

저혈당으로 일개 대학병원 응급실에 내원한 당뇨병 환자들의 특성

최상현¹, 윤덕기², 최문기¹, 류옥현¹

한림대학교 의과대학 내과학교실¹, 송곡대학교 간호과²

Characteristics of Hypoglycemia Patients Visiting the Emergency Department of a University Hospital

Sang-Hyeon Choi¹, Deok-Ki Youn², Moon-Gi Choi¹, Ohk-Hyun Ryu¹

¹Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine,

²Department of Nursing, Songgok College, Chuncheon, Korea

Abstract

Background: Hypoglycemia is an important obstacle in the treatment of diabetes. When diabetic patients experience hypoglycemia, thorough glycemic control is more difficult. We evaluated the factors associated with risk of hypoglycemia and identified whether the demographic and clinical characteristics or the medication pattern changed during the study period.

Methods: This study was conducted retrospectively with 7 years of data from one university hospital emergency department. We evaluated the medical records of 396 diabetic patients who visited the emergency room with hypoglycemia between January 2008 and December 2014. Hypoglycemia was defined as a serum glucose level less than 70 mg/dL or an event requiring the assistance of another person to actively corrective action.

Results: The mean age, duration of diabetes, and hemoglobin A1c (HbA1c) of the study subjects were 71 ± 12.2 years, 12.7 ± 8.8 years, and $6.7 \pm 1.39\%$, respectively. Among the subjects, 55% had a HbA1c level lower than 6.5%. Two-thirds of the study subjects received sulfonylurea, and one-third were treated with insulin. We observed a decreasing trend in the number of hypoglycemia cases during the study period. This trend might be partly explained by the decrease in sulfonylurea use and increase in dipeptidyl peptidase 4 inhibitor prescription during the study period.

Corresponding author: Ohk-Hyun Ryu

Department of Internal Medicine, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 77 Sakju-ro, Chuncheon 24253, Korea, E-mail: ohryu30@gmail.com

Received: Jun. 24, 2015; Revised: Jul. 17, 2015; Accepted: Aug. 3, 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/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2016 Korean Diabetes Association

Conclusion: The clinical characteristics of subjects with hypoglycemia were old age, long duration of diabetes, relatively low HbA1c, and comorbidities. We found that hypoglycemia events in diabetic patients decreased in number in conjunction with the changing pattern of use of hypoglycemic agents.

Keywords: Diabetes mellitus, Hypoglycemia, Hypoglycemic agents

서론

대상 및 방법

당뇨병은 만성대사성 질환으로 장기간의 관리가 필요하며 혈당조절이 적절하게 되지 않는 경우에 미세혈관 합병증을 포함한 다수의 합병증이 발생할 수 있다[1,2]. 따라서 철저한 혈당조절이 필요하다. 그러나 철저한 혈당조절 시 저혈당의 위험이 증가하게 되고, 이에 따른 뇌손상 및 사망의 위험이 증가할 수 있다. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes 연구에서는 철저한 혈당조절군에 배정된 참여자에서 표준치료군보다 사망률이 20% 이상 증가하여 연구가 조기에 종료되었는데, 이는 저혈당 발생이 세배 이상 증가하여 사망률이 증가했던 것으로 추정된다[3]. 저혈당의 경우 대부분 추가적인 포도당 투여로 회복될 수 있으나, 고령의 환자이거나 뇌손상이 있어 적절하게 의사표현을 하지 못하는 경우에는 발견이 늦어질 수 있고, 추가적인 저산소성 뇌손상의 발생 및 동반된 질환의 악화를 유발하며, 특히 심실성부정맥을 유발하여 환자를 사망에 이르게 할 수 있다[4]. 최근 미국당뇨병협회의 당뇨병치료가이드라인에서는 당뇨병 환자의 혈당 조절에 있어 환자의 기대여명, 합병증, 동반 질환 등을 고려하여 개별화된 혈당조절의 필요성이 제시되었다[5]. 국내의 저혈당 연구의 대부분은 저혈당으로 입원한 환자만을 대상으로 한 경우가 많아 실제 저혈당 발생규모를 파악하기 어렵고, 저혈당 발생환자들의 특징을 파악하는 데 제한점이 많이 있다. 이에 본 연구는 저혈당으로 응급실을 내원한 당뇨병 환자의 특성(성별, 연령, 당뇨병 유병기간, 동반 질환, 저혈당 원인, 유발약제 등)을 파악하여 저혈당 발생과 관련된 위험요인을 탐색하고, 이를 환자의 당뇨병치료와 자기관리교육에 반영하고자 수행되었다.

1. 대상

2008년 1월부터 2014년 12월까지 저혈당과 저혈당에 동반된 증상을 주소로 한림대학교 춘천성심병원 응급실로 내원하여 치료받은 20세 이상의 환자 404명을 대상으로 전자의무기록을 분석하였다. 이들 중 당뇨병이 확인되지 않은 8명의 환자는 제외하였다. 본 연구는 연구시행 이전에 한림대학교 춘천성심병원 윤리위원회의 승인을 받았다(IRB No. 2011-73).

