

당뇨병과 뇌졸중

노정현

인제대학교 일산백병원 내분비내과

Diabetes and Stroke

Junghyun Noh

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

Abstract

Stroke is one of the major complications of diabetes and increases morbidity and mortality. Hyperglycemia confers increased risk of stroke occurrence. Furthermore, cardiometabolic risk factors such as hypertension and dyslipidemia frequently coexist in patients with diabetes and increase the risk of stroke. Some recent cardiovascular outcome trials of newer anti-diabetic medications have shown beneficial effects on cardiovascular complications. Prevention and improving outcomes of stroke in patients with diabetes requires proper management of hyperglycemia and additional risk factors. This review is an evidence-based approach to the epidemiology, glycemic control, effects of anti-diabetic medications on stroke, and risk factor management for prevention and improving outcomes of stroke for patients with diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus; Glycemic control; Risk factors; Stroke

서론

당뇨병은 뇌졸중 발생의 주요 위험인자로 알려져 있으며,

제2형 당뇨병환자는 고혈압, 이상지질혈증, 비만과 같은 추가의 뇌졸중 위험인자들을 당뇨병이 없는 사람들에 비해 더 많이 동반하게 되어 뇌졸중의 위험이 크게 증가한다. 제2형 당

Corresponding author: Junghyun Noh

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea, E-mail: jhnoh@paik.ac.kr

Received: Mar. 9, 2021; Accepted: Mar. 18, 2021

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 © 2021 Korean Diabetes Association

노병뿐만 아니라 제1형 당뇨병환자에서도 뇌졸중의 위험은 증가하는 것으로 알려져 있다. 뇌졸중은 당뇨병환자의 주요 사망원인이 될 뿐만 아니라 영구적인 장애를 초래하게 되어 당뇨병환자의 삶의 질을 크게 떨어뜨릴 수 있다. 당뇨병을 동반한 뇌졸중 환자는 당뇨병이 없는 경우에 비해 더 심각한 예후를 보인다. 그러므로 당뇨병환자에서 뇌졸중의 일차 및 이차 예방은 매우 중요한 치료 목표 중 하나이다. 당뇨병환자에서 뇌졸중의 예방방법은 생활습관교정, 적절한 혈당조절, 동반된 위험인자들의 교정, 항혈소판제 사용 등을 포함한다. 이 리뷰에서는 역학, 혈당조절 정도 및 당뇨병 약제 종류에 따른 뇌졸중에 대한 효과, 그리고 당뇨병환자에서 뇌졸중 위험인자의 관리 등을 정리해보고자 한다.

본론

1. 역학

대한당뇨병학회에서 2019년 국민건강보험 빅데이터를 분석하여 발표한 자료에 따르면, 2015년 기준으로 우리나라 당뇨병환자 10,000명당 남성 254명, 여성 258명이 뇌졸중을 가지고 있으며, 당뇨병환자의 8.9%가 뇌혈관질환에 의해 사망한다[1].

여러 코호트 연구에서 제2형 당뇨병에서 뇌졸중의 위험이 증가함을 보고한 바 있다. Mulnier 등[2]이 발표한 영국에서 시행된 코호트 관찰연구에서는 약 7년간의 추적관찰 중 제2형 당뇨병환자에서 뇌졸중의 연령보정 위험비(hazard ratio, HR)가 2.19 (95% confidence interval [CI] 2.09~2.32)로, 제2형 당뇨병환자에서 두 배 이상 뇌졸중 발생위험이 증가함을 보고하였다. 이 연구에서 당뇨병에 의한 뇌졸중 위험증가는 젊은 여성에서 가장 두드러졌는데, 이는 상대적으로 다른 뇌졸중 위험인자가 적은 젊은 여성에서 당뇨병 자체가 뇌졸중 발생에 더 크게 기여할 것이라는 것을 의미한다. 이 연구에서는 당뇨병환자에서 당뇨병의 유병기간, 흡연, 비만, 심방세동, 고혈압 등이 뇌졸중의 추가적인 위험인자로 나타났다[2]. 64개 코호트 연구의 메타분석 연구에서는 당뇨병-관련

