

연속혈당측정을 이용한 인슐린 주사요법

오태정^{1,2}

¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²분당서울대학교병원 내과

Adjustment of Insulin Therapy: New Insights from Continuous Glucose Monitoring

Tae Jung Oh^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul,

²Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Abstract

Diabetes management technology has advanced dramatically in recent decades, particularly real time continuous glucose monitoring (rtCGM) systems. A recent meta-analysis showed that rtCGM can reduce HbA1c by around 0.3% compared to standard care, and prevent hypoglycemia. In the CGM era, new treatment targets such as time in range should be considered in conjunction with HbA1c. One study using rtCGM demonstrated an increase of time in range compared to conventional treatment. rtCGM presents current glucose concentration data, as well as the direction and rate of change in glucose level every 1 to 5 minutes. This information enables development of new insulin dosing algorithms. This fine-tuning of insulin therapy should be based on healthy eating behavior. Furthermore, as the patient is the center of diabetes management patient education is needed regarding how this new technology can improve glucose management. This manuscript summarizes the utility of rtCGM for insulin adjustment.

Keywords: Ambulatory glucose profile; Continuous glucose monitoring system; Education; Insulin therapy

Corresponding author: Tae Jung Oh

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital and Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea, E-mail: ohtjmd@gmail.com

Received: Sep. 21, 2020; Accepted: Oct. 7, 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

당뇨병을 관리하는 신 과학기술들이 다방면으로 발전하고 있으며, 연속혈당측정의 경우 정확도와 편리성에 있어 비약적인 발전이 있었다[1]. 연속혈당측정은 간질액에 삽입된 센서를 통하여 간질액의 포도당 농도를 측정하는 검사로 1999년 미국 식품의약청에서 승인된 이후 주로 제1형 당뇨병 환자를 중심으로 활용도가 높아지고 있다. 최근 나온 기계들의 정확도는 mean absolute relative difference 값이 10% 미만으로 모세혈을 이용한 간이혈당측정기의 정확도와 유사한 정도로 발전하였다. 뿐만 아니라 센서의 수명도 삽입형의 경우 3개월까지로 연장되었고, 일부 기기는 모세혈을 이용한 혈당 측정값으로 보정이 필요하지 않아 환자의 편의성 측면에서도 크게 개선되고 있다. 실제 226명의 제1형 당뇨병 환자(초기 HbA1c \leq 9.8%)를 대상으로 고전적인 자가혈당 측정을 수행하지 않고 연속혈당측정만을 이용하는 것만으로도 이 두 가지를 함께 병행하는 것에 비해 목표 혈당에 도달하는 정도가 비슷하면서 저혈당 위험도를 올리지는 않는다는 임상시험 결과가 최근 발표되었다[2]. 하지만 이러한 연속혈당측정 도구가 자동으로 혈당을 조절하는 것은 아니기 때문에 연속혈당측정으로부터 얻은 많은 정보를 잘 해석하여 인슐린 용법 및 생활 패턴을 교정하는 많은 노력이 필요하다.

본론

1. Ambulatory Glucose Profile (AGP) 보고서와 목표 값

2017년 2월 Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD) 국제 학회에서 연속혈당측정 결과에 대한 보고서 형태를 제시하였으며, 2019년 10가지 항목이 다시 선별되어 사용되고 있다(Table 1) [3]. 가장 먼저 연속혈당측정 결과가 충분한지에 대한 검토가 필요한데, 최소 14일 동안 70% 이상의 활성화된 데이터가 최소 필요 조건이다. 3개월 동안의 평균 혈당, 목표 혈당에 속한 정도를 반영

