

제1형 당뇨병 환자의 진단 및 혈당조절 목표

김재현

인제대학교 일산백병원 소아청소년과

Diagnosis and Glycemic Control of Type 1 Diabetes

Jae Hyun Kim

Department of Pediatrics, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is characterized by an immune-mediated beta-cell destruction that causes lifelong insulin dependency. Diagnosis of diabetes is based on fasting glucose, 2-h plasma glucose value after a 75-g oral glucose tolerance test, or hemoglobin A1c (HbA1c) levels. Differentiation between type 1 and 2 diabetes is important for both education and treatment. Diabetes-associated autoantibodies, c-peptide and clinical characteristics should be considered to confirm the diagnosis of T1DM. A single HbA1c target of < 7.5% across all pediatric age groups is recommended. In nonpregnant adults, a reasonable HbA1c goal is < 7.0% to reduce the incidence of microvascular complications of T1DM. Glycemic targets should be individualized according to lifestyle, psychosocial and medical circumstances.

Keywords: Diagnosis, Glycemic target, Type 1 diabetes

서론

제1형 당뇨병은 자가면역 기전에 의해 췌장의 베타세포가 파괴되어, 이에 따른 인슐린 결핍에 의해 발생하는 질환이다. 전체 당뇨병 환자 중 5~10% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있으며, 소아에서 더 많이 발생한다[1]. 이유는 명

확하지 않으나, 소아청소년 연령에서는 전세계적으로 연간 3% 정도의 발생률의 증가를 보이고 있다[2]. 제1형 당뇨병 발생률의 증가와 함께 유병률도 증가하고 있다. 그 이유로는 성인에서 제1형 당뇨병 환자가 증가하고, 소아청소년 연령에 진단받은 환자들의 수명이 길어졌기 때문이다. 우리나라에서도 소아청소년 연령에서 제1형 당뇨병의 발생이 증

Corresponding author: Jae Hyun Kim

Department of Pediatrics, Inje University Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 411-706, Korea, E-mail: pedendo@paik.ac.kr

Received: Apr. 27, 2015; Accepted: May. 6, 2015

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015 Korean Diabetes Association

가하는 것으로 보인다[3].

이렇게 증가하고 있는 제1형 당뇨병 환자의 관리를 위해서는 당뇨병을 정확하게 진단하는 것이 중요하다. 소아청소년의 경우 제1형 당뇨병의 진행이 빠른 경우가 많고 진단 당시 전형적인 증상이 있는 경우가 많기 때문에 발병부터 진단까지 소요되는 시간이 길지 않을 수 있으나, 성인의 경우에는 소아청소년보다는 진행이 늦은 경우가 많다고 알려져 있다[4]. 당뇨병으로 진단된 후에는 혈당 조절을 잘하는 것이 당뇨병으로 인한 미세혈관/대혈관 합병증 예방에 중요하다. 따라서 본 논문에서는 제1형 당뇨병의 진단과 혈당 조절 목표에 대해서 살펴보고자 한다.

본론

1. 당뇨병의 진단

이전에는 당뇨병의 진단을 위한 검사 방법으로 공복혈당과 75 g 경구 당부하 검사 2시간 후의 혈당이 사용되었다. 1997년에 당뇨병의 진단기준을 재개정할 때, 당뇨병성 망막병증의 유무와 혈당과의 관련성을 중심으로 기준을 정하였고, 이러한 결과로 장기간 지속되는 식후 2시간 혈당이 ≥ 200 mg/dL일 경우에 당뇨병으로 진단을 하는 것이 타당하

다고 결정하였다[5]. 이 수치는 당뇨병 망막병증의 유병률을 증가시키는 변곡점에 해당하며, 공복혈당 및 경구 당부하 검사 당화혈색소와 유의한 관련이 있다.

당화혈색소를 사용하는 방법은 공복혈당을 진단기준으로 사용하는 것보다 몇 가지 장점이 있는데, 검사를 위한 금식이 필요없고, 검사 전의 안정성도 좋은 것으로 보이며, 스트레스나 질병에 의한 일중, 일간의 변동도 심하지 않은 편이다. 하지만 이러한 장점에도 불구하고, 혈색소증이나 특정 빈혈이 있는 경우에는 당화혈색소의 결과가 실제 혈당 수준과는 다를 수 있으므로 판정에 주의하여야 한다. 당화혈색소는 The National Glycohemoglobin Standardization Program에서 공인된 방법으로 시행하고 표준화되어야 한다. 현재까지 당화혈색소에 의한 당뇨병의 진단은 성인에 한정된 것으로, 소아청소년 연령에서 진단기준으로 당화혈색소 $\geq 6.5\%$ 를 사용할 수 있을지는 아직 불명확 상태로 추가적인 연구가 필요하다[6].

