2021 당뇨병 진료지침 제7판

Clinical Practice Guidelines for Diabetes

발간사

2020년에 발표된 Diabetes Fact Sheet에 따르면 우리나라 당뇨병 환자는 성인 7명 중 1명으로 높은 유병률을 보이고 있으며 공복혈당장애를 포함한 인구는 1,440만명에 이르고 있습니다. 반면 당뇨병 환자 중 당화혈색소 6.5% 미만으로 혈당이 잘 조절되는 환자는 28.3% 수준에 그치고 있어, 당뇨병 환자에 대한 적극적이고 체계적인 관리가 절실히 필요한 때임을 보여주고 있습니다.

대한당뇨병학회 진료지침위원회에서는 당뇨병을 진료하는 모든 의료인이 진료현장에서 편리하게 사용할 수 있는 '당뇨병 진료지침'을 꾸준히 발간하고 있으며, '2019 당뇨병 진료지침(제6판)' 발간 이후 최근 임상연구 결과를 반영하고 체계적 문헌연구를 통하여 근거수준과 권고등급을 새롭게 제시한 개정판을 발간하였습니다.

제7판에서 변화된 내용으로는, 근거 수준은 연구설계에 따라서 구분하였고, 권고안의 적용범위에 따라 '일반적권고'(대부분 환자에게 적용함)와 '제한적권고' (일부 환자에게 해당조건에 따라 제한적으로 적용함)의 두가지로 권고범위을 분류하였으며, 개정된 "당뇨병학 용어집(제4판, 2021)"을 기준으로 용어 전체를 수정 및 통일하였습니다. "비알코올지방간질환", "연속혈당측정과 인슐린펌프" 편을 신설하였고, 개정된 진료지침은 임상현장에서의 보급 및 활용도를 높이기 위해 온라인 기반의 임상결정 보조수단과 동시에 개발하여 대한당뇨병학회 홈페이지를 통해 게시하였습니다.

이번 개정판이 당뇨병 환자를 치료하시는 모든 진료현장에서 편리하게 이용되어, 우리나라 당뇨병 치료 수준이 전반적으로 향상되고 당뇨병 관리에 큰 도움이 되길 기대합니다.

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

2021년 5월

대한당뇨병학회 진료지침이사 고승현

대 한 당 뇨 병 학 회 이 사 장 윤건호

2021 당뇨병 진료지침 요약

1. 진료지침 개요

본 지침은 당뇨병을 진료하는 모든 의료인(의사, 당뇨병 전문가)이 전국의 진료현장에서 쉽게 사용할 수 있도록 제작되었음. 성인 1/2형당뇨병, 소아·청소년 2형당뇨병과 임신당뇨병에 대한 내용으로 구성하였음. 진료실에서 환자교육 및 체계적인 관리에 도움이 될 실질적인 내용을 따로 모아 요약본을 별도로 제작하였음.

2. 진료지침 구성

1) '전문'과 '요약본' 2가지로 구성하였음.
2) '2021 당뇨병 진료지침'의 근거수준은 연구설계에 따라서 구분하였음. 권고범위는 대상자 중 권고안의 적용범위에 따라, '일반적권고'(대부분 환자에게 적용함)와 '제한적권고' (일부 환자에게 해당조건에 따라 제한적으로 적용함)의 2가지로 분류하였음.
3) 개정된 내용에 한하여 원고의 기술방식을 다음과 같이 변경하였음: 근거수준-이득-위해- 이득과 위해의 균형-다양한 대안, 지침 사용시 고려사항-참고문헌
4) 개정된 "당뇨병학 용어집(제4판, 2021)"을 기준으로 용어 전체를 수정 및 통일하였음.
5) 당뇨병환자의 포괄적 관리를 위한 점검사항을 요약본 부록에 표로 정리하였음.
6) 당뇨병 약물치료는 경구약물과 주사제를 통합하였고, 혈당조절 중심에 따른 약물선택과 동반질환 유무에 따른 약물선택을 분리하여 권고하였음.
7) 업데이트된 진료지침은 진료현장에서 보급 및 활용도를 높이기 위해 온라인 기반의 임상결정 보조수단과 함께 개발하여 대한당뇨병학회 홈페이지를 통해 게시하였음.
8) "비알코올지방간질환", "연속혈당측정과 인슐린펌프" 편을 신설하였음.

3. 주요 수정 내용

1) **당뇨병 선별검사**: 당뇨병 고위험군 선별기준과 검사방법을 최근 국내임상연구 결과를 반영하여 업데이트함. 공복혈장포도당 100-109 mg/dL 또는 당화혈색소 5.7-6.0%인 경우 매년 공복혈장포도당 또는 당화혈색소를 측정하며, 체질량지수가 23 kg/m^2 이상이라면 경구포도당내성검사를 고려하는 것이 추가되었음.
2) **당뇨병전단계에서 당뇨병의 예방**: 체질량지수에 따라 생활습관교정 목표를 나누어 기술함. 생활습관교정과 유지를 위해 정보통신기술을 포함한 다양한 보조수단을 활용하도록 함.
3) **당뇨병 자기관리, 의학영양요법, 운동요법**: 최신 연구결과를 반영하여 업데이트함.
4) **1형당뇨병의 약물치료**: 1형당뇨병 소아청소년과 그의 부모 또는 양육자에게는 소아청소년의 발달단계에 적절하도록 개별화된 자기관리교육이 진단 시부터 이루어져야 하고, 성장과 독립적인 자기관리능력 발달에 따라 정기적으로 재평가하도록 함.

5) **2형당뇨병의 약물치료**: 약물 선택 시 혈당강하효과, 저혈당 위험도, 부작용, 동반질환(심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환) 여부, 치료 수용성, 나이, 환자가 추구하는 삶의 가치, 비용을 고려함. 메트포민을 우선 사용하고 부작용이나 금기가 없는 한 유지하도록 한 기본적인 원칙을 유지함. 혈당조절 실패의 위험을 낮추기 위해 진단 초기부터 병용요법을 적극적으로 고려함. 강력한 혈당강하 효과를 중점적으로 고려할 경우 주사제를 포함한 치료를 우선함. 그러나 심부전을 동반한 경우 심혈관이익이 입증된 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선 고려함. 죽상경화심혈관질환을 동반한 경우 병용요법 시 심혈관이익이 입증된 SGLT2억제제 혹은 GLP-1수용체작용제를 포함한 치료를 우선 고려함. 알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 감소한 경우 심혈관 및 신장이익이 입증된 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선 고려함. 약물치료 시 주기적으로 복약순응도를 확인함.

6) **비만 관리**: 비만한 2형당뇨병 환자는 생활습관교정으로 기저 체중의 5% 이상 감량을 권고하되, 생활습관교정으로 체중감량에 실패한 경우 보조요법으로 항비만제를 사용할 수 있음. 체질량지수 30 kg/m^2 이상인 2형당뇨병 환자에게서 비수술치료로 체중감량 및 혈당조절에 실패한 경우 비만수술을 고려하도록 함.

7) **고혈압 관리**: 관상동맥질환을 동반한 당뇨병 환자는 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제를 사용하도록 권고함.

8) **이상지질혈증 관리**: 심혈관질환이 동반된 환자에게서 스타틴에 에제티미브를 추가한 후에도 목표치에 도달하지 못한 경우, 스타틴과 PCSK9억제제 병용을 고려함. 심한 고중성지방혈증(500 mg/dL 초과)의 경우 페노파이브레이트, 오메가-3지방산 등의 약물치료를 고려함.

9) **포괄적 관리**: 매 방문시 자기관리 수행여부와 치료약물 순응도를 우선 평가하도록 강조함. 당뇨병 환자의 첫 방문 시, 매 추적 방문 시, 매년 혹은 필요 시 시행할 의학적 평가를 업데이트하여, 진료현장에서 온라인 기반에서 편리하게 활용하도록 개발하였음.

10) **소아 및 청소년의 2형당뇨병 관리**: 2형당뇨병 소아청소년은 적절한 시기에 성인클리닉으로 이행하도록 함.

11) **비알코올지방간질환**: 2형당뇨병에서 비알코올지방간질환의 진단, 치료에 대한 내용을 신설함.

12) **연속혈당측정과 인슐린펌프**: 연속혈당측정과 인슐린펌프에 대한 내용을 신설함. 성인 1형당뇨병, 1형당뇨병 임신부에게 연속혈당감시장치의 상용을 권장함. 2형당뇨병 성인에게서도 필요한 경우 연속혈당감시장치의 주기적 사용을 권장함. 인슐린펌프의 적응증에 대해 기술함. 연속혈당측정 후 결과분석, 적응증, 교육의 중요성에 대해 기술함.

13) **백신접종**: 당뇨병환자에서 COVID-19 백신접종을 적극적으로 시행하도록 명시함.

근거 수준과 권고 범위

근거 수준

연구 디자인에 근거한 분류	표기
Systematic review, meta-analysis, randomized controlled trial	무작위대조연구
Non-randomized controlled studies	비무작위대조연구
Others (case series etc.)	기타
Expert opinion	전문가의견

권고 범위

이득과 위해의 균형 및 권고적용 대상에 따른 분류	표기
대상자 대부분에게 적용할 것을 권고할 때	일반적권고
대상자 중 해당조건에 따라 제한적으로 적용할 것을 권고할 때	제한적권고

진료지침위원회

직위	이름	소속
이사	고승현	가톨릭의대 성빈센트병원 내분비내과
간사	허규연	성균관의대 삼성서울병원 내분비내과
위원	김남훈	고려의대 안암병원 내분비내과
위원	김수경	CHA의과학대 분당차병원 내분비내과
위원	김재현	성균관의대 삼성서울병원 내분비내과
위원	노정현	인제의대 일산백병원 내분비내과
위원	문민경	서울대학교 보라매병원 내분비내과
위원	박종숙	연세의대 강남세브란스병원 내분비내과
위원	백종하	경상의대 창원경상대병원 내분비내과
위원	양예슬	가톨릭의대 의정부성모병원 내분비내과
위원	오태정	서울의대 분당서울대병원 내분비내과
위원	이병완	연세의대 세브란스병원 내분비내과
위원	이상열	경희의대 경희의료원 내분비내과
위원	이승환	가톨릭의대 서울성모병원 내분비내과
위원	전숙	경희의대 경희의료원 내분비내과
위원	최종한	건국의대 건국대학교병원 내분비내과
자문위원	김대중	아주의대 아주대학교병원 내분비내과
자문위원	김상용	조선대학교병원 내분비내과
자문위원	김현정	고려대 근거중심의학연구소
자문위원	김재현	서울의대 분당서울대학교병원 소아청소년과
자문위원	윤석기	천안엔도내과
자문위원	구민정	서울대학교병원 소아청소년당뇨병교실
자문위원	이지현	아주대학교병원 영양과
자문위원	임성철	경희의료원 사회사업과

목차

01 당뇨병 진단 및 분류 | 이승환 (가톨릭의대 내분비내과) 10

02 당뇨병 선별검사 | 이승환 (가톨릭의대 내분비내과) 16

03 임신당뇨병 선별과 진단 | 오태정 (서울의대 내분비내과, 임신당뇨병연구회) 22

04 당뇨병전단계에서 당뇨병의 예방 | 이상열 (경희의대 내분비내과) 27

05 당뇨병 성인에게서 혈당조절 목표 | 김대중 (아주의대 내분비내과) 37

06 혈당조절의 모니터링 및 평가 | 이은정 (성균관의대 내분비내과) 44

07 당뇨병 자기관리 | 김상용, 김진화 (조선의대 내분비내과, 교육위원회) 53

08 의학영양요법 | 송기호, 최종한 (건국의대 내분비내과), 전숙(경희의대 내분비내과), 식품영양위원회 56

09 운동요법 | 양예슬 (가톨릭의대 내분비내과, 운동연구회) 73

10 1형당뇨병의 약물치료 | 김재현, 이유빈 (성균관의대 내분비내과) 79

11 2형당뇨병의 약물치료 | 문민경 (서울의대 내분비내과), 고승현 (가톨릭의대 내분비내과), 허규연 (성균관의대 내분비내과), 박종숙 (연세의대 내분비내과) 89

12 비만관리 | 손장원 (가톨릭의대 내분비내과, 대한비만학회) 140

13 고혈압 관리 | 박종숙 (연세의대 내분비내과) 152

14 이상지질혈증 관리 | 노정현 (인제의대 내분비내과), 전숙 (경희의대 내분비내과) 160

15 항혈소판제 사용 | 김현민 (중앙의대 내분비내과) 175

16 저혈당 관리 | 윤재승 (가톨릭의대 내분비내과) 182

17 당뇨병신장질환 | 김남훈 (고려의대 내분비내과, 신증연구회) 192

18 당뇨병신경병증 및 발관리 | 김종화 (세종병원 내분비내과, 신경병증연구회) 201

19 당뇨병망막병증 | 지동현 (가톨릭의대 안과) 214

20 당뇨병의 급성합병증 | 백종하 (경상의대 내분비내과) 220

21 입원 및 중증질환 시 혈당관리 | 백종하 (경상의대 내분비내과) 228

22 당뇨병과 임신 | 오태정 (서울의대 내분비내과, 임신당뇨병연구회) 234

23 노인당뇨병 | 전성완 (순천향의대 내분비내과, 노인당뇨병연구회) 243

24 소아 및 청소년의 2형당뇨병 관리 | 김재현 (서울의대 소아청소년과, 대한소아내분비학회) 250

25 비알코올지방간질환 | 이병완 (연세의대 내분비내과, 지방간연구회) 259

26 연속혈당측정과 인슐린펌프 | 김재현, 진상만 (성균관의대 내분비내과, 환자관리위원회) 266

27 백신접종 | 최원석 (고려의대 감염내과, 대한감염학회) 282

28 췌장 및 췌도이식 | 윤건호, 이은영 (가톨릭의대 내분비내과, 베타세포 및 췌도이식연구회) 287

29 당뇨병 진료지침 개발과정 291

30 대한당뇨병학회 당뇨병 진료지침 연혁 298

01 당뇨병 진단 및 분류

1. 정상혈당 기준

정상혈당은 8시간 이상 공복 후 혈장포도당 100 mg/dL 미만, 75 g 경구포도당부하 2시간 후 혈장포도당 140 mg/dL 미만이다.

2. 당뇨병 진단기준[1)]

1) 당화혈색소 6.5% 이상 또는

2) 8시간 이상 공복 후 혈장포도당 126 mg/dL 이상 또는

3) 75 g 경구포도당부하 2시간 후 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 진단기준

1) 공복혈당장애: 공복혈장포도당 100-125 mg/dL

2) 내당능장애: 75 g 경구포도당부하 2시간 후 혈장포도당 140-199 mg/dL

3) 당화혈색소: 5.7-6.4%

당화혈색소는 표준화된 방법으로 측정해야 한다.

[1)] 2의 1)~3) 중 하나에 해당하는 경우 서로 다른 날 검사를 반복해야 하지만, 동시에 시행한 검사들에서 두 가지 이상을 만족한다면 바로 확진할 수 있다.

당뇨병의 진단기준

1. 공복혈장포도당

2007년도에 대한당뇨병학회 진단소위원회에서는 이전 연구들[총 6,234명(연천 2,473명, 목동 774명, 정읍 1,106명, 안산 1,882명) 대상, 남자 비율 40.9%]을 분석해 경구포도당부하 2시간 후 혈장포도당 200 mg/dL에 해당하는 공복혈장포도당 값이 110 mg/dL라고 보고하였다 [1,2]. 그러나 한국인에서 당뇨병합병증 발생을 예측하는 공복혈장포도당 값을 제시한 대규모 역학연구가 없으므로, 대한당뇨병학회 진료지침에서 제안한 바와 같이 당뇨병 진단기준을 공복혈장포도당 126 mg/dL 이상으로 하고, 공복 시 정상혈당의 기준도 미국당뇨병학회나 세계당뇨병연맹[3-5]과 같이 100 mg/dL 미만으로 하는 것이 타당하다.

2. 경구포도당내성검사

경구포도당내성검사는 검사방법이 번거롭고 시간이 많이 소요되며, 재현성은 낮고 상대적으로 비싸, 일차의료기관에서 당뇨병 진단에 이를 일률적으로 권하기 어렵다. 그러나 우리나라 당뇨병 성인은 서양인에 비해 덜 비만하고, 인슐린분비능이 상대적으로 낮으며, 특히 노인은 식후고혈당만을 보이는 경우가 흔하다. 따라서 공복혈장포도당만으로 선별검사하면 당뇨병을 진단하지 못하는 경우가 상당수 발생할 수 있다. 이를 해결하기 위해 공복혈장포도당의 진단기준을 낮추면 진단적 특이도가 낮아진다. 경구포도당내성검사는 공복과 당부하 2시간 후에 채혈하는 세계보건기구[6,7]의 방법을 흔히 사용하며, 일본당뇨병학회[8]에서는 포도당부하 30분과 60분 후 혈장포도당과 인슐린을 동시에 측정하는 것도 권고하고 있다. 편의성을 고려할 때 공복과 포도당부하 후 2시간 검사가 적절할 것이나 30분, 60분, 90분 등의 추가적인 검사가 필요할 수 있다[9]. 세계보건기구의 권고안[7]에 기초한 경구포도당내성검사의 구체적인 방법은 표 1.1과 같다.

표 1.1 경구포도당내성검사 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 마시고 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.

각 나라의 당뇨병학회나 국제기구는 공복혈당장애가 있는 경우 공통적으로 경구포도당내성검사를 권고하고 있으나 나라마다 약간의 차이가 있다. 세계당뇨병연맹에서는 공복혈장포도당이 100-125 mg/dL인 경우 당뇨병 진단을 위해 경구포도당내성검사를 권고하며, 무작위혈당이 100-199 mg/dL인 경우에는 공복혈장포도당을 검사하거나 경구포도당내성검사를 하도록 권고하고 있다[3,4].

각 나라의 권고안과 한국인의 당뇨병 특성을 고려할 때 경구포도당내성검사는 공복혈당장애가 있거나, 공복혈장포도당은 정상이나 당뇨병 위험이 높은 군, 공복혈장포도당이 유용한 진단검사가 되기 어려운 60세 이상, 혈당검사 결과가 모호하거나 산모인 경우, 역학연구의 경우 적극적으로 고려해야 한다[1,2,10,11]. 경구포도당내성검사는 당뇨병 고위험군인 내당능장애를 진단하는데도 유용하다. 내당능장애는 공복혈당장애에 비해 많으며, 심혈관질환이나 전체 사망률과의 관련성도 더 많다. 또한 내당능장애 대상자에게서 적절한 중재를 통해 2형당뇨병으로의 진행이나 심혈관질환 발병을 예방할 수 있음이 증명되었으므로 당뇨병전단계 대상자의 선별은 매우 중요하다. 따라서 경구포도당내성검사를 통해 당뇨병뿐만 아니라 내당능장애를 진단하는 것도 임상적으로 의미가 크다. 이상을 토대로 한 한국인의 당대사 이상의 분류는 그림 1.1과 같다.

01 당뇨병 진단 및 분류

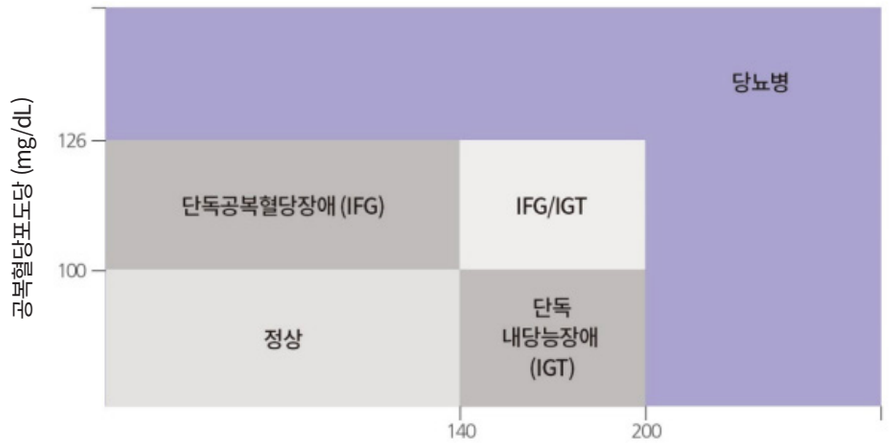


그림 1.1 공복혈장포도당과 경구포도당부하 후 2시간 혈장포도당을 기준으로 한 당대사 이상의 분류 (IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance)

3. 당화혈색소(A1C, HbA1c)

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, 당뇨병합병증의 위험도와 좋은 상관관계를 보이며, 혈당 측정보다 안정적이라는 이유를 들어, National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)에 의해 인증되고 표준화된 방법[Diabetes Control and Complication Trial(DCCT) reference assay]으로 검사했을 경우, 당화혈색소 6.5% 이상을 당뇨병의 새로운 진단기준으로 포함시킬 것을 권고하였다. 이후 미국 [3]을 비롯하여 일본[8] 등에서도 이를 진단기준에 포함시켰다.

국내에서도 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 당뇨병 진단기준으로서 공복혈장포도당과 당화혈색소의 일치도가 확인되었다. 따라서 우리나라에서도 당화혈색소 6.5% 이상을 당뇨병 진단기준으로 삼는 것이 적절하며[13], 2013년부터 대한당뇨병학회 진료지침에 반영되었다.

다만 당화혈색소만을 단독으로 사용할 때 당뇨병 진단율은 공복과 경구포도당부하 2시간 후 혈장포도당 등을 종합적으로 활용한 경우의 30%에 불과하였다[14]. 그리고 혈색소병증, 임신, glucose-6-phosphate dehydrogenase 결핍, HIV, 혈액투석, 최근의 실혈이나 수혈, 조혈제 치료 등의 경우 당화혈색소는 혈당상태를 정확히 반영하지 못하기 때문에 결과값을 해석할 때 주의해야 한다.

당뇨병의 분류

1997년 미국당뇨병학회, 1999년 세계보건기구가 치료법에 근거한 인슐린의존-및-비의존당뇨병이라는 용어를 1형당뇨병과 2형당뇨병으로 수정한 이후 현재까지 당뇨병 병형 분류에 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 당뇨병 유병률이 15-30%로 증가됨이 보고되어[15], 2011년부터 간질환을 추가하였다.

1형과 2형당뇨병의 분류를 위해 자가항체(항GAD항체, 항인슐린항체, 항췌도세포항체 등), 인슐린, C-펩타이드 측정이 도움될 수 있다. 여러 국내연구에서 공복 혈청 C-펩타이드가 0.6 ng/mL (0.2 nmol/L) 미만인 경우 1형당뇨병으로, 1.0 ng/mL (0.33 nmol/L) 이상인 경우 2형당뇨병으로 분류하였다.

자가항체가 양성인 경우 면역매개성 1형당뇨병의 가능성이 높다. 그러나 2형당뇨병으로 진단된 우리나라 환자들에게서 항GAD항체 양성률은 4-25%이며, 이 경우 인슐린치료를 하게 될 가능성이 높은 것으로 보고되었다[16-19]. 자가면역기전에 의한 당뇨병 중 급속히 진행하는 1형당뇨병과 달리 서서히 진행하는 경우 '성인잠재자가면역당뇨병(latent autoimmune diabetes in adults)'으로 따로 구분한다[20]. 우리나라에서는 발병 당시 병형 결정이 어려운 비전형적인 당뇨병이 비교적 흔하다[21]. 이 경우에는 임상경과, C-펩타이드 및 자가항체 등을 추적하면서 재평가한다.

01 당뇨병 진단 및 분류

표 1.2 당뇨병의 분류

1	1형당뇨병 - 췌장 베타세포 파괴에 의한 인슐린 결핍으로 발생한 당뇨병
	1-1. 면역매개성
	1-2. 특발성
2	2형당뇨병 - 인슐린저항성과 점진적인 인슐린 분비 결함으로 발생한 당뇨병
3	임신당뇨병 - 임신 중 진단된 당뇨병
4	기타 당뇨병
	4-1. 베타세포기능의 유전적 결함 MODY3(염색체 12번, HNF-1α), MODY1(염색체 20번, HNF-4α), 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, CELL, MODY9; 염색체 7번, PAX5, MODY10; 염색체 11번, INS, MODY11: 염색체 8번, BLK), 일과성 신생아당뇨병(염색체 6번, ZAC/HYAMI imprinting defect), 영구적 신생아당뇨병(KCNJ11 gene encoding Kir6.2 subunit of β-cell KATP channel), 미토콘드리아 DNA
	4-2. 인슐린 작용의 유전적 결함 A형 인슐린저항성, 요정증(leprechaunism), Rabson-Mendenhall 증후군, 지방위축당뇨병
	4-3. 췌장외분비기능장애 췌장염, 외상/췌장절제술, 췌장종양, 낭성섬유증, 혈색소침착증, 섬유결석 췌장당뇨병
	4-4. 내분비질환 말단비대증, 쿠싱증후군, 글루카곤분비선종, 크롬친화세포종, 갑상선항진증, 소마토스타틴분비선종, 알도스테론분비선종
	4-5. 간질환: 만성간염, 간경화
	4-6. 약물 유발 살서제(vacor), 펜타미딘(pentamidine), 글루코코티코이드, 니코틴산, 갑상선호르몬, 다이아족사이드(diazoxide), 베타아드레날린성촉진제, 싸이아자이드, 딜란틴, 감마-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, 울프람증후군, Friedreich 운동실조증, 헌팅턴무도병, 로런스-문-비들증후군, 근육긴장퇴행위축, 포르피린증, 프라더-빌리증후군

참고문헌

1. Oh JY, Lim S, Kim DJ, et al. 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, et al. 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 Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. 4th ed. Melbourne: International Diabetes Institute (IDI); Singapore: In Vivo Communications (Asia) Pte Ltd.; 2005.
5. Asian-Pacific Type 2 Diabetes Policy Group. Type 2 Diabetes : practical targets and treatments. 4th ed. Melbourne: International Diabetes Institute (IDI) ; Singapore: In Vivo Communications; 2005.
6. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999.
7. World Health Organization, Chronic Respiratory Diseases, Arthritis Team. Screening for type 2 diabetes: report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. Geneva: World Health Organization; 2003.
8. Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus; Seino Y, Nanjo K, et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. J Diabetes Investig 2010;1:212-28.
9. Ito C, Maeda R, Ishida S, et al. Correlation among fasting plasma glucose, two-hour plasma glucose levels in OGTT and HbA1c. Diabetes Res Clin Pract 2000;50:225-30.
10. Ryu S, Shin H, Chang Y, et al. Should the lower limit of impaired fasting glucose be reduced from 110 mg/dL in Korea? Metabolism 2006;55:489-93.
11. Kim DL, Kim SD, Kim SK, et al. Is an oral glucose tolerance test still valid for diagnosing diabetes mellitus? Diabetes Metab J 2016;40:118-28.
12. Kim KS, Kim SK, Lee YK, et al. 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, et al. 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. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. Diabetes Care 2010;33:562-8.
15. Lee HC, Huh KB, Hong SK, et al. The prevalence of diabetes mellitus in chronic liver disease. Korean J Med 1999;57:281-7.
16. Kim HK, Kim JY, Park JY, et al. Clinical typing and characterization of youth-onset diabetic patients in Korea. J Korean Diabetes Assoc 1995;19:202-7.
17. Lee KU, Ryu JS, Kim YT, et al. 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.
18. Park M, Kang YI, Chon S, et al. The clinical characteristics of young onset diabetes according to etiology based classification. J Kor Diabetes Assoc 2006;30:190-7.
19. Kim CS, Park J, Cho MH, et al. 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.
20. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, et al. 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.
21. Lee HC, Kim DH, Nam JH, et al. 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.

02 당뇨병 선별검사

1. 당뇨병 선별검사는 공복혈장포도당, 당화혈색소, 또는 경구포도당내성검사로 한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]
2. 당뇨병 선별검사는 40세 이상 성인과 위험인자가 있는 30세 이상 성인에게서 매년 한다. [전문가의견, 일반적권고]
3. 공복혈장포도당 혹은 당화혈색소 수치가 아래에 해당하는 경우 추가검사를 한다. [전문가의견, 일반적권고]
   1) 공복혈장포도당 100-109 mg/dL 또는 당화혈색소 5.7-6.0%: 매년 공복혈장포도당 또는 당화혈색소를 측정하며, 체질량지수가 23 kg/m^2 이상이라면 경구포도당내성검사를 고려한다.
   2) 공복혈장포도당 110-125 mg/dL 또는 당화혈색소 6.1-6.4%: 경구포도당내성검사를 한다.
4. 임신 중 임신당뇨병을 진단받았던 여성은 출산 6-12주 후 경구포도당내성검사를 한다. [전문가의견, 일반적권고]

배경

당뇨병 선별검사의 목적은 당뇨병의 위험이 높은 대상을 찾아내 당뇨병을 조기에 진단하는 것이다. 2형당뇨병은 특별한 증상이 없어 합병증이 나타나는 시점까지 진단되지 않는 경우가 흔하며, 1/3의 환자들은 당뇨병을 인지하는 못하는 것으로 추정된다. 그러므로 고위험군에서 당뇨병이나 당뇨병전단계를 선별하기 위해 당뇨병 선별검사를 시행하는 것이 중요하다. 나라마다 조금씩 다른 고위험군의 기준을 제시하는데 한국인에게서 2형당뇨병의 위험인자는 표 2.1과 같다.

표 2.1 2형당뇨병의 위험인자

• 과체중(체질량지수 23 kg/m^2 이상)
• 직계가족(부모, 형제자매)에 당뇨병이 있는 경우
• 공복혈당장애나 내당능장애의 과거력
• 임신당뇨병이나 4 kg 이상의 거대아 출산력
• 고혈압(140/90 mm Hg 이상 또는 약제 복용)
• HDL 콜레스테롤 35 mg/dL 미만 또는 트라이글리세라이드 250 mg/dL 이상
• 인슐린저항성(다낭난소증후군, 흑색가시세포증 등)
• 심혈관질환(뇌졸중, 관상동맥질환 등)
• 약물(글루코코티코이드, 비정형 항정신병약 등)

선별검사를 시작하는 연령은 40세 이상으로 정했는데, 높은 당뇨병 발생률을 고려해 위험인자가 있는 동양인에게서는 더 이른 나이에 선별검사를 시작할 것을 제시한 영국, 캐나다의 권고안과 40세 이상에서 당뇨병 유병률이 의미있게 증가하는 우리나라 4개의 당뇨병 코호트연구 결과를 참고하였다[1-3]. 이외에 국민건강보험공단이 제공하는 건강검진이 40세 이상을 대상으로 하는 것도 고려하였다. 본 권고안에서는 위험인자가 있는 경우에는 30세부터 선별검사를 하도록 하였다. 과체중의 기준은 23 kg/m^2로 아시아-태평양 비만기준[4]을 따랐는데, 서양인과 달리 비교적 낮은 체질량지수에서도 비만관련질환 및 당뇨병의 위험이 높다는 점을 반영하였다[5].

혈당조절의 정도를 판단하기 위해 사용하는 당화혈색소는 공복 유무와 무관하게 검사할 수 있다는 장점이 있으나, 측정방법의 표준화와 정확도에 대한 문제로 초기에는 당뇨병 진단 및 선별기준에서 배제되었었다. 그러나 당화혈색소 측정방법이 정확해지고 표준화되면서, 2009년 국제전문가위원회는 당뇨병 선별검사 방법으로 당화혈색소를 사용하도록 권고하였다[6-8]. 2010년 미국당뇨병학회 진료지침에서는 당뇨병 진단기준에 '당화혈색소 6.5% 이상', 당뇨병 고위험군의 정의에 '당화혈색소 5.7-6.4%'가 추가되었다. 우리나라에서도 당화혈색소의 진단적 가치에 대한 연구들이 발표되었다[9,10].

2009년 대한당뇨병학회 진단소위원회 주관으로 8개 병원에서 당뇨병 병력이 없는 1,000여 명에게서 공복혈장포도당, 75 g 포도당부하 2시간 후 혈장포도당, 당화혈색소를 측정했는데, 당뇨병과 내당능이상(공복혈당장애, 내당능장애)을 진단하는 당화혈색소의 결정점은 각각 6.1%와 5.7%였다[11]. 따라서 당화혈색소 6.1% 이상인 성인은 당뇨병 위험이 매우 높은 군으로 간주하여, 경구포도당내성검사를 하도록 권고하였다. 4개의 대규모 코호트연구(연천 2,473명, 정읍 1,106명, 목동 774명, 안산 1,881명 등 총 6,234명, 1993-2000)를 이용해 공복과 포도당부하 후 혈당수치를 분석한 결과, 공복혈당장애를 두 단계로 나누어 추가 검사를 하면 당뇨병의 진단율을 높일 수 있었다[1단계(공복혈장포도당 100-109 mg/dL)는 매년 정기적으로 선별검사(위험인자를 동반하는 경우에는 경구포도당내성검사). 2단계(공복혈장포도당 110-125 mg/dL)는 즉시 경구포도당내성검사][12]. 최근 발표된 한국당뇨병예방연구(Korean Diabetes Prevention Study)에 의하면 처음으로 당뇨병을 진단받고 체질량지수가 23 kg/m^2 이상인 대상자 446명 중 76.2%는 공복혈장포도당이 126 mg/dL 미만이었으며, 59.2%는 포도당부하 2시간 혈장포도당만 기준을 초과했고 공복혈장포도당과 당화혈색소는 기준 미만이었다. 공복혈장포도당이 100 mg/dL 미만(정상), 100-109 mg/dL(1단계 공복혈당장애), 110-125 mg/dL(2단계 공복혈당장애)일 때 포도당부하 2시간 후 혈장포도당이 200 mg/dL 이상인 경우는 각각 9.5%, 19.0%, 43.5%였다[13]. 일본당뇨병학회 진료지침[14]에서도 공복혈장포도당 100 mg/dL 이상 또는 당화혈색소 5.6% 이상인 경우, 캐나다당뇨병학회[15] 역시 위험인자가 1개 이상 있으면서 공복혈장포도당이 100 mg/dL 이상이면 경구포도당내성검사를 고려하도록 권고하였다. 이런 국내외 연구들을 바탕으로 체질량지수가 23 kg/m^2 이상인 우리나라 성인에서는 공복혈장포도당 100-109 mg/dL 또는 당화혈색소 5.7-6.0%인 경우 매년 공복혈장포도당 또는 당화혈색소 측정과 함께 경구포도당내성검사를 고려하며, 공복혈장포도당 110-125 mg/dL 또는 당화혈색소 6.1-6.4%인 경우 경구포도당내성검사를 하도록 권고한다. 임신당뇨병을 진단받았던 여성의 40-50%

02 당뇨병 선별검사

에서 시간이 경과함에 따라 2형당뇨병이 발생한다[16,17]. 따라서 이런 여성은 당뇨병 발생의 고위험군이며 당뇨병예방을 위해 생활습관교정을 해야 한다. 임신당뇨병이 있었던 모든 산모는 출산 6-12주 후에 75 g 경구포도당내성검사로 내당능상태를 확인해야 하며, 정상일 경우 매년 당뇨병 선별검사를 할 것을 고려한다.

국내 한 연구에서 당뇨병 위험성을 평가하는데 활용할 수 있는 자가점수법을 소개하였다. 흡연, 나이, 복부비만, 당뇨병의 가족력, 음주, 고혈압등의 위험인자를 점수화해 발견되지 않은 당뇨병이 존재할 위험도를 나타낸다(표 2.2)[18].

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 잔인가요? (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 3배이상 높아진다. 총점이 5점 이상일 경우 당뇨병이 있을 위험이 높으므로 혈당검사(공복혈당 또는 식후혈당)가 권고된다.

출처: Adapted from the article of Lee YH, et al. (Diabetes Care 2012;35:1723-30.)

또한 국내에서 장기간 수행된 대규모 역학연구인 안성-안산코호트연구로부터, 당뇨병이 없는 성인 8,740명을 대상으로 2년 간격으로 75 g 경구포도당내성검사와 당화혈색소를 추적관찰하여 이후 10년 동안 당뇨병이 발생할 확률을 % 값으로 제시한 자가점수법을 개발하였으며, 계산법은 표 2.3에 표기하였다[19].

표 2.3 10년 당뇨병 발생 위험도 계산법

변수	문항	점수	
		남성	여성
1. 당신의 나이가 속한 그룹은?	40-44세	0점	0점
	45-49세	4점	5점
	50-54세	7점	10점
	55-59세	12점	8점
	60-64세	17점	18점
	65-69세	25점	20점
2. 거주 지역은?	농촌	0점	0점
	도시	17점	19점
3. 흡연력은?	없음	0점	0점
	과거 흡연	8점	9점
	현재 흡연	14점	13점
4. 고혈압은?	정상혈압	0점	0점
	고혈압 전단계	11점	10점
	고혈압	20점	19점
5. 당뇨병 가족력은?	없음	0점	0점
	있음	12점	15점
6. 허리둘레는?	< 90 cm (남성) < 85 cm (여성)	0점	0점
	≥ 90 cm (남성) ≥ 85 cm (여성)	12점	14점
점수합계에 따른 향후 10년간 당뇨병이 발생할 확률은?	≤ 24	8.9%	10.8%
	25-29	20.6%	24.1%
	30-34	24.3%	21.5%
	35-39	23.4%	27.4%
	40-44	34.8%	26.9%
	45-49	28.8%	28.6%
	≥ 50	34.9%	38.3%

고혈압은 혈압약을 복용하거나 수축기혈압 140 mm Hg 이상 또는 확장기혈압 90 mm Hg 이상으로 정의하였고, 고혈압 전단계는 수축기혈압 120-139 mm Hg 또는 확장기혈압 80-89 mm Hg으로 정의함. 당뇨병 가족력은 부모, 형제, 자녀 중에 당뇨병에 이환된 경우로 정의함.
점수합계의 최고점은 100점.
(Adapted from the article of Oh TJ, et al. J Diabetes Investig 2021;12:610-8.)

02 당뇨병 선별검사

선별검사의 검체

당뇨병 진단을 위한 검체는 정맥에서 채혈한 혈장을 이용하는 것이 원칙이다. 포도당 농도는 채혈하는 혈액의 종류, 즉 정맥혈, 동맥혈, 또는 모세혈관혈에 따라 다르고, 금식 여부와 식사 시간에 따라 달라질 수 있지만 대체로 동맥혈이 가장 높고 모세혈관혈, 정맥혈 순으로 낮아진다. 이른 아침 공복 시 동맥과 정맥의 혈당 차이는 10 mg/dL 전후이지만, 식후에는 20-50 mg/dL까지도 날 수 있다. 또한 검체의 종류, 즉 전혈, 혈장 그리고 혈청에 따라서도 달라진다. 일반적으로 혈장의 포도당 농도가 전혈보다 10-15% 높다. 해당계 효소가 있는 혈구가 있다면 1시간에 평균 10 mg/dL씩 혈당이 낮아진다. 그러므로 부득이하게 혈청으로 검사를 한다면 채혈 30분 이내에 혈청을 분리하고, 해당작용을 저지하기 위해 불화나트륨(NaF)이 들어 있는 채혈관을 이용한다[20,21]. 특히 다량의 검체를 동시에 분석하는 집단검진의 경우 혈청을 사용하는 경우가 많으므로 검체 관리에 주의를 기울여야 한다.

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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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 JH, Chon S, Cha SA, et al. Impaired fasting glucose levels in overweight or obese subjects for screening of type 2 diabetes in Korea. Korean J Intern Med 2021;36:382-91.
14. Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. J Diabetes Investig 2020;11:1020-76.
15. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Ekoe JM, Goldenberg R, et al. Screening for Diabetes in Adults. Can J Diabetes 2018;42 Suppl 1:S16-9.
16. American Diabetes Association. 13. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S137-43.
17. 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.
18. Lee YH, Bang H, Kim HC, et al. A simple screening score for diabetes for the Korean population: development, validation, and comparison with other scores. Diabetes Care 2012;35:1723-30.
19. Oh TJ, Moon JH, Choi SH, et al. Development of a clinical risk score for incidentdiabetes: A 10-year prospective cohort study. J Diabetes Investig 2021;12:610-618.
20. Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. Clin Chem 1989;35:315-7.
21. le Roux CW, Wilkinson SD, Pavitt DV, et al. A new antiglycolytic agent. Ann Clin Biochem 2004;41:43-6.

03 임신당뇨병 선별과 진단

1. 임신 후 첫 병원 방문 시

1) 모든 임신부는 임신 후 첫 병원 방문 시 공복혈장포도당, 무작위혈장포도당, 또는 당화혈색소를 검사한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

2) 임신 후 첫 병원 방문 시 다음 검사 중 하나 이상에 해당하면 당뇨병이 있었던 것으로 진단한다.

2-1) 공복혈장포도당 126 mg/dL 이상

2-2) 무작위혈장포도당 200 mg/dL 이상

2-3) 당화혈색소 6.5% 이상

2. 임신 24-28주

1) 당뇨병이나 임신당뇨병을 진단받은 적이 없었던 임신부는 임신 24-28주에 다음 방법 중 하나로 검사한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

1-1) 75 g 경구포도당내성검사: 아래 기준을 하나 이상 충족하면 임신당뇨병으로 진단한다. (1단계 접근법)

- 공복혈장포도당 92 mg/dL 이상
- 포도당부하 후 1시간 혈장포도당 180 mg/dL 이상
- 포도당부하 후 2시간 혈장포도당 153 mg/dL 이상

1-2) 50 g 경구포도당내성검사 후 양성[포도당부하 후 1시간 혈장포도당 140 mg/dL 이상(고위험 임신부의 경우 130 mg/dL 이상)]이면 100 g 경구포도당내성검사를 시행: 아래 기준을 두개 이상 충족하면 임신당뇨병으로 진단한다. (2단계 접근법)

- 공복혈장포도당 95 mg/dL 이상
- 포도당부하 후 1시간 혈장포도당 180 mg/dL 이상
- 포도당부하 후 2시간 혈장포도당 155 mg/dL 이상
- 포도당부하 후 3시간 혈장포도당 140 mg/dL 이상

권고안 1. 임신 후 첫 병원 방문 시

1) 모든 임신부는 임신 후 첫 병원 방문 시 공복혈장포도당, 무작위혈장포도당, 또는 당화혈색소를 검사한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

2) 임신 후 첫 병원 방문 시 다음 검사 중 하나 이상에 해당하면 당뇨병이 있었던 것으로 진단한다.

2-1) 공복혈장포도당 126 mg/dL 이상

2-2) 무작위혈장포도당 200 mg/dL 이상

2-3) 당화혈색소 6.5% 이상

1. 근거수준

우리나라 가임기 여성에게서 비만이 점차 증가하고[1], 출산 연령 또한 증가함에 따라, 임신 당시 당뇨병에 이환되었으나 진단되지 않은 임신부의 비율이 높아질 것으로 추정된다. 임신부의 고혈당은 태아의 기형 및 사망과 관련이 있으므로[2, 3], 당대사이상을 조기에 진단하는 것이 필요하다.

2. 이득(편익)

임신한 여성에게서 당뇨병을 조기에 진단할 경우 태아의 장기생성 기간 동안 고혈당에 노출되는 시간을 줄임으로써 산과위험을 낮출 수 있다.

3. 위해

임신 중 당뇨병 진단기준을 일반인과 동일하게 적용하는 것이 적절한지 불확실하다[4]. 당뇨병의 위험도를 고려하지 않고 모든 임신부를 대상으로 선별검사 함에 따라 불필요한 검사를 받는 경우도 생길 수 있다.

4. 이득과 위해의 균형

임신 초반에 고혈당이 태아에 미치는 영향을 고려할 때 검사에 따른 이득이 위해보다 크다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

당뇨병을 미리 진단하고 치료하면 산과합병증을 낮출 수 있으므로[5], 임신 전에 당뇨병 선별검사하는 것을 고려해야 한다.

권고안 2. 임신 24-28주

1) 당뇨병이나 임신당뇨병을 진단받은 적이 없었던 임신부는 임신 24-28주에 다음 방법 중 하나로 검사한다. [비무작위대조연구, 일반적권고

1-1) 75 g 경구포도당내성검사: 아래 기준을 하나 이상 충족하면 임신당뇨병으로 진단한다.(1단계 접근법)

- 공복혈장포도당 92 mg/dL 이상

- 포도당부하 후 1시간 혈장포도당 180 mg/dL 이상

- 포도당부하 후 2시간 혈장포도당 153 mg/dL 이상

03 임신당뇨병 선별과 진단

1-2) 50 g 경구포도당내성검사 후 양성[포도당부하 후 1시간 혈장포도당 140 mg/dL 이상(고위험 임신부의 경우 130 mg/dL 이상)]이면 100 g 경구포도당내성검사: 아래 기준을 둘 이상 충족하면 임신당뇨병으로 진단한다.(2단계 접근법)

- 공복혈장포도당 95 mg/dL 이상
- 포도당부하 후 1시간 혈장포도당 180 mg/dL 이상
- 포도당부하 후 2시간 혈장포도당 155 mg/dL 이상
- 포도당부하 후 3시간 혈장포도당 140 mg/dL 이상

1. 근거수준

2단계 접근법에서 사용하는 50 g 경구포도당내성검사는 공복이 필요하지 않으며, 임신당뇨병 여성을 효율적으로 선별할 수 있는 장점이 있다. 이 검사에서 1시간 혈장포도당의 기준을 140 mg/dL로 하면 임신당뇨병을 대략 80% 발견할 수 있고, 130 mg/dL로 낮추면 진단율을 90%로 높일 수 있다[6]. 한국인 여성 2,776명을 대상으로 2단계 접근법의 Carpenter-Coustant 진단기준을 적용할 경우 2단계 접근법의 NDDG 진단기준에 비해서 산과합병증 및 과체중아 발생 빈도가 유의하게 높았다[7]. 따라서 2단계 접근법에서는 미국당뇨병학회 권고안과 마찬가지로 Carpenter-Constant 진단기준을 사용한다. 하지만 Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) 연구에서 임신 중 혈당의 증가는 산과합병증의 빈도가 연속적으로 증가함을 확인하였다[8]. 이를 바탕으로 International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups에서 전체 임신부에 비해 합병증 발생의 교차비가 1.75배에 해당하는 혈당 값을 1단계 접근법에 따른 임신당뇨병 진단기준으로 정하였다[9].

2. 이득(편익)

두 가지 방법 모두 임신당뇨병을 효율적으로 진단하여 고혈당으로 인한 산과합병증을 예방할 수 있고, 출산 이후에는 당뇨병 고위험군으로서 정기적인 당뇨병 선별검사를 추천하는 근거로 사용할 수 있다.

3. 위해

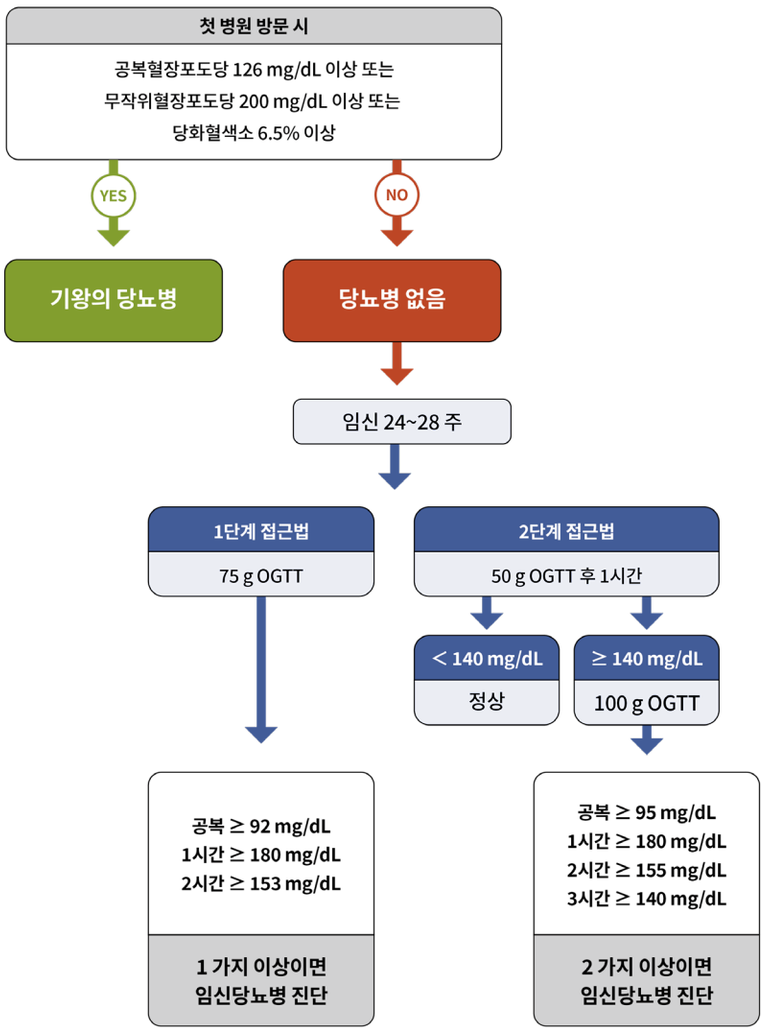
경구포도당내성검사는 일부 환자에게 구역이나 구토를, 위장관우회술을 받은 대상자에게서는 저혈당을 유발할 수 있다.

4. 이득과 위해의 균형

우리나라 임신부에게 1단계 접근법을 적용할 경우 2단계 접근법을 적용하는 것에 비해서 2배가량 임신당뇨병의 진단율이 높아진다[10]. 따라서 임신당뇨병 관리를 위한 의료서비스의 수요가 늘 수밖에 없다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

HAPO 연구결과에 따른 1단계 접근법이 임신과 관련된 직접적인 합병증을 더 잘 예측하며, 2단계 접근법은 미래의 당뇨병 발생률에 기반한 것이라는 점을 고려해야 한다.



OGTT, oral glucose tolerance test.

그림 3.1 임신시 당뇨병 진단

03 임신당뇨병 선별과 진단

참고문헌

1. Nam GE, Kim YH, Han K, et al. Obesity fact sheet in korea, 2019: prevalence of obesity and abdominal obesity from 2009 to 2018 and social factors. J Obes Metab Syndr 2020;29:124-32.
2. Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, et al. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. Diabetologia 2014;57:285-94.
3. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, et al. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1997;177:1165-71.
4. Yefet E, Jeda E, Tzur A, et al. Markers for undiagnosed type 2 diabetes mellitus during pregnancy-A population-based retrospective cohort study. J Diabetes 2020;12:205-14.
5. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, et al. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. Diabetes Care 2010;33:2514-20.
6. 김성연. 민헌기 임상내분비학. 3판. 서울: 고려의학; 2016. Chapter 40. 임신 당뇨병.
7. Jang HC, Cho YM, Park KS, et al. Pregnancy outcome in korean women with gestational diabetes mellitus diagnosed by the carpenter-coustan criteria. J Korean Diabetes Assoc 2004;28:122-30.
8. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002.
9. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care 2012;35:526-8.
10. Kim MH, Kwak SH, Kim SH, et al. Pregnancy outcomes of women additionally diagnosed as gestational diabetes by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria. Diabetes Metab J 2019;43:766-75.

04 당뇨병전단계에서 당뇨병의 예방

1. 당뇨병 예방을 위해 개별화한 생활습관교정을 교육한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

2. 교정된 생활습관을 유지하기 위해 지속적으로 동기를 부여하고, 다양한 방법(교육, 정보통신기술 기반의 보조수단 활용 등)으로 모니터링한다. [전문가의견, 일반적권고]

3. 체질량지수 23 kg/m^2 미만인 당뇨병전단계 성인은 의학영양요법과 운동요법으로 생활습관을 교정한다. [전문가의견, 일반적권고]
   3-1) 의학영양요법은 개인의 식습관을 고려하여 개별화한다. [전문가의견, 일반적권고]
   3-2) 주 150분 이상, 중강도 이상의 신체활동을 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

4. 체질량지수 23 kg/m^2 이상인 성인은 의학영양요법과 운동요법으로 생활습관을 교정하고 체중을 감량한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
   4-1) 의학영양요법은 개인의 식습관을 고려하여 개별화한다. [전문가의견, 일반적권고]
   4-2) 주 150분 이상, 중강도 이상의 신체활동을 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
   4-3) 체중의 5-10%를 감량하고 유지한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

5. 체질량지수 23 kg/m^2 이상인 당뇨병전단계 성인(30-70세)에게 2형당뇨병을 예방하기 위해 메트포민 사용을 고려할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]

권고안 1. 당뇨병 예방을 위해 개별화된 생활습관교정을 교육한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
권고안 2. 교정된 생활습관을 유지하기 위해 지속적으로 동기를 부여하고, 다양한 방법(교육, 정보통신기술 기반의 보조수단 활용)으로 모니터링한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

당뇨병전단계 성인에게서 당뇨병 예방에 대한 생활습관교정의 권고는 11편의 무작위대조연구 결과에 근거했다[1-11]. 당뇨병 예방을 위한 연구에 참여한 대상자 일부를 장기간 추적한 결과도 출판되었는데, 이 중 당뇨병 혹은 당뇨병합병증 발생의 차이를 확인한 9편을 권고안에 반영했다[12-20]. 정보통신기술에 기반한 보조수단의 2형당뇨병 예방효과에 대한 권고에는 5편의 무작위대조연구 결과를 활용했다[21-25].

모든 연구 대상자는 당뇨병전단계에 해당하였으나, 각 연구마다 내당능장애, 공복혈당장애, 과체중 혹은 비만 등의 기준에 차이가 있었다. 대상자 수와 중재의 기간 역시 연구마다 상이했다. 권고 작성에 활용된 연구들은 모두 체계적인 방법으로 설계, 수행되어 근거수준이 높았다. 하지만 연구의 특성상 중재군과 대조군간 완전한 맹검(blinding)은 불가

능했다. 장기간의 관찰연구는 무작위연구에 비해 근거수준이 낮지만, 중요한 임상적 의미를 담고 있고 장기간의 중재연구가 현실적으로 불가능하기 때문에 권고 작성에 반영했다.

2. 이득(편익)

각 연구마다 대상자의 특성, 중재의 방법과 기간에 차이가 있으나, 생활습관교정을 위한 체계적 중재는 당뇨병전단계 성인에게서 2형당뇨병의 발생을 유의하게 감소시켰다(표 4.1). 지침 작성에 활용된 참고문헌에서 생활습관교정의 당뇨병 감소 효과는 28.5~68%였다[5,6]. 식사요법 단독, 운동요법 단독, 식사와 운동요법 병행 등 3군으로 구분하여 생활습관에 대한 중재효과를 비교한 연구도 있었으나, 당뇨병의 예방효과에 두드러진 차이는 없었다[1].

당뇨병 예방연구가 종료된 후 일부 대상자를 장기 관찰한 결과가 발표되었다(표 4.2). 이 연구들은 중재연구 종료 후 건강한 생활습관을 유지하도록 지속적으로 격려하며 경과를 관찰하는 방식으로 진행되었는데, 생활습관중재군에서 2형당뇨병, 당뇨병합병증, 사망의 위험이 줄었다[12-20].

인터넷, 음성이나 문자메시지, 또는 스마트폰 애플리케이션 등 정보통신기술 기반의 보조수단을 이용한 2형당뇨병의 예방효과는 분명하지 않았다(표 4.3). 근거에 활용된 문헌에서 체중, 당화혈색소, 당뇨병 발생 위험 등 주요 평가변수에 중재군과 대조군간 일관적인 결과는 확인되지 않았다. 하지만 이러한 중재는 체중이나 체질량지수 등 주요 임상지표를 일정기간 유의하게 개선시켰다 [24,25]. 정보통신기술을 활용한 생활습관중재의 효과를 지속적으로 유지할 수 있는 체계적 방법의 개발이 필요하다.

3. 위해

권고 작성에 활용된 연구에서 연구수행이나 중재와 관련된 심각한 유해사건은 발생하지 않았다.

4. 이득과 위해의 균형

권고 작성에 참조한 문헌의 결과를 정리하면 당뇨병 예방을 위한 생활습관중재의 이득은 현저하고, 위해 발생 가능성은 높지 않다. 정보통신기술 기반의 보조수단을 이용한 당뇨병 예방의 장기 효과는 분명하지 않고, 위해 발생의 가능성은 높지 않다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

2형당뇨병의 예방에 대한 한국인 대상의 연구가 부족하여 현재 도출된 권고사항의 완전한 일반화와 적용은 어렵다. 그리고 정보통신기술을 활용한 당뇨병 예방중재의 장기 효과에 대한 연구가 필요하다.

권고안 3. 체질량지수 23 kg/m^2 미만인 당뇨병전단계 성인은 의학영양요법과 운동요법으로 생활습관을 교정한다. [전문가의견, 일반적권고]

3-1) 의학영양요법은 개인의 식습관을 고려하여 개별화한다. [전문가의견, 일반적권고]

3-2) 주 150분 이상, 중강도 이상의 신체활동을 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 4. 체질량지수 23 kg/m^2 이상인 성인은 의학영양요법과 운동요법으로 생활습관을 교정하고 체중을 감량한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

4-1) 의학영양요법은 개인의 식습관을 고려하여 개별화한다. [전문가의견, 일반적권고]

4-2) 주 150분 이상, 중강도 이상의 신체활동을 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

4-3) 체중의 5-10%를 감량하고 유지한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

체질량지수 23 kg/m^2 미만인 당뇨병전단계 성인에게서 생활습관중재에 대한 권고는 6편의 무작위대조연구에 근거했다[1,3-5,9,10]. 그리고 체질량지수 23 kg/m^2 이상인 당뇨병전단계 성인인 경우는 11편의 무작위대조연구 결과에 근거했다[1-11]. 대상자의 세부 선정기준, 대상자 수, 그리고 중재기간 등은 연구마다 차이가 있었다. 모든 연구들은 체계적인 방법으로 설계 및 수행되어 근거수준이 높았다. 연구의 특성상 중재군과 대조군간 완전한 맹검은 불가능했다.

2. 이득(편익)

주 150분 이상의 중강도 신체운동 등 생활습관교정을 위한 체계적 중재는 체질량지수 23 kg/m^2 미만인 당뇨병전단계 성인의 당뇨병 발생을 유의하게 감소시켰다. 그리고 의학영양요법, 주 150분 이상의 중강도 신체운동, 5-10%의 체중감량 등 생활습관교정을 위한 체계적 중재는 체질량지수 23 kg/m^2 이상인 당뇨병전단계 성인의 당뇨병 발생을 유의하게 감소시켰다(표 4.1).

3. 위해

권고 작성에 활용된 연구에서 연구 수행이나 중재와 관련된 심각한 유해사건은 발생되지 않았다.

4. 이득과 위해의 균형

당뇨병전단계 성인에게서 당뇨병 예방을 위한 의학영양요법과 운동요법의 이득은 현저하고, 위해 발생의 가능성은 높지 않다. 다만 체질량지수 23 kg/m^2 미만인 성인에게서 체중감량의 이득은 명확하지 않다.

04 당뇨병전단계에서 당뇨병의 예방

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

당뇨병의 예방에 대한 한국인 대상의 연구가 부족하여 현재 도출된 권고 사항의 완전한 일반화와 적용은 어렵다. 특히 의학영양요법은 개인의 식습관을 고려하여 개별화해야 한다.

표 4.1 당뇨병 예방 관련 주요 근거: 생활습관교정

연구	대상	대상자수	중재	기간(년)	결과
DaQing Study, 1997 [1]	내당능장애	530	식사, 운동, 식사와 운동 병행	6	식사 31%, 운동 46%, 식사와 운동 병행시 42% 감소
Finnish Diabetes Prevention Study, 2001 [2]	과체중, 내당능장애	522	생활습관교정	3.2	생활습관교정군 58% 감소
Diabetes Prevention Program, 2002 [3]	과제중, 공복혈당장애, 내당능장애	3,234	생활습관교정, 메트포민 850 mg bid	2.8	생활습관교정군 58%, 메트포민군 31% 감소
Kosaka K, et al. 2005 [4]	내당능장애, 남성	458	생활습관교정	4	생활습관교정군 67.4% 감소
Indian Diabetes Prevention Programme, 2006 [5]	내당능장애	531	생활습관교정, 메트포민 250 mg bid, 생활습관교정과 메트포민 250 mg bid 병용	3	생활습관교정군 28.5%, 메트포민군 26.4%, 생활습관교정와 메트포민 병행군 28.2% 감소
Roumen C, et al. 2008 [6]	내당능장애	147	생활습관교정	3	생활습관교정군 68% 감소
Lindahl B, et al. 2009 [7]	체질량지수 27 kg/m^2 이상, 내당능장애	168	생활습관교정	5	생활습관교정 1년차 70%, 3년차 40%, 5년차 25% 감소
Penn L, et al. 2009 [8]	내당능장애	102	생활습관교정	3.1	생활습관교정군 55% 감소
Saito T, et al. 2011 [9]	체질량지수 24 kg/m^2 이상, 공복혈당장애	641	생활습관교정	3	생활습관교정군 44% 감소
Sakane N, et al. 2011 [10]	내당능장애	304	생활습관교정	3	생활습관교정군 55% 감소
Penn L, et al. 2013 [11]	체질량지수 25 kg/m^2 이상, 내당능장애	749	생활습관교정	3.1	생활습관교정군 57% 감소

표 4.2 당뇨병 예방관련 주요 근거: 장기 관찰연구

문헌	연구	기간(년)	일차 유효성 평가지표	결과
Lindstrom J et al, 2006 [12]	Finnish Diabetes Prevention Study, 2001	7	당뇨병 발생	생활습관교정군 39% 감소
Li G, 2008 [13]	DaQing Study, 1997	20	당뇨병 발생, 심혈관질환 발생과 사망, 모든 원인으로 인한 사망	생활습관교정군 43% 감소, 심혈관질환 발생과 사망, 모든 원인으로 인한 사망에 차이 없음
Diabetes Prevention Program Research Group, 2009 [14]	Diabetes Prevention Program, 2002	10	당뇨병 발생	생활습관교정군 34% 감소, 메트포민군 18% 감소
Gong Q, 2011 [15]	DaQing Study, 1997	20	미세혈관합병증 발생	당뇨병망막병증 47% 감소, 신장질환과 신경병증 차이 없음
Lindstrom J et al, 2013 [16]	Finnish Diabetes Prevention Study, 2001	9	당뇨병 발생	생활습관교정군 32% 감소
Li G et al, 2014 [17]	DaQing Study, 1997	23	당뇨병 발생, 심혈관질환 사망, 모든 원인으로 인한 사망	생활습관교정군의 당뇨병 발생 45% 감소, 심혈관질환 사망위험 41% 감소, 모든 원인에 의한 사망 위험 29% 감소
Diabetes Prevention Program Research Group, 2015 [18]	Diabetes Prevention Program, 2002	15	당뇨병 발생, 미세혈관합병증(신장병증, 망막병증, 신경병증)	생활습관교정군 27%, 메트포민군 18% 감소, 미세혈관합병증 발생에 유의한 차이 없음
Diabetes Prevention Program Research Group, 2019 [19]	Diabetes Prevention Program, 2002	15	메트포민 사용자의 당뇨병 발생	메트포민 사용은 위약군 대비 당뇨병 위험을 17% (혈당 기준), 혹은 36% (당화혈색소 기준) 감소
Gong Q, 2019 [20]	DaQing Study, 1997	30	당뇨병 발생, 심혈관질환 발생, 미세혈관합병증, 심혈관질환 사망, 모든 원인으로 인한 사망, 기대수명	중재군의 당뇨병 발생 3.96년 지연, 심혈관질환 발생 26% 감소, 미세혈관합병증 25% 감소, 심혈관질환 사망 33% 감소, 모든 원인에 의한 사망 위험 26% 감소, 평균 기대수명 증가 1.44년

04 당뇨병전단계에서 당뇨병의 예방

표 4.3 당뇨병 예방 관련 주요 근거: 정보통신기술 기반 보조 수단

연구	대상	대상자 수	중재	기간(년)	결과
Fottrell, 2019 [21]	30세 이상, 96개 마을에 장기 거주하는 52,352명	4,576 (대조군), 4,566 (mHealth), 4,545 (Participatory learning and action, PLA)/832 (추적대조군), 841 (mHealth), 797 (PLA)	14개월간 주 2회 음성메시지	2	중재군 대조군간 당화혈색소 차이 없음
McLeod, 2020 [22]	18-75세, 2형 당뇨병 혹은 당뇨병전단계	당뇨병전단계 225	BetaMe/Melon	1	중재군 대조군간 당화혈색소 및 체중에 차이 없음
Nanditha, 2020 [23]	당화혈색소 6.0-6.4%	2,062	주 2-3회 문자메세지	2	중재군 당뇨병 위험 11% 감소(유의하지 않음)
Toro-Ramos, 2020 [24]	당뇨병전단계 성인	2,062	모바일 당뇨병 예방프로그램	1	중재군의 체중과 체질량지수 유의한 감소, 당화혈색소의 유의한 차이 없음
KDPS, 2021 [25]	당뇨병전단계	415	인터넷기반 생활습관교정	0.5	중간결과. 중재군에서 체중과 체질량지수의 유의한 감소

권고안 5. 체질량지수 23 kg/m^2 이상인 당뇨병전단계 성인(30-70세)에게 2형당뇨병을 예방하기 위해 메트포민 사용을 고려할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

당뇨병전단계 성인에게서 약물중재의 당뇨병 예방효과에 대한 권고는 11편의 무작위대조연구에 근거했다[3,5,26-34]. 모든 대상자는 당뇨병전단계에 해당되나, 각 연구마다 선정기준에 차이가 있었고, 대상자 수와 중재 기간 역시 상이했다. 권고 작성에 활용된 연구들은 모두 체계적인 방법으로 설계 및 수행되어 근거수준이 높았다. 하지만 연구의 특성상 중재군과 대조군간 완전한 맹검은 불가능했다. 현재 사용할 수 없는 약물과 관련된 연구는 배제했다.

2. 이득(편익)

연구마다 대상자의 특성, 중재방법과 기간에 차이가 있으나, 약물중재는 당뇨병 발생 위험을 유의하게 줄였다(표 4.4). 현재 메트포민, 아카보스, 올리스타트, 파이오글리타존, 보글리보스, 리라글루타이드, 펜터민/토피라메이트 서방형, 발사르탄의 당뇨병 예방효과가 확인되었다[3,5,26-34]. 특히 파이오글리타존, 리라글루타이드, 펜터민/토피라메이트 서방제형의 예방효과는 50% 이상으로 우수했다[30-33]. 하지만 약물 간 우열을 비교한 연구는 아직 없다. 장기 관찰연구 결과 메트포민 사용자의 당뇨병 발생 예방, 당뇨병합병증 발생 예방, 사망위험 감소 효과가 확인되었다[14,18,19]

3. 위해

중재에 사용한 약물과 관련된 부작용과 유해사건의 발생 가능성이 있다. 메트포민은 유산산증, 소화장애, 비타민B12 결핍, 아카보스와 보글리보스는 복부팽만감 등의 소화장애, 파이오글리타존은 부종, 체중증가, 심부전, 리라글루타이드는 위장관장애, 올리스타트는 지방변, 펜터민/토피라메이트 서방형은 저림, 이상감각, 불면증, 그리고 발사탄은 기립저혈압 등의 부작용이 알려져 있다.

4. 이득과 위해의 균형

당뇨병 예방을 위한 약물중재는 이득이 분명하고 위해 발생의 가능성은 높지 않다. 하지만 약물중재 시 약물 사용과 관련된 부작용 발생 가능성에 주의가 필요하다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

당뇨병 예방에 대한 한국인 대상 연구가 부족하여 현재 도출된 권고안의 완전한 일반화와 적용은 어렵다. 당뇨병전단계 한국인에게 당뇨병 예방을 위한 약물의 효과와 안전성을 평가할 연구가 필요하며, 현재 메트포민 중재가 포함된 한국인 대상의 다기관 무작위대조임상연구가 시행 중이다[35].

04 당뇨병전단계에서 당뇨병의 예방

표 4.4 당뇨병 예방 관련 주요 근거: 약물중재

연구	대상	대상자 수	중재	기간 (년)	결과
STOP-NIDDM Study, 2002 [26]	내당능장애	1,429	아카보스 100 mg tid	3.3	중재군에서 25% 감소
Diabetes Prevention Program, 2002 [3]	과체중, 공복혈당장애, 내당능장애	3,234	생활습관교정, 메트포민 850 mg bid	2.8	생활습관교정군 58%, 메트포민군 31% 감소
XENDOS, 2004 [27]	체질량지수 30 kg/m^2 이상, 정상 혹은 내당능장애	3,305	올리스타트 120 mg tid	4	생활습관교정군에서 37.3% 감소
Indian Diabetes Prevention Programme, 2006 [5]	내당능장애	531	생활습관교정, 메트포민 250 mg bid, 생활습관교정과 메트포민 250 mg bid 병용	3	생활습관교정군 28.5%, 메트포민군 26.4%, 생활습관교정과 메트포민 병행군 28.2% 감소
Voglibose Ph-3 Study, 2009 [28]	내당능장애	1,780	보글리보스 0.2 mg tid	3	생활습관교정군에서 40% 감소
NAVIGATOR, 2010 [29]	심혈관질환 혹은 심혈관질환 위험인자를 동반한 내당능장애	9,306	생활습관교정과 함께 발사탄 최대 160 mg/일	5	생활습관교정군에서 14% 감소
ACT Now, 2011 [30]	체질량지수 25 kg/m^2 이상, 내당능장애	602	파이오글리타존 45 mg qd	2.4	생활습관교정군에서 72% 감소
SEQUEL substudy, 2014 [31]	SEQUEL 연구 참여자 중 당뇨병 전단계 대상자	475	펜터민/토피라메이트 서방형 7.5/46 mg, 15/92 mg	2	생활습관교정군에서 각각 70.5%, 78.7% 감소
IRIS, 2016 [32]	최근 허혈뇌졸중 혹은 일과성허혈발작을 경험하고 당뇨병 진단 기준에 해당되지 않으나 HOMA-IR 3.0 이상의 인슐린저항성이 동반된 대상자	3876	파이오글리타존 45 mg qd	4.8	생활습관교정군에서 52% 감소
SCALE, 2017 [33]	체질량지수 30 kg/m^2 이상인 당뇨병 전단계, 체질량지수 27 kg/m^2 이면서 이상지질혈증 또는 고혈압 동반	2,254	리라글루타이드 3 mg qd	3	생활습관교정군에서 79% 감소
ACE Trial, 2020 [34]	관상동맥질환이 동반된 내당능장애	6,522	아카보스 50 mg tid	5	생활습관교정군에서 18% 감소

참고문헌

1. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. 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.
2. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
3. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
4. 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.

5. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. 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.
6. Roumen C, Corpeleijn E, Feskens EJ, et al. Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study. Diabet Med 2008;25:597-605.
7. Lindahl B, Nilsson TK, Borch-Johnsen K, et al. 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.
8. Penn L, White M, Oldroyd J, et al. 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.
9. Saito T, Watanabe M, Nishida J, et al. 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.
10. Sakane N, Sato J, Tsushita K, et al. 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.
11. Penn L, White M, Lindstrom J, et al. 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.
12. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet 2006;368:1673-9.
13. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet 2008;371:1783-9.
14. Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC, Fowler SE, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet 2009;374:1677-86.
15. Gong Q, Gregg EW, Wang J, et al. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Diabetologia 2011;54:300-7.
16. Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. 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.
17. Li G, Zhang P, Wang J, et al. 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.
18. 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.
19. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that benefited most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Diabetes Care 2019;42:601-8.
20. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:452-61.
21. Fottrell E, Ahmed N, Morrison J, et al. Community groups or mobile phone messaging to prevent and control type 2 diabetes and intermediate hyperglycaemia in Bangladesh (DMagic): a cluster-randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:200-12.
22. McLeod M, Stanley J, Signal V, et al. Impact of a comprehensive digital health programme on HbA1c and weight after 12 months for people with diabetes and prediabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia 2020;63:2559-70.
23. Nanditha A, Thomson H, Susairaj P, et al. A pragmatic and scalable strategy using mobile technology to promote sustained lifestyle changes to prevent type 2 diabetes in India and the UK: a randomised controlled trial. Diabetologia 2020;63:486-96.
24. Toro-Ramos T, Michaelides A, Anton M, et al. Mobile Delivery of the Diabetes Prevention Program in people with prediabetes: randomized controlled trial. JMIR Mhealth Uhealth 2020;8:e17842.

04 당뇨병전단계에서 당뇨병의 예방

25. Lee JH, Lim SY, Cha SA, et al. Short-term effects of the internet-based Korea diabetes prevention study: 6-month results of a community-based randomized controlled Trial. Diabetes Metab J 2021.
26. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002;359:2072-7.
27. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. 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.
28. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, et al. 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.
29. NAVIGATOR Study Group; McMurray JJ, Holman RR, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362:1477-90.
30. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2011;364:1104-15.
31. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. Diabetes Care 2014;37:912-21.
32. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016;374:1321-31.
33. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 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.
34. Gerstein HC, Coleman RL, Scott CAB, et al. Impact of acarbose on incident diabetes and regression to normoglycemia in people with coronary heart disease and impaired glucose tolerance: insights from the ACE Trial. Diabetes Care 2020;43:2242-7.
35. Rhee SY, Chon S, Ahn KJ, et al. Hospital-based Korean diabetes prevention study: a prospective, multi-center, randomized, open-label controlled study. Diabetes Metab J 2019;43:49-58.Prediabetes: Randomized Controlled Trial. JMIR mHealth and uHealth 2020;8:e17842.
25. Lee JH, Lim SY, Cha SA, et al. Short-Term Effects of the Internet-Based Korea Diabetes Prevention Study: 6-Month Results of a Community-Based Randomized Controlled Trial. Diabetes Metab J 2021;
26. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002;359:2072-7.
27. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. 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.
28. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, et al. 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.
29. Group NS, McMurray JJ, Holman RR, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362:1477-90.
30. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2011;364:1104-15.
31. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, Bohannon NJ, et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. Diabetes Care 2014;37:912-21.
32. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016;374:1321-31.
33. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 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.
34. Gerstein HC, Coleman RL, Scott CAB, et al. Impact of Acarbose on Incident Diabetes and Regression to Normoglycemia in People With Coronary Heart Disease and Impaired Glucose Tolerance: insights From the ACE Trial. Diabetes care 2020;
35. Rhee SY, Chon S, Ahn KJ, et al. Hospital-Based Korean Diabetes Prevention Study: A Prospective, Multi-Center, Randomized, Open-Label Controlled Study. Diabetes Metab J 2019;43:49-58.

05 당뇨병 성인에게서 혈당조절 목표

1. 미세혈관 및 대혈관합병증을 예방하기 위해 혈당을 적극적으로 조절한다. [무작위대조연구, 일반적 권고]
2. 2형당뇨병 성인에게서 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만이다. [무작위대조연구, 일반적권고]
3. 1형당뇨병 성인에게서 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 7.0% 미만이다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 혈당조절 목표는 환자의 신체적, 정신적, 사회적 여건, 기대여명, 동반질환의 중증도 혹은 저혈당 위험도에 따라 개별화한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 1. 미세혈관 및 대혈관합병증을 예방하기 위해 혈당을 적극적으로 조절한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

여러 무작위배정 대조군임상연구와 추적관찰연구를 토대로 얻은 결과이므로 당뇨병을 처음 진단받은 모든 환자에게 적용할 수 있다.

2. 이득(편익)

당뇨병 성인에게서 진단 초기 철저한 혈당조절을 통해 미세혈관- 및 대혈관합병증의 위험을 낮출 수 있다는 여러 임상시험 결과에 기반을 둔다.

혈당조절과 미세혈관합병증

Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)은 1형당뇨병에서 철저한 혈당조절이 당뇨병합병증을 예방할 수 있는지 관찰하는 무작위배정연구였다[1]. 철저한 혈당조절을 통해 망막병증이 76% 줄었고, 망막병증의 진행을 54% 늦췄다. 미량알부민뇨의 발생은 39% 감소시켰으며, 현성알부민뇨는 54% 감소시켰다. 또한 신경병증 발생도 60% 감소시키는 것으로 나타났다. 이러한 이득은 DCCT의 후속 추적관찰연구인 Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) 연구에서 철저한 혈당조절을 통한 미세혈관합병증 감소효과가 20년 이상 지속됨을 입증하였다[2-3]. 특히 연구가 종료된 후 혈당조절 정도의 차이가 사라졌음에도 불구하고 예방효과가 지속되었던 것을 통해 유산효과(legacy effect)가 있음을 보여주고 있다.

2형당뇨병을 대상으로 한 Kumamoto 연구[4]와 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)[5-6]에서도 철저한 혈당조절은 미세혈관합병증을 예방하는 효과가 있음이 입증되었고, UKPDS의 후속 추적관찰연구[7-8]에서 예방효과가 장기간 지속됨을 보여주었다.

Kumamoto 연구에서 철저한 혈당조절군에서는 망막병증이 69%, 신장병증이 70% 감소하였고, 신경전도속도의 개선을 보고하였다. UKPDS는 기본적으로 설포닐유레아나 인슐린을 통해 적극적인 혈당조절의 효과를 본 연구

05 당뇨병 성인에게서 혈당조절 목표

(UKPDS33)와 과체중군에서 메트포민의 효과를 본 연구(UKPDS34)로 구분된다. 10년 연구기간 동안 설포닐유레아/인슐린 연구에서 철저한 혈당조절을 통해 미세혈관합병증을 25% 감소시켰으며, 메트포민 연구에서는 망막병증의 감소 경향을 보였다. 이상의 세 가지 연구를 통해 철저한 혈당조절이 미세혈관합병증을 의미있게 감소시킬 수 있음이 입증되었다.

거의 정상 수준의 혈당조절이 심혈관질환 예방효과가 있는지 보기 위한 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구[9], Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) 연구[10], Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) 연구[11]에서도 일부 미세혈관합병증의 예방효과가 입증되었다. 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 당뇨병신장질환 발생 위험을 21% 감소시킨 것에 기인하였고 망막병증에 대한 효과는 없었다. VADT 연구에서 미세혈관합병증 예방효과는 보여주지 못했지만, 알부민뇨의 발생과 진행에 일부 효과가 있었다. ADVANCE 연구에서 미세혈관합병증을 최소화하기 위한 당화혈색소는 6.5% 미만인 것으로 분석되었다[12]

혈당조절과 심혈관질환

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

2형당뇨병 환자를 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(설포닐유레아/인슐린군에서 15%, 메트포민군에서 33%)과 전체사망률(각각 13%, 27%)이 의미있게 감소하였다[7].

3. 위해

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 전체사망 위험을 증가시켰다[15-16]. VADT 연구 대상자를 분석했을 때, 당뇨병 유병기간이 15년 미만인 환자에게서 철저한 혈당조절이 심혈관질환 예방에 도움이 될 수 있으나, 15년 이상인 경우에는 해로울 수 있다고 하였다[17]. 당화혈색소 6.0% 미만으로 혈당조절을 시도했던 ACCORD 연구에서는 정상혈당에 가까운 철저한 혈당조절이 미세혈관합병증의 예방에는 어느 정도 효과가 있지만, 사망, 체중증가, 중증저혈당 등의 위험을 고려할 때 혈당목표 결정에 신중을 기해야 한다고 언급했다[9].

4. 이득과 위해의 균형

혈당조절 관련 무작위배정임상시험이 주로 시행되었던 2000년대 이후 새로 나온 DPP-4억제제, SGLT2억제제, GLP-1 수용체작용제 등은 저혈당의 위험이 매우 낮은 약물이기 때문에, 이들 약제를 사용하여 더욱 적극적인 혈당조절이 가능할 것으로 보이며, 혈당조절을 통해 당뇨병합병증을 예방하기 위한 노력은 위해보다는 이득이 더 많을 것이다.

권고안 2. 2형당뇨병 성인에게서 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만이다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

여러 무작위배정 대조군임상연구와 추적관찰연구를 토대로 얻은 결과이므로 당뇨병을 처음 진단받은 모든 환자에게 적용해야 한다.

2. 이득(편익)

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. 연구자는 미세혈관합병증의 발생과 진행을 예방하기 위해 당화혈색소 수치를 6.5% 미만으로 조절할 것을 제시하였다.

UKPDS에서 철저한 혈당조절의 기준은 공복혈당 108 mg/dL 미만이었으며, 설포닐유레아/인슐린 연구에서 달성한 당화혈색소 수치는 7.0% (대조군 7.9%), 메트포민 연구에서는 7.4%(대조군 8.0%)였다. 당화혈색소 수치를 7.0%가 되도록 혈당조절을 한 경우, 8.0-9.0%로 조절한 경우에 비해 미세혈관합병증을 의미있게 감소시킬 수 있음이 입증되었으며, UKPDS 관찰연구[8]에 따르면 혈당조절과 미세혈관합병증은 역치가 없는 상관관계를 보였다. 당화혈색소를 1.0% 감소시킬 때 미세혈관합병증이 37% 감소하였고, 당화혈색소 6.0% 미만 구간에서 미세혈관합병증이 가장 낮음을 보여주었다.

05 당뇨병 성인에게서 혈당조절 목표

당뇨병 유병기간이 10년 가까이 된 당뇨병환자를 대상으로 시행한 임상연구에서 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. ADVANCE 연구에서 미세혈관합병증을 최소화하기 위한 당화혈색소는 6.5% 미만으로 분석되었다[12].

이상 연구결과를 종합할 때 2형당뇨병을 처음 진단받은 경우든 당뇨병 유병기간이 10년 정도 된 경우든 당화혈색소를 6.5% 미만으로 조절하는 것이 미세혈관합병증을 예방하는 효과가 있을 것으로 기대된다.

3. 위해

철저한 혈당조절은 항상 저혈당과 체중증가의 위험을 수반한다. 또한 ACCORD 연구에서는 대조군에 비해 철저한 혈당조절군에서 사망 위험이 1.22배(연간 1.41 vs. 1.14%) 증가해 연구가 조기 종료되었다[15]. ADVANCE 연구 대상자를 6년간 추적관찰한 ADVANCE-ON 연구에서도 심혈관질환에 대한 효과는 관찰되지 않았고[18], VADT 연구 대상자를 10년간 추적관찰한 결과에서는 주요 심혈관질환 발생 위험이 17% 감소하는 결과(1,000인년당 8.6건 감소)를 보여주었지만 사망 위험에 차이는 없었다[19]

4. 이득과 위해의 균형

철저한 혈당조절을 통해 기대할 수 있는 이득과 저혈당 등 위해의 균형점을 찾는 것이 필요하다. DPP-4억제제, SGLT2억제제, GLP-1수용체작용제 등은 저혈당의 위험이 매우 낮기 때문에 이 약물들을 이용하면 적극적인 혈당조절을 시도하면서도 저혈당 위험을 최소화할 수 있을 것으로 보인다.

Vildagliptin Efficacy in combination with metfoRmIn For earlY treatment of type 2 diabetes (VERIFY) 연구는 2형당뇨병 신환을 대상으로 메트포민 단독요법과 메트포민과 빌다글립틴의 병용요법을 비교한 무작위배정 대조군임상시험이다[20]. 조기병용요법이 메트포민 단독요법에 비해 저혈당 및 체중증가의 위험 없이 5년까지 혈당조절을 잘 할 수 있었다. 당화혈색소 7.0% 이상으로 정의하는 치료실패에 도달하는 중간값 시간은 조기병용요법에서 61.9개월로, 36.1개월인 메트포민 단독요법에 비해 의미있게 높았다. 저혈당 발생도 매우 경미한 수준이었다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

2형당뇨병은 진행하는 질환이다. 당뇨병 유병기간이 길어질수록 췌장의 인슐린분비는 지속적으로 감소하고 혈당조절은 더 어렵게 된다. 따라서 당뇨병 진단 초기에는 당화혈색소 6.5% 미만을 목표로 하지만, 유병기간이 길어짐에 따라 혈당조절의 목표는 계속 환자 상태에 맞도록 조정해야 한다.

혈당조절 상태를 평가할 때 혈당(자기혈당측정)도 참고하지만, 최종적으로는 당화혈색소를 기준으로 한다. 혈당은 자기혈당측정이나 연속혈당측정으로 검사해 식전 80-130 mg/dL, 식후 180 mg/dL 미만으로 조절할 것을 추천하며, 적어도 3개월마다 당화혈색소를 검사해 혈당조절 상태를 평가한다.

권고안 3. 1형당뇨병 성인에게서 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 7.0% 미만이다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

대규모 무작위배정 대조군임상연구와 추적관찰연구를 토대로 얻은 결과이므로 1형당뇨병을 처음 진단받은 모든 환자에게 적용해야 한다.

2. 이득(편익)

DCCT 연구에서 1983년부터 1989년까지 1,441명의 1형당뇨병 환자가 등록되었고, 평균 연령은 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, 식후혈당 180 mg/dL 미만으로, 당화혈색소는 매달 측정하면서 6.5% 미만이 되도록 하였다. 연구 시작 시점의 당화혈색소는 8.8-9.0%였고, 평균 6.5년 추적 후 당화혈색소 수치는 대조군에서 9.0%, 철저한 혈당조절군에서 7.2%였다. 따라서 1형당뇨병 환자에게서 이상적인 혈당조절의 목표는 당화혈색소 7.0% 미만이다.

3. 위해

DCCT 연구에서 철저한 혈당조절을 할 때 필연적으로 중증저혈당의 위험이 2-3배 증가하였다[1].

4. 이득과 위해의 균형

최근 저혈당, 특히 중증 또는 야간저혈당의 위험을 줄인 장기작용- 및 (초)단기작용인슐린을 사용하면서, 혈당조절을 잘 할 수 있는 환경이 조성되었다. 또한 연속혈당측정이나 인슐린펌프의 적용이 혈당조절에 큰 도움을 주고 있다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

1형당뇨병 환자에게서 혈당조절의 목표인 당화혈색소 7.0% 미만을 달성하기 위해서는 적극적인 자기관리교육이 필요하다. 이에 정부에서는 의료기관과 협력하여 2020년 1월부터 '1형당뇨병 환자를 위한 재택의료 시범사업'을 시행하고 있다. 재택의료팀이 제공하는 의료서비스 시스템을 통해 환자 스스로 혈당관리를 할 수 있도록 교육상담을 제공하고 환자를 지속적으로 관리하고 피드백하고 있어, 1형당뇨병 환자의 혈당관리에 도움을 줄 것으로 기대된다.

05 당뇨병 성인에게서 혈당조절 목표

권고안 4. 혈당조절 목표는 환자의 신체적, 정신적, 사회적 여건, 기대여명, 동반질환의 중증도 혹은 저혈당 위험도에 따라 개별화한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

무작위배정 대조군임상연구나 여러 관찰연구를 근거로 하였고, 모든 진행된 당뇨병 환자에게 적용하는 것이 필요하다.

2. 이득(편익)

미세혈관- 및 대혈관합병증을 예방하기 위해 적극적인 혈당조절을 해야 한다. 2형당뇨병 환자의 이상적인 혈당조절 목표를 당화혈색소 6.5% 미만으로 할 것을 권고한다. 특히 당뇨병을 처음 진단받고 심혈관질환 발생 위험이 크지 않을 때는 더욱 적극적인 혈당조절을 통해 미세혈관합병증을 예방해야 한다. 저혈당 위험이 적은 혈당강하제를 이용한 적극적인 혈당조절은 합병증 예방에 크게 도움이 될 수 있다.

3. 위해

환자 상태나 목표의식을 고려하여 혈당조절 목표는 개별화하며, 적극적인 혈당조절을 위해 환자에게 체계적인 교육도 해야 한다. 한편 당뇨병 유병기간이 길거나, 중증저혈당이나 진행된 미세혈관- 및 대혈관합병증을 동반하고 있는 경우, 기대여명이 짧거나 고령인 경우는 적극적인 혈당조절로 합병증을 예방하는 효과를 기대하기 어렵고, 오히려 저혈당, 체중증가, 사망 등 부작용 발생 위험이 더 커질 수 있기 때문에 혈당조절 목표를 상향 조정할 필요가 있다.

4. 이득과 위해의 균형

2형당뇨병은 진행하는 질환이다. 당뇨병의 유병기간이 길어지면서 췌장의 인슐린분비는 감소하고, 나이가 듦에 따라 인슐린저항성도 악화될 수 있다. 혈당조절은 더욱 어렵게 되고, 인슐린을 포함한 다양한 약물들로 병용요법을 해도 혈당조절을 잘 하기 어렵게 된다. 또한 혈당 변동성이 심해져 고혈당과 저혈당을 반복하면 환자의 자기관리를 더욱 어렵게 만든다. 당뇨병신장질환이 진행되고 신기능이 감소하면 사용할 수 있는 약물도 제한적이다. 중증저혈당은 뇌기능 손상, 치매, 심장부정맥과 돌연사의 위험을 높일 수 있다.

환자가 당뇨병을 이해하는 정도도 치료에 매우 중요하다. 환자의 사회경제적 또는 교육수준, 생활여건 등에 따라 적극적인 혈당조절이 어려운 경우도 있다. 식사나 신체활동 등 생활습관교정이 어려운 경우도 많이 있다. 환자가 혈당조절을 위해 생활습관을 개선할 수 있는 정도는 지속적인 상담과 협의과정을 통해 결정해야 한다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

혈당조절을 잘 하기 어려운 조건이고 혈당개선 효과를 기대하기 어려운 상황에서는, 혈당조절 목표를 높게 조정하여 부작용을 최소화하고 환자의 삶의 질을 우선 고려하는 것이 필요하다. 노인의 특성을 이해하고 노인의학 진료지침을 참고할 필요도 있다.

참고문헌

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, et al. 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/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group; Lachin JM, White NH, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
16. Lee AK, Warren B, Lee CJ, et al. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2018;41:104-11.
17. Duckworth WC, Abraira C, Moritz TE, et al. 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.
18. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2014;371:1392-406.
19. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;372:2197-206.
20. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2019;394:1519-29.

06 혈당조절의 모니터링 및 평가

1. 당화혈색소 측정

1) 당화혈색소는 2-3개월마다 검사한다. 개인의 상태에 따라 검사주기를 조정할 수 있으나, 적어도 연 2회는 검사한다. [전문가의견, 일반적권고]

2) 혈당변화가 심할 때, 약물을 변경했을 때, 철저한 혈당조절이 필요할 때(예, 임신 시)는 당화혈색소를 더 자주 검사한다. [기타연구, 일반적권고]

2. 자기혈당모니터링

1) 자기혈당측정에 대한 교육을 해야 하며, 수시로 사용방법과 정확도를 점검한다. [전문가의견, 일반적권고]

2) 1형당뇨병 또는 인슐린을 사용하는 2형당뇨병 성인은 자기혈당측정을 해야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

3) 인슐린을 사용하지 않는 2형당뇨병 성인도 혈당조절을 위해 자기혈당측정을 할 수 있다. [전문가의견, 일반적권고]

4) 자기혈당측정은 매 식사 전후, 취침 전, 새벽, 운동 전후, 저혈당 시에 할 수 있으며, 환자 상태에 따라 측정 시기나 횟수는 개별화한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 1-1. 당화혈색소는 2-3개월마다 검사한다. 개인의 상태에 따라 검사주기를 조정할 수 있으나, 적어도 연 2회는 검사한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

대규모 무작위배정 대조군임상시험이 거의 없어 대부분 전문가의견에 의해 합의된 사항을 바탕으로 권고한다.

2. 이득(편익)

1형과 2형당뇨병에 대한 대규모 무작위배정 대조군임상연구인 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)와 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)에서 당화혈색소로 측정한 혈당조절 정도와 합병증 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 보통 2-3개월이지만, 환자의 임상적 상황, 치료방법 등을 고려해 혈당변화가 심하거나 약제를 변경할 때, 또는 임신과 같이 좀 더 철저한 조절이 필요할 때는 더 자주 검사할 수 있다[3]. 당화혈색소가 혈당조절 정도를 반영하는 가장 중요한 지표임에는 틀림없지만, 측정 횟수 등에 대한 정확한 증거는

불충분하다.

표 6.1은 당화혈색소와 평균혈당과의 상관성을 보여주는데, 507명의 1형과 2형당뇨병 성인들에게서 당화혈색소 수치당 2,700여건의 자기혈당측정치의 평균값을 분석한 A1C-Derived Average Glucose (ADAG) 연구를 기반으로 만들어졌다[4,5]. 이 연구에서 자기혈당측정값과 당화혈색소의 상관성은 매우 높아(r=0.92), 평균혈당을 반영하는 당화혈색소의 역할은 충분히 신뢰할 만하다. 그러나 ADAG연구가 동양인 대상은 아니며, 인종 간 차이가 있을 수 있으므로 이에 대한 연구가 시행되어야 할 것이다.

표 6.1 당화혈색소와 평균혈당의 관계

당화혈색소(%)	eAG (mg/dL)	eAG (mmol/L)
5	95	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
웹페이지 : https://professional.diabetes.org/diapro/glucose_calc

3. 위해

당화혈색소를 자주 측정하면 혈당관리와 생활습관교정에 도움이 될 수 있으나, 그만큼 비용이 들고 자주 혈액채취를 해야 하는 단점이 있다.

4. 이득과 위해의 균형

아직까지 당화혈색소를 대체할 다른 표지자는 없으므로 위해를 고려하더라도 이득이 우세한 것으로 판단된다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

혈색소병증, 혈색소대사이상, 용혈빈혈 등의 빈혈, 6-인산포도당탈수소효소결핍(glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency), 수혈, 적혈구생성 증가, 말기신장질환, 임신 등 적혈구의 회전율이 높아지는 상황에서는 결과의 신뢰도가 떨어지므로 해석에 주의를 요한다. 이런 경우에는 더 자주 측정하거나, 자기혈당측정, 연속혈당측정,

06 혈당조절의 모니터링 및 평가

프록토사민(fructosamine)과 당화알부민(glycated albumin)을 대신 이용할 수 있다[6]. 또한 단기간의 혈당모니터링 방법으로 1,5-무수글루시톨(1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG)도 검사해 볼 수 있겠으나, 아직까지 평균혈당과의 상관성이나 당뇨병 환자의 예후와 어떤 연관성을 가지는지는 연구가 충분하지 않다.

당화혈색소는 혈당 변화가 심한 1형당뇨병 환자나 극심한 인슐린결핍을 보이거나 다회인슐린주사를 하는 2형당뇨병 환자에게서의 혈당변동성이나 저혈당을 효율적으로 반영하지 못한다[7]. 따라서 이런 경우에는 당화혈색소와 더불어 자기혈당측정 혹은 연속혈당측정 결과를 종합적으로 반영해서 혈당조절 상태를 평가해야 한다. 반대로 당화혈색소는 자기혈당측정이나 연속혈당측정 기기의 정확도를 평가하거나, 검사 횟수나 시간 등의 적절성을 보는데도 유용하다. 2019년 발표된 time in range (TIR)에 대한 국제합의에 의하면 연속혈당측정의 메트릭스 중 하나인 TIR을 당화혈색소의 대안으로 이용할 수 있다[8].

권고안 1-2. 혈당변화가 심할 때, 약제를 변경했을 때, 철저한 혈당조절이 필요할 때(예, 임신 시)는 당화혈색소를 더 자주 검사한다. [기타, 일반적권고]

1. 근거수준

참고할만한 대규모 무작위- 또는 비무작위대조군연구가 없으므로 기타 연구를 토대로 근거수준을 결정하였다.

2. 이득(편익)

위에 언급한 대로 혈색소병증, 혈색소대사이상, 용혈빈혈 등의 빈혈, 6-인산포도당탈수소효소결핍, 수혈, 적혈구생성 증가, 말기신장질환, 임신 등 적혈구의 회전율이 높아지는 상황에서는 결과의 신뢰도가 떨어지므로 주의를 요한다. 이런 경우에는 더 자주 측정하거나, 자기혈당측정, 연속혈당측정, 프록토사민과 당화알부민을 대신 이용할 수 있다. 단기간의 혈당모니터링 방법으로 1,5-AG도 검사해 볼 수 있겠으나, 아직까지 평균혈당과의 상관성이나 당뇨병 환자의 예후와 어떤 연관성을 가지는지는 연구가 충분하지 않다.

3. 위해

당화혈색소를 자주 측정하면 환자의 생활습관교정에 도움이 될 수 있으나, 그 만큼 비용이 많이 들고 자주 혈액채취를 해야 하는 단점이 있다.

4. 이득과 위해의 균형

혈당조절 상태를 평가하는 데는 아직까지 당화혈색소를 대체할 다른 표지자가 없으므로 위해를 고려하더라도 이득이 우세한 것으로 판단된다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

위에서 언급한 대로 자기혈당측정, TIR, 프록토사민과 당화알부민, 1,5-AG 등을 대안으로 이용할 수 있다. 그러나 아직까지 당화혈색소를 대체할 만한 근거는 충분하지 않다.

권고안 2-1. 자기혈당측정에 대한 교육을 해야 하며, 수시로 사용방법과 정확도를 점검한다. [전문가의견, 일반적 권고]

1. 근거수준

전문가의견을 근거로 하였다.

2. 이득(편익)

자기혈당측정은 치료에 대한 반응과 조절 목표에 도달했는지의 여부를 환자 스스로 평가할 수 있게하여, 당뇨병을 관리하는 데 도움이 된다. 또한 저혈당을 방지하고, 의학영양요법, 운동요법, 약물치료의 정도를 보여주는 유용한 방법이다. 당뇨병교육자는 환자에게 자기혈당측정 방법과 결과를 해석하고 그에 따른 조치를 어떻게 할지를 교육하여, 환자 스스로 혈당을 모니터링할 수 있도록 해야 한다[9]. 자기혈당측정의 횟수는 사용 약물, 당뇨병 유형, 환자의 혈당조절에 대한 적극성과 당뇨병에 대한 지식 정도에 따라 달라진다[10,11]. 인슐린치료를 하지 않는 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 체계적인 자기혈당측정 교육을 받은 군은 대조군에 비해 당화혈색소가 0.3-0.6% 낮았다[12,13].

자기혈당측정을 할 때 혈당측정기의 부정확성과 측정 방법의 미숙으로 오차가 발생할 수 있다. 손가락 끝 모세혈관혈을 이용해 자기혈당측정기로 측정한 혈당치와 정맥채혈로 검사실에서 측정한 값 사이에는 기기에 따라 오차가 있을 수밖에 없고, 미국 Center for Disease Control and Prevention에서도 혈당 100 mg/dL 미만에서는 ±20 mg/dL, 100 mg/dL 이상에서는 ±20%의 오차범위를 인정하고 있다[14]. 정확도를 확인하기 위해 적어도 1년에 한 번 이상 자기혈당측정기로 측정한 혈당을 검사실에서 측정한 값과 비교해 봐야 한다. 또한 혈당조절 정도를 알려주는 당화혈색소와 자기혈당측정 값에 큰 차이가 있을 때도 검사실에서 측정한 혈당치와의 비교가 필요하다. 자기혈당측정의 오류는 대부분 측정 방법의 미숙이 원인이므로, 정확성을 높이기 위하여 측정 방법을 정기적으로 재교육해야 한다[15].

3. 위해

효과적으로 자기혈당측정을 활용하기 위해서는 사용법과 혈당값 해석에 대해 체계적인 교육이 필요한데, 일부 기관에서는 교육이 불가능하고 자기관리에 대한 피드백을 제공하기 어려울 수 있다. 또한 다양한 자기혈당측정 기기의 오차와 우월성에 대한 평가가 불가능하다.

06 혈당조절의 모니터링 및 평가

4. 이득과 위해의 균형

자기혈당측정에서 오류가 발생할 수 있으나, 주기적인 점검과 체계적인 교육으로 예방할 수 있다. 체계적인 교육이 어려운 일차의료기관 등에서는 자가혈당측정으로 얻을 수 있는 생활습관교정의 효과가 미흡할 수 있으나, 여러 단체 사이트에서 제공하는 교육자료나 책자 등을 활용하면 어느 정도 도움을 받을 수 있다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

대면교육이 어려운 경우, 인터넷 자료, 책자 등의 여러 수단을 활용하여 교육이 가능하다.

권고안 2-2. 1형당뇨병 또는 인슐린을 사용하는 2형당뇨병 성인은 자기혈당측정을 해야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

무작위배정 대조군임상연구를 근거로 권고안을 작성하였다.

2. 이득(편익)

인슐린치료 중인 환자를 대상으로 하는 대규모 연구 결과, 자기혈당측정은 적극적인 혈당조절로 얻을 수 있는 당뇨병 합병증 예방효과에서 중요한 부분을 차지한다[17]. 또한 27,000명의 1형당뇨병 소아청소년에게서 시행된 연구에서는 자기혈당측정 횟수가 많아질수록 당화혈색소 수치가 낮았고 급성합병증의 발생이 낮았다[18]. 인슐린으로 치료하는 2형당뇨병 환자의 경우에도 자기혈당측정을 자주 하는 군에서 당화혈색소 수치가 더 낮았다[19]. 기저인슐린이나 경구혈당강하제로 치료하는 2형당뇨병 환자에게서 자기혈당측정 횟수와 혈당조절과의 연관성에 대한 증거는 충분치 않으나, 기저인슐린 치료를 받는 경우 공복혈당을 측정해 인슐린 용량을 스스로 조절한 군에서 당화혈색소 수치가 낮았다[20,21].

3. 위해

자기혈당측정시 혈액을 채취해야 하므로 환자의 거부감이 있을 수 있으며, 충분한 교육이 이루어지지 않으면 효과가 떨어진다.

4. 이득과 위해의 균형

모든 연구들이 인슐린치료를 하는 환자에게서 자기혈당측정의 이득을 보여주고 있어, 침습적인 검사이지만 혈당조절, 저혈당과 합병증 예방 등의 효과를 볼 때 자기혈당측정을 권고하는 것이 적절하다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

자기혈당측정이 어려울 경우 연속혈당측정이나 당화혈색소로 혈당조절 정도를 파악할 수 있다. 그러나 연속혈당측정도 충분한 교육이 되었을 때만 효과가 있다.

권고안 2-3. 인슐린을 사용하지 않는 2형당뇨병 성인도 혈당조절을 위해 자기혈당측정을 할 수 있다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

대규모 무작위배정 대조군임상연구나 관찰연구 등의 결과가 충분치 않아 전문가의견으로 권고안을 도출하였다.

