

당뇨병성 케톤산증의 효과적인 치료

조동혁

전남대학교 의과대학 전남대학교병원 내분비대사내과

Effective Management of Diabetic Ketoacidosis

Dong-Hyeok Cho

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Abstract

Diabetic ketoacidosis (DKA) is serious complication of diabetes mellitus that requires prompt recognition, diagnosis and treatment. It is characterized by a triad of uncontrolled hyperglycemia, metabolic acidosis, and increased total body ketone concentration. The overall DKA mortality rate recorded among children and adults is < 1%. For patients with DKA, appropriate administration of intravenous fluids and insulin with attention to associated fluid and electrolyte disorders can effectively and rapidly resolve metabolic dysregulation. Following acute management and restoration of physiological glucose levels, DKA requires identification of the precipitating cause to prevent recurrence of potentially life-threatening diabetic complications.

Keywords: Diabetes mellitus, Diabetic ketoacidosis, Hyperglycemia, Ketonemia

서론

당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis, DKA)은 제1형 당뇨병뿐만 아니라 제2형 당뇨병 환자들에서 흔하고 심

각한 합병증으로, 미국에서만 매년 약 145,000건의 DKA가 발생한다고 보고되었다[1]. DKA는 높은 의료비뿐만 아니라 높은 이환율 및 사망률과 관련이 있다[2]. DKA는 제1형 당뇨병을 가진 어린이와 청소년들 사이에서 사망률의 주

Corresponding author: Dong-Hyeok Cho

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea, E-mail: choshua@chol.com

Received: Oct. 30, 2018; Accepted: Oct. 31, 2018

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 © 2018 Korean Diabetes Association

요 원인으로 전체 사망자 중 50%를 차지한다[2]. 미국에서 DKA의 사망률은 1% 미만이지만 생명을 위협하는 합병증을 동반한 60세 이상의 환자에서는 더 높은 사망률이 보고된다[1,2].

본 원고에서는 DKA의 병태생리와 임상양상 및 진단에 대해서 알아보고 효과적인 치료에 대해서 살펴보고자 한다.

본론

1. 병태생리

DKA에서 상대적 또는 절대적인 인슐린의 부족과 길항호르몬(카테콜라민, 코르티솔, 글루카곤, 성장호르몬)의 증가가 고혈당과 케톤증을 유발한다. 고혈당은 세 가지 과정, 즉 증가된 포도당신합성, 촉진된 글리코겐분해, 그리고 말초조직에서 포도당의 이용 장애의 결과로 발생한다[3-5]. 이것은 호르몬 불균형 자체와 유리 지방산의 증가에 의한 일시적인 인슐린저항성에 의해 증폭된다[6]. DKA에서는 인슐린의 부족과 길항호르몬의 증가로 인하여 유리지방산이 지방조직으로부터 혈중 내로 유리되고(지방분해) 간에서 억제되지 않은 지방산 산화가 유도되어 케톤체(β -하이드록시부티레이트와 아세토아세테이트)가 증가되어 케톤증과 대사산증을 초래한다[7].

최근의 보고들에 따르면, DKA 환자에서 고혈당은 심한 염증상태와도 관련되는데, 이는 전염증성 사이토카인들(tumor necrosis factor- α , interleukin- β , -6, -8), C-반응단백, 활성산소, 지질과산화뿐만 아니라 플라즈미노겐활성화인자억제제-1이나 유리지방산과 같은 심혈관 위험인자들의 증가를 특징으로 한다. 모든 이러한 지표들은 적절한 인슐린 치료와 수분 공급을 통하여 24시간 이내에 거의 정상으로 회복된다[8].

2. 진단

DKA는 고혈당을 동반한 모든 아픈 환자들에서 의심되어

야 한다[9]. DKA를 동반한 환자들은 보통 수시간에서 수일 전부터 다뇨, 다음, 체중감소와 같은 증상들을 보인다. 때로는 증상 발현이 더 빠르게 나타날 수 있으며, 환자는 사전 단서나 증상 없이 DKA로 진단되는 경우도 있다[1]. 전형적인 3대 증상 외에 40~75% 정도에서 오심, 구토, 복통을 보인다[9].

