

철저한 혈당조절과 심혈관 질환: 최근 발표된 임상연구 결과를 중심으로

인제대학교 의과대학 상계백병원 내과

이우제 · 고경수 · 이병두

Intensive Glucose Control and Cardiovascular Outcomes: Focused on Recent Clinical Trials

Woo Je Lee, Kyung Soo Ko, Byoung Doo Rhee

Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Sanggye Paik Hospital

서 론

심혈관 질환은 제2형 당뇨병 환자의 가장 중요한 사망원 인이며 많은 제2형 당뇨병 환자의 75%가 결국 심혈관 질환으로 사망한다[1]. 당뇨병으로 인한 합병증 발생은 고혈당 정도와 상관 관계가 있으며, 고혈당이 지속되면 당뇨병 환자의 미세혈관 합병증 및 대혈관 합병증 발생이 증가하는 것으로 알려져 있다[2].

제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)[3]과 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)[4]를 통해 혈당을 철저히 조절하면 제1형과 제2형 당뇨병 모두 미세혈관 합병증의 발생을 줄이고 진행 속도를 늦출 수 있음을 확인하였다. 하지만 두 연구 모두 혈당을 철저히 조절한 경우에도 대혈관 합병증 발생은 의미 있게 줄이지 못하였다.

“당뇨병 환자, 특히 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 혈당을 철저히 조절하면 심혈관 질환 발생을 줄일 수 있을까?”라는 질문에 대한 답은 아직 불확실하다. 하지만 최근 이 같은 질문에 일부 답 할 수 있는 연구 결과들[5~9]이 발표되어 많은 관심을 끌고 있다.

본 강좌에서는 최근 발표된 대규모 임상연구 결과를 자세히 살펴보고, 이러한 연구들이 갖는 의미와 연구 결과를 당뇨병 환자 진료에 어떻게 적용할 것인지에 대해 생각해보고자 한다.

본 론

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

ACCORD 연구[5]는 미국 국립보건원(National Institute

for Health) 주관으로 시행되었으며 제2형 당뇨병 환자, 그 중에서도 심혈관 질환 발생의 고위험군 환자를 대상으로 혈당을 철저히 조절했을 때 심혈관 질환 발생을 줄일 수 있을지를 확인하고자 계획된 연구다. 미국과 캐나다의 77개 센터에서 총 10,251이 연구에 참여하였다. 대상자의 평균 나이는 62세, 당뇨병 유병기간은 10년이었고 연구 참여 당시 평균 당화혈색소는 8.3%이었다(Table 1)[10]. 대상자들은 모두 이미 심혈관 질환을 경험했거나 당뇨병 이외 심혈관 질환의 위험인자인 이상지질혈증, 고혈압, 비만, 흡연 중 2가지 이상을 가진 심혈관 질환 발생의 고위험군이었다.

연구의 일차 결과변수는 주요 심혈관 사건(비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 심혈관 질환으로 인한 사망)이었고 이차 결과변수는 일차 결과변수의 각 요소, 모든 원인으로 인한 사망, 미세혈관 합병증 등이었다.

대상자를 표준치료(standard therapy)군과 집중치료(intensive therapy)군으로 배정하여 표준치료군은 당화혈색소 조절 목표를 7~7.9%로 잡았고, 집중치료군은 정상인과 비슷한 정도인 6% 미만으로 잡았다. 혈당조절 목표에 도달하기 위해 모든 경구혈당강하제와 인슐린을 의료진의 판단 하에 자유롭게 사용하였다.

ACCORD 연구는 아쉽게도 계획된 기간보다 17개월 정도 빨리(평균 추적기간 3.5년 만에) 중단되었는데, 중간분석 결과 집중치료군에서 표준치료군에 비해 사망률이 의미 있게 높았기 때문이다. 집중치료군의 경우 257명이 사망하였고(천명 당 14명/년), 표준치료군의 경우 203명(천명 당 11명/년)이 사망하여 표준치료군에 비해 집중치료군의 사망 상대위험도가 22%, 절대위험도가 1.05% 증가하였고 이는 3.5년의 기간 동안 집중치료군 95명 중 1명의 추가사망이 있었음을 의미한다.

