

당뇨병 진료지침

Clinical Practice Guidelines for Diabetes

2025

제9판

발간사

대한당뇨병학회(Korean Diabetes Association: KDA)는 당뇨인의 효과적인 진단과 치료를 위해 지속적으로 노력해왔으며, 그 일환으로 최신 의학적 근거와 전문가들의 의견을 반영한 ‘2025 당뇨병 진료지침’을 발간하게 되어 매우 뜻깊게 생각합니다. 아직 학회 차원에서 정립은 되지 않았으나 대한당뇨병학회 환자관리위원회에서 제안한 당뇨병환자에서 당뇨인 용어를 사용하면서 발간사를 시작하고자 합니다.

2024년에 발표된 대한당뇨병학회 Fact sheet에 의하면 30세 성인 중 약 550만 명이 당뇨인이고, 65세 이상 성인 세명 중 한 명이 당뇨병질환을 가지고 있습니다. 최근에는 인슐린분비 저하를 넘어 췌도부전 및 중증 당뇨병질환에 대한 의료적, 사회적, 정책적 인식개선이 필요한 현실입니다.

당뇨병은 환자의 삶의 질과 건강 예후에 큰 영향을 미치는 질환입니다. 이에 따라, 2025 당뇨병 진료지침(제9판)은 근거수준과 편익이 명백한 근거기반 지침을 제공함으로써 환자 진료에 효과가 입증되고 위험과 불필요한 치료에 대한 선택 및 대안을 주어 당뇨인의 치료 수준을 질적으로 향상시키고 우리나라 실정에 적합한 당뇨병관리 방안을 제시하고자 하였습니다.

이번 개정 진료지침은 제8판에 기반하여 근거중심 학회주도 개발로 진행하였으며, 높은 질의 메타분석, 무작위대조군연구, 비무작위대조군연구를 중심으로 핵심질문을 선정 후 신규개발, 수용개발, 개작개발로 진행하였습니다. 또한 진료지침 기술 방식을 통일하여 KDA 방식을 정립하였으며, “권고안-핵심질문-근거수준-이득-위해-이득과 위해의 균형” 형식으로 통일되게 기술하고 진료현장 중심으로 목차를 재구성하였습니다.

2023년 8판에 비해 변화된 권고안을 요약하면 2형당뇨병 초기 치료 시 메트포민을 1차약물로 우선 사용하도록 권장했던 권고안을 이번 개정판에서 삭제하였고, 심혈관질환 위험관리에서 당뇨인에서 혈압조절목표는 130/80 mmHg 미만으로 보다 철저하게 조절하도록 강화하였고, 당뇨병 동반 대사질환관리에서 ‘비알코올지방간질환’을 ‘대사이상지방간질환’으로 용어를 변경하였습니다.

소아청소년 2형당뇨병에서 혈당조절 목표를 기존의 당화혈색소 7% 미만에서 6.5% 미만으로 수정하였습니다.

이번 개정 진료지침이 당뇨인을 치료하는 모든 진료현장에서 신뢰할 수 있는 지침이 되어, 궁극으로 당뇨인들의 건강증진과 삶의 질 향상에 기여하기를 바랍니다. 아울러 진료지침 개정판 발간을 위해 노력해주신 진료지침위원회와 진료지침 집필진, 그리고 소중한 의견을 주신 유관학회 및 단체, 학회 회원들께 진심으로 감사드립니다.

2025년 6월
대한당뇨병학회 진료지침이사 이병완
대한당뇨병학회 이사장 차봉수

당뇨인의 권익 옹호 (Diabetes Advocacy)

서론

당뇨병을 앓고 있는 사람들은 당뇨병으로 인한 차별에 직면해서는 안 된다. 대한당뇨병학회(KDA)에서는 모든 수준에서 당뇨인을 관리하고 보호해줌으로써 당뇨인이 건강하고 생산적인 삶을 살 수 있도록 도울 수 있어야 한다. KDA의 중요한 역할들 중 하나는 당뇨병을 앓고 있는 어린이, 청소년, 성인이 차별의 부담에서 벗어나 생활할 수 있도록 하는 것이다. 이러한 목표를 달성하기 위해서는 당뇨병을 앓고 있는 사람들을 옹호해주는 KDA의 표준 진료 지침을 마련해야 한다. 아직까지 국내 연구결과들을 근거로 지침을 마련하기에는 부족한 현실이지만 학교, 보육 프로그램, 구금 시설과 같은 특정 환경뿐만 아니라 당뇨병과 고용, 당뇨병과 운전 같은 주제에 대해 당뇨인 권익을 옹호해주는 방향성을 다음과 같이 제시해보고자 한다.

학교 환경에서의 당뇨병관리

아이들은 하루 중 상당한 시간을 학교에서 보내므로, 당뇨병관리, 안전, 그리고 모든 학교 주관 활동에 대한 접근성을 최적화하기 위해 학교 관계자들과의 긴밀한 소통, 교육, 협력이 필수적이다. 당뇨병 치료에 대한 최적의 기술 활용, 당뇨병관리, 행동건강 고려사항, 그리고 특별한 상황(예: 응급 상황 또는 임상시험 참여)에서의 당뇨병관리에 대한 지침을 학생, 학부모 혹은 보호자, 학교 간호사 및 다른 교직원이 협력하여 학교 환경에서 적절한 관리를 받을 수 있도록 협조해야 한다.

당뇨병과 운전

도로에서 차량을 운전하려는 당뇨인은 시·도경찰청장으로부터 받은 운전면허 요건을 준수해야 한다. 저혈당, 망막병증, 백내장, 신경병증과 같은 인자들이 운전에 영향을 줄 수 있으나 이것 때문에 운전을 제한할 수는 없다. 당뇨인이 저혈당 병력이 있었다고 하여 운전 사고가 나는 것은 아니지만, 저혈당무감지증이나 최근에 심각한 저혈당이 있었다면 자세한 의학적 평가를 통해 저혈당 예방에 대한 노력이 필요하다.

구금 시설에서의 당뇨병관리

구금 시설에 있는 당뇨인도 국가 표준을 준수하는 공정한 의료 서비스를 받을 권리가 있다. 각 시설은 서로 다르며 고유한 과제를 가지고 있기 때문에, 당뇨병관리 및 의료·보안 직원 교육을 위한 명확한 정책과 절차가 필수적이다. 이러한 정책은 보안요구사항, 이송 절차, 의료진 접근성, 필요한 의약품 및 장비, 그리고 당뇨병 자가관리 능력 강화와 같은 요소를 포함해야 한다.

소아 당뇨인의 보육 및 지역사회 환경에서의 관리

아주 어린 소아(5세 미만) 당뇨인은 법적 보호를 받는다. 보육 환경에는 어린이집, 유치원, 캠프 및 기타 프로그램이 포함되며, 적절한 교육과 자원 접근, 부모/보호자 및 소아 당뇨병 의료진과의 원활한 의사소통 체계가 갖춰진다면 보육 전문가들에 의해 안전하게 돌봄을 받을 수 있다.

당뇨병과 고용

인슐린치료 여부와 관계없이, 당뇨병을 가진 모든 사람은 본인이 자격을 갖춘 모든 직업에 지원할 수 있어야 한다. 고용 결정은 당뇨병의 영향에 대한 일반화된 판단이나 고정관념에 기반해서는 안 된다. 적절한 안전성 평가에서 혈당검사 결과, 심한 저혈당 병력, 저혈당무감지증, 당뇨병 만성합병증 유무에 대한 검토가 포함되어야 한다. 그러나 한번의 당화혈색소, 당화알부민 수치가 고용 결정에 포함되어서는 안 된다.

2025년 6월
대한당뇨병학회 환자관리위원회

2025 당뇨병 진료지침 요약

1. 진료지침 개요

2025 개정 진료지침은 당뇨병을 진료하는 모든 의료인(의사, 당뇨병 전문가)이 전국의 진료 현장에서 쉽게 사용할 수 있도록 제작되었음. 성인 1형, 성인 2형당뇨병, 소아청소년 2형당뇨병과 임신당뇨병에 대한 내용으로 구성하였음. 진료실에서 환자교육 및 체계적인 관리에 도움이 될 실질적인 내용을 따로 모아 요약본을 별도로 제작하였음.

2. 진료지침 구성

- 진료지침은 ‘전문’과 ‘요약’ 2가지로 구성하였음.
- ‘2025 당뇨병 진료지침’의 근거수준은 연구설계에 근거한 분류를 하였음. 권고범위는 권고적용 대상에 따라, ‘일반적권고’ (대부분 환자에게 적용함)와 ‘제한적권고’(일부 환자에 해당 조건에 따라 제한적으로 적용함)의 2가지로 분류하였음.
- 권고안 관련 핵심질문을 추가하였으며, 원고는 권고문-핵심 질문-근거수준-이득-위해-이득과 위해의 균형-다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항-참고문헌의 순서로 기술하였음.
- 요약본에는 진료 시 참고할 수 있도록 당뇨병환자의 포괄적 관리, 의학영양요법 적용의 실제, 운동요법 적용의 실제, 당뇨병 예방 및 관리를 위한 10개 건강 생활수칙-십시일강, 당뇨병 치료약물의 종류, 인슐린주사법을 부록으로 포함함.

3. 주요 수정 내용

- 기존의 27개 챕터를 12개로 재분류하고, 소챕터를 구성하여 목차에서 필요한 내용을 쉽게 찾을 수 있도록 하였음.
- 모든 권고안은 권고안 개발을 위해 사용된 핵심 질문을 PICO(Patient/Population, Intervention, Comparison, Outcome)에 맞추어 새롭게 선정하여 기술하였음. 이는 이전 당뇨병 진료지침이 핵심 질문 없이 개발된 권고안일지라도, 추후 권고안의 신규/수용/개작 과정에서 고정된 핵심 질문을 기반으로 체계적문헌고찰을 수행하여 진료지침 개정 과정의 연속성을 보장하기 위함임.

1-1. 당뇨병의 진단 및 분류

- 2025 당뇨병 진료지침 개정판에서는 당뇨병 진단을 위해 당화혈색소, 공복혈장포도당, 75 g 경구포도당부하 2시간 후 혈장 포도당검사 또는 고혈당 증상을 동반한 경우에는 무작위혈장포도당검사를 시행한다. [비무작위대조군연구, 일반적권고]를 문헌 고찰 후 근거에 입각하여 권고문으로 명확히 제시함.
- 기존의 당뇨병 진단 기준은 변경사항 없으며, 세부 내용은 본문에 표로 기술함.

1-2. 당뇨병 선별검사

- 선별검사 대상을 ‘위험인자가 있는 19세 이상 성인, ‘35세 이상의 모든 성인’으로 구분하여 명확하게 기술함.

- 선별검사 결과에 따른 추가검사 및 추적관찰 방안에 대해서는 ‘하나의 당뇨병 선별검사 결과가 당뇨병전단계에 해당하는 성인이 당뇨병이 의심되는 경우 다른 방법의 선별검사’로 추가검사를 시행하도록 권고하고, ‘선별검사 결과가 정상인 성인 은 매년 재검사’를 시행하여 추적관찰하도록 권고함.

3-2. 저혈당 평가

- 저혈당 챗터는 ‘3-2 저혈당 평가’와 ‘5-2 저혈당관리’로 분리되어 기술되었으며, 저혈당 평가 부분의 교육 관련 권고안은 관리 챗터로 이동함.

4-1. 혈당조절의 모니터링 및 평가

- 당화혈색소 측정은 혈당조절 상태에 따라 구분하여 ‘일반적인 당뇨병 성인은 2-3개월마다’, ‘혈당조절이 안정적인 당뇨병 성인은 연 2회까지 줄여서 시행’하도록 권고함.
- ‘혈당 변화가 심할 때, 약물을 변경했을 때, 철저한 혈당조절이 필요할 때(예: 임신 시)’는 2-3개월보다 더 자주 시행하도록 구체적인 측정 간격을 명시하여 권고함.
- 자기혈당측정에 대해서는 기존 권고안에 추가하여 식사 전뿐만 아니라 ‘공복 시’에도 측정하고, ‘저혈당이 의심될 때, 저혈당에서 정상혈당으로 회복될 때까지, 고혈당이 의심될 때’에도 측정하도록 구체화하여 추가적으로 권고함.

4-2. 연속혈당측정

- 2025 개정판에서는 4장 혈당조절의 모니터링에 연속혈당측정을 기술하고, 인슐린펌프는 6장 1형당뇨병의 약물치료 파트에서 구분하여 기술함.
- 2형당뇨병 성인 중 인슐린치료를 하는 환자에서 실시간연속혈당측정기 사용은 다음 두 가지 경우로 구분하여 권고함. 다회인슐린주사나 인슐린펌프를 사용하는 2형당뇨병 성인은 보강된 연구 결과들에 근거하여 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용하도록 보다 적극적으로 권고하며 권고범위를 [제한적권고]에서 [일반적권고]로 상향 조정함. 기저인슐린치료를 하는 2형당뇨병 성인의 경우는 혈당조절을 위해 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용할 것을 역시 권고하기는 하나 기존과 동일하게 [제한적권고]로 기술함.

5-1. 당뇨병 자기관리

- 당뇨병 진단 후 자기관리교육을 반복적으로 시행하는 것의 중요성을 강조하기 위해 시행 주기를 ‘매년’으로 명시하고, 1년 이내라도 ‘치료 목표에 도달하지 못했을 때, 자기관리에 영향을 주는 문제가 발생했을 때’는 자기관리교육의 필요성을 평가하여 재교육을 반복적으로 시행하도록 [전문가의견]으로 권고함.
- 당뇨병 자기관리교육에서 ‘의료, 간호, 영양, 운동, 약물, 사회복지 각 분야의 자격을 갖춘 교육자가 참여해야 한다’라고 구체적인 필요 전문 분야를 기술함으로써, 자기관리교육에서 반드시 포함되어야 하는 분야를 명시하며 전문적인 교육의 중요성을 강조함.
- 당뇨병 자기관리교육에서 디지털기기 활용의 이득이 무작위대조군연구 및 메타연구를 통해 근거가 확립되어 있고, 본 학회에서 개발한 당당케어 어플리케이션을 이용한 한국인 대상 연구에서도 유의미한 이득이 입증되었으므로, ‘당뇨병 자기관리 교육에 디지털기기 활용을 적극적으로 고려한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]’를 권고안으로 새롭게 추가함.

5-2. 저혈당관리

- 진료 현장에서의 필요성 및 중요성을 고려하여, 인슐린을 사용하는 저혈당 위험이 높은 환자에게서 글루카곤을 처방하고 가족, 간병인, 학교 직원 등을 포함한 주변인들이 글루카곤의 보관 위치와 사용법을 숙지하도록 [전문가의견]으로 새롭게 권고안을 추가하고 권고범위는 [일반적권고]로 제시함.
- ‘저혈당 위험이 높은 모든 개인’뿐만 아니라 ‘인슐린을 사용하는 환자’를 추가로 명시하여 저혈당 예방과 관리에 대한 체계적인 교육을 받도록 하고, 특히 ‘저혈당을 경험한 사람’은 지속적으로 저혈당 교육을 받도록 권고함.

5-3. 의학영양요법

- 당뇨병환자는 ‘혈당관리와 건강지표 개선을 위해’ 의학영양요법을 받아야 함을 기술하여 의학영양요법의 목적을 명시함.
- ‘탄수화물 섭취를 개별화한다’는 기존 권고안을 ‘혈당조절과 관리를 위해 과도한 탄수화물 섭취는 제한하되, 치료 목표와 선호에 따라 개별화한다.’로 수정하여 당뇨병환자에서 탄수화물 섭취가 제한되어야 함을 명확히 함.
- 탄수화물의 질적 섭취의 중요성을 강조하기 위해서 ‘식이섬유가 풍부한 통곡류, 콩류, 채소, 생과일의 섭취를 통해 탄수화물의 질적 섭취를 충족해야 한다.’로 권고문을 수정함.
- 신장질환이 있는 환자에서 단백질 섭취에 대한 정확한 이해를 위해 ‘단백질 섭취를 제한할 필요는 없으며, 신장질환이 있는 경우에 과다 섭취나 엄격한 제한은 피한다.’로 권고 문구를 보다 구체적으로 수정함.
- ‘불포화지방산 보충제의 일반적인 투여는 권고하지 않는다’는 기존 권고안은 삭제함.

5-4. 운동요법

- 체력적으로 고강도운동을 수행할 수 있는 2형당뇨병환자가 충분한 운동시간을 확보할 수 없을 경우, 짧은 시간이라도 고강도 인터벌운동을 하도록 한 권고안은 [제한적권고]로 동일하게 유지하고, ‘주 75분 이상’의 고강도 인터벌운동이 이득이 될 수 있음을 본문에서 구체적인 시간을 추가하여 제시함.

6-1. 1형당뇨병의 약물치료

- 1형당뇨병 성인에서 다회인슐린주사나 인슐린펌프 치료 시 ‘연속혈당측정기를 연동한’ 치료를 하도록 권고함으로써, 최신 연동형 기기를 이용한 보다 적극적인 치료를 권고함.
- 1형당뇨병 성인에서 자동인슐린주입기 사용에 대한 권고범위를 [제한적권고]에서 [일반적권고]로 상향함.

6-2. 2형당뇨병의 약물치료

- 약물 선택에 있어서 ‘환자 개개인의 치료수용성과 환자의 특성’을 고려하여 결정하도록 권고안에 명시함.
- 문헌고찰에 의한 의학적 근거 및 임상 현장에서의 실제 진료 행태를 모두 고려하였을 때, 당화혈색소 9%를 기준으로 인슐린 치료 유무를 결정하는 것은 근거가 빈약하고 현실에 맞지 않음. 체중 감소, 다음, 다뇨 등의 과이화작용이 있을 때는 당화혈색소 9% 이하에서도 인슐린을 사용해야 하고, 당화혈색소 9% 이상이라도 인슐린치료가 반드시 필요한 것은 아닐 수 있기 때문에 권고문을 수정하여 ‘과이화작용 증상(체중 감소, 다음, 다뇨 등의 증상)과 동반된 고혈당의 경우 인슐린치료를 시행한다’로 수정된 권고안을 [전문가의견, 일반적권고]로 제시함.



- 기존 권고문을 재구성하여 ‘약물치료 시작 및 초기부터 당화혈색소의 목표와 현재 수준을 고려한다.’는 권고안 아래 새롭게 1) 약물치료 시작 시 단독 또는 병용요법이 모두 가능하며, 2) 약물치료 초기 시 병용요법을 적극적으로 고려하도록 구분하여 기술함으로써, 약물 시작 시 적극적인 병용요법이 필요함을 명확히 제시함.
- 임상 현장에서 경구약 4제병용요법이 이미 널리 시행되고 있고, 한국인을 대상으로 한 임상연구에서 그 이득에 대한 근거가 확립되어 왔지만, 진료지침에서 4제병용요법에 대해 명확하게 지침을 제시한 바가 아직 없어 진료현장에서 어려움이 있었음. 최근 발표된 한국인을 대상으로 한 체계적문헌고찰 결과 4제병용요법의 이득이 명확하게 근거로 확립되었으므로, 의학적 근거와 진료 현실을 반영하여 2025년부터는 ‘일반적으로 3제병용요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하는 경우 주사제를 포함한 치료를 고려하지만, 주사제 기반의 치료가 어려운 경우에는 4제병용요법을 고려할 수 있다’로 4제병용요법 시행에 대한 지침을 본문 내용에 추가하여 기술함. 단, 해당 내용을 권고안으로 추가하기에는 기존 권고안에 병용요법은 3가지 약물 이내로 한다는 제한을 설정한 바가 없으며, 자칫 4제병용요법이 따로 권고안으로 제시될 경우 인슐린 조기치료로의 전환이 지연되는 부작용이 있을 수 있어, 기존 권고안을 그대로 유지하고 4제병용요법은 본문에 기술함.
- 2023 당뇨병 진료지침은 약물치료 시 메트포민을 우선적으로 사용하고 금기나 부작용이 없는 한 유지하도록 권고하였음. 그러나 그간 새로운 당뇨병 약물들이 많이 개발되었고, 메트포민의 경제적 효용성이 우수하다는 장점을 고려하더라도 타 약물 대비 혈당강하 효과, 심혈관합병증 예방 효과, 부작용 면에서 특별한 이득이 있는지 명확하지 않았음. 특히, 2022-2024년 당뇨병학회 진료지침위원회에서는 새롭게 진단된 2형당뇨병환자를 대상으로 다양한 혈당강하 약물의 효과를 평가한 기존 연구들을 체계적으로 검토하고 네트워크 메타분석을 수행하였음. 본 분석에서 한국인을 포함한 60개 연구가 포함되었으며, 그 결과 혈당강하 효과에 있어 메트포민이 다른 약물에 비해 유의한 이점이 없었음. 또한 미국당뇨병학회, 일본당뇨병학회를 비롯한 타 진료지침에서도 메트포민을 1차약물로 권고하고 있지 않음. 이런 현실과 문헌고찰에 근거하여 메트포민을 1차약물로 우선 사용하도록 한 권고를 이번 개정판에서 삭제함.

7-1. 고혈압관리

- 고혈압을 동반한 당뇨병환자에게 진료실 밖 혈압으로 가정혈압 또는 활동혈압을 측정하도록 권고함.
- 최근 연구 결과(ESPRIT, BPROAD)에서 당뇨병환자에서도 수축기혈압 120 mmHg 미만으로 철저한 혈압조절의 이득이 입증됨. 따라서 목표 혈압을 심혈관위험도에 따라 130/80 mmHg 또는 140/90 mmHg로 구분하여 권고했던 기존 내용을 수정하여 ‘당뇨병환자에서 혈압조절목표는 130/80 mmHg 미만’으로 보다 철저하게 조절하도록 [무작위대조군연구, 일반적권고]로 권고함.

7-2. 지질관리

- PCSK9을 표적으로 하는 siRNA인 인클리시란(Inclisiran)은 투여 간격이 6개월로 단일클론항체에 비해 투여 빈도를 줄일 수 있고 LDL 콜레스테롤을 49~52%까지 감소시키는 결과가 있음을 본문에 기술하고, 다만 심혈관질환 위험에 대한 효과는 추가적 근거가 필요함을 명시함.

9-1. 비만 관리

- ‘비만한 2형당뇨병환자의 체중감량을 위해 생활습관교정의 보조요법으로 항비만제 사용을 고려한다. [전문가의견, 일반적권고]’로 문구를 개정하여 기존안 대비 항비만제 사용의 필요성을 강조하고 권고범위를 [제한적권고]에서 [일반적권고]로 확대함.

- 체질량지수 30 kg/m² 이상인 2형당뇨병환자에서 비만수술을 고려해야 하는 의학적 상태를 기존의 ‘비수술치료로 체중감량 및 혈당조절에 실패’한 경우에서 ‘비수술치료로 체중감량, 혈당조절 또는 대사이상지방간질환 개선에 실패’한 경우로 대사이상지방간질환을 추가함.
- 당뇨병환자에서 비수술치료 실패 시 비만수술을 권고하는 체질량지수의 기준은 서양인과 동양인이 다르며, 국내 타 진료지침에서는 동양인의 경우 ‘27.5 kg/m² 이상’으로 제시하고 있으나 동양인 또는 한국인을 대상으로 한 체계적 연구는 여전히 부족함. 또한 체질량지수 30 kg/m² 미만 환자에서 비만약물과 비만수술 간의 이득 대비 위해에 대한 임상적 경험 또는 연구 결과가 정립된 것이 없음. 따라서 당뇨병환자에서 비수술치료 실패 시 비만수술을 고려하는 체질량지수 기준은 기존의 ‘30 kg/m² 이상’을 유지함.

9-2. 대사이상지방간질환 관리

- 비알코올지방간질환을 대사이상지방간질환으로 용어를 변경함.
- ‘모든 2형당뇨병 성인에게 대사이상지방간질환의 평가를 권고한다’, ‘대사이상지방간질환을 평가하기 위한 일차적인 선별검사로 알라니아미노기전달효소(alanine aminotrasnferase)와 복부초음파를 시행한다’, ‘대사이상지방간질환을 동반한 2형당뇨병 성인에게는 간섬유화 확인을 위해 vibration-controlled transient elastography를 고려한다.’는 권고안 세 가지는 그 사이 보강된 체계적인 연구 결과들을 근거로 [전문가의견]에서 [무작위대조군연구]로 권고수준을 상향함.
- ‘체질량지수 30 kg/m² 이상인 2형당뇨병환자가 비수술치료로 대사이상지방간질환 개선에 실패하면 비만수술을 고려한다.’는 내용은 비만 관리로 편입하고, 권고수준을 [무작위대조군연구]로 상향함.

10. 소아청소년의 2형당뇨병관리

- 10세 이상이거나 사춘기가 시작된 소아청소년에서 당뇨병 선별검사를 해야 하는 기준을 ‘과체중 이상이면서 당뇨병 위험인자가 있는 경우’에서 ‘체질량지수 85백분위수 이상인 경우’로 개정하여 과체중에 대한 구체적 기준과 함께 진료현장에 적용 가능한 현실적인 기준을 제시함.
- 국외 타 진료지침의 최근 변경사항과 일치하게 혈당조절 목표를 기존의 당화혈색소 7% 미만에서 6.5% 미만으로 수정하여 2형당뇨병 소아청소년에서 혈당조절을 보다 철저히 할 것을 권고함.
- 2형당뇨병 소아청소년에서 철저한 혈당조절이 중요함에도 불구하고 약물치료에 대한 순응도가 낮고 적극적인 약물처방이 이루어지지 못하고 있는 진료현장의 어려움을 고려하여 ‘진단 즉시 약물요법을 적극적으로 고려’하라는 내용을 기존 권고안에 추가하여 진단 초기부터의 적극적인 약물치료를 권고함.



근거수준과 권고범위

근거수준

연구 디자인에 근거한 분류	표기
Systematic review, meta-analysis, randomized controlled trial	무작위대조군연구
Non-randomized controlled studies	비무작위대조군연구
Case series etc.	기타연구
Expert opinion	전문가의견

권고범위

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

목차

1장. 당뇨병 분류 및 진단검사

1-1. 당뇨병 진단 및 분류 | 민세희 (울산의대 내분비내과), 문민경 (서울의대 내분비내과)

1-2. 당뇨병 선별검사 | 민세희 (울산의대 내분비내과), 문민경 (서울의대 내분비내과)

1-3. 임신당뇨병 선별과 진단 | 문준호 (서울의대 내분비내과), 임신당뇨병연구회

2장. 2형당뇨병의 예방 | 전숙 (경희의대 내분비내과)

3장. 혈당조절 목표 및 저혈당 예방

3-1. 당뇨병 성인에게서 혈당조절 목표 | 윤재승, 고승현 (가톨릭의대 내분비내과)

3-2. 저혈당 평가 | 강선미 (순천향의대 내분비내과)

4장. 혈당조절의 모니터링

4-1. 혈당조절의 모니터링 및 평가 | 최종한 (건국의대 내분비내과)

4-2. 연속혈당측정 | 송기호 (건국의대 내분비내과), 김재현 (성균관의대 내분비내과), 문선준 (성균관의대 내분비내과), 연속혈당측정및자동인슐린주입연구회

5장. 포괄적인 자기관리

5-1. 당뇨병 자기관리 | 문민경, 구보경 (서울의대 내분비내과), 교육위원회

5-2. 저혈당관리 | 강선미 (순천향의대 내분비내과)

5-3. 의학영양요법 | 배재현 (서울의대 내분비내과), 송윤주 (가톨릭대학교 식품영양학과), 조재원 (삼성서울병원 영양팀), 임정현 (서울대학교병원 급식영양과), 최지연 (여의도성모병원 영양팀), 식품영양위원회

5-4. 운동요법 | 김은숙 (가톨릭의대 내분비내과), 운동연구회

6장. 약물치료

6-1. 1형당뇨병의 약물치료 | 이유빈, 진상만 (성균관의대 내분비내과)

6-2. 2형당뇨병의 약물치료 | 김지민 (충남의대 내분비내과), 전숙 (경희의대 내분비내과), 배재현 (한림의대 내분비내과), 박정환 (한양의대 내분비내과), 이병완 (연세의대 내분비내과), 이우제 (울산의대 내분비내과), 최종한 (건국의대 내분비내과), 김영은 (고려의대 내분비내과), 강신애 (연세의대 내분비내과), 권혁상 (가톨릭의대 내분비내과), 전언주 (대구가톨릭의대 내분비내과), 윤재승 (가톨릭의대 내분비내과), 김상용 (조선의대 내분비내과)

7장. 심혈관질환 위험관리	
7-1. 고혈압관리 김혜진 (아주의대 내분비내과)	188
7-2. 지질관리 문준성 (영남의대 내분비내과)	199
7-3. 항혈소판제 사용 문준성 (영남의대 내분비내과)	214
8장. 당뇨병합병증관리	
8-1. 당뇨병신장질환 김미경 (계명의대 내분비내과), 신증연구회	222
8-2. 당뇨병신경병증 및 발관리 김종화 (부천세종병원 내분비내과), 당뇨병신경병증연구회	237
8-3. 당뇨병망막병증 안지윤 (서울의대 안과)	249
8-4. 당뇨병케토산증과 고혈당고삼투질상태 최종한 (건국의대 내분비내과)	256
9장. 동반 대사질환관리	
9-1. 비만 관리 황유철 (경희의대 내분비내과)	266
9-2. 대사이상지방간질환 관리 한유진 (계명의대 내분비내과), 지방간연구회	279
10장. 소아청소년의 2형당뇨병관리 홍용희 (순천향의대 소아청소년과), 이지은 (인제의대 소아청소년과), 김성언 (가톨릭의대 소아청소년과), 대한소아내분비학회	292
11장. 노인당뇨병 김수경 (차의과의대 내분비내과), 노인당뇨병연구회	304
12장. 특별한 상황에서의 당뇨병관리 및 치료	
12-1. 입원 및 중증질환 시 혈당관리 전언주 (대구가톨릭의대 내분비내과)	318
12-2. 당뇨병과 임신 문준호 (서울의대 내분비내과), 임신당뇨병연구회	329
12-3. 백신접종 노지윤 (고려의대 감염내과), 대한감염학회	340
13장. 당뇨병 진료지침 개발 및 제작과정	348
14장. 대한당뇨병학회 당뇨병 진료지침 연혁	356



01

당뇨병 분류 및 진단검사

01

당뇨병 분류 및 진단검사

1-1. 당뇨병 진단 및 분류

권고 1.

당뇨병 진단을 위해 당화혈색소, 공복혈장포도당, 75 g 경구포도당부하 2시간 후 혈장포도당 검사, 또는 고혈당 증상을 동반한 경우에는 무작위혈장포도당검사를 시행한다. **[비무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	당화혈색소, 공복혈장포도당, 75 g 경구포도당부하 2시간 후 혈장포도당검사와 고혈당 증상을 동반한 경우의 무작위혈장포도당검사는 당뇨병을 진단하고 합병증 발생을 예측하기 위한 검사로 적절한가?
------	---

01. 근거수준

당뇨병의 진단과 분류에 있어 미국당뇨병학회(ADA)와 세계보건기구(WHO)의 권고를 기반으로 제시되었으며, 한국인 대상의 연구 결과도 반영하였다.

표 1-1.1

1. 정상혈당 기준 정상혈당은 8시간 이상 금식 후 혈장포도당 100 mg/dL 미만, 75 g 경구포도당부하 2시간 후 혈장포도당 140 mg/dL 미만이다.
2. 당뇨병 진단기준¹⁾ 1) 당화혈색소 6.5% 이상 또는 2) 8시간 이상 금식 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, 같은 날 시행한 1)~3) 검사들 중 두 가지 이상을 만족한다면 바로 확진할 수 있다.

(1) 공복혈장포도당

2007년도에 대한당뇨병학회 진단소위원회에서는 이전 국내 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 권고하기 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 2시간 후 검사가 적절할 것이나 30분, 60분, 90분 등의 추가적인 검사가 필요할 수 있다[9]. 세계보건기구의 권고[7]에 기초한 경구포도당내성검사의 구체적인 방법은 표 1-1.2와 같다.

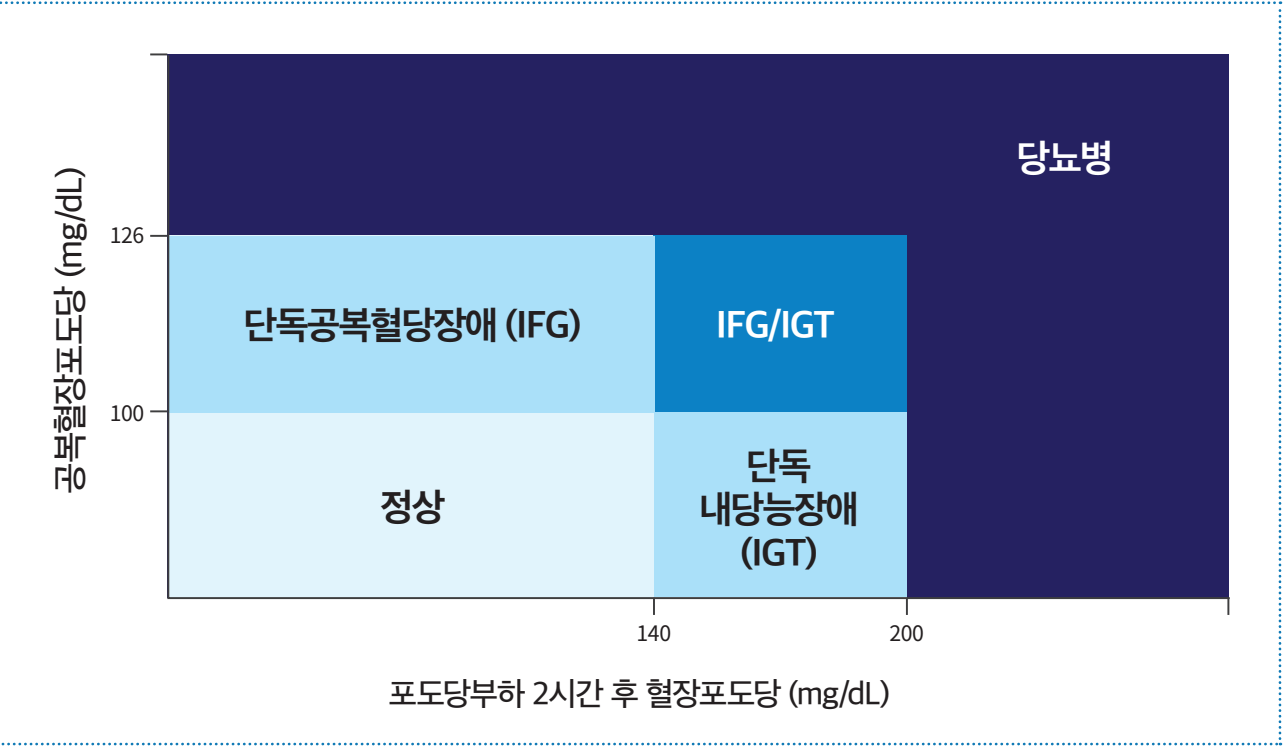
표 1-1.2 경구포도당내성검사 방법

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 권고와 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 당대사이상의 분류는 그림 1-1.1과 같다.

그림 1-1.1 공복혈장포도당과 경구포도당부하 2시간 후 혈당을 기준으로 한 당대사이상의 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 국제전문가위원회(International Expert Committee)는 당화혈색소가 장기적인 혈당조절 상태를 보다 정확히 반영하고, 당뇨병합병증의 위험도와 좋은 상관관계를 보이며, 혈당측정보다 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 진단 기준으로 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 당뇨병환자의 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.

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 Society

의 권고에서 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, 항체도세포항체 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.

당뇨병의 분류

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 진행되는 1형당뇨병과 달리 서서히 진행되는 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.

표 1-1.3 당뇨병의 분류

1	1형당뇨병 - 췌장 베타세포 파괴에 의한 인슐린 결핍으로 발생한 당뇨병
	1-1. 면역매개성
	1-2. 특발성
2	2형당뇨병 - 인슐린저항성과 점진적인 인슐린분비 결함으로 발생한 당뇨병
3	임신당뇨병 - 임신 중 진단된 당뇨병
4	기타 당뇨병
	4-1. 베타세포기능의 유전적 결함 MODY3(염색체 12번, <i>HNF1A</i>), MODY1(염색체 20번, <i>HNF4A</i>), MODY2(염색체 7번, <i>GCK</i>), 기타 드문 형태의 MODY(MODY4: 염색체 13번, <i>PDX1</i> , MODY5: 염색체 17번, <i>HNF1B</i> , MODY6: 염색체 2번, <i>NEUROD1</i> , MODY7: 염색체 2번, <i>KLF11</i> , MODY8: 염색체 9번, <i>CEL</i> , MODY9: 염색체 7번, <i>PAX4</i> , MODY10: 염색체 11번, <i>INS</i> , MODY11: 염색체 8번, <i>BLK</i>), 일과성 신생아당뇨병(염색체 6번, <i>PLAGL1(ZAC1)/HYMAI</i> imprinting defect), 영구적 신생아당뇨병(<i>KCNJ11</i> 및 <i>ABCCB</i>), 미토콘드리아 DNA
	4-2. 인슐린 작용의 유전적 결함 A형 인슐린저항성, 요정증(leprechaunism), Rabson-Mendenhall 증후군, 지방위축당뇨병
	4-3. 췌장외분비기능장애 췌장염, 외상/췌장절제술, 췌장종양, 남성성유증, 혈색소침착증, 섬유결석 췌장당뇨병
	4-4. 내분비질환 말단비대증, 쿠싱증후군, 글루카곤분비선종, 크롬친화세포종, 갑상선항진증, 소마토스타틴분비선종, 알도스테론분비선종
	4-5. 간질환: 만성간염, 간경화

4	4-6. 약물 유발 살서제(vacor), 펜타미딘(pentamidine), 글루코코티코이드, 니코틴산, 갑상선호르몬, 다이아족사이드(diazoxide), 베타아드레날린성촉진제, 싸이아자이드, 딜란틴, 감마-인터페론, 비정형 항정신병약(olanzapine, clozapine, risperidone 등), 면역관문억제제 (immune checkpoint inhibitor)
	4-7. 감염: 선천풍진, 거대세포바이러스, 기타
	4-8. 드문 형태의 면역매개성 당뇨병: 근육강직(Stiff-man)증후군, 항인슐린수용체항체
	4-9. 당뇨병과 동반될 수 있는 기타 유전적 증후군 다운증후군, 클라인펠터증후군, 터너증후군, Wolfram 증후군, Friedreich 운동실조증, Huntington 무도병, Laurence-Moon-Biedl 증후군, 근육긴장퇴행위축, 포르피린증, Prader-Willi 증후군

02. 이득(편익)

정상혈당 기준과 당뇨병전단계 진단기준을 명확히 설정함으로써, 당뇨병의 예방과 조기 관리가 가능하다. 당화혈색소 측정은 공복 여부와 관계없이 혈당 상태를 평가할 수 있다.

03. 위해

경구포도당내성검사는 검사 방법이 번거롭고 시간이 많이 소요되며, 재현성이 낮고 상대적으로 비용이 많이 든다. 또한, 일부 환자에게는 불편을 초래할 수 있으며, 공복혈장포도당 수치만으로 당뇨병을 진단할 경우, 진단적 특이도가 낮아져 불필요한 추가 검사를 받을 가능성이 있다. 당화혈색소 검사는 혈색소병증, 임신, HIV, 혈액투석 등의 조건에서 정확도가 떨어질 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

당뇨병의 조기 진단을 통해 얻는 이득이 검사에 따른 위해보다 크다. 그러나, 당화혈색소 검사를 단독으로 사용할 경우 진단율이 낮아질 수 있으므로, 공복혈장포도당 및 경구포도당내성검사와 함께 종합적으로 활용하는 것이 바람직하다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

경구포도당내성검사는 특히 한국인처럼 덜 비만한 인구에서 당뇨병 진단에 유용할 수 있으며, 공복혈당장애가 있는 경우 적극적으로 고려해야 한다. 또한, 당화혈색소를 기준으로 하는 진단은 공복 여부와 관계없이 혈당 상태를 평가할 수 있어 편리하며, 여러 조건에서도 진단 기준을 일관되게 적용할 수 있도록 추가 연구와 표준화된 방법의 적용이 필요하다. 당뇨병의 분류에서 자가항체 검사와 C-펩타이드 측정은 1형과 2형당뇨병을 구분하는데 유용하며, 개별 환자의 상태를 정확히 평가하여 맞춤형 치료를 제공할 수 있다.

참고문헌

1. Oh JY, Lim S, Kim DJ, Kim NH, Kim DJ, Moon SD, 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, Kim NH, Kim DJ, Moon SD, 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. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.

5. World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific. Type 2 diabetes: practical targets and treatments. 4th ed. Melbourne: International Diabetes Institute; 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 and 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, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, 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, Sasaki H, Harada H. Correlation among fasting plasma glucose, two-hour plasma glucose levels in OGTT and HbA1c. Diabetes Res Clin Pract 2000;50:225-30.

10. Ryu S, Shin H, Chang Y, Sung KC, Song J, Lee SJ. Should the lower limit of impaired fasting glucose be reduced from 110 mg/dL in Korea? Metabolism 2006;55:489-93.

11. Kim DL, Kim SD, Kim SK, Park S, Song KH. Is an oral glucose tolerance test still valid for diagnosing diabetes mellitus? Diabetes Metab J 2016;40:118-28.

12. Kim KS, Kim SK, Lee YK, Park SW, Cho YW. Diagnostic value of glycated haemoglobin HbA(1c) for the early detection of diabetes in high-risk subjects. Diabet Med 2008;25:997-1000.

13. Hong S, Kang JG, Kim CS, Lee SJ, Lee CB, Ihm SH. Fasting plasma glucose concentrations for specified HbA1c goals in Korean populations: data from the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-2, 2011). Diabetol Metab Syndr 2016;8:62.

14. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, 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, Roh HJ, Choi BJ, An SH, 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, Yoo B, Park YS, Lee KU, 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, Shong YK, Kim GS, Lee M, 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, Oh SJ, Woo JT, Kim SW, et al. The clinical characteristics of young onset diabetes according to etiology based classification. J Korean Diabetes Assoc 2006;30:190-7.

19. Kim CS, Park J, Cho MH, Park JS, Nam JY, Kim DM, 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, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes 1993;42:359-62.

21. Lee HC, Kim DH, Nam JH, Ahn CW, Lim SK, Huh KB, et al. Follow-up study of clinical and immunogenetic chracteristics and basal C-peptide in Korea young age onset diabetic patients. J Korean Diabetes Assoc 1999;23:288-98.

01 당뇨병 분류 및 진단검사

1-2. 당뇨병 선별검사

1. 당뇨병 선별검사는 공복혈장포도당, 당화혈색소, 또는 경구포도당내성검사로 한다. [비무작위대조군연구, 일반적권고]
1) 위험인자(표 1-2.1)가 있는 19세 이상 모든 성인은 당뇨병 선별검사를 시행한다. [기타연구, 일반적권고]
2) 35세 이상 모든 성인은 당뇨병 선별검사를 시행한다. [기타연구, 일반적권고]
2. 선별검사 후 추가검사 및 추적관찰
1) 하나의 당뇨병 선별검사 결과가 당뇨병전단계에 해당하는 성인이 당뇨병이 의심되는 경우 다른 방법의 선별검사를 추가 시행한다. [전문가의견, 일반적권고]
2) 당뇨병 선별검사 결과가 정상인 성인은 매년 재검사를 시행한다. [전문가의견, 일반적권고]
3. 임신당뇨병 여성은 출산 4-12주 후 경구포도당내성검사를 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

권고 1.

당뇨병 선별검사는 공복혈장포도당, 당화혈색소, 또는 경구포도당내성검사로 한다. [비무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	무증상 성인에서 공복혈장포도당, 당화혈색소, 또는 경구포도당내성검사는 당뇨병의 조기진단을 위한 선별검사로 적절한가?
------	--

01. 근거수준

당뇨병 선별검사에 있어 미국당뇨병학회(ADA)의 권고 및 한국인 대상의 연구 결과를 반영하여 제시하였다.

02. 이득(편익)

2형당뇨병은 특별한 증상이 없어 합병증이 나타나는 시점까지 진단되지 않는 경우가 흔하며, 1/3의 환자들은 당뇨병을 인지하지 못하는 것으로 추정된다. 당뇨병 선별검사의 목적은 당뇨병의 위험이 높은 대상을 찾아내 당뇨병을 조기에 진단하는 것이다.

03. 위해

경구포도당내성검사는 검사 방법이 번거롭고 시간이 많이 소요되며, 재현성이 낮고 상대적으로 비용이 많이 든다. 당화혈색소 검사는 혈색소병증, 임신, HIV, 혈액투석 등의 조건에서 정확도가 떨어질 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

선별검사를 통해 당뇨병을 조기 진단함으로써 얻는 이득이 검사에 따른 위해보다 크다.

권고 1.

선별검사

1) 위험인자(표 1-2.1)가 있는 19세 이상 모든 성인은 당뇨병 선별검사를 시행한다. [기타연구, 일반적권고]

2) 35세 이상 모든 성인은 당뇨병 선별검사를 시행한다. [기타연구, 일반적권고]

핵심질문	위험인자가 있는 19세 이상의 무증상 성인 또는 35세 이상에서 당뇨병 선별검사를 시행하는 것은 효과적인가?
------	--

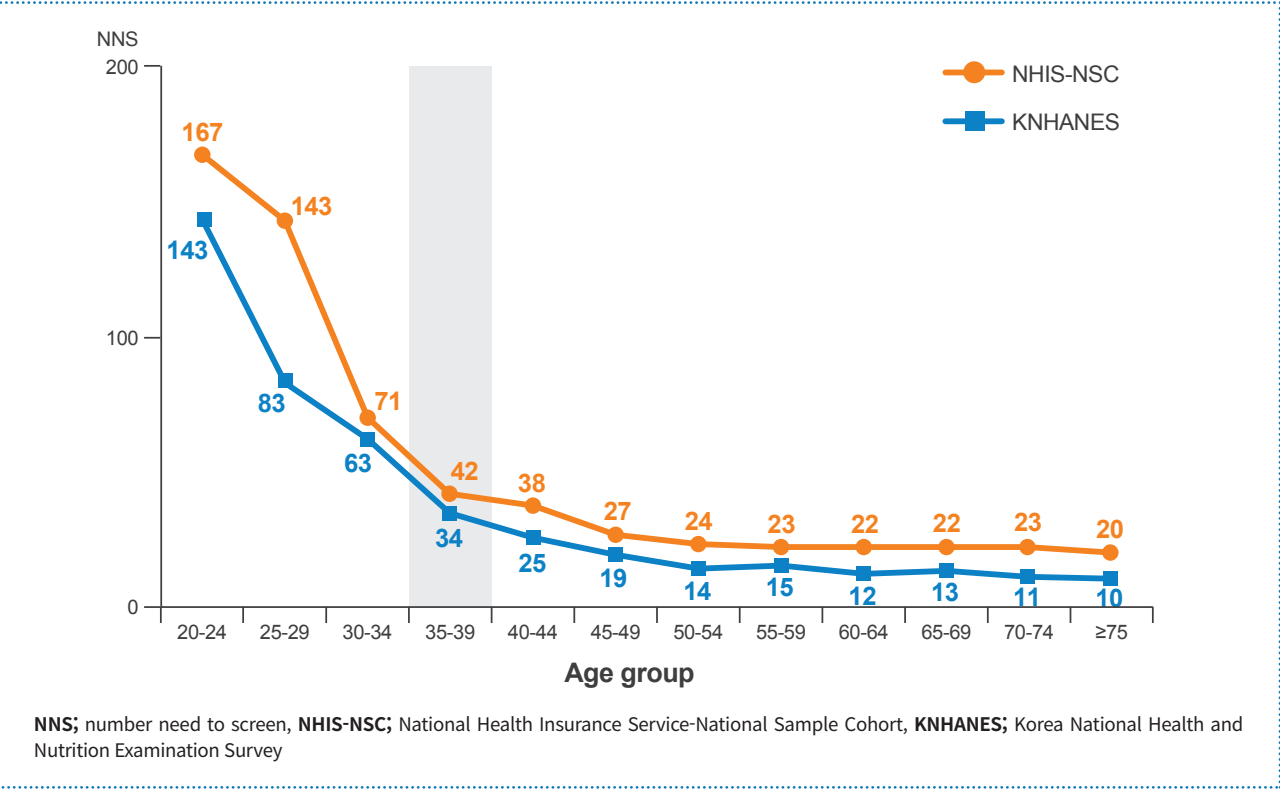
01. 근거수준

최근 40세 이하 젊은 성인 인구의 당뇨병전단계, 당뇨병 유병률 및 비만과 복부비만 유병률이 증가함에 따라[1,2], 미국당뇨병학회는 2022년 진료지침에서 당뇨병 선별검사 시작 연령을 기존 45세에서 35세로 변경하였다[3]. 대한당뇨병학회에서도 2023년 진료지침에서 국민건강영양조사(2016-2020) 및 국민건강보험공단 표본코호트(2012-2017)를 이용하여 20세 이상 성인을 대상으로 수행한 당뇨병 선별 연령에 대한 연구 결과를 반영하여 당뇨병의 선별검사 시작 연령을 기존 40세에서 35세로 변경하였다(그림1-2.1) [4]. 또한 국민건강영양조사(2016-2020) 데이터를 활용하여 20세 이상 성인에서 2형당뇨병 위험인자에 따라 당뇨병 선별검사를 시행해야 하는 대상자에 대한 평가 결과에 따라 위험인자가 있는 19세 이상의 모든 성인에서 선별검사를 시행하도록 권고하였으며, 복부비만을 동반 시 일반적인 비만 동반 시보다 선별검사 필요 대상자 수가 낮음에 따라 2형당뇨병의 위험인자에 복부비만 기준을 추가하였다(표 1-2.1).

표 1-2.1 한국인의 2형당뇨병의 위험인자

- 과체중 또는 비만(체질량지수 23 kg/m² 이상)
- 복부비만(허리둘레 남성 90 cm, 여성 85 cm 이상)
- 직계가족(부모, 형제자매) 중 당뇨병이 있는 경우
- 공복혈당장애나 내당능장애의 과거력
- 임신당뇨병이나 4 kg 이상의 거대아 출산력
- 고혈압(140/90 mmHg 이상 또는 약물 복용)
- HDL콜레스테롤 35 mg/dL 미만 또는 중성지방 250 mg/dL 이상
- 인슐린저항성(다낭난소증후군, 흑색가시세포증 등)
- 심혈관질환(뇌졸중, 관상동맥질환 등)
- 약물(글루코코티코이드, 비정형 항정신병약 등)

그림 1-2.1 연령그룹에 따른 당뇨병 진단을 위해 선별검사를 시행해야 하는 대상자 수(NNS) [4]



02. 이득(편익)

선별검사 연령을 낮추면 조기에 당뇨병을 진단할 가능성이 높아져, 합병증 예방과 조기 관리가 가능하며, 고위험군이 포함된 젊은 성인층에서 당뇨병전단계를 발견해 당뇨병으로의 진행을 예방하고, 복부비만 등 위험인자를 가진 대상자에게 건강관리 기회를 제공할 수 있다.

03. 위해

선별검사 연령 기준이 낮아짐에 따라 일부 저위험군에서도 선별검사가 이루어질 가능성이 있어 불필요한 검사가 증가할 수 있으며, 선별검사를 위해 공복혈장포도당, 당화혈색소, 경구포도당내성검사를 수행하는 과정에서 비용 및 시간이 소요 될 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

당뇨병 조기 발견을 위한 선별검사 연령 기준을 낮춤으로써 얻는 이득이 검사의 비용과 불편함에 비해 크며, 고위험군을 대상으로 선별검사를 통해 장기적으로 당뇨병합병증 예방에 기여할 수 있다.

05. 다양한 대안, 지침 사용시 고려사항

급격히 증가하는 당뇨병의 유병률을 고려할 때 더 많은 인구 범위에서 선별검사를 하는 것이 유용하나, 경제성 문제 등에 대한 고려가 필요하다.

권고 2.

선별검사 후 추가검사 및 추적관찰

- 1) 하나의 당뇨병 선별검사 결과가 당뇨병전단계에 해당하는 성인에서 당뇨병이 의심되는 경우 다른 방법의 선별검사를 추가 시행한다. [전문가의견, 일반적권고]
- 2) 당뇨병 선별검사 결과가 정상인 성인은 매년 재검사를 시행한다. [전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병 선별검사의 결과에 따라 추가검사를 시행하는 것이 효과적인가?
------	---------------------------------------

01. 근거수준

한국인 대상 대규모 코호트연구와 한국당뇨병예방연구(Korean Diabetes Prevention Study) 및 국외 당뇨병 진료지침을 바탕으로 제시하였다. 2009년 대한당뇨병학회 진단소위원회 주관으로 8개 병원에서 당뇨병 병력이 없는 1,000여 명에게서 공복혈장포도당, 75 g 경구포도당내성검사, 당화혈색소를 측정했는데, 당뇨병과 내당능이상(공복혈당장애, 내당능장애)을 진단하는 당화혈색소의 결정점은 각각 6.1%와 5.7%였다[6]. 따라서 당화혈색소 6.1% 이상인 성인은 당뇨병 위험이 매우 높은 군으로 간주하여, 경구포도당내성검사를 하도록 권고하였다. 또한 한국당뇨병예방연구(Korean Diabetes Prevention Study)에 의하면 처음으로 당뇨병을 진단받고 체질량지수가 23 kg/m²이상인 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[7]. 일본당뇨병학회 진료지침[8]에서도 공복혈장포도당 100 mg/dL 이상 또는 당화혈색소 5.6% 이상인 경우, 캐나다당뇨병학회[9] 역시 위험인자가 1개 이상 있으면서 공복혈장포도당이 100 mg/dL 이상이면 경구포도당내성검사를 고려하도록 권고하였다. 이런 국내외 연구들을 바탕으로 하나의 당뇨병 선별검사 결과가 당뇨병전단계에 해당하는 성인이 당뇨병이 의심되는 경우 다른 방법의 선별검사를 추가적으로 시행하도록 제시하였다.

02. 이득(편익)

선별검사를 통해 당뇨병이 의심되는 경우 추가검사를 통해 당뇨병 진단의 정확성을 높일 수 있다.

03. 위해

일부 고위험군에 대한 반복적인 선별검사 및 경구포도당내성검사는 신체적 불편감 또는 경제적 부담을 유발할 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

선별검사를 통해 당뇨병 고위험군을 조기에 발견할 수 있고, 추가 검사를 통해 진단 정확성을 높일 수 있어, 이득이 위해보다 크다.

권고 3.

임신당뇨병 여성은 출산 4-12주 후 경구포도당내성검사를 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	임신당뇨병 여성에서 출산 직후 2형당뇨병 진단을 위해 경구포도당내성검사를 시행하는 것이 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

국내외 대규모 코호트연구 결과 및 국외 당뇨병 진료지침을 바탕으로 제시하였다. 임신당뇨병을 진단받았던 여성의 40-50%에서 시간이 경과함에 따라 2형당뇨병이 발생한다[10,11]. 따라서 이런 여성은 당뇨병 발생의 고위험군이며 당뇨병 예방을 위해 생활습관교정을 해야 한다. 임신당뇨병이 있었던 모든 산모는 출산 4-12주 후에 75 g 경구포도당내성검사로 내당능상태를 확인해야 하며, 정상일 경우 매년 당뇨병 선별검사를 할 것을 고려한다.

02. 이득(편익)

출산 후 조기 검사를 통해 2형당뇨병으로의 진행을 예방 및 관리할 수 있다.

03. 위해

출산 후 경구포도당내성검사를 포함한 정기적인 선별검사는 산모에게 검사에 따른 심리적 부담이나 불편함을 줄 수 있으며, 검사 비용이 추가적으로 발생할 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

임신당뇨병 병력이 있는 여성에게 출산 후 경구포도당내성검사를 통한 내당능상태 확인은, 당뇨병 진행 위험을 조기에 평가하고 예방할 수 있는 효과적인 방법이므로 이득이 위해보다 크다.

참고문헌

1.

Bae JH, Han KD, Ko SH, Yang YS, Choi JH, Choi KM, et al. Diabetes fact sheet in Korea 2021. Diabetes Metab J 2022;46:417-26.

2.

Yang YS, Han BD, Han K, Jung JH, Son JW; Taskforce Team of the Obesity Fact Sheet of the Korean Society for the Study of Obesity. Obesity fact sheet in Korea, 2021: trends in obesity prevalence and obesity-related comorbidity incidence stratified by age from 2009 to 2019. J Obes Metab Syndr 2022;31:169-77.

3.

American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl 1):S17-38.

4.

Ha KH, Lee KA, Han KD, Moon MK, Kim DJ. Diabetes screening in South Korea: a new estimate of the number needed to screen to detect diabetes. Korean J Intern Med 2023;38:93-100.

5.

Kim JH, Lim JS. Trends of diabetes and prediabetes prevalence among Korean adolescents from 2007 to 2018. J Korean Med Sci 2021;36:e112.

6.

Lee H, Oh JY, Sung YA, Kim DJ, Kim SH, Kim SG, et al. Optimal hemoglobin A1C cutoff value for diagnosing type 2 diabetes mellitus in Korean adults. Diabetes Res Clin Pract 2013;99:231-6.

7.

Lee JH, Chon S, Cha SA, Lim SY, Kim KR, Yun JS, 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.

8.

Araki E, Goto A, Kondo T, Noda M, Noto H, Origasa H, et al. Japanese Clinical practice guideline for diabetes 2019. J Diabetes Investig 2020;11:1020-76.

9.

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.

10.

American Diabetes Association. 13. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S137-43.

11.

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.

01 당뇨병 분류 및 진단검사

1-3. 임신당뇨병 선별과 진단

1. 임신 후 첫 병원 방문 시

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

[비무작위대조군연구, 일반적권고]

2) 임신 후 첫 병원 방문 시 다음 기준에 해당하면 당뇨병이 있었던 것으로 진단한다.¹⁾

2-1) 당화혈색소 6.5% 이상

2-2) 8시간 이상 공복 후 혈장포도당 126 mg/dL 이상

2-3) 75 g 포도당부하 2시간 후 혈장포도당 200 mg/dL 이상

2-4) 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)이 있으면서 무작위 혈장포도당 200 mg/dL 이상

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

2. 임신 24-28주

당뇨병이나 임신당뇨병을 진단받은 적이 없었던 임신부는 임신 24-28주에 다음 방법 중 하나로 검사한다.

[비무작위대조군연구, 일반적권고]

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

- 공복혈장포도당 92 mg/dL 이상

- 포도당부하 1시간 후 혈장포도당 180 mg/dL 이상

- 포도당부하 2시간 후 혈장포도당 153 mg/dL 이상

2) 50 g 포도당부하 1시간 후 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 1시간 후 혈장포도당 180 mg/dL 이상

- 포도당부하 2시간 후 혈장포도당 155 mg/dL 이상

- 포도당부하 3시간 후 혈장포도당 140 mg/dL 이상

권고 1.

임신 후 첫 병원 방문 시

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

[비무작위대조군연구, 일반적권고]

2) 임신 후 첫 병원 방문 시 다음 기준에 해당하면 당뇨병이 있었던 것으로 진단한다.¹⁾

2-1) 당화혈색소 6.5% 이상

2-2) 8시간 이상 공복 후 혈장포도당 126 mg/dL 이상

2-3) 75 g 포도당부하 2시간 후 혈장포도당 200 mg/dL 이상

2-4) 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)이 있으면서 무작위 혈장포도당 200 mg/dL 이상

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

핵심질문

임신 중 당뇨병을 진단하고 치료하는 것이 출산합병증 예방에 도움이 되는가?

01. 근거수준

임신부의 고혈당은 태아의 기형 및 사망, 출산 시 합병증을 증가시킬 수 있으므로[1-3], 임신 중 당대사이상을 조기에 진단하는 것이 필요하다.

02. 이득(편익)

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

03. 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.

04. 이득과 위해의 균형

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

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

당뇨병을 미리 진단하고 치료하면 산과합병증을 낮출 수 있으므로[5,6], 임신 전에 당뇨병 선별검사하는 것을 고려해야 한다.

권고 2.

임신 24-28주

당뇨병이나 임신당뇨병을 진단받은 적이 없었던 임신부는 임신 24-28주에 다음 방법 중 하나로 검사한다.

[비무작위대조군연구, 일반적권고]

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

- 공복혈장포도당 92 mg/dL 이상

- 포도당부하 1시간 후 혈장포도당 180 mg/dL 이상

- 포도당부하 2시간 후 혈장포도당 153 mg/dL 이상

- 2) 50 g 포도당부하 1시간 후 혈장포도당 140 mg/dL 이상(고위험 임신부의 경우 130 mg/dL 이상)이면 100 g 경구포도당내성 검사를 시행: 아래 기준을 두개 이상 충족하면 임신당뇨병으로 진단한다. (2단계 접근법)
- 공복혈장포도당 95 mg/dL 이상
 - 포도당부하 1시간 후 혈장포도당 180 mg/dL 이상
 - 포도당부하 2시간 후 혈장포도당 155 mg/dL 이상
 - 포도당부하 3시간 후 혈장포도당 140 mg/dL 이상

핵심질문	혈당이 어느 수치 이상일 때 임신 합병증을 올리는가?
------	-------------------------------

01. 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[7]. 한국인 여성 2,776명을 대상으로 2단계 접근법의 Carpenter-Coustant 진단기준을 적용할 경우 2단계 접근법의 National Diabetes Data Group(NDDG) 진단기준에 비해서 산과합병증 및 과체중아 발생 빈도가 유의하게 높았다[8]. 따라서 2단계 접근법에서는 미국당뇨병학회 권고와 마찬가지로 Carpenter-Coustant 진단 기준을 사용한다. 하지만 Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes(HAPO) 연구에서 임신 중 혈당의 증가는 산과 합병증의 빈도가 연속적으로 증가함을 확인하였다[9]. 이를 바탕으로 International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups에서 전체 임신부에 비해 합병증 발생의 교차비가 1.75배에 해당하는 혈당값을 1단계 접근법에 따른 임신당뇨병 진단기준으로 정하였다[10]. 1단계 접근법을 적용할 경우 2단계 접근법을 적용하는 것에 비해서 2배가량 임신당뇨병의 진단율이 증가한다[11].

02. 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.

03. 위해

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

04. 이득과 위해의 균형

임신 중 고혈당이 태아 및 산모에 미치는 영향을 고려할 때 검사에 따른 이득이 위해보다 크다. 다만 2단계 접근법보다 1단계 접근법을 비교한 무작위대조군연구에서 임신당뇨병 진단이 2배가량 많았음에도 불구하고 주산기 및 산모 합병증의 위험에 차이가 없었다[12]. 또한 1단계 접근법의 기준인 92-180-153 mg/dL 보다 덜 엄격한 기준인 공복 99 mg/dL 혹은 식 후 2시간 162 mg/dL을 임신당뇨병의 진단기준으로 설정하였을 때에 임신당뇨병의 진단율이 절반 미만이었으나 부당중량아 발생 위험에 차이가 없었다[13]. 이는 1단계 접근법을 통한 임신당뇨병 진단율의 증가가 불필요한 의료서비스 수요 증가를 동반할 가능성이 있음을 시사하므로 향후 추가 연구가 필요하다.

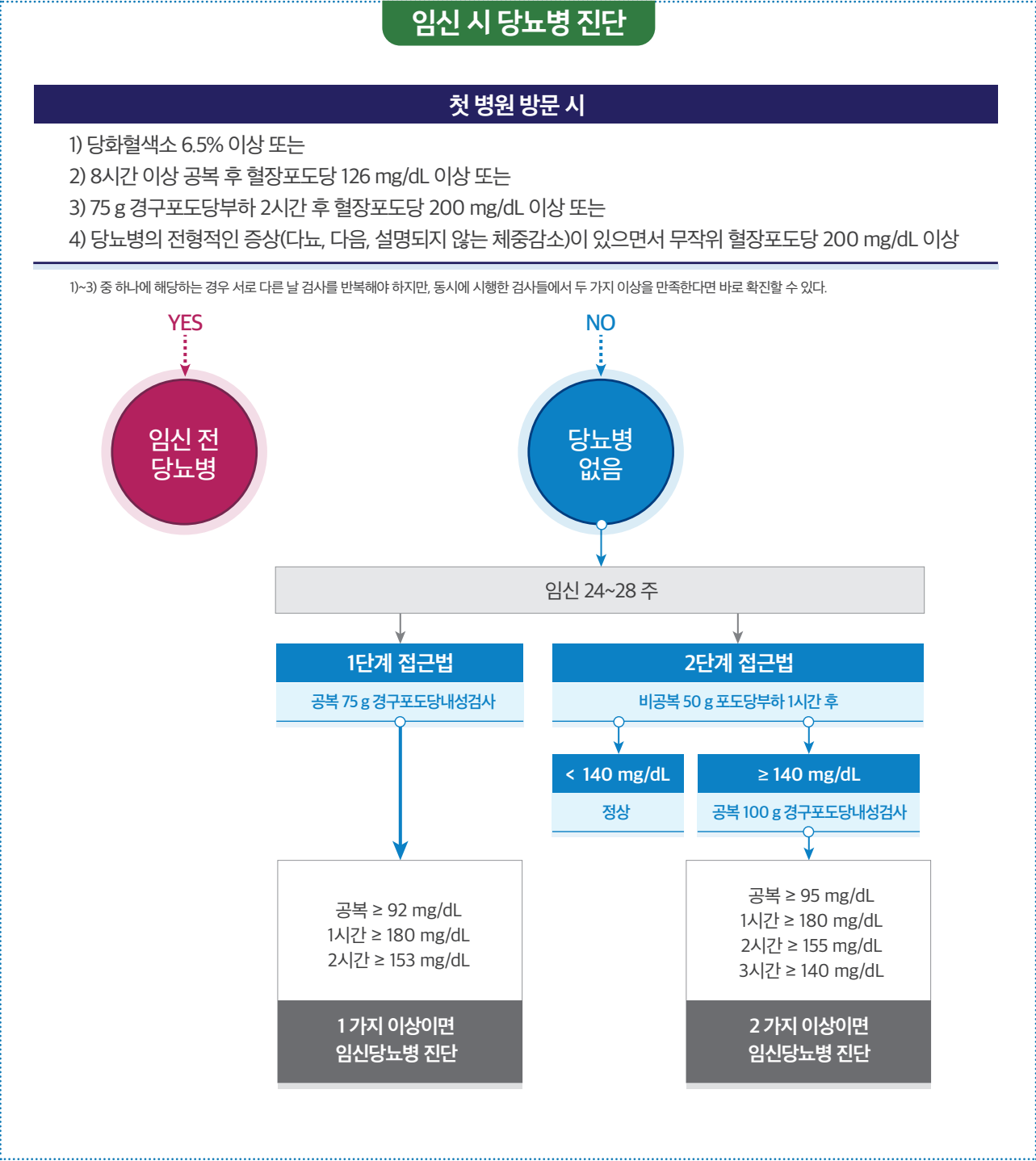
05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

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

참고문헌

- Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1997;177:1165-71.
- Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. Diabetologia 2014;57:285-94.
- Tehrani FR, Naz MSG, Bidhendi-Yarandi R, Behboudi-Gandevani S. Effect of different types of diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus on adverse neonatal outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetes Metab J 2022;46:605-19.
- Yefet E, Jeda E, Tzur A, Nachum Z. Markers for undiagnosed type 2 diabetes mellitus during pregnancy-A population-based retrospective cohort study. J Diabetes 2020;12:205-14.
- Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, 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.
- Wahabi HA, Fayed A, Esmail S, Elmorshedy H, Titi MA, Amer YS, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improving maternal and perinatal outcomes. PLoS One 2020;15:e0237571.
- Kim SY. Min Heon Ki's Clinical endocrinology. 3rd ed. Seoul: Korea Med Books; 2006. Chapter 40, Gestational diabetes.
- Jang HC, Cho YM, Park KS, Kim SY, Lee HK, Kim MY, 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.
- HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676-82.
- Kim MH, Kwak SH, Kim SH, Hong JS, Chung HR, Choi 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.
- Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL, et al. A pragmatic, randomized clinical trial of gestational diabetes screening. N Engl J Med 2021;384:895-904.
- Crowther CA, Samuel D, McCowan LME, Edlin R, Tran T, McKinlay CJ, et al. Lower versus higher glycemic criteria for diagnosis of gestational diabetes. N Engl J Med 2022;387:587-98.

그림 1-3.1 임신 시 당뇨병 진단



1. 당뇨병 예방을 위해 개별화한 생활습관교정을 교육한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
2. 교정된 생활습관을 유지하기 위해 지속적으로 동기를 부여하고, 다양한 방법(교육, 정보통신기술 기반의 보조수단 활용 등)으로 모니터링한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
3. 당뇨병전단계 성인은 당뇨병 예방을 위하여 개인의 식습관을 고려한 개별화한 식사요법을 시행한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
4. 당뇨병전단계 성인은 당뇨병 예방을 위하여 주 150분 이상, 중강도 이상의 신체활동을 시행한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
5. 과체중/비만인 당뇨병전단계 성인은 당뇨병 예방을 위하여 체중의 5% 이상을 감량하여 유지한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
6. 과체중/비만인 당뇨병전단계 성인에게 당뇨병 예방을 위해 메트포민 사용을 고려할 수 있다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**

권고 1.

당뇨병 예방을 위해 개별화한 생활습관교정을 교육한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 2.

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

핵심질문

1. 개별화한 생활습관교정의 교육은 당뇨병을 예방하는가?
2. 당뇨병 예방을 위한 생활습관교정의 유지를 위해 효과적인 방법은 무엇인가?

01. 근거수준

당뇨병전단계 성인에서 2형당뇨병 예방을 위한 생활습관교정의 교육의 권고는 장기간 무작위대조군임상연구[1-16]와 메타분석에 근거했다[17]. 장기효과에 대한 근거는 2형당뇨병 예방연구에 참여한 대상자 일부를 장기간 추적한 연구 중 당뇨병 혹은 당뇨병합병증 발생의 차이를 확인한 연구를 활용했다[18-30]. 정보통신기술 기반 보조수단의 2형당뇨병 예방효과에 대한 근거는 무작위대조군임상연구와 메타연구를 활용했다[31-36].

모든 연구 대상자는 당뇨병전단계에 해당하나, 연구마다 내당능장애, 공복혈당장애, 과체중 혹은 비만 등의 선정기준에 차이

가 있었다. 연구에서 활용된 생활습관중재법은 교육담당자의 전문영역(의사, 간호사, 영양사 등), 중재 강도 및 방문 횟수, 중재 기간 등이 다양하며 기본적으로 식사요법과 운동요법 및 행동요법의 내용이 포함되어 있었다. 연구 대상자 수, 당뇨병 발생 정의를 위한 진단법 등이 상이했으며, 연구 특성상 중재군과 대조군 간 완전한 맹검(blinding)은 불가능했고 대조군의 관리방법도 다양하였다. 중재 종료 이후 장기간의 예후관찰연구는 무작위연구에 비해 근거수준이 낮지만, 중재법에 대한 장기적 영향에 대한 임상적으로 중요한 의미를 담고 있어 권고 작성에 반영했다. 정보통신기술 기반 중재연구는 일부 연구에서만 당뇨병 예방을 일차연구목적으로 진행되었고, 당뇨병 예방 교육내용 및 활용기술은 연구마다 상이하고 연구기간이 비교적 짧았으나, 정보통신기술 이용의 장기 연구 진행이 어려운 특성을 감안하여 현재까지 발표된 연구결과와 메타분석을 근거로 지침을 개발하였다.

02. 이득(편익)

생활습관교정을 위한 체계적 중재는 당뇨병전단계 성인에게서 2형당뇨병의 발생을 유의하게 감소시켰다(표 2.1). 생활습관중재 후의 당뇨병 발생 위험은 대조군과 비교하여 28.5~68% 감소하였다. 대부분 연구에서 사용된 생활습관중재법은 식사와 운동 및 행동요법을 종합적으로 포함하나, 식사요법 단독, 운동요법 단독, 식사와 운동요법 병행 등 3군으로 구분하여 중재효과를 비교한 연구도 있었으며, 3개군에서 당뇨병의 예방효과에 차이는 없었다[1].

본 예방연구가 종료된 후 일부 대상자에서 중재법의 장기적 예후를 10년에서 30년까지 관찰한 연구들이 발표되었다(표 2.2). 연구들은 중재연구 종료 후 다양한 방법으로 건강한 생활습관을 유지하도록 지속적으로 격려하며 경과관찰을 하였으며, 생활습관중재군에서 장기추적 중에 2형당뇨병의 발생, 당뇨병 관련 일부 합병증, 사망 위험이 감소하였다[18-30]. 장기간 예후 추적연구에서 생활습관중재법 중 식사요법을 포함한 중재법(식사요법 단독, 식사와 운동요법 병행)이 대조군과 비교하여 모든 원인으로 인한 사망, 심혈관질환 사망 및 심혈관질환 발생 예방에 효과적이었으나 운동요법 단독군은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다[23]. 그러나, 모든 연구에서 추적기간이 장기화됨에 따라 대조군과 비교하여 생활습관중재군의 당뇨병 예방효과가 감소하였고, 미세혈관합병증 발생에 대한 예방효과는 분명치 않으며, 생활습관교정을 유지하기 위하여 다양한 방법을 활용한 지속적인 동기부여와 모니터링이 필요하였다[17].

인터넷 활용 중재프로그램, 음성이나 문자메시지, 또는 스마트폰 애플리케이션 등 정보통신기술 기반의 보조수단을 이용한 생활습관중재법의 2형당뇨병 예방효과는 분명하지 않았다(표 2.3). 체중, 당화혈색소 등 주요 평가변수에서 중재군과 대조군 간 비교에서 일관된 결과는 확인되지 않았다. 인터넷 또는 모바일 활용 교육프로그램을 보조수단으로 사용한 일부 연구에서 체중이나 체질량지수 등 주요 임상지표가 일정기간 유의하게 개선되었다[34,35]. 스마트폰 애플리케이션을 활용한 예방연구는 당뇨병 예방효과, 당화혈색소, 허리둘레에 대한 개선효과는 분명치 않으나, 체중 및 체질량지수 개선에 대한 효과를 보였다[36].

03. 위해

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

04. 이득과 위해의 균형

권고 작성에 참조한 문헌의 결과를 정리하면 당뇨병전단계 성인에서, 2형당뇨병 예방을 위한 생활습관중재법 적용 이득은 현저하고, 위해 발생 가능성은 높지 않다. 정보통신기술 기반의 보조수단을 이용한 당뇨병 예방의 장기 효과는 분명하지 않고, 위

해 발생의 가능성은 높지 않다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

2형당뇨병의 예방을 위한 생활습관교정의 방법은 각 나라 및 인종별로 그 특징과 환경에 맞게 개발되어야 하므로 현재 지침의 근거로 활용된 연구에서 사용한 생활습관중재법을 한국인에게 그대로 적용하기는 어렵다. 한국인 당뇨병전단계 성인을 대상으로 한국의 환경에서 적용가능한 당뇨병 예방중재법의 개발과 2형당뇨병 예방효과를 확인하기 위한 한국인 당뇨병 예방연구(Korean Diabetes Prevention Study, KDPS)가 보건복지부(보건의료연구원, 질병관리청)의 국책과제로 수행되고 있다. 대한당뇨병학회와 15개 의료기관이 함께 참여하여 2016년부터 2025년 현재까지 연구진행 중으로 과체중 또는 비만한 당뇨병 전단계 성인(30세-70세) 대상자가 등록된 후 생활습관중재군, 메트포민군, 표준관리중재군(대조군)으로 배정되어 무작위대조군임상연구가 진행되고 있다[37]. KDPS연구에서 사용된 병원기반 생활습관중재법(hospital based lifestyle modification, KDPS-hLSM)은 대한당뇨병학회가 공동개발한 우리나라 최초의 다학제기반 당뇨병 예방을 위한 생활습관중재법으로 중재 효과에 대한 중간분석 결과, 대조군과 비교하여 생활습관중재군에서 체중 및 대사지표과 함께 당뇨병 예방에 대한 긍정적 효과가 보고되고 있다. 2025년 중재연구 완료 후 당뇨병 예방효과와 확인이 필요하나, 최장 6년까지의 연구기간 동안 적용 중인 KDPS-hLSM에 특별히 위해가 보고되지 않고 이득효과에 대한 경향을 보이므로 현재 우리나라 당뇨병전단계 성인을 위한 생활습관중재법으로 활용을 고려할 수 있다. 한편, 다양한 환경에서 활용이 가능한 정보통신기술 기반의 당뇨병 예방중재의 효과에 대하여는 환자 개별화된 기술의 개발과 함께 적용 방법의 다양화를 포함한 대규모, 장기간 효과에 대한 연구가 필요하다.

권고 3.
당뇨병전단계 성인은 당뇨병 예방을 위해 개인의 식습관을 고려한 개별화한 식사요법을 시행한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

권고 4.
당뇨병전단계 성인은 당뇨병 예방을 위해 주 150분 이상, 중강도 이상의 신체활동을 시행한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 5.
과체중/비만인 당뇨병전단계 성인은 당뇨병 예방을 위해 체중의 5% 이상을 감량하여 유지한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	1. 당뇨병전단계 성인에서 개별화한 식사요법은 당뇨병발생을 예방하는가? 2. 당뇨병전단계 성인에서 신체활동은 당뇨병을 예방하는가? 또한 어느 정도의 신체활동을 해야 당뇨병이 예방되는가? 3. 과체중/비만한 당뇨병전단계 성인에서 체중감량은 당뇨병을 예방하는가? 또한 당뇨병 예방을 위해 체중은 얼마나 감량해야 하는가?
------	--

01. 근거수준

권고문의 근거로 사용된 생활습관중재법에 대한 무작위대조군연구는 모두 당뇨병전단계 성인이면서 대부분 과체중/비만(체질량지수 23 kg/m² 이상)을 대상으로 하였고, 일부 연구는 체질량지수 23 kg/m² 미만인 정상체중 대상자도 포함하였다. 연구에서 활용된 생활습관중재법은 연구마다 교육담당자, 중재강도 및 방문횟수, 기간 등이 모두 다양하나 대표적인 중재항목으로 체계적인 식사요법과 운동요법 및 행동요법을 포함하여 구성되어 있었다.

02. 이득(편익)

당뇨병전단계 성인에서 당뇨병 예방을 위한 식사요법을 개인의 특성 및 식습관 등을 고려해 개별화하여 적용한 중재법은 당뇨병 발생을 유의하게 감소시켰다. 또한 당뇨병전단계 성인에서 주 150분 이상, 중강도 이상의 신체활동 수행 등을 포함한 운동요법은 당뇨병 발생을 유의하게 감소시켰다. 한가지 연구에서는 식사요법 단독, 운동요법 단독, 식사와 운동요법 병행 등 3군으로 구분하여 중재효과를 비교하였으나 3개군 모두 유사한 당뇨병의 예방효과를 보였다[1]. 식사요법 및 운동요법 중재의 장기적 예후에 대한 효과를 추적한 한 개의 연구결과에서 생활습관중재법 중 식사요법을 포함한 중재법(식사요법 단독, 식사와 운동요법 병행)은 대조군과 비교하여 장기간 추적기간 중 모든 원인으로 인한 사망, 심혈관질환 사망 및 심혈관질환 발생 예방에 효과적이었다[23]. 그러나 운동요법 단독중재군은 장기적인 주요 예후결과에 예방효과의 경향을 보였으나 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지는 않았다[23]. 과체중/비만인 당뇨병전단계 성인에서는 체중감량 자체가 당뇨병 예방효과의 중요한 요소임이 확인되었고, 특히 5% 이상의 체중감량과 유지는 당뇨병 발생을 유의하게 감소시켰다(표 2.1). 일본인을 대상으로 한 연구에서는 3% 정도의 체중감량으로 당뇨병의 발생을 유의하게 감소시켰다[4,8,11,12].

03. 위해

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

04. 이득과 위해의 균형

당뇨병전단계 성인에게서 당뇨병 예방을 위한 식사요법과 운동요법이 포함된 체계적인 생활습관중재법의 이득은 현저하고, 위해 발생의 가능성은 높지 않다. 과체중/비만인 당뇨병전단계 성인에서 체중감량은 이득이 위해보다 크며, 다만 체질량지수 23 kg/m² 미만인 성인에게서 체중감량의 이득은 명확하지 않다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

근거로 사용된 연구에서 효과를 확인한 식사요법과 운동요법은 내용과 방법이 다양하고 한국인 대상의 연구가 부족하여 그 대로 적용하기엔 한계가 있다. 또한 모든 식사요법과 운동요법은 개인의 특성에 따라 개별화하여 적용해야 한다. KDPS 연구에서 사용 중인 KDPS-hLSM은 15개 의료기관에서 중재연구로 수행되고 있는 표준화된 교육방법이 개발된 생활습관중재법으로서 한국의 과체중/비만인 당뇨병전단계 성인에서 활용을 고려할 수 있다. KDPS-hLSM은 임상영양사에 의한 집중영양요법과 건강코디네이터에 의한 10개의 건강생활습관변화(십시일강; 운동 1항목, 식사 5항목, 행동 4항목)를 기본으로 하는 생활습관 중재법으로 5% 이상의 체중감소와 유지를 목표로 진행되며, 개인의 다양한 특성, 식습관 및 행동변화에 대한 단계에 따라 개별화하여 교육과 중재가 이루어진다. KDPS 연구는 현재 진행 중이므로 당뇨병 예방효과에 대한 근거 확보와 장기적인 영향에 대한 연구가 필요하며 정상체중의 대상자 및 다양한 지역사회 보건기관에서의 적용에 대한 연구가 필요하다.

권고 6.
과체중/비만인 당뇨병전단계 성인에게 당뇨병 예방을 위해 메트포민 사용을 고려할 수 있다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**

핵심질문	과체중/비만인 당뇨병전단계 성인에서 당뇨병 예방을 위해 메트포민을 사용할 것인가?
------	---

01. 근거수준

당뇨병전단계 성인에게서 약물중재의 당뇨병 예방효과에 대한 권고는 무작위대조군연구[3,6,38-48]와 메타분석[49]에 근거했다. 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 대조군 간 완전한 맹검은 불가능했다. 현재 사용할 수 없는 약물과 관련된 연구는 배제했다.

02. 이득(편익)

연구마다 대상자 특성, 중재방법 및 기간에 차이가 있으나, 약물중재는 당뇨병 발생 위험을 유의하게 줄였다(표 2.4). 메트포민, 아카보스, 올리스타트, 보글리보스, 파이오글리타존, 펜터민/토피라메이트 서방형, 리라글루타이드, 발사르탄, 세마글루타이드의 당뇨병 예방효과가 확인되었고, 파이오글리타존, 리라글루타이드, 펜터민/토피라메이트 서방제형의 당뇨병 예방효과는 50% 이상으로 우수했고, 세마글루타이드 주 1회 주사제는 대상자의 81%가 정상혈당군으로 전환되었다. 장기 추적관찰연구 결과 메트포민 사용자의 당뇨병 발생 예방, 당뇨병합병증 발생 예방, 사망위험 감소 효과가 확인되었다[28-30]. 메타분석에서 메트포민 단독요법은 생활습관중재군과 비교하여 당뇨병 예방효과가 적었으나 통계적으로 유의하지 않았고[49], 약물중재 간 우열을 비교한 연구는 아직 없다.

03. 위해

중재에 사용한 약물과 관련된 부작용과 위해사건의 발생 가능성이 있다. 메트포민은 유산산증, 소화장애, 비타민B₁₂결핍, 아카보스와 보글리보스는 복부팽만감 등의 소화장애, 파이오글리타존은 부종, 체중증가, 심부전, 리라글루타이드와 세마글루타이드는 위장관장애, 올리스타트는 지방변, 펜터민/토피라메이트 서방형은 저림, 이상감각, 불면증, 그리고 발사탄은 기립저혈압 등의 부작용이 알려져 있다.

04. 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.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

한국인 대상으로 약물중재를 통한 당뇨병 예방연구가 부족하여 도출된 권고의 일반화와 적용은 어렵다. 따라서 당뇨병전단계 한국인에게 당뇨병 예방을 위한 다양한 약물중재의 효과와 안전성을 평가할 연구가 필요하다. 현재 진행 중인 KDPS 연구에서는 과체중/비만한 당뇨병전단계 성인(30세-70세)을 대상으로 메트포민 약물중재가 포함되어 진행 중이며, 향후 당뇨병 발생 예방효과 및 장기적인 영향에 대한 근거확보가 필요하다[37]. 현재 우리나라에서 당뇨병 예방효과의 적응증을 가진 약물이 없다는 점과, 각 약물중재에서 사용된 약물의 중단 시 예방효과가 소실되어 지속적인 약물의 사용이 필요하다는 한계가 고려되어야 한다.

표 2.1 당뇨병 예방 관련 주요 근거: 생활습관교정

연구	대상	대상자수	중재 및 대조군	기간(년)	결과 : 대조군 비교 당뇨병발생 위험도 감소효과
China Da Qing Diabetes Prevention Study, 1997 [1]	내당능장애	577	식사요법/운동요법/ 식사+운동병행요법	6	식사요법 31%, 운동요법 46%, 식사+운동병행요법군 42% 감소
Finnish Diabetes Prevention Study, 2001 [2]	과체중, 내당능장애	522	생활습관중재	3.2	생활습관중재군 58% 감소
Diabetes Prevention Program, 2002 [3]	과체중, 공복혈당 장애, 내당능장애	3,234	생활습관중재/ 메트포민 850 mg bid	2.8	생활습관중재군 58%, 메트포민군 31% 감소
Kosaka K, et al. 2005 [4]	내당능장애, 남성	458	생활습관중재/ 대조군(4:1)	4	생활습관중재군 67.4% 감소
Oldroyd JC et al. 2006 [5]	내당능장애	78	생활습관중재	2	생활습관중재군 11% 감소 (통계 유의성 없음)
Indian Diabetes Prevention Programme, 2006 [6]	내당능장애	531	생활습관중재/ 메트포민 250 mg bid/생 활습관중재 + 메트포민 250 mg bid 병용	3	생활습관중재군 28.5%, 메트포민군 26.4%, 생활습관중재+메트포민 병행군 28.2% 감소
Study on Lifestyle intervention and Impaired glucose tolerance Maastricht, 2008 [7]	내당능장애	147	생활습관중재	3	생활습관중재군 58% 감소
Joetsu Diabetes Prevention Trial, 2008 [8]	내당능장애	426	임원+생활습관중재/ 생활습관중재/대조군	3.1	임원+생활습관중재군 42%, 생활습관중재군 27% 감소
Lindahl B, et al. 2009 [9]	체질량지수 27 kg/ m ² 이상, 내당능장애	168	생활습관중재	5	생활습관중재군 1년차 70%, 3년차 40%, 5년차 25% 감소
European Diabetes Prevention Study, 2009 [10]	내당능장애	102	생활습관중재	3.1	생활습관중재군 55% 감소
Zensharen Study for Prevention of Lifestyle Diseases, 2011 [11]	체질량지수 24 kg/ m ² 이상, 공복혈당 장애	641	생활습관중재	3	생활습관중재군 44% 감소
Japan Diabetes Prevention Program, 2011 [12]	내당능장애	304	생활습관중재	3	생활습관중재군 55% 감소
European Diabetes Prevention Study, 2013 [13]	체질량지수 25 kg/ m ² 이상, 내당능장애	749	생활습관중재	3.1	생활습관중재군 57% 감소
Prevention of Diabetes and Obesity in South Asian, 2014 [14]	인도/파키스탄인 복부비만, 내당능장애 또는 공복혈당장애	171	생활습관중재 (가족 무작위 배정)	3	생활습관중재군 27% 감소 (통계 유의성 없음)

연구	대상	대상자수	중재 및 대조군	기간(년)	결과 : 대조군 비교 당뇨병발생 위험도 감소효과
Thailan Diabetes Prevention Program, 2019 [15]	내당능장애	1903	생활습관중재	2	생활습관중재군 27% 감소 (통계 유의성 없음)
Norfolk Diabetes Prevention Study, 2021 [16]	당화혈색소 6.0% 이상 6.5% 미만, 공복혈당장애	1028	생활습관중재군/ 생활습관중재군+멘토	24	생활습관중재군 47%, 생활습관중재군+멘토 36% 감소

표 2.2 당뇨병 예방 관련 주요 근거: 장기 관찰연구

연구명	문헌	기간(년)	장기 연구 유효 지표	결과 : 대조군 비교
China Da Qing Diabetes Prevention Study, 1997	Li G et al, 2008 [18]	20	당뇨병 발생, 심혈관질환 발생과 사망, 모든 원인으로 인한 사망	- 생활습관중재군(식사요법군, 운동요법군, 식사+운동요법군 모두 포함) 당뇨병 발생 위험 43% 감소 - 심혈관질환 발생과 사망 및 모든 원인으로 인한 사망은 대조군과 비교하여 차이 없음
	Gong Q et al, 2011 [19]	20	미세혈관합병증 발생	- 당뇨병망막병증 발생 위험 47% 감소 - 신장질환과 신경병증 차이 없음
	Li G et al, 2014 [20]	23	당뇨병 발생, 심혈관질환 사망, 모든 원인으로 인한 사망	- 생활습관중재군 당뇨병 발생 위험 45% 감소 - 생활습관중재군 심혈관질환 사망위험 41% 감소, 모든 원인에 의한 사망위험 29% 감소
	Gong Q et al, 2019 [21]	30	당뇨병 발생, 심혈관질환 발생, 미세혈관합병증, 심혈관질환 사망, 모든 원인 으로 인한 사망, 기대수명	- 생활습관중재군 당뇨병 발생 3.96년 지연 - 생활습관중재군 심혈관질환 발생 26% 감소, 미세혈관합병증 25% 감소, 심혈관질환 사망 33% 감소, 모든 원인에 의한 사망위험 26% 감소, 평균 기대수명 1.44년 증가
	Chen Y et al, 2021 [22]	30	심혈관질환 발생 및 미세혈관합병증 발생	6년 중재시점 정상혈당전환군 및 IGT 유지군에서 당뇨병 발생군과 비교하여 각각 심혈관질환 37%, 34% 감소, 미세혈관합병증 발생 66%, 52% 감소
	L. Yu et al, 2024 [23]	30	심혈관질환 발생, 심혈관질환사망, 모든 원인으로 인한 사망	- 식사요법 단독: 모든 원인으로 인한 사망23% 감소, 심혈관질환사망 33% 감소, 심혈관질환 발생 28% 감소 - 식사+운동 병행요법 : 모든 원인으로 인한 사망 36% 감소, 심혈관질환 사망 46% 감소, 심혈관질환발생32% 감소 - 운동요법 단독: 전체적으로 감소 경향 (통계적 유의성 없음)
Finnish Diabetes Prevention Study, 2001	Lindstrom J et al, 2006 [24]	7	당뇨병 발생	생활습관중재군 39% 감소
	Uusitupa M, et al, 2009 [25]	10	심혈관질환 발생 및 심혈관질환 사망률	대조군과 비교하여 차이 없음
	Lindstrom J et al, 2013 [26]	9	당뇨병 발생	생활습관중재군 32% 감소

연구명	문헌	기간(년)	장기 연구 유효 지표	결과 : 대조군 비교
Finnish Diabetes Prevention Study, 2001	Kaarniranta K et al, 2024 [27]	22	망막병증 발생	대조군과 비교하여 차이 없음
Diabetes Prevention Program, 2002	Diabetes Prevention Program Research Group, 2009 [28]	10	당뇨병 발생	생활습관중재군 34% 감소, 메트포민군 18% 감소
	Diabetes Prevention Program Research Group, 2015 [29]	15	당뇨병 발생, 미세혈관합병증(신장병증, 망막병증, 신경병증)	당뇨병 발생 생활습관중재군 27%, 메트포민군 18% 감소, 미세혈관합병증 발생에 유의한 차이 없음
	Diabetes Prevention Program Research Group, 2019 [30]	15	메트포민군의 당뇨병 발생	메트포민군 위약군 대비 당뇨병 위험을 17% (혈당 기준), 혹은 36% (당화혈색소 기준) 감소

표 2.3 당뇨병 예방 관련 주요 근거: 정보통신기술 기반 보조 수단

연구	대상	대상자 수	중재군	기간(년)	결과
Fottrell, 2019 [31]	30세 이상, 96개 마을 장기 거주자	4,576 (대조군), 4,566 (mHealth), 4,545 (Participatory learning and action, PLA)/832 (추적대조군), 841 (mHealth), 797 (PLA)	14개월 간 주 2회 음성메시지	2	중재군 대조군 간 당뇨병 발생률 유의한 차이 없음
McLeod, 2020 [32]	18-75세, 2형당뇨병 혹은 당뇨병전단계	당뇨병전단계 225	BetaMe/Melon	1	중재군 대조군 간 당화혈색소 및 체중에 차이 없음
Nanditha, 2020 [33]	당화혈색소 6.0-6.4%	2,062	주 2-3회 문자메세지	2	중재군 대조군 간 당뇨병 발생률 유의한 차이 없음
Toro-Ramos, 2020 [34]	당뇨병전단계 성인	202	모바일 당뇨병 예방프로그램	1	중재군의 체중과 체질량지수 유의한 감소, 당화혈색소 유의한 차이 없음
KDPS, 2021 [35]	당뇨병전단계, 체질량 지수 27 kg/m ² 이상, 30세 이상	415	지역사회 기반-교육자+인터넷활용 생활습관중재법	0.5	중재군에서 체중과 체질량지수의 유의한 감소

표 2.4 당뇨병 예방 관련 주요 근거: 약물중재보조 수단

연구	대상	대상자 수	중재	기간(년)	결과: 대조군과 비교 당뇨병발생 위험도 감소 효과
STOP-NIDDM Study, 2002 [38]	내당능장애	1,429	아카보스 100 mg tid	3.3	아카보스군 25% 감소
Diabetes Prevention Program, 2002 [3]	과체중, 공복혈당장애, 내당능장애	3,234	생활습관중재/메트포민 850 mg bid	2.8	메트포민군 31% 감소
XENDOS, 2004 [39]	체질량지수 30 kg/m ² 이상, 정상 혹은 내당능장애	3,305	올리스타트 120 mg tid	4	올리스타트군 37.3% 감소
Indian Diabetes Prevention Programme, 2006 [6]	내당능장애	531	생활습관중재/메트포민 250 mg bid/생활습관중재+메트포민 250 mg bid 병용	3	생활습관교정군 28.5%, 메트포민군 26.4%, 생활습관교정과 메트포민 병행군 28.2% 감소
Voglibose Ph-3 Study, 2009 [40]	내당능장애	1,780	보글리보스 0.2 mg tid	3	보글리보스군 40% 감소
NAVIGATOR, 2010 [41]	심혈관질환 혹은 심혈관질환 위험인자를 동반한 내당능장애	9,306	생활습관교정+발사탄 최대 160 mg/일	5	발사탄군 14% 감소
ACT Now, 2011 [42]	체질량지수 25 kg/m ² 이상, 내당능장애	602	파이오글리타존 45 mg qd	2.4	파이오글리타존군 72% 감소
SEQUEL sub-study, 2014 [43]	SEQUEL 연구 참여자 중 당뇨병전단계 대상자	475	펜터민/토피라메이트 서방형 7.5/46 mg, 15/92 mg	2	펜터민+토피라메이트 서방형군 용량별로 70.5%, 78.7% 감소
IRIS, 2016 [44]	최근 허혈성뇌졸중 혹은 일과성 허혈 발작을 경험하고 당뇨병 진단 기준에 해당되지 않으나 HOMA-IR 3.0 이상의 인슐린저항성이 동반된 대상자	3,876	파이오글리타존 45 mg qd	4.8	파이오글리타존군 52% 감소
SCALE, 2017 [45]	체질량지수 30 kg/m ² 이상인 당뇨병전단계, 체질량지수 27 kg/m ² 이면서 이상지질혈증 또는 고혈압 동반	2,254	리라글루타이드 3 mg qd	3	리라글루타이드군 79% 감소
ACE Trial, 2020 [46]	관상동맥질환이 동반된 내당능장애	6,522	아카보스 50 mg tid	5	아카보스군 18% 감소
China Diabetes Prevention Program Study, 2023 [47]	체질량지수 21-32 kg/m ² 이면서 내당능장애 또는 공복혈당장애 또는 모두 해당하는 자	1678	메트포민 850mg bid + 생활습관중재군/생활습관중재 단독군	2	메트포민 병행군 17% 감소
STEP 10, 2024 [48]	체질량지수 30 kg/m ² 이상이면서 당화혈색소 6.0-6.4% 또는 공복혈당장애	138	세마글루타이드 주 1회 2.4 mg	1	정상혈당으로 전환 세마글루타이드군 81%, 대조군 14%

참고문헌

- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, 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.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, 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.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
- Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. Diabetes Res Clin Pract 2005;67:152-62.
- Oldroyd JC, Unwin NC, White M, Mathers JC, Alberti KG. Randomised controlled trial evaluating lifestyle interventions in people with impaired glucose tolerance. Diabetes Res Clin Pract 2006;72:117-27.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V, 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.
- Roumen C, Corpeleijn E, Feskens EJ, Mensink M, Saris WH, Blaak EE. Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study. Diabet Med 2008;25:597-605.
- Kawahara T, Takahashi K, Inazu T, Arao T, Kawahara C, Tabata T, et al. Reduced progression to type 2 diabetes from impaired glucose tolerance after a 2-day in-hospital diabetes educational program: the Joetsu Diabetes Prevention Trial. Diabetes Care 2008;31:1949-54.
- Lindahl B, Nilsson TK, Borch-Johnsen K, Roder ME, Soderberg S, Widman L, 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.
- Penn L, White M, Oldroyd J, Walker M, Alberti KG, Mathers JC. Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. BMC Public Health 2009;9:342.
- Saito T, Watanabe M, Nishida J, Izumi T, Omura M, Takagi T, 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.
- Sakane N, Sato J, Tsushita K, Tsujii S, Kotani K, Tsuzaki 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.
- Penn L, White M, Lindstrom J, den Boer AT, Blaak E, Eriksson JG, 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.
- Bhopal RS, Douglas A, Wallia S, Forbes JF, Lean ME, Gill JM, et al. Effect of a lifestyle intervention on weight change in south Asian individuals in the UK at high risk of type 2 diabetes: a family-cluster randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:218-27.
- Aekplakorn W, Tantayotai V, Numsangkul S, Tatsato N, Luckanajantachote P, Himathongkam T. Evaluation of a community-based diabetes prevention program in Thailand: a cluster randomized controlled trial. J Prim Care Community Health 2019;10:2150132719847374.
- Sampson M, Clark A, Bachmann M, Garner N, Irvine L, Howe A, et al. Lifestyle intervention with or without lay volunteers to prevent type 2 diabetes in people with impaired fasting glucose and/or nondiabetic hyperglycemia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021;181:168-78.
- Portal Teixeira P, Pozzer Zucatti K, Strassburger Matzenbacher L, Fink Wayerbacher L, Zhang M, Colpani V, et al. Long-term lifestyle intervention can reduce the development of type 2 diabetes mellitus in subjects with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2024;210:111637.
- Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, 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.
- Gong Q, Gregg EW, Wang J, An Y, Zhang P, Yang W, 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.
- Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, 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.
- Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, 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.
- Chen Y, Zhang P, Wang J, Gong Q, An Y, Qian X, et al. Associations of progression to diabetes and regression to normal glucose tolerance with development of cardiovascular and microvascular disease among people with impaired glucose tolerance: a secondary analysis of the 30 year Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Diabetologia 2021;64:1279-87.
- Yu L, Wang J, Gong Q, An Y, Chen F, Chen Y, et al. Influence of a diet and/or exercise intervention on long-term mortality and vascular complications in people with impaired glucose tolerance: Da Qing Diabetes Prevention Outcome study. Diabetes Obes Metab 2024;26:1188-96.
- Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, 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.

25. Uusitupa M, Peltonen M, Lindstrom J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study: secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One* 2009;4:e5656.
26. Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinanen-Kiukaanniemi S, 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.
27. Kaarniranta K, Valtanen M, Keinanen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Lindstrom J, Uusitupa M. Long-term cumulative incidence of clinically diagnosed retinopathy in the Finnish Diabetes Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110:e615-21.
28. Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-Year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-86.
29. 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.
30. 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.
31. Fottrell E, Ahmed N, Morrison J, Kuddus A, Shaha SK, King C, 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.
32. McLeod M, Stanley J, Signal V, Stairmand J, Thompson D, Henderson K, 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.
33. Nanditha A, Thomson H, Susairaj P, Srivanichakorn W, Oliver N, Godsland IF, 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.
34. Toro-Ramos T, Michaelides A, Anton M, Karim Z, Kang-Oh L, Argyrou C, et al. Mobile delivery of the diabetes prevention program in people with prediabetes: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020;8:e17842.
35. Lee JH, Lim SY, Cha SA, Han CJ, Jung AR, Kim KR, 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;45:960-5.
36. Jahan E, Almansour R, Ijaz K, Baptista S, Giordan LB, Ronto R, et al. Smartphone applications to prevent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2024;66:1060-70.
37. Rhee SY, Chon S, Ahn KJ, Woo JT; Korean Diabetes Prevention Study Investigators. Hospital-based Korean Diabetes Prevention Study: a prospective, multi-center, randomized, open-label controlled study. *Diabetes Metab J* 2019;43:49-58.
38. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
39. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
40. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K, 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.
41. NAVIGATOR Study Group; McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477-90.
42. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.
43. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, Bohannon NJ, Toplak H, Schwiers M, 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.
44. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-31.
45. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, 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.
46. Gerstein HC, Coleman RL, Scott CAB, Xu S, Tuomilehto J, Ryden L, 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.
47. Zhang L, Zhang Y, Shen S, Wang X, Dong L, Li Q, et al. Safety and effectiveness of metformin plus lifestyle intervention compared with lifestyle intervention alone in preventing progression to diabetes in a Chinese population with impaired glucose regulation: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:567-77.
48. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, Pedersen SD, Pietilainen KH, Muniraju HAK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:631-42.
49. Vajje J, Khan S, Kaur A, Kataria H, Sarpoolaki S, Goudel A, et al. Comparison of the efficacy of metformin and lifestyle modification for the primary prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus* 2023;15:e47105.



03

혈당조절 목표 및 저혈당 예방

03 혈당조절 목표 및 저혈당 예방

3-1. 당뇨병 성인에게서 혈당조절 목표

- 1. 미세혈관 및 대혈관합병증을 예방하기 위해 혈당을 적극적으로 조절한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
- 2. 2형당뇨병 성인에게서 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만이다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
- 3. 1형당뇨병 성인에게서 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 7.0% 미만이다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
- 4. 혈당조절 목표는 환자의 신체적, 정신적, 사회적 여건, 기대여명, 동반질환의 중증도 혹은 저혈당 위험도에 따라 개별화한다. [비무작위대조군연구, 일반적권고]
- 5. 연속혈당측정장치를 사용하는 경우 목표혈당범위(70-180 mg/dL) 내 시간이 70%를 초과하고, 목표혈당범위 미만(<70 mg/dL) 시간을 4% 미만, 특히 54 mg/dL 미만의 저혈당 시간은 1% 미만이다. [비무작위대조군연구, 일반적권고]

권고 1.
미세혈관 및 대혈관합병증을 예방하기 위해 혈당을 적극적으로 조절한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병 성인에서 적극적인 혈당조절이 미세혈관 및 대혈관합병증 발생 위험 감소에 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

혈당조절의 이점은 다수의 무작위대조군임상연구와 장기간 추적관찰연구에서 입증되었으며, 이는 당뇨병을 처음 진단받은 모든 개인에게 전반적으로 적용 가능하다.

02. 이득(편익)

당뇨병 성인에게서 진단 초기 철저한 혈당조절을 통해 미세혈관 및 대혈관합병증의 위험을 효과적으로 낮출 수 있음이 여러 임상시험 결과에서 확인되었다.

혈당조절과 미세혈관합병증

혈당조절과 미세혈관합병증 간의 관계를 살펴본 Diabetes Control and Complication Trial(DCCT)은 1형당뇨병에서 철저한 혈당조절이 당뇨병합병증 예방에 미치는 영향을 관찰한 무작위대조군연구였다. 이 연구에서 철저한 혈당조절은 망막병증 발생률을 76% 감소시키고, 망막병증 진행을 54% 지연시키는 결과를 보였다. 또한 미량알부민뇨 발생률을 39% 감소시키고, 현성

알부민뇨 발생률은 54% 줄었으며, 신경병증 발생률도 60% 감소한 것으로 나타났다.

이러한 혈당조절의 이득은 DCCT 연구 이후 진행된 Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications(EDIC) 연구에서도 입증되었다[2,3]. EDIC 연구에서는 철저한 혈당조절로 인해 미세혈관합병증 감소 효과가 20년 이상 지속되는 것을 확인하였으며, 연구 종료 후 혈당조절 상태의 차이가 사라졌음에도 예방 효과가 유지되는 유산효과(legacy effect)가 나타났다. 2형당뇨병을 대상으로 한 Kumamoto 연구[4]와 UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)[5,6]에서도 철저한 혈당조절이 미세혈관합병증 예방에 효과적임이 입증되었다. UKPDS의 후속 추적관찰연구[7-9]에서는 예방 효과가 장기적으로 지속됨을 보여주었다.

Kumamoto 연구에서는 철저한 혈당조절을 시행한 군에서 망막병증 발생률이 69%, 신장병증 발생률이 70% 감소하였으며, 신경전도속도가 개선되었다. UKPDS는 설포닐유레아나 인슐린을 사용한 적극적인 혈당조절 효과를 평가한 연구(UKPDS33)와 과체중군에서 메트포민의 효과를 평가한 연구(UKPDS34)로 나뉘며, 10년 연구 기간 동안 설포닐유레아/인슐린을 통한 혈당조절로 미세혈관합병증이 25% 감소한 결과를 보였다. 메트포민 사용군에서는 망막병증 감소 경향이 관찰되었다.

정상에 가까운 혈당조절이 심혈관질환 예방에 미치는 영향을 평가한 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구[10], Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation(ADVANCE) 연구[11], Veterans Affairs Diabetes Trial(VADT) 연구[12]에서도 일부 미세혈관합병증의 예방 효과가 보고되었다. ACCORD 연구에서는 알부민뇨 발생 위험이 15~28% 감소하고 신경병증 관련 지표가 일부 개선되었으나 혈당조절을 통한 종합적인 미세혈관합병증 감소 효과는 명확하지 않았다.

ADVANCE 연구에서는 미세혈관합병증이 14% 감소한 것으로 나타났으며, 이는 주로 당뇨병신장질환 발생 위험이 21% 감소한 결과에 기인하였다. 그러나 망막병증 예방 효과는 관찰되지 않았다. VADT 연구에서는 미세혈관합병증 예방 효과는 확인되지 않았지만, 알부민뇨 발생과 진행에 일부 긍정적인 영향을 미쳤다. ADVANCE 연구는 미세혈관합병증 예방을 위한 최적의 당화혈색소 목표를 6.5% 미만으로 제시하였다[13].

혈당조절과 심혈관질환

혈당조절과 심혈관질환 간의 관계를 살펴본 DCCT 연구는 1형당뇨병을 대상으로 진행되었으며, 대상자들의 연령이 상대적으로 젊어 대혈관합병증 발생이 드물었다. 비록 통계적으로 유의한 결과는 아니었지만, 철저한 혈당조절은 심혈관질환 및 말초혈관질환의 발생 위험을 41% 줄이는 경향을 보였다[1]. 이후 진행된 EDIC 연구에서는 DCCT 연구 종료 후 17년이 경과한 시점에서 철저한 혈당조절을 시행한 대상자에게서 주요심혈관사건(비치명적 근경색증, 뇌졸중, 심혈관질환에 의한 사망)의 발생 위험이 57% 감소하는 결과를 확인하였다. 추가적으로, 27년간의 추적연구에서는 철저한 혈당조절을 받은 대상자들의 전체 사망률이 33% 감소한 것으로 나타났다[14,15].

2형당뇨병을 대상으로 한 UKPDS 연구에서도 철저한 혈당조절은 심혈관질환(치명적 및 비치명적 심근경색증, 돌연사) 발생 위험을 16% 감소시키는 경향을 보였다. 이 연구에서는 통계적 유의성이 확인되지 않았지만, 연구 종료 후 10년간의 추적관찰에서는 철저한 혈당조절을 시행한 군에서 심근경색증 발생률이 설포닐유레아/인슐린 치료군에서 15%, 메트포민 치료군에서 33% 감소하였다. 또한 전체 사망률은 설포닐유레아/인슐린 치료군에서 13%, 메트포민 치료군에서 27% 감소하는 유의미한 결과를 보였다[8].

03. 위해

DCCT 연구에서는 철저한 혈당조절을 목표로 할 경우 중증저혈당의 위험이 2~3배 증가하는 것으로 나타났다[1]. ACCORD 연구에서도 중증저혈당의 위험이 의미 있게 증가하였으며, 체중증가와 체액 저류의 위험 또한 관찰되었다[16]. 더불어, 이 연구와 코호트연구에서는 철저한 혈당조절이 심혈관질환과 전체 사망위험을 증가시킬 수 있음을 보고하였다[16,17].

VADT 연구에서는 당뇨병 유병기간에 따라 철저한 혈당조절의 효과가 달라질 수 있음을 제시하였다. 유병기간이 15년 미만인 경우 철저한 혈당조절이 심혈관질환 예방에 유익할 수 있지만, 유병기간이 15년 이상인 경우 이러한 조절이 오히려 해로울 가능성이 있다는 결과를 보였다[18]. ACCORD 연구에서 당화혈색소를 6.0% 미만으로 유지하려는 철저한 혈당조절은 미세혈관 합병증 예방에 어느 정도 효과를 보였지만, 사망위험 증가, 체중증가, 중증저혈당 등 여러 부작용이 확인되었다. 따라서 혈당 목표를 설정할 때는 이러한 위험을 종합적으로 고려하여 신중히 접근해야 한다[10].

04. 이득과 위해의 균형

DPP-4억제제, SGLT2억제제, GLP-1수용체작용제와 같은 저혈당 위험이 매우 낮은 약물이 새롭게 개발되었다. 이러한 약물의 도입은 이전보다 더욱 적극적인 혈당조절을 가능하게 하였다. 따라서 이 약물을 활용하여 당뇨병합병증을 예방하려는 노력은 저혈당 등 부작용의 위험을 최소화하면서 이득이 위해를 상회할 가능성이 크다.

권고 2.

2형당뇨병 성인에게서 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만이다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	2형당뇨병 성인에게서 혈당조절 목표를 당화혈색소 얼마 미만으로 설정하는 것이 합병증 발생 위험을 유의미하게 감소시키는가?
------	---

01. 근거수준

무작위대조군임상연구와 추적관찰연구를 종합한 결과, 철저한 혈당조절은 당뇨병을 처음 진단받은 2형당뇨병 성인에게 적용할 수 있는 유익한 치료 전략임이 입증되었다.

02. 이득(편익)

Kumamoto 연구에서는 철저한 혈당조절군의 혈당 목표를 공복혈당 140 mg/dL 미만, 식후 2시간 혈당 200 mg/dL 미만, 당화혈색소 7.0% 미만으로 설정하였으며, 실제 달성한 당화혈색소 수치는 7.1%였다. 연구 결과로부터 미세혈관합병증의 발생과 진행을 예방하기 위해 당화혈색소를 6.5% 미만으로 유지할 것을 권장하였다[4].

UKPDS 연구에서는 철저한 혈당조절의 기준을 공복혈당 108 mg/dL 미만으로 설정하였으며, 설포닐유레아/인슐린 치료군에서 달성된 당화혈색소 수치는 7.0%(대조군 7.9%)였고, 메트포민 치료군에서는 7.4%(대조군 8.0%)였다. 이 연구를 통해 당화혈색소를 7.0%로 유지한 군은 8.0~9.0%로 조절한 군에 비해 미세혈관합병증 발생을 유의미하게 감소시킬 수 있음이 입증되었다. 추가적으로 UKPDS 관찰연구에서는 혈당조절과 미세혈관합병증 사이에 역치없는 상관관계가 있음을 확인하였다. 당화혈색소를 1.0% 감소시키면 미세혈관합병증의 위험이 37% 감소하였으며, 당화혈색소를 6.0% 미만으로 유지

한 군에서 미세혈관합병증 위험이 가장 낮았다[7]. UKPDS 참가자들을 대상으로 한 임상시험 종료 후의 장기 추적연구에서도 철저한 혈당조절의 이득이 유지되었다. 특히, 메트포민으로 치료한 과체중 군과 설포닐유레아 또는 인슐린으로 치료한 군 모두에서 심근경색 발생 위험과 전체 사망률이 유의미하게 감소하였다[9].

당뇨병 유병기간이 10년에 가까운 개인들을 대상으로 한 임상연구에서는 ACCORD 연구에서 달성된 당화혈색소가 6.4%(대조군 7.5%), ADVANCE 연구에서 6.5%(대조군 7.3%), VADT 연구에서 6.9%(대조군 8.4%)로 나타났다. ADVANCE 연구에서는 미세혈관합병증을 최소화하기 위한 당화혈색소 목표치를 6.5% 미만으로 분석하였다[13]. 이러한 연구 결과들을 종합하면, 2형당뇨병을 처음 진단받은 경우이든 유병기간이 10년인 경우이든 당화혈색소를 6.5% 미만으로 유지하는 것이 미세혈관합병증을 예방하는 데 효과적임을 시사한다.

미국의 Kaiser Permanente Northern California(KPNC) 당뇨병 레지스트리 데이터를 기반으로 한 Diabetes and Aging Study 결과에서도 진단 첫 해 당화혈색소를 6.5% 미만으로 유지한 군에 비해, 6.5~6.9%인 군은 미세혈관합병증 위험이 20% 상승하고, 7.0~7.9%인 군은 39% 상승하였다. 2년간 당화혈색소를 6.5% 미만으로 유지한 군과 비교하면 이러한 합병증 발생 위험은 더욱 커졌다. 대혈관합병증에서도 유사한 상관관계를 확인하였으며, 이는 당뇨병 진단 초기부터 혈당조절 목표를 당화혈색소 6.5% 미만으로 설정하는 것이 합병증 예방에 기여할 수 있음을 보여준다[19].

03. 위해

철저한 혈당조절은 저혈당 및 체중증가와 같은 부작용의 위험을 높일 수 있다. ACCORD 연구에서는 철저한 혈당조절군에서 대조군보다 사망위험이 1.22배 증가(연간 사망률 1.41% vs. 1.14%)하여 연구가 조기 종료되었다[16]. ADVANCE 연구 대상자를 6년간 추적관찰한 ADVANCE-ON 연구에서도 철저한 혈당조절이 심혈관질환 예방 효과를 보이지 않았다[20]. 한편, VADT 연구에서 10년간의 추적관찰 결과 주요심혈관질환 발생 위험이 17% 감소(1,000 인년당 8.6건 감소)한 것으로 나타났으나, 사망 위험에서는 차이가 관찰되지 않았다[21].

04. 이득과 위해의 균형

철저한 혈당조절의 이점과 저혈당 등의 발생 가능성을 포함한 위해 사이에서 적절한 균형을 찾는 것이 중요하다. DPP-4억제제, SGLT2억제제, GLP-1수용체작용제는 저혈당 위험이 낮은 약물로, 특히 SGLT2억제제와 GLP-1수용체작용제는 최근 임상연구에서 심혈관질환 및 신장질환에 대해 뛰어난 보호 효과를 보였다. 다만, 기존의 주요 임상연구에서는 GLP-1수용체작용제와 SGLT2억제제가 포함되지 않았음을 고려할 때, 이러한 약물의 활용은 저혈당 위험을 최소화하면서도 심혈관질환 및 사망률을 개선할 가능성을 제시한다. 따라서 이 약물을 기반으로 보다 안전하면서도 적극적인 혈당조절 전략을 개발할 필요가 있다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

2형당뇨병은 진행되는 질환이다. 당뇨병 유병기간이 길어질수록 체장의 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. 당뇨병 유병기간에 더하여, 2형당뇨병에서 당화혈색소의 목표는 저혈당 위험도, 사용 약물, 기대여명, 주요 동반질환, 개인의 선호도, 활용가능한 자원 등 주요 환자 특성에 따라 목표를 다르게 설정할 수 있다.

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.

권고 3.

1형당뇨병 성인에게서 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 7.0% 미만이다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	1형당뇨병 성인에게서 혈당조절 목표를 당화혈색소 얼마 미만으로 설정하는 것이 합병증 발생 위험을 유의미하게 감소시키는가?
------	---

01. 근거수준

무작위대조군임상연구와 추적관찰연구를 종합한 결과, 철저한 혈당조절은 당뇨병을 처음 진단받은 1형당뇨병에게 적용할 수 있는 유익한 치료 전략임이 입증되었다.