하기 위해서는 최소 14일간의 데이터가 필요하기 때문이다. Glucose management indicator라고 제시한 값은 과거의 estimated HbA1c 대신 도입된 용어로 연속혈당측정 결과에서 얻어진 평균 혈당 값에 새로운 수식을 적용하여 계산된 평균적인 혈당 조절 정도를 반영하는 값이다[4]. 혈당 변동성은 coefficient of variation 값으로 제시되며 36% 이하를 목표로 한다. 다음으로 고혈당 범위를 2단계(> 250 mg/dL)와 1단계(> 180 mg/dL)로, 저혈당 범위도 2단계(< 54 mg/dL)와 1단계(< 70 mg/dL)로 나누어 제시한다. Time in range (TIR)는 전체 검사기간 중에 70~180 mg/dL 혈당값에 포함된 비율로 일반적으로 70% 이상에 도달하도록 하며 고령의 제1형 당뇨병 환자의 경우 저혈당을 예방하기 위해 목표치를 50% 이상으로 하향 조정할 수 있다. TIR 값은 Diabetes Control and Complications Trial 연구를 통해 HbA1c와 마찬가지로 미세혈관합병증을 예측하는 지표로써 유용성이 입증된 바 있다[5]. 2020년에 발표된 메타분석 결과를 보면 연속혈당측정을 적용할 경우 TIR 값이 약 70분 이상 증가되고, HbA1c는 0.17% 감소하는 결과를 보여주었다[6].

International Diabetes Center에서 제시한 9가지 단계의 AGP 데이터 해석에 대한 가이드를 참고하면[7] 우선 연속혈당측정 데이터의 충분한 정도를 평가하고, 가급적 AGP 보고서를 출력하여 직접 수정 내용을 표시하여 환자와 공유하도록 추천하고 있다. 혈당 값에 대한 환자의 의견을 공유하는 시간이 필요하며, 저혈당에 대한 문제를 평가하고, 그 다음 고혈당이 발견되는 시점에 대한 평가를 한다. 또한 음영으로 표시되는(50% 또는 90% 범위의 값) 부분에서 보이는 혈당 변동성에 대해 평가를 하고, 이전 AGP 보고서와 비교해본 뒤 구체적인 치료 방침을 제시하여 기록을 남기는 것이 일련의 과정이다.

2. 연속혈당측정을 이용한 초속효성 인슐린 조정

초속효성 인슐린 용량을 결정하는 가장 기본적인 방법은 탄수화물 계산식에 따라 음식물 섭취에 필요한 인슐린 용량

Table 1. Standardized continuous glucose monitoring (CGM) metrics and treatment target

Metrics	Explanation	Target
1. Number of days CGM worn	Represent average glucose levels during 3 months	At least 14 days
2. Percentage of time CGM is active		More than 70% of data from 14 days
3. Mean glucose	Presented as mg/dL	
4. Glucose management indicator (GMI)	GMI (%) = $3.31 + 0.02392 \times (\text{mean glucose in mg/dL})$ If CGM-derived mean glucose is 150 mg/dL, GMI (%) is 6.9%.	
5. Glycemic variability	% coefficient of variation	$\leq 36\%$
6. Time above range (TAR): % of readings and time > 250 mg/dL	Level 2 hyperglycemia	$< 5\%^a$
7. Time above range (TAR): % of readings and time 181~250 mg/dL	Level 1 hyperglycemia	$< 25\%^a$
8. Time in range (TIR): % of readings and time 70~180 mg/dL	In range	$> 70\%^a$
9. Time below range (TBR): % of readings and time 54~69 mg/dL	Level 1 hypoglycemia	$< 4\%^a$
10. Time below range (TBR): % of readings and time < 54 mg/dL	Level 2 hypoglycemia	$< 1\%^a$

Adapted from the article of Battelino et al. (Diabetes Care 2019;42:1593-603) [3] with original copyright holder's permission.

^aTargets should be modified according to individual characteristics of patients.

