

# 당뇨병 환자의 정기적 검사

구보경

서울대학교 의과대학 서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원 내과학교실

## Regular Evaluation for Patients with Diabetes Mellitus

Bo Kyung Koo

Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

### Abstract

Diabetes mellitus is a chronic disease affecting multiple organ systems, and the optimal therapy for diabetic complications is prevention through identification of high-risk patients. Thus, regular evaluation of patient risk for related diseases as well as glucose control is crucial in the management of patients with diabetes. Regular evaluation for diabetic patients based on recent guidelines will be provided in this article.

**Keywords:** Diabetes complications, Diabetes mellitus, Glucose, Guideline

### 서론

당뇨병은 만성 질환이다. 당뇨병을 가진 환자는 정기적으로 병원에 와서 평가를 받고 치료 방침을 정한다. 당뇨병은 눈, 신장, 심장, 신경 등 다양한 기관에 영향을 주는 질환으로서 당뇨병 환자의 예후를 향상시키기 위해서는 혈당 관리뿐만 아니라 동반 질환에 대한 위험인자를 발견하여 관리하

는 것이 중요하다.

### 본론

#### 1. 혈당 조절 상태의 평가

당뇨병 환자에서 혈당 조절을 평가하는 주된 방법은 일상

Corresponding author: Bo Kyung Koo

Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea, E-mail: bokyungkoomd@gmail.com

Received: Oct. 21, 2016; Accepted: Oct. 27, 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

생활 중에 측정하는 자가혈당검사(self-monitoring of blood glucose)와 당화혈색소검사이다. 자가혈당검사는 약제에 대한 반응을 판단하고, 인슐린 용량의 조절, 저혈당 예방을 위해 매우 중요하며, 특히 제1형 당뇨병 환자와 같이 인슐린 투여 빈도가 많거나 저혈당 무의식증이 있는 환자에서 필수적이다. 제1형 당뇨병 환자에서 자가혈당측정의 빈도가 높을수록 당화혈색소가 낮음이 알려져 있고[1,2] 인슐린을 사용하는 제2형 당뇨병 환자에서도 자가혈당측정 빈도와 혈당의 연관성이 보고된 바 있다[3]. 그러나 비용효과적으로 적절한 자가혈당측정 빈도에 대해서는 아직 가이드라인은 없고, 인슐린을 사용하지 않는 제2형 당뇨병 환자에서 자가혈당검사의 유용성에 대해서는 자료가 부족하다[2,4-6]. 또한 자가혈당검사의 정확도는 기계나 사용자에 의존적이기 때문에 정확한 방법을 숙지하고 있는 것이 필요하다[7]. 2015년 대한당뇨병학회의 당뇨병 진료지침에서는 적어도 1년에 한번 이상 검사실에서 측정한 혈당과 비교하여 오차를 관리하도록 권고하고 있고, 혈당 75 mg/dL에서 약 15% 미만의 차이가 바람직하다[8].

최근 시도되고 있는 연속혈당측정(continuous glucose monitoring)도 아직은 유용성에 대한 근거가 부족하지만[9-11] 최근의 메타분석에서 자가혈당측정에 비해 단기간 -0.26%의 추가적인 당화혈색소 감소 효과가 있었음이 보고되었고[12], 일부의 환자, 특히 저혈당 무의식증이 있는 환자에서 야간 저혈당 감소에 유용함이 보고되고 있다[11,13]. 그러나 연속혈당측정 또한 자가혈당측정으로 결과 값을 보정하고 센서 및 에러 관리 등 사용법을 숙지하고 준수해야 하는 사용자 측면의 변수가 큰 것이 한계이다[9,11].

자가혈당측정이 환자 측에서 제공되는 혈당조절 지표라 하면, 당화혈색소는 환자의 검체를 통해 의료진이 제공하는 혈당 조절 지표이다. 당화혈색소는 혈색소의 당화(glycation) 정도를 측정하기 때문에 적혈구 수명 기간인 3개월 내의 혈당 평균치를 반영한다. 채혈 시 공복이 필요 없고 검체가 상온에 노출되어도 검사 결과에 큰 영향을 주지 않아 편리하고[14], 채혈 전 수일 이내의 스트레스나 혈당 변동에 영향을 받지 않기 때문에 2~3개월의 평균적인 혈당

