

당뇨병환자에서 저혈당의 역학

아주대학교 의과대학 내분비내사 내과학교실

김 혜 진

Epidemiology of Hypoglycemia in Diabetes

Hae Jin Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine

서론

대부분의 제1형 당뇨병환자와 많은 수의 제2형 당뇨병환자가 치료 중 생기는 저혈당을 경험하며, 이러한 저혈당은 육체적 손상이나 정신적 손상을 야기시킬 뿐 아니라, 사망에 이르게 할 수도 있다¹⁾. 제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병환자에서 평균 혈당을 낮추는 것이 미세혈관 합병증 발생을 방지한다고 잘 알려져 있으나^{2,3)}, 엄격한 혈당 조절은 저혈당의 위험성을 증가시키며, 혈당 조절을 위한 치료 중 발생하는 저혈당이 혈당 관리에 있어서 걸림돌이 되고 있다¹⁾. 여기서는 약물 치료 중인 당뇨병환자에서 발생하는 저혈당의 역학에 대해 살펴보고자 한다.

제1형 당뇨병환자에서의 저혈당

제1형 당뇨병환자에서 적극적인 혈당 조절의 이점에 대해서는 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 에서 잘 밝혀진 바 있다²⁾. 이 연구에서 제1형 당뇨병환자에서 적극적인 인슐린 치료를 통해 혈당을 잘 조절함으로써 미세혈관 합병증의 발생 위험을 낮추었음을 보고하였다. 그러나 강화 인슐린 요법(intensive insulin therapy)을 받은 환자에서의 엄격한 혈당 조절이 한편으로는 저혈당의 위험을 증가

시킴을 보여주었다²⁾. DCCT에서 강화 인슐린치료를 받은 환자군은 전통적인 인슐린치료(conventional insulin therapy)를 받은 환자군에 비해 중증 저혈당(다른 사람의 도움이 필요한 상태) 및 혼수의 발생이 3배 증가하였음을 보고하였는데, 이 강화 인슐린치료를 받은 제1형 당뇨병환자군에서 증상이 있는 저혈당이 일주일에 10번 정도, 중증 저혈당은 일년에 적어도 한번 경험하였다^{2,4)}. 그리고 제1형 당뇨병환자 중 2~4%는 저혈당이 사망 원인인 것으로 나타났다⁵⁾.

저혈당의 위험은 성인보다 소아 및 청소년에서 더 높은 것으로 생각된다. DCCT에서는 13~17세 환자에서 중증 저혈당의 유병률이 100인년(patient-years)당 85.7회로 나타났고⁶⁾, 또 다른 연구에서는 소아에서의 무증상 야간 저혈당의 유병률에 대해 45-55%로 보고한 바 있다⁷⁾. 또한 제1형 당뇨병 소아를 대상으로 연속혈당측정기(Continuous Glucose Monitoring System, CGMS)를 이용하여 혈당 측정 시, 70%의 환자에서 무증상 저혈당이 나타났다는 보고가 있다⁸⁾.

인슐린 유도체(insulin analogue)가 제1형 당뇨병환자에서 저혈당 발생을 감소시키는데 관한 연구가 진행된 바 있는데, 대규모 메타분석 결과 인슐린 리스프로(lispro)가 속효성 인슐린에 비해 중증 저혈당의 발생 빈도를 25% 감소시킨다는 보고가 있었던

반면⁹⁾, 소아 및 청소년을 대상으로 3년간 두 치료군을 비교한 한 연구에서는 중증 저혈당 발생 빈도에 차이가 없었다는 보고도 있다¹⁰⁾. 또한, 장시간 지속형 인슐린인 인슐린 글라진(insulin glargine)이나 인슐린 디테머(insulin detemir)가 NPH 인슐린에 비해 혈당 조절 정도는 비슷하나 저혈당 발생을 감소시켰다는 연구 결과가 있었다^{11,12)}.

