전 당뇨병으로 진단받지 않은 임신부는 임신 24-28주에 1단계 접근법과 2단계 접근법 중 한가지를 사용하여, 임신성당뇨병의 선별검사를 받아야 한다. 1단계 접근법은 75 g 경구당부하검사를 시행하여, 공복혈당포도당 92 mg/dL 이상, 1시간 혈당포도당 180 mg/dL 이상, 2시간 혈당포도당 153 mg/dL 이상 중 하나 이상을 만족할 경우 임신성당뇨병으로 진단한다[3]. 1단계 접근법의 혈당수치 기준은 Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) 연구에서 임신부의 높은 혈당 수치와 합병증 발생의 위험도가 특정한 한계치 없이 연속적인 상관관계를 보여, 신생아 체중 90 백분위수 초과, 제대혈 C-펩티드 90백분위수 초과, 체지방률 90백분위수 초과와 위험도가 평균 혈당군에 비해 1.75배 증가하는 수치로 결정한 것이다[3,10]. 2단계 접근법은 임신 24-28주에 공복과 상관없이 선별검사인 50 g 경구당부하 검사를 시행하여 혈당포도당 140 mg/dL 이상(비만, 당뇨병 가족력, 임신성당뇨병 과거력, 4 kg 이상 거대아 출산력, 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨병전단계, 다낭성난소증후군 등 고위험 산모의 경우 130 mg/dL 이상)인 경우 양성으로 판정하고, 100 g 경구당부하검사를 시행한다 [11]. 100 g 경구당부하검사에서 임신성당뇨병 진단기준은 Carpenter-Coustan 기준[공복(95 mg/dL 이상), 1시간(180 mg/dL 이상), 2시간(155 mg/dL 이상), 3시간(140 mg/dL 이상) 혈당포도당 수치 중 두 가지 이상을 만족]을 사용한다[12]. (그림 3-1)

그림 3-1. 임신성당뇨병 진단 알고리즘



참고문헌

- Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 1991;40(Suppl 2):197-201.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007;30(Suppl 2):S251-60.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP,

- McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
4. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S13-27.
5. Cespedes EM, Hu FB, Tinker L, Rosner B, Redline S, Garcia L, Hingle M, Van Horn L, Howard BV, Levitan EB, Li W, Manson JE, Phillips LS, Rhee JJ, Waring ME, Neuhaus ML. Multiple healthful dietary patterns and type 2 diabetes in the women's health initiative. *Am J Epidemiol* 2016;183:622-33.
6. Jang HC, Cho NH, Jung KB, Oh KS, Dooley SL, Metzger BE. Screening for gestational diabetes mellitus in Korea. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;51:115-22.
7. Jang HC, Cho NH, Min YK, Han IK, Jung KB, Metzger BE. Increased macrosomia and perinatal morbidity independent of maternal obesity and advanced age in Korean women with GDM. *Diabetes Care* 1997;20:1582-8.
8. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
9. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
10. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
11. Vandersten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, Minkoff HL, Poindexter B, Prosser LA, Sawaya GF, Scott JR, Silver RM, Smith L, Thomas A, Tita AT. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1-31.
12. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-73.

4. 제2형 당뇨병의 예방

1. 당뇨병전단계에서 당뇨병 발생을 예방하기 위해 체계적인 생활습관개선을 권고한다. [A, I]
2. 비만하거나 과체중인 당뇨병전단계 환자에게는 처음 체중에서 5-10%를 감량하여 유지하고, 중강도 신체활동을 최소 주 150분 하도록 생활습관개선을 권고한다. [A, I]
3. 당뇨병전단계에서 당뇨병으로의 진행을 막기 위해서 약물중재를 고려할 수 있다. [A, IIb]

배경

당뇨병은 전세계적으로 증가하고 있다. 한국에서 당뇨병 유병률 역시 1971년 30세 이상 성인의 1.5%에서 2013년 11.1%로 크게 증가했고, 향후 계속 증가하여 2030년에는 약 430만 명에 이를 것으로 추산된다[1,2]. 당뇨병환자의 급격한 증가는 개인과 사회의 의료부담을 증가시키며, 이로 인한 공공의료 시스템의 안정성을 저해한다. 최근 건강보험빅데이터를 이용한 연구결과, 당뇨병이 한국인에서 질병부담이 가장 높은 질환이었다[3].

당뇨병환자의 증가는 당뇨병전단계 대상자의 증가와 밀접하게 관련된다. 당뇨병전단계는 위험인자를 동반하여 당뇨병 발생 위험이 높은 상태를 의미한다[4,5]. 이때는 임상증상이 뚜렷하지는 않지만, 인슐린 저항성 증가와 인슐린분비능 감소 등 당뇨병과 관련된 급격한 생리적 변화가 일어나는 중요한 시기이다[6,7]. 한국의 당뇨병전단계 유병률은 지난 2013년 공복혈당장애 기준으로 약 25%로 추산된다[2]. 당뇨병전단계에서 당뇨병으로의 진행률은 연간 5-10%로 알려져 있다[8].

당뇨병전단계 환자에게 적극적 중재를 하면 당뇨병을 예방할 수 있음이 전향적 무작위대조군연구에서 확인되었다. 각 연구마다 대상자의 특성과 중재방법에 차이는 있었으나, 주 150분 이상 중등도 운동, 식사조절, 5-10%의 체중감량 등 생활습관개선을 위한 체계적 중재는 당뇨병 발생을 유의하게 감소시켰다(표 4-1) [9-19].

약물중재를 통한 당뇨병 위험인자 관리 역시 당뇨병 발생 위험을 유의하게 줄였다. 현재까지 메트포르민, 티아졸리딘디온, 알파글루코시다아제억제제, 글루카곤유사펩티드-1 수용체작용제 등의 혈당강하제, 그리고 올리스타트, 로카세린 등 비만치료제의 당뇨병 예방효과가 확인되었다(표 4-2) [11,13,20-26].

일부 관찰연구에서 당뇨병 예방중재가 대상자의 10년 이상의 장기 임상경과와 예후에 긍정적 영향을 미칠 수 있음을 확인하였다(표 4-3) [27-29]. 또한 당뇨병 예방중재가 비용-효과적으로 의료비용 절감에 기여할 수 있음을 보였다[30,31]. 이에 근거하여 일부 국가에서는 당뇨병 예방 중재를 주요 공공의료 정책의 하나로 반영하고 관련 중재의 급여 확대를 추진하고 있다[32].

한국과 같이 당뇨병 유병률이 높은 나라에서는 당뇨병 예방을 위한 체계적 전략이 필요하다. 특히 당뇨병전단계 선별과 예방중재의 보장성 강화를 위한 지속적 노력이 필요하다. 하지만 이러한 노력을 뒷받침하기 위해 한국인 고유의 근거에 기반한 중재방법이 마련될 필요가 있다. 지난 2016년부터 대한당뇨병학회에서 당뇨병예방연구사업단이 조직되어 당뇨병 예방을 위한 전향적 무작위대조군연구인 ‘한국당뇨병예방연구(Korea Diabetes Prevention Study, KDPS)’를 진행하고 있다[33,34]. KDPS는 생활습관중재, 메트포르민의 효과를 통상치료와 비교하는 병원기반 연구, 그리고 웹기반 생활습관중재의 효과를 통상치료와 비교하는 지역사회기반 연구 등 두가지 중재연구로 구성되었다[33,34]. 향후 KDPS 연구성과는 근거에 기반한 한국인 당뇨병 예방전략 수립에 기여할 것이다.

표 4-1. 당뇨병 예방 관련 주요 근거: 생활습관중재

연구	대상	대상자 수	중재	기간	결과
DaQing Study, 1997 [9]	내당능장애	530	식사, 운동, 식사와 운동 병행	6년	식사 31%, 운동 46%, 식사와 운동 병행시 42% 감소
Finnish Diabetes Prevention Study, 2001 [10]	과체중, 내당능장애	522	생활습관개선	3.2년	생활습관중재군 58% 감소
Diabetes Prevention Program, 2002 [11]	과체중, 공복혈당장애, 내당능장애	3,234	생활습관개선, 메트포르민 850 mg bid	2.8년	생활습관중재군 58%, 메트포르민군 31% 감소
Kosaka K, et al. 2005 [12]	내당능장애, 남성	458	생활습관개선	4년	생활습관중재군 67.4% 감소
Indian Diabetes Prevention Programme, 2006 [13]	내당능장애	531	생활습관개선, 메트포르민 250 mg bid, 생활습관개선과 메트포르민 250 mg bid 병용	3년	생활습관중재군 28.5%, 메트포르민군 26.4%, 생활습관중재와 메트포르민 병행군 28.2% 감소
Roumen C, et al. 2008 [14]	내당능장애	147	생활습관개선	3년	생활습관중재군 68% 감소
Lindahl B, et al. 2009 [15]	체질량지수 27 kg/m ² 이상, 내당능장애	168	생활습관개선	5년	생활습관중재 1년차 70%, 3년차 40%, 5년차 25% 감소
Penn L, et al. 2009 [16]	내당능장애	102	생활습관개선	3.1년	생활습관중재군 55% 감소
Saito T, et al. 2011 [17]	체질량지수 24 kg/m ² 이상, 공복혈당장애	641	생활습관개선	3년	생활습관중재군 44% 감소
Sakane N, et al. 2011 [18]	내당능장애	304	생활습관개선	3년	생활습관중재군 55% 감소
Penn L, et al. 2013 [19]	체질량지수 25 kg/m ² 이상, 내당능장애	749	생활습관개선	3.1년	생활습관중재군 57% 감소

표 4-2. 당뇨병 예방 관련 주요 근거: 약물중재

연구	대상	대상자 수	중재	기간	결과
STOP-NIDDM Study, 2002 [20]	내당능장애	1,429	아카보스 100 mg tid	3.3년	중재군에서 25% 감소
Diabetes Prevention Program, 2002 [11]	과체중, 공복혈당장애, 내당능장애	3,234	생활습관개선, 메트포르민 850 mg bid	2.8년	생활습관중재군 58%, 메트포르민군 31% 감소
XENDOS, 2004 [21]	체질량지수 30 kg/m ² 이상, 정상 혹은 내당능장애	3,305	울리스타트 120 mg tid	4년	중재군에서 37.3% 감소
DREAM Trial, 2006 [22]	공복혈당장애 혹은 내당능장애	5,269	로시글리타존 8 mg qd	3년	중재군에서 60% 감소
Indian Diabetes Prevention Programme, 2006 [13]	내당능장애	531	생활습관개선, 메트포르민 250 mg bid, 생활습관개선과 메트포르민 250 mg bid 병용	3년	생활습관중재군 28.5%, 메트포르민군 26.4%, 생활습관중재와 메트포르민 병행군 28.2% 감소
Voglibose Ph-3 Study, 2009 [23]	내당능장애	1,780	보글리보스 0.2 mg tid	3년	중재군에서 40% 감소
ACT Now, 2011 [24]	체질량지수 25 kg/m ² 이상, 내당능장애	602	피오글리타존 45 mg qd	2.4년	중재군에서 72% 감소
SCALE Study, 2017 [25]	체질량지수 30 kg/m ² 이상인 당뇨병 전단계, 체질량지수 27 kg/m ² 이며 이상지혈증 또는 고혈압 동반	2,254	리라글루티드 3 mg qd	3년	중재군에서 79% 감소
CAMELLIA-TIMI 61, 2018 [26]	체질량지수 27 kg/m ² 이상	12,000	로카세린 10 mg bid	3.3년	당뇨병전단계군에서 29% 감소, 정상혈당군에서 23% 감소

표 4-3. 당뇨병 예방관련 주요 근거: 장기 예후 연구

연구자	연구	대상자 수	기간	일차 유효성 평가지표	결과
Lindstrom J et al, 2013 [27]	Finnish Diabetes Prevention Study, 2001	366	9년	당뇨병 발생	생활습관중재군 32% 감소
Li G et al, 2014 [28]	DaQing Study, 1997	439	23년	당뇨병 발생, 심혈관질환 사망, 모든 원인으로 인한 사망	생활습관중재군의 당뇨병 발생 45% 감소, 심혈관질환 사망위험 41% 감소, 모든 원인에 의한 사망 위험 29% 감소
Diabetes Prevention Program Research Group, 2015 [29]	Diabetes Prevention Program, 2002	2,776	15년	당뇨병 발생, 미세혈관합병증 (신증, 망막병증, 신경병증)	생활습관중재군 27%, 메트포르민군 18% 감소, 미세혈관합병증 발생에 유의한 차이 없음

참고문헌

- Kim DJ. The epidemiology of diabetes in Korea. *Diabetes Metab J* 2011;35:303-8.
- Noh J. The Diabetes Epidemic in Korea. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016;31:349-53.
- Yoon J, Oh IH, Seo H, Kim EJ, Gong YH, Ock M, Lim D, Lee WK, Lee YR, Kim D, Jo MW, Park H, Yoon SJ. Disability-adjusted life years for 313 diseases and injuries: the 2012 Korean Burden of Disease Study. *J Korean Med Sci* 2016;31(Suppl 2):S146-57.
- Rhee SY, Woo JT. The prediabetic period: review of clinical aspects. *Diabetes Metab J* 2011;35:107-16.
- Ustulin M, Rhee SY, Chon S, Ahn KK, Lim JE, Oh B, Kim SH, Baik SH, Park Y, Nam MS, Lee KW, Kim YS, Woo JT. Importance of family history of diabetes in computing a diabetes risk score in Korean prediabetic population. *Sci Rep* 2018;8:15958.
- Ohn JH, Kwak SH, Cho YM, Lim S, Jang HC, Park KS, Cho NH. 10-year trajectory of β -cell function and insulin sensitivity in the development of type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:27-34.
- Rhee SY, Kim JY, Chon S, Hwang YC, Jeong IK, Oh S, Ahn KJ, Chung HY, Woo JT, Kim SW, Kim JW, Kim YS. The changes in early phase insulin secretion in newly diagnosed, drug naive Korean prediabetes subjects. *Korean Diabetes J* 2010;34:157-65.
- Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279-90.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:152-62.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-97.
- Roumen C, Corpeleijn E, Feskens EJ, Mensink M, Saris WH, Blaak EE. Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study. *Diabet Med* 2008;25:597-605.
- Lindahl B, Nilsson TK, Borch-Johnsen K, Røder ME, Söderberg S, Widman L, Johnson O, Hallmans G, Jansson JH. A randomized lifestyle intervention with 5-year follow-up in subjects with impaired glucose tolerance: pronounced short-term impact but long-term adherence problems. *Scand J Public Health* 2009;37:434-42.
- Penn L, White M, Oldroyd J, Walker M, Alberti KG, Mathers JC. Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. *BMC Public Health* 2009;9:342.
- Saito T, Watanabe M, Nishida J, Izumi T, Omura M, Takagi T, Fukunaga R, Bandai Y, Tajima N, Nakamura Y, Ito M; Zensharen Study for Prevention of Lifestyle Diseases Group. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1352-60.
- Sakane N, Sato J, Tsushita K, Tsujii S, Kotani K, Tsuzaki K, Tominaga M, Kawazu S, Sato Y, Usui T, Kamae I, Yoshida T, Kiyohara Y, Sato S, Kuzuya H; Japan Diabetes Prevention Program (JDPP) Research Group. Prevention of type 2 diabetes in a primary healthcare setting: three-year results of lifestyle intervention in Japanese subjects with impaired glucose tolerance. *BMC Public Health* 2011;11:40.
- Penn L, White M, Lindström J, den Boer AT, Blaak E, Eriksson JG, Feskens E, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi SM, Walker M, Mathers JC, Uusitupa M, Tuomilehto J. Importance of weight loss maintenance and risk prediction in the prevention of type 2 diabetes: analysis of European Diabetes Prevention Study RCT. *PLoS One* 2013;8:e57143.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
- DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
- Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K; Voglibose Ph-3 Study Group. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 2009;373:1607-14.
- DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.
- le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, Ortiz RV, Wilding JPH, Skjæth TV, Manning LS, Pi-Sunyer X; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;389:1399-409.
- Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE, McGuire DK, Keech AC, Smith SR, Kanevsky E, Murphy SA, Leiter LA, Dwyer JP, Corbalan R, Hamm C, Kaplan L, Nicolau JC, Ophuis TO, Ray KK, Ruda M, Spinar J, Patel T, Miao W, Perdomo C, Francis B, Dhadda S, Bonaca MP, Ruff CT, Sabatine MS, Wiviott SD; CAMELLIA-TIMI 61 Steering Committee Investigators. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:2269-79.
- Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia* 2013;56:284-93.
- Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engelgau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:474-80.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866-75.
- Icks A, Rathmann W, Haastert B, Gandjour A, Holle R, John J, Giani G; KORA Study Group. Clinical and cost-effectiveness of primary prevention of Type 2 diabetes in a 'real world' routine healthcare setting: model based on the KORA Survey 2000. *Diabet Med* 2007;24:473-80.
- Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012;35:723-30.
- Halliday M: First drug approved for diabetes prevention. Available from: <https://www.mims.co.uk/-first-drug-approved-diabetes-prevention/diabetes/article/1434274> (updated of May 22, 2017).
- Rhee SY, Chon S, Ahn KJ, Woo JT; Korean Diabetes Prevention Study Investigators. Hospital-based Korean diabetes prevention study: a prospective, multi-center, randomized, open-label controlled study. *Diabetes Metab J* 2019;43:49-58.
- Cha SA, Lim SY, Kim KR, Lee EY, Kang B, Choi YH, Yoon KH, Ahn YB, Lee JH, Ko SH. Community-based randomized controlled trial of diabetes prevention study for high-risk individuals of type 2 diabetes: lifestyle intervention using web-based system. *BMC Public Health* 2017;17:387.



제2부. 당뇨병의 관리

5. 성인 당뇨병환자의 혈당조절 목표
6. 혈당조절의 모니터링 및 평가
7. 임상영양요법
8. 운동요법
9. 당뇨병 약물요법-제1형 당뇨병환자의 약물요법
10. 당뇨병 약물요법-제2형 당뇨병환자의 경구약제
11. 당뇨병 약물요법-제2형 당뇨병환자의 주사제:
글루카곤유사펩티드-1 수용체작용제
12. 당뇨병 약물요법-제2형 당뇨병환자의 주사제: 인슐린



5. 성인 당뇨병환자의 혈당조절 목표

1. 미세혈관 또는 대혈관합병증 발생의 위험을 낮추기 위해 적극적인 혈당조절을 권고한다. [A, I]
2. 제2형 당뇨병환자의 이상적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만으로 할 것을 권고한다. [B, I]
다만 환자의 상태나 목표의식을 고려하여 개별화해야 한다. [B, IIa]
3. 중증저혈당의 병력 또는 진행된 미세혈관 및 대혈관합병증을 갖고 있거나, 기대 여명이 짧거나, 나이가 많은 환자에게는 저혈당 등 부작용 발생 위험을 고려하여 혈당조절 목표를 개별화한다. [B, IIa]
4. 제1형 당뇨병환자의 혈당조절 목표는 당화혈색소 7.0% 미만으로 할 것을 권고한다. [A, I]

배경

당뇨병환자가 혈당조절을 잘해야 하는 이유는 철저한 혈당조절을 통해 미세혈관합병증이나 대혈관합병증의 위험을 낮출 수 있다는 연구결과에 기반을 둔다. 1990년대에 발표된 전향적 연구, Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)와 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)를 통해 제1형과 제2형 당뇨병을 처음 진단받은 환자에 대한 적극적인 혈당조절의 필요성이 제기되었고, 2000년대에는 당뇨병 유병기간이 비교적 긴 제2형 당뇨병환자에서 혈당조절을 통해 심혈관질환의 발생 위험을 낮출 수 있는지를 알기 위해 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE)와 Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) 연구가 발표되었다.

혈당조절과 관련된 초기 연구는 당화혈색소가 아닌 공복혈당을 기준으로 철저한 관리를 평가하기도 하였지만 2000년대 이후의 연구에서는 당화혈색소를 기준으로 결정하였다. 따라서 당뇨병환자의 혈당조절 상태를 모니터링할 때 혈당(자가혈당)을 보면서 참고하지만, 최종적으로 평가할 때는 당화혈색소를 기준으로 한다.

혈당조절과 미세혈관합병증

DCCT 연구는 제1형 당뇨병환자를 대상으로 다기관 무작위배정임상연구를 통해 철저한 혈당조절이 당뇨병성합병증을 예방할 수 있는지 검증하고자 진행되었다[1]. 1983년부터 1989년까지 1,441명의 제1형 당뇨병환자가 등록되었고, 평균연령은 27세, 당뇨병 유병기간은 일차예방연구에서는 2.6년, 이차예방연구에서는 8.6년이었다. 대조군은 하루 1-2회의 인슐린 주사만으로 고혈당으로 인한 증상을 없애고 정상적인 성장이 가능한 정도로 치료하였고, 철저한 혈당조절군은 하루 3회 이상 인슐린 주사로 식전혈당 70-120 mg/dL, 식후 혈당 180 mg/dL 미만으로, 당화혈색소는 매달 측정하면서 6.5% 미만이 되도록 하였다. 시작 시점의 당화혈색소는 8.8-9.0%였고, 평균 6.5년의 연구기간 동안 달성한 당화혈색소 수치는 대조군에서 9.0%, 철저한 혈당조절군에서 7.2%였다. 일차예방 코호트에서 철저한 혈당조절을 통해 망막병증이 76% 예방되었고, 이차예방 코호트에서 망막병증의 진행을 54% 늦추는 것으로 나타났다. 철저한 혈당조절은 미세알부민뇨의 발생을 39% 감소시켰으며 현성 알부민뇨를 54% 감소시켰다. 또한 신경병증의 발생도 60% 감소시키는 것으로 나타났다. 이 효과는 DCCT 연구의 후속 추적관찰연구인 Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) 연구에서 철저한 혈당조절을 통한 미세혈관합병증 감소효과는 20년 이상 지속됨을 입증한 바 있다[2,3]. 특히 예방효과는 연구가 종료된 후 혈당조절 정도에 차이가 사라졌음에도 불구하고 지속되었던 것을 통해 유산효과

(legacy effect)가 있음을 보여주고 있다.

제2형 당뇨병환자를 대상으로 진행된 연구 Kumamoto 연구[4]와 UKPDS 연구[5,6]에서도 철저한 혈당조절은 미세혈관합병증을 예방하는 효과가 있음이 입증되었고, UKPDS의 후속 추적관찰 연구[7]에서 장기간 예방효과가 지속됨을 보여주었다. Kumamoto 연구에서 철저한 혈당조절군은 공복혈당 140 mg/dL 미만, 식후 2시간 혈당 200 mg/dL 미만, 당화혈색소 7.0% 미만을 목표로 하였고, 실제 달성한 당화혈색소 수치는 철저한 혈당조절군에서 7.1%였다. 6년의 연구기간 동안 망막병증은 69% 감소, 신증은 70% 감소, 그리고 신경전도속도의 개선을 보고하였다. 연구자는 미세혈관합병증의 발생과 진행을 예방하기 위해 당화혈색소 수치를 6.5% 미만으로 조절할 것을 제시하였다.

UKPDS 연구는 기본적으로 설폰요소제나 인슐린을 통해 적극적인 혈당조절의 효과를 본 연구(UKPDS33)와 과체중군에서 메트포르민의 효과를 본 연구(UKPDS34)로 구분된다. UKPDS 연구에서 철저한 혈당조절의 기준은 공복혈당 6.0 mmol/L (108 mg/dL) 미만으로 삼았으며, 설폰요소제/인슐린연구에서 달성한 당화혈색소 수치는 7.0% (대조군 7.9%), 메트포르민 연구에서는 7.4% (대조군 8.0%)였다. 10년 연구기간 동안 설폰요소제/인슐린연구에서 철저한 혈당 조절을 통해 미세혈관합병증을 25% 감소시켰으며, 메트포르민 연구에서는 망막병증의 감소 경향을 보였다.

이상의 세 연구를 통해 알 수 있는 것은 당화혈색소 수치를 7.0%가 되도록 혈당조절을 한 경우 8.0-9.0%로 조절한 경우에 비해 미세혈관합병증을 의미있게 감소시킬 수 있음이 입증되었으며, UKPDS 관찰 연구[8]에 따르면 혈당조절과 미세혈관합병증은 역치가 없는 상관관계를 보였다. 당화혈색소를 1.0% 감소시킬 때 미세혈관합병증이 37% 감소하였고, 당화혈색소 6% 미만 구간에서 미세혈관합병증이 가장 낮음을 보여주었다.

거의 정상혈당 수준의 혈당조절이 심혈관질환 예방효과가 있는지 보기 위한 ACCORD [9], ADVANCE [10], VADT 연구[11]에서도 일부 미세혈관합병증의 예방효과가 입증되었다. 철저한 혈당조절군에서 달성된 당화혈색소 수치는 ACCORD 연구에서 6.4% (대조군 7.5%), ADVANCE 연구에서 6.5% (대조군 7.3%), VADT 연구에서 6.9% (대조군 8.4%)였다. ACCORD 연구에서 알부민뇨 발생 위험을 15-28% 감소시키고 신경병증 관련 지표의 개선이 일부 관찰되었으나, 혈당조절을 통한 종합적인 미세혈관합병증 감소효과는 없는 것으로 나타났다. ADVANCE 연구에서 미세혈관합병증을 14% 감소시켰는데, 이는 신증 발생 위험을 21% 감소시킨 것에 기인하였고 망막병증에 대한 효과는 없었다. VADT 연구에서 미세혈관합병증 예방효과는 보여주지 못했지만, 알부민뇨의 발생과 진행에 일부 효과가 있었다.

전체적으로 제1형 및 제2형 당뇨병환자에게서 철저한 혈당조절은 미세혈관합병증을 감소시킬 수 있으며, 혈당조절 정도에 대한 역치없이 정상혈당에 가까울수록 예방효과는 더 크게 나타난다. ADVANCE 연구에서 미세혈관합병증을 최소화하기 위한 당화혈색소는 6.5% 미만인 것으로 분석되었다[12].

혈당조절과 심혈관질환

제1형 당뇨병환자를 대상으로 한 DCCT 연구에서는 대상자가 젊어 대혈관합병증이 거의 발생하지 않았다. 통계적 유의성은 없었지만 철저한 혈당조절은 심혈관질환 및 말초혈관질환 발생 위험을 41% 줄였다[1]. DCCT 연구 대상자를 추적 관찰한 EDIC 코호트연구에서 총 17년이 경과한 후 철저한 혈당조절을 한 대상자에게서 주요유해심혈관사건(major adverse cardiovascular events: 비치명적 심근경색증과 뇌졸중, 그리고 심혈관질환에 의한 사망) 발생 위험이 57% 감소하였고[13], 27년간 추적한 사망통계에서는 전체 사망률이 33% 감소했다[14].

제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 UKPDS 연구에서 철저한 혈당조절은 심혈관질환(치명적 및 비치명적 심근경색증과 돌연사)의 발생 위험을, 통계적 유의성은 없었지만 16% 줄였다. 하지만 연구 종료 후 10년

동안 추적관찰한 결과에서는 철저한 혈당조절을 한 환자에게서 심근경색증 발생률(설폰요소제/인슐린군에서 15%, 메트포르민군에서 33%)과 전체 사망률(각각 13%, 27%)이 의미있게 감소하였다[7].

UKPDS 연구가 당뇨병 진단 초기 환자를 대상으로 한 연구라면 ACCORD, ADVANCE, VADT 연구는 당뇨병 유병기간이 8-11년 되는, 상대적으로 심혈관질환 발생 위험이 더 높은 환자를 대상으로 하였다. 또한 당화혈색소를 6.0-6.5% 미만으로, UKPDS 연구보다 더 철저한 혈당조절을 시도하였다. 단기간 연구에서 철저한 혈당조절은 추가적인 심혈관질환 발생 감소효과를 보여주지 못했으며, 오히려 ACCORD 연구에서는 대조군에 비해 사망 위험이 1.22배(연간 1.41% vs. 1.14%) 의미있게 증가해 연구가 조기 종료되었다[15].

ADVANCE 연구 대상자를 6년간 추적관찰한 ADVANCE-ON 연구에서도 심혈관질환에 대한 효과는 관찰되지 않았고[16], VADT 연구 대상자를 10년간 추적 관찰한 결과에서는 주요 심혈관질환 발생 위험이 17% 감소하는 결과(1,000인년당 8.6건 감소)를 보여주었지만 사망 위험에 차이는 없었다[17].

철저한 혈당조절의 문제점

DCCT 연구에서 철저한 혈당조절을 목표로 할 때 필연적으로 중증저혈당의 위험이 2-3배 증가했으며[1], ACCORD 연구에서는 도움이 필요한 중증저혈당, 체중증가, 체액저류의 위험이 의미있게 증가하였다[15]. 또한 ACCORD 연구와 코호트연구에서 심혈관질환 및 전체 사망 위험을 증가시켰다[15,18]. VADT 연구대상자를 분석했을 때, 당뇨병 유병기간이 15년 미만인 환자에게는 철저한 혈당조절이 심혈관질환 예방에 도움이 될 수 있으나, 15년 이상 된 경우에는 해로울 수 있다고 하였다[19]. 당화혈색소 6.0% 미만으로 혈당조절을 시도했던 ACCORD 연구자들은 정상혈당에 가까운 철저한 혈당조절이 미세혈관합병증의 예방에는 어느 정도 효과가 있지만, 사망, 체중증가, 중증저혈당 등의 위험을 고려할 때 혈당 목표 결정에 신중을 기해야 한다고 언급했다[9].

결론

당뇨병환자에게서 미세혈관 또는 대혈관합병증의 위험을 낮추기 위해 적극적인 혈당조절을 해야 한다. 제2형 당뇨병환자의 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만으로 할 것을 권고한다. 특히 당뇨병을 처음 진단받고 심혈관질환 발생 위험이 크지 않을 때는 더욱 적극적인 혈당조절을 통해 미세혈관합병증을 예방하기 위해 노력해야 한다. 최근 저혈당의 위험이 적은 혈당강하제가 많기 때문에 이런 약제를 사용한 적극적인 혈당조절은 합병증 예방에 도움이 될 수 있다. 물론 환자 상태나 목표의식을 고려하여 혈당조절 목표는 개별화하며, 적극적인 혈당조절을 위해 환자에게 체계적인 교육도 해야 한다.

한편 당뇨병 유병기간이 길거나, 중증저혈당의 병력 또는 진행된 미세혈관 및 대혈관합병증을 갖고 있거나, 기대여명이 짧거나, 나이가 많은 환자에게는 저혈당, 체중증가, 사망 등 부작용발생 위험을 고려하여 혈당조절 목표를 개별화해야 한다. 제1형 당뇨병환자의 혈당조절 목표를 설정하기 위한 연구가 많지 않지만, DCCT 연구 결과를 토대로 당화혈색소 7.0% 미만을 목표로 할 것을 권고한다.

참고문헌

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
2. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. Diabetes 2015;64:631-42.



3. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
4. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
8. 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.
9. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr, Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-30.
10. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
11. Duckworth W, Abairra C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
12. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper ME, Colagiuri S, Fulcher G, de Galan BE, Harrap S, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Poulter N, Travert F, Patel A, Neal B, Woodward M; ADVANCE Collaborative Group. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2012;55:636-43.
13. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
14. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillion D, Backlund JY, Lachin JM. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015;313:45-53.
15. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
16. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392-406.
17. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, McCarren M, Duckworth WC, Emanuele NV; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206.
18. Lee AK, Warren B, Lee CJ, McEvoy JW, Matsushita K, Huang ES, Sharrett AR, Coresh J, Selvin E. The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes.

Diabetes Care 2018;41:104-11.

19. Duckworth WC, Abairra C, Moritz TE, Davis SN, Emanuele N, Goldman S, Hayward R, Huang GD, Marks JB, Reaven PD, Reda DJ, Warren SR, Zieve FJ; Investigators of the VADT. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the VA Diabetes Trial. *J Diabetes Complications* 2011;25:355-61.

6. 혈당조절의 모니터링 및 평가

1. 당화혈색소 측정

- 1) 당화혈색소는 2-3개월마다 측정하나, 환자 상태에 따라 시행주기를 조정할 수 있다. [E, IIa]
- 2) 혈당변화가 심할 때, 약제를 변경했을 때, 좀 더 철저한 조절이 필요할 때(예, 임신 시)는 당화혈색소를 더 자주 측정한다. [C, IIa]

2. 자가혈당측정

- 1) 자가혈당측정기 사용에 앞서 환자교육을 먼저 해야 하며, 매년 기기의 사용 방법이나 정확도를 점검한다. [E, IIa]
- 2) 제1형 당뇨병 또는 인슐린을 사용 중인 제2형 당뇨병환자는 자가혈당측정을 해야 한다. [A, I]
- 3) 비인슐린치료 중인 제2형 당뇨병환자는 혈당조절에 도움을 받기 위해 자가혈당측정을 고려할 수 있다. [E, IIb]
- 4) 자가혈당측정은 매 식사 전후, 취침 전, 새벽, 운동 전후, 저혈당 시에 할 수 있으며, 환자 상태에 따라 측정 시기나 횟수는 개별화 할 수 있다. [E, IIb]

3. 지속혈당감시장치(continuous glucose monitoring system)

- 1) 다회인슐린요법이나 인슐린펌프 치료를 하는 제1형 당뇨병환자에게 지속혈당감시장치 사용을 고려한다. [A, IIa]
- 2) 인슐린치료를 하는 제2형 당뇨병환자의 혈당변동폭이 크거나 저혈당이 빈번한 경우 혈당 상태를 모니터링하는 방법으로 지속혈당감시장치 사용을 고려할 수 있다. [E, IIb]

배경

혈당조절 정도를 판단하고 모니터링하기 위하여 당뇨병환자의 자가혈당측정 자료와 당화혈색소를 이용한다. 당화혈색소는 검사 전 3개월 동안의 혈당조절 정도뿐만 아니라 환자가 측정한 자가혈당 측정치의 정확도를 판단할 수 있다. 지속혈당감시장치는 특정 환자군에서 자가혈당측정에 부가적으로 이용할 수 있다.

당화혈색소

제1형과 제2형 당뇨병에 대한 연구인 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)와 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)에서 당화혈색소로 측정한 혈당조절 정도와 합병증의 발생은 밀접한 관련성을 가지고 있었다[1,2]. 당화혈색소는 혈당에 따른 혈색소 내의 당화 정도를 측정하는 방법이므로, 적혈구 수명기간인 3개월 내외의 혈당 평균치를 반영한다. 당화혈색소를 이용해 환자의 혈당이 목표에 도달했는지 혹은 목표 도달 후 잘 유지되고 있는지를 판단한다. 당화혈색소 측정 주기는 환자의 임상적 상황, 치료방법 등을 고려해 임상가가 판단한다. 당화혈색소 수치를 기준으로 치료방법을 변경하거나 변경된 치료법에 의한 혈당조절 목표치 달성 여부를 평가한다[2,3]. 그러나 혈색소병증이나 혈색소대사이상, 심한 빈혈이 있는 경우에는 신뢰도가 떨어지므로 주의를 요한다. 당화혈색소 수치를 신뢰할 수 없는 상황에서는 프룩토사민(fructosamine)과 당화알부민(glycated albumin)을 대신 이용할 수 있다[4]. 또한 단기간의 혈당모니터링 방법으로 최근 사용되는 1,5-anhydroglucitol도 필요에 따라 검사해 볼 수 있겠으나, 아직까지 평균혈당과의 상관성이나 당뇨병환자의 예후와 어떤 연관성을

가지는지는 연구가 충분하지 않다.

당화혈색소는 혈당변동성이나 저혈당을 반영하지는 못한다. 따라서 제1형 당뇨병이나 극심한 인슐린 분비능 이상을 보이는 제2형 당뇨병에서는 당화혈색소와 자가혈당측정 혹은 지속혈당감시장치 결과를 종합적으로 반영해서 혈당조절 상태를 평가해야 한다. 또한 당화혈색소는 자가혈당측정에서 기기나 측정방법의 정확도를 평가하거나, 측정 횟수 및 시간 등의 적절성을 보는데도 유용하다.

표 6-1은 당화혈색소와 평균혈당과의 상관성을 보여준다. 이 수치들은 A1C-Derived Average Glucose (ADAG) 연구 결과로 만들어졌다. 이 연구는 507명의 제1형과 제2형 당뇨병환자의 자가혈당측정 결과와 당화혈색소의 상관성을 관찰하였고, 당화혈색소 수치당 2,700여건의 자가혈당측정치의 평균값으로 분석하였다[5,6]. ADAG 연구에서의 자가혈당측정 수치와 당화혈색소 수치의 상관성은 매우 높아($r=0.92$), 평균혈당을 반영하는 당화혈색소의 역할은 충분히 신뢰할 만하다. 그러나 ADAG 연구가 동양인을 대상으로 한 것은 아니어서, 인종간의 차이가 있을 가능성을 배제하지 못하므로, 이에 대한 연구가 시행되어야 할 것이다.

표 6-1. 당화혈색소와 평균혈당의 관계[6]

당화혈색소 (%)	eAG (mg/dL)	eAG (mmol/L)
5	97	5.4
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

eAG, estimated average glucose.

자가혈당측정

자가혈당측정은 당뇨병환자에게 개별적인 치료에 따른 반응이나 치료 후 조절 목표에 도달했는지를 알려주는 중요한 요소이다. 또한 자가혈당측정은 저혈당을 방지하고, 임상영양요법, 운동요법, 약물 치료의 효과를 보여주는 지표가 되는 유용한 방법이다. 인슐린치료 중인 환자를 대상으로 하는 대규모 연구 결과, 자가혈당측정은 적극적 혈당조절이 당뇨병성합병증 예방에 미치는 이점에서 중요한 부분을 차지한다[7]. 자가혈당측정은 환자 스스로 치료에 대한 반응과 조절 목표에 도달 여부를 평가하여, 당뇨병을 관리하는 데 도움이 된다. 당뇨병 교육자는 환자에게 자가혈당측정 방법과 결과를 해석하고 그에 따른 조치를 어떻게 할지를 교육하여 환자 스스로 치료에 따른 혈당조절 정도를 모니터링할 수 있도록 해야 한다[8].

자가혈당측정에서 오차는 혈당측정기의 부정확과 측정 기술의 미숙으로 발생할 수 있다. 손가락 끝에서 모세혈관혈을 이용해 자가혈당측정기로 측정한 혈당치와 정맥 채혈로 검사실에서 측정한 혈당치 사이에는 아직까지 어쩔 수 없는 오차가 있어서, 미국질병통제예방센터(Center for Disease Control and Prevention)에서도 100 mg/dL미만에서는 ± 20 mg/dL, 100 mg/dL 이상에서는 $\pm 20\%$ 의 오차범위를

인정하고 있다[9]. 정확도를 확인하기 위해 적어도 1년에 한번 이상 자가혈당측정기로 측정한 혈당을 검사실에서 측정한 혈당치와 비교해봐야 한다. 또한 혈당조절 정도를 알려주는 당화혈색소와 자가혈당 측정 수치에 큰 차이가 있을 때도 검사실에서 측정한 혈당치와의 비교가 필요하다. 자가혈당측정의 오류는 측정 기술의 미숙으로 인한 것이 대부분이므로, 측정 방법의 정확성을 높이기 위하여 정기적으로 재교육을 해야 한다[10].

자가혈당측정 횟수는 처방된 약제, 당뇨병 유형, 환자의 혈당조절에 대한 적극성과 당뇨병에 대한 지식습득 정도에 따라 달라진다[11,12]. 인슐린치료를 하지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 연구에서 체계적인 자가혈당측정 교육을 받은 군은 대조군에 비해 당화혈색소가 0.3-0.6% 낮았다[13,14]. 또한 인슐린으로 치료하는 제2형 당뇨병환자의 경우에도 자가혈당측정을 자주하는 군에서 당화혈색소 수치가 더 낮았다[15]. 인슐린으로 치료하는 환자뿐만 아니라 경구혈당강하제를 복용하는 환자에게서도 식전, 식후, 취침 전, 운동 전후, 운전 시, 저혈당이 의심되는 시점에 혈당측정이 필요하므로, 때에 따라서는 하루 6-10회 혹은 그 이상의 측정이 필요할 수 있다. 27,000명의 제1형 당뇨병환자에게서 시행된 최근 연구에서는 자가혈당측정 횟수가 많아질수록 당화혈색소 수치가 낮았고 급성합병증의 발생이 낮았음을 보고하였다[16]. 기저인슐린이나 경구혈당강하제로 치료하는 제2형 당뇨병환자에게서의 자가혈당측정 횟수와 혈당조절과의 연관성에 대한 증거는 충분치 않으나, 기저인슐린 치료를 받는 경우 공복혈당을 측정해 인슐린 용량을 자가조절한 군에서 당화혈색소 수치가 낮았다[17,18]. 식후 2시간 혈당이 다른 시간의 혈당보다 당화혈색소와의 상관관계가 높다고 알려져 있으나, 조절되지 않은 환자에서는 공복에 측정한 값이 전체 혈당에 더 큰 영향을 미치므로[19,20], 가능하면 식전과 식후 2시간(식사 시작 후 2시간) 혈당을 모두 측정하도록 권유한다.

지속혈당감시장치

지속혈당감시장치는 조직의 포도당 농도를 측정하게 되며, 그 값은 혈장 포도당 농도와 상관성이 높다[21]. 지속혈당감시장치는 환자의 생활습관을 교정할 수 있는 좋은 교육 방법이 될 수도 있다. 다화인슐린요법을 받는 322명의 제1형 당뇨병환자를 대상으로 26주간 시행한 연구에서, 지속혈당 감시장치를 하는 군이 자가혈당측정만을 하는 군보다 당화혈색소가 0.5% 더 낮았다[22]. 최근 발표된 제1형 당뇨병 대상 연구에서도, 24-26주간 지속혈당감시장치의 사용이 자가혈당측정만 하는 것에 비해 당화혈색소를 더 낮출 수 있음이 입증되었다[23,24]. 메타분석에서도 지속혈당감시장치 사용이 자가혈당측정에 비해 0.26% 정도 당화혈색소를 더 낮췄다[25]. 제2형 당뇨병만 대상으로 한 메타분석에서도 지속혈당감시장치 사용이 일반적인 관리방법과 비교했을 때, 당화혈색소를 0.2% 추가적으로 감소시켰다[26]. 또한 지속혈당감시는 저혈당무감시증이나 잦은 저혈당을 경험하여 삶의 질이 떨어진 환자들에게 매우 유용할 수 있다. 지속혈당감시 결과를 효율적으로 혈당 관리에 적용하기 위해서는 장치사용과 결과에 대한 충분한 전후 교육이 동반되어야 한다.

지속혈당감시장치는 전문가용(professional)과 실시간(real-time)으로 나뉜다. 전문가용은 3-6일 정해진 기간 동안 환자가 착용한 후, 주치의가 그 결과를 치료와 교육에 반영한다. 착용하는 동안 환자는 혈당 결과를 볼 수 없는데, 이는 환자가 평소의 생활패턴을 영위함으로써 그 결과를 추후 생활습관교정에 반영하기 위함이다. 반면 실시간 지속혈당감시장치는 환자가 실시간으로 혈당을 확인할뿐만 아니라 혈당의 추세를 볼 수 있고, 저혈당과 고혈당의 알람 기능을 가지고 있어서 환자 스스로 조치를 취할 수 있도록 해준다. 제1형 당뇨병환자에게서 실시간 지속혈당감시장치 사용은 혈당을 개선시키고, 저혈당과 고혈당에 노출되는 시간을 줄였다[27,28]. 두 가지 방식 모두 자가혈당측정으로 결과의 보정(calibration)이 필요한데, 최근에는 보정이 필요없는 모델도 출시되었다.

최근 미국식품의약국은 성인에게서 flash 지속혈당감시장치의 사용을 승인했다. 이 장치는 다른 것과는 약간 차이가 있는데, 알람 기능이 없고 환자가 스캔할 때만 혈당 결과를 볼 수 있으나, 자가혈당측정으로 결과를 보정할 필요가 없다는 장점이 있다[29]. 또한 전통적인 지속혈당감시장치보다는 저렴하며, 하나의 감지기(sensor)로 비교적 장시간(14일) 모니터링이 가능하다. 제1형 당뇨병환자에게서 시행된 연구에서 flash 지속혈당감시장치 사용자가 자가혈당측정을 하는 환자에 비해 저혈당 발생률이 낮았으나[30], 최근 발표된 메타분석에서는, 분석 가능한 연구의 수가 적었던 이유겠지만, 대조군보다 의미있는 당화혈색소의 감소를 보이지는 못했다[26].

참고문헌

- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA 2002;287:2563-9.
- 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.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2002;25:275-8.
- American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 2000;23 Suppl 1:S80-2.
- Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. Diabetes Care 2014;37:1048-51.
- Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008;31:1473-8.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes. 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S55-64.
- Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, Zschornack E, Kocher S, Tshiananga J, Heister F, Haug C. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. Diabetes Technol Ther 2010;12:221-31.
- Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, Bina D, Davidson J, List S. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. Diabetes Educ 2000;26:981-9.
- Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care 2001;24:561-87.
- Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Cavaliere D, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A; QuED Study Group. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. Diabetes Care 2001;24:1870-7.
- Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, Petersen B, Schweitzer M, Wagner RS. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. Diabetes Care 2011;34:262-7.
- Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB Jr, Ferrara A, Liu J, Selby JV. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. Am J Med 2001;111:1-9.
- Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, Wendel CS, Adam KD, Solvas PA, Bokhari SU, Duckworth WC; Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). Diabetes Care 2003;26:1759-63.

16. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R; DPV-Wiss-Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011;12:11-7.
17. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner 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-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-16.
18. Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:193-205.
19. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1822-6.
20. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003;26:881-5.
21. Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Ther* 2016;18 Suppl 2:S3-13.
22. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464-76.
23. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, Schwarz E, Olafsdottir AF, Frid A, Wedel H, Ahlen E, Nystrom T, Hellman J. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:379-87.
24. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy KJ, Kollman C, Ahmann AJ, Bergenstal RM, Bhargava A, Bode BW, Haller S, Kruger DF, McGill JB, Polonsky W, Price D, Toschi E; DIAMOND Study Group. Effect of initiating use of an insulin pump in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections and continuous glucose monitoring (DIAMOND): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:700-08.
25. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336-47.
26. Park C, Le QA. The effectiveness of continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: a systematic review of literature and meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:613-21.
27. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, Davis EA, Cameron FJ. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:1250-7.
28. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane S, Wang Z, Prokop LJ, Hirsch IB, Raccach D, Riveline JP, Kordonouri O, Murad MH. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:354-60.
29. Hirsch IB, Verderese CA. Professional flash continuous glucose monitoring with ambulatory glucose profile reporting to supplement A1C: rationale and practical implementation. *Endocr Pract* 2017;23:1333-44.
30. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2254-63.

7. 임상영양요법

1. 모든 당뇨병 고위험군 또는 당뇨병환자는 개별화된 임상영양요법 교육을 받아야 하며 반복 교육이 필요하다. [A, I]
2. 임상영양사에 의한 임상영양요법 교육은 혈당을 개선하며[A, I], 비용 대비 효과적인 치료 방법이다. [B, IIa]
3. 과체중 또는 비만한 당뇨병환자는 영양적으로 균형 잡힌 식습관을 유지하면서 섭취량을 줄여야 한다. [A, I]
4. 당뇨병환자를 위한 총 에너지 중 이상적인 영양소 비율은 없으며, 총 에너지와 대사적 목표를 고려하여 개인의 식습관, 기호도, 치료목표 등에 따라 개별화한다. [C, IIa]
5. 탄수화물은 전곡, 채소, 콩류, 과일 및 유제품 등의 식품으로 섭취하도록 하며, 식이섬유가 많은 식품을 우선적으로 선택한다. [B, IIa]
6. 당뇨병성신증을 동반한 경우 초기부터 엄격한 단백질 제한은 필요치 않으나, 고단백질 섭취(총 에너지의 20% 이상)는 피하는 것이 도움이 될 수 있다. [C, IIb]
7. 불포화지방산이 풍부한 식품의 섭취는 권장하나, 포화지방산이나 트랜스지방산의 섭취는 제한하는 것이 좋다. [C, IIb]
8. 나트륨 섭취는 1일 2 g(소금 5 g) 이내로 권고한다. [E, IIa]
9. 당뇨병환자에게 비타민, 미네랄 등 미량영양소의 추가적 보충은 일반적으로 필요하지 않다. [B, IIa]
10. 음주는 금하는 것이 좋고, 음주 시 저혈당이 발생하지 않도록 주의한다. [B, IIb]

배경

1. 임상영양요법

임상영양요법은 당뇨병의 예방, 치료, 자가관리 등 전반적인 당뇨병 관리의 중심적인 역할을 하므로, 모든 당뇨병 고위험군과 당뇨병환자는 개별화된 임상영양요법 교육을 받아야 한다. 당뇨병환자에게서 임상영양사에 의한 임상영양요법 교육은 당화혈색소를 1.0-2.0% 감소시킬 수 있다[1,2]. 당뇨병 고위험군에게서도 임상영양사에 의한 개별화된 임상영양 요법은 일반관리군과 비교하여 유의한 당화혈색소 개선을 보였다[3]. 일회의 임상영양교육보다 추후 관리를 통한 반복 교육은 혈당 개선과 함께 혈압, 체중의 유의한 개선효과가 있으며, 임상영양사에 의한 임상영양요법은 비용 대비 효과적인 치료법이다[4].

2. 에너지 섭취량 결정

혈당, 혈압, 지질의 조절 정도, 체중 변화, 연령, 성별, 에너지 소비량, 합병증 유무 등을 고려하여 에너지 섭취량을 조절할 필요가 있다. 당뇨병환자를 위한 총 에너지 섭취 중에서 탄수화물, 단백질, 지방의 이상적 비율은 정해져 있지 않으며, 총 섭취 에너지를 유지하면서 다양한 영양소의 질, 환자의 목표혈당, 개인의 선호도 등을 고려하여 개별화되어야 한다[5].

과체중이나 비만한 제2형 당뇨병환자와 당뇨병 고위험군에서 에너지 섭취량 감소와 생활습관 중재를 통한 초기 체중에서 5-10%의 체중감량은 인슐린 감수성, 혈당, 고혈압, 이상지질혈증 등을 개선시킨다 [6-8]. 초저열량 식사를 통하여 단기적인 혈당 개선 및 체중감량은 가능하나 장기간의 효과와 안전성은 증명되지 않았으며, 지나친 섭취 에너지 감량을 장기적으로 유지하기는 어렵다[9].

3. 탄수화물 섭취

당뇨병환자의 탄수화물은 전곡, 채소, 콩류, 과일 및 유제품 등의 식품으로 섭취하도록 하며, 식이섬유가 많은 식품을 우선적으로 선택한다. 또한 규칙적인 시간에 일정량의 탄수화물을 섭취하는 것이 혈당과 체중조절에 도움이 된다. 당뇨병환자의 혈당조절을 위해서는 탄수화물 계산(carbohydrate counting), 교환(exchange) 또는 경험에 의한 측정 등 다양한 방법으로 탄수화물 섭취량을 감시하는 것이 중요하다. 당뇨병환자를 위한 이상적인 영양소 비율은 없으나, 탄수화물 섭취량이 많은 우리나라의 식습관을 고려하여[10], 한국인 당뇨병환자에서 탄수화물 섭취량은 총 에너지의 50-60%를 권고하되 환자의 대사상태(지질농도, 신기능)와 개별적 목표달성을 위해 조정할 수 있다[11]. 일반적으로 설탕 섭취는 제한하나, 동량의 전분보다 혈당을 더 상승시킨다는 근거는 없다[12]. 그러나 하루 총 에너지 섭취량의 10% 이상의 당류 섭취는 혈당과 총콜레스테롤을 증가시킬 수 있으므로[13] 10% 이내로 섭취한다.

4. 식이섬유 섭취

식이섬유는 물에 대한 용해도를 기준으로 수용성(가지, 귀리 가공식품, 콩, 보리 등)과 불용성(밀기울, 사과·배의 껍질, 곡물, 감자류 등)으로 분류한다. 수용성 식이섬유의 대사적 효과에 대한 근거가 많지만 일반적으로 권장섭취량은 구분하지 않는다. 임상연구와 메타분석에서 총 식이섬유 섭취증가는 당뇨병 발생 감소, 혈당조절 개선 및 심혈관질환 감소효과를 보였다[14-16]. 임상연구에서 효과를 보인 식이섬유 섭취량은 25-50 g/day 이상이나, 한국인 당뇨병환자의 식이섬유소 섭취량은 평균 15.5 g/1,000 kcal로 보고하였다[17]. 우리나라에서 식이섬유의 평균필요량 산출은 과학적 근거가 부족하여 2015 한국인 영양소 섭취기준에서 성인의 총분 섭취량은 20-25 g/day로 제시하고 있다[11].

5. 단백질 섭취

일반적으로 제시하는 단백질 섭취량[총 에너지의 15-20% (1.0-1.5 g/kg)]이 당뇨병성신증이 없는 환자에서 건강을 개선시킨다는 과학적 근거는 현재까지 부족하며, 혈당과 심혈관질환 위험요소를 조절하기에 이상적인 단백질 섭취량은 정해지지 않았다[18,19]. 따라서 단백질 섭취 목표량은 개인의 식습관, 혈당조절 및 대사 목표에 따라 개별화하여야 한다[19]. 당뇨병성신증 초기부터의 엄격한 단백질 섭취 제한은 필요하지 않으나, 총 에너지의 20% 이상(>1.5 g/kg/day)의 과다한 단백질 섭취는 권장하지 않는다[20]. 당뇨병성신증(알부민뇨 또는 만성콩팥병 4단계 이상의 감소된 사구체여과율)을 동반한 당뇨병환자에게서는 0.8 g/kg/day의 권장섭취량(recommended nutrient intake)을 유지하도록 권고된다[21]. 권장섭취량 미만의 단백질 섭취 제한이 혈당 정도, 심혈관질환 위험요소 및 사구체여과율 감소 속도를 변화시킨다는 근거는 없으므로 권고되지 않으며, 진행된 당뇨병성신증은 전반적인 건강을 저해하거나 저알부민혈증, 영양불량이 발생할 수 있으므로 단백질 영양상태를 주의 깊게 관찰해야 한다.

