



당뇨병 전단계 및 고위험군 관리와 과학적 근거

전 기 흥* | 아주대학교 의과대학 예방의학교실

Evidence-based management and treatment of high-risk individuals with pre-diabetes

Ki Hong Chun, MD*

Department of Preventive Medicine and Public Health, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

*Corresponding author: Ki Hong Chun, E-mail: ajoujkh@ajou.ac.kr

Received August 9, 2011 · Accepted August 23, 2011

The prevalence of type 2 diabetes (T2DM) has increased dramatically during the last decade, especially in Asian population. The control of hyperglycemia is very important for diabetes patients. Prevention of T2DM should be a major public health goal because of its substantial effect on health. Treatment of high-risk individuals with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to prevent T2DM has important medical, economic, social, and human implications. Identifying risk factors affecting transition diabetes is thus very important. Having defined a patient population at high-risk for developing diabetes, the intensive intervention of diet, physical activity, lifestyle modification, and drug therapy (metformin) can substantially affect the delay and prevention of T2DM. Tight glucose control has the potential to reduce the incidence and prevalence of T2DM.

Keywords: Impaired fasting glucose; Impaired glucose tolerance; Prediabetes state; Evidence-based intervention

서 론

당뇨병은 우리나라의 주요 사망 원인이고, 전 세계적으로 특히 아시아인에서 지속적으로 증가하고 있다[1]. 미국 National Health and Nutrition Examination Survey (2003-2006)의 20세 이상 공복혈당장애(impaired fasting glucose, IFG) 유병률은 21.1%이었고, 당뇨병 유병률은 10.7%(남자 11.2%, 여자 10.2%, 1,790만 명)이었다. 또 2007년에 160만 명이 새롭게 당뇨병이 발생했다고 보고하고 있다[2]. OECD 국가별 20-79세 연령표준화 당뇨병 유병

률은 멕시코가 10.8%로 가장 높으며, 우리나라는 7.9%로 비교적 높은 편이다[3]. 우리나라 IFG 유병률은 2007년 15.7%, 2008년 21.4%, 2009년 20.3%로 미국과 비슷한 수준이다[4].

당뇨병 진행 과정에 있는 중간 단계를 위험 영역으로 인정한다는 가정 하에 혈당 단계를 세 단계로 구분할 수 있다. 정상 혈당 수준, 당뇨병 혈당 수준과 이 둘 사이에 있는 당뇨병 전단계(pre-diabetes) 고혈당 수준이다. 이 수준은 당뇨병과 관련된 합병증으로 발전하는 위험이 정상 수준과는 다른 것이 중요한 차이이다. 정상인과 당뇨병 사이에 존재하

© Korean Medical Association

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.

는 IFG와 내당능장애(impaired glucose tolerance, 이하 IGT)가 당뇨병 전단계에 해당한다. 당뇨병으로 발병 가능성이 높은 고위험에 해당하기 때문에 당뇨병을 예방하기 위한 표적으로 최근에 많은 관심을 받는 단계이다.

당뇨병 전단계의 예방 중재방안에 대한 과학적 근거

IFG와 IGT는 당뇨병이 발병할 위험이 정상인보다 5-17배 높은 것으로 알려져 있다[5-7]. 또 전 세계 다양한 지역의 인구를 대상으로 IGT에서 당뇨병으로의 이행을 주제로 수행한 연구에서 연간 2-14%의 발생률을 보였다[8,9]. 따라서 당뇨병으로 진행하기 전에 적극적으로 중재해야 하는 전 임상적 단계로서 중요한 의미를 가진다.

이에 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)에서는 IFG와 IGT에서 5-10%의 체중감량 및 하루 30분 이상의 규칙적인 운동 등 생활습관을 개선하도록 권고하고 있으며, 60세 미만, 체질량지수(Body mass index BMI) 35 kg/m² 이상, 당뇨병 가족력, 중성지방 증가, 고밀도지단백 콜레스테롤 감소, 고혈압, 당화혈색소 6.0%를 초과하는 경우에는 생활습관 개선뿐만 아니라 메트포르민(metformin) 약물치료를 권장할 수 있다[10].

