

당뇨병 환자의 위험인자 관리

김상용

조선대학교 의과대학 내분비대사내과

Risk Factors Management in Diabetic Patients

Sang Yong Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Abstract

Diabetes mellitus is associated with a high frequency of complications related to cardiovascular disease as well as microvascular complications such as nephropathy, retinopathy, and neuropathy. Prevention of these vascular complications is the main issue for diabetic patients. Hyperglycemia, hypertension, and dyslipidemia are well-known risk factors for complications in diabetic patients. Moreover, these chronic conditions are often seen in many diabetic patients. So, multifactorial interventions are needed to manage these risk factors and prevent diabetic complications. However, there is still a debate about the optimal level required for glycemic control, the appropriate blood pressure target, and dyslipidemia management. Although many countries have written their own guidelines, there are some discrepancies between these different guidelines. Recently, the Korean Diabetic Association issued new guidelines for Korean diabetic patients. Here, I will introduce these new guidelines and discuss the optimal management of risk factors such as hyperglycemia, hypertension, and dyslipidemia in diabetic patients.

Keywords: Diabetes mellitus, Dyslipidemias, Hypertension, Risk factors, Risk management

Corresponding author: Sang Yong Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chosun University, 309 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61452, Korea, E-mail: diabetes@chosun.ac.kr

Received: Jul. 26, 2019; Accepted: Jul. 30, 2019

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 © 2019 Korean Diabetes Association

서론

당뇨병 환자에서 합병증의 발생을 예방하고 관리하는 것은 당뇨병 환자의 궁극적인 목표이다. 잘 알려진 바와 같이 당뇨병은 당뇨병성 신경병증, 망막증, 신증과 같은 미세혈관합병증과 심근경색, 뇌졸중, 말초혈관질환 등의 대혈관합병증을 유발하는 대표적인 만성 질환이다. 또한 당뇨병 환자는 단지 고혈당의 문제뿐만 아니라 고혈압, 이상지질혈증, 비만 등 많은 대사 이상을 동반하는 경우가 대부분이고 이러한 위험요소들을 복합적으로 조절해야 하는 문제를 안고 있다[1]. 따라서 당뇨병 환자에서 효과적인 합병증 예방을 위해서는 여러 위험요인에 대한 포괄적이고 다면적인 치료방침을 시행하여야 한다는 것은 자명하다.

최근 대한당뇨병학회에서는 새로운 당뇨병 진료지침 6판을 발간하였다[2]. 이에 본 내용에서는 진료지침의 권고안 중 당뇨병 환자의 대표적인 위험인자인 혈당, 고혈압, 그리고 이상지질혈증에 대한 내용들을 살펴보고 이에 대한 배경과 실질적인 권고사항에 대해 알아보려고 한다.

본론

1. 당뇨병 환자에서의 혈당관리

당뇨병 환자에서 혈당조절은 무엇보다도 중요한 사항이다. 당뇨병 환자에서 혈당관리의 중요성은 철저한 혈당관리를 통해 미세혈관합병증이나 대혈관합병증의 위험을 낮출 수 있다는 연구 결과를 기반으로 잘 알려져 있다. 그러나 이러한 연구들은 각각의 대상자가 다르고 혈당조절 목표도 달라 이를 하나의 결과로 일원화하기는 힘든 것이 사실이다. 따라서 연구의 결과를 미세혈관합병증과 대혈관합병증을 중심으로 나누어 혈당조절 목표에 대해 논의해보고자 한다.

1) 혈당조절과 미세혈관합병증

Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) 연구는 1,441명의 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 다기관 무작

위배정임상연구를 통해 철저한 혈당조절이 당뇨병성합병증을 예방할 수 있는지 검증하고자 진행되었다[3]. 대조군은 하루 1~2회의 인슐린 주사만으로 고혈당으로 인한 증상을 없애고 정상적인 성장이 가능한 정도로 치료하였고, 철저한 혈당조절군은 하루 3회 이상 인슐린 주사로 식전 혈당 70~120 mg/dL, 식후 혈당 180 mg/dL 미만으로, 당화혈색소는 매달 측정하면서 6.5% 미만이 되도록 하였다. 평균 6.5년의 연구기간 동안 달성한 당화혈색소 수치는 대조군에서 9.0%, 철저한 혈당조절군에서 7.2%였다. 일차예방 코호트에서 철저한 혈당조절을 통해 망막병증이 76% 예방되었고, 이차예방 코호트에서 망막병증의 진행을 54% 늦추는 것으로 나타났다. 또한 철저한 혈당조절은 미세알부민뇨의 발생을 39% 감소시켰으며 현성 알부민뇨를 54% 감소시켰다. 신경병증의 발생 역시 60% 감소시키는 것으로 나타났다. 이러한 미세혈관합병증 감소 효과는 추적관찰 연구인 Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) 연구에서 20년 이상 지속됨을 입증한 바 있다[4,5]. 특히 EDIC 연구에서는 연구가 종료된 후 혈당조절 정도에 차이가 사라졌음에도 불구하고 초기의 효과가 지속되었던 것을 통해 철저한 혈당조절에 따른 유산효과(legacy effect)가 있음을 보여주고 있다.