2. 방법

본 연구는 환자군연구(case series study)로 저혈당과 동반된 증상을 주소로 응급실에 내원한 환자를 후향적으로 분석하였다. 저혈당은 환자가 증상을 호소하고, 측정한 혈당이 70 mg/dL 미만으로 정의하였고, 당뇨병이 없는 경우는 대상에서 제외하였다[6]. 전자의무기록을 고찰하여 환자의 성별, 나이, 키, 체중, 흡연력, 음주력, 방문시 혈당, 당뇨병의 종류, 당뇨병 유병기간, 당화혈색소, 당뇨병약제(인슐린, 경구혈당강하제), 동반 질환(고혈압, 이상지질혈증, 심혈관 질환, 뇌혈관 질환, 만성신장 질환, 암), 최근 식사량의 변화, 약제의 변경여부, 최근 활동량의 변화를 조사하였다. 흡연군은 조사시점에서 1갑년 이상의 흡연력이 있는 현재 흡연자를 흡연군으로 정의하고 담배를 전혀 피우지 않았거나 흡연을 중단한 사람은 비흡연군으로 분류하였다. 음주군은 일주일에 2회 이상 알코올 35 g 이상(소주 반 병가량)

을 섭취한 경우를 기준으로 음주군과 비음주군으로 분류하였다. 고혈압은 수축기혈압이 140 mm Hg 이상, 또는 이완기혈압이 90 mm Hg 이상이거나, 또는 현재 고혈압약제를 복용하고 있는 것으로 정의하였고[7], 이상지질혈증은 혈청 low-density lipoprotein cholesterol이 100 mg/dL 이상, 또는 triglyceride가 150 mg/dL 이상, 또는 high-density lipoprotein cholesterol이 40 mg/dL (여성 50 mg/dL) 미만의 경우, 또는 현재 이상지질혈증약제를 복용하는 경우로 정의하였다. 심혈관 질환은 협심증, 심근경색의 과거력이 있는 경우, 뇌혈관 질환은 뇌경색, 뇌출혈의 과거력이 있는 경우로 정의하였다. 만성신장 질환은 modification of diet

in renal disease 공식으로 계산하여 estimated glomerular filtration rate가 60 mL/min/1.73 m² 미만으로 정의하였다 [8].

두 집단 간의 특성 비교는 독립표본 t-검정 및 카이제곱 검정을 사용하였다. 통계처리는 IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였고, *P*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결과

환자들의 평균 나이는 71 ± 12.2세였고, 성별은 남성

Table 1. Characteristics of the enrolled diabetic hypoglycemic patients

Characteristic	Number of cases with data available	Value
Age (y)	396	71 ± 12.2
Sex (male/female)	396	183 (46.2) / 213 (53.8)
Type of DM, 1/2	385	8 (2.1) / 377 (97.9)
Duration of DM (y)	357	12.7 ± 8.8
Body mass index (kg/m ²)	300	23.5 ± 3.86
Smoking	396	68 (17.2)
Alcohol	396	75 (18.9)
Hypertension	396	310 (78.3)
Dyslipidemia	396	294 (74.2)
Cardiovascular disease	396	83 (21.0)
Cerebrovascular disease	396	68 (17.2)
Stage 3~5 CKD (GFR < 60 mL/min/1.73 m ²)	396	112 (28.3)
Cancer	396	47 (11.9)
Drug (OHA/insulin/combination)	369	244 (66.1) / 79 (21.4) / 46 (12.5)
Admission	396	156 (39.4)
Hemoglobin A1c (%)	396	6.7 ± 1.39
Cause of hypoglycemia	324	
Poor oral intake		221 (68.2)
Increased activity		16 (4.9)
Increased drug (doctor/patient)		53 (22/31) (5.6/7.8)
Underlying disease (CKD progression/alcohol)		34 (10.5)
Symptoms in the emergency department	396	
Loss of consciousness		308 (77.8)
General weakness		38 (9.6)
Dysarthria		17 (4.3)
Dizziness		11 (2.8)
Dyspnea/chest discomfort		7 (1.8)
GI symptoms (nausea/vomiting/diarrhea)		11 (2.8)
Seizure		4 (1.0)
Mortality and severe complication	396	6 (1.5)

Values are presented as number only, mean ± standard deviation, or number (%).

DM, diabetes mellitus; CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; OHA, oral hypoglycemic agent; GI, gastrointestinal.