6. 지방 섭취

2015년 국민건강통계에 따르면 우리나라 사람들의 에너지 섭취량 중 지방비율은 21.8%로, 서구에 비해 낮은 편이지만[22] 개인차를 고려하여 총 지방섭취량이 과다해지지 않도록 한다. 2015년 한국인 영양소 섭취기준은 성인에서 총 지방섭취 적정비율을 총에너지의 15-30%를 유지하도록 권고하고 있다[11]. 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 TOSCA.IT 연구에서 총 지방 섭취 비율이 25% 미만에서 35% 이상으로 증가할수록 LDL 콜레스테롤, 중성지방, 당화혈색소 및 염증인자의 증가 경향을 보고하였다[23]. 당뇨병환자에서 영양소 섭취의 이상적인 권장 비율은 없으나, 한국인 영양소 섭취기준[11] 및 한국지질동맥경화학회 진료지침을 종합하여 총 지방섭취를 총 에너지의 30% 이내로 유지하고, 섭취하는 양 뿐만 아니라 심혈관질환 예방을 위하여 섭취하는 지방의 종류 선택에 주의하도록 한다[24].

최근 섭취하는 지방의 종류와 심혈관계질환에 대한 임상연구와 메타분석 결과를 통하여 총 지방량보다 지방의 조성이 중요하다고 확인되고 있다[2]. 제2형 당뇨병환자를 포함한 다양한 임상연구에서 다가불포화지방산(poly unsaturated fatty acid, PUFA)과 단일불포화지방산(mono unsaturated fatty acid, MUFA)이 풍부한 지중해식 식사가 혈당조절 및 지질개선 효과와[25,26] 심혈관질환 사망률 감소효과를 보였다[27]. 그러나 오메가-3 보충제는 당뇨병환자를 포함한 임상연구 및 메타연구에서 혈당개선 또는 심혈관질환 예방효과를 증명하지 못하였다[28,29].

당뇨병환자를 포함한 임상연구의 메타분석에서 트랜스지방산 섭취의 감소는 심혈관질환 감소와 연관을 보이고 있으며[30], 포화지방산 섭취량의 감소도 복합적인 심혈관질환 감소효과를 보인다[31]. 당뇨병환자에서 포화지방산, 콜레스테롤, 트랜스지방산의 섭취량은 일반인에 대한 기준을 따르며 한국지질동맥경화학회의 이상지질혈증 치료지침[24] 및 한국인 영양소 섭취 기준을[11] 종합하여 콜레스테롤은 300mg/day 이내, 포화지방산은 총 에너지 섭취량의 7% 이내 및 가능한 불포화지방산으로 대체하고, 트랜스지방산은 섭취를 피할 것을 권고한다.

7. 나트륨 섭취

당뇨병성 합병증의 발생이나 진행의 지연을 위해서는 혈당뿐 아니라 혈압조절도 중요하다. 메타분석에서 제1형 및 제2형 당뇨병환자에서 소금 섭취량 감소는 혈압개선 효과를 나타냈고[32] 제2형 당뇨병환자에서 Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) 식단과 2,300 mg 이하의 나트륨 섭취감소는 혈압과 심혈관 위험을 개선시켰다[33].

2016년 국민건강영양조사에서 9세 이상의 우리나라 1일 평균 나트륨 섭취량은 3,858 mg으로 2010년 5,074 mg과 비교하여 감소 추세이나 여전히 세계보건기구의 섭취 권고량 2,000 mg의 2배 수준이다[34]. 소금 섭취 감소의 혈압감소 효과에 대한 메타분석 연구에서 4주 이상 소금 섭취량을 중등도 수준으로 줄였을 때 고혈압이나 정상혈압 두 군 모두 혈압감소 효과를 보였다[35].

우리나라에서 소금과 고혈압 및 심뇌혈관질환 발생에 대한 전향적인 연구는 없지만, 우리나라처럼 소금 섭취가 많은 인구집단에서 소금 섭취를 줄였을 때 해가 된다는 증거는 없으며, 당뇨병환자는 혈압조절 및 합병증 예방을 위해 일반인과 동일하게 1일 나트륨 섭취를 2,000 mg (소금 5 g) 이내로 제한할 것을 권고한다.

8. 비타민, 무기질 섭취

비타민은 탄수화물, 단백질, 지방의 영양소 대사에 관여하고, 무기질은 많은 효소들의 구성성분으로 생체 기능유지에 필수적이다. 그러나 당뇨병환자에서 이들 미량영양소 보충의 효과에 대한 근거는 확실치 않다[2]. 최근 메트포르민 치료와 비타민 B12결핍의 연관성이 보고되었으며, 메트포르민을 장기간 복용하면서 빈혈이나 말초신경병이 있는 경우 비타민 B12 측정이 권고된다[36]. 비타민 C, E, 카로틴과 같은 항산화제 및 비타민 D의 보충 또한 효과와 안정성이 확실하지 않으므로 권고하지 않는다[5]. 단, 저열량식(1,200 kcal 이하)을 하는 환자, 엄격한 채식주의자, 노인, 임산부 등 결핍이 있는 경우에는 보충할 수 있다.

9. 알코올 섭취

알코올 섭취는 합병증이 없고 간질환을 동반하지 않은 혈당조절이 양호한 환자에서는 반드시 금지할 필요는 없다. 메타분석에서 알코올 섭취와 당뇨병 발생 위험도는 J 형태의 관계를 보이며, 경도-중등도 알코올 섭취 (5-25 g/day)는 낮은 당뇨병 위험도와 관련이 있다고 보고되었다[37]. 그러나 메타분석 및 우리나라의 전향적 연구에서도 과한 알코올 섭취(>30g/day)는 당뇨병 위험도의 증가 및 고혈당, 체중증가

등을 초래할 수 있으므로 음주량을 스스로 제한할 수 없으면 금주하는 것이 바람직하다 [2,37,38].

나라마다 일반인에게 적용되는 알코올 섭취에 대한 허용량은 각각 다르며 당뇨병환자에게도 일반인과 동일한 기준을 적용한다. 세계보건기구는 성인 여자에서는 1잔, 남자에서는 2잔 이하(각 주류 별로 흔히 사용되는 잔 기준)로 하루 섭취량을 제한하고 있으며 일주일에 적어도 2일 이상의 금주기간을 두도록 권고한다[39].

우리나라의 알코올 섭취 허용량에 대한 과학적 근거는 아직 부족한 상황이나, 알코올과 관련된 다양한 건강문제를 고려하여 당뇨병환자에서는 금주를 권하며, 만약 마시는 경우 1잔 이내로 제한한다. 또한 경구혈당강하제(설폰요소제) 복용 및 인슐린 주사하는 환자에서는 음주 시 저혈당의 위험이 있으므로 혈당측정을 자주 하고 식사를 거르지 않도록 주의가 필요하다[40].

10. 인공감미료 섭취

미국당뇨병학회와 캐나다당뇨병학회에서는 무열량 또는 저열량 인공감미료(nonnutritive sweetener)의 1일 섭취허용량을 설정하고 당뇨병환자에서도 열량이 있는 감미료 대체제로서 허용 범위 내에서 섭취를 인정하고 있다[5,41]. 대부분 메타분석에서 인공감미료의 체중감소 효과를 보고하였으나[42], 일부는 체중증가를 보고하기도 하였다[43]. 인공감미료의 사용이 혈당조절에 유의한 효과를 보이지는 않았으나[44], 전반적인 열량과 탄수화물 섭취를 줄이는데 도움이 될 수 있다[45].

참고문헌

1. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, Wedel N, Gradwell E. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1852-89.
2. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S120-43.
3. Parker AR, Byham-Gray L, Denmark R, Winkle PJ. The effect of medical nutrition therapy by a registered dietitian nutritionist in patients with prediabetes participating in a randomized controlled clinical research trial. *J Acad Nutr Diet* 2014;114:1739-48.
4. Cho Y, Lee M, Jang H, Rha M, Kim J, Park Y, Sohn C. The clinical and cost effectiveness of medical nutrition therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Nutr* 2008;41:147-55.
5. American Diabetes Association. 4. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes. 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S38-50.
6. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
8. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-75.
9. Sellaheewa L, Khan C, Lakkunarajah S, Idris I. A Systematic review of evidence on the use of very low calorie diets in people with diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2017;13:35-46.
10. Ministry of Health and Welfare: Korea Health Statistics 2013: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-1). Available from: <http://knhanes.cdc.go.kr> (updated of December 2014).
11. Ministry of Health and Welfare. Dietary reference intakes for Koreans 2015. Sejong: The Korean Nutrition Society; 2015.
12. Cozma AI, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Chiavaroli L, Ha V, Wang DD, Mirrahimi A, Yu ME, Carleton AJ, Di Buono M, Jenkins AL, Leiter LA, Wolever TM, Beyene J, Kendall CW, Jenkins DJ. Effect of fructose on

glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Diabetes Care* 2012;35:1611-20.

13. Colagiuri S, Miller JJ, Edwards RA. Metabolic effects of adding sucrose and aspartame to the diet of subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1989;50:474-8.
14. Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, Xu H, Liu Y, Mo M, Zhang H, Zhao Y. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2014;29:79-88.
15. Silva FM, Kramer CK, de Almeida JC, Steemburgo T, Gross JL, Azevedo MJ. Fiber intake and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2013;71:790-801.
16. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6879.
17. Kim SH, Hong SB, Suh YJ, Choi YJ, Nam M, Lee HW, Park leB, Chon S, Woo JT, Baik SH, Park Y, Kim DJ, Lee KW, Kim YS; KNDP Study Group. Association between nutrient intake and obesity in type 2 diabetic patients from the Korean National Diabetes Program: a cross-sectional study. *J Korean Med Sci* 2012;27:1188-95.
18. Hamdy O, Horton ES. Protein content in diabetes nutrition plan. *Curr Diab Rep* 2011;11:111-9.
19. Esposito K, Giugliano D. Comment on: Wheeler et al. macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2012;35:434-445. *Diabetes Care* 2012;35:e51.
20. Lopez-Vargas PA, Tong A, Sureshkumar P, Johnson DW, Craig JC. Prevention, detection and management of early chronic kidney disease: a systematic review of clinical practice guidelines. *Nephrology (Carlton)* 2013;18:592-604.
21. Chapter 3: Management of progression and complications of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013;3:73-90. Korea Centers for Disease Control & Prevention. Korea Health Statistics 2015: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VI-3). Cheongju: Korea Centers for Disease Control & Prevention; 2016.
22. Korea Centers for Disease Control & Prevention. Korea Health Statistics 2015: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VI-3). Cheongju: Korea Centers for Disease Control & Prevention; 2016.
23. Vitale M, Masulli M, Rivellese AA, Babini AC, Boemi M, Bonora E, Buzzetti R, Ciano O, Cignarelli M, Cigolini M, Clemente G, Citro G, Corsi L, Dall'Aglio E, Del Prato S, Di Cianni G, Dolci MA, Giordano C, Iannarelli R, Iovine C, Lapolla A, Lauro D, Leotta S, Mazzucchelli C, Montani V, Perriello G, Romano G, Romeo F, Santarelli L, di Cola RS, Squatrito S, Tonutti L, Trevisan R, Turco AA, Zamboni C, Riccardi G, Vaccaro O. Influence of dietary fat and carbohydrates proportions on plasma lipids, glucose control and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes-The TOSCA.IT Study. *Eur J Nutr* 2016;55:1645-51.
24. Committee of Clinical Practice Guideline of the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis. Korean guidelines for the management of dyslipidemia. 4th ed. Seoul: The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis; 2018.
25. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
26. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:491-500.
27. Wang DD, Li Y, Chiuve SE, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176:1134-45.
28. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-33.
29. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540-50.

30. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, Uleryk E, Budylowski P, Schünemann H, Beyene J, Anand SS. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015;351:h3978.
31. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD011737.
32. Suckling RJ, He FJ, Macgregor GA. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD006763.
33. Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, Kaufman D, Abaira C, Duckworth W; VADT Study Group. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2011;34:34-8.
34. 질병관리본부 질병예방센터 건강영양조사과. 국민건강영양조사 제7기 1차년도(2016) 주요결과. 청주: 질병관리본부; 2017.
35. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f1325.
36. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, Bray GA, Schade DS, Temprosa MG, White NH, Crandall JP; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1754-61.
37. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:2123-32.
38. Lee DY, Yoo MG, Kim HJ, Jang HB, Kim JH, Lee HJ, Park SI. Association between alcohol consumption pattern and the incidence risk of type 2 diabetes in Korean men: A 12-years follow-up study. *Sci Rep* 2017;7:7322
39. Babor TF, Higgins-Biddle JC. Brief intervention for hazardous and harmful drinking: a manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization; 2001 [cited 2019 Mar 20]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/67210>.
40. Richardson T, Weiss M, Thomas P, Kerr D. Day after the night before: influence of evening alcohol on risk of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1801-2.
41. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2018;42 Suppl 1:S64-79.
42. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014;100:765-77.
43. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, Mann A, Jeyaraman MM, Reid AE, Fiander M, MacKay DS, McGavock J, Wicklow B, Zarychanski R. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* 2017;189:E929-39.
44. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D Jr, Roberts A, Richard Trout J. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017;88:22 -33.
45. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, Reppert A, Robinson M. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:1637-58.

8. 운동요법

1. 제2형 당뇨병환자에게 적어도 일주일에 150분 이상 중강도의 유산소 운동을 하도록 권고한다.
운동은 일주일에 적어도 3일 이상 해야 하며 연속해서 이틀 이상 쉬지 않는다. [A, I]
2. 금기사항이 없는 한 일주일에 2회 이상 저항성 운동을 하도록 권고한다. [A, I]
3. 가급적 앉아서 생활하는 시간을 줄인다. [C, IIb]
4. 필요 시 운동전문가에게 운동처방을 의뢰할 수 있다. [E, IIb]
5. 운동 전후의 혈당변화를 알 수 있도록 혈당을 측정하고, 저혈당 예방을 위해 약제를 감량하거나 운동 전 간식을 먹을 수 있다. [E, IIb]
6. 심한 당뇨병성망막병증이 있는 경우 망막출혈이나 망막박리의 위험이 높으므로 고강도 운동은 피하는 것이 좋다. [E, IIb]

배경

규칙적인 운동은 혈당조절을 향상시키고 심혈관질환 위험을 감소시키며 체중감소에 기여한다[1]. 또한 제2형 당뇨병 고위험군에서는 당뇨병 예방효과가 있다[2]. 유산소 운동으로는 걷기, 자전거 타기, 조깅, 수영 등이 있고, 저항성 운동은 근력을 이용하여 무게나 저항력에 대항하는 운동으로 장비를 이용한 웨이트 트레이닝 등이 있다[1].

Boule 등은 제2형 당뇨병환자를 대상으로 운동에 의한 당화혈색소와 체질량지수의 변화를 본 8주 이상의 임상연구들(12개의 유산소 운동 연구와 2개의 저항성 운동 연구)을 메타분석하였는데, 운동군에서 당화혈색소가 의미있게 감소했고 그 효과는 체중감소와는 무관하게 나타났다[3]. 또한 강도가 높은 운동을 실시한 경우 당화혈색소 개선 효과가 더 현저했는데, 이는 현재 운동을 하고 있는 환자에게 운동의 강도를 높이면 체력향상과 혈당조절에 더 유익한 효과가 있을 것이라는 것을 시사한다[4]. 한국인 제2형 당뇨병환자 대상의 23개 임상연구들을 메타분석했을 때도 운동에 의해 유의한 체중감소 효과는 없었으나 당화혈색소는 감소하였다[5].

운동의 빈도는 중강도로 30분 이상 가능한 한 일주일 내내 실시하는 것이 이상적이며, 유산소 운동과 저항성 운동을 병행한다[6]. 매일 유산소 운동을 하기 어려운 경우 1회 운동 시간을 더 늘릴 수 있다. 적어도 일주일에 150분 이상 중강도의 유산소 운동을 권고한다. 운동은 일주일에 적어도 3일 이상 해야 하며, 보통 1회의 유산소 운동이 인슐린감수성에 미치는 효과는 24-72시간 지속되므로 연속해서 2일 이상 운동을 쉬지 않은 것이 중요하다[6,7].

저항성 운동도 유산소 운동과 동일한 정도로 인슐린감수성을 개선시킨다. 저항성 운동이 유산소 운동에 비해 심장허혈이나 뇌졸중의 위험을 높이는 것은 아니므로, 중년이나 고령의 당뇨병환자에게서도 권고될 수 있다[8,9]. 또한 유산소 운동과 저항성 운동을 함께 하는 경우 혈당조절 면에서 추가적인 효과가 있다[10,11]. 금기사항이 없는 한 일주일에 2회 이상 저항성 운동을 하도록 권고한다 [6,7].

최근 연구에서 활동량이 적은 제2형 당뇨병환자가 장시간 앉아있는 것을 피하고 잠시 걷거나 간단히 활동하는 것만으로도 혈당조절에 도움이 되는 것으로 나타났다. 따라서 가급적 앉아서 생활하는 시간을 줄이도록 권고한다[12].

저항성 운동을 처음 시작할 때는 정확하고 효과적이며 안전하게 운동하기 위해 전문가의 지도를 받는 것이 좋다. 빠르게 걷기 이상의 강도로 운동할 때에는 시작하기 전 환자의 나이와 이전의 신체활동 정도를 고려하여, 심혈관질환, 심한 고혈압, 심한 자율신경합병증, 심한 말초신경병증, 진행성 망막질환

유무에 대해 평가를 하는 것이 바람직하다. 그렇지만 관상동맥질환의 10년 위험도가 10% 미만인 무증상 당뇨병환자에게서는 오히려 위양성으로 인한 문제가 더 크기 때문에 운동부하검사를 실시할 필요는 없다[13,14].

케톤산증이 있을 경우 고강도 운동은 금해야 한다. 그렇지만 케톤산증이 없고 전신상태가 양호하다면 고혈당이 있다고 해도 운동을 연기하거나 금할 필요는 없다[15]. 인슐린분비촉진제나 인슐린을 사용하는 경우에는 운동으로 인해 저혈당이 발생할 수 있다. 운동하는 동안 혈당변화를 알기 위해 운동 전후 혈당을 측정한다. 저혈당 위험이 높다면 운동 전 인슐린이나 약제를 감량하거나 운동 전 간식을 섭취할 수 있다. 보통 운동 전 혈당이 100 mg/dL 미만인 경우에는 탄수화물을 섭취해야 한다[16].

증식성망막병증이나 심한 비증식성망막병증이 있는 경우에는 망막의 출혈이나 박리의 위험이 높으므로 고강도의 유산소 운동이나 저항성 운동은 금한다[17,18]. 상지나 하지의 통증감각 감소는 피부궤양, 감염, 샤르코관절(Charcot's joint) 등의 위험을 증가시킨다. 그러므로 심한 신경병증이 있다면 수영, 자전거 타기, 팔운동 등과 같은 체중부하가 적은 운동을 하는 것이 바람직하다[19,20]. 자율신경병증은 운동에 필요한 심장 반응을 감소시키거나 기립저혈압을 일으키고, 체온조절 능력이나 야간시력, 갈증감각을 떨어뜨리며, 위마비를 일으켜 운동으로 인한 다양한 합병증을 발생시킬 수 있다. 심혈관합병증을 증가 시키기도 한다. 그러므로 자율신경병증이 있는 당뇨병환자는 운동 시작 전 심장질환에 대한 정밀검사를 받는 것이 바람직하다[21,22].

참고문헌

1. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2518-39.
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
3. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-27.
4. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46:1071-81.
5. Jang JE, Cho Y, Lee BW, Shin ES, Lee SH. Effectiveness of exercise intervention in reducing body weight and glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab J* 2018 Nov 19 [Epub].
6. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010;33:e147-67.
7. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical activity guidelines advisory committee scientific report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2018.
8. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, Zimmet P. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-36.
9. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, Roubenoff R, Tucker KL, Nelson ME. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335-41.
10. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, Mikus CR, Myers V, Nauta M, Rodarte RQ, Sparks L, Thompson A, Earnest CP. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2253-62.
11. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, Jennings A, Jaffey J. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-69.

12. Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, Sacre JW, Straznicky NE, Cohen ND, Cerin E, Lambert GW, Owen N, Kingwell BA, Dunstan DW. Benefits for type 2 diabetes of interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities. *Diabetes Care* 2016;39:964-72.
13. Fowler-Brown A, Pignone M, Pletcher M, Tice JA, Sutton SF, Lohr KN; U.S. Preventive Services Task Force. Exercise tolerance testing to screen for coronary heart disease: a systematic review for the technical support for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:W9-24.
14. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ; ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729-36.
15. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065-79.
16. Berger M. Adjustment of insulin and oral agent therapy. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, editors. *Handbook of exercise in diabetes*. 2nd ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. p. 365-76.
17. Aiello LP, Wong J, Cavallerano JD, Bursell S-E, Aiello LM. Retinopathy. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, editors. *Handbook of exercise in diabetes*. 2nd ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. p. 401-13.
18. Colberg SR. Exercise and diabetes: a clinician's guide to prescribing physical activity. 1st ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2013.
19. Vinik A, Erbas T. Neuropathy. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, editors. *Handbook of exercise in diabetes*. 2nd ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. p. 463-96.
20. Levin ME. The diabetic foot. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, editors. *Handbook of exercise in diabetes*. 2nd ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. p. 385-99.
21. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001;24:339-43.
22. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639-53.

9. 당뇨병 약물요법 - 제1형 당뇨병환자의 약물요법

1. 제1형 당뇨병환자에게는 다회인슐린주사요법(하루 3회 이상 식사 인슐린 및 하루 1-2회 기저 인슐린)이나 인슐린펌프를 이용한 치료를 한다. [A, I]
2. 제1형 당뇨병환자는 인슐린 용량을 스스로 조절해 유연한 식사가 가능하도록 체계화된 교육을 받아야 한다. [A, I]
3. 제1형 당뇨병환자에게는 속효성인슐린이나 중간형인슐린 대신 초속효성인슐린유사체와 지속형 인슐린유사체를 사용한다. [A, I]
4. 지속혈당감시장치(continuous glucose monitoring system)는 동기 부여가 되어 있는 제1형 당뇨병환자에게 충분한 교육 후 사용한다. [A, IIa]
5. 저혈당무감지증이나 중증저혈당을 경험한 환자는 저혈당 예방과 저혈당 인지능 회복을 위한 전문화 되고 체계화된 교육을 받아야 한다. [A, IIa]
6. 반복적인 야간저혈당 또는 저혈당무감지증이 있는 경우 지속혈당감시장치와 저혈당을 예측하여 인슐린주입이 중단되는(threshold based sensor-augmented) 인슐린펌프 치료를 고려할 수 있다. [B, IIb]

배경

제1형 당뇨병환자를 대상으로 1983부터 1993년까지 시행된 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 연구에서 기저인슐린과 식사 때마다 인슐린을 투여하는 다회인슐린주사나 인슐린펌프 등의 집중인슐린치료법(intensive insulin treatment)으로 당화혈색소를 7.0% 미만으로 낮출 경우, 하루 1-2 회 인슐린 투여로 당화혈색소를 9.0%로 조절하는 전통적 인슐린치료법(conventional insulin treatment)에 비해 미세혈관합병증의 발생과 진행을 크게 줄였다[1]. 또한 DCCT 연구를 2005년까지 추적 조사한 Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) 연구에서는 집중 인슐린치료법 시행군에서 대혈관합병증의 발생과 이로 인한 사망률 또한 감소하였다[2]. 따라서 제1형 당뇨병환자에게 다회인슐린주사나 인슐린펌프를 기반으로 하는 집중인슐린치료법으로 당화혈색소를 7.0% 미만으로 조절하는 것이 권장되고 있다. 하지만 DCCT 연구에서는 집중인슐린치료법에서 타인의 도움이 필요한 중증저혈당 발생이 전통적 인슐린치료법에 비해 2-3배 증가하여, 100명의 환자를 1년간 관찰한 경우 집중인슐린치료법을 시행한 군에서 중증저혈당이 62회, 전통적 인슐린치료법을 시행한 군에서 19회 발생하였다[1]. 당시 DCCT 연구에서는 중간형인슐린과 속효성인슐린을 사용하였으나, 이후 다양한 초속효성인슐린(아스파르트, 리스프로, 글루리진)과 지속형인슐린(글라르진 100 U/mL, 디터미어)이 개발되었다. 이러한 인슐린유사체들을 사용하면 제1형 당뇨병환자에게서 야간 및 식후 저혈당 발생 위험성이 중간형인슐린(NPH)과 속효성인슐린(regular insulin)에 비해 상대적으로 감소하고 당화혈색소 수치도 더 감소해, 제1형 당뇨병환자에게서는 인슐린유사체를 사용하도록 권장하고 있다[3]. 최근에는 글라르진 100 U/mL, 디터미어보다 반감기가 더 길어진 초지속형(ultra-long acting) 인슐린(데글루텍, 글라르진 300 U/mL)이 개발되었다. 글라르진 300 U/mL를 기저인슐린으로 사용 시, 미국과 유럽 제1형 당뇨병환자를 대상으로 한 EDITION 4 연구에서는, 글라르진 100 U/mL 투여군과 의미있는 차이가 없었지만, 일본의 제1형 당뇨병환자를 대상으로 시행된 EDITION JP1 연구에서는 야간저혈당의 빈도를 글라르진 100 U/mL 사용에 비해 낮추는 것으로 보고되었다[4,5]. 데글루텍은 글라르진 100 U/mL에 비해 저혈당 위험인자가 1개 이상 있는 미국과 유럽의 제1형 당뇨병환자에게서 야간저혈당과 증상이

있는 중증저혈당을 의미있게 감소시켰다[6]. 또한 데글루텍은 투여 간격에 여유가 있어, 8시간에서 40 시간까지 투여 간격을 변경하더라도 매일 같은 시간에 투여하는 것과 유사한 혈당조절 효과를 보였다[7]. 초속효성인슐린 아스파르트에 니아신아미드(niacinamide)를 추가한 아스파르트(Fiasp®)를 식전인슐린으로 6개월간 사용하면 아스파르트에 비해 제1형 당뇨병환자에게서 당화혈색소를 0.15%, 식후 혈당을 12 mg/dL 감소시켰고, 식사 직후에 Fiasp®를 주사해도 식전에 아스파르트를 맞는 것과 유사했으며, 이런 효과는 1년까지 유지되었다[8,9]. 한편 인슐린유사체를 사용하더라도 혼합형인슐린 2회 주사요법보다 다회인슐린요법을 사용하였을 때 제1형 당뇨병환자의 만족도와 삶의 질이 개선되고, 혈당변동성도 감소하며, 당화혈색소 수치가 개선되어, 혼합형인슐린보다 다회인슐린요법이 권장된다[10]. 최근에는 인슐린유사체 사용으로 집중인슐린요법을 하더라도 DCCT 연구에 비해 중증저혈당 빈도가 1/2-1/3로 감소했으며[11], 국내에서 제1형 당뇨병환자를 대상으로 한 연구에서도 10년 전 서구에서 시행된 연구에 비해 저혈당 빈도가 감소하였다[12]. 적극적인 인슐린치료 방법 중 인슐린펌프와 다회인슐린주사요법 2가지를 비교한 여러 연구들을 메타분석 하였을 때, 중증저혈당 발생 빈도에서 크게 차이를 보이지 않았고, 당화혈색소 감소 효과는 인슐린펌프군에서 약간 우수하였다[13]. 따라서 제1형 당뇨병에서 적극적 인슐린치료 방법으로 두 치료 방법 모두 권장된다[14]. 다회인슐린주사 또는 인슐린펌프를 사용하는 제1형 당뇨병환자는 자가혈당측정을 하면서 섭취하는 탄수화물량, 활동량, 현재 혈당을 고려해 적절한 인슐린용량을 스스로 결정할 수 있도록 교육받는 것이 매우 중요하다[3,14,15]. 대표적인 제1형 당뇨병환자의 인슐린 교육프로그램으로 5일 간의 Dose Adjustment For Normal Eating (DAFNE) 프로그램이 있다. 체계화된 교육을 받고 나면 상황에 맞는 식사인슐린 용량 조절과 유연한 식사가 가능하고, 당뇨병과 관련된 삶의 질이 개선되며, 당화혈색소가 호전되는 효과를 무작위대조군연구로 입증했고[15], 영국, 독일, 호주, 뉴질랜드 등에서 유사한 교육프로그램을 운영하고 있다. 또한 인슐린민감도가 변할 수 있는 상황(스트레스, 감염, 스테로이드 사용 등)이나 인슐린펌프 사용자가 펌프를 사용할 수 없는 경우에 인슐린 주사로 스스로 대처할 수 있도록 교육받는 것을 권고한다[14].

제1형 당뇨병환자에게 효과적인 실시간 지속혈당감시장치에는 전송기(transmitter)가 있어 실시간으로 결과가 전송되는 일반적인 형태(continuous glucose monitoring, CGM)와 전송기가 없어 환자가 스캔할 때만 저장된 혈당값을 볼 수 있는 flash 형태(flash glucose monitoring, FGM)가 있다. 두 종류 모두 다회인슐린주사나 인슐린펌프 치료를 하는 환자에게서 당화혈색소 수치를 낮추고 저혈당 빈도를 줄이는 데 효과적이지만, CGM 혹은 FGM의 사용빈도가 감소하면 당화혈색소와 저혈당 빈도를 줄이는 효과도 감소한다[16-18]. CGM은 저혈당 알람 기능이 있어서 저혈당인지능이 떨어진 환자에서 자가혈당측정보다 효과적으로 저혈당 빈도를 줄일 수 있으며[19,20], 한 소규모 연구에서는 FGM과 비교해서도 저혈당 빈도를 줄였다[21]. 또한 지속혈당감시장치는 자가혈당측정에 비해 다회인슐린주사나 인슐린펌프 사용자 모두에게서 비용-효과적이어서 이미 여러 나라에서 보험적용이 시작되었으며, 체계화된 교육을 통해 환자 스스로 지속혈당감시 결과를 해석하고 조치할 수 있으므로 지속적으로 사용할 동기부여가 된 경우에는 적극적으로 사용하도록 권고하고 있다[22].

제1형 당뇨병 유병기간이 길고, 저혈당무감지증이나 중증저혈당을 반복적으로 경험하는 경우 저혈당 예방과 저혈당인지능 회복을 위한 전문화되고 체계화된 교육을 통해 다회인슐린주사나 인슐린펌프, 지속혈당감시장치 사용 여부에 상관없이 장기간 중증저혈당의 빈도를 줄일 수 있음이 무작위대조군 연구에서 입증되었다. 따라서 저혈당무감지증이 있는 제1형 당뇨병환자는 저혈당인지능 회복을 위한 체계화된 교육을 받도록 권고된다[23,24]. 저혈당 발생 시 인슐린 주입을 1시간 동안 중단하는 안전장치(low glucose suspend)가 있는 센서연동형인슐린펌프(sensor-augmented pump, SAP)는 단순히 지속혈당감시장치가 연계된 SAP를 사용하는 경우보다도 야간저혈당 발생 빈도를 줄였으며[25],

최근에는 저혈당 발생을 미리 예측하여 인슐린 주입을 멈추는 기능(predictive low glucose suspend, PLGS)을 탑재한 SAP가 저혈당 발생을 더욱 줄이는 것으로 보고되었다[26,27]. 따라서 야간저혈당이 반복되거나 저혈당무감지증이 있는 환자에게는 저혈당을 예측하여 인슐린 주입이 중단되는 PLGS-SAP가 도움이 될 수 있다.

제1형 당뇨병에서 인슐린 이외의 약물요법은 인슐린치료에 추가로 사용할 때의 효과를 평가하는 방식으로 연구된다. 특히 제1형 당뇨병에서도 비만환자가 늘어나고 있어, 체중을 줄이고 인슐린 용량을 줄이는 효과를 기대하면서 인슐린에 추가적으로 병합하는 약물들이 개발되고 있다. Pramlintide는 췌장베타세포에서 분비되는 아밀린(amylin)에 기초하는 약물로, 미국식품의약국에서 제1형 당뇨병에서 사용을 허가하였지만 국내에는 수입되지 않고 있다. Pramlintide는 무작위대조군연구에서 인슐린과 함께 사용시 체중을 1-2 kg 줄이고, 당화혈색소를 0.0-0.3% 낮췄다[28,29]. 제2형 당뇨병에서만 허가된 몇 가지 약물들이 제1형 당뇨병환자를 대상으로 연구되기도 했다.

메트포르민을 제1형 당뇨병환자에게 사용하는 경우 체중이 감소하고 콜레스테롤 수치를 개선시켰지만, 당화혈색소에는 큰 영향이 없었다[30,31]. 글루카곤유사펩티드-1 수용체작용제 중 리라글루티드 또는 엑세나타이드를 인슐린에 추가하였을 때 당화혈색소가 0.2% 감소하고 체중이 3 kg 가까이 감소하는 효과가 관찰되었다[32]. Sodium-glucose cotransporter (SGLT)2 억제제 중에서 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진을 추가한 경우 인슐린 단독 치료에 비해 인슐린과 함께 사용할 때 체중, 당화혈색소, 인슐린 용량이 감소했으나, 케톤산증의 빈도가 증가하였다[33-35]. SGLT1/2 억제제인 소타글리플로진(sotagliflozin)도 인슐린과 병합치료할 때 제1형 당뇨병환자에게서 체중, 당화혈색소 및 인슐린 용량을 감소시켰으나 케톤산증의 빈도가 증가하였다. 이 약물은 현재 미국식품의약국에서 제1형 당뇨병환자에게 사용 허가 여부를 심사 중으로, 만약 통과되면 제1형 당뇨병에서 허가된 첫 번째 경구약제가 될 수 있다[36,37].

참고문헌

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643-53.
3. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA 2003;289:2254-64.
4. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojeski M, Espinasse M, Riddle MC. Glycaemic control and hypoglycaemia during 12 months of randomized treatment with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 1 diabetes (EDITION 4). Diabetes Obes Metab 2018;20:121-8.
5. Matsuhsa M, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, Hirose T; EDITION JP 1 study group. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1). Diabetes Obes Metab 2016;18:375-83.
6. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, Nielsen TSS, Warren M; Group Information; SWITCH 1. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Jul 4;318(1):33-44.
7. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, Larsen J, Tamer SC, Bain SC; NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized,

- treat-to-target trial with a 26-week extension. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:1154-62.
8. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, Philis-Tsimikas A, Rose L, Woo VC, Østerskov AB, Graungaard T, Bergenstal RM. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). Diabetes Care 2017;40:943-50.
9. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L, Graungaard T, Birk Østerskov A, Russell-Jones D. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): a 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. Diabetes Obes Metab 2018;20:1148-55.
10. Testa MA, Gill J, Su M, Turner RR, Blonde L, Simonson DC. Comparative effectiveness of basal-bolus versus premix analog insulin on glycemic variability and patient-centered outcomes during insulin intensification in type 1 and type 2 diabetes: a randomized, controlled, crossover trial. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:3504-14.
11. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 2010;363:311-20.
12. Kim SK, Kwon SB, Yoon KH, Ahn KJ, Kang JG, Jung HS, Kang ES, Kim JH, Kim KW. Assessment of glycemic lability and severity of hypoglycemia in Korean patients with type 1 diabetes. Endocr J 2011;58:433-40.
13. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157:336-47.
14. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2014;37:2034-54.
15. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. BMJ 2002;325:746.
16. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet 2016;388:2254-63.
17. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. Diabetologia 2018;61: 539-50.
18. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, Kollman C, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Toschi E, Wolpert H, Price D; DIAMOND Study Group. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. JAMA 2017;317:371-8.
19. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH, Diamant M, Snoek FJ, Serné EH. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:893-902.
20. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, Hermanns N. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet 2018;391:1367-77.
21. Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. Diabet Med 2018;35:483-90.
22. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Norgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzierl SA, Phillip M. International consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2017;40:1631-40.
23. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Chapple O, Lubina-Solomon A, Chadwick TJ, Barendse S, Stocken DD, Brennand C, Marshall SM, Wood R, Speight J, Kerr D, Flanagan D, Heller SR, Evans ML, Shaw

- JA. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 × 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPaSS). *Diabetes Care* 2014;37:2114-22.
24. Little SA, Speight J, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Bowes A, Lubina-Solomon A, Chadwick TJ, Stocken DD, Brennand C, Marshall SM, Wood R, Kerr D, Flanagan D, Heller SR, Evans ML, Shaw JAM. Sustained reduction in severe hypoglycemia in adults with type 1 diabetes complicated by impaired awareness of hypoglycemia: two-year follow-up in the HypoCOMPaSS randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41:1600-07.
25. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224-32.
26. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, Fairchild JM, King BR, Ambler GR, Cameron FJ, Davis EA, Jones TW; PLGM Study Group. Reduction in hypoglycemia with the predictive low-glucose management system: a long-term randomized controlled trial in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:303-10.
27. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, Pinski JE, Cengiz E, Wadwa RP, Ekhlaspour L, Church MM, Weinzimer SA, Jost E, Marcal T, Andre C, Carria L, Swanson V, Lum JW, Kollman C, Woodall W, Beck RW. Predictive low-glucose suspend reduces hypoglycemia in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes in an at-home randomized crossover study: results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care* 2018;41:2155-61.
28. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, Maggs DG, Shen L, Strobel SA, Weyer C, Kolterman OG. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med* 2004;21:1204-12.
29. Edelman S, Garg S, Frias J, Maggs D, Wang Y, Zhang B, Strobel S, Lutz K, Kolterman O. A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2189-95.
30. Meng H, Zhang A, Liang Y, Hao J, Zhang X, Lu J. Effect of metformin on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34:e2983.
31. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, Greenlaw N, Tillin T, Hramiak I, Hughes AD, Jenkins AJ, Klein BEK, Klein R, Ooi TC, Rossing P, Stehouwer CDA, Sattar N, Colhoun HM; REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:597-609.
32. Wang W, Liu H, Xiao S, Liu S, Li X, Yu P. Effects of insulin plus glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in treating type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2017;8:727-38.
33. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:2258-65.
34. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschope D, Thoren F, Xu J, Langkilde AM; DEPICT-1 Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:864-76.
35. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, Zinman B, Skyler JS, George J, Soleymanlou N, Perkins BA. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE Trials. *Diabetes Care* 2018;41:2560-9.
36. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, Bailey TS, Banks P, Bode BW, Danne T, Kushner JA, Lane WS, Lapuerta P, McGuire DK, Peters AL, Reed J, Sawhney S, Strumph P. Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with type 1 diabetes: the North American inTandem1 Study. *Diabetes Care* 2018;41:1970-80.
37. Lexicon Pharmaceuticals: FDA to review ZynquistaTM (sotagliflozin) as potential treatment for type 1 diabetes. Available from: <http://www.lexpharma.com/media-center/news/673-fda-to-review-zynquista-sotagliflozin-as-potential-treatment-for-type-1-diabetes> (Accessed of September 30, 2018).

10. 당뇨병 약물요법 - 제2형 당뇨병환자의 경구약제

1. 당뇨병 진단 초기부터 적극적인 생활습관개선과 적절한 약물치료가 필요하다. [A, I]
2. 약제 작용기전, 효능, 부작용, 환자의 특성, 순응도, 비용을 고려해 약제를 선택한다. [E, I]
3. 경구약제의 첫 치료법으로 메트포르민 단독요법을 우선적으로 고려하나, 환자 상태에 따라 다른 약제를 선택할 수 있다. [A, I]
4. 단독요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못할 경우 작용기전이 다른 약제를 병합한다. [A, I]
5. 환자의 임상상태에 따라 진단 당시부터 2제 병합요법을 시행할 수 있다. [B, I]
6. 병합요법 시 혈당강하 효과, 저혈당 위험, 체중이나 심혈관질환에 대한 효과를 고려해 약제를 선택한다. [E, IIa]
7. 죽상경화성 심혈관질환을 동반한 환자에게는 sodium-glucose cotransporter (SGLT)2 억제제 중 심혈관질환 예방효과가 입증된 약제를 우선적으로 고려한다. [A, IIa]
8. 혈당조절 목표에 도달하지 못한 경우 생활습관 점검과 약제복용 순응도 확인 후 적극적인 병합이나 증량, 또는 인슐린치료를 고려한다. [E, IIa]

배경

이미 많은 연구에서 정상 수준의 철저한 혈당조절로 당뇨병으로 인한 미세혈관합병증을 예방할 수 있다는 사실이 입증되었다[1]. 그러나 대부분의 환자에게는 생활습관개선만으로는 당화혈색소 목표치 도달과 유지가 어렵기 때문에 경구혈당강하제를 포함한 약제치료가 필요하다. 일반적으로 처음 당뇨병을 진단받은 환자에게는 우선 적극적인 생활습관개선을 하고, 이것만으로 당화혈색소 목표에 도달하지 못한 경우에 약제치료를 시작한다. 약제치료는 경구혈당강하제 단독요법으로 시작하는 것이 일반적이나, 단독요법만으로 혈당 목표치에 도달하기 어려울 것으로 판단되는 경우에는 처음부터 기전이 다른 두 가지 약제의 병합요법을 고려할 수 있다[2,3].

혈당조절 목표는 원칙적으로 당화혈색소를 기준으로 하고, 공복과 식후 2시간 자가혈당측정치를 함께 사용할 수 있다. 생활습관개선으로 감소시킬 수 있는 당화혈색소치가 1.0-1.5%이고 당화혈색소 목표치를 6.5% 미만으로 정의한다면, 당뇨병 진단 당시 당화혈색소가 7.5-8.0% 이상인 경우 생활습관개선과 동시에 경구혈당강하제를 바로 시작하는 것이 바람직하다. 대한당뇨병학회를 비롯하여 미국당뇨병학회, 유럽당뇨병학회 및 세계당뇨병연맹을 포함한 여러 기관의 당뇨병 진료지침에서 생활습관개선만으로 목표치에 도달하지 못한 경우 첫 치료약제로 메트포르민을 권고하였다[4-6]. 이는 과체중인 제2형 당뇨병환자에게서 메트포르민 단독요법이 설폰요소제나 인슐린 단독요법에 비해 혈당강하 효과는 유사하면서 체중증가와 저혈당 발생이 적었다는 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 연구 결과에 기반을 두고 있다[4]. 이후 발표된 여러 관찰연구와 메타분석에서도 설폰요소제나 티아졸리딘디온, 디펩티딜펩티다아제(dipeptidyl peptidase, DPP)-4 억제제와 비교하여 당화혈색소 감소효과, 부작용, 체중증가, 저혈당 발생, 경제적인 측면 및 장기간 심혈관질환 발생면에서 메트포르민이 초기 경구약제로 우선 선택될 수 있는 근거를 보였다[6,7].

제2형 당뇨병 진단 후 첫 단독요법에 대한 국내 무작위임상연구로, 약물치료를 받은 적이 없는 새로 진단된 당뇨병환자 349명을 대상으로 경구혈당강하제 단독요법 시 혈당강하 효과를 조사한 Practical Evidences of Antidiabetic Monotherapy (PEAM) 연구[8]에 따르면, 설폰요소제(글리메피라이드),

비구아니드(메트포르민), 또는 티아졸리딘디온(로시글리타존) 단독요법으로 48주간 치료한 결과, 당화혈색소 감소에는 세 약제 간 큰 차이가 없었다(글리메피라이드, 7.8% → 6.9%, $P < 0.001$; 메트포르민, 7.9% → 7.0%, $P < 0.001$; 로시글리타존, 7.8% → 7.0%, $P < 0.001$; P for trend=0.62). 이상의 결과를 토대로 대한당뇨병학회에서도 단독요법 시 메트포르민을 첫 치료로 사용하도록 권고 하였으며, 환자의 상태에 따라 다른 경구혈당강하제도 초기 단독요법으로 시작할 수 있도록 하였다[9].

경구혈당강하제는 작용기전에 따라 다음과 같이 분류된다. 간에서 포도당합성을 억제하는 비구아니드계의 메트포르민, 인크레틴 효과를 증강시키는 DPP-4 억제제와 신장 근위세뇨관에서 포도당 재흡수를 억제하는 SGLT2 억제제, 말초조직에서 인슐린저항성을 개선시키는 티아졸리딘디온, 베타세포로부터 인슐린 분비를 직접 자극하는 설폰요소제(메글리티나이드계 포함), 장에서 포도당 흡수를 억제하는 알파글루코시다아제억제제 등이 있다. 이들은 각각 다른 기전으로 혈당강하 효과를 보이고 약제마다 장단점이 다르므로, 환자의 특성에 따라 약제를 선택하는 것이 중요하다. 또한 이들 약제는 부작용, 금기증, 가격면에서도 많은 차이를 보인다(표 10-1).

약제 선택 시 고려할 임상적 요소로는 나이, 당화혈색소 수치, 공복과 식후 혈당 정도, 비만 또는 대사증후군 동반 여부, 인슐린분비능, 저혈당 발생 가능성, 간, 심장 또는 신장 기능이상 여부, 죽상경화성 심혈관질환 동반 여부 등이다. 메트포르민, DPP-4 억제제, SGLT2 억제제는 체중이 감소 또는 유지되는 효과가 있는 반면, 설폰요소제와 티아졸리딘디온은 체중증가 효과가 있으며, 저혈당은 설폰요소제 사용 시 가장 많다[10,11](그림 10-1).

메트포르민은 중증 간장애나 신장애(사구체여과율 45 mL/min/1.73 m² 미만인 경우 주의하여 사용하고, 30 mL/min/1.73 m² 미만의 경우 금기), 중증 감염, 탈수, 급성심근경색증, 패혈증과 같은 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태, 심폐부전 시에 사용하지 않는 것이 좋다[12].

요오드 조영제를 사용하는 검사 시에 신기능 저하가 발생할 수 있으며, 이때 기존에 메트포르민을 복용하던 환자에게서 유산혈증이 발생할 수 있음이 일부 보고된 바 있다. 메트포르민은 신장을 통해 배설되므로 신기능 장애 시 유산혈증의 위험때문에 조영제 사용 전 중단 또는 금기하는 것으로 되어 있으나, 실제 유산혈증은 극히 드물게 발생하였으므로 최근 FDA에서도 사구체여과율 30 mL/min/1.73 m² 이상인 당뇨병 환자에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있도록 허가사항을 변경하였다[13]. 요오드 조영제를 사용하는 검사 시, 사구체여과율이 < 60 mL/min/1.73 m² 일 경우에는 검사 시 메트포르민을 중지하고, 검사 48시간 이후에 신기능이 나빠지지 않았을 때 다시 사용하도록 한다.

신기능이 정상이면 안정된 심부전 환자에게서도 사용할 수 있으나, 심부전으로 입원하였거나 조절되지 않는 심부전 환자의 경우에는 피하는 것이 좋다.

경구혈당강하제 단독요법 시 당화혈색소 결과에 따라 2-3개월 간격으로 약제를 증량한다. 일반적으로 단독요법의 경우 당화혈색소 감소 정도는 약제 종류에 따라 다르지만, 0.5-1%이며, 당화혈색소 목표(6.5% 미만)에 도달하면 용량을 유지하거나 경우에 따라서 감량할 수 있다. 진단 시 당화혈색소가 7.5% 이상이거나 단독요법에서 최대용량으로 3개월 내 당화혈색소 목표에 도달하지 못하면 즉시 병합요법을 시작한다. 약제의 작용기전과 혈당강하 효과, 부작용, 저혈당 위험, 체중에 대한 효과, 심혈관질환 이득, 환자의 순응도, 비용 등을 고려해 추가약제를 선택한다[14]. 주로 식사 후 고혈당이 문제가 되는 경우 메글리티나이드, 알파글루코시다아제 억제제나 DPP-4 억제제의 추가를 고려해볼 수 있다[15]. 대부분 약제들이 최대용량의 50% 정도에서 최대 혈당강하 효과를 보이며 약제 부작용은 적기 때문에, 두 약제의 저용량 조기병합요법에 대한 연구들이 많이 보고되었다[16]. 따라서 단독요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못한 경우 최대용량까지 늘리기 전에 다른 계열의 경구약제와 병합용법을 시작할 수 있다.

최근 첫 치료로서 병합요법의 유용성이 많이 보고되었는데, 특히 기저 혈당치가 매우 높은 경우(당화혈색소 9.5% 이상) 처음부터 강력한 병합요법 또는 인슐린을 포함한 적극적인 치료가 장기간의 혈당조절과 합병증 예방에 효과적이라는 연구가 많다[2,14,16,17]. 2제 병합요법 시 금기증 또는 부작용이 없는 한 메트포르민을 포함한 병합요법을 먼저 시행하고, 2제 병합요법으로도 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 기전이 다른 약제를 추가하여 3제 병합요법을 시행한다[18-20].

최근 심혈관질환 발생에 대한 대규모 임상연구와 메타분석 결과들이 발표되면서, 경구혈당강하제를 선택할 때 심혈관질환에 대한 이득을 중요한 변수로 고려하게 되었다. 90개 연구, 66,730명이 포함된 메타분석에서 DPP-4 억제제 치료는 대조군에 비해 심부전, 모든 원인에 의한 사망, 심근경색증, 심혈관사망, 뇌졸중의 위험을 증가시키지 않았다[21]. 심혈관위험인자를 동반한 제2형 당뇨병환자(n=7,020)에게 SGLT2 억제제인 엠파글리플로진을 투여한 무작위대조군연구(Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose, EMPA-REG OUTCOME trial)에서 평균 3년 관찰 시 위약군에 비해 심혈관질환(심혈관사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중) 발생이 14% 감소하였다[위험비(hazard ratio, HR) 0.86, 95% CI 0.74-0.99, $P=0.04$][22]. 이후 EMPA-REG OUTCOME 연구에 참여한 아시안 환자만 따로 분석한 결과에서도 3-점 주요유해심혈관사건(3-point major cardiovascular adverse events, MACE)의 HR은 0.68 (95% CI, 0.48-0.95)로, 모든 원인에 의한 사망이나 심부전에 대해 서양인과 유사한 효과를 보였다[23].

351,476명이 포함된, 연구 기간 2년 이상의 5개 무작위임상연구들의 메타분석에서 SGLT2 억제제가 주된 심혈관질환 발생을 20%, 모든 원인에 의한 사망을 33%, 심부전으로 인한 입원을 38% 감소시켰다[24]. 7가지 SGLT2 억제제가 포함된 메타분석에서 이 약제의 사용은 MACE 발생을 16%, 심혈관사망을 37%, 심부전 발생은 35%, 모든 원인에 의한 사망을 29% 감소시켰다[25]. 또한 101,183 명이 포함된 73개 무작위임상연구의 메타분석에서도 SGLT2 억제제를 다른 경구혈당강하제와 비교 하였을 때, 모든 원인에 의한 사망과 심혈관사망의 위험이 감소하는 결과를 보여주었다[26]. 최근까지 발표된 대규모 무작위대조군연구에서는 심혈관질환 위험인자를 동반한 경우 엠파글리플로진이 심혈관사망, 모든 원인에 의한 사망과 심부전으로 인한 입원 감소 효과를, 다파글리플로진이 심부전으로 인한 입원 감소 효과를 보여주었다[27].

당뇨병이 진행될수록 대부분의 제2형 당뇨병환자들은 혈당조절을 위하여 병합요법을 필요로 하고, 이는 일시적으로 혈당을 개선시킨다. 그러나 시간이 경과함에 따라 인슐린저항성과 베타세포기능 장애가 진행되므로, 당뇨병 유병기간이 길어지면 상당수의 환자에게는 인슐린을 투여하게 된다.



