

스테로이드 투여환자의 혈당관리

서성환, 박미경

동아대학교병원 내분비내과

Management of Steroid-induced Hyperglycemia

Sunghwan Suh, Mi Kyoung Park

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Dong-A University Medical Center, Busan, Korea

Abstract

Steroids are widely used as potent anti-inflammatory and immunosuppressive drugs to treat a wide range of diseases. However, they are also associated with a number of side effects including new-onset hyperglycemia in patients without a history of diabetes mellitus or severely uncontrolled hyperglycemia in patients with known diabetes mellitus. This negative effect is believed to be caused by a variety of factors, including increased insulin resistance, increased glucose intolerance, reduced beta-cell mass from beta-cell dysfunction, and increased hepatic insulin resistance leading to impaired suppression of hepatic glucose production. Steroid-induced hyperglycemia is important in clinical practice because it has been associated with deleterious effect on prognosis. However, there is no scientific evidence regarding the consequences of corticosteroid-induced hyperglycemia and clinical studies investigating the effects of prevention and correction of the condition are lacking. Similar to non-steroid-related diabetes, the principles of early detection and risk factor modification apply. Challenges in the management of steroid-induced diabetes stem from wide fluctuations in post-prandial hyperglycemia and the lack of clearly defined treatment protocols. Together with, or after, life style measures, hypoglycemic drug with important insulin sensitizer effects is indicated. Other oral hypoglycemic drugs or insulin therapy can be considered as the drug of choice. These treatments may provide additional long-term survival benefit and improve glycemic control.

Keywords: Corticosteroids, Diabetes mellitus, Hyperglycemia

Corresponding author: Mi Kyoung Park

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Dong-A University Medical Center, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea, E-mail: pmk02@dau.ac.kr

Received: Jul. 30, 2016; Accepted: Aug. 1, 2016

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

Copyright © 2016 Korean Diabetes Association

서론

스테로이드는 20세기 중반부터 치료목적으로 사용되기 시작한 이후 항염증 및 면역억제효과가 증명되어왔다. 따라서 현재 만성 폐질환, 급성 통풍, 각종 악성종양 및 뇌수막염과 같은 수많은 질병들을 치료하기 위한 목적으로 널리 사용되고 있다[1]. 실제로 일반인의 0.9%가 스테로이드 치료를 받고 있으며, 70~79세의 고령층에서 가장 많이 (2.5%) 스테로이드 치료를 받고 있으며 환자들의 1/4은 6개월 이상 장기간 치료를 받는다는 보고도 있다[2]. 최근에 새로운 면역억제제들이 개발되어 이식환자들의 치료에 이용되고 있지만[3], 과거 1996년에서 2000년간 신장이식을 받은 환자들의 97%가 면역억제제로 스테로이드를 사용했다는 보고도 있었으며[4], 류마티스 질환 환자의 50%가 만성적인 스테로이드치료에 노출되어 있다[5].

스테로이드의 치료적 장점에도 불구하고, 많은 단점들을 가지고 있다. 그 중에서 이미 60년 전에 보고된 스테로이드 유발성 당뇨병(steroid-induced diabetes mellitus, SIDM)은 널리 알려진 부작용이다[1,6]. 스테로이드는 이미 당뇨병이 있는 환자들의 혈당을 악화시킬 뿐만 아니라, 진단되지 않은 당뇨병을 드러내기도 하고, 새로운 SIDM의 발생을 촉발하기도 하는데 이것들은 모든 스테로이드의 대표적인 합병증이다[2]. 게다가 대부분의 당뇨병이 없는 환자들에서는 스테로이드 치료중단 후 혈당이 정상으로 회복되는 것으로 알려져 있지만, 모든 환자에게 해당하는 것은 아니며, 회복되지 않는 환자들의 경우에는 당뇨병 발생에 대한 집중적인 경과관찰이 필요하다[7]. 게다가 스테로이드는 당뇨병 이외에도 고혈압과 골다공증과 같은 다른 대사질환들도 유발하는 것으로 알려져 있다[2].

이렇게 스테로이드는 임상현장에서 다양하게 사용되고 있음에도 불구하고, SIDM의 발생기전과 진단 및 치료에 대한 연구결과들은 매우 제한적이다. 또한 이러한 질환의 빈도, 예방 및 각각 다른 치료의 효과를 비교한 전향적인 연구도 부족한 실정이다. 종합적으로 SIDM의 진단과 치료는 동반된 합병증과 환자 삶의 질에 부정적인 영향을 끼침에도

불구하고 의료진들에 의해서 저평가되고 있다[2]. 따라서 저자들은 본 글에서 SIDM의 병태생리와 진단 및 치료에 대해서 정리하고자 한다.