연구 종료 시점에서 당화혈색소 중앙값은 집중치료군

Table 1. Differences among the ACCORD, ADVANCE and VADT

Characteristic	ACCORD	ADVANCE	VADT
Baseline data			
Number of participants	10,251	11,140	1,791
Mean age (years)	62	66	60
Sex (male, %)	62	58	97
Body mass index (kg/m ²)	32	28	31
Duration of diabetes (year)	10	8	11.5
Mean HbA _{1c} at baseline (%)	8.3	7.5	9.4
History of macrovascular disease (%)	35	32	40
Duration of Follow-up (year)	3.4	5	6
Intervention			
Target HbA _{1c}	< 6.0	≤ 6.5	< 6.0
Treatment at study completion (%)			
(intensive vs. standard)			
Insulin	77 vs. 55	41 vs. 24	90 vs. 74
Metformin	95 vs. 87	74 vs. 67	60 vs. 55
Secretagogue (sulfonylurea or glinide)	87 vs. 74	94 vs. 62	55 vs. 45
Thiazolidinedione	92 vs. 58	17 vs. 11	72 vs. 62
α-Glucosidase inhibitor	23 vs. 5	19 vs. 13	NA
Incretin	18 vs. 5	NA	NA
Statin	88 vs. 88	46 vs. 48	86 vs. 83
Any antihypertensive drug	91 vs. 92	89 vs. 88	NA
Angiotensin-converting-enzyme inhibitor	70 vs. 72	NA	NA
Aspirin	76 vs. 76	57 vs. 55	94 vs. 91
Outcome (intensive vs. standard)			
Median HbA _{1c} at study end (%)	6.4 vs. 7.5*	6.4 vs. 7.0*	6.9 vs. 8.4*
Death			
From any cause (%)	5.0 vs. 4.0*	8.9 vs. 9.6	NA
From cardiovascular causes (%)	2.6 vs. 1.8*	4.5 vs. 5.2	2.1 vs. 1.7
Nonfatal myocardial infarction (%)	3.6 vs. 4.6*	2.7 vs. 2.8	6.1 vs. 6.3
Nonfatal stroke (%)	1.3 vs. 1.2	3.8 vs. 3.8	2.0 vs. 3.1
New or worsening nephropathy (%)	NA	4.1 vs. 5.2*	NA
Major/severe hypoglycemia (%)	10.5 vs. 3.5*	2.7 vs. 1.5*	21.1 vs. 9.7*
Weight gain (kg)	3.5 vs. 0.4*	0.0 vs. -1.0*	NA
Weight gain > 10 kg since baseline (%)	27.8 vs. 14.1*	NA	NA
Current smoking (%)	9.8 vs. 9.9	8.3 vs. 7.8	NA

*The comparison of the intervention with the standard therapy was significant. HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin; NA, not available. Source: reference [10] with modification.

6.4%, 표준치료군은 7.5%이었다. 연구의 일차 결과변수인 주요 심혈관 사건 발생은 두 군 간에 차이가 없었고 이차 결과변수 중 모든 원인으로 인한 사망과 심혈관 질환으로 인한 사망은 집중치료군에서 의미 있게 많았으나 비치명적 뇌졸중은 차이가 없었고 비치명적 심근경색은 집중치료군에서 의미 있게 적었다. 미세혈관합병증에 대한 결과는 아직 발표되지 않았다.

유해사건으로는 저혈당과 체액저류가 집중치료군에서 의미 있게 많았고 연구시작 3년째에 표준치료군에서는 체중이 0.4 kg 증가한 반면 집중치료군에서는 3.5 kg 증가하였다.

ACCORD 연구는 혈당조절이 심혈관 질환 발생에 미치는 영향에 대한 연구 외에도 혈당을 잘 조절하는 상태에서, 수축기 혈압을 120 mmHg 미만으로 조절하는 것이 140 mmHg 미만으로 조절하는 것에 비해 심혈관 사건을 줄일

수 있는지와, 같은 조건에서 스타틴과 피브레이트 병합 요법이 스타틴 단독 요법에 비해 심혈관 사건 발생을 줄일 수 있는지에 대한 연구가 함께 계획되었다. 혈당에 관련된 연구는 중단되었지만 집중치료군에 속했던 모든 사람들의 혈당 치료를 표준치료군에 맞게 변경한 후 혈압과 지질에 관련된 연구는 계속 진행되고 있다.

또한, ACCORD 연구는 향후 몇 가지의 후속 연구(sub-study)가 계획되어 있는데, 혈당, 혈압, 지질 조절이 당뇨병성 망막병증의 진행에 미치는 영향을 보기 위한 ACCORD-EYE 연구, 인지능력 저하와 뇌의 구조적 변화와의 관계를 확인하기 위한 ACCORD-MIND 연구 및 엄격한 혈당 조절이 골절, 낙상, 골 밀도에 미치는 영향을 확인하기 위한 ACCORD-BONE 연구 등이다.

2. Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-modified release Controlled Evaluation (ADVANCE)

ADVANCE 연구[6]는 호주 National Health and Medical Research Council과 세르비에(Servier)의 후원으로 이루어진 연구이며 연구 설계, 자료 수집, 결과 분석 등은 스폰서와 상관없이 연구자들에 의해 독립적으로 이루어졌다. 이 연구는 심혈관 질환 혹은 미세혈관 합병증을 가지고 있거나, 한 개 이상의 혈관 질환 위험인자를 가진 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 혈당을 철저히 조절했을 때 심혈관질환 발생을 줄일 수 있는지를 확인하고자 계획된 연구다. 아시아, 호주, 유럽, 북미의 20개국, 215센터에서 총 11,140명이 연구에 참여하였다. 연구 시작 당시 대상자의 평균 나이는 66세, 당뇨병 유병기간은 8년이었으며 당화혈색소는 7.5%이었다(Table 1).

연구의 일차 결과변수는 주요 심혈관 사건(심혈관 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)과 주요 미세혈관 사건(신증이나 망막병증의 발생 혹은 진행)을 함께 혹은 따로 분석한 것이었고, 이차 결과변수는 모든 원인으로 인한 사망, 심혈관 원인으로 인한 사망 등이었다.