02. 이득(편익)

DCCT 연구는 1983년부터 1989년까지 1,441명의 1형당뇨병을 가진 개인을 대상으로 진행되었으며, 평균 연령은 27세였다. 당뇨병 유병기간은 일차예방군에서 평균 2.6년, 이차예방군에서 평균 8.6년이었다[1]. 대조군은 하루 1-2회의 인슐린주사만으로 고혈당 증상을 완화하고 정상적인 성장과 일상생활을 유지할 수 있는 수준으로 치료받았다. 반면 철저한 혈당조절군은 하루 3회 이상의 인슐린주사를 통해 식전 혈당을 70-120 mg/dL, 식후혈당을 180 mg/dL 미만으로 유지하며, 당화혈색소 목표를 6.5% 미만으로 설정하고 매달 측정하였다. 연구 시작 당시 참가자들의 평균 당화혈색소는 8.8-9.0%였으며, 평균 6.5년간의 추적 결과, 대조군의 당화혈색소는 9.0%, 철저한 혈당조절군의 당화혈색소는 7.2%로 나타났다. 이러한 결과를 바탕으로, 1형당뇨병을 가진 개인에서 이상적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 7.0% 미만으로 설정할 수 있다.

03. 위해

DCCT 연구에 따르면 철저한 혈당조절은 중증저혈당의 위험을 2-3배 증가시키는 결과를 보였다[1].

04. 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.

장기작용 및 (초)단기작용인슐린의 도입과 함께 연속혈당측정기(CGM)와 인슐린펌프의 사용이 확산되면서 혈당조절이 더욱 효과적으로 이루어지고 있다. 이러한 기술들은 환자 개개인의 혈당변동성을 줄이고 안정적인 혈당관리를 가능하게 한다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

1형당뇨병에서 혈당조절 목표인 당화혈색소 7.0% 미만을 달성하기 위해서는 적극적인 자기관리교육이 필수적이다. 이를 지원

하기 위해 정부는 의료기관과 협력하여 2020년 1월부터 ‘1형당뇨병을 위한 재택의료 시범사업’을 시행하고 있다. 이 프로그램에서는 재택의료팀이 환자들에게 혈당관리를 위한 교육과 상담을 제공하며, 지속적인 관리와 피드백을 통해 환자가 스스로 혈당을 효과적으로 조절할 수 있도록 지원하고 있다. 이러한 재택의료 서비스는 1형당뇨병을 가진 개인들의 혈당관리에 실질적인 도움을 줄 것으로 기대된다.

권고 4.

혈당조절 목표는 환자의 신체적, 정신적, 사회적 여건, 기대여명, 동반질환의 중증도 혹은 저혈당 위험도에 따라 개별화한다.

[비무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	환자의 신체적, 정신적, 사회적 여건, 기대여명, 동반질환의 중증도 혹은 저혈당 위험을 고려하여 개별화된 혈당조절 목표를 설정하는 것이 당뇨병환자의 건강결과에 긍정적인 영향을 미치는가?
------	---

01. 근거수준

무작위대조군임상연구와 추적관찰연구를 종합한 결과, 당뇨병이 진행된 모든 개인에게 적용하는 것이 필요하다.

02. 이득(편익)

미세혈관 및 대혈관합병증을 예방하기 위해 적극적인 혈당조절이 필요하다. 2형당뇨병을 가진 개인의 이상적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만으로 권장된다. 특히, 당뇨병을 처음 진단받았거나 심혈관질환 발생 위험이 크지 않은 초기 단계에서는 더욱 철저한 혈당조절을 통해 미세혈관합병증 예방 효과를 극대화할 수 있다. 또한, 저혈당 위험이 낮은 혈당강하제를 활용한 적극적인 혈당조절은 합병증 예방에 효과적이며, 환자의 삶의 질 향상에도 기여할 수 있다.

03. 위해

혈당조절 목표는 환자의 상태와 목표의식을 고려하여 개별화하는 것이 중요하다. 적극적인 혈당조절을 위해서는 환자에게 체계적인 교육과 지지가 반드시 동반되어야 한다. 한편, 당뇨병 유병기간이 길거나 중증저혈당, 진행된 미세혈관 또는 대혈관합병증을 동반한 경우, 기대여명이 짧거나 고령인 경우에는 적극적인 혈당조절로 합병증 예방 효과를 기대하기 어렵다. 이러한 상황에서는 적극적인 혈당조절이 저혈당, 체중증가, 사망 등 부작용의 위험을 높일 수 있다. 따라서, 이러한 환자군에서는 혈당조절 목표를 상향 조정하여 안전성을 우선적으로 고려해야 한다.

04. 이득과 위해의 균형

2형당뇨병은 진행성 질환으로, 유병기간이 길어짐에 따라 췌장의 인슐린분비 능력은 감소하고, 고령화와 함께 인슐린저항성이 악화될 수 있다. 이러한 변화는 혈당조절을 더욱 어렵게 만들며, 인슐린을 포함한 다양한 약물의 병용요법을 사용해도 혈당이 안정적으로 조절되지 않을 가능성이 높아진다. 또한, 혈당변동성이 심해져 고혈당과 저혈당이 반복되는 경우, 환자의 자기관리는 더욱 어려워질 수 있다. 특히 당뇨병신장질환이 진행되어 신기능이 저하되면 사용할 수 있는 약물의 선택이 제한된다. 중증저혈당은 뇌기능 손상, 치매, 심장 부정맥, 돌연사의 위험을 증가시킬 수 있어 주의가 필요하다.

환자의 당뇨병에 대한 이해도와 치료의 성공 여부는 매우 밀접하게 연관되어 있다. 사회경제적 여건이나 교육 수준, 생활 환경에 따라 적극적인 혈당조절이 어려운 경우도 많다. 식사 조절이나 신체활동과 같은 생활습관교정이 어려운 환자도 흔히 관찰된다. 이러한 경우에는 환자와의 지속적인 상담과 협의를 통해 현실적으로 개선 가능한 생활습관을 결정하고, 이를 기반으로 혈당조절 목표를 설정해야 한다. 결과적으로, 혈당조절의 이득과 위해 사이에서 균형을 유지하기 위해서는 환자 개개인의 상태와 환경을 종합적으로 고려한 맞춤형 접근이 필수적이다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

혈당조절 목표는 모든 당뇨병 성인에게 개인화된 접근이 필요하며, 사람 중심적인 전략을 기반으로 설정되어야 한다. 혈당조절이 어려운 조건이거나 혈당개선 효과를 기대하기 힘든 상황에서는, 혈당조절 목표를 높게 조정하여 저혈당 등 부작용의 위험을 최소화하고 환자의 삶의 질을 우선적으로 고려하는 것이 중요하다. 기대여명이 짧거나 기능적, 인지적 장애가 있는 환자에게는 덜 엄격한 당화혈색소 목표가 더 적합할 수 있다. 예를 들어, 아동 및 청소년, 노인, 임신부와 같은 특수한 집단에서는 다른 혈당 목표 기준이 적용되어야 하며, 이러한 경우에 대한 세부적인 지침은 별도의 장에서 다룬다. 개별 환자의 상태와 환경에 맞춘 혈당조절 목표 설정은 치료의 안전성과 효과를 동시에 달성하기 위한 필수적인 요소이다.

권고 5.

연속혈당측정장치를 사용하는 경우 목표혈당범위(70-180 mg/dL) 내 시간이 70%를 초과하고, 목표혈당범위 미만(<70 mg/dL) 시간을 4% 미만, 특히 54 mg/dL 미만의 저혈당 시간은 1% 미만이다. **[비무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	연속혈당측정장치를 사용하는 경우 목표혈당범위 내 시간을 얼마나 유지하는 것이 합병증 위험을 유의미하게 감소시키는가?
------	--

모든 1형당뇨병 성인에게 혈당조절과 저혈당 위험을 낮추기 위해 실시간연속혈당측정장치(continuous glucose monitoring, CGM)의 사용을 권장한다. 또한, 다회인슐린주사요법(multiple daily injection, MDI)을 시행하는 2형당뇨병 성인에서도 혈당조절을 위해 실시간연속혈당측정장치를 활용할 수 있다. 다회인슐린주사요법이 아닌 다른 형태의 인슐린치료를 받거나 경구혈당강하제를 사용하는 2형당뇨병 성인에서도 혈당조절을 위해 주기적으로 실시간연속혈당측정장치를 활용하는 것이 도움이 될 수 있다.

1형당뇨병 성인 545명을 대상으로 한 연구에서는 연속혈당측정장치의 결과값과 당화혈색소 간의 관계를 분석하였다. 연구 결과, 목표혈당범위(70-180 mg/dL) 내 시간이 70%인 경우 당화혈색소는 7%에 해당하며, 목표혈당범위 내 시간이 50%인 경우 당화혈색소는 8%에 해당하였다[22]. 하루 중 목표혈당범위 내 시간이 10%(2.4시간) 변화하면 당화혈색소는 약 0.6% 변화하는 것으로 나타났다. 따라서, 당화혈색소 6.5%를 목표로 설정할 경우, 연속혈당측정장치의 목표혈당범위 내 시간을 80%로 유지하는 것이 필요하다. 연속혈당측정과 관련된 세부적인 내용은 <연속혈당측정장치와 인슐린펌프>를 참고하기 바란다.

참고문헌

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, 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, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000;342:381-9.

3. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group; Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, 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.

4. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, 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. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.

6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.

7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, 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. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.

9. Adler AI, Coleman RL, Leal J, Whiteley WN, Clarke P, Holman RR. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). Lancet 2024;404:145-55.

10. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, 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.

11. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.

12. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-39.

13. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper ME, Colagiuri S, 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.

14. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643-53.

15. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group; Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. JAMA 2015;313:45-53.

16. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.

17. Lee AK, Warren B, Lee CJ, McEvoy JW, Matsushita K, Huang ES, 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.

18. Duckworth WC, Abaira C, Moritz TE, Davis SN, Emanuele N, Goldman S, 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.

19. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, 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.

20. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2014;371:1392-406.

21. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;372:2197-206.

22. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. J Diabetes Sci Technol 2019;13:614-26.

3-2. 저혈당 평가

1. 저혈당 위험이 있는 모든 개인에 대해 임상진료 시마다 저혈당 병력을 검토하고 필요할 때마다 평가해야 한다.
[전문가의견, 일반적권고]
2. 저혈당 위험이 높은 환자를 진료할 때 인지기능의 변화를 주의깊게 확인하고 정기적으로 평가한다.
[비무작위대조군연구, 일반적권고]
3. 저혈당무감지증이 의심되는 환자에서 검증된 도구를 사용하여 저혈당무감지증을 평가한다.
[비무작위대조군연구, 일반적권고]

권고 1.

저혈당 위험이 있는 모든 개인에 대해 임상진료 시마다 저혈당 병력을 검토하고 필요할 때마다 평가해야 한다.

[전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	저혈당 위험이 있는 개인에 대해 임상진료 시마다 저혈당 병력을 검토하고 위험을 평가하는 것이 저혈당 및 당뇨병 관련 건강결과의 개선에 도움이 되는가?
------	---

01. 근거수준

이 권고는 주로 전문가의견에 기반하고 있으며, 이를 뒷받침하는 연구는 제한적이나 임상적 경험과 기존 의학적 가이드라인에서 얻어진 지식을 바탕으로 도출되었다. 저혈당 병력의 정기적 검토는 환자의 건강상태를 면밀히 파악하고, 저혈당 발생 위험을 사전에 평가하여 예방할 수 있는 중요한 절차로 간주된다. 다만, 무작위대조군연구(RCT)와 같은 높은 수준의 근거는 부족하여 전문가의견에 의존하고 있다.

02. 이득(편익)

정기적인 저혈당 병력 검토를 통해 저혈당 발생 위험을 사전에 예측하고 이를 예방할 수 있는 전략을 세울 수 있다. 이는 저혈당의 재발 빈도를 감소시키고, 저혈당으로 인한 심각한 합병증을 예방하는 데 기여한다. 특히, 인슐린치료를 받는 환자, 엄격한 혈당조절을 시행 중인 환자, 과거 저혈당 병력이 있는 환자, 당뇨병 유병기간이 긴 환자 등 저혈당 위험이 높은 환자군에서 필수적인 절차로 권장된다[1]. 또한, 메타분석연구에서는 혈당강하제를 사용하는 노인에서 저혈당과 치매, 대혈관 및 미세혈관합병증, 낙상 및 골절, 사망과의 연관성이 확인되어, 저혈당 위험이 높은 환자군에서 저혈당의 조기 인지와 예방이 중요함이 시사되었다[2].

03. 위해

이 권고와 관련하여 특별한 위해는 보고되지 않았다. 그러나 환자의 병력을 반복적으로 조사하는 과정에서 심리적 부담이나 스트레스가 발생할 수 있으며, 저혈당을 인지함으로 인한 심리적 두려움이 유발될 가능성도 있다.

04. 이득과 위해의 균형

저혈당 병력의 정기적 검토는 저혈당 예방에 있어 상당한 이점을 제공하며, 중대한 위해는 보고된 바 없다. 저혈당의 반복 발생은 심각한 건강문제를 야기할 수 있으므로, 이를 예방하기 위해 저혈당 병력을 평가하는 것은 필수이다. 따라서 본 권고는 이득이 위해를 현저히 상회한다고 평가할 수 있다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

저혈당은 각 환자가 직면할 수 있는 위험이 높은 저혈당 포도당 농도로 정의되지만, 그 기준 수치에 대해서는 여전히 논쟁이 존재한다. 수치의 정의 및 치료에 대한 고도의 근거를 가진 연구는 부족한데, 이는 저혈당 위험이 높은 환자들의 취약한 건강상태를 감안할 때 윤리적 제한으로 인해 고도의 근거수준을 갖춘 임상연구 수행이 어려운 점에서 기인한다. 과거에는 저혈당을 70 mg/dL 미만으로 정의하였고, 이는 소규모 연구에서 대응조절호르몬의 분비가 시작되는 수준으로 보고된 바에 근거한다[3]. 그러나 70 mg/dL 미만의 혈당은 생리적 공복상태에서도 관찰될 수 있으며, 약물을 사용하는 당뇨병환자에서 이 수치의 빈번한 노출로 인해 저혈당에 대한 역치가 더 낮아질 가능성이 제기되어, 임상적 유용성에 대한 논란이 지속되어 왔다[4]. 반면, 54 mg/dL 미만의 혈당은 대응조절호르몬의 분비, 저혈당 관련 자율신경증상과 같은 저혈당 방어체계의 장애가 발생할 때 나타나는 수치로, 생리적으로는 관찰되지 않는 수준이다. 이 수치에 노출된 환자들은 심실부정맥 및 사망위험이 증가하는 것으로 확인되었다. 이에 따라, 현재는 저혈당 단계를 기존의 2단계에서 54 mg/dL 미만의 수준을 포함한 3단계로 확대하였으며, '주의가 필요한 저혈당', '임상적으로 명백한 저혈당', '중증저혈당'으로 분류하고 있다(표 3-2.1). 전자의무기록 데이터를 기반으로 저혈당 위험을 추정할 수 있는 여러 검증된 도구들이 개발되었으나, 이들 도구는 저혈당의 모든 중요한 위험인자를 완전히 포괄하지 못하고 있어 추가적인 연구가 필요하다[5,6].

표 3-2.1 저혈당의 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.

권고 2.

저혈당 위험이 높은 환자를 진료할 때 인지기능의 변화를 주의깊게 확인하고 정기적으로 평가한다.

[비무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	저혈당 위험이 높은 환자에서 정기적으로 인지기능 변화를 평가하는 것이 치료 결과와 환자 안전성 개선에 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

이 권고의 근거는 2개의 체계적문헌고찰[7,8], 1개의 메타분석[9], 2개의 무작위대조군연구 후속분석[10,11], 그리고 5개의 관찰연구[12-16]에 기반한다. 1형당뇨병의 경우 메타분석과 무작위대조군연구 결과를 포함하였으나, 2형당뇨병의 경우 근거수준이 높은 메타분석이나 무작위대조군연구가 부족하여 무작위대조군연구의 후속분석과 관찰연구를 포함하여 분석하였다. 저혈당과 인지기능장애의 연관성은 1형당뇨병에서 소아 및 고령에서 유의미한 상관성을 보였고, 2형당뇨병의 경우 고령에서 상관관계가 두드러졌다[8,9]. 특히 2형당뇨병과 관련하여 국내연구도 포함되었다[13]. 본 권고의 실제 대상은 주로 고령의 2형당뇨병환자이며, 2형당뇨병 관련 연구의 근거수준이 높지 않으므로 최종 근거수준은 ‘비무작위대조군연구’로, 권고의 이득이 위해를 상회하므로 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가되었다.

02. 이득(편익)

ADVANCE 연구에서는 인지기능이 저하된 환자에서 중증저혈당의 위험이 2배 이상 높게 나타났으며(HR 2.1, 95% CI 1.14 to 3.87)[10], ACCORD-MIND 연구의 후속분석에서는 인지기능장애가 중증저혈당 위험을 13% 증가시키는 것으로 나타났다[11]. 또한, 2형당뇨병환자에서 중증저혈당을 경험한 경우 인지기능장애 및 치매 발생 위험이 유의하게 증가한다는 것이 The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study[14], Edinburgh Type 2 Diabetes Study[12] 등 다수의 관찰연구를 통해 확인되었다. 1형당뇨병의 경우 61개 연구를 포함한 체계적문헌고찰에서는 10세 이하와 55세 이상의 연령에서 저혈당이 인지기능장애를 유발할 수 있음을 시사하였고[8], 청소년과 중년 연령층에서는 신경저당증(neuroglycopenia)에 대한 저항성이 더 강한 것으로 나타났다. 청소년 및 중년 1형당뇨병환자를 대상으로 한 DCCT 연구에서는 집중치료군에서 중증저혈당의 빈도가 높았음에도 불구하고 인지기능에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다[17]. 국내자료로는 최근 후향적연구를 통해 국내 건강보험공단자료를 바탕으로 2형당뇨병에서 저혈당을 경험한 환자가 알츠하이머치매와 혈관치매의 위험이 저혈당을 경험하지 않은 환자보다 높다는 결과가 제시되었다[13]. 또한, 인지기능 저하뿐만 아니라 심기능 저하를 동반한 2형당뇨병환자가 중증저혈당을 경험할 경우, 사망률과 급성 심혈관질환 발생률이 증가한다는 국내 연구 결과도 있다[18]. 따라서, 심기능 저하가 있는 환자에서는 정기적인 심기능 평가와 함께 저혈당 예방을 위한 관리도 필요하다.

03. 위해

본 권고와 관련하여 분석에 포함된 연구들에서는 특별히 우려할 만한 위해 요소는 확인되지 않았다.

04. 이득과 위해의 균형

분석에 포함된 연구들은 저혈당과 인지기능장애가 상호 밀접한 영향을 미친다는 것을 시사한다. 인지기능장애는 저혈당 인지
에 필요한 방어체계를 약화시켜 저혈당 발생 위험을 증대시키고, 저혈당은 신경저당증을 유발하여 단기적으로는 인지기능장
애를, 장기적으로는 인지기능저하를 초래하게 된다. 이에 따라, 인지기능장애는 저혈당의 강력한 위험인자로 작용하며, 인지기
능이 저하된 환자에서는 저혈당이 쉽게 발생하고 치매와 같은 중증인지장애의 위험성이 높아질 수 있다. 의료진과 보호자는
인지기능저하가 의심되거나 확인된 환자에 대해 정기적으로 인지기능을 평가하고, 저혈당 예방교육을 강화해야 한다. 특히, 1
형당뇨병환자 중 어린 연령대와 고령 환자에게서는 저혈당으로 인한 인지기능장애 발생에 더 취약하므로, 빈번한 저혈당이 발
생하는 경우 인지기능 변화를 특히 주의 깊게 관찰할 필요가 있다. 해당 권고에 대한 특별한 위해사항은 보고되지 않았다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

진료 현장에서 적용 가능한 표준화된 인지기능 평가도구의 제시도 필요하다. 포함된 연구 중 진료실에서 사용 가능한 인지기
능 평가도구로는 간이정신상태검사(mini-mental state examination)가 고려될 수 있으며, 이를 통해 간단한 질문으로 인지기
능을 객관적으로 평가할 수 있다. 다만, 고령의 당뇨병환자에게 공통적으로 사용할 수 있는 인지기능 평가도구의 선정에는 추
가적인 근거와 논의가 필요하다.

권고 3.

저혈당무감지증이 의심되는 환자에서 검증된 도구를 사용하여 저혈당무감지증을 평가한다. [비무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	저혈당무감지증이 의심되는 환자에게 검증된 도구를 사용하여 저혈당무감지증을 평가하는 것이 심각한 저혈당 관련 합병증 예방에 도움이 되는가?
------	--

01. 근거수준

이 권고의 근거는 2개의 비무작위대조군연구[19,20]와 2개의 무작위대조군연구[21,22]로 구성되어 있다. 두 무작위대조군연
구는 저혈당 감지 능력이 떨어진 환자에서 질문지 또는 시각아날로그척도를 이용한 저혈당무감지증 진단의 유용성을 평가하
였으며, 두 비무작위대조군연구는 이러한 두 가지 방법을 비교하여 저혈당무감지증 진단의 효과를 분석하였다. 포함된 연구는
대부분 중간 이상 수준으로 잘 계획되고 수행되었으며, 이를 종합할 때 근거수준은 ‘비무작위대조군연구’로, 권고의 이득이 위
해를 상회하므로 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

저혈당 감지 능력을 평가하는 검증된 도구로는 GOLD 점수[21]와 Clarke 점수[22]를 이용한 방법이 있다(표 3-2.3). 두 평가 도
구는 실제 저혈당 발생 시 증상 감지 빈도와 증상 발생 시의 혈당 수치를 점수화하여 평가한다. 두 도구 모두에서 4점 이상의
점수를 받으면 저혈당무감지증으로 진단할 수 있으며, 두 도구의 저혈당무감지증을 진단 비율은 유사하게 관찰되었다[19].

03. 위해

본 권고와 관련하여 특별한 위해 요소는 없다.

04. 이득과 위해의 균형

인슐린을 사용하거나 저혈당이 발생할 수 있는 약물을 사용하는 당뇨병환자에서 병원 내원 시 또는 자기혈당측정 시 객관적으로 저혈당이 확인되었으나 주관적으로는 자율신경계 증상을 호소하지 않는 경우 저혈당무감지증을 의심할 수 있다. 이러한 경우 검증된 두 가지 도구(표 3-2.3)를 사용하여 저혈당무감지증을 평가하고, 진단된 경우 예방 및 치료 교육을 시행하여 저혈당 무감지증을 개선하도록 노력해야 한다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

두 가지 도구는 저혈당무감지증 진단율에 있어서는 유의미한 차이가 관찰되지 않아 임상 현장에서 두 가지 중 편리한 방법을 선택하여 사용할 수 있다. 그러나, Clarke 점수 방법은 환자의 증상 및 저혈당무감지증의 특징을 더 잘 반영할 수 있어 두 가지 도구를 병행하여 사용하는 것이 더 신뢰성 높은 진단을 제공할 수 있다[20].

표 3-2.2 2형당뇨병환자에게서 중증저혈당의 발생 위험인자

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

표 3-2.3 2형당뇨병환자에서 저혈당무감지증 평가 도구

A. GOLD 점수표 (4점 이상 저혈당무감지증)

저혈당이 발생하는 것을 잘 인지합니까?						
항상 그렇다						전혀 그렇지 않다.
1	2	3	4	5	6	7

B. Clark 점수표

1) 본인을 가장 잘 설명하는 보기를 고르시오. (한 가지만 고르시오.)

- _____ 나는 혈당이 낮을 때 항상 증상들이 나타난다. (A)
_____ 나는 혈당이 낮을 때 가끔 증상들이 나타난다. (R)
_____ 나는 혈당이 낮을 때 더 이상 증상이 나타나지 않는다. (R)

2) 기존에 혈당이 낮을 때 발생했던 증상들 중 더 이상 나타나지 않는 증상이 있나요?

- _____ 그렇다. (R) _____ 그렇지 않다. (A)

3) 최근 6개월 동안 얼마나 자주 다음과 같은 증상을 동반한 중등도 저혈당을 경험하였습니까?

(혼란, 지남력장애, 무기력증, 스스로 몸을 가누지 못함)

_____ 0회(A) _____ 1회-2회(R) _____ 두달에 한번(R) _____ 매달 한번(R) _____ 한달에 한번 이상(R)

4) 최근 1년 동안 얼마나 자주 다음과 같은 증상을 동반한 중증저혈당을 경험하였습니까?

(무의식, 경련, 글루카곤 투여, 포도당 정맥 주사가 필요했던 경우)

_____ 0회(A) _____ 1회(R) _____ 2회(R) _____ 3회(R)
_____ 5회(R) _____ 6회(R) _____ 7회(R) _____ 8회(R)
_____ 9회(R) _____ 10회(R) _____ 11회(R) _____ 12회 또는 그 이상(U)

5) 최근 1달 동안 얼마나 자주 증상이 있는 70 mg/dL 미만의 혈당을 경험하였습니까?

_____ 0회(A) _____ 1회-3회/주(R) _____ 2회-3회/주(R) _____ 4회-5회/주(R) _____ 거의 매일

6) 최근 1달 동안 얼마나 자주 증상이 없는 70 mg/dL 미만의 혈당을 경험하였습니까?

_____ 0회(A) _____ 1회-3회/주(R) _____ 2회-3회/주(R) _____ 4회-5회/주(R) _____ 거의 매일
(R=5번 항목의 빈도< 6번 항목의 빈도, A=5번 항목의 빈도> 6번 항목의 빈도)

7) 증상을 느끼기 전까지 혈당은 어느 정도로 낮았습니까?

_____ 60-69 mg/dL(A) _____ 50-59 mg/dL(A) _____ 40-49 mg/dL(R) _____ < 40 mg/dL(R)

8) 본인이 증상을 감지함으로써 저혈당이 발생했다고 느낄 수 있는 증상의 빈도는 어느 정도입니까?

_____ 전혀 느끼지 않음(R) _____ 흔하지 않게(R) _____ 가끔(R) _____ 자주(A) _____ 항상(A)

4회 이상 R 응답 = 저혈당무감지증

그림 3-2.1 저혈당 대처법



저혈당 증상이 있으면? 혈당 70 mg/dL 미만 확인



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

☑ 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 탄수화물과 단백질이 포함된 간식(우유 또는 두유 등)을 섭취하도록 합니다.
- 초콜릿 등 지방이 함유된 간식은 흡수 속도가 느리므로 피합니다.

참고문헌

1. Yun JS, Ko SH. Risk factors and adverse outcomes of severe hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2016;40:423-32.
2. Mattishent K, Loke YK. Meta-analysis: association between hypoglycemia and serious adverse events in older patients treated with glucose-lowering agents. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:571568.
3. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:362-72.
4. Cryer PE. Individualized glycemic goals and an expanded classification of severe hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:1641-3.
5. Chow LS, Zmora R, Ma S, Seaquist ER, Schreiner PJ. Development of a model to predict 5-year risk of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6:e000527.
6. Karter AJ, Warton EM, Moffet HH, Ralston JD, Huang ES, Miller DR, et al. Revalidation of the hypoglycemia risk stratification tool using ICD-10 codes. *Diabetes Care* 2019;42:e58-9.
7. He J, Ryder AG, Li S, Liu W, Zhu X. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2018;9:1342-53.
8. 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.
9. Mu Z, Sun M, Wen L, Li P, Gao J, Liu M, et al. Effect of hypoglycemia on cognitive performance in older patients with diabetes: a meta-analysis. *Ann Endocrinol (Paris)* 2024;85:56-62.
10. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, Anderson C, Dufouil C, Pillai A, 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 Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009;52:2328-36.
11. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffee T, 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.
12. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, Robertson CM, Morling JR, McLachlan S, 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.
13. Kim YG, Park DG, Moon SY, Jeon JY, Kim HJ, Kim DJ, 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.
14. Lee AK, Rawlings AM, Lee CJ, Gross AL, Huang ES, Sharrett AR, 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.

15. 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.
16. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-72.
17. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group; Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356:1842-52.
18. Yun JS, Ko SH, Ko SH, Song KH, Yoo KD, Yoon KH, et al. Cardiovascular disease predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2015;39:498-506.
19. Ghandi K, Pieri B, Dornhorst A, Hussain S. A comparison of validated methods used to assess impaired awareness of hypoglycaemia in type 1 diabetes: an observational study. *Diabetes Ther* 2021;12:441-51.
20. Rubin NT, Seaquist ER, Eberly L, Kumar A, Mangia S, Oz G, et al. Relationship between hypoglycemia awareness status on clarke/gold methods and counterregulatory response to hypoglycemia. *J Endocr Soc* 2022;6:bvac107.
21. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994;17:697-703.
22. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care* 1995;18:517-22.



04

혈당조절의 모니터링

04 혈당조절의 모니터링

4-1. 혈당조절의 모니터링 및 평가

1. 당화혈색소 측정
- 1) 일반적인 당뇨병 성인은 당화혈색소 측정을 2-3개월마다 시행한다. [\[전문가의견, 일반적권고\]](#)
- 2) 혈당조절이 안정적인 당뇨병 성인은 당화혈색소 측정을 연 2회까지 줄여서 시행할 수 있다. [\[전문가의견, 일반적권고\]](#)
- 3) 혈당변화가 심할 때, 약물을 변경했을 때, 철저한 혈당조절이 필요할 때(예, 임신 시)는 당화혈색소 측정을 2-3개월보다 더 자주 시행한다. [\[기타연구, 일반적권고\]](#)
2. 자기혈당측정
- 1) 모든 당뇨병 성인은 자기혈당측정에 대한 교육을 해야 하며, 수시로 사용방법과 정확도를 점검한다. [\[전문가의견, 일반적권고\]](#)
- 2) 1형당뇨병 또는 인슐린요법을 하는 2형당뇨병 성인은 자기혈당측정을 해야 한다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
- 3) 인슐린요법을 하지 않는 2형당뇨병 성인은도 자기혈당측정을 고려한다. [\[전문가의견, 일반적권고\]](#)
- 4) 자기혈당측정은 공복 시, 매 식사 전후, 취침 전, 새벽, 운동 전후, 저혈당이 의심될 때, 저혈당에서 정상혈당으로 회복될 때까지, 고혈당이 의심될 때 할 수 있으며, 환자 상태에 따라 측정 시기나 횟수는 개별화한다. [\[전문가의견, 일반적권고\]](#)

권고 1.

당화혈색소 측정

- 1) 일반적인 당뇨병 성인은 당화혈색소 측정을 2-3개월마다 시행한다. [\[전문가의견, 일반적권고\]](#)
- 2) 혈당조절이 안정적인 당뇨병 성인은 당화혈색소 측정을 연 2회까지 줄여서 시행할 수 있다. [\[전문가의견, 일반적권고\]](#)
- 3) 혈당변화가 심할 때, 약물을 변경했을 때, 철저한 혈당조절이 필요할 때(예, 임신 시)는 당화혈색소 측정을 2-3개월보다 더 자주 시행한다. [\[기타연구, 일반적권고\]](#)

핵심질문	1. 일반적인 당뇨병 성인에서 혈당조절의 모니터링 및 평가방법으로써 당화혈색소 검사를 2-3개월마다 시행하는 것은 혈당조절에 효과적인가?
	2. 혈당조절이 안정적인 당뇨병 성인에서 당화혈색소 검사를 2-3개월 간격보다 긴 간격으로 시행하는 것은 2-3개월 간격의 시행과 비교하여 혈당조절에 동등하게 효과적인가?
	3. 혈당변화가 심하거나 약물 변경, 임신 때와 같이 철저한 혈당조절이 필요한 성인에서 당화혈색소 검사를 2-3개월 간격보다 더 자주 시행하는 것은 2-3개월 간격으로 시행하는 것에 비해 혈당조절에 더 효과적인가?

01. 근거수준

당뇨병 성인에서 혈당조절의 모니터링 및 평가방법으로 당화혈색소 검사를 얼마의 주기로 시행하는 것이 혈당조절이나 당뇨병합병증 발생, 사망률 등의 개선에 가장 효과적인지에 대해 근거로 삼을 만한 임상연구는 거의 없다. 그러나 당화혈색소는

당뇨병 합병증 발생 예측의 가장 중요한 지표이므로 혈당조절의 모니터링과 평가방법으로 반드시 시행되어야 하며, 당화혈색소 검사의 특성을 고려하고 다양한 임상상황에서의 이득과 위해에 대한 전문가의견을 반영하여 시행주기에 대해 권고하였다.

02. 이득(편익)

1형과 2형당뇨병에 대한 대규모 무작위대조임상연구인 DCCT와 UKPDS에서 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. 따라서 일반적인 당뇨병 성인에서의 당화혈색소를 2-3개월마다 측정하면 해당 기간 동안의 혈당조절가 목표에 도달했는지 여부를 판단할 수 있다. 표 4-1.1은 당화혈색소와 평균혈당과의 상관성을 보여주는데, 507명의 1형과 2형당뇨병 성인과 당뇨병이 없는 성인들에서 당화혈색소 수치당 2,700여 건의 자기혈당측정치의 평균값을 분석한 A1C-Derived Average Glucose(ADAG) 연구를 기반으로 만들어졌다[3,4]. 이 연구에서 자기혈당측정값과 당화혈색소의 상관성은 매우 높아($r=0.92$), 평균혈당을 반영하는 당화혈색소의 역할은 충분히 신뢰할 만하다. 그러나 ADAG 연구가 동양인 대상은 아니며, 인종 간 차이가 있을 수 있으므로 이에 대한 연구가 필요하다.

당화혈색소를 이용한 혈당조절의 모니터링과 평가를 통해 혈당조절 목표에 도달하고 유지하기 위한 생활습관 및 약물 등과 같은 당뇨병관리수준을 조정할 수 있으며, 이를 통한 혈당개선은 당뇨병합병증 발생을 감소시킬 수 있다. 당화혈색소가 혈당조절 정도를 반영하고 당뇨병합병증 발생을 예측하는데 가장 중요한 지표임에는 틀림없지만, 이러한 적혈구의 생리에 근거한 2-3개월의 간격보다 더 짧거나 더 긴 간격으로 측정했을 때 혈당조절을 개선시키거나 합병증 발생을 감소시키는 지에 대한 근거는 불충분하다.

표 4-1.1 당화혈색소와 평균혈당의 관계

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

eAG, estimated average glucose
웹페이지: https://professional.diabetes.org/diapro/glucose_calc

03. 위해

짚은 당화혈색소 검사는 채혈로 인한 통증과 검사 및 진료에 대한 비용 부담을 증가시킬 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

현재까지 당화혈색소를 이용한 혈당조절의 모니터링 및 평가는 당뇨병합병증 및 심혈관질환, 사망률 등의 당뇨병 관련 건강결과를 가장 잘 예측하는 지표이다. 따라서 모든 당뇨병 성인에서 당화혈색소를 이용한 혈당조절의 모니터링 및 평가를 권고한다. 그러나 특정한 당화혈색소의 측정 주기가 더 큰 이득이 있는지에 대한 근거는 불충분하므로, 일반적인 당뇨병 성인에서는 적혈구의 수명을 고려한 2-3개월 간격을 권고한다. 그러나 짚은 검사는 채혈로 인한 통증과 비용 부담을 증가시킬 수 있으므로 장기간 혈당조절이 안정적인 환자에서는 검사빈도를 줄일 수 있다. 하지만 일반적으로 심하지 않은 고혈당 상태에서는 증상이 거의 없으므로 지나치게 검사빈도를 줄이면 치료강화의 적절한 시기를 놓칠 수 있다. 따라서 최소한 연 2회 이상은 시행하도록 한다. 반대로 다양한 원인에 의해 혈당변화가 심하거나 약물을 변경한 경우, 임신 때와 같이 보다 철저한 혈당조절이 필요한 경우에는 더 자주 검사할 수 있다[5].

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 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, 프룩토사민(fructosamine)과 당화알부민(glycated albumin)을 대신 이용할 수 있다[6]. 또한 단기간의 혈당모니터링 방법으로 1,5-무수글루시톨(1,5-anhydrogl, 1,5-AG)도 검사해 볼 수 있겠으나, 아직까지 평균혈당과의 상관성이나 당뇨병환자의 예후와 어떤 연관성을 가지는지는 연구가 충분하지 않다.

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

권고 2.

자기혈당측정

1) 모든 당뇨병 성인은 자기혈당측정에 대한 교육을 해야 하며, 수시로 사용방법과 정확도를 점검한다.

[전문가의견, 일반적권고]

2) 1형당뇨병 또는 인슐린요법을 하는 2형당뇨병 성인은 자기혈당측정을 해야 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

3) 인슐린요법을 하지 않는 2형당뇨병 성인도 자기혈당측정을 고려한다. [전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	1. 모든 당뇨병 성인에서 혈당조절의 모니터링 및 평가방법으로써 자기혈당측정에 대한 교육과 점검은 혈당 조절에 효과적인가?
	2-1. 1형당뇨병 성인에서 자기혈당측정은 혈당조절에 효과적인가?
	2-2. 인슐린요법을 하는 2형당뇨병 성인에서 자기혈당측정은 혈당조절에 효과적인가?
	3. 인슐린요법을 하지 않는 2형당뇨병 성인에서 자기혈당측정은 혈당조절에 효과적인가?

01. 근거수준

1형당뇨병과 인슐린요법을 하는 2형당뇨병환자에서 자기혈당측정의 혈당조절 및 합병증 발생에 대한 효과는 무작위대조군연구에 근거하였다. 인슐린요법을 하지 않는 2형당뇨병환자는 무작위대조군연구가 있으나 연구마다 이득에 대한 결과가 달라 근거로 삼기에는 부족하지만 자기혈당측정이 위하는 적으면서 실제 임상에서의 다양한 이득에 대한 가능성이 있어 전문가의견으로 권고하였다.

02. 이득(편익)

모든 당뇨병 성인

자기혈당측정은 치료에 대한 반응과 조절 목표에 도달했는지의 여부를 환자 스스로 평가할 수 있게 하여, 당뇨병을 관리하는데 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 지식정도에 따라 달라진다[10,11]. 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 없다. 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[12].

1형당뇨병 또는 인슐린요법을 하는 2형당뇨병 성인

인슐린치료 중인 환자를 대상으로 하는 대규모 연구 결과, 자기혈당측정은 적극적인 혈당조절로 얻을 수 있는 당뇨병합병증 예방효과에서 중요한 부분을 차지한다[13]. 27,000명의 1형당뇨병 소아청소년에게서 시행된 연구에서는 자기혈당측정 횟수가 많아질수록 당화혈색소 수치가 낮았고 급성합병증의 발생이 낮았다[14]. 인슐린으로 치료하는 2형당뇨병환자의 경우에도 자기혈당측정을 자주 하는 군에서 당화혈색소 수치가 더 낮았다[15]. 기저인슐린이나 경구혈당강하제로 치료하는 2형당뇨병환자에게서 자기혈당측정 횟수와 혈당조절과의 연관성에 대한 증거는 충분치 않으나, 기저인슐린치료를 받는 경우 공복혈당을 측정해 인슐린 용량을 스스로 조절한 군에서 당화혈색소 수치가 낮았다[16,17].

인슐린요법을 하지 않는 2형당뇨병 성인

인슐린치료를 하지 않는 2형당뇨병환자에게서 자기혈당측정의 효과는 아직 명백히 입증되지 않았다. 일부 연구에서는 잘 짜

인 교육프로그램을 적용하더라도 혈당이 개선되지 않았다[18-22]. 인슐린치료를 하지 않는 2형당뇨병환자에게서 1년간 시행된 한 연구에서는 자기혈당측정을 한 군에서 하지 않은 대조군보다 당화혈색소가 0.3% 낮았다[23]. 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[24]. 메타분석에서는 자기혈당측정이 6개월 후 당화혈색소를 0.30% 낮추는 것으로 보고했으나 12개월 후에는 거의 효과가 없었다[22]. 또한 교육을 동반했을 때 당화혈색소 강하효과가 더 컸으며, 치료 약물을 조정하지 않으면 혈당조절에 큰 변화가 보이지 않았다[24]. 인슐린치료를 하지 않는 2형당뇨병환자에게서 자기혈당측정의 효과는 검사 자체가 아닌, 충분한 교육, 치료법의 조정, 자기관리에 적용 등에 기인한 것으로 볼 수 있다. 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 혈당변화를 모니터링하며, 당화혈색소의 정확도가 의심되는 경우 실제 혈당과의 차이 정도를 보는데 유용하다.

03. 위해

자기혈당측정 시 혈액채취에 따른 공포감이나 통증 등으로 인해 환자의 거부감이 있을 수 있으며, 다양한 자기혈당측정 기기의 오차와 우월성에 대한 평가가 어렵다. 또한 자기혈당측정에 대한 충분한 교육이 이루어지지 않으면 이득의 효과가 떨어지므로 정확한 자기혈당측정법과 혈당값 해석에 대해 체계적인 교육이 필요한데, 이에 대한 교육비용과 시간, 노력이 필요하며 일부 기관에서는 교육이 불가능할 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

모든 당뇨병 성인

자기혈당측정으로 인한 통증 및 공포감, 검사기기의 오류 가능성, 효과를 극대화하기 위한 교육에 비용과 노력이 필요함에도 불구하고 자기혈당측정은 당뇨병 자기관리의 한 부분으로서 혈당개선과 합병증 예방, 환자의 삶의 질 향상에 상당한 도움을 준다. 위해에 대한 우려는 자기혈당측정에 대한 주기적인 점검과 체계적인 교육으로 예방할 수 있다. 체계적인 교육이 어려운 일차의료기관 등에서는 자기혈당측정으로 얻을 수 있는 생활습관교정의 효과가 미흡할 수 있으나, 여러 단체 사이트에서 제공하는 교육자료나 책자 등을 활용하면 어느 정도 도움을 받을 수 있다.

1형당뇨병 또는 인슐린요법을 하는 2형당뇨병 성인

대부분의 연구들에서 1형당뇨병 또는 인슐린요법을 하는 2형당뇨병환자에서 자기혈당측정이 혈당조절을 개선하고 저혈당 및 합병증 예방에 대한 상당한 임상적 이득이 있음을 보여주고 있다. 비록 통증과 출혈이 동반되는 검사이지만 침습도가 매우 낮고 비용이나 수반되는 노력이 크지 않은 점을 고려할 때 이득이 위해를 현저히 상회하는 것으로 판단하였다. 이에 따라 1형당뇨병 또는 인슐린요법을 하는 2형당뇨병 성인에게 자기혈당측정을 권고한다.

인슐린요법을 하지 않는 2형당뇨병 성인

인슐린요법을 하는 당뇨병환자에 비해 그 근거가 다소 부족하지만 자기관리의 한 부분으로써 자기혈당측정이 식사조절, 운동요법을 포함한 생활습관교정에 도움을 준다. 이러한 이득은 자기혈당측정의 낮은 침습성과 적은 비용부담을 고려할 때, 이득이 위해를 상회하는 것으로 판단하였다. 이에 따라 인슐린요법을 하지 않는 2형당뇨병환자 역시 자기혈당측정을 하도록 교육하는 것이 바람직하다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

대면교육이 어려운 경우, 인터넷 자료, 책자 등의 여러 수단을 활용하여 교육이 가능하다. 최근에는 말초혈액을 이용한 자기혈당측정보다 연속혈당측정이 편리하고 혈당개선에도 더 효과적인 것으로 알려져 있어 선호되지만 연속혈당측정 역시 충분한 교육이 필요하며 더 많은 비용이 소요된다. 혈당조절이 안정적인 경우 자기혈당측정 없이 당화혈색소로 혈당조절 정도를 파악할 수 있으나 혈당변동성을 반영하지 못하고 생활습관교정에는 많은 도움을 주지 못한다.

권고 2.

자기혈당측정

4) 자기혈당측정은 공복 시, 매 식사 전후, 취침 전, 새벽, 운동 전후, 저혈당이 의심될 때, 저혈당에서 정상혈당으로 회복될 때까지, 고혈당이 의심될 때 할 수 있으며, 환자 상태에 따라 측정 시기나 횟수는 개별화한다. [전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병 성인에서 공복 시, 매 식사 전후, 취침 전, 새벽, 운동 전후, 저혈당이 의심될 때, 저혈당에서 정상혈당으로 회복될 때까지, 고혈당이 의심될 때 자기혈당측정을 하는 것이 혈당조절에 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

혈당조절 개선이나 저혈당 예방을 위해 보다 효과적인 자기혈당측정 시점에 대해서는 다양한 임상상황에 대한 고려가 필요하고 개별 시점에 대한 근거가 충분하지 않아 전문가의견으로 권고하였다.

02. 이득(편익)

자기혈당측정을 자주하면 혈당변동성을 포함한 정확한 혈당조절 정도에 대한 평가에 도움이 되며, 자기관리와 생활습관교정에 도움이 된다. 자기혈당측정의 적절한 시행 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[25,26], 가능하면 식전과 식후 2시간(식사 시작 후 2시간) 혈당을 모두 측정하도록 한다.

03. 위해

자기혈당측정 시 혈액을 채취해야 하므로 통증과 거부감이 있을 수 있으며, 지나치게 자주 측정하면 비용 상승과 일상생활의 제약이 발생할 수 있다. 또한 적절한 교육이 이루어지지 않을 경우 생활습관교정과 혈당조절 개선효과도 떨어진다.

04. 이득과 위해의 균형

측정 시 불편감과 비용의 문제가 있지만, 여러 연구에서 측정 횟수와 혈당조절 간의 상관성을 보여주고 있어 지나친 측정으로 인한 위해가 크게 발생하지 않는 범위 내에서 가급적 자주 측정하도록 한다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

최근에는 연속혈당측정이 더 선호되고 있으나, 비용 면에서는 자기혈당측정보다 불리하다.

1. 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.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, 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. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. Diabetes Care 2014;37:1048-51.
4. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008;31:1473-8.
5. Jovanovic L, Savas H, Mehta M, Trujillo A, Pettitt DJ. Frequent monitoring of A1C during pregnancy as a treatment tool to guide therapy. Diabetes Care 2011;34:53-4.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic goals and hypoglycemia: standards of care in diabetes-2025. Diabetes Care 2025;48(Supplement 1):S128-45.
7. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. 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, Amiel SA, Beck R, Biester T, 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 Professional Practice Committee. 7. Diabetes technology: standards of care in diabetes-2025. Diabetes Care 2025;48(Supplement 1):S146-66.
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, Belfiglio M, Cavaliere D, Di Nardo B, 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. Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, Bina D, Davidson J, List S. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. Diabetes Educ 2000;26:981-9.
13. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, 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. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R, 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.
15. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, Wendel CS, Adam KD, Solvas PA, 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.
16. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008;51:408-16.
17. Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. Diabetes Obes Metab 2014;16:193-205.
18. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, 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.
19. O’Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE; ESMON study group. 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.
20. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A, 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.
21. Young LA, Buse JB, Weaver MA, Vu MB, Mitchell CM, Blakeney T, 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.
22. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. Cochrane Database Syst Rev 2012;1:CD005060.
23. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, 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.
24. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. 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.
25. 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.
26. 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.

04 혈당조절의 모니터링

4-2. 연속혈당측정

1. 연속혈당측정 결과는 국제적으로 표준화된 핵심분석항목(core metrics)과 그 기준, 그리고 활동혈당개요(ambulatory glucose profile)를 사용하여 분석한다. **[비무작위대조군연구, 일반적권고]**
2. 연속혈당측정의 임상적 이득은 장치의 정확한 사용 및 정보의 적절한 적용에 대한 교육을 받은 경우에만 기대할 수 있으며, 다회인슐린주사나 인슐린펌프를 사용하려는 성인은 당뇨병전문가팀을 통한 전문적이고 체계적인 교육을 받아야 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
3. 모든 1형당뇨병 성인은 혈당을 조절하고 저혈당 위험을 낮추기 위해 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
4. 다회인슐린주사나 인슐린펌프를 사용하는 2형당뇨병 성인은 혈당조절을 위해 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
5. 기저인슐린치료를 하는 2형당뇨병 성인은 혈당조절을 위해 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용할 수 있다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**
6. 인슐린요법을 하는 당뇨병 성인 중 실시간연속혈당측정의 상시적 사용이 불가능하거나 원하지 않는 경우, 또는 비인슐린치료만 하는 2형당뇨병 성인은 혈당조절을 위해 실시간연속혈당측정을 주기적으로 할 수 있다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**
7. 1형당뇨병 임신부는 저혈당 위험을 낮추면서 혈당을 최적으로 조절하여 산과성적을 개선하기 위해 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 1.

연속혈당측정 결과는 국제적으로 표준화된 핵심분석항목(core metrics)과 그 기준, 그리고 활동혈당개요(ambulatory glucose profile)를 사용하여 분석한다. **[비무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	연속혈당측정 결과를 국제적으로 표준화된 핵심분석항목, 기준, 그리고 활동혈당개요를 사용하여 분석하는 것이 다른 분석 방법에 비해 당뇨병관리에 더 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

분석에 포함된 연구는 관찰연구 3개이다[1-3]. 모두 후향적코호트연구로, 근거수준은 아주 낮음으로, 권고범위는 일반적권고로 평가되었다.

02. 이득(편익)

2019년도에 연속혈당측정(continuous glucose monitoring)의 해석을 위한 핵심측정기준(core metrics) 및 활동혈당개요(ambulatory glucose profile)의 사용에 대한 국제지침들이 발표되었다[4]. 이 지침은 활동혈당개요보고서(ambulatory glucose profile report)를 연속혈당측정의 해석을 위한 표준형식으로 지정하였다. 활동혈당개요의 핵심측정기준 및 각각의 목표치는 아래의 표 4-2.1 및 그림 4-2.1과 같다. 이러한 목표치를 정하는 근거가 된 연구는 한국인 대상자가 포함되지 않았으므로, 동일한 기준을 한국인에게 적용할지를 그동안 한국인에서 시행된 관찰연구를 근거로 평가해 볼 수 있다.

변동계수(coefficient of variation)의 목표치는 한국인을 대상으로 한 연구에서 1형- 및 2형당뇨병 모두에서 3일간의 연속혈당측정으로 기록된 최저혈당과 역의 상관관계를 보였는데, 변동계수 36%는 국내 환자에게서도 최저혈당 70 mg/dL 미만을 예측할 수 있는 유용한 지표로 보인다[1]. 또한 국내 1형당뇨병환자에게서 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 목표범위내시간(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 활동혈당개요보고서는 표준화된 양식으로 14일 이상 축적된 시간대별 혈당을 시각적으로 보여준다(그림 4-2.1).

03. 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.

권고 2.

연속혈당측정의 임상적 이득은 장치의 정확한 사용 및 정보의 적절한 적용에 대한 교육을 받은 경우에만 기대할 수 있으며, 다화인슐린주사나 인슐린펌프를 사용하려는 성인은 당뇨병전문가팀을 통한 전문적이고 체계적인 교육을 받아야 한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	다화인슐린주사나 인슐린펌프를 사용하는 성인 당뇨병환자에게 당뇨병전문가팀을 통한 전문적이고 체계적인 연속혈당측정 교육이 일반적인 교육에 비해 연속혈당측정의 임상적 이득을 증가시키는가?
------	---

미국의 대규모 1형당뇨병코호트인 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 체계적교육이 동일하게 제공될 때에만 재현될 수 있음을 시사한다. 각 권고의 근거가 되는 임상시험들에서, 다화인슐린주사요법이나 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 이득과 유의한 상관관계를 보였다(각 권고 본문 참조).

국내에서 시행된 무작위대조군연구 2개에서 다화인슐린주사요법 중인 당뇨병환자에서 체계적교육의 효과를 입증하였다[6,7]. 47명의 1형당뇨병 대상 무작위대조군연구에서 양군 모두 연속혈당측정을 사용하였으나 체계적교육을 제공한 군에서 대조군 대비 3개월간 목표범위내시간(time in range, 70-180 mg/dL) 15.3%(95% CI 7.9 to 22.8, $p < 0.001$)와 당화혈색소 0.5%(-0.1 to -1.0%, $p < 0.001$)가 호전되었으며, 이후 대조군에서도 3개월간 체계적교육을 제공하며 추가적 호전을 보인바 있다[6]. 159명의 인슐린다화요법 중인 2형당뇨병 대상 24주 무작위대조군연구에서 연속혈당측정과 체계적교육을 받은 군에서는 당화혈색소 변화량이 $-1.00 \pm 0.12\%$ 이었으나 연속혈당측정과 일반적교육을 받은 군과 자기혈당측정과 일반적교육을 받은 군에서는 각각 $-0.63 \pm 0.13\%$, $-0.58 \pm 0.13\%$ 을 보였다[7].

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 권고 본문 참조).

권고 3.

모든 1형당뇨병 성인은 혈당을 조절하고 저혈당 위험을 낮추기 위해 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	1형당뇨병 성인에게 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용하는 것이 전통적인 자기혈당측정에 비해 혈당조절 개선과 저혈당 위험 감소에 더 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

분석에 포함된 연구는 1형당뇨병 성인을 대상으로 당화혈색소 감소를 일차결과지표로 했던 무작위대조군연구 9개[8-16]와 저혈당의 감소를 일차결과지표로 했던 무작위대조군연구 7개이다[17-23]. 두 개의 무작위대조군연구는 전형적 실시간연속혈당측정기기와 간헐스캔연속혈당측정기기를 비교하였다[24,25]. 기기를 착용하는 연구의 특성 상 위약의 사용이 불가능하여 모든 무작위연구에서 맹검(blinding)이 유지되지 않았으나, 다른 이유로 인한 바이어스의 위험은 낮았던 연구만으로도 동일한 결론을 도출할 수 있었으므로, 근거수준은 높음으로, 권고범위는 일반적권고로 평가되었다.

02. 이득(편익)

1형당뇨병 성인을 대상으로 당화혈색소의 감소를 일차결과지표로 했던 무작위대조군연구 9개[8-16] 중, 소득 수준이 낮은 1형당뇨병 성인들을 대상으로 교육이 충분히 제공되지 않은 1개의 무작위대조군연구[11]를 제외하면 모두 유의한 당화혈색소 감소효과를 보여주었다. 저혈당 발생을 일차결과지표로 하였던 7개의 무작위대조군연구[17-23] 모두에서 다화인슐린주사 혹은 인슐린펌프를 사용하는 1형당뇨병 성인에게서 적절한 교육과 함께 연속혈당측정기기를 사용하는 경우 저혈당의 빈도를 유의하게 낮출 수 있었다. 이러한 연구들은 모두 연구시작 시점에 당화혈색소 수준에 관계없이[23], 기저당화혈색소가 적절한 환자

에게서도 나타났으며[21,23], 저혈당무감지증이 있거나 빈번한 중증저혈당이 있어 저혈당에 의한 사망위험이 증가하는 환자 군에서도 인슐린펌프/다회인슐린주사 중 어느 쪽을 사용하든 모두 증명되었다[19,20]. 또한 전형적 실시간연속혈당측정장치 뿐만 아니라, 간헐스캔연속혈당측정장치를 사용한 경우에도 일관된 이득이 증명되었다[17].

그러나 전형적 실시간연속혈당측정장치와 간헐스캔연속혈당측정장치를 비교한 무작위대조군연구에서 목표범위미만시간(time below range, 70 mg/dL 미만) 및 목표범위내시간(time in range, 70-180 mg/dL)은 전형적 실시간연속혈당측정장치에서 우월하였다[24,25].

간헐스캔연속혈당측정장치도 무작위대조군연구를 통해 1형당뇨병에서 자기혈당 대비 당화혈색소 0.5%, 목표범위미만시간(time below range, 70 mg/dL 미만) 3.0%, 목표범위내시간(time in range, 70-180 mg/dL) 9.0%의 호전을 보인 바 있다 [16]. 그러나 1형당뇨병에서 간헐스캔연속혈당측정장치로 충분한 이득을 얻지 못하는 경우, 전형적 실시간연속혈당측정장치의 사용이 추천된다.

03. 위해

삽입형연속혈당측정장치 이외에 대부분의 연속혈당측정장치는 피부에 부착되는 특징으로 인해 접촉성피부염이 나타날 수 있다. 현재까지 연속혈당측정으로 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.

권고 4.

다회인슐린주사나 인슐린펌프를 사용하는 2형당뇨병 성인은 혈당조절을 위해 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	다회인슐린주사나 인슐린펌프를 사용하는 2형당뇨병 성인에게 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용하는 것이 전통적인 자기혈당측정에 비해 혈당조절 개선과 저혈당 위험 감소에 더 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조군연구 5개와 사후분석 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 높음, 권고범위는 일반적권고로 평가되었다.

02. 이득(편익)

다회인슐린주사를 사용하는 158명의 2형당뇨병 성인에게서 시행된 무작위대조군연구인 DIAMOND 연구는 24주째의 당화혈색소 변화를 일차결과지표로 하여 시행되었다. 이 연구에서 평균 당화혈색소는 연구 시작 시 8.5%였고, 24주째는 연속혈당

측정군에서 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[26]. 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[26]. 이 연구의 사후분석에서 60세 이상의 환자군에서도 유의한 당화혈색소 감소효과를 보여주었다[27].

다회인슐린주사 혹은 인슐린펌프를 사용하는 224명의 2형당뇨병 성인에게서 특화된 교육 없이 간헐스캔연속혈당측정으로 자기혈당측정을 대체하는 것이 자기혈당측정의 사용보다 혈당조절을 개선하는지를 검증하는 무작위대조군연구가 시행되었다. 이 연구에서 일차결과지표인 6개월째의 당화혈색소 변화는 두 군 간에 유의한 차이를 보여주지 못했으며, 단 65세 미만의 대상자에게서는 간헐스캔연속혈당측정군에서 유의하게 큰 차이를 보여주었다. 이차결과변수 중 저혈당 발생은 간헐스캔연속혈당측정군에서 감소하였고, 치료만족도는 간헐스캔연속혈당측정군이 우월하였다[28].

다회인슐린주사를 사용하는 2형당뇨병 성인에게서 특화된 교육과 함께 간헐스캔연속혈당측정으로 자기혈당측정을 대체하는 것이 치료만족도를 개선하는지를 검증하는 무작위대조군연구가 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)[29].

국내에서 진행된 159명의 인슐린다회요법 중인 2형당뇨병 대상 24주 무작위대조군연구에서는 간헐스캔연속혈당측정과 체계적교육을 받은 중재군에서 당화혈색소 변화량이 -1.00±0.12%이었으며 대조군 1(연속혈당측정과 일반적교육)과 대조군 2(자기혈당측정과 일반적교육)에서는 각각 -0.63±0.13%(p=0.0367, 중재군과 비교), -0.58±0.13%(p=0.0193, 중재군과 비교)을 보였다[7]. 목표범위미만시간(time below range, 70 mg/dL 미만)의 경우는 대조군 2와 비교 시에만 유의미한 호전을 보였다. 연구에서 지속형인슐린 기반의 혼합형인슐린 사용자도 포함이 되었으며 추가적으로 2회 이상의 속효성인슐린을 투약하는 경우에 연구에 포함이 되었고, 중간형 기반의 혼합형인슐린 사용자는 제외되었다[7].

76명의 인슐린치료(인슐린다회요법 17%) 중인 2형당뇨병 대상의 장기간(1년) 무작위대조군연구에서는 실시간연속혈당측정 사용 시 자기혈당 대비 목표범위내시간(time in range, 70-180 mg/dL) 15.2%(95% CI 4.6-25.9), 당화혈색소 0.9%(95% 0.3 to 1.4%), 체중 3.3 kg(95% CI 1.1 to 5.5 kg) 호전을 보였으며 만족도조사에서도 호전을 보였다[30].

03. 위해

모든 연속혈당측정장치는 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.

04. 이득과 위해의 균형

과거의 전형적 실시간연속혈당측정장치 연구에서는 자기혈당측정을 병행하는 형태로 임상시험이 진행되었으나 최근에는

자기혈당측정 병행 없이 연속혈당측정만을 사용한 무작위대조군연구들이 출판되었다[26,30]. 스캔연속혈당측정을 사용한 임상시험들은 아직 실시간 경고(alarm) 기능이 없던 세대의 기기를 사용했다. 현재 세대의 기기들은 자기혈당측정의 병행 없이 사용하는 실시간연속혈당측정장치, 실시간 알람기능을 갖춘 간헐스캔연속혈당측정장치들로서, 이들 임상시험보다 추가적인 이득을 기대할 수 있으나 아직 이를 검증한 무작위대조군연구는 출판되지 않았다.

권고 5.

기저인슐린치료를 하는 2형당뇨병 성인은 혈당조절을 위해 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용할 수 있다.

[무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	기저인슐린치료를 받는 2형당뇨병 성인에게 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용하는 것이 전통적인 자기혈당측정에 비해 혈당조절 개선에 더 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조군연구 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.

02. 이득(편익)

1차진료 환경에서 식전초단기작용인슐린 없이 기저인슐린만을 사용하는 175명의 2형당뇨병 성인에게서 시행된 무작위대조군연구인 MOBILE 연구는 8개월 쯤의 당화혈색소를 일차결과지표로 하여 시행되었다. 이 연구에서 평균 당화혈색소는 연속혈당측정군에서 연구 시작 시 9.1%였고, 8개월 쯤에는 8.0%로 감소하였다. 대조군에서는 연구 시작 시 9.0%였고, 8개월 쯤에 8.4%였으며, 당화혈색소 변화는 두 군 간에 유의한 차이를 보였다[adjusted difference in mean change, -0.4%(95% CI, -0.8% to 0.1%), P=0.02]. 연속혈당측정으로 평가한 목표혈당 범위 내 시간의 비율도 연속혈당측정군에서는 59%, 대조군에서는 43%로 유의한 차이를 보였다(P < 0.001)[31]. 이 연구의 후속연구로, 처음에 연속혈당측정군에 배정되었던 106명 중 53명은 연속혈당측정을 계속 유지하고, 나머지 53명은 중단하도록 다시 무작위배정하여 관찰한 결과, 연속혈당측정을 계속 유지했던 군에서는 연구 시작 전 목표범위내시간 44%로부터 8개월 쯤에는 56%, 14개월 쯤에는 57%로 연속혈당측정의 이득이 계속 유지된 반면, 연속혈당측정을 중단한 군에서는 연구 시작 전 목표범위내시간 38%로부터 8개월 쯤에는 62%, 14개월 쯤에는 50%로 연속혈당측정의 이득이 절반 정도로 감소한 결과를 보였다[32]. 따라서 MOBILE 연구는 다회인슐린주사가 아닌 기저인슐린만을 사용하는 2형당뇨병 성인에서도 연속혈당측정의 상시적사용이 필요함을 보여주었다.

76명의 인슐린치료(기저인슐린 83%) 중인 2형당뇨병 대상의 장기간(1년) 무작위대조군연구에서는 실시간연속혈당측정 사용 시 자기혈당 대비 목표범위내시간(time in range, 70-180 mg/dL) 15.2%(95% CI 4.6-25.9), 당화혈색소 0.9%(95% 0.3 to 1.4%), 체중 3.3 kg(95% CI 1.1 to 5.5 kg) 호전을 보였으며 만족도조사에서도 호전을 보였다[30]. 다회인슐린요법도 연구에 17% 포함이 되어있었으나, 다수가 기저인슐린 사용자였다.

국내에서 아직 MOBILE 연구와 유사하게 기저인슐린만을 사용하는 2형당뇨병 성인으로 연구 대상자를 제한한 연구는 없었

으나, 다회인슐린주사요법을 사용하지 않는 120명의 2형당뇨병 성인을 대상으로 3개월간 간헐스캔연속혈당측정을 상시적으로 사용하는 것의 이득을 평가한 무작위대조군연구에 해당 환자군이 일부 포함되었다. 전체 연구 대상자 중 27.5%가 기저인슐린을 사용했고, 간헐스캔연속혈당측정군 중 19명(32.8%), 대조군 중 14명(22.6%)이 인슐린을 사용하였다. 이 연구에서 인슐린 사용 여부는 당화혈색소 변화 정도와 연관이 없었으나, 인슐린사용자에서 목표범위내시간의 증가 및 목표범위미만시간의 감소가 더욱 뚜렷하게 나타났다[33].

03. 위해

모든 연속혈당측정장치는 피부에 부착되는 특징으로 인해 접촉성피부염이 나타날 수 있다. 현재까지 연속혈당측정으로 자기혈당측정을 대체하는 경우 저혈당 빈도의 증가가 보고된 적은 없었다. 접촉성피부염 이외의 부작용이 없고 대부분 알레르기 항원을 확인하고 제거함을 통해 조절이 가능하다.

04. 이득과 위해의 균형

분석에 포함된 기저인슐린 사용자 무작위대조군연구들에서는 자기혈당측정 병행없이 연속혈당측정 단독으로 사용하도록 하였다. 스캔연속혈당측정을 사용한 임상시험들은 아직 실시간 경고(alarm) 기능이 없던 세대의 기기를 사용했다. 현재 세대의 기기들은 자기혈당측정의 병행 없이 사용하는 실시간연속혈당측정장치, 실시간 알람기능을 갖춘 간헐스캔연속혈당측정장치들로서, 이들 임상시험보다 추가적인 이득을 기대할 수 있으나 아직 이를 검증한 무작위대조군연구는 출판되지 않았다.

권고 6.

인슐린요법을 하는 당뇨병 성인 중 실시간연속혈당측정의 상시적 사용이 불가능하거나 원하지 않는 경우, 또는 비인슐린치료만 하는 2형당뇨병 성인은 혈당조절을 위해 실시간연속혈당측정을 주기적으로 할 수 있다.

[무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	인슐린요법을 하는 당뇨병 성인 중 실시간연속혈당측정의 상시적 사용이 불가능하거나 원하지 않는 경우, 또는 비인슐린치료만 하는 2형당뇨병 성인에게 실시간연속혈당측정을 주기적으로 사용하는 것이 전통적인 자기혈당측정에 비해 혈당조절 개선에 더 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조군연구 5개이다. 기기를 착용하는 연구의 특성 상 위약의 사용이 불가능하여 모든 무작위연구에서 맹검이 유지되지 않았다. 한 연구는 52주간 추적결과 분석에서 33%의 대상자가 일차결과지표에 결측값이 포함되었다[34,35]. 다른 한 연구에서는 탈락률이 12%로, 계획된 10%보다 높았으며, 추적기간은 3개월이었다[36]. 근거수준은 장기 추적결과에 대해서는 낮음으로, 권고범위는 제한적권고로 평가하였다.

02. 이득(편익)

식전초단기작용인슐린을 사용하지 않는 2형당뇨병 성인에게서 12주간 연속혈당측정을 간헐적으로(2주간 사용 후 1주 휴식을 반복) 사용하는 것이 혈당조절을 개선하는지 평가하는 무작위대조군연구가 시행되었다. 일차결과지표는 12주째 및 52주째

의 당화혈색소 감소였다(12주부터 52주까지는 연속혈당측정을 사용하지 않고 관찰하였다). 이 연구의 수행 당시 아직 실시간 연속혈당측정장치를 자기혈당측정 없이 단독으로 사용하는 것은 허가되지 않았으므로 자기혈당측정의 보조수단으로 사용했고, 대조군처럼 매식전, 취침전의 자기혈당측정을 병행하도록 하였다. 연구결과 실시간연속혈당측정을 사용했을 때, 12주째 및 52주째에 모두 대조군보다 유의하게 우수한 당화혈색소 감소효과를 보였다[34,35]. 국내에서 시행된 연구로서 2형당뇨병 성인을 대상으로 12주간 1개월에 한 번씩 3일간의 실시간연속혈당측정을 적용하는 것이 유의한 당화혈색소 감소효과를 보이는지를 평가한 무작위대조군연구가 있다[36]. 이 연구는 당화혈색소가 8-10%인 65명의 환자를 대상으로 하였고, 인슐린을 사용하는 환자와 경구혈당강하제만 사용하는 환자가 모두 포함되었다. 실시간연속혈당측정군은 300 mg/dL를 초과하는 고혈당경고가 있는 경우 운동량을 늘리고 식사조절을 하도록 교육받았고, 저혈당경고(60 mg/dL 미만)가 있는 경우 자기혈당측정으로 확인 후 저혈당을 교정하도록 하였다. 당시 사용된 실시간연속혈당측정장치의 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 $9.1 \pm 1.0\%$ 에서 $8.0 \pm 1.2\%$ 로, 대조군은 $8.7 \pm 0.7\%$ 에서 $8.3 \pm 1.1\%$ 으로 감소하여, 실시간연속혈당측정군에서 더 큰 폭의 감소를 보였다($P=0.004$)[36]. 두 연구 모두 실시간연속혈당측정군과 대조군의 저혈당 발생 빈도에는 유의한 차이가 없었다. 국내환자를 대상으로 시행된 연구에서 실시간연속혈당측정군은 열량섭취의 감소, 체중 및 체지방량지수 감소, 식후혈당의 감소, 운동시간의 증가 등이 나타났다[36].

국내에서 다회인슐린주사요법을 사용하지 않는 120명의 2형당뇨병 성인을 대상으로 3개월간 간헐스캔연속혈당측정을 상용하는 것의 이득을 평가한 연구가 발표되었다. 이 연구에서 간헐스캔연속혈당측정군은 식후혈당의 상승이 나타나는 경우 식사의 내용이 건강하지 않은 식사라면 식사내용을 바꾸고, 건강한 식사였다면 식사량을 줄이도록 교육받았다. 간헐스캔연속혈당측정군은 대조군보다 더 큰 폭의 당화혈색소 감소를 보였다(risk-adjusted difference 20.50%, 95% CI 20.74 to 20.26, $P < 0.001$)[33].

다른 국내연구로서 인슐린을 사용하지 않는 61명의 2형당뇨병 성인에서 연구시작 시 모든 연구 참여자에서 6일간 맹검상태로 실시한 전문가연속혈당측정을 기반으로 'Pattern Snapshot Report'에 기반한 생활습관교육을 시행한 후, 7일간의 실시간 연속혈당측정을 연구시작시점에 추가로 시행한 군(group 1), 7일간의 실시간연속혈당측정을 연구시작시점 및 연구시작 후 3개월째 등 두 차례 시행한 군(group 2)과 대조군의 당화혈색소 변화를 비교한 무작위대조군연구가 발표되었다. 전체 연구 참여자들에서 group 1(adjusted difference = 0.60%, $P=0.044$), group 2(adjusted difference = 0.64%, $P=0.014$) 모두 대조군 대비 유의하게 3개월째의 당화혈색소의 감소를 보였으나, 일차결과지표였던 6개월째의 당화혈색소 감소는 group 2에서만 유의한 감소를 보였다(adjusted difference = 0.68%, $P=0.018$). 하루 자기혈당측정 횟수로 나누어 분석했을 때, 자기혈당측정을 하루 1.5회 이상 시행했던 참여자들에서는 group 1과 group 2 모두 3개월 및 6개월째에 대조군 대비 유의한 당화혈색소 감소를 보였으나, 자기혈당측정을 하루 1.5회 미만 시행했던 참여자들에서는 모두 유의한 차이를 보이지 않았다. 이 연구는 하루 2회의 자기혈당측정을 통한 보정이 필요한 실시간연속혈당측정장치를 사용해 시행되었다[37].

또 다른 국내연구로서 인슐린을 사용하지 않는 294명의 2형당뇨병 성인에서 인공지능기반 디지털헬스케어 플랫폼의 효과를 48주간 본 무작위대조군연구가 있다[38]. 대상자는 1:1:1 비율로 일반적 당뇨병관리군(group A), 인공지능기반 디지털헬스케어 플랫폼 사용군(group B), group B에 추가로 실시간연속혈당측정을 3개월에 1주씩 간헐적으로 사용한 군(group C)으로 배정되었다. 48주 시점에 디지털헬스케어 플랫폼 사용군(group B)에서 대조군(group A) 대비 당화혈색소 0.28% 호전을

보였으며, 연속혈당측정을 간헐적으로 사용한 군(group C)에서는 대조군(group A) 대비 당화혈색소 0.44% 호전을 보였다. Group B와 group C를 비교한 분석에서는 12, 24, 36, 48주 분석 중 36주 째에만 유의미한 차이를 보였다. 다만, sample size 계산상 두 군(group B vs C)을 비교하도록 계산된 것이 아니므로 해석에 참고가 필요하다.

03. 위해

모든 연속혈당측정장치는 피부에 부착되는 특징으로 인해 접촉성피부염이 나타날 수 있다. 현재까지 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.

04. 이득과 위해의 균형

분석에 포함된 연구 모두 실시간연속혈당측정장치를 현재와 같이 자기혈당측정의 병행 없이 사용하는 형태로 임상시험이 진행되지는 않았다. 현재 세대의 기기들은 자기혈당측정의 병행 없이 사용하는 실시간연속혈당측정장치, 실시간 경고기능을 갖춘 간헐스캔연속혈당측정장치들이 이들 임상시험보다 추가적인 이득을 기대할 수 있으나 아직 이를 검증한 무작위대조군 연구는 출판되지 않았다.

권고 7.

1형당뇨병 임신부는 저혈당 위험을 낮추면서 혈당을 최적으로 조절하여 산과성적을 개선하기 위해 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용한다. **[무작위대조군연구, 일반적인권고]**

핵심질문	1형당뇨병 임신부에게 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용하는 것이 전통적인 자기혈당측정에 비해 저혈당 위험을 낮추면서 혈당을 최적으로 조절하고 산과성적을 개선하는 데 더 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조군연구 1개이다[39]. 기기를 착용하는 연구의 특성 상 위약의 사용이 불가능하여 모든 무작위대조군연구에서 맹검이 유지되지 않았으나, 다른 이유로 인한 바이어스의 위험은 낮았으므로 근거수준은 높음으로, 권고범위는 일반적권고로 평가되었다.

02. 이득(편익)

Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes(CONCEPTT) 연구는 다회인슐린주사요법 혹은 인슐린펌프를 사용하는 215명의 임신 중(임신주수 13주 6일 이하)인 1형당뇨병 성인에게서 실시간연속혈당측정이 혈당조절과 산과성적을 개선할 수 있는지 알아본 국제다기관무작위대조군연구이다[39]. 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). 목표범위내시간(63-140 mg/dL)은 연속혈당측정군은 68%, 대조군은 61%였다(P=0.0034). 중증저혈당 빈도 및 목표범위미만시간은 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[39].

1형당뇨병 임신부에게서 연속혈당측정기기를 상용하는 것과 달리, 임신당뇨병 및 임신 중인 1형, 2형당뇨병에서 주기적으로 시행된 실시간연속혈당측정, 후향적연속혈당측정의 이득은 명확하지 않다. 123명의 1형당뇨병 및 31명의 2형당뇨병 임신부에게서 실시간연속혈당측정을 8, 12, 21, 27, 33주째에 6일간 사용한 무작위대조군연구는 일차결과지표인 LGA의 빈도를 포함해 혈당 및 산과성적의 차이를 보여주지 못했다[40]. 또한 임신 24-28주의 임신당뇨병 성인에게서 24-28주 혹은 28-36주에 1-4주간격으로 전문가상담 시에 연속혈당측정 결과를 활용하는 후향적연속혈당측정을 이용한 연구도 이득을 보여주지 못했다[41].

03. 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.

표 4-2.1 연속혈당측정의 해석을 위한 핵심 측정 기준(core metrics)

핵심 측정 기준	목표치
환자의 연속혈당측정기기 사용기간(일)	14일 이상
연속혈당측정 활성화사용 시간비율(%)	70% 이상
평균혈당(mg/dL)	해당 없음
혈당관리표시기(Glucose management indicator, GMI)	
변동계수(Coefficient of variation, %CV)	36% 이하
목표범위내시간(Time in range, TIR)	표 4-2.2 참조

표 4-2.2 혈당의 영역별, 환자군별 권장 목표

	1형당뇨병/2형당뇨병		고위험군/고령: 1형당뇨병/2형당뇨병	
	혈당범위(mg/dL)	일중 비율	혈당범위(mg/dL)	일중 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)
목표범위내	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% (15분/일)
2단계 저혈당(매우 낮음)	< 54 mg/dL	< 1% (15분/일)		

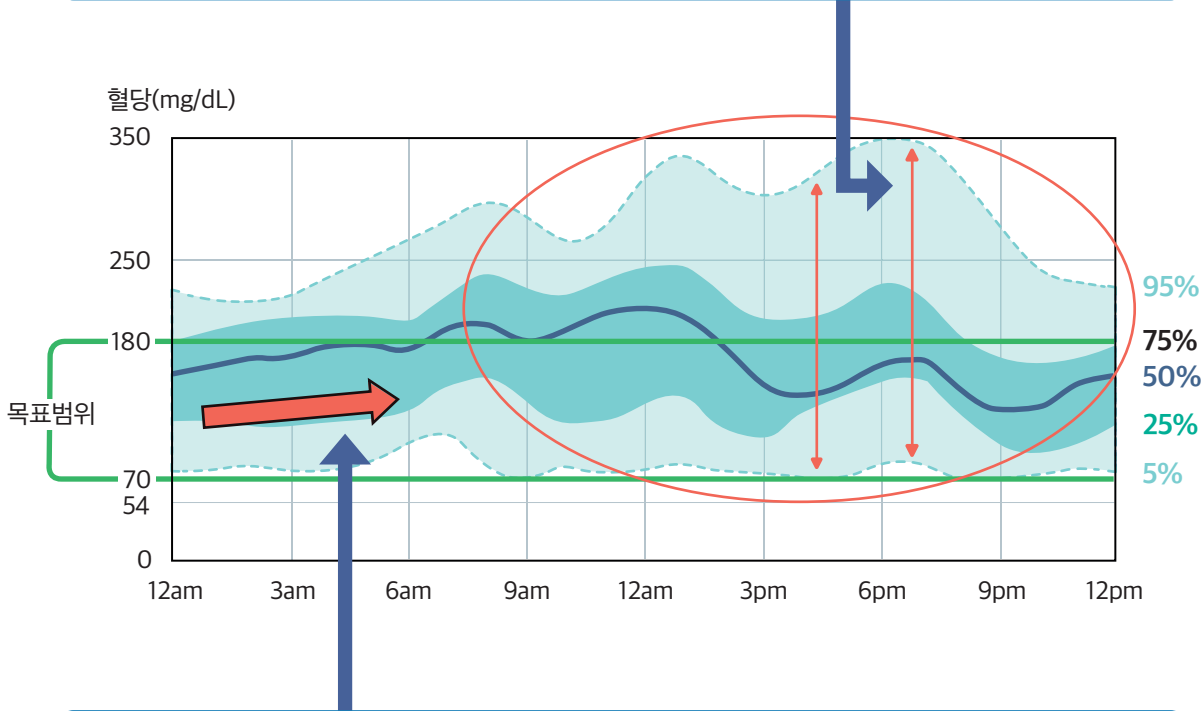
	임신부:1형당뇨병 ³⁾		임신부: 임신당뇨병 및 2형당뇨병 ⁴⁾	
	혈당범위(mg/dL)	일중 비율	혈당범위(mg/dL)	일중 비율
2단계 고혈당(매우 높음)				근거자료 없음
1단계 고혈당(높음)	> 140 mg/dL	< 25% (6시간/일)	> 140 mg/dL	
목표범위내	63~140 mg/dL	> 70% (17시간/일)	63~140 mg/dL	
1단계 저혈당(낮음)	< 63 mg/dL	< 4% (1시간/일) ²⁾	< 63 mg/dL	
2단계 저혈당(매우 낮음)	< 54 mg/dL	< 1% (15분/일)	< 54 mg/dL	

¹⁾혈당이 > 250 mg/dL인 비율을 포함하는 비율임.
²⁾혈당이 < 54 mg/dL인 비율을 포함하는 비율임.
³⁾목표범위는 제한된 근거에 기반함. 더 많은 연구가 필요함.
⁴⁾2형당뇨병 임신부/임신당뇨병에 대한 근거가 매우 제한적이기 때문에 이에 대한 목표범위 비율은 제시되지 않음.

그림 4-2.1 활동혈당개요(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.

- 주간 혈당의 50% 선이 움직이는 방향을 참고하여 탄수화물계수 및 교정계수가 적절했는지 평가
- 5% 선과 95% 선 사이의 간격, 25% 선과 75% 선 사이의 간격이 넓은 시간대는 혈당의 변동성이 큰 시간대임 탄수화물계량을 점검하고 추세 화살표의 사용, 식사 내용 및 인슐린주사 시기를 조정하여 변동성을 완화



- 야간혈당의 50% 선이 움직이는 방향을 참고하여 기저인슐린의 용량을 조정합니다(단, 자기 전 교정인슐린을 투여한 경우는 교정인슐린의 영향도 고려).

출처: 대한당뇨병학회 환자관리위원회, 연속혈당측정을 이용한 혈당조절 길잡이 2021



연속혈당측정을 이용한
혈당조절 길잡이

<https://www.diabetes.or.kr/bbs/?code=cgm&mode=view&number=803&page=1&code=cgm>

참고문헌

1. Jin SM, Kim TH, Bae JC, Hur KY, Lee MS, Lee MK, 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, Ahn JY, Kim G, Hur KY, 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, Park SW, Kim Y, Hur KY, 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, Amiel SA, Beck R, Biester T, 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, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, 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. Yoo JH, Kim G, Lee HJ, Sim KH, Jin SM, Kim JH. Effect of structured individualized education on continuous glucose monitoring use in poorly controlled patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;184:109209.
7. Kim JY, Jin SM, Sim KH, Kim BY, Cho JH, Moon JS, et al. Continuous glucose monitoring with structured education in adults with type 2 diabetes managed by multiple daily insulin injections: a multicentre randomised controlled trial. *Diabetologia* 2024;67:1223-34.
8. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, 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.
9. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, 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.
10. Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, Buscema M, Frittitta L, Squatrito S, 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.
11. Sequeira PA, Montoya L, Ruelas V, Xing D, Chen V, Beck R, et al. Continuous glucose monitoring pilot in low-income type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:855-8.
12. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group; Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464-76.
13. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schutz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, 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.
14. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, 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.
15. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, 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.
16. Leelarathna L, Evans ML, Neupane S, Rayman G, Lumley S, Cranston I, et al. Intermittently scanned continuous glucose monitoring for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2022;387:1477-87.
17. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2254-63.
18. Hermanns N, Schumann B, Kulzer B, Haak T. 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.
19. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH, 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.
20. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier 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.
21. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group; Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378-83.
22. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:795-800.
23. Seyed Ahmadi S, Westman K, Pivodic A, Olafsdottir AF, Dahlqvist S, Hirsch IB, 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.
24. Haskova A, Radovnicka L, Petruzelkova L, Parkin CG, Grunberger G, Horova E, 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.
25. Visser MM, Charleer S, Fieuws S, De Block C, Hilbrands R, Van Huffel L, et al. Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*

- 2021;397:2275-83.
26. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, 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.
27. Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C; DIAMOND Study Group. 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.
28. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. 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.
29. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, Landau Z, Ganz T, Yanuv I, 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.
30. Lind N, Christensen MB, Hansen DL, Norgaard K. Comparing continuous glucose monitoring and blood glucose monitoring in adults with inadequately controlled, insulin-treated type 2 diabetes (Steno2tech Study): a 12-month, single-center, randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2024;47:881-9.
31. Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with basal insulin: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:2262-72.
32. Aleppo G, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al. The effect of discontinuing continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Care* 2021;44:2729-37.
33. Choe HJ, Rhee EJ, Won JC, Park KS, Lee WY, Cho YM. Effects of patient-driven lifestyle modification using intermittently scanned continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: results from the randomized open-label PDF study. *Diabetes Care* 2022;45:2224-30.
34. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:32-8.
35. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. 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.
36. Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA, 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.
37. Moon SJ, Kim KS, Lee WJ, Lee MY, Vigersky R, Park CY. Efficacy of intermittent short-term use of a real-time continuous glucose monitoring system in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:110-20.
38. Lee YB, Kim G, Jun JE, Park H, Lee WJ, Hwang YC, et al. An integrated digital health care platform for diabetes management with AI-based dietary management: 48-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2023;46:959-66.
39. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2347-59.
40. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:1877-83.
41. Wei Q, Sun Z, Yang Y, Yu H, Ding H, Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2016;6:19920.



05

포괄적인 자기관리

05 포괄적인 자기관리

5-1. 당뇨병 자기관리

- 1. 당뇨병 자기관리교육은 당뇨병 예후를 개선하고 삶의 질을 높이기 위해 모든 당뇨병환자에게 시행한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
- 2. 자기관리교육은 당뇨병 진단 시부터 시작한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
- 3. 당뇨병 진단 후 매년, 치료목표에 도달하지 못했을 때, 자기관리에 영향을 주는 문제가 발생했을 때, 자기관리교육의 필요성을 평가하여 교육을 시행한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
- 4. 환자 중심의 자기관리교육을 위해, 의료, 간호, 영양, 운동, 약물, 사회복지 각 분야의 자격을 갖춘 교육자가 참여해야 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
- 5. 당뇨병 자기관리교육에 디지털기기 활용을 적극적으로 고려한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 1.
당뇨병 자기관리교육은 당뇨병 예후를 개선하고 삶의 질을 높이기 위해 모든 당뇨병환자에게 시행한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 2.
자기관리교육은 당뇨병 진단 시부터 시작한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 3.
당뇨병 진단 후 매년, 치료목표에 도달하지 못했을 때, 자기관리에 영향을 주는 문제가 발생했을 때, 자기관리교육의 필요성을 평가하여 교육을 시행한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

핵심질문	1. 당뇨병 자기관리교육은 당뇨병환자의 예후를 개선시키는가? 2. 새로 진단받은 2형당뇨병환자에서 자기관리교육은 예후를 개선시키는가? 3. 자기관리교육은 정기적으로 반복했을 때, 당뇨병환자의 혈당조절에 더 도움이 되는가?
------	---

01. 근거수준

당뇨병 자기관리교육은 무작위대조군연구, 메타분석, 전향적코호트연구에서 당뇨병환자의 혈당관리, 혈압 및 지질관리, 체중 관리, 생활습관개선뿐만 아니라 당뇨병의 만성합병증과 사망률을 낮추고 삶의 질을 향상시킴이 입증되었다.

02. 이득(편익)

당뇨병환자의 자기관리교육은 당뇨병기본지식 습득, 의사결정능력, 자기관리기술, 문제해결 능력의 함양, 건강관리팀과의 협력을 목적으로 한다[1]. 자기관리교육과 포괄적인 보건의료서비스 제공을 결합한 만성관리모델은 5년 추적관찰기간 동안 당뇨병의 만성합병증과 사망률을 유의하게 낮췄다[2]. 다수의 무작위대조군연구에서 자기관리교육은 당뇨병환자의 혈당개선, 생활습관개선 및 합병증 예방 효과가 있음이 입증되었고[3-6], 42개 무작위대조군연구의 메타분석 결과(13,017명), 1.5년의 추적관찰 기간 동안 사망률을 26% 감소시켰다[7].

자기관리교육에 의한 혈당 호전 정도는, 18세 이상 2형당뇨병환자를 대상으로 한 무작위대조군연구의 메타분석에서 약 -0.2~0.6% 내외로 보고되었다[8-10]. 자기관리교육은 혈당 외의 대사지표도 개선시킬 수 있는데, 39개 메타분석 결과(2형당뇨병 10,500명), HbA1c 개선은 -0.64%, 체질량지수는 -0.60 kg/m², 허리둘레 -0.37 cm, LDL 콜레스테롤 -4.33 mg/dL, 수축기혈압 -3.72 mmHg로 모두 유의하게 개선되었다[9]. 임상지표 외에도 당뇨병관리에 대한 동기부여, 생활습관개선, 발관리 능력, 자기효능감, 만족감, 삶의 질을 개선시킴이 무작위대조군연구 및 메타분석에서 입증되었다[8,11,12].

진단 초 자기관리교육은 생활습관개선 및 자기혈당측정, 발관리, 약물순응도, 금연 등 자기관리 능력을 향상시키고 자기효능감을 개선시킬 수 있음이 무작위대조군연구에서 입증되었다[13,14]. 새로 진단받은 당뇨병환자의 청구자료 기반 후향적코호트에서, 당뇨병 자기관리교육은 당뇨병 진단 1년 내 입원 횟수를 14% 감소시켰고, 의료비용을 줄였으며[15], 1,307,963명을 7.6년의 추적관찰 기간 동안 사망률을 유의하게 감소시켰다[16].

새로 진단받은 2형당뇨병환자의 경우 자기관리교육에 의한 혈당강하효과는 대조군에 비해 뚜렷하지 않을 수 있다. 새로 진단받은 2형당뇨병환자를 대상으로 교육의 효과를 증명한 대표적인 다기관무작위대조군연구인 DESMOND 연구는 진단 12주 이내의 당뇨병환자를 대상으로, 의학영양요법, 운동요법, 심혈관질환 위험인자관리 및 심리적인 치료 등이 포함된 6시간의 교육의 효과를 본 연구이다. 4, 8, 12개월 추적관찰하는 동안 HbA1c는 개선되었으나, 대조군에 비해 유의한 차이가 없었다(12개월 HbA1c 변화: 교육군, -1.49%; 대조군 -1.21%)[14]. 새로 진단받은 당뇨병환자의 경우, 치료 초기 혈당강하속도가 크기 때문에, DESMOND 연구에서 대조군에 비해 HbA1c의 호전 정도에 통계적인 차이가 없었을 가능성이 있다. 또한 단 6시간의 교육의 효과가 혈당강하효과를 보이기에는 충분하지 않았을 수 있다. 3-9개월 유병기간의 18세 이상 2형당뇨병환자를 대상으로 한 무작위대조군연구에서 4주간의 자기관리교육은 대조군에 비해 12주 후 HbA1c 0.32%의 유의한 감소를 가져왔으며[13], 진단 2년 이내의 2형당뇨병환자를 대상으로 9개월 간 총 36시간을 교육한 무작위대조군연구의 경우, 5년 동안 지속되는 HbA1c 개선 효과가 있었다[17]. 또한 약물을 복용하고 있지 않은 초기의 당뇨병환자를 대상으로 자기관리교육을 했을 때, 당화혈색소를 개선하고 당뇨병의 관해율을 높일 수 있었다[18].

DESMOND 연구는 연구 기간 중 HbA1c의 감소는 없었으나, 생활습관 변화, 흡연습관, 체중감량 등에 의미 있는 개선이 있었으며[14], 이들 지표 개선을 기반으로 질보정 기대여명(quality adjusted life year, QALY)을 추산하였을 때, 연구에 사용된 교육 비용이 실제 교육 비용보다 고가였음에도 비용효과적이라는 결과를 보였다[19].

당뇨병 자기관리교육의 필요성은, (1) 진단 후 매년, (2) 치료목표를 도달하지 못했을 때, (3) 자기관리에 영향을 주는 문제(질병, 신체능력 제한, 심리적인 문제, 사회경제적 문제 등)가 발생했을 때, 재평가해야 한다[1].

정기적인 평가 및 반복적인 자기관리교육의 효과를 본 무작위대조군연구는 많지 않다. 제한된 수의 무작위대조군연구에서 자기관리를 위한 반복 교육은 장기간의 혈당개선 및 생활습관 유지에 도움이 되었다. 무작위대조군연구에서 6개월의 자기관리 교육 후 24개월의 추가적인 역량강화프로그램은 6개월 개선된 식습관을 지속하는데 효과적이었으며, 당뇨병 관련 삶의 질을 유의하게 개선시켰을 뿐만 아니라[20], 이후 1년 추적관찰 시점에서 혈당 및 고지혈증의 유의한 개선 효과가 입증되었다[21]. 또한 당뇨병환자 815명에 대해 2년간 3개월마다 2시간의 교육의 효과를 본 다기관무작위대조군연구에서는 4년의 장기 추적 관찰 기간 동안 혈당, 혈압, 고지혈증 개선효과가 유지되었고[12], 삶의 질, 당뇨병 지식, 건강습관 모두 대조군에 비해 추적관찰 기간 중 양호했다[12]. 9개월 간 총 36시간의 자기관리교육도 5년 동안 지속되는 HbA1c 개선 효과가 보고되어[17], 반복적인 당뇨병교육은 장기간의 혈당개선 효과를 가져올 수 있음을 확인할 수 있다.

19개의 무작위대조군연구를 포함한 메타분석에서(3,114명 환자), 자기관리교육 기간을 3개월 미만, 3-6개월, 6개월 초과로 나눠 분석했을 때, HbA1c 감소효과는 각각 -0.85 [95% 신뢰구간, -1.28, -0.43], -0.42 [95% 신뢰구간, -0.76, -0.09], -0.10 [95% 신뢰구간, -0.35, 0.16]으로 3개월 미만의 연구인 경우 더 큰 것으로 보이지만 연구 간의 이질성이 컸으며, 6개월 이상의 교육 효과를 본 연구는 단 3건 포함되어 있었다[8].

03. 위해

교육 인력, 재화, 소모품 및 시스템 구축을 위한 비용 및 환자의 경제적 부담 외, 당뇨병의 자기관리교육의 위해는 없다.

04. 이득과 위해의 균형

장기간 지속되는 당뇨병의 만성합병증 예방 및 사망률 감소, 삶의 질 개선을 고려할 때, 당뇨병 자기관리교육의 이득은 위해를 상회한다. 인력, 재화, 소모품 등을 교육의 비용으로 산정하여 대사지표별로 비용효과 크기를 비교했을 때, 혈당, 혈압, 중성지방이 개선 효과는 LDL, HDL콜레스테롤 개선효과에 비해 비용 효과적이었다[22].

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

자기관리교육에 대한 무작위대조군연구는 연구 대상, 교육 내용, 방법, 기간 등이 서로 이질적이다. 교육프로그램 뿐만 아니라 피교육자의 교육수준과 경제적인 수준에 따라서 교육의 효과에 차이가 있기 때문에, 메타분석의 정량 평가 결과를 그대로 받아들이는 것보다는, 정성 평가하여 해석하는 것이 필요하다.

권고 4.

환자 중심의 자기관리교육을 위해, 의료, 간호, 영양, 운동, 약물, 사회복지 각 분야의 자격을 갖춘 교육자가 참여해야 한다.

[전문가의견, 일반적권고]

권고 5.

당뇨병 자기관리교육에 디지털기기 활용을 적극적으로 고려한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	디지털기기를 활용한 당뇨병 자기관리교육은 당뇨병환자에게 이득이 있는가?
------	---

01. 근거수준

당뇨병 자기관리교육을 위한 건강관리팀의 전문가 구성은 전문가의견을 토대로 작성하였다. 디지털기반을 활용한 교육은 무작위대조군연구, 메타연구에서 이득이 증명되었다.

02. 이득(편익)

당뇨병교육자는 의사, 간호사, 영양사, 약사, 운동처방사, 사회복지사 및 타 보건전문가가 해당될 수 있으며, 환자 중심의 자기관리, 교육, 가족 및 사회의 지지를 제공하는데 전문가로서의 역할을 담당한다[23]. 당뇨병환자 및 관련된 의료 및 사회시스템의 다양하고 복잡한 필요를 만족시키기 위해, 당뇨병교육자의 관련 지식 및 기술 습득이 중요하게 인식되고 있으며, 이를 위한 교육 및 인증시스템이 도입되고 있다[23-25]. 후향적코호트에서 당뇨병관리 및 교육전문가는 환자가 적절한 의사결정을 하게함으로써, 입원 빈도를 줄이고 의료비용을 낮출 수 있으며 환자의 예후와 삶의 질을 개선할 수 있었다[26,27].

디지털기기를 활용한 교육은 접근성을 해결할 수 있을 뿐만 아니라 교육 효과 측면에서도 근거가 충분하다. 최근의 체계적문헌고찰에서 디지털기기 기반 교육으로 혈당은 -0.08~1.52%, 체중은 -3~9% 감소 효과가 있었는데, 이는 고전적인 대면교육의 효과와 유사했다[28]. 무작위대조군연구의 메타분석에서도 디지털기기 기반 자기관리교육의 혈당강하효과는 입증되었다[29, 30]. 그러나 디지털기기를 활용한 관리의 혈당강하효과는 환자의 연령[29], 디지털교육 방법[29], 디지털기기 사용 빈도에 따라 차이가 있었는데[31], 이는 사용자 층의 인자가 자기관리교육에서의 디지털기기 기반 교육의 효용성에 중요함을 보여주고 있다. 대한당뇨병학회에서 개발한 당당케어 어플리케이션은 행동치료 모듈을 기반으로 하고 있으며, 의료 접근성이 떨어진 지역의 우울감이 있는 2형당뇨병환자를 대상으로 한 무작위대조군연구에서, 우울감, 스트레스, 사회적지지 인지도, 자기관리 능력을 유의하게 개선하였다[32].

디지털기기 기반 교육에서는 환자와 건강관리팀의 양방향 소통이 필요하다. 국내대학병원 기반 다기관무작위대조군연구에서, 자기혈당 입력값을 바탕으로 자동 문자전송 모바일 어플리케이션을 활용하였을 때, 어플리케이션 자체는 대조군에 비해 유의한 혈당 호전 효과는 없었으나, 임상가의 개별화된 피드백이 추가되면 유의한 혈당 호전을 가져올 수 있음을 보인 바 있다[33]. 연속혈당측정장치의 사용도 단독 사용에 비해 개별화된 교육이 추가되었을 때 혈당 및 심리적인 지표의 호전이 더 컸다[34, 35].

교육 제공 방법에 따른 효과를 비교한 체계적문헌고찰에서, 개인 대면교육, 체계화된 프로그램, 디지털 기반 교육 등 어느 교육 방법도 혈당개선에 효과적이었으나, 어느 교육이 가장 효과적인지는 대상자 및 방법의 다양함으로 인해 결론내리지 못했다[36]. 무작위대조군연구를 포함한 메타분석에서 혈당 호전 측면에서는 간호사의 교육이 가장 중요했고[8], 교육 제공 방법을 비교했을 때는, 대면교육과 전화상담의 병행 > 대면교육 > 문자 및 인터넷 기반 교육 순으로 혈당이 호전되었다[9]. 단방향의 문자메시지는 유의한 혈당 호전 효과가 없었다[29].

03. 위해

교육 인력, 재화, 소모품 및 시스템 구축을 위한 비용 및 환자의 경제적 부담 외, 위해는 없다. 디지털기기를 활용할 경우, 디지털 문해력이 낮은 환자군에서는 심리적인 스트레스가 있을 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

디지털기기 기반의 교육은 무작위대조군연구, 메타연구에서 대사지표의 개선이 증명되었다. 또한 무작위대조군연구에서 우울감이나 스트레스가 대조군에 비해 유의하게 감소했다. 따라서 디지털기기를 활용한 교육은 심리적인 측면에서도 이득이 위해를 상회한다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

교육의 접근성을 높이기 위해, 환자의 지인이나 지역사회 비의료인을 환자의 자기관리교육에 참여시킬 수 있다. 자격을 갖춘 교육자가 비전문적인 주변인을 교육시켜 이를 활용해 교육을 시행했을 때, 자가혈당모니터링 지표를 개선할 수 있었고[37], 자격을 갖춘 교육자의 교육에 추가로 주변인이 교육에 관여했을 때 추가적인 혈당개선 효과가 있었다[38].

디지털기기를 교육에 충분히 활용하기 위해서는, 환자과 건강관리팀의 양방향 소통이 필요하다. 각 환자에 대한 개별화된 피드백이 있을 때, 디지털기기 기반 교육 효과가 뚜렷할 수 있다. 또한 디지털기기 활용 빈도가 교육의 효과와 유의한 상관관계가 있음을 고려할 때, 피교육자의 연령 및 인지기능, 가족 지지 기반 등을 고려해 적용해야 한다.

참고문헌

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: standards of care in diabetes-2024. Diabetes Care 2024;47(Suppl 1):S77-110.
2. Wan EYF, Fung CSC, Jiao FF, Yu EYT, Chin WY, Fong DYT, et al. Five-year effectiveness of the multidisciplinary risk assessment and management programme-diabetes mellitus (RAMP-DM) on diabetes-related complications and health service uses: a population-based and propensity-matched cohort study. Diabetes Care 2018;41:49-59.
3. Binesh M, Shafaroodi N, Mirmohammadkhani M, Aghili R, Motaharinezhad F, Khanipour M, et al. A randomized controlled trial for evaluating an occupational therapy self management intervention in adults with type 2 diabetes. Sci Rep 2023;13:10128.
4. Bett SJ, Ade-Oshifogun JB. Kenyan adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) increase diabetic knowledge and self-efficacy and decrease hemoglobina1c levels post-educational program. Afr Health Sci 2024;24:163-70.
5. Fortmann AL, Soriano EC, Gallo LC, Clark TL, Spierling Bagsic SR, Sandoval H, et al. Medical assistant health coaching for type 2 diabetes in primary care: results from a pragmatic cluster randomized controlled trial. Diabetes Care 2024;47:1171-80.
6. Garcia SP, Madalosso MM, Bottino LG, Monteiro LERC, Sparrenberger K, Schneiders J, et al. Optimization of care for adult outpatients with type 2 diabetes through the diabetes self-management multidisciplinary program: a randomized clinical trial. Can J Diabetes 2022;46:449-56.e3.
7. He X, Li J, Wang B, Yao Q, Li L, Song R, 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.
8. Asmat K, Dhamani K, Gul R, Froelicher ES. The effectiveness of patient-centered care vs. usual care in type 2 diabetes self-management: a systematic review and meta-analysis. Front Public Health 2022;10:994766.
9. Chowdhury HA, Harrison CL, Siddiquea BN, Tissera S, Afroz A, Ali L, et al. The effectiveness of diabetes self-management education intervention on glycaemic control and cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2024;19:e0297328.
10. Racey M, Jovkovic M, Alliston P, Ali MU, Sherifali D. Diabetes health coach in individuals with type 2 diabetes: A systematic review and meta analysis of quadruple aim outcomes. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:1069401.
11. Rosland AM, Piette JD, Trivedi R, Lee A, Stoll S, Youk AO, et al. Effectiveness of a health coaching intervention for patient-family dyads to improve outcomes among adults with diabetes: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2022;5:e2237960.
12. Trento M, Gamba S, Gentile L, Grassi G, Miselli V, Morone G, et al. Rethink Organization to iMprove Education and Outcomes (ROME0): a multicenter randomized trial of lifestyle intervention by group care to manage type 2 diabetes. Diabetes Care 2010;33:745-7.
13. Yu X, Chau JPC, Huo L, Li X, Wang D, Wu H, et al. The effects of a nurse-led integrative medicine-based structured education program on self-management behaviors among individuals with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled trial. BMC Nurs 2022;21:217.
14. Davies MJ, Heller S, Skinner TC, Campbell MJ, Carey ME, Cradock S, et al. Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. BMJ 2008;336:491-5.

15. Strawbridge LM, Lloyd JT, Meadow A, Riley GF, Howell BL. One-year outcomes of diabetes self-management training among medicare beneficiaries newly diagnosed with diabetes. Med Care 2017;55:391-7.
16. Liao YS, Tsai WC, Chiu LT, Kung PT. Educational attainment affects the diagnostic time in type 2 diabetes mellitus and the mortality risk of those enrolled in the diabetes pay-for-performance program. Health Policy 2023;138:104917.
17. Hörnsten A, Stenlund H, Lundman B, Sandstrom H. Improvements in HbA1c remain after 5 years: a follow up of an educational intervention focusing on patients' personal understandings of type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2008;81:50-5.
18. Zhang Y, Han H, Chu L. The effects of a plate model on the remission and need for hypoglycemic drugs of newly diagnosed type 2 diabetes in China: a randomized trial. Prev Med Rep 2023;37:102537.
19. Gillett M, Dallosso HM, Dixon S, Brennan A, Carey ME, Campbell MJ, et al. Delivering the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cost effectiveness analysis. BMJ 2010;341:c4093.
20. Tang TS, Funnell MM, Noorulla S, Oh M, Brown MB. Sustaining short-term improvements over the long-term: results from a 2-year diabetes self-management support (DSMS) intervention. Diabetes Res Clin Pract 2012;95:85-92.
21. 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.
22. Mikhael EM, Ong SC, Hussain SA. Cost-effectiveness analysis of the culturally developed diabetes self-management education and support program among type 2 diabetes mellitus patients in Iraq. J Pharm Bioallied Sci 2023;15:49-56.
23. Davis J, Fischl AH, Beck J, Browning L, Carter A, Condon JE, et al. 2022 National standards for diabetes self-management education and support. Diabetes Care 2022;45:484-94.
24. Fain JA. Embracing a new vision for diabetes education and diabetes educators. Diabetes Educ 2019;45:331-2.
25. Rodriguez K, Ryan D, Dickinson JK, Phan V. Improving quality outcomes: the value of diabetes care and education specialists. Clin Diabetes 2022;40:356-65.
26. Duncan I, Ahmed T, Li QE, Stetson B, Ruggiero L, Burton K, et al. Assessing the value of the diabetes educator. Diabetes Educ 2011;37:638-57.
27. Robbins JM, Thatcher GE, Webb DA, Valdmanis VG. Nutritionist visits, diabetes classes, and hospitalization rates and charges: the Urban Diabetes Study. Diabetes Care 2008;31:655-60.
28. Gershkowitz BD, Hillert CJ, Crotty BH. Digital coaching strategies to facilitate behavioral change in type 2 diabetes: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2021;106:e1513-20.
29. Tanhapour M, Peimani M, Rostam Niakan Kalhori S, Nasli Esfahani E, Shakibian H, Mohammadzadeh N, et al. The effect of personalized intelligent digital systems for self-care training on type II diabetes: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Acta Diabetol 2023;60:1599-631.
30. He Q, Zhao X, Wang Y, Xie Q, Cheng L. Effectiveness of smartphone application-based self-management interventions in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Adv Nurs 2022;78:348-62.
31. Agarwal P, Mukerji G, Desveaux L, Ivers NM, Bhattacharyya O, Hensel JM, et al. Mobile app for improved self-management of type 2 diabetes: multicenter pragmatic randomized controlled trial. JMIR Mhealth Uhealth 2019;7:e10321.
32. Bae JH, Park EH, Lee HK, Yoon KH, Won KC, Kim HM, et al. Enhancing diabetes care through a mobile application: a randomized clinical trial on integrating physical and mental health among disadvantaged individuals. Diabetes Metab J 2024;48:790-801.
33. Lee EY, Cha SA, Yun JS, Lim SY, Lee JH, Ahn YB, et al. Efficacy of personalized diabetes self-care using an electronic medical record-integrated mobile app in patients with type 2 diabetes: 6-month randomized controlled trial. J Med Internet Res 2022;24:e37430.
34. Lee MK, Lee DY, Ahn HY, Park CY. A novel user utility score for diabetes management using tailored mobile coaching: secondary analysis of a randomized controlled trial. JMIR Mhealth Uhealth 2021;9:e17573.
35. Strategies to Enhance New CGM Use in Early Childhood (SENCE) Study Group. A randomized clinical trial assessing continuous glucose monitoring (CGM) use with standardized education with or without a family behavioral intervention compared with fingerstick blood glucose monitoring in very young children with type 1 diabetes. Diabetes Care 2021;44:464-72.
36. Wan Rohimi WNLH, Mohd Tahir NA. The cost-effectiveness of different types of educational interventions in type II diabetes mellitus: a systematic review. Front Pharmacol 2022;13:953341.
37. Ewen AM, Hawkins JM, Kloss KA, Nwankwo R, Funnell MM, Sengupta S, et al. The Michigan men's diabetes project randomized clinical control trial: a pilot/feasibility study of a peer-led diabetes self-management and support intervention for black men with type 2 diabetes. Am J Mens Health 2024;18:15579883241258318.
38. Castillo-Hernandez KG, Espinosa A, Molina-Segui F, Ayuso-Peraza G, Mena-Macossay L, Mendez-Dominguez N, et al. Lessons learned from a peer-supported diabetes education program in two dissimilar Mayan communities. Front Endocrinol (Lausanne) 2024;14:1280539.

05 포괄적인 자기관리

5-2. 저혈당관리

1. 인슐린을 사용하거나 저혈당 위험이 높은 모든 개인은 저혈당 예방과 관리에 대한 체계적인 교육을 받아야 하며, 저혈당을 경험한 사람도 지속적인 교육을 받아야 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
2. **저혈당의 대처 방법**
 - 1) 혈당이 70 mg/dL 미만으로 확인되었으나 의식이 있는 저혈당환자의 경우, 15-20 g의 포도당을 섭취하고 15분 후 혈당이 정상범위로 회복되지 않으면 포도당 섭취를 반복한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
 - 2) 의식이 없거나 환자 스스로 처치할 수 없는 중증저혈당 환자에게는 15-20 g의 포도당을 1-3분에 걸쳐 정맥주사한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
 - 3) 인슐린 혹은 인슐린분비촉진제를 사용하는 환자의 경우, 저혈당 재발을 방지하기 위해 혈당이 정상으로 회복된 이후에도 주기적으로 자가혈당을 측정하고 필요시 식사나 간식 섭취를 권고한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
3. 글루카곤은 인슐린을 사용하는 저혈당 위험이 높은 환자에게 처방되어야 하며, 가족, 간병인, 학교 직원 등을 포함한 주변인들이 글루카곤의 보관 위치와 사용법을 숙지해야 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
4. 중증저혈당이 반복적으로 발생하는 환자에서는 실시간연속혈당측정장치 사용을 권고한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
5. 중증저혈당을 경험한 환자에게서 저혈당무감지증을 회복시키기 위해 수주에서 수개월 동안 저혈당이 발생하지 않도록 주의한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 1.

인슐린을 사용하거나 저혈당 위험이 높은 모든 개인은 저혈당 예방과 관리에 대한 체계적인 교육을 받아야 하며, 저혈당을 경험한 사람도 지속적인 교육을 받아야 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	인슐린을 사용하거나 저혈당 위험이 높은 개인이 저혈당 예방 및 대처에 대한 체계적이고 지속적인 교육을 받는 것이 저혈당관리와 환자 안전성 개선에 도움이 되는가?
------	---

01. 근거수준

본 권고의 근거는 체계적문헌고찰 1건과 무작위대조군연구 4건에 기반한다. 체계적인 교육이 저혈당에 미치는 영향을 평가한 근거수준이 높은 연구는 주로 1형당뇨병환자를 대상으로 하여 저혈당무감지증 개선을 목표로 진행되었다. 2형당뇨병환자를 대상으로 수행된 연구는 제한적이나, 국내 2형당뇨병환자들을 대상으로 저혈당증상 개선여부를 확인하기 위해 무작위대조군

연구가 수행된 바 있다[1]. 분석에 포함된 연구는 대부분 중간 이상의 질을 갖춘 잘 설계된 연구였으며, 이를 종합한 결과 근거수준은 ‘무작위대조군연구’ 권고의 이득이 위해를 초과하여 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

당뇨병환자에게 당뇨병 자기관리를 위한 체계적인 교육의 중요성은 지속적으로 강조되어 왔다. 당뇨병관리의 체계적인 교육 효과에 대한 연구는 주로 1형당뇨병환자를 대상으로 이루어졌다. 연구에 사용된 교육프로그램은 저혈당 외에도 혈당목표설정, 약물용량조절, 탄수화물 섭취량 계산 등 다양한 교육주제를 포함하고 있었으며, 이 중 저혈당 효과에 대해 검증된 연구들을 분석에 포함하였다. 1형당뇨병환자를 대상으로 한 연구 중 저혈당 인지능력의 개선과 중증저혈당 발생 감소를 확인한 연구로는 HypoCOMPASS, DAFNE, HyPOS 등이 있으며 이들 연구에 대해서는 이전 권고에서 논의한 바 있다[2-4]. 이러한 연구를 포함한 14개의 연구를 종합한 체계적문헌고찰에서는 8개의 연구에서 체계적인 교육을 받은 대상자에게서 저혈당 발생 감소 효과가 입증되었으며, 이 중 3개의 연구는 약물과 기술적인 중재요법에 체계적인 교육을 추가로 제공하여 저혈당 예방 효과를 확인하였다[5]. 2형당뇨병의 저혈당 예방을 위한 교육효과에 대한 근거수준이 높은 연구는 상대적으로 그 수가 적다. 국내 대학병원에서 인슐린 혹은 설폰닐유레아를 사용 중인 2형당뇨병환자에게서 체계적인 교육이 저혈당에 미치는 영향을 확인하기 위해 무작위대조군연구가 수행되었으며 교육 후 6개월 동안 중재군에서 대조군에 비해 저혈당 관련 증상이 유의미하게 개선되었음을 확인한 바가 있다[6].

03. 위해

해당 권고와 관련하여 특별한 위해 사항은 없다.

04. 이득과 위해의 균형

의료진은 당뇨병환자가 방문할 때마다 저혈당 경험 여부와 저혈당의 위험인자를 확인하고, 고위험군을 적극적으로 선별해야 한다. 저혈당 고위험군에 대해서는 저혈당을 예방하기 위해 적절한 교육을 하고, 필요한 경우 혈당조절 목표, 혈당강하제의 종류와 용량을 조정해야 한다. 저혈당 위험이 높은 환자들에게 저혈당의 정의, 저혈당 발생 시 나타나는 증상, 저혈당의 원인, 그리고 저혈당 발생 시의 대처법에 대해 교육해야 한다. 저혈당을 예방하기 위해서는 탄수화물 섭취, 신체활동, 치료 약물 간의 균형이 필수적이며, 각 요소별 저혈당 예방지침을 실생활에 적용할 수 있도록 반복적으로 교육해야 한다. 해당 권고에 대한 특별한 위해사항은 없다.

권고 2.

저혈당 대처 방법

- 1) 혈당이 70 mg/dL 미만으로 확인되었으나 의식이 있는 저혈당환자의 경우, 15-20 g의 포도당을 섭취하고 15분 후 혈당이 정상범위로 회복되지 않으면 포도당 섭취를 반복한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
- 2) 의식이 없거나 환자 스스로 처치할 수 없는 중증저혈당 환자에게는 15-20 g의 포도당을 1-3분에 걸쳐 정맥주사한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
- 3) 인슐린 혹은 인슐린분비촉진제를 사용하는 환자의 경우, 저혈당 재발을 방지하기 위해 혈당이 정상으로 회복된 이후에도 주기적으로 자가혈당을 측정하고 필요시 식사나 간식 섭취를 권고한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

01. 근거수준

저혈당 대처법에 대한 권고는 전문가의견에 근거한 사항이다. 따라서 근거수준은 ‘전문가의견’으로 분류되며, 권고의 이득이 위해를 상회하여 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

저혈당 치료의 주요 목표는 낮아진 혈당을 즉각적으로 인지하고 교정하여 저혈당으로 인한 증상 및 신체손상을 최소화하는 것이다. 저혈당 발생 시 신속하고 적절하게 대응하여 심혈관계 및 뇌혈관계 등의 저혈당과 관련된 다양한 합병증을 예방할 수 있다. 이 경우 경구로 탄수화물, 특히 단당류를 섭취하여 혈당을 빠르게 회복시키는 것이 권장된다. 저혈당 발생 시 체중(kg)당 0.3 g의 단당류 섭취가 권고되지만, 과체중 환자의 경우 과도한 탄수화물 섭취로 이어질 위험이 있으므로, 오랜 기간 동안 전문가들은 15-20 g의 포도당 또는 이를 함유한 탄수화물을 섭취할 것을 권고해 왔다. 포도당 1 g은 혈당을 약 3 mg/dL 상승시키며, 15-20 g의 단당류는 약 20분 이내에 혈당을 45-60 mg/dL까지 상승시킬 수 있어 대부분의 저혈당 증상을 해소할 수 있다. 그러나 저혈당 발생이 저혈당 감지 역치를 낮춰 저혈당에 대한 방어체계가 약화될 수 있으며, 인슐린이나 인슐린분비촉진제의 작용이 저혈당 회복 후에도 남아 있을 수 있어 저혈당에서 회복된 후에도 저혈당 재발의 가능성이 존재한다. 따라서 자기혈당측정으로 저혈당 발생 여부를 지속적으로 확인하고 간식이나 식사를 추가하여 저혈당을 예방하는 것이 중요하다. 스스로 저혈당에서 회복하기 어려운 중증저혈당의 경우 응급실이나 가까운 의료기관을 방문하여 10-25 g의 포도당을 수 분에 걸쳐 정맥주사로 투여 받아 해결하도록 한다.

03. 위해

저혈당에 대한 과다한 치료는 반동고혈당 및 체중증가를 초래할 수 있어 주의를 요한다. 그러나 저혈당 과잉치료로 나타날 수 있는 위해에 대해 근거수준을 갖춘 임상연구는 현재까지 제시되어 있지 않다.