공복혈당, 2시간 혈당 및 당화혈색소에 의한 당뇨병의 진단이 100%의 일치를 보이는 것은 아니다. 미국의 National Health and Nutrition Examination Survey 자료에 의하면 당뇨병으로 진단받지 않은 사람들에게 대한 스크리닝 검사에서 당화혈색소가 6.5% 이상을 기준으로 했을 때에는 공복혈당이 126 mg/dL 이상을 기준으로 했을 때보다 1/3 정도 적

Table 1. Criteria for the diagnosis of diabetes

A1C $\geq 6.5\%$. The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.^a

OR

FPG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.^a

OR

2-h PG ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.^a

OR

In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

NGAP, The National Glycohemoglobin Standardization Program; DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; FPG, fasting plasma glucose; PG, plasma glucose; OGTT, oral glucose tolerance test.

^aIn the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeat testing.

Adapted from Korean Diabetes Association: Treatment guideline for diabetes. 5th ed. Seoul: Gold's Planning and Development; 2013. p5-9 [7].

게 당뇨병으로 진단되었다. 하지만, 성인에서 많은 수의 환자들이 당뇨병으로 진단받지 못하고 있는 상태에서 당화혈색소의 민감도가 낮은 것이 검사의 편의성을 생각할 때 실제로는 진단받는 환자의 수를 늘릴 수는 있을 것으로 보인다.

당뇨병의 진단기준을 종합하면 Table 1과 같다[7].

2. 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병의 구분

당뇨병으로 진단하는 기준은 제1형과 제2형이 동일하다. 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병을 구별하는 것은 임상적으로 중요한데, 그 이유는 치료계획 수립과 당뇨병 교육을 위한 접근 방법에 차이가 있기 때문이다[8]. 하지만, 제1형 당뇨병은 소아청소년이나 성인 모두에서 발현 양상이 매우 다양하다. 소아청소년 연령에서는 급성으로 심한 증상을 동반하는 경우가 흔하지만 성인의 경우에는 더 서서히 진행되는 양상을 보인다. 초기 증상이 제2형 당뇨병과 구분이 되지 않는 경우도 많이 있어 제1형과 제2형 당뇨병을 구분하는 것은 쉽지 않은 일이다.

제1형과 제2형 당뇨병을 구별하는 데 도움을 주는 것은 임상적인 양상, 체도 자가 항체, 가족력 등이 있다. 일반적으로 마른 체형의 사람이 전형적인 증상을 보이면서 당뇨병의 가족력이 없는 경우에는 1형 당뇨병을 더 시사한다. 반대로 과체중 이상의 사람이 대사증후군이 동반되면서 당뇨병의 가족력이 있을 경우에는 2형 당뇨병을 더 시사한다. 하지

만, 최근 들어 비만이 증가하는 것과 2형 당뇨병 환자 일부에서 당뇨병케톤산증이 발생하는 것이 제1형과 제2형 당뇨병의 구별을 어렵게 한다[9,10].

또한 체도와 관련된 자가항체를 측정하는 것이 1형 당뇨병을 진단하는 데 중요한 방법이 될 수 있다. Glutamic acid decarboxylase 항체, protein tyrosine phosphatase 항체, 인슐린 자가 항체(insulin autoantibodies), zinc transporter protein 8 항체가 존재한다면 제1형 당뇨병으로 진단하는 데 도움을 준다[11]. 제1형 당뇨병으로 진단된 환자의 85-90%에서 위의 항체 중 한가지 이상이 진단시에 발현하는 것으로 보고되고 있다[12]. 하지만, 아시아인들의 경우 제1형 당뇨병 환자에서 자가항체 양성률이 낮은 것으로 알려져 있어 주의가 필요하다[13,14]. 제2형 당뇨병의 임상양상을 보이는 환자들에게서 자가항체 양성인 경우도 < 20%로 보고되고 있다[15]. 또한 2형 당뇨병의 경우에도 또한 공복시 c-peptide 농도가 제1형 당뇨병과 2형 당뇨병을 구별하는 데 사용될 수 있다[16]. 하지만 소아청소년 연령에서는 c-peptide 농도는 제1형과 제2형 당뇨병의 경우 진단 후 첫 1년 후에는 상당히 겹치기 때문에 급성기에는 추천되지 않는다. 진단된 연령과 무관하게 c-peptide가 진단 후 40년 이후에도 발견되었다는 보고도 있다[17].

따라서 1형 당뇨병의 진단은 당뇨병의 진단기준을 만족하면서, 임상양상과 자가 항체 양성, c-peptide 감소 등의 소견 등을 종합해서 고려해야 한다(Table 2).