183명(46.2%), 여성 213명(53.8%), 1형 당뇨병으로 진단 받은 환자는 8명(2.1%), 2형 당뇨병으로 진단되었던 환자는 377명(97.9%)이었다. 당뇨병 유병기간은 12.7 ± 8.8 년이었고, 체질량지수(body mass index, BMI; kg/m^2)는 23.5 ± 3.86 이었다. 흡연군은 68명(17.2%), 음주군은 75명(18.9%)이었다. 동반 질환으로 고혈압은 310명(78.3%), 이상지질혈증은 294명(74.2%), 심혈관 질환은 83명(21.0%), 뇌혈관 질환은 68명(17.2%), 3기 이상의 만성신장 질환은 112명(28.3%), 암은 47명(11.9%)이었다. 경구혈당강하제로만 치료받는 환자는 244명(66.1%), 인슐린만 사용하는 환자는 79명(21.4%), 경구혈당강하제와 인슐린 병합치료를 받는 환자는 46명(12.5%)이었다. 입원치료를 받은 환자는 156명(39.4%)이었고, 내원 환자의 평균 당화혈색소는 $6.7 \pm 1.39\%$ 였으며, 당화혈색소가 6.5% 이하인 환자는 218명(55.1%)이었다. 추정되는 저혈당의 원인으로 식사량의 감소가 221명(68.2%)으로 가장 많았으며, 운동량의 증가는 16명(4.9%), 최근 당뇨병약제의 증가는 38명(9.6%), 기저 질환(만성신장 질환의 진행, 음주)에 의한

경우는 34명(10.5%), 원인이 명확하지 않았던 경우는 72명(18.2%)이었다. 응급실내원 시 증상은 의식저하가 308명(77.8%)으로 가장 많았고, 전신무력감이 38명(9.6%), 구음장애 17명(4.3%), 어지러움 11명(2.8%), 호흡곤란 및 흉부 불편감 7명(1.8%), 오심, 구토, 설사 등의 소화기계 증상 11명(2.8%), 경련 4명(1.0%)이었다. 입원치료 중 사망한 환자는 6명(1.5%)이었고, 사망원인으로는 저산소성뇌증에 의한 뇌사 1명, 급성관상동맥증후군 1명, 급성호흡곤란증후군 1명, 폐렴에 의한 패혈성쇼크 1명이었고, 2명의 환자는 저산소성뇌증으로 의식이 회복되지 않았다(Table 1).

환자를 응급실에 내원한 연도별로 분류했을 때 2009년에 내원한 환자가 가장 많았으며(84명, 21.2%), 그 이후로는 연도가 2014년에 가까워질수록 환자의 수는 감소하는 추세에 있었다(Fig. 1). 환자가 가장 많았던 2009년 환자군의 특징을 다른 년도의 환자군의 특징과 비교하였는데, 2008년의 환자군과 비교 시 나이, 성별, 당뇨병의 유병기간에는 유의한 차이는 없었고, BMI ($P = 0.005$)는 유의한 차이를 보였으며, 기저 질환, 당화혈색소, 인슐린 사용 환자의 비율에

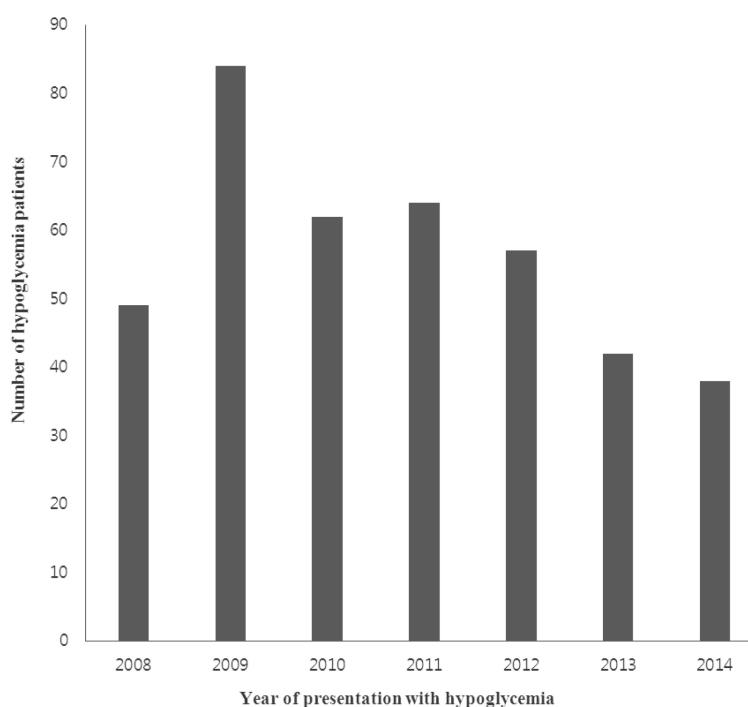


Fig. 1. Number of subjects according to year of presentation with hypoglycemia.

는 유의한 차이는 없었다. 2010년, 2011년, 2012년, 2013년, 2014년의 환자군과 각각 비교했을 때 나이, 성별, 당뇨병 유병기간, BMI에는 유의한 차이는 없었으며, 암환자의 비율은 2010년($P = 0.03$), 2012년($P = 0.033$), 2014년($P = 0.012$)에서, 3기 이상의 만성신장 질환환자의 비율은 2011년($P = 0.005$)에서, 당화혈색소의 평균은 2010년($P = 0.004$), 2012년($P = 0.04$)에서 유의한 차이를 보였다

(Table 2).