04. 이득과 위해의 균형

제시된 저혈당 대처법은 오랜 기간동안 전문가의견에 따라 권고되어 왔으며, 여러 국가에서 저혈당이 발생한 당뇨병환자에게 동일하게 적용되는 검증된 대응 방안이다. 의식이 없거나 환자 스스로 대처할 수 없는 중증저혈당의 경우, 잘못된 대처는 흡인이나 치료 지연 등으로 더 큰 위해가 발생할 수 있으므로 각 저혈당 단계별로 적절한 대처법을 구분하여 제시하였다. 또한 저혈당의 과잉치료와 반동고혈당의 위험을 줄이기 위해 저혈당에서 회복된 후에도 혈당을 자주 측정하여 현재 혈당 상태를 확인하는 것이 필요하다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

저혈당이 발생하면 떨림, 불안, 혼란, 두근거림, 공복감 등이 나타날 수 있으나, 저혈당무감지증이 있는 환자에서는 이러한 증상이 없을 수도 있다. 반면 혈당이 평소에 지속적으로 높게 유지되던 환자의 경우, 혈당이 저혈당 수준까지 떨어지지 않더라도 정상 범위 내에서 저혈당 증상이 나타날 수도 있다. 저혈당에 대한 대응조절호르몬의 저하나 저혈당무감지증과 같이 저혈당에 대한 방어체계가 무너진 경우, 선행 증상 없이 의식소실, 발작, 혼수, 심지어는 사망에 이를 수 있다. 저혈당 발생 시 운전 중이거나 기계를 다루는 경우 큰 사고로 이어질 수 있으므로 각별한 주의가 요구된다. 지방이 포함된 초콜릿, 아이스크림과 같은

음식은 흡수 속도가 느려 혈당을 천천히 상승시키므로 저혈당 치료에는 적합하지 않다.

권고 3.

글루카곤은 인슐린을 사용하는 저혈당 위험이 높은 환자에게 처방되어야 하며, 가족, 간병인, 학교 직원 등을 포함한 주변인들이 글루카곤의 보관 위치와 사용법을 숙지해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	저혈당 위험이 높은 환자에서 글루카곤 사용과 보호자에 대한 적절한 교육이 심각한 저혈당 및 그로 인한 합병증 예방에 도움이 되는가?
------	---

01. 근거수준

이 권고는 주로 전문가의견에 기반하며, 이를 뒷받침하는 연구는 제한적이나 임상 경험과 기존 의학적 가이드라인에서 얻어진 지식을 바탕으로 도출되었다. 글루카곤은 경구로 탄수화물 섭취가 불가능한 저혈당 환자의 치료에 사용되며, 신속한 저혈당 교정을 가능하게 하여 모든 인슐린 사용자와 저혈당의 위험이 높은 환자에게 처방되어야 한다. 그러나 이를 뒷받침하는 무작위대조군연구(RCT)와 같은 높은 수준의 근거는 부족하여, 근거수준은 ‘전문가의견’으로 분류되며, 권고의 이득이 위해를 상회하여 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

글루카곤을 처방받은 환자와 그 주변인은 비상 시 저혈당으로 인한 의식 소실을 신속하게 해결하고, 심각한 저혈당으로 인한 심혈관계 및 신경학적 손상을 줄일 수 있는 도구를 갖추게 된다. 그러나 글루카곤 사용이 보편화된 미국에서도 실제 의료 현장에서 글루카곤이 적절하게 처방되는 경우는 드문 실정으로, 의료진은 저혈당 고위험군 환자들의 글루카곤 접근성을 정기적으로 검토해야 한다[7,8]. 글루카곤은 의료전문가가 아닌 사람도 안전하게 투여할 수 있으며, 저혈당 위험이 높은 환자와 밀접하게 접촉하거나 보호관리를 제공하는 사람(가족, 룸메이트, 학교 직원, 보육 전문가, 교정 시설 직원, 직장 동료 등)은 글루카곤 보관 위치와 투여 시기, 방법에 대해 교육을 받아야 한다.

03. 위해

글루카곤 사용에 있어 큰 위해 요소는 보고되지 않았으나, 과도한 투여는 메스꺼움과 구토와 같은 일시적인 부작용을 유발할 수 있다. 일부 환자에서 글루카곤 투여 후 급격한 혈당 상승을 경험할 수 있으며, 이에 따라 반동고혈당의 잠재적 위험이 존재한다. 그러나 이러한 부작용은 일반적으로 일시적이며, 심각한 합병증으로 이어지지는 않는다[9].

04. 이득과 위해의 균형

글루카곤의 처방과 사용은 중증저혈당으로 인한 심각한 합병증을 예방할 수 있는 중요한 수단이다. 저혈당 발생 시 신속하고 적절한 대응은 응급 상황에서의 위험을 줄이고, 중증저혈당으로 인한 부작용을 감소시키는데 필수적이다. 또한, 글루카곤은 중증저혈당의 반복적인 발생을 예방하는 데에도 중요한 역할을 하므로, 글루카곤 사용으로 인한 경미한 부작용에도 불구하고 이를 통해 얻을 수 있는 이득이 위해를 훨씬 더 상회한다고 할 수 있다[10].

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

글루카곤은 전통적으로 분말 제제로 만들어져 주사 전 재구성이 필요했다. 그러나 최근에는 비강투약 또는 준비된 주사형 (ready-to-use) 글루카곤 제제가 개발되어, 해외에서는 사용의 편리성과 신속한 저혈당 교정 효과로 인해 널리 사용되고 있다 [9-12]. 국내의 경우, 중증저혈당의 치료를 위해 글루카겐키트를 한국회귀·필수의약품센터에서 구입할 수 있다. 새로운 글루카곤 제제는 물리적 및 화학적 안정성이 향상되었으나, 안전하고 효과적으로 사용하기 위해 글루카곤의 유효기간을 정기적으로 확인하고, 기한이 지난 제품을 교체하는 것이 중요하다.

권고 4.
중증저혈당이 반복적으로 발생하는 환자에서는 실시간연속혈당측정장치 사용을 권고한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	저혈당 위험이 높은 개인에서 실시간연속혈당측정장치의 사용이 저혈당 발생 예방 또는 혈당조절 개선에 도움이 되는가?
------	---

01. 근거수준

본 권고의 근거는 1형당뇨병 성인을 대상으로 당화혈색소의 감소를 일차결과지표로 했던 무작위대조군연구 1건과, 2형당뇨병 성인을 대상으로 한 무작위대조군연구 2건[13,14], 메타분석연구 1건[15]이다. 포함된 연구들은 중간 혹은 높은 질의 체계적 문헌고찰과 무작위대조군연구로 구성되었으며, 이를 바탕으로 근거수준은 ‘무작위대조군연구’로, 권고의 이익이 위해를 상회하여 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

2018년 Heinemann 등은 저혈당무감지증이 있는 1형당뇨병환자에게 실시간연속혈당측정장치를 적용한 결과 특별한 장치 관련 부작용 없이 저혈당 발생률이 72% 감소함을 보고하였다[16]. 이 외에도 1형당뇨병환자에서 실시간연속혈당측정의 유용성에 대한 연구가 지속적으로 발표되면서 혈당관리에 대한 기대감이 높아지고 있다[13]. 다회인슐린요법을 사용하고 있는 2형당뇨병환자에서도 실시간연속혈당측정장치를 적용하고 중증저혈당의 발생률이 감소한 사례가 보고되었다[14]. 그러나 다른 연구에서는 실시간연속혈당측정장치의 사용이 혈당조절에는 유의미한 이득이 있었으나 저혈당 감소 측면에서는 유의한 차이를 보이지 않아 2형당뇨병환자를 대상으로 추가 연구가 필요한 실정이다[15]. (4-2, 6-1장. 연속혈당측정과 1형당뇨병의 약물치료 편 참조)

03. 위해

삽입형 연속혈당측정장치 이외에도 대부분의 연속혈당측정장치는 피부에 부착되는 특성으로 인해 접촉성피부염이 발생할 수 있다. 또한 저혈당무감지증을 개선하고 중증저혈당 발생 위험을 줄이기 위해 실시간연속혈당측정을 적용하기 위해서는 장치 비용과 교육인력 등의 추가적인 자원이 소요된다.

04. 이득과 위해의 균형

중증저혈당 발생 시 추가적으로 발생할 수 있는 심혈관계 이상 및 인지기능 저하 등으로 인해 환자의 의료비용 절감 효과와 실시간연속혈당측정장치 사용으로 인한 위해요소를 비교하였을 때, 이득이 위해를 앞선다고 볼 수 있으므로 중증저혈당이 반복적으로 발생하는 환자에게는 실시간연속혈당측정장치 사용을 권고한다.

권고 5.
중증저혈당을 경험한 환자에서 저혈당무감지증을 회복시키기 위해 수주에서 수개월 동안 저혈당이 발생하지 않도록 주의한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	중증저혈당을 경험한 저혈당무감지증 환자에서 당뇨병 약물을 줄이거나 변경하고, 체계적인 교육을 통해 수주에서 수개월 동안 저혈당이 발생하지 않도록 하는 것이 저혈당무감지증 회복 또는 중증저혈당 예방에 도움이 되는가?
------	---

01. 근거수준

본 권고의 근거는 저혈당무감지증 회복과 관련한 1개의 메타분석[17], 3개의 무작위대조군연구[18-20], 그리고 2개의 전문가 의견[21,22]이다. 저혈당무감지증 회복에 대한 연구는 대부분 1형당뇨병환자를 대상으로 수행되었고 2형당뇨병환자에 대한 연구는 상대적으로 부족하다. 이는 저혈당무감지증이 있거나 중증저혈당 병력이 있는 2형당뇨병환자들이 고령, 긴 당뇨병 유병기간, 주요 동반질환 등의 위험요인을 가지고 있어 이들을 대상으로 한 높은 근거수준의 임상연구의 수행은 제한적이기 때문이다. 포함된 연구들은 중간 혹은 높은 질로 수행된 무작위대조군연구로 구성되었기에, 근거수준은 ‘무작위대조군연구’이며, 권고이익이 위해를 상회하여 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

중증저혈당이 발생하면 저혈당에 대한 역치가 낮아지므로, 이를 회복하기 위해서는 수주에서 수개월 동안 저혈당이 재발하지 않도록 하여 저혈당 관련 자율신경부전을 회복시켜야 한다[23]. 이를 위해 일시적으로 혈당조절목표를 완화하거나, 약물의 강도를 줄이거나 저혈당의 위험이 적은 약물로 전환하는 등 치료계획을 재정비할 수 있다. 저혈당무감지증의 회복을 위한 교육, 약물, 기술적 중재요법의 효과를 증명하기 위한 연구들이 다수 보고되었다. DAFNE 임상연구의 후속분석에서는 저혈당무감지증이 있는 환자에게 5일간 혈당조절과 약물조정을 포함한 체계적인 교육을 시행한 결과, 12개월간 중증저혈당 위험이 감소하였으며[3], 최근 발표된 DAFNEplus 연구에서는 기존의 교육 방법에 행동변화 요소를 추가한 새로운 접근법이 제시된 바 있다. 또한 8개의 연구를 종합한 메타분석에서는 체계적인 교육프로그램이 저혈당무감지증이 있는 환자에서 중증저혈당의 위험을 감소시키는 효과가 있음을 확인하였다[17]. 이를 종합하면, 중증저혈당 발생은 저혈당무감지증과 연관이 있어 저혈당에 더욱 취약해지며, 이는 심혈관질환, 인지기능장애, 사망위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 저혈당무감지증이 있거나 중증저혈당 병력이 있는 환자는 추가 저혈당 발생을 예방하기 위해 철저한 관리가 필요하다. 의료진은 대상 환자에게 체계적인 교육을 제공하여 저혈당인지를 회복하고 추가 저혈당 발생을 예방하는데 도움을 줄 수 있다.

03. 위해

중증저혈당을 경험한 당뇨병환자에서 혈당목표를 상향조정하여 중증저혈당의 재발, 심혈관질환 및 사망의 예방효과를 분석

한 연구는 아직 충분히 제시되지 않았으며, 따라서 이에 대한 위해 요소는 명확히 밝혀진 바가 없다. 그러나 혈당변동이 심한 환자에서 혈당조절 목표를 상향조정할 경우 고혈당에 의한 위해가 발생할 가능성이 있다.

04. 이득과 위해의 균형

저혈당무감지증과 중증저혈당은 재발성 중증저혈당 발생의 가장 주요한 위험인자이며, 중증저혈당을 경험한 당뇨병환자는 심혈관질환 및 사망위험이 증가하므로 재발성 중증저혈당을 예방하기 위한 노력이 필요하다. 혈당목표를 상향조정할 때 나타날 수 있는 위해에 대한 명확한 연구는 부족하지만, 저혈당무감지증과 중증저혈당의 위험이 높은 환자에서 추가 저혈당으로 인한 의식 소실 및 사망위험을 고려할 때, 이득이 위해를 상회한다고 평가할 수 있다. 중증저혈당이 발생하는 대부분의 경우, 문제해결을 위해 의료기관을 방문해야만 하므로 의료비용을 증가시키는 점도 고려해야 한다. 혈당변동이 큰 환자들에게는 수주에서 수개월간 혈당목표를 상향조정할 경우 지나치게 혈당이 높아질 위험성이 있으므로, 이 기간과 목표 수치는 각 환자의 개별 특성을 반영하여 조정해야 하며, 해당 기간 동안에는 환자의 상황을 주의 깊게 관찰할 것을 권고한다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

중증저혈당을 경험했거나 저혈당무감지증이 있는 환자는 저혈당 발생 위험이 매우 높으며, 이러한 환자들은 저혈당 재발 및 저혈당에 대한 방어체계 약화로 인해 ‘저혈당 악순환’ 상황에 빠지기 쉬운 경향이 있다. 최소 2-3주에서 수개월 동안 저혈당에 노출되지 않도록 관리하면 회복이 가능하며, 이 기간 동안 저혈당 재발을 철저히 방지하는 것이 중요하다. 저혈당무감지증이 있거나 중증저혈당을 자주 경험하는 1형당뇨병환자에게 차후 저혈당 예방을 위해 인슐린펌프, 실시간연속혈당측정을 권고한다 [21]. (1형당뇨병의 약물치료 참조). 이 외에도 저혈당 예방을 위해서는 혈당조절목표의 개별화, 환자 및 보호자에 대한 저혈당 교육, 혈당강하제의 종류 및 용량조정과 함께 적극적인 혈당감시가 중요하다. 최근에는 저혈당무감지증이나 경험하지 않았더라도, 저혈당 고위험군에 해당하는 경우 혈당목표를 상향 조정하도록 권고하고 있다. 고령, 저체중, 신장기능장애, 만성질환 및 중증질환을 가진 환자와 같은 저혈당 고위험군에서는 혈당목표를 개별화하여 당화혈색소 7.5%에서 최대 9.0%까지 높여서 관리하도록 권고한다.

참고문헌

1. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, 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.
2. Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C; DIAMOND Study Group. 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.
3. Dicembrini I, Mannucci E, Monami M, Pala L. Impact of technology on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized trials on continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Obes Metab 2019;21:2619-25.
4. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier 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.
5. Kahn PA, Liu S, McCoy R, Gabbay RA, Lipska K. Glucagon use by U.S. adults with type 1 and type 2 diabetes. J Diabetes Complications 2021;35:107882.
6. Herges JR, Galindo RJ, Neumiller JJ, Heien HC, Umpierrez GE, McCoy RG. Glucagon prescribing and costs among U.S. adults with diabetes, 2011-2021. Diabetes Care 2023;46:620-7.
7. Pieber TR, Aronson R, Hovellmann U, Willard J, Plum-Morschel L, Knudsen KM, et al. Dasiglucagon. A next-generation glucagon analog for rapid and effective treatment of severe hypoglycemia: results of phase 3 randomized double-blind clinical trial. Diabetes Care 2021;44:1361-7.

8. Pieber TR, Aronson R, Christiansen MP, Bode B, Junaidei K, Conoscenti V. Efficacy, safety, tolerability, and noninferiority phase 3 study of glucagon as a ready-to-use room temperature liquid stable formulation versus a lyophilised formulation for the biochemical recovery and symptomatic relief of insulin-induced severe hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2022;24:1394-7.
9. Matsuhisa M, Takita Y, Nasu R, Nagai Y, Ohwaki K, Nagashima H. Nasal glucagon as a viable alternative for treating insulin-induced hypoglycaemia in Japanese patients with type 1 or type 2 diabetes: a phase 3 randomized crossover study. Diabetes Obes Metab 2020;22:1167-75.
10. Suico JG, Hovellmann U, Zhang S, Shen T, Bergman B, Sherr J, et al. Glucagon administration by nasal and intramuscular routes in adults with type 1 diabetes during insulin-induced hypoglycaemia: a randomised, open-label, crossover study. Diabetes Ther 2020;11:1591-603.
11. Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, Ayis S, Amiel SA. Interventions that restore awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2015;38:1592-609.
12. Hermanns N, Kulzer B, Ehrmann D, Bergis-Jurgan N, Haak T. 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.
13. Amiel SA, Potts L, Goldsmith K, Jacob P, Smith EL, Gonder-Frederick L, et al. A parallel randomised controlled trial of the Hypoglycaemia Awareness Restoration Programme for adults with type 1 diabetes and problematic hypoglycaemia despite optimised self-care (HARPdoc). Nat Commun 2022;13:2229.
14. Little SA, Speight J, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Bowes A, 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.
15. Stanton-Fay SH, Hamilton K, Chadwick PM, Lorencatto F, Gianfrancesco C, de Zoysa N, et al. The DAFNEplus programme for sustained type 1 diabetes self management: intervention development using the Behaviour Change Wheel. Diabet Med 2021;38:e14548.
16. Williams ED, Magliano DJ, Zimmet PZ, Kavanagh AM, Stevenson CE, Oldenburg BF, et al. Area-level socioeconomic status and incidence of abnormal glucose metabolism: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. Diabetes Care 2012;35:1455-61.
17. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 2004;350:2272-9.
18. Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, Thompson G, Amiel S, Campbell M, 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.
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. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. 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.
21. LaManna J, Litchman ML, Dickinson JK, Todd A, Julius MM, Whitehouse CR, et al. Diabetes education impact on hypoglycemia outcomes: a systematic review of evidence and gaps in the literature. Diabetes Educ 2019;45:349-69.
22. Yong YM, Shin KM, Lee KM, Cho JY, Ko SH, Yoon MH, 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.

5-3. 의학영양요법

1.

당뇨병환자는 혈당관리와 건강지표 개선을 위해 당뇨병교육 자격을 갖춘 임상영양사가 시행하는 개별화된 의학영양요법을 받아야 한다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
2.

과체중이거나 비만한 성인은 체중을 5% 이상 감량하고 이를 유지하기 위해 총에너지 섭취를 줄여야 한다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
3.

장기적인 이득을 입중한 식사패턴인 지중해식, 채식, 저지방식, 저탄수화물식, DASH식은 개별화된 목표와 선호에 따라 적용할 수 있다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
4.

혈당조절 및 관리를 위해 과도한 탄수화물 섭취는 제한하되, 치료 목표와 선호에 따라 개별화한다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
5.

식이섬유가 풍부한 통곡류, 콩류, 채소, 생과일의 섭취를 통해 탄수화물의 질적 섭취를 충족해야 한다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
6.

첨가당 섭취를 최소화하기 위해 가당음료 섭취를 줄인다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
7.

단백질 섭취를 제한할 필요는 없으며, 신장질환이 있는 경우에 과다 섭취나 엄격한 제한은 피한다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
8.

포화지방산과 트랜스지방산이 많은 식품은 불포화지방산이 풍부한 식품으로 대체한다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
9.

나트륨 섭취는 하루 2,300 mg 이내로 권고한다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
10.

혈당개선을 위한 비타민, 무기질 등의 미량영양소 보충제 투여는 일반적으로 권고하지 않는다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
11.

가급적 금주를 권고한다. [\[전문가의견, 일반적권고\]](#)

권고 1.

당뇨병환자는 혈당관리와 건강지표 개선을 위해 당뇨병교육 자격을 갖춘 임상영양사가 시행하는 개별화된 의학영양요법을 받아야 한다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)

핵심질문	당뇨병환자에게 임상영양사가 실시하는 의학영양요법이 혈당조절과 건강결과 개선에 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

임상영양사가 시행하는 개별화된 의학영양요법은 혈당, 체중 및 혈압의 감소와 식사패턴 등 다양한 건강지표를 일관되게 개선하는 효과를 보였다[1,2]. 주요 당뇨병 진료지침에서 의학영양요법을 적극적으로 시행할 것을 권고하고 있으며[3,4] 최근 발표된 체계적문헌고찰과 메타분석 결과도 이를 뒷받침하고 있다[5,6].

02. 이득(편익)

의학영양요법을 시행한 당뇨병환자에서 당화혈색소, 체중, 허리둘레, LDL콜레스테롤 및 혈압과 같은 심혈관질환 위험인자들이 개선되었다[5]. 또한, 임상영양사가 의학영양요법을 반복적으로 교육할 경우 당화혈색소 수치가 감소(0.6-2.2%)하며, 비용 대비 효과적이다[7,8].

03. 위해

당뇨병교육 자격을 갖춘 임상영양사가 시행할 경우, 의학영양요법으로 인한 위해는 없다.

04. 이득과 위해의 균형

의학영양요법은 혈당과 심혈관질환 위험을 개선하며, 위해는 보고되지 않았다. 또한, 당뇨병교육 자격을 갖춘 임상영양사가 시행하는 의학영양요법은 비용 대비 효과적이다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

의학영양요법은 당뇨병 예방과 치료에서 핵심적인 역할을 한다. 당뇨병환자는 의학적 상황과 혈당조절 목표가 다양하고, 개인의 선호도 역시 다르므로 의학영양요법은 개별화되어야 한다. 임상영양사가 시행하는 의학영양요법은 비용 대비 효과적인 교육으로, 적절한 수준의 보험급여수가가 적용되어야 한다. 또한, 영양상태 평가와 식사계획을 포함한 영양중재 과정에 환자와 보호자가 적극적으로 참여할 수 있도록 해야 하며, 초기 교육 후에는 재평가와 반복 교육을 시행해야 한다. 임상영양사는 당뇨병에 대한 포괄적 이해와 최신 지식 습득을 위해 노력하며, 자격 유지를 위해 지속적으로 교육을 받아야 한다.

권고 2.

과체중이거나 비만한 성인은 체중을 5% 이상 감량하고 이를 유지하기 위해 총에너지 섭취를 줄여야 한다.

[\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)

핵심질문	당뇨병이 있는 과체중이거나 비만한 성인이 체중을 5% 이상 감량하고 이를 유지하기 위해 에너지 섭취를 줄이는 것은 당뇨병관리와 건강결과 개선에 효과적인가?
------	--

1. 근거수준

과체중이거나 비만하면서 당뇨병 또는 당뇨병전단계가 있는 성인이 적절한 신체활동과 함께 총에너지 섭취를 줄여 체중을 5% 이상 감량하고 이를 유지한 경우, 혈당, 혈압 및 지질 수치가 개선되었다[9-12].

특히, 2형당뇨병환자에서는 체중감량 폭이 클수록 이러한 효과가 더욱 두드러졌다[13]. 실제 임상에서도 총에너지 섭취 감소를 포함한 중재로 체중을 7% 이상 감량하고 이를 5년간 유지한 경우, 유지하지 못한 경우에 비해 혈당이 지속적으로 유의하게 개선되었다[14]. 이를 바탕으로 현재 주요 당뇨병 진료지침에서는 과체중이거나 비만한 성인에게 체중을 5% 이상 감량할 것을 권고하고 있다[15,16]. 일차진료 환경에서 시행된 Diabetes Remission Clinical Trial(DiRECT)에서는 2형당뇨병의 유병기간이 6년 이내이며, 체질량지수가 27-45 kg/m²인 성인을 대상으로 첫 3-5개월 동안 하루 825-853 kcal의 식사를 제공하는 체중감량프로그램을 시행한 결과, 1년 추적관찰에서 46%가 당뇨병관해에 도달하였다[17]. 이러한 효과는 체중을 많이 감량할수록 더욱 뚜렷하였으며[17], 체중감량이 유지된 경우 당뇨병관해는 5년까지 지속되었다[18,19].

02. 이득(편익)

과체중이거나 비만하면서 당뇨병이 있는 성인이 총에너지 섭취를 줄이고 신체활동을 포함한 생활습관교정을 통해 체중을 5% 이상 감량하면, 혈당뿐만 아니라 고혈압과 이상지질혈증 등 심혈관질환 위험인자들이 개선되었다[20]. 또한, 체중을 10% 이상 감량한 경우 2형당뇨병의 개선과 관해를 유도하였으며[21], 심혈관질환의 발생과 사망률이 감소하였다[22]. 이러한 효과는 체중감량의 정도와 관련이 있었으며, 감량한 체중을 유지하면 효과도 지속되었다.

03. 위해

당뇨병의 약물치료로 인슐린이나 설포닐유레아를 사용하는 경우, 저에너지식사나 초저에너지식사는 저혈당의 발생 위험을 높일 수 있다. SGLT2억제제를 복용 중인 경우에는 케토산증이 발생할 가능성도 있다[23]. 또한, 지나친 식사제한은 고령자와 같은 위험군에서 영양부족을 초래할 수 있다[24]. 무엇보다 에너지 섭취가 낮은 식사는 장기간 유지하기 어렵고, 장기적인 효과와 안전성이 충분히 확인되지 않았다[25].

04. 이득과 위해의 균형

과체중이거나 비만한 성인이 총에너지 섭취를 줄이고 적절한 신체활동으로 감량한 체중을 유지하는 것은 당뇨병 예방과 관리 및 심혈관질환 위험 감소에 유익하다. 그러나 식사제한으로 인한 저혈당이나 영양부족을 예방하기 위해서는 의학적 평가와 적절한 교육이 병행되어야 한다. 따라서, 과체중이거나 비만하면서 당뇨병 또는 당뇨병전단계가 있는 성인은 체중을 5% 이상 감량하고 이를 유지하기 위해 총에너지 섭취를 줄일 것을 권고한다. 다만, 복용 중인 약물에 따라 주의가 필요하며, 영양불량 위험이 높은 환자, 고령자, 임신 또는 수유 중인 여성 및 신장질환자에게는 권장하지 않는다[6].

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

체중감량을 위해 총에너지 섭취를 줄일 때는 대상자의 연령, 성별, 키, 체중, 평소 에너지 섭취량과 활동량 및 의학적 상태 등을 고려해 적절한 목표를 설정해야 한다. 또한, 개인의 선호도와 지속 가능성 등을 종합적으로 반영해 개별화하는 것이 중요하다[6]. 목표 에너지 섭취량을 결정하는 방법은 다양하지만, 실제 적용 시에는 평소 에너지 섭취량을 기반으로 목표 체중과 혈당 및 실천 가능성 등을 함께 고려해야 한다.

권고 3.

장기적인 이득을 입증한 식사패턴인 지중해식, 채식, 저지방식, 저탄수화물식, DASH식은 개별화한 목표와 선호에 따라 적용할 수 있다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	당뇨병환자에서 다양한 식사패턴이 건강결과 개선에 효과적인가?
------	-----------------------------------

01. 근거수준

식사패턴은 하루 동안 섭취하는 모든 식품과 음료를 포함한 전체 식사를 의미하며, 개인의 식생활에 적용 가능한 유용한 식사 방법이다. 당뇨병이 있는 성인에서 혈당개선, 체중감량 및 심혈관질환 위험 감소에 효과적인 식사패턴으로는 지중해식사, 채식, 저지방식사, 저탄수화물식사 및 DASH(Dietary Approaches to Stop Hypertension) 식사 등이 있다[6]. 이에 따라 주요 당뇨병 진료지침들은 여러 가지 식사패턴을 의학영양요법에 적절히 활용하도록 권고하고 있다[15,16]. 이러한 식사패턴은 최근 발표된 체계적문헌고찰 및 네트워크 메타분석에서도 일관된 심혈관질환 위험 감소 효과를 보였다[26,27]. 시간제한식사를 포함한 간헐적단식은 2형당뇨병환자에서 체중감량과 혈당개선 효과가 보고되었으며[28-30], 특히 체중감량 측면에서 지속적인 에너지제한식사와 차이가 없다는 근거가 계속 제시되고 있다[31,32]. 이에 미국당뇨병학회는 2023년 당뇨병 진료지침부터 간헐적단식을 당뇨병관리에 활용할 수 있는 식사패턴 중 하나로 포함하였다[16].

02. 이득(편익)

지중해식사, 채식, 저지방식사, 저탄수화물식사 및 DASH식사는 혈당개선과 체중감량, 심혈관질환 위험 감소에 대한 장기적인 이득이 확인되었다. 반면, 간헐적단식은 1년 정도 중재연구에서 체중감량과 혈당개선 효과가 입증되었으나, 사망률 등 장기적 지표에 대한 이득은 아직 확인되지 않았다.

03. 위해

지중해식사, 채식, 저지방식사, 저탄수화물식사 및 DASH 식사는 알려진 위해가 없다. 하지만 간헐적단식은 공복으로 인한 저혈당과 보상행동으로 인한 폭식에 대한 우려가 있다. 최근 인슐린을 사용하는 2형당뇨병환자를 대상으로 12주간 간헐적단식을 시행한 연구에서는 심각한 저혈당이 보고되지 않았으나[30], 저혈당 발생 위험이 큰 약물을 사용하는 경우에는 지속적인 감시가 필요하다. 간헐적단식의 임상적 활용을 위해 안전성을 고찰한 내용에 따르면, 간헐적단식 후 보상행동으로 인한 폭식의 빈도는 낮았지만 식사장애가 있는 경우 피해야 하며, 소화기능장애와 성호르몬 변화 등 부작용이 발생할 수 있어 주의가 필요하다[33].

04. 이득과 위해의 균형

지중해식사, 채식, 저지방식사, 저탄수화물식사 및 DASH식사는 혈당개선과 심혈관질환 예방에 대한 장기적 이득과 안전성이 입증되었다. 반면, 간헐적단식은 비교적 최근에 사람을 대상으로 한 중재연구가 시행되고 있어 장기적 근거는 아직 부족하다. 현재까지의 근거에 따르면 간헐적단식은 체질량지수가 95백분위수 이상인 청소년, 과체중이거나 비만한 성인, 인슐린저항성과 당뇨병전단계가 있는 성인과 1형 또는 2형당뇨병환자에 적용 가능하다. 12세 미만, 70세 이상, 식사장애의 병력이 있는 경

우, 체질량지수가 18.5 kg/m² 미만인 경우 및 임신 또는 수유 중인 여성은 금기이다[33]. 따라서 적용 가능한 대상이며 선호도가 높다면, 의학적 감시 하에 식사패턴의 하나로 활용할 수 있다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

당뇨병환자가 효과와 안전성이 입증되지 않은 식사패턴을 사용할 경우 일반인에 비해 위해의 가능성이 높으므로, 반드시 의사와 상의 후 시도해야 한다. 특히, 평소 식습관과 차이가 큰 극단적인 식사방법이나 특정 식품을 과도하게 섭취하는 것은 지양해야 한다. 인슐린이나 설포닐유레아와 같은 저혈당 발생 위험이 큰 약물을 사용 중인 환자, 심혈관질환이나 다른 당뇨병합병증을 동반한 환자, 영양불량의 위험이 높은 노인 및 임신 또는 수유 중인 여성은 식사패턴 선택 시 특별한 주의가 요구된다. 간헐적단식은 기존의 식사패턴들과는 달리, 식사주기를 조정하는 전략으로 이해해야 한다. 식사패턴은 정해진 용법이 있는 약물치료와는 다르게 일상적인 식생활을 기반으로 하므로 다양할 수밖에 없다. 따라서 환자의 의학적 상태와 선호도를 고려해 개별화하고, 임상영양사와 상의하여 장기간 실천 가능한 방법을 선택하도록 돕는 것이 중요하다.

권고 4.

혈당조절과 관리를 위해 과도한 탄수화물 섭취는 제한하되, 치료 목표와 선호에 따라 개별화한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병환자에서 혈당조절과 관리를 위해 탄수화물 섭취를 제한하는 것이 건강결과 개선에 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

당뇨병관리에서 일관되게 이득이 입증된 탄수화물, 단백질 및 지방의 이상적인 섭취 비율은 없다[6]. 그러나 지나치게 과도한 탄수화물 섭취는 2형당뇨병 발생과 사망위험을 높인다[34,35]. 여러 연구와 체계적문헌고찰 및 메타분석에 따르면, 당뇨병환자에서 탄수화물 섭취를 줄이는 것은 혈당개선에 효과적이다[36-38]. 탄수화물 섭취의 용량반응을 살펴본 체계적문헌고찰 및 메타분석에서 탄수화물의 10-65% 구간에서 탄수화물 섭취가 10% 감소할 때 마다 공복혈당과 당화혈색소가 비례적으로 감소하였으나, 체중과 혈중 지질은 40% 미만에서 다시 올라가는 U자형 패턴을 보였다[39]. 이에 따라 주요 당뇨병 진료지침들은 탄수화물, 단백질 및 지방 섭취의 적정 비율을 특정하지 않고, 환자의 의학적 상태, 평소 식습관 및 개인의 선호도에 따라 대사목표를 기반으로 개별화할 것을 권고하고 있다[15,16]. 탄수화물제한식사나 저탄수화물식사에 대한 일치된 정의가 없고, 10-50% 사이에서 연구마다 다양하게 정의하고 있다. 일반적으로 탄수화물 섭취 비율이 45% 미만인 식사를 저탄수화물 식사로 간주하고[40], 더 세부적으로 케토생성식사로 불리는 초저탄수화물식사는 탄수화물 섭취 비율 10% 미만인 경우로 정의한다[41]. 2022년에 발표한 메타분석논문에 의하면, 탄수화물 섭취 비율이 26-45%인 경우 혈당조절과 체중감량에 이득이 있었다[38]. 당뇨병 관해율은 탄수화물 섭취 비율이 26% 이하일 때 6개월 시점에 대조군보다 유의하게 높았다는 보고가 있으나, 10% 미만일 때는 효과가 없었다[42]. 초저탄수화물식사가 혈당개선과 체중감량에 효과적이라는 일부 연구 결과에 따라 미국당뇨병학회의 진료지침은 초저탄수화물식사를 허용하는[16] 반면, 유럽당뇨병학회의 진료지침에서는 이를 권장하지 않는다[15].

02. 이득(편익)

당뇨병환자에서 탄수화물, 단백질 및 지방의 특정 섭취 비율이 이득이 된다는 근거는 없지만, 탄수화물 섭취를 줄이는 것은 혈당 개선에 효과적이다. 따라서 탄수화물 섭취가 과도한 경우 이를 줄이도록 한다.

03. 위해

초저탄수화물식사와 같은 지나친 탄수화물 섭취의 제한은 필수영양소 결핍, 저혈당 및 케토산증 위험을 초래할 수 있다[15]. 특히, SGLT2억제제를 복용 중인 환자는 케토산증의 발생에 주의해야 한다[23]. 또한, 총에너지 섭취를 줄이지 않고 탄수화물만 제한하면 단백질이나 지방 섭취가 증가하며, 이를 동물성 식품을 통해 섭취할 경우 포화지방산 섭취의 증가로 심혈관질환 위험이 높아질 수 있다[35].

04. 이득과 위해의 균형

모든 당뇨병환자에서 일관된 이득을 보이는 탄수화물, 단백질 및 지방의 이상적인 섭취 비율은 없다. 따라서 환자의 의학적 상태, 대사목표, 그리고 개인의 선호도를 면밀히 평가하여 개별화할 것을 권고한다. 혈당개선을 위해 총탄수화물 섭취를 줄이는 것은 필요하지만, 지나친 제한은 영양불량 위험이 높은 환자, 고령자 및 임신 또는 수유 중인 여성에서는 권장되지 않으며, SGLT2억제제를 복용 중인 환자에서도 주의가 필요하다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

한국인의 식단은 밥을 주식으로 하는 전형적인 고탄수화물식사로 이루어져 있다. 국민건강영양조사에 따르면, 평균 탄수화물 섭취 비율은 2013년 65.0%에서 2022년 58.2%으로 감소하는 추세이나, 서구에 비하면 여전히 높은 수준이다. 최근 식품가공기술의 발달로 정제된 탄수화물의 섭취가 많아지며, 고탄수화물 섭취의 위해가 많이 보고되고 있다. 이에 사람들의 저탄수화물식사에 대한 관심이 높아졌으나, 단순히 탄수화물만 줄이는 것이 아닌, 줄어든 탄수화물의 양만큼 단백질과 지방의 급원 식품을 건강하게 선택하는 것이 중요하다[43]. 저탄수화물식사와 저지방식사는 오랜 기간 비교 연구되어 왔으며, 두 식사방법 모두 체중감량에 효과적이다. 다만, 저탄수화물식사는 혈중 중성지방과 HDL콜레스테롤 개선에 유리하고, 저지방식사는 혈중 총콜레스테롤과 LDL콜레스테롤 개선에 대한 효과가 일관되게 보고되고 있다[44,45]. 따라서 환자의 혈중 지질 상태를 포함한 의학적 상태와 선호도에 맞춰 탄수화물 섭취 목표를 개별화하는 것이 중요하다.

권고 5.

식이섬유가 풍부한 통곡류, 콩류, 채소, 생과일의 섭취를 통해 탄수화물의 질적 섭취를 충족해야 한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병환자에서 탄수화물의 질적 섭취가 건강결과 개선에 효과적인가?
------	--------------------------------------

01. 근거수준

많은 연구에서 탄수화물의 양적 섭취뿐만 아니라 질적 섭취가 중요하다고 보고하고 있다. 특히, 정제된 탄수화물 대신 식이섬

유가 풍부한 통곡류, 콩류, 채소 및 생과일로부터 탄수화물을 섭취하면 당뇨병, 심혈관질환 및 사망률 감소에 이득이 있음이 일관되게 보고되었다. 이에 대한 통합연구에서 하루 식이섬유를 25-29 g 섭취할 때 2형당뇨병, 심혈관질환 및 총사망률을 포함한 7가지 중요 건강지표 중 6가지를 개선하는 효과를 확인하였다[46]. 당뇨병환자에서도 식이섬유 섭취가 증가하면 혈당과 혈중 지질이 개선되며, 체중이 감소하는 것으로 보고되었다[47,48]. 최근 메타분석은 식이섬유의 총섭취량뿐 아니라 수용성 또는 불용성 등의 식이섬유 종류와 통곡류, 콩류, 채소 및 생과일 등의 급원식품별 효과를 보고하고 있다[49]. 이에 주요 당뇨병 진료지침들은 식이섬유가 풍부한 식품의 섭취를 권고하고 있다[15,16].

02. 이득(편익)

식이섬유가 풍부한 식품 형태로 탄수화물을 섭취하면 당뇨병 예방, 혈당개선, 심혈관질환 예방 및 사망률 감소 효과가 있다.

03. 위해

식이섬유가 풍부한 식품 형태로 탄수화물을 섭취할 때 알려진 위해는 없다. 그러나 신장기능이 심하게 저하되었거나 특정 약물을 사용하는 경우 고칼륨혈증 등의 전해질이상 발생할 수 있으므로 주의가 필요하다.

04. 이득과 위해의 균형

통곡류, 콩류, 채소와 생과일 등의 식품 형태로 식이섬유를 섭취하는 것은 혈당조절, 심혈관질환 예방 및 사망률 감소에 효과적이며, 일반적으로 위해가 없으므로 권고된다. 신장질환이 있는 경우 이러한 식품이 풍부한 채식 위주의 식단은 동물성 식품에 비해 인의 생체효율이 낮고, 나트륨과 칼륨의 비를 개선하며, 심혈관질환 위험을 낮추는 이점이 있어 굳이 제한할 필요는 없다[50].

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

우리나라 성인의 식이섬유 섭취량은 평균 23 g으로, 지난 10년간 비슷한 수준으로 유지되고 있다. 2023년 세계보건기구는 탄수화물에 관한 권고안에서 탄수화물의 섭취 비율보다 질적 섭취를 강조하며, 총 400 g 이상의 채소와 과일을 통해 하루에 식이섬유를 최소 25 g 이상 섭취할 것을 권장하였다[51]. 그러나 우리나라 성인의 채소와 과일 섭취량은 지난 10년간 지속적으로 감소해 2022년을 기준으로 하루 400 g에 미치지 못하고 있다. 따라서 식이섬유가 풍부한 식품을 통해 탄수화물의 질적 섭취를 높이는 것이 매우 중요하다.

권고 6.

첨가당 섭취를 최소화하기 위해 가당음료 섭취를 줄인다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병환자에서 가당음료 섭취 제한이 건강결과 개선에 효과적인가?
------	-------------------------------------

01. 근거수준

당류의 과다 섭취가 비만과 심혈관질환의 위험 증가와 관련이 있다는 근거는 매우 일관적이다. 여기에서의 당류는 총당류

(total sugar)가 아닌 첨가당(added sugar) 또는 유리당(free sugar)이다. 미국심장협회의 권고안에서도 총당류가 아닌 첨가당의 과잉 섭취가 위험 증가와 관련 있음을 명시하고 있는데, 이는 총당류의 급원식품인 생과일, 흰우유, 채소류 등은 건강에 유익하기 때문이다[52]. 첨가당은 식품 제조나 조리 과정에서 첨가된 당과 시럽으로, 주요 급원식품은 가당음료(sugar-sweetened beverage)이다. 여러 연구에 따르면, 가당음료는 당뇨병 발생률의 증가와 유의한 관련이 있다. 최근 발표된 메타분석에서는 가당음료를 1회 섭취할 때마다 2형당뇨병과 총사망률의 상대위험도가 각각 20%와 8% 증가한다고 보고하였다[53]. 이에 주요 당뇨병 진료지침들은 첨가당 섭취를 최소화하기 위해 가당음료 섭취를 가급적 제한할 것을 권고하고 있다[15,16]. 가당음료의 위해가 알려지면서 최근 인공감미음료(artificial sweetened beverage) 섭취가 증가하였지만, 관련 연구 결과는 상이하다. 장기 지표인 총사망률을 살펴본 코호트연구의 메타분석에서는 인공감미음료를 소량 섭취하였을 때 당뇨병 발생 위험이 감소하나, 과다 섭취 시에는 위험이 증가하는 J자형 경향을 보였다. 반면, 가당음료를 인공감미음료로 대체한 중재연구의 메타분석에서는 작지만 유의한 체중감량 효과가 있었으나, 혈당개선 효과는 나타나지 않았다[54,55]. 현재 미국심장협회에서는 가당음료 섭취가 많은 경우 이를 일시적으로 인공감미음료로 대체하는 것을 허용하되, 궁극적으로 두 가지 모두의 섭취를 줄이는 것을 권고하고 있다[56].

02. 이득(편익)

첨가당 섭취를 최소화하기 위해 가당음료 섭취를 줄이는 것은 당뇨병 예방, 혈당개선, 심혈관질환 예방 및 사망률 감소에 이득이 있다.

03. 위해

첨가당 섭취를 최소화한 형태로 당류를 섭취하는 데 알려진 위해는 없다.

04. 이득과 위해의 균형

당류 함량이 많은 과일은 혈당을 빠르게 높일 수 있으므로 생과일 형태로 적정량을 섭취해야 한다. 과일이라도 농축과즙 형태는 첨가당 섭취로 분류되며, 액체로 섭취하면 포만감이 적고 섭취량을 조절하기 어려워 과다 섭취로 혈당을 크게 높일 수 있다[57].

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

최근 인공감미음료 이외에도 설탕 대신 감미료를 사용한 다양한 제품들이 출시되고 있다. 이러한 감미료는 식품첨가물로, 식품의약품안전처가 승인한 것만 사용 가능하며, 일일섭취허용량 이내로 섭취하였을 때 안전한 것으로 간주된다. 그러나 여러 제품을 통해 다양한 감미료를 섭취하였을 때, 이들이 혈당과 체중에 미치는 효과나 위해에 대한 근거는 아직 부족하다. 따라서 과다 섭취는 주의가 필요하다.

권고 7.

단백질 섭취를 제한할 필요는 없으며, 신장질환이 있는 경우에 과다 섭취나 엄격한 제한은 피한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병 및 당뇨병신장질환 환자에서 단백질 섭취를 제한하는 것이 건강결과 개선에 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

당뇨병환자에서 단백질 섭취 제한이 혈당 감소와 심혈관질환 위험 개선에 효과적인지, 적절한 단백질 섭취량이 어느 정도인지에 대한 근거는 부족하다[6,58]. 단백질 섭취 제한은 알부민뇨가 있거나 사구체여과율이 감소한 환자에서 신장질환 진행을 지연시키기 위해 제안되었으나, 많은 연구에서 그 필요성에 대한 근거가 부족하다고 보고하였다[58]. 최근 발표된 체계적문헌고찰 및 메타분석에서도 이와 유사한 결과가 제시되었다[59,60]. 이에 주요 당뇨병 진료지침은 당뇨병신장질환이 있으나 투석을 하지 않는 경우 일반인과 동일하게 단백질을 섭취하되, 과다 섭취(총에너지의 20% 이상, 1.3 g/kg/day 초과)는 알부민뇨 증가와 신장기능 저하를 악화시킬 수 있으므로 피할 것을 권고하고 있다[61,62].

02. 이득(편익)

당뇨병 및 당뇨병신장질환 환자에서 일반인보다 더 엄격한 단백질 섭취 제한이 이득이 있다는 근거는 부족하다.

03. 위해

단백질 섭취를 하루 0.8 g/kg 미만으로 제한하면 단백질을 포함한 여러 영양소들의 섭취가 부족해질 수 있다[63,64]. 특히, 투석을 받는 당뇨병신장질환 환자에서 단백질 섭취 제한은 에너지 손실로 인해 영양부족을 악화시킬 수 있으므로, 더 많은 단백질 섭취(1.0-1.2 g/kg/day)와[61,65], 영양상태에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다.

04. 이득과 위해의 균형

당뇨병환자에 대한 단백질 섭취 제한의 근거는 부족하므로 이를 제한할 필요는 없다. 신장질환이 있는 경우에도 단백질 제한은 이득보다 영양부족 등 위해의 가능성을 높일 수 있으므로 엄격하게 제한하지 않는다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

우리나라 성인의 하루 총에너지 섭취에서 단백질이 차지하는 비율은 14-16%이며, 당뇨병환자도 이와 비슷하다[66]. 과거에는 단백질 섭취가 권고량에 비해 다소 낮은 편이었으나, 최근에는 75세 이상의 여성을 제외하면 대부분 평균 필요량 이상을 섭취하고 있어 우려할 만한 수준은 아니다[67]. 당뇨병환자에서 단백질 섭취를 일반적으로 제한할 필요는 없으며, 개인의 식습관과 선호를 고려해 혈당조절 및 대사목표에 따라 개별화해야 한다[6]. 또한, 단백질은 탄수화물에 대한 인슐린 반응을 증가시킬 수 있으므로, 저혈당 치료 시 단백질 함량이 높은 우유와 같은 급원식품을 사용하지 않도록 주의해야 한다[68]. 근거가 아직 충분하지 않지만, 체계적문헌고찰 및 메타분석에서는 동물성 단백질을 식물성 단백질로 대체할 경우 당화혈색소, 공복혈당 및 혈중 콜레스테롤 수치가 개선된다는 결과를 보고하고 있다[69,70].

권고 8.

포화지방산과 트랜스지방산이 많은 식품은 불포화지방산이 풍부한 식품으로 대체한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	당뇨병환자가 불포화지방산이 풍부한 식품을 섭취하는 것이 혈당개선과 심혈관질환 예방에 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

포화지방산이나 트랜스지방산이 많은 식품을 불포화지방산이 풍부한 식품으로 대체하는 연구에서 혈당개선과 심혈관질환 위험 감소에 이득이 있음이 확인되었다[71-75]. 체계적문헌고찰 및 메타분석에서도 이와 같은 결과가 보고되었다[76,77]. 그러나 당뇨병환자에서 불포화지방산 보충제가 혈당개선 및 심혈관질환 예방에 도움이 된다는 근거는 충분하지 않다[6,15]. 과거 체계적문헌고찰 및 메타분석에서는 오메가-3지방산 보충제가 당뇨병환자에서 심혈관질환 예방 효과를 입증하지 못했으나[78], 최근 당뇨병환자가 50% 이상 포함된 Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial (REDUCE-IT)에서는 하루 4 g의 icosapent ethyl(고도로 정제되고 안정된 eicosapentaenoic acid ethyl ester) 보충이 심혈관질환 위험을 낮추는 효과를 보였다[79]. 최근 한 메타분석에서도 오메가-3지방산 보충이 당뇨병환자의 심혈관질환 위험을 감소시키는 것으로 보고하였다[80]. 반면, A Study of Cardiovascular Events in Diabetes(ASCEND)에서는 심혈관질환이 없는 당뇨병환자에서 하루 1 g의 오메가-3지방산 보충이 심혈관질환을 예방하지 못하였으며, 심방세동의 위험이 증가할 수 있다고 보고하였다[81]. 무작위대조군시험의 메타분석에서는 불포화지방산 보충제가 당뇨병 발생, 당화혈색소, 공복혈당, 인슐린분비 및 인슐린저항성 개선에 효과를 보여주지 못하였다[82].

02. 이득(편익)

포화지방산이나 트랜스지방산이 많은 식품의 섭취를 줄이고 불포화지방산이 풍부한 식품으로 대체하는 것은 혈당개선과 심혈관질환 예방에 효과적이다. 그러나 일반적인 당뇨병환자에서 불포화지방산 보충제의 혈당개선 및 심혈관질환 예방 효과는 입증되지 않았다.

03. 위해

총에너지 섭취와 지방 섭취 비율이 과다하지 않은 범위에서 포화지방산과 트랜스지방산이 많은 식품의 섭취를 제한하고 불포화지방산이 풍부한 식품의 섭취를 늘리는 것에 대해 알려진 위해는 없다. 불포화지방산 보충제의 위해는 보고되지 않았으나, 과다 섭취의 안전성에 대한 근거는 부족하다.

04. 이득과 위해의 균형

이상지질혈증과 심혈관질환의 위험 감소에는 지방의 총섭취량보다 종류가 더 중요하다[6]. 포화지방산과 트랜스지방산이 많은 식품을 제한하고 불포화지방산이 풍부한 식품으로 대체하면 특별한 위해 없이 혈당개선과 심혈관질환 위험 감소의 이득을 기대할 수 있어 일반적으로 권고된다. 그러나 모든 당뇨병환자에게 심혈관질환의 예방과 치료를 위해 오메가-3지방산을 포함한 불포화지방산 보충제를 추가로 투여하는 것은 이득의 근거가 부족해 권고되지 않는다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

국민건강영양조사 자료에 따르면 우리나라 사람들의 에너지섭취에서 지방의 비율은 연령에 따라 13-26%로 서구에 비해 낮다

[67]. 2020 한국인 영양소 섭취기준에서는 성인의 적정 지방 섭취 비율을 총에너지의 15-30%로 제시하였으며, 2022년 한국 지질·동맥경화학회의 이상지질혈증 진료지침[83]에서도 하루 에너지 섭취의 30% 이내로 섭취할 것을 권고하였다. 포화지방산 섭취는 총에너지 섭취의 7% 이내로 제한하고, 가능하면 불포화지방산으로 대체하며 트랜스지방산 섭취는 피하도록 권고하였다. 콜레스테롤 섭취 제한에 대한 근거는 충분하지 않으나, 고콜레스테롤혈증이 있는 경우 하루 300 mg 이내로 줄이는 것을 고려하였다.

권고 9.

나트륨 섭취는 하루 2,300 mg 이내로 권고한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병환자에서 나트륨 섭취를 줄이는 것이 혈압조절과 심혈관질환 예방 및 합병증 발생 지연에 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

나트륨 섭취를 줄였을 때 혈압과 심혈관질환 위험이 감소한다는 것은 많은 관찰연구와 무작위대조군시험을 통해 잘 알려져 있다[84-87]. 1형 및 2형당뇨병환자에서도 나트륨 섭취를 줄였을 때 혈압개선에 효과적임을 보여준 무작위대조군시험의 메타 분석 결과가 있으며[88], 다른 무작위대조군시험에서는 2형당뇨병환자가 DASH식사와 함께 나트륨 섭취를 하루 평균 2,310 mg으로 줄였을 때 혈압을 포함한 심혈관질환 위험인자들이 개선되었다[89]. 나트륨 섭취를 줄인 변형된 DASH식사를 이용한 연구 역시 이와 유사한 결과를 보여주었다[90]. 이를 바탕으로 주요 고혈압 및 당뇨병 진료지침에서는 나트륨 섭취를 하루 2,300 mg 이내로 줄일 것을 권고하고 있다. 나트륨 섭취를 줄였을 때의 이득은 명확하지만, 2,300 mg 이내가 적정한지에 대한 근거는 충분하지 않다.

02. 이득(편익)

고혈압과 심혈관질환은 당뇨병의 주요 동반질환으로, 혈압조절은 당뇨병합병증의 발생을 지연시키는 데 중요하다. 나트륨 섭취를 줄이는 것은 혈압을 낮추고 심혈관질환과 당뇨병합병증 발생의 위험을 낮추는 데 도움이 될 수 있다.

03. 위해

일상적인 수준에서 나트륨 섭취를 줄이는 것은 위해는 없으며, 특히 나트륨 섭취가 많은 집단에서 이를 줄였을 때 해가 된다는 증거는 없다.

04. 이득과 위해의 균형

나트륨 섭취를 줄이는 것은 혈압을 낮추고 심혈관질환과 당뇨병합병증의 발생 위험을 감소시킬 수 있으며, 특별한 위해의 우려는 없다. 한국인을 대상으로 한 전향적연구는 부족하지만, 나트륨 섭취가 많은 집단이므로 나트륨 섭취를 줄였을 때 이득이 예상된다. 고혈압과 당뇨병환자에게 일반인보다 더 엄격하게 나트륨 섭취를 제한하는 근거는 부족하므로[91,92], 하루 1,500 mg 미만으로 제한하는 것은 일반적으로 권장되지 않는다[16]. 하루 나트륨 섭취 권고량을 2,300 mg으로 정한 근거는 충분하지

않지만, 이는 절대적인 목표라기보다 과도한 나트륨 섭취를 줄이는 것이 혈압과 심혈관질환 위험 개선에 도움이 될 수 있다는 점을 강조한 것으로 이해할 수 있다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

2020 한국인 영양소 섭취기준에서는 만성질환 위험 감소를 위해 하루 나트륨 섭취 권고량을 2,300 mg 이내로 개정하였다 [67]. 미국당뇨병학회를 포함한 여러 단체의 진료지침은 하루 나트륨 섭취를 2,300 mg 미만으로 권고하며, 2022년 대한고혈압 학회 진료지침은 하루 소금 섭취를 6 g으로 제한하여 혈압을 낮출 것을 권고하였다. 2023년 당뇨병 진료지침에서도 당뇨병환자의 나트륨 섭취를 2021년에 개정된 2,300 mg 이내로 유지하였다. 2022년 국민건강영양조사에 따르면 우리나라 하루 평균 나트륨 섭취량은 3,030 mg으로, 2021년과 유사하였으나 2012년의 4,549 mg과 비교해 크게 감소하였다[93]. 하지만 이는 전 세계 섭취권고량인 2,000-2,400 mg에 비하면 여전히 높은 수준이므로, 나트륨 섭취를 줄이기 위한 지속적인 노력이 필요하다.

권고 10.

혈당개선을 위한 비타민, 무기질 등의 미량영양소 보충제 투여는 일반적으로 권고하지 않는다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병환자에서 미량영양소 보충제 사용이 건강결과 개선에 효과적인가?
------	---------------------------------------

01. 근거수준

당뇨병이 있는 성인에서 미량영양소 보충이 혈당개선, 체중감량 및 심혈관질환 위험 감소에 미치는 효과를 살펴본 연구들은 다수 있으나, 연구마다 대상자의 특성과 연구방법, 결과가 달라 그 효과가 분명하게 입증되지 않았다[6]. 비타민 D 결핍이 인슐린저항성을 증가시키고, 2형당뇨병의 발생 위험을 높인다는 관찰연구 결과를 바탕으로, 많은 전향적연구와 체계적문헌고찰 및 메타분석이 수행되었다. 일부 연구에서는 비타민 D 보충이 당뇨병 예방[94,95] 및 혈당개선[96]에 효과적이라는 결과를 보고하였다. 그러나 대부분의 연구는 하루 5,000 IU 이상의 비타민 D를 투여했고, 체질량지수가 30 kg/m² 미만인 사람들을 대상으로 하였으며, 단기간, 소규모로 진행되었다는 제한점이 있다. 최근 발표된 대규모 무작위대조군시험에서는 당뇨병전단계가 있는 2,400여 명에게 하루 4,000 IU의 비타민 D를 투여하였으나 유의한 당뇨병 예방 효과가 없었다[97]. 일본에서 내당능 장애가 있는 사람들을 대상으로 약 5년간 하루 0.75 µg의 비타민 D를 투여한 연구에서도 당뇨병 예방에 대한 유의한 이득을 확인하지 못하였다[98]. 따라서 혈당개선을 위한 비타민 D 보충제 투여의 근거는 아직 부족하며, 미국당뇨병학회에서도 이를 권고하지 않고 있다[16].

02. 이득(편익)

비타민 D, 비타민 C, 비타민 E, 마그네슘, 아연, 칼슘 및 셀레늄 등이 2형당뇨병환자의 혈당지표 개선에 미치는 영향을 살펴본 메타분석 결과에 따르면, 비타민 D 보충제가 다른 보충제보다 당화혈색소, 공복혈당 및 HOMA-IR 개선에 도움이 된다는 결과가 있지만, 근거는 충분하지 않다[99]. 결핍이 있는 경우가 아니면, 당뇨병이나 당뇨병전단계에 대한 비타민 C, 비타민 E, 베타카로텐과 같은 항산화제, 크롬, 마그네슘, 셀레늄 등과 같은 미량영양소 보충의 이득은 불분명하다[6]. 또한, 알로에 베라, 계피, 커큐민, 돼지감자, 여주 등 혈당개선에 효과가 있다고 알려진 식품이나 그 가공품 역시 충분한 근거를 갖추지 못하였다[6,100].

03. 위해

비타민과 무기질 등 미량영양소 보충제의 일상적인 투여가 위해하다는 근거는 부족하지만, 과량, 장기간 섭취에 대한 안전성의 근거도 부족하다[96]. 하지만 베타카로텐의 폐암 및 심혈관질환 사망률 증가와의 관련이 보고되었으며[101], 미국당뇨병학회의 진료지침에서는 일부 환자에서 베타카로텐 보충이 해로울 가능성을 제시하며 섭취를 제한할 것을 권고하고 있다[16].

04. 이득과 위해의 균형

미량영양소 보충제가 당뇨병 예방과 혈당개선에 효과적이라는 충분한 근거는 없으므로, 당뇨병환자에게 혈당개선을 목적으로 미량영양소 보충제를 투여하는 것은 일반적으로 권고되지 않는다. 다만, 임신 또는 수유 중인 여성, 고령자, 채식주의자, 초저에너지식사나 저탄수화물식사로 인해 영양결핍이 확인되거나 가능성이 높은 경우에는 보충제 사용을 고려할 수 있다 [6,16,102].

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

비타민과 무기질은 우리 몸을 구성하고 다양한 생체반응을 조절하는데 필수적인 영양소들이다. 다만 특정 미량영양소와 그 보충제의 효과에 초점을 맞추기보다는 통곡류, 콩류, 채소와 생과일 등 다양한 식품을 통해 섭취할 것을 권고한다. 효과가 입증되지 않은 미량영양소 보충제와 건강기능식품의 사용에 따른 사회경제적 비용과 제조과정 및 첨가물의 안정성에 대한 고려도 필요하다. 메트포민의 장기 사용과 비타민 B₁₂ 결핍의 연관성이 알려져 있으므로, 메트포민을 장기간 복용하는 환자 중 원인을 알 수 없는 빈혈이나 말초신경병증이 있는 경우에는 비타민 B₁₂ 수치를 측정하도록 한다[103,104].

권고 11.

가급적 금주를 권고한다. **[전문가의견, 일반적인권고]**

핵심질문	당뇨병환자에서 적정량의 음주가 혈당 및 건강지표 개선에 도움이 되는가?
------	---

01. 근거수준

체계적문헌고찰 및 메타분석, 코호트연구에 따르면, 알코올 섭취와 당뇨병 발생은 소량에서는 발생 감소 이득이 있고, 과량에서는 발생 위해가 증가하는 J자 형태의 관계를 보였다[105-107]. 메타분석 결과, 여성 하루 50 g, 남성 하루 60 g 이하의 알코올 섭취는 당뇨병 발생 위험과 관련이 없었으나, 이를 초과하면 위험이 유의하게 증가하였다[108]. 아시아 남성을 대상으로 한 연구에서 하루 57 g 미만의 알코올 섭취는 2형당뇨병 발생 위험과 관련이 없었으나, 그 이상에서는 위험이 증가하였다[107]. 한국 남성을 대상으로 한 연구에서는 하루 30 g 이상의 알코올 섭취가 2형당뇨병 발생 위험 증가와 관련이 있었다[106]. 이러한 근거를 바탕으로, 미국당뇨병학회의 당뇨병 진료지침은 당뇨병이 있는 성인에게 일반인과 동일한 소량의 음주만 허용하고 있다[16].

02. 이득(편익)

여러 연구들의 결과에 따르면, 일반인이 권고되는 소량의 알코올을 섭취하는 경우 당뇨병 발생 위험이 낮아지는 것으로 나타났다.

03. 위해

체계적문헌고찰 및 메타분석과 우리나라의 전향적관찰연구에서 알코올 과다 섭취는 당뇨병 발생 위험을 높이고, 고혈당과 체중증가를 초래할 수 있음이 확인되었다[105-108]. 또한, 인슐린이나 인슐린분비촉진제를 사용 중인 환자는 음주 시 저혈당 위험이 있을 수 있다[105,109].

04. 이득과 위해의 균형

당뇨병합병증과 간질환이 없고 혈당조절이 양호한 당뇨병환자는 음주를 반드시 금지할 필요는 없으며, 섭취량 기준도 일반인과 동일하게 적용할 수 있다. 체계적문헌고찰에 따르면, 술을 마시지 않는 사람과 비교해 적당한 알코올 섭취(남성 하루 2잔, 여성 하루 1-1.5잔)는 관상동맥질환과 당뇨병 발생 감소와 관련이 있다. 다만, 술을 마시지 않는 사람이 이러한 효과를 기대하며 음주를 시작해서는 안 된다[110]. 1형당뇨병환자에게 음주 시 위험과 관련 지식을 교육한 결과, 음주 섭취가 감소하고 위험에 대한 지식이 향상되었다[111,112]. 따라서 당뇨병환자에게 음주로 발생할 수 있는 위험과 이를 예방하기 위한 방안을 교육하는 것이 중요하다. 인슐린이나 인슐린분비촉진제를 사용하는 환자는 적절한 음식 섭취 없이 음주할 경우 심한 저혈당이 발생할 수 있다. 이를 예방하기 위해서는 적절한 식사와 함께 음주를 하고, 음주 전후에 혈당을 자주 측정하여 저혈당 발생을 방지해야 한다. 세계보건기구는 여성은 하루 1잔, 남성은 하루 2잔 이하로 알코올 섭취를 제한하며(주류별로 흔히 사용하는 잔 기준), 일주일에 적어도 이들은 금주할 것을 권고하고 있다[113]. 그러나 음주 시 섭취량을 조절하기 어려운 경우가 많고, 당뇨병환자는 음주로 인해 다양한 건강문제가 악화될 수 있어, 전문가의견에 따라 가급적 금주를 권장한다.

참고문헌

1. Kawabata N, Okada K, Ando A, Kurashina T, Takahashi M, Wakabayashi T, et al. Dietitian-supported dietary intervention leads to favorable dietary changes in patients with type2 diabetes: a randomized controlled trial. J Diabetes Investig 2022;13:1963-70.
2. Dobrow L, Estrada I, Burkholder-Cooley N, Miklavcic J. Potential effectiveness of registered dietitian nutritionists in healthy behavior interventions for managing type 2 diabetes in older adults: a systematic review. Front Nutr 2022;8:737410.
3. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, 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.
4. Briggs Early K, Stanley K. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: the role of medical nutrition therapy and registered dietitian nutritionists in the prevention and treatment of prediabetes and type 2 diabetes. J Acad Nutr Diet 2018;118:343-53.
5. Dudzik JM, Senkus KE, Evert AB, Raynor HA, Rozga M, Handu D, et al. The effectiveness of medical nutrition therapy provided by a dietitian in adults with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2023;118:892-910.
6. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. Diabetes Care 2019;42:731-54.
7. Cho Y, Lee M, Jang H, Rha M, Kim J, Park Y, et al. The clinical and cost effectiveness of medical nutrition therapy for patients withtype 2 diabetes mellitus. Korean J Nutr 2008;41:147-55.
8. Henderson D, Salmons H, Winston P, Koehn DA. Systematic review of the frequency of registered dietitian-nutritionist intervention in the primary care setting for diabetes self-management education for patients with type II diabetes. Curr Diabetes Rev 2023;19:e210722206962.
9. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, 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.
10. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
11. 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.
12. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Acad Nutr Diet 2015;115:1447-63.
13. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, 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.

14. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, El-Sayed N, Goebel-Fabbri A, Arathuzik G, 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.

15. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. *Diabetologia* 2023;66:965-85.

16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl 1):S77-110.

17. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, 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.

18. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, 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.

19. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. 5-Year follow-up of the randomised Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) of continued support for weight loss maintenance in the UK: an extension study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:233-46.

20. Noronha JC, Nishi SK, Braunstein CR, Khan TA, Blanco Mejia S, Kendall CWC, et al. The effect of liquid meal replacements on cardiometabolic risk factors in overweight/obese individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2019;42:767-76.

21. Churuangsuk C, Hall J, Reynolds A, Griffin SJ, Combet E, Lean MEJ. Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: an umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. *Diabetologia* 2022;65:14-36.

22. Look AHEAD Research Group; Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, 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.

23. Blau JE, Tella SH, Taylor SI, Rother KI. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: analysis of FAERS data. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33:2924.

24. Cristello Sarteau A, Ercolino G, Muthukkumar R, Fruik A, Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR. Nutritional status, dietary intake, and nutrition-related interventions among older adults with type 1 diabetes: a systematic review and call for more evidence toward clinical guidelines. *Diabetes Care* 2024;47:1468-88.

25. Sellahewa L, Khan C, Lakkunarajah S, Idris I. A systematic review of evidence on the use of very low calorie diets in people with diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2017;13:35-46.

26. Bonekamp NE, van Damme I, Geleijnse JM, Winkels RM, Visseren FLJ, Morris PB, et al. Effect of dietary patterns on cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes. A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2023;195:110207.

27. Jing T, Zhang S, Bai M, Chen Z, Gao S, Li S, et al. Effect of dietary approaches on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Nutrients* 2023;15:3156.

28. Khalafi M, Habibi Maleki A, Symonds ME, Rosenkranz SK, Rohani H, Ehsanifar M. The effects of intermittent fasting on body composition and cardiometabolic health in adults with prediabetes or type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2024;26:3830-41.

29. van den Burg EL, Schoonakker MP, van Peet PG, van den Akker-van Marle EM, Lamb HJ, Longo VD, et al. Integration of a fasting-mimicking diet programme in primary care for type 2 diabetes reduces the need for medication and improves glycaemic control: a 12-month randomised controlled trial. *Diabetologia* 2024;67:1245-59.

30. Obermayer A, Tripolt NJ, Pferschy PN, Kojzar H, Aziz F, Muller A, et al. Efficacy and safety of intermittent fasting in people with insulin-treated type 2 diabetes (INTERFAST-2): a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2023;46:463-8.

31. Elortegui Pascual P, Rolands MR, Eldridge AL, Kassia S, Mainardi F, Le KA, et al. A meta-analysis comparing the effectiveness of alternate day fasting, the 5:2 diet, and time-restricted eating for weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2023;31 Suppl 1:9-21.

32. Kim KK, Kang JH, Kim EM. Updated meta-analysis of studies from 2011 to 2021 comparing the effectiveness of intermittent energy restriction and continuous energy restriction. *J Obes Metab Syndr* 2022;31:230-44.

33. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:309-21.

34. Ha K, Joung H, Song Y. Inadequate fat or carbohydrate intake was associated with an increased incidence of type 2 diabetes mellitus in Korean adults: a 12-year community-based prospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;148:254-61.

35. Seidemann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018;3:e419-28.

36. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. 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.

37. Korsmo-Haugen HK, Brurberg KG, Mann J, Aas AM. Carbohydrate quantity in the dietary management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:15-27.

38. Choi JH, Cho YJ, Kim HJ, Ko SH, Chon S, Kang JH, et al. Effect of carbohydrate-restricted diets and intermittent fasting on obesity, type 2 diabetes mellitus, and hypertension management: consensus statement of the Korean Society for the Study of Obesity, Korean Diabetes Association, and Korean Society of Hypertension. *J Obes Metab Syndr* 2022;31:100-22.

39. Jayedi A, Zeraattalab-Motlagh S, Jabbarzadeh B, Hosseini Y, Jibril AT, Shahinfar H, et al. Dose-dependent effect of carbohydrate restriction for type 2 diabetes management: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2022;116:40-56.

40. Chacon V, Cara KC, Chung M, Wallace TC. Defining "low-carb" in the scientific literature: a scoping review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2025;65:1792-801.

41. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspary KE, Soffer DE, 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.

42. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S, Jonsson T, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ* 2021;372:m4743.

43. Ha K, Song Y. Low-carbohydrate diets in Korea: why does it matter, and what is next? *J Obes Metab Syndr* 2021;30:222-32.

44. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, Pijl H. 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.

45. Lei L, Huang J, Zhang L, Hong Y, Hui S, Yang J. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr* 2022;9:935234.

46. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019;393:434-45.

47. Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: systematic review and meta-analyses. *PLoS Med* 2020;17:e1003053.

48. Barbaresko J, Lang A, Szczerba E, Baechle C, Beckhaus J, Schwingshackl L, et al. Dietary factors and all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2023;46:469-77.

49. Ramezani F, Pourghazi F, Eslami M, Gholami M, Mohammadian Khonsari N, Ejtahed HS, et al. Dietary fiber intake and all-cause and cause-specific mortality: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr* 2024;43:65-83.

50. Joshi S, McMacken M, Kalantar-Zadeh K. Plant-based diets for kidney disease: a guide for clinicians. *Am J Kidney Dis* 2021;77:287-96.

51. World Health Organization. Carbohydrate intake for adults and children: WHO guideline. Geneva: World Health Organization; 2023.

52. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120:1011-20.

53. Li B, Yan N, Jiang H, Cui M, Wu M, Wang L, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages and fruit juices and risk of type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular disease, and mortality: a meta-analysis. *Front Nutr* 2023;10:1019534.

54. McGlynn ND, Khan TA, Wang L, Zhang R, Chiavaroli L, Au-Yeung F, et al. Association of low- and no-calorie sweetened beverages as a replacement for sugar-sweetened beverages with body weight and cardiometabolic risk: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e222092.

55. Lee JJ, Khan TA, McGlynn N, Malik VS, Hill JO, Leiter LA, et al. Relation of change or substitution of low- and no-calorie sweetened beverages with cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care* 2022;45:1917-30.

56. Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Carson JA, Despres JP, Hu FB, et al. Low-calorie sweetened beverages and cardiometabolic health: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e126-40.

57. Malik VS, Hu FB. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:205-18.

58. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, 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.

59. Zhu HG, Jiang ZS, Gong PY, Zhang DM, Zou ZW, Qian-Zhang, et al. Efficacy of low-protein diet for diabetic nephropathy: a systematic review of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2018;17:141.

60. Jiang S, Fang J, Li W. Protein restriction for diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;1:CD014906.

61. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl 1):S219-30.

62. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105(4S):S117-314.

63. 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.

64. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007:CD002181.

65. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022;45:3075-90.

66. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheet in Korea 2024. Seoul: Korean Diabetes Association, 2024.

67. Ministry of Health and Welfare; The Korean Nutrition Society. Dietary reference intakes for Koreans 2020. Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2020.

68. Layman DK, Clifton P, Gannon MC, Krauss RM, Nuttall FQ. Protein in optimal health: heart disease and type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1571S-5S.

69. Viguioliuk E, Stewart SE, Jayalath VH, Ng AP, Mirrahimi A, de Souza RJ, et al. Effect of replacing animal protein with plant protein on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2015;7:9804-24.

70. Li SS, Blanco Mejia S, Lytvyn L, Stewart SE, Viguioliuk E, Ha V, et al. Effect of plant protein on blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006659.

71. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, 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.

72. Wang DD, Li Y, Chiuve SE, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176:1134-45.

73. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, 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.

74. Hooper L, Martin N, Jimoh OF, Kirk C, Foster E, Abdelhamid AS. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:CD011737.

75. Imamura F, Micha R, Wu JH, de Oliveira Otto MC, Otite FO, Abioye AI, et al. Effects of saturated fat, polyunsaturated fat, monounsaturated fat, and carbohydrate on glucose-insulin homeostasis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled feeding trials. *PLoS Med* 2016;13:e1002087.

76. 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.

77. Schwab U, Reynolds AN, Sallinen T, Rivellese AA, Riserus U. Dietary fat intakes and cardiovascular disease risk in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2021;60:3355-63.

78. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-33.

79. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.

80. Huang L, Zhang F, Xu P, Zhou Y, Liu Y, Zhang H, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiovascular outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr* 2023;14:629-36.

81. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540-50.

82. Brown TJ, Brainard J, Song F, Wang X, Abdelhamid A, Hooper L, 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.

83. Committee of Clinical Practice Guideline of the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis. Korean Guidelines for the Management of Dyslipidemia. 5th ed. Seoul: The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis; 2022.

84. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590-9.

85. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2014;371:624-34.

86. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, 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.

87. Li L, Mi Y, Xu M, Ruan L, Sun J, Song Q. Influence of dietary salt intake on T2D treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:926143.

88. Suckling RJ, He FJ, Macgregor GA. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD006763.

89. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi 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.

90. Zhang Z, Zhou X, Mei Y, Bu X, Tang J, Gong T, et al. Novel low-sodium salt formulations combined with Chinese modified DASH diet for reducing blood pressure in patients with hypertension and type 2 diabetes: a clinical trial. *Front Nutr* 2023;10:1219381.

91. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn L, Ahola A, 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.

92. Ekinici EI, Clarke S, Thomas MC, Moran JL, Cheong K, MacIsaac RJ, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:703-9.

93. Korea Disease Control and Prevention Agency. Korea National Health And Nutrition Examination Survey (KNHANES) IX-1 (2022). Available from: <https://knhanes.kdca.go.kr/knhanes/main.do> (cited 2025 May 7).

94. Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O, Bala A, Alabdouh A, Gakhal I, et al. Effect of vitamin D supplementation on the incidence of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dgaa335.

95. Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, 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.

96. Hu Z, Chen J, Sun X, Wang L, Wang A. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a meta-

analysis of interventional studies. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14970.

97. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520-30.

98. Kawahara T, Suzuki G, Mizuno S, Inazu T, Kasagi F, Kawahara C, et al. Effect of active vitamin D treatment on development of type 2 diabetes: DPVD randomised controlled trial in Japanese population. *BMJ* 2022;377:e066222.

99. Kazemi A, Shim SR, Jamali N, Hassanzadeh-Rostami Z, Soltani S, Sasani N, et al. Comparison of nutritional supplements for glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;191:110037.

100. Allen RW, Schwartzman E, Baker WL, Coleman CI, Phung OJ. Cinnamon use in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2013;11:452-9.

101. US Preventive Services Task Force; Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, et al. Vitamin, mineral, and multivitamin supplementation to prevent cardiovascular disease and cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022;327:2326-33.

102. Biesalski HK, Tinz J. Multivitamin/mineral supplements: rationale and safety. A systematic review. *Nutrition* 2017;33:76-82.

103. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind. *World J Diabetes* 2021;12:916-31.

104. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, 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.

105. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016;133:187-225.

106. Lee DY, Yoo MG, Kim HJ, Jang HB, Kim JH, Lee 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.

107. 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.

108. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:2123-32.

109. Richardson T, Weiss M, Thomas P, Kerr D. Day after the night before: influence of evening alcohol on risk of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1801-2.

110. Anderson BO, Berdzuli N, Ilbawi A, Kestel D, Kluge HP, Krech R, et al. Health and cancer risks associated with low levels of alcohol consumption. *Lancet Public Health* 2023;8:e6-7.

111. Weitzman ER, Wisk LE, Minegishi M, Cox R, Lunstead J, Brogna M, et al. Effects of a patient-centered intervention to reduce alcohol use among youth with chronic medical conditions. *J Adolesc Health* 2022;71(4S):S24-33.

112. Weitzman ER, Minegishi M, Dedeoglu F, Fishman LN, Garvey KC, Wisk LE, et al. Disease-tailored brief intervention for alcohol use among youths with chronic medical conditions: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2419858.

113. Babor TF, Higgins-Biddle JC; World Health Organization. Brief intervention for hazardous and harmful drinking: a manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization; 2001.

5-4. 운동요법

1. 나이, 신체능력, 동반질환 등에 따라 운동의 종류, 빈도, 시간, 강도를 개별화한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
2. 처음 운동을 시작하기 전 심혈관질환 및 미세혈관합병증 유무를 평가하고, 금기사항이 없는지 확인한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
 - 1) 심한 망막병증이 있는 경우 망막출혈이나 망막박리의 위험이 높으므로 고강도운동은 피한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
 - 2) 심한 말초신경병증이나 발질환이 있는 경우 체중부하가 많은 운동은 피한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
 - 3) 심혈관질환이 있거나 심혈관질환 위험이 높은 경우 고강도운동은 피한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
3. 가급적 운동전문가에게 운동처방을 의뢰한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
4. 운동 전 혈당을 측정하여 운동방법을 계획한다. 운동의 강도나 시간이 증가할 때는 저혈당이나 고혈당 여부를 확인하기 위해 혈당을 측정한다. (표 5-4.1 참고) **[전문가의견, 일반적권고]**
5. 유산소운동과 저항운동을 모두 하는 것을 권고한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
6. 유산소운동은 일주일에 150분 이상, 중강도 이상으로, 적어도 3일 이상 하며, 연속해서 2일 이상 쉬지 않는다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
7. 체력적으로 고강도운동을 수행할 수 있는 2형당뇨병환자가 충분한 운동시간을 확보할 수 없을 경우, 짧은 시간이라도 고강도 인터벌운동을 하는 것을 권고한다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**
8. 저항운동은 일주일에 2회 이상 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
9. 앉아서 생활하는 시간을 최소화하고, 한번에 오래 앉아있지 않도록 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 1.

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

권고 2.

처음 운동을 시작하기 전 심혈관질환 및 미세혈관합병증 유무를 평가하고, 금기사항이 없는지 확인한다.

[전문가의견, 일반적권고]

- 1) 심한 망막병증이 있는 경우 망막출혈이나 망막박리의 위험이 높으므로 고강도운동은 피한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
- 2) 심한 말초신경병증이나 발질환이 있는 경우 체중부하가 많은 운동은 피한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
- 3) 심혈관질환이 있거나 심혈관질환의 위험이 높은 경우 고강도운동은 피한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

권고 3.

가급적 운동전문가에게 운동처방을 의뢰한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

핵심질문	1. 당뇨병환자에게 있어서 나이, 신체능력, 동반질환 등에 따라 운동의 종류, 빈도, 시간, 강도가 개별화된 운동요법이 필요한가? 2. 당뇨병환자가 운동요법을 계획하기 전에 심혈관질환 및 미세혈관합병증 유무를 평가해야 하는가? 3. 당뇨병환자가 운동을 시작할 때 운동전문가에게 운동처방을 받는 것이 필요한가?
------	--

01. 근거수준

혈당조절 및 체력과 심폐능력 향상을 위해 운동을 권고하나, 심혈관질환이나 미세혈관합병증이 있는 경우 신체활동에 제한이 생길 수 있으며 운동 중 추가적인 위험이 생기지 않도록 주의가 필요하다. 이러한 개별화된 주의사항에 대해서는 양질의 국외 진료지침 및 당뇨병전문가, 운동분야 전문가의 의견을 근거로 권고하였다.

02. 이득(편익)

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

03. 위해

운동부하검사의 경우 관상동맥질환의 10년 위험도가 10% 미만인 무증상 당뇨병환자에게서는 오히려 위양성으로 인한 문제가 더 크기 때문에 실시할 필요는 없다[1,2].

04. 이득과 위해의 균형

증식망막병증이나 심한 비증식망막병증이 있는 경우에는 망막출혈이나 박리의 위험이 높으므로 고강도의 유산소운동이나 저항운동은 금한다[3,4]. 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[5,6]. 자율신경병증은 운동에 필요한 심장 반응을 감소시키거나 기립저혈압을 일으키고, 체온조절 능력이나 야간시력, 갈증 감각을 떨어뜨리며, 위마비를 일으켜 운동으로 인한 다양한 합병증을 발생시킬 수 있고 심혈관합병증을 증가시키기도 한다. 그러므로 자율신경병증이 있는 당뇨병환자는 운동 시작 전 심장질환에 대한 정밀검사를 받는 것이 바람직하다[7,8].

권고 4.

운동 전 혈당을 측정하여 운동방법을 계획한다. 운동의 강도나 시간이 증가할 때는 저혈당이나 고혈당 여부를 확인하기 위해 혈당을 측정한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

핵심질문	당뇨병환자가 운동 전 혈당을 측정하여 운동방법을 계획하는 것이 운동효과와 안전성에 영향을 미치는가?
------	---

01. 근거수준

운동 전후 인슐린 감량의 시기와 정도에 대한 연구는 주로 인슐린펌프나 다회인슐린주사를 사용하는 1형당뇨병환자들을 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 중요하다.

02. 이득(편익)

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

03. 위해

인슐린분비촉진제나 인슐린을 사용하는 경우에는 운동으로 인해 저혈당이 발생할 수 있다. 1형당뇨병환자들의 경우, 저혈당에 대한 두려움이 운동을 주저하는 주요 원인 중 하나로 알려져 있다. 한 메타분석에 따르면 1형당뇨병환자들에게서 고강도 인터벌운동이 지속적인 유산소운동에 비해 저혈당 발생이 적은 경향을 보이나 유의한 차이는 없었다[9]. 케토산증이 있을 경우 고강도운동은 금해야 한다. 그렇지만 케토산증이 없고 전신상태가 양호하다면 고혈당이 있다고 해도 운동을 연기하거나 금할 필요는 없다[10].

04. 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 약물을 감량하거나 운동 전 간식을 섭취할 수 있다[11].

표 5-4.1. 운동 전 혈당수준에 따른 대처

운동 전 혈당수준	탄수화물 섭취 또는 기타 취해야 할 행동
< 90 mg/dL	• 운동수준에 따라 운동을 시작하기 전에 빠르게 흡수될 수 있는 15-30 g의 탄수화물 섭취: 30분 미만의 운동, 웨이트 트레이닝이나 인터벌 트레이닝 같은 고강도운동에서는 필요하지 않을 수 있음 • 중강도로 장시간 지속되는 운동 시에 추가 탄수화물의 섭취가 필요함(혈당수준에 따라 운동 1시간 마다 체중당 0.5-1 g의 탄수화물 추가)
90-150 mg/dL	• 대부분의 운동 시작 시에 탄수화물 섭취 시작(운동 1시간 마다 체중당 0.5-1 g의 탄수화물 섭취), 운동의 형태나 인슐린의 작용 정도에 따름
150-250 mg/dL	• 운동을 시작하고 혈당이 150 mg/dL 미만으로 내려갈 때까지 탄수화물의 섭취 지연시킴

운동 전 혈당수준	탄수화물 섭취 또는 기타 취해야 할 행동
250-350 mg/dL	• 케톤을 검사하고 중간-많은 양의 케톤이 나올 경우 운동 중지 • 저강도-중강도 운동을 시작하되, 고강도운동은 고혈당을 유발할 수 있으므로 혈당이 250 mg/dL 미만으로 내려갈 때까지 연기하도록 함
≥ 350 mg/dL	• 케톤을 검사하고 중간-많은 양의 케톤이 나올 경우 운동 중지 • 케톤이 없다면, 운동 전에 인슐린 작용상태에 따라 인슐린 용량을 조정함(보편적으로 50% 정도) • 저강도-중강도 운동을 시작하고 혈당이 내려갈 때까지 힘든 운동은 하지 않도록 함

권고 5.

유산소운동과 저항운동을 모두 하는 것을 권고한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

권고 6.

유산소운동은 일주일에 150분 이상, 중강도 이상으로, 적어도 3일 이상 하며, 연속해서 2일 이상 쉬지 않는다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

권고 7.

체력적으로 고강도운동을 수행할 수 있는 2형당뇨병환자가 충분한 운동시간을 확보할 수 없을 경우, 짧은 시간이라도 고강도 인터벌운동을 하는 것을 권고한다. [무작위대조군연구, 제한적권고]

권고 8.

저항운동은 일주일에 2회 이상 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	1. 당뇨병환자가 운동요법을 계획하기 전에 심혈관질환 및 미세혈관합병증 유무를 평가해야 하는가? 2. 당뇨병환자가 최적의 건강결과를 얻기 위해 유산소운동을 얼마나 자주, 어떤 강도로 수행해야 하는가? 3. 2형당뇨병환자가 충분한 운동시간을 확보할 수 없을 때, 최적의 건강결과를 얻기 위해 고강도 인터벌 운동(HIIT)을 수행하는 것이 유효한가? 4. 당뇨병환자가 최적의 건강결과를 얻기 위해 저항운동을 일주일에 몇 회 수행해야 하는가?
------	--

01. 근거수준

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

02. 이득(편익)

규칙적인 운동은 혈당조절을 향상시키고 심혈관질환 위험을 감소시키며 체중감소에 기여한다[12]. 또한 당뇨병의 고위험군에서는 당뇨병 예방효과가 있다[13]. 대표적인 유산소운동으로는 걷기, 자전거 타기, 조깅, 수영 등이 있고, 근력을 이용하여 무게나 저항력에 대항하는 저항운동에는 장비를 이용한 웨이트트레이닝 등이 있다[12].

Boule 등은 2형당뇨병환자를 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[14]. 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[15]. 한국인 2형당뇨병환자 대상의 23개 임상연구들을 메타분석했을 때도 운동에 의해 유의한 체중감소는 없었으나 당화혈색소는 감소하였다[16].

1형당뇨병환자에게서 운동이 당화혈색소나 혈당조절에 미치는 효과에 대한 근거는 2형당뇨병환자에 비해 제한적이다. 1형당뇨병환자 대상으로 12주 이상의 운동에 의한 효과를 본 5개의 연구들을 메타분석하였을 때, 당화혈색소의 차이는 없었으나 체중, 체질량지수, 최대산소섭취량, 저밀도지단백질콜레스테롤과 같은 주요 지표가 개선되었다[17]. 2,300여 명의 1형당뇨병환자를 대상으로 한 11.4년간의 전향적관찰연구에서는 신체활동의 강도가 높을수록 심혈관사망률이 감소하였다[18]. 이러한 건강상의 이점을 바탕으로 1형당뇨병환자에서도 동일한 운동지침을 권장하되, 저혈당관리와 같은 개별적인 특성을 고려한 계획이 필요하다.

운동은 중강도 이상으로 30분 이상 가능한 한 일주일 내내 실시하는 것이 이상적이며, 다른 금기사항이 없다면 유산소운동과 저항운동을 병행한다[19]. 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 인슐린감수성에 미치는 효과는 24-72시간 지속되므로 연속해서 2일 이상 운동을 쉬지 않는 것이 중요하다[20,21].

운동을 규칙적으로 해왔거나 체력적으로 가능한 경우 고강도 인터벌운동(high intensity interval training)이 도움될 수 있다. 2형당뇨병환자를 대상으로 11주 이상의 고강도 인터벌운동을 중강도 유산소운동이나 운동을 하지 않은 대조군과 비교한 13개의 무작위대조군연구를 메타분석한 결과, 고강도 인터벌운동이 중강도 유산소운동에 비해 당화혈색소, 체중, 체질량지수에서 보다 긍정적인 효과를 보였다[22]. 하지만 분석에 포함된 연구간 운동방법의 이질성과 질평가가 낮은 연구가 포함되어 있다는 점에서 근거수준의 한계가 있어 더 장기간의 효과를 검증할 수 있는 대규모 연구가 필요하다. 미국당뇨병학회 운동 권고안에서는 고강도 인터벌운동의 실시 대상을 9.7 km/h로 25분 이상 지속할 수 있는 사람으로 명시하며, 주당 75분의 고강도운동을 권장하였다[10]. 이는 매우 소수의 당뇨병환자에게만 해당된다. 1형당뇨병환자의 경우에는 연구가 제한적이며, 고강도 인터벌운동 후 일시적으로 혈당 상승이 나타나 저혈당 빈도 감소를 시사하는 소수의 보고가 있지만, 운동 중 급격한 혈당 감소나 다양한 혈당 반응성을 보일 수 있다. 또한, 지연된 저혈당 발생 가능성이 있어 특히 오후에 운동을 시행할 경우 야간저혈당 위험이 증가할 수 있으므로 주의와 혈당모니터링이 필요할 수 있다[23]. 현재의 근거수준에서는 고강도운동을 수행할 수 있는 2형당뇨병환자에서 충분한 운동시간을 확보할 수 없을 경우, 짧은 시간이라도 고강도 인터벌운동을 권고할 수 있다.

저항운동도 유산소운동만큼 효과적으로 인슐린감수성을 개선시킬 수 있다. 저항운동이 유산소운동에 비해 심장허혈이나 뇌졸중의 위험을 높이지 않으므로, 중년이나 고령의 당뇨병환자에게서도 권고될 수 있다[24,25]. 또한 유산소운동과 저항운동을 모두 하는 경우 혈당조절 면에서 추가적인 효과가 있다[26,27]. 금기사항이 없는 한 일주일에 2회 이상 저항운동을 하도록 권고한다[20,21].

03. 위해

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

04. 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.

권고 9.

앉아서 생활하는 시간을 최소화하고, 한 번에 오래 앉아있지 않도록 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병환자가 최적의 건강결과를 얻기 위해 앉아서 생활하는 시간을 최소화하고, 한 번에 오래 앉아있지 않도록 하는 것이 얼마나 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

앉아서 생활하는 시간으로 대표되는 좌식행동(sedentary behavior)과 건강 및 혈당조절에 대한 연구는 많이 축적되어 있다. 하지만, 좌식행동을 중단시키는 중재를 포함한 대조군연구는 숫자가 많지 않고, 소규모 대상자를 대상으로 시행되었다. 그러나, 무작위대조군연구 결과에서 좌식행동 감소가 혈당조절에 긍정적인 영향을 미친다는 것을 일관되게 보여주고 있으므로, 이를 기반으로 대부분의 당뇨병환자에게 권고하도록 한다.

02. 이득(편익)

앉아있는 시간은 사망률 증가와 심혈관 위험도 상승, 당뇨병 발생의 증가 등 건강에 해로운 영향을 미치는 것으로 잘 알려져 있다. 이러한 이유로, 당뇨병환자뿐 아니라 일반 인구를 대상으로 한 신체활동지침에서도 앉아 있는 시간을 최소화할 것을 권고한다[28]. 최근 연구에서, 활동량이 적은 2형당뇨병환자를 대상으로 30분마다 3분간 가벼운 걷기나 저항운동을 시행한 군에서 혈당과 혈중 인슐린 지표의 호전을 보였으며[29], 메타분석에서도 좌식행동 중단 중재가 24시간 혈당 및 식후혈당 개선에 기여한다고 보고하였다[30]. 활동량이 적은 32명의 1형당뇨병환자를 대상으로 한 연구에서는, 30분 간격으로 3분간 자신의 속도로 걷는 것을 권장하는 좌식행동 감소 중재를 했을 때 혈당 지표의 개선을 보였다[31]. 미국당뇨병학회 운동권고안에서는 최소 30분마다 좌식행동의 중단을 권고하고 있다[10]. 좌식행동 중단 시간과 빈도에 대한 연구 결과가 아직 많지 않은 상태로 추후 연구 결과를 바탕으로 권고수준에 포함시킬 수 있을 것이다. 한 연구에서는 7시간 앉아있는 동안 60분, 30분, 15분 간격으로 3분씩 가벼운 걷기를 시행하여 비교한 결과, 자주 자리에서 일어나 잠시라도 걸을수록 오전 공복혈당과 새벽 동안의 혈당 변동이 호전됨을 보여 주었다[32].

따라서 앉아서 생활하는 시간을 최소화하고, 자주 일어서거나 걷는 등의 가벼운 신체활동으로 장시간 앉은 자세를 유지하지 않도록 권고한다.

참고문헌

1. Fowler-Brown A, Pignone M, Pletcher M, Tice JA, Sutton SF, Lohr KN, 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.
2. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ, et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. Diabetes Care 2007;30:2729-36.
3. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska AM. Handbook of exercise in diabetes. 2nd ed. Alexandria: American Diabetes Association; 2002. Chapter 25, Retinopathy; p401-13.

4. Colberg SR. Exercise and diabetes: a clinician's guide to prescribing physical activity. Alexandria: American Diabetes Association; 2013.
5. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska AM. Handbook of exercise in diabetes. 2nd ed. Alexandria: American Diabetes Association; 2002. Chapter 29, Neuropathy; p463-96.
6. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska AM. Handbook of exercise in diabetes. 2nd ed. Alexandria: American Diabetes Association; 2002. Chapter 24, The diabetic foot; p385-99.
7. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. Diabetes Care 2001;24:339-43.
8. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:639-53.
9. Hasan S, Shaw SM, Gelling LH, Kerr CJ, Meads CA. 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.
10. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2016;39:2065-79.
11. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska AM. Handbook of exercise in diabetes. 2nd ed. Alexandria: American Diabetes Association; 2002. Chapter 22, Adjustment of insulin and oral agent therapy; p365-76.
12. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:2518-39.
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
14. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA 2001;286:1218-27.
15. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2003;46:1071-81.
16. Jang JE, Cho Y, Lee BW, Shin ES, Lee SH. Effectiveness of exercise intervention in reducing body weight and glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab J 2019;43:302-18.
17. Ostman C, Jewiss D, King N, Smart NA. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2018;139:380-91.
18. Tikkanen-Dolenc H, Waden J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, 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.
19. Rietz M, Lehr A, Mino E, Lang A, Szczurba E, Schiemann T, et al. Physical activity and risk of major diabetes-related complications in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Diabetes Care 2022;45:3101-11.
20. Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, Malin SK, Rodriguez NR, Crespo CJ, et al. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: a consensus statement from the American College of Sports Medicine. Med Sci Sports Exerc 2022;54:353-68.
21. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee scientific report. Washington DC: Department of Health and Human Services; 2018.
22. de Mello MB, Righi NC, Schuch FB, Signori LU, da Silva AMV. Effect of high-intensity interval training protocols on VO2max and HbA1c level in people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Phys Rehabil Med 2022;65:101586.
23. Aronson R, Riddell MC, Conoscenti V, Junaidi MK. Effect of mini-dose ready-to-use liquid glucagon on preventing exercise-associated hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 2023;46:765-72.
24. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:1729-36.
25. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, 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.
26. Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, 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.
27. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, 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.
28. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Br J Sports Med 2020;54:1451-62.
29. Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, Sacre JW, Straznicky NE, Cohen ND, 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.
30. Smith S, Salmani B, LeSarge J, Dillon-Rossiter K, Morava A, Prapavessis H. Interventions to reduce sedentary behaviour in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2024;19:e0306439.
31. Campbell MD, Alobaid AM, Hopkins M, Dempsey PC, Pearson SM, Kietsiriroje N, et al. Interrupting prolonged sitting with frequent short bouts of light-intensity activity in people with type 1 diabetes improves glycaemic control without increasing hypoglycaemia: the SIT-LESS randomised controlled trial. Diabetes Obes Metab 2023;25:3589-98.
32. Paing AC, McMillan KA, Kirk AF, Collier A, Hewitt A, Chastin SFM. 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.



06

약물치료

6-1. 1형당뇨병의 약물치료

- 1형당뇨병 성인에게는 인슐린 용량을 스스로 조절해 유연한 식사가 가능하도록 체계화된 교육을 해야 한다.
[무작위대조군연구, 일반적권고]
- 1형당뇨병 성인의 교육 이해 정도와 수행 능력에 대해 진단 시부터 지속적이며 정기적으로 평가하고 피드백을 해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]
- 1형당뇨병 소아청소년과 그의 부모 또는 양육자에게는 소아청소년의 발달단계에 적절하도록 개별화된 자기관리교육 이 진단 시부터 이루어져야 하고, 성장과 독립적인 자기관리능력 발달에 따라 정기적으로 재평가해야 한다.
[전문가의견, 일반적권고]
- 저혈당무감지증이나 중증저혈당이 발생한 1형당뇨병 성인에게는 저혈당을 예방하고 저혈당 인지능력을 회복하기 위 해 전문화되고 특화된 교육을 해야 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
- 1형당뇨병 성인에게는 다회인슐린주사나 인슐린펌프를 이용한 치료를 한다.
[무작위대조군연구, 일반적권고]
- 1형당뇨병 성인에서 다회인슐린주사나 인슐린펌프 치료 시 연속혈당측정기를 연동한 치료를 한다.
[무작위대조군연구, 일반적권고]
- 1형당뇨병 성인에게 다회인슐린주사요법 시 초단기작용인슐린유사체와 장기작용인슐린유사체를 우선 사용한다.
[무작위대조군연구, 일반적권고]
- 자동인슐린주입(automated insulin delivery)기기를 안전하게 사용할 수 있는 모든 1형당뇨병 성인은 저혈당 위험 과 당화혈색소를 모두 낮추기 위해 자동인슐린주입기기를 사용한다.
[무작위대조군연구, 일반적권고]
- 연속혈당측정장치의 상시적 사용에도 불구하고 저혈당 위험이 높으나, 자동인슐린주입기기를 사용할 수 없는 1형당 뇨병 성인에게는 저혈당 위험을 낮추기 위해 기저인슐린주입중단알고리즘을 내장한 센서강화 인슐린펌프를 사용한 다. [무작위대조군연구, 제한적권고]

권고 1.

1형당뇨병 성인에게는 인슐린 용량을 스스로 조절해 유연한 식사가 가능하도록 체계화된 교육을 해야 한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	1형당뇨병 성인을 대상으로 한 체계적인 교육이 유연한 식사를 위해 인슐린 용량을 스스로 조절하는 데 효 과적인가?
------	---

권고 2.

1형당뇨병 성인의 교육 이해 정도와 수행 능력에 대해 진단 시부터 지속적이며 정기적으로 평가하고 피드백을 해야 한다.

[전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	1형당뇨병 성인의 교육 이해 정도와 수행 능력에 대해 진단 시점부터 지속적, 정기적 평가 및 피드백을 제공 하는 것이 얼마나 효과적인가?
------	--

권고 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]

핵심질문	1형당뇨병 소아청소년과 그 부모 또는 양육자를 대상으로 진단 시부터 제공되고 발달 단계에 따라 정기적으 로 재평가되는 개별화된 자기관리교육이 얼마나 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

권고 1의 근거로는 체계적문헌연구[1,2]와 무작위대조군연구[3,4]가 포함되었다. 이 중 Rytter 등이 인슐린펌프를 사용하 는 16세 이상의 1형당뇨병환자에게서 교육프로그램의 효과를 확인하고자 수행한 체계적문헌연구[2]의 경우 관련된 연구 의 절대적 수가 부족하여 총 9개의 연구만이 포함되었고 그 중 무작위대조군연구는 하나 뿐이었다. 또한 연구설계의 이질성 (heterogeneity)이 높았다는 한계점이 있었다. 그러나 중간 이상의 질로 비교적 잘 계획되어 수행된 무작위대조군연구가 포함 되어 근거수준은 무작위대조군연구, 권고의 이득이 위해에 비해 크므로 권고등급은 일반적권고로 평가하였다.

02. 이득(편익)

다회인슐린주사 또는 인슐린펌프를 사용하는 1형당뇨병환자는 자기혈당측정을 하면서 섭취하는 탄수화물량, 활동량, 현 재 혈당을 고려해 적절한 인슐린 용량을 스스로 결정할 수 있도록 교육받는 것이 매우 중요하다[3,5,6]. 또한 인슐린감수성 이 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 보 여주었다[1]. 대표적인 인슐린교육프로그램으로 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 개선되 며, 당화혈색소가 호전되는 효과를 무작위대조군연구로 입증했고[3], 영국, 독일, 호주, 뉴질랜드 등에서 유사한 교육프로그램 을 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]. 무작위대조군 연구에서 ANAIS는 당화혈색소의 유의한 개선을 보여주지는 못하였으나, 치료만족도와 환자 스스로 설정한 목표 달성 측면에 서 개선을 가져오는 것으로 확인되었다[4]. 또한 Rytter 등은 인슐린펌프를 사용하는 16세 이상의 1형당뇨병환자에게서 교육

프로그램의 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 1형당뇨병관리에 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.

03. 위해

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

04. 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.

권고 4.

저혈당무감지증이나 중증저혈당이 발생한 1형당뇨병 성인에게는 저혈당을 예방하고 저혈당 인지능력을 회복하기 위해 전문화되고 특화된 교육을 해야 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	저혈당무감지증이나 중증저혈당을 경험한 1형당뇨병 성인에게 저혈당 예방 및 저혈당 인지능력 회복을 위한 전문화된 교육은 얼마나 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

분석에 포함된 연구는 Little 등의 무작위대조군연구[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 무작위대조군연구로 판단하였다. 저혈당 예방과 저혈당인지능 회복을 위한 전문화되고 체계화된 교육은 저혈당무감지증이 있는 1형당뇨병 성인에게서는 그 이득이 위해를 명확히 앞서므로 권고등급은 일반적권고로 평가하였다.

02. 이득(편익)

Little 등은 1형당뇨병환자에게서 저혈당무감지증의 개선과 중증저혈당의 예방 가능성을 확인하기 위해, 저혈당무감지증이 있는 1형당뇨병 성인 96명을 인슐린펌프와 다회인슐린주사요법, 연속혈당측정군과 자기혈당측정군의 2 x 2로 나누어 24주간의 무작위대조군연구를 시행하였다[10]. 해당 연구에서 모든 대상자들에게 저혈당 예방과 저혈당인지능 회복을 위한 전문화되고 체계화된 교육을 시행하였을 때, 다회인슐린주사요법과 인슐린펌프, 연속혈당측정군과 자기혈당측정군의 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].

03. 위해

Little 등의 무작위대조군연구의 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.

04. 이득과 위해의 균형

저혈당무감지증이 있는 1형당뇨병 성인들에게 24주간의 무작위대조군연구를 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 감수해야 할 부분으로 판단된다. 따라서 저혈당무감지증이 있는 1형당뇨병 성인들에게 저혈당 예방과 저혈당인지능 회복을 위한 전문화되고 체계화된 교육 제공은 그 이득이 위해를 명확히 앞선다고 볼 수 있다.

권고 5.
1형당뇨병 성인에게는 다회인슐린주사나 인슐린펌프를 이용한 치료를 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	1형당뇨병 성인에서 다회인슐린주사 또는 인슐린펌프 치료는 당뇨병관리에 얼마나 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조군연구인 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 무작위대조군연구에 대한 체계적문헌연구이다[15]. Chico 등의 연구는 1형당뇨병환자를 대상으로 한 11개 무작위대조군연구만을 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 무작위대조군연구에 대한 요약 이상의 체계적 고찰로 보기 어렵다. 이를 종합하여 근거수준은 무작위대조군연구, 권고의 이득이 위해에 비해 크므로 권고등급은 일반적권고로 평가하였다.

02. 이득(편익)

1형당뇨병환자를 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]. 1형당뇨병환자를 대상으로 집중인슐린치료와 관행적인슐린치료를 비교한 11개 무작위대조군연구에 대한 문헌고찰 결과, 집중인슐린치료가 당화혈색소 감소 측면에서 우월한 것으로 나타났다[15].

03. 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. 1형당뇨병환자를 대상으로 집중인슐린치료와 관행적인슐린치료를 비교한 11개 무작위대조군연구에 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 주사 맞는 것으로 구성되었다.

04. 이득과 위해의 균형

과거에 시행된 연구에서 관행적인슐린치료에 비해 집중인슐린치료 군에서 증가하는 것으로 보고된 저혈당 빈도는 현재 인슐

린유사체 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 1형당뇨병환자를 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.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

적극적인 인슐린치료 방법 중 다회인슐린주사와 인슐린펌프를 비교한 여러 연구들을 메타분석 하였을 때, 중증저혈당 발생 빈도에서 크게 차이를 보이지는 않았고, 당화혈색소 감소 효과는 인슐린펌프군에서 약간 우수하였다[18]. 아직까지 특정 개인에게서 다회인슐린주사 또는 인슐린펌프 중에 선택을 가이드할 합의된 권고안이 존재하지는 않으며 따라서 1형당뇨병에서 적극적 인슐린치료 방법으로 두 치료 방법 모두 권장된다[6].

권고 6.

1형당뇨병 성인에서 다회인슐린주사나 인슐린펌프 치료 시 연속혈당측정기를 연동한 치료를 한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	1형당뇨병 성인에서 다회인슐린주사나 인슐린펌프 치료 시 연속혈당측정기를 연동한 치료는 당뇨병관리에 얼마나 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

분석에 포함된 연구는 대부분 무작위대조군연구들로서, 다회인슐린주사 또는 인슐린펌프 치료를 하는 1형당뇨병 성인을 대상으로 당화혈색소 감소를 일차결과지표로 했던 무작위대조군연구들[19-27]과 저혈당의 감소를 일차결과지표로 했던 무작위대조군연구들[28-34] 등이다. 기기를 착용하는 연구의 특성 상 위약의 사용이 불가능하여 모든 무작위연구에서 맹검(blinding)이 유지되지 않았으나 다른 이유로 인한 바이어스의 위험은 낮았던 연구들로, 근거수준은 무작위대조군연구, 권고의 이득이 위해를 명확히 앞서므로 권고등급은 일반적권고로 평가하였다.

02. 이득(편익)

다회인슐린주사 치료를 하는 1형당뇨병 성인을 대상으로 하였던 무작위대조군연구에서 적절한 교육과 함께 연속혈당측정기를 활용하는 것은 당화혈색소를 감소시키고[19,20], 저혈당 위험을 감소시키는 것[28,29]으로 나타났다. 또한 인슐린펌프 치료를 하는 1형당뇨병환자에서 적절한 교육과 더불어 연속혈당측정기를 연동하는 것이 당화혈색소의 유의한 감소를 가져옴 역시 무작위대조군연구를 통해 입증되었다[21,22]. 그 외 다회인슐린주사 치료 혹은 인슐린펌프 치료를 하는 1형당뇨병환자에서 연속혈당계를 연동하는 것은 당화혈색소의 유의한 감소[23-25]와 저혈당 위험도 감소[30-34]에 효과가 있음이 다수의 무작위대조군연구에서 일관되게 확인되었다. 또한, 당화혈색소 감소와 저혈당 위험도 감소 효과 측면에서 실시간연속혈당측정장치를 활용한 센서연동방식의 우월성은 인슐린 투여방법이 다회인슐린주사인지 인슐린펌프인지에 관계없이 나타났으며, 연속

혈당측정기 연동 여부는 인슐린 투여 방식의 차이(다회인슐린주사인지 인슐린펌프인지)로 인한 효과보다 중요한 것으로 확인되었다[26,27].

03. 위해

삽입형연속혈당측정장치 이외에 대부분의 연속혈당측정장치는 피부에 부착되는 특징으로 인해 접촉성피부염이 나타날 수 있다. 현재까지 스캔연속혈당측정으로 자기혈당측정을 대체하는 경우 저혈당 빈도가 증가한 연구는 없었다.

04. 이득과 위해의 균형

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 성인에서 다회인슐린주사나 인슐린펌프 치료를 적용할 때에는 연속혈당측정기를 연동한 치료를 추천할 수 있다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

구체적으로 연속혈당측정기를 연동한 치료법으로는 연속혈당측정기를 활용한 다회인슐린주사, 센서연동형 디지털펜, 센서연동형 인슐린펌프가 포함된다. 이 중 센서연동형 디지털펜의 경우에는 연속혈당측정기의 측정치뿐만 아니라 인슐린 투여 용량에 대해서도 자동적으로 기록 연동을 제공할 수 있어서 1형당뇨병을 포함한 당뇨병환자들에서 일반 다회인슐린주사보다 선호되는 것으로 나타났으며[35], 이전 관찰연구에서는 센서연동형 디지털펜이, 환자가 놓친 주사를 파악하고 놓친 주사로 인한 혈당조절에의 영향을 파악하는 데에 도움이 될 수 있음을 보여주었다[36,37]. 또한, 최근 센서연동형 디지털펜 캡의 활성화 사용군(active group)과 비활성화 사용군(masked group)을 비교한 다기관무작위대조군연구 결과가 발표된 바 있다[38]. 총 55명의 대상자들은 모두 일상적인 당뇨병 관리방법으로 연속혈당측정기를 사용하고 있었고 전 연구기간 동안에도 알람 기능을 포함한 연속혈당계의 전 기능을 지속하여 사용하였다. 해당 연구에서 센서연동형 디지털펜 캡의 사용은 목표범위내시간(time in range, 70-180 mg/dL)의 증가, 평균혈당, 혈당관리표시기(glucose management indicator), 고혈당시간(time above range)의 감소 측면에서 더 효과적이고 제시간에 투여되는 인슐린(on-time insulin)을 늘려주었음을 입증하였다[38].

권고 7.

1형당뇨병 성인에게 다회인슐린주사요법 시 초단기작용인슐린유사체와 장기작용인슐린유사체를 우선 사용한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	1형당뇨병 성인에서 다회인슐린주사요법 시 초단기작용인슐린유사체와 장기작용인슐린 유사체는 다른 인슐린 제제에 비해 얼마나 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

근거로는 체계적고찰 및 메타분석연구들[39-45]과 무작위대조군연구들[46,47]이 포함되었으며, 중간 혹은 높은 질로 잘 계획

되어 수행된 체계적문헌연구와 무작위대조군연구들이 포함되어 근거수준은 무작위대조군연구, 권고의 이득이 위해에 비해 크므로 권고등급은 일반적권고로 평가하였다.

02. 이득(편익)

과거 1형당뇨병환자를 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®) 초단기작용인슐린유사체 리스프로(lispro)에 프로스타사이클린(prostacyclin) 유사체와 구연산(citrate)을 포함시킨 ultra-rapid lispro가 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 작용지속시간이 짧다. 1형당뇨병환자에게서 초단기작용인슐린유사체와 장기작용인슐린유사체들을 사용하면 중기작용인슐린(NPH)과 레귤러인슐린에 비해 야간 및 식후저혈당 발생 위험성이 상대적으로 감소하고 당화혈색소 수치도 더 감소하며 체중증가도 덜한 것으로 알려져 있다[5,39-42,44,46,47]. 24개월에 걸쳐 시행된 무작위대조군 연구에서 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[46]. 27개의 무작위대조군연구를 비롯하여 총 39개의 성인 1형당뇨병 대상 장기작용인슐린유사체(글라진, 디터머) 및 중기작용인슐린(NPH, lente) 연구를 포함하여 시행된 체계적문헌연구 및 네트워크 메타분석을 통해서도 일관된 결과가 입증되었으며[39], 관련한 11개의 체계적고찰을 포함한 문헌검토에서도 장기작용인슐린유사체가 중기작용인슐린(NPH)에 비해 야간저혈당 빈도와 당화혈색소 측면에서 우월한 것으로 확인되었다[40]. 보다 최근의 체계적고찰 및 메타분석에서 전통적인 장기작용인슐린(글라진, 디터머)뿐만 아니라 반감기가 더 길어진 장기작용(ultra-long acting) 인슐린인 데글루덱 모두 중기작용인슐린에 비해 당화혈색소, 공복혈당, 체중증가 및 주요저혈당, 중증저혈당, 또는 야간저혈당 측면에서 우월한 것으로 나타났다[44]. 또 다른 체계적고찰 및 메타분석에서 1형당뇨병환자를 대상으로 한 9개의 무작위대조군연구를 포함하여 분석하였을 때, 장기작용인슐린 디터머가 중기작용인슐린 NPH에 비해 중증저혈당 발생 위험도 측면에서 우월한 것으로 확인되었으나 결과가 일관적이지는 않았으며, 중증 야간저혈당, 당화혈색소를 포함한 다른 중재결과에서는 명확한 차이는 없었다[45]. 22개의 무작위대조군연구를 포함한 체계적고찰과 메타분석을 통해 초단기작용인슐린유사체가 레귤러인슐린에 비해 전체 저혈당 빈도, 야간저혈당, 중증저혈당, 식후혈당조절, 당화혈색소 측면에서 우월함이 입증되었다[41].

또한 82명의 1형당뇨병환자를 포함하여 1형당뇨병과 2형당뇨병환자에게서 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[48].

03. 위해

식전 초단기작용인슐린유사체 아스파트와 함께 중기작용인슐린(NPH)을 사용하였을 때와 장기작용인슐린유사체 디터머를

사용하였을 때를 비교한 24개월 간의 다국가무작위대조군연구에서 양 군의 안전성 프로파일은 유사하게 나타났으며 디터머 군에서 예상하지 못한 부작용은 보고되지 않았다[46]. 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[39]. 그러나 보다 최근의 체계적인 검토(systematic review)에서는 장기작용인슐린, 특히 디터머가 중기작용인슐린인 NPH에 비해 비용효과적인 것으로 나타났다[43]. 다만 이상의 검토 결과에 비용효과에 대한 국내 데이터는 포함되어 있지 않다.

04. 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 정도 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[39], 국내에서의 분석은 아니며, 보다 최근의 보고에서는 디터머가 NPH에 비해 비용효과적인 것으로 보고되었다[43]. 이에 중기작용인슐린(NPH, lente)과 레귤러인슐린에 비해 장기작용인슐린유사체와 초단기작용인슐린유사체 사용은 그 이득이 위해를 명확히 앞서는 것으로 판단된다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

글라진 300 U/mL를 기저인슐린으로 사용 시, 미국과 유럽 1형당뇨병환자를 대상으로 한 EDITION 4 연구에서는 글라진 100 U/mL 투여군과 의미있는 차이가 없었지만, 일본의 1형당뇨병환자를 대상으로 시행된 EDITION JP1연구에서는 야간저혈당의 빈도를 글라진 100 U/mL 사용에 비해 낮추는 것으로 보고되었다[49,50]. 데글루덱은 글라진 100 U/mL에 비해 저혈당 위험인자가 1개 이상 있는 미국과 유럽의 1형당뇨병환자에게서 야간저혈당과 증상이 있는 중증저혈당을 의미있게 감소시켰다[51]. 또한 데글루덱은 투여 간격에 여유가 있어, 8시간에서 40시간까지 투여 간격을 변경하더라도 매일 같은 시간에 투여하는 것과 유사한 혈당조절 효과를 보였다[52]. 최근의 체계적인 검토(systematic review)에서는 데글루덱이 글라진에 비해 1년의 기간 동안 비용효과적인 것으로 보고하였다[43]. 초단기작용인슐린유사체 아스파르트에 니아신아미드를 추가한 아스파르트(Fiasp®)를 식전인슐린으로 6개월간 사용하면 아스파르트에 비해 1형당뇨병환자에게서 당화혈색소를 0.15%, 식후혈당을 12 mg/dL 감소시켰고, 식사 직후에 Fiasp®를 주사해도 식전에 아스파르트를 맞는 것과 유사했으며, 이런 효과는 1년까지 유지되었다[53,54]. 최근에는 초단기작용인슐린유사체 리스프로(lispro)에 프로스타사이클린(prostacyclin) 유사체와 구연산(citrate)을 포함시켜 국소혈관확장과 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 식후혈당조절에 우월한 것으로 보고되었다[55].

권고 8.

자동인슐린주입(automated insulin delivery)기기를 안전하게 사용할 수 있는 모든 1형당뇨병 성인은 저혈당 위험과 당화혈색소를 모두 낮추기 위해 자동인슐린주입기기를 사용한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	자동인슐린주입기기를 안전하게 사용할 수 있는 1형당뇨병 성인에서 저혈당 위험과 당화혈색소를 낮추는 데에 자동인슐린주입기기의 사용은 얼마나 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조군연구 3개 및 추적기간 1년의 관찰연구 1개이다. 기기를 착용하는 연구의 특성상 위약의 사용이 불가능하여 모든 무작위대조군연구에서 가림(blinding)이 유지되지 않았으나, 다른 이유로 인한 비뚤림의 위험은 낮았던 연구만으로도 동일한 결론을 도출할 수 있었으므로, 근거수준은 무작위대조군연구로, 기기를 안전하게 사용할 수 있는 모든 1형당뇨병 성인에서는 권고의 이득이 위해를 명확히 앞서므로 권고등급은 일반적권고로 평가되었다.