유병률

스테로이드로 유발된 2차성 고혈당의 유병률이 12%라는 보고도 있었지만[8], 다른 연구들에서는 서로 다른 결과들을 발표하였다[4,9,10]. 결국 정확한 유병률이 알려져 있지 않아 일반의사들뿐만 아니라 내분비 전문의들에게도 어려운 점이 많다[7]. Gulliford 등[11]은 일차진료 환자들 중에서 당뇨병을 처음 진단받은 환자들의 2%가 스테로이드 복용과 연관성이 있음을 보고하였으며, 장기이식후 스테로이드 치료를 받은 환자들에서 비정상적인 당대사를 보이는 비율은 17~39%로 보고되었다[12]. 류마티스 관절염으로 치료 중인 환자들에서는 더 높은 유병률을 보이고 있다[13]. 최근 여러 연구들을 종합한 메타분석에서 스테로이드 유발성 고혈당 및 당뇨병의 빈도는 각각 32.3%와 18.6%로 보고하였다[14]. SIDM의 발생에는 스테로이드 치료의 기간과 역가(potency) 및 절대량 모두가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. Gurwitz 등[15]은 하루 히드로코르티손(hydrocortisone) 용량 50 mg, 100 mg, 120 mg 이상으로 치료받은 환자들에서 당뇨병 약물치료가 필요한 교차비(odds ratio)를 대조군과 비교하여 계산한 결과, 각각 3.02, 5.82, 10.35였다. 이후 많은 연구들에서 스테로이드 치료가 당뇨병을 일으키는 교차비가 1.36~2.31에 이른다고 보고하였다[11].

이런 고혈당의 발생이 기존에 진단되지 않은 당뇨병의 발현이라고만 할 수 없다. 건강인을 대상으로 한 여러 실험연구들에서도 당대사 이상이 관찰되었으며 과거 당뇨병과 거력이 없이 스테로이드 치료를 받은 입원환자들에서도 고혈당(혈당 > 200 mg/dL 기준)의 빈도가 50% 이상이나 되었다고 한다[9]. 하지만 스테로이드를 사용하는 모든 환자들에서 당뇨병이 발생하지는 않는데 이것은 스테로이드에 취약한 집단들에게 잘 발생한다는 것을 의미한다. 따

라서 SIDM의 위험인자들을 분석한 연구들이 발표되었다 [1,2,10,16]. 이 연구들에서 확인된 위험인자들에는 스테로이드 치료의 용량과 기간, 연령, 체중, 내당능장애 과거력, 과거의 인슐린감수성 감소 또는 인슐린분비능 저하 소견, 당뇨병의 가족력 및 인종 등이 있으며 성별은 상관성이 없는 것으로 알려져 있다. 이러한 SIDM의 위험인자들은 Table 1에 정리되어 있다. 스테로이드 각각의 성질과 작용 시간에 따라서 혈당에 미치는 영향이 다르게 나타나며, 경구 및 정맥주사 이외에도 국소치료, 흡입치료, 근육 및 관절강 내 주사 시에도 혈당에 영향을 나타낼 수 있다[11].

병태생리

스테로이드가 포도당항상성(glucose homeostasis)에 끼치는 효과는 매우 복잡하며 아직까지 완벽하게 이해되고 있지는 않다. 하지만 인슐린저항성의 증가, 간에서의 당신생 증가 그리고 췌장 베타세포에서의 인슐린 분비 및 생산 장애들이 스테로이드가 고혈당을 일으키는 기전에 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다[17-19]. 스테로이드의 혈당에 대한 대사적인 효과는 인슐린 신호전달체계(insulin-signaling cascade)의 여러 가지 단계에 작용하는 것으로 알려져 있다[7]. 건강한 자원자들에게 7일간 프레드니솔론(prednisolone)을 투약한 경우, 인슐린 클램프 방법으로 측정한 인슐린감수성이 50%나 감소되는 것을 확인하였다 [20]. 그리고 스테로이드는 근육과 지방에 작용하여 말초에서의 포도당 흡수를 감소시킨다[21,22]. 간은 당대사에 있

어서 매우 중요한 역할을 담당하고 있는데, 스테로이드는 간에서 탄수화물 대사를 관장하는 유전자들에 직접적으로 작용하여 포도당신합성(gluconeogenesis)을 증가시켜 내인성 포도당 생성을 증가시킨다[21,23]. 스테로이드는 췌장 베타세포의 인슐린 생산과 분비를 직접적으로 억제하는데[24,25] 이 억제 정도는 스테로이드의 용량과 노출기간에 비례한다[26]. 또한 스테로이드는 근육의 단백질 분해와 지방세포의 지질분해(lipolysis)를 촉진하여 체성분을 변화시키고 전신적인 인슐린저항성을 유발하고 혈중 포도당 농도를 올린다[17]. 앞에서 언급한 기전들 이외에도 치료 중인 염증성 질환이 간접적으로 췌장 세포의 기능 이상을 유발할 수도 있다[12].