IGT를 가진 사람을 대상으로 한 다기관 일차예방 연구인 미국의 당뇨병 예방 프로그램(Diabetes Prevention Program, DPP)은 27개의 임상센터가 집단검진 대상자 158,000명 중 30,000명에 대하여 경구 당부하검사(oral glucose tolerance test, OGTT)를 하여 IGT를 가진 사람을 가리고 공복혈당 95-125 mg/dL인 3,234명을 세 개의 중재군(약물중재군, 생활습관 변화군 및 위약군)에 무작위 배정한 후 평균 2.8년을 추적하였다[11-13]. 약물중재를 통한 당뇨병 예방 효과는 1,073명의 메트포르민을 투여한 군(850 mg 하루 두 번)과 간단한 생활습관 상담을 한 위약군(n=1,082명)에서의 당뇨병 발생을 비교하는 이중맹검 설계로 보였다. 메트포르민은 위약군에 비해 당뇨병 발생을 31%(95% confidence interval [CI], 17-43%) 감소시켰고 절대 위험 감소(absolute risk reduction)는 3.2/100 인년

이었다. 또 DPP 생활습관 변화 중재군과 비교해 보면, 체질량지수(body mass index, BMI)가 낮은 군과 60세 이상의 노년층에서는 메트포르민이 생활습관 중재보다 덜 효과적이었다. 생활습관 중재는 메트포르민보다 39% 더 의미있게 효과적인 것으로 나왔다. 당뇨병 발생 3년 생명표에 의한 누적발생률을 보면 위약, 메트포르민과 생활습관 중재가 각각 28.9%, 21.7%, 14.4%이었다.

아카보스(acarbose)의 당뇨병 발생 예방 효과를 본 연구가 캐나다와 유럽에서 다기관 시험연구로 시도되었다[14]. The Study to Prevent NIDDM이라 불렸으며, World Health Organization 기준에 의한 IGT를 가진 사람 총 1,492명을 대상자로 하였고 평균 3.3년간 추적하였다. 아카보스 투여(100 mg 하루 세 번)군과 위약군으로 무작위 배정하였고, 최종 23.9%가 탈락하였다. 아카보스는 당뇨병 발생 위험을 25% (95% CI, 0.63-0.90) 줄였으며, 절대위험도 감소는 9.1/100 인년이였다. 또 IGT에서 정상 내당능으로의 전환이 유의하게 증가한 결과를 보였다.

IGT와 IFG는 당뇨병과 심혈관질환 발생의 위험요인으로 간주한다[15]. IGT를 가진 사람은 대혈관질환의 위험이 높고 고혈압, 이상지질혈증, 복부비만 등 심혈관질환의 위험요인과 깊이 관련되어 있다[16,5]. 활동에 문제가 없는 건강한 개인이더라도 이런 요인들을 종합한 위험 영역에 들게 되면 향후 건강 예후를 판단함에 있어 중요한 의미를 부여한다[17].

핀란드 당뇨병 예방 연구(Finnish Diabetes Prevention Study, DPS)에서는 집중적인 식이와 신체활동 중재가 제2형 당뇨병이나 IGT를 가진 사람의 심혈관질환 진행을 예방하거나 지연시킬 수 있는지를 연구하였다[18,19]. 두 번의 OGTT에서 과제중이면서 IGT를 가진 522명을 중재군과 대조군에 무작위 배정하였다. 중재군의 목표는 체중을 5% 감소하고 포화지방을 에너지 섭취량의 30% 이하로 줄이는 것이다. 중재군은 27명으로 3.2/100 인년이었고, 대조군은 59명으로 7.8/100 인년이였다. 생활습관 중재군은 당뇨병 발생이 58% 감소하는 것을 관찰하였다. 생활습관 목표를 달성한 사람이 그렇지 못한 사람보다 당뇨병 발생이 낮았다. 또 중재군의 체중 감소가 대조군 0.8 kg보다 많은 4.2 kg이

었다. 이것은 적절한 체중 감량이 당뇨병 발생률을 감소시킴을 보여 주었고, 처음보다 체중이 5% 감소한 사람의 위험 감소가 가장 컸다는 것을 보여주었다. 또 체중 감소 목표를 달성하지 못했지만 운동 목표(일주일에 4시간 이상)를 달성한 사람도 당뇨병 발생이 의미있게 적었다. 이 연구결과와 식이와 신체활동으로 인한 적절한 체중 감량이 궁극적으로 당뇨병 발생을 줄여준다는 사실을 말하므로 매우 중요한 결과이다.