뇌졸중 위험비는 여성에서 2.28 (95% CI 1.93~2.69), 남성에서 1.83 (95% CI 1.60~2.08)의 결과를 보였다[3]. 제1형 당뇨병에서도 뇌졸중의 위험은 증가한다. 스웨덴에서 시행된 코호트 관찰연구에서 약 7.9년간 추적 관찰하였을 때, 대조군에 비교한 제1형 당뇨병환자의 허혈성 뇌졸중 발생 위험비는 3.29 (95% CI 2.96~3.66), 출혈성 뇌졸중의 위험비는 2.49 (95% CI 1.96~3.16)로 증가하는 결과를 보였다[4]. 국민건강보험 데이터를 이용한 국내 통계에서도 당뇨병환자에서 대조군에 비하여 뇌졸중 발생 위험이 2.2배(95% CI 2.08~2.32) 증가하였다[5].

당뇨병환자에서 발생한 뇌졸중은 예후도 더 나쁘다. 많은 연구에서 당뇨병이 있는 경우 뇌졸중의 재발빈도가 더 높게 나타나고, 뇌졸중 후 기능의 회복이나 재활효과 정도도 당뇨병환자에서 더 더딘 결과를 보인다[5,6].

2. 혈당조절

1) 엄격한 혈당조절의 뇌졸중 예방효과

일부 관찰연구들에서 조절되지 않는 고혈당이 뇌졸중의 중요한 위험요소로 나타난다. 약 27만 명을 대상으로 스웨덴에서 시행된 관찰연구에서 제2형 당뇨병환자에서는 흡연, 신체활동, 결혼 상태, 당화혈색소 수치, 스타틴 사용 여부 등이 뇌졸중 발생의 예측인자들로 분석되었으며, 이 중 당화혈색소가 가장 중요한 뇌졸중 발생의 예측인자였다. 이 연구에서 당화혈색소 7%를 기준으로 했을 때, 당화혈색소가 7%를 초과하는 경우 뇌졸중의 위험비가 선형으로 비례하여 증가하였다[7]. 이 연구결과는 당화혈색소 7% 미만으로 혈당을 조절하는 것이 뇌졸중 예방에 도움이 될 수 있다는 가능성을 제시한다. 제1형 당뇨병을 대상으로 한 관찰연구에서도 당화혈색소가 증가할수록 뇌졸중 발생 위험이 증가하였고, 당화혈색소가 9.7% 이상인 경우 허혈성 뇌졸중의 위험비가 7.94 (95% CI 6.29~10.03)로 증가하였다[4].

그러나 엄격한 혈당조절의 뇌졸중 예방효과가 무작위대조군연구에서 증명된 바는 아직 없다. 새로 진단받은 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 United Kingdom Prospective

Diabetes Study (UKPDS) 연구에서는 적극적인 혈당조절군에서 미세혈관질환 발생이 의미 있게 감소하였으나, 뇌졸중의 경우 비치명적 뇌졸중의 위험도 1.07 (95% CI 0.68~1.69), 치명적 뇌졸중 위험도 1.17 (95% CI 0.5~2.54)로 차이를 보이지 않았으며[8], 제1형 당뇨병환자를 대상으로 한 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 연구에서도 적극적인 혈당조절군에서 미세혈관합병증 발생은 감소하였으나 대혈관합병증 위험도는 유의하게 감소하지 않았다[9]. UKPDS 연구종료 10년 뒤 추적연구에서는 미세혈관합병증과 심근경색, 총 사망 등의 발생이 적극적인 혈당조절군에서 의미 있게 낮은 레거시 효과(legacy effect)를 보였으나 뇌졸중 발생은 차이가 없었다[10].

이후 정상에 가까운 매우 철저한 혈당조절의 대혈관합병증 예방효과를 보고자 한 무작위대조연구들이 발표되었는데, ACCORD, ADVANCE, VADT 등이 대표 연구들이다. 이 연구들에서 엄격한 혈당조절군과 대조군 사이에 연구의 일차결과인 주요 심혈관사건 발생의 차이가 없었으며, 뇌졸중의 위험도 역시 차이를 보이지 않았다[11~13]. ACCORD, ADVANCE, VADT 연구의 특징은 심혈관질환의 위험도가 높고 당뇨병의 유병기간이 10년 정도 진행된 제2형 당뇨병환자들이 대상이었던 점이다. 새로 진단받은 당뇨병환자를 10년간 추적관찰한 연구에서 당뇨병 진단 첫 1년에 당화혈색소가 6.5% 이상인 경우 10년 뒤 대혈관합병증의 발생이 더 많았다는 연구결과가 있으며[14], 이는 초기 당뇨병환자에서 적극적인 혈당조절이 대혈관합병증에 이로울 수 있다는 것을 뒷받침한다. 초기 당뇨병환자를 대상으로 한 장기간의 무작위대조연구가 시행된다면 이에 대한 더 정확한 답을 얻을 수 있을 것이다.