2. 이득(편익)

인슐린치료를 하지 않는 2형당뇨병 환자에게서 자기혈당측정의 효과는 아직 명백히 입증되지 않았다. 일부 연구에서는 잘 짜인 교육프로그램을 적용하더라도 혈당이 개선되지 않았다[22-25]. 그러나 자기혈당측정은 환자가 자신의 식사습관과 운동, 그리고 당뇨병 약물이 혈당조절에 미치는 영향에 대한 인식을 가지게 하는데 효과가 있으므로 적극적으로 권장하는 것이 바람직하다. 또한 자기혈당측정은 저혈당을 감지하고, 다른 동반질환이 있을 때 혈당 변화를 모니터링하며, 당화혈색소의 정확도가 의심되는 경우 실제 혈당과의 차이 정도를 보는데 유용하다.

인슐린치료를 하지 않는 2형당뇨병 환자에게서 1년간 시행된 한 연구에서는 자기혈당측정을 한 군에서 하지 않은 대조군보다 당화혈색소가 0.3% 낮았다[12]. 그러나 다른 연구에서는 자기혈당측정을 매일 한 번씩 한 군, 자기혈당측정과 교육을 함께 한 군, 그리고 아무것도 안 한 대조군으로 나누어서 1년간 관찰했는데, 세 군간 당화혈색소의 차이는 없었다[25]. 또한 메타분석에서는 자기혈당측정이 6개월 후 당화혈색소를 0.25-0.30% 낮추는 것으로 보고했는데, 교육을 동반했을 때 당화혈색소 강하효과가 더 컸으나, 치료약물을 조정하지 않으면 혈당조절에 큰 변화가 보이지 않았다[16,26,27]. 인슐린치료를 하지 않는 2형당뇨병 환자에게서 자기혈당측정의 효과는 검사 자체가 아닌, 충분한 교육, 치료법의 조정, 자기관리에 적용 등에 기인한 것으로 볼 수 있겠다.

3. 위해

인슐린치료를 받는 환자들을 대상으로 한 연구들만큼 근거가 충분하지 않고, 자기혈당측정시 동반되어야 하는 교육과 자기관리로의 적용 등에 비용과 노력이 필요하다.

4. 이득과 위해의 균형

충분한 근거가 부족하더라도, 저혈당 예방, 자기관리 향상, 식사조절 등의 생활습관교정 효과 등을 고려할 때, 모든 2형당뇨병 환자에게 자기혈당측정을 하도록 교육하는 것이 바람직하다.

06 혈당조절의 모니터링 및 평가

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

자기혈당측정이 어려울 경우 연속혈당측정이나 당화혈색소로 혈당상태를 파악할 수 있다. 그러나 연속혈당측정도 충분한 교육이 이뤄졌을 때 효과가 있다.

권고안 2-4. 자기혈당측정은 매 식사 전후, 취침 전, 새벽, 운동 전후, 저혈당 시에 할 수 있으며, 환자 상태에 따라 측정 시기나 횟수는 개별화한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

전문가의견을 토대로 권고안을 작성하였다.

2. 이득(편익)

환자의 자기관리와 생활습관교정에 도움이 될 수 있고, 정확한 혈당측정에 도움이 될 수 있다. 자기혈당측정 횟수는 처방된 약물, 당뇨병 유형, 환자의 혈당조절에 대한 적극성과 당뇨병에 대한 지식 정도에 따라 달라진다[10,11]. 식후 2시간 혈당이 다른 시간의 혈당보다 당화혈색소와의 상관관계가 높다고 알려져 있으나, 조절되지 않은 환자에게서는 공복에 측정한 값이 전체 혈당에 더 큰 영향을 미치므로[28,29], 가능하면 식전과 식후 2시간(식사 시작 후 2시간) 혈당을 모두 측정하도록 권유한다.

3. 위해

자기혈당측정 시 혈액을 채취해야 하므로 환자의 거부감이 있을 수 있으며, 충분한 교육이 함께 이루어지지 않으면 효과가 떨어진다. 또한 자주 측정할 때 일상생활에서 불편감이 있을 수 있다.

4. 이득과 위해의 균형

측정 시 불편감과 비용의 문제가 있지만, 여러 연구에서 측정 횟수와 혈당조절 간의 상관성을 보여주고 있어, 자주 측정할 것을 권고한다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

연속혈당측정을 사용할 수 있으나, 비용 면에서는 자기혈당측정보다 불리하다.

참고문헌

1. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes and Interventions Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA 2002;287:2563-9.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-12.
3. Jovanovic L, Savas H, Mehta M, et al. Frequent monitoring of A1C during pregnancy as a treatment tool to guide therapy. Diabetes Care 2011;34:53-4.
4. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. Diabetes Care 2014;37:1048-51.
5. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008;31:1473-8.
6. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 2000;23 Suppl 1:S80-2.
7. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et al. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. Diabetes Care 2017;40:994-9.
8. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care 2019;42:1593-603.
9. American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S85-99.
10. 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.
11. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, et al. 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.
12. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. 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.
13. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. Am J Med 2001;111:1-9.
14. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, et al. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. Diabetes Technol Ther 2010;12:221-31.
15. Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, et al. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. Diabetes Educ 2000;26:981-9.
16. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, et al. Effects of structured versus unstructured self-monitoring of blood glucose on glucose control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Diabetes Sci Technol 2018;12:183-9.
17. Diabetes C, Complications Trial Research Group, Nathan DM, et al. 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.
18. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2011;12:11-7.
19. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, et al. 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.
20. Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. 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.
21. Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. Diabetes Obes Metab 2014;16:193-205.
22. Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. BMJ 2007;335:132.

06 혈당조절의 모니터링 및 평가

참고문헌

23. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, et al. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. BMJ 2008;336:1174-7.
24. Simon J, Gray A, Clarke P, et al. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. BMJ 2008;336:1177-80.
25. Young LA, Buse JB, Weaver MA, et al. Glucose Self-monitoring in Non-Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care Settings: A Randomized Trial. JAMA Intern Med 2017;177:920-9.
26. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen, II, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. Cochrane Database Syst Rev 2012;1:CD005060.
27. Willett LR. ACP Journal Club. Meta-analysis: self-monitoring in non-insulin-treated type 2 diabetes improved HbA1c by 0.25%. Ann Intern Med 2012;156:JC6-12.
28. 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.
29. 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.

07 당뇨병 자기관리

1. 당뇨병 자기관리교육은 자격을 갖춘 교육자가 해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]
2. 자기관리교육의 목표는 혈당조절을 통해 당뇨병 예후를 개선하고 삶의 질을 높이는 것이다. [무작위대조연구, 일반적권고]
3. 자기관리교육은 당뇨병 진단 시부터 시작하고 [무작위대조연구, 일반적권고], 정기적으로 환자의 자기관리 상태를 평가해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]
4. 자기관리교육은 당뇨병에 관한 기본지식, 자기혈당측정, 의학영양요법, 운동요법, 저혈당 관리를 포함한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
5. 자기관리교육은 혈당조절을 포함한 환자 상태, 생애주기, 합병증 발생 등에 따라 환자 중심으로 지속적으로 해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]

당뇨병 자기관리교육은 당뇨병 관리에 필요한 기본 지식과 방법을 습득하게 하여, 효과적으로 자기관리를 하고 다양한 상황에 대처할 수 있도록 한다[1]. 당뇨병 자기관리교육의 목적은 환자에게 당뇨병에 관한 지식을 향상시키고 자기관리 행동을 개선하며[2,3] 건강한 식사계획을 세우고 정기적인 신체활동을 하도록 하는 것이다[4]. 2형당뇨병 환자 182명을 대상으로 된 무작위배정 대조군임상연구에서 자기관리교육은 건강과 관련된 문제 발생시 그 대처능력을 향상시켰고 자기관리 행동을 개선시켰으며, 이러한 효과는 6개월 후에도 지속되었다[5]. 자기관리교육을 받은 당뇨병 환자는 자기효능감 및 임파워먼트(empowerment)가 강화되었고[6], 당뇨병 관리의 질이 향상되었다[7].

당뇨병 치료목표의 달성을 위해서는 환자의 효과적인 자기관리 및 정신적 안녕이 기반되어야 한다[8]. 당뇨병 자기관리교육시 당화혈색소의 개선을 보였는데, 당화혈색소가 0.45-0.57% 감소되었다[9-12]. 이외에도 당뇨병과 관련된 합병증 발생 및 악화의 지연, 그리고 사망률 감소가 보고되었다[13-15]. 당뇨병 자기관리교육은 체중감량, 건강관리 행동의 향상, 그리고 삶의 질 향상과 연관되었다[2,3,7,9,16-18]. 당뇨병 자기관리교육을 받은 환자에게서 의료이용 및 건강보험청구 비용이 낮았고[19, 20], 응급실 내원 및 입원의 빈도 또한 감소되었다[19-21].

당뇨병 환자들은 당뇨병을 처음 진단받았을 때 자기관리교육을 통하여 효과적인 자기관리를 시작할 수 있어야 한다[22,23]. 당뇨병은 지속적 관리가 필요한 만성질환이므로, 환자의 상황이 변화될 때 마다 자기관리교육을 보완하고 지속시켜야 한다. 새로게 습득한 건강한 생활습관의 지속을 위해서는 최소 6개월 간격의 강화가 필요하였다[2]. 메타분석 결과 6-12개월에 걸쳐 10시간 이상 시행된 자기관리교육은 혈당개선과 사망률 감소효과를 보였고[24], 교육의 지속은 행동개선과 연관되었다[10]. 당뇨병의 진행은 당뇨병과 관련된 스트레스 및 치료적 부담감을 가중시키는데[8], 자기관리교육 및 가족의 지지는 이를 개선시켰다[25]. 따라서 당뇨병 자기관리교육은 치료목표에 도달하지 못했을 때나 생애주기의 변화, 또는 합병증 발생 등 환자상태의 변화에 따라 보완되고 지속되어야 한다.

07 당뇨병 자기관리

당뇨병 자기관리교육은 문화[26,27]와 나이[28,29]에 맞는, 그리고 개인의 요구와 취향을 반영한 환자 위주의 교육이 효과적이다[30]. 개별화된 당뇨병 자기관리교육이 효과적임을 보여준 연구들이 있다[31-33]. 당뇨병 자기관리교육의 중심에는 환자 자신이 있어야 하며, 당뇨병교육팀과의 다각적인 협력과 의사소통이 이루어져야 한다[34]. 효과적인 교육 전달을 위해서는 임상, 교육, 심리사회, 그리고 행동 등 여러 당뇨병 관리 분야의 전문성 및 표준화가 요구된다[35]. 교육의 질을 평가하고 교육자가 다양한 상황에서 근거에 입각한 체계적 교육을 제공할 수 있도록 당뇨병 자기관리교육은 자격을 갖춘 교육자가 해야 한다. 당뇨병교육팀에는 최소 한 명 이상의 의사, 간호사 혹은 영양사가 포함되고, 그 이외에 건강전문가, 즉, 운동처방사, 사회복지사, 약사, 지역사회 전문가가 포함될 수 있다. 모든 팀 구성원은 전문성을 가지고 있어야 하며, 의사결정, 문제해결, 우선 순위결정에 있어서 원활한 의사소통과 열린 토론을 할 수 있도록 서로 협력해야 한다[1,35].

참고문헌

1. Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, et al. Diabetes self-management education and support in adults with type 2 diabetes: a consensus report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. Diabetes Care 2020;43:1636-49.
2. Norris SL, Lau J, Smith SJ, et al. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. Diabetes Care 2002;25:1159-71.
3. Haas L, Maryniuk M, Beck J, et al. National standards for diabetes self-management education and support. Diabetes Care 2014;37 Suppl 1:S144-53.
4. Toobert DJ, Strycker LA, King DK, et al. Long-term outcomes from a multiple-risk-factor diabetes trial for Latinas: inverted exclamation markViva Bien! Transl Behav Med 2011;1:416-26.
5. Fitzpatrick SL, Golden SH, Stewart K, et al. Effect of DECIDE (Decision-making Education for Choices In Diabetes Everyday) Program delivery modalities on clinical and behavioral outcomes in Urban African Americans with type 2 diabetes: a randomized trial. Diabetes Care 2016;39:2149-57.
6. Tang TS, Funnell MM, Oh M. Lasting effects of a 2-year diabetes self-management support intervention: outcomes at 1-year follow-up. Prev Chronic Dis 2012;9:E109.
7. Brunisholz KD, Briot P, Hamilton S, et al. Diabetes self-management education improves quality of care and clinical outcomes determined by a diabetes bundle measure. J Multidiscip Healthc 2014;7:533-42.
8. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, et al. Psychosocial care for people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2016;39:2126-40.
9. Deakin T, McShane CE, Cade JE, et al. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD003417.
10. Tang TS, Funnell MM, Brown MB, et al. Self-management support in "real-world" settings: an empowerment-based intervention. Patient Educ Couns 2010;79:178-84.
11. Steinsbekk A, Rygg LO, Lisulo M, et al. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. BMC Health Serv Res 2012;12:213.
12. Tshiananga JK, Kocher S, Weber C, et al. The effect of nurse-led diabetes self-management education on glycosylated hemoglobin and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. Diabetes Educ 2012;38:108-23.
13. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, et al. 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.

14. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-12.
15. He X, Li J, Wang B, et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Endocrine 2017;55:712-31.
16. Cochran J, Conn VS. Meta-analysis of quality of life outcomes following diabetes self-management training. Diabetes Educ 2008;34:815-23.
17. Toobert DJ, Glasgow RE, Strycker LA, et al. Biologic and quality-of-life outcomes from the Mediterranean Lifestyle Program: a randomized clinical trial. Diabetes Care 2003;26:2288-93.
18. Marincic PZ, Salazar MV, Hardin A, et al. Diabetes self-management education and medical nutrition therapy: a multisite study documenting the efficacy of registered dietitian nutritionist interventions in the management of glycemic control and diabetic dyslipidemia through retrospective chart review. J Acad Nutr Diet 2019;119:449-63.
19. Duncan I, Ahmed T, Li QE, et al. Assessing the value of the diabetes educator. Diabetes Educ 2011;37:638-57.
20. Robbins JM, Thatcher GE, Webb DA, et al. Nutritionist visits, diabetes classes, and hospitalization rates and charges: the Urban Diabetes Study. Diabetes Care 2008;31:655-60.
21. Healy SJ, Black D, Harris C, et al. Inpatient diabetes education is associated with less frequent hospital readmission among patients with poor glycemic control. Diabetes Care 2013;36:2960-7.
22. American Association of Diabetes Educators. An effective model of diabetes care and education: revising the AADE7 Self-Care Behaviors((R)). Diabetes Educ 2020;46:139-60.
23. Strawbridge LM, Lloyd JT, Meadow A, et al. One-year outcomes of diabetes self-management training among medicare beneficiaries newly diagnosed with diabetes. Med Care 2017;55:391-7.
24. Chrvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. Patient Educ Couns 2016;99:926-43.
25. Lee AA, Piette JD, Heisler M, et al. Diabetes distress and glycemic control: the buffering effect of autonomy support from important family members and friends. Diabetes Care 2018;41:1157-63.
26. Glazier RH, Bajcar J, Kennie NR, et al. A systematic review of interventions to improve diabetes care in socially disadvantaged populations. Diabetes Care 2006;29:1675-88.
27. Hawthorne K, Robles Y, Cannings-John R, et al. Culturally appropriate health education for type 2 diabetes in ethnic minority groups: a systematic and narrative review of randomized controlled trials. Diabet Med 2010;27:613-23.
28. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. Ann Intern Med 2005;143:427-38.
29. Sarkisian CA, Brown AF, Norris KC, et al. A systematic review of diabetes self-care interventions for older, African American, or Latino adults. Diabetes Educ 2003;29:467-79.
30. Piatt GA, Anderson RM, Brooks MM, et al. 3-year follow-up of clinical and behavioral improvements following a multifaceted diabetes care intervention: results of a randomized controlled trial. Diabetes Educ 2010;36:301-9.
31. Peyrot M, Rubin RR. Behavioral and psychosocial interventions in diabetes: a conceptual review. Diabetes Care 2007;30:2433-40.
32. Marrero DG, Ard J, Delamater AM, et al. Twenty-first century behavioral medicine: a context for empowering clinicians and patients with diabetes: a consensus report. Diabetes Care 2013;36:463-70.
33. Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, et al. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. Cochrane Database Syst Rev 2015;(3):CD010523.
34. Siminerio L, Hamm M, Kanter J, et al. A diabetes education model in primary care: provider and staff perspectives. Diabetes Educ 2019;45:498-506.
35. Beck J, Greenwood DA, Blanton L, et al. 2017 National standards for diabetes self-management education and support. Diabetes Care 2017;40:1409-19.

08 의학영양요법

1. 모든 당뇨병 성인은 개별화한 의학영양요법 교육을 받아야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
2. 의학영양요법은 당뇨병 교육의 자격을 갖춘 임상영양사가 교육할 것을 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
3. 과체중이거나 비만한 성인은 5% 이상 체중을 감량하고, 이를 유지하기 위해 총 열량섭취를 줄여야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 탄수화물, 단백질, 지방의 섭취 비율은 치료 목표와 선호에 따라 개별화한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
5. 장기적인 이득을 입증하지 못한 극단적인 식사방법은 권고하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
6. 탄수화물은 식품섬유가 풍부한 통곡물, 채소, 콩류, 과일, 유제품의 형태로 섭취한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
7. 당류섭취는 최소화한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
   7-1) 당류섭취를 줄이는데 어려움이 있는 경우, 인공감미료 사용을 제한적으로 고려할 수 있다. [전문가의견, 제한적권고]
8. 단백질섭취를 제한할 필요는 없으며, 신장질환이 있는 경우에도 더 엄격하게 제한하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
9. 포화지방산과 트랜스지방산이 많은 식품은 불포화지방산이 풍부한 식품으로 대체한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
   9-1) 불포화지방산 보충제의 일반적인 투여는 권고하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
10. 나트륨섭취는 일일 2,300 mg 이내로 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
11. 혈당을 개선하기 위한 비타민, 무기질 등의 미량영양소 보충제의 투여는 일반적으로 권고하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
12. 가급적 금주를 권고한다. [전문가의견, 일반적권고]
    12-1) 인슐린이나 인슐린분비촉진제를 사용하는 환자에게는 음주 시 저혈당이 발생하지 않도록 예방 교육을 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 1. 모든 당뇨병 성인은 개별화한 의학영양요법을 받아야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 2. 의학영양요법은 당뇨병 교육의 자격을 갖춘 임상영양사가 교육할 것을 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

이전 연구에서 임상영양사에 의한, 개별화된 의학영양요법은 혈당개선과 함께 체중과 혈압의 감소 등 다양한 이득을 일

관되게 보여주었다[1]. 대부분의 당뇨병 진료지침에서 의학영양요법을 적극적으로 시행하도록 권고하며, 최근의 메타분석 및 체계적문헌연구도 이를 뒷받침하고 있다[2].

2. 이득(편익)

의학영양요법은 당화혈색소를 0.3-2.0% 감소시켰으며[1], 체중과 허리둘레를 줄이고 콜레스테롤과 혈압도 낮췄다[2]. 당뇨병고위험군에서도 일반관리군과 비교하여 유의한 혈당개선 효과를 보였다[3]. 또한 임상영양사에 의한 의학영양요법은 비용대비 효과적이다[1,4].

3. 위해

적절한 자격을 갖춘 임상영양사가 교육하는 한, 의학영양요법에 따른 위해는 없다.

4. 이득과 위해의 균형

의학영양요법은 혈당과 심혈관질환의 위험을 개선하며 특별한 위해는 없다. 자격을 갖춘 임상영양사에 의한 의학영양요법은 비용대비 효과적이다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

의학영양요법은 당뇨병 예방과 치료 전반에서 중심적인 역할을 한다. 모든 당뇨병 성인에게 최적화된 의학영양요법은 없으며, 의학적 상황과 조절목표, 개인의 선호에 따라 개별화가 필요하다. 임상영양사에 의한 의학영양요법은 비용대비 효과적인 방법으로 적절한 수준의 보험급여 적용이 이뤄져야 한다. 또한 영양상태 평가 단계부터 식사계획 수립과 시행까지의 전 과정에 환자와 보호자가 적극적으로 참여하도록 하며, 이후에도 재평가와 반복교육을 병행해야 한다. 임상영양사는 당뇨병에 대한 포괄적 이해와 최신지식 습득을 위해 노력해야 하며, 자격 유지를 위해 반복적인 교육과 평가를 받아야 한다.

권고안 3. 과체중이거나 비만한 성인은 5% 이상 체중을 감량하고, 이를 유지하기 위해 총 열량섭취를 줄여야 한다.
[무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

과체중이거나 비만한 당뇨병 성인(또는 당뇨병고위험군)에게서 적절한 운동과 함께 열량섭취를 줄여 체중을 5% 이상 감량하고 유지했을 때, 인슐린감수성, 혈당, 고혈압, 이상지질혈증 등이 개선되었다[5-8]. 단기간의 초저열량(하루 800 kcal 미만)식사도 일부에서 큰 위해 없이 체중감량과 혈당개선의 효과를 보였다[9]. 또한 5년 동안 7% 이상 체중감량을 유지했을 때 이러한 이득은 지속되었다[10]. 이에 따라 주요 당뇨병 진료지침들은 과체중 또는 비만한 성인에게서

08 의학영양요법

5% 이상의 체중감량을 권고하고 있다. 최근 발표된 Diabetes Remission Clinical Trial에서는 당뇨병 유병기간이 6년 이하이고 경구혈당강하제만 사용하는 대상자에게 첫 3-5개월 동안 저열량(하루 825-853 kcal)식사를 제공하는 등 총 1년간의 체중감량 프로그램을 시행하였을 때, 46%에서 당뇨병의 관해를 보였으며, 그 효과는 체중감량 정도에 비례하였다[11].

2. 이득(편익)

과체중이거나 비만한 당뇨병 성인에게서 섭취열량을 줄이고 운동을 포함한 적절한 생활습관교정을 병행하여 체중을 5% 이상 감량했을 때, 혈당을 포함한 대사지표의 개선과 심혈관질환의 위험이 감소했다. 환자에 따라 체중을 더 많이 감량하면 더 큰 이득을 볼 수 있으며, 감량된 상태의 체중을 유지하면 이득도 지속되었다.

3. 위해

인슐린 또는 설포닐유레아를 사용 중인 당뇨병 성인에게서 저열량- 및 초저열량식사는 저혈당 위험을 높일 수 있다. 지나친 섭취 제한은 여러 영양소의 부족을 초래할 우려가 있으며, SGLT2억제제를 복용 중인 환자에게서는 케토산증의 위험을 고려해야 한다[12]. 섭취열량이 낮을수록 지속하기 어렵고 장기적인 효과와 안전성에 대해서도 충분히 확인되지 않았다[13].

4. 이득과 위해의 균형

과체중이거나 비만한 모든 당뇨병 성인(또는 당뇨병고위험군)에게서 총 섭취열량을 줄이고 적절한 운동요법을 병행하여 체중을 감량하고 유지하는 것은 당뇨병 예방과 혈당개선, 심혈관위험 감소에 상당한 이득이 있다. 저혈당이나 영양부족 등의 우려가 있으나 의학적 평가와 교육을 통해 예방할 수 있다. 따라서 과체중이거나 비만한 모든 형태의 당뇨병(또는 당뇨병고위험군) 성인은 체중을 5% 이상 감량하고 유지하기 위해 총 섭취열량을 줄일 것을 권고한다. 그러나 영양부족의 우려가 높은 환자, 고령, 임신 또는 수유 중인 여성, 신장질환이 있는 경우에서는 권장하지 않으며[1], SGLT2억제제를 복용 중인 환자에서도 주의를 요한다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

체중감량을 위해 총 섭취열량을 줄이는 것은 환자의 연령, 성별, 키, 체중, 현재 섭취량과 활동량, 의학적 상태에 따라 적절한 목표를 정하고, 개인의 선호도와 지속가능성 등을 종합적으로 고려해 개별화한다[1]. 목표 섭취량을 결정하는 데에는 여러 방법들이 있고, 그 중 한 가지 방법은 [부록]에서 소개한다. 그러나 이는 참고일 뿐이며 실제로는 현재 섭취량을 기반으로 목표체중과 목표혈당, 실현가능성 등을 고려하여 개별화한다.

권고안 4. 탄수화물, 단백질, 지방의 섭취 비율은 치료목표와 선호에 따라 개별화한다. [무작위대조연구, 일반적 권고]

1. 근거수준

당뇨병 치료에서 일관된 이득이 입증된 탄수화물, 단백질, 지방섭취의 이상적인 비율은 없다[1]. 이에 따라 주요 당뇨병 진료지침들도 탄수화물, 단백질, 지방섭취의 적정 비율을 제시하지 않고, 환자의 의학적 상태와 현재 식습관, 개인적 선호를 기초로 대사목표에 따라 개별화할 것을 권고하고 있다. 하지만 많은 연구에서 탄수화물 섭취량을 줄이는 것은 혈당개선에 효과적이며[14-16], 최근의 여러 메타분석 및 체계적문헌연구에서도 이와 일치된 결과를 보여주었다[17-19]. 일부 환자에게서는 초저탄수화물(총열량의 25% 이하)식사도 단기간(6개월 미만) 부작용 없이 혈당개선 효과를 보였다[14,17-19].

2. 이득(편익)

당뇨병 성인에게서 탄수화물, 단백질, 지방의 특정 비율이 이득이 된다는 근거는 부족하지만, 탄수화물의 총 섭취량을 줄이는 것은 혈당개선에 효과적이다.

3. 위해

인슐린이나 설포닐유레아를 사용하는 환자에게서 급격하게 탄수화물 섭취를 줄일 경우 저혈당 위험이 있다. 총 섭취열량의 감소 없이 탄수화물만 줄이는 것은 다른 열량영양소인 지방이나 단백질의 섭취는 많아진다는 의미이며, 동물성포화지방산의 섭취가 증가할 가능성도 고려해야 한다. 지나친 저탄수화물식사는 다른 영양소들의 결핍을 초래할 우려가 있으며[1], SGLT2억제제를 복용 중인 환자에게서는 케토산증의 위험도 고려해야 한다[12].

4. 이득과 위해의 균형

모든 당뇨병 환자에게서 일관되게 이득을 보여준 이상적인 탄수화물, 단백질, 지방의 섭취 비율은 없으므로, 환자의 현재 상태와 대사목표, 선호도를 면밀히 평가하여 개별화할 것을 권고한다. 혈당개선을 위해 총 탄수화물섭취량을 줄이는 것을 시도할 수 있으나, 지나친 저탄수화물식사는 영양불량 우려가 높은 환자, 고령, 임신 또는 수유 중인 여성에게서는 권장되지 않으며[1], SGLT2억제제를 복용 중인 환자에게서도 주의를 요한다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

우리나라 당뇨병 성인에게서 적절한 탄수화물섭취량에 대한 전향연구가 부족하지만, 전체 에너지섭취량의 65-70%가 탄수화물로 다른 나라에 비해 높은 것을 고려하면[20], 탄수화물섭취를 줄이도록 권고하는 것은 혈당개선에 도움이 될 수 있다. 이에 따라 우리나라 당뇨병 성인에게서 탄수화물섭취량은 총 에너지의 55-65% 로 줄이되[21], 환자의 현재 상태와 대사목표에 따라 섭취량을 개별화하도록 한다.

08 의학영양요법

권고안 5. 장기적인 이득을 입증하지 못한 극단적인 식사방법은 권고하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

이전의 많은 연구에서 지중해식(Mediterranean), 채식(vegetarian), 저지방(low fat), 저탄수화물(low carbohydrate), Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) 식사 등이 혈당개선과 체중감량, 심혈관질환에 대한 이득을 보여주었고, 이에 따라 미국당뇨병학회 진료지침에서도 이러한 식사 방법들을 의학영양요법에서 적절히 활용하도록 하고 있다[1]. 한 네트워크 메타분석 및 체계적문헌연구에서도 이러한 식사법의 이득에 대해 일치된 결과를 보여주었다[15]. 최근 시간제한식사(간헐적 단식 포함)가 체중감량과 혈당개선에 도움이 된다는 보고들이 있어 관심이 집중되었으나[22,23] 아직 근거가 부족하며[24,25], 이득 없이 저혈당 위험만 증가한다는 보고도 있다[26]. 또한 연구마다 구체적인 식사 방법이 달라 해석과 적용에 어려움이 있으며, 장기적인 효과에 대한 연구는 아직 없다.

2. 이득(편익)

지중해식, 채식, 저지방, 저탄수화물, DASH 식사들은 혈당개선과 체중감량, 심혈관질환에 대한 장기적인 이득이 확인되었다. 그러나 시간제한식사의 경우 소수에서 단기간 체중감소와 혈당개선 효과가 확인되기도 하였으나 근거가 충분하지 않고 장기적 이득도 확인되지 않았다.

3. 위해

지중해식, 채식, 저지방, 저탄수화물, DASH 식사들의 위해는 알려진 바 없다. 시간제한식사는 공복 동안 저혈당위험을 높일 수 있고, 보상적 폭식으로 인해 식후혈당을 급격히 높일 수 있으며, 따라서 혈당변동성이 커질 수 있다. 시간제한식사의 장기적 안전성에 대해서는 평가된 바 없다.

4. 이득과 위해의 균형

지중해식, 채식, 저지방, 저탄수화물, DASH 식사들은 혈당개선과 심혈관질환 예방 등에 대한 장기적인 이득과 안전성이 입증되었다. 또한 일상적인 식사와 차이가 크지 않고, 세부적으로 다양한 식사방법을 제시하고 있어 여러 방법으로 개별화하여 적용할 수 있다. 시간제한식사는 단기간 동안에는 효과적일 가능성이 있지만, 저혈당의 위험과 혈당변동성이 높아질 우려가 있으며, 장기간의 효과와 안전성에 대한 근거가 없다. 또한 일상적인 식사방법과도 차이가 커서 환자에 따라 추가적인 위해 가능성이 높다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

시간제한식사 이외에도 효과와 안전성이 입증되지 않은 다양한 식사방법들이 여러 매체들을 통해 소개되고 있는데, 당뇨병 환자는 일반인에 비해 다양한 위해의 가능성이 높아서 의사와 상의없이 시도하지 않도록 한다. 특히 평소 식습관

과 차이가 큰 극단적인 식사방법이나 인슐린이나 설포닐유레아와 같이 저혈당 위험이 큰 약물을 사용 중인 경우, 심혈관질환이나 합병증을 동반한 환자, 영양부족의 위험이 큰 노인, 임산부 및 수유부에게서는 특별히 주의해야 한다.

권고안 6. 탄수화물은 식품섬유가 풍부한 통곡물, 채소, 콩류, 과일, 유제품의 형태로 섭취한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 7. 당류섭취는 최소화한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

7-1) 당류섭취를 줄이는데 어려움이 있는 경우, 인공감미료 사용을 제한적으로 고려할 수 있다. [전문가의견, 제한적권고]

1. 근거수준

이전의 많은 연구에서 설탕과 같이 정제된 당류를 함유한 음료나 음식 대신 식품섬유가 풍부하고 최소한으로 처리된 통곡물, 채소, 콩류, 과일, 유제품의 형태로 탄수화물을 섭취하는 것은 당뇨병과 심혈관질환 예방, 혈당개선에 도움이 되며[27-29], 충분한 식품섬유를 정기적으로 섭취하면 당뇨병 환자에게서 모든 원인에 인한 사망률이 감소했다[30,31]. 이에 따라 주요 당뇨병 진료지침들은 당류의 섭취를 최소화하고 식품섬유가 풍부한 식품으로 대체 섭취할 것을 권고한다. 최근의 관찰연구와 메타분석 및 체계적문헌연구에서도 이와 일치하는 결과를 보여주었다[32,33]. 이전 연구에서 열량이 없는 인공감미료 사용은 혈당개선 효과를 보여주지 못했고[34], 체중감량 효과에서도 일관된 결과를 보여주지 못했다[35-37]. 최근의 메타분석 및 체계적문헌연구에서도 인공감미료는 혈당개선 효과를 보여주지 못했다[37].

2. 이득(편익)

탄수화물섭취에서 당류를 최소화하고 식품섬유가 풍부한 형태의 음식으로 대체하는 것은 당뇨병 예방과 혈당개선, 심혈관질환의 예방, 사망률 감소에 이득이 있다. 그러나 총 열량이나 탄수화물섭취에 제한이 없는, 인공감미료 사용의 이득은 근거가 부족하다. 설탕 꿀, 각종 시럽 등의 첨가당이 포함된 탄산음료, 스포츠음료, 커피, 차, 카카오 음료, 자체적인 당류 함량이 높은 과일주스 등을 지속적으로 섭취했다면 이를 중단하거나 줄이는데 어려움을 겪을 수 있는데, 이 때 인공감미료를 단기간 사용하면 당류섭취를 줄이는데 도움이 될 수 있다[38].

3. 위해

당류의 섭취를 최소화하고 식품섬유가 풍부한 식품의 형태로 탄수화물을 섭취할 때의 알려진 위해는 없다. 그러나 과일의 경우 당류 함량이 높아 섭취량이 많아지면 식후혈당이 지나치게 상승할 수 있다. 신장기능이 심하게 저하되었거나 특정 약물을 사용하는 경우 고칼륨혈증 등의 전해질이상을 일으킬 수 있으므로 주의를 요한다. 인공감미료의 알려진 위해는 없으며 많은 나라에서 사용이 허가되어 있다[38].

4. 이득과 위해의 균형

당류섭취를 줄이고 식품섬유가 풍부한 통곡물, 채소, 콩류, 과일, 유제품 등의 형태로 탄수화물을 섭취하는 것은 혈당조절과 심혈관질환 예방, 사망률 감소에 효과가 있으며, 일반적인 위해가 없으므로 권고한다. 그러나 당류 함량이 많은 과일은 혈당을 높일 우려가 있으므로 과도하게 섭취하지 않도록 하며, 특히 과일섭취로 혈당의 상승이 현저한 경우에는 섭취량을 줄이도록 한다. 인공감미료의 혈당개선, 체중감량에 대한 근거는 부족하지만, 입증된 위해 역시 없다. 따라서 당류섭취를 줄이는데 어려움이 있다면 이를 점진적으로 줄여나가기 위한 목적으로 단기간의 인공감미료 사용을 제한적으로 고려할 수 있다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

미국이나 캐나다에서는 여러 연구들을 근거로 심혈관질환 예방을 위해 식품섬유를 1,000 kcal당 14 g 이상 섭취하도록 권고하나, 우리나라의 경우 1960-1970년대 식품섬유 섭취량의 추정 평균인 1,000 kcal당 12 g을 필요 섭취량으로 권고하고 있다[21]. 우리나라에서 식품섬유 섭취량의 권고 기준은 과학적 근거가 부족하지만, 2016-2018년 우리나라 국민의 평균 식품섬유 섭취량은 1,000 kcal당 11 g으로, 12 g에 비해 부족해 이 기준을 그대로 유지하고 있다[21]. 2020년 한국인 영양소섭취기준에 따르면 당류는 총 에너지섭취량의 10-20%로 제한하고, 첨가당의 경우에는 총 섭취열량의 10% 이내로 할 것을 권고하고 있다[21]. 인공감미료가 당류섭취를 줄이는데 단기간 도움이 될 수 있지만, 궁극적으로는 당류가 포함된 음료뿐 만 아니라 인공감미료가 포함된 음료도 모두 줄여 물로 대체하도록 한다[38]. 적절한 탄수화물섭취를 위해 혈당지수(glycemic index)나 혈당부하(glycemic load)와 같은 지표를 식후혈당을 관리하는데 참고할 수 있으나, 결정적인 도움이 되지는 못한다[39,40].

권고안 8. 단백질섭취를 제한할 필요는 없으며, 신장질환이 있는 경우에도 더 엄격하게 제한하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

당뇨병 성인에게서 단백질 섭취제한이 혈당을 낮추고 심혈관질환 위험을 개선시키는지, 적절한 단백질섭취량은 어느 정도인지에 대한 근거는 모두 부족하다[1,41]. 전통적으로 단백질 섭취제한은 알부민뇨가 있거나 사구체여과율이 감소한 환자에게서 신장질환의 진행을 지연시키기 위해 제안되었는데, 많은 연구들은 이러한 경우에서도 단백질섭취를 제한할 필요에 대한 근거가 부족함을 보여주었다. 이에 따라 주요 당뇨병 진료지침에서는 당뇨병신장질환을 동반한 환자도 일반인과 동일하게 단백질을 섭취하도록 권고하고 있다. 최근의 메타분석 및 체계적문헌연구 역시 일치된 결과를 보여주었다[42].

2. 이득(편익)

당뇨병 환자와 당뇨병신장질환 환자에게 일반인들에 비해 더 엄격히 단백질섭취를 제한해서 이득이 있다는 근거는 부족하다.

3. 위해

단백질 섭취량을 하루 0.8 g/kg 미만으로 제한하면 단백질을 포함한 여러 영양소들의 섭취가 부족해질 수 있다[43,44].

4. 이득과 위해의 균형

당뇨병에서 단백질섭취 제한의 근거는 부족하므로 단백질 섭취를 제한할 필요는 없다. 신장질환이 있는 경우에도 근거는 부족하고 영양부족 등 위해의 가능성은 높아지므로, 단백질섭취를 더 엄격하게 제한하지 않는다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

우리나라 성인의 하루 총 에너지섭취량에서 단백질이 차지하는 비율은 13-15%이며, 당뇨병 성인에게서도 이와 큰 차이는 없다[20]. 과거 우리나라 사람들에게서 단백질섭취는 권고량에 비해 다소 낮은 편이었으나, 최근에는 75세 이상의 여성을 제외하고는 평균 필요량 이상을 섭취하고 있으며, 과도한 섭취를 우려할 만한 수준은 아니다[21]. 우리나라 당뇨병 환자에게서 단백질섭취를 일반적으로 제한할 필요는 없으며, 단백질섭취량은 개인의 식습관, 혈당조절 및 대사목표에 따라 개별화해야 한다. 그리고 단백질은 탄수화물에 대한 인슐린반응을 증가시킬 수 있으므로, 저혈당 치료나 예방목적으로 단백질 함량이 높은 우유와 같은 탄수화물 공급원을 사용하지 않도록 주의한다[45].

권고안 9. 포화지방산과 트랜스지방산이 많은 식품은 불포화지방산이 풍부한 식품으로 대체한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

9-1) 불포화지방산 보충제의 일반적인 투여는 권고하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

이전의 많은 연구에서 포화지방산이나 트랜스지방산이 많은 식품들을 불포화지방산이 풍부한 식품들로 대체하는 것이 혈당개선과 심혈관질환 위험 감소에 이득이 있음을 보여주었다[46-50]. 또한 최근의 한 메타분석 및 체계적문헌연구 역시 이와 일치된 결과를 보여주었다[51]. 그러나 일반적인 당뇨병 환자에게서 불포화지방산 보충제가 혈당개선 및 심혈관질환 예방에 도움이 된다는 근거는 충분하지 않다. 이전 연구에서는 오메가-3지방산 보충제가 당뇨병 환자에서 심혈관질환 예방효과를 증명하지 못했다[52]. 최근의 한 메타분석에서는 불포화지방산 보충제가 당뇨병 발생이나 당화혈색소, 공복혈당과 인슐린분비 및 인슐린저항성 개선효과를 보여주지 못했다[53]. A Study of Cardiovascular Events

08 의학영양요법

iN Diabetes에서는 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자에게 하루 1 g의 오메가-3지방산 보충은 심혈관질환 예방효과를 보이지 못했다[54]. 하지만 50% 이상 당뇨병 환자가 포함된 Reduction of Cardiovascular Events With Icosa-pent Ethyl-Intervention Trial에서는 스타틴 사용에도 불구하고 트라이글리세라이드가 135–499 mg/dL인 죽상경화심혈관질환 환자들에게서 하루 4 g의 아이코사펜타엔산(eicosapentaenoic acid) 보충이 심혈관질환 위험을 낮췄다[55].

2. 이득(편익)

포화지방산이나 트랜스지방산이 많은 식품들의 섭취를 줄이고 불포화지방산이 풍부한 식품들로 대체하는 것은 혈당개선과 심혈관질환 예방에 효과적이다. 그러나 일반적인 당뇨병 환자에게서 불포화지방산 보충제 투여는 혈당개선 및 심혈관질환 예방효과가 입증되지 않았다.

3. 위해

총열량과 열량에 대한 총지방 비율이 과도하지 않는 선에서 포화지방산과 트랜스지방산이 많은 식품의 섭취를 제한하고 불포화지방산이 풍부한 식품의 섭취를 늘리는 것에 대해 알려진 위해는 없다. 불포화지방산 보충제의 위해는 알려져 있지 않으나, 과량 섭취에 대한 안전성 근거도 부족하다.

4. 이득과 위해의 균형

지방섭취에 있어 절대적인 양이나 비율보다는 형태가 더 중요하다[1]. 포화지방산과 트랜스지방산이 많은 식품의 섭취를 제한하고 불포화지방산이 풍부한 식품으로 대체하는 것은 특별한 위해 없이 혈당개선과 심혈관질환 위험 감소에 이득을 기대할 수 있으므로 일반적으로 권고한다. 그러나 모든 당뇨병 환자에게 심혈관질환의 예방 및 치료를 위해 오메가-3지방산을 포함한 불포화지방산 보충제를 추가로 투여하는 것은 이득의 근거가 부족하므로 권고하지 않는다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

국민건강영양조사 자료에 따르면 우리나라 사람들의 에너지섭취량 중 지방 비율은 연령에 따라 13-26%로 서구에 비해 낮은 편이다[21]. 2020년 한국인 영양소 섭취기준에서 권고하는 성인에게서 지방섭취의 적정 비율은 총열량의 15-30%이며, 2018년 한국지질동맥경화학회 이상지질혈증 진료지침에서도 30% 이내로 제한할 것을 권고하였다. 콜레스테롤은 하루 300 mg 이내, 포화지방산은 총 에너지섭취량의 7% 이내로 하며, 가능한 불포화지방산으로 대체하고 트랜스지방산의 섭취는 피하도록 권고한다.

권고안 10. 나트륨섭취는 일일 2,300 mg 이내로 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

나트륨섭취를 줄였을 때 혈압과 심혈관질환 위험이 감소한다는 것은 많은 관찰연구와 무작위대조연구를 통해 잘 알려져 있다[56-60]. 1형- 및 2형당뇨병 환자에게서 나트륨섭취를 줄였을 때 혈압개선 효과를 보여준 메타분석연구가 있었고[61], 다른 무작위대조연구에서는 2형당뇨병 환자에게서 DASH식사와 함께 일일 평균 2,310 mg으로 나트륨섭취를 줄였을 때, 혈압을 포함한 심혈관질환의 위험인자들이 개선되었다[62]. 이를 바탕으로 대부분의 고혈압 및 당뇨병 진료지침에서는 나트륨섭취량을 가급적이면 하루 2,300 mg 이내로 줄일 것을 권고하고 있다. 나트륨섭취량을 줄였을 때의 이득에 대한 근거는 명확하지만, 2,300 mg 이내가 적정한지에 대한 근거는 충분하지 않다.

2. 이득(편익)

당뇨병 환자에게서 고혈압과 심혈관질환은 가장 중요한 동반질환이며, 혈압조절은 당뇨병합병증의 발생을 지연시키기 위해서도 중요하다. 따라서 나트륨섭취를 줄이는 것은 혈압을 낮추고 심혈관질환 및 당뇨병합병증의 발생을 지연시키는데 도움이 될 수 있다.

3. 위해

일상적인 수준에서 나트륨섭취를 줄였을 때 위해는 없으며, 특히 우리나라처럼 나트륨섭취가 많은 집단에서 이를 줄였을 때 해가 된다는 증거는 없다.

4. 이득과 위해의 균형

나트륨섭취를 줄이는 것은 혈압을 낮추고 심혈관질환 위험과 당뇨병합병증 발생을 감소시킬 수 있으며, 특별한 위해의 우려가 없다. 한국인을 대상으로 한 전향연구는 부족하지만, 우리나라처럼 나트륨섭취가 많은 집단에서 나트륨섭취를 줄였을 때도 임상적 이득이 예상된다. 고혈압과 당뇨병 환자에게 일반인에 비해 더 엄격하게 나트륨섭취를 제한하는 것에 대한 근거는 부족하므로[63,64], 당뇨병 환자에게서도 일반인과 동일한 수준으로 권고한다. 나트륨의 일일섭취권고량을 2,300 mg으로 정한 근거는 충분하지 않지만, 이 기준은 절대적인 목표라기보다는 전반적으로 나트륨섭취량이 과도한 현실에서 나트륨섭취량을 줄이는 것이 혈압과 심혈관질환 위험을 개선하는데 도움이 될 수 있다는 것으로 이해한다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

2019 대한당뇨병학회 진료지침의 나트륨섭취 권고량은 세계보건기구, 보건복지부와 대한영양학회의 2015 한국인의 영양소섭취기준에 맞춰 일일 2,000 mg 이하로 했었다. 그러나 미국당뇨병학회를 포함한 많은 진료지침들이 앞서 언급한 근거들을 바탕으로 기준을 2,300 mg 이하로 하였고, 2018년 대한고혈압학회 진료지침도 2,400 mg 이하를 제시하고 있어 차이가 있었다. 최근 개정된 보건복지부와 한국영양학회의 2020년 한국인 영양소섭취기준도 만성질환의 위험을 줄이기 위한 나트륨의 일일섭취권고량을 2,300 mg 이내로 개정했다. 이에 따라 이번 당뇨병 진료지침에서도 당뇨병 성

인의 나트륨섭취를 2,300 mg 이내로 수정했다. 나트륨섭취를 줄이기 위한 노력으로 2018년 국민건강영양조사에서 우리나라 일일 평균 나트륨섭취량은 3,244 mg으로 2010년 4,622 mg과 비교하여 상당히 감소했다[65]. 하지만 이는 세계적인 섭취권고량 2,000-2,400 mg에 비하면 여전히 높으므로, 나트륨섭취를 줄이기 위한 지속적인 노력이 필요하다.

권고안 11. 혈당을 개선하기 위한 비타민, 무기질 등의 미량영양소 보충제의 투여는 일반적으로 권고하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

당뇨병 성인에게서 혈당개선과 체중감량, 심혈관질환의 위험 개선에 대한 미량영양소 보충제의 이득에 대해서는 많은 연구들이 있다. 그러나 연구마다 대상자의 특성과 연구방법이 다르고 그 결과도 달라, 미량영양소 보충제의 투여가 일관되게 이득이 있다고 입증되지는 않았다[1]. 비타민D 결핍이 인슐린저항성을 증가시키고 2형당뇨병의 발생 위험을 높인다는 관찰연구들을 토대로 많은 전향연구와 메타분석 및 체계적문헌연구가 이뤄졌고, 비타민D의 보충이 당뇨병을 예방하고[66,67] 혈당을 개선시켰다는[68] 결과를 일부 보고하기도 했다. 그러나 대부분 골다공증 치료 목적으로 사용하는 것보다 훨씬 고용량인 일일 5,000 IU이상의 비타민D를 투여했고, 단기간에 소규모로 진행되었으며, 대부분 그 효과를 입증하지 못했다. 최근 발표된 대규모 무작위배정 대조군임상연구에서도 2,400여명의 당뇨병전단계 대상자들에게 하루 4,000 IU의 비타민D를 투여했음에도 불구하고 비타민D 결핍 여부와 무관하게 당뇨병 예방효과를 보여주지 못했다[69]. 따라서 혈당을 개선하기 위한 비타민D 보충제의 투여에 대한 근거는 아직 충분하다고 보기 어려우며, 주요 당뇨병 진료지침에서도 이를 권고하지 않고 있다.

2. 이득(편익)

비타민C, 비타민E, 카로텐과 같은 항산화제, 크롬, 마그네슘, 셀레늄 등과 같은 미량영양소의 보충에 대한 이득은 불분명하다[1]. 비타민D 역시 혈당개선 효과에 대한 연구들이 축적되고 있음에도 불구하고 그 근거는 아직 충분하지 않다. 그 외에도 국가와 문화에 따라 혈당개선에 효능이 있다고 알려진 다양한 식품이나 식물(알로에 베라, 계피, 커큐민, 돼지감자, 여주 등) 및 그 가공품 역시 효과가 충분히 입증되지 않았다[1].

3. 위해

비타민, 무기질 등 미량영양소 보충제의 일상적인 투여가 위해하다는 근거는 부족하지만, 과량으로 장기간 섭취에 대한 안전성의 근거도 부족하다.

4. 이득과 위해의 균형

미량영양소 보충제가 당뇨병을 예방하고 혈당을 개선한다는 충분한 근거는 없으므로, 당뇨병 환자에게서 혈당개선을

목적으로 미량영양소 보충제를 투여하는 것은 일반적으로 권고하지 않는다. 그러나 임산부 또는 수유부, 고령, 채식주의자, 초저칼로리- 또는 저탄수화물식사 등으로 영양소결핍이 확인되거나 이의 가능성이 높은 경우에는 보충제 사용을 고려할 수 있다[1].

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

비타민과 무기질은 우리 몸을 구성하고, 다양한 생체반응을 조절하는데 있어 필수적인 영양소들이다. 이러한 영양소들은 보충제 형태보다는 통곡물, 신선한 채소나 과일, 유제품 등 식품의 형태로 섭취하는 것을 권고한다. 또한 특정 미량영양소와 그 보충제의 효과에 초점을 맞추기보다는 여러 식품을 통해 다양한 영양소들을 섭취하는 것이 좋다. 효과가 입증되지 않은 미량영양소 보충제와 건강보조식품의 사용에 따른 사회경제적 비용 및 이들의 제조과정과 첨가물의 안전성에 대한 고려도 필요하다. 가장 널리 쓰이는 혈당강하제인 메트포민의 장기 사용과 비타민B12 결핍의 연관성이 보고되어, 메트포민을 장기간 복용하는 환자에게 원인을 알 수 없는 빈혈이나 말초신경병증이 있는 경우에는 비타민B12를 측정하도록 한다[71].

권고안 12. 가급적 금주를 권고한다. [전문가의견, 일반적권고]

12-1) 인슐린이나 인슐린분비촉진제를 사용하는 환자에게는 음주 시 저혈당이 발생하지 않도록 예방교육을 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

이전의 많은 관찰연구와 메타분석 및 체계적문헌연구에서 알코올섭취량과 당뇨병 발생의 관계는 소량에서는 이득이, 과량에서는 위해가 증가하는 J-형태를 보여주었으며, 이는 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서도 동일했다[72]. 이에 따라 많은 진료지침들은 당뇨병 성인에게서 일반인과 동일한 소량의 음주는 허용하고 있으며, 최근의 코호트연구들의 메타분석 결과도 이를 뒷받침하고 있다[73].

2. 이득(편익)

일부 연구에서 알코올을 하루 5-25 g 섭취했을 때 당뇨병의 위험도가 낮아졌다[72,73].

3. 위해

메타분석 및 체계적문헌연구와 우리나라의 전향적 관찰연구에서도 과도한 알코올 섭취(일일 30 g 초과)는 당뇨병의 위험을 높이고, 고혈당, 체중증가 등을 초래할 수 있음을 보여주었다[72-74]. 그리고 인슐린 또는 인슐린분비촉진제를 사용 중인 환자에게서는 음주시 저혈당의 위험이 있다[75]

4. 이득과 위해의 균형

합병증이 없고 간질환을 동반하지 않으며 혈당조절이 양호한 당뇨병 성인에게 반드시 음주를 금지할 필요는 없으며, 섭취량 기준도 일반인들과 동일하게 적용할 수 있다. 세계보건기구는 여성에게서는 1잔, 남성에게서는 2잔(주류 별로 흔히 사용하는 잔 기준) 이하로 제한하고, 일주일에 적어도 2일 이상 금주하도록 권고하고 있다[76]. 한국인을 대상으로 한 적정 음주량에 대한 근거는 부족하지만 이와 동일하게 적용할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 스스로 음주의 양과 빈도를 조절하기 어려운 경우가 많고 당뇨병에서는 음주가 악영향을 줄 수 있는 다양한 건강문제들이 동반된 경우가 많아, 음주를 허용하기 보다는 가급적 금주를 유도하는 것이 더 도움이 될 것으로 판단되어, 다수의 전문가 의견을 모아 가급적 금주를 권고한다. 인슐린이나 인슐린분비촉진제를 사용하고 있는 환자는 적절한 음식 섭취없이 음주할 경우 심한 저혈당이 발생할 수 있으므로 적절한 식사와 함께 하도록 하고, 음주 전후 자주 혈당측정을 하고 저혈당 발생을 예방할 수 있도록 교육한다.

참고문헌

1. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. Diabetes Care 2019;42:731-54.
2. Razaz JM, Rahmani J, Varkaneh HK, et al. The health effects of medical nutrition therapy by dietitians in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis: Nutrition therapy and diabetes. Prim Care Diabetes 2019;13:399-408.
3. Parker AR, Byham-Gray L, Denmark R, et al. 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-Y, Lee M-K, Jang H-C, et al. The Clinical and cost effectiveness of medical nutrition therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. Korean J Nutr 2008;41:147-55.
5. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
6. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
7. 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.
8. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, et al. 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.
9. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011;34:1481-6.
10. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, et al. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. BMJ Open Diabetes Res Care 2017;5:e000259.
11. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018;391:541-51.
12. Blau JE, Tella SH, Taylor SI, et al. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. Diabetes Metab Res Rev 2017;33.
13. Sellahewa L, Khan C, Lakkunarajah S, et al. A systematic review of evidence on the use of very low calorie diets in people with diabetes. Curr Diabetes Rev 2017;13:35-46.
14. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. J Clin Lipidol 2019;13:689-711 e1.
15. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, et al. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Epidemiol 2018;33:157-70.
16. Meng Y, Bai H, Wang S, et al. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract 2017;131:124-31.
17. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, et al. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2018;139:239-52.
18. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, et al. Effects of low-carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. Am J Clin Nutr 2018;108:300-31.
19. Korsmo-Haugen HK, Brurberg KG, Mann J, et al. Carbohydrate quantity in the dietary management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2019;21:15-27.
20. 대한당뇨병학회. Diabetes Fact Sheet in Korea 2020. 서울: 대한당뇨병학회; 2020.
21. 보건복지부, 한국영양학회. 2020 한국인 영양소 섭취기준. 세종: 보건복지부; 2020.
22. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized noninferiority Trial. JAMA Netw Open 2018;1:e180756.

23. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, et al. Time-restricted feeding improves glucose tolerance in men at risk for type 2 diabetes: a randomized crossover Trial. Obesity (Silver Spring) 2019;27:724-32.
24. de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. N Engl J Med 2019;381:2541-51.
25. Vitale R, Kim Y. The effects of intermittent fasting on glycemic control and body composition in adults with obesity and type 2 diabetes: a systematic review. Metab Syndr Relat Disord 2020;18:450-61.
26. Corley BT, Carroll RW, Hall RM, et al. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. Diabet Med 2018;35:588-94.
27. Yao B, Fang H, Xu W, et al. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. Eur J Epidemiol 2014;29:79-88.
28. Silva FM, Kramer CK, de Almeida JC, et al. 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.
29. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013;347:f6879.
30. He M, van Dam RM, Rimm E, et al. Whole-grain, cereal fiber, bran, and germ intake and the risks of all-cause and cardiovascular disease-specific mortality among women with type 2 diabetes mellitus. Circulation 2010;121:2162-8.
31. Burger KN, Beulens JW, van der Schouw YT, et al. Dietary fiber, carbohydrate quality and quantity, and mortality risk of individuals with diabetes mellitus. PLoS One 2012;7:e43127.
32. Partula V, Deschasaux M, Druesne-Pecollo N, et al. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Sante cohort. Am J Clin Nutr 2020;112:195-207.
33. Reynolds A, Mann J, Cummings J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. Lancet 2019;393:434-45.
34. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, et al. 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.
35. 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.
36. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. CMAJ 2017;189:E929-E39.
37. Lohner S, Kuellenberg de Gaudry D, Toews I, et al. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2020;5:CD012885.
38. Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, et al. Low-calorie sweetened beverages and cardiometabolic health: a science advisory from the American Heart Association. Circulation 2018;138:e126-40.
39. Zafar MI, Mills KE, Zheng J, et al. Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2019;110:891-902.
40. Moore LJ, Midgley AW, Thomas G, et al. The effects of low- and high-glycemic index meals on time trial performance. Int J Sports Physiol Perform 2009;4:331-44.
41. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. Diabetes Care 2012;35:434-45.
42. Zhu HG, Jiang ZS, Gong PY, et al. Efficacy of low-protein diet for diabetic nephropathy: a systematic review of randomized controlled trials. Lipids Health Dis 2018;17:141.
43. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2008;88:660-6.
44. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD002181.
45. Layman DK, Clifton P, Gannon MC, et al. Protein in optimal health: heart disease and type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 2008;87:1571S-S.

46. Vitale M, Masulli M, Rivellese AA, et al. 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.
47. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 2013;368:1279-90.
48. Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. JAMA Intern Med 2016;176:1134-45.
49. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. 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.
50. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2015;(6):CD011737.
51. Julibert A, Bibiloni MDM, Tur JA. Dietary fat intake and metabolic syndrome in adults: a systematic review. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2019;29:887-905.
52. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. 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.
53. Brown TJ, Brainard J, Song F, et al. Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2019;366:l4697.
54. Ascend Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. N Engl J Med 2018;379:1540-50.
55. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:11-22.
56. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. BMJ 1988;297:319-28.
57. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001;344:3-10.
58. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. N Engl J Med 2010;362:590-9.
59. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2014;371:624-34.
60. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). BMJ 2007;334:885-8.
61. Suckling RJ, He FJ, Macgregor GA. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2010;(12):CD006763.
62. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. Diabetes Care 2011;34:55-7.
63. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2011;34:861-6.
64. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011;34:703-9.
65. 질병관리본부 질병예방센터 건강영양조사과. 국민건강영양조사 제7기 3차년도(2018) 주요결과. 오송: 질병관리본부; 2019.
66. Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O, et al. Effect of vitamin d supplementation on the incidence of diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2020;105.
67. Zhang Y, Tan H, Tang J, et al. Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2020;43:1650-8.
68. Hu Z, Chen J, Sun X, et al. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A meta-analysis of interventional studies. Medicine (Baltimore) 2019;98:e14970.
69. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;381:520-30.

70. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:1754-61.
71. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2009;32:2123-32.
72. Han M. The Dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes among asian men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. J Diabetes Res 2020;2020:1032049.
73. Lee DY, Yoo MG, Kim HJ, et al. 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.
74. Richardson T, Weiss M, Thomas P, et al. 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.
75. World Health Organization. Brief intervention for hazardous and harmful drinking: a manual for use in primary care/Thomas F. Babor, John C. Higgins-Biddle. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/67210 (2001).

09 운동요법

1. 나이, 신체능력, 동반질환 등에 따라 운동의 종류, 빈도, 시간, 강도를 개별화한다. [전문가의견, 일반적권고]
2. 가능하면 운동전문가에게 운동처방을 의뢰한다. [전문가의견, 일반적권고]
3. 유산소운동은 일주일에 150분 이상, 중강도로, 일주일에 적어도 3일 이상 하며, 연속해서 2일 이상 쉬지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 저항운동은 금기가 없는 한 일주일에 2회 이상 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
5. 유산소운동과 저항운동은 함께 하는 것이 좋다. [무작위대조연구, 일반적권고]
6. 앉아서 생활하는 시간을 최소화한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
7. 운동 전후, 전신상태나 운동의 강도가 변하거나, 운동시간이 길어질 때는 저혈당이나 고혈당 여부를 확인하기 위해 혈당을 측정한다. [전문가의견, 일반적권고]
8. 처음 운동을 시작하기 전 심혈관질환 및 미세혈관합병증 유무를 평가하고, 금기사항이 없는지 확인한다. [전문가의견, 일반적권고]

   8-1) 심한 망막병증이 있는 경우 망막출혈이나 망막박리의 위험이 높으므로 고강도운동은 피한다. [전문가의견, 일반적권고]

   8-2) 심한 말초신경병증이나 발질환이 있는 경우 체중부하가 많은 운동은 피한다. [전문가의견, 일반적권고]

   8-3) 심혈관질환이 있거나 심혈관질환 위험이 높은 경우 고강도운동은 피한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 1. 나이, 신체능력, 동반질환 등에 따라 운동의 종류, 빈도, 시간, 강도를 개별화한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 2. 가능하면 운동전문가에게 운동처방을 의뢰한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 3. 유산소운동은 일주일에 150분 이상, 중강도로, 일주일에 적어도 3일 이상 하며, 연속해서 2일 이상 쉬지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 4. 저항운동은 금기가 없는 한 일주일에 2회 이상 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 5. 유산소운동과 저항운동은 함께 하는 것이 좋다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

1형과 2형당뇨병 환자에게서 혈당조절 및 체력과 심폐능력 향상에 대한 운동의 효과를 분석한 무작위대조연구 및 메타분석은 많다. 다만 운동의 종류나 방법, 강도, 기간 등에 차이가 있어 결과를 일률적으로 해석하기는 어렵다. 따라서 세부적으로 제한된 환자군이 아닌 일반적인 당뇨병 환자와 보편적인 혈당조절의 정도, 심폐능력에 대한 지표, 대사지표에 대해 분석한 연구를 중심으로 근거를 정하였다.

09 운동요법

2. 이득(편익)

규칙적인 운동은 혈당조절을 향상시키고 심혈관질환 위험을 감소시키며 체중감소에 기여한다[1]. 또한 당뇨병의 고위험군에서는 당뇨병 예방효과가 있다[2]. 대표적인 유산소운동으로는 걷기, 자전거 타기, 조깅, 수영 등이 있고, 근력을 이용하여 무게나 저항력에 대항하는 저항운동에는 장비를 이용한 웨이트트레이닝 등이 있다[1].

Boule 등은 2형당뇨병 환자를 대상으로 운동에 의한 당화혈색소와 체질량지수의 변화를 본 8주 이상의 연구들(12개의 유산소운동 연구와 2개의 저항운동 연구)을 메타분석하였는데, 운동군에서 당화혈색소가 의미있게 감소했고 그 효과는 체중감소와는 무관하게 나타났다[3]. 또한 강도가 높은 운동을 실시한 경우 당화혈색소 개선효과가 더 현저했는데, 이는 현재 운동을 하고 있는 환자에게 운동강도를 높이면 체력향상과 혈당조절에 더 유익한 효과가 있음을 시사한다[4]. 한국인 2형당뇨병 환자 대상의 23개 임상연구들을 메타분석했을 때도 운동에 의해 유의한 체중감소는 없었으나 당화혈색소는 감소하였다[5].

1형당뇨병 환자에게서 운동이 당화혈색소나 혈당조절에 미치는 효과에 대한 근거는 2형당뇨병 환자에 비해 제한적이다. 1형당뇨병 환자 대상으로 12주 이상의 운동에 의한 효과를 본 5개의 연구들을 메타분석하였을 때, 당화혈색소의 차이는 없었으나 체중, 체질량지수, 최대산소섭취량, 저밀도지단백질콜레스테롤과 같은 주요 지표가 개선되었다[6]. 2,300여명의 1형당뇨병 환자를 대상으로 한 11.4년간의 전향적 관찰연구에서는 신체활동의 강도가 높을수록 심혈관사망률이 감소하였다[7].

운동은 중강도로 30분 이상 가능한 한 일주일 내내 실시하는 것이 이상적이며, 다른 금기사항이 없다면 유산소운동과 저항운동을 병행한다[6]. 매일 유산소운동을 하기 어려운 경우 회당 운동시간을 더 늘릴 수 있다. 적어도 일주일에 150분 이상 중강도의 유산소운동을 권고한다. 운동은 일주일에 적어도 3일 이상 해야 하며, 유산소운동이 인슐린민감성에 미치는 효과는 24-72시간 지속되므로 연속해서 2일 이상 운동을 쉬지 않는 것이 중요하다[8,9].

저항운동도 유산소운동과 동일한 정도로 인슐린민감성을 개선시킨다. 저항운동이 유산소운동에 비해 심장허혈이나 뇌졸중의 위험을 높이는 것은 아니므로, 중년이나 고령의 당뇨병 환자에게서도 권고될 수 있다[10,11]. 또한 유산소운동과 저항운동을 함께 하는 경우 혈당조절 면에서 추가적인 효과가 있다[12,13]. 금기사항이 없는 한 일주일에 2회 이상 저항운동을 하도록 권고한다[8,9]. 운동을 처음 시작할 때는 정확하고 효과적이며 안전하게 운동하기 위해 전문가의 지도를 받는 것이 좋으며, 가능하면 운동전문가에게 운동처방을 의뢰한다.

3. 위해

당뇨병 환자에게서 운동으로 인한 위해로는 운동 중 부상 및 연부조직 손상이 있다. 중등도 혹은 장시간 운동 시 저혈당이 발생할 수 있으며, 고강도 운동 시에는 고혈당이 발생할 수 있다. 혈당이 높은 환자에게서는 혈당과 케톤의 상승을 주의해야 한다.

4. 이득과 위해의 균형

1형당뇨병에서 운동으로 인한 혈당조절에 대한 이득은 명확하지 않지만, 심폐능력 및 체력향상에 도움이 되기 때문에, 금기사항이 없다면 저혈당에 대한 대비를 바탕으로 운동을 권고한다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

운동을 규칙적으로 해왔거나 체력적으로 가능한 경우 고강도 인터벌운동(high intensity interval training)이 도움이 될 수 있다. 2형당뇨병 환자를 대상으로 11주 이상의 고강도 인터벌운동을 중강도 유산소운동이나 운동을 하지 않은 대조군과 비교한 13개의 무작위대조연구를 메타분석한 결과, 고강도 인터벌운동이 중강도 유산소운동에 비해 당화혈색소, 체중, 체질량지수에서 보다 긍정적인 효과를 보였다[14]. 하지만 분석에 포함된 연구간 운동방법의 이질성과 질평가가 낮은 연구가 포함되어 있다는 점에서 근거수준의 한계가 있어 더 장기간의 효과를 검증할 수 있는 대규모 연구가 필요하다. 현재의 근거수준에서 고강도 인터벌운동이 일주일에 150분 이상의 중강도 유산소운동을 대체할 수는 없겠으나 체력적으로 고강도운동을 수행할 수 있는 2형당뇨병 환자에게서는 충분한 운동시간을 확보할 수 없을 경우, 짧은 시간이라도 고강도 인터벌운동을 하는 것을 권고할 수 있다.

권고안 6. 앉아서 생활하는 시간을 최소화한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

앉아서 생활하는 시간과 건강 및 혈당조절에 대한 연구는 많이 축적되어 있으나, 이에 대한 중재가 포함된 대조군연구는 제한적이다. 최근에 시행된 대표적인 2가지 무작위대조연구가 비슷하게 긍정적인 효과를 보여 대부분의 당뇨병 환자에게 권고하도록 한다.

2. 이득(편익)

최근 연구에서 활동량이 적은 2형당뇨병 환자가 장시간 앉아있는 것을 피하고 30분 간격으로 잠시 걷거나 간단히 활동하는 것만으로도 혈당조절에 도움이 되는 것으로 나타났다[15]. 또 다른 연구에서는 7시간 앉아있는 동안 60분, 30분, 15분 간격으로 3분씩 가벼운 걷기를 시행하여 비교한 결과, 자주 자리에서 일어나 잠시라도 걸을수록 오전 공복혈당과 새벽 동안의 혈당변동이 호전되었다[16]. 따라서 앉아서 생활하는 시간을 최소화하고, 자주 일어서거나 걷는 등의 가벼운 신체활동으로 장시간 앉은 자세를 유지하지 않도록 권고한다.

권고안 7. 운동 전후, 전신상태나 운동의 강도가 변하거나, 운동시간이 길어질 때는 저혈당이나 고혈당 여부를 확인하기 위해 혈당을 측정한다. [전문가의견, 일반적권고]

09 운동요법

1. 근거수준

운동 전후 인슐린 감량의 시기와 정도에 대한 연구는 주로 인슐린펌프나 다회인슐린주사를 사용하는 1형당뇨병 환자들을 대상으로 연구가 되었다. 개인마다 운동에 대한 반응이 다양하므로 각각의 연구에 적용된 방법을 일률적으로 권고하기는 어렵다. 저혈당 위험이 높은 환자군에서 혈당의 변화를 확인하고 저혈당을 예방하기 위한 전문가의 판단과 개별적 권고가 중요하겠다.

2. 이득(편익)

운동 시작 전 혈당은 운동으로 인한 저혈당 발생을 예측하는 중요한 요인으로 작용하기 때문에 운동 전후 혈당을 측정하는 것이 저혈당 대비에 도움이 된다.

3. 위해

인슐린분비촉진제나 인슐린을 사용하는 경우에는 운동으로 인해 저혈당이 발생할 수 있다. 1형 당뇨병 환자들의 경우, 저혈당에 대한 두려움이 운동을 주저하는 주요 원인 중 하나로 알려져 있다. 한 메타분석에 따르면 1형당뇨병 환자들에게서 고강도 인터벌운동이 지속적인 유산소운동에 비해 저혈당 발생이 적은 경향을 보이나 유의한 차이는 없었다[17].

4. 이득과 위해의 균형

운동 전후, 전신상태나 운동의 강도가 변하거나, 운동시간이 길어질 때는 저혈당이나 고혈당 여부를 확인하기 위해 혈당을 측정한다. 특히 인슐린분비촉진제나 인슐린을 사용하는 환자의 경우 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 당질 15 g의 탄수화물을 섭취해야 한다[18].

권고안 8. 처음 운동을 시작하기 전 심혈관질환 및 미세혈관합병증 유무를 평가하고, 금기는 없는지 확인한다. [전문가의견, 일반적권고]

8-1) 심한 망막병증이 있는 경우 망막출혈이나 망막박리의 위험이 높으므로 고강도운동은 피한다. [전문가의견, 일반적권고]

8-2) 심한 말초신경병증이나 발질환이 있는 경우 체중부하가 많은 운동은 피한다. [전문가의견, 일반적권고]

8-3) 심혈관질환이 있거나 심혈관질환의 위험이 높은 경우 고강도운동은 피한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거 수준

혈당조절 및 체력과 심폐능력 향상을 위해 운동을 권고하나, 심혈관질환이나 미세혈관합병증이 있는 경우 신체활동에 제한이 생길 수 있으며 운동 중 추가적인 위해가 생기지 않도록 주의가 필요하다. 이러한 개별화된 주의사항에 대해서

는 양질의 국외 진료지침 및 당뇨병전문가, 운동분야 전문가의 의견을 근거로 권고하였다.

2. 이득(편익)

빠르게 걷기 이상의 강도로 운동할 때에는 시작하기 전 환자의 나이와 이전의 신체활동 정도를 고려하여, 심혈관질환, 심한 고혈압, 심한 망막병증/자율신경합병증/말초신경병증 등의 미세혈관합병증 유무에 대해 평가를 하는 것이 바람직하다.

3. 위해

관상동맥질환의 10년 위험도가 10% 미만인 무증상 당뇨병 환자에게서는 오히려 위양성으로 인한 문제가 더 크기 때문에 운동부하검사를 실시할 필요는 없다[19,20].

4. 이득과 위해의 균형

케토산증이 있을 경우 고강도운동은 금해야 한다. 그렇지만 케토산증이 없고 전신상태가 양호하다면 고혈당이 있다고 해도 운동을 연기하거나 금할 필요는 없다[21]. 증식망막병증이나 심한 비증식망막병증이 있는 경우에는 망막출혈이나 박리의 위험이 높으므로 고강도의 유산소운동이나 저항운동은 금한다[22,23]. 상지나 하지의 통증감각 감소는 피부궤양, 감염, 샤르코관절(Charcot's joint) 등의 위험을 증가시킨다. 그러므로 말초신경병증을 동반한 환자는 적절한 신발을 착용하고, 발에 생긴 문제를 조기에 발견할 수 있도록 매일 발을 관찰하도록 교육해야 한다. 심한 신경병증이 있다면 수영, 자전거 타기, 팔운동 등과 같은 체중부하가 적은 운동을 하는 것이 바람직하다[24,25]. 자율신경병증은 운동에 필요한 심장 반응을 감소시키거나 기립저혈압을 일으키고, 체온조절 능력이나 야간시력, 갈증감각을 떨어뜨리며, 위마비를 일으켜 운동으로 인한 다양한 합병증을 발생시킬 수 있고 심혈관합병증을 증가시키기도 한다. 그러므로 자율신경병증이 있는 당뇨병 환자는 운동 시작 전 심장질환에 대한 정밀검사를 받는 것이 바람직하다[26,27].

참고문헌

1. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:2518-39.
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
3. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, et al. 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. Boule NG, Kenny GP, Haddad E, et al. 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, et al. 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 2019;43:302-18.6. Ostman C, Jewiss D, King N, et al. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2018;139:380-91.
6. Ostman C, Jewiss D, King N, et al. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2018;139:380-91.

7. Tikkanen-Dolenc H, Waden J, Forsblom C, et al. Physical activity reduces risk of premature mortality in patients with type 1 diabetes with and without kidney disease. Diabetes Care 2017;40:1727-32.
8. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. 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.
9. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee scientific report. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2018.
10. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:1729-36.
11. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. 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.
12. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. 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.
13. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. 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.
14. Liu JX, Zhu L, Li PJ, et al. Effectiveness of high-intensity interval training on glycemic control and cardiorespiratory fitness in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Aging Clin Exp Res 2019;31:575-93.
15. Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, et al. 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.
16. Paing AC, McMillan KA, Kirk AF, et al. Dose-response between frequency of interruption of sedentary time and fasting glucose, the dawn phenomenon and night-time glucose in Type 2 diabetes. Diabet Med 2019;36:376-82.
17. Hasan S, Shaw SM, Gelling LH, et al. Exercise modes and their association with hypoglycemia episodes in adults with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. BMJ Open Diabetes Res Care 2018;6:e000578.
18. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, et al., editors. Handbook of exercise in diabetes. 2nd ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. Berger M. Adjustment of insulin and oral agent therapy; p365-76.
19. Fowler-Brown A, Pignone M, Pletcher M, et al. 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.
20. Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. Diabetes Care 2007;30:2729-36.
21. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2016;39:2065-79.
22. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, et al., editors. Handbook of exercise in diabetes. 2nd ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. Aiello LP, Wong J, Cavallerano JD. Retinopathy; p401-13.
23. Colberg S. Exercise and diabetes: a clinician's guide to prescribing physical activity. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2013.
24. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, et al., editors. Handbook of exercise in diabetes. 2nd ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. Vinik A, Erbas T. Neuropathy; p463-96.
25. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, et al., editors. Handbook of exercise in diabetes. 2nd ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. Levin ME. The diabetic foot; p385-99.
26. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. Diabetes Care 2001;24:339-43.
27. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:639-53.

10 1형당뇨병의 약물치료

1. 모든 1형당뇨병 성인에게는 인슐린 용량을 스스로 조절해 유연한 식사가 가능하도록 체계화된 교육을 해야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
2. 1형당뇨병 성인의 교육 이해 정도와 수행 능력에 대해 진단 시부터 지속적이며 정기적으로 평가하고 피드백을 해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]
3. 1형당뇨병 소아청소년과 그의 부모 또는 양육자에게는 소아청소년의 발달단계에 적절하도록 개별화된 자기관리 교육이 진단 시부터 이루어져야 하고, 성장과 독립적인 자기관리능력 발달에 따라 정기적으로 재평가해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]
4. 저혈당무감지증이나 중증저혈당이 발생한 1형당뇨병 성인에게는 저혈당을 예방하고 저혈당 인지능력을 회복하기 위해 전문화되고 특화된 교육을 해야 한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
5. 1형당뇨병 성인에게는 다회인슐린주사나 인슐린펌프를 이용한 치료를 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
6. 1형당뇨병 성인에게 다회인슐린주사요법 시 초단기작용인슐린유사체와 장기작용인슐린유사체를 우선 사용한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 1. 모든 1형당뇨병 성인에게는 인슐린 용량을 스스로 조절해 유연한 식사가 가능하도록 체계화된 교육을 해야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 2. 1형당뇨병 성인의 교육 이해 정도와 수행 능력에 대해 진단 시부터 지속적이며 정기적으로 평가하고 피드백을 해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 3. 1형당뇨병 소아청소년과 그의 부모 또는 양육자에게는 소아청소년의 발달단계에 적절하도록 개별화된 자기관리교육이 진단 시부터 이루어져야 하고, 성장과 독립적인 자기관리능력 발달에 따라 정기적으로 재평가해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

권고안 1의 근거로는 체계적문헌연구[1,2]와 무작위대조연구[3,4]가 포함되었다. 이 중 Rytter 등이 인슐린펌프를 사용하는 16세 이상의 1형당뇨병 환자에게서 교육프로그램의 효과를 확인하고자 수행한 체계적문헌연구[2]의 경우 관련된 연구의 절대적 수가 부족하여 총 9개의 연구만이 포함되었고 그 중 무작위대조연구는 하나 뿐이었다. 또한 연구설계의 이질성(heterogeneity)이 높았다는 한계점이 있었다. 그러나 중간 이상의 질로 비교적 잘 계획되어 수행된 무작위대조연구가 포함되어 근거수준은 무작위대조연구, 권고의 이득이 위해에 비해 크므로 권고등급은 일반적권고로 평가하였다.

2. 이득(편익)

다회인슐린주사 또는 인슐린펌프를 사용하는 1형당뇨병 환자는 자기혈당측정을 하면서 섭취하는 탄수화물량, 활동량, 현재 혈당을 고려해 적절한 인슐린용량을 스스로 결정할 수 있도록 교육받는 것이 매우 중요하다[3,5,6]. 또한 인슐린 민감성이 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[6]. 1형당뇨병 성인을 대상으로 한 메타분석에서 탄수화물계산(carbohydrate counting)은 일반적인 혹은 대안적인 식사 조언만을 제공한 경우에 비해 0.64%의 당화혈색소 감소 효과를 보여주었다[1]. 대표적인 인슐린 교육프로그램으로 5일 간의 Dose Adjustment For Normal Eating (DAFNE) 프로그램이 있다. 체계화된 교육을 받고 나면 상황에 맞는 식사인슐린 용량조절과 유연한 식사가 가능하고, 당뇨병과 관련된 삶의 질이 개선되며, 당화혈색소가 호전되는 효과를 무작위대조연구로 입증했고[3], 영국, 독일, 호주, 뉴질랜드 등에서 유사한 교육프로그램을 운영하고 있다. Alimentación Normal con Ajuste de Insulina (ANAIS)는 DAFNE 프로그램의 스페인 버전으로, 1형당뇨병 환자를 대상으로 개인의 음식 섭취량에 맞춘 유연한 인슐린처방법을 기반으로 한 치료적 교육프로그램이다[4]. 무작위대조연구에서 ANAIS는 당화혈색소의 유의한 개선을 보여주지는 못하였으나, 치료만족도와 환자 스스로 설정한 목표 달성 측면에서 개선을 가져오는 것으로 확인되었다[4]. 또한 Rytter 등은 인슐린펌프를 사용하는 16세 이상의 1형당뇨병 환자에게서 교육프로그램의 효과를 확인하고자 체계적문헌연구를 수행하였다[2]. 포함된 연구의 수가 적고 연구설계의 이질성이 높아 명확한 결론을 내리기에는 제한점이 있으나, 인슐린펌프 사용자에게서 적절한 교육이 당화혈색소 개선, 저혈당 빈도의 감소, 인슐린펌프 사용과 관련된 지식과 기술의 향상에 도움이 될 수 있음을 시사하였다[2].

이러한 교육은 일회성으로 그치지 않고, 환자의 이해 정도와 수행 능력에 대한 평가를 기반으로 1형당뇨병 진단 시점부터 정기적으로 이루어지고, 적절한 피드백이 지속적으로 제공됨으로써 그 효과를 더욱 높일 수 있을 것으로 기대된다. 특히 소아·청소년층에서는 부모와 가족의 도움과 지지가 1형당뇨병 관리에 중요한 역할을 하며[7,8], 부모와 가족의 역할은 소아·청소년의 발달 단계와 자기관리능력의 발달 정도에 따라 전 성장과정에 걸쳐 변화하게 된다[7-9]. 따라서 소아·청소년 본인과 부모/양육자 모두에게 당뇨병 진단 시부터 소아·청소년의 발달단계에 적합한 개별화된 교육이 제공되고, 정기적으로 재평가가 이루어짐으로써 더욱 교육효과를 높일 수 있을 것으로 기대된다.

3. 위해

DAFNE 프로그램의 효과를 평가하였던 무작위대조연구[3]에서 체중, 콜레스테롤 지표 등의 심혈관질환 위험인자의 악화나 중증저혈당의 증가는 관찰되지 않았다. 해당 연구에서 교육 이후에 하루 평균 인슐린주사 횟수는 상승하였다. ANAIS 교육프로그램의 효과를 평가하였던 무작위대조연구[4]에서 연구자들이 보고한 어려움으로는 교육 장소와 교육을 위한 자료를 보관할 공간의 확보, 교육을 위한 인력의 확보, 참여자들의 참석 등이 있었다.

4. 이득과 위해의 균형

1형당뇨병의 체계화된 인슐린교육프로그램인 DAFNE는 식사인슐린 용량조절과 유연한 식사를 가능하게 하고 당뇨병과 관련된 삶의 질과 당화혈색소를 호전시키는 것으로 확인되었고, ANAIS는 1형당뇨병 치료만족도와 환자 스스로 설정한 목표 달성 측면의 개선효과를 보여주었다. 또한 Rytter 등의 체계적문헌연구 결과를 통해 볼 때, 인슐린펌프를 사용하는 환자들에게서 교육은 당화혈색소 개선, 저혈당 빈도의 감소, 인슐린펌프 사용과 관련된 지식과 기술의 향상에 도움이 될 수 있을 것으로 보인다. 체계화된 인슐린교육프로그램 수행 시 관련한 인적, 물적, 시간 자원의 확보를 위한 비용 상승이 있을 수 있겠으나, 환자에게 직접적으로 위해를 가져다줄 것으로 예상되는 부분은 뚜렷하지 않다. DAFNE 교육프로그램 이후 대상자들의 하루 평균 인슐린주사 횟수는 증가하였으나, 이는 1형당뇨병의 적절한 조절을 위한 인슐린주사 횟수의 증가일 것으로 추정된다. 따라서 권고안의 이득이 위해를 명확히 앞서는 것으로 판단된다.

권고안 4. 저혈당무감지증이나 중증저혈당이 발생한 1형당뇨병 성인에게는 저혈당을 예방하고 저혈당 인지능력을 회복하기 위해 전문화되고 특화된 교육을 해야 한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 Little 등의 무작위대조연구[10]와 이의 24개월 추적연구[11]로, 무작위배정과 눈가림이 잘 유지되었으며 총 96명 중 76명에게서 24개월까지 추적이 이루어졌다. 탈락한 대상자들과 그렇지 않은 대상자 간의 특성은 유사하였다. 이를 종합하여 근거수준은 무작위대조연구로 판단하였다. 저혈당 예방과 저혈당인지능 회복을 위한 전문화되고 체계화된 교육은 저혈당무감지증이 있는 1형당뇨병 성인에게서는 그 이득이 위해를 명확히 앞서나, 저혈당무감지증이 없는 1형당뇨병 성인에게까지 확대하여 권고하기는 어려워 권고등급은 제한적권고로 평가하였다.

2. 이득(편익)

Little 등은 1형당뇨병 환자에게서 저혈당무감지증의 개선과 중증저혈당의 예방 가능성을 확인하기 위해, 저혈당무감지증이 있는 1형당뇨병 성인 96명을 인슐린펌프와 다회인슐린주사요법, 연속혈당측정기와 자기혈당기의 2 x 2로 나누어 24주간의 무작위대조연구를 시행하였다[10]. 해당 연구에서 모든 대상자들에게 저혈당 예방과 저혈당인지능 회복을 위한 전문화되고 체계화된 교육을 시행하였을 때, 다회인슐린주사요법과 인슐린펌프, 연속혈당측정기와 자기혈당기 사용에 상관없이 당화혈색소는 악화없이 유지하면서 중증저혈당을 포함한 저혈당의 감소, 저혈당무감지증의 개선을 보여주었다[10]. 이들 대상자들은 24주의 연구가 종료된 이후로는 일상적인 치료법으로 돌아가 다회인슐린주사요법과 인슐린펌프 사용여부를 제한 없이 자유롭게 결정할 수 있도록 하였음에도, 대상자들을 24개월 시점에 추적하여 분석하였을 때 저혈당무감지증의 개선효과, 중증저혈당 감소 효과가 지속됨을 확인할 수 있었다. 또한 치료 만족도의 향상과 저혈당에 대한 두려움 감소 효과도 지속되며 당화혈색소 역시 기저 시점에 비해 향상되었음을 확인할 수 있었고 군

간의 차이는 없었다[11]. 이상의 결과는 1형당뇨병 유병기간이 길고, 저혈당무감지증이 있거나 중증저혈당을 반복적으로 경험하는 경우 저혈당 예방과 저혈당인지능 회복을 위한 전문화되고 체계화된 교육을 통해 저혈당무감지증을 개선하고 중증저혈당의 빈도를 줄일 수 있으며 그러한 교육효과는 장기간 지속될 수 있음을 시사한다[11].

3. 위해

Little 등의 무작위대조연구의 24개월 추적 보고에서 입원이 필요한 케토산증이 총 6건 발생하여 모두 후유증 없이 회복되었다고 보고되었으나, 이는 저혈당 예방과 저혈당인지능 회복을 위한 체계화된 교육과 관련하여 발생한 위해라고 보기 어렵다[11]. 그 외에 해당 연구에서 12건의 심각한 이상반응이 보고되었으나, 모두 연구의 중재와 무관하였다[11]. 저혈당 예방과 저혈당인지능 회복을 위한 전문화되고 체계화된 교육을 위해서는 교육을 수행하기 위한 적절하게 훈련된 교육 인력과 자원, 교육시간 확보가 필요하다.

4. 이득과 위해의 균형

저혈당무감지증이 있는 1형당뇨병 성인들에게 24주간의 무작위대조연구를 통해 저혈당 예방과 저혈당인지능 회복을 위한 전문화되고 체계화된 교육을 제공하였을 때 저혈당무감지증의 개선, 중증저혈당의 감소라는 명확한 이득이 관찰되었고 이는 24개월 시점까지 지속되었다. 아울러 24개월 시점에 치료 만족도의 향상과 저혈당에 대한 두려움 감소 효과와 더불어 오히려 당화혈색소의 개선을 보여주었다. 반면 이러한 체계화된 교육으로 인한 위해는 뚜렷하지 않으며, 관련한 교육인력과 자원, 교육시간 확보에 따른 비용발생 정도가 감수해야할 부분으로 판단된다. 따라서 저혈당무감지증이 있는 1형당뇨병 성인들에게 저혈당 예방과 저혈당인지능 회복을 위한 전문화되고 체계화된 교육 제공은 그 이득이 위해를 명확히 앞선다고 볼 수 있다.

권고안 5. 1형당뇨병 성인에게는 다회인슐린주사나 인슐린펌프를 이용한 치료를 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조연구인 Diabetes Control and Complications Trial(DCCT)[12]와 DCCT를 2005년까지 추적조사한 Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications(EDIC) 연구[13,14], 그리고 Chico 등이 기술한 11개 무작위대조연구에 대한 체계적문헌연구이다[15]. Chico 등의 연구는 1형당뇨병 환자를 대상으로 한 11개 무작위대조연구만을 포함하여 고찰하였으나, 하나의 데이터베이스 검색만을 이용하여 충분히 체계적인 검색이 이루어졌다고 보기 어렵고, 선정기준의 사전 명시에 대한 언급이 없으며, 개별연구의 제외에 대한 판단이나 연구에 포함된 개별연구의 바이어스 위험에 대한 평가를 포함하지 않아 엄밀한 의미에서는 11개 무작위대조연구에 대한 요약 이상의 체계적 고찰로 보기 어렵다. 이를 종합하여 근거수준은 무작위대조연구, 권고의 이득이 위해에 비해 크므로 권고등급은 일반적권고로 평가하였다.

2. 이득(편익)

1형당뇨병 환자를 대상으로 1983부터 1993년까지 시행된 DCCT에서 다회인슐린주사나 인슐린펌프 등의 집중인슐린치료(intensive insulin treatment)로 당화혈색소를 7.0% 미만으로 낮출 경우, 하루 1-2회 인슐린 투여로 당화혈색소를 9.0%로 조절하는 관행적인슐린치료(conventional insulin treatment)에 비해 미세혈관합병증의 발생과 진행을 6년간 50%까지 줄였다[12]. 또한 DCCT 연구를 2005년까지 추적 조사한 EDIC 연구에서는 집중인슐린치료 시행군에서 미세혈관합병증뿐만 아니라 대혈관합병증의 발생과 이로 인한 사망률 또한 감소하였다[13,14]. 1형당뇨병 환자를 대상으로 집중인슐린치료와 관행적인슐린치료를 비교한 11개 무작위대조연구에 대한 문헌고찰 결과, 집중인슐린치료가 당화혈색소 감소 측면에서 우월한 것으로 나타났다[15].

3. 위해

DCCT에서는 집중인슐린치료에서 타인의 도움이 필요한 중증저혈당 발생이 관행적인슐린치료에 비해 2-3배 증가하여, 100명의 환자를 1년간 관찰한 경우 집중인슐린치료를 시행한 군에서 중증저혈당이 62회, 관행적인슐린치료를 시행한 군에서 19회 발생하였다[12]. 당시 DCCT에서는 NPH인슐린과 레귤러인슐린을 사용하였다. 1형당뇨병 환자를 대상으로 집중인슐린치료와 관행적인슐린치료를 비교한 11개 무작위대조연구에 대한 문헌고찰[15]에서는 집중인슐린치료에서 저혈당 빈도가 높고 체중증가가 더 큰 것으로 나타났다. 그러나 여기에 포함된 연구들은 대부분 1980-1990년대에 이뤄졌고, 집중인슐린치료는 NPH인슐린과 레귤러인슐린의 조합으로 일일 3회 이상 주사맞는 것으로 구성되었다.

4. 이득과 위해의 균형

과거에 시행된 연구에서 관행적인슐린치료에 비해 집중인슐린치료 군에서 증가하는 것으로 보고된 저혈당 빈도는 현재 인슐린유사체 사용과 더불어 크게 감소하였다. DCCT 이후 다양한 초단기작용인슐린유사체와 장기작용인슐린유사체들이 개발되었으며, 최근에는 인슐린유사체 사용으로 집중인슐린요법을 하더라도 DCCT에 비해 중증저혈당 빈도가 1/2-1/3로 감소했으며[16], 국내에서 1형당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서도 10년 전 서구에서 시행된 연구에 비해 저혈당 빈도가 감소하였다[17]. 반면 집중인슐린요법으로 인한 당화혈색소의 개선과 그로 인한 미세혈관합병증과 대혈관합병증의 감소, 사망률 감소는 DCCT, EDIC의 대규모 연구 결과를 통해 입증된 바, 이를 종합해 볼 때 다회인슐린주사나 인슐린펌프로 집중인슐린요법을 하는 것은 이득이 위해를 앞선다고 볼 수 있다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

적극적인 인슐린치료 방법 중 다회인슐린주사와 인슐린펌프를 비교한 여러 연구들을 메타분석 하였을 때, 중증저혈당 발생 빈도에서 크게 차이를 보이지 않았고, 당화혈색소 감소 효과는 인슐린펌프군에서 약간 우수하였다[18]. 따라서 1형당뇨병에서 적극적 인슐린치료 방법으로 두 치료 방법 모두 권장된다[6]. 인슐린펌프 치료에 대해서는 별도의 단원(26장 연속혈당측정과 인슐린 펌프)을 참고할 수 있다.

10 1형당뇨병의 약물치료

권고안 6. 1형당뇨병 성인에게 다회인슐린주사요법 시 초단기작용인슐린유사체와 장기작용인슐린유사체를 우선 사용한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

근거로는 체계적고찰 및 메타분석 연구들[19-21]과 무작위대조연구들[22,23]이 포함되었으며, 중간 혹은 높은 질로 잘 계획되어 수행된 체계적문헌연구와 무작위대조연구들이 포함되어 근거수준은 무작위대조연구, 권고의 이득이 위해에 비해 크므로 권고등급은 일반적권고로 평가하였다.

2. 이득(편익)

과거 1형당뇨병 환자를 대상으로 집중인슐린치료와 관행적인슐린치료를 비교한 DCCT에서는 집중인슐린치료에서 관행적인슐린치료에 비해 타인의 도움이 필요한 중증저혈당 발생이 2-3배 증가하는 것으로 보고되었으나, 당시 DCCT에서는 중기작용인슐린과 레귤러인슐린을 사용하여 연구가 진행되었다[12]. 이후 다양한 초단기작용인슐린유사체(아스파트, 리스프로, 글루리진)과 장기작용인슐린유사체(글라진 100 U/mL, 디터머)가 개발되었다. 현재는 글라진 100 U/mL, 디터머보다 반감기가 더 길어진 장기작용(ultra-long acting) 인슐린(데글루덱, 글라진 300 U/mL)이 개발되어 사용되고 있으며, 최근에는 작용시간을 더욱 빠르게 하기 위해 초단기작용인슐린유사체 아스파트에 니아신아미드(niacinamide)를 추가한 아스파트(Fiasp®)가 개발되어 사용되고 있다. 장기작용인슐린유사체는 중기작용인슐린(NPH)에 비해 더 긴 작용시간을 보이며, 더 평평하고 일정한 혈중농도와 작용 프로파일을 나타낸다. 초단기작용인슐린유사체는 레귤러인슐린에 비해 작용 시작 시점과 최고점이 더 빠르게 나타나고 작용 지속 시간이 짧다. 1형당뇨병 환자에게서 이러한 초단기작용인슐린유사체와 지속작용인슐린유사체들을 사용하면 중기작용인슐린(NPH)과 레귤러인슐린에 비해 야간 및 식후 저혈당 발생 위험성이 상대적으로 감소하고 당화혈색소 수치도 더 감소하며 체중증가도 덜한 것으로 알려져 있다[5,19-23]. 24개월에 걸쳐 시행된 무작위대조연구에서 식전 초단기작용인슐린유사체 아스파트와 함께 중기작용인슐린(NPH)을 사용하였을 때보다 장기작용인슐린유사체 디터머를 사용하였을 때, 당화혈색소, 공복혈당, 주요 저혈당과 야간저혈당 측면에서 더 우수한 결과를 보였으며 체중증가 정도도 더 적었다[22]. 27개의 무작위대조연구를 비롯하여 총 39개의 성인 1형당뇨병 대상 장기작용인슐린유사체(글라진, 디터머) 및 중기작용인슐린(NPH, lente) 연구를 포함하여 시행된 체계적문헌연구 및 네트워크 메타분석을 통해서도 일관된 결과가 입증되었으며[19], 관련한 11개의 체계적고찰을 포함한 문헌검토에서도 장기작용인슐린유사체가 중기작용인슐린(NPH)에 비해 야간저혈당 빈도와 당화혈색소 측면에서 우월한 것으로 확인되었다[20]. 마찬가지로 22개의 무작위대조연구를 포함한 체계적고찰과 메타분석을 통해 초단기작용인슐린유사체가 레귤러인슐린에 비해 전체 저혈당 빈도, 야간저혈당, 중증저혈당, 식후혈당 조절, 당화혈색소 측면에서 우월함이 입증되었다[21].

또한 82명의 1형당뇨병 환자를 포함하여 1형당뇨병과 2형당뇨병 환자에게서 수행된 연구에서는 혼합인슐린

(Humalog mix 75/25 또는 Novomix 70/30) 2회 주사요법보다 글라진과 식전 글루리진을 사용하여 다회인슐린주사를 하였을 때, 환자의 만족도와 삶의 질이 개선되고 혈당변동성도 감소하며 당화혈색소 수치가 개선됨을 확인하였다[24].

3. 위해

식전 초단기작용인슐린유사체 아스파트와 함께 중기작용인슐린(NPH)을 사용하였을 때와 장기작용인슐린유사체 디터머를 사용하였을 때를 비교한 24개월 간의 다국가 무작위대조연구에서 양 군의 안전성 프로파일은 유사하게 나타났으며 디터머군에서 예상하지 못한 부작용은 보고되지 않았다[22]. 성인 1형당뇨병 대상 장기작용인슐린유사체(글라진, 디터머) 및 중기작용인슐린(NPH, lente) 연구들의 체계적인 검토(systematic review) 및 네트워크 메타분석에서는 포함된 비용효과분석 연구에 따라 중기작용인슐린과 장기작용인슐린유사체의 비용효과가 다르게 나타났으나 대부분 장기작용인슐린유사체(글라진, 디터머)가 중기작용인슐린(NPH)에 비해 비용이 더 많이 드는 것으로 나타났다[19]. 그러나 여기에 비용효과에 대한 국내 데이터는 포함되어 있지 않다.

4. 이득과 위해의 균형

중기작용인슐린(NPH, lente)과 레귤러인슐린에 비해 장기작용인슐린유사체와 초단기작용인슐린유사체를 사용하였을 때 야간저혈당을 포함한 저혈당 빈도의 감소, 당화혈색소, 공복혈당, 식후혈당을 포함한 혈당조절 지표의 개선, 체중증가 정도의 감소의 이득이 확인되었다. 반면 중기작용인슐린(NPH, lente)과 레귤러인슐린 사용과 비교하여 장기작용인슐린유사체와 초단기작용인슐린유사체 사용의 명확한 위해는 없다. 외국의 일부 비용효과분석에서는 장기작용인슐린유사체(글라진, 디터머)가 중기작용인슐린(NPH)에 비해 비용이 더 많이 드는 것으로 나타났으나[19], 국내에서의 분석은 아니다. 이에 중기작용인슐린(NPH, lente)과 레귤러인슐린에 비해 장기작용인슐린유사체와 초단기작용인슐린유사체 사용은 그 이득이 위해를 명확히 앞서는 것으로 판단된다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

글라진 300 U/mL를 기저인슐린으로 사용 시, 미국과 유럽 1형당뇨병 환자를 대상으로 한 EDITION 4 연구에서는 글라진 100 U/mL 투여군과 의미있는 차이가 없었지만, 일본의 1형당뇨병 환자를 대상으로 시행된 EDITION JP1연구에서는 야간저혈당의 빈도를 글라진 100 U/mL 사용에 비해 낮추는 것으로 보고되었다[25,26]. 데글루덱은 글라진 100 U/mL에 비해 저혈당 위험인자가 1개 이상 있는 미국과 유럽의 1형당뇨병 환자에게서 야간저혈당과 증상이 있는 중증 저혈당을 의미있게 감소시켰다[27]. 또한 데글루덱은 투여 간격에 여유가 있어, 8시간에서 40시간까지 투여 간격을 변경하더라도 매일 같은 시간에 투여하는 것과 유사한 혈당조절 효과를 보였다[28]. 초단기작용인슐린유사체 아스파트에 니아신아미드를 추가한 아스파트(Fiasp®)를 식전인슐린으로 6개월간 사용하면 아스파트에 비해 1형당뇨병 환자에게서 당화혈색소를 0.15%, 식후혈당을 12 mg/dL 감소시켰고, 식사 직후에 Fiasp®를 주사해도 식전에 아스파트를 맞는 것과 유사했으며, 이런 효과는 1년까지 유지되었다[29,30]. 보다 최근에는 초단기작용인슐린유사체 리스프로(lispro)

10 1형당뇨병의 약물치료

에 프로스타사이클린(prostacyclin) 유사체와 구연산(citrate)을 포함시켜 국소 혈관확장과 국소혈관 투과성 증강을 통해 흡수를 높이고 흡수속도를 빠르게 한 ultra-rapid lispro가 개발되었으며, 이를 식사 0-2분 전에 투여할 경우 리스프로(lispro)를 식사 0-2분 전에 투여하는 것에 비해 식후혈당 조절에 우월한 것으로 보고되었다[31].

인슐린 이외의 약물치료

1형당뇨병 환자에서 인슐린이외의 약물요법의 보조적인 역할에 대해서는 활발히 연구가 이루어지고 있다. 1형당뇨병에서 인슐린 이외의 약물요법은 인슐린치료에 추가로 사용할 때의 효과를 평가하는 방식으로 연구된다. 특히 1형당뇨병에서도 비만 환자가 늘어나고 있어, 체중을 줄이고 인슐린 용량을 줄이는 효과를 기대하면서 인슐린에 추가적으로 병용하는 약물들이 개발되고 있다. Pramlintide는 췌장베타세포에서 분비되는 아밀린에 기초하는 약물로, 미국식품의약국에서 1형당뇨병에서 사용을 허가하였지만 국내에는 수입되지 않고 있다. Pramlintide는 무작위대조연구에서 인슐린과 함께 사용 시 체중을 1-2 kg 줄이고, 당화혈색소를 0.0-0.3% 낮췄다[32,33]. 2형당뇨병에서만 허가된 몇 가지 약물들이 1형당뇨병 환자를 대상으로 연구되기도 했다. 메트포민을 1형당뇨병 환자에게 사용하는 경우 체중이 감소하고 콜레스테롤 수치를 개선시켰지만, 당화혈색소에는 큰 영향이 없었다[34,35]. GLP-1수용체작용제 중 리라글루타이드 또는 엑세나타이드를 인슐린에 추가하였을 때 당화혈색소가 0.2% 감소하고 체중이 3 kg 가까이 감소하는 효과가 관찰되었다[36]. SGLT2억제제 중에서 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진을 추가한 경우 인슐린 단독치료에 비해 인슐린과 함께 사용할 때 체중, 당화혈색소, 인슐린 용량이 감소했으나, 케토산증의 빈도가 증가하였다[37-39]. SGLT1/2억제제인 소타글리플로진도 인슐린과 병합치료할 때 1형당뇨병 환자에게서 체중, 당화혈색소 및 인슐린 용량을 감소시켰으나 케토산증의 빈도가 증가하였다[40].