제2형 당뇨병 환자를 대상으로 진행된 연구 Kumamoto 연구[6]와 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 연구[7,8]에서도 철저한 혈당조절은 미세혈관합병증을 예방하는 효과가 있음이 입증되었다. Kumamoto 연구에서 철저한 혈당조절군은 공복혈당 140 mg/dL 미만, 식후 2시간 혈당 200 mg/dL 미만, 당화혈색소 7.0% 미만을 목표로 하였고, 실제 달성한 당화혈색소 수치는 철저한 혈당조절군에서 7.1%였다. 6년의 연구기간 동안 망막병증은 69% 감소, 신증은 70% 감소, 그리고 신경전도속도의 개선을 보고하였다. UKPDS 연구에서 철저한 혈당조절의 기준은 공복혈당 6.0 mmol/L (108 mg/dL) 미만으로 삼았으며, 설폰요소제/인슐린연구에서 달성한 당화혈색소 수치는 7.0% (대조군 7.9%), 메트포르민 연구에서는 7.4% (대조군 8.0%)였다. 10년 연구기간 동안 설폰요소제/인슐린연구에서 철저

한 혈당조절을 통해 미세혈관합병증을 25% 감소시켰으며, 메트포르민 연구에서는 망막병증의 감소 경향을 보였다. UKPDS의 후속 추적관찰 연구에서 역시 DCCT 연구와 마찬가지로 초기의 철저한 혈당조절을 통한 장기간의 예방효과가 있음을 보여주었다.

이상의 세 연구를 통해 당화혈색소 수치를 적어도 7.0%가 되도록 혈당조절을 한 경우 8.0~9.0%로 조절한 경우에 비해 미세혈관합병증을 의미 있게 감소시킬 수 있음이 입증되었으며, UKPDS 관찰 연구[9]에 따르면 혈당조절과 미세혈관합병증은 역치가 없는 상관관계를 보였다. 당화혈색소를 1.0% 감소시킬 때 미세혈관합병증이 37% 감소하였고, 당화혈색소 6% 미만 구간에서 미세혈관합병증이 가장 낮음을 보여주었다.

심혈관질환의 발생위험도가 높은 제2형 당뇨병 환자에서 거의 정상혈당 수준의 혈당조절이 심혈관질환 예방효과가 있는지 보기 위해 진행된 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) [10], Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE) [11], Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) 연구[12]에서도 일부 미세혈관합병증의 예방효과가 입증되었다. 철저한 혈당조절군에서 달성된 당화혈색소 수치는 ACCORD 연구에서 6.4% (대조군 7.5%), ADVANCE 연구에서 6.5% (대조군 7.3%), VADT 연구에서 6.9% (대조군 8.4%)였다. ACCORD 연구에서 알부민뇨 발생 위험을 15~28% 감소시키고, 신경병증 관련 지표의 개선이 일부 관찰되었으나, 혈당조절을 통한 종합적인 미세혈관합병증 감소 효과는 없는 것으로 나타났다. ADVANCE 연구에서 미세혈관합병증을 14% 감소시켰는데, 이는 신증 발생 위험을 21% 감소시킨 것에 기인하였고 망막병증에 대한 효과는 없었다. VADT 연구에서 전체적인 미세혈관합병증 예방효과는 보여주지 못했지만, 알부민뇨의 발생과 진행에 일부 효과가 있었다. ADVANCE 연구에서 미세혈관합병증을 최소화하기 위한 당화혈색소는 6.5% 미만인 것으로 분석되었다 [13].

이러한 결과들을 종합하여 보면 전체적으로 제1형 및 제2형 당뇨병 환자에서 철저한 혈당조절은 미세혈관합병증을 감소시킬 수 있으며, 혈당조절 정도에 대한 역치 없이 정상혈당에 가까울수록 예방효과는 더 크게 나타난다. 특히 합병증이 발생하지 않는 유병기간이 짧은 당뇨병 환자에서는 철저한 혈당조절 시 당장의 미세혈관합병증 감소 효과뿐만 아니라 장기간의 이득을 가져올 수 있을 것이다.

