

성인 제1형 당뇨병 환자 관리 실태와 개선 방향

성균관대학교 삼성서울병원 내분비-대사 내과
진상만, 김재현

Management of Adults with Type 1 Diabetes: Current Status and Suggestions

Sang-Man Jin, Jae Hyeon Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Because of the low incidence of type 1 diabetes in Korea, some Korean patients with type 1 diabetes are still being treated like type 2 diabetes patients. In 2011, the national health insurance launched a reimbursement program for the use of blood glucose test strips in type 1 diabetes. The initiation of the reimbursement program could provide an opportunity to assess the national status of type 1 diabetes management. In this context, we will discuss the lessons from the studies involving major national type 1 diabetes registries and the results of recent studies on multiple daily injection of insulin, continuous glucose monitoring, continuous subcutaneous insulin infusion, use of sensor-augmented insulin pumps, and the structure education program for patients with type 1 diabetes. (J Korean Diabetes 2014;15:1-6)

Keywords: Diabetes mellitus type 1, Glycemic variability, Continuous glucose monitoring

서 론: 한국 제1형 당뇨병의 역학

1995~2000년 대한소아과학회의 조사에 의하면 전국 15세 미만 소아 청소년에서 1995~2000년의 우리나라의 제1형 당뇨병의 연간 발생률은 인구 10만명 당 1.36명으로[1], 이는 일본, 중국과 더불어 세계적으로 낮은 수준이지만, 이전의 연구와 비교하면 완만한 상승 추세를 보였다[2-4]. 이러한 상승 추세는 아시아권에서 제1형 당뇨병의 발병률의 증가가 서구에서보다 높다는 연구와 유사한 결과이다[5]. 그 동안 한국의 제1형 당뇨병 유병률을 조사한 연구들은 그 조사 대상이 매우 제한적이었고 조사기관의 응답 비율이 낮았던 점을 고려하면, 실제 제1형 당뇨병의 유병률은 과거의 연구 결과를 한국 인구에 적용한 결과보다 높을 것으로 추정되나, 아직 제1형 당뇨병 유병률을 제대로 평가한 국내 연구는 없는 실정이다. 또한 한국은 일본에서와 같이[6] 전격성 제1형 당뇨병[7], 지연성자가면역성 당뇨병

(latent autoimmune diabetes in adults, LADA), 지진형 인슐린의존형 당뇨병(slowly progressive insulin dependent diabetes mellitus, SPIDDM)과 같은 비전형적인 유형의 제1형 당뇨병은 상대적으로 흔할 가능성이 있지만[8], 한국인 인구 전체를 대상으로 한 체계적인 전향적 역학 조사가 이루어지지 않아 이를 발생률에 근거해 증명하는 데에는 한계가 있었다.

정확한 통계 자료는 없지만, 한국에서 전형적인 제1형 당뇨병의 발생률은 1% 미만으로 추정된다. 이로 인해 한국의 성인 제1형 당뇨병 환자들의 일부는 제1형 당뇨병에 특이적인 적절한 치료를 받지 못하고 마치 제2형 당뇨병 환자처럼 관리되고 있는 것이 현실이다.

1. 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 소모성 재료(혈당 검사지) 구입 비용의 환급 제도

‘국민건강보험법’시행규칙 개정안이 2011년 7월 1일

부터 시행되면서 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 소모성 재료(혈당 검사지) 구입 비용이 보험 적용을 받게 되었다. 이 제도를 통해 건강보험공단에 등록신청된 제1형 당뇨병 환자가 소모성 재료 처방전을 제출하는 경우 하루 4개까지의 혈당 검사지 구입 비용을 환급 받게 되었으며, 등록 기준은 아래와 같다.