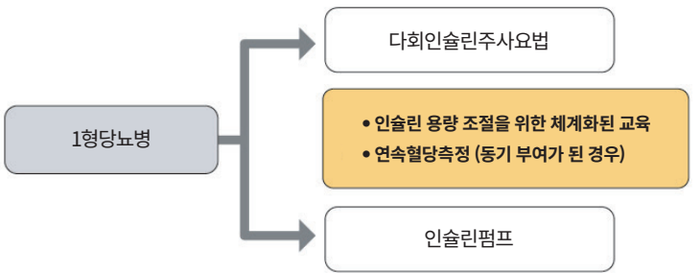


그림 10.1 1형당뇨병의 인슐린 치료

참고문헌

1. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, et al. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:133-40.
2. Rytter K, Schmidt S, Rasmussen LN, et al. Education programmes for persons with type 1 diabetes using an insulin pump: A systematic review. Diabetes Metab Res Rev 2020;e3412.
3. 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.
4. Sanchez-Hernandez RM, Alvarado-Martel D, Lopez-Plasencia Y, et al. Assessment of Alimentacion Normal con Ajuste de Insulina (ANAIS), a Spanish version of the DAFNE programme, in people with Type 1 diabetes: a randomized controlled parallel trial. Diabet Med 2019;36:1037-45.
5. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA 2003;289:2254-64.
6. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2014;37:2034-54.
7. American Diabetes Association. 13. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S180-99.
8. Markowitz JT, Garvey KC, Laffel LM. Developmental changes in the roles of patients and families in type 1 diabetes management. Curr Diabetes Rev 2015;11:231-8.
9. Siminerio LM, Albanese-O'Neill A, Chiang JL, et al. Care of young children with diabetes in the child care setting: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2014;37:2834-42.
10. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 x 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.
11. Little SA, Speight J, Leelarathna L, et al. 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;41:1600-7.
12. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. 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.
13. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643-53.
14. 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.
15. Chico A, Corcoy R. Intensive Insulin Therapy (≃approximately Basal-Bolus). Am J Ther 2020. doi: 10.1097/MJT.0000000000001152.
16. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 2010;363:311-20.
17. Kim SK, Kwon SB, Yoon KH, et al. Assessment of glycemic lability and severity of hypoglycemia in Korean patients with type 1 diabetes. Endocr J 2011;58:433-40.
18. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. 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.
19. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2014;349:g5459.
20. Laranjeira FO, de Andrade KRC, Figueiredo A, et al. Long-acting insulin analogues for type 1 diabetes: An overview of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2018;13:e0194801.
21. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr 2019;11:2.

10 1형당뇨병의 약물치료

22. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, et al. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. Diabet Med 2008;25:442-9.
23. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogs on frequency of non-severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes prone to severe hypoglycemia: much higher rates detected by continuous glucose monitoring than by Self-Monitoring of Blood Glucose-The HypoAna Trial. Diabetes Technol Ther 2018;20:247-56.
24. Testa MA, Gill J, Su M, et al. 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.
25. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, et al. 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.
26. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. 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.
27. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318:33-44.
28. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. 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.
29. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. 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.
30. Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al. 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.
31. Klaff L, Cao D, Dellva MA, et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: Results from the 26-week PRONTO-T1D study. Diabetes Obes Metab 2020;22:1799-807.
32. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, et al. 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.
33. Edelman S, Garg S, Frias J, et al. 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.
34. Meng H, Zhang A, Liang Y, et al. 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.
35. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. 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.
36. Wang W, Liu H, Xiao S, et al. 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.
37. Henry RR, Thakkar P, Tong C, et al. 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.
38. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. 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.
39. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: The EASE Trials. Diabetes Care 2018;41:2560-9.
40. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, et al. Sotagliflozin in Combination With Optimized Insulin Therapy in Adults With Type 1 Diabetes: The North American inTandem1 Study. Diabetes Care 2018;41:1970-80.

11 2형당뇨병의 약물치료

1. 당뇨병 진단 즉시 생활습관교정을 적극적으로 교육하고 지속하도록 모니터링한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
2. 심각한 고혈당(당화혈색소 > 9.0%)과 함께 고혈당으로 인한 증상(다음, 다뇨, 체중감소 등)이 동반된 경우는 인슐린 치료를 우선 고려해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]
3. 약물치료를 시작할 때 목표와 현재 당화혈색소를 고려하여 단독 또는 병용요법을 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 혈당조절 실패의 위험을 낮추기 위해 진단 초기부터 병용요법을 적극적으로 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
5. 약물 선택 시 혈당강하 효과, 저혈당 위험도, 부작용, 동반질환(심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환) 여부, 치료 수용성, 나이, 환자가 추구하는 삶의 가치, 비용을 고려한다. [전문가의견, 일반적권고]
6. 약물치료 시 주기적으로 복약순응도를 확인하고, 필요한 경우 약물을 조정한다. [전문가의견, 일반적권고]
7. 목표 당화혈색소에 도달하지 못한 경우 기존 약물의 증량 또는 다른 계열 약물과의 병용요법(2제 이상)을 조속히 시행한다(단, DPP-4억제제와 GLP-1수용체작용제는 병용하지 않는다). [무작위대조연구, 일반적권고]
8. 약물치료 시 메트포민을 우선 사용하고 금기나 부작용이 없는 한 유지한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
9. 메트포민의 금기나 부작용이 있는 경우에는 다른 계열의 약물을 사용한다. [전문가의견, 일반적권고]
10. 강력한 혈당강하 효과를 중점적으로 고려할 경우 주사제를 포함한 치료를 우선한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
    10-1) 혈당조절 강화를 위해 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린을 병용할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]
    10-2) 혈당조절 강화를 위해 다회인슐린주사요법을 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
11. 심부전을 동반한 경우 심혈관이익이 입증된 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
12. 죽상경화심혈관질환을 동반한 경우 병용요법 시 심혈관이익이 입증된 SGLT2억제제 혹은 GLP-1수용체작용제를 포함한 치료를 우선 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
13. 알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 감소한 경우 심혈관 및 신장이익이 입증된 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

11 2형당뇨병의 약물치료

권고안 1. 당뇨병 진단 즉시 생활습관교정을 적극적으로 교육하고 지속하도록 모니터링한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 2. 심각한 고혈당(당화혈색소 >9.0%)과 함께 고혈당으로 인한 증상(다음, 다뇨, 체중감소 등)이 동반된 경우는 인슐린치료를 우선 고려해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

1개의 무작위대조군연구와 7개의 임상(5개의 중재연구 포함)을 메타분석한 연구를 평가하였고 연구결과가 충분치 않은 점을 고려하여 근거하여 근거수준은 전문가의견으로, 권고의 이득이 위해에 비해 우위하므로 권고범위는 일반적권고로 조정하였다[1,2].

2. 이득(편익)

인슐린은 강력한 혈당강하제에 해당하므로 심각한 고혈당과 함께 체중감소, 다음, 다뇨 등의 고혈당에 의한 증상이 있는 경우, 치료약제로 인슐린을 선택할 수 있다[3]. 새로 진단된 382명의 2형당뇨병 환자(평균 당화혈색소 10.1%)를 대상으로 2주간 인슐린투여군과 경구혈당강하제투여군을 비교한 결과, 인슐린을 투여했을 때 목표혈당에 도달하는 비율이 높았고(인슐린펌프, 다회인슐린주사요법, 경구혈당강하제: 97.1%, 95.2%, 83.5%) 인슐린투여군에서 HOMA-β로 평가한 베타세포기능이 호전되었고, 1년 동안 관해율도 더 높았다 (인슐린펌프, 다회인슐린주사요법, 경구혈당강하제 : 51.1%, 44.9%, 26.7%)[4]. 839명의 새로 진단된 2형당뇨병 환자를 대상으로 2-3주간 인슐린을 투여한 7개 임상연구의 메타분석에서도 동일한 결과를 보여주었다. 인슐린 투여 후 HOMA-β는 치료 전에 비해 증가하였고(1.13, 95% CI 1.02 to 1.25) 인슐린저항성 지표인 HOMA-IR은 감소하였다(-0.57, 95% CI -0.84 to -0.29). 메타분석 결과 중 관해를 평가했던 4개의 연구를 분석해보면 3개월 관해율이 66.2%, 1년 관해율이 46.3%, 2년 관해율이 42.1%로 유지되었다[2].

3. 위해

인슐린의 부작용은 저혈당 발생 및 체중증가 빈도가 높고 주사제라 사용이 불편하며, 혈당 모니터링이 필요하다는 것이다. 무작위대조군연구 결과 중증의 저혈당은 발생하지 않았고 경증의 저혈당은 인슐린투여군이 경구약제투여군에 비해 많았으나 곧 회복 가능하였고(인슐린펌프, 다회인슐린주사요법, 경구혈당강하제 : 31%, 28%, 19%) 연구기간 동안 중증의 부작용은 관찰되지 않았다.

4. 이득과 위해의 균형

심각한 고혈당 상태이면서 고혈당에 의한 증상을 동반한 경우 경구혈당강하제에 비해 인슐린을 투여했을 때 혈당 및 베타세포기능이 호전되었고 1년 동안 관해율도 더 높은 것으로 연구를 통해 입증된 바, 인슐린 투여 시 이득이 위해를 앞선다고 볼 수 있

권고안 3. 약물치료를 시작할 때 목표와 현재 당화혈색소를 고려하여 단독 또는 병용요법을 한다. [무작위대조연구,일반적권고]

1. 근거수준

처음 진단받은 2형당뇨병 환자를 대상으로 시행되었던 UKPDS에서 적극적인 생활습관교정과 함께 시행된 약물치료를 통해 10년간의 연구 기간동안 설포닐유레아 또는 인슐린치료군에서 미세혈관합병증의 발생이 25% 감소하였고, 당화혈색소 1.0% 감소가 미세혈관합병증의 발생을 37% 감소시킴을 보여주었다[5,6]. 또한 연구 종료 10년 후 보고에서 초기의 철저한 혈당조절이 지속적인 미세혈관합병증 위험을 감소시켰을 뿐 아니라, 심근경색증과 총사망율을 감소시키는 유산효과를 보여주었다[7].

약물치료는 경구혈당강하제 단독요법으로 시작하는 것이 일반적이나, 단독요법만으로 혈당목표치에 도달하기 어려울 것으로 판단되는 경우에는 처음부터 기전이 다른 두 가지 약제의 병용요법을 고려할 수 있다[8,9]. 일반적으로 하나의 경구혈당강하제에 의한 혈당강하 효과는 당화혈색소 1.0% 이내이므로 목표혈당치보다 당화혈색소가 1.5-2.0% 더 높은 경우는 병용요법을 추천한다. 여러 무작위배정 대조군임상연구와 메타분석에서 메트포민 단독요법에 비하여 DPP-4억제제, SGLT2억제제, 설포닐유레아/글리나이드와 메트포민의 초기 병용요법은 유의한 당화혈색소 감소 효과(0.4% 정도)와 혈당조절 유지효과를 보였다[8,10-12].

2형당뇨병을 새로 진단받은 환자에서 메트포민/파이오글리타존/엑세나타이드의 초기 3제 병용요법과 메트포민으로 치료를 시작한 뒤 순차적으로 설포닐유레아와 인슐린글라진을 추가하는 치료를 비교한 연구에서 초기 3제 병용군이 6개월 이후 당화혈색소가 유의하게 낮았을 뿐 아니라 2년 동안 6.5% 미만의 혈당조절 목표를 유지한 환자의 비율도 유의하게 높았다[13].

Vildagliptin Efficacy in combination with metfoRmIn For earlY treatment of type 2 diabetes (VERIFY) 연구에서는 초기병용요법(initial combination therapy)이 순차적으로 약물을 추가하는 기존의 병용요법에 비해 일차- 및 이차실패의 시기를 연장시키는 효과가 있음을 보여주었다[14]. VERIFY 연구에서 메트포민과 DPP-4억제제인 빌다글립틴을 처음부터 병용한 군에서 메트포민에 순차적으로 빌다글립틴을 추가한 군에 비해 혈당조절이 더 오래 지속되었다.

2. 이득(편익)

정상 수준의 철저한 혈당조절로 당뇨병으로 인한 미세혈관합병증과 대혈관합병증의 발생 위험을 감소시킬 수 있다. 특히 초기병용요법은 단독요법에 비해 더 우수한 혈당조절 효과 및 혈당조절이 장기간 지속되는 이득이 있다.

3. 위해

약물로 인한 다양한 부작용이 발생할 수 있고 비용이 증가한다. 부작용에는 약물에 따라 소화불량, 오심 등의 소화기증상, 저혈당, 체중증가 혹은 감소, 요로생식기감염, 일시적 사구체여과율 감소 등이 있다.

11 2형당뇨병의 약물치료

초기 병용치료의 이점의 근거가 된 연구 중 대부분에서 추적관찰 기간이 길지 않고, 당화혈색소를 비롯한 혈당조절만을 종말점으로 파악하고 있어서, 이러한 초기의 혈당조절 개선이 얼마동안 지속되는지, 미세혈관합병증이나 심혈관질환 발생 감소 등 장기간의 이득으로 연결되는지에 대한 연구결과는 없다. 한편 가장 장기간 추적관찰된 VERIFY 연구에서 보인 이득이 초기 양호한 혈당조절의 결과인지 특정 약제에 의한 이득인지 또한 불확실하다.

4. 이득과 위해의 균형

혈당조절을 통해 얻는 미세혈관- 및 대혈관합병증의 예방효과는 약물복용에서 오는 부작용이나 비용의 위해를 훨씬 상회하므로 당뇨병 진단 초기부터 적극적인 생활습관교정과 적절한 약물치료를 시행해야 한다. 최근 사용되고 있는 혈당강하제 중에는 저혈당 위험이 낮은 약제가 많이 있으므로, 이들을 활용하면 초기병용요법 시 가장 우려되는 저혈당의 위험은 낮출 수 있다. 비록 초기병용요법 연구에서 합병증 발생 감소까지 직접적으로 증명하진 못하였으나, 기존의 연구들에서 철저한 혈당조절의 이득이 잘 증명되어 있으므로, 초기병용요법에 의한 혈당관리가 향후 합병증발생 위험 감소로 이어질 것으로 생각된다. 어떤 약물의 병용이 가장 좋은 조합인지에 대한 연구결과가 부족한 상황이지만, 적어도 초기병용요법의 이점은 인정된다.

5. 다양한 대안

일반적으로 초기 당뇨병 환자는 당화혈색소가 높은 경우에도 적극적인 생활습관교정만으로도 혈당조절이 급격히 이루어지는 경우가 있으므로, 혈당을 모니터링하면서 단독 혹은 병용 등의 약물요법을 결정할 수 있다. 환자와 치료의 이점, 약물 부작용, 비용 문제에 대해 상의하여 약물요법을 결정하는 것이 필요하다.

권고안 4. 혈당조절 실패의 위험을 낮추기 위해 진단 초기부터 병용요법을 적극적으로 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

고혈당 정도가 심하지 않으면서 당뇨병이 최근 진단된 2형당뇨병 환자에서, 경구약제(메트포민) 단독요법부터 시작하여 3-6개월 간격으로 순차적으로 증량한 치료와 조기에 두가지 약제의 병용요법으로 치료한 경우, 치료실패(당화혈색소가 목표에 도달하지 못한 경우)에 대한 장기간 효과에 대한 연구를 조사하였다. 대상자가 심혈관질환 저위험군이면서 당뇨병 진단된 지 5년 미만이고 조기 병용치료로 철저하게 혈당조절을 시행(early intensive glycemic control)하여 52주 이상 관찰한 무작위배정 대조군임상연구를 우선 선별하였으며, 인슐린치료가 포함된 연구는 제외하였다.

2. 이득(편익)

당뇨병 진단 초기에 발견된 고혈당 상태의 개선을 위해 순차적으로 약물을 증량할 경우 고혈당에 노출된 기간이 그만큼 증가하게 된다. 당뇨병 신규 진단자 34,737명을 10년간 관찰한 연구에서, 진단 후 첫 1년간 당화혈색소 6.5% 미만인 군에 비해, 당화혈색소 6.5% 이상인 군에서 미세혈관합병증과 대혈관합병증이 증가하였다[당화혈색소 6.5% to <7.0%, 미세혈관합병증의 위험비(hazard ratio, HR) 1.204 (95% CI 1.063 to 1.365)], 당화혈색소 7.0% 이상에서 사망률 증가[당화혈색소 7.0% to <8.0%, HR 1.290 (1.104 to 1.507)]. 당화혈색소 8.0% 이상으로 고혈당에 노출된 기간이 길수록 미세혈관합병증과 사망률이 증가하므로[15], 진단 직후 당화혈색소가 많이 높지 않더라도 적극적으로 혈당조절을 하는 것이 당뇨병합병증의 발생 위험을 낮출 수 있을 것이다[16].

VERIFY 연구에서는, 당뇨병 진단 2년 이내, 당화혈색소 6.5-7.5%, 체질량지수 22-40 kg/m^2인 환자를 대상으로 메트포민 단독요법(1,003명) 대비 조기병용요법(빌다글립틴과 메트포민, 998명) 시 5년 동안 초기치료실패(6개월 동안 당화혈색소 7.0% 이상)에 도달하는 기간을 감소시켰다(HR 0.51, 95% CI 0.45 to 0.58, P<0.0001)[17]. 이 효과는 연령, 체질량지수, 당화혈색소, 성별, 인종의 차이가 없었고, 두 군 간 부작용이나 안전성, 저혈당 발생 측면에서도 차이가 없었다.

15개 무작위연구의 메타분석(치료받은 적이 없는 6,693명, 연령 48.4-62.7세, 당화혈색소 7.2-9.9%, 당뇨병 유병기간 1.6-4.1년, 평균 치료기간 6개월, 16-72주 관찰)에서 메트포민 단독요법에 비해 메트포민을 포함한 2제 조기병용요법(싸이아졸리딘다이온, DPP-4억제제, SGLT2억제제, 설포닐유레아) 시 당화혈색소는 감소했고(-0.43%, 95% CI -0.56 to -0.30), 당화혈색소 목표(7.0% 미만) 달성 비율은 높았다(HR 1.40, 95% CI 1.33 to 1.48)[9]. 또한 치료경험이 없는 2형당뇨병 환자의 메타분석(4개 무작위연구, 3,749명)에서 SGLT2억제제와 메트포민 조기병용요법은 메트포민 단독요법에 비해 당화혈색소를 -0.55% (95% CI -0.37 to -0.43), 체중을 -2.0 kg (95% CI -2.34 to -1.66) 감소시켰고, SGLT2억제제 단독요법에 비해 당화혈색소는 -0.59% (95% CI -0.72 to -0.46), 체중은 -0.57 kg (95% CI -0.89 to -0.25)이 각각 감소되었다[18].

36개 무작위배정 대조군임상연구가 포함된 메타분석에서, 치료경험이 없는 2형당뇨병 환자에게서 경구약물 단독요법에 비해 초기2제병용요법 시 당화혈색소가 의미있게 감소하였다[8]. 당화혈색소 감소는 싸이아졸리딘다이온 단독요법에 비해 초기 싸이아졸리딘다이온과 DPP-4억제제 병용요법 시 0.54% (P<0.001), DPP-4억제제 단독요법에 비해 초기 DPP-4억제제와 싸이아졸리딘다이온 병용요법 시 0.62% (P<0.001) 감소되었다.

베타세포기능 보존에 대한 관점에서 볼 때, 360개 무작위배정 대조군임상연구가 포함된 메타분석(157,696명, 평균 치료기간 24주, 나이 56.2세, 당뇨병 유병기간 6.6년, 당화혈색소 8.1%)에서 인크레틴 치료(DPP-4억제제, GLP-1수용체작용제)와 다른 6종의 경구혈당강하제 비교 시, 위약군에 비해 HOMA-베타, 공복 C-펩타이드는 증가하였고, 공복혈당과 HOMA-인슐린저항성은 감소시켰다[19].

따라서 당뇨병 진단 초기에 약물을 순차적으로 증량하는 것보다 조기병용요법으로 더 이른 시기에 적극적으로 혈당을 조절하는 것이 일부 2형당뇨병 환자에게서 장기적인 예후를 좋게 할 것으로 보인다.

3. 위해

단독요법에 비해 병용요법을 사용할 때 고려해야 할 위해로는 부작용과 약제 비용, 체중증가, 저혈당 발생, 약제순응도 저하 등이 있는데, VERIFY 연구에서 약물부작용, 체중증가, 저혈당 발생 등의 위험은 메트포민 단독요법군과 차이가 없었다. 메트포민을 포함한 모든 2제병용요법을 포함할 경우 저혈당 발생 위험이 증가하나 (위험도 1.56, 95% CI 1.08 to 2.26), 설포닐유레아를 제외하면 저혈당 위험은 메트포민 단독요법에 비해 증가하지 않았다(위험도 1.20, 95% CI 0.91 to 1.56)[17]. 메트포민 단독요법과 비교하여 메트포민과 DPP-4억제제, 메트포민과 SGLT2억제제 병용요법 시 저혈당 위험은 비슷하였으나, 설포닐유레아와 메트포민(비교위험도 8.91, 95% CI 1.46 to 54.34)과 싸이아졸리딘다이온과 메트포민(비교위험도 1.60, 95% CI 1.05 to 2.46) 치료군에서는 저혈당 위험이 증가하였다[8].

체중증가에 대해서는 메트포민 단독요법에 비해 메트포민과 설포닐유레아 초기병합 시 2.6 kg (95% CI 2.40 to 2.80, P<0.001), 메트포민과 싸이아졸리딘다이온 초기병합 시 1.93 kg (95% CI 1.88 to 1.97, *P*<0.001)의 체중증가를 보였다[8].

4. 이득과 위해의 균형

일부 대상자 즉, 당뇨병 진단된 지 약 5년 정도 미만, 70세 미만, 당화혈색소 7.5% 미만, 체질량지수 22 kg/m^2 초과, 심혈관질환이나 당뇨병합병증이 없으면서 저혈당 위험이 적은 2형당뇨병 환자에게서 서로 다른 기전을 가진 경구혈당강하제를 조기병용하여 혈당을 조절함으로써 베타세포기능의 보존 가능성을 높이고 치료실패의 위험을 감소시킬 것으로 보인다. 당뇨병이 진행성 만성질환임을 이해하고 단독요법으로는 당화혈색소 6.5% 미만으로 장기간 유지하는 것이 매우 어려우므로, 메트포민을 기본으로 한 조기병용요법이 혈당조절 목표에 빨리 도달하여 더 장기간 치료실패로부터 보호하고 당뇨병 진단 직후 포도당독성을 해소하여 베타세포기능과 인슐린저항성 개선에 도움이 될 것이다.

메트포민과 병용에 적합한 약물로, SGLT2억제제, DPP-4억제제, GLP-1수용체작용제가 베타세포기능 호전, 혈당조절 지속성의 장점을 가지면서 체중증가나 저혈당 위험의 증가 없이 사용이 가능하나, 설포닐유레아와 메트포민 병용은 저혈당 위험과 체중증가 위험을 높인다. 메트포민으로 혈당조절 목표에 도달하지 못한 2형당뇨병 환자 4,533명 대상의 메타분석에서 SGLT2억제제 병용(2,320명)과 다른 약제 병용(2,213명, 글리메피라이드, 리나글립틴, 시타글립틴, 글리피자이드)을 비교한 장기간 연구(기저 당화혈색소 8% 이하)에서 비SGLT2억제제 사용군에 비해 SGLT2억제제 사용군에서 104주째 당화혈색소 감소가 -0.16% (95% CI -0.21 to -0.08, *P*<0.001), 체중감소 -3.53 kg (95% CI -4.86 to -2.21, P<0.001)였고 저혈당 발생도 적었던 반면(위험도 0.27, 95% CI 0.09 to 0.78, *P*=0.02), 생식기감염 발생이 증가하였다(남자 OR 6.41, 95% CI 3.58 to 11.45; 여자 OR 5.12, 95% CI 3.49 to 7.54)[20]. SGLT2억제제와 인크레틴(GLP-1수용체작용제) 병용요법의 경우 상호보완적인 작용기전에 의해 SGLT2억제제에 의해 증가되는 글루카곤 생성을 억제할 수 있는데, SUSTAIN-9 연구(세마글루타이드 주사와 SGLT2억제제 병용)의 경우 대상자의 78.7%에서 당화혈색소 7.0% 미만에 도달하였고 저혈당 위험은 낮았으나, 위장관부작용과 생식기감염이 증가하였다.

최근까지의 임상결과들로는 메트포민과 조기병용하여 체중증가나 저혈당 위험, 위장관부작용이나 감염 등으로 인한 약제중단 위험이 적으면서 혈당강하 효과와 치료실패 위험을 낮추는 측면에서 장기간 사용하기에는 DPP-4억제제가 우선 시도될 수 있을 것으로 보인다. 다만 조기병용요법의 조합에 대해 메트포민을 기본으로 하여 설포닐유레아, 알파포도당화물분해효소억제제, 싸이아졸리딘다이온, GLP-1수용체작용제, DPP-4억제제, SGLT2억제제 등 다양한 병용요법에 대한 추가 연구가 필요하다.

5. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

VERIFY 연구에서 5년간의 조기병용요법에 의한 철저한 혈당조절로 대혈관합병증을 감소시키지는 못했으나, 대상자들이 심혈관질환의 저위험군인 점을 고려해야 한다[17]. 약제병용에 관련없이 철저한 혈당조절이 이후 당뇨병합병증 발생 예방에 더 효과적일 것인지에 대해서는 역시 장기간 추적연구가 부족하다. 대부분의 메타분석에 포함된 무작위배정 대조군임상연구는 치료기간 24주 정도, 평균 체질량지수 30 kg/m^2, 당뇨병 유병기간도 0.42-9.3년까지 다양하였고, 특히 아시안을 대상으로 한 장기간 연구 역시 부족하다[21]. GLP-1수용체작용제는 주사제이면서 약제비용에 대한 부담과, 위장관부작용 발생률이 높아 장기간 유지가 어려울 수 있는 점에 대해 처방 시 고려해야 한다.

진단 초기에 신장기능 저하 또는 메트포민에 부작용이 있는 경우 DPP-4억제제와 파이오글리타존 병용요법도 가능하나, 파이오글리타존과 다파글리플로진 병용요법을 48주 치료 시, 위약군에 비해 당화혈색소와 체중감소 효과가 있었고, 저혈당은 거의 없었으나 다파글리플로진군에서 생식기감염 발생이 높았다[22]. SGLT2억제제와 DPP-4억제제 병용요법은 글루카곤 증가를 상쇄시킨다는 점에서 기전적으로 유리하며, 치료경험이 없는 환자에게서 엠파글리플로진과 리나글립틴 병용 시 52주까지 각각의 단독요법에 비해 당화혈색소가 더 의미있게 감소하였다[23].

다른 계열 약물의 다양한 조합에 대해서는 더 추가 연구가 필요하며 기존의 순차적 병용에 비해 의료비용(약제비용)의 증가에 대해서는 당뇨병합병증 발생의 감소와 치료실패로 인한 의료비용의 절감으로 상쇄될 수 있을 것이다[24]. 또한 최근 복합제(fixed-dose combination)의 활용으로 약물 복용순응도를 개선시킬 수 있다.

조기병용요법에 대한 환자의 선호도를 알아보기 위해 간단한 설문조사를 시행하였다. 최근에 진단되었고 치료경험이 없으면서 당화혈색소가 7.0% 미만인 2형당뇨병 환자 28명에게, “일반적 치료인 메트포민 단독요법으로도 당화혈색소는 목표에 도달할 것으로 보이나 조기병용요법 시 인슐린치료 시작시기를 늦추거나 당화혈색소가 목표 수준으로 유지되는 기간을 연장시킬 수 있다면 병용요법을 할 것인가”를 질문하였을 때, 25명이 병용요법에 동의하였으고, 반대한 3명 중 1 명은 가족의 반대, 2명은 ‘저혈당과 비슷한 증상의 경험이 싫어서’로 답하였다.

11 2형당뇨병의 약물치료

권고안 5. 약물 선택 시 혈당강하 효과, 저혈당 위험도, 부작용, 동반질환(심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환) 여부, 치료 수용성, 나이, 환자가 추구하는 삶의 가치, 비용을 고려한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

혈당강하제 선택 시 기본적으로 약물의 혈당강하 효과와 저혈당, 체중에 미치는 영향, 약물부작용을 고려하여 선택하게 된다. 2015년 엠파글리플로진의 cardiovascular outcome trial을 시작으로 발표된 SGLT2억제제와 GLP-1수용체작용제의 대규모 심혈관안전성평가 임상연구에서 약물에 따라 다소 다르기는 하였으나, SGLT2억제제는 대체적으로 심부전으로 인한 입원 감소, 심혈관질환으로 인한 사망률 감소 및 알부민뇨 감소, 추정사구체여과율 감소 억제, 말기신장질환 진행 억제효과를 보였고, GLP-1수용체작용제는 주요 심혈관질환 발생과 복합신장종말점의 발생을 유의하게 감소시켰다[25-28]. 이러한 연구결과를 기반으로 심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환 등을 동반한 당뇨병 환자의 경우 해당 질환의 발생과 악화 위험을 감소시킬 수 있는 약물의 우선 선택이 추천된다. 하지만 그만큼 중요한 것이 약물 선택에서 환자에게 충분한 정보를 제공하며 공유의사결정(shared-decision making)을 하는 것이다. 보고에 따라 차이는 있지만, 당뇨병 환자의 거의 절반에서 치료에 대한 불충분한 순응도를 보이며, 이로 인해 혈당 및 심혈관질환 위험인자 조절이 목표 수준에 도달하지 못하고, 나아가 당뇨병합병증, 사망률, 입원 및 의료비용 발생이 증가한다[29-33]. 환자 치료에 대한 순응도에 영향을 주는 인자로는 환자가 생각하는 약물효능 부족, 저혈당에 대한 두려움, 치료 복잡성, 약물부작용 및 비용 등으로 알려져 있으며[34], 약물의 종류에 따라서도 차이가 난다고 보고되었다[35]. 환자를 치료의 중심에 두고, 환자의 동반질환, 환자의 특정치료에 대한 선호도 혹은 장벽을 파악하고 인정하는 것이 필요하다[36,37].

2. 이득(편익)

약물선택 시 심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환 등의 동반질환을 평가하여 우선 추천되는 약물을 선택하여 사용하면 각 환자에게서 해당 질환의 발생과 악화 위험을 감소시킬 수 있다. 또한 약물의 효능뿐 아니라 저혈당을 포함한 부작용, 치료 수용성, 나이, 환자가 추구하는 삶의 가치, 비용 등을 고려한 약물의 선택은 부작용을 최소화할 수 있고, 환자가 가장 선호하는 약물을 선택할 수 있게 함으로써 순응도를 높여 지속적인 치료가 이루어질 수 있게 한다.

3. 위해

환자에게 의학적으로 가장 도움이 될 것으로 생각되는 약물을 환자가 선호하지 않아 사용하지 못하게 되는 경우 치료 시 얻을 수 있는 주요질환발생과 악화 위험의 감소 효과를 포기해야 할 수 있다.

4. 지침 사용 시 고려사항

추천되는 약제를 환자가 거부했다는 이유로 최선의 치료를 선택하지 않은 것을 합리화하지 않아야 한다. 반복적으로 환자에게 필요한 약물과 기대되는 효과 및 예상되는 부작용을 최소화할 수 있는 방법 등에 대해 환자가 이해할 수 있는 내용으로 반복적으로 의사소통함으로써 환자의 선호도 변화를 이끌어낼 수 있도록 노력해야 한다.

권고안 6. 약물치료 시 주기적으로 복약순응도를 확인하고, 필요한 경우 약물을 조정한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

2형당뇨병 환자의 약제물 대한 순응도와 혈당조절 정도를 평가한 메타분석과 무작위대조연구를 대상으로 하였다.

2. 이득(편익)

2형당뇨병 환자의 약물순응도 연구에서 혈당조절 정도는 약물순응도와 유의한 상관관계가 있었고, 순응도가 10% 증가함에 따라 당화혈색소가 0.16% 감소하였다[38]. 이러한 결과는 약물청구 데이터를 기반으로 약물복용 순응도와 임상지표와의 연관성을 평가한 연구에서도 일치하는 결과를 보였다[39]. 약물복용 순응도가 낮은 환자들은 통계적으로나 임상적으로 유의하게 나쁜 지표를 보였고, 메트포민에 대한 약물 비순응도가 10% 증가함에 따라 당화혈색소가 0.14% 증가하였다[39]. 혈당조절개선 이외에도 약물순응도의 증가는 응급실방문 횟수와 입원, 의료비용의 감소를 가져올 수 있다[40].

6가지 만성질환에 대한 약물순응도를 평가한 메타분석에서 약물 비순응도는 전체적으로 17% (95% CI 15% to 20%)였고, 골다공증과 고지질혈증에서 25%로 가장 높았고, 당뇨병에서 10%로 가장 낮았다. 젊은 연령, 함께 복용하는 약의 개수, 진료의의 전문분야, 높은 약물비용 등이 약물순응도를 낮추는 인자로 파악되었다[41]. 또 다른 연구에서도 연령, 인종, 약물비용, 의료보험제도, 인슐린사용 유무, 건강과 질병에 대한 이해정도(health literacy) 등이 순응도에 영향을 미치는 것으로 평가되었다[40]. 60세 이상의 노인에게서는 연령 증가가 약물순응도를 높였으나, 여성(OR 0.92, 95% CI 0.86 to 0.97)과 우울증(OR 0.73, 95% CI 0.62 to 0.87), 처방약에 대한 높은 본인부담금(OR 0.87, 95% CI 0.80 to 0.94)이 약물순응도에 부정적인 영향을 미치는 인자로 분석되었다[42].

사용되는 약물의 종류에 따른 순응도를 비교한 연구에서, 약물순응도는 DPP-4억제제 > 싸이아졸리딘다이온 ≥ 설포닐유레아 > 메트포민의 순으로 평가되었다[35]. 또한 약물순응도를 개선하는데 가장 중요한 인자는 약물 부작용에 대한 적절한 대처(cope with side effects)로 파악되었다[43]. 환자교육의 강화, 전화나 메시지를 통한 중재가 약물순응도를 높인다는 연구도 있지만[44], 문자메시지를 이용한 짧은 메시지서비스, 웹기반 피드백, 모니터링기기를 이용한 메시지 전달 등의 메시지전달중재(messaging intervention)와 약물복용에 대한 remote self‐reporting, 의료진의 전화 등의 모니터링중재(monitoring intervention) 등 다양한 중재방법에 대한 메타분석에서는 결과가 일정하지 않았다[45]. 15가지 중 6개의 중재에서 약물순응도를 높였고, 2개의 중재에서 임상지표의 개선으로 이어졌다[45].

진료 시마다, 특히 혈당조절이 불량한 경우 약물순응도를 확인해야 한다. 약물순응도를 높이기 위해 약물을 새로 시작할 때 기대되는 효능과 부작용, 투약방법, 비용 등에 대해 환자와 상의하고, 약물순응도를 방해하는 요인이 무엇인지 파악하여 조절함으로써 치료에 대한 순응도를 높이도록 한다. 약물순응도 증가는 혈당조절에 도움이 되고 나아가 당뇨병합병증 발생 위험을 줄일수 있다. 또한, 필요없는 약물의 추가를 방지하여 부작용과 비용을 감소시킬 수 있으며, 환자-의사 관계를 개선하는 데도 도움이 된다.

3. 위해

약물순응도를 파악하기 위해 진료의의 시간과 노력이 더 필요한 것 외에 특별한 위해가 없다.

4. 지침 사용 시 고려사항

약물순응도 개선을 위해 가능한 약물의 숫자를 줄이고, 여러 약물을 복용하는 경우 복용시간을 통일하는 등 복용 편의성을 개선하는 것이 도움이 된다. 환자가 호소하는 약물부작용을 잘 들어주고, 필수불가결한 약인 경우 효과와 투약의 중요성을 환자에게 반복적으로 설명하고, 변경이 가능한 경우 다른 약제로 변경해 주는 등 약물부작용을 최소화하려는 노력이 필요하다. 반복적으로 약물복용을 잊는 경우 주일 약통, 알람 등 다양한 중재방법을 고려한다.

권고안 7. 목표 당화혈색소에 도달하지 못한 경우 기존 약물의 증량 또는 다른 계열 약물과의 병용요법(2제 이상)을 조속히 시행한다(단, DPP-4억제제와 GLP-1수용체작용제는 병용하지 않는다). [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

수많은 연구에서 메트포민 단독요법에 비해 2제병용요법 시 추가적인 혈당강하 효과를 입증하였다. 메타분석에서 보면 메트포민에 (인슐린을 제외하고) 다른 계열의 혈당강하제를 추가하는 경우 당화혈색소를 0.7–1.0% 추가적으로 감소시켰다[46,47]. 대부분 약물들이 최대용량의 50% 정도에서 최대 혈당강하 효과를 보이고, 약물부작용은 적기 때문에, 두 약물의 저용량 조기병용요법의 유용성이 많이 보고되었다[10]. 따라서 단독요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못한 경우 최대용량까지 늘리기 전에 다른 계열의 경구약제와 병용용법을 시작할 수 있다. 2제병용요법 시 금기증 또는 부작용이 없는 한 메트포민을 포함한 병용요법을 먼저 시행하고, 2제병용요법으로도 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 기전이 다른 약물을 추가하여 3제병용요법을 시행한다[48-50].

2. 이득(편익)

당뇨병에서 혈당조절의 유용성이 잘 증명되어 있고, 기전이 다른 약물의 병용요법으로 각 약물의 부작용을 최소화하면서 최대한의 혈당조절효과를 얻을 수 있다. 또한, 환자상태에 적절한 약물을 추가함으로써, 그 약물이 가진 혈당조절 이외의 효능을 함께 얻을 수도 있다. 예를 들어, 심혈관질환이나 만성신장질환, 심부전이 동반되어 SGLT2억제제를 병용하는 경우 추가적인 혈당조절효과 이외 심혈관질환 예방효과나 심부전으로 인한 입원, 신장기능저하 방지 등의 이득을 함께 기대할 수 있다.

3. 위해

추가된 약물에 따라 저혈당, 체중증가 혹은 감소, 다뇨, 요로생식기감염 등의 부작용, 비용 증가 등의 위해가 발생할 수 있다.

4. 이득과 위해의 균형

당뇨병에서 혈당조절의 중요성 및 병용요법 시 확립된 추가적인 혈당강하 효과를 고려할 때 병용요법 시의 이득이 위해를 훨씬 상회하므로 단독요법으로 혈당조절이 목표에 도달하지 못할 때 조기에 적극적으로 2제병용요법으로 진행해야 하며, 2제병용요법으로도 적절한 혈당조절에 도달하지 못하면 3제병용요법으로 진행하는 등 적극적으로 치료를 시도해야 한다. 혈당조절 목표에 도달하지 못할 때 적절한 약물조절은 지체없이 시행되어야 한다. 치료목표에 도달하지 못하여 치료를 강화하는 것이 필요함에도 불구하고 같은 치료를 유지하는 임상적타성(clinical inertia)이 발생하지 않도록 주의해야 한다.

5. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

경구혈당강하제 단독요법 시 당화혈색소 결과에 따라 2-3개월 간격으로 약물을 증량한다. 일반적으로 단독요법의 경우 당화혈색소 감소 정도는 약물의 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 병용요법을 시작한다. 약물의 작용기전과 혈당강하 효과, 부작용, 저혈당위험, 체중에 대한 효과, 심혈관질환 이득, 환자의 순응도, 비용 등을 고려해 추가약물을 선택한다[51]. 메트포민, DPP-4억제제, SGLT2억제제는 체중이 감소 또는 유지되는 효과가 있는 반면, 설포닐유레아와 싸이아졸리딘다이온은 체중증가 효과가 있으며, 저혈당은 설포닐유레아 사용 시 가장 많다[46,52]. 주로 식사 후 고혈당이 문제가 되는 경우 메글리티나이드, 알파포도당화물분해효소억제제나 DPP-4억제제의 추가를 고려해볼 수 있다[53]. 당뇨병이 진행될수록 인슐린저항성과 베타세포기능장애가 진행되므로, 당뇨병 유병기간이 길어지면 상당수의 환자는 인슐린치료가 필요하게 된다.

권고안 8. 약물치료 시 메트포민을 우선 사용하고 금기나 부작용이 없는 한 유지한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 9. 메트포민의 금기나 부작용이 있는 경우에는 다른 계열의 약물을 사용한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

2형당뇨병 환자에게서 메트포민을 포함한 약물치료를 분석한 무작위대조연구 및 무작위대조연구를 모은 메타분석을 참고하였다.

2. 이득(편익)

UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)에서 과체중인 2형당뇨병 환자에게서 메트포민 단독요법은 설포닐유레아나 인슐린 단독요법과 비교하여 혈당강하 효과는 유사하면서 체중증가와 저혈당 발생이 적었다[6]. 이후 발표된 여러 관찰연구와 메타분석에서도 설포닐유레아나 싸이아졸리딘다이온, DPP-4억제제와 비교하여 당화혈색소 감소 효과,

부작용, 체중증가, 저혈당 발생, 경제적인 측면 및 장기간 심혈관질환 발생면에서 메트포민이 초기 경구약제로 우선 선택될 수 있는 근거를 보였다[54,55].

2형당뇨병 진단 후 첫 단독요법에 대한 국내 무작위임상연구로, 약물치료를 받은 적이 없는 새로 진단된 당뇨병 환자 349명을 대상으로 경구혈당강하제 단독요법 시 혈당강하 효과를 조사한 Practical Evidences of Antidiabetic Monotherapy(PEAM) 연구에 따르면, 설포닐유레아(글리메피라이드), 바이구아나이드(메트포민), 또는 싸이아졸리딘다이온(로시글리타존) 단독요법으로 48주간 치료한 결과, 당화혈색소 감소에는 세 약제 간 큰 차이가 없었다(글리메피라이드, 7.8% → 6.9%, $P<0.001$; 메트포민, 7.9% → 7.0%, $P<0.001$; 로시글리타존, 7.8% → 7.0%, $P<0.001$; P for trend=0.62)[56]. 이러한 연구결과 등을 바탕으로 대한당뇨병학회를 비롯하여 미국당뇨병학회, 유럽당뇨병학회 및 세계당뇨병연맹을 포함한 여러 기관의 당뇨병 진료지침에서 생활습관교정만으로 목표치에 도달하지 못한 경우 첫 혈당강하제로 메트포민을 권고하고 있다[54,55,57,58].

메트포민은 혈당강하 효과가 우수하고 체중을 증가시키지 않으며, 저혈당발생 위험이 낮고 경제적인 약제이다. 심혈관질환을 종말점으로 본 연구는 없으나 UKPDS 연구에서 심근경색증 및 사망률을 감소시킬 가능성을 보여주었고, 최근 발표된 메타분석에서도 심혈관질환 위험을 줄이고 사망률을 감소시킨다고 보고되었다[59].

3. 위해

메트포민은 설사, 복부불편감, 오심, 구역 등의 소화기계 부작용이 있어, 부작용을 모니터링하면서 낮은 용량부터 서서히 증량해야 한다. 드물지만 유산혈증이 발생할 수 있으므로, 중증의 간장애나 신장장애(추정사구체여과율 45 mL/min/1.73 m^2 미만인 경우 주의하여 사용하고, 30 mL/min/1.73 m^2 미만의 경우 금기), 중증감염, 탈수, 급성심근경색증, 패혈증과 같은 신장기능에 영향을 줄 수 있는 급성상태, 심폐부전 시에는 사용하지 않도록 한다[60]. 신장기능이 정상이면 안정된 심부전 환자에게서도 사용할 수 있으나, 심부전으로 입원하였거나 조절되지 않는 심부전 환자의 경우에는 피하는 것이 좋다. 메트포민의 장기 복용은 비타민B12결핍증을 유발할 수 있고, 이는 빈혈이나 말초신경병증의 원인이 될 수 있다[61,62].

요오드조영제를 사용하는 검사 시 신장기능 저하가 발생할 수 있으며, 이때 기존에 메트포민을 복용하던 환자에게서 유산혈증이 발생할 수 있음이 일부 보고된 바 있다. 메트포민은 신장을 통해 배설되므로 신장기능장애 시 유산혈증의 위험 때문에 조영제 사용 전 중단 또는 금기하는 것으로 되어 있으나, 실제 유산혈증은 극히 드물게 발생하였으므로 최근 FDA에서도 추정사구체여과율 30 mL/min/1.73 m^2 이상인 당뇨병 환자에게서도 비교적 안전하게 사용할 수 있도록 허가사항을 변경하였다[63]. 요오드조영제를 사용하는 검사 시, 추정사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m^2 미만일 경우에는 메트포민을 중지하고, 검사 48시간 이후에 신장기능을 검사한 후 다시 사용하도록 한다.

4. 이득과 위해의 균형

무작위임상연구 및 메타분석에서 메트포민은 우수한 혈당강하 효과를 보였고, 당뇨병과 관련된 종말점, 당뇨병 관련 사망 및 총사망률 모두 유의하게 감소시켰다[57]. 또한 체중증가와 저혈당 등의 발생 위험이 낮았으며, 경제적인 약제이다. 메트포민 시 발생 가능한 소화기관련 부작용은 흔하지만, 낮은 용량에서 서서히 증량시키는 방법으로 최소화할 수 있으며, 심각한 부작용인 유산혈증은 신장기능 저하 등의 다른 악화원인이 없는 경우에는 발생할 위험이 매우 낮으므로 치료이득이 위해를 훨씬 상회한다.

5. 다양한 대안

소화기관련 부작용, 중증 간장애나 신장애 등의 문제로 사용할 수 없는 경우 환자의 상태를 고려하여 DPP-4억제제, SGLT2억제제, 싸이아졸리딘다이온, 설포닐유레아 등 다른 혈당강하제를 초기 단독요법으로 사용할 수 있다[64].

권고안 10. 강력한 혈당강하 효과를 중점적으로 고려할 경우 주사제를 포함한 치료를 우선한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

경구약과 주사제를 포함한 당뇨병 약물들 간 혈당강하 효과에 대한 비교는 1개의 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석 문헌을 근거로 하였다[65]. 2형당뇨병 환자들을 대상으로 전체 9가지 계열의 당뇨병 약물 중 21개 (메트포민, 설포닐유레아, 파이오글리타존, DPP-4억제제, GLP-1수용체작용제, SGLT2억제제, 기저인슐린, 기저-추가인슐린, 기저-볼러스인슐린, 프리믹스인슐린, 알파포도당화물분해효소억제제, 메글리티나이드)에 대한 중재 연구로서 혈당, 사망률 및 심혈관질환 발생에 대한 결과가 있는 453개의 무작위대조연구를 포함하였다. 중재 기간은 최소 24주 이상이었고 약물들 간의 당화혈색소 변화 및 사망률을 평가하였다. 또한, 주사제 중 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 간의 혈당강하 효과 비교는 10개의 무작위대조연구를 근거로 하였다[66-75]. 2형당뇨병 환자들을 대상으로 4개의 GLP-1수용체작용제 (엑세나타이드 1일 2회, 리라글루타이드 1일 1회, 둘라글루타이드 주 1회, 피하주사용 세마글루타이드 주 1회)와 기저인슐린에 대한 중재연구이다. 중재 기간은 최소 24주 이상이며 당화혈색소 변화, 체중 변화 및 저혈당 발생 빈도를 비교하였다. 체계적문헌연구와 메타분석 연구결과 및 무작위대조연구에 근거하므로 근거수준은 무작위대조연구에 해당한다.

2. 이득

(1) 단독요법시 경구약물과 주사제의 혈당강하 효과

당뇨병 약물치료 경험이 없는 환자에서 위약 대비 각각의 단일약물들의 당화혈색소 변화를 페어와이즈 메타분석(pairwise meta-analysis)을 통해 비교분석하였다[65]. 위약 대비 메트포민의 당화혈색소 변화에 관한 mean difference (MD) 값은 -0.92(95% CI, -1.07 to -0.77)였다. 피하주사용 세마글루타이드의 MD는 -1.48(95% CI, -2.15 to -0.81), 리라글루타이드는 -1.45(95% CI, -2.18 to -0.72), 둘라글루타이드는 -1.29(95% CI, -1.96 to -0.62), 기저인슐린은 -1.12(95% CI, -1.74 to -0.50),

프리믹스인슐린은 -1.03(95% CI, -1.61 to -0.44), 엑세나타이드는 -0.98(95% CI, -1.42 to -0.55)로 메트포민 단일제제와 비슷하거나 우월한 경향을 보였다. 경구약물의 경우, 파이오글리타존은 -0.89(95% CI, -1.10 to -0.68), 설포닐유레아는 -0.86(95% CI, -1.05 to -0.66), 다파글리플로진은 -0.83(95% CI, -1.11 to -0.54), 엠파글리플로진은 -0.81(95% CI, -1.18 to -0.45), 메글리티나이드는 -0.77(95% CI, - 1.07 to -0.47), 알파포도당화물분해효소억제제는 -0.73(95% CI, -0.92 to -0.55), DPP-4억제제는 -0.60(95% CI, -0.75 to -0.46)으로, 메트포민과 비슷하거나 약간 열등한 경향을 보였다. 결론적으로, 당뇨병 약물을 처음 사용 시 단일 약물로서 혈당강하 효과는 대부분이 메트포민과 유사한 정도의 당화혈색소 감소 효과가 있으나 주사제가 우세한 경향을 보였다.

(2) 메트포민과 병용요법 시 경구약물과 주사제의 혈당강하 효과

기존에 메트포민을 사용하는 환자에서 약물의 추가병용 시 위약 대비 각 약물들 간 당화혈색소 변화를 페어와이즈 메타분석을 통해 비교분석하였다[65]. 주사제의 경우, 피하주사용 세마글루타이드의 MD값은 -1.33 (95% CI, -1.50 to -1.16), 프리믹스인슐린은 -0.89(95% CI, -1.08 to -0.71), 둘라글루타이드는 −0.89(95% CI, -1.05 to -0.73), 기저-볼러스인슐린은 -0.89(95% CI, -1.17 to -0.60), 리라글루타이드는 -0.80(95% CI, -0.89 to -0.70), 기저인슐린은 -0.71(95% CI, -0.82 to -0.60), 식사인슐린은 -0.67(95% CI, -0.86 to -0.47), 엑세나타이드는 -0.6(95% CI, -0.73 to -0.47), 릭시세나타이드는 -0.43(95% CI, -0.57 to -0.29)이었다. 경구약물의 경우, 메글리티나이드의 MD값은 -0.64(95% CI, -0.85 to -0.43), 파이오글리타존은 -0.60(95% CI, -0.71 to -0.50), 얼투글리플로진은 -0.58(95% CI, -0.79 to -0.36), 설포닐유레아는 -0.57(95% CI, -0.66 to -0.48), 엠파글리플로진은 -0.57(95% CI, -0.71 to -0.42), DPP-4억제제는 -0.53(95% CI, -0.58 to -0.47), 다파글리플로진은 -0.51(95% CI, -0.63 to -0.40), 알파포도당화물분해효소억제제는 -0.50(95% CI, -0.67 to -0.34)였다.

이상의 결과에서 보면 메트포민과 병용요법시 위약 대비 GLP-1수용체작용제, 프리믹스인슐린, 그리고 기저-볼러스인슐린의 당화혈색소 감소 효과가 우수하였는데 특히 피하주사용 세마글루타이드의 효과가 가장 우수하였다.

(3) 주사제 중 GL-1수용체작용제와 기저인슐린의 혈당강하 효과 비교

표 11.5는 경구약물과 병용시 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린의 당화혈색소 감소 효과를 비교한 10개의 무작위대조연구의 결과들을 정리한 것이다. 전반적으로 장시간작용 GLP-1수용체작용제가 기저인슐린보다 혈당강하 효과가 우수하였다. 특히 피하주사용 세마글루타이드의 혈당강하 효과는 인슐린글라진 보다 거의 2배 정도 우수하였다[75].

3. 위해

(1) 저혈당

단일요법시에는 대부분 약물들은 위약 대비 혹은 메트포민 대비 위중한 저혈당 발생의 차이는 없었다. 그러나 메트포민과 병용요법시에는 위약 대비 설포닐유레아, 프리믹스인슐린, 그리고 기저-볼러스인슐린에서는 유의하게 저혈당 발생이 높았다. GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 비교 시 전반적인 저혈당 및 야간저혈당 발생은 기저인슐린에서 유의하게 높게 나타났다(표 11.1).

(2) 체중

주사제 중 인슐린은 체중이 증가하고 GLP-1수용체작용제는 체중이 감소하는 경향이 있다. 표 11.1은 기저인슐린 혹은 GLP-1수용체작용제를 경구약물과 최소 24주 이상 병용요법으로 사용 후 체중변화를 비교한 것이다.

(3) 기타 부작용과 안전성

GLP-1수용체작용제의 가장 흔한 부작용은 위장관계 부작용이다. 오심, 구토, 설사, 변비 등의 위장관 부작용이 매우 흔하다. 그리고 주사부위에 부작용이 나타나기도 한다. 현재까지의 대규모 임상연구 결과들로부터 GLP-1수용체작용제에 관한 안전성 문제를 종합해보면, 담낭질환은 증가시켰고, 갑상선수질암, 췌장염이나 췌장암에 대해서는 유의한 차이가 없었다. 당뇨병망막병증은 위약대비 대부분 당뇨병 약물에서 유사하였으나 다만 피하주사용 세마글루타이드(semaglutide)에서 좀더 높게 보고되었는데 (오즈비, 1.75 [95% CI, 1.10 to 2.78]) 특히 혈당이 급격히 호전된 경우에 나타났다[65,76]. 이는 혈당강하를 단기간에 강력하게 할 경우 나타날 수 있는 현상이며 Diabetes Control and Complications Trial에서 인슐린치료 시 관찰되었던 현상이다[77]. 따라서 당뇨병망막병증 발생 및 안전성에 관한 추가적인 임상연구가 필요하다

(4) 주사제의 번거로움과 주사부위 부작용

인슐린을 포함한 주사제에 대한 의료진의 인식과 주사제 처방행태에 대해, 대한당뇨병학회 회원과 국내 의료진을 대상으로 2020년 12월에 시행한 모바일 설문조사에 따르면, 환자들이 주사바늘 또는 통증에 대한 공포감과 주사투여 방법의 불편함으로 인해 주사제를 거절하는 경우가 많았다. 인슐린은 혈당모니터링 및 혈당에 따른 용량조절이 필요할 수 있으나, GLP-1수용체작용제는 혈당에 따른 용량조절이 불필요한 장점이 있다. 주사부위에 부작용이 있을 수 있으나 흔하지는 않다. 그리고 기저인슐린은 1일 1회, GLP-1수용체작용제는 주 1회 주사제가 사용되고 있어서 주사횟수를 최소화함으로써 주사제에 대한 환자 및 의료진의 인식을 개선하고 접근성을 높일 수 있다.

(5) 가격

경구약물보다 인슐린유사체와 GLP-1수용체작용제의 가격이 더 높다. 특히 GLP-1수용체작용제의 경우, 급여 인정 기준이 매우 제한적이며 임상 현장과 동떨어져 있는 부분도 있다. 최근 실제 임상에서는 메트포민과 병용하는 약물로 설포닐유레아의 선택이 현저히 감소하고 있음에도 불구하고 이 두가지 약물을 병용한 후 목표혈당에 도달하지 못할 경우에 GLP-1수용체작용제를 추가해야 급여인정이 되고 있어서 의료비용 면에서 그 사용이 더욱 제한적이다.

4. 이득과 위해의 균형 및 권고적용 대상에 따른 권고범위

장시간작용 GLP-1수용체작용제와 인슐린은 전반적으로 경구약물보다 우월한 혈당강하 효과가 있으므로 강한 혈당강하 효과를 고려해야 하는 경우에는 주사제를 포함한 치료를 우선한다. 그러나 주사제는 공통적으로 주사를 해야하는 번거로움이나 거부감, 가격적인 면에 대해 환자와 상의가 필요하다.

주사제 중 인슐린의 경우 저혈당, 체중증가, 혈당모니터링 및 혈당에 따른 용량조절 등이 필요한 단점이 있는 반면, GLP-1수용체작용제는 인슐린보다 저혈당 빈도가 낮고 체중은 감소시키며 심혈관이익까지 입증된 약제도 있고, 혈당에

따른 용량조절이 불필요하고 주사횟수도 주 1회인 제제도 있어서 사용에 대한 거부감을 줄이고 편리한 면이 있다. 그러나 GLP-1수용체작용제에서는 위장관부작용이 흔히 발생하고 이로 인해 약물을 중단하게 되는 경우도 있으므로 주사용량을 천천히 증량하도록 교육하는 것이 필요하다.

장시간작용 GLP-1수용체작용제가 기저인슐린과 비교 시 혈당강하 효과가 유사하거나 일부 약물은 좀더 우수한 경향이 있고 인슐린에 비해 여러 장점들이 있어서 주사제 시작 시 장시간작용 GLP-1수용체작용제를 먼저 고려할 수도 있다. 그러나 이 두 약물을 비교한 연구들은 대상자들의 당뇨병 유병기간이 비교적 10년 이내로 짧고 비만도가 높았으며 약물투여 기간이 대부분은 24~26주로 단기간이었므로(일부는 30, 52, 78 주) 지속적이며 안정적으로 혈당조절을 해야 하는 모든 당뇨병 환자에게 GLP-1수용체작용제를 우선 고려하라고 일반화할 수는 없다. 당뇨병 유병기간이 10년 이상으로 길고, 이미 세가지 이상의 경구약물 병용요법에 실패하고 인슐린분비능이 저하된 상태라면 GLP-1수용체작용제의 효과는 제한적일 수 있으므로 인슐린을 조속히 투여하는 것을 고려해야 한다. 2형당뇨병 환자는 당뇨병 진단 당시 이미 인슐린분비능이 50% 이하로 감소되어 있으며, 6년이후에는 25% 정도로 떨어지기 때문에 인슐린요법이 필요하게 된다[78]. 따라서 경구혈당강하제를 최대용량으로 사용하거나 두 종류 이상의 약물을 병용해도 당화혈색소가 목표에 도달하지 못하면 혈당상태가 악화되기 전에 인슐린치료를 시작하는 것이 합리적이다[79,80]. 전향적 무작위대조연구 및 이들을 메타분석한 결과 경구혈당강하제로 혈당조절이 불충분하여 인슐린을 추가하였을 경우 당화혈색소가 감소하거나 목표 당화혈색소에 도달하는 환자의 비율이 높아 혈당조절에 효과적이었다[4,81,82]. 따라서 강력한 혈당강하 효과를 중점적으로 고려할 경우 주사제를 포함한 치료를 우선 고려하되 환자의 상황에 따라 적절한 주사제 계열을 선택하도록 한다.

결론적으로, 강력한 혈당강하 효과를 중점적으로 고려할 경우 주사제를 포함한 치료를 우선하는 것의 권고 범위는 이득과 위해의 균형 및 적용대상을 종합하여 '일반적권고'로 결정하였다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

단독요법이나 2제 병용요법으로 당화혈색소 목표치에 도달하지 못하는 경우 3제 이상의 경구약물 병용요법을 고려할 수 있다. 그러나 각 약물들의 부작용과 늘어난 약물의 종류에 따른 의료비용도 함께 고려해야 한다. 많은 경우에서 궁극적으로는 인슐린을 필요하게 되는데, 이때 메트포민 이외에 SGLT2억제제나 주 1회 장시간작용 GLP-1수용체작용제의 병용요법을 고려함으로써 인슐린 요구량이나 체중 증가를 줄일 수 있다. 그러나 집중적인 혈당조절을 해야한다면 인슐린다회요법을 고려해야 한다.

권고안 10-1. 혈당조절 강화를 위해 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린을 병용할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

GLP-1수용체작용제 단독요법 대비 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법(개별 약물병용요법 혹은 고정비율복합제)의 혈당강하 효과는 연구기간이 24주 이상인 무작위대조연구 6개로 평가하였다[70,83-87]. 또한 기저인슐린 단독요법 대비 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법(개별 약물병용요법 혹은 고정비율복합제)의 혈당강하 효과는 연구기간이 24주 이상인 무작위대조연구 14개로 평가하였다[70,85,88-99]. GLP-1수용체단작용제는 4가지 제제 즉, 엑세나타이드 1일 2회 주사제, 리라글루타이드, 둘라글루타이드, 피하주사용 세마글루타이드에 국한하여 평가하였고, GLP-1수용체작용제와 기저인슐린의 고정비율복합제는 2가지 제제 즉, 인슐린글라진/릭시세나타이드와 인슐린데글루덱/리라글루타이드에 대하여 평가하였다. 무작위대조연구들을 대상으로 평가하였으므로 근거수준은 무작위대조군연구이다.

2. 이득(편익)

표 11.6는 GLP-1수용체작용제 단독요법 대비 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법의 혈당강하 효과에 대한 6개의 무작위대조연구 결과(0.4~1.0% 정도 감소)를, 표 11.7은 기저인슐린 단독요법 대비 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법의 혈당강하 효과에 대한 14개의 무작위대조군연구 결과를 정리한 것이다. 단독요법 대비 두 약물의 병용요법에서 유의한 혈당감소 효과가 있었다.

3. 위해

GLP-1수용체작용제 단독요법 대비 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법에서는 저혈당 빈도가 좀 더 높았고 체중이 좀 더 높았다. 이러한 경향은 고정비율복합제도 동일한 경향을 보였다(표 11.6). 기저인슐린 단독요법 대비 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법에서도 저혈당과 체중에서 위와 동일한 경향을 보였다 (표 11.7). 그 외 GLP-1수용체작용제와 인슐린의 개별약물들이 가지는 위해는 권고안 10에서 언급한 내용과 동일하다.

4. 이득과 위해의 균형 및 권고적용 대상에 따른 권고범위

이미 주사제를 한가지 포함한 치료 중임에도 불구하고 혈당조절 목표에 도달하지 못할 경우 주사제를 더욱 강화할 수 있다. GLP-1수용체작용제를 먼저 사용 중인 경우는 기저인슐린을 추가할 수 있고 기저인슐린으로 공복혈당이 목표범위로 조절되어도 당화혈색소가 여전히 목표 이상으로 높을 때 GLP-1수용체작용제를 병용할 수 있다. GLP-1수용제작용제와 기저인슐린의 병용투여는 혈당강하 효과가 크고 인슐린 요구량을 줄일 수 있고 저혈당 및 체중증가의 부작용을 줄일 수 있다. 또 다회인슐린주사요법에 비해 주사횟수 및 혈당모니터링 횟수를 줄일 수 있고 기저인슐린과 GLP-1수용체작용제 고정복합제 사용할 경우 약물순응도를 더욱 높일 수 있다. 그러나 이 근거의 연구들은 모두 당뇨병 유병기간이 10년 전후이고 비만한 대상자들이 많았으며 투약기간이 24~30주 정도로 단기간이었다. 따라서 당뇨병 유병기간이 오래 되었거나 인슐린분비능의 감소로 식사인슐린까지 추가로 필요한 경우에는 효과가 제한적일 수 있다. 또 두 약제

모두 경구약물에 비해 고가이고 두 약물을 병용하는 급여기준이 다회인슐린이나 프리믹스인슐린에 비해 매우 제한적이라서 경제적인 부담이 있다.

결론적으로, 혈당조절 강화를 위해 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린을 병용하는 것의 권고범위는 이득과 위해의 균형 및 적용대상을 종합하여 '제한적권고'로 결정하였다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

두 약물의 병용요법 외에도 기저-추가인슐린이나 프리믹스인슐린을 고려할 수 있다.

권고안 10-2. 혈당조절 강화를 위해 다회인슐린주사요법을 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

무작위대조연구 및 무작위대조연구들을 메타분석한 연구결과를 대상으로 평가하였으므로 근거수준은 무작위대조연구이다.

2. 이득(편익)

인슐린다회주사요법은 초기 주사제 및 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법으로 조절되지 않는 환자에게서 혈당조절이 가능하게 해준다[100-102]. 기저인슐린을 투여하는 당화혈색소 7.5% 이상의 2형당뇨병 환자에게 하루 중 가장 양이 많은 식사시간에 식사인슐린을 1회 추가투여하고 3개월 후 당화혈색소 7% 미만에 도달한 환자 비율을 기존 치료를 유지한 군과 비교한 결과 의미있는 차이(22.4 vs. 8.8%, P<0.05)를 보였고, 당화혈색소 감소 효과도 더 컸다(−0.37 vs. −0.11%, P=0.03). 4,366명의 2형당뇨병 환자를 대상으로 기저인슐린과 일일 2회 혼합인슐린을 비교한 10개의 전향적 무작위대조군연구에 대한 메타분석에서도 기저인슐린 투여군보다 혼합인슐린 투여군의 목표 당화혈색소 도달비율이 높았다[103].

기저인슐린을 유지하면서 식사인슐린을 1회 추가(기저-추가인슐린]하고, 식후혈당이 조절되어도 당화혈색소가 목표에 도달하지 못하면 두번째 식사인슐린을 추가하며, 그래도 목표 당화혈색소에 도달하지 못하면 다회인슐린주사(기저-볼러스인슐린)로 전환해야 한다. 당화혈색소 8% 이상의 631명 환자를 대상으로 기저인슐린에 식사인슐린을 1, 2, 3회 투여군으로 나눠서 14주간 진행한 무작위대조연구에서 3회 투여군이 혈당조절 목표에 도달한 환자가 더 많았다(각각 30%, 33%, 46%)[104].

3. 위해

기저인슐린주사에 비해 다회인슐린주사는 주사를 맞는 횟수가 늘고 저혈당 발생 위험이 커지고 체중도 증가한다. 혼합인슐린 및 다회인슐린주사군이 기저인슐린주사군에 비해 당화혈색소 감소 효과는 연구기간에 따라 차이가 없거나 좋

았으나, 저혈당과 체중증가는 더 많았다[4,80,103]. 다회인슐린주사요법을 사용하는 환자에게서는 혈당, 식사량과 종류, 운동량에 따라 인슐린용량을 조정하는 것이 중요하다.

4. 이득과 위해의 균형

혈당조절이 불충분한 경우 다회인슐린주사요법은 추가적인 당화혈색소 감소 효과가 있지만 주사를 자주 맞아야 하고 저혈당 발생빈도 및 체중이 더 많이 증가한다. 따라서 인슐린 투여방법은 당화혈색소, 공복- 및 식후혈당, 체중, 저혈당 빈도 등을 고려하여 선택한다[105,106].

결론적으로, 혈당조절 강화를 위해 인슐린다회주사요법을 고려하는 것의 권고범위는 이득과 위해의 균형 및 적용대상을 종합하여 '제한적권고'로 결정하였다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

약물순응도와 부작용을 줄이기 위해 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법이나 프리믹스인슐린 다회주사요법을 고려해 볼 수 있다.

권고안 11. 심부전을 동반한 경우 심혈관이익이 입증된 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

기존에 심혈관질환이 있거나 심혈관위험인자를 가진 2형당뇨병 환자에게서 SGLT2억제제(엠파글리플로진, 다파글리플로진, 어투글리플로진, 카나글리플로진)의 심혈관안전성을 본 대규모 무작위대조연구와 이들의 메타분석연구를 분석하였다.

2. 이득(편익)

기존 심혈관질환이 있거나 심혈관위험인자를 가진 2형당뇨병 환자에서 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 어투글리플로진, 카나글리플로진은 심부전으로 인한 입원 위험을 약 30% 정도 유의하게 감소시켰다. 엠파글리플로진의 심혈관안전성을 평가한 EMPA-REG OUTCOME 연구에서 엠파글리플로진 복용군에서 위약군에 비해 주요 심혈관질환(심혈관사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중) 발생이 14% 유의하게 감소한 것 이외에 심혈관질환으로 인한 사망이 38%, 심부전으로 인한 입원이 35% 유의하게 감소하였다[25]. 다파글리플로진의 cardiovascular outcome trial인 DECLARE-TIMI 58 연구에서도 평균 4.2년의 연구기간동안 심부전으로 인한 입원이 27% 적게 발생하였고(위험비[hazard ratio] 0.73, 95% CI 0.61 to 0.88)[26], 어투글리플로진(ertugliflozin)의 심혈관안전성 연구인 VERTIS-CV에서도 심부전으로 인한 입원이 30% 적게 발생하였다(HR 0.70, 95% CI 0.54 to 0.90)[107]. 카나글리플로진의 CANVAS Program(Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)에서도 사망 및 심부전으로 인한 입원(HR

0.70, 95% CI 0.55 to 0.89)과 심부전으로 인한 입원 위험을 32%(HR 0.67, 95% CI 0.52 to 0.87) 감소시켰다[108]. SGLT2억제제의 심부전 악화 위험 감소효과는 기저심구출율의 감소여부와 상관없이 나타났으나, 심혈관질환으로 인한 사망이나 모든 원인으로 인한 사망에 대한 이득은 심구출율이 감소된 환자(EF <45%)에서 나타났다[109,110].

이러한 SGLT2억제제의 심부전에 대한 이득은 당뇨병 유무와 상관없이 심부전 환자에 대한 연구로 확장되었다. 2형당뇨병 유무와 상관없이 기존 심부전(New York Heart Association class II, III, or IV 심부전)이 있고 심구출율이 감소된(EF ≤40%) 4,744명의 환자에서 시행된 DAPA-HF(Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure)연구에서 다파글리플로진 10 mg은 평균 18.2개월의 연구기간동안 심부전 악화 혹은 심혈관질환으로 인한 사망위험을 26% 감소시켰다(HR 0.74, 95% CI 0.65 to 0.85, *P*<0.001). 당뇨병 환자나 당뇨병이 없는 환자에서 모두 비슷한 결과를 보였다[111].

EMPEROR-Reduced(Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction) 연구를 통해 엠파글리플로진 역시 당뇨병 유무와 상관없이 심부전이 있는 환자(class II, III, or IV 심부전과 EF ≤40%)에서 평가되었는데, 평균 16개월의 연구기간동안 일차종말점인 심혈관질환으로 의한 사망 혹은 심부전 악화로 인한 입원의 복합종말점 발생이 엠파글리플로진치료군에서 위약치료군에 비해 25% 적었다(HR 0.75, 95% CI 0.65 to 0.86, *P*<0.001)[112]. 엠파글리플로진의 효과 역시 당뇨병 유무와 상관없이 나타났다. DAPA-HF 연구와 EMPEROR-Reduced 연구의 메타분석에서도 SGLT2억제제 치료는 모든 원인으로 인한 사망을 13%(pooled HR 0.87, 95% CI 0.77 to 0.98, *P*=0·018), 심혈관질환으로 인한 사망을 14%(0.86, 0.76 to 0.98, *P*=0·027), 심부전 악화 혹은 심혈관질환으로 인한 사망위험을 26%(0.74, 0.68 to 0.82; *P*<0·0001) 감소시켰다[113].

현재까지 진행된 모든 SGLT2억제제의 심혈관안전성 연구에서 심부전에 대한 이득이 증명되어 SGLT2억제제의 계열효과(class effect)로 생각된다. 심부전 증상이 있고 심구출율 저하(EF <45%)가 있는 당뇨병 환자에서는 심부전 악화와 심혈관질환으로 인한 사망감소를 위해 SGLT2억제제를 사용하는 것이 명확한 이득이 있다고 판단된다.

3. 위해

SGLT2억제제는 다뇨 및 이로 인한 빈뇨로 인해 환자에게 일상생활 시 불편함을 초래할 수 있다. 충분한 수분섭취가 동반되지 않으면 탈수, 기립저혈압, 급성신손상의 위험이 증가할 수 있다. 생식기감염증과 요로감염증의 발생 위험을 증가시키고, Fournier's gangrene의 발생사례가 보고되어 있다. 드물지만 당뇨병케토산증의 발생 위험도 증가한다. 일부 환자에서는 약제에 의한 체중감소가 문제가 될 수도 있다. 다른 혈당강하제로 혈당조절이 양호하던 환자에서 심부전 악화를 막기 위해 추가하는 경우, 기존 약물의 적절한 조절이 함께 이루어지지 않으면 저혈당이 발생할 수 있다.

4. 이득과 위해의 균형

심부전와 심구출율의 저하가 있는 환자에서 SGLT2억제제는 위해를 회피하려는 노력과 함께 사용된다면 환자의 심부전증상 악화를 방지하고 나아가 사망률 감소까지 기대할 수 있을 것으로 생각된다. 다만, 대부분 심부전 진단이 임상적으로 이루어지며, 심구출율이 파악되지 않는 환자가 많은 만큼 적응증이 되는 환자보다 광범위하게 처방될 우려가 높다. 이는 필수적이지 않은 환자에게 약제로 인한 불편감을 초래하고 사회적으로 의료비 낭비가 될 가능성도 있으므로, 이득을 가질 수 있는 환자를 잘 선별하여 사용하는 것이 필요하다.

권고안 12. 죽상경화심혈관질환을 동반한 경우 병용요법 시 심혈관이익이 입증된 SGLT2억제제 혹은 GLP-1수용체작용제를 포함한 치료를 우선 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

(1) SGLT2억제제

최근 심혈관질환 발생에 대한 대규모 무작위배정 대조군임상연구와 메타분석 결과들이 발표되면서, 경구혈당강하제를 선택할 때 심혈관질환에 대한 이득을 중요한 변수로 고려하게 되었다. SLGT2억제제를 대상으로 한 무작위대조연구와 이들의 메타분석 결과를 토대로 하였다.

(2) GLP-1수용체작용체

GLP-1수용체작용제의 심혈관안전성에 관하여 현재 국내 사용가능한 리라글루타이드, 둘라글루타이드와 향후 국내 사용이 가능하게 될 주사형 세마글루타이드에 관한 3개의 이중맹검 무작위대조군연구를 평가하였다. 무작위대조연구들을 근거로 평가하였으므로 근거수준은 무작위대조연구이다.

2. 이득(편익)

(1) SGLT2억제제 (표 11.2)

심혈관위험인자를 동반한 2형당뇨병 환자 7,020명에게 SGLT2억제제인 엠파글리플로진을 투여한 무작위대조연구(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 0.86, 95% CI 0.74 to 0.99, P=0.04)[25]. 이후 EMPA-REG OUTCOME 연구에 참여한 아시안 환자만 따로 분석한 결과에서도 3-점 주요유해심혈관사건(3-point major cardiovascular adverse events, MACE)의 위험비는 0.68(95% CI, 0.48 to 0.95)로, 모든 원인에 의한 사망이나 심

부전에 대해 서양인과 유사한 효과를 보였다[114]. 351,476명이 포함된, 연구기간 2년 이상의 5개 무작위임상연구들의 메타분석에서 SGLT2억제제가 주된 심혈관질환 발생을 20%, 모든 원인에 의한 사망을 33%, 심부전으로 인한 입원을 38% 감소시켰다[115].

4가지 SGLT2억제제에 대한 6개의 무작위배정 위약대조 심혈관연구를 메타분석한 연구에서 SGLT2억제제는 주요 심혈관질환(위험비 0.90, 95% CI 0.85 to 0.95; Q statistic, *P*=0.27), 심부전으로 인한 입원과 심혈관질환으로 인한 사망(위험비 0.78, 95% CI 0.73 to 0.84; Q statistic, *P*=0.09)을 유의하게 감소시켰다. 기저 죽상경화심혈관질환 유무와 상관없이 SGLT2억제제 치료는 주요심혈관질환, 심부전으로 인한 입원과 심혈관질환으로 인한 사망의 위험 감소와 관련되어 있었다[116]. 해당 분석에는 총 46, 969명의 2형당뇨병 환자가 포함되었고, 그 중 66.2%는 죽상경화심혈관질환을 가지고 있었고, 평균 나이는 63.7세, 65.9%가 남자, 78.5%가 백인이었다. EMPA-REG OUTCOME trial, Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS), Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE–TIMI 58), Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE), Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial (VERTIS CV) 연구가 포함되었다.

EMPA-REG OUTCOME trial, CANVAS, DECLARE–TIMI 58, CREDENCE 등 4개의 SGLT2억제제 대규모 임상연구의 메타분석에서도 SGLT2억제제는 주요심혈관질환의 발생과 심혈관질환으로 인한 사망, 모든 원인에 의한 사망위험을 줄였고, 이러한 효과는 기저 심혈관질환이나 심부전의 유무와 상관없이 나타났다[117,118]. EMPA-REG OUTCOME trial, CANVAS, DECLARE–TIMI 58의 3개연구를 메타분석한 결과에서는 기저 죽상경화심혈관질환이 있는 환자에서만 주요심혈관질환 발생위험 감소가 관찰되었다는 점에서 다소 차이가 있지만, 이 분석에서도 심혈관질환으로 인한 사망이나 심부전으로 인한 입원에 대한 위험 감소 효과는 기저 심혈관질환이나 심부전의 유무와 상관없이 나타났다[119]. 따라서 죽상경화심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자에게서 SGLT2억제제 사용은 기존 연구에서 보여준 바와 같이 주요심혈관질환 및 심혈관질환으로 인한 사망, 심부전으로 인한 입원을 유의하게 감소시킬 수 있다.

(2) GLP-1수용체작용제 (표 11.3)

GLP-1수용체작용제의 심혈관안정성에 대한 대규모 임상연구의 일차 연구목표는 3대 주요심혈관사건(3-point major adverse cardiovascular event, MACE)의 발생이었으며 이 3가지는 심혈관사망(cardiovascular death), 비치명적 심근경색증(nonfatal myocardial infarction), 비치명적 뇌졸중(nonfatal stroke)을 의미한다. 평가한 3가지 연구에서 대상 환자들에게서 기저 죽상경화심혈관질환의 동반 비율이 달라서 중증도면에서 차이가 있었다.

우선 LEADER(Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of CV Outcome Results) 연구[27]는 성인 2형당뇨병 환자 9,340명을 대상으로 리라글루타이드와 위약을 무작위 배정한 이중 맹검연구였는데 전체 환자의 81%는 기저 죽상경화심혈관질환이 동반되어 있었고 나머지 19%의 환자는 죽상경화심혈관질환의 위험인자들만

갖고 있었다. 일차 연구목표인 3대 주요심혈관사건의 총합은 위약 대비 리라글루타이드에서 13% 감소했으며(위험비 0.87, 95% CI 0.78 to 0.97), 심혈관사망(위험비 0.78, 95% CI 0.66 to 0.93), 무증상/비치명적/치명적 심근경색증(위험비 0.86, 95% CI 0.73 to 1.00), 비치명적/치명적 뇌졸중(위험비 0.89, 95% CI 0.71 to 1.06)의 각 요소들이 기여하였다. 모든 원인에 의한 사망률(all-cause of mortality)은 위약 대비 리라글루타이드에서 15% 감소하였는데(위험비 0.85, 95% CI 0.74 to 0.97) 이는 주로 심혈관사망 감소에 기인한 것이었다. 심부전으로 인한 입원은 위약 대비 리라글루타이드에서 통계적으로 유의한 감소는 보이지 않았다(위험비 0.87, 95% CI 0.73 to 1.05).

SUSTAIN-6(Trial to Evaluate CV and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With T2D) 연구[76]는 LEADER 연구에서와 같은 대상자 기준을 사용하였는데, 성인 2형당뇨병 환자 3,297명을 대상으로 세마글루타이드와 위약을 무작위배정한 이중맹검연구였고 전체 환자의 72%는 기저 죽상경화심혈관질환이 동반되어 있었다. 일차 연구목표인 3대 주요심혈관사건의 총합은 위약 대비 세마글루타이드에서 26% 감소했으며(위험비 0.74, 95% CI 0.58 to 0.95), 각 요소별로는 심혈관사망(위험비 0.98, 95% CI 0.65 to 1.48), 비치명적 심근경색증(위험비 0.74, 95% CI 0.51 to 1.08), 비치명적 뇌졸중(위험비 0.61, 95% CI 0.38 to 0.99)로 나타났다. 위약 대비 세마글루타이드에서 모든 원인에 의한 사망률은 위험비가 1.05(95% CI, 0.74 to 1.50)이나 심부전으로 인한 입원(위험비 HR 1.11, 95% CI 0.77 to 1.61)에서 통계적 유의한 감소는 보이지 않았다.

REWIND(Researching CV Events With a Weekly Incretin in Diabetes) 연구[28]는 성인 2형 당뇨병환자 9,901명을 대상으로 둘라글루타이드와 위약을 무작위배정한 이중맹검연구였는데, 위의 두 연구와는 달리 기저 죽상경화심혈관질환이 전체 환자의 31%만 동반되어 있었고 대부분의 환자들은 동반되어 있지 않았다. 일차 연구목표인 3대 주요심혈관사건의 총합은 위약 대비 둘라글루타이드에서 12% 감소하였고(위험비 0.88, 95% CI 0.79 to 0.99). 심혈관사망(위험비 0.91, 95% CI 0.7 to 1.06), 비치명적/치명적 심근경색증(위험비 0.96, 95% CI 0.79 to 1.15)은 통계적 유의성이 없었으나 비치명적/치명적 뇌졸중 위험은 24% 감소하였다(위험비 0.76, 95% CI 0.62 to 0.94)로 나타났다. 이러한 주요심혈관사건 발생 감소는 기저 죽상경화심혈관질환 동반여부와 상관없이 일관되게 나타났다. 심부전으로 인한 입원이나 긴급히 병원을 방문해야 하는 상황 발생은 위약 대비 둘라글루타이드에서 통계적으로 유의한 감소를 보이지 않았다(위험비 0.93, 95% CI 0.77 to 1.12). REWIND 연구에서는 69%가 기저 죽상경화심혈관질환이 동반되어 있지 않은 성인 2형당뇨병 환자였는데, 이 경우에도 주요심혈관사건 발생을 동일한 정도로 감소시켰기 때문에 둘라글루타이드는 이차예방 뿐만 아니라 일차예방 목적으로도 고려해 볼 수 있다(위험비 0.87, 95% CI 0.74 to 1.02 for both, *P* for interaction=0.97). 그러나 기저에 죽상경화심혈관질환이 동반되어 있지 않은 환자들을 대상으로 한 다른 대규모 무작위대조군 연구 결과들은 아직 없어서 이 대상자들에 대한 다른 연구들에서도 일관된 결과들이 나올지 확인이 필요하다.

이상을 종합하면, 리라글루타이드, 둘라글루타이드, 세마글루타이드는 기저 죽상경화심혈관질환이 동반된 성인 2형당뇨병 환자에서 3대 주요심혈관사건 위험을 감소시키는 효과가 있다. 현재까지 이러한 심혈관효과가 입증되어 미국

식약처에서 승인된 GLP-1수용체작용제는 리라글루타이드, 둘라글루타이드, 주사형 세마글루타이드이며, 이중 현재 국내에서 사용가능한 약물은 리라글루타이드와 둘라글루타이드이다.

3. 위해

(1) SGLT2억제제

SGLT2억제제는 다뇨 및 빈뇨로 인해 환자에게 일상생활의 불편함을 초래할 수 있다. 탈수, 기립저혈압의 위험이 증가할 수 있고 생식기감염증과 요로감염증의 발생 위험을 증가시키며, Fournier's gangrene 발생사례가 보고되어 있다. 드물지만 당뇨병케토산증 발생 위험도 증가한다. 약물로 인한 체중감소가 장점이지만 일부 환자에서는 단점이 될 수 있으며, 악성종양과 같은 체중감소를 동반하는 질병의 진단이 지연되는 혼란을 초래할 수 있다. 일부 환자에서 급성신손상의 발생이 보고되었으나 매타분석에서는 신손상의 위험을 오히려 감소시켰다[120,121]. 카나글리플로진의 임상연구에서 하지절단 위험이 증가한다는 보고가 있었으나 여러 메타분석에서 SGLT2억제제 사용과 하지절단 위험의 연관성은 증명되지 않았다[121,122]. 하지만 하지궤양이나 절단위험도가 높은 환자에서 사용에 주의가 필요하다.

(2) GLP-1수용체작용제

권고안 10에서 언급한 바와 같다.

4. 지침 사용 시 고려사항

(1) SGLT2억제제

주요심혈관질환 및 심혈관질환으로 인한 사망, 심부전으로 인한 입원 위험을 감소시키고, 신장관련 종말점을 개선하는 효과가 뚜렷하므로, SGLT2억제제의 부작용과 비교하더라도 이득이 위해를 훨씬 상회하므로 적응증이 되는 환자에서는 적극적으로 사용해야 하겠다. 다만, 불편감이 초래될 가능성이 있는 약물처방 시 환자에게 약물로부터 기대하는 효과와 부작용에 대해 설명해야 하고, 약물결정 과정에 환자 의견이 반영될 수 있도록 해야 하겠다. 또한, SGLT2억제제의 혈당강하 효과(당화혈색소 0.5-0.8% 감소)에 대해 잘 인지하여 약을 추가하거나 변경할 때 적절한 약물조절이 되도록 해야한다.

(2) GLP-1수용체작용제

기저 죽상경화심혈관질환이 동반된 경우 병용요법시 주요 유해심혈관사건을 감소시키는 효과가 명백하고 GLP-1수용체작용제 약제 고유의 강한 혈당강하 효과와 비교적 낮은 저혈당 위험 및 체중감소 효과는 장점이고 이득이 명백하다고 볼 수 있다. 그러나 주사제라서 SGLT2억제제와 같은 경구약물보다는 접근성이 떨어지는 점, 고가의 약제라 경제적 부담이 있는 점, 그리고 흔히 동반되는 위장관계 부작용은 약물순응도 면에서는 단점이라고 볼 수 있다.

결론적으로, 죽상경화심혈관질환을 동반한 경우 병용요법 시 심혈관이익이 입증된 SGLT2억제제 혹은 GLP-1수용체작

용제를 포함한 치료를 우선 고려한다의 권고범위는 이득과 위해의 균형 및 적용대상을 종합하여 '제한적권고'로 결정하였다.

5. 다양한 대안

GLP1수용체작용제는 대규모 임상연구를 통해 SGLT2억제제와 유사한 정도의 심혈관질환 위험 감소 효과가 보고되었고, 신증진행을 억제하는 효과가 있으므로 심한 신장기능 저하나 부작용 문제로 SGLT2억제제를 사용하지 못하는 경우 대안치료가 될 수 있다. 또한 GLP-1수용체작용제가 주사제라서 사용이 어려울 경우는 경구약물인 SGLT2억제제가 대안치료가 될 수 있다.

DPP-4억제제는 최근에 발표된 2개의 메타분석연구에서 대조군에 비해 주요심혈관질환(cardiovascular death/non-fatal myocardial infarction (MI)/non-fatal stroke), 심혈관사망, 뇌졸중, 심근경색증, 모든 원인에 의한 사망, 심부전으로 인한 입원위험을 증가시키지 않았다[123,124]. 따라서, 심혈관질환에 대한 안전성이 있는 경구혈당강하제가 필요할 때는 SGLT2억제제 대신 DPP-4억제제 사용도 고려해 볼 수 있겠다.

파이오글리타존도 대혈관질환 발생 위험이 높은 환자를 대상으로 한 전향적인 무작위배정 대규모 임상연구에서 모든 원인에 의한 사망, 비치명적 심근경색증, 뇌졸중의 복합 발생을 16% 유의하게 감소시켰다. 단, 부종이나 체중증가 등의 부작용이 있어 심부전이 있는 환자에서는 주의가 필요하다.

권고안 13. 알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 감소한 경우 심혈관 및 신장이익이 입증된 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

SGLT2억제제를 사용한 다수의 대규모 무작위대조연구를 분석하였다.

2. 이득(편익)

SGLT2억제제로 치료한 무작위대조연구들에서 알부민뇨가 감소되고, 추정사구체여과율의 감소와 말기신장질환으로의 진행이 억제되는 효과가 보였다. EMPA-REG OUTCOME 연구에서 엠파글리플로진은 종합적 신장질환종결점(혈청 크레아티닌 두배 이상 증가, 신장대체요법의 시작, 신장질환으로 인한 사망)에 대해 위약 대비 46%의 감소를 보였고[125], Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction(DECLARE-TIMI) 58 연구에서 다파글리플로진은 동일한 신장질환종결점에 대해 위약 대비 30%의 감소를 확인하였다[26]. 두 연구 모두에서 SGLT2억제제의 장기사용 시 위약 대비 사구체여과율 감소의 억제가 확인되었다. 하지만 이 연구들은 신장질환 결과를 이차종결점으로 확인한 한계를 가진다. 최근에 발표된 Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease(DAPA-CKD) 연구는 만성신장질환(추정사구체여과율 25-75 mL/min/1.73

m^2, 요알부민/크레아티닌비 200-5000 mg/g)을 가진 당뇨병 및 비당뇨병 환자를 대상으로 다파글리플로진이 신장종결점(일차종결점, 추정사구체여과율이 50% 이상 감소, 말기신장질환, 신장질환이나 심혈관질환으로 인한 사망)에 대해 위약 대비 39%의 감소를 확인하였다[126]. 당뇨병 환자만을 대상으로 분석하였을 때에도 36%의 감소가 확인되었다. SGLT2억제제의 대규모 임상시험에 대한 메타분석에서 SGLT2억제제 치료군은 신장종결점에 대해 위약 대비 19%의 위험 감소를 확인하였다[116].

대한당뇨병학회와 대한신장학회에서는 국내에서 처방 가능한 SGLT2억제제만을 대상으로 신기능개선효과를 보기위한 메타분석을 시행하였다[127]. 이 연구에서 대조군 대비 SGLT2억제제 치료군에서 추정사구체여과율의 감소를 억제하는 효과가 확인되었으나, 이는 2년 이상의 장기사용 시에 얻을 수 있는 효과였으며, 아시아인이 다수 포함된 연구만을 따로 분석했을 때는 유의한 효과가 관찰되지 않았다. 한편 EMPA-REG OUTCOME 연구에서 1,517명의 아시아인만을 대상으로 한 사후분석에서 엠파글리플로진 치료는 위약 대비 알부민뇨 진행억제(36%) 및 종합적 신장질환종결점(52%) 감소를 보여주었고, 추정사구체여과율의 감소를 억제하는 효과는 약 66주가 지난 시점에서부터 관찰되었다[128].

대규모 무작위대조시험 및 메타분석을 종합적으로 평가하였을 때, SGLT2억제제는 2형당뇨병 환자에게서 신장질환(합병증)의 진행을 억제하는 효과가 있으며, 이는 알부민뇨의 진행, 추정사구체여과율의 악화, 신장대체요법의 시작 등 다양한 수준에서 긍정적인 영향을 미치는 것으로 보인다. 하지만 근거가 되는 대규모 임상시험이 대부분 심혈관질환이 있거나, 심혈관질환의 고위험군, 혹은 명백한 신장질환이 있는 경우였으므로, 이들 환자군에서의 사용을 권고할 수 있다. 국내 시판 중인 SGLT2억제제 중에서는 다파글리플로진이 가장 높은 수준의 근거를 확보하고 있다. 엠파글리플로진 사용의 근거가 되는 연구는 이차종결점으로 측정된 결과라는 한계를 가진다. 신장질환을 일차종결점으로 하는 연구가 진행 중에 있으므로 이 연구결과를 기다려볼 필요가 있다. 이프라글리플로진은 대규모 전향연구가 없어 신장질환 진행을 억제하는 효과에 대한 근거는 부족하다.

3. 위해

모든 연구에서 SGLT2억제제 사용 후 초기에 추정사구체여과율의 감소가 확인되었다. 따라서 이 기간 동안 추정사구체여과율을 주의깊게 모니터링할 필요가 있다. SGLT2억제제 사용은 비뇨생식기감염의 위험 및 혈량저하증(hypovolemia)과 관련한 위험과 연관되어 있으므로 이러한 부작용에 대한 주의가 필요하다. 특히 노인 환자에서 혈량저하증과 관련한 증상에 대한 면밀한 모니터링이 필요하며, 따라서 약제투여 후 연관된 증상에 대해 확인을 요한다.

4. 지침 사용 시 고려사항

우리나라 식품의약품안전처의 허가사항으로는 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m^2 이상에서 SGLT2억제제의 처방이 가능하고 추정사구체여과율 45 mL/min/1.73 m^2 까지 사용이 가능하다. 그러나 지금까지의 대규모 임상연구에서는 추정사구체여과율이 감소된 만성신장질환 환자에서 SGLT2억제제의 사용이 신장질환진행을 억제하는 것으로 확인되었으며 부작용의 빈도도 증가하지 않았다. 즉, 만성신장질환이 있는 2형당뇨병 환자에서 SGLT2억제제 사용은 혈당강하 효과와는 별개로 만성신장질환 진행 억제 효과를 가지는 것으로 판단된다. 따라서 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m^2 미만의 2형당뇨병 환자에서도 신장질환진행 억제의 목적으로 SGLT2억제제의 사용을 권고할 수 있다. 하지만 추정사구체여과율 30 mL/min/1.73 m^2 미만의 2형당뇨병 환자에서는 SGLT2억제제 사용의 효과와 부작용에 관한 근거가 없으므로 권고하지 않는다.

표 11.1 혈당강하제의 종류와 특징

	작용기전 및 복용법	체중 변화	저혈당 (단독)	당화혈색소 감소 (단독)	부작용	주의점
Sulfonylureas Gliclazide Glipizide Glimepiride Glibenclamide	-췌장 베타세포에서 인슐린 분비 증가 -식전 복용	증가	있음	1.0-2.0%	저혈당, 구역/구토 등 소화기계 증상, 간기능 이상 또는 간염, 과민반응, 관절통, 요통, 기관지염	-금기: 중증의 간, 신장장애, 임신 및 수유, 중증 감염증, 수술 전후, 중증 외상, 설사, 구토 등 위장장애 -2차 실패
Biguanides Metformin	-간에서 당신생성 감소 -말초 인슐린민감성 개선 -저용량으로 시작하여 점차 증량 -식사와 함께 투약	없음 또는 감소	없음	1.0-2.0%	유산산증, 소화장애 (설사, 구역, 구토, 복부팽만, 식욕부진, 소화불량, 변비, 복통), 피부발진, 비타민B12 결핍	- 금기: 중증 간 또는 신장장애(eGFR[1] < 30), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈(쇼크), 급성심근경색증, 패혈증, 저산소증 상태, 급성 및 불안정형 심부전(안정형 만성심부전에서는 사용가능) - 요오드조영제를 사용하는 검사 시: 동맥투여시 신장기능과 무관하게 당일부터 48시간까지 중단하고, 신장기능 평가 후 재개. 정맥투여 시 중등증 신장장애(eGFR[1] 30-60)를 동반한 경우 당일부터 48시간까지 중단하고, 신장기능 평가 후 재개.
Alpha-glucosidase inhibitors Acarbose Voglibose	-상부위장관에서 다당류 흡수 억제 -식후 혈당 개선 -하루 3회 식전 복용	없음	없음	0.5-1.0%	저혈당(병용시), 소화장애(복부팽만감, 방귀 증가, 묽은 변, 배변 횟수 증가 등), 급성간염	-금기: 소화흡수장애를 동반한 만성장질환, 중증의 간 또는 신장장애(eGFR[1] < 25), 고령, 중증감염
Meglitinides Repaglinide Nateglinide Mitiglinide	-췌장 베타세포에서 인슐린 분비 증가 -식후 혈당 개선 -하루 2-4회 식사 전 복용 또는 매 식사 직전 복용	증가	있음	0.5-1.5%	상기도감염, 변비	-금기: 중증감염, 수술전후, 중증 간기능장애, 임신 및 수유 -겜피브로질과 병용 투여 금기(repaglinide) -투석을 필요로 하는 중증 신장기능장애 (nateglinide) -주의: 중증의 신장기능 장애(repaglinide/mitiglinide)

[1]eGFR, estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m^2)

Thiazolidi-nediones Pioglitazone Lobeglitazone	-근육, 지방 인슐린민감성 개선 -간에서 당신생성 감소 -식사에 관계없이 1일 1회 복용	증가	없음	0.5-1.4%	부종, 체중증가, 골절, 심부전	-금기: 심부전, 유당불내성, 활동성 방광암 및 방광암 병력(pioglitazone), 원인이 불명확한 육안적 혈뇨(pioglitazone)
DPP-4 inhibitors Sitagliptin Vildagliptin Saxagliptin Linagliptin Gemigliptin Alogliptin Teneligliptin Anagliptin Evogliptin	-인크레틴(GLP-1, GIP) 증가 -포도당의존 인슐린 분비 증가 -식후 글루카곤분비 감소 -식후혈당 개선 -식사에 관계없이 복용	없음	없음	0.5-1.0%	-비인두염, 상기도감염, 혈관부종-아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성 피부질환, 수포성 유사천포창, 중증의 관절통(sitagliptin) -유사천포창 (linagliptin, vildagliptin)	-금기: 유당불내성(saxagliptin, vildagliptin) -주의: 췌장염, 췌장암, 심부전의 병력 또는 중등도-중증의 신장장애, 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 Empagliflozin Ipragliflozin Ertugliflozin	-신장에서 포도당 재흡수 억제 -소변으로 당 배설 증가 -식사에 관계없이 복용	감소	없음	0.5-1.0%	체중감소, 요로감염, 생식기감염, 회음부 괴저, 배뇨증가, 추정사구체여과율 감소, 적혈구용적률 증가, 케토산증, 하지절단	-금기: 유당불내성(dapagliflozin, empagliflozin), eGFR[1] 30 미만, 말기 신장질환 또는 투석 중인 환자. 주의: 급성신장손상 및 신장기능 장애, 고령자(75세이상 주의), 중증 간장애 (권장되지 않음), 저혈압(ertugliflozin)
GLP-1 receptor agonists Exenatide Liraglutide Dulaglutide	-포도당의존 인슐린 분비 증가 -식후 글루카곤 분비 감소 -위배출 억제 -식후혈당 개선 -식사와 관계없이 피하주사(일 1-2회 또는 주 1회)	감소	없음	0.8-1.5%	위장관 장애	-금기: 갑상선수질암의 과거력 또는 가족력, MEN2 -주의: 췌장염, 과민반응, 급성신장손상, 중증 간장애, 신장장애, 중증 위마비를 포함한 중증 위장관질환(권장되지 않음)

표 11.2 Summary of CV and renal outcome trials with SGLT2 inhibitor in type 2 diabetes

	EMPA-REG OUTCOME	DECLARE-TIMI 58	DAPA-HF[1)]	VERTIS-CV	DAPA-CKD	EMPEROR-R
Paitents enrolled, n	7,020	17,160	4,744	8,246	4,304	3,730
Drug	empagliflozin	dapagliflozin	dapagliflozin	empagliflozin	dapagliflozin	empagliflozin
Median duration of follow up (years)	3.1	4.2	1.5	3.0	2.4	1.3
Mean basline A1C (%)	8.1	8.3	*	8.2	*	*
Mean Duration of diabetes (years)	NA	11.0	*	13.0	*	*
Baseline statin (%)	77.0	75.0	NA	82.3	65.0	NA
Baseline prevalence of CVD/HF (%)	99.0	41.0	Not reported	100.0	37.0	Not reported
MACE outcome[2)]	0.86 (0.74-0.99)	0.93 (0.84-1.03)	Not reported	0.97 (0.85-1.11)	Not reported	Not reported

Hosttpitalization for HF or CV death	0.66 (0.55-0.79)	0.83 (0.73-0.95)	0.75 (0.65-0.85)	0.88 (0.75-1.03)	0.71 (0.55-0.92)	0.75 (0.65-0.86)
CV death	0.62 (0.49-0.77)	0.98 (0.82-1.17)	0.82 (0.69-0.98)	0.92 (0.77-1.11)	0.58-1.12	0.92 (0.75-1.12)
Fatal or nonfatal MI	0.87 (0.70-1.09)	0.89 (0.77-1.01)	Not reported	1.04 (0.86-1.37)	Not reported	Not reported
Fatal or nonfatal stroke	1.18 (0.89-1.56)	1.01 (0.84-1.21)	Not reported	1.06 (0.82-1.37)	Not reported	Not reported
All-cause mortality	0.68 (0.57-0.82)	0.93 (0.82-1.04)	0.83 (0.71-0.97)	0.93 (0.80-1.08)	0.69 (0.53-0.88)	0.69 (0.59-0.81)
HF hospitalization	0.65 (0.50-0.85)	0.73 (0.61-0.88)	0.70 (0.59-0.83)	0.70 (0.54-0.90)	Not reported	0.69 (0.59-0.81)
Renal composite	0.54 (0.40-0.75)	0.53 (0.43-0.66)	0.71 (0.44-1.16)	0.81 (0.63-1.04)	0.61 (0.51-0.72)	0.50 (0.32-0.77)
ESKD	0.45 (0.21-0.97)	0.31 (0.13-0.79)	1.00 (0.50-1.99)	0.81 (0.63-1.04)	0.64 (0.50-0.82)	Not reported
Renal death	Not reported	0.60 (0.22-1.65)	NA	NA	NA	Not reported

[1)]58.2% of patients enrolled in DAPA-HF did not have diabetes mellitus. All patients enrolled in DAPA-HF had HFrEF.
[2)]Mean duration of diabetes was not provieded for EMPA-REG OUTCOME, but 57% of patients enrolled had biabetes for more than 10 years
CVD, cardiovascular disease; ESKD end-stage kindney disease; HF, heart failure; MI, myocardial Infarction; MACE, major adverse cardiovascular events.

표 11.3 Summary of CV outcome trials with GLP-1RA in type 2 diabetes

	REWIND	LEADER	SUSTAIN-6
Patients enrolled	9,901	9,340	3,297
Drug	Dulaglutide	Liraglutide	Semaglutide SC
Dose	1.5 mg/week	1.8 mg or max tolerated dose/day	0.5 mg or 1 mg/week
Median duration of follow up (years)	5.4	3.8	2.1
Mean baseline A1C (%)	7.2	8.7	8.7
Mean duration of diabetes (yeras)	9.5	12.8	13.9
Baseline statin (%)	66.0	72.0	73.0
Baseline ASCVD / HF (%)	31.0	81.0	72.0-
Baseline HF (%)	9.0	18.0	24.0
Primary outcome[1)]	3-point MACE 0.88 (0.79-0.99)	3-point MACE 0.87 (0.78-0.97)	3-point MACE 0.74 (0.58-0.95)
CV death	0.91 (0.78-1.06)	0.78 (0.66-0.93)	0.98 (0.65-1.48)
Fatal/nonfatal MI[2)]	0.96 (0.79-1.15)	0.86 (0.73-1.00)	0.74 (0.51-1.08)
Fatal/nonfatal stroke[2)]	0.76 (0.62-0.94)	0.86 (0.71-1.06)	0.61 (0.38-0.99)
All-cause mortality	0.90 (0.80-1.01)	0.85 (0.74-0.97)	1.05 (0.74-1.50)
HF hospitalization[3)]	0.93 (0.77-1.12)[3)]	0.87 (0.73-1.05)	0.86 (0.48-1.55)
Renal composite outcome[4)]	0.85 (0.77-0.93)	0.78 (0.67-0.92)	0.64 (0.46-0.88)

[1)]Three-point MACE is a composite of CV death, MI, or stroke

[2)]The risk estimates and 95% CIs for SUSTAIN-6 is for nonfatal MI (excluding fatal MI) or nonfatal stroke (excluding fatal stroke). The effect estimates for the composite endpoints of fatal or nonfatal MI and fatal or nonfatal stroke were not available in the primary manuscripts.