2) 혈당조절과 심혈관계합병증

혈당조절에 따른 심혈관계 합병증의 결과들은 대상 환자군 설정에 따라 다른 결과를 보여 이에 대한 해석에 주의가 필요하다. DCCT 연구에서는 대혈관합병증이 거의 발생하지 않아 통계적 유의성은 없었지만 철저한 혈당조절군에서 심혈관질환 및 말초혈관질환 발생 위험이 41% 감소하였다 [3]. DCCT 연구 대상자를 추적관찰한 EDIC 연구에서 총 17년이 경과한 후 철저한 혈당조절을 한 대상자에게서 주요 유해심혈관사건(major adverse cardiovascular events: 비치명적 심근경색증과 뇌졸중, 그리고 심혈관질환에 의한 사망) 발생 위험이 57% 감소하였고[14], 27년간 추적한 사망 통계에서는 전체 사망률이 33% 감소했다[15]. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 UKPDS 연구에서 철저한 혈당조절은 심혈관질환(치명적 및 비치명적 심근경색증과 돌연사)의 발생 위험을 16% 줄였지만 통계적인 유의성을 얻지는 못하였다. 하지만 연구 종료 후 10년 동안 추적관찰한 결과에서는 철저한 혈당조절을 한 환자에서 심근경색증 발생률(설폰요소제/인슐린군에서 15%, 메트포르민군에서 33%)과 전체 사망률(각각 13%, 27%)이 의미 있게 감소하는 결과를 보였다[16].

반면 ACCORD 연구에서는 대조군에 비해 사망 위험이 1.22배(연간 1.41% vs. 1.14%) 의미 있게 증가해 연구가 조기 종료되었다[17]. ADVANCE 연구 대상자를 6년간 추적관찰한 ADVANCE-ON 연구에서도 심혈관질환에 대한 효과는 관찰되지 않았고[18], VADT 연구 대상자를 10년간 추적관찰한 결과에서는 주요 심혈관질환 발생 위험이 17% 감소하는 결과(1,000인년당 8.6건 감소)를 보여주었지만

사망 위험에 차이는 없었다[19]. 앞서 언급된 연구들이 당뇨병 진단 초기 환자를 대상으로 한 연구라면 ACCORD, ADVANCE, VADT 연구는 당뇨병 유병기간이 10년 정도이고 상대적으로 심혈관질환 발생 위험이 더 높은 환자를 대상으로 하였다. 또한 당화혈색소를 6.0~6.5% 미만으로, UKPDS 연구보다 더 철저한 혈당조절을 시도하였다는 점이 다른 점이다.

상기 연구들을 종합하여 볼 때 초기 당뇨병 환자, 특히 심혈관위험도가 높지 않은 상태의 당뇨병 환자에서의 철저한 혈당조절은 대혈관합병증에도 이득을 보일 수 있으리라 생각된다. 또한 당뇨병의 자연경과를 고려할 때 심혈관질환이 나타나기까지 장기간의 시간이 필요하므로 꾸준한 혈당 관리가 필요할 것이다. 그러나 비교적 당뇨병의 유병기간이 길고 심혈관계 위험도가 높은 환자는 여러 면에서 적극적인 혈당조절에 취약할 수 있다. 따라서 혈당조절을 통한 심혈관계합병증의 감소를 위해서는 이러한 환자들의 특성을 반드시 고려해야 한다.

3) 당뇨병 환자의 혈당조절 목표

당뇨병 환자에서 미세혈관 또는 대혈관합병증의 위험을 낮추기 위해 적극적인 혈당조절을 해야 한다. 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절의 목표는 당화혈색소 6.5% 미만으로 할 것을 권고한다. 특히 당뇨병을 처음 진단받고 심혈관질환 발생 위험이 크지 않을 때는 더욱 적극적인 혈당조절을 통해 미세혈관합병증을 예방하기 위해 노력해야 한다. 환자 상태나 목표의식을 고려하여 혈당조절 목표는 개별화하며, 적극적인 혈당조절을 위해 환자에게 체계적인 교육도 시행해야 한다.

한편 당뇨병 유병기간이 길거나, 중증저혈당의 병력 또는 진행된 미세혈관 및 대혈관합병증을 갖고 있거나, 기대여명이 짧거나, 나이가 많은 환자에서는 저혈당, 체중증가, 사망 등 부작용발생 위험을 고려하여 혈당조절 목표를 개별화해야 한다.

제1형 당뇨병 환자의 혈당조절 목표를 설정하기 위한 연구가 많지 않지만, DCCT 연구 결과를 토대로 당화혈색소

7.0% 미만을 목표로 할 것을 권고한다.

2. 당뇨병 환자의 고혈압 관리

고혈압은 당뇨병 환자에서 미세혈관 그리고 대혈관합병증을 일으키는 심각한 위험인자 중의 하나이다. 2018년 대한당뇨병학회의 Diabetes Fact Sheet에 따르면 우리나라 30세 이상 당뇨병 환자의 고혈압 유병률은 55.3%이며, 65세 이상의 당뇨병 환자에서는 71.2%에 달하는 것으로 보고되었고, 고혈압 조절률은 30세 이상에서 68.4%, 65세 이상에서 73.8%로 아직 1/3 정도의 환자가 혈압조절이 불충분한 것으로 보인다[1]. 따라서 당뇨병 환자는 고혈압 발생을 조기에 진단하고 혈압조절 목표에 맞게 치료하는 것이 매우 중요하므로, 병원을 방문할 때마다 혈압을 측정하도록 권고한다.