설폰요소제(sulfonylurea) 경구혈당강하제와 인슐린을 사용하는 환자의 비율은 각 연도별로 비교하여도 유의한 차이는 없었지만, 한림대학교 춘천성심병원 외래에서의 약물처방건수를 확인했을 때, 시간이 지남에 따라 설폰요소제 약물(glimepiride, gliclazide)의 처방건수는 감소하는 추세를 보여 2014년에는 2009년 처방건수

Table 2. Comparison of clinical characteristics according to the year of presentation with hypoglycemia

Characteristic	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Patients	49 (12.4)	84 (21.2)	62 (15.7)	64 (16.2)	57 (14.4)	42 (10.6)	38 (9.6)
Age (y)	69.8 ± 8.9	70.7 ± 12.0	69.4 ± 12.4	70.9 ± 14.0	70.6 ± 14.0	75.0 ± 10.3	72.1 ± 11.3
<i>P</i> -value ^a	0.615		0.52	0.932	0.943	0.053	0.555
Sex (male/female)	27 (55.1)	35 (41.7)	28 (45.2)	32 (50.0)	20 (35.1)	18 (42.9)	23 (60.5)
	/22 (44.9)	/49 (59.8)	/34 (54.8)	/32 (50.0)	/37 (64.0)	/24 (57.1)	/15 (39.5)
<i>P</i> -value ^b	0.152		0.736	0.323	0.484	> 0.99	0.078
Duration of diabetes mellitus (y)	12.7 ± 8.4	11.9 ± 9.4	12.5 ± 8.7	14.3 ± 9.5	13.3 ± 9.1	11.9 ± 8.0	12.2 ± 6.9
<i>P</i> -value ^a	0.613		0.714	0.141	0.393	0.977	0.89
Body mass index (kg/m ²)	21.9 ± 3.0	24.0 ± 3.9	24.2 ± 4.7	23.9 ± 3.7	23.4 ± 3.6	23.0 ± 3.7	24.3 ± 3.8
<i>P</i> -value ^a	0.005		0.792	0.852	0.381	0.226	0.772
Smoking	14 (28.6)	15 (17.9)	9 (14.5)	8 (12.5)	11 (19.3)	7 (16.7)	4 (10.5)
<i>P</i> -value ^b	0.192		0.656	0.243	0.131	> 0.99	0.421
Alcohol	11 (22.4)	15 (17.9)	6 (9.7)	15 (23.4)	10 (17.5)	7 (16.7)	11 (28.9)
<i>P</i> -value ^b	0.467		0.233	0.286	0.027	>0.99	0.232
Hypertension	40 (81.6)	68 (81.0)	48 (77.4)	51 (79.7)	44 (77.2)	31 (73.8)	28 (73.7)
<i>P</i> -value ^b	> 0.99		0.68	> 0.99	0.672	0.366	0.474
Dyslipidemia	36 (73.5)	63 (75.0)	48 (77.4)	51 (79.7)	42 (73.7)	31 (73.8)	23 (60.5)
<i>P</i> -value ^b	0.84		0.845	0.558	>0.99	>0.99	0.2
Cardiovascular disease	11 (22.4)	15 (17.9)	17 (27.4)	14 (21.9)	10 (17.5)	9 (21.4)	7 (18.4)
<i>P</i> -value ^b	0.651		0.224	0.676	> 0.99	0.637	> 0.99
Cerebrovascular disease	12 (24.5)	12 (14.3)	9 (14.5)	12 (18.8)	8 (14.0)	5 (11.9)	10 (26.3)
<i>P</i> -value ^b	0.164		> 0.99	0.505	> 0.99	0.789	0.13
Stage 3~5 chronic kidney disease	16 (32.7)	31 (36.9)	21 (33.9)	10 (15.6)	13 (22.8)	9 (21.4)	12 (31.6)
<i>P</i> -value ^b	0.78		0.703	0.005	0.096	0.104	0.683
Cancer	9 (18.4)	17 (20.2)	4 (6.5)	7 (10.9)	8 (14.0)	5 (11.9)	1 (2.6)
<i>P</i> -value ^b	> 0.99		0.03	0.177	0.033	0.323	0.012
Hemoglobin A1c (%)	6.6 ± 1.7	6.5 ± 0.9	7.2 ± 1.7	6.7 ± 1.3	6.9 ± 1.3	6.9 ± 1.7	6.3 ± 1.1
<i>P</i> -value ^b	0.621		0.004	0.129	0.04	0.2799	0.348
Sulfonylurea user	28 (57.1)	55 (65.5)	41 (66.1)	40 (62.5)	35 (61.4)	32 (76.2)	26 (68.4)
<i>P</i> -value ^b	0.359		> 0.99	0.732	0.721	0.307	0.837
Insulin user	19 (38.8)	24 (28.6)	22 (35.5)	17 (26.5)	17 (29.8)	13 (31.0)	13 (34.2)
<i>P</i> -value ^b	0.252		0.216	> 0.99	> 0.99	0.837	0.532

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation.

