

Coronavirus Disease 2019 환자의 당뇨병 관리: 예후 및 임상적 고려사항들

김혜순

계명대학교 동산병원 내분비대사내과

Management of Diabetes in Coronavirus Disease 2019: Prognosis and Practical Issues

Hye Soon Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Hospital, Daegu, Korea

Abstract

The coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was declared a global pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020. COVID-19 pandemic emphasizes the importance of understanding the pathophysiology which can potentially influence the treatment choices of people with chronic disease such as type 2 diabetes. The reasons for worse prognosis with COVID-19 in people with diabetes include age, sex, ethnicity, comorbidities such as hypertension, cardiovascular disease, obesity and a proinflammatory status. Medications for glucose-lowering and antihypertensive agents should be carefully assessed which can modulate the risk or may have potential interactions with SARS-CoV-2. It is also important to note that SARS-CoV-2 may exacerbate glucose metabolism through direct beta-cell damage, leading to acute hyperglycemic complications and potential new onset diabetes.

Keywords: Coronavirus disease 2019; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Type 2 diabetes

Corresponding author: Hye Soon Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Hospital, 1035 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea, E-mail: hsk12@dsmc.or.kr

Received: Aug. 1, 2020; Accepted: Aug. 3, 2020

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 © 2020 Korean Diabetes Association

서론

코로나바이러스감염증-19 (coronavirus disease 2019, COVID-19)는 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2 (severe acute respiratory syndrome corona-virus 2, SARS-CoV-2)에 의한 질환으로 2020년 3월 11일 세계보건기구(World Health Organization)의 팬데믹(pandemic) 선언 후 2020년 7월 24일까지 1천 529만 명 이상의 환자가 발생했으며, 62만 명 이상이 사망하였다[1]. 당뇨병, 심혈관 질환, 고혈압, 비만 및 만성폐쇄성 폐질환 등 동반질환이 있는 환자에서 중증으로 진행과 사망률이 높았으며, 고령자에서 치명률이 높았다[2]. 당뇨병을 동반한 COVID-19 환자의 중환자실 입원 및 사망이 유의하게 높았는데, 입원 중 혈당조절이 되지 않는 환자에서 사망 위험이 증가하는 것으로 보고되었다[3]. 우리나라에서 7,755명의 환자를 대상으로 66명의 사망자를 분석한 결과에 따르면 사망자의 92.4%가 동반질환이 있었으며, 고혈압 45.4%, 당뇨병이 34.8%로 빈도가 높았다[4]. 당뇨병 환자에서 COVID-19의 예후에 영향을 주는 요인들을 알아보고, 당뇨병 및 동반질환의 치료에 대해 지금까지 보고된 연구 결과들을 바탕으로 살펴보고자 한다.

본론

1. 당뇨병 환자에서 COVID-19의 예후와 관련된 인자들

1) 연령

연령은 COVID-19의 주요한 예후 인자이다. 우리나라의 특정 집단에서 폭증한 것과 미국 플로리다에서 젊은 층에서 많이 발생한 예외적인 경우도 있으나 이는 특수한 사회적 요인에 의한 것이었으며, 일반적으로 COVID-19는 고령에서 발생 빈도와 중증도 및 사망도가 모두 높은 것으로 보고되었다. 고령 인구에서 당뇨병의 유병률도 증가함에 따라 COVID-19 환자 중 당뇨병을 동반한 경우 평균 연령이 더 높았으며, 중증도와 사망률이 증가하는 것으로 나타났다

[5]. 국내 보고에서도 연령은 중증도에 독립적인 위험인자로 보고되었다[6].

2) 혈당

입원 전 혈당조절을 나타내는 당화혈색소와 COVID-19의 중증도 및 사망률은 유의한 상관성을 보이지 않는다는 관찰 연구들이 있으나[6,7], COVID-19로 입원할 당시의 고혈당 정도 및 재원 중 혈당변동성이 예후와 관련을 보였으며[7,8], 입원환자에서 인슐린집중치료로 혈당을 잘 조절한 군에서 임상 결과가 좋게 나타나[9], COVID-19 치료 중 혈당조절이 병의 경과에 중요할 것으로 생각된다.