A. 인슐린 사용 (반드시 포함)

B. (중복 선택 가능)

- 1) C-peptide 0.6 ng/mL 이하
- 2) 경구포도당섭취자극(또는 글루카곤 주사, 식사 후 등) 후 C-peptide 1.8 ng/mL 이하
- 3) 24시간 소변 씨펩타이드(C-peptide) 수치가 30 µg/24hr 미만
- 4) 최초 진단 시 당뇨병성케톤산증(diabetic ketoacidosis)의 병력
- 5) 항글루타민산탈탄산효소항체(anti-GAD antibody) 등 체도 또는 인슐린 등에 대한 자가 항체 양성인 경우

2013년 8월까지 이 제도를 시행한 2년 동안, 8,256명의 제1형 당뇨병 환자가 건강보험공단에 등록되었다. 최근까지 1개월에 약 100명의 새로운 환자가 등록되고 있다. 지역 분포를 보면 서울(2,056명), 경기(2,334명), 인천(499명)에 59%의 환자가 분포하였고, 연령 분포를 보면 20대 이상이 전체 등록 환자의 72%를 차지하였다(Fig. 1, 2).

건강보험공단에 등록된 환자 군의 특성을 파악할 수 있다면, 이 제도를 안정적으로 유지 및 보완하기 위한 자료가 될 뿐만 아니라, 국내 제1형 당뇨병 관리의 실태

를 파악할 수 있는 기회가 될 것이다. 본 시론에서는 현재까지 등록된 환자군 중 서울 시내 5개 병원에서 진료를 받고 있는 일부의 환자군에 대한 특성을 소개하고, 외국의 대표적인 제1형 당뇨병 등록 사업의 결과들에서 얻을 수 있는 교훈을 먼저 알아보고자 한다.

2. 서울 시내 5개 병원에서 소모성 재료(혈당 검사지) 구입 비용의 환급을 위해 등록된 제1형 당뇨병 환자의 특성

서울 시내 5개 병원의 총 819명의 환자(남성 416명, 여성 403명)를 대상으로 조사하였다. 연령의 중앙값은 남성에서 39세, 여성에서 36세였으며 당화혈색소의 중앙값은 남성에서 8.3%, 여성에서 8.4%였다. 연령별 평균 당화혈색소는 0~14세에서 8.1%, 15~24세에서 9.3%, 25~34세에서 8.4%, 35~49세에서 8.4%, 50~64세에서 8.1%, 65~90세에서 8.2%였다. 이를 자가 혈당 측정 빈도 별로 보면, 측정 횟수가 하루 1회 미만인 경우 8.7%, 1~2회인 경우 8.6%, 3~4회인 경우 8.9%, 5~6회인 경우 7.6%, 7회 이상인 경우 7.3%였다. 자가 혈당 측정 횟수가 하루 3회 이상인 환자의 비율은 남성에서 39.4%, 여성에서 49.0%였으며, 하루 5회 이상인 환자의 비율은 남성에서 16.2%, 여성에서 32.3%였다. 인슐린 펌프를 사용하는 환자의 비율은 남성에서 4.6%, 여성에서 5.3%였고, 다회 인슐린 주사 요법을 사용하는 환자의 비율은 남성에서 65.3%, 여성에서 72.6%였다. 연구에 참여한 병원 별로 비교했을 때, 5개의 병원에서 자가 혈당 측정의 횟수와 인슐린 치료 형태의 분포가 상이함을 알 수 있었다(Fig. 3, 4).

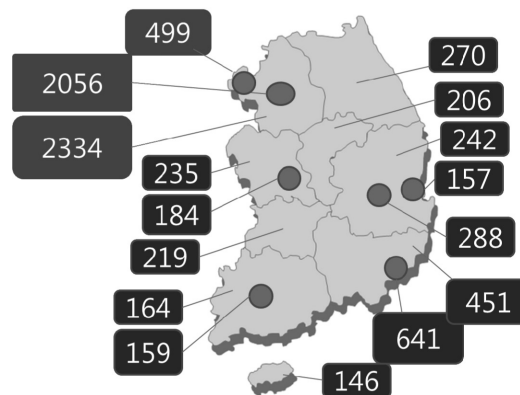


Fig. 1.