[3)]Urgent HF visit or hospitalization for HF.

[4)]The renal compsite outcome reported in a recnt meta-analysis was a composite of the development of macroalbuminuria doubling of serum creatinine, a ≥ 40% declin in eGFR, development of end-stage kidney disease, or death due to renal causes. For SUSTAIN-6, the renal composite was presistent macroalbuminuria, persistent doubling of serum creatinine with an eGFR < 45mL/min/1.73m^2 need for continuous renal replacement therapy.

표 11.4 인슐린 종류와 작용시간

인슐린 종류 (제품명)	작용시작시간	최고작용시간	작용지속시간
식사인슐린			
초단기작용인슐린			
인슐린 리스프로 (Lyumjev®)	2분	1-2시간	~4.6시간
인슐린 아스파트 (Fiasp®)	4분	1-3시간	3-5시간
인슐린 아스파트 (NovoRapid®)	10-15분	1-3시간	3-5시간
인슐린 리스프로 (Humalog®)		1-2시간	3-5시간
인슐린 글루리진 (Apidra®)		1-2시간	2-4시간
단기작용인슐린			
레귤러인슐린 (Humulin R®)	30분	2-3시간	6.5시간
기저인슐린			
중기작용인슐린			
NPH인슐린 (Humulin N®)	1-3시간	5-8시간	18시간까지
장기작용인슐린			
인슐린 디터머 (Levemir®)	3-4시간	6-8시간	24시간까지
인슐린 글라진 (Lantus®)	1.5시간	없음	24시간까지
인슐린 데글루덱 (Tresiba®)	2분		42시간 이상
인슐린 글라-300 (Toujeo®)	4분		24-36시간

표 11.5 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린의 혈당강하, 체중, 저혈당 비교

Study (Author, year)	Study design	Study duration (weeks)	Background therapy	Intervention	Patients number	Duration of diabetes (years)	Basline A1C(%)	△A1C (%)	△Weight(kg)	Rate of total or blood confirmed hypoglycemia
Exentide 10 mg twice daily vs iGlar										
Davies et al., 2009 (HELLA)	Randomized open parallel	26	Two or three OADs (Met, SU, TZD)	Exenatide 5-10 ug twice daily	118	9.0	8.65	-1.25	-2.73	50% (11.9%*)
				iGlar	116	8.4	8.48	-1.26	+2.98	59.6% (29.8%*)
Heine et al, 2005	Randomized double-blind parallel	26	Met, SU	Exenatide 5-10 ug twice daily	275	9.9	8.18	-1.11	-2.3	7.3% (0.9%*)
				iGlar	260	9.2	8.23	-1.11	+1.8	6.3% (2.4%*)
Liraglutide 1.8 mg once daily vs iGlar										
Russel-Jones et al., 2009 (LEAD-5)	Randomized open parallel	26	Met + SU	Liraglutide 1.8 mg QD	230	9.2	8.3	-1.33	-1.8	2.3 (events/ patient/year)
				iGlar	232	9.7	8.2	-1.09	+1.6	3.1 (events/ patient/year)
D'Alessio et al., 2015 (EAGLE)	Randomized open parallel	26	Met ± SU	Liraglutide 0.6-1.8 mg QD	470	8.4	9.1	-1.8	-3.0	17.1% (3.1%*)
				iGlar	474	8.5	9.0	-1.9	+2.0	45.2% (18.8%*)
Liraglutide 1.8 mg once daily vs IDeg										
Gough et al., 2014 (DUAL-1)	Randomized open parallel	26	Met ± Pio	Liraglutide 0.6-1.8 mg QD	414	7.2	8.3	-1.3	-3.0	6.8% (1.2%*)
				IDeg	413	7.0	8.3	-1.4	+1.6	38.6% (8.3%*)
Gough et al., 2015 (DUAL-1 extenstion)	Randomized open parallel	24	Met ± SU	Liraglutide 0.6-1.8 mg QD	414	7.2	8.3	-1.21	-3.0	1.9 (events/ patient/year)
				IDeg	413	7.0	8.3	-1.40	+2.3	2.8 (events/ patient/year)

Dulaglutide once weekly vs iGlar										
Araki et al., 2015	Randomized open parallel	26	Met ± SU	Dulaglutide 0.75 mg QW	181	8.9	8.1	-1.44	-0.48	26% (9%*)
				iGlar	180	8.8	8.0	-0.90	+0.94	48%(27%*)
Blonde et al., 2015 (AWARD-4)	Randomized open parallel	52	Met	Dulaglutide 0.75 mg QW	293	12.4	8.40	-1.42	+0.18	3%**
				Dulaglutide 1.5 mg QW	295	12.8	8.46	-1.48	-0.87	3%**
				iGlar	296	13.0	8.53	-1.23	+2.33	5.1%**
Giorgino et al., 2015 (AWARD-2)	Randomized open parallel	78	Met + SU	Dulaglutide 0.75 mg QW	273	9.0	8.1	-0.62	-1.33	54.4% (21.0%*)
				Dulaglutide 1.5 mg QW	272	9.0	8.2	-0.90	-1.87	55.3% (23.4%*)
				iGlar	262	9.0	8.1	-0.59	+1.44	69.1% (37.4%*)
Semaglutide weekly vs iGlar										
Aroda et al., 2017 (SUSTAIN-4)	Randomized open parallel	30	Met ± SU	Semaglutide 0.5 mg QW	362	7.8	8.1	-1.21	-3.47	4%
				Semaglutide 1.0 mg QW	360	9.3	8.3	-1.64	-5.17	6%
				iGlar	360	8.6	8.1	-0.83	+1.15	11%

*Nocturnal hypoglycemia

**Severe hypoglycemia

IDeg, insulin degludec; iGlar, insulin glargine; Met. Metformin; OAD, oral anti-diabetic drug; SU, sulfonylurea; TZD, Thiazolidinedione

표 11.6 GLP-1수용체작용제 단독요법 대비 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법의 혈당강하, 체중, 저혈당 비교

Study (Author, year)	Study design	Study duration (weeks)	Background therapy	Intervention	Patients number	Duration of diabetes (years)	Basline A1C(%)	△A1C (%)	△Weight(kg)	Rate of total or blood confirmed hypoglycemia (events/ patient/year)
Free combination vs GLP-1RA										
DeVaries et al., 2012	Randomized open, parallel	26	Met + Liralgutide 1.8mg	Detemir	162	8.6	7.6	-1.13	-4	0.286
				No determir	161	8.5	7.6	-0.76	-4.74	0.029
Aroda et al., 2016	Randomized double-blind parallel	26	Met + Liralgutide 1.8mg	IDeg	174	9.7	7.6	-1.04	+2.0	0.57 (0.05*)
				Placebo	172	9.3	7.6	-0.16	-1.3	0.12 (0.03*)
Fixd Ratio Combination vs GLP-1RA										
Rosenstock et al., 2016	Randomized open parallel	26	Met	iGalarLixi	469	8.9	8.1	-1.63	-0.3	1.4
				Lixisenatide 20ug	234	8.9	8.1	-0.85	-2.3	0.3
Blonde et al., 2019	Randomized open parallel	26	GLP-1RA +MET ± (Pio or SGLT2i)	iGlarLixi	257	11.2	7.9	-1	+1.9	1.54
				GLP-1RA	257	11.0	7.9	-0.4	-1.1	0.08
Gough et al., 2014	Randomized open parallel	26	Met ± Pio	IDegLira	834	6.6	8.3	-1.9	-0.5	1.8 (02*)
				Liraglutide 1.8mg	415	7.2	8.3	-1.3	-3.0	0.2 (0.03*)

Linjawi et al., 2017	Randomized open parallel	26	Previous OAD (Met with Pio and/ or SU)	IDegLira	292	10.4	7.8	-1.3	+2.0	2.82 (0.454*)
				Previous GLP-1RA (liraglutide exenatide daily)	146	10.4	7.7	-0.3	-0.8	0.12 (0.015*)

*Nockturnal hypoglycemia

GLP-1RA, glucagon like petide-1 receptor agonist; IDeg, insulin degludec; iGlar, insuline glargine; Met, Metformin; OAD, ORal anti-diabetic drug; Pio, pioglitazone; SGLT2i, sodium-glucose contransporter 2 inhibitor; SU, sulfonylurea

표 11.7 기저인슐린 단독요법 대비 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법의 혈당강하. 체중, 저혈당 비교

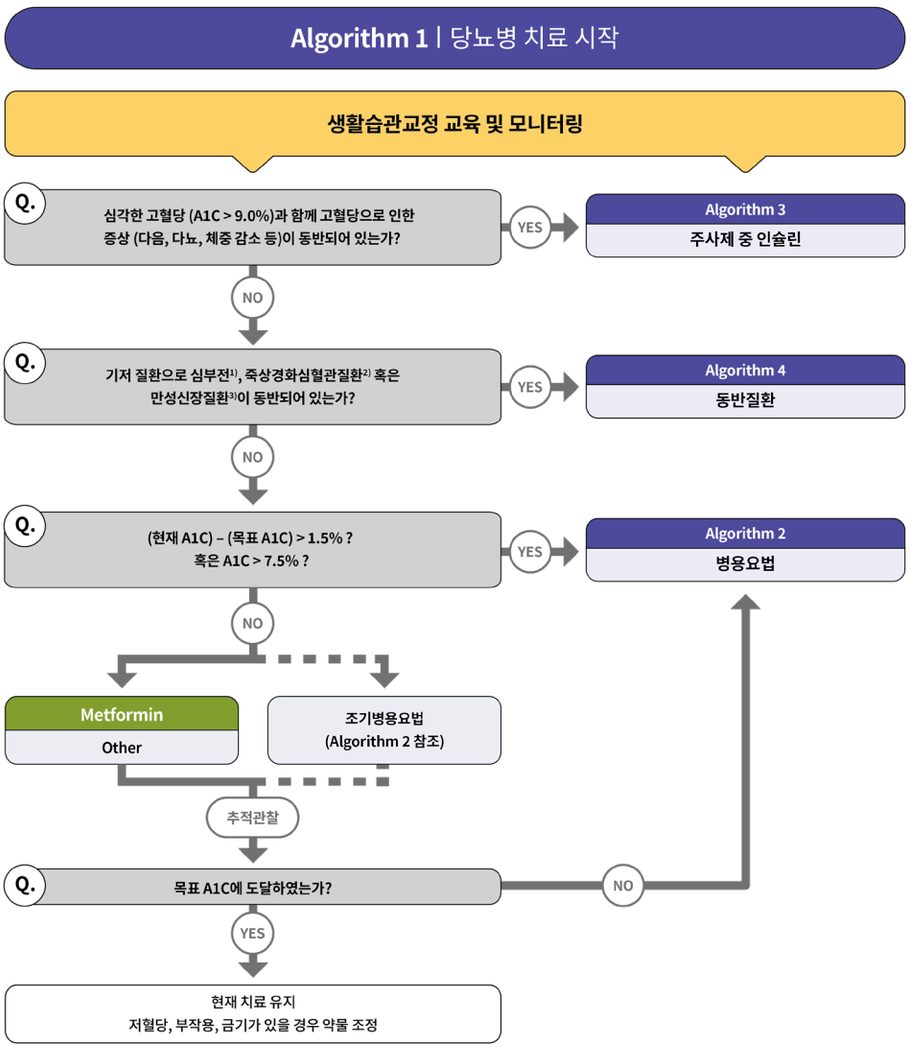
Study (Author, year)	Study Design	Study duration (weeks)	Background therapy	Intervention	Patients number	Duration of diabetes (years)	Baseline A1C (%)	△A1C (%)	△Weight (kg)	Rate of total or blood confirmed hypoglycemia (events/ patient/year)
Free combination vs Basal insulin										
Buse et al., 2011	Randomized, double-blind, parallel	30	iGlar + Met ± Pio	Exenatide 10 ug twice daily	137	12	8.3	-1.74	-1.8	1.40
				Placebo	122	12	8.5	-1.04	+1.0	1.20
Seino et al., 2012	Randomized, double-blind, parallel	24	Basal insulin ± SU	Lixisenatide 20 ug	154	13.7	8.5	-0.77	-0.38	42.9%
				Placebo	157	14.1	8.5	+0.11	+0.06	23.6%
Riddel et al., 2013	Randomized, double-blind, parallel	24	Basal insulin ± Met	Lixisenatide 20 ug	328	12.5	8.4	-0.7	-1.8	26.5%
				Placebo	167	12.4	8.4	-0.4	-0.5	21.0%
Riddel et al., 2013	Randomized, double-blind, parallel	24	iGlar + Met ± TZD	Lixisenatide 20 ug	223	9.6	7.6	-0.7	+0.3	0.80
				Placebo	223	8.7	7.6	-0.4	+1.2	0,44
Yang et al., 2018	Randomized, double-blind, parallel	24	Basal insulin (iGlar, NPH, Determir) ± Met	Lixisenatide 20 ug	224	10.3	7.9	-0.62	-1.2	0.50
				Placebo	224	10.2	7.9	-0.11	-0.1	0.30
Ahmann et al., 2015	Randomized, double-blind, parallel	26	Basal insulin (iGlar or Determir) ± Met	Lixisenatide 20 ug	225	12.1	8.2	-1.3	-3.5	1.26
				Placebo	225	12.1	8.3	-0.1	-0.4	0.83
Pozzilli et al., 2017	Randomized, double-blind, parallel	28	iGlar + Met	Dulaglutide 1.5 mg	150	13.0	8.4	-1.44	-1.91	7.69
				Placebo	150	13.3	8.3	-0.67	+0.5	8.56
Rodbard et al, 2018 (SUSTAIN -5)	Randomized, double-blind, parallel	30	Basal insulin (iGlar, Determir, IDeg, NPH) ± Met	Semaglutide 0.5 mg	132	12.9	8.4	-1.4	-3.7	0.20 (0.04*)
				Semaglutide 1.0 mg	131	13.7	8.3	-1.8	-6.4	0.25 (0.06*)
				Placebo	133	13.3	8.4	-0.1	-1.4	0.16 (0.07*)

Fixed Ratio Combination vs Basal insulin										
Aroda et al., 2016	Randomized, open, parallel	30	iGlar + Met	iGlarLixi	367	12.0	8.1	-1.1	-0.7	3.03
				iGlar titration	369	12.1	8.1	-0.6	+0.7	4.22
Rosenstock et al., 2016	Randomized, open, parallel	24	iGlar + Met	iGlarLixi	161	6.3	8.1	-1.82	-1.16	21.70%
				iGlar titration	162	7.1	8.0	-1.61	+0.39	22.80%
Rosenstock et al., 2016	Randomized, open, parallel	30	Met	iGlarLixi	469	8.9	8.1	-1.63	-0.3	1.4
				iGlar	467	8.7	8.1	-1.34	+1.1	1.2
Buse et al., 2014 (DUAL II)	Randomized, double-blind, parallel	26	Met	IDegLira	199	10	8.7	-1.9	-2.7	1.50 (0.22)
				IDeg	199	11	8.8	-0.9	0	2.60 (0.32)
Gough et al, 2014	Randomized, open, parallel	26	Met ± Pio	IDegLira	833	6.6	8.3	-1.9	-0.5	1.8 (0.2*)
				IDeg	413	7.0	8.3	-1.4	+1.6	2.6 (0.3*)
Lingvary et al., 2016 (DUAL V)	Randomized, open, parallel	26	iGlar + Met	IDegLira	278	11.64	8.4	-1.81	-1.4	2.23 (0.22*)
				iGlar titration	279	11.33	8.2	-1.13	+1.8	5.05 (1.23*)

*Nocturnal hypoglycemia

IDeg, insulin degludec; iGlar, insulin glargine; Met. Metformin; OAD. Oral anti-diabetic drug; Pio, pioglitazone; SU; sulfonylurea

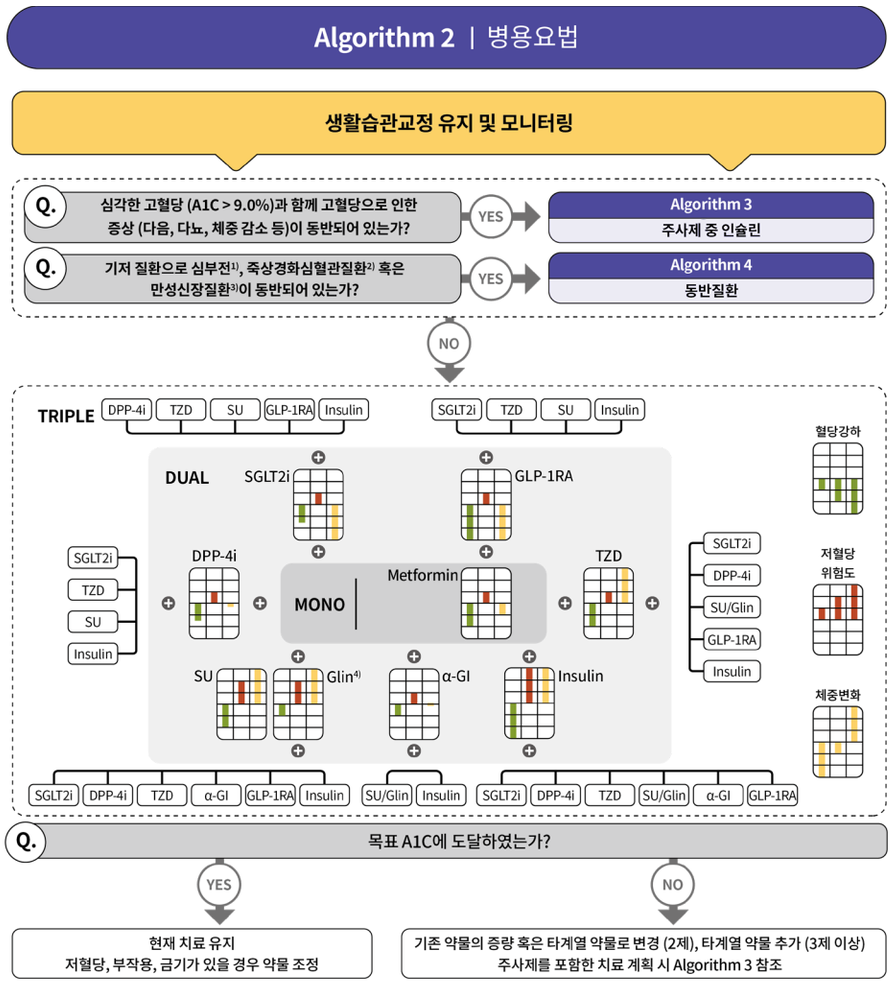
11 2형당뇨병의 약물치료



1) Particularly heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF, clinical diagnosis of HF and LVEF ≤ 40%).
2) A history of an acute coronary syndrome or myocardial infarction, stable or unstable angina, coronary heart disease with or without revascularization, other arterial revascularization, stroke, or peripheral artery disease assumed to be atherosclerotic in origin.
3) eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 or urine albumin creatinine ratio ≥30 mg/g.

그림 11.1 2형당뇨병을 처음 진단 후 치료를 시작하는 경우 치료 알고리듬(알고리듬 1).

진단 즉시 생활습관교정을 교육하고 모니터링함. 증상을 동반한 심각한 고혈당이 있으면 주사제 사용을 위해 알고리듬 3 참조. 심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환 동반시 있으면 알고리듬 4 참조. 목표수준과 현재 당화혈색소 차이가 1.5%를 초과하거나 당화혈색소 7.5% 초과시 조기 병용요법을 위해 알고리듬 2를 참조함. 약물치료는 경구혈당강하제 단독요법으로 시작하는 것이 일반적이며, 메트포민을 우선 선택하고, 부작용이나 금기가 없는 한 계속 유지함. 메트포민을 사용할 수 없는 경우, 환자의 상태에 따라 다른 계열 약물을 단일요법으로 사용할 수 있음. 일부 환자에서 혈당조절 실패의 위험을 낮추기 위해 진단 초기부터 메트포민을 포함한 병용요법을 사용할 수 있음. 매 방문 시 생활습관개선여부와 약물순응도를 모니터링함. 단일요법으로 목표 당화혈색소에 도달하지 못할 경우 병합요법을 위해 알고리듬 2에 따라 증량함.

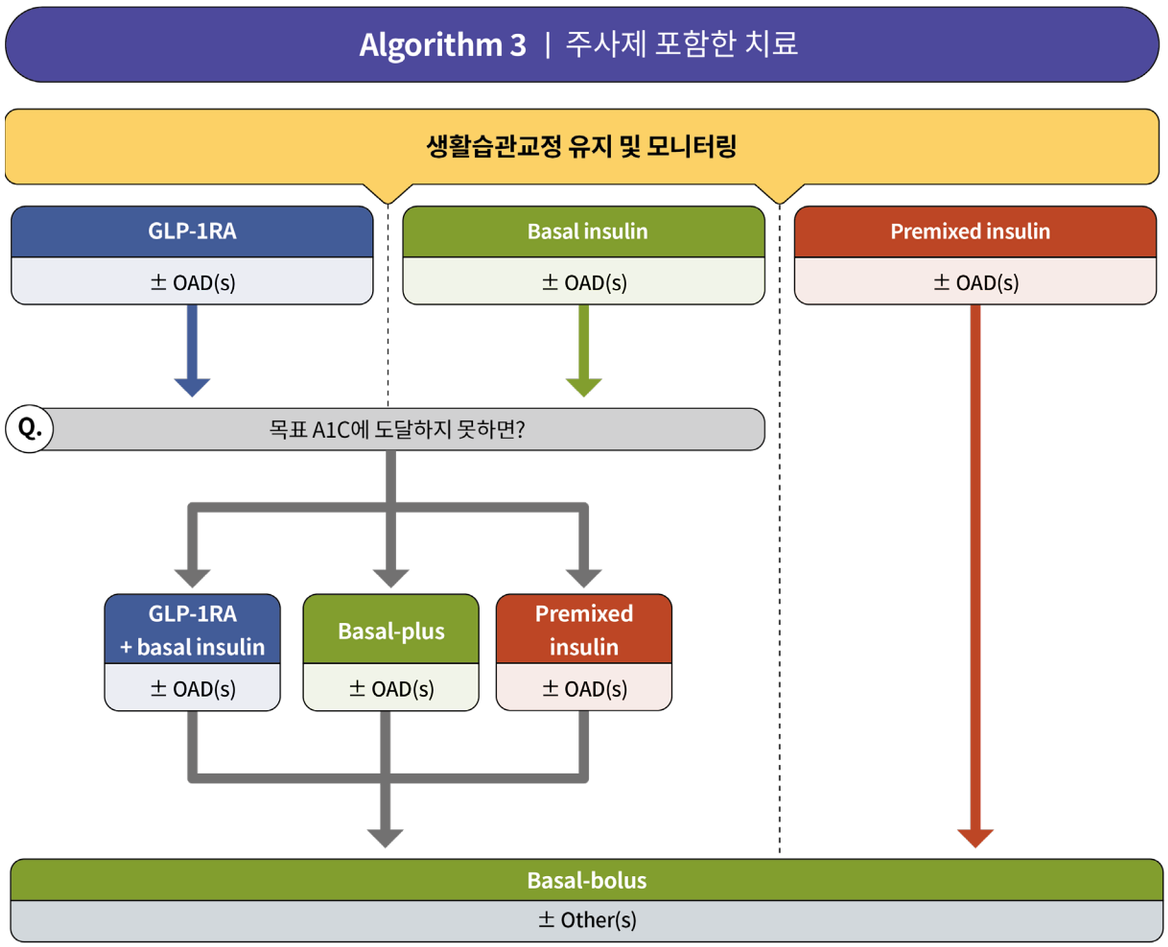


1) Particularly heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF, clinical diagnosis of HF and LVEF ≤ 40%).
2) A history of an acute coronary syndrome or myocardial infarction, stable or unstable angina, coronary heart disease with or without revascularization, other arterial revascularization, stroke, or peripheral artery disease assumed to be atherosclerotic in origin.
3) eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 or urine albumin creatinine ratio ≥ 30 mg/g.
4) Glinide can be used as dual therapy with metformin, TZD, α-GI, or insulin.
Glinide can be used as triple therapy with metformin and α-GI, metformin and TZD or metformin and insulin.
α-GI, alpha-glucosidase inhibitor; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; Glin, glinide; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione.

그림 11.2 단독요법으로 목표 당화혈색소에 도달하지 못한 경우 병용요법(알고리듬 2).

단독요법만으로 혈당목표치에 도달하기 어려울 경우, 처음부터 기전이 다른 두 가지 약물의 병용요법을 고려함. 약제 선택시 혈당강하효과(초록색), 저혈당 위험도(빨간색), 체중변화(노란색)을 우선 고려하며, 각 막대의 높이는 증감폭을, 중앙선을 기준으로 상하방향은 증가 또는 감소를 의미함. 2제병용요법으로도 당화혈색소가 목표에 도달하지 못할 경우 기존 약물을 증량하거나, 기전이 다른 타계열 약물로 교체하거나, 3제병용요법을 시행함. 매 방문 시 생활습관개선여부와 약물순응도를 모니터링함. 더 강력한 혈당강하 효과가 필요할 경우 주사제를 먼저 고려함. 병용요법에 주사제를 포함할 경우 알고리듬 3 참조.

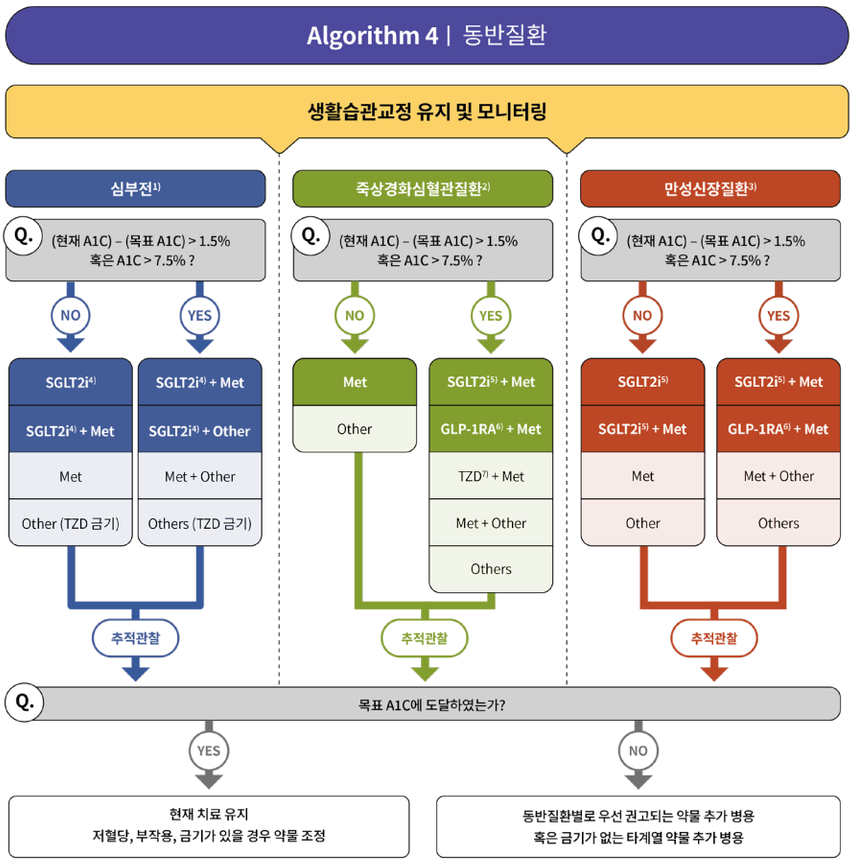
11 2형당뇨병의 약물치료



GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist ; OAD, oral anti-diabetic drug.

그림 11.3 주사제를 포함한 2형당뇨병 약물치료(알고리듬 3).

첫 당뇨병 진단 시 심각한 고혈당과 함께 체중감소 등의 대사이상을 동반하거나 다음, 다뇨 등의 고혈당에 의한 증상이 있는 경우, 또는 당뇨병 치료 중 더 강력한 혈당조절이 필요한 경우 어느 단계에서든지 인슐린을 포함한 주사제를 우선 고려함. 장시간작용 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린, 사전혼합인슐린 모두 동등하게 추천함. 장시간작용 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린은 서로 장단점이 있으므로 인슐린과 장시간작용 GLP-1수용체작용제는 환자 상태에 맞게 선택함. GLP-1수용체작용제 치료로 당화혈색소 목표에 도달 못하면 기저인슐린을 추가하거나, 기저인슐린으로 당화혈색소 목표에 도달 못하면 GLP-1수용체작용제를 추가할 수 있음(GLP-1수용제작용제와 기저인슐린의 병용). GLP-1수용체작용제를 사용하지 않고 인슐린으로 혈당조절할 경우, 기저인슐린으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 기저인슐린을 유지하면서 식사인슐린을 1회 추가(기저-추가인슐린)하고, 식후혈당이 조절되어도 당화혈색소가 목표에 도달하지 못하면 두번째 식사인슐린을 추가하며, 그래도 목표 당화혈색소에 도달하지 못하면 다회인슐린주사(기저-볼러스인슐린)로 전환함. 매 방문 시 생활습관개선여부와 약물순응도를 모니터링함.



1) Particularly heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF, clinical diagnosis of HF and LVEF ≤ 40%).
2) A history of an acute coronary syndrome or myocardial infarction, stable or unstable angina, coronary heart disease with or without revascularization, other arterial revascularization, stroke, or peripheral artery disease assumed to be atherosclerotic in origin.
3) eGFR < 60 mL/min/1.73 m² or urine albumin creatinine ratio ≥ 30 mg/g.
4) Dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin.
5) Dapagliflozin, empagliflozin.
6) Dulaglutide, liraglutide, semaglutide.
7) Pioglitazone.
GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; Met, metformin; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; TZD, thiazolidinedione.

그림 11.4 심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환을 동반한 2형당뇨병 환자의 약물치료(알고리듬 4).

심부전을 동반한 경우 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선 선택함(다파글리플로진, 엠파글리플로진, 얼투글리플로진). 죽상경화심혈관질환을 동반한 경우 단독요법시 메트포민을 우선 사용하고, 병용요법이 필요한 경우 메트포민에 SGLT2억제제(다파글리플로진, 엠파글리플로진)나 GLP-1수용체작용제(둘라글루타이드, 리라글루타이드, 세마글루타이드 주사제)를 우선 추천함. SGLT2억제제나 GLP-1수용체작용제를 병용하지 못할 경우, 싸이아졸리딘다이온(피오글리타존) 병용을 고려함. 만성신장질환을 동반한 경우, SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선 선택함(다파글리플로진, 엠파글리플로진). 메트포민과 병용요법 시 SGLT2억제제를 사용하지 못할 경우 GLP-1수용체작용제(둘라글루타이드, 리라글루타이드, 세마글루타이드 주사제) 병합을 고려함. 매 방문 시 생활습관개선여부와 약물순응도를 모니터링함. SGLT2억제제나 GLP-1수용체작용제는 심혈관이익 또는 신장이익이 입증된 약제와 국내에서 처방가능한 약물만 포함하였음.

11 2형당뇨병의 약물치료

eGFR (mL/min/1.73 m²)	CKD1-2	CKD3a	CKD3b	CKD4	ESKD
	≥ 60	59-45	44-30	29-15	< 15
Metformin			최대용량 1000 mg/일 이하, 새로 시작하지 않음	금지	
Meglitinides					
Repaglinide					주의
Mitiglinide					주의
Nateglinide					금지
DPP-4 inhibitors					
Sitagliptin	100 mg		50 mg	25 mg	
Vildagliptin	100 mg[1]	50 mg			
Saxagliptin	5 mg[2]	2.5 mg			
Linagliptin	5 mg				
Gemigliptin	50 mg				
Teneligliptin	20 mg				
Alogliptin	25 mg[1]	12.5 mg		6.25 mg	
Evogliptin	5 mg				자료 없음
Anagliptin	200 mg			100 mg	자료 없음
SGLT2 inhibitors					
Dapagliflozin	10 mg	제한적 사용		자료 없음	
Empagliflozin	10 mg/25 mg	제한적 사용		자료 없음	
Ertugliflozin	5 mg	자료 없음			
Ipragliflozin	50 mg	자료 없음			
Sulfonylureas					
Gliclazide			주의		
Glimepiride			주의		
Glipizide			주의		
Alpha-glucosidase inhibitors					
Acarbose				금지[3]	
Voglibose				자료 없음	
Thiazolidinediones					
Pioglitazone					
Lobeglitazone					
GLP-1 receptor agonists					
Liraglutide					자료 없음
Dulaglutide					

용량 조절 불필요

[1]eGFR ≥ 50 mL/min/1.73 m² 용량 조절 불필요.

[2]eGFR > 50 mL/min/1.73 m² 용량 조절 불필요.

[3]eGFR < 25 mL/min/1.73 m² 금지.

CKD, chronic kidney disease ; ESKD, end-stage kindney disease.

그림 11.5 신장기능에 따른 당뇨병약물 용량 조절

<table>
<tr><th colspan="2">CKD stage</th><th>1</th><th>2</th><th>3a</th><th>3b</th><th>4b</th><th>5b</th></tr>
<tr><th colspan="2">eGFR
(mL/min/1.73 m²)</th><th>≥ 90</th><th>89-60</th><th>59-45</th><th>44-30</th><th>29-15</th><th>< 15</th></tr>
<tr><td rowspan="2">요오드
조영제</td><td>정맥
투여시</td><td colspan="2">중단 필요 없음</td><td colspan="2">요오드조영제 사용 당일부터
48시간까지 중단하고, 신장기능
평가 후 재개</td><td rowspan="2" colspan="2">금기</td></tr>
<tr><td>동맥
투여시</td><td colspan="4">요오드조영제 사용 당일부터
48시간까지 중단하고, 신장기능 평가 후 재개</td></tr>
</table>

CKD, chronic kidney disease.

그림 11.6 메트포민: 요오드조영제 사용시 주의사항.

11 2형당뇨병의 약물치료

참고문헌

1. Weng J, Li Y, Xu W, et al. 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.
2. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2013;1:28-34.
3. Lee BW, Kim JH, Ko SH, et al. 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.
4. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007;357:1716-30.
5. 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.
6. 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.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-12.
8. Cai X, Gao X, Yang W, et al. 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.
9. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, et al. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014;16:410-7.
10. Olansky L, Reasner C, Seck TL, et al. 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.
11. Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, et al. Initial combination of empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2016;39:1718-28.
12. Aroda VR, Gonzalez-Galvez G, Gron R, et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:596-605.
13. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. Diabetes Obes Metab 2015;17:268-75.
14. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2019;394:1519-29.
15. Laiteerapong N, Ham SA, Huang ES, et al. Response to comment on laiteerapong et al. the legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). Diabetes Care 2019;42:416-426. Diabetes Care 2019;42:e46-7.
16. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
17. Matthews DR, Paldanius PM, Stumvoll M, et al. A pre-specified statistical analysis plan for the VERIFY study: Vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of T2DM. Diabetes Obes Metab 2019;21:2240-7.
18. Milder TY, Stocker SL, Abdel Shaheed C, et al. Combination therapy with an SGLT2 inhibitor as initial treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med 2019;8:45.
19. Wu S, Gao L, Cipriani A, et al. The effects of incretin-based therapies on beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis combining 360 trials. Diabetes Obes Metab 2019;21:975-83.
20. Li J, Gong Y, Li C, et al. Long-term efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on to metformin treatment in the management of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017;96:e7201.
21. Ji L, Chan JCN, Yu M, et al. Early combination versus initial metformin monotherapy in the management of newly diagnosed type 2 diabetes: an East Asian perspective. Diabetes Obes Metab 2021;23:3-17.

22. Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. Diabetes Care 2012;35:1473-8.
23. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2015;38:394-402.
24. Chin KL, Ofori-Asenso R, Si S, et al. Cost-effectiveness of first-line versus delayed use of combination dapagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. Sci Rep 2019;9:3256.
25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
26. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347-57.
27. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22.
28. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:121-30.
29. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, et al. Longitudinal effects of medication nonadherence on glycemic control. Ann Pharmacother 2014;48:562-70.
30. Huber CA, Reich O. Medication adherence in patients with diabetes mellitus: does physician drug dispensing enhance quality of care? Evidence from a large health claims database in Switzerland. Patient Prefer Adherence 2016;10:1803-9.
31. Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, et al. Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2015;31:1283-96.
32. McGovern A, Tippu Z, Hinton W, et al. Systematic review of adherence rates by medication class in type 2 diabetes: a study protocol. BMJ Open 2016;6:e010469.
33. Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, et al. Association between adherence to pharmacotherapy and outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2017;40:1588-96.
34. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. Patient Prefer Adherence 2016;10:1299-307.
35. McGovern A, Tippu Z, Hinton W, et al. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2018;20:1040-3.
36. Lasalvia P, Barahona-Correa JE, Romero-Alvernia DM, et al. Pen devices for insulin self-administration compared with needle and vial: systematic review of the literature and meta-analysis. J Diabetes Sci Technol 2016;10:959-66.
37. 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.
38. Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. Diabetes Care 2002;25:1015-21.
39. Pladevall M, Williams LK, Potts LA, et al. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. Diabetes Care 2004;27:2800-5.
40. Capoccia K, Odegard PS, Letassy N. Medication adherence with diabetes medication: a systematic review of the literature. Diabetes Educ 2016;42:34-71.
41. Cheen MHH, Tan YZ, Oh LF, et al. Prevalence of and factors associated with primary medication non-adherence in chronic disease: A systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract 2019;73:e13350.
42. Choi YJ, Smaldone AM. Factors associated with medication engagement among older adults with diabetes: systematic review and meta-analysis. Diabetes Educ 2018;44:15-30.
43. Vignon Zomahoun HT, de Bruin M, Guillaumie L, et al. Effectiveness and content analysis of interventions to enhance oral antidiabetic drug adherence in adults with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Value Health 2015;18:530-40.
44. Long H, Bartlett YK, Farmer AJ, et al. Identifying brief message content for interventions delivered via mobile devices to improve medication adherence in people with type 2 diabetes mellitus: a rapid systematic review. J Med Internet Res 2019;21:e10421.
45. Farmer AJ, McSharry J, Rowbotham S, et al. Effects of interventions promoting monitoring of medication use and brief messaging on medication adherence for people with type 2 diabetes: a systematic review of randomized trials. Diabet Med 2016;33:565-79.

11 2형당뇨병의 약물치료

46. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. 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.
47. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. a model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. Clin Pharmacol Ther 2019;105:1213-23.
48. Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, et al. 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.
49. 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.
50. Lozano-Ortega G, Goring S, Bennett HA, et al. Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea. Curr Med Res Opin 2016;32:807-16.
51. Qian D, Zhang T, Zheng P, et al. 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.
52. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, et al. 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.
53. Kim MK, Suk JH, Kwon MJ, et al. 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.
54. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. 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.
55. American Diabetes Association. 9. pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S111-24.
56. Yoon KH, Shin JA, Kwon HS, et al. 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.
57. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. 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.
58. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018;41:2669-701.
59. Zhang K, Yang W, Dai H, et al. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2020;160:108001.
60. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med 1996;334:574-9.
61. Yang W, Cai X, Wu H, et al. Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. J Diabetes 2019;11:729-43.
62. Out M, Kooy A, Lehert P, et al. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: Post hoc analysis of a randomized controlled 4.3year trial. J Diabetes Complications 2018;32:171-8.
63. 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. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicine-metformin-certain (2017).
64. Ko SH, Hur KY, Rhee SY, et al. 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.
65. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med 2020;173:278-86.
66. Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH, et al. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. Diabetes Obes Metab 2009;11:1153-62.
67. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2005;143:559-69.
68. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia 2009;52:2046-55.

69. D'Alessio D, Haring HU, Charbonnel B, et al. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015;17:170-8.
70. Kivimaki M, Batty GD, Pentti J, et al. Modifications to residential neighbourhood characteristics and risk of 79 common health conditions: a prospective cohort study. Lancet Public Health 2021;6:e396-407.
71. Gough SC, Bode BW, Woo VC, et al. 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.
72. Araki E, Inagaki N, Tanizawa Y, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in combination with sulphonylurea and/or biguanide compared with once-daily insulin glargine in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label, phase III, non-inferiority study. Diabetes Obes Metab 2015;17:994-1002.
73. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet 2015;385:2057-66.
74. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. 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.
75. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:355-66.
76. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44.
77. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. Arch Ophthalmol 1998;116:874-86.
78. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. 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.
79. Yoo HJ, Park KY, Park KS, et al. Safety and efficacy of modern insulin analogues. Diabetes Metab J 2013;37:181-9.
80. Home P, Naggar NE, Khamseh M, et al. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A1chieve study. Diabetes Res Clin Pract 2011;94:352-63.
81. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;361:1736-47.
82. Riddle MC, Vlajnic A, Zhou R, et al. 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.
83. DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. Diabetes Care 2012;35:1446-54.
84. Aroda VR, Bailey TS, Cariou B, et al. Effect of adding insulin degludec to treatment in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and liraglutide: a double-blind randomized controlled trial (BEGIN: ADD TO GLP-1 Study). Diabetes Obes Metab 2016;18:663-70.
85. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. Diabetes Care 2016;39:2026-35.
86. Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, et al. Switching to iGlarLixi versus continuing daily or weekly glp-1 ra in type 2 diabetes inadequately controlled by GLP-1 RA and oral antihyperglycemic therapy: the LixiLan-G randomized clinical trial. Diabetes Care 2019;42:2108-16.
87. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. The efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist and oral therapy: DUAL III randomized clinical trial. Diabetes Ther 2017;8:101-14.
88. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2011;154:103-12.
89. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, et al. 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.
90. Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). Diabetes Care 2013;36:2489-96.

11 2형당뇨병의 약물치료

91. Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). Diabetes Care 2013;36:2497-503.
92. Yang W, Min K, Zhou Z, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in a predominantly Asian population with type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin: The GetGoal-L-C randomized trial. Diabetes Obes Metab 2018;20:335-43.
93. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, et al. 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.
94. Pozzilli P, Norwood P, Jodar E, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). Diabetes Obes Metab 2017;19:1024-31.
95. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:2291-301.
96. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. 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.
97. Rosenstock J, Diamant M, Aroda VR, et al. Efficacy and safety of lixilan, a titratable fixed-ratio combination of lixisenatide and insulin glargine, versus insulin glargine in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: the lixilan proof-of-concept randomized trial. Diabetes Care 2016;39:1579-86.
98. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). Diabetes Care 2014;37:2926-33.
99. Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, et al. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. JAMA 2016;315:898-907.
100. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, et al. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study. Diabetes Obes Metab 2011;13:1020-7.
101. Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, et al. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs. Diabetes Obes Metab 2008;10:1178-85.
102. Leahy JL. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 2012;41:119-44.
103. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. 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.
104. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, et al. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. Endocr Pract 2011;17:395-403.
105. Aschner P, Sethi B, Gomez-Peralta F, et al. Insulin glargine compared with premixed insulin for management of insulin-naive type 2 diabetes patients uncontrolled on oral antidiabetic drugs: the open-label, randomized GALAPAGOS study. J Diabetes Complications 2015;29:838-45.
106. Lee YH, Lee BW, Chun SW, et al. Predictive characteristics of patients achieving glycaemic control with insulin after sulfonylurea failure. Int J Clin Pract 2011;65:1076-84.
107. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020;383:1425-35.
108. Radholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program. Circulation 2018;138:458-68.
109. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. Circulation 2019;139:2528-36.
110. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020;43:487-93.
111. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1995-2008.
112. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020;383:1413-24.

113. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 2020;396:819-29.
114. Kaku K, Lee J, Mattheus M, et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease- results from EMPA-REG OUTCOME((R)). Circ J 2017;81:227-34.
115. Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, et al. 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:e007165.
116. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. JAMA Cardiol 2021;6:148-58.
117. Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2020;9:e014908.
118. Lo KB, Gul F, Ram P, et al. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. Cardiorenal Med 2020;10:1-10.
119. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019;393:31-9.
120. Menne J, Dumann E, Haller H, et al. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2019;16:e1002983.
121. Miyashita S, Kuno T, Takagi H, et al. Risk of amputation associated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of five randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract 2020;163:108136.
122. Dicembrini I, Tomberli B, Nreu B, et al. Peripheral artery disease and amputations with Sodium-Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract 2019;153:138-44.
123. Liu D, Jin B, Chen W, et al. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. BMC Pharmacol Toxicol 2019;20:15.
124. Alfayez OM, Almutairi AR, Aldosari A, et al. Update on cardiovascular safety of incretin-based therapy in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Can J Diabetes 2019;43:538-45 e2.
125. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1801-2.
126. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383:1436-46.
127. Oh TJ, Moon JY, Hur KY, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor for renal function preservation in patients with type 2 diabetes mellitus: a Korean Diabetes Association and Korean Society of Nephrology Consensus Statement. Diabetes Metab J 2020;44:489-97.
128. Kadowaki T, Nangaku M, Hantel S, et al. Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME((R)) trial. J Diabetes Investig 2019;10:760-70.

12 비만관리

1. 비만한 2형당뇨병 환자는 의학영양요법과 운동요법으로 체중을 5% 이상 감량하고 유지한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
2. 비만한 2형당뇨병 환자에게는 체중감량을 위해 생활습관교정의 보조요법으로 항비만제를 사용할 수 있다. [전문가의견, 제한적권고]
3. 항비만제를 시작하고 3개월 내 체중이 5% 이상 감소하지 않으면 다른 약물로 변경하거나 약물치료를 중단한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 체질량지수가 30 kg/m^2 이상인 2형당뇨병 환자가 비수술치료로 체중감량 및 혈당조절에 실패한 경우 비만수술을 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
5. 비만수술의 효과와 안전성을 높이기 위해 수술 전후 다학제진료가 필요하다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 1. 비만한 2형당뇨병 환자는 의학양양요법과 운동요법으로 체중을 5% 이상 감량하고 유지한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 11개 무작위대조연구에 대한 체계적문헌연구[1]와 이득에 관한 무작위대조연구인 Look Action for Health in Diabetes(Look AHEAD)[2,3] 및 군집무작위대조연구인 Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT)[4,5]이다. 체계적문헌연구에서는 1년 이상의 추적관찰 기간을 가진 바이어스 위험이 낮은 무작위대조연구만을 포함하여 메타분석을 수행하였다. 생활습관교정중재연구의 특성 상 무작위대조연구에서 이중맹검이 시행되지 못해 원래 의도된 중재로부터의 이탈로 인한 바이어스 위험의 한계점이 있다. DiRECT 연구는 한 인종만을 대상으로 하여 근거의 직접성에 한계가 있고 교란요인이 잠재되어 있을 가능성이 있다. 이를 종합적으로 고려하여, 체계적문헌연구로부터 중간 이상의 질로 계획되어 수행된 무작위대조연구가 포함되어 근거수준은 '무작위대조연구', 권고의 이득이 위해에 앞서는 것으로 볼 수 있으므로 권고등급은 '일반적권고'로 평가하였다(표 12.2).

2. 이득(편익)

비만한 2형당뇨병 환자에게서 생활습관교정 유무에 따른 체중감량 효과를 비교한 체계적문헌연구에 따르면, 중재 후 1년 시점에서 치료 전 체중에서 5% 이상 감량한 경우 혈당, 지질과 혈압 등 대사지표가 개선되는 이득이 있었다[1]. Look AHEAD 연구에서는 5,145명의 체질량지수 25 kg/m^2 이상인 2형당뇨병 환자를 적극적 생활습관교정군(intensive lifestyle intervention)과 일반관리군(diabetes support and education)으로 나누고, 최소한 7% 이상의 체중감량을 목표로 하루 총 열량섭취를 1200-1800 kcal로 제한하고, 주당 최소 175분 이상 중증도의 육체적인 활

동을 하도록 적극적 생활습관교정으로 중재하였다. 1년 후 적극적 생활습관교정군과 일반관리군의 체중감소는 각각 8.6%, 0.7%였고, 연구 종료시점에는 각각 6.0%, 3.5%였다[2]. 8년 동안 추적관찰한 결과 적극적인 생활습관교정군의 평균 체중감소는 4.7%였고, 대상자의 50%는 5% 이상, 27%는 10% 이상의 체중감소를 보였다[6]. 적극적인 생활습관교정이 이 연구의 일차평가지표인 주요 심혈관질환의 발생과 그로 인한 사망위험을 감소시키지는 못했지만, 혈당을 포함한 대사지표가 유의하게 개선되었고 인슐린, 항고혈압약물 및 혈중지질강하제의 사용이 감소했다[2].

Look AHEAD 추가분석 결과 초기 1년간 체중이 유지되거나 증가한 군과 비교하여, 10% 이상 체중이 감소한 군에서 주요 심혈관질환 발생 및 사망발생 위험비가 20% 감소되었다[4]. 또한 초기 10% 이상의 체중감량에 성공한 환자들이 4년간 체중감량을 유지한 경우 심혈관질환 위험도를 개선하는 효과가 가장 컸으며, 체중이 다시 증가하는 경우에도 초기 체중감소의 25% 범위 이내인 경우 심혈관질환의 위험도가 감소되는 이득이 있었다[7].

Look AHEAD 연구와 달리, DiRECT 연구에서는 체지량지수 27-45 kg/m^2인 2형당뇨병 환자를 대상으로 식사조절이 체중감량과 당뇨병 관해에 미치는 영향을 조사하였다. 대상자는 당뇨병 유병기간이 6년 이내였고 인슐린치료를 받은 경우는 제외하였다. 3-5개월 간 825-853 kcal의 식사대용식을 먹은 뒤, 2-8주간 단계적으로 식사를 다시 시작하면서 체중감량을 유지하도록 했다. 일차평가지표는 15 kg이상 체중이 감량된 비율과 당뇨병 관해율이었다[3]. 중재군에서 기초검사 당시 평균 체중은 101 kg, 체질량지수는 35.1 kg/m^2였다. 1년 추적 시에 15 kg 이상 체중이 감량된 비율은 중재군에서 24%였고 당뇨병 관해율은 46%였다. 2년 추적 시에 15 kg 이상 체중이 감량된 비율은 중재군과 대조군에서 각각 11%와 2%였고(P=0.0023), 당뇨병 관해율은 각각 36%와 3% (P<0.0001)였다[4,5]. 추적연구에서 2년간 10 kg 이상의 체중감량이 유지될 경우 64%의 환자에게서 당뇨병 관해상태에 도달하는 이득이 있었다[5].

3. 위해

DiRECT 연구에서 중재군의 4%에서 복통과 담석급통증을 포함한 심각한 부작용이 보고되었다. 일반적으로 체중감량은 담석, 담낭염, 담석급통증, 근육량과 근력감소, 수분과 전해질이상, 간장애, 요산증가, 변비나 설사, 모발과 피부손상 및 체온조절장애 등의 부작용을 가져올 수 있다. 또한, 무작위대조연구와 같이 식사조절 및 운동요법을 포함한 적극적 생활습관교정의 유지는 의료비용 증가의 위해가 예상된다.

4. 이득과 위해의 균형

Look AHEAD 연구에서는 체중감량에 따른 중증 부작용으로 저혈당, 담석증, 골절, 절단의 위험성 및 심부전 발생을 조사하였고, 중재에 따른 위해의 유의한 증가는 없었다[2]. DiRECT 연구에서도 체중감량 중재와 관련한 부작용의 유의한 증가는 없었다[3]. 10년 장기추적 결과 비용 측면에서도 적극적 생활습관교정군에서 입원율과 의료비용 감소 등의 이득이 있는 것으로 평가되었다[8]. 따라서 비만한 2형당뇨병 환자가 적극적 생활습관교정을 통해 체중을 감량하고 유지하면 혈당조절 및 심혈관질환 위험인자가 개선되며, 그 이득이 예상되는 위해를 앞선다고 볼 수 있다.

12 비만관리

5. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

비만한 2형당뇨병 환자에서는 5% 이상의 체중감량을 목표로 하며, 7-10% 이상의 체중감량 후 유지가 이상적이다. 이와 같은 생활습관교정은 환자의 적극적인 참여를 전제로 한다. 효과적인 체중감량을 위한 생활습관교정은 개별 또는 그룹별로 전문가에 의해 이뤄져야 한다. 또한, 당뇨병약물을 선택할 때는 약제가 체중에 미치는 영향을 고려할 필요가 있다. 메트포민, SGLT2억제제와 GLP-1수용체작용제는 체중감소 효과가 있으며, DPP-4억제제는 체중에 영향이 없고, 인슐린, 설포닐유레아 및 싸이아졸리딘다이온은 체중을 증가시킬 수 있다.

표 12.1 한국인에게서 체질량지수에 따른 비만 단계

분류[1)]	체질량지수(kg/m^2)
저체중	< 18.5
정상	18.5~22.9
비만전단계	23.0~24.9
1단계 비만	25.0~29.9
2단계 비만	30.0~34.9
3단계 비만	≥ 35.0

[1)]비만전단계는 과체중 또는 위험 체중으로, 3단계 비만은 고도 비만으로 부를 수 있다 (출처: 대한비만학회, 비만 진료지침 2020 지침 요약본).

권고안 2. 비만한 2형당뇨병 환자에게는 체중감량을 위해 생활습관교정의 보조요법으로 항비만제를 사용할 수 있다. [전문가의견, 제한적권고]

1. 근거수준

한국인의 인종적 특성을 고려하여 대한비만학회 비만진료지침 권고사항[9]에 근거하였다. 진료현장에서 활용도가 높을 것으로 판단되나, 권고안을 뒷받침할 높은 수준의 근거가 없고 편익을 신뢰할 수 없는 한계점이 있어 근거수준은 '전문가의견', 권고등급은 '제한적권고'로 평가하였다(표 12.2).

2. 이득(편익)

현재 국내 허가된 항비만제로는 단기간 투여가 허가된 펜터민과 12주 이상 장기간 투여가 허가된 올리스타트(제니칼®), 날트렉손/뷰프로피온(콘트라브®), 펜터민/토피라메이트(큐시미아®), 리라글루타이드(삭센다®)가 있다. 비만약물치료는 일반적으로 3-7%의 체중감량 효과가 있다. 그러나 체질량지수 25 kg/m^2를 분별점으로 권고안의 이득을 판단할 수 있는 국내 임상자료는 제한적이다.

2형당뇨병 환자를 대상으로 한 기존 무작위대조연구들을 살펴보면(그림 12.1), 펜터민/토피라메이트 관련 CONQUER 연구는 체질량지수 27-45 kg/m^{2}이면서 2개 이상의 대사질환을 가진 환자들을 2:1:2의 비율로 위약군, 일일 1회의 펜터민/토피라메이트(7.5/46.0 mg), 펜터민/토피라메이트(15/92.0 mg)로 무작위배정하여 56주간 진행하였다. 대상자 중 2형당뇨병 환자 비율은 15.6%였다. 당뇨병 환자 대상의 하위분석 결과 위약군 대비 체중감소량은 펜터민/토피라메이트 7.5/46.0 mg 복용군에서 4.9%였고, 15/92.0 mg 복용군에서는 6.9%였다. 당화혈색소는 약제군에서 평균 0.4% 감소하였다[10].

SCALE diabetes 연구는 2형당뇨병을 동반한 체질량지수 27 kg/m^2 이상의 환자 846명 대상으로 56주간 진행된 연구이다. 리라글루타이드 3.0 mg 투여군은 위약군 대비 4%의 체중감량 효과가 확인되었고, 5% 이상 체중감량된 환자의 비율은 리라글루타이드 3.0 mg 투여군에서 54.3%, 위약군에서 21.4%였고, 10% 이상 체중감량된 환자의 비율도 리라글루타이드 3.0 mg 투여군에서 25.2%, 위약군에서 6.7%로 유의한 차이가 확인되었다[11].

체질량지수 27 kg/m^2 이상의 2형당뇨병 환자 505명을 대상으로 56주간 진행이 되었던 Contrave Obesity Research-Diabetes(COR-DM) 연구를 살펴보면, 날트렉손/뷰프로피온 투여군에서 평균 5 % 체중이 감소되었고, 5% 이상 체중감량된 환자의 비율은 날트렉손/뷰프로피온 투여군에서 44.5%, 위약군에서 18.9%였다. 당화혈색소 7%미만에 도달한 환자의 비율도 날트렉손/뷰프로피온 투여군에서 44.1%, 위약군에서 26.3%로 유의한 차이가 확인되었다. 그 외 혈당, 지질 및 인슐린저항성의 개선효과를 보였다[12].

3. 위해

통상적인 약물의 부작용과 금기사항에 해당하는 위해가 있다. 올리스타트의 경우 지방변, 복부팽만 및 방귀, 배변증가, 배변실금 등의 부작용이 흔하고, 날트렉손/뷰프로피온는 구역, 변비, 두통, 구토, 어지럼, 불면, 구강건조, 설사, 불안, 안면 홍조, 피로, 떨림, 상복부통증, 바이러스위장염, 이명, 요로감염, 고혈압, 복부통증, 다한증, 자극과민성, 혈압상승, 미각이상, 두근거림 등의 부작용이 동반될 수 있다. 리라글루타이드는 구역, 구토, 설사, 변비, 소화장애, 복통, 복부팽만감, 트림, 위식도역류, 구강건조, 위염, 저혈당, 주사 부위 발적 및 가려움, 피로, 무력, 어지럼, 미각변화, 수면장애, 담석, 지방분해효소/녹말분해효소 상승 등의 부작용 가능성이 있다. 펜터민/토피라메이트의 경우 감각이상, 미각이상, 기분장애 및 수면장애, 인지장애, 혈청 탄산수소염 또는 포타슘 저하, 혈청 크레아티닌 증가, 신석증 등의 부작용이 동반될 수 있다.

CONQUER 연구에서 펜터민/토피라메이트 투여의 가장 흔한 부작용은 구강건조였고 감각이상, 변비, 어지럼, 수면장애 등의 위해 증상이 위약군 대비 증가하였다. 펜터민/토피라메이트 투여군의 4-5%, 위약군의 3-4%에서 기분장애 및 우울증 발생의 부작용이 나타났다[10]. SCALE diabetes 연구에서는 리라글루타이드 투여에 의한 구역, 구토, 설사, 변비, 소화장애 등의 위장관증상이 위약군 대비 흔했으나, 췌장염 발생은 증가하지 않았다[11]. COR-DM 연구에서도 날트렉손/부프로피온 투여군에서는 위약 대비 오심, 변비 및 구토 등의 발생 빈도가 높았고, 날트렉손/뷰프로피온 투여

군의 9.6%가 오심으로 약제 시작 초기인 4주 이내 중도 탈락하였다. 우울감, 자살충동 및 저혈당 발생에 있어서는 대조군과 차이가 없었다[12].

4. 이득과 위해의 균형

비만약물치료의 유효성과 안전성은 대규모연구를 통해 입증되어 있으나, 기존의 연구 대상자는 체질량지수 30 kg/m^2 이상인 경우, 혹은 27.5 kg/m^2 이상이면서 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증이나 수면무호흡증이 동반된 경우로 한정된다. 체질량지수 25.0 kg/m^2 이상인 2형당뇨병 환자에게서 비만약물치료의 이득과 위해의 균형을 평가할 수 있는 근거는 제한적이다.

5. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

비만약물치료를 시행하는 경우, 체중감량이나 합병증 개선의 측면에서 단기간 체중감량은 의미가 적고 장기간 체중감량 유지가 필요하며, 이를 위해서는 대규모연구의 결과에 기초하여 장기간 사용 승인을 받은 약물을 우선 고려하는 것이 바람직하다. 한편 현재 우리나라에서는 의학적 기준과 약물의 허가사항이 서로 다르다. 허가사항 외의 상황에서 약물을 투여하는 경우에는 환자에게 약물에 따른 이익과 손해에 대해 잘 설명하고 동의를 얻은 후 처방해야 한다.

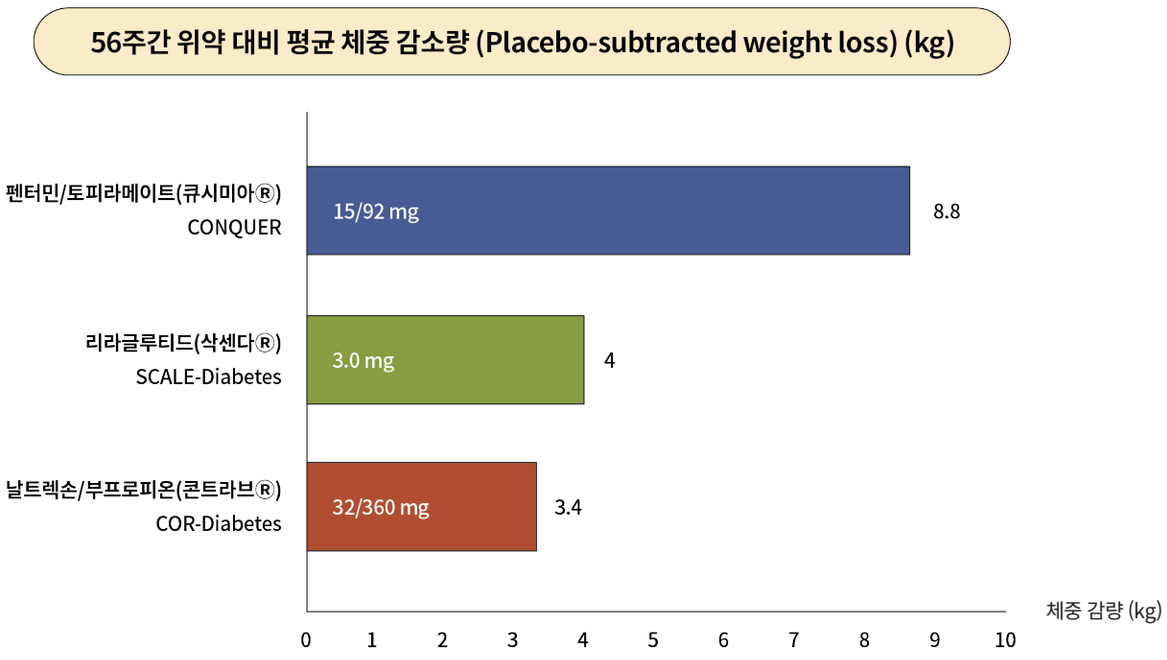


그림 12.1 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 임상연구에서 항비만제에 따른 체중감소 비교

권고안 3. 항비만제를 시작하고 3개월 내 체중이 5% 이상 감소하지 않으면 다른 약물로 변경하거나 약물치료를 중단한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 약물별 무작위대조연구에 대한 체계적문헌고찰연구[13]이다. 체계적문헌고찰연구에서는 21개의 무작위대조연구 및 메타분석을 포함하여 고찰하였으나, 한 개의 데이터베이스만을 이용하여 충분한 검색이 이루어지지 못했고, 개별연구의 바이어스 위험에 대한 평가와 이질성에 대한 고려가 되지 않은 한계점이 있다. 근거수준은 '무작위대조연구', 이득이 위해를 앞선다고 볼 수 있으므로 권고등급은 '일반적권고'로 평가하였다.

2. 이득(편익)

항비만제에 충분한 반응이 없는 경우 다른 약물로 변경을 고려하거나 약물을 중단함으로써 부작용의 위험을 낮출 수 있고, 치료비용 절감의 이득이 있다.

3. 위해

장기적인 체중감량 실패 및 비만 관련 합병증 발생의 위해 가능성이 있다.

4. 이득과 위해의 균형

실제 임상현장에서 비만약물치료에 대해 상당수의 무반응군이 존재한다. 반응군의 경우 초기 체중감량 정도가 무반응군에 비해 우수하며, 약물투여 초기에 뚜렷한 체중감소가 없는 경우는 약물을 지속해도 체중감량에 실패할 가능성이 높다. 대부분의 연구에서 초기 12주간 체중감소 반응은 1년 후 체중감소 정도를 예측한다는 것을 보여주었다. 따라서 12주간의 비만약물치료 후에도 치료 전 체중의 5-10% 이상 감소되지 않는 경우, 약물에 따른 부작용 위험과 비용 상승의 위해에 노출될 가능성이 더 높다. 이를 종합할 때 권고안의 이득이 위해의 가능성을 앞선다고 볼 수 있다.

5. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

펜터민은 단기간 투여에 대해 허가를 획득한 약물이며, 4주 이내 투여를 원칙으로 하고, 4주 이내에 만족할 만한 체중감량을 얻었을 경우 치료를 지속할 수 있는데, 그런 경우에도 총 12주 이상의 투여는 바람직하지 않다. 펜터민/토피라메이트 복합제의 경우 12주 사용 후 3% 이상 체중이 감소되지 않으면 사용을 중단하거나 용량을 높이고, 증량 12주 후에도 5% 이상 체중감소가 없으면 중단하도록 권고하였다. 리라글루타이드는 16주 투여 후 체중이 4% 이상 줄지 않으면 중단하도록 권고하였다.

12 비만관리

권고안 4. 체질량지수가 30 kg/m^2 이상인 2형당뇨병 환자가 비수술치료로 체중감량 및 혈당조절에 실패한 경우 비만수술을 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

이득에 관한 3개의 무작위대조연구[14,15,16]와 5개 무작위대조연구에 대한 체계적문헌고찰연구[17] 및 아시아인 대상의 메타분석[18]을 평가하였다. 무작위대조연구들은 수술적중재의 연구 특성상 맹검이 불가능하나 바이어스에 대해서는 중간 혹은 높은 질로 계획되어 수행되었다. 체계적문헌고찰연구 및 메타분석은 바이어스 위험이 낮은 무작위대조연구들을 대상으로 적절한 가중치 적용방식을 통해 연구결과를 합산하였고 이질성에 대한 평가와 분석을 포함하였다. 그러나 대부분 서양인 대상의 연구로, 근거의 직접성 측면에서는 한계점이 있는 것으로 평가하였다. 이를 종합하여 근거수준은 '무작위대조연구', 권고안의 체질량지수 분별점에 대한 논란의 여지를 고려하여 권고등급은 '제한적권고'로 평가하였다(표 12.2).

2. 이득(편익)

근거로 삼은 연구들에서 이득의 일차결과 지표는 당뇨병 관해(당화혈색소 6.0% 또는 6.5% 미만)로 선정하였고, 이차결과 지표로 체중감량, 대사지표의 개선 및 약제 중단 등에 대해 확인했다.

The Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently(STAMPEDE) 연구에서는 150명의 비만한 2형당뇨병 환자들을 루와이위우회술, 위소매절제술, 약물치료군으로 무작위배정해서 치료했다. 평균 체질량지수는 27-43 kg/m^2 였고, 대상자의 37%는 체질량지수 35 kg/m^2 이하였으며 대상자의 90%가 추적 완료되었다. 5년 추적관찰 시점에서 당화혈색소 6.0% 미만의 당뇨병 관해 비율을 일차결과 지표로 평가한 결과, 루와이위우회술군의 29%, 위소매절제술군의 23%, 약물치료군의 5%에서 당뇨병 관해가 유지되어 수술군에서 유의한 이득이 확인되었다. 수술군에서는 평균 2.1%의 당화혈색소 감소를 보여 약물치료군의 0.3% 감소에 비해 우수한 혈당조절 효과를 보였으며, 수술군의 체질량지수 35 kg/m^2 이상인 군과 이하인 군에서 혈당개선 효과에는 유의한 차이가 없었다. 체중은 루와이위우회술군, 위소매절제술군, 약제치료군에서 각각 23%, 19%, 5% 감소하여 유의한 차이를 보였으며, 인슐린사용은 각각 35%, 34%, 13% 감소하였다. 수술 전후 체중변화는 체질량지수 35 kg/m^2 이하인 군에서 보다 적었으며, 체질량지수가 35 kg/m^2 이하인 군에서 과도한 체중감소 및 영양상태 결핍의 위험이 증가하지 않았다[14].

다른 무작위대조연구에서는 체질량지수 35 kg/m^2 이상의 2형당뇨병 환자 60명을 대상으로 하여 수술(위우회술 및 담췌회술)과 약물치료의 효과를 비교하였다. 5년 추적관찰 시점에서 88%의 대상자가 추적 완료되었으며, 위우회술군의 37%, 담췌회술군의 63%에서 당화혈색소 6.5% 미만의 당뇨병 관해가 유지되었다. 반면 약물치료군에서는 당뇨병 관해가 장기간 유지된 대상자가 없었다. 수술군의 80%는 당화혈색소 7.0% 미만을 유지하였다. 또한 수술군에서는 대

사지표 및 심혈관질환 위험도가 의미있게 개선되었고 인슐린을 포함한 혈당, 지질, 혈압의 조절약물사용도 유의하게 감소하였다[15].

Cohen 등이 수행한 메타분석연구[17]에서는 체질량지수 30-40 kg/m^2 인 2형당뇨병 환자를 대상으로 루와이위우회술 후 최장 60개월까지 추적관찰하였다. 대상자의 43.3%는 체질량지수 35 kg/m^2 이하였다. 내과적 치료만 시행한 경우와 비교하여 수술중재군에서 당뇨병 관해의 오즈비는 유의하게 증가(17.5, 95% CI 4.28 to 71.35)하였으며, 당화혈색소는 1.8% 감소하였다.

인종의 차이에 따른 비만수술 성적의 차이를 확인한 무작위대조연구에서는 체질량지수 30-35 kg/m^{2}인 2형당뇨병 환자 71명(대만인 30명, 미국인 41명)을 대상으로 하여 루와이위우회술의 효과를 비교하였다[16]. 2년 추적관찰한 시점에서 당화혈색소 6% 미만의 당뇨병 완전 관해율은 아시아인 29%, 서양인 14% (*P*=0.39)였고, 당화혈색소 6.5% 미만의 당뇨병 부분 관해율은 아시아인 57%, 서양인 27% (*P*=0.08)로 유의한 차이가 확인되었다. 최근 아시아인(중국, 대만, 인도)의 비만수술 성적을 메타분석한 연구에 따르면 초과체중감소율(%, excess weight loss)은 루와이위우회술군에서는 83.4%, 위소매절제술군에서는 65.1%이었다. 당뇨병 관해율은 6.7-78.6%로 다양하게 보고되었다. 당뇨병 관해율은 루와이위우회술군에서 상대적으로 높았으나, 두 수술간 유의한 차이는 없었다[18].

3. 위해

기존 무작위대조연구에 따르면 약물치료군에 비해 수술군에서 중재 후 저혈당 또는 빈혈 발생의 위해가 증가하였다[14,15]. 비만수술과 관련한 위해로는 수술부위의 협착, 누출, 누공, 변연부궤양, 위식도역류, 위출구 폐색, 탈장, 덤핑증후군(dumping syndrome), 빈혈, 저혈당, 칼슘 및 비타민D 흡수장애, 골다공증, 단백질 및 미량영양소 결핍, 우울증 및 불안감, 자살충동 등이 있다. 장기 추적 시 추가적인 수술, 체중증가, 당뇨병 재발 가능성이 있고, 우회된 위에 대한 내시경술이 어려울 수 있다.

4. 이득과 위해의 균형

비만수술은 2형당뇨병 환자에게서 유의한 체중감량과 당뇨병 관해 및 혈당개선의 효과가 있고, 추가적으로 신장질환, 망막병증, 심혈관질환의 발생 위험도를 낮추고 삶의 질 향상의 이득이 예상된다[19,20]. 비만수술과 관련한 위해는 최근 복강경으로 수술하면서 수술과 관련된 합병증 발생률은 지속적으로 감소하고 있다. 비만수술에 의한 사망률은 0.1–0.5%로, 담낭절제술 또는 자궁적출술과 유사하고, 재수술이 필요한 경우 또는 수술관련 주요합병증 발생률은 2.0-6.0%로 보고된다. 이를 종합할 때 일반적으로 비만수술의 이득이 위해를 앞선다고 볼 수 있다. 하지만 아시아인의 경우에는 체질량지수 30-35 kg/m^2 이상인 2형당뇨병 환자에게서 비만수술을 일차적으로 권고할 수 있는 높은 수준의 근거가 아직 부족하다. 비만수술은 비만한 2형당뇨병 환자에게서 비수술적 치료로 체중감량과 유지, 혈당관리가 충분하지 않을 경우 고려할 수 있겠으며, 장기적인 추적관리를 통해 발생 가능한 위해에 대해 예방과 관리가 필요하겠다.

5. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

비만수술의 종류로는 효과와 안전성이 입증된 표준 술식으로 제한형인 위소매절제술과 흡수억제형인 담췌우회술/십이지장전환술 및 복합형인 루와이위우회술이 있다(표 12.3). 2형당뇨병 환자에게서는 위소매절제술과 루와이위우회술이 우선 고려되며, 그 중 루와이위우회술이 선호된다. 위에서 언급한 바와 같이 2형당뇨병 환자의 비만수술과 관련해서는 체질량지수 35 kg/m^2 이하인 대상자에게서의 효과와 안전성 및 아시아인에서의 수술 적응증에 대해 아직 논란의 여지가 있다. 2011년 IFSO-APC consensus statement에서는 아시아인의 경우 상대적으로 낮은 체질량지수에서도 2형당뇨병을 비롯한 대사질환의 발병 위험도가 높아진다는 점을 고려하여, 체질량지수 35 kg/m^2 이상이거나, 30 kg/m^2 이상이면서 조절되지 않는 2형당뇨병이나 대사증후군 같은 동반질환이 있는 경우를 비만수술의 적응증으로 제시하였다[21]. 국내에서는 이 기준을 적용하고 있다. 2016년 Diabetes Surgery Summit(DSS-II)에서는 아시아인의 경우 체질량지수 기준을 25.0 kg/m^2 이하로 낮추어 적용하고, 체질량지수 27.5 kg/m^2 이상일 경우 생활습관교정 및 약물치료 후에도 혈당조절이 안될 시 비만수술을 고려해 볼 수 있다고 제시하였다[22]. 2018년 The American Society for Metabolic and Bariatric Surgery(ASMBS) 권고에 따르면, 체질량지수 30-35 kg/m^2인 2형당뇨병 환자에게서 비만수술은 강력히 고려되어야 한다고 제시하고 있으나, 인종간의 차이에 대해서는 언급되어 있지 않다[23].

최근 체질량지수 30 kg/m^2 미만인 아시아인 2형당뇨병 환자에게서 비만수술의 효과를 알아보기 위해 수행된 메타분석에 따르면, 1년 시점에서 체질량지수와 당화혈색소가 각각 2.8 kg/m^2, 2.3% 감소하였고 그 외 대사지표 및 베타세포기능이 개선되었다[24]. 그러나 전향적 또는 후향적 관찰연구를 메타분석한 이 연구는 포함된 개별연구들의 근거수준이 낮은 제한점이 있다. 국내에서는 기존 내과적치료 및 생활습관교정으로 혈당조절이 되지 않는 체질량지수 27.5 kg/m^2 이상, 30 kg/m^2 미만인 2형당뇨병 환자에 대해서 위소매절제술과 루와이위우회술의 경우 신의료기술로 고시되어, 선별급여의 대상이 된다.

수술방법과 관련하여 두 술식간의 효과와 안정성에 대한 비교연구는 많지 않다. 체질량지수 40 kg/m^2 이상이거나 35 kg/m^2 이상이면서 한 개 이상의 동반질환이 있는 환자를 대상으로 위소매절제술과 루와이위우회술의 효과를 비교한 무작위대조연구 결과를 보면, 일차결과 지표인 초과체중감소율은 두 술식간에 유의한 차이가 없는 것으로 확인되었다. 루와이위우회술에서 대사질환의 개선이 보다 뚜렷하였으나 당뇨병 관해율은 유의한 차이가 없었다[25]. 체질량지수 35 kg/m^2 이하의 무작위대조연구들을 메타분석한 결과에서도 위소매절제술과 루와이위우회술간에 체중감량, 당뇨병 관해 및 혈당수준 개선에 있어 유의한 차이는 없었다[26]. 그러나 아직까지 장기적인 이득과 위해의 균형을 평가할 수 있는 대규모 무작위대조연구가 부족하여 추가적인 연구가 필요하다.

수술 연령과 관련하여, 과거에는 18-65세로 연령에 따른 제한이 있었으나 최근에는 연령에 제한을 두고 있지는 않다. 다만 청소년의 경우는 최소 만14세 이상, 골성장이 완성되고 이차성징이 발현된 이후에 수술하는 것이 추천되고 있다. 비만수술은 일반적으로 안전하나 수술을 시행하는 의사의 숙련도 및 기관의 시행 건수에 따라 합병증 발생률이 다를 수 있다는 점을 고려해야 한다.

표 12.2 한국인에서 체질량지수에 따른 2형당뇨병 환자의 비만관리

◉: 권고, ◎: 고려

	체질량지수(kg/m^2)		
	25.0-29.9	30.0-34.9	≥ 35.0
생활습관교정[1]	◉	◉	◉
비만약물치료[2]	◎	◎	◎
비만수술[3]	-[4]	◎	◎

[1]의학영양요법, 운동요법, 행동요법을 포함한다.
[2]체질량지수 25.0 kg/m^2 이상이면서 생활습관교정으로 체중감량에 실패한 경우 보조요법으로 고려할 수 있다.
[3]체질량지수 30.0 kg/m^2 이상이면서 비수술적 치료로 체중감량 및 혈당조절에 실패한 경우 고려할 수 있다.
[4]체질량지수 27.5-30.0 kg/m^2 인 2형당뇨병 환자에 대해 신의료 기술로 고시되어, 선별 급여의 대상이 된다.
(출처: 대한비만학회, 비만 진료지침 2020 지침 요약본)

표 12.3 비만수술의 종류 및 비교

수술방법	위소매절제술	루Y모양우회술	담췌우회술/십이지장전환술
모식도			
체중감량기전	제한형	복합형	흡수억제형
초과체중감소율[1] (% excess weight loss)	60%	70%	70-80%
당뇨병 관해율[2]	79.7%	80.3%	95.1%

[1]체질량지수 25.0 kg/m^2 기준으로 초과된 체중의 감소율.
[2]당뇨병 관해상태는 약물 중단 후 당화혈색소 6.0% 또는 공복혈당 100 mg/dL 미만으로 유지되는 경우로 정의.
(출처: 대한비만학회, 비만 진료지침 2020 지침 요약본)

12 비만관리

권고안 5. 비만수술의 효과와 안전성을 높이기 위해 수술 전후 다학제진료가 필요하다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

근거를 평가할 수 있는 연구가 제한적이다. 근거수준은 임상경험과 전문성을 기반으로 판단하여 '전문가의견'으로 정하였고, 권고등급은 진료현장에서 활용도가 높고 일반적인 이득이 위해를 앞선다고 볼 수 있으므로 '일반적권고'로 평가하였다.

2. 이득(편익)

다양한 진료과의 협진체계를 통해 수술 및 수술 전후 환자 관리의 안전성과 효율성을 확보할 수 있다. 단일기관에서 수행된 후향적관찰연구에 따르면, 다학제진료는 수술 전 의견수렴 과정을 통해 수술 전후 환자관리의 질을 높일 수 있는 것으로 확인되었다. 수술 후 재입원 비율은 6%, 재수술의 비율은 1.2%로 낮게 보고되었다[27].

3. 위해

환자의 의료이용 및 경제적 비용이 증가할 수 있다.

4. 이득과 위해의 균형

다학제진료를 통해 모든 환자는 수술 전에 과거병력 조사와 정신과질환의 병력조사 및 신체검사를 시행하게 되고, 이차 비만을 일으킬 수 있는 내분비질환에 대한 감별 및 수술의 위험도를 평가하기 위한 적절한 진단적 검사가 필요하다. 또한 수술 전후 적절한 식습관, 운동습관의 변화와 이를 통한 생활습관교정을 위해 전문 코디네이터, 영양사 및 운동처방사의 집중적인 상담이 이루어지게 되고, 고도비만 환자들이 겪고 있는 우울증, 대인기피증 등을 해결하기 위해 정신과 전문의 진단과 상담이 진행될 수 있다. 비만수술 후 지속적인 정신지지 및 상담치료는 비만수술의 체중감소 효과를 향상시킨다. 비만수술 후 영양부족을 교정하기 위한 영양중재와 결핍가능한 무기질 및 비타민과 같은 미량영양소에 대해 정기적인 모니터링과 보충이 가능하다. 다학제진료를 통해 체중감량 후 다시 체중이 증가하게 되는 것에 대해 예방하고 관리가 가능하다. 다학제진료의 경제성평가를 위한 비용-편익 분석 연구는 없으나, 권고안의 일반적인 이득이 위해를 앞선다고 볼 수 있다.

참고문헌

1. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, et al. 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, et al. 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, et al. 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. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018;391:541-51.
5. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:344-55.
6. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. Obesity (Silver Spring) 2014;22:5-13.
7. Berger SE, Huggins GS, McCaffery JM, et al. Change in cardiometabolic risk factors associated with magnitude of weight regain 3 years after a 1-year intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes mellitus: the Look AHEAD Trial. J Am Heart Assoc 2019;8:e010951.
8. Espeland MA, Glick HA, Bertoni A, et al. Impact of an intensive lifestyle intervention on use and cost of medical services among overweight and obese adults with type 2 diabetes: the action for health in diabetes. Diabetes Care 2014;37:2548-56.
9. 대한비만학회 진료지침위원회. 비만 진료지침 2020. 7판. 서울: 대한비만학회; 2020.
10. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011;377:1341-52.
11. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. JAMA 2015;314:687-99.
12. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2013;36:4022-9.
13. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. JAMA 2014;311:74-86.
14. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 5-year outcomes. N Engl J Med 2017;376:641-51.
15. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. Lancet 2015;386:964-73.
16. Chong K, Ikramuddin S, Lee WJ, et al. National differences in remission of type 2 diabetes mellitus after roux-en-y gastric bypass surgery-subgroup analysis of 2-year results of the diabetes surgery study comparing taiwanese with Americans with Mild Obesity (BMI 30-35 kg/m(2)). Obes Surg 2017;27:1189-95.
17. Cohen R, Le Roux CW, Junqueira S, et al. 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.
18. Yeo D, Yeo C, Low TY, et al. Outcomes AFTER METABOLIC SURGery in Asians-a meta-analysis. Obes Surg 2019;29:114-26.
19. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. JAMA 2019;322:1271-82.
20. Billeter AT, Scheurlen KM, Probst P, et al. Meta-analysis of metabolic surgery versus medical treatment for microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. Br J Surg 2018;105:168-81.
21. Kasama K, Mui W, Lee WJ, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. Obes Surg 2012;22:677-84.
22. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. Diabetes Care 2016;39:861-77.
23. Aminian A, Chang J, Brethauer SA, et al. ASMBS updated position statement on bariatric surgery in class I obesity (BMI 30-35 kg/m(2)). Surg Obes Relat Dis 2018;14:1071-87.
24. Ji G, Li P, Li W, et al. The Effect of bariatric surgery on asian patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index < 30 kg/m(2): a systematic review and meta-analysis. Obes Surg 2019;29:2492-502.
25. Salminen P, Helmio M, Ovaska J, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: the SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. JAMA 2018;319:241-54.
26. Sha Y, Huang X, Ke P, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Surg 2020;30:1660-70.
27. Bullen NL, Parmar J, Gilbert J, et al. How Effective is the multidisciplinary team approach in bariatric surgery? Obes Surg 2019;29:3232-8.

13 고혈압 관리

1. 당뇨병 환자는 병원 방문 시마다 혈압을 측정한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]
2. 혈압이 120/80 mm Hg 이상인 당뇨병 환자는 정상혈압 유지를 위하여 생활습관교정을 해야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
3. 적극적인 생활습관교정은 적절한 운동 및 식사조절을 포함한다. 나트륨섭취를 줄이고 칼륨섭취는 늘리며, 음주는 최소화하고 운동량은 증가시켜야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 당뇨병 환자에게서 수축기혈압의 조절 목표는 140 mm Hg 미만이다. [무작위대조연구, 일반적권고]
5. 당뇨병 환자에게서 확장기혈압의 조절 목표는 85 mm Hg 미만이다. [무작위대조연구, 일반적권고]
6. 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자에게서는 혈압을 130/80 mm Hg 미만으로 조절할 것을 고려한다. [전문가의견, 제한적권고]
7. 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에게 모든 항고혈압제를 일차약물로 사용할 수 있다. [무작위대조연구, 일반적권고]
8. 알부민뇨를 동반한 경우 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제를 권고한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]
9. 관상동맥질환을 동반한 당뇨병 환자에게는 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제를 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
10. 일차약물로 혈압조절이 되지 않는 경우, 서로 다른 기전을 가진 약물들의 병용요법을 권장한다. 다만 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신II수용체차단제의 병용은 권장하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
11. 혈압이 160/100 mm Hg를 초과하는 경우 적극적인 생활습관교정과 함께 처음부터 2제 이상의 병용요법을 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 1. 당뇨병 환자는 병원 방문 시마다 혈압을 측정한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

고혈압은 당뇨병 환자에게 미세혈관- 및 대혈관합병증을 일으키는 위험인자 중의 하나이다. 당뇨병 환자 사망의 주요 원인은 심혈관질환이며, 대규모 무작위연구에서 혈압을 조절할 경우 사망률을 낮출 수 있는 것으로 나타났다. 그러므로 당뇨병 환자에게서 혈압을 조절하는 것은 심근경색증, 뇌졸중, 신부전을 예방하고, 이에 따른 사망률을 감소시키는데 매우 중요하다[1]. 2020년 대한당뇨병학회의 Diabetes Fact Sheet에 따르면 우리나라 30세 이상 당뇨병 환자의 고혈압 유병률은 61.3%이며, 65세 이상에게서는 74.3%에 달하는 것으로 보고되었고, 고혈압 조절률은 30세 이상에서 54.4%, 65세 이상에서 63.3%로 아직 1/3 정도의 환자가 혈압조절이 불충분한 것으로 보인다[2]. 당뇨병 환자는 고혈압 발생을 조기에 진단하고 혈압조절 목표에 맞게 치료하는 것이 매우 중요하며, 고혈압의 진단, 치료, 예후 평가에 있어

서 가장 기본이 되는 것은 정확한 혈압측정이다. 혈압은 측정 환경과 부위, 임상상황에 따라 변동성이 크기 때문에 표준 방법으로 측정해야 하며, 병원을 방문할 때마다 혈압을 측정하도록 한다.

권고안 2. 혈압이 120/80 mm Hg 이상인 당뇨병 환자는 정상혈압 유지를 위하여 생활습관을 교정해야 한다.[무작위대조연구, 일반적권고]

수축기와 확장기혈압이 각각 120 mm Hg와 80 mm Hg 미만인 경우를 정상혈압으로 정의하고, 이를 초과하는 경우 정상혈압 유지를 위하여 생활습관교정을 시행하도록 권고한다[3-5]. 적극적인 생활습관교정은 혈압을 감소시키는 효과가 뚜렷하기 때문에 정상혈압을 초과한 환자에게 예방을 위해 반드시 필요하다.

권고안 3. 적극적인 생활습관교정은 적절한 운동 및 식사조절을 포함한다. 나트륨섭취를 줄이고 칼륨섭취는 늘리며, 음주는 최소화하고 운동량은 증가시켜야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

건강한 식사습관, 운동, 금연, 절주, 체중감량 등과 같은 생활습관교정은 혈압을 떨어뜨리는 효과 외에 항고혈압물의 효과를 최대화하며 부작용을 줄일 수 있고, 다른 대사이상과 심혈관위험을 동시에 감소시키는 효과도 얻을 수 있다[6-13]. 당뇨병 환자가 혈압이 120/80 mm Hg 이상이거나 고혈압이 진단되면 생활습관교정을 지속적으로 시행하는 것이 좋다.

권고안 4. 당뇨병 환자에게서 수축기혈압의 조절 목표는 140 mm Hg 미만이다. [무작위대조연구, 일반적권고]

최근 당뇨병 환자의 혈압조절 목표치에 대한 많은 연구들이 진행되었다. 2010년 높은 심혈관위험을 보이는 당뇨병 환자들을 대상으로 한 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes(ACCORD) 연구는 당뇨병 환자의 수축기혈압을 120 mm Hg 미만으로 떨어뜨리는 것은 140 mm Hg 미만으로 유지하는 경우에 비해 부작용을 증가시킬 뿐 심혈관위험도에 대한 이득이 없는 것으로 보고하였다[14]. 그러나 2015년 Systolic Blood Pressure Intervention Trial(SPRINT) 연구에서 당뇨병이나 뇌졸중을 제외한 심혈관위험이 높은 환자에게서 수축기혈압을 120 mm Hg 미만으로 조절한 군에서 140 mm Hg 미만으로 조절한 경우에 비해 심혈관종말점(endpoint)을 호전시키는 결과를 보여, 혈압조절 목표를 하향 조정하는 계기가 되었다[15]. 또한 ACCORD 연구에 참여한 환자들을 SPRINT 연구의 참여 기준에 따라 다시 재분석한 결과에서도 당뇨병 환자 역시 수축기혈압을 120 mm Hg 미만으로 유지한 경우 심혈관이득이

13 고혈압 관리

있었다[16]. 이에 2017년 American College of Cardiology와 American Heart Association의 권고안에서는 고혈압 환자의 혈압조절 목표를 130/80 mm Hg 미만으로 하도록 권고하였고[3], 2018년 유럽고혈압학회의 새로운 권고안에서는 당뇨병 환자의 수축기혈압 일차목표를 130 mm Hg까지 낮추고 부작용이 없다면 130 mm Hg 미만으로 조절하되, 120 mm Hg 미만으로는 낮추지 않도록 권고하였다[17]. 그러나 일반적인 당뇨병 환자에게서 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 당뇨병 환자를 대상으로 했었다. 따라서 아직까지 일반적인 당뇨병 환자의 수축기혈압을 130 mm Hg 미만으로 유지하도록 하는 명확한 근거는 없다. 대한고혈압학회에서는 2018년 새롭게 개정된 권고안에서 당뇨병 환자의 수축기혈압 목표를 140 mm Hg 미만으로 권고하였고[18] 대한당뇨병학회 역시 이러한 근거를 바탕으로 당뇨병 환자에서 수축기혈압 조절 목표는 140 mm Hg 미만으로 권고한다.

권고안 5. 당뇨병 환자에게서 확장기혈압의 조절 목표는 85 mm Hg 미만이다. [무작위대조연구, 일반적권고]

당뇨병 환자에게서 확장기혈압의 조절 목표를 특정한 연구는 거의 없다. UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)에서 철저하게 혈압을 조절한 군에서 도달한 확장기혈압이 82 mm Hg이었으며, 통상적인 조절군에 비하여 미세혈관합병증 및 심혈관합병증이 감소되었다[19]. Hypertension Optimal Treatment(HOT) 연구의 하위분석에서는 확장기혈압 조절 목표를 각각 90, 85, 80 mm Hg, 3군으로 나눠 비교했는데, 당뇨병이 없는 고혈압 환자와는 다르게 당뇨병 환자에서는 확장기혈압이 낮을수록 심혈관이익을 보였고, 80 mm Hg 미만을 목표로 한 군에서 실제 도달된 혈압은 81 mm Hg이었다[20]. 이 결과를 바탕으로 일반적인 당뇨병 환자의 확장기혈압 조절 목표는 85 mm Hg 미만으로 권고한다.

권고안 6. 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자에게서는 혈압을 130/80 mm Hg 미만으로 조절할 것을 고려한다. [전문가의견, 제한적권고]

권고안 4와 5에서 언급된 심혈관질환을 동반하거나 많은 심혈관위험인자를 동반한 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구를 토대로[15-18,20] 대한고혈압학회에서는 2018년 권고안에서 심혈관질환을 동반하거나 심혈관위험이 높은 환자는 130/80 mm Hg 미만으로 더 낮게 조절할 것을 고려하였고 대한당뇨병학회 역시 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자에서는 130/80 mm Hg 미만으로 조절할 것을 고려한다.

심혈관질환과 고혈압을 동반한 환자를 대상으로 한 연구에서 당뇨병 환자만을 추가분석한 결과, 엄격한 조절군(도달

수축기혈압 130 mm Hg 미만)과 일반적인 조절군(도달 수축기혈압 130-139 mm Hg)으로 나누어 비교하였더니 수축기혈압 110 mm Hg 이하, 확장기혈압 60 mm Hg 이하인 군에서 총 사망률이나 비치명적인 심근경색증, 비치명적인 뇌졸중을 포함하는 일차종말점이 증가하면서 J-모양 관련성을 보였다. 이는 당뇨병 환자의 특성에 따라 혈압을 너무 낮추는 것이 오히려 나쁜 결과를 초래할 수도 있다는 것을 의미한다[21]. 당뇨병 환자의 혈압조절은 여러 요인들이 복합적으로 작용하므로 혈당조절 상태, 당뇨병 유병기간, 합병증 정도, 동반질환 유무 등을 고려해 개별화해야 한다.

권고안 7. 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에게 모든 항고혈압제를 일차약물로 사용할 수 있다. [무작위대조연구, 일반적권고]

당뇨병 환자에게서 항고혈압제 선택 시 사용할 수 있는 약물로는 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신II수용체차단제, 베타차단제, 칼슘통로차단제, 이뇨제가 있으며, 약물의 종류에 따라 심혈관질환의 예방효과에 차이는 없어 모든 약물을 일차치료제로 권고한다[22,23].

싸이아자이드 이뇨제는 혈당, 지질, 칼륨 수치 등에 영향을 줄 수 있다. 베타차단제는 혈당과 지질수치에 영향을 줄 수 있으나, 2형당뇨병 환자에게 직접적인 심혈관질환의 사망률을 증가시킨다는 연구는 없다. 이뇨제, 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신II수용체차단제는 혈청 크레아티닌이나 칼륨을 높일 수 있으므로 치료 시작 2개월 내에 모니터링이 필요하다. 크레아티닌이 기저치 대비 30% 이내로 상승하고 칼륨이 5.5 mEq/L 이상 증가하지 않으면 약제를 중단할 필요는 없다. 크레아티닌이 3.0 mg/dL 이상인 환자는 주의해서 사용해야 한다[3,17].

UKPDS에서 혈압조절을 했던 대상자를 중재 후 10년 동안 추적관찰한 UKPDS81 결과를 보면, 중재 중에는 혈압조절을 통해 심혈관합병증이 감소되었으나 중재 후에는 이점이 거의 사라졌다[24]. 이 결과는 당뇨병 환자에게서 혈압조절은 초기뿐만 아니라 지속적으로 철저하게 조절해야 한다는 것을 의미한다.

권고안 8. 알부민뇨를 동반한 경우 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제를 권고한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

당뇨병 환자에게서 항고혈압제는 임상적 특성과 동반질환 여부를 고려해 선택해야 하며, 여기에는 위험인자(심혈관, 신장, 말초기관 손상 등), 선호도, 과거 치료경험, 비용 등도 포함된다. 특히 알부민뇨를 동반한 경우 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제가 좀 더 우세한 심혈관이득과 알부민뇨 감소 효과를 보여, 이를 우선적으로 선택할 것을 권고한다[25-27].

13 고혈압 관리

권고안 9. 관상동맥질환을 동반한 당뇨병 환자에게는 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제를 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

관상동맥질환을 동반한 당뇨병 환자의 항고혈압제로 심혈관사건 발생을 줄이는 것으로 입증된 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제를 우선적으로 선택할 것을 권고한다[28-30].

권고안 10. 일차약물로 혈압조절이 되지 않는 경우 서로 다른 기전을 가진 약물들의 병용요법을 권장한다. 다만 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신II수용체차단제의 병용은 권장하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]

ACCORD 연구에서 보인 바와 같이 많은 고혈압 환자는 한 가지 약물로 혈압이 잘 조절되지 않고[14], 기전이 서로 다른 약물을 병용하게 된다. 처음 사용한 일차약물에 효과가 없거나 목표혈압에 도달하지 못하는 경우 일차약물의 용량을 증가시킬 수도 있으나, 이보다는 서로 다른 기전의 약물을 저용량으로 병용하는 것이 혈압강하 효과와 순응도를 높이면서 부작용을 줄일 수 있는 장점이 있다[31]. 두 가지 이상의 약물을 사용할 때 모든 조합의 병용이 가능하나, 어떻게 병용하는 것이 장기적인 관점에서 이득이 있을 것인지는 아직 명확하지 않다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계억제제, 칼슘통로차단제, 이뇨제 중에서 두 가지 약물을 병용하는 경우 비교적 좋은 결과를 보이나, 이 중 레닌-안지오텐신-알도스테론계억제제를 칼슘통로차단제와 병용할 때 이뇨제와 복용하는 경우보다 우월하다는 보고가 있다[32]. 그러나 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신II수용체차단제를 함께 복용하는 경우 심혈관질환 예방에 추가적인 장점이 없고, 고칼륨혈증과 급성신장손상 등 부작용이 증가할 수 있어, 이 두 약제의 병용은 권장하지 않는다[33-35].

권고안 11. 혈압이 160/100 mm Hg를 초과하는 경우 적극적인 생활습관교정과 함께 처음부터 2제 이상의 병용요법을 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

혈압이 160/100 mm Hg를 초과할 때는 강압효과를 극대화하고 혈압을 빠르게 조절하기 위해 처음부터 2제 이상의 병용요법을 고려하는 것이 좋다[36-38].

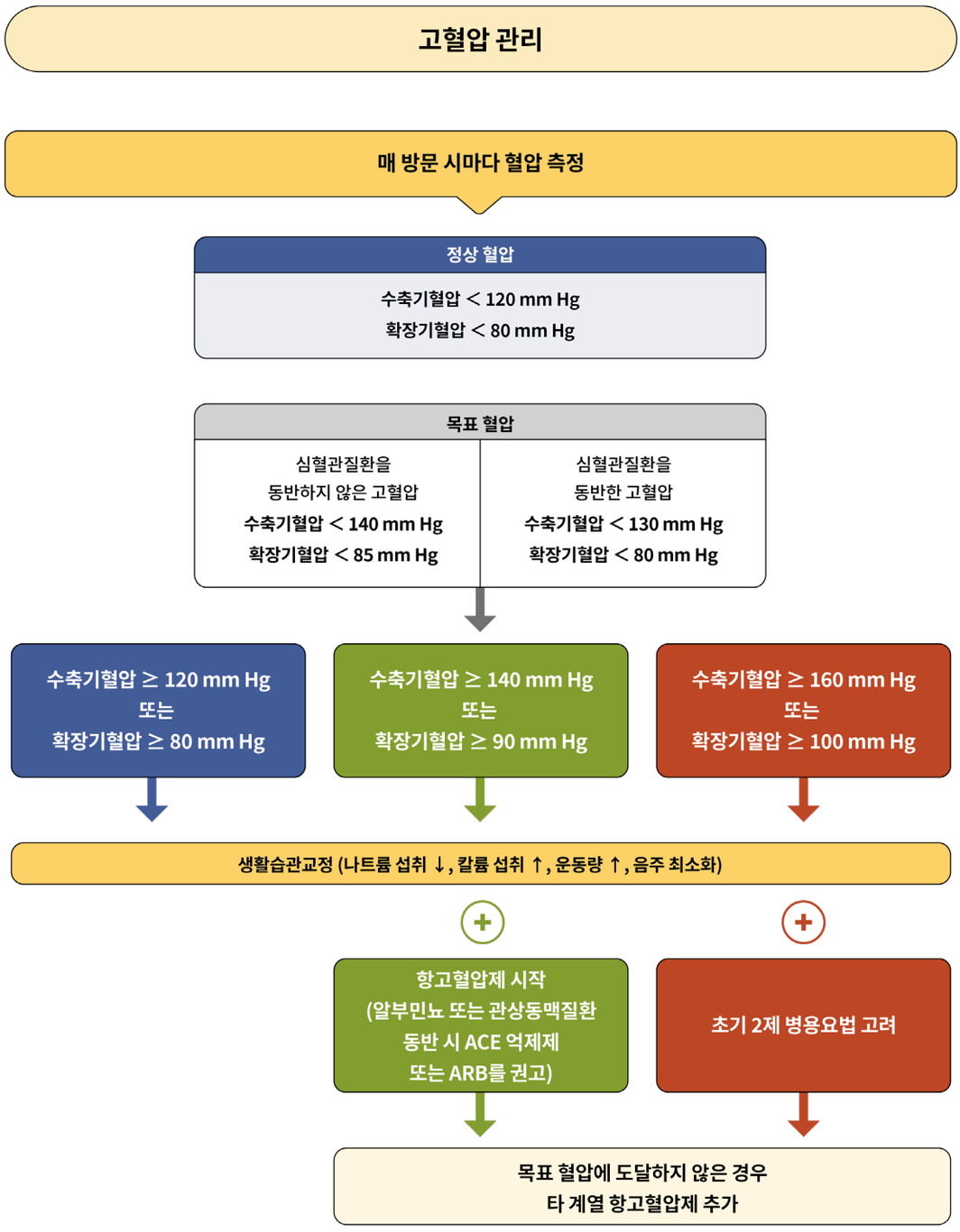

고혈압 관리
매 방문 시마다 혈압 측정
정상 혈압
수축기혈압 < 120 mm Hg
확장기혈압 < 80 mm Hg
목표 혈압
심혈관질환을
동반하지 않은 고혈압
수축기혈압 < 140 mm Hg
확장기혈압 < 85 mm Hg
심혈관질환을
동반한 고혈압
수축기혈압 < 130 mm Hg
확장기혈압 < 80 mm Hg
수축기혈압 ≥ 120 mm Hg
또는
확장기혈압 ≥ 80 mm Hg
수축기혈압 ≥ 140 mm Hg
또는
확장기혈압 ≥ 90 mm Hg
수축기혈압 ≥ 160 mm Hg
또는
확장기혈압 ≥ 100 mm Hg
생활습관교정 (나트륨 섭취 ↓, 칼륨 섭취 ↑, 운동량 ↑, 음주 최소화)
+
+
항고혈압제 시작
(알부민뇨 또는 관상동맥질환
동반 시 ACE 억제제
또는 ARB를 권고)
초기 2제 병용요법 고려
목표 혈압에 도달하지 않은 경우
타 계열 항고혈압제 추가

그림 13.1 고혈압관리

13 고혈압 관리

참고문헌

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. 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 2020. Seoul: Korean Diabetes Association; 2020.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 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-e115.
4. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016;374:2009-20.
5. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. J Hypertens 2009;27:923-34.
6. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, et al. 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.
7. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2014;371:624-34.
8. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). BMJ 2007;334:885-8.
9. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001;344:3-10.
10. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003;42:878-84.
11. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). Am J Hypertens 2012;25:1-15.
12. He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. Eur Heart J 2011;32:3073-80.
13. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. N Engl J Med 2010;362:590-9.
14. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1575-85.
15. SPRINT Research Group; Wright JT Jr., Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373:2103-16.
16. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GFt, et al. Intensive versus standard blood pressure control in SPRINT-Eligible participants of ACCORD-BP. Diabetes Care 2017;40:1733-8.
17. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 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.
18. 대한고혈압학회 진료지침제정위원회. 2018 고혈압 진료지침. 서울: 대한고혈압학회; 2018.
19. 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.
20. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. 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.
21. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErapamil SR-Trandolapril study. Hypertension 2004;44:637-42.

22. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. 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.
23. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al. 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.
24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1565-76.
25. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:1004-10.
26. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. Ann Intern Med 2003;138:542-9.
27. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. 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.
28. 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.
29. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2020;141:e779-e806.
30. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators; Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008;372:1174-83.
31. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009;122:290-300.
32. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol 2010;56:77-85.
33. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.
34. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med 2013;369:1892-903.
35. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2013;346:f360.
36. Bakris GL, Weir MR, Study of H, et al. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. J Clin Hypertens (Greenwich) 2003;5:202-9.
37. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. Hypertension 2009;53:646-53.
38. Webster R, Salam A, de Silva HA, et al. fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. JAMA 2018;320:566-79.

14 이상지질혈증 관리

1. 심혈관질환의 위험도를 평가하기 위해 당뇨병을 처음 진단했을 때, 그리고 매년 1회 이상 혈청 지질검사(총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 트라이글리세라이드, LDL 콜레스테롤)를 한다. [전문가의견, 일반적권고]
2. 지질의 종류별 목표는 다음과 같다.
   2-1) 심혈관질환이 없는 경우 LDL 콜레스테롤의 조절 목표는 100 mg/dL 미만이다. [무작위대조연구, 일반적권고]
   2-2) 심혈관질환이 있는 경우 LDL 콜레스테롤의 조절 목표는 70 mg/dL 미만이다. [무작위대조연구, 일반적권고]
   2-3) 표적장기 손상(알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m^2 미만, 망막병증), 고혈압, 흡연, 관상동맥질환의 조기발병 가족력(남자 55세 미만, 여자 65세 미만) 등의 위험인자를 하나 이상 가지고 있는 경우 LDL 콜레스테 롤을 70 mg/dL 미만으로 조절한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
   2-4) 트라이글리세라이드의 조절 목표는 150 mg/dL 미만이다. [비무작위대조연구, 일반적권고]
   2-5) HDL 콜레스테롤의 조절 목표는 남자 40 mg/dL, 여자 50 mg/dL 초과이다. [비무작위대조연구, 일반적권고]
3. 이상지질혈증을 동반한 경우 적극적인 생활습관교정을 교육하고 실행 여부를 추적관찰한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. LDL 콜레스테롤의 목표치 도달을 우선시하고, 도달하지 못한 경우 약물치료를 한다.
   4-1) LDL 콜레스테롤을 낮추기 위해 스타틴을 일차약물로 사용한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
   4-2) 최대내약용량(maximum tolerable dose)의 스타틴으로 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브의 추가 를 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
   4-3) 심혈관질환이 있는 당뇨병 환자에게서 에제티미브를 추가한 후에도 목표치에 도달하지 못한 경우 스타틴과 PCSK9억제제의 병용을 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
5. 고중성지방혈증의 치료로는 금주와 체중감소를 포함한 생활습관교정과 혈당조절 등의 이차요인의 치료를 우선적으 로 고려한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]
6. 심한 고중성지방혈증(500 mg/dL 초과)의 경우 페노파이브레이트, 오메가-3지방산 등의 약물치료를 고려한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]
7. 약물치료 4–12주 후 혈청 지질검사를 하고 치료에 대한 반응과 순응도를 평가한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 1. 심혈관질환의 위험도를 평가하기 위해 당뇨병을 처음 진단했을 때, 그리고 매년 1회 이상 혈청 지질검사(총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 트라이글리세라이드, LDL 콜레스테롤)를 한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

당뇨병이 있을 때 심혈관질환 위험도 평가를 위한 혈청 지질검사의 시기와 횟수에 대한 무작위대조연구는 없다. 그러나 심혈관질환은 당뇨병 환자의 대표적 사망원인[1]으로 당뇨병 환자에서 동반된 심혈관질환 위험요소의 평가를 위한 혈청 지질검사는 공인된 국내외 진료지침에서 당뇨병 진단 시와 매년 1회 이상의 실시를 권고하고 있다. 또한 이상지질혈증의 약제 시작 전 및 4-12주 후 추적검사에 대하여 공통적으로 권고하고 있다 따라서 본 권고안의 근거수준은 전문가의견, 권고 이득이 위해에 비해 우위하므로 일반적권고로 평가하였다.

2. 이득(편익)

당뇨병 환자의 경우 비당뇨병인에 비해 심혈관질환으로 인한 사망이 2-4배 높기 때문에 당뇨병 환자에게서 이상지질혈증은 적극적인 치료대상이 된다[2]. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)에서는 심혈관질환의 여러 위험인자 중 LDL콜레스테롤이 2형당뇨병 환자에게서 관상동맥질환 발생의 가장 강력한 예측변수로 분석되었는데, LDL콜레스테롤이 39 mg/dL씩 증가할 때마다 관상동맥질환의 발생 위험도는 약 60% 증가하는 것으로 나타났다[3]. 대한당뇨병학회의 Diabetes Fact Sheet 2020에 의하면 우리나라 2형당뇨병 환자의 72.0%가 고콜레스테롤혈증을 동반하고, 그 중 53.3%만이 LDL콜레스테롤이 목표치(100 mg/dL 미만) 내로 조절된다고 보고되었다[4].

당뇨병 환자에게서는 심혈관질환 위험도 평가를 위해 대표적인 혈청 지질검사(총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, 트라이글리세라이드 및 LDL콜레스테롤의 측정 또는 계산)을 진단 시에 시행하고 매년 1회 이상 포괄적관리 항목으로 검사를 권고한다[5]. 또한 이상지질혈증의 약물치료를 시작하는 경우, 약제 시작 전과 투여 4-12주 후 혈청 지질검사를 실시하여 약제의 효과와 순응도 평가를 권고한다. 이후에는 환자의 심혈관위험도 및 투약 후 지질 감소 정도에 따라 3-12개월 간격으로 검사할 것을 추천한다[6].

3. 위해 및 이득과 위해의 균형

권고안의 실행에 따른 위해는 뚜렷하지 않으며 미실행에 의한 심혈관질환 위험도 평가의 어려움으로 인한 부작용이 더 크다.

4. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

당뇨병 환자에서 전형적인 이상지질혈증은 고중성지방혈증과 저HDL콜레스테롤혈증이다. 크기가 큰 초저밀도지단백

14 이상지질혈증 관리

질(very low density lipoprotein)의 생성이 증가하면서, LDL콜레스테롤의 농도는 높지 않아도 밀도가 높은(small dense) LDL 입자가 많아지고, 아포B (apoB)의 수가 증가하는 특징을 보인다. 따라서 일반적 지질검사 이외에도 비HDL콜레스테롤이나 아포B를 측정해 당뇨병이상지질혈증을 평가할 수 있다[7]. 특히 공복이 아닌 상태에서 검사한 경우 LDL콜레스테롤보다 비HDL콜레스테롤(총콜레스테롤-HDL콜레스테롤)로 지질상태를 평가할 수 있다[6].

권고안 2. 지질의 종류별 목표는 다음과 같다.

2-1) 심혈관질환이 없는 경우 LDL 콜레스테롤의 조절 목표는 100 mg/dL 미만으로 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

2-2) 심혈관질환이 있는 경우 LDL 콜레스테롤의 조절 목표는 70 mg/dL 미만으로 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

2-3) 표적장기손상(알부민뇨, 만성신질환[추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m^2 미만], 망막병증), 고혈압, 흡연, 관상동맥질환의 조기발병 가족력(남자 55세 미만, 여자 65세 미만) 등의 위험인자를 하나 이상 가지고 있는 경우 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 조절한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

2-4) 트라이글리세라이드의 조절 목표는 150 mg/dL 미만이다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

2-5) HDL 콜레스테롤의 조절 목표는 남자 40 mg/dL, 여자 50 mg/dL 초과이다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

당뇨병 환자에게서 심뇌혈관질환의 유무에 따른 LDL콜레스테롤의 조절 목표는 약제 중재를 활용한 일차 및 이차 심혈관질환예방에 대한 무작위대조연구들과 및 그 연구들의 메타연구 및 체계적문헌연구의 근거를 통해 도출되었고[8-12], 국내외 진료지침의 당뇨병 환자의 LDL콜레스테롤 조절 목표를 권고하고 있다.

심뇌혈관질환 유무에 따른 LDL콜레스테롤 조절 목표의 근거수준은 무작위대조연구, 권고의 이득이 위해에 비해 우위에 있으므로 권고등급은 일반적권고로 평가하였다[10-12]. 심혈관질환은 없지만 다양한 표적장기 손상 또는 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자의 LDL콜레스테롤 조절 목표의 근거수준은 무작위대조연구와 메타분석결과가 있으나, 권고의 이득이 모든 경우에 적용되지 않으므로 권고등급은 제한적권고로 평가하였다[8,9].

아직까지 트라이글리세라이드와 HDL콜레스테롤의 조절 목표에 대한 무작위대조연구는 없으나 비무작위연구 및 국내외의 진료지침을 기반으로 권고안을 작성하였으며 근거수준은 비무작위대조연구, 현재 당뇨병 진료에 일반적으로 적용되고 있으므로 권고등급은 일반적권고로 평가하였다[13,14].

2. 이득(편익)

Heart Protection Study (HPS)을 통하여 당뇨병 환자에게서 과거 심혈관질환의 유무와 상관없이 스타틴 사용을 통한 LDL콜레스테롤 치료가 위약군과 비교하여 주요혈관질환의 위험도를 22% 감소시키는 결과가 발표되었다[15]. HPS 추가분석을 통해 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자의 LDL콜레스테롤의 조절 목표치(100 mg/dL 미만)와 심혈관질환이 당뇨병 환자의 LDL콜레스테롤 조절 목표치(70 mg/dL 미만)의 근거를 확보하였다. 이후 스타틴을 사용한 무작위 대조연구의 메타분석 및 체계적문헌연구에서 LDL콜레스테롤의 목표치에 따라 조절하는 경우 심혈관질환 감소에 대한 이득이 증명되어 현재의 목표치로 조절할 것을 권고한다[16].

심혈관질환은 없으나 위험인자를 동반한 당뇨병 환자의 경우에 LDL콜레스테롤을 더 낮출수록 예후가 좋다는 메타분석이 있어, 표적장기 손상[알부민뇨, 만성신장질환(사구체여과율 60 mL/min/1.73 m^2 미만), 망막병증), 고혈압, 흡연, 관상동맥질환 조기발병 가족력 등의 위험인자를 하나 이상 동반하고, 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자에게서 LDL콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 조절할 것을 권고한다[8].

트라이글리세라이드 농도가 500 mg/dL 이상으로 상승된 경우에는 급성췌장염의 위험이 증가한다고 알려져 있으므로 조절이 필요하다. 고중성지방혈증이 심뇌혈관질환 발생의 위험인자로 작용하는지에 대해서는 많은 논란이 있으나, 트라이글리세라이드 상승은 LDL콜레스테롤 이외의 다른 동맥경화증 촉진요소인 잔여지단백 입자(remnant particle)의 수를 반영하며, 소치밀LDL 입자(small dense LDL particle)의 증가와도 연관되어 있으므로, 심뇌혈관질환의 위험인자 중 하나라는 의견이 우세하다[17,18]. 트라이글리세라이드는 특히 과체중, 비만, 대사증후군 및 당뇨병 환자에게서 증가되며, 2001년 ATP III 진료지침에서 대사증후군의 진단기준으로서 트라이글리세라이드는 150 mg/dL 이상을 제안하였고, 트라이글리세라이드의 정상범위를 150 mg/dL 미만으로 규정하여 이 기준을 트라이글리세라이드의 조절 목표치로 권고한다[19].

HDL콜레스테롤 농도의 증가시 심혈관질환으로 인한 사망률이 감소한다는 연구를 기반으로[20], 2001년 ATP III 지침에서 HDL콜레스테롤이 낮은(40 mg/dL 미만) 것을 심혈관질환의 위험인자로 규정하고 대사증후군의 진단요소로 포함되었다. HDL콜레스테롤의 치료목표 상한은 특정되지 않지만, 저HDL콜레스테롤혈증에 관심을 가지고 심혈관질환 위험요소로서의 농도를 남자에게서는 40 mg/dL, 여자에게서는 50 mg/dL를 초과해 유지할 것을 권고한다[19].

3. 위해

심혈관질환 발생의 위험군 분류에 따라 지질농도의 조절 목표 권고안 실행의 위해는 뚜렷하지 않지만 LDL콜레스테롤을 목표치에 맞게 조절하기 위하여는 생활습관교정에 더하여 약물치료, 특히 스타틴이 필수적이다. 또한 목표농도 도달을 위해 스타틴 이외 약제의 병용요법이 필요한 경우가 많고, 이들 약제 사용과 관련한 부작용의 위해가 있을 수 있다. 심한 고중성지방혈증의 조절을 위해 비스타틴 약물치료가 필요할 수 있으며, 약제 사용과 관련된 위해가 있을 수 있다.

4. 이득과 위해의 균형

심혈관질환 예방을 위한 지질조절 목표 권고안의 시행은 생활습관교정 및 약제 사용 등과 관련되어 발생할 수 있는 위해보다 당뇨병 환자의 심혈관질환 예방 및 급성췌장염 예방의 이득이 상회한다고 판단된다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

당뇨병 환자에게서 이상지질혈증 조절 목표에 대한 권고안을 시행 시 일차목표는 LDL콜레스테롤의 조절이며, LDL콜레스테롤이 목표치에 도달하였으나 고중성지방혈증이 지속되거나 또는 비공복 상태로 채혈하는 경우 비HDL콜레스테롤 또는 아포B를 목표로 사용할 수 있다[21]. 비HDL콜레스테롤의 목표 농도는 기존의 LDL콜레스테롤의 목표치에 30 mg/dL를 더한 값이며, 일반적으로 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자의 경우 비HDL콜레스테롤 목표치는 130 mg/dL 미만, 아포B는 100 mg/dL 미만이다.

권고안 3. 이상지질혈증을 동반한 경우 적극적인 생활습관교정을 교육하고 실행 여부를 추적관찰한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조연구[22]와 Marion 등이 기술한 11개 무작위대조연구에 대한 문헌연구이다[23]. Marion 등의 연구는 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 11개 무작위대조연구를 포함하여 고찰하였고, 다양한 데이터베이스 검색을 이용하여 충분히 체계적인 검색이 이루어진 것으로 보이며 선정기준을 사전 명시하였으나, 개별 연구의 제외에 대한 판단이나 연구에 포함된 개별 연구의 바이어스 위험에 대한 평가를 포함하지는 않았다. 이를 종합하여 근거수준은 무작위대조연구, 권고의 이득이 위해에 비해 크므로 권고등급은 일반적권고로 평가하였다.

2. 이득(편익)

2형당뇨병이 있거나 심혈관질환의 위험인자를 가지고 있는 사람을 대상으로 지중해식식사의 심혈관위험에 대한 효과를 본 무작위대조연구에서는 대조군에 비해 심혈관질환의 위험이 31% 감소하는 결과를 보였다[22]. 식사요법과 신체활동량 증가를 비롯한 생활습관교정, 비만한 환자에게서 체중감량 등이 지질농도를 개선시킬 수 있다[23]. 식사요법은 환자의 나이, 당뇨병 종류, 복용약제, 지질농도, 동반질환을 고려하여 개별화해야 한다. 포화지방산, 콜레스테롤, 트랜스지방의 섭취를 줄이고, 오메가-3지방산과 섬유소의 섭취는 늘리도록 한다. 엄격한 혈당조절이 지질농도를 개선시킬 수 있는데, 특히 혈당조절이 안되면서 트라이글리세라이드가 매우 높은 경우 효과가 크다. 또한 고중성지방혈증에는 금주와 체중감량이 효과적이다.

3. 위해

적극적인 생활습관교정의 위해는 뚜렷하지 않다. 적극적인 생활습관교정을 위한 체계화된 교육을 위해서는 적절하게 훈련된 교육인력, 자원 및 교육시간 확보가 필요하다.

4. 이득과 위해의 균형

적극적인 생활습관교정이 혈중지질농도를 개선시키고, 심혈관질환을 예방한다는 것이 무작위대조연구를 통해 잘 증명된 것에 반해, 그 위해는 뚜렷하지 않다. 따라서 이상지질혈증을 동반한 당뇨병 환자에게서 적극적인 생활습관교정은 그 이득이 위해를 명확히 앞서는 것으로 판단된다.

권고안 4. LDL 콜레스테롤의 목표치 도달을 우선시하고, 도달하지 못한 경우 약물치료를 한다.

4-1. LDL 콜레스테롤을 낮추기 위해 스타틴을 일차약물로 사용한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조연구들과[10,12,24] Kearney 등이 기술한 14개 무작위대조연구에 대한 문헌고찰이다[25]. Kearney 등의 문헌고찰은 총 1,466명의 1형당뇨병 환자와 17,220명의 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 14개 무작위대조연구만을 포함하여 고찰하였고, 다양한 데이터베이스를 이용하여 충분히 체계적인 검색이 이루어진 것으로 보이며, 선정기준을 사전 명시하였으나, 개별연구의 제외에 대한 판단이나 연구에 포함된 개별연구의 바이어스 위험에 대한 평가를 포함하지 않았다. 이를 종합하여 근거수준은 무작위대조연구, 권고의 이득이 위해에 비해 우위하므로 권고등급은 일반적권고로 평가하였다.

2. 이득(편익)

당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 스타틴 치료는 심혈관질환의 일차예방과 이차예방 모두에 유의한 효과가 있었다. 2형당뇨병 환자에게서 스타틴을 이용한 일차예방연구로는 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)가 대표적이다[24]. 심혈관질환 위험인자를 1개 이상 동반한 40-75세 2형당뇨병 환자를 대상으로 아토바스타틴 10 mg을 투약한 결과, 평균 LDL콜레스테롤이 72 mg/dL로 기저 대비 39% 감소하였으며, 심혈관질환의 발생 위험은 37% 감소하였다. 심혈관질환의 병력이 있는 2형당뇨병 환자에게서 스타틴치료의 이차예방 효과를 증명한 대표적인 연구는 Treating to New Targets (TNT) 및 Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Trial (PROVE-IT)이다. 이 연구에서 아토바스타틴 80 mg을 투약하여 LDL콜레스테롤을 57-77 mg/dL로 유지한 경우 저용량 스타틴으로 81-99 mg/dL로 유지한 경우에 비해 심혈관질환 발생이 의미있게 감소되었다[10,12]. 메타분석에서도 당뇨병 환자에게서 스타틴 치료는 기저 LDL콜레스테롤 수치나 환자의 특성에 관계없이 LDL콜레스테롤을 1 mmol/L (38 mg/dL) 감소시

킬 때 5년간 심혈관질환 발생을 23%까지 감소시켰다[25]. 이 메타분석에서 스타틴 치료의 이득은 1형당뇨병과 2형당뇨병에서 유사했다.

3. 위해

1) 간독성

0.5–2.0%에서 알라닌아미노기전달효소(alanine aminotransaminase)의 경한 상승이 발생하는데, 고강도 혹은 고용량의 스타틴을 사용하는 경우에 더 흔히 발생한다[26]. 간지방증에 의해 아미노기전달효소가 경하게 증가되어 있는 환자에게 스타틴의 사용이 간질환을 악화시키지는 않는다[27].

2) 근육독성

스타틴을 복용하는 환자 중 10-15%에서 근육통, 위약감 등을 호소하며 스타틴을 중단하는 경우가 있다[28]. 스타틴에 의한 근육손상의 빈도는 대조군에 비해 0.01% 높은 것으로 보고되고 있으며[29], 가장 심각한 근육손상은 횡문근융해(rhabdomyolysis)이고 빈도는 13/100,000인년으로 보고되었다[30]. 횡문근융해가 발생하면 크레아틴인산화효소(creatine kinase)가 보통 정상의 10배이상 증가한다.

3) 당뇨병

임상연구들에서 스타틴이 고혈당을 유발하고, 당뇨병의 발생을 증가시키는 결과를 보였다[29,31]. 스타틴 사용 중 발생하는 당뇨병은 고령에서 더 많고, 공복혈당 상승, 비만이나 인슐린저항성과 같은 당뇨병 위험인자를 가지고 있을 때 더 많이 발생한다[32]. 총 91,140명을 포함하는 13개 무작위대조연구의 메타분석 결과에서는 스타틴 사용 중 새로 발생하는 당뇨병에 대한 상대위험도는 1.09였으며, 4년간 255명의 환자에게 스타틴 치료를 했을 때 1명에게서 당뇨병이 더 많이 발생했지만 5.4명에서 혈관질환을 예방하였다[31].

4) 임신 중 금기

스타틴은 미국식품의약국의 임신카테고리 X이며, 임신 중에 금기이다. 임신 중 스타틴 노출에 대한 16개 임상연구의 문헌고찰에서 증례연구에서는 선천기형이 보고된 바가 있지만, 관찰연구들에서는 스타틴 노출군에서 선천기형의 위험이 더 증가하지 않았다[32]. 그러나 아직 명확한 정보가 불충분하므로 임신 중이거나 임신을 준비하는 여성에서는 스타틴을 사용하지 말아야 한다.

4. 이득과 위해의 균형

당뇨병 환자에게서 스타틴 치료의 심혈관 예방이익은 일차예방과 이차예방 모두 무작위대조연구를 통해 잘 증명되었다. 스타틴에 의한 당뇨병 발생과 그에 따른 장기적인 위험은 아직 확실하지 않은 반면, 심혈관질환 고위험군에서 스타틴의 예방효과는 확실하다. 그러므로 스타틴 복용 후 당뇨병이 발생한 경우라도 스타틴을 중단하는 것보다, 당뇨병 치료를 시작하면서 스타틴을 계속 유지하는 것이 심혈관질환 예방에 도움이 된다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

스타틴 사용 중 알라닌아미노기전달효소 수치가 두 번 연속 참고범위 상한치의 3배 이상 증가된 경우를 의미있는 증가로 정의하며, 이럴 경우 투약을 중단하였다가 수치가 정상화되면 저용량부터 다시 시도하거나 다른 약제를 투여할 수 있다. 스타틴 사용 중 근육의 통증과 뭉침, 위약감, 전신피로감 등이 발생할 경우 근육효소를 측정하여 근육손상 유무를 확인하는 것을 추천한다.

권고안 4-2. 최대내약용량(maximal tolerable dose)의 스타틴으로 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브의 추가를 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

당뇨병 환자에게서 스타틴과 에제티미브 병용치료의 심혈관질환에 대한 효과분석에 포함된 연구는 급성관상동맥증후군이 있었던 환자들을 대상으로 한 무작위대조연구[33]와 이 연구의 당뇨병 환자 하위군분석연구[34], 그리고 7개 무작위대조연구들의 문헌고찰[35]이다. Hong 등의 문헌연구는 총 28,191명을 포함하는 7개의 무작위대조연구만을 포함하여 고찰하였고, 다양한 데이터베이스를 이용하여 충분히 체계적인 검색이 이루어진 것으로 보이며, 선정기준을 사전 명시하였으나, 개별연구의 제외에 대한 판단이나 연구에 포함된 개별연구의 바이어스 위험에 대한 평가를 포함하지 않았다. 이에 스타틴과 에제티미브 병용치료의 근거수준은 무작위대조연구, 권고의 이득이 모든 경우에 적용되지 않으므로 권고등급은 제한적연구로 평가하였다.

2. 이득(편익)

1) 스타틴과 에제티미브 병용

스타틴 단독에 비해 스타틴과 에제티미브 병용은 LDL콜레스테롤을 15–20% 추가로 낮출 수 있다[36,37]. 스타틴과 에제티미브 병용치료로 심혈관질환의 발생 감소 효과를 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 병용치료군에서 스타틴 단독군에 비해 LDL콜레스테롤이 15.8 mg/dL 더 낮았고, 심혈관질환 상대위험이 6.4% 감소하였다[33]. 하위군분석에서는 당뇨병이 있는 경우 심혈관질환에 대한 상대위험도 감소가 14%로 나타나, 당뇨병 환자에게서 심혈관질환의 예방효과가 더 잘 나타났다[34].

심혈관질환을 동반하지 않은 당뇨병 환자만을 대상으로 스타틴과 에제티미브의 병용효과를 본 무작위대조연구는 아직 없다. 안정협심증, 급성관상동맥증후군, 만성신장질환, 말초혈관질환 등의 환자군들을 대상으로 한 7개 무작위대조연구의 메타분석에서도 당뇨병 환자군에서 심혈관질환 위험이 11% 감소하였고, 비당뇨병군에 비해 효과가 더 좋은 것으로 나타났다[35].

2) 스타틴과 오메가3또는 파이브레이트 병용치료

에제티미브 외에 스타틴과 오메가-3의 병용치료, 스타틴과 파이브레이트 병용치료 연구들이 있으며, 이들 병용치료들은 명확한 이득을 보이지는 않았다. 오메가-3 지방산의 심혈관질환 예방효과를 보고자 한 연구들의 결과는 일관적이지 않다. Reduction of Cardiovascular Events With EPA–Intervention Trial (REDUCE-IT) 연구에서는 스타틴과 오메가-3 지방산 중의 하나인 아이코사펜타엔산(eicosapentaenoic acid)의 병용치료가 심혈관질환 예방효과를 보였다[38]. 이 연구에서는 스타틴을 복용 중인 고중성지방혈증 환자에게 4 g의 icosapent ethyl을 추가한 결과, 스타틴 단독투여군에 비해 심혈관질환의 위험이 25% 감소하였다. 당뇨병 환자만 따로 분석한 결과에서도 동일한 효과가 있었다. 그러나 당뇨병 환자를 70% 포함한 Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction With EpaNova in HiGh CV Risk PatienTs With Hypertriglyceridemia (STRENGTH) 연구에서는 스타틴과 하루 4 g의 오메가-3 지방산 병용치료가 심혈관질환 예방에 효과를 보이지 않았다[39]. 2형당뇨병 환자에게서 스타틴과 파이브레이트를 병용해, 트라이글리세라이드를 낮추고 HDL콜레스테롤을 올리는 것이 도움이 되는지 논란이 있다. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구에서 스타틴과 파이브레이트의 병용치료가 스타틴 단독치료에 비해 심혈관질환의 발생 위험을 낮추는데는 실패하였다. 그러나 하위군분석에서 전형적인 당뇨병 이상지질혈증(트라이글리세라이드 204 mg/dL 이상이면서 HDL콜레스테롤 34 mg/dL 미만)이 있는 군에서는 심혈관질환의 예방 가능성을 시사한 바 있다[40].

3. 위해

스타틴과 에제티미브 병용치료의 위해는 뚜렷하지 않다. 무작위대조연구들에서 스타틴 단독치료와 비교하여 스타틴과 에제티미브의 병용치료에서 간기능이상, 근육증상, 당뇨병의 발생 등과 같은 이상반응은 차이가 없었다[33-37]. 스타틴과 에제티미브의 병용치료는 스타틴 단독치료에 비해 비용이 증가한다.

4. 이득과 위해의 균형

심혈관질환을 가지고 있는 당뇨병 환자에게서 스타틴 단독치료로 목표치에 도달하지 않은 경우 에제티미브 병용치료의 심혈관질환 예방 이득이 무작위대조연구를 통해 확인되었다. 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자에게서 스타틴 단독치료로 목표치에 도달하지 못했을 때 에제티미브를 병용하는 것이 목표치 도달에 도움됨을 증명되었고, 이는 심혈관질환 예방에 이득이 있을 것으로 기대된다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

스타틴 단독사용으로 LDL콜레스테롤 목표치에 도달하지 않을 경우 비용의 상승이 적은 에제티미브 병용을 먼저 고려한다.

권고안 4-3. 심혈관질환 있는 당뇨병 환자에게서 에제티미브를 추가한 후에도 목표치에 도달하지 못한 경우 스타틴과 PCSK9억제제의 병용을 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

스타틴과 PCSK9억제제 병용치료의 심혈관질환에 대한 효과를 분석에 포함된 연구는 심혈관질환을 가지고 있는 환자를 대상으로 한 무작위대조연구들[41,42]과, 그 연구들의 당뇨병군 하위분석 결과[43,44], 그리고 39개 무작위대조연구를 포함한 문헌연구이다[45]. 문헌연구는 다양한 데이터베이스를 이용하여 충분히 체계적인 검색이 이루어진 것으로 보이며, 선정기준을 사전 명시하였으나, 개별 연구의 제외에 대한 판단이나 연구에 포함된 개별 연구의 바이어스 위험에 대한 평가를 포함하지 않았다. 이를 종합하여 근거수준은 무작위대조연구, 권고의 이득이 모든 경우에 적용되지 않으므로 권고등급은 제한적권고로 평가하였다.

2. 이득(편익)

스타틴을 최대내약용량으로 사용하고 있는 심혈관질환 위험이 높은 환자 혹은 2형당뇨병 환자에게 PCSK9 억제제인 에볼로쿠맙(evolocumab) 또는 알리로쿠맙(alirocumab)을 추가한 경우 LDL콜레스테롤이 36-59% 더 감소하였다[46-48]. 27,564명의 심혈관질환 환자를 대상으로 한 Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) 연구에서는 스타틴에 에볼로쿠맙을 추가한 군에서 LDL콜레스테롤이 59% 감소했으며, 2.2년의 연구기간 동안 심혈관질환의 상대위험도가 15% 감소하였다[41]. 이 연구에서 11,031명의 당뇨병 환자를 대상으로 한 하위군분석에서도 유사한 결과를 보였다[43]. 18,924명의 최근 급성관상동맥증후군이 있었던 환자들을 대상으로 한 Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab (ODYSSEY OUTCOMES) 연구에서는 스타틴에 알리로쿠맙을 추가한 군에서 2.8년의 연구기간 동안 심혈관질환의 위험이 15% 의미있게 감소하였고[42], 당뇨병 환자를 대상으로 한 하위군분석에서도 유사한 결과를 보였다[26]. 총 66,478명을 포함하는 39개 무작위대조연구들의 문헌연구에서는 PCSK9억제제군이 대조군에 비교하여 전체 사망률은 차이가 없었으나, 심근경색증, 뇌졸중, 관상동맥재개통 등의 위험이 의미있게 낮았다[45].

3. 위해

스타틴과 PCSK9억제제 병용치료의 위해는 뚜렷하지 않다. 무작위대조연구들에서 스타틴 단독치료와 비교하여 간기능이상, 근육증상, 신경인지기능, 당뇨병 발생 등과 같은 이상반응은 차이가 없었다[41,42,45]. 스타틴과 PCSK9억제제 병용치료는 스타틴 단독치료에 비해 비용이 증가하고, 특히 스타틴과 에제티미브 병용과 비교하여 비용의 증가가 훨씬 크다.

4. 이득과 위해의 균형

심혈관질환을 가지고 있는 당뇨병 환자에게서 스타틴 단독치료로 목표치에 도달하지 않은 경우 PCSK9억제제를 병용하는 치료의 심혈관질환 예방 이익이 무작위대조연구를 통해 확인되었다. PCSK9억제제 병용치료에서 비용 상승이 있지만 병용치료의 이득이 위해를 명확히 앞서는 것으로 판단된다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

스타틴 단독사용으로 LDL콜레스테롤 목표치에 도달하지 않을 경우 비용 상승이 적은 에제티미브 병용을 먼저 고려한다.

권고안 5. 고중성지방혈증의 치료로는 금주와 체중감소를 포함한 생활습관교정과 혈당조절 등의 이차요인의 치료를 우선적으로 고려한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

고중성지방혈증의 경우 트라이글리세라이드를 증가시킬 수 있는 2차적인 원인(체중증가, 음주, 탄수화물 섭취 과다, 만성신장질환, 당뇨병, 갑상선저하증, 임신, 에스트로젠, 타목시펜, 글루코코티코이드 등의 투약력) 및 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적인 문제가 있는지 확인하는 것이 필요하다[49]. 당뇨병 환자에게서 체중감소, 신체활동증가, 금주를 포함한 의학영양요법 등의 생활습관교정은 고중성지방혈증의 치료에 효과적이며 일부 환자에게서 동맥경화심혈관질환의 위험요소를 감소시킬 수 있다[50]. 혈당이 조절되지 않을 경우 고중성지방혈증이 악화되며, 엄격한 혈당조절은 트라이글리세라이드를 낮출 수 있다. 2차적 원인이 있는 경우 원인에 대한 치료를 우선적으로 고려한다.

권고안 6. 심한 고중성지방혈증(500 mg/dL 초과)의 경우 페노파이브레이트, 오메가-3지방산 등의 약물치료를 고려한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

트라이글리세라이드 농도 500 mg/dL 이상의 심한 고중성지방혈증의 경우 급성췌장염을 예방하기 위해 저지방식사, 금주와 함께 파이브레이트, 오메가-3지방산 등의 즉각적인 약물치료를 고려한다[5]. 트라이글리세라이드가 200-499 mg/dL인 경우, 일차적 치료목표는 심혈관위험도에 따라 LDL콜레스테롤을 목표치 미만으로 낮추기 위해 우선적으로 치료적 생활습관교정과 스타틴 치료를 권고한다. 치료적 생활습관교정과 스타틴 약제치료를 통하여 LDL콜레스테롤 목표 달성 후, 생활습관교정의 노력에도 불구하고 트라이글리세라이드가 200 mg/dL 이상이면 이를 낮추기 위하여 파이브레이트, 오메가-3지방산 등의 약물치료를 고려할 수 있다. 트라이글리세라이드 조절을 위한 단일약제 투여에도 트라이글리세라이드가 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수 있다.

권고안 7. 약물치료 4-12주 후 혈청 지질검사를 하고 치료에 대한 반응과 순응도를 평가한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 1의 설명 참조

참고문헌

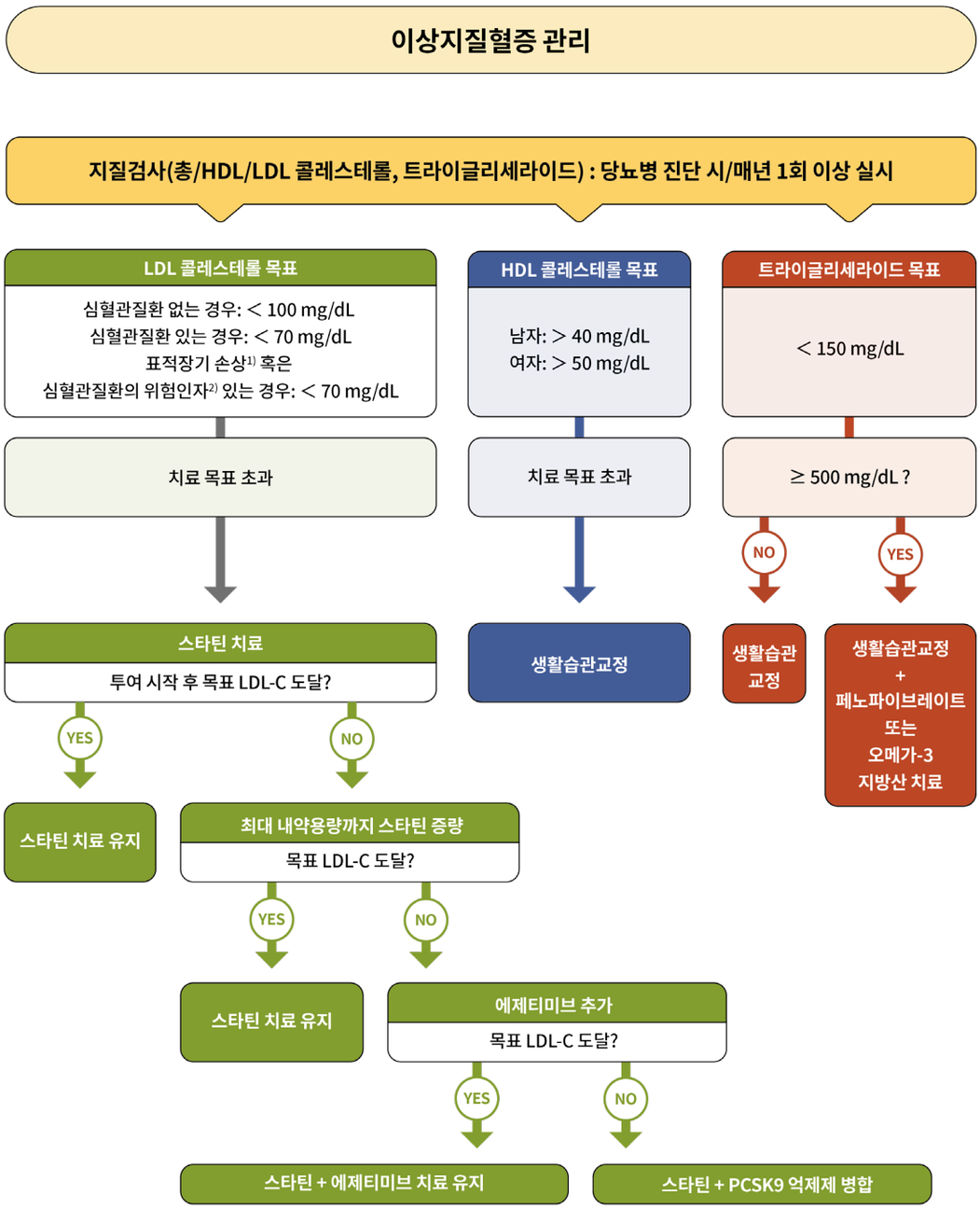
1. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;56:1113-32.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
3. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al. 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.
4. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheets in Korea 2020. Seoul: Korean Diabetes Association; 2020.
5. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care 2020;43(Suppl 1):S111-34.
6. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia in Korea. Korean J Intern Med 2019;34:1171.
7. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. 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.
8. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. 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.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, et al. 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.
10. Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, et al. 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.
11. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1071-80.
12. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. 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.
13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. Diabetes Care 2013;36 Suppl 1:S11-66.
15. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
16. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015;385:1397-405.
17. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-818.
18. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Sandhu MS, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet 2010;375:1634-9.
19. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004;110:227-39.

14 이상지질혈증 관리

20. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation 1989;79:8-15.
21. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, et al. 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.
22. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, et al. 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.
23. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. N Engl J Med 2018;378:e34.
24. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. 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.
25. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, et al. 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.
26. Dale KM, White CM, Henyan NN, et al. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. Am J Med 2007;120:706-12.
27. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. J Hepatol 2015;63:705-12.
28. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther 2005;19:403-14.
29. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
30. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006;97:52C-60C.
31. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. J Am Coll Cardiol 2013;61:148-52.
32. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, et al. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. J Clin Lipidol 2016;10:1081-90.
33. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
34. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Circulation 2018;137:1571-82.
35. Hong N, Lee YH, Tsujita K, et al. Comparison of the effects of ezetimibe-statin combination therapy on major adverse cardiovascular events in patients with and without diabetes: a meta-analysis. Endocrinol Metab (Seoul) 2018;33:219-27.
36. Ben-Yehuda O, Wenger NK, Constance C, et al. 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.
37. Bays HE, Conard SE, Leiter LA, et al. 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.
38. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:11-22.
39. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA 2020;324:2268-80.
40. Accord Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-74.
41. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22.
42. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097-107.

43. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. 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.
44. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:618-28.
45. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2019;ehz430.
46. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. J Clin Lipidol 2014;8:554-61.
47. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med 2015;13:123.
48. Rosenson RS, Daviglus ML, Handelsman Y, et al. Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study. Diabetologia 2019;62:948-58.
49. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
50. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2969-89.

14 이상지질혈증 관리



[1]알부민뇨, 만성신장질환[사구체여과율 60mL/min/1.73 m^2 미만], 망막병증
[2]고혈압, 흡연, 관상동맥질환 조기발병 가족력(남자 55세 미만, 여자 65세 미만) 등

그림 14.1 이상지질혈증 관리

15 항혈소판제 사용

1. 심혈관질환을 동반한 성인에게 이차예방 목적으로 아스피린(일일 100 mg)을 사용한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
2. 심혈관질환을 동반한 성인에게 아스피린 알레르기가 있는 경우 클로피도그렐(일일 75 mg)의 사용을 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
3. 급성관상동맥증후군이 발생한 경우에는 아스피린과 P2Y12수용체대항제를 병용한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 심혈관위험이 높으나 출혈 위험은 높지 않은 환자에게는 심혈관질환의 일차예방을 위해 아스피린(일일 100 mg)의 사용을 고려할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]

권고안 1. 심혈관질환을 동반한 성인에게 이차예방 목적으로 아스피린(일일 100 mg)을 사용한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

심혈관질환의 병력이 있는 당뇨병 환자에게 아스피린 사용이 이차예방에 효과적이라는 결과는 일관되게 나타나며, 근거수준의 질 또한 다수의 대규모 무작위임상연구와 메타분석 등으로 높다. 특히 16개의 무작위대조연구를 분석한 메타분석 결과를 고려해서 근거수준은 '무작위대조연구', 권고범위는 '일반적권고'로 평가하였다.

2. 이득(편익)

Anti-Thrombotic Trailists(ATT) 연구에서는 17,000여명이 포함된 16개의 이차예방에 대한 연구를 분석하였으며, 아스피린군에서 심각한 심혈관질환 발생이 유의하게 적었으며(6.7% vs. 8.2%, $P<0.0001$), 성별에 따른 차이는 없었다. 주요 관상동맥질환(4.3% vs. 5.3%, $P<0.0001$) 및 뇌졸중(2.08% vs. 2.54%, $P=0.002$) 발생 또한 적었다 [1]

3. 위해

ATT 연구에서 이차예방을 위해 아스피린을 사용한 군에서 출혈뇌졸중의 발생이 다소 많았으나 통계적으로 유의하지 않았다 [1].

4. 이득과 위해의 균형

이차예방 목적으로 아스피린을 투여하는 것은 위해보다 이득이 크므로, 심혈관질환 병력이 있는 당뇨병 환자에게는 이

15 항혈소판제 사용

차예방 목적으로 아스피린을 권고한다. 그러나 이차예방에서도 아스피린의 출혈 위험에 대한 주의는 필요하며, 따라서 점차 아스피린 이외의 다른 항혈소판제 사용에 대한 연구나, 다른 항혈소판제와의 병용요법에 대한 연구들이 증가하는 추세이다.

권고안 2. 심혈관질환을 동반한 성인에게 아스피린 알레르기가 있는 경우 클로피도그렐(일일 75 mg)의 사용을 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

무작위대조연구 및 메타분석을 평가하였으며, 각각의 연구들은 바이어스에 대해서는 높은 질로 잘 계획되었으나, 근거의 직접성에서 연구대상 집단이 동일하지 않았고, 핵심질문과는 다르게 알레르기를 가진 경우로 한정하지 않은 연구를 포함하였으므로 근거수준은 '무작위대조연구', 권고범위는 '제한적권고'로 평가하였다.

2. 이득(편익)

Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events(CAPRIE) 연구에서 심혈관질환의 재발 위험도가 높은 19,185명을 대상으로 클로피도그렐 75 mg과 아스피린 325 mg의 효과를 비교하였다. 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) [2]. 또한 3,866명의 당뇨병 환자를 추가분석한 결과 클로피도그렐의 심혈관질환 예방효과가 아스피린보다 크게 나타나(발생률: 15.6% vs. 17.7%, P=0.042), 아스피린 대체약물로서의 가능성을 시사하였다 [3].

2020년에 6개의 연구로부터 총 9,218명의 당뇨병 환자를 대상으로 하여 아스피린과 클로피드그렐의 심혈관질환 이차예방 효과를 비교한 메타분석이 발표되었으며, 두 약물 사용에 따른 사망률, 뇌졸중 재발, 치명적뇌경색, 심근경색증 발생 위험의 차이는 없었다 [4].

3. 위해

CAPRIE 연구에서 모든 출혈의 위험도는 아스피린과 클로피도그렐 사용군에서 비슷하였으나, 위장관출혈(2.66% vs. 1.99%, P<0.05)과 비치명적뇌출혈(0.53% vs. 0.39%, P<0.05)은 아스피린군에서 의미있게 높았다 [2]. 당뇨병 환자에게서 시행한 하위군분석에서도 아스피린군에서 출혈 위험도가 더 높았다(2.8% vs. 1.8%, P=0.031)[3]. 당뇨병 환자에게서 아스피린과 클로피드그렐의 이차예방 효과를 확인한 메타분석에서는 두 약물 사용에 따른 뇌출혈의 위험도에는 차이가 없었으며, 주요 출혈이나 위장관출혈에 대해서는 분석을 시행하지 않았다[4].

4. 이득과 위해의 균형

당뇨병 환자에게서 아스피린과 클로피도그렐 사용은 심혈관질환의 이차예방 효과가 확인되었으며, 특히 클로피도그렐은 아스피린 대비 심혈관질환 이차예방 효과가 비슷하거나 더 좋았고 출혈 위험도는 차이가 없었으므로, 아스피린을 사용할 수 없는 경우에는 클로피도그렐을 사용하는 것이 위해보다 이득이 크다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

아스피린 사용 시 혈소판활성화 과정에서 트롬복세인 A2와는 독립적으로 작용하는 많은 우회적 통로들에 의해 아스피린저항성이 발생할 수 있으며, 특히 당뇨병 환자에게서 그 빈도가 더 높다고 알려져있다[5]. 국내 11개 병원에서 1,045명의 당뇨병 환자를 대상으로 실시한 연구에서도 9.8%의 아스피린저항성 환자가 확인되었다[6]. 이러한 상황을 고려할 때 클로피도그렐 등 다른 항혈소판제의 투여가 대안이 될 수 있겠다.

권고안 3. 급성관상동맥증후군이 발생한 경우에는 아스피린과 P2Y12수용체대항제를 병용한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

급성관상동맥증후군이 발생한 당뇨병 환자에게 아스피린과 P2Y12수용체대항제를 병용하는 것이 효과적이라는 결과는 일관되며, 근거수준의 질 또한 대규모 무작위임상연구와 메타분석으로, 권고범위는 '일반적권고'로 평가하였다.

2. 이득(편익)

보라팍사는 트롬빈에 의한 혈소판 활성을 억제하는 기전을 통해 작용하는 항혈소판제로, Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 50(TRA 2°P–TIMI 50) 연구는 심근경색증 과거력이 있는 환자 중 뇌졸중 또는 일과성허혈질환 병력자를 제외한 환자를 대상으로 허혈질환 발생의 이차예방에 대한 효과를 확인한 연구이다. 보라팍사는 특히 당뇨병 환자에게 급성심근경색증, 뇌졸중, 심혈관 사망을 포함하는 일차 유효지표를 27% 감소시켰다(11.4% vs. 14.3%, *P*=0.002)[7]. Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin–Thrombolysis In Myocardial Infarction 54(PEGASUS–TIMI 54) 연구에서는 1-3년 전 심근경색증을 경험한 환자들 21,162명을 대상으로 아스피린 단독요법과 아스피린과 티카그렐로 병용요법의 심혈관질환 예방효과를 비교하였으며, 병용요법이 단독요법 대비 심혈관질환 위험을 16% 줄였으며, 특히 당뇨병 환자에게서 절대위험도 감소가 당뇨병이 없는 군보다 더 높았다(1.5% vs. 1.1%)[8]. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes(THEMIS) 연구에서는 심근경색증이나 뇌졸중의 병력은 없으나 안

15 항혈소판제 사용

정형 관상동맥질환을 가진 당뇨병 환자 19,220명을 대상으로 각각 티카그렐로와 아스피린의 병용요법 또는 아스피린 단독요법을 시행하였을 때의 효과와 안전성을 확인하였다. 티카그렐로와 아스피린의 병용요법을 시행한 군에서 아스피린 단독요법을 시행한 군에 비해 허혈심장질환의 발생 위험이 10% 낮았다(7.7% vs. 8.5%, HR 0,90, *P*=0.04) [9]. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention(THEMIS-PCI) 연구는 THEMIS 연구의 하위분석으로, 과거에 경피관상동맥중재를 받은 11,154명을 3년간 추적관찰한 결과 병용요법군에서 심혈관사망 및 심근경색증, 뇌졸중의 위험비가 아스피린 단독투여 대비 15% 낮았다. 그러나 경피관상동맥중재를 받은 경험이 없는 환자들에게서는 이러한 효과가 관찰되지 않았다 [10].

2017년에 급성관상동맥증후군을 동반한 당뇨병 환자에게서 티카그렐로의 효과와 안전성에 대한 메타분석 결과가 발표되었다. 총 22개 연구에서 35,004명의 환자를 분석한 결과 주요 심혈관질환 발생률은 17% (*P*=0.0001), 심근경색증은 19% (*P*=0.0001) 감소하였으나, 심혈관사망과 뇌졸중을 줄이지는 못하였다 [11].

3. 위해

TRA 2°P–TIMI 50 연구에서 보라팍사는 출혈 발생률은 1.6배 증가시켰으며(4.4% vs. 2.6%)[7], PEGUSUS-TIMI 54 연구에서는 아스피린과 티카그렐로 병용요법에서 주요 출혈을 2.56배 높였다[8]. THEMIS 연구에서는 아스피린과 티카그렐로 병용요법이 주요 출혈의 위험도를 2.3배 높였으며(2.2% vs. 1.0%, HR 2,32, *P*<0.005)[9], THEMIS-PCI 연구에서도 주요 출혈을 2.03배 높였다[10].

4. 이득과 위해의 균형

아스피린과 함께 보라팍사나 티카그렐로 등 P2Y12수용체대항제 병용요법을 일정 기간 사용하는 것은 주요 출혈의 위험을 높이지만, 심혈관질환 예방효과가 우월함이 입증되었다. 특히 과거에 경피관상동맥중재를 받은 경험이 있는 당뇨병 환자에게서 아스피린과 티카그렐로 병용요법은 심혈관질환 예방효과로 인한 이득이 크다고 판단된다.

권고안 4. 심혈관위험이 높으나 출혈 위험은 높지 않은 환자에게는 심혈관질환의 일차예방을 위해 아스피린(일일 100 mg)의 사용을 고려할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

다수의 무작위대조임상연구 및 그를 분석한 메타분석을 평가하였으며, 특히 당뇨병 환자만을 대상으로 하는 높은 질의 잘 계획된 연구를 포함하고 있어, 근거수준은 '무작위대조연구', 권고범위는 '제한적권고'로 평가하였다.

2. 이득(편익)

ATT 연구는 아스피린의 일차예방 효과를 관찰한 6개의 임상연구에 대한 메타분석으로, 전체 95,000명 중 약 4,000명의 당뇨병 환자가 포함되었으며 당뇨병군과 비당뇨병군에서 결과의 차이는 없었다. 아스피린(75-500 mg) 사용군에서 전체 혈관질환의 발생 위험도는 12%, 비치명적심근경색증은 23% 감소하였으나, 심혈관사망과 뇌졸중에 대한 효과는 적었고, 심혈관질환은 남성에게서, 뇌졸중은 여성에게서만 각각 위험도를 줄였다[1]. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes(JPAD) 연구는 30-85세의 일본인 당뇨병 환자 2,539명을 대상으로 아스피린(일일 81-100 mg)의 심혈관질환 일차예방 효과를 관찰하고자 전향적으로 진행되었으며, 아스피린 사용에 따른 혈관질환 위험도 감소가 관찰되지 않았지만(위험비 0.80, 95% CI 0.58 to 1.10, P =0.16), 65세 이상 고령의 환자에게서는 유의한 감소(위험비 0.68, 95% CI 0.46 to 0.99)가 있었다[12]. 최근 아스피린의 일차예방 효과에 대한 대규모 임상연구 결과가 차례로 발표되었는데, 40세 이상의 영국 당뇨병 환자 15,480명을 대상으로 아스피린의 일차예방 효과를 7.4년 동안 관찰한 A Study of Cardiovascular Events in Diabetes(ASCEND) 연구 결과, 저용량(일일 100 mg) 아스피린을 사용한 군에서 심각한 혈관질환 발생률은 대조군 대비 12%(8.5% vs. 9.6%, P=0.01) 낮췄다[13]. 또한 당뇨병 또는 관상동맥질환의 병력이 없고 출혈 위험도가 높지 않은 남자 55세 이상, 여자 60세 이상의 중등도 심혈관위험 동반 환자에게서 아스피린의 일차예방 효과를 관찰한 Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events(ARRIVE) 연구에서는 주요 심혈관질환 예방효과는 관찰되지 않았다[14]. 이와 유사하게 미국과 호주에 거주하는 70세 이상의 노인을 대상으로 저용량 아스피린의 심혈관질환 일차예방 효과에 대해 4.7년간 추적조사한 Aspirin in Reducing Events in the Elderly(ASPREE) 연구에서도 아스피린은 심혈관질환을 유의하게 감소시키지 못하였다(비교위험도 0.95, 95% CI 0.83 to 1.08). 환자 중 11%가 당뇨병을 동반했으며, 당뇨병 유무에 따라 결과에 차이는 없었다 [15].

ASCEND, ARRIVE, ASPREE 등 최근에 나온 대규모 임상연구를 모두 포함하여 총 13개의 임상연구를 바탕으로 한 메타분석이 2019년에 발표되었다. 심혈관질환의 과거력이 없는 164,225명을 분석하였으며, 이 중 19%인 30,360명이 당뇨병 환자였다. 아스피린군에서 모든 심혈관질환 위험도, 심근경색증, 허혈뇌졸중의 발생 위험이 각각 11%, 15%, 19% 감소하였으나, 심혈관사망률과 총 사망률에서는 차이가 없었다. 그러나 당뇨병 환자를 대상으로 한 하위군분석에서는 일차 유효성변수인 모든 심혈관질환 위험도만 10% 낮추었으며, 다른 위험도에서는 차이가 없었다[16]. 또한 당뇨병 환자만을 대상으로 시행한 다른 메타분석에서는 10개의 연구에서 33,679명을 대상으로 분석하였으며, 아스피린 투여는 주요 심혈관질환 위험도, 총사망률, 심혈관사망률, 심근경색증 및 뇌졸중 등 모든 위험도를 낮추지 못하였다 [17].

3. 위해

ATT 결과, 일차예방을 위해 아스피린을 사용한 군에서 출혈뇌졸중의 발생이 증가하였고(RR 1.32, 95% CI 1.00 to

1.75, *P*=0.01), 뇌출혈을 제외한 주요 출혈의 발생 역시 많았으나(RR 1.54, 95% CI 1.30 to 1.82, *P*=0.03) 대부분 비치명적이었다[1]. JPAD 연구의 일차결과에서는 저용량 아스피린사용군과 비사용군 간에 출혈 위험도의 차이는 없었으나[12], 2017년에 발표된 JPAD 10년 추적연구 결과에서는 아스피린군에서 심혈관질환 위험도의 유의한 감소나 출혈뇌졸중의 증가는 없었고, 반면 위장관출혈은 비사용군 대비 유의하게 증가하였다(2% vs. 0.9%, *P*= 0.03)[18]. 당뇨병 환자를 대상으로 한 ASCEND 연구에서 주요 출혈사건은 29%(4.1% vs. 3.2%, *P*=0.003) 증가하여, 심혈관질환 예방효과보다 출혈 위험이 더 높은 것으로 나타났다[13]. 또한 ARRIVE 연구에서 아스피린군에서 출혈 위험도는 2.11배(95% CI 1.36 to 3.28, *P*=0.0007) 높았으며 [14], 70세 이상의 노인을 대상으로 한 ASPREE 연구에서도 주요 출혈 위험도는 1.38배 증가하였다(95% CI 1.18 to 1.62, *P*<0.001)[15]. 국내에서는 건강보험심사평가원의 2005-2009년 자료를 바탕으로 40세 이상의 당뇨병 환자에개서 허혈뇌졸중 발생의 일차예방을 위한 저용량 아스피린의 효과를 분석한 후향적 코호트연구 결과가 2015년에 발표되었다. 저용량(일일 75-162 mg) 아스피린의 사용은 오히려 허혈뇌졸중으로 인한 입원의 위험도를 1.73배 높였고, 1년 이상 추적관찰한 환자에 대한 추가분석에서도 위험도는 1.97배로 더욱 증가하는 결과를 보였다[19]. 2019년에 발표된 메타분석 결과 아스피린의 사용은 주요 출혈 위험도를 1.43배 높였고, 특히 주요 위장관출혈을 1.56배 높였다. 당뇨병 환자에서 하위군분석을 시행한 결과, 주요 출혈 위험도를 1.29배, 주요 위장관출혈을 1.35배 높였다[16]. 당뇨병 환자만을 포함하여 분석한 다른 메타분석 결과에서도 주요 출혈은 1.29배 높였다[17].

4. 이득과 위해의 균형

심혈관질환 고위험군인 당뇨병 성인에게서 일차예방을 위한 아스피린의 사용은, 출혈의 위험성과 심혈관질환 예방효과를 충분히 고려하여 결정하는 것이 필요하다. 현재까지의 연구 결과를 반영한다면 70세 이상 고령의 당뇨병 환자와 심혈관위험도가 낮은 당뇨병 환자에게서 일차예방 목적의 아스피린의 사용은 이득 대비 부작용 발생의 위험도가 높을 것으로 예측되므로 사용하지 않는 것이 좋을 것으로 판단된다. 2021년 미국당뇨병학회에서는 혈관질환의 병력이 없는 50세 이상의 당뇨병 환자 중 조기 심혈관질환의 가족력, 고혈압, 이상지질혈증, 흡연, 만성신장질환이나 알부민뇨 등의 부가적인 위험인자 중 최소 한 가지 이상을 가지고 있으며, 동시에 출혈의 위험이 높지 않은 것이 확인된 경우 일차예방을 위한 아스피린의 투여를 권고하고 있으며, 심혈관질환 예방과 출혈의 위험도에 대해 충분한 상의 후 결정하도록 강조하고 있다[20].

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

티카그렐로 등 새로운 항혈소판제는 아스피린 대비하여 가역적 반응과 비교적 짧은 작용시간으로 인해 출혈에 대한 상대적 안전성이 보고되었으며 다양한 연구가 진행중이다. 따라서 추후 당뇨병 환자의 심혈관질환 일차예방을 위한 보다 안전한 항혈소판제 사용에 대한 새로운 권고안 또한 마련될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Antithrombotic Trialists Collaboration; Baigent C, Blackwell L, et al. 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.
2. 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.
3. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2002;90:625-8.
4. Qin ZY, Yang XF, Lian CY, et al. Aspirin versus clopidogrel monotherapy for the secondary prevention of recurrent cerebrovascular attack following previous ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Ther 2020;11:1091-101.
5. Angiolillo DJ, Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:375-88.
6. Kim JD, Park CY, Ahn KJ, et al. Non-HDL cholesterol is an independent risk factor for aspirin resistance in obese patients with type 2 diabetes. Atherosclerosis 2014;234:146-51.
7. Cavender MA, Scirica BM, Bonaca MP, et al. 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.
8. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. J Am Coll Cardiol 2016;67:2732-40.
9. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. N Engl J Med 2019;381:1309-20.
10. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2019;394:1169-80.
11. Tan Q, Jiang X, Huang S, et al. 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.
12. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134-41.
13. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med 2018;379:1529-39.
14. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. 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.
15. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. N Engl J Med 2018;379:1519-28.
16. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2019;321:277-87.
17. Khan SU, Ul Abideen Asad Z, Khan MU, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2020;27:2034-41.
18. Saito Y, Okada S, Ogawa H, et al. 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.
19. Kim YJ, Choi NK, Kim MS, et al. 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.
20. American Diabetes Association. 10. cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S125-50.

16 저혈당 관리

1. 혈당이 70 mg/dL 미만으로 확인되고 의식이 있는 저혈당 환자의 경우에 15-20 g의 포도당을 섭취하고 치료 15분 후에도 정상혈당 수준으로 회복되지 않는다면 포도당섭취를 반복한다. [전문가의견, 일반적권고]
2. 의식이 없거나 환자 스스로 처치할 수 없는 중증저혈당에서는 10-25 g의 포도당을 1-3분에 걸쳐 정맥주사한다. [전문가의견, 일반적권고]
3. 인슐린 혹은 인슐린분비촉진제를 사용하는 성인에게서 저혈당이 발생한 경우, 저혈당 재발을 예방하기 위해 혈당이 정상으로 회복된 후에도 주기적으로 자기혈당측정을 하고, 필요하면 식사나 간식을 섭취하도록 교육한다. [전문가의견, 일반적권고]
4. 중증저혈당을 경험한 환자에게서 저혈당무감지증을 회복시키기 위해 수주에서 수개월 동안 저혈당이 발생하지 않도록 주의한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
5. 저혈당 위험이 높은 환자를 진료할 때 인지기능의 변화를 주의 깊게 확인하고 정기적으로 평가한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]
6. 저혈당 위험이 높은 환자에게는 매 방문 시 저혈당 유무를 확인하고, 예방과 치료법에 대해 교육한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 1. 혈당이 70 mg/dL 미만으로 확인되고 의식이 있는 저혈당 환자의 경우에 15-20 g의 포도당을 섭취하고 치료 15분 후에도 정상혈당 수준으로 회복되지 않는다면 포도당섭취를 반복한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 2. 의식이 없거나 환자 스스로 처치할 수 없는 중증저혈당에서는 10-25 g의 포도당을 1-3분에 걸쳐 정맥주사한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 3. 인슐린 혹은 인슐린분비촉진제를 사용하는 성인에게서 저혈당이 발생한 경우, 저혈당 재발을 예방하기 위해 혈당이 정상으로 회복된 후에도 주기적으로 자기혈당측정을 하고, 필요하면 식사나 간식을 섭취하도록 교육한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

저혈당 대처법에 대한 권고안은 전문가의견으로 제시된 사항이다. 따라서 권고안에 대한 근거수준은 '전문가의견'이며 권고의 이득이 위해를 상회하여 권고범위는 '일반적권고'로 평가하였다.

2. 이득(편익)

저혈당의 치료목표는 즉각적으로 낮은 혈당을 감지하고 치료하여, 이로 인한 증상 및 신체손상을 줄이는 것이다. 저혈당 상황에서 신속하고 적절하게 대응하여 심혈관계, 뇌혈관계등 저혈당과 관련된 다양한 후유증을 예방할 수 있다. 저혈당이 발생하면 혈당을 빨리 높이도록 15–20 g의 포도당 혹은 이를 함유한 탄수화물을 섭취하도록 권고되어 왔다. 섭취한 포도당 1 g은 혈당을 약 3 mg/dL 올릴 수 있으며, 15–20 g의 단순당질은 20분 안에 혈당을 약 45–60 mg/dL 올릴 수 있다. 따라서 이 정도의 당질을 섭취하면 대부분 저혈당 증상이 소실된다. 하지만 저혈당 발생이 신체의 저혈당 감지에 대한 혈당역치를 낮추어 방어체계의 작용이 약화될 수 있고 저혈당 회복 후라도 투여된 인슐린이나 인슐린분비촉진제의 작용이 계속 남아있을 수 있기 때문에 저혈당에서 회복된 후에도 사건이 반복해서 발생할 수 있다. 따라서 자기혈당측정으로 저혈당 발생 여부를 지속적으로 확인하고 간식이나 식사를 하여 저혈당 재발을 막아야 한다. 스스로 저혈당으로부터의 회복이 불가능한 중증저혈당의 경우 응급실 및 가까운 의료기관을 방문하여 10-25 g의 포도당을 수분에 걸쳐 정맥투여하여 해결하도록 한다.

3. 위해

저혈당에 대한 과잉치료는 반동고혈당을 초래할 수 있으므로 주의가 필요하다. 하지만 저혈당 과잉치료로 나타날 수 있는 위해에 대해 근거수준이 높은 임상연구는 아직까지 제시되어 있지 않다.

4. 이득과 위해의 균형

권고안에 제시된 저혈당 대처법은 오랜 기간동안 전문가의견으로 권고되어 왔고 다른 국가들에서도 당뇨병 환자에게서의 저혈당 권고안에서 동일하게 적용되는 검증된 대처법이다. 의식이 없거나 환자 스스로 처치할 수 없는 중증저혈당의 경우 잘못된 대처는 흡인이나 치료 지연 등으로 더 큰 위해가 발생할 수 있기 때문에 각 저혈당 단계별로 대처법을 구분하였다. 저혈당에 대한 과잉치료와 반동고혈당의 위험을 줄이기 위해 저혈당에서 회복된 후에도 혈당을 자주 측정하여 혈당 상태를 확인하는 것이 필요하다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

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 대응조절호르몬 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. 지방이 포함된 초콜릿, 아이스크림 등은 흡수 속도가 느려 혈당을 천천히 올리므로 저혈당 치료에 적합하지 않다. 국내에서는 중증저혈당의 치료에 사용될 수 있는 글루카곤키트를 한국희귀·필수의약약품센터에서 구입할 수 있다. 혈당변동이

16 저혈당 관리

심하여 잦은 저혈당을 경험하거나 중증저혈당의 위험이 높은 환자의 경우 중증저혈당에서 회복할 때 사용할 수 있는 글루카곤키트를 집에 배치하고, 필요한 경우 보호자가 환자에게 직접 주사하도록 교육할 수도 있다.

저혈당은 각 개인이 위해를 입을 가능성이 있는 낮은 혈중 포도당농도로 정의하고 있지만, 저혈당의 기준이 되는 수치에 대해서는 논란이 있어왔다. 저혈당 수치에 대한 정의와 치료에 대해 근거수준이 높은 연구를 찾기 어려운데 그 이유는 저혈당 위험이 높은 환자의 취약한 건강상태를 고려할 때 윤리적인 문제로 인해 저혈당의 정의와 치료에 대해 근거수준이 높은 임상연구들을 수행하기 어렵기 때문이다. 과거 저혈당은 70 mg/dL 미만으로 정의되었으며, 이 수치는 비교적 소수의 연구 대상자로부터 수행된 연구들에서 70 mg/dL 미만의 혈당 수준에서 대응조절호르몬의 분비가 시작된다는 보고들을 바탕으로 정의한 것이다[1]. 하지만 70 mg/dL 미만의 혈당 수치가 생리적인 공복상태에서도 나타날 수 있다는 점과 특히 약물을 사용하는 당뇨병 환자에게서 정상인에 비해 70 mg/dL 미만의 수치에 대한 노출 빈도가 높아 저혈당에 대한 역치가 변화하여 역치가 더 낮아질 수 있다는 점을 고려할 때 저혈당 역치 수준으로서의 70 mg/dL 기준의 임상적인 유용성에 대한 논란이 지속되어 왔다[2]. 반면 혈당 54 mg/dL 미만은 대응조절호르몬의 분비와 저혈당관련 자율신경증상과 같은 저혈당 방어체계의 장애가 발생할 때 나타나는 수치로 생리적으로는 절대 나타날 수 없다. 이 수치에 노출되는 환자들은 심실부정맥과 사망의 위험이 증가함이 입증되었다[3-5]. 따라서 저혈당 단계를 구분할 때 과거의 2단계 구분에 더하여 생리적인 상황에서 나타날 수 없는 수준인 54 mg/dL 미만의 혈당 단계가 추가되어 현재 '주의가 필요한 저혈당', '임상적으로 명백한 저혈당', '중증저혈당'의 총 3단계로 저혈당 단계를 구분하고 있다.

표 16.1 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 섭취해야 하며, 약물 종류나 용량을 조정해야 할 정도로 의미있게 혈당이 낮음.
2단계	임상적으로 명백한 저혈당 (Clinically significant hypoglycemia)	< 54 mg/dL	저혈당 방어체계의 장애를 유발할 정도의 저혈당임. 중증저혈당, 치명적인 부정맥, 사망의 위험이 유의미하게 증가함.
3단계	중증저혈당 (Severe hypoglycemia)	특정 포도당 역치 수준 없음	저혈당 상태를 해결하기 위해 외부의 도움이 필요한 수준임.

권고안 4. 중증저혈당을 경험한 환자에게서 저혈당무감지증을 회복시키기 위해 수주에서 수개월 동안 저혈당이 발생하지 않도록 주의한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

해당 권고안에 대해 저혈당무감지증이 있거나 중증저혈당을 경험한 환자의 치료 및 예후와 관련된 주제로 체계적인 문헌검색을 시행하였다. 분석에 포함된 연구는 저혈당무감지증 회복에 대한 1개의 메타분석[6]과, 3개의 무작위대조연구의 후속분석[7-9], 1개의 전문가의견이다[10]. 저혈당무감지증의 회복에 대한 연구는 대부분 1형당뇨병을 대상으로 수행되었고 2형당뇨병을 대상으로 수행된 연구는 거의 없는데 저혈당무감지증이 있거나 중증저혈당 병력이 있는 2형당뇨병 환자들이 고령, 긴 당뇨병 유병기간, 주요 동반질환을 가지고 있는 등 위험요인이 많기 때문이다. 따라서 이들을 대상으로 근거수준이 높은 임상연구 진행이 제한적이라는 점을 감안해야 한다. 분석에 포함된 연구들은 중간 혹은 높은 질로 수행된 체계적문헌연구와 무작위대조연구가 포함되어 근거는 '무작위대조연구'이며, 권고 이익이 위해를 상회하여 권고범위는 '일반적권고'로 평가하였다.

2. 이득(편익)

중증저혈당의 발생 후 저혈당에 대한 역치가 감소하며 이를 회복하기 위해서는 수주에서 수개월동안 저혈당이 재발하지 않도록 하여 저혈당관련 자율신경부전을 회복시켜야 한다[10]. 저혈당무감지증의 회복을 위한 교육, 약물, 기술적 중재요법의 효과를 증명하기 위한 연구들이 제시되어 왔다. DAFNE 임상연구의 후속분석에서 저혈당무감지증이 있는 환자에게서 저혈당의 위험을 줄이기 위한 5일간의 혈당수치 및 약물조절 등의 체계적인 교육을 수행하였으며, 12개월간의 추적에서 중증저혈당의 위험을 감소시켰으며[11], HypoCOMPaSS 연구에서는 저혈당무감지증 환자에게 인슐린펌프를 사용하고 체계적인 교육을 제공하여 저혈당위험을 의미있게 줄였다[8]. 8개의 연구를 종합한 메타분석에서 체계화된 교육프로그램이 저혈당무감지증이 있는 환자에게서 중증저혈당의 위험을 줄인다고 보고하였다[6]. 2018년 Heinemann등은 저혈당무감지증이 있는 1형당뇨병 환자에게 실시간 연속혈당측정장치를 적용한 결과 특별한 기기관련 부작용 없이 저혈당 발생률이 72% 감소했다고 보고했으며, 이후 다른 논문들이 추가적으로 발표되면서 혈당관리에 있어 실시간연속혈당측정에 대한 기대가 높아지고 있다[9]. 이를 종합하면, 중증저혈당의 발생은 저혈당무감지증과 연관되어 있어 저혈당 발생에 취약해지며, 저혈당 발생이 심혈관질환, 인지기능장애, 사망위험을 증가키시는 점을 감안할 때 저혈당무감지증이 있거나 중증저혈당 병력이 있는 환자들은 추가 저혈당 발생을 예방하기 위해 각별히 노력해야 한다. 의료진은 대상 환자들에게 인슐린펌프, 연속혈당측정, 그리고 체계화된 교육을 제공하여 저혈당인지능을 회복하고 추가 저혈당발생 예방에 도움을 줄 수 있다.

3. 위해

중증저혈당을 경험한 당뇨병 환자에게서 혈당목표를 상향조정하여 중증저혈당 재발과 심혈관질환 및 사망의 예방효과를 분석한 문헌은 아직 제시된 바 없으며 따라서 이에 대한 위해에 대해서도 밝혀진 바는 없다. 그러나 혈당변동이 심한 환자에게서 혈당조절 목표를 상향조정하였을 경우 고혈당에 의한 위해가 발생할 가능성이 있다. 저혈당무감지증을 개선하고 중증저혈당 발생 위험을 줄이기 위해 실시간연속혈당측정을 적용하기 위해서는 기기 비용과 교육인력 등의 추

가적인 자원이 소요된다.

4. 이득과 위해의 균형

저혈당무감지증과 중증저혈당은 재발성 중증저혈당 발생의 가장 주요한 위험인자이며 중증저혈당을 경험한 당뇨병 환자는 심혈관질환 및 사망 위험이 증가하기 때문에 재발성 중증저혈당을 예방하기 위한 노력을 해야할 충분한 근거가 된다. 혈당목표를 상향조정하여 나타나는 위해에 대해서 명확한 연구는 이루어지지 않고 있으나 저혈당무감지증과 중증저혈당이 위험이 높은 환자들에게서 추가로 저혈당이 발생하여 나타날 수 있는 의식소실 및 사망에 대한 위험을 고려해 볼 때 이득이 위해를 앞선다고 할 수 있다. 중증저혈당이 발생하는 대부분의 경우 문제해결을 위해 의료기관을 방문해야만 하므로 의료비용을 증가시키는 점도 고려해야 한다. 혈당변동이 큰 환자들에게서 수주에서 수개월간 혈당목표를 상향조정할 경우 지나치게 혈당이 높아질 위험성이 있을 수도 있다. 따라서 상향조정하는 기간과 목표수치에 대해서는 각 환자의 특성을 고려하고 이 기간 동안에는 환자의 상황을 주의 깊게 관찰할 것을 권고한다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

중증저혈당을 경험했거나 저혈당무감지증이 있는 환자는 저혈당발생 위험이 매우 높고, 이런 환자들은 저혈당 재발, 그리고 저혈당에 대한 방어체계 약화가 지속되는 상황으로 이어지는 이른바 '저혈당 악순환' 상황에 노출되기 쉽다. 경우에 따라 다르지만 최소 2–3주 이상 수개월까지 저혈당에 노출되지 않는다면 이 상황에서 회복될 수 있으므로 이 기간에는 저혈당 재발을 철저히 방지하는 것이 중요하다. 저혈당무감지증이 있거나 잦은 재발성 저혈당 혹은 중증저혈당을 경험하는 1형당뇨병 환자에게 차후 저혈당 예방을 위해 인슐린펌프, 연속혈당측정을 고려할 수 있다(1형당뇨병의 약물치료 참조). 이 외에도 저혈당을 예방하기 위해서는 혈당목표의 개별화, 환자 및 보호자에 대한 저혈당교육, 혈당강하제의 종류 및 용량 조정과 함께 적극적인 혈당감시가 중요하다. 최근에는 저혈당무감지증이나 중증저혈당을 경험한 환자가 아니라도 저혈당고위험군에 해당이 된다면 혈당목표를 상향조정하도록 권고하고 있다. 노인 또는 저체중, 신장기능장애 환자, 또는 만성질환 혹은 중증질환 이환자와 같은 저혈당고위험군 환자에게서는 혈당목표를 개별화하여 당화혈색소를 7.5% 혹은 최대 9.0%까지 높여서 관리하도록 권고한다.

권고안 5. 저혈당 위험이 높은 환자를 진료할 때 인지기능의 변화를 주의깊게 확인하고 정기적으로 평가한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 2개의 체계적문헌연구[12,13]와 2개의 무작위대조연구의 후속분석[14,15], 5개의 관찰연구[16-20]이다. 1형당뇨병의 경우 메타분석과 무작위대조연구에 대한 문헌을 포함하고 있으나 2형당뇨병의 경우에는 근거수

준이 높은 메타분석이나 무작위대조연구가 없어 무작위대조연구의 후속분석과 관찰연구를 포함하여 분석하였다. 저혈당과 인지기능장애의 연관성은 1형당뇨병의 경우 어린 연령과 고령에서 유의미한 연관성이 나타나며, 2형당뇨병의 경우는 고령에서 유의미한 관계가 나타난다[13]. 2형당뇨병 연구는 국내 연구를 포함하고 있다[17]. 해당 권고안의 실제 대상이 될 환자는 주로 고령의 2형당뇨병 환자이며 2형당뇨병의 경우 분석에 포함된 연구들의 근거수준이 높지 않아 최종 근거수준은 '비무작위대조연구'로 평가하였고, 권고의 이득이 위해를 상회하므로 권고범위는 '일반적권고'로 평가하였다.

2. 이득(편익)

ADVANCE 연구에서 인지기능이 저하된 환자는 중증저혈당의 위험이 2배 이상 높게 나타났으며(HR 2.1, 95% CI 1.14 to 3.87)[14], ACCORD-MIND 연구의 후속분석에서 인지기능장애는 13%의 중증저혈당의 위험 상승과 연관되어 있다고 입증되었다[15]. 한편 2형당뇨병에서 중증저혈당을 경험한 환자가 향후 인지기능장애, 치매의 위험이 높아진다는 연구는 ARIC cohort[18], Edinburgh Type 2 Diabetes Study[16] 외 다수의 관찰연구에서 확인되고 있다. 1형당뇨병의 경우 61개 연구의 체계적문헌고찰연구에 따르면 10세 이하의 연령과 55세 이상의 연령에서는 저혈당이 인지기능장애를 초래하는 것으로 나타나고 있다[13]. 다만 청소년부터 중년까지의 연령에서는 신경저당증(neuroglycopenia)에 대해 견디는 힘이 더 어린 연령이나 고령에 비해 강한 것으로 확인된다. 청소년과 중년을 포함하는 1형당뇨병을 대상으로 수행된 DCCT 연구에서는 집중치료군에서 중증저혈당의 빈도가 높았음에도 불구하고 인지기능에서 차이를 보이지 않았다[21]. 국내 자료로는 최근 후향적연구로 국내 건강보험공단 자료를 이용하여 2형당뇨병에서 저혈당을 경험한 환자가 알츠하이머치매, 혈관치매의 위험이 저혈당을 경험하지 않은 환자에 비해 높아진다는 분석 결과가 제시되었다[17].

3. 위해

권고안과 관련하여 분석에 포함된 연구에서 확인된 대한 위해 사항은 없다.

4. 이득과 위해의 균형

분석에 포함된 연구들로부터 저혈당과 인지기능장애는 양방향으로 상호 영향을 끼치는 것을 확인할 수 있다. 인지기능장애가 저혈당 인지에 대한 저혈당의 방어체계를 약화시켜 저혈당의 위험을 높이고, 저혈당 발생이 뇌의 신경저당증을 유발하여 단기적으로 인지기능장애를 일으키고 장기적으로 인지기능 감퇴를 유발하게 된다. 즉 인지기능장애는 저혈당 발생의 강력한 위험인자이며 인지기능이 저하된 환자에게서 저혈당이 쉽게 발생하고 치매와 같은 중증인지장애의 위험성이 증가될 수 있다. 따라서 의료진과 보호자는 인지기능이 저하되어 있거나 저하가 의심되는 환자에게 정기적으로 인지기능을 평가하고 저혈당 발생을 예방하기 위한 교육을 제공해야 한다. 1형당뇨병과 같은 경우 어린 연령이나 고령의 환자에게서 저혈당에 대한 인지기능장애가 취약한 것으로 나타나며, 이런 환자들에게서 잦은 저혈당이 발생하는

경우 인지기능 변화를 특히 주의 깊게 확인할 것을 권고한다. 해당 권고안에 대한 특별한 위해 사항은 없다.

5. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

진료실에서 사용할 수 있는 표준화된 평가도구도 같이 제시될 필요가 있다. 분석에 포함된 연구 중 진료실에서 사용할 수 있는 인지기능 평가도구 중 하나로 간이정신상태검사(mini-mental state examination)를 생각해 볼 수 있으며, 간편한 질문으로 인지기능을 객관적으로 확인할 수 있다. 하지만 고령의 당뇨병 환자에서 인지기능 평가를 위해 공통적으로 사용할 적절한 평가도구를 제시하기 위해서는 추가 근거와 논의가 필요하다.

권고안 6. 저혈당 위험이 높은 환자에게는 매 방문 시 저혈당 유무를 확인하고, 예방과 치료법에 대해 교육한다.
[무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 분석에 포함된 연구는 1개의 체계적문헌연구와 4개의 무작위대조연구이다. 체계적인 교육이 저혈당에 미치는 효과에 대한 근거수준이 높은 연구는 주로 1형당뇨병을 대상으로 저혈당무감지증 개선을 목표로 이루어졌다. 2형당뇨병 환자를 대상으로 수행된 연구는 제한적이나 국내 2형당뇨병 환자를 대상으로 저혈당증상 개선여부를 확인하기 위해 무작위대조연구가 수행된 바 있다[24]. 분석에 포함된 연구는 대부분 중간 이상의 질로 잘 계획되어 수행되었으며 이를 종합할 때 근거수준은 '무작위대조연구', 권고의 이득이 위해에 비해 우위하므로 권고범위는 '일반적권고'로 평가하였다.

2. 이득(편익)

당뇨병 환자에게 당뇨병 자기관리를 위한 체계적인 교육의 중요성이 지속적으로 강조되어 왔다. 당뇨병관리에 대한 체계적인 교육효과에 대한 연구는 주로 1형당뇨병 환자를 대상으로 이루어졌다. 연구에 사용된 교육프로그램은 저혈당 외에도 혈당목표 설정, 약물 용량조절, 탄수화물섭취량 계산 등의 여러 교육주제를 다루고 있었으며, 교육효과와 관련된 연구 중 저혈당 효과에 대해 검증을 수행한 연구를 분석에 포함하였다. 1형당뇨병 환자를 대상으로 수행된 연구 중 저혈당인지기능의 개선과 중증저혈당 발생 감소에 대해 확인한 연구는 HypoCOMPaSS, HyPOS, DAFNE 등이 있으며 이들 연구에 대해서는 이전 권고안에서 논의한 바 있다[8,11,22]. 이들 연구를 포함하여 14개의 연구를 종합한 체계적문헌고찰연구에서 8개의 연구로부터 체계적인 교육을 받은 대상자에게서 저혈당 발생 감소 효과를 확인하였음이 입증되었고, 이 중 3개의 연구는 약물과 기술적인 중재요법에 더해 체계적인 교육을 추가 제공하여 저혈당을 예방하는 효과를 보였다[23]. 근거수준이 높은 2형당뇨병의 저혈당에 대한 교육효과에 대한 연구는 수가 더 적다. 국내 대학병원에서 인슐린 혹은 설포닐유레아를 사용 중인 2형당뇨병 환자에게서 체계적인 교육이 저혈당에 미치는 영향을 확인하

기 위해 무작위대조연구가 수행되었으며 교육 후 6개월 동안 중재군에서 대조군에 비해 저혈당관련 증상이 개선되었다는 것을 입증하였다[24].

3. 위해

해당 권고안에 대한 위해 사항은 없다.

4. 이득과 위해의 균형

의료진은 당뇨병 환자가 방문할 때마다 저혈당 경험 여부와 저혈당의 위험인자를 확인하고, 고위험군을 적극적으로 선별해야 한다. 저혈당고위험군에 대해서는 저혈당을 예방하기 위해 적절한 교육을 하고, 필요한 경우 혈당조절 목표, 혈당강하제의 종류와 용량을 조정해야 한다. 저혈당위험이 높은 환자들에게 저혈당이 무엇인지, 저혈당에 노출되면 어떤 증상이 나타나는지, 저혈당이 일어난 원인이 무엇인지를 알려주고 저혈당이 발생했을 때 대처법에 대해 교육한다. 저혈당을 예방하기 위해서는 탄수화물 섭취, 운동, 치료약제간의 상호균형이 필수적이며, 각각의 요소에서 저혈당을 예방하기 위한 지침들을 실생활에 맞게 반복적으로 교육해야 한다. 해당 권고안에 대한 특별한 위해사항은 없다.

표 16.2 2형당뇨병 환자에게서 중증저혈당의 발생 위험인자

- 이전 중증저혈당의 과거력	- 신장기능 장애
- 저혈당무감지증, 자율신경병증 동반자	- 인슐린 및 설포닐유레아 사용
- 만성질환 혹은 중증질환 이환자	- 엄격한 혈당조절 또는 지나치게 낮은 당화혈색소
- 고령 혹은 청소년 이하의 어린 나이	- 오랜 당뇨병 유병기간
- 저체중	

☑ 저혈당 증상이 있으면? 혈당 70 mg/dL 미만 확인



대처 후에도 증상이 지속되고 혈당이 여전히 낮으면 당질을 한번 더 섭취합니다.

16 저혈당 관리

☑ 저혈당이 오면 어떤 음식을 먹을까요?



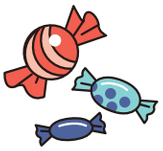
설탕 (15 g) 또는
꿀 한 숟가락 (15 mL)



요구르트
(약 100 mL 기준) 1개



주스 또는 청량음료
(다이어트용 제외)
3/4컵 (175 mL)



사탕 3~4개

- 의식이 없으면 음식을 먹이지 않습니다.
- 회복되면 자기혈당측정으로 혈당을 확인하고 간식이나 식사를 하여 추가적인 저혈당 발생을 예방합니다.
- 식사가 어렵다면 당질과 단백질이 포함된 간식(우유 또는 두유 등)을 섭취하도록 합니다.
- 초콜릿 등 지방이 함유된 간식은 흡수 속도가 느리므로 피합니다.

그림 16.1 저혈당 당뇨법

참고문헌

1. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 2013;369:362-72.
2. Cryer PE. Individualized Glycemic Goals and an Expanded Classification of Severe Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 2017;40:1641-3.
3. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010;340:b4909.
4. ORIGIN Trial Investigators; Mellbin LG, Ryden L, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. Eur Heart J 2013;34:3137-44.
5. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-97.
6. Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, et al. Interventions That restore awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2015;38:1592-609.
7. Hermanns N, Kulzer B, Ehrmann D, et al. The effect of a diabetes education programme (PRIMAS) for people with type 1 diabetes: results of a randomized trial. Diabetes Res Clin Pract 2013;102:149-57.
8. Little SA, Speight J, Leelarathna L, et al. 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;41:1600-7.
9. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. 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, randomised controlled trial. Lancet 2018;391:1367-77.
10. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 2004;350:2272-9.
11. Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, et al. Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes: the U.K. DAFNE experience. Diabetes Care 2012;35:1638-42.
12. He J, Ryder AG, Li S, et al. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. J Diabetes Investig 2018;9:1342-53.
13. Rama Chandran S, Jacob P, Choudhary P. A systematic review of the effect of prior hypoglycaemia on cognitive function in type 1 diabetes. Ther Adv Endocrinol Metab 2020;11:2042018820906017.

14. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. Diabetologia 2009;52:2328-36.
15. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al. 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.
16. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. Diabetes Care 2014;37:507-15.
17. Kim YG, Park DG, Moon SY, et al. Hypoglycemia and dementia risk in older patients with type 2 diabetes mellitus: a propensity-score matched analysis of a population-based cohort study. Diabetes Metab J 2020;44:125-33.
18. Lee AK, Rawlings AM, Lee CJ, et al. 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. Mehta HB, Mehta V, Goodwin JS. Association of Hypoglycemia With Subsequent Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2017;72:1110-6.
20. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009;301:1565-72.
21. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group; Jacobson AM, Musen G, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. N Engl J Med 2007;356:1842-52.
22. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, et al. Long-term effect of an education program (HyPOS) on the incidence of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2010;33:e36.
23. LaManna J, Litchman ML, Dickinson JK, et al. Diabetes Education Impact on Hypoglycemia Outcomes: A Systematic Review of Evidence and Gaps in the Literature. Diabetes Educ 2019;45:349-69.
24. ong YM, Shin KM, Lee KM, et al. Intensive individualized reinforcement education is important for the prevention of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab J 2015;39:154-63.

17 당뇨병신장질환

1. 당뇨병 진단 시 그리고 적어도 1년마다 요알부민배설량과 추정사구체여과율을 평가해야 한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]
2. 당뇨병신장질환의 발생과 진행을 억제하기 위하여 혈당과 혈압을 최적으로 조절해야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
3. 당뇨병신장질환 환자에게서 단백질의 과다한섭취나 제한(일일 0.8 g/kg 이하)은 피한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에게서 알부민뇨가 발생하면 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신II수용체차단제를 사용한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
5. 혈압이 정상인 환자에게는 당뇨병신장질환의 일차예방 목적으로 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신 II 수용체차단제의 사용을 권고하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
6. 알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 감소한 경우 심혈관 및 신장이익이 입증된 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
7. 원인이 불명확한 신장질환 또는 진행한 신장병증(추정사구체여과율 30 mL/min/1.73 m^2 미만)의 경우에는 신장전문의에게 의뢰한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

1. 자연경과

당뇨병신장질환은 당뇨병 환자의 20-40%에서 발생하며 말기신부전의 가장 흔한 원인이다. 지속적인 알부민뇨는 1형당뇨병에서 당뇨병신장병증의 초기 단계로 나타나며, 2형당뇨병에서는 신장질환 발생의 지표일 뿐 아니라 심혈관질환의 위험도를 나타내는 지표이기도 하다. 그러나 요알부민/크레아티닌비(urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR)가 30-299 mg/g인 1형당뇨병 환자의 약 40%에서 알부민뇨가 사라지기도 하며, 30-40%에서는 5-10년의 추적관찰 동안에도 높은 수준의 알부민뇨(UACR 300 mg/g 이상)로 진행하지 않았다. 그러나 지속적인 알부민뇨를 보이는 환자는 말기신부전으로 이행될 수 있다[1-3].

2. 당뇨병신장질환의 진단

알부민뇨는 무작위단회뇨에서 알부민과 크레아티닌의 비(UACR)를 측정한다. 24시간 동안 소변을 모으는 방식은 번거로울 뿐만 아니라 정확도를 더 높이지도 않는다. 무작위단회뇨에서 크레아티닌 없이 알부민만을 측정하는 방법은 저렴하지만, 소변 농축도에 따라 위음성과 위양성이 있을 수 있다. 요알부민배설의 변동성 때문에 6개월 동안 3회의 검사에서 적어도 2회 이상 증가되어 있어야 알부민뇨라고 확진한다. 염증, 발열, 24시간 이내 운동, 심부전, 심한 고혈당이나

고혈압은 신장손상 여부와 무관하게 알부민뇨를 증가시킬 수 있다. 알부민뇨는 연속변수이므로, 미량알부민뇨(30-299 mg/g)와 다량알부민뇨(300 mg/g 이상)란 용어는 사용하지 않는다. 따라서 알부민뇨는 UACR이 30 mg/g 이상일 때로 정의한다. 다만 다양한 연구에서 여전히 기존의 용어를 사용하고 있는 바, 연구결과의 해석과 판단 목적으로 사용할 수 있다.

추정사구체여과율은 혈청 크레아티닌을 이용한 공식으로 계산하는데, Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)법이 일반적으로 선호된다[4]. 통상적으로 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m^2 미만을 비정상으로 진단한다. 혈청 크레아티닌은 근육량에 의해 영향을 많이 받으므로, 고령이나 근육량이 감소한 상태에서는 정확도가 낮아진다. 시스타틴C는 이러한 제한점이 없어서 노인에게서 유용하게 사용되고 있으며, 최근 크레아티닌과 시스타틴C를 병합한 계산식의 정확도가 우월하다는 보고도 있어서 앞으로 더 많은 사용이 예측된다[5].

당뇨병신장질환은 다른 신손상의 원인이 없는 상태에서 알부민뇨의 존재 또는 추정사구체여과율의 감소로 진단한다. Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO)는 알부민뇨와 추정사구체여과율을 결합하여 만성신장질환의 단계를 분류하였다(표 17.1)[4].

3. 급성신장손상

급성신장손상은 빠른 기간 동안 사구체여과율의 급격한 감소를 의미한다. 당뇨병 환자들은 급성신장손상의 위험이 높은데[6], 이는 기존에 존재하던 만성신장질환이나 신장손상을 일으킬 수 있는 비스테로이드소염제, 신혈류를 감소시킬 수 있는 이뇨제, 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신II수용체차단제 등에 의해 발생 위험이 증가할 수 있어 치료에 주의를 요한다.

4. 추적검사

UACR과 추정사구체여과율은 당뇨병신장질환의 조기발견, 진행의 모니터링, 동반된 신장질환 파악, 만성신장질환의 합병증, 신장내과 의뢰여부 등의 판단을 위하여 최소 1년마다 검사하며, 이상이 있을 경우 더 자주 평가한다. 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제 사용 시에는 고칼륨혈증이 발생할 수 있으므로, 혈청 칼륨 수치를 모니터링한다. 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m^2 미만인 경우 신장독성 약물에 노출을 최소화해야 하며, 만성신장질환의 합병증을 선별검사해야 한다(표 17.2).

5. 치료

1) 영양

당뇨병신장질환이 있는 환자에게서 단백질섭취 제한이 알부민뇨의 진행, 사구체여과율의 감소, 그리고 말기신부전의 발생을 줄인다는 연구들이 있고[7], 과도한 단백질섭취는 알부민뇨 증가와 빠른 신장기능 저하를 야기하므로 하루 권장량인 0.8 g/kg을 유지하도록 한다. 그러나 0.8 g/kg 이하의 저단백질식사는 사구체여과율 감소나 심혈관질환 예방에

도움이 되지 않으므로 권고하지 않는다[7,8].

2) 혈당조절 및 약제의 선택

대규모의 전향연구에서 1형과 2형당뇨병 모두 정상에 가까운 혈당을 유지하는 것을 목표로 한 적극적인 당뇨병 치료가 알부민뇨 발생과 사구체여과율 감소를 지연시키는 것으로 나타났다. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)에서 집중혈당조절군(설포닐유레아-인슐린 치료군)은 관행적치료군에 비해 말기신부전을 포함한 종합적 미세혈관합병증 종결점을 23% 감소시켰다[9]. The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation(ADVANCE) 연구에서는 집중혈당조절군에서 관행적치료군 대비 종합적 신장종결점을 포함한 미세혈관합병증 종결점을 14% 감소시켰고, Veterans Affairs Diabetes Trial(VADT) 연구에서는 단백뇨 발생을 유의하게 감소시켰다[10,11]. UKPDS와 ADVANCE 연구의 장기 추적관찰에서 집중혈당조절의 이점은 더욱 두드러지게 나타났다[12,13].

2-1) SGLT2억제제

SGLT2억제제를 사용한 다수의 대규모 임상연구에서 알부민뇨 감소효과, 추정사구체여과율 감소 억제효과, 말기신질환 진행 억제효과가 보였다. EMPA-REG OUTCOME 연구에서 엠파글리플로진은 종합적 신장질환종결점 (다량 알부민뇨의 발생, 혈청 크레아티닌 두 배 이상 상승, 신장대체요법의 시작, 신장질환으로 인한 사망)에 대해 위약 대비 39%의 감소를 보였고[14], Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction(DECLARE-TIMI) 58 연구에서 다파글리플로진은 종합적 신장질환종결점(사구체여과율 40% 이상 감소, 말기신장질환, 신장질환이나 심혈관질환으로 인한 사망)에 대해 위약 대비 24%의 감소를 확인하였다[15]. 두 연구 모두에서 SGLT2억제제의 장기사용 시 위약 대비 추정사구체여과율 감소 억제가 확인되었다. 하지만 이 연구들은 신장질환종결점을 이차종결점으로 확인한 한계를 가진다. 최근에 발표된 Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease(DAPA-CKD) 연구는 만성신장질환(추정사구체여과율 25-75 ml/min/1.73 m^2, UACR 200-5000 mg/g)을 가진 당뇨병 및 비당뇨병 환자를 대상으로 다파글리플로진이 종합적 신장종결점(일차종결점, 사구체여과율 50% 이상 감소, 말기신장질환, 신장질환이나 심혈관질환으로 인한 사망)에 대해 위약 대비 39%의 감소를 확인하였다[16]. 당뇨병 환자만을 대상으로 분석하였을 때에도 36%의 감소가 확인되었다. 이상의 세 연구는 말기신장질환 발생에 대한 위험 감소만 따로 분석하였을 때도 SGLT2억제제에서 55%(EMPA-REG OUTCOME), 69%(DECLARE-TIMI 58), 36%(DAPA-CKD) 감소를 확인하였다.

SGLT2억제제의 대규모 임상시험에 대한 메타분석에서 SGLT2억제제군은 종합적 신장종결점에 대해 위약 대비 19%의 유의한 감소를 확인하였다[17]. 국내에서 처방이 가능한 SGLT2억제제만을 대상으로 메타분석을 시행하였을 때[18], 대조군 대비 SGLT2억제제의 추정사구체여과율 감소 억제효과가 확인되었으나, 이는 약 2년 이상의 장기사용

시에 얻을 수 있는 효과였고 아시아인이 다수 포함된 연구만을 따로 분석했을 때는 유의한 효과가 관찰되지 않았다. 한편 EMPA-REG OUTCOME 연구에서 1,517명의 아시아인만을 대상으로 한 사후분석에서 엠파글리플로진 치료는 위약 대비 알부민뇨 진행 억제(36%) 및 종합적 신장질환종결점 감소(52%)를 보여주었고, 추정사구체여과율 감소 억제 효과는 약 66주가 지난 시점에서부터 관찰되었다[19].

이상의 대규모 무작위배정연구 및 메타분석에 의거하여 종합적으로 평가하였을 때, SGLT2억제제는 2형당뇨병 환자에게서 신장질환(합병증)의 진행을 억제하는 효과가 있으며, 알부민뇨의 진행, 사구체여과율의 악화, 신대체요법의 시작 등 다양한 수준에서 긍정적인 영향을 미치는 것으로 보인다. 근거가 되는 대규모 임상시험이 대부분 심혈관질환이 있거나, 심혈관질환의 고위험군, 혹은 신장질환이 있는 2형당뇨병 환자였으므로 해당 환자군에서의 사용을 권고할 수 있다. 따라서 신장질환의 발생 및 진행 위험이 높은 환자군, 즉 알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m^2 미만으로 감소된 환자에게서 SGLT2억제제의 사용을 고려할 수 있다. 다만 2021년 현재 우리나라 식품의약품안전처의 허가사항은 2형당뇨병 환자의 경우 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m^2 이상에서 SGLT2억제제의 처방이 가능한 것으로 되어 있으므로, 진료지침과 허가사항 사이의 간극이 존재한다. 그러나 SGLT2억제제의 대규모 임상시험에서 추정사구체여과율 30-59 mL/min/1.73 m^2에 해당하는 환자들에게서도 신장이익이 관찰되었고 이를 상쇄할 만한 위해가 없었다는 점, 현재 식품의약품안전처 허가사항 내에서도 좌심실수축기능이 저하된 만성심부전 환자의 경우 추정사구체여과율 30 mL/min/1.73 m^2 이상에서 다파글리플로진 처방이 가능하다는 점에 근거하여 현 진료지침을 유지하기로 한다.

국내 시판 중인 SGLT2억제제 중에서는 다파글리플로진이 가장 높은 수준의 근거를 확보하고 있다. 엠파글리플로진의 근거가 되는 연구는 이차종결점으로 측정된 결과라는 한계를 가진다. 신장질환을 일차종결점으로 하는 연구가 진행중에 있으므로 이를 기다려볼 필요가 있다. 이프라글리플로진은 대규모 전향연구가 부재하여 신장질환 진행 억제효과에 대한 근거는 부족하다.

SGLT2억제제의 모든 대규모 연구에서 SGLT2억제제 사용 후 초기에 추정사구체여과율의 감소가 확인되었다. 따라서 이 기간 동안 추정사구체여과율을 주의깊게 모니터링할 필요가 있다. 또한 SGLT2억제제 사용은 비뇨생식기감염의 위험 및 혈량저하증(hypovolemia)과 관련한 위험과 연관되어 있으므로 이러한 부작용에 대한 주의가 필요하다. 특히 노인 환자에게서 혈량저하증과 관련한 증상에 대한 면밀한 모니터링이 필요하며, 따라서 약물투여 후 연관된 이상반응에 대해 확인을 요한다.

2-2) GLP-1수용체작용제

국내에서 사용 가능한 장시간형 GLP-1수용체작용제에 대한 대규모 심혈관임상시험에서 신장보호 효과를 제시한 바 있다. Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results(LEADER) 연구는 심혈관질환 고위험군 2형당뇨병 환자를 대상으로 리라글루타이드 1.8 mg (일일 1회 주사) 치료가 신장질환

(다량알부민뇨의 발생, 혈청 크레아티닌 두 배 이상 상승, 신장대체요법의 시작, 신장질환으로 인한 사망)에 대하여 위약 대비 22%의 감소 효과가 있음을 보였다[20]. Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes(REWIND) 연구에서는 심혈관질환 위험인자를 가진 2형당뇨병 환자를 대상으로 주 1회 둘라글루타이드 치료가 위약 대비 신장종결점(다량알부민뇨의 발생, 기저 대비 사구체여과율 30% 이상 감소, 신장대체요법의 시작)에 대하여 15% 감소 효과를 보였다[21]. 두 연구 모두 신장종결점을 이차종결점으로 하였다는 한계를 갖는다. 두 연구 모두 일차종결점인 종합적 심혈관질환 발생에 대해서 치료제의 위약 대비 유의한 감소효과를 증명한 바 있다.