대상자를 표준치료군과 집중치료군으로 배정하여 표준치료군은 당화혈색소 조절 목표를 각 지역 진료지침에서 권고하는 당화혈색소로 잡았고 집중치료군은 6.5% 이하로 잡았다. 혈당조절을 위해 모든 약물을 자유롭게 이용했던 ACCORD 연구와 달리 ADVANCE 연구에서는 특정 약물을 우선적으로 사용했다. 집중치료군의 경우 글리클라지드(gliclazide-modified release)를 이용해 우선적으로 혈당을 조절하고 혈당조절이 충분치 않으면 우선 글리클라지드 용량을 올린 후 순차적으로 메트포르민, 글리타존, 아카보즈, 인슐린을 추가하거나 용량을 증량하는 방법을 이용하였고 표준치료군의 경우 글리클라지드를 이미 복용하고 있는 경우에는 글리클라지드를 다른 선택요소제로 바꿔 혈당을 조절하였다.

평균 추적 기간은 5년이었고 연구 종료시점에서 집중치료군의 평균 당화혈색소는 6.5%, 표준치료군의 평균 당화혈색소는 7.3%이었다. 연구의 일차 결과변수인 심혈관 사건과 미세혈관 사건을 묶어서 분석했을 때 집중치료군의 18.1%, 표준치료군의 20.0%에서 사건이 발생하여 두 군 간에 유의한 차이가 있었고 이는 혈당을 철저히 조절할 경우 5년 동안 52명 중 1명에서 사건 발생을 줄일 수 있음을 의미한다. 하지만 미세혈관 사건과 대혈관 사건을 따로 분리하여 분석할 경우 미세혈관 사건은 유의한 차이가 있었으나 심혈관 사건에는 차이가 없었다. 집중치료군에서 미세혈관 사건이 유의하게 감소한 것은 새로운 신증의 발생이나 악화가 적었던 것 때문이었다.

ADVANCE 연구에서는 총 1,031명이 사망했고 집중치료군에서 8.9%, 표준치료군에서 9.6%가 사망하여 ACCORD 연구 결과와 달리 두 군 간에 사망률의 차이는 없었다.

유해사건으로는 집중치료군에서 심한 저혈당과 입원 빈도가 유의하게 많았으며 추적 기간 동안 집중치료군의 체중이 표준치료군에 비해 0.7 kg 더 증가하였다.

ADVANCE 연구는 혈당 조절에 관련된 연구 외에도 고정 용량의 안지오텐신 전환효소 억제제(perindopril)와 이노제(indapamide)를 제2형 당뇨병 환자에게 투여했을 때 위약을 투여한 경우와 비교해 심혈관 사건 발생을 줄일 수 있는지에 대한 연구가 함께 시행되었고, 2007년에 결과가 발표되었다[11]. 연구 결과는 초기 혈압이나 기존에 사용하던 항 고혈압 약물에 관계없이 안지오텐신 전환효소 억제제(perindopril)와 이노제(indapamide)를 투여할 경우 모든 원인으로 인한 사망과 심혈관 질환으로 인한 사망이 각각 14%, 18% 감소하는 것으로 나타났다.

3. Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)

VADT[7]는 미국에 있는 20개의 Veterans' Affairs Medical Centers에서 1,791명의 제2형 당뇨병 환자를 모집하여 철저한 혈당 조절이 심혈관 질환을 줄일 수 있는지를 확인하고자 한 연구였고, 2008년 미국 당뇨병학회(68th American Diabetes Association Scientific Sessions)에서 그 결과가 발표되었다. 대상자의 97%가 남자였고, 평균 나이는 60세, 당뇨병 유병기간은 11.5년이였다. 연구 시작 당시 당화혈색소는 9.4%이었다(Table 1). 대상자의 40%가 심혈관 질환의 병력이 있었고 72%가 고혈압이 있었으며 대부분 비만을 동반하였다.

연구의 일차 결과변수는 주요 심혈관 사건(심혈관 질환으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중, 심부전), 허혈로 인한 절단 및 관상동맥질환과 말초혈관질환에 대한 수술이었고 이차 결과변수는 총 사망률, 미세혈관 합병증, 기타 심혈관 질환 등이었다.

대상자를 집중치료군과 표준치료군으로 나누어 당화혈색소 조절 목표를 각각 6% 미만과 8~9% 잡았고 ACCORD 연구와 마찬가지로 혈당을 조절하기 위한 방법으로 모든 경구혈당강하제와 인슐린을 자유롭게 사용하였다. 혈당 조절 외에 두 군에서 동일하게 생활습관 개선(식사 및 운동요법, 금연)을 시행했고 혈압과 지질 조절 및 아스피린 사용으로 혈당 이외의 심혈관 위험인자를 철저히 조절하였다.

추적 관찰은 약 6년간 이루어졌고 연구 종료 시점에서 집중치료군의 평균 당화혈색소는 6.9%, 표준치료군의 평균 당화혈색소는 8.4%이었다. 심혈관 사건은 표준치료군의 29.3%, 집중치료군의 25.9%에서 발생하여 차이가 없었고 사망률도 차이가 없었다. VADT 역시 미세혈관 합병증에 대한 결과는 아직 발표되지 않았다.