현재까지 연구결과들을 종합하면 당뇨병환자에서 정상에 가까운 엄격한 혈당조절을 하는 것은 뇌졸중 예방에는 도움이 되지 않는다. 뇌졸중 예방을 위한 당화혈색소 목표치는 일반적인 권고 목표치를 따르도록 하며, 뇌졸중과 같은 대혈관합병증을 가지고 있는 경우 오히려 당화혈색소 목표치를 상향 설정하는 것을 고려하도록 권고된다[15]. 이는 저혈당 발생, 당뇨병 유병기간, 여명, 동반질환 등을 고려하여 개별화해야 하며, 뇌졸중 기왕력이 있는 당뇨병환자는 고령인 경우가

많으므로 특히 저혈당의 위험에 대해 더 조심해야 할 필요가 있다.

2) 급성 뇌졸중 시기에 혈당조절

고혈당은 뇌졸중 급성기에서 자주 발생하며, 이전에 당뇨병 진단 여부와 상관없이 뇌졸중 급성기의 고혈당 자체가 뇌졸중 예후를 나쁘게 한다. 여러 관찰연구에서 급성 고혈당은 뇌졸중의 경색 크기, 더 긴 입원 기간, 기능회복 저하, 사망률 증가 등과 연관이 있었다[16]. 그러나 인슐린의 지속적 정맥투여를 통한 엄격한 혈당조절이 예후를 개선시킨다는 증거는 명확하지 않다. 11개의 무작위대조연구의 메타분석에서 허혈성 뇌졸중의 급성기에 혈당수치를 72~135 mg/dL로 조절한 엄격한 혈당조절이 그렇지 않은 경우와 비교하여 사망률이나 기능 회복에 차이가 없었다[17]. 가장 최근에는 허혈성 뇌졸중의 급성기에 혈당목표를 80~130 mg/dL로 엄격히 조절한 경우와 80~179 mg/dL로 표준치료를 한 경우를 비교한 무작위대조연구인 The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) 연구결과가 발표되었으며, 이 연구에서 90일 뒤 증상 정도와 사망 여부 등으로 평가한 뇌졸중 점수가 두 군 간에 차이가 없었고, 저혈당 발생은 엄격한 혈당조절군에서 더 많이 발생했다[18]. 이러한 결과를 바탕으로, 뇌졸중 발생 후 입원 24시간 이내의 급성기에는 혈당조절 목표수치를 140~180 mg/dL로 조절하는 것이 권고된다[19].

3. 당뇨병 약제와 뇌졸중 위험

당뇨병 약제들의 심혈관질환 안전성 연구들이 다수 발표되고 있어, 대혈관합병증 예방에 효과적인 당뇨병 약제에 대한 관심도 높아지고 있다. 현재까지 티아졸리딘다이온(thiazolidinedione), DPP-4 억제제(di-peptidyl peptidase-4 inhibitor), GLP-1 수용체작용제(glucagon-like peptide-1 receptor agonist), SGLT2 억제제(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor), 인슐린 유사체 등의 심혈관질환 안전성 무작위대조연구 결과들이 보고되었으며, 이 중 뇌졸중 예방효과를 보인 약제는 티아졸리딘다이온과 GLP-1 수용체

Table 1. Effects of anti-diabetic medications on cardiovascular outcomes and stroke in randomized controlled trials