앞서 언급한 DPP 연구에서 생활습관 변화 군은 식이, 운동을 통한 체중 감량을 목표로 주 1회 혹은 격주로 담당자를 만나도록 하였으며 총 16번의 집중적인 교육과 실행을 하였다. 대조군은 생활습관 변화에 대한 교육자료를 가지고 연간 단위의 교육 모임을 가졌다. 집중적인 생활습관 중재군에서 당뇨병 발생이 58% 적었다. 체중 감량이 대조군의 0.1 kg에 비해 평균 5.6 kg이었으며 74%에서 목표인 7% 감량을 달성하였다.

Pan 등[20]은 중국 북부 다경에서 110,660명의 남녀 중 IGT를 가진 577명을 선발하여 식이, 육체 운동, 둘 다 모두, 대조군으로 나누어 해당 일차보건기관에 무작위 배분하고 같은 보건기관은 같은 중재를 수행하도록 하였다. BMI가 25 kg/m² 이상인 사람은 23 kg/m²까지 감량하도록 하였다. 6년 간 수행하였으며 모든 사람을 대상으로 당부하 검사를 매 2년마다 하였고, 6년 동안 대조군에 비해 모든 중재군의 당뇨병 발생률이 의미 있게 낮았다. BMI와 공복혈당 수준을 통제하고 31-46% 정도 발생률이 낮아진 것으로 나왔다. 중재에 따라 절대 위험도 감소가 100명당 5.7-6.1이었다. 이 결과는 생활습관 변화 중재가 당뇨병을 지연하거나 예방할 수 있다는 믿을 수 있는 자료를 제공한다.

당뇨병 환자의 혈당조절 원칙 및 위험요인 관리방법의 과학적 근거

당뇨병의 일차예방을 위해서는 당 내인성(glucose intolerance)의 자연사와 위험요인에 대한 이해가 필요하다. 당뇨병의 위험요인들 중에서 제2형 당뇨병 발생을 줄이기 위한 일차예방 대상 요인은 비만 관련 요인, 신체적 활동과 식

이 관련 변수들을 들 수 있을 것이다. 특히 당뇨병 위험이 높은 인구학적 특성을 가진 사람이나 IGT와 IFG의 고위험 요인을 가진 사람들을 대상으로 적극 유도하는 것이 필요하다.

제2형 당뇨병은 복합적인 위험요인을 가지는 질환이기 때문에 예방을 위한 중재도 전체 인구집단이던 고위험집단이던 간에 복합적인 요인을 고려한 중재 방법이 적용되어야 한다[5]. 전 세계적으로 증가하고 있는 비만을 줄이기 위한 인구집단 접근 전략이 당뇨병과 관련 질환의 발생을 억제하는데 중요한 것이다. 특히 어린아이들의 비만을 예방하기 위한 연구와 시도가 확대되어야 하고 과체중 혹은 비만한 사람들의 체중 감량을 유도하기 위해 신체활동의 증가와 체중 조절의 공중보건 정책 접근이 필요하다[21].

당뇨병을 가진 사람이 가지지 않은 사람에 비해 합병증 위험이 증가한다는 분명한 근거가 있다. 또 혈당의 상승 정도가 클수록 합병증의 위험이 크다는 것도 마찬가지이다. 그러나 이것만 가지고는 합병증을 막기 위해 고혈당을 치료하는 타당한 이유로 미흡하다. 혈당이 다른 위험요인 혹은 알려지지 않은 위험요인의 표지자에 불과할 수도 있기 때문이다. 혈당 치료의 타당한 이유를 설명하기 위해서는 혈당을 낮추는 것이 합병증의 위험을 낮춘다는 사실이 입증되어야 한다.