저혈당이 앞의 두 연구에 비해 많아 집중치료군의 21%, 표준치료군의 10%에서 의료진의 도움이 필요한 심한 저혈당이 있었으며 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

VADT는 아직 논문으로 출간되지는 않았으며, 향후 9년간 관찰연구를 지속하기로 예정되어 있다.

4. UKPDS 10-Year Follow-Up

2008년 9월에 열린 제44회 유럽 당뇨병 학회(44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes)에서 UKPDS 대상자를 장기간 추적 관찰한 결과가 발표되었다[8]. 1998년 첫 결과가 발표된 UKPDS는 5,102명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 철저한 혈당조절이 미세혈관 합병증과 대혈관 합병증을 줄일 수 있는지를 확인하였다[4,12]. 1997년 연구 종료 시 당화혈색소는 표준치료군의 경우 7.9%이었고 집중치료군의 경우 7.0%이었다. 표준치료군에 비해 집중치료군에서 미세혈관 합병증은 유의하게 감소했으나 메트포르민을 투여했던 일부 비만인 환자[12]를 제외하고는 심근경색증이나 모든 원인으로 인한 사망률에 유의한 차이가 없었다(Table 2)[4]. 연구 종료 후 대상자들을 지속적으로 추적 관찰하였는데, 연구 종료 시 차이를 보였던 당화혈색소 수치는 연구가 종료되고 1년이 안되어 차이가 사라졌다. 연구 종료 10년이 지난 올해 발표된 결과를 보면 과거 치료 방법(설폰요소제, 인슐린, 메트포르민 여부)에 상관없이 집중치료군에서 표준치료군에 비해 심근경색과 모든 원인으로 인한 사망이 모두 의미 있게 감소하였다(Table 2). 이는 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 했던 DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) 연구[13]와 비슷한 결과로 DCCT[3] 또한 연구 종료 당시에는 철저한 혈당 조절이 심혈관 질환 발생을 줄일 수 없었으나 약 11년의 추적 관찰 후 분석 결과에서는 초기에 혈당을 철저히 조절했던 군에서 심혈관 질환 발생과 심혈관 질환으로 인한 사망이 유의하게 감소하였다.

흥미로운 사실은 초기에 혈당을 철저히 조절했던 경우에

는 10년 후에도 미세혈관합병증을 유의하게 줄일 수 있었던 반면, 혈압을 철저히 조절한 경우에는 1997년 연구 종료 시에는 미세혈관 합병증을 유의하게 줄였으나[14] 10년 후에는 차이를 보이지 않았다[15]. 이러한 결과는 혈당 조절과 혈압 조절은 서로 다른 기전을 통해 당뇨병 합병증 발생에 영향을 미칠 가능성을 시사하는 것이다

5. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patient with Type 2 Diabetes (Steno-2)

Steno-2 연구[9,16,17]는 덴마크 Steno 당뇨병 센터에서 제2형 당뇨병 및 미세단백뇨를 가진 160명을 대상으로 철저한 혈당 조절과 함께 다른 교정 가능한 심혈관 질환의 위험인자를 철저히 조절하는 것이 심혈관 사건 발생에 미치는 영향을 확인한 연구다. 연구 시작 당시 대상자의 평균 나이는 55세였고 당뇨병 유병기간은 5.5~6년이었다. 집중치료군의 경우 철저한 혈당 조절과 함께 생활습관 개선, 레닌-안지오텐신 억제제, 지질 강하제 및 아스피린을 사용해 심혈관 위험인자를 적극적으로 조절하였다. 연구 당시 표준치료군과 집중치료군의 치료 목표는 Table 3과 같다[17]. 2003년에 발표된 결과는 7.8년 동안 집중치료를 시행한 군에서 표준 치료를 시행한 군에 비해 미세혈관합병증과 심혈관 질환 발생이 의미 있게 감소함을 보여주었다[17]. 이후 두 군을 평균 5.5년 동안 더 추적 관찰한 결과, 과거 집중 치료를 시행했던 군에서 표준 치료를 시행했던 군에 비해 심혈관 사건 발생, 모든 원인으로 인한 사망, 심혈관 질환으로 인한 사망을 모두 의미 있게 줄였다[9]. 연구 시작 후 평균 7.8년째에는 집중치료군의 평균 당화혈색소가 7.9%, 표준치료군의 당화혈색소가 9.0%이었으며 평균 13.3년이 지난 후에는 각각 7.8%, 8.1%이었다. 비록 관찰종료 시점(13.3년)에서는 두군 사이에 당화혈색소, 혈압, 지질 지표 등에 큰 차이가 없었지만 추적 관찰 기간 동안에는 모든 지표에 차이가 지속되었을 것으로 추정된다.

Table 2. Outcomes for patients in UKPDS in 1997 and after 10-year follow-up

Outcome	Relative risk reduction in 1997 (%)	P value	Relative risk reduction after 10-year (%)	P value
Sulfonylurea / insulin group				
Microvascular disease	25	0.0099	24	0.001
Myocardial infarction	16	0.052	15	0.01
Death from any cause	6	0.44	13	0.007
Metformin group				
Microvascular disease	29	0.19	16	0.31
Myocardial infarction	39	0.01	33	0.005
Death from any cause	36	0.011	27	0.002

Source: reference[4,8,12].