3) 면역체계 및 염증반응

당뇨병은 면역체계 손상과 관련이 있으며, 고혈당이 심할수록 임파구, 대식세포, 호중구 및 단핵세포 등 면역세포의 기능이 저하되는 것으로 알려져 있다. 또한, 당뇨병 환자에서 고혈당 및 산화스트레스 증가와 동반되는 만성 염증 상태는 감염으로 인한 면역체계 및 사이토카인의 변화에 영향을 줄 수 있을 것으로 제시되었다[10].

4) 동반질환

당뇨병이 있는 COVID-19 환자에서 고혈압, 심혈관 질환, 신경계질환, 만성콩팥병 등 동반질환의 유병률이 높았으며, 사구체 여과율의 감소는 조기 사망의 독립 위험인자로 확인되었다[11]. 당뇨병 환자에서 흔히 동반되는 고혈압, 심뇌혈관 질환, 미세혈관 합병증, 만성폐쇄성 폐질환, 수면 무호흡증, 비만, 비알콜성지방간, 만성콩팥병 및 신경계 질환을 비롯한 동반질환은 COVID-19로 입원한 환자의 초기 사망과 중증도에 유의한 위험요소로 나타났다[12]. 고혈압은 COVID-19의 동반질환 중 가장 빈도가 높은 질환이다. SARS-CoV-2가 숙주세포에 침투할 때 바이러스 표면의 스파이크 단백질이 숙주세포막의 안지오텐신전환효소2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)와 결합하여 세포내로 유입된다는 것이 밝혀지면서 혈압 조절을 위해 사용되는 레닌-안지오텐신-알도스테론시스템억제제

(renin-angiotensin aldosterone system inhibitors, RAAS inhibitor) 사용에 대한 우려가 제기되었다. 안지오텐신전환효소억제제(ACE inhibitor, ACEi) 및 안지오텐신II 수용체 차단제(angiotensin II receptor blocker, ARB)가 ACE2를 증가시켜 SARS-CoV-2 감염이 더 쉽게 일어날 가능성이 있다는 것이다. 반면, ACE2는 RAAS 경로에 반대로 작용하여 안지오텐신 1-7을 증가시키는데, 이는 Mas 수용체에 작용하여 심혈관 보호 및 염증과 섬유화를 억제하여 급성호흡부전증후군에 효과를 보여주었다[13]. 국내 보고에서도 RAAS inhibitor가 COVID-19 환자의 급성심장손상에 보호 효과를 보여주었고[6], 국내 건강보험 분석에서도 RAAS inhibitor 복용군에서 코로나 감염과의 연관성은 발견되지 않았다. 고혈압을 비롯한 심혈관질환을 동반한 환자에 대해 국내의 심혈관 관련 주요 학회에서는 이들 약제를 사용하고 있는 경우 투약을 지속할 것을 권고하고 있다[14].

2. COVID-19 환자의 당뇨병 관리

기존의 혈당조절 정도가 COVID-19 환자의 예후에 어떠한 영향을 주는지는 다양하게 보고되고 있지만, COVID-19에 이환된 환자에서 적절한 혈당조절은 주요한 사항으로 권고되고 있다. SARS-CoV-2 감염은 코르티솔과 카테콜아민 등 길항호르몬의 증가로 고혈당을 유발하고 혈당변동성을 증가시키는데, 국내에서도 COVID-19 환자에서 발생한 급성 고혈당 위기가 보고되었다[15]. 경한 COVID-19 환자에서는 평소에 사용하던 혈당강화제를 지속적으로 투약하면서 자주 혈당을 측정하여 필요에 따라 약제를 조정하지만, 중증 환자의 혈당조절을 위해서는 인슐린을 사용하면서 저혈당을 방지하기 위해 주의 깊게 혈당을 감시해야 한다.