당뇨병을 가진 사람을 대상으로 혈당 혹은 HbA1C 수준과 사망률간의 관계를 평가한 전향적 관찰연구들은 대부분 유의한 정(positive)의 관계를 보여준다[22,23]. 또 많은 전향적 관찰연구가 고혈당과 관상동맥질환, 뇌졸중, 말초혈관 질환과 하지 절단의 관련성을 보여준다[23-30]. 또 HbA1C와 미세혈관 합병증 특히 망막증(retinopathy) 발생 위험이 밀접히 연관되어 있음을 보여주고 있으며 고혈당이 단백뇨, 신장 이상 혹은 부전(nephropathy)과 신경병증(neuropathy)의 위험과 관련이 있음을 보여준다[23,31-35].

시험연구인 구마모토 연구와 the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)는 혈당 개선에 의한 미세혈관 질환 위험 감소를 분명하게 보여주었다[36-40]. UKPDS는 집중적인 혈당 통제가 심혈관질환의 위험을 감소시킨다는 결과를 보여준다. 그리고 이 연구에서 심혈관질환의 위험을 낮

추는데 메트포르민의 역할이 있다는 것을 제시한 것은 중요한 의미를 갖는다.

당뇨병 환자에서 혈당 관리는 미세혈관합병증과 신경병증 합병증이 감소하고, 장기간을 두고 대혈관합병증의 감소와 관련이 있기 때문에 ADA에서는 HbA1c 7% 미만으로 유지하도록 권고하고 있다. 또한 수축기혈압 130 mmHg, 이완기혈압 80 mmHg 미만으로 유지되도록 하고, low-density lipoprotein 콜레스테롤은 100 mg/dL 이하로 낮출 것을 권고하고 있다. 또한 당뇨병 환자는 국가 표준에 의거하여 당뇨병 자가관리 교육을 받도록 하며, 당뇨병 진단계 및 당뇨병 환자는 효과적인 치료목표 달성을 위하여 임상적 영양요법을 교육받으며, 탄수화물, 단백질, 지방의 섭취를 최소화하도록 권고하고 있다. 신체활동은 일주일에 최소 150분(주당 3일 이상) 이상을 권장하고 있다[41]. 제2형 당뇨병 환자는 50% 이상이 과체중이므로, 체중을 감소하기 위하여 식이조절뿐만 아니라 운동조절이 반드시 필요하며, 이들이 엄격히 시행하여도 혈당조절이 되지 않을 경우에는 경구혈당강하제나 인슐린 치료를 시행하도록 권장된다[42].

적절한 혈당 조절을 한다는 개념은 적절한 통제에 대한 정의가 있어야 함을 뜻한다. 합병증을 예방 혹은 억제하기 위해서는 혈당을 낮추면 낮출수록 더 좋은 것인지에 대한 일반적인 합의가 있어야 한다. 그러나 현재는 적절한 통제와 적절치 않은 통제의 기준에 대한 합의가 없는 상태이다. 풀어야 할 과제의 핵심은 약물이던 생활습관 변화이던 이를 통해 혈당을 당뇨병 진단기준 이하로 낮추면 심혈관 합병증 발생이 감소할 것인가이다. 새로 개발된 혈당강하제의 편익도 분명하지 않을 뿐만 아니라, 혈당을 낮추는 모든 약제들이 합병증 혹은 사망 등의 결과에 동일한 영향을 미치는지에 대한 답도 아직 없는 상태이다.

한국인을 대상으로 과학적 근거 생성 방향/방안 제시

당뇨병 관리와 치료에 대한 과학적 근거를 제시한 세계적인 당뇨병 코호트 연구를 나열하면 다음과 같다. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연

구는 2형 당뇨병의 심혈관질환 합병증 발생에 대한 혈당의 집중적인 치료 효과를 보기 위해 특별히 고안된 연구이다[43]. 심혈관 발작 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자의 혈당을 정상 범위로 유지시키면 비치명적 혹은 치명적인 심혈관질환의 발생을 줄일 수 있다는 가설을 입증하기 위해 고안되었으며, 추가로 혈압의 집중 치료 효과를 보기 위한 ACCORD blood pressure나 혈중 지질에 대한 집중 치료 효과를 보기 위한 ACCORD lipid가 있다.