표 10-1. 혈당강하제의 종류와 특징

	작용기전 및 복용법	체중변화	저혈당 (단독)	당화혈색소 감소 (단독)	부작용	주의점
Sulfonylureas (gliclazide, glipizide, glimepiride, glibenclamide)	-체장 베타세포에서 인슐린 분비 증가 -식전 복용	증가	있음	1.0-2.0%	관절통, 요통, 기관지염	-금기: 중증의 간, 신장애(사용경험 없음) -2차 실패
Metformin	-간에서 당생성 감소 -말초 인슐린 감수성 개선 -저용량으로 투여를 시작하여 증량 -식사와 함께 투약	없음 또는 감소	없음	1.0-2.0%	젖산산증, 소화장애 (설사, 구역, 구토, 복부팽만, 식욕부진, 소화불량, 변비, 복통), vitamin B12 결핍	-금기: 중증 간, 신장애(eGFR < 45), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈(쇼크), 급성심근경색증, 패혈증, 저산소증 상태 -급성 및 불안정형 심부전 -안정형 만성심부전 사용 가능 -중지: 48시간 이내 중등도 이상의 수술이나, 중등도 신장애 (사구체여과율 45-60 mL/min/1.73 m ²) 환자가 요오드 조영제를 사용하는 검사 시
Alpha-glucosidase inhibitors (acarbose, voglibose)	-상부 위장관에서 다당류 흡수 억제 -식후 혈당 개선 -하루 3회 식전 복용	없음	없음	0.5-1.0%	소화장애 (복부팽만감, 방귀 증가, 묽은변, 배변 횟수 증가 등)	-금기: 소화흡수 장애를 동반한 만성 장질환, 간경화, 중증 신장애 (eGFR < 25), 중증 감염
Meglitinides (repaglinide, nateglinide, mitiglinide)	-체장 베타세포에서 인슐린 분비 증가 -식후 혈당 개선 -하루 2-4회 식사 전 복용 또는 매 식사 직전 복용	증가	있음	0.5-1.5%	상기도 감염, 변비	-금기: 중증 간기능 장애 -갬피브로질과 병용 투여 금기(repaglinide) 투석을 필요로 하는 중증의 신기능 장애(nateglinide) -주의: 중증의 신기능 장애 (repaglinide/mitiglinide)
Thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone)	-근육, 지방 인슐린감수성 개선 -간에서 당 생성 감소 -식사에 관계없이 1일 1회 복용	증가	없음	0.5-1.4%	부종, 체중증가, 골절, 심부전	-금기: 심부전, 유방 불내성, 활동성 방광암 및 방광암 병력 (pioglitazone), 원인이 불명확한 육안적 혈뇨 (pioglitazone)
DPP-4 inhibitors (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, gemigliptin, alogliptin, teneligliptin, anagliptin, evogliptin)	-Incretin (GLP-1, GIP) 증가 -포도당 의존 인슐린 분비 증가 -식후 글루카곤 분비 감소 -식후 혈당 개선 -식사에 관계 없이 복용	없음	없음	0.5-1.0%	-비인두염, 상기도감염, 혈관 부종 -아나필락시스, 스티븐스-존슨증후군을 포함한 바리성 피부질환, 수포성 유사천포창, 중증의 관절통 (sitagliptin) -유사천포창 (linagliptin, vildagliptin)	-금기: 유당 불내성 (saxagliptin, vildagliptin) -주의: 체장염, 체장암, 심부전의 병력 또는 중등도-중증의 신장애 등, 심부전으로 인한 입원의 위험 요소가 있는 환자 (saxagliptin) 심부전 NYHA III-IV: 임상경험이 없어 권장되지 않음(alogliptin, teneligliptin, evogliptin, anagliptin, linagliptin, gemigliptin) 심부전 NYHA IV: 임상경험이 없어 권장되지 않음(vildagliptin)
SGLT2 inhibitors (dapagliflozin, ipragliflozin, empagliflozin, ertugliflozin)	-신장에서 포도당 재흡수 억제 -소변으로 당 배설 증가 -식사에 관계없이 복용	감소	없음	0.5-1.0%	요로감염, 생식기감염, 배뇨 증가, 사구체여과율 감소, 헤마토크리트 증가, 케톤산증	-금기: eGFR 45 미만(약제별 다름) -주의: 고령자, 신장애(용량 조절), 중증 간장애(연구되지 않아 권장되지 않음)
GLP-1 receptor agonists (exenatide, lixisenatide, liraglutide, dulaglutide)	-포도당 의존 인슐린 분비 증가 -식후 글루카곤 분비 감소 -위배출 억제 -식후 혈당 개선 -식사와 관계없이 피하주사 (일 1-2회 또는 주 1회)	감소	없음	0.8-1.5%	위장관 장애	-금기: 갑상선 수질암의 과거력 또는 가족력, MEN2 -주의: 체장염, 중증 간장애, 신장애, 중증 위마비를 포함한 중증 위장관 질환에서 권장되지 않음

eGFR: 단위 생략 (mL/min/1.73 m²)

표 10-2. 신기능에 따른 약제 조절

e-GFR	CKD1-2	CKD3a	CKD3b	CKD4	ESRD
	≥ 60	45-59	30-44	15-29	< 15
Metformin		최대용량 1000mg/일 이하	금지	금지	금지
Meglitinides					
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
SGLT2 inhibitors					
Dapagliflozin	10 mg	주의 [¶]	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
Sulfonylureas					
Gliclazide			주의	주의	주의
Glimepiride			주의	주의	주의
Glipizide			주의	주의	주의
Alpha-glucosidase inhibitors					
Acarbose				금지**	금지
Voglibose				자료 없음	자료 없음
Thiazolidinediones					
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					

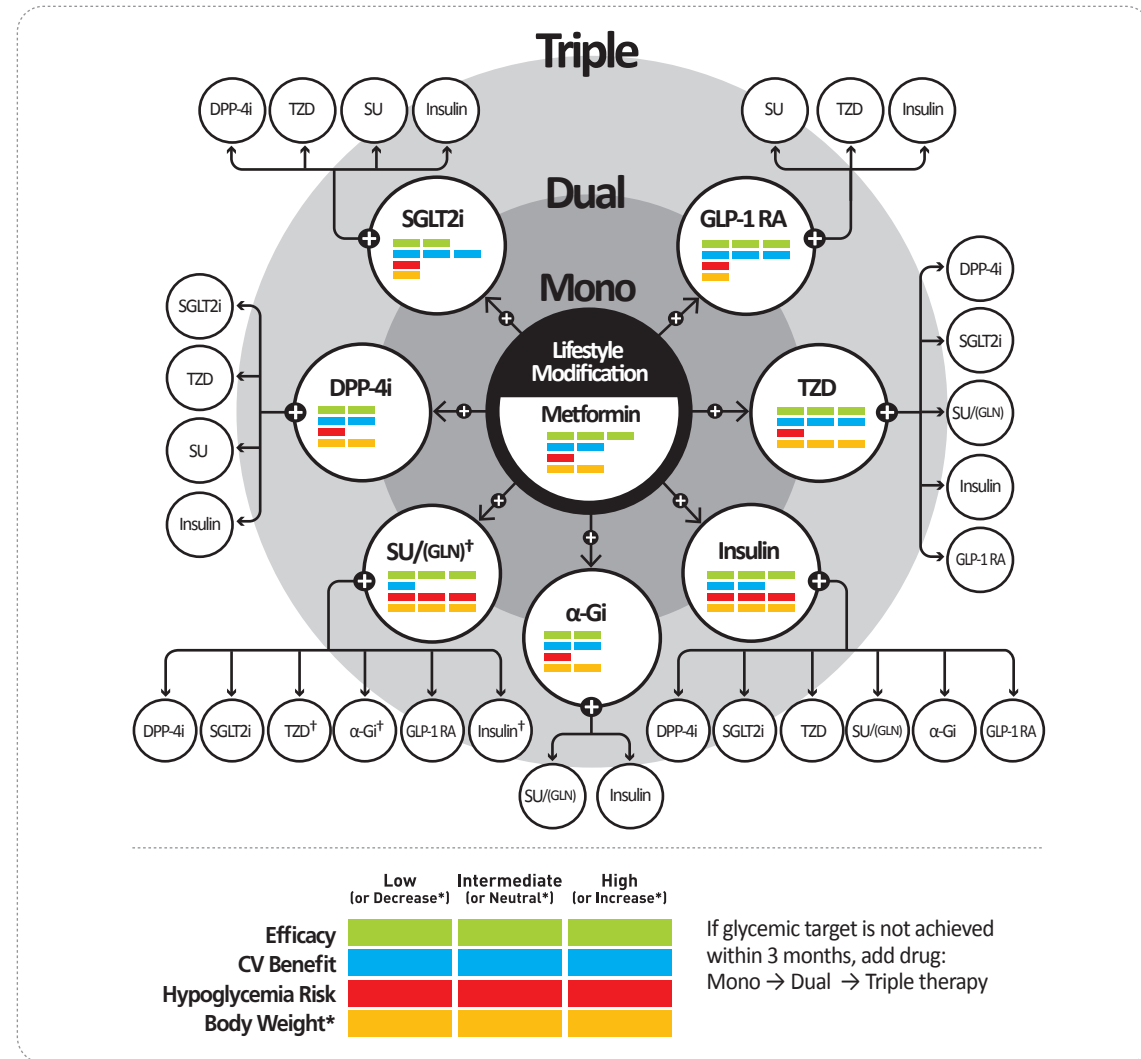
*e-GFR ≥ 50 용량 조절 불필요, [¶] e-GFR < 60 시작 금지, **e-GFR < 25 금지

용량 조절 불필요

CKD, chronic kidney disease

2019년 4월 기준, 식품의약품안전처의 허가사항에 준하여 작성되었음.

그림 10-1. 제2형 당뇨병 약제치료 알고리즘



DPP-4i, DPP-4 inhibitor; SGLT2i, SGLT2 inhibitor; TZD, thiazolidinedione; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; SU, sulfonylurea; GLN, glinide (meglitinide); α -Gi, alpha-glucosidase inhibitor.

†GLN can be used as dual therapy with metformin, α -Gi, TZD, or insulin or can be used as triple therapy with metformin and α -Gi or metformin and insulin or metformin and TZD.

제2형 당뇨병의 치료는 생활습관개선이 기본이 되어야 하며 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만으로 하되 환자에 따라 개별화하여 적용하는 것이 중요함.

첫 진단 시 당화혈색소가 7.5% 미만인 경우, 생활습관조절과 함께 메트포르민 단독요법을 시작할 수 있음. 메트포르민의 금기증이나 부작용이 있을 경우, 환자 상태에 따라 다른 계열 약제로 단독요법을 사용할 수 있음.

초기 당화혈색소가 7.5% 이상이거나 단독요법으로 3개월 이내 목표에 도달하지 못한 경우 2제 병합요법을 고려함. 이 경우 대개 메트포르민에 두번째 약제를 병합하는 것이 일반적이나, 환자 상태에 따라 다른 기전을 가진 약제의 병합도 사용할 수 있음. 2제 병합요법으로도 3개월 이내 목표에 도달하지 못한 경우 3제 병합요법을 시행함.

약제 선택 시 혈당강하 효능, 저혈당 위험, 체중증가, 심혈관질환 발생 및 국내 임상자료 결과 여부를 우선적으로 고려함. 4가지 항목에 대한 각 약제별 특징을 막대 그래프로 표시하였음.

2019년 4월 기준, 식품의약품안전처의 허가사항에 준하여 작성되었음.

참고문헌

- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-53.
- Cai X, Gao X, Yang W, Han X, Ji L. Efficacy and safety of initial combination therapy in treatment-naive type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Ther 2018;9:1995-2014.
- Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014;16:410-7.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:854-65.
- Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016;164:740-51.
- Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. JAMA 2016;316:313-24.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes. 2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl 1):S90-102.
- Yoon KH, Shin JA, Kwon HS, Lee SH, Min KW, Ahn YB, Yoo SJ, Ahn KJ, Park SW, Lee KW, Sung YA, Park TS, Kim MS, Kim YK, Nam MS, Kim HS, Park leB, Park JS, Woo JT, Son HY. Comparison of the efficacy of glimepiride, metformin, and rosiglitazone monotherapy in korean drug-naive type 2 diabetic patients: the practical evidence of antidiabetic monotherapy study. Diabetes Metab J 2011;35:26-33.
- Ko SH, Hur KY, Rhee SY, Kim NH, Moon MK, Park SO, Lee BW, Kim HJ, Choi KM, Kim JH; Committee of Clinical Practice Guideline of Korean Diabetes Association. Antihyperglycemic agent therapy for adult patients with type 2 diabetes mellitus 2017: a position statement of the Korean Diabetes Association. Diabetes Metab J 2017;41:337-48.
- Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhon MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011;154:602-13.
- Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2017;166:279-90.
- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med 1996;334:574-9.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [Internet available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>. Accessed 14 October 2016.
- Qian D, Zhang T, Zheng P, Liang Z, Wang S, Xie J, Zhao L, Zhang Y, Situ B. Comparison of oral antidiabetic drugs as add-on treatments in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: a network meta-analysis. Diabetes Ther 2018;9:1945-58.
- Kim MK, Suk JH, Kwon MJ, Chung HS, Yoon CS, Jun HJ, Ko JH, Kim TK, Lee SH, Oh MK, Rhee BD, Park JH. Nateglinide and acarbose for postprandial glucose control after optimizing fasting glucose with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2011;92:322-8.
- Olansky L, Reasner C, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, Mehta A, Kaufman KD, Goldstein BJ. A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents. Diabetes Obes Metab 2011;13:841-9.
- Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Initial combination of empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2016;39:1718-28.
- Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, Mani H, Khunti K, Davies MJ, Webb DR. Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2018;20:985-97.
- Lee CM, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2016;116:149-58.

20. Lozano-Ortega G, Goring S, Bennett HA, Bergenheim K, Sternhufvud C, Mukherjee J. Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea. *Curr Med Res Opin* 2016;32:807-16.
21. Elgendy IY, Mahmoud AN, Barakat AF, Elgendy AY, Saad M, Abuzaid A, Wayangankar SA, Bavry AA. Cardiovascular safety of dipeptidyl-peptidase IV inhibitors: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017;17:143-55.
22. 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.
23. Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle HJ; EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: results from EMPA-REG OUTCOME®. *Circ J* 2017;81:227-34.
24. Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, Li XL, Chen F, Huang JA, Xu B. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7.
25. Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundstrom J, Neal B. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:411-9.
26. Lee G, Oh SW, Hwang SS, Yoon JW, Kang S, Joh HK, Kwon H, Kim J, Park D. Comparative effectiveness of oral antidiabetic drugs in preventing cardiovascular mortality and morbidity: a network meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0177646.
27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.

11. 당뇨병 약물요법 - 제2형 당뇨병환자의 주사제: 글루카곤유사펩티드-1 수용체작용제

1. 글루카곤유사펩티드(glucagon-like peptide, GLP)-1 수용체작용제는 단독으로, 혹은 디펩티딜 펩티다아제(dipeptidyl peptidase, DPP)-4 억제제를 제외한 경구약제와 병합하여 사용할 수 있다. [A, I]
2. GLP-1 수용체작용제는 기저인슐린과 병용할 수 있다. [A, I]
3. 죽상경화성 심혈관질환이 동반된 당뇨병환자에게는 GLP-1 수용체작용제 중 심혈관질환 예방 효과가 입증된 약제를 우선적으로 고려한다. [A, IIa]

배경

GLP-1 수용체작용제는 혈당강하와 체중감소 효과가 있고, 저혈당 발생이 적은 당뇨병 약제이다[1]. 더불어 수축기혈압 감소효과를 보여주므로 심혈관질환의 위험이 높은 제2형 당뇨병환자에게 유용한 약제로 고려되었다[2]. GLP-1 수용체작용제의 심혈관질환에 대한 안전성을 평가한 전향적 연구로는 현재까지 4가지가 발표되었는데, Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA)의 릭시세나타이드[3], Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)의 리라글루티드[4], Preapproval Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6)의 세마글루타이드[5], 그리고 Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) 연구의 연속방출(extended-release) 엑세나타이드[6]가 있다. ELIXA와 EXSCEL 연구에서는 위약 대비 심혈관 질환 안전성에 대해 비열등함을 입증했으며, LEADER와 SUSTAIN-6 연구에서는 위약 대비 3-점 주요유해 심혈관사건(3-point major cardiovascular adverse events, MACE) (심혈관질환에 의한 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중)을 유의하게 감소시켰다. 이 중 리라글루티드만 모든 원인과 심혈관질환에 의한 사망을 유의하게 줄였고, 세마글루타이드만이 비치명적 뇌졸중을 유의하게 감소시켰다. 그러나 약제마다 종말점(endpoint) 각각에 미치는 효과가 달라, 심혈관질환에 대한 유의한 효과를 모든 GLP-1 수용체작용제로 일반화시키는 것에 대한 의문점은 남아있다. 위의 4가지 연구를 메타분석[7,8] 한 결과, 위약 대비 GLP-1 수용체작용제는 MACE를 10% [위험비(hazard ratio, HR) 0.90, 95% CI 0.82-0.99, $P=0.033$], 심혈관질환에 의한 사망을 13% (HR 0.87, 95% CI 0.79-0.96, $P=0.007$) 감소시켰고, 모든 원인에 의한 사망도 12%(HR 0.88, 95% CI 0.81-0.95, $P=0.002$) 감소시켰다. 그러나 치명적/비치명적 심근경색증, 치명적/비치명적 뇌졸중, 불안전성 협심증에 의한 입원, 심부전에 의한 입원은 감소시키지 못했다. 저혈당, 췌장염, 췌장암, 갑상선수질암은 증가하지 않았다. 이 메타분석 결과, GLP-1 수용체작용제는 약제별로 정도의 차이는 있으나, MACE, 심혈관질환에 의한 사망, 모든 원인에 의한 사망을 감소시키는 경향은 보였으며 유의한 부작용은 관찰되지 않았다. 따라서 심혈관질환을 이미 동반했거나 심혈관질환 발생의 위험도가 높은 당뇨병환자에게는 GLP-1 수용체작용제가 임상적으로 유익할 것으로 생각된다.

GLP-1 수용체작용제는 다른 경구약제와 함께 사용할 수 있다. 메트포르민과 설폰요소제를 사용하는 환자에게 엑세나타이드 또는 둘라글루타이드를 추가한 연구[9,10], 메트포르민을 사용하는 환자에게 둘라글루타이드, 리라글루티드, 릭시세나타이드를 추가한 연구[11,12], 설폰요소제를 사용하는

환자에게 둘라글루타이드, 리시세나타이드를 추가 사용한 연구[13,14], 다파글리플로진 사용 환자에게 엑세나타이드를 추가한 연구[15], 경구약제에 알비글루타이드, 리라글루티드를 추가한 연구[16], 피오글리타존에 둘라글루타이드나 알비글루타이드를 추가한 연구[17,18] 등이 있어, 작용기전이 겹칠 수 있는 DPP-4 억제제 이외의 여러 종류의 약물과 병용할 수 있다. 또한 GLP-1 수용체작용제를 기저인슐린과 함께 사용한 연구도 많다. 기저인슐린을 사용하는 환자에게 리라글루티드를 추가한 연구[19,20], 데글루덱과 리라글루티드를 병용한 연구[21,22], 글라르진과 리시세나타이드를 병용한 연구[23], 인슐린펌프를 사용 중인 환자에게 엑세나타이드를 추가한 연구[24], 한국인에게서 기저인슐린과 엑세나타이드를 병용한 연구[25], 한국인에게서 기저인슐린과 설폰요소제를 사용하는 환자에게 리시세나타이드를 추가한 연구[26] 등이 보고되었다.

또한 고용량의 리라글루티드는 비만치료제로서의 효과를 SCALE Obesity and Prediabetes 연구[27]에서 입증하였다. 이 연구에서는 3,731명의 당뇨병이 없는 비만환자(체질량지수 30 kg/m² 이상 또는 체질량지수 27 kg/m² 이상이면서 이상지질혈증이나 고혈압을 동반)를 대상으로 56주간 2:1 무작위 배정하여, 2,487명에게 리라글루티드 3.0 mg을, 1,244명에게는 위약을 매일 피하주사하였고, 일차 종말점은 5%와 10% 이상 체중감소를 보이는 환자의 비율이었다. 대상자들의 평균 나이는 45.1±12.0세, 체중은 106.2±21.4 kg, 체질량지수는 38.3±6.4 kg/m²였다. 78.5%의 환자가 여성이었으며, 61.2%는 당뇨병전단계였다. 56주 치료 후, 리라글루티드군에서의 평균 체중감소는 8.4±7.3 kg였고, 위약군에서는 2.8±6.5 kg로, 양 군의 차이는 -5.6 kg로 유의하였다. 리라글루티드군의 63.2%와 위약군의 27.1%에서 5% 이상 체중이 감소했고($P < 0.001$), 각각 33.1%와 10.6%에서 10% 이상 체중이 감소했다($P < 0.001$). 리라글루티드의 가장 흔한 부작용은 구역과 구토였으며, 중대한 이상반응의 빈도는 리라글루티드군에서 6.2%, 위약군에서 5.0%였다. 결과적으로 리라글루티드 3.0 mg 피하주사는 식사요법과 운동요법을 함께 했을 때 체중을 유의하게 감소시켰고, 대사지표 또한 호전시켰다. 따라서 GLP-1 수용체작용제 중 리라글루티드는 체중감소를 목표로 사용할 수 있다.

참고문헌

- Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:203-16.
- Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017;136:849-70.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
- 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.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Öhman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
- Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, Pagidipati NJ, Chan JC, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Ohman P, Poulter NR, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF, Holman RR;

- EXSCEL Study Group. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:105-13.
- Kim JY, Yang S, Lee JI, Chang MJ. Cardiovascular effect of incretin-based therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0153502.
- Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* 2015;38:2241-9.
- Gao Y, Yoon KH, Chuang LM, Mohan V, Ning G, Shah S, Jang HC, Wu TJ, Johns D, Northrup J, Brodows R. Efficacy and safety of exenatide in patients of Asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:69-76.
- Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:849-58.
- Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016;39:1501-9.
- Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrbach JL, Jiang HH, Shell J, Robertson KE. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab* 2016;18:475-82.
- Rosenstock J, Hanefeld M, Shamanna P, Min KW, Boka G, Miossec P, Zhou T, Muehlen-Bartmer I, Ratner RE. Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *J Diabetes Complications* 2014;28:386-92.
- Frias JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, Jabbour SA. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-16.
- Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, Ye J, Scott R, Johnson S, Stewart M, Rosenstock J; HARMONY 7 study group. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:289-97.
- Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, Kuhstoss D, Lakshmanan M. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014;37:2159-67.
- Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, Cirkel DT, Ye J, Perry CR, Reinhardt RR, Bode BW. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1257-64.
- Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, de Loreda L, Tornøe K, Boopalan A, Nauck MA; NN2211-3917 Study Group. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1056-64.
- Vanderheiden A, Harrison L, Warshawer J, Li X, Adams-Huet B, Lingvay I. Effect of adding liraglutide vs placebo to a high-dose insulin regimen in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:939-47.
- Freemantle N, Mamdani M, Vilsbøll T, Kongso JH, Kvist K, Bain SC. IDegLira versus alternative intensification strategies in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin therapy. *Diabetes Ther* 2015;6:573-91.
- Gough SC, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, Reiter PD, Buse JB. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:965-73.
- Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, Gonzalez-Galvez G, Takami A, Guo H, Niemoeller E, Souhami E, Bergenstal RM; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:1972-80.

24. Li FF, Jiang L, Fu L, Zhu HH, Zhou P, Zhang D, Su XF, Wu JD, Ye L, Ma JH. Exenatide add-on to continuous subcutaneous insulin infusion therapy reduces bolus insulin doses in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled, open-label trial. *Diabetes Ther* 2017;8:177-87.
25. Yoon KH, Hardy E, Han J. Exenatide versus insulin lispro added to basal insulin in a subgroup of Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2017;41:69-74.
26. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A; EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab* 2012;14:910-7.
27. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.

12. 당뇨병 약물요법 - 제2형 당뇨병환자의 주사제: 인슐린

1. 적절한 경구혈당강하제 치료에도 불구하고 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 인슐린요법(기저 인슐린요법, 혼합형인슐린요법 및 다회인슐린주사법)을 시행한다. [A, I]
2. 대사이상을 동반하고 고혈당이 심할 경우 당뇨병 진단 초기에도 인슐린을 사용할 수 있다. [C, IIa]
3. 급성심근경색증 또는 뇌졸중, 급성질환, 수술 시에는 인슐린요법을 시행한다. [B, IIa]
4. 환자 상태에 따라 인슐린과 타계열 약제의 병합요법이 가능하다. [A, IIa]

배경

1. 인슐린치료 적응증 (그림 12-1)

경구혈당강하제만으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 인슐린 요법을 시작한다. 제2형 당뇨병환자는 당뇨병 진단 당시 이미 인슐린분비능이 50% 이하로 감소되어 있으며, 6년 후에는 25% 정도로 매우 떨어지기 때문에, 베타세포 기능을 보호하기 위해 초기 인슐린요법이 필요하게 된다[1,2]. 따라서 경구혈당강하제를 최대용량으로 사용하거나 두 종류 이상의 약제를 병합해도 당화혈색소가 목표에 도달하지 못하면, 혈당상태가 더 악화되기 전에 인슐린치료를 시작하는 것이 합리적이다.[3,4].

생활습관교정과 경구약제로 혈당조절 목표에 도달하지 못한 경우 인슐린을 사용하며, 대사이상을 동반하거나 당화혈색소 9-10% 이상의 중증고혈당인 경우 초기 치료로 인슐린을 선택할 수 있다[2]. 새로 진단된 382명의 제2형 당뇨병환자(평균 당화혈색소 10.1%)에게 2주간 인슐린을 주사한 결과, 1년 후 약물 투여 없이도 51.1% 환자가 정상혈당을 유지했다[5]. 이러한 장기 효과에는 적극적 인슐린요법에 의한 인슐린 초기 분비(first-phase secretion)의 정상화가 중요한 역할을 한 것으로 추정된다. 또한 조절되지 않는 체중감소와 같은 고혈당에 의한 증상이 있을 경우에도 인슐린요법이 필요하다. 비대상성(uncompensated) 간질환이 동반된 경우에도 인슐린치료를 적극 고려한다. 심근경색증, 뇌졸중, 급성질환의 동반, 수술 시에는 인슐린치료를 적극 고려한다[2,6].

2. 경구혈당강하제로 혈당조절 목표에 도달하지 않을 경우 인슐린치료 시작

경구혈당강하제(메트포르민과 설폰요소제) 치료에도 당화혈색소가 7.0%를 넘는 제2형 당뇨병환자 708명(평균 당화혈색소 8.5%, 당뇨병 유병기간 9년)에게 하루 1회 인슐린 글라르진을 추가한 군과 매 식전 초속효성인슐린을 추가한 군, 하루 2회 혼합형인슐린을 추가한 군을 비교한 연구에서, 혼합형인슐린군과 초속효성인슐린군에서 글라르진군보다 당화혈색소 감소효과가 더 좋았다[7]. 하지만 혼합형인슐린군과 초속효성인슐린군에서 저혈당의 빈도가 높았고, 체중증가도 더 많았다.

이 연구를 3년간 지속한 결과, 세 군의 당화혈색소 감소 정도에는 차이가 없어졌으며, 혼합형 인슐린군과 초속효성인슐린군에서 저혈당 빈도가 높았고 체중증가도 더 많았다[8]. 4,366명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 하루 1회 기저인슐린과 하루 2회 혼합형인슐린을 비교한 10개의 전향적 무작위대조군연구의 메타분석에서는 기저인슐린군보다 혼합형인슐린군에서 목표 당화혈색소에 도달하는 비율이 높았다[9]. 3,075명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 6개의 전향적 무작위 대조군연구의 다른 메타분석에서도 동일한 결과를 보여주었다. 그러나 혼합형인슐린군에서 사용한 인슐린 용량이 더 많았고, 인슐린 용량으로 보정하였을 때는 목표 혈당에 도달하는 비율에 차이가 없어졌다[10]. 반면 저혈당과 체중증가는 혼합형 인슐린군에서 더 많았다[9,10]. 이 메타분석들은 1년 이하의 추적관찰 기간을 가진 연구들만을 대상으로 했다는 점에서 한계가 있다. 12개의 전향적 무작위대조군연구들을 분석한 결과, 경구혈당강하제로

혈당조절이 불충분하여 기저인슐린을 사용할 때 목표 당화혈색소 도달률에 영향을 미치는 인자는 당뇨병 유병기간과 기저 당화혈색소였다. 기저 당화혈색소가 9%를 넘는 경우 당화혈색소 목표치인 7.0%에 도달하는 비율이 46.8%로 떨어졌다[11]. 인슐린치료를 시작할 때에는 중간형인슐린(NPH)보다 상대적으로 저혈당의 위험이 적은 지속형인슐린(글라르진 100 U/mL, 디터미어, 데글루덱, 글라르진 300 U/mL)이 선호된다[12]. 새로 개발된 데글루덱과 글라르진 300 U/mL는 기존 글라르진 100 U/mL와 디터미어보다 더 긴 작용시간과 최고작용시점 없이 더 평탄한 효과를 보인다. 그리고 데글루덱과 글라르진 300 U/mL는 글라르진 100 U/mL보다 야간저혈당의 빈도가 적었다[13,14]. 기저인슐린 및 혼합형인슐린 투여 방법은 기저 당화혈색소, 공복 및 식후 혈당, 체중, 저혈당 빈도 등을 고려하여 환자 상태에 따라 결정한다[15,16].

3. 인슐린과 경구혈당강하제의 병합요법

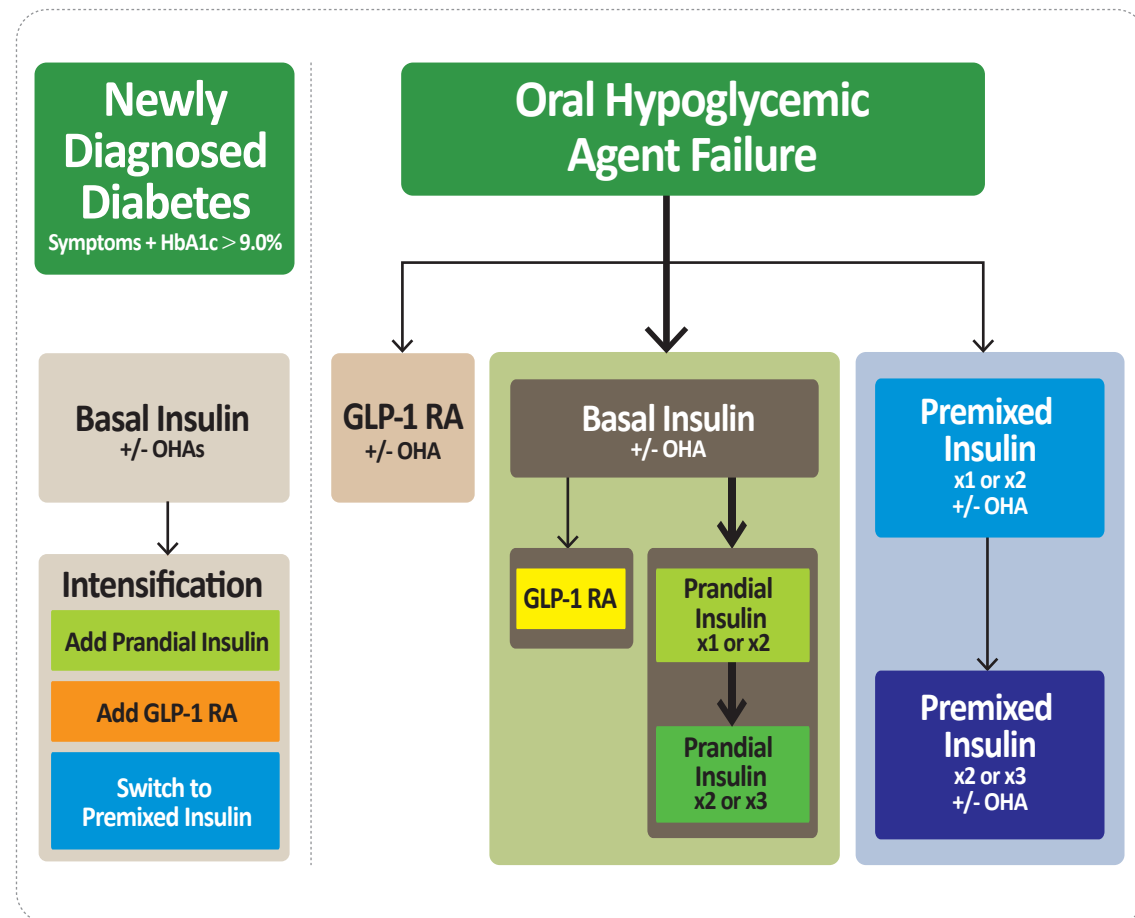
최대용량의 경구혈당강하제 투여로 혈당조절이 안된 제2형 당뇨병환자에게서 인슐린 투여 후에도 메트포르민을 유지한 군에서 중단한 군에 비해 체중증가가 적었고 인슐린 요구량도 감소했으며 혈당조절이 향상되었고, 환자의 만족도도 더 좋았다[17]. 2,171명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 11개의 전향적 무작위대조군연구의 메타분석에서 기저인슐린과 메트포르민 병용군이 인슐린, 메트포르민, 설폰요소제를 병용한 군보다 목표 당화혈색소에 도달하는 비율이 높았으며, 저혈당 발생률은 적었다[18]. 그러나 우리나라 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 소규모 무작위대조군연구에서는 기저인슐린과 메트포르민, 설폰요소제 병용군에서 인슐린과 메트포르민 병용군, 인슐린과 설폰요소제 병용군보다 혈당조절이 더 잘되었고, 저혈당 발생률에는 차이가 없었다 [19]. 우리나라 당뇨병환자는 서양인에 비하여 탄수화물 섭취 비율이 높고, 병태생리적으로 인슐린분비 장애의 동반 비율이 높음을 고려하면, 설폰요소제는 환자 상태에 따라 기저인슐린과 병용 투여해 볼 수 있다고 기대된다. 국내외 연구결과와 약제의 기전을 종합해 볼 때, 인슐린을 처음 시작하는 경우에는 인슐린의 제형과 상관없이 메트포르민과의 병합은 유지할 수 있으나, 다른 경구혈당강하제와의 병합은 인슐린 제형과 환자 상태를 고려해 결정해야 한다. PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PROACTIVE) 연구에서 인슐린을 사용한 1,660명을 대상으로 한 사후분석 결과, 피오글리타존과 병용한 군에서 부종, 체중증가, 저혈당, 증상을 동반한 심부전의 빈도가 늘었지만, 인슐린 요구량은 줄었고 당화혈색소가 더 낮았다[20]. 특히 인슐린저항성이 있는 환자에서 당화혈색소의 감소효과가 더 컸던 것을 고려하면, 일부 환자에서는 피오글리타존과 인슐린을 병용할 수 있다고 생각된다. 그러나 무작위대조군연구들의 메타분석에서도 혈당조절면에서는 이득이 있는 반면, 부종, 체중증가 등 부작용이 증가하였다[21]. 따라서 이 두 약제를 병용할 때에는 부작용 발생에 주의를 기울여야 한다. 인슐린 투여에도 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자에게 디펩티딜펩티다아제(dipeptidyl peptidase, DPP)-4 억제제를 추가한 경우 대조군에 비해 인슐린 요구량이 줄었으며 체중증가 없이 혈당조절도 더 우수하였다[22-24]. 인슐린을 사용 중인 제2형 당뇨병환자에게 sodium-glucose cotransporter (SGLT)2 억제제를 추가한 무작위대조군 연구에서도 병용군은 대조군에 비하여 혈당이 호전되었고, 인슐린 요구량이 줄었으며 체중이 감소되었다. 그러나 저혈당과 요로감염의 빈도가 증가하였다[25-27]. 인슐린 투여에도 혈당조절이 되지 않던 제2형 당뇨병환자에게서 DPP-4 억제제나 SGLT2 억제제를 병합하여 효과를 비교한 무작위대조군연구들을 메타회귀 분석한 결과(DPP-4 억제제 연구 9개, SGLT2 억제제 연구 5개, 총 6,980명), SGLT2 억제제의 병합이 DPP-4 억제제보다 저혈당 증가 없이 더 우수한 혈당 및 체중감소 효과를 보였다[28].

4. 집중인슐린요법

기저인슐린에 경구혈당강하제를 병합해 인슐린치료를 시작한 환자의 30-50%만 당화혈색소 7.0%

이내로 유지된다. 목표혈당에 도달한 경우에도 시간이 경과함에 따라 공복혈당은 유지되더라도 점차 식후 혈당이 증가하여 당화혈색소가 다시 상승하므로, 식후 혈당의 조절이 필요해진다[29]. 이럴 때 기저인슐린만 증량하면 식후 혈당에는 변화없이 저혈당 위험만 증가한다. 이때 선택할 수 있는 방법은 기저인슐린에 글루카곤유사펩티드(glucagon-like peptide, GLP)-1 수용체작용제나 하루 1회 식사인슐린을 추가(basal-plus)하거나 기저인슐린을 혼합형인슐린으로 전환하는 것이다[30,31]. 기저인슐린과 GLP-1 수용체작용제의 병합요법은 위장관부작용과 의료비 부담이 증가한다는 단점이 있으나, 저혈당 빈도가 낮고 체중감소 효과가 있다[31,32]. 혼합형인슐린요법은 기저인슐린요법에 비해 저혈당과 체중증가의 부담이 있으나, 기저인슐린만으로 조절되지 않는 많은 환자에서 혈당조절이 가능하게 해준다. 물론 엄격한 식사관리와 규칙적인 주사가 필요하다. 기저인슐린요법을 유지하면서 식사인슐린을 1회 추가하는 요법(basal-plus)은 목표혈당에 도달할 때까지 단계적으로 식사인슐린 주사 횟수를 늘리면서 다회인슐린 주사법으로 자연스럽게 이행되도록 유도하는 방안이 되기도 한다[33]. 식후 혈당을 조절하기 위해 식사인슐린을 사용할 때, 속효성인슐린보다 초속효성 인슐린유사체가 혈당조절에 더 유리하다[34]. 식사인슐린의 시작 용량은 하루 총 인슐린량의 10% 또는 4단위 이내의 고정량을 식사량이 가장 많은 때에 주사하는 방법이 권장된다. 식사인슐린을 1회 추가해 해당 식후 혈당이 조절되어도 당화혈색소가 목표에 도달하지 못하면, 다른 식사 때에도 식사인슐린의 추가를 결정해야 한다. Basal-plus 요법 또는 혼합형인슐린 2회 주사로 목표혈당에 도달하지 못하면, 다회인슐린주사요법으로 전환해야 한다. 초기 용량은 이전 사용하던 인슐린의 하루 총량을 기저량과 식사량으로 나누어서 결정하되, 기저인슐린 투여량은 총 용량의 40% 정도로 한다. 초기 식사인슐린 투여량은 총 용량의 절반을 매 식사에서 예상되는 칼로리 비율에 따라 정한다. 하루 1-2회 혼합형인슐린을 주사해도 목표 당화혈색소에 도달할 수 없는 경우에는 단계별로 3회까지 주사 횟수를 늘린다. 3회 혼합형인슐린 주사요법은 basal-plus 요법과 비교 시 혈당강하 효과면에서 열등하지 않았고 저혈당의 빈도는 비슷하였다[35]. 이후에도 목표 당화혈색소에 도달하기 어렵거나 다른 고려할 사항이 있다면 다른 인슐린요법으로의 전환을 고려할 수 있다[36,37].

그림 12-1. 제2형 당뇨병 주사제치료 알고리즘



If HbA1c target is not achieved, consider other regimen at any step.
HbA1c, hemoglobin A1c; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist;
OHA, oral hypoglycemic agent.

(좌측) 제2형 당뇨병을 처음 진단받았을 때 당화혈색소가 9.0%를 초과하면서 증상 또는 대사이상을 동반한다면, 기저인슐린(단독 또는 경구혈당강하제와 병합) 치료를 시작. 기저인슐린으로 혈당조절이 안 된다면 식사인슐린이나 GLP-1 RA를 추가하거나 혼합형인슐린으로 변경.

(우측) 충분한 경구혈당강하제 치료에도 목표에 도달하지 못한(경구요법 실패) 제2형 당뇨병환자에게는 기저인슐린(단독 또는 경구혈당강하제와 병합) 치료를 시작. 그래도 혈당조절이 안 된다면 식사인슐린을 추가. 환자의 상태에 따라 기저인슐린 대신 GLP-1 RA를 추가하거나 혼합형인슐린을 사용할 수도 있음.

참고문헌

1. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999;281:2005-12.
2. Lee BW, Kim JH, Ko SH, Hur KY, Kim NH, Rhee SY, Kim HJ, Moon MK, Park SO, Choi KM; Committee of Clinical Practice Guideline of Korean Diabetes Association. Insulin therapy for adult patients with type 2 diabetes mellitus: a position statement of the Korean Diabetes Association, 2017. Diabetes Metab J 2017;41:367-73.

3. Yoo HJ, Park KY, Park KS, Ahn KJ, Min KW, Park JH, Chang SA, Cha BS, Kim DJ, Kim YS, Oh TK, Chon S, Nam-Goong IS, Kim MJ, Kim HS, Choi YS, Ahn YH, Lee S, Baik SH. Safety and efficacy of modern insulin analogues. Diabetes Metab J 2013;37:181-9.
4. Hwang YC, Kang JG, Ahn KJ, Cha BS, Ihm SH, Lee S, Kim M, Lee BW. The glycemic efficacies of insulin analogue regimens according to baseline glycemic status in Korean patients with type 2 diabetes: sub-analysis from the A(1)chieve® study. Int J Clin Pract 2014;68:1338-44.
5. 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 glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet 2008;371:1753-60.
6. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. Circulation 1999;99:2626-32.
7. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007;357:1716-30.
8. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;361:1736-47.
9. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care 2011;34:510-7.
10. Yki-Järvinen H, Kotronen A. Is there evidence to support use of premixed or prandial insulin regimens in insulin-naïve or previously insulin-treated type 2 diabetic patients? Diabetes Care 2013;36 Suppl 2:S205-11.
11. Riddle MC, Vlahinic A, Zhou R, Rosenstock J. Baseline HbA1c predicts attainment of 7.0% HbA1c target with structured titration of insulin glargine in type 2 diabetes: a patient-level analysis of 12 studies. Diabetes Obes Metab 2013;15:819-25.
12. 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.
13. Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M, Diamant M, Del Prato S. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: a meta-analysis of seven clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015;25:898-905.
14. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S, Yki-Jarvinen H. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015;17:859-67.
15. Aschner P, Sethi B, Gomez-Peralta F, Landgraf W, Loizeau V, Dain MP, Pilorget V, Comlekci A. Insulin glargine compared with premixed insulin for management of insulin-naïve type 2 diabetes patients uncontrolled on oral antidiabetic drugs: the open-label, randomized GALAPAGOS study. J Diabetes Complications 2015;29:838-45.
16. Lee YH, Lee BW, Chun SW, Cha BS, Lee HC. Predictive characteristics of patients achieving glycaemic control with insulin after sulfonylurea failure. Int J Clin Pract 2011;65:1076-84.
17. Douek IF, Allen SE, Ewings P, Gale EA, Bingley PJ; Metformin Trial Group. Continuing metformin when starting insulin in patients with Type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Diabet Med 2005;22:634-40.
18. Fonseca V, Gill J, Zhou R, Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab 2011;13:814-22.
19. Park CY, Kang JG, Chon S, Noh J, Oh SJ, Lee CB, Park SW. Comparison between the therapeutic effect of metformin, glimepiride and their combination as an add-on treatment to insulin glargine in uncontrolled patients with type 2 diabetes. PLoS One 2014;9:e87799.
20. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, Schmitz O, Birkeland K, Pirags V, Scheen A; PROactive investigators. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2163-71.
21. Clar C, Royle P, Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. PLoS One 2009;4:e6112.

22. Hong ES, Khang AR, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park KS, Jang HC, Shin H, Walford GA, Lim S. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:795-802.
23. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:252-7.
24. Yki-Järvinen H, Rosenstock J, Durán-García S, Pinnetti S, Bhattacharya S, Thiemann S, Patel S, Woerle HJ. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a ≥ 52-week randomized, double-blind study. *Diabetes Care* 2013;36:3875-81.
25. Devineni D, Morrow L, Hompesch M, Skee D, Vandebosch A, Murphy J, Ways K, Schwartz S. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:539-45.
26. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815-23.
27. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:405-15.
28. Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33.
29. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care* 2004;27:17-20.
30. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
31. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, de Vries D, Hoogwerf BJ, MacConell L, Wolffenbuttel BH; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763-73.
32. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2228-34.
33. Raccach D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough: what next? *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:257-64.
34. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:53-9.
35. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2016;51:417-28.
36. Dieuzeide G, Chuang LM, Almaghami A, Zilov A, Chen JW, Lavalle-Gonzalez FJ. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in people with type 2 diabetes switching from basal-bolus insulin regimens in the A1chieve study. *Prim Care Diabetes* 2014;8:111-7.
37. Mathieu C, Storms F, Tits J, Veneman TF, Colin IM. Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: the ATLANTIC study. *Acta Clin Belg* 2013;68:28-33.

제3부. 당뇨병과 합병증

13. 심혈관질환 위험인자 평가 및 치료
14. 당뇨병환자의 비만관리
15. 당뇨병환자의 고혈압 관리
16. 당뇨병환자의 이상지질혈증 관리
17. 항혈소판제
18. 저혈당 관리
19. 당뇨병환자의 포괄적 관리
20. 당뇨병성신증
21. 당뇨병성신경병증 및 발관리
22. 당뇨병성망막병증



13. 심혈관질환 위험인자 평가 및 치료

1. 심혈관질환 위험인자 평가

제2형 당뇨병환자에게서 심혈관질환 위험인자[나이(남자 45세 이상, 여자 55세 이상), 고혈압, 흡연, 관상동맥질환 조기발병 가족력(남자 55세 미만, 여자 65세 미만), 이상지질혈증(고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤)]의 평가를 권고한다. [A, I]

2. 심혈관질환 선별검사

- 1) 증상이 없고 심혈관질환 위험인자들이 잘 치료되고 있다면 관상동맥질환에 대한 선별검사는 권고하지 않는다. [A, III]
- 2) 비전형적인 증상(설명할 수 없는 호흡곤란, 흉부불편감), 연관된 혈관 증상이나 징후[경동맥 잡음, 일과성 뇌허혈발작, 뇌졸중, 파행 혹은 말초동맥질환, 심전도 이상소견(Q파)]가 있는 경우에는 선별검사를 고려할 수 있다. [E, IIb]
- 3) 관상동맥질환의 선별검사로는 운동부하검사를 권고하며, 운동이 불가능한 경우 심근단일광자 방출단층촬영술(single photon emission computed tomography, SPECT) 또는 심장 컴퓨터단층촬영 검사를 할 수 있다. [E, IIb]

3. 말초혈관질환 선별검사

- 1) 제2형 당뇨병환자에게는 무증상 말초혈관질환이 흔히 발생하므로 주의 깊은 병력 청취, 시진 및 촉진을 해야 한다. [A, I]
- 2) 말초혈관질환의 선별검사로 발목상완지수(ankle-brachial index)를 우선적으로 한다. [C, IIa]

4. 심혈관질환 치료

- 1) 심혈관질환 환자의 경우 항혈소판제와 스타틴 치료를 권고한다. [A, I]
- 2) 심혈관질환 환자의 경우 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신 II 수용체차단제 사용을 고려한다. [B, IIa]
- 3) 심근경색증 병력이 있는 경우 최소한 2년 이상 베타차단제 사용을 고려한다. [B, IIa]

배경

1. 심혈관질환과 연관된 위험인자의 평가

당뇨병환자의 가장 흔한 사망원인은 심혈관질환으로, 당뇨병이 있는 사람은 없는 이에 비해 남자는 2-3배, 여자는 3-5배 발생 위험이 높다. 그러므로 당뇨병환자는 혈당조절뿐만 아니라 여러 심혈관질환 위험인자에 대한 평가와 치료가 반드시 필요하다[1-3]. 당뇨병환자에게 흔히 발생하는 심혈관합병증은 관상동맥질환, 뇌졸중, 말초동맥질환, 심근병증, 심부전 등이다[4]. 심혈관질환 위험인자의 평가는 여러 가지 방법이 제시되어 왔으나, 현재까지 가장 많이 활용된 것은 Framingham Heart Study에 기반한 Framingham risk 점수이다. 흡연, 혈압, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 당뇨병 여부, 연령에 따라 향후 10년 이내에 심혈관질환이 발생할 위험도를 산출하는 예측모형으로, 2001년 NCEP Adult Treatment Panel III 지침에서는 Framingham risk 표에 따라 이상지질혈증의 치료기준과 목표를 제시하여 임상적으로도 많이 활용되었다. 하지만 동양인에게는 심혈관질환의 위험도를 과대평가한다고 알려져 있다[5,6].

2003년에는 유럽국가들이 Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE) 시스템이라는 자신들의 고유한 위험성 평가기준을 제시하였다. 이 시스템은 유럽에서 진행된 연구를 기반으로 다섯 개의 변수를 이용하였으며, 최종결과 지표로 향후 10년 내에 발생할 수 있는 심혈관질환 사망위험률을 선정하였다. 유럽에서는 현재 SCORE 시스템을 심혈관질환 위험평가모델로 추천하고 있다[7].

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)는 당뇨병환자를 대상으로 한 시금석과 같은 대규모 연구인데, 당뇨병환자에게서 심혈관계 위험인자를 평가하는 여러가지 방법을 비교한 최근 연구에 의하면 UKPDS engine이 가장 정확한 방법이었다[8]. 하지만 이 역시 인종에 따라 예측력에 차이가 있으며, 최근 스타틴 치료의 보편화와 혈당 치료의 개선 등으로 당뇨병환자의 심혈관질환 발생이 감소함으로써 심혈관질환 위험도를 과대평가한다고 보고되고 있다[9].

2013년 제시된 American College of Cardiology/American Heart Association 심뇌혈관질환 예측모형은 Framingham 코호트에 Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), Cardiovascular Heart Study와 Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)의 코호트를 통합한 대규모 자료를 기반으로 개발되었다[10]. 한국인에 적용하였을 때 non-Hispanic whites model은 남성에게서는 10년 죽상경화성 심혈관질환 위험을 56.5% 과대평가하고 여성에게서는 27.9% 과소평가 하였다[11]. African-America model은 남성과 여성에게서 각각 74.1%와 29.1% 과대평가한다고 보고되어, 한국인 당뇨병환자에게 적용하는데 적절한지에 대해서는 논란이 있다[11]. 당뇨병환자에게서 심혈관계 위험인자를 계산할 때 UKPDS risk engine이나 Framingham risk score, SCORE, pooled cohort equation 등 여러 방법을 이용할 수는 있으나, 예측모델이 개발된 인구집단이 아닌 다른 인구집단에서는 검증이 필요하다. 따라서 예측모델을 이용하여 10년 혹은 평생의 심혈관질환 위험도를 계산하기보다는 개개의 주요 심혈관질환 위험인자를 평가하고, 이에 대한 적절한 치료를 하는 것이 더 중요하다.

이전에 심근경색증이 있었던 사람에게 심혈관질환의 재발 위험을 예측하는 목적으로 Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score for Secondary Prevention (TRS 2°P)이 개발되었다[12]. 이는 75세 이상의 연령, 당뇨병, 고혈압, 흡연, 말초혈관질환, 뇌경색 병력, 심근경색증 병력, 관상동맥우회술 병력, 울혈성심부전, 신부전 등 10개의 위험인자 중 몇 개를 가지고 있는가로 평가하는 상대적으로 단순한 위험평가방법이다. 16,488명의 Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI) 53 대상자에게 적용했을 때, 5점 이상에 해당하는 군은 2점 이하 군에 비해 심혈관질환의 발생이 4배 증가하는 것으로 나타나, TRS 2°P가 심혈관질환 사망률, 심근경색증, 허혈성뇌경색의 심혈관질환 발생 위험을 효과적으로 구별한다고 보고되었다. 아직은 한국인을 포함한 여러 인종에게서 검증되지 않았으나, 곧 평가에 사용할 수 있을 것으로 기대된다[13].

한국인 당뇨병환자들을 대상으로 심혈관질환 발생을 고찰한 몇 개의 전향적 연구가 있다. 심혈관질환의 병력이 없는 833명의 제2형 당뇨병환자를 11.1년 추적관찰한 결과, 24.2%에서 심혈관질환이 발생하였고, 높은 지질단백질(a) 농도가 심혈관질환 발생의 독립적인 위험인자였다[14]. 또 다른 연구는 심혈관질환의 재발에 관한 것으로, 심혈관질환의 병력이 있는 159명의 제2형 당뇨병환자 중 49.1%에서 3년 이내에 심혈관질환이 재발하여 발생률은 1,000인년당 75.6건이었다. 고혈압, 당뇨병성신증, 높은 수축기혈압, 소변알부민배설량, 중성지방 농도가 심혈관질환 재발에 유의한 위험인자였다. 심혈관계 자율신경병증이 있는 환자에서 심혈관질환이 재발할 위험은 없는 환자의 3.03배로, 심혈관계 자율신경병증은 심혈관질환 재발에 독립적인 위험인자였다[15].

2. 검사

전형적인 또는 비전형적인 심장증상이나 휴식 시 비정상적인 심전도 결과를 보이는 환자에게는 심장검사가 필요하다. 그러나 심혈관질환의 위험은 높지만 증상은 없는 당뇨병환자에게서 선별검사를 해야 하는가에 대해서는 논란이 있다. 심혈관질환의 고위험군일 경우 위험인자에 대한 적극적인 약물치료가 침습적인 혈관성형술과 동일한 결과를 가져올 수 있고[16,17], 무증상 심근경색증의 경우에는 시간이 경과함에 따라 회복될 수도 있다는 연구결과도 보고되었다[18]. 또한 증상이 없는 당뇨병환자에게서 관상동맥질환에 대한 선별검사는 임상적 예후를 유의하게 호전시키지 못했으며, 비용-효과적인 면에서도 효율적이지 못했다[19,20]. 5개의 무작위임상 연구를 메타분석한 결과에서도 선별검사는 총사망률, 심혈관사망률, 비치명적 심근경색증 등 심혈관질환 발생에 유의한 영향을 미치지 못했고, 선별검사를 한 당뇨병환자에게 관상동맥 중재술을 시행한 경우도 적었다[21]. 이러한 근거를 바탕으로 심혈관위험인자들이 잘 치료되고 있다는 전제 하에 무증상 당뇨병환자에게서는 선별검사를 추천하지 않는다. 하지만 말초동맥질환이 있거나 관상동맥석회화수치가 높은 경우, 단백뇨가 있거나 강도 높은 운동을 시작하려는 환자에게는 선별검사를 할 수 있다[22].

선별검사의 방법은 목적에 따라 달라진다. 증상이 없고 심혈관질환의 위험인자가 적은 환자에게는 선별검사를 할 때에는 운동부하검사가 적절하다. 운동부하검사는 당뇨병환자에게서 관상동맥 질환 중 단독혈관 이상을 진단하는 정확도는 약간 떨어지나, 다혈관질환이나 좌측혈관의 병변을 진단하는 정확도가 높고 심혈관질환 유무에 따른 예후를 잘 반영한다[23]. 40세 이상의 당뇨병환자에게서 심혈관질환 위험 평가를 위해 관상동맥칼슘을 측정할 수 있다[24]. 전형적인 협심증 증상이 있거나 심전도에서 Q파를 보이는 경우에는 심실기능과 허혈 범위의 정량적인 정보를 얻기 위하여 스트레스 심장스캔이나 스트레스 심초음파 검사가 권장된다. 안정 시 심전도의 이상으로 운동부하검사의 해석이 불가능하거나 운동할 수 없는 경우에도 스트레스 심장스캔이나 스트레스 심초음파 검사를 해야 한다. 다중채널 심장 컴퓨터단층촬영도 유용한데, 관상동맥의 협착 정도뿐만 아니라 플라크(plaque) 정보까지도 상세하게 알 수 있으며, 조영제의 투여량도 일반 컴퓨터단층촬영 검사와 비슷하다.

당뇨병환자에게서 관상동맥질환을 평가하기 위한 관상동맥 컴퓨터단층촬영혈관조영술과 심혈관질환 발생과의 관련성을 평가한 메타분석에서 폐색성 관상동맥질환이 있는 경우 연간 발생률(annualized event rate)은 17.1%, 비폐색성(nonobstructive) 관상동맥질환이 있는 경우는 4.5%, 관상동맥질환이 없는 경우는 0.1%로, 고위험군과 저위험군을 가려내는데 이 검사가 매우 유용하였다[25]. 따라서 비전형적인 흉통을 가진 환자의 선별검사나 당뇨병 같은 고위험군에서 선별검사로 고려해 볼 수 있다.

모든 당뇨병환자에게서 심혈관질환 위험인자는 매년 평가해야 한다. 이들 위험인자에는 이상지질혈증, 고혈압, 흡연, 관상동맥질환 조기발병 가족력, 단백뇨 등이 포함된다. 비정상적인 위험인자는 진료지침에 따라 치료한다.