GLP-1수용체작용제의 주요 심혈관임상시험을 대상으로 한 메타분석에서 GLP-1수용체작용제의 신장보호 효과는 주로 다량단백뇨의 발생 억제에 의한 것임을 제시하였다. [22] LEADER 및 REWIND 연구에서도 각 약제의 신장보호 효과는 다량단백뇨 발생 억제에 의한 것이었고, 혈청 크레아티닌 두 배 이상 상승과 신장대체요법에 대해서는 위약 대비 유의한 차이를 보이지 않았다[20,23]. 한편 속효성 제제로 분류되는 릭시세나타이드의 대규모 임상시험인 Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome(ELIXA) 연구에서 종합적 신장종결점에 대한 이득은 관찰되지 않았고, 탐색적 분석에서 기저에 다량알부민뇨를 가진 환자에게서만 알부민뇨 감소효과를 확인하였다[24]. 만성신장질환을 가진 당뇨병 환자에게서 GLP-1수용체작용제의 신장보호 효과를 증명한 대규모 임상연구는 부족하다. 둘라글루타이드의 Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265(dulaglutide) in Diabetes-7(AWARD-7) 연구는 577명의 만성신장질환을 동반한 2형당뇨병 환자를 대상으로 인슐린글라진 대비 사구체여과율 감소 억제효과 및 알부민뇨 감소효과를 보여준 바 있다[25].

GLP-1수용체작용제의 대규모 임상시험 결과를 종합해 보면, 현재 수준에서 장시간형 GLP-1수용체작용제는 신장질환의 진행에 대해 긍정적 효과가 있다고 볼 수 있다. 하지만 이는 주로 알부민뇨의 진행, 특히 다량알부민뇨의 발생을 억제하는 효과였으며, 추정사구체여과율 감소나 신장대체요법과 같은 주요 신장사건 감소효과에 대한 근거는 부족하다. 따라서 만성신장질환 환자에게서 SGLT2억제제 사용이 어려운 경우 혹은 보다 적극적인 혈당강하가 필요한 경우 지속형 GLP-1수용체작용제를 고려할 수 있다. LEADER 및 REWIND 연구의 대상자들이 심혈관질환이 있거나 심혈관질환 위험이 있는 2형당뇨병 환자였고, 다량알부민뇨 발생 억제가 주요 효과였으므로 심혈관질환 위험인자와 알부민뇨가 있는 2형당뇨병 환자가 GLP-1수용체작용제 사용의 주요 대상군이 될 수 있겠다.

대부분의 GLP-1수용체작용제 임상연구에서 오심, 구토 및 기타 소화기계 이상증상이 대조군 대비 유의하게 높은 것으로 확인되었으므로, 약제 사용 후 이러한 부작용에 대한 모니터링이 필요하다. 현재 시판 중인 모든 GLP-1수용체작용제는 주사제이므로 주사와 연관된 부작용, 특히 주사 부위의 피부 이상반응을 확인해야 한다. 경구약물 대비 상대적으로 높은 약가에 관련한 고려가 필요하다.

3) 혈압조절

UKPDS 연구에서 적극적 혈압조절이 당뇨병신장질환의 발생을 억제하였다[26]. 일반적으로 심혈관사망과 신장병증

진행을 억제하기 위해 혈압을 140/85 mm Hg미만으로 조절할 것으로 권고한다. 한편 혈압을 130/80 mm Hg 이하로 더 철저히 조절하는 것은 부작용 대비 이득이 더 크다고 생각되는 환자에게서 고려할 수 있다.

추정사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m^2 미만이고 UACR이 300 mg/g 이상의 알부민뇨가 있는 당뇨병 환자의 항고혈압제로 신장병증 진행에 억제효과가 규명된 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신II수용체차단제가 권고된다[27-29]. 좀 더 낮은 수준의 알부민뇨(UACR 30-300 mg/g)를 가진 환자에게서는 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제가 알부민뇨의 진행을 억제한다고 밝혀졌으나, 만성신부전으로의 진행을 억제하는지는 명확하지 않다[29,30]. 반면 알부민뇨 존재 여부와 관계없이 혈압이 정상인 당뇨병 환자에게서는 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제는 당뇨병신장질환의 발생을 억제하지 못해 일차예방 목적으로는 권고되지 않는다[31]. 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신II수용체차단제의 병용요법은 만성신장질환과 심혈관질환에 부가적인 효과가 없을 뿐만 아니라 고칼륨혈증이나 급성신장손상 같은 부작용 증가로 인해 권고되지 않는다[32].

6. 전문가에게 의뢰

신장병증의 원인이 불분명하거나, 신장병증과 관련된 다양한 대사적이상의 치료가 어려울 경우, 또는 추정사구체여과율이 30 mL/min/1.73 m^2 미만으로 신장대체요법을 고려 중인 경우 신장전문의에게 의뢰한다.

만성신장질환의 단계 및 관리

만성신장질환은 3개월 이상 지속되는 신장 구조 이상 혹은 신장 기능 이상 (추정사구체여과율 60 eGFR, mL/min/1.73 m^2 미만, 혹은 알부민뇨 30 mg/g 이상, 혹은 신장손상[1]의 증거가 있는 경우)으로 정의함.			요알부민배설량		
			A1	A2	A3
			정상~경도 상승	중등도 상승	고도 상승
			< 30 mg/g	30~299 mg/g	≥ 300 mg/g
추정사구체여과율 (eGFR, mL/min/1.73 m^2)	G1	≥ 90			
	G2	60~89			
	G3a	45~59			
	G3b	30~44			
	G4[2]	15~29			
	G5[2]	< 15			

[1] 알부민뇨, 요침사 검사 이상, 신장 조직검사 이상, 영상의학적 검사에서 구조적 이상.
[2] 신장내과 전문의 의뢰.

17 당뇨병신장질환

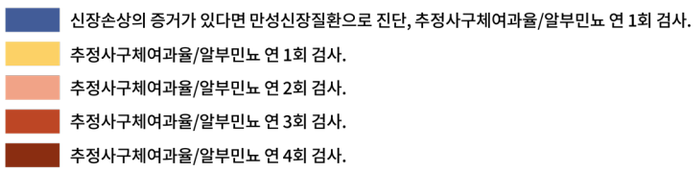


그림 17.1 만성신장질환의 단계 및 관리

표 17.1 만성신장질환(CKD)의 단계 및 평가

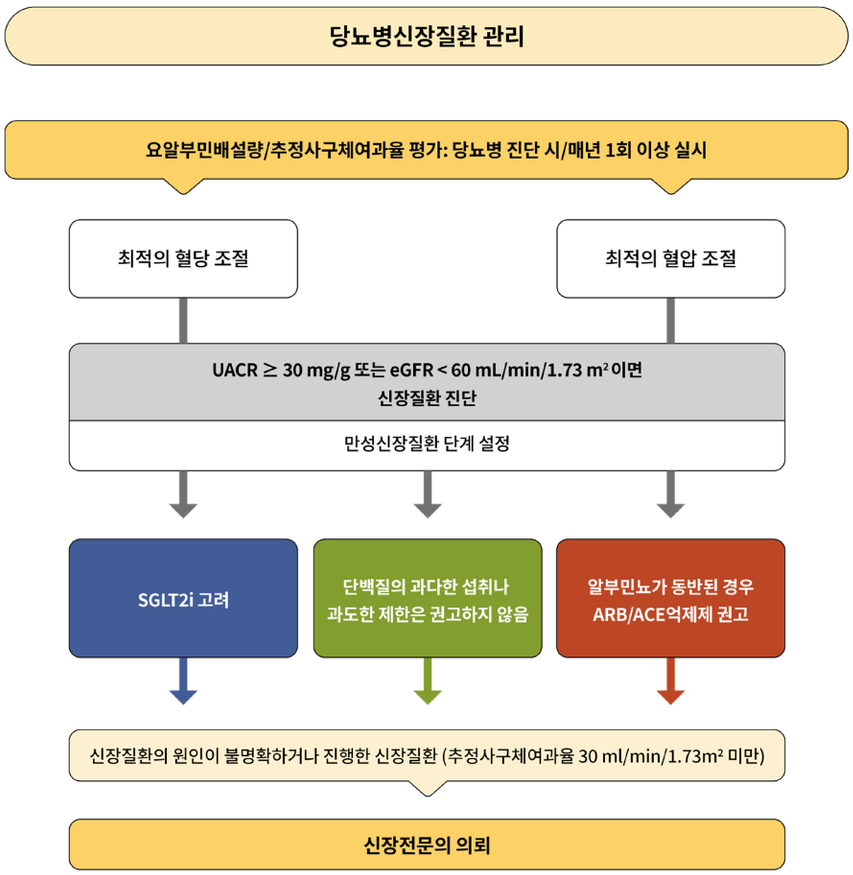
단계	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	신장손상[1)]	신장손상의 원인	CKD 진행의 위험인자[2)] 검사 및 치료	CKD 합병증 검사 및 치료	신대체요법을 위한 의뢰
1	≥ 90	+	✓	✓		
2	60-89	+	✓	✓		
3	30-59	+/-	✓	✓	✓	
4	15-29	+/-		✓	✓	✓
5	< 15 또는 투석	+/-			✓	✓

[1)]신장손상은 일반적으로 알부민뇨의 존재로 진단되지만, 이외에도 사구체성 혈뇨, 소변의 비정상 침전물, 영상의학적 이상 소견 등도 있다.
[2)]만성신장질환 진행의 위험인자는 고혈압, 고혈당, 알부민뇨 등이다. CKD, chronic kidney disease.

표 17.2 만성신장질환의 주요 합병증

합병증	검사 항목
혈압 상승	혈압, 체중
체액 증가	병력, 진찰, 체중
전해질 이상	혈청 전해질
대사산증	혈청 전해질
빈혈	혈색소
대사성 골질환	혈청 포타슘, 인, PTH, 25(OH)-Vitamin D

만성신장질환의 합병증은 보통 eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 이하에서 발생한다. 혈압이나 체액 증가는 진찰 시마다 관찰해야 하며,
혈청생화학검사는 증상이 있을 때 하거나, 만성신장질환 3기에서는 6-12개월마다, 4기에서는 3-5개월마다, 5기에서는 1-3개월마다 시행한다.



UACR, urine albumin/creatinine ratio
SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

그림 17.2 당뇨병신장질환 관리

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; McFarlane P, Gilbert RE, et al. Chronic kidney disease in diabetes. Can J Diabetes 2013;37 Suppl 1:S129-36.
3. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2007;49 S42–S154.
4. 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, et al. Estimating renal function in old people: an in-depth review. Int Urol Nephrol 2017;49:1979-88.
6. James MT, Grams ME, Woodward M, et al. 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, et al. 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, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. Diabetes Care 2012;35:434-45.
9. 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.
10. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-39.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
13. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2014;371:1392-406.
14. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-34.
15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347-57.
16. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383:1436-46.
17. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. JAMA Cardiol 2021;6:148-58.
18. Oh TJ, Moon JY, Hur KY, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor for renal function preservation in patients with type 2 diabetes mellitus: a Korean Diabetes Association and Korean Society of Nephrology Consensus Statement. Diabetes Metab J 2020;44:489-97.
19. Kadowaki T, Nangaku M, Hantel S, et al. Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME((R)) trial. J Diabetes Investig 2019;10:760-70.
20. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:839-48.
21. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:121-30.
22. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:776-85.
23. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:131-8.
24. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:859-69.
25. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:605-17.
26. 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.
27. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329:1456-62.
28. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
29. 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.
30. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870-8.
31. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med 2009;361:40-51.
32. ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.

18 당뇨병신경병증 및 발관리

1. 1형당뇨병 환자는 진단 5년 후, 2형당뇨병 환자는 진단 시 부터 당뇨병말초신경병증과 자율신경병증에 대한 선별검사를 하고, 이후 매년 검사한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
2. 말초신경병증의 선별검사로 당뇨병신경병증 설문(Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire, MNSIQ)과 신경계진찰[10 g 모노필라멘트검사, 진동감각검사, 발목반사검사(Michigan Neuropathy Screening Instrument Examination, MNSIE), 바늘찌름검사, 온도감각검사]을 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
3. 임상양상이 비전형적이거나 신경병증의 진단이 확실하지 않다면 다른 원인을 배제하기 위해 전기생리검사를 하거나 전문가에게 의뢰한다. [전문가의견, 제한적권고]
4. 기립저혈압, 안정빈맥 등 심혈관자율신경병증의 증상이나 징후를 보이는 경우에는 심혈관자율신경병증 검사를 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
5. 1형당뇨병에서 말초신경병증과 심혈관자율신경병증의 발생을 예방하거나 진행을 지연시키고, 2형당뇨병에서 말초신경병증과 심혈관자율신경병증의 발생과 진행을 지연시키기 위해 철저한 혈당조절을 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
6. 신경병성통증이 있는 경우 통증을 조절하고 삶의 질을 높이기 위해 약물치료를 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
7. 모든 성인에게 궤양과 절단의 위험인자를 확인하기 위해 매년 포괄적인 발평가를 하고, 발관리를 교육한다. [전문가의견, 일반적권고]
8. 심하게 파행하거나, 발동맥의 맥박이 약하거나, 발목상완지수가 0.9 이하인 경우 말초혈관조영을 한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 1. 1형당뇨병 환자는 진단 5년 후, 2형당뇨병 환자는 진단 시부터 당뇨병말초신경병증과 자율신경병증에 대한 선별검사를 하고, 이후 매년 검사한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 2. 말초신경병증의 선별검사로 당뇨병신경병증설문(Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire, MNSIQ)과 신경계진찰[10 g 모노필라멘트검사, 진동감각검사, 발목반사검사(Michigan Neuropathy Screening Instrument Examination, MNSIE), 바늘찌름검사, 온도감각검사]을 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 3. 임상양상이 비전형적이거나 신경병증의 진단이 확실하지 않다면 다른 원인을 배제하기 위해 전기생리검사를 하거나 전문가에게 의뢰한다. [전문가의견, 제한적권고]

18 당뇨신경병증 및 발관리

1. 배경

당뇨병신경병증은 다양한 임상증상들이 나타날 수 있으며 국소적 또는 전신적으로 발생하고, 1형당뇨병과 2형당뇨병 모두에서 평생 동안 유병률이 60% 정도 되는 가장 흔한 합병증이다[1,2]. 대한당뇨병학회 당뇨병학 제5판 및 2021년 미국당뇨병학회 당뇨병 진료지침에서는, 당뇨병신경병증 환자에게서 선별검사를 실시하고 이후 매년 시행하도록 권고하고 있다[1,2] 당뇨병신경병증연구회에서 시행한 다기관연구에서 우리나라에서 당뇨병신경병증의 유병률은 33-53%이었다[3,4]. 당뇨병 환자에게 신경병증의 조기진단과 관리는 다음과 같은 이유에서 중요하다[5-6].

1. 당뇨병신경병증은 배제질환으로, 당뇨병이 아닌 다른 원인으로 발생한 신경병증은 치료가 가능한 경우도 있다.
2. 증상이 있는 당뇨병신경병증은 약제치료를 선택할 수 있다.
3. 당뇨병신경병증의 50% 정도에서 증상이 없는데 이런 경우 발의 감각저하로 인한 족부궤양 발생 위험이 높다.
4. 당뇨병자율신경병증은 전신을 침범하나, 인지하고 치료하면 증상을 개선시키고, 후유증을 감소시키며 삶의 질을 향상시킬 수 있다.

신경학적 진찰은 감각기능검사와 운동기능검사이며, 감각기능검사가 더 복잡하고 당뇨병말초신경병증을 진단하는데 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, 진동감각과 관절감각으로 평가하고, 가는 유수신경섬유나 무수신경의 이상은 통증과 온도감각을 평가하여 알 수 있다. 신경학적검사 중 10 g 모노필라멘트검사는 간단한 검사로 임상적으로 가장 많이 사용되고 있다[7](그림 18.1).

당뇨병신경병증을 선별하기 위해 고안된 조사방법으로 미시간신경병증선별도구(Michigan Neuropathy Screening Instrument)가 대표적으로 신경병증 증상들 중에서 통증, 온도감각, 저린감에 해당하는 간단한 15개 문항으로 이루어진 설문조사와 발의 외형, 궤양 유무를 확인하고, 발목반사, 128 Hz 소리굽쇠를 이용한 진동각검사, 10 g 모노필라멘트검사로 이루어진 신경학적 신체검사로 구성되어 있다[7]. 따라서 당뇨병 환자들은 1년에 한 번씩 신경학적 신체검사[10 g 모노필라멘트검사, 진동감각검사, 발목반사검사], 온도감각검사, 바늘찌름(pin-prick)검사 등으로 원위대칭다발신경병증에 대한 선별검사를 한다[1-2,7](그림 18.2). 2개 이상의 검사를 시행하면 원위대칭 다발신경병증에 대한 진단적인 감수성을 87% 이상 높일 수 있다[8]

신경학적검사는 검사자와 피검자에 의해 결과가 주관적일 가능성이 높다. 이러한 한계점을 보완하고자 진동감각, 온도감각, 통증역치를 측정하는 정량적 감각신경검사가 이용될 수 있지만 이 검사도 어느 정도 주관적인 면이 있을 수 있다. 신경전도검사는 말초신경의 기능을 가장 정확하고 객관적으로 평가할 수 있는 검사로, 임상양상이 비전형적이고 진단이 확실하지 않아 다른 원인을 배제하여야 할 경우 시행할 수 있다[5,9](그림 18.2).

2. 이득(편익)

당뇨병 환자는 진단 당시 당뇨병말초- 및 자율신경병증의 선별검사를 해 조기진단 및 치료를 시작하면 당뇨병신경병증 발생 지연 및 예방, 신경병성통증 조절 및 삶의 질 향상, 당뇨병발질환 예방 및 절단 예방과 감소, 입원률 및 사망률을 감소시킬 수 있다. 당뇨병신경병증의 효율적 관리를 위해 가장 필요한 것은 조기진단으로, 그 이유는 당뇨병신경병증 환자의 절반은 무증상이며, 신경병증성 통증은 육체적, 정신적 삶의 질에 부정적인 영향을 미친다.

3. 위해

당뇨병말초신경병증은 다른 원인에 의한 신경병증이 배제되고 특별한 원인을 찾을 수 없는 경우에 진단하기 때문에 전형적인 당뇨병신경병증의 양상과 다른 경우는 당뇨병 이외의 다른 원인에 의한 신경병증을 배제해야 한다[2]. 신경학적 검사는 검사자와 피검자에 의해 결과가 주관적일 가능성이 높다. 이러한 한계점을 보완하고자 진동감각, 온도감각, 통증역치를 측정하는 정량적 감각신경검사가 이용될 수 있지만 이 검사방법도 어느 정도 주관적인 면이 있을 수 있다. 신경전도검사는 말초신경의 기능을 가장 정확하고 객관적으로 평가할 수 있는 검사로 임상양상이 비전형적이고 진단이 확실하지 않아 다른 원인을 배제하여야 할 경우 시행할 수 있다[2]. 정량적 감각신경검사와 신경전도검사 시행으로 의료비가 상승할 수 있다.

4. 이득과 위해의 균형

당뇨병말초- 및 자율신경병증의 선별검사와 다른 원인에 의한 신경병증을 배제하기 위한 정량적 감각신경검사와 신경전도검사 시행은 위해(부적절한 진단과 검사 시행으로 의료비 상승)보다 이득(당뇨병신경병증 및 당뇨병발궤양의 발생 지연, 예방, 감소와 입원률 및 사망률 감소)이 높다.

권고안 4. 기립저혈압, 안정빈맥 등 심혈관자율신경병증의 증상이나 징후를 보이는 경우에는 심혈관자율신경병증검사를 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 배경

여러 임상연구 및 메타분석 연구에서 심혈관자율신경병증은 심혈관질환 사망률, 부정맥, 무증상 심근허혈, 주요한 심혈관질환 발생, 심근기능이상 등에 대한 독립적인 위험인자로 작용하므로 기립 시 발생하는 머리가 가벼운 느낌, 두근거림, 흐릿함, 실신 등의 증상이 있으면 심혈관자율신경병증을 조기진단하기 위해 실시를 고려해야 한다 [10-13]. 저혈당무감지증은 심혈관자율신경병증과 연관되어 심한 저혈당과 부정맥, 심혈관질환 사망률을 증가시킬 수 있다[13-14]. 심혈관자율신경병증의 진단은 증상과 징후로 가능하며, 호흡에 따른 심박수 변동(heart rate variability), 발살바조작에 따른 심박수변동 및 기립 시 혈압변동검사 방법 등을 시행한다[14-16].

2. 이득(편익)

당뇨병 환자는 기립저혈압, 휴식 시 빈맥 등의 심혈관자율신경병증의 증상이나 징후가 발생하면 심혈관자율신경병증 검사를 실시하여 조기진단하면 심혈관자율신경병증 증상 완화, 이환율과 사망률 감소, 일상생활 및 삶의 질을 향상시킬 수 있다.

3. 위해

다른 동반된 질환이나 약물의 효과/상호작용 등이 심혈관자율신경병증의 증상 또는 징후와 유사하게 나타날 수 있으므로 감별진단해야 하고, 많은 약제의 복용은 직접 또는 간접적으로 심혈관자율신경병증에 영향을 줄 수 있다. 심혈관자율신경병증 검사 시행으로 의료비가 상승할 수 있다.

4. 이득과 위해의 균형

심혈관자율신경병증은 이환율과 사망률 증가, 삶의 질 감소와 일상생활에 제한을 가져오기 때문에 심혈관자율신경병증 증상이 발생하면 심혈관계 검사를 시행하여 적절한 조치를 취하는 것이 위해보다 이득이 많다.

권고안 5. 1형당뇨병에서 말초신경병증과 심혈관자율신경병증의 발생을 예방하거나 진행을 지연시키고, 2형당뇨병에서 말초신경병증과 심혈관자율신경병증의 발생과 진행을 지연시키기 위해 철저한 혈당조절을 권고한다.
[무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

무작위대조연구와 메타분석연구에서 당뇨병말초- 및 자율신경병증의 치료에서 근본 원인인 혈당을 조절하는 것이 중요하며, 여러 연구들에서 고혈당과 당뇨병말초신경병증의 중증도는 서로 밀접한 상관관계가 있고, 적극적인 혈당조절은 1형당뇨병 환자에게서 당뇨병신경병증을 예방하고 발생을 지연시켰다[17-22]. 1형당뇨병 환자를 대상으로 한 Diabetes Control and Complications Trial(DCCT) 연구에서 적극적인 혈당조절은 말초- 및 자율신경병증의 이환율을 50-60%까지 감소시켰다[18-19]. 반면에 2형당뇨병 환자에서는 적극적인 혈당조절의 신경병증에 대한 효과가 일부에서는 감소시키지만 다른 연구에서는 뚜렷한 효과가 없다고 보고하고 있다[22-24].

2. 이득(편익)

적극적인 혈당조절은 1형당뇨병 환자에게서 당뇨병말초- 및 자율신경병증의 발생을 예방 또는 지연시키고, 일부 2형당뇨병 환자에게서는 당뇨병말초- 및 자율신경병증의 발생을 예방하고 지연시킨다. 신경병성통증 및 증상을 완화하여 환자의 삶의 질을 개선하고, 신경퇴축을 막아 재생을 돕고, 사지손상과 같은 심각한 합병증을 막는다.

3. 위해

일부 2형당뇨병 환자에게서는 당뇨병말초- 및 자율신경병증의 발생을 예방하거나 지연시키지 못하고, 적극적인 혈당조절에 따른 약물 부작용이 발생한다.

4. 이득과 위해의 균형

당뇨병신경병증의 근본적인 원인인 고혈당을 개선시키기 위한 철저한 혈당조절에 대해 이익과 위해를 평가한 결과, 이익이 위해를 상회하여, 철저한 혈당조절은 당뇨병신경병증 치료에 도움이 된다. 당뇨병신경병증 환자의 치료에서 가장 중요한 것은 안정적이고 이상적인 혈당조절이다.

권고안 6. 신경병증통증이 있는 경우 통증을 조절하고 삶의 질을 높이기 위해 약물치료를 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

당뇨병신경병증 약물치료는 기전에 기초한 병인론적 약물과 증상조절에 기초한 약물 등 여러 가지 약물들에 대한 무작위임상연구를 평가하였다.

2. 이득(편익)

당뇨병신경병증 치료는 병인론 및 증상에 기초한 약물치료로 통증을 경감시키며, 수면장애, 우울증, 불안 등을 감소시켜 삶의 질을 향상시킨다. 병인론에 근거한 당뇨병신경병증 치료제에는 항산화제(알파지방산, 감마리놀렌산제), 혈관확장제, 벤포티아민(benfotiamine), 알도스환원효소억제제 등이 있으며 신경병증통증 조절과 임상경과에 도움을 줄 수도 있다. 당뇨병신경병증 통증 치료제인 항경련제(α2δ ligands), 삼환계항우울제, 선택세로토닌/노르에피네프린(노르아드레날린)재흡수억제제 등의 약물을 초기 용량부터 서서히 증량하며 사용하면 신경병증통증을 조절하고 삶의 질을 향상시킨다[25-39].

3. 위해

당뇨병신경병증에 사용하는 약물에 대한 일부 환자에게서 통증조절 효과가 없고 약제에 의한 부작용(어지럼, 졸음, 하지부종, 체중증가, 구강건조, 흐린시력, 두통, 배뇨곤란, 안압증가, 심계항진, 부정맥, 기립저혈압, 심질환 등)을 발생시킨다.

4. 이득과 위해의 균형

당뇨병신경병증에 사용하는 약물에 대한 효과와 부작용을 이득과 위해를 평가해 보면, 이득이 위해를 상회하여 당뇨병신경병증 치료에 도움이 된다. 당뇨병신경병증의 통증을 경감시키며 수면장애, 우울증, 불안 등을 감소시켜 삶의 질을 향상시킨다.

5. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

당뇨병신경병증 통증의 치료제는 초기 용량부터 서서히 증량하며 약제의 효과가 충분히 발현될 때까지 관찰한다. 증상 호전이 없으면 기전이 서로 다른 약물로 변경, 병용요법, 또는 아편유사제를 추가해 볼 수 있다(그림 18.3).

권고안 7. 모든 성인에게 궤양과 절단의 위험인자를 확인하기 위해 매년포괄적인 발평가를 하고, 발관리를 교육한다.
[전문가의견, 일반적권고]

권고안 8. 심하게 파행하거나, 발동맥의 맥박이 약하거나, 발목상완지수가 0.9 이하인 경우 말초혈관조영을 한다.
[전문가의견, 제한적권고]

1. 배경

여러 학회의 진료지침 및 메타분석에서 당뇨병발질환에 대한 정기검진, 고위험환자 선별, 환자와 가족 및 의료진의 교육, 적절한 신발의 선택, 비궤양성 병변치료가 당뇨병발질환을 예방할 수 있으므로 정기적인 발검진으로 포괄적인 발평가와 발관리교육을 권고하고 심각한 파행 등 말초혈관질환이 의심되면 추가적인 혈관검사, 운동, 약물치료와 중재술을 고려할 수 있다고 보고하고 있다[40-47].

모든 당뇨병 환자에게서 발 관찰은 진료 시마다 시행하고 당뇨병발질환의 위험을 평가하기 위해 족부궤양이나 절단의 과거력, 신경병증 및 말초혈관 증상, 시력장애, 신장질환, 흡연, 발관리 방법에 대해 평가한다. 발검사로 시행하는 신경학적검사는 초기 신경병증보다는 보호감각의 소실을 확인할 목적으로 10 g 모노필라멘트검사를 실시한다. 10 g 모노필라멘트검사는 적어도 다음(바늘찌름, 온도감각 또는 128 Hz 진동자를 이용한 진동감각, 또는 발목반사) 중 하나의 검사와 함께 수행한다.

말초동맥질환의 초기 선별검사는 걷는 속도가 감소한 병력, 다리피로, 파행, 발주위 맥박의 평가를 포함하고, 발목상완지수는 말초동맥질환의 증상이나 징후가 있는 환자에게서 검사한다. 비정상인 경우 혈관검사를 하고, 운동, 약물치료와 중재술을 고려할 수 있다. 당뇨병 환자는 말초동맥질환이 흔한데도 무증상인 경우가 많아, 50세 이상의 당뇨병 환자에게서는 발목상완지수를 검사하고, 50세 미만이라도 말초동맥질환의 다른 위험인자(흡연, 고혈압, 고지질혈증 또는 당뇨병 유병기간 10년 이상)를 가지고 있으면 검사를 고려한다[42]. 검사에 이상이 있거나 심한 증상이 있는 환자는 추

가적인 혈관검사를 의뢰한다. 발궤양 및 상처는 당뇨병발질환 진료에 경험이 있는 발전문의나 정형외과, 혈관외과 또는 재활의학과 전문의의 관리가 필요할 수 있다[45]. 당뇨병발궤양 치료의 표준은 상처부위의 변연절제술, 감염관리, 필요시 혈관재개통술, 전접촉석고붕대와 같은 궤양 부위의 부하제거(off-loading) 등이 포함된다[48]. 부가적인 요법으로 음압상처치료, 고압산소요법, 성장인자, 섬유아세포와 케라틴세포 조직공학제품, 생체공학적 피부, 줄기세포 등과 같은 다양한 치료방법이 사용되고 있다[35].

2. 이득(편익)

발궤양 및 절단은 당뇨병신경병증 또는 말초동맥질환의 결과이며, 흔히 발생하고 당뇨병 환자에게서 이환과 사망의 주요 원인으로 매년 포괄적인 발평가 및 발관리 교육을 시행하면 발궤양 및 절단에 대한 위험이 있는 당뇨병 환자를 조기에 인식하고 치료할 수 있어 해로운 결과를 지연시키거나 예방할 수 있고, 입원 및 사망률을 감소시킨다.

3. 위해

당뇨병발질환에 대한 추가적인 혈관검사 시행으로 의료비가 상승하거나, 당뇨병발질환 및 궤양 등의 약물치료에 따른 부작용이 발생할 수도 있으며, 일부에서는 치료의 효과가 나타나지 않을 수 있다.

4. 이득과 위해의 균형

당뇨병발질환에 대한 포괄적인 발평가 및 혈관검사 등에 대한 이득과 위해를 평가해 보면, 이득이 위해를 상회하여 포괄적인 발평가 및 혈관검사 등을 실시해야 한다.

18 당뇨신경병증 및 발관리

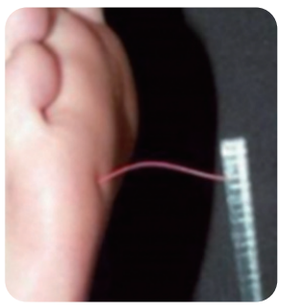
표 18.1 Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire, MNSIQ

다음은 귀하의 다리와 발에 나타나는 느낌을 조사하는 표입니다.
잘 생각하여, 평소 느낌이 어떤지 예□ 또는 아니오□에 표시해 주시기 바랍니다. 합계:_____ / 13점

1. 발 또는 다리에 저린 감이 있습니까?	1. 예□	0. 아니오□
2. 발 또는 다리에 화끈거리는 통증을 느낀 적이 있습니까?	1. 예□	0. 아니오□
3. 발에 무엇이 닿을 때 과민하게 느낍니까?	1. 예□	0. 아니오□
4. 발 또는 다리에 갑자기 쥐가 납니까?	0. 예□	0. 아니오□
5. 발 또는 다리에 찌르는 듯한 느낌을 받은 적이 있습니까?	1. 예□	0. 아니오□
6. 이불이 피부에 닿을 때 아픔을 느낍니까?	1. 예□	0. 아니오□
7. 목욕할 때, 뜨거운 물과 차가운 물을 구분할 수 있습니까?	0. 예□	1. 아니오□
8. 발에 까진 상처가 생긴 적이 있습니까?	1. 예□	0. 아니오□
9. 의사로부터 "당뇨병신경병증"이라고 진단된 적이 있습니까?	1. 예□	0. 아니오□
10. 다리와 발에 마비가 있습니까?	0. 예□	0. 아니오□
11. 다린 발의 증상이 밤에 더 심해집니까?	1. 예□	0. 아니오□
12. 걸을 때 다리가 아픕니까?	1. 예□	0. 아니오□
13. 걸을 때 발에 감각을 느낄 수 있습니까?	0. 예□	1. 아니오□
14. 발의 피부가 너무 건조해서 자주 갈라집니까?	1. 예□	0. 아니오□
15. 발이나 발가락을 자르는 수술을 받은 적이 있습니까?	1. 예□	0. 아니오□

MNSI(Michigan Neuropathy Screening Instrument) 결과판정:
- 4번과 10번 문항은 혈관계 증상에 해당하여 문진 결과에 상관없이 총 점수에서 제한다.
- 7번과 13번 문항은 "아니오"라고 답하였을 때 1점으로 매긴다.
- 총 점수의 합이 3점 이상이면 신경병증을 의심할 수 있고, 7점 이상이면 신경병증이 있음을 시사한다.

출처: 대한당뇨병학회, 당뇨병성 신경병증 매뉴얼 2020



모노필라멘트 검사

10 g Monofilament(5.07 Semmes-Weinstein)
- 환자가 검사하는 것을 보지 않도록 한다.
- 피부에 직각으로 접촉시켜 모노필라멘트가 구부러지도록 힘을 가한다 (3초 이내).
- 환자에게 감각을 느끼면 “예”로 대답하도록 한다.
- 궤양이나 굳은 살이 있는 곳은 피한다.



모노필라멘트 검사 판정

- 감각을 느끼는 곳이 9곳 이상이면 정상
- 3곳 이상 느끼지 못하는 경우 감각기능 저하, 족부 궤양의 위험성 증가

진동감각 검사



128 Hz의 진동자를 진동시켜 발가락의 돌출된 부위(주로 첫 번째 중족골)에 대어 환자가 진동 감각을 느꼈다가 사라질 때의 시간 차이가 검사자와 환자 사이에서 10초 이상이면 이상이 있는 것으로 판정한다.

발목 검사



피검자를 눕혀 다리를 구부리고 무릎을 외회전(external rotation)시킨 상태에서 발을 검사자의 손으로 배굴(dorsiflexion)시키고 아킬레스건을 가격하여 반사 기능이 정상, 저하, 항진으로 나타나는지 검사

그림 18.1 당뇨병말초신경병증 진단 방법

18 당뇨신경병증 및 발관리

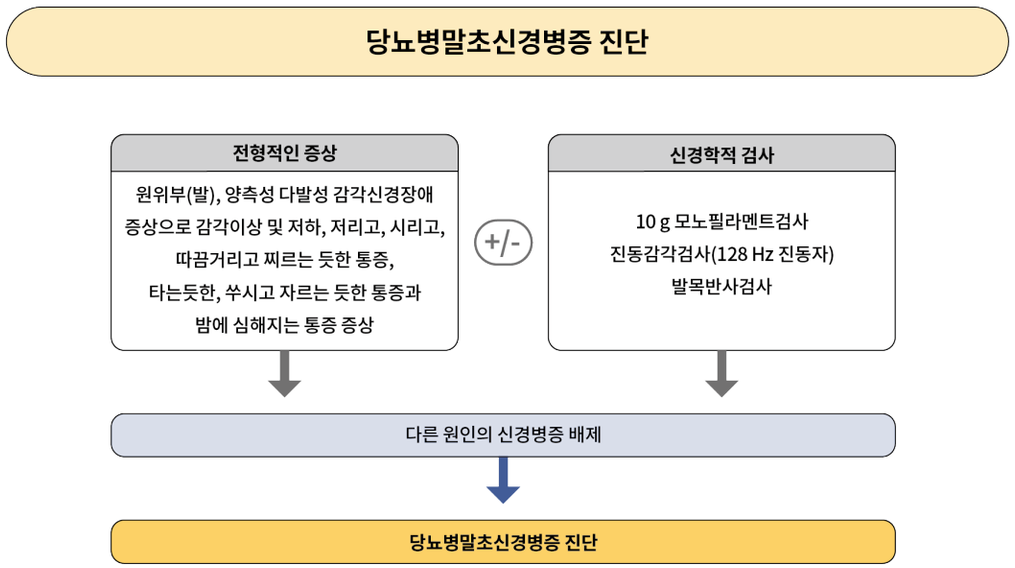


그림 18.2 당뇨병말초신경병증 진단

표 18.2 Michigan Neuropathy Screening Instrument Examination, MNSIE

	좌측			우측		
발의 외형 (변형/건조피부/ 굳은살/감염/열창)	0점 정상	1점 비정상		0점 정상	1점 비정상	
발의 궤양	0점 없음	1점 있음		0점 없음	1점 있음	
발목반사	0점 있음	0.5점 약함	1점 없음	0점 있음	0.5점 약함	1점 없음
엄지발가락의 진통감각	0점 있음	0.5점 감소됨	1점 없음	0점 있음	0.5점 감소됨	1점 없음
모노필라멘트	0점 정상	0.5점 감소	1점 없음	0점 정상	0.5점 감소	1점 없음

총점 _____ / 10점 (2점 초과시 신경병증 진단)

출처: 대한당뇨병학회, 당뇨병성 신경병증 매뉴얼 2020

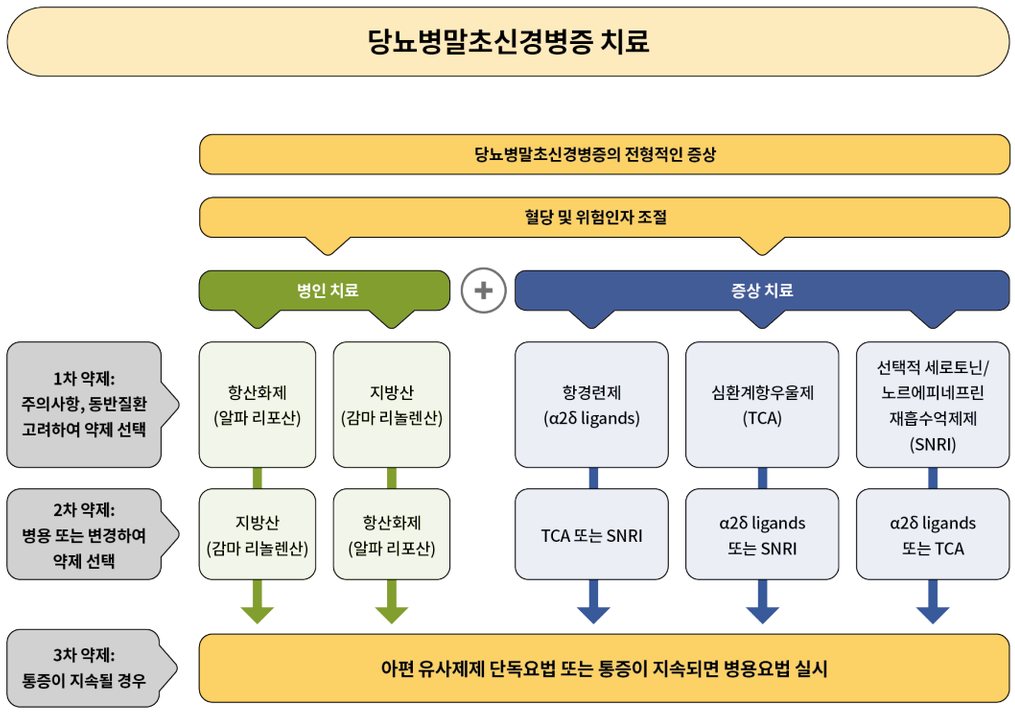


그림 18.3 당뇨병말초신경병증 치료

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, et al. 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, et al. 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.

18 당뇨신경병증 및 발관리

9. Kim KS, Kim SK, Lee YK, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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 JH, Chon S, Cha SA, et al. Korean Diabetes Prevention Study Investigators. Impaired fasting glucose levels in overweight or obese subjects for screening of type 2 diabetes in Korea. Korean J Intern Med 2020 Online ahead of print.
14. Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese clinical practice guideline for diabetes 2019. J Diabetes Investig 2020;11:1020-76.
15. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Ekoe JM, Goldenberg R, Katz P. Screening for diabetes in adults. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S16-9.
18. Lee YH, Bang H, Kim HC, et al. A simple screening score for diabetes for the Korean population: development, validation, and comparison with other scores. Diabetes Care 2012;35:1723-30.
16. American Diabetes Association. 13. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes. 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S137-43.
17. 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.
19. Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. Clin Chem 1989;35:315-7.
20. le Roux CW, Wilkinson SD, Pavitt DV, et al. A new antiglycolytic agent. Ann Clin Biochem 2004;41(Pt 1):43-6.
21. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). Circulation 2009;119:2886-93.
22. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2012;(6):CD007543.
23. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. 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.
24. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, et al. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. Diabetes Care 2013;36:3208-15.
25. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. Neurology 2017;88:1958-67.
26. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015;14:162-73.
27. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. Ann Intern Med 2014;161:639-49.
28. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. J Diabetes Complications 2015;29:146-56.
29. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. Diabetes Care 2008;31:1448-54.
30. Raskin P, Huffman C, Toth C, et al. Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized withdrawal trial. Clin J Pain 2014;30:379-90.
31. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain 2013;154:2616-25.

32. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. BMC Neurol 2009;9:6.
33. Dworkin RH, Jensen MP, Gammaitoni AR, et al. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. J Pain 2007;8:118-26.
34. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017;6:CD007938.
35. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006;67:1411-20.
36. Hardy T, Sachson R, Shen S, et al. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? Diabetes Care 2007;30:21-6.
37. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin 2011;27:151-62.
38. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care 2014;37:2302-9.
39. Won JC, Kwon HS, Moon SS, et al. gamma-linolenic acid versus alpha-lipoic acid for treating painful diabetic neuropathy in adults: a 12-week, double-placebo, randomized, noninferiority trial. Diabetes Metab J 2020;44:542-54.
40. Lee CW. Diagnosis and management of diabetic foot. J Korean Diabetes 2018;19:168-74.
41. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, et al. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. Diabetes Metab Res Rev 2012;28 Suppl 1:225-31.
42. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. 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.
43. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: a clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. J Vasc Surg 2016;63:3S-21S.
44. Bonner T, Foster M, Spears-Lanoix E. Type 2 diabetes-related foot care knowledge and foot self-care practice interventions in the United States: a systematic review of the literature. Diabet Foot Ankle 2016;7:29758.
45. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 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.
46. Elraiyah T, Tsapas A, Prutsky G, et al. A systematic review and meta-analysis of adjunctive therapies in diabetic foot ulcers. J Vasc Surg 2016;63:46S-58S.e1-2.
47. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. Diabetes Metab Res Rev 2016;32 Suppl 1:154-68.
48. Doupis J, Veves A. Classification, diagnosis, and treatment of diabetic foot ulcers. Wounds 2008;20:117-26.

19 당뇨병망막병증

1. 당뇨병망막병증의 발생 위험을 낮추거나 진행을 억제하기 위해 최적의 혈당, 혈압 및 지질조절을 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
2. 검진계획 : [전문가의견, 일반적권고]
   1) 1형당뇨병 환자는 진단 후 5년 이내에 망막 주변부를 포함한 안저검사 및 포괄적인 안과검진을 받아야 한다.
   2) 2형당뇨병 환자는 진단과 동시에 망막 주변부를 포함한 안저검사 및 포괄적인 안과검진을 받아야 한다.
   3) 이후 매년 안과검진을 한다. 망막병증 소견이 없고 혈당조절이 잘되면 1-2년 간격으로 검사할 수 있다. [무작위대조연구, 일반적권고]
3. 당뇨병이 있는 여성이 임신을 계획하는 경우 안과검진을 미리 받아야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 임신한 경우에는 첫 3개월 내에 안과검진을 받고 당뇨병망막병증의 발생과 진행 위험에 대한 상담을 받는다. 이후 매 3개월마다, 그리고 출산 후 1년까지 추적검사를 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
5. 심혈관질환의 예방을 위한 아스피린 사용은 망막출혈의 위험을 높이지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
6. 증식당뇨병망막병증으로 진행하였을 경우에는 범망막광응고의 시행을 위해 안과전문의에게 환자를 의뢰한다. [전문가의견, 일반적권고]
7. 당뇨병망막병증이 황반부종을 동반하였을 경우에는 항혈관내피성장인자 또는 덱사메사손임플랜트의 유리체주입술을 시행한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 1. 당뇨병망막병증의 발생 위험을 낮추거나 진행을 억제하기 위해 최적의 혈당, 혈압 및 지질조절을 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 이득

당뇨병망막병증의 유병률은 15.9-35.4%이며, 증식당뇨병망막병증의 유병률은 6.1-7.5%로 파악되고 있다[1,2]. 당뇨병 유병기간은 당뇨병망막병증의 발생과 진행을 예측하는 가장 강력한 요소이며 불량한 혈당조절도 중요한 위험인자로서, Diabetes Control and Complication Trial(DCCT)에서 혈당조절 정도와 당뇨병망막병증의 상관성은 명확히 증명되었다. 그 외 당뇨병신장질환, 이상지질혈증, 고혈압, 흡연 등도 위험인자이며, 1형당뇨병 환자에게서는 사춘기와 임신도 중요한 위험인자이다. 당뇨병 발생 초기부터 철저한 혈당조절을 통해 정상에 가까운 혈당을 유지할 경우 당뇨병망막병증의 발생을 예방하거나 지연시킬 수 있다는 것이 DCCT와 UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) 등 대규모 전향적무작위연구에서 밝혀졌다[3,4]. 지속적으로 혈압을 조절하는 것 역시 당뇨병망막병증 발생을 예방하거

나 지연시킬 수 있다고 알려져 있으나[5], Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)-EYE 연구에서는 수축기혈압을 120 mm Hg 미만까지 낮추는 것에 대한 추가적인 이득을 증명하지 못했다[6]. 이상지질혈증 역시 당뇨병망막병증의 진행에 영향을 줄 것으로 생각되며, 두가지 대규모 연구에서 페노파이브레이트(fenofibrate)를 투여한 경우 당뇨병망막병증의 진행을 막거나 호전시킬 수 있음이 확인되었다[7,8].

2. 위해

혈당, 혈압, 지질조절에 해당하는 위해는 내과적 약물치료의 잠재적 위해 가능성을 따른다.

권고안 2. 검진계획 : [전문가의견, 일반적권고]

1) 1형당뇨병 환자는 진단 후 5년 이내에 망막 주변부를 포함한 안저검사 및 포괄적인 안과검진을 받아야 한다.

2) 2형당뇨병 환자는 진단과 동시에 망막 주변부를 포함한 안저검사 및 포괄적인 안과검진을 받아야 한다.

3) 이후 매년 안과검진을 한다. 망막병증의 소견이 없고 혈당조절이 잘되면 1-2년 간격으로 검사할 수 있다.

1. 이득

증식당뇨병망막병증이나 황반부종이 있는 경우에도 증상이 없을 수 있으므로 정기적인 선별검사를 통해 조기에 발견하여 치료하는 것이 시력상실을 막는 데 중요하다. 1형당뇨병 환자에게서 시력손상을 동반한 망막병증은 당뇨병 진단 후 3-5년 내에는 거의 발생하지 않았다는 연구결과를 근거로, 진단 후 5년 이내에 산동안저검사 및 포괄적인 안과진찰을 권고한다. 2형당뇨병 환자의 경우에는 일반적으로 당뇨병으로 진단되지 않았던 상당 기간이 선행될 것으로 추정되므로 진단과 동시에 산동안저검사를 포함한 포괄적인 안과진찰을 권고한다. 초기 안과검사에서 망막병증 소견이 없는 경우에는 보통 매년 검사를 하도록 하는데, 최근에는 비용-효과를 고려하여 당뇨병망막병증의 저위험군에서는 검사주기를 연장할 수 있다는 의견도 있다. 1형당뇨병 환자를 30여 년 간 추적한 DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications(EDIC) 연구를 보면, 현재 환자의 망막상태와 당화혈색소를 고려하여 검사주기를 결정하는 방법이 당뇨병망막병증이 없는 당뇨병 환자에게서 검사 횟수를 줄이면서도 효율적일 수 있지만[9], 선별검사 간격을 1년보다 늘리는 것에 아직은 증거가 불충분하다는 연구결과도 있다[10]. 따라서 매년 시행한 검사에서 1회 이상 정상소견을 보이며 혈당조절이 잘 되는 경우에는 1-2년 간격으로 시행하는 것을 고려할 수 있다[11]. 만약 선별검사에서 이상소견을 보일 경우에는 진행 정도에 따라 더 자주 검사하는 것이 필요하다. ICO의 당뇨병망막병증 관리에 대한 검진 권고안(2017년)에 따르면, 우리나라와 같이 의료자원이 잘 갖추어진 나라의 기준으로, 당뇨병망막병증 소견이 없는 당뇨병 환자의 경우 1-2년 간격, 가벼운 비증식당뇨병망막병증은 6-12개월 간격, 중등도 비증식당뇨병망막병증은 3-6개월 간격, 심한 비증식당뇨병망막병증은 3개월 간격으로 추적관찰을 시행하며, 증식당뇨병망막병증은

19 당뇨병망막병증

치료되지 않은 경우는 1개월, 치료 후 안정적인 경우 6-12개월 간격을 권고하고 있다[12]. 황반부종이 있을 때는, 황반부를 침범하지 않은 경우 3-6개월 간격, 황반부 침범 시에는 1-3개월 간격의 경과관찰 기간을 설정하고, 항혈관내피성장인자 치료 시에는 필요에 따라 매달 경과관찰이 필요하기도 하다. 실제 개별 환자에 대한 경과관찰 기간은 환자의 안저상태, 동반된 다른 안과질환, 전신상태, 환자의 경제사회적 상황 등 여러 가지를 종합적으로 고려하여 선택되어야 할 것이다.

2. 위해

당뇨병망막병증을 위한 검진은 안저촬영, 빛간섭단층촬영, 망막혈관검사(형광안저촬영)이 주를 이루는데, 비침습적검사이기 때문에 예상되는 위해가 거의 없다. 망막혈관검사 또한 과거에는 형광색소주사로 인한 부작용 위험이 있었으나, 최근 개발된 빛간섭단층망막혈관검사를 이용하면 위해 가능성이 거의 없다. 따라서 고려할 수 있는 위해는 검사에 소요되는 시간과 비용뿐이다[13].

권고안 3. 당뇨병이 있는 여성이 임신을 계획하는 경우 안과검진을 미리 받아야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 4. 임신한 경우에는 첫 3개월 내에 안과검진을 받고 당뇨병망막병증의 발생과 진행 위험에 대한 상담을 받는다. 이후 매 3개월마다, 그리고 출산 후 1년까지 추적검사를 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 이득

임신은 당뇨병 환자에게서 당뇨병망막병증의 진행을 악화시킬 수 있다[20]. 따라서 당뇨병 환자가 임신을 계획하는 경우에는 사전에 안과검사를 받도록 하며 당뇨병망막병증 발생 및 진행의 위험성에 대해 상담을 받도록 한다. 임신 중에는 첫 3개월 이내에 안과검사를 받고 망막병증의 정도에 따라 적절한 간격으로 추적검사를 받도록 한다. 당뇨병망막병증 위험도의 증가는 분만 후 12개월까지 지속되는 결과를 보여 출산 후 1년까지 철저히 추적검사를 한다[14]. 반면에 임신당뇨병 환자는 진단 후 출산할 때까지 망막병증의 발생 위험이 증가하지 않으므로 안과검사가 필요하지 않다[15]. 검진 일정은 환자의 안저상태 등에 따라 이보다 더 자주 또는 가끔 시행할 수 있다. 범안저광응고술의 적응증과 방법은 본질적으로 보통 환자에서와 동일하며, 단지 출산 후 자연퇴행하는 경우를 고려하여 레이저광응고술을 출산 후까지 미루어보는 견해도 있으나, 이 경우 출산 시 안내출혈의 가능성이 높아지므로 대부분은 여전히 즉시 치료하는 것을 권장한다. 당뇨황반부종은 출산 후 회복될 가능성이 있고 레이저치료에 의해 더 악화될 수 있으므로 치료 여부를 조심스럽게 결정한다.

2. 위해

임신한 여성의 검진에 따른 위해 가능성은 일반적인 당뇨병망막병증 검진 계획을 따르며, 임신에 따른 위해 가능성이 더 높지 않다.

권고안 5. 심혈관질환의 예방을 위한 아스피린 사용은 망막출혈의 위험을 높이지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 이득

당뇨병망막병증 환자에게서 아스피린 사용이 망막출혈의 위험성을 증가시키는가에 대한 논란이 있었으나, ETDRS 연구에서 하루 650 mg의 아스피린 사용은 망막병증의 진행, 출혈 발생 위험도를 증가시키지 않았다[16]. 따라서 당뇨병망막병증이 있는 환자에게서 심혈관질환의 예방이나 다른 적응증으로 아스피린을 사용할 때 안과적 금기사항은 없다.

2. 위해

아스피린의 사용이 당뇨병망막병증에서의 출혈 위험성을 증가시킨다는 가설이 받아들여지지 않고 있으며, 아스피린 사용의 위해는 내과적인 투여에 따른 통상적인 위험성을 따른다.

권고안 6. 증식당뇨병망막병증으로 진행하였을 경우에는 범망막광응고의 시행을 위해 안과전문의에게 환자를 의뢰한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 이득

범망막광응고의 치료 효과는 두가지 대규모 연구에서 증명되었다. Diabetic Retinopathy Study(DRS)의 결과에서 범망막광응고는 시술 2년 후 증식당뇨병망막병증 환자의 60%에서 심각한 시력소실의 위험도를 낮췄다[17]. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(ETDRS)에서는 경도 또는 중등도 비증식망막병증에서의 효과는 입증하지 못했지만, 고위험의 증식망막병증환자에게서는 효과가 있음을 확인하였으며, 또한 임상적으로 의미있는 황반부종을 갖는 환자에게서 시력소실의 위험도를 50% 감소시켰다[18].

2. 위해

범망막광응고의 가능한 위해로는 주변부 시야결손, 황반부종, 망막출혈 등이 보고되고 있으며, 주변부 시야결손의 경우 범망막광응고를 시행한 경우에 100%에서 발생하며 회복되지 않는다. 황반부종의 경우 최근 항혈관내피성장인자 유리체내주입술로 좋은 결과를 보여주고 있다[19].

19 당뇨병망막병증

권고안 7. 당뇨병망막병증이 황반부종을 동반하였을 경우에는 항혈관내피성장인자 또는 덱사메사손임플랜트의 유리체주입술을 시행한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 이득

베바시주맙(bevacizumab), 라니비주맙(ranibizumab), 애플리버셉트(aflibercept) 등 항혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor) 제제의 유리체 강내 주사치료가 당뇨병망막병증의 치료에 사용되고 있다. 특히 임상적으로 의미있는 황반부종을 가진 환자들에게서 세가지 약물 모두 시력을 호전시킴이 입증되었다[18]. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network(DRCRN)에서는 증식망막병증 환자에게서 라니비주맙을 투여한 경우 레이저광응고를 받은 환자들과 비교하여 시력소실을 낮추는 효과가 열등하지 않았으며, 주변부 시력감퇴와 유리체절제술의 시행, 망막부종의 발생이 적었다[20]. 또한 덱사메타손임플랜트의 유리체내주입술을 시행하여 황반부종을 감소를 기대할 수 있다[21]. 그러나 이는 황반부종에 대한 치료에 국한된다. 당뇨망막증자체의 치료에는 해당되지 않는다.

2. 위해

항혈관내피성장인자 유리체내주입술의 가능한 위해로는 안내염 등의 안구합병증이 발생할 수 있으며, 항생제 치료 및 유리체절제술 등의 수술적치료를 통하여 합병증을 치료한다[21]. 항혈관내피성장인자의 유리체내주입술이 심혈관질환의 위험성을 증가시킨다는 가설에는 논란이 있으며, 안구 내로 주입된 항혈관내피성장인자의 일부가 전신순환계로 흘러들어가 생리적인 혈관내피성장인자를 억제하여 위험성을 높일 수 있는 것으로 추정하고 있으나 입증되지 않았다[23]. 덱사메타손임플랜트 유리체내주입술의 경우 백내장을 유발하거나 안압상승의 위험성을 높이는 부작용이 있을 수 있다[21].

참고문헌

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2012;35:556-64.
2. Jee D, Lee WK, Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:6827-33.
3. 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.
4. 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.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13.
6. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group; Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010;363:233-44.

7. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:1687-97.
8. Wright AD, Dodson PM. Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. Eye (Lond) 2011;25:843-9.
9. DCCT/EDIC Research Group; Nathan DM, Bebu I, et al. Frequency of evidence-based screening for retinopathy in type 1 diabetes. N Engl J Med 2017;376:1507-16.
10. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, et al. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. Br J Ophthalmol 2016;100:105-14.
11. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S105-18.
12. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on diabetic eye care: the international council of ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. Ophthalmology 2018;125:1608-22.
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. 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.
15. Gunderson EP, Lewis CE, Tsai AL, et al. 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.
16. Chew EY, Klein ML, Murphy RP, et al. 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.
17. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Am J Ophthalmol 1976;81:383-96.
18. 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.
19. Vergmann AS, Grauslund J. Changes of visual fields in treatment of proliferative diabetic retinopathy: a systematic review. Acta Ophthalmol 2020;98:763-73.
20. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Gross JG, Glassman AR, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. JAMA 2015;314:2137-46.
21. He Y, Ren XJ, Hu BJ, et al. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. BMC Ophthalmol. 2018;21;18:121.
22. Lau PE, Jenkins KS, Layton CJ. Current evidence for the prevention of endophthalmitis in anti-VEGF intravitreal injections. J Ophthalmol 2018;2018:8567912.
23. Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. Intern Emerg Med 2020;15:199-210.

20 당뇨병의 급성합병증

1. 전신상태가 불량한 고혈당 환자에게서는 당뇨병케토산증(diabetic ketoacidosis, DKA) 또는 고혈당고삼투질상태(hyperglycemic hyperosmolar state, HHS)를 먼저 의심해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]
2. DKA나 HHS로 진단된 경우에는 반드시 선행인자를 확인한다. [전문가의견, 일반적권고]
3. DKA나 HHS가 진단되면 프로토콜에 따라 탈수, 고혈당 및 전해질불균형을 교정한다. [전문가의견, 일반적권고]
4. DKA나 HHS의 치료 중 발생할 수 있는 저혈당, 저칼륨혈증 및 뇌부종 등 합병증 발생에 주의한다. [전문가의견, 일반적권고]
5. DKA나 HHS를 예방하고 재발을 방지하기 위해 의심 증상이 있을 때 의료진과 상담하도록 환자를 교육한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 1. 전신상태가 불량한 고혈당 환자에게서는 당뇨병케토산증(diabetic ketoacidosis, DKA) 또는 고혈당고삼투질상태(hyperglycemic hyperosmolar state, HHS)를 먼저 의심해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 2. DKA나 HHS로 진단된 경우에는 반드시 선행인자를 확인한다. [전문가의견, 일반적권고]

다뇨, 다음, 체중감소, 구토, 탈수, 쇠약, 그리고 의식변화 등이 있는 환자에 있어서 DKA나 HHS를 의심할 수 있다. 신체검사에서 피부긴장도가 떨어져 있는지, 깊고 빠른 호흡곤란(Kussmaul respiration), 빈맥, 및 저혈압이 있는지, 의식변화가 있는지 확인해야 한다. DKA 상태에서 구역, 구토, 복부통증을 호소하는 경우가 많은데, 복통이 DKA의 결과인지 선행인자인지 감별해야 한다[1-4].

DKA 진단은 고혈당, 고케톤혈증, 심한 대사산증의 3가지 요소로 이루어진다[3,5]. 이들 중 가장 중요한 진단기준은 혈중 케톤체(serum ketone bodies)의 증가이다. 베타하이드록시뷰티르산염(beta-hydroxybutyrate)이 케톤생산의 주요 생성물이므로[6] 케토산증을 진단하기 위해 혈청/소변 베타하이드록시뷰티르산염을 측정하는 것이 가장 유용하다. DKA의 중증도는 대사산증과 의식수준에 따라 경증, 중등증, 중증으로 분류한다(표 20.1)[3,4]. 고혈당은 DKA 진단에 중요한 인자이나, DKA의 중증도를 결정짓는 인자는 아니다[3,7]. 특히 SGLT2억제제를 복용하는 환자[8,9], 임산부, 알코올 남용이나 간기능저하로 포도당신생성(gluconeogenesis) 저하가 있는 환자에게서는 혈당이 높지 않은 DKA (euglycemic DKA)도 발생할 수 있으므로 주의를 요한다[10]. HHS는 고혈당(600 mg/dL 초과)과 고오스몰랄농도(유효혈청오스몰랄농도 320 mOsmol/kg 초과)는 있으나 대사산증이나 케토산증은 동반되지 않은 상태로 진단한다[11].

DKA의 흔한 선행인자는 인슐린의 중단 또는 부적절한 투여, 감염 등이며 이전에 진단받지 않았던 상태에서 DKA 발생으로 인해 처음 당뇨병을 진단받는 경우도 있다. 또한 코르티코스테로이드, 교감신경작용제(sympathomimetic), 비정형항정신병약제, SGLT2억제제 등의 약물도 DKA 발생과 관련이 있을 수 있다[12-14]. HHS에서는 감염이 가장 흔한 선행인자이고, 혈당강하제를 적절히 사용하지 않았거나, 뇌혈관질환, 심근경색증, 외상 등의 질환에 동반되어 있을 때 유발될 수 있다[4,15].

표 20.1 당뇨병케토산증(DKA)과 고혈당고삼투질상태(HHS)의 진단기준

	DKA			HHS
	경증	중등증	중증	
혈당 (mg/dL)[1)]	> 250	> 250	> 250	> 600
동맥혈(정맥혈) pH	7.25-7.30	7.00-7.24	< 7.00	> 7.30
혈청 탄산수소염(mEq/L)	15-18	10-14	< 10	> 15
혈청 베타하이드록시뷰티르산염 (mmol/L)	> 3	> 3	> 3	< 3
소변/혈장 케톤	양성	양성	양성	음성/양성
유효혈청오스몰랄농도 (mOsmol/kg)	다양	다양	다양	> 320
음이온차[3)]	> 10	> 12	> 12	< 12
의식상태	명료	명료/기면	혼미/혼수	혼미/혼수

[1)] SGLT2억제제를 복용하는 환자, 임신부, 알코올 남용이나 간기능 저하가 있는 환자는 정상혈당 DKA(euglycemic DKA)가 발생할 수 있다.
[2)] 유효혈청오스몰랄농도 (effective osmolarity: $2x\ [Na^+\ (mEq/L)] + glucose\ (mg/dL)/18$).
[3)] 음이온차: $(Na^+)-[Cl^- + HCO_3^-]$.

권고안 3. DKA나 HHS가 진단되면 프로토콜에 따라 탈수, 고혈당 및 전해질불균형을 교정한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 4. DKA나 HHS의 치료 중 발생할 수 있는 저혈당, 저칼륨혈증 및 뇌부종 등 합병증 발생에 주의한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 5. DKA나 HHS를 예방하고 재발을 방지하기 위해 의심 증상이 있을 때 의료진과 상담하도록 환자를 교육한다. [전문가의견, 일반적권고]

20 당뇨병의 급성합병증

DKA/HHS의 치료

체액손실을 보충하여 적절한 체내 조직의 관류를 회복하고, 케톤생성의 중단, 전해질 정상화, 고혈당에서 회복하는 것을 치료목표로 한다. 치료 중 모니터링이 중요하며 중증도에 따라 중환자실이나 준중환자실에서 치료하도록 한다. 치료는 그림 20.1과 같은 알고리듬에 따른다[3,4,10,11,16].

1) 수액

손실된 체액에 대한 수액보충요법이 DKA와 HHS의 치료에 있어서 가장 결정적인 첫 치료이다. DKA에서는 약 100 mL/kg, HHS에서는 대략 100-200 mL/kg의 수분부족이 있을 것으로 예상된다. 수분부족은 다음과 같은 계산식을 통해 예상할 수 있다: 총체액량부족(L) = 0.6 x [체중(kg)] x [1-(Na+ 교정치/140)][15]. 우선 체내 조직의 저관류 상태를 빠르게 회복하고 고혈당 상태를 회복하기 위해 등장식염수(0.9% isotonic saline) 1,000-2,000 mL를 1-2시간에 걸쳐 주입한다. 한편 균형결정질용액(lactated Ringer's solution)을 사용하여 수분보충을 시행해 볼 수 있다[17]. 이후 혈청 나트륨 농도와 탈수 정도에 따라 등장식염수나 저장식염수(0.45% saline)를 사용하여 250-500 mL/hr의 속도로 주입한다. 혈당이 200-250 mg/dL에 도달하면 케토산증의 회복[3,4]을 위한 인슐린투여를 유지하고, 저혈당 발생을 예방하기 위해 5-10% 포도당액(dextrose solution)을 포함한 수액치료를 유지해야 한다[3,4].

2) 인슐린

인슐린은 수액치료를 시작한 다음 시행해야 하는 중요한 치료이다. 인슐린은 정주, 근주, 피하주사를 통해 주입할 수 있다[18-20]. 그러나 의식저하가 있거나 중증상태인 경우 정맥주사를 통해 지속적으로 레귤러인슐린(regular insulin)을 투여하는 것을 권고한다[16,21]. 초단기작용인슐린 0.1 U/kg을 일시에 정맥주사한 후 시간당 0.1 U/kg 속도로 정맥주사하거나 정맥내 대량주입 없이 초단기작용인슐린을 시간당 0.14 U/kg로 정맥주사한다[22,23]. 한편 경증 혹은 중등증 정도의 DKA에서는 초단기작용인슐린 피하주사를 고려해 볼 수 있다[24-27]

3) 포타슘

DKA나 HHS를 동반한 환자에게서는 3-5 mmol/kg의 칼륨결핍이 있으나 고혈당 시기에는 경증-중등도의 고칼륨혈증이 관찰될 수 있다. 인슐린치료 및 대사산증의 교정은 혈청 칼륨수치를 감소시킬 수 있으므로 혈청칼륨 수치가 5.2 mEq/L이하로 감소하는 경우 칼륨보충이 필요하다. 2-4시간마다 혈청 칼륨을 측정하고, 5.1 mEq/L를 초과하는 경우 보충은 필요하지 않으나 4.0-5.2 mEq/L일 때는 정맥수액 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 인슐린투여를 중단하고 염화칼륨을 10-20 mEq/h의 속도로 주입하고 이후 혈청 칼륨이 3.3 mEq/L를 초과하면 수액 1 L당 염화칼륨 40 mEq를 섞어서 투여하고, 혈청 칼륨이 4-5 mEq/L를 유지하도록 한다[3,4,15,28].

4) 탄산수소염(HCO_3^-)

탄산수소염 투여는 일반적으로 권고하지 않는다[5,16,29,30]. 기존의 무작위대조연구에서 심각한 산증을 동반한 DKA환자에게 탄산수소염을 투여했을 때 고혈당이나 케토산증으로부터 회복하는 속도에는 이득이 없었고 오히려 저칼륨혈증이나 뇌부종과 같은 부작용의 위험이 더 높았다[31,32]. 하지만 pH 6.9미만의 심한 대사산증 상태에서는 정맥 pH가 7.0에 도달할 때까지 탄산수소염 투여[100 mmol (2 ample)의 탄산수소염을 생리식염수 400 mL에 혼합하여 200 mL/hr의 속도로 2시간 동안 투여]를 고려한다[3,33].

5) 검사실 검사

처음 내원 시 전체혈구계산, 혈장포도당, 혈청 전해질(음이온차 계산), 혈액요소질소(BUN), 크레아티닌, 케톤체(혈청/소변), 오스몰랄농도, 정맥혈 또는 동맥혈 pH, 요검사를 실시한다[3]. 산-염기상태를 파악하기 위해 반드시 동맥혈을 이용할 필요는 없으며 정맥혈채혈도 동맥혈과 비교하여 pH와 탄산수소염 상태를 파악하는데 충분하다[30].

치료하는 동안 모세혈관혈당(capillary glucose)은 1-2시간 간격으로, 혈청 전해질, 혈장포도당, 혈액요소질소, 크레아티닌, pH는 4시간 간격으로 검사한다. DKA에서는 백혈구증가증(10,000-15,000/mm^2)이 동반될 수 있으나 이 소견이 반드시 감염을 의미하는 것은 아니다. 그러나 백혈구수가 25,000/mm^2이상인 경우에는 감염 여부를 반드시 확인해야 한다[34,35]. 고혈당 시에는 삼투압현상에 의해 세포 안에서 밖으로 수분이 배출되므로 대개는 혈청 나트륨이 낮게 측정된다. 만일 정상 혈청 나트륨 혹은 고나트륨혈증 소견을 보인다면 심각한 유리수(free water) 부족이 있는 것으로 판단한다[15].

의식상태의 변화와 혈청 오스몰랄농도와는 상관관계가 있다. 유효혈청오스몰랄농도의 뚜렷한 증가(320 mOsmol/kg 초과)없이 의식저하가 있다면 DKA나 HHS이외에 다른 원인을 찾아봐야 한다[15]. 인슐린결핍, 고오스몰랄농도 상태, 산증 등으로 인해서 세포외로 포타슘이 배출되므로 혈청 칼륨은 대개 증가된 소견을 보인다. 만일 혈청 혈륨이 낮은 정상범위에 있거나 정상 이하라면 체내 심각한 칼륨결핍이 있음을 의미하므로, 심장에 대한 주의깊은 모니터링과 적극적인 칼륨 보충을 해야 한다[36].

DKA에서 녹말분해효소(amylase)가 증가할 수 있으나, 위장관증상(구역, 구토, 복통)이나 췌장염과의 연관성은 떨어진다. 지방분해효소(lipase) 증가가 췌장염 진단에 도움이 될 수는 있으나, 췌장염이 없더라도 나타날 수 있다[37].

6) 정맥인슐린주입을 피하주입으로 전환

DKA에서 회복되었다고 판단하려면 혈당 정상화(200 mg/dL이하)와 함께 다음 중 2 가지 이상을 만족해야 한다:
1) 혈청 탄산수소염 15 meq/L이상, 2) pH 7.3 초과, 3) 음이온차 12 meq/L 이하.

HHS에서 회복되었다고 판단하려면 혈청 오스몰랄농도와 의식상태가 정상화되어야 한다[15,20]. DKA와 HHS에서 회복되어 경구섭취가 가능해지면 지속정맥인슐린주입에서 피하인슐린주입으로 전환한다. 이 과정에서 고혈당

20 당뇨병의 급성합병증

과 케토산증이 재발되는 것을 방지하기 위해서 피하인슐린주입 후 1-2시간 동안은 지속정맥인슐린주입을 유지한다[3,16,38]. 환자 상태에 따라 이전에 맞던 피하인슐린주사법으로 돌아갈지 아니면 다회인슐린주사법으로 유지할지를 결정한다[16,20].

DKS/HHS 치료 중 발생할 수 있는 합병증

치료 도중 인슐린이나 탄산수소염 투여로 인해 저혈당 또는 저칼륨혈증이 발생하지 않도록 혈당과 전해질을 자주 점검해야 한다. 뇌부종은 성인에서는 DKA 치료 중 거의 발생하지 않으나 발생하지 않도록 과도한 수분보충이나 급격한 혈청 오스몰랄농도 교정을 피하고 점진적으로 혈당을 감소시켜야 한다[3].

DKA나 HHS의 예방 및 재발 방지

많은 경우에 DKA나 HHS는 적절한 환자교육, 의료접근성의 향상 및 효율적인 환자-의료진 간의 의사전달이 이루어지는 경우 예방이 가능하다. 환자들에게 아픈날 혈당모니터링과 관리에 대한 적절한 교육을 시행해야 한다[3,31].

참고문헌

1. Campbell IW, Duncan LJ, Innes JA, et al. Abdominal pain in diabetic metabolic decompensation. Clinical significance. JAMA 1975;233:166-8.
2. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. J Crit Care 2002;17:63-7.
3. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009;32:1335-43.
4. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol 2016;12:222-32.
5. 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.
6. Dhatariya K. Blood ketones: measurement, interpretation, limitations, and utility in the management of diabetic ketoacidosis. Rev Diabet Stud 2016;13:217-25.
7. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, et al. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. Br Med J 1973;2:578-80.
8. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. Diabetes Care 2015;38:1687-93.
9. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. Diabetes Care 2015;38:1638-42.
10. Dhatariya KK, Umpierrez GE. Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:321-3.
11. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. Diabetes Care 2014;37:3124-31.
12. Avella J, Wetli CV, Wilson JC, et al. Fatal olanzapine-induced hyperglycemic ketoacidosis. Am J Forensic Med Pathol 2004;25:172-5.
13. Campanella LM, Lartey R, Shih R. Severe hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma in a nondiabetic patient receiving aripiprazole. Ann Emerg Med 2009;53:264-6.
14. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2849-52.
15. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes Care 2001;24:131-53.

16. American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S211-20.
17. Self WH, Evans CS, Jenkins CA, et al. Clinical effects of balanced crystalloids vs saline in adults with diabetic ketoacidosis: a subgroup analysis of cluster randomized clinical trials. JAMA Netw Open 2020;3:e2024596.
18. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. N Engl J Med 1977;297:238-41.
19. 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.
20. Sobngwi E, Lekoubou AL, Dehayem MY, et al. Evaluation of a simple management protocol for hyperglycaemic crises using intramuscular insulin in a resource-limited setting. Diabetes Metab 2009;35:404-9.
21. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, et al. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1541-52.
22. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, et al. 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.
23. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, et al. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. Diabetes 1988;37:1470-7.
24. Umpierrez GE, Latif K, Stoever J, et al. 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.
25. Karoli R, Fatima J, Salman T, et al. Managing diabetic ketoacidosis in non-intensive care unit setting: Role of insulin analogs. Indian J Pharmacol 2011;43:398-401.
26. 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.
27. Vincent M, Nobecourt E. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin lispro: a review of the current evidence from clinical studies. Diabetes Metab 2013;39:299-305.
28. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care 2006;29:2739-48.
29. Duhon B, Attridge RL, Franco-Martinez AC, et al. Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. Ann Pharmacother 2013;47:970-5.
30. Patel MP, Ahmed A, Gunapalan T, et al. Use of sodium bicarbonate and blood gas monitoring in diabetic ketoacidosis: A review. World J Diabetes 2018;9:199-205.
31. Vellanki P, Umpierrez GE. Increasing Hospitalizations for DKA: A Need for Prevention Programs. Diabetes Care 2018;41:1839-41.
32. Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review. Ann Intensive Care 2011;1:23.
33. Viallon A, Zeni F, Lafond P, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? Crit Care Med 1999;27:2690-3.
34. Slovis CM, Mork VG, Slovis RJ, et al. Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. Am J Emerg Med 1987;5:1-5.
35. Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Stentz FB, et al. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. Metabolism 2009;58:443-8.
36. Adrogue HJ, Wilson H, Boyd AE, 3rd, et al. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 1982;307:1603-10.
37. Yadav D, Nair S, Norkus EP, et al. Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. Am J Gastroenterol 2000;95:3123-8.
38. Hsia E, Seggelke S, Gibbs J, et al. Subcutaneous administration of glargine to diabetic patients receiving insulin infusion prevents rebound hyperglycemia. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:3132-7.

20 당뇨병의 급성합병증

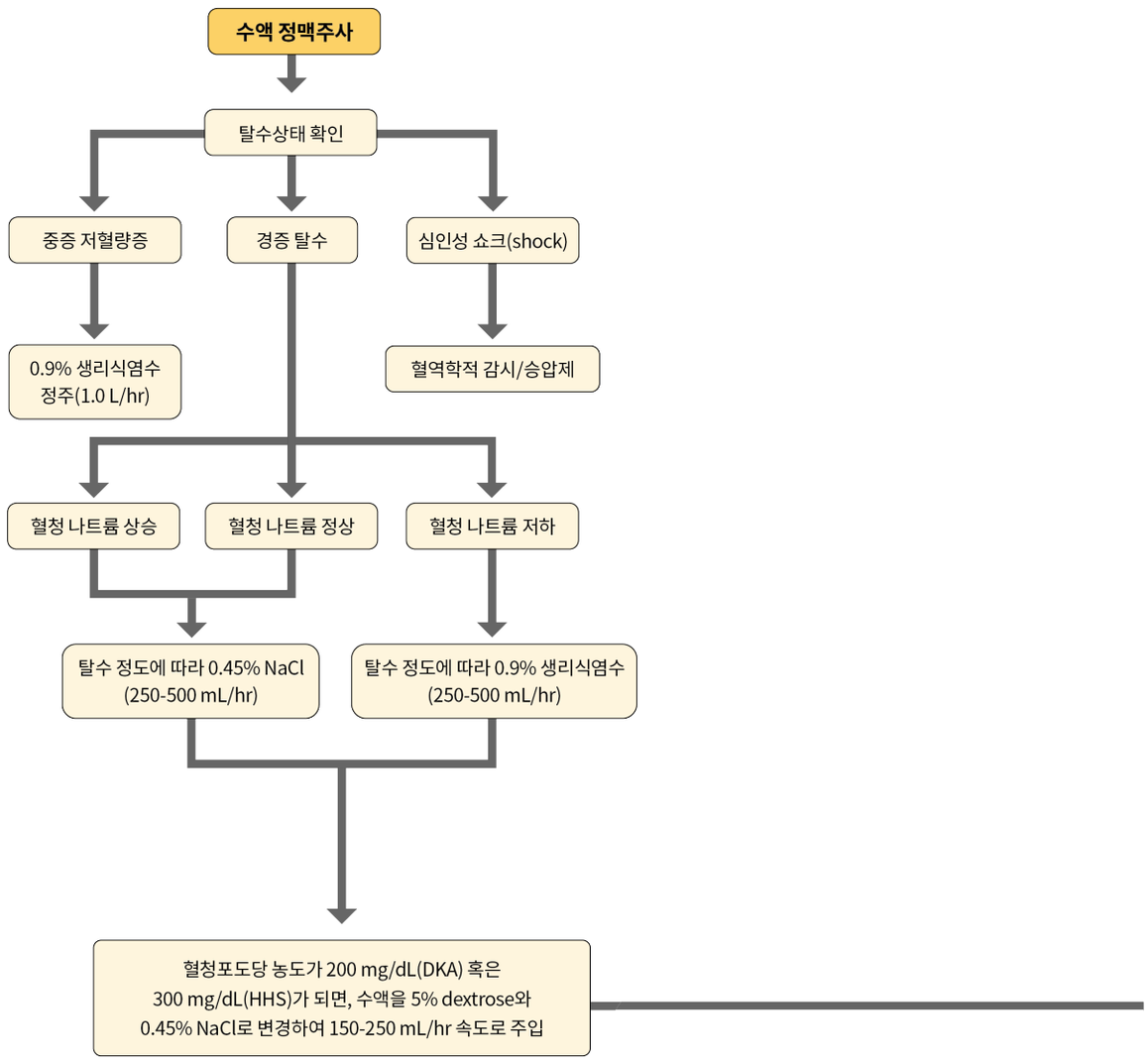
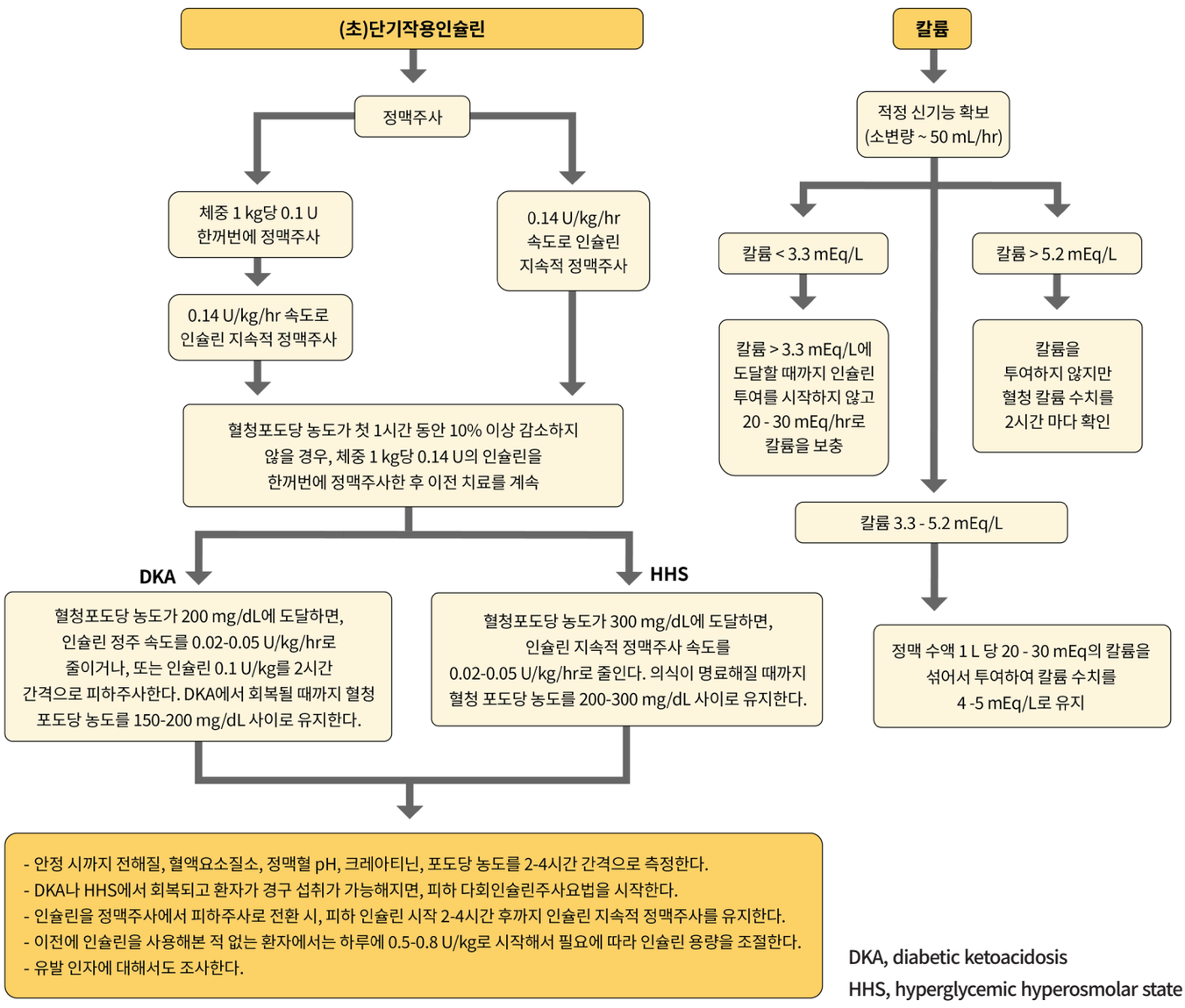


그림 20.1 성인 당뇨병케토산증과 고혈당고삼투질상태의 치료



DKA, diabetic ketoacidosis
HHS, hyperglycemic hyperosmolar state

21 입원 및 중증질환시 혈당관리

1. 당뇨병을 진단받았거나 고혈당(140 mg/dL 초과)을 보이는 입원 환자에게서는 3개월 이내의 당화혈색소 결과를 확인한다. [전문가의견, 일반적권고]
2. 당뇨병 환자가 입원하면 당뇨병전문의나 당뇨병관리팀의 협진을 고려한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]
3. 180 mg/dL 이상의 고혈당이 지속되는 경우 인슐린치료를 고려한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 입원 중 혈당조절 목표는 140-180 mg/dL이다. [무작위대조연구, 일반적권고]
5. 엄격한 혈당조절이 필요하다면 저혈당 발생에 주의하면서 목표를 100-140 mg/dL로 낮출 수 있다. [기타연구, 제한적권고]
6. 경구섭취를 하는 환자는 매 식전과 취침 전에 혈당을 모니터링한다. [전문가의견, 일반적권고]
   6-1) 금식하거나 장관영양을 하는 경우에는 4-6시간 간격으로 혈당을 모니터링한다. [전문가의견, 일반적권고]
   6-2) 정맥인슐린주입을 하는 경우에는 1-2시간 간격으로 혈당을 모니터링할 수 있다. [전문가의견, 일반적권고]
7. 전신상태, 식사여부, 사용약물에 따라 기저, 식사, 교정요소를 고려한 인슐린치료 또는 정맥인슐린주입을 이용한다. [전문가의견, 제한적권고]
8. 슬라이딩스케일 인슐린처방법(혈당이 높을 때만 비정기적으로 인슐린을 투여)만 사용하는 것은 권고하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
9. 병원별로 저혈당관리프로토콜을 마련해 두고, 각 환자마다 저혈당을 방지하고 치료하기 위한 계획을 수립해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]
10. 저혈당이 발생하면 재발을 예방하기 위해 현재 치료방법을 검토하고 필요 시 조정한다. [전문가의견, 일반적권고]
11. 퇴원이 결정되면 치료계획을 검토하고, 필요 시 현재 치료방법을 조정한다. [기타연구, 일반적권고]

권고안 1. 당뇨병을 진단받았거나 고혈당(140 mg/dL 초과)을 보이는 입원 환자에게서는 3개월 이내의 당화혈색소 결과를 확인한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 2. 당뇨병 환자가 입원하면 당뇨병전문의나 당뇨병관리팀의 협진을 고려한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

입원 시 고려할 사항들

모든 입원 환자에게서 고혈당, 저혈당 및 혈당변동성은 사망을 포함한 불리한 결과와 연관되어 있다[1,2]. 따라서 입원 중 철저하게 당뇨병을 관리하면 재입원율과 의료비용을 낮출 수 있다[3,4]. 정규수술이 예정되어 있는 환자의 경우 입원

전 고혈당을 적절히 관리하는 것이 치료와 관련한 부정적인 결과를 줄이는데 효과적이다[5,6]. 입원 환자에게서 혈장 포도당 농도가 140 mg/dL를 초과할 때 고혈당으로 정의할 수 있다[2,7,8]. 입원 시점의 당화혈색소는 입원 환자의 혈당관리와 퇴원 후 치료방법을 결정하는데 중요한 지표이므로[8], 입원 후 측정한 무작위혈당이 140 mg/dL이상인 경우나, 당뇨병 기왕력이 있는 경우 최근 3개월 이내 당화혈색소 수치를 확인하고 혈당감시(glucose monitoring)를 고려한다[9-12]. 당뇨병이 없는 환자라도 장관/비경구영양, 고용량 스테로이드, 옥트레오타이드, 면역억제제 치료 등 고혈당 발생 위험이 높은 환자는 혈당감시를 고려한다[2,13,14].

병원에서 당뇨병관리팀의 역할

전문의 또는 당뇨병관리팀에 의한 혈당관리 시, 혈당조절이 어려운 환자들이 입원 중 목표혈당에 보다 잘 도달할 수 있도록 도와주고 입원기간을 감소시킨다[5,15-17]. 또한 입원 시 당뇨병관리팀에 의해 교육을 받은 환자들이 퇴원 후 30일 이내 당뇨병과 연관된 재입원율을 낮추는 결과를 보여주었다[18]. 입원 환자의 당뇨병치료를 위한 최적의 프로토콜과 구조화된 처방시스템이 필요하다. 저혈당을 줄이기 위해 전자화된 인슐린처방 서식이 요구되기도 하며 컴퓨터를 이용한 자동화감시장비나 인슐린치료 알고리듬을 적용하는 경우 의사의 모니터링과 조정이 필수적이다[19].

권고안 3. 180 mg/dL 이상의 고혈당이 지속되는 경우 인슐린치료를 고려한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 4. 입원 중 혈당조절 목표는 140-180 mg/dL이다. [무작위대조연구, 일반적권고]

권고안 5. 엄격한 혈당조절이 필요하다면 저혈당 발생에 주의하면서 목표를 100-140 mg/dL로 낮출 수 있다. [기타연구, 제한적권고]

권고안 6. 경구섭취를 하는 환자는 매 식전과 취침 전에 혈당을 모니터링한다. [전문가의견, 일반적권고]

6-1) 금식하거나 장관영양을 하는 경우에는 4-6시간 간격으로 혈당을 모니터링한다. [전문가의견, 일반적권고]

6-2) 정맥인슐린주입을 하는 경우에는 1-2시간 간격으로 혈당을 모니터링할 수 있다. [전문가의견, 일반적권고]

입원 환자의 혈당관리 목표

중증도에 상관없이 대부분의 입원 환자에게서 일반적인 혈당조절 목표는 140-180 mg/dL이다[20-22]. Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation(NICE-SUGAR) 연구에 따르면 느슨한 혈당조절을 시도한 군보다 엄격한 혈당조절을 시도한 군에서 40 mg/dL미만의 중증저혈당 발생이 증가하였다[23]. 한편 특정 조건(심장수술 등)에서는 저혈당 발생에 유의하면서 보다 엄격한 목표(100-140 mg/dL)

21 입원 및 중증질환시 혈당관리

를 적용할 수 있다[24-26]. 반대로 심한 동반질환을 가지고 있는 경우나 자주 혈당감시를 시행하기 어려운 경우 180-250 mg/dL의 혈당을 유지하는 것을 목표로 하고, 임종을 앞두고 있는 환자에서는 250 mg/dL이상의 고혈당도 허용할 수 있다.

입원 환경에서 혈당감시

혈당감시를 하는 시점은 환자의 영양섭취 상태 및 당뇨병치료 방법에 따라 결정한다. 경구섭취를 하는 당뇨병 환자에게서는 각 식전과 취침 전, 금식 상태이거나 지속적인 장관영양을 받는 경우에는 4-6시간 간격으로 혈당감시를 한다[2,14]. 현장혈당검사(point-of-care blood glucose test)는 가능한 식사 직전에 하도록 하고 식전 1시간을 넘기지 않도록 한다[8]. 지속정맥인슐린주입을 하거나 임상적으로 불안정한 경우에는 1-2시간 간격으로 모니터링 하는 것을 고려한다. 현장혈당검사는 임상에서 불가피하게 사용되지만 검사실 검사에 비해 낮게 측정되는 경향이 있으므로 동반된 임상징후와 함께 해석해야 한다[2,14,27]. 인슐린을 사용하고 저혈당 발생 위험도가 높은 입원 환자에게서 저혈당 발생 위험을 낮추기 위해 현장혈당검사와 함께 연속혈당측정장치의 사용을 고려할 수 있다[28].

권고안 7. 전신상태, 식사 여부, 사용약물에 따라 기저, 식사, 교정요소를 고려한 인슐린치료 또는 정맥인슐린주입을 이용한다. [전문가의견, 제한적권고]

권고안 8. 슬라이딩스케일 인슐린처방법(혈당이 높을 때만 비정기적으로 인슐린을 투여)만 사용하는 것은 권고하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]

인슐린치료

중환자실에 입원 중인 환자의 고혈당 치료 시에는 인슐린 정맥주사가 가장 효과적이다. 정맥주사 시에는 혈당변동 및 인슐린 용량에 따라 투여속도를 조절할 수 있도록 서면 또는 컴퓨터화된 프로토콜에 따라 투여되어야 한다[2]. 정맥주사에서 피하주사로 변경할 때는 일일 인슐린 총량(total daily dose of insulin)의 75-80%를 기저- 및 식사인슐린으로 분할한다[29]. 일시적인 인슐린 부족에 대비하여 피하주사는 정맥주사를 중단하기 1-2시간 전에 투여한다. 대부분의 경우 입원 환자의 고혈당 치료를 위해서는 인슐린이 선호된다[2]. 하지만 특정 상황에서는 경구혈당강하제를 포함하여 기존에 사용하던 약물을 유지해 볼 수 있다[30]. 임상적으로 위중한 상태가 아닌 환자는 스케줄에 따라 기저인슐린과 식사인슐린 및 교정인슐린을 사용하여 혈당관리를 한다. 식사를 하지 못하는 환자는 기저인슐린과 교정인슐린 조합을 고려한다[2]. 무작위대조연구에서 수술을 받는 2형당뇨병 환자들을 대상으로 기저-볼러스인슐린요법을 사용했을 때, 단순히 혈당이 높을 때만 인슐린을 투여하는 슬라이딩 스케일(sliding-scale) 인슐린요법에 비해 혈당조절이 더 용이하고 입원과 관련된 합병증을 줄여주는 결과를 보고하였다[31]. 또한 슬라이딩스케일 투여방식은 기저-볼러스인슐린 투여방식에 비해 혈당조절에 불리하고 더 많은 빈도의 고혈당 발생과 연관되어 있다[32,33].

경구혈당강하제

입원 환자에게서 비인슐린 혈당강하제의 안전성과 효과에 대해서는 보다 많은 연구가 필요하다. 대체로 경구혈당강하제는 부작용 발생 위험성, 금식이나 조영제를 사용하는 검사 시에는 중단해야 할 수 있는 점, 다른 약제의 작용에 영향을 줄 수 있고 효과가 안정되기까지 시간이 오래 걸리는 점 등으로 인해 입원 중 사용은 권고되지 않는다[2]. 하지만 최근의 무작위대조연구에서 GLP-1수용체작용제와 DPP-4억제제가 특정 입원 환자들에게는 효과적으로 사용해 볼 수 있다고 보고하였다[34-37]. SGLT2억제제는 심각한 질병을 동반하거나 케토산증 또는 케톤뇨를 동반하는 경우 사용하지 않는다. 정규수술이 예정되어 있는 환자는 수술 3-4일 전 SGLT2억제제를 중단해야 한다(어투글리플로진은 4일 전 중단)[27].

권고안 9. 병원별로 저혈당관리프로토콜을 마련해 두고, 각 환자마다 저혈당을 방지하고 치료하기 위한 계획을 수립해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 10. 저혈당이 발생하면 재발을 예방하기 위해 현재 치료방법을 검토하고 필요 시 조정한다. [전문가의견, 일반적권고]

저혈당

입원 중 저혈당은 인슐린 사용 여부와 상관없이 사망률 증가와 연관되어 있다[38]. 저혈당은 70 mg/dL 미만(1단계), 54 mg/dL미만(2단계), 저혈당 상태를 해결하기 위해 외부의 도움이 필요한 중증저혈당(3단계)으로 구분한다[27]. 저혈당은 사망원인이기보다는 기저질환의 중증도 지표일 수도 있지만, 현재까지의 지식으로는 인과관계를 구분할 수 없으므로 예방가능한 저혈당 자체를 막는 접근법이 필요하다[27]. 의사 수준에서 개별 환자의 저혈당 위험을 평가하고 대비함과 동시에 70 mg/dL 이하의 저혈당에 대한 병원 차원의 간호사 교육과 의사의 지시 없이도 즉각적으로 대응할 수 있는 시스템이 필요하다[27,39].

권고안 11. 퇴원이 결정되면 치료 계획을 검토하고, 필요 시 현재 치료방법을 조정한다. [기타연구, 일반적권고]

퇴원 시 혈당관리 계획

퇴원 시 치료 계획은 입원 당시부터 수립되어야 하며 환자의 상태 변화나 필요에 따라 수정/보완해야 한다. 입원 당시의 당화혈색소에 따라 약물을 조정하게 되면 퇴원 시 치료계획을 세우고 퇴원 이후 당화혈색소 향상에 도움이 된다[10]. 대부분의 경우 입원 환자에게서 인슐린치료가 권고되나 특정 상황에서는 경구혈당강하제를 포함한 기존 치료방식을

21 입원 및 중증질환시 혈당관리

유지해 볼 수 있다[30]. 만약 입원 중 기존 사용하던 경구약물이 중단되었다면, 퇴원 1-2일 전 해당 약물을 재사용할지 결정해야 한다. 입원 중 고혈당에 대한 치료를 받았던 환자들은 퇴원 후 1개월 이내에 내분비내과전문의를 포함한 주치의와의 외래 추적관찰/면담이 필요하다. 만약 혈당강하제가 변경되었거나 퇴원 당시 적절한 혈당조절 목표에 도달하지 못한 경우 고혈당과 저혈당의 위험도를 낮추기위해 보다 빠른 예약(1-2주 내)이 선호된다[27].

참고문헌

1. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 2004;27:553-91.
2. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009;32:1119-31.
3. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67.
4. Ostling S, Wyckoff J, Ciarkowski SL, et al. The relationship between diabetes mellitus and 30-day readmission rates. Clin Diabetes Endocrinol 2017;3:3.
5. Garg R, Schuman B, Bader A, et al. Effect of preoperative diabetes management on glycemic control and clinical outcomes after elective surgery. Ann Surg 2018;267:858-62.
6. van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, et al. Effect of A1C and glucose on postoperative mortality in noncardiac and cardiac surgeries. Diabetes Care 2018;41:782-8.
7. Bogun M, Inzucchi SE. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. Clin Ther 2013;35:724-33.
8. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. 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.
9. Pasquel FJ, Gomez-Huelgas R, Anzola I, et al. Predictive value of admission hemoglobin A1c on inpatient glycemic control and response to insulin therapy in medicine and surgery patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2015;38:e202-3.
10. Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, et al. Hospital discharge algorithm based on admission HbA1c for the management of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2014;37:2934-9.
11. Carpenter DL, Gregg SR, Xu K, et al. Prevalence and Impact of Unknown Diabetes in the ICU. Crit Care Med 2015;43:e541-50.
12. Rhee MK, Safo SE, Jackson SL, et al. Inpatient glucose values: determining the nondiabetic range and use in identifying patients at high risk for diabetes. Am J Med 2018;131:443.e11-443.e24.
13. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Am J Med Sci 2013;345:274-7.
14. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc.; 2000. Dhatariya K, Corsino L, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitalized patients; Page.
15. Wang YJ, Seggelke S, Hawkins RM, et al. Impact of glucose management team on outcomes of hospitalizaron in patients with type 2 diabetes admitted to the medical service. Endocr Pract 2016;22:1401-5.
16. Draznin B, Gilden J, Golden SH, et al. Pathways to quality inpatient management of hyperglycemia and diabetes: a call to action. Diabetes Care 2013;36:1807-14.
17. Mackey PA, Boyle ME, Walo PM, et al. Care directed by a specialty-trained nurse practioner or physician assistant can overcome clinical inertia in management of inpatient diabetes. Endocr Pract 2014;20:112-9.
18. Bansal V, Mottalib A, Pawar TK, et al. 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.
19. Rushakoff RJ, Sullivan MM, MacMaster HW, et al. Association between a virtual glucose management service and glycemic control in hospitalized adult patients: an observational study. Ann Intern Med 2017;166:621-7.
20. Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. Ann Intern Med 2011;154:268-82.

21. Sathya B, Davis R, Taveira T, et al. Intensity of peri-operative glycemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2013;102:8-15.
22. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, et al. 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.
23. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-97.
24. Boreland L, Scott-Hudson M, Hetherington K, et al. The effectiveness of tight glycemic control on decreasing surgical site infections and readmission rates in adult patients with diabetes undergoing cardiac surgery: a systematic review. Heart Lung 2015;44:430-40.
25. Duncan AE, Abd-Elsayed A, Maheshwari A, et al. Role of intraoperative and postoperative blood glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery. Anesthesiology 2010;112:860-71.
26. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. Endocr Pract 2004;10 Suppl 2:21-33.
27. American Diabetes Association. 15. diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S211-20.
28. Singh LG, Satyarengga M, Marcano I, et al. Reducing inpatient hypoglycemia in the general wards using real-time continuous glucose monitoring: the glucose telemetry system, a randomized clinical trial. Diabetes Care 2020;43:2736-43.
29. Schmeltz LR, DeSantis AJ, Schmidt K, et al. Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia. Endocr Pract 2006;12:641-50.
30. Maynard G, Wesorick DH, O'Malley C, et al. Subcutaneous insulin order sets and protocols: effective design and implementation strategies. J Hosp Med 2008;3:29-41.
31. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). Diabetes Care 2011;34:256-61.
32. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). Diabetes Care 2007;30:2181-6.
33. Lee YY, Lin YM, Leu WJ, et al. Sliding-scale insulin used for blood glucose control: a meta-analysis of randomized controlled trials. Metabolism 2015;64:1183-92.
34. Fayfman M, Galindo RJ, Rubin DJ, et al. A randomized controlled trial on the safety and efficacy of exenatide therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2019;42:450-6.
35. Fushimi N, Shibuya T, Yoshida Y, et al. Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in non-critical hospitalized patients. J Diabetes Investig 2020;11:125-31.
36. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, et al. 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.
37. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, et al. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: A multicentre randomized clinical trial. Diabetes Obes Metab 2019;21:837-43.
38. Akirov A, Grossman A, Shochat T, et al. Mortality among hospitalized patients with hypoglycemia: insulin related and noninsulin related. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:416-24.
39. Arnold P, Scheurer D, Dake AW, et al. Hospital guidelines for diabetes management and the joint commission-american diabetes association inpatient diabetes certification. Am J Med Sci 2016;351:333-41.

22 당뇨병과 임신

1. 주산기 산과합병증을 낮추기 위해 엄격한 혈당조절을 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
2. 임신 중에는 정기적인 자기혈당측정을 권고하며, 혈당조절 목표는 공복 95 mg/dL, 식사 후 1시간 140 mg /dL, 식사 후 2시간 120 mg/dL 미만이다. [전문가의견, 일반적권고]
3. 당뇨병 임신부에게 의학영양요법을 포함한 생활습관교정을 권고한다. [전문가의견, 일반적권고]
4. 금기가 없다면 가벼운 운동을 권고한다. [전문가의견, 일반적권고]
5. 의학영양요법과 운동요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 인슐린치료를 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
6. 1형당뇨병 임신부에게 저혈당 위험은 낮추면서 혈당을 최적으로 조절하여 산과성적을 개선하기 위해 실시간 연속혈당측정장치의 상용을 권장한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
7. 당뇨병 임신부에게서 자간전증의 예방을 위해 임신 12-16주부터 아스피린 100 mg 치료를 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

권고안 1. 주산기 산과합병증을 낮추기 위해 엄격한 혈당조절을 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

산모와 태아의 주산기합병증에 대한 무작위대조연구를 근거로 권고안을 작성하였다.

2. 이득(편익)

당뇨병 자체와 고혈당 정도는 산모와 태아의 주산기합병증 및 임신부의 만성합병증 증가뿐만 아니라 출생아의 비만, 고혈압 및 2형당뇨병의 발생 위험과 관련이 있다[1-3]. 관찰연구에서 혈당조절이 양호한 경우 주산기합병증 발생률이 낮아짐을 확인하였다[4]. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes(HAPO) 연구를 통해 혈당이 높을수록 주산기합병증 발생률이 증가함이 알려져 있으므로[5], 혈당을 정상에 가깝게 유지할수록 주산기합병증의 예방효과가 클 것으로 기대할 수 있다.