집중적인 혈당 조절을 받는 집단과 표준 혈당조절을 받는 사람을 무작위로 배정하고 집중 혈당조절을 받는 사람은 두 달에 한번, 표준 혈당조절 군은 네 달에 한번 의료기관을 방문하게 하였고, 또 집중 혈당조절군은 하루에 2-8번 집에서 혈당을 측정하게 하였으며, 표준 혈당조절군은 하루에 1-3번 혈당을 측정하였다. 2001년에 출발 단계로 시작하였고, 2003년에 주 시도가 행해졌다. 2008년 2월에 집중 혈당조절군의 중재를 조기에 중단하였다. 이유는 이 집단의 높은 사망률 때문이었다. 표준 혈당조절군의 1.14%의 사망률에 비해 집중 혈당조절군의 사망률이 1.42%로 크게 높아 사망 위험이 1.22 (CI, 1.01-1.46)이었고 통계학적으로 유의하였다. 집중 혈당조절 군의 평균 추적기간이 3.5년이었으며, 높은 사망률의 원인이 된 기저질환을 중단 시점에서 명확하게 밝힐 수는 없지만, 추정하기에 심한 저혈당 등으로 생각하고 있다.

호주에서 시행된 Australia Diabetes, Obesity and Lifestyle Study 연구는 당뇨병 및 1999년 World Health Organization 기준인 75g OGTT를 사용한 당뇨병 진단계의 국가 유병률 및 발생률과 관련 위험요인을 파악하고자 고안된 대규모 인구집단 기반의 연구이다. 1996년 호주 인구조사에 근거하여 Tasmania 주에서 무작위로 선정된 42개 지역에 거주하는 25세 이상 성인 20,347명 중 11,247명(55.3%)을 대상으로 하였다. 5년 후인 2004-2005년에 추적 가능한 생존자는 10,788명이었고, 이 중 6,537명에 대해 OGTT를 추적 검사하였다. 이 중 5,200명은 기준 시점에 당뇨병이 없었고, 완전한 자료를 가지고 있었던 사람들이었다[44].

DPS는 다기관, 무작위 배정의 계획된 중재연구이다[18,19]. 진행 중인 고위험 제2형당뇨병 환자의 위험을 줄이

기 위해 신체 활동을 늘리거나 식이를 개선하거나 몸무게를 줄이는 생활습관 변화가 효과가 있는지를 보고자 하는 중재 연구로 고안되었다. 40-65세의 522명이 최종연구대상이었으며, 이들은 기준 시점에서 BMI 25 kg/m² 이상, IGT (2h OGTT 140-200 mg/dL)와 공복혈당 140 mg/dL 이상인 사람들이었다.

중국에서 시행한 China Da Qing Diabetes Prevention Study는 1986년과 1992년 사이에 생활습관의 중재가 IGT를 가진 중국인의 당뇨병 발생을 감소시킬 수 있는지를 검증하기 위해 수행된 연구이다[20]. 1986년에 Da Qing에 위치한 33개 외래진료 의료기관에서 577명의 IGT를 가진 사람을 대상으로 의료기관별로 대조군과 3개의 생활습관 중재군(식이조절, 운동과 식이조절 및 운동)을 무작위로 배정하였다. 25세 이상 110,660명을 대상으로 일반 아침식사 후에 2h 혈당이 6.67 mmol/L 이상인 사람 3,956명을 가리고, 이들을 대상으로 75 g OGTT 검사를 시행하여 577명의 IGT를 가진 사람을 선정하였다. 무작위 배정 후 20년이 지난 2006년에 추적 검사를 수행하였다. 이 연구의 목적은 당뇨병 혹은 미세혈관질환과 같은 당뇨병 관련 합병증 발생에 대한 6년 중재의 효과를 확인하고자 하였다.

일본 당뇨병 합병증 연구(Japan Diabetes Complications Study)는 1996년 3월부터 2003년 3월까지 8년간 생활습관의 교육을 통한 당뇨병의 미세혈관합병증 및 대혈관 합병증 발생 및 진행에 대해 추적관찰한 중재연구이다. 1995년 1월부터 1996년 3월까지 59개 병원에서 당화혈색소 6.5% 이상인 40-70세 제2형당뇨병 환자 2,205명이 최종 연구대상이었다. 생활습관의 교육에 초점을 둔 장기간의 치료적 중재가 당뇨병 미세혈관 및 대혈관합병증 발생에 효과가 있는지, 동아시아인에서의 제2형당뇨병 환자의 병리학적 특성을 파악하고자 진행된 연구이다[45].