3. 말초혈관질환 선별검사

비외상성 하지절단의 가장 흔한 원인은 당뇨병이며, 이는 당뇨병의 대표적 합병증인 하지 대혈관 또는 소혈관질환에서 기인한다. 말초혈관질환의 빈도는 연령, 당뇨병 유병기간, 신경병증 동반 여부 등에 따라 달라진다[26]. 특히 당뇨병환자에게서는 무증상 말초혈관질환의 비율이 당뇨병이 없는 사람에 비해 3-4배 높으므로, 무증상 환자에도 조기진단을 위해 하지 진찰과 필요에 따라 추가 검사를 해야 한다.

말초혈관질환의 주요 증상과 징후는 간헐적파행과 사지 허혈이다. 선별검사는 발목상완지수이며, 0.9 이하이면 말초혈관질환을 의심할 수 있다. 발목상완지수가 0.7 이하이면 폐색을, 0.4 이하이면 심한 폐색을 의심할 수 있다[27]. 그러나 당뇨병이 진행되었거나 환자의 나이가 많다면 혈관의 석회화가 심할 수 있는데, 이런 경우에는 발목상완지수가 위음성을 보일 수 있어 해석에 주의가 필요하다. 그런 경우, 필요에 따라

영상진단(도플러초음파, 컴퓨터단층촬영혈관조영술, 자기공명 혈관조영술 등)을 시도해 볼 수도 있다 [28,29].

4. 심혈관질환의 치료

심혈관질환을 동반한 당뇨병환자는 금기가 아니라면 아스피린과 스타틴, 안지오텐신전환효소 억제제를 사용하는 것이 심혈관질환의 재발을 예방하는 데 효과적이다[24]. 안지오텐신전환효소 억제제 혹은 안지오텐신II수용체차단제 치료는 당뇨병성신증이나 고혈압을 동반한 경우 가장 명확한 효과를 보였다 [30,31]. 심근경색증의 병력이 있는 환자에게는 베타차단제를 최소한 2년간 사용하도록 권고한다[32]. 최근 34,000명을 대상으로 한 메타분석에서 메트포르민은 심부전이 있는 경우에도 안전하게 사용할 수 있으며, 젖산산증을 증가시키지 않았다고 보고되었으나[33], 심부전으로 입원했다면 중단할 것을 권고한다[24].

2015년 심혈관질환을 가진 7,020명의 제2형 당뇨병환자에게서 위약 대비 엠파글리플로진의 심혈관 안전성을 평가한 무작위위중맹검연구인 Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose (EMPA-REG OUTCOME)가 발표되었다[34]. 대상자의 평균 나이 63세, 57%가 당뇨병 유병기간이 10년 이상, 99%가 심혈관질환을 가지고 있었다. 추적관찰 기간의 중앙값은 3.1년으로, 이 기간 동안 엠파글리플로진 치료는 일차지표인 심혈관원인으로 인한 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌경색증의 발생을 14% 감소시켰고, 특히 심혈관질환으로 인한 사망률을 38%, 모든 사망률을 32%, 심부전으로 인한 입원을 35% 유의하게 감소시켰다. 이어 발표된 Renal outcome 연구에서도 신증의 발생과 악화를 39%, 혈청 크레아티닌의 2배 증가, 신대체요법의 시작 또는 신질환으로 인한 사망을 46% 감소시켰다[35]. 이에 2016년 미국식품의약국에 이어, 2017년 한국 식품의약품안전처에서도 심혈관질환이 있는 제2형 당뇨병 환자에게 심혈관사망률을 감소시키기 위해 엠파글리플로진을 사용할 수 있도록 적응증을 추가하였다.

참고문헌

1. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. Diabetes Care 1998;21:1551-9.
2. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2007;30:162-72.
3. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Piori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Piori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007;28:88-136.
4. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Diabetes 1999;48:937-42.
5. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, Wu Z, Wang W, Sun J, Wilson PW, Kannel WB, Zhao D. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. JAMA 2004;291:2591-9.
6. Jee SH, Jang Y, Oh DJ, Oh BH, Lee SH, Park SW, Seung KB, Mok Y, Jung KJ, Kimm H, Yun YD, Baek SJ, Lee

- DC, Choi SH, Kim MJ, Sung J, Cho B, Kim ES, Yu BY, Lee TY, Kim JS, Lee YJ, Oh JK, Kim SH, Park JK, Koh SB, Park SB, Lee SY, Yoo CI, Kim MC, Kim HK, Park JS, Kim HC, Lee GJ, Woodward M. A coronary heart disease prediction model: the Korean Heart Study. BMJ Open 2014;4:e005025.
7. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987-1003.
8. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci (Lond) 2001;101:671-9.
9. Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, Heller S, Hamet P, Marre M, Pan CY, Zoungas S, Grobbee DE, Neal B, Chalmers J, Woodward M; ADVANCE Collaborative Group. The Framingham and UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk equations do not reliably estimate the probability of cardiovascular events in a large ethnically diverse sample of patients with diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Study. Diabetologia 2010;53:821-31.
10. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW, Jordan HS, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
11. Jung KJ, Jang Y, Oh DJ, Oh BH, Lee SH, Park SW, Seung KB, Kim HK, Yun YD, Choi SH, Sung J, Lee TY, Kim SH, Koh SB, Kim MC, Chang Kim H, Kimm H, Nam C, Park S, Jee SH. The ACC/AHA 2013 pooled cohort equations compared to a Korean Risk Prediction Model for atherosclerotic cardiovascular disease. Atherosclerosis 2015;242:367-75.
12. Bohula EA, Bonaca MP, Braunwald E, Aylward PE, Corbalan R, De Ferrari GM, He P, Lewis BS, Merlini PA, Murphy SA, Sabatine MS, Scirica BM, Morrow DA. Atherothrombotic risk stratification and the efficacy and safety of vorapaxar in patients with stable ischemic heart disease and previous myocardial infarction. Circulation 2016;134:304-13.
13. Bergmark BA, Bhatt DL, Braunwald E, Morrow DA, Steg PG, Gurmu Y, Cahn A, Mosenzon O, Raz I, Bohula E, Scirica BM. Risk assessment in patients with diabetes with the timi risk score for atherothrombotic disease. Diabetes Care 2018;41:577-85.
14. Lim TS, Yun JS, Cha SA, Song KH, Yoo KD, Ahn YB, Park YM, Ko SH. Elevated lipoprotein(a) levels predict cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: a 10-year prospective cohort study. Korean J Intern Med 2016;31:1110-9.
15. Cha SA, Yun JS, Lim TS, Min K, Song KH, Yoo KD, Park YM, Ahn YB, Ko SH. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy predicts recurrent cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. PLoS One 2016;11:e0164807.
16. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503-16.
17. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:2503-15.
18. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Investigators. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. Diabetes Care 2007;30:2892-8.
19. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1547-55.

20. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, Bluemke DA, Townner SR, Le V, Bair TL, Vavere AL, Anderson JL. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. JAMA 2014;312:2234-43.
21. Bauters C, Lemesle G. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMC Cardiovasc Disord 2016;16:90.
22. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, Philippides G, Rocchini A; Council on Clinical Cardiology, American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2009;119:3244-62.
23. Gerson MC, Khoury JC, Hertzberg VS, Fischer EE, Scott RC. Prediction of coronary artery disease in a population of insulin-requiring diabetic patients: results of an 8-year follow-up study. Am Heart J 1988;116:820-6.
24. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes. 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S86-104.
25. Celeng C, Maurovich-Horvat P, Ghoshhajra BB, Merkely B, Leiner T, Takx RA. Prognostic value of coronary computed tomography angiography in patients with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2016;39:1274-80.
26. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002;287:2570-81.
27. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med 2001;344:1608-21.
28. Burns P, Gough S, Bradbury AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. BMJ 2003;326:584-8.
29. White C. Clinical practice. Intermittent claudication. N Engl J Med 2007;356:1241-50.
30. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004;351:2058-68.
31. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. Lancet 2008;372:1174-83.
32. Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal systolic function: when is it "ok" to discontinue? Curr Cardiol Rev 2012;8:77-84.
33. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. Circ Heart Fail 2013;6:395-402.
34. 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.
35. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-34.

14. 당뇨병환자의 비만관리

1. 비만한 당뇨병환자는 치료 전 체중의 5-10%를 감량해야 한다. [A, I]
2. 당뇨병약제를 선택할 때는 약제가 체중에 미치는 영향을 고려한다. [E, IIa]
3. 체질량지수 25 kg/m² 이상(1단계 비만)인 제2형 당뇨병환자가 식사요법, 운동요법 및 행동치료로 체중감량에 실패한 경우 항비만제를 고려할 수 있다. [C, IIb]
4. 항비만제를 시작하고 3-6개월 내 치료 시작 전에 비해 체중의 5% 이상 체중이 감소하지 않으면 약제를 변경하거나 중단을 고려한다. [A, IIa]
5. 체질량지수 30 kg/m² 이상(2단계 비만)인 제2형 당뇨병환자가 비수술적 치료로 혈당조절에 실패한 경우 비만수술을 고려할 수 있다. [C, IIb]
6. 체질량지수 35 kg/m² 이상(3단계 비만)인 제2형 당뇨병환자는 혈당조절과 체중감량을 위해 비만수술을 할 수 있다. [A, IIa]

배경

비만환자가 식사조절과 운동으로 3-5%의 체중을 감량하면, 심뇌혈관질환의 위험도가 감소하는 것으로 알려져 있다. 하지만 비만한 제2형 당뇨병환자에게서 생활습관교정에 따른 체중감량 효과를 메타분석한 결과에 따르면, 체중감소가 5% 미만일 때는 대사지표가 유의하게 호전되지 않았고, 5% 이상일 때 혈당, 지질, 그리고 혈압을 낮췄다[1]. 비만한 당뇨병환자에게서는 5% 이상의 체중감량을 목표로 하며, 7-10% 이상의 체중감량이 가장 이상적이다. 비만치료의 일차목표는 체중의 5-10%를 6개월 동안 감량하는 것이며, 이렇게 장기간에 걸쳐 감량하면 체중을 더욱 잘 유지할 수 있고, 체중이 다시 증가하는 요요현상도 적다. 체중을 더 많이 줄이면 혈압, 혈당, 지질 수치를 더 많이 낮출 수는 있지만, 고도비만에서는 체중의 감량과 유지가 쉽지는 않다.

Look Action for Health in Diabetes (LookAHEAD) 연구 결과, 비만한 제2형 당뇨병환자에게서 적극적 생활습관교정이 심혈관질환의 발생을 감소시키지는 못했지만, 8년 동안 추적관찰 했을 때 4.7%의 체중감소를 보였으며, 적극적 생활습관교정군의 50% 가량은 5% 이상, 27% 가량은 10% 이상의 체중감소를 보였다[2]. Look AHEAD 연구에서는 최소 7% 이상의 체중감소를 목표로 했으며, 이를 위해 체중이 110 kg 이상인 대상자에게는 하루 1,200-1,500 kcal, 110 kg 미만인 경우에는 하루 1,500-1,800 kcal로 에너지 섭취를 제한하였으며, 중등도 강도의 운동을 주당 175분 이상 하도록 했다. 추가분석 결과 1년 내 10% 이상 체중이 감소한 군은 체중이 줄지 않거나 증가한 경우보다 심혈관질환 발생 및 사망률이 21% 감소되었다[3]. 또한 처음 8% 이상 줄었다가 다시 원래 체중으로 회복된 대상자들이 체중이 전혀 줄지 않았던 경우보다 당화혈색소가 낮았다[4].

체중감량을 위해서는 에너지 섭취를 줄여야 하는데, 에너지 필요량보다 하루 500-750 kcal를 적게 섭취해야 하며, 이 정도만으로도 1주일에 0.5-1.0 kg의 체중감량을 기대할 수 있다. 비만한 당뇨병환자의 식사조절과 생활습관교정은 개별 또는 그룹별로 전문가에 의해 이뤄져야 한다. 비만을 동반한 당뇨병 환자는 우선 식사조절, 운동 및 생활습관교정을 통해 체중감량을 시도해야 한다. 대한비만학회는 한국인의 인종적 특성을 고려하여 체질량지수 25 kg/m² 이상인 환자가 비약물치료로 체중감량에 실패한 경우 약물치료를 고려할 수 있다고 권고한다[5]. 비만을 동반한 당뇨병환자에게서 당뇨병 치료약제를 선택할 때 체중에 미치는 영향을 고려해야 한다[6]. 예를 들면, 메트포르민, SGLT2 억제제와 GLP-1 수용체작용제는

체중감소 효과가 있으며, DPP-4 억제제는 체중에 영향이 없고, 인슐린과 티아졸리딘디온은 체중을 증가시킬 수 있다.

허가된 사용기간이 단기간(3개월 미만)인 항비만제로는 펜터민(phentermine)이 있으나, 혈압과 심박수를 상승시킬 수 있어 당뇨병환자에게서는 주의를 기울여 사용해야 한다. 장기간 사용할 수 있도록 허가를 받은 약제로는 올리스타트(제니칼®), 로카세린(벨빅®), 날트렉손/부프로피온(콘트라브®), 리라글루티드(삭센다®)가 있다. 이 외에 미국식품의약국에서 승인받은 펜터민/토피라메이트(큐시미아®)도 사용되고 있다. 이 중 리라글루티드는 1.8 mg까지는 제2형 당뇨병의 치료제로 사용이 가능하며, 3 mg 까지 증량했을 때 용량의존적으로 체중이 감소되어 비만치료제로 허가를 받았다[7]. 리라글루티드는 주사제라는 단점이 있지만, 비만한 당뇨병환자에게서는 체중과 혈당 감소 모두에 효과적이었다[8]. 모든 항비만제는 복용을 시작하고 3-6개월 내에 5% 이상 체중이 감소하지 않으면 약제를 변경하거나 중단을 고려한다[9].

고도비만환자에게서 비만수술(바리아트릭수술)의 종류는 크게 (1) 제한형(restrictive type), (2) 흡수 억제형(malabsorptive type), (3) 복합형(combined type)으로 나눌 수 있다. 제한형 수술은 조절형 위밴드술(adjustable gastric banding)과 위소매절제술(sleeve gastrectomy)로 위용적을 감소시켜 음식 섭취량을 줄이고 초기에 포만감을 느끼게 한다. 흡수억제형 수술로는 담도췌장우회술(biliopancreatic diversion)이 대표적으로, 소장을 짧게 해서 영양분의 흡수를 억제시킨다. 복합형 수술은 루엔Y 위우회술(Roux-en-Y gastric bypass)로 제한과 흡수억제 요소를 모두 가지고 있다(그림 14-1).

2011년 International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorder-Asia Pacific Chapter에서 발표한 합의 성명에 따르면, 아시아인에게서 비만수술의 적응증은 체질량지수 35 kg/m² 이상이거나, 30 kg/m² 이상이면서 대사증후군 또는 당뇨병과 같은 동반질환이 있는 경우이다. 또한 체질량지수 27.5 kg/m² 이상의 당뇨병환자에게서도 일차적인 치료법은 아니지만, 다른 치료방법으로 혈당 조절에 실패한 경우에 수술을 고려할 수 있다고 발표했다. 2011년 세계당뇨병연맹에서는 서양인에게서의 경우 체질량지수 35 kg/m² 초과인 당뇨병환자에게 비만수술을 권고하며, 30-35 kg/m² 인 경우에는 비수술적치료로 혈당 관리가 되지 않을 때(당화혈색소 7.5% 초과) 수술을 고려하라고 성명을 발표하였다[10]. 반면 아시아인의 경우에는 서양인의 체질량지수 기준보다 2.5 kg/m² 낮춰 설정할 것을 권고하였다. 하지만 체질량지수 30-35 kg/m²인 서양의 당뇨병환자에게서 비만수술을 일차적으로 권고할만한 확고한 연구는 아직 없다[11-14]. 비만한 우리나라 당뇨병환자의 경우 서양인에 비해 전신 비만은 심하지 않으나, 내장비만 또는 복부비만이 심하고 근육량이 적어, 비만수술 적응증에 대해서는 논란이 있다. 현재까지 제2형 당뇨병환자가 체질량지수 35 kg/m² 이상인 경우에는 비만수술의 적응증이 되며, 30-35 kg/m² 일 때는 다른 치료방법으로 혈당조절에 실패한 경우 이차적으로 비만수술을 고려할 수 있다.

비만수술 후 당뇨병의 완치율은 수술 종류에 따라 차이가 있는데, 조절형 위밴드술에서 48%, 위우회술에서 84%, 담도췌장우회술에서는 98%였다. 비만수술(위우회술 또는 위소매절제술)과 내과적 약물치료의 효과를 비교한 무작위배정연구에 따르면 5년 추적하였을 때 수술군이 약물치료군에 비해서 혈당지표가 의미있게 개선되었다. 당화혈색소를 6.0% 미만으로 유지했던 환자 비율도 위우회술군과 위소매절제술군에서는 각각 29%와 23%였던 반면, 약물치료군에서는 5%에 불과하였다[15]. 위우회술 후 당뇨병이 호전되는 기전은 (1) 체중감량으로 인한 인슐린 감수성의 증가, (2) 체중감량과는 무관하게 장배열의 변화에 따른 장호르몬(GLP-1)의 증가와 관련된 인슐린분비의 증가이다. 따라서 제1형 당뇨병, 췌장염 혹은 췌장절제술로 인한 이차성 당뇨병, 성인잠복자가면역당뇨병(latent autoimmune diabetes in adults) 등과 같이 이미 인슐린분비가 떨어진 경우에는 수술 효과가 적을 수 있다. 기존 연구에 따르면,

5년 이내의 짧은 유병기간, 식사 및 운동요법만으로 관리가 가능한 경한 당뇨병, 수술 후 체중감소가 많이 일어난 경우 당뇨병의 완치 가능성이 높았다. 이에 반해 10년 이상으로 당뇨병 유병기간이 긴 경우, 수술 전 혈당조절이 안된 경우, 인슐린을 사용하는 경우에는 수술 후 당뇨병 완치율이 낮았다. 하지만 이 연구는 많은 교란변수를 고려하지 않았기 때문에 결과를 해석하는데 주의해야 하며, 체질량지수 이외에 비만 수술의 적절한 대상자를 찾는 데 도움이 되는 여러 임상적 지표를 찾는 것이 매우 중요하다.

비만수술 후 당뇨병이 완치됐던 환자의 35-50%에서 당뇨병이 재발하는 것으로 알려져 있다. 하지만 수술 후 대부분 환자들은 체중, 혈당 및 혈압과 같은 대사지표에 상당한 호전을 보인다. 비만수술을 당뇨병 완치 방법이 아닌 혈당과 비만관리 치료법의 하나로 인식하는 것이 중요하다. 또한 비만수술은 전문 영양팀, 내분비내과, 정신과, 비만외과 등 여러 전문가들이 팀을 이루어 접근해야 하며, 비교적 경험이 많은 병원에서 이뤄지는 것이 좋다.

담도췌장우회술이나 Roux limb (분리된 음식의 길과 췌담즙이 합쳐지는 곳까지의 길이) 150 cm 이상인 루엔Y위우회술의 경우 단백질 결핍이 올 수 있다. 그 외에 칼슘, 비타민 D, 철, 비타민 B12, 엽산 등의 결핍이 올 수 있어서, 이에 대한 보충치료가 반드시 필요하다. 따라서 수술 후 추적 관찰이 어렵거나 칼슘 및 비타민의 섭취가 어려운 경우에는 수술이 불가능하다. 비만수술 후에는 정기적인 모니터링이 필요하며, 검사항목은 표 14-1에 기술되어 있다. 그 외에 수술 1-9년 후 췌장 베타세포 과다활동에 따른 저혈당(nesidioblastosis)이 발생할 수 있어, 이에 대한 염두도 필요하다. 수술 후 체중이 감소했다가 다시 증가하는 현상은 비교적 흔한데, 통상 10년에 걸쳐 빠졌던 체중의 20-25%가 다시 느는 것으로 알려져 있다. 체중이 증가하면 수술 후 호전되었던 비만관련 동반질환이 다시 발생할 수 있기 때문에 지속적이고 체계적인 관리가 중요하다. 또한 수술을 받은 환자에서 약물중독이나 우울증이 발생할 수 있다. 따라서 중증 우울증이나 알코올 또는 약물중독의 과거력이 있는 경우 비만수술을 고려하기 전에 정신건강의학과 전문의와의 상담이 필요하다.

그림 14-1. 비만수술의 종류

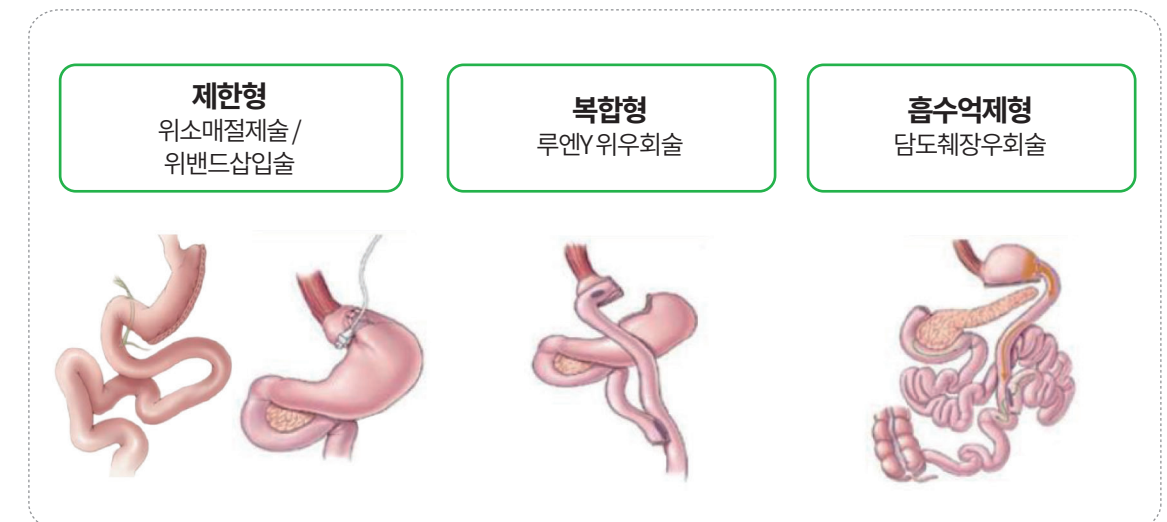


표 14-1. 비만수술 전후 환자 모니터링

	수술전	수술 후 1개월	수술 후 3개월	수술 후 6개월	수술 후 12개월	수술 후 18개월	수술 후 24개월	수술 이후 매년
헤모글로빈	○	○	○	○	○	○	○	○
간기능	○	○	○	○	○	○	○	○
혈당	○	○	○	○	○	○	○	○
크레아티닌	○	○	○	○	○	○	○	○
전해질	○	○	○	○	○	○	○	○
철/저장철	○			○	○	○	○	○
비타민 B12	○			○	○	○	○	○
엽산	○			○	○	○	○	○
칼슘	○			○	○	○	○	○
부갑상선호르몬	○			○	○	○	○	○
비타민 D	○			○	○	○	○	○
알부민	○			○	○	○	○	○
비타민 A	○				○		○	○
콜밀도	○				○		○	○
체성분(비만도)분석	○				○		○	○

참고문헌

1. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Acad Nutr Diet 2015;115:1447-63.
2. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:145-54.
3. Look AHEAD Research Group, Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, Clark JM, Coday M, Curtis JM, Egan C, Evans M, Foreyt J, Foster G, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jeffery RW, Johnson KC, Kitabchi AE, Knowler WC, Kriska A, Lang W, Lewis CE, Montez MG, Nathan DM, Neiberg RH, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Redmon B, Regensteiner J, Rejeski J, Ribisl PM, Safford M, Stewart K, Trenc D, Wadden TA, Wing RR, Yanovski SZ. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:913-21.
4. Wing RR, Espeland MA, Clark JM, Hazuda HP, Knowler WC, Pownall HJ, Unick J, Wadden T, Wagenknecht L; Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Study Group. Association of weight loss maintenance and weight regain on 4-year changes in CVD risk factors: the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Clinical Trial. Diabetes Care 2016;39:1345-55.
5. 대한비만학회 진료지침위원회. 비만진료지침 2018. 서울: 청운출판사; 2018.
6. American Diabetes Association. 7. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes. 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S65-72.
7. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R,

- Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med 2015;373:11-22.
8. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. JAMA 2015;314:687-99.
 9. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. JAMA 2014;311:74-86.
 10. Zimmet P, Alberti KG, Rubino F, Dixon JB. IDF's view of bariatric surgery in type 2 diabetes. Lancet 2011;378:108-10.
 11. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, Del Prato S, Ji L, Sadikot SM, Herman WH, Amiel SA, Kaplan LM, Taroncher-Oldenburg G, Cummings DE; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. Diabetes Care 2016;39:861-77.
 12. Hsu CC, Almulaifi A, Chen JC, Ser KH, Chen SC, Hsu KC, Lee YC, Lee WJ. Effect of bariatric surgery vs medical treatment on type 2 diabetes in patients with body mass index lower than 35: five-year outcomes. JAMA Surg 2015;150:1117-24.
 13. Cohen R, Le Roux CW, Junqueira S, Ribeiro RA, Luque A. Roux-en-Y gastric bypass in type 2 diabetes patients with mild obesity: a systematic review and meta-analysis. Obes Surg 2017;27:2733-9.
 14. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, Kuzma JN, Stewart SD, Chan CP, Bock SN, Landers JT, Kratz M, Foster-Schubert KE, Flum DR. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. Diabetologia 2016;59:945-53.
 15. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, Navaneethan SD, Singh RP, Pothier CE, Nissen SE, Kashyap SR; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 5-year outcomes. N Engl J Med 2017;376:641-51.

15. 당뇨병환자의 고혈압 관리

1. 당뇨병환자는 병원 방문 시마다 혈압을 측정한다. [B, I]
2. 혈압이 120/80 mm Hg 이상인 당뇨병환자는 정상혈압 유지를 위하여 생활습관교정을 해야 한다. [B, I]
3. 적극적인 생활습관교정은 적절한 운동 및 식사조절을 포함한다. 나트륨 섭취를 줄이고 칼륨 섭취를 증가시키며, 음주는 최소화하고 운동량은 증가시켜야 한다. [B, I]
4. 당뇨병환자의 수축기혈압 목표는 140 mm Hg 미만이다. [A, I]
5. 당뇨병환자의 이완기혈압 목표는 85 mm Hg 미만이다. [A, I]
6. 심혈관질환이 동반된 당뇨병환자는 혈압을 130/80 mm Hg 미만으로 조절한다. [C, IIa]
7. 고혈압을 동반한 당뇨병환자에게 모든 고혈압약제를 일차약제로 권고한다. [A, I]
8. 알부민뇨를 동반한 경우 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제를 권고한다. [B, I]
9. 일차약제로 혈압조절이 되지 않는 경우, 서로 다른 기전을 가진 약물들의 병합요법을 권장한다. 다만 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신II수용체차단제의 병합은 권장하지 않는다. [A, I]
10. 혈압이 160/100 mm Hg를 초과하는 경우 적극적인 생활습관교정과 함께 처음부터 두 가지 이상의 병합요법을 고려할 수 있다. [C, IIb]

배경

고혈압은 당뇨병환자에게서 미세혈관 그리고 대혈관합병증을 일으키는 심각한 위험인자 중의 하나이다. 당뇨병환자 사망의 주요 원인은 심혈관질환이며, 대규모 무작위임상연구에서 혈압을 조절할 경우 사망률을 낮출 수 있는 것으로 나타났다. 그러므로 당뇨병환자에게서 고혈압을 조절하는 것은 심근경색증, 뇌졸중, 신부전을 예방하고, 이에 따른 사망률을 감소시키는데 매우 중요하다[1]. 2018년 대한당뇨병학회의 Diabetes Fact Sheet에 따르면 우리나라 30세 이상 당뇨병환자의 고혈압 유병률은 55.3%이며, 65세 이상의 당뇨병환자에게서는 71.2%에 달하는 것으로 보고되었고, 고혈압 조절률은 30세 이상에서 68.4%, 65세 이상에서 73.8%로 아직 1/3 정도의 환자가 혈압조절이 불충분한 것으로 보인다[2]. 따라서 당뇨병환자는 고혈압 발생을 조기에 진단하고 혈압조절 목표에 맞게 치료하는 것이 매우 중요하므로, 병원을 방문할 때마다 혈압을 측정하도록 권고한다.

고혈압의 진단, 치료, 예후에 대한 평가에 있어서 가장 기본이 되는 것은 혈압의 정확한 측정이다. 혈압은 측정 환경과 부위, 임상적인 상황에 따라 변동성이 크기 때문에, 반복적으로 측정해야 하며 표준화된 방식을 사용해야 한다. 혈압측정은 신뢰할 수 있는 기계를 통하여 적절하게 이루어져야 한다. 가정(home) 혈압측정 및 24시간 활동혈압측정은 진료실에서 혈압이 높게 측정되는 백의고혈압 환자에게서 도움이 된다. 가정혈압측정이 진료실에서 혈압을 측정한 것보다 심혈관위험도와 더 상관관계가 좋았다는 보고도 있다[3]. 그러나 당뇨병환자에게서 고혈압은 진료실에서 측정된 혈압을 바탕으로 만들어진 근거들이 대부분이며, 가정혈압측정에 대한 명확한 지침은 없는 실정이다.

수축기와 이완기혈압이 각각 120 mm Hg와 80 mm Hg 미만인 경우를 정상혈압으로 정의하고, 이를 초과하는 경우 정상혈압 유지를 위하여 생활습관교정을 시행하도록 권고한다[4]. 건강한 식습관이나 운동, 금연, 금주 등의 적극적인 생활습관교정은 혈압을 감소시키는 효과가 뚜렷하기 때문에 정상혈압을 초과한 환자뿐만 아니라 고혈압환자에게서도 예방과 치료를 위해 반드시 필요하다. 적극적인 생활습관

교정은 고혈압 약물 한 개 정도의 혈압강하 효과가 있으며, 약물 치료를 시행하고 있는 고혈압환자에게서도 생활습관교정을 병행함으로써 복용 약물의 용량과 개수를 줄이고, 약물의 효과를 최대화하며 부작용을 줄일 수 있다[5]. 이러한 생활습관교정은 혈압조절뿐만 아니라 혈당과 지질개선 효과도 있기 때문에 고혈압으로 진단되면 지속적으로 시행하는 것이 좋다.

최근 당뇨병환자에게서의 고혈압 조절 목표치에 대한 많은 연구들이 진행되었다. 2010년 높은 심혈관위험을 보이는 당뇨병환자들을 대상으로 한 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구는 당뇨병환자의 수축기혈압을 120 mm Hg 미만으로 떨어뜨리는 것은 140 mm Hg 미만으로 유지하는 경우에 비해 부작용을 증가시킬 뿐 심혈관위험도에 대한 이득이 없는 것으로 보고하였다[6]. 그러나 2015년 Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) 연구에서 당뇨병이나 뇌졸중을 제외한 심혈관위험이 높은 환자에서 수축기혈압을 120 mm Hg 미만으로 조절한 군에서 140 mm Hg 미만으로 조절한 경우에 비해 심혈관종말점(endpoint)을 호전시키는 결과를 보여, 혈압조절의 목표를 하향 조정하는 계기가 되었다[7]. 또한 ACCORD 연구에 참여한 환자들을 SPRINT 연구의 참여기준에 따라 다시 재분석한 결과에서도 당뇨병환자 역시 수축기혈압을 120 mm Hg 미만으로 유지한 경우 심혈관 이득이 있었다[8]. 이에 2017년 American College of Cardiology와 American Heart Association의 권고안에서는 고혈압환자의 혈압조절 목표를 130/80 mm Hg 미만으로 하도록 권고하였고[4], 2018년 유럽고혈압학회의 새로운 권고안에서는 당뇨병환자의 수축기혈압 일차목표를 130 mm Hg까지 낮추고 부작용이 없다면 130 mm Hg 미만으로 조절하되, 120 mm Hg 미만으로는 낮추지 않도록 권고하였다[9]. 그러나 아직까지 일반적인 당뇨병환자에게서 수축기혈압을 130 mm Hg 미만으로 낮추는 경우 140 mm Hg 미만으로 조절하는 것에 비해 명확한 이득을 보이는 연구는 없었으며, 앞서 언급된 연구들은 대부분 심혈관질환을 동반하거나 많은 심혈관위험인자를 동반한 당뇨병환자를 대상으로 했었다. 따라서 아직까지 일반적인 당뇨병환자의 수축기혈압을 130 mm Hg 미만으로 유지 하도록 하는 명확한 근거는 없다. 대한고혈압학회에서는 2018년 새롭게 개정된 권고안에서 당뇨병환자의 수축기혈압 목표를 140 mm Hg 미만으로 하고, 심혈관질환을 동반하거나 심혈관위험이 높은 환자는 130 mm Hg 미만으로 더 낮게 조절하도록 권고하였다[10]. 대한당뇨병학회 역시 이러한 근거를 바탕으로, 당뇨병환자에게서의 수축기혈압 조절 목표는 140 mm Hg 미만으로 권고하며, 심혈관질환을 동반한 당뇨병환자에게서는 130 mm Hg 미만으로 조절할 것을 고려한다(그림 15-1).

당뇨병환자에게서 이완기혈압의 조절 목표를 특정한 연구는 거의 없다. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)에서 철저하게 혈압을 조절한 군에서 도달한 이완기혈압이 82 mm Hg 이었으며, 통상적인 조절군에 비하여 미세혈관합병증 및 심혈관합병증이 감소되었다[11]. Hypertension Optimal Treatment (HOT) 연구의 하위분석에서는 이완기혈압 조절 목표를 각각 90, 85, 80 mm Hg, 3군으로 나눠 비교했는데, 당뇨병이 없는 고혈압환자와는 다르게 당뇨병환자에게서는 이완기혈압이 낮을수록 심혈관 이득을 보였고, 80 mm Hg 미만을 목표로 한 군에서 실제 도달된 혈압은 81 mm Hg이었다[12]. 이 결과를 바탕으로 일반적인 당뇨병환자의 이완기혈압 조절 목표는 85 mm Hg 미만으로 권고하며, 심혈관질환이 동반된 당뇨병환자에게서는 고위험군에서 이뤄졌던 연구에 근거해 80 mm Hg 미만으로 조절할 것을 고려한다.

당뇨병환자의 혈압조절에는 혈당조절과 마찬가지로 여러 요인들이 복합적으로 작용한다. 그러므로 당뇨병환자의 혈압조절 역시 혈당조절 상태, 당뇨병 유병기간, 합병증 정도, 동반질환 유무 등을 고려해 개별화해야 한다. 또한 UKPDS에서 혈압조절을 했던 대상자를 중재 후 10년 동안 추적관찰한 UKPDS81 결과를 보면, 중재 중에는 혈압조절을 통해 심혈관합병증이 감소되었으나 중재 후에는 이점이 거의 사라졌다[13]. 이는 당뇨병환자에게서의 혈압조절은 초기뿐만 아니라 지속적으로 철저하게 조절해야

한다는 것을 시사한다.

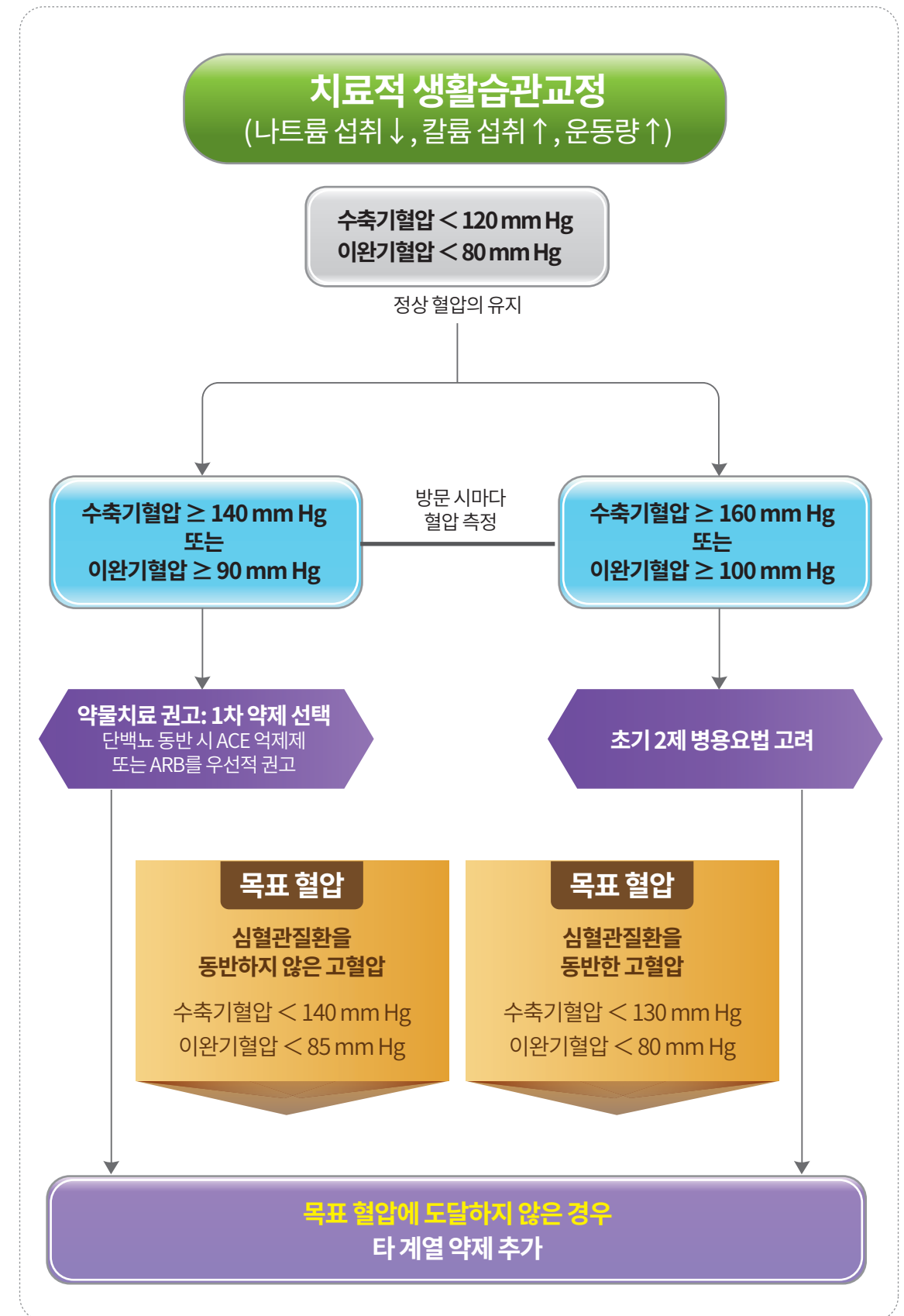
당뇨병환자의 혈압조절에는 혈당조절과 마찬가지로 여러 요인들이 복합적으로 작용한다. 그러므로 당뇨병환자의 혈압조절 역시 혈당조절 상태, 당뇨병 유병기간, 합병증 정도, 동반질환 유무 등을 고려해 개별화해야 한다. 또한 UKPDS에서 혈압조절을 했던 대상자를 중재 후 10년 동안 추적관찰한 UKPDS81 결과를 보면, 중재 중에는 혈압조절을 통해 심혈관합병증이 감소되었으나 중재 후에는 이점이 거의 사라졌다[13]. 이는 당뇨병환자에게서의 혈압조절은 초기뿐만 아니라 지속적으로 철저하게 조절해야 한다는 것을 시사한다.

당뇨병환자에게서 고혈압약 선택 시 사용할 수 있는 약제로는 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신II 수용체차단제, 베타차단제, 칼슘통로차단제, 이뇨제가 있으며, 모든 약물이 일차치료제로 권고된다. 당뇨병환자에게서 고혈압 약물 종류에 따라 심혈관질환 예방효과에 차이는 없었다[14,15]. 여러 무작위임상연구에 의하면, 당뇨병환자가 혈압을 낮추는 치료를 받으면 심혈관질환의 이환율과 사망률을 줄일 수 있었다. 티아지드 이뇨제는 혈당, 지질, 칼륨 수치 등에 영향을 줄 수 있다. 베타차단제는 혈당과 혈중 지질수치에 영향을 줄 수 있으나, 이 약제가 제2형 당뇨병환자에게서 직접적인 심혈관질환 사망률을 증가시킨다는 연구는 없다. 이뇨제, 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신II수용체차단제는 치료 시작 후 2개월 내에 혈청 크레아티닌이나 혈중 칼륨을 높일 수 있으므로 모니터링이 필요하다. 혈청 크레아티닌이 기저치 대비 30% 이내로 상승하고 혈중 칼륨이 5.5 mEq/L 이상 증가하지 않으면 약제를 중단할 필요는 없다. 혈청 크레아티닌이 3.0 mg/dL 이상인 환자에게는 주의해서 사용해야 한다[4,9].

당뇨병환자에게서 고혈압 약제는 임상적 특성과 동반질환 여부를 고려해 선택해야 하며, 여기에는 위험인자(심혈관, 신장, 말초기관 손상 등), 선호도, 과거 치료경험, 비용 등도 포함된다. 다만 알부민뇨가 동반된 경우 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제가 좀 더 우세한 심혈관이득과 알부민뇨 감소 효과를 보여, 이를 우선적으로 선택할 것을 권고한다[16,17].

ACCORD 연구에서 보인 바와 같이 많은 고혈압환자는 한 가지 약제로 조절되지 않고[6], 기전이 서로 다른 약제를 병용하게 된다. 처음 사용한 일차약제에 효과가 없거나 목표 혈압에 도달하지 못하는 경우 일차약제의 용량을 증가시킬 수도 있으나, 이보다는 서로 다른 기전의 약물을 저용량으로 병용하는 것이 혈압강하 효과와 순응도를 높이면서 부작용을 줄일 수 있는 장점이 있다[18]. 두 가지 이상의 약제를 사용할 때 모든 조합의 병합이 가능하나, 어떻게 병용하는 것이 장기적인 관점에서 이득이 있을 것인지는 아직 명확하지 않다. 레닌-안지오텐신계억제제, 칼슘통로차단제, 이뇨제 중에서 두 가지 약을 병용하는 경우 비교적 좋은 결과를 보이나, 이 중 레닌-안지오텐신계억제제를 칼슘통로차단제와 병용할 때 이뇨제와 병용하는 경우보다 우월하다는 보고가 있다[19]. 그러나 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신II수용체차단제를 함께 병용하는 경우 단백뇨 감소에는 더 효과적일 수 있으나, 고칼륨혈증과 급성신손상 등 부작용이 증가할 수 있어, 이 두 약제의 병용은 권장하지 않는다[20]. 또한 혈압이 160/100 mm Hg를 초과할 때는 목표 이하로 빨리 떨어뜨릴수록 예후가 개선되므로[18], 처음부터 2제 이상의 병합요법을 고려하는 것이 좋다.

그림 15-1. 고혈압 치료 알고리즘



참고문헌

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
2. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheets in Korea 2018. Seoul: Korean Diabetes Association; 2018.
3. Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, Donald A. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;329:145.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:e13-115.
5. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin PH, Champagne C, Harsha DW, Svetkey LP, Ard J, Brantley PJ, Proschan MA, Erlinger TP, Appel LJ; PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485-95.
6. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
7. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
8. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF 4th, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassell BW. Intensive versus standard blood pressure control in SPRINT-eligible participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care* 2017;40:1733-8.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041.
10. 대한고혈압학회 진료지침제정위원회. 대한고혈압학회 고혈압 진료지침. 서울: 대한고혈압학회; 2018.
11. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13.
12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.
14. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-9.
15. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:i438.
16. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
17. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ; Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Collaborative Study Group. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138:542-9.
18. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.
19. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlof B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77-85.
20. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, Wiebe N, Ruospo M, Wheeler DC, Strippoli GF. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;385:2047-56.

16. 당뇨병환자의 이상지질혈증 관리

1. 혈청 지질검사(총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤)는 당뇨병 진단 시 그리고 매년 1회 이상 시행한다. 약제 시작 전과 4-12주 후 검사를 하여 투약에 대한 반응 및 순응도를 평가한다. [E, I]
2. 심혈관질환이 없는 당뇨병환자는 LDL 콜레스테롤을 100 mg/dL 미만으로 조절한다. [A, I]
3. 심혈관질환이 있는 당뇨병환자는 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 조절한다. [A, I]
4. 알부민뇨, 만성신질환(사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만) 등의 표적장기 손상이나 고혈압, 흡연, 관상동맥질환 조기발병 가족력 등의 위험인자를 가지고 있는 당뇨병환자는 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 조절한다. [B, IIa]
5. 중성지방의 조절 목표는 150 mg/dL 미만, HDL 콜레스테롤은 남자에게서 40 mg/dL, 여자에게서 50 mg/dL 초과이며, 이를 위해 생활습관을 적극적으로 교정하고 혈당조절을 엄격히 한다. [C, I]
6. 이상지질혈증이 있는 경우 적극적인 생활습관교정을 하도록 교육한다. [A, I]
7. 당뇨병환자의 이상지질혈증에서는 스타틴을 일차치료약제로 사용한다. [A, I]
8. 심혈관질환이 있는 당뇨병환자에게서 최대내약용량(maximal tolerable dose)의 스타틴으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브나 proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 억제제의 추가를 고려한다. 단, 비용을 고려하여 에제티미브를 선호한다. [B, IIa]
9. 심혈관질환이 없는 당뇨병환자에게서 최대내약용량의 스타틴으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브의 추가를 고려할 수 있다. [C, IIb]

배경

당뇨병이 있을 때 심혈관질환의 발생 위험이 크게 증가하며, 심혈관질환은 당뇨병환자의 가장 중요한 사망원인 중 하나이다[1]. 당뇨병환자의 경우 비당뇨인에 비해 심혈관질환으로 인한 사망이 2-4배 높기 때문에, 당뇨병에 동반된 이상지질혈증은 적극적인 치료 대상이 된다[2]. UK Prospective Diabetes Study(UKPADS)에서는 심혈관질환의 여러 위험인자 중 LDL 콜레스테롤이 제2형 당뇨병환자에게서 관상동맥질환 발생의 가장 강력한 예측변수로 분석되었는데, LDL 콜레스테롤이 39 mg/dL씩 증가할 때마다 관상동맥질환의 발생위험도는 약 60% 증가하는 것으로 나타났다[3].

대한당뇨병학회의 Diabetes Fact Sheet 2018에 의하면 우리나라 제2형 당뇨병환자의 35%가 고콜레스테롤혈증을 갖고 있으며, 그 중 혈중 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 미만인 경우는 44%로, 이상지질혈증의 치료율이나 치료목표 도달률은 만족스럽지 않은 실정이다[4,5].

1. 검사 및 추적 관리

혈청 지질검사(총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방 및 LDL 콜레스테롤의 측정 또는 계산)는 당뇨병 진단 시 시행하고, 그 후 매년 1회 이상 하는 것을 권고한다. 약제를 처음 시작하는 경우, 투약 전과 4-12주 후 지질검사를 해 약제에 대한 효과와 순응도를 평가하는 것을 추천한다. 이후에는 지질 수치가 목표에 도달했는지 여부에 따라 3-12개월 간격으로 검사한다.

전형적인 당뇨병성이상지질혈증은 고중성지방혈증과 저HDL 콜레스테롤혈증이다. 또한 LDL 콜레스테롤이 높지않더라도 크기가 큰 초저밀도지질단백(very low density lipoprotein)의 생성이 증가하면서,

작고 밀도가 높은(small dense) LDL 입자가 많아지고 apoB의 수가 증가하는 특징을 보인다. 따라서 일반적인 지질검사 외에도 non-HDL 콜레스테롤이나 apoB를 측정해 당뇨병성이상지질혈증을 평가할 수 있으며[6], 특히 공복이 아닌 상태에서 검사를 시행한 경우 LDL 콜레스테롤보다 non-HDL 콜레스테롤로 지질 상태를 평가할 수 있다.

2. 치료기준

심혈관질환이 동반되지 않은 당뇨병의 경우 LDL 콜레스테롤을 100 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 권고한다. 그러나 심혈관질환은 없으나 위험인자를 동반하는 경우에도 LDL 콜레스테롤 수치가 낮을수록 예후가 좋다는 메타분석들이 있으므로[7,8], 당뇨병환자 중 알부민뇨, 만성신질환(사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만) 등의 표적장기손상이나 고혈압, 흡연, 관상동맥질환 조기발병 가족력 등의 위험인자를 가지고 있는 경우 LDL 콜레스테롤 목표치를 70 mg/dL 미만으로 낮출 수 있다. 급성관상동맥 증후군 혹은 이전에 심혈관질환이 있던 환자를 대상으로 한 연구에서, 고용량 스타틴을 이용하여 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 감소시키는 것이 이후 심혈관질환 발생위험을 유의하게 감소시켰다 [9-11]. 따라서 심혈관질환을 동반하는 당뇨병환자는 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 조절할 것을 권고한다.

미국당뇨병학회에서는 LDL 콜레스테롤의 목표기준을 정하지 않고, 심혈관질환 위험의 정도나 심혈관질환 동반 여부에 따라 스타틴의 강도를 결정하도록 권고하고 있다[12]. 그러나 스타틴 강도에 따른 지질강하 정도는 환자에 따라 차이가 크고, 근거에 아시아인을 대상으로 한 연구가 포함되지 않았다는 점을 고려한다면, 그대로 국내에 적용하기에는 무리가 있다.

Non-HDL 콜레스테롤이나 apoB를 이차적인 목표로 사용할 수 있으며[13], 일반적으로 심혈관질환이 없는 당뇨병환자는 non-HDL 콜레스테롤 130 mg/dL 미만이나 apoB 100 mg/dL 미만을 목표로 한다. 또한 중성지방은 150 mg/dL 미만, HDL 콜레스테롤은 남자에서 40 mg/dL 초과, 여자에서 50 mg/dL 초과로 조절하는 것이 바람직하다.

3. 치료 (그림 16-1)

1) 생활습관교정

식사요법과 신체활동량 증가를 비롯한 생활습관교정, 금연, 비만한 환자에게서 체중감량 등이 지질농도를 개선시킬 수 있다. 식사요법은 환자의 나이, 당뇨병의 종류, 복용 약제, 지질농도, 동반 질환을 고려하여 개별화해야 한다. 포화지방산, 콜레스테롤, 트랜스지방의 섭취를 줄이고, 오메가-3 지방산과 섬유소의 섭취는 늘리도록 한다. 엄격한 혈당조절이 지질농도를 개선시킬 수 있는데, 특히 혈당조절이 안되면서 중성지방이 매우 높은 경우 효과가 크다. 또한 고중성지방혈증에는 금주와 체중 감량이 효과적이다.

2) 스타틴 치료

당뇨병환자에게서 이상지질혈증의 일차치료 약제로는 스타틴을 사용하도록 권고한다. 대규모 연구에서 당뇨병환자를 대상으로 추가분석을 하거나[9,11,14,15], 당뇨병환자를 대상으로 한 연구에서[16] 스타틴 치료는 심혈관질환의 일차예방과 이차예방 모두에 유의한 효과가 있었다. 제2형 당뇨병환자에게서 스타틴을 이용한 일차예방 연구로는 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)가 대표적이다[16]. 심혈관질환 위험인자를 1개 이상 동반한 40-75세 제2형 당뇨병환자를 대상으로 아토르바스타틴 10mg을 투약한 결과, 평균 LDL 콜레스테롤이 72 mg/dL로, 기저 대비 39% 감소하였으며, 심혈관질환 발생 위험은 37% 감소하였다. 심혈관질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병환자에게서 스타틴 치료의 이차예방

효과를 증명한 대표적인 연구는 Treating to New Targets (TNT) 및 Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Trial (PROVE-IT)이다. 이 연구에서 아토르바스타틴 80 mg을 투약하여 LDL 콜레스테롤을 57-77 mg/dL로 유지한 경우 저용량 스타틴으로 81-99 mg/dL로 유지한 경우에 비해 심혈관질환의 발생이 의미있게 감소되었다[9,11]. 메타분석에서도 제2형 당뇨병환자에게서 스타틴 치료는 기저 LDL 콜레스테롤 수치나 환자의 특성에 관계없이 LDL 콜레스테롤을 1 mmol/L (38 mg/dL) 감소시킬 때 5년간 심혈관질환 발생이 20%까지 감소되었다[8,17].

3) 병합치료

3-1) 스타틴과 에제티미브 병합

심혈관질환이 있는 당뇨병환자에게서 최대내약용량의 스타틴으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못할 경우 에제티미브의 추가를 고려하며, 심혈관질환이 없는 경우에도 고려할 수 있다. 스타틴 단독에 비해 스타틴과 에제티미브 병합은 LDL 콜레스테롤을 15-20% 추가로 낮출 수 있다[18,19]. 스타틴과 에제티미브 병합치료로 심혈관질환의 발생 감소효과를 본 대표적인 연구가 IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)이다. 이 연구는 급성관상동맥증후군으로 입원한지 10일 이내인 환자 18,144명을 대상으로 하였으며, 스타틴과 에제티미브 병합치료군에서 스타틴 단독군에 비해 LDL 콜레스테롤이 15.8 mg/dL 더 낮았고, 심혈관질환 상대위험이 6.4% 감소하였다. 세부그룹 분석에서는 당뇨병이 있는 경우 심혈관질환에 대한 상대위험도 감소가 14%로 나타나, 당뇨병환자에게서 심혈관질환의 예방효과가 더 잘 나타났다[20].

3-2) 스타틴과 PCSK9 억제제 병합

심혈관질환이 있는 당뇨병환자에게서 최대내약용량의 스타틴으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못할 경우 PCSK9 억제제의 추가를 고려할 수 있으나, 비용을 고려해 에제티미브를 더 선호한다. 스타틴을 최대내약용량으로 사용하고 있는 심혈관질환 위험이 높은 환자에게 PCSK9 억제제인 에볼로쿠맙(evolocumab) 또는 알리로쿠맙(alirocumab)을 추가한 경우 LDL 콜레스테롤이 36-59% 더 감소하였다[21,22]. 27,564명의 심혈관질환 환자를 대상으로 한 Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) 연구에서는 스타틴에 에볼로쿠맙을 추가한 군에서 LDL 콜레스테롤이 59% 감소했으며, 2.2년의 연구기간 동안 심혈관질환의 상대위험도가 15% 감소하였다[23]. 이 연구에서 11,031명의 당뇨병환자를 대상으로 한 세부분석에서도 유사한 결과를 보였다[24].