02. 이득(편익)

연속혈당측정으로 얻은 포도당 수치에 따라 기저인슐린주입속도를 자동으로 조절하여 보다 생리적인 인슐린분비를 구현하고자 한 것이 자동인슐린주입(automated insulin delivery)이다. 현재 임상에서 이용되고 있는 형태는 아직까지 완전히 자동화된 인슐린분비를 구현하지는 않았고, 식사전볼러스(mealtime bolus)의 주입을 위해 환자가 식사에 대한 정보(탄수화물계량)를 입력해야 한다는 의미로 하이브리드폐회로(hybrid closed-loop)라 부르기도 한다. 현재까지 다양한 기기 및 알고리즘을 사용한 무작위대조군연구에서, 당화혈색소 감소 및 목표범위내시간 증가효과를 보여주었다.

2018년에 미국과 영국에서 기저에 혈당조절이 불충분했던 86명의 1형당뇨병 성인들을 대상으로 시행된 다기관무작위대조군연구의 결과가 보고되었다. 하이브리드폐회로기기(CAMAPS FX, CamDiab사)의 사용은 일차결과지표였던 12주째의 목표범위내시간(70-180 mg/dL)을 $65 \pm 8\%$ 로 대조군의 $54 \pm 9\%$ 대비 유의하게 개선시켰고 중증저혈당은 발생하지 않았다. 이 연구의 대조군은 센서강화인슐린펌프를 사용했으며, 모든 참여자는 4주의 run-in period 동안 적절한 인슐린조정방법교육, 기기관리교육을 받은 상태였다[56].

2019년에 168명의 1형당뇨병 성인에게서 센서강화인슐린펌프와 하이브리드폐회로기기(CONTROL-IQ, Tandem Diabetes Care사)의 유효성, 안전성을 비교한 다기관무작위대조군연구인 International Diabetes Closed Loop(iDCL) trial 결과가 발표되었다[57]. 이 연구에 사용된 하이브리드폐회로기기는 기저인슐린 주입속도가 최대 수준에 이른 상태에서 30분 후의 혈당이 180 mg/dL 이상으로 상승이 예상되는 경우 1시간 간격까지 자동조정볼러스를 사용하였고, 야간 및 운동 시에는 별도의 혈당목표가 적용되었다. 연구의 일차결과지표는 26주째의 목표범위내시간(70-180 mg/dL)이었으며, 연구시작 시점에 $61 \pm 17\%$, 6개월째 하이브리드폐회로기기군은 $71 \pm 12\%$, 센서강화인슐린펌프군은 $59 \pm 14\%$ 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[57]. 이 연구의 사후분석에서 하이브리드폐회로기기의 이득은 연구 참여 전 연속혈당측정의 사용 경험, 인슐린펌프의 사용 경험 유무와는 무관하게 나타났으며, 연구시작 전 목표범위내혈당이 낮은 경우에 더욱 큰 폭의 이득을 보였으나 한편으로 연구시작 전 아주 우수한 당화혈색소, 목표범위내혈당을 보인 군에서도 여전히 더욱 완벽한 혈당조절을 보이는 추가적인 이득을 보여주었다[58-60].

최초로 상용화된 하이브리드폐회로기기인 메드트로닉사의 Minimed 670G 기기의 real world 관찰연구에서 1년간의 추적기간 동안 자동모드(auto-mode, 자동으로 기저인슐린 주입을 조정하는 알고리즘이 실제로 적용되는 모드)의 사용시간과 당화혈색소 간의 유의한 상관관계가 관찰되었다. 그러나 추적기간의 후반으로 갈수록 자동모드의 사용시간이 줄고 수동모드로 사용하는 시간이 늘어났는데, 특히 기저인슐린주입속도의 조정으로 대응할 수 없는 특정한 기준 이상의 고혈당이 나타날 때 강제로 자동모드가 종료되는 것이 이러한 현상의 중요한 원인이었다[61]. 기저인슐린주입속도가 최대 한도에 이른 상황에서 목표 이상의 혈당을 보이는 경우 강제로 자동 모드를 종료하는 것이 아니라, 5분 간격으로 소량의 자동교정볼러스를 주입하는 알고리즘을 채택한 메드트로닉사의 Minimed 780G 기기와 기존의 Minimed 670G 기기의 목표시간내혈당 개선 정도를 비교한 무작위대조군연구인 Fuzzy Logic Automated Insulin Regulation(FLAIR) 연구가 2021년 발표되었다. Minimed 780G 군은 일차결과지표였던 목표범위초과(> 180 mg/dL) 시간을 연구시작 42%에서 34%로 줄이면서, 목표범위미만(< 54 mg/dL) 시간은 연구 시작 시의 0.46%를 유지하여, Minimed 670G 군(목표범위초과시간 37%, 목표범위미만시간 0.50%)보다 유의하게 개선된 결과를 보였다. 목표범위내시간은 연구 시작 시 57%, 연구 종료 시 Minimed 670G 군은 63%, Minimed 780G 군은 67%로 유의한 차이를 보였다. 특히 자동모드 사용 시간은 Minimed 670G 군은 75%, Minimed 780G 군은 86%로 향상되었으며, 자동모드의 강제 종료가 Minimed 670G 군은 주당 5.7회, Minimed 780G 군은 주당 1.7회로 향상되었다[62]. Minimed 780G가 Minimed 670G보다 나은 결과를 보여준 부분은 식후 3시간 이내의 혈당조절 개선이 아니라, 식후 3시간 이후 및 야간의 혈당조절이었으며, 식사 전후의 혈당조절에는 차이가 없었다[63]. 연구 참여 전 연속혈당측정의 사용 경험, 인슐린펌프의 사용 경험이 없는 환자군에서 Minimed 780G를 시작한 무작위대조군연구에서도 하이브리드폐회로기기의 이득은 유의했으며[64], Minimed 670G의 이득은 60세 이상의 1형당뇨병 성인에서도 유의하였다[65].

이상의 모든 하이브리드폐회로연구들에서 공통적으로 관찰된 점은 시간대별 연속혈당측정 결과를 비교할 때 대조군 대비 혈당개선의 정도가 주로 야간에 큰 폭으로 나타났다는 점과, 수동모드 인슐린펌프의 사용을 포함한 충분한 교육이 이뤄진 경우 모든 유형의 1형당뇨병 성인에서 유의한 이득을 보였다는 점이다. 따라서 특정 환자군에 국한하지 않고 모든 1형당뇨병 성인에서 전문적인 의료진에 의한 교육에 접근이 가능하여 기기를 안전하게 사용이 가능하고 사회경제적 여건이 허락한다면 자동인슐린주입의 사용을 권장할 수 있다.

03. 위해

센서연동형 인슐린펌프 및 하이브리드폐회로기기들도 기본적으로 인슐린펌프가 가지는 위험을 모두 공유하며 infusion set failure로 인한 당뇨병케톤산증의 위험이 존재한다. 실제로 두 하이브리드폐회로의 국제다기관임상시험 모두 하이브리드폐회로군 중 1명씩의 환자에서 infusion set failure로 인한 당뇨병케톤산증이 발생하였다[56,57].

인슐린요법에 대한 교육 및 연속혈당측정, 인슐린펌프에 대한 교육이 선행된 환자에서는 혈당조절의 악화없이(센서연동형 인슐린펌프) 혹은 혈당조절의 개선과 함께(하이브리드폐회로) 저혈당의 위험을 낮춰주는 이득이 충분한 것으로 판단할 수 있다. 그러나 다른 인슐린펌프처럼, 기기의 관리에 대한 교육 및 인슐린집중치료에 대한 이해가 부족한 환자에서는 당뇨병케톤산증을 포함한 위험이 여전히 있음을 이해하여야 한다.

04. 이득과 위해의 균형

자동인슐린주입기기의 유효성과 안전성이 성공적으로 증명된 대규모 무작위대조군연구들은 보통 4~8주에 이르는 run-in

period를 통해 충분한 기기관리 및 인슐린조절 방법에 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.

권고 9.

연속혈당측정장치의 상시적 사용에도 불구하고 저혈당 위험이 높으나, 자동인슐린주입기기를 사용할 수 없는 1형당뇨병 성인에게는 저혈당 위험을 낮추기 위해 기저인슐린주입중단알고리즘을 내장한 센서강화인슐린펌프를 사용한다.

[무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	연속혈당측정장치의 상시적 사용에도 저혈당 위험이 높은 1형당뇨병성인에서 자동인슐린주입기기를 사용할 수 없는 경우, 기저인슐린주입중단알고리즘이 내장된 센서강화인슐린펌프의 사용은 저혈당 위험을 감소시키는 데 얼마나 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

분석에 포함된 연구는 센서강화인슐린펌프에 대한 무작위대조군연구 2개 및 추적기간 1년의 관찰연구 1개, 하이브리드폐회로기기를 사용한 무작위대조군연구 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 무작위대조군연구로, 권고범위는 제한적권고로 평가되었다.

02. 이득(편익)

일반적으로 적절한 교육을 받고 연속혈당측정기기를 상용하는 1형당뇨병 성인에게서는, 다회인슐린주사요법과 인슐린펌프가 동등한 혈당조절 및 저혈당 위험 감소효과를 가지므로, 두 가지 치료방법을 동등하게 추천할 수 있다[26]. 그러나 연속혈당측정기기의 상용에도 불구하고 여전히 저혈당 위험이 높은 1형당뇨병 성인에게서는 저혈당 위험을 낮추기 위한 알고리즘이 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(sensoraugmented 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 일차결과변수인 3개월간의 야간저혈당 발생 감소를 보였고, 이는 당화혈색소의 증가를 동반하지 않았다[22,66]. 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 알고리즘을 갖춘 센서강화인슐린펌프를 3주간은 PLGS 알고리즘의 작동 없이 사용하고, 3주간은 PLGS 알고리즘을 적용하여 사용한 후 일차결과지표인 연속혈당측정으로 평가한 포도당 70 mg/dL 미만으로 유지된 시간의 %를 비교한 무작위교차대조연구이다. 이 연구에서 PLGS 알고리즘의 사용은 반동고혈당 없이 일차결과지표를 31% 감소시키는 효과를 보여주었다[67]. 이 연구의 분석결과에서 저혈당 감소는 주간과 야간 모두

일관되게 관찰되었다[67]. PLGS 알고리즘을 갖춘 센서강화인슐린펌프를 장기간 사용 시 이득을 평가한 real-world 관찰연구 (추적기간의 중앙값 12개월, 범위 6-18개월)에서 저혈당빈도의 감소효과는 12개월간 지속되었다[68].

03. 위해

센서강화인슐린펌프 및 하이브리드폐회로기기들도 기본적으로 인슐린펌프가 가지는 위험을 모두 공유하며 infusion set failure로 인한 당뇨병케토산증의 위험이 존재한다. 실제로 두 하이브리드폐회로기기의 국제다기관임상시험 모두 하이브리드폐회로기기군 중 1명씩의 환자에서 infusion set failure로 인한 당뇨병케토산증이 발생하였다[56,57]. 인슐린요법에 대한 교육 및 연속혈당측정, 인슐린펌프에 대한 교육이 선행된 환자에서는 혈당조절의 악화 없이(센서강화인슐린펌프) 혹은 혈당조절의 개선과 함께(하이브리드폐회로기기) 저혈당의 위험을 낮춰주는 이득이 충분한 것으로 판단할 수 있다. 그러나 다른 인슐린펌프처럼, 기기관리에 대한 교육 및 집중인슐린치료에 대한 이해가 부족한 환자에서는 당뇨병케토산증을 포함한 위험이 여전히 있음을 이해하여야 한다.

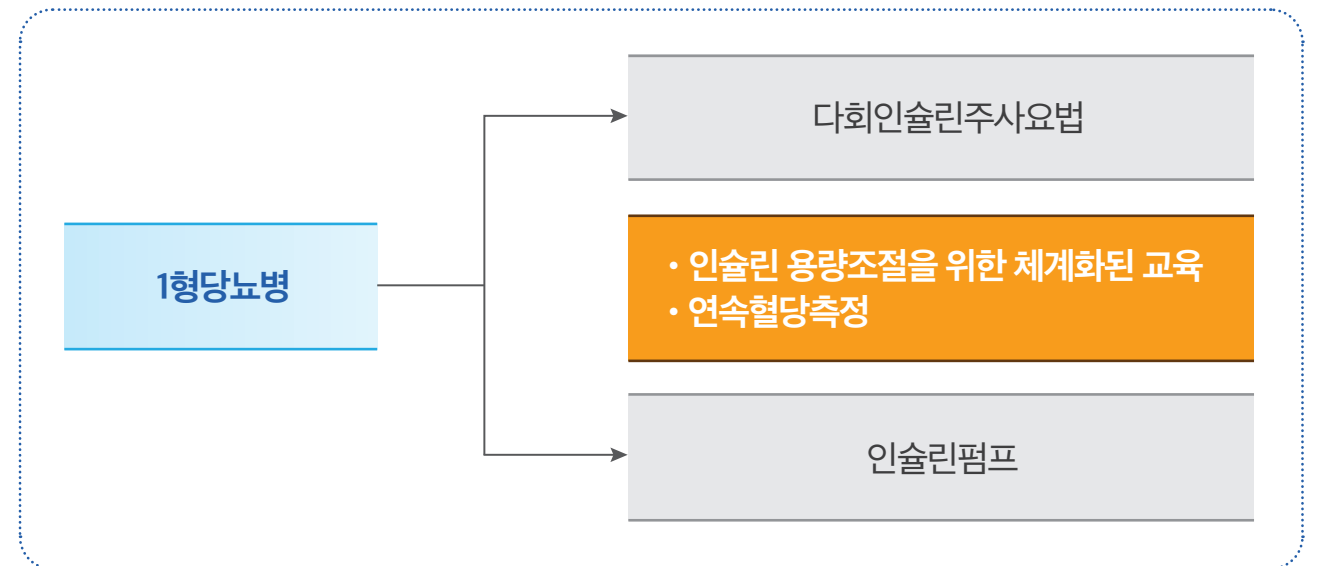
04. 이득과 위해의 균형

기저인슐린주입중단알고리즘을 내장한 센서강화인슐린펌프의 기대효과는 당화혈색소를 낮추는 것이 아닌 저혈당감소가 목표이다. 하이브리드폐회로기기는 이러한 이득을 포함하고 있으나 가격이 더 고가이므로, 연속혈당측정장치의 상용에도 불구하고 저혈당 위험이 높으나, 자동인슐린주입기기를 사용할 사회경제적 여건이 확보되지 않은 경우, 또는 잦은 알람 등 기기 자체의 특성으로 인해 자동인슐린주입기기 사용을 원치않는 1형당뇨병 성인에게 유효한 치료가 될 수 있다. 하이브리드폐회로기기와 마찬가지로 이러한 기기의 유효성과 안전성이 성공적으로 증명된 대규모 무작위대조군연구들은 4-8주에 이르는 run-in period를 통해 충분한 기기관리 및 인슐린조절요법에 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.

인슐린 이외의 약물치료

1형당뇨병환자에서 인슐린 이외의 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 무작위대조군연구에서 인슐린과 함께 사용 시 체중을 1-2 kg 줄이고, 당화혈색소를 0.0-0.3% 낮췄다[69,70]. 2형당뇨병에서만 허가된 몇 가지 약물들이 1형당뇨병환자를 대상으로 연구되기도 했다. 메트포민을 1형당뇨병환자에게 사용하는 경우 체중이 감소하고 콜레스테롤 수치를 개선시켰지만, 당화혈색소에는 큰 영향이 없었다[71,72]. GLP-1수용체작용제 중 리라글루타이드 또는 엑세나타이드를 인슐린에 추가하였을 때 당화혈색소가 0.2% 감소하고 체중이 3 kg 가까이 감소하는 효과가 관찰되었다[73]. SGLT2억제제 중에서 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진을 추가한 경우 인슐린 단독치료에 비해 인슐린과 함께 사용할 때 체중, 당화혈색소, 인슐린 용량이 감소했으나, 케토산증의 빈도가 증가하였다[74-76]. SGLT1/2억제제인 소타글리플로진도 인슐린과 병합치료할 때 1형당뇨병환자에서 체중, 당화혈색소 및 인슐린 용량을 감소시켰으나 케토산증의 빈도가 증가하였다[77].

그림 6-1.1 1형당뇨병의 인슐린치료



참고문헌

- Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:133-40.
- Rytter K, Schmidt S, Rasmussen LN, Pedersen-Bjergaard U, Norgaard K. Education programmes for persons with type 1 diabetes using an insulin pump: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2021;37:e3412.
- 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.
- Sanchez-Hernandez RM, Alvarado-Martel D, Lopez-Plasencia Y, Carrillo-Dominguez A, Jimenez-Rodriguez A, Rodriguez-Cordero J, et al. Assessment of Alimentación 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.
- DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003;289:2254-64.
- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:2034-54.
- 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.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 14. Children and adolescents: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S230-53.
- Siminerio LM, Albanese-O'Neill A, Chiang JL, Hathaway K, Jackson CC, Weissberg-Benchell J, 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.
- Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Chapple O, Lubina-Solomon A, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 × 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPaSS). *Diabetes Care* 2014;37:2114-22.
- Little SA, Speight J, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Bowes A, 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.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, 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.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
- 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.
- Chico A, Corcoy R. Intensive insulin therapy (Basal-Bolus). *Am J Ther* 2020;29:e64-73.

16. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, 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, Ahn KJ, Kang JG, Jung HS, 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, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, 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. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, 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.

20. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, 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.

21. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schutz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, 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.

22. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, 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.

23. Tuminia A, Crimi S, Sciacca L, Buscema M, Frittitta L, Squatrito S, 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.

24. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group; Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464-76.

25. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, 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.

26. Soupal J, Petruzelkova L, Grunberger G, Haskova A, Flekac M, Matoulek M, 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.

27. Soupal J, Petruzelkova L, Flekac M, Pelcl T, Matoulek M, Dankova M, et al. Comparison of different treatment modalities for type 1 diabetes, including sensor-augmented insulin regimens, in 52 weeks of follow-up: a COMISAIR study. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:532-8.

28. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier 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.

29. Seyed Ahmadi S, Westman K, Pivodic A, Olafsdottir AF, Dahlqvist S, Hirsch IB, 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.

30. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2254-63.

31. Hermanns N, Schumann B, Kulzer B, Haak T. 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.

32. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH, 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.

33. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group; Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378-83.

34. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:795-800.

35. Seo J, Heidenreich S, Aldalooj E, Poon JL, Spaepen E, Eby EL, et al. Patients' preferences for connected insulin pens: a discrete choice experiment among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Patient* 2023;16:127-38.

36. Adolfsson P, Hartvig NV, Kaas A, Moller JB, Hellman J. Increased time in range and fewer missed bolus injections after introduction of a smart connected insulin pen. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:709-18.

37. Ekberg NR, Hartvig NV, Kaas A, Moller JB, Adolfsson P. Smart pen exposes missed basal insulin injections and reveals the impact on glycemic control in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2024;18:66-73.

Gomez-Peralta F, Abreu C, Fernandez-Rubio E, Cotovad L, Pujante P, Gaztambide S, et al. Efficacy of a connected insulin pen cap in people with noncontrolled type 1 diabetes: a multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2023;46:206-8.

39. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwatchai W, 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.

40. Laranjeira FO, de Andrade KRC, Figueiredo ACMG, Silva EN, Pereira MG. 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.

41. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, Porfirio GJM, Martimbianco AL, Riera R, 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.

42. Veroniki AA, Seitidis G, Stewart L, Clarke M, Tudur-Smith C, Mavridis D, et al. Comparative efficacy and complications of long-acting and intermediate-acting insulin regimens for adults with type 1 diabetes: an individual patient data network meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12:e058034.

43. Saunders H, Pham B, Loong D, Mishra S, Ashoor HM, Antony J, et al. The cost-effectiveness of intermediate-acting, long-acting, ultralong-acting, and biosimilar insulins for type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Value Health* 2022;25:1235-52.

44. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Bouck Z, Rodrigues M, Pham B, et al. Comparative efficacy and safety of ultra-long-acting, long-acting, intermediate-acting, and biosimilar insulins for type 1 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2021;36:2414-26.

45. Hemmingsen B, Metzendorf MI, Richter B. (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3:CD013498.

46. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. 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.

47. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard K, Perrild H, Jensen T, 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.

48. Testa MA, Gill J, Su M, Turner RR, Blonde L, Simonson DC. Comparative effectiveness of basal-bolus versus premix analog insulin on glycemic variability and patient-centered outcomes during insulin intensification in type 1 and type 2 diabetes: a randomized, controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3504-14.

49. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, 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.

50. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojeski M, Espinasse M, 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.

51. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, 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.

52. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, 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.

53. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu 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.

54. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L, Graungaard T, 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.

55. Klaff L, Cao D, Dellva MA, Tobian J, Miura J, Dahl D, 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.

56. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 2018;392:1321-9.

57. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1707-17.

58. Ekhlaspour L, Raghinaru D, Forlenza GP, Isganaitis E, Kudva YC, Lam DW, et al. Outcomes in pump- and CGM-baseline use subgroups in the International Diabetes Closed-Loop Trial. *J Diabetes Sci Technol* 2023;17:935-42.

59. Ekhlaspour L, Town M, Raghinaru D, Lum JW, Brown SA, Buckingham BA. Glycemic outcomes in baseline hemoglobin A1C subgroups in the International Diabetes Closed-Loop Trial. *Diabetes Technol Ther* 2022;24:588-91.

60. Schoelwer MJ, Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, Ruedy KJ, Ekhlaspour L, et al. Predictors of time-in-range (70-180 mg/dL) achieved using a closed-loop control system. *Diabetes Technol Ther* 2021;23:475-81.

61. Lal RA, Basina M, Maahs DM, Hood K, Buckingham B, Wilson DM. One year clinical experience of the first commercial hybrid closed-loop system. *Diabetes Care* 2019;42:2190-6.

62. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, Schatz D, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet* 2021;397:208-19.

63. Weinzimer SA, Bailey RJ, Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Schatz D, et al. A comparison of postprandial glucose control in the medtronic advanced hybrid closed-loop system versus 670G. *Diabetes Technol Ther* 2022;24:573-82.

64. Matejko B, Juza A, Kiec-Wilk B, Cyranka K, Krzyzowska S, Chen X, et al. Transitioning of people with type 1 diabetes from multiple daily injections and self-monitoring of blood glucose directly to MiniMed 780G advanced hybrid closed-loop system: a two-center, randomized, controlled study. *Diabetes Care* 2022;45:2628-35.

65. McAuley SA, Trawley S, Vogrin S, Ward GM, Fourlanos S, Grills CA, et al. Closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in older adults with type 1 diabetes (ORACL): a randomized, crossover trial. *Diabetes Care* 2022;45:381-90.
66. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224-32.
67. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, Pinski JE, Cengiz E, Wadwa RP, 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.
68. Calhoun PM, Buckingham BA, Maahs DM, Hramiak I, Wilson DM, Aye T, 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.
69. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, Maggs DG, Shen L, Strobel SA, 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.
70. Edelman S, Garg S, Frias J, Maggs D, Wang Y, Zhang B, 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.
71. Meng H, Zhang A, Liang Y, Hao J, Zhang X, Lu J. Effect of metformin on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34:e2983.
72. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, Greenlaw N, Tillin T, 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.
73. Wang W, Liu H, Xiao S, Liu S, Li X, Yu P. Effects of insulin plus glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in treating type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2017;8:727-38.
74. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:2258-65.
75. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschöpe D, 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.
76. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. *Diabetes Care* 2018;41:2560-9.
77. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, Bailey TS, Banks P, Bode BW, 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.

06

약물치료

6-2. 2형당뇨병의 약물치료

1. 당뇨병 진단 즉시 생활습관교정과 자기관리 방법을 적극적으로 교육하고 지속하도록 모니터링한다.
[무작위대조군연구, 일반적권고]
2. 약물 선택 시 동반질환(심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환)에 대한 이득, 혈당강하 효과, 체중에 대한 효과, 저혈당 위험도, 부작용, 비용 등의 약물의 특성과 치료수용성과 관련된 환자의 특성을 고려한다.
[전문가의견, 일반적권고]
3. 과이화작용 증상(체중 감소, 다음, 다뇨 등의 증상)과 동반된 고혈당의 경우는 인슐린치료를 시행한다.
[전문가의견, 일반적권고]
4. 약물치료 시작 및 초기부터 당화혈색소의 목표와 현재 수준을 고려하여 치료한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
1) 약물치료 시작 시 단독 또는 병용요법을 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
2) 약물치료 초기 시 병용요법을 적극적으로 고려한다. [무작위대조군연구, 제한적권고]
5. 약물치료 시 주기적으로 복약순응도를 확인하고, 필요한 경우 약물을 조정한다. [전문가의견, 일반적권고]
6. 목표 당화혈색소에 도달하지 못한 경우 기존 약물의 증량 또는 다른 계열 약물과의 병용요법을 조속히 시행한다.
[무작위대조군연구, 일반적권고]
7. 강력한 혈당강하 효과를 중점적으로 고려할 경우 주사제를 포함한 치료를 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
1) 주사제 기반의 병용요법을 고려할 때 기저인슐린보다 GLP-1수용체작용제를 우선한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
2) GLP-1수용체작용제 또는 기저인슐린 단독으로 목표혈당에 도달하지 못할 경우 두 약물을 병용한다.
[무작위대조군연구, 제한적권고]
3) GLP-1수용체작용제 또는 기저인슐린치료에도 목표혈당에 도달하지 못할 경우 인슐린강화요법을 한다.
[무작위대조군연구, 제한적권고]
8. 심부전을 동반한 경우 심부전이이익 입증된 SGLT2억제제를 당화혈색소 수치와 무관하게 우선 사용하고 금기나 부작용이 없는 한 유지한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
9. 알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 감소한 경우 신장이이익 입증된 SGLT2억제제를 당화혈색소 수치와 무관하게 우선 사용하고 금기나 부작용이 없는 한 유지한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
10. 죽상경화심혈관질환을 동반한 경우 심혈관이이익 입증된 GLP-1수용체작용제 혹은 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

권고 1.

당뇨병 진단 즉시 생활습관교정과 자기관리 방법을 적극적으로 교육하고 지속하도록 모니터링 한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	2형당뇨병을 진단받은 환자에게 생활습관교정과 자기관리 방법에 대한 적극적인 교육 및 지속적인 모니터링을 제공하는 것이, 이러한 교육 및 모니터링을 제공하지 않는 것과 비교하여, 건강결과 개선에 효과적인가?
------	--

권고 2.

약물 선택 시 동반질환(심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환)에 대한 이득, 혈당강하 효과, 체중에 대한 효과, 저혈당 위험도, 부작용, 비용 등의 약물의 특성과 치료수용성과 관련된 환자의 특성을 고려한다.

[전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	2형당뇨병환자에서 특정 혈당강하제가 다른 혈당강하제나 표준 치료와 비교했을 때, 동반질환(심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환)의 관리, 혈당조절, 체중 변화, 저혈당 위험에 어떤 영향을 미치는가?
------	--

01. 근거수준

대규모 무작위대조군임상연구와 메타분석의 근거와 전문가의견으로 권고를 도출하였다.

02. 이득(편익)

약물 치료 시 모든 환자에게 일괄적으로 동일한 약물을 선택하기보다는 동반질환(심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환) 여부, 약물의 혈당강하 효과, 체중에 미치는 영향, 저혈당 위험, 약물부작용 등을 포괄적으로 고려하여야 한다.

대규모 심혈관안전성평가 무작위대조군임상연구 및 메타분석에서 SGLT2억제제는 심부전으로 인한 입원 감소, 심혈관질환으로 인한 사망률 감소 및 알부민뇨 감소, 추정사구체여과율 감소 억제, 말기신장질환 진행 억제효과를 보였고, GLP-1수용체작용제는 주요심혈관질환 발생과 복합신장종말점의 발생을 유의하게 감소시켰다[1-6]. 이러한 연구결과를 기반으로 심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환 등을 동반한 당뇨병환자의 경우 해당 질환의 발생과 악화 위험을 감소시킬 수 있는 약물의 우선 선택이 추천된다.

체중에 대한 효과는 메트포민과 알파글루코시다아제억제제는 경미한 체중감소효과가 있고, SGLT2억제제와 GLP-1수용체작용제(리라글루타이드, 둘라글루타이드)는 2~5%의 중등도 체중감소효과가 있다. GLP-1수용체작용제 중 세마글루타이드 주사제는 체중감소효과가 5~10% 정도로 좀 더 강력하다. DPP-4억제제는 체중에 영향이 없고, 인슐린과 설포닐유레아는 체중증가와 관련이 있다[6,7]. 비만한 2형당뇨병환자에서 체중조절을 고려하는 경우 SGLT2억제제와 GLP-1수용체작용제를 선택하는 것이 체중 조절에 도움이 될 수 있다.

혈당강하제 선택 시 혈당강하효과와 저혈당을 포함한 약물의 부작용 역시 고려가 필요하며, 이를 통해 부작용을 최소화하면서 혈당조절 목표에 도달할 수 있다. 당뇨병약물 중 혈당강하효과는 GLP-1수용체작용제와 인슐린이 가장 강력하다. 설포닐유레아는 저혈당 위험을 최소화해야 하는 환자에서 사용 시 주의가 필요하다[7].

대한당뇨병학회 진료지침은 기존에 UKPDS 이후의 여러 임상시험들의 메타분석 결과와 국내 연구인 Practical Evidences of

Antidiabetic Monotherapy(PEAM) 연구를 근거로 메트포민을 초치료 약물로 권고했다. 메트포민은 당화혈색소 감소효과가 다른 약물들과 유사하며, 저혈당 위험이나 체중증가 우려가 없고 가격이 저렴해 경제적인 이점이 있다. 또한 미국당뇨병학회, 유럽당뇨병학회, 국제당뇨병연맹 등 주요 학회들도 오랜 기간 이를 초치료 약물로 권고해 왔다. 그러나 이 근거는 주로 SGLT2억제제와 GLP-1수용체작용제 사용 이전의 오래된 연구들에 기반하고 있다. 또한 특정 약물을 일반적인 2형당뇨병환자에게 우선 권고하는 방식은 다양한 특성을 가진 약물들이 사용 가능한 현재 의료환경에서 “환자중심접근”이라는 대전제와 상충된다. 이에 따라 주요 국외 당뇨병학회들도 최근에 메트포민을 초치료 약물로 우선 권고하는 것을 철회하였다. 따라서 대한당뇨병학회도 이번 진료지침에서 이러한 근거와 흐름을 반영해 철회하기로 하였다. 다만 메트포민은 오랜 임상경험을 통해 혈당강하 효과와 안전성이 입증된 약물이다. 또한 저렴한 약가와 현재의 국민건강보험 보험급여 기준을 고려할 때, 다른 계열 약물을 우선적으로 고려할 만한 동반질환이 없고 메트포민에 금기나 부작용 우려가 없으며 환자가 사용을 꺼리지 않는 경우, 여전히 초치료 약물로 우선 고려할 수 있다.

약물 선택에서 매우 중요하지만 간과하기 쉬운 부분 중 하나는 환자에게 충분한 정보를 제공하며 공유의사결정(shared-decision making)을 하는 것이다. 보고에 따라 차이는 있지만, 당뇨병환자의 거의 절반에서 치료에 대한 불충분한 순응도를 보이며, 이로 인해 혈당 및 심혈관질환 위험인자 조절이 목표수준에 도달하지 못하고, 나아가 당뇨병합병증, 사망률, 입원 및 의료비용이 증가한다[8-10]. 환자 치료에 대한 순응도에 영향을 주는 인자로는 환자가 생각하는 약물효능 부족, 저혈당에 대한 두려움, 치료 복잡성, 약물부작용 및 비용 등으로 알려져 있으며[11], 환자를 치료의 중심에 두고 환자가 추구하는 삶의 가치, 비용, 치료 수용성 및 환자의 특정 치료에 대한 선호도 혹은 장벽을 파악하고 인정하는 것이 필요하다[12].

03. 위해

환자에게 의학적으로 가장 도움이 될 것으로 생각되는 약물을 환자가 선호하지 않아 사용하지 못하게 되는 경우, 치료 시 얻을 수 있는 주요 질환 발생과 악화 위험의 감소 효과를 포기해야 할 수 있다. 또한, 저혈당, 체중증가를 포함하여 약물부작용이 치료 순응도를 저하시켜 혈당조절 목표 도달 실패와 합병증 발생 위험을 높일 수 있다.

04. 지침 사용 시 고려사항

추천되는 약물을 환자가 거부했다는 이유로 최선의 치료를 선택하지 않은 것을 합리화하지 않아야 한다. 환자에게 이득이 되는 약물의 필요성과 기대되는 효과 및 예상되는 부작용을 최소화할 수 있는 방법 등에 대해 환자가 이해할 수 있도록 반복적으로 의사소통함으로써 환자의 선호도 변화를 이끌어낼 수 있도록 노력해야 한다.

권고 3.

과이화작용 증상(체중 감소, 다음, 다뇨 등의 증상)과 동반된 고혈당의 경우는 인슐린치료를 시행한다.

[전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	심한 고혈당과 과이화작용 증상(예: 다갈, 다뇨, 체중 감소)이 있는 환자에서, 인슐린요법이 다른 형태의 치료법에 비해 고혈당 합병증(예: DKA, HHS)의 발생으로 인한 입원 위험의 감소, 증상 호전, 혈당수치 관리 등에 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

1개의 무작위대조군연구와 7개의 연구(5개의 중재연구 포함)를 분석한 메타연구를 평가하였고 연구결과가 충분치 않은 점을 고려하여 근거수준은 전문가의견으로, 권고의 이득이 위해에 비해 상회하므로 권고범위는 일반적권고로 결정하였다[13,14].

02. 이득(편익)

인슐린은 강력한 혈당강하제에 해당하므로 심각한 고혈당과 함께 다음, 다뇨, 체중감소 등 고혈당으로 인한 증상이 있는 경우 치료약물로 인슐린을 선택할 수 있다[15]. 새로 진단된 382명의 2형당뇨병환자(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%)[15]. 839명의 새로 진단된 2형당뇨병환자를 대상으로 2-3주간 인슐린을 투여한 7개 임상연구의 메타분석에서도 동일한 결과를 보여주었다. 인슐린투여 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[14,15].

03. 위해

인슐린의 부작용은 저혈당 발생 및 체중증가 빈도가 높고 주사제라 사용이 불편하며, 혈당모니터링이 필요하다는 것이다. 무작위대조군연구 결과 중증저혈당은 발생하지 않았고 경증의 저혈당은 인슐린투여군이 경구약물투여군에 비해 많이 발생하였으나 곧 회복 가능하였고(인슐린펌프, 다회인슐린주사요법, 경구혈당강하제: 31%, 28%, 19%) 연구기간 동안 중증 부작용은 관찰되지 않았다.

04. 이득과 위해의 균형

심각한 고혈당에 의한 과이화작용 증상을 동반한 경우 경구혈당강하제에 비해 인슐린을 투여했을때 혈당 및 베타세포기능이 호전되었고 1년 관해율도 더 높은 것으로 연구를 통해 입증된 바, 인슐린투여 시 이득이 위해를 앞선다고 볼 수 있다.

05. 지침 사용 시 고려사항

인슐린치료 중 다회인슐린주사요법을 하는 경우 목표혈당 수치를 정한 후 1일 인슐린 용량을 0.4-0.5 단위/kg/day로 결정하고 하루 총인슐린 용량의 절반은 일정한 시간에 기저인슐린으로 주사하고 총인슐린 용량의 절반은 1/3씩 나눠서 매 식사전 식사인슐린을 주사한다. 환자가 식사를 하지 못하면 주사를 하지 않으며 시작용량 및 용량조절은 환자에 따라 개별화해야 하며 혈당을 자기관리할 수 있도록 자기혈당측정 및 체계적인 교육이 필요하다[16].

권고 4.

약물치료 시작부터 당화혈색소의 목표와 현재 수준을 고려하여 치료한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

1) 약물치료 시작 시 단독 또는 병용요법을 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

2) 약물치료 초기 시 병용요법을 적극적으로 고려한다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**

핵심질문	2형당뇨병환자의 약물치료 시작 및 초기에 약물치료를 강화(다른 계열 약물 병용)하는 것이 약물치료 강화가 지연되는 것에 비해 건강결과 개선에 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

관찰연구, 무작위대조군임상연구 및 메타분석을 바탕으로 권고를 도출하였다.

02. 이득(편익)

2형당뇨병환자의 약물치료는 경구혈당강하제 단독요법으로 시작하는 것이 일반적이나, 단독요법만으로 혈당목표에 도달하기 어려울 것으로 판단되는 경우에는 처음부터 기전이 다른 두 가지 약물의 병용요법을 고려할 수 있다[17,18]. 일반적으로 하나의 경구혈당강하제에 의한 혈당강하 효과는 당화혈색소 1.0% 이내이므로 목표혈당보다 당화혈색소가 1.5% 이상 더 높은 경우는 병용요법을 추천한다. 여러 무작위대조임상연구와 메타분석에서 메트포민 단독요법에 비하여 DPP-4억제제, SGLT2억제제, 설포닐유레아/글리나이드와 메트포민의 초기 병용요법은 유의한 당화혈색소 감소 효과(0.4% 정도)와 혈당조절 유지효과를 보였다[17,19-21]. 특히 무작위대조군임상연구에서 DPP-4억제제와 메트포민의 초기 병용요법은 메트포민 단독요법에 순차적으로 DPP-4억제제를 추가하는 병용요법에 비해 부작용이나 안전성에 차이가 없이 치료실패 시기를 연장시키는 효과를 보였다[22]. 메타분석에서는 SGLT2억제제와 메트포민 초기 병용요법은 메트포민과 SGLT2억제제 단독요법에 비해 당화혈색소와 체중이 감소하는 효과를 보였다[23].

당뇨병 진단 후 초기부터 혈당목표에 도달할 경우 미세혈관합병증, 대혈관합병증, 사망률이 감소된다[21,24]. 그리고 초기의 철저한 혈당조절은 지속적인 미세혈관합병증, 대혈관합병증, 사망률을 감소시키는 유산효과를 보여주었다[25]. 따라서 2형당뇨병 진단 시에 초기 혹은 조기 병용요법으로 더 이른 시기부터 적극적으로 혈당을 조절하는 것이 2형당뇨병환자의 장기적인 예후를 좋게 할 수 있다.

03. 위해

약물로 인한 다양한 부작용이 발생할 수 있고 비용이 증가한다. 부작용에는 약물에 따라 저혈당, 체중증가, 약물순응도 저하 등이 있다.

04. 이득과 위해의 균형

2형당뇨병 진단 초기에 혈당조절을 통해 얻는 미세혈관합병증과 대혈관합병증의 예방효과는 약물복용으로 발생하는 부작용이나 비용의 위해를 훨씬 상회하므로 2형당뇨병 진단 초기부터 적극적인 생활습관교정과 약물치료를 시행해야 한다. 최근 사용되는 혈당강하제 중에는 저혈당 위험이 낮은 약물이 많이 있으므로, 이들을 활용하면 초기 혹은 조기 병용요법 시 가장 우려되는 저혈당 위험을 낮출 수 있다. 비록 초기 병용요법 연구에서 합병증 발생 감소까지 직접적으로 증명하진 못하였으나, 기존 연구들에서 철저한 혈당조절의 이득이 잘 증명되어 있으므로, 초기 혹은 조기 병용요법에 의한 혈당관리가 향후 합병증 발생 위험 감소로 이어질 것으로 생각된다. 어떤 약물의 병용이 가장 좋은 조합인지에 대한 추가 연구가 필요한 상황이지만, 적어도

초기 혹은 조기 병용요법의 이점은 인정된다.

권고 5.

약물치료 시 주기적으로 복약순응도를 확인하고, 필요한 경우 약물을 조정한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	2형당뇨병환자에게 주기적인 복약순응도 확인이 혈당조절과 건강결과 개선에 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

관찰연구, 무작위대조군임상연구 및 메타분석을 바탕으로 권고를 도출하였다.

02. 이득(편익)

2형당뇨병환자의 약물순응도와 혈당조절 정도는 유의한 상관관계가 있다[26,27]. 이외에도 약물순응도의 증가는 응급실방문 횟수와 입원, 의료비용을 감소시킬 수 있다[28]. 만성질환 중에서 당뇨병의 약물순응도는 낮은 것을 보였으며, 젊은 연령, 복용하는 약의 개수 증가, 진료의의 전문분야, 높은 약물비용 등이 약물순응도를 낮추는 인자로 파악되었다[29]. 다른 연구들에서도 연령, 인종, 약물비용, 의료보험제도, 인슐린사용 유무, 건강과 질병에 대한 이해정도, 우울증 등이 순응도에 영향을 미치는 것으로 평가되었다[28,30].

약물의 종류에 따른 순응도를 비교한 연구에서, 약물순응도는 DPP-4억제제 > 싸이아졸리딘다이온 ≥ 설포닐유레아 > 메트포민의 순으로 평가되었다[31]. 또한 약물순응도를 개선하는데 가장 중요한 인자는 약물부작용에 대한 적절한 대처로 파악되었다[32]. 환자교육의 강화, 전화나 메시지를 통한 중재가 약물순응도를 높이는데 도움을 줄 수 있다[33,34].

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 줄일 수 있다. 또한, 필요 없는 약물의 추가를 방지하여 부작용과 비용을 감소시킬 수 있으며, 환자-의사 관계를 개선하는 데도 도움이 된다.

03. 위해

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

04. 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 약물로 변경해 주는 등 약물부작용을 최소화하려는 노력이 필요하다. 반복적으로 약물복용을 잊는 경우 주일 약통, 알람 등 다양한 중재방법을 고려한다.

권고 6.

목표 당화혈색소에 도달하지 못한 경우 기존 약물의 증량 또는 다른 계열 약물과의 병용요법을 조속히 시행한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	목표 당화혈색소에 도달하지 못한 2형당뇨병환자에서 조기에 약물치료를 강화하는 것이 약물치료의 강화가 지연되는 것에 비해 건강결과 개선에 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

대규모 무작위대조군임상연구와 메타분석의 근거와 전문가의견으로 권고를 도출하였다.

02. 이득(편익)

수많은 연구에서 메트포민 단독요법에 비해 2제병용요법 시 추가적인 혈당강하 효과를 입증하였다. 메타분석에서 보면 메트포민에(인슐린을 제외하고) 다른 계열의 혈당강하제를 추가하는 경우 당화혈색소를 0.5-1.3% 추가적으로 감소시켰다[35-38]. 대부분의 약물들이 최대용량의 50% 정도에서 최대 혈당강하 효과를 보이고 약물부작용은 적기 때문에, 두 약물의 저용량 조기병용요법의 유용성이 많이 보고되었다[19]. 따라서 단독요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못한 경우 최대용량까지 늘리기 전에 다른 계열의 경구약물과 병용요법을 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[39-41]. 일반적으로 3제병용요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하는 경우 주사제를 포함한 치료를 고려하지만, 주사제 기반의 치료가 어려운 경우에는 4제병용요법을 고려할 수 있다[42-44].

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 혈당조절효과와 함께 심혈관질환 예방효과나 심부전으로 인한 입원 및 신장기능저하 방지 등의 이득을 추가적으로 기대할 수 있다.

03. 위해

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

04. 이득과 위해의 균형

당뇨병에서 혈당조절의 중요성 및 병용요법 시 확립된 추가적인 혈당강하 효과를 고려할 때 병용요법의 이득이 위해를 훨씬 상회하므로 단독요법으로 혈당조절이 목표에 도달하지 못할 때 조기에 적극적으로 2제병용요법으로 진행해야 하며, 2제병용요법으로도 적절한 혈당조절에 도달하지 못하면 3제병용요법으로 진행하는 등 적극적으로 치료 강화를 시도해야 한다. 또한 혈당조절 목표에 도달하지 못할 때 적절한 약물조절은 지체없이 시행되어야 한다. 치료목표에 도달하지 못하여 치료를 강화하

는 것이 필요함에도 불구하고 같은 치료를 유지하는 임상적 타성(clinical inertia)이 발생하지 않도록 주의해야 한다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

경구혈당강하제 단독요법 시 당화혈색소 결과에 따라 2-3개월 간격으로 약물을 조절한다. 일반적으로 단독요법의 경우 당화혈색소 감소 정도는 약물의 종류에 따라 다르지만 0.5-1%이며, 당화혈색소 목표에 도달하면 용량을 유지하거나 경우에 따라 서 감량할 수 있다. 진단 시 당화혈색소가 7.5% 이상이거나 단독요법 최대용량으로 3개월 내 당화혈색소 목표에 도달하지 못 하면 즉시 병용요법을 시작한다.

병용요법을 시작할 때, 약물의 작용기전과 혈당강하 효과, 부작용, 저혈당 위험, 체중에 대한 효과, 심혈관질환 이득, 환자의 순응도, 비용 등을 고려해 추가약물을 선택한다. 예컨대, 메트포민, DPP-4억제제, SGLT2억제제는 체중이 감소 또는 유지되는 효과가 있는 반면, 설포닐유레아와 싸이아졸리딘다이온은 체중증가 효과가 있으며, 저혈당 위험은 경구혈당강하제 중 설포닐유레아가 가장 높다. 또한 식사 후 고혈당이 주로 문제가 되는 경우에는 메글리티나이드, 알파글루코시다아제억제제나 DPP-4억제제의 추가를 고려해볼 수 있다[45,46].

당뇨병이 진행될수록 인슐린저항성과 베타세포기능장애가 진행되므로, 당뇨병 유병기간이 길어지면 상당수의 환자는 인슐린 치료가 필요하게 된다.

권고 7.

강력한 혈당강하 효과를 중점적으로 고려할 경우 주사제를 포함한 치료를 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	강력한 혈당강하 효과를 필요로 하는 2형당뇨병환자에게 먼저 고려할 수 있는 치료는 무엇인가?
------	---

01. 근거수준

경구약물과 주사제를 포함한 당뇨병 약물들 간 혈당강하 효과에 대한 비교는 1개의 체계적문헌고찰 및 네트워크 메타분석 문헌을 근거로 하였다[47]. 2형당뇨병환자들을 대상으로 전체 9가지 계열의 당뇨병 약물(메트포민, 설포닐유레아, 파이오글리타존, DPP-4억제제, GLP-1수용체작용제, SGLT2억제제, 인슐린, 알파글루코시다아제억제제, 메글리티나이드)에 대한 중재연구로서 혈당, 사망률 및 심혈관질환 발생에 대한 결과가 있는 453개의 무작위대조군연구를 포함하였다. 중재기간은 최소 24주 이상이었고 약물들 간의 당화혈색소 변화 및 사망률을 평가하였다.

02. 이득(편익)

기존에 당뇨병 약물을 사용하지 않았던 환자에서 약물을 새로 시작했을 시 위약 대비 각 약물들 간 당화혈색소 변화를 페어와이즈 메타분석을 통해 비교분석하였다[47]. 주사제의 경우, 피하주사용 세마글루타이드의 MD값은 -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)였다. 경구약물의 경우, 메트포민은 -0.92(95% CI, -1.07 to -0.77), 파이오글리타존은 -0.89(95% CI, -1.10 to -0.68), 설포닐유레아는 -0.86(95% CI, -1.05 to -0.66), 다파

글리플로진은 -0.83(95% CI, -1.11 to -0.54), 엠파글리플로진은 -0.81(95% CI, -1.18 to -0.45), 메글리티나이드의 MD값은 -0.77(95% CI, -1.07 to -0.47), 알파글루코시다아제억제제는 -0.73(95% CI, -0.92 to -0.55), DPP-4억제제는 -0.60(95% CI, -0.75 to -0.46)였다.

이상의 결과에서 보면 위약 대비 GLP-1수용체작용제, 기저인슐린, 그리고 프리믹스인슐린의 당화혈색소 감소 효과가 가장 우수하였다.

03. 위해

(1) 저혈당

메트포민과 병용요법 시에는 위약 대비 설포닐유레아, 혼합인슐린, 그리고 기저-추가인슐린에서는 유의하게 저혈당 발생이 높았다. GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 비교 시 전반적인 저혈당 및 야간저혈당 발생은 기저인슐린에서 유의하게 높게 나타났다.

(2) 체중증가

주사제 중 인슐린은 체중이 증가하고 GLP-1수용체작용제는 체중이 감소하는 경향이 있었다.

(3) 기타 부작용과 안전성

GLP-1수용체작용제의 가장 흔한 부작용은 위장관 부작용이다. 오심, 구토, 설사, 변비 등의 위장관 부작용이 매우 흔하다. 현재까지의 대규모 임상연구 결과들로부터 GLP-1수용체작용제에 관한 안전성 문제를 종합하여 보면, 담낭질환은 증가시켰고, 갑상선수질암, 췌장염이나 췌장암에 대해서는 유의한 차이가 없었다. 당뇨병망막병증은 위약 대비 대부분 당뇨병 약물에서 유사하였으나 다만 피하주사용 세마글루타이드에서 좀 더 높게 보고되었는데 (OR 1.75, 95% CI 1.10 to 2.78) 특히 혈당이 급격히 호전된 경우에 나타났다. 이는 혈당강하를 강력하게 할 경우 나타날 수 있는 현상이며 DCCT에서 인슐린치료 시 관찰되었던 현상이다. 따라서, 당뇨병망막병증 발생 및 안전성에 관한 추가적인 임상연구가 필요하다.

(4) 주사제의 번거로움과 주사부위 부작용

국내 의료진을 대상으로 한 인슐린을 포함한 주사제에 대한 의료진 인식-처방현황 설문조사에 따르면, 환자들이 주사바늘 또는 통증에 대한 공포감 및 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 있어서 주사횟수를 최소화함으로써 주사제에 대한 환자 및 의료진의 인식을 개선하고 접근성을 높일 수 있다.

(5) 가격

경구약보다 인슐린유사체와 GLP-1수용체작용제의 가격이 높다. 특히 GLP-1수용체작용제의 경우, 급여 인정 기준이 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 있는 등 의료비용 면에서 그 사용이 더욱 제한적이다.

04. 이득과 위해의 균형

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

결론적으로, 강력한 혈당강하 효과를 중점적으로 고려할 경우 주사제를 포함한 치료를 우선하는 것의 권고범위는 이득과 위해의 균형 및 적용대상을 종합하여 일반적권고로 결정하였다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

단독요법이나 2제병용요법에서 당화혈색소 목표치에 도달하지 못하는 경우 3제 혹은 4제 경구약물의 병용 요법을 적극적으로 고려할 수 있으며, 단 각 약물들의 부작용과 의료비용 증가 또한 함께 고려해야 한다.

권고 7-1)
주사제 기반의 병용요법을 고려할 때 기저인슐린보다 GLP-1수용체작용제를 우선한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	강력한 혈당강하 효과를 필요로 하는 2형당뇨병환자에게 GLP-1수용체작용제를 투여하는 것이 기저인슐린을 투여하는 것에 비해 건강결과 개선에 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

2형당뇨병환자에서 주사제를 포함한 혈당강화 시 인크레틴을 기반으로 한 병용요법(단기 및 장기작용 GLP-1수용체작용제, glucose-dependent insulintropic polypeptide [GIP]/GLP-1수용체작용제인 터제파타이드)와 기저인슐린을 기반으로 병용요법을 일대일로 비교한 1개의 메타분석을 대상으로 하였다[48].

02. 이득(편익)

기저인슐린을 기반으로 한 병용요법과 비교하였을 때 인크레틴을 기반으로 병용요법을 한 경우 당화혈색소가 평균 0.50(-0.53 to -0.46)% 정도 더 감소되었다. 인크레틴 별로 평균적인 당화혈색소의 감소효과를 세분화해서 비교하면 단기 GLP-1수용체작용제를 기반으로 한 병용요법의 경우는 기저인슐린과 비교 시 유의한 차이는 없었으나 0.01(-0.13 to 0.12)%, 장기 GLP-1 수용체작용제의 경우 0.27(-0.42 to -0.12)%로 유의하게 더 감소하였고, 아직 국내에서 시판되고 있지는 않으나 GIP/GLP-1수용체작용제인 터제파타이드는 0.90(-1.06 to -0.75)%로 가장 큰 감소효과가 있었다.

03. 위해

(1) 저혈당

기저인슐린을 기반으로 한 병용요법보다 인크레틴을 기반으로 한 병용요법에서 전반적으로 저혈당 발생이 50% 정도 낮았다.

(2) 체중증가

전반적으로 인크레틴 기반의 병용요법에서는 체중이 감소하였고, 기저인슐린 기반의 병용요법에서는 체중이 증가하였다. 기저

인슐린 기반의 병용요법에 비해 단기 및 장기작용 GLP-1수용체작용제를 기반으로 한 병용요법에서는 4.6(-4.7 to -4.5) kg의 유의한 체중감소를 보였는데 단기와 장기작용 GLP-1수용체작용제 간의 체중감소 정도의 차이는 없었다. GIP/GLP-1수용체작용제 기반의 병용요법의 경우는 기저인슐린 기반의 병용요법에 비해 12.0(-13.9 to 10.1) kg의 체중감소를 나타내었다.

(3) 위장관 부작용 및 약물 중단율

기저인슐린 기반의 병용요법에 비해 인크레틴 기반의 병용요법의 경우 오심은 6배, 구토는 3-4배, 설사는 2-3배 높았다. 약물 중단율은 인크레틴을 기반으로 한 병용요법에서 기저인슐린 기반의 병용요법보다 60~71%가량 더 높았다.

(4)주사 회수

기저인슐린의 경우 1일 1회인데 비해 장기작용 GLP-1수용체작용제는 1일 1회 혹은 주 1회이므로 주 1회 GLP-1수용체작용제의 경우 주사 횟수로 인한 거부감을 줄여줄 수 있는 장점이 있다.

04. 이득과 위해의 균형

기저인슐린 기반으로 한 병용요법 보다 인크레틴 기반으로 한 병용요법의 경우 당화혈색소 감소 효과가 더 우수하고 저혈당 발생은 유의하게 감소되며 특히 장기작용 GLP-1수용체작용제 중 주 1회 주사하는 경우에는 주사 횟수로 인한 거부감을 줄여줄 수 있는 장점이 있다. 그러나 GLP-1수용체작용제를 기반으로 한 병용요법에서는 위장관 부작용이 유의하게 높다. 따라서 강력한 혈당강하효과를 중점적으로 고려할 경우 주사제를 포함하되 기저인슐린보다는 GLP-1수용체작용제를 기반으로 한 병용요법을 우선 고려할 수 있겠다. 다만 위장관 부작용 등이 있으므로 환자의 상황에 따라 적절한 주사제 계열을 선택하도록 한다. 결론적으로, 주사제 기반의 병용요법을 고려할 때 기저인슐린보다 GLP-1수용체작용제를 우선하는 것의 권고범위는 혈당강하의 이득과 위해의 균형 및 적용대상을 종합하여 일반적권고로 결정하였다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

GLP-1수용체작용제에서는 위장관 부작용이 흔히 발생하고 이로 인해 약물을 중단하게 되는 경우도 있으므로 주사용량을 천천히 증량하도록 교육하는 것이 필요하다. GLP-1수용체작용제의 부작용이 있는 경우 중단하고 인슐린을 고려한다. 인슐린분비능이 저하된 상태라면 GLP-1수용체작용제의 효과는 제한적일 수 있으므로 인슐린을 조속히 투여하는 것을 고려해야 한다.

권고 7-2)

GLP-1수용체작용제 또는 기저인슐린 단독으로 목표혈당에 도달하지 못할 경우 두 약물을 병용한다.

[무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	GLP-1수용체작용제 또는 기저인슐린 단독으로 목표 당화혈색소에 도달하지 못한 2형당뇨병환자에게 두 약물을 병용하는 것이 GLP-1수용제작용제 혹은 기저인슐린 단독투여를 유지하는 것에 비해 건강결과 개선에 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

GLP-1수용체작용제 단독요법 대비 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법(개별 약물병용요법 혹은 고정비율복합제)의 혈당강하 효과는 연구기간이 24주 이상인 무작위대조군연구 11개로 평가하였다[49-59]. 또한 기저인슐린 단독요법 대비

GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법(개별 약물병용요법 혹은 고정비율복합제)의 혈당강하 효과는 연구기간이 24주 이상인 무작위대조군연구 25개로 평가하였다[51-53,56,58-78]. GLP-1수용체작용제는 우선적으로 엑세나타이드 1일 2회 주사제, 리라글루타이드, 둘라글루타이드, 피하주사용 세마글루타이드, 터제파타이드에 국한하여 평가하였고, GLP-1수용체작용제와 기저인슐린의 고정비율복합제는 2가지 제제 즉, 인슐린글라진/릭시세나타이드와 인슐린데글루덱/리라글루타이드에 대하여 평가하였다. 무작위대조군연구들을 대상으로 평가하였으므로 근거수준은 무작위대조군연구이다.

02. 이득(편익)

표 6-2.6은 GLP-1수용체작용제 단독요법 대비 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법의 혈당강하 효과에 대한 11개의 무작위대조군연구 결과(0.5~1.1% 정도 감소)를[49-59], 표 6-2.7은 기저인슐린 단독요법 대비 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법의 혈당강하 효과에 대한 25개의 무작위대조군연구 결과(0.17~1.75% 정도 감소)를 정리한 것이다[51-53,56,58-78]. 단독요법 대비 두 약물의 병용요법에서 유의한 혈당감소 효과가 있었다.

03. 위해

GLP-1수용체작용제 단독요법 대비 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법에서는 저혈당 빈도가 좀 더 높았고 체중증가가 더 컸다. 이러한 경향은 고정비율복합제도 동일한 경향을 보였다(표 6-2.6). 기저인슐린 단독요법 대비 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린 병용요법에서는 저혈당 빈도는 좀 더 낮은 경향을 보였고 체중증가는 더 적었다(표 6-2.7). 그 외 GLP-1수용체작용제와 인슐린의 개별약물들이 가지는 위해는 권고 9-1에서 언급한 내용과 동일하다.

04. 이득과 위해의 균형 및 권고적용 대상에 따른 권고범위

이미 주사제를 한 가지 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 다회인슐린 주사요법에 비해 주사횟수 및 혈당모니터링 횟수를 줄일 수 있고 기저인슐린과 GLP-1수용체작용제 고정복합제를 사용할 경우 약물순응도를 더욱 높일 수 있다. 그러나 이 근거의 연구들은 모두 당뇨병 유병기간이 10년 전후이고 비만한 대상자들이 많았으며 투약기간이 24~56주 정도로 단기간이었다. 따라서 당뇨병 유병기간이 오래 되었거나 인슐린분비능의 감소로 식사인슐린까지 추가로 필요한 경우에는 효과가 제한적일 수 있다. 또 두 약물 모두 경구약물에 비해 고가이고, 두 약물을 병용하는 급여기준이 다회인슐린이나 혼합인슐린에 비해 제한적이라서 경제적인 부담이 있다. 결론적으로, 혈당조절 강화를 위해 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린을 병용하는 것의 권고범위는 이득과 위해의 균형 및 적용대상을 종합하여 ‘제한적권고’로 결정하였다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

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

권고 7-3)

GLP-1수용체작용제 또는 기저인슐린치료에도 목표혈당에 도달하지 못할 경우 인슐린강화요법을 한다.

[무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	GLP-1수용체작용제 또는 기저인슐린치료에도 목표 당화혈색소에 도달하지 못한 2형당뇨병환자에게 인슐린강화요법을 하는 것이 인슐린강화가 지연되는 것에 비해 건강결과 개선에 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

무작위대조군연구 및 무작위대조군연구들을 메타분석한 연구결과를 대상으로 평가하였으므로 근거수준은 무작위대조군연구이고 권고의 이득이 모든 경우에 적용되지 않으므로 제한적권고로 결정하였다.

02. 이득(편익)

GLP-1수용체작용제 또는 기저인슐린주사치료에도 목표혈당에 도달하지 않는 환자에게 혈당조절 강화를 위해 기저-추가인슐린, 혼합인슐린, 또는 다회인슐린주사요법으로 치료방법을 변경해야 한다[79-81]. 기저인슐린을 투여하는 당화혈색소 7.5% 이상의 2형당뇨병환자에게 하루 중 가장 식사량이 많은 시간에 식사인슐린을 1회 추가투여하고 3개월 후 당화혈색소 7% 미만에 도달한 환자 비율을 기존 치료를 유지한 군과 비교한 결과 의미있는 차이를 보였고, 당화혈색소 감소 효과도 더 컸다[80]. 4,366명의 2형당뇨병환자를 대상으로 기저인슐린과 일일 2회 혼합인슐린을 비교한 10개의 전향적무작위대조군연구에 대한 메타분석에서도 기저인슐린 투여군보다 혼합인슐린 투여군의 목표 당화혈색소 도달 비율이 높았다[82]. 기저인슐린을 유지하면서 식사인슐린을 1회 추가(기저-추가인슐린)하고, 식후혈당이 조절되어도 당화혈색소가 목표에 도달하지 못하면 두번째 식사인슐린을 추가하며, 그래도 목표 당화혈색소에 도달하지 못하면 다회인슐린주사로 전환해야 한다. 당화혈색소 8% 이상의 631명의 2형당뇨병환자를 대상으로 기저인슐린에 식사인슐린을 1, 2, 3회 투여군으로 나눠서 14주간 진행한 무작위대조군연구에서 3회 투여군이 혈당조절 목표에 도달한 환자가 더 많았다(각각 30%, 33%, 46%)[83]. GLP-1수용체작용제와 식사 또는 기저인슐린병용요법과 기저-추가인슐린/다회인슐린주사요법을 비교한 무작위대조군연구들을 메타분석한 연구결과 및 다회인슐린주사요법으로 치료받는 2형당뇨병환자를 대상으로 유지군 및 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린병용투여군으로 무작위대조 비교한 연구결과에서는 두 군 간 혈당강하효과에 차이가 없고 체중감소 및 저혈당 발생 감소 측면에서 GLP-1수용체작용제와 인슐린병용투여군이 효과적이라고 보고했으나 연구가 많지 않고 근거가 부족하여 추가적인 연구가 필요하다[84-86].

03. 위해

GLP-1수용체작용제 또는 기저인슐린주사요법에 비해 인슐린강화요법이 주사횟수가 늘고 저혈당 발생 위험이 커지며 체중도 증가한다. 혼합인슐린 및 다회인슐린주사군이 기저인슐린주사군에 비해 당화혈색소 감소 효과는 연구기간에 따라 차이가 없거나 좋았으나, 저혈당과 체중증가는 더 많았다[82,87,88].

04. 이득과 위해의 균형

인슐린강화요법으로 변경 시 혈당조절 지표가 개선되므로 효과적이나 주사요법에 따라 주사 횟수가 증가하고 저혈당 발생빈

도 및 체중이 증가한다. 인슐린강화요법으로 치료하는 환자는 고혈당 정도, 나이, 동반질환 등 권고 2에 따라 주사방법의 선택 및 용량조절이 필요하다[89,90]. 결론적으로 혈당조절을 위한 인슐린강화요법치료의 권고범위는 이득과 위해의 균형 및 적용 대상을 종합하여 제한적권고로 결정하였다.

권고 8.

심부전을 동반한 경우 심부전이악이 입증된 SGLT2억제제를 당화혈색소 수치와 무관하게 우선 사용하고 금기나 부작용이 없는 한 유지한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	심부전을 동반한 2형당뇨병환자에서, 심부전 치료 효과가 입증된 SGLT2억제제를 우선적으로 사용하는 것이 다른 혈당강하제에 비해 심부전 입원을 및 심혈관사망률 감소를 포함한 심혈관 예후 개선에 기여하는가?
------	--

01. 근거수준

기존에 심혈관질환이 있거나 심혈관위험인자를 가진 2형당뇨병환자에게서 SGLT2억제제(엠파글리플로진, 다파글리플로진, 어투글리플로진, 카나글리플로진)의 심혈관안전성을 본 대규모 무작위대조군연구와 이들의 메타분석연구를 분석하였다. 또한 당뇨병 유무와 상관없이 심부전환자에게서 SGLT2억제제(엠파글리플로진, 다파글리플로진)의 효과를 본 대규모 무작위대조군연구를 근거로 하였다.

02. 이득(편익)

기존 심혈관질환이 있거나 심혈관위험인자를 가진 2형당뇨병환자에서 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 어투글리플로진, 카나글리플로진은 심부전으로 인한 입원 위험을 약 30% 정도 유의하게 감소시켰다. 엠파글리플로진의 심혈관안전성을 평가한 EMPA-REG OUTCOME(Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose) 연구에서 엠파글리플로진 복용군에서 위약군에 비해 주요심혈관질환(심혈관사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중) 발생이 14% 유의하게 감소한 것 이외에 심혈관질환으로 인한 사망이 38%, 심부전으로 인한 입원이 35% 유의하게 감소하였다[1].

다파글리플로진의 심혈관안전성 연구인 DECLARE-TIMI(Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction) 58 연구에서도 평균 4.2년의 연구기간 동안 심부전으로 인한 입원이 27% 적게 발생하였고(HR 0.73, 95% CI 0.61 to 0.88)[2], 어투글리플로진의 심혈관안전성 연구인 VERTIS-CV(evaluation of ertugliflozin efficacy and safety cardiovascular outcome)에서도 심부전으로 인한 입원이 30% 적게 발생하였다(HR 0.70, 95% CI 0.54 to 0.90) [112]. 카나글리플로진 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[113]. SGLT2억제제의 심부전 악화 위험 감소효과는 기저심구출률의 감소여부와 상관없이 나타났다[114,115].

이러한 SGLT2억제제의 심부전에 대한 이득은 당뇨병 유무와 상관없이 심부전환자에 대한 연구로 확장되었다. 2형당뇨병 유무와 상관없이 기존 심부전(NYHA class II, III, or IV 심부전)이 있고 심구출률이 감소된(EF ≤40%) 4,744명의 환자에서 시행된 DAPA-HF(Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) 연구에서 다파글리플로진 10 mg은 평

균 18.2개월의 연구기간 동안 심부전 악화 혹은 심혈관질환으로 인한 사망위험을 26% 감소시켰고(HR 0.74 95% CI 0.65 to 0.85, P <0.001), 당뇨병환자나 당뇨병이 없는 환자에서 모두 비슷한 결과를 보였다[116]. 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 연구기간 동안 일차종말점인 심혈관질환으로 인한 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)[117]. 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[118].

SGLT2억제제의 심부전에 대한 이득은 심구출률이 유지된 심부전환자들에서도 증명되었다. Class II-IV 심부전이 있으면서 심구출률이 40% 이상인 환자들을 대상으로 한 EMPEROR-preserved(Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction) 연구에서는 평균 26개월의 연구기간 동안 일차종말점인 심혈관질환으로 인한 사망 혹은 심부전 악화로 인한 입원의 복합종말점 발생이 엠파글리플로진 치료군에서 위약치료군에 비해 25% 적었다(HR 0.79, 95% CI 0.69 to 0.90, P <0.001)[119]. 2형당뇨병 유무와 상관없이 심부전이 있고 심구출률이 40% 이상인 환자들을 대상으로 한 DELIVER(Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure) 연구에서 다파글리플로진 치료군 역시 당뇨병 유무와 관계없이 일차종말점인 심혈관질환으로 인한 사망 혹은 심부전 악화로 인한 입원의 복합종말점 발생이 위약군에 비해 18% 감소하였다(HR 0.82, 95% CI 0.73 to 0.92, P <0.001)[120].

최근 EMPEROR-reduced, EMPEROR-preserved, DAPA-HF, DELIVER 및 이중 SGLT1과 SGLT2억제제인 소타글리플로진 연구 SLOIST-WHF 연구를 포함한 5개 연구의 대규모 메타분석에서 SGLT2억제제는 광범위(broad range)의 심부전환자들에게서 심혈관계 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험 감소를 일관되게 보였다[121,122]. 이러한 효과는 당뇨병이 있는 환자에서뿐만 아니라 당뇨병이 없는 심부전환자에서도 증명되었다. 현재까지 진행된 모든 SGLT2억제제의 심혈관안전성 연구에서 심부전에 대한 이득이 증명되어 SGLT2억제제의 계열효과(class effect)로 생각된다. 그러므로 심부전 증상이 있는 당뇨병환자에서는 심부전 악화와 심혈관질환으로 인한 사망감소를 위해 당화혈색소 수치와 무관하게 SGLT2억제제를 사용하는 것이 명확한 이득이 있다고 판단된다.

03. 위해

SGLT2억제제는 다뇨 및 이로 인한 빈뇨로 인해 환자에게 일상생활 시 불편함을 초래할 수 있다. 모든 연구에서 SGLT2억제제 사용 후 초기에 추정사구체여과율의 감소가 확인되었다. 따라서 이 기간 동안 추정사구체여과율을 주의 깊게 모니터링할 필요가 있다. 충분한 수분섭취가 동반되지 않으면 탈수, 기립저혈압의 위험이 증가할 수 있다. 특히 노인환자에서 혈량저하증과 관련한 증상에 대한 면밀한 모니터링이 필요하며, 따라서 약물투여 후 연관된 증상에 대해 확인을 요한다. 생식기감염증과 요로감염증의 발생 위험을 증가시키고, Fournier's gangrene의 발생사례가 보고되어 있다. 드물지만 당뇨병케토산증의 발생 위험도 증가한다. 일부 환자에서는 약물에 의한 체중감소가 문제될 수도 있다. 다른 혈당강하제로 혈당조절이 양호하던 환자에서 심부전 악화를 막기 위해 추가하는 경우, 기존 약물의 적절한 조절이 함께 이루어지지 않으면 저혈당이 발생할 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

심부전이 있는 환자에서 SGLT2억제제는 위해를 회피하려는 노력과 함께 사용된다면 환자의 심부전 증상 악화를 방지하고 나아가 사망률 감소까지 기대할 수 있을 것으로 생각된다. 다만, 대부분 심부전 진단이 임상적으로 이루어지며, 심부전을 진단하기 위한 검사가 광범위하게 시행될 경우 사회적으로 의료비 낭비가 될 가능성이 있으므로, 검사가 필요한 환자를 잘 선별하는 것이 필요하다.

권고 9.

알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 감소한 경우 신장이익이 입증된 SGLT2억제제를 당화혈색소 수치와 무관하게 우선 사용하고 금기나 부작용이 없는 한 유지한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	알부민뇨 또는 추정사구체여과율 감소가 있는 2형당뇨병환자에게 SGLT2억제제를 당화혈색소 수치와 관계없이 우선적으로 사용하는 것이 신장기능 개선에 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

기존에 심혈관질환이 있거나 심혈관위험인자를 가진 2형당뇨병환자에게서 SGLT2억제제(엠파글리플로진, 다파글리플로진, 어투글리플로진, 카나글리플로진)의 심혈관안전성을 평가한 대규모 무작위대조군연구 및 메타분석연구 결과를 검토하였다. 또한 당뇨병 유무와 관계없이 만성신장질환환자에게서 SGLT2억제제(엠파글리플로진, 다파글리플로진)의 효과를 평가한 대규모 무작위대조군연구를 참고하였다.

02. 이득(편익)

SGLT2억제제로 치료한 무작위대조군연구에서 알부민뇨의 감소, 추정사구체여과율의 감소 억제, 말기신장질환으로의 진행 억제 효과가 확인되었다. EMPA-REG OUTCOME 연구에서는 엠파글리플로진이 종합적 신장질환종말점(혈청 크레아티닌 두배 이상 증가, 신대체요법 시작, 신장질환으로 인한 사망)에 대해 위약 대비 46%의 감소를 보였다[123]. DECLARE-TIMI 58 연구에서는 다파글리플로진이 동일한 신장질환종말점에 대해 위약 대비 24%의 감소를 확인하였다[2].

두 연구 모두에서 SGLT2억제제의 장기 사용 시 위약 대비 사구체여과율 감소 억제가 확인되었다. 하지만 이 연구들은 신장질환 결과를 이차종말점으로 평가한 한계를 가진다. Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease(DAPA-CKD) 연구는 만성신장질환(추정사구체여과율 25-75 mL/min/1.73 m², 요알부민/크레아티닌비 200-5000 mg/g)을 가진 당뇨병 및 비당뇨병환자를 대상으로 다파글리플로진이 신장종말점, 추정사구체여과율이 50% 이상 감소, 말기 신장질환, 신장질환이나 심혈관질환으로 인한 사망에 대해 위약 대비 39%의 감소를 확인하였다[124]. 당뇨병환자만을 대상으로 분석하였을 때에도 36%의 감소가 확인되었다. SGLT2억제제의 대규모 임상시험에 대한 메타분석에서 SGLT2억제제 치료군은 신장종말점에 대해 위약 대비 19%의 위험 감소를 보였다[125].

Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin(EMPA-KIDNEY) 연구는 당뇨병 유무와 상관없이 만성신장질환(추정사구체여과율 25-45 mL/min/1.73 m², 추정사구체여과율 45-90 mL/min/1.73 m²)이면서 요알부민/크레아티닌비200 mg/

g 이상) 환자를 대상으로 진행되었다. 연구 결과, 일차종말점인 신장기능의 악화 혹은 심혈관질환으로 인한 사망의 복합종말점 발생이 위약 대비 18% 감소하였다(HR 0.72, 95% CI 0.64 to 0.82; P <0.001)[126]. 특히 EMPA-KIDNEY 연구는 기존의 연구들과 달리 단백뇨가 없이 사구체여과율만 감소한 환자에서도 신장보호효과가 있음을 확인하였다.

대한당뇨병학회와 대한신장학회에서는 국내에서 처방 가능한 SGLT2억제제를 대상으로 신기능개선효과를 보기 위한 메타분석을 시행하였다[127]. 이 연구에서 대조군 대비 SGLT2억제제 치료군에서 추정사구체여과율의 감소 억제 효과가 확인되었으나, 이는 2년 이상의 장기사용 시에 효과가 나타났다. 반면 아시아인이 다수 포함된 연구만을 따로 분석했을 때는 유의한 효과가 관찰되지 않았다. 한편 EMPA-REGOUTCOME 연구의 1,517명의 아시아인에 대한 사후분석에서는 엠파글리플로진 치료는 위약 대비 알부민뇨 진행억제(36%) 및 종합적 신장질환종말점(52%) 감소를 보였으며, 추정사구체여과율의 감소 억제 효과는 약 66주 후부터 관찰되었다.

대규모 무작위대조임상연구 및 메타분석을 종합적으로 평가하였을 때, SGLT2억제제는 2형당뇨병환자에게서 신장질환(합병증)의 진행을 억제하는 효과가 있으며, 이는 알부민뇨의 진행 억제, 추정사구체여과율의 악화 감소, 신장대체요법의 시작 지연 등 다양한 수준에서 긍정적인 영향을 미치는 것으로 보인다. 하지만 이러한 근거는 대부분 심혈관질환이 있거나, 심혈관질환의 고위험군, 혹은 명백한 신장질환을 가진 환자군을 대상으로 한 연구에서 도출된 것이므로, 해당 환자군에서의 사용을 권고할 수 있다. 현재 국내 시판 중인 SGLT2억제제 중에서는 다파글리플로진과 엠파글리플로진이 가장 높은 수준의 근거를 확보하고 있으며, 이프라글리플로진은 대규모 전향연구가 없어 신장질환 진행을 억제하는 효과에 대한 근거는 부족하다.

SGLT2억제제의 신장보호효과는 당뇨병이 있는 환자뿐만 아니라 당뇨병이 없는 만성신장질환 환자에서도 증명되었다. 그러므로 만성신장질환이 있는 당뇨병환자에서는 만성신장질환 악화와 심혈관질환으로 인한 사망감소를 위해 당화혈색소 수치와 무관하게 SGLT2억제제를 사용하는 것이 명확한 이득이 있다고 판단된다.

03. 위해

SGLT2억제제는 다뇨 및 이로 인한 빈뇨로 인해 환자에게 일상생활 시 불편함을 초래할 수 있다. 모든 연구에서 SGLT2억제제 사용 후 초기에 추정사구체여과율의 감소가 확인되었다. 따라서 이 기간 동안 추정사구체여과율을 주의 깊게 모니터링할 필요가 있다. 충분한 수분섭취가 동반되지 않으면 탈수, 기립저혈압의 위험이 증가할 수 있다. 특히 노인환자에서 혈량저하증과 관련한 증상에 대한 면밀한 모니터링이 필요하며, 따라서 약물투여 후 연관된 증상에 대해 확인을 요한다. 생식기감염증과 요로 감염증의 발생 위험을 증가시키고, Fournier's gangrene의 발생사례가 보고되어 있다. 드물지만 당뇨병케토산증의 발생 위험도 증가한다. 일부 환자에서는 약물에 의한 체중감소가 문제될 수도 있다. 다른 혈당강하제로 혈당조절이 양호하던 환자에서 심부전 악화를 막기 위해 추가하는 경우, 기존 약물의 적절한 조절이 함께 이루어지지 않으면 저혈당이 발생할 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

우리나라 식품의약품안전처의 허가사항으로는 만성신장질환에서 신장보호목적으로 사용이 가능하지만 엠파글리플로진의 경우 추정사구체여과율 20 mL/min/1.73 m² 미만, 다파글리플로진의 경우 추정사구체여과율 25 mL/min/1.73 m² 미만이면 사용하지 않는다. 추정사구체여과율이 45 mL/min/1.73 m² 미만일 경우에는 혈당개선의 효과가 떨어지므로 혈당개선이 필요할 경우 다른 계열의 약물을 추가로 사용해야 한다.

권고 10.

죽상경화심혈관질환을 동반한 경우 심혈관이익이 입증된 GLP-1수용체작용제 혹은 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	죽상경화심혈관질환을 동반한 2형당뇨병환자에게 GLP-1수용체작용제나 SGLT-2억제제를 사용하는 것이 다른 당뇨병 약물에 비하여 심혈관질환의 발생 위험도를 감소시키는가?
------	--

01. 근거수준

(1) SGLT2억제제

최근 심혈관질환 발생에 대한 대규모 무작위대조군임상연구와 메타분석 결과들이 발표되면서, 경구혈당강하제를 선택할 때 심혈관질환에 대한 이득을 중요한 변수로 고려하게 되었다. SGLT2억제제를 대상으로 한 무작위대조군연구와 이들의 메타분석 결과를 토대로 하였다.

(2) GLP-1수용체작용제

GLP-1수용체작용제의 심혈관안전성에 관하여 현재 국내 사용 가능한 리라글루타이드, 둘라글루타이드와 향후 국내 사용이 가능하게 될 주사형 세마글루타이드에 관한 3개의 이중맹검 무작위대조군임상연구와 이들을 포함한 메타분석 결과를 평가하였다.

02. 이득(편익)

(1) SGLT2억제제 (표 6-2.2)

심혈관위험인자를 동반한 2형당뇨병환자 7,020명에게 SGLT2억제제인 엠파글리플로진을 투여한 무작위대조군연구인 EMPA-REG OUTCOME 연구에서 평균 3년 관찰 시 위약군에 비해 심혈관질환(심혈관사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중) 발생이 14% 감소하였다(HR 0.86, 95% CI 0.74 to 0.99, P = 0.04). 이후 EMPA-REG OUTCOME 연구에 참여한 아시아인 환자만 따로 분석한 결과에서도 3대 주요유해심혈관사건(3-point major cardiovascular adverse events, MACE)의 위험비는 0.68(95% CI, 0.48 to 0.95)로, 모든 원인에 의한 사망이나 심부전에 대해 서양인과 유사한 효과를 보였다[128]. 351,476명이 포함된, 연구기간 2년 이상의 5개 무작위대조군임상연구들의 메타분석에서 SGLT2억제제가 주된 심혈관질환 발생을 20%, 모든 원인에 의한 사망을 33%, 심부전으로 인한 입원을 38% 감소시켰다[116].

4가지 SGLT2억제제에 대한 6개의 무작위위약대조군 심혈관연구를 메타분석한 연구에서 SGLT2억제제는 주요심혈관질환 (HR 0.90, 95% CI 0.85 to 0.95; Q statistic, P = 0.27), 심부전으로 인한 입원과 심혈관질환으로 인한 사망(HR 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[109]. 해당 분석에는 총 46,969명의 2형당뇨병환자가 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, CANVAS program, 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) 연구

가 포함되었다.

EMPA-REG OUTCOME trial, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE 등 SGLT2억제제에 대한 4개의 대규모 임상연구의 메타분석에서도 SGLT2억제제는 주요심혈관질환의 발생과 심혈관질환으로 인한 사망, 모든 원인에 의한 사망위험을 줄였고, 이러한 효과는 기저 심혈관질환이나 심부전의 유무와 상관없이 나타났다[130,131].

EMPA-REG OUTCOME trial, CANVAS, DECLARE-TIMI 58의 3개 연구를 메타분석한 결과에서는 기저 죽상경화심혈관질환 이 있는 환자에서만 주요심혈관질환 발생 위험 감소가 관찰되었다는 점에서 다소 차이가 있지만, 이 분석에서도 심혈관질환으로 인한 사망이나 심부전으로 인한 입원에 대한 위험 감소 효과는 기저심혈관질환이나 심부전의 유무와 상관없이 나타났다 [132]. 따라서 죽상경화심혈관질환을 동반한 당뇨병환자에게서 SGLT2억제제 사용은 기존 연구에서 보여준 바와 같이 주요심혈관질환 및 심혈관질환으로 인한 사망, 심부전으로 인한 입원을 유의하게 감소시킬 수 있다.

(2) GLP-1수용체작용제 (표 6-2.4)

GLP-1수용체작용제의 심혈관안전성에 대한 대규모 임상연구의 일차연구목표는 3대 주요심혈관사건의 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) 연구는 성인 2형당뇨병환자 9,340명을 대상으로 리라글루타이드와 위약을 무작위 배정한 이중맹검연구였는데 전체 환자의 81%는 기저 죽상경화심혈관질환이 동반되어 있었고 나머지 19%의 환자는 죽상경화심혈관질환의 위험인자들만 갖고 있었다[3]. 일차연구목표인 3대 주요심혈관사건의 총합은 위약 대비 리라글루타이드에서 13% 감소했으며(HR 0.87, 95% CI 0.78 to 0.97), 심혈관사망(HR 0.78, 95% CI 0.66 to 0.93), 무증상/비치명적/치명적 심근경색증(HR 0.86, 95% CI 0.73 to 1.00), 비치명적/치명적 뇌졸중(HR 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(HR 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(HR 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) 연구는 LEADER 연구에서와 같은 대상자 기준을 사용하였는데, 성인 2형당뇨병환자 3,297명을 대상으로 세마글루타이드와 위약을 무작위배정한 이중맹검연구였고 전체 환자의 72%는 기저 죽상경화심혈관질환이 동반되어 있었다[111]. 일차연구목표인 3대 주요심혈관사건의 총합은 위약 대비 세마글루타이드에서 26% 감소했으며(HR 0.74, 95% CI 0.58 to 0.95), 각 요소별로는 심혈관사망(HR 0.98, 95% CI 0.65to 1.48), 비치명적 심근경색증(HR 0.74, 95% CI 0.51 to 1.08), 비치명적 뇌졸중(HR 0.61, 95% CI 0.38to 0.99)으로 나타났다. 위약 대비 세마글루타이드에서 모든 원인에 의한 사망률은 위험비가 1.05(95% CI, 0.74 to 1.50)이나 심부전으로 인한 입원(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) 연구는 성인 2형당뇨병환자 9,901명을 대상으로 둘라글루타이드와 위약을 무작위배정한 이중맹검연구였는데, 위의 두 연구와는 달리 기저 죽상경화심혈관질환이 전체 환자의 31%만 동반되어 있었고, 과반수 이상의 환자들은 죽상경화심혈관질환 위험인자를 동반하고 있으나, 죽상경화심혈관질환은

없었다[4]. 일차연구목표인 3대 주요심혈관사건의 총합은 위약 대비 둘라글루타이드에서 12% 감소하였고(HR 0.88, 95% CI 0.79 to 0.99), 심혈관사망(HR 0.91, 95% CI 0.7 to 1.06), 비치명적/치명적 심근경색증(HR 0.96, 95% CI 0.79 to 1.15)은 통계적 유의성이 없었으나 비치명적/치명적 뇌졸중 위험은 24% 감소하였다(HR 0.76, 95% CI 0.62 to 0.94). 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(HR 0.93, 95% CI 0.77 to 1.12).

REWIND연구에서는 69%가 기저 죽상경화심혈관질환이 동반되어 있지 않은 성인 2형당뇨병환자였는데, 이 경우에도 주요심혈관사건 발생을 동일한 정도로 감소시켰기 때문에 둘라글루타이드는 이차예방 뿐만 아니라 일차예방 목적으로도 고려해 볼 수 있다(HR 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 무작위대조군연구 결과들은 아직 없어서 이 대상자들에 대한 다른 연구들에서도 일관된 결과들이 나올지 확인이 필요하다.

위 3가지의 연구와 함께, 우리나라에서는 사용되지 않고 있는 다른 3개의 GLP-1수용체작용제의 무작위대조군임상연구를 포함한 6개의 연구를 메타분석한 결과에서는 비치명적/치명적 심근경색 위험은(HR 0.91, 95% CI 0.82 to 1.01, P=0.06) 통계적 유의성이 없었으나 비치명적/치명적 뇌졸중 위험은 15% 감소하였고(HR 0.85, 95% CI 0.77 to 0.94, P=0.001) 심혈관계질환으로 인한 사망 역시 통계적으로 유의하게 감소하였다(HR 0.90, 95% CI 0.83 to 0.97, P=0.004)[133].

이상을 종합하면, 리라글루타이드, 둘라글루타이드, 세마글루타이드는 기저 죽상경화심혈관질환이 동반된 성인 2형당뇨병환자에서 3대 주요심혈관사건 위험을 감소시키는 효과가 있다. 현재까지 이러한 심혈관효과가 입증되어 미국 식약처에서 승인된 GLP-1수용체작용제는 리라글루타이드, 둘라글루타이드, 주사형 세마글루타이드, 알비글루타이드 등이 있으나, 이중 현재 국내에서 사용이 허가된 약물은 리라글루타이드와 둘라글루타이드이고 세마글루타이드와 알비글루타이드는 아직 국내에서 당뇨병치료제로 허가되어 있지 않다.

03. 위해

(1) SGLT2억제제

권고 8에서 언급한 바와 같다.

(2) GLP-1수용체작용제

권고 7에서 언급한 바와 같다.

04. 지침 사용 시 고려사항

(1) SGLT2억제제

주요심혈관질환 및 심혈관질환으로 인한 사망, 심부전으로 인한 입원 위험을 감소시키고, 신장관련 종말점을 개선하는 효과가 뚜렷하다. 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, 약물선택을 결정하는 과정에 환자 의견이 반영될 수 있도록 해야 한다. 또한, SGLT2억제제의 혈당강하 효과(당화

혈색소 0.5-0.8% 감소)에 대해 잘 인지하여 약물을 추가하거나 변경할 때 적절한 약물조절이 되도록 해야 한다.

(2) GLP-1수용체작용제

기저 죽상경화심혈관질환이 동반된 경우 병용요법 시 주요 유해심혈관사건을 감소시키는 효과가 명백하고 GLP-1수용체작용제 약물 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 약물이라 경제적 부담이 있는 점, 그리고 흔히 동반되는 위장관계 부작용은 약물순응도면에서는 단점이라고 볼 수 있다.

05. 다양한 대안

GLP-1수용체작용제는 대규모 임상연구를 통해 SGLT2억제제와 유사한 정도의 심혈관질환위험 감소효과가 보고되었고, 신증 진행을 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.

파이오글리타존은 대혈관질환을 동반한 2형당뇨병환자를 대상으로 한 전향적인 무작위대조군임상연구에서 이차종말점인 모든 원인에 의한 사망, 비치명적 심근경색증, 뇌졸중의 복합 발생을 16% 유의하게 감소시켰다[112]. 부종이나 체중증가 등의 부작용이 있어 심부전이 있는 환자에서는 주의가 필요하다.

DPP-4억제제는 최근에 발표된 2개의 메타분석연구에서 대조군에 비해 주요심혈관질환(심혈관사망, 비치명적/치명적 심근경색증/비치명적 뇌졸중), 심혈관사망, 뇌졸중, 심근경색증, 모든 원인에 의한 사망, 심부전으로 인한 입원위험을 증가시키지 않았다[130,131]. 따라서, 심혈관질환에 대한 안전성이 있는 경구혈당강하제가 필요할 때는 SGLT2억제제 대신 DPP-4억제제 사용도 고려해 볼 수 있다.

표 6-2.1 혈당강하제의 종류와 특징

	작용기전 및 복용법	체중 변화	저혈당 (단독)	당화혈색소 감소 (단독)	주의점
Biguanides Metformin	- 간에서 당신생성 감소; 말초 인슐린감수성 개선 - 저용량으로 시작하여 점차 증량 - 식사와 함께 투약	없음 또는 감소	없음	1.0-2.0%	- 주의: - 유산산증, 소화장애(설사, 구역, 구토, 복부팽만, 식욕부진, 소화불량, 변비, 복통), 비타민B₁₂ 결핍 - 요오드조영제를 사용하는 검사 시: 동맥투여 시 신장기능과 무관하게 당일부터 48시간까지 중단하고, 신장기능 평가 후 재개. 정맥투여 시 중등증 신장장애 (eGFR¹⁾ 30-60)를 동반한 경우 당일부터 48시간까지 중단하고, 신장기능 평가 후 재개 - 금기: 신장장애(eGFR¹⁾ < 30), 급성 및 만성 대사산증
SGLT2 inhibitors Dapagliflozin Empagliflozin Ipragliflozin Ertugliflozin Enavogliflozin	- 신장에서 포도당 재흡수 억제; 소변으로 당 배설 증가 - 식사에 관계없이 복용	감소	없음	0.5-1.0%	- 주의: - 케토산증, 체액량 감소, 요로성 패혈증 및 신우신염, 회음과사성근막염(Fournier’s Gangrene), 생식기 진균감염 - eGFR¹⁾ < 45인 경우 혈당강하효과 감소 - 금기: 투석
Dual GIP and GLP-1 receptor agonist Tirzepatide	- 포도당의존 인슐린분비 증가; 식후 글루카곤 분비 감소; 위배출 지연; 식욕 억제; 포만감 증가 - 공복 및 식후혈당 개선 - 식사와 관계없이 피하주사 (주 1회)	감소	없음	1.6-1.7%	- 주의: 췌장염, GLP-1수용체작용제에 과민반응 병력, 중증의 위장관질환, 급성신장손상, 중증간장애, 중증 신장애, 말기신장애, 체액량 저하, 당뇨병망막병증, 급성 담낭질환 - 금기: 갑상선수질암 또는 MEN2²⁾의 과거력 또는 가족력
GLP-1 receptor agonists Exenatide Liraglutide Dulaglutide Semaglutide Lixisenatide	- 포도당의존 인슐린분비 증가; 식후 글루카곤 분비 감소; 위배출 억제 - 식후혈당 개선 - 식사와 관계없이 피하주사 (일 1-2회 또는 주 1회)	감소	없음	0.8-1.5%	- 주의: 췌장염, 급성신장손상, 중증간장애, 신장장애, 중증위마비를 포함한 중증 위장관질환(권장되지 않음), 당뇨병망막병증, 급성담낭질환 - 금기: 갑상선수질암 또는 MEN2²⁾의 과거력 또는 가족력
DPP-4 inhibitors Sitagliptin Vildagliptin Saxagliptin Linagliptin Gemigliptin Alogliptin Teneligliptin Anagliptin Evogliptin	- 인크레틴(GLP-1, GIP) 증가; 포도당의존 인슐린 분비 증가; 식후 글루카곤 분비 감소 - 식후혈당 개선 - 식사에 관계없이 복용	없음	없음	0.5-1.0%	주의: 췌장염, 중증의 관절통, 물질유사물질증(linagliptin, vildagliptin), 심부전으로 인한 입원 위험 증가(saxagliptin)

	작용기전 및 복용법	체중 변화	저혈당 (단독)	당화혈색소 감소 (단독)	주의점
Sulfonylureas Gliclazide Glipizide Glimepiride Glibenclamide	- 췌장 베타세포에서 인슐린 분비 증가 - 식전 복용	증가	있음	1.0-2.0%	주의: 저혈당 위험이 높은 환자에서 주의해서 사용, 용혈성 빈혈(G6PD deficiency 환자)
Thiazolidi- nediones Pioglitazone Lobeglitazone	- 근육, 지방조직 인슐린 민감성 개선; 간에서 당신생성 감소 - 식사에 관계없이 1일 1회 복용	증가	없음	0.5-1.4%	- 주의: 심부전악화, 부종, 골절위험 증가 - 금기: NYHA Class III/IV 심부전, 활동성 방광암 (pioglitazone)
Alpha-glucosidase inhibitors Acarbose Voglibose	- 상부위장관에서 다당류 흡수 억제 - 식후혈당 개선 - 하루 3회, 식사 직전 복용	없음 또는 감소	없음	0.5-1.0%	- 주의: 소화장애(복부팽만감, 방귀 증가, 묽은 변, 배변 횟수 증가 등), 급성간염 - 금기: 소화흡수장애를 동반한 만성장질환
Meglitinides Repaglinide Nateglinide Mitiglinide	- 췌장 베타세포에서 인슐린 분비 증가 - 식후혈당 개선 - 하루 2-4회, 식사 직전 복용	증가	있음	0.5-1.5%	금기: 겔피브로질과 병용투여 금기(repaglinide)

¹⁾eGFR, estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m²), ²⁾MEN2, multiple endocrine neoplasm, type 2

표 6-2.2 Summary of CV and renal outcome trials with SGLT2 inhibitors

	EMPA-REG	DECLARE-TIMI	DAPA-HF	DELIVER	MPEROR-Reduce	MPEROR-Preserve	DAPA-CKD	EMPA-Kidney
Patients enrolled, n	7020	17160	4744	6263	3730	5988	4304	6609
DM, n (%)	All	All	1983 (41.8)	2086 (44.8)	1856 (49.8)	1938 (49.1)	2906 (67.5)	3040 (46.0)
Drug	empagliflozin	dapagliflozin	dapagliflozin	dapagliflozin	empagliflozin	empagliflozin	dapagliflozin	empagliflozin
Median duration of follow up (years)	3.1	4.2	1.5	2.3	1.3	2.2	2.4	2.0
Mean baseline HbA1c (%)	8.1	8.3	*	*	*	*	*	*
Mean duration of diabetes (years)	NA	11.0	*	*	*	*	*	*
Mean baseline eGFR (ml/min/1.73 m ²)	74.1	85.2	66.0	61.0	62.0	60.6	85.2	37.3
Baseline prevalence of CV disease/HF (%)	99	41	NA	NA	NA	NA	37	26.7
Baseline prevalence of HF (%)	10	10	100	100	100	100	10.8	NA
MACE outcome, HR (95% CI)	0.86 (0.74-0.99)	0.93 (0.84-1.03)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hospitalization for HF or CV death, HR (95% CI)	0.66 (0.55-0.79)	0.83 (0.73-0.95)	0.75 (0.65-0.85)	0.82 (0.73-0.92)	0.75 (0.65-0.86)	0.79 (0.69-0.90)	0.71 (0.55-0.92)	0.84 (0.67-1.07)
CV death, HR (95% CI)	0.62 (0.49-0.77)	0.98 (0.82-1.17)	0.82 (0.73-0.92)	0.88 (0.74-1.05)	0.92 (0.75-1.12)	0.91 (0.76-1.09)	0.81 (0.58-1.12)	0.84 (0.60-1.19)
Fatal or nonfatal MI, HR (95% CI)	0.87 (0.70-1.09)	0.89 (0.77-1.01)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fatal or nonfatal stroke, HR (95% CI)	1.18 (0.89-1.56)	1.01 (0.84-1.21)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
All-cause mortality, HR (95% CI)	0.68 (0.57-0.82)	0.93 (0.82-1.04)	0.83 (0.71-0.97)	0.94 (0.83-1.07)	0.92 (0.77-1.10)	1.00 (0.87-1.15)	0.69 (0.53-0.88)	0.87 (0.70-1.08)
HF hospitalization, HR (95% CI)	0.65 (0.50-0.85)	0.73 (0.61-0.88)	0.70 (0.59-0.83)	0.77 (0.67-0.89)	0.69 (0.59-0.81)	0.71 (0.60-0.83)	NA	NA
Renal composite endpoint, HR (95% CI)	0.54 (0.40-0.75)	0.53 (0.43-0.66)	0.71 (0.44-1.16)	NA	0.50 (0.32-0.77)	0.95 (0.73-1.24)	0.61 (0.51-0.72)	0.72 (0.64-0.82)
ESKD	0.45 (0.21-0.97)	0.31 (0.13-0.79)	NA	NA	NA	NA	0.64 (0.50-0.82)	NA
Renal death	NA	0.60 (0.22-1.65)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

*: Primary outcome results for each study
¹⁾ Mean duration of diabetes was not provided for EMPA-REG OUTCOME, but 57% of patients enrolled had diabetes for more than 10 years. **CVD**, cardiovascular disease; **ESKD**, end-stage kidney disease; **HF**, heart failure; **MI**, myocardial infarction; **MACE**, major adverse cardiovascular events; **NA**, not available

표 6-2.3 Summary of CV outcome trials with GLP-1RAs 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 (years)	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⁾	0.88 (0.79-0.99)	0.87 (0.78-0.97)	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 composite outcome reported in a recent meta-analysis was a composite of the development of macroalbuminuria, doubling of serum creatinine, a ≥ 40% decline in eGFR, development of end-stage kidney disease, or death due to renal causes. For SUSTAIN-6, the renal composite was persistent macroalbuminuria, persistent doubling of serum creatinine with an eGFR < 45 mL/min/1.73 m2 or need for continuous renal replacement therapy.

표 6-2.4 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 [®])	1시간		42시간 이상
인슐린 글라진 U-300 (Toujeo [®])	6시간		24-36시간

표 6-2.5 GLP-1수용체작용제와 기저인슐린의 혈당강하, 체중, 저혈당 비교

Study (Author, year)	Study design	Study duration (weeks)	Background therapy	Intervention	Patients number	Duration of diabetes (years)	Baseline A1C (%)	ΔA1C (%)	ΔWeight (kg)	Rate of total or blood confirmed hypoglycemia
Exenatide 10 µg twice daily vs iGlar										
Heine et al., 2005[91]	RCT	26	Met, SU	Exenatide	275	NA	8.18	-1.11	-2.3	7.3% (0.9%*)
				iGlar	260	NA	8.23	-1.11	1.8	6.3% (2.4%*)
Davies et al., 2009 (HELLA) [92]	RCT	26	2-3 OADs (Met, SU, TZD)	Exenatide	118	9	8.65	-1.25	-2.73	50% (11.9%*)
				iGlar	116	8.4	8.48	-1.26	2.98	59.6% (29.8%*)
Bunck et al., 2009[93]	RCT	52	Met	Exenatide	36	5.7	7.6	-0.8	-3.6	8.3% (0**)
				iGlar	33	4	7.4	-0.7	1	24.2% (0**)
Yin et al., 2018[94]	RCT	16	Met	Exenatide	19	6.37	8.01	-1.21	-3.51	No events reported
				iGlar	20	4.35	8.35	-1.05	0.45	No events reported
Exenatide 2 mg weekly vs iGlar										
Diamant et al., 2010 (DURATI ON-3) [95]	RCT	26	Met ± SU	Exenatide	233	8	8.3	-1.5	-2.6	8% (1 case**)
				iGlar	223	7.8	8.3	-1.3	1.4	26% (2 cases**)
Inagaki et al., 2012[96]	RCT	26	MET ± TZD ± SU	Exenatide	215	8.86	8.5	-1.11	-1.67	9.3%(0.9%*)
				iGlar	212	9.21	8.5	-0.68	0.34	19.8%(10.4%*)
Exenatide 2 mg weekly vs iDet										
Davies et al., 2013[97]	RCT	26	Met ± SU	Exenatide	111	8	8.37	-1.3	-2.7	5%
				Titrated iDet QD or BID	105	7	8.35	-0.88	0.8	6%

Study (Author, year)	Study design	Study duration (weeks)	Background therapy	Intervention	Patients number	Duration of diabetes (years)	Baseline A1C (%)	ΔA1C (%)	ΔWeight (kg)	Rate of total or blood confirmed hypoglycemia
Albiglutide 30-50 mg weekly vs iGlar										
Weissman et al., (2014) (HARMONY 4) [98]	RCT	52	Met ± SU	Albiglutide 30-50 mg QW	504	8.9	8.28	-0.67	-1.06	17.5% (0.4% severe)
				iGlar	241	8.4	8.36	-0.79	1.57	27.4% (0.4% severe)
Liraglutide 1.8 mg once daily vs iGlar										
Russell-Jones et al., (2009) (LEAD-5) [99]	RCT	26	Met + SU	Liraglutide	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) [100]	RCT	24	Met ± SU	Liraglutide	470	8.4	9.1	-1.8	-3	17.1% (3.1%*)
				iGlar	474	8.5	9	-1.9	2	45.2% (18.8%*)
Yan et al., (2019) [101]	RCT	26	Met	Liraglutide	24	3.3	7.8	-1	-3.6	0%
				iGlar	24	5.8	7.7	-0.7	-1.2	8%
Guo et al., (2023) [102]	RCT	26	Met	Liraglutide 1.8 mg/day	31	NA	7.5	-0.7	-5.1	3.2% (0%**)
				iGlar	30	NA	7.4	-0.5	-0.9	10% (0%**)
Liraglutide 1.8 mg once daily vs iDeg										
Gough et al., (2014) (DUAL-1) [51]	RCT	26	Met ± Pio	Liraglutide	414	7.2	8.3	-1.3	-3	6.8% (1.2%*)
				iDeg	413	7	8.3	-1.4	1.6	38.6% (8.3%*)
Gough et al., (2015) (DUAL-1 extension) [52]	RCT	52	Met ± Pio	Liraglutide	414	7.2	8.3	-1.21	-3	1.9 (events/patient/year)
				iDeg	413	7	8.3	-1.4	2.3	2.8 (events/patient/year)

Study (Author, year)	Study design	Study duration (weeks)	Background therapy	Intervention	Patients number	Duration of diabetes (years)	Baseline A1C (%)	ΔA1C (%)	ΔWeight (kg)	Rate of total or blood confirmed hypoglycemia
Dulaglutide 0.75 mg/1.5 mg weekly vs iGlar										
Araki et al., (2015) [103]	RCT	26	Met ± SU	Dulaglutide 0.75 mg QW	181	8.9	8,1	-1.44	-0.48	26% (9%*)
				iGlar	180	8.8	8	-0.9	0.94	48% (27%*)
Blonde et al., (2015) (AWARD-4) [104]	RCT	52	Met	Dulaglutide 0.75 mg QW	293	12.4	8.4	-1.42	0.18	3%**
				Dulaglutide 1.5 mg QW	295	12.8	8.46	-1.48	-0.87	3%**
				iGlar	296	13	8.53	-1.23	2.33	5.1%**
Giorgino et al., (2015) (AWARD-2) [105]	RCT	78	Met + SU	Dulaglutide 0.75 mg QW	273	9	8.1	-0.62	-1.33	54.4% (21.0%*)
				Dulaglutide 1.5 mg QW	272	9	8.2	-0.9	-1.87	55.3% (23.4%*)
				iGlar	262	9	8.1	-0.59	1.44	69.1% (37.4%*)
Tuttle et al., (2018) (AWARD-7) [106]	RCT	52	titrated mealtime insulin lispro	Dulaglutide 1.5 mg QW	192	17.6	8.6	-1.1	-1.6	2% (0%**)
				Dulaglutide 0.75 mg QW	190	18	8.6	-1.1	-1.2	5% (3%**)
				iGlar	194	18.7	8.6	-1	0.4	8% (7%**)
Wang et al., (2019) [107]	RCT	26	Met ± SU	Dulaglutide 1.5 mg QW	253	7.9	8.5	-1.73	-1.47	19.4% (0 case**)
				Dulaglutide 0.75 mg QW	252	8.1	8.3	-1.33	-0.88	16.7% (0 case**)
				iGlar	250	8.4	8.3	-1.16	0.97	29.6% (0 case**)

Study (Author, year)	Study design	Study duration (weeks)	Background therapy	Interven-tion	Patients number	Duration of diabetes (years)	Baseline A1C (%)	ΔA1C (%)	ΔWeight (kg)	Rate of total or blood confirmed hypoglycemia
Semaglutide 0.5 mg/1.0 mg weekly vs iGlar										
Aroda et al., (2017) (SUSTAIN-4) [108]	RCT	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%
Tirzepatide 5 mg/10 mg/15 mg weekly vs. iDeg										
Ludvik et al. (2021) (SURPASS-3) [109]	RCT	52	Met ± SGLT2 inhibitor	Tirzepatide 5 mg QW	358	8.5	8.17	-1.93	-7.5	8% (0 case**)
				Tirzepatide 10 mg QW	360	8.4	8.18	-2.2	-10.7	14% (0 case**)
				Tirzepatide 15 mg QW	359	8.5	8.21	-2.37	-12.9	14% (1 case**)
				iDeg	360	8.1	8.12	-1.34	2.3	48% (1 case**)
Tirzepatide 5 mg/10 mg/15 mg weekly vs. iGlar										
Del Prato et al., (2021) (SURPASS-4) [110]	RCT	52	Met ± SU ± SGLT2i	Tirzepatide 5 mg QW	329	9.8	8.52	-2.24	-7.1	34% (0.3%**)
				Tirzepatide 10 mg QW	328	10.6	8.59	-2.43	-9.5	33% (0 severe case)
				Tirzepatide 15 mg QW	338	10.4	8.52	-2.58	-11.7	38% (0.89%**)
				iGlar	1000	10.7	8.5	-1.44	1.9	64% (1.10%**)
Gao et al., (2023) (SURPASS-AP-Combo) [102]	RCT	40	Met ± SU	Tirzepatide 5 mg QW	230	7.4	8.77	-2.24	-5	27.4% (0 case**)
				Tirzepatide 10 mg QW	228	7.9	8.71	-2.44	-7	32.9% (0 case**)
				Tirzepatide 15 mg QW	229	7.6	8.68	-2.49	-7.2	30.1% (0 case**)
				iGlar	220	7.7	8.69	-0.95	1.5	44.1% (0 case**)

표 6-2.6 기저인슐린과 GLP-1수용체작용제의 병용투여와 GLP-1수용체작용제 단독투여 간 혈당강하, 체중, 저혈당 비교

Study (Author, year)	Study design	Study duration (weeks)	Background therapy	Interven-tion	Patients number	Duration of diabetes (years)	Baseline A1C (%)	ΔA1C (%)	ΔWeight (kg)	Rate of total or blood confirmed hypoglycemia
Free combination vs GLP-1RA										
DeVaries et al., (2012) [49]	RCT	26	Met + Liralgutide 1.8 mg	Detemir	162	8.6	7.6	-0.51	-0.16	0.286
				No detemir	161	8.5	7.6	0.02	-0.95	0.029
Aroda et al., (2016) [50]	RCT	26	Met + Liralgutide 1.8 mg	IDeg	174	9.7	7.6	-1.04	2	0.57(0.05*)
				Placebo	172	9.3	7.6	-0.16	-1.3	0.12(0.03*)
Fixed Ratio Combination vs GLP-1RA										
Gough et al., (2014) (DUAL I) [51]	RCT	26	Met ± Pio	IDegLira	834	6.6	8.3	-1.9	-0.5	1.8(0.2*)
				Liraglutide 1.8 mg	414	7.2	8.3	-1.3	-3	0.2(0.03*)
Gough et al., (2015) (DUAL-1 extenstion) [52]	RCT	52	Met ± Pio	IDegLira	834	6.6	8.3	-1.84	-0.4	1.7 (events/patient/year)
				Liraglutide 1.8 mg	414	7.2	8.3	-1.21	-3	0.2 (events/patient/year)
Rosenstock et al., (2016) (LixiLan-O) [53]	RCT	30	Met	iGlarLixi	469	8.9	8.1	-1.63	-0.3	1.4
				Lixisenatide 20 µg	234	8.9	8.1	-0.85	-2.3	0.3
Linjawi et al., (2017) (DUAL III) [54]	RCT	26	Previous OAD (Met with Pio and/or SU)	IDegLira	292	10.4	7.8	-1.3	2	2.82(0.454*)
				Previous GLP- 1RA (liraglutide or exenatide twice daily)	146	10.4	7.7	-0.3	-0.8	0.12(0.015*)

Study (Author, year)	Study design	Study duration (weeks)	Background therapy	Intervention	Patients number	Duration of diabetes (years)	Baseline A1C (%)	ΔA1C (%)	ΔWeight (kg)	Rate of total or blood confirmed hypoglycemia
Blonde et al., (2019) (LixiLan-G) [55]	RCT	26	GLP-1RA +Met ± (Pio or SGLT2i)	iGlarLixi	257	11.2	7.9	-1	1.9	1.54
				GLP-1RA	257	11	7.9	-0.4	-1.1	0.08
Kaku et al., (2019) [56]	RCT	52	1 OAD	IDegLira	275	9.2	8.4	-2.42	2.9	38.5%
				Liraglutide	273	9.4	8.3	-1.8	-1	2.2%
Watada et al., (2020) (LixiLan JP-O1) [57]	RCT	26	1-2 OADs (e.g., Met, SU)	iGlarLixi	161	8.1	8.39	-1.58	0.62	13.0% (0 case**)
				Lixisenatide 20 µg	160	9.2	8.38	-0.51	-1.32	2.5% (0 case**)
Wang et al., (2022) (DUAL I China) [58]	RCT	26	Met ± 1 OAD	IDegLira	358	8	8.2	-1.66	0.1	8.1% (1.7%*)
				Liraglutide	180	8.1	8.21	-1.04	-2.4	1.7% (0%*)
Yang et al.,(2022) (LixiLan-O-AP) [59]	RCT	24	Met ± 1 OAD	iGlarLixi	351	8	8.3	-1.9	0.03	49.1% (0.3%**)
				Lixisenatide 20 µg	177	8.9	8.3	-0.9	-1.7	6.8% (0.6%**)

표 6-2.7 기저인슐린과 GLP-1수용체작용제의 병용투여와 기저인슐린 단독투여 간 혈당강하, 체중, 저혈당 비교

Study (Author, year)	Study design	Study duration (weeks)	Background therapy	Intervention	Patients number	Duration of diabetes (years)	Baseline A1C (%)	ΔA1C (%)	ΔWeight (kg)	Rate of total or blood confirmed hypoglycemia
Fixed Ratio Combination vs Basal insulin										
Gough et al, (2014) (DUAL I) [51]	RCT	26	Met ± Pio	IDegLira	833	6.6	8.3	-1.9	-0.5	1.8 (0.2*)
				IDeg	413	7	8.3	-1.4	1.6	2.6 (0.3*)
Gough et al., (2015) (DUAL-1 extenstion) [52]	RCT	52	Met ± Pio	IDegLira	834	6.6	8.3	-1.84	-0.4	1.7 (events/patient/year)
				IDeg	413	7	8.3	-1.4	2.3	2.8 (events/patient/year)
Buse et al., (2014) (DUAL II) [60]	RCT	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)
Aroda et al., (2016) (LixiLan-L) [61]	RCT	30	iGlar + Met	iGlarLixi	367	12	8.1	-1.1	-0.7	3.03
				iGlar titration	369	12.1	8.1	-0.6	0.7	4.22
Lingvay et al., (2016) (DUAL V) [62]	RCT	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*)
Rosenstock et al., (2016) (LixiLan proof-of-concept) [63]	RCT	24	iGlar + Met	iGlarLixi	161	6.3	8.1	-1.82	-1.16	21.70%
				iGlar titration	162	7.1	8	-1.61	0.39	22.80%
Rosenstock et al., (2016) (LixiLan-O) [53]	RCT	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
Kaku et al., (2019) [56]	RCT	52	1 OAD	IDegLira	275	9.2	8.4	-2.42	2.9	38.5%
				Degludec	271	9.7	8.5	-1.8	4.1	54.6%
Philis-Tsimikas et al., (2019) (DUAL IX) [64]	RCT	26	SGLT2i ± other OADs	IDegLira	209	9.8	8.2	-1.9	0	12.90%
				IGlar U100	210	9.3	8.4	-1.7	2	19.50%

Study (Author, year)	Study design	Study duration (weeks)	Background therapy	Interven- tion	Patients number	Duration of diabetes (years)	Baseline A1C (%)	ΔA1C (%)	ΔWeight (kg)	Rate of total or blood confirmed hypoglycemia
Watada et al., (2019) (DUAL I Japan) [65]	RCT	26	Met + basal or pre-mixed insulin	IDegLira	105	14.3	8.61	-1.95	-0.7	28.60%
				iDeg	105	13.8	8.56	-0.65	0.7	30.50%
Kaneto et al., (2020) (LixiLan JP-L) [66]	RCT	26	Basal insulin + 1 or 2 OADs	iGlarLixi	255	11.9	8.25	-1.27	-0.51	18.8% (0 case**)
				IGlar U100	257	12	8.27	-0.53	0.55	16.7% (0.4%**)
Terauchi et al., (2020) (LixiLan JP- O2) [67]	RCT	26	Up to 2 OADs or 3 if DPP-4i included	iGlarLixi	260	8.88	8.08	-1.4	0.26	14.2% (0 case**)
				IGlar	261	9.61	8.01	-0.76	1.33	12.3% (0 case**)
Pei et al., (2021) (DUAL II China) [68]	RCT	26	Met + basal insulin ± 1 OAD	IDegLira	302	11.5	8.93	-1.9	-0.7	11.30%
				Degludec	151	11.3	8.96	-1	0.4	14.60%
Wang et al., (2022) (DUAL I China) [58]	RCT	26	Met ± 1 OAD	IDegLira	358	8	8.2	-1.66	0.1	8.1% (1.7%*)
				Degludec	175	8.6	8.31	-1.13	1.2	8.0% (2.3%*)
Yang et al., (2022) (LixiLan-O- AP) [59]	RCT	24	Met ± 1 OAD	iGlarLixi	351	8	8.3	-1.9 ± 0.04	0.03	49.1% (0.3%**)
				iGlar	350	8.9	8.3	-1.4 ± 0.04	1.12	46.1% (0.3%**)
Yuan et al., (2022) (LixiLan-L- CN) [69]	RCT	30	Basal insulin ± up to 2 OADs	iGlarLixi	212	13.3	8.1	-1.4	-0.3	66.8% (2 cases**)
				IGlar	214	11.4	8.1	-0.7	0.7	71.7% (2 cases**)
Free combination vs Basal insulin										
Buse et al., (2011) [70]	RCT	30	iGlar + Met ± Pio	Exenatide 10 ug twice daily	137	12	8.3	-1.74	-1.8	1.4
				Placebo	122	8.4	8.5	-1.04	1	1.2
Seino et al., (2012) (GetGoal-L- Asia) [71]	RCT	24	Basal insulin ± SU	Lixisenatide 20 ug	154	13.7	8.5	-0.77	-0.38	42.90%
				Placebo	157	14.1	8.5	0.11	0.06	23.60%

Study (Author, year)	Study design	Study duration (weeks)	Background therapy	Interven- tion	Patients number	Duration of diabetes (years)	Baseline A1C (%)	ΔA1C (%)	ΔWeight (kg)	Rate of total or blood confirmed hypoglycemia
Riddle et al., (2013) (GetGoal-L) [72]	RCT	24	Basal Insulin ± Met	Lixisenatide 20 ug	328	12.5	8.4	-0.7	-1.8	26.50%
				Placebo	167	12.4	8.4	-0.4	-0.5	21.00%
Riddle et al., (2013) (GetGoal-Duo 1) [73]	RCT	24	iGlar + Met ± TZD	Lixisenatide 20 ug	223	9.6	7.6	-0.7	0.3	0.8
				Placebo	223	8.7	7.6	-0.4	1.2	0.44
Ahmann et al., (2015) [74]	RCT	26	Basal insulin (iGlar, iDet) ± Met	Liraglutide 1.8 mg	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) (AWARD-9) [75]	RCT	28	iGlar ± Met	Dulaglutide 1.5 mg	150	13	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) [76]	RCT	30	Basal insulin (iGlar, iDet, 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*)
Yang et al., (2018) (GetGoal-L-C) [77]	RCT	24	Basal insulin (iGlar, NPH, iDet) ± Met	Lixisenatide 20 ug	224	10.3	7.9	-0.62	-1.2	0.5
				Placebo	224	10.2	7.9	-0.11	-0.1	0.3
Dahl et al., (2022) (SURPASS-5) [78]	RCT	40	iGlar ± Met	Tirzepatide 5 mg QW	116	14.1	8.3	-2.11	-5.4	60.3% (0%**)
				Tirzepatide 10 mg QW	119	12.6	8.36	-2.4	-7.5	63.0% (1.6%**)
				Tirzepatide 15 mg QW	120	13.7	8.22	-2.34	-8.8	60.0% (0.8%**)
				Placebo	120	12.9	8.38	-0.86	1.6	60.8%(0%**)

표 6-2.8 인슐린치료 시작과 용량조절

	시작용량	용량조절	저혈당 발생
기저인슐린	10단위/day 또는 0.1-0.2단위/kg/day	목표 공복혈당을 기준으로 3일 간격으로 2단위씩 증량 (입증된 다른 조절방법 사용 가능)	원인을 분석하고 특별한 원인이 없으면 10-20% 감량
식사인슐린	4단위/day 또는 기저인슐린의 10%로 시작하고 당화혈색소 < 8%일 경우 기저 인슐린을 4단위/day 또는 10% 감량 고려	주 2회 1~2단위 또는 10-15% 증량	원인을 분석하고 특별한 원인이 없으면 10-20% 감량
혼합인슐린	인슐린 초치료인 경우 10-12단위/day 또는 0.3단위/kg/day	주 1-2회 1~2단위 또는 10-15% 증량	원인을 분석하고 특별한 원인이 없으면 2-4단위 또는10-20% 감량
	기저인슐린 용량의 2/3를 오전, 1/3을 오후에 또는 1/2을 오전, 1/2을 오후에 분할 투여		

출처: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, Wu T, et al. Diabetes Ther 2015;6:273-287.