3. 위해

인슐린치료가 필요한 임신부가 늘어나게 되며, 특히 1형당뇨병 환자에게서 저혈당 위험을 높일 수 있다[6].

4. 이득과 위해의 균형

임신 중 고혈당에 노출될 경우에는 장단기적으로 합병증 발생이 증가하기 때문에 임신 중 혈당조절에 따른 이득이 크나 치료에 따른 저혈당 발생 위험도 증가에 따라 혈당조절 목표를 조정할 필요가 있다.

5. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

임신부에서 혈당조절의 목표에 따른 무작위대조연구를 시행하기 어렵고, 대부분의 결과는 관찰연구에 기반하며, 환자 개별적인 상황에 따라 혈당을 조절할 필요가 있다.

권고안 2. 임신 중에는 정기적인 자기혈당측정을 권고하며, 혈당조절 목표는 공복 95 mg/dL, 식사 후 1시간 140 mg/dL, 식사 후 2시간 120 mg/dL 미만이다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

무작위대조연구 등의 임상연구가 현실적으로 어려운 주제이므로 전문가의견을 토대로 권고하였다.

2. 이득(편익)

정상 임신부에서 일반적으로 공복혈당은 60-80 mg/dL, 식후혈당은 120 mg/dL를 초과하지 않는다. 따라서 임신부의 혈당은 정상 임신부에 근접한 수준으로 낮춰 고혈당으로 인한 주산기합병증을 낮추고자 하는 의견에 따른다[7]. 식후혈당을 모니터링하는 것은 식전혈당을 모니터링하는 것에 비해 혈당조절이 더 양호하였고, 자간전증 등의 합병증 발생 위험도가 낮았다[8, 9]. 따라서 자기혈당측정을 통해 혈당관리 정도를 파악할 수 있고 인슐린용량을 조절할 수 있다.

3. 위해

식전과 식후혈당을 모니터링하는 효과를 비교한 대규모 임상연구가 부족하며, 인슐린펌프나 기저인슐린을 투여하는 임신부의 경우에는 식후혈당뿐만 아니라 식전혈당을 모니터링하는 것이 필요하다. 즉 혈당측정 시점에 대한 불확실성이 존재하며, 목표혈당에 도달하기 위해 인슐린치료가 강화되면 저혈당의 위험도가 증가한다. 따라서 임신부 개별 상황에 따라 혈당측정 시점 및 목표혈당 범위를 개별화할 필요가 있다.

4. 이득과 위해의 균형

자기혈당측정을 하지 않거나 목표혈당 범위를 벗어날 경우 고혈당에 의한 주산기 문제에 노출될 수 있다. 하지만 혈당조절 목표에 도달하기 위해 인슐린을 증량할 경우 저혈당의 위험도가 높아질 수 있으며, 저혈당무감지증이 있거나 저혈당 발생 고위험 임신부에 대해서는 목표혈당을 높일 필요가 있다.

5. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

당화혈색소는 공복과 상관없이 측정할 수 있으며, 상대적으로 장기간의 혈당조절 정도를 반영하기 때문에 혈당조절 목표로 삼을 수 있다. 임신부에게서는 적혈구의 생존시간이 짧기 때문에 임신이 아닌 대상자에 비해 당화혈색소 값이 낮게 측정될 가능성이 있다. 따라서 당화혈색소 측정 간격을 한달 간격으로 좁혀서 시행할 필요가 있으며, 6% 미만 또는

저혈당의 위험도가 높은 경우에는 7% 미만으로 기준을 적용할 수 있다[10].

권고안 3. 당뇨병 임신부에게 의학영양요법을 포함한 생활습관교정을 시행한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 4. 금기가 없다면 가벼운 운동을 권고한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

임신부를 대상으로 생활습관교정에 대한 무작위대조연구를 시행하기 어려우므로 전문가의견을 기반으로 권고하였다.

2. 이득(편익)

임신 중 태아의 성장과 임신부의 건강상태를 유지하기 위해 필요한 칼로리를 섭취하도록 하고, 목표혈당 범위 안에서 혈당조절을 위해 탄수화물의 양과 질을 선택하도록 전문 의학영양요법에 대한 교육을 받는 것을 추천한다[11]. 의학영양요법에 대한 교육을 통해 식품에 대한 이해도를 높일 수 있고, 혈당지수가 낮은 탄수화물을 선별하여 섭취하는 것은 식후혈당 조절에 효과적이다[12,13]. 운동은 혈당을 개선시킬 수 있고 중등도 강도의 운동은 혈당을 낮추어 인슐린치료를 피할 수 있게 한다[14]. 운동은 혈당조절에 효과적이며, 임신부의 삶의 질을 향상시키고, 심폐기능 향상에도 도움이 된다[15].

3. 위해

탄수화물을 제한할 경우 과도한 지방섭취를 유발할 수 있으며, 이 경우 인슐린저항성의 증가와 태아성장을 촉진시킬 가능성이 있다[16]. 임신고혈압, 조기양막파수, 조기진통, 자궁경관무력증, 자궁출혈, 자궁내성장제한 등의 운동에 대한 금기증을 파악해야 한다.

4. 이득과 위해의 균형

식품의 선택은 개인의 선호도와 문화적인 영향이 크다. 현재까지 시행된 임상연구는 대부분 서양인을 대상으로 시행된 것으로 우리나라 임신부의 상황과 불일치하는 부분이 있다. 따라서 임신부의 혈당 및 태아성장을 모니터링하면서 개별화하는 것이 필요하다. 운동의 금기증에 대한 평가가 선행되어야 운동에 따른 부작용을 예방할 수 있다. 인슐린을 사용하는 임신부의 경우 운동에 따른 저혈당 발생 우려에 대한 교육 및 대처가 필요하다.

5. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

의학영양요법과 함께 활동량을 늘리거나 식후 가벼운 운동을 하도록 생활습관교정을 하고, 비만한 임신부에게는 체중조절에 대한 교육도 필요하다[6]. 임신부를 대상으로 시행한 대규모 운동중재연구는 매우 제한적이며 일반적으로 중등도의 유산소운동을 30분씩 주당 5회 실시하거나 최소 주당 150분의 운동량을 유지하는 방법과 걷기와 같이 간단한 활

동을 매 식후에 10-15분씩 시행하는 방법이 적절하다[11].

권고안 5. 의학영양요법과 운동요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 인슐린치료를 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

751 명의 임신당뇨병 환자를 대상으로 메트포민과 인슐린을 비교한 MiG 연구를 근거로 하였다.

2. 이득(편익)

MiG 연구에서 메트포민 투약군에서 46.3%가 인슐린치료가 필요한 것으로 나타나, 메트포민의 치료실패율이 높음을 알 수 있다[17]. 메타분석에서 글리벤클라마이드는 인슐린 또는 메트포민 투약에 비해 신생아 체중, 과체중아 비율 및 신생아 저혈당 발생에 있어서 열등하였다[18]. 2017년 발표된 2건의 Cochrane 메타분석[19,20]에서는 인슐린치료가 메트포민 또는 글리뷰라이드 치료에 비해 우월하다는 근거는 명확하지 않았다. 인슐린치료는 목표혈당에 도달할 확률이 높으며, 산과합병증의 발생률을 낮추는 효과가 있다. 환자의 상태에 따라 용법을 개별화할 수 있으며 용량조절이 유동적이다.

3. 위해

인슐린치료는 저혈당 위험도가 있으며, 비약물적치료 또는 경구혈당강하제 투약보다 빈번한 병원방문이 필요하고, 인슐린치료에 대한 환자 거부감이 있을 수 있다.

4. 이득과 위해의 균형

메트포민과 글리뷰라이드와 같은 경구혈당강하제는 태반을 통과하고 치료실패율 및 출생아의 장기 추적관찰에서 체중증가의 우려가 있어[21] 일차치료약제로 선택할 수 없다. 다만 인슐린을 사용할 수 없는 경우에는 메트포민 사용을 고려할 수 있으나, 태반부전, 자간전증, 자궁내성장지연의 위험도가 있는 임신부에게는 금기이다[6].

5. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

인슐린치료 외의 경구혈당강하제에 대해서는 효과적인 결과를 보인 연구가 있으나, 경구약물의 장기적인 안전성에 대한 불확실성이 존재한다. 우리나라의 경우 인슐린치료를 시작함에 따라 발생하는 의료비용의 증가가 다른 나라에 비해 크지 않기 때문에, 인슐린치료에 대한 의료자원의 제한 문제는 상대적으로 적다. 다만 인슐린 종류와 용법에 대한 개별화가 필요하다[22].

22 당뇨병과 임신

권고안 6. 1형당뇨병 임신부에게 저혈당 위험은 낮추면서 혈당을 최적으로 조절하여 산과성적을 개선하기 위해 실시간연속혈당측정장치의 상용을 권장한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
(26장. 연속혈당측정과 인슐린펌프, 권고안 6번 참고)

권고안 7. 당뇨병 임신부에게서 자간전증 예방을 위해 임신 12-16주부터 아스피린 100 mg 치료를 고려한다.[무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

당뇨병이 있는 임신부에서 자간전증 위험도가 높으며, U.S. Preventive Service Task Force에서 저용량의 아스피린을 자간전증 고위험산모에서 임신 12주차에 투약하도록 권고하였으나, 메타분석 결과 100 mg 미만의 아스피린은 자간전증 예방효과가 입증되지 않았기에 미국당뇨병학회 권고안에서는 100 mg 이상의 아스피린 투약을 임신 12-16차에 시작하도록 권고하고 있다. 본 권고안을 위해 분석에 포함된 연구는 1개의 메타분석[23]과 1개의 메타분석에 대한 이차분석결과[24], 그리고 하나의 2개의 무작위대조연구에 대한 이차분석결과[25]이다. 연구에 따라 아스피린의 용량은 일일 100 mg 이상 또는 100 mg 미만의 하위군으로 구분하여 분석하거나[26], 80 mg [24,25] 등 다양하였다. 아스피린 투약시점은 임신 16주 이전 또는 16주 이상으로 나뉘어 분석되거나[23] 또는 13-26주 사이였다[24,25]. 분석방법은 무작위대조연구에서 미리 계획된 분석이 아닌 이차분석의 형태로 이루어졌으며, 이에 따른 바이어스가 존재할 가능성이 있다. 연구대상자는 자간전증 고위험군의 하나로서 당뇨병 환자가 포함되었으며 당뇨병 환자만을 대상으로 한 연구는 없고, 인슐린을 투약하는 당뇨병 환자로 국한된 연구도 있었다. 따라서 아스피린 투약용법 및 연구대상자에 대한 상당한 이질성이 존재한다.

2. 이득(편익)

자간전증은 일차결과 지표로 분석되었으며 1개의 메타분석에서는 37주를 기준으로 조기(preterm)자간전증과 만기(term)자간전증으로 분류하여 분석하였다[23]. 위약에 비해 아스피린 투약군에서 조기자간전증의 상대위험도는 0.62 (95% CI 0.45 to 0.87)로 유의한 감소효과를 보였고, 임신 16주 이전부터 아스피린 100 mg 이상의 용량을 투약할 경우 상대위험도는 0.33 (95% CI 0.19 to 0.57)으로 자간전증 예방효과의 크기가 더 컸다. 60 mg의 아스피린을 투약한 연구에서는 1단계 고혈압이 있는 대상자에게서만 위험비 0.61 (95% CI 0.39 to 0.94)로 자간전증 발생의 유의한 감소를 보였고[24], 그 밖의 전체 인종을 대상으로 한 분석에서는 유의하지 않은 결과를 보였다[3].

3. 위해

아스피린은 태반을 통과하는 약제이며 태아발달에 안전한지에 대한 충분한 자료가 확보되지 않았다. 우리나라 임신 전 당뇨병 환자를 대상으로 시행된 연구가 부족하며, 현재 보고된 결과만으로는 아스피린저항성이 있는 산모에게서도 자

간전증 예방효과가 있는지에 대한 결과도 알 수 없다. 또한 기존 메타분석의 이차분석에서 아스피린 투약이 출생아의 체중증가와 관련이 있음이 보고되었다[26].

4. 이득과 위해의 균형

임신 전 당뇨병은 자간전증의 중요한 위험인자이며, 자간전증은 산모의 장기손상, 태아의 성장부진 및 조산의 위험성을 증가시킨다. 따라서 임신 전 당뇨병 산모에게서 자간전증을 예방하기 위한 노력이 필요하다. 특히 인슐린치료가 필요하거나 고혈압을 동반한 경우 자간전증의 위험도가 높다. 기존의 자간전증 고위험산모를 대상으로 16주 이전에 100 mg의 아스피린을 투약한 결과를 종합한 메타분석에서 자간전증 위험도를 1/3으로 감소시킬 수 있었기 때문에[23] 자간전증 고위험산모에게서 아스피린의 투약은 추천되나, 아직 출생아와 관련된 장기예후에 대한 결과가 부족하며, 이득과 위해의 균형에 대한 불확실성이 존재한다. 따라서 환자상태에 따른 이득과 위해에 대한 가능성을 충분히 고려하여 선택해야 한다.

5. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

아스피린의 자간전증 예방에 대한 무작위대조연구는 당뇨병 환자만을 대상으로 하지 않고, 자간전증의 고위험군으로서 당뇨병 환자가 포함되었다. 또한 아스피린의 용량 및 투약시점이 다양했다. 향후 당뇨병 임신부만을 대상으로 다양한 아스피린용법에 대한 효과와 안전성을 확인하는 대규모 임상연구가 필요하며, 출생아와 관련된 장기 예후에 대한 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Ludvigsson JF, Neovius M, Soderling J, et al. Maternal glycemic control in type 1 diabetes and the risk for preterm birth: a population-based cohort study. Ann Intern Med 2019;170:691-701.
2. Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, et al. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. Diabetologia 2014;57:285-94.
3. Bianco ME, Josefson JL. Hyperglycemia during pregnancy and long-term offspring outcomes. Curr Diab Rep 2019;19:143.
4. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, et al. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. BMC Pregnancy Childbirth 2006;6:30.
5. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002.
6. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S200-10.
7. 김성연. 민헌기 임상내분비학. 3판. 서울: 고려의학; 2016. Chapter 40. 임신 당뇨병.
8. Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, et al. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. Am J Obstet Gynecol 2003;189:507-12.
9. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N Engl J Med 1995;333:1237-41.
10. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S200-10.

22 당뇨병과 임신

11. Oh TJ, Jang HC. Gestational diabetes mellitus: diagnosis and glycemic control. J Korean Diabetes 2020;21:69-74.
12. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. Diabetes Care 2014;37:3345-55.
13. Zhang R, Han S, Chen GC, et al. Effects of low-glycemic-index diets in pregnancy on maternal and newborn outcomes in pregnant women: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Nutr 2018;57:167-77.
14. Huang X, Huang J, Wu J, et al. Different exercises for pregnant women with gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Sports Med Phys Fitness 2020;60:464-71.
15. Padayachee C, Coombes JS. Exercise guidelines for gestational diabetes mellitus. World J Diabetes 2015;6:1033-44.
16. Hernandez TL, Mande A, Barbour LA. Nutrition therapy within and beyond gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2018;145:39-50.
17. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med 2008;358:2003-15.
18. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2015;350:h102.
19. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, et al. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2017;11:CD012037.
20. Brown J, Martis R, Hughes B, et al. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD011967.
21. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. BMJ Open Diabetes Res Care 2018;6:e000456.
22. O'Neill SM, Kenny LC, Khashan AS, et al. Different insulin types and regimens for pregnant women with pre-existing diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2017;2:CD011880.
23. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2018;218:287-293.e1.
24. Hauspurg A, Sutton EF, Catov JM, et al. Aspirin Effect on Adverse Pregnancy Outcomes Associated With Stage 1 Hypertension in a High-Risk Cohort. Hypertension 2018;72:202-7.
25. Tolcher MC, Sangi-Haghpeykar H, Mendez-Figueroa H, et al. Low-dose aspirin for preeclampsia prevention: efficacy by ethnicity and race. Am J Obstet Gynecol MFM 2020;2:100184.
26. Adkins K, Allshouse AA, Metz TD, et al. Impact of aspirin on fetal growth in diabetic pregnancies according to White classification. Am J Obstet Gynecol 2017;217:465.e1-e5.

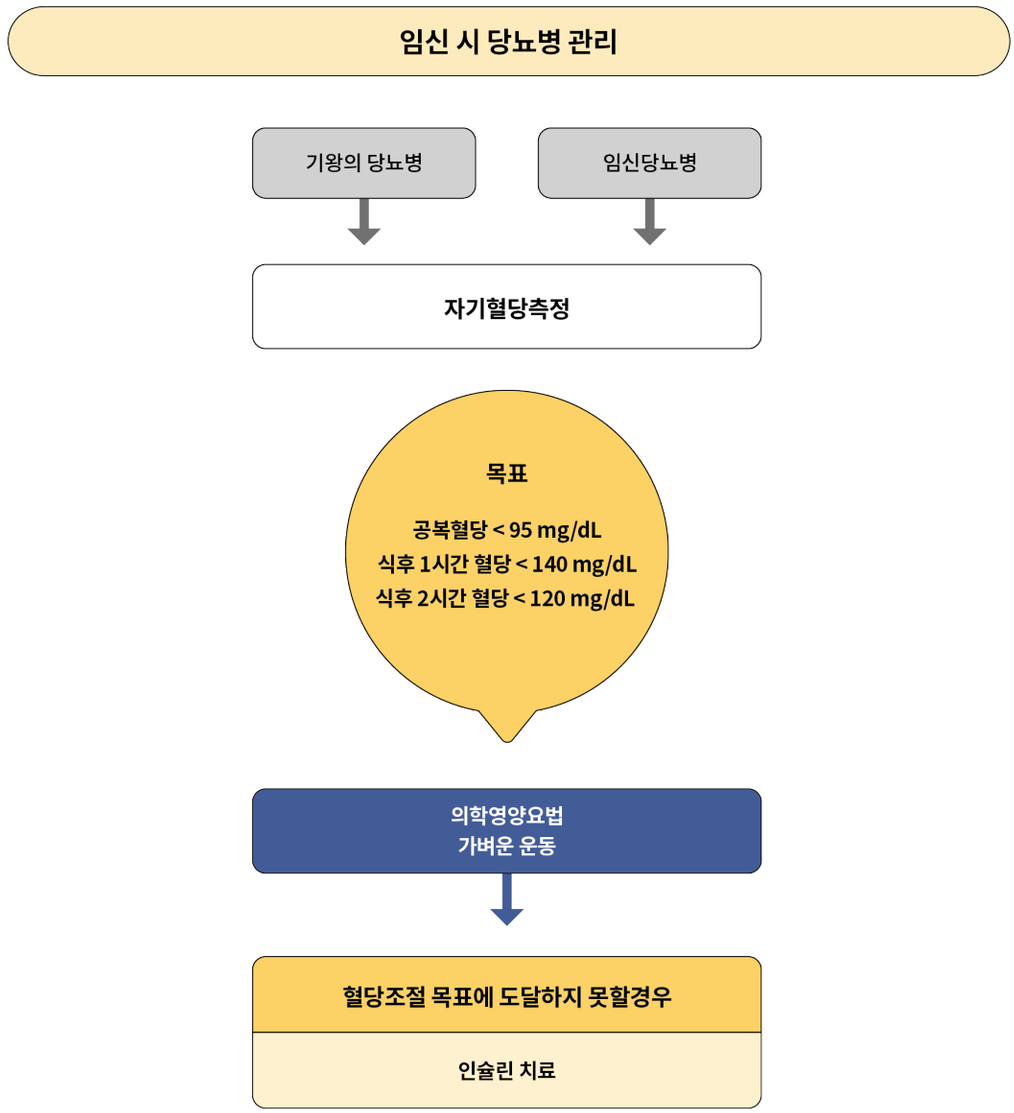
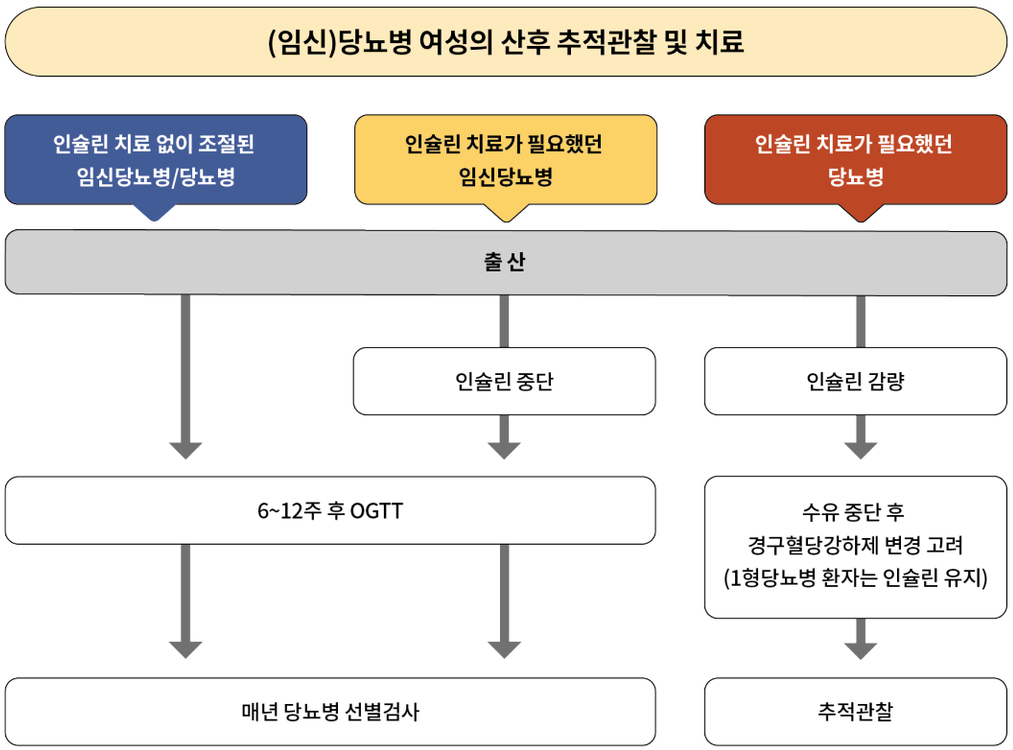


그림 22.1 임신 시 당뇨병 관리

22 당뇨병과 임신



OGTT, oral glucose tolerance test.

그림 22.2 당뇨병 여성의 산후 추적관찰 및 치료

23 노인당뇨병

1. 노인당뇨병 환자에게는 신체적(동반질환 등), 정신적(인지기능 등), 사회적(일상생활의 독립 등) 여건과 노쇠의 정도를 포함하는 포괄적 평가가 이뤄져야 하고, 이를 치료에 반영해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]
2. 혈당조절 목표는 일반적으로 당화혈색소 7.5% 미만이지만, 기대여명과 노쇠의 정도를 고려해 개별화한다. [전문가의견, 제한적권고]
3. 적절한 영양섭취와 규칙적인 운동은 혈당조절에 도움이 되고, 심혈관질환의 위험을 낮추며, 삶의 질 향상에 도움이 되므로 적극적으로 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 당뇨병약물을 선택할 때는 저혈당의 위험을 고려하는 것이 가장 중요하며, 복약순응도, 약물상호작용, 동반질환, 소화기능, 체중변화, 약제비용 및 사회지지 등도 감안한다. [비무작위대조연구, 제한적권고]
5. 합병증 선별검사는 개별화하며, 기능장애를 평가하는데 주안점을 둔다. [전문가의견, 제한적권고]
6. 심혈관위험인자의 치료약물은 개인의 상태를 고려하여 결정한다. [전문가의견, 제한적권고]

1. 노인당뇨병 환자의 일반적 관리

일반 성인과 비교하여 노인은 근력, 자율신경기능 및 회복력이 본인의 최대 건강상태를 지나 전반적으로 저하 추세인 인구집단이다[1]. 노쇠의 정의는 기능저하와 더불어 항상성 유지능력이 감소하여 의존이나 입원가능성이 증가된 상태[2]로, Fried 등은 질병이 없는 노인의 30% 이상이 노쇠에 해당함을 보고했다[3]. 단순히 드러난 질병이 없음을 근거로 노쇠하지 않다고 규정할 수 없으므로 포괄적인 노쇠평가가 요구되나, 70개 항목에 대해 자세하게 평가해야 하므로 실제 임상현장에서 활용하기는 어렵다[4]. 현재까지 발표된 어떤 노쇠지표도 완벽하지 않은 상황에서, 2012년 미국당뇨병학회에서 채택한 전반적인 건강상태를 포괄하는 3단계 범주화가 현장에서 널리 이용된다(미국, healthy/complex/very complex, 유럽, good/intermediate/poor, 일본, category I/II/III)[5-7]. 본 지침에서도 편의성을 염두에 두고 한국형 FRAIL scale(정상/노쇠전단계/노쇠)[8]과 Clinical Frailty Scale[9]을 제안하지만, 진료현장에서는 다양한 위험요인을 염두에 두고 적절히 보정할 필요가 있다. 노인당뇨병 환자는 신체적 기능상태(수명과 기능에 영향을 미치는 동반질환, 운동능력), 정신적 기능상태(인지능력, 일상생활능력), 사회적 여건(경제력, 지지가능 여부, 사회적 지지체계)을 포괄적으로 조망하여 독립생활이 가능한지 확인한다. 신체적, 정신적, 사회적 여건이 완벽하지 않다면, 드러나지 않은 잠재위험에 대한 의료진의 선제적 배려가 요구된다.

2. 혈당조절 목표

노인에서 저혈당 회피가 가장 중요한 전략임에도 불구하고, 요당이 증가하는 200 mg/dL이상의 고혈당은 일반적으로 탈수, 전해질이상, 요로감염, 어지럼, 낙상, 고혈당사건(HHS/DKA)의 위험을 높이기 때문에 여전히 혈당을 낮추기 위한

노력이 요구된다[6]. 한편 미국의 퇴역군인 코호트연구에서 적절한 혈당을 유지하기 위한 노력에 비해 건강 상 이득이 기대만큼 크지 않았고 환자의 만족도는 심각하게 저하됨을 보고하여, 일방적으로 엄격한 혈당조절을 요구하기도 어렵다[10]. 노인 환자를 대상으로 어느 혈당수준이 최선인지 적절히 통제된 대규모 임상연구를 기다리기에는 현실적인 제약이 크므로, 이미 고령화가 진행된 국가에서는 전문가합의의 형식으로 혈당조절 목표를 상향조정한 바 있다[5-7]. 해외의 진료지침을 바탕으로 노쇠정도와 저혈당 위험에 따라 일반적인 혈당조절 목표를 제안하나, 결코 완벽한 근거에 기반한 절대 원칙이 아님을 명시한다.

혈당목표를 설정할 때 환자의 기대여명을 감안한다[11-12]. 혈당조절로 대혈관합병증 감소의 이득을 얻기 위해서는 적어도 6.5년의 치료기간이 요구되나, 미세혈관합병증은 1년 이내에 치료효과가 나타나는 것으로 여겨진다[13]. OECD에서 발표한 2020년 자료에 따르면 65세까지 생존한 모든 한국인의 평균 기대여명은 남성 18.7년, 여성 22.8년이다[14]. 일반인 대비 당뇨병 환자의 사망위험은 65-74세에서 1.1-2.5배, 75세 이상에서 0.95-1.5배 높다[15]. 삶의 질 역시 고려해야 할 중요한 변수이다. 여러 만성질환과 회복하기 어려운 기능장애를 가진 노인당뇨병 환자는 삶의 질을 향상시키고 질병에 의한 증상이나 급성합병증을 예방하며 노인증후군을 해결하는 것을 우선적인 치료목표로 두어야 할 것이다[16]. 임종이 가까운 환자는 저혈당 회피와 고혈당에 의한 증상조절을 위한 최소한의 치료만 유지하고 당화혈색소는 평가하지 않는다.

3. 생활습관교정

노인 환자에게서 운동과 의학영양요법은 혈당, 혈압, 지질, 및 체중관리에 도움이 된다[16-18]. 따라서 신체활동과 식사 및 영양상태를 평가하고 적절한 운동을 할 수 있도록 교육하며 의학영양요법을 받을 수 있도록 해야 한다[17]. 노쇠하지 않다면 일주일에 150분의 중등도 유산소운동을 권고한다. 금기사항만 없다면 적절한 저항운동도 하도록 한다[18-19]. 그러나 운동의 종류, 강도나 횟수는 개개인의 건강상태에 따라 차별화해야 한다.

의학영양요법을 포함한 교육은 당뇨병관리에 매우 중요하다. 노인 환자는 불리한 식습관, 치아문제, 미각 감소, 소화기능장애, 경제적 또는 환경적 문제 등으로 식사조절을 제대로 시행하기 어려울 수 있다. 따라서 의료진은 환자들의 평소 식습관을 살피고 환자의 건강상태와 환경적, 경제적 요소를 고려해서 개별화된 의학영양요법이 가능하도록 교육을 지속해야 한다. 의학영양요법은 삶의 질과 심혈관위험 관리를 위한 기본적인 조치로 추천하며, 특히 단백질이 부족하지 않도록 충분히 섭취한다[16]. 인슐린 사용자의 자기혈당측정은 저혈당을 방지하고 평균혈당수치를 개선한다[20]. 따라서 신체 및 인지기능에 따라 적절한 정도의 자기혈당측정을 할 수 있도록 교육하고 모니터링해야 한다.

4. 약물치료

노쇠한 환자는 약물을 처방하거나 치료효과를 모니터링할 때 각별한 주의가 요구된다[21]. 노인 환자는 저혈당이 발생하기 쉬우며 증상을 빨리 인지하기 어렵고, 저혈당 발생 시 회복이 더디다. 저혈당 위험이 높은 약제를 피하는 것이 좋

으며, 부득이 설포닐유레아나 인슐린을 사용할 때는 저용량부터 시작해 서서히 증량해야 한다[16]. 메트포민은 식욕부진을 유발할 수 있으므로 저용량부터 시작하고, 이미 복용 중인 경우에도 관련 증상이 있다면 감량 또는 중단을 고려한다. 싸이아졸리딘다이온은 울혈심부전을 악화시킬 수 있고 골절과도 관계가 있어 주의한다. DPP-4억제제는 저혈당 위험이 낮고 다른 부작용도 적으며, 주요심혈관사건(MACE)을 증가시키지 않는다. GLP-1수용체작용제는 죽상경화심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자에게서 이득이 있으나, 죽상경화심혈관질환이 없는 60세 이상 환자에게서는 약물 부작용이 뚜렷하게 늘어난다[22-23]. SGLT2억제제는 탈수 및 체중감소에 대해 주의가 요구되나, 죽상경화심혈관질환, 심부전 및 만성신장질환에서 이득이 있으며 이러한 이점은 노인 환자에게서도 확인되었다[24-26]. 설포닐유레아와 인슐린은 저혈당 위험을 최소화하여 사용한다. 대부분의 환자에게서 하루 한번의 기저인슐린치료가 적절하며, 다회인슐린주사요법은 단순화하도록 노력한다[16].

5. 합병증검사

노인당뇨병 환자의 당뇨병합병증에 대한 선별검사는 개별화해야 한다[16]. 노인은 당뇨병과 연관된 동반질환(고혈압, 관상동맥질환, 뇌졸중 등)뿐 아니라 노인증후군(다약제복용, 우울, 인지장애, 요실금, 낙상, 통증 등)과 관련된 여러 기능장애를 동반할 수 있다[27]. 노인들은 이러한 질환이나 장애 여부에 따라 임상적 또는 기능적으로 매우 다양한 특성을 보인다. 특히 단기간 내에 발생하거나 환자의 기능상태에 심각한 영향을 줄 수 있는 합병증에 대한 선별검사에 주안점을 둔다[16]. 주요 전문가단체에서 제안하는 검진항목은 전통적인 합병증검사와 함께 인지기능검사, 저혈당 위험평가, 치과검진, 낙상방지를 포괄한다[5-7].

6. 노인 환자의 혈압 및 지질 관리

유산효과(legacy effect)는 65세 이상 연령군에서도 재현되므로 당뇨병합병증은 초반 혈당관리에 따라 다분히 결정되어 있다고 여겨진다[28]. 노인당뇨병 환자의 이환율과 사망률을 낮추는 데는 엄격한 혈당조절 자체보다는 다른 심혈관위험인자들을 조절하는 것이 더 효과적일 수 있다[5,16]. 유산효과 없이 곧바로 주요심혈관사건을 억제하는 혈압관리가 상대적으로 부각되나[29], 노인은 혈압조절의 부작용 위험도 높아 주의가 요구된다[30]. 기대여명이 충분하고 활동적이며 의지가 있고 인지기능에 문제가 없는 노인 환자라면 젊은 환자들과 비슷한 치료목표(140/90 mm Hg)를 세우고 거기에 맞는 교육과 치료방법을 제공한다[16]. 반면에 진행된 당뇨병합병증을 가지고 있거나, 기대여명이 얼마 남지 않았거나, 심각한 인지 및 기능장애를 가지고 있다면 치료목표를 덜 엄격하게 유지하는 것(150/90 mm Hg)이 바람직하다[16]. 안지오텐신전환효소억제제는 65세 이상 당뇨병 환자에게서 일차치료제로 추천되기도 한다[6]. 고지질혈증 관리는 심혈관질환의 절대위험이 높을수록 치료효과도 커지므로[31], 절대위험이 높은 노인당뇨병 환자에 대한 적극적인 지질관리는 정당하지만 아직 혈압치료만큼 뚜렷한 근거를 확보하진 못했다[16]. 스타틴은 65세 이상 노인당뇨병 환자에게서 효과가 입증되었고 부작용은 미미했다[32-33].

23 노인당뇨병

참고문헌

1. Rudman D, Mattson DE. Serum insulin-like growth factor I in healthy older men in relation to physical activity. J Am Geriatr Soc 1994;42:71-6.
2. Won CW. Evaluation and management of frailty. J Korean Med Assoc 2017;60:314-20.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146-56.
4. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59:255-63.
5. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care 2012;35:2650-64.
6. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of diabetes in older adults: an Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:1520-74.
7. Committee Report: Glycemic targets for elderly patients with diabetes: Japan Diabetes Society (JDS)/Japan Geriatrics Society (JGS) Joint Committee on Improving Care for Elderly Patients with Diabetes. J Diabetes Investig 2017;8:126-8.
8. Abellan van Kan G, Rolland YM, Morley JE, et al. Frailty: toward a clinical definition. J Am Med Dir Assoc 2008;9:71-2.
9. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-95.
10. Thorp AA, Healy GN, Owen N, et al. Deleterious associations of sitting time and television viewing time with cardiometabolic risk biomarkers: Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study 2004-2005. Diabetes Care 2010;33:327-34.
11. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S200-10.
12. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm--2016 executive summary. Endocr Pract 2016;22:84-113.
13. Sloan FA, Belsky D, Ruiz D Jr., et al. Changes in incidence of diabetes mellitus-related eye disease among US elderly persons, 1994-2005. Arch Ophthalmol 2008;126:1548-53.
14. Organisation for Economic Co-operation and Development: Life expectancy at 65 (indicator). Available from: https://data.oecd.org/healthstat/life-expectancy-at-65.htm (2019).
15. Griffith KN, Prentice JC, Mohr DC, et al. Predicting 5- and 10-year mortality risk in older adults with diabetes. Diabetes Care 2020;43:1724-31.
16. American Diabetes Association. 12. Older adults: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S168-79.
17. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus; Moreno G, Mangione CM, et al. 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.
18. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, et al. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. N Engl J Med 2017;376:1943-55.
19. 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.
20. American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S85-99.
21. Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, et al. Tight glycemic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia. Diabetes Care 2015;38:588-95.
22. Gilbert MP, Bain SC, Franek E, et al. Effect of liraglutide on cardiovascular outcomes in elderly patients: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. Ann Intern Med 2019;170:423-6.
23. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018;392:1519-29.

24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
25. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57.
26. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347-57.
27. Won CW, Yoo HJ, Yu SH, et al. Lists of geriatric syndromes in the Asian-Pacific geriatric societies. Eur Geriatr Med 2013;4:335-8.
28. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (the diabetes & aging study). Diabetes Care 2019;42:416-26.
29. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887-98.
30. Sink KM, Evans GW, Shorr RI, et al. Syncope, hypotension, and falls in the treatment of hypertension: results from the randomized clinical systolic blood pressure intervention trial. J Am Geriatr Soc 2018;66:679-86.
31. Massing MW, Sueta CA, Chowdhury M, et al. Lipid management among coronary artery disease patients with diabetes mellitus or advanced age. Am J Cardiol 2001;87:646-9, A10.
32. Ma Y, Persuitte GM, Andrews C, et al. Impact of incident diabetes on atherosclerotic cardiovascular disease according to statin use history among postmenopausal women. Eur J Epidemiol 2016;31:747-61.
33. Lloyd SM, Stott DJ, de Craen AJ, et al. Long-term effects of statin treatment in elderly people: extended follow-up of the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). PLoS One 2013;8:e72642.

23 노인당뇨병

표 23.1 노쇠의 정도에 따른 혈당목표 개별화 예시

	K-FRAIL	정상	노쇠전단계	노쇠
환자상태	Clinical Frailty Scale	1~3	4~6	7~9
	주요 판단항목	1. 인지기능 정상 2. 일상생활 독립 1 AND 2 모두 충족	1. 경도 인지장애 2. 일상생활 보조 1 OR 2 하나라도 해당	1. 중증도 치매 2. 일상생활 장애 3. 중증 기저질환 4. 요양시설 거주
저혈당위험약물 (인슐린 및 인슐린 분비촉진제)	미사용	< 7.0%	< 7.5%	< 8.0%
	사용	7.0~8.0%	7.0~8.0%	7.5~8.5%

출처: J Korean Med Assoc 2017 April; 60(4):314-320

표 23.2 Fatigue, resistance, ambulation, illness, loss of weight (FRAIL) scale

질문	문항	점수
1. Fatigue (피로) 지난 한 달 동안 피곤하다고 느낀 적이 있습니까?	항상 그렇다	1점
	거의 대부분 그렇다	1점
	종종 그렇다	0점
	가끔씩 그렇다	0점
	전혀 그렇지 않다	0점
2. Resistance (저항) 도움이 없이 혼자서 쉬지 않고 10개의 계단을 오르는데 힘이 듭니까?	예	1점
	아니오	0점
3. Ambulation (이동) 도움이 없이 300미터를 혼자서 이동하는데 힘이 듭니까?	예	1점
	아니오	0점
4. Illness (지병) 의사에게 다음 질병이 있다고 들은 적이 있습니까? (고혈압, 당뇨병, 암, 만성 폐질환, 심근경색, 심부전, 협심증, 천식, 관절염, 뇌경색, 신장질환)	0~4개	0점
	5~11개	1점
5. Loss of weight (체중감소) 현재와 1년 전의 체중은 몇 kg이었습니까?	1년 간 5% 이상 감소한 경우	1점
	1년 간 5% 미만 감소한 경우	0점
총점 판정	3점 이상 = 노쇠 1-2점 = 노쇠 전단계 0점 = 정상	

24 소아 및 청소년의 2형당뇨병 관리

1. 10세 이상이거나 사춘기가 시작된 소아청소년에게 당뇨병 위험인자가 있는 경우에는 당뇨병 선별검사를 한다. [전문가의견, 일반적권고]
2. 당뇨병을 진단받은 소아청소년과 그의 가족 또는 보호자는 전문가로 구성된 팀으로부터 교육을 받고, 소아청소년 환자는 즉시 생활습관교정을 시작해야 한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]
3. 혈당조절 목표는 당화혈색소 7.0% 미만이다. [전문가의견, 일반적권고]
4. 초기 약물요법은 메트포민 단독치료, 인슐린 단독치료, 또는 메트포민과 인슐린 병용치료이다. [전문가의견, 일반적권고]
5. 케톤증/케톤뇨/케토산증이 있으면 즉시 인슐린치료를 한다. [전문가의견, 일반적권고]
6. 당뇨병 증상이 없고 당화혈색소 8.5% 미만인 소아청소년에게는 메트포민 단독요법으로 치료한다. [전문가의견, 일반적권고]
7. 메트포민 단독요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 기저인슐린을 병용한다. [전문가의견, 일반적권고]
8. 메트포민과 기저인슐린 병용요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 식사 전 초단기작용인슐린의 추가를 고려한다. [전문가의견, 일반적권고]
9. 2단계이상의 비만(체질량지수 95백분위수의 120%)을 동반한 2형당뇨병 소아청소년에게 비만수술을 제한적으로 고려할 수 있다. [비무작위대조연구, 제한적권고]
10. 2형당뇨병 소아청소년에게 동반질환 및 미세혈관합병증을 진단 시부터 주기적으로 평가한다. [기타연구, 일반적권고]
11. 2형당뇨병 소아청소년들에게 우울, 불안, 섭식장애, 수면무호흡, 수면장애를 주기적으로 평가한다. [전문가의견, 일반적권고]
12. 2형당뇨병 소아청소년은 적절한 시기에 성인클리닉으로 이행되어야 한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 1. 10세 이상이거나 사춘기가 시작된 소아청소년에게 당뇨병 위험인자가 있는 경우에는 당뇨병 선별검사를 한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

전문가의견으로 평가하였다.

2. 이득(편익)

소아청소년에게서 발생하는 2형당뇨병은 최근 증가하고 있다. 가족력이 흔하고, 사춘기 무렵 발병하는 경향을 보이며 미국이나 유럽의 자료에 의하면 대부분 비만 혹은 과체중인 경우에 2형당뇨병이 발생한다 [1,2]. 또한 흑색가시세포증, 고혈압, 이상지질혈증, 다낭난소증후군과 같은 인슐린저항성의 증상과 징후가 있거나, 부당경량아(small for gestational age)로 출생한 후 급격한 따라잡기 성장을 한 경우와 태아기에 산모의 당뇨병 또는 임신당뇨병에 노출된

경우, 1, 2대의 2형당뇨병 가족력도 2형당뇨병 발생의 위험인자이다 [3,4]. 따라서, 이런 위험인자가 있으면서 10세 이상이거나 사춘기가 시작된 소아청소년에서 당뇨병전단계와 2형당뇨병에 대한 선별검사가 필요하다. 선별검사로는 공복혈당, 경구포도당부하 후 2시간 혈당, 당화혈색소가 사용될 수 있다 [5]. 정상일 경우 최소 3년 간격으로 선별검사를 시행하지만, 체질량지수가 증가할 경우 더 자주 실시한다. 소아청소년 연령에서 2형당뇨병이 증가하고 있고, 소아청소년 2형당뇨병은 베타세포의 기능저하가 빠르게 진행하고, 합병증 발생이 빠르기 때문에, 위험집단에서 선별검사를 시행하는 것은 필요하다.

3. 위해

소아청소년 2형당뇨병의 경우 진단되지 않은 경우가 드물다. 소아청소년에서 당뇨병전단계와 당뇨병 진단기준은 성인과 동일하게 사용되지만, 소아청소년에 대한 추가적인 연구가 더 필요하다.

4. 이득과 위해의 균형

일본에서는 비만하지 않는 2형당뇨병이 약 15%에서 발생하는 것으로 보고되었으며[6], 대만에서도 2형당뇨병으로 진단받은 청소년의 절반 정도는 비만하지 않았다 [7]. 학생 건강검진에서 요당검사를 통해 새롭게 진단된 무증상의 2형당뇨병에 대한 국내 보고에 의하면, 38.5%만이 비만하였다 [8]. 따라서 우리나라에서 2형당뇨병 소아 및 청소년들도 비만하지 않은 경우가 흔한 편이므로, 당뇨병을 처음 진단할 때 1형당뇨병과 2형당뇨병의 감별이 필요하다.

권고안 2. 당뇨병을 진단받은 소아청소년과 그의 가족 또는 보호자는 전문가로 구성된 팀으로부터 교육을 받고, 소아청소년 환자는 즉시 생활습관교정을 시작해야 한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

소아청소년 2형당뇨병에서 생활습관교정에 대한 무작위대조연구는 없으며, 1형 당뇨병과 성인 2형 당뇨병의 치료 방법을 기반으로 한다. 2형당뇨병 소아청소년을 대상으로 생활습관교정에 대한 비무작위대조연구를 참고로 하였다.

2. 이득(편익)

2형당뇨병으로 진단되는 즉시 적극적인 생활습관교정이 필요하다[3]. 환자와 모든 가족이 교육에 참여해야 한다. 당뇨병 자기관리에 대한 교육과, 의학영양요법과 운동요법에 대한 교육을 통해 체중감량이 필요하다[9,10]. 아직 소아청소년 2형당뇨병에서 생활습관교정에 대한 무작위대조연구는 없으며, 1형당뇨병과 성인 2형당뇨병의 치료 방법에서 유래되었다. 초과 체중의 7-10% 감량을 목표로 한다[11]. 2형당뇨병 소아청소년은 중등도 이상의 운동을 적어도 60분, 주 5회 이상 하고, 좌식생활을 피하도록 권고한다[12-14]. 의학영양요법은 건강한 식사습관에 중점을 두어야 한다. 소아청소년 2형당뇨병은 연령이 증가할수록 비만도와 합병증이 증가하는 것으로 알려져 있기 때문에[15,16], 생활습관교정을 통하여 체중감량을 할 경우 비만도를 개선하고 합병증 발생을 지연시킬 수 있다.

24 소아 및 청소년의 2형당뇨병 관리

3. 위해

2형당뇨병 소아청소년에게서 생활습관교정에 대한 위해요인은 보고되지 않았으나, 비만한 소아청소년에게서 생활습관교정이 잘 시행되지 않을 경우 비만도가 증가하였다[17].

4. 이득과 위해의 균형

환자의 상황과 주변환경에 적절한 당뇨병교육을 통한 생활습관교정에 환자와 가족이 함께 참여하여야 좋은 효과를 기대할 수 있다.

권고안 3. 혈당조절 목표는 당화혈색소 7.0% 미만이다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

2형당뇨병 소아청소년의 혈당조절 목표는 전문가 의견 또는 1형당뇨병 소아청소년과 2형당뇨병 성인의 무작위대조연구결과에서 유래하였다.

2. 이득(편익)

최근 연구에 의하면 소아청소년 2형당뇨병에서 저혈당이 드물고[18], 처음에는 혈당조절이 잘되더라도 나중에 혈당조절이 잘 안되는 경우가 많고[19], 당뇨병합병증이 생길 가능성이 높으며[20-22], 당뇨병 유병기간이 길기 때문에 좀 더 엄격한 혈당조절 목표가 필요하다. 당화혈색소는 3개월마다 측정하는 것이 추천된다. 경구혈당강하제를 단독으로 사용하는 경우 목표 당화혈색소는 7.0% 미만이지만, 환자 상황에 따른 개별화가 필요하다. 소아청소년 2형당뇨병은 혈당조절 목표에 대한 장기 추적관찰 연구는 없으나, 혈당조절을 잘 했을 경우 당뇨병합병증 감소의 이득이 있을 것이다.

3. 위해

너무 낮은 혈당조절 목표를 설정할 경우 저혈당의 위험이 있으나, 소아청소년 2형당뇨병에서는 인슐린을 사용하는 경우라고 하더라도 저혈당의 위험은 낮다.

4. 이득과 위해의 균형

현재 경구혈당강하제 단독으로 사용하는 경우에는 당화혈색소 7.0% 미만을 목표로 하는 것이 적절하지만, 당뇨병 유병기간이 짧거나 베타세포기능의 저하가 심하지 않거나, 생활습관교정 또는 메트포민 단독으로 사용하는 경우에는 더 낮은 목표를 설정하는 것도 가능하다. 저혈당 위험이 있는 경우에는 좀 더 높은 목표를 설정해야 할 수 있다.

권고안 4. 초기 약물요법은 메트포민 단독치료, 인슐린 단독치료, 또는 메트포민과 인슐린 병용치료이다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 5. 케톤증/케톤뇨/케토산증이 있으면 즉시 인슐린치료를 한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고안 6. 당뇨병 증상이 없고 당화혈색소 8.5% 미만인 소아청소년은 메트포민 단독요법으로 치료한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

전문가의견으로 평가하였다.

2. 이득(편익)

현재 소아청소년 연령에서 허가된 약물은 메트포민과 인슐린, 리라글루타이드이며, 이 중 우리나라에서 허가된 약물은 메트포민과 인슐린이다. 초기 약물치료는 메트포민 단독요법, 인슐린 단독요법 또는 두 가지의 병용요법을 환자의 혈당과 케톤증과 같은 대사이상 여부에 따라 시행한다[3,4]. 환자의 무작위혈당이 250 mg/dL 이상이거나 당화혈색소가 8.5% 이상일 때에는 인슐린치료를 우선 시작하고, 환자가 대사적으로 안정되어 있고 신장기능이 정상이며 당화혈색소가 8.5% 미만일 경우에는 메트포민 단독요법을 시행한다. 산증이 있거나 케톤뇨, 케토산증이 있거나 고삼투고혈당비케토산증이 있을 경우에는 정맥인슐린주입으로 치료한다. 인슐린치료가 필요할 때에는 장기작용인슐린을 일일 0.5 U/kg으로 시작해서 2-3일 간격으로 조절하며, 혈당이 안정화되면 메트포민을 추가한다. 초기 인슐린치료는 대개 수주 이내에 중단할 수 있으며, 이후 메트포민과 생활습관교정으로 치료할 수 있다. 메트포민은 혈당에 따라 최고 용량인 일일 2,000 mg까지 증량할 수 있다. 혈당이 높을 때 인슐린치료를 우선적으로 시행하는 것은 환자의 상태를 빨리 호전시키고, 환자/보호자의 순응도를 좋게 할 수 있다. 대사적으로 안정된 환자의 경우 메트포민 단독치료로 장기간 혈당이 잘 유지될 수 있다[11].

3. 위해

소아청소년기의 당뇨병은 진단 초기에 임상양상이 1형인지 2형인지 불분명할 수 있어서, 자가항체 등의 검사를 시행하는 것이 필요하다.

4. 이득과 위해의 균형

소아청소년기 2형당뇨병 환자는 혈당과 대사이상 여부에 따라 초기 치료가 결정되어야 하며, 진단 초기에 임상양상이 불분명할 수 있기 때문에 추가적인 검사를 통해 추후의 치료방침을 결정해야 한다.

24 소아 및 청소년의 2형당뇨병 관리

권고안 7. 메트포민 단독요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 기저인슐린을 병용한다. [전문가의견, 일반적 권고]

권고안 8. 메트포민과 기저인슐린 병용요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 식전 초단기작용인슐린의 추가를 고려한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

전문가의견으로 평가하였다.

2. 이득(편익)

메트포민 단독요법으로 3-4개월 내에 당화혈색소가 7.0%에 도달하지 못하면 기저인슐린 병용요법을 고려한다 [3,4]. 적극적인 혈당조절로 합병증을 예방하는 것이 중요하므로, 혈당조절이 잘 되지 않을 때에는 단계적으로 접근한다. 기저인슐린을 투여할 때 소아청소년 당뇨병의 경우 대부분 인슐린저항성이 있어 1.5 U/kg 정도의 많은 용량의 기저인슐린이 필요할 수 있다. 메트포민과 기저인슐린 병용요법으로 치료목표에 도달하지 못하면 식사 전 초단기작용인슐린을 투여하여, 당화혈색소 7.0% 미만에 도달할 수 있도록 노력해야 한다 [3,4]. 소아청소년 2형당뇨병에서 리라글루타이드의 사용은 아직 국내 허가사항이 아니다. 그 외의 경구혈당강하제 사용에 대해서는 보다 많은 효과와 안전성에 대한 검증이 필요하다.

3. 위해

혈당조절이 잘 되지 않아 인슐린을 추가할 때의 문제점은 순응도가 떨어질 수 있다는 점과, 인슐린 사용에 의한 저혈당이 생길 수 있다는 점이다.

4. 이득과 위해의 균형

메트포민 단독으로 50% 정도에서는 혈당이 잘 조절되지 않기 때문에 인슐린을 추가하는 것이 필요하며 저혈당과 순응도를 평가하여 개별적으로 접근해야 한다.

권고안 9. 2단계이상의 비만(체질량지수 95백분위수의 120%)을 동반한 2형당뇨병 소아청소년에게 비만수술을 제한적으로 고려할 수 있다. [비무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

비무작위대조연구로 평가하였다.

2. 이득(편익)

체질량지수 35 kg/m^2을 초과하거나 95백분위수의 120% 이상인 비만을 동반한 2형당뇨병 소아청소년이 약물치료로 혈당조절이 잘 되지 않을 경우 또는 추가적인 심각한 동반질환이 있을 경우에는 비만수술을 고려해 볼 수 있다. 비만수술은 성장이 종료된 환자에게서, 비만수술을 받은 소아청소년환자를 관리할 수 있는 다학제팀이 구성된 병원에서, 경험이 많은 외과의사에 의해 제한적으로 시행되어야 한다. 조절되지 않는 2형당뇨병 환자에게서 비만수술을 시행할 경우 약물치료를 한 경우에 비하여 혈당조절이 잘되었고 체중감량이 더 많았으며, 당뇨병신장질환을 포함한 다른 합병증도 더 잘 호전되었다[23-25].

3. 위해

비만수술 이후에 영양소결핍을 포함한 여러가지 합병증이 생길 수 있기 때문에, 수술을 결정하기 전에 충분한 논의가 필요하다[25]. 또한 성장이 종료되지 않은 환자에게서의 비만수술이 성장에 영향을 주지 않는다는 보고도 있으나[26], 추가적인 연구가 더 필요하다.

4. 이득과 위해의 균형

2형당뇨병 소아청소년에게서 비만수술 여부는 수술의 이득과 위해를 충분히 고려하여 신중하게 결정한다.

권고안 10. 2형당뇨병 소아청소년에게 동반질환 및 미세혈관합병증을 진단 시부터 주기적으로 평가한다. [기타 연구, 일반적권고]

권고안 11. 2형당뇨병 소아청소년들에게 우울, 불안, 섭식장애, 수면무호흡, 수면장애를 주기적으로 평가한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

전문가의견으로 평가하였다.

2. 이득(편익)

2형당뇨병으로 새롭게 진단된 경우에 이미 동반질환 또는 당뇨병합병증을 가지고 있은 경우가 많으므로 이에 대한 검사도 시행해야 한다[1,2,27]. 젊은 나이에 발병한 2형당뇨병에서는 상대적으로 늦은 나이에 발병한 경우보다 더 심각한 미세혈관합병증 및 대혈관합병증이 발생하는 것으로 알려져 있다[28,29]. 그러므로 소아청소년기에 진단된 경우에 미세혈관합병증(신장병증, 망막병증, 신경병증)에 대한 선별검사를 진단 시에 시행하고 매년 정기적인 검사를 시행할 것을 권고한다[3,4]. 정기적인 선별검사를 통해 당뇨병합병증을 조기에 발견할 수 있다.

혈압은 병원 방문 시마다 측정하고, 공복 지질검사와 간기능검사는 매년 시행하는 것이 권장된다[3]. 수면무호흡증,

24 소아 및 청소년의 2형당뇨병 관리

다낭난소증후군에 대한 평가도 필요하다. 2형당뇨병의 동반질환이 발견되면 질환에 맞게 적절하게 치료한다. 소아청소년기에 당뇨병으로 진단된 환자들은 우울과 불안증상, 섭식장애가 발생할 위험성이 높으며, 이로 인해 당뇨병관리에 좋지 못한 영향을 초래할 가능성이 있다. 따라서 이에 대하여 각별한 관심을 가지고 자세한 병력 청취를 포함한 정기적인 평가가 필요하다[30-33].

3. 위해

정기적인 선별검사를 시행하지 않을 경우 당뇨병합병증의 진단이 지연될 수 있다. 선별검사를 통해 발견된 동반질환에 대한 치료방법을 선택할 때 각 질환별로 소아청소년 연령에서 허가된 약물을 확인하여 투여하여야 한다.

4. 이득과 위해의 균형

2형당뇨병 소아청소년들에게서 당뇨병합병증에 대한 정기적인 선별검사를 통해 동반질환을 확인하는 것이 중요하며, 발견된 동반질환은 적절하게 치료하는 것이 필요하다.

권고안 12. 2형당뇨병 소아청소년은 적절한 시기에 성인클리닉으로 이행되어야 한다. [전문가의견, 일반적권고]

1. 근거수준

전문가의견으로 평가하였다.

2. 이득(편익)

2형당뇨병 소아청소년을 진료하는 의사는 성인클리닉으로의 이행을 청소년기부터 준비하고, 늦어도 이행하기 1년 전부터는 준비해야 한다. 이행기에는 혈당조절이 잘 안되고, 급성- 또는 만성합병증이 잘 생길 수 있으며, 정신적, 감정적인 문제가 생길 가능성이 많다[34]. 소아청소년 의료진과 성인 의료진 모두 이행하는 젊은 성인환자를 위한 지원과 자료를 제공해야 한다. 이행하는 시기는 상황에 따라 다르지만, 환자와 의료진이 이행하기에 적절하다고 판단될 때 시행한다. 준비된 상태에서 소아청소년클리닉에서 성인클리닉으로의 이행이 이루어질 경우, 혈당조절을 포함한 여러가지 문제점들이 적게 발생한다.

3. 위해

2형당뇨병 소아청소년의 이행에 대한 연구는 많지 않아, 1형당뇨병 소아청소년과 유사한 방법으로 권고한다.

4. 이득과 위해의 균형

1형당뇨병 또는 2형당뇨병이 있는 젊은 성인이 이행기에 비슷한 경과를 따를 것이기 때문에, 이행의 과정은 유사할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:159-67.
2. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. 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.
3. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: type 2 diabetes mellitus in youth. pediatr diabetes 2018;19 Suppl 27:28-46.
4. American Diabetes Association. 13. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S180-99.
5. Arslanian S, Bacha F, Grey M, et al. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2018;41:2648-68.
6. Urakami T, Kuwabara R, Habu M, et al. Clinical characteristics of non-obese children with type 2 diabetes mellitus without involvement of beta-cell autoimmunity. Diabetes Res Clin Pract 2013;99:105-11.
7. Wei JN, Sung FC, Li CY, et al. 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.
8. 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.
9. Marcus MD, Wilfley DE, El Ghormli L, et al. Weight change in the management of youth-onset type 2 diabetes: the TODAY clinical trial experience. Pediatr Obes 2017;12:337-45.
10. Berkowitz RI, Marcus MD, Anderson BJ, et al. 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.
11. Today Study Group, Zeitler P, Hirst K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;366:2247-56.
12. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:709-57.
13. Barlow SE, Expert C. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. Pediatrics 2007;120 Suppl 4:S164-92.
14. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2013;128:1689-712.
15. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. Diabetes Care 2013;36:3863-9.
16. Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, et al. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged <20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. Diabetes Care 2012;35:2515-20.
17. Savoye M, Nowicka P, Shaw M, et al. Long-term results of an obesity program in an ethnically diverse pediatric population. Pediatrics 2011;127:402-10.
18. TODAY Study Group. Safety and tolerability of the treatment of youth-onset type 2 diabetes: the TODAY experience. Diabetes Care 2013;36:1765-71.
19. Zeitler P, Hirst K, Copeland KC, et al. HbA1c after a short period of monotherapy with metformin identifies durable glycemic control among adolescents with type 2 diabetes. Diabetes Care 2015;38:2285-92.
20. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. Diabetes Care 2013;36:1735-41.
21. TODAY Study Group. Lipid and inflammatory cardiovascular risk worsens over 3 years in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. Diabetes Care 2013;36:1758-64.
22. TODAY Study Group. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. Diabetes Care 2013;36:1772-4.
23. Inge TH, Laffel LM, Jenkins TM, et al. Comparison of surgical and medical therapy for type 2 diabetes in severely obese adolescents. JAMA Pediatr 2018;172:452-60.
24. Bjornstad P, Hughan K, Kelsey MM, et al. Effect of surgical versus medical therapy on diabetic kidney disease over 5 years in severely obese adolescents with type 2 diabetes. Diabetes Care 2020;43:187-95.

24 소아 및 청소년의 2형당뇨병 관리

25. Ruiz-Cota P, Bacardi-Gascon M, Jimenez-Cruz A. Long-term outcomes of metabolic and bariatric surgery in adolescents with severe obesity with a follow-up of at least 5 years: a systematic review. Surg Obes Relat Dis 2019;15:133-44.
26. Alqahtani A, Elahmedi M, Qahtani AR. Laparoscopic sleeve gastrectomy in children younger than 14 years: refuting the concerns. Ann Surg 2016;263:312-9.
27. Dart AB, Martens PJ, Rigatto C, et al. Earlier onset of complications in youth with type 2 diabetes. Diabetes Care 2014;37:436-43.
28. Wong J, Molyneaux L, Constantino M, et al. 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.
29. Al-Saeed AH, Constantino MI, Molyneaux L, et al. 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.
30. Anderson BJ, Edelstein S, Abramson NW, et al. Depressive symptoms and quality of life in adolescents with type 2 diabetes: baseline data from the TODAY study. Diabetes Care 2011;34:2205-7.
31. Lawrence JM, Standiford DA, Loots B, et al. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. Pediatrics 2006;117:1348-58.
32. Walders-Abramson N, Venditti EM, Ievers-Landis CE, et al. 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 e1.
33. TODAY Study Group; Wilfley D, Berkowitz R, et al. 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.
34. Peters A, Laffel L, American Diabetes Association Transitions Working Group. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). Diabetes Care 2011;34:2477-85.

25 비알코올지방간질환

1. 모든 2형당뇨병 성인에게 비알코올지방간질환의 평가를 권고한다. [일반적권고]
2. 비알코올지방간질환을 평가하기 위한 일차적인 선별검사는 알라닌아미노기전달효소(alanine aminotransferase) 또는 복부초음파이다. [일반적권고]
3. 비알코올지방간질환을 동반한 2형당뇨병 성인에게는 vibration-controlled transient elastography를 고려할 수 있으며, 지방간염 또는 진행된 간섬유화가 의심되면 다른 만성간질환을 배제하기 위해 간조직검사를 고려한다. [제한적권고]
4. 비알코올지방간질환을 동반한 2형당뇨병 성인에게서 심혈관위험인자 및 지방간질환 치료를 위해 생활습관교정이 필요하다. [무작위대조연구, 일반적권고]
5. 비알코올지방간질환과 2형당뇨병을 동반한 체질량지수 23 kg/m^2 이상인 성인에게서 간내염증을 호전시키기 위해서는 체중을 7% 이상 감량해야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
6. 싸이아졸리딘다이온은 2형당뇨병 성인에게서 비알코올지방간질환의 일차치료제로 사용할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]
7. GLP-1수용체작용제는 2형당뇨병 성인에게서 비알코올지방간질환의 치료제로 사용할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]
8. 메트포민, DPP-4억제제, 비타민E, 스타틴, 어소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid), 펜톡시필린(pentoxifylline)은 비알코올지방간질환의 치료 목적으로 사용하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 비알코올지방간질환의 정의

2형당뇨병 환자에게서 비알코올지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 진단기준을 제안하기 위해서는 비알코올지방간질환 합병증의 발생을 예측할 수 있는 영상의학검사나 조직검사를 근거로 한 간 내 지방침착 및 염증기준에 대한 연구가 필요하나, 이에 대한 국내연구는 부족한 실정이다. 이러한 배경에 의해 유럽 중심의 European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity 권고안과 미국 중심의 American Association for the Study of Liver diseases에서 정의하는 비알코올지방간질환 진단기준을 채용하는 것이 타당하다[1,2]. 비알코올지방간질환은 비알코올지방간(nonalcoholic fatty liver)에서 비알코올지방간염(nonalcoholic steatohepatitis), 비알코올지방간연관 간경변증을 포괄하는 진단명이다. 이를 바탕으로 비알코올지방간질환의 진단은 바이러스간염, 유의한 알코올섭취, 지방간을 초래하는 약물의 복용, 자가면역질환 등 동반된 다른 원인에 의한 간질환 등이 없어야 한다. 진단을 위해서는 간내 지방 변화의 확인뿐 아니라, 다른 원인의 간질환을 배제해야 한다. 따라서 임상적으로 만성간질환이 의심되는 경우나 간기능검사에서 이상소견이 발견되는 경우, 우리나라에서 만성간질환의 주요 원인인 만성B형- 및 C형간염, 알코올

25 비알코올지방간질환

간질환, 약물유발간질환, 자가면역간질환, 윌슨병 등을 배제하기 위한 병력청취 및 혈청학적 검사를 시행해야 한다. 비알코올지방간질환과 알코올지방간질환을 구별할 수 있는 유의한 알코올 섭취량의 상한선을 정의하는 것은 매우 어려우며 기존의 여러 연구들은 일일 10-40 g (순 알코올량)까지 연구마다 다양하게 정의되었다. 특히 2형당뇨병 환자에게 특화된 기준은 없이 사용되었기 때문에 명확한 기준을 제시하기 어렵다. 기존 유럽 및 미국의 진료지침에서 유의한 알코올섭취량을 최근 2년간 남자의 경우 주당 210 g, 여자의 경우 주당 140 g을 초과하는 경우로 정의하였다[1,2].

비알코올지방간은 조직검사에서 5% 이상 간 내 지방침착 혹은 영상의학검사 중 proton magnetic resonance spectroscopy(1HMRS) 혹은 quantitative fat/water selective magnetic resonance imaging(MRI)에서 5.6% 이상 간 내 지방침착이 보이는 질환이다. 섬유화를 보일 수도 있고 아닐 수도 있는 비알코올지방간염은 조직검사에서 5% 이상 간 내 지방침착, 간 내 소엽 염증(lobular inflammation) 그리고 간세포손상(풍선변성, hepatocyte ballooning)등이 보일 때 진단한다[1-3].

2. 2형당뇨병을 동반한 비알코올지방간질환의 유병률

비알코올지방간질환은 진단방법, 연령, 성별 및 인종에 따라 차이가 있지만 메타분석에 의하면 전세계적으로 성인의 25.2%(95% CI 22.1 to 28.7)에 영향을 미치는 가장 흔한 간질환이며, 2형당뇨병 환자의 절반은 정상적인 알라닌아미노기전달효소(alanine aminotransferase, ALT) 수치에도 불구하고, 33%에서 66%까지 다양한 비알코올지방간질환 유병률을 보이며, 특히 병적비만에서는 91%까지 매우 높다[4]. 한국인 일반성인에게서 비알코올지방간질환의 유병률은 16.1%에서 25.2%까지 다양하다. 초음파검사를 통한 연구에서 한국인 2형당뇨병 환자의 63.3%가 비알코올지방간질환이 동반되었다[3]. 비알코올지방간염의 유병률은 비당뇨병 성인에게서 3.7%, 2형당뇨병 환자에게서는 17.6-22.0%로 보고된다[5]. 또한 조직검사에서 2형당뇨병 환자의 비알코올지방간염 유병률은 64.0%로 높고, 진행섬유화(섬유화, ≥F3) 유병률은 약 10.4%였다[4].

3. 비알코올지방간질환의 자연경과

정상 간조직을 가진 사람의 10-35%가 비알코올지방간으로 진행되고, 비알코올지방간 환자의 12-44%는 비알코올지방간염으로 진행되며, 비알코올지방간염환자의 최대 15%는 간경변으로 진행되는 것으로 알려져 있다[3]. 간섬유화는 간관련 결과의 주요 사망 예측인자이며, 심혈관질환을 포함한 모든 사망원인과 관련이 있다. 연구에 따르면 비알코올지방간염 환자에게서 증가하는 연령, 당뇨병 및 고혈압은 간섬유화에 대한 주요 예측 임상변수였다[6]. 2형당뇨병은 비만, 인슐린저항성과 연관된 대사증후군, 비알코올지방간질환 및 심혈관질환과 깊은 관련이 있다.

비알코올지방간질환은 2형당뇨병의 위험인자이며, 당뇨병 환자에게서는 비알코올지방간질환의 유병률 또한 높다. 비알코올지방간질환은 당뇨병, 이상지질혈증, 고혈압을 포함한 대사질환들의 결과물이기도 하지만, 당뇨병 및 이상지질혈증, 고혈압이 없는 경우에도 심혈관질환 발생과 사망률을 증가시킨다[7]. 또한 2형당뇨병을 동반한 비알코올지방간질환은 대혈관- 및 미세혈관합병증의 위험 증가뿐 아니라 만성신장질환과 관련이 있다는 증거가 있다[8]. 2형당뇨병은 비

알코올지방간질환 환자에게서 심혈관질환을 포함한 모든 사망률에 영향을 미치는 중요한 요소다. 따라서 비알코올지방간질환 진단 후 섬유화단계를 포함한 적절한 지방간 평가가 필요하다[3].

4. 비알코올지방간질환의 평가

간기능검사에서 이상소견이 발견되지 않은 경우, 어떤 환자들을 대상으로 비알코올지방간질환 유무에 대한 선별검사를 해야 하는지에 대해서는 아직 일치된 의견이 없다[3]. 인슐린저항성은 비알코올지방간질환 발생의 중요 위험인자로 잘 알려져 있다. 그러나 역시 인슐린저항성이 주요 병인으로 작용하는 2형당뇨병과 같은 질환을 갖고 있는 환자를 대상으로 비알코올지방간질환 유무에 대한 선별검사를 해야 하는지에 대해서는 아직 논란이 많다[3]. 또한 비알코올지방간질환에 대한 초기 혈액검사에 대한 합의는 이루어지지 않았다. 간 혈액검사의 범위 및 결과의 해석은 임상적 맥락에서 판단되어야 한다. 간질환이 진단된 성인의 경우 표준 간질환 병인검사에는 복부초음파, B형간염표면항원, 항C형간염바이러스항체[양성인 경우 후속중합효소연쇄반응(PCR) 포함], 항사립체항체(anti-mitochondrial antibody), 항평활근항체(anti-smooth muscle antibody), 항핵항체(antinuclear antibody), 혈청 페리틴(ferritin) 및 철결합글로불린 포화(transferrin saturation)를 포함한 면역글로불린을 동시에 검사하도록 권고한다[1-3]. 통상적으로 ALT 같은 간기능검사와 복부초음파가 비알코올지방간질환 환자들에게 많이 사용되고 있다. ALT 수치는 비알코올지방간과 상관관계가 가장 좋은 단일 생화학적 수치이지만, 간효소 수치는 비알코올지방간질환 환자에게서 정상, 저하 또는 상승할 수 있어 민감도가 떨어진다[6]. 복부초음파는 선별검사로는 비용이 비싸다는 단점이 있지만, 민감도는 높고, 간과 주변 장기의 구조적 평가가 동시에 가능하기 때문에 2형당뇨병 환자에게 권장되는 일차 선별검사 방법이다. 경증지방증(<20 %)을 감지하기 위한 복부초음파는 검사자 간 변동성과 제한된 민감도를 가지고 있지만, 12.5% 이상의 간 내 지방을 측정하는데 80-85%의 민감도를 나타낸다[1,2,9]. 복부초음파와 비슷하게 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)도 경미한 지방증 (<30 % 간 지방)을 측정하는 제한된 민감도가 있다. 추가적으로 방사선 노출 단점도 있다. 따라서 비알코올지방간의 진단을 위해 CT 스캔을 권장할 수 없다[3].

Vibration-Controlled Transient Elastography(VCTE)는 간지방증의 표지자인 controlled attenuation parameter(CAP) 측정을 위해 간 내부실질을 통과한 초음파감쇠(ultrasonic attenuation) 그리고 간섬유화(hepatic fibrosis)의 표지자인 간강성도측정(liver stiffness measurement, LSM)을 위해 간 내부를 통과한 기계적으로 유도된 전단파(shear wave)의 속도를 측정한다. LSM 및 CAP 값은 상대적으로 신뢰할 수 있고 잘 검증되었지만 이러한 매개변수는 다양한 환자요인, 특히 체질량지수의 영향을 받아 과대평가로 이어질 수 있기 때문에 비만도에 따른 적합한 탐촉자(probe)를 사용해야 한다. VCTE를 이용한 지방간 진단 임계수치 CAP(263-288 dB/m)과 진행성 섬유화진단 임계수치 LSM(8.6-9.6 kPa)에 대해 다양하게 보고되고 있다[10,11].

Magnetic resonance imaging (MRI)-estimated 양성자밀도 지방분획(MRI-estimated proton density fat fraction, MRI-PDFF)은 간 전체에 대해 빠르고 정량적으로 정확하게 일반화된 간지방 측정을 제공함으로써 이질성 지방침착을 극복할 수 있어 지방간 정량화의 표준검사이다. MR elastography(MRE)은 조직학적으로 검증된 진행성 간섬유화과 비진행성 섬유화을 구별하는 데 유용한 진단도구이다. 또한 MRE로 측정한 LSM은 매우 작은 영역의 병리보

다는 전체적인 간 병리를 반영한다. 또한 검사자 의존도가 없으며, 비만 여부에 제한을 받지 않는다는 장점을 가지고 있다. 그러나 이 검사법은 고비용 문제와 모든 의료기관에서 보편적으로 이용할 수 없다는 제한이 있다[1-3].

지방간의 정량적 비침습적 영상평가가 현재의 임상환경에서 가능하지만, 비알코올지방간염과 비알코올지방간을 확실하게 구별하거나 초기 단계 섬유증으로의 진행을 감지할 수 없다[3]. 조직검사는 비알코올지방간과 지방간염을 감별하는 것 외에도 간섬유화의 정도를 평가할 수 있고, 예후 예측에 도움이 되며, 이를 통해 향후 환자의 치료 및 관리 계획을 세우는데 있어 중요한 정보를 제공하기에 지방간염, 진행된 간섬유화 및 다른 만성간질환의 동반 가능성을 배제하기 위해 간조직검사를 고려한다[1-3].

5. 2형당뇨병을 동반한 비알코올지방간질환의 관리 및 치료

1) 생활습관교정

역학연구에서 간효소 수치와 무관하게 2형당뇨병 위험도와 비알코올지방간염 및 진행섬유화로의 진행은 강력한 양방향관계를 시사한다. 또한 비알코올지방간질환의 호전은 2형당뇨병 위험도를 감소시키지만, 인슐린저항성 또는 고혈당, 비만이 비알코올지방간질환과 병발하게 되면 2형당뇨병 위험도를 크게 증가시킨다. 비알코올지방간질환 환자에 대한 장기 관찰추적연구에서 간섬유화, 당뇨병, 흡연, 나이, 스타틴 미복용 등이 비알코올지방간질환 사망률 증가에 기여하였고, 이는 포괄적인 환자관리에 대한 접근방식의 필요성을 강조한다. 또한 의학영양요법 및 운동요법을 포함한 생활습관교정 중재가 비알코올지방간염의 자발적인 퇴행 및 실질적 간섬유화를 개선시켰다[12-15].

과체중 또는 비만인 2형당뇨병 환자에게 생활습관교정 혹은 비만수술에 의해 유도된 체중감소는 혈당뿐 만 아니라 고혈압 및 고지혈증과 같은 당뇨병 동반질환의 의미있는 개선 또는 완치를 가져온다[12]. 또한 생활습관교정 혹은 비만수술을 통한 체중감소는 간효소 수치 및 간 내 지방함량을 감소시킨다[12]. 체중감소를 달성하는 방법 중 의학영양요법 및 운동요법을 포함하는 생활습관교정은 모든 비알코올지방간 및 지방간염 환자에게 효과적이고 건전한 치료법이다. 또한 고혈당, 이상지질혈증 및 혈압 수준을 개선한다[15]. 총 23개의 의학영양요법, 신체활동 및 운동요법으로 생활습관교정 효과를 평가한 메타분석에서 간 내 지방 및 간효소농도의 감소는 체중감소와 가장 강한 상관관계가 있음을 보여주었다[15]. 성인 비알코올지방간질환 환자들에게 생활습관교정 혹은 비만수술에 의해 유도된 체중감소 정도가 간 내 지방침착량, 간염 및 섬유화의 정도 호전과 관련이 있다. 체중감소가 간조직 소견을 호전시키는지를 확인한 연구에서 5-7%의 체중감소는 간 내 지방침착량 및 지방간 연관인자들을 분명히 감소시킬 수 있지만, 지방간염 호전은 8-10%의 체중감소가 필요하다[16]. 7% 이상의 체중감소는 간 내 지방침착, 염증 및 간세포 풍선변성 소견을 반영하는 비알코올지방간질환활성도점수(nonalcoholic fatty liver disease activity score, NAS)를 호전시키지만, 간섬유화 개선효과는 없었다[17]. 10 % 이상의 체중감소 환자에게서 가장 높은 비율로 NAS 감소, 지방간염 호전 및 간섬유화 퇴행이 관찰되었다[16]. 그러나 집중적인 다학제적 생활습관교정 중재연구에서 7% 체중감량을 할 수 있는 참여 환자는 50% 미만이었다[17]. 장기적인 생활습관교정 중재연구에서 지속적으로 체중감량을 유지할 수 있는 피험자는 3-6%였다. 그리고 1년 이상 생활습관교정이 간 조직학에 미치는 영향과 시간이 지남에 따라 간 조직학적 개선을 유지하기 위한 최선의 전략에 대해서는 아직 잘 알려지지 않다[3].

이상적인 영양소비율 구성보다는 총 에너지섭취량 제한이 비알코올지방간질환 환자들의 간 내 지방축적 감소, 염증 및 섬유화 진행을 지연시키는 역할을 한다[15]. 다양한 프로토콜로 시행된 운동요법 연구결과라는 점들을 고려하더라도 운동요법 단독으로 체중감소 효과는 일정하지 않았다[13]. 그렇지만 2형당뇨병 환자에게 지방간 관리를 위해 유산소 또는 저항성 신체활동을 강력하게 권유해야 한다. 왜냐하면 운동요법 이점이 체중감량에만 국한되지 않고 운동요법 자체가 비알코올지방간질환을 동반한 당뇨병 환자에서 간효소 및 인슐린저항성을 개선하는 것으로 나타났다[3,13]. 의학영양요법 및 운동요법을 결합한 포괄적 접근방식은 특히 장기간 비알코올지방간질환 환자에게 상당한 이점을 보여주었다. 그러나 포괄적 생활습관교정 중재가 개별적인 의학영양요법 및 운동요법 보다 시너지효과가 있는 것에 대해서는 분명하지 않다. 메타분석연구에서 의학영양요법 및 운동요법을 결합한 포괄적 중재가 의학영양요법 단독과 비교할 때 유의한 효과가 없었다. 그러나 비만 또는 과체중인 일반 성인을 대상으로 최소 6개월 이상의 중재를 포함한 총 18개의 연구를 포함한 메타분석에서는 포괄적 중재가 의학영양요법 단독보다 장기적인 면에서 체중감소 효과를 보였다[18]. 체중감소 목표에 도달하지 못한 생활습관교정이 비알코올지방간질환을 동반한 2형당뇨병 환자에 미치는 효과에 대해 명확하지 않을 수 있지만, 저열량영양요법과 운동요법 중 하나 또는 포괄적 생활습관교정이 심혈관질환의 위험과 2형당뇨병 합병증 진행을 감소시키는 것은 분명하다[3,13].

2) 약물요법

총 946명의 비알코올지방간질환 환자를 대상으로 항당뇨병약물(파이오글리타존, GLP-1수용체작용제, DPP-4억제제, SGLT2억제제)의 지방간질환 개선효과를 분석한 총 26개 연구들을 포함한 메타분석에서 파이오글리타존[standard mean difference (SMD) -1.01, P<0.001), GLP-1수용체작용제(SMD -2.53, P=0.03)는 유의하게 간 내 지방량을 감소시켰으나, SGLT2억제제 및 DPP-4 억제제는 감소 경향을 보였다[19]. 파이오글리타존은 PPAR-감마 리간드 중 한 가지로, 말초에서 인슐린저항성을 개선시키는 약물이다. 총 8개(5개 파이오글리타존 연구, 3개 로시글리타존 연구)의 간 생검으로 입증된 비알코올지방간염 환자를 대상으로 6-24개월간 싸이아졸리딘다이온 치료 효과를 평가한 메타분석에서 파이오글리타존이 비알코올지방간염의 진행된 섬유화를 유의하게 호전시켰고, 이러한 현상은 당뇨병이 없는 환자에게서도 관찰되었다[20]. 기존 연구를 종합해 볼 때 파이오글리타존이 간섬유화를 감소시킬 수 있는 것은 간섬유화 퇴행 보다는 간섬유화 진행을 억제하는 것임을 시사한다[3,17,20]. 파이오글리타존은 비알코올지방간염이 동반된 2형당뇨병 환자를 위한 일차요법으로 사용할 수 있으나, 체중증가, 체액저류 및 골량감소의 일반적인 부작용 때문에 비알코올지방간질환을 동반한 2형당뇨병 환자 치료에 일상적으로 사용해서는 안 된다. 로베글리타존은 국내에서 개발된 싸이아졸리딘디온계열 약물이다. 다기관 전향적 24주 임상시험에서 0.5 mg의 로베글리타존 치료는 유의한 당화혈색소 호전 및 간 내 지방침착을 반영하는 CAP 감소를 보였다[21].

GLP-1수용체작용제는 체중을 줄이고 인슐린분비를 향상시킬 수 있기 때문에 비알코올지방간 및 지방간염 치료에 매력적인 후보이다. GLP-1수용체작용제 중 오직 리라글루타이드만이 간생검으로 입증된 비알코올지방간염 환자를 대상으로 지방간질환 효과를 입증하였다[22,23]. 현재까지 제한된 자료로 근거로 GLP-1 수용체작용제는 2형당뇨병 환자

의 비알코올지방간질환 치료에 고려할 수 있으나 일차적으로 권장하지는 않는다[19]. SGLT2억제제는 2형당뇨병 환자 치료에 매력적인 특성인 체중감소를 촉진한다. 비알코올지방간질환을 동반한 2형당뇨병 환자에게 SGLT2억제제가 비알코올지방간질환 치료에 일반적으로 권장되지는 않지만, 간 인슐린감수성 개선, ALT 및 간 내 지방함량 감소, VCTE로 측정한 CAP 및 LSM 개선효과를 보인다[19,23]. 간생검을 포함한 향후 전향적연구결과에 따라 비알코올지방간질환을 동반한 2형당뇨병 환자에게 지방간질환 치료약제로 기대된다. 메트포민은 간과 근육에서 인슐린저항성을 개선하고, 간 내 adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMP kinase)를 활성화시켜 간에서 새로운 지방생산을 억제하기 때문에 비알코올지방간염의 치료에 도움이 될 것으로 생각되지만, 메타분석에서 메트포민은 당뇨병 유무나 메트포민 용량과 관계없이 ALT의 정상화나 조직소견의 호전에 있어 대조군에 비해 더 나은 점이 없었다[1-3,23,24]. 항산화제인 비타민E는 지방간염을 악화시키는 산화스트레스를 감소시켜 간내염증을 줄여주는 것으로 생각되어 사용되었다. 파이오글리타존과 같이 진행된 PIVENS 연구에서 고용량의 비타민E (일일 800 IU) 투여는 대조군에 비해 유의하게 높은 간조직소견 개선효과를 보였지만, 메타분석에서 비타민E는 비알코올지방간염 치료에서 간조직소견을 개선하는 효과가 없다는 결과를 보고하였다. 이런한 근거로 2형당뇨병 환자에게서는 권고하지 않는다[17,20]. 스타틴, 어소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid), 펜톡시필린(pentoxifylline) 등은 2형당뇨병 환자만을 대상으로 시행한 무작위 대조연구가 미약하고, 기존 지방간질환 환자를 대상으로 한 진료지침에서도 권고약물이 아닌 점을 고려하여, 비알코올지방간질환을 동반한 2형당뇨병 환자에게 권고하지 않는다[1-3,23].

3) 요약

생활습관교정과 당뇨병의 약물요법은 심혈관위험과 관련된 위험요소를 줄이고, 비알코올지방간질환 환자의 간 내 지방축적을 감소 및 염증, 섬유화의 진행을 지연시키는데 상승 효과를 줄 가능성이 있다. 따라서 비알코올 지방간질환을 동반한 2형당뇨병 환자에게서 생활습관교정과 당뇨병 약물요법을 병용할 것을 강력히 권고한다[3].

참고문헌

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Diabetologia 2016;59:1121-40.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;67:328-57.
3. Lee BW, Lee YH, Park CY, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a position statement of the fatty liver research group of the Korean Diabetes Association. Diabetes Metab J 2020;44:382-401.
4. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2019;71:793-801.
5. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology 2011;140:124-31.
6. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7: 1224-9.e1-2.

7. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2007;30:2119-21.
8. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. Diabetologia 2008;51:444-50.
9. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology 2011;54:1082-90.
10. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010;51:454-62.
11. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. J Hepatol 2017;66:1022-30.
12. Koutoukidis DA, Astbury NM, Tudor KE, et al. Association of weight loss interventions with changes in biomarkers of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med 2019;179:1262-71.
13. Keating SE, Hackett DA, George J, et al. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2012;57:157-66.
14. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010;52:79-104.
15. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. J Hepatol 2012;56:255-66.
16. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology 2015;149:367-78.e5.
17. Musso G, Cassader M, Rosina F, et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Diabetologia 2012;55:885-904.
18. Wu T, Gao X, Chen M, et al. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. Obes Rev 2009;10:313-23.
19. Kumar J, Memon RS, Shahid I, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. Dig Liver Dis 2021;53:44-51.
20. Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. JAMA Intern Med 2017;177:633-40.
21. Lee YH, Kim JH, Kim SR, et al. Lobeglitazone, a novel thiazolidinedione, improves non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: its efficacy and predictive factors related to responsiveness. J Korean Med Sci 2017;32:60-9.
22. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 2016;387:679-90.
23. Tang W, Xu Q, Hong T, et al. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. Diabetes Metab Res Rev 2016;32:200-16.
24. Li Y, Liu L, Wang B, et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Biomed Rep 2013;1:57-64.

26 연속혈당측정과 인슐린펌프

1. 연속혈당측정 결과의 분석은 국제적으로 표준화된 핵심분석항목(core metrics)과 그 기준, 그리고 활동혈당개요(ambulatory glucose profile)를 사용한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]
2. 연속혈당측정과 인슐린펌프의 임상적 이득은 사용자가 이 장치들을 정확하게 사용하고 얻어진 정보를 혈당관리에 적절하게 적용하는 교육을 받은 경우에만 기대할 수 있다. 다회인슐린주사나 인슐린펌프를 사용하려는 성인에게 이러한 교육은 전문적이고 체계적으로 이뤄져야 한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]
3. 모든 1형당뇨병 성인에게 혈당을 조절하고 저혈당 위험을 낮추기 위해 실시간 연속혈당측정장치의 상용을 권장한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 다회인슐린주사요법을 하는 2형당뇨병 성인은 혈당조절을 위해 실시간연속혈당측정장치를 상용할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]
5. 다회인슐린주사가 아닌 다른 형태의 인슐린치료, 혹은 경구약물만 사용하는 2형당뇨병 성인은 혈당조절을 위해 실시간 연속혈당측정을 주기적으로 할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]
6. 1형당뇨병 임신부에게 저혈당 위험을 낮추면서 혈당을 최적으로 조절하여 산과성적을 개선하기 위해 실시간연속혈당측정장치의 상용을 권장한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
7. 연 2회 이상 중증저혈당이 발생하거나 저혈당무감지증이 있는 1형당뇨병 성인에게서 (다회인슐린주사 대비 중증저혈당 발생 위험의 감소를 위해) 연속혈당측정을 하지 않는 경우에도 인슐린펌프를 권장한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
8. 연속혈당측정장치의 상용에도 불구하고 저혈당 위험이 높은 1형당뇨병 성인에게는 저혈당 위험을 낮추기 위해 기저인슐린주입중단 알고리듬을 내장한 센서강화인슐린펌프를 권장한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
9. 다회인슐린주사로 혈당이 조절되지 않는 2형당뇨병 성인에게는 전문적인 교육체계를 통해 집중교육을 선행하는 경우에 한해 인슐린펌프를 고려할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]

권고안 1. 연속혈당측정 결과의 분석은 국제적으로 표준화된 핵심분석항목(core metrics)과 그 기준, 그리고 활동혈당개요(ambulatory glucose profile)를 사용한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 관찰연구 3개이다[1-3]. 모두 후향적코호트연구로, 근거수준은 아주 낮음으로, 권고범위는 일반적권고로 평가되었다.

2. 이득(편익)

2019년도에 연속혈당측정(continuous glucose monitoring)의 해석을 위한 핵심측정기준(core metrics) 및 외래

혈당프로필(ambulatory glucose profile)의 사용에 대한 국제지침들이 발표되었다[4]. 이 지침은 외래혈당프로필 보고서(ambulatory glucose profile report)를 연속혈당측정의 해석을 위한 표준형식으로 지정하였다. 외래혈당프로필의 핵심측정기준 및 각각의 목표치는 아래의 표 26.1 및 그림 26.1과 같다. 이러한 목표치를 정하는 근거가 된 연구는 한국인 대상자가 포함되지 않았으므로, 동일한 기준을 한국인에게 적용할지를 그동안 한국인에서 시행된 관찰연구를 근거로 평가해 볼 수 있다.

변동계수의 목표치는 한국인을 대상으로 한 연구에서 1형- 및 2형당뇨병 모두에서 3일간의 연속혈당측정으로 기록된 최저혈당과 역의 상관관계를 보였는데, 변동계수 36%는 국내 환자에게서도 최저 혈당 70 mg/dL 미만을 예측할 수 있는 유용한 지표로 보인다[1]. 또한 국내 1형당뇨병에서 시행된 연구에서, 연속혈당측정의 여러 핵심측정기준 중 time below range(54 mg/dL 미만)가 심혈관자율신경합병증과 가장 높은 연관도를 보여, 저혈당의 기준을 두 단계로 나누어 54 mg/dL 미만을 임상적으로 유의한 저혈당으로 정의하는 국제지침의 내용을 지지하였다[2]. 또한 목표혈당범위(time in range 70-180 mg/dL)은 국내 2형당뇨병 성인에게서 단백뇨의 존재와 유의한 연관을 보여, 목표혈당범위와 미세혈관합병증의 연관을 근거로 한 국제지침을 지지하였다[3]. 또한 외래혈당프로필 보고서는 표준화된 양식으로 14일 이상 축적된 시간대별 혈당을 시각적으로 보여준다(그림 26.1).

3. 위해

2형당뇨병의 임신기간 및 임신당뇨병, 당뇨병전단계에 대해서는 근거가 되는 연구의 불충분으로 인해 목표치를 제시하지 않았으며, 이러한 환자군에 같은 목표를 적용하는 경우의 이득과 위해는 평가되지 않았다.

권고안 2. 연속혈당측정과 인슐린펌프의 임상적 이득은, 사용자가 이 장치들을 정확하게 사용하고 얻어진 정보를 혈당관리에 적절하게 적용하는 교육을 받은 경우에만 기대할 수 있다. 다회인슐린주사나 인슐린펌프를 사용하려는 성인에게 이러한 교육은 전문적이고 체계적으로 이뤄져야 한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

미국의 대규모 1형당뇨병 코호트인 T1D Exchange의 2016-2018년 코호트연구에서 보면, 연속혈당측정 및 인슐린펌프의 보급이 확대되었음에도 불구하고 당화혈색소 및 중증저혈당 발생은 2010-2012년 코호트연구에 비해 감소하지 않았다[5]. 이는 연속혈당측정 및 인슐린펌프가 각종 임상시험들에서 보여준 일관된 이득은 단순한 기기의 보급만으로 임상현장에서 재현될 수 있는 것이 아니며, 이러한 임상시험들에서 기기와 동시에 제공된 체계적 교육이 동일하게 제공될 때에만 재현될 수 있음을 시사한다. 각 권고안의 근거가 되는 임상시험들에서, 다회인슐린주사요법이나 인슐린펌프 등 집중인슐린치료 대상자의 경우 이러한 교육들은 통상적인 당뇨병교육의 범위를 넘어서서 전문적인 교육체계를 통해 제공되었고, 기기들을 올바르게 사용하고 기기들을 통해 얻어진 정보를 제대로 해석하여 자신의 치료에 적용할 수 있게 하기 위한 교육이 수반되었다. 이러한 연구들의 대상자들은 연속혈당측정을 상시적으로 사용하였고, 실시간으로 사용자가 정보를 확인하였다. 거의 모든 연구에서 상시적으로 연속혈당측정을 사용한 시간의 비율은 연구에서 얻어진 이득

26 연속혈당측정과 인슐린펌프

과 유의한 상관관계를 보였다(각 권고안 본문 참조).

집중인슐린치료의 대상자가 아닌 경우, 이러한 교육은 통상적인 범위의 당뇨병관리에 대한 교육의 범위를 크게 벗어나지 않았으나, 연구 대상자들은 후향적으로 전문가에 의해 기기를 통해 얻어진 정보를 해석할 수 있도록 도움을 받았다(professional CGM). 일부 연구는 기기를 통해 얻어진 정보를 실시간으로 사용자가 확인하는 것도 병행하였다(real-time feedback). 이러한 형태의 연속혈당측정은 상시적인 것이 아니라, 주기적으로 일정 기간(통상적으로 수일에서 2주)에 걸쳐 시행된 것이었다(각 권고안 본문 참조).

권고안 3. 모든 1형당뇨병 성인에게 혈당을 조절하고 저혈당 위험을 낮추기 위해 실시간 연속혈당측정장치의 상용을 권장한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 1형당뇨병 성인을 대상으로 당화혈색소 감소를 일차결과지표로 했던 무작위대조연구 8개[6-13]와 저혈당의 감소를 일차결과 지표로 했던 무작위대조연구 7개이다[14-20]. 한 개의 무작위대조연구는 전형적 실시간 연속혈당측정 기기와 간헐스캔연속혈당측정 기기를 비교하였다[21]. 기기를 착용하는 연구의 특성 상 위약의 사용이 불가능하여 모든 무작위연구에서 맹검(blinding)이 유지되지 않았으나, 다른 이유로 인한 바이어스의 위험은 낮았던 연구만으므로도 동일한 결론을 도출할 수 있었으므로, 근거수준은 높음으로, 권고범위는 일반적권고로 평가되었다.

2. 이득(편익)

1형당뇨병 성인을 대상으로 당화혈색소의 감소를 일차결과지표로 했던 무작위대조연구 8개[6-13] 중, 소득수준이 낮은 1형당뇨병 성인들을 대상으로 교육이 충분히 제공되지 않은 1개의 무작위대조연구[9]를 제외하면 모두 유의한 당화혈색소 감소 효과를 보여주었다. 저혈당 발생을 일차결과지표로 하였던 7개의 무작위대조연구[14-20] 모두에서 다회인슐린주사 혹은 인슐린펌프를 사용하는 1형당뇨병 성인에게서 적절한 교육과 함께 연속혈당측정 기기를 사용하는 경우 저혈당의 빈도를 유의하게 낮출 수 있었다. 이러한 연구들은 모두 연구시작 시점에 당화혈색소 수준에 관계없이[20], 기저 당화혈색소가 적절한 환자에게서도 나타났으며[18,20], 저혈당무감지증이 있거나 빈번한 중증저혈당이 있어 저혈당에 의한 사망위험이 증가하는 환자군에서도 인슐린펌프/다회인슐린주사 중 어느 쪽을 사용하든 모두 증명되었다[16,17]. 또한 전형적 실시간연속혈당측정기기뿐만 아니라, 간헐스캔연속혈당측정기기를 사용한 경우에도 일관된 이득이 증명되었다[14]. 그러나 전형적 실시간연속혈당측정기기와 간헐스캔연속혈당측정기기를 비교한 무작위대조연구에서 time below range(70 mg/dL 미만) 및 time in range(70-180 mg/dL)는 전형적 실시간연속혈당측정기기에서 우월하였다[21]. 따라서 1형당뇨병에서 간헐스캔연속혈당측정기기로 충분한 이득을 얻지 못하는 경우, 전형적 실시간연속혈당측정기기의 사용이 추천된다.

3. 위해

삽입형 연속혈당측정기기 이외에 대부분의 연속혈당측정기기는 피부에 부착되는 특징으로 인해 접촉성피부염이 나타날 수 있다. 현재까지 스캔연속혈당측정으로 자기혈당측정을 대체하는 경우 저혈당 빈도가 증가한 연구는 없었다. 1형당뇨병의 높은 합병증 발생률 및 사망률, 그리고 중증저혈당 심화로 인한 사망률의 증가를 생각할 때, 당화혈색소 감소와 저혈당 감소로 인한 이득은 명확함에 비해, 접촉성피부염 이외의 부작용이 없고 대부분 알레르기항원을 확인하고 제거함을 통해 조절이 가능하므로, 적절한 교육이 가능한 모든 1형당뇨병 성인에게서 연속혈당측정을 추천할 수 있다.

권고안 4. 다회인슐린주사요법을 하는 2형당뇨병 성인은 혈당조절을 위해 실시간 연속혈당측정장치를 상용할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조연구 4개이다. 기기를 착용하는 연구의 특성 상 위약의 사용이 불가능하여 모든 무작위연구에서 맹검이 유지되지 않았으나, 다른 이유로 인한 바이어스의 위험은 낮았던 연구만으로도 동일한 결론을 도출할 수 있었으므로 근거수준은 높음, 권고범위는 제한적권고로 평가되었다.

2. 이득(편익)

다회인슐린주사를 사용하는 158명의 2형당뇨병 성인에게서 시행된 무작위대조연구인 Multiple Daily Injections and Continuous Glucose Monitoring in Diabetes(DIAMOND) 연구는 24주째의 당화혈색소 변화를 일차결과지표로 하여 시행되었다. 이 연구에서 평균 당화혈색소는 연구 시작 시 8.5%였고, 24주째는 연속혈당측정군에서 7.7%, 대조군에서 8.0%로 당화혈색소 변화는 두 군 간에 유의한 차이를 보였다[adjusted difference in mean change, -0.3%(95% CI, -0.5% to 0.0%), P=0.022]. 이 연구에서 연속혈당측정으로 측정한 저혈당의 빈도 및 삶의 질은 두 군 간의 차이가 없었다[22]. 이 연구는 당시의 허가사항 때문에 연속혈당측정을 단독이 아닌 자기혈당측정의 보조수단으로 사용하였고, 대조군에서도 하루 4회 이상의 자기혈당측정을 요구하였다. 연속혈당측정군은 자기혈당측정과 함께 연속혈당측정으로 파악한 혈당의 추이를 자신의 혈당조절에 반영하도록 담당의에게 개별적인 추천을 받았다[22]. 이 연구의 사후분석에서 60세 이상의 환자군에서도 유의한 당화혈색소 감소 효과를 보여주었다[23].

다회인슐린주사 혹은 인슐린펌프를 사용하는 224명의 2형당뇨병 성인에게서 특화된 교육 없이 간헐스캔연속혈당측정으로 자기혈당측정을 대체하는 것이 자기혈당측정의 사용보다 혈당조절을 개선하는 지를 검증하는 무작위대조연구가 시행되었다. 이 연구에서 일차결과지표인 6개월째의 당화혈색소 변화는 두 군 간에 유의한 차이를 보여주지 못했으며, 단 65세 미만의 대상자에게서는 간헐스캔연속혈당측정군에서 유의하게 큰 차이를 보여주었다. 이차결과 변수 중 저혈당 발생은 간헐스캔연속혈당측정군에서 감소하였고, 치료만족도는 간헐스캔연속혈당측정군이 우월하였다[24].

26 연속혈당측정과 인슐린펌프

다회인슐린주사를 사용하는 2형당뇨병 성인에게서 특화된 교육과 함께 간헐스캔연속혈당측정으로 자기혈당측정을 대체하는 것이 치료만족도를 개선하는지를 검증하는 무작위대조연구가 시행되었다. 이 연구에서 일차결과지표인 Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire 점수로 평가한 치료만족도는 유의한 차이를 보이지 않았다(*P*=0.053). 이차결과지표인 당화혈색소 감소는 간헐스캔연속혈당측정군에서 0.82%, 대조군에서 0.33%로 유의한 차이를 보였다(*P*=0.005)[25].

3. 위해

모든 연속혈당측정기기는 피부에 부착되는 특징으로 인해 접촉성피부염이 나타날 수 있다. 현재까지 스캔연속혈당측정으로 자기혈당측정을 대체하는 경우 저혈당 빈도의 증가가 보고된 적은 없었다. 접촉성피부염 이외의 부작용이 없고 대부분 알레르기항원을 확인하고 제거함을 통해 조절이 가능하므로, 적절한 교육이 가능하다면 다회인슐린주사요법을 사용하는 2형당뇨병 성인에서 연속혈당측정을 적절한 교육과 함께 추천할 수 있다.

4. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

전형적 실시간연속혈당측정기기는 현재와 같이 자기혈당측정의 병행 없이 사용하는 형태로 임상시험이 진행되지는 않았다. 스캔연속혈당측정을 사용한 임상시험들은 아직 실시간 경고(alarm) 기능이 없던 세대의 기기를 사용했다. 현재 세대의 기기들은 자기혈당측정의 병행 없이 사용하는 실시간연속혈당측정 기기, 실시간 알람기능을 갖춘 간헐스캔연속혈당측정 기기들로서, 이들 임상시험보다 추가적인 이득을 기대할 수 있으나 아직 이를 검증한 무작위대조연구는 출판되지 않았다.

권고안 5. 다회인슐린주사가 아닌 다른 형태의 인슐린치료 혹은 경구약물만 사용하는 2형당뇨병 성인은 혈당조절을 위해 실시간 연속혈당측정을 주기적으로 할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조연구 2개이다. 기기를 착용하는 연구의 특성 상 위약의 사용이 불가능하여 모든 무작위연구에서 맹검이 유지되지 않았다. 한 연구는 52주간 추적결과 분석에서 33%의 대상자는 일차결과 지표에 결측값이 포함되었다[26,27]. 다른 한 연구에서는 탈락률이 12%로, 계획된 10%보다 높았으며, 추적기간은 3개월이었다[28]. 근거수준은 장기 추적결과에 대해서는 낮음으로, 권고범위는 제한적권고로 평가하였다.