Table 3. Treatment goals in Steno-2 study

Variables	Conventional therapy		Intensive therapy	
	1993~1999	2000~2001*	1993~1999	2000~2001
Systolic blood pressure (mmHg)	< 160	< 135	< 140	< 130
Diastolic blood pressure (mmHg)	< 95	< 85	< 85	< 80
Glycosylated hemoglobin (%)	< 7.5	< 6.5	< 6.5	< 6.5
Fasting serum total cholesterol (mg/dL)	< 250	< 190	< 190	< 175
Fasting serum triglycerides (mg/dL)	< 195	< 180	< 150	< 150
Treatment with ACE inhibitor irrespective of blood pressure	No	Yes	Yes	Yes
Aspirin therapy				
For patients with known ischemia	Yes	Yes	Yes	Yes
For patients with PVD	No	No	Yes	Yes
For patients without CHD or PVD	No	No	No	Yes

*Recommendations of the Danish Medical Association were revised in 2000. ACE, angiotensin-converting enzyme; CHD, coronary heart disease; PVD, peripheral vascular disease. Source: reference[17].

6. 연구결과의 의미와 분석

제2형 당뇨병 환자, 그 중에서도 심혈관 질환 발생 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 세 개의 연구 결과(ACCORD, ADVANCE, VADT)는 철저한 혈당조절이 심혈관 사건 발생을 줄일 수 없다는 결론을 보여주었다.

VADT 결과는 아직 논문으로 발표되지 않아 세부 사항을 정확히 파악하기 어렵지만 세 연구는 몇 가지 점에서 차이가 있었다(Table 1). 유병기간, 연구 시작 당시의 당화혈색소, 신체질량지수 및 사용한 약물이 조금씩 달랐다. 각 연구에서 군 간에 항 고혈압약제, 스타틴, 아스피린을 사용한 정도는 비슷했으나, ADVANCE 연구의 경우 대상자의 약 절반만이 스타틴과 아스피린을 복용한 반면 ACCORD와 VADT 연구에서는 대상자의 75% 이상이 스타틴과 아스피린을 복용했다. 체중 변화에도 차이가 있었다. ACCORD 연구의 경우 집중치료군에서 표준치료군에 비해 체중이 약 3 kg 더 증가했고 집중치료군의 28%, 표준치료군의 14%에서 10 kg 이상의 체중증가가 있었다. 하지만 ADVANCE 연구의 경우 집중치료군은 체중에 변화가 없었고 표준치료군은 오히려 체중이 약간 감소하여 두 군 간에 0.7 kg의 차이를 보였다. VADT는 체중에 대한 자료는 아직 발표되지 않았다.

연구 대상에도 차이가 있어 ACCORD와 VADT는 북미(미국, 캐나다)에서만 대상자를 모집한 반면 ADVANCE는 아시아, 호주, 유럽, 북미에서 다양한 사람들이 참여하였다. 연구의 일차 결과변수도 달랐는데, ACCORD와 VADT는 연구의 일차 결과변수가 심혈관 사건이었던 반면 ADVANCE 연구의 일차 결과변수에는 심혈관 사건뿐 아니라 미세혈관 사건이 포함되어 있었다.

혈당 조절 방법의 경우 ACCORD와 VADT는 혈당 조절 목표 달성을 위해 모든 약물을 자유롭게, 적극적으로 사용하였

고 특히 인슐린과 글리타존 사용이 많았다. 반면 ADVANCE 연구에서는 집중치료군의 경우 특정 설폰요소제인 글리클라지드(gliclazide-modified release)를 90% 이상에서 사용하였고 순차적으로 설폰요소제 용량을 증량하거나 다른 약물을 추가하는 점진적인 방법을 이용했다. 혈당조절속도에도 차이가 있어 ACCORD 연구의 집중치료군의 경우 치료 시작 4개월 만에 당화혈색소가 1.4% 감소했고 1년째에는 두 군 간에 당화혈색소 차이가 안정된 정도에 도달해 연구가 종료될 때까지 지속되었다. 하지만 ADVANCE 연구에서는 당화혈색소 절대치가 6개월에 0.5%, 12개월에 0.6% 감소했으며[18] 두 군 간의 혈당 조절에 차이가 나타나는데 2~3년이 걸렸다.

ACCORD 연구의 경우 다른 두 연구와 달리 집중치료군에서 표준치료군에 비해 사망률이 증가하는 결과를 보였는데 이와 같은 결과가 나타난 이유에 대해서는 몇 가지 가능성을 추정해볼 수 있다.