Study name		Participants	CV outcomes		Stroke	
			Primary CV composite	HR (95% CI)	Stroke	HR (95% CI)
Thiazolidinediones						
Pioglitazone	PROactive [20]	Type 2 diabetes with a history of macrovascular disease	All-cause mortality, nonfatal MI, stroke, ACS, intervention in coronary or leg arteries, and amputation above the ankle	0.90 (0.80~1.02)	Stroke	0.81 (0.61~1.07)
HIS	PROactive [21]	PROactive subgroup with previous stroke	All-cause death, non-fatal MI, ACS, cardiac or leg intervention, stroke, leg amputation, or bypass surgery	0.78 (0.60~1.02)	Fatal and nonfatal stroke	0.53 (0.34~0.85)
CNS	IRIS [22]	Previous ischemic stroke or TIA	Fatal or nonfatal stroke, or MI	0.76 (0.62~0.93)	Stroke	0.82 (0.61~1.10)
GLP-1 receptor agonists						
Lixisenatide	ELIXA [28]	Type 2 diabetes with CVD	CV death, MI, stroke, or hospitalization for unstable angina	1.02 (0.89~1.17)	Stroke	1.12 (0.79~1.58)
Weekly exenatide	EXSCEL [29]	Type 2 diabetes (70% of population have had CVD)	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.91 (0.83~1.00)	Fatal or nonfatal stroke	0.85 (0.70~1.03)
Liraglutide	LEADER [25]	Type 2 diabetes with CVD or high cardiovascular risk	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.87 (0.78~0.97)	Fatal or nonfatal stroke or TIA	0.86 (0.71~1.06)
Semaglutide	SUSTAIN-6 [23]	Type 2 diabetes with CVD or high cardiovascular risk	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.74 (0.58~0.95)	Nonfatal stroke	0.61 (0.38~0.99)
Albiglutide	Harmony [26]	Type 2 diabetes with CVD	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.78 (0.68~0.90)	Nonfatal stroke	0.86 (0.66~1.14)
Dulaglutide	REWIND [24]	Type 2 diabetes with CVD or high cardiovascular risk	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.88 (0.79~0.99)	Nonfatal stroke	0.76 (0.61~0.95)
Oral semaglutide	PIONEER 6 [27]	Type 2 diabetes with CVD or high cardiovascular risk	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.79 (0.57~1.11)	Nonfatal stroke	0.74 (0.35~1.57)

DPP-4 inhibitors						
Saxagliptin	SAVOR-TIMI [30]	Type 2 diabetes with CVD or high cardiovascular risk	CV death, MI, or ischemic stroke	1.00 (0.89~1.12)	Ischemic stroke	1.11 (0.88~1.39)
Alogliptin	EXAMINE [31]	Type 2 diabetes with ACS within 15~90 days	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.96 (≤ 1.16)	Nonfatal stroke	0.91 (0.55~1.50)
Sitagliptin	TECOS [32]	Type 2 diabetes with CVD	CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina	0.98 (0.88~1.09)	Fatal or nonfatal stroke	0.97 (0.79~1.19)
Linagliptin	CARMELINA [33]	Type 2 diabetes with cardiovascular risk	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	1.02 (0.89~1.22)	Fatal or nonfatal stroke	0.91 (0.67~1.23)
SGLT2 inhibitors						
Empagliflozin	EMPA-REG OUTCOME [34]	Type 2 diabetes with CVD	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.86 (0.74~0.99)	Fatal or nonfatal stroke	1.18 (0.89~1.56)
Canagliflozin	CANVAS [35]	Type 2 diabetes with CVD or high cardiovascular risk	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.86 (0.75~0.97)	Fatal or nonfatal stroke	0.87 (0.69~1.09)
Dapagliflozin	DECLARE-TIMI [36]	Type 2 diabetes with CVD or high cardiovascular risk	CV death, nonfatal MI, or nonfatal ischemic stroke	0.93 (0.84~1.03)	Ischemic stroke	1.01 (0.84~1.21)
			CV death or hospitalization for heart failure	0.83 (0.73~0.95)		
Ertugliflozin	VERTIS CV [37]	Type 2 diabetes with CVD	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.97 (0.85~1.11)	Fatal or nonfatal stroke	1.06 (0.82~1.37)
Insulin analogues						
Glargine	ORIGIN [38]	Type 2 diabetes with cardiovascular risk factors	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	1.02 (0.94~1.11)	Stroke	1.03 (0.89~1.21)
Degludec	DEVOTE [39]	Type 2 diabetes	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.91 (0.78~1.06)	Nonfatal stroke	0.90 (0.65~1.23)

CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; ACS, acute coronary syndrome; TIA, transient ischemic attack; GLP-1, glucagon-like peptide-1; CVD, cardiovascular disease; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; SGLT2, sodium-glucose cotransporter-2.

작용제이다. 현재까지 발표된 심혈관질환 안전성 연구들의 뇌

졸중에 대한 효과를 Table 1에 정리하였다.