임상경과

SIDM이 임상적으로 중요한 이유는 여러 가지가 있다. 첫째, 임상적으로 매우 흔하며 고혈당이 심해서 입원치료가 필요한 경우도 종종 볼 수 있다. 게다가 환자의 재원기간도 연장시키고 응급실 방문이 반복될 수 있다. 둘째, 스테로이드로 인한 고혈당은 감염의 기회도 높여서 환자의 예후에 불량한 영향을 줄 수 있다. 마지막으로 스테로이드로 인한 일시적인 고혈당도 환자의 사망률과 합병증 발생에 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[27-29]. 스테로이드 40 mg 이상의 용량을 2일 이상 투여받은 입원환자의 대부분에서 고혈당이 발생하고 스테로이드는 이미 당뇨병을 가지고 있는 환자들의 혈당도 악화시킨다[12]. 스테로이드는

Table 1. Predictors of steroid-induced hyperglycemia

Higher dose of steroid treatment (prednisolone >20 mg, hydrocortisone > 50 mg, dexamethasone > 4 mg)
Longer duration of steroid treatment
Advanced age
High body mass index
Previous glucose intolerance, impaired glucose tolerance
Personal history of gestational diabetes or previous steroid-induced hyperglycaemia
Family history of diabetes mellitus
estimated glomerular filtration rate < 40 mL/min/1.73 m ²

고삼투압성 고혈당 증후군(hyperosmolar hyperglycemic nonketotic syndrome)의 유발인자이다. 그리고 SIDM의 경우, 정맥 수분공급과 인슐린 치료를 위해서 입원치료가 필요한 경우가 많다[29]. 원인과 상관없이 입원환자에서의 고혈당은 불량한 예후와 재원기간의 연장 및 감염의 위험성을 높인다[19,28]. 또한 장기이식 환자에서의 새로운 당뇨병 발생은 이식장기뿐만 아니라 환자의 예후에도 불량한 영향을 끼칠 수 있다[30].

프레드니손(prednisone) 또는 프레드니솔론 경구 투약 이후, 혈중농도는 1시간 이내에 최고치에 도달하고 혈중 반감기는 2.5시간이다. 프레드니손과 프레드니솔론의 최대효과는 4~8시간째에 나타나며 작용시간은 대략 12~16시간이다[31]. 당뇨병 환자에서 관절강 내로 주사하는 스테로이드(triamcinolone 등) 치료의 경우, 혈당이 2시간째부터 상승하기 시작해서 2~24시간째 최대 효과를 나타내며, 작용시간은 일반적으로 2~3일이지만 최대 5일까지 연장될 수 있다[32]. 이와 같이 스테로이드도 약제의 특성에 따라서 혈당에 미치는 영향도 다양하며, 치료 스케줄과 용량 및 방법에 따라서 혈당에 대한 영향이 다르다[2]. 따라서 각 약제의 특성과 혈당에 대한 영향을 잘 알고 있어야 환자에게 가장 적절한 진단과 치료방침을 수립할 수 있을 것이다.

진단과 정의

SIDM은 당뇨병 과거력이 없는 환자들에서 스테로이드 치료로 인해서 비정상적으로 혈당이 상승하는 경우를 정의하는데, SIDM의 진단 역시 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)의 일반적인 당뇨병 진단 기준을 따르고 있다[33]. 그 기준은 8시간 공복혈당혈당이 126 mg/dL 이상 또는 75 g 경구포도당유발검사 후 2시간 혈장혈당이 200 mg/dL 이상 또는 당화혈색소(HbA1c) 6.5% 이상이다. 또한 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)와 혈장혈당이 200 mg/dL 이상인 경우에도 당뇨병의 진단기준에 해당한다.