지속적 피하 인슐린주입법을 다회 인슐린요법과 비교하여 성인을 대상으로 한 무작위 대조 임상시험에서는 중증 저혈당 발생 감소를 보인 반면¹³⁾, 소아에서의 연구 결과들은 일관되지 않은 결과를 보였다¹⁴⁾. 향후 자동으로 혈당을 인지하고 인슐린 주입을 조절하는 일종의 인공 췌장기와 같은 신기술에 대한 기대가 고조되고 있다¹⁵⁾.

제2형 당뇨병환자에서의 저혈당

제2형 당뇨병환자에서의 저혈당의 발생 빈도는 과소 평가되는 경우가 많다. 제2형 당뇨병환자는 대부분 중년이나 노인이고, 경도의 저혈당 증상 기억에 대한 신뢰도에 대해 확실한 자료가 없는 실정이다.

정확히 평가하기는 어렵지만, 제2형 당뇨병에서 제1형 당뇨병에서보다 인위적인 저혈당의 발생이 낮은 것으로 생각된다. 그 이유로는 인슐린저항성, 잔여 내인성 인슐린분비능, 길항호르몬 반응 보존, 상대적으로 적은 빈도의 저혈당무감지증을 들 수 있다¹⁶⁾. 6년 이상 제2형 당뇨병환자를 추적한 U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)에서 메트포르민(metformin) 치료군의 2.4%, 설폰닐유레아(sulfonylurea) 치료군의 3.3%, 인슐린치료군의 11.2%에서 치료를 요하는 저혈당이 있었다고 보고하였다³⁾. 6.5년 이상 제1형 당뇨병환자를 추적한 DCCT 연구에서 강화 인슐린 치료를 받은 환자의 65%에서 중증 저혈당이 발생했던 것²⁾과 비교하면 확실히 적은 저혈당 빈도를 보였다. 그러나 UKPDS에서는 새로 진단된 환자를 대상으로 하였고, DCCT만큼 엄격히 혈당 조절을 하지는 않았으므로 정확한 비교를 하기는 힘들고,

UKPDS에서 시간이 지날수록 제1형 당뇨병에서처럼 인슐린치료에 따른 저혈당의 발생이 혈당 조절에 있어서 중요한 제한 요인이 되는 것을 알 수 있었으며¹⁷⁾, 인슐린치료 기간이 동일한 조건에서는 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병 간에 중증 저혈당의 빈도가 비슷하였다는 연구도 있다¹⁸⁾. 10년 이상의 인슐린 치료 과거력은 중증 저혈당 위험도 증가의 중요 예측인자로 알려져 있다¹⁹⁾.

인슐린 치료 중인 제2형 남성 당뇨병환자를 대상으로 한 Veterans Affairs Cooperative Study에서 18~35개월간 기존 인슐린치료와 강화 인슐린치료를 비교하였을 때에 중증 저혈당의 발생률은 1인년당 0.02차례로 두 군 간에 차이가 없었으며, 경도의 저혈당 발생 빈도는 강화 인슐린치료군에서 많았다(1인년당 1.5회 대비 61.5회)²⁰⁾.

치료 약제별로 저혈당의 발생 빈도를 살펴보면, 경구용 혈당 강하제의 경우 대부분 인슐린분비 촉진제와 관련된 저혈당이 많다. 메트포르민(metformin), 치아졸리딘다이온(thiazolidinedione), 알파-글루코시테이즈 억제제(α -glucosidase inhibitor)는 저혈당이 흔하지 않으며, 설폰닐유레아 치료군에서의 저혈당 빈도는 인슐린치료군에서보다 적다²¹⁾. 설폰닐유레아별 저혈당 위험도는 각 약물의 약물동태학적인 성격과 연관이 있다²²⁾. 글리부라이드(glyburide)와 같은 장시간 작용 설폰닐유레아는 활성 대사물로 인하여 저혈당 효과가 24시간 지속되므로, 중증 저혈당의 빈도가 높아진다²³⁾. 글리피지드(glipizide)는 저혈당 발생률이 더 적다고 알려져 있으며, 신기능 장애와 고령이 중증 저혈당의 위험인자로 보고되었다²⁴⁾. 글리메피리드(glimepiride)는 글리부라이드와 저혈당 발생률을 비교한 연구에서 중증 저혈당의 빈도가 더 적은 것으로 나타났으며²⁵⁾, 글리클라지드 서방정(modified release preparation of gliclazide)이 글리메피리드보다 저혈당 위험이 적은 것으로 보고한 연구도 있다²⁶⁾. 설폰닐유레아 치료 시 중증 저혈당 발생의 위험요소는 나이, 혈관계 질환, 신부전, 식사량 감소, 음주, 다른 약제와의 상호작용이 알려져 있다²⁷⁾. 식후혈당