을 계산하고, 여기에 식전 혈당이 목표 혈당에 비해 넘치는 부분을 개별 환자의 인슐린 감수성 계수에 따라 추가로 교정하는 방법이다. 탄수화물 계산식을 적용하는 것만으로도 평균 HbA1c를 0.64%가량 감소시킬 수 있기 때문에[8] 연속혈당측정을 이용하는 것보다 우선하여 탄수화물 계수를 점점하는 것이 필요하다. 그 다음 식사 직전부터 식후 4시간까지의 혈당 패턴을 연속혈당측정을 통해 확인한다. 기저 인슐린이 적절하게 투여되었다는 전제하에 Fig. 1과 같이 혈당 패턴을 확인한 후 추가적인 초속효성 인슐린 용량을 수정할 수 있다[9]. 혈당의 반응은 인슐린 용법 외에도 식사의 조성, 위장 배출 속도, 활동량 등에도 영향을 받기 때문에 이에 대한 고려가 필요하다. 또한 인슐린 감수성의 일중 변동에 따라 각 끼니에 필요한 인슐린 요구량은 달라질 수

있다[10]. 따라서 탄수화물계산식을 충분히 잘 이해하고 적용할 수 있는 환자의 경우에는 하루 중 시간에 따라 탄수화물 대 인슐린 비율을 서로 달리 확인하고 교육할 수도 있다.

연속혈당측정 결과를 토대로 인슐린 감수성 지수도 수정할 수가 있다. 만약 탄수화물 양에 적절한 초속효성 인슐린을 투약하였는데도 불구하고 4시간째 혈당이 높거나 낮다면 교정 계수가 부족하거나 많을 수 있다. 하지만 식사 이후 혈당 패턴은 예측하지 못하는 방향으로 나타날 여지가 충분히 있는데, 식품의 조성과 위 배출 시간, 활동량 등도 식후 혈당에 함께 영향을 미치기 때문이다. 연속혈당측정이 보편화되면서 탄수화물 외에 지방과 단백질 등의 영양성분 섭취량에 따른 초속효성 인슐린 용법을 추가로 조정할 수 있다.