1) 티아졸리딘다이온

심혈관질환을 가지고 있는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 무작위대조연구인 Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events (PROactive) 연구[20]는 티아졸리딘다이온계 약제인 피오글리타존(pioglitazone)의 심혈관질환 안전성 연구이다. 일차결과를 전체 사망률, 비치명적 심근경색, 뇌경색, 급성관상동맥증후군, 관상동맥이나 하지의 중재, 발목의 절단 등의 복합결과로 하였고, 일차결과는 치료군과 대조군 사이에 차이가 없었다[20]. 그러나 이 연구 이전 뇌경색이 있었던 환자들의 세부분석에서 피오글리타존 사용군에서 뇌졸중 발생이 감소하였다(HR 0.53, 95% CI 0.34~0.85). 이러한 효과는 뇌졸중 기왕력이 없는 환자에서는 관찰되지 않았다[21]. 허혈성 뇌졸중이나 일과성 허혈발작 기왕력이 있으면서 당뇨병은 없지만 인슐린저항성이 있는 환자들을 대상으로 한 Insulin Resistance Intervention after Stroke (IRIS) 연구에서는 피오글리타존 투여군에서 대조군에 비하여 일차결과인 새로운 뇌경색 혹은 심근경색 발생 위험이 감소하였다(HR 0.76, 95% CI 0.62~0.93) [22]. 이러한 연구결과를 종합하면 피오글리타존은 당뇨병이나 인슐린저항성이 있는 뇌졸중 환자에서 뇌졸중 재발을 줄이는 이차예방효과가 있을 것으로 생각된다.

2) GLP-1 수용체작용제

현재까지 GLP-1 수용체작용제의 안전성 연구에서 리라글루타이드(liraglutide), 세마글루타이드(semaglutide), 알비글루타이드(albiglutide), 둘라글루타이드(dulaglutide) 이 네 가지 약제 연구들이 심혈관질환 위험감소를 증명하였고, 이 중 세마글루타이드 연구와 둘라글루타이드 연구에서 약제 사용군에서 뇌졸중 발생이 유의하게 감소한 결과를 보였다.

세마글루타이드 심혈관 안전성 연구인 Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) 연구[23]에서는 대조군 대비 주요 심혈관사건 발생이 26% 감소하였지만(HR 0.74, 95% CI 0.58~0.95) 사망률은 차이가 없었다. 이 연구에서 비치명적 뇌졸중 발

생은 의미 있게 감소하였다(HR 0.61, 95% CI 0.38~0.99) [23]. 최근 발표된 둘라글루타이드 심혈관 안전성 연구인 Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND)에서는 둘라글루타이드 사용군에서 심혈관사건과(HR 0.88, 95% CI 0.79~0.99) 함께 비치명적 뇌졸중이(HR 0.76, 95% CI 0.61~0.95) 의미 있게 감소하였다[24]. Lirglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) 연구[25]에서는 리라글루타이드 사용군에서 주요 심혈관사건 발생이 대조군 대비 13% 감소하였으며(HR 0.87, 95% CI 0.78~0.97), 총 사망률도 15% 유의하게 감소하였다(HR 0.85, 95% CI 0.74~0.97). 그러나 뇌졸중 발생은 감소하는 경향을 보이는 했지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다(HR 0.86, 95% CI 0.71~1.06) [25]. 알비글루타이드 심혈관 안전성 연구인 Harmony 연구[26]에서는 약제사용군에서 일차결과인 주요 심혈관사건이 의미 있게 감소하였지만(HR 0.78, 95% CI 0.68~0.90) 뇌졸중 발생률에서는 차이가 없었다(HR 0.86, 95% CI 0.66~1.14). 그 외 경구 세마글루타이드[27], 단기작용 GLP-1 수용체작용제인 리시세나타이드[28], 주-사용(weekly) 엑세나타이드[29] 연구에서는 일차결과인 심혈관사건과 뇌졸중 모두 대조군과 차이 없는 결과를 보였다. 이들 연구결과들을 종합해보면 단기작용 GLP-1 수용체작용제보다는 장기작용 GLP-1 수용체작용제가 심혈관질환과 뇌졸중에 이로운 효과가 있을 것으로 생각된다.