1) 당뇨병 환자의 혈압조절 목표

당뇨병 환자 역시 일반인과 마찬가지로 수축기와 이완기 혈압이 각각 120 mm Hg와 80 mm Hg 미만인 경우를 정상혈압으로 정의하고, 이를 초과하는 경우 정상혈압 유지를 위하여 생활습관교정을 시행하도록 권고한다(Appendix 1) [2].

당뇨병 환자에서 고혈압으로 진단되는 경우 혈압의 목표를 어떻게 할 것인지에 대한 논란이 지속되었다. 특히, 2010년 높은 심혈관위험을 보이는 당뇨병 환자들을 대상으로 한 ACCORD 연구에서 수축기혈압을 120 mm Hg 미만으로 떨어뜨리는 것은 140 mm Hg 미만으로 유지하는 경우에 비해 부작용을 증가시킬 뿐 심혈관위험도에 대한 이득이 없는 것으로 보고하여 당뇨병 환자의 수축기혈압 조절 목표를 140 mm Hg 미만으로 하도록 권고하는 계기가 되었다[20]. 그러나 2015년 발표된 Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) 연구에서는 당뇨병이나 뇌졸중을 제외한 심혈관위험이 높은 환자에서 수축기혈압을 120 mm Hg 미만으로 조절한 군에서 140 mm Hg 미만으로 조절한 경우에 비해 심혈관종말점(endpoint)을 호

전시키는 결과를 보여 논란이 되었다[21]. 물론 당뇨병 환자가 제외된 연구이기는 하나 두 연구를 비교해보면 실제로 도달한 혈압이나 이차 종말점의 발생빈도가 매우 비슷한 양상을 보였다. 또한 ACCORD 연구에 참여한 환자들도 SPRINT 연구의 참여기준에 따라 다시 재분석한 결과에서도 당뇨병 환자 역시 수축기혈압을 120 mm Hg 미만으로 유지한 경우 심혈관 이득이 있었다[22]. 이러한 결과를 토대로 2017년 American College of Cardiology와 American Heart Association의 권고안에서는 당뇨병 환자에서 혈압이 130/80 mm Hg 이상인 경우 약물치료를 시작하고 혈압 조절 목표를 130/80 mm Hg 미만으로 하도록 권고하였다[23]. 그러나 이러한 결과들은 모두 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자에서의 결과로서 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자에서의 혈압 목표에 대한 연구는 없다. 따라서 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자의 일반적인 수축기혈압 조절의 목표는 140 mm Hg 미만으로 권고하며, 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자의 수축기혈압 조절 목표는 130 mm Hg 미만으로 조절할 것을 고려한다.

당뇨병 환자에서 이완기혈압의 조절 목표를 특정한 연구는 거의 없다. UKPDS 연구에서 철저하게 혈압을 조절한 군에서 도달한 이완기혈압이 82 mm Hg이었으며, 통상적인 조절군에 비하여 미세혈관합병증 및 심혈관합병증이 감소되었다[24]. Hypertension Optimal Treatment (HOT) 연구의 하위분석에서는 이완기혈압 조절 목표를 각각 90 mm Hg, 85 mm Hg, 80 mm Hg, 3군으로 나눠 비교했는데, 당뇨병이 없는 고혈압 환자와는 다르게 당뇨병 환자에서는 이완기혈압이 낮을수록 심혈관 이득을 보였고, 80 mm Hg 미만을 목표로 한 군에서 실제 도달된 혈압은 81 mm Hg이었다[25]. 이러한 결과를 바탕으로 당뇨병 환자의 이완기혈압 조절 목표는 85 mm Hg 미만으로 권고하며, 심혈관질환이 동반된 당뇨병 환자에서는 앞서 언급한 심혈관질환이 동반된 환자에서의 연구 결과에 근거해 80 mm Hg 미만으로 조절할 것을 고려한다.

2) 당뇨병 환자에서 고혈압의 치료

건강한 식습관이나 운동, 금연, 금주 등의 적극적인 생활습관교정은 혈압을 감소시키는 효과가 뚜렷하기 때문에 정상 혈압을 초과한 환자뿐만 아니라 고혈압 환자에게서도 예방과 치료를 위해 반드시 필요하다. 이러한 생활습관교정은 혈압조절뿐만 아니라 혈당과 지질개선 효과도 있기 때문에 고혈압으로 진단되면 지속적으로 시행하는 것이 좋다.

당뇨병 환자에서 고혈압약 선택 시 사용할 수 있는 약제로는 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신II수용체차단제, 베타차단제, 칼슘통로차단제, 이뇨제가 있으며, 고혈압 약물 종류에 따른 심혈관질환 예방효과는 차이는 없어 모든 약물이 일차치료제로 권고된다[26]. 따라서 고혈압 약제는 임상적 특성과 동반질환 여부를 고려해 선택해야 하며, 여기에는 위험인자(심혈관, 신장, 말초기관 손상 등), 선호도, 과거 치료경험, 비용 등도 포함된다. 다만 알부민뇨가 동반된 경우 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제가 좀 더 우세한 심혈관 이득과 알부민뇨 감소 효과를 보여, 이를 우선적으로 선택할 것을 권고한다[27].