3-3) 스타틴과 피브린산유도체 병합

제2형 당뇨병환자에게서 스타틴과 피브린산유도체를 병합해, 중성지방을 낮추고 HDL 콜레스테롤을 올리는 것이 도움이 되는지 논란이 있다. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구에서 스타틴과 피브린산유도체의 병합치료가 스타틴 단독치료에 비해 심혈관질환의 발생 위험을 낮추는데는 실패하였다. 그러나 세부분석에서 전형적인 당뇨병성이상지질혈증(중성지방 204 mg/dL 이상이면서 HDL 콜레스테롤 34 mg/dL 미만)이 있는 군에서는 심혈관질환의 예방 가능성을 시사한 바 있다[25].

3-4) 스타틴과 오메가-3 지방산 병합

오메가-3 지방산의 심혈관질환 예방효과를 보고자 한 연구들의 결과는 일관적이지 않다[26]. 그러나 일부 당뇨병환자들을 대상으로 한 세부분석에서 오메가-3 지방산이 심혈관질환의 위험을 감소시켰다[27,28].

또한 최근 발표된 Reduction of Cardiovascular Events With EPA-Intervention Trial (REDUCE-IT) 연구에서 스타틴과 오메가-3 지방산 중의 하나인 eicosapentaenoic acid (EPA)의 병합치료가 심혈관 질환 예방효과를 보였다[29]. 이 연구에서는 스타틴을 복용 중인 고중성지방혈증 환자에게 4 g의 icosapent ethyl을 추가한 결과, 스타틴 단독 투여군에 비해 심혈관질환의 위험이 25% 감소하였다. 당뇨병환자만 따로 분석한 결과에서도 동일한 효과가 있었다. 이 연구를 통해 심혈관질환을 동반하거나 심혈관질환의 위험이 높은 당뇨병환자 중 스타틴 치료로 LDL 콜레스테롤 목표에는 도달했으나 고중성지방혈증이 지속되는 경우에서, 스타틴과 EPA 병합치료가 심혈관질환을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다.

4) 고중성지방혈증의 치료

생활습관교정은 고중성지방혈증의 치료에 효과적이다. 특히 비만한 환자에서 체중감량이나 금주는 중성지방을 낮추는데 효과적이다. 혈당이 조절되지 않을 경우 고중성지방혈증이 악화되며, 엄격한 혈당조절은 중성지방을 낮출 수 있다. 생활습관교정 후에도 중성지방이 200 mg/dL 이상이면 피브린산유도체나 오메가-3 지방산 등의 사용을 고려할 수 있다. 1,000 mg/dL 이상의 심한 고중성지방혈증인 경우 급성췌장염의 위험을 낮추기 위해 피브린산유도체 등의 치료가 필요하다[12].

그림 16-1. 당뇨병환자에게서 이상지질혈증 약물치료 전략



^a 알부민뇨 혹은 만성신질환(사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만)

^b 고혈압, 흡연 혹은 관상동맥질환 조기발병 가족력

참고문헌

- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;56:1113-32.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa 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.
- Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci (Lond) 2001;101 :671-9.
- Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheets in Korea 2018. Seoul: Korean Diabetes Association; 2018.
- Roh E, Ko SH, Kwon HS, Kim NH, Kim JH, Kim CS, Song KH, Won JC, Kim DJ, Choi SH, Lim S, Cha BY; Taskforce Team of Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association. Prevalence and management of dyslipidemia in Korea: Korea National Health and Nutrition Examination Survey during 1998 to 2010. Diabetes Metab J 2013;37:433-49.
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwiderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. JAMA 2012;307:1302-9.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;338:b2376.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81.
- Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. Eur Heart J 2006;27:2323-9.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1071-80.
- Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care 2006;29:1220-6.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1):S1-187.
- Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Clin Chem 2009;55:473-80.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2005-16.
- Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). Diabetes Care 2005;28:1151-7.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with

atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-96.

17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371:117-25.
18. Ben-Yehuda O, Wenger NK, Constance C, Zieve F, Hanson ME, Lin JX, Shah AK, Jones-Burton C, Tershakovec AM. The comparative efficacy of ezetimibe added to atorvastatin 10 mg versus uptitration to atorvastatin 40 mg in subgroups of patients aged 65 to 74 years or greater than or equal to 75 years. J Geriatr Cardiol 2011;8:1-11.
19. Bays HE, Conard SE, Leiter LA, Bird SR, Lowe RS, Tershakovec AM. Influence of age, gender, and race on the efficacy of adding ezetimibe to atorvastatin vs. atorvastatin up-titration in patients at moderately high or high risk for coronary heart disease. Int J Cardiol 2011;153:141-7.
20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
21. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumb vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. J Clin Lipidol 2015;9:758-69.
22. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, Xie J, Kang LN, Xu B. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med 2015;13:123.
23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22.
24. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:941-50.
25. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-74.
26. Barringer TA, Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease prevention. Curr Nutr Rep 2012;1:115-2.
27. Oikawa S, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; JELIS Investigators, Japan. Suppressive effect of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism: sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). Atherosclerosis 2009;206:535-9.
28. Kromhout D, Geleijnse JM, de Goede J, Oude Griep LM, Mulder BJ, de Boer MJ, Deckers JW, Boersma E, Zock PL, Giltay EJ. n-3 fatty acids, ventricular arrhythmia-related events, and fatal myocardial infarction in postmyocardial infarction patients with diabetes. Diabetes Care 2011;34:2515-20.
29. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:11-22.

17. 항혈소판제

1. 심혈관질환 병력이 있는 당뇨병환자에게는 일차예방 목적으로 아스피린(100 mg/day) 사용을 권고한다. [A, I]
2. 심혈관질환 위험도가 높은 40-70세의 당뇨병환자는 출혈 위험도가 높지 않을 경우 심혈관질환의 일차예방을 위해 아스피린(100 mg/day) 사용을 고려할 수 있다. [C, IIb]
3. 심혈관질환을 동반한 당뇨병환자가 아스피린 과민반응을 가지고 있는 경우, 클로피도그렐(75 mg/day) 사용을 고려한다. [B, IIa]
4. 급성관상동맥증후군이 발생한 당뇨병환자는 이후 1년 동안 저용량 아스피린과 P2Y12 수용체 억제제의 병합치료를 권고하며[A, I], 1년 이후에도 계속 사용할 수도 있다. [B, IIa]

배경

당뇨병환자는 인슐린저항성과 만성고혈당을 포함한 다양한 대사 이상을 동반하고 있으므로 혈관내피 세포 기능장애가 발생하고 혈소판 응집력이 증가된다. 따라서 당뇨병환자는 일반인에 비해 심혈관질환 발생 위험이 증가하므로, 이를 예방하기 위해 항혈소판제 사용을 고려한다[1-2]. 현재 사용 가능한 항혈소판제에는 아스피린(cyclooxygenase-1 억제제), P2Y12 수용체억제제, 트롬빈수용체길항제 [보라팍사(vorapaxar)], 실로스타졸(프레탈®), 트리플루잘(디스그렌®), 사포그릴레이트(안플라그®) 등이 있다. 그리고 P2Y12 수용체억제제에는 티에노피리딘(thienopyridine) 계열의 클로피도그렐, 티클로피딘, 프라수그렐(prasugrel)과 트리아졸로피리미딘(triazolopyrimidine) 계열의 티카그렐라(ticagrelor)가 있으며, 최근 단독 또는 병용요법에 대한 많은 연구들이 발표되었다[2].

당뇨병환자의 심혈관질환 예방에 항혈소판제 사용이 필요하다는 기본적 개념에도 불구하고, 대표적인 항혈소판제인 아스피린에 대한 연구들을 살펴보면 그 효과를 단정 짓기가 어려웠다. 과거 미국당뇨병 학회와 미국심장학회에서도 U.S. Physicians' Health Study (USPHS), Early Treatment of Diabetes Retinopathy Study (ETDRS), Hypertension Optimal Treatment (HOT) 등의 연구를 바탕으로 40세 이상 또는 부가적인 심혈관위험인자를 동반한 당뇨병환자에게 일차예방을 위한 저용량 아스피린의 사용을 권고하였다. 그러나 이 연구들은 대상군이 충분하지 않았거나 몇몇 오래된 연구자료들을 배경으로 제시된 것이었다. 특히 50세 이상의 제2형 당뇨병환자 1,031명을 대상으로 저용량 아스피린의 일차예방 효과를 관찰한 Primary Prevention Project (PPP) 연구에서는 하루 100 mg의 아스피린 사용이 심근경색증, 심혈관사망, 뇌졸중 등의 발생을 감소시키지 못했고, 이러한 결과는 아스피린저항성의 가능성과 함께, 보다 대규모 연구의 필요성을 제시해 주었다[3]. 40세 이상의 제1형 및 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) 연구에서는 아스피린(100 mg/day) 사용이 관상동맥질환과 뇌졸중에 의한 사망, 비치명적 심근경색증과 뇌졸중을 포함한 일차 주요 결과에서 유의한 차이를 보이지 않았다[4].

이상과 같은 일차예방 목적의 저용량 아스피린 사용에 대한 논쟁의 해결책으로, 2010년 미국에서는 여러 기관들이 공동 의견으로 심혈관질환 고위험군(10년 위험도 10% 이상)인 제2형 당뇨병환자는 일차예방을 위해 아스피린(100 mg/day)을 포함한 항혈소판제의 사용을 고려한다는 새로운 권고안을 제시하였다. 그리고 심혈관질환 고위험군은 혈관질환의 병력이 없는 성인 당뇨병환자로 남자 50세, 여자 60세를 각각 초과하며 심혈관질환의 가족력, 고혈압, 흡연, 이상지질혈증, 알부민뇨 등의 부가적인 위험인자 중 최소 한 가지 이상을 동반한 경우로 정의하고, 출혈위험이 높지 않은 경우 일차예방을 위한 저용량(100 mg/day)

아스피린 사용을 고려하도록 하였다. Anti-Thrombotic Trialists (ATT)는 이 권고안의 근거가 되는 6개 대규모 연구의 메타분석 자료로 전체 95,000명 중 약 4,000명의 당뇨병환자가 포함되었으며 당뇨병군과 비당뇨병군에서 결과의 차이는 없었다[5]. 이 연구의 주요 결과들을 보면, 아스피린(75-500 mg) 사용군에서 전체 혈관질환 발생위험도는 12%, 비치명적 심근경색증은 23%까지 감소하였다. 반면 심혈관 사망과 뇌졸중에 대한 효과는 적었고, 특히 출혈성뇌졸중은 약 32% 증가하였다. 또한 아스피린의 효과는 성별에 차이를 보여, 심혈관질환은 남성에게서, 뇌졸중은 여성에게서만 각각 위험도를 감소시켰다.

Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) 연구는 30-85세의 일본인 당뇨병환자들을 대상으로 아스피린(81-100 mg/day)의 심혈관질환 일차예방 효과를 관찰하고자 전향적으로 진행되었으며, 2008년 1차 결과가 발표되었다. 1차 JPAD 연구의 전체 결과에서는 아스피린 사용에 따른 위험도 감소가 관찰되지 않았지만, 65세 이상 고령의 당뇨병환자에게서는 유의한 감소(32%)를 확인하였다.

그러나 2017년 발표된 2차 JPAD 10년 무작위대조군 추적연구 결과에서는 저용량 아스피린(100 mg/day) 사용군에서 심혈관질환 위험도의 유의한 감소나 출혈성뇌졸중의 증가는 없었고, 반면 위장관출혈은 대조군 대비 유의하게 증가하였다(2% vs. 0.9%, $P=0.03$)[6].

국내에서도 건강보험심사평가원의 2005-2009년 자료를 바탕으로 당뇨병환자에게서 허혈성뇌졸중 발생의 일차예방을 위한 저용량 아스피린 사용 결과를 분석한 후향적 코호트연구 결과가 2015년 발표되었다. 이 연구에서 저용량(75-162 mg/day) 아스피린의 사용은 오히려 허혈성뇌졸중으로 인한 입원의 위험도를 1.73배 증가시켰고, 1년 이상 추적관찰한 환자에 대한 추가분석에서도 위험도는 더욱 증가하였다(1.97배)[7]. 이상의 결과에도 불구하고 2018년 미국당뇨병학회에서는 심혈관위험도가 높은 제1형 및 제2형 당뇨병환자에게서 출혈 위험도가 높지 않다면 일차예방을 위해 저용량(75-162 mg) 아스피린을 고려해 볼 수 있다는 권고안을 제시하였다. 단, 심혈관질환 고위험군을 이전과 달리 50세 이상의 남녀 당뇨병환자 중 심혈관질환의 가족력, 고혈압, 흡연, 이상지질혈증, 알부민뇨 등의 부가적인 위험인자 중 최소 한 가지 이상을 동반한 경우로 정의하여, 이전 권고안과 달리 성별에 따른 연령별 위험도 차이에 대한 내용을 삭제하였다. 그러나 최근 40세 이상의 영국 당뇨병환자 15,480명을 대상으로 아스피린의 일차예방 효과를 7.4년 동안 관찰한 A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND) 연구를 살펴보면, 저용량(100 mg/day) 아스피린을 사용한 군에서 심각한 혈관질환 발생률은 대조군 대비 12% (8.5% vs. 9.6%, $P=0.01$) 낮았지만, 주요 출혈사건은 29% (4.1% vs. 3.2%, $P=0.003$) 높아, 심혈관질환 예방효과보다 출혈 위험이 더 높게 나타났다[8]. 그리고 당뇨병 또는 관상동맥질환의 병력이 없고 출혈 위험도가 높지 않은 남자 55세 이상, 여자 60세 이상의 중등도 심혈관위험 동반 환자에서 아스피린의 일차예방 효과를 관찰한 Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE) 연구에서는 주요 심혈관질환 예방효과는 관찰되지 않은 반면, 출혈 위험도는 2.11배 (95% CI 1.36-3.28, $P=0.0007$) 증가하였다[9]. 또한 이와 유사한 결과로 미국과 호주에 거주하는 70세 이상의 노인을 대상으로 저용량 아스피린의 심혈관질환 일차예방 효과에 대해 4.7년간 추적 조사한 Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) 연구(당뇨병환자 11% 포함)에서도 아스피린은 심혈관질환을 유의하게 감소시키지 못했고(비교위험도 0.95; 95% CI 0.83-1.08), 반면 주요 출혈 위험도는 1.38배 증가하였다(95% CI 1.18-1.62, $P<0.001$)[10].

지금까지의 결과들을 종합해 보면 출혈에 대한 위험도만 없다면 심혈관질환 고위험군인 성인 당뇨병환자에서의 일차예방을 위한 아스피린의 사용은 선별적으로 고려해 볼 수 있다. 단, 연구 결과를 반영한다면 70세 이상 고령의 당뇨병환자와 심혈관위험도가 낮은 환자에서의 아스피린의 사용은 효과대비 부작용 발생의 위험도가 높을 것으로 예측되므로 사용하지 않는 것이 좋을 것으로 판단된다.

일부 연구에서 제안하듯이 아스피린 사용 전 출혈 위험도가 높은 환자에 대한 사전 선별검사의 필요성이나 출혈 예방을 위한 추가적 치료의 병행에 대해서는 아직은 결론짓기 어렵다. 반면 최근 활발히 진행되고 있는 새로운 항혈소판제에 대해서도 주목해 볼 가치가 있다. 이 약제들 중 일부는 비가역적 약물작용을 보이는 아스피린과 달리, 가역적 반응과 비교적 짧은 작용시간으로 인해 출혈에 대한 상대적 안전성이 보고되었다. 따라서 추후 당뇨병환자의 심혈관질환 일차예방을 위한 보다 안전한 항혈소판제 사용에 대한 새로운 권고안 또한 마련될 수 있을 것으로 기대된다.

일차예방과 달리 이차예방을 목적으로 진행한 아스피린 연구 결과들은 전체적으로 일관성을 보인다. ATT 연구에서는 당뇨병환자에서 아스피린의 심혈관질환 이차예방 효과를 메타분석한 결과, 아스피린 사용군에서 심각한 혈관질환 발생이 유의하게 적었으며(6.7% vs. 8.2%, $P<0.0001$), 성별에 따른 차이는 없었다. 추가 분석자료에서는 아스피린 사용군에서 주요 관상동맥질환(4.3% vs. 5.3%, $P<0.0001$) 및 전체 뇌졸중(2.08% vs. 2.54%, $P=0.002$) 발생 또한 적었고, 출혈성뇌졸중의 발생은 증가하지 않았다[5]. 최근 이차예방에 대해서는 병합치료 및 아스피린 이외의 다른 항혈소판제 사용에 대한 연구들이 점차 증가하는 추세이다.

Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) 연구에서는 심혈관질환의 재발위험도가 높은 19,185명의 고위험 환자를 대상으로 클로피도그렐 75 mg과 아스피린 325 mg의 효과를 비교하였다. 그 결과 아스피린과 클로피도그렐은 모두 유의한 심혈관질환의 이차예방 효과를 보여주었으며, 특히 클로피도그렐은 아스피린 대비 심근경색증, 뇌졸중 및 혈관질환사망의 상대위험도를 8.7% 더 감소시켰다(연간 발생률: 5.32% vs. 5.83%, $P=0.043$)[11]. 또한 3,866명의 당뇨병환자를 추가분석한 자료에서도 클로피도그렐의 심혈관질환 예방효과가 아스피린보다 크게 나타나(발생률: 15.6% vs. 17.7%, $P=0.042$), 아스피린 대체약물로서의 가능성을 시사하였다. 급성관동맥증후군과 경피적 관동맥스텐트삽입술을 시행한 환자에서 이차예방 목적의 항혈소판제 사용에 대한 일부 연구에서는 아스피린과 클로피도그렐의 병용투여가 아스피린 단독투여에 비해 심혈관질환 예방효과는 우수한 것으로 보고되었으나, 뇌졸중 또는 일과성뇌허혈 환자에서는 별다른 이득이 없었다.

당뇨병환자가 포함된 Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) 연구에서는 심근경색증, 뇌졸중 또는 증상을 동반한 말초동맥질환의 과거력이 있는 환자에서 급성기가 아닌 시점에서도 아스피린과 클로피도그렐의 병용투여가 아스피린 단독치료에 비해 심근경색증, 뇌졸중, 혈관질환사망의 위험도를 17% 유의하게 낮췄다(7.3% vs. 8.8%, $P=0.01$)[12]. 경피적 관동맥스텐트삽입술을 시행한 환자를 대상으로 두 가지 항혈소판제의 단기(6개월 미만) 및 장기(12개월 이상) 병합치료의 효과를 비교한 6개 무작위대조군연구의 메타분석 자료에서는 치료 기간에 따른 주요 심혈관사건 및 심근경색증 발생에는 차이가 없었고, 장기치료 시 당뇨병이 없는 환자에 비해 당뇨병환자에서 스텐트혈전증(stent thrombosis) 발생 위험은 낮았으나(0.26 vs. 1.42, $P=0.04$) 출혈 발생은 증가하는 경향을 보였다[13].

이와 같이 심혈관질환의 일차예방뿐 아니라 이차예방에서도 아스피린의 출혈 위험에 대한 주의는 필요할 것으로 확인되며, 이를 대체할 약제에 대한 필요성 또한 대두되고 있다. 최근 급성관상동맥증후군 환자 및 당뇨병환자에서 새로운 항혈소판제인 티카그렐라의 효과와 안전성에 대한 체계적고찰 및 메타분석 자료가 발표되었다. 총 22개 연구에서 35,004명의 환자를 분석한 결과 주요 심혈관질환 발생률은 17% ($P=0.0001$), 심근경색증은 19%($P=0.0001$) 감소하였으나, 심혈관사망률, 뇌졸중, 그리고 출혈 발생은 줄이지 못했고, 호흡곤란 증상이 클로피도그렐 대비 1.9배 많이 발생했다($P<0.00001$). 또한 이 분석자료에서 프라수그렐과 비교 시 유지용량에서 티카그렐라가 혈소판 재활성화 정도는 유의하게 줄였으나, 심혈관사망률과 출혈 발생은 줄이지 못했고, 오히려 호흡곤란 위험도를 높이는 것으로 확인되었다[14].

보라파사는 또 다른 강력한 항혈소판제로 트롬빈에 의한 혈소판의 활성을 억제하는 기전을 가지고 있으며, 일반적으로 뇌졸중 또는 일과성 허혈성질환의 과거력이 있는 환자에게는 금기이다. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 50 연구는 이러한 점에 주목하여 심근경색증 과거력이 있는 환자(뇌졸중 또는 일과성 허혈성질환 병력자 제외)를 대상으로 허혈성질환 발생의 이차예방에 대한 효과를 확인하기 위해 진행되었다[15]. 이 연구에서 보라파사는 특히 당뇨병환자에게 급성심근경색증, 뇌졸중, 그리고 심혈관사망을 포함하는 일차종말점(endpoint)을 27% 감소시켰으나(11.4% vs. 14.3%, $P=0.002$), 출혈 발생률은 1.6배 증가시켰다(4.4% vs. 2.6%). 그러나 전체 결과를 종합했을 때 출혈 위험을 감안해도 허혈성질환의 발생 위험을 21% 줄인 것으로 평가되었다. 보다 강력한 항혈소판제의 병용치료에 대한 효과를 확인하기 위해 진행된 연구도 있다.

Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) 연구는 급성관상동맥증후군 환자에게 재관류 시술 없이 아스피린과 다른 항혈소판제(프라수그렐 vs. 클로피도그렐)의 병용투여 효과를 비교하였다. 그 결과 강력한 항혈소판제인 프라수그렐이 클로피도그렐에 비해 더 우수한 효과를 보이지는 않았다[16]. 뿐만 아니라 급성심근경색증 발생으로 경피적관상동맥중재를 시행한 당뇨병환자에게 2제 및 3제 항혈소판제 병합치료의 단기간 효과와 안전성을 조사한 무작위대조군연구에서는 아스피린/클로피도그렐, 아스피린/클로피도그렐/티로피반, 아스피린/티카그렐라/티로피반 세 군을 비교한 결과, 경피적관상동맥중재 후 혈전용해에 의한 혈류량 개선도(74% vs. 91% vs. 98%)와 심근관류비(59% vs. 86% vs. 97%)는 모두 3제 병용 치료군에서 증가하였고($P < 0.05$), 주요 심혈관질환 발생률은 감소하였다($P < 0.05$)[17]. 또한 3제 병합치료군을 비교했을 때는 아스피린/티카그렐라/티로피반 사용군에서 심근관류비 개선도는 높았고 주요 심혈관질환 발생률은 유의하게 낮았으나, 경도 및 중등도 출혈 위험은 높았다($P < 0.05$). 추가로 급성심근경색증 후 지속적이거나 발작적인 심방세동이 발생한 환자, 영상검사서 좌심실혈전이 확인된 급성심근경색증 환자, 급성 심근경색증 후 심한 좌심실 기능 저하가 있는 환자의 경우에는 항응고제인 와파린 치료가 필요하다.

심혈관질환의 일차 및 이차예방 연구에서 사용된 아스피린의 용량은 하루 50-650 mg까지 다양하였지만, 대부분의 연구에서는 100-325 mg을 사용하였다. 아스피린 권고량은 나라별로 차이가 있는데, 유럽에서는 뇌졸중의 재발을 막기 위해 하루 50-325 mg의 사용을 권고하며, 미국당뇨병학회에서는 심혈관질환의 이차예방을 위한 초기치료로 일차예방에서와 같은 75-162 mg의 저용량 치료를 권고하고 있다. 현재 어느 정도의 아스피린 용량이 적절한지에 대한 근거자료는 부족하나, 여러 연구들을 종합할 때 가능한 최소 용량을 사용하는 것이 위장관출혈과 같은 주요 부작용을 줄이는데 도움이 될 것이다. 특히 Saito 등[6]의 연구와 ASCEND 연구[8]를 포함한 최근 자료들에서 당뇨병환자에게 심혈관질환의 일차예방을 위해 모두 하루 100 mg의 저용량 아스피린을 사용한 점은 주목할 만하다. 단, 아스피린 사용 시 혈소판 활성화 과정에서 트롬복산 A2와는 독립적으로 작용하는 많은 우회적 통로들에 의해 아스피린 저항성이 발생할 수 있으며, 특히 당뇨병환자에게서 그 빈도가 높다는 점 또한 고려할 필요가 있다. 국내 11개 병원에서 1,045명의 당뇨병환자를 대상으로 실시한 연구에서도 9.8%의 아스피린저항성 환자가 확인되었다[18]. 그러나 이러한 자료들이 고용량 아스피린 사용의 필요성을 보여주는 근거가 되기는 어려울 것으로 판단된다.

말초혈관질환에서 항혈소판제 사용의 근거는 충분하지 않다. 그럼에도 불구하고 파행을 동반한 당뇨병환자에게서 항혈소판제의 사용은 전체 사망률을 유의하게 감소시켰다. 따라서 동맥경화성 말초동맥질환을 동반한 당뇨병환자에게는 심근경색증, 혈관질환사망, 뇌졸중 등의 위험도 감소를 위해 일반적으로 아스피린 또는 클로피도그렐의 사용이 권장된다. 말초동맥질환 예방 연구에서 아스피린 대비

클로피도그렐의 효과가 우수한 것으로 보고되었지만, 아스피린과 유사하게 클로피도그렐저항성을 보고한 연구 자료들 또한 확인되고 있다[19]. 이에 반해 실로스타졸은 메타분석 자료에서 말초혈관질환과 동반된 간헐성 파행이 발생한 경우, 12-24주간 투여 시 최대 보행거리를 40-60% 증가시키고, 발목 상완지수를 향상시키는 것으로 확인되었다[20-22]. 일반적으로 실로스타졸은 하루 100 mg 2회 투여가 50 mg보다 효과적인 것으로 보고되었으며, 심부전 환자에게는 부작용 가능성이 있으므로 사용하지 말아야 한다.

최근 혈전색전증에 의해 발생하는 심뇌혈관질환의 예방에서 새로운 항응고제들의 유용성 또한 확인되고 있다. 이러한 점들을 고려할 때 다른 항혈소판제나 항응고제를 아스피린 또는 클로피도그렐 대신 사용할 수 있는지, 또는 초기 병합치료 중 어떤 방법이 보다 적합한지에 대한 연구도 필요하다.

참고문헌

1. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes. 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S86-104.
2. Majithia A, Bhatt DL. Antiplatelet therapy in diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 2018;47:223-35.
3. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A; PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. Diabetes Care 2003;26:3264-72.
4. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ 2008;337:a1840.
5. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849-60.
6. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto J; JPAD Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. Circulation 2017;135:659-70.
7. Kim YJ, Choi NK, Kim MS, Lee J, Chang Y, Seong JM, Jung SY, Shin JY, Park JE, Park BJ. Evaluation of low-dose aspirin for primary prevention of ischemic stroke among patients with diabetes: a retrospective cohort study. Diabetol Metab Syndr 2015;7:8.
8. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med 2018;379:1529-39.
9. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, Howard G, Pearson TA, Rothwell PM, Ruilope LM, Tendera M, Tognoni G; the ARRIVE Executive Committee Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;392:1036-46.
10. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, Reid CM, Lockery JE, Kirpach B, Storey E, Shah RC, Williamson JD, Margolis KL, Ernst ME, Abhayaratna WP, Stocks N, Fitzgerald SM, Orchard SG, Trevaks RE, Beilin LJ, Johnston CI, Ryan J, Radziszewska B, Jelinek M, Malik M, Eaton CB, Brauer D, Cloud G, Wood EM, Mahady SE, Satterfield S, Grimm R, Murray AM, for the ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med 2018;379:1509-18.

11. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996;348:1329-39.
12. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-Ribaud L, Hu T, Topol EJ, Fox KA; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:1982-8.
13. Gargiulo G, Windecker S, da Costa BR, Feres F, Hong MK, Gilard M, Kim HS, Colombo A, Bhatt DL, Kim BK, Morice MC, Park KW, Chieffo A, Palmerini T, Stone GW, Valgimigli M. Short term versus long term dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stent in patients with or without diabetes: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. BMJ 2016;355:i5483.
14. Tan Q, Jiang X, Huang S, Zhang T, Chen L, Xie S, Mo E, Xu J, Cai S. The clinical efficacy and safety evaluation of ticagrelor for acute coronary syndrome in general ACS patients and diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017;12:e0177872.
15. Cavender MA, Scirica BM, Bonaca MP, Angiolillo DJ, Dalby AJ, Dellborg M, Morais J, Murphy SA, Ophuis TO, Tendera M, Braunwald E, Morrow DA. Vorapaxar in patients with diabetes mellitus and previous myocardial infarction: findings from the thrombin receptor antagonist in secondary prevention of atherothrombotic ischemic events-TIMI 50 trial. Circulation 2015;131:1047-53.
16. Dalby AJ, Gottlieb S, Cyr DD, Magnus Ohman E, McGuire DK, Ruzyllo W, Bhatt DL, Wiviott SD, Winters KJ, Fox KAA, Armstrong PW, White HD, Prabhakaran D, Roe MT; TRILOGY ACS Investigators. Dual antiplatelet therapy in patients with diabetes and acute coronary syndromes managed without revascularization. Am Heart J 2017;188:156-66.
17. Liu Y, Liu H, Hao Y, Hao Z, Geng G, Han W, Chen Q, Wang D, Liu L, Jia K, Zhou Y. Short-term efficacy and safety of three different antiplatelet regimens in diabetic patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomised study. Kardiol Pol 2017;75:850-8.
18. Kim JD, Park CY, Ahn KJ, Cho JH, Choi KM, Kang JG, Kim JH, Lee KY, Lee BW, Mok JO, Moon MK, Park JY, Park SW. Non-HDL cholesterol is an independent risk factor for aspirin resistance in obese patients with type 2 diabetes. Atherosclerosis 2014;234:146-51.
19. Angiolillo DJ, Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:375-88.
20. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW 2nd, Martin JD, Bortey EB, Forbes WP, Strandness DE Jr. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. Am J Med 2000;109:523-30.
21. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. Am J Cardiol 2002;90:1314-9.
22. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD003748.

18. 저혈당 관리

1. 혈당이 70 mg/dL 이하이지만 의식이 있는 환자는 15-20 g의 포도당을 섭취해야 한다. 치료 15분 후에도 혈당이 낮다면 포도당 섭취를 반복한다. 인슐린 혹은 인슐린분비촉진제를 사용하는 환자의 경우 저혈당 재발을 예방하기 위해, 혈당이 정상으로 회복된 이후에도 주기적으로 자가혈당측정을 하고 필요하면 식사 또는 간식을 추가 섭취하도록 교육한다. [E, IIa]
2. 의식이 없거나 환자 스스로 처치할 수 없는 중증저혈당에서는 10-25 g의 포도당을 1-3분에 걸쳐 정맥주사한다. [E, IIa].
3. 저혈당무감지증이 있거나 중증저혈당을 경험한 환자에게는 약제를 재평가하고, 혈당 목표를 높이도록 권고한다. [A, I]
4. 인지기능장애를 가진 환자에게는 저혈당이 흔하게 발생하므로, 인지기능의 변화를 주의 깊게 확인하고 정기적인 평가를 고려할 수 있다. [B, IIb]
5. 저혈당 발생 위험이 높은 환자에게는 매 방문 시 저혈당 여부를 확인하고, 예방과 치료법에 대해 교육해야 한다. [B, IIa]

배경

저혈당은 제1형과 제2형 당뇨병 모두에서 적절한 관리를 방해하는 주요 요인이다. 저혈당의 기본적인 정의는 혈장포도당 농도가 낮으면서(70 mg/dL 미만), 자율신경항진 또는 신경당결핍 증상이 있고, 포도당 섭취 혹은 투여로 혈당이 정상으로 회복되면 이러한 증상이 소실되는 것이다. 최근에는 1) 주의가 필요한 저혈당, 2) 임상적으로 명백한 저혈당, 3) 중증저혈당으로 세분화기도 한다(표 18-1). 혈당이 70 mg/dL 미만인 주의가 필요한 저혈당 수준에서부터 증상이 나타날 수 있고, 필요하다면 혈당강하제의 용량을 조절해야 한다[1]. 인슐린이나 설폰요소제를 사용하는 환자에게는 저혈당 발생 후 길항호르몬 분비와 저혈당 인지 같은 저혈당 방어체계가 활성화되는 혈당 역치가 변할 수 있고, 혈당이 54 mg/dL 미만일 때는 이러한 방어체계에 장애가 발생할 수 있다는 점에서 더 낮은 수준의 저혈당을 구분할 필요가 있다. 또한 임상적으로 명백한 저혈당은 당뇨병이 없는 생리적인 상황에서는 발생하지 않고, 심실부정맥의 위험을 높이며, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN), Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) 연구에서 사망률과의 연관성이 입증됐기 때문에 54 mg/dL 미만의 매우 낮은 혈당은 중증저혈당이 아니더라도 매 방문 때마다 확인되어야 한다[2]. 임상적으로 명백한 저혈당은 저혈당무감지증이 있음을 시사하며, 스스로 저혈당의 처치가 불가능한 중증저혈당 발생의 강력한 위험인자이다. 의료기관을 방문해야만 하는 중증저혈당은 의료사회적 비용을 증가시킬뿐더러, 인지기능장애, 심혈관질환 및 사망의 위험을 높이므로, 저혈당이 발생하지 않도록 적절한 혈당 관리를 하는 것이 중요하다[3].

저혈당이 발생하면 떨림, 불안, 혼란, 두근거림, 공복감 등이 나타날 수 있으나, 저혈당무감지증과 같은 상황에서는 증상이 없을 수도 있다. 반면 혈당이 평소에 지속적으로 높게 유지되던 환자는 혈당이 저혈당 수준까지 떨어지지 않고 정상 범위이더라도 저혈당 증상이 나타날 수도 있다. 앞서 언급되었던 길항호르몬 작용의 장애 혹은 저혈당무감지증과 같이 저혈당에 대한 방어체계가 무너진 경우에는 선행되는 저혈당 증상 없이 의식소실, 발작, 혼수, 심지어는 사망으로 직결되기도 한다. 저혈당이 발생했을 때 운전

중이거나 기계를 다루고 있을 때라면 큰 사고로 이어질 수 있다.

저혈당의 치료목표는 즉각적으로 낮은 혈당을 감지하고 치료하여, 이로 인한 증상 및 손상을 줄이는 것이다. 저혈당이 발생하면 혈당을 빨리 높이도록 15~20 g의 포도당 혹은 이를 함유한 탄수화물을 섭취한다(그림 18-1). 섭취한 포도당 1g은 혈당을 약 3 mg/dL 올릴 수 있으며, 15~20 g의 단순 당질은 20 분 안에 혈당을 약 45~65 mg/dL 올릴 수 있다. 따라서 이 정도의 당질을 섭취하면 대부분 저혈당 증상이 소실된다. 하지만 지방이 포함된 초콜릿, 아이스크림 등은 흡수 속도가 느려 혈당을 천천히 올리므로 저혈당 치료에 적합하지 않다. 저혈당 발생이 저혈당 방어체계의 악화를 더욱 촉진시킬 수 있고 저혈당 회복 후라도 투여된 인슐린이나 인슐린분비촉진제의 작용이 계속 남아있을 수 있기 때문에 저혈당이 반복해서 발생할 수 있다. 따라서 자가혈당측정으로 저혈당 발생 여부를 지속적으로 확인하고 간식이나 식사를 하여 저혈당의 재발을 막아야 한다. 다만 과잉치료는 반동고혈당을 초래할 수 있으므로 주의가 필요하다. 스스로 저혈당으로부터의 회복이 불가능한 중증저혈당의 경우 응급실 및 가까운 의료기관을 방문하여 10-25 g의 포도당을 수분에 걸쳐 정맥투여하여 해결하도록 한다. 중증저혈당에서 회복하기 위해서 희귀약품센터에서 구입할 수 있는 글루카곤키트를 집에 배치하고, 필요한 경우 보호자가 환자에게 직접 주사하도록 교육할 수도 있다.

저혈당을 예방하기 위해서는 혈당 목표의 개별화, 환자 및 보호자에 대한 저혈당 교육, 혈당강하제의 종류 및 용량 조정, 그리고 적극적인 혈당모니터링이 중요하다. 2015년부터 공복혈당의 목표를 70~120 mg/dL에서 80~130 mg/dL로 상향 조정하였는데, 변경 이유 중의 하나는 저혈당을 예방하기 위함이다. 혈당변동성이 매우 커 저혈당 발생 위험이 높은 제1형 당뇨병환자에게서는 지속혈당 감시장치가 저혈당 예방에 도움이 될 수 있다. 저혈당의 고위험군은 표 18-2와 같다. 노인 또는 저체중, 신기능장애 환자, 또는 만성질환 혹은 중증질환의 이환자와 같은 저혈당 고위험군 환자에게서는 혈당 목표를 개별화하여 당화혈색소를 7.5% 혹은 최대 9.0%까지 높여서 관리하도록 권고하고 있다. 특히 중증저혈당을 경험 했거나 저혈당무감지증이 있는 환자는 저혈당 발생 위험이 매우 높고, 이런 환자들은 저혈당 재발, 그리고 방어체계 악화가 이어지는 ‘저혈당 악순환’ 상황에 노출되기 쉽다. 이런 경우 최소 2~3주 이상 저혈당에 노출되지 않는다면 이 상황에서 회복될 수 있으므로 이 기간에는 저혈당의 재발을 철저히 방지하는 것이 중요하다[4].

인지기능장애는 저혈당 발생의 강력한 위험인자 중 한가지이며 이런 환자에게서 저혈당이 발생하면 치매와 같은 중증인지장애의 위험성이 더욱 증가될 수 있다[5,6]. 따라서 의료진과 보호자는 인지기능장애 환자에게서 저혈당 발생을 예방하기 위해 교육과 정기적인 인지기능 평가를 해야 한다.

의료진은 당뇨병환자가 방문할 때마다 저혈당 경험 여부와 저혈당의 위험인자를 확인하고, 고위험군을 적극적으로 선별해야 한다. 저혈당 고위험군에 대해서는 저혈당을 예방하기 위해 적절한 교육을 하고, 필요한 경우 혈당조절 목표, 혈당강하제의 종류와 용량을 조정해야 한다. 저혈당 위험이 높은 환자들에게 저혈당이 무엇인지, 저혈당에 노출되면 어떤 증상이 나타나는지, 저혈당이 일어난 원인이 무엇인지를 알려주고 저혈당이 발생했을때 대처법에 대해 교육한다. 저혈당을 예방하기 위해서는 탄수화물 섭취, 운동, 치료 약제간의 상호 균형이 필수적이며, 각각의 요소에서 저혈당을 예방하기 위한 지침들을 실생활에 맞게 반복적으로 교육해야 한다.

표 18-1. 저혈당 단계별 수준

저혈당 단계	저혈당 수준	혈당 수준	특징
1단계	주의가 필요한 저혈당 (Hypoglycemia alert value)	< 70 mg/dL ≥ 54 mg/dL	탄수화물을 즉시 섭취하거나 약제 종류 및 용량 조절을 시행해야 할 정도의 저혈당
2단계	임상적으로 명백한 저혈당 (Clinically significant hypoglycemia)	< 54 mg/dL	저혈당 방어 체계의 장애를 유발할 정도의 저혈당 중증저혈당, 치명적인 부정맥, 사망의 위험이 유의미하게 증가함
3단계	중증저혈당 (Severe hypoglycemia)	특정 포도당 역치 수준 없음	저혈당 상태를 해결하기 위해 외부의 도움이 필요한 수준임

그림 18-1. 단순 당질 15~20 g에 해당하는 음식의 예



표 18-2. 제2형 당뇨병환자에게서 중증저혈당 발생의 위험인자

• 이전 중증저혈당의 과거력	• 신기능 장애
• 저혈당무감지증, 자율신경병증 동반자	• 인슐린 및 설폰요소제 사용
• 만성질환 혹은 중증질환 이환자	• 엄격한 혈당조절 또는 지나치게 낮은 당화혈색소
• 고령 혹은 청소년 이하의 어린 나이	• 오랜 당뇨병 유병 기간
• 저체중	

참고문헌

1. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2017;40:155-7.
2. Cryer PE. Individualized glycemic goals and an expanded classification of severe hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care 2017;40:1641-3.
3. Yun JS, Ko SH. Risk Factors and adverse outcomes of severe hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab J 2016;40:423-32.
4. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 2004;350:2272-9.
5. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffee T, Seaquist ER, Ismail-Beigi F, Sullivan MD, Lovato LC, Bergenstal RM, Gerstein HC; ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. Diabetes Care 2012;35:787-93.
6. Lee AK, Rawlings AM, Lee CJ, Gross AL, Huang ES, Sharrett AR, Coresh J, Selvin E. Severe hypoglycaemia, mild cognitive impairment, dementia and brain volumes in older adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. Diabetologia 2018;61:1956-65.

19. 당뇨병환자의 포괄적 관리

1. 첫 방문 시 아래 의학적 평가를 시행한다. [IIa]

- 1) 당뇨병 확진, 병형 분류, 혈당상태 [B]
- 2) 당뇨병성합병증, 동반질환과 위험인자 [E]
- 3) 과거 치료방법(이미 당뇨병을 진단받은 경우), 위험인자 조절방법, 당뇨병 교육 여부 [E]
- 4) 영양상태 [B]
- 5) 자가관리 수행 능력 [B]
- 6) 신체검사와 검사실검사 [B]
- 7) 예방접종이나 정기검진 여부 [B]

2. 재방문 시에도 첫 방문 때 시행한 포괄적 평가 항목과 더불어 다음 사항을 검토한다. [IIa]

- 1) 지난 방문 이후 병력 [B]
- 2) 약물복용에 대한 순응도/부작용 [B]
- 3) 적절한 주기로 당화혈색소와 대사지표 검사 [B]
- 4) 합병증 위험, 자가관리 실천 여부, 다른 기관으로 전원 필요성 평가 [B]

배경

당뇨병환자에게서 포괄적 평가는 처음, 그리고 추적 방문 시 기본적인면서도 일상적인 평가 이외에 합병증과 동반질환, 사회심리적 건강상태, 모든 과정에 환자의 적극적인 개입 여부를 평가하는 것을 포함한다[1]. 표 19-1에 평가 항목들을 나열해 두었지만, 모든 것을 한 번에 평가하는 것은 우리나라 현실에서는 불가능하다. 따라서 우선 순위를 고려해 주어진 시간이나 상황에 적절한 요소들을 평가한다. 포괄적 평가의 목표는 환자의 상태를 정확히 파악해, 환자가 필요한 지원을 받을 수 있도록 적절한 정보와 관리를 제공하는 것이다.

당뇨병을 새롭게 진단받은 환자라면 고혈당 증상이나 징후, 현재 체중과 최근 변화 양상, 당뇨병 관련 합병증의 가족력, 심혈관위험인자, 식습관이나 음주, 운동, 흡연, 체장질환의 과거력 등에 대해 중점적으로 병력을 청취한다. 이미 당뇨병이 확진된 경우라면 처음 진단 당시 증상이나 상황을 검토하는 것도 중요하다. 그리고 기존의 치료 방법과 그와 관련된 반응 또는 부작용 여부, 그 동안의 당화혈색소 변화, 자가혈당측정 여부와 그 수치, 저혈당, 합병증, 당뇨병에 대한 지식 정도 또는 교육 여부, 영양상태와 운동, 직업, 생활습관 양상 등을 확인한다. 임신가능 여성에게서는 임신계획도 미리 파악한다.

기본적인 신체검사는 물론, 체중, 체질량지수, 혈압을 측정하고 발검사를 하며, 인슐린을 사용하는 환자에게는 주사 부위도 확인한다. 발검사는 첫 방문 때 그리고 매년 시행하며, 상처나 굳은살, 변형, 궤양 등을 확인하고, 발동맥 맥박을 촉진하며, 10 g 모노필라멘트 등 도구를 이용해 감각을 평가한다.

당뇨병을 처음 진단받은 환자에게는 먼저 진단기준을 충족하는지 확인하고, 혈당상태를 평가하기 위한 검사(혈장포도당, 당화혈색소)를 한다. 지질프로필, 사구체여과율을 계산하기 위한 혈청 크레아티닌, 간기능검사, 혈청 전해질 등 기본적인 검사뿐만 아니라 소변 알부민과 크레아티닌, 안저촬영(포괄적 안과 검진을 할 수 없다면) 등 미세혈관합병증 선별검사도 한다. 제1형 당뇨병인 경우에는 갑상선기능도 주기적으로 확인한다. 또 필요하다면 발목상완지수나 심전도 등도 고려한다. 혈청 인슐린과 C-펩티드는 당뇨병의 유형을 구분하고 인슐린치료의 필요 여부를 판단하는데 도움이 되며, 해석할 때 동시에 측정한

혈장포도당 농도를 고려해야 한다. 그러나 제1형 당뇨병에서도 어느 정도의 인슐린 분비능력이 남아있을 수 있으므로, C-펩티드만으로 당뇨병의 유형을 완벽하게 구분할 수는 없다. 이럴 경우에는 소도세포(islet cell) 자가항체[glutamic acid decarboxylase(GAD) 자가항체, 인슐린종항원(insulinoma antigen)-2 자가항체, 인슐린자가항체 등]를 측정하는 것이 도움될 수 있다. 성인잠복자가면역당뇨병(latent autoimmune diabetes of the adult)도 종종 발견되므로, 제2형 당뇨병으로 진단되었더라도 전형적이지 않다면 자가항체검사를 고려해볼 수 있다.

병력과 사회력, 신체검사, 검사실검사 이외에, 환자의 자가관리능력, 사회심리적 건강 등도 평가해야 한다. 인슐린을 주사하거나 자가혈당측정기를 사용하는 경우라면, 인슐린을 정확히 주사하고 상황에 따라 용량조절을 하고 있는지, 자가혈당측정기 사용방법을 정확하게 사용하고 결과를 잘 해석하는지도 주기적으로 확인하고, 필요하다면 교육한다. 저혈당에 대해서도 매 방문 때마다 확인하며, 있었다면 빈도와 원인, 대처방법 등을 확인하고 예방하기 위한 조치를 한다. 최근 메타분석에서 수면의 질과 시간이 혈당조절과 관련 있음이 밝혀졌기 때문에, 이에 대한 것도 고려한다[2]. 추적방문 간격은 최소 3-6개월마다 이뤄져야 한다. 그러나 환자의 상태에 따라 더 짧거나 길게 개별화할 수 있다.

생활습관관리와 사회심리적 관리는 당뇨병관리의 기초이다. 따라서 당뇨병환자에게 당뇨병 자가관리 교육과 지지, 임상영양요법을 받을 수 있는 조치와, 필요하다면 사회심리 또는 정신 건강에 대한 고려도 이뤄져야 한다. 뿐만 아니라 일상적인 백신접종, 암 선별검사(정기검진)와 같은 예방관리서비스, 금연 상담, 안과/치과/정형외과(발관리에 대한) 의뢰도 시의적절하게 이뤄져야 한다. 의사는 당뇨병환자가 당뇨병성합병증이나 동반질환에 대한 선별검사를 주기적으로 받도록 조치를 해야 한다. 혈당을 조절하기 위한 방법을 논의하고 강구하는 것은 당뇨병 관리의 한 부분이지, 유일한 목표는 아니다[1].

표 19-1. 당뇨병의 포괄적 평가의 구성요소

		첫 방문 시	매 추적방문시	매년	필요 시
병력	당뇨병 병력				
	• 발병 시 상황(나이, 증상)	0			
	• 이전 치료 약물의 반응과 부작용 여부, 순응도 확인	0			
	• 과거 입원의 원인, 횡수, 중증도 평가(DKA 유무 등)	0			
	합병증과 동반질환 병력				
	• 대혈관 및 미세혈관합병증 유무	0			
	• 고혈압, 지질 관련 질환 유무	0			
	• 다른 동반/과거 질환 병력 확인	0			
	• 치과 진료 확인	0			
	• 포괄적 안과 검진 확인	0		0 ^a	0
가족력	보조약물 복용 여부 확인	0	0		
	가족력				
	• 직계 가족의 당뇨병 병력	0			
	• 직계 가족의 심혈관질환 병력	0			
	• 직계 가족의 자가면역질환 병력	0			
	생활습관 평가				
	• 식사(기호식품 포함)와 운동 패턴, 체중 변화	0	0		
	• 음주/흡연 습관	0	0		
	• 수면 습관	0	0		
	직업 확인	0			0
선별 및 확인	지난 방문 이후 병력/가족력/사회력 변화 확인		0		
	신경병증				
	• 미시간신경병증선별도구(Michigan Neuropathy Screening Instrument)	0		0	
	• 감각/운동 증상 확인	0		0	
	• 자율신경 증상 확인	0		0	
	저혈당				
	• 발생 시기, 빈도, 원인, 인지 여부	0	0		
	자가관리교육과 지원 체계				
	• 당뇨병교육과 수행 여부 확인	0			
	• 자가관리 장애요인 확인(가족 내 지지 체계, 스트레스)	0			0
신체 검사	임신 계획				
	• (임신 가능 여성에게서) 피임 필요성 평가와 임신 계획	0			0
	정신 건강 상태				
	• 우울, 불안, 섭식 장애 선별(의심되는 경우)	0			0
	• 인지 기능 장애 평가 고려(65세 이상)	0			0
	• 키, 체중, 체질량지수, 허리 둘레	0	0		
	• 혈압	0	0		
	• 기립 혈압				0
	• 갑상선 촉진				0

		첫 방문 시	매 추적방문시	매년	필요 시
신체 검사	• 피부 확인(흑색가시세포증, 인슐린 주사부위, 지방이상증)	0	0		
	• 발 검사				
	- 시진(상처, 굳은살, 변형, 궤양, 감입발톱)	0		0	
	- 발등맥 맥박	0		0	
	- 온도/진동/통증/감각 확인, 10-g 모노필라멘트검사, 발목반사검사	0		0	
검사실 검사	• 당화혈색소	0	0 ^b		0 ^c
	• C-펩티드/인슐린	0			0 ^d
	• 자가항체				0 ^e
	• 총/LDL/HDL 콜레스테롤, 중성지방	0		0	0 ^e
	• 간기능검사	0			0 ^f
	• 소변 알부민/크레아티닌비	0		0	0 ^g
	• 혈청 크레아티닌(사구체여과율 계산)	0		0	0 ^g
	• 갑상선자극호르몬(제1형 당뇨병의 경우)	0		0	0 ^g
	• 혈청 칼륨	0		0	0 ^g
	• 안저검사 ^h	0		0	0
	• 발목상완지수				0
	• 심전도				0
평가와 계획	조절 목표 설정				
	• 당화혈색소/혈당 목표와 검사빈도 설정	0	0		
	• 혈압 목표 설정	0			0
	당뇨병 치료 계획				
	• 약물치료 방법 선택과 조정, 약물 복용 순응도 확인	0	0		
	• 생활습관 관리	0	0		
	• 당뇨병교육과 자가 관리 지원	0	0		
	• 자가혈당측정기 사용 확인과 교육	0	0		
	• 지속혈당감시장치 사용과 교육(사용 중인 경우)				0
	• 인슐린 투여 장치 사용과 교육(사용 중인 경우)				0
	심혈관 위험 평가와 만성신질환 단계 결정				
	• 죽상경화증 심혈관질환 위험인자 확인	0		0	
	• 만성신질환 단계 결정	0		0	
	예방접종 여부	0		0 ⁱ	0
	정기 검진(암 선별검사 포함) 여부	0			0

^a 계속 정상 소견이며 혈당조절이 잘되면 1-2년 간격으로 검사.

^b 일반적으로 3개월마다 측정하나, 혈당변화가 심하거나, 약제를 변경했거나, 철저한 조절이 필요할 때는 더 자주 측정.

^c 제1형 당뇨병이 의심되거나, 적절한 치료에도 혈당조절이 안되거나, 약제의 조정이 필요할 때 검사.

^d 제1형 당뇨병이 의심될 때 검사.

^e 스타틴 사용 4-12주 후 또는 지질 농도나 간기능에 영향을 줄 수 있는 약제 사용이나 상황에서는 추가로 검사.

^f 소변알부민배설이 증가되어 있다면 알부민뇨를 확진하기 전 3-6개월 내 1-2회 추가로 검사.

^g 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신II수용체차단제, 이뇨제를 사용하거나 만성신질환이 있을 때는 자주 검사.

^h 포괄적 안과 검진을 못하는 경우 검사.

ⁱ 인플루엔자 백신접종은 매년 확인.

참고문헌

1. American Diabetes Association. 3. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes. 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S28-37.
2. Lee SWH, Ng KY, Chin WK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2017;31:91-101.

20. 당뇨병성신증

1. 당뇨병환자는 진단 당시 및 최소 1년마다 소변알부민배설량과 사구체여과율을 평가받아야 한다. [B, I]
2. 당뇨병성신증의 발생과 진행을 억제하기 위하여 혈당과 혈압을 최적으로 조절해야 한다. [A, I]
3. 당뇨병성신증 환자에게서 단백질의 과다한 섭취나 제한(0.8 g/kg/day 이하)은 피하도록 한다. [A, I]
4. 고혈압을 동반한 당뇨병환자에게서 경도-중등도(30-299 mg/g creatinine) [B, I]나 심한 (300 mg/g creatinine 이상) [A, I] 알부민뇨를 보일 경우 안ジオ텐신전환효소억제제 또는 안ジオ텐신II수용체차단제를 사용한다.
5. 안ジオ텐신전환효소억제제 또는 안ジオ텐신II수용체차단제, 혹은 이노제를 사용하는 경우에는 혈중 칼륨과 크레아티닌이 증가할 수 있으므로 주기적으로 검사한다. [E, IIa]
6. 치료에 대한 반응과 당뇨병성신증의 진행을 평가하기 위하여 소변알부민배설량을 정기적으로 검사한다. [E, IIa]
7. 혈압이 정상인 환자에게는 당뇨병성신증의 예방 목적으로 안ジオ텐신전환효소억제제, 안ジオ텐신II수용체차단제 사용을 권고하지 않는다. [B, III]
8. 사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m² 미만일 때 만성신질환의 합병증을 검사하고 관리하는 것이 좋다. [E, IIa]
9. 신질환의 원인이 불명확하거나, 관리가 힘들거나, 진행한 신증의 경우에는 신장전문의에게 의뢰한다. [B, IIa]

배경

1. 자연 경과

당뇨병성신증은 당뇨병환자의 20-40%에서 발생하며 말기신부전증의 가장 흔한 원인이다. 지속적인 알부민뇨는 제1형 당뇨병에서 신증의 초기단계로 나타나며, 제2형 당뇨병에서는 신증 발생의 지표일 뿐 아니라 심혈관질환의 위험도를 나타내는 지표이기도 하다. 그러나 소변알부민/크레아티닌비(urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR)가 30-299 mg/g인 제1형 당뇨병 환자의 약 40%에서 알부민뇨가 사라지기도 하며, 30-40%에서는 5-10년의 추적관찰 동안에도 심한 알부민뇨(UACR 300 mg/g 이상)로 진행하지 않았다. 그러나 지속적인 알부민뇨를 보이는 환자는 말기신부전증으로 이행될 수 있다[1-3].