첫째, 두 군 간에 사망률에 차이가 난 것은 잘못된 관찰이며, 추적관찰을 지속한다면 사라질 수 있었을 가능성이 있다. 두 군 간의 사망률은 1~2년 후 차이가 나기 시작했지만 연구시작 3년 후부터는 집중치료군에서 일차 결과변수 발생이 적어지는 경향을 보였으며 이는 주로 집중치료군에서 비치명적 심근 경색의 발생이 적었기 때문이었다. 비록 심혈관 질환이나 모든 원인으로 인한 사망은 집중치료군에서 유의하게 많았고 일차 결과변수의 차이가 통계적으로 유의하지는 않았지만, 만일 연구가 사망률 차이로 조기에 중단되지 않고 좀 더 오랜 기간 지속되었다면 조금은 다른 결과가 나타났을 가능성도 있을 것이다. 하지만 어찌되었든 철저한 혈당조절로 인한 이점이 나타나기까지는 수년의 시간이 필요하며, 그 기간 동안에는 사망률 증가가 있을 수 있음을 고려해야 한다. 또한 집중치료군에서 비치명적 심근 경색의 발생은 적었지만 사망률이 높았기 때문에 집중치료군에서 심근

경색이 발생할 경우에는 오히려 치명적인 심근경색이 발생하여 사망률을 높일 가능성도 있을 것이다.

둘째, 연구 결과는 사실이며 고위험군의 당뇨병 환자를 대상으로 혈당을 너무 낮출 경우 사망률이 증가할 가능성이 있다. 하지만 연구 대상이나 연구 목적 등에서 차이가 있긴 하더라도 역시 심혈관 질환 발생의 고위험군이 대상이었던 ADVANCE나 VADT에서는 집중치료군과 표준치료군 사이에 사망률에 유의한 차이가 없었다. 또한 ADVANCE 연구 대상자 중 ACCORD 연구 대상과 비슷한 당화혈색소를 가졌던 사람을 포함한 하위 분석에서 철저한 혈당조절이 심혈관 사건에 나쁜 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 따라서 아직까지는 고위험 군의 당뇨병 환자를 대상으로 혈당을 철저히 조절하는 것이 사망률을 증가시킬지에 대해서는 확실한 결론을 내리긴 어렵다.

셋째, 혈당을 철저히 조절한 것 외에 치료와 관련된 다른 요인들이 사망률 증가에 영향을 미쳤을 가능성이다. 집중치료군의 사망률 증가에 기여했던 요인으로 당화혈색소가 감소한 정도(magnitude), 당화혈색소가 감소한 속도, 사용한 약물의 개수, 종류 및 용량의 차이, 약물 간의 상호작용, 저혈당, 체중 변화 등이 제시되었다. 실제 집중치료군에서 표준치료군에 비해 여러 종류의 약에 노출되었고 약물용량이나 약물 개수도 자주 변경하였으며 3가지의 경구약물과 인슐린을 함께 사용한 경우도 많았다. 또한 표준치료군에 비해 집중치료군에서 의학적 도움이 필요한 심한 저혈당이 3배 더 많았고, 체액저류도 의미 있게 많았으며, 체중도 더 많이 증가하였다. 체중증가는 집중치료군에서 인슐린, 설폰요소제, 글리타존 등의 사용이 많았던 것이 일부 영향을 주었을 것으로 추정되는데, 체중이 증가하면 혈당과 혈압을 올리고 이상지질혈증과 심혈관 질환 발생을 증가시킬 수 있다. 하지만 하위 분석 결과 체중 변화가 사망률 증가에 영향을 주지는 않는 것으로 분석되었다. ACCORD 연구에서는 심한 저혈당의 발생 또한 사망률 증가와 관련이 없는 것으로 분석되었는데 이와는 달리 VADT에서는 심한 저혈당이 심혈관 사건의 증가와 관련이 있는 것으로 분석되었다.

약물 사용과 관련해서는 로시글리타존(rosiglitazone)이 심근경색 및 심혈관 질환으로 인한 사망을 증가시킨다는 메타분석 결과[19]와 관련해 로시글리타존 사용이 연구 결과에 영향을 미쳤는지에 대해 관심이 집중되었다. ACCORD 연구의 경우 로시글리타존 사용이 사망률에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었고 대상자 중 많은 사람이 로시글리타존을 사용했던 VADT의 경우에도 하위 분석을 통해 로시글리타존 사용이 심혈관 질환 발생에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다. 하지만 약물의 경우 실제로 환자들이 약물을 어떻게 복용했는지를 확실하게 파악할 수 없고, 혈당을 조절하기 위해 약물이 자주 변경되었으며 여러 약물이 높은 용량으로 함께 사용되는 등 너무나 복잡한 치료가 시행되었

기 때문에 미처 발견하지 못한 약물의 영향이 존재할 가능성을 완전히 배제하기는 어려울 것으로 보인다. 또한 ACCORD와 VADT 모두 연구 목적 자체가 특정 약물이 심혈관 질환에 미치는 영향을 보기 위한 것이 아니었으므로 직접적인 인과 관계를 설명할 수는 없으며 이에 대해 명확한 결론을 내릴 수는 없을 것이다. 로시글리타존과 심혈관 질환과의 관계에 대해서는 현재 진행중인 연구[20,21] 결과가 나오면 좀 더 분명한 결과를 확인할 수 있을 것이다. 결론적으로 지금까지의 분석 결과로는 ACCORD 연구에서 치료와 관련된 특정 요인이 사망률을 높였다고보다는 혈당을 정상 수준으로 낮추려는 치료 전략 자체가 문제였던 것으로 생각되고 있다.