신체검사에서는 탈수증, 의식상태의 변화, 저체온증 그리고 호흡에 아세톤 냄새가 나타난다. 심한 대사산증을 가진 환자들에서는 깊은 호흡 패턴(Kussmaul 호흡)이 관찰된다[9]. 의식은 각성상태부터 깊은 기면 또는 혼수상태에 이르기까지 다양하다[3].

감염이 DKA의 흔한 유발인자이지만, 감염이 동반되어 있는 환자들도 주로 말초혈관확장으로 인하여 간혹 발열이 없거나 심지어 저체온증으로 나타날 수 있다. 심한 저체온증은 나쁜 예후인자에 속한다. DKA 환자에서 나타나는 오심, 구토, 미만성 복통 등의 증상은 DKA의 결과일 수도 있으나 유발인자로 인한 증상일 수도 있으므로 내원 시 복통을 호소하는 환자는 주의 깊게 관찰해야 한다[10]. 만약 이러한 증상들이 탈수와 대사산증이 해결된 후에도 지속된다면 추가적인 평가가 필요하다.

DKA는 고혈당, 고케톤증, 대사산증의 3가지 특징으로 구성되고, 대사산증과 의식변화의 정도에 따라 중증도를 나눌 수 있다[1]. 핵심적인 진단기준은 혈청 케톤체 농도의 증가이다. 대부분의 DKA 환자는 혈장 포도당 수치가 300 mg/dL를 초과한다. 일부 환자들에서는 음식 섭취의 감소나 동반질환 상태에서 인슐린을 중단하거나 용량을 감소함으로써 혈당이 약간만 증가하는 일명 '정상혈당 DKA'를 보이는 경우도 있다[9]. 정상혈당 DKA는 임신 중에 나타나거나 알코올 중독, 간부전, SGLT2 억제제(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor)를 복용 중인 환자에서 포도당신합성의 장애로 인하여 나타날 수 있다[11-13]. 그래서 혈당은 DKA 중증도의 지표가 되지 못한다.

케톤체 증가의 확인은 니트로프루사이드 반응 또는 β -하이드록시부티레이트를 직접 측정하여 이루어진다. 니트로프루사이드 반응은 혈장 또는 소변 내에 있는 아세토아세테이

트 및 아세톤 농도를 반정량적으로 측정하지만, DKA 환자에서 주요한 케톤체인 β -하이드록시부티레이트는 검출하지 못한다[14]. 소변 케톤체 검사보다는 더 비싸지만 혈청 β -하이드록시부티레이트 농도 측정은 케톤산증(≥ 3 mmol/L)의 진단과 치료에 대한 환자의 반응을 추적하는 데 도움이 된다[15].

3. 치료

DKA의 치료 목표는 순환 용적과 조직 관류의 회복, 케톤 생성의 중단, 전해질 불균형의 교정 및 고혈당 치료이다[1]. DKA를 가진 많은 환자들은 심각한 의식상태의 변화나 중환자실(intensive care units, ICU) 치료를 필요로 하는 중증의 동반질환(예: 심근경색, 위장관 출혈 또는 패혈증)만 없다면 준중환자실(intermediate care units, IMCU)에서도 안전하게 치료될 수 있다[9]. 치료 장소의 결정은 환자를 주의 깊게 모니터링하고 인슐린과 수액의 정맥 내 투여를 관리할 수 있는 적절한 간호 인력의 가용성에 기초한다.

1) 수액

DKA 환자에서 적절한 수액 공급은 가장 중요한 첫 번째 단계이다[9]. DKA 환자에서 추정되는 수분 결핍량은 환자 체중 kg당 약 100 mL/kg 정도이다[16]. 수분 결핍량은 다음과 같이 추정할 수 있다: 수분 결핍량 = $[0.6 \times (\text{kg당 체중}) \times [1 - (\text{보정된 나트륨}/140)]]$ [16]. 수액요법은 혈관 내 용적과 신장의 관류를 회복시키고 길항호르몬 농도와 고혈당을 감소시키는 데 있다. 내원 처음 2~4시간 동안 등장성 식염수를 500~1,000 mL/h의 속도로 투여하고 그 후에는 혈청 나트륨 수치나 체액 상태에 따라서 0.9% 등장성 식염수나 0.45% 저장성 식염수를 250~500 mL/h의 속도로 투여한다[16]. 일단 혈당이 200~250 mg/dL에 도달하면 케톤증이 조절될 때까지 인슐린을 투여하면서 저혈당을 예방하기 위하여 5~10% 포도당이 포함된 수액을 같이 투여한다[1].