2. 이득(편익)

식전 초단기작용인슐린을 사용하지 않는 2형당뇨병 성인에게서 12주간 연속혈당측정을 간헐적으로(2주간 사용 후 1주 휴식을 반복) 사용하는 것이 혈당조절을 개선하는지 평가하는 무작위대조연구가 시행되었다. 일차결과지표는 12주째

및 52주째의 당화혈색소 감소였다(12주부터 52주까지는 연속혈당측정을 사용하지 않고 관찰하였다). 이 연구의 수행 당시 아직 실시간연속혈당측정기기를 자기혈당측정 없이 단독으로 사용하는 것은 허가되지 않았으므로 자기혈당측정의 보조수단으로 사용했고, 대조군처럼 매 식전, 취침 전의 자기혈당측정을 병행하도록 하였다. 연구결과 실시간연속혈당측정을 사용했을 때, 12주째 및 52주째에 모두 대조군보다 유의하게 우수한 당화혈색소 감소효과를 보였다[26,27]. 국내에서 시행된 연구로서 2형당뇨병 성인을 대상으로 12주간 1개월에 한 번씩 3일간의 실시간연속혈당측정을 적용하는 것이 유의한 당화혈색소 감소효과를 보이는지를 평가한 무작위대조연구가 있다[28]. 이 연구는 당화혈색소가 8-10%인 65명의 환자를 대상으로 하였고, 인슐린을 사용하는 환자와 경구혈당강하제만 사용하는 환자가 모두 포함되었다. 실시간연속혈당측정군은 300 mg/dL를 초과하는 고혈당 경고가 있는 경우 운동량을 늘리고 식사조절을 하도록 교육받았고, 저혈당 경고(60 mg/dL 미만)가 있는 경우 자기혈당측정으로 확인 후 저혈당을 교정하도록 하였다. 당시 사용된 실시간연속혈당측정기기의 특성 상 실시간연속혈당측정을 시행하는 매월 3일간은 적어도 세 번의 보정을 위해 자기혈당측정을 하도록 했으나, 실시간연속혈당측정을 적용하지 않는 기간은 자기혈당측정 횟수를 일정 횟수 이상으로 제한하지 않았고, 대조군은 일주일에 4회 이상의 자기혈당측정을 하도록 하였다. 일차결과지표인 당화혈색소는 실시간연속혈당측정군은 9.1 ± 1.0%에서 8.0 ± 1.2%로, 대조군은 8.7 ± 0.7%에서 8.3 ± 1.1%으로 감소하여, 실시간연속혈당측정군에서 더 큰 폭의 감소를 보였다(P=0.004)[28]. 두 연구 모두 실시간연속혈당측정군과 대조군의 저혈당 발생 빈도에는 유의한 차이가 없었다. 국내 환자를 대상으로 시행된 연구에서 실시간연속혈당측정군은 열량섭취의 감소, 체중 및 체질량지수 감소, 식후혈당의 감소, 운동시간의 증가 등이 나타났다[28].

3. 위해

모든 연속혈당측정 기기는 피부에 부착되는 특징으로 인해 접촉성피부염이 나타날 수 있다. 현재까지 간헐스캔 연속혈당측정으로 자기혈당측정을 대체하는 경우에 저혈당의 빈도 증가가 보고된 적은 없었다. 접촉성피부염 이외의 부작용이 없고 대부분 알레르기항원을 확인하고 제거함을 통해 조절이 가능하므로, 적절한 교육이 가능하다면 2형당뇨병 성인에서 연속혈당측정을 적절한 교육과 함께 추천할 수 있다.

4. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

두 연구 모두 실시간연속혈당측정 기기를 현재와 같이 자기혈당측정의 병행 없이 사용하는 형태로 임상시험이 진행되지는 않았다. 현재 세대의 기기들은 자기혈당측정의 병행 없이 사용하는 실시간연속혈당측정기기, 실시간 경고 기능을 갖춘 간헐스캔연속혈당측정 기기들이 이들 임상시험보다 추가적인 이득을 기대할 수 있으나 아직 이를 검증한 무작위대조연구는 출판되지 않았다.

26 연속혈당측정과 인슐린펌프

권고안 6. 1형당뇨병 임신부에게 저혈당 위험을 낮추면서 혈당을 최적으로 조절하여 산과성적을 개선하기 위해 실시간 연속혈당측정장치의 상용을 권장한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조연구 1개이다[29]. 기기를 착용하는 연구의 특성 상 위약의 사용이 불가능하여 모든 무작위연구에서 맹검이 유지되지 않았으나, 다른 이유로 인한 바이어스의 위험은 낮았으므로 근거수준은 높음으로, 권고범위는 일반적권고로 평가되었다.

2. 이득

Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes(CONCEPTT) 연구는 다회인슐린 주사요법 혹은 인슐린펌프를 사용하는 215명의 임신 중(임신주수 13주 6일 이하)인 1형당뇨병 성인에게서 실시간연속혈당측정이 혈당조절과 산과성적을 개선할 수 있는지 알아본 국제 다기관 무작위대조연구이다[29]. 당시는 아직 연속혈당측정을 단독으로 사용하는 것이 허가되지 않았기 때문에 연속혈당측정군(실시간연속혈당측정과 자기혈당측정 병행군)과 대조군(자기혈당측정 단독사용군) 모두 하루 7회 이상의 자기혈당측정을 시행하였다. 일차결과지표는 연구 시작 시부터 임신 34주째까지의 당화혈색소 감소였으며, 연속혈당측정군에서 유의하게 큰 폭의 감소를 보였다(mean difference −0·19%, 95% CI −0.34 to −0.03, *P*=0·0207). Time in range(63-140 mg/dL)은 연속혈당측정군은 68%, 대조군은 61%였다(*P*=0.0034). 중증저혈당 빈도 및 time below range는 두 군 간에 차이가 없었다. 연속혈당측정군에서 large for gestational age(LGA) 빈도는 49% 감소했고, 신생아중환자실 입원은 52% 감소했으며, 신생아저혈당은 55% 감소하였고, 재원기간은 1일 감소하였다. 이 연구는 임신을 계획하는 1형당뇨병 여성에게서도 같은 시험설계로 시행되었으나, 군 간의 차이를 보여주지는 않았다[29].

1형당뇨병 임산부에게서 연속혈당측정기기를 상용하는 것과 달리, 임신당뇨병 및 임신 중인 1형, 2형당뇨병에서 주기적으로 시행된 실시간연속혈당측정, 후향적 연속혈당측정의 이득은 명확하지 않다. 123명의 1형당뇨병 및 31명의 2형당뇨병 임산부에게서 실시간연속혈당측정을 8, 12, 21, 27, 33주째에 6일간 사용한 무작위대조연구는 일차결과지표인 LGA의 빈도를 포함해 혈당 및 산과성적의 차이를 보여주지 못했다[30]. 또한 임신 24-28주의 임신당뇨병 성인에게서 24-28주 혹은 28-36주에 1-4주 간격으로 전문가 상담 시에 연속혈당측정 결과를 활용하는 후향적 연속혈당측정을 이용한 연구도 이득을 보여주지 못했다[31].

3. 위해

CONCEPTT 연구에서 가장 흔하게 보고된 위해는 피부반응이었고, 103명의 연속혈당측정군 중 49명(48%), 104명의 대조군 중 8명(8%)에게서 발생하였다. 접촉성피부염은 대부분 알레르기항원을 확인하고 제거함을 통해 조절이 가능하므로, 적절한 교육이 가능하다면, 1형당뇨병 성인에서 연속혈당측정을 적절한 교육과 함께 추천할 수 있다.

권고안 7. 연 2회 이상 중증저혈당이 발생하거나 저혈당무감지증이 있는 1형당뇨병 성인에게서 (다회인슐린주사 대비 중증저혈당 발생 위험의 감소를 위해) 연속혈당측정을 하지 않는 경우에도 인슐린펌프를 권장한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조연구 5개이다. 기기를 착용하는 연구의 특성 상 위약의 사용이 불가능하여 모든 무작위연구에서 맹검이 유지되지 않았으나, 다른 이유로 인한 바이어스의 위험은 낮았던 연구만으로도 동일한 결론을 도출할 수 있었으므로, 근거수준은 높음으로, 권고범위는 제한적권고로 평가되었다.

2. 이득(편익)

2012년에 시행된 체계적문헌고찰 및 메타분석에서, 연속혈당측정을 사용하지 않는 상황에서 인슐린펌프와 다회인슐린주사여법을 비교한 무작위대조연구들을 비교하였다[32]. 이 연구들에서 1형당뇨병 성인군에서 인슐린펌프는 다회인슐린주사요법에 비해 더 큰 당화혈색소 강하효과를 나타냈으나, 대상자의 탈락률이 높았던 한 개의 연구가 이 결과에 큰 영향을 주었기 때문에[33], 다른 세 개의 연구만을 평가했을 때는 차이가 없었다[34-36]. 이차결과지표였던 저혈당 빈도와 체중증가는 비슷하였고, 삶의 질은 인슐린펌프군에서 더 개선되었다[33-36]. 2017년에 영국에서 317명의 1형당뇨병 성인을 대상으로 다회인슐린주사요법군, 인슐린펌프군에 현재와 같은 개념의 인슐린용법 조정교육을 동등하게 제공한 후 2년째의 당화혈색소 감소를 비교한 Relative Effectiveness of Pumps Over MDI and Structured Education(REPOSE) trial의 결과가 발표되었다. 이 연구에서 일차결과지표였던 2년째 당화혈색소의 감소는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 단 인슐린펌프군은 더 우월한 치료만족도를 보였다[37]. 한편 인슐린펌프를 6개월 이상 사용하고, 다회인슐린주사요법 시에 중증저혈당의 빈도가 100 patient year 당 10회를 초과했던 연구만을 대상으로 시행된 메타분석에서는, 분석에 포함된 무작위대조연구에서 인슐린펌프의 사용이 다회인슐린주사에 비해 유의하게 중증저혈당을 감소시켰다(rate ratio 2.89, 95% CI 1.45 to 5.76)[38]. 연간 2회 이상의 중증저혈당이 있거나 연간 1회 이상의 중증저혈당이 저혈당에 대한 감지능의 저하(impaired awareness of hypoglycemia), 극심한 혈당변동성, 행동양식의 중대한 변화 등과 연관되어 나타난 경우 (problematic hypoglycemia) 중증저혈당의 빈도가 이 연구에 포함된 기준을 상회할 것으로 보이므로[39], 이러한 경우 연속혈당측정과 독립적으로 인슐린펌프 사용을 추천할 수 있을 것이다.

3. 위해

모든 인슐린펌프는 infusion set failure로 인한 당뇨병케토산증의 위험이 존재한다. 연속혈당측정을 사용하지 않는 1형당뇨병 성인의 경우 중증저혈당 위험이 높지 않다면 인슐린펌프 단독사용으로 기대할 수 있는 이득은 삶의 질 개선이며, 시간대별 기저인슐린 주입속도의 조정, bolus calculator 등 삶의 질 개선과 연관될 것으로 보이는 인슐린펌프 고유의 이득을 이해하고 기기를 안전하게 조작할 수 있는 능력을 갖춘 환자에 사용되어야 한다.

26 연속혈당측정과 인슐린펌프

권고안 8. 연속혈당측정장치의 상용에도 불구하고 저혈당 위험이 높은 1형당뇨병 성인에게는 저혈당 위험을 낮추기 위해 기저인슐린주입중단 알고리듬을 내장한 센서강화인슐린펌프를 권장한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 센서강화인슐린펌프에 대한 무작위대조연구 2개 및 추적기간 1년의 관찰연구 1개, 하이브리드 폐루프기기를 사용한 무작위대조연구 2개 및 추적기간 1년의 관찰연구 1개이다. 기기를 착용하는 연구의 특성 상 위약의 사용이 불가능하여 모든 무작위연구에서 맹검이 유지되지 않았으나, 다른 이유로 인한 바이어스의 위험은 낮았던 연구만으로도 동일한 결론을 도출할 수 있었으므로, 근거수준은 높음으로, 권고범위는 제한적권고로 평가되었다.

2. 이득(편익)

적절한 교육을 받고 연속혈당측정기기를 상용하는 1형당뇨병 성인에게서는, 다회인슐린주사요법과 인슐린펌프가 동등한 혈당조절 및 저혈당위험 감소효과를 가지므로, 두가지 치료방법을 동등하게 추천할 수 있다[40]. 그러나 연속혈당측정기기의 상용에도 불구하고 여전히 저혈당 위험이 높은 1형당뇨병 성인에게서는 저혈당 위험을 낮추기 위한 알고리듬이 적용된 형태의 센서강화인슐린펌프를 사용하는 것이 저혈당 위험을 더욱 감소시킬 수 있음이 알려져 있다. 이러한 기기의 한 형태로서, 연속혈당측정센서와 연동되어 일정한 한도 아래로 혈당이 낮아지거나(low glucose suspend, LGS), 30분 후 낮아질 것으로 예측하는 경우 인슐린주입을 멈추는(predictive low glucose suspend, PLGS) 센서강화인슐린펌프(sensor-augmented pump)가 2010년대 중반 미국 FDA의 승인을 받았고, 국내에도 PLGS형의 센서강화인슐린펌프가 식약처의 승인을 받고 임상적으로 사용되고 있다. 247명의 야간저혈당이 동반된 1형당뇨병 성인을 대상으로 시행된 Automation to Simulate Pancreatic Insulin Response(ASPIRE) trial은 LGS 기능을 갖춘 센서강화인슐린펌프가 기저에 야간저혈당이 동반된 1형당뇨병 성인에게서 야간저혈당을 감소시킬 수 있는지를 평가하였다. 이 연구에서 센서강화인슐린펌프는 일차결과 변수인 3개월간의 야간저혈당 발생 감소를 보였고, 이는 당화혈색소의 증가를 동반하지 않았다[13,41]. 이 연구는 2주간의 run-in period 동안 적어도 2회의 20분 이상 지속되는 야간저혈당(65 mg/dL 미만)이 관찰된 경우에만 무작위배정을 시행하였다. PLGS for Reduction Of LOw Glucose(PROLOG) 연구는 PLGS 알고리듬을 갖춘 센서강화인슐린펌프를 3주간은 PLGS 알고리듬의 작동 없이 사용하고, 3주간은 PLGS 알고리듬을 적용하여 사용한 후 일차결과 지표인 연속혈당측정으로 평가한 포도당 70 mg/dL 미만으로 유지된 시간의 %를 비교한 무작위교차대조연구이다. 이 연구에서 PLGS 알고리듬의 사용은 반동고혈당 없이 일차결과지표를 31% 감소시키는 효과를 보여주었다[42]. 이 연구의 분석결과에서 저혈당 감소는 주간과 야간 모두 일관되게 관찰되었다[42]. PLGS 알고리듬을 갖춘 센서강화인슐린펌프를 장기간 사용 시 이득을 평가한 real-world 관찰연구(추적기간의 중앙값 12개월, 범위 6-18개월)에서 저혈당 빈도의 감소 효과는 12개월간 지속되었다[43].

센서강화펌프와 달리, 단지 인슐린을 멈추는 것만 가능한 것이 아니라 센서가 측정한 포도당에 따라 인슐린 주입 속도를 조절하여 보다 생리적인 인슐린분비를 구현하고자 한 것이 하이브리드폐루프(hybrid closed-loop)라 부른다. '하이브리드'라는 의미는 아직까지 완전히 자동화된 인슐린분비를 구현하지는 않았고, 식사 전 볼러스 (mealtime bolus)의 주입을 위해 환자가 식사에 대한 정보(탄수화물계량)를 입력해야 한다는 의미이다. 현재까지 다양한 기기 및 알고리듬을 사용한 무작위대조연구에서, 당화혈색소 및 time in range의 감소효과를 보여주었다. 2018년에 미국과 영국에서 86명의 1형당뇨병 성인들을 대상으로 시행된 다기관 무작위대조군연구의 결과가 보고되었다. 하이브리드폐루프기기의 사용은 기저에 혈당조절이 불충분했던 1형당뇨병 성인들에서 일차결과지표였던 12주째의 time in range(70-180 mg/dL)을 65 ± 8%로 대조군의 54 ± 9% 대비 유의하게 개선시켰고 중증저혈당은 발생하지 않았다. 이 연구의 대조군은 센서강화인슐린펌프를 사용했으며, 모든 참여자는 4주의 run-in period 동안 적절한 인슐린조정 방법교육, 기기관리교육을 받은 상태였다[44]. 2019년에 168명의 1형당뇨병 성인에게서 센서강화인슐린펌프와 자동화된 교정볼러스가 포함된 하이브리드폐루프(advanced hybrid closed-loop)의 유효성, 안전성을 비교한 다기관무작위대조연구인 International Diabetes Closed Loop(iDCL) trial 결과가 발표되었다[45]. 연구의 일차결과지표는 26주째의 time in range(70-180 mg/dL)였으며, 연구시작 시점에 61 ± 17%, 6개월째 하이브리드폐루프군은 71 ± 12%, 센서강화인슐린펌프군은 59 ± 14%로 유의한 차이를 보였다(mean adjusted difference, 11% points, 95% CI 9 to 14, P<0.001). 두 군 모두 중증저혈당 사례는 없었다. 이 연구 또한 연구참여자가 이전에 인슐린펌프사용 경험, 연속혈당측정사용 경험이 있었는지에 따라 2주에서 8주의 run-in period를 거친 후 무작위배정을 받았다[45]. 최초로 상용화된 하이브리드폐루프기기인 메드트로닉사의 Minimed 670G 기기의 real world 관찰연구에서 1년간의 추적기간 동안 auto-mode(실제로 하이브리드폐루프로 작동하는 모드)의 사용 시간과 당화혈색소 간의 유의한 상관관계가 관찰되었다. 그러나 추적기간의 후반으로 갈수록 auto-mode의 사용 시간이 줄고 센서강화인슐린펌프로서 사용하는 시간이 늘어났는데, 특히 하이브리드폐루프 사용 이전에 인슐린펌프, 연속혈당측정을 사용한 경험이 충분하지 않은 경우에 그러한 경향이 두드러졌다[46]. 그러나 현재까지 하이브리드폐루프기기는 국내에서 사용이 허가되지 않았다.

3. 위해

센서강화인슐린펌프 및 하이브리드폐루프기기들도 기본적으로 인슐린펌프가 가지는 위험을 모두 공유하며 infusion set failure로 인한 당뇨병케토산증의 위험이 존재한다. 실제로 두 하이브리드폐루프의 국제 다기관 임상 시험 모두 하이브리드폐루프군 중 1명씩의 환자에게서 infusion set failure로 인한 당뇨병케토산증이 발생하였다[44,45]. 인슐린 용법에 대한 교육 및 연속혈당측정, 인슐린펌프에 대한 교육이 선행된 환자에게서는 혈당조절의 악화 없이 (센서강화인슐린펌프) 혹은 혈당조절의 개선과 함께 (하이브리드폐루프) 저혈당의 위험을 낮춰주는 이득이 충분한 것으로 판단할 수 있다. 그러나 다른 인슐린펌프처럼, 기기관리에 대한 교육 및 집중인슐린치료에 대한 이해가 부족한 환자에게서는 당뇨병케토산증을 포함한 위험이 여전히 있음을 이해하여야 한다.

26 연속혈당측정과 인슐린펌프

4. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

현재 국내에서 사용이 허가된 기기는 하이브리드폐루프 알고리듬이 아닌, 기저인슐린주입중단알고리듬을 내장한 센서강화인슐린펌프이므로, 당화혈색소를 낮추는 것이 아닌 저혈당 감소가 목표임을 이해해야 한다. 외국에서 상용화된 하이브리드폐루프의 auto-mode 사용시간이 특히 연속혈당측정을 사용한 경험이 적은 환자에게서 시간이 갈수록 줄어들고, 하이브리드폐루프의 유효성과 안전성이 성공적으로 증명된 대규모 무작위대조연구들은 4-8주에 이르는 run-in period를 통해 충분한 기기관리 및 인슐린조정용법에 대한 교육이 이뤄진 것을 감안할 때, 충분히 교육받지 않은 환자들에게는 이 기기에 대한 현실적인 기대치를 가지고 안전하게 기기를 관리할 수 있는 능력이 필요함을 설명해야 한다.

권고안 9. 다회인슐린주사로 혈당이 조절되지 않는 2형당뇨병 성인에게는 전문적인 교육 체계를 통해 집중교육을 선행하는 경우에 한해 인슐린펌프를 고려할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

분석에 포함된 연구는 통상적인 교육과 함께 시행된 무작위대조연구 4개[47-50] 및 통상적인 수준을 넘어서는 강화된 집중교육이 선행된 무작위대조연구 1개이다[51]. 기기를 착용하는 연구의 특성 상 위약의 사용이 불가능하여 모든 무작위연구에서 맹검이 유지되지 않았으나, 다른 이유로 인한 바이어스의 위험은 낮았으므로, 근거수준은 높음으로, 권고범위는 제한적권고로 평가되었다.

2. 이득(편익)

일반적으로 2형당뇨병 성인을 대상으로 한 무작위대조연구들에서는 인슐린펌프와 다회인슐린주사의 당화혈색소 강하 효과가 비슷하였고, 저혈당의 빈도도 비슷하였다[47-50]. OpT2mise 연구는 다회인슐린주사요법 시행에도 불구하고 적절한 혈당조절을 보이지 못하는 2형당뇨병 성인을 대상으로 인슐린펌프군과 다회인슐린주사군 간에 혈당조절의 정도를 비교한 무작위대조연구이다. 이 연구는 2개월간의 run-in period를 통해 다회인슐린주사요법을 적정화한 후 시행되었다. 일차결과지표는 연구시작 시점 대비 6개월째의 당화혈색소 강하 정도였으며, 인슐린펌프군에서 1.1% (표준편차 1.2%), 다회인슐린 주사군에서 0.4% (표준편차 1.1%)로 군 간에 유의한 차이를 보였다(P<0·0001). 연구 종료 시 하루 총 인슐린요구량은 인슐린펌프군에서 97단위, 다회인슐린주사요법군에서 122단위로서, 인슐린펌프군에서 유의하게 큰 인슐린요구량 감소를 보였다. 당뇨병케토산증이나 중증저혈당의 빈도는 차이가 없었다[51].

3. 위해

모든 인슐린펌프는 infusion set failure로 인한 당뇨병케토산증의 위험이 존재한다. 연속혈당측정을 사용하지 않는 2형당뇨병 성인의 경우 인슐린펌프 단독사용의 다회인슐린주사요법 대비 이득을 증명한 연구는 8주간의 집중적인 교육으로 다회인슐린주사요법을 먼저 적정화한 연구였으므로, 다회인슐린주사요법에 대한 충분한 이해를 가지고 인슐린펌프기기를 안전하게 조작할 수 있는 능력을 갖춘 환자에 사용되어야 한다.

참고문헌

1. Jin SM, Kim TH, Bae JC, et al. Clinical factors associated with absolute and relative measures of glycemic variability determined by continuous glucose monitoring: an analysis of 480 subjects. Diabetes Res Clin Pract 2014;104:266-72.
2. Jun JE, Lee SE, Lee YB, et al. Continuous glucose monitoring defined glucose variability is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2019;35:e3092.
3. Yoo JH, Choi MS, Ahn J, et al. Association between continuous glucose monitoring-derived time in range, other core metrics, and albuminuria in type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther 2020;22:768-76.
4. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care 2019;42:1593-603.
5. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016-2018. Diabetes Technol Ther 2019;21:66-72.
6. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. 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.
7. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. 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.
8. Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, et al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomized controlled crossover trial. Diabetes Metab Res Rev 2015;31:61-8.
9. Sequeira PA, Montoya L, Ruelas V, et al. Continuous glucose monitoring pilot in low-income type 1 diabetes patients. Diabetes Technol Ther 2013;15:855-8.
10. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group; Tamborlane WV, Beck RW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1464-76.
11. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. Diabetologia 2012;55:3155-62.
12. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2006;29:2730-2.
13. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia 2009;52:1250-7.
14. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet 2016;388:2254-63.
15. Hermanns N, Schumann B, Kulzer B, et al. The impact of continuous glucose monitoring on low interstitial glucose values and low blood glucose values assessed by point-of-care blood glucose meters: results of a crossover trial. J Diabetes Sci Technol 2014;8:516-22.
16. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. 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.
17. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. 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, randomised controlled trial. Lancet 2018;391:1367-77.
18. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group; Beck RW, Hirsch IB, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1378-83.
19. Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 2011;34:795-800.
20. Seyed Ahmadi S, Westman K, Pivodic A, et al. The association between HbA1c and time in hypoglycemia during CGM and self-monitoring of blood glucose in people with type 1 diabetes and multiple daily insulin injections: A Randomized Clinical Trial (GOLD-4). Diabetes Care 2020;43:2017-24.
21. Haskova A, Radovnicka L, Petruzelkova L, et al. Real-time CGM is superior to flash glucose monitoring for glucose control in type 1 diabetes: the CORRIDA Randomized Controlled Trial. Diabetes Care 2020;43:2744-50.
22. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al. Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections: a randomized trial. Ann Intern Med 2017;167:365-74.

26 연속혈당측정과 인슐린펌프

23. Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, et al. Continuous glucose monitoring in older adults with type 1 and type 2 diabetes using multiple daily injections of insulin: results from the DIAMOND trial. J Diabetes Sci Technol 2017;11:1138-46.
24. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled Trial. Diabetes Ther 2017;8:55-73.
25. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, et al. Effect of flash glucose monitoring technology on glycemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2019;42:1178-84.
26. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, et al. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2012;35:32-8.
27. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Sci Technol 2011;5:668-75.
28. Yoo HJ, An HG, Park SY, et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2008;82:73-9.
29. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet 2017;390:2347-59.
30. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2013;36:1877-83.
31. Wei Q, Sun Z, Yang Y, et al. Effect of a CGMS and SMBG on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Sci Rep 2016;6:19920.
32. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. 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.
33. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, et al. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. Diabetes Care 2002;25:2074-80.
34. Thomas RM, Aldibbiat A, Griffin W, et al. A randomized pilot study in Type 1 diabetes complicated by severe hypoglycaemia, comparing rigorous hypoglycaemia avoidance with insulin analogue therapy, CSII or education alone. Diabet Med 2007;24:778-83.
35. Tsui E, Barnie A, Ross S, et al. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. Diabetes Care 2001;24:1722-7.
36. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. Diabetes Care 2009;32:1170-6.
37. REPOSE Study Group. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). BMJ 2017;356:j1285.
38. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabet Med 2008;25:765-74.
39. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. Diabetes Care 2015;38:1016-29.
40. Soupal J, Petruzelkova L, Grunberger G, et al. Glycemic outcomes in adults with t1d are impacted more by continuous glucose monitoring than by insulin delivery method: 3 years of follow-up from the COMISAIR Study. Diabetes Care 2020;43:37-43.
41. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. N Engl J Med 2013;369:224-32.
42. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, et al. 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.
43. Calhoun PM, Buckingham BA, Maahs DM, et al. Efficacy of an overnight predictive low-glucose suspend system in relation to hypoglycemia risk factors in youth and adults with type 1 diabetes. J Diabetes Sci Technol 2016;10:1216-21.
44. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2019;381:1707-17.
45. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. Lancet 2018;392:1321-9.
46. Lal RA, Basina M, Maahs DM, et al. One year clinical experience of the first commercial hybrid closed-loop system. Diabetes Care 2019;42:2190-6.

47. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, et al. Effects of insulin therapy with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in diabetic patients: comparison with multi-daily insulin injections therapy (MDI). Endocr J 2009;56:571-8.
48. Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:1568-73.
49. Raskin P, Bode BW, Marks JB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study. Diabetes Care 2003;26:2598-603.
50. Wainstein J, Metzger M, Boaz M, et al. Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese Type 2 diabetic patients. Diabet Med 2005;22:1037-46.
51. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. Lancet 2014;384:1265-72.

표 26.1 연속혈당측정의 해석을 위한 핵심 측정 기준 (core metrics)

핵심 측정 기준	목표치
환자의 연속혈당 측정 기기 사용 기간	14일 이상
연속혈당측정 활성 사용 시간 비율 (%)	70% 이상
평균 혈당치	해당 없음
혈당 관리 표시기(Glucose management indicator, GMI)	
변동 계수 (coefficient of variation, %)	36% 이하
목표 범위 내 비율(Time in range, TIR)	표 26.2 참조

26 연속혈당측정과 인슐린펌프

표 26.2 혈당의 영역별, 환자군별 권장 목표

	1형당뇨병/2형당뇨병		고위험군/고령: 1형당뇨병/2형당뇨병	
	혈당범위 (mg/dL)	일 중 비율	혈당범위 (mg/dL)	일 중 비율
2단계 고혈당 (매우 높음)	> 250 mg/dL	< 5% (1시간 12분/일)	> 250 mg/dL	< 10% (2시간 24분/일)
1단계 고혈당 (높음)	> 180 mg/dL	< 25% (6시간/일)[1]	> 180 mg/dL	< 50% (12시간/일)
목표 범위 내	70~180 mg/dL	> 70% (17시간/일)	70~180 mg/dL	> 50% (12시간/일)
1단계 저혈당 (낮음)	< 70 mg/dL	< 4% (1시간/일)[2]	< 70 mg/dL	< 1% (1시간/일)
2단계 저혈당 (매우 낮음)	< 54 mg/dL	< 1% (15분/일)		

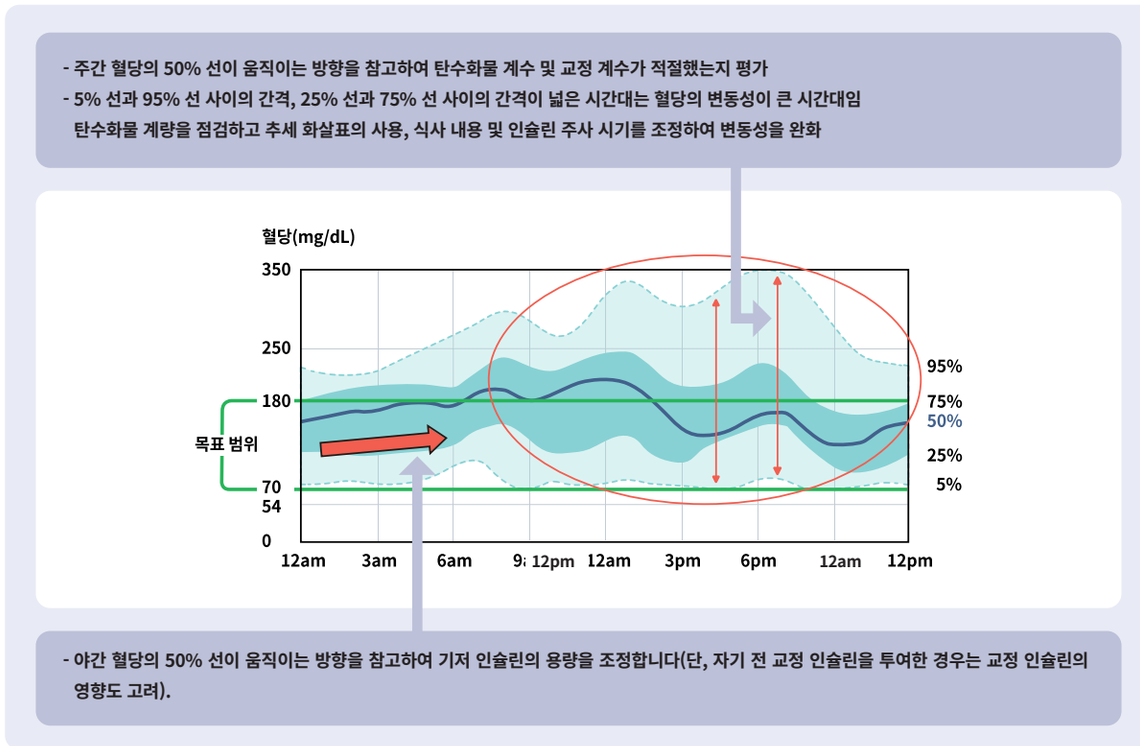
	임신부:1형당뇨병[3]		임신부: 임신당뇨병 및 2형당뇨병[4]	
	혈당범위 (mg/dL)	일 중 비율	혈당범위 (mg/dL)	일 중 비율
2단계 고혈당 (매우 높음)				근거자료 없음
1단계 고혈당 (높음)	> 140 mg/dL	< 25% (6시간/일)	> 140 mg/dL	
목표 범위 내	63~140 mg/dL	> 70% (17시간/일)	63~140 mg/dL	
1단계 저혈당 (낮음)	< 63 mg/dL	< 4% (1시간/일)[2]	< 63 mg/dL	
2단계 저혈당 (매우 낮음)	< 54 mg/dL	< 1% (15분/일)	< 54 mg/dL	

[1] 혈당이 > 250 mg/dL인 비율을 포함하는 비율임.

[2] 혈당이 < 54 mg/dL인 비율을 포함하는 비율임.

[3] 목표 범위는 제한된 근거에 기반함. 더 많은 연구가 필요함.

[4] 2형당뇨병 임신부/임신당뇨병에 대한 근거가 매우 제한적이기 때문에 이에 대한 목표 범위 비율은 제시되지 않음.



출처: 대한당뇨병학회 환자관리위원회, 연속혈당측정을 이용한 혈당 조절 길잡이 2021

그림 26.1 외래 혈당 프로필 (ambulatory glucose profile, AGP) 보고서의 예시

14일 이상 모아진 같은 시간대의 혈당을 낮은 값부터 높은 값 순으로 나열했을 때 5%, 25%, 50%, 75%, 95% 값들을 나타낸 그래프이다.

연속혈당측정을 이용한
혈당 조절 길잡이

https://www.diabetes.or.kr/pro/publish/detm2.php

27 백신접종

1. 당뇨병 환자에게 매년 인플루엔자백신 접종을 권고한다.
2. 당뇨병 환자에게 폐렴사슬알균백신 접종을 고려한다.
3. 당뇨병 환자에게 COVID-19백신 접종을 권고한다.

당뇨병 환자는 일반 성인에 비해 감염질환의 발생률이 높고 감염질환 발생시 더 중증으로 진행할 수 있다. 고혈당상태는 호중구기능장애, 항산화기능 저하, 체액성면역기능 저하 등을 유발하여 감염질환의 위험을 높인다[1]. 당뇨병 이환기간이 긴 환자는 말초신경병증이나 혈관합병증으로 인해 다양한 장기의 만성질환을 동반하게 되고, 이는 감염질환 발생의 위험을 높이는 또다른 원인이 된다. 캐나다에서 수행된 연구에 따르면, 당뇨병 환자는 당뇨병이 없는 사람에 비해 감염질환 발생률이 1.21배 높았고, 특히 피부연조직감염, 비뇨생식기감염, 위장관감염, 호흡기감염의 발생 위험이 높았다[2]. 영국에서 수행된 연구에서 1형당뇨병 환자는 1.66배, 2형당뇨병 환자는 1.47배 감염질환 발생률이 높았고, 특히 골관절감염 발생 위험이 높았다[3]. 따라서 당뇨병 환자는 감염질환을 예방하기 위한 최선의 조치를 취할 필요가 있다.

백신접종은 감염질환 예방에 있어 가장 우선적으로 고려해야 하는 수단이다. 백신은 질병발생 위험을 감소시켜 줄 뿐만 아니라 질병이 중증으로 진행하거나 사망에 이르게 하는 위험도 감소시켜 준다. 백신의 종류에 따라서는 질병부담을 감소시키고 삶의 질을 개선시키는데 기여하기도 한다. 당뇨병 환자에게는 다양한 백신접종이 권고된다. 2019년에 개정된 대한감염학회 성인예방접종 교과서에서는 인플루엔자백신과 폐렴사슬알균백신을 당뇨병 환자에게 권고하였다[4]. 이외 파상풍/디프테리아/백일해백신(Tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine, Tdap), A형간염백신, B형간염백신, 인유두종바이러스백신, 수두백신, 홍역/볼거리/풍진 백신(Measles-Mumps-Rubella, MMR), 수막알균백신, 대상포진백신은 일반적인 기준에 따라 접종하도록 권고하였다. 미국 질병통제센터(Centers for Disease Control, CDC)에서는 인플루엔자백신, 폐렴사슬알균백신, Tdap, B형간염백신, 대상포진백신 접종을 권고한다[5]. 당뇨병으로 인해 접종이 제한되거나 금기에 해당되는 백신은 없다[6]. 여러가지 백신을 동시에 접종해야 하는 경우 같은 날 동시에 접종해도 된다. 단, 여러가지 백신을 하나의 주사기에 섞어서 접종해서는 안 된다. 한쪽 팔에 2가지 이상의 백신을 접종하는 경우에는 2.5 cm 이상 간격을 띄어서 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. 현재 국내에서 당뇨병 환자에게 권고되는 백신의 접종률은 연령에 따라 차이가 크다. 고령 당뇨병 환자는 국가예방접종사업을 통해 인플루엔자백신이나 23가 폐렴사슬알균백신 접종을 지원받기 때문에 접종률이 높은 반면, 젊은 연령의 당뇨병 환자는 접종률이 낮다[7,8]. 고위험군에 대한 백신접종률을 향상시키기 위해서는 의료진이 백신의 중요성에 대해 인식하고 환자들에게 보다 적극적으로 권고할 필요가 있다.

1. 인플루엔자백신

인플루엔자백신을 접종 받으면 인플루엔자 자체의 발병을 예방하는 효과도 있지만, 인플루엔자와 관련된 폐렴 등의 합병증 발생률이 낮아지고 입원이나 사망위험이 유의하게 감소되는 효과도 있다[9,10,11]. 따라서 국내외 대부분의 백신 지침에서 당뇨병 환자에게 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 인플루엔자백신 접종은 10-11월에 하는 것이 적절하다.

2. 폐렴사슬알균백신

폐렴사슬알균은 폐렴의 가장 흔한 원인균이며, 폐렴뿐만 아니라 균혈증, 뇌수막염 등의 침습적 감염을 유발한다. 폐렴은 만성질환자를 사망에 이르게 하는 감염질환 중 가장 중증도가 높다. 침습성폐렴사슬알균감염증(invasive pneumococcal disease, IPD)은 중증질환으로 비침습성질환에 비해 중증도가 높고 사망으로 진행할 위험도 높다. 당뇨병 환자는 폐렴 발생의 위험이 높으며 침습성 폐렴사슬알균감염증의 발생 위험도 증가한다[12,13].

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. 당뇨병 환자에게 PCV13 또는 PPSV23을 접종하는 경우 폐렴이나 IPD 발생 위험을 감소시킨다[14-16]. 또한 심혈관질환이 있거나 심혈관질환 발생 고위험군에게 폐렴사슬알균백신을 접종하면 사망위험을 22%가량 감소시킨다는 보고도 있다[17]. 당뇨병 환자의 폐렴 및 IPD 발생 위험과 백신효과를 감안할 때, 당뇨병 환자는 폐렴사슬알균백신 접종 권고대상이 된다. 다만, 미국 CDC와 대한감염학회의 당뇨병 환자에게서 폐렴사슬알균백신 접종권고에는 다소 차이가 있다. 미국 CDC에서는 65세 미만 당뇨병 환자의 경우 PPSV23만 접종하도록 권고하였고, 65세 이상 당뇨병 환자에게는 PCV13과 PPSV23을 순차적으로 접종하되, PCV13을 먼저 접종하고 12개월 후 PPSV23을 접종하도록 권고하였다. 대한감염학회는 성인예방접종 3판 교과서(2019년)를 통해 18세 이상 당뇨병 환자에 대해서는 PCV13과 PPSV23을 순차적으로 접종하되, PCV13을 먼저 접종하고 1년 후 PPSV23을 접종하도록 권고하였다. 당뇨병 환자가 중증면역저하, 뇌척수액누수, 인공와우삽입 등의 상태가 동반되어 있다면 PCV13과 PPSV23 접종간격을 8주로 줄여 접종한다. PCV13은 1회만 접종하며 이후 추가접종은 권고하지 않는다. PPSV23을 65세 이후에 접종했다면 이후 PPSV23의 추가접종도 필요하지 않다. 만약 65세 이전에 1회 접종한 경우에는 처음 PPSV23 접종 시점으로부터 5년, PCV13 접종으로부터 1년 이상 경과하였고 65세가 넘은 시점에 PPSV23을 1회 추가접종한다. 이 경우에도 이후 PPSV23의 추가접종은 필요하지 않다. 당뇨병 이외에 중증면역저하질환이나 무비증이 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 접종으

27 백신접종

로부터 5년 이상 경과하였고 65세가 넘는 시점에 1회만 추가로 PPSV23을 접종하여 PPSV23의 접종횟수가 최대 3회를 넘지 않도록 한다.

3. 기타 권장되는 백신

모든 성인은 Td/Tdap 접종 및 10년 간격 재접종이 권고된다. 당뇨병 환자의 경우 당뇨병발질환 등 피부연조직감염 위험이 정상 성인에 비해 높을 가능성이 있으므로 Td/Tdap 접종을 조금 더 적극적으로 고려할 필요가 있다. 당뇨병 환자는 일반인에 비해 대상포진 발병 위험이 증가한다. 따라서 미국 CDC는 대상포진백신을 당뇨병 환자에게 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. 당뇨병 환자는 발병 위험이 더 증가한다는 점을 감안하여 허가연령 내에서 대상포진 생백신접종을 더 적극적으로 고려해 볼 수는 있으나, 연령 기준에 맞추어 접종해야 하며, 허가 연령보다 낮은 연령에서는 대상포진 생백신접종이 권고되지 않는다. 2021년 현재 불활화 대상포진 백신은 국내에 도입되지 않은 상태이나 조만간 도입될 것으로 예상되며, 불활화 백신 도입 시 국내 대상포진 백신접종 권고는 변경될 가능성이 있다.

미국 CDC는 B형간염백신을 당뇨병 환자에게 권고되는 백신으로 분류하였다. 이는 미국의 장기요양기관에서 당뇨병 환자의 혈당을 모니터링하는 중에 급성B형간염이 집단으로 발생한 사건이 있었기 때문이다. 그러나 우리나라의 경우 B형간염백신 접종력이 없는 비감염 성인에 대해 모두 B형간염백신 접종을 권고하고 있으므로, 당뇨병 환자도 B형간염백신 접종력이 없는 비감염자라면 일반 성인과 마찬가지로 B형간염백신 접종이 권고된다. 이외 A형간염백신, 인유두종바이러스백신, 수두백신, MMR, 수막알균백신은 당뇨병 환자에게 접종이 더 권고되는 것은 아니나 일반적인 기준에 따라 접종할 것을 권고한다.

4. COVID-19 유행 상황에서 당뇨병 환자 관리

2021년 현재 전 세계적인 COVID-19 대유행이 지속되고 있으며 국내에서도 매일 다수의 환자가 발생하고 있다. 당뇨병 환자가 건강한 성인에 비해 COVID-19 감염위험이 더 높다는 근거는 별로 없으나, COVID-19 감염 시 중증으로 진행하거나 사망할 수 있는 위험이 높은 고위험군이라는 점에는 이견이 없다[18]. 또한 COVID-19에 걸린 당뇨병 환자에서 입원 전 당화혈색소 수치가 높거나 입원 시점에 혈당이 높은 경우 입원 중 사망위험이 높다는 연구결과도 보고된 바 있다[19,20]. 따라서 당뇨병 환자는 COVID-19 감염을 예방할 수 있는 충분한 예방조치를 취하는 것이 중요하며 당뇨병에 대해 적극적으로 조절하는 것도 COVID-19 감염 시 중증으로 진행할 위험을 낮추는데 도움이 될 수 있다.

2021년 현재 COVID-19 백신이 개발되어 사용되기 시작하였다. 현재 전 세계적으로 허가나 긴급사용승인을 받아 접

종이 시작된 백신에는 mRNA 백신, 바이러스벡터백신, 단백질합성백신, 불활성화백신 등이 있다. 현재 사용이 시작된 백신은 대부분 당뇨병을 포함하여 다양한 만성질환을 가진 피험자를 임상연구에 포함시켰으며 이러한 만성질환을 가진 피험자에서 유효성이나 안전성에 있어서 다른 양상을 보이지 않았다[21,22,23]. 당뇨병 환자가 COVID-19에 감염되는 경우 갖게 되는 위험성과 임상연구 결과를 고려할 때, 당뇨병 환자는 COVID-19 백신접종이 권고되며, 건강한 일반 성인에 비해 접종 우선순위가 높다[24]. 현재까지의 임상연구 결과를 바탕으로, 당뇨병 환자에게 특정 플랫폼의 백신이 더 권고된다는 근거는 없으며, 접종횟수나 방법도 동일하다. 다만 다양한 COVID-19 백신이 개발되고 있고 장기예방효과, 변이에 대한 효과 등 다양한 변수가 남아 있으므로 추가되는 정보와 개정되는 지침을 지속적으로 참고할 필요가 있다.



그림 27.1 당뇨병 환자에서의 백신접종

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, et al. 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, et al. 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. 대한감염학회. 성인예방접종. 3판. 파주: 군자출판사; 2019. p389.
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 (2016).
6. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015.
7. Byeon KH, Kim JY, Choi BY, et al. The estimated proportion for influenza vaccination and related factors in Korean diabetics. Health Policy Manag 2018;28:107-18.
8. Byeon KH, Kim J, Choi B, et al. The coverage rates for influenza vaccination and related factors in Korean adults aged 50 and older with chronic disease: based on 2016 Community Health Survey data. Epidemiol Health 2018;40:e2018034.
9. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. Diabetes Care 2006;29:1771-6.
10. 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.

27 백신접종

11. Bechini A, Ninci A, Del Riccio M, et al. Impact of influenza vaccination on all-cause mortality and hospitalization for pneumonia in adults and the elderly with diabetes: a meta-analysis of observational studies. Vaccines (Basel) 2020;8:263.
12. 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.
13. Torres A, Blasi F, Dartois N, et al. 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.
14. Song JY, Lee JS, Wie SH, et al. Prospective cohort study on the effectiveness of influenza and pneumococcal vaccines in preventing pneumonia development and hospitalization. Clin Vaccine Immunol 2015;22:229-34.
15. Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, et al. 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.
16. Kuo CS, Lu CW, Chang YK, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. Medicine (Baltimore) 2016;95:e4064.
17. Marques Antunes M, Duarte GS, Brito D, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2021;7:97-106.
18. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:782-92.
19. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:823-33.
20. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetologia 2020;63:1500-15.
21. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020;383:2603-15.
22. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med 2021;384:403-16.
23. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet 2021;397:99-111.
24. Powers AC, Aronoff DM, Eckel RH. COVID-19 vaccine prioritisation for type 1 and type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:140-1.

28 췌장 및 췌도이식

1. 말기신장질환으로 신장이식을 받았거나 받을 예정이거나, 또는 적극적인 혈당관리에도 불구하고 케토산증이나 중증저혈당이 반복되는 1형당뇨병 환자에게 췌장이식을 고려할 수 있다. [비무작위대조연구, 제한적권고]
2. 중증저혈당 및 치료에도 불구하고 지속되는 저혈당무감지증이 있는 1형당뇨병 성인에게 췌도이식을 고려할 수 있다. [비무작위대조연구, 제한적권고]

권고안 1. 말기신장질환으로 신장이식을 받았거나 받을 예정이거나, 또는 적극적인 혈당관리에도 불구하고 케토산증이나 중증저혈당이 반복되는 1형당뇨병 환자에게 췌장이식을 고려할 수 있다. [비무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

현재까지 췌장과 신장 동시이식을 신장이나 췌장 단독이식과 비교하거나, 인슐린 강화요법 또는 췌도 단독이식과 비교한 무작위대조임상연구는 없었다. 대부분의 연구는 단일기관 또는 레지스트리연구로 서양인을 주 대상자로 하였고, 대조군을 포함하고 있지 않은 연구가 많았다. 또한 연구대상이 췌장-신장 동시이식, 신장이식 후 췌장이식, 췌장 단독이식의 3가지로 구분되어 연구대상 집단이 동일하지 않았다. 연구의 특성 상 교란변수의 통제가 이루어지지 않거나 수술 기간에 따른 환자 선택에 대한 근본적인 바이어스 위험을 배제할 수 없으므로 양 군 간의 비교가능성이 유지되지 않았다.

2. 이득(편익)

췌장이식의 결과 분석에 포함된 연구들은 이식환자의 생존율과 이식편(graft) 생존율을 일차결과 지표로 하였다. 이식 후 1년째 생존율은 췌장과 신장 동시이식의 경우 97.4%, 신장이식 후 췌장이식의 경우 97.9%, 그리고 췌장 단독이식의 경우 97%로 보고되었다. 이식 대기자와 이식 수여자의 생존율을 비교한 3개의 연구에서, 췌장과 신장을 동시이식한 경우에는 이식 대기자와 비교하여 사망위험도가 낮거나(4년 사망 상대위험도 0.43, 95% CI 0.39 to 0.48; 5년 사망 상대위험도 0.40, 95% CI 0.33 to 0.49), 생존율이 높은 것으로 보고하였다(4년 생존율 90.3% vs. 58.7%). 신장이식 후 췌장을 이식하는 경우 이식대기자와 비교한 사망위험도는 연구마다 다르게 보고하여 사망위험도가 높다고 보고하거나(4년 사망 상대위험도 1.42, 95% CI 1.03 to 1.94), 차이가 없다고 보고하였다[4년 사망 위험비(hazard ratio, HR) 0.92, 95% CI 0.69 to 1.21). 신장기능이 보존된 환자에게서 췌장 단독이식을 하는 경우에도 이식 대기자와 비교한 사망위험도는 연구마다 다르게 보고하여 사망위험도가 높다고 보고하거나(4년 사망 상대위험도 1.57, 95% CI 0.98 to 2.535), 차이가 없다고 보고하였다(4년 사망 HR 0.66, 95% CI 0.39 to 1.12). 최근 말기신부전이 있는 1형당뇨병 환자에게서 췌장과 신장 동시이식과 신장 단독이식을 비교한 단일기관 연구에서 췌장과 신장 동시이식은 사체 공여자뿐만 아니라 생체 공여자 신장이식과 비교해서도 유의하게 사망위험도가 낮은 것으로 보고하였다(10년 사망 HR 0.67,

95% CI 0.46 to 0.98; 20년 사망 HR 0.56, 95% CI 0.40 to 0.78). 국내 단일기관 연구에서 이식 방법에 구분 없이 췌장이식을 받은 환자의 1년, 5년, 10년 생존율은 각각 93.8%, 88.1%, 그리고 85.1%로 보고되었다. 기관마다 다르나 이식 후 1년째 및 5년째 이식편 생존율은 췌장과 신장 동시이식의 경우 각각 91.3%와 71%, 신장이식 후 췌장이식의 경우 86%과 65%, 그리고 췌장 단독이식의 경우 85.7%와 58%로 보고되었다. 국내 단일기관 연구에서 이식 방법에 구분없이 췌장이식을 받은 환자의 1년, 5년, 10년 이식편 생존율은 각각 82.3%, 70.6%, 그리고 64.6%로 보고되었다. 비록 대부분이 단일기관의 소수를 대상으로 한 연구이며, 연구마다 보고에 차이가 있으나 성공적인 췌장이식은 인슐린투여 없이 혈당이 조절되어 삶의 질이 개선되고, 저혈당무감지증이 호전되며, 혈당의 정상화를 통해 미세혈관- 및 대혈관 합병증을 개선시키는 것으로 보고되었다.

3. 위해

수술과 관련된 합병증으로 복막염, 출혈, 수술부위 감염, 거부반응, 췌장염, 이식췌장 혈전증, 문합부위 누출 등이 보고되었다. 이식췌장 혈전증은 3-10%에서 발생한다고 보고되며, 가장 흔한 중대한 수술 합병증으로 많은 경우에 재수술을 요하고 이식췌장의 기능소실을 가져올 수 있다. 췌장이식은 장기간 면역억제제 치료가 필요하며 이와 관련하여 신장독성, 설사, 감염과 암의 위험이 증가하는 것으로 보고되었다.

4. 이득과 위해의 균형

1형당뇨병 환자에게서 췌장이식은 수술 및 면역억제제 사용으로 인한 합병증 위험이 있으나 성공적인 이식은 생존율의 증가뿐만 아니라 당뇨병합병증과 삶의 질을 개선시킬 수 있어 이득이 위해를 앞선다고 볼 수 있다. 그러나 이식방법에 따라 환자 및 이식편 생존률 성적이 다르고, 무작위 대조임상연구결과가 없으며, 대부분 단일기관 또는 레지스트리를 기반으로 한 연구로 향후 췌장이식의 성공과 한계를 특성화하는 보다 체계적인 접근방식이 필요하다.

5. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

췌장이식의 대안으로 비교적 덜 침습적인 췌도이식이나 최근 활발하게 개발되고 있는 인공췌장을 고려해볼 수 있다. 그러나 췌도이식은 장기 성적이 췌장이식보다 우수하지 않으며, 성공적인 췌도이식을 위해서는 1명 이상의 공여자가 필요하였다. 인공췌장의 경우 현재 개발기술의 한계와 제한적인 환자 접근성, 그리고 장기연구결과의 부재 등이 충분히 고려되어야 한다.

권고안 2. 중증저혈당 및 치료에도 불구하고 지속되는 저혈당무감지증이 있는 1형당뇨병 성인에게 췌도이식을 고려할 수 있다. [비무작위대조연구, 제한적권고]

1. 근거수준

췌도이식을 인슐린치료와 비교한 무작위대조연구 1개와 비무작위대조연구 5개가 포함되었다. 대부분의 연구는 단일기

관 또는 레지스트리연구로 서양인을 주 대상자로 하였고, 대조군을 포함하고 있지 않은 연구가 많았다. 연구의 특성 상 교란변수의 통제가 이루어지지 않거나 이식기간에 따른 환자선택에 대한 근본적인 바이어스 위험을 배제할 수 없으므로 양 군 간의 비교가능성이 유지되지 않았다. 또한, 연구마다 연구결과 측정값에 대한 바이어스가 있었다.

2. 이득(편익)

췌도이식의 결과 분석에 포함된 연구들은 인슐린비의존성, 혈당조절, 중증저혈당 소실 등을 일차결과 지표로 하였으나 연구마다 결과지표에 차이가 있었다. 신장이식 후 중증저혈당이 있거나 혈당조절이 되지 않는 1형당뇨병 환자에게서 췌도이식과 인슐린치료를 비교한 무작위대조연구에서 이식 후 6개월째 정상 공복혈당(100 mg/dL 미만), 당화혈색소 6.1% 이하, 자극 또는 기저 C-펩타이드 0.3 nmol/L 이상을 기준으로 점수화하는 변형된 베타점수(modified β score, 6점 이상인 경우 최적의 이식편 기능을 의미)가 6점 이상인 경우는 췌도이식군의 64%, 인슐린치료군의 0%에서 보고되었다. 이식 후 6개월째 당화혈색소는 췌도이식군에서는 5.6%, 인슐린치료군에서는 8.2% 였으며, 당화혈색소가 7% 미만으로 유지되면서 중증저혈당이 없는 환자는 췌도이식군에서는 7% 이하로 보고되었고, 인슐린치료군에서는 0%이었다. 연간 중증저혈당 발생의 중앙수치(median number)는 췌도이식군에서는 0, 인슐린치료군에서는 2회였다. 당화혈색소가 7% 미만으로 유지되면서 중증저혈당이 없는 경우를 일차결과 지표로 한 2 개의 연구결과에서 췌도 단독이식 후 일차결과 지표는 1년째 83-87.5%, 2년째 71%, 4년과 5년째 각각 67, 58%로 보고되었다. 췌도 단독이식과 신장이식 후 췌도이식 결과를 보고한 연구에서 이식 후 1년, 4년, 5년째 당화혈색소가 7% 미만으로 유지되면서 중증저혈당이 없는 경우는 췌도 단독이식의 경우 각각 83%, 67%, 58% 였으며, 신장이식 후 췌도이식을 한 경우 각각 80%, 70%, 60% 로 유사하였다. 이식 후 당화혈색소 개선과 베타 점수에 있어서도 췌도 단독이식과 신장이식 후 췌도이식군의 차이는 없었다. 인슐린투여 없이 당화혈색소가 6.5% 이하로 조절되는 경우를 일차결과 지표로 한 연구에서는 췌도이식 후 5년과 10년째 일차결과 지표 도달률이 각각 39%와 28%였으며, 췌도 단독이식과 신장이식 후 췌도이식은 비슷한 결과를 보였다.

인슐린비의존성은 이식 기간에 따라 다르며, 2000년대 이후 성적이 향상되고 있다. Collaborative Islet Transplant Registry 보고에 따르면 췌도이식 후 3년째 인슐린비의존성은 1999-2002년에 27%, 2003-2006년에 37%, 2007-2010년에 44%로 향상되었다. 인슐린비의존성은 이식 후 첫 1년에 가장 높으며 시간이 지나면 감소하는 것으로 보고되었다. Edmonton 프로토콜로 이식을 받은 65명의 1형당뇨병 환자에게서 췌도이식 후 1년째 인슐린비의존성은 60% 이상이었으나 5년째에는 이 비율이 10% 미만으로 감소하였다. 다른 연구에서 인슐린비의존성은 췌도이식 후 1년에 52.1%였으나, 약 2년 후에는 42%로 감소하였다. 비록 연구마다 보고에 차이가 있으나 성공적인 췌도이식은 인슐린투여 없이 혈당이 조절되어 삶의 질이 개선되고 저혈당무감지증이 호전되며, 중증저혈당 빈도가 감소하고 당화혈색소가 호전되는 결과를 보였다.

3. 위해

췌도이식의 합병증은 주로 췌도주입(infusion) 또는 면역억제제 사용과 관련이 있다. 췌도주입과 관련된 합병증으로 출혈과 이로 인한 수혈, 피부누공, 혈전증 등이 보고되었으며, 수술적 중재를 필요로 하는 경우도 있었다. 장기간 면역억제

28 췌장 및 췌도이식

제투여와 관련해서는 세포감소증, 복통이나 설사, 두드러기와 혈청병과 같은 약물이상반응, 감염, 신장기능 저하 등이 보고되었다.

4. 이득과 위해의 균형

1형당뇨병 환자에게서 췌도이식은 혈당을 개선시키고 중증저혈당 및 저혈당무감지증을 개선시킬 수 있으나, 성공적인 췌도이식을 위해서는 2-3명 이상의 공여자를 필요로 하는 경우가 대부분이며, 이식편 생존율이 시간에 따라 감소하며, 췌도이식 및 면역억제제 사용으로 인한 합병증 위험이 있어 환자 특성에 따른 이득과 위해의 균형을 평가한 개별적인 접근방식이 필요하다.

5. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

췌도이식의 대안으로 췌장이식이나 최근 활발하게 개발되고 있는 인공췌장을 고려해볼 수 있다. 그러나 췌장이식은 이식방법에 따라 예후가 다르며, 췌도이식에 비해 침습적이며, 신기능이 정상인 환자에서 췌장 단독이식의 경우 사망위험도가 이식대기자보다 높거나 비슷하다는 보고가 있어 이식 대상자 선정 및 이식 방법이 주의깊게 결정되어야 한다. 인공췌장의 경우 현재 개발기술의 한계와 제한적인 환자 접근성, 그리고 장기연구결과의 부재 등이 충분히 고려되어야 한다.

참고문헌

1. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. Diabetes Care 2012;35:1436-45.
2. Dean PG, Kukla A, Stegall MD, et al. Pancreas transplantation. BMJ 2017;357:j1321.
3. Esmeijer K, Hoogeveen EK, van den Boog PJM, et al. Superior long-term survival for simultaneous pancreas-kidney transplantation as renal replacement therapy: 30-year follow-up of a nationwide cohort. Diabetes Care 2020;43:321-8.
4. Gruessner AC, Gruessner RW. Pancreas transplant outcomes for United States and non United States cases as reported to the United Network for Organ Sharing and the International Pancreas Transplant Registry as of December 2011. Clin Transpl 2012;23-40.
5. 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;13:35-58.
6. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. Nat Rev Endocrinol 2013;9:555-62.
7. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. Am J Transplant 2004;4:2018-26.
8. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. Diabetes Care 2016;39:1230-40.
9. Lablanche S, Borot S, Wojtusciszyn A, et al. 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. Lablanche S, Vantyghem MC, Kessler L, et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:527-37.
11. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. Transplantation 2001;71:82-90.
12. Park JB, Kim YH, Song KB, et al. Single-center experience with pancreas transplantation. Transplant Proc 2012;44:925-8.
13. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. Diabetes 2005;54:2060-9.
14. Troppmann C. Complications after pancreas transplantation. Curr Opin Organ Transplant 2010;15:112-8.
15. Vantyghem MC, Chetboun M, Gmyr V, et al. Ten-year outcome of islet alone or islet after kidney transplantation in type 1 diabetes: a prospective parallel-arm cohort study. Diabetes Care 2019;42:2042-9.
16. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, et al. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. JAMA 2003;290:2817-23.

29 당뇨병 진료지침 개발 및 제작과정

1. 진료지침 개발범위와 목적

권고적용 대상	성인 1형 및 성인2형당뇨병 환자, 소아청소년 2형당뇨병 환자, 임신당뇨병, 당뇨병전단계 성인
개발 범위	'2019당뇨병 진료지침' 재구성 및 업데이트
목적	1) 일반의, 전문의, 개원의, 교육기관 당뇨병 진료의사, 의원 및 교육기관 간호사, 영양사, 운동치료사, 사회복지사 등 당뇨병치료 전문가를 대상으로 근거수준과 이익이 명백한 근거기반 지침을 제공함. 2) 당뇨병 환자 진료에 효과가 입증되어 적용이 필요한 치료와, 위험을 동반하거나 불필요한 치료에 대해 선택하거나 대안을 주어, 우리나라 당뇨병 치료수준을 향상시키고 국내 실정에 맞는 당뇨병 관리에 도움을 제공함. 3) 당뇨병 진단, 선별, 예방 및 치료, 당뇨병합병증의 진단과 치료에 대해 필수적인 내용을 포함하여, 당뇨병 환자에게 가장 효과적인 치료와 관리에 대한 지침을 제공함.
예상 편익	당뇨병합병증 발생 지연 및 예방, 당뇨병 발생 예방, 이로 인한 의료비용 감소, 당뇨병 환자의 삶의 질 향상, 사망률 감소, 의료 질 향상

2. 이해 당사자 참여

다학제 진료지침 개발그룹의 구성 및 역할	1) 1형 및 2형당뇨병 개발범위에 적합한 전문가 (내분비내과 의사, 간호사, 영양사, 사회복지사)들로 구성된 진료지침위원회, 대한당뇨병학회 산하 여러 연구회 (운동, 신경병증, 신증, 노인당뇨병, 임신당뇨병, 베타세포 및 췌도이식, 지방간), 해당 분야 전문학회 (대한감염학회, 대한안과학회, 대한비만학회, 대한소아내분비학회)의 전문가, 당뇨병학회 실무위원으로 집필진을 구성하였으며, 진료지침위원회 이사가 지침개발에 참여함. 2) 진료지침개발 방법론 전문가(체계적 문헌고찰 전문가)가 지침개발에 참여함. 3) 추출 근거자료를 토대로 권고 도출 및 권고안 초안 작성은 전문영역 별로 역할을 구분하여 수행함.
진료지침 사용자	**1) 목표 사용자:** 일반의, 개원의, 전문의, 교육기관 의사 등 당뇨병 환자를 진료하는 의사, 의원 및 교육기관 간호사, 영양사, 사회복지사 등의 당뇨병치료 전문가 **2) 진료환경:** 1-3차 의료기관, 외래 및 입원 **3) 목표사용자 세부과목:** 일반의, 가정의학과의사, 소아청소년과의사, 내과의사 (내분비, 신장, 순환기, 노년내과 등), 입원전담의, 정형외과의사, 안과의사, 산부인과의사 등.

29 당뇨병 진료지침 개발 및 제작과정

3. 진료지침 개발방법

- **권고안 개발기간:** 2020년 1월 ~ 2021년 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.

대한당뇨병학회 당뇨병 진료지침 제작과정 및 단계별 내용

진료지침 수용개발의 단계별 개발내용	
지침개발 계획단계	• 진료지침개발 관련 위원회의 구성 (개발그룹, 실무위원회) • 개발계획단계에서 개정방향 기획 및 합의
지침개발 준비단계	• 진료지침의 검색 • 진료지침의 평가 • 체계적고찰로 선택된 문헌평가
지침개발단계 I (권고안 개발단계)	• 권고안 초안 작성 • 사용자 의견조사(활용도, 수용 가능성, 사용 용이성 등) 및 조사결과를 반영 • 권고안 채택을 위한 방법 합의
지침개발단계 II (진료지침 집필단계)	• 진료지침 초안 작성 1. 확정된 권고안의 요약(표) 제시 2. 개발과정 및 방법에 대한 서술 3. 근거 혹은 배경(background)에 대한 서술 4. 근거 제시 5. 요약 및 별첨자료의 제시
검토 및 지침 확정단계	• 사용자 내부검토: 대한당뇨병학회 임원진 및 일차진료위원회 • 외부검토: 유관학회 (대한의학회, 대한내과학회, 대한내분비학회, 대한비만학회, 대한안과학회, 대한고혈압학회, 한국지질동맥경화학회, 대한신장학회, 대한소아내분비학회, 대한감염학회) • 대한당뇨병학회 홈페이지를 통해 회원에 공개 • 진료지침 최종안의 확정
인증 및 보급단계	• 외부검토 후 인증 • 출판 • 대한의학회 인증 평가 신청 • 보급, 확산을 위한 노력: 출판, 강좌, 홈페이지에 자료 공개, 웹온라인 제작

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 실무위원에 합의하여 총 28개의 소제목으로 구성.
- 합의된 소제목별로 2019 당뇨병 진료지침 구성을 바탕으로 임상질문을 도출하였으며, 도출된 임상질문들은 집필위원회 및 실무위원회에서 검토하고 합의함.
- 진료지침개발그룹은 기획운영팀 (기획, 운영)과 연구팀(근거문헌 선택, 검토, 등급화, 문헌평가)으로 구성하였고, 연구팀에는 체계적문헌고찰 및 근거중심의학연구에 대한 전문가 (고려대학교 김현정 교수)와 문헌검색 전문가 (전문사서)를 포함하였음. 최종권고안 도출은 개발그룹전체가 참여함.

29 당뇨병 진료지침 개발 및 제작과정

진료지침개발그룹

번호	직위	이름	소속	전문분야	역할
1	이사	고승현	가톨릭의대 성빈센트병원 내과	내분비학	기획, 운영
2	간사	허규연	성균관의대 삼성서울병원 내과	내분비학	기획, 운영
3	당연직	이승환	가톨릭의대 서울성모병원 내과	내분비학	연구, 집필
4	위원	김수경	CHA의과학대 분당차병원 내과	내분비학	연구, 집필
5	위원	백종하	경상의대 창원경상대병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
6	위원	이상열	경희의대 경희의료원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
7	위원	김재현	성균관의대 삼성서울병원 내분비내과	내분비학	기획, 운영
8	위원	박종숙	연세의대 강남세브란스병원 내과	내분비학	기획, 운영
9	위원	오태정	서울의대 분당서울대병원 내과	내분비학	연구, 집필
10	위원	김남훈	고려의대 안암병원 내과	내분비학	연구, 집필
11	위원	이병완	연세의대 세브란스병원 내과	내분비학	연구, 집필
12	위원	전숙	경희의대 경희의료원 내과	내분비학	연구, 집필
13	위원	노정현	인제의대 일산백병원 내과	내분비학	기획, 운영
14	위원	문민경	서울대학교 보라매병원 내과	내분비학	기획, 운영
15	위원	양예슬	가톨릭의대 의정부성모병원 내과	내분비학	연구, 집필
16	위원	최종한	건국의대 건국대학교병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
17	자문위원	김대중	아주의대 아주대학교병원 내분비내과	내분비학	기획, 운영
18	자문위원	김상용	조선대학교병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
19	자문위원	김현정	고려대 근거중심의학연구소	근거중심의학	체계적문헌고찰
20	자문위원	김재현	서울의대 분당서울대학교병원 소아청소년과	소아내분비학	연구, 집필
21	자문위원	윤석기	천안엔도내과	내분비학	자문
22	자문위원	구민정	서울대학교병원 소아청소년당뇨병교실	간호과	자문
23	자문위원	이지현	아주대학교병원 영양과	영양과	자문
24	자문위원	임성철	경희의료원 사회사업과	사회사업과	자문
25	저자	지동현	가톨릭의대 성빈센트병원 안과	안과학	연구, 집필
26	저자	최원석	고려의대 안산병원 감염내과	감염내과	연구, 집필
27	저자	송기호	건국의대 건국대학교병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필

진료지침개발그룹

번호	직위	이름	소속	전문분야	역할
28	저자	이유빈	성균관의대 삼성서울병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
29	간사	손장원	가톨릭의대 부천성모병원 내과	내분비학	연구, 집필
30	당연직	김현민	중앙의대 중앙대학교병원 내과	내분비학	연구, 집필
31	위원	윤재승	가톨릭의대 성빈센트병원 내과	내분비학	연구, 집필
32	위원	김종화	세종병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
33	위원	전성완	순천향의대 천안병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
34	위원	윤건호	가톨릭의대 서울성모병원 내과	내분비학	연구, 집필
35	위원	이은영	가톨릭의대 서울성모병원 내과	내분비학	연구, 집필
36	문헌검색	김에스더	가톨릭대학교 성빈센트병원 의학도서관	전문사서	문헌검색

2) 근거(진료지침)의 검색

- "당뇨병 진료지침 2019" 참고문헌을 바탕으로 추가 참고문헌 검색

- 2형당뇨병 성인(18세 이상) 대상
- Meta-analysis, Systemic Review, RCT, 잘 수행된 cohort 중심으로 선택
- 추가 검색된 참고문헌의 출판 기간: 2018년 9월 1일 ~ 2020년 12월 31일
- 검색기간: 2020년 3월 1일 ~ 202년 12월 31일
- 언어: 국어, 영어
- 검색대상: 근거기반 진료지침, 공식적 합의개발로 개발된 Consensus-based guideline, 개정판이 있는 경우 최신판, 임상연구의 경우 치료기간 12주 이상, 대상 50명 이상
- 국내 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구는 제한없이 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 7개 (ICE, SIGN, JAPAN DIABETES ASSOCIATION, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, CANADIAN DIABETES ASSOCIATION, AACE/ACE, ACP: American college of physicians)를 포함해서 총 18개 검색 자료원을 사용하였음.
- 진료지침관련 색인단어는 다음의 조합으로 검색하였음.
  (Guideline* or Practice guideline* or Clinical practice guideline* or Recommendation* or Consensus)
- 문헌검색은 전문사서(가톨릭대학교 성빈센트병원 의학도서관, 김에스더)에 의해 체계적으로 수행함.
- 각 핵심질문에 대해서는 2019년 진료지침에 사용했던 검색어, 검색식을 업데이트 및 보강함.
- 검색어, 검색식 및 검색결과에 대해서는 28개 세부 소주제에 대해 전부를 파일 형태로 보관함.

3) 이해당사자의 참여

- 진료지침의 적용할 환자의 관점 및 선호도를 고려하기 위해, 경구약제 중 조기집중치료에 해당하는 핵심질문에 대해 해당되는 당뇨병 환자를 대상으로 1개 대학병원에서 설문조사를 시행함 (2020년 5월~2020년 12월). 결과는 경구약제편에 기술함.
- 진료지침을 사용할 의료진의 선호도를 고려하기 위해, 2020년 12월 한달동안 대한당뇨병학회 홈페이지 공지, 대한당뇨병학회 회원에게 이메일 발송, 연수교육시 현장에서 직접 설문지 배포 등의 형태로 설문조사를 시행함 (인슐린사용에 대한 인식조사, 진료지침 활용도 조사, 개발해주기를 원하는 핵심질문 등). 설문 결과는 대한당뇨병학회 이사회에 보고 후 자료집 형태로 보관하고, 진료지침 약제치료편 개발에 반영함.
- 환자와 의료진의 설문조사 결과를 검토하여, 핵심질문으로 추가하거나 임상연구 주제로 선정하여 2021년 후반기에 지속사업을 진행하기로 함. 2021년 5월 이후 연구주제를 확정하고 연구자를 모집함.

4) 개발의 엄격성

- 근거문헌에 대해 집필그룹의 구성원이 문헌평가를 할 때 다음과 같은 내용을 잘 평가하기 위해 수차례 문헌평가 전문가와 함께 워크샵을 시행함.
  - 연구설계, 연구방법의 제한점, 바이어스에 대한 평가, 이익과 위해의 평가, 국내 적용 가능성 등
- 권고안에 대해 근거가 뒷받침되는 이익(효능, 효과, 예방, 건강향상), 위해(부작용, 합병증, 비용 증가), 위험요인, 고려할 사항, 대안에 대해 기술하도록 원고작성 형식을 통일함.
- 권고안 각각에 대해 근거자료를 제시하도록 하고, 참고문헌 목록에 포함하여 매 주제마다 정리하였음. 핵심근거에 대해서는 필요한 경우 표나 그림으로 정리하였음.

5) 적용성

- 제시된 권고안이 국내 일차의료기관에서 쉽게 현장적용이 가능한지를 고려하였음.
- 일차의료기관에서는 당뇨병교육을 위한 전문가팀 구성이 어려움. 이 한계점을 극복하고 의료현장에서 쉽게 사용할 수 있도록 요약본을 제작하였으며, 홈페이지 통해서 자료집이 쉽게 열람되도록 하고, 활용편의성을 높이기 위해 온라인웹 프로그램 개발하였음.
- 2019년도 권고안에 따른 약제처방 패턴의 변화를 보기위해, 대한당뇨병학회 진료지침위원회가 주도 하에 다기관 후향적코호트연구를 기획하여 공동연구를 진행 중임(2020년 5월 ~ 2021년 10월).

6) 편집의 독립성

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

7) 권고안 채택을 위한 합의 방법

- 권고안 개발과정: 진료지침위원회 워크샵을 통해 개발과정에 대해 합의
- 작성된 권고안: 진료지침위원회 워크샵을 통해서 권고안 문장에 대한 합의(진료지침 집필그룹과 실무위원들 사이에서 동의가 70% 이상인 경우)를 통해 채택됨.
- 2020년~2021년동안 특수한 상황에 의해 공청회 개최가 불가하여, 출판 전 개발에 참여하지 않은 외부전문가들에 의한 검토과정을 비대면으로 공문을 통해 진행함.

8) 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, 기본적으로는 매 2년마다 전체 개정함.
- 최신 연구의 신속한 업데이트를 위해 수시로 핵심질문을 수집하여 권고안을 개발함. 개발이 필요한 핵심질문은 진료지침위원회, 대한당뇨병학회 이사회, 대한당뇨병학회 회원 등 수시로 의견을 접수하고, 개정여부는 진료지침위원회 실행위원회에서 토론을 통해 진행여부와 시기를 결정함.

(예: 2020년 5월, SGLT2 억제제에 대한 진료지침 권고안 발표)

9) 2021 당뇨병 진료지침(제7판) 인용 표시

(국문) 대한당뇨병학회; 2021 당뇨병 진료지침. 제7판.

(영문) Korean Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines for Diabetes. 7th ed. Seoul

30 대한당뇨병학회 당뇨병진료지침 연혁

1. 설립과정

대한당뇨병학회는 2010년 1월 진단과 역학, 치료 등 3개 소위원회를 합쳐 '진료가이드라인 특별위원회'를 구성한 데 이어 2010년 2월 이사회에서 '진료지침위원회(Committee of Clinical Practice Guideline)'이라는 정식 위원회로 승인했다.

1) 진단소위원회 (Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus)

당뇨병 관리에 있어 우리나라 실정에 맞는 진단기준의 확립이 중요함을 인식한 대한당뇨병학회는 1999년 '한국인 당뇨병 조사위원회' 아래 진단소위원회를 구성하고, 우리나라 역학자료를 바탕으로 국내 당뇨병 진단기준에 대한 자료분석 작업을 하였다. 2004년 대한당뇨병학회의 상설기구로 진단소위원회가 설치되었다. 진단소위원회는 우리나라에 맞는 당뇨병, 공복혈당장애, 임신성당뇨병의 진단기준 확립과 당뇨병 선별검사의 기준 혹은 발병위험도 알고리듬 개발사업을 하였다. 2007년 당뇨병의 진단 및 분류 권고안을 완성하여 문헌화하였다.

진단소위원회의 주요 사업은 △당뇨병, 공복혈당장애, 임신성 당뇨병 등의 진단기준 확립 △당뇨병 선별검사의 기준 혹은 발병 위험도 알고리듬 개발 △한국인 실정에 맞는 대사증후군 진단기준 확립 △우리나라 고유의 당뇨병 진단 지침서 마련 △당화혈색소 표준화 작업 등이었다.

2) 역학소위원회 (Committee on the epidemiology of diabetes mellitus)

우리나라 당뇨병 유병률이 급격히 증가하는 등 당뇨병에 대한 역학연구의 중요성이 대두됨에 따라 1999년 '한국인 당뇨병 조사위원회' 산하 역학소위원회가 조직되었다. 2002년부터 2003년 말까지는 학회에서 직접 경기도 지역 역학조사 사업을 벌이기로 하고 "역학조사위원회"로 이름을 바꾸어 이사장이 직접 위원장을 맡아 활동하였다.

역학소위원회의 주요 사업으로는 △당뇨병 역학과 관련된 자료 수집 △당뇨병 연구를 위한 데이터베이스 구축 △당뇨병 역학과 관련된 연구기반 조성 및 활성화 유도 △역학조사 결과를 토대로 한 책자 및 홍보자료 개발 등이었다.

3) 치료소위원회 (Committee on the treatment of diabetes mellitus)

치료소위원회는 당뇨병 치료와 관련된 자료를 수집하여 당뇨병 치료에 도움이 주고자, '한국인 당뇨병 조사위원회' 산하의 2년 기한 한시 위원회로 1999년에 만들어졌다. 1999년도 사업으로 11개 대학병원을 중심으로 병원별 100례 씩, 총 1,196례를 연구 프로토콜에 맞춰 당뇨병 치료현황을 조사하는 것으로 시작하여, 한국 당뇨병 환자의 치료현황에 대한 분석결과를 2000년에 발표하였다. 그 후 2004년 상시 기구로써 다시 구성된 치료소위원회는 2004년 8월 27일 제1차 워크숍을 개최하여, 당뇨병 환자 치료에 대한 컨센서스 개발과 약물을 사용하지 않은 초치료 당뇨병 환자의 치료 권고안을 준비하기 시작하였다. 그러나 국내자료 부족이 심각함에 따라 당뇨병 치료현황과 당뇨병 환자의 고혈압 치료현황에 대하여 조사 작업을 했고, 그 결과를 2004년 추계학술대회에서 발표하였다. 여기서 최근 진단된 내당능장애와 당뇨병 환자에 대한 치료경향과 당뇨병 환자에 대한 치료 권고안을 도출했으니, 이때가 우리나라 당뇨병 환자의 치료 권고안 개발이 본격적으로 이루어지기 시작한 시기라고 볼 수 있다. 그리고 2007년 여러 위원회들과 공동으로 제작한 대한

당뇨병학회 치료 권고안에서 치료소위원회는 당뇨병 약물치료, 이상지혈증과 고혈압 치료에 관한 부분을 맡아서 작성하였다.

이처럼 치료소위원회는 당뇨병 치료와 관련된 자료를 수집하고 한국인 당뇨병 표준치료를 개발, 발전시키기 위하여 설치된 위원회로서 당뇨병 치료의 현실상을 조사하며 치료와 관련된 연구 활성화 등 다양한 활동을 함으로써 한국인의 당뇨병 치료에 커다란 전기를 마련했다.

2. 설립 목적과 사업

2010년 2월 이사회에서 상설위원회로 승인된 진료지침위원회의 설립목적은 국내 당뇨병치료지침을 개발하고 정기적으로 개정 발간하며, 이를 위한 인프라를 구축하여 활용 및 보급함에 있다.

주요 사업으로는 △국내 당뇨병치료지침 개발과 △정기적 당뇨병진료지침 개발의 인프라구축 △진료지침의 활용, 보급 등이 있다.

이를 위해 다학제 기반의 국내 당뇨병분야 전문가로 진료지침위원회를 구성하고, 대한당뇨병학회 산하 위원회와 연구회 및 해당 분야의 전문가로 구성된 집필진을 구성하였다. 대한의학회에서 제시하는 '한국형 진료지침' 개발과정에 입각하여 지침을 개발하고, 방법론 전문가가 참여하여 방대한 분량의 참고문헌을 체계적으로 검색 및 정리하여 데이터베이스를 구축함으로써 국내 현실에 가장 합리적인 근거중심의 당뇨병진료지침을 작성하고 있다.

개발된 진료지침은 사용자 내부검토와 외부 자문단체, 외부 전문학회의 검토와 공청회를 거쳐 확정한 후 학술대회를 통해 발표되고 있으며, 이후 보급 및 활용을 위한 여러 활동과 함께 관련 전문가단체, 협회, 정부기관 등과 교류하고 있으며 대한당뇨병학회의 주요 사업과 연계하여 국내 당뇨병 환자 치료의 수준을 높이기위해 기여하고 있다. 또한 한국의 당뇨병 진료지침의 논거가 될 수 있는 중요한 연구들을 주도적으로 기획하고 수행하여 한국형 근거기반 당뇨병진료지침의 초석을 만들기 위해 노력하고 있다.

30 대한당뇨병학회 당뇨병진료지침 연혁

3. 대한당뇨병학회 당뇨병진료지침 연혁

연도	역사
1990년 5월	《당뇨병의 진료지침》 발간 – 약제위원회 (110p) (제1판)
1995년 5월	《당뇨병의 진료지침서》 발간 – 약제위원회 (93p) (제2판)
2006년 8월	KDA 진료지침 TFT 구성
2007년 11월	《당뇨병 진료지침 2007》 – 진료지침 TFT (177p) (제3판)
2010년 1월	진료가이드라인 특별위원회 (진단, 역학, 치료소위원회 통합)
2010년 2월	진료지침위원회가 정식위원회로 신설
2011년 5월	《당뇨병 진료지침 2011》 발간 (244p) (제4판)
2011년 11월	《당뇨병 진료지침 매뉴얼-4종》 발간
2013년 11월	《당뇨병 진료지침 2013 update》 소책자 발간 (79p)
2015년 11월	《당뇨병 진료지침 2015》 대책자 (150p), 소책자 (244p) 발간 (제5판)
2017년 10월	《제2형 당뇨병 약제치료 2017》 리플렛 발간
2019년 5월	《당뇨병 진료지침 2019》 대책자 (169p), 소책자 (95p) 발간 (제6판)
2021년 5월	《당뇨병 진료지침 2021》 발간 (제7판)

제1판

당뇨병학회 창립 20주년을 맞은 기념사업의 하나로 대한당뇨병학회 약제위원회에서 1990년 5월에 '당뇨병의 진료지침'이 발간되었다. 당뇨병의 진단과 분류, 제2형 당뇨병의 병인, 제2형 당뇨병의 치료, 환자의 치료에 도움을 주기 위한 기법, 당뇨병 합병증의 예방과 대책 등 총 5개 장의 구성된 110 페이지 분량의 소책자로, 대한당뇨병학회에서 처음 발표된 당뇨병진료지침서로 큰 의미가 있다.

제2판

당뇨병 환자의 급격한 증가와 다학제 진료의 필요성에 의해 대한당뇨병학회 약제위원회에서 개정판(2판)인 '임상의 및 당뇨병 교육자를 위한 당뇨병의 진료지침서'가 1995년 5월에 발간되었다. 당뇨병의 진단과 분류, 인슐린비의존형 당뇨병의 병인, 당뇨병의 치료, 행동변화의 촉진, 당뇨병성 합병증의 발견과 치료, 환자증례 등 총 6개 장, 93페이지 분량으로 제작되었다.

제3판

우리나라 당뇨병 환자의 특성에 맞춘 《당뇨병 진료지침(Treatment Guideline for Diabetes)》 제3판이 2007년 11월 1일 출간됐다. 진료실 현장에서 당뇨병 환자의 진료에 유용한 지침서로서 활용될 것으로 기대된 이 책자는 2006년 말 이사장 직속으로 구성된 'KDA 진료지침 TFT'가 펴낸 것이다. 그동안의 지침서가 미국 혹은 유럽의 연구 결과나 근거자료에 기반을 두었다면, 이 진료지침서는 우리나라 당뇨병 전문가들에 의한, 우리나라 환자들을 위한, 우리나라 당뇨병의 특성이 반영된 최초의 시도이자 첫번째 성과였다는 점에서 그 의의를 찾을 수 있었다. 진료지침서의 저술에는 학회에서 총무, 수련, 교육, 식품영양, 약제 및 보험법제 등 위원회 외에도 진단, 치료, 역학 등의 소위원회, 운동, 신경병증, 대사증후군, 노인당뇨병, 췌도이식 등 소연구회, 기초통계TFT 등이 총 망라되어 참여했다. 또한 미국, 일본, 캐나다 등의 해외 당뇨병학회와 IDF가 개발한 당뇨병 진료지침들이 포괄적으로 검토됐으며, 일차적으로 마련된 진료지침을 토대로 두 차례의 워크샵을 개최하여 개발된 권고안이 수정, 보완됐다. 각 장은 권고안-배경-참고문헌 순으로 기술하였고, 특히 권고안은 그 내용마다 권고수준을 결정하여 근거강도와 권고의 타당성을 부여했다. 그렇게 해서 총론, 당뇨병의 관리, 당뇨병과 합병증, 당뇨병의 특수상황 등 총 4부, 32장으로 기술된《당뇨병 진료지침》이 발표되었다.

제4판

대한당뇨병학회는 이어 2011년 5월 12일 244쪽 분량의 《당뇨병 진료지침 2011》을 컬러 개정판으로 출간했다. 이번 개정판은 당뇨병을 진료하는 모든 의사, 특히 일차진료의를 대상으로 했으며, 일차진료에서 흔히 보는 제2형당뇨병을 중심으로 우리나라 당뇨병 환자의 진단과 치료 및 예방에 대한 내용을 종합하여 제작하였다.

모두 4부로 이뤄진 '2011 개정판'은 제1부 총론에서 △당뇨병의 선별검사 △당뇨병의 진단기준 △임신성 당뇨병의 진단기준 △당뇨병의 분류 △당뇨병의 예방 △대사증후군의 진단기준 등을 다뤘고, 제2부 당뇨병의 관리에서 △혈당조절의 목표 △혈당조절의 모니터링 및 평가 △임상영양요법 △운동요법 △당뇨병 치료제- 경구약제와 GLP-1 analogue △당뇨병 치료제- 인슐린 △자가관리교육 △백신접종 △저혈당 관리 △특별한 상황에서의 관리(아픈 날, 여행 등) 등에 대해 설명했다. 이어지는 제3부 당뇨병과 합병증에서는 △심혈관질환 위험인자 평가 △이상지질혈증 △고혈압 △항혈소판제 △금연 △당뇨병성신증 △당뇨병성신경병증 △당뇨병성 망막병증 △당뇨병과 발 관리를 다뤘고, 제4부 당뇨병의 특수상황 편에서는 △당뇨병의 급성 합병증 △입원 및 중증질환 시 혈당관리 △당뇨병 환자에서의 암 선별검사 △소아청소년기 당뇨병 △당뇨병과 임신 (임신성당뇨병) △노인당뇨병 △당뇨병과 수술 전후 관리에 대해 다뤘다. 이와 함께 부록으로 △췌장 및 췌도이식 △당뇨병 환자에서 베리아트릭 수술 △노인당뇨병 환자의 운동 △임상영양요법 △당뇨병 자가관리 △당뇨병성 말초신경병증 등에 대해 설명했다. 약제편에서는 복잡한 약제 사용 원칙을 한 눈에 이해하기 쉽도록 알고리듬을 추가하였다.

개정판에서는 새롭게 부록을 추가하였는데, 혈당조절에 있어서 당뇨병교육이 치료의 핵심임에도 불구하고 일차 진료의가 대형병원에서처럼 당뇨병 전문의, 당뇨전문 간호사, 영양사, 운동사, 사회복지사 등으로 구성된 당뇨병 교육팀의 구성이 어려운 현실을 감안하여 인슐린 주사 및 관리법, 운동요법, 식이요법 등 의료인이 쉽게 현장에서 당뇨병 환자들

30 대한당뇨병학회 당뇨병진료지침 연혁

을 교육할 수 있도록 교육자료(당뇨병 치료 매뉴얼, 총 4권)를 제공하였다. 진료지침 개정판의 영문지침서를 대신하여 종설 원고 형태로 대한당뇨병학회지에 발표하였다.

제5판

기존의 당뇨병진료지침을 근간으로 일차부터 삼차의료기관에 이르는 전국의 진료현장에서 당뇨병을 진료하는 의사, 당뇨병치료 전문가가 사용할 수 있도록 근거수준과 명백한 편익을 바탕으로 당뇨병 치료 및 관리지침을 제공하고자 2015년 11월, 《2015 당뇨병 진료지침》이 발간되었다. 이 개정판에서는 제1부 총론에서 '당뇨병 진단 및 분류', '성인 제2형 당뇨병 선별 및 진단검사'를 통합하였고, '대사증후군의 진단기준'은 삭제하였으며, 제2부 당뇨병의 관리에서는 성인 제1형 당뇨병 환자의 혈당조절 목표를 7.0% 이하로 하는 내용이 추가되었다.

당뇨병 치료에서는 제1형 당뇨병 환자의 인슐린 치료 부분이 추가되었으며, 제2형 당뇨병 환자의 경구약제 단독 요법시 초 치료로 메트포르민을 우선적으로 사용하도록 하였다. 제2형 당뇨병 환자의 주사제 치료를 인슐린 및 GLP-1수용체 유사체로 재구성하였고, 제2형 당뇨병치료 알고리듬의 약제배열은 국내임상자료 여부, 다빈도 처방 약제 및 부작용(체중 증가, 저혈당 등)이 우선적으로 고려되었다. 제3부 당뇨병과 합병증에서는 당뇨병성신증의 단백뇨의 진단기준을 수정하였고, 당뇨병성 망막병증에서는 정기검사 기준과 당뇨병성 황반부종에 대해 항혈관내피세포성장인자 치료를 시행하는 내용을 추가하였다. 제4부 당뇨병의 특수상황에서는 입원 및 중증질환시 혈당관리와 노인당뇨병에 대한 내용이 보강되었다.

2017년도에는 약제와 관련된 내용만으로 국한하여, 2015-2017년에 발표된 문헌검색 및 문헌평가 후 《제2형 당뇨병 약제치료 2017》 업데이트를 진행하여 요약본 형태로 발간하였다. 약제는 개별약제가 아닌 클래스별로 분류하였고 약제 사용은 문헌평가를 근거로 권고하였으며, 국내 보험기준과 약제배열에 있어서 우선순위는 고려하지 않았다. 약제는 4가지 항목(혈당강하 효능, 저혈당 위험, 체중증가, 심혈관질환 위험)을 기준으로 평가하였다. GLP-1 수용체작용제도 단독요법으로 사용할 수 있도록 하였다.

제6판

2019년 당뇨병진료지침 제6판은 성인 제1형, 성인 제2형 당뇨병, 소아, 청소년 제2형 당뇨병과 임신성당뇨병에 대한 내용으로 구성하였다. 당뇨병을 진료하는 모든 의료인(의사, 당뇨병전문가)이 전국의 진료현장에서 쉽게 사용할 수 있도록, 진료실에서 환자교육 및 체계적인 관리에 도움이 될 실질적인 내용을 따로 모아 소책자를 별도로 제작하였다. '2019 당뇨병 진료지침'은 기존 지침과 달리 근거수준과 권고등급을 함께 표기하였고, '당뇨병 환자의 비만관리', '소아 및 청소년의 제2형 당뇨병 관리' 편을 신설하였다. '금연, 당뇨병 자가관리교육, 특별한 상황에서의 관리, 당뇨병 환자에서의 암 선별검사' 등은 '당뇨병 환자의 포괄적 관리' 편을 신설하여 이에 포함시켜 기술하였다. 당뇨병 환자의 약제선택 알고리듬, 인슐린치료 알고리듬을 업데이트 하였고, 고혈압 관리, 이상지질혈증 관리에 대한 알고리듬을 신설하였으며, 당뇨병 환자의 포괄적관리를 위한 점검사항을 표로 정리하였다. 제6판은 부의 구분 없이 총 27개 장으로 구성하였고, 요약하여 영문 종설원고의 형태로 대한당뇨병학회 학회지에 발표하였다. 진료지침의 확산과 배포를 위해 대한당뇨병학

회 학술대회와 각종 연수강좌, 연구회 세미나 등에서 활발하게 홍보하였고, 일차진료의를 대상으로 진료지침 활용에 대해 설문조사를 실시하여 이후 지침 제작시 사용자들의 의견을 반영하도록 하였다.

새로운 약제의 개발과 임상적용에 따른 연구결과가 수시로 발표되므로, 그 결과들이 바로 임상현장에 적용되도록 대한당뇨병학회에서 주도적인 역할을 하기 위해, 진료지침을 개정 시기에 상관없이 권고안을 발표하기로 하였다. 2019년 10월에는 메트포민 사용과 관련된 지침(신기능에 따른 메트포민 사용, 조영제 사용시 메트포민 사용)을 대한신장학회와 공동으로 당뇨병학회 학술대회에서 발표하고 논문을 출판하였으며, 2020년 5월에는 2형당뇨병 환자에서 신기능에 따른 SGLT2 억제제 사용에 대해 대한신장학회 협연위원회와 공동으로 체계적인 문헌고찰과 함께 권고안을 개발하여 춘계학술대회에서 발표하고 논문을 출간하였다.

이와 같이 대한당뇨병학회 진료지침위원회는 수준 높은 당뇨병진료지침을 제작 및 개정하고, 진료지침을 토대로 지침 사용 당사자(의료진), 당뇨병 환자, 당뇨병관련 보건정책을 수행하는 정부기관과의 협력을 통해 국내 당뇨병 치료 수준의 향상에 기여하기 위해 노력하고 있다.

30 대한당뇨병학회 당뇨병진료지침 연혁

2010-2011 진료지침위원회 위원

번호	직위	이름	소속
1	위원장	윤건호	가톨릭의대 서울성모병원 내과
2	부위원장	김성래	가톨릭의대 부천성모병원 내과
3	간사	고승현	가톨릭의대 성빈센트병원 내과
4	특별위원	김동준	인제의대 일산백병원 내과
5	특별위원	오승준	경희대학병원 내과
6	특별위원	이혜진	이화의대 목동병원 내과
7	특별위원	심강희	삼성의료원 당뇨교실 간호과
8	특별위원	우미혜	경희의료원 영양과
9	특별위원	김준영	강남성심병원 사회복지과
10	위원	김난희	고려의대 안산병원 내과
11	위원	김재택	중앙의대 중앙대학교병원 내과
12	위원	김종화	세종병원 내과
13	위원	김혜진	아주의대 아주대학교병원 내과
14	위원	정인경	경희의대 강동경희대학교병원 내과
15	위원	홍은경	한림대 강남성심병원 내과
16	위원	목지오	순천향의대 부천병원 내과
17	당연직	조재형	가톨릭의대 서울성모병원 내과

2012-2013 진료지침위원회 위원

번호	직위	이름	소속
1	이사	안유배	가톨릭의대 성빈센트병원 내과
2	간사	이정민	가톨릭의대 성바오로병원 내과
3	당연직	고승현	가톨릭의대 성빈센트병원 내과
4	위원	김성래	가톨릭의대 부천성모병원 내과
5	위원	김동준	인제의대 일산백병원 내과
6	위원	홍은경	한림대 강남성심병원 내과
7	위원	김수경	CHA의과학대 분당차병원 내과
8	위원	김난희	고려의대 안산병원 내과
9	위원	김철희	순천향의대 부천병원 내과
10	위원	이지현	대구가톨릭의대 내과
11	위원	이혜진	이화의대 목동병원 내과
12	위원	김상용	조선대학교병원 내과
13	위원	황유철	경희의대 강동경희대학교병원 내과
14	특별위원	심강희	삼성의료원 당뇨교실 간호과
15	특별위원	우미혜	경희대학교병원 영양과
16	특별위원	김동희	인제의대 상계백병원 사회사업분과

30 대한당뇨병학회 당뇨병진료지침 연혁

2014-2015 진료지침위원회 위원

번호	직위	이름	소속
1	이사	차봉수	연세의대 세브란스병원 내과
2	간사	이병완	연세의대 세브란스병원 내과
3	위원	이원영	성균관의대 강북삼성병원 내과
4	위원	김재택	중앙대학교병원 내과
5	위원	김동준	인제의대 일산백병원 내과
6	위원	김상용	조선대학교병원 내과
7	위원	문민경	서울대학교 보라매병원 내과
8	위원	김현진	충남의대 충남대학교병원 내과
9	위원	허규연	성균관의대 삼성서울병원 내과
10	위원	박석오	광명성애병원 내과
11	당연직	고승현	가톨릭의대 성빈센트병원 내과
12	위원	이혜진	이화의대 목동병원 내과
13	위원	김난희	고려대학교 안산병원 내과
14	위원	김대중	아주의대 아주대학교병원 내과
15	위원	홍은경	한림의대 동탄성심병원 내과
16	간호	송복례	서울성모병원 간호과
17	영양	김지영	삼성서울병원 영양과
18	사회	양동희	인제대 일산백병원 사회사업과

2016-2017 진료지침위원회 위원

번호	직위	이름	소속
1	이사	최경묵	고려의대 구로병원 내과
2	간사	허규연	성균관의대 삼성서울병원 내과
3	위원	이원영	성균관의대 강북삼성병원 내과
4	위원	김재택	중앙대학교병원 내과
5	위원	이병완	연세의대 세브란스병원 내과
6	위원	박석오	광명성애병원 내과
7	위원	김난희	고려대학교 안산병원 내과
8	위원	고승현	가톨릭의대 성빈센트병원 내과
9	위원	홍은경	한림의대 동탄성심병원 내과
10	위원	이상열	경희의대 경희의료원 내과
11	위원	한승진	아주의대 아주대학교병원 내과
12	위원	이용호	연세의대 세브란스병원 내과
13	위원	김진화	조선대학교병원 내과
14	위원	문민경	서울대학교 보라매병원 내과
15	위원	김태년	인제의대 해운대병원 내과
16	당연직	김현진	충남의대 충남대학교병원 내과
17	간호	송복례	서울성모병원 간호과
18	영양	김지영	삼성서울병원 영양과
19	사회	양동희	인제대 일산백병원 사회사업과
20	개원의	양태영	태영21병원
21	개원의	김형진	김형진 내과

30 대한당뇨병학회 당뇨병진료지침 연혁

2018-2019 진료지침위원회 위원

번호	직위	이름	소속
1	이사	권혁상	가톨릭의대 여의도성모병원 내과
2	부위원장	고승현	가톨릭의대 성빈센트병원 내과
3	간사	김미경	가톨릭의대 여의도성모병원 내과
4	위원	강은석	연세의대 세브란스병원 내과
5	위원	김난희	고려의대 안산병원 내과
6	위원	김보연	순천향의대 부천병원 내과
7	위원	김상용	조선대학교병원 내과
8	위원	김수경	CHA의과학대 분당차병원 내과
9	저자	김재현	성균관의대 삼성서울병원 내과
10	위원	노정현	인제의대 일산백병원 내과
11	위원	문민경	서울대학교 보라매병원 내과
12	위원	박석오	광명성애병원 내과
13	위원	유성훈	한양의대 구리병원 내과
14	위원	이강우	세종성모병원
15	위원	이상열	경희의대 경희대학교병원 내과
16	위원	이은정	성균관의대 강북삼성병원 내과
17	당연직	전성완	순천향대학교 천안병원 내과
18	위원	전숙	경희의대 경희의료원 내과
19	위원	허규연	성균관의대 삼성서울병원 내과
20	간호	송복례	서울성모병원 간호과
21	영양	임정현	서울대병원 영양과
22	사회	양동희	인제대 일산백병원 사회사업과
23	개원의	윤석기	천안엔도내과

2020-2021 진료지침위원회 위원

번호	직위	이름	소속
1	이사	고승현	가톨릭의대 성빈센트병원 내과
2	간사	허규연	성균관의대 삼성서울병원 내과
3	당연직	이승환	가톨릭의대 서울성모병원 내과
4	위원	김수경	CHA의과학대 분당차병원 내과
5	위원	백종하	경상의대 창원경상대병원 내과
6	위원	이상열	경희의대 경희의료원 내과
7	위원	김재현	성균관의대 삼성서울병원 내과
8	위원	박종숙	연세의대 강남세브란스병원 내과
9	위원	오태정	서울의대 분당서울대병원 내과
10	위원	김남훈	고려의대 안암병원 내과
11	위원	이병완	연세의대 세브란스병원 내과
12	위원	전숙	경희의대 경희의료원 내과
13	위원	노정현	인제의대 일산백병원 내과
14	위원	문민경	서울대학교 보라매병원 내과
15	위원	양예슬	가톨릭의대 의정부성모병원 내과
16	위원	최종한	건국의대 건국대학교병원 내과
17	자문위원	김대중	아주의대 아주대학교병원 내과
18	자문위원	김상용	조선대학교병원 내분비내과
19	자문위원	김현정	고려대 근거중심의학연구소 교수
20	자문위원	김재현	서울의대 분당서울대학교병원 소아청소년과
21	자문위원	윤석기	천안엔도내과
22	자문위원	구민정	서울대학교병원 소아청소년당뇨병교실
23	자문위원	이지현	아주대학교병원 영양과
24	자문위원	임성철	경희의료원 사회사업과

2021 당뇨병 진료지침/제7판
Clinical Practice Guidelines for Diabetes

인쇄 2021년 5월 5일
발행 2021년 5월 10일

발행인 윤건호
편집인 고승현
발행처 대한당뇨병학회
서울시 마포구 마포대로 109
롯데캐슬프레지던트 101동 2104호
전화 02-714-9064
팩스 02-714-9084

만든 곳 홍익대 미술디자인공학연구소
서울특별시 마포구 와우산로 94
전화 02-516-2616

ISBN 978-89-7532-002-6
정가 30,000원