3) DPP-4 억제제

DPP-4 억제제 중 삭사글립틴(saxagliptin), 알로글립틴(alogliptin), 시타글립틴(sitagliptin), 리나글립틴(linagliptin) 등이 심혈관질환 안전성에 대한 무작위대조연구결과를 가지고 있으며, 이 연구들 모두에서 일차결과인 주요 심혈관질환사건 발생은 DPP-4 억제제 사용군과 대조군 사이에 차이를 보이지 않았다[30-33]. 뇌졸중 발생 단독으로도 유의한 차이를 보이지 않았다.

4) SGLT2 억제제

SGLT2 억제제 중 엠파글리플로진(empagliflozin), 다파글리플로진(dapagliflozin), 카나글리플로진(canagliflozin) 및 얼투글리플로진(ertugliflozin), 이 네 가지 약제가 심혈관 안전성 무작위대조연구 결과를 발표하였다[34-37]. 이 중 엠파글리플로진과 카나글리플로진은 연구의 일차결과인 심혈관질환으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중을 포함하는 주요 심혈관 사건을 감소시키는 결과를 보였고, 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 카나글리플로진 및 얼투글리플로진, 네 약제는 모두 심부전에 의한 입원을 유의하게 감소시켰다. 그러나 네 약제 모두 뇌졸중 발생에 대해서는 유의한 차이가 없었다. 지금까지의 연구결과로는 SGLT2 억제제가 심혈관질환이 있거나 심혈관위험이 높은 환자들에서 주요 심혈관사건, 특히 심부전 위험을 감소시키지만 뇌졸중 발생에는 영향이 없는 것으로 보인다.

5) 인슐린

인슐린의 심혈관 안전성을 본 연구는 인슐린 글라진(glargine)의 Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) 연구[38]와 인슐린 데글루덱(degludeg)의 Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events (DEVOTE) 연구[39]가 있다. ORIGIN 연구는 초기 당뇨병환자를 대상으로 하였으며 인슐린 글라진 사용군과 표준치료의 대조군을 비교하여 주요 심혈관사건 발생이 차이가 없었고, 뇌경색 발생 단독으로도 유의한 차이가 없었다(HR 1.03, 95% CI 0.89~1.21) [38]. DEVOTE 연구는 제2형 당뇨병환자에서 인슐린 데글루덱과 인슐린 글라진의 효과와 안전성을 비교한 연구이다. 이 연구에서 두 약제의 심혈관질환 발생의 차이는 없었고 비치명적 뇌졸중도 차이가 없었다(HR 0.90, 95% CI 0.65~1.23) [39].

4. 당뇨병환자에서 뇌졸중 위험인자 관리

뇌졸중의 위험요소 교정이 가능한 위험인자를 조절하는 것이 당뇨병환자의 뇌졸중 예방에 매우 중요하다. 대표적인 교정이 가능한 뇌졸중 위험인자는 고혈압, 이상지질혈증, 흡연 등이 있다.

1) 고혈압

고혈압은 당뇨병환자에서 뇌졸중 발생의 중요한 유발인자이다. 많은 연구들에서 당뇨병환자에서 고혈압 조절이 뇌졸중 발생을 감소시킴을 증명하였다. 대표적으로 UKPDS 연구에서 제2형 당뇨병환자에서 혈압을 표준치료(154/87 mm Hg)보다 더 낮게(144/82 mm Hg) 조절한 군에서 뇌졸중 위험이 44% 감소하였다[40]. 제2형 당뇨병환자에서 엄격한 혈압조절 효과를 본 ACCORD BP 연구에서는 엄격한 조절군은 수축기혈압 120 mm Hg 미만으로, 대조군은 140 mm Hg 미만으로 조절하도록 하였고 엄격히 혈압을 조절한 군에서 전체 뇌졸중 위험(HR 0.59, 95% CI 0.39~0.89)과 비치명적 뇌졸중 위험(HR 0.62, 95% CI 0.41~0.96)이 모두 감소하였다. 그러나 엄격한 혈압조절군은 이상반응도 더 많았다[41]. 제2형 당뇨병 혹은 공복혈당이상을 가지고 있는 환자들에서 혈압목표를 본 13개의 무작위대조연구의 메타분석에서는 엄격한 혈압조절군 \leq 135 mm Hg, 대조군 \leq 140 mm Hg를 목표로 하였을 때, 엄격한 혈압조절군에서 뇌졸중 위험이 17% 감소하였지만 다른 혈관 및 미세혈관합병증 위험은 차이가 없었고, 심각한 부작용은 20% 증가하였다[42]. 이러한 결과들을 바탕으로 대부분의 가이드라인에서 뇌졸중의 일차 예방을 위해서 당뇨병환자의 혈압목표를 $< 140/90$ mm Hg로 제시한다. 대한당뇨병학회에서도 뇌졸중을 포함하는 심혈관질환을 동반하지 않은 당뇨병환자의 혈압목표를 $< 140/90$ mm Hg로 권고하며, 뇌졸중을 이미 동반하고 있는 당뇨병환자에서는 목표혈압을 $< 130/80$ mm Hg로 조절할 것을 권고한다[15].