2) 인슐린

정맥 내 수액의 투여 후에는 세포 신진대사를 회복시키고, 간에서의 포도당신합성을 감소시키며, 지질분해와 케톤 합성의 억제를 위해서 인슐린 투여가 필수적인 다음 단계이다[17]. 인슐린 투여는 DKA를 교정하는 데 있어서 정맥 내, 근육 내 또는 피하 경로 모두 안전하고 효과적이다. 속효성 인슐린의 정맥 내 투여는 위독한 환자와 의식이 감소되어 있는 환자들에서는 필수적이다.

대부분의 치료 알고리즘은 인슐린의 처음 정맥 내 주입 용량을 0.1 U/kg으로 투여하고 그 후로는 0.1 U/kg/h (5~10 U/h)의 속도로 지속적인 정맥 내 주입을 권고한다[1]. 초기 인슐린 대량주입(bolus)의 필요성은 초기 인슐린 대량주입을 시행했거나 하지 않은 157명의 환자들에서 예후나 저혈당 위험의 차이를 보이지 않았던 한 연구에 의해 의문이 제기되었다[18]. 몇몇 연구에서는 인슐린 투여와 적극적인 수액요법이 혈당을 65~125 mg/dL/h의 속도로 상당히 예측가능하게 감소시킨다는 것을 보여주었다[19]. 혈당이 200~250 mg/dL 정도에 도달하면 인슐린 주입 속도를 0.05 U/kg/h로 낮추고 포도당 수액을 정맥 내 수액에 추가해야 한다. 정맥 pH 및 음이온차이가 정상으로 회복되어 케톤산증이 해결될 때까지 혈당을 150~200 mg/dL로 유지되도록 인슐린 주입 속도를 조정해야 한다[9].

합병증이 동반되지 않은 경증 내지 중등도 DKA 환자에서는 초속효성 인슐린 아날로그(리스프로[20] 또는 아스파르트[21])를 1~2시간마다 피하 주사하는 방법도 속효성 인슐린을 정맥 내 투여하는 것만큼 효과적이다. 초기 피하 대량주입(0.2~0.3 U/kg) 후에 리스프로나 아스파르트 인슐린의 피하 주사(0.1 U/kg/h 또는 0.2 U/kg/2h)는 정맥 내 투여와 비슷한 정도의 혈당 감소를 보인다. 일단 혈당이 250 mg/dL에 도달하면 피하 인슐린의 용량을 절반으로 줄이되 DKA가 회복될 때까지는 동일한 시간 간격으로 투여해야 한다. 인슐린의 근육 내 투여도 DKA 치료에 효과적이다[22]. 그러나 근육 주사는 피하 주사보다 통증이 더 심하고, 항응고제 치료를 받고 있는 환자들에서 출혈의 위험성이 증가할 수 있다. 심한 저혈압이 있거나 중증 DKA 환자에서는

초속효성 인슐린의 피하 투여가 권고되지 않는다[9]. ICU 입원 환자들을 대상으로 하여 초속효성 인슐린 아날로그의 피하 투여와 속효성 인슐린의 정맥 내 투여를 비교한 전향적 무작위 대조 연구는 아직 없다.

3) 칼륨

DKA 환자에서 전신적인 칼륨 결핍량은 3~5 mEq/kg 정도이다[23]. 이러한 결핍에도 불구하고 체내 고장성 상태, 인슐린 결핍, 그리고 산증으로 인하여 세포내 칼륨이 세포 외 부위로 이동함으로써 병원 내원 당시 측정하는 혈청 칼륨 수치는 대개 정상이거나 심지어는 증가되어 있다[9]. 인슐린 치료는 칼륨이 세포내 부위로 이동하도록 촉진시킴으로써 혈청 칼륨 수치를 낮춘다. 따라서 혈청 칼륨 수치가 5.0 mEq/L 미만으로 감소하면 칼륨 투여를 시작해야 하며, 4~5 mEq/L를 유지하도록 해야 한다[1]. 수액 리터당 칼륨 20~40 mEq 정도의 혼합 투여는 대부분의 환자들에서 충분하지만 급성 또는 만성 신부전 환자의 경우에는 좀 더 낮은 용량을 투여해야 한다. 혈청 칼륨 수치가 3.3 mEq/L 미만인 환자에서는 칼륨을 10~20 mEq/h의 속도로 투여를 시작해야 하며, 저칼륨혈증의 악화를 예방하기 위해 혈청 칼륨 수치가 3.3 mEq/L 이상으로 올라갈 때까지는 인슐린 투여를 지연해야 한다[1].