메트포르민은 경한 환자에서는 지속적으로 사용하지만 입원환자에서는 주의가 필요하고 패혈증이나 저산소증, 신기능 손상 및 심부전 등을 동반한 중증 환자에서는 젓산증의 위험성을 고려하여 중단이 권고된다[16]. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) 억제제는 중증이거나 소화기 증상을 동반한 경우 체액량 감소 및 케톤산증의 위

험성을 고려하여 중단하는 것이 권고된다. SGLT 2 억제제가 세포내 pH 감소와 혈중 젓산 농도 증가로 바이러스 부하를 감소시킬 수 있다는 주장이 있으나[17] 입증되지 않았다. Glucagon-like peptide-1 수용체길항제는 항염증작용과 동물모델에서 폐의 염증반응을 감소시킨다는 보고가 있으나[18], 중증 환자에서 사용경험이 부족하고, 일부 약제는 신기능 감소 시 중단해야 하며 오심과 구토 등을 유발할 수 있으므로 중증 환자에서 사용은 권고되지 않는다. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)는 중동호흡기증후군을 유발하는 MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus)의 세포유입에 관여하는 수용체로 알려져 있으며[19], DPP-4 억제제가 COVID-19 억제에 도움을 줄 가능성이 제시되었으나 입증되지는 않았다. DPP-4 억제제는 저혈당의 위험이 적고 신기능에 따라 조절해서 사용이 가능하며 일반적으로 부작용이 크게 없는 약제로 사용에 용이한 경구혈당 강하제이며, 국내 건강보험에서 COVID-19 환자 832명을 분석한 결과 DPP-4 억제제는 좋은 임상 결과를 보여주었다[11]. DPP-4 억제제가 COVID-19의 경과에 어떻게 영향을 줄 것인지에 대해서는 향후 대규모 연구가 필요할 것이다. 설펜요소제는 중증환자에서 특히 저혈당 위험이 높으므로 유의하여야 한다. 티아졸리딘디온은 항염증작용이 있으나 임상적으로는 체액저류나 심부전의 악화 위험이 있으므로 혈액동학적으로 불안정한 환자에서는 중단해야 하겠다.

3. 기타 COVID-19 환자에서 고려해야 할 것들

COVID-19는 아직까지 치료약이 개발되지 않은 상태로 검증되지 않은 치료들이 논란이 되기도 하는데, 클로로퀸이나 하이드록시클로로퀸은 인슐린이나 설펜요소제를 사용하는 경우 저혈당의 위험을 증가시킬 수 있다[20]. 항바이러스제인 로피나비어와 리토나비어 등은 고혈당을 유발할 수 있고, 급성호흡부전증후군에서 항염증작용을 위해 사용하는 당류코르티코이드는 인슐린 저항성 악화와 당신생 증가로 급격한 고혈당을 유발하므로 인슐린 용량의 조절과 주의

깊은 모니터링이 필요하다.

COVID-19 환자에서 새롭게 당뇨병이 발생하거나 기존의 당뇨병 환자에서 급격한 대사 이상으로 당뇨병성 케톤산혈증이나 고혈당성고삼투압증후군이 동반되는 것이 보고되었다[21,22]. SARS-CoV-2가 인체에 감염될 때 결합하는 ACE2 수용체는 췌장베타세포, 지방조직, 소장 및 신장에도 발현이 되어 대사에 영향을 줄 수 있으며, SARS-CoV-2가 직접적으로 당뇨병을 악화시키거나 유발할 수 있는 가능성을 제시한다. 향후 새롭게 발생한 당뇨병이 COVID-19 회복 후 지속되는지 또는 사라지는지 추적하고, COVID-19에 의해 발생한 당뇨병이 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병 또는 전혀 다른 양상을 보이는 새로운 특성을 가지는 당뇨병인지 추가적인 연구가 필요할 것이다.

COVID-19는 수개월 동안 세계적 유행이 지속되고 있으며, 집단면역이 실패하거나 지역에 따라서는 유행이 감소하다가 다시 폭발적으로 증가하여 SARS-CoV-2의 생존력과 감염력에 대해 많은 관심과 연구가 이루어지고 있다. 최근 SARS-CoV-2가 숙주를 감염시키기 위해 세포의 ACE2에 결합할 때 사용하는 스파이크 단백질이 세포막을 침투하기 전에는 두꺼운 돌기 형태로 존재하지만, ACE2 수용체에 결합한 후에는 길쭉하면서 단단한 형태로 바뀌며, 이러한 구조 변화가 ACE2 수용체와 결합하기 전에도 나타날 수 있어 이를 통해 바이러스가 물체 표면에서 오래 생존할 수 있으며, 달라진 구조가 면역과 백신을 회피하는 용도로도 활용할 수 있다고 보고하였다[23]. 질병의 유행과 함께 전세계적으로 이루어지고 있는 연구를 바탕으로 현재 진행되고 백신 연구는 물론 치료약제의 개발이 가까운 미래에 결실을 맺기를 기대해 본다.