^aThe *P*-value was calculated in comparison with 'the 2009 data' using Student's *t*-test. ^bThe *P*-value was calculated in comparison with 'the 2009 data' using the chi-squared test.

의 72.5% 수준으로 감소했다. 2009년부터 사용되기 시작했던 dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4 억제제: sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, saxagliptin, gemigliptin)의 처방비율은 높아지는 추세를 보여 2009년에 비하여 2014년에는 처방건수가 17.6배 증가되었다. 제2형 당뇨병에서 초기 약물치료로 권고되고 있는 비구아나이드(biguanide: metformin) [5]의 처방비율도 높아지는 추세를 보여, 2008년에 비하여 2014년에는 처방건수가

1.66배 증가하였다. 알파글루코시네이트억제제 계열 약물(α -glucosidase inhibitor: acarbose, voglibose), 메글리티나이드(meglitinide: repaglinide, nateglinide), 티아졸리디네디온(thiazolidinedione: pioglitazone, rosiglitazone)의 처방건수는 점차 감소하여 2008년에 비하여 2014년에는 각각 21.9%, 51.7%, 37.6% 수준으로 감소하였다. 인슐린의 경우는 점차적으로 감소하는 추세를 보여 2013년에는 2008년의 74.8% 수준으로 감소되었다(Fig. 2). 인

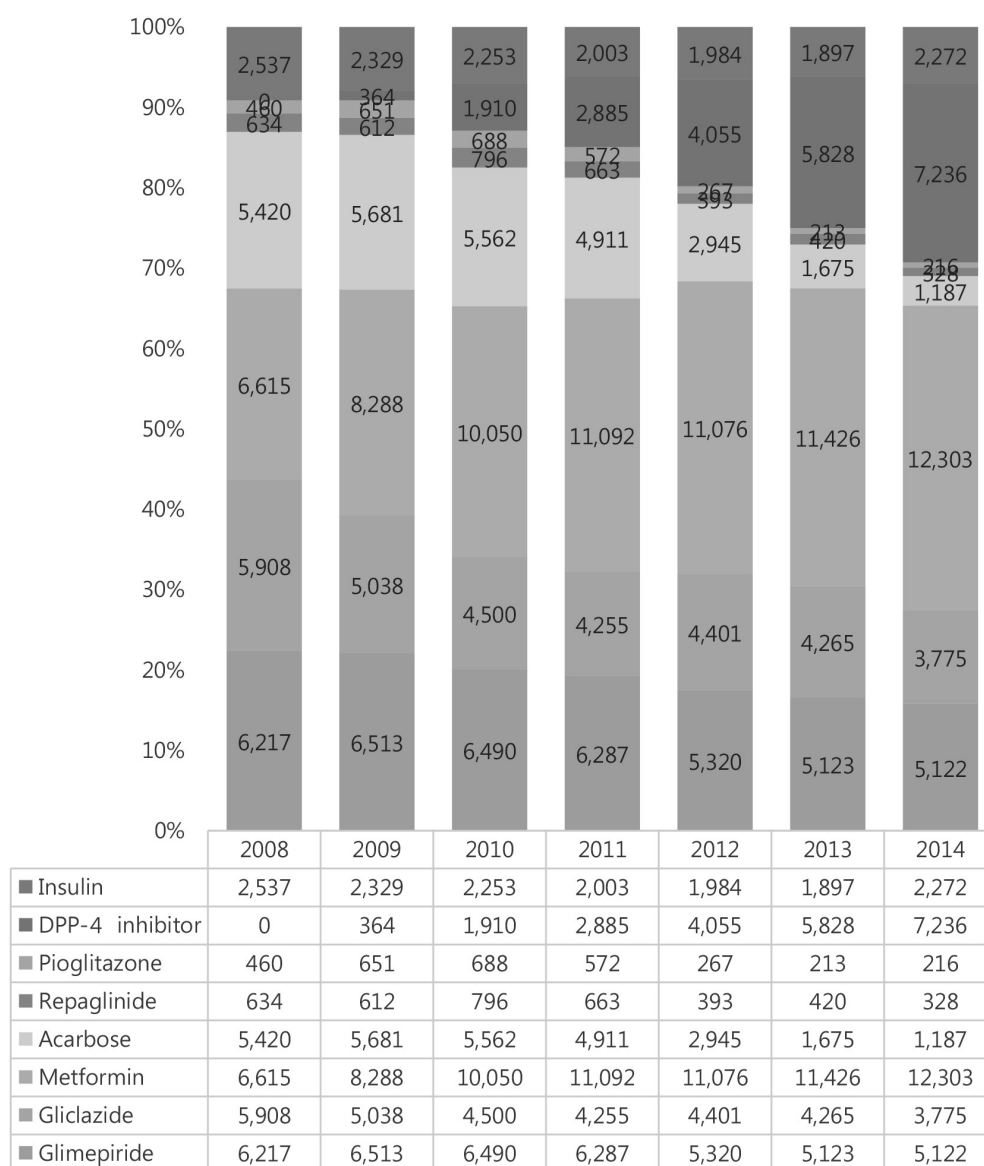


Fig. 2. The number of outpatient prescriptions of hypoglycemic agents at Chuncheon Sacred Heart Hospital by year. DPP-4 inhibitor, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor.