2. 당뇨병성신증의 진단

알부민뇨는 무작위 소변에서 알부민과 크레아티닌의 비(UACR)를 측정한다. 몇 시간에서 24시간 동안 소변을 모으는 방식은 번거로울 뿐만 아니라 정확도를 높이지도 않는다. 무작위 소변에서 크레아티닌 없이 알부민만을 측정하는 방법은 저렴하지만, 소변의 농축도에 따라 위음성과 위양성이 있을 수 있다. 소변알부민배설의 변동성 때문에 6개월 동안 3회의 검사에서 적어도 2회 이상 증가되어 있어야 알부민뇨라고 확진한다. 염증, 발열, 24시간 이내 운동, 심부전, 심한 고혈당이나 고혈압은 신손상 여부와 무관하게 UACR을 증가시킬 수 있다. UACR은 연속변수이므로, 미세알부민뇨(30-299 mg/g)와 거대알부민뇨(300 mg/g 이상)란 용어는 더 이상 사용하지 않는다. 알부민뇨는 UACR이 30 mg/g 이상일 때로 정의한다.

사구체여과율은 혈청 크레아티닌을 이용한 공식으로 계산하는데, 일반적으로 Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)법을 이용한다[4]. 통상적으로 사구체여과율 60 mL/min/1.73

m² 미만을 비정상적으로 진단한다. 혈청 크레아티닌은 근육량에 의해 영향을 많이 받으므로, 고령이나 근육량이 감소한 상태에서는 정확도가 낮아진다. Cystatin C는 이러한 제한점이 없어서 노인에서 유용하게 사용되고 있으며, 최근 크레아티닌과 Cystatin C를 병합한 eGFR 계산식의 정확도가 우월하다는 보고도 있어서 앞으로 더 많은 사용이 예측된다[5].

당뇨병성신증은 다른 신손상의 원인이 없는 상태에서 알부민뇨 존재 또는 사구체여과율의 감소로 진단한다. Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO)는 알부민뇨와 사구체여과율을 결합하여 만성 신질환의 단계를 분류하였다[4](표 20-1).

3. 급성신손상

급성신손상은 빠른 기간 동안 사구체여과율의 급격한 감소를 의미한다. 당뇨병환자들은 급성신손상의 위험이 높는데[6], 이는 기존에 존재하던 만성신질환이나 신손상을 일으킬 수 있는 비스테로이드 항염증제, 신혈류를 감소시킬 수 있는 이뇨제, 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제 등에 의해 발생할 수 있어 치료에 주의를 요한다.

4. 추적검사

UACR과 사구체여과율은 당뇨병성신증의 조기 발견, 진행의 모니터링, 동반된 신질환 파악, 만성 신질환의 합병증, 신장내과 의뢰 등의 판단을 위하여 최소 1년마다 검사하며, 이상이 있을 경우 더 자주 평가한다. 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신수용체차단제 사용 시에는 고칼륨혈증이 발생할 수 있으므로, 혈청칼륨 수치를 모니터링한다. 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만인 경우 신독성 약물에 노출을 최소화해야 하며, 만성신질환의 합병증을 선별검사해야 한다(표 20-2).

5. 치료

1) 영양

당뇨병성신증이 있는 환자에서 단백질 섭취 제한이 알부민뇨의 진행, 사구체여과율의 감소, 그리고 말기신부전의 발생을 줄인다는 연구들이 있고[7], 과도한 단백질 섭취는 알부민뇨 증가와 빠른 신기능 저하를 야기하므로 하루 권장량인 0.8 g/kg을 유지하도록 한다. 그러나 0.8 g/kg 이하의 저단백식사는 사구체여과율 감소나 심혈관질환 예방에 도움이 되지 않으므로 권고하지 않는다[3,8].

2) 혈당조절

대규모의 전향적 연구에서 제1형과 제2형 당뇨병 모두 정상에 가까운 혈당을 유지하는 것을 목표로 한 적극적인 당뇨병 치료가 알부민뇨 발생과 사구체여과율 감소를 지연시키는 것으로 나타났다[4,7]. 최근 많이 사용되고 있는 sodium-glucose cotransporter 2 억제제는 Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose, (EMPA-REG) 나 Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)와 같은 대규모 임상연구에서 알부민뇨 감소와 사구체여과율 감소 억제효과가 보고되었다[9,10]. 일부 글루카곤유사펩티드-1 수용체작용제의 신장 보호 효과도 보고되었으며, 역시 대규모 연구에서 입증되었다[11,12]. 그러나 위의 임상연구들에서 신증의 진행은 이차종말점(endpoint)이었다는 제한점이 있다.

3) 혈압조절

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)에서 혈압조절이 당뇨병성신증의 발생을 억제하는 강력한 증거를 보여주었다[13]. 당뇨병에서 심혈관사망과 신증 진행을 억제하기 위해 혈압을 140/90 mm Hg 미만으로 조절할 것으로 권고한다. 그러나 혈압을 130/80 mm Hg 이하로 더 철저히 조절하는 것은

부작용을 고려했을 때, 효과가 더 크다고 생각되는 환자에서 고려할 수 있다.

사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m² 미만이고 UACR이 300 mg/g 이상의 알부민뇨가 있는 당뇨병 환자의 혈압치료제로, 신증 진행에 억제 효과가 규명된 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신수용체차단제가 권고된다[14-16]. UACR이 30-300 mg/g인 환자에서 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신수용체차단제가 알부민뇨의 진행을 억제한다고 밝혀졌으나, 만성신부전으로의 진행을 억제하는지는 명확하지 않다[16,17]. 반면 알부민뇨와 고혈압이 없는 제1형 당뇨병환자에서 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신수용체차단제는 당뇨병성 신증의 발생을 억제하지 못해 일차예방 목적으로는 권고되지 않는다[18]. 레닌-안지오텐닌계억제제 간의 병합치료(안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신수용체차단제 또는 광물코르티코이드억제제 또는 레닌억제제 병합)가 알부민배설 감소에 효과가 있다는 보고가 있으나, 심혈관질환에 부가적인 효과가 없을 뿐만 아니라 고칼륨혈증이나 급성 신손상 같은 부작용 증가로 인해 권고되지 않는다[19].

6. 전문가에게 의뢰

신증의 원인이 불분명하거나, 신증과 관련된 여러 대사적 이상의 치료가 어려울 경우, 또는 사구체여과율이 30 mL/min/1.73 m² 미만으로 신대체요법을 고려 중일 때 신장내과 전문의에게 의뢰한다.

표 20-1. 만성신질환(CKD)의 단계

단계	eGFR (mL/min/ 1.73 m ²)	신손상*	신손상의 원인 검사	CKD 진행의 위험인자 **검사 및 치료	CKD 합병증 검사 및 치료	신대체요법을 위한 의뢰
1	≥ 90	+	✓	✓		
2	60-89	+	✓	✓		
3	30-59	+/-	✓	✓	✓	
4	15-29	+/-		✓	✓	✓
5	< 15 또는 투석	+/-			✓	✓

*신손상은 대개 알부민뇨로 진단되지만, 이외에도 사구체성 혈뇨, 소변의 비정상 침전물, 영상의학적 이상 소견 등도 있다.

**만성신질환 진행의 위험인자는 고혈압, 고혈당, 알부민뇨 등이다.

표 20-2. 만성신질환의 주요 합병증

합병증	검사
혈압 상승	혈압, 체중
체액 증가	병력, 진찰, 체중
전해질 이상	혈청 전해질
대사성 산증	혈청 전해질
빈혈	혈색소
대사성 골질환	혈청 칼슘, 인, PTH, vitamin 25(OH)D

만성신질환의 합병증은 보통 eGFR 60 mL/min/1.73 m² 이하에서 발생한다. 혈압이나 체액 증가는 진찰 시마다 관찰해야 하며, 혈청 생화학검사는 증상이 있을 때 하거나, 만성신질환 3기에서는 6-12개월마다, 4기에서는 3-5개월마다, 5기에서는 1-3개월마다 시행한다.

참고문헌

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2010. Diabetes Care 2010;33 Suppl 1:S11-61.
2. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Chronic kidney disease in diabetes. Can J Diabetes 2008;32:S126-33.
3. National Kidney Foundation. Guideline 1: screening and diagnosis of diabetic kidney disease. Am J Kidney Dis 2007;49(2 Suppl 2):S42-61.
4. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150.
5. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. Int Uro Nephrol 2017;49:1979-88.
6. James MT, Grams ME, Woodward M, Elley CR, Green JA, Wheeler DC, de Jong P, Gansevoort RT, Levey AS, Warnock DG, Sarnak MJ; CKD Prognosis Consortium. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. Am J Kidney Dis 2015;66:602-12.
7. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. Am J Kidney Dis 1998;31:954-61.
8. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS Jr. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. Diabetes Care 2012;35:434-45.
9. Wanner Ch, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1801-2.
10. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:2099.
11. Mann JFE, Orsted DD, Buse JB. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:2197-8.
12. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44.
13. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998;317:703-13.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329:1456-62.

15. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
16. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000;355:253-9.
17. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870-8.
18. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, Drummond K, Donnelly S, Goodyer P, Gubler MC, Klein R. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med 2009;361:40-51.
19. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.

21. 당뇨병성신경병증 및 발관리

1. 제1형 당뇨병환자는 진단 후 5년부터, 제2형 당뇨병환자는 진단과 동시에 말초 및 자율신경병증 선별검사를 하고 이후 매년 반복한다. [B, IIa]
2. 당뇨병성말초신경병증 선별검사로 당뇨병성신경병증 설문조사(Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI), 10 g 모노필라멘트 검사, 진동감각검사, 발목반사검사, 핀찌르기검사, 또는 온도감각검사 등을 고려할 수 있다. [E, IIb]
3. 임상양상이 비전형적이고 진단이 확실하지 않아 다른 원인을 배제하여야 할 경우 전기생리학적 검사를 시행하거나 전문가에게 의뢰할 수 있다. [E, IIb]
4. 당뇨병환자가 기립저혈압, 휴식 시 빈맥 등의 심혈관자율신경병증의 증상이나 징후를 보았다면 이에 대한 검사를 고려한다. [E, IIa]
5. 제1형 당뇨병환자에게서 당뇨병성말초신경병증 및 심혈관자율신경병증의 발생을 예방 또는 진행을 지연시키고[A, I], 제2형 당뇨병환자에게서 당뇨병성말초신경병증의 진행을 지연시키기 위해 철저한 혈당조절을 권고한다. [B, I]
6. 당뇨병성말초신경병증으로 인한 통증을 줄이고[B, IIa] 삶의 질을 높이기 위해서 약물 치료를 고려한다. [E, IIa]
7. 모든 당뇨병환자에게 족부질환, 궤양 및 절단의 위험요소를 확인하기 위해 적어도 매년 포괄적인 발 평가[B, I]와 발관리 교육을 한다. [E, IIa]
8. 심각한 파행이 있거나 발목상완지수가 비정상(0.9 이하)인 경우 추가적인 혈관검사를 하고, 운동, 약물치료와 중재술을 고려할 수 있다. [E, IIb]

배경

1. 당뇨병성신경병증의 진단

1) 당뇨병성신경병증

당뇨병성신경병증은 다양한 임상증상들이 나타날 수 있으며 국소적 또는 전신적으로 발생하고, 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병 모두에서 평생 동안 유병률이 60% 정도 되는 가장 흔한 합병증이다[1,2]. 당뇨병성신경병증연구회의 다기관연구에서 우리나라 유병률은 33-53%이었다[3,4]. 신경병증 중에서 가장 흔한 것은 당뇨병성말초신경병증인 만성 감각운동성 원위부대칭형다발성신경병증과 자율신경병증이다[5-7]. 당뇨병성말초신경병증의 위험인자로는 연령, 당뇨병 유병기간, 혈당조절, 고혈압, 흡연, 이상 지질혈증, 비만, 인슐린분비능 저하, 심혈관질환 등이 알려져 있으며[2-4], 대체로 점진적인 진행 양상을 보이고 임상에서 간과하기 쉬우나 증상의 악화로 인해 환자의 삶의 질을 저하시킨다[5,6]. 당뇨병성말초신경병증은 결국 족부의 궤양과 절단과 같은 심각한 합병증까지 초래할 수 있어서 정확히 진단하고 초기부터 적절히 치료하는 것이 대단히 중요하다[7].

당뇨병환자에게 신경병증의 조기진단과 관리는 다음과 같은 이유에서 중요하다[7-11].

- ① 당뇨병성신경병증은 배제질환으로 당뇨병이 아닌 다른 원인으로 발생한 신경병증은 치료가 가능한 경우도 있다.
- ② 증상이 있는 당뇨병성신경병증은 약물치료를 선택할 수 있다.
- ③ 당뇨병성신경병증의 50% 정도에서 증상이 없는데 이런 경우 발의 감각저하로 인한 족부궤양 발생 위험이 높다.

- ④ 당뇨병성자율신경병증은 전신을 침범하나, 인지하고 치료하면 증상을 개선시키고, 후유증을 감소 시키며 삶의 질을 향상시킬 수 있다.

2) 당뇨병성말초신경병증

당뇨병성말초신경병증의 진단은 병력청취와 신체검사로 나타난 임상증상 및 징후와 신경학적 검사를 바탕으로 이루어지고, 30-40%의 환자에서 신경병증 증상을 호소한다고 보고하고 있다. 가장 흔한 증상은 양측 하지의 통증이며 밤에 악화되는 특징을 나타낸다. 전형적인 감각이상은 사지의 원위부로 갈수록 심해지는 “stocking-glove” 형태로 상지보다 하지 말단부의 침범이 더욱 흔하며 운동신경보다는 주로 감각신경의 이상을 호소한다. 신경병증에 의한 통증은 매우 주관적이어서 환자에 따라서 매우 다양하게 호소한다. 환자의 주 증상은 이상감각, 이질통, 통각과민, 저린감, 통증과 같은 양성증상과 통각감퇴, 온도, 진동, 압력에 대한 감각저하, 반사저하, 무감각 같은 음성증상으로 나타난다. 당뇨병성말초신경병증의 진단을 좀 더 체계적으로 하기 위해서 토론토 당뇨병성신경병증 전문가 집단에서는 당뇨병성말초신경병증의 정의를 아래와 같이 4가지 분류로 제안하였다[12]. 가능(possible) 진단은 환자가 당뇨병성말초신경병증의 증상 또는 징후 중 한 가지만 보이는 경우로 정의하고, 유력(probable) 진단은 증상과 징후를 동시에 보이는 경우로 정의하고, 확정(confirmed) 진단은 신경전도검사에서 비정상적인 소견이 있고 증상이나 징후가 있으면 정의할 수 있으며, 만약 신경전도검사가 정상이라도 검증된 소신경섬유 기능 검사가 비정상이라면 확정 진단으로 판단할 수 있다. 불현성(subclinical) 진단은 신경전도검사나 소신경 기능 검사에서 신경결손이 확인되었으나 증상이나 징후가 없는 경우로 정의한다[13]. 신경학적 진찰은 감각기능검사와 운동기능검사이며 감각기능검사가 더 복잡하고 당뇨병성말초신경병증을 진단하는 데 더 중요하다. 이것은 당뇨병에 의해 감각신경이 운동신경보다 더 손상이 빠르고 심각하며 감각기능은 촉각, 통각, 온도각, 진동, 관절감각을 모두 포함하기 때문이다. 굵은 유수신경섬유의 이상은 가벼운 촉각, 통각, 온도각, 진동, 관절감각을 모두 포함하기 때문이다. 굵은 유수신경섬유의 이상은 가벼운 촉각, 통각, 온도각, 진동, 관절감각으로 평가하고, 가는 유수신경섬유나 무수신경의 이상은 통증과 온도감각을 평가하여 알 수 있다. 신경학적 검사 중 10 g 모노필라멘트 검사는 간단한 검사로 임상적으로 가장 많이 사용되고 있다[14].

따라서 당뇨병환자들은 1년에 한 번씩 10 g 모노필라멘트 검사, 온도/진동감각검사 (128-Hz 진동자, 소리굽쇠검사), 핀찌르기(Pin-prick)검사 등으로 원위부대칭형 다발성신경병증에 대한 선별검사를 시행한다[1-2,7]. 2개 이상의 검사를 시행하면 원위부대칭형 다발성신경병증에 대한 진단적인 감수성을 87% 이상 높일 수 있다[12]. 당뇨병성말초신경병증 진단은 다른 원인의 신경병증 배제 후 양측성, 원위부에서 발생하는 저리고 시리고 찌르고 타는 듯한 전형적인 증상과 10 g 모노필라멘트 검사, 진동감각검사, 발목반사검사 등 신경학적검사를 시행하여 진단할 수 있다[1-2,7] (그림 21-1).

3) 당뇨병성자율신경병증

당뇨병성자율신경병증은 여러 장기의 자율신경계 뉴런(부교감신경, 교감신경)에 영향을 주어 발생하는 특징적인 증상과 징후들을 포함한다. 그러므로 병력 청취 및 신체검사를 통하여 자율신경계 이상에 대한 증상 및 징후들을 찾아내는 것이 중요하다. 당뇨병성자율신경병증은 당뇨병 초기부터 발생할 수 있으며 위험인자로는 나이, 당뇨병 유병기간, 혈당조절, 망막병증과 신증 그리고 심혈관질환 등이 있다[8,10,11]. 당뇨병성말초신경병증으로 진단된 경우 약 50%에서 당뇨병성자율신경병증이 동반되기 때문에 이에 대한 검사를 시행해야 한다[7]. 문진 혹은 주의 깊은 진찰을 통해 치료 가능한 증상을 발견할 수 있다. 부교감신경 및 교감신경을 침범하여 발생하는 주요 임상 증상들은 안정 시 빈맥, 운동불내성, 기립저혈압, 위마비, 변비, 설사, 변실금, 신경성방광, 발기부전, 발한장애, 저혈당 무감각증, 신경혈류장애 등이 발생한다[10,11].

심혈관계자율신경병증이 당뇨병성자율신경병증에서 임상적으로는 가장 중요하며 위장관장애, 비뇨생식기 및 발한장애 등도 당뇨병환자에서 최적의 치료를 위해서는 관심을 기울여야 한다. 또한 당뇨병성 자율신경병증은 이환율과 사망률 증가, 삶의 질 감소와 일상생활에 제한을 가져오기 때문에 조기진단과 관리가 중요하다.

심혈관계 자율신경병증은 자율신경병증의 가장 흔한 형태이며, 안정 시 빈맥(분당 맥박수 > 100회), 기립저혈압(기립 후 수축기혈압 저하 > 20 mm Hg)이 있으면 심혈관계자율신경병증을 의심할 수 있으며 진단은 증상과 징후로 가능하며, 심혈관계자율신경계 검사방법으로 호흡에 따른 심박동수 변동(heart rate variability), 발살바 조작에 따른 심박동수 변동 및 기립 시 혈압의 변동 검사 방법 등이 있다[1,10,11,14,15]. 그 외 위장관계, 비뇨기계, 피부, 동공반사의 이상 소견 등이 함께 동반된 경우 진단에 도움이 된다. 위장관자율신경병증은 식도기능이상, 위마비, 변비, 설사, 변실금 등이 흔하나 위장관계의 어느 곳이든 침범될 수 있다[8]. 위배출능검사가 진단에 도움이 되지만 증상과의 연관성은 높지 않다. 해부학적인 이상에 대한 감별진단을 위하여 위장관 촬영검사나 내시경이 필요할 수 있다. 변비는 가장 흔한 하부위장관계 증상의 하나로 설사와 교대로 발생하기도 한다. 비뇨생식기 자율신경병증은 방광기능 이상과 성기능장애 등을 포함하며, 요로감염, 신우신염, 요실금 등이 자주 재발하거나 방광이 촉진되는 환자는 방광기능에 대한 검사가 필요하다[8]. 성기능장애는 발기부전과 역행사정 등의 증상이 발생할 수 있다.

2. 당뇨병성신경병증의 치료

1) 당뇨병성말초신경병증

당뇨병성말초신경병증 치료의 주요 목적은 통증 및 증상을 완화하여 환자의 삶의 질을 개선하고, 신경의 퇴축을 막아 재생을 돕고, 사지 손상과 같은 심각한 합병증을 막는 것이다[14]. 치료는 신경병증의 원인에 대한 혈당조절, 위험요소 관리 및 병인론적 치료와 환자의 통증 증상을 완화하는 대증치료를 할 수 있다.

원위부대칭형 다발성신경병증을 동반한 당뇨병환자의 치료에서 가장 중요한 것은 안정적이고 이상적인 혈당조절이다[12,13]. 통증과 같은 증상이 있는 대부분의 환자들은 약물치료가 필요하다. 당뇨병성 신경병증 기전에 기초한 병인론적 약제와 증상조절에 기초한 약제 등 여러 가지 약제들이 무작위 비교 연구에서 효과가 입증되어 현재 항산화제인 알파리포산, 감마리놀렌산제, 혈관확장제, benfotiamine, 알도스환원효소억제제, 삼환계항우울제(TCA), 항경련제($\alpha 2\delta$ ligands), 선택적 세로토닌/노르에피네프린(노르아드레날린) 재흡수억제제(SNRI)등의 약물들을 사용할 수 있다[14,15] (그림 21-2). 초기 용량부터 서서히 증량하며 증상호전이 없으면 기전이 서로 다른 약물로 변경, 병합요법, 또는 아편유사제를 추가해 볼 수 있다.

2) 당뇨병성자율신경병증

심혈관계자율신경병증 환자는 너무 엄격한 혈당 관리를 피하여 적정 수준으로 조절해야 하고, 동반된 위험요소의 관리가 매우 중요하며 수술 시 주의를 요한다. 기립저혈압은 증상 악화와 관련이 있는 약물(tri-cyclic anti-depressant [TCA], monoamine oxidase inhibitor, 도파민 촉진제, 이뇨제 등) 중단, 자세의 변화를 서서히 하고, 더운 날씨에 무리한 외부활동 등을 피하고, 몸에 적합한 탄력붕대나 스타킹의 착용 등으로 대비한다[10,16]. 심한 기립저혈압 시 염류코르티코이드인 플루드로코르티손(0.1-0.4 mg/일)과 고염분 섭취를 적용하기도 하나 고혈압과 말초 부종을 악화시킬 수 있어 주의를 요한다[10,16-17]. 또한 미도드린(midodrine, a peripheral, selective, direct $\alpha 1$ -adrenoreceptor agonist)을 사용할 수 있다[18]. 빈혈이 동반된 경우, 조혈호르몬(erythropoietin)이 도움이 될 수 있다[10].

위마비(gastroparesis)의 치료는 식사요법, 혈당조절, 약물요법과 수술적 요법 등이 있다. 저지방, 저섬유소 식사를 자주, 소량씩 하도록 권고하며 유동식 식사요법이나 경공장루 영양법도 시도할 수 있다.

위장 운동의 변화를 초래할 수 있는 일부 약물들 특히 아편 유사제제, 다른 통증 조절제 및 글루카곤 유사펩티드-1 수용체작용제, dipeptidyl peptidase-4 억제제 등은 피한다[19]. 약물요법에는 메토클로프라마이드, 돔페리돈, 에리스로마이신 등을 사용한다. 비약물적 요법으로 위 전정부에 보툴리눔 독소(botulinum toxin) 주입이나 전기자극을 시도하며 기존 치료에 불응성인 경우 수술적 치료도 고려한다[21].

당뇨병성장병증(diabetic enteropathy) 중 설사는 로페라마이드(2-4 mg씩 1일 4회), 장운동 항진은 코데인(30 mg씩 1일 4회), 세균과증식은 항생제, 그리고 항문직장기능부전은 바이오피드백 등을 고려한다[20].

당뇨병성방광병증 치료는 방광 배출의 호전과 요로감염증을 예방하는 것이 치료의 목적이다 [21,22]. 일정한 시간마다 자발성 배뇨를 하도록 교육과 함께 치골 바로 위 복부를 마사지하거나 눌러주어 배뇨하는 크레드(Crede's) 법을 병용한다. 베타네킨(30 mg씩 1일 3회)이나 독사조신(doxazocin)을 투여할 수 있다. 좀 더 진행된 경우 간헐적인 도관법을 이용하거나, 심한 경우에는 내괄약근의 절제가 필요할 수도 있다. 발기부전 치료는 혈당 조절의 최적화 및 금주나 금연 등 생활습관개선과 함께 발기부전을 유발할 수 있는 약물들(베타차단제, 이뇨제, TCA 등)에 대한 평가가 필요하다[23,24,]

금기가 없다면 일차적으로 phosphodiesterase-5 억제제를 사용한다. 이차적 치료로 주사요법이나 수술을 고려한다. 남성호르몬 부족이 동반되면 보충요법도 고려한다. 발한기능장애 치료는 상체의 발한증과 하체의 무한증이 특징적인 소견으로, 발한증은 식사와 관련이 있는 경우가 많아 매운 음식이나 치즈와 같은 발한 유발 물질을 피하도록 한다[25]. 증상이 심한 경우 glycopyrrrolate와 같은 약물을 시도할 수 있다[26].

3. 당뇨병과 발관리

당뇨발은 당뇨병성족부질환과 같은 의미로 사용되고 있고, 당뇨병환자에서 발생해서 입원, 의료비용, 장애 및 사망의 상당수를 차지하는 당뇨병의 주요한 합병증 중의 하나이다[7]. 세계보건기구와 당뇨발의 국제실무그룹에서는 당뇨병성족부병변을 당뇨병환자에서 신경병증과 하지의 말초혈관 질환과 연관되어 궤양, 감염 또는 심부조직의 손상이 있는 발로 정의한다[29]. 당뇨병환자에서 당뇨병성족부병변의 유병률은 4-10%이고, 당뇨병환자의 약 5%가 족부궤양의 병력이 있는 것으로 추산되며, 당뇨병환자의 평생 동안 발병 위험은 15-25%이다[27]. 국내 보고에 의하면 당뇨병성 족부병변 유병률은 1980년에서 1983년 사이에 1.84%, 1981년에서 1988년 사이에 2.9%까지 증가하였으나 2003년 1.2%로 감소하였다 [28]. 한국당뇨병프로그램(The Korean National Diabetes Program) 코호트 연구에서 2006년 6월부터 2009년 9월까지 등록된 환자들의 당뇨병(성)족부병변 유병률은 0.4% (궤양 0.3%, 절단 0.1%)였다[29].

당뇨병성족부병변에 대한 정기 검진, 고위험 환자 선별, 환자 및 가족의 교육, 적절한 신발의 선택, 비궤양성 병변 치료가 당뇨병성족부병변을 예방할 수 있으므로 정기적인 발검진과 발관리 교육이 무엇보다 중요하다[30,31].

족부궤양 및 절단은 당뇨병성신경병증 또는 말초동맥질환의 결과이며, 흔히 발생하고 당뇨병환자에서 이환과 사망의 주요 원인이다. 족부궤양 및 절단에 대한 위험이 있는 당뇨병환자를 조기에 인식하고 치료하면 해로운 결과를 지연시키거나 예방할 수 있다. 궤양 또는 절단의 위험은 다음과 같은 위험인자를 가진 사람들에게서 증가하였다[32].

- 혈당조절 불량
- 보호 감각 소실을 동반한 말초신경병증
- 흡연
- 발변형
- 궤양 전 상태의 굳은살 또는 티눈
- 말초동맥질환
- 족부궤양의 병력
- 절단
- 시각장애
- 당뇨병성신증(특히 투석 중인 환자)

모든 당뇨병환자에서 발 관찰은 진료 시마다 시행되어야 한다. 의사들은 당뇨병성족부병변 위험을 평가하기 위해 족부궤양이나 절단의 과거력, 신경병증 및 말초혈관 증상, 시력 장애, 신장질환, 흡연, 발관리 방법에 대해 물어보아야 한다. 발검사의 일부로 수행되는 신경학적 검사는 초기 신경병증보다는 보호감각의 소실을 확인할 목적으로 시행된다. 10 g 모노필라멘트 검사는 보호감각 소실을 진단하는 가장 유용한 검사이다. 10 g 모노필라멘트 검사는 적어도 다음(핀 찌르기, 온도 감각 또는 128 Hz 진동자를 이용한 진동감각, 또는 발목반사) 중 하나의 검사와 함께 수행해야 한다.

말초동맥질환의 초기 선별검사는 걷는 속도가 감소한 병력, 다리 피로, 파행, 발주위 맥박의 평가를 포함해야 한다. 발목상완지수 검사는 말초동맥질환의 증상이나 징후가 있는 환자에게 실시되어야 한다. 당뇨병환자는 말초동맥질환이 흔한데 무증상인 경우가 많아 50세 이상의 당뇨병환자에서는 발목상완지수 검사를 시행하고, 50세 미만이라도 다른 말초동맥질환의 위험인자를 가지고 있으면 (예: 흡연, 고혈압, 고지혈증 또는 당뇨병 유병기간 10년 이상) 발목상완지수 검사를 고려한다[34]. 검사에 이상이 있거나 심한 증상이 있는 환자는 추가적인 혈관검사를 의뢰한다.

족부궤양 및 상처는 당뇨병성족부병변 진료에 경험이 있는 발 전문의나 정형외과, 혈관외과 또는 재활의학과 전문의의 관리가 필요할 수 있다[33]. 족부궤양은 과거 Maggitt Wagner 분류법을 사용하다가 감염과 허혈이 동반된 경우를 포함하여 분류하는 텍사스대학 분류법을 사용하고 있다[34]. 족부궤양의 위험도 분류 범주가 증가할수록 입원, 절단의 위험이 증가하게 된다. 당뇨병성족부병변 궤양 치료의 표준은 상처 부위의 변연절제술, 감염 관리, 필요 시 혈관 재개통술, 전적척 석고붕대와 같은 궤양 부위 압력 제거 등이 포함된다[36]. 부가적인 요법으로 음압 상처치료, 고압산소요법, 성장인자, 섬유아세포와 케라틴세포 조직공학제품, 생체공학적 피부, 줄기세포 등과 같은 다양한 치료 방법이 사용되고 있다[35].

그림 21-1. 당뇨병성말초신경병증 진단알고리즘

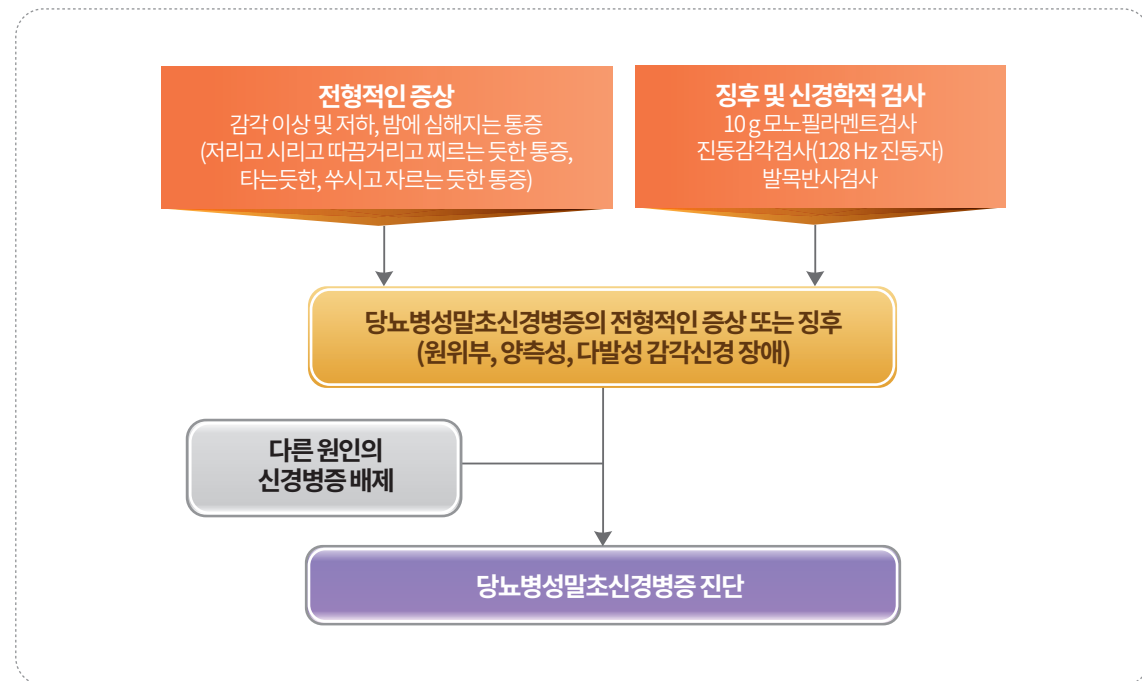
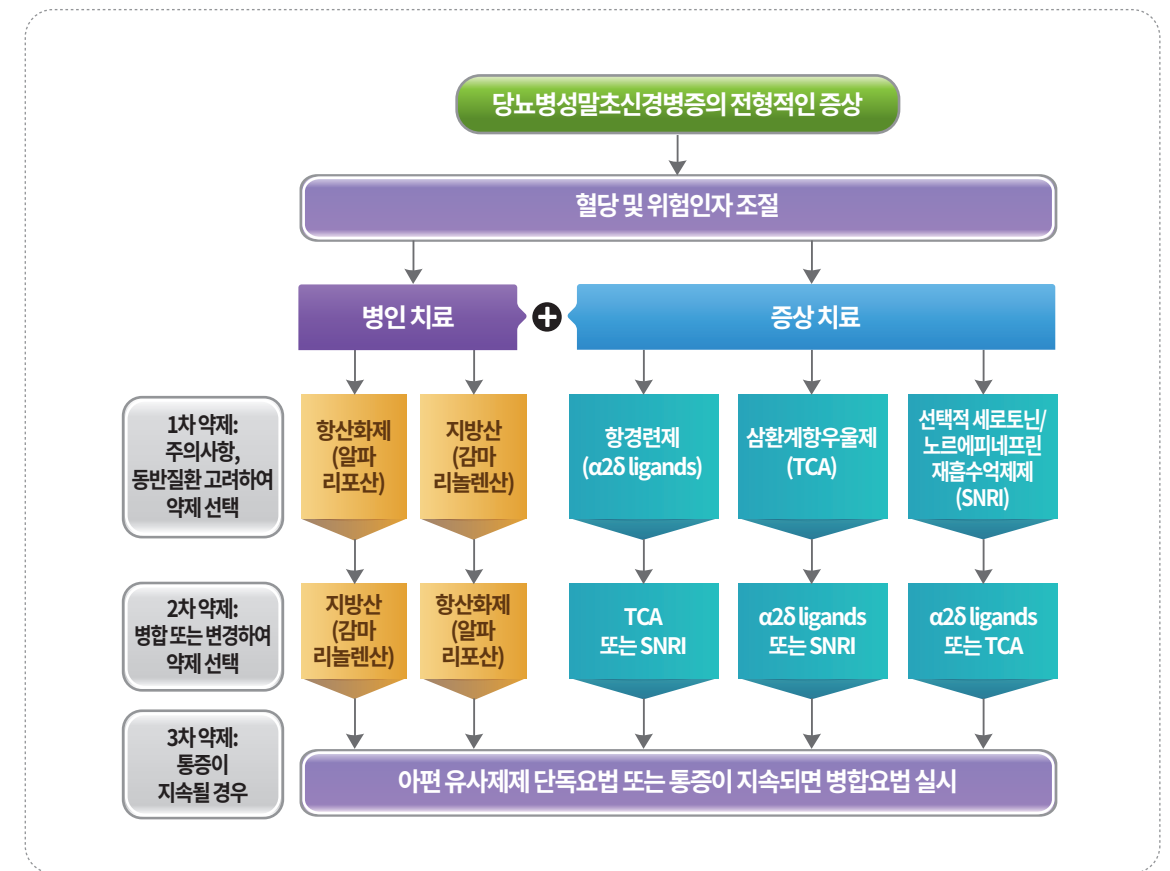


그림 21-2. 당뇨병성말초신경병증 치료 알고리즘



참고문헌

1. Korean Diabetes Association. Diabetes. 5th ed. Seoul: Korean Diabetes Association; 2018.
2. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S105-18.
3. Kim SS, Won JC, Kwon HS, Kim CH, Lee JH, Park TS, Ko KS, Cha BY. Prevalence and clinical implications of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: results from a nationwide hospital-based study of diabetic neuropathy in Korea. Diabetes Res Clin Pract 2014;103:522-9.
4. Won JC, Kwon HS, Kim CH, Lee JH, Park TS, Ko KS, Cha BY. Prevalence and clinical characteristics of diabetic peripheral neuropathy in hospital patients with Type 2 diabetes in Korea. Diabet Med 2012;29:e290-6.
5. Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10-g monofilaments. Diabetes Care 2000;23:984-8.
6. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med 1998;15:508-14.
7. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:956-62.
8. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 2003;26:1553-79.
9. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. Med Clin North Am 2004;88:947-99.
10. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation 2007;115:387-97.
11. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. Diabetes Care 2010;33:434-41.

12. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:620-8.
13. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 2010;33:2285-93.
14. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. Endocrinol Metab Clin North Am 2013;42:747-87.
15. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. Pain Pract 2014;14:167-84.
16. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. N Engl J Med 2008;358:615-24.
17. Low PA, Tomalia VA. Orthostatic hypotension: mechanisms, causes, management. J Clin Neurol 2015;11:220-6.
18. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. JAMA 1997;277:1046-51.
19. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. N Engl J Med 2007;356:820-9.
20. Pop-Busui R, Stevens M. Autonomic neuropathy in diabetes. In: Umpierrez GE; American Diabetes Association, editors. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. 6th ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2014. p834-63.
21. Wessells H, Penson DF, Cleary P, Rutledge BN, Lachin JM, McVary KT, Schade DS, Sarma AV; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive glycemic therapy on erectile function in men with type 1 diabetes. J Urol 2011;185:1828-34.
22. Pontiroli AE, Cortelazzi D, Morabito A. Female sexual dysfunction and diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med 2013;10:1044-51.
23. Giugliano F, Maiorino M, Bellastella G, Gicchino M, Giugliano D, Esposito K. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. Int J Impot Res 2010;22:204-9.
24. Saigal CS, Wessells H, Pace J, Schonlau M, Wilt TJ; Urologic Diseases in America Project. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. Arch Intern Med 2006;166:207-12.
25. Shaw JE, Parker R, Hollis S, Gokal R, Boulton AJ. Gustatory sweating in diabetes mellitus. Diabet Med 1996;13:1033-7.
26. Shaw JE, Abbott CA, Tindle K, Hollis S, Boulton AJ. A randomised controlled trial of topical glycopyrrolate, the first specific treatment for diabetic gustatory sweating. Diabetologia 1997;40:299-301.
27. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, Lavery LA, Lemaster JW, Mills JL Sr, Mueller MJ, Sheehan P, Wukich DK; American Diabetes Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. Diabetes Care 2008;31:1679-85.
28. Lee JH, Chung CH. Diabetic foot: past and present. J Korean Diabetes 2011;12:69-71.
29. 보건복지부지정 2형 당뇨병 임상연구센터. 당뇨병발병진료지침. 서울: 보건복지부지정 2형 당뇨병 임상연구센터; 2007.
30. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC; International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. Diabetes Metab Res Rev 2012;28 Suppl 1:225-31.
31. Cha HJ. Foot care for diabetic patients. J Korean Diabetes 2018;19:41-5.
32. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes. 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S105-18.
33. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2012;54:e132-73.
34. Boulton AJ, Cavanagh PR, Rayman G. The description and classification of diabetic foot lesions: systems for clinical care, for research and for audit. In: Boulton AJ, Cavanagh PR, Rayman G, editors. The foot in diabetes. 4th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2006. p92-107.
35. Doupis J, Veves A. Classification, diagnosis, and treatment of diabetic foot ulcers. Wounds 2008;20:117-26.

22. 당뇨병성망막병증

1. 당뇨병성망막병증의 발생 위험을 낮추거나 진행을 억제하기 위해 최적의 혈당, 혈압 및 지질조절을 권고한다. [A, I]
2. 제1형 당뇨병환자는 진단 후 5년 이내에 망막 주변부를 포함한 안저검사 및 포괄적인 안과검진을 받아야 한다. [B, IIa]
3. 제2형 당뇨병환자는 진단과 동시에 망막 주변부를 포함한 안저검사 및 포괄적인 안과검진을 받아야 한다. [B, IIa]
4. 이후의 안과검진은 매년 시행한다. 망막병증 소견이 없고 혈당조절이 잘되면 1-2년 간격으로 검사할 수 있다. [B, IIa]
5. 망막촬영술을 선별검사로 사용할 수 있으나 숙련된 의사가 판독해야 한다. [E, IIb]
6. 당뇨병성망막병증이 의심되는 경우 안과전문의에게 의뢰한다. [A, I]
7. 당뇨병이 있는 여성이 임신을 계획하는 경우 안과검진을 미리 받아야 하고, 임신이 된 경우에는 첫 3개월 내에 안과검진을 받고 당뇨병성망막병증의 발생과 진행 위험에 대한 상담을 받는다. 이후 임신 동안 매 석달마다, 그리고 출산 후 1년까지 추적검사를 한다. [B, IIa]
8. 심혈관질환 예방을 위한 아스피린 사용은 망막출혈의 위험을 높이지 않는다. [A, I]

배경

당뇨병성망막병증은 신증, 신경병증과 더불어 혈관에 병변을 일으키는 특징적인 만성합병증이며, 20세 이상 성인에게서 발생하는 실명의 가장 흔한 원인이다. 당뇨병환자에게서 망막병증 유병률은 높는데, 1980년부터 2008년까지 시행된 35개의 연구를 메타분석한 결과에서 당뇨병성망막병증의 유병률은 35.4%, 증식성당뇨병성망막병증의 유병률은 7.5%로 나타났다[1]. 국내에서도 국민건강 보험공단 2013년 자료를 분석하였을 때 제2형 당뇨병환자의 15.9%에서 발견되었으며, 그 중 6.1%는 증식성당뇨병 망막병증이었다[2]. 당뇨병 유병기간은 당뇨병성망막병증의 발생과 진행을 예측하는 가장 강력한 요소이며 불량한 혈당조절도 중요한 위험인자로서, Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)에서 혈당조절 정도와 당뇨병성망막병증의 상관성은 명확히 증명되었다. 그 외 당뇨병성신증, 이상지질혈증, 고혈압, 흡연 등도 위험인자이며, 제1형 당뇨병환자에게서는 사춘기와 임신도 중요한 위험인자이다[3].

당뇨병 발생 초기부터 철저한 혈당조절을 통해 정상에 가까운 혈당을 유지할 경우 당뇨병성망막병증의 발생을 예방하거나 지연시킬 수 있다는 것이 DCCT와 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 등 대규모 전향적 무작위연구에서 밝혀졌다[4,5]. 지속적으로 혈압을 조절하는 것 역시 당뇨병성망막병증 발생을 예방하거나 지연시킬 수 있다고 알려져 있으나[6], Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)-EYE 연구에서는 수축기혈압을 120 mm Hg 미만까지 낮추는 것에 대한 추가적인 이득을 증명하지 못했다[7]. 이상지질혈증 역시 당뇨병성망막병증의 진행에 영향을 줄 것으로 생각되며, 두 가지 대규모 연구에서 페노피브레이트(fenofibrate)를 투여한 경우 당뇨병성망막병증의 진행을 막거나 호전시킬 수 있음이 확인되었다[8,9].

증식성당뇨병성망막병증이나 황반부종이 있는 경우에도 증상이 없을 수 있으므로 정기적인 선별 검사를 통해 조기에 발견하여 치료하는 것이 시력상실을 막는 데 중요하다. 제1형 당뇨병환자에게서 시력손상을 동반한 망막병증은 당뇨병 진단 후 3-5년 내에는 거의 발생하지 않았다는 연구 결과를 근거로,

진단 후 5년 이내에 산동 안저검사 및 포괄적인 안과진찰을 권고한다. 제2형 당뇨병환자의 경우에는 일반적으로 당뇨병으로 진단되지 않았던 상당 기간이 선행될 것으로 추정되므로 진단과 동시에 산동 안저검사를 포함한 포괄적인 안과진찰을 권고한다. 초기 안과검사에서 망막병증 소견이 없는 경우에는 보통 매년 검사를 하도록 하는데, 최근에는 비용-효과를 고려하여 당뇨병성망막병증의 저위험군에서는 검사 주기를 연장할 수 있다는 의견도 있다. 제1형 당뇨병환자를 30여 년 간 추적한 DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) 연구를 보면, 현재 환자의 망막 상태와 당화혈색소를 고려하여 검사 주기를 결정하는 방법이 당뇨병성망막병증이 없는 당뇨병환자에게서 검사 횟수를 줄이면서도 효율적일 수 있지만[10], 선별검사 간격을 1년보다 늘리는 것에 아직은 증거가 불충분하다는 연구 결과도 있다[11]. 따라서 매년 시행한 검사에서 1회 이상 정상소견을 보이며 혈당조절이 잘 되는 경우에는 1-2년 간격으로 시행하는 것을 고려할 수 있다[12]. 만약 선별검사에서 이상소견을 보일 경우에는 진행 정도에 따라 더 자주 검사하는 것이 필요하다.

망막 주변부를 포함한 안저검사 및 포괄적인 안과진찰은 당뇨병성망막병증에 대한 지식이 있고 경험이 풍부한 안과전문의가 하도록 한다. 망막촬영술은 안과외과의 진료로 대체할 수는 없으나 비용-효과를 고려할 때 우수한 검진방법으로[13,14], 안과검사가 쉽지 않은 상황에서는 선별검사로 사용할 수 있다. 그러나 진단 후 처음으로 당뇨병성망막병증에 대한 선별검사를 시행하는 경우나 망막촬영술에서 비정상적인 소견이 의심되는 경우에는 포괄적인 안과진찰을 받아야 한다.

선별검사서 당뇨병성망막병증 소견을 보인다면 안과전문의에게 즉시 의뢰한다[15]. 특히 황반부종, 중증 비증식성망막병증, 증식성망막병증이 있는 경우에는 전망막광응고술이나 항혈관 내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor)제제의 유리체 강내 주사치료가 실명 위험을 줄일 수 있음이 입증되었으므로 바로 안과전문의의 진료를 받도록 한다. 전망막광응고술의 치료효과는 두가지 대규모 연구에서 증명되었다. Diabetic Retinopathy Study (DRS)의 결과에서 전망막광응고술은 시술 2년 후 증식성당뇨병성망막병증 환자의 60%에서 심각한 시력소실의 위험도를 낮췄다[16]. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)에서는 경도 또는 중등도 비증식성망막병증에서의 효과는 입증하지 못했지만, 고위험의 증식성망막병증 환자에게서는 효과가 있음을 확인하였으며, 또한 임상적으로 의미있는 황반부종을 갖는 환자에서 시력소실의 위험도를 50% 감소시켰다[17]. 그러나 두 연구 모두에서 이미 감소한 시력을 회복시키지는 못하였다. 최근 안과 영역에서 베바시주맵(bevacizumab), 라니비주맵(ranibizumab), 애플리버셉트(afibercept) 등 항혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor) 제제의 유리체 강내 주사치료가 당뇨병성망막병증의 치료에 사용되고 있다. 특히 임상적으로 의미있는 황반부종을 가진 환자들에게서 세 약제 모두 시력을 호전시키는 입증되었다[18]. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRN)에서는 증식성망막병증 환자에서 라니비주맵을 투여한 경우 레이저광응고술을 받은 환자들과 비교하여 시력소실을 낮추는 효과가 열등하지 않았으며, 주변부 시력감퇴와 유리체절제술의 시행, 망막부종의 발생이 적었다[19]. 그러나 비용, 잦은 병원 방문, 부작용 등을 종합적으로 고려해서 치료법을 선택할 필요가 있다.

임신은 당뇨병환자에게서 당뇨병성망막병증의 진행을 악화시킬 수 있다[20]. 따라서 당뇨병환자가 임신을 계획하는 경우에는 사전에 안과검사를 받도록 하며 당뇨병성망막병증 발생 및 진행의 위험성에 대해 상담을 받도록 한다. 임신 중에는 첫 3개월 이내에 안과검사를 받고 망막병증의 정도에 따라 적절한 간격으로 추적검사를 받도록 한다. 당뇨병성망막병증 위험도의 증가는 분만 후 12개월까지 지속되는 결과를 보여 출산 후 1년까지 철저히 추적검사를 한다[21]. 반면에 임신성 당뇨병환자는 진단 후 출산할 때까지 망막병증의 발생 위험이 증가하지 않으므로 안과검사가 필요하지 않다[22].

당뇨병성망막병증 환자에서 아스피린 사용이 망막출혈의 위험성을 증가시키는가에 대한 논란이 있었으나, ETDRS 연구에서 하루 650 mg의 아스피린 사용은 망막병증의 진행, 출혈의 발생 위험도를 증가시키지 않았다[23]. 따라서 당뇨병성망막병증이 있는 환자에서 심혈관질환의 예방이나 다른 적응증으로 아스피린을 사용할 때 안과적 금기사항은 없다.

참고문헌

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.
2. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheets in Korea 2015. Seoul: Korean Diabetes Association; 2015.
3. Korean Diabetes Association Diabetes. 5th ed. Seoul: Korean Diabetes Association; 2018.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
5. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1995;113:36-51.
6. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13.
7. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Ganga-putra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44.
8. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.
9. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, Genuth S, Goff DC, Leiter LA, Ismail-Beigi F, Ambrosius WT; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121:2443-51.
10. DCCT/EDIC Research Group, Nathan DM, Bebu I, Hainsworth D, Klein R, Tamborlane W, Lorenzi G, Gubitosi-Klug R, Lachin JM. Frequency of evidence-based screening for retinopathy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:1507-16.
11. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, Todkill D, Tsertsvadze A, Connock M, Clarke A. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol* 2016;100:105-14.
12. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes. 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S105-18.
13. Kim SW, Kang GW. Cost-utility analysis of screening strategies for diabetic retinopathy in Korea. *J Korean Med Sci* 2015;30:1723-32.
14. Bragge P, Gruen RL, Chau M, Forbes A, Taylor HR. Screening for presence or absence of diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2011; 129:435-44.
15. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, Wyckoff CC, Gardner TW. Diabetic retinopathy: a position statement by the american diabetes association. *Diabetes Care* 2017;40:412-8.
16. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* 1976;81:383-96.
17. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.

18. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med 2015;372:1193-203.
19. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, Baker CW, Berger BB, Bressler NM, Browning D, Elman MJ, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Marcus DM, Melia M, Stockdale CR, Sun JK, Beck RW. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. JAMA 2015;314:2137-46.
20. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, Kramer M, Weinberger D, Schindel B, Yassur Y. Diabetic retinopathy during pregnancy. Ophthalmology 1996;103:1815-9.
21. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes Care 2000;23:1084-91.
22. Gunderson EP, Lewis CE, Tsai AL, Chiang V, Carnethon M, Quesenberry CP Jr, Sidney S. A 20-year prospective study of childbearing and incidence of diabetes in young women, controlling for glycemia before conception: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Diabetes 2007;56:2990-6.
23. Chew EY, Klein ML, Murphy RP, Remaley NA, Ferris FL 3rd. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 20. Arch Ophthalmol 1995;113:52-5.

제4부. 당뇨병의 특수 상황

23. 당뇨병의 급성합병증 치료
24. 입원 및 중증질환 시 혈당 관리
25. 당뇨병과 임신
26. 노인당뇨병
27. 소아 및 청소년의 제2형 당뇨병 관리



23. 당뇨병의 급성합병증 치료

1. 전신상태에 문제가 있는 당뇨병환자에게서는 항상 당뇨병성케톤산증(diabetic ketoacidosis, DKA)과 고삼투압성고혈당상태(hyperosmolar hyperglycemic state, HHS)를 의심한다. [E, I]
2. DKA나 HHS로 진단된 경우 반드시 선행인자를 확인한다. [E, I]
3. DKA나 HHS의 치료로 적절한 용량과 속도로 수액, 인슐린, 칼륨을 보충하고 적극적으로 모니터링한다. [A, I]
4. DKA나 HHS의 치료 도중 발생할 수 있는 합병증 발생에 주의한다. [E, I]
5. DKA나 HHS의 발생 예방과 재발 방지를 위해 환자를 교육하고 의심 증상이 있을 때 의료진과 상담하도록 한다. [E, I]

배경

1. 당뇨병성케톤산증(diabetic ketoacidosis; DKA) 및 고삼투압성 고혈당상태(hyperosmolar hyperglycemic status; HHS)의 진단

다뇨, 다음, 체중감소, 구토, 탈수, 쇠약 그리고 의식변화 등이 있는 환자에게서는 DKA나 HHS를 의심할 수 있다. 신체검사에서 피부긴장도가 떨어져 있는지, 쿠스마울(Kussmaul)호흡, 빈맥, 및 저혈압이 있는지, 의식변화가 있는지 확인해야 한다. DKA에서는 구역, 구토, 복부통증을 호소하는 경우가 많은데, 복통이 DKA의 결과인지 선행인자인지 감별해야 한다[1-4].

1) DKA 진단

고혈당, 케톤산증(ketoacidosis), 그리고 대사산증의 세가지 요소가 있으면 DKA로 진단한다[1,5]. DKA의 중증도는 대사산증과 의식수준에 따라 경증, 중등증, 중증으로 분류한다[1,2] (표 23-1). 혈중 내 케톤의 증가를 확인하는 것이 중요하다. 케톤산증을 진단하기 위해 소변 혹은 혈장 베타하이드록시부티레이트(β -hydroxybutyrate)를 측정하는 것이 유용하다. 매우 민감도가 높은 니트로пру시드(nitroprusside) 검사(아세토아세트산과 아세톤을 반정량적으로 검사)를 소변과 혈액에서 할 수 있으나[6] 이 검사법은 케톤산증의 주 대사산물인 베타하이드록시부티레이트를 측정할 수 없어 케톤산증의 중증도가 과소평가 될 가능성이 있다[2,7-9]. 케톤산증이 모두 DKA는 아니다. 금식으로 인한 케톤증과 알코올성 케톤산증을 감별해야 한다. 높은 음이온차이(anion gap)를 보이는 대사산증을 야기할 수 있는 다른 원인들과도 감별을 해야 한다[젖산증산 약물(살리실산염, 메탄올, 에틸렌글리콜, 코카인), 급성 혹은 만성 신부전증 등] [10-12].