조절 정도를 평가할 수 있는 것이 장점이다. 대한당뇨병학회 및 미국당뇨병학회에서는 혈당 조절 상태가 만족스럽지 않거나 혈당 조절 약제가 변경된 당뇨병 환자의 경우, 적어도 3개월에 1회 이상의 당화혈색소 측정을 권고하고 있고, 혈당 조절이 목표 범위 내에 있는 경우에도 적어도 일 년에 2회 이상 측정을 권하고 있다[8,15]. 2015년 대한당뇨병학회의 당뇨병 진료지침에서는 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 목표를 6.5% 미만으로, 제1형 당뇨병 환자의 경우는 당화혈색소 7% 미만을 추천하고 있다[8]. 이는 미국당뇨병학회에서 임신을 고려하지 않는 성인 당뇨병 성인 환자에서 일반적으로 당화혈색소 7% 미만을 유지할 것을 추천하는 것[15]과는 약간의 차이가 있는데, 제2형 당뇨병 환자에서 < 6.5%와 < 7.0% 중 어느 기준이 적절한지에 대해서는 논란이 있으며, 환자의 연령, 교육 정도, 생활방식, 약물의 종류, 저혈당 빈도, 동반 질환을 고려하여 개개인의 혈당조절 목표를 결정해야 한다.

당화혈색소는 적혈구 수명에 영향을 받기 때문에 단기간의 혈당 변화를 판단하기에는 적절하지 않고, 철분결핍성 빈혈이 있거나 혈색소이상증이 있을 때 해석에 주의할 요한다. 출혈이 있거나 간경화, 신기능 저하 환자에서는 당화혈색소가 실제 혈당에 비해 낮게 측정이 된다. 이와 같은 경우 당화알부민(glycated albumin)이나 프룩토사민(fructosamine)을 측정해 볼 수 있는데 이들은 최근 약 2~4주의 혈당 변동을 반영한다. 프룩토사민이 혈중 단백질 전체의 당화 정도를 반영하는 검사임에 반해, 알부민만의 당화 정도를 측정하는 것이 당화알부민이다. 알부민은 반감기가 짧고 혈색소에 비해 당화에 민감하기 때문에[16] 국내에서도 당화혈색소가 혈당을 잘 반영하지 못하는 임상 예에서 당화알부민을 많이 측정하고 있다[17]. 그러나 당화알부민도 알부민 대사에 문제가 있는 경우 혈당을 잘 반영하지 못한다. 알부민 대사가 감소하는 갑상선기능저하증이나 간경화에서는 혈당에 비해 당화알부민이 높게 측정되고, 알부민 대사가 증가해 있는 갑상선기능항진증이나 신증후군, 비만 환자에서는 낮게 측정될 수 있다. 프룩토사민을 측정하는 것은 매우 빠르고 가격이 싸지만, 실제 임상에서 많이 측

정되고 있지 않아 검사에 영향을 주는 인자에 대한 자료가 부족하다[18].

## 2. 심혈관질환의 위험 인자의 초기 평가 및 추적관찰

심혈관질환은 당뇨병 환자의 주 사망 원인이지만[19,20], 최근 10~20년간 당뇨병 환자의 심혈관질환의 발생은 크게 감소했다[21]. 당뇨병 합병증을 일차효과변수로 본 임상연구 결과를 들여다 보아도, 1977~1991년 사이 새로 진단받은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 연구에서 협심증 발병은 약 15%, 뇌혈관 질환은 5% 내외였으나[22,23], 2000년대 후반에 시행된 당뇨병 환자 중 심혈관질환 고위험군을 대상으로 한 Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) 연구에서 이들 동맥경화성 질환 발생률은 불과 5% 내외에 불과했다[24]. 이는 당뇨병 환자에서 심혈관질환 유무와 상관 없이, 혈당뿐만 아니라 고지혈증, 고혈압 등 심혈관질환 위험인자를 철저히 관리한 결과라 할 수 있을 것이다[25]. 이러한 당뇨병 환자의 철저한 심혈관질환 위험인자 관리, 고전적인 위험인자에 입각하여, 무증상 환자에 대해 심혈관질환 선별검사를 시행하는 것이 사망률을 감소시키지 못한 Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) 연구[26]나, 관상동맥질환 가지고 있는 당뇨병 환자에서 관상동맥 재관류 치료와 약물치료의 효과가 차이가 없음을 보인 Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) 연구 결과[27]의 원인으로 전문가들은 해석하고 있다.