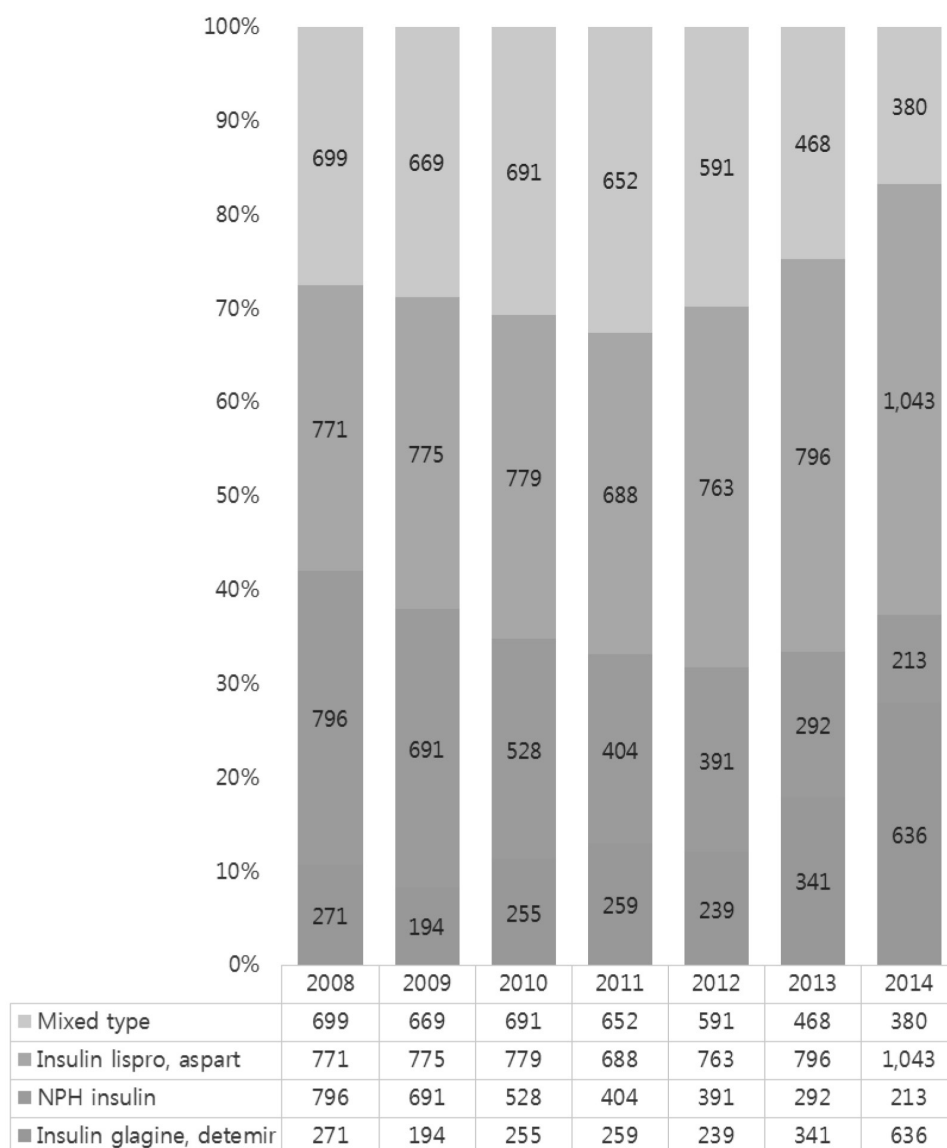


Fig. 3. The number of outpatient insulin prescriptions at Chuncheon Sacred Heart Hospital by year. NPH, Neutral Protamine Hagedorn Insulin.

슐린을 작용 지속 시간에 따라 구분하였을 때 지속형 인슐린(insulin glagine, detemir)과 초속효성 인슐린(insulin lispro, aspart) 처방은 지속적으로 높아져서 2008년에 비하여 2014년에는 각각 2.35배, 1.35배 증가하였다. 그러나 중간형 인슐린(Neutral Protamine Hagedorn Insulin)과 혼합형 인슐린처방은 감소추세에 있어 2014년에는 2008년에 비해 각각 26.7%, 54.3% 수준으로 감소되었다(Fig. 3).

