

# 심장과 혈관

## Cardiovascular Update

### 당뇨병 환자의 적절한 심혈관질환 위험 관리



**Topic 1**  
당뇨병 환자의 심혈관계 위험도 평가



**Topic 2**  
당뇨병 환자의 합병증 평가



**Topic 3**  
당뇨병 환자의 혈당 관리

**Topic 4**  
당뇨병의 심혈관계 합병증 예방과 치료



The **Power Players**  
in Dyslipidemia Treatment

**LDL-C 치료제**  
선택의 폭이 넓어졌습니다!

**더 강력한 지질 감소를 위한 두가지 선택!!**

**모노로바<sup>®</sup>정** 5mg  
10mg  
20mg  
(로수바스타틴칼슘)

A New Standard in Hyperlipidemia Treatment

**로수바미브<sup>®</sup>정** 10mg/5mg  
10mg/10mg  
10mg/20mg  
(에제티미브/로수바스타틴칼슘)

A New Paradigm in Hyperlipidemia Treatment

※ 자세한 사항은 제품설명서를 참고하십시오. 홈페이지 : [www.yuhan.co.kr](http://www.yuhan.co.kr) / 소비자상담실 : 080-024-1188(수신자 요금부담)



**유한양행**

• 편집위원장

---

**유규형** 한림대학교 의과대학

• 편집위원 (가나다 순)

---

**김성해** 건국대학교 의과대학

**박성하** 연세대학교 의과대학

**윤호중** 가톨릭대학교 의과대학

**이해영** 서울대학교 의과대학

**임세중** 연세대학교 의과대학

**정남식** 연세대학교 의과대학

**한성우** 한림대학교 의과대학

**한주용** 성균관대학교 의과대학

# 심장과 혈관

## Cardiovascular Update

### 심장과 혈관은

새로운 임상지식, 증례를 통한 해설, 새로운 치료지침, 그리고 독자들이 원하는 분야의 임상적 주제를 다루어 개원의나 전공의의 교육에 도움을 주고자 발간되는 최신 의학정보지입니다.

### 심장과 혈관은

매호 주요 심혈관질환을 주제로 그에 따른 세부 토픽을 국내 전문의가 직접 집필하고 9명의 심장 전문의로 구성된 편집위원회의 감수를 거쳐 발행됩니다. 따라서 “심장과 혈관”은 심혈관질환에 대한 최신 지식의 정기적 전달로 지속적 의학교육(Continuing Medical Education)과 정보 교류에 이바지하여 심혈관질환의 진료와 처치에 향상을 기하고자 합니다.

본지와 관련하여 기타 문의사항이나 건의사항이 있으시면 발행사인 엠엠케이 커뮤니케이션즈(주)로 연락하여 주시기 바랍니다.

심장과 혈관 홈페이지  
<http://cvupdate.co.kr>

발행사 엠엠케이커뮤니케이션즈(주)  
대표 : 이영화  
편집 : 양관재, 김소민, 안수연  
디자인 : 윤지원  
서울시 강남구 논현로 523 노바빌딩 3층  
Tel. 02-2007-5400 Fax. 02-3452-5984  
<http://www.mmk.co.kr> E-mail: [smkim@mmk.co.kr](mailto:smkim@mmk.co.kr)

발행일 2019년 9월 18일



“ 당뇨병 환자에서의 적절한 심혈관질환 위험 관리에 대해 다루어 보았습니다. ”

## 권두언

어느덧 더위가 한풀 꺾이고 가을이 성큼 다가왔습니다. 그렇게 무더웠던 여름이 끝나고 선선한 가을이 다가온다고 하니 반가운 마음이 듭니다. 점차 일교차가 커지고 있으니 건강에 유의하시고 하반기에도 하시는 일에 행운이 가득하시길 바랍니다.

이번 호에서는 당뇨병 환자에서의 적절한 심혈관질환 위험 관리에 대해 알아보았습니다.

제2형 당뇨병 환자의 예후를 호전시키기 위해서는 심혈관질환에 대하여 적절히 위험도를 평가하고 발생을 예방하는 것이 매우 중요합니다. 이를 위해 심혈관계 위험도를 평가하는 방법을 검토했습니다.

당뇨병의 종합적인 관리는 만성 합병증의 조기 진단 및 이에 따른 적절한 처치가 핵심입니다. 당뇨병 합병증의 정기적인 검사가 중요하므로 진료실에서 비교적 쉽게 시행할 수 있는 여러 당뇨병 합병증 검사에 대해 다루어 보았습니다.

