

## 인슐린 치료를 받는 당뇨병 환자에서 Flash Glucose Monitoring의 활용

문준성

영남대학교 의과대학 내과학교실

### Use of Flash Glucose Monitoring in Patients on Intensive Insulin Treatment

Jun Sung Moon

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

#### Abstract

Glucose monitoring is the key component for successful management of patients with diabetes. Though glycated hemoglobin (HbA1c) and self-monitoring of blood glucose by finger pricking are effective methods for assessing glucose exposure, they provide limited information about glycemic variability. Flash glucose monitoring (FGM) is a factory-calibrated, sensor-based technology worn on the body as a small-sized patch that has a lifetime up to 14 days. On-demand sensor scanning provides patients with comprehensive glucose data, including current glucose level, which is updated every minute, historical glucose readings from the last 8 hours, and trend arrows. Also, ambulatory glucose profiles can be shared with the physician and caregivers. Early clinical studies demonstrated relevant benefits of FGM in patients with type 1 and type 2 diabetes in terms of fewer hypoglycemic episodes but did not differ in metrics of glycemic control such as HbA1c or time-in-range. Another study highlighted the importance of intensive and structured patient education for maximizing the benefits of FGM use. These results suggest that proper FGM use improves the quality of life as well as glycemic control in patients on intensive insulin treatment.

**Keywords:** Blood; Diabetes mellitus, type 1; Diabetes mellitus, type 2; Glucose self-monitoring; Self care

Corresponding author: Jun Sung Moon

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea, E-mail: mjs7912@yu.ac.kr

Received: Oct. 19, 2020; Accepted: Oct. 22, 2020

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 © 2020 Korean Diabetes Association

## 서론

혈당 모니터링은 당뇨병 조절의 핵심적인 요소이며 특히 인슐린 치료를 받는 환자에게 더 중요하다[1-3]. 고전적인 혈당 조절의 개념이 고혈당과 저혈당을 단순히 피하는 것이었다면, 최근에는 혈당변동성을 줄이는 것에 대해 관심이 높아지고 있다[4-6]. 이를 위해 자가혈당측정만으로 발견할 수 없는 혈당 변화를 감시하고 적극적으로 조절하기 위해 피하 간질액 포도당 농도를 수 분 간격으로 측정하고 시각화된 정보를 확인할 수 있는 연속혈당측정기(continuous glucose monitoring, CGM)의 활용이 점차 늘고 있다[3]. 현재 사용하는 기기들은 환자 스스로 장착할 수 있고, 사용기간이 1주일 이상 유지되며 클라우드 서버를 통해 저장된 정보를 허락된 보호자나 의료진이 공유할 수 있다. 또한 실시간으로 혈당을 점검하고 원격에서 정보들을 확인할 수 있는 기기들이 상용화되었다[7]. 우리나라에서도 여러 형태의 연속혈당측정기들이 사용 가능하며 일부 제품은 제1형 당뇨병 환자에서 보험급여적용을 받고 있다.

실시간으로 혈당수치를 확인할 수 있는 개인형 연속혈당측정기(personal CGM)는 국내에서 2020년 현재 3종이 상용화되어 있는데 메드트로닉(Medtronic, Minneapolis, MN, USA)의 가디언커넥트(Guardian Connect), 텍스콤(Dexcom, San Diego, CA, USA)의 G5와 G6, 그리고 애보트(Abbott, Chicago, IL, USA)의 프리스타일 리브레(Freestyle Libre)이다. 가디언커넥트와 G5는 센서의 포도당 수치가 환자의 휴대폰 어플리케이션으로 능동적으로 전송되는 형태의 '실시간 연속혈당측정장치(real-time continuous glucose monitoring system, rt-CGM)'로 분류한다.

프리스타일 리브레는 2014년 출시되었는데 간질액의 포도당 농도를 측정한다는 것은 다른 연속혈당측정기와 유사하지만, 환자가 혈당을 확인하기 위해서 리더기(또는 휴대폰)를 직접 스캔해야 한다는 것에서 차이가 있어 플래시 연속혈당측정기(flash glucose monitoring, FGM), 또는 간헐 스캔형 연속혈당측정기(intermittently scanned CGM)라

고도 한다[8].

본 글에서는 FGM의 특징과 임상적 결과, 그리고 인슐린 치료를 받는 당뇨병 환자에서의 활용에 대하여 논의하고자 한다.