캐나다의 Ontario Diabetes Database (ODD)는 국가 병원 퇴원요약지(hospital discharge abstracts, HDA) 데이터베이스와 의사들의 보험 청구자료(physician service claim, PSC)의 자료를 사용하여 구축된 후향적 코호트 연구이다. 캐나다 보건정보국(Canadian Institute for Health Information)이 수집한 HDA에 의해 당뇨병 진단명(ICD-9

코드 250.X에 해당하는 16개 진단코드 중 하나라도 있는 것)을 가지고 입원한 모든 사람들을 식별하였다. 또 PSC로 당뇨병으로 인한 외래 방문을 식별하여 2년 동안 적어도 퇴원 1건 혹은 외래 청구 2건 이상이 있는 경우를 ODD에 포함하였다. ODD에는 1991년 4월 1일부터 1999년 3월 31일까지 Ontario 지역에 사는 20세 이상의 당뇨병을 가진 성인으로, 성, 연령 보정 당뇨병 유병률과 발생률은 1994-1998년 코호트를 대상으로 산출한다[46].

DPP는 미국에서 수행하는 다기관 무작위 임상시험 연구로서 집중적인 생활행태 중재 혹은 메트포르민은 공복혈당이 높아져 있고, IGT와 BMI가 24 kg/m²(동양인은 22 kg/m²) 이상인 고위험 대상자가 제2형 당뇨병으로 진행되는 것을 예방하거나 지연시키는지를 보고자 한 연구이다[11-13]. Diabetes Prevention Program Outcome Study (DP-POS)는 DPP 기간 중 보여진 당뇨병의 진행 지연이 지속될 수 있는 것인지와 중재가 건강에 장기적으로 어떻게 영향을 미치는지를 평가하고자 한 DPP 이후의 장기간 추적 연구이다.

DPP는 1996년부터 1999년까지 3,234명의 참여자(여성 68%, 소수민족 45%, 60세 이상 20%)가 등록되었고, 참여자는 무작위로 3개의 중재군(집중적 생활습관 변화군, 메트포르민 투여군, 위약군) 중 하나에 배정되었다. 평균 2.8년 추적 후에 생활습관 변화가 당뇨병 발생을 58% 줄인 반면 메트포르민은 31% 감소시킨다는 사실이 밝혀졌고, 2001년 7월에 투약 중재는 중단되었다. 그 후 13개월의 공백을 두고 2002년 9월 1일에 DPPOS가 시작되었다.

대표적인 당뇨병 전향적 연구인 UKPDS는 당뇨병 연구를 위해 1977년에 구축된 전향적 관찰 및 중재 코호트이다. 1977년과 1991년 사이에 영국, 스코틀랜드, 북아일랜드에 있는 23개 임상센터에서 새로 당뇨병으로 진단된 환자 중 과거 뇌졸중, 심근경색, 심한 혈관질환 등을 가진 사람을 제외한 7,416명을 등록하였고, 이들을 대상으로 연구주제들에 따라 추적 관찰을 하거나 일부 임상센터에서 무작위 배정에 따른 중재연구를 수행하였고 당뇨병 관리와 치료에 과학적 근거로 제시되는 많은 연구 결과를 만들어 내었다. 당뇨병에서 고혈압의 영향, 집중적인 고혈압 치료가 합병증 등 결

과에 미치는 영향, 조기 메트포르민 치료의 효과, 당뇨병 환자 합병증의 위험요인, 집중적인 혈당조절의 영향 등이 대표적인 연구이다[47].