결론

대한당뇨병학회는 당뇨병이 면역체계에 영향을 주는 대표적인 질환으로 당뇨병 환자에서는 심각한 중증 질환으로 발전할 가능성이 있으므로 COVID-19의 역학적 비상사태에 대해 공식적인 제안을 하였다. 당뇨병, 특히 70세 이

상의 당뇨인에서는 의심 증상이 발견되었을 때 우선적으로 검사를 받을 기회가 주어져야 하며 입원의 기회가 우선적으로 주어져야 함을 제언하였고, 당뇨병 환자를 대상으로 COVID-19 예방을 위한 일반적 지침과 혈당을 비롯한 당뇨병 치료에서 중요한 권고사항을 제시하였다.

당뇨병 환자가 COVID-19에 이환되면 중증으로 진행하거나 사망할 위험성이 증가하게 되므로 적극적으로 혈당을 조절하고, 동반질환을 관리하도록 한다. 환자가 병원을 방문하지 않거나, 당뇨 및 혈압약을 임의로 중단하는 일이 없도록 하며, 입원이 필요한 경우 인슐린을 비롯한 적극적인 혈당조절과 모니터링이 필요하다. 또한, 당뇨병과 COVID-19은 서로 영향을 주는 질병으로 최근 SARS-CoV-2가 췌장 및 대사에 관여하는 조직에 미치는 영향에 대한 연구가 이루어지고 있어 앞으로 나올 결과들이 기대된다.

REFERENCES

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report 186. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200724-covid-19-sitrep-186.pdf?sfvrsn=4da7b586_2 (updated 2020 Jul 24).
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42.
3. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:110-8.
4. COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus

- disease-19: the first 7,755 cases in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect* 2020;11:146. Erratum for: *Osong Public Health Res Perspect* 2020;11:85-90.
5. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care* 2020;43:1399-407.
 6. Chung SM, Lee YY, Ha E, Yoon JS, Won KC, Lee HW, et al. The risk of diabetes on clinical outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study. *Diabetes Metab J* 2020;44:405-13.
 7. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al.; CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020;63:1500-15.
 8. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020;31:1068-77.e3.
 9. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? *Diabetes Care* 2020;43:1408-15.
 10. Maddaloni E, Buzzetti R. COVID-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev* 2020. doi: 10.1002/dmrr.3321. [Epub ahead of print]
 11. Rhee SY, Lee J, Nam H, Kyoung DS, Kim DJ. Effects of a DPP-4 inhibitor and RAS blockade on clinical outcomes of patients with diabetes and COVID-19. medRxiv. 20108555 [Preprint]. 2020 May 23. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.20.20108555v1>.
 12. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323:1775-6.
 13. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-6.
 14. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. *J Card Fail* 2020;26:370.
 15. Kim NY, Ha E, Moon JS, Lee YH, Choi EY. Acute hyperglycemic crises with coronavirus disease-19: case reports. *Diabetes Metab J* 2020;44:349-53.
 16. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:546-50.
 17. Cure E, Cumhuri Cure M. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:405-6.
 18. Viby NE, Isidor MS, Buggeskov KB, Poulsen SS, Hansen JB, Kissow H. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) reduces mortality and improves lung function in a model of experimental obstructive lung disease in female mice. *Endocrinology* 2013;154:4503-11.
 19. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495: 251-4.
 20. Ünübol M, Ayhan M, Guney E. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a patient treated for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2011;17:46-7.
 21. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;164:108166.
 22. Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes

mellitus, DKA, and COVID-19: causality or coincidence?
A report of three cases. *J Med Virol* 2020. doi: 10.1002/
jmv.26339. [Epub ahead of print]
23. Cai Y, Zhang J, Xiao T, Peng H, Sterling SM, Walsh RM Jr,

et al. Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike
protein. *Science* 2020. doi: 10.1126/science.abd4251.
[Epub ahead of print]