## 본론

### 1. FGM의 특징과 사용 시 주의점

FGM은 현재 상용화된 제품으로 프리스타일 리브레가 유일하며, 기기의 정확도를 의미하는 MARD (mean absolute relative difference)는 9.4%로 타 CGM이나 자가혈당측정기와 비견할 높은 정확도를 가지고 있다[9]. 혈당 측정 범위는 40~500 mg/dL이며 제조 시 보정을 미리 완료해서 출시(factory calibration)하기 때문에 정기적으로 채혈을 요하는 자가혈당측정 검사가 필요 없다는 장점이 있다. 혈당을 확인하기 위해서는 환자 스스로 수신기(또는 휴대폰)를 스캔해야 하며 스캔 시에는 1분 간격으로, 그렇지 않을 때는 15분 간격으로 측정한다. 한 번 부착 시 14일간 사용이 가능한데 센서와 송신기(transmitter)가 일체형이라 교체가 용이하다. 측정값은 휴대폰에서 해당 어플리케이션을 통해 클라우드에 저장되며 전용프로그램에서 ambulatory glucose profile (AGP) 리포트 외 다양한 정보를 확인할 수 있다. 이 정보는 지정된 5명까지 앱 공유를 통해 혈당감시가 가능하다[10]. 아세트아미노펜은 간섭효과가 없으나 아스피린 등에 포함된 살리실산은 혈당이 실제보다 낮게, 500 mg 이상의 비타민 C (아스코르빅산)는 실제보다 높게 나올 수 있다. 저용량 복용 시에는 그 효과가 미미한 것으로 알려져 있으나 해당 약물을 사용 시에는 자가혈당측정을 통한 확인이 필요하다[11].

### 2. FGM의 혈당조절효과

FGM이 혈당조절에 미치는 영향을 파악하기 위해 시행된 무작위 대조연구들은 대부분 다회인슐린 주사요법을 시행

하고 있는 환자들을 대상으로 진행하였다. 성인 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 Novel glucose-sensing technology and hypoglycemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial (IMPACT) 연구는 유럽의 23개 당뇨병 센터에서 5년 이상 당화혈색소가 7.5% 이하로 조절되고 현재 인슐린 요법을 3개월 이상 사용한 환자들을 무작위로 프리스타일 리브레군(82명)과 자가혈당측정군(81명)으로 나눈 뒤 6개월 후 저혈당 발생 시간을 비교했다[12]. 일차 종말점은 6개월 후 베이스라인 대비 70 mg/dL 미만의 저혈당 시간(time in hypoglycemia) 차이였다. FGM 사용은 자가혈당측정보다 저혈당 발생이 유의하게 감소했는데, 혈당 70 mg/dL 미만의 저혈당 발생 시간이 프리스타일 리브레군은 하루 중 3.44시간에서 1.86시간으로 1.65시간(46.0%) 감소했고, 자가혈당측정군은 3.73시간에서 3.66시간으로 거의 차이가 없었다. 양군의 차이는 프리스타일 리브레군이 자가혈당측정군 대비 약 38%, 즉 1일당 1.65시간(95% confidence interval [CI]: -2.21, -1.09;  $P < 0.0001$ ) 감소한 것으로 나타났다.

다회인슐린요법 중인 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 Novel glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes (REPLACE) 연구는 FGM군과 자가혈당측정군 간의 6개월 후 당화혈색소를 비교하였다[13]. 유럽 내 224명의 환자들을 시험군 149명과 대조군 75명으로 무작위 2:1 배정했을 때 6개월 시점 당화혈색소 감소폭은 FGM군은  $-0.29 \pm 0.07\%$ , 자가혈당측정군은  $-0.31 \pm 0.09\%$ 로 양군 간 유의한 차이가 없었다( $P = 0.8222$ ). 하지만 연령별 하위분석에서 65세 미만 환자군은 각각  $-0.53 \pm 0.09\%$ ,  $-0.20 \pm 0.12\%$ 로 FGM군의 감소폭이 컸다( $P = 0.0301$ ). 또한 혈당 70 mg/dL 미만으로 정의된 저혈당 발생 시간은 프리스타일 리브레군에서 1일당  $0.47 \pm 0.13$  시간, 혈당 55 mg/dL 미만으로 저혈당증 기준을 낮췄을 때 1일당  $0.22 \pm 0.07$ 시간 감소해 각각 43%, 53% 감소한 것으로 나타났다. 따라서 두 연구 모두 공통적으로 당화혈색소 감소는 차이가 없었으나 저혈당 및 환자의 치료 만족

도는 상승하였다. 하지만, 최근 애보트가 후원했던 무작위 대조연구 및 관찰연구들을 포함한 메타 분석에서는 2~4개월간 FGM 사용이 유의미한 A1c 감소를 보였고( $-0.55\%$ ; 95% CI:  $-0.70, -0.39$ ), 제1형과 제2형 당뇨병 간의 차이가 없었다[14].