표 6-2.9 2형당뇨병의 약물치료-심부전

문헌	대상/집단	중재/분석	임상경과/결과
EMPA-REG 2015	2형당뇨병 + 심혈관질환	엠파글리프로진 10 mg, 25 mg 4,687명, 위약군 2,333명 무작위배정 3.1년(중앙치) 추적	엠파글리플로진군 주요심혈관질환(심혈관사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중) 발생 14% 감소, 심혈관질환으로 인한 사망 38% 감소, 심부전으로 인한 입원이 35% 감소
DECLARE-TIMI 58 2019	2형당뇨병 + 심혈관질환 또는 심혈관질환 위험요인	다파글리플로진 10 mg 8,582명, 위약군 8,578명 무작위배정 4.2년(중앙치) 추적	다파글리플로진군 주요심혈관질환(심혈관사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중) 발생 유의한 차이 없음, 심혈관질환으로 인한 사망 또는 심부전으로 인한 입원 17% 감소, 심부전으로 인한 입원이 27% 감소
VERTIS-CV 2020	2형당뇨병 + 심혈관질환	어투글리플로진 15 mg 5,499명, 위약군 2,747명 무작위배정 3.0년(중앙치) 추적	어투글리플로진군 주요심혈관질환(심혈관사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중) 발생 유의한 차이 없음, 심부전으로 인한 입원이 30% 감소
CANVAS Program, HF outcome 2018	2형당뇨병 + 심혈관질환 또는 심혈관질환 고위험	카나글리플로진 100 mg, 300 mg 심부전환자 1,461명 심부전 없는 대상자 8,681명 무작위배정 2.4년(중앙치) 추적	카나글리플로진군 주요심혈관질환(심혈관사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중) 발생 유의한 차이 없음, 심부전으로 인한 입원이 33% 감소
DECLARE-TIMI 58, HF and mortality outcome 2019	2형당뇨병 + 심혈관질환 또는 심혈관질환 위험요인	다파글리플로진 10 mg 심구출률이 감소된 심부전 환자(HFrEF) 671명, 심구출률이 유지되는 심부전환자(HFpEF) 1,316명, 심부전의 기왕력이 없는 대상자 15,173명 무작위배정 4.2년(중앙치) 추적	심혈관질환 사망 및 심부전으로 인한 입원은 심구출률이 감소된 환자(HFrEF)에서 38% 감소, 심구출률이 유지된 환자(HFpEF) 에서 유의한 감소 없음, 심혈관질환에 의한 사망은 HFrEF에서 45% 감소, HFpEF에서 유의한 감소 없음 심부전에 의한 입원이 HFrEF에서 36% 감소, HFpEF에서 24% 감소
DAPA-HF 2019	2형당뇨병 유무와 관계없이 심구출률이 <40%	다파글리플로진 10 mg 2,373명, 위약군 2,371명 1.5년(중앙치) 추적	다파글리플로진군 주요 결과(심부전 악화 또는 심혈관 원인사망) 26% 감소, 심부전으로 인한 입원 30% 감소, 심혈관사망 18% 감소, 전체 사망률 17% 감소

문헌	대상/집단	중재/분석	임상경과/결과
EMPEROR-Reduced 2020	2형당뇨병 유무와 관계없이 심구출률이 <40%	엠파글리플로진 10 mg 1,863명, 위약군 1,867명 1.3년(중앙치) 추적	엠파글리플로진군 주요 결과(심혈관사망 또는 심부전으로 인한 입원) 21% 감소, 심부전으로 인한 입원 29% 감소, 심혈관사망 유의한 감소 없음
EMPEROR-Preserved 2021	2형당뇨병 유무와 관계없이 심구출률이 ≥40%	엠파글리플로진 10 mg 2,997명, 위약군 2,991명 2.2년(중앙치) 추적	엠파글리플로진군 주요 결과(심혈관사망 또는 심부전으로 인한 입원) 21% 감소, 심부전으로 인한 입원 29% 감소, 심혈관사망 유의한 감소 없음
DELIVER 2022	2형당뇨병 유무와 관계없이 심구출률이 ≥40%	다파글리플로진 10 mg 3,131명, 위약군 3,132명 2.3년(중앙치) 추적	다파글리플로진군 주요 결과(심혈관사망 또는 심부전으로 인한 입원) 18% 감소, 심부전으로 인한 입원 21% 감소, 심혈관사망 유의한 감소 없음
SOLIST-WHF 2021	2형당뇨병, 심부전 악화로 입원	소타글리플로진 200 mg, 400 mg 608명, 위약군 614명 2.3년(중앙치) 추적	소타글리플로진군 주요 결과(심혈관사망 또는 심부전으로 인한 입원 및 긴급방문) 33% 감소 심부전으로 인한 입원 및 긴급방문 36% 감소 심혈관사망은 유의한 차이 없음

그림 6-2.1 2형당뇨병 약물치료 알고리즘

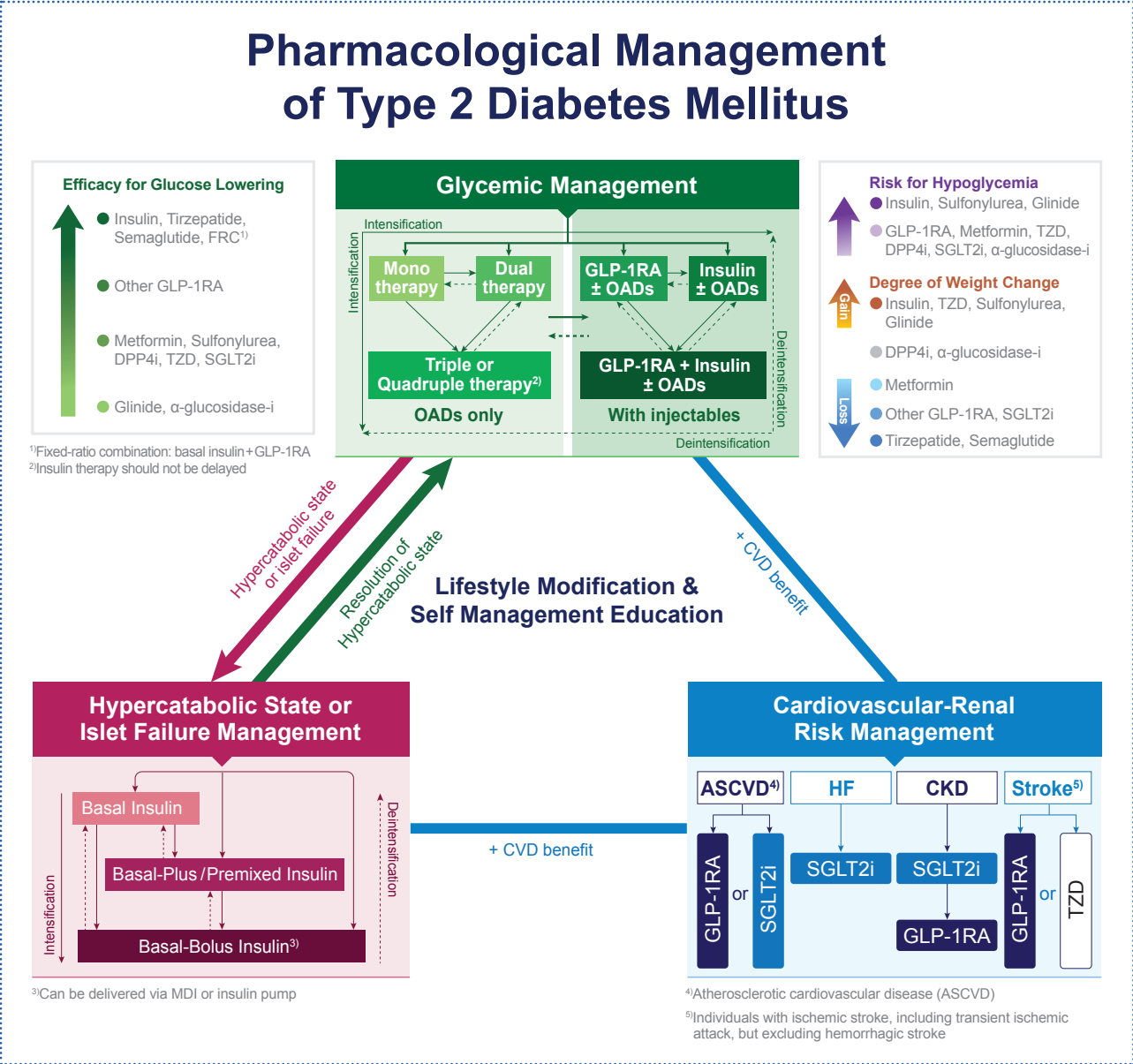


그림 6-2.2 신장기능에 따른 약물 조절

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	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				
Anagliptin	200 mg			100 mg	자료 없음
SGLT2 inhibitors					
Dapagliflozin	10 mg		심부전 및 신장이득(≥ 25) ³⁾		새로 시작하지 않음
Empagliflozin	10 mg/25 mg		심부전 및 신장이득(≥ 20) ^{3),4)}		새로 시작하지 않음
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					

■ 용량조절 불필요

¹⁾eGFR ≥ 50 mL/min/1.73 m² 용량조절 불필요.
²⁾eGFR > 45 mL/min/1.73 m² 용량조절 불필요.

³⁾이 사구체여과율 범위에서는 혈당강하효과는 제한적임.
⁴⁾1일 10 mg 용량 사용.

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

그림 6-2.3 메트포민: 요오드조영제 사용 시 주의사항

CKD stage		1	2	3a	3b	4b	5b
eGFR (mL/min/1.73 m ²)		≥ 90	89-60	59-45	44-30	29-15	< 15
요오드 조영제	정맥 투여시	중단 필요 없음		요오드조영제 사용 당일부터 48시간까지 중단하고, 신장기능 평가 후 재개		금지	
	동맥 투여시	요오드조영제 사용 당일부터 48시간까지 중단하고, 신장기능 평가 후 재개					

CKD, chronic kidney disease.

참고문헌

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
2. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347-57.
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22.
4. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:121-30.
5. Sim R, Chong CW, Loganadan NK, Fong AYY, Navaravong L, Hussein Z, et al. Comparative effectiveness of cardiovascular, renal and safety outcomes of second-line antidiabetic drugs use in people with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Diabet Med 2022;39:e14780.
6. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2021;397:971-84.
7. 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.
8. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal effects of medication nonadherence on glycemic control. Ann Pharmacother 2014;48:562-70.
9. Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, Zarotsky V, Rajpathak SN, Radican L, 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.
10. Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, Davies M. Association between adherence to pharmacotherapy and outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2017;40:1588-96.
11. 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.
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes-2024. Diabetes Care 2024;47(Suppl 1):S52-76.
13. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, 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.
14. 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.
15. Lee BW, Kim JH, Ko SH, Hur KY, Kim NH, Rhee SY, 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.

16. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, 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.
17. Cai X, Gao X, Yang W, Han X, Ji L. Efficacy and safety of initial combination therapy in treatment-naïve type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2018;9:1995-2014.
18. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:410-7.
19. Olansky L, Reasner C, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, 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.
20. Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Initial combination of empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:1718-28.
21. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, 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.
22. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S, 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.
23. Milder TY, Stocker SL, Abdel Shaheed C, McGrath-Cadell L, Samocha-Bonet D, Greenfield JR, 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.
24. Kim KJ, Choi J, Bae JH, Kim KJ, Yoo HJ, Seo JA, et al. Time to reach target glycosylated hemoglobin is associated with long-term durable glycemic control and risk of diabetic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 6-year observational study. *Diabetes Metab J* 2021;45:368-78.
25. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
26. 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.
27. Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2800-5.
28. Capoccia K, Odegard PS, Letassy N. Medication adherence with diabetes medication: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ* 2016;42:34-71.
29. Cheen MHH, Tan YZ, Oh LF, Wee HL, Thumboo J. 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.
30. 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.
31. McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1040-3.
32. Vignon Zomahoun HT, de Bruin M, Guillaumie L, Moisan J, Gregoire JP, Perez N, 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.
33. Long H, Bartlett YK, Farmer AJ, French DP. 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.
34. Farmer AJ, McSharry J, Rowbotham S, McGowan L, Ricci-Cabello I, French DP. 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.
35. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, 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.
36. Gu S, Hu X, Zhen X, Shi L, Shao H, Sun X, et al. Comparison of glucose-lowering drugs as second-line treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2022;11:5435.
37. Zheng H, Sigal RJ, Coyle D, Bai Z, Johnston A, Elliott J, et al. Comparative efficacy and safety of antihyperglycemic drug classes for patients with type 2 diabetes following failure with metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2022;38:e3515.
38. Qian D, Zhang T, Zheng P, Liang Z, Wang S, Xie J, 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.
39. Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, Mani H, Khunti K, Davies MJ, 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.
40. 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.
41. Lozano-Ortega G, Goring S, Bennett HA, Bergenheim K, Sternhufvud C, Mukherjee J. Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea. *Curr Med Res Opin* 2016;32:807-16.
42. Lee M, Lee WJ, Kim JH, Lee BW. Effectiveness and safety of teneligliptin added to patients with type 2 diabetes inadequately controlled

by oral triple combination therapy: a multicentre, randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1105-13.

43. Lee EY, Cho JH, Lee WJ, Kim NH, Kim JH, Lee BW. Glucometabolic control of once-weekly dulaglutide switched from DPP4 inhibitor versus daily empagliflozin add-on in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, sulfonylurea, and DPP4 inhibitor: a randomised trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2023;203:110884.
44. Bae J, Yu MH, Lee M, Cha BS, Lee BW. Effectiveness and safety of oral quadruple combination therapy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2025 Jan 13 [Epub]. <https://doi.org/10.3803/EnM.2024.2120>.
45. Kim MK, Suk JH, Kwon MJ, Chung HS, Yoon CS, Jun HJ, 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.
46. Chai S, Zhang R, Zhang Y, Carr RD, Zheng Y, Rajpathak S, et al. Influence of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on glycemic variability in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:935039.
47. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, 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.
48. Nauck MA, Mirna AEA, Quast DR. Meta-analysis of head-to-head clinical trials comparing incretin-based glucose-lowering medications and basal insulin: An update including recently developed glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and the glucose-dependent insulinotropic polypeptide/GLP-1 receptor co-agonist tirzepatide. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:1361-71.
49. DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, Seufert J, D'Alessio D, Thomsen AB, 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.
50. Aroda VR, Bailey TS, Cariou B, Kumar S, Leiter LA, Raskin P, 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.
51. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:885-93.
52. Gough SC, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, 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.
53. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, 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.
54. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, Courreges JP, Handelsman Y, Lehmann LM, 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.
55. Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, Henry R, Shehadeh N, Frias J, 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.
56. Kaku K, Araki E, Tanizawa Y, Ross Agner B, Nishida T, Ranthe M, et al. Superior efficacy with a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with insulin degludec and liraglutide in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes in a phase 3, open-label, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2674-83.
57. Watada H, Takami A, Spranger R, Amano A, Hashimoto Y, Niemoeller E. Efficacy and safety of 1:1 fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide versus lixisenatide in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic drugs: the LixiLan JP-O1 randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2020;43:1249-57.
58. Wang W, Agner BFR, Luo B, Liu L, Liu M, Peng Y, et al. DUAL I China: improved glycemic control with IDegLira versus its individual components in a randomized trial with Chinese participants with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs. *J Diabetes* 2022;14:401-13.
59. Yang W, Dong X, Li Q, Cheng Z, Yuan G, Liu M, et al. Efficacy and safety benefits of iGlarLixi versus insulin glargine 100 U/mL or lixisenatide in Asian Pacific people with suboptimally controlled type 2 diabetes on oral agents: the LixiLan-O-AP randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1522-33.
60. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Bottcher SG, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 2014;37:2926-33.
61. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, Gonzalez-Galvez G, 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.
62. Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, 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.
63. Rosenstock J, Diamant M, Aroda VR, Silvestre L, Souhami E, Zhou T, 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.

64. Philis-Tsimikas A, Billings LK, Busch R, Portillo CM, Sahay R, Halladin N, et al. Superior efficacy of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine U100 as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor therapy: a randomized clinical trial in people with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1399-408.

65. Watada H, Kaneko S, Komatsu M, Agner BR, Nishida T, Ranthe M, et al. Superior HbA1c control with the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with a maximum dose of 50 units of insulin degludec in Japanese individuals with type 2 diabetes in a phase 3, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2694-703.

66. Kaneto H, Takami A, Spranger R, Amano A, Watanabe D, Niemoeller E. Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi) in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral antidiabetic drugs: the LixiLan JP-L randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2020;22 Suppl 4:3-13.

67. Terauchi Y, Nakama T, Spranger R, Amano A, Inoue T, Niemoeller E. Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi 1:1) in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on oral antidiabetic drugs: a randomized, 26-week, open-label, multicentre study: The LixiLan JP-O2 randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2020;22 Suppl 4:14-23.

68. Pei Y, Agner BR, Luo B, Dong X, Li D, Liu J, et al. DUAL II China: superior HbA1c reductions and weight loss with insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin degludec in a randomized trial of Chinese people with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:2687-96.

69. Yuan X, Guo X, Zhang J, Dong X, Lu Y, Pang W, et al. Improved glycaemic control and weight benefit with iGlarLixi versus insulin glargine 100 U/mL in Chinese people with type 2 diabetes advancing their therapy from basal insulin plus oral antihyperglycaemic drugs: results from the LixiLan-L-CN randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:2182-91.

70. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, 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.

71. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A; EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab* 2012;14:910-7.

72. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec 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.

73. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, 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.

74. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, de Loreda L, Tornøe K, 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.

75. Pozzilli P, Norwood P, Jodar E, Davies MJ, Ivanyi T, Jiang H, 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.

76. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, 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.

77. Yang W, Min K, Zhou Z, Li L, Xu X, Zhu D, 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.

78. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:534-45.

79. Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, Scherbaum WA; Orals Plus Apidra and LANTUS (OPAL) study group. 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.

80. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. 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.

81. Leahy JL. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:119-44.

82. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2011;34:510-7.

83. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlainic A, Hollander P. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract* 2011;17:395-403.

84. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3082.

85. Rosenstock J, Nino A, Soffer J, Erskine L, Acosta A, Dole J, et al. Impact of a weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist, albiglutide, on glycemic control and on reducing prandial insulin use in type 2 diabetes inadequately controlled on multiple insulin therapy: a randomized trial. *Diabetes Care* 2020;43:2509-18.

86. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes*

Care 2018;41:1009-16.

87. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.

88. Home P, Naggar NE, Khamseh M, Gonzalez-Galvez G, Shen C, Chakkarwar P, 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.

89. Aschner P, Sethi B, Gomez-Peralta F, Landgraf W, Loizeau V, Dain MP, et al. Insulin glargine compared with premixed insulin for management of insulin-naïve type 2 diabetes patients uncontrolled on oral antidiabetic drugs: the open-label, randomized GALAPAGOS study. *J Diabetes Complications* 2015;29:838-45.

90. Lee YH, Lee BW, Chun SW, Cha BS, Lee HC. Predictive characteristics of patients achieving glycaemic control with insulin after sulfonylurea failure. *Int J Clin Pract* 2011;65:1076-84.

91. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559-69.

92. Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH, Jones S, Nicolay C, Kilcoyne A. 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.

93. Bunck MC, Diamant M, Corner A, Eliasson B, Malloy JL, Shaginian RM, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2009;32:762-8.

94. Yin TT, Bi Y, Li P, Shen SM, Xiong XL, Gao LJ, et al. Comparison of glycemic variability in Chinese T2DM patients treated with exenatide or insulin glargine: a randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2018;9:1253-67.

95. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010;375:2234-43.

96. Inagaki N, Atsumi Y, Oura T, Saito H, Imaoka T. Efficacy and safety profile of exenatide once weekly compared with insulin once daily in Japanese patients with type 2 diabetes treated with oral antidiabetes drug(s): results from a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter, noninferiority study. *Clin Ther* 2012;34:1892-908.e1.

97. Davies M, Heller S, Sreenan S, Sapin H, Adetunji O, Tahbaz A, et al. Once-weekly exenatide versus once- or twice-daily insulin detemir: randomized, open-label, clinical trial of efficacy and safety in patients with type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulfonylureas. *Diabetes Care* 2013;36:1368-76.

98. Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, et al. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia* 2014;57:2475-84.

99. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, 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.

100. D'Alessio D, Haring HU, Charbonnel B, de Pablos-Velasco P, Candelas C, Dain MP, 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.

101. Yan J, Yao B, Kuang H, Yang X, Huang Q, Hong T, et al. Liraglutide, sitagliptin, and insulin glargine added to metformin: the effect on body weight and intrahepatic lipid in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2019;69:2414-26.

102. Gao L, Lee BW, Chawla M, Kim J, Huo L, Du L, et al. Tirzepatide versus insulin glargine as second-line or third-line therapy in type 2 diabetes in the Asia-Pacific region: the SURPASS-AP-Combo trial. *Nat Med* 2023;29:1500-10.

103. Araki E, Inagaki N, Tanizawa Y, Oura T, Takeuchi M, Imaoka T. 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.

104. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrback JL, 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.

105. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtnr V. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* 2015;38:2241-9.

106. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, 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.

107. Wang W, Nevarez L, Filippova E, Song KH, Tao B, Gu L, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulphonylurea: A 52-week open-label, randomized phase III trial. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:234-43.

108. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletic M, Rose L, Axelsen M, 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-naïve 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.

109. Ludvik B, Giorgino F, Jodar E, Frias JP, Fernandez Lando L, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as

- add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:583-98.
110. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:1811-24.
 111. Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: reply. *N Engl J Med* 2019;380:1881-2.
 112. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-35.
 113. Radholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program. *Circulation* 2018;138:458-68.
 114. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2528-36.
 115. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, 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.
 116. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
 117. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
 118. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, 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.
 119. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61.
 120. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98.
 121. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:117-28.
 122. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;400:757-67.
 123. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
 124. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
 125. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, 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.
 126. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-27.
 127. Oh TJ, Moon JY, Hur KY, Ko SH, Kim HJ, Kim T, 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. Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle HJ, et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: results from EMPA-REG OUTCOME®. *Circ J* 2017;81:227-34.
 129. Wanner Ch, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1801-2.
 130. Qin J, Song L. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *BMC Endocr Disord* 2022;22:125.
 131. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
 132. Liu D, Jin B, Chen W, Yun P. 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.
 133. Alfayez OM, Almutairi AR, Aldosari A, Al Yami MS. 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.



07

심혈관질환 위험관리

7-1. 고혈압관리

1. 당뇨병환자는 병원 방문 시마다 혈압을 측정한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
2. 고혈압을 동반한 당뇨병환자에게 가정혈압 또는 활동혈압 측정을 권고한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
3. 당뇨병환자에게서 혈압조절 목표는 130/80 mmHg 미만이다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
4. 혈압이 120/80 mmHg 이상인 당뇨병환자는 정상혈압 유지를 위하여 체중조절, 적절한 운동 및 식사조절을 포함한 생활습관교정을 해야 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
5. 고혈압을 동반한 당뇨병환자에게 모든 항고혈압제를 일차약물로 사용할 수 있다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
6. 알부민뇨를 동반한 당뇨병환자에게 항고혈압제로 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제를 우선 사용한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
7. 관상동맥질환을 동반한 당뇨병환자에게 항고혈압제로 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제를 우선 사용한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
8. 일차약물로 혈압조절이 되지 않는 경우 서로 다른 기전을 가진 약물들의 병용요법을 한다. 다만 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신II수용체차단제의 병용은 하지 않는다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
9. 혈압이 160/100 mmHg 이상인 경우 적극적인 생활습관교정과 함께 처음부터 2제 이상의 병용요법을 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 1.

당뇨병환자는 병원 방문 시마다 혈압을 측정한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

권고 2.

고혈압을 동반한 당뇨병환자에게 가정혈압 또는 활동혈압 측정을 권고한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	고혈압을 동반한 당뇨병환자에게 진료실 밖 혈압측정이 혈압조절에 도움이 되는가?
------	---

01. 근거수준

당뇨병환자에서 고혈압을 조기 발견하기 위한 혈압측정 빈도에 대한 연구는 부족하나, 대부분의 전문가의견으로 병원 방문

시마다 혈압을 측정하도록 권고하고 있어, 근거수준은 ‘전문가의견’으로 평가하였고, 권고의 이득이 위해에 비해 우위에 있고 대상자 대부분에게 적용할 것을 권고하므로, 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가하였다.

고혈압 진단 및 치료효과 판정에 대해 진료실 밖 혈압(가정혈압 또는 활동혈압) 측정의 유용성을 보여주는 무작위대조군연구와 메타분석을 근거로, 진료실 밖 혈압측정에 대해 권고범위를 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

고혈압은 당뇨병환자에게 미세혈관합병증 및 대혈관합병증을 일으키는 위험인자 중의 하나이다. 당뇨병환자 사망의 주요 원인은 심혈관질환이며, 대규모 무작위대조군연구에서 혈압을 조절할 경우 사망률을 낮출 수 있는 것으로 나타났다. 그러므로 당뇨병환자에게서 혈압을 조절하는 것은 심근경색증, 뇌졸중, 신부전을 예방하고, 이에 따른 사망률을 감소시키는데 매우 중요하다 [1]. 2024년 대한당뇨병학회의 Diabetes Fact Sheet에 따르면 우리나라 30세 이상 당뇨병환자의 고혈압 유병률은 59.6%이며, 65세 이상에서는 73.4%에 달하는 것으로 보고되었고, 고혈압 조절률은 30세 이상에서 60.8%, 65세 이상에서 62.5%로 많은 환자가 혈압조절이 불충분한 것으로 보인다[2]. 당뇨병환자는 고혈압 발생을 조기에 진단하고 혈압조절 목표에 맞게 치료하는 것이 매우 중요하며, 고혈압의 진단, 치료, 예후 평가에 있어서 가장 기본이 되는 것은 정확한 혈압측정이다. 혈압은 측정 환경과 부위, 임상상황에 따라 변동성이 크기 때문에 표준방법으로 측정해야 하며, 병원을 방문할 때마다 혈압을 측정하도록 한다.

진료실에서 측정하는 혈압의 제한점으로 인해 진료실 밖 혈압측정도 강조되는데, 가정혈압이나 활동혈압측정을 통해 백의고혈압, 가면고혈압을 진단할 수 있고, 치료 효과를 판정하는 데에 유용하다[3,4]. 가정혈압 측정이 고혈압 약물치료를 받는 환자에서 치료의 적극성, 지속성, 혈압조절률을 높일 수 있다는 무작위대조군연구와 메타분석이 있다[5].

03. 위해 및 위해와 이득의 균형

권고 실행에 따른 위해는 뚜렷하지 않아, 권고의 이득이 위해에 앞선다.

04. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

혈압을 측정할 때에는 검증된 혈압계를 사용하여 표준화된 방법으로 혈압을 측정하여야 한다. 최소한 5분 동안 안정하고, 양발은 평지 위에 내리고, 팔을 테이블에 놓고, 커프를 심장 높이에 위치시켜 측정하고, 팔둘레에 적절한 커프를 사용하여야 한다.

권고 3.

당뇨병환자에게서 혈압조절 목표는 130/80 mmHg 미만이다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	고혈압을 동반한 당뇨병환자에게 적절한 혈압조절 목표는 얼마인가?
------	-------------------------------------

01. 근거수준

당뇨병환자들을 대상으로 엄격한 목표혈압을 설정하여 진행한 무작위대조군연구와 메타분석들에서 심혈관이득을 보여주어, 근거수준은 ‘무작위대조군연구’로, 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

당뇨병환자의 혈압조절 목표치에 대한 많은 연구들이 진행되었다. 여러 무작위대조군연구와 메타분석에서 수축기혈압 140 또는 130 mmHg 미만으로 조절한 경우 심혈관질환과 미세혈관합병증을 감소시키는 결과를 보였다[6]. 더 엄격한 혈압조절이 이득이 있는지 알아보기 위한 임상연구들에서, 2010년 높은 심혈관위험을 보이는 당뇨병환자들을 대상으로 한 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure(ACCORD-BP) 연구는 당뇨병환자의 수축기혈압을 120 mmHg 미만으로 떨어뜨리는 것은 140 mmHg 미만으로 유지하는 경우에 비해 부작용을 증가시킬 뿐 심혈관위험도에 대한 이득이 없는 것으로 보고하였다[7]. 그러나 2015년 Systolic Blood Pressure Intervention Trial(SPRINT) 연구에서 당뇨병이나 뇌졸중을 제외한 심혈관위험이 높은 환자에게서 수축기혈압을 120 mmHg 미만으로 조절한 군에서 140 mmHg 미만으로 조절한 경우에 비해 심혈관종말점(endpoint)을 호전시키는 결과를 보여, 혈압조절 목표를 하향 조정하는 계기가 되었다[8]. 또한 ACCORD-BP 연구에 참여한 환자들을 SPRINT 연구의 참여기준에 따라 다시 재분석한 결과에서도 당뇨병환자 역시 수축기혈압을 120 mmHg 미만으로 유지한 경우 심혈관이득이 있었다[9]. 이에 2017년 American College of Cardiology와 American Heart Association의 권고에서는 고혈압환자의 혈압조절 목표를 130/80 mmHg 미만으로 하도록 권고하였고[10], 2018년 유럽고혈압학회의 새로운 권고에서는 당뇨병환자의 수축기혈압 일차목표를 130 mmHg까지 낮추고 부작용이 없다면 130 mmHg 미만으로 조절하되, 120 mmHg 미만으로는 낮추지 않도록 권고하였다[11]. 2021년 발표된 Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients(STEP) 연구에서는 60-80세의 고혈압환자(당뇨병환자 19.1% 포함)를 대상으로 수축기혈압을 110-130 mmHg로 조절한 환자군의 심혈관사건 위험이 130-150 mmHg로 조절한 군보다 26% 감소하였다[12]. 2023년 발표된 Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering Treatment in Reducing Risk of Vascular Events(ESPRIT) 연구에서 심혈관질환 고위험군(당뇨병환자 38.7% 포함)을 대상으로 수축기혈압 120 mmHg 미만으로 조절했을 때 140 mmHg 미만으로 조절한 군보다 심혈관사건이 12% 감소하였다[13]. 2024년 발표된 2형당뇨병환자를 대상으로 한 Blood Pressure Control Target in Diabetes(BPROAD) 연구에서도 수축기혈압 120 mmHg 미만으로 조절했을 때 140 mmHg 미만으로 조절한 군보다 주요심혈관사건 위험이 21% 감소하였다. 다만, 증상 있는 저혈압 및 고칼륨혈증은 엄격조절군에서 증가하였다[14].

당뇨병환자에게서 확장기혈압의 조절목표를 특정한 연구는 거의 없다. UKPDS에서 철저하게 혈압을 조절한 군에서 도달한 확장기혈압이 82 mmHg이었으며, 통상적인 조절군에 비하여 미세혈관합병증 및 심혈관합병증이 감소되었다[15]. Hypertension Optimal Treatment(HOT) 연구의 하위분석에서는 확장기혈압 조절목표를 각각 90, 85, 80 mmHg, 3군으로 나눠 비교했는데, 당뇨병이 없는 고혈압환자와는 다르게 당뇨병환자에서는 확장기혈압이 낮을수록 심혈관이익을 보였다[16].

03. 위해

엄격한 혈압조절 시 가능한 부작용은 저혈압, 실신, 낙상, 급성신손상, 전해질 이상 등이 있고, 특히 노인, 만성콩팥병, 노쇠한 경우에는 부작용 발생 위험이 커진다[7,8,17,18].

04. 이득과 위해의 균형

심혈관질환과 고혈압을 동반한 환자를 대상으로 한 연구에서 당뇨병환자만을 추가분석한 결과, 엄격한 조절군(도달 수축기혈압 130 mmHg 미만)과 일반적인 조절군(도달 수축기혈압 130-139 mmHg)으로 나누어 비교하였더니 수축기혈압 110 mmHg

이하, 확장기혈압 60 mmHg 이하인 군에서 총사망률이나 비치명적인 심근경색증, 비치명적인 뇌졸중을 포함하는 일차종말점이 증가하면서 J-모양 관련성을 보였다. 이는 당뇨병환자의 특성에 따라 혈압을 너무 낮추는 것이 오히려 나쁜 결과를 초래할 수도 있다는 것을 의미한다[19]. 당뇨병환자의 혈압조절은 여러 요인들이 복합적으로 작용하므로 혈당조절 상태, 당뇨병 유병기간, 합병증 정도, 동반질환 유무 등을 고려해 개별화해야 한다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

엄격한 혈압조절에 대한 많은 연구들은 심혈관질환 고위험군(심혈관질환이 있거나 표적장기손상 또는 심혈관질환 위험인자 동반)을 대상으로 진행되었다. 일반적으로 심혈관질환 위험인자는 연령(남성 45세 이상, 여성 55세 이상), 흡연, 비만, 이상지질혈증, 조기 심혈관질환 가족력을 포함하며, 표적장기손상은 알부민뇨, 만성신장질환, 망막병증, 좌심실비대 등을 포함한다[11,20].

권고 4.

혈압이 120/80 mmHg 이상인 당뇨병환자는 정상혈압 유지를 위하여 체중조절, 적절한 운동 및 식사조절을 포함한 생활습관교정을 해야 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	고혈압을 동반한 당뇨병환자에게 생활습관교정(체중조절, 적절한 운동 및 식사조절)은 건강결과 개선에 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

생활습관교정의 혈압감소 효과를 보여주는 많은 무작위대조군연구와 메타분석이 있다. 체중감량, 나트륨섭취 제한, 알코올섭취 감소, 운동, 각각의 혈압감소 효과에 대한 무작위대조군연구와 메타분석이 있어, 근거수준은 ‘무작위대조군연구’로 평가하고, 권고의 이득이 위해에 비해 우위에 있고 대상자 대부분에게 적용할 것을 권고하므로, 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

수축기와 확장기혈압이 각각 120 mmHg와 80 mmHg 미만인 경우를 정상혈압으로 정의하고, 이를 초과하는 경우 정상혈압 유지를 위하여 생활습관교정을 시행하도록 권고한다[11,20]. 건강한 식사습관, 운동, 금연, 절주, 체중감량 등과 같은 생활습관 교정은 혈압을 떨어뜨리는 효과 외에 항고혈압약물의 효과를 최대화하며 부작용을 줄일 수 있고, 다른 대사이상과 심혈관위험을 동시에 감소시키는 효과도 얻을 수 있다[11,20-26].

비만한 경우 체중을 감량함으로써 뚜렷한 혈압감소 효과를 얻을 수 있다. 25개의 무작위대조군연구를 메타분석한 결과, 섭취 열량 감소와 운동량 증가를 통해 5.1 kg 체중감량 시 4.44 mmHg 수축기혈압 감소와 3.57 mmHg 이완기혈압 감소효과를 나타냈다[22]. 나트륨 섭취 제한은 혈압을 감소시키고, 심혈관질환 위험을 감소시키는 것으로 알려졌다[23,24], 과일, 채소, 생선을 더 많이 섭취하고 지방을 적게 섭취하는 Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) 식사를 통해 유의하게 혈압을 낮출 수 있었던 무작위대조군연구가 있었다[25]. 과도한 음주는 혈압을 상승시키며, 절주를 통해 혈압감소 효과를 기대할 수 있다[26]. 운동을 통해 혈압을 낮출 수 있고, 유산소운동과 저항운동 병행을 권고한다[11,20].

03. 위해

생활습관교정의 위해는 뚜렷하지 않다. 다만 식사와 운동요법의 개별화가 필요하다.

04. 위해와 이득의 균형 및 지침 사용 시 고려사항

생활습관교정의 혈압조절에 대한 이득이 증명되어 있고 위해는 뚜렷하지 않아, 이득이 위해를 명확히 앞선다. 생활습관교정은 지속적으로 유지하기가 어려워 지속적인 동기부여 및 교육이 필요하다.

권고 5.

고혈압을 동반한 당뇨병환자에게 모든 항고혈압제를 일차약물로 사용할 수 있다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	고혈압을 동반한 당뇨병환자에게 일차약물로 사용하는 항고혈압제는 무엇인가?
------	--

01. 근거수준

당뇨병환자에서 항고혈압제 종류에 따라 심혈관질환이나 신장질환 발생에 차이를 보이지 않은 무작위대조군연구들과 메타분석 결과를 근거로 하여 근거수준은 ‘무작위대조군연구’로, 대상자 대부분에 적용되어 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

고혈압은 반복적으로 진료실혈압이 140/90 mmHg 이상일 때 진단하며, 고혈압에 대한 약물치료는 고혈압을 진단받은 환자에게 시행한다[11,20]. 당뇨병환자에게서 항고혈압제 선택 시 사용할 수 있는 약물로는 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신Ⅱ수용체차단제, 베타차단제, 칼슘통로차단제, 이뇨제가 있으며, 약물의 종류에 따라 심혈관질환의 예방효과에 차이는 없어 모든 약물을 일차치료제로 권고한다[27,28].

03. 위해

싸이아자이드 이뇨제는 혈당, 지질, 나트륨, 칼륨 수치 등에 영향을 줄 수 있다. 베타차단제는 혈당과 지질수치에 영향을 줄 수 있으나, 2형당뇨병환자에게 직접적인 심혈관질환의 사망률을 증가시킨다는 연구는 없다[10,11].

04. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

이뇨제, 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신Ⅱ수용체차단제는 혈청 크레아티닌이나 칼륨을 높일 수 있으므로 모니터링이 필요하다. 크레아티닌이 기저치 대비 30% 이내로 상승하거나 칼륨이 5.5 mEq/L 이상 증가하지 않으면 약물을 중단할 필요는 없다. 혈청 크레아티닌이 3.0 mg/dL 이상인 환자는 고칼륨혈증에 주의해야 한다[10,11].

권고 6.

알부민뇨를 동반한 당뇨병환자에게 항고혈압제로 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신Ⅱ수용체차단제를 우선 사용한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

권고 7.

관상동맥질환을 동반한 당뇨병환자에게 항고혈압제로 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신Ⅱ수용체차단제를 우선 사용한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	1. 알부민뇨와 고혈압을 동반한 당뇨병환자에게 효과적인 항고혈압제는 무엇인가? 2. 관상동맥질환과 고혈압을 동반한 당뇨병환자에게 효과적인 항고혈압제는 무엇인가?
------	--

01. 근거수준

무작위대조군연구와 메타분석을 통해 알부민뇨를 동반한 당뇨병환자에게 항고혈압약물을 선택할 때에 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신Ⅱ수용체차단제가 신장질환 진행 억제에 이득이 있는 것이 확인되어 근거수준은 ‘무작위대조군연구’, 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가하였다.

관상동맥질환을 동반한 당뇨병환자에서 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신Ⅱ수용체차단제의 심혈관사건 발생의 감소 효과를 보이는 무작위대조군연구와 메타분석을 근거로, 근거수준은 ‘무작위대조군연구’, 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

당뇨병환자에게서 항고혈압제는 임상적 특성과 동반질환 여부를 고려해 선택해야 한다. 알부민뇨를 동반한 경우 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신Ⅱ수용체차단제가 좀 더 우세한 심혈관이득과 알부민뇨 감소효과를 보여 이를 우선적으로 선택할 것을 권고한다[29-31].

관상동맥질환을 동반한 당뇨병환자의 항고혈압제로 심혈관사건 발생을 줄이는 것으로 입증된 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신Ⅱ수용체차단제를 우선적으로 선택할 것을 권고한다[32-34]. Heart Outcomes Prevention Evaluation(HOPE) 연구에서 위약 대비 라미프릴(ramipril) 복용군에서 심혈관사건 발생 감소를 보이는 등, 관상동맥질환을 동반한 환자에서 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신Ⅱ수용체차단제의 심혈관계 보호효과를 보여주는 무작위대조군연구가 있다[32-34].

03. 위해

사구체여과율이 감소된 환자에서 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신Ⅱ수용체차단제 복용 중 혈청 크레아티닌과 칼륨이 증가될 수 있으므로 모니터링이 필요하다.

04. 이득과 위해의 균형

알부민뇨 또는 관상동맥질환을 동반한 고혈압이 있는 당뇨병환자에서 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신Ⅱ수용체차단제 복용은 신장질환 진행 억제 및 심혈관사건 발생 감소의 이득이 있어 위해를 앞서는 것으로 판단된다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신Ⅱ수용체차단제를 복용 중인 환자에서 사구체여과율이 30 mL/min/1.73 m² 미만으로

감소했을 때 약물을 유지하는 것이 말기신장질환으로의 진행 위험을 높이지는 않으면서 심혈관이득이 있을 수 있다[35].

권고 8.

일차약물로 혈압조절이 되지 않는 경우 서로 다른 기전을 가진 약물들의 병용요법을 한다. 다만 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신Ⅱ수용체차단제의 병용은 하지 않는다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	고혈압을 동반한 당뇨병환자에서 항고혈압제 병용요법을 할 때 효과적인 조합은 무엇인가?
------	---

01. 근거수준

항고혈압제의 병용요법의 혈압강하 효과에 대한 무작위대조군연구들과 메타분석이 있고, 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신Ⅱ수용체차단제 병용 시의 부작용 증가에 대한 무작위대조군연구들과 메타분석이 있어 근거수준은 ‘무작위대조군연구’, 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익) 및 위해

ACCORD-BP 연구에서 보인 바와 같이 많은 고혈압환자는 한 가지 약물로 혈압이 잘 조절되지 않고[7], 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[36]. 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 병용하는 경우보다 심혈관계질환 발생 측면에서 우월하다는 보고가 있다[37]. 그러나 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신Ⅱ수용체차단제를 함께 복용하는 경우 심혈관질환 예방에 추가적인 장점이 없고, 고칼륨혈증과 급성신장손상 등 부작용이 증가할 수 있어 이 두 약물의 병용은 권장하지 않는다[38-40].

03. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

이뇨제를 포함하여 작용기전이 다른 고혈압약물을 적절한 용량으로 3가지 이상 병용투여하여도 혈압이 140/90 mmHg 이상인 경우를 ‘저항성고혈압’이라 하고, 약물에 대한 치료지속성, 백의고혈압, 이차성고혈압 등을 먼저 배제하여야 한다. 저항성고혈압 시 미네랄코티코이드수용체길항제(mineralocorticoidreceptor antagonists)를 추가할 수 있는데, 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신Ⅱ수용체차단제를 복용 중인 환자에 추가하는 경우 고칼륨혈증의 위험이 있어 혈청 칼륨과 크레아티닌을 모니터링해야 한다[41].

권고 9.

혈압이 160/100 mmHg 이상인 경우 적극적인 생활습관교정과 함께 처음부터 2제 이상의 병용요법을 한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	2기 고혈압을 동반한 당뇨병환자에서 초기 항고혈압제 병용요법은 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

초기 병용요법을 통해 목표혈압 도달률을 높일 수 있는 무작위대조군연구들을 근거로 하여, 근거수준은 ‘무작위대조군연구’, 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

처음부터 2제의 항고혈압제를 사용했을 때 단일약물 대비 빠르게 목표혈압에 도달하고, 안전성에 큰 문제가 없었음을 보여주는 무작위연구들이 있으며[42-44], 혈압이 160/100 mmHg 이상이거나 목표혈압보다 20/10 mmHg 이상 높은 경우는 강압효과를 극대화하고 혈압을 빠르게 조절하기 위해 처음부터 2제 이상의 병용요법을 고려하는 것이 좋다[11,20].

03. 위해

초기 병용요법을 통한 혈압감소로 어지럼증, 실신 등의 부작용 발생의 위험이 증가할 수 있다.

04. 위해와 이득의 균형, 지침 사용 시 고려사항

혈압조절의 중요성을 고려할 때, 목표혈압 달성의 이득이 부작용 발생 가능성의 위해를 앞선다고 볼 수 있다. 추적관찰을 자주 하거나 가정혈압 측정 등을 통하여 혈압조절상태를 모니터링할 것을 권고한다.

그림 7-1.1 고혈압관리



참고문헌

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, 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 2024. Seoul: Korean Diabetes Association; 2024.

3. Panagiotakos D, Antza C, Kotsis V. Ambulatory and home blood pressure monitoring for cardiovascular disease risk evaluation: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens* 2024;42:1-9.

4. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:508-15.

5. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013;31:455-67.

6. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.

7. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.

8. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.

9. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF 4th, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassel BW. Intensive versus standard blood pressure control in SPRINT-eligible participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care* 2017;40:1733-8.

10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, 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:e13-115.

11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, 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.

12. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:1268-79.

13. Liu J, Li Y, Ge J, Yan X, Zhang H, Zheng X, et al. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mm Hg versus less than 140 mm Hg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet* 2024;404:245-55.

14. Bi Y, Li M, Liu Y, Li T, Lu J, Duan P, et al. Intensive blood-pressure control in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025;392:1155-67.

15. 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.

16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, 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.

17. Beddhu S, Greene T, Boucher R, Cushman WC, Wei G, Stoddard G, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:555-63.

18. Sink KM, Evans GW, Shorr RI, Bates JT, Berlowitz D, Conroy MB, 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.

19. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International VErampil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004;44:637-42.

20. The Korean Society of Hypertension. 2022 Hypertension guideline. Seoul: The Korean Society of Hypertension; 2022.

21. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, 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.

22. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-84.

23. Gaudal NA, Hubeck-Gaudal 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.

24. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378:380-2.

25. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, 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.

26. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001;38:1112-7.

27. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, 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.

28. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:i438.

29. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, 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.

30. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.

31. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, 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.

32. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.

33. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, 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:e779-806.

34. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators; Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, 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.
35. Qiao Y, Shin JI, Chen TK, Inker LA, Coresh J, Alexander GC, et al. Association between renin-angiotensin system blockade discontinuation and all-cause mortality among persons with low estimated glomerular filtration rate. *JAMA Intern Med* 2020;180:718-26.
36. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.
37. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77-85.
38. ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
39. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903.
40. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f360.
41. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68.
42. Bakris GL, Weir MR; Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5:202-9.
43. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, Wong CJ, Nelson SA, Feagan BG. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009;53:646-53.
44. Webster R, Salam A, de Silva HA, Selak V, Stepien S, Rajapakse S, 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.

7-2. 지질관리

1. 심혈관질환의 위험도를 평가하기 위해 당뇨병을 처음 진단했을 때, 그리고 이후 매년 1회 이상 혈청 지질검사(총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, 중성지방, LDL콜레스테롤)를 한다. [\[전문가의견, 일반적권고\]](#)
2. 약물치료 4-12주 후 혈청 지질검사를 하고 치료에 대한 반응과 순응도를 평가한다. [\[전문가의견, 일반적권고\]](#)
3. 지질관리의 일차적인 목표는 LDL콜레스테롤의 조절이다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
4. LDL콜레스테롤의 조절목표를 결정하기 위해 심혈관질환 및 표적장기손상(알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min /1.73 m² 미만, 망막병증, 좌심실비대)을 포함한 동반질환, 주요심혈관질환 위험인자(연령, 관상동맥질환 조기발병 가족력, 고혈압, 흡연, HDL콜레스테롤 40 mg/dL 미만), 당뇨병의 유병기간을 먼저 파악한다. [\[전문가의견, 일반적권고\]](#)
5. LDL콜레스테롤의 조절목표
 - 1) 심혈관질환을 동반한 경우 LDL콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만, 그리고 기저치보다 50% 이상 감소하도록 조절한다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
 - 2) 유병기간이 10년 이상이거나 주요심혈관질환 위험인자 또는 표적장기손상을 동반한 경우 LDL콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만으로 조절한다. [\[비무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
 - 3) 표적장기손상이나 3개 이상의 주요심혈관질환 위험인자를 동반한 경우 LDL콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만으로 조절한다. [\[비무작위대조군연구, 제한적권고\]](#)
 - 4) 유병기간이 10년 미만이고 주요심혈관질환 위험인자를 동반하지 않은 경우 LDL콜레스테롤 농도를 100 mg/dL 미만으로 조절한다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
6. 지질관리를 위해 적극적인 생활습관교정을 교육하고 실행 여부를 추적관찰한다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
7. 생활습관교정으로 LDL콜레스테롤의 목표치에 도달하지 못한 경우 약물치료를 한다.
 - 1) 일차약물로 스타틴을 사용한다. [\[무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
 - 2) 최대내약용량(maximum tolerable dose)의 스타틴으로 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브를 추가한다. [\[무작위대조군연구, 제한적권고\]](#)
 - 3) 심혈관질환이 있는 당뇨병환자에서 에제티미브를 추가한 후에도 목표치에 도달하지 못한 경우 스타틴과 PCSK9 억제제의 병용을 고려한다. [\[무작위대조군연구, 제한적권고\]](#)
8. 고중성지방혈증(150 mg/dL 이상)의 경우 금주와 체중감소를 포함한 생활습관교정과 혈당조절 등의 이차적인 요인에 대한 치료를 우선적으로 한다. [\[비무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)
9. 심한 고중성지방혈증(500 mg/dL 이상)의 경우 급성체장염의 위험을 낮추기 위해 페노파이버레이트, 오메가-3지방산 등의 약물치료를 한다. [\[비무작위대조군연구, 일반적권고\]](#)

권고 1.

심혈관질환의 위험도를 평가하기 위해 당뇨병을 처음 진단했을 때, 그리고 이후 매년 1회 이상 혈청 지질검사(총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, 중성지방, LDL콜레스테롤)를 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

권고 2.

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

핵심질문	1. 당뇨병환자에서 정기적인 혈청 지질검사가 심혈관질환 위험도 평가에 효과적인가? 2. 지질강하제 치료 시작 후 4-12주에 혈청 지질검사를 통한 평가가 치료 반응과 순응도 평가에 효과적 인가?
------	---

01. 근거수준

당뇨병이 있을 때 심혈관질환 위험도평가를 위한 혈청 지질검사의 시기와 횟수에 대한 무작위대조군연구는 없다. 그러나 심혈관질환은 당뇨병환자의 대표적 사망원인[1]으로 당뇨병환자에서 동반된 심혈관질환 위험요인의 평가를 위한 혈청 지질검사는 공인된 국내외 진료지침에서 당뇨병 진단 시와 매년 1회 이상의 실시를 권고하고 있다. 또한 이상지질혈증의 약물 시작 전 및 4-12주 후 추적검사에 대하여 공통적으로 권고하고 있다. 따라서 본 권고의 근거수준은 '전문가의견'으로, 권고이득이 위해에 비해 우위하므로 '일반적권고'로 평가하였다.

02. 이득(편익)

당뇨병환자의 경우 비당뇨병인에 비해 심혈관질환으로 인한 사망이 2-4배 높기 때문에 당뇨병환자에게서 이상지질혈증은 적극적인 치료대상이 된다[2]. 대한당뇨병학회의 Diabetes Fact Sheet 2024에 의하면 우리나라 30세 이상 당뇨병환자의 74.2%가 고콜레스테롤혈증을 동반하고, 그 중 65.3%만이 LDL콜레스테롤이 목표치(100 mg/dL 미만) 내로 조절된다고 보고 되었다[3].

당뇨병환자에게서는 심혈관질환 위험도평가를 위해 대표적인 혈청 지질검사(총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, 중성지방 및 LDL 콜레스테롤의 측정 또는 계산)를 진단 시에 시행하고 매년 1회 이상 포괄적관리 항목으로 검사를 권고한다[4]. 또한 이상지질혈증의 약물치료를 시작하는 경우, 약물 시작 전과 투여 4-12주 후 혈청 지질검사를 실시하여 약물의 효과와 순응도 평가를 권고한다. 이후에는 환자의 심혈관위험도 및 투약 후 지질 감소 정도에 따라 3-12개월 간격으로 검사할 것을 추천한다[5].

03. 위해 및 이득과 위해의 균형

권고의 실행에 따른 위해는 뚜렷하지 않으며 미실행에 의한 심혈관질환 위험도평가의 어려움으로 인한 부작용이 더 크다.

04. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

당뇨병환자에서 전형적인 이상지질혈증은 고중성지방혈증과 저HDL콜레스테롤혈증이다. 크기가 큰 초저밀도지단백질(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 당뇨병 이상지질혈증을 평가할 수 있다[6]. 특히 공복이 아닌 상태에서 검사한 경우 LDL콜레스테롤보다 비HDL콜레스테롤(총콜레스테롤-HDL콜레스테롤)로 지질상태를 평가할 수 있다[5].

권고 3.

지질관리의 일차적인 목표는 LDL콜레스테롤의 조절이다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 4.

LDL콜레스테롤의 조절목표를 결정하기 위해 심혈관질환 및 표적장기손상(알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만, 망막병증, 좌심실비대)을 포함한 동반질환, 주요심혈관질환 위험인자(연령, 관상동맥질환 조기발병 가족력, 고혈압, 흡연, HDL콜레스테롤 40 mg/dL 미만), 당뇨병의 유병기간을 먼저 파악한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

권고 5.

LDL콜레스테롤의 조절목표

- 1) 심혈관질환을 동반한 경우 LDL콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만, 그리고 기저치보다 50% 이상 감소하도록 조절한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
- 2) 유병기간이 10년 이상이거나 주요심혈관질환 위험인자 또는 표적장기손상을 동반한 경우 LDL콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만으로 조절한다. **[비무작위대조군연구, 일반적권고]**
- 3) 표적장기손상이나 3개 이상의 주요심혈관질환 위험인자를 동반한 경우 LDL콜레스테롤농도를 55 mg/dL 미만으로 조절한다. **[비무작위대조군연구, 제한적권고]**
- 4) 유병기간이 10년 미만이고 주요심혈관질환 위험인자를 동반하지 않은 경우 LDL콜레스테롤농도를 100 mg/dL 미만으로 조절한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	1. 이상지질혈증을 동반한 당뇨병환자에게 LDL콜레스테롤 조절 중심의 치료가 다른 지질 지표 중심의 치료에 비해 심혈관질환 발생률을 더 효과적으로 감소시키는가? 2. 이상지질혈증을 동반한 당뇨병환자에게 LDL콜레스테롤 조절목표에 어떤 동반질환 또는 위험인자들이 영향을 미치는가? 3. 당뇨병환자에서 심혈관질환 위험도에 따른 LDL콜레스테롤 조절목표 설정이 심혈관결과를 개선시키는가?
------	---

01. 근거수준

당뇨병환자에게서 심혈관질환의 유무에 따른 LDL콜레스테롤의 조절목표는 약물중재를 활용한 일차 및 이차 심혈관질환예방에 대한 무작위대조군연구들과 그 연구들의 체계적문헌고찰 및 메타분석의 근거를 통해 도출되었다[7-11].

심혈관질환 유무에 따른 LDL콜레스테롤 조절목표의 근거수준은 '무작위대조군연구', 권고의 이득이 위해에 비해 우위에 있으므로 권고등급은 '일반적권고'로 평가하였다[9-11]. 심혈관질환은 없지만 다양한 표적장기 손상 또는 심혈관질환 위험인자를 동

반한 당뇨병환자의 LDL콜레스테롤 조절목표의 근거수준은 국외진료지침의 검토 및 국내 2형당뇨병환자에서 시행한 대규모 후향적연구[12]를 바탕으로 하였으며, 55 mg/dL 미만의 기준은 권고의 이득이 모든 경우에 적용된다는 근거가 부족하다 판단하여 '제한적권고'로 평가하였다.

02. 이득(편익)

UKPDS에서는 심혈관질환의 여러 위험인자 중 LDL콜레스테롤이 2형당뇨병환자에게서 관상동맥질환 발생의 가장 강력한 예측변수로 분석되었는데, LDL콜레스테롤이 39 mg/dL씩 증가할 때마다 관상동맥질환의 발생 위험도는 약 60% 증가하는 것으로 나타났다[13]. Heart Protection Study(HPS)를 통하여 당뇨병환자에게서 과거 심혈관질환의 유무와 상관없이 스타틴 사용을 통한 LDL콜레스테롤 치료가 위약군과 비교하여 주요혈관질환의 위험도를 22% 감소시키는 결과가 발표되었다[14]. HPS 추가분석을 통해 심혈관질환이 없는 당뇨병환자의 LDL콜레스테롤의 조절목표치(100 mg/dL 미만)의 근거를 확보하였다. 이후 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration에서 수행한 14개 무작위대조군임상연구의 메타분석에서는 스타틴 치료로 LDL콜레스테롤이 약 39 mg/dL(1 mmol/L) 감소할 때마다 5년간 주요심혈관사건의 발생이 23% 감소하였으며, 이는 기저 LDL콜레스테롤 농도나 다른 기저 특성들과 무관하였다[15]. 해당 메타분석에서 2형당뇨병환자는 비당뇨병환자와 비슷한 정도의 상대위험도 감소가 있었기 때문에, 당뇨병환자의 심혈관질환 절대위험도가 더 높다는 점을 고려하면 스타틴 치료로 인한 LDL콜레스테롤 강하의 절대이득은 더 클 것으로 생각할 수 있다.

심혈관질환이 있는 환자에서 스타틴과 에제티미브 혹은 PCSK9억제제의 병용효과를 평가한 IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial(IMPROVE-IT), Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk(FOURIER), Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab(ODYSSEY OUTCOMES) 연구에서는 LDL콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮춘 경우에도 추가적인 LDL콜레스테롤의 감소가 주요심혈관사건의 위험도를 낮춘다는 것을 보여주었다[16-18]. 또한, 하위군 분석에서는 당뇨병이 있는 경우 상대위험도의 감소가 더 크거나[19] 비당뇨병군과 유사하였다[20,21]. 따라서 심혈관질환을 동반한 당뇨병환자는 다른 초고위험군환자와 동일하게 LDL콜레스테롤을 55 mg/dL 미만, 그리고 기저치보다 50% 이상 감소하도록 조절할 것을 권고하였다. 심혈관질환을 동반하지 않은 당뇨병환자에서도 심혈관질환 위험은 환자마다 다르다. 유병기간이 10년 이상인 2형당뇨병, 알부민뇨(소변 알부민/크레아티닌 비율 30 mg/g 이상), 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만의 만성콩팥병, 망막병증, 신경병증 및 발목상완지수 0.9 미만 등은 당뇨병환자에서 심혈관질환의 위험을 증가시키는 요인으로 잘 알려져 있다[22]. 2019 ESC/EAS 진료지침에서는 표적장기손상이나 연령, 고혈압, 이상지질혈증, 흡연, 비만 중 3개 이상의 주요 위험인자 여부, 당뇨병 유병기간에 따라 위험도를 평가하고 치료목표를 구분하여 제시하고 있다[23].

한국인 당뇨병환자에서도 심혈관질환의 위험도를 국외의 진료지침과 같은 기준으로 평가할 수 있는지에 대한 명확한 연구는 부족하다. 하지만 최근 국민건강보험공단의 자료를 이용하여 30~90세 약 248,000명의 한국인 2형당뇨병환자를 대상으로 9.3년간 추적관찰한 연구에서, 이전에 심혈관질환이 없었던 당뇨병환자에서 심근경색증과 뇌졸중으로 정의한 심혈관질환의 발생률이 만성콩팥병, 고혈압, 긴 유병기간, 주요심혈관질환 위험인자가 동반되어 있을 경우 증가하는 것으로 확인되었다[12]. 1.2개의 주요심혈관질환 위험인자를 동반하거나 당뇨병 유병기간이 5년 이상인 환자에서는 LDL콜레스테롤이 1.8 mmol/L(70 mg/dL) 이상인 구간부터 심혈관질환의 위험이 증가하였다. 특히, 만성콩팥병(18.3/1,000 인년)이나 3개 이상의 주요 위험인자를 동반한 경우(14.1/1,000 인년)는 이전에 심혈관질환이 있던 사람(14.1/1,000 인년)과 비교해 심혈관질환의 발생률이 비슷하거나 더 높았으며, LDL콜레스테롤이 55 mg/dL 미만인 경우 심혈관질환 발생이 가장 낮은 것으로 분석되었다. 따라서

유병기간이 10년 이상이거나 주요심혈관질환 위험인자[연령(남자 45세 이상, 여자 55세 이상), 관상동맥질환의 조기발병 가족력(남자 55세 미만, 여자 65세 미만), 고혈압, 흡연, HDL콜레스테롤 40 mg/dL 미만] 또는 표적장기손상(알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만, 망막병증, 좌심실비대)을 동반한 당뇨병환자는 LDL콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 조절하도록 권고하였다. 또한 표적장기손상이나 3개 이상의 주요심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병환자는 LDL콜레스테롤을 55 mg/dL 미만으로 조절하는 것을 선택적으로 고려하도록 권고하였다.

HDL콜레스테롤 농도의 증가 시 심혈관질환으로 인한 사망률이 감소한다는 연구를 기반으로[24], 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 위험요소로서 판단하도록 한다[25].

03. 위해

심혈관질환 발생의 위험군 분류에 따라 지질농도의 조절목표 권고 실행의 위해는 뚜렷하지 않지만 LDL콜레스테롤을 목표치에 맞게 조절하기 위하여는 생활습관교정에 더하여 약물치료, 특히 스타틴이 필수적이다. 또한 목표농도 도달을 위해 스타틴 이외 약물의 병용요법이 필요한 경우가 많고, 이들 약물사용과 관련한 부작용의 위해가 있을 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

심혈관질환 예방을 위한 지질조절목표 권고의 시행은 생활습관교정 및 약물사용 등과 관련되어 발생할 수 있는 위해보다 당뇨병환자의 심혈관질환 예방의 이득이 상회한다고 판단된다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

당뇨병환자에게서 이상지질혈증 조절목표에 대한 권고를 시행 시 일차목표는 LDL콜레스테롤의 조절이며, LDL콜레스테롤은 목표치에 도달하였으나 고중성지방혈증이 지속되거나 또는 비공복상태로 채혈하는 경우 비HDL콜레스테롤 또는 아포B를 목표로 사용할 수 있다[26]. 비HDL콜레스테롤의 목표농도는 기존의 LDL콜레스테롤의 목표치에 30 mg/dL를 더한 값이며, 일반적으로 심혈관질환의 위험인자가 없는 당뇨병환자의 경우 비HDL콜레스테롤 목표치는 130 mg/dL 미만, 아포B는 100 mg/dL 미만이다.

권고 6.

지질관리를 위해 적극적인 생활습관교정을 교육하고 실행 여부를 추적관찰한다. **[무작위대조군연구, 일반적인권고]**

핵심질문	당뇨병환자에서 적극적인 생활습관교정 교육과 추적관찰이 지질관리에 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조군연구[26]와 Marion 등이 기술한 11개 무작위대조군연구에 대한 체계적문헌고찰이다[27]. Marion 등의 연구는 2형당뇨병환자를 대상으로 한 11개 무작위대조군연구를 포함하여 고찰하였고, 다양한 데이터베이스 검색을 이용하여 충분히 체계적인 검색이 이루어진 것으로 보이며 선정기준을 사전 명시하였으나, 개별연구의 제외에 대한 판단

이나 연구에 포함된 개별연구의 바이어스 위험에 대한 평가를 포함하지는 않았다. 이를 종합하여 근거수준은 '무작위대조군연구', 권고의 이득이 위해에 비해 크므로 권고등급은 '일반적권고'로 평가하였다.

02. 이득(편익)

2형당뇨병이 있거나 심혈관질환의 위험인자를 가지고 있는 사람을 대상으로 지중해식사의 심혈관위험에 대한 효과를 본 무작위대조군연구에서는 대조군에 비해 심혈관질환의 위험이 31% 감소하는 결과를 보였다[27]. 식사요법과 신체활동량 증가를 비롯한 생활습관교정, 비만한 환자에게서 체중감량 등이 지질농도를 개선시킬 수 있다[28]. 식사요법은 환자의 나이, 당뇨병 종류, 복용약물, 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 중성지방이 매우 높은 경우 효과가 크다. 또한 고중성지방혈증에는 금주와 체중감량이 효과적이다.

03. 위해

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

04. 이득과 위해의 균형

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

권고 7.

생활습관교정으로 LDL콜레스테롤의 목표치에 도달하지 못한 경우 약물치료를 한다.

1) 일차약물로 스타틴을 사용한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

2) 최대내약용량(maximum tolerable dose)의 스타틴으로 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브를 추가한다.

[무작위대조군연구, 제한적권고]

3) 심혈관질환이 있는 당뇨병환자에서 에제티미브를 추가한 후에도 목표치에 도달하지 못한 경우 스타틴과 PCSK9억제제의 병용을 고려한다. [무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	LDL콜레스테롤 목표치에 도달하지 못한 당뇨병환자에서 단계적 약물치료 접근법이 LDL콜레스테롤 조절과 심혈관결과 개선에 효과적인가?
------	---

권고 7-1)

일차약물로 스타틴을 사용한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

01. 근거수준

분석에 포함된 연구는 무작위대조군연구들과[9,11,28] Kearney 등이 기술한 14개 무작위대조군연구에 대한 체계적문헌고찰이다.

[30]. Kearney 등의 문헌고찰은 총 1,466명의 1형당뇨병환자와 17,220명의 2형당뇨병환자를 대상으로 한 14개 무작위대조군연구만을 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 '무작위대조군연구', 권고의 이득이 위해에 비해 우세하므로 권고등급은 '일반적권고'로 평가하였다.

02. 이득(편익)

당뇨병환자를 대상으로 한 연구에서 스타틴 치료는 심혈관질환의 일차예방과 이차예방 모두에 유의한 효과가 있었다. 2형 당뇨병환자에게서 스타틴을 이용한 일차예방연구로는 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study(CARDS)가 대표적이다[29]. 심혈관질환 위험인자를 1개 이상 동반한 40-75세 2형당뇨병환자를 대상으로 아토바스타틴 10 mg을 투약한 결과, 평균 LDL콜레스테롤이 72 mg/dL로 기저 대비 39% 감소하였으며, 심혈관질환의 발생 위험은 37% 감소하였다. 심혈관질환의 병력이 있는 2형당뇨병환자에게서 스타틴 치료의 이차예방 효과를 증명한 대표적인 연구는 Treating to New Targets(TNT) 및 Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Trial(PROVE-IT)이다. 이 연구에서 아토바스타틴 80 mg을 투약하여 LDL콜레스테롤을 57-77 mg/dL로 유지한 경우는 저용량 스타틴으로 81-99 mg/dL로 유지한 경우에 비해 심혈관질환 발생이 의미있게 감소되었다[9,11]. 메타분석에서도 당뇨병환자에게서 스타틴 치료는 기저 LDL콜레스테롤 수치나 환자의 특성에 관계없이 LDL콜레스테롤을 1 mmol/L(38 mg/dL) 감소시킬 때 5년간 심혈관질환 발생을 23%까지 감소시켰다[30]. 이 메타분석에서 스타틴 치료의 이득은 1형당뇨병과 2형당뇨병에서 유사했다.

03. 위해

1) 간독성

0.5-2.0%에서 알라닌아미노기전달효소(alanine aminotransaminase)의 경한 상승이 발생하는데, 고강도 혹은 고용량의 스타틴을 사용하는 경우에 더 흔히 발생한다[31]. 간지방증에 의해 아미노기전달효소가 경하게 증가되어 있는 환자에게 스타틴의 사용이 간질환을 악화시키지는 않는다[32].

2) 근육독성

스타틴을 복용하는 환자 중 10-15%에서 근육통, 위약감 등을 호소하며 스타틴을 중단하는 경우가 있다[33]. 스타틴에 의한 근육손상의 빈도는 대조군에 비해 0.01% 높은 것으로 보고되고 있으며[34], 가장 심각한 근육손상은 횡문근융해(rhabdomyolysis)이고 빈도는 13/100,000 인년으로 보고되었다[35]. 횡문근융해가 발생하면 크레아틴인산화효소(creatine kinase)가 보통 정상의 10배 이상 증가한다.

3) 당뇨병

임상연구들에서 스타틴이 고혈당을 유발하고, 당뇨병의 발생을 증가시키는 결과를 보였다[34,36]. 스타틴 사용 중 발생하는 당뇨병은 고령에서 더 많고, 공복혈당 상승, 비만이나 인슐린저항성과 같은 당뇨병 위험인자를 가지고 있을 때 더 많이 발생한다[37]. 총 91,140명을 포함하는 13개 무작위대조군연구의 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[36].

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[37]. 그러나 아직 명확한 정보가 불충분하므로 임신 중이거나 임신을 준비하는 여성에서는 스타틴을 사용하지 말아야 한다.

04. 이득과 위해의 균형

당뇨병환자에게서 스타틴 치료의 심혈관계방이익은 일차예방과 이차예방 모두 무작위대조군연구를 통해 잘 증명되었다. 스타틴에 의한 당뇨병 발생이 보고되었으나, 심혈관질환 위험군에서 스타틴의 예방효과는 확실하다. 그러므로 스타틴 복용 후 당뇨병이 발생한 경우라도 스타틴을 중단하는 것보다, 당뇨병치료를 시작하면서 스타틴을 계속 유지하는 것이 심혈관질환 예방에 도움이 된다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

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

권고 7-2)

최대내약용량(maximum tolerable dose)의 스타틴으로 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브를 추가한다.

[무작위대조군연구, 제한적권고]

01. 근거수준

당뇨병환자에게서 스타틴과 에제티미브 병용치료의 심혈관질환에 대한 효과분석에 포함된 연구는 급성관상동맥증후군이 있었던 환자들을 대상으로 한 무작위대조군연구[16]와 이 연구의 당뇨병환자 하위군분석연구[38], 그리고 7개 무작위대조군연구들의 체계적문헌고찰[19]이다. Hong 등의 체계적문헌고찰은 총 28,191명을 포함하는 7개의 무작위대조군연구만을 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 '무작위대조군연구' 권고의 이득이 모든 경우에 적용되지 않으므로 권고등급은 '제한적권고'로 평가하였다.

02. 이득(편익)

1) 스타틴과 에제티미브 병용

스타틴 단독에 비해 스타틴과 에제티미브 병용은 LDL콜레스테롤을 15.20% 추가로 낮출 수 있다[39,40]. 스타틴과 에제티미

브 병용치료로 심혈관질환의 발생감소 효과를 본 대표적인 연구가 IMPROVE-IT이다. 이 연구는 급성관상동맥증후군으로 입원한 지 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[16]. 하위군분석에서는 당뇨병이 있는 경우 심혈관질환에 대한 상대위험도 감소가 14%로 나타나, 당뇨병환자에게서 심혈관질환의 예방효과가 더 잘 나타났다[38].

심혈관질환을 동반하지 않은 당뇨병환자만을 대상으로 스타틴과 에제티미브의 병용효과를 본 무작위대조군연구는 아직 없다. 안정협심증, 급성관상동맥증후군, 만성신장질환, 말초혈관질환 등의 환자군들을 대상으로 한 7개 무작위대조군연구의 메타분석에서도 당뇨병환자군에서 심혈관질환 위험이 11% 감소하였고, 비당뇨병군에 비해 효과가 더 좋은 것으로 나타났다[19].

2) 스타틴과 오메가-3 또는 파이프레이트 병용치료

에제티미브 외에 스타틴과 오메가-3의 병용치료, 스타틴과 파이프레이트 병용치료연구들이 있으며, 이들 병용치료들은 명확한 이득을 보이지는 않았다. 오메가-3지방산의 심혈관질환 예방효과를 보고자 한 연구들의 결과는 일관적이지 않다. Reduction of Cardiovascular Events With EPA.Intervention Trial(REDUCE-IT) 연구에서는 스타틴과 오메가-3지방산 중의 하나인 아이코사펜타엔산(eicosapentaenoicacid)의 병용치료가 심혈관질환 예방효과를 보였다[41]. 이 연구에서는 스타틴을 복용 중인 고중성지방혈증 환자에게 4 g의 icosapent ethyl을 추가한 결과, 스타틴 단독투여군에 비해 심혈관질환의 위험이 25% 감소하였다. 당뇨병환자만 따로 분석한 결과에서도 동일한 효과가 있었다. 그러나 당뇨병환자를 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-3지방산 병용치료가 심혈관질환 예방에 효과를 보이지 않았다[42].

2형당뇨병환자에게서 스타틴과 파이프레이트를 병용해 중성지방을 낮추고 HDL콜레스테롤을 올리는 것이 도움이 되는지 논란이 있다. ACCORD 연구에서 스타틴과 파이프레이트의 병용치료가 스타틴 단독치료에 비해 심혈관질환의 발생 위험을 낮추는데는 실패하였다. 그러나 하위군분석에서 전형적인 당뇨병 이상지질혈증(중성지방 204 mg/dL 이상이면서 HDL콜레스테롤 34 mg/dL 미만)이 있는 군에서는 심혈관질환의 예방 가능성을 시사한 바 있다[43]. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes(FIELD) 연구에서도 유사한 결과를 보였다[44,45]. 그러나 가장 최근에 발표된 Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes(PROMINENT)에서는 이상지질혈증을 동반한 2형당뇨병환자(95.7%가 이미 스타틴을 복용하고 있었음)에서 페마파이브레이트의 치료는 중성지방 수치를 포함한 지질 수치를 상당히 개선시켰으나 심혈관질환위험을 감소시키지 않았다[46]. 이는 파이프레이트를 이용한 중성지방 감소가 잔류 심혈관질환 위험을 줄이는 데 한계가 있음을 시사한다.

03. 위해

스타틴과 에제티미브 병용치료의 위해는 뚜렷하지 않다. 무작위대조군연구들에서 스타틴 단독치료와 비교하여 스타틴과 에제티미브의 병용치료에서 간기능이상, 근육증상, 당뇨병의 발생 등과 같은 이상반응은 차이가 없었다[16,19,38-40]. 스타틴과 에제티미브의 병용치료는 스타틴 단독치료에 비해 비용이 증가한다.

04. 이득과 위해의 균형

심혈관질환을 가지고 있는 당뇨병환자에게서 스타틴 단독치료로 목표치에 도달하지 않은 경우 에제티미브 병용치료의 심혈

관질환 예방이득이 무작위대조군연구를 통해 확인되었다. 심혈관질환이 없는 당뇨병환자에게서 스타틴 단독치료로 목표치에 도달하지 못했을 때 에제티미브를 병용하는 것이 목표치 도달에 도움이 증명되었고, 이는 심혈관질환 예방에 이득이 있을 것으로 기대된다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

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

권고 7-3)

심혈관질환이 있는 당뇨병환자에서 에제티미브를 추가한 후에도 목표치에 도달하지 못한 경우 스타틴과 PCSK9억제제의 병용을 고려한다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**

01. 근거수준

스타틴과 PCSK9억제제 병용치료의 심혈관질환에 대한 효과를 분석에 포함한 연구는 심혈관질환을 가지고 있는 환자를 대상으로 한 무작위대조군연구들[17,18]과 그 연구들의 당뇨병군 하위분석 결과[20,21], 그리고 39개 무작위대조군연구를 포함한 체계적문헌고찰이다[47]. 체계적문헌고찰은 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 '무작위대조군연구' 권고의 이득이 모든 경우에 적용되지 않으므로 권고등급은 '제한적권고'로 평가하였다.

02. 이득(편익)

스타틴을 최대내약용량으로 사용하고 있는 심혈관질환 위험이 높은 환자 혹은 2형당뇨병환자에게 PCSK9억제제인 에볼로쿠맵(evolocumab) 또는 알리로쿠맵(alirocumab)을 추가한 경우 LDL콜레스테롤이 36~59% 더 감소하였다[48-50]. 27,564명의 심혈관질환환자를 대상으로 한 FOURIER 연구에서는 스타틴에 에볼로쿠맵을 추가한 군에서 LDL콜레스테롤이 59% 감소했으며, 2.2년의 연구기간 동안 심혈관질환의 상대위험도가 15% 감소하였다[17]. 이 연구에서 11,031명의 당뇨병환자를 대상으로 한 하위군분석에서도 유사한 결과를 보였다[20]. 18,924명의 최근 급성관상동맥증후군이 있었던 환자들을 대상으로 한 ODYSSEYOUTCOMES 연구에서는 스타틴에 알리로쿠맵을 추가한 군에서 2.8년의 연구기간 동안 심혈관질환의 위험이 15% 의미있게 감소하였고[18], 당뇨병환자를 대상으로 한 하위군분석에서도 유사한 결과를 보였다[30]. 총 66,478명을 포함하는 39개 무작위대조군연구들의 문헌연구에서는 PCSK9억제제군이 대조군에 비교하여 전체사망률은 차이가 없었으나, 심근경색증, 뇌졸중, 관상동맥재개통 등의 위험이 의미있게 낮았다[47]. PCSK9를 표적으로 하는 siRNA인 인클리시란(Inclisiran)은 투여 간격이 6개월로 단일클론항체에 비해 투여 빈도를 줄일 수 있다. 심혈관질환자 또는 심혈관질환의 고위험군을 대상으로 한 ORION 연구에서 LDL콜레스테롤을 49~52 %까지 감소시켰으나[51], 심혈관질환 위험에 대한 효과는 근거가 필요하다.

03. 위해

스타틴과 PCSK9억제제 병용치료의 위해는 뚜렷하지 않다. 무작위대조군연구들에서 스타틴 단독치료와 비교하여 간기능이상,

근육증상, 신경인지기능, 당뇨병 발생 등과 같은 이상반응은 차이가 없었다[17,18,47]. 스타틴과 PCSK9억제제 병용치료는 스타틴 단독치료에 비해 비용이 증가하고, 특히 스타틴과 에제티미브 병용과 비교하여 비용의 증가가 훨씬 크다.

04. 이득과 위해의 균형

심혈관질환을 가지고 있는 당뇨병환자에게서 스타틴 단독치료로 목표치에 도달하지 않은 경우 PCSK9억제제를 병용하는 치료의 심혈관질환 예방이득이 무작위대조군연구를 통해 확인되었다. PCSK9억제제 병용치료에서 비용상승이 있지만 병용치료의 이득이 위해를 명확히 앞서는 것으로 판단된다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

현재로서는 스타틴 단독사용으로 LDL콜레스테롤 목표치에 도달하지 않을 경우, 에제티미브에 이어 순차적으로 고려하는 것이 좋다. 스타틴불내성으로 투약이 불가능한 경우 뱀피도익산(Bempedoic acid)으로 변경을 고려할 수 있다. 뱀피도익산은 스타틴불내성이 있는 심혈관질환자 또는 고위험군을 대상으로 한 CLEAR Outcomes 연구에서 위약 대비 심혈관질환(4P-MACE) 발생을 13% 감소시켰다[49]. 하위 분석에서 당뇨병환자에서도 심혈관질환 위험을 17% 감소시켰다[50].

권고 8.

고중성지방혈증(150 mg/dL 이상)의 경우 금주와 체중감소를 포함한 생활습관교정과 혈당조절 등의 이차적인 요인에 대한 치료를 우선적으로 한다. **[비무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 9.

심한 고중성지방혈증(500 mg/dL 이상)의 경우 급성체장염의 위험을 낮추기 위해 페노파이버레이트, 오메가-3지방산 등의 약물치료를 한다. **[비무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	1. 당뇨병환자의 고중성지방혈증(150 mg/dL 이상)에서 생활습관교정과 혈당조절 등의 이차적 요인치료를 우선적으로 시행하는 것이 중성지방 수치 개선에 효과적인가? 2. 심한 고중성지방혈증(500 mg/dL 이상)을 가진 당뇨병환자에서 페노파이버레이트나 오메가-3지방산 치료가 효과적인가?
------	---

고중성지방혈증이 심뇌혈관질환 발생의 위험인자로 작용하는지에 대해서는 많은 논란이 있으나, 중성지방상승은 LDL콜레스테롤 이외의 다른 동맥경화증 촉진요소인 잔여지단백입자(remnant particle)의 수를 반영하며, 소치밀저밀도지단백질(small dense LDL particle)의 증가와도 연관되어 있으므로, 심뇌혈관질환의 위험인자 중 하나라는 의견이 우세하다[23,52]. 중성지방은 특히 과체중, 비만, 대사증후군 및 당뇨병환자에게서 증가되며 2001년 ATP III 진료지침에서 대사증후군의 진단기준으로서 중성지방은 150 mg/dL 이상을 제한하였고, 이 기준을 중성지방의 조절 목표로 권고한다[25].

고중성지방혈증의 경우 중성지방을 증가시킬 수 있는 2차적인 원인(체중증가, 음주, 탄수화물 섭취 과다, 만성신장질환, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 임신, 에스트로젠, 타목시펜, 글루코코티코이드 등의 투약력) 및 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적인 문제가 있는지 확인하는 것이 필요하다. 당뇨병환자에게서 체중감소, 신체활동증가, 금주를 포함한 의학영양요법 등의

생활습관교정은 고중성지방혈증의 치료에 효과적이며 일부 환자에게서 죽상경화심혈관질환의 위험요소를 감소시킬 수 있다 [53]. 혈당이 조절되지 않을 경우 고중성지방혈증이 악화되며, 엄격한 혈당조절은 중성지방을 낮출 수 있다. 2차적 원인이 있는 경우 원인에 대한 치료를 우선적으로 고려한다.

중성지방 농도가 500 mg/dL 이상으로 상승된 경우에는 급성췌장염의 위험이 증가한다고 알려져 있으므로 급성췌장염을 예방하기 위해 저지방식사, 금주와 함께 파이프레이트, 오메가-3지방산 등의 즉각적인 약물치료를 고려한다. 중성지방이 200-499 mg/dL인 경우, 일차적 치료목표는 심혈관위험도에 따른 LDL콜레스테롤의 조절이며 LDL콜레스테롤을 목표치 미만으로 낮추기 위해 우선적으로 치료적 생활습관교정과 스타틴 치료를 권고한다. 치료적 생활습관교정과 스타틴 약물치료를 통하여 LDL콜레스테롤 목표 달성 후에도 중성지방이 200 mg/dL 이상이면 파이프레이트, 오메가-3지방산 등의 약물치료를 고려할 수 있다. 중성지방 조절을 위한 단일약물 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수 있다.

참고문헌

- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;56:1113-32.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
- Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheets in Korea 2024. Seoul: Korean Diabetes Association; 2024.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2023. Diabetes Care 2023;46(Suppl 1):S158-90.
- Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, Lee EY, Kim BJ, Kim EM, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia in Korea. Korean J Intern Med 2019;34:1171.
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, 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.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, 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.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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.
- Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. Eur Heart J 2006;27:2323-9.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, 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.
- Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, 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.
- Moon MK, Noh J, Rhee EJ, Park SH, Kim HC, Kim BJ, et al. Cardiovascular outcomes according to comorbidities and low-density lipoprotein cholesterol in Korean people with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab J 2023;47:45-58.
- Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci (Lond) 2001;101:671-9.
- 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.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, 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.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097-107.

- Hong N, Lee YH, Tsujita K, Gonzalez JA, Kramer CM, Kovarnik T, 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.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, 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.
- Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, 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.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;139:e1082-143.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111-88.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation 1989;79:8-15.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004;110:227-39.
- Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, 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.
- Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Acad Nutr Diet 2015;115:1447-63.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, 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.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, 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.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, 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.
- Dale KM, White CM, Henyan NN, Kluger J, Coleman CI. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. Am J Med 2007;120:706-12.
- Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. J Hepatol 2015;63:705-12.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients: the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther 2005;19:403-14.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006;97(8A):52C-60C.
- Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, 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.
- Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: a systematic review. J Clin Lipidol 2016;10:1081-90.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, 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.
- Ben-Yehuda O, Wenger NK, Constance C, Zieve F, Hanson ME, Lin JX, 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.
- Bays HE, Conard SE, Leiter LA, Bird SR, Lowe RS, Tershakovec AM. Influence of age, gender, and race on the efficacy of adding ezetimibe to atorvastatin vs. atorvastatin up-titration in patients at moderately high or high risk for coronary heart disease. Int J Cardiol 2011;153:141-7.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:11-22.
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, 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.
- ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-74.
- Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetes Care 2009;32:493-8.

45. Hermans MP. Impact of fenofibrate on type 2 diabetes patients with features of the metabolic syndrome: subgroup analysis from FIELD. Curr Cardiol Rev 2010;6:112-8.

46. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. N Engl J Med 2022;387:1923-34.

47. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2022;43:e17-25.

48. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, 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.

49. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med 2015;13:123.

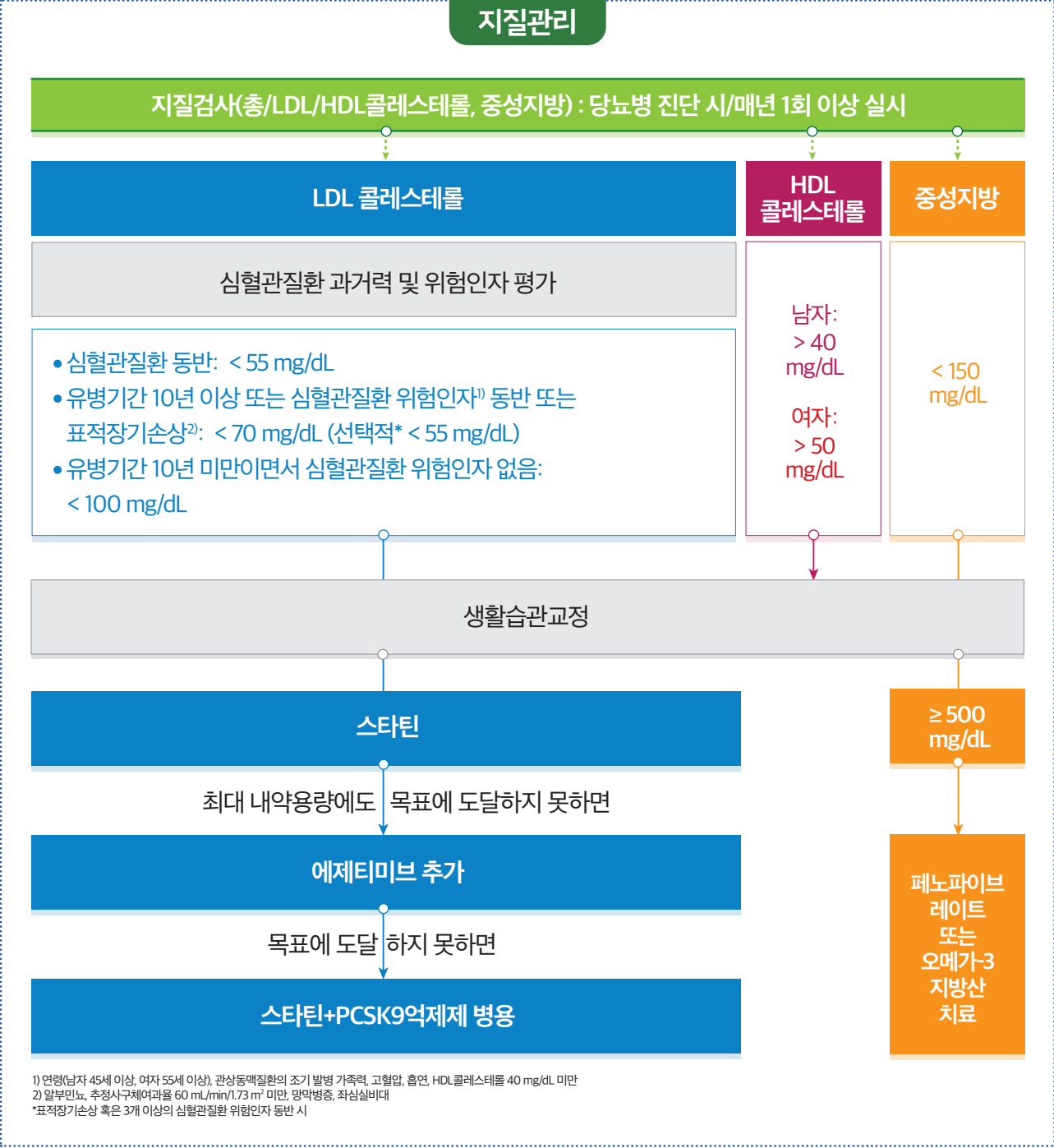
50. Rosenson RS, Daviglus ML, Handelsman Y, Pozzilli P, Bays H, Monsalvo ML, et al. Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study. Diabetologia 2019;62:948-58.

51. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med 2020;382:1507-19.

52. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet 2010;375:1634-9.

53. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2969-89.

그림 7-2.1 지질관리



7-3. 항혈소판제 사용

1. 심혈관질환을 동반한 성인 당뇨병환자에게 이차예방 목적으로 아스피린(1일 100 mg)을 사용한다.
[무작위대조군연구, 일반적권고]
2. 심혈관질환을 동반한 성인 당뇨병환자가 아스피린 알레르기가 있는 경우 클로피도그렐(1일 75 mg)을 사용한다.
[무작위대조군연구, 제한적권고]
3. 심혈관질환의 위험이 높으나 출혈 위험이 높지 않은 성인 당뇨병환자에게 일차예방 목적으로 아스피린 (1일 100 mg)을 사용할 수 있다. [무작위대조군연구, 제한적권고]

권고 1.

심혈관질환을 동반한 성인 당뇨병환자에게 이차예방 목적으로 아스피린(1일 100 mg)을 사용한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	심혈관질환을 동반한 성인 당뇨병환자에서 아스피린(1일 100 mg) 사용이 이차예방에 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

다수의 대규모 무작위대조군연구와 16개의 무작위대조군연구를 분석한 메타분석 결과를 고려해서 평가하였으므로 근거수준은 '무작위대조군연구'로 평가하였다.

02. 이득(편익)

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

03. 위해

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

04. 이득과 위해의 균형

이차예방 목적으로 아스피린을 투여하는 것은 위해보다 이득이 크므로, 심혈관질환 병력이 있는 당뇨병환자에게는 이차예방 목적으로 아스피린을 권고한다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

이차예방 목적의 아스피린 투여는 위해보다 이득이 크다고 판단되지만, 출혈 위험에 대한 주의는 필요하다. 최근에는 아스피린 이외의 다른 항혈소판제 사용에 대한 연구나, 다른 항혈소판제 혹은 항응고제와의 병합요법에 대한 연구들이 활발히 이뤄지고 있다. 급성관상동맥증후군이 발생한 당뇨병환자에게는 아스피린과 함께 보라파사나 티카그렐로 등 P2Y12수용체길항제 병용요법을 일정 기간 사용하는 것은 주요 출혈의 위험을 높이지만, 심혈관질환 위험을 낮출 수 있음이 다양한 연구에서 확인되었다[2-4]. 최근에는 관상동맥질환이나 말초동맥질환이 있으나 출혈위험성이 낮은 당뇨병환자에게 아스피린과 비타민 K 비의존성 경구용 항응고제(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC) 계열인 리바룩사반을 병합하는 것이 아스피린 단독요법에 비해 심혈관질환 예방효과가 우월함이 대규모 임상연구에서 확인되었다[5-8]. 그러나 전체사망률은 줄었지만 명확하게 출혈위험을 높이므로, 심혈관질환 예방과 출혈의 위험도에 대해 충분한 상의 후 결정하는 것이 필요하다.

권고 2.

심혈관질환을 동반한 성인 당뇨병환자가 아스피린 알레르기가 있는 경우 클로피도그렐(1일 75 mg)을 사용한다.

[무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	심혈관질환을 동반한 성인 당뇨병환자 중 아스피린 알레르기가 있는 경우, 클로피도그렐(1일 75 mg) 사용이 이차예방에 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

다수의 무작위대조군연구 및 1개의 메타분석연구를 평가하였으므로 근거수준은 '무작위대조군연구'로 평가하였다.

02. 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%, $P = 0.043$)[9]. 또한 3,866명의 당뇨병환자를 추가분석한 결과 클로피도그렐의 심혈관질환 예방효과가 아스피린보다 크게 나타나(발생률: 15.6% vs. 17.7%, $P = 0.042$), 아스피린 대체 약물로서의 가능성을 시사하였다[10].

2020년에 6개의 연구로부터 총 9,218명의 당뇨병환자를 대상으로 하여 아스피린과 클로피도그렐의 심혈관질환 이차예방 효과를 비교한 메타분석이 발표되었으며, 두 약물 사용에 따른 사망률, 뇌졸중 재발, 치명적 뇌경색, 심근경색증 발생 위험의 차이는 없었다[11].

03. 위해

CAPRIE 연구에서 모든 출혈의 위험도는 아스피린과 클로피도그렐 사용군에서 비슷하였으나, 위장관출혈(2.66% vs. 1.99%, $P < 0.05$)과 비치명적 뇌출혈(0.53% vs. 0.39%, $P < 0.05$)은 아스피린군에서 의미있게 높았다[9]. 당뇨병환자에게서 시행한 하위군분석에서도 아스피린군에서 출혈위험도가 더 높았다(2.8% vs. 1.8%, $P = 0.031$)[10]. 당뇨병환자에게서 아스피린과 클로피도그렐의 일차예방 효과를 확인한 메타분석에서는 두 약물 사용에 따른 뇌출혈의 위험도에는 차이가 없었으며, 주요출혈이나 위장관출혈에 대해서는 분석을 시행하지 않았다[11].

04. 이득과 위해의 균형

당뇨병환자에게서 아스피린과 클로피도그렐 사용은 심혈관질환의 일차예방 효과가 확인되었으며, 특히 클로피도그렐은 아스피린 대비 심혈관질환 일차예방 효과가 비슷하거나 더 좋았고 출혈위험도는 차이가 없었으므로, 아스피린을 사용할 수 없는 경우에는 클로피도그렐을 사용하는 것이 위해보다 이득이 크다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

아스피린 사용 시 혈소판활성화 과정에서 트롬복세인 A2와는 독립적으로 작용하는 많은 우회적 통로들에 의해 아스피린저항성이 발생할 수 있으며, 특히 당뇨병환자에게서 그 빈도가 더 높다고 알려져 있다[12]. 국내 11개 병원에서 1,045명의 당뇨병환자를 대상으로 실시한 연구에서도 9.8%의 아스피린저항성 환자가 확인되었다[13]. 이러한 상황을 고려할 때 클로피도그렐 등 다른 항혈소판제의 투여가 대안이 될 수 있겠다.

권고 3.

심혈관질환의 위험이 높으나 출혈 위험이 높지 않은 성인 당뇨병환자에게 일차예방 목적으로 아스피린(1일 100 mg)을 사용할 수 있다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**

핵심질문	심혈관질환의 위험이 높으나 출혈 위험이 높지 않은 성인 당뇨병환자에서 아스피린(1일 100 mg) 사용이 일차예방에 효과적이고 안전한가?
------	--

01. 근거수준

다수의 무작위대조군연구 및 이를 분석한 메타분석을 평가하였으며, 특히 당뇨병환자만을 대상으로 하는 높은 질의 잘 계획된 연구를 포함하고 있으므로 근거수준은 ‘무작위대조군연구’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

ATT 연구는 아스피린의 일차예방 효과를 관찰한 6개의 임상연구에 대한 메타분석으로, 전체 95,000명 중 약 4,000명의 당뇨병환자가 포함되었으며 당뇨병군과 비당뇨병군에서 결과의 차이는 없었다. 아스피린(75-500 mg) 사용군에서 전체 혈관질환의 발생 위험도는 12%, 비치명적 심근경색증은 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 당뇨병환자 2,539명을 대상으로 아스피린(1일 81-100 mg)의 심혈관 질환 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[14]. 최근 아스피린의 일차예방 효과에 대한 대규모 임상연구 결과가 차례로 발표되었는데, 40세 이상의 영국 당뇨병환자 15,480명을 대상으로 아스피린의 일차예방 효과를 7.4년 동안 관찰한 A Study of Cardiovascular Events in Diabetes(ASCEND) 연구 결과, 저용량(1일 100 mg) 아스피린을 사용한 군에서 심각한 혈관질환 발생률은 대조군 대비 12%(8.5% vs. 9.6%, $P = 0.01$) 낮쳤다[15]. 또한 당뇨병 또는 관상동맥질환의 병력이 없고 출혈위험도가 높지 않은 남자 55세 이상, 여자 60세 이상의 중등도 심혈관위험 동반환자에게서 아스피린의 일차예방 효과를 관찰한 Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events(ARRIVE) 연구에서는 주요심혈관질환 예방효과는 관찰되지 않았다[16]. 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[17].

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 당뇨병환자였다. 아스피린군에서 모든 심혈관질환 위험도, 심근경색증, 허혈뇌졸중의 발생 위험이 각각 11%, 15%, 19% 감소하였으나, 심혈관 사망률과 총사망률에서는 차이가 없었다. 그러나 당뇨병환자를 대상으로 한 하위군분석에서는 유효성 변수인 심혈관질환 위험도만 10% 낮추었으며, 다른 위험도에서는 차이가 없었다[18]. 또한 당뇨병환자만을 대상으로 시행한 다른 메타분석에서는 10개의 연구에서 33,679명을 대상으로 분석하였으며, 아스피린 투여는 주요심혈관질환 위험도, 총사망률, 심혈관 항혈소판제 사용 사망률, 심근경색증 및 뇌졸중 등 모든 위험도를 낮추지 못하였다[19]. 10개 연구의 34,069명의 당뇨병환자만을 대상으로 하여 기저 심혈관위험도에 따라 분석한 최근 메타분석 결과, 저위험군에서는 위험도를 낮추지 못하였으며, 중등도/고위험군에서는 주요심혈관질환 위험도를 12% 낮추었다[20].

03. 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 출혈위험도의 차이는 없었으나[13], 2017년에 발표된 JPAD 10년 추적연구 결과에서는 아스피린군에서 심혈관질환 위험도의 유의한 감소나 출혈뇌졸중의 증가는 없었고, 반면 위장관출혈은 비사용군 대비 유의하게 증가하였다(2% vs. 0.9%, $P = 0.03$)[21]. 당뇨병환자를 대상으로 한 ASCEND 연구에서 주요 출혈사건은 29%(4.1% vs. 3.2%, $P = 0.003$) 증가하여, 심혈관질환 예방효과보다 출혈위험이 더 높은 것으로 나타났다[14]. 또한 ARRIVE 연구에서 아스피린군에서 출혈위험도는 2.11배(95% CI 1.36 to 3.28, $P = 0.0007$) 높았으며[15], 70세 이상의 노인을 대상으로 한 ASPREE 연구에서도 주요 출혈위험도는 1.38배 증가하였다(95% CI 1.18 to 1.62, $P < 0.001$)[16]. 국내에서는 건강보험심사평가원의 2005-2009년 자료를 바탕으로 40세 이상의 당뇨병환자에게서 허혈뇌졸중 발생의 일차예방을 위한 저용량 아스피린의 효과를 분석한 후향적코호트연구 결과가 2015년에 발표되었다. 저용량(1일 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[22]. 2019년에 발표된 메타분석 결과 아스피린의 사용은 주요 출혈위험도를

1.43배 높였고, 특히 주요 위장관출혈을 1.56배 높였다. 당뇨병환자에서 하위군분석을 시행한 결과, 주요 출혈위험도를 1.29배, 주요 위장관출혈을 1.35배 높였다[18]. 당뇨병환자만을 포함하여 분석한 다른 메타분석 결과에서도 주요 출혈을 각각 1.29배, 1.38배 높였다[19-20].

04. 이득과 위해의 균형

당뇨병환자에게서 일차예방을 위한 아스피린의 사용은 심혈관질환 예방효과와 출혈위험성을 충분히 고려하여 결정하는 것이 필요하다. 현재까지의 연구 결과를 반영한다면 70세 이상 고령이거나 심혈관위험도가 낮은 경우 아스피린의 사용은 이득 대비 부작용 발생의 위험도가 높을 것으로 예측된다. 2023년 미국당뇨병학회에서는 혈관질환의 병력이 없는 50세 이상의 당뇨병환자 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 하고 있다[23].

참고문헌

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, 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. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. N Engl J Med 2019;381:1309-20.

3. Leiter LA, Bhatt DL, McGuire DK, Teoh H, Fox K, Simon T, et al. Diabetes-related factors and the effects of ticagrelor plus aspirin in the THEMIS and THEMIS-PCI trials. J Am Coll Cardiol 2021;77:2366-77.

4. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K, 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.

5. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377:1319-30.

6. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS, Verma S, et al. Role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes mellitus and cardiovascular disease: insights from the COMPASS trial. Circulation 2020;141:1841-54.

7. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. N Engl J Med 2020;382:1994-2004.

8. Xie C, Hang Y, Zhu J, Li C, Jiang B, Zhang Y, et al. Benefit and risk of adding rivaroxaban in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol 2021;44:20-6.

9. 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.

10. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2002;90:625-8.

11. Qin ZY, Yang XF, Lian CY, Yan XJ, Lin MS, Bundhun PK, 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.

12. Angiolillo DJ, Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:375-88.

13. Kim JD, Park CY, Ahn KJ, Cho JH, Choi KM, Kang JG, 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.

14. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, 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.

15. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med 2018;379:1529-39.

16. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, 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.

17. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. N Engl J Med 2018;379:1519-28.

18. 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.

19. Khan SU, Ul Abideen Asad Z, Khan MU, Talluri S, Ali F, Shahzeb Khan M, 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.

20. Masson W, Barbagelata L, Lavalle-Cobo A, Lobo M, Masson G, Nogueira JP, et al. Low-doses aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: meta-analysis stratified by baseline cardiovascular risk. Diabetes Metab Syndr 2022;16:102391.

21. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, 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.

22. Kim YJ, Choi NK, Kim MS, Lee J, Chang Y, Seong JM, 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.

23. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2023. Diabetes Care 2023;46(Suppl 1):S158-90.



08

당뇨병합병증관리

8-1. 당뇨병신장질환

1. 당뇨병 진단 시 그리고 적어도 1년마다 요알부민배설량과 추정사구체여과율을 평가해야 한다.
[비무작위대조군연구, 일반적권고]
2. 당뇨병신장질환의 발생과 진행을 억제하기 위하여 혈당과 혈압을 최적으로 조절해야 한다.
[무작위대조군연구, 일반적권고]
3. 당뇨병신장질환 환자에게서 단백질의 과다한 섭취나 제한(1일 0.8 g/kg 이하)은 피한다.
[무작위대조군연구, 일반적권고]
4. 고혈압과 알부민뇨를 동반한 당뇨병환자에게서 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신II수용체차단제를 사용한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
5. 혈압이 정상인 환자에게는 당뇨병신장질환의 일차예방 목적으로 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신II수용체차단제의 사용을 권고하지 않는다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
6. 알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 감소한 경우, 당뇨병신장질환의 진행 억제를 위해 신장이억이 입증된 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
7. SGLT2억제제는 신대체요법을 시작하기 전까지 유지할 수 있다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
8. 알부민뇨가 있고 추정사구체여과율이 감소되어 있으며 혈중 칼륨이 정상인 2형당뇨병환자에서, 당뇨병신장질환의 진행 억제를 위해 심혈관 및 신장이억이 입증된 비스테로이드 미네랄코티코이드수용체길항제를 고려한다.
[무작위대조군연구, 일반적권고]
9. 심혈관위험이 높은 2형당뇨병환자에서, 알부민뇨의 진행을 억제하기 위해 심혈관 및 신장이억이 입증된 GLP-1수용체작용제를 고려할 수 있다. [무작위대조군연구, 제한적권고]
10. 원인이 불명확한 신장질환 또는 진행한 신장병증(추정사구체여과율 30 mL/min/1.73 m² 미만)의 경우에는 신장전문인에게 의뢰한다. [전문가의견, 일반적권고]

권고 1.

당뇨병 진단 시 그리고 적어도 1년마다 요알부민배설량과 추정사구체여과율을 평가해야 한다.

[비무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병환자에게 요알부민배설량과 사구체여과율 평가는 매년 하는 것이 효과적일까?
------	---

01. 근거수준

당뇨병이 있을 때 요알부민배설량과 추정사구체여과율을 시행해야 되는 시기와 횟수에 대한 무작위연구는 없다. 그러나, 당뇨병 진단 시에 신장질환이 동반되어 있는 연구결과들이 있으며, 공인된 국내외 진료지침에서 당뇨병신장질환의 조기발견, 진행의 모니터링, 동반된 신장질환 파악, 만성신장질환의 합병증, 신장내과 의뢰 여부 등의 판단을 위하여 최소 1년마다 검사를 권고하고 있다. 따라서, 본 권고의 권고수준은 '비무작위대조군연구'로 권고이득이 위해에 비해 우위하므로 '일반적권고'로 평가하였다.

02. 이득(편익)

지속적인 알부민뇨는 1형당뇨병에서 당뇨병신장병증의 초기 단계로 나타나며, 2형당뇨병에서는 신장질환 발생의 지표일 뿐 아니라 심혈관질환의 위험도를 나타내는 지표이기도 하다. 그러나, 알부민/크레아티닌비(urinaryalbumin-to-creatinine ratio, UACR)가 30-299 mg/g인 1형당뇨병환자의 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 말기 신장질환으로 이행될 수 있다[1-3].

당뇨병신장질환을 진단하기 위해서는 알부민뇨를 측정하고 사구체여과율을 측정한다. 알부민뇨는 무작위단회뇨에서 UACR을 측정하며 30 mg/g 이상일 때로 정의한다. 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.

추정사구체여과율은 혈청 크레아티닌을 이용한 공식으로 계산하는데, Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration(CKD-EPI)법이 일반적으로 선호되며[4], 60 mL/min/1.73 m² 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(그림 8-1.1)[6].

UACR과 추정사구체여과율은 당뇨병신장질환의 조기발견, 진행의 모니터링, 동반된 신장질환 파악, 만성신장질환의 합병증, 신장내과 의뢰 여부 등의 판단을 위하여 최소 1년마다 검사하며, 이상이 있을 경우 더 자주 평가한다.

03. 위해 및 이득과 위해의 균형

권고의 실행에 따른 위해는 뚜렷하지 않으며 미실행에 의한 신장질환 조기발견의 지연으로 인한 부작용이 더 크다.

권고 2.

당뇨병신장질환의 발생과 진행을 억제하기 위하여 혈당과 혈압을 최적으로 조절해야 한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병환자에게 신장질환의 발생을 예방하고 진행을 억제하기 위해 혈당과 혈압은 어느 정도로 조절하는 것이 효과적일까?
------	--

01. 근거수준

당뇨병신장질환 진행에 대하여 유일하게 입증된 1차예방 개입은 혈당과 혈압조절이다. 당뇨병환자에서 혈당과 혈압조절을 최적으로 하는 경우 당뇨병신장질환의 발생과 진행을 억제하는 것을 보여준 여러 무작위대조군연구와 메타분석을 근거로, 근거수준은 ‘무작위대조군연구’로 평가하고, 권고범위는 ‘일반적권고’로 하였다.

02. 이득(편익)

1형당뇨병환자에서 인슐린을 사용하여 혈당을 낮춘 당뇨병관리 및 합병증시험(DCCT)/당뇨병개입 및 합병증역학(EDIC) 연구와 다양한 약물을 사용하여 2형당뇨병환자의 혈당을 낮추었던 연구에서 혈당 감소 자체가 만성신장질환 발생과 진행을 예방하였다[7-14]. UKPDS에서 집중혈당조절군(설포닐유레아-인슐린 치료군)은 관행적치료군에 비해 말기신장질환을 포함한 종합적 미세혈관합병증 종말점을 23% 감소시켰다[15]. ADVANCE 연구에서는 집중혈당조절군에서 관행적치료군 대비 종합적 신장종말점을 포함한 미세혈관합병증 종말점을 14% 감소시켰고, VADT 연구에서는 단백뇨 발생을 유의하게 감소시켰다[10,16]. UKPDS와 ADVANCE 연구의 장기 추적관찰에서 집중혈당조절의 이점은 더욱 두드러지게 나타났다[12,17].

고혈압은 만성신장질환의 발병 및 진행에 대한 강한 위험요인으로[18] 항고혈압요법은 알부민뇨의 위험을 줄이고[19,20], 확립된 만성신장질환(eGFR <60 mL/min/1.73 m²과 UACR ≥ 300 mg 크레아티닌)이 있는 1형 또는 2형당뇨병환자에서 ACE억제제 또는 ARB요법은 말기신장질환으로 진행하는 위험을 감소시킨다[21-28]. 항고혈압요법은 심혈관질환의 위험을 낮추므로[29] 모든 당뇨병환자의 심혈관질환 사망률을 줄이고 만성신장질환 진행을 늦추기 위해 혈압 수치 <130/80 mmHg를 권장한다. 만성신장질환 진행(특히 알부민뇨가 있는 사람)과 심혈관질환의 위험이 더 높은 일부 경우(알부민뇨가 많이 높은, 크레아티닌 1 g당 300 mg 이상)에서 더 낮은 혈압 목표가 적합할 수 있으며, 개인의 예상 이점과 위험에 따라 고려하여야 한다. UKPDS 연구에서 적극적으로 혈압을 조절한 군에서 당뇨병신장질환의 발생이 억제되었다[20]. 심혈관사망과 신장병증 진행을 억제하기 위해 혈압을 130/80 mmHg 미만으로 조절할 것으로 권고한다.

03. 위해

집중적으로 혈당을 관리할 때에 발생하는 부작용(저혈당증과 사망률)이 만성신장질환이 있는 경우에 증가하는 연구 결과가 있다[30]. 2형당뇨병에서 집중적인 혈당조절의 효과가 신장기능 증가로 나타나기까지 최소 2년, 1형당뇨병의 경우 10년 이상의 시간이 걸렸다[12,31,32]. 만성신장질환이 만연하고 상당한 합병증이 있는 일부 환자의 경우 저혈당 위험을 줄이기 위해 치료를 덜 집중적으로 할 수 있다[6]. 진행한 만성신장질환 단계에서 당화혈색소 수치는 신뢰도가 낮을 수 있다.

혈당과 혈압을 엄격하게 조절할 때 저혈압, 실신, 낙상, 급성신손상, 전해질 이상 등의 부작용이 있었고, 특히 노인, 만성콩팥병, 노쇠한 경우에는 부작용 발생 위험이 커진다.

04. 위해와 이득의 균형 및 지침 사용시 고려사항

당뇨병환자의 만성신장질환에 대한 유일하게 입증된 1차예방 개입은 혈당과 혈압조절이다. 당뇨병환자의 혈당과 혈압조절은 여러 요인들이 복합적으로 작용하므로 혈당조절 상태, 당뇨병 유병기간, 합병증 정도, 동반질환 유무 등을 고려해 개별화해야 한다.

권고 3.

당뇨병신장질환 환자에게서 단백질의 과다한 섭취나 제한(1일 0.8 g/kg 이하)은 피한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병신장질환 환자에게 단백질 섭취를 제한하는 것이 이득이 있을까?
------	---------------------------------------

01. 근거수준

당뇨병신장질환 혹은 만성신장질환 환자를 대상으로 한 무작위대조군연구와 메타분석 결과들을 근거로 하여 근거수준은 ‘무작위대조군연구’로, 대상자 대부분에 적용되어 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

투석을 하지 않는 당뇨병신장질환 1-4기 환자에서 저단백식이(1일 0.6-0.8 g/kg)를 12개월 이상 유지하는 것은 일반단백식이(1일 1.0 g/kg 이상) 대비 사구체여과율이나 크레아티닌 청소율의 연간 감소에 유의미하거나 유익한 효과를 나타내지 않았다[33]. 투석을 하지 않는 만성신질환 4-5기 환자에서 비단백식이(1일 0.5 g/kg 미만)는 저단백식이(1일 0.6-0.8 g/kg)에 비해 신장투석 시작 시기를 늦출 수 있었다. 하지만 당뇨병 유무에 따른 하위분석 시 이 연관성은 비당뇨병신질환 환자에서만 유효하였다[34]. 당뇨병신장질환 환자에서 저단백식이(1일 0.6-0.8 g/kg)는 일반단백식이 대비 요중 요소와 당화혈색소를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났으나 다른 신장 기능 및 심혈관 위험요인(혈당, 체중, 지질, 혈압)에 대해 유의미하거나 유익한 효과를 나타내지 않았다[35].

03. 위해

단백질의 과다한 섭취나 제한을 피하는 것의 위해는 뚜렷하지 않다. 다만 당뇨병신장질환 환자의 영양상태를 평가하여 일일 단백질 섭취량이 부족하지 않은 지에 대한 파악과 개별화된 단백질 식단 처방이 필요하다[36].

04. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

선행연구들은 표본 크기가 작아 저단백식이가 여러 가지 결과에 미치는 영향을 판단하기에는 불충분하다. 다양한 당뇨병신질환 단계와 적절한 후속 조치에 중점을 둔 보다 대규모의 실용적인 무작위대조군연구가 필요하다[33]. 결과 측정에는 알부민뇨, 단백뇨, 신기능 변화뿐만 아니라 신부전 및 사망 발생도 포함되어야 하겠다.

권고 4.

고혈압과 알부민뇨를 동반한 당뇨병환자에게서 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신Ⅱ수용체차단제를 사용한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

권고 5.

혈압이 정상인 환자에게는 당뇨병신장질환의 일차예방 목적으로 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신Ⅱ수용체차단제의 사용을 권고하지 않는다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	당뇨병신장질환의 진행을 억제하기 위해 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신Ⅱ수용체차단제를 사용하는 것이 이득이 있을까?
-------------	---

01. 근거수준

당뇨병신장질환 혹은 만성신장질환 환자를 대상으로 한 무작위대조군연구와 메타분석 결과들을 근거로 하여 근거수준은 '무작위대조군연구'로, 대상자 대부분에 적용되어 '일반적권고'로 평가하였다.

02. 이득(편익)

UKPDS 연구에서 적극적 혈압조절이 당뇨병신장질환의 발생을 억제하였다[20]. 일반적으로 심혈관사망과 신장병증 진행을 억제하기 위해 혈압을 140/90 mmHg 미만으로 조절할 것으로 권고한다. 한편 혈압을 130/80 mmHg 이하로 더 철저히 조절하는 것은 부작용 대비 이득이 더 크다고 생각되는 환자에게서 고려할 수 있다.

추정사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m² 미만이고 UACR이 300 mg/g 이상의 알부민뇨가 있는 당뇨병환자의 항고혈압제로 신장병증 진행에 억제효과가 규명된 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신Ⅱ수용체차단제가 권고된다[21,22,24]. 좀 더 낮은 수준의 알부민뇨(UACR 30-300 mg/g)를 가진 환자에게는 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신Ⅱ수용체차단제가 알부민뇨의 진행을 억제한다고 밝혀졌으나, 말기신장질환으로의 진행을 억제하는지는 명확하지 않다[24,26].

03. 위해

사구체여과율이 감소된 환자에서 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신Ⅱ수용체차단제 복용 중 혈청 크레아티닌과 칼륨이 증가될 수 있으므로 모니터링이 필요하다.

04. 이득과 위해의 균형

알부민뇨 존재 여부와 관계없이 혈압이 정상인 당뇨병환자에게서는 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신Ⅱ수용체차단제는 당뇨병신장질환의 발생을 억제하지 못해 일차예방 목적으로는 권고되지 않는다[27]. 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신Ⅱ수용체차단제의 병용요법은 만성신장질환과 심혈관질환에 부가적인 효과가 없을 뿐만 아니라 고칼륨혈증이나 급성신장손상 같은 부작용 증가로 인해 권고되지 않는다[37].

권고 6.

알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 감소한 경우, 당뇨병신장질환의 진행 억제를 위해 신장이익이 입증된 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 7.

SGLT2억제제는 신대체요법을 시작하기 전까지 유지할 수 있다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	당뇨병신장질환의 진행을 억제하기 위해 SGLT2억제제를 사용하는 것이 이득이 있을까?
-------------	---

01. 근거수준

무작위대조군연구와 메타분석을 통해 알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 감소된 당뇨병환자에게 당뇨병약물을 선택할 때 SGLT2억제제가 당뇨병신장질환의 진행 억제에 이득이 있는 것이 확인되어 근거수준은 '무작위대조군연구', 권고범위는 '일반적권고'로 평가하였다.