고혈당은 DKA 진단에 중요한 인자이기는 하나, DKA의 중증도를 결정짓는 인자는 아니다[1,13]. 특히, 임신부[14], 알코올 남용이나 간기능저하로 포도당신합성(gluconeogenesis) 저하가 있는 환자, sodium-glucose cotransporter (SGLT)2 억제제를 복용하는 환자에서 혈당이 높지 않은(euglycemic) DKA도 발생할 수 있으므로 주의를 요한다[15,16].

2) HHS의 진단

고혈당(600 mg/dL 초과)과 고삼투압(유효 혈청삼투압 320 mOsmol/kg 초과)은 있으나 대사산증이나 케톤산증은 동반되지 않은 상태이다[1,17] (표 23-1).

표 23-1. 당뇨병성케톤산증과 고삼투압성고혈당상태의 진단기준

	당뇨병성케톤산증			고삼투압성 고혈당상태
	경증	중등증	중증	
혈장 포도당(mg/dL)	> 250	> 250	> 250	> 600
동맥혈 pH	7.25-7.30	7.00-7.24	< 7.00	> 7.30
혈청 중탄산염(mEq/L)	15-18	10-14	< 10	> 15
소변 혹은 혈중 베타하이드록시부티레이트 (mmol/L)	> 3	> 3	> 3	< 3
소변 혹은 혈중 케톤	양성	양성	양성	음성 혹은 양성
유효 혈청 삼투압* (mOsm/kg)	다양	다양	다양	> 320
음이온 차이**	> 10	> 12	> 12	< 12
의식 상태	명료	명료/기면	혼미/혼수	혼미/혼수

*유효 혈청 삼투압(effective osmolality: $2 \times [\text{Na}^+ \text{ (mEq/L)}] + \text{포도당 (mg/dL)} / 18$

**음이온 차이: $(\text{Na}^+) - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- \text{ (mEq/L)}]$

2. DKA나 HHS의 선행인자

DKA의 흔한 선행인자는 인슐린의 중단 또는 부적절한 투여, 감염 등이며, DKA로 내원하였을 때 당뇨병을 처음 진단받는 경우도 있다. 또 코르티코스테로이드, 교감신경작용제(sympathomimetic), 비정형 항정신병약[18,19], SGLT2 억제제 등의 약물들도 DKA 발생과 관련있을 수 있다[20].

HHS에서는 감염이 가장 흔한 선행인자이고, 인슐린이나 당뇨병약을 적절히 사용하지 않았거나 뇌혈관질환, 심근경색증, 외상 등의 질환이 있을 때 유발될 수 있다[11].

3. DKA나 HHS의 치료

체액 손실을 보충하여 적절한 체내 조직의 관류를 회복하고, 케톤생성의 중단, 전해질 정상화, 고혈당에서 회복하는 것을 치료목표로 한다. 중증도에 따라 중환자실이나 준중환자실에서 치료하도록 한다. 치료는 그림 23-1과 같은 알고리즘에 따른다[1,2,15,17,21].

1) 수액

수액 보충이 가장 우선시된다[22]. DKA에서는 100 mL/kg, HHS에서는 100-200 mL/kg의 수분부족이 있을 것으로 예상된다. 수분부족은 다음과 같이 예상할 수 있다: 총체액량부족(L) = $0.6 \times [\text{체중 (kg)}] \times [1 - (\text{Na}^+ \text{ 교정치}/140)]$ [11]. 우선 저혈압이나 체내 조직의 저관류 상태를 빠르게 회복시키기 위하여

등장성식염수(0.9% isotonic saline) 1,000-2,000 mL을 1-2 시간에 걸쳐 주입한다. 혈청나트륨 수치에 따라 등장성식염수를 저장성(0.45% NaCl)식염수로 전환하여, 시간 당 250-500 mL의 속도로 주입한다. 혈당이 200-250 mg/dL에 도달하면 5% 포도당액(dextrose solution)으로 바꾸어 주입한다[1,2].

2) 인슐린

수액 보충 후에는 인슐린치료를 고려한다. 인슐린은 정주, 근주, 피하주사로 주입할 수 있다[23-25]. 그러나 의식저하가 있거나 중증상태인 경우는 속효성인슐린(regular insulin)을 지속적으로 주입하는 것을 권고한다[21,26]. 경증 혹은 중등증 정도의 DKA에서는 초속효성인슐린 피하주사를 고려해볼 수도 있다[27-31].

속효성인슐린 0.1 U/kg를 일시에 정맥주사한 후 시간당 0.1 U/kg 속도로 정맥주사하거나 혹은 정맥내 대량주입 없이 속효성인슐린을 시간당 0.14 U/kg로 정맥주사한다[32,33].

3) 칼륨

혈청 칼륨이 5.2 mEq/L를 초과한 경우에는 보충은 필요하지 않으나, 2시간마다 혈청 칼륨을 측정한다. 혈청 칼륨이 4.0-5.2 mEq/L일 때는 정맥 수액 1 L당 염화칼륨(KCl) 20 mEq를, 3.3-4.0 mEq/L일 때는 염화칼륨 40 mEq를 섞어서 투여한다. 혈청 칼륨이 3.3 mEq/L 미만인 경우에는 인슐린을 먼저 주지 말고, 염화칼륨을 10-20 mEq/h의 속도로 주입하고, 혈청 칼륨이 3.3 mEq/L를 초과하면 수액 1 L당 염화칼륨 40 mEq를 섞어서 투여하고, 혈청 칼륨이 4-5 mEq/L를 유지하도록 한다[1,2,11,34].

4) 중탄산염(HCO_3^-)

중탄산염의 투여는 일반적으로는 권고하지 않는다[5,21,35]. 기존의 무작위대조군연구에서 심각한 산증을 동반한 DKA환자에게 중탄산염을 투여했을 때 고혈당이나 케톤산증으로부터 회복하는 속도에는 이득이 없었고, 오히려 저칼륨혈증이나 뇌부종과 같은 부작용의 위험이 더 높았다[36,37]. 그럼에도 불구하고 일부 지침에서는 동맥혈 pH 6.9 미만인 경우 중탄산염 투여를 조심스럽게 고려하기도 한다[38].

5) 검사실 검사

처음 내원 시 전체혈구계산, 혈장포도당, 혈청전해질, 혈액요소질소, 크레아티닌, 케톤체(혈청 혹은 소변), 삼투압, 정맥혈 혹은 동맥혈 pH, 요검사 등을 실시한다. 치료하는 동안 모세혈관혈당(capillary glucose)은 1-2시간 간격으로, 혈청전해질, 혈장포도당, 혈액요소질소, 크레아티닌, pH는 4시간 간격으로 검사한다[1].

DKA에서는 백혈구증가증($10,000-15,000/\text{mm}^3$)이 동반될 수 있으나, 이 소견이 반드시 감염을 의미하는 것은 아니다. 그러나 백혈구수가 $25,000/\text{mm}^3$ 이상인 경우에는 감염 여부를 반드시 확인해야 한다[39,40].

고혈당 시에는 삼투압현상에 의해 세포 안에서 밖으로 수분이 배출되므로 대개는 혈청나트륨이 낮게 측정된다. 만일 정상 혈청나트륨 혹은 고나트륨혈증 소견을 보인다면 심각한 유리수(free water) 부족이 있는 것으로 판단한다[11,41].

의식상태의 변화와 혈청삼투압과는 상관관계가 있다. 유효 혈청삼투압의 뚜렷한 증가(320 mOsmol/kg 초과) 없이 의식저하가 있다면, DKA나 HHS 이외에 다른 원인을 찾아봐야 한다. 유효 혈청삼투압은 $2 \times [\text{Na}^+ \text{ (mEq/L)}] + \text{포도당 (mg/dL)} / 18$ 의 공식으로 구한다[11,42,43].

인슐린 결핍, 고삼투압상태, 산증 등으로 인해서 세포 외로 칼륨이 배출되므로, 혈청칼륨은 대개 증가된 소견을 보인다. 만일 혈청칼륨이 낮은 정상범위에 있거나 정상 이하라면 체내 심각한 칼륨 결핍이 있음을 의미하므로, 심장에 대한 주의깊은 모니터링과 적극적인 칼륨보충을 해야 한다[44].

DKA에서 고아밀라아제혈증이 동반될 수 있으나, 위장관증상(구역, 구토, 복통)이나 췌장염과의 관련성은 떨어진다. 지방분해효소(lipase) 증가가 췌장염 진단에 도움이 될 수는 있으나, 췌장염이 없더라도 나타날 수 있다[45].

6) 인슐린을 피하투여로 전환

DKA에서 회복되었다고 판단하려면, 혈당의 정상화(200 mg/dL 이하) 외에도 다음 중 두 가지를 만족해야 한다: 1) 혈청중탄산염 15 mEq/L 이상, 2) pH 7.3 초과, 3) 음이온 차이 12 mEq/L 이하. HHS에서 회복되었다고 판단하려면 혈청삼투압과 의식상태가 정상화되어야 한다[11,24].

케톤산증과 HHS에서 회복되어 경구섭취가 가능해지면, 인슐린 투여를 지속적 정맥주사에서 피하주사로 전환한다. 이 과정에서 고혈당과 케톤산증이 재발되는 것을 방지하기 위해서 인슐린 피하주사 후 2-4 시간 동안은 정맥주사를 유지한다[1,21,27]. 환자 상태에 따라 이전에 맞던 인슐린주사법으로 돌아갈지 아니면 다회인슐린주사법으로 유지할지 결정한다[21,24].

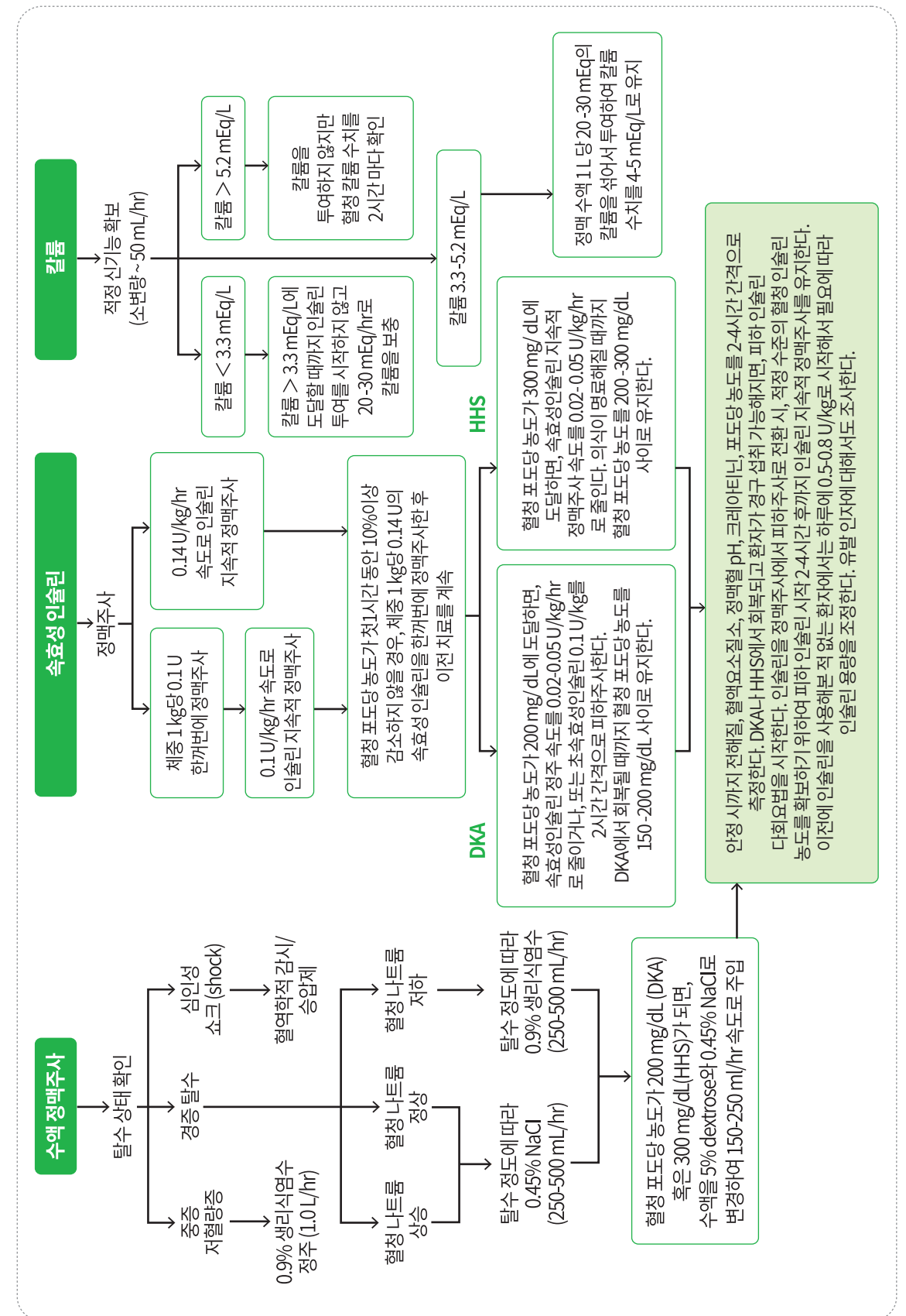
4. DKA나 HHS의 치료 도중 발생할 수 있는 합병증들

인슐린이나 중탄산염의 치료 도중 저혈당 또는 저칼륨혈증이 발생하지 않도록 혈당과 전해질을 자주 점검해야 한다. 뇌부종이 발생하지 않도록 과도한 수분 보충이나 급격한 혈청삼투압 교정을 피하고 점진적으로 혈당을 감소시켜야 한다[1].

5. DKA나 HHS 예방 및 재발 방지

DKA나 HHS는 상당 부분 예방이 가능하다. 몸이 아프거나 안 좋을 때 환자-의료진 간의 의사 전달이 빠르고 효율적으로 이뤄져, 상황에 맞는 치료를 빨리 하는 것이 중요하다. 환자들에게 아픈 날 혈당 모니터링과 관리에 대한 적절한 교육을 해야 한다[1,36].

그림 23-1. 성인 당뇨병성케톤산혈증(DKA)과 고삼투압성고혈당상태(HHS) 치료 알고리즘





참고문헌

- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335-43.
- Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies: ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:222-32.
- Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care* 2002;17:63-7.
- Campbell IW, Duncan LJ, Innes JA, MacCuish AC, Munro JF. Abdominal pain in diabetic metabolic decompensation. Clinical significance. *JAMA* 1975;233:166-8.
- Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): novel advances in the management of hyperglycemic crises (UK Versus USA). *Curr Diab Rep* 2017;17:33.
- Rothera AC. Note on the sodium nitro-prusside reaction for acetone. *J Physiol* 1908;37:491-4.
- Stephens JM, Sulway MJ, Watkins PJ. Relationship of blood acetoacetate and 3-hydroxybutyrate in diabetes. *Diabetes* 1971;20:485-9.
- Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, Kudva YC, Muller LA, Xu J, Schwenk WF, Miles JM. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008;31:643-7.
- Taboulet P, Haas L, Porcher R, Manamani J, Fontaine JP, Feugeas JP, Gautier JF. Urinary acetoacetate or capillary beta-hydroxybutyrate for the diagnosis of ketoacidosis in the Emergency Department setting. *Eur J Emerg Med* 2004;11:251-8.
- Umpierrez GE, DiGirolamo M, Tuvlin JA, Isaacs SD, Bhoola SM, Kokko JP. Differences in metabolic and hormonal milieu in diabetic- and alcohol-induced ketoacidosis. *J Crit Care* 2000;15:52-9.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JL, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131-53.
- Nyenwe EA, Loganathan RS, Blum S, Ezuteh DO, Erani DM, Wan JY, Palace MR, Kitabchi AE. Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital. *Endocr Pract* 2007;13:22-9.
- Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 1973;2:578-80.
- Guo RX, Yang LZ, Li LX, Zhao XP. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:324-30.
- Dhatariya KK, Umpierrez GE. Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:321-3.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687-93.
- Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care* 2014;37:3124-31.
- Avella J, Wetli CV, Wilson JC, Katz M, Hahn T. Fatal olanzapine-induced hyperglycemic ketoacidosis. *Am J Forensic Med Pathol* 2004;25:172-5.
- Campanella LM, Lartey R, Shih R. Severe hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma in a nondiabetic patient receiving aripiprazole. *Ann Emerg Med* 2009;53:264-6.
- Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2849-52.
- American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes. 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S173-81.
- Hillman K. Fluid resuscitation in diabetic emergencies: a reappraisal. *Intensive Care Med* 1987;13:4-8.
- Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1976;84:633-8.
- Sobngwi E, Lekoubou AL, Dehayem MY, Nouthe BE, Balti EV, Nwato F, Akwo EA, Effoe VS, Balla VT, Mamdjokam AS, Siaha V, Tabi CA, Mvom A, Djam I, Mbanya JC. Evaluation of a simple management protocol for hyperglycaemic crises using intramuscular insulin in a resource-limited setting. *Diabetes Metab* 2009;35:404-9.
- Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 1977;297:238-41.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1541-52.
- Hsia E, Seggelke S, Gibbs J, Hawkins RM, Cohlma E, Rasouli N, Wang C, Kam I, Draznin B. Subcutaneous administration of glargine to diabetic patients receiving insulin infusion prevents rebound hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3132-7.
- Umpierrez GE, Latif K, Stoeve J, Cuervo R, Park L, Freire AX, E Kitabchi A. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004;117:291-6.
- Karoli R, Fatima J, Salman T, Sandhu S, Shankar R. Managing diabetic ketoacidosis in non-intensive care unit setting: Role of insulin analogs. *Indian J Pharmacol* 2011;43:398-401.
- Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:178-88.
- Vincent M, Nobécourt E. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin lispro: a review of the current evidence from clinical studies. *Diabetes Metab* 2013;39:299-305.
- Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008;31:2081-5.
- Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988;37:1470-7.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:2739-48.
- Duhon B, Attridge RL, Franco-Martinez AC, Maxwell PR, Hughes DW. Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother* 2013;47:970-5.
- Vellanki P, Umpierrez GE. Increasing hospitalizations for DKA: a need for prevention programs. *Diabetes Care* 2018;41:1839-41.
- Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis: a systematic review. *Ann Intensive Care* 2011;1:23.
- Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, Bertrand JC. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999;27:2690-3.
- Slovic CM, Mork VG, Slovic RJ, Bain RP. Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. *Am J Emerg Med* 1987;5:1-5.
- Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Stentz FB, Wan JY, Larijani BA, Tehrani MM, Gozashti MH, Omidfar K, Taheri E. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism* 2009;58:443-8.
- Joslin EP, Kahn CR. *Joslin's diabetes mellitus*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med* 1997;157:669-75.
- Brownlee M. *Handbook of diabetes mellitus*. New York: Garland STPM Press; 1981.
- Adrogué HJ, Wilson H, Boyd AE 3rd, Suki WN, Eknayan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982;307:1603-10.
- Yadav D, Nair S, Norkus EP, Pitchumoni CS. Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3123-8.

24. 입원 및 중증질환 시 혈당 관리

1. 입원 중 적절한 혈당조절은 질병 경과를 호전시키므로[A, I], 병원별로 최적화된 혈당조절 시스템 구축을 고려한다. [E, IIa]
2. 모든 당뇨병환자는 입원 중 혈당감시가 요구되며, 최근 당화혈색소 결과가 없는 경우 검사를 시행한다. [E, I]
3. 당뇨병 기왕력이 없더라도 고혈당을 유발하는 상황(고용량 스테로이드 치료, 장관 및 비경구영양법, 옥트레오티드나 면역억제제 사용 등)에서는 혈당감시와 치료를 고려한다. [E, IIa]
4. 입원 중 고혈당이 지속될 경우 피하 인슐린 다회주사를 우선 고려한다. [B, IIa]
5. 집중치료가 필요한 환자에서는 인슐린 정맥주사를 고려한다. [B, IIa]
6. 혈당조절이 필요한 입원환자에서는 저혈당(70 mg/dL 미만)에 대한 주의가 필요하며[A, I], 미리 저혈당 대처요령을 마련한다. [E, IIa]
7. 혈당 목표는 일반적으로 140-180 mg/dL로 하되, 저혈당 위험이 낮고 혈당조절이 수월하면 110-180 mg/dL로 할 수 있다. [C, IIb] 무작위혈당이 70 mg/dL이하이면 기존의 혈당조절 방법을 조정한다. [E, I]
8. 입원 중 혈당조절 치료를 받은 환자가 퇴원 시 향후 치료계획의 검토와 조정이 필요하다. [A, I]

배경

당뇨병의 기왕력과 상관없이 입원 중 고혈당(무작위혈당 140 mg/dL 이상)과 저혈당(70 mg/dL 미만)은 환자의 경과에 확실히 불리하게 작용하므로 모두 대비해야 한다[1,2]. 저혈당은 70 mg/dL 미만(1단계), 54 mg/dL 미만(2단계), 저혈당 상태를 해결하기 위해 외부의 도움이 필요한 중증저혈당(3단계)으로 구분한다[3](표 18-1 참조).

입원 후 측정된 무작위 혈당이 140 mg/dL 이상인 경우 당뇨병의 기왕력과 최근 3개월 이내 당화혈색소 수치를 확인하고 혈당감시(monitoring)를 고려한다[3]. 입원 시점의 당화혈색소는 입원 중 인슐린요법과 퇴원 후 치료방법을 결정하는데 중요한 지표이다[4]. 당뇨병의 유형은 제1형, 제2형, 임신성 및 기타 당뇨병으로 구분하여 기록한다. 당뇨병이 없던 환자라도 장관/비경구영양법, 고용량 스테로이드, 옥트레오티드, 면역억제제 치료 등 고혈당 발생의 위험이 높은 환자는 혈당감시를 고려한다[2,5,6].

당뇨병환자는 퇴원 후 30일 이내 재입원 확률이 높는데, 입원 중 철저하게 당뇨병을 관리하면 재입원률과 의료비용을 낮출 수 있다[7,8]. 따라서 상급병원은 병원별로 최적화된 혈당조절 시스템이 요구되며[9], 당뇨병에 대한 자가관리교육은 필요하다면 매 입원마다 반복적으로 시행할 수 있다[5]. 컴퓨터를 이용한 자동화감시장비나 인슐린치료 알고리즘을 적용하는 경우, 의사의 모니터링과 조정이 필수적이다[10].

중증도에 상관없이 대부분의 입원 환자에게서 일반적인 혈당조절 목표는 140-180 mg/dL이다[3]. Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) 연구에 따르면 느슨한 혈당조절을 시도한 군보다 엄격한 혈당조절을 시도한 군에서 40 mg/dL 미만의 중증저혈당의 발생이 증가했다[11]. 다른 연구에서는 200 mg/dL 미만 목표군에 비해 180 mg/dL 미만 목표군에서 수술 후 사망률과 뇌졸중의 빈도가 줄었지만, 140 mg/dL 미만 목표군에서 더 줄지는 않았다[12,13]. 이들 주요 연구결과를 근거로 140-180 mg/dL를 일반적인 혈당 목표로 하되, 저혈당의 위험이 낮고 상태가 안정적인 환자라면 140 mg/dL 미만의 혈당을 목표로 할 수 있다[3]. 반대로

임종이 가깝거나, 환자의 상태가 불안정하거나, 정교한 혈당감시가 어렵다면 혈당조절 목표를 상향할 수 있다[3].

식사를 하는 환자의 혈당은 매 식사 직전과 취침 전에 평가한다[2,3,5]. 식사를 하지 않는 경우에는 4-6 시간마다 평가한다[3,5]. 인슐린 정맥주사 시 더 자주 평가할 수 있다[2]. 현장혈당검사(point-of-care blood glucose test)는 임상에서 불가피하게 사용되지만, 검사실검사에 비해 낮게 측정되는 경향이 있으므로 동반된 임상 징후와 함께 해석해야 한다[2,3,5]. 현장혈당검사와 함께 지속혈당감시장치를 사용하면 입원환자의 저혈당을 감지하고 대비하는데 유리하다[14,15].

대부분의 입원환자는 인슐린으로 혈당을 조절하는 것이 바람직하다[2,3,5]. 환자의 상태가 위중하면 효과가 확실하고 용량조절이 수월한 인슐린 정맥주사가 최선이다[2,3,5]. 상태가 위중하지 않고 식사를 하는 경우에는 규칙적인 기저인슐린과 식사인슐린 조합을 권하며, 교정인슐린을 추가할 수 있다[2,3,5]. 식사를 하지 않으면 기저인슐린과 교정인슐린 조합을 고려한다[3]. 입원환자에서 혼합형인슐린 사용 시 기저인슐린과 식사인슐린 조합에 비해 저혈당의 위험이 높으므로[16], 숙련된 의사가 아니라면 각별한 주의가 요구된다. 임상적인 상황(질환의 중증도, 영양상태, 치료약제 등)을 고려하면서 인슐린 투여량을 매일 결정한다[3]. 슬라이딩 스케일 인슐린피하주사(sliding-scale insulin)는 권장하지 않는다[3,5]. 정맥주사에서 피하주사로 바꿀 때는 일일총량(total daily dose)의 75-80%를 기저 및 식사인슐린으로 분할한다[2,3]. 일시적인 인슐린 부족에 대비하여 피하주사는 정맥주사를 중단하기 2-4시간 전에 투여한다[2,3].

경구혈당강화제는 부작용이 발생할 수 있고, 음식이나 조영제를 사용하는 검사 시에는 중단해야 하며, 다른 약제에 영향을 줄 수 있고, 효과가 안정되기까지 시간이 오래 걸려 입원 중 사용하기엔 부적절하다[2]. 다만 입원 전 혈당조절이 양호하고 상태가 안정적인 일부 환자에서는 사용할 수 있다. 입원환자에서는 안전성과 혈당조절 효과가 보고된 디펩티딜펩티다아제(dipeptidyl peptidase, DPP)-4 억제제가 선호된다[17-19].

입원 중 저혈당은 사망률과 연관되어 있다[20]. 저혈당은 사망원인이자기 보다는 기저질환의 중증도 지표일 수도 있지만, 현재까지의 지식으로는 인과관계를 구분할 수 없으므로 예방 가능한 저혈당 자체를 막는 접근법이 필요하다[3]. 의사 수준에서 개별 환자의 저혈당 위험을 평가하고 대비하는 주도면밀함과 함께 70 mg/dL 이하의 혈당에 대한 병원 차원의 간호사 교육과 의사의 지시 없이도 즉각적으로 대응할 수 있는 시스템이 요건하다[3,21].

참고문헌

1. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 2004;27:553-91.
2. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009;32:1119-31.
3. American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl 1):S173-81.
4. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:16-38.
5. Corsino L, Dhataria K, Umpierrez G. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitalized patients. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/> (updated of October 1, 2017).

6. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Am J Med Sci 2013;345:274-7.
7. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67.
8. Ostling S, Wyckoff J, Ciarkowski SL, Pai CW, Choe HM, Bahl V, Gianchandani R. The relationship between diabetes mellitus and 30-day readmission rates. Clin Diabetes Endocrinol 2017;3:3.
9. Bansal V, Mottalib A, Pawar TK, Abbasakoor N, Chuang E, Chaudhry A, Sakr M, Gabbay RA, Hamdy O. Inpatient diabetes management by specialized diabetes team versus primary service team in non-critical care units: impact on 30-day readmission rate and hospital cost. BMJ Open Diabetes Res Care 2018;6:e000460.
10. Rushakoff RJ, Sullivan MM, MacMaster HW, Shah AD, Rajkomar A, Glidden DV, Kohn MA. Association between a virtual glucose management service and glycemic control in hospitalized adult patients: an observational study. Ann Intern Med 2017;166:621-7.
11. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-97.
12. Sathya B, Davis R, Taveira T, Whitlatch H, Wu WC. Intensity of peri-operative glycemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2013;102:8-15.
13. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, Newton CA, Smiley-Byrd D, Vellanki P, Halkos M, Puskas JD, Guyton RA, Thourani VH. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG trial. Diabetes Care 2015;38:1665-72.
14. Gomez AM, Umpierrez GE. Continuous glucose monitoring in insulin-treated patients in non-ICU settings. J Diabetes Sci Technol 2014;8:930-6.
15. Krinsley JS, Chase JG, Gunst J, Martensson J, Schultz MJ, Taccone FS, Wernerman J, Bohe J, De Block C, Desai T, Kalfon P, Preiser JC. Continuous glucose monitoring in the ICU: clinical considerations and consensus. Crit Care 2017;21:197.
16. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, Sanchez C, Dieguez M, Riestra M, Casal F, Delgado E, Menendez E, Umpierrez GE. Comparison of basal-bolus and premixed insulin regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2015;38:2211-6.
17. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, Farrokhi F, Peng L, Reyes D, Lathkar-Pradhan S, Pasquel F. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. Diabetes Care 2013;36:3430-5.
18. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, Peng L, Hodish I, Bodnar T, Wesorick D, Balakrishnan V, Osei K, Umpierrez GE. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:125-33.
19. Garg R, Schuman B, Hurwitz S, Metzger C, Bhandari S. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. BMJ Open Diabetes Res Care 2017;5:e000394.
20. Akirov A, Grossman A, Shochat T, Shimon I. Mortality among hospitalized patients with hypoglycemia: insulin related and noninsulin related. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:416-24.
21. Arnold P, Scheurer D, Dake AW, Hedgpeth A, Hutto A, Colquitt C, Hermayer KL. Hospital guidelines for diabetes management and the joint commission: American Diabetes Association Inpatient Diabetes Certification. Am J Med Sci 2016;351:333-41.

25. 당뇨병과 임신

1. 주산기 또는 산과합병증을 감소시키기 위해 철저한 혈당조절을 해야 한다. [B, I]
2. 임신성당뇨병에서 혈당조절 목표는 공복혈당 95 mg/dL, 식후 1시간 혈당 140 mg/dL, 식후 2시간 혈당 120 mg/dL 미만으로 한다. [E, IIa]
3. 임상영양요법은 임신 중 당뇨병 관리의 기본으로, 임신 중 필요한 열량과 영양소를 충족해야 한다. 임신 중 열량은 체중을 고려하여 계산하고 체중증가에 따라 조정한다. [E, I]
4. 탄수화물 제한식사(탄수화물 50%, 단백질 20%, 지방 30%)는 식후 혈당을 개선시켜 태아의 과도한 성장을 예방하는 데에 도움이 되므로 고려할 수 있다. [B, IIb]
5. 가벼운 운동(예, 20-30분/1-2회 걷기)도 혈당을 조절하고 과도한 태아성장을 예방하는데 도움이 된다. 금기사항(임신고혈압, 조기양막파열, 조기진통, 자궁경관무력증, 자궁출혈, 자궁내성장 제한 등)이 없다면 임신 중인 모든 당뇨병환자에게 고려할 수 있다. [E, IIb]
6. 임상영양요법과 운동요법으로 목표혈당에 도달하기 어려운 경우에는 인슐린치료를 시행한다. [B, I]
7. 자가혈당측정은 임신 중 당뇨병 관리에 매우 중요하며, 공복 또는 식전 혈당보다 식후 혈당 조절에 더 비중을 둔다. [B, IIa]

배경

가임기 여성에서 비만인구가 늘어남에 따라 임신 중 고혈당의 위험이 높아지고 있다[1]. 임신 전 당뇨병(pregestational diabetes)과 임신성당뇨병(gestational diabetes mellitus)을 포함한 임신 중 당뇨병은 전체 임신의 3-10%에서 발생하는데, 그 중 약 90% 정도가 임신성당뇨병이다[2]. 우리나라 임신성당뇨병의 유병률은 1990년대에 1.7-3.9%였으나, 2007년 이후로 꾸준히 증가하여 2011년에는 10.5%로 보고되었고 지속적인 증가 추세에 있어 적절한 예방과 관리가 필요하다[3,4].

1. 당뇨병을 가진 여성의 임신

당뇨병을 가진 가임기 여성은 임신 및 출산을 위한 산전상담을 받아야 한다[5]. 임신 중 높은 혈당은 여러 가지 선천기형의 위험을 높이므로, 임신계획이 없다면 혈당조절이 적절하지 않은 상태에서 임신을 하지 않도록 적절한 피임이 필요하다. 안전한 임신을 위해 혈당은 가급적 정상수준에 가깝게 조절(당화혈색소 6.5% 미만)하는 것이 좋다[5,6]. 임신 전 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신II수용체차단제, 스타틴 등 태아기형유발 가능성이 있는 약제의 사용 유무를 확인해야 한다[5,7,8]. 임신으로 인해 당뇨병성 망막병증의 발생 및 악화 위험이 높으므로 임신 전, 임신 매 분기 및 출산 후 1년까지 안과검진을 받아야 한다[5].

2. 임신 중 당뇨병의 관리

1) 혈당조절 목표

임신 중 혈당조절의 목표는 임신 전 당뇨병과 임신성당뇨병 모두에서 공복혈당 95 mg/dL, 식후 1시간 혈당 140 mg/dL 또는 식후 2시간 혈당 120 mg/dL 미만으로 한다[5,9]. 다만 저혈당 발생없이 목표혈당에 도달하는 것이 중요하므로, 저혈당 발생위험이 높은 경우에는 개별화하여 혈당조절 목표를 완화하는 것이 필요하다. 당화혈색소는 임신 1분기에는 6.0-6.5% 미만, 임신 2-3분기에는 6.0% 미만을 목표로 하되, 역시 저혈당이 발생하지 않는 수준으로 개별화한다[10,11]. 다만 임신 중에는 적혈구의 전환(turnover)이

증가해 당화혈색소의 변동이 발생하므로, 일반적인 경우보다 빈번하게 (예를 들면 매달) 측정하는 것이 필요할 수 있다[5].

2) 자가혈당측정

자가혈당측정은 거대아 발생률을 포함한 주산기합병증 위험을 감소시킬 수 있어 임신 중 당뇨병 관리에 매우 중요하다[12]. 임신 중 당뇨병환자는 보통 하루 4-7회(공복, 매 식후 1시간 또는 2시간) 혈당을 측정하는데, 혈당조절 목표를 달성하면 검사 빈도를 줄일 수 있다. 그러나 임신 후반기로 가면서 인슐린 작용이 감소함에 따라 혈당이 상승할 수 있기 때문에 더 적극적인 혈당측정이 필요할 수도 있다. 식후 혈당의 측정은 섭취한 음식의 종류와 양에 따른 혈당변화를 알 수 있게 하고, 혈당을 조절하기 위하여 과도하게 음식을 제한하는 임신을 발견하는 데에도 도움이 되므로 중요하다. 공복 또는 식전혈당보다 식후 혈당이 임신 성적과 더 관련이 있으므로 식후 혈당 조절에 비중을 두는 것을 고려해야 한다[13]. 인슐린치료 중인 경우 지속혈당감시장치의 사용이 임신 결과를 호전시켰다는 보고도 있다[14].

3) 임상영양요법

임상영양요법은 임신 중 당뇨병 관리의 기본이다. 모든 당뇨병 임신부는 경험이 많은 영양사로부터 교육을 받는 것이 좋다. 임신 중 당뇨병의 임상영양요법은 필요한 영양소를 제공하며, 적절한 체중증가와 정상혈당을 유지하면서 케톤이 발생하지 않도록 탄수화물량을 조절하는 식사계획을 포함하고 있어야 한다. 식사계획은 영양평가를 기초로 임신 전 체중, 육체활동 정도, 임신 중 체중증가량을 고려해 개인별로 작성한다[5]. 당뇨병 임신부에게서 최저 하루필요열량에 대해서는 이견이 있으나, 케톤증의 예방을 위해서는 하루 1,700-1,800 kcal 이하로 제한하지 않아야 한다. 비만한 임신부에게서 열량 제한식사가 혈당조절에 유용한 방법으로 제시되고 있으나, 지나친 열량 제한은 케톤증을 유발할 수 있고 이는 태아에 나쁜 영향을 미칠 수 있어 피해야 한다. 식후 혈당을 적절히 조절하기 위해 탄수화물 제한식사가 추천되고 있는데 미국의 한 연구에서 탄수화물을 42%로 제한하였을 때 거대아의 발생과 인슐린치료의 필요성을 줄일 수 있었다[15].

4) 운동요법

운동은 혈당을 개선시킬 수 있고 일부 임신부에게서는 인슐린치료를 대신할 수도 있으므로 중요하다. 일반적으로 활동적인 생활을 하던 임신 중 당뇨병환자는 중증도 강도의 운동을 계속 할 수 있다. 중증도 강도의 운동은 혈당을 낮추어 불필요한 인슐린치료를 피할 수 있게 한다[16].

임신고혈압, 조기양막파수, 조기진통, 자궁경관무력증, 자궁출혈, 자궁내성장제한 등의 금기사항이 없다면, 20-30분 정도의 가벼운 운동은 혈당조절과 과도한 태아성장의 예방에 도움이 되므로, 모든 임신 중 당뇨병환자에게 고려할 수 있다[5,17].

5) 약물치료

임상영양요법과 운동요법으로 혈당조절 목표를 달성할 수 없는 경우에는 인슐린치료를 시작한다. 또한 임신부의 혈당치는 목표에 도달했다라도, 초음파 검사에서 태아의 성장속도가 빠르다면 인슐린치료를 고려할 수 있다[18]. 인슐린의 용량과 주사 횟수는 혈당의 정도나 환자 상태에 따라 개별화해야 한다. 초기 용량은 체중에 따라 결정하기도 하고, 표준 용량으로 시작해서 혈당에 따라 조정하기도 한다. 흔히 임신 중에는 항인슐린항체가 태반을 통해 이동하는 것을 최소화하고 알레르기반응을 감소시킬 수 있는 사람인슐린을 사용해 왔으나, 초속효성인슐린유사체 중 리스프로와 아스파르트 또한 위험 없이 당뇨병 임신부에게 식후 혈당을 낮추는 목적으로 사용할 수 있다[19,20]. 지속형인슐린유도체인 디터미어는

임신한 제1형 당뇨병환자들을 대상으로 한 연구에서 그 효능과 안전성이 입증되어 임신부에게도 사용할 수 있으나[21], 글라르진과 데글루덱은 연구가 부족해 임신 중 사용이 아직 권장되지 않고 있다. 임신부들은 인슐린을 포함한 모든 약제의 사용을 두려워하는데, 치료에 사용하는 인슐린은 우리 몸에서 분비되는 것과 동일하고 태아에게 해가 없다는 점을 충분히 설명하는 것이 좋다.

경구혈당강하제 중 글리부라이드와 메트포르민은 임신 중 안전성과 임상적 효과를 증명한 연구들이 있어 인슐린을 사용할 수 없는 경우에 고려해 볼 수 있다. Langer 등은 404명의 임신부를 대상으로 한 연구에서 글리부라이드 치료군과 인슐린 치료군 사이에 산과 및 신생아합병증 발생률의 차이가 없었음을 보고하였다[22]. 다낭난소증후군 여성에게서 메트포르민은 배란율과 임신율을 증가시키며, 임신 중 계속 사용하였을 때 유산율을 감소시켰고 선천기형의 발생은 증가하지 않았다. 임신성당뇨병 임신부 363명을 대상으로 메트포르민을 단독 혹은 인슐린과 함께 사용하였을 때, 인슐린만으로 치료한 군에 비하여 주산기합병증이 증가하지 않았다는 보고도 있다[23]. 여러 메타분석에 따르면 글리부라이드와 메트포르민은 임신성당뇨병 임신부에게서 인슐린과 비슷한 혈당강하 효과를 보였다. 이외에 인슐린과 비교했을 때 메트포르민은 임신부의 체중증가는 적었으나 재태연령은 낮추어 조산의 위험성을 높였고, 글리부라이드의 경우에는 신생아 체중증가, 신생아저혈당 및 거대아 출산의 위험도가 높았다[24,25]. 메트포르민과 글리부라이드는 일부가 태반을 통과하고 아직까지 장기간의 안전성에 대한 임상 자료가 충분치 않으므로, 임신 중 당뇨병환자에게 충분히 설명하고 동의를 얻어 사용해야 한다. 요약하면 일차적으로 인슐린치료를 추천하지만 인슐린을 사용할 수 없거나 또는 환자가 인슐린치료를 거부하는 경우에는 메트포르민 혹은 글리부라이드의 사용을 고려할 수 있다.

3. 출산 후 관리

수유는 산모와 신생아에게 면역학적, 영양학적, 대사적 측면 모두에서 도움이 되므로 권장한다[26,27]. 임신 중 증가했던 인슐린저항성이 출산 1-2주 사이에 임신 전과 비슷한 수준으로 돌아가므로, 인슐린 치료를 받는 여성은 저혈당 예방에 특별히 주의해야 한다. 임신성당뇨병은 기왕에 진단되지 않은 제2형 당뇨병일 수 있으며, 임신성당뇨병을 진단받은 여성의 50-70%는 15-25년 후 제2형 당뇨병이 발생할 수 있다. 따라서 출산 후에도 주기적인 추적검사와 관리가 필요하다[28]. 먼저 출산 6-12주 후 75 g 경구당 부하검사를 해 당뇨병전단계 또는 당뇨병 상태가 지속되거나 발생하는지 확인해야 하며, 이 검사에서 정상이었다면 매년 당뇨병 선별검사를 받을 것을 고려해야 한다[5].

참고문헌

1. Cespedes EM, Hu FB, Tinker L, Rosner B, Redline S, Garcia L, Hingle M, Van Horn L, Howard BV, Levitan EB, Li W, Manson JE, Phillips LS, Rhee JJ, Waring ME, Neuhaus ML. Multiple healthful dietary patterns and type 2 diabetes in the women's health initiative. Am J Epidemiol 2016;183:622-33.
2. Kim KS. The importance of treating mild hyperglycemia in pregnant women with diabetes. Korean J Intern Med 2018;33:1079-80.
3. Jang HC, Cho NH, Jung KB, Oh KS, Dooley SL, Metzger BE. Screening for gestational diabetes mellitus in Korea. Int J Gynaecol Obstet 1995;51:115-22.
4. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheet in Korea 2013. Seoul: Korean Diabetes Association; 2013. American Diabetes Association. 13. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes. 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S137-43.
5. American Diabetes Association. 13. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes. 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S137-43.
6. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG, Moeller M, Damm P. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1046-8.



7. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension* 2012;60:444-50.
8. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Risks of statin use during pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:906-8.
9. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S251-60.
10. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:79-82.
11. Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC, Young IS, Pearson DW, Walker JD, McCance DR; Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:34-42.
12. Casey BM, Mele L, Landon MB, Spong CY, Ramin SM, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Catalano P, Harper M, Saade G, Sorokin Y, Peaceman AM; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Does maternal body mass index influence treatment effect in women with mild gestational diabetes? *Am J Perinatol* 2015;32:93-100.
13. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237-41.
14. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicenter international randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2347-59.
15. Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998;91:600-4.
16. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S103-5.
17. Artal R, O'Toole M. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. *Br J Sports Med* 2003;37:6-12.
18. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, Bryne JD, Sutherland C, Montoro MN, Buchanan TA. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001;24:1904-10.
19. Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Nordlander E, Hansson LO. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:115-21.
20. Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW, Jovanovic L. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:183-6.
21. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brondsted L, Jovanovic L, Damm P, McCance DR; Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2012-7.
22. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-8.
23. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.
24. Jiang YF, Chen XY, Ding T, Wang XF, Zhu ZN, Su SW. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2071-80.
25. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2017;34:27-36.
26. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2005;294:2601-10.
27. Pereira PF, Alfenas Rde C, Araujo RM. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:7-15.
28. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.

26. 노인당뇨병

1. 노인 당뇨병환자에게서 인지 또는 정서장애, 신체장애(시청각장애, 영양실조, 근감소, 요실금, 보행장애), 다약제사용 등 노인증후군을 개별 평가하고 치료에 반영한다. [C, IIa]
2. 노인 당뇨병환자의 혈당조절 목표는 신체 및 인지기능, 여명 등을 평가하여 개별화한다. [B, IIa]
3. 혈당강하제의 부작용(저혈당 등) 또는 약물상호작용에 대한 적극적인 주의가 필요하다. [C, IIa]
4. 심혈관질환 위험인자들의 치료 여부는 이를 통해 얻을 수 있는 이득과 환자의 건강 상태 등을 고려해서 결정한다. [E, IIa]
5. 당뇨병성합병증의 선별검사는 개별화하며, 특히 기능장애와 관련된 검사에 주안점을 둔다. [E, IIb]
6. 노인 당뇨병환자에게서 운동과 임상영양요법을 포함한 교육은 혈당조절과 삶의 질 향상에 도움이 되므로 적극적으로 고려한다. [A, I]
7. 노인 당뇨병환자에게서 인지기능장애 및 치매에 대한 선별검사를 고려할 수 있다. [E, IIb]

배경

1. 역학

노인인구는 지속적으로 증가하고 있다. 통계청에 따르면 1980년에 총 인구의 3.8%였던 65세 이상 노인의 비율이 2000년에 7.1%, 2017년에는 14.0%로 증가하였고, 2030년에는 24.3%에 달하여 본격적 초고령사회가 될 것으로 전망된다. 노인인구의 급증은 사회, 경제, 복지 등 여러 부문에서 심각한 문제를 일으키는 물론 당뇨병을 비롯한 만성질환의 발병도 증가시켜, 삶의 질과 수명에 중대한 영향을 미친다. 2016년 65세 이상의 노인들 중 29.8%가 당뇨병환자이며, 비슷한 수의 노인들이 당뇨병을 가지고 있지만 진단되지 않은 채로 지내며, 또 다른 20% 정도는 당뇨병전단계에 있다[1,2]. 2017년 세계당뇨병연맹 자료에 의하면 2015년부터 2017년까지 새로이 발견된 당뇨병환자는 1,000만명으로 집계되었고, 이 중 800만명이 65세 이상의 노인들로, 당뇨병은 노인인구에서 폭발적으로 증가되고 있다고 발표하였다[3].

2. 노인 당뇨병환자의 일반적 관리

노인 당뇨병환자들은 당뇨병과 연관된 동반질환(고혈압, 관상동맥질환, 뇌졸중 등) 또는 노인증후군(다약제복용, 우울, 인지장애, 요실금, 낙상, 통증 등)과 관련된 여러 기능장애를 동반할 수 있다[2,4-6]. 노인들은 이러한 질환이나 장애여부에 따라 임상적 또는 기능적으로 매우 다양한 특성을 보인다. 일부 노인들은 노쇠(frail)하면서 여러 만성질환, 당뇨병과 관련된 중복이환, 기능 또는 인지장애 등을 동시에 가지고 있다. 따라서 65세 이상의 당뇨병환자 진료 시 인지기능장애나 치매, 우울증의 동반 여부를 검사하고, 인지능력이 저하된 환자에게는 처방한 약제나 인슐린이 제대로 투여되는지 확인이 필요하다. 반면에 당뇨병 이외에는 다른 질환이나 합병증도 없고 매우 활동적인 노인들도 있다. 고혈당과 관련된 증상의 조절, 합병증 예방 등 당뇨병의 일반적인 관리목표는 노년이나 청장년기에서 다를 바 없으나, 노인에게는 임상적 특성과 기능상태를 고려해서 설정해야 한다. 삶의 질 역시 노인 당뇨병환자의 치료에서 고려해야 할 중요한 변수이다. 이환율이나 사망률을 낮추는 데 이득이 있는 치료법이라 하더라도 기대여명이 얼마 남지 않은 노인환자에게 수 년 후의 결과를 예상하고 삶의 질을 떨어뜨리는 치료법을 시도하는 것은 부적절할 수 있다. 여러 만성질환들과 회복하기 어려운 기능장애를 가진 고령의 당뇨병환자는 삶의 질을 향상시키고 질병에 의한 증상이나 급성합병증을 예방하며 노인증후군을 해결하는 것을 일차적인 치료목표로 두어야 할 것이다[6-9].

3. 노인환자의 당뇨병 관리

노인환자에게서 철저한 혈당, 혈압 및 지질조절의 효과를 입증한 장기간 연구는 없다. 그러나 장기간의 집중적인 당뇨병관리로 효과를 얻을 수 있을 것으로 기대되고, 활동적이며 의지가 있고 인지기능에 문제가 없는 노인환자라면 젊은 환자와 비슷한 치료목표를 세우고 거기에 맞는 교육과 치료방법을 제공해야 한다. 반면에 진행된 당뇨병성합병증을 가지고 있거나, 기대여명이 얼마 남지 않았거나, 심각한 인지 및 기능장애를 가지고 있다면 혈당조절 목표를 덜 엄격하게 유지하는 것이 바람직하다. 이러한 환자들은 미세혈관합병증을 예방하는 이득보다는 오히려 적극적인 치료로 인한 심각한 부작용(예를 들면 저혈당)으로 인한 해가 더 클 수 있다. 그러나 이러한 경우에도 고혈당으로 인한 증상이나 급성합병증을 예방할 정도의 최소한의 혈당조절 목표를 벗어나지 않도록 한다. 미국노인병학회(American Geriatric Society)는 노인에게서 일반적인 당화혈색소 목표를 7.5-8.0%로 제시하고 있다. 건강한 노인환자라면 7.0-7.5% 또는 그 이하를 목표로 할 수 있고, 반면 여러 동반질환들이 있으면서 기대여명이 길지 않을 것으로 예상되는 경우라면 8.0-9.0%가 적절할 수 있다[6,10,11].

노인환자에게서 운동과 임상영양요법은 혈당, 혈압, 지질, 및 체중관리에 도움이 된다. 따라서 신체활동과 식사 및 영양상태를 평가하고 적절한 운동을 할 수 있도록 교육하며 임상영양요법을 받을 수 있도록 해야 한다. 특히 당뇨병의 위험이 높은 노인에게서 운동과 임상영양요법을 통한 생활습관개선은 당뇨병을 예방할 수 있으므로 적극적으로 권장하는 것이 좋다[12-15].

노인에게서 약물을 처방하거나 치료효과를 모니터링할 때 몇 가지 주의할 점이 있다[7]. 노인환자들은 신장이나 간기능이 저하되어 있고, 식사가 불규칙하며, 여러 가지 약물의 작용에 의해 저혈당이 발생하기 쉽다. 노인환자들의 저혈당 증상은 젊은 사람에 비해 모호해서 빨리 인지하기 어렵고, 저혈당 발생 시 회복이 더디다. 따라서 설폰요소제(특히 반감기가 긴)나 인슐린을 사용할 때는 저혈당 발생에 주의해야 하며, 저용량부터 시작해 치료목표에 도달하거나 부작용이 발생할 때까지 서서히 증량해야 한다. 인슐린을 사용할 때는 주사하는 사람(환자 자신 또는 가족)이 시력, 운동능력, 인지능력 등에 문제는 없는지 확인하고 주사방법을 적절하게 교육한다. 메트포르민은 신부전(사구체여과율 30 mL/min/1.73 m² 미만)이나 심한 심부전을 가지고 있는 노인에게서는 사용하지 말아야 한다. 그리고 메트포르민은 심한 식욕부진을 유발할 수 있으므로 저용량부터 시작하고, 이미 복용 중인 경우에도 관련 증상이 있다면 감량 또는 중단을 고려해야 한다. 티아졸리딘디온은 수분저류를 일으켜 울혈심부전을 악화시킬 수 있고 골절과도 관계가 있으므로, 노인환자에게 사용할 때에는 주의해야 한다. 자가혈당측정은 혈당조절과 저혈당을 예방하는 데 중요하다[9]. 따라서 신체 및 인지기능에 따라 적절한 정도의 자가혈당측정을 할 수 있도록 교육하고 모니터링해야 한다. 저혈당 증상과 대처방법을 포함한 자가관리교육도 환자 자신과 가족에게 이뤄져야 한다. 인지 및 신체기능이 정상인 노인에게는 일주일에 최소 150분의 중등도 유산소 운동을 하도록 권고한다. 금기사항만 없다면 적절한 저항운동도 하도록 한다[11]. 그러나 운동의 종류, 강도나 횟수는 개개인의 건강상태에 따라 반드시 차별화해야 한다.

노인 당뇨병환자에게서도 임상영양요법을 포함한 교육은 당뇨병 관리에 매우 중요하다. 그러나 젊은 환자에 비해 노인들은 잘못된 식생활습관, 치아 문제, 미각 감소, 소화기능장애, 경제적 또는 환경적 문제로 식사조절을 제대로 시행하기 어려울 수 있다. 따라서 의료진은 환자들의 평소 식습관을 분석하고 환자의 건강상태와 환경적, 경제적 요소를 고려해서 개별화된 임상영양 치료가 가능하도록 교육을 지속해야 한다. 노인환자에게서 당뇨병성합병증에 대한 선별검사의 시행 여부 역시 개별화해야 한다. 특히 단기간 내에 발생하거나 환자의 기능상태에 심각한 영향을 줄 수 있는 합병증에 대한 선별검사에 주안점을 두어야 한다[2,6,11,16].

4. 노인환자의 혈압 및 지질 관리

노인에게서 이환율과 사망률을 낮추는 데는 엄격한 혈당조절 자체보다는 다른 심혈관 위험 인자들을 조절하는 것이 더 효과적일 수 있다[5,10,16,17]. 고혈압을 가진 노인 당뇨병환자에서 목표혈압은 젊은 성인에서처럼 140/85 mm Hg 이하이다[10]. 일부 단체에서는 140/90 mm Hg를 권고하기도 하며 [10,18], 또 건강상태에 따라 혈압목표 역시 개별화가 필요할 수 있다. 그러나 수축기혈압이 120 mm Hg 이하로 떨어지지 않도록 한다. 노인 당뇨병환자가 이상지질혈증을 보인다면 치료해야 한다. 임상영양 치료와 더불어, 금기가 아니라면 스타틴을 먼저 권고한다. 노인에게서 저밀도지단백 콜레스테롤의 적절한 목표에 대한 연구는 없으나, 현재까지는 젊은 성인과 유사한 치료 및 모니터링 방법을 하도록 한다.