대부분의 연구에서 보인 바와 같이 고혈압은 대개 한 가지 약제로 조절되지 않는다. 처음 사용한 일차약제에 효과가 없거나 목표 혈압에 도달하지 못하는 경우 일차약제의 용량을 증가시킬 수도 있으나, 이보다는 서로 다른 기전의 약물을 저용량으로 병용하는 것이 혈압강하 효과와 순응도를 높이면서 부작용을 줄일 수 있는 장점이 있다[28]. 두 가지 이상의 약제를 사용할 때 모든 조합의 병합이 가능하나, 어떻게 병용하는 것이 장기적인 관점에서 이득이 있을 것인지는 아직 명확하지 않다. 레닌-안지오텐신계억제제, 칼슘통로차단제, 이뇨제 중에서 두 가지 약을 병용하는 경우 비교적 좋은 결과를 보이나, 이 중 레닌-안지오텐신계억제제를 칼슘통로차단제와 병용할 때 이뇨제와 병용하는 경우보다 우월하다는 보고가 있다[29]. 그러나 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신II수용체차단제를 함께 복용하는 경우 단백뇨 감소에는 더 효과적일 수 있으나, 고칼륨혈증과 급성신손상 등 부작용이 증가할 수 있어, 이 두 약제의 병용은 권장하지 않는다[30]. 또한 혈압이 160/100 mm Hg를

초과할 때는 목표 이하로 빨리 떨어뜨릴수록 예후가 개선되므로, 처음부터 2제 이상의 병합요법을 고려하는 것이 좋다 [23].

3. 당뇨병 환자의 이상지질혈증 관리

이상지질혈증 역시 당뇨병 환자에서 중요한 위험인자 중의 하나이다. UKPDS 연구에서는 심혈관질환의 여러 위험인자 중 저밀도지단백콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)이 제2형 당뇨병 환자에게서 관상동맥질환 발생의 가장 강력한 예측변수로 분석되었는데, LDL-C가 39 mg/dL씩 증가할 때마다 관상동맥질환의 발생위험도는 약 60% 증가하는 것으로 나타났다[31]. 대한당뇨병학회의 Diabetes Fact Sheet 2018에 의하면 우리나라 제2형 당뇨병 환자의 35%가 이상지질혈증을 갖고 있으며, 그 중 혈중 LDL-C가 100 mg/dL 미만인 경우는 44%로, 이상지질혈증의 치료율이나 치료목표 도달률은 만족스럽지 않은 실정이다[1].

1) 이상지질혈증의 치료목표

최근 미국당뇨병학회에서는 LDL-C의 목표기준을 정하지 않고, 심혈관질환 위험의 정도나 심혈관질환 동반 여부에 따라 스타틴의 강도를 결정하도록 권고하고 있다[32]. 그러나 스타틴 강도에 따른 지질강하 정도는 환자에 따라 차이가 크고, 근거에 아시아인을 대상으로 한 연구가 포함되지 않았다는 점을 고려한다면, 그대로 국내에 적용하기에는 무리가 있다. 따라서 심혈관질환이 동반되지 않은 당뇨병의 경우 LDL-C를 100 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 권고한다. 그러나 심혈관질환은 없으나 위험인자를 동반하는 경우에도 LDL-C 수치가 낮을수록 예후가 좋다는 메타분석이 있으므로[33], 당뇨병 환자 중 알부민뇨, 만성신질환(사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만) 등의 표적 장기손상이나 고혈압, 흡연, 관상동맥질환 조기발병 가족력 등의 위험인자를 가지고 있는 경우 LDL-C의 목표치를 70 mg/dL 미만으로 낮출 수 있다. 급성관상동맥증후군 혹

은 이전에 심혈관질환이 있던 환자를 대상으로 한 연구에서, 고용량 스타틴을 이용하여 LDL-C를 70 mg/dL 미만으로 감소시키는 것이 이후 심혈관질환 발생 위험을 유의하게 감소시켰다[34]. 따라서 심혈관질환을 동반하는 당뇨병 환자는 LDL-C를 70 mg/dL 미만으로 조절할 것을 권고한다 (Appendix 2) [2].

비고밀도지단백콜레스테롤(non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)이나 아포지단백 B(apoB)를 이차적인 목표로 사용할 수 있으며, 일반적으로 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자는 non-HDL-C 130 mg/dL 미만이나 apoB 100 mg/dL 미만을 목표로 한다. 또한 중성지방은 150 mg/dL 미만, HDL-C는 남자에서 40 mg/dL 초과, 여자에서 50 mg/dL 초과로 조절하는 것이 바람직하다.