저혈당의 감소와 만족도 상승 이외 혈당 조절지표들에서는 유의한 혜택을 보지 못했던 이전 연구 결과들에 비해 독일에서 시행된 The impact of a structured education and treatment programme (FLASH) 연구는 FGM을 사용하면서 집중적으로 구조화된 교육 프로그램의 유용성을 보여 주었다[15]. 다기관 개방형 무작위대조군 연구로 집중 당뇨 교육을 제공한 군과 그렇지 않은 군 사이의 혈당조절 정도를 비교하였는데, 교육군은 3~8명을 한 그룹으로 구성하고 6개월간 90분 가량의 세션을 4번 교육했다. 6개월째 유의하게 당화혈색소가 감소( $-0.17\%$ ;  $P = 0.033$ )하였고, 선행 연구와 달리 교육이 동반된 FGM은 인슐린 사용자에게 유용함을 보여주었다는 점에서 임상적으로 우리에게 주는 시사점이 크다.

### 3. FGM, 누구에게 적합할까?

개인형 CGM인 rt-CGM과 FGM은 유사한 원리로 작동되지만 몇 가지 중요한 차이가 있다. 첫 번째는 센서 값이 기기에서 능동적으로 환자에게 전송되는가에 따른 알람 기능 제공 여부이다. rt-CGM은 사용자가 지정한 범위를 넘어서는 혈당값이 발생할 경우 환자가 소유한 수신기에서 알람이 표시되어 환자가 즉각적인 대처를 할 수 있다. 하지만 FGM은 스캔 시간에 따라 혈당 이상을 감지하지 못하고 지나치거나 후향적으로 알 수밖에 없으므로 '저혈당 무감지증'의 위험이 큰 경우에는 rt-CGM이 더 적합할 수 있다[7]. 하지만 저혈당의 빈도나 위험이 적거나 스스로 혈당측정에 대한 동기화가 강한 경우, 혈당 수치 변화에 스트레스가 큰 경우에는 FGM이 더 유리할 것으로 보이며, 비급여인 경우 비용에 대한 부담도 더 적은 장점이 있다.

#### 4. FGM을 이용한 인슐린 치료 시 고려해야 할 사항

FGM 사용 시 혈당 곡선을 얻기 위해서 최소 8시간 간격으로 스캔이 필요하나 기본적으로 기상, 취침 전, 매 식전과 식후 2시간 포함 약 8회 이상 측정하는 것이 좋다. 다회 인슐린요법 중인 제2형 당뇨병 환자의 경우 식후 혈당 패턴을 분석하기 위해 식후 4시간째 스캔을 추가할 수 있다. 혈당 교정이 적합한지를 파악하기 위해서도 스캔이 요구되는데 고혈당인 경우 교정용량을 투여 후 4시간 동안 매시간마다, 저혈당인 경우는 안정될 때까지 15분 간격으로 스캔한다.

다른 CGM과 마찬가지로 FGM을 2주간 사용 시 활성화 시간이 70% 이상으로 충분하다면 AGP 형태로 환자의 혈당을 분석할 수 있고 이를 의료진이 전용 프로그램을 통해 원격으로, 또는 진료실에서 혈당 조절에 활용할 수 있다. 최근 권고안에 따라 목표 범위 내 비율(time in range, TIR)이 제1형과 제2형 당뇨병 모두 일반적으로 70%/일 이상 유지되는지 확인이 필요한데, 처음 FGM을 시작하는 경우는 50% 이상 유지하는 것을 목표로 점진적으로 비율을 증가시키는 것도 고려할 수 있다[10].

안정적인 혈당조절을 위해 AGP에서 1) 저혈당의 여부, 2) 공복 고혈당, 3) 식후 고혈당 순으로 점검하고 교정하는 것이 적절하다. 혈당 조절이 원만하지 않을 경우 고려해야 할 사항으로는 1) 마지막 인슐린 볼루스 시간, 2) 인슐린 용량 및 활성 인슐린(insulin on board), 3) 식사 또는 간식의

종류와 양, 4) 가장 최근의 운동, 5) 혈당 변화에 영향을 주는 인자들(스트레스, 아픈 날, 생리 등)을 고려하여 혈당 변동을 교정하도록 한다[16].