고찰

2013년 대한당뇨병학회에서 발표한 'Diabetes Fact Sheet in Korea 2013'에 의하면 대한민국 30세 이상의 성인 중 12.4%인 약 400만 명이 당뇨병 환자로 추정되며, 성인의 약 20%가 당뇨병의 전단계인 공복혈당장애(impaired fasting glucose)인 것으로 확인되었다. 당뇨병 유병률은 빠르게 늘어 2050년에는 환자가 600백만 명에 이를 것으로 예

상되며, 이에 따라 인슐린과 경구혈당강하제의 사용이 늘어나고, 심각한 저혈당 반응을 경험하게 되는 경우가 늘어나고 있다는 보고가 있다[9]. 그러나 저혈당 연구의 대부분이 입원환자를 대상으로 하는 경우가 많아 실제적인 저혈당 발생 규모를 파악하기가 어려운 경우가 많았다. 따라서 본 연구는 저혈당으로 응급실을 내원한 당뇨병 환자의 특성을 파악하여 저혈당 발생의 변화를 확인하고, 저혈당 발생과 관련된 위험요인을 탐색하고, 이를 환자의 당뇨병치료와 자기 관리교육에 반영하고자 수행되었다.

UK Hypoglycaemia Study Group에서 시행한 연구[10]에서는 당뇨병의 유병기간과 인슐린분비능의 저하가 의인성 저혈당(iatrogenic hypoglycemia)의 위험인자로 확인되었는데, 본 연구에서도 비슷한 결과를 보였다. 저혈당 환자들의 평균나이는 71세로 고령이며, 평균 당뇨병 유병기간이 12.7년으로 비교적 오랫동안 당뇨병으로 치료받고 있었고, 평균당화혈색소는 6.7%로 비교적 혈당조절은 잘되고 있었으며, 당화혈색소가 6.5% 이하인 경우는 전체 저혈당 환자의 55%였다. 55.8%의 환자는 여러 원인에 의해 식욕이 저하된 상태에서도 당뇨병약제는 잘 복용하고 있었던 것으로 확인되었다. 그리고 다른 년도에 비해 환자가 더 많았던 2009년의 환자군의 경우 다른 년도의 환자군과 비교 시 동반 질환(암, 3기 이상의 만성신장 질환)이 비교적 더 많았고, 이에 반해 평균 당화혈색소는 더 낮은 경향을 보였다. 과거의 여러 연구에서 알 수 있듯이 철저한 혈당조절은 미세혈관합병증을 줄여줄 수 있으나, 저혈당 등의 부작용을 증가시켜 일부 환자에서는 예후를 불량하게 할 수 있다[3,11-13]. 따라서 저혈당의 위험을 줄이기 위해서는 고령, 당뇨병 유병기간이 길고, 동반 질환이 다양한 환자에서는 젊고, 당뇨병을 처음 진단받은 환자와는 달리 혈당조절 목표를 완하시킬 필요가 있을 것이다. 그리고 절반 이상의 환자에서 식욕이 저하된 상태에서도 당뇨병약제는 꾸준히 투약하던 중에 저혈당이 발생된 것으로 확인 되었다. 대한당뇨병학회에서 발행한 '2013 제2형당뇨병진료지침'에서는 당뇨병 환자가 급성 질환이 생기면 인슐린에 대한 길항호르몬의 증가로 인슐린과 경구혈당강하제의 요구량이 더 증가

하므로 복용하던 약제를 계속 투약해야 한다고 설명하고 있다. 급성 질환 발생에 의한 탈수 등의 진행으로 당뇨병성케톤산증, 고삼투성고혈당성상태에 의한 의식소실이 발생할 수 있기 때문이다. Yong 등[14]의 연구에 의하면 일반적인 당뇨병교육(당뇨병과 혈당조절목표, 당뇨병의 합병증, 혈당 측정, 인슐린사용, 저혈당[저혈당 인식 및 대처법], 식이교육, 운동, 발관리, 스트레스관리) 200분에 저혈당과 연관된 교육(저혈당의 이해, 저혈당 증상, 저혈당 확인시 대처법, 저혈당 발생의 원인 확인, 혈당에 따른 약물조절)을 45분 추가하여 시행한 군에서 24주 동안 당화혈색소의 유의한 차이는 없었으나, 심각한 저혈당발생이 유의하게 적은 것($2.58 \pm 2.3\%$ vs. $5.26 \pm 6.5\%$, $P = 0.004$)으로 확인되었다. 본 연구에서는 식욕저하가 동반된 상태에서 혈당측정 없이 동일한 용량의 약물투여를 지속한 환자에서 저혈당 발생이 빈발하였다. 따라서 저혈당 발생 고위험군에게는 저혈당에 대한 전반적인 교육과 함께 환자의 전신상태가 나쁜 경우 혈당 측정을 자주 해야 하며, 저혈당이 발생하거나 위험이 증가하는 경우 환자 혹은 보호자가 당뇨병 약제를 감량하거나 혹은 중단 후 곧바로 병원에 내원하도록 자가관리 교육도 개별화시켜야 할 것이다.