일반적으로 스테로이드로 인한 고혈당은 식후고혈당의

상승을 유발한다[34]. 프레드니손으로 치료받은 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease) 환자에게 지속혈당감시(continuous glucose monitoring)를 통해서 살펴본 연구에서 고혈당의 대부분은 점심 및 저녁식 후 이후에 관찰되었다[35]. 스테로이드를 아침에 한번 투약하는 경우에는 고혈당이 오후나 저녁 특히 식사 후에 두드러지게 된다. 하지만 스테로이드를 하루에 수차례 나누어서 투약한다면, 고혈당이 온종일 관찰되었지만 역시나 식후 고혈당이 두드러질 것이다[2]. 따라서 대부분의 스테로이드 치료의 경우 공복혈당 측정은 스테로이드로 인한 고혈당 및 당뇨병 진단을 과소평가할 위험성이 크다[12]. 따라서 조기 진단을 위해서는 Table 1과 같은 고위험군 환자에서는 스테로이드 치료 중 지속적인 혈당측정을 하고[7], 진단을 위해서는 경구포도당유발검사(oral glucose challenge test)를 시행할 것을 권장하고 있다[36]. 하지만 경구포도당유발검사는 검사시행이 불편할 뿐만 아니라 공복혈장혈당 검사의 한계로 완벽한 진단방법이 될 수는 없다. 당화혈색소는 검사의 특성상 최근 단기간 스테로이드 치료를 받은 경우에는 제한적이지만, 스테로이드 치료를 2개월 이상 받은 환자의 경우에는 유용할 수 있다[7]. 결론적으로, 대부분의 환자에서 가장 유용한 진단기준은 임의 혈장혈당이 200 mg/dL 이상인 경우이다[2]. 특히 이미 당뇨병이 있거나 고위험군인 환자들의 경우에는 저용량의 스테로이드 치료 중에도 선별검사를 해볼 필요가 있다[2]. 하지만 고용량 스테로이드 치료를 받고 있는 입원환자의 24%가 전혀 혈당측정을 하지 않고 있는 것이 현실이다[9]. 아직까지 적절한 선별검사 횟수에 대한 기준은 없으나 일부 저자들은 당뇨병이 있거나 SIDM 고위험군인 환자에서 일주일에 1~2회 점심식사 후 2시간 모세관 혈당(capillary blood glucose) 측정을 권유하였다[7]. ADA는 스테로이드와 같이 고혈당을 유발하는 약물치료를 받고 있는 환자들이 혈당측정을 받도록 권유하고 있으며[27], 미국내분비학회(Endocrine Society)는 당뇨병 유무와 관계없이 모든 입원환자들에게 입원 당시 혈장혈당 검사를 시행하도록 권유하고 있다[28]. 이런 접근방식을 통해서 새로운 당뇨병을 조기에 진단하고 빠르게 치료하여

합병증을 최소화시킬 수 있다는 장점이 있겠다. Gonzalez-Gonzalez 등[37]은 SIDM이 스테로이드 치료 후 2~4주 사이에 발생하는 경우가 50% 이상으로 이 기간까지 지속적인 혈당검사가 필요하다고 주장하였다.

치료

혈당변동성은 심혈관질환 및 사망률을 증가시키는 위험인자[38]로 스테로이드 치료를 받고 있는 환자들에서 혈당변동성을 최소화시키는 노력이 환자에게 가장 큰 도움이 될 것으로 기대하고 있다. 하지만 진단과 마찬가지로 SIDM의 치료목표에 대한 제대로 된 권고안이 없다[2]. 임상 의사의 입장에서 저자들은 SIDM의 경우에도 일반적인 당뇨병의 치료목표[27,28]와 마찬가지로 저혈당 없이 혈장혈당 < 180 mg/dL를 목표로 할 것을 권장한다. 일반적인 제2형 당뇨병의 치료와 마찬가지로 각 약제의 특성과 효과를 고려하여 운동 및 식이조절 등 생활습관교정과 함께 병행할 것을 권유한다. 일반적으로 많이 사용하고 있는 인슐린감수성개선제(insulin sensitizer)인 메트포르민(metformin) 및 티아졸리디네돈(thiazolidinedione) 치료[11,39] 이외에도 설폰요소제(sulfonylureas) 및 glinide 계열 약제를 고려할 수 있다[2,7]. 최근 dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) 억제제 및 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 수용체 유사체를 이용한 연구들도 보고되고 있다. 경구혈당강하제로 조절이 되지 않거나 심한 고혈당인 경우에는 인슐린 치료가 필요하다[40-42]. 또한 이식 후 발생한 SIDM의 경우에는 다른 약제들을 함께 복용 중인 경우가 많으므로 약제끼리의 상호작용도 잘 고려해서 치료약제를 선택해야 한다. 그러나 아직까지 특정 약제나 치료가 다른 약제나 치료에 비해서 우월하다는 비교 연구도 부족한 실정이다[2]. 현재까지 보고된 각각의 치료들에 대해서 좀 더 자세하게 알아보면 다음과 같다.

비약물적 치료

다른 모든 종류의 당뇨병과 마찬가지로 첫 번째 치료는

운동과 영양관리를 통한 혈당조절이다. 특히 식후고혈당이 두드러진 SIDM에서 식이조절은 매우 중요한 치료법이다[18].