Table 2. Clinical characteristics of type 1 and type 2 diabetes

Characteristic	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes
Age of onset	Mostly children, adolescents and young adults	Mostly middle and old age
Clinical presentation	Most often acute, rapid with typical symptoms (polyuria, polydipsia, weight loss, fatigue)	Usually gradual with no frequently complaints
Autoantibodies associated with diabetes	Approximately 85~90% at onset	< 20%
Ketosis	Common	Uncommon
Obesity	Population frequency	Increased frequency
Acanthosis nigricans	No	Yes
Parent with diabetes	2~4%	Approximately 80%

3. 제1형 당뇨병의 혈당 조절 목표

고혈당은 당뇨병을 진단하는 기준이 되며, 당뇨병의 합병증의 발생과도 직접적으로 관련되어 있다. 따라서 혈당을 조절하는 것이 당뇨병 관리에 가장 기본이 된다. 모든 연령에서 혈당 조절 목표를 설정하는 데에는 생활습관, 정신사회적, 의학적인 상황들이 고려되어야 한다.

기존에는 소아청소년 연령에서 혈당 조절 목표는 연령별로 차이가 있어서, 당화혈색소 기준으로 6세 미만에서는 < 8.5%, 6~12세에는 < 8.0%, 13~19세에는 < 7.5%였다. 이러한 목표는 당화혈색소를 낮게 유지하는 것이 반복적인 저혈당의 빈도를 증가시키는 것과 관련이 있다는 연구에서 유래되었다(18,19). 반복적인 심한 저혈당이 소아청소년에서 신경인지기능의 장애와 관련이 있을 것이라는 보고가 있었다(20). 하지만 최근 들어서 저혈당과 신경인지기능 저하와 관련이 없다는 연구가 발표되고(21,22), 사춘기 전에 혈당을 잘 조절하는 것이 미래의 미세혈관 또는 대혈관 합병증을 감소시킬 것이라고 생각되며, 고혈당과 혈당의 변화가 심한 것이 단기간의 신경인지 기능과 중추신경계에 부정적인 영향을 끼친다는 연구 결과가 발표되었다(23,24). 또한, 최근의 연구에 의하면 인슐린 펌프나 다회 주사법 등을 이용한 인슐린 집중치료를 할 경우에도 과거와 같이 저혈당의 위험을 높이지 않는다는 보고도 있다(25,26). 이러한 결과들을 바탕으로 The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes에서 소아청소년 연령에서 혈당 조절 목표를 당화혈색소 < 7.5%로 권고하였고, 이후 American Diabetes Association도 같은 기준으로 혈당 조절 목표를 결정하였다(4,27). 또한 혈장 포도당 농도는 식전에 90~130 mg/dL, 자기 전 및 새벽에는 90~150 mg/dL로 유지하는 것이 추천된다. 하지만 중요한 것은 소아청소년 연령에서 심한 저혈당과 고혈당의 위험을 최소화하고 정상적인 성장과 발달을 유지할 수 있는 수준에서, 개인의 상황에 맞게 혈당 조절목표를 설정해야 한다는 점이다.

성인의 경우에는 당화혈색소를 7% 미만으로 낮추는 것이 미세혈관 합병증을 감소시키는 데 도움이 되고, 장기적

인 대혈관 합병증의 감소와도 관련이 있어, 임신하지 않은 성인의 혈당조절 목표로 당화혈색소 7% 미만이 추천된다(18,28). 식전 혈당은 80~130 mg/mL, 식후 최고 혈당은 < 180 mg/dL를 유지하는 것이 추천된다. 심한 저혈당이나 인슐린 치료의 다른 부작용이 없는 경우에는 더 낮은 당화혈색소 목표를 고려해 볼 수 있다(29). 여기에는 진단 받은 지 얼마 안 되는 경우나, 기대 여명이 긴 경우, 저혈당 인지를 잘 할 때와 심각한 심혈관 질환이 없는 경우가 해당된다. 당화혈색소 목표를 약간 높게 설정하는 경우는 심한 저혈당이 있거나, hypoglycemia unawareness, 기대 여명이 길지 않을 때, 진행된 혈관 합병증이 있을 때, 또는 광범위한 동반 질환이 있을 때이다.

모든 연령에서 혈당 조절은 당화혈색소뿐만 아니라 자가 혈당 측정을 통해서도 시행해야 한다. 또한 식전혈당이 목표 범위이지만 당화혈색소가 목표에 비해서 높은 경우에는 식후 2시간 혈당을 측정해 보아야 한다.

