

제2형 당뇨병에서 강화혈당조절과 심혈관 질환의 예방에 관한 최근 연구결과들에 대한 공동견해

대한내분비학회, 대한당뇨병학회

Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review and Consensus

Korean Endocrine Society, Korean Diabetes Association

제2형 당뇨병의 일반적인 병태생리는 인슐린 저항성의 증가로 인하여 인슐린 분비가 증가하여 인슐린 저항성을 극복하게 되어 당대사의 평형을 이루고 있다가 아직 명확한 기전은 밝혀져있지 않지만 여러 원인들에 의해서 베타세포의 기능이 감소되면서 당대사의 균형이 무너지고 혈당이 상승하여 당뇨병이 발생하는 것으로 알려져 있다. 또한 제2형 당뇨병 환자들은 혈당상승뿐 아니라 비만 및 대사증후군의 여러 요인들을 갖고 있기 때문에 고혈당과 더불어 심혈관 질환의 위험요소들의 동반으로 인해 미세혈관 합병증 이외에도 대혈관 합병증의 발생위험이 증가하게 된다. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 연구에서 새로 진단 받은 당뇨병 환자에게 10년 동안의 강화혈당치료(당화혈색소 7%, 중앙값)는 표준혈당치료(7.9%)에 비해서 종합적인 미세혈관합병증을 25% 감소시켰다. 당화혈색소 수치와 미세혈관합병증의 위험도와는 선형적인 관계를 갖고 있기 때문에 미국당뇨병협회에서는 혈당조절 목표를 당화혈색소 7% 미만으로 하였으며 대한당뇨병학회에서는 우리나라와 비슷한 일본의 Kumamoto 연구결과에 따라 당화혈색소 6.5% 미만으로 하였다. 그러나 강화혈당치료가 심혈관 질환의 예방에 대해서는 UKPDS에서 미미한 효과(16% 감소, $P = 0.052$)만을 보였기 때문에 강화혈당치료가 대혈관 특히 심혈관 질환의 발생에 미치는 영향에 대해서는 명확하지 않았다. 따라서 비교적 심혈관 질환의 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 철저한 혈당조절이 심혈관 질환의 발생을 억제할 수 있을 것인가에 대해 10여년 전에 UKPDS 발표 직후 장기적인 대규모 연구들이 계획되었으며 최근 거의 동시에 발표되었다. 그러나 처음에 생각했던 가설과 상반된 결과를 보여주고 있었으며 한 연구에서는 강화혈당치료군에서 사망률이 증가하여 조기에 종료하게 되었다. 따라서 대한내분비학회와 대한당뇨병학회는 공동으로 이러한 임상연구 결과들이 의료진에게 제2형 당뇨병 환자에게서 혈당의 치료 목표 설정과 어떤 방식으로 혈당조절을 할 것인가에 대한 혼란을 가져올 것으로 생각하여 최근 연구결과들을 고찰하고

과학적인 근거에 따른 두 학회의 견해를 정리하게 되었다.

최근 연구결과들의 요약

1. ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 연구

이 연구의 목적은 심혈관 질환을 동반하고 있거나 또는 심혈관 질환 위험요소를 갖고 있는 제2형 당뇨병 환자에서 혈당을 정상으로 조절했을 때 심혈관 질환의 발생을 예방할 수 있는지 알아보기 위한 것이었다. 10,251명의 평균나이 62.2세의 제2형 당뇨병 환자(기저 당화혈색소 수치 중앙값은 8.3%)에게서 혈당조절의 목표를 정상 당화혈색소 수치(6.0% 이하)로 강화치료한 군과 7~7.9% 사이의 당화혈색소 수치를 목표로 표준치료한 군을 4~8년(평균 5.6년)동안 추적관찰하기로 하였다. 그러나 정상 당화혈색소 수치를 목표로 강화치료한 군에서 사망률이 증가하여 평균 3.5년만에 연구를 끝내게 되었다. 연구를 시작한지 1년 후에 정상혈당을 목표로 강화치료한 군은 당화혈색소 수치가 6.4%, 표준치료를 한 군은 7.5%에 다다랐으며 계속 안정된 수치를 보였다. 두 군에서의 일차 결과(primary outcome)에서는 차이가 없었으나, 강화치료군에서 257명, 표준치료군에서는 203명이 사망하여(위험률 1.22; 95% 신뢰구간, 1.01-1.46; $P = 0.04$) 의미있게 강화치료군에서 사망률이 증가하였다. 결과적으로 심혈관 질환의 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자에서 정상혈당수치를 목표로 하는 강화치료를 해로울 수 있다고 보고하였다.

2. ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) 연구

ACCORD의 연구와 같은 목적으로 시행된 연구로 혈당

조절 목표를 ACCORD와는 달리 강화치료군을 당화혈색소 수치 6.5% 이하로 하였으며 gliclazide (modified release)를 치료의 기본으로 하였으며 목표혈당수치에 도달하기 위해서 필요에 따라서 다른 약제를 추가하였다. 11,140명의 평균나이 66세의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하였으며 연구시작 전의 당화혈색소 수치는 7.2% (중앙값)이었으며 추적관찰 기간은 5년(중앙값)이었다. 5년 후 당화혈색소 수치는 강화치료군에서 평균 6.5%이었으며 표준치료군에서는 평균 7.3%이었다. 강화치료군은 표준치료군에 비해서 10% (18.1%, vs. 20.0%, $P = 0.01$)의 일차 결과 발생의 예방효과를 보여주었다. 이러한 효과는 신증 발생의 예방효과(4.1% vs. 5.2%, $P = 0.006$)에 의해 나타난 결과로서, 주요 대혈관 합병증의 발생, 심혈관 질환에 의한 사망 및 다른 이유에 의한 사망의 예방효과는 통계학적인 차이를 보여주지 못했다.

3. VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) 연구

1,791명의 제2형 당뇨병 환자(평균나이 60.4세, 남자가 97%)를 대상으로 강화치료군과 표준치료군으로 무작위로 나누어 비교하였다. 연구시작 시 당화혈색소 수치는 평균 9.4%로 5.6년(중앙값)의 추적관찰 후 당화혈색소 수치는 강화치료군에서는 6.9%, 표준치료군에서는 8.4% (각각 중앙값)로 감소하였다. 두 군에서 일차 결과의 발생이나 모든 원인에 의한 사망률에서의 차이는 없었다. 또한 미세혈관합병증 발생의 차이도 두 군 간에 없었다.

4. 제2형 당뇨병 환자에서 강화혈당치료의 심혈관 질환의 발생과 사망에 미치는 영향에 대한 메타-분석

위의 연구결과들에 의해서 미국심장협회(American Heart Association), 미국심장학회(American College of Cardiology)와 미국당뇨병협회(American Diabetes Association)에서는 심혈관 질환에 대한 혈당조절의 예방효과를 Class IIb로 하기로 하였다. 그러나 개별적인 연구에서 보면 심혈관 질환 발생 위험인자의 치료가 과거보다 향상되어 기대치보다 심혈관 질환의 발생이 낮고, 충분히 좋은 효과를 기대하기에는 치료기간이 짧고, 혈당조절의 차이가 좋은 효과를 기대하기에는 작았기 때문에 연구자들은 메타분석을 통하여 강화혈당치료의 효과를 보고자 하였다. 연구자들은 문헌검색을 통해서 5개 연구(UKPDS, PROactive, ADVANCE, VADT, ACCORD)를 선택하였으며 총 33,040명을 분석하여, 강화혈당치료(5년 동안 당화혈색소 0.9% 감소)는 비치명적 심근경색증(non-fatal myocardial infarction) 발생을 17% (odds ratio 0.83, 95% CI 0.75.0.93), 관동맥질환 발생을 15% (0.85, 0.77.0.93) 감소시켰으나 뇌졸중과 모든 원인에 의한 사망률은 감소시키지 못하였다는 결론을 내렸다.

ACCORD 연구에서 강화혈당치료군에서 사망률이 증가한 이유

강화혈당치료군에서 심각한 저혈당의 빈도, 인슐린 또는 치아졸리딘디온제의 사용, 병용약제 수, 그리고 체중이 의미 있게 증가하여 사망률의 증가와 관련성이 있다고 할 수 있으나 원인이라고 지목하기는 쉽지 않다. 그러나 심각한 저혈당은 심혈관 질환의 발생을 증가시킬 수 있으며 대상 환자가 심혈관 질환 발생의 위험이 높은 사람들이었기 때문에 동반될 수 있는 심혈관 자율신경 실조에 의한 저혈당 무감지(hypoglycemic unawareness)로 인한 심각한 저혈당이 발생할 수 있으며 이러한 환자들에게 급사망의 원인을 제공할 수도 있을 것이다. 또한 강화혈당치료군에서의 혈당조절의 강도가 매우 높기 때문에 여러 혈당강하제를 사용하면서 빈번한 조정을 통한 스트레스, 그 밖에 인슐린과 같이 사용하는 약제들의 인지할 수 없는 영향, 체중 증가 등의 복합적인 원인을 추정할 수 있다. 그러나 ADVANCE 연구에서는 비슷하게 강화혈당치료를 했음에도 불구하고 사망률이 증가하지 않았기 때문에 ACCORD 연구와 비교하게 되면 가능성 있는 원인을 찾을 수 있을 것이다. ADVANCE 연구에 참여한 환자들의 평균 유병기간 8년으로 ACCORD 연구보다 약 2년이 적었다. 또한 연구시작 시 당화혈색소도 7.2% (중앙값)로 ACCORD 연구 8.1%보다 높지 않았다. 연구 시작 후 혈당강하를 점진적으로 하였으며 체중의 증가가 크지 않았다. 심각한 저혈당의 빈도는 5년간 3% 미만으로 ACCORD 연구(10%)와 VADT 연구(21%)에 비해 비교적 낮았다. 따라서 ACCORD 연구에서 강화혈당치료군에서의 사망률의 증가는 혈당을 낮추는 목표 설정에 문제가 있는 것이라기 보다는 혈당을 강하시키는 치료전략과 관련이 있을 가능성이 있다.

임상적으로 어떻게 적용할 것인가?