본 연구 결과 2009년 이후로 저혈당으로 응급실을 내원하는 환자가 감소하는 추세를 보였다. 저혈당으로 내원했던 환자군에서는 연도별 설폰요소제 및 인슐린 사용 비율의 유의한 변화는 없었는데, 외래에서 처방된 설폰요소제 사용이 감소했던 것을 미루어 볼 때, 이는 설폰요소제 사용이 감소하고, DPP-4 억제제의 사용이 증가했던 것이 저혈당 환자 감소에 영향을 미친 것으로 추정되었다. DPP-4 억제제는 췌장의 베타세포를 직접 자극하여 인슐린분비를 촉진하는 설폰요소제와는 달리 혈당의존적으로 인슐린 분비와 글루카곤 분비를 조절하기 때문에 저혈당의 위험성이 없는 장점이 있으나 설폰요소제에 비해 2~5배 가량 가격이 높다. 본 병원의 경우 설폰요소제 중 가장 가격이 싼 gliclazide 30 mg을 하루 2회 사용 시와 DPP-4 억제제 중 가장 가격이 비싼 saxagliptin 5 mg 사용 시 하루에 발생하는 차액은 799원이며, 1년간 사용 시 291,635원의 비용 차이가 있다. 그런데

저혈당에 의한 증상으로 응급실에 내원한 경우 혈액검사, 영상검사, 수액치료, 응급진료비 항목으로 약 30~40만 원의 추가 비용이 들었으며, 단기간 입원을 하게 되는 경우에 응급진료비 외에 입원치료비까지 발생하여 최소 약 50~60만원의 추가비용이 발생한 것으로 확인되었다. 따라서 약제 변경에 따른 의료비의 증가와 저혈당 등의 급성합병증 발생에 의해 추가되는 사회, 경제적 비용을 고려하여 환자의 저혈당 위험도에 따른 약제 선택이 필요할 것이다. 최근 이와 관련된 연구가 진행되었는데 Sicras-Mainar와 Navarro-Artieda [15]가 스페인에서 시행했던 연구결과 제2형 당뇨병 환자에서 metformin과 DPP-4 억제제 병합요법을 시행한 경우 metformin과 다른 경구혈당강하제를 사용한 군에 비해 순응도도 더 높았으며, 혈당조절도 우수했고, 저혈당의 비율도 낮고, 심혈관 질환 등의 합병증 발생 비율이 낮아 외래진료에서 입원까지 이어지는 경우가 낮아 결과적으로 전체 치료비용도 더 적은 것으로(€2,486 vs. €3,002, $P = 0.001$) 확인되었다. 이와 연관되어 우리나라 실정에 맞는 추가적인 연구가 필요하다.

결론적으로 저혈당으로 응급실에 내원한 환자는 고령, 10년 이상의 당뇨병 유병기간, 다양한 동반 질환을 가지고 있으며, 당화혈색소 6.5% 이하가 55%로 비교적 혈당조절이 잘되고 있었던 특징을 보였다. 저혈당의 위험이 증가하는 고령, 동반 질환이 있는 환자에서는 젊은 환자와는 달리 철저한 혈당 조절보다는 혈당 조절 목표치를 다소 완화할 필요가 있으며, 감염과 급성위장 질환 등의 이유로 식욕저하가 있을 때는 반복적인 혈당 측정을 시행해야 하며, 필요 시 경구혈당강하제나 인슐린의 용량을 감량하거나 중단 후 병원에 즉시 내용해야 함을 교육해야 한다. 본 연구는 후향적으로 진행되었으며, 한 개의 대학병원에서 시행되어 환자 선별의 비뚤림(bias)이 있었으며, 전자의무기록 조회 만으로 진행되어 자료의 충실성이 낮았다는 제한점이 있다. 우리나라에서 저혈당 위험요인과 저혈당의 사회, 경제적 비용 분석, 저혈당 위험도에 따른 개별화된 교육프로그램의 효용성을 확인하기 위해서는 본 연구의 제한점을 고려하여, 다양한 규모의 의료기관이 포함된, 전향적 연구가 시행되어야

할 것이다.

감사의 글

This work was supported by a grant (D.K.Y., 2011) from the Korean Diabetes Association.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

REFERENCES

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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.
2. 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.
3. Seufert J. [ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial) becoming "two-tone"]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:1068-70.
4. Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *Am J Med* 2011;124:993-6.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2015;33:97-111.
6. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky

- R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-95.
7. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
 8. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'. *Kidney Int* 2013;84:622-3.
 9. Kim JT, Oh TJ, Lee YA, Bae JH, Kim HJ, Jung HS, Cho YM, Park KS, Lim S, Jang HC, Lee HK. Increasing trend in the number of severe hypoglycemia patients in Korea. *Diabetes Metab J* 2011;35:166-72.
 10. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140-7.
 11. Duckworth W, Abairra C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
 12. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
 13. Nichols GA, Joshua-Gotlib S, Parasuraman S. Glycemic control and risk of cardiovascular disease hospitalization and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:121-7.
 14. Yong YM, Shin KM, Lee KM, Cho JY, Ko SH, Yoon MH, Kim TW, Jeong JH, Park YM, Ko SH, Ahn YB. Intensive individualized reinforcement education is important for the prevention of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2015;39:154-63.
 15. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R. Economic impact of combining metformin with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients with renal impairment in spanish patients. *Diabetes Metab J* 2015;39:74-81.