경구혈당강하제

이론적으로 모든 종류의 경구혈당강하제를 사용할 수 있지만 SIDM의 특성상 빠르게 작용하면서 식후혈당을 조절할 수 있는 약제를 선택하면 치료에 유리하다. 하지만 많은 연구들에서 경구약제만으로는 SIDM에 대한 혈당조절이 불량하고 저혈당이 자주 발생한다는 보고가 있었다[19]. 따라서 처음 SIDM을 진단받은 환자들과 기존에 당뇨병이 있었지만 경구약제로 조절이 잘 되었던 환자 또는 공복혈장혈당이 200 mg/dL 미만인 환자의 경우에 경구혈당강하제 치료를 고려해 볼 수 있겠다[2].

인슐린감수성개선제

스테로이드의 고혈당 유발기전에는 인슐린저항성이 관여하므로 비약물적 치료와 함께 인슐린감수성개선제인 메트포르민 또는 티아졸리디네돈 치료가 1차 치료제로 유용하게 고려될 수 있으며, 특히 만성적으로 저용량의 스테로이드 치료를 받는 환자들에게 도움이 될 수 있다[1]. 메트포르민과 티아졸리디네돈의 장점은 인슐린저항성 개선 효과와 낮은 저혈당 위험성이다. 게다가 메트포르민은 가격도 저렴한 장점을 가지고 있다. 하지만 많은 환자들이 젖산혈증(lactic acidosis) 발생 위험으로 메트포르민 사용이 금기시되는 저산소증 또는 신부전 상태에서 스테로이드 치료가 시행되고 있다. 이런 경우에는 티아졸리디네돈이 도움이 될 수 있는데, 이 약제는 인슐린 저항성 개선뿐만 아니라 스테로이드의 췌장베타세포에 대한 부정적인 효과도 개선시키는 것으로 알려져 있다[39]. 실제로 장기이식 환자에서 발생한 SIDM에서 피오글리타존(pioglitazone)의 사용이 제안되었으며, 다른 약제들과 병행치료를 통해서 임상적인 효과를 입증하였다[43]. Vu 등[44]은 메트포르민과 티

아졸리디네디온 병합치료가 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia) 환자의 생존을 개선에도 효과가 있음을 증명하였다. 하지만 이런 유용함에도 불구하고 두 약제 모두 작용시간이 느리다는 단점 때문에 단기간 스테로이드 치료로 인한 일시적인 SIDM 치료에서는 사용이 제한적이다[2].

인슐린분비촉진제

설펜요소제와 같은 경구 인슐린분비촉진제는 식후고혈당을만을 목표로 하지 않으며 장시간 작용하는 약제를 사용할 경우 환자가 식사를 규칙적으로 하지 않으면 저혈당이 발생할 위험성이 있다. 하지만 중등도 및 장시간 작용하는 스테로이드 치료를 받는 환자들에서는 24시간 이상 작용시간을 가지면서 저혈당 위험성이 낮은 설펜요소제가 치료의 한 방법이 될 수 있다[2]. Gliclazide와 같은 2세대 설펜요소제는 빠른 작용시간과 낮은 저혈당 발생위험성으로 SIDM의 치료에 주로 사용되고 있다[7]. 장시간 작용하는 설펜요소제 사용이 제한되는 경우 빠르고 짧게 작용하고 작용하는 인슐린분비촉진제인 glinide 계열 약제가 적합할 수 있는데[34], glinide 계열 약제는 빠르게 단시간 작용하여, 스테로이드의 약효가 떨어지는 아침의 저혈당 발생 위험도는 낮추면서 스테로이드로 인해서 증가된 식후혈당을 관리할 수 있다[2]. 마지막으로 인슐린 치료를 할 수 없거나 거부하는 환자에서 glinide 계열 약제를 식사전에 복용하도록 시도해 볼 수 있지만[7], 이 약제는 하루 수차례 복용해야 한다는 단점이 있다.

인크레틴 유사제

GLP-1 수용체 유사제 및 DPP-4 억제제와 같은 인크레틴 유사제는 인슐린 분비를 자극하고 글루카곤 분비를 억제하여 혈당을 조절하는 약제이다. DPP-4 억제제는 상대적으로 빠르게 작용하고 식후고혈당에 대한 효과와 낮은 저혈당 발생률로 최근에는 많은 SIDM의 1차 치료제로 사용되고 있

다[40]. 또한 최근 연구에서 DPP-4 억제제가 SIDM에 연관된 췌장의 췌도세포에도 여러 가지 긍정적인 영향이 있음이 확인되었다[41]. 게다가 exenatide 정맥주사치료가 고용량 스테로이드를 사용한 건강한 환자들에서 포도당불내성(glucose intolerance)과 췌장세포기능부전을 예방하는 효과가 확인되어서 SIDM의 예방을 위한 약물로서의 가능성을 보여주었다[42].