참고문헌

1. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheets in Korea 2018. Seoul: Korean Diabetes Association; 2018.
2. Korean Diabetes Association. Elderly diabetes mellitus. 3rd ed. Seoul: Korean Diabetes Association; 2018.
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract 2018;138:271-81.
4. Won CW, Yoo HJ, Yu SH, Kim CO, Dumlao LC, Dewiasty E, Rowland J, Chang HH, Wang J, Akishita M, Tan TL, Lum C, Prakash O. Lists of geriatric syndromes in the Asian-Pacific geriatric societies. Eur Geriatr Med 2013;4:335-8.
5. Son JW, Lee SS, Kim SR, Yoo SJ, Cha BY, Son HY, Cho NH. Low muscle mass and risk of type 2 diabetes in middle-aged and older adults: findings from the KoGES. Diabetologia 2017;60:865-72.
6. American Diabetes Association. 12. Older adults: standards of medical care in diabetes. 2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl 1):S139-47.
7. Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, Zhang S, Zhao X, Mor M, Fine MJ. Tight glycemic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia. Diabetes Care 2015;38:588-95.
8. Kim HM, Seong JM, Kim J. Risk of hospitalization for hypoglycemia among older Korean people with diabetes mellitus: Interactions between treatment modalities and comorbidities. Medicine (Baltimore) 2016;95:e5016.
9. Terauchi Y, Yamada Y, Ishida H, Ohsugi M, Kitaoka M, Satoh J, Yabe D, Shihara N, Seino Y. Efficacy and safety of sitagliptin as compared with glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus aged \geq 60 years (START-J trial). Diabetes Obes Metab 2017;19:1188-92.
10. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, Huang ES, Korytkowski MT, Munshi MN, Odegard PS, Pratley RE, Swift CS. Diabetes in older adults. Diabetes Care 2012;35:2650-64.
11. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus, Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. J Am Geriatr Soc 2013;61:2020-6.
12. Lee J, Kim D, Kim C. Resistance training for glycemic control, muscular strength, and lean body mass in old type 2 diabetic patients: a meta-analysis. Diabetes Ther 2017;8:459-73.
13. Markle-Reid M, Ploeg J, Fraser KD, Fisher KA, Bartholomew A, Griffith LE, Miklavcic J, Gafni A, Thabane L, Upshur R. Community program improves quality of life and self-management in older adults with diabetes mellitus and comorbidity. J Am Geriatr Soc 2018;66:263-73.
14. Emerenziani GP, Gallotta MC, Meucci M, Di Luigi L, Migliaccio S, Donini LM, Strollo F, Guidetti L. Effects of aerobic exercise based upon heart rate at aerobic threshold in obese elderly subjects with type 2 diabetes. Int J Endocrinol 2015;2015:695297.
15. Hu Z, Qin L, Xu H. One-year results of a synthetic intervention model for the primary prevention of T2D among elderly individuals with prediabetes in rural China. Int J Environ Res Public Health 2017;14.
16. Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. Diabetologia 2009;52:1031-9.

17. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887-98.
18. Araki A, Iimuro S, Sakurai T, Umegaki H, Iijima K, Nakano H, Oba K, Yokono K, Sone H, Yamada N, Ako J, Kozaki K, Miura H, Kashiwagi A, Kikkawa R, Yoshimura Y, Nakano T, Ohashi Y, Ito H; Japanese Elderly Intervention Trial Research Group. Non-high-density lipoprotein cholesterol: an important predictor of stroke and diabetes-related mortality in Japanese elderly diabetic patients. Geriatr Gerontol Int 2012;12 Suppl 1:18-28.

27. 소아 및 청소년 제2형 당뇨병 관리

1. 10세 이상이거나 사춘기가 시작된 소아 및 청소년에게 당뇨병 발생의 위험요소가 있는 경우에는 제2형 당뇨병 선별검사를 시행한다. [B, I]
2. 당뇨병으로 진단되면 즉시 생활습관교정을 시행한다. [B, I]
3. 혈당조절 목표는 당화혈색소 7.0% 미만으로 한다. [B, IIa]
4. 초기 약물치료는 메트포르민 혹은 인슐린 단독요법이며, 메트포르민과 인슐린 병합요법으로 시작할 수도 있다. [B, IIa]
5. 케톤증/케톤뇨/케톤산혈증이 있는 상태에서는 즉각적인 인슐린치료를 권고한다. [B, IIa]
6. 대사적으로 안정적인 상태(당뇨병 증상이 없으면서 당화혈색소 8.5% 미만)에서는 메트포르민으로 치료한다. [B, IIa]
7. 메트포르민 단독요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 기저인슐린 병합요법을 고려한다. [B, IIa]
8. 메트포르민과 기저인슐린 병합요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 식사 전 초속효성 인슐린을 투여하여 당화혈색소 7.0% 미만에 도달할 수 있도록 노력한다. [B, IIa]
9. 제2형 당뇨병으로 진단된 소아 및 청소년들에게 동반질환 및 당뇨병성 미세혈관합병증 검사는 성인당뇨병에 준해서 시행한다. [B, IIb]
10. 제2형 당뇨병으로 진단된 소아 및 청소년들에게는 정기적으로 우울, 불안, 섭식장애, 수면무호흡, 수면장애에 대한 자세한 병력 청취를 위해 노력한다. [E, IIb]

배경

21세기에 들어서는 소아 및 청소년에서 제2형 당뇨병의 유병률은 전세계적으로 인종적 차이를 보이지 않으며 점진적으로 증가하고 있다[1]. 우리나라의 전국적인 유병률 조사 자료는 없지만, 2015년 발표된 부산과 경남 지역 자료에 의하면 10대 청소년에서 제2형 당뇨병의 발생률이 급격하게 증가하는 것이 확인되었다[2]. 그러므로 소아 및 청소년에게서 발생하는 제2형 당뇨병에 대한 많은 관심이 필요할 것이라 생각된다.

소아 및 청소년에게서 발생하는 제2형 당뇨병은 사춘기 시작과 함께 발병하는 경향을 보이며, 부모나 조부모의 당뇨병 가족력을 특징으로 한다[3]. 미국이나 유럽의 자료에 의하면 대부분 비만 혹은 과체중인 경우에 제2형 당뇨병이 발생하는 것으로 알려져 있다[3,4]. 또한 인슐린저항성의 증상과 징후(흑색가시 세포증, 고혈압, 이상지질혈증, 다낭난소증후군)가 있거나, 부당경량아로(small for gestational age) 출생한 후 급격한 따라잡기 성장을 한 경우와 태아기에 산모의 당뇨병 또는 임신성당뇨병에 노출된 경우에도 제2형 당뇨병 발생의 위험인자로 알려져 있다[5,6]. 그러므로 이런 위험인자가 있으면서 사춘기가 시작된 청소년 혹은 10세 이상의 소아에게서는 제2형 당뇨병에 대한 선별검사가 필요하다. 그러나 일본에서는 비만하지 않은 제2형 당뇨병이 약 15%에서 발생하는 것으로 보고되었으며[7], 대만 자료에서도 제2형 당뇨병으로 진단받은 청소년의 절반 정도는 비만하지 않았다[8]. 학생 건강검진에서 요당검사를 통해 새롭게 진단된 무증상의 제2형 당뇨병에 대한 국내 보고에 의하면, 당뇨병 청소년의 53.8%에서 당뇨병의 가족력이 있었고, 38.5%만이 비만하였다[9]. 따라서 우리나라 제2형 당뇨병 소아 및 청소년들도 비만하지 않은 경우가 빈번하므로, 당뇨병을 처음 진단할 때 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병의 감별이 필요하다.

제2형 당뇨병으로 진단되면 식사요법과 운동요법에 대한 교육이 필요하고, 적극적인 생활습관 개선을 통해 당뇨병 관리를 시작하는 것이 중요하다[10,11]. 초기 약물치료는 메트포르민 혹은 인슐린 단독요법으로 시작할 수 있으며, 메트포르민과 인슐린 병합요법으로 시작할 수도 있다[5,6]. 대사적으로 안정적인 상태(당뇨병 증상이 없으면서 HbA1c 8.5% 미만)에서는 메트포르민으로 치료를 시작한다[5,6]. 메트포르민 단독요법으로 4개월 내에 당화혈색소가 7.0%에 도달하지 못하면 기저인슐린 병합요법을 고려한다[5,6]. 메트포르민과 기저인슐린 병합요법으로 치료목표에 도달하지 못하면 식사 전 초속효성 인슐린을 투여하여, 당화혈색소 7.0% 미만에 도달할 수 있도록 노력해야 한다[5,6]. 제2형 당뇨병이라 하더라도 케톤증/케톤뇨/케톤산혈증이 있는 상태에서는 즉각적인 인슐린치료를 권고한다[5,6]. 소아 및 청소년에게서 메트포르민 이외의 경구혈당강하제 사용에 대해서는 보다 많은 효과와 안전성에 대한 검증이 필요한 상태이다. 제2형 당뇨병으로 진단된 소아 및 청소년들에게는 당화혈색소 7.0% 미만을 목표로 권고한다[5].

제2형 당뇨병으로 새롭게 진단된 경우에 이미 비알콜성지방간염, 수면무호흡, 이상지질혈증, 고혈압과 같은 질병을 가지고 있는 경우가 많으므로 이에 대한 검사도 진행해야 한다[3,4,12]. 제2형 당뇨병 진단 시 정상이라도, 혈압은 병원 방문마다 측정하고, 지질과 간기능 검사는 매년 시행하는 것이 권장된다[5]. 젊은 나이에 발병한 제2형 당뇨병에서는 상대적으로 늦은 나이에 발병한 경우보다 더 심각한 미세혈관합병증 및 대혈관합병증이 발생하는 것으로 알려져 있다[13,14]. 그러므로 소아청소년기에 진단된 경우에 미세혈관합병증(신증, 망막병증, 신경병증)에 대한 선별검사를 진단 시에 시행하고 매년 정기적인 검사를 시행할 것을 권고한다[5].

소아 및 청소년기에 당뇨병으로 진단된 환자들은 우울과 불안증상, 섭식장애가 발생할 위험성이 높으며, 이로 인해 당뇨병 관리에 좋지 못한 영향을 초래할 가능성이 있다. 따라서 이에 대한 각별한 관심을 가지고 자세한 병력 청취를 위한 노력이 필요하다[15-18].

참고문헌

1. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, Imperatore G, Linder B, Marcovina S, Pettitt DJ, Pihoker C, Saydah S, Wagenknecht L; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. N Engl J Med 2017;376:1419-29.
2. Lee JH, Kim YM, Kwak MJ, Kim SY, Kim HJ, Cheon CK, Chung WY, Choi JJ, Hong SY, Chueh HW, Yoo JH. Incidence trends and associated factors of diabetes mellitus in Korean children and adolescents: a retrospective cohort study in Busan and Gyeongnam. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2015;20:206-12.
3. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K, Kaufman FR, Linder B, Marcovina S, McGuigan P, Pyle L, Tamborlane W, Willi S; TODAY Study Group. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:159-67.
4. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Dolan L, Imperatore G, Linder B, Lawrence JM, Marcovina SM, Mottl AK, Black MH, Pop-Busui R, Saydah S, Hamman RF, Pihoker C; SEARCH for Diabetes in Youth Research Group. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. JAMA 2017;317:825-35.
5. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, Urakami T, Wong J, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: type 2 diabetes mellitus in youth. Pediatr Diabetes 2018;19 Suppl 27:28-46.
6. American Diabetes Association. 12. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes. 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S126-36.
7. Urakami T, Kuwabara R, Habu M, Okuno M, Suzuki J, Takahashi S, Mugishima H. Clinical characteristics of non-obese children with type 2 diabetes mellitus without involvement of β -cell autoimmunity. Diabetes Res Clin Pract 2013;99:105-11.
8. Wei JN, Sung FC, Li CY, Chang CH, Lin RS, Lin CC, Chiang CC, Chuang LM. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in taiwan. Diabetes Care 2003;26:343-8.

9. Kim MS, Lee DY. Urinary glucose screening for early detection of asymptomatic type 2 diabetes in Jeonbuk province Korean schoolchildren. J Korean Med Sci 2017;32:985-91.
10. Marcus MD, Wilfley DE, El Ghormli L, Zeitler P, Linder B, Hirst K, levers-Landis CE, van Buren DJ, Walders-Abramson N; TODAY Study Group. Weight change in the management of youth-onset type 2 diabetes: the TODAY clinical trial experience. Pediatr Obes 2017;12:337-45.
11. Berkowitz RI, Marcus MD, Anderson BJ, Delahanty L, Grover N, Kriska A, Laffel L, Syme A, Venditti E, Van Buren DJ, Wilfley DE, Yasuda P, Hirst K; TODAY Study Group. Adherence to a lifestyle program for youth with type 2 diabetes and its association with treatment outcome in the TODAY clinical trial. Pediatr Diabetes 2018;19:191-8.
12. Dart AB, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ, Sellers EA. Earlier onset of complications in youth with type 2 diabetes. Diabetes Care 2014;37:436-43.
13. Wong J, Molyneaux L, Constantino M, Twigg SM, Yue DK. Timing is everything: age of onset influences long-term retinopathy risk in type 2 diabetes, independent of traditional risk factors. Diabetes Care 2008;31:1985-90.
14. Al-Saeed AH, Constantino MI, Molyneaux L, D'Souza M, Limacher-Gisler F, Luo C, Wu T, Twigg SM, Yue DK, Wong J. An inverse relationship between age of type 2 diabetes onset and complication risk and mortality: the impact of youth-onset type 2 diabetes. Diabetes Care 2016;39:823-9.
15. Anderson BJ, Edelstein S, Abramson NW, Katz LE, Yasuda PM, Lavietes SJ, Trief PM, Tollefsen SE, McKay SV, Kringas P, Casey TL, Marcus MD. Depressive symptoms and quality of life in adolescents with type 2 diabetes: baseline data from the TODAY study. Diabetes Care 2011;34:2205-7.
16. Lawrence JM, Standiford DA, Loots B, Klingensmith GJ, Williams DE, Ruggiero A, Liese AD, Bell RA, Waitzfelder BE, McKeown RE; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. Pediatrics 2006;117:1348-58.
17. Walders-Abramson N, Venditti EM, levers-Landis CE, Anderson B, El Ghormli L, Geffner M, Kaplan J, Koontz MB, Saletsky R, Payan M, Yasuda P; Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study Group. Relationships among stressful life events and physiological markers, treatment adherence, and psychosocial functioning among youth with type 2 diabetes. J Pediatr 2014;165:504-8.
18. TODAY Study Group, Wilfley D, Berkowitz R, Goebel-Fabbri A, Hirst K, levers-Landis C, Lipman TH, Marcus M, Ng D, Pham T, Saletsky R, Schanuel J, Van Buren D. Binge eating, mood, and quality of life in youth with type 2 diabetes: baseline data from the today study. Diabetes Care 2011;34:858-60.

부록

- 28. 백신접종
- 29. 채장 및 채도이식
- 30. 당뇨병 진료지침 개발 및 제작과정



부록

28. 백신접종

1. 당뇨병환자에게 매년 인플루엔자백신 접종을 권고한다. [A, I]
2. 당뇨병환자에게 폐렴사슬알균백신 접종을 고려한다. [B, IIa]

배경

당뇨병환자는 일반 성인에 비해 감염질환의 발생률이 높고 감염질환 발생시 더 중증으로 진행할 수 있다. 고혈당상태는 호중구 기능장애, 항산화기능 저하, 체액성 면역기능 저하 등을 유발하여 감염 질환의 위험을 높인다[1]. 당뇨병의 이환기간이 긴 환자는 말초신경병증이나 혈관합병증으로 인해 다양한 장기의 만성질환을 동반하게 되고, 이는 감염질환 발생의 위험을 높이는 또다른 원인이 된다. 캐나다에서 수행된 연구에 따르면, 당뇨병환자는 당뇨병이 없는 사람에 비해 감염질환 발생률이 1.21배 높았고, 특히 피부연조직감염, 비뇨생식기감염, 위장관감염, 호흡기감염의 발생 위험이 높았다[2]. 영국에서 수행된 연구에서 제1형 당뇨병환자는 1.66배, 제2형 당뇨병환자는 1.47배 감염질환 발생률이 높았고, 특히 골관절감염 발생 위험이 높았다[3]. 따라서 당뇨병환자는 감염질환을 예방하기 위한 최선의 조치를 취할 필요가 있다. 백신접종은 감염질환 예방에 있어 가장 우선적으로 고려해야 하는 수단이다. 백신은 질병 발생 위험을 감소시켜 줄 뿐만 아니라 질병이 중증으로 진행하거나 사망에 이르게 하는 위험도 감소시켜준다. 백신의 종류에 따라서는 질병부담을 감소시키고 삶의 질을 개선시키는데 기여하기도 한다. 당뇨병환자에게는 다양한 백신접종이 권고된다. 대한감염학회의 성인예방접종지침에서는 인플루엔자 백신, 폐렴사슬알균백신, 파상풍/디프테리아백신(Tetanus-diphtheria vaccine, Td)을 당뇨병환자에게서 필요성이 강조되는 백신으로 분류하여 접종을 권고하였다[4]. 이외 A형간염백신, B형간염백신, 인유두종바이러스백신, 수두백신, 홍역/볼거리/풍진 백신(Measles-Mumps-Rubella, MMR), 수막알균 백신, 대상포진백신은 일반적인 기준에 따라 접종하도록 권고하였다. 미국 질병통제센터(Centers for Disease Control, CDC)에서는 인플루엔자백신, 폐렴사슬알균백신, 파상풍/디프테리아/백일해백신(Tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine, Tdap), B형간염백신, 대상포진백신 접종을 권고한다[5]. 당뇨병으로 인해 접종이 제한되거나 금기에 해당되는 백신은 없다[6]. 여러 가지 백신을 동시에 접종해야 하는 경우 같은 날 동시에 접종해도 된다. 단, 여러 가지 백신을 하나의 주사기에 섞어서 접종해서는 안 된다. 한쪽 팔에 2가지 이상의 백신을 접종하는 경우에는 2.5 cm 이상 간격을 띄워서 접종해야 한다. 같은 날에 접종하지 못하여 여러 날에 걸쳐 접종하는 경우 생백신과 불활화백신, 불활화백신과 불활화백신 간에는 특별히 권고되는 간격은 없다. 그러나 생백신과 생백신 간에는 4주 이상의 간격을 두고 접종해야 한다.

1. 인플루엔자백신

인플루엔자백신을 접종받으면 인플루엔자 자체의 발병을 예방하는 효과도 있지만, 인플루엔자와 관련된 폐렴 등의 합병증 발생률이 낮아지고 입원이나 사망의 위험이 유의하게 감소되는 효과도 있다[8,9]. 따라서 국내외 대부분의 백신지침에서 당뇨병환자에게 인플루엔자백신 접종을 권고한다. 9세 이상의 소아와 성인은 매년 1회 인플루엔자백신을 접종한다. 과거 인플루엔자백신 접종력이 없는 6개월 이상 9세 미만 소아는 인플루엔자백신을 2회 접종해야 하나, 이외 성인은 같은 절기에 인플루엔자백신을 1회만 접종하면 된다. 우리나라의 인플루엔자 유행시기를 감안할 때 인플루엔자 백신 접종은 10-11월에 하는 것이 적절

하다. 최근 B형인플루엔자바이러스의 2가지 바이러스형(Yamagata lineage, Victoria lineage)을 모두 포함한 4가 인플루엔자백신이 등장하여 사용이 증가하고 있는 상황이나, 당뇨병환자라고 하여서 4가 백신이 3가백신에 비해 더 권고되는 것은 아니다. 다만 B형인플루엔자의 유행을 예측하기 어렵고 두 가지 B형바이러스에 대한 백신의 교차반응이 제한적이기 때문에 향후 4가백신이 3가백신을 점차 대체해 갈 것으로 예상된다.

2. 폐렴사슬알균백신

폐렴사슬알균은 폐렴의 가장 흔한 원인균이며, 폐렴 뿐만 아니라 균혈증, 뇌수막염 등의 침습적 감염을 유발한다. 폐렴은 만성질환자를 사망에 이르게 하는 감염질환 중 가장 중증도가 높다. 침습성폐렴 사슬알균감염증(invasive pneumococcal disease, IPD)은 중증질환으로 비침습성질환에 비해 중증도가 높고 사망으로 진행할 위험도 높다. 당뇨병환자는 폐렴 발생의 위험이 높으며 침습성 폐렴사슬알균감염증의 발생 위험도 증가한다[10,11].

폐렴사슬알균백신은 다당백신과 단백결합백신으로 분류되며, 현재 국내에서 사용되는 폐렴사슬알균백신은 총 3가지이다: 23가 다당류백신(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV23), 13가 단백결합백신(13-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV13), 10가 단백결합백신(10-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV10). 이 중 PCV10은 소아에게서만 사용되며 성인에게는 PCV13과 PPSV23을 사용한다.

당뇨병환자에게 PCV13 또는 PPSV23을 접종하는 경우 폐렴이나 IPD 발생 위험을 감소시킨다[12-14]. 당뇨병환자의 폐렴 및 IPD 발생 위험과 백신효과를 감안할 때, 당뇨병환자는 폐렴사슬알균백신 접종 권고대상이 된다. 다만, 미국 CDC와 대한감염학회의 당뇨병환자에게서 폐렴사슬알균백신 접종 권고에는 다소 차이가 있다. 미국 CDC에서는 65세 미만 당뇨병환자의 경우 PPSV23만 접종하도록 권고하였고, 65세 이상 당뇨병환자에게는 PCV13과 PPSV23을 순차적으로 접종하되, PCV13을 먼저 접종하고 12개월 후 PPSV23을 접종하도록 권고하였다. 대한감염학회는 2014년 성인예방접종 개정권고를 통해 18-64세 당뇨병환자의 경우 PCV13을 접종하되, PCV13을 접종할 수 없는 경우 PPSV23을 접종하도록 권고하였다. 65세 이상 당뇨병환자에 대해서는 PCV13과 PPSV23을 순차적으로 접종하되, PCV13을 먼저 접종하고 6-12개월 후 PPSV23을 접종하도록 권고하였다. 최근 대한감염학회 성인예방접종지침의 개정이 추진되고 있으며, 폐렴사슬알균백신과 관련하여서는, 만성질환자에 대해 연령에 관계없이 PCV13과 PPSV23을 순차적으로 접종하되 PCV13을 먼저 접종하고 1년이 지난 후 PPSV23을 접종하도록 권고하는 안으로 개정될 예정이다. 이 권고안을 따르면, 18세 이상 당뇨병환자는 PCV13을 먼저 접종하고 1년 이상 간격을 두고 PPSV23을 접종해야 하며, 중증면역저하자나 뇌척수액누수, 인공와우 삽입환자는 PCV13과 PPSV23 접종 간격을 8주로 줄여 접종한다. PCV13은 1회만 접종하며 이후 추가 접종은 권고하지 않는다. PPSV23을 65세 이후에 접종했다면 이후 PPSV23의 추가 접종도 필요하지 않다. 만약 65세 이전에 1회 접종한 경우에는 처음 PPSV23 접종 시점으로부터 5년, PCV13 접종으로부터 1년 이상 경과하였고 65세가 넘는 시점에 PPSV23을 1회 추가 접종한다. 이 경우에도 이후 PPSV23의 추가 접종은 필요하지 않다. 당뇨병 이외에 중증면역저하질환이나 무비증에 있는 환자가 65세 이전에 PPSV23을 1회 접종하였다면 PPSV23 첫 접종 시점으로부터 5년, PCV13 접종으로부터 1년 이상 경과하였을 때 65세가 되지 않았더라도 PPSV23을 1회 추가 접종한다. 단, 이 경우에도 이후 매 5년마다 접종을 권고하지는 않으며, 두 번째 PPSV23 접종으로부터 5년 이상 경과하였고 65세가 넘는 시점에 1회만 추가로 PPSV23을 접종하여 PPSV23의 접종횟수가 최대 3회를 넘지 않도록 한다.

3. 기타 권장되는 백신

대한감염학회는 2012년 권고를 통해 파상풍-디프테리아(-백일해)백신(Td/Tdap)을 당뇨병 환자에게서 접종이 강조되는 백신으로 분류하였다. 미국 CDC의 경우도 Td/Tdap을 당뇨병환자에게 권고하는 백신으로 분류한다. 이는 이 질환의 발병 위험이 당뇨병환자에서 특별히 증가한다는 근거 때문이 아니라, 당뇨병환자의 경우 당뇨병성족부병변 등 피부연조직감염 위험이 정상 성인에 비해 높다고 판단하였기 때문이다. 다만, 당뇨병환자뿐만 아니라 모든 성인은 Td/Tdap 접종이 권고되며, 10년 간격으로 재접종이 필요하므로 당뇨병환자도 이 기준에 맞추어 접종하면 된다.

당뇨병환자는 일반인에 비해 대상포진 발병 위험이 증가한다. 따라서 미국 CDC는 대상포진백신을 당뇨병환자에게 권고되는 백신으로 분류하였다. 그러나 대상포진백신은 연령만을 기준으로 하여 권고되는 백신이며, 권고되는 연령보다 낮은 연령에서는 특정질환이 있다고 해서 백신접종이 더 권고되지는 않는다. 이는 대상포진 발병의 가장 중요한 위험인자가 연령이고, 대부분의 역학자료에서 50-60대부터 대상포진 발병이 급격히 증가하는 것으로 보고되며, 이보다 낮은 연령에서는 대상포진백신의 효과나 안전성에 관한 연구자료가 거의 없어 허가되지 않았기 때문이다. 또한 현재 국내에서 사용 가능한 대상포진 생백신의 경우 장기면역원성 및 장기예방효과에 다소 한계가 있다는 점도 고려해야 한다. 현재 국내에서 사용되고 있는 대상포진 생백신은 50세 이상 성인에게서 접종이 가능하고 60세 이상 고령자에게 접종이 권고된다. 당뇨병환자는 발병 위험이 더 증가한다는 점을 감안하여 허가연령 내에서 대상포진 생백신 접종을 더 적극적으로 고려해 볼 수는 있으나, 연령 기준에 맞추어 접종해야 하며, 허가 연령보다 낮은 연령에서는 대상포진 생백신 접종이 권고되지 않는다.

미국 CDC는 B형간염백신을 당뇨병환자에게 권고되는 백신으로 분류하였다. 이는 미국의 장기요양기관에서 당뇨병환자의 혈당을 모니터링하는 중에 급성B형간염이 집단으로 발생한 사건이 있었기 때문이다. 그러나 우리나라의 경우 B형간염백신 접종력이 없는 비감염 성인에 대해 모두 B형간염백신 접종을 권고하고 있으므로, 당뇨병환자도 B형간염백신 접종력이 없는 비감염자라면 일반 성인과 마찬가지로 B형간염백신 접종이 권고된다.

이외 A형간염백신, 인유두종바이러스백신, 수두백신, MMR, 수막알균백신은 당뇨병환자에게 접종이 더 권고되는 것은 아니나 일반적인 기준에 따라 접종할 것을 권고한다.

참고문헌

1. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. Indian J Endocrinol Metab 2012;16 Suppl 1:S27-36.
2. Abu-Ashour W, Twells LK, Valcour JE, Gamble JM. Diabetes and the occurrence of infection in primary care: a matched cohort study. BMC Infect Dis 2018;18:67.
3. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study. Diabetes Care 2018;41:513-21.
4. Choi WS, Choi JH, Kwon KT, Seo K, Kim MA, Lee SO, Hong YJ, Lee JS, Song JY, Bang JH, Choi HJ, Choi YH, Lee DG, Cheong HJ; Committee of Adult Immunization; Korean Society of Infectious Diseases. Revised adult immunization guideline recommended by the Korean Society of Infectious Diseases, 2014. Infect Chemother 2015;47:68-79.
5. Centers for Disease Control and Prevention: Diabetes type 1 and type 2 and adult vaccination. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/diabetes.html> (updated of November 1, 2016).
6. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015.
7. Hong KW, Cheong HJ, Choi WS, Lee J, Wie SH, Baek JH, Kim HY, Jeong HW, Kim WJ. Clinical courses and outcomes of hospitalized adult patients with seasonal influenza in Korea, 2011-2012: Hospital-based Influenza Morbidity & Mortality (HIMM) surveillance. J Infect Chemother 2014;20:9-14.

8. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29:1771-6.
9. Dos Santos G, Tahrat H, Bekkat-Berkani R. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1853-66.
10. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people hospitalized with diabetes mellitus: English record-linkage studies. *Diabet Med* 2013;30:1412-9.
11. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* 2015;70:984-9.
12. Song JY, Lee JS, Wie SH, Kim HY, Lee J, Seo YB, Jeong HW, Kim SW, Lee SH, Park KH, Noh JY, Choi WS, Cheong HJ, Kim WJ. Prospective cohort study on the effectiveness of influenza and pneumococcal vaccines in preventing pneumonia development and hospitalization. *Clin Vaccine Immunol* 2015;22:229-34.
13. Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, Gruber WC, Webber C, Schmoele-Thoma B, Hall-Murray CK, Jodar L, Isturiz RE. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine* 2018;36:1477-83.
14. Kuo CS, Lu CW, Chang YK, Yang KC, Hung SH, Yang MC, Chang HH, Huang CT, Hsu CC, Huang KC. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4064.

29. 췌장 및 췌도이식

1. 말기신부전으로 신장이식을 받았거나 시행 예정인 경우 또는 반복적인 케톤산증이나 적극적인 인슐린 치료에도 불구하고 중증저혈당이 있는 제1형 당뇨병환자에게 인슐린 대체요법으로 췌장이식을 고려할 수 있다. [C, IIb]
2. 말기신부전으로 신장이식을 받았거나 시행 예정인 환자 중 반복적인 중증저혈당 또는 심한 혈당변화를 경험하는 제1형 당뇨병환자에게 신장이식과 함께 혹은 신장이식 후 췌도이식을 고려할 수 있다. [E, IIb]
3. 신장이식의 적응이 되지 않는 제1형 당뇨병의 경우 다음의 조건을 만족할 경우에만 췌장이식 혹은 췌도이식을 고려할 수 있다. [E, IIb]
 - 3-1. 적극적인 인슐린치료에도 불구하고 제대로 혈당 관리가 되지 않고 중증 대사합병증 (저혈당, 극심한 고혈당, 케톤산혈증 등)이 반복하여 발생하는 경우
 - 3-2. 인슐린 주사에 대한 임상적, 감정적 부적응이 해결되지 않을 경우
 - 3-3. 이식 전/후 당뇨병 관리에 대한 지식과 의지가 충분한 경우

1. 췌장이식

1) 이식성적

췌장이식은 1966년 말기신부전이 있는 제1형 당뇨병환자에서 처음 시도되었다. 초기에는 시술 직후 사망률 및 이식 췌장 기능부전이 높았으나, 이식기술의 향상, 이식 후 이식췌장기능 모니터링, 면역억제제 프로토콜 개선 등으로 이식 전후 합병증 이환율과 이식 성적이 눈에 띄게 개선되었다. 수술팀의 숙련도와 환자선택에 따라서 성적이 다르기는 하지만, 2015년 미국 이식통계자료에 의하면 이식환자의 1년 생존율은 95.7-97.4%, 5년 생존율은 88.8-89.8%에 이른다[1]. 이식편 생존율(이식편의 생존이란 인슐린 투여없이 정상 공복혈당 또는 정상 당화혈색소를 유지하는 경우)은 신장-췌장 동시이식의 경우 5년과 10년 이식편 생존율이 각각 73%, 56%이며, 췌장 단독이식의 경우 5년과 10년 이식편 생존율이 각각 53%와 36%로 보고되고 있다[1].

2) 적응증

대부분의 췌장이식은 만성신부전을 가진 당뇨병환자들에게 행해지고 있다. 이 경우 췌장이식의 목적은 혈당으로 조절되는 내인성 인슐린분비의 회복, 당뇨병성합병증 진행의 중단, 신장이식편을 고혈당으로 부터 보호, 삶의 질 개선 등이다[2]. 모든 위험인자들과 결과를 고려해 볼때, 췌장이식을 위한 최적의 대상은 심혈관질환 위험인자가 없는 젊은(45세 미만) 제1형 당뇨병환자이다. Gruessner 등의 보고에 의하면 45세 이상의 이식수여자는 이식편 소실의 위험이 2배나 높으며, 젊은 환자들에 비해서 사망률이 세 배 이상 높은 것으로 알려져 있다[3]. 가능하다면 췌장과 신장 동시이식을 우선 고려해야 하지만 환자에게 신장과 췌장 이중이식을 받는 데에 따른 과도한 위험요소가 있는 경우는 췌장이식에서 배제하는 것을 고려해야 한다. 과거의 심근경색증, 관상동맥우회술(coronary bypass), 관상동맥확장술(percutaneous coronaryngioplasty)은 췌장이식환자의 1년 사망률의 20%와 관련이 있으며, 이것은 이런 위험인자가 없는 당뇨병환자보다 무려 네 배가 높은 수치이다. 이와는 반대로 시력상실, 고혈압, 말초혈관질환, 당뇨병 유병기간은 이식결과와 무관한 것으로 보고되었다. 종합해보면 췌장이식을 받고자 하는 모든 환자들은

이식 전 심혈관위험에 대한 검사(동위원소검사, 심장초음파, 관상동맥조영술)를 거쳐야 한다. 무엇보다도 제한된 공여자를 고려한다면 본인 스스로 질환 및 이식에 대한 인식과 의지가 분명한 사람들에게 행해져야 한다.

국내 단일기관연구에서 췌장이식 수여자 중 제1형 당뇨병의 비율은 81.7%, 제2형 당뇨병의 비율은 18.3%였다[4]. 세계적으로 제2형 당뇨병에서의 췌장이식은 전체 췌장이식의 8% 정도의 비중으로 비교적 제한된 환자에서 시행되고 있으며, 일반적으로 장기간 인슐린이 요구되고 심한 혈당변동성을 보이거나 저혈당무감지증이 있으며, 체질량지수가 낮고 인슐린 요구량이 낮은 환자군에게서 심혈관위험이 높지 않은 경우 시행하고 있다. 가능하다면 췌장과 신장 동시이식을 우선 고려해야 하지만 환자에게 신장과 췌장이중이식을 받는 데에 따른 과도한 위험요소가 있는 경우는 췌장이식에서 배제하는 것을 고려해야 한다.

3) 효과

성공적인 췌장이식은 인슐린 투여없이 혈당이 조절되는 효과로 삶의 질이 개선되고, 혈당의 정상화를 통해 당뇨병성만성합병증의 진행을 막을 것으로 생각된다. 국내 단일기관 연구에서 췌장이식 후 1, 5, 10년째의 환자 생존율은 각각 93.8%, 88.1%, 85.1%였고, 이식된 췌장의 생존율은 각각 82.3%, 70.6%, 64.6%였다. 또한 2000년대 중반 이후 이식 성적의 향상을 보고하였다[4].

이식 후 고인슐린혈증이 관찰되기는 하지만 이로 인하여 죽상경화증과 같은 합병증이 야기되는지 여부는 밝혀지지 않았다. 췌장이식 후 혈중 지질대사와 혈압은 체중변화 없이 개선되며, 저혈당에 대한 혈당상승 작용과 저혈당무감지증도 회복된다. 10년 이상 추적관찰한 연구에서 신경전도속도나 신경 합병증 증상 역시 호전되는 것으로 보고되었다. 췌장이식을 받은 이후 신기능이 유지되고 요단백이 감소하거나 신장의 병리조직 소견이 향상된 보고들도 있다.

International Pancreas Transplant Registry는 34명의 췌장이식환자에게서 47건의 임신을 보고했으며, 모든 임신에서 우수한 대사조절이 관찰되었고, 38명의 건강한 아이가 태어났다. 당뇨병성망막병증에 대한 효과는 췌장이식 후 5년 이상이 지난 이후에는 중증 망막병증에는 효과가 없지만, 경증 혹은 중증도의 망막병증의 경우 진행을 늦추고 안정화시켜서 시력의 개선 및 레이저 치료의 빈도를 줄이는 효과가 보고된 바 있다. 또한, 대부분은 소규모 비무작위연구들이지만 췌장이식이 심혈관기능을 호전시키고 심혈관 질환을 줄이며 위장관운동이상 개선에도 효과가 있는 것으로 보고되었다[5].

4) 합병증

수술기술의 향상, 항생제 발달, 면역억제제 개선 등으로 췌장이식 성적이 많이 개선되었지만, 아직도 일부에서 수술 직후 합병증이 발생하고 있다. 이런 합병증으로는 복막염, 출혈, 감염, 거부반응, 췌장염, 이식췌장 혈전증(allograft thrombosis), 문합부위 누출 등이 있다. 이런 합병증은 다른 고형장기 이식보다 높은 편이고, 많은 경우에 재수술을 요하고 이식췌장의 기능소실을 가져올 수 있다. 면역거부 반응을 제외하고 기술적인 실패에 의한 이식췌장의 기능부전은 췌장과 신장 동시이식에서 가장 높고, 다음으로 신장이식 후 췌장이식, 췌장 단독 이식 순으로 보고되고 있다. 이식췌장의 혈전증은 초기 이식췌장 기능 소실의 가장 흔한 원인으로 많게는 10-20%까지 발생한다. 특히 약 70%에서 이식 후 첫 1주에 발생하며, 동맥 및 정맥혈전증이 모두 발생할 수 있다. 췌장이식은 장기간의 면역억제제 치료가 필요하며 이 면역억제치료는 신독성, 설사, 감염과 암의 위험을 증가시킨다. 3년 이내 사망률은 7% 미만이며, 대부분은 심혈관질환으로 인하여 퇴원 3개월 이내에 사망한다[5].

2. 췌도이식

췌도이식은 췌장에서 췌도만을 분리하여 간문맥을 통해 주입하는 방식이다. 췌장이식 성적의 진일보에도 불구하고, 췌장이식과 관련된 합병증으로 인하여 시술 합병증이 적고 간편하며 반복시술이 가능하며 면역억제제의 필요량이 훨씬 적은 췌도이식에 대한 연구가 계속되고 있다.

1) 이식성적

1974년 최초로 인간 동종 췌도이식이 시행되었으며, 2000년 7명의 환자에게서 연속적으로 인슐린 사용 없이 혈당조절이 가능케 했던 에드먼턴 프로토콜이 소개되었다[6]. 이들은 글루코코르티코이드를 제외한 새로운 면역억제병합요법을 적용하고 충분한 수의 췌도를 이식하기 위해서 다수의 공여자로부터 췌도를 반복이식하였다. 췌도의 기능을 유지하기 위하여 뇌사자에게서 다른 장기보다 췌장을 가장 먼저 적출하고, 적출 후 췌도를 분리하기 시작할 때까지의 시간을 8시간 이내로 하였으며, 분리과정에 동물 혈청을 사용하지 않았다. 이 방법으로 시행된 50명 이상의 환자에게서 1년 이상 인슐린 사용 없이 혈당조절이 되는 경우가 80% 이상이었다. 하지만 5년 간 인슐린 사용 없이 혈당조절이 되는 경우는 10% 미만이었다. 5년 이후에는 대부분의 환자에게서 인슐린을 다시 사용하게 되지만, 혈청에서 C-펩티드가 측정되고 중증 저혈당의 빈도가 줄어들면서 당화혈색소는 정상에 가깝게 유지되었다[7].

이후 췌도 분리 기법의 향상과 이식 후 관리 및 면역억제요법의 개선으로 지난 10여 년 간 동종 췌도이식의 성적은 꾸준히 향상되어 왔으며, Collaborative Islet Transplant Registry(CITR)의 분석에 의하면 1999-2015년 시행된 동종 췌도이식에서 5년 이상 인슐린 없이 혈당조절이 가능했던 환자의 비율은 약 50%로 향상되었다. 또한 심한 저혈당의 발생 없이 당화혈색소가 7.0% 이하로 유지된 환자의 비율 역시 5년째 약 50%로 향상되었다[8].

최근 GRAGIL 연구에서는 동종 췌도이식을 받은 44명의 제1형 당뇨병환자 중 75%의 환자가 중앙값 19.3개월(2-58개월)의 기간 동안 인슐린치료를 중단하였다[9]. 또한 미국에서 시행된 다기관 3상 임상 연구에서는 동종 췌도이식 후 당화혈색소가 7% 미만으로 유지되면서 중증저혈당이 없는 환자의 비율을 1년째 88%, 2년째 71%로 보고하였다[10].

2) 췌도이식의 장단점

췌도이식은 시술과 관련된 위험성이 췌장이식에 비해 적다는 장점이 있으며, 또한 고형 장기 이식에서는 불가능한 자가췌도이식이 가능하다. 현재까지 자가췌도이식은 심한 복통으로 췌장전 절제술을 시행하는 만성췌장염 환자를 중심으로 시행되어 왔으며, 국내외에서 양성 췌장종양에 대한 절제술 후에 시행하여 시술 후 포도당 대사를 개선한 결과가 보고된 바 있다[11]. 동종 췌도이식의 경우 아직 일반적으로 췌장이식과 동등한 성적을 얻지 못하는 것이 단점이나, 최근 미국 미네소타의대를 비롯한 여러 연구기관에서 1명의 공여자에서 분리한 췌도만으로도 인슐린 없이 혈당조절이 가능한 결과를 보고하고 있고, 이들 기관에서는 5년 간 인슐린 없이 혈당조절이 가능한 비율이 췌장이식과 유사한 수준을 보이고 있어 가까운 장래에 그 적응증이 크게 확장될 것으로 기대되고 있다. 특히 신장이식을 받은 환자에게서는 추가적인 면역억제제 사용없이 췌도이식의 시행이 가능하고 신장단독이식 군에 비해 췌도이식을 추가로 시행한 경우에 심혈관 기능, 이식 신장의 생존을 호전시키는 결과가 보고되고 있다.

3) 적응증

당뇨병 치료 전문가에 의해 다회인슐린주사나 지속피하인슐린주입 등 적절한 내과적 관리를 받고 있음에도 불구하고, 심한 저혈당, 저혈당무감지증, 심한 혈당변동성을 보이는 제1형 당뇨병환자가 췌도단독이식의 주요한 적응증이다. 이에 대한 보다 객관적인 평가를 위해 Clinical Islet Transplant Consortium에

소속된 기관들에서는 Clarke Score, Hypo Score, Lability Index 등의 지표를 사용한다. 국내 환자군에서 modified Lability Index 및 Average Daily Risk Range가 혈당 변동성의 평가에 유용하였다[12]. 현재 대부분의 기관에서 다수의 공여자의 체도를 반복적으로 이식하는 것이 요구됨을 고려할 때, 이들 중 최근 신장이식을 받았거나 대기 중인 제1형 당뇨병환자에게 신장이식과 함께 혹은 신장이식 후 체도이식을 시행하는 것이 국내에서 체도이식의 우선적인 적응증으로 생각된다.

참고문헌

1. Gruessner AC, Gruessner RW. Pancreas Transplantation of US and Non-US Cases from 2005 to 2014 as Reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). Rev Diabet Stud. 2016;13(1):35-58.
2. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DER; American Diabetes Association. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. Diabetes Care 2006;29:935.
3. Gruessner AC1, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). Clin Transpl. 2008;45-56.
4. Park JB, Kim YH, Song KB, Chung YS, Jang HJ, Park JY, Kim SC, Han DJ. Single-center experience with pancreas transplantation. Transplant Proc 2012;44:925-8.
5. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. Nat Rev Endocrinol. 2013;9(9):555-62.
6. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med. 2000;343(4):230-8.
7. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. Diabetes. 2005;54(7):2060-9.
8. CITR coordinating Center, Collaborative Islet Transplant Registry, <https://citregistry.org/content/reports-publications-presentations>, Jan 6, 2017.
9. Lablanche S, Borot S, Wojtuszczyk A, Bayle F, Tetaz R, Badet L, Thivolet C, Morelon E, Frimat L, Penfornis A, Kessler L, Braut C, Colin C, Tauveron I, Bosco D, Berney T, Benhamou PY; GRAGIL Network. Five-year metabolic, functional, and safety results of patients with type 1 diabetes transplanted with allogenic islets within the Swiss-French GRAGIL Network. Diabetes Care 2015;38:1714-22.
10. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, Eggerman TL, Alejandro R, Bellin MD, Chaloner K, Czarniecki CW, Goldstein JS, Hunsicker LG, Kaufman DB, Korsgren O, Larsen CP, Luo X, Markmann JF, Naji A, Oberholzer J, Posselt AM, Rickels MR, Ricordi C, Robien MA, Senior PA, Shapiro AM, Stock PG, Turgeon NA. Clinical Islet Transplantation Consortium. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. Diabetes Care 2016;39:1230-40.
11. Jin SM, Oh SH, Kim SK, Jung HS, Choi SH, Jang KT, Lee KT, Kim JH, Lee MS, Lee MK, Kim KW. Diabetes-free survival in patients who underwent islet autotransplantation after 50% to 60% distal partial pancreatectomy for benign pancreatic tumors. Transplantation 2013;95:1396-403.
12. Kim SK, Kwon SB, Yoon KH, Ahn KJ, Kang JG, Jung HS, Kang ES, Kim JH, Kim KW. Assessment of glycemic lability and severity of hypoglycemia in Korean patients with type 1 diabetes. Endocr J 2011;58:433-40.

30. 당뇨병 진료지침 개발 및 제작과정

1. 진료지침 개발범위와 목적

권고적용 대상	성인 제2형 + 성인 제1형 당뇨병환자 + 소아청소년 제2형 당뇨병환자
개발 범위	‘당뇨병 진료지침 2015’ 재구성
목적	1) 일반의, 전문의, 개원의, 교육기관 당뇨병 진료 의사 및 의원 및 교육기관 간호사, 영양사, 운동치료사 및 사회 복지사 등의 당뇨병 치료 전문가를 대상으로 근거수준과 편익이 명백한 근거기반 지침을 제공 2) 환자 진료에 효과가 입증되고 위험과 불필요한 치료에 대한 선택 및 대안을 주어 우리나라 당뇨병환자의 치료 수준을 질적으로 향상시키고 우리나라 실정에 맞는 당뇨병환자의 관리에 도움을 제공
예상 편익	당뇨병성 합병증 발생 지연 및 예방, 환자의 삶의 질 향상, 사망률 감소, 의료의 질 향상

2. 이해 당사자 참여

다학제 진료지침 개발그룹의 구성 및 역할	1) 제1형 및 2형 당뇨병 개발 범위에 적합한 전문가 (내분비내과 의사, 간호사, 영양사, 사회복지사)들로 구성된 진료지침위원회 및 대한당뇨병학회 여러 연구회 (운동, 신경병증, 신증, 노인당뇨병, 임신성당뇨병, 자가관리, 체도이식) 및 당뇨병학회 실무위원을 구성 운영하여 진료지침위원회 이사가 지침개발에 참여함 2) 추출 근거자료를 토대로 권고 도출 및 초안 작성은 전문영역 별로 역할 구분 수행
진료지침 사용자	1) 목표 사용자: 일반의, 개원의, 전문의, 교육기관 의사 등의 당뇨병 진료 의사, 의원 및 교육기관 간호사, 영양사, 사회복지사 등의 당뇨병 치료 전문가 2) 진료 환경: 1-3차 의료기관, 외래 및 입원 3) 지침사용 방법: 진료 시 고려할 점 혹은 특수 상황에서의 권고 사용법 제작

3. 진료지침 개발방법

- ▶ 권고안 개발기간: 2018년 1월 - 2019년 4월
- ▶ 개발방법: 본 진료지침을 개발하기 위하여 수용개발 방법을 적용하였음.
진료지침 수용개발은 같은 주제 혹은 질문에 대하여 양질의 근거중심 진료지침들이 이미 개발되어 있을 경우 이들 진료지침의 정보를 활용하고 요약하여 새로운 진료지침을 만드는 방법으로 기 개발된 정보를 최대한 활용할 수 있기 때문에 노력과 비용을 일부 절감하는 효과를 기대할 수 있음.
- ▶ 진료지침 수용개발 과정(Adaptation process): 진료지침 수용개발 과정은 「한국형 진료지침 수용개발 방법의 이해와 활용」 (보건복지부·대한의학회, 2011) 매뉴얼을 참고하였음.

	진료지침 수용개발의 단계별 개발내용
지침개발 계획단계	-진료지침개발 관련위원회의 구성 -개발계획단계에서의 기획 및 합의
지침개발 준비단계	-진료지침의 검색 -진료지침의 평가 -대한의학회 ‘일차의료용 당뇨병 임상진료지침’ 근거기반 검색자료 수용
지침개발단계 I (권고안 개발단계)	-권고안 초안의 작성 -사용자 의견의 조사(활용도, 수용 가능성, 사용의 용이성 등) 및 권고안에 결과를 반영 -권고안 채택을 위한 합의
지침개발단계 II (진료지침 집필단계)	-진료지침 초안의 작성 1. 확정된 권고안의 요약(표) 제시 2. 개발 과정 및 방법에 대한 서술 3. 근거 혹은 배경(background)에 대한 서술 4. 근거의 제시 5. 요약 및 별첨자료의 제시
검토 및 지침 확정단계	-사용자 내부검토 -유관단체(당뇨병교육간호사회, 당뇨병교육영양사회, 당뇨병교육사회복지사회) 및 유관학회(대한의학회, 대한내과학회, 대한내분비학회, 대한비만학회, 대한가정의학회, 대한안과학회, 대한고혈압학회, 한국지질동맥경화학회, 대한신장학회), 정부기관(한국보건 의료연구원, 건강보험심사평가원, 국민건강보험공단) -대한당뇨병학회 임원진 및 일차진료위원회 -진료지침 최종안의 확정
인증 및 보급단계	-대한당뇨병학회 및 개발 관련학회 인증 및 출판

1) 개발범위 및 임상질문의 도출

- ▶ 일반의, 개원의, 전문의, 교육기관 당뇨병 진료의사, 의원 및 교육기관 간호사, 영양사, 사회복지사, 운동치료사 등의 당뇨병 치료 전문가를 주 사용자로 하는 당뇨병학회 진료지침의 개발범위는 다학제 진료지침 개발그룹으로 구성된 집필위원회 및 실무위원회에 합의하여 총 27개의 소제목으로 구성.
- ▶ 합의된 소제목별로 2015 당뇨병 진료지침 구성을 바탕으로 임상질문을 도출하였으며, 도출된 임상질문들은 집필위원회 및 실무위원회에서 검토하고 합의함.

2) 근거(진료지침)의 검색

- ▶ “당뇨병 진료지침 2015” 참고문헌을 바탕으로 추가 참고문헌 검색 (2015. 1 - 2018. 8)
 - 제2형 당뇨병 성인 (18세 이상) 대상
 - Meta-analysis, Systemic Review, RCT, 잘 수행된 cohort 중심으로 선택
 - Publication year : 2015. 1 - 2018. 8
 - 언어: 국어, 영어
 - 근거기반 진료지침
 - 공식적 합의개발로 개발된 Consensus-based guideline
 - 개정판이 있는 경우 최신판
 - 임상연구의 경우 치료기간 12주 이상, 대상 50명 이상
 - 국내연구의 경우 제한 없이 전부 포함
 - 자료원: 국내 검색 자료원 4개(KoreaMed, Korea Citation Index, RISS, NDSL), 국외 검색 자료원 5개(Cochrane, Embase, Pubmed(Medline), Scopus, Web of science), 국내 가이드라인 탑재 자료원 2개(대한당뇨병학회, 제2형 당뇨병임상센터), 국외 가이드라인 탑재 자료원 (NICE, SIGN, JAPAN DIABETES ASSOCIATION, AMERICAN DIAB-ETES ASSOCIATION, CANADIAN DIABETES ASSOCIATION, AACE/ACE, ACP: American college of physicians)를 포함해서 총 18개 검색 자료원을 사용하였음.
 - 검색은 근거(진료지침) 검색 경험이 있는 전문사서(서울아산병원 의학도서관, 신의수)에 의해 체계적으로 수행함.
 - 진료지침관련 색인단어는 다음의 조합으로 검색하였음.
(Guideline* or Practice guideline* or Clinical practice guideline* or Recommendation* or Consensus)

3) 편집의 독립성

- ▶ 재정지원: 진료지침 위원회에서 실무 업무와 출판을 보조하였고, 대한당뇨병학회 기금으로 출간함.
- ▶ 진료지침개발에 참여한 모든 구성원들의 잠재적인 이해상충 관계 유무를 확인하기 위해 지침 개발 내용과 관련된 주제로 1년에 300만원, 3년에 1,000만원 이상의 후원을 받거나, 사례금을 받고 자문을 한 경우, 특정기관 혹은 제약회사의 지분이익이나 소독업선과 같이 경제적 이익에 대한 권리를 제공받는 경우, 그리고 제약회사에서 공식/비공식적인 직함을 가진 경우에 대해 조사하였으며, 상충되는 측은 잠재적인 이해관계가 없었음을 확인함.

4) 권고안 채택을 위한 합의 방법

- ▶ 진료지침위원회 워크숍을 통해서 권고안 문장에 대한 합의(진료지침 저자들 사이에서 동의가 70% 이상인 경우)를 통해 채택됨.

5) 진료지침 갱신 원칙 및 계획

- ▶ 새로운 약제, 치료법 등에 대한 양질의 근거가 명확한 경우에 부분적으로 권고를 수정, 보완 혹은 삭제하는 방법으로 부분 개정을 수행할 예정이며, 매 2년마다 전체 개정을 계획하고 있음.

6) 2019 당뇨병 진료지침(제6판) 인용 표시

(국문) 대한당뇨병학회; 2019 당뇨병 진료지침. 제6판. 서울:서울메드쿠스; 2019. p00.
(영문) Korean Diabetes Association: Treatment guideline for diabetes. 6th ed. Seoul, Seoul Medcus; 2019. p00.

2019 당뇨병 진료지침 / 제6판

Treatment Guideline for Diabetes

인쇄일 2019년 5월 5일

발행일 2019년 5월 10일

발행인 박경수

편집인 권혁상

발행처 대한당뇨병학회
서울시 마포구 마포대로 109 롯데캐슬프레지던트 101동 2104호

전화 02-714-9064

팩스 02-714-9084

만든곳 서울메드쿠스
서울시 강남구 밤고개로1길 10, 603호

전화 02-516-2616

팩스 02-3445-2619