Regional distribution of type 1 diabetes patients registered for reimbursement of blood glucose test strips.

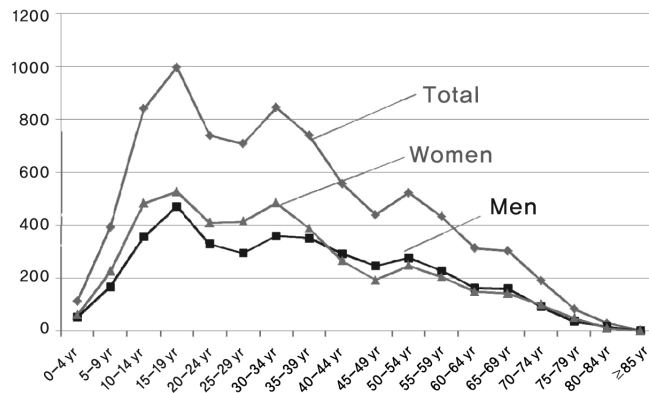


Fig. 2.

Age and gender distribution of type 1 diabetes patients registered for reimbursement of blood glucose test strips.

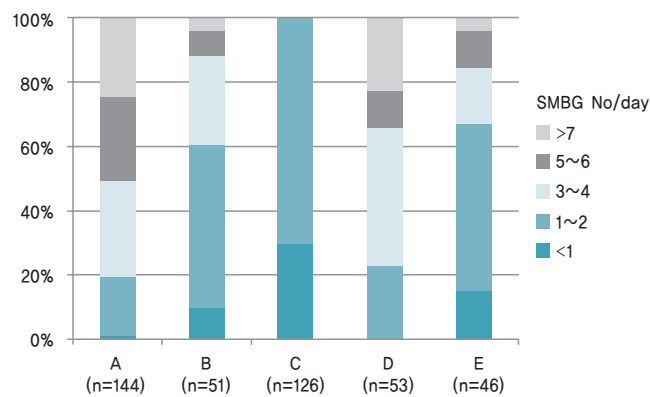


Fig. 3.

Daily frequency of self-monitoring of blood glucose in the patients of five university hospitals in Seoul. We compared the mean daily frequency of self-monitoring of blood glucose per day (SMBG No/day) in the patients of five university hospitals (A to E) in Seoul.

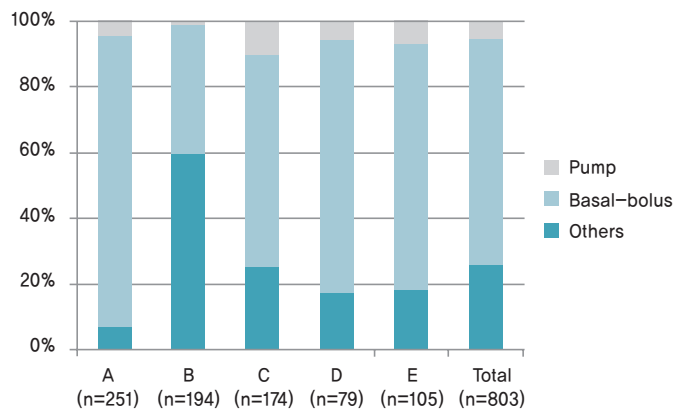


Fig. 4.

Proportion of the type of insulin therapy in the patients of five university hospitals in Seoul. We compared the proportion of the type of insulin therapy in the patients of five university hospitals (A to E) in Seoul. Pump, insulin pump; basal-bolus, multiple daily injections.