우리나라에서 당뇨병과 관련하여 코호트 추적조사를 하는 2개의 연구가 있는데, 하나는 질병관리본부 한국인유전체역학조사사업으로 안성과 안산 지역에서 시행하는 지역 사회 코호트 연구이고[48], 또 하나는 보건복지부가 지원하는 주요 질환 임상코호트 연구 중 하나인 당뇨병 임상연구이다[49]. 전자는 한국인에게 흔한 만성질환의 유전, 환경적 원인을 밝히기 위해 2001년부터 시작되었고 우리나라 특성을 대표하는 지역사회 일반인을 대상으로 인구학적 정보, 생활습관, 질병력, 가족력 등의 정보를 수집하고 혈액, 소변 검사 등을 통해 건강상태를 점검하며 유전체 연구에 필요한 유전자원을 수집한다. 이를 통해 만성질환의 유병률, 발생률과 위험인자를 파악할 수 있으며, 유전적 원인의 상호작용이나 관련성에 대한 결과를 기대할 수 있다. 후자는 다기관 임상코호트 연구이다. 2006년부터 시작하였으며 전국에 있는 10개 병원에서 치료받고 있는 당뇨병 환자를 대상으로 합병증 진행과 치료에 따른 임상 결과를 매년 혹은 2년 마다 조사한다. 이를 통해 우리나라 병원에서 치료받는 환자들의 위험요인에 따른 당뇨병 진행 상태를 파악한다.

두 연구 모두 관찰연구로 설계되어 있고 당뇨병 위험요인에 대한 과학적 근거와 자연적인 중재에 의한 효과를 파악할 수는 있지만, 한국인에 적절한 당뇨병 관리를 위해 필요한 요인을 알아보기 위한 계획된 중재에 의한 효과 분석이나 치료 방법에 따른 결과 차이 등을 파악하는 과학적 근거 확보는 어렵다.

결론

당뇨병이 미래 우리나라 뿐만 아니라 전 세계적으로 가장 주목받는 질환이 될 것으로 예상되기 때문에 새로운 과학적 근거를 산출할 수 있는 연구 설계가 가능하도록 국가적인 지원이 필요할 것으로 판단된다.

핵심용어: 공복혈당장애; 내당능장애; 당뇨병 전단계; 과학적 중재방안

REFERENCES

1. Statistics Korea. Annual report on the cause of death statistics 2010 [Internet]. Daejeon: Statistics Korea; 2011 [cited 2011 Sep 19]. Available from: <http://kostat.go.kr>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007 [Internet]. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2008 [cited 2011 Sep 19]. Available from: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf.
3. International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 4th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2009.
4. The Ministry of Health and Welfare; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea health statistics 2009: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANESIV-3). Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2010.
5. Harris MI, Zimmet P. Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. In: Alberti K, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, editors. International textbook of diabetes mellitus. London: John Wiley & Sons; 1997. p. 3-18.
6. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, Kodama S, Hsieh SD, Mori Y, Shimano H, Yamada N, Kosaka K, Sone H. HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2011;378:147-155.
7. Rasmussen SS, Glumer C, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark. *Diabetologia* 2008;51:249-257.
8. Alberti KG. Impaired glucose tolerance: fact or fiction. *Diabet Med* 1996;13(3 Suppl 2):S6-S8.
9. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, Haffner SM, Pettitt DJ, Sorkin JD, Muller DC, Collins VR, Hamman RF. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701-710.
10. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B; American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-759.
11. The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:623-634.
12. The Diabetes Prevention Program: baseline characteristics of the randomized cohort. *The Diabetes Prevention Program*