2015년 대한당뇨병학회의 당뇨병 진료지침에서는 병원 방문 시마다 혈압을 측정할 것을 권고하고 있으며, 목표혈압은 수축기 혈압 140 mm Hg 미만, 이완기 혈압 85 mm Hg 미만이다[8]. 이 목표를 달성하지 못하면 치료적 생활 습관 교정과 함께 즉각적인 약물 치료가 추천된다. 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 II 수용체 차단제가 일차치료

약제로 권고되는데, 이들 약제는 단백뇨를 감소시키고 심혈관질환 예방효과가 있다는 장점이 있으나, 사용 초기의 신기능 감소 및 고칼륨혈증이 있을 수 있다. 따라서 약물 사용 초기, glomerular filtration rate (GFR) 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 이상의 환자에서는 4~12주 후 신기능 및 칼륨 농도 확인이 필요하며, 안정 상태에서도 6~12개월에 1회의 확인이 추천된다[28]. 신기능이 저하된 사람의 경우(GFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)는 더 짧은 간격으로 확인하는 것이 추천되는데, 첫 사용 2~4주 내 신기능과 칼륨 농도 확인이 필요하며, 이후 3~6개월 간격으로 추적관찰이 필요하다[28].

혈중 지질은 당뇨병 진단 시, 그리고 매년 1회 이상 시행이 권고된다[8]. 고지혈증, 특히 low-density lipoprotein (LDL) 콜레스테롤의 관리는 당뇨병 환자에서 심혈관질환 위험도를 낮추는 데 필수적이다[29,30]. 스타틴이 일차약제로 권고되는데[31], 2013 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) 권고안에서는 투약 시작 4~12주 후 LDL 콜레스테롤을 재측정하여 약물 효과 및 약물 복용 순응도를 평가하도록 하고 있다. 복용 순응도에 문제가 없는 경우 스타틴 용량을 증량하거나, 스타틴 이외의 약제(에제티미브 등)를 추가해 볼 수 있다. 스타틴 투약 시작 전 간기능의 확인, 즉 간효소 수치의 확인이 추천된다. 2013 ACC/AHA 권고안에서는 스타틴 투약 시작 전 간효소 수치가 정상이라면 무증상 환자에서 추가적인 추적검사는 추천하지 않고, 전신위약감이나 식욕 감소, 복통, 황달이 있을 경우에 한 해 측정을 권고하고 있다[31]. 그러나 이는 국가별 상황을 고려하여 비용-효과를 판단해야 할 것으로 생각되며, 2015 이상지질혈증 치료지침은, 스타틴 투약 시작 후 지질검사와 함께 간효소 수치의 추적검사를 추천하고 있고, 간효소 수치가 정상의 3배 이상 상승되었을 때 투약 중단을 권고하고 있다[32].

## 3. 관상동맥질환의 선별검사

앞서 언급한 DIAD 연구를 근거로[26] 현재 무증상 당뇨병 환자에 대해 관상동맥질환 선별검사가 추천되지 않는다

[15]. 그러나 비전형적이라도 흉부 불편감이나 호흡곤란이 있는 당뇨병 환자의 경우 관상동맥질환의 선별검사가 시행되어야 하며, 관련 증상이 없더라도 심전도 상에서 허혈성 심장 질환이 의심되는 소견이 있거나, 경동맥 협착이나 말초혈관 질환, 뇌혈관 질환 등 다른 동맥경화성 질환의 증거가 있을 경우에는 관상동맥질환에 대한 선별 검사가 추천된다. 이외의 경우는 심혈관질환의 위험인자를 적어도 매년 평가하여 이를 기반으로 위험인자 관리를 하는 것이 권고된다[3].

관상동맥질환의 선별검사로 추천되는 방법은 검사 목적에 따라 다를 수 있다. 스트레스 심장스캔검사나 스트레스 심초음파 검사는 전형적인 협심증 증상이 있을 경우 관상동맥질환의 선별검사로써 이용된다. 이들 검사는 심실기능과 허혈 범위의 정량적인 정보를 얻는 데도 유용하기 때문에 관상동맥조영술이 예정된 환자에서도 사용된다. 비전형적인 심장 증상이 있는 경우는 다중채널 심장 computed tomography 검사를 시행해 볼 수 있다. 관상동맥의 협착을 확인할 수 있을 뿐만 아니라 플라크 정보를 얻을 수 있어 유용하고, 무엇보다 음성예측력이 높기 때문에 비전형적인 심장 증상이 있는 경우 유용하다[33]. 이외 증상이 없고 관상동맥질환 위험도가 낮은 환자에서는 운동부하검사를 시행해 볼 수 있다. 운동부하검사는 다른 검사에 비해 단일 관상동맥질환에 대한 진단 감수성은 떨어지나 심혈관질환의 예후를 잘 반영하기 때문에[34], 운동부하심전도에서 문제가 없을 경우 임상적으로 문제가 되는 관상동맥질환이 있을 가능성이 낮다.