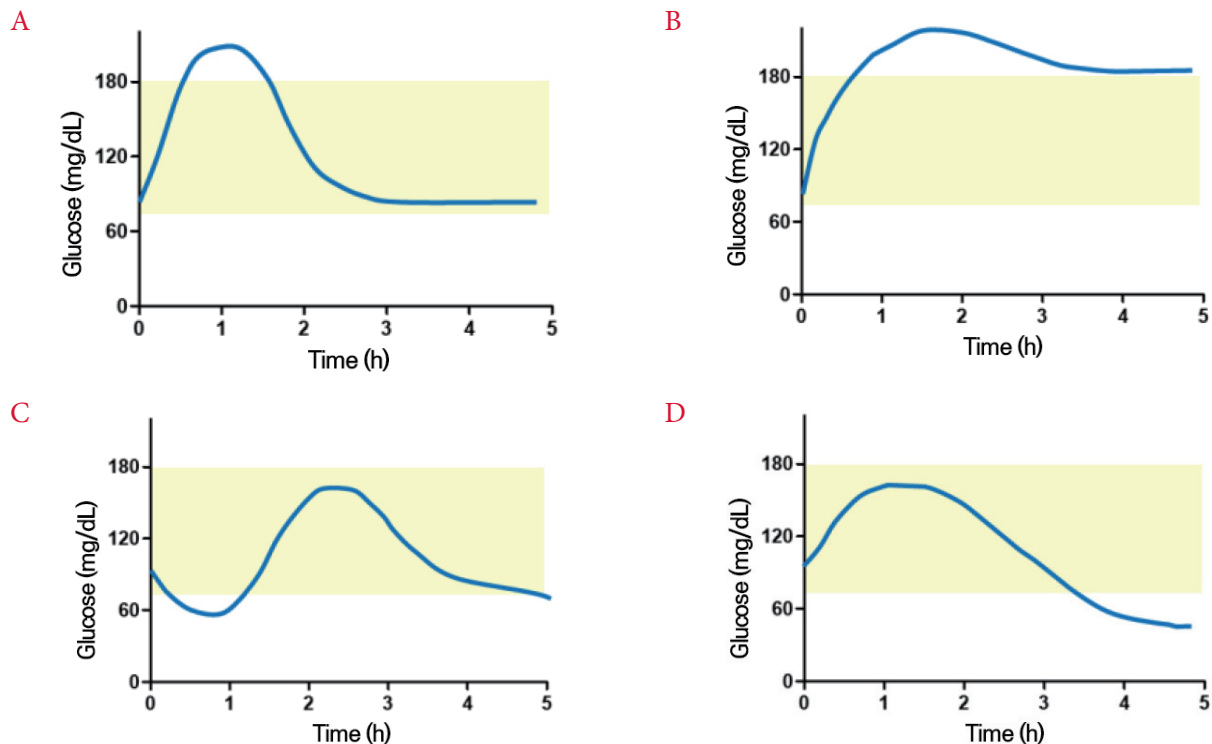


Fig. 1. Cases requiring adjustment of premeal insulin therapy. (A) Delayed injection of premeal insulin, or consuming high glycemic index diet. (B) Insufficient dose of premeal insulin, or high protein/high fat diet. (C) Too early injection of premeal insulin, or gastric paralysis. (D) Excess dose of premeal insulin, or low protein/low fat diet. Adopted from the article of Ajjan et al. (Diab Vasc Dis Res 2019;16:3-12) [9] with original copyright holder's permission.

탄수화물 양이 같더라도 40 g 이상의 단백질 또는 지방을 섭취할 경우 식후 6시간까지 고혈당이 지속되는 경우를 흔히 볼 수 있다[11]. 이 경우 탄수화물 양으로 계산한 초속효성 인슐린 요구량의 20~30%에 해당하는 용량을 식후 1~3시간째에 추가로 투여해 볼 수 있다[12]. 하지만 같은 양의 단백질 또는 지방의 양이라고 하더라도 사람에 따라 혈당의 반응이 매우 다양하게 나타날 수 있기 때문에 연속혈당검사 결과를 토대로 수정해 나가는 노력이 필요하다.

연속혈당측정은 실시간으로 포도당 농도를 제시할 뿐만 아니라 혈당의 변화 방향 및 변화 속도도 함께 제시한다. 기계에 따라 서로 다른 형태의 혈당 추세 화살표를 제시하고 있는데, 대부분 분당 1~3 mg/dL의 혈당의 증가 또는 감소를 나타낸다. 단, 혈당 추이는 1시간 이내로 예측할 수 있으며, 직전에 초속효성 인슐린이 4시간 이내에 투여되

었다면 혈중에 잔존하는 인슐린 용량(insulin on board)을 감안해야 한다. 혈당의 추세화살표의 크기와 방향에 따라 10~20% 정도 초속효성 인슐린을 증감량하는 방법과 개별 환자의 인슐린 감수성 정도에 따라서 30~45분 뒤 목표 혈당에서 벗어나는 부분만큼의 혈당을 조절하는 데 필요한 초속효성 인슐린을 증감량하는 방법을 사용할 수 있다.

식후 2시간 이상 경과한 시점에 혈당이 목표 혈당보다 높 으면서 추세 화살표가 상승하는 방향을 보이면 교정 용량을 추가로 투여할 수 있다. 이 경우 1~2시간 동안은 추가로 인슐린을 투약하지 않고 혈당 변화 추이를 관찰한 뒤 추가 교정할지 여부를 결정해야 한다. 그렇지 않을 경우 인슐린이 혈중에 누적(insulin stacking)되어 저혈당을 유발할 수 있으므로 주의가 필요하다.