4) 중탄산염

DKA의 치료에서 중탄산염 투여가 필요한 경우는 거의 없다. 실제로 DKA에서 중증의 산증 치료 시에 중탄산염 치료의 효과에 대한 12건의 무작위 임상연구들의 메타분석에서 중탄산염의 투여는 고혈당과 케톤산증의 회복 속도나 예후에 있어서 어느 쪽으로도 이점을 보이지 않았다고 보고되었다[24]. 또한 중탄산염 투여는 저칼륨혈증과 뇌부종[1]의 위험성을 증가시킬 가능성이 있다. 그럼에도 불구하고 임상 지침에서는 정맥 pH가 6.9 미만인 환자 중에서 등장성 수액 200 mL에 50~100 mEq의 중탄산나트륨의 혼합 투여를 권고한다. 정맥 pH가 7.0 이상인 DKA 환자에서는 중탄산염을 투여하지 않아야 한다[9].

5) 인산염

경증의 저인산혈증은 환자가 음식 섭취를 시작하면 대개 스스로 교정되므로 DKA 치료에서 인산염 투여는 거의 필요하지 않다. 인산염 투여는 혈청 인산염 수치가 0.32 mmol/L 미만이면 심장기능저하나 호흡곤란을 보이는 환자들에게만 제한적으로 필요하다. 인산염 투여가 어떤 유의한 효과를 보여준 임상연구는 없다[25]. 게다가, 적극적인 인산염 치료는 매우 위험할 수 있는데, DKA를 가진 소아 환자에서 인산염의 정맥 내 투여에 의해서 저칼슘혈증의 발생을 보고한 임상증례도 있다[26].

4. DKA에서 호전 후의 관리

DKA 호전의 기준은 혈당 250 mg/dL 미만, 혈청 중탄산염 수치 18 mEq/L 이상, 음이온차이의 정상화 및 정맥 또는 동맥 pH 7.3 이상이다[1]. 정맥 내 속효성 인슐린의 반감기는 10분 미만이다. 따라서 갑자기 투여가 중단된다면 환자는 DKA가 재발하거나 반동고혈당(rebound hyperglycemia)의 위험성에 노출될 수 있다. 그러므로 피하 인슐린 투여가 시작된 후에도 2~4시간 동안은 인슐린 주입을 지속해야 한다[9].

피하 인슐린요법으로의 전환은 환자의 의식이 명료하고 경구로 음식을 섭취할 수 있을 때 고려해야 한다. 입원 전에 피하 인슐린으로 치료받았던 당뇨병 환자는 이전의 인슐린 요법으로 시작할 수 있다. 새로 진단받은 당뇨병 환자나 이전에 인슐린을 투여하지 않았던 성인 당뇨병 환자는 1일 인슐린 용량을 0.5~0.7 U/kg/day로 시작할 수 있다[1]. 인슐린 아날로그를 이용한 기저-식전(basal-bolus)요법이 중간형 인슐린(NPH 인슐린)과 속효성 인슐린을 이용한 요법보다 선호된다. 한 무작위 임상연구에서는 DKA 환자들에서 정맥 내 투여에서 피하 투여로 전환하는 동안 인슐린 아날로그와 속효성 인슐린의 안전성과 효과를 비교하였는데, 일일 평균 혈당 수치에서는 두 군 간에 차이가 없었으나 NPH 또는 속효성 인슐린으로 치료한 환자들의 41%가 저혈당을 경험한 데 반하여, 글라진 1일 1회 투여 또는 식전 글루리진

투여군에서는 15%에서만 저혈당을 경험하여 차이를 보였[19]. DKA의 급성기 치료 이후에 반동고혈당을 줄이기 위하여 시행한 한 연구에서는 정맥 내 인슐린 투여 12시간 이내에 지속성 인슐린 아날로그인 인슐린 글라진을 0.25 U/kg 용량으로 피하 주사하였는데, 대조군에 비하여 반동고혈당의 빈도가 감소하였고(대조군 94% vs. 글라진 투여군 33%; $P < 0.001$), 인슐린 글라진 투여군에서 저혈당의 빈도도 증가하지 않았다고 보고하였다[27].