결론

1형 당뇨병을 진단하기 위해서는 당뇨병의 진단 기준에 부합해야 하며, 이것은 공복혈당, 당부하검사 후 혈당, 당화혈색소 등의 기준에 의한다. 당뇨병으로 진단된 후 1형과 2형을 구별하는 것은 임상양상과 자가항체 양성여부, c-peptide 농도 등을 종합해서 고려해야 한다. 당뇨병에서 혈당을 조절하는 것은 합병증 예방을 위해서 매우 중요한데, 성인의 경우에는 당화혈색소 < 7.0%, 소아청소년의 경우에는 < 7.5%가 추천된다. 모든 연령에서 혈당 조절 목표를 설정하는 데에는 생활습관, 정신사회적, 의학적인 상황들이 고려되어야 한다.

REFERENCES

1. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66.

2. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373:2027-33.
3. Shin CH. Epidemiologic characteristics of type 1 diabetes in children aged 14 years or under in Korea, 1985-2000. *Korean J Pediatr* 2008;51:569-75.
4. Chiang JL, Kirkman M, Laffel LM, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:2034-54.
5. The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
6. Nowicka P, Santoro N, Liu H, Lartaud D, Shaw MM, Goldberg R, Guandalini C, Savoye M, Rose P, Caprio S. Utility of hemoglobin A(1c) for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2011;34:1306-11.
7. Korean Diabetes Association: Treatment guideline for diabetes. 5th ed. Seoul: Gold's Planning and Development; 2013. p5-9.
8. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl 20):4-17.
9. Kapellen TM, Gausche R, Dost A, Wiegand S, Flechtner-Mors M, Keller E, Kiess W, Holl RW; DPV-Science-Initiative of the German Competence Network Diabetes and the German Competence Network Obesity (Consortium LARGE). Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:209-14.
10. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, Imperatore G, D'Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ, Pihoker C; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014;133:e938-45.
11. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, Rewers M, Eisenbarth GS, Jensen J, Davidson HW, Hutton JC. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:17040-5.
12. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, DiMeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res* 2014;164:110-21.
13. Tuomi T, Zimmet P, Rowley MJ, Min HK, Vichayanrat A, Lee HK, Rhee BD, Vannasaeng S, Humphrey AR, Mackay IR. Differing frequency of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase among Koreans, Thais, and Australians with diabetes mellitus. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;74:202-6.
14. Thai AC, Ng WY, Loke KY, Lee WR, Lui KF, Cheah JS. Anti-GAD antibodies in Chinese patients with youth and adult-onset IDDM and NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:1425-30.
15. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, Copeland KC, Cuttler L, Kaufman F, Laffel L, Marcovina S, Tollefsen SE, Weinstock RS, Linder B; TODAY Study Group. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care* 2010;33:1970-5.
16. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, D'Agostino RB Jr, Fujimoto W, Klingensmith GJ, Lawrence JM, Linder B, Marcovina SM, Mayer-Davis EJ, Imperatore G, Dolan

- LM; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2011;34:1628-33.
17. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, Goland RS, Greenberg EM, Liljenquist DR, Ahmann AJ, Marcovina SM, Peters AL, Beck RW, Greenbaum CJ; T1D Exchange Clinic Network. Prevalence of detectable C-Peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:476-81.
18. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
19. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;125:177-88.
20. Rovet JF, Ehrlich RM. The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study. *J Pediatr* 1999;134:503-6.
21. Cato MA, Mauras N, Ambrosino J, Bondurant A, Conrad AL, Kollman C, Cheng P, Beck RW, Ruedy KJ, Aye T, Reiss AL, White NH, Hershey T; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *J Int Neuropsychol Soc* 2014;20:238-47.
22. Marzelli MJ, Mazaika PK, Barnea-Goraly N, Hershey T, Tsalikian E, Tamborlane W, Mauras N, White NH, Buckingham B, Beck RW, Ruedy KJ, Kollman C, Cheng P, Reiss AL; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63:343-53.
23. Kirchhoff BA, Lugar HM, Smith SE, Meyer EJ, Perantie DC, Kolody BC, Koller JM, Arbelaez AM, Shimony JS, Hershey T. Hypoglycaemia-induced changes in regional brain volume and memory function. *Diabet Med* 2013;30:e151-6.
24. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, Marzelli M, Hershey T, Weinzimer SA, Aye T, Buckingham B, Mauras N, White NH, Fox LA, Tansey M, Beck RW, Ruedy KJ, Kollman C, Cheng P, Reiss AL; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:332-40.
25. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240-7.
26. Cooper MN, O'Connell SM, Davis EA, Jones TW. A population-based study of risk factors for severe hypoglycaemia in a contemporary cohort of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013;56:2164-70.
27. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009 10(Suppl 12):71-81.
28. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
29. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R,

Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association

and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2015;58:429-42.