- Research Group. *Diabetes Care* 2000;23:1619-1629.
13. Molitch ME, Fujimoto W, Hamman RF, Knowler WC; Diabetes Prevention Program Research Group. The diabetes prevention program and its global implications. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7 Suppl 2):S103-S107.
 14. Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, Mihic M, Nathan DM, Palmason C, Cohen RM, Wolever TM. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1996;19:1190-1193.
 15. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet* 1980;1:1373-1376.
 16. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 1989;12:464-474.
 17. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
 18. Eriksson J, Lindstrom J, Valle T, Aunola S, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Lauhkonen M, Lehto P, Lehtonen A, Louheranta A, Mannelin M, Martikkala V, Rastas M, Sundvall J, Turpeinen A, Viljanen T, Uusitupa M, Tuomilehto J. Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia* 1999;42:793-801.
 19. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
 20. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544.
 21. Koplan JP, Dietz WH. Caloric imbalance and public health policy. *JAMA* 1999;282:1579-1581.
 22. Groeneveld Y, Petri H, Hermans J, Springer MP. Relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med* 1999;16:2-13.
 23. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
 24. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997;46:1354-1359.
 25. Niskanen L, Turpeinen A, Penttilä I, Uusitupa MI. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care* 1998;21:1861-1869.
 26. Adler AI, Neil HA, Manley SE, Holman RR, Turner RC. Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 47). *Am Heart J* 1999;138(5 Pt 1):S353-S359.
 27. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 1994;25:1157-1164.
 28. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 1996;27:63-68.
 29. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:894-899.
 30. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Risk factors predicting lower extremity amputations in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1996;19:607-612.
 31. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-268.
 32. Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124(1 Pt 2):90-96.
 33. Lee ET, Lee VS, Lu M, Lee JS, Russell D, Yeh J. Incidence of renal failure in NIDDM. The Oklahoma Indian Diabetes Study. *Diabetes* 1994;43:572-579.
 34. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Watanabe C, Takaike H, Miura J, Yamada H, Mutou K, Satou A, Uchigata Y, Iwamoto Y. High incidence of diabetic nephropathy in early-onset Japanese NIDDM patients. Risk analysis. *Diabetes Care* 1998;21:1080-1085.
 35. Lee JH. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Symptoms, diagnosis and treatment. *Korean Clinical Diabetes J* 2010;11:195-198.
 36. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl 2:B21-B29.
 37. Wake N, Hisashige A, Katayama T, Kishikawa H, Ohkubo Y, Sakai M, Araki E, Shichiri M. Cost-effectiveness of intensive insulin therapy for type 2 diabetes: a 10-year follow-up of the Kumamoto study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;48:201-210.
 38. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin

- compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853.
39. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-865.
 40. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1125-1136.
 41. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S11-S61.
 42. Korean Diabetes Association. *Diabetes*. Seoul: Korea Medicine; 2005.
 43. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578-1584.
 44. Tapp RJ, O'Neil A, Shaw JE, Zimmet PZ, Oldenburg BF; AusDiab Study Group. Is there a link between components of health-related functioning and incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes? The Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care* 2010;33:757-762.
 45. Sone H, Tanaka S, Imuro S, Tanaka S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Yamashita H, Ito H, Yoshimura Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; Japan Diabetes Complications Study Group. Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicentre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). *Diabetologia* 2010;53:419-428.
 46. Hux JE, Ivis F, Flintoft V, Bica A. Diabetes in Ontario: determination of prevalence and incidence using a validated administrative data algorithm. *Diabetes Care* 2002;25:512-516.
 47. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Results of the secondary follow-up survey of the Anseong and Ansan cohorts. Seoul: Center for Genome Science; 2008.
 48. Korea National Diabetes Program. KNDP participation organ [Internet]. Seoul: Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health and Welfare; 2006 [cited 2011 Oct 4]. Available from: http://www.kndp.or.kr/project/sub2_4.html.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 당뇨병전단계인 IGT 및 IFG에 대한 적극적인 중재가 당뇨병으로의 진행 및 합병증 발생 예방에 긍정적인 효과를 미친다는 주요 연구결과들을 통하여, 당뇨병전단계 인구집단의 적극적인 중재효과에 대한 긍정적인 가능성을 제시하였다. 현재 수행되고 있는 국내의 당뇨 코호트연구를 통해 향후 도출될 국내의 근거들을 제시하면서, 논문에서 검토한 외국의 주목할 만한 역학 및 임상적 연구설계들을 바탕으로 향후 국내에서의 당뇨병전단계 및 환자관리를 위한 계획된 중재 연구 등 다각적인 연구의 필요성을 환기하고 있다. 당뇨조절률이 약 30%에 불과한 국내 현실에 비추어 볼 때, 당뇨환자 및 고위험군의 중재효과의 근거를 찾기 위한 연구도 중요하지만, 이미 국내외에서 도출된 근거들을 바탕으로 지역과 임상 현장에서 어떻게 기대되는 효과들을 구현해 낼 것인가는 또 다른 중요한 당면과제일 것이다.

[정리:편집위원회]