결론

DKA는 고혈당성 고삼투압상태(hyperglycemic hyperosmolar state, HHS) 및 저혈당과 더불어 당뇨병 환자들에서 흔히 접할 수 있는 내과적인 응급상황이다. DKA 환자에서는 정맥 내 수액 및 인슐린의 적절한 투여와 동반된 체액 및 전해질 불균형의 적절한 치료를 통하여 대사이상을 신속하고 효과적으로 해결할 수 있다. DKA의 급성기 치료를 통하여 정상적인 혈당과 대사 상태로 회복한 후에는 생명을 위협할 수 있는 이러한 급성 합병증의 재발 방지를 위하여 유발 인자에 대한 확인이 필요하다.

REFERENCES

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335-43.
2. Basu A, Close CF, Jenkins D, Krentz AJ, Nattrass M, Wright AD. Persisting mortality in diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 1993;10:282-4.
3. Felig P, Sherwin RS, Soman V, Wahren J, Hendler R, Sacca L, Eigler N, Goldberg D, Walesky M. Hormonal interactions in the regulation of blood glucose. *Recent Prog Horm Res* 1979;35:501-32.
4. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:2739-48.
5. van de Werve G, Jeanrenaud B. Liver glycogen metabolism: an overview. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:47-78.
6. Barrett EJ, DeFronzo RA, Bevilacqua S, Ferrannini E. Insulin resistance in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1982;31:923-8.
7. Miles JM, Haymond MW, Nissen SL, Gerich JE. Effects of free fatty acid availability, glucagon excess, and insulin deficiency on ketone body production in postabsorptive man. *J Clin Invest* 1983;71:1554-61.
8. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes* 2004;53:2079-86.
9. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:222-32.
10. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care* 2002;17:63-7.
11. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med* 1997;157:669-75.
12. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687-93.
13. Guo RX, Yang LZ, Li LX, Zhao XP. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:324-30.
14. Stephens JM, Sulway MJ, Watkins PJ. Relationship of

- blood acetoacetate and 3-hydroxybutyrate in diabetes. *Diabetes* 1971;20:485-9.
15. Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, Kudva YC, Muller LA, Xu J, Schwenk WF, Miles JM. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008;31:643-7.
 16. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131-53.
 17. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988;37:1470-7.
 18. Goyal N, Miller JB, Sankey SS, Mossallam U. Utility of initial bolus insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Emerg Med* 2010;38:422-7.
 19. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T, Temponi A, Semakula C, Umpierrez D, Peng L, Cerón M, Robalino G. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009;32:1164-9.
 20. Ersöz HO, Ukinc K, Köse M, Erem C, Gunduz A, Hacıhasanoglu AB, Karti SS. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 2006;60:429-33.
 21. Karoli R, Fatima J, Salman T, Sandhu S, Shankar R. Managing diabetic ketoacidosis in non-intensive care unit setting: role of insulin analogs. *Indian J Pharmacol* 2011;43:398-401.
 22. Sobngwi E, Lekoubou AL, Dehayem MY, Nouthe BE, Balti EV, Nwatsock F, Akwo EA, Effoe VS, Balla VT, Mamdjokam AS, Siaha V, Tabi CA, Mvom A, Djam I, Mbanya JC. Evaluation of a simple management protocol for hyperglycaemic crises using intramuscular insulin in a resource-limited setting. *Diabetes Metab* 2009;35:404-9.
 23. Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknayan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:163-72.
 24. Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review. *Ann Intensive Care* 2011;1:23.
 25. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:177-80.
 26. Winter RJ, Harris CJ, Phillips LS, Green OC. Diabetic ketoacidosis. Induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Med* 1979;67:897-900.
 27. Hsia E, Seggelke S, Gibbs J, Hawkins RM, Cohlmi E, Rasouli N, Wang C, Kam I, Draznin B. Subcutaneous administration of glargine to diabetic patients receiving insulin infusion prevents rebound hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3132-7.