인슐린

스테로이드로 인한 고혈당은 인슐린 저항성과 인슐린 분비능 저하가 동반된 경우가 많아서 인슐린치료가 불가피한 경우가 많다[17]. 가장 많이 사용하는 스테로이드 용법은 초기에 고용량을 사용하고 이후에 서서히 감량하는 방식으로 초기에는 심한 고혈당이 관찰되다가 이후의 스테로이드 용량에 따라서 혈당이 급격하게 변화하게 된다. 따라서 이런 경우에 가장 이상적인 치료약제는 급격하게 상승하는 혈당을 관리하기 위해서 강력하면서도 빠르게 작용하고 용량조절이 용이한 약제가 되겠다. 현재까지 출시된 경구혈당강하제들은 이 기준에 미달하는 것이 사실이다[2]. 실제로 SIDM에서 혈당이 200 mg/dL 이상인 환자들이 흔하며, 이런 경우에 효과와 안전성을 모두 고려했을 때 인슐린이 가장 좋은 치료법이다.

인슐린은 매우 강력하고 빠른 혈당강하능력과 함께 용량조절이 용이한 장점을 가지고 있다. 또한 최근에는 다양한 종류의 인슐린이 출시되어 있어서 환자의 스테로이드 용법과 스케줄에 따라서 적절한 인슐린을 선택할 수 있다. 기존에 당뇨병으로 인슐린치료를 받던 환자들은 스테로이드 치료에 따라서 약제용량 및 용법을 조정할 수 있다. 초기 인슐린 용량설정과 조절은 환자의 인슐린 저항성과 체중 및 스테로이드 용량에 따라서 결정하는데 기저 인슐린의 용량결정은 Table 2를 참고하면 되겠다[34,45]. SIDM 치료를 위한 최선의 치료는 기저 및 식전인슐린과 교정인슐린으로 구성된 다회 인슐린주사치료(basal bolus insulin therapy) [46]이지만 다회 인슐린 주사치료와 혼합형 인슐

Table 2. Estimation of the initial dose of insulin in steroid-induced hyperglycemia, according to the type and dose of steroid

Prednisone dose (mg/day)	Insulin NPH dose (IU/kg per day)	Dexamethasone dose (mg/day)	Insulin glargine/detemir dose (IU/kg per day)
≥ 40	0.4	≥ 8	0.4
30	0.3	6	0.3
20	0.2	4	0.2
10	0.1	2	0.1

NPH, neutral protamine Hagedorn.

린(premixed insulin)은 혈당관리의 효과면에서는 큰 차이가 없었다[12]. 기존의 체중에 근거한 기저 인슐린용량 설정은 SIDM에서는 저혈당 발생의 위험성이 높으므로 환자의 혈당변동성에 대해서 지속적인 감시가 필요하다[35]. 치료 중 인슐린 용량조절은 환자나 보호자가 측정한 환자의 혈당패턴과 지난 24시간 동안 주사된 교정인슐린 용량에 따라서 계속해서 조정해야 한다[12]. SIDM에서의 기저 및 식전 인슐린 비율은 30% 대 70%로 계산하는 경우가 많다[7]. 이러한 치료에도 불구하고 혈당이 계속해서 300 mg/dL 이상인 경우에는 정맥 인슐린 주사치료가 필요할 수 있다[47].

당뇨병 환자의 혈당관리

스테로이드는 기존 당뇨병 환자의 혈당도 악화시키는데 이런 경우에도 치료목표는 일반 당뇨병 환자와 마찬가지로 공복혈당 < 130 mg/dL, 식후혈당 < 180 mg/dL, 당화혈색소 6.5~7%를 유지하는 것이다[27,28]. 기존에 약제없이 식이와 운동요법만으로 혈당을 관리하시던 환자들은 앞에서 언급한 경구혈당강하제 치료가 필요할 것이다. 이미 경구혈당강하제를 복용 중인 환자들은 약제의 증량이나 다른 기전의 약제를 추가할 필요가 있다. 약제를 추가하는 경우 반드시 기존의 약제와 상승작용(synergistic effects)을 기대할 수 있고 약물상호작용과 금기사항을 고려한 약제를 선택해야 한다[2]. 이런 방법들에도 불구하고 혈당이 180 mg/

dL 이상인 경우에는, 인슐린 치료를 시작해야 한다. 하지만 인슐린치료 중 스테로이드를 감량할 때 저혈당 발생위험성에 대해서 인지하고 주의해야 한다. 또한 설폰요소제 치료 중인 환자에서 인슐린을 추가하는 경우에는 저혈당 예방을 위해서 설폰요소제 용량을 감량할 필요가 있을 수 있다[7]. 기존에 인슐린치료를 받던 환자들의 경우에는 적절한 혈당관리를 위해서 20% 정도의 인슐린 증량이 필요한 경우가 종종 있으며, 다회 인슐린주사 치료 중인 환자들에서는 기저와 식전 인슐린 비율을 50% 대 50%에서 30% 대 70%로 변경할 필요가 있을 수 있다[2]. 관절강 내로 스테로이드 주사를 받은 환자들의 경우 주사 후 2~3일 이후에는 혈당패턴에 따라서 인슐린 중단 및 감량을 고려해야 한다[2].