조절에 쓰이는 레파글리나이드(repaglinide)와 나테글리나이드(nateglinide)는 빠른 작용 시간을 가지는 인슐린분비촉진제로 공복상태에서 인슐린분비를 자극하지 않게 됨으로써 설포닐유레아보다 저혈당 빈도가 낮다²⁸⁾. 레파글리나이드를 설포닐유레아와 비교한 이중맹검 무작위 배정 시험에서 같은 혈당 조절 상태하에서 설포닐유레아군은 3.3%의 저혈당 유병률을 보인 반면, 레파글리나이드군은 1.3%의 저혈당 유병률을 보였다²⁸⁾. 레파글리나이드와 나테글리나이드를 비교한 무작위 배정 다기관 연구에서는 레파글리나이드군이 당화혈색소가 조금 더 낮았으나 나테글리나이드군에서 저혈당이 없었던 반면, 레파글리나이드군에서 7%의 환자에서 경증의 저혈당이 있었음을 보고하였다²⁹⁾.

인슐린요법의 경우, 장시간 작용하는 인슐린 글라진(insulin glargine)이나 인슐린 디터머(insulin detemir)가 NPH 인슐린보다 저혈당 위험이 낮다고 보고되었으며^{30,31)}, 인슐린 글라진을 경구혈당강하제에 추가한 경우가 혼합형 인슐린(premixed insulin) 치료보다 저혈당 발생 빈도가 낮았다는 연구도 있었다³²⁾. 리스프로(lispro)나 글루리진(glisine)과 같은 초속효성 인슐린유도체가 속효성 인슐린보다 저혈당 빈도가 낮다고 보고되었다^{33,34)}.

제2형 환자에서 지속적 피하인슐린주입법(continuous subcutaneous insulin infusion)을 다회 인슐린주사법과 비교한 연구에서, 두 군 간에 중증 저혈당 발생 및 혈당 조절 정도는 차이가 없었으나, 지속적 피하인슐린주입법으로 치료한 군에서 경증 저혈당 발생이 더 적었다는 연구가 있었던 반면³⁵⁾, 또다른 연구에서는 두 군 간에 중증 및 경증 저혈당 발생률에 차이가 없었다고 보고하였다³⁶⁾.

결론

저혈당 발생에 대한 임상연구들이 많지는 않으며, 이 연구들 간에 저혈당의 정의, 연구 대상의 특징, 당뇨병 유병 기간, 치료 등에 있어서 이질성이 있어,

당뇨병환자에서 저혈당의 역학에 대해 단정지어 말할 수는 없다. 국내에서도 저혈당 발생을 주요 목표로 한 연구가 거의 없는 실정으로 당뇨병환자에 있어서 저혈당 발생 빈도를 1차 목표로 하는 장기간, 대규모 연구가 필요하다.

저혈당 발생은 제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병 모두에서 적극적 혈당 조절을 제한하는 요소가 되고 있다. 자가혈당 감시, 생활습관 교정, 적절한 약물 치료 및 인슐린요법을 통하여, 혈당 조절을 향상시키면서도 저혈당 발생을 최소화하려는 노력이 지속되어야 할 것이다.