당뇨병신장질환 환자에서 신대체요법 시작 전까지 SGLT2억제제를 유지했을 때 신장기능 저하를 억제하고 말기신장질환으로 진행을 지연시키는 것이 확인되어 근거수준은 '무작위대조군연구', 권고범위는 '일반적권고'로 평가하였다.

02. 이득(편익)

SGLT2억제제의 신장보호 효과는 EMPA-REG OUTCOME[38], DECLARE-TIMI 58[39], DAPA-CKD [40], EMPA-KIDNEY[41]와 같은 대규모 무작위대조군연구에서 입증되었다. EMPA-REG OUTCOME 및 DECLARE-TIMI 58 연구에서 SGLT2억제제의 장기 사용이 위약 대비 추정사구체여과율 감소를 억제하는 효과가 있음을 확인하였으나, 두 연구 모두 종합적 신장종말점을 이차종말점으로 설정한 한계가 있다.

신장질환종말점을 일차종말점으로 계획한 DAPA-CKD 및 EMPA-KIDNEY 연구는 당뇨병 유무와 상관없이 만성신장질환 환자를 대상으로 연구가 진행되었다. DAPA-CKD 연구에서는 만성신장질환 환자(추정사구체여과율 25-75 mL/min/1.73 m², UACR 200-5000 mg/g)를 대상으로 다파글리플로진이 사구체여과율 50% 이상 감소, 말기 신장질환, 신장질환이나 심혈관질환으로 인한 사망 등의 종합적 신장종말점에서 위약 대비 39% 감소를 보였으며, 당뇨병환자만을 대상으로 할 때도 36% 감소가 확인되었다. EMPA-KIDNEY 연구는 당뇨병 유무와 상관없이 만성신장질환 환자(추정사구체여과율 20-45 mL/min/1.73 m², 또는 추정사구체여과율 45-90 mL/min/1.73 m²이면서 UACR 200 mg/g 이상)를 대상으로 하여 엠파글리플로진 투약이 종합적 신장 종말점에서 28% 위험 감소를 보였다.

SGLT2억제제는 2형당뇨병환자에게서 신장질환(합병증)의 진행을 억제하는 명백한 효과가 있으며, 알부민뇨의 진행, 사구체여과율의 악화, 신대체요법의 시작 등 다양한 수준에서 긍정적인 영향을 미치는 것으로 보인다[42]. 이러한 근거는 대부분 심혈관질환이 있거나, 심혈관질환의 고위험군, 혹은 만성신장질환이 있는 2형당뇨병환자를 대상으로 한 대규모 임상연구에 기반하고 있으므로, 해당 환자군에서의 사용을 권고할 수 있다.

따라서 신장질환의 발생 및 진행 위험이 높은 환자군, 즉 알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m² 미만으로 감소된 환자에게서 SGLT2억제제의 사용을 권고한다. DAPA-CKD 및 EMPA-KIDNEY 연구에 근거해 추정사구체여과율이 20 mL/min/1.73 m² 이상의 만성신장질환 환자에서 SGLT2억제제 사용이 권장되며, 신대체요법을 시작 전까지 유지할 것을 권고한다.

다만, 국내 시판중인 에나보글리플로진은 대규모 전향연구가 부재하여 신장질환 진행 억제효과에 대한 근거가 부족하다.

03. 위해

SGLT2억제제 사용 시 초기 사구체여과율이 일시적으로 감소할 수 있으며, 정상혈당 상태에서도 당뇨병케톤산증(DKA)이 발생할 수 있는 위험이 있다. 또한, 비노생식기 감염, 혈량저하증, 요로감염의 위험이 증가할 수 있으며, 특히 노인환자에서는 혈량저하증 관련 증상에 주의가 필요하다[43].

04. 이득과 위해의 균형

SGLT2억제제 사용 초기에는 사구체여과율이 일시적으로 감소할 수 있으나, 장기적으로는 신장보호 효과가 입증되어 이러한 감소로 인해 약물을 중단할 필요는 없다. 대규모 임상연구와 메타분석에서도 SGLT2억제제 사용군이 위약군 대비 급성신장 손상 위험을 23% 낮추는 것으로 확인되었다[42].

05. 지침 사용 시 고려사항

알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m² 미만인 당뇨병신장질환 환자에서 SGLT2억제제의 사용이 권장되며, 신대체요법 시작 전까지 유지할 수 있다.

권고 8.

알부민뇨가 있고 추정사구체여과율이 감소되어 있으며 혈중 칼륨이 정상인 2형당뇨병환자에서, 당뇨병신장질환의 진행 억제를 위해 심혈관 및 신장이익이 입증된 비스테로이드 미네랄코티코이드수용체길항제를 고려한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병신장질환의 진행을 억제하기 위해 비스테로이드 미네랄코티코이드수용체길항제를 사용하는 것이 이득이 있을까?
------	--

01. 근거수준

당뇨병신장질환이 있는 환자에서 비스테로이드 미네랄코티코이드수용체길항제인 피네레논의 당뇨병신장질환 진행억제효과 의 무작위대조군연구 결과를 근거로 하여 근거수준은 ‘무작위대조군연구’로, 대상자 대부분에 적용되어 ‘일반적권고’로 하였다.

02. 이득(편익)

Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) 연구는 당뇨

병신장질환(알부민뇨 30-300 mg/g, 추정사구체여과율 25-60 mL/min/1.73 m²이면서 당뇨병망막병증이 있는 경우, 혹은 알부민뇨 300-5000 mg/g, 추정사구체여과율 25-75 mL/min/1.73 m²인 경우) 환자를 대상으로 피네레논이 당뇨병신장질환의 진행을 억제하는지 보고자 하였다[44]. 일차종말점은 사구체여과율 40% 이상 감소, 말기신장질환, 신장질환으로 인한 사망 이었고, 피네레논군에서 위약 대비 일차종말점에 대해 18% 위험 감소가 확인되었다. Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in DiabeticKidney Disease(FIGARO-DKD) 연구는 FIDELIO-DKD 연구와 마찬가지로 당뇨병신장질환 환자를 대상으로 하였으며 일차종말점은 주요심혈관사건의 발생이었고, 이차종말점은 주요신장사건의 발생이었다[45]. 피네레논군에서 위약군 대비 주요심혈관사건은 13% 감소하였으나 주요신장사건은 유의하게 감소하지 않았다(HR 0.87, 95% CI 0.76-1.01). FIDELIO-DKD 연구와 FIGARO-DKD 연구에 대한 사후통합분석[Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme nalysis(FIDELITY)] 연구에서 피네레논은 위약 대비 주요심혈관사건 14%, 주요신장사건 15%를 감소시켰다 [46].

03. 위해

비스테로이드 미네랄코티코이드수용체길항제인 피네레논의 연구들은 혈중 칼륨이 4.8 mmol/L 이하인 환자들만을 대상으로 하였으나, FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD 두 연구 모두에서 피네레논 사용과 관련한 고칼륨혈증의 빈도 증가가 확인되었다.

04. 이득과 위해의 균형

비스테로이드 미네랄코티코이드수용체길항제인 피네레논의 신장질환 진행 억제 및 심혈관사건발생 감소의 이득이 위해를 앞서는 것으로 판단된다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

알부민뇨가 있고 추정사구체여과율이 25 mL/min/1.73 m² 이상이면서 혈중 칼륨이 정상인 당뇨병신장질환 환자에서 당뇨병신장질환 진행 억제를 위해 심혈관 및 신장이익이 입증된 비스테로이드 미네랄코티코이드수용체길항제를 고려해 볼 수 있으며 사용 후 혈청 칼륨을 높일 수 있으므로 이에 대한 면밀한 모니터링이 필요하다.

권고 9.

심혈관위험이 높은 2형당뇨병환자에서, 알부민뇨의 진행을 억제하기 위해 심혈관 및 신장이익이 입증된 GLP-1수용체작용제를 고려할 수 있다. [무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	당뇨병신장질환의 진행을 억제하기 위해 GLP-1수용체작용제를 사용하는 것이 이득이 있을까?
------	--

01. 근거수준

심혈관위험이 높은 2형당뇨병환자에서 GLP-1수용체작용제의 알부민뇨 진행 억제 효과를 보여주는 여러 무작위대조군연구와 메타분석이 있다. 근거수준은 ‘무작위대조군연구’로 평가하고, 권고범위는 ‘제한적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

여러 대규모 무작위대조군연구에서 GLP-1수용체작용제의 신장보호 효과를 제시한 바 있다. LEADER 연구는 심혈관질환 고 위험군 2형당뇨병환자를 대상으로 리라글루타이드(liraglutide) 1.8 mg을 일일 1회 주사로 시행하였으며, 신장종말점(다량 알부민뇨의 발생, 혈청 크레아티닌 두 배 이상 상승, 신대체요법의 시작, 신장질환으로 인한 사망)에 대하여 위약 대비 22% 의 감소효과가 있음을 보였다[47]. REWIND 연구에서는 심혈관질환 위험인자를 가진 2형당뇨병환자를 대상으로 주 1회 둘 라글루타이드(dulaglutide) 1.5 mg 투여를 시행하였고 위약 대비 신장종말점(다량알부민뇨의 발생, 기저 대비 사구체여과율 30% 이상 감소, 신대체요법의 시작)에 대하여 15% 감소 효과를 보였다[48]. AMPLITUDE-O 연구는 심혈관질환 위험인자나 추정사구체여과율이 25~60 mL/min/1.73 m²인 신장질환이 있는 2형당뇨병환자들을 대상으로, 주 1회 에프페글레나타이드 (efpeglenatide) 4 mg 또는 6 mg을 투여하여 신장종말점(eGFR 40% 이상 감소, 말기신부전, 신대체요법의 시작, 모든 원인으로 인한 사망)에 대해 32% 감소 효과를 확인하였다[49]. Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265(dulaglutide) in Diabetes-7(AWARD-7) 연구는 577명의 만성신장질환을 동반한 2형당뇨병환자를 대상으로 인슐린글라진 대비 둘라글루 타이드의 사구체여과율 감소 억제효과 및 알부민뇨 감소효과를 보여준 바 있다[50].

FLOW(Effect of semaglutide versus placebo on the progression of renal impairment in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease) 연구는 만성신장질환(Chronic kidney disease)이 동반된 2형당뇨병환자들을 대상으로 세마글 루타이드 1.0 mg 주 1회 투여가 위약 대비 주요신장질환사건 발생을 24% 감소시키는 효과가 있으며, 연간 추정사구체여과율 감소가 세마글루타이드 투약군에서 더 적은 것을 확인하였다[51].

03. 위해

대부분의 GLP-1수용체작용제 임상연구에서 오심, 구토, 설사, 변비와 같은 기타 소화기계 이상증상이 대조군 대비 유의하게 높은 것으로 확인되었으므로, GLP-1수용체작용제 사용 후 이러한 부작용에 대한 모니터링이 필요하다. 또한 국내에서 현재 시 판 중인 모든 GLP-1수용체작용제는 주사제이므로, 주사와 연관된 부작용, 특히 주사 부위의 피부 이상반응을 확인해야 한다. 메타분석에서 GLP-1수용체작용제를 사용한 환자에서 갑상선암 위험이 다소 증가할 가능성이 확인되어, GLP-1수용체작용제 를 처방하기 전에 환자의 갑상선수질암 또는 다발성내분비선종증의 과거력 또는 가족력을 확인해야 한다[52]. 또한 경구약물 대비 상대적으로 높은 약가에 관련한 고려가 필요하다.

04. 위해와 이득의 균형 및 지침 사용 시 고려사항

LEADER, REWIND, AMPLITUDE-O 연구는 GLP-1수용체작용제가 1차종말점인 심혈관질환 발생과 2차종말점인 신장종말점 에서 위약 대비 유의미한 효과를 나타냈다. 다만, 이 연구 모두 심혈관질환 고위험군 2형당뇨병환자를 대상으로 하며, 신장종 말점을 2차종말점으로 설정했다는 한계가 있다.

FLOW 연구는 신장질환 고위험군(high risk CKD) 2형당뇨병환자를 대상으로 신장종말점을 연구의 1차종말점으로 설정하여 위약 대비 세마글루타이드의 신장 이익을 확인하였다. 그러나 FLOW 연구 대상자의 65.7 %가 white인 점, CKD risk가 낮은 2형 당뇨병환자들이 연구에 포함되지 않은 점을 고려하였을 때 이 결과를 일반화하기 어려우며 해석에 주의를 요한다. AWARD-7

연구에서 인슐린글라진 대비 둘라글루타이드의 사구체여과율 감소 억제효과 및 알부민뇨 감소효과를 보였지만 만성신장질환 을 가진 2형당뇨병환자에게서 GLP-1수용체작용제의 신장보호 효과를 증명한 대규모 임상연구는 아직 부족하다.

GLP-1수용체작용제의 현재까지 발표된 대규모 임상연구 결과를 종합해 보면, 현재 수준에서 지속형 GLP-1수용체작용제는 신 장질환의 진행에 대해 위해 대비 이득이 크고 긍정적 효과가 있다고 볼 수 있다. 하지만 이는 주로 알부민뇨의 진행, 특히 다량 알부민뇨의 발생을 억제하는 효과에 기인하며, 추정사구체여과율 감소나 신대체요법과 같은 주요신장사건 감소효과에 대한 근거는 아직 부족하다.

GLP-1수용체작용제의 주요 심혈관임상연구를 대상으로 한 메타분석에서 GLP-1수용체작용제의 신장보호 효과는 주로 다량 단백뇨의 발생억제에 의한 것임이 제시되었다[53]. LEADER 및 REWIND 연구에서도 각 약물의 신장보호 효과는 다량단백뇨 발생억제에 의한 것이었고, 혈청 크레아티닌 두 배 이상 상승과 신대체요법에 대해서는 위약 대비 유의한 차이를 보이지 않았 다[47,54]. 한편 속효성제제로 분류되는 릭시세나타이드의 대규모 임상시험인 Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome(ELIXA) 연구에서 종합적 신장종말점에 대한 이득은 관찰되지 않았고, 탐색적 분석에서 기저에 다량알부민뇨를 가 진 환자에게서만 알부민뇨 감소효과를 확인하였다[55].

따라서 만성신장질환이 동반된 2형당뇨병환자에게서 SGLT2억제제 사용이 어려운 경우, 혹은 보다 적극적인 혈당강하가 필요 한 경우 지속형 GLP-1수용체작용제를 고려할 수 있다. LEADER 및 REWIND 연구의 대상자들이 심혈관질환이 동반되거나 심 혈관질환 위험인자가 있는 2형당뇨병환자였고, 다량알부민뇨 발생 억제가 GLP-1수용체작용제의 주요 효과였으므로 심혈관질 환 위험인자와 알부민뇨가 동반된 2형당뇨병환자에서 GLP-1수용체작용제 사용을 우선적으로 고려할 수 있으며 이들이 주요 대상군이 될 수 있다.

권고 10.

원인이 불명확한 신장질환 또는 진행한 신장병증(추정사구체여과율 30 mL/min/1.73 m² 미만)의 경우에는 신장전문의에게 의뢰한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

핵심질문	어느 상황에 신장전문의에게 의뢰하는 것이 적절할까?
------	------------------------------

01. 근거수준

원인이 불명확한 신장질환 또는 진행한 신장병증에 경우에 신장전문의에게 의뢰하는 것에 대한 연구는 부족하나, 대부분의 전 문가의견으로 권고하고 있어, 근거수준은 ‘전문가의견’으로 평가하였고, 권고의 이득이 위해에 비해 우위에 있고 대상자 대부 분에게 적용할 것으로 권고하므로, 권고범위는 ‘일반적권고’로 평가하였다.

02. 이득(편익)

만성신장질환의 원인이 불분명하거나, 만성신장질환과 관련된 다양한 대사적 이상의 치료가 어려울 경우, 또는 추정사구체여 과율이 30 mL/min/1.73 m² 미만으로 신대체요법을 고려 중인 경우 신장전문의에게 의뢰한다.

그림 8-1.1 만성신장질환의 단계 및 관리

만성신장질환은 3개월 이상 지속되는 신장 구조 이상 혹은 신장기능 이상 (추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 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 m²)	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.

- 신장손상의 증거가 있다면 만성신장질환으로 진단, 추정사구체여과율/알부민뇨 연 1회 검사.
- 추정사구체여과율/알부민뇨 연 1회 검사.
- 추정사구체여과율/알부민뇨 연 2회 검사.
- 추정사구체여과율/알부민뇨 연 3회 검사.
- 추정사구체여과율/알부민뇨 연 4회 검사.

표 8-1.1 만성신장질환(CKD)의 단계 및 관리

단계	eGFR (mL/min/1.73 m²)	신장손상 ¹⁾	신장손상의 원인평가	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	+/-			✓	✓

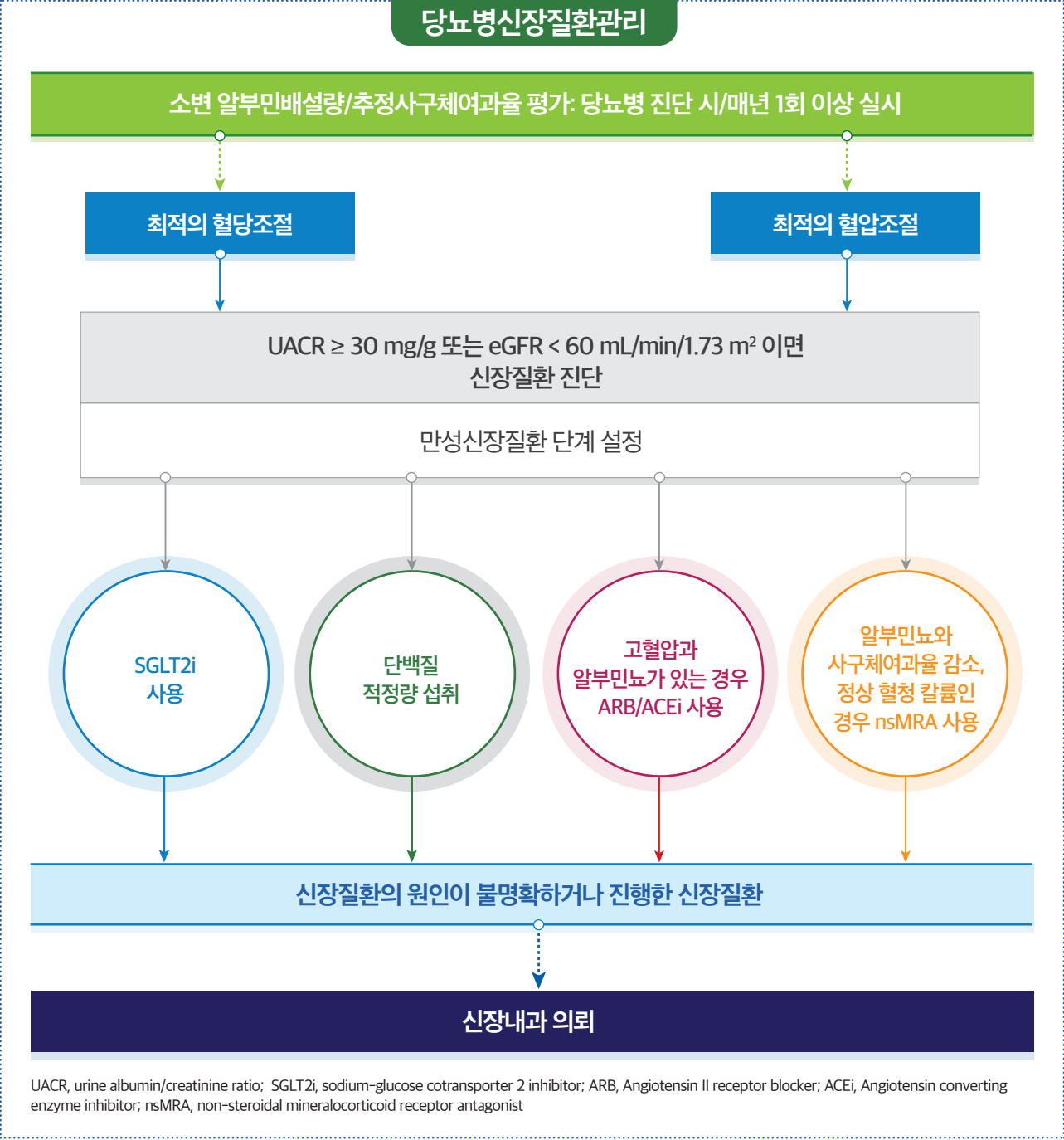
¹⁾신장손상은 일반적으로 알부민뇨의 존재로 진단되지만, 이외에도 사구체성 혈뇨, 소변의 비정상 침전물, 영상의학적 이상 소견 등도 있다.
²⁾만성신장질환 진행의 위험인자는 고혈압, 고혈당, 알부민뇨 등이다. CKD, chronic kidney disease.

표 8-1.2 만성신장질환의 주요 합병증

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

만성신장질환의 합병증은 보통 eGFR 60 mL/min/1.73 m² 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.

그림 8-1.2 당뇨병신장질환관리



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, MacCallum L, Senior P. Chronic kidney disease in diabetes. Can J Diabetes 2013;37 Suppl 1:S129-36.

3. KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.

4. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. Am J Kidney Dis 2014;63:713-35.

5. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. Int Urol Nephrol 2017;49:1979-88.

6. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care 2022;45:3075-90.

7. DCCT/EDIC research group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:793-800.

8. DCCT/EDIC Research Group; de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. N Engl J Med 2011;365:2366-76.

9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.

10. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.

11. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, 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.

12. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2014;371:1392-406.

13. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:431-7.

14. Agrawal L, Azad N, Bahn GD, Ge L, Reaven PD, Hayward RA, et al. Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). Diabetologia 2018;61:295-9.

15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.

16. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-39.

17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.

18. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, Whaley-Connell A, Palevsky PM, Reilly RF, et al. BP and renal outcomes in diabetic kidney disease: the veterans affairs nephropathy in diabetes trial. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:2159-69.

19. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1575-85.

20. 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.

21. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, 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.

22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329:1456-62.

23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60.

24. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253-9.

25. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004;351:1952-61.

26. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, 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.

27. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med 2009;361:40-51.

28. Weil EJ, Fufaa G, Jones LI, Lovato T, Lemley KV, Hanson RL, et al. Effect of losartan on prevention and progression of early diabetic nephropathy in American Indians with type 2 diabetes. Diabetes 2013;62:3224-31.

29. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015;313:603-15.

30. Papademetriou V, Lovato L, Dumas M, Nylen E, Mottl A, Cohen RM, et al. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Kidney Int 2015;87:649-59.

31. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. Kidney Int 2013;83:517-23.

32. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. Diabetes Care 2016;39:694-700.

33. Jiang S, Fang J, Li W. Protein restriction for diabetic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2023;1:CD014906.

34. Otani H, Okada T, Saika Y, Sakagashira M, Oda H, Ito Y, et al. Effect of nonsupplemented low-protein diet on the initiation of renal replacement therapy in stage 4 and 5 chronic kidney disease: a retrospective multicenter cohort study in Japan. J Ren Nutr 2023;33:649-56.

35. Sohoulí MH, Mirmiran P, Seraj SS, Kutbi E, Alkahmous HAM, Almuqayyid F, et al. Impact of low-protein diet on cardiovascular risk factors and kidney function in diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Diabetes Res Clin Pract 2022;191:110068.

36. Ray S, Singh AK, Mukherjee JJ, Ramachandran R, Sengupta U, Virmani AK, et al. Protein restriction in adults with chronic kidney disease, with or without diabetes: Integrated Diabetes and Endocrine Academy (IDEA) consensus statement for Indian patients. Diabetes Metab Syndr 2023;17:102785.

37. ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.

38. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-34.

39. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347-57.

40. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383:1436-46.

41. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2023;388:117-27.

42. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. Lancet 2022;400:1788-801.

43. McGill JB, Subramanian S. Safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. Am J Cardiol 2019;124 Suppl 1:S45-52.

44. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020;383:2219-29.

45. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med 2021;385:2252-63.

46. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J 2022;43:474-84.

47. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:839-48.

48. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:121-30.

49. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. N Engl J Med 2021;385:896-907.

50. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, 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.

51. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2024;391:109-21.

52. Silverii GA, Monami M, Gallo M, Ragni A, Prattichizzo F, Renzelli V, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2024;26:891-900.

53. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, 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.

54. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, 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.

55. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, Liu M, Saremi A, Heerspink HJL, 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.

08 당뇨병합병증관리

8-2. 당뇨병신경병증 및 발관리

1. 1형당뇨병환자는 진단 5년 후, 2형당뇨병환자는 진단 시부터 당뇨병말초신경병증과 자율신경병증에 대한 선별검사를 하고, 이후 매년 검사한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
2. 당뇨병말초신경병증 선별검사로 당뇨병신경병증 설문(Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire, MNSIQ)과 신경계진찰(진동감각검사, 발목반사검사, 10 g 모노필라멘트검사 및 바늘찌름검사, 온도감각검사)을 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
3. 안정빈맥, 기립저혈압, 위마비, 변비, 설사, 대변실금, 발기장애, 배뇨장애, 요실금, 체간부와 안면부에 발한 또는 하지 무한증 등 당뇨병자율신경병증 증상을 보이면 심혈관자율신경병증검사, 위장관계자율신경기능검사, 요역동학검사, 발한검사 등을 한다. **[전문가의견, 제한적권고]**
4. 적절한 혈당조절은 1형당뇨병에서 당뇨병말초신경병증과 심혈관자율신경병증의 발생을 예방하거나 진행을 지연시키고, 2형당뇨병에서는 당뇨병말초신경병증과 심혈관자율신경병증의 발생과 진행을 지연시키므로 철저한 혈당조절을 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
5. 당뇨병신경병증통증이 있으면 통증을 평가하고 통증조절 및 삶의 질 향상을 위해 약물치료를 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
6. 모든 당뇨병환자에게 족부궤양과 절단의 위험인자를 확인하기 위해 매년 포괄적인 발평가를 하고, 발관리를 교육한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
7. 심하게 파행하거나, 발동맥의 맥박이 약하거나, 발목상완지수가 0.9 이하인 경우 말초혈관조영검사를 시행한다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**
8. 당뇨병 족부궤양은 다학제접근치료를 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

권고 1.

1형당뇨병환자는 진단 5년 후, 2형당뇨병환자는 진단 시부터 당뇨병말초신경병증과 자율신경병증에 대한 선별검사를 하고, 이후 매년 검사한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

핵심질문	당뇨병환자에서 당뇨병말초신경병증과 자율신경병증에 대한 선별검사와 그 이후 매년 검사가 효과적인가?
------	--

권고 2.

당뇨병말초신경병증 선별검사로 당뇨병신경병증 설문(Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire, MNSIQ)과 신경계진찰(진동감각검사, 발목반사검사, 10 g 모노필라멘트검사 및 바늘찌름검사, 온도감각검사)을 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

핵심질문	당뇨병말초신경병증 선별검사로 당뇨병신경병증 설문(Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire, MNSIQ)과 신경계진찰(진동감각검사, 발목반사검사, 10 g 모노필라멘트검사 및 바늘찌름 검사, 온도감각검사)가 유용하고 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

당뇨병신경병증은 다양한 임상증상들이 나타날 수 있으며 국소적 또는 전신적으로 발생하고, 1형당뇨병과 2형당뇨병 모두에서 평생 동안 유병률이 60% 정도 되는 가장 흔한 합병증이다[1-3]. 대한당뇨병학회 당뇨병학 제6판 및 2024년 미국당뇨병학회 당뇨병 진료지침에서는, 당뇨병신경병증환자에게서 선별검사를 실시하고 이후 매년 시행하도록 권하고 있다[1-3]. 당뇨병신경병증연구회에서 시행한 다기관연구 및 건강보험심사평가원 자료에서 우리나라에서 당뇨병신경병증의 유병률은 25-53%였다[4-6]. 당뇨병환자에게 신경병증의 조기진단과 관리는 다음과 같은 이유에서 중요하다[1-3].

- 1) 당뇨병신경병증은 배제질환으로, 당뇨병이 아닌 다른 원인으로 발생한 신경병증은 치료가 가능한 경우도 있다.
- 2) 증상이 있는 당뇨병신경병증은 약물치료를 선택할 수 있다.
- 3) 당뇨병신경병증의 50% 정도에서 증상이 없는데 이런 경우 발의 감각저하로 인한 족부궤양 발생 위험이 높다.
- 4) 당뇨병자율신경병증은 전신을 침범하고, 인지하고 치료하면 증상 개선, 후유증 감소 및 삶의 질을 향상시킬 수 있다.

신경학적 진찰은 감각기능검사와 운동기능검사를 수행하는데, 당뇨병에 의해 감각신경이 운동신경보다 더 손상이 빠르고 심각하며, 감각기능은 촉각, 통각, 온도각, 진동, 관절감각을 모두 포함하기 때문에 감각기능검사가 당뇨병말초신경병증을 진단하는데 더 중요하다. 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]. 당뇨병말초신경병증을 선별하기 위해 고안된 조사방법으로 미시간신경병증선별도구(Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI)가 대표적이다. MNSI는 신경병증 증상들 중에서 통증, 온도감각, 저린감에 해당하는 간단한 15개 문항으로 이루어진 설문조사(MNSIQ)와 발의 외형, 족부궤양 유무 확인, 발목반사, 128 Hz 소리굽쇠를 이용한 진동각검사, 10 g 모노필라멘트검사의 신경학적신체검사(MNSIE)로 구성되어 있다[7]. 따라서 당뇨병환자들은 1년에 한 번씩 신경학적 신체검사(10 g 모노필라멘트검사, 진동감각검사, 발목반사검사)와 소신경섬유기능검사인 온도감각검사, 바늘찌름(pin-prick)검사 등으로 당뇨병말초신경병증에 대한 선별검사를 시행해야 한다(그림 8-2.1)[1-3,7,8]. 2개 이상의 검사를 시행하면 당뇨병말초신경병증에 대한 진단적인 감수성을 87%로 높일 수 있다[8]. 신경학적 검사는 검사자와 피검자에 의해 결과가 주관적일 가능성이 높다. 이러한 한계점을 보완하고자 진동감각, 온도감각, 통증 등 역치를 측정하는 정량적 감각신경검사가 이용될 수 있지만 이 검사도 어느 정도 주관적인 면이 있을 수 있다. 신경전도검사는 말초신경기능을 가장 정확하고 객관적으로 평가할 수 있는 검사이지만 숙련된 검사자와 검사장비가 필요하여, 임상양상이 비전형적이고 진단이 확실하지 않아 다른 원인을 배제해야 하는 경우 시행할 수 있다(그림 8-2.1)[1-3,7,8]. 당뇨병자율신경병증은 여러 장기의 자율신경계 뉴런(교감신경, 부교감신경)에 영향을 주어 발생하는 특징적인 증상과 징후들을 포함하는 병력청취 및 신체검사와 종합자율증점수(Composite Autonomic Symptom Score, COMPASS) 31 설문지를 시행하여 자율신경계이상에 대한 증상 및 징후들을 찾아내는 것이 중요하다[1,9].

02. 이득(편익)

당뇨병환자는 진단 당시 당뇨병말초 및 자율신경병증의 선별검사를 통해 조기진단 및 치료를 시작하면 당뇨병신경병증 발생 지연 및 예방, 신경병증 통증조절 및 삶의 질 향상, 당뇨병발질환 예방 및 절단 예방과 감소, 입원율 및 사망률을 감소시킬 수 있다. 당뇨병말초신경병증 환자의 절반은 무증상이며, 신경병증 통증은 육체적, 정신적 삶의 질에 부정적인 영향을 미치므로 당뇨병신경병증의 효율적 관리를 위해서는 조기진단이 가장 중요하다.

03. 위해

당뇨병말초신경병증은 다른 원인에 의한 신경병증이 배제되고 특별한 원인을 찾을 수 없는 경우에 진단하기 때문에 전형적인 당뇨병말초신경병증의 양상과 다른 경우는 당뇨병 이외의 다른 원인에 의한 말초신경병증을 배제해야 한다[2]. 신경학적 검사는 검사자와 피검자에 의해 결과가 주관적일 가능성이 높다. 이러한 한계점을 보완하고자 진동감각, 온도감각, 통증 등 역치를 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.

04. 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 당뇨병족부궤양의 발생 지연, 예방, 감소와 입원율 및 사망률 감소)이 높다.

권고 3.

안정빈맥, 기립저혈압, 위마비, 변비, 설사, 대변실금, 발기장애, 배뇨장애, 요실금, 체간부와 안면부에 발한 또는 하지무한증 등 당뇨병자율신경병증 증상을 보이면 심혈관자율신경병증검사, 위장관계자율신경기능검사, 요역동학검사, 발한검사 등을 한다. **[전문가의견, 제한적권고]**

핵심질문	안정빈맥, 기립저혈압, 위마비, 변비, 설사, 대변실금, 발기장애, 배뇨장애, 요실금, 체간부와 안면부에 발한 또는 하지무한증 등 당뇨병자율신경병증 증상을 보이면 심혈관자율신경병증검사, 위장관계자율신경기능검사, 요역동학검사, 발한검사 등을 시행하는것이 유용하고 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

여러 임상연구 및 메타분석연구에서 심혈관자율신경병증은 심혈관질환 사망률, 부정맥, 무증상 심근허혈, 주요한 심혈관질환 발생, 심근기능이상 등에 대한 독립적인 위험인자로 작용하므로 기립 시 발생하는 어지러운 느낌, 두근거림, 현기증, 실신 등의 증상이 있으면 심혈관자율신경병증을 조기진단하기 위해 검사를 고려해야 한다[10-13]. 저혈당무감지증은 심혈관자율신경병증과 연관되어 심한 저혈당과 부정맥, 심혈관질환 사망률을 증가시킬 수 있다[13-14]. 심혈관자율신경병증 진단은 증상과 징후로 가능하며, 호흡에 따른 심박수변동(heart rate variability), 발살바조작에 따른 심박수변동 및 기립 시 혈압변동검사 방법을 시행한다[14-16]. 당뇨병환자에서 오심과 구토를 동반한 위마비증상, 변비, 설사, 대변실금, 발기장애, 배뇨장애, 요실금, 체

간부와 안면부에 발한 또는 하지무한증 등 당뇨병자율신경병증 증상을 보이면, 위장관계자율신경기능검사, 요역동학검사, 발한검사 등을 시행하여 당뇨병자율신경병증 진단하고 치료를 하면 증상과 삶의 질을 향상시킬 수 있다[1,3].

02. 이득(편익)

당뇨병환자에서 휴식 시 빈맥, 기립저혈압 등의 심혈관자율신경병증의 증상이나 징후가 발생하여 심혈관자율신경병증검사로 조기진단하면 심혈관자율신경병증 증상 완화, 이환율과 사망률 감소, 일상생활 및 삶의 질을 향상시킬 수 있다. 당뇨병환자가 오심과 구토를 동반한 위마비증상, 변비, 설사, 대변실금, 발기장애, 배뇨장애, 요실금, 체간부와 안면부에 발한 또는 하지무한증 등 당뇨병자율신경병증 증상을 보일 때, 자율신경기능검사로 조기 진단하면 자율신경병증 증상 개선과 삶의 질을 향상시킬 수 있다.

03. 위해

다른 동반된 질환이나 약물의 효과/상호작용 등이 심혈관자율신경병증 및 그 외 자율신경병증 증상 또는 징후와 유사하게 나타날 수 있으므로 감별진단해야 하고, 많은 약물의 복용은 직접 또는 간접적으로 심혈관자율신경병증 및 그 외 자율신경병증에 영향을 줄 수 있다. 심혈관자율신경병증 및 그 외 자율신경병증검사 시행으로 의료비가 상승할 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

심혈관자율신경병증은 이환율과 사망률 증가, 삶의 질 감소와 일상생활에 제한을 가져오고 그 외 자율신경병증 증상이 발생하면 심혈관계검사 및 그 외 자율신경기능검사를 시행하여 적절한 조치를 취하는 것이 위해보다 이득이 많다.

권고 4.

적절한 혈당조절은 1형당뇨병에서 당뇨병말초신경병증과 심혈관자율신경병증의 발생을 예방하거나 진행을 지연시키고, 2형당뇨병에서는 당뇨병말초신경병증과 심혈관자율신경병증의 발생과 진행을 지연시키므로 철저한 혈당조절을 한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	적절한 혈당조절은 당뇨병에서 당뇨병말초신경병증과 심혈관자율신경병증의 발생을 예방하거나 진행을 지연시키는가?
------	---

01. 근거수준

무작위대조군연구와 메타분석연구에서 당뇨병말초 및 자율신경병증의 치료에서 근본 원인인 혈당을 조절하는 것이 중요하며, 여러 연구들에서 고혈당과 당뇨병말초신경병증의 중증도는 서로 밀접한 상관관계가 있고, 적극적인 혈당조절은 1형당뇨병환자에서 당뇨병신경병증을 예방하고 발생을 지연시켰다[17-22]. 1형당뇨병환자를 대상으로 한 DCCT 연구에서 적극적인 혈당조절은 말초- 및 자율신경병증의 이환율을 50-60%까지 감소시켰다[18-19]. 반면에 2형당뇨병환자에서는 적극적인 혈당조절의 신경병증에 대한 효과가 일부에서는 감소시키지만 다른 연구에서는 뚜렷한 효과가 없다고 보고하고 있다[22-24]. 고혈압 및 이상지질혈증은 당뇨병말초 및 자율신경병증의 주요 위험요인으로 고혈압은 신경의 미세혈관순환 손상과 이상지질혈증은

산화스트레스와 염증을 유발해 신경손상과 관련성을 보고하고 있다[24-25].

02. 이득(편익)

적극적인 혈당조절은 1형당뇨병환자에서 당뇨병말초 및 자율신경병증의 발생을 예방 또는 지연시키고, 2형당뇨병환자 일부에서 당뇨병말초 및 자율신경병증의 발생을 예방하고 지연시킨다. ACCORD 연구에 따르면 집중적인 혈압관리(120 mmHg 미만)는 자율신경병증 위험을 25% 감소시킨다고 보고하고 있다[24]. 신경병증통증 및 증상을 완화하여 환자의 삶의 질을 개선하고, 신경퇴축을 막아 재생을 돕고, 사지손상과 같은 심각한 합병증을 막는다.

03. 위해

철저한 혈당조절을 하더라도 2형당뇨병환자에서 당뇨병말초 및 자율신경병증의 발생을 예방하거나 지연시키지는 못하기 때문에 적극적인 혈당조절을 위한 약물 사용에 따른 부작용이 발생할 수 있다.

04. 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. 당뇨병신경병증환자의 치료에서 가장 중요한 것은 안정적이고 이상적인 목표혈당조절이다.

권고 5.

당뇨병신경병증통증이 있으면 통증을 평가하고 통증조절 및 삶의 질 향상을 위해 약물치료를 한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병신경병증통증이 있으면 약물치료가 유용하고 효과적인가?
------	----------------------------------

01. 근거수준

당뇨병말초신경병증 약물치료는 기전에 기초한 병인론적 약물과 증상조절에 기초한 약물 등 여러 가지 약물들에 대한 무작위대조군임상연구 및 메타분석연구를 평가하였다.

02. 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, 감마리놀렌산), 혈관확장제, 벤포티아민(benfortiamine), 알도스환원효소억제제 등이 있으며 신경병증통증 조절과 임상경과에 도움을 줄 수 있다(그림 8-2.2). 당뇨병신경병증 통증치료제인 항경련제($\alpha 2\delta$ ligands), 삼환계항우울제, 선택세로토닌/노르에피네프린(노르아드레날린)재흡수억제제 등의 약물을 초기 용량부터 서서히 증량하며 사용하거나 아편유사체 등을 추가로 사용하여 신경병증통증을 조절하고 삶의 질을 향상시킬 수 있다(그림 8-2.2)[25-39].

03. 위해

당뇨병말초신경병증에 사용하는 약물에 대한 일부 환자에서 통증조절 효과가 없고 약물에 의한 부작용(어지럼증, 졸음, 하지 부종, 체중증가, 구강건조, 흐린 시력, 두통, 배뇨곤란, 안압증가, 심계항진, 부정맥, 기립저혈압, 심질환 등)을 발생시킬 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

당뇨병말초신경병증에 사용하는 약물에 대한 효과와 부작용을 이득과 위해로 평가해 보면, 이득이 위해를 상회하여 당뇨병말초신경병증 치료에 도움이 된다. 당뇨병말초신경병증의 약물치료는 통증을 경감시키며 수면장애, 우울증, 불안 등을 감소시켜 삶의 질을 향상시킨다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

당뇨병신경병증 통증의 치료제는 초기 용량부터 서서히 증량하며 약물의 효과가 충분히 발현될 때까지 관찰한다. 증상 호전이 없으면 기전이 서로 다른 약물로 변경하거나 병용하고, 통증조절을 위해 아편유사체 또는 비약물치료(척수자극술, spinal cord stimulation 등)를 추가해 볼 수 있다(그림 8-2.2).

권고 6.

모든 당뇨병환자에게 족부궤양과 절단의 위험인자를 확인하기 위해 매년 포괄적인 발평가를 하고, 발관리를 교육한다.

[전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병환자에게 궤양과 절단의 위험인자를 확인하기 위해 매년 포괄적인 발평가를 하고, 발관리를 교육하는것이 유용하고 효과적인가?
------	--

권고 7.

심하게 파행하거나, 발동맥의 맥박이 약하거나, 발목상완지수가 0.9 이하인 경우 말초혈관조영검사를 시행한다.

[무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	심하게 파행하거나, 발동맥의 맥박이 약하거나, 발목상완지수가 0.9 이하인 경우 말초혈관조영검사를 시행하는것이 유용하고 효과적인가?
------	---

권고 8.

당뇨병 족부궤양은 다학제접근치료를 한다. [전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병 족부궤양은 다학제접근 치료가 유용하고 효과적인가?
------	---------------------------------

01. 근거수준

여러 학회의 진료지침 및 메타분석에서 당뇨병발질환(족부궤양)에 대한 정기검진, 고위험환자 선별, 환자와 가족 및 의료진의

교육, 적절한 신발의 선택, 비궤양 병변치료가 당뇨병발질환을 예방할 수 있으므로 정기적인 발검진으로 포괄적인 발평가와 발 관리교육을 권고하고 심각한 파행 등 말초혈관질환이 의심되면 추가적인 혈관검사, 운동, 약물치료와 중재술을 고려할 수 있다고 보고하고 있다[40-48]. 모든 당뇨병환자에서 발관찰은 진료 시마다 시행하고 당뇨병발질환의 위험을 평가하기 위해 족부궤양이나 절단의 과거력, 신경병증 및 말초혈관 증상, 시력장애, 신장질환, 흡연, 발관리 방법에 대해 평가해야 한다. 발검사로 시행하는 신경학적검사는 초기 말초신경병증보다는 보호감각의 소실을 확인할 목적으로 10 g 모노필라멘트검사를 실시한다. 10 g 모노필라멘트검사는 적어도 바늘찌름, 온도감각 또는 128 Hz 진동자를 이용한 진동감각, 또는 발목반사 중 하나의 검사와 함께 수행한다. 당뇨병말초신경병증, 말초혈관질환 및 비정상적인 발부하 등으로 족부궤양이 발생하면 발절단으로 이르게 하기 때문에 조기검사와 진단이 필요하다(그림 8-2.3). 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. 당뇨병환자는 말초동맥질환이 흔한데도 무증상인 경우가 많아, 50세 이상의 당뇨병환자에서는 발목상완지수를 검사하고, 50세 미만이라도 말초동맥질환의 다른 위험인자(흡연, 고혈압, 이상지질혈증 또는 당뇨병 유병기간 10년 이상)를 가지고 있으면 검사를 고려한다[40,43]. 검사에 이상이 있거나 심한 증상이 있는 환자는 추가적인 혈관검사를 의뢰한다. 족부궤양 및 상처는 당뇨병발질환 진료에 경험이 있는 발전문의나 정형외과, 혈관외과 또는 재활의학과 전문의 등의 다학제관리가 필요할 수 있다[40,43]. 당뇨병족부궤양 치료의 표준은 항생제 사용, 상처부위의 변연절제술, 감염관리, 필요 시 혈관재개통술, 전적촉석고봉대와 같은 족부궤양 부위의 부하제거(off-loading) 등이 포함된다[45-48]. 부가적인 요법으로 음압상처치료, 고압산소요법, 성장인자, 섬유아세포와 케라틴세포 조직공학제품, 생체공학적 피부, 줄기세포 등과 같은 다양한 치료방법이 사용되고 있다[48].

02. 이득(편익)

족부궤양 및 절단은 당뇨병말초신경병증 또는 말초동맥질환의 결과이며, 흔히 발생하고 당뇨병환자에게서 이환과 사망의 주요 원인으로 작용한다. 따라서, 매년 포괄적인 발평가 및 발관리 교육을 시행하면 족부궤양 및 절단에 대한 위험이 있는 당뇨병환자를 조기에 인식하고 치료할 수 있어 해로운 결과를 지연시키거나 예방할 수 있고, 입원 및 사망률을 감소시킨다.

03. 위해

당뇨병발질환에 대한 추가적인 혈관검사 시행으로 의료비가 상승하거나, 당뇨병발질환 및 족부궤양 등의 약물치료에 따른 부작용이 발생할 수도 있으며, 일부에서는 치료의 효과가 나타나지 않을 수 있다.

04. 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.

참고문헌

1. Korean Diabetes Association. Diabetic neuropathy manual. Seoul: Korean Diabetes Association; 2023.
2. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, Feldman EL, Marcus RL, Mizokami-Stout K, et al. Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. ADA Clin Compend 2022;2022:1-32.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: standards of care in diabetes-2024. Diabetes Care 2024;47(Suppl 1):S231-43.
4. Kim SS, Won JC, Kwon HS, Kim CH, Lee JH, Park TS, et al. Prevalence and clinical implications of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: results from a nationwide hospital-based study of diabetic neuropathy in Korea. Diabetes Res Clin Pract 2014;103:522-9.
5. Won JC, Kwon HS, Kim CH, Lee JH, Park TS, Ko KS, et al. Prevalence and clinical characteristics of diabetic peripheral neuropathy in hospital patients with type 2 diabetes in Korea. Diabet Med 2012;29:e290-6.
6. Moon SS, Kim CH, Kang SM, Kim ES, Oh TJ, Yun JS, et al. Status of diabetic neuropathy in Korea: a National Health Insurance Service-National Sample Cohort Analysis (2006 to 2015). Diabetes Metab J 2021;45:115-9.
7. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:136-54.
8. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1994;17:1281-9.
9. Greco C, Di Gennaro F, D'Amato C, Morganti R, Corradini D, Sun A, et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. Diabet Med 2017;34:834-8.
10. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2003;26:1895-901.
11. Lykke JA, Tarnow L, Parving HH, Hilsted J. A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes. Scand J Clin Lab Invest 2008;68:654-9.
12. Lonn EM, Rambihar S, Gao P, Custodis FF, Sliwa K, Teo KK, et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. Clin Res Cardiol 2014;103:149-59.
13. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care 2010;33:1578-84.
14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation 1996;93:1043-65.
15. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. Diabetes Care 2010;33:434-41.
16. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. Diabetes Metab J 2019;43:3-30.
17. Boulton AJ, Kempner P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? Diabetes Metab Res Rev 2013;29:327-33.
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetologia 1998;41:416-23.
19. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. Diabetes Care 2010;33:1090-6.
20. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, 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.
21. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2012;2012:CD007543.
22. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, 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.
23. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, Albert S, Althouse AD, Escobedo J, 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.
24. Tang Y, Shah H, Bueno CR Jr, Sun X, Mitri J, Sambataro M, et al. Intensive risk factor management and cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: the ACCORD trial. Diabetes Care 2021;44:164-73.
25. Lu Y, Xing P, Cai X, Luo D, Li R, Lloyd C, et al. Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: estimates of the INTERPRET-DD study. Front Public Health 2020;8:534372.
26. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, 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, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, 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, Asmus MJ, Messig M, Sanchez RJ, 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, Schacht A, Tolle T, Bouhassira D, 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, Simon D, Said G, Le TK, 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, Olaleye DO, Galer BS. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. J Pain 2007;8:118-26.
34. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tolle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017;6:CD007938.
35. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006;67:1411-20.
36. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, 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.
37. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, 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.
38. Won JC, Kwon HS, Moon SS, Chun SW, Kim CH, Park IB, et al. γ -Linolenic acid versus α -lipoic acid for treating painful diabetic neuropathy in adults: a 12-week, double-placebo, randomized, noninferiority trial. Diabetes Metab J 2020;44:542-54.
39. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Julious S, et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. Lancet 2022;400:680-90.
40. Lee CW. Diagnosis and management of diabetic foot. J Korean Diabetes 2018;19:168-74.
41. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC; International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. Diabetes Metab Res Rev 2012;28 Suppl 1:225-31.
42. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, 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. Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, Sacco ICN, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev 2020;36 Suppl 1:e3269.
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, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, 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, Domecq JP, Hasan R, Firwana B, et al. A systematic review and meta-analysis of adjunctive therapies in diabetic foot ulcers. J Vasc Surg 2016;63(2 Suppl):46S-58S.e1-2.
47. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Londaal M, 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. Heng ML, Kwan YH, Ilya N, Ishak IA, Jin PH, Hogan D, et al. A collaborative approach in patient education for diabetes foot and wound care: a pragmatic randomised controlled trial. Int Wound J 2020;17:1678-86.

그림 8-2.1 당뇨병말초신경병증 진단

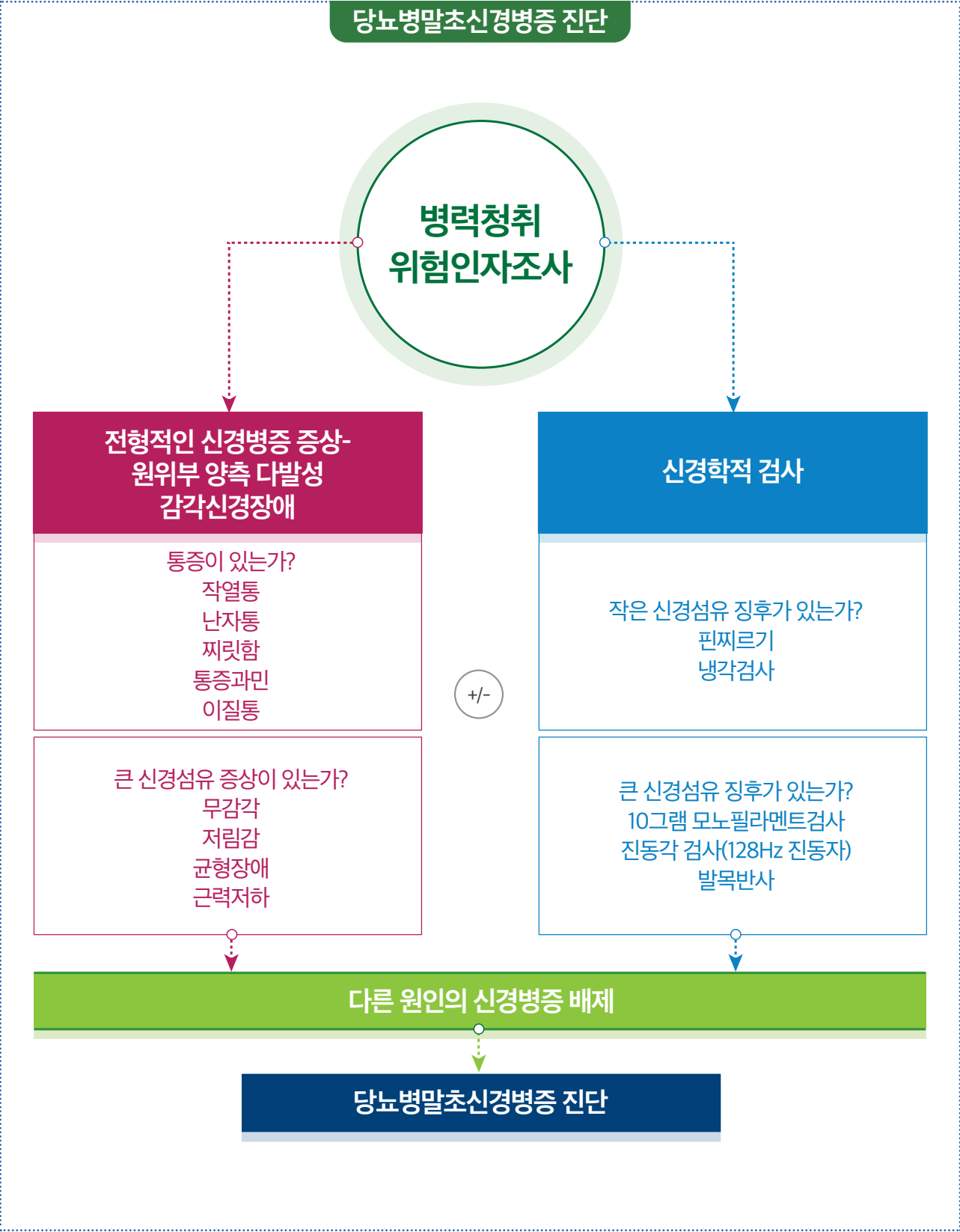


그림 8-2.2 당뇨병말초신경병증 치료

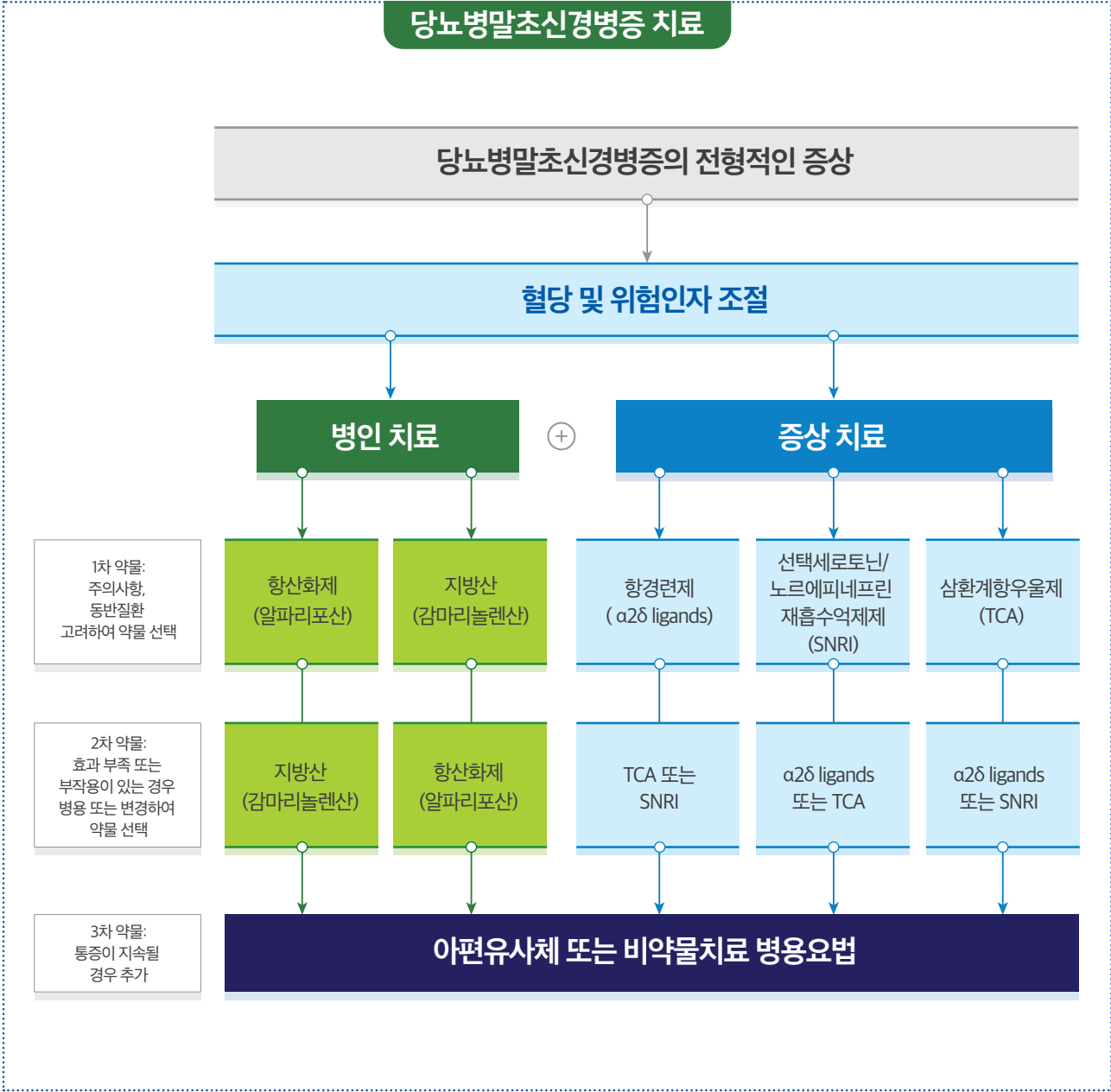
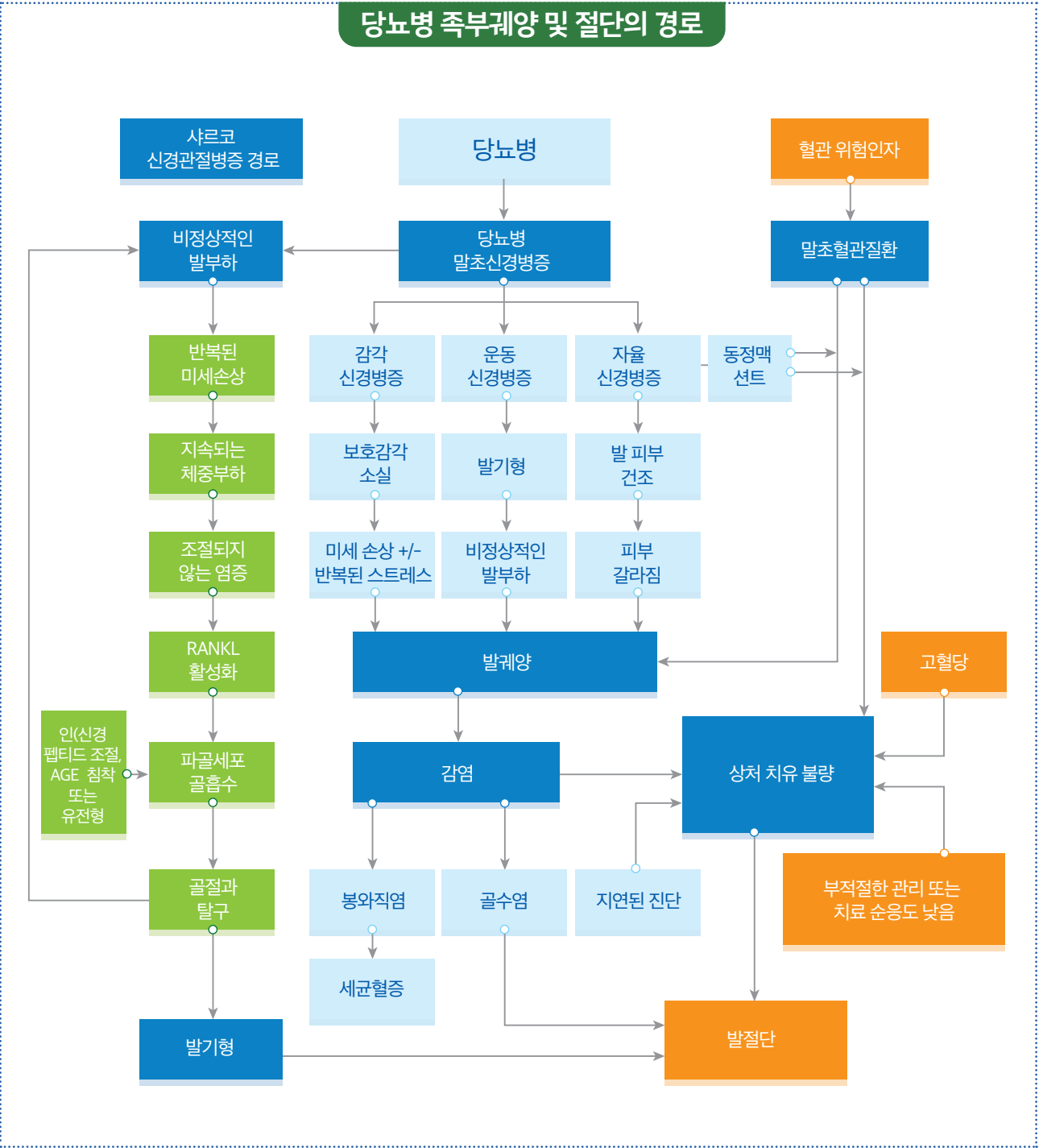


그림 8-2.3 당뇨병 족부궤양 및 절단의 경로



08 당뇨병합병증관리

8-3. 당뇨병망막병증

- 당뇨병망막병증의 발생 위험을 낮추거나 진행을 억제하기 위해 최적의 혈당, 혈압 및 지질조절을 권고한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
- 검진계획: [전문가의견, 일반적권고]
 - 1형당뇨병환자는 진단 후 5년 이내에 망막 주변부를 포함한 안저검사 및 포괄적인 안과검진을 받아야 한다.
 - 2형당뇨병환자는 진단과 동시에 망막 주변부를 포함한 안저검사 및 포괄적인 안과검진을 받아야 한다.
 - 이후 매년 안과검진을 한다. 망막병증 소견이 없고 혈당조절이 잘되면 1-2년 간격으로 검사할 수 있다.[무작위대조군연구, 일반적권고]
- 당뇨병이 있는 여성이 임신을 계획하는 경우 안과검진을 미리 받아야 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
- 임신한 경우에는 첫 3개월 내에 안과검진을 받고 당뇨병망막병증의 발생과 진행 위험에 대한 상담을 받는다. 이후 매 3개월마다, 그리고 출산 후 1년까지 추적검사를 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
- 심혈관질환의 예방을 위한 아스피린 사용은 망막출혈의 위험을 높이지 않는다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
- 중식당뇨병망막병증으로 진행하였을 경우에는 범망막광응고의 시행을 위해 안과전문의에게 환자를 의뢰한다. [전문가의견, 일반적권고]
- 중식당뇨병망막병증으로 진행한 경우 범망막광응고 대신 항혈관내피세포성장인자의 유리체주입술을 시행할 수 있다. [무작위대조군연구, 제한적권고]
- 당뇨병망막병증이 황반부종을 동반하였을 경우에는 항혈관내피세포성장인자 또는 텍사메타손임플란트의 유리체주입술을 시행한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

권고 1.

당뇨병망막병증의 발생 위험을 낮추거나 진행을 억제하기 위해 최적의 혈당, 혈압 및 지질조절을 권고한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	혈당, 혈압 및 지질을 최적으로 조절하는 것이 최적으로 조절하지 않는 것에 비해 당뇨병망막병증의 발생 위험을 낮추거나 진행을 억제하는데 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

대규모 무작위대조군임상연구를 바탕으로 권고를 도출하였다.

02. 이득(편익)

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, 1형당뇨병환자에게서는 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 예방하거나 지연시킬 수 있다고 알려져 있으나[5], Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes(ACCORD)-EYE 연구에서는 수축기혈압을 120 mmHg 미만까지 낮추는 것에 대한 추가적인 이득을 증명하지 못했다[6]. 이상지질혈증 역시 당뇨병망막병증의 진행에 영향을 줄 것으로 생각되며, 두가지 대규모 연구에서 페노파이버레이트(fenofibrate)를 투여한 경우 당뇨병망막병증의 진행을 막거나 호전시킬 수 있음이 확인되었다[7,8].

03. 위해

혈당, 혈압, 지질조절에 해당하는 위해는 내과적 약물치료의 잠재적 위해 가능성을 따른다.

권고 2.

검진계획 [전문가의견, 일반적권고]

- 1형당뇨병환자는 진단 후 5년 이내에 망막 주변부를 포함한 안저검사 및 포괄적인 안과검진을 받아야 한다.
- 2형당뇨병환자는 진단과 동시에 망막 주변부를 포함한 안저검사 및 포괄적인 안과검진을 받아야 한다.
- 이후 매년 안과검진을 한다. 망막병증 소견이 없고 혈당조절이 잘 되면 1~2년 간격으로 검사할 수 있다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	1형당뇨병환자에서 진단 후 5년 이내에 망막 주변부를 포함한 안저검사 및 포괄적인 안과검진을 받아야 하는가? 2형당뇨병환자에서 진단과 동시에 망막 주변부를 포함한 안저검사 및 포괄적인 안과검진을 받아야 하는가? - 당뇨병환자는 매년 안과검진을 하며 망막병증 소견이 없고 혈당조절이 잘 되면 1~2년 간격으로 검사할 수 있는가?
------	--

01. 근거수준

대규모 무작위대조군임상연구를 바탕으로 권고를 도출하였다.

02. 이득(편익)

증식당뇨병망막병증이나 황반부종이 있는 경우에도 증상이 없을 수 있으므로 정기적인 선별검사를 통해 조기에 발견하여 치료하는 것이 시력상실을 막는 데 중요하다. 1형당뇨병환자에게서 시력손상을 동반한 망막병증은 당뇨병 진단 후 3~5년 내에는

거의 발생하지 않았다는 연구결과를 근거로, 진단 후 5년 이내에 산동안저검사 및 포괄적인 안과진찰을 권고한다. 2형당뇨병환자의 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. 1형당뇨병환자를 30여 년 간 추적한 DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications(EDIC) 연구를 보면, 현재 환자의 망막상태와 당화혈색소를 고려하여 검사주기를 결정하는 방법이 당뇨병망막병증이 없는 당뇨병환자에게서 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, 당뇨병망막병증소견이 없는 당뇨병환자의 경우 1~2년 간격, 가벼운 비증식당뇨병망막병증은 6~12개월 간격, 중등도 비증식당뇨병망막병증은 3~6개월 간격, 심한 비증식당뇨병망막병증은 3개월 간격으로 추적관찰을 시행하며, 증식당뇨병망막병증은 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.

03. 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 비용 뿐이다[13].

권고 3.

당뇨병이 있는 여성이 임신을 계획하는 경우 안과검진을 미리 받아야 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

권고 4.

임신한 경우에는 첫 3개월 내에 안과검진을 받고 당뇨병망막병증의 발생과 진행 위험에 대한 상담을 받는다. 이후 매 3개월마다, 그리고 출산 후 1년까지 추적검사를 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	- 당뇨병이 있는 여성이 임신을 계획하는 경우 안과검진을 미리 받아야 하는가? - 임신한 경우에는 첫 3개월 내에 안과검진을 받고 당뇨병망막병증의 발생과 진행 위험에 대한 상담을 받고 이후 매 3개월마다, 그리고 출산 후 1년까지 추적검사를 해야 하는가?
------	--

01. 근거수준

대규모 무작위대조군임상연구를 바탕으로 권고를 도출하였다.

02. 이득(편익)

임신은 당뇨병환자에게서 당뇨병망막병증의 진행을 악화시킬 수 있다[14]. 따라서 당뇨병환자가 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 임신당뇨병환자는 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.

03. 위해

임신한 여성의 검진에 따른 위해 가능성은 일반적인 당뇨병망막병증 검진 계획을 따르며, 임신에 따른 위해 가능성이 더 높지 않다.

권고 5.

심혈관질환의 예방을 위한 아스피린 사용은 망막출혈의 위험을 높이지 않는다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	심혈관질환의 예방을 위한 아스피린 사용은 망막출혈의 위험을 높이는가?
------	--

01. 근거수준

대규모 무작위대조군임상연구를 바탕으로 권고를 도출하였다.

02. 이득(편익)

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.

03. 위해

아스피린의 사용이 당뇨병망막병증에서의 출혈 위험성을 증가시킨다는 가설이 받아들여지지 않고 있으며, 아스피린 사용의 위해는 내과적인 투여에 따른 통상적인 위험성을 따른다.

권고 6.

증식당뇨병망막병증으로 진행하였을 경우에는 범망막광응고의 시행을 위해 안과전문의에게 환자를 의뢰한다.

[전문가의견, 일반적권고]

핵심질문

증식당뇨병망막병증으로 진행하였을 경우에는 범망막광응고의 시행을 위해 안과전문의에게 환자를 의뢰하는가?

01. 근거수준

대규모 무작위대조임상연구를 바탕으로 권고를 도출하였다.

02. 이득(편익)

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].

03. 위해

범망막광응고의 가능한 위해로는 주변부 시야결손, 황반부종, 망막출혈 등이 보고되고 있으며, 주변부 시야결손의 경우 범망막광응고를 시행한 경우에 100%에서 발생하며 회복되지 않는다[19].

권고 7.

증식당뇨병망막병증으로 진행한 경우 범망막광응고 대신 항혈관내피세포성장인자의 유리체주입술을 시행할 수 있다.

[무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	증식당뇨병망막병증으로 진행한 경우 범망막광응고 대신 항혈관내피세포성장인자의 유리체주입술을 시행할 수 있는가?
------	--

01. 근거수준

대규모 무작위대조군임상연구를 바탕으로 권고를 도출하였다.

02. 이득(편익)

증식당뇨병망막병증에 대한 항혈관내피세포성장인자 유리체주입술의 치료 효과는 두 가지 대규모 연구에서 증명되었다. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network(DRCRN) 연구에서 증식망막병증 환자에게 라니비주맙을 투여했을 때 레이저광응고를 받은 환자들과 비교하여 시력소실을 낮추는 효과가 열등하지 않았으며, 주변부 시력감퇴와 유리체절제술의 시행, 망막부종의 발생이 적었다[20]. The clinical efficacy and mechanistic evaluation of aflibercept for proliferative diabetic

retinopathy(CLARITY) 연구에서는 증식망막병증 환자에게 애플리버셉트를 투여하였고 레이저광응고를 받은 환자들에 비해 시력결과가 열등하지 않고 더 우월하였다[21].

03. 위해

증식당뇨병망막병증 치료 목적으로 항혈관내피성장인자 유리체내주입술을 시행할 경우 레이저광응고술과 비교했을 때 치료 횟수가 증가하고 비용효과가 떨어진다는 단점이 있다[22].

권고 8.

당뇨병망막병증이 황반부종을 동반하였을 경우에는 항혈관내피성장인자 또는 텍사메타손임플란트의 유리체주입술을 시행한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병망막병증이 황반부종을 동반하였을 경우에는 항혈관내피세포성장인자 또는 텍사메타손임플란트의 유리체주입술을 시행할 수 있는가?
------	--

01. 근거수준

대규모 무작위대조군임상연구를 바탕으로 권고를 도출하였다.

02. 이득(편익)

베바시주맵(bevacizumab), 라니비주맵(ranibizumab), 애플리버셉트(afibercept) 등 항혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor) 제제의 유리체 강내 주사치료가 당뇨병망막병증의 치료에 사용되고 있다. 특히 임상적으로 의미 있는 황반부종을 가진 환자들에게서 세가지 약물 모두 시력을 호전시킴이 입증되었다[23]. 또한 텍사메타손임플란트의 유리체내주입술을 시행하여 황반부종의 감소를 기대할 수 있다[24].

03. 위해

항혈관내피성장인자 유리체내주입술의 가능한 위해로는 안내염 등의 안구합병증이 발생할 수 있으며, 항생제 치료 및 유리체절제술 등의 수술적치료를 통하여 합병증을 치료한다[25]. 항혈관내피성장인자의 유리체내주입술이 심혈관질환의 위험성을 증가시킨다는 가설에는 논란이 있으며, 안구 내로 주입된 항혈관내피성장인자의 일부가 전신순환계로 흘러들어 가 생리적인 혈관내피성장인자를 억제하여 위험성을 높일 수 있는 것으로 추정하고 있으나 입증되지 않았다[26]. 텍사메타손임플란트 유리체내주입술의 경우 백내장을 유발하거나 안압상승의 위험성을 높이는 부작용이 있을 수 있다[24].

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. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
4. The Diabetes Control and Complications Trial. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. 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, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, 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, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, 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, Hainsworth D, Klein R, Tamborlane W, 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, Todkill D, Tsertsvadze A, Connock M, 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, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, 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, Chiang V, Carnethon M, Quesenberry CP Jr, 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, Remaley NA, Ferris FL 3rd. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 20. Arch Ophthalmol 1995;113:52-5.
17. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. Am J Ophthalmol 1976;81:383-96.
18. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. 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, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. JAMA 2015;314:2137-46.
21. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Riddell A, Murphy C, Kelly J, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. Lancet 2017;389:2193-203.
22. Hutton DW, Stein JD, Glassman AR, Bressler NM, Jampol LM, Sun JK, et al. Five-year cost-effectiveness of intravitreal ranibizumab therapy vs panretinal photocoagulation for treating proliferative diabetic retinopathy: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol 2019;137:1424-32.
23. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. Ophthalmology 2016;123:1351-9.
24. He Y, Ren XJ, Hu BJ, Lam WC, Li XR. 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;18:121.
25. Lau PE, Jenkins KS, Layton CJ. Current evidence for the prevention of endophthalmitis in anti-VEGF intravitreal injections. J Ophthalmol 2018;2018:8567912.
26. Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. Intern Emerg Med 2020;15:199-210.

08 당뇨병합병증관리

8-4. 당뇨병케토산증과 고혈당고삼투질상태

1. 진단

- 1) 전신상태가 불량한 고혈당환자는 당뇨병케토산증(diabetic ketoacidosis, DKA) 또는 고혈당고삼투질상태(hyperglycemic hyperosmolar state, HHS)를 먼저 의심해야 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
- 2) SGLT2억제제를 사용 중인 환자의 전신상태가 불량한 경우에는 고혈당상태가 아니더라도 DKA 가능성을 고려해야 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

2. 치료

- 1) DKA나 HHS로 진단되면 프로토콜에 따라 탈수, 고혈당 및 전해질불균형을 교정한다(그림 8-4.1). **[전문가의견, 일반적권고]**
- 2) DKA나 HHS의 치료 중 발생할 수 있는 저혈당, 저칼륨혈증 및 뇌부종 등 합병증 발생에 주의한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
- 3) DKA나 HHS로 진단되면 당뇨병약물에 대한 순응도를 확인하고, 급성감염이나 심혈관질환, 고혈당 유발약물 사용 등의 유발인자를 확인하여 교정한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

3. DKA나 HHS의 예방과 재발방지를 위한 교육을 시행하고 의심 증상이 있을 때 의료진과 상담하도록 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

권고 1.

진단

- 1) 전신상태가 불량한 고혈당환자는 당뇨병케토산증(diabetic ketoacidosis, DKA) 또는 고혈당고삼투질상태(hyperglycemic hyperosmolar state, HHS)를 먼저 의심해야 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

당뇨병환자뿐만 아니라 당뇨병으로 진단받은 적이 없는 환자라고 하더라도 고혈당과 함께 다뇨, 다음, 체중감소, 구토, 탈수, 쇠약 그리고 의식변화 등이 있을 경우 DKA나 HHS를 의심해야 한다. 신체검사에서 빈맥 및 저혈압, 피부긴장도 감소, 깊고 빠른 호흡곤란(Kussmaul respiration), 의식변화 등이 있는지 확인한다. 구역, 구토, 복통 등은 DKA의 증상 중 하나일 수도 있으나 DKA의 선행인자 때문일 수 있으므로 감별이 필요하다[1-4].

DKA 진단은 고혈당, 고케톤혈증, 심한 대사산증의 3가지 요소로 이루어진다[3,5]. 이들 중 가장 중요한 것은 혈청케톤체(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 의식 수준에 따라 경증, 중등증, 중증으로 분류한다(표 8-4.1)[3,4]. 고혈당은 DKA 진단에 중요한 인자이나 DKA의 중증도를 결정하는 인자는 아니다[3,7]. HHS는 고혈당(600 mg/dL 초과)과 고오스몰랄농도(유효혈청오스몰랄농도 320 mOsmol/kg 초과)는 있으나 대사산증이나 케토산증은 동반되지 않은 상태로 진단한다[8].

표 8-4.1 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) ²⁾	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: $2 \times [\text{Na}^+ \text{ (mEq/L)}] + \text{glucose (mg/dL)}/18$).

³⁾음이온차: $(\text{Na}^+) - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$.

권고 1.

진단

- 2) SGLT2억제제를 사용 중인 환자의 전신상태가 불량한 경우에는 고혈당상태가 아니더라도 DKA 가능성을 고려해야 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

최근 SGLT2억제제를 중재로 하는 무작위대조군연구 및 코호트연구들에 대한 메타분석 결과들은 SGLT2억제제를 복용한 환자가 위약 또는 다른 당뇨병약물을 사용한 환자에 비해 약 2배 정도의 증가된 DKA 위험을 보여주었다[9,10]. SGLT2억제제가 DKA를 발생시키는 기전에 대해 아직 충분히 이해되지는 않았지만 다음과 같은 2가지 기전이 주로 제시되고 있다. SGLT2억제제는 신장을 통해 포도당을 배설시켜 혈당은 감소하지만, 이에 따른 혈중 인슐린농도 감소는 지방분해와 지방산의 베타산화를 촉진시켜 혈중 케톤농도를 상승시킬 수 있다[11]. 또한 SGLT2억제제에 의해 증가된 신장에서의 포도당과 나트륨의 배설은 신장의 케톤 재흡수를 증가시킬 수 있다[12]. 따라서 SGLT2억제제를 사용 중인 환자에서의 DKA는 약물에 의한 혈당강하효과로 인하여 혈당이 높지 않을 수 있으므로 DKA 진단이 지연될 수 있다는 점에 유의해야 한다.

특히 심한 고혈당과 함께 다음, 다뇨 등의 증상이 있고 인슐린치료가 필요한 환자에서는 SGLT2억제제 처방에 주의해야 하며,

약물복용 후 심한 식욕부진과 메스꺼움, 구토 및 위약감과 기면 증상이 나타나는 경우에는 약물을 중단하고 내원하도록 교육해야 한다[13]. 또한 장기간의 금식이나 심한 초저탄수화물식사 또는 과도한 음주를 하는 경우, 급성감염이 있거나 수술 전후 시기에 더 흔하게 발생할 수 있으므로 SGLT2억제제를 중단하거나 다른 약물로의 변경을 고려한다[14,15]. SGLT2억제제에 의한 DKA의 급성기 치료는 일반적인 DKA와 동일하게 치료하지만, 정상혈당인 경우에는 초기부터 인슐린과 함께 포도당이 포함된 수액을 함께 투여하는 것을 고려해야 한다[14,15].

SGLT2억제제를 사용하는 환자 이외에도 임신부, 알코올 남용이나 간기능저하로 포도당신생성(gluconeogenesis) 저하가 있는 환자에서도 정상혈당 당뇨병케토산증이 발생할 수 있으므로 주의를 요한다[16].

권고 2.

치료

1) DKA나 HHS로 진단되면 프로토콜에 따라 탈수, 고혈당 및 전해질불균형을 교정한다 (그림 8-4.1). **[전문가의견, 일반적권고]**

2) DKA나 HHS의 치료 중 발생할 수 있는 저혈당, 저칼륨혈증 및 뇌부종 등 합병증 발생에 주의한다.

[전문가의견, 일반적권고]

DKA/HHS의 일반적인 치료

DKA와 HHS 치료의 목표는 순환혈액량과 조직관류를 회복하고, 케톤생성의 중단 및 산증의 교정, 전해질불균형의 정상화, 고혈당으로부터의 회복이다. 또한 감염이나 심근경색, 뇌졸중 등과 같이 교정가능한 선행인자를 함께 치료하는 것도 필수적이다. 치료 중 모니터링이 중요하며 중증도에 따라 중환자실이나 준중환자실에서 치료하도록 한다. 치료는 그림 8-4.1과 같은 알고리즘에 따른다[3,4,17].

1) 수액

손실된 체액에 대한 수액보충요법은 DKA와 HHS의 치료에 있어서 가장 중요한 첫 치료이다. DKA에서는 약 100 mL/kg, HHS에서는 대략 100-200 mL/kg의 수분부족이 있을 것으로 예상된다. 수분부족은 다음과 같은 계산식을 통해서도 예상할 수 있다: 총체액량부족(L) = 0.6 x [체중(kg)] x [1-(Na+교정치/140)][18]. 우선 체내조직의 저관류 상태를 빠르게 회복하고 적절한 소변배출을 유지하기 위해 등장식염수(0.9% isotonic saline)나 균형결정질용액(lactated Ringer's solution) 2-3 L를 1-3시간에 걸쳐 주입한다. 혈역학적 지표와 소변배출이 안정되면 혈청나트륨 농도와 탈수 정도에 따라 저장식염수(0.45% hypotonic saline)나 균형결정질용액으로 변경하여 250-500 mL/hr의 속도로 주입할 수 있다. 저장식염수나 균형결정질용액은 고염소혈산증 위험을 낮추는데 도움이 될 수 있다. 혈당이 250 mg/dL에 도달하면 저혈당 발생을 예방하기 위해 5% 포도당액(dextrose solution)과 함께 저장식염수 또는 균형결정질용액을 150-250mL/hr로 유지한다[3,17,19,20].

2) 인슐린

인슐린은 수액치료 다음으로 시행해야 하는 중요한 치료이다. 인슐린은 정주, 근육, 피하주사를 통해 주입할 수 있다[21-23]. 그러나 의식저하가 있거나 중증상태인 경우 정맥주사를 통해 지속적으로 (초)단기작용인슐린을 투여하는 것을 권고한다[17,24]. (초)단기작용인슐린 0.1 U/kg을 일시에 정맥주사한 후 시간당 0.1 U/kg 속도로 정맥주사하거나 정맥내 대량주입 없이 (초)단기작용인슐린을 시간당 0.14 U/kg로 정맥주사한다[25,26]. 한편 경증 혹은 중등증 정도의 DKA에서는 (초)단기작용인슐린 피하주사를 고려해 볼 수 있다[27-30]. (초)단기작용인슐린의 정맥주사는 대사산증이 회복될 때까지는 가능한 지속해야 한다. 대사산증과 인슐린저항성이 호전되면 인슐린 주입속도를 감소시킬 수 있다[3,17].

3) 칼륨

DKA나 HHS를 동반한 환자에게는 3-5 mmol/kg의 칼륨결핍이 있으나, 고혈당 시기에는 경증-중등도의 고칼륨혈증이 관찰될 수 있다. 인슐린치료 및 대사산증의 교정은 혈청칼륨수치를 감소시킬 수 있으므로 혈청칼륨수치가 5.2 mEq/L 이하로 감소하는 경우 칼륨보충이 필요하다. 2-4시간마다 혈청칼륨을 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. 혈청칼륨이 3.3 mEq/L 미만인 경우에는 인슐린투여를 중단하고 염화칼륨을 10-20 mEq/h의 속도로 주입하고 이후 혈청칼륨이 3.3 mEq/L를 초과하면 수액 1 L당 염화칼륨 40 mEq를 섞어서 투여하고, 혈청칼륨이 4-5 mEq/L를 유지하도록 한다[3,4].

4) 탄산수소염(HCO₃⁻)

탄산수소염 투여는 일반적으로 권고하지 않는다[5,17,31,32]. 기존의 무작위대조군연구에서 심각한 산증을 동반한 DKA환자에게 탄산수소염을 투여했을 때 고혈당이나 케토산증으로부터 회복하는 속도에는 이득이 없었고 오히려 저칼륨혈증이나 뇌부종과 같은 부작용의 위험이 더 높았다[33,34]. 하지만 pH 6.9 미만의 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 고려할 수 있다[3,35].

5) 검사실 검사

처음 내원 시 전체혈구계산, 혈장포도당, 혈청전해질(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[32].

치료하는 동안 모세혈관혈당(capillary glucose)은 1-2시간 간격으로, 혈청전해질, 혈장포도당, 혈액요소질소, 크레아티닌, pH는 4시간 간격으로 검사한다. DKA에서는 백혈구증가증(10,000-15,000/mm³)이 동반될 수 있으나 이 소견이 반드시 감염을 의미하는 것은 아니다. 그러나 백혈구수가 25,000/mm³ 이상인 경우에는 감염 여부를 반드시 확인해야 한다[36,37]. 고혈당 시에는 삼투압현상에 의해 세포 안에서 밖으로 수분이 배출되므로 대개는 혈청나트륨이 낮게 측정된다. 만일 정상 혈청나트륨 혹은 고나트륨혈증 소견을 보인다면 심각한 유리수(free water) 부족이 있는 것으로 판단한다[18].

의식상태의 변화와 혈청오스몰랄농도와는 상관관계가 있다. 유효혈청오스몰랄농도의 뚜렷한 증가(320mOsmol/kg 초과)없이 의식저하가 있다면 DKA나 HHS 이외에 다른 원인을 찾아봐야 한다[18]. 인슐린결핍, 고오스몰랄농도 상태, 산증 등으로 인해서 세포외로 포타슘이 배출되므로 혈청칼륨은 대개 증가된 소견을 보인다. 만일 혈청칼륨이 낮은 정상범위에 있거나 정상 이하라면 체내 심각한 칼륨 결핍이 있음을 의미하므로, 심장에 대한 주의깊은 모니터링과 적극적인 칼륨 보충을 해야 한다[38].

DKA에서 녹말분해효소(amylase)가 증가할 수 있으나, 위장관증상(구역, 구토, 복통)이나 췌장염과의 연관성은 떨어진다. 지방분해효소(lipase) 증가는 췌장염 진단에 도움이 될 수는 있으나, 췌장염이 없더라도 나타날 수 있다[39].

6) 정맥인슐린주입을 피하주입으로 전환

DKA에서 회복되었다고 판단하려면 혈당 정상화(200 mg/dL 이하)와 함께 다음 중 2가지 이상을 만족해야 한다: 1. 혈청 탄산수소염 15 mEq/L 이상, 2. pH 7.3 초과, 3. 음이온차 12 mEq/L 이하. HHS에서 회복되었다고 판단하려면 혈청 오스몰랄농도와 의식상태가 정상화되어야 한다[18,23]. DKA와 HHS에서 회복되어 경구섭취가 가능해지면 지속정맥인슐린주입에서 피하인슐

린주입으로 전환한다. 이 과정에서 고혈당과 케토산증이 재발되는 것을 방지하기 위해서 피하인슐린주입 후 1-2시간 동안은 지속정맥인슐린주입을 유지한다[3,17,40]. 환자 상태에 따라 이전에 맞던 피하인슐린주사법으로 돌아갈지 아니면 다회인슐린 주사법으로 유지할지를 결정한다[17,23].

DKA/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 수분 보충이나 급격한 혈청오스몰랄농도 교정을 피하고 점진적으로 혈당을 감소시켜야 한다[3].

권고 2.

치료

3) DKA나 HHS로 진단되면 당뇨병약물에 대한 순응도를 확인하고, 급성감염이나 심혈관질환, 고혈당 유발약물 사용등의 유발인자를 확인하여 교정한다. **[전문가의견, 일반적인권고]**

DKA나 HHS로 진단된 환자는 이를 유발할 수 있는 선행인자에 대해 평가하고 함께 교정해야 한다. 이전 당뇨병으로 진단되어 인슐린을 포함한 당뇨병약물을 사용하고 있었던 경우에는 약물에 대한 순응도를 우선 확인한다. 부적절한 약물 중단이나 변경이 있었던 경우, 그 이유에 대해서도 확인하여 추후 재발하지 않도록 교정하고 교육해야 한다. 다음으로 위장관염이나 췌장염과 같은 소화기계 이상, 폐렴 및 급성신우신염, 연부조직감염 등에 의해 유발되는 경우가 가장 많으므로 이에 대해 평가하고 적절한 치료를 병행해야 한다. 또한 급성뇌졸중이나 심근경색, 외상 등에 의해서도 유발될 수 있으므로 이에 대한 평가와 치료도 함께 시행해야 한다[4,18]. 코르티코스테로이드, 교감신경작용제(sympathomimetic), 비정형항정신병약물, SGLT2억제제 등의 약물들도 DKA 발생과 관련이 있으므로 가능한 경우 약물의 중단이나 변경을 고려해야 한다[12,41,42]. 그리고 최근에 항암요법으로 사용이 증가하고 있는 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitors)를 사용 중인 환자에서도 1형당뇨병이나 DKA 발생 가능성을 염두에 두어야 한다[43].

권고 3.

DKA나 HHS의 예방과 재발방지를 위한 교육을 시행하고 의심 증상이 있을 때 의료진과 상담하도록 한다.

[전문가의견, 일반적인권고]

많은 경우에 DKA나 HHS는 적절한 환자교육, 의료접근성의 향상 및 효율적인 환자-의료진 간의 의사소통을 통해 예방이 가능하다. 환자에게 아픈 날에 혈당모니터링을 평소보다 자주하도록 하고, 혈당과 식사여부에 따라 약물을 조정하고 충분한 수분 섭취가 가능하도록 교육한다. 이러한 노력에도 불구하고 전신상태가 회복되지 않거나 혈당조절이 되지 않으면 빨리 의료기관을 찾아 적절한 처치를 받도록 교육한다[3,33]

참고문헌

- Campbell IW, Duncan LJ, Innes JA, MacCuish AC, Munro JF. Abdominal pain in diabetic metabolic decompensation. Clinical significance. JAMA 1975;233:166-8.
- Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. J Crit Care 2002;17:63-7.

- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009;32:1335-43.
- Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies: ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol 2016;12:222-32.
- 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.
- Dhatariya K. Blood ketones: measurement, interpretation, limitations, and utility in the management of diabetic ketoacidosis. Rev Diabet Stud 2016;13:217-25.
- Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. Br Med J 1973;2:578-80.
- Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. Diabetes Care 2014;37:3124-31.
- Colacci M, Fralick J, Odutayo A, Fralick M. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of diabetic ketoacidosis among adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Can J Diabetes 2022;46:10-5.e2.
- Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2020;22:1619-27.
- Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. J Diabetes Investig 2016;7:135-8.
- Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2849-52.
- Dhatariya KK; Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. The management of diabetic ketoacidosis in adults: an updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care. Diabet Med 2022;39:e14788.
- Jhaveri U, Vardesh D. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and euglycaemic diabetic ketoacidosis in the perioperative period: case report. Cureus 2019;11:e5455.
- Bamgboye AO, Oni IO, Collier A. Predisposing factors for the development of diabetic ketoacidosis with lower than anticipated glucose levels in type 2 diabetes patients on SGLT2-inhibitors: a review. Eur J Clin Pharmacol 2021;77:651-7.
- Dhatariya KK, Umpierrez GE. Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:321-3.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl 1):S244-53.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JL, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes Care 2001;24:131-53.
- Alghamdi NA, Major P, Chaudhuri D, Tsui J, Brown B, Self WH, et al. Saline compared to balanced crystalloid in patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care Explor 2022;4:e0613.
- Catahay JA, Polintan ET, Casimiro M, Notarte KI, Velasco JV, Ver AT, et al. Balanced electrolyte solutions versus isotonic saline in adult patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis. Heart Lung 2022;54:74-79.
- Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. N Engl J Med 1977;297:238-41.
- Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. Ann Intern Med 1976;84:633-8.
- Sobngwi E, Lekoubou AL, Dehayem MY, Nouthe BE, Balti EV, Nwatoek F, 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.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1541-52.
- Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? Diabetes Care 2008;31:2081-5.
- Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. Diabetes 1988;37:1470-7.
- Umpierrez GE, Latif K, Stoevers J, Cuervo R, Park L, Freire AX, 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.
- Karoli R, Fatima J, Salman T, Sandhu S, Shankar R. Managing diabetic ketoacidosis in non-intensive care unit setting: role of insulin analogs. Indian J Pharmacol 2011;43:398-401.
- Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. Diabetes Metab Res Rev 2004;20:178-88.
- Vincent M, 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.
- Duhon B, Attridge RL, Franco-Martinez AC, Maxwell PR, Hughes DW. Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. Ann Pharmacother 2013;47:970-5.
- Patel MP, Ahmed A, Gunapalan T, Hesselbacher SE. Use of sodium bicarbonate and blood gas monitoring in diabetic ketoacidosis: a review. World J Diabetes 2018;9:199-205.
- Vellanki P, Umpierrez GE. Increasing hospitalizations for DKA: a need for prevention programs. Diabetes Care 2018;41:1839-41.
- Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis: a systematic review. Ann Intensive Care 2011;1:23.
- Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? Crit Care Med 1999;27:2690-3.

36. Slovis CM, Mork VG, Slovis RJ, Bain RP. Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. Am J Emerg Med 1987;5:1-5.

37. Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Stentz FB, Wan JY, Larijani BA, Tehrani MM, et al. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. Metabolism 2009;58:443-8.

38. Adrogue HJ, Wilson H, Boyd AE 3rd, Suki WN, Eknoyan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 1982;307:1603-10.

39. Yadav D, Nair S, Norkus EP, Pitchumoni CS. Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. Am J Gastroenterol 2000;95:3123-8.

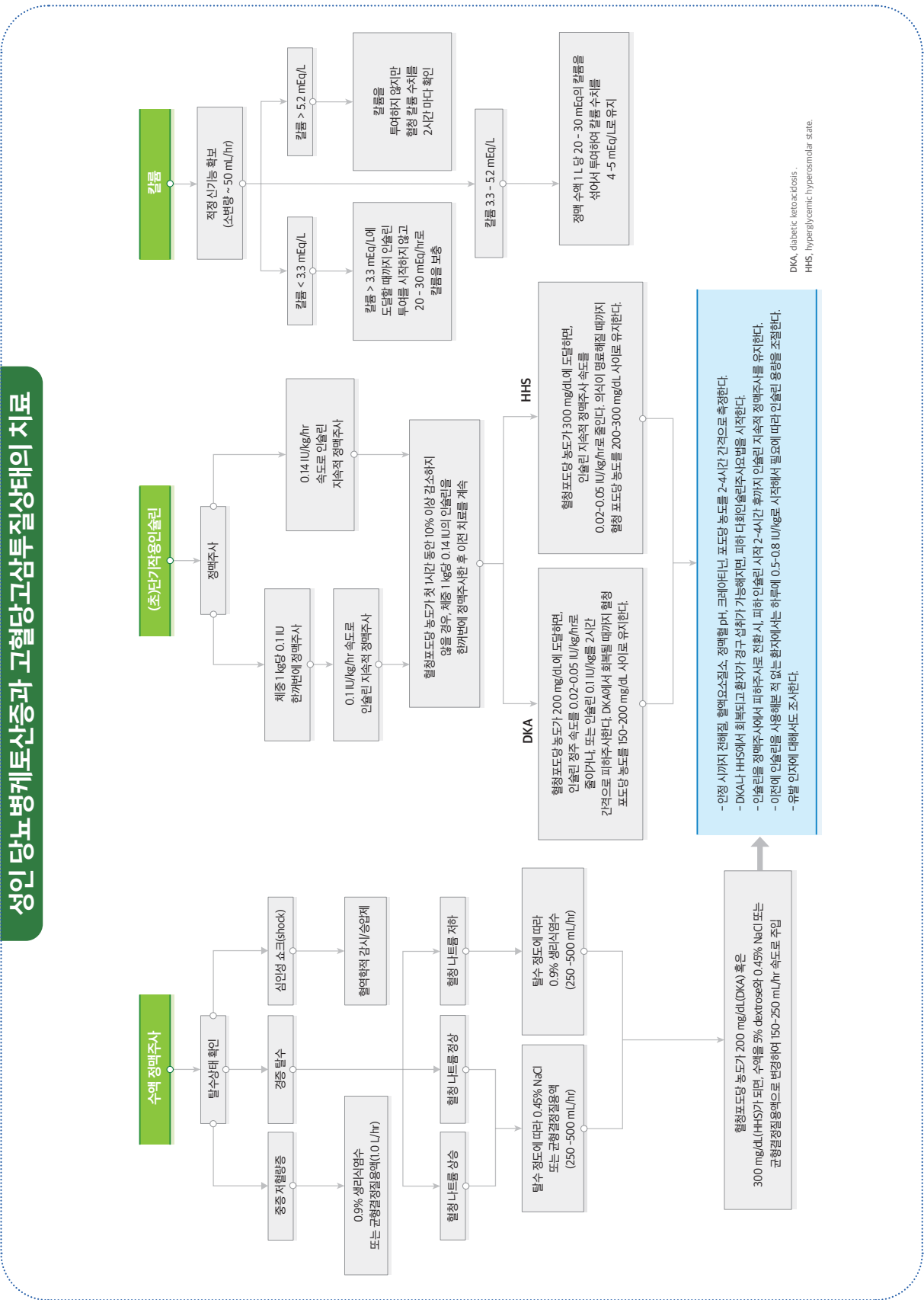
40. Hsia E, Seggelke S, Gibbs J, Hawkins RM, Cohlmia E, Rasouli N, et al. Subcutaneous administration of glargine to diabetic patients receiving insulin infusion prevents rebound hyperglycemia. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:3132-7.

41. Avella J, Wetli CV, Wilson JC, Katz M, Hahn T. Fatal olanzapine-induced hyperglycemic ketoacidosis. Am J Forensic Med Pathol 2004;25:172-5.

42. Campanella LM, Lartey R, Shih R. Severe hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma in a nondiabetic patient receiving aripiprazole. Ann Emerg Med 2009;53:264-6.

43. Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, Hoffecker L, Murad MH, Michels AW. Immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med 2019;36:1075-81.

그림 8-4.1 성인 당뇨병케토산증과 고혈당고삼투질상태의 치료





09

동반 대사질환관리

9-1. 비만 관리

1. 비만한 2형당뇨병환자는 의학영양요법과 운동요법으로 체중을 5% 이상 감량하고 유지한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
2. 비만한 2형당뇨병환자의 체중감량을 위해 생활습관교정의 보조요법으로 항비만제를 고려한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
3. 항비만제 시작 3개월 후 체중이 5% 이상 감소하지 않으면 다른 약물로 변경하거나 약물치료를 중단한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
4. 체질량지수 30 kg/m² 이상인 2형당뇨병환자가 비수술치료로 체중감량, 혈당조절 또는 지방간질환개선에 실패하면 비만수술을 고려한다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**
5. 비만수술의 효과와 안전성을 높이기 위해 수술 전후 다학제진료가 필요하다. **[전문가의견, 일반적권고]**

권고 1.

비만한 2형당뇨병환자는 의학영양요법과 운동요법으로 체중을 5% 이상 감량하고 유지한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	비만한 2형당뇨병환자에게 의학영양요법과 운동요법으로 체중을 5% 이상 감량하고 유지하는 것이 5% 미만 감소하는 것에 비해 건강결과 개선에 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

권고 제정의 주요 근거로 체계적문헌고찰과 무작위대조군임상연구 및 군집무작위대조군연구, 그리고 대한비만학회 비만 진료 지침 2022를 참고했다[1-6]. 생활습관교정중재연구는 그 특성상 엄밀한 이중맹검 시행이 어려워 원래 의도된 중재에서 이탈되어 바이어스 발생의 가능성이 있다. DiRECT 연구는 한 인종만을 대상으로 시행하여 근거에 한계가 있다. 근거수준은 ‘무작위대조군연구’, 권고등급은 이득이 위해에 앞선다고 판단하여 ‘일반적권고’로 평가했다.

02. 이득(편익)

비만한 2형당뇨병환자에서 생활습관교정 유무에 따른 체중감량 효과를 비교한 체계적문헌고찰 결과, 중재 후 1년 시점에서 치료 전 체중의 5% 이상 감량을 유지하면 혈당, 지질, 혈압 등 여러 대사지표가 유의하게 개선되었다[1]. Look Action for Health in Diabetes(Look AHEAD) 연구는 체질량지수 25 kg/m² 이상인 2형당뇨병환자를 대상으로 적극적 생활습관교정의

효과를 확인했다. 적극적 생활습관교정군은 최소한 7% 이상의 체중감량을 목표로 하루 총칼로리 섭취를 1200-1800 kcal로 제한하고, 주당 최소 175분 이상 중등도의 육체적 활동을 시행했다[2]. 1년 후 적극적 생활습관교정군과 일반관리군의 체중감소는 8.6%와 0.7%였고, 연구 종료시점에는 각각 6.0%와 3.5%였다[2]. 8년 추적관찰 결과 적극적 생활습관교정군의 체중감소는 평균 4.7%였고, 중재군의 약 50%에서 5% 이상, 27%에서 10% 이상의 체중감소를 보였다[7]. 적극적 생활습관교정은 일차평가지표인 주요심혈관질환 발생 및 사망위험을 감소시키지 못했지만, 혈당을 포함한 대사지표를 개선하고 인슐린, 항고혈압제, 지질강하제 사용 빈도를 줄였다[2]. 장기 관찰연구 결과 초기 1년간 체중이 유지되거나 증가한 군과 비교하여, 10% 이상 체중감소를 유지한 대상자의 사망위험이 20% 이상 감소했다[8]. DiRECT 연구는 체질량지수 27-45 kg/m²이며, 인슐린을 사용하지 않는, 유병기간 6년 이내의 2형당뇨병환자를 대상으로 식사중재의 체중감량 효과 및 당뇨병관해에 미치는 영향을 확인했다. 대상자는 3-5개월간 825-853 kcal/일의 식사 대용식을 복용하고, 이후 2-8주간 단계적으로 식사를 재개하며 체중감량을 유지하도록 중재했다[4]. 중재 후 1년 관찰시점에서 중재군의 24%에서 15 kg 이상 체중감량을 보였고, 46%에서 당뇨병관해를 보였다. 2년 시점에 15 kg 이상 체중감량을 보인 대상자의 비율은 중재군과 대조군에서 각각 11%와 2%였고, 당뇨병관해율은 각각 36%와 3%였다[4,5]. 추적연구 결과 2년간 10 kg 이상 체중감량을 유지한 대상자의 64%에서 당뇨병관해를 보였다[5].

03. 위해

체중감량은 담석, 담낭염, 담낭통증, 근육량과 근력 감소, 수분과 전해질 이상, 간장애, 요산 증가, 변비나 설사, 모발과 피부의 손상 및 체온조절장애 등의 부작용 발생 가능성이 있다[6]. 식사 및 운동요법과 같은 적극적 생활습관교정 중재는 비용 증가의 위해 발생 가능성이 있다.

04. 이득과 위해의 균형

Look AHEAD 연구에서 체중감량에 따른 중증 부작용으로 저혈당, 담석증, 골절, 절단의 위험성 및 심부전 발생을 조사했고, 중재와 관련된 유의한 위해 증가는 관찰되지 않았다[2]. 장기 추적결과 적극적 생활습관교정군에서 입원율과 의료비용 감소 등 경제적 이득을 입증했다[9]. DiRECT 연구 역시 체중감량 중재와 관련한 유의한 부작용 증가는 관찰되지 않았다[4,5]. 따라서, 비만한 2형당뇨병환자가 적극적 생활습관교정으로 체중을 감량하고 유지하면 그 이득은 예상되는 위해를 앞선다고 판단할 수 있다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

한국인에서 체질량지수 25 kg/m² 이상, 허리둘레 90 cm 이상(남자), 85 cm 이상(여자)을 비만으로 정의한다(표 9-1.1)[6]. 체중감량을 위한 생활습관교정은 환자의 적극적 참여를 전제로 전문가에 의해 제공되어야 한다.

비만한 당뇨병환자의 효과적 혈당관리를 위해 혈당강하제의 체중에 대한 영향을 고려할 수 있다. 메트포민, SGLT2억제제, GLP-1수용체작용제는 체중감소 효과가 있고, DPP-4억제제는 체중에 영향이 없으며, 인슐린, 설폰닐유레아 및 싸이아졸리딘 다이온은 체중증가 효과가 있다[10].

표 9-1.1 한국인에서 체질량지수와 허리둘레에 따른 동반질환 위험도

분류*	체질량지수 (kg/m ²)	허리둘레에 따른 동반질환의 위험도	
		< 90 cm(남자) < 85 cm(여자)	≥ 90 cm(남자) ≥ 85 cm(여자)
저체중	<18.5	낮음	보통
정상	18.5~22.9	보통	약간 높음
비만전단계	23~24.9	약간높음	높음
1단계 비만	25~29.9	높음	매우 높음
2단계 비만	30~34.9	매우 높음	가장 높음
3단계 비만	≥35	가장 높음	가장 높음

*비만전단계는 과체중 또는 위험체중으로, 3단계 비만은 고도비만으로 부를 수 있다.

출처: 대한비만학회 비만 진료지침 2024 (9판)

권고 2.

비만한 2형당뇨병환자의 체중감량을 위해 생활습관교정의 보조요법으로 항비만제를 고려한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	비만한 2형당뇨병환자에게 항비만제를 사용하는 것이 체중감량에 효과적인가?
------	--

권고 3.

항비만제 시작 3개월 후 체중이 5% 이상 감소하지 않으면 다른 약물로 변경하거나 약물치료를 중단한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	항비만제 시작 3개월 후 체중이 5% 이상 감소하지 않은 경우 다른 약물로 변경하거나 약물치료를 중단하는 것이 기존 약물을 유지하는 것과 비교하여 체중감량 및 부작용 발생에 이득이 있나?
------	--

01. 근거수준

권고 제정의 주요 근거로 약물별 무작위대조군연구에 대한 체계적문헌고찰과 최근 출판된 무작위대조군연구, 그리고 대한비만학회의 비만 진료지침 2022를 참고했다[6,11-20]. 체계적문헌고찰에 다수의 무작위대조군연구 및 메타분석을 포함했으나, 개별 연구의 바이어스 위험 평가와 이질성에 대한 고려는 완전하지 않았다.

권고 2는 진료현장에서 널리 활용되고 있으나, 한국인 대상으로 권고를 뒷받침하는 높은 수준의 근거가 충분하지 않아 근거 수준은 ‘무작위대조군연구’, 권고등급은 ‘제한적권고’로 평가했다. 권고 3의 근거수준은 ‘무작위대조군연구’, 권고등급은 이득이 위해에 앞선다고 판단하여 ‘일반적권고’로 평가했다.

02. 이득(편익)

현재 국내에서 12주 이상 장기 투여가 허가된 약물로 올리스타트(제니칼®), 날트렉손/부프로피온(콘트라브®), 리라글루타이드(삭센다®), 펜터민/토피라메이트(큐시미아®), 세마글루타이드(위고비®)가 있다(표 9-1.2). 비만 약물치료는 일반적으로 3-7%의 체중감량 효과가 있다고 알려져 있다. 하지만, 체질량지수 25 kg/m²를 분별점으로 권고의 이득을 판단할 수 있는 임상근거는 제한적이다. 일반적으로 비만치료제 시작 3개월 후 충분한 반응이 관찰되지 않으면, 약물부작용 발생 위험 및 치료 비용 절감의 이득을 고려하여 다른 약물로 변경하거나 약물치료를 중단한다[6,14].

메트포민을 사용 중인 2형당뇨병환자를 대상으로 올리스타트 120 mg tid의 효과를 살펴본 무작위대조군연구 결과, 올리스타트 사용군의 52주 평균 체중감소율은 4.6%, 당화혈색소 감소는 0.61%로 위약군에 비해 유의하게 높았다[11]. 체질량지수 27 kg/m² 이상의 2형당뇨병환자 505명을 대상으로 56주간 진행된 Contrave Obesity Research-Diabetes(COR-DM) 연구 결과, 날트렉손/부프로피온 투여군의 44.5%, 위약군의 18.9%에서 5% 이상 체중감량을 보였다[12]. 당화혈색소 7% 미만 에 도달한 환자의 비율은 날트렉손/부프로피온 투여군에서 44.1%, 위약군에서 26.3%로 유의한 차이를 보였다. The Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic Individuals(SCALE) 연구는 2형당뇨병을 동반한 체질량지수 27 kg/m² 이상의 환자 846명을 대상으로 56주간 진행했다[13]. 연구 결과 리라글루타이드 3.0 mg/일 투여군은 위약 대비 4%의 체중감량에 대한 이득을 보였다. 5% 이상 체중감량 환자의 비율은 리라글루타이드 투여군에서 54.3%, 위약군에서 21.4%였다. 10% 이상 체중감량 환자의 비율도 리라글루타이드 3.0 mg 투여군에서 25.2%, 위약군에서 6.7%로 유의한 차이를 보였다. CONQUER 연구는 체질량지수 27-45 kg/m²이며 2개 이상의 대사성질환 위험인자를 가진 대상자를 위약, 1일 1회의 펜터민/토피라메이트(7.5/46.0 mg), 펜터민/토피라메이트(15/92.0 mg) 군으로 무작위배정하여 56주간 진행했다 [15]. 대상자 중 2형당뇨병 또는 내당능장애환자 비율은 16%였다. 당뇨병환자 대상 분석 결과 펜터민/토피라메이트(7.5/46.0 mg) 복용군에서 위약 대비 체중감소율은 4.9%, 펜터민/토피라메이트(15/92.0 mg) 복용군에서 위약 대비 체중감소율은 6.9%였다. 당화혈색소는 약물군에서 평균 0.4% 감소했다.

최근 비만치료를 위한 새로운 약물의 근거가 소개되었다(표 9-1.3). STEP 2 연구는 체질량지수 27 kg/m² 이상, 당화혈색소 7-10%인 대상자 1,210명을 세마글루타이드 2.4 mg, 세마글루타이드 1.0 mg, 위약으로 무작위배정하여 68주 진행했다[16]. 대상자의 평균 체중감소율은 세마글루타이드 2.4 mg군에서 9.6%, 세마글루타이드 1.0 mg군에서 6.9%, 위약군에서 3.4%였다. 5% 이상 체중감량에 도달한 대상자의 비율은 각각 68.8%, 57.1%, 그리고 28.5%였다. 한국 등 동아시아인을 대상으로 시행된 STEP 6 연구는 두가지 이상 위험인자를 동반한 체질량지수 27 kg/m² 이상, 혹은 한가지 이상 위험인자를 동반한 체질량지수 35.0 kg/m² 이상 대상자 401명을 세마글루타이드 2.4 mg, 세마글루타이드 1.0 mg, 위약으로 무작위배정하여 68주 진행했다[17]. 대상자의 평균 체중감소율은 세마글루타이드 2.4 mg군에서 13.2%, 세마글루타이드 1.0mg군에서 9.6%, 위약군에서 2.1%였다. 5% 이상 체중감량에 도달한 대상자의 비율은 각각 83%, 72%, 그리고 21%였다. 전체 연구대상자의 91%가 동아시아인을 대상으로 시행된 STEP 7 연구에는 한국인이 40명 (11%) 포함되어 있었으며, 44주의 세마글루타이드 2.4 mg 투여 시 12.1%의 체중감소를 나타내어 위약군(3.6%) 대비 우수한 체중감소효과를 보여주었으며, 세마글루타이드 투여군

의 85%에서 5% 이상의 체중감소 효과를 나타내었다. 특히, 전체 연구대상의 26%인 96명에서 연구시작시점에 2형당뇨병을 가지고 있었으며, 이들에서는 44주의 세마글루타이드 2.4 mg 투여 시 7.9%의 체중감소를 나타내었고 위약군에서는 2.1%의 체중감소효과를 보여주었다[18]. SURPASS-1 연구는 478명의 환자를 위약 및 5 mg, 10 mg, 15 mg 용량의 터제파타이드군에 무작위배정하여 40주간 진행했다[19]. 위약의 효과를 보정한 당화혈색소 감소는 터제파타이드 5 mg, 10 mg, 15 mg 사용군에서 각각 1.91%, 1.93%, 2.11%였다. 터제파타이드 사용군의 체중감소효과는 7.0-9.5 kg이었고, 용량의존적이었다. SURPASS-2 연구는 메트포민으로 혈당조절이 충분하지 않은 2형당뇨병환자 1,879명을 대상으로 터제파타이드와 세마글루타이드의 효과를 비교했다[20]. 대상자는 40주 동안 주 5 mg, 10 mg, 15 mg의 터제파타이드 투여군과 세마글루타이드 1.0 mg 투여군으로 무작위배정되었다. 연구종료 시점의 평균 당화혈색소는 터제파타이드 5 mg, 10 mg, 15 mg군에서 각각 2.01%, 2.24%, 2.3% 감소하고, 세마글루타이드군에서 1.86% 감소했다. 또한 체중은 터제파타이드군에서 각각 7.6 kg, 9.3 kg, 11.2 kg 감소한 반면 세마글루타이드군에서 5.7 kg 감소했다. SURPASS-3 연구는 경구혈당강하제로 혈당조절이 적절하지 않은 2형당뇨병환자 1,444명에서 터제파타이드 또는 인슐린데글루덱 병합치료의 효과를 확인했다[21]. 중재 52주 시점의 당화혈색소는 터제파타이드 5 mg, 10 mg, 15 mg군에서 각각 1.93%, 2.20%, 2.37% 감소했고 인슐린데글루덱군은 1.34% 감소했다. 터제파타이드 사용군의 체중은 7.5 kg에서 12.9 kg까지 용량의존적으로 유의하게 감소한 반면, 인슐린데글루덱 사용군의 체중은 2.3 kg 증가했다. 비만한 2형당뇨병환자를 대상으로 터제파타이드의 체중감소 효과를 관찰한 SURMOUNT-2 연구가 진행되었으며, 동양인이 13% 포함되어 있었다. 72주 간의 터제파타이드 10mg, 15mg, 그리고 위약 투여의 체중감소 효과는 기저치 대비 각각 12.8%, 14.7%, 그리고 3.2%였으며, 각각 79%, 83%, 그리고 32%에서 5% 이상의 체중감소 효과를 나타내었다[22].

03. 위해

약물 관련 부작용이나 금기와 같은 위해가 있다(표 9-1.2). 올리스타트는 지방변, 복부팽만 및 방귀, 배변 증가, 배변 실금 등의 부작용이 발생할 수 있다. 날트렉손/부프로피온은 구역, 변비, 두통, 구토, 어지럼증, 불면, 입마름, 설사, 불안, 안면 홍조, 피로, 떨림, 상복부 통증, 바이러스성 위장염, 이명, 요로감염, 고혈압, 복부 통증, 다한증, 자극 과민성, 혈압 상승, 미각 이상, 두근거림 등의 부작용이 동반될 수 있다. 리라글루타이드와 세마글루타이드는 구역, 구토, 설사, 변비, 소화 장애, 복통, 복부팽만감, 트림, 위식도역류, 입마름, 위염, 저혈당, 주사부위 발적 및 가려움, 피로, 무력, 어지러움, 미각 변화, 수면장애, 담석, 리파제/아밀라제 상승의 부작용이 동반될 수 있다. 펜터민/토피라메이트의 경우 감각이상/미각이상, 기분장애 및 수면장애, 인지장애, 혈청 중탄산염 저하, 혈청 칼륨 저하, 혈청 크레아티닌 증가, 신석증 등의 부작용이 동반될 수 있다. 현재까지 알려져 있는 터제파타이드 관련 주요 부작용은 구역, 구토 등 위장관계 증상이며, 세마글루타이드군과 유사한 빈도의 부작용이 관찰되었다.

04. 이득과 위해의 균형

장기간 사용이 가능한 항비만약물의 유효성과 안전성은 대규모 임상연구결과를 통해 입증되었다. 하지만 기존 임상연구의 대상은 대부분 체질량지수 30 kg/m² 이상, 혹은 27.5 kg/m² 이상이며 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 수면무호흡증 등 위험인자를 동반한 경우에 한정된다. 체질량지수 25.0 kg/m² 이상 2형당뇨병환자에서 비만약물치료의 이득과 위해의 균형을 평가할 수 있는 근거는 제한적이다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

체중감량이나 합병증 개선의 측면에서 비만약물치료 시 장기간의 체중감량 유지가 중요하다. 이러한 치료목표의 달성을 위해 대규모 임상연구결과에 기초하여 장기간 사용 승인을 받은 약물을 우선 고려해야 한다[6]. 최근 비만치료를 위한 새로운 약물의 무작위대조군연구 결과가 발표되고, 국내 시판을 앞두고 있어 향후 임상환경에 변화가 예상된다. 임상에서 비만 약물 치료에 대한 무반응군이 존재한다. 약물투여 초기에 뚜렷한 체중감소가 없으면 약물투여를 지속해도 체중감량에 실패할 가능성이 높다. 임상연구 대부분에서 초기 12주간 체중감소 반응은 1년 후 체중감소 정도를 예측할 수 있다. 그러므로 12주간 약물치료 후에도 치료 전 체중의 5-10% 이상 감소되지 않으면 약물치료에 따른 부작용 위험과 비용 상승의 위해에 노출될 가능성이 있다.