3. 해외의 제1형 당뇨병 등록 사업 연구에 대한 고찰

대표적인 해외의 제1형 당뇨병 등록 사업으로 독일/오스트리아의 DPV Scientific Initiative[9], 유럽 18개국의 Hvidovre Study group[10]이 있고, 최근에는 미국에서 25,000명의 제1형 당뇨병 환자를 포함한 “T1D Exchange Clinic Registry”의 결과가 발표되었다[11]. 이 연구는 진단 시 연령 40세 미만, 진단 시 체질량지수 30 kg/m^2 미만(소아는 95 percentile 미만), 당뇨병성 케톤산증, 혈장 C-peptide 0.8 ng/mL 미만(혈당이 동시에 측정된 경우 80 mg/dL 이상), 직계가 죽증 제1형 당뇨병의 존재 등 5가지의 기준 중 2개 이상을 만족하는 경우를 제1형 당뇨병으로 진단하였다. 환자의 연령대 별 당화혈색소는 26~30세에서 7.8%, 31~49세에서 7.7%, 50~64세에서 7.7%, 65세 이상에서 7.4%였다.

이 코호트를 토대로 혈당의 자가 혈당 측정 횟수와 당화혈색소의 관계를 분석한 연구가 최근 발표되었다[12]. 모든 연령 군에 걸쳐 자가 혈당 측정 횟수가 늘어날수록 평균 당화혈색소가 낮아지는 경향이 관찰되었다. 34%의 환자들은 하루 5~6회의 자가 혈당 측정을 시행하였고, 28%의 환자들은 하루 7회 이상의 자가 혈당 측정을 시행했는데, 26~50세의 환자군에서는 하루 9회 이상, 51세 이상의 환자군에서는 하루 7회 이상을 시행한 군에서만 평균 당화혈색소가 7.7% 이하였다. 평균 자가 혈당 측정 횟수는 5.6회였다. 이는 소수의 환자에서만 하루 5회 이상의 자가 혈당 측정을 시행하고 있는 우리나라의 현실에 시사하는 바가 크다.

4. 제1형 당뇨병의 관리에서 적극적인 인슐린 치료 및 혈당 모니터링의 중요성

1) 다회 인슐린 주사 요법의 유용성

최근 Testa 등은 basal-bolus와 premix analog 인슐린을 사용하여 당화혈색소를 7% 미만으로 낮추었을 때 환자의 만족도, 삶의 질, 혈당 조절의 수준, 혈당 변동성의 정도를 비교한 연구를 발표하였다[13]. 이 연구는 52개 기관에서 시행된 무작위 crossover 연구로서 82명의 제1형 당뇨병 환자 및 306명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하였다. 환자의 만족도는 basal-bolus 인슐린을 사용한 경우가 더 높았는데, 이는 basal-bolus 인슐린을 사용함으로써 인해 얻을 수 있는 향상된 삶의 질, 혈당 변동성의 경감, 우수한 혈당 조절이 주는 만족도의 상승이 추가적인 인슐린 주사로 인한 부담을 상회했기 때문이었으며, 목표인 7% 미만의 당화혈색소를 달성하는 것에도 긍정적인 영향을 미쳤다. 특히 연

구 대상자 중 제1형 당뇨병 환자에서는 regimen acceptance의 비율이 basal-bolus 인슐린에서는 84%, premix analog 인슐린에서는 16%로 큰 차이를 보였다.

다회 인슐린 주사요법(multiple daily injections, MDI)과 연속 피하 인슐린 주입(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)의 효과와 안전성을 비교한 메타 분석에서 성인 제1형 당뇨병 환자에서 CSII 요법이 MDI 요법보다 더 낮은 당화혈색소값을 보였다. 증상을 동반한 저혈당의 빈도는 MDI 요법을 사용한 경우에서 더 적었으며, 삶의 질과 관련된 지표는 CSII 요법 사용 시에 더 우수하였다[14].