환자교육

스테로이드 치료를 받는 모든 당뇨병 환자 및 고위험군 환자들에게 고혈당으로 인한 급성합병증 발생예방을 위한 자가혈당측정을 교육하고 권장한다[7]. 모든 환자들에게 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)을 설명하고 증상이 발생하면 바로 혈당을 측정하도록 교육한다. 스테로이드 용량을 줄이기 시작하면 저혈당 예방을 위해서 혈당을 체크하고 경구약제 및 인슐린을 감량하도록 교육해야 한다. 기존에 당뇨병이 없었던 환자들의 경우 당뇨병 상태 재평가를 위해서 스테로이드 치료가 끝나고 12주 뒤에 당화혈색소 검사를 시행 받도록 권유한다[19]. 스테로

이드 감량 기간 중 혈당이 목표치 하한선 근처로 유지되는 경우에는 당뇨병약제를 3~7일간 중단하고 환자가 매일 스스로 혈당을 체크해서 약제를 다시 시작할지 판단해 볼 수 있다[12]. 저혈당을 유발할 수 있는 약제를 투약 중인 환자들의 경우에는 스테로이드 감량 이후 1~3일간에는 혈당을 더 자주 확인하여 약제를 감량하거나 변경할 필요가 있는데, 스테로이드 조정 후 혈당효과가 변화하기까지 이 정도의 시간이 필요하기 때문이다[48].

결론

SIDM은 모든 의료분과에서 흔하게 발생하며, 환자의 예후에도 영향을 끼치는 심각한 문제이다. 그럼에도 불구하고 아직까지 진단과 치료에 대한 연구가 부족하다. SIDM은 환자의 재원기간을 연장시키고 상처치유를 지연시킬 뿐만 아니라 감염과 사망률을 높인다는 사실을 의사와 환자들에게 교육하여 이 질환에 대한 인지도를 높이는 것이 우선이다. 이후 SIDM의 조기 진단과 치료의 필요성에 대한 인식의 개선도 필요한 실정이다. 좀 더 체계적인 연구를 바탕으로 한 권고안이 제시되기 전까지는 중등도 이상의 용량으로 스테로이드 치료를 받는 모든 환자들에서 선별검사를 시행할 것을 권유한다. 스테로이드 치료를 시작하기 전에 적절한 검사를 통해서 내당능장애와 고위험군을 미리 진단하면 스테로이드 이외의 다른 치료방법을 먼저 고려해 볼 수 있다. 하지만 고위험군임에도 불구하고 스테로이드를 반드시 써야 한다면, 스테로이드 치료기간 중에 정기적으로 혈당을 체크하고 평가할 필요가 있다. 약물치료는 환자의 고혈당 정도와 그리고 스테로이드 종류와 용량 및 용법에 따라서 결정하고, 스테로이드 치료 및 혈당 변화에 따라서 적절하게 변경한다. 환자들에 대한 SIDM 발생의 가능성과 진단, 치료 및 약제 용량조절에 대한 교육은 필수적이다. 앞으로는 SIDM의 기전과 빈도에 대한 전향적인 연구들이 진행되어서 적절한 예방과 치료에 대한 통찰력을 제공해 주기를 기대해 본다.

REFERENCES

1. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf* 2015;38:1153-68.
2. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014;6:9-20.
3. Marvin MR, Morton V. Glycemic control and organ transplantation. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:1365-72.
4. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.
5. van Vollenhoven RF. Corticosteroids in rheumatic disease. Understanding their effects is key to their use. *Postgrad Med* 1998;103:137-42.
6. Conn JW, Fajans SS. Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man. *Metabolism* 1956;5:114-27.
7. Mills E, Devendra S. Steroid-induced hyperglycaemia in primary care. *London J Prim Care (Abingdon)*. 2015;7:103-6.
8. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *J Gen Intern Med* 2002;17:717-20.
9. Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract* 2006;12:358-62.
10. Kim SY, Yoo CG, Lee CT, Chung HS, Kim YW, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with respiratory disease. *J Korean Med Sci* 2011;26:264-7.
11. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large