#### 4. 당뇨병 환자의 발 평가

당뇨병은 성인에서 비외상성 하지 절단의 가장 흔한 원인이다. 말초혈관 질환 및 당뇨병성 신경병증이 당뇨병 환자의 발 문제 발생에 임상적으로 중요하다. 미국당뇨병학회에서는 적어도 매년 당뇨병 환자의 말초혈관 질환 및 당뇨병성 신경병증에 대한 평가를 하도록 권고하고 있다[15]. 과거 발가락을 포함한 하지의 절단 병력 및 말초혈관질환 치

료력, 흡연력 등의 위험인자를 파악하고, 발의 통증이나 이상 감각, 파행성 보행의 증상이 있는지 확인한다. 피부를 관찰하고, 발 변형 유무를 확인한 후 신경학적인 검진과 혈관 협착에 대한 검진을 시행한다.

신경병증이 있는 당뇨병 환자에서 증상이 없는 경우가 보고에 따라서는 50%에 달하기 때문에[35,36], 이상 증상이 없어도 반드시 말초신경병증에 대한 선별검사를 해야 한다. 10 g 모노필라멘트 검사, 128 Hz tuning fork를 이용한 진동감각 검사, pin-prick 검사, 발목 반사 등을 시행해 감각의 손실 여부를 확인할 수 있고[36], 감각 손실이 있는 환자는 향후 당뇨병성 족부 궤양 발생의 고위험군이므로, 발 관리에 대한 철저한 교육이 필요하다.

당뇨병 환자에서 말초혈관질환에 대한 평가는 병력 청취 및 발의 맥박 촉진으로 고위험군을 선별할 수 있다. 말초혈관 질환이 있을 때 파행성 보행이나 보행시의 다리 피로감이 나타날 수 있다. 발에서 맥박이 잘 촉진되지 않으면 혈관협착을 의심해 볼 수 있는데, 말초혈관질환이 의심되는 경우, 발목-상완 혈압비(ankle-brachial index, ABI) 측정이 추천된다. 그러나 당뇨병 환자에서는 말초혈관질환이 있어도 증상이 경미하며, 활동을 거의 하지 않는 환자에서는 증상 유무를 판단하기 어렵기 때문에 미국 당뇨병학회에서는 당뇨병 환자에서의 높은 말초혈관질환 질환 유병률을 고려할 때, 50세 이상의 무증상 당뇨병 환자나, 50세 미만이라도 흡연력이 있거나 고혈압, 고지혈증이 있고 10년 이상의 긴 유병기간의 환자의 경우는 ABI로 말초혈관질환에 대한 선별 검사를 해 볼 것을 추천하고 있다[37].

#### 5. 당뇨병성 미세혈관 합병증 평가

당뇨병 환자에서 미세혈관 합병증의 평가로서, 당뇨병성 망막병증에 대한 평가와 당뇨병성 신증에 대한 평가가 이뤄져야 한다. 제2형 당뇨병 환자에서는 당뇨병을 진단받자마자 검사를 시작하고 제1형 당뇨병 환자에서는 당뇨병 발병 5년 이내에 시작하여, 별 문제가 없는 경우 매년 추적검사를 시행한다. 그러나 임신한 경우 당뇨병성 망막병증이 악화될



수 있으므로, 임신을 계획한 경우 임신 전 혹은 임신 첫 3개월 이내에 안저 검사를 시행하고, 이상이 없어도 매 3개월마다 진행 유무를 확인하며, 출산 1년 후에도 재평가할 것이 추천된다[15].