FGM을 통해 얻은 혈당 곡선을 통해 야간 중 혈당 변화, 식전 및 식후 4시간 혈당 패턴, 그리고 식후 2시간까지의 혈당 상승의 특징을 파악하고 그에 맞는 기저 및 식사 인슐린 용량과 주사시간 등을 정한다. 이 과정에서 개별화된 인슐린/탄수화물비와 교정 용량에 따라 조절하는 것이 필요하다[10,16].

#### 5. 추세화살표의 해석과 적용

CGM이 주는 장점 중 하나는 혈당 변화의 추세를 미리 파악하고 대처할 수 있다는 점이다. 음식의 종류나 인슐린 용량, 또는 운동량에 따라 생길 수 있는 급격한 혈당 변화는 자가혈당검사만으로는 알기가 쉽지 않지만 CGM이 제공하는 추세화살표를 통해 이를 미리 대비할 수 있다. 추세화살표는 혈당이 얼마나 빠르게 상승 또는 감소하는지 속도와 방향으로 보여주는 지시계로, 일반적으로 15분 또는 30분 후의 혈당을 주로 예측한다[2]. FGM이 제공하는 추세화살표에 따른 혈당변화 예측은 상향(↑)일 경우 빠르게 혈당이 상승하고 있는 것을 의미하며 분당 2 mg/dL, 또는 30분 후 60 mg/dL 이상 상승할 것으로 해석하고 상황에 따라 추가적인 초속효성인슐린 투여가 필요할 수 있다. 반대로 하향(↓)일 경우 급속한 혈당하락을 의미하며 30분 후 60 mg/dL 이상 떨어질 수 있을 것으로 예상할 수 있다(Table 1).

**Table 1.** Trend arrows used in flash glucose monitoring systems

Trend arrow	Predicted glucose change in 30 minutes
↑	+75 mg/dL (> 60 mg/dL)
↗	+50 mg/dL (> 30~60 mg/dL)
→	Not increasing/decreasing > 1 mg/dL/min
↘	-50 mg/dL (decreasing 30~60 mg/dL)
↓	-75 mg/dL (decreasing > 60 mg/dL)

특히 교정 용량을 적용할 때 현재의 혈당이 아니라 추세화  
살표를 이용하여 30분 후의 혈당을 기준으로 적용하는 것이  
더 세밀한 조절이 가능하다. 특히 주의할 것은 활성인슐린  
의 용량을 고려하는 것인데, 일반적으로 마지막 볼루스 2시  
간 후에는 추가 계산한 교정 용량의 50%만 투여하고, 3시  
간 후에는 75%, 4시간 이후에는 100% 투여할 수 있다[17]  
(Tables 2, 3).

## 결론

FGM은 현재 국내에서 출시된 CGM 중 유일하게 보정이  
필요 없고 가장 긴 사용시간과 저렴한 비용으로 사용할 수  
있는 장점이 있다. 따라서 하루 손 끝 채혈이 여러 차례 필  
요한 환자들에게 통증을 줄여주고 혈당 측정에 대한 부담을  
줄여 보다 적극적인 혈당 조절이 가능하다. 하지만 rt-CGM  
과 달리 알람 기능이 없기 때문에 저혈당의 위험이 적은 환

**Table 2.** Simple guidance on changes to insulin correction dose according to glucose readings and trend arrows in flash glucose monitoring (preprandial or 4 hours after last bolus)

Trend arrow	< 70 mg/dL	70~180 mg/dL	> 180 mg/dL
↑ ↗		Consider increasing total dose of bolus insulin (calculated bolus + correction) by 10% or 20%.	Consider increasing total dose of bolus insulin (calculated bolus + correction) by 10% or 20%.
→	Do a fingerprick glucose test and treat hypoglycemia if confirmed. Scan again in 15 minutes; if still hypoglycemic, perform fingerprick glucose to ensure hypoglycemia has resolved-if not treat again.	Add correction dose to bolus insulin if above individualized pre-meal target.	Add correction dose to bolus insulin.
↓ ↘		Consider reducing total dose of bolus insulin (calculated bolus + correction) by 10% or 20%. If below 70 mg/dL, consider need for a snack and continue to scan.	Consider reducing total dose of bolus insulin (calculated bolus + correction) by 10% or 20%.