- population. *Diabetes Care* 2006;29:2728-9.
12. Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci* 2013;345:274-7.
13. Panthakalam S, Bhatnagar D, Klimiuk P. The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott Med J* 2004;49:139-41.
14. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2014;65:324-32.
15. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994;154:97-101.
16. Katsuyama T, Sada KE, Namba S, Watanabe H, Katsuyama E, Yamanari T, Wada J, Makino H. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;108:273-9.
17. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:75-102.
18. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:96-102.
19. Brady VJ, Grimes D, Armstrong T, LoBiondo-Wood G. Management of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with cancer: a review. *Oncol Nurs Forum* 2014;41:E355-65.
20. Pagano G, Cavallo-Perin P, Cassader M, Bruno A, Ozzello A, Masciola P, Dall'omo AM, Imbimbo B. An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. *J Clin Invest* 1983;72:1814-20.
21. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest* 2009;39:81-93.
22. Sakoda H, Ogihara T, Anai M, Funaki M, Inukai K, Katagiri H, Fukushima Y, Onishi Y, Ono H, Fujishiro M, Kikuchi M, Oka Y, Asano T. Dexamethasone-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is due to inhibition of glucose transport rather than insulin signal transduction. *Diabetes* 2000;49:1700-8.
23. Vegiopoulos A, Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Mol Cell Endocrinol* 2007;275:43-61.
24. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32 Suppl 3:14-23.
25. Delaunay F, Khan A, Cintra A, Davani B, Ling ZC, Andersson A, Ostenson CG, Gustafsson J, Efendic S, Okret S. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997;100:2094-8.
26. van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, van Iersel T, Elassaiss Schaap J, Nässander UK, Heine RJ, Mari A, Dokter WH, Diamant M. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol* 2010;162:729-35.
27. American Diabetes Association. 13. Diabetes care in the hospital. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 1:S99-104.
28. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16-38.

29. Baldwin D, Apel J. Management of hyperglycemia in hospitalized patients with renal insufficiency or steroid-induced diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13:114-20.
30. Yates CJ, Furlanos S, Hjelmestaeth J, Colman PG, Cohney SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. *Am J Transplant* 2012;12:820-8.
31. Magee MH, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. *J Clin Pharmacol* 2001;41:1180-94.
32. Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y, Kuzuhara S, Kojima M. Steroid-induced diabetes mellitus and related risk factors in patients with neurologic diseases. *Pharmacotherapy* 2004;24:508-14.
33. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 1:S13-22.
34. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15:469-74.
35. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1789-96.
36. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, Reisaeter AV, Hjelmestaeth J. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009;88:429-34.
37. Gonzalez-Gonzalez JG, Mireles-Zavala LG, Rodriguez-Gutierrez R, Gomez-Almaguer D, Lavalle-Gonzalez FJ, Tamez-Perez HE, Gonzalez-Saldivar G, Villarreal-Perez JZ. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5:18.
38. Suh S, Kim JH. Glycemic variability: how do we measure it and why is it important? *Diabetes Metab J* 2015;39:273-82.
39. Willi SM, Kennedy A, Brant BP, Wallace P, Rogers NL, Garvey WT. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:87-96.
40. Yanai H, Masui Y, Yoshikawa R, Kunimatsu J, Kaneko H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for steroid-induced diabetes. *World J Diabetes* 2010;1:99-100.
41. van Genugten RE, van Raalte DH, Muskiet MH, Heymans MW, Pouwels PJ, Ouwens DM, Mari A, Diamant M. Does dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevent the diabetogenic effects of glucocorticoids in men with the metabolic syndrome? A randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2014;170:429-39.
42. van Raalte DH, van Genugten RE, Linssen MM, Ouwens DM, Diamant M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans. *Diabetes Care* 2011;34:412-7.
43. Luther P, Baldwin D Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:2135-8.
44. Vu K, Busaidy N, Cabanillas ME, Konopleva M, Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, Broglio K, Ensor J, Escalante C, Andreeff M, Kantarjian H, Lavis V, Yeung SC. A randomized controlled trial of an intensive insulin regimen in patients with hyperglycemic acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:355-62.
45. Saigí I, Pérez A. Management of glucocorticoid induced hyperglycemia. *Rev Clin Esp* 2010;210:397-403.
46. Burt MG, Drake SM, Aguilar-Loza NR, Esterman A, Stranks SN, Roberts GW. Efficacy of a basal bolus insulin protocol to treat prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalised patients. *Intern Med J* 2015;45:261-6.

47. Hawkins K, Donihi AC, Korytkowski MT. Glycemic management in medical and surgical patients in the non-ICU setting. *Curr Diab Rep* 2013;13:96-106.
48. Lansang MC, Hustak LK. Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression: how to detect and manage them. *Cleve Clin J Med* 2011;78:748-56.