2) 이상지질혈증의 치료

식사요법과 신체활동량 증가를 비롯한 생활습관교정, 금연, 비만한 환자에게서 체중감량 등이 지질농도를 개선시킬 수 있다. 식사요법은 환자의 나이, 당뇨병의 종류, 복용약제, 지질농도, 동반질환을 고려하여 개별화해야 한다. 포화지방산, 콜레스테롤, 트랜스지방의 섭취를 줄이고, 오메가-3 지방산과 섬유소의 섭취를 늘리도록 한다. 엄격한 혈당조절이 지질농도를 개선시킬 수 있는데, 특히 혈당조절이 안되면서 중성지방이 매우 높은 경우 효과가 크다. 또한 고중성지방혈증에는 금주와 체중감량이 효과적이다.

당뇨병 환자를 대상으로 한 대규모 연구에서 스타틴 치료는 심혈관질환의 일차예방과 이차예방 모두에 유의한 효과가 있었다. 심혈관질환 위험인자를 1개 이상 동반한 40~75세 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 아토르바스타틴 10 mg을 투약한 결과, 평균 LDL-C가 72 mg/dL로, 기저 대비 39% 감소하였으며, 심혈관질환 발생 위험은 37% 감소하였다[35]. 심혈관질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴 치료의 이차예방 효과 역시 잘 증명되어 있으며 [34], 제2형 당뇨병 환자에서 스타틴을 사용한 연구들의 메타분석에서도 기저 LDL-C 수치나 환자의 특성에 관계없

이 LDL-C를 1 mmol/L (38 mg/dL) 감소시킬 때 5년간 심혈관질환 발생이 20%까지 감소되었다[36]. 따라서 당뇨병 환자에게서 이상지질혈증의 일차치료 약제로는 스타틴을 사용하도록 권고한다.

최근 스타틴과 다양한 약물의 병합요법이 연구되었다. 심혈관질환이 있는 당뇨병 환자에게서 최대내약용량의 스타틴으로 LDL-C 목표치에 도달하지 못할 경우 에제티미브나 PCSK9 억제제의 추가를 고려할 수 있으나 비용을 고려해 에제티미브를 더 선호한다. 스타틴 단독에 비해 스타틴과 에제티미브 병합은 LDL-C를 15~20% 추가로 낮출 수 있다. IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) 연구에 따르면 급성 관상동맥증후군 환자군에서 스타틴과 에제티미브 병합치료는 스타틴 단독사용에 비해 LDL-C를 15.8 mg/dL 더 낮추었고, 심혈관질환 상대위험을 6.4% 감소시켰다. 세부그룹 분석에서는 당뇨병이 있는 경우 심혈관질환에 대한 상대위험도 감소가 14%로 나타나, 당뇨병 환자에게서 심혈관질환의 예방효과가 더 잘 나타났다[37]. 스타틴과 피브린산 유도체의 병합요법이 당뇨병 환자에서 추가적인 이득을 보여줄 수 있는지는 아직 논란의 여지가 있으며 ACCORD 연구에서 스타틴 단독치료에 비해 심혈관질환의 발생 위험을 낮추는 데는 실패하였다. 그러나 세부분석에서 전형적인 당뇨병성 이상지질혈증(중성지방 204 mg/dL 이상이면 HDL-C 34 mg/dL 미만)이 있는 군에서는 심혈관질환의 예방 가능성을 시사한 바 있다[38]. 최근 발표된 Reduction of Cardiovascular Events With EPA-Intervention Trial (REDUCE-IT) 연구에서 스타틴과 오메가-3 지방산 중의 하나인 eicosapentaenoic acid (EPA)의 병합치료가 심혈관질환 예방효과를 보였다[39]. 이 연구에서는 스타틴을 복용 중인 고중성지방혈증 환자에게 4 g의 icosapent ethyl을 추가한 결과, 스타틴 단독 투여군에 비해 심혈관질환의 위험이 25% 감소하였으며 당뇨병 환자만 따로 분석한 결과에서도 동일한 효과가 있었다. 따라서 심혈관질환을 동반하거나 심혈관질환의 위험이 높은 당뇨병 환자 중 스타틴 치료로 LDL-C 목표에는 도달했으나 고중성지방혈증이 지속되

는 경우에서, 스타틴과 EPA의 병합치료를 사용해 볼 수 있을 것이다.

고중성지방혈증의 치료에는 생활습관교정이 가장 효과적이지만 생활습관교정 후에도 중성지방이 200 mg/dL 이상이면 피브린산 유도체나 오메가-3 지방산 등의 사용을 고려할 수 있다. 1,000 mg/dL 이상의 심한 고중성지방혈증인 경우 급성췌장염의 위험을 낮추기 위해 피브린산 유도체 등의 치료가 필요하다[32].