표 9-1.2 2형당뇨병환자에서 장기간 사용이 가능한 항비만약물

약물					
작용기전					
투여 경로	유지 용량 ¹	효능	비용 ²	주요 부작용	주요 금기증
Orlistat					
지방분해효소 억제제					
경구	120 mg 1일 3회	낮음	낮음	• 지방변, 복부팽만, 방귀, 배변 증가, 배변 실금	• 만성흡수장애증후군 • 담즙분비 정지
Naltrexone/bupropion ER					
아편양 수용체 길항제(naltrexone), 항우울제(bupropion)					
경구	하루 90/360 mg	중간	중간	• 구역, 구토, 변비, 설사, 복부 통증 • 두통, 어지러움, 불면, 불안, 자각 과민성, 미각 이상 • 구갈, 안면홍조, 떨림, 피로, 이명 • 혈압상승, 다한증, 심계항진 • 바이러스위장염, 요로감염	• 조절되지 않는 고혈압 환자 • 발작장애 또는 발작 병력이 있는 환자 • 양극성 장애 환자 • 대식증 또는 신경성 환자 • 중추신경계종양이 있는 환자 • 알코올 또는 항정신병제 복용을 갑자기 중단한 환자 • 아편성 또는 아편효능약에 의존성이 있는 환자 • 급성 아편 금단증상을 지닌 환자 • MAO억제제 투여 중인 환자
Phentermine/topiramate ER					
카테콜라민 분비(phentermine), GABA 활성화 및 글루탐산염 비활성화(topiramate)					
경구	하루 7.5/46 mg (15/92 mg까지 증량 가능)	높음	중간	• 감각이상, 미각이상 • 기분장애, 수면장애, 인지장애 • 혈액 검사수치이상(혈청 중탄산염 저하, 혈청 칼륨 저하, 혈청 크레아티닌 증가 등) • 신결석증	• 녹내장 환자 • 갑상선기능항진증 환자 • 14일 이내에 MAO 억제제를 투여한 환자 • 교감신경흥분성 아민에 과민반응을 보이는 환자 • 진전된 동맥경화증 환자 • 심혈관계질환 환자 • 중등도 또는 중증의 고혈압 환자 • 폐동맥고혈압 환자 • 정신적으로 불안하거나 흥분 상태에 있는 환자 • 약물 남용의 병력이 있는 환자
Liraglutide 3.0 mg				• 구역, 구토, 설사, 변비, 소화장애, 복통, 복부팽만, 트림, 위식도역류, 위염, 입마름 • 저혈당 • 주사부위 발적 및 가려움 • 피로, 무력, 어지러움, 미각변화, 수면 • 담석증 • 녹말분해효소 및 지방분해효소 수치 상승	
GLP-1수용체작용제					
피하주사	3.0 mg (하루 1회)	중간	높음		
Semaglutide 2.4 mg					
GLP-1수용체작용제				• 갑상선수질암의 가족력이나 과거력을 가진 환자 • 다발내분비선종양 환자	
피하주사	2.4 mg (주 1회)	매우 높음	높음		

¹ 모든 약물은 가능한 권장 용량보다 저용량부터 시작해 최소 유효 용량으로 투여하는 것이 바람직하다.
² 현재 국내에서 장기간 사용 가능한 비만병 치료약물은 모두 급여가 적용되지 않는다.
ER, extended release; GABA, γ-aminobutyric acid; GLP-1, glucagon-like peptide-1; MAO, monoamine oxidase.
출처: 대한비만학회 비만 진료지침 2024 (9판)

권고 4.

체질량지수 30 kg/m² 이상인 2형당뇨병환자가 비수술치료로 체중감량, 혈당조절 또는 지방간질환개선에 실패하면 비만수술을 고려한다. [무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	체질량지수 30 kg/m ² 이상인 2형당뇨병환자에서 비수술치료로 체중감량, 혈당조절 또는 지방간질환개선에 실패한 경우 비만수술이 효과적인가?
------	--

권고 5.

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

핵심질문	비만수술 전후 다학제진료를 시행하면 비만수술의 효과와 안전성에 도움이 되나?
------	--

01. 근거수준

권고 제정의 주요 근거로 비만수술에 대한 무작위대조군연구와 체계적문헌고찰, 아시아인 대상의 메타분석, 그리고 대한비만학회의 비만 진료지침 2022를 참고했다[6,23-28]. 무작위대조군연구는 수술적중재의 연구 특성상 눈가림이 불가능하지 만 바이어스 가능성은 높지 않았다. 체계적문헌고찰 및 메타분석은 바이어스 위험이 낮은 무작위대조군연구를 대상으로 체계적으로 시행하였다. 하지만, 대부분 서양인 대상 연구로 근거에 한계가 있다.

권고 4는 진료현장에서 널리 활용되고 있으나, 한국인 대상으로 권고를 뒷받침하는 높은 수준의 근거가 충분하지 않아 근거수준은 ‘무작위대조군연구’, 권고등급은 ‘제한적권고’로 평가했다. 권고 5의 근거수준은 ‘전문가의견’, 권고등급은 진료현장의 활용도가 높고 일반적인 이득이 위해를 앞서 ‘일반적권고’로 평가했다.

02. 이득(편익)

근거문헌에서 이득의 일차결과지표는 당뇨병관해이고, 이차결과지표로 체중감량, 대사지표의 개선, 약물중단 등을 확인했다. Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently(STAMPEDE) 연구에서 체질량지수 27-43 kg/m²인 2형당뇨병환자 150명을 대상으로 약물치료에 대한 비만대사수술의 효과를 비교했다[23]. 대상자의 5년 추적관찰 시점에서 루Y모양위우회술군의 29%, 위소매절제술군의 23%, 약물치료군의 5%에서 당뇨병관해(당화혈색소 6.0% 미만)가 유지되어 수술군의 유의한 이득을 확인했다. 체중은 루Y모양위우회술군, 위소매절제술군, 약물치료군에서 각각 23%, 19%, 5% 감소했고, 인슐린 사용은 각각 35%, 34%, 13% 감소했다[23]. 이탈리아의 단일기관에서 시행된 무작위대조 및 장기기관찰연구에서 유병기간 5년 이상, 체질량지수 35 kg/m² 이상, 당화혈색소 7.0% 이상의 2형당뇨병환자 60명을 대상으로 수술치료와 약물치료의 효과를 비교했다[24]. 대상자의 10년 관찰 시점에서 수술치료를 받은 전체 환자의 37.5%(루Y모양 위우회술군의 25.0%, 담체우회술군의 50.0%)에서 공복혈당 100 mg/dL 미만, 당화혈색소 6.5% 미만의 당뇨병관해를 유지했다. 약물치료군에서 추가로 수술을 시행한 1 예를 제외하고 당뇨병관해를 유지한 대상자는 없었다. 2형당뇨병을 동반한 체질량지수 30-40 kg/m² 환자 대상으로 루Y모양위우회술의 효과를 분석한 메타분석 결과 수술중재군에서 내과적치료 시행군에 비해 당뇨병관해의 오즈비가 17.48(95% CI 4.28-71.35)로 유의하게 높았고, 당화혈색소 역시 유의하게 낮았다[25]. STAMPEDE, TRIABETES, Surgery or Lifestyle With Intensive Medical Management in the Treatment of Type 2

Diabetes(SLIMM-T2D), CROSSROADS 연구 참여자 256명에 대한 3년 추적결과 비만대사수술군의 당뇨병관해율은 37.5%로 대조군 2.6%에 비해 유의한 차이를 보였다[27]. 이외에도 당화혈색소, 공복혈장포도당, 체질량지수 등 대사지표의 유의한 차이가 확인되었다. 약 17만 명의 모집단을 대상으로 수행한 비만대사수술의 장기간 효과에 대한 대규모 메타분석 결과 비만대사수술은 대조군에 비해 사망위험비를 49.2% 줄이고 기대수명 중앙값을 6.1년 향상시켰다[28]. 비만대사수술의 효과는 당뇨병환자에서 두드러져 수술을 시행한 당뇨병환자는 비수술군에 비해 기대수명의 중앙값이 9.3년 길었다.

비만대사수술 효과의 인종 간 차이에 대한 근거는 아직 부족하다. 아시아인(중국, 대만, 인도)의 비만대사수술 결과에 대한 메타분석 결과, 초과체중감소율(excess weight loss)은 루Y모양위우회술에서 83.4%, 위소매절제술군에서 65.1%였다[26]. 당뇨병 관해는 루Y모양위우회술군에서 상대적으로 높았으나 두 수술기법 사이에 유의한 차이는 확인되지 않았다[26].

다양한 진료과의 협진 체계는 수술 및 수술 전후 환자관리의 안전성과 효율성 확보에 도움이 된다고 알려져 있다. 다학제진료로 비만대사수술 전후 환자관리의 질을 높일 수 있었다는 후향연구 결과가 있다[29].

체질량지수 30 kg/m² 이상 비만인 2형당뇨병환자에서의 비만수술은 체중을 감소시키고 간효소수치 및 간 내 지방함량을 감소시킨다[30]. 감소된 체중 정도가 간 내 지방량, 간염 및 섬유화의 정도 호전과 관련이 있다[31]. 조직학적으로 확인된 지방간질환에서 비만수술의 효과를 분석한 총 32개 연구들을 포함한 메타분석에서 비만수술은 간 내 지방, 염증, 풍선변성 모두에서 호전을 보였으며, 간섬유화의 호전도 가져오는 것으로 나타났다[32]. 하지만 수술 이후에도 기존의 지방간질환의 악화 또는 수술 후 새롭게 생긴 지방간질환이 확인되었으므로[30,31], 수술 이후 균형잡힌 영양공급 및 추적검사가 필요하다고 볼 수 있다. 지방간질환에서 비만수술의 효과를 확인한 연구들은 대부분 루Y모양위우회술과 위소매절제술이었으며, 루Y모양위우회술이 위소매절제술보다 지방간질환의 호전을 가져온다고 알려져 있으나[30], 무작위대조군연구에서는 상기 수술방법에 따른 지방간질환의 관해율이 통계적 차이를 보이지 않았다[30]. 최근 대사이상지방간염 환자에서 비만수술의 효과를 생활요법을 포함한 약물치료와 비교한 무작위대조군연구인 BRAVES 연구가 발표되었다. 전체 환자 중 32%에서 2형당뇨병이 동반되었으며, 수술 1년 후 루Y모양위우회술, 위소매절제술, 약물치료군에서 간섬유화의 악화 없이 대사이상지방간염의 조직학적 관해율은 각각 56%, 57%, 16%였다[33]. 하지만 2형당뇨병환자만을 대상으로 시행한 무작위대조군연구가 미약하고, 장기간의 안전성, 효과에 대한 자료가 부족하기 때문에 수술후 합병증 발생 위험이 클 것으로 생각되는 비대상성간경화로 진행된 환자에서는 권유하지 않는다[34].

03. 위해

비만대사수술 관련 위해로 수술 부위의 협착, 누출, 누공, 변연부괴양, 위식도역류, 위출구폐색, 탈장, 덤핑증후군, 빈혈, 저혈당, 칼슘 및 비타민D 흡수장애, 골다공증, 단백질 및 미량영양소 결핍, 우울증 및 불안감, 자살충동 등이 알려져 있다[6]. 그리고, 장기간 추적 시 추가적인 수술, 체중 재증가, 당뇨병의 재발 가능성이 있고, 우회된 위에 대한 정기 내시경 검진이 어려운 문제가 있다. 또한 수술군에서 환자의 의료이용 및 관련 비용이 증가할 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

비만대사수술은 2형당뇨병환자에서 유의한 체중감량과 당뇨병관해 및 혈당개선의 효과가 있고, 추가적으로 당뇨병신장병증 및 망막병증과 심혈관질환의 발생 위험도를 낮추고 삶의 질 향상의 이득이 있다[35,36]. 또한 수술기법의 발전에 따라 비

만수술 관련 합병증 발생률이 지속적으로 낮아지고 있다. 따라서 비만대사수술의 이득은 위해를 앞선다고 판단할 수 있다. 비만대사수술을 위한 다학제진료 역시 체계적 근거는 부족하지만 권고의 일반적인 이득이 위해를 앞선다고 판단할 수 있다. 하지만, 아시아인에서 체질량지수 30-35 kg/m² 이상 2형당뇨병환자에 비만대사수술을 일차적으로 권고할 수 있는 근거는 부족하다.

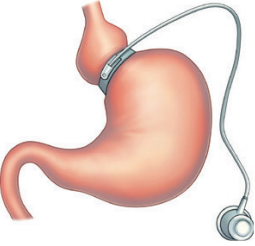
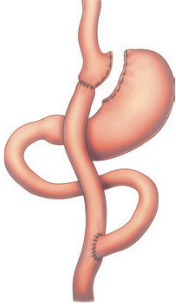
05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

비만대사수술의 종류에 위소매절제술, 루Y모양위우회술, 담체우회술/십이지장전환술이 있다. 2형당뇨병환자에서는 위소매절제술과 루Y모양위우회술을 우선 고려하며 그 중 루Y모양위우회술을 선호한다. 두 술식 간 효과와 안전성의 차이에 대한 근거는 부족하다. 일부 메타분석 결과 루Y모양위우회술이 위소매절제술에 비해 체중감량에 효과적이었으나, 당뇨병관해효과에 유의한 차이는 확인되지 않았다[37,38]. 대규모 메타분석 결과에서도 수술 방법에 따른 치료효과의 차이는 확인되지 않았다[28]. 현재, 국내에서 기존 내과적 치료 및 생활습관교정으로 혈당조절이 되지 않는 체질량지수 27.5 kg/m² 이상, 30 kg/m² 미만의 2형당뇨병환자에 위소매절제술과 루Y모양위우회술이 선별급여 대상이다.

2형당뇨병환자의 비만대사수술과 관련해서 체질량지수 35 kg/m² 이하 대상자의 효과와 안전성 및 아시아인에서의 수술 적응증에 대한 논란이 있다. 2011년 IFSO-APC에서 아시아인은 상대적으로 낮은 체질량지수에도 2형당뇨병을 비롯한 대사질환의 발병위험도가 증가하므로, 체질량지수 35 kg/m² 이상, 30 kg/m² 이상이며 조절되지 않는 2형당뇨병이나 대사증후군 같은 동반질환이 있는 경우 비만대사수술의 적응증으로 제시했다[39]. 2016년 Diabetes Surgery Summit(DSS-II)에서 아시아인의 경우 체질량지수 기준을 2.5 kg/m² 낮추어 적용하고, 체질량지수 27.5 kg/m² 이상이며 생활습관교정 및 약물치료 후에도 혈당조절이 불량하면 비만대사수술을 고려할 수 있다고 제시했다[40]. 2018년 The American Society for Metabolic and Bariatric Surgery(ASMBS) 권고에서 체질량지수 30-35 kg/m²인 2형당뇨병환자에 비만수술을 강력히 고려해야 한다고 제시하였으나, 인종 간 차이의 언급은 없었다[41].

수술 연령과 관련하여, 과거에는 18~65세로 연령에 따른 제한이 있었으나 최근에는 연령에 큰 제한을 두고 있지 않다. 다만 청소년의 경우 최소 만 14세 이상, 골성장이 완성되고 이차성징이 발현된 이후 수술을 추천한다. 비만수술은 안전하지만 수술을 시행하는 의사의 숙련도 및 기관의 시행 건수에 따라 합병증발생률이 다를 수 있음을 고려해야 한다.

표 9-1.3 비만대사수술의 종류 및 비교

수술방법	조절형위밴드술 (Adjustable gastric banding)	위소매절제술 (Sleeve gastrectomy)	루와이위우회술 (Roux-en-Y gastric bypass)	담췌우회술/십이지장전환술 (Biliopancreatic diversion/ Duodenal switch)
모식도				
수술 역사	30여 년	10~15년	50여 년	20여 년
수술 방법	조절형 밴드를 거치하여 15~20 mL 용적의 작은 위주머니를 형성	위를 수직 방향을 따라 약 80% 절제하여 위 용적을 감소시킴	약 30 mL 용적의 작은 위주머니를 형성하고 잔여 위와 상부 소장 일부를 우회함	위소매절제술 후 유문을 보존한 상태에서 십이지장~회장을 문합하여 공장 전체와 상부 회장을 우회함
체중감량 기전	식사 제한	식사 제한	식사 제한+ 일부 흡수 제한 유도	식사 제한+흡수 제한
가역성	완전 가역적	비가역적	부분적으로 가역적	부분적으로 가역적
체중감량 효과 (중장기 초과체중 감소율, %EWL)	2년: 50% 10년: 40%	2년: 60% 10년: 50~55%	2년: 70% 10년: 60%	2년: 70~80% 10년: 70%
장단점 및 합병증	체내 삽입한 이물질로 인한 장기 합병증 발생이 상대적으로 빈번하여, 최근 시행 빈도 급감하는 추세(10년 내 30~40%가 밴드 제거 혹은 교정 수술 필요)	수술 후 위식도역류질환 발생 혹은 악화 가능. 장기 추적 시 체중재증가 발생 빈도가 상대적으로 높음	우회된 위에 대한 정기적 내시경 검진이 어려움. 덤핑증후군, 변연부 궤양의 발생 위험이 있음. 미량원소 결핍이 발생할 수 있어 주기적인 검사 및 적절한 보충이 필요	단백질 및 미량영양소 결핍의 발생이 빈번하여 평생 결핍 가능한 영양소의 보충 섭취가 필요함

출처: 대한비만학회 비만 진료지침 2024 (9판)

참고문헌

1. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Acad Nutr Diet 2015;115:1447-63.

2. Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, 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, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, 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, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, 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, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, 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. Korean Society for the Study of Obesity. Clinical practice guidelines for obesity 2022. Seoul: Korean Society for the Study of Obesity; 2022.

7. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. Obesity (Silver Spring) 2014;22:5-13.

8. Look AHEAD Research Group. Effects of intensive lifestyle intervention on all-cause mortality in older adults with type 2 diabetes and overweight/obesity: results from the Look AHEAD study. Diabetes Care 2022;45:1252-9.

9. Espeland MA, Glick HA, Bertoni A, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, 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.

10. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2021;23:2116-24.

11. Miles JM, Leiter L, Hollander P, Wadden T, Anderson JW, Doyle M, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabetes Care 2002;25:1123-8.

12. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, 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. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, 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.

14. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. JAMA 2014;311:74-86.

15. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwierts ML, 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.

16. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2021;397:971-84.

17. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2022;10:193-206.

18. Mu Y, Bao X, Eliaschewitz FG, Hansen MR, Kim BT, Koroleva A, et al. Efficacy and safety of once weekly semaglutide 2.4 mg for weight management in a predominantly east Asian population with overweight or obesity (STEP 7): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2024;12:184-95.

19. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernandez Lando L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2021;398:143-55.

20. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Perez Manghi FC, Fernandez Lando L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2021;385:503-15.

21. Ludvik B, Giorgino F, Jodar E, Frias JP, Fernandez Lando L, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet 2021;398:583-98.

22. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;402:613-26.

23. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 5-year outcomes. N Engl J Med 2017;376:641-51.

24. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaonelli A, Capristo E, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. Lancet 2021;397:293-304.

25. Cohen R, Le Roux CW, Junqueira S, Ribeiro RA, Luque A. Roux-en-Y gastric bypass in type 2 diabetes patients with mild obesity: a systematic review and meta-analysis. Obes Surg 2017;27:2733-9.

26. Yeo D, Yeo C, Low TY, Ahmed S, Phua S, Oo AM, et al. Outcomes after metabolic surgery in Asians: a meta-analysis. Obes Surg 2019;29:114-26.

27. Kirwan JP, Courcoulas AP, Cummings DE, Goldfine AB, Kashyap SR, Simonson DC, et al. Diabetes remission in the alliance of randomized trials of medicine versus metabolic surgery in type 2 diabetes (ARMMS-T2D). Diabetes Care 2022;45:1574-83.

28. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174772 participants.

Lancet 2021;397:1830-41.

29. Bullen NL, Parmar J, Gilbert J, Clarke M, Cota A, Finlay IG. How effective is the multidisciplinary team approach in bariatric surgery? *Obes Surg* 2019;29:3232-8.

30. Seeberg KA, Borgeraas H, Hofso D, Smastuen MC, Kvan NP, Grimnes JO, et al. Gastric bypass versus sleeve gastrectomy in type 2 diabetes: effects on hepatic steatosis and fibrosis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2022;175:74-83.

31. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology* 2020;159:1290-301.e5.

32. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1040-60.e11.

33. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, De Gaetano A, Lembo E, Capristo E, et al. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2023;401:1786-97.

34. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28:528-62.

35. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, Wolski KE, Brethauer SA, Schauer PR, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA* 2019;322:1271-82.

36. Billeter AT, Scheurlen KM, Probst P, Eichel S, Nickel F, Kopf S, 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.

37. Uhe I, Douissard J, Podetta M, Chevallay M, Toso C, Jung MK, et al. Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, or one-anastomosis gastric bypass? A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Obesity (Silver Spring)* 2022;30:614-27.

38. Sha Y, Huang X, Ke P, Wang B, Yuan H, Yuan W, 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.

39. Kasama K, Mui W, Lee WJ, Lakdawala M, Naitoh T, Seki Y, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. *Obes Surg* 2012;22:677-84.

40. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, 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.

41. Aminian A, Chang J, Brethauer SA, Kim JJ; American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. ASMBS updated position statement on bariatric surgery in class I obesity (BMI 30-35 kg/m2). *Surg Obes Relat Dis* 2018;14:1071-87.

09

동반 대사질환관리

9-2. 대사이상지방간질환 관리

1. 모든 2형당뇨병 성인에게 대사이상지방간질환의 평가를 권고한다.
[무작위대조군연구, 일반적권고]
2. 대사이상지방간질환을 평가하기 위한 일차적인 선별검사로 알라니아미노기전달효소(alanine aminotrasnferase)와 복부초음파를 시행한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
3. 대사이상지방간질환을 동반한 2형당뇨병 성인에게는 간섬유화 확인을 위해 vibration-controlled transient elastography를 고려한다. [무작위대조군연구, 제한적권고]
4. 대사이상지방간질환을 동반한 2형당뇨병 성인에게서 심혈관위험인자 개선 및 지방간질환 치료를 위해 생활습관교정을 권고한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
5. 대사이상지방간질환과 2형당뇨병을 동반한 체질량지수 23 kg/m² 이상인 성인에게서 간 내 염증을 호전시키기 위해서는 체중을 7% 이상 감량해야 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
6. 싸이아졸리딘다이온은 2형당뇨병 성인에게서 대사이상지방간질환의 일차치료제로 사용할 수 있다.
[무작위대조군연구, 제한적권고]
7. 효과가 입증된 GLP-1수용체작용제는 2형당뇨병 성인에게서 대사이상지방간질환의 일차치료제로 사용할 수 있다.
[무작위대조군연구, 제한적권고]
8. 메트포민, DPP-4억제제, 비타민E, 스타틴, 어소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid), 펜톡시필린(pentoxifylline)은 대사이상지방간질환의 치료 목적으로 사용하지 않는다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

권고 1.

모든 2형당뇨병 성인에게 대사이상지방간질환의 평가를 권고한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	2형당뇨병환자에서 대사이상지방간질환의 평가를 하는 것이 타당한가?
------	--------------------------------------

01. 배경

대사이상지방간질환은 진단방법, 연령, 성별 및 인종에 따라 차이가 있지만 전세계적으로 성인의 25.2%에 영향을 미치는 가장 흔한 간질환이다. 2형당뇨병환자의 절반은 정상적인 알라니아미노기전달효소(alanine aminotransferase, ALT) 수치에도 불구하고, 33%에서 66%까지 다양한 대사이상지방간질환의 유병률을 보이며, 특히 병적비만을 동반하는 경우 유병률이

91%까지 보고되었다[1]. 한국인을 대상으로 한 연구에서는 대사이상지방간질환의 유병률은 일반 성인에서 16.1%-25.2%였으나 2형당뇨병환자를 대상으로 한 경우 63.3%의 환자에서 대사이상지방간질환 동반이 확인되었다[2-4]. 또한 조직검사를 통한 2형당뇨병환자의 대사이상지방간염 유병률은 64.0%로 보고되었고, 진행섬유화(≥F3) 유병률은 약 10.4%로 일반 인구 대비 높았다[4]. 대사이상지방간질환 당뇨병, 이상지질혈증, 고혈압을 포함한 대사질환들의 결과물이기도 하지만, 당뇨병 및 이상지질혈증, 고혈압이 없는 경우에도 심혈관질환 발생과 사망률을 증가시킨다[5]. 또한 2형당뇨병을 동반한 대사이상지방간질환은 대혈관- 및 미세혈관합병증의 위험이 증가될 뿐만[6] 아니라 만성신장질환[7] 및 심혈관질환을 포함한 모든 사망률에 영향을 미치는 중요한 요소이다[8]. 당뇨병이 있는 경우 대사이상지방간질환 발생률이 높고, 간섬유화, 간경화 및 간세포암으로 발전하는 위험도가 증가하므로[3,9], 모든 2형당뇨병환자에서 대사이상지방간질환을 조기에 진단하는 것이 필요하다(그림9-2.1).

02. 이득(편익)

대사이상지방간질환을 조기에 진단할 경우 대사이상지방간질환에 맞는 혈당강화제를 조기에 사용할 수 있으며, 조기 발견 및 관리하는 더욱 심각한 간 섬유증으로의 진행을 예방하고 전반적인 간 건강을 개선하는데 도움이 될 수 있다.

03. 위해

환자에게 의학적으로 가장 도움이 될 것으로 생각되는 평가 방법을 환자가 거부하여 시행하지 못하게 되는 경우 진단 및 치료 시 얻을 수 있는 주요 질환 발생과 악화 위험의 감소 효과를 포기해야 할 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

대사이상지방간질환의 위험도를 고려할 때 검사에 따른 이득이 위해보다 크다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

간기능검사에서 이상소견이 발견되지 않은 경우, 어떤 환자들을 대상으로 대사이상지방간질환 유무에 대한 선별검사를 해야 하는지에 대해서는 아직 일치된 의견이 없으나[3] 당뇨병이 있는 경우 유병률, 합병증 위험도가 높으므로 당뇨병이 있는 모든 성인에게 대사이상지방간질환의 평가가 필요하다. 반복적으로 환자 교육이 필요하며, 대사이상지방간질환의 예후, 자연 경과 등에 대해 환자가 이해할 수 있는 내용으로 의사소통함으로써 환자의 인식 변화를 이끌어낼 수 있도록 노력해야 한다.

권고 2.

대사이상지방간질환을 평가하기 위한 일차적인 선별검사로 알라닌아미노기전달효소(alanine aminotransferase)와 복부초음파를 시행한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	2형당뇨병환자에서 대사이상지방간질환의 평가 방법으로 어떠한 것을 사용할 것인가?
------	--

01. 배경

대사이상지방간질환의 진단을 위해서는 간 내 지방의 축적 확인뿐 아니라, 바이러스간염, 유의한 알코올 섭취, 지방간을 초래

하는 약물의 복용, 자가면역질환 등 동반된 다른 원인에 의한 간질환 등의 병인을 확인하여 분류하는 것이 중요하다. 따라서 임상적으로 만성간질환이 의심되는 경우나 간기능검사에서 이상소견이 발견되는 경우, 우리나라에서 만성간질환의 주요 원인인 만성B형- 및 C형간염, 알코올간질환, 약물유발간질환, 자가면역간질환, 윌슨병 등을 배제하기 위한 병력청취 및 혈청학적 검사를 시행해야 한다. 대사이상지방간질환과 알코올지방간질환을 구별할 수 있는 유의한 알코올 섭취량의 상한선을 정의하는 것은 매우 어려우며 기존의 여러 연구들은 일일 10-40 g(순 알코올량으로 명칭한다)까지 연구마다 다양하게 정의되었다. 최근 업데이트된 미국의 진료지침에서는 대사이상지방간질환의 유의한 알코올 섭취량을 남성 210 g/주 (30 g/일), 여성 140 g/주 (20 g/일) 미만으로 정의하였고, 알코올지방간질환의 경우 남성 420 g/주 (60 g/일), 여성 350 g/주 (50 g/일) 초과로 정의하였다. 이 사이에 해당하는 알코올 섭취는 증가된 알코올 섭취와 관계된 대사이상지방간질환으로 명하였다[6,10,11].

통상적으로 ALT 같은 간기능검사와 복부초음파가 대사이상지방간질환 환자들에게 많이 사용되고 있다. ALT 수치는 대사이상지방간질환과 상관관계가 가장 좋은 단일 생화학적 수치이지만, 간효소 수치는 대사이상지방간질환 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 2형당뇨병환자에게 권장되는 일차선별검사 방법이다[12]. 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. 하지만 추가적으로 방사선노출 단점도 있어 대사이상지방간의 진단을 위해 CT 스캔을 권장할 수 없다[3]. 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)는 조직학적으로 검증된 진행성 간섬유화와 비진행성 섬유화를 구별하는 데 유용한 진단도구이다. 또한 MRE로 측정한 LSM은 매우 작은 영역의 병리보다는 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].

조직검사는 대사이상지방간과 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 만성 간질환의 동반 가능성을 배제하기 위해 간조직검사를 고려할 수 있다[1-3].

02. 이득(편익)

당뇨병 성인에게서 대사이상지방간진단의 조기 진단을 통한 생활습관중재나 알맞은 약물 사용 혹은 비만수술을 통한 체중 감소는 간 조직학 및 임상 결과를 개선할 수 있다.

03. 위해

비만은 복부초음파 검사 및 일시적 탄성검사의 성능에 영향을 미칠 수 있으며, 자기공명영상은 심각한 비만이 있는 일부 환자에서는 적합하지 않을 수 있다. 지방간의 정량적 비침습적 영상평가는 현재의 임상환경에서 가능하지만, 대사이상지방간염과 대사이상지방간을 확실하게 구별하거나 초기 단계 섬유증으로의 진행을 감지할 수 없다[3]. 또한 관련 검사 비용이 증가할 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

ALT 검사 시 혈액을 채취해야 하므로 환자의 거부감이 있을 수 있으나, 최근 연구들이 대사이상지방간질환의 조기 발견 및 관리의 이득을 보여주고 있어, 검사를 권고하는 것이 적절하다.

05. 지침 사용 시 고려사항

추적관찰 기간에 대해서는 현재까지 정해진 바는 없다. 환자에 따라 통상 6개월이나 12개월 정도로 유동성 있게 진행한다.

권고 3.

대사이상지방간질환을 동반한 2형당뇨병 성인에게는 간섬유화 확인을 위해 vibration-controlled transient elastography를 고려한다. [무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	2형당뇨병환자에서 대사이상지방간질환이 동반된 경우 간섬유화의 평가방법으로 어떠한 것을 사용할 것인가?
------	--

01. 배경

대사이상지방간질환자의 12-44%는 대사이상지방간염으로 진행되며, 대사이상지방간염 환자의 최대 15%는 간경변으로 진행되는 것으로 알려져 있다[2]. 간섬유화는 간관련 결과의 주요 사망 예측인자이며, 심혈관질환을 포함한 모든 사망원인과 관련이 있다. 대사이상지방간염 환자에게서 증가하는 연령, 당뇨병 및 고혈압은 간섬유화에 대한 주요 예측 임상변수이다[13]. 또한 2형당뇨병이 있는 경우 대사이상지방간에서 간섬유화로 가는 속도가 당뇨병이 없는 환자에서보다 더 빨랐다[14]. 따라서 대사이상지방간질환이 확인이 되었다면, 간섬유화에 대한 평가가 필수적이다. 비침습적이고 비교적 간단한 검사로 Fibrosis Index-4(FIB-4)나 Nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score(NFS)와 같은 표지자를 활용할 수 있다. FIB-4와 NFS는 다음과 같은 수식으로 계산 가능하다.

FIB-4 = age (years) x AST [U/L] / (platelets [10⁹ / l]
x (ALT [U/L])^{1/2})

NAFLD fibrosis score (NFS)

= (-1.675 + 0.037 x age (years) + 0.094 x BMI (kg/m²)
+ 1.13 x IFG / diabetes (yes = 1, no = 0) + 0.99
x AST / ALT ratio - 0.013 x platelet count (x10⁹ / l) - 0.66
x albumin [g/dL])

하지만 이러한 비침습적인 진단모델은 간조직검사와 비교하였을 때 특이도는 높으나 민감도가 떨어지므로[10-12], 저위험군(FIB-4<1.3, NFS<2.67)을 제외한 나머지군에서 간섬유화에 대한 추가적인 진단 전략이 필요하다[3].

Vibration-Controlled Transient Elastography(VCTE)는 간지방증의 표지자인 controlled attenuation parameter(CAP) 측정 을 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)와 진행성 섬유화진단 임계수치 LSM(8.6-9.6 kPa)에 대해 다양하게 보고되고 있다[13,14]. 최근에는 VCTE와 임상변수, 혈액검사를 함께 고려한 AGILE 3+ 나 AGILE 4 점수가 VCTE, FIB-4 단독 검사보다 간 관련 예후를 좀 더 잘 반영한다는 연구가 발표되었다[15]. Enhanced liver fibrosis(ELF) 검사는 기질합성(matrix panel)과 분해 산물, 분해 과정과 연관된 효소에 대한 혈청 측정검사로 유럽과 미국학회 가이드라인에서 권고되고 있으나[1] 한국인 대사이상지방간 질환에 대해서는 충분한 검증이 더 필요할 것으로 보인다.

02. 이득(편익)

간경변 전 단계에서의 개입은 질병의 예후를 변경하여 장기적으로 간관련 합병증을 예방할 수 있다.

03. 위해

검사에 따른 검사 시간 및 진료 비용이 증가한다. VCTE의 경우 현재 우리나라에서 보험적용이 되지 않는다.

04. 지침 사용 시 고려사항

일차적으로 FIB-4 같은 혈액검사를 통한 비침습적검사를 우선적으로 고려하나 낮은 양성 예측치 때문에 VCTE 같은 추가적인 검사가 필요하다. 추적관찰 기간에 대해서는 현재까지 정해진 바는 없으며, 환자에 따라 통상 6개월이나 12개월 정도로 유동성 있게 진행한다.

권고 4.

대사이상지방간질환을 동반한 2형당뇨병 성인에게서 심혈관위험인자 개선 및 지방간질환 치료를 위해 생활습관교정을 권고한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

권고 5.

대사이상지방간질환과 2형당뇨병을 동반한 체질량지수 23 kg/m² 이상인 성인에게서 간 내 염증을 호전시키기 위해서는 체중을 7% 이상 감량해야 한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	1. 생활습관교정이 심혈관위험인자 개선에 효과적인가? 2. 체중감량이 간 내 염증 개선에 효과적인가?
------	---

01. 배경

여러 역학연구에서 대사이상지방간질환은 간효소 수치와 무관하게 2형당뇨병 위험도가 상승하며 지방간염 및 진행섬유화로

의 진행이 확인되었다. 대사이상지방간질환의 호전은 2형당뇨병 위험도를 감소시키나, 인슐린저항성 또는 고혈당, 비만이 대사이상지방간질환과 병발하게 되면 2형당뇨병 위험도가 크게 증가한다. 대사이상지방간질환 환자에 대한 장기 관찰추적연구에서 간섬유화, 당뇨병, 흡연, 나이, 스타틴 미복용 등이 대사이상지방간질환 사망률 증가에 기여하였고, 이는 포괄적인 환자관리에 대한 접근방식의 필요성을 강조한다. 실제로 의학영양요법 및 운동요법을 포함한 생활습관교정 중재가 대사이상지방간염의 자발적인 퇴행 및 실질적 간섬유화를 개선시켰다[16-21].

과체중 또는 비만인 2형당뇨병환자에게 생활습관교정 혹은 비만수술에 의해 유도된 체중감소는 혈당의 안정화 및 고혈압, 고지혈증과 같은 당뇨병에 동반된 질환의 의미있는 개선 또는 완치를 가져오며, 간효소 수치 및 간 내 지방 함량을 감소시킨다[16,22]. 체중감소를 달성하는 방법 중 의학영양요법 및 운동요법을 포함하는 생활습관교정은 모든 대사이상지방간 및 지방간염환자에게 효과적이고 건전한 치료법이다. 이러한 방법은 고혈당, 이상지질혈증 및 혈압 수준을 개선시켰다[19]. 총 23개의 의학영양요법, 신체활동 및 운동요법으로 생활습관교정 효과를 평가한 메타분석에서 간 내 지방 및 간효소농도의 감소는 체중감소와 가장 강한 상관관계가 있음을 보여주었다[19]. 성인 대사이상지방간질환 환자들에게 생활습관교정 혹은 비만수술에 의해 유도된 체중감소 정도는 간 내 지방침착량, 간염 및 섬유화의 정도 호전과 관련이 있다. 체중감소가 간조직소견을 호전시키는지를 확인한 연구에서 5-7%의 체중감소는 간 내 지방침착량 및 지방간 연관인자들을 분명히 감소시킬 수 있지만, 지방간염 호전에는 8-10%의 체중감소가 필요하다[23]. 7% 이상의 체중감소는 간 내 지방침착, 염증 및 간세포 풍선변성 소견을 반영하는 지방간질환활성도점수(nonalcoholic fatty liver disease activity score, NAS)를 호전시키지만, 간섬유화 개선 효과는 없었다[20]. 10% 이상의 체중감소 환자에게서 가장 높은 비율로 NAS 감소, 지방간염 호전 및 간섬유화 퇴행이 관찰되었다[19]. 하지만 집중적인 다학제적 생활습관교정 중재연구에서 7% 체중감량을 할 수 있는 참여 환자는 50% 미만이었다[20]. 또한 장기적인 생활습관교정 중재연구에서 지속적으로 체중감량을 유지할 수 있는 피험자는 3-6%에 불과하였다.

식사요법에 대한 것은 총에너지 섭취량 제한보다 영양소비율 구성의 변화가 대사이상지방간질환을 동반한 2형당뇨병환자들의 간 내 지방축적 감소, 염증 및 섬유화 진행을 지연시키는 역할을 하였다[24,25]. 특히 최근에는 저탄수화물, 고단백식이 대사이상지방간질환에서 효과가 있는 것이 확인되었다.

다양한 프로토콜로 시행된 운동요법 연구결과라는 점들을 고려하더라도 운동요법 단독으로 체중감소 효과는 일정하지 않았다[16]. 그렇지만 2형당뇨병환자에게 지방간관리를 위해 유산소 또는 저항성 신체활동을 강력하게 권유해야 한다. 왜냐하면 운동요법 이점이 체중감량에만 국한되지 않고 운동요법 자체가 대사이상지방간질환을 동반한 당뇨병환자에서 간효소 및 인슐린저항성을 개선시키기 때문이다[3,16,26].

02. 이득(편익)

의학영양요법 및 운동요법을 결합한 포괄적 접근방식은 특히 장기간 대사이상지방간질환 환자에게 상당한 이점을 보여주었다[27]. 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[21]. 체중감소 목표에 도달하지 못한 생활습관교정이 대사이상지방간질환을 동반한 2형당뇨병환자에 미치는 효과에 대해 명확하지 않을 수 있지만, 저열량영양요법과 운동요법 중 하나 또는 포괄적 생활습관교정이 심혈관질환의 위험과 2형당뇨병합병증 진행을 감소시키는 것은 분명하다[3,16].

03. 위해

식사 및 운동요법과 같은 적극적 생활습관교정 중재는 병원 치료 외 비용이 증가될 가능성이 있다. 지나친 섭취제한은 필수영양소의 부족을 초래할 우려가 있으며 극단적인 저탄수화물 식이는 SGLT2억제제를 사용하는 환자에서 케톤산증의 위험도를 높인다[28,29].

04. 이득과 위해의 균형

식사요법과 적절한 운동요법을 병행하여 체중을 감량하고 유지하는 것은 대사이상지방간질환 개선, 심혈관질환 위험 감소에 상당한 이득이 있다. 저혈당이나 필수영양소 부족 등의 우려가 있으나 의학적 평가와 교육을 통해 예방할 수 있다. 그러나 영양결핍의 위험도가 높은 환자, 고령, 임신 또는 수유 중인 여성에서는 권장하지 않으며, SGLT2억제제를 복용 중인 환자에서는 주의가 필요하다.

05. 지침 사용 시 고려사항

단기간의 운동이나 식사 조절로 인한 급격한 체중감소보다는 환자순응도에 맞추어 지속 가능한 생활습관교정을 권고한다.

권고 6.

싸이아졸리딘다이온은 2형당뇨병 성인에게서 대사이상지방간질환의 일차치료제로 사용할 수 있다.

[무작위대조군연구, 제한적권고]

권고 7.

효과가 입증된 GLP-1수용체작용제는 2형당뇨병 성인에게서 대사이상지방간질환의 일차치료제로 사용할 수 있다.

[무작위대조군연구, 제한적권고]

권고 8.

메트포민, DPP-4억제제, 비타민E, 스타틴, 어소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid), 펜톡시필린(pentoxifylline)은 대사이상지방간질환의 치료 목적으로 사용하지 않는다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	1. 싸이아졸리딘다이온 사용은 대사이상지방간질환 개선에 효과적인가?
	2. GLP-1수용체작용제 사용은 대사이상지방간질환 개선에 효과적인가?
	3. 메트포민, DPP-4억제제, 비타민E, 스타틴, 어소데옥시콜산, 펜톡시필린 사용은 대사이상지방간질환 개선에 효과적인가?

01. 배경

총 946명의 대사이상지방간질환 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-4억제제는 통계적 유의성 없이 간 내 지방량 감소 경향을 보였다[30].

파이오글리타존은 PPAR-감마리간드 중 한 가지로, 말초에서 인슐린저항성을 개선시키는 약물이다. 총 8개(5개 파이오글리타존 연구, 3개 로시글리타존 연구)의 간생검으로 입증된 대사이상지방간염 환자를 대상으로 6-24개월간 싸이아졸리딘다이온 치료 효과를 평가한 메타분석에서 파이오글리타존이 대사이상지방간염의 진행된 섬유화를 유의하게 호전시켰고, 이러한 현상은 당뇨병이 없는 환자에게서도 관찰되었다[31]. 기존 연구를 종합해 볼 때 파이오글리타존이 간섬유화를 감소시킬 수 있는 것은 간섬유화 퇴행 보다는 간섬유화 진행을 억제하는 것임을 시사한다[3,20,23]. 로베글리타존은 국내에서 개발된 싸이아졸리딘디온계열 약물이다. 다기관 전향적 24주 임상시험에서 0.5 mg의 로베글리타존 치료는 유의한 당화혈색소 호전 및 간 내 지방 침착을 반영하는 CAP 감소를 보였다[25].

GLP-1수용체작용제는 체중을 줄이고 인슐린분비를 향상시킬 수 있기 때문에 대사이상지방간 및 지방간염 치료에 매력적인 후보이다. GLP-1수용체작용제 중 리라글루타이드, 세마글루타이드만이 간생검으로 입증된 대사이상지방간염 환자를 대상으로 지방간질환 효과를 입증하였으나 간섬유화의 개선은 보이지 않았다[32-34]. 최근 개발된 이중 GLP-1수용체, 혈당의존-인슐린자극펩타이드(glucose-dependent insulinotropic polypeptide[GIP])작용제인 터제파타이드는 MRI-PDFF의 호전과 간 효소수치의 감소로 간접적인 지방간질환의 개선효과를 나타내었다[29,30]. 또한 52주간의 터제파타이드 사용은 간생검으로 확인된 대사이상지방간염의 호전 결과를 나타내었다[35]. 하지만 간섬유화의 호전(최소 1단계 이상의 호전)은 통계적으로 입증하지 못하였다. 현재까지 제한된 자료를 근거로 GLP-1수용체작용제는 2형당뇨병환자의 대사이상지방간질환 치료에 사용할 수 있다[22,24].

SGLT2억제제는 2형당뇨병환자 치료에 중요한 치료 전략인 체중감소를 촉진한다. 대사이상지방간질환을 동반한 2형당뇨병환자에게 SGLT2억제제가 대사이상지방간질환 치료에 일반적으로 권장되지는 않지만, 간 인슐린감수성 개선, ALT 및 간 내 지방 함량 감소, VCTE로 측정된 CAP 및 LSM 개선효과를 보인다[22,27]. 제한된 소규모 연구들에서 SGLT2억제제가 NAS로 대표되는 간 내 조직학적 소견을 호전시켰다는 보고는 있으나[31-33], 대규모 장기간 진행된 연구 결과는 없는 상태로 향후 간생검을 포함한 전향적연구결과에 따라 대사이상지방간질환을 동반한 2형당뇨병환자에게 지방간질환 치료약물로 기대된다.

Resmetirom은 최근 미국식약처에서 처음으로 승인된 대사이상지방간염(F≥2) 치료제이다[9]. 대사이상지방간염 환자는 간의 thyroid hormone receptor-beta(THR-β) 기능이 손상되어 미토콘드리아 기능이 저하되고 지방산의 β-산화가 감소하면서 섬유화가 증가하는 것으로 알려져 있다. Resmetirom은 간에 직접 작용하는 THR-β-선택적 수용체작용제로서 간 내 지질 대사 및 섬유화 과정에 개입하며, 간에서의 T4에서 T3로의 전환을 개선시키고 미토콘드리아 기능을 증진시켜 지방간염을 호전시킨다. 간생검으로 확인된 간섬유화를 동반한 대사이상지방간염 환자를 대상으로 실시한 52주간의 3상 무작위배정임상연구에서 위약 대비하여 resmetirom의 사용은 지방간염의 호전을 확인하였고, 최소 1단계 이상의 간섬유화 단계의 호전도 확인되었다[36]. 2형당뇨병환자를 대상으로 진행한 부분군(subgroup) 분석에서도 위약 대비 지방간염 및 간섬유화의 호전이 확인되었다.

메트포민은 간과 근육에서 인슐린저항성을 개선하고, 간 내 adenosine monophosphate-activated protein kinase(AMP kinase)를 활성화시켜 간에서 새로운 지방생산을 억제하기 때문에 대사이상지방간염의 치료에 도움이 될 것으로 생각되지만, 메타분석에서 메트포민은 당뇨병 유무나 메트포민 용량과 관계없이 ALT의 정상화나 조직소견의 호전에 있어 대조군에 비해

더 나은 점이 없었다[1-3,27,34]. 항산화제인 비타민E는 지방간염을 악화시키는 산화스트레스를 감소시켜 간 내 염증을 줄여주는 것으로 생각되어 사용되었다. 파이오글리타존과 같이 진행된 PIVENS 연구에서 고용량의 비타민E(일일 800 IU) 투여는 대조군에 비해 유의하게 높은 간조직소견 개선효과를 보였지만, 메타분석에서 비타민E는 대사이상지방간염 치료에서 간조직소견을 개선하는 효과가 없다는 결과를 보고하였다. 이러한 근거로 고용량의 비타민E는 대사이상지방간질환이 동반된 2형당뇨병환자에게서는 권고하지 않는다[20,23]. 스타틴, 어소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid), 펜톡시필린(pentoxifylline) 등은 2형당뇨병환자만을 대상으로 시행한 무작위대조군연구가 미약하고, 기존 지방간질환 환자를 대상으로 한 진료지침에서도 권고약물이 아닌 점을 고려하여, 대사이상지방간질환을 동반한 2형당뇨병환자에게 권고하지 않는다[1-3,27].

02. 이득(편익)

간조직검사로 확인된 대사이상지방간질환자에서의 간 내 지방량 감소 효과는 파이오글리타존, GLP-1수용체작용제 중 리라글루타이드, 세마글루타이드, GIP/GLP-1수용체작용제인 터제파타이드, THR- β 수용체작용제인 resmetirom에서 확인되었다.

03. 위해

싸이아졸리딘다이온 계열 약물은 체중증가, 체액 저류 및 골량감소의 일반적인 부작용이 있으므로 사용 시 주의를 요한다. GLP-1수용체작용제는 메스꺼움, 구토 등 위장 증상을 일으킬 수 있으며, 급성 췌장염담장/담도질환의 위험을 증가시킬 수 있다. Resmetirom은 갑상선-뇌하수체 축에도 영향을 주어 유리 T4를 감소시킨다. 이러한 호르몬 변화가 장기적으로 어떤 의미를 가질지는 아직 명확하지 않으므로, 추후 장기간 연구를 통해 갑상선기능에 미치는 영향 확인이 필요하다.

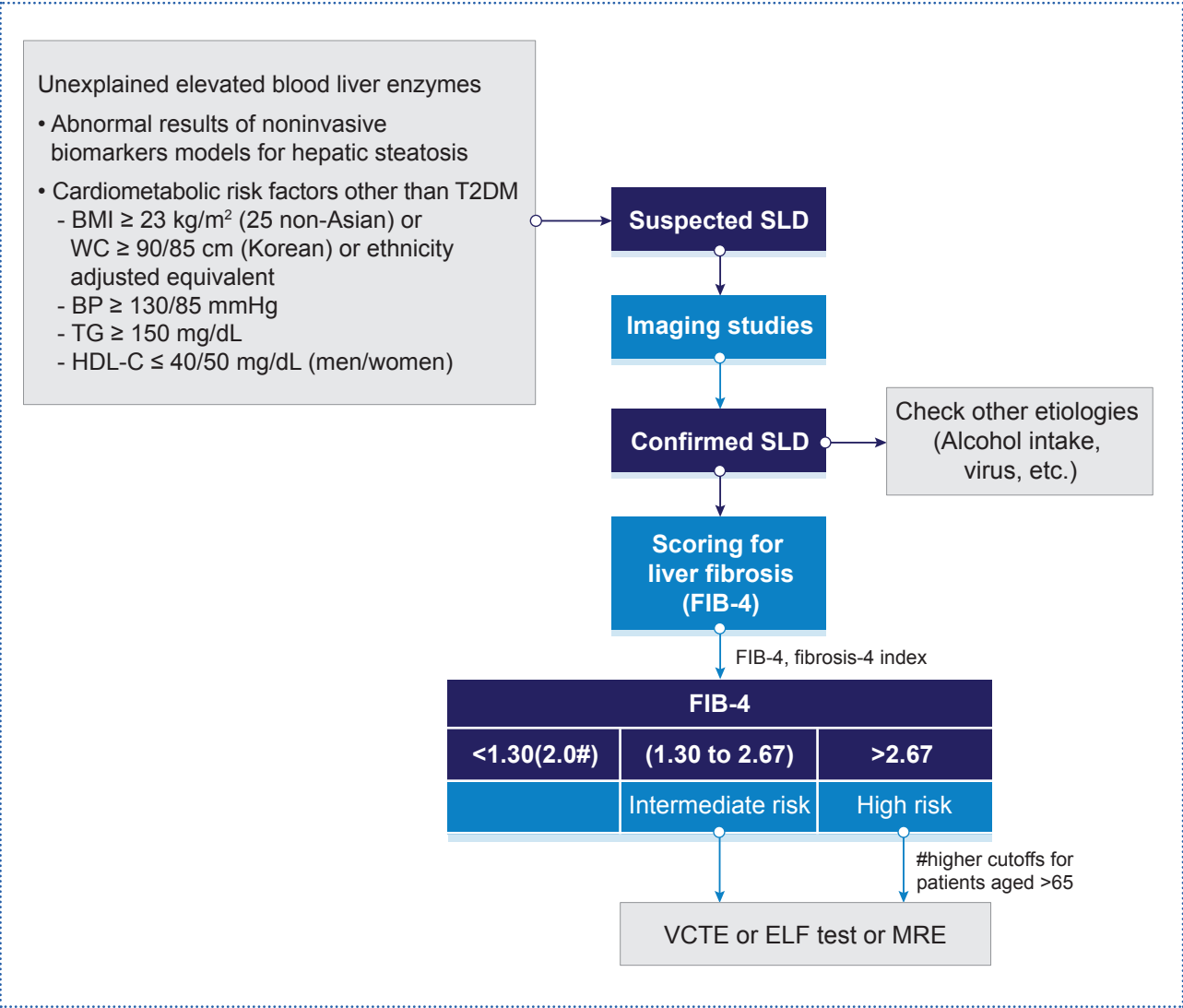
04. 이득과 위해의 균형

대사이상지방간질환을 동반한 2형당뇨병환자에서 파이오글리타존이나 GLP-1수용체작용제 사용은 혈당조절과 함께 간 내 지방량 감소를 기대할 수 있다. 다만, 파이오글리타존의 경우 조절되지 않는 심부전이 있는 환자에서는 주의가 필요하며, GLP-1수용체작용제의 경우 주사제이므로 환자순응도에 영향을 미칠 수 있다. 인슐린분비능이 저하된 상태라면 두가지 약물 모두 효과는 제한적일 수 있다.

05. 지침 사용 시 고려사항

상기 기재된 여러 약물의 병용요법의 효과에 대해서는 현재까지 알려진 바는 없다.

그림 9-2.1 대사이상지방간질환 진단 알고리즘



SLD, steatotic liver disease; T2DM, type 2 diabetes mellitus; BMI, body mass index; WC, waist circumference; BP, blood pressure; TG, triglyceride; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; FIB-4, fibrosis index-4; VCTE, vibration-controlled transient elastography; ELF, enhanced liver fibrosis; MRE, magnetic resonance elastography. 출처: Diabetes Metab J. 2024;48(6):1015-1028.

참고문헌

1. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, 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.

2. Lee BW, Lee YH, Park CY, Rhee EJ, Lee WY, Kim NH, 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.

3. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owрани S, Gundu-Rao N, Satchi R, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol 2024;22:1999-2010.e8.

4. En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZE, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. Gut 2023;72:2138-48.

5. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, 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.

6. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver

disease nomenclature. Hepatology 2023;78:1966-86.

7. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, 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.

8. Wild SH, Walker JJ, Morling JR, McAllister DA, Colhoun HM, Farran B, et al. Cardiovascular disease, cancer, and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission. Diabetes Care 2018;41:341-7.

9. 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 on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol 2024;81:492-542.

10. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol 2023;79:1542-56.

11. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Ann Hepatol 2024;29:101133.

12. Chan WK, Petta S, Nouredin M, Goh GBB, Wong VW. Diagnosis and non-invasive assessment of MASLD in type 2 diabetes and obesity. Aliment Pharmacol Ther 2024;59 Suppl 1:S23-40.

13. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1224-9.e1-2.

14. Huang DQ, Wilson LA, Behling C, Kleiner DE, Kowdley KV, Dasarathy S, et al. Fibrosis progression rate in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease among people with diabetes versus people without diabetes: a multicenter study. Gastroenterology 2023;165:463-72.e5.

15. Lin H, Lee HW, Yip TC, Tsochatzis E, Petta S, Bugianesi E, et al. Vibration-controlled transient elastography scores to predict liver-related events in steatotic liver disease. JAMA 2024;331:1287-97.

16. Koutoukidis DA, Astbury NM, Tudor KE, Morris E, Henry JA, Noreik M, 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.

17. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2012;57:157-66.

18. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010;52:79-104.

19. 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.

20. Feng X, Lin Y, Zhuo S, Dong Z, Shao C, Ye J, et al. Treatment of obesity and metabolic-associated fatty liver disease with a diet or orlistat: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2023;117:691-700.

21. Wernicke C, Pohrt A, Pletsch-Borba L, Apostolopoulou K, Hornemann S, Meyer N, et al. Effect of unsaturated fat and protein intake on liver fat in people at risk of unhealthy aging: 1-year results of a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2023;117:785-93.

22. Kodali AM, Lundholm MD, Vangoitsenhoven R, Kirwan JP, Aminian A, Schauer P, et al. Improved liver steatosis scores in T2DM after randomization to bariatric surgery related to improvement in insulin sensitivity and cardiometabolic risk. Diabetes 2022;71(Supplement 1):1151-P.

23. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2015;149:367-78.e5

24. Hansen CD, Gram-Kampmann EM, Hansen JK, Hugger MB, Madsen BS, Jensen J, et al. A non-calorie restricted low carbohydrate high fat diet improves non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score (NAS) and HbA1c in type 2 diabetes: a six-month randomised controlled trial. J Hepatol 2022;77:S9-10.

25. Hansen CD, Gram-Kampmann EM, Hansen JK, Hugger MB, Madsen BS, Jensen JM, et al. Effect of calorie-unrestricted low-carbohydrate, high-fat diet versus high-carbohydrate, low-fat diet on type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. Ann Intern Med 2023;176:10-21.

26. Stine JG, Schreiberman IR, Faust AJ, Dahmus J, Stern B, Soriano C, et al. NASHFit: a randomized controlled trial of an exercise training program to reduce clotting risk in patients with NASH. Hepatology 2022;76:172-85.

27. Millan-Rodriguez C, Castello CP, Caballero-Valderrama MR, Esquivias GB. Clinical management of non-alcoholic steatohepatitis and the role of the cardiologist. Eur Cardiol 2023;18:e64.

28. Shah P, Isley WL. Ketoacidosis during a low-carbohydrate diet. N Engl J Med 2006;354:97-8.

29. Hayami T, Kato Y, Kamiya H, Kondo M, Naito E, Sugiura Y, et al. Case of ketoacidosis by a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in a diabetic patient with a low-carbohydrate diet. J Diabetes Investig 2015;6:587-90.

30. Kumar J, Memon RS, Shahid I, Rizwan T, Zaman M, Menezes RG, 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.

31. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. JAMA Intern Med 2017;177:633-40.

32. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, 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.

33. Tang W, Xu Q, Hong T, Tong G, Feng W, Shen S, 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.

34. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoué T, Ratzu V, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2021;384:1113-24.
35. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. N Engl J Med 2024;391:299-310.
36. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. N Engl J Med 2024;390:497-509.



10

소아청소년의 2형당뇨병관리

1. 10세 이상이거나 사춘기가 시작된 소아청소년이 과체중(체질량지수 85백분위수 이상)인 경우에는 당뇨병 선별검사를 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
2. 2형당뇨병을 진단받은 소아청소년과 가족 또는 보호자는 전문가로 구성된 팀으로부터 교육을 받고, 소아청소년 환자는 즉시 생활습관교정을 시작해야 한다. **[비무작위대조군연구, 일반적권고]**
3. 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만이다. **[전문가의견, 일반적권고]**
4. 진단 즉시 약물요법을 적극적으로 고려하며, 초기 약물요법은 메트포민 단독치료, 인슐린 단독치료, 또는 메트포민과 인슐린 병용치료이다. **[전문가의견, 일반적권고]**
5. 케톤증/케톤뇨/케토산증이 있거나 당화혈색소 8.5% 이상이면 즉시 인슐린치료를 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
6. 당뇨병 증상이 없고 당화혈색소 8.5% 미만인 소아청소년은 메트포민 단독요법으로 치료한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
7. 메트포민 단독요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 기저인슐린을 병용한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
8. 메트포민과 기저인슐린 병용요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 다회인슐린주사요법이나 인슐린펌프를 사용한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
9. 12세 이상의 2형당뇨병 소아청소년에서 2단계 이상의 비만(체질량지수 95백분위수의 120%)이 동반되었을 경우, 리라글루타이드를 사용할 수 있다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**
10. 2단계 이상의 비만(체질량지수 95백분위수의 120%)을 동반한 2형당뇨병 소아청소년이 혈당조절이 불량하거나 동반질환이 있을 때 성장이 완료된 경우에 한해 비만수술을 제한적으로 고려할 수 있다. **[비무작위대조군연구, 제한적권고]**
11. 2형당뇨병 소아청소년에게 동반질환 및 미세혈관합병증을 진단 시부터 주기적으로 평가한다. **[기타연구, 일반적권고]**
12. 2형당뇨병 소아청소년에게 우울, 불안, 스트레스 등을 선별한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
13. 2형당뇨병 소아청소년은 적절한 시기에 성인클리닉으로 이행되어야 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

권고 1.

10세 이상이거나 사춘기가 시작된 소아청소년이 과체중(체질량지수 85백분위수 이상)인 경우에는 당뇨병 선별검사를 한다.

[전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	10세 이상이거나 사춘기가 시작된 과체중 이상인 소아청소년에게서 당뇨병 위험인자가 있을 경우, 당뇨병 선별검사가 건강결과에 어떤 영향을 미치는가?
------	---

01. 근거수준

전문가의견으로 평가하였다.

02. 이득(편익)

소아청소년에게서 발생하는 2형당뇨병은 최근 증가하고 있다[1,2]. 비만이나 과체중이 흔하고, 사춘기 무렵 발병하는 경향을 보인다. 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, 경구 포도당부하 2시간 후 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.

03. 위해

소아청소년 2형당뇨병의 경우 진단되지 않은 경우가 드물다. 소아청소년에서 당뇨병전단계와 당뇨병 진단기준은 성인과 동일하게 사용되지만, 소아청소년에 대한 추가적인 연구가 더 필요하다. 최근 미국 USPSTF에서는 일반 소아청소년에서 당뇨병전단계와 2형당뇨병의 선별검사는 근거가 불충분하다고 보고하였다[6].

04. 이득과 위해의 균형

일본에서는 비만을 동반하지 않는 2형당뇨병이 약 15%에서 발생하는 것으로 보고되었으며[7], 대만에서도 2형당뇨병으로 진단받은 청소년의 절반 정도는 비만하지 않았다[8]. 학생건강검진에서 요당검사를 통해 새롭게 진단된 무증상의 2형당뇨병에 대한 국내 보고에 의하면 38.5%만이 비만하였다[9]. 따라서 우리나라에서 2형당뇨병 소아 및 청소년들도 비만하지 않은 경우가 흔한 편이므로, 당뇨병을 처음 진단할 때 1형당뇨병과 2형당뇨병의 감별이 필요하다.

권고 2.

2형당뇨병을 진단받은 소아청소년과 그의 가족 또는 보호자는 전문가로 구성된 팀으로부터 교육을 받고, 소아청소년환자는 진단 즉시 생활습관교정을 시작해야 한다. **[비무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	2형당뇨병을 진단받은 소아청소년과 그 가족 또는 보호자가 전문가로 구성된 팀으로부터 교육을 받는 것과 소아청소년환자가 즉시 생활습관교정을 시작하는 것이 건강결과에 어떤 영향을 미치는가?
------	---

01. 근거수준

소아청소년 2형당뇨병에서 교육에 대한 무작위대조군연구는 없으며, 1형당뇨병과 성인 2형당뇨병의 치료방법을 기반으로 한다. 2형당뇨병 소아청소년을 대상으로 생활습관교정에 대한 비무작위대조군연구를 참고로 하였다.

02. 이득(편익)

2형당뇨병으로 진단되는 즉시 적극적인 생활습관교정이 필요하다[3]. 환자와 모든 가족이 교육에 참여해야 한다. 당뇨병자기 관리에 대한 교육과, 의학영양요법과 운동요법에 대한 교육을 통해 체중관리가 필요하다[10,11]. 아직 소아청소년 2형당뇨병에서 생활습관교정에 대한 무작위대조군연구는 없으며, 소아청소년 2형당뇨병의 생활습관교정은 1형당뇨병과 성인 2형당뇨병의 치료방법에서 유래되었다. 초과 체중의 7-10% 감량을 목표로 한다[4]. 2형당뇨병 소아청소년은 중등도 이상의 운동을 매일 60분 이상 하고, 근골격운동을 주 3회 시행하며, 좌식생활을 피하도록 권고한다. 의학영양요법은 건강한 식사습관에 중점을 두어야 한다. 소아청소년 2형당뇨병은 연령이 증가할수록 비만도와 합병증이 증가하는 것으로 알려져 있기 때문에[12,13], 생활습관교정을 통하여 체중감량을 할 경우 비만도를 개선하고 합병증 발생을 지연시킬 수 있다.

03. 위해

2형당뇨병 소아청소년에게서 생활습관교정에 대한 위험요인은 보고되지 않았으나, 비만한 소아청소년에게서 생활습관교정이 잘 시행되지 않을 경우 비만도가 증가하였다[14].

04. 이득과 위해의 균형

환자의 상황과 주변환경에 적절한 당뇨병교육을 통한 생활습관교정에 환자와 가족이 함께 참여하여야 좋은 효과를 기대할 수 있다.

권고 3.

혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만이다. **[전문가의견, 일반적권고]**

핵심질문	소아청소년 2형당뇨병환자에서 혈당조절 목표를 당화혈색소 6.5% 미만으로 설정하는 것이 건강결과에 어떤 영향을 미치는가?
------	---

01. 근거수준

2형당뇨병 소아청소년의 혈당조절 목표는 전문가의견 또는 1형당뇨병 소아청소년과 2형당뇨병 성인의 무작위대조군연구결과에서 유래하였다.

02. 이득(편익)

소아청소년 2형당뇨병에서 저혈당이 드물고[15], 처음에는 혈당조절이 잘 되더라도 나중에 혈당조절이 잘 안되는 경우가 많고[16], 당뇨병합병증이 생길 가능성이 높으며[12], 당뇨병 유병기간이 길기 때문에 좀 더 엄격한 혈당조절 목표가 필요하다. 혈당조절목표는 환자의 개별상황을 고려하여 설정해야 하며, 보다 엄격한 목표가 가져올 장기적인 건강상 이점과 저혈당과 같은 부작용 발생 위험을 종합적으로 평가해야 한다[3,4,12]. 2형당뇨병이 있는 소아청소년에서 저혈당의 위험이 상대적으로 낮고 합병증 발생 위험이 높은 특성을 고려하여 1형당뇨병에서의 목표당화혈색소인 7.0%보다 더 낮은 6.5% 미만을 혈당조절목표

로 하는 것이 적절하다[3,4,12,15,16]. 당화혈색소는 3개월마다 측정하는 것이 추천된다. 소아청소년 2형당뇨병은 혈당조절 목표에 대한 장기 추적관찰연구는 없으나, 평균 당화혈색소가 낮은 경우 당뇨병합병증의 발생이 적었다[12].

03. 위해

너무 낮은 혈당조절 목표를 설정할 경우 저혈당의 위험이 있으나, 소아청소년 2형당뇨병에서는 인슐린을 사용하는 경우라고 하더라도 저혈당의 위험은 낮다.

04. 이득과 위해의 균형

소아청소년 2형당뇨병에서 당화혈색소 6.5% 미만을 목표로 하는 것이 적절하지만, 환자 상황에 따른 개별화가 필요하다. 저혈당 위험이 있는 경우에는 좀 더 높은 당화혈색소를 목표로 설정해야 할 수 있다.

권고 4.

진단 즉시 약물요법을 적극적으로 고려하며, 초기 약물요법은 메트포민 단독치료, 인슐린 단독치료, 또는 메트포민과 인슐린 병용치료이다. **[전문가의견, 일반적권고]**

권고 5.

케톤증/케톤뇨/케토산증이 있거나 당화혈색소 8.5% 이상이면 즉시 인슐린치료를 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

권고 6.

당뇨병 증상이 없고 당화혈색소 8.5% 미만인 소아청소년은 메트포민 단독요법으로 치료한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

핵심질문	- 소아청소년 2형당뇨병의 초기 약물요법으로 메트포민 단독치료, 인슐린 단독치료, 또는 메트포민과 인슐린 병용치료가 건강결과에 어떤 영향을 미치는가? - 소아청소년 2형당뇨병환자에서 진단 시 케톤증/케톤뇨/케토산증이 있거나 당화혈색소 8.5% 이상일 때 즉시 인슐린치료를 시작하는 것이 건강결과에 어떤 영향을 미치는가? - 진단 시 당뇨병 증상이 없고 당화혈색소 8.5% 미만인 2형당뇨병 소아청소년을 메트포민 단독요법으로 치료하는 것이 건강결과에 어떤 영향을 미치는가?
------	---

01. 근거수준

전문가의견으로 평가하였다.

02. 이득(편익)

현재 우리나라에서 소아청소년 연령에서 허가된 2형당뇨병 약물은 메트포민(만 10세 이상)과 인슐린이다. 초기 약물치료는 환자의 혈당 수준 및 케톤증과 같은 대사이상 여부에 따라 메트포민 단독요법, 인슐린 단독요법 또는 메트포민과 기저인슐린 병용요법을 시행한다[3,4]. 환자가 대사적으로 안정되어 있고 신장기능이 정상이며 당화혈색소가 8.5% 미만일 경우에는 메트포민 단독요법을 시행한다. 환자가 대사적으로 안정되어 있으나 당화혈색소가 8.5% 이상인 경우 메트포민과 기저인슐린 병용

요법을 시행한다. 기저인슐린은 일일 0.25-0.5 U/kg로 시작해서 2-3일 간격으로 조절한다. 산증이 있거나 케톤뇨, 케토산증이 있거나 고혈당고삼투질상태가 있을 경우에는 정맥인슐린주입으로 치료한다. 이후 환자가 대사적으로 안정되면 정맥인슐린주입을 중단하고 메트포민과 기저인슐린 병용요법으로 전환한다. 초기 기저인슐린치료는 대개 2-6주 이내에 중단할 수 있으며, 이후 메트포민과 생활습관교정으로 혈당조절을 유지할 수 있다. 메트포민은 혈당에 따라 최대 용량인 하루 2,000 mg까지 증량할 수 있다. 메트포민은 국내 기준으로 만 10세 이상의 연령에서만 허가되어 있으나, 외국의 경우 드물게 10세 미만 2형당뇨병환자에서의 사용도 보고되고 있다[4,17]. 만 10세 미만의 2형당뇨병환자의 경우 초기 약물치료로 인슐린 단독치료(인슐린다회요법)를 시행한다. 혈당이 높을 때 인슐린치료를 우선적으로 시행하는 것은 환자의 상태를 빨리 호전시키고 환자와 보호자의 순응도를 좋게 할 수 있다. 대사적으로 안정된 환자의 경우 메트포민 단독치료로 장기간 혈당이 잘 유지될 수 있다[18].

03. 위해

메트포민은 위장관장애, 드물게 유산산증이 부작용으로 생길 수 있고, 인슐린은 저혈당이나 체중증가가 발생할 수 있다[19].

04. 이득과 위해의 균형

소아청소년기 2형당뇨병환자는 혈당과 대사이상 여부에 따라 초기 치료가 결정되어야 하며, 치료제의 부작용에 유의하여 치료해야 한다.

권고 7.

메트포민 단독요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 기저인슐린을 병용한다. **[전문가의견, 일반적인권고]**

권고 8.

메트포민과 기저인슐린 병용요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 다회인슐린주사요법이나 인슐린펌프를 사용한다. **[전문가의견, 일반적인권고]**

핵심질문	1. 2형당뇨병 소아청소년에서 메트포민 단독요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못할 경우 기저인슐린을 병용하는 것이 건강결과에 어떤 영향을 미치는가? 2. 2형당뇨병 소아청소년에서 메트포민과 기저인슐린 병용요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못할 경우 다회인슐린주사요법이나 인슐린펌프를 사용하는 것이 건강결과에 어떤 영향을 미치는가?
------	---

01. 근거수준

전문가의견으로 평가하였다.

02. 이득(편익)

메트포민 단독요법으로 3-4개월 내에 당화혈색소가 6.5%에 도달하지 못할 경우, 기저인슐린 병용요법을 고려한다[3,4]. 적극적인 혈당조절로 합병증을 예방하는 것이 중요하므로, 혈당조절이 잘되지 않을 때에는 단계적으로 접근한다. 소아청소년 2형

당뇨병의 경우 대부분 인슐린저항성이 높기 때문에, 1.5 U/kg 정도의 고용량 기저인슐린이 필요할 수 있다. 메트포민과 기저인슐린 병용요법으로 목표혈당에 도달하지 못할 경우, 식사 전 초단기작용인슐린을 추가하여 당화혈색소를 6.5% 미만으로 낮추는 것을 목표로 해야 한다. 최근 여러 연구를 통해 소아청소년 2형당뇨병에서 새로운 약물들의 안전성과 효과가 입증되고 있다[20,21]. 해외 가이드라인에서는 이러한 근거를 바탕으로, 당화혈색소가 목표에 도달하지 못할 경우 인슐린치료보다 GLP-1 수용체작용제, SGLT2억제제와 같은 비인슐린(noninsulin)치료를 우선적으로 시행할 것을 권고하고 있다[3,4]. 그러나 국내에서는 아직 소아청소년 2형당뇨병에 대해 GLP-1수용체작용제, SGLT2억제제, DPP-4억제제의 사용이 허가되지 않았으므로, 향후 국내 허가 여부를 주의 깊게 살펴봐야 한다. 이러한 약물을 추가할 때는 혈당강하의 수준, 작용기전, 비용, 투여방법, 허가 여부, 부작용, 동반질환에 미치는 영향 등을 고려하는 것이 바람직하다.

03. 위해

혈당조절이 잘 되지 않아 인슐린을 추가할 때의 문제점은 순응도가 떨어질 수 있다는 점과 인슐린의 사용에 의한 저혈당, 체중증가가 생길 수 있다는 점이다. 그 외의 경구혈당강하제 사용에 대해서는 보다 많은 효과와 안전성에 대한 검증이 필요하다.

04. 이득과 위해의 균형

메트포민 단독으로 사용하는 경우 약 50% 정도에서는 혈당이 잘 조절되지 않기 때문에 인슐린을 추가하는 것이 필요하며 저혈당과 순응도를 평가하여 개별적으로 접근해야 한다. 최근 소아청소년 연령에서 이차약물들의 임상연구가 활발하게 진행 중이므로, 국내 허가 여부를 잘 파악해야 한다.

권고 9.

12세 이상의 2형당뇨병 소아청소년에서 2단계 이상의 비만(체질량지수 95백분위수의 120%)이 동반되었을 경우, 리라글루타이드를 사용할 수 있다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**

권고 10.

2단계 이상의 비만(체질량지수 95백분위수의 120%)을 동반한 2형당뇨병 소아청소년이 혈당조절이 불량하거나 동반질환이 있을 때 성장이 완료된 경우에 한해 비만수술을 제한적으로 고려할 수 있다. **[비무작위대조군연구, 제한적권고]**

핵심질문	1. 12세 이상의 2형당뇨병 소아청소년에서 2단계 이상의 비만(체질량지수 95백분위수의 120%)이 동반된 경우, 리라글루타이드를 사용하는 것이 건강결과에 어떤 영향을 미치는가? 2. 2단계 이상의 비만(체질량지수 95백분위수의 120%)을 동반한 2형당뇨병 소아청소년의 경우, 혈당조절이 불량하거나 동반질환이 있을 때, 비만수술이 비수술적 치료에 비해 혈당조절 및 동반질환 개선에 더 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

비만한 2형당뇨병 소아청소년에서 GLP-1수용체작용제와 비만수술의 효과를 확인한 무작위대조군연구와 비무작위대조군연구들을 각각 근거수준으로 하였다.

02. 이득(편익)

2단계 이상의 비만(체질량지수 30 kg/m²을 초과하거나 95백분위수의 120% 이상)을 동반한 2형당뇨병 소아청소년에서 12세 이상일 경우, 비만의 치료를 위하여 리라글루타이드를 사용할 수 있다[22]. 2형당뇨병 소아청소년에서 GLP-1수용체작용제 치료 효과에 대한 메타분석에서 당화혈색소, 체중, 공복혈당에 이득이 있었다[23]. 국내에서는 리라글루타이드만이 12세 이상 소아청소년 비만에 허가되어 있다. 약물치료로 혈당조절이 잘 되지 않을 경우 또는 추가적인 심각한 동반질환이 있을 경우에는 비만수술을 고려해볼 수 있다. 비만수술은 성장이 종료된 환자에게서, 비만수술을 받은 소아청소년 환자를 관리할 수 있는 다학제팀이 구성된 병원에서, 경험이 많은 외과의사에 의해 제한적으로 시행되어야 한다. 조절되지 않는 2형당뇨병환자에게서 비만수술을 시행할 경우 약물치료를 한 경우에 비하여 혈당조절이 잘되었고 체중감량이 더 많았으며, 당뇨병신장질환을 포함한 다른 합병증도 더 잘 호전되었다[24-26].

03. 위해

리라글루타이드는 소화기계 부작용이 흔하게 발생한다. 비만수술 이후에 영양소결핍을 포함한 여러 가지 합병증이 생길 수 있기 때문에, 수술을 결정하기 전에 충분한 논의가 필요하다. 또한 성장이 종료되지 않은 환자에게서의 비만수술이 성장에 영향을 주지 않는다는 보고도 있으나[27], 추가적인 연구가 더 필요하다. 수술을 받은 소아청소년 환자에 대한 장기 추적관찰(예: 재수술, 합병증, 2형당뇨병 재발, 골건강, 영양결핍 등)이 부족하다. 또한, 새로운 소아청소년 2형당뇨병 약물(GLP-1수용체작용제, SGLT2억제제)과 비만수술의 효과 비교에 대한 근거가 아직 부족하다.

04. 이득과 위해의 균형

2형당뇨병 소아청소년에게서 리라글루타이드 투여 또는 비만수술 여부는 수술의 이득과 위해를 충분히 고려하여 신중하게 결정한다.

권고 11.

2형당뇨병 소아청소년에게 동반질환 및 미세혈관합병증을 진단 시부터 주기적으로 평가한다. **[기타연구, 일반적권고]**

권고 12.

2형당뇨병 소아청소년에게 우울, 불안, 스트레스 등을 선별해야 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

핵심질문	1. 2형당뇨병 소아청소년에게 진단 시부터 동반질환 및 미세혈관합병증을 주기적으로 평가하는 것이, 그렇지 않은 경우에 비해 동반질환 및 미세혈관합병증의 조기 발견과 관리에 더 효과적인가? 2. 2형당뇨병 소아청소년에게 주기적으로 우울, 불안, 스트레스를 평가하는 것이, 그렇지 않은 경우에 비해 정신건강 개선에 더 효과적인가?
------	---

01. 근거수준

전문가의견으로 평가하였다.

02. 이득(편익)

2형당뇨병으로 새롭게 진단된 경우에 이미 동반질환 또는 당뇨병합병증을 가지고 있는 경우가 많으므로 이에 대한 검사도 시행해야 한다[3,4]. 젊은 나이에 발병한 2형당뇨병에서는 상대적으로 늦은 나이에 발병한 경우보다 더 심각한 미세혈관합병증 및 대혈관합병증이 발생하는 것으로 알려져 있다[12]. 그러므로 소아청소년기에 진단된 경우에 미세혈관합병증(신장병증, 망막병증, 신경병증)에 대한 선별검사를 진단 시에 시행하고 매년 정기적인 검사를 시행할 것을 권고한다. 정기적인 선별검사를 통해 당뇨병합병증을 조기에 발견할 수 있다.

혈압은 병원 방문 시마다 측정하고, 공복 지질검사와 간기능검사는 매년 시행하는 것이 권장된다. 수면무호흡증, 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.

03. 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.

04. 이득과 위해의 균형

2형당뇨병 소아청소년들에게서 당뇨병합병증에 대한 정기적인 선별검사를 통해 동반질환을 확인하는 것이 중요하며, 발견된 동반질환은 적절하게 치료하는 것이 필요하다.

권고 13.

2형당뇨병 소아청소년은 적절한 시기에 성인클리닉으로 이행되어야 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

핵심질문	2형당뇨병 소아청소년을 적절한 시기에 성인클리닉으로 이행하는 것이, 소아청소년 클리닉에 계속 머무르는 것보다 당뇨병관리의 질 향상, 합병증 예방, 전반적인 건강상태 개선에 더 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

전문가의견으로 평가하였다.

02. 이득(편익)

2형당뇨병 소아청소년을 진료하는 의사는 성인클리닉으로의 이행을 청소년기부터 준비하고, 늦어도 이행하기 1년전부터는 준비해야 한다. 이행기에는 혈당조절이 잘 안되고, 급성 또는 만성합병증이 잘 생길 수 있으며, 정신적, 감정적인 문제가 생길 가능성이 많다[28]. 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 여러 가지 문제점들이 적게 발생한다.

03. 위해

2형당뇨병 소아청소년의 이행에 대한 연구는 많지 않아, 1형당뇨병 소아청소년과 유사한 방법으로 권고한다.

04. 이득과 위해의 균형

1형당뇨병 또는 2형당뇨병이 있는 젊은 성인이 이행기에 비슷한 경과를 따를 것이기 때문에, 이행의 과정은 유사할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Hong YH, Chung IH, Han K, Chung S; Taskforce Team of the Obesity Fact Sheet of the Korean Society for the Study of Obesity. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among Korean children, adolescents, and adults younger than 30 years: changes from 2002 to 2016. *Diabetes Metab J* 2022;46:297-306.

2. Wagenknecht LE, Lawrence JM, Isom S, Jensen ET, Dabelea D, Liese AD, et al. Trends in incidence of youth-onset type 1 and type 2 diabetes in the USA, 2002-18: results from the population-based SEARCH for Diabetes in Youth study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:242-50.

3. Shah AS, Barrientos-Perez M, Chang N, Fu JF, Hannon TS, Kelsey M, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2024: type 2 diabetes in children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2024;97:555-83.

4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and adolescents: standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48(Supplement 1):S283-305.

5. Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018;41:2648-68.

6. Jonas DE, Vander Schaaf EB, Riley S, Allison BA, Middleton JC, Baker C, et al. Screening for prediabetes and type 2 diabetes in children and adolescents: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2022;328:968-79.

7. Urakami T. Pediatric type 2 diabetes in Japan: similarities and differences from type 2 diabetes in other pediatric populations. *Curr Diab Rep* 2018;18:29.

8. Wei JN, Chuang LM, Lin CC, Chiang CC, Lin RS, Sung FC. Childhood diabetes identified in mass urine screening program in Taiwan, 1993-1999. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59:201-6.

9. Kim MS, Lee DY. Urinary glucose screening for early detection of asymptomatic type 2 diabetes in Jeonbuk province Korean schoolchildren. *J Korean Med Sci* 2017;32:985-91.

10. Berkowitz RI, Marcus MD, Anderson BJ, Delahanty L, Grover N, Kriska A, 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. Marcus MD, Wilfley DE, El Ghormli L, Zeitler P, Linder B, Hirst K, et al. Weight change in the management of youth-onset type 2 diabetes: the TODAY clinical trial experience. *Pediatr Obes* 2017;12:337-45.

12. TODAY Study Group; Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, et al. Long-term complications in youth-onset type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:416-26.

13. Lee YJ, Yoo S, Yi S, Kim S, Lee C, Cho J, et al. Trajectories in glycated hemoglobin and body mass index in children and adolescents with diabetes using the common data model. *Sci Rep* 2021;11:14614.

14. Savoye M, Nowicka P, Shaw M, Yu S, Dziura J, Chavent G, et al. Long-term results of an obesity program in an ethnically diverse pediatric population. *Pediatrics* 2011;127:402-10.

15. TODAY Study Group. Safety and tolerability of the treatment of youth-onset type 2 diabetes: the TODAY experience. *Diabetes Care* 2013;36:1765-71.

16. Zeitler P, Hirst K, Copeland KC, El Ghormli L, Levitt Katz L, Levitsky LL, 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.

17. Astudillo M, Tosur M, Castillo B, Rafeay A, Siller AF, Nieto J, et al. Type 2 diabetes in prepubertal children. *Pediatr Diabetes* 2021;22:946-50.

18. TODAY Study Group; Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:2247-56.

19. Heise T. The future of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;175:108820.

20. Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, Chao LC, Boucher-Berry C, Barrientos-Perez M, et al. Once-weekly dulaglutide for the treatment of youths with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2022;387:433-43.

21. Laffel LM, Danne T, Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Willi S, Zeitler P, et al. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:169-81.

22. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2020;382:2117-28.

23. Yugar LBT, Sedenho-Prado LG, da Silva Ferreira IMC, Silva CAM, Sposito AC, Cercato C. The efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in youth with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2024;16:92.

24. Inge TH, Jenkins TM, Xanthakos SA, Dixon JB, Daniels SR, Zeller MH, et al. Long-term outcomes of bariatric surgery in adolescents with severe obesity (FABS-5+): a prospective follow-up analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:165-73.

25. Inge TH, Laffel LM, Jenkins TM, Marcus MD, Leibel NI, Brandt ML, et al. Comparison of surgical and medical therapy for type 2 diabetes in severely obese adolescents. *JAMA Pediatr* 2018;172:452-60.

26. Bjornstad P, Hughan K, Kelsey MM, Shah AS, Lynch J, Nehus E, 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.

27. Alqahtani AR, Elahmedi M, Abdurabu HY, Alqahtani S. Ten-year outcomes of children and adolescents who underwent sleeve gastrectomy: weight loss, comorbidity resolution, adverse events, and growth velocity. *J Am Coll Surg* 2021;233:657-64.

28. 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.



11

노인당뇨병

1. 노인에게서는 당뇨병합병증이나 동반질환의 평가는 물론, 포괄적노인평가를 해 기능적 자율성과 노쇠 정도를 확인해야 한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
2. 혈당조절 목표는 당화혈색소 7.5% 미만이나, 건강상태 또는 노쇠 정도를 고려해 개별화한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
3. 적절한 영양과 단백질 섭취, 규칙적인 운동은 혈당조절에는 물론, 심혈관질환 예방, 삶의 질 향상에도 도움이 되므로 적극적으로 권고한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
4. 당뇨병약물을 결정할 때는 저혈당 위험을 염두에 두고, 복약순응도에 영향을 미치는 요인은 없는지 확인하며, 과잉 또는 복잡한 치료는 피한다. **[비무작위대조군연구, 일반적권고]**
5. 합병증 선별검사는 개별화하되, 기능장애를 평가하는데 주안점을 둔다. **[전문가의견, 일반적권고]**
6. 심혈관위험인자의 치료 여부나 약물 선택은 건강상태에 따라 개별화한다. **[전문가의견, 일반적권고]**
7. 1형당뇨병 노인에게서 저혈당을 줄이기 위해 연속혈당측정을 권고한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
8. 인슐린주사치료를 하는 2형당뇨병 노인에게서 혈당조절을 향상시키고 혈당변동성을 줄이기 위해 연속혈당측정을 고려해야 한다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**

권고 1.

노인에게서는 당뇨병합병증이나 동반질환의 평가는 물론, 포괄적노인평가를 해 기능적 자율성과 노쇠 정도를 확인해야 한다.

[전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병 노인에게서 동반질환 평가를 포함한 포괄적노인평가로 기능적 자율성과 노쇠 정도를 확인하는 것이 그렇지 않은 것에 비해 자기관리나 삶의 질에 도움되는가?
------	---

01. 근거수준

이를 입증할 대조군연구나 메타분석은 없다. 일상적인 진료상황에 필요한 내용들로 전문가의견, 일반적권고로 표기하였다.

02. 이득(편익)

노인뿐만 아니라 모든 개인에게서 포괄적평가는 평가와 계획 수립은 물론 환자 스스로의 관리와 삶의 질 개선에도 크게 도움이 될 수 있다.

03. 위해

통상적으로 포괄적평가에 따른 위해는 없다. 다만 평가에 오랜 시간과 많은 자원이 소요되어, 환자뿐만 아니라 의료진의 부담이 커질 수 있다. 전신상태가 좋지 않은 경우에는 불편감이나 위해를 초래할 수도 있다.

04. 이득과 위해의 균형

포괄적평가의 이득이 분명하나, 거기에 따른 비용, 시간, 환자의 전신상태에 따른 평가 가능성 등을 고려해 시행해야 한다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

고령층에서 당뇨병은 매우 흔하나, 젊은 성인들에 비해 매우 이질적인 양상을 보인다. 따라서 현재 혈당상태나, 동반질환, 당뇨병합병증만을 평가해서는 안 되고, 포괄적인 노인평가가 이뤄져야 한다. 여기에는 노인증후군 개념에서 영양상태, 시청각기능, 배뇨기능, 일상생활 및 운동능력 같은 신체기능, 인지기능이나 정서 같은 정신기능이 포함된다. 더불어 경제적, 사회적 지지체계, 주거환경 같은 환경요인과 다중약물사용도 평가해야 한다.

특히 노인에게서는 근력, 자율신경기능 및 회복력이 점차적으로 떨어지는데, 전반적인 기능저하와 더불어 항상성 유지능력이 감소해서 의존상태로 진행할 가능성이 높은 상태인 노쇠를 평가하는 것은 매우 중요하다[1,2]. 단순히 드러난 질병만으로 노쇠를 규정할 수는 없고, 포괄적인 평가가 필요하나 실제 진료현장에서 적용하기는 어렵다. 아직 완벽한 노쇠지표는 없으며, 미국당뇨병학회나 미국내분비학회에서 채택한 전반적인 건강상태를 포괄하는 3단계 범주화가 널리 이용된다(healthy/complex/very complex 또는 good/intermediate/poor)[3,4]. 본 지침에서도 편의성을 염두에 두고 한국형 FRAIL scale(정상/노쇠전단계/노쇠)(표 11.1)[5]과 Clinical Frailty Scale(그림 11.1)[6]을 제안하지만, 진료현장에서는 다양한 위험요인을 염두에 두고 적절히 보정할 필요가 있다.

권고 2.

혈당조절 목표는 당화혈색소 7.5% 미만이나, 건강상태 또는 노쇠 정도를 고려해 개별화한다.

[전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병 노인에게서의 혈당조절 목표를 건강상태 또는 노쇠 정도를 고려해 개별화하는 것이 그렇지 않은 것에 비해 삶의 질 개선 또는 저혈당 예방에 도움이 되는가?
------	--

01. 근거수준

노인에게서 적절한 혈당목표를 제시하는 대규모 임상연구는 없으나, 고령화가 이미 진행된 국가들에서는 전문가합의의 형식으로 혈당조절 목표를 높여 제시하고 있다[7-9]. 따라서 근거는 전문가의견으로, 대부분 대상자에게 적용 가능하므로 일반적권고로 표기하였다.

02. 이득(편익)

최근 발표된 체계적문헌연구에서 치료방법과 무관하게 사전지정된 당화혈색소 수치를 목표로 혈당을 집중조절한 경우 이득

은 별로 없는 반면, 심한 저혈당의 위험은 유의하게 높였다[10]. 다만 이 연구에서는 60세 이상이거나 노쇠한 2형당뇨병 노인을 대상으로 하였다. 그렇더라도 건강상태나 노쇠 정도에 따라 혈당조절 목표를 개별화하면 저혈당 위험은 크게 줄일 수 있다. 저혈당의 위험이 감소하고, 사용하는 약물이 줄어들어 단순화된다면 삶의 질 또한 개선될 수 있다.

03. 위해

노인에게서는 저혈당 위험을 줄이는 게 가장 중요하지만, 200 mg/dL 이상의 고혈당은 탈수나 전해질이상, 요로감염, 어지럼, 낙상, 고혈당사건(HHS/DKA)의 위험을 높이기 때문에 여전히 혈당을 낮추기 위한 노력도 필요하다.

04. 이득과 위해의 균형

노인에게서 당뇨병은 매우 이질적인 상태를 보여준다. 따라서 고령임에도 아주 건강한 상태를 보인다면 젊은 성인과 비슷한 목표로 제시할 수도 있다. 반면 여러 만성질환과 회복하기 어려운 기능장애를 가진 노인환자는 삶의 질을 향상시키고 질병에 의한 증상이나 급성합병증을 예방하며 노인증후군을 해결하는 것을 우선적인 치료목표로 뒤야 한다. 임종이 가까운 환자는 고혈당에 의한 증상만 조절하기 위한 최소한의 치료만 유지하는 것도 고려해야 한다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

해외의 진료지침을 바탕으로 노쇠의 정도와 저혈당 위험이 높은 약물의 사용 여부에 따른 혈당조절 목표를 표 11.2에 제시하였으나, 완벽한 근거에 기반한 것은 아니다. 노인환자의 혈당 목표는 기대수명을 포함한 건강상태와 노쇠 정도를 평가하고, 환자 본인 또는 보호자와도 충분히 논의해 개별화해야 한다.

권고 3.

적절한 영양과 단백질 섭취, 규칙적인 운동은 혈당조절에는 물론, 심혈관질환 예방, 삶의 질 향상에도 도움이 되므로 적극적으로 권고한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	당뇨병 노인에게서 적절한 영양 섭취와 규칙적인 운동이 하지 않는 것에 비해 혈당조절, 심혈관질환 예방, 삶의 질 향상에 도움이 되는가?
------	---

01. 근거수준

일반적인 당뇨병 노인을 대상으로 한 대조군연구는 거의 없으나, 여러 진료지침에서 유사한 내용을 권고하고 있다. 건강식사에 대한 단체교육과 집중생활습관중재(체중감량프로그램과 운동훈련)를 비교한 소규모 대조군연구 한 편을 분석하였다[11]. 이와 함께 노쇠한 노인을 대상으로 한 연구 결과들을 근거로 근거수준은 높다고 평가하였고, 대상자 대부분에 적용하는 것이 타당할 것으로 판단되어 일반적권고로 표기하였다.

02. 이득(편익)

노인에게서 운동과 의학영양요법은 혈당, 혈압, 지질, 및 체중관리에 도움이 된다. 체질량지수 27 kg/m²을 초과하고 좌식생활

을 하는 65~85세 2형당뇨병 노인들에게서 체중감량프로그램과 운동훈련을 병행한 집중생활습관중재를 1년 동안 했을 때 당화혈색소와 체중을 유의하게 감소시켰고, 신체활동수행능력을 개선시켰다[11].

03. 위해

노인에게서 적절한 영양섭취를 권장하는 것은 중요하나, 정확한 교육과 모니터링을 동반하지 않으면 오히려 과도한 영양 섭취나 편식을 조장할 수도 있다. 운동 역시 손상이나 합병증 악화 등을 유발할 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

의학영양요법을 통한 적절한 영양 섭취와 규칙적인 운동의 이익은 분명하다. 다만 잘못된 방법은 위해를 끼칠 수도 있다. 따라서 포괄적평가를 통해 개개인의 건강상태를 정확히 파악하여, 식사나 운동방법(식사의 횟수/양/내용, 운동의 종류/강도/횟수/목표 등)뿐만 아니라 이를 위한 교육 방법 역시 개별화해야 한다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

신체활동과 식사 및 영양상태를 평가하고 적절한 운동을 할 수 있도록 교육하며 의학영양요법을 받을 수 있도록 해야 한다. 노쇠하지 않다면 일주일에 150분의 중등도 유산소운동을 권고한다. 금기사항만 없다면 적절한 저항운동도 하도록 한다. 의학영양요법을 포함한 교육은 당뇨병관리에 매우 중요하다. 노인환자는 불리한 식습관, 치아문제, 미각 감소, 소화기능장애, 경제적 또는 환경적문제 등으로 식사조절을 제대로 하기 어려울 수 있다. 따라서 의료진은 평소 환자의 식습관을 살피고 건강상태와 환경적, 경제적요소를 고려해서 개별화된 의학영양요법이 가능하도록 교육을 지속해야 한다. 특히 단백질 섭취를 충분히 하도록 한다. 의학영양요법은 삶의 질 향상과 심혈관 위험관리를 위한 기본적인 조치로 추천한다.

권고 4.

당뇨병약물을 결정할 때는 저혈당 위험을 염두에 두고, 복약순응도에 영향을 미치는 요인은 없는지 확인하며, 과잉 또는 복잡한 치료는 피한다. **[비무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	당뇨병 노인에게서 저혈당이나 복약순응도에 미치는 영향을 확인하고, 과잉 또는 복잡한 치료를 피해야 하는가?
------	---

01. 근거수준

이와 관련된 무작위대조군연구는 없으나, 비무작위 또는 코호트연구에서 어느 정도 입증했고, 여러 진료지침에서 권고하고 있다. 근거수준은 비무작위대조군연구, 대상자 대부분에게 적용하는 것이 타당할 것으로 판단되어 일반적권고로 표기하였다.

02. 이득(편익)

노쇠하거나 여러 동반질환을 가진 노인이 많은 약물을 복용하거나 복잡한 치료를 하게 되면 여러 가지 문제가 발생할 수 있고 그 치료의 효과를 제대로 보기 어려운 경우도 많다. 당뇨병약이라면 대표적으로 저혈당 발생을 예로 들 수 있다. 최근 코호트연구에

서는 여러 만성질환을 가진 당뇨병 노인이 과잉치료(개별화된 혈당조절 목표에 도달했음에도 약물을 많이 사용한 경우)를 받는 경우 1년 후 사망률이 높았다[12]. 따라서 특정 질환만을 적극적으로 치료하기보다는 포괄적평가 후 개별화된 처방과 관리가 이뤄져야 한다. 또 환자가 자기관리를 할 수 있고, 이득이 많은 것보다는 위해가 적은 치료를 먼저 고려해야 한다.

03. 위해

가능하면 저혈당을 일으킬 수 있는 약물이나 과잉치료는 피해야겠지만, 지나치게 소극적인 치료는 오히려 악영향을 미칠 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

저혈당과 복약순응도를 고려해 당뇨병 약물을 결정하고, 과잉치료나 복잡한 치료를 피하자는 것이 최소한의 치료를 의미하는 것은 아니다. 필요한 경우에는 저혈당이나 다른 부작용을 염두에 두고 적절한 모니터링을 하면서 적극적이거나 복잡한 치료를 제공해야 할 수도 있다. 치료를 통해 얻을 수 있는 이득과 치료에 따른 위해, 자기관리능력 등을 고려해 환자에게 적절한, 개별적인 치료가 이뤄져야 한다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

노쇠한 환자에게 약물을 처방하거나 그 치료효과를 모니터링할 때는 각별한 주의가 요구된다. 노인환자에게서는 저혈당이 발생하기 쉬운데 그 증상을 빨리 인지하기 어렵고, 저혈당 발생 시 회복이 더디다. 따라서 저혈당 위험이 높은 약물은 피하는 것이 좋으며, 부득이 설폰닐우레아나 인슐린을 사용할 때는 저용량부터 시작해 서서히 증량한다.

메트포민은 식욕부진을 유발할 수 있으므로 저용량부터 시작하고, 이미 복용 중인 경우에도 관련 증상이 있다면 감량 또는 중단을 고려한다. 싸이아졸리딘다이온은 울혈심부전을 악화시킬 수 있고 골절위험도 높으므로 사용에 주의를 기울여야 한다. DPP-4억제제는 저혈당 위험이 낮고 다른 부작용도 적으며, 주요심혈관사건을 증가시키지 않아, 노인에게 흔히 추천하는 약물이다.

GLP-1수용체작용제는 죽상경화심혈관질환을 동반한 당뇨병환자에게 이득이 있으나, 죽상경화심혈관질환이 없는 60세 이상 환자에게서는 부작용이 뚜렷하게 늘어난다. SGLT2억제제는 탈수 및 체중감소에 대해 주의가 요구되나, 죽상경화심혈관질환, 심부전 및 만성신장질환에 이득이 있으며, 이러한 이점은 노인에게서도 확인되었다.

인슐린치료를 처음 시작하는 경우 대부분 하루 한번의 기저인슐린 투여가 적절하다. 다회인슐린주사도 시도할 수는 있으나, 노쇠하거나 건강상태가 좋지 않은 경우에는 최대한 단순화시킨다.

권고 5.

합병증 선별검사는 개별화하되, 기능장애를 평가하는데 주안점을 둔다. [전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병 노인에게서 합병증 선별검사는 개별화하고 기능장애 평가에 중점을 두는 게 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

이를 입증할 대조군연구나 메타분석은 불가능하며, 여러 진료지침에서 권고하고 있다. 일상적인 진료상황에 필요한 내용들로 전문가의견, 일반적권고로 표기하였다.

02. 이득(편익)

당뇨병 노인에게서는 일상적인 합병증 선별검사보다는 기능장애를 유발할 수 있는 합병증이나 노인증후군의 요소를 평가하는 것이 삶의 질을 높이는데 도움될 수 있다.

03. 위해

통상적으로 합병증 선별검사를 개별화하고 기능장애도 평가하는 것에 따른 위해는 없다. 다만 개별화의 의미나 기능장애 평가 방법이 모호하므로 환자를 면밀히 관찰한 후 적용해야 한다.

04. 이득과 위해의 균형

개별화가 반드시 검사를 최소화하는 것은 아니다. 문자 그대로 환자 상태에 따라 개별화하되, 여명, 검사를 통해 얻을 수 있는 이득이나 위해, 검사를 받을 수 있는 능력, 경제적 문제 등을 고려해 판단해야 한다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

노인에게서 당뇨병합병증에 대한 선별검사는 개별화한다. 노인은 당뇨병과 연관된 동반질환(고혈압, 관상동맥질환, 뇌졸중 등) 뿐 아니라 노인증후군(다중약물복용, 우울, 인지장애, 요실금, 낙상, 통증 등)과 관련된 여러 기능장애를 동반할 수 있다. 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. 여기에는 낙상위험이나 치과질환을 평가하는 것도 포함된다.

권고 6.

심혈관위험인자의 치료 여부나 약물 선택은 건강상태에 따라 개별화한다. [전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	당뇨병 노인에게서 심혈관위험인자를 치료하거나 이를 위한 약물 선택 시 건강상태에 따라 개별화하는 것이 일상적 사용에 비해 효과적인가?
------	--

01. 근거수준

당뇨병 노인에게서의 연구는 많지 않으나, 일반 노인에게서는 무작위대조군연구와 메타분석이 이뤄졌다[13-15]. 일상적인 진료상황에 필요한 내용들로 전문가의견, 일반적권고로 표기하였다.

02. 이득(편익)

일반적인 노인에게서 고혈압 치료의 이득은 입증되어 있다. 스타틴이나 항혈소판제의 경우에는 임상연구에서 이득을 입증한 시간 범위를 초과한 여명을 가졌다면 이득을 얻을 수 있다.

03. 위해

약물 사용에 따른 부작용이 발생할 수 있다. 고혈압약의 경우 낮은 혈압에 따른 어지럼, 낙상 등이 발생할 수 있고, 이뇨제 사용 시 전해질이상도 발생할 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

노인당뇨병환자의 이환율과 사망률을 낮추는 데는 엄격한 혈당조절 자체보다는 다른 심혈관위험인자들을 조절하는 것이 더 효과적일 수 있다. 유산효과 없이 곧바로 주요심혈관사건을 낮출 수 있는 혈압관리가 상대적으로 부각되나, 노인에게서는 혈압조절의 부작용 위험도 높아 주의가 요구된다. 기대여명이 충분하고 활동적이며 의지가 있고 인지기능에 문제가 없는 노인 환자라면 젊은환자들과 비슷한 치료목표(130/80 mmHg)를 세우고 거기에 맞는 교육과 치료방법을 제공한다. 반면에 진행된 당뇨병합병증을 가지고 있거나, 기대여명이 얼마 남지 않았거나, 심각한 인지 및 기능장애를 가지고 있다면 목표를 높이는 것(140/90 mmHg)이 바람직하다. 안지오텐신전환효소억제제는 65세 이상 당뇨병환자에게서 일차치료제로 추천되기도 한다.

권고 7.

1형당뇨병 노인에게서 저혈당을 줄이기 위해 연속혈당측정을 권고한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	1형당뇨병 노인에게서 연속혈당측정은 저혈당을 줄일 수 있을까?
------	------------------------------------

01. 근거수준

60세 이상의 1형당뇨병 성인을 대상으로 했던 무작위대조군연구 2편[Wireless Innovation for SeniorsWith Diabetes Mellitus (WISDM)][16,17]과 다회인슐린주사를 맞는 60세 이상의 1형과 2형당뇨병 성인을 대상으로 한 무작위대조군연구 1편[Multiple Daily Injections and Continous Glucose Monitoring in Diabetes (DIAMOND)][18]을 분석하였다. 평균 나이가 65세 미만인 연구는 제외하였다. 연구의 수가 많지는 않으나, 젊은 성인을 대상으로 한 무작위대조군연구들과 비슷한 결과는 보였기에, 근거수준은 높다고 평가하였고, 대상자 대부분에게 적용하는 것이 타당할 것으로 판단되어 일반적권고로 표기하였다.

02. 이득(편익)

65세 이상의 1형당뇨병 성인에게서 연속혈당측정으로 저혈당 위험이 높은 군을 선별할 수 있다는 관찰연구는 다수 있었다. WISDM 연구에서는 60세 이상의 1형당뇨병 성인을 연속혈당측정과 자기혈당측정군으로 1:1 무작위배정해 6개월 동안 혈당 70 mg/dL 미만의 일중 비율을 비교하였다. 연속혈당측정군에서는 5.1%에서 2.7%로 감소하였으나, 자기혈당측정군에서는 4.7%에서 4.9%로 증가하였다. 양 군에서의 차이는 -1.9%(95% CI, -2.8 to -1.1%)로 적긴 하지만 의미있게 연속혈당측정군에

서 일중 저혈당비율이 낮았다. 연속혈당측정군에서 혈당변동성도 감소하였고, 혈당 70~180 mg/dL의 비율 역시 8.8%(95% CI 6.0 to 11.5) 증가하였다. DIAMOND 연구에서는 다회인슐린주사를 사용하는 60세 이상 1형과 2형당뇨병 성인을 대상으로 실시간연속혈당측정과 자기혈당측정의 효과를 비교하였다. 연속혈당측정군에서 혈당은 소폭 호전되었고(당화혈색소 차이 -0.4±0.1%, P < 0.001), 변동계수는 감소했다(연속혈당측정군 34 → 31%, 자기혈당측정군 34 → 33%; P = 0.02). 그러나 혈당 60 mg/dL 미만의 일중 비율은 양군에서 의미있는 차이를 보이지 못했다.

이들 연구를 고려할 때 1형당뇨병 노인에게서 연속혈당측정은 저혈당을 예측하고 그 위험을 줄이는데 유용할 것으로 판단하고, 연속혈당측정의 사용을 권고한다.

03. 위해

기기사용에 따라 접촉피부염, 부착부위 불편감 등이 발생할 수 있다. 자기혈당측정에 비해 비싸고, 연속혈당측정을 정확히 사용하고 그 결과를 적절히 해석하기 위해서는 충분한 교육이 필요하다. 간혹 오류가 발생할 수 있고, 급격한 혈당 변화는 제때에 반영하지 못할 수도 있다.

04. 이득과 위해의 균형

연속혈당측정 사용에 따른 위해는 크지 않는 반면, 저혈당의 위험을 줄이고 혈당조절도 향상시킬 수 있어 이득이 더 크다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

연속혈당측정을 사용할 수 없다면 자기혈당측정을 더욱 자주 하도록 권고할 수 있다. 연속혈당측정은 혈당을 확인하는 수단이며서도 인슐린 용량을 조정하는데도 중요하다. 그러나 이러한 효과를 극대화하기 위해서는 전문적이고 체계적인 교육을 받아야 한다. 분석에 사용된 연구에서는 실시간연속혈당측정을 사용했고, 간헐스캔연속혈당측정의 효과는 입증되지 않았다.

권고 8.

인슐린치료를 하는 2형당뇨병 노인에게서 혈당조절을 향상시키고 혈당변동성을 줄이기 위해 연속혈당측정을 고려해야 한다.

[무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	인슐린주사치료를 하는 2형당뇨병 노인에게서 연속혈당측정이 혈당조절에 도움이 될까?
------	---

01. 근거수준

다회인슐린주사를 맞는 60세 이상의 1형과 2형당뇨병 성인을 대상으로 한 무작위대조군연구(DIAMOND)[18]와 기저인슐린만 사용하는 2형당뇨병 성인에게서 연속혈당측정의 효과를 분석했던 MOBILE 연구 중 65세 이상을 분리해 분석한 무작위대조군연구[19], 두 편을 분석하였다. 연구 수는 적으나 젊은 성인을 대상으로 한 무작위대조군연구들과 비슷한 결과는 보였기에, 근거수준은 높다고 평가하였다. 그러나 모든 2형당뇨병 노인을 대상으로 하기에는 연구가 충분하지 않고 현실적인 어려움이 있어, 제한적권고로 표기하였다.

02. 이득(편익)

DIAMOND 연구에서 다회인슐린주사를 사용하는 60세 이상 1형과 2형당뇨병 성인을 대상으로 실시간연속혈당측정과 자기혈당측정의 효과를 비교하였다. 연속혈당측정군에서 혈당은 소폭 호전되었고(당화혈색소 차이 -0.4±0.1%, P < 0.001), 변동계수는 감소했다(연속혈당측정군 34 → 31%, 자기혈당측정군 34 → 33%; P = 0.02). 그러나 혈당 60 mg/dL 미만의 일중 비율은 양 군에서 의미있는 차이를 보이지 못했다. 1형당뇨병에서와 마찬가지로 다회인슐린주사를 사용하는 2형당뇨병 노인에게서도 연속혈당측정은 혈당조절에 도움될 수 있다.

기저인슐린만 사용하는 65세 이상 2형당뇨병 노인에게서 실시간연속혈당측정은 당화혈색소를 유의하게 감소시키지는 못했으나, 혈당 70~180 mg/dL 유지 비율은 유의하게 증가시켰다(연속혈당측정군 47 → 65%, 자기혈당측정군 51 → 49%; P = 0.01).

03. 위해

기기 사용에 따라 접촉피부염, 부착부위 불편감 등이 발생할 수 있다. 자기혈당측정에 비해 비싸고, 연속혈당측정을 정확히 사용하고 그 결과를 적절히 해석하기 위해서는 충분한 교육이 필요하다. 간혹 오류가 발생할 수 있고, 급격한 혈당 변화는 제때에 반영하지 못할 수도 있다.

04. 이득과 위해의 균형

연속혈당측정 사용에 따른 위해는 크지 않는 반면, 저혈당의 위험을 줄이고 혈당조절도 향상시킬 수 있어 이득이 더 크다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

연속혈당측정을 사용할 수 없다면 자기혈당측정을 더욱 자주하도록 권고할 수 있다. 연속혈당측정은 혈당을 확인하는 수단이면서도 인슐린 용량을 조정하는데도 중요하다. 그러나 이런 효과를 극대화하기 위해서는 전문적이고 체계적인 교육을 받아야 한다. 분석에 사용된 연구에서는 실시간연속혈당측정을 사용했고, 간헐스캔연속혈당측정의 효과는 입증되지 않았다.

표 11.1. The Korean version of the fatigue, resistance, ambulation, illness and loss of weight (K-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 300 미터를 혼자서 이동하는데 힘이 듭니까?	예	1점
	아니오	0점
4. Illness (지병) 의사에게 다음 질병이 있다고 들은 적이 있습니까? (고혈압, 당뇨병, 암, 만성폐질환, 심근경색, 심부전, 협심증, 천식, 관절염, 뇌경색, 신장질환)	0~4개	0점
	5~11개	1점
5. Loss of weight (체중감소) 현재와 1년 전의 체중은 몇 kg이었습니까?	년 간 5% 이상 감소한 경우	1점
	1년 간 5% 미만 감소한 경우	0점
총점 판정	3점 이상 = 노쇠 1-2점 = 노쇠 전단계 0점 = 정상	

출처: Jung et al. Korean J Intern Med. 2016;31:594-600.

그림 11.1 Original and Korean versions of Clinical Frailty Scale

Category		Clinical frailty scale	Clinical frailty scale-korean
1		Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.	매우 건강함 - 원기 왕성하고, 활동적이며, 활기차고, 의욕적입니다. 여기에 속하는 사람들은 규칙적으로 운동을 합니다. 또래 중에는 가장 건강한 편에 속합니다.
2		Well – People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally, e.g. seasonally.	건강함 - 현재 질병으로 인한 증상이 없는 사람들이지만 1번 범주의 사람들보다는 덜 건강합니다. 이들은 가끔 운동을 하거나 활동적인 일을 할 수 있습니다. (예를 들어, 계절적으로)
3		Managing Well – People whose medical problems are well controlled, but are not regularly active beyond routine walking.	잘 관리됨 - 의학적인 문제들은 있으나 잘 조절이 되고 있는 상태입니다. 일상적인 걷기 이상의 규칙적인 활동은 하지 않는 사람들입니다.
4		Vulnerable – While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities. A common complaint is being “slowed up”, and/or being tired during the day.	취약함 - 일상생활에 다른 사람의 도움이 필요하지는 않지만 질병에 의한 증상으로 인해 종종 활동에 제한을 받습니다. 흔히 움직임이 느려지거나 낮에 피곤함을 느낍니다.
5		Mildly Frail – These people often have more evident slowing, and need help in high order IADLs (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and house work.	경증 쇠약 - 여기 속한 사람들은 더욱 움직임이 느려지며, 높은 단계의 일상생활(돈 관리, 교통수단 이용, 힘든 집안일, 약 복용) 등에 도움이 필요합니다. 보통 경증 쇠약은 혼자 장보고 외출하기, 식사 준비와 집안일 하는 것을 점차 어렵게 합니다.
6		Moderately Frail – People need help with all outside activities and with keeping house. Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.	중등도 쇠약 - 모든 바깥 활동과 집안일을 하는데 도움이 필요합니다. 실내에서는 일반적으로 계단을 오르거나 목욕을 하는데 어려움이 있고, 씻고 옷을 갈아 입을 때 다른 사람의 도움이 필요합니다.
7		Severely Frail – Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months)	중증 쇠약 - 어떤 이유(신체 장애 혹은 인지 장애)로든 개인 위생(목욕, 양치, 세수)까지 완전히 남에게 의존적인 삶이 된 상태입니다. 그렇지만 안정적이어서 곧(6개월 이내)에 사망할 위험성은 높지 않은 사람들입니다.
8		Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.	고도 중증 쇠약 - 완전히 의존적이며 임종기로 진행 중인 상태입니다. 보통, 이들은 경미한 질병이라도 회복하기 어렵습니다.
9		Terminally Ill – Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy < 6 months, who are not otherwise evidently frail.	말기 - 임종기로 진행하는 사람들입니다. 눈에 띄게 쇠약하지 않지만 기대 여명이 6개월 미만인 사람들이 이 범주에 해당합니다.

출처: Ko et al. BMC Geriatr. 2021;21:47.

표 11.2 노인에게서 혈당조절 목표(당화혈색소)의 개별화(예시)

범주		I	II	III
환자 특성 평가 방법	K-FRAIL	정상	노쇠 전단계	노쇠
	Clinical Frailty Scale	1~3	4~6	7~9
	일반적인 특성	인지기능이 정상이고 독립적 일상생활 가능	경도인지장애를 가지고 있거나 일상생활에 도움이 필요	중등도치매, 일상생활 기능장애, 중증 기저질환 또는 요양시설 거주
저혈당 위험이 높은 약물 사용	아니요	< 7.0%	< 7.5%	< 8.0%
	예	7.0~8.0%	7.0~8.0%	7.5~8.5%

출처: J Korean Med Assoc 2017 April; 60(4):314-320

참고문헌

1. Won CW. Evaluation and management of frailty. J Korean Med Assoc 2017;60:314–20.
2. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. 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.
3. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care 2012;35:2650–64.
4. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of diabetes in older adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:1520–74.
5. Jung HW, Yoo HJ, Park SY, Kim SW, Choi JY, Yoon SJ, et al. The Korean version of the FRAIL scale: clinical feasibility and validity of assessing the frailty status of Korean elderly. Korean J Intern Med 2016;31:594–600.
6. Ko RE, Moon SM, Kang D, Cho J, Chung CR, Lee Y, et al. Translation and validation of the Korean version of the clinical frailty scale in older patients. BMC Geriatr 2021;21:47.
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. American Diabetes Association. 12. Older adults: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S168–79.
9. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus; Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. J Am Geriatr Soc 2013;61:2020–6.
10. Crabtree T, Ogendo JJ, Vinogradova Y, Gordon J, Idris I. Intensive glycemic control and macrovascular, microvascular, hypoglycemia complications and mortality in older (age ≥60 years) or frail adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis from randomized controlled trial and observation studies. Expert Rev Endocrinol Metab 2022;17:255–67.
11. Celli A, Barnouin Y, Jiang B, Blevins D, Colleluori G, Mediwala S, et al. Lifestyle intervention strategy to treat diabetes in older adults: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2022;45:1943–52.
12. Christiaens A, Baretella O, Del Giovane C, Rodondi N, Knol W, Peters M, et al. Association between diabetes overtreatment in older multimorbid patients and clinical outcomes: an ancillary European multicentre study. Age Ageing 2023;52:afac320.
13. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887–98.
14. Massing MW, Sueta CA, Chowdhury M, Biggs DP, Simpson RJ Jr. Lipid management among coronary artery disease patients with diabetes mellitus or advanced age. Am J Cardiol 2001;87:646–9,A10.
15. Lloyd SM, Stott DJ, de Craen AJ, Kearney PM, Sattar N, Perry I, 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.
16. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann A, Aleppo G, Beck R, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA 2020;323:2397–406.
17. Miller KM, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann AJ, Aleppo G, Ang L, et al. Benefit of continuous glucose monitoring in reducing hypoglycemia is sustained through 12 months of use among older adults with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2022;24:424–34.
18. Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C; DIAMOND Study Group. 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.
19. Bao S, Bailey R, Calhoun P, Beck RW. Effectiveness of continuous glucose monitoring in older adults with type 2 diabetes treated with basal insulin. Diabetes Technol Ther 2022;24:299–306.