한편, ACCORD나 VADT의 경우 하위분석을 통해 철저한 혈당 조절이 심혈관 사건 발생에 도움이 되거나 해가 될 수 있는 몇 가지 경우를 확인할 수 있었다. ACCORD 연구의 경우 연구 참여 전에 심혈관 질환 병력이 없었거나 당화혈색소가 8% 이하였던 사람들의 경우 치명적 및 비치명적 심혈관 사건이 더 적었다. VADT의 경우에는 당뇨병 유병기간이 긴 것과 저혈당이 많이 발생한 것이 철저한 혈당조절의 이점을 상쇄시키며, 심한 저혈당은 이후 3개월 내에 심혈관 사건 발생을 예측하는 인자인 것으로 분석되었다. 이러한 분석 결과는 연구 참여 당시 당뇨병 유병기간이 짧고, 혈당이 높지 않으며, 심혈관 질환의 병력이 없으면서 연구 기간 중 심한 저혈당이 없는 경우에는 철저한 혈당조절로 인한 이점이 있을 것임을 시사한다. 하지만 이러한 분석 결과 역시 미리 정해진 연구 목적이 아니라 하위 분석 결과이므로 단지 추정만 가능할 뿐이며 향후 이를 확인하기 위한 연구가 필요하다. 향후 ACCORD 연구 결과에 대한 좀 더 자세한 분석을 통해 어떤 특정 약물의 조합이나 동반된 특정 위험 요인이 사망률 증가에 기여했는지를 확인할 수 있다면 철저한 혈당 조절을 통해 심혈관 질환 측면에서 이득 혹은 손해를 얻을 수 있는 가능성이 큰 환자군을 추정하는데 도움을 얻을 수 있을 것이다[10].

ACCORD, ADVANCE, VADT와 달리 철저한 혈당 조절이 심혈관 사건 발생을 줄인다는 결과를 보인 UKPDS 추적 연구나 Steno-2 연구의 경우는 앞의 세 연구와 연구 대상에 차이가 있었다. ACCORD, ADVANCE, VADT는 유병기간이 길고 심혈관 질환 발생의 고위험 군인 당뇨병 환자가 대상이었던 반면 UKPDS 연구는 새로 진단받은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하였고 Steno-2 연구는 대상자의 나이가 비교적 젊고(평균 55세), 유병기간이 6년으로 비교적 짧았으며 연구 시작당시 심혈관 질환이 있던 사람이 적었다. 혈당 조절 정도에도 차이가 있었는데, UKPDS는 연구 종료 시 집중치료군의 당화혈색소가 7%, Steno-2의 경우 연구 시작당시 목표였던 6.5%를 많이 초과한 7.8%이었으며 6.5% 미만의 목표에 도달한 사람이 20%를 넘지 않았다.

UKPDS 추적 연구 결과를 통해 알 수 있는 사실은 당뇨병을 처음 진단받은 사람을 대상으로 혈당을 철저히 조절할 경우 치료를 시작한 후 몇 년간은 혈당을 낮추는 것이 심혈관 사건 발생에 미치는 영향이 미미하지만 장기적으로는 심혈관 사건을 줄일 수 있다는 것이다.

DCCT, UKPDS, ADVANCE 연구 등을 통해 혈당을 적극적으로 조절하는 것이 미세혈관합병증 발생을 줄이는 것은 분명해 보이나 대혈관 합병증에 대한 영향이 분명치 않은 것은 아마도 혈당 이외에 당뇨병에 자주 수반되는 고혈압, 이상지질혈증, 과 응고경향 등이 부가적인 영향을 미치기 때문으로 생각되고 있다. 당뇨병 환자를 대상으로 혈압을 조절하고, 스타틴과 항 혈소판 제제를 사용하여 지질 이상과 과 응고상태를 교정하면 심혈관 위험을 줄일 수 있다는 많은 근거가 있으며 Steno-2 연구 결과는 혈당과 함께 심혈관 질환의 위험 요인을 철저히 관리하는 것이 심혈관 사건 발생을 줄일 수 있음을 보여준 것이다. ACCORD, ADVANCE, VADT는 비록 철저한 혈당조절을 통해 심혈관 사건 발생을 줄이지 못했지만 ACCORD 연구에서 나타난 사망률은 새로 진단받은 젊은 당뇨병 환자가 대상이었던 UKPDS 연구에서 나타난 사망률보다 오히려 낮은 것이었다. 또한 ADVANCE나 VADT의 경우에도 기존 연구 결과를 통해 연구 시작 전 예상했던 것 보다 심혈관 사건 발생이 적었다. 이는 세 연구에서 이전의 연구들에 비해 혈압 조절, 스타틴과 아스피린 사용 같이 심혈관 질환의 예방을 위한 중요한 조치를 함께 시행한 것이 기여했을 가능성이 있다.