참고문헌

1. Cryer PE: Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 45:937-48, 2002
2. 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* 329:977-86, 1993
3. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: U.K. prospective diabetes study. 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44:1249-58, 1995
4. The DCCT Research Group: Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 46:271-86, 1997
5. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, Smith AW, Hill RD, Bingley PJ, Patterson CC, Qiao Z, Keen H: The British Diabetic Association Cohort Study. II. Cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 16:466-71, 1999
6. 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* 125:177-88, 1994
7. Porter PA, Keating B, Byrne G, Jones TW: Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 130:366-72, 1997
 8. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV: Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 24:1858-62, 2001
 9. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, Gale EA, Koivisto VA: Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 21:1726-31, 1998
 10. Garcia L, Lamas C, Tuset MJ, Alonso M, Barrio R: Treatment with the insulin analogue lispro in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: evaluation over a 3-year period. *Diabetes Nutr Metab* 15:7-13, 2002
 11. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes: U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 23:639-43, 2000 [Abstract/Free Full Text]
 12. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JWF, Haahr H, Kristensen A, Draeger E: Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 26:590-6, 2003
 13. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, Wiefels KJ, de la Calle H, Schweitzer DH, Pfohl M, Torlone E, Krinelke LG, Bolli GB, on behalf of the 5-Nations Study Group: Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-Nations trial. *Diabet Med* 23:141-7, 2006
 14. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M: Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics* 117:2126-31, 2006
 15. Shalitin S, Phillip M: Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: A still unresolved problem in the era of insulin analogs and pump therapy. *Diabetes Care* 31:S121-4, 2008
 16. Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Borch-Johnsen K, Thorsteinsson B: Frequency and risk factors of severe hypoglycemia in insulin-treated type 2 diabetes: a literature survey. *J Diabetes Complications* 20:402-8, 2006
 17. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Research Group: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med* 128:165-75, 1998
 18. Hepburn DA, MacLeod KM, Pell AC, Scougal IJ, Frier BM: Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabet Med* 10:231-7, 1993
 19. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band MM, Reekie G, Leese GP, the DARTS/MEMO Collaboration: Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population based study. *Diabet Med* 22:449-55, 2005
 20. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel NJ, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Henderson W, Lee HS: Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type

- II diabetes (VA CSDM): results of the feasibility trial. *Diabetes Care* 18:1113-23, 1995
21. United Kingdom Prospective Diabetes Study 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* 352:837-52,1998
 22. Ferner RE, Neil HAW: Sulphonylureas and hypoglycaemia. *Br Med J*296:949-50, 1988
 23. Rendell M: The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 64:1339-58, 2004
 24. Asplund K, Wilholm B-E, Lundman B: Severe hypoglycaemia during treatment with glipizide. *Diabet Med* 8:726-31, 1991
 25. Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H: Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 17:467-73, 2001
 26. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, Novials A, Rottiers R, Rutten GEHM, Shaw KM, theGUIDE Study: Double blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 34:535-42, 2004
 27. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y: Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 159:281-4, 1999
 28. Culy CR, Jarvis B: Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 61:1625-60, 2001
 29. Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD Brazinsky, Farrell J, Khutoryansky N, Hale PM: Repaglinide versus nateglinide monotherapy. *Diabetes Care* 27:1265-70, 2004
 30. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, the Insulin Glargine 4002 Study Investigators: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:30806, 2003
 31. Hermansen K, Derezinski T, Kim H, Gall M-A: Treatment with insulin detemir in combination with oral agents is associated with less risk of hypoglycaemia and less weight gain than NPH insulin at comparable levels of glycaemic improvement in people with type 2 diabetes (Abstract). *Diabetologia* 47(Suppl 1):A273, 2004
 32. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Klieb-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Jrvinen H: Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:254-9, 2005
 33. McAulay V, Frier BM: Insulin analogues and other developments in insulin therapy for diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 4:1141-56, 2003
 34. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K: Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2363-8, 2004
 35. Saudek CD, Duckworth WC, Giobbe-Hurder A, Henderson WG, Henry RR, Kelley DE, Edelman SV, Zieve FJ, Adler RA, Anderson JW, Anderson RJ, Hamilton BP, Donner TW, Kirkman MS, Morgan NA: Implantable insulin pump versus multiple-dose insulin for non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomised clinical trial: Department of Veterans Affairs Implantable Insulin Pump Study Group. *JAMA* 276:1322-7, 1996
 36. Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, Martin CL, Sinding J, AL Harthi A, Plunkett CD, LaPorte FB, Burke R, Brown MB, Halter JB, Raskin P: A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:1568-73, 2005