2) 연속 혈당 측정의 유용성

실시간 연속 혈당 측정(real-time continuous glucose monitoring, CGM)과 자가 혈당 측정의 효과를 비교한 메타분석에서, 실시간 연속 혈당 측정은 제1형 당뇨병 환자에서 보다 낮은 당화혈색소와 연관이 있었고 고혈당을 감소시켰으며, 심한 저혈당은 자가 혈당 측정의 경우와 유의한 차이를 보이지 않았다[14]. CGM을 사용해 평가한 혈당 변동성의 지표 중, 혈당의 표준편차를 평균으로 보정하여 평균 혈당의 영향을 배제한 지표인 coefficient of variance가 저혈당의 발생과 연관이 있음이 알려져 있다[15]. 국내의 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 3일간의 CGM을 통해 측정한 혈당 변동성의 지표들은 제1형 당뇨병 환자에서 4주간 자가혈당 측정으로 평가한 저혈당의 발생과 좋은 연관성을 보여 주었으며[16], 이는 국내 제1형 당뇨병 환자에서도 저혈당의 빈도와 혈당 변동성을 파악하는 것에 CGM이 유용한 도구가 될 것임을 시사한다.

3) sensor-augmented insulin pump의 유용성

CGM을 인슐린 펌프에 적용한 sensor-augmented insulin pump와 MDI 요법을 비교한 메타 분석에서 당화혈색소 강하 효과와 고혈당의 방지에서 sensor-augmented insulin pump의 우월성이 있었다[14].

최근 혈당이 일정한 기준 아래로 측정되는 경우 인슐린의 주입이 중단되는 형태의 sensor-augmented insulin pump에 대한 연구가 발표되었다. 이 연구에서 threshold-suspend feature를 갖춘 sensor-augmented insulin pump를 사용하는 경우가 일반적인 sensor-augmented insulin pump를 사용하는 것에 비하여 야간 저혈당의 빈도를 유의하게 낮추었으며, 당화혈색소는 대조군과 대등한 수준을 보였다[17].

T1D Exchange Clinic Registry의 대상자 분포를 보면, 50%의 대상자가 인슐린 펌프를 사용하고 있으며,

6%의 대상자가 CGM을 지속적으로 사용하고 있다 [11]. 이는 인슐린 펌프와 CGM이 보험 적용이 되지 않아서 4~5% 환자에서만 인슐린 펌프가 사용되고 지속적인 모니터링 목적의 CGM의 보급이 거의 전무한 국내의 현실과 큰 차이를 보이고 있다.

5. 제1형 당뇨병 환자를 위한 교육 프로그램의 필요성

최근 일상적인 진료 환경에서 제공되는 구조화된 제1형 당뇨병 교육 프로그램인 Dose Adjustment For Normal Eating (DAFNE) 교육 프로그램의 혈당 조절 및 삶의 질에 미치는 영향을 연구한 결과가 발표되었다. 이 연구는 비록 임상 시험들에서 보고된 것보다는 적은 정도의 효과였지만, 일상적인 진료 환경에서도 구조화된 교육을 통해 장기간에 걸친 혈당 조절과 삶의 질의 향상이 가능함을 보여주었다[18]. DAFNE 교육은 독일과 영국에서 활발하게 이용되고 있고, 아시아권에서는 호주에서 처음 시작하여 뉴질랜드, 싱가포르 등에서도 제1형 당뇨병 환자 교육을 위해 이용하고 있으나 국내에서는 아직 성인 제1형 당뇨병 환자만을 위한 교육 프로그램은 없고, 젊은 성인 당뇨병 환자를 위한 2030 당뇨병 Camp 프로그램과 소아청소년 당뇨병 환자를 위한 소아청소년 당뇨병 Camp가 운영되고 있는 실정이다.

국내에서 인터넷을 기반으로 한 ‘멘토링 프로그램’을 통해 잘 교육된 제1형 당뇨병 환자가 2년 이상 다른 제1형 당뇨병 환자들에게 조언을 해줄 수 있도록 하였을 때 혈당 조절을 개선할 수 있는지를 평가한 무작위 대조군 연구가 시행되었다. 이 연구에서 멘토링 프로그램에 참여한 대상자의 자가 혈당 측정 횟수가 대조군에 비해 높았고, 연구 기간 중 당화혈색소의 감소가 1% 이상인 경우 멘토링을 위한 웹사이트에 유의하게 자주 접속한 것으로 나타났다[19].