**Table 3.** Simple guidance on changes to insulin correction dose according to glucose readings and trend arrows in flash glucose monitoring (0~4 hours after meal)

Trend arrow	< 70 mg/dL	70~180 mg/dL	> 180 mg/dL
↑ ↗		Glucose will rise and then fall after a meal. Should reach target glucose by 4 hours.	Consider increasing total dose of bolus insulin (calculated bolus + correction) by 10% or 20%.
→	Do a fingerprick glucose test and treat hypoglycemia if confirmed. Scan again in 15 minutes; if still hypoglycemic, perform fingerprick glucose to ensure hypoglycemia has resolved-if not treat again.	Continue monitoring glucose level.	Observe. If this happens frequently, need to change insulin: carbohydrate ratio and ensure bolus is given 15~20 minutes pre-meal.
↓ ↘		Glucose will rise and then fall after a meal. If below 70 mg/dL, consider insulin on board and the need for a snack if glucose continuous to fall.	Scan frequently to ensure glucose does not reach hypoglycemic range.



자에게 더 유용할 것으로 보이며, 특히 스캔을 규칙적으로 해야하기 때문에 환자 스스로 혈당조절에 대한 동기가 있는 지가 중요하다. FGM의 유용성을 극대화시키기 위해 혈당 곡선을 스스로 해석하고 그에 맞게 인슐린 용량과 시간을 조절할 수 있도록 적극적인 교육이 필요하다. 향후 국내에서도 FGM 사용의 임상적 효능과 경제적 이득에 대한 근거들이 마련되어 인슐린집중치료를 받는 환자들에서 급여 적용이 확대되길 기대한다.

## FUNDING

The present study was supported by a National Research Foundation of Korea grant funded by the Korean government (grant No. NRF-2019M3E5D1A02068242).

## REFERENCES

1. Bergenstal RM. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Simply put, there are better glycemic markers! *Diabetes Care* 2015;38:1615-21.
2. Chico A, Aguilera E, Ampudia-Blasco FJ, Bellido V, Cardona-Hernández R, Escalada FJ, et al. Clinical approach to flash glucose monitoring: an expert recommendation. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:155-64.
3. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A. Continuous glucose monitoring sensors for diabetes management: a review of technologies and applications. *Diabetes Metab J* 2019;43:383-97.
4. Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M, Hosseinpanah F, Ismail-Beigi F. A view beyond HbA1c: role of continuous glucose monitoring. *Diabetes Ther* 2019;10:853-63.
5. Helleputte S, De Backer T, Lapauw B, Shadid S, Celie B, Van Eetvelde B, et al. The relationship between glycaemic variability and cardiovascular autonomic dysfunction in patients with type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36:e3301.
6. Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, et al. Effects of continuous glucose monitoring on metrics of glycemic control in diabetes: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2020;43:1146-56.
7. Longo M, Petrizzo M, Esposito K, Maiorino MI. Glucose monitoring in diabetes: a suggested algorithm to choose the best treatment option. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;165:108242.
8. Ang E, Lee ZX, Moore S, Nana M. Flash glucose monitoring (FGM): a clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. *J Diabetes Complications* 2020;34:107559.
9. Ajjan RA, Cummings MH, Jennings P, Leelarathna L, Rayman G, Wilmot EG. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: Implications for clinical practice. *Diab Vasc Dis Res* 2018;15:175-84.
10. Unger J, Kushner P, Anderson JE. Practical guidance for using the FreeStyle Libre flash continuous glucose monitoring in primary care. *Postgrad Med* 2020;132:305-13.
11. Abbott Diabetes Care. Overview of ascorbic acid & salicylic acid interference for FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System. Available from: <https://provider.myfreestyle.com/faq.html>.
12. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Krüger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia* 2018;61:539-

- 50.
13. 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.
14. Evans M, Welsh Z, Ells S, Seibold A. The impact of flash glucose monitoring on glycaemic control as measured by HbA1c: a meta-analysis of clinical trials and real-world observational studies. *Diabetes Ther* 2020;11:83-95.
15. Hermanns N, Ehrmann D, Schipfer M, Kröger J, Haak T, Kulzer B. The impact of a structured education and treatment programme (FLASH) for people with diabetes using a flash sensor-based glucose monitoring system: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;150:111-21.
16. Kudva YC, Ahmann AJ, Bergenstal RM, Gavin JR 3rd, Kruger DF, Midyett LK, et al. Approach to using trend arrows in the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring Systems in adults. *J Endocr Soc* 2018;2:1320-37.
17. Ajjan RA, Cummings MH, Jennings P, Leelarathna L, Rayman G, Wilmot EG. Optimising use of rate-of-change trend arrows for insulin dosing decisions using the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system. *Diab Vasc Dis Res* 2019;16:3-12.