결 론

ACCORD, ADVANCE, VADT를 통해 이미 심혈관 질환을 경험했거나 심혈관 질환 위험인자를 가진 고위험군 당뇨병 환자의 경우 비교적 짧은 기간 동안 혈당을 철저히 조절하는 것만으로는 심혈관 질환에 대한 이득을 기대하기 어렵다는 사실을 확인하였다. 이들과 달리 UKPDS 추적 연구 결과와 Steno-2 연구를 통해 당뇨병을 처음 진단받았거나 비교적 젊고 유병기간이 짧은 당뇨병 환자의 경우 철저한 혈당 조절 혹은 혈당조절과 함께 심혈관 위험 요인을 철저히 조절하는 것이 장기적으로 심혈관 사건을 감소시킬 수 있다는 결과를 얻었다.

미세혈관합병증과 관련해서는 ADVANCE 연구를 통해 철저한 혈당조절이 미세혈관 합병증을 줄일 수 있다는 사실을 다시 한 번 확인하였다. 이 역시 심혈관 사건을 줄인 것 못지않게 중요한 의미를 갖는다고 할 수 있는데, 신장기능 이상은 곧 미래에 심혈관 질환이나 당뇨병 환자의 사망과 강한 연관성을 가지고 있기 때문이다.

앞에서 기술한 모든 연구 결과들을 종합해보면, 제2형 당뇨병 환자에게 혈당 조절은 여전히 매우 중요하며 환자

의 특성에 따라 치료방법을 달리해야 할 것으로 보인다. 당뇨병 유병기간이 길고 심혈관 사건 발생의 고위험 군인 경우에는 혈당을 철저히 조절하는 것이 심혈관 사건을 줄이는데 도움을 주지 못할 것으로 보이며 이러한 특성을 가진 환자들의 경우 당화혈색소 조절 목표를 7% 정도에 맞추는 것이 적절할 것으로 보인다. 반면 당뇨병 유병기간이 짧고 심혈관 질환이 없는 초기 당뇨병 환자의 경우에는 혈당을 적극적으로 조절하는 것이 장기적으로 심혈관 사건을 줄이는데 이점이 있을 것으로 보인다. 하지만 어느 정도까지 혈당을 낮추는 것이 좋을지에 대해서는 아직 명확한 자료는 없으며 이에 대한추가 연구가 필요하겠지만 적어도 당화혈색소 조절 목표를 7.0% 이하로 잡는 것은 무리가 없을 것으로 보인다.

또 한 가지 중요한 사실은 제2형 당뇨병 환자에 대한 포괄적인 치료는 혈당 조절뿐 아니라, 식사 및 운동요법, 금연, 과체중이거나 비만인 경우 체중감량과 함께 적극적인 혈압과 지질 조절, 항 혈소판 제제 사용을 포함해야 한다는 것이다. 이는 유병기간이나 심혈관 질환 유무에 상관없이 금기증이 없는 한 모든 환자에게 적용되어야 할 것으로 생각한다.

이상 최근 발표된 여러 연구결과를 통해 당뇨병 환자를 대상으로 혈당 혹은 심혈관 위험인자를 조절하는 것이 심혈관 질환 발생에 미치는 영향을 살펴보았다. 하지만 아직도 이와 관련해 확실한 답을 하기는 어렵다고 생각한다. 현재 진행 중인 연구들[21~23]을 포함해 향후 좀 더 많은 연구 결과가 축적되어 제2형 당뇨병 환자의 심혈관 질환을 예방하거나 줄일 수 있는 방법에 대해 좀 더 확실한 답이 제공될 수 있게 되길 기대한다.

참 고 문 헌

1. Harris MI, Entmacher PS: Mortality from diabetes. In: Harris MI, Hamman RF ed. Diabetes in America. pp1-48, Washington, DC, US Government Printing Office, Publication #NIH85-1468, 1995
2. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 141:421-431, 2004
3. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329:977-986, 1993
4. 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* 352:837-853, 1998
5. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008
6. 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, Bompont 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* 358:2560-2572, 2008
7. Duckworth WC: Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes - The VA Diabetes Trial. In American Diabetes Association, 68th Scientific Sessions, San Francisco, CA, 2008
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 359:1577-1589, 2008
9. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:580-591, 2008
10. Dluhy RG, McMahon GT: Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 358:2630-2633, 2008
11. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B: Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 370:829-840, 2007
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-865, 1998
13. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643-2653, 2005
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 317:703-713, 1998
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR: Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 359:1565-1576, 2008
16. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 353:617-22, 1999
17. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383-393, 2003
18. Cefalu WT: Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 358:2633-2635, 2008
19. Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 356:2457-2471, 2007
20. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H, Komajda M, Gubb J, Biswas N, Jones NP: Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia* 48:1726-1735, 2005
21. Magee MF, Isley WL; BARI 2D Trial Investigators: Rationale, design, and methods for glycemic control in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Am J Cardiol* 97:20G-30G, 2006
22. Milicevic Z, Raz I, Strojek K, Skrha J, Tan MH, Wyatt JW, Beattie SD, Robbins DC: Hyperglycemia and its effect after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (HEART2D) study design. *J Diabetes*

- Complications 19:80-87, 2005
23. Origin Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, Ryden L, Bosch J: Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). Am Heart J 155:26-32, 2008