결론

국내에서 제1형 당뇨병은 서구에 비해 낮은 유병률로 인해 임상 의사들이 충분한 관심을 보이지 못하고 있다. 서울 시내 5개 병원에서 소모성 재료(혈당 검사지) 구입 비용의 환급을 위해 등록된 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 조사한 결과 전 연령대에 걸쳐, 특히 젊은 성인에서 서구에 비해 높은 당화혈색소를 보였고, 자가혈당 측정 횟수가 적었다. 서구의 연구에서 충분한 횟수의 자가 혈당 측정, 다회 인슐린 주사 요법 및 인슐린 펌프, 연속 혈당 측정, 제1형 당뇨병 환자들을 위한 구조화된 교육 프로그램의 유용성이 제시되고 있으나, 국내

의 제1형 당뇨병의 관리에 잘 적용되고 있지 못한 것이 현실이다. 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 소모성 재료 구입 비용의 환급 제도의 시행이 이러한 국내 현실을 파악하고 충족되지 않은 필요들을 개선해 가는 좋은 출발점이 되기를 기대한다.

참고문헌

1. Shin CH. Epidemiologic characteristics of type 1 diabetes in children aged 14 years or under in Korea, 1985-2000. *Korean J Pediatr* 2008;51:569-75.
2. Ko KW, Yang SW, Cho NH. The incidence of IDDM in Seoul from 1985 to 1988. *Diabetes Care* 1994;17:1473-5.
3. Rhee BD, Lee HK. Characteristics of diabetes developed under 35 years of age in 1994. *J Korean Diabetes Assoc* 1995;19 Suppl 1:43.
4. Rhee BD. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus among Korean population. *J Korean Diabetes Assoc* 2003;27:173-8.
5. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66.
6. Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K. Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia* 2006;49:828-36.
7. Cho YM, Kim JT, Ko KS, Koo BK, Yang SW, Park MH, Lee HK, Park KS. Fulminant type 1 diabetes in Korea: high prevalence among patients with adult-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2276-9.
8. Hong EG. Anti-GAD antibody in patients with adult-onset diabetes in Korea. *Korean Diabetes J* 2009;33:13-5.
9. Knerr I, Wolf J, Reinehr T, Stachow R, Grabert M, Schober E, Rascher W, Holl RW; DPV Scientific Initiative of Germany and Austria. The 'accelerator hypothesis': relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;48:2501-4.
10. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:714-20.
11. Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Miller KM, DuBose SN, Hall CA; T1D Exchange Clinic Network. The T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4383-9.
12. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, Rodriguez H, Simmons JH, Hirsch IB; T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013;36:2009-14.

13. 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.
14. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336-47.
15. Qu Y, Jacober SJ, Zhang Q, Wolka LL, DeVries JH. Rate of hypoglycemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes can be predicted from glycemic variability data. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:1008-12.
16. Kim SK, Suh S, Kim MY, Chung HS, Hur KY, Kim SW, Chung JH, Lee MS, Min YK, Kim KW, Kim JH. Three-day continuous glucose monitoring for rapid assessment of hypoglycemic events and glycemic variability in type 1 diabetic patients. *Endocr J* 2011;58:535-41.
17. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224-32.
18. Cooke D, Bond R, Lawton J, Rankin D, Heller S, Clark M, Speight J; U.K. NIHR DAFNE Study Group. Structured type 1 diabetes education delivered within routine care: impact on glycemic control and diabetes-specific quality of life. *Diabetes Care* 2013;36:270-2.
19. Suh S, Jean C, Koo M, Lee SY, Cho MJ, Sim K-H, Jin S-M, Bae JC, Kim JH. A randomized controlled trial of an internet- based mentoring program for type 1 diabetes patients with inadequate glycemic control. *Diabetes Metab J*. In press.