## 결론

당뇨병 환자에 대한 치료 성적은 최근 10~20년간 크게 향상되어 사망률뿐만 아니라 동반 합병증 이환율이 크게 감소했다. 이는 90년대 후반 UKPDS 연구 결과가 발표된 이후, 많은 임상 연구를 토대로 혈당뿐만 아니라 동반질환의 위험인자를 잘 관리하기 위한 치료 지침이 끊임없이 발전해 왔기 때문으로 생각된다. 당뇨병의 치료 성적은 각종 동반질환의 예방 성적이 결정한다. 따라서 당뇨병 환자 진료 시 각 위험인자를 정기적으로 평가하여 지침에 따라 적절히 치료에 반영하는 것은 매우 중요하다.

## REFERENCES

1. 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.
2. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB Jr, Ferrara A, Liu J, Selby JV. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California kaiser permanente diabetes registry. *Am J Med* 2001;111:1-9.
3. 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-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-16.
4. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, Holman R, Kinmonth AL, Neil A. 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.
5. 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.
6. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A; Diabetes Glycaemic Education and Monitoring Trial Group. 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.
7. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsofsky Z, Petersen B, Schweitzer M, Wagner RS. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the structured testing program study. *Diabetes Care* 2011;34:262-7.
8. Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes. Seoul: Gold' Planning and Development; 2015.
9. Hommel E, Olsen B, Battelino T, Conget I, Schütz-Fuhrmann I, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Gough H, Castañeda J, de Portu S, Bolinder J; SWITCH Study Group. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study. *Acta Diabetol* 2014;51:845-51.
10. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous

- Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464-76.
11. Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergenstal RM, Ahmann AJ, Peters AL, Bode BW, Aleppo G, Hirsch IB, Kleis L, Chase HP, DuBose SN, Miller KM, Beck RW, Adi S; T1D Exchange Clinic Network. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2014;37:2702-9.
  12. 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.
  13. 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.
  14. Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R, Grotz VL, Tennill A, England J, Madsen R, Goldstein D. Biological variation of glycohemoglobin. *Clin Chem* 2002;48:1116-8.
  15. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 1:S4-5.
  16. Arasteh A, Farahi S, Habibi-Rezaei M, Moosavi-Movahedi AA. Glycated albumin: an overview of the in vitro models of an in vivo potential disease marker. *J Diabetes Metab Disord* 2014;13:49.
  17. Lee EY, Lee BW, Kim D, Lee YH, Kim KJ, Kang ES, Cha BS, Lee EJ, Lee HC. Glycated albumin is a useful glycation index for monitoring fluctuating and poorly controlled type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 2011;48:167-72.
  18. Nouya AY, Nansseu JR, Moor VJ, Pieme CA, Noubiap JJ, Tchoula CM, Mokette BM, Takam RD, Tankeu F, Ngogang JY, Kengne AP. Determinants of fructosamine levels in a multi-ethnic Sub-Saharan African population. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107:123-9.
  19. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM; South Tees Diabetes Mortality Study. Cause-specific mortality in a population with diabetes: South tees diabetes mortality study. *Diabetes Care* 2002;25:43-8.
  20. McEwen LN, Karter AJ, Curb JD, Marrero DG, Crosson JC, Herman WH. Temporal trends in recording of diabetes on death certificates: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care* 2011;34:1529-33.
  21. Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, Cowie C, Garfield S, Geiss L, Barker L. Trends in death rates among U.S. adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the national health interview survey. *Diabetes Care* 2012;35:1252-7.
  22. 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.
  23. 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.
  24. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Neal B, Patel A, Woodward M, Chalmers J; ADVANCE Collaborative

- Group, Cass A, Glasziou P, Harrap S, Lisheng L, Mancia G, Pillai A, Poulter N, Perkovic V, Travert F. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: new results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009;32:2068-74.
25. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
26. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-61.
27. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
28. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1-290.
29. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
30. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
31. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
32. Committee for the Korean Guidelines for the Management of Dyslipidemia. 2015 Korean guidelines for the management of dyslipidemia: executive summary (English Translation). *Korean Circ J* 2016;46:275-306.
33. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Boxt LM, Budoff MJ, Cheng V, DeFrance T, Hellinger JC, Karlsberg RP; Society of Cardiovascular Computed Tomography. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009;3:122-36.
34. Gerson MC, Khoury JC, Hertzberg VS, Fischer EE, Scott RC. Prediction of coronary artery disease in a population of insulin-requiring diabetic patients: results of an 8-year follow-up study. *Am Heart J* 1988;116:820-6.
35. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
36. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D;

American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American diabetes association. Diabetes Care 2005;28:956-62.

37. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003;26:3333-41.