결론

당뇨병 환자에서 혈당을 조절하는 것은 미세혈관합병증 및 대혈관합병증을 효과적으로 예방하고자 함이다. 또한 당뇨병 환자에서는 고혈압이나 이상지질혈증 등의 심혈관계 위험요인을 동반하고 있는 경우가 매우 많다. 따라서 당뇨병 환자에서 효과적인 합병증 예방을 위해서는 건강한 생활습관 개선과 함께 각각의 위험인자 치료방침에 맞추어 적절한 약물요법이 병합되어야 한다는 것을 알 수 있다. 이를 위하여 모든 당뇨병 환자는 합병증의 발생의 위험을 감소시킬 수 있는 포괄적이고 다면적인 치료방침을 시행하여야 한다. 여기에 소개한 새롭게 발표된 2019년 당뇨병 진료지침을 통하여 당뇨병 환자의 포괄적인 위험인자 관리에 도움이 되기를 기대한다.

REFERENCES

1. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheet in Korea 2018. Seoul: Korean Diabetes Association; 2018.
2. Korean Diabetes Association. 2019 treatment guideline for diabetes. 6th ed. Seoul: SeoulMedcus; 2019.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-

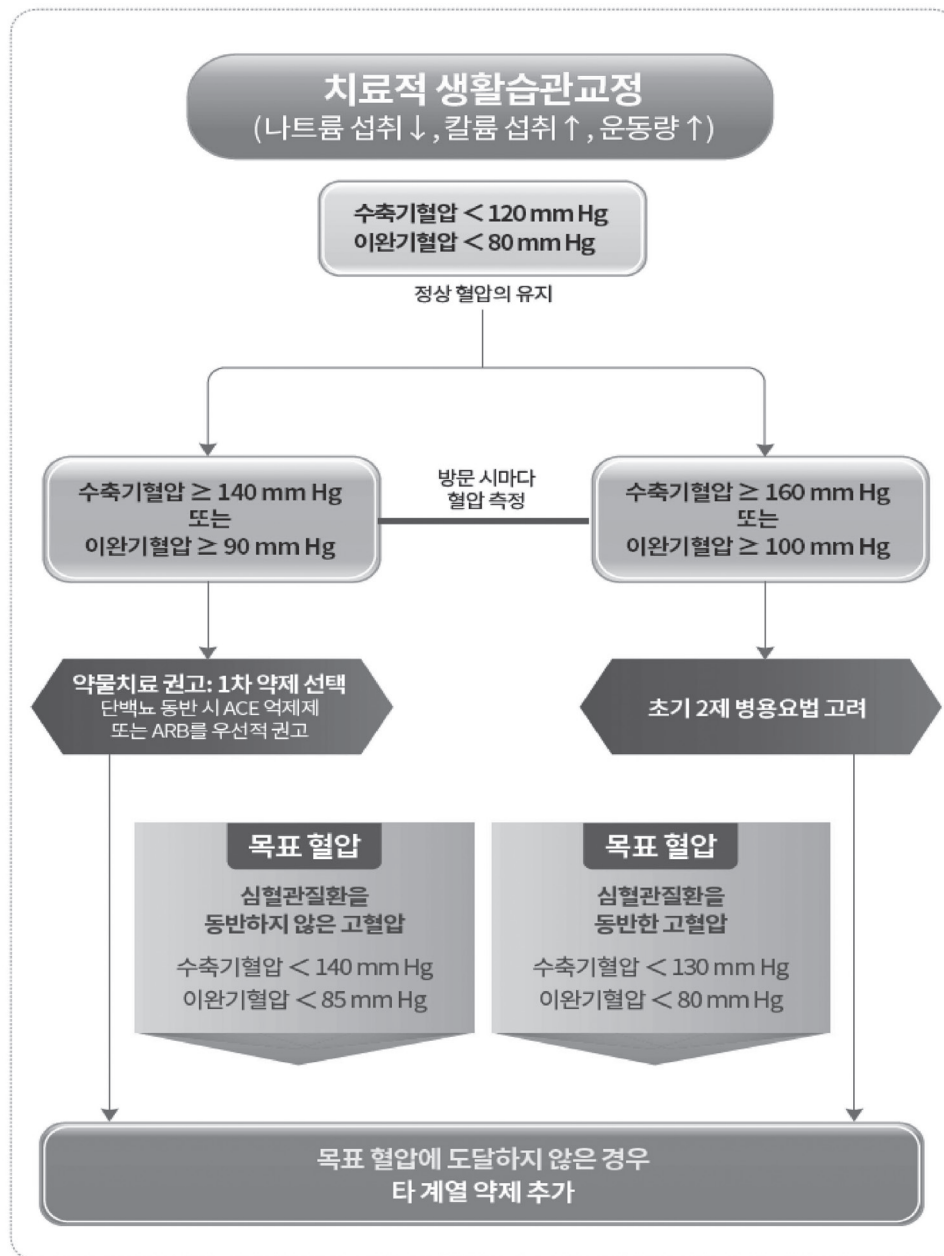
- dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
4. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2015;64:631-42.
5. 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.
6. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
10. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr, Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I; ACCORD trial group. 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. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancina G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
12. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. 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, Fulcher G, de Galan BE, Harrap S, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Poulter N, Travert F, Patel A, Neal B, Woodward M; 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, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control