3. 연속혈당측정을 이용한 기저 인슐린 조정

기저 인슐린의 요구량은 개별 환자의 하루 총 인슐린 요구량과 인슐린 감수성에 따라 영향을 받으며, 특히 밤 사이에는 성장호르몬, 코티솔과 같이 인슐린과 반대 작용을 하는 호르몬의 영향으로 새벽 현상과 같은 변동성을 보일 수 있다. 인슐린 펌프 치료를 사용하는 일본인 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 기저 인슐린 요구량을 확인한 연구결과에서 총 인슐린의 27.7%가 기저 인슐린 요구량이었다[13]. 우리나라의 경우에도 크게 다르지 않을 것으로 예상되며, 따라서 일반적인 식사 패턴을 갖는 경우 기저 인슐린 요구량이 볼루스 인슐린 요구량과 같거나 많을 때에는 볼루스 인슐린이 상대적으로 불충분하게 투여되면서 기저 인슐린이 과도하게 투여되고 있지 않은지 확인이 필요하다. 저녁 식이에 충분한 용량의 초속효성 인슐린이 투여되었다는 전제하에 밤 사이 혈당이 오르는 추세를 보이는 경우 기저 인슐린을 증량하고, 밤 사이 혈당이 내려가는 추세를 보이면서 취침 전과 아침 혈당의 차이가 50 mg/dL 이상 벌어질 경우에는 기저 인슐린을 감량할 필요가 있다. 또한 새벽 현상이 뚜렷하게 나타날 경우에는 인슐린 펌프 치료를 적극적으로 고려하고, 주로 새벽 3시부터 기저 인슐린 요구량이 증가하기 때문에[14] 이에 맞추어 기저 인슐린 용량을 결정한 다음 연속혈당측정 패턴을 확인하여 인슐린 주입 속도를 개별화할 필요가 있다.

결론

연속혈당측정의 정확도가 높아지고, 사용 편리성이 개선되고, 보험급여화가 되면서 제1형 당뇨병 환자에서 활용도가 높아지고 있다. 하지만 간과하지 않아야 할 점은 연속혈당측정을 이용하여 인슐린 용법을 이전보다 세밀하게 조절하는 것만으로는 충분한 혈당 조절이 어렵다는 점이다. 현재 사용 가능한 초속효성 인슐린의 약동학적 특성은 다양한 형태의 탄수화물 흡수와 불일치를 보이는 부분이 많다. 따라서 건강한 식습관을 유지하는 것이 인슐린 용법 조절

에 선행되어야 하며, 이에 대한 교육이 반드시 필요하다. 또한 연속혈당측정 자체가 자동으로 혈당을 조절하는 것이 아니기 때문에 연속혈당측정을 통해 얻게 되는 다양한 정보를 제대로 해석하고, 자가 혈당 관리 능력을 단계적으로 높여 나가는 노력이 필요하다.

REFERENCES

1. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet* 2019;394:1265-73.
2. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, Kruger DF, Peters AL, Hirsch I, et al.; REPLACE-BG Study Group. REPLACE-BG: a randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in adults with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:538-45.
3. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593-603.
4. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2018;41:2275-80.
5. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019;42:400-5.
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. Johnson ML, Martens TW, Criego AB, Carlson AL, Simonson GD, Bergenstal RM. Utilizing the ambulatory glucose profile to standardize and implement continuous glucose monitoring in clinical practice. *Diabetes Technol Ther* 2019;21(S2):S217-25.
8. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:133-40.
9. 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.
10. Nakamura T, Hirota Y, Hashimoto N, Matsuda T, Takabe M, Sakaguchi K, et al. Diurnal variation of carbohydrate insulin ratio in adult type 1 diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *J Diabetes Investig* 2014;5:48-50.
11. Smart CE, Evans M, O'Connell SM, McElduff P, Lopez PE, Jones TW, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care* 2013;36:3897-902.
12. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* 2015;38:1008-15.
13. Kuroda A, Kaneto H, Yasuda T, Matsuhisa M, Miyashita K, Fujiki N, et al. Basal insulin requirement is ~30% of the total daily insulin dose in type 1 diabetic patients who use the insulin pump. *Diabetes Care* 2011;34:1089-90.
14. Ostrovski I, Lovblom LE, Scarr D, Weisman A, Cardinez N, Orszag A, et al. Analysis of prevalence, magnitude and timing of the dawn phenomenon in adults and adolescents with type 1 diabetes: descriptive analysis of 2 insulin pump trials. *Can J Diabetes* 2020;44:229-35.