정상에 가깝게 혈당을 조절하는 것이 당뇨병 환자(제1형 또는 제2형)에게 이득이 됨은 분명하다. 제2형 당뇨병 환자에서 사망원인으로 가장 중요한 심혈관 질환을 예방할 수 없었다는 대규모 연구결과들로 인해 철저한 혈당조절의 의미가 없어지는 것은 아니다. 최근에 다른 심혈관 질환 위험요소의 적극적인 치료(고혈압약제 및 스타틴의 적극적인 사용)에 따라 혈당조절의 심혈관계에 주는 이득이 적게 나타날 수도 있을 것이다. UKPDS에서 강화혈당조절군에서 심근경색의 발생예방 효과가 없었으나 연구 종료 10년 후의 결과에서는 연구기간 동안 강화혈당조절을 한 사람들에서 심근경색발생의 예방효과가 있다는 것으로 보아 비교적 짧은 연구기간 동안에 강화혈당치료의 이득을 보기에는 쉽지 않았다고 볼 수 있다. 모든 제2형 당뇨병 환자들이 생활습관

교정만으로 혈당조절을 정상화 할 수 있다면 특별한 문제는 생기지 않을 것이다. 그러나 대부분의 제 2형 당뇨병 환자들은 생활습관교정이 쉽지 않으므로 약물치료를 병행하게 된다. 혈당강하제 사용에는 혈당을 감소시키는 이득효과 이외에 부차적인 작용이 항상 따라오게 마련이다. 유병기간이 길면 길수록 약제의 수는 늘어나게 될 것이며, 부작용의 위험은 증가하게 될 것이다. 이러한 상황에서 목표혈당에 도달하기 위해서 약제의 부작용을 무시하고 치료한다는 것은 어떤 의료진도 동의하지 않을 것이다. 따라서, 적절한 타협점을 찾는 것이 중요할 것이다. 이러한 타협점을 찾는 것은 의사의 지식정도, 철학적 판단력 및 환자의 상태에 따라 결정이 될 것이다. 최상의 판단을 위해서 환자상태의 철저한 정보가 필요할 것이며, 환자의 처해진 상황에 따른 최선의 치료에 대한 선택 및 환자의 순응도가 그 환자의 예후를 결정할 것이다. 이러한 최적의 치료에 대한 판단은 개별적이 될 수 밖에 없을 것이다. 따라서 대한내분비학회와 대한당뇨병학회는 합병증을 예방하기 위한 기존의 진료지침에서 제시한 혈당조절 목표인 당화혈색소 6.5% 미만을 변경할 필요는 없다고 생각한다. 그러나 최근의 연구결과들을 반영하여 상황에 따라 혈당조절 목표를 개별적으로 설정할 수 있으며 혈당조절 목표에 다다르기 위한 치료방법과 전략의 선택도 차별화하는 것이 좋을 것으로 생각한다.

1. 새로 진단받은 제2형 당뇨병 환자는 조기에 철저한 혈당조절을 하는 것을 원칙으로 한다. 단, 이미 심혈관 질환이 있거나 위험성이 높은 환자에서는 목표혈당 수치를 개별적으로 설정할 필요가 있으며 다른 심혈관 질환의 위험요소들(흡연, 운동부족, 부적절한 식사 습관, 이상지질혈증, 고혈압

등)에 대한 적극적인 관리가 필요하다.

2. 기존에 치료받고 있는 제2형 당뇨병 환자도 철저한 혈당조절을 하는 것을 원칙으로 한다. 단, 이미 심혈관 질환이 있거나 위험성이 높은 환자에서는 목표혈당수치를 개별적으로 설정할 필요가 있으며 특히 혈당강하제를 이용하여 치료할 때 혈당의 급격한 변화가 오지 않도록 점진적으로 강하시킨다. 또한 다른 심혈관 질환의 위험요소들(흡연, 운동부족, 부적절한 식사 습관, 이상지질혈증, 고혈압 등)에 대한 적극적인 관리가 필요하다.

최근의 연구결과들에서 얻은 교훈

제2형 당뇨병 환자를 포함하여 심혈관 질환 발생 위험이 높은 환자들에게 심혈관 질환의 발생을 예방하기 위해서 심혈관 질환 위험요소인 저밀도지단백 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 혈압, 당화혈색소의 특정한 목표치를 정해서 결과를 보고자 했던 최근의 연구결과들을 보면서 심혈관 질환 위험요소의 특정한 목표치에 도달하는 것이 중요한 것이 아니라 도달하고자 하는 방법(전략)에 따라 환자의 결과는 매우 다르게 나타난다는 것을 알게 되었다. 지금까지의 진료지침은 근거중심으로 개발되고 있으나, 근거가 되는 대부분의 임상연구들이 위험요소들의 목표치 도달 여부에 따른 결과만을 비교하고 있기 때문에 치료의 질적인 면을 고려하고 있지 않았다. 어떤 치료 방법과 관련한 임상연구는 임상적 위험과 효과에 따른 삶의 질 개선이나 합병증 예방과 같은 총체적인 임상 결과에 어떤 영향을 주었는지 평가하여야 할 것이다.