- and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
15. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, Lachin JM.; Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015;313:45-53.
 16. 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.
 17. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
 18. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392-406.
 19. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, McCarren M, Duckworth WC, Emanuele NV; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206.
 20. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
 21. Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
 22. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF 4th, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassell BW. Intensive versus standard blood pressure control in SPRINT-eligible participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care* 2017;40:1733-8.
 23. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Oviagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 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.
 24. 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.
 25. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H,

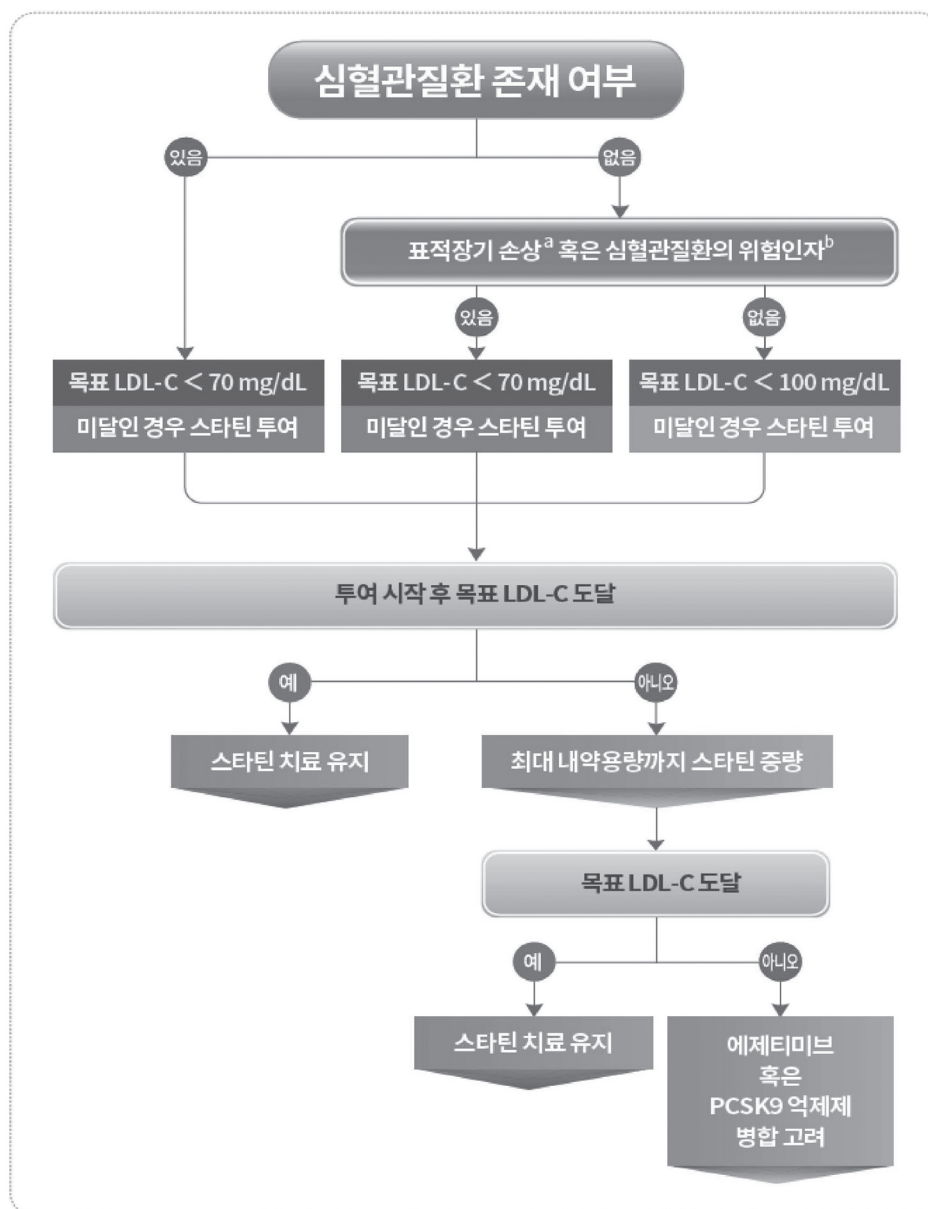
- Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351:1755-62.
26. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlöf B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77-85.
30. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, Wiebe N, Ruospo M, Wheeler DC, Strippoli GF. 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.
31. 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.
32. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S1-187.
33. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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.
34. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. 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.
35. 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.
36. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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.
37. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema

- JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
38. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP.; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
39. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with Icosapent Ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.

Appendix 1.
Algorithm for hypertension management in diabetic patients [2]



Appendix 2.
Algorithm for dyslipidemia management in diabetic patients [2].



^a 알부민뇨 혹은 만성신질환(사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만)

^b 고혈압, 흡연 혹은 관상동맥질환 조기발병 가족력

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.