2) 이상지질혈증

당뇨병환자에서 LDL-콜레스테롤(low density lipoprotein

cholesterol) 증가가 뇌졸중 위험을 증가시키며, 스타틴요법이 제2형 당뇨병환자에서 LDL-콜레스테롤을 효과적으로 감소시키고 심혈관질환을 예방함이 잘 증명되어 있다[43]. 스타틴의 뇌졸중의 이차예방효과는 정상혈당보다 당뇨병이나 공복혈당이상을 가진 환자들에서 더 우수하다는 연구결과도 있다[44]. 미국당뇨병학회에서는 심혈관질환을 동반하지 않은 40~75세 당뇨병환자에서는 중등강도 스타틴을 사용을, 심혈관질환 위험인자를 가지고 있는 20~39세 당뇨병환자에서도 중등강도 스타틴 사용을 권고하고, 심혈관질환을 동반하지는 않지만 다수의 심혈관질환 위험인자들이 있는 경우는 고강도 스타틴 사용을 권고한다. 심혈관질환이 있는 당뇨병환자는 고강도 스타틴을 사용하고, 스타틴 사용 후에도 LDL-콜레스테롤 수치가 70 mg/dL 이상인 경우에는 에제티마이브(ezetimibe)나 PCSK9 억제제(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor) 사용을 권고한다[45]. 유럽심장학회에서는 위험도에 따라 LDL-콜레스테롤 목표치를 제안하고 있는데, 35세 미만 제1형 당뇨병 혹은 50세 미만 제2형 당뇨병을 가지고 있고 추가의 위험인자가 없으면 LDL-콜레스테롤 수치를 100 mg/dL 미만으로, 당뇨병이 있으면서 표적장기손상은 없지만 유병기간이 10년 이상이거나 다른 위험인자가 있다면 70 mg/dL 미만으로, 그리고 심혈관질환이나 표적장기손상이 있다면 55 mg/dL 미만으로 조절할 것을 권고한다[46]. 대한당뇨병학회에서는 심혈관질환이 없는 당뇨병환자의 목표 LDL-콜레스테롤 수치를 100 mg/dL 미만으로, 표적장기손상이나 심혈관질환 위험인자를 동반하거나 심혈관질환이 있는 경우 70 mg/dL 미만으로 조절할 것을 권고한다[15].

5. 항혈소판제 사용

당뇨병환자에서 항혈소판제의 일차예방효과는 명확하지 않다. 6개 대규모 무작위대조연구 메타분석인 ATT (The Antithrombotic Treatment Trialists') 연구에서는 아스피린 (75~500 mg) 사용군에서 전체 혈관질환 발생위험도는 12%, 비치명적 심근경색증은 23%까지 감소하였다. 반면 심혈관 사

망과 뇌졸중에 대한 효과는 적었고, 특히 출혈성 뇌졸중은 약 32% 증가하였다[47]. 그러나 일본에서 시행된 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 무작위대조연구에서는 저용량 아스피린(100 mg/day) 사용군에서 심혈관질환 위험도의 유의한 감소나 출혈성 뇌졸중의 증가는 없었고, 반면 위장관출혈은 대조군 대비 유의하게 증가하였다[48]. 이러한 연구결과들을 바탕으로 대한당뇨병학회에서는 심혈관질환 위험도가 높은 40~70세 당뇨병환자는 출혈 위험도가 높지 않을 경우 심혈관질환 일차예방을 위해 아스피린 사용을 고려할 수 있다고 권고하고 있다[15].