12

특별한 상황에서의 당뇨병관리 및 치료

12 특별한 상황에서의 당뇨병관리 및 치료

12-1. 입원 및 중증질환 시 혈당관리

1. 당뇨병을 진단받았거나 고혈당(140 mg/dL 초과)을 보이는 입원환자에게서는 3개월 이내의 당화혈색소 결과를 확인한다. **[전문가의견, 일반적인권고]**
2. 당뇨병환자가 입원하면 당뇨병전문의나 당뇨병관리팀의 협진을 고려한다. **[비무작위대조군연구, 제한적권고]**
3. 180 mg/dL 이상의 고혈당이 지속되는 경우 인슐린치료를 고려한다. **[무작위대조군연구, 일반적인권고]**
4. 입원 중 혈당조절 목표는 140-180 mg/dL이다. **[무작위대조군연구, 일반적인권고]**
5. 엄격한 혈당조절이 필요하다면 저혈당 발생에 주의하면서 목표를 110-140 mg/dL로 낮출 수 있다. **[전문가의견, 제한적권고]**
6. 정규수술이 예정된 환자의 당화혈색소 목표는 8% 미만이며, 수술 후 혈당조절 목표는 100-180 mg/dL이다. **[기타연구, 일반적인권고]**
7. 식사 방법 및 인슐린 투여방법에 따라 혈당측정 시점 및 횟수를 개별화한다. **[전문가의견, 일반적인권고]**
8. 입원 중 저혈당 예방을 위해 연속혈당측정장치를 적용할 수 있다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**
9. 기저, 식사, 교정요소를 고려한 인슐린치료 또는 정맥인슐린주입을 이용한다. **[전문가의견, 제한적권고]**
10. 중증이 아닌 입원환자는 비인슐린치료를 고려할 수 있다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**
11. 슬라이딩스케일 인슐린처방법(혈당이 높을 때만 비정기적으로 인슐린을 투여)만 사용하는 것은 권고하지 않는다. **[무작위대조군연구, 일반적인권고]**
12. 병원별로 저혈당관리프로토콜을 마련해 두고, 각 환자마다 저혈당을 방지하고 치료하기 위한 계획을 수립해야 한다. **[전문가의견, 일반적인권고]**
13. 퇴원이 결정되면 치료계획을 검토하고, 필요 시 현재 치료방법을 조정한다. **[기타연구, 일반적인권고]**

권고 1.

당뇨병을 진단받았거나 고혈당(140 mg/dL 초과)을 보이는 입원환자에게서는 3개월 이내의 당화혈색소 결과를 확인한다.

[전문가의견, 일반적인권고]

권고 2.

당뇨병환자가 입원하면 당뇨병전문의나 당뇨병관리팀의 협진을 고려한다.

[비무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	1. 당뇨병을 진단받거나 고혈당(140 mg/dL 초과)을 보이는 입원환자에게서는 3개월 이내의 당화혈색소 결과를 확인하는 것이 당화혈색소 결과를 확인하지 않는 것에 비해 입원 경과와 치료 결과를 개선하는가? 2. 입원한 당뇨병환자에서 당뇨병전문의 또는 당뇨병관리팀과 협진하는 것이 협진없이 치료를 받는 것보다 입원 경과와 치료 결과를 개선하는가?
------	--

01. 배경

당뇨병을 진단받았거나, 당뇨병을 진단받은 이력이 없는 환자에서 입원 중 혈당관리를 위한 당화혈색소 검사는 전문가의견, 권고등급은 이득이 위해를 앞선다고 판단하여 일반적인권고로 평가하였다. 당뇨병환자가 입원하는 경우 당뇨병전문의나 당뇨병관리팀의 협진은 후향적코호트연구를 근거로 제한적권고로 평가하였다.

02. 이득(편익)

모든 입원환자에게서 고혈당, 저혈당 및 혈당변동성은 사망을 포함한 불리한 예후와 연관되어 있다[1]. 따라서 입원 중 철저하게 당뇨병을 관리하면 합병증 및 재입원율을 낮출 수 있다[2,3]. 입원환자에게서 혈장포도당 농도가 140 mg/dL를 초과할 때 고혈당으로 정의할 수 있다[1]. 입원시점의 당화혈색소는 입원환자의 혈당관리와 퇴원 후 치료방법을 결정하는데 중요한 지표이다[1]. 전문의 또는 당뇨병관리팀에 의한 혈당관리는 혈당조절이 어려운 환자들에게 입원 중 목표혈당에 보다 잘 도달할 수 있도록 하며, 입원기간을 감소시킨다[4,5]. 또한 입원 시 당뇨병관리팀에 의해 교육을 받은 환자들이 퇴원 후 30일 이내 당뇨병과 연관된 재입원율을 낮추는 결과를 보여주었다[6].

03. 위해

당뇨병관리팀의 중재에도 1형당뇨병환자의 경우 혈당변동성이 높아, 관리에도 불구하고 저혈당과 고혈당 에피소드가 초래될 수 있다[6]. 당뇨병관리팀의 운영에 자원과 비용이 많이 소모될 수 있고, 모든 환자에서 항상 최적의 결과를 보이지 않을 수도 있다.

04. 이득과 위해의 균형

당화혈색소 측정에 대한 비용을 고려할 때 당뇨병 기왕력이 있으면서 최근 3개월 이내 당화혈색소 수치를 모르는 경우와 그 외에 입원 후 측정한 무작위혈당이 140 mg/dL 이상인 경우에 당화혈색소 측정을 권고한다[1,7,8]. 환자의 장기적인 혈당조절 상태를 파악하고, 입원 중 고혈당관리를 최적화하고 적절한 치료계획을 세우는데 이득이 있다. 당뇨병관리팀의 적절한 개입은 입원 중 혈당조절을 개선하고, 저혈당 발생률을 줄이고, 입원치료 결과를 향상시키고 합병증 위험을 줄이는데 도움이 될 수 있다.

05. 지침 사용 시 고려사항

입원환자의 당뇨병치료를 위한 최적의 프로토콜과 구조화된 처방시스템이 필요하다[9]. 저혈당을 줄이기 위해 전자화된 인슐

린처방 서식이 요구되기도 하며 컴퓨터를 이용한 자동화감시장비나 인슐린치료 알고리즘을 적용하는 경우 의사의 모니터링과 조정이 필수적이다[10].

권고 3.
180 mg/dL 이상의 고혈당이 지속되는 경우 인슐린치료를 고려한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 4.
입원 중 혈당조절 목표는 140-180 mg/dL이다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 5.
엄격한 혈당조절이 필요하다면 저혈당 발생에 주의하면서 목표를 110-140 mg/dL로 낮출 수 있다. **[전문가의견, 제한적권고]**

권고 6.
정규수술이 예정된 환자의 당화혈색소 목표는 8% 미만이며, 수술 전후 혈당조절 목표는 100-180 mg/dL이다. **[기타연구, 일반적권고]**

핵심질문	1. 지속성고혈당(>180 mg/dL) 환자에서 인슐린치료를 시작하면 인슐린치료를 시작하지 않는 것보다 혈당조절 및 전반적인 입원경과와 치료 결과를 개선하는가? 2. 입원한 당뇨병환자에서, 혈당조절을 140-180 mg/dL 범위 내에서 유지하는 것이 덜 엄격한 혈당목표 또는 더 엄격한 혈당목표에 비해 환자의 전반적인 입원 경과와 치료 결과를 개선하는가? 3. 입원한 당뇨병환자에서, 저혈당 발생에 주의하면서 목표를 110-140 mg/dL로 엄격한 혈당조절을 하는 것이 140-180 mg/dL 범위 내에서 혈당조절 일반적인 목표에 비해 환자의 전반적인 입원경과와 치료 결과를 개선하는가? 4. 정규수술이 예정된 당뇨병환자의 당화혈색소 조절을 8% 미만으로, 수술 전후 혈당조절을 100-180 mg/dL로 하는 것이 당화혈색소를 8% 이상으로, 수술 전후 혈당조절이 > 180 mg/dL인 경우보다 입원경과와 수술 결과 및 예후를 개선하는가?
------	--

01. 근거수준
입원 시 적절한 혈당조절 목표에 대해서는 임상시험을 통해 얻은 근거가 많지 않은 상황이다. 입원 중 인슐린치료와 혈당조절 목표는 무작위대조군연구를 근거로 일반적권고로 평가하였다. 엄격한 혈당조절이 필요한 경우에 혈당조절목표는 전문가의견, 제한적권고로 평가하였다. 정규수술이 예정된 환자의 혈당조절은 체계적 연구는 제한적이나, 일반적권고로 평가하였다.

02. 이득(편익)
Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation(NICE-SUGAR) 연구에 따르면 느슨한 혈당조절을 시도한 군(≤ 180 mg/dL)보다 엄격한 혈당조절을 시도한 군(81-108 mg/dL)에서 40 mg/dL 이하의 중증 저혈당 발생이 증가하였다[11]. 정규수술이 예정되어 있는 환자의 경우 입원 전 고혈당을 적절히 관리하는 것이 치료와 관련한 부정적인 결과를 줄이는데 효과적이다[4,12]. 반면, 수술 전후 혈당 목표를 140 mg/dL 이하로 낮추어 철저한 혈당관리를 하는

경우 감염증 예방에는 도움이 되었지만 저혈당 위험도가 증가하였다[13]. 우리나라에서 시행된 후향적관찰연구에서 수술 전 당화혈색소가 8% 이상인 당뇨병환자의 경우 관절수술 이후 수술부위 감염증이 8% 미만인 사람에 비해 유의하게 증가하였다[14]. 심장수술을 받은 비당뇨병과 당뇨병을 모두 포함한 환자에서 당화혈색소 6.5% 미만인 경우 6.5%를 초과하는 경우보다 수술관련 합병증이 유의하게 감소하였다[15]. 그밖에 당화혈색소 7% 미만으로 조절되는 경우에도 수술관련 합병증이 감소하는 연구 결과들도 있다[1].

중증도에 상관없이 대부분의 입원환자에게서 일반적인 혈당조절 목표는 140-180 mg/dL이다[1,9,16]. 한편 특정조건(심장수술 등)에서는 저혈당 발생에 유의하면서 보다 엄격한 목표(110-140 mg/dL)를 적용할 수 있다[17]. 반면 임종을 앞두고 있는 환자에서는 250 mg/dL을 초과하는 고혈당도 허용할 수 있다.

03. 위해
당뇨병환자에서 엄격한 혈당조절은 저혈당이 없는 범위 내에서 주의 깊게 이루어져야 한다. 입원한 환자의 철저한 혈당관리는 고혈당 관련 합병증을 줄이기 위함이나 저혈당을 포함한 여러 위험성을 동반하여 특정 환자군에서는 이점이 제한적일 수 있다. 수술 전 혈당이 8% 미만으로 잘 조절되더라도, 당뇨병환자는 상처회복 및 감염위험에 대한 주의가 필요하고, 수술 전후 혈당 관리가 중요하다. 또한, 입원 중 혈당변동을 줄이는 것도 중요하다. 수술 전 당화혈색소 수치가 높게 나오는 경우 환자의 수술이 지연될 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형
입원 중 혈당조절을 성공적으로 하였을 때 합병증을 예방하는데 중요한 역할을 하지만, 저혈당위험과 혈당변동성을 최소화하는 접근이 필요하다. 수술 전 당화혈색소의 낮은 수치가 항상 좋은 예후와 연관되는 것은 아니며, 다소 높은 수치라도 적절한 관리 하에서 수술 결과가 좋을 수 있다. 수술 전 당화혈색소는 7% 또는 6.5% 미만으로 낮추는 경우 수술관련 합병증이 감소한다는 근거가 있으나 수술의 지연 가능성 및 혈당조절을 위한 과도한 의료부담 등을 감안할 때 8% 미만으로 조절하는 것을 권고한다. 또한 수술 전후 혈당은 100-180 mg/dL를 적용할 수 있다[1]. 엄격한 혈당조절은 저혈당 없이 조절 가능한 범위라면, 수술을 받은 중환자 등 일부 환자에서 적용을 고려한다.

권고 7.
식사 방법 및 인슐린 투여방법에 따라 혈당측정 시점 및 횟수를 개별화한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

권고 8.
입원 중 저혈당 예방을 위해 연속혈당측정장치를 적용할 수 있다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**

핵심질문	1. 입원한 당뇨병환자에서, 식사 방법 및 인슐린 투여방법에 따라 혈당측정 시점 및 횟수를 개별화하는 것이 일반적인 혈당 측정 시점 및 횟수에 비해 환자의 전반적인 입원 경과와 치료 결과를 개선하는가? 2. 입원한 당뇨병환자에서, 연속혈당측정장치를 사용하는 것이 모세혈관간혈적혈당측정을 하는 것에 비해 환자의 저혈당을 예방하는가?
------	--

01. 근거수준

입원 환경에서의 혈당감시는 전문가의견, 일반적권고로 하였고, 입원중 저혈당 예방을 위한 연속혈당측정장치 적용은 무작위 대조군연구를 근거수준으로 하였고, 권고의 이득은 임상적용의 복잡성으로 일반적으로 적용은 어려워 제한적권고로 하였다.

02. 이득(편익)

입원 환경에서 혈당감시를 하는 시점은 환자의 영양섭취 상태 및 당뇨병치료방법에 따라 결정한다. 경구섭취를 하는 당뇨병환자에게서는 각 식전과 취침 전, 금식 상태이거나 지속적인 장관영양을 받는 경우에는 4-6시간 간격으로 혈당감시를 한다[18]. 현장혈당검사(point-of-care blood glucose test)는 가능한 식사 직전에 하도록 하고 식전 1시간을 넘기지 않도록 한다[19]. 지속정맥인슐린주입을 하거나 임상적으로 불안정한 경우에는 1-2시간 간격으로 혈당 측정하는 것을 고려한다. 현장혈당감사는 임상에서 불가피하게 사용되지만 검사실 검사에 비해 낮게 측정되는 경향이 있으므로 동반된 임상징후와 함께 해석해야 한다 [9,18]. 당뇨병이 없는 환자라도 장관/비경구영양, 고용량스테로이드, 옥트레오타이드, 면역억제제치료 등 고혈당 발생 위험이 높은 환자는 혈당감시를 고려한다[18,20]. 인슐린을 사용하고 저혈당 발생 위험도가 높은 입원환자에게서 저혈당 발생 위험을 낮추기 위해 현장혈당검사와 함께 연속혈당측정장치의 사용을 고려할 수 있다[21,22]. COVID-19가 세계적으로 유행하던 시기에 의료진과 환자의 접촉을 최소화는 원격모니터링이 유용하게 사용되며, 입원환자의 연속혈당측정장치의 적용에 대한 안정성과 효과에 대한 임상결과가 축적되고 있다[23]. 평소엔 연속혈당측정장치를 통하여 관리 중에 있는 환자는 임상적으로 적절한 경우 입원 중에도 사용할 수 있으며, 현장혈당검사는 인슐린 용량결정과 저혈당 평가를 위해 필요한 시점에 측정을 같이 고려한다. 연속혈당측정장치와 함께 자동인슐린투여(automated insulin delivery) 시스템 등 기기를 사용하는 환자의 경우도 임상적으로 적절한 경우 입원 중에 사용을 고려해 볼 수 있다[9].

03. 위해

입원환자에서의 연속혈당측정장치 사용은 외래환자의 사용과 달리 더 큰 예민성과 혈당조절에 영향을 줄 수 있는 기저질환의 심각도로 더 큰 변동이 있을 수 있다. 연속혈당측정장치를 착용한 외래환자의 목표 혈당 수치 또는 데이터를 수집하는 데 필요한 시간과 관련된 일부 지표는 입원환자에게 적합하지 않을 수 있다. 입원 중 연속혈당측정장치는 점점 정확도가 향상되고 있지만, 환자의 생리학적 상태 변화로 정확성에 대한 우려, 저혈당 반응의 지연 등으로 주의가 필요하다. 또한 기기의 기술적 오류와 센서 관련 문제들이 있을 수 있다. 의료진의 확인 및 관리를 위해서는 병원의 전자의무기록과의 직접적 연결도 필요하다.

04. 이득과 위해의 균형

입원환자의 혈당감시는 환자의 상태와 개별적인 의료요구에 맞추어 혈당모니터링을 개별화해야 한다. 입원환자에서 연속혈당측정장치로 혈당모니터링 하는 경우 저혈당과 고혈당을 효과적으로 관리하고, 필요 시 즉각적인 의료개입을 가능하게 한다. 환자의 개별적인 상황과 의료환경에 적합하게 도입될 경우, 혈당 측정에 대한 업무도 경감되고, 감염병 유행 시 환자와 의료진과의 접촉을 최소화할 수 있다. 최근 당뇨병기술학회(Diabetes Technology Society)는 병원 환경에서 연속혈당측정장치의 사용을 평가하고 보고하기 위한 일관된 지표를 정의하고, 입원환자를 대상으로 하는 임상시험에서 연속혈당측정장치 지표에 대한 합의성명을 발표하여 향후 임상 근거가 마련될 것으로 생각된다[24]. 또한 입원 환경에서의 연속혈당측정장치 정확도에 대한 지속적인 평가는 병원 환경에서 연속혈당측정장치의 임상적 적용을 더 잘 이해하고 포도당 측정 간의 잠재적 불일

치를 설명할 수 있는 통계적 방법을 개발하는 데 필요하다.

권고 9.

기저, 식사, 교정요소를 고려한 인슐린치료 또는 정맥인슐린주입을 이용한다. [전문가의견, 제한적권고]

권고 10.

중증이 아닌 입원환자는 비인슐린치료를 고려할 수 있다. [무작위대조군연구, 제한적권고]

권고 11.

슬라이딩스케일 인슐린처방법(혈당이 높을 때만 비정기적으로 인슐린을 투여)만 사용하는 것은 권고하지 않는다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	1. 입원한 당뇨병환자에서, 기저, 식사, 교정요소를 고려한 인슐린치료 또는 정맥인슐린주입은 기저, 식사, 교정요소를 고려하지 않는 것에 비해 환자의 입원경과와 치료결과를 개선하는가?
	2. 입원한 중증이 아닌 당뇨병환자에서, 비인슐린치료가 인슐린치료에 비해 환자의 입원경과와 치료결과에 이득이 있는가?
	3. 입원한 당뇨병환자에서, 슬라이딩스케일 인슐린처방법이 기저-볼러스 인슐린처방법에 비해 환자의 입원경과와 치료결과에 이득이 있는가?

01. 근거수준

입원환자의 혈당을 강하하는 치료에 대한 인슐린치료 또는 정맥인슐린주입은 전문가의견을 근거로 하였고, 중증이 아닌 입원환자에서의 비인슐린치료, 슬라이딩스케일 인슐린처방법은 무작위대조군연구를 근거로 하였다.

02. 이득(편익)

무작위대조군연구에서 수술을 받는 2형당뇨병환자들을 대상으로 기저-볼러스인슐린요법을 사용했을 때, 단순히 혈당이 높을 때만 인슐린을 투여하는 슬라이딩스케일(sliding-scale) 인슐린요법에 비해 혈당조절이 더 용이하고 입원과 관련된 합병증을 줄여주는 결과를 보고하였다[25]. 또한 슬라이딩스케일 투여방식은 기저-볼러스인슐린 투여방식에 비해 혈당조절에 불리하고 더 많은 빈도의 고혈당 발생과 연관되어 있다[26,27]. 하지만 입원 시 혈당이 180 mg/dL 미만인 비중증 수술환자의 경우에는 슬라이딩스케일 만으로도 80% 이상에서 저혈당 없이 목표혈당 이내로 혈당이 조절된다는 후향적관찰연구가 있다[28]. 비인슐린치료로서 GLP-1수용체작용제를 기저인슐린 또는 basal plus 인슐린요법과 함께 투여하는 경우 기저-볼러스인슐린요법과 비등하거나 우월한 혈당조절 정도를 확인한 파일럿 연구가 있지만[29,30], 입원환자에 대한 근거가 대부분 연구용 또는 의학적으로 안정된 대상자들에게 국한되어 있다. DPP-4억제제를 기저인슐린과 혹은 단독으로 투여하는 경우 기저-볼러스인슐린요법에 비해 비등한 혈당조절결과를 확인한 무작위대조군연구가 있다[31,32].

인슐린치료

대부분의 경우 입원환자의 고혈당치료를 위해서는 인슐린이 선호된다[18]. 중환자실에 입원 중인 환자의 고혈당 치료 시에는

인슐린정맥주사가 가장 효과적이다. 정맥주사 시에는 혈당변동 및 인슐린 용량에 따라 투여속도를 조절할 수 있도록 서면 또는 컴퓨터화된 프로토콜에 따라 투여되어야 한다[18]. 정맥주사에서 피하주사로 변경할 때는 마지막 8시간 동안 주입된 인슐린용량에 기반한 1일 인슐린 총량(total daily dose of insulin)의 70%를 기저인슐린으로 투여하고, 환자가 식사가 가능할 때 나머지 30%에 해당하는 인슐린을 식사인슐린으로 투여한다[33]. 단, 수술 전 환자의 혈당조절 정도, 가정에서 투여했던 인슐린용량 및 정맥인슐린으로 투입된 인슐린 용량의 범위에 따라 개별화할 수 있다. 일시적인 인슐린부족에 대비하여 피하주사는 정맥주사를 중단하기 1-2시간 전에 투여한다. 외과계 환자에서 포도당-인슐린-포타슘주입을 시행할 때에는 병원 상황에 맞는 공통된 프로토콜을 적용하는 것이 추천된다[34]. 특정 상황에서는 경구혈당강하제를 포함하여 기존에 사용하던 약물을 유지해 볼 수 있다[35]. 임상적으로 위중한 상태가 아닌 환자는 스케줄에 따라 기저인슐린과 식사인슐린 및 교정인슐린을 사용하여 혈당관리를 하며, 교정용량은 개별화할 수 있다[36]. 식사를 하지 못하는 환자는 기저인슐린과 교정인슐린조합을 고려한다[18]. 국내 후향적관찰연구를 포함한 몇몇 연구들에서 정맥인슐린 주입과 함께 저용량(0.15-0.3 단위/kg)의 기저인슐린을 조기 투여 시 인슐린 주입기간과 입원기간을 줄이고, 저혈당 위험 증가없이 반동고혈당을 예방할 수 있었다[9,37].

경구혈당강하제

입원환자에게서 비인슐린 혈당강하제의 안전성과 효과에 대해서는 보다 많은 연구가 필요하다. 대체로 경구혈당강하제는 부작용발생 위험성, 금식이나 조영제를 사용하는 검사 시에는 중단해야 할 수 있는 점, 다른 약물의 작용에 영향을 줄 수 있고 효과가 안정되기까지 시간이 오래 걸리는 점 등으로 인해 입원 중 사용은 일반적으로 권고되지 않는다[18]. 그러나 최근 입원 환경에서 비인슐린 혈당강하요법의 안전성과 효과에 대한 연구 결과들로 확대되고 있다. 무작위연구와 관찰연구에서 특정 당뇨병환자 그룹에서 DPP-4억제제를 기저인슐린과 함께 또는 기저인슐린 없이 사용하는 것은 입원 시 경미하거나 중등도의 고혈당에 있는 환자에서 저혈당 위험을 줄이고 안전하고, 복잡하지 않게 혈당관리가 가능하였다[31,38]. 기존에 혈당조절이 잘 되었거나 인슐린요구량이 체중당 0.5 단위를 초과하지 않는 경우에는 GLP-1수용체작용제 및 DPP-4억제제를 사용해볼 수 있다. 심부전으로 입원한 2형당뇨병환자에서 심부전 증상 완화 및 체액감소의 이득이 있고, 금기사항이 없다면 급성질환에서 회복된 후 입원 중 및 퇴원 시 SGLT2억제제를 시작하거나 지속 사용을 고려한다[39,40]. SGLT2억제제는 심각한 질병을 동반하거나 케토산증 또는 케톤뇨를 동반하는 경우, 장기간 금식 및 수술 중에는 사용하지 않는다. 정규수술이 예정되어 있는 환자는 수술 3일 전 SGLT2억제제를 중단해야 한다(어투글리플로진은 4일 전 중단)[9].

03. 위해

인슐린치료를 사용하는 경우, 특히 기저-볼러스인슐린요법이나 정맥인슐린주입 시 저혈당 위험이 증가할 수 있다. 이는 특히 고령환자나 신장기능이 저하된 환자에서 더 위험할 수 있다. 기저-볼러스인슐린요법은 비교적 복잡한 치료를 요구하기 때문에, 입원 중 환자가 제대로 이해하지 못하거나 충분한 교육이 이루어지지 않으면 퇴원 후에도 적절한 관리가 어려워질 수 있다. 정맥인슐린주입을 하는 환자에서 적절한 모니터링이 이루어지지 않을 경우, 혈당의 급격한 변동을 초래할 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

혈당이 높은 입원환자에서는 기저-볼러스인슐린요법이 슬라이딩스케일 투여에 비해 혈당조절이 우수하고 혈당 결과와 입원 관련 합병증을 줄여 입원환자에서 권장되지만, 적절한 모니터링이 필요하다. 비인슐린치료를 적용한 연구의 대상자는 입원 전 인슐린요구량이 체중당 0.5 단위 이하이면서 혈당조절이 비교적 양호한 환자를 대상으로 한 것이기 때문에 실제 임상에 적

용할 때에는 대상자 선정에 주의가 필요하다. 입원 중 혈당이 약간 높은 경우에는 DPP-4억제제를 기저인슐린치료와 함께 또는 기저인슐린 없이 사용을 고려할 수 있다. 심부전으로 입원한 2형당뇨병환자에서 금기사항이 없는 상태라면, 급성질환에서 회복된 후 입원 중 및 퇴원 시 SGLT2억제제를 시작하거나 고려한다.

권고 12.

병원별로 저혈당관리 프로토콜을 마련해 두고, 각 환자마다 저혈당을 방지하고 치료하기 위한 계획을 수립해야 한다.

[전문가의견, 일반적권고]

핵심질문	입원한 당뇨병환자에서, 병원별로 저혈당관리 프로토콜을 마련해 두고, 각 환자마다 저혈당을 방지하고 치료하기 위한 계획을 하는 것은 일반적인 저혈당관리 프로토콜과 저혈당 예방 및 치료계획에 비하여 입원경과와 치료결과 개선에 이득이 있는가?
------	--

01. 근거수준

병원별로 저혈당관리 프로토콜 마련은 전문가의견을 근거로 하였다.

02. 이득

입원 중 저혈당은 인슐린 사용여부와 상관없이 사망률 증가와 연관되어 있다[41]. 저혈당은 70 mg/dL 미만(1단계), 54 mg/dL 미만(2단계), 저혈당 상태를 해결하기 위해 외부의 도움이 필요한 중증저혈당(3단계)으로 구분한다[42]. 저혈당은 사망원인이기보다는 기저질환의 중증도 지표일 수도 있지만, 현재까지의 지식으로는 인과관계를 구분할 수 없으므로 예방가능한 저혈당 자체를 막는 접근법이 필요하다[9]. 의사 수준에서 개별환자의 저혈당 위험을 평가하고 대비함과 동시에 70 mg/dL 이하의 저혈당에 대한 병원 차원의 간호사 교육과 의사의 지시 없이도 즉각적으로 대응할 수 있는 시스템이 필요하다[42,43].

03. 위해

병원 개별시스템 구축에 인력과 자원, 교육이 필요하다. 모든 환자에게 적용되는 저혈당관리 프로토콜이 너무 표준화되면, 환자 개인의 위험요소를 고려하지 못할 우려가 있고, 프로토콜의 시행에 의료진의 업무 부담이 늘어날 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

병원별 저혈당관리 프로토콜 마련은 환자의 저혈당에 신속하게 대처할 수 있고, 저혈당 발생 시 의료진의 일관된 대처를 통한 환자의 안전성 향상과 합병증 예방에 이득이 있다. 그러나 병원별 개별구축에 어려움이 있다. 최근에 여러 그룹에서 입원 환경에서의 저혈당 발생을 예측하는 알고리즘을 개발하고 있고, 일반적인 용도로 검증이 되면 병원에서 저혈당 발생률을 줄이는 도구로 제공될 수 있을 것이다. 병원은 저혈당 위험을 최소화하기 위해 저혈당의 빠른 인지 및 즉각적인 대응을 위한 최소한의 계획을 수립하여야 하고, 고위험 군에서 집중관리가 필요한 환자의 경우는 개별화된 접근도 필요하다.

권고 13.

퇴원이 결정되면 치료계획을 검토하고, 필요 시 현재 치료방법을 조정한다. [기타연구, 일반적권고]

01. 근거수준

기타연구를 근거로, 일반적권고로 평가하였다.

02. 이득

퇴원 시 치료계획은 입원 당시부터 수립되어야 하며 환자의 상태 변화나 필요에 따라 수정/보완해야 한다. 환자 개별에 맞게 조정된 퇴원계획은 병원 체류 기간과 재입원율을 줄이고 병원 경험에 대한 만족도를 높일 수 있다. 입원 당시의 당화혈색소에 따라 약물을 조정하게 되면 퇴원 시 치료계획을 세우고 퇴원 이후 당화혈색소 향상에 도움이 된다[44]. 대부분의 경우 입원환자에게서 인슐린치료가 권고되나 특정 상황에서는 경구혈당강하제를 포함한 기존 치료방식을 유지해 볼 수 있다. 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 내분비내과전문의의 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.

03. 위해

입원 중 기존 사용하던 경구약물이 중단된 경우, 퇴원 1-2일 전 해당 약물을 재사용할지 결정하는 것은 환자가 퇴원 후 적절한 혈당조절이 안될 우려가 있다. 퇴원 시 새로운 약물이나 인슐린사용법에 대한 교육이 이루어지지 않거나 충분히 이해하지 못할 경우 약물 복용 오류 및 치료순응도가 떨어질 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

퇴원이 결정되면 치료계획을 검토하여 퇴원 후 적절한 치료계획이 수립되고, 약물조정이 이루어진다면 퇴원 후 고혈당과 저혈당 위험을 최소화할 수 있다. 기존의 약물이 중단되지 않았는지 확인하고 병원의 새 처방전과 기존 처방전의 안전을 보장하기 위해 교차 확인하여야 한다. 처음 처방되는 약물 또는 변경된 약물에 대한 처방전은 퇴원 시 또는 퇴원 전에 개인 및 간병인 (caregiver)과 함께 검토해야 한다. 당뇨병환자는 재입원율이 2배 정도로 높아 적절한 치료 전환을 통하여 재입원을 예방할 수 있다.

참고문헌

1. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, Donihi AC, Drincic AT, Hirsch IB, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized adult patients in non-critical care settings: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2022;107:2101-28.
2. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyningcx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67.
3. Ostling S, Wyckoff J, Ciarkowski SL, Pai CW, Choe HM, Bahl V, et al. The relationship between diabetes mellitus and 30-day readmission rates. Clin Diabetes Endocrinol 2017;3:3.
4. Garg R, Schuman B, Bader A, Hurwitz S, Turchin A, Underwood P, et al. Effect of preoperative diabetes management on glycemic control and clinical outcomes after elective surgery. Ann Surg 2018;267:858-62.
5. Wang YJ, Seggelke S, Hawkins RM, Gibbs J, Lindsay M, Hazlett I, 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.
6. Bansal V, Mottalib A, Pawar TK, Abbasakoor N, Chuang E, Chaudhry A, 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.

7. Pasquel FJ, Gomez-Huelgas R, Anzola I, Oyedokun F, Haw JS, Vellanki P, 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.
8. Rhee MK, Safo SE, Jackson SL, Xue W, Olson DE, Long Q, 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.e11-24.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes care in the hospital: standards of care in diabetes-2024. Diabetes Care 2024;47(Suppl 1):S295-306.
10. Rushakoff RJ, Sullivan MM, MacMaster HW, Shah AD, Rajkomar A, Glidden DV, 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.
11. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-97.
12. van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, Setji TL, Fiestan GO, Dunson DB. Effect of A1C and glucose on postoperative mortality in noncardiac and cardiac surgeries. Diabetes Care 2018;41:782-8.
13. Jiang J, Li S, Zhao Y, Zhou Z, Zhang J, Sun R, et al. Intensive glucose control during the perioperative period for diabetic patients undergoing surgery: an updated systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth 2021;75:110504.
14. Han HS, Kang SB. Relations between long-term glycemic control and postoperative wound and infectious complications after total knee arthroplasty in type 2 diabetics. Clin Orthop Surg 2013;5:118-23.
15. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schricker T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4338-44.
16. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, 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.
17. Magaji V, Nayak S, Donihi AC, Willard L, Jampana S, Nivedita P, et al. Comparison of insulin infusion protocols targeting 110-140 mg/dL in patients after cardiac surgery. Diabetes Technol Ther 2012;14:1013-7.
18. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009;32:1119-31.
19. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, 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.
20. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Am J Med Sci 2013;345:274-7.
21. ingh LG, Satyarengga M, Marcano I, Scott WH, Pinault LF, Feng Z, 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.
22. Spanakis EK, Urrutia A, Galindo RJ, Vellanki P, Migdal AL, Davis G, et al. Continuous glucose monitoring-guided insulin administration in hospitalized patients with diabetes: a randomized clinical trial. Diabetes Care 2022;45:2369-75.
23. Avari P, Lumb A, Flanagan D, Rayman G, Misra S, Dhatriya K, et al. Continuous glucose monitoring within hospital: a scoping review and summary of guidelines from the joint British Diabetes Societies for inpatient care. J Diabetes Sci Technol 2023;17:611-24.
24. Spanakis EK, Cook CB, Kulasa K, Aloï JA, Bally L, Davis G, et al. A consensus statement for continuous glucose monitoring metrics for inpatient clinical trials. J Diabetes Sci Technol 2023;17:1527-52.
25. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, 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.
26. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, 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.
27. Lee YY, Lin YM, Leu WJ, Wu MY, Tseng JH, Hsu MT, et al. Sliding-scale insulin used for blood glucose control: a meta-analysis of randomized controlled trials. Metabolism 2015;64:1183-92.
28. Migdal AL, Fortin-Leung C, Pasquel F, Wang H, Peng L, Umpierrez GE. Inpatient glycemic control with sliding scale insulin in noncritical patients with type 2 diabetes: who can slide? J Hosp Med 2021;16:462-8.
29. Fayfman M, Galindo RJ, Rubin DJ, Mize DL, Anzola I, Urrutia MA, 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.
30. Fushimi N, Shibuya T, Yoshida Y, Ito S, Hachiya H, Mori A. Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in non-critical hospitalized patients. J Diabetes Investig 2020;11:125-31.
31. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, 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.
32. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, Alexanian S, Anzola I, Urrutia M, 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.
33. Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative hyperglycemia management: an update. Anesthesiology 2017;126:547-60.
34. Oh TJ, Kook JH, Jung SY, Kim DW, Choi SH, Kim HB, et al. A standardized glucose-insulin-potassium infusion protocol in surgical patients: use of real clinical data from a clinical data warehouse. Diabetes Res Clin Pract 2021;174:108756.
35. Maynard G, Wesorick DH, O'Malley C, Inzucchi SE; Society of Hospital Medicine Glycemic Control Task Force. Subcutaneous insulin order

sets and protocols: effective design and implementation strategies. J Hosp Med 2008;3(5 Suppl):29-41.

36. Vellanki P, Cardona S, Galindo RJ, Urrutia MA, Pasquel FJ, Davis GM, et al. Efficacy and safety of intensive versus nonintensive supplemental insulin with a basal-bolus insulin regimen in hospitalized patients with type 2 diabetes: a randomized clinical study. Diabetes Care 2022;45:2217-23.

37. Lim Y, Ohn JH, Jeong J, Ryu J, Kim SW, Cho JH, et al. Effect of the concomitant use of subcutaneous basal insulin and intravenous insulin infusion in the treatment of severe hyperglycemic patients. Endocrinol Metab (Seoul) 2022;37:444-54.

38. Galindo RJ, Dhatariya K, Gomez-Peralta F, Umpierrez GE. Safety and efficacy of inpatient diabetes management with non-insulin agents: an overview of international practices. Curr Diab Rep 2022;22:237-46.

39. Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP, Teerlink JR, Ponikowski P, Biegus J, et al. Effects of empagliflozin on symptoms, physical limitations, and quality of life in patients hospitalized for acute heart failure: results from the EMPULSE trial. Circulation 2022;146:279-88.

40. Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, Morita T, Furukawa Y, Kawasaki M, et al. Effect of empagliflozin as an add-on therapy on decongestion and renal function in patients with diabetes hospitalized for acute decompensated heart failure: a prospective randomized controlled study. Circ Heart Fail 2021;14:e007048.

41. Akirov A, Grossman A, Shochat T, Shimon I. Mortality among hospitalized patients with hypoglycemia: insulin related and noninsulin related. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:416-24.

42. American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S211-20.

43. Arnold P, Scheurer D, Dake AW, Hedgpeth A, Hutto A, Colquitt C, 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.

44. Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, et al. Hospital discharge algorithm based on admission HbA1c for the management of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2014;37:2934-9.

12 특별한 상황에서의 당뇨병관리 및 치료

12-2. 당뇨병과 임신

1. 주산기 산과합병증을 낮추기 위해 혈당조절을 잘 해야 한다. **[비무작위대조군연구, 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. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
6. 1형당뇨병 임신부는 저혈당 위험을 낮추면서 혈당을 최적으로 조절하여 산과성적을 개선하기 위해 실시간연속혈당 측정장치를 상시적으로 사용한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
7. 임신 전 당뇨병 임신부에게서 자간전증의 예방을 위해 임신 12-16주부터 아스피린 100 mg 치료를 고려한다. **[무작위대조군연구, 제한적권고]**
8. 임신당뇨병이 있었던 산모는 출산 후 4-12주에 75 g 경구포도당내성검사를 시행하고, 이후에도 매년 당뇨병 및 당뇨 병전단계 발생 여부를 스크리닝한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**
9. 임신당뇨병이 있었던 산모는 출산 후 대사위험요인을 개선시키기 위해 체중조절 및 수유를 권고한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

권고 1.

주산기 산과합병증을 낮추기 위해 혈당조절을 잘 해야 한다. **[비무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	임신 중 혈당조절을 통해 산과합병증을 예방할 수 있는가?
------	---------------------------------

01. 근거수준

1형당뇨병 임신부의 경우 무작위대조군연구를 통하여, 그 외의 경우에는 관찰연구를 통해 임신 중 혈당조절을 하였을 때 주산 기합병증 위험이 줄어들어 보고되었다.

02. 이득(편익)

당뇨병 자체와 고혈당 정도는 산모와 태아의 주산기합병증 및 임신부의 만성합병증 증가뿐만 아니라 출생아의 비만, 고혈압

및 2형당뇨병의 발생 위험과 관련이 있다[1-4]. HAPO 연구를 통해 임신 중 포도당내성검사 수치가 높을수록 주산기합병증 발생률이 연속적으로 증가함이 알려져 있다[5]. 1형당뇨병 임신부 무작위대조군연구에서 혈당조절이 양호한 경우 그렇지 않은 경우보다 주산기합병증 발생률이 낮아짐을 확인하였다[6,7]. 관찰연구에서 1형당뇨병 및 2형당뇨병 임신부의 혈당조절이 양호한 경우 주산기합병증 발생률이 낮아짐을 확인하였다[8].

03. 위해

치료가 필요한 임신부가 늘어나게 되며, 특히 1형당뇨병환자에게서 저혈당 위험을 높일 수 있다.

04. 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.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

임신부에서 혈당조절의 목표에 따른 무작위대조군연구를 시행하기 어렵고, 대부분의 결과는 관찰연구에 기반하므로, 당뇨병의 종류 및 환자 개별적인 상황에 따라 혈당목표를 조절할 필요가 있다.

권고 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]**

핵심질문	출산합병증을 예방하기 위한 임신 중 목표혈당 수치는 어느 정도가 적절한가?
------	---

01. 근거수준

무작위대조군연구 등의 임상연구가 현실적으로 어려운 주제이므로 전문가의견을 토대로 권고하였다.

02. 이득(편익)

정상 임신부에서 일반적으로 공복혈당은 70 mg/dL, 식후 1시간 혈당은 110 mg/dL, 식후 2시간 혈당은 100 mg/dL 정도이다[9]. 당뇨병이 동반된 임신부의 혈당을 정상 임신부에 근접한 수준으로 낮춰 고혈당으로 인한 주산기합병증을 낮추고자 하는 의견에 따른다[10]. 식후혈당을 모니터링하는 것은 식전혈당을 모니터링하는 것에 비해 혈당조절이 더 양호하였고, 자간전증 등의 합병증 발생 위험도가 낮았다[6,7]. 자기혈당측정을 통해 혈당관리 정도를 파악할 수 있고 인슐린 용량을 조절할 수 있다.

03. 위해

식전과 식후혈당을 모니터링하는 효과를 비교한 대규모 임상연구가 부족하며, 인슐린펌프나 기저인슐린을 투여하는 임신부의 경우에는 식후혈당뿐만 아니라 식전혈당을 모니터링하는 것이 필요하다. 혈당측정 시점에 대한 불확실성이 존재하며, 목표

혈당에 도달하기 위해 인슐린치료가 강화되면 저혈당의 위험도가 증가한다. 따라서 임신부 개별 상황에 따라 혈당측정 시점 및 목표혈당 범위를 개별화할 필요가 있다.

04. 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.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

당화혈색소는 공복과 상관없이 측정할 수 있으며, 상대적으로 장기간의 혈당조절 정도를 반영하기 때문에 혈당조절 목표로 삼을 수 있다. 하지만 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, 목표치를 6% 미만 또는 저혈당의 위험도가 높은 경우에는 7% 미만으로 기준을 적용할 수 있다[11].

권고 3.

당뇨병 임신부에게 의학영양요법을 포함한 생활습관교정을 권고한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

권고 4.

금기가 없다면 가벼운 운동을 권고한다. **[전문가의견, 일반적권고]**

핵심질문	출산합병증을 예방하기 위한 임신 중 혈당조절 방법 및 치료법은 무엇인가?
------	--

01. 근거수준

임신부를 대상으로 생활습관교정에 대한 무작위대조군연구를 시행하기 어려우므로 전문가의견을 기반으로 권고하였다.

02. 이득(편익)

임신 중 태아의 성장과 임신부의 건강상태를 유지하기 위해 필요한 칼로리를 섭취하도록 하고, 목표혈당 범위 안에서 혈당조절을 위해 탄수화물의 양과 질을 선택하도록 의학영양요법에 대한 교육을 받는 것을 추천한다[12]. 의학영양요법에 대한 교육을 통해 식품에 대한 이해도를 높일 수 있고, 혈당지수가 낮은 탄수화물을 선별하여 섭취하는 것은 식후혈당조절에 효과적이다[13,14]. 운동은 혈당을 개선시킬 수 있고 중등도 강도의 운동은 혈당을 낮추어 인슐린치료를 피할 수 있게 한다[15]. 운동은 혈당조절 뿐 아니라 임신부의 삶의 질을 향상시키고, 심폐기능 향상에도 도움이 된다[16].

03. 위해

탄수화물을 제한할 경우 과도한 지방섭취를 유발할 수 있으며, 이 경우 인슐린저항성의 증가와 태아성장을 촉진시킬 가능성

이 있다[17]. 임신고혈압, 조기양막파수, 조기진통, 자궁경관무력증, 자궁출혈, 자궁내성장제한 등의 운동에 대한 금기증을 파악해야 한다.

04. 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.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

의학영양요법과 함께 활동량을 늘리거나 식후 가벼운 운동을 하도록 생활습관교정을 하고, 비만한 임신부에게는 체중조절에 대한 교육도 필요하다[11]. 임신부를 대상으로 시행한 대규모 운동중재연구는 매우 제한적이며 일반적으로 중등도의 유산소운동을 30분씩 주당 5회 실시하거나 최소 주당 150분의 운동량을 유지하는 방법과 걷기와 같이 간단한 활동을 매 식후에 10-15분씩 시행하는 방법이 적절하다[12].

권고 5.

의학영양요법과 운동요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 인슐린치료를 한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	출산합병증을 예방하기 위한 임신 중 혈당조절 방법 및 치료법은 무엇인가?
------	--

01. 근거수준

임신당뇨병 메타분석연구에서 인슐린과 메트포민 투약은 설폰요소제와 비교하여 주산기합병증이 적었다. 인슐린과 메트포민의 주산기합병증 차이는 명확치 않았으나, 메트포민은 태반을 통과하므로 인슐린을 우선적으로 추천한다.

02. 이득(편익)

751명의 임신당뇨병환자를 대상으로 메트포민과 인슐린을 비교한 Metformin in Gestational diabetes(MiG) 연구에서 주산기 합병증 발생에 차이가 없었으나 메트포민 투약군에서 46.3%가 인슐린치료가 필요한 것으로 나타나, 메트포민의 치료실패율이 높음을 알 수 있다[18]. 메타분석에서 글리벤클라마이드는 인슐린 또는 메트포민 투약에 비해 신생아 체중, 과체중아 비율 및 신생아 저혈당 발생에 있어서 열등하였다[19]. 인슐린치료는 목표혈당에 도달할 확률이 높으며, 산과합병증의 발생률을 낮추는 효과가 있다. 환자의 상태에 따라 용법을 개별화할 수 있으며 용량조절이 유동적이다.

03. 위해

인슐린치료는 저혈당 위험도가 있으며, 비약물적치료 또는 경구혈당강하제 투약보다 빈번한 병원방문이 필요하고, 인슐린치료에 대한 환자 거부감이 있을 수 있다.

04. 이득과 위해의 균형

2017년 발표된 2건의 Cochrane 메타분석에서 인슐린치료가 메트포민 또는 글리뷰라이드 치료에 비해 우월하다는 근거가 명확하지 않았고[20], 경구약물은 위약 대비 이득을 입증하지 못하여[21], 해당 분석에서는 인슐린치료가 다른 치료에 비해 우월함을 제시하지 못하였다. 하지만 메트포민과 글리뷰라이드와 같은 경구혈당강하제는 태반을 통과하고[22] 치료실패율 및 출생아의 장기 추적관찰에서 체중증가의 우려가 있어[23] 일차치료약물로 선택할 수 없다. 다만 인슐린을 사용할 수 없는 경우에는 메트포민 사용을 고려할 수 있으나, 태반부전, 자간전증, 자궁내성장지연의 위험도가 있는 임신부에게는 금기이다[11].

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

인슐린치료 외의 경구혈당강하제에 대해서는 효과적인 결과를 보인 연구가 있으나, 경구혈당강하제의 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. 인슐린 종류와 용법에 대해서 명확히 우월한 결과를 보인 연구가 없어서 개별화가 필요하다[24].

권고 6.

1형당뇨병 임신부는 저혈당 위험을 낮추면서 혈당을 최적으로 조절하여 산과성적을 개선하기 위해 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]** (4-2. 연속혈당측정 참고)

핵심질문	1형당뇨병 임신부에게 실시간연속혈당측정장치를 상시적으로 사용하는 것이 전통적인 자기혈당측정에 비해 저혈당 위험을 낮추면서 혈당을 최적으로 조절하고 산과성적을 개선하는 데 더 효과적인가?
------	---

권고 7.

임신 전 당뇨병 임신부에게서 자간전증 예방을 위해 임신 12-16주부터 아스피린 100 mg 치료를 고려한다.

[무작위대조군연구, 제한적권고]

핵심질문	임신 중 당뇨병이 있을 시 혈당조절 외 출산합병증의 예방방법이 있는가?
------	---

01. 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 권고에서는 100 mg 이상의 아스피린 투약을 임신 12-16차에 시작하도록 권고하고 있다. 분석에 포함된 연구는 1개의 메타분석과[25] 1개의 메타분석에 대한 이차분석 결과[26], 그리고 2개의 무작위대조군연구에 대한 이차분석 결과[27]이다. 연구에 따라 아스피린의 용량은 하루 100 mg 이상 또는 100 mg 미만의 하위군으로 구분하여 분석하거나[25] 80 mg[26,27] 등 다양하였다. 아스피린 투약 시점은 임신 16주 이전 또는 16주 이상으로 나뉘어 분석되거나[25],

또는 13-26주 사이였다[26,27]. 분석 방법은 무작위대조군연구에서 미리 계획된 분석이 아닌 이차분석의 형태로 이루어졌으며, 이에 따른 비뚤림이 존재할 가능성이 있다. 연구대상자는 자간전증 고위험군의 하나로서 당뇨병환자가 포함되었으며, 당뇨병환자만을 대상으로 한 연구는 없었고, 인슐린을 투약하는 당뇨병환자로 국한된 연구도 있었다. 따라서 아스피린 투약 용법 및 연구대상자에 대한 상당한 이질성이 존재한다.

02. 이득(편익)

자간전증은 일차결과지표로 분석되었으며 1개의 메타분석에서는 37주를 기준으로 preterm 자간전증과 term 자간전증으로 분류하여 분석하였다[25]. 위약에 비해 아스피린 투약군에서 preterm 자간전증의 상대위험도는 0.62(0.45-0.87)로 유의한 감소효과를 보였고, 임신 16주 이전부터 아스피린 100 mg 이상의 용량을 투약할 경우 상대위험도는 0.33(0.19-0.57)으로 자간전증 예방효과가 더 컸다. 60 mg의 아스피린을 투약한 연구에서는 1단계고혈압이 있는 대상자에서만 위험비 0.61(0.39-0.94)로 자간전증발생의 유의한 감소를 보였고[26], 그 밖의 전체 인종을 대상으로 한 분석에서는 유의하지 않은 결과를 보였다[27].

03. 위해

아스피린은 태반을 통과하는 약물이며 태아발달에 안전한지에 대한 충분한 자료가 확보되지 않았다. 우리나라 임신 전 당뇨병환자를 대상으로 시행된 연구가 부족하며, 현재 보고된 결과만으로는 아스피린저항성이 있는 산모에게서도 자간전증 예방 효과가 있는지에 대한 결과도 알 수 없다. 또한 기존 메타분석의 이차분석에서 아스피린 투약이 출생아의 체중증가와 관련이 있음이 보고되었다[28].

04. 이득과 위해의 균형

임신 전 당뇨병은 자간전증의 중요한 위험인자이며, 자간전증은 산모의 장기손상, 태아의 성장부진 및 조산의 위험성을 증가시킨다. 따라서 임신 전 당뇨병 산모에서 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 메타분석결과에서 자간전증 위험도를 1/3로 감소시킬 수 있었기 때문에[25] 자간전증 고위험산모에서 아스피린 투약은 추천되나 아직 출생아와 관련된 장기 예후에 대한 결과가 부족하며, 이득과 위해의 균형에 대한 불확실성이 존재한다. 따라서 대상환자의 상태에 따른 이득과 위해에 대한 가능성을 충분히 고려하여 선택해야 한다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

아스피린의 자간전증 예방에 대한 무작위대조군연구는 당뇨병환자만을 대상으로 하지 않고, 자간전증의 고위험군으로서 당뇨병환자가 포함되었다. 또한 아스피린의 용량 및 투약시점이 다양했다. 향후 당뇨병 임신부만을 대상으로 다양한 아스피린용법에 대한 효과와 안전성을 확인하는 대규모 임상연구가 필요하며, 출생아와 관련된 장기예후에 대한 연구가 필요하다.

권고 8.

임신당뇨병이 있었던 산모는 출산 후 4-12주에 75 g 경구포도당내성검사를 시행하고, 이후에도 매년 당뇨병 및 당뇨병전단계 발생 여부를 스크리닝한다. **[무작위대조군연구, 일반적권고]**

핵심질문	임신당뇨병이 있었던 산모의 산후 대사질환을 진단하기 위한 방법은?
-------------	--------------------------------------

01. 근거수준

임신당뇨병이 있었던 산모의 경우 출산 후 2형당뇨병의 위험이 10배 증가함이 메타분석에서 확인되었다[29]. 한국인 관찰연구에서 임신당뇨병 산모의 절반가량이 출산 후 10년 내 2형당뇨병이 발생하였다[30]. 다변량회귀분석에서 공복혈당은 2형당뇨병을 예측하지 못하였지만, 경구포도당내성검사 2시간 혈당이 2형당뇨병을 예측하여 경구포도당내성검사의 시행이 필요하다[31].

02. 이득(편익)

임신당뇨병이 있었던 산모가 출산 후 당뇨병전단계 및 2형당뇨병으로 이행될 위험이 높으므로, 이를 조기진단 및 치료함으로써 합병증을 예방할 수 있다.

03. 위해

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

04. 이득과 위해의 균형

임신당뇨병이 있었던 산모의 출산 후 2형당뇨병의 발생은 시간에 비례하여 증가하므로[30,32] 정기적인 혈당검사가 권고되지만 검사 방법 및 검사 주기에 대한 근거가 부족하다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

미국당뇨병학회의 경우 1-3년 주기로 평생 추적을 권고하며, 그 방법은 매년 당화혈색소, 매년 공복혈당, 3년주기 포도당내성검사 등을 상황에 맞춰 선택할 수 있다고 권고한다[11].

권고 9.

임신당뇨병이 있었던 산모는 출산 후 대사위험요인을 개선시키기 위해 체중조절 및 수유를 권고한다.

[무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	임신당뇨병이 있었던 산모의 산후 대사질환을 예방하기 위한 방법은?
-------------	--------------------------------------

01. 근거수준

임신당뇨병이 있었던 산모는 출산 후 2형당뇨병의 위험이 10배[29], 심혈관질환의 위험이 2배 증가하므로[33,34] 심혈관질환 위험요인을 적극적으로 개선하기 위한 노력이 필요하다[32]. 체중조절[35] 및 수유[36,37]를 통해 2형당뇨병 발생 위험을 줄

일 수 있다. 산후 생활습관개선의 2형당뇨병 예방효과를 분석한 메타분석에서 혈당 및 인슐린저항성 지표의 개선을 보여주었으나, 2형당뇨병의 발생률은 11개 연구 중 1개 연구에서만 확인되었다[38].

02. 이득(편익)

임신당뇨병이 있었던 산모는 대사질환 발생 위험이 매우 높으므로 수유 및 생활습관개선을 통해 2형당뇨병 및 심혈관질환의 위험을 개선할 수 있다. 수유는 태아의 면역력 증강, 두뇌발달, 자가면역질환 예방에 도움이 될뿐만 아니라 산모의 산후우울증, 자궁암, 유방암 예방에 효과가 있어 이득이 크다.

03. 위해

수유 시 유선염이 발생할 수 있으며, 생활습관개선 및 체중조절의 목표설정이 분명치 않다.

04. 이득과 위해의 균형

이득에 비해 체중조절 및 수유의 위해는 적다.

05. 다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항

수유의 이득은 메타분석[37] 등을 통해 입증이 되었다. 기존에 수행된 산후 생활습관개선 11개 무작위대조군연구에서[38] 중 재기간이 6개월 이하(7개), 1년(2개), 1년 초과(2개)로 대부분 짧았고, 8개 연구는 중재종결 이후 추적관찰을 하지 않았다. 추가적인 장기추적연구를 통해 생활습관개선의 이득에 대한 평가가 필요하다.

참고문헌

- Ludvigsson JF, Neovius M, Soderling J, Gudbjornsdottir S, Svensson AM, Franzen S, 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.
- Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glyated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia* 2014;57:285-94.
- Moon JH, Jang HC. Gestational diabetes mellitus: diagnostic approaches and maternal-offspring complications. *Diabetes Metab J*. 2022;46:3-14.
- Chung HR, Moon JH, Lim JS, Lee YA, Shin CH, Hong JS, et al. Maternal hyperglycemia during pregnancy increases adiposity of offspring. *Diabetes Metab J* 2021;45:730-8.
- HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, 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.
- Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development: Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(1 Pt 1):103-11.
- Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, Leese GP, Mires GJ, Murphy DJ. Poor glyated 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.
- Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 2011;34:1660-8.
- Kim SY. Min Heon Ki's Clinical endocrinology. 3rd ed. Seoul: Korea Med Books; 2006. Chapter 40, Gestational diabetes.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1):S232-43.

- Oh TJ, Jang HC. Gestational diabetes mellitus: diagnosis and glycemic control. *J Korean Diabetes* 2020;21:69-74.
- 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.
- Zhang R, Han S, Chen GC, Li ZN, Silva-Zolezzi I, Pares GV, 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.
- Huang X, Huang J, Wu J, Li M, Yang Z, Liu L, 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.
- Padayachee C, Coombes JS. Exercise guidelines for gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015;6:1033-44.
- Hernandez TL, Mande A, Barbour LA. Nutrition therapy within and beyond gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;145:39-50.
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.
- Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102.
- Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD012037.
- Brown J, Martis R, Hughes B, Rowan J, Crowther CA. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011967.
- ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49-64.
- Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, 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.
- O'Neill SM, Kenny LC, Khashan AS, West HM, Smyth RM, Kearney PM. Different insulin types and regimens for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD011880.
- Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:287-93.e1.
- Hauspurg A, Sutton EF, Catov JM, Caritis SN. Aspirin effect on adverse pregnancy outcomes associated with stage 1 hypertension in a high-risk cohort. *Hypertension* 2018;72:202-27.
- Tolcher MC, Sangi-Haghpeykar H, Mendez-Figueroa H, Aagaard KM. Low-dose aspirin for preeclampsia prevention: efficacy by ethnicity and race. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;2:100184.
- Adkins K, Allshouse AA, Metz TD, Heyborne KD. Impact of aspirin on fetal growth in diabetic pregnancies according to White classification. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:465.e1-5.
- Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;369:m1361.
- Kwak SH, Choi SH, Jung HS, Cho YM, Lim S, Cho NH, et al. Clinical and genetic risk factors for type 2 diabetes at early or late post partum after gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E744-52.
- Oh TJ, Kim YG, Kang S, Moon JH, Kwak SH, Choi SH, et al. Oral glucose tolerance testing allows better prediction of diabetes in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2019;43:342-9.
- Moon JH, Kwak SH, Jang HC. Prevention of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus. *Korean J Intern Med* 2017;32:26-41.
- Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019;62:905-14.
- Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, et al. Cardiovascular disease-related morbidity and mortality in women with a history of pregnancy complications. *Circulation* 2019;139:1069-79.
- Moon JH, Kwak SH, Jung HS, Choi SH, Lim S, Cho YM, et al. Weight gain and progression to type 2 diabetes in women with a history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3548-55.
- Moon JH, Kim H, Kim H, Park J, Choi W, Choi W, et al. Lactation improves pancreatic β cell mass and function through serotonin production. *Sci Transl Med* 2020;12:eaay0455.
- Pinho-Gomes AC, Morelli G, Jones A, Woodward M. Association of lactation with maternal risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:1902-16.
- Guo J, Chen JL, Whittemore R, Whitaker E. Postpartum lifestyle interventions to prevent type 2 diabetes among women with history of gestational diabetes: a systematic review of randomized clinical trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2016;25:38-49.

그림 12-2.1 임신 시 당뇨병관리

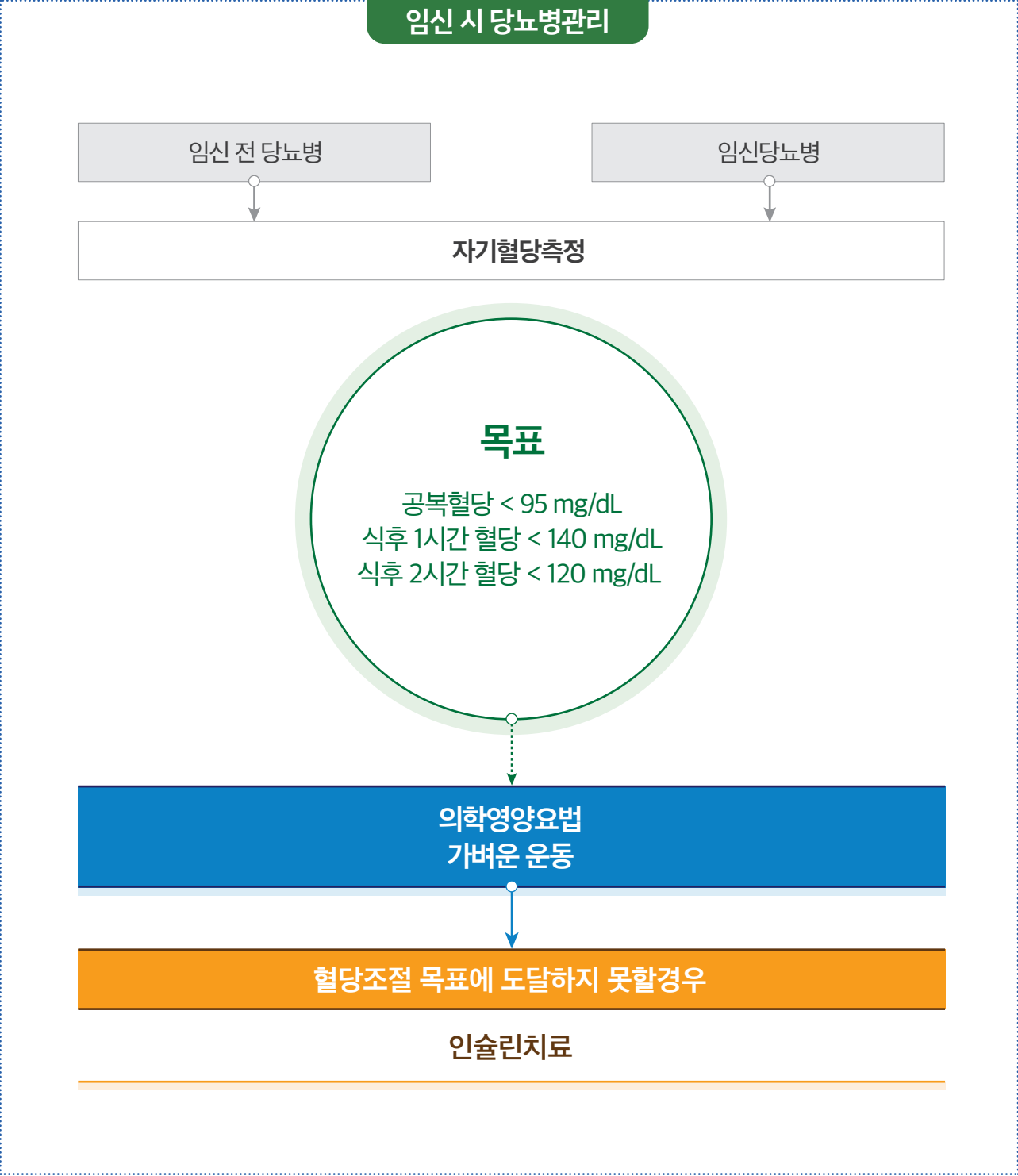
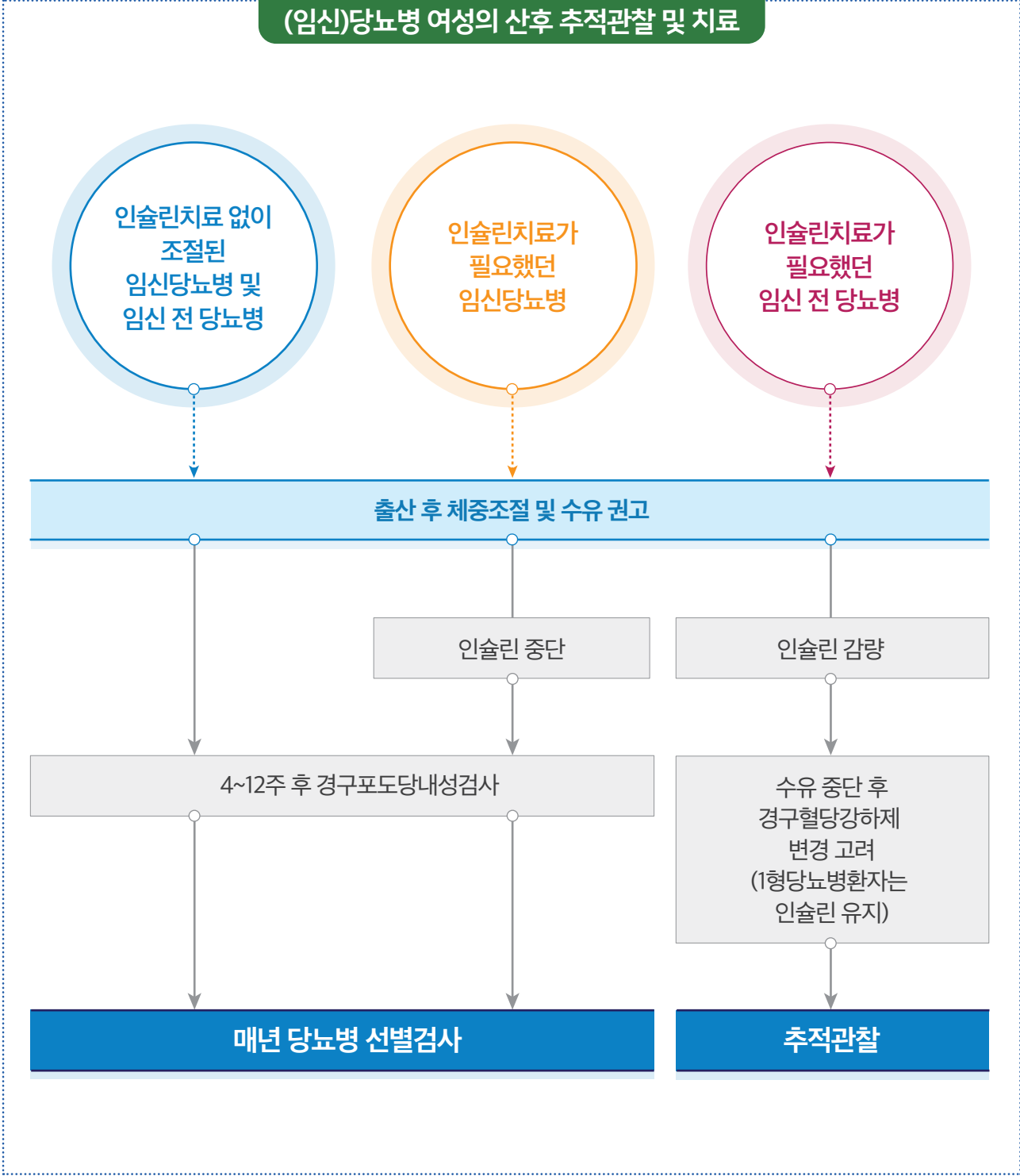


그림 12-2.2 임신했던 당뇨병 여성에게서 산후 추적관찰 및 치료



12 특별한 상황에서의 당뇨병관리 및 치료

12-3. 백신접종

1. 당뇨병환자에게 매년 인플루엔자백신 접종을 권고한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
2. 당뇨병환자에게 폐렴사슬알균백신 접종을 권고한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
3. 당뇨병환자에게 COVID-19백신 접종을 권고한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]

핵심질문	1. 당뇨병환자가 인플루엔자백신을 접종하는 것이 인플루엔자백신을 접종하지 않는 것에 비해 건강결과 개선에 효과적인가? 2. 당뇨병환자가 폐렴사슬알균백신을 접종하는 것이 폐렴사슬알균백신을 접종하지 않는 것에 비해 건강결과 개선에 효과적인가? 3. 당뇨병환자가 COVID-19백신을 접종하는 것이 COVID-19백신을 접종하지 않는 것에 비해 건강결과 개선에 효과적인가?
------	---

당뇨병환자는 일반 성인에 비해 감염질환의 발생률이 높고 감염질환 발생 시 더 중증으로 진행할 수 있다. 고혈당상태는 호중구기능장애, 항산화기능저하, 체액성면역기능저하 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, 당뇨병환자는 당뇨병이 없는 사람에 비해 감염질환 발생률이 1.21배 높았고, 특히 피부연조직감염, 비뇨생식기감염, 위장관감염, 호흡기감염의 발생 위험이 높았다[2]. 영국에서 수행된 연구에서 1형당뇨병환자는 1.66배, 2형당뇨병환자는 1.47배 감염질환 발생률이 높았고, 특히 골관절감염 발생 위험이 높았다[3]. 따라서 당뇨병환자는 감염질환을 예방하기 위한 최선의 조치를 취할 필요가 있다.

백신접종은 감염질환 예방에 있어 가장 우선적으로 고려해야 하는 수단이다. 백신은 질병발생 위험을 감소시킬 뿐만 아니라 중증 질병으로 진행하거나 사망에 이르게 하는 위험도 감소시킨다. 백신의 종류에 따라서는 질병부담을 줄이고 삶의 질을 개선하는데 기여하기도 한다. 당뇨병환자에게는 여러 백신접종이 권고된다. 2019년에 개정된 대한감염학회 성인예방접종 교과서에서는 인플루엔자백신과 폐렴사슬알균백신을 당뇨병환자에게 접종 권고하였다[4]. 이외 파상풍-디프테리아-백일해백신(Tetanus-Diphtheria-Pertussis, Tdap), 대상포진백신, A형간염백신, B형간염백신, 인유두종바이러스백신, 수두백신, 홍역-볼거리-풍진백신(Measles-Mumps-Rubella, MMR), 수막알균백신은 일반적인 권고기준에 따라 접종하도록 하였다. 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서는 일반 성인에게 인플루엔자백신, Coronavirus

Disease 2019(COVID-19) 백신, 파상풍-디프테리아-백일해 또는 파상풍-디프테리아백신 접종을 권고하고 1형 및 2형당뇨병환자에서 폐렴사슬알균백신 접종을 권고하고 있다[5]. 대부분의 지침에서 당뇨병환자는 COVID-19의 고위험군으로 분류하여 COVID-19백신 접종을 권고한다[6].

당뇨병으로 인해 접종이 제한되거나 금기에 해당되는 백신은 없다[7]. 여러 가지 백신을 동시에 접종하는 것은 피접종자가 예방접종을 위해 의료기관을 방문하는 빈도를 줄일 수 있고 적기 접종률을 높일 수 있다. 여러 가지 백신을 동시에 접종해야 하는 경우 같은 날 동시에 접종해도 된다. 단, 여러 가지 백신을 하나의 주사기에 섞어서 접종해서는 안 되고, 접종 부위를 다르게 접종해야 한다. 한쪽 팔에 2가지 이상의 백신을 접종하는 경우에는 2.5 cm 이상의 간격을 띄우고 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 당뇨병환자에게 권고되는 백신의 접종률은 연령에 따라 차이가 크다. 고령 당뇨병환자는 국가예방접종사업을 통해 인플루엔자백신이나 23가폐렴사슬알균백신접종을 지원받기 때문에 접종률이 높은 반면, 젊은 연령의 당뇨병환자는 접종률이 상대적으로 낮다[8,9]. 고위험군에 대한 백신접종률을 향상시키기 위해서는 의료진이 백신의 중요성에 대해 인식하고 당뇨병환자에게 보다 적극적으로 예방접종을 권고할 필요가 있다.

01. 인플루엔자백신

인플루엔자백신을 접종 받으면 인플루엔자 자체의 감염을 예방하는 효과도 있지만, 인플루엔자와 관련된 폐렴 등의 합병증 발생률이 낮아지고 입원이나 사망위험이 유의하게 감소되는 효과도 있다[10,11,12]. 따라서 국내외 대부분의 예방접종 지침에서 당뇨병환자에게 인플루엔자백신 접종을 권고한다. 일반적으로 당뇨병환자에게 인플루엔자백신을 접종할 때는 불활화백신을 사용하며, 생백신접종은 권고되지 않는다. 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 유행시기, 백신 공급 시기, 예방접종의 효과 지속기간을 고려하여 인플루엔자백신은 10-12월에 접종하는 것이 적절하다.

65세 이상 고령자는 젊은 성인에 비해 인플루엔자백신 접종 후 생성되는 항체 역가가 낮고 인플루엔자백신의 예방효과가 상대적으로 낮다. 그리고 인플루엔자백신에 포함된 백신주와 유행주의 항원성이 일치하지 않는 항원불일치(antigenic mismatch)가 발생하는 절기에는 백신의 예방효과가 특히 낮아지므로, 65세 이상 고령자에서 고면역원성 인플루엔자백신 도입의 필요성이 지속적으로 제기되었다[13]. 현재 국내에서 사용 가능한 고면역원성 인플루엔자백신은 MF59 면역증강백신과 고용량 인플루엔자백신이다. 대한감염학회는 65세 이상 고령자의 인플루엔자 감염과 연관된 입원, 합병증 예방을 위해서 고면역원성 인플루엔자백신 접종을 권고한다[14]. 고면역원성 백신 대신에 기존의 인플루엔자백신을 접종할 수 있다.

02. 폐렴사슬알균백신

폐렴사슬알균은 폐렴의 가장 흔한 원인균이며, 폐렴뿐만 아니라 균혈증, 뇌수막염 등의 침습적 감염을 유발한다. 침습성 폐렴사슬알균감염증(invasive pneumococcal disease, IPD)은 중증질환으로 비침습성질환에 비해 중증도가 높고 사망으로 진행할 위험도 높다. 당뇨병환자는 폐렴 발생의 위험이 높으며 침습성 폐렴사슬알균감염증의 발생 위험도 증가한다[15]. 폐렴사슬

알균백신은 다당류백신과 단백질결합백신으로 분류되며, 현재 국내 성인에서 사용되는 폐렴사슬알균백신은 총 3가지로, 23가 다당류백신(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV23), 13가 단백질결합백신(13-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV13), 15가 단백질결합백신(15-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV15)이 있다. PCV15은 PCV13의 혈청형에 22F와 33F 혈청형을 추가로 포함하고 있다. 당뇨병환자에게 PCV13 또는 PPSV23를 접종하는 경우 폐렴이나 IPD 발생 위험을 감소시킨다[16-18]. 또한 심혈관질환이 있거나 심혈관질환발생 고위험군에게 폐렴사슬알균백신을 접종하면 사망위험을 22%가량 감소시킨다는 보고도 있다[19].

당뇨병환자의 폐렴 및 IPD 발생 위험과 백신효과를 감안할 때, 당뇨병환자는 폐렴사슬알균백신접종 권고대상이 된다. PCV15은 PCV13과 공유하는 13개의 혈청형에 대해서는 비열등성을 만족하였고, 혈청형 3, 22F, 33F에 대해서는 우월한 면역원성을 보이는 것으로 보고됐다[20-22]. PCV15과 PPSV23를 순차접종 할 때, PCV13과 PPSV23를 순차접종 할 때와 유사하거나 우월한 면역원성을 보였다[23]. 대한감염학회는 혈청형 3, 22F, 33F에 대한 우월한 면역원성, PCV13과 공유하는 혈청형에 대한 비열등성, 질병부담, 국내 침습성 폐렴사슬알균감염증에서 혈청형 3의 높은 비중을 고려하여 2024년 PCV15 접종 권고안에 서 PCV15 접종을 PCV13 접종보다 우선적으로 권고했다[24]. 19세 이상 당뇨병환자에 대해서는 PCV15과 PPSV23를 순차적으로 접종하되, PCV15을 먼저 접종하고 1년 후 PPSV23을 접종하도록 권고한다. 당뇨병환자가 뇌척수액누수, 인공와우삽입, 중증면역저하 등의 상태가 동반되어 있다면 PCV15과 PPSV23 접종간격을 8주로 줄여 접종한다. PCV15은 1회만 접종하며 이후 추가접종은 권고하지 않는다. PPSV23를 65세 이후에 접종했다면 이후 PPSV23의 추가접종도 필요하지 않다. 당뇨병환자가 만약 PPSV23를 65세 이전에 1회 접종한 경우에는 처음 PPSV23 접종 시점으로부터 5년, PCV15 접종으로부터 1년 이상 경과하였고 65세가 넘은 시점에 PPSV23를 1회 추가접종한다. 당뇨병 이외에 중증면역저하자나 기능적, 해부학적 무비증이 있는 환자가 65세 이전에 PPSV23를 1회 접종하였다면 PPSV23 첫 접종 시점으로부터 5년, PCV15 접종으로부터 1년 이상 경과하였을 때 65세가 되지 않았더라도 PPSV23를 1회 추가 접종한다. 단, 이 경우에도 이후 매 5년마다 접종을 권고하지는 않으며, 두 번째 PPSV23 접종으로부터 5년 이상 경과하였고 65세가 넘은 시점에 1회만 추가로 PPSV23를 접종하여 PPSV23의 접종횟수가 최대 3회를 넘지 않도록 한다[24].

미국에서는 2021년부터 20가 단백질결합백신(20-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV20)의 사용이 시작되었다[25]. PCV20는 PCV15 혈청형에 8, 10A, 11A, 12F, 15B 혈청형을 추가로 포함하고 있다. 미국 CDC는 이전에 폐렴사슬알균 단백질결합백신을 접종받은 적이 없거나, 백신 접종력을 모르는 고위험군 성인에 대해 PCV20 또는 PCV21을 1회 접종하거나, 또는 PCV15과 PPSV23를 각각 1회씩 순차적으로 접종하도록 권고하였다[26]. 2024년 11월 현재 국내에서 PCV20가 허가를 받았으며 이에 따라 향후 당뇨병환자를 포함한 국내 성인에서 폐렴사슬알균백신 접종 권고가 개정될 가능성이 있으므로, 접종시점의 최신 지침을 확인할 필요가 있다.

03. COVID-19백신

COVID-19 감염 시 중증으로 진행될 수 있는 가장 중요한 위험인자는 고령이며, 이외에도 다양한 기저질환이 위험인자로 알려져 있다[27]. 당뇨병은 COVID-19 감염 시 중증으로 진행하거나 사망할 수 있는 위험이 높은 위험인자로 분류된다[27,28]. 또한 COVID-19에 걸린 당뇨병환자에서 입원 전 당화혈색소 수치가 높거나 입원 시점에 혈당이 높은 경우 입원 중 사망위험이 높다는 연구결과도 보고된 바 있다[29,30]. 따라서 당뇨병환자는 COVID-19 감염을 예방할 수 있는 충분한 예방조치를 취하는 것이 중요하며, 적극적인 COVID-19백신 접종이 권고된다.

COVID-19백신은 COVID-19 감염을 예방하고 중증 및 사망으로 진행되는 것을 예방하는데 효과적이지만 예방효과의 지속기간이 제한적이고 기존의 감염이나 백신접종으로 형성된 면역을 회피하는 변이바이러스가 지속적으로 출현함에 따라, 주로 유행하는 바이러스주를 백신주로 하는 백신이 개발되어 COVID-19백신 접종프로그램이 시행되고 있다. COVID-19백신 임상연구에서 당뇨병을 포함하여 다양한 만성질환을 가진 대상자가 임상연구에 포함되었으며, 이러한 만성질환을 가진 대상자에서 유효성에 있어서 다른 양상을 보이지 않았다[31-33]. 당뇨병환자가 COVID-19에 감염되는 경우의 예후와 임상연구 결과를 고려할 때, 당뇨병환자는 COVID-19백신접종이 적극적으로 권고된다. COVID-19 유행은 계속 진행되고 있으며 바이러스의 진화와 변이도 계속되고 있으므로, 접종시점의 최신지침 및 실시기준을 확인해야 한다.

04. 기타 권장되는 백신

모든 성인은 Td/Tdap 접종 및 10년 간격 재접종이 권고된다. 성인에서 한번도 Tdap을 접종하지 않았다면 Tdap을 1회 접종하도록 하고, 이후 10년마다 Td 또는 Tdap을 접종한다[14]. 당뇨병환자의 경우 당뇨병 발질환 등 피부연조직감염 위험이 일반 성인에 비해 높을 가능성이 있으므로 Td/Tdap 접종을 조금 더 적극적으로 고려할 필요가 있다.

당뇨병환자는 일반인에 비해 대상포진 발병위험이 증가한다[34]. 현재 국내에서 사용되고 있는 대상포진백신은 대상포진생백신(zoster vaccine live, ZVL)과 재조합대상포진백신(recombinant zoster vaccine, RZV)이다. ZVL은 50세 이상 성인에게 사용이 허가되어 있으며, RZV는 50세 이상 성인 및 18-49세 중증면역저하자에게 사용이 허가되어 있다. ZVL은 1회 접종하는 백신이나, 임상시험에서 보고된 예방 효능이 50-59세에서 70%, 60-69세에서 64%, 70세 이상에서 38%로 다소 낮고, 9-11년 이상 예방효과가 지속되지 못하는 제한점이 있다[35]. 또한 대상포진 발병위험이 높은 중증면역저자는 생백신 접종이 금기이기 때문에 ZVL을 접종할 수 없다. 이에 비해 RZV는 임상시험 결과, 50세 이상 성인에서 97.2%의 예방효과를 보여주었고 10년간 예방효과가 유의한 수준으로 유지되는 결과를 보여주었다[36,37]. 또한 불활화백신이기 때문에 중증면역저자에게 접종이 가능하다. 다만 RZV는 2-6개월 간격으로 2회 접종이 필요하고 ZVL에 비해 비용이 비싸며 접종 시 발적이나 통증과 같은 국소부위반응이 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 대한감염학회는 만 50세 이상 성인에게 RZV 접종을 권고하며 ZVL을 RZV 대신 접종할 수 있다[14]. 또한 만 18세 이상 중증면역저자에게 RZV 접종을 권고한다. 당뇨병환자의 경우 다른 중증면역저자질환을 가지고 있지 않다면 일반적인 연령 기준에 맞추어 50세 이상에서 대상포진백신을 접종한다. 장기이식 등 중증면역저자상태에 있는 경우 만 18-49세에도 대상포진백신접종이 권고되며, 이 경우 RZV를 사용한다.

당뇨병환자에게 이외 A형간염백신, B형간염백신, 인유두종바이러스백신, 수두백신, MMR백신, 수막알균백신은 일반적인 권고기준에 따라 접종하도록 한다.

참고문헌

1. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. Indian J Endocrinol Metab 2012;16 Suppl 1:S27-36.
2. Abu-Ashour W, Twells LK, Valcour JE, Gamble JM. Diabetes and the occurrence of infection in primary care: a matched cohort study. BMC Infect Dis 2018;18:67.
3. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study. Diabetes Care 2018;41:513-21.
4. The Korean Society of Infectious Diseases. Vaccinations for adults. 3rd ed. Paju: Koonja; 2019. p389.
5. Centers for Disease Control and Prevention. What vaccines are recommended for You. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines-adults/recommended-vaccines/index.html> (cited 2025 May 10).

6. WHO Collaborating Centre for Vaccine Safety. Is COVID-19 vaccination safe and recommended for people who have diabetes? Available from: <https://www.covid19infovaccines.com/en-posts/is-covid-19-vaccination-safe-and-recommended-for-people-who-have-diabetes> (cited 2025 May 10).

7. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 14th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2021.

8. Byeon KH, Kim JY, Choi BY, Choi BY. The estimated proportion for influenza vaccination and related factors in Korean diabetics. *Health Policy Manag* 2018;28:107-18.

9. Byeon KH, Kim J, Choi B, Choi BY. 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.

10. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29:1771-6.

11. 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.

12. Bechini A, Ninci A, Del Riccio M, Biondi I, Bianchi J, Bonanni P, 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.

13. Youhanna J, Tran V, Hyer R, Domnich A. Immunogenicity of enhanced influenza vaccines against mismatched influenza strains in older adults: a review of randomized controlled trials. *Influenza Other Respir Viruses* 2024;18:e13286.

14. The Korean Society of Infectious Diseases. 2023 Vaccinations for adults update. Available from: https://www.ksid.or.kr/content/info/vaccine_rule_2023.php (cited 2025 May 10).

15. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* 2015;70:984-9.

16. Song JY, Lee JS, Wie SH, Kim HY, Lee J, Seo YB, 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.

17. Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, Gruber WC, Webber C, Schmoele-Thoma B, 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.

18. Kuo CS, Lu CW, Chang YK, Yang KC, Hung SH, Yang MC, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4064.

19. Marques Antunes M, Duarte GS, Brito D, Borges M, Costa J, Ferreira JJ, 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.

20. Ermlich SJ, Andrews CP, Folkert S, Rupp R, Greenberg D, McFetridge RD, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults ≥50 years of age. *Vaccine* 2018;36:6875-82.

21. Peterson JT, Stacey HL, MacNair JE, Li J, Hartzel JS, Sterling TM, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥65 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:540-8.

22. Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A, et al. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine* 2022;40:162-72.

23. Song JY, Chang CJ, Andrews C, Diez-Domingo J, Oh MD, Dagan R, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥50 years: a randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine* 2021;39:6422-36.

24. The Korean Society of Infectious Diseases. 2024 Vaccinations for adults update. Available from: https://www.ksid.or.kr/content/info/vaccine_rule_2024.php (cited 2025 May 10).

25. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:109-17.

26. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of risk-based pneumococcal vaccination recommendations. Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/risk-indications.html> (cited 2025 May 10).

27. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying conditions and the higher risk for severe COVID-19. Available from: https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html (cited 2025 May 10).

28. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:782-92.

29. Holman N, Knighton P, Kar P, O’Keefe J, Curley M, Weaver A, 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.

30. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.

31. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J*

Med 2021;384:403-16.

32. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, 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.

33. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk factors for herpes zoster infection: a meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa005.

34. Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, et al. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:103-8.

35. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087-96.

36. Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, et al. Long-term protection against herpes zoster by the adjuvanted recombinant zoster vaccine: interim efficacy, immunogenicity, and safety results up to 10 years after initial vaccination. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac485.



13

당뇨병 진료지침 개발 및 제작과정

1. 진료지침 개발범위와 목적

권고적용 대상	성인 1형 및 성인2형당뇨병환자, 소아청소년 2형당뇨병환자, 임신당뇨병, 당뇨병전단계 성인
개발 범위	‘2023 당뇨병 진료지침’을 근간으로 한 핵심질문을 선정한 후 신규개발, 수용개발, 개작개발
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) 당뇨병환자 진료에 효과가 입증되어 적용이 필요한 치료와, 위험을 동반하거나 불필요한 치료에 대해 선택하거나 대안을 주어, 우리나라 당뇨병 치료수준을 향상시키고 국내 실정에 맞는 당뇨병관리에 도움을 제공함. 3) 당뇨병 진단, 선별, 예방 및 치료, 당뇨병합병증의 진단과 치료에 대해 필수적인 내용을 포함하여, 당뇨병환자에게 가장 효과적인 치료와 관리에 대한 지침을 제공함.
예상 편익	당뇨병합병증 발생 지연 및 예방, 당뇨병 발생 예방, 이로 인한 의료비용 감소, 당뇨병환자의 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, 대한고혈압학회, 대한소아내분비학회)의 전문가, 당뇨병학회 실무위원으로 집필진을 구성하였으며, 진료지침위원회 이사가 지침개발에 참여함. 2) 진료지침개발 방법론 전문가(체계적문헌고찰 전문가)가 지침개발에 참여함. 3) 추출 근거자료를 토대로 권고 도출 및 권고 초안 작성은 전문영역 별로 역할을 구분하여 수행함.
진료지침 사용자	1) 목표 사용자: 일반의, 개원의, 전문의, 교육기관 의사 등 당뇨병환자를 진료하는 의사, 의원 및 교육기관 간호사, 영양사, 사회복지사 등의 당뇨병치료 전문가 2) 진료환경: 1-3차 의료기관, 외래 및 입원 3) 목표사용자 세부과목: 일반의, 가정의학과 의사, 소아청소년과 의사, 내과 의사(내분비, 신장, 순환기, 노년내과 등), 입원전담의, 정형외과 의사, 안과 의사, 산부인과 의사 등.

3. 진료지침 개발방법

- 권고 개발기간: 2024년 1월 ~ 2025년 4월
- 개발방법: ‘2023 당뇨병 진료지침’을 근간으로 한 핵심질문을 선정한 후 신규개발, 수용개발, 개작개발 방법을 적용하였으며, 대부분의 핵심질문이 수용개발로 진행됨.
- 진료지침 수용개발 과정(Adaptation process): 진료지침 수용개발 과정은 보건복지부와 대한의학회가 2011년에 발간한 「한국형 진료지침 수용개발 방법의 이해와 활용」 매뉴얼을 기반으로, 당뇨병학회 진료지침위원회가 자체적으로 제작한 ‘대한당뇨병학회 제9차 당뇨병 진료지침개발 지침서’를 준수하여 진행됨.

대한당뇨병학회 당뇨병 진료지침 제작과정 및 단계별 내용

진료지침 수용개발의 단계별 개발내용	
지침개발 계획단계	• 대한당뇨병학회 제9차 당뇨병 진료지침개발 지침서 개발 및 확정 • 진료지침개발 관련 위원회의 구성(개발그룹, 실무위원회) • 개발계획단계에서 개정방향 기획 및 합의
지침개발 준비단계	• 핵심질문의 선정 • 기존 진료지침의 평가 • 체계적문헌고찰로 선택된 문헌평가
지침개발단계 I (권고안 개발단계)	• 권고안 초안 작성 • 사용자 의견조사(활용도, 수용 가능성, 사용 용이성 등) 및 조사결과를 반영 • 권고 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. 이득(편익)-위해-이득과 위해의 균형-다양한 대안 및 지침 사용 시 고려사항-참고문헌 순으로 서술 5. 요약 및 별첨자료의 제시
검토 및 지침 확정단계	• 사용자 내부검토: 대한당뇨병학회 임원진 및 일차진료위원회 • 외부검토: 유관학회(대한내과학회, 대한내분비학회, 대한비만학회, 대한안과학회, 대한고혈압학회, 한국지질동맥경화학회, 대한신장학회, 대한소아내분비학회, 대한감염학회) • 외부검토: 정부기관 설명회(한국보건의료연구원, 건강보험심사평가원, 국민건강보험공단, 질병관리청) • 대한당뇨병학회 홈페이지를 통해 회원에 공개 • 진료지침 최종안의 확정
인증 및 보급단계	• 외부검토 후 인증 • 출판 • 보급, 확산을 위한 노력: 출판, 강좌, 홈페이지에 자료 공개

1) 개발범위 및 핵심질문 선정

- 일반의, 개원의, 전문의, 교육기관 당뇨병 진료의사, 의원 및 교육기관 간호사, 영양사, 사회복지사, 운동치료사 등의 당뇨병 치료 전문가를 주 사용자로 하는 당뇨병학회 진료지침의 개발범위는 다학제 진료지침 개발그룹으로 구성된 집필위원회 및 실무위원회에 합의하여 총 12개의 챕터, 28개의 소챕터 구성.
- 합의된 소챕터별로 2023 당뇨병 진료지침 구성을 바탕으로 핵심질문을 도출하였으며, 도출된 핵심질문들은 집필위원회 및 실무위원회에서 검토하여 확정함.

- 진료지침개발그룹은 기획운영팀(기획, 운영)과 연구팀(근거문헌 선택, 검토, 등급화, 문헌평가)으로 구성됨. 연구팀에는 체계적문헌고찰 및 근거중심의학연구에 대한 전문가인 고려대학교 김현정 교수와 문헌검색 전문가인 전문사서가 포함됨. 최종 권고안 도출에는 개발그룹 전체가 참여함.

진료지침 개발그룹

번호	직위	이름	소속	전문분야	역할
1	이사	이병완	연세의대 세브란스병원 내분비내과	내분비학	기획, 운영
2	간사	강신애	연세의대 강남세브란스병원 내분비내과	내분비학	기획, 운영
3	위원	강선미	순천향의대 천안병원 내분비내과	내분비학	기획, 운영
4	위원	구민정	서울대학교어린이병원 간호과	간호과	연구, 집필
5	위원	김미경	계명의대 동산병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
6	위원	김상용	조선의대 조선대학교병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
7	위원	김수경	CHA의과학대 분당차병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
8	위원	김영은	고려대학교 안암병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
9	위원	김지민	세종충남대학교병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
10	위원	김혜진	아주의대 아주대학교병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
11	위원	문준성	영남의대 영남대학교병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
12	위원	민세희	울산의대 서울아산병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
13	위원	박정환	한양의대 서울병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
14	위원	배재현	한림의대 강남성심병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
15	위원	송윤주	가톨릭대학교 식품영양학과	식품영양학과	연구, 집필
16	위원	윤재승	가톨릭의대 성빈센트병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
17	위원	이우제	울산의대 서울아산병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
18	위원	이유빈	성균관의대 삼성서울병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
19	위원	전숙	경희의대 경희대학교병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
20	위원	전언주	대구가톨릭대학교병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
21	위원	최종한	건국의대 건국대학교병원 내분비내과	내분비학	기획, 운영
22	위원	황유철	경희의대 강동경희대병원 내분비대사내과	내분비학	연구, 집필

번호	직위	이름	소속	전문분야	역할
23	자문위원	고승현	가톨릭의대 성빈센트병원 내분비내과	내분비학	자문
24	자문위원	권혁상	가톨릭의대 여의도성모병원 내분비내과	내분비학	자문
25	자문위원	문민경	서울의대 서울특별시보라매병원 내분비대사내과	내분비학	자문
26	자문위원	한정훈	프렌닥터한내과	내분비학	자문
27	자문위원	김현정	고려대 근거중심의학연구소	근거중심의학	체계적문헌고찰
28	저자	구보경	서울의대 서울특별시보라매병원 내분비대사내과	내분비학	연구, 집필
29	저자	권혁상	가톨릭의대 여의도성모병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
30	저자	김성언	가톨릭의대 인천성모병원 소아청소년과	소아청소년과	연구, 집필
31	저자	김은숙	가톨릭의대 인천성모병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
32	저자	김재현	성균관의대 삼성서울병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
33	저자	김종화	세종병원 내과	내분비학	연구, 집필
34	저자	노지윤	고려의대 구로병원 감염내과	감염학	연구, 집필
35	저자	문선준	성균관의대 삼성서울병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
36	저자	문준호	서울의대 분당서울대학교병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
37	저자	배재현	서울의대 서울대학교병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
38	저자	송기호	건국의대 건국대학교병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
39	저자	안지윤	서울의대 서울특별시보라매병원 안과	안과	연구, 집필
40	저자	이지은	인제의대 일산백병원 소아청소년과	소아청소년과	연구, 집필
41	저자	임정현	서울대학교병원 급식영양과	영양과	연구, 집필
42	저자	조재원	삼성서울병원 영양과	영양과	연구, 집필
43	저자	진상만	성균관의대 삼성서울병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
44	저자	최지연	여의도성모병원 영양과	영양과	연구, 집필
45	저자	한유진	계명의대 동산병원 내분비내과	내분비학	연구, 집필
46	저자	홍용희	순천향의대 부천병원 소아청소년과	소아청소년과	연구, 집필
47	문헌검색	유민희	연세대학교 의과대학	전문사서	문헌검색

2) 체계적 참고문헌 검색

- 각 권고안마다 높은 질의 메타분석, 무작위대조군연구, 비무작위대조군연구를 기반으로 핵심질문을 선정한 후, 각 핵심질문에 해당되는 PICO (population/patient, intervention, comparison, outcome) 및 Keyword를 기준으로 검색을 진행함
- 검색기간: 2022년 7월 1일 ~ 2024년 5월 31일
- 검색원(데이터베이스): 국외 검색원으로는 PubMed, Cochrane, Embase를 사용하고, 국내 검색원으로는 KoreaMed를 사용함
- 언어: 한국어 및 영어를 대상으로 함
- 검색대상 (진료지침): 진료지침 검색의 경우, 국내 가이드라인 탑재 자료원으로는 대한당뇨병학회와 제2형당뇨병임상센터, 국외 가이드라인 탑재 자료원으로는 NICE, SIGN, JAPAN DIABETES ASSOCIATION, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, CANADIAN DIABETES ASSOCIATION, AACE/ACE, ACP: American College of Physicians 등 총 18개의 검색 자료원을 사용하여 근거기반 진료지침, 공식적 합의개발로 작성된 Consensus-based guideline, 그리고 개정판이 있는 경우 최신판을 중심으로 검색을 진행함. 진료지침관련 색인단어는 다음의 조합으로 검색함 (Guideline* or Practice guideline* or Clinical practice guideline* or Recommendation* or Consensus).
- 검색대상 (임상연구): 높은 질의 메타분석, 무작위대조군연구, 비무작위대조군연구를 대상으로 치료기간 12주 이상, 대상 50명 이상인 경우에 포함하였으며, 단 국내 당뇨병환자를 대상으로 한 연구는 제한없이 모두 포함함
- 문헌검색은 연세대학교 의과대학의 전문사서 유민희에 의해 체계적으로 수행함
- 모든 핵심 질문에 대한 검색어, 검색식 및 검색결과는 다음 진료지침 개정 작업의 연속성을 위해 파일 형태로 보관함
- 체계적문헌고찰을 통해 선별된 문헌에 대해서 Grading 및 문헌 정리 표를 작성함

3) 개발의 엄격성

- 근거문헌에 대해 집필진이 문헌 평가를 할 때 다음과 같은 내용을 잘 평가하기 위해 문헌평가 전문가와 함께 워크숍을 시행함.
 - 연구설계, 연구방법의 제한점, 바이어스에 대한 평가, 이익과 위해의 평가, 국내 적용 가능성 등
- 권고안에 대해 '이익(효능, 효과, 예방, 건강향상)-위해(부작용, 합병증, 비용 증가)-이득과 위해의 균형-다양한 대안 및 지침 사용 시 고려사항'을 기술 형식으로 통일하도록 함
- 본문 내용 기술 중간에 근거자료를 제시하고, 해당 근거는 참고문헌으로 소책터마다 정리함. 핵심적인 내용은 표 또는 그림으로 제시함.

4) 지침의 적용성

- 제시된 권고가 국내 일차의료기관에서 쉽게 현장 적용이 가능한지를 고려함.
- 일차의료기관에서는 당뇨병교육을 위한 전문가팀 구성이 어려운 점을 극복하기 위해, 의료현장에서 쉽게 사용할 수 있도록 요약본을 제작하고 홈페이지를 통해 자료집을 쉽게 열람할 수 있도록 함.

5) 개발과정 및 출판의 독립성

- 재정 독립성: 대한당뇨병학회 진료지침위원회에서 실무와 출판을 주도하여 대한당뇨병학회 기금으로 출간함.
- 이해상충 여부의 확인: 진료지침개발에 참여한 모든 구성원들의 잠재적인 이해상충 관계 유무를 확인하기 위해 지침 개발내용과 관련된 주제로 고용, 소유지분 혹은 주식보유, 연구비, 사례금을 받고 자문을 한 경우, 특정 기관 혹은 제약회사

의 지분이익이나 소독옵션과 같은 경제적 이익에 대한 권리를 제공받는 경우, 그리고 제약회사에서 공식/비공식적인 직함을 가진 경우에 대해 조사하였으며, 상충되는 혹은 잠재적인 이해관계가 없음을 '이해상충에 대한 이해관계 선언문' 저자 동의 확인함.

6) 권고안 채택을 위한 합의 방법

- 진료지침 집필그룹 전체가 참여하는 권고안 채택 워크숍을 통해, 집필그룹의 70% 이상이 동의한 경우 권고안으로 채택함.
- 2025년에는 두 차례에 걸쳐 유관 학회 및 관련 단체, 정부기관을 대상으로 진료지침 개정 관련 공청회 및 설명회를 진행함.

7) 진료지침 갱신 원칙 및 향후 계획

- 새로운 약물이나 치료법에 대한 양질의 근거가 명확한 경우, 권고안을 부분적으로 수정, 보완 또는 삭제하는 방법으로 부분 개정을 수행할 예정이며, 기본적으로는 매 2년마다 전체 개정을 진행하고 있음.
- 최신 연구의 신속한 업데이트를 위해 수시로 핵심질문을 수집하여 권고를 개발함. 개발이 필요한 핵심질문은 진료지침 위원회, 대한당뇨병학회 이사회, 대한당뇨병학회 회원 등 수시로 의견을 접수하며, 필요시 주기적으로 핵심질문 공모를 진행할 계획임.
- 대한당뇨병학회 2025 당뇨병 진료지침 제9판의 모든 내용과 형식을 영어로 번역한 '2025 Clinical Practice Guidelines for Diabetes Management in Korea: Recommendation of the Korean Diabetes Association'를 국문과 동시에 발표하여 국제 보급 및 확산 계획.
- 대한당뇨병학회 2025 당뇨병 진료지침 제9판에 추가하여, 진료현장의 현실을 반영한 근거를 바탕으로 전문가의 의견이 중심이 된 2형당뇨병의 약물치료에 대한 보다 실제적인 내용을 Consensus Statement 형식으로도 발표할 계획임.

8) 2025 당뇨병 진료지침(제9판) 인용 표시

(국문) 대한당뇨병학회; 2025 당뇨병 진료지침. 제9판.

(영문) Korean Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines for Diabetes. 9th ed. Seoul



14

대한당뇨병학회 당뇨병 진료지침 연혁

01. 대한당뇨병학회 당뇨병 진료지침 연혁

연도	역사	연도	역사
1990년 5월	《당뇨병의 진료지침》발간 - 약물위원회 (110p) (제1판)	2011년 11월	《당뇨병 진료지침 매뉴얼-4종》발간
1995년 5월	《당뇨병의 진료지침서》발간 - 약물위원회 (93p) (제2판)	2013년 11월	《당뇨병 진료지침 2013 update》소책자 발간 (79p)
2006년 8월	KDA 진료지침 TFT 구성	2015년 11월	《당뇨병 진료지침 2015》대책자 (150p), 소책자 (244p) 발간 (제5판)
2007년 11월	《당뇨병 진료지침 2007》- 진료지침 TFT (177p) (제3판)	2017년 10월	《제2형당뇨병 약물치료 2017》리플렛 발간
2010년 1월	진료가이드라인 특별위원회 (진단, 역학, 치료소위원회 통합)	2019년 5월	《당뇨병 진료지침 2019》대책자 (169p), 소책자 (95p) 발간 (제6판)
2010년 2월	진료지침위원회가 정식위원회로 신설	2021년 5월	《당뇨병 진료지침 2021》발간 (제7판)
2011년 5월	《당뇨병 진료지침 2011》발간 (244p) (제4판)	2023년 5월	《당뇨병 진료지침 2023》발간 (제8판)

제1판

당뇨병학회 창립 20주년을 맞은 기념사업의 하나로 대한당뇨병학회 약제위원회에서 1990년 5월에 ‘당뇨병의 진료지침’이 발간되었다. 당뇨병의 진단과 분류, 2형당뇨병의 병인, 2형당뇨병의 치료, 환자의 치료에 도움을 주기 위한 기법, 당뇨병합병증의 예방과 대책 등 총 5개 장의 구성된 110 페이지 분량의 소책자로, 대한당뇨병학회에서 처음 발표된 당뇨병 진료지침서로 큰 의미가 있다.

제2판

당뇨병환자의 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 당뇨병환자의 특성에 맞춘 《당뇨병 진료지침(Treatment Guideline for Diabetes)》 제3판이 2007년 11월 1일 출간됐다. 진료실 현장에서 당뇨병환자의 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 의미를 찾을 수 있었다. 진료지침서의 저술에는 학회에서 총무, 수련, 교육, 식품영양, 약제 및 보

험법제 등 위원회 외에도 진단, 치료, 역학 등의 소위원회, 운동, 신경병증, 대사증후군, 노인당뇨병, 체도이식 등 소연구회, 기초 통계TFT 등이 총 망라되어 참여했다. 또한 미국, 일본, 캐나다 등의 해외 당뇨병학회와 IDF가 개발한 당뇨병 진료지침들이 포괄적으로 검토됐으며, 일차적으로 마련된 진료지침을 토대로 두 차례의 워크숍을 개최하여 개발된 권고가 수정, 보완됐다. 각 장은 권고-배경-참고문헌 순으로 기술하였고, 특히 권고는 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 2형당뇨병을 중심으로 우리나라 당뇨병환자의 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 △저혈당관리 △특별한 상황에서의 관리(아픈 날, 여행 등) 등에 대해 설명했다. 이어지는 제3부 당뇨병과 합병증에서는 △심혈관질환위험인자 평가△이상지질혈증△고혈압 △항혈소판제△금연 △당뇨병성신증 △당뇨병성신경병증 △당뇨병성 망막병증 △당뇨병과 발관리를 다뤘고, 제4부 당뇨병의 특수상황 편에서는 △당뇨병의 급성 합병증 △입원 및 중증질환 시 혈당관리 △당뇨병환자에서의 암 선별검사 △소아청소년기 당뇨병 △당뇨병과 임신 (임신성당뇨병) △노인당뇨병 △당뇨병과 수술 전후 관리에 대해 다뤘다. 이와 함께 부록으로 △체장 및 체도이식 △당뇨병환자에서 베리아트릭 수술 △노인당뇨병환자의 운동 △임상영양요법 △당뇨병 자가관리 △당뇨병성 말초신경병증 등에 대해 설명했다. 약제편에서는 복잡한 약제 사용 원칙을 한 눈에 이해하기 쉽도록 알고리즘을 추가하였다. 개정판에서는 새롭게 부록을 추가하였는데, 혈당조절에 있어서 당뇨병교육이 치료의 핵심임에도 불구하고 일차진료의가 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 당뇨병환자들을 교육할 수 있도록 교육자료(당뇨병 치료 매뉴얼, 총 4권)를 제공하였다. 진료지침 개정판의 영문지침서를 대신하여 종설 원고 형태로 대한당뇨병학회지에 발표하였다.

제5판

기존의 당뇨병 진료지침을 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 2형당뇨병 선별 및 진단 검사’를 통합하였고, ‘대사증후군의 진단기준’은 삭제하였으며, 제2부 당뇨병의 관리에서는 성인 1형당뇨병환자의 혈당조절 목표를 7.0% 이하로 하는 내용이 추가되었다.

당뇨병 치료에서는 1형당뇨병환자의 인슐린치료 부분이 추가되었으며, 2형당뇨병환자의 경구약제 단독요법 시 초기 치료로 메트포민을 우선적으로 사용하도록 하였다. 2형당뇨병환자의 주사제 치료를 인슐린 및 GLP-1수용체 유사체로 재구성하였고, 2형당뇨병치료 알고리즘의 약제배열은 국내임상자료 여부, 다빈도 처방 약제 및 부작용(체중증가, 저혈당 등)이 우선적으로 고려되었다. 제3부 당뇨병과 합병증에서는 당뇨병성신증의 단백뇨의 진단기준을 수정하였고, 당뇨병성망막병증에서는 정기검사 기준과 당뇨병성 황반부종에 대해 항혈관내피세포성장인자 치료를 시행하는 내용을 추가하였다. 제4부 당뇨병의 특수상

황에서는 입원 및 중증질환 시 혈당관리와 노인당뇨병에 대한 내용이 보장되었다. 2017년도에는 약제와 관련된 내용만으로 국한하여, 2015-2017년에 발표된 문헌검색 및 문헌평가 후 《2형당뇨병 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, 심혈관질환위험)을 기준으로 평가하였다. GLP-1수용체작용제도 단독요법으로 사용할 수 있도록 하였다.

제6판

2019년 당뇨병 진료지침 제6판은 성인 1형, 성인 2형당뇨병, 소아, 청소년 2형당뇨병과 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, '당뇨병환자의 비만 관리', '소아 및 청소년의 2형당뇨병관리' 편을 신설하였다. '금연, 당뇨병 자가관리교육, 특별한 상황에서의 관리, 당뇨병환자에서의 암 선별검사' 등은 '당뇨병환자의 포괄적관리' 편을 신설하여 이에 포함시켜 기술하였다. 당뇨병환자의 약제선택 알고리즘, 인슐린치료 알고리즘을 업데이트 하였고, 고혈압 관리, 이상지질혈증증관리에 대한 알고리즘을 신설하였으며, 당뇨병환자의 포괄적관리를 위한 점검사항을 표로 정리하였다. 제6판은 부의 구분 없이 총 27개 장으로 구성하였고, 요약하여 영문 종설원고의 형태로 대한당뇨병학회 학회지에 발표하였다. 진료지침의 확산과 배포를 위해 대한당뇨병학회 학술대회와 각종 연수강좌, 연구회 세미나 등에서 활발하게 홍보하였고, 일차진료의를 대상으로 진료지침 활용에 대해 설문조사를 실시하여 이후 지침 제작 시 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 권고를 발표하기로 하였다. 2019년 10월에는 메트포민 사용과 관련된 지침(신기능에 따른 메트포민 사용, 조영제 사용 시 메트포민 사용)을 대한신장학회와 공동으로 당뇨병학회 학술대회에서 발표하고 논문을 출판하였으며, 2020년 5월에는 2형당뇨병환자에서 신기능에 따른 SGLT2억제제 사용에 대해 대한신장학회 협연위원회와 공동으로 체계적인 문헌고찰과 함께 권고를 개발하여 춘계학술대회에서 발표하고 논문을 출간하였다.

제7판

'2021당뇨병 진료지침'의 근거수준은 연구설계에 따라서 구분하였고 권고범위는 대상자 중 권고의 적용범위에 따라, '일반적 권고'(대부분 환자에게 적용함)와 '제한적권고'(일부 환자에게 해당조건에 따라 제한적으로 적용함)의 2가지로 분류하였다. 개정된 내용에 한하여 원고의 기술방식을 근거수준-이득-위해- 이득과 위해의 균형-다양한 대안, 지침 사용 시 고려사항-참고 문헌으로 기술하였으며 개정된 "당뇨병학 용어집(제4판, 2021)"을 기준으로 용어 전체를 수정 및 통일하였다. 당뇨병환자의 포괄적관리를 위한 점검사항을 요약본 부록에 표로 정리하였고, 당뇨병 약물치료는 경구약물과 주사제를 통합하였고, 혈당조절 중심에 따른 약물선택과 동반질환 유무에 따른 약물선택을 분리하여 권고하였다. 업데이트된 진료지침은 진료현장에서 보급 및 활용도를 높이기 위해 온라인 기반의 임상결정 보조수단과 함께 개발하여 대한당뇨병학회 홈페이지를 통해 게시하였으며, "비알코올지방간질환", "연속혈당측정과 인슐린펌프"편을 신설하여 총 28개의 장으로 구성되었고, 개정 내용으로 영문 종설원고를 대한당뇨병학회지에 발표하였다.

제8판

'2023당뇨병 진료지침'의 근거수준과 권고범위, 원고 기술방식, 발간형식은 '2021 당뇨병 진료지침' 기준과 동일하게 진행하였다.

2023 당뇨병 진료지침 요약본에는 진료 시 참고할 수 있도록 당뇨병환자의 포괄적관리, 의학영양요법 적용의 실제, 운동요법 적용의실제, 당뇨병 예방 및 관리를 위한 10개 건강 생활수칙-십사일강, 당뇨병 치료약물의 종류, 인슐린주사법을 부록으로 포함하였고 2형당뇨병 약물치료는 경구약물과 주사제를 통합하여 하나의 알고리즘으로 제시하였다.

당뇨병 선별검사에서 국민건강영양조사(2016-2020) 및 국민건강보험공단 표본코호트(20122017) 데이터를 활용한 단면연구를 통해 35세 이상 성인과 위험인자가 있는 19세 이상 모든 성인에서 당뇨병 선별검사를 권고하는 것으로 변경하였고, 의학영양요법에서 장기적인 이득이 입증된 지중해식, 채식, 저지방, DASH, 저탄수화물식 식사패턴은 개별화한 목표와 선호에 따라 적용할 수 있음을 권고하였다. 2형당뇨병의 약물치료에서 새로 발표된 SGLT2억제제와 GLP-1수용체작용제의 임상연구를 기반으로 심부전이나 만성신장질환이 있는 당뇨병환자에서 당화혈색소 수치와 무관하게 SGLT2억제제의 우선 사용을 권고하고 금기나 부작용이 없는 한 유지하도록 하고 주사제 기반의 병용요법을 고려할 때 기저인슐린 보다 GLP-1수용체작용제를 우선 권고하였고 GLP-1수용체작용제 또는 기저인슐린 단독으로 목표혈당에 도달하지 못할 경우 두 약물을 병용할 수 있도록 권고하였다. 당뇨병환자의 혈압조절 목표를 140/90 mmHg 미만으로 권고하였고, LDL콜레스테롤의 조절목표를 결정하기 위해 심혈관질환 및 표적장기손상(알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만, 망막병증, 좌심실비대)을 포함한 동반질환, 주요심혈관질환 위험인자(연령, 관상동맥질환 조기발병 가족력, 고혈압, 흡연, HDL콜레스테롤 40 mg/dL 미만), 당뇨병 유병기간을 먼저 파악하도록 하였다. 심혈관질환을 동반한 경우 LDL콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만, 그리고 기저치보다 50% 이상 감소하도록 권고하고 유병기간이 10년 이상이거나 주요심혈관질환 위험인자 또는 표적장기손상을 동반한 경우 LDL콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만으로 조절하고, 특히 표적장기손상이나 3개 이상의 주요심혈관질환 위험인자를 동반한 경우 LDL콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만으로 조절할 수 있도록 하였다. 당뇨병 유병기간이 10년 미만이고 주요심혈관질환 위험인자를 동반하지 않은 경우 LDL콜레스테롤 농도를 100 mg/dL 미만으로 조절하도록 하였다.

이와 같이 대한당뇨병학회 진료지침위원회는 수준 높은 당뇨병 진료지침을 제작 및 개정하고, 진료지침을 토대로 지침사용 당사자(의료진), 당뇨병환자, 당뇨병관련 보건정책을 수행하는 정부기관과의 협력을 통해 국내 당뇨병 치료 수준의 향상에 기여하기 위해 노력하고 있다.

02. 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)

당뇨병관리에 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 알고리즘 개발사업을 하였다. 2007년 당뇨병의 진단 및 분류 권고를 완성하여 문헌화하였다.

진단소위원회의 주요 사업은 △당뇨병, 공복혈당장애, 임신성 당뇨병 등의 진단기준 확립 △당뇨병 선별검사의 기준 혹은 발병 위험도 알고리즘 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 데이터베이스구축 △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 되고자, ‘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 당뇨병환자의 치료현황에 대한 분석결과를 2000년에 발표하였다. 그 후 2004년 상시 기구로써 다시 구성된 치료소위원회는 2004년 8월 27일 제1차 워크숍을 개최하여, 당뇨병환자 치료에 대한 컨센서스 개발과 약물을 사용하지 않은 초치료 당뇨병환자의 치료 권고를 준비하기 시작하였다. 그러나 국내 자료 부족이 심각함에 따라 당뇨병 치료현황과 당뇨병환자의 고혈압 치료현황에 대하여 조사 작업을 했고, 그 결과를 2004년 추계학술대회에서 발표하였다. 여기서 최근 진단된 내당능장애와 당뇨병환자에 대한 치료경향과 당뇨병환자에 대한 치료 권고를 도출했으나, 이때가 우리나라 당뇨병환자의 치료 권고 개발이 본격적으로 이루어지기 시작한 시기라고 볼 수 있다. 그리고 2007년 여러 위원회들과 공동으로 제작한 대한당뇨병학회 치료 권고에서 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.

03. 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 당뇨병 진료지침 개발의 인프라 구축 △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 당뇨병 진료지침을 작성하고 있다.

개발된 진료지침은 사용자 내부검토와 외부 자문단체, 외부 전문학회의 검토와 공청회를 거쳐 확정된 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 당뇨병환자 치료의 수준을 높이기 위해 기여하고 있다. 또한 한국의 당뇨병 진료지침의 논거가 될 수 있는 중요한 연구들을 주도적으로 기획하고 수행하여 한국형 근거기반 당뇨병 진료지침의 초석을 만들기 위해 노력하고 있다.

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

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	송복레	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

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

2022-2023 진료지침위원회 위원

번호	직위	이름	소속
1	이사	문민경	서울대학교 보라매병원 내분비내과
2	간사	최종한	건국의대 건국대학교병원 내분비내과
3	위원	고정해	인제대학교 해운대백병원 내분비내과
4	위원	김남훈	고려의대 안암병원 내분비내과
5	위원	김수경	CHA의과학대 분당차병원 내분비내과
6	위원	김현진	충남의대 충남대학교병원 내분비내과
7	위원	김혜진	아주의대 아주대학교병원 내분비내과
8	위원	노정현	인제의대 일산백병원 내분비내과
9	위원	민세희	울산의대 서울아산병원 내분비내과
10	위원	박종숙	연세의대 강남세브란스병원 내분비내과
11	위원	양예슬	서울의대 서울대학교직장부속의원 내분비내과
12	당연직	이경애	전북의대 전북대학교병원 내분비내과
13	위원	이민영	연세의대 세브란스병원 내분비내과
14	위원	이상열	경희의대 경희의료원 내분비내과
15	위원	이유빈	성균관의대 삼성서울병원 내분비내과
16	위원	전숙	경희의대 경희의료원 내분비내과
17	위원	허규연	성균관의대 삼성서울병원 내분비내과
18	자문위원	고승현	가톨릭의대 성빈센트병원 내분비내과
19	자문위원	권혁상	가톨릭의대 여의도성모병원 내분비내과
20	자문위원	김대중	아주의대 아주대학교병원 내분비내과
21	자문위원	김재현	성균관의대 삼성서울병원 내분비내과
22	자문위원	김현정	고려대학교 근거중심의학연구소
23	자문위원	윤석기	천안엔도내과

2025 당뇨병 진료지침 제9판

Clinical Practice Guidelines for Diabetes

인쇄 2025년 7월 29일

발행 2025년 7월 29일

발행인 차봉수

편집인 이병완

발행처 대한당뇨병학회

서울시 마포구 마포대로 109

롯데캐슬프레지던트 101동 2104호

전화 02-714-9064

팩스 02-714-9084

만든 곳 서울메드쿠스

서울특별시 강동구 천호대로 1073

전화 02-516-2616

ISBN 979-11-980274-5-0

정가 30,000원