항혈소판제 사용은 당뇨병환자에서 심혈관질환의 이차예방에 효과적임이 여러 연구에서 잘 증명되었다. ATT 연구에서는 당뇨병환자에서 아스피린의 심혈관질환 이차예방 효과를 메타분석한 결과, 아스피린 사용군에서 심각한 혈관질환 발생이 유의하게 적었다[47]. 추가 분석자료에서는 아스피린 사용군에서 주요 관상동맥질환(4.3% vs 5.3%) 및 전체 뇌졸중 (2.08% vs 2.54%) 발생이 적었고, 출혈성 뇌졸중 발생은 증가하지 않았다. Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) 연구에서는 심혈관질환이 있었던 당뇨병환자에서 클로피도그렐 사용이 아스피린 사용에 비하여 심혈관 예방효과가 더 크고 출혈 부작용이 적다는 결과를 보였다[49]. 대한당뇨병학회에는 심혈관질환 병력이 있는 당뇨병환자에서 이차예방 목적으로 아스피린 100 mg/일 사용을 권고하고, 아스피린 과민반응이 있을 경우 클로피도그렐을 사용할 것을 권고하고 있다[15]. 최근 연구에서는 일과성 허혈발작이나 minor stroke 환자들에서 아스피린과 클로피도그렐을 함께 사용하는 것이 예후를 개선한다는 결과를 보였으나[50] 장기간 두 약제를 병합해 사용하는 것의 유용성은 명확히 알려져 있지 않다.

결론

당뇨병환자에서 뇌졸중의 위험은 크게 증가하고, 그 예후도 더 나쁘다. 당뇨병환자에서 뇌졸중 예방을 위해 혈당조절이 중요하지만 장기간의 매우 엄격한 혈당조절이 뇌졸중을 예

방하는 결과를 보이지는 않는다. 그러므로 뇌졸중 예방을 위해 조절 가능한 위험인자들에 대한 다각적인 집중관리, 생활습관관리, 예방에 효과가 있는 적절한 약제 선택 등이 중요하다.

REFERENCES

1. Park JH, Ha KH, Kim BY, Lee JH, Kim DJ. Trends in cardiovascular complications and mortality among patients with diabetes in South Korea. *Diabetes Metab J* 2021;45:120-4.
2. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA, et al. Risk of stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice Research Database. *Diabetologia* 2006;49:2859-65.
3. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-80.
4. Ståhl CH, Lind M, Svensson AM, Gudbjörnsdóttir S, Mårtensson A, Rosengren A. Glycaemic control and excess risk of ischaemic and haemorrhagic stroke in patients with type 1 diabetes: a cohort study of 33 453 patients. *J Intern Med* 2017;281:261-72.
5. Kim JY, Kang K, Kang J, Koo J, Kim DH, Kim BJ, et al. Executive summary of stroke statistics in Korea 2018: a report from the Epidemiology Research Council of the Korean Stroke Society. *J Stroke* 2019;21:42-59.
6. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinici EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: a meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig* 2019;10:780-92.
7. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-44.
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. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. 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.
10. 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.
11. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
12. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
14. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019;42:416-26.
15. Kim MK, Ko SH, Kim BY, Kang ES, Noh J, Kim SK, et

- al. 2019 Clinical practice guidelines for type 2 diabetes mellitus in Korea. *Diabetes Metab J* 2019;43:398-406.
16. Hankey GJ, Anderson NE, Ting RD, Veillard AS, Romo M, Wosik M, et al. Rates and predictors of risk of stroke and its subtypes in diabetes: a prospective observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:281-7.
17. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD005346.
18. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, Hall CE, Barrett KM, Barsan W, et al.; Neurological Emergencies Treatment Trials Network and the SHINE Trial Investigators. Intensive vs standard treatment of hyperglycemia and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: the SHINE randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:326-35.
19. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
20. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
21. Wilcox R, Boussier MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al.; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-73.
22. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-31.
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
24. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
25. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
26. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al.; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.
27. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.
28. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide

- in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
29. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
 30. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
 31. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
 32. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
 33. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al.; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79.
 34. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
 35. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
 36. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
 37. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al.; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-35.
 38. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
 39. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723-32.
 40. 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.
 41. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
 42. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/ impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810.
 43. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al.; 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.

44. Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, et al.; LIPID Study Group. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003;26:2713-21.
45. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S125-50.
46. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
47. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
48. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, et al.; JPAD Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation* 2017;135:659-70.
49. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
50. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al.; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.