심혈관질환을 동반하거나 위험인자를 가지고 있는 당뇨병 환자에서는 세심한 약제 선택이 필요합니다. 따라서 당뇨병 환자의 혈당 관리 방법 및 치료제에 대해 알아보았습니다.

당뇨병 환자에서 혈당 조절만으로는 심혈관계 합병증을 예방하거나 치료하기에 충분치가 않습니다. 고혈압, 이상지질혈증 등 심혈관계 합병증의 위험인자 관리 방법을 정리했습니다.

이번 호 심장과 혈관에서 다룬 내용이 선생님의 실제 임상 진료에 도움이 되기를 희망합니다.

감사합니다.



# Contents

## • 당뇨병 환자의 적절한 심혈관질환 위험 관리

<b>Topic 1. 당뇨병 환자의 심혈관계 위험도 평가</b> .....	07
박성하 / 연세의료대 심장내과	
<b>Topic 2. 당뇨병 환자의 합병증 평가</b> .....	12
강준구 / 한림의료대 내분비내과	
<b>Topic 3. 당뇨병 환자의 혈당 관리</b> .....	18
송기호 / 건국의료대 내분비대사내과	
<b>Topic 4. 당뇨병의 심혈관계 합병증 예방과 치료</b> .....	23
신미승 / 가천의료대 심장내과	



## TOPIC 1. 당뇨병 환자의 심혈관계 위험도 평가

박 성 하 | 연세의대 심장내과

### 서론

제2형 당뇨병은 심혈관질환의 주요 위험인자이며, 심혈관 질환은 제2형 당뇨병 환자의 가장 흔한 사망 원인 중 하나이다. 당뇨병에 대한 치료 약제의 발전으로 제2형 당뇨병으로 약물 치료를 받고 있는 환자들의 치료 성적이나 당뇨병에 의한 심혈관계 합병증은 점차 개선되는 추세이긴 하지만 비만이나 대사증후군의 유병률이 높아지고 제2형 당뇨병의 유병률도 함께 늘어나는 추세에 있는 것이 현실이다. 당뇨병으로 인해 발생할 수 있는 주요 동맥경화성 합병증인 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)은 그로 인한 사망이나 삶의 질 저하와 관련이 있어 매우 중요하다.

관상동맥질환(협심증, 심근경색 등)과 말초동맥질환이 대표적인 ASCVD라고 할 수 있다. 당뇨병 유병 기간이 길거나 고령인 경우 협심증과 같은 심혈관질환이나 말초동맥질환이 있음에도 불구하고 증상이 없어 질병이 진행된 뒤에 뒤늦게 발견되어 치료에 어려움을 겪는 환자가 많다. 그렇기 때문에 증상이 없는 당뇨병 환자에 대한 심혈관계 합병증 선별 검사는 항상 관심거리였다. 선별 검사의 목적은 조기에 질병 상태를 파악하고 고위험 환자이거나 질병 이환의 가능성이 높은 대상에 대해 추가로 검사를 시행하고 필요한 치료를 적절한 시기에 시행되도록 하는 것이다. 또한 질병 이환의 가능성이 높지 않은 환자에게 부담되는 사회적, 경제적 비용을 최소화 하는 것까지 고려되어야 한다.

이에 이번 글에서는 심혈관질환의 일차 예방을 위한 당뇨병 환자에서의 위험도 평가와 무증상 당뇨병 환자에서의 관상동

맥질환에 대한 선별 검사에 대해 다뤄보고자 한다.

### 심혈관질환 일차 예방을 위한 위험도 평가 (Risk assessment for primary prevention)

최근 ACC/AHA 콜레스테롤 임상 가이드라인에 따르면 40세 이상, 75세 이하의 성인에 대해 pooled cohort equation (PCE)를 기반으로 10년 ASCVD 위험도를 계산하여 경계성 위험군(borderline risk, 5% to <7.5% 10-year ASCVD risk)과 중등도 위험군(intermediate risk,  $\geq 7.5\%$  to <20% 10-year ASCVD risk)의 환자에서 위험도 증강 요인(risk-enhancing factors)이 있는 경우 스타틴 치료를 시작할 것을 권고하고 있다(class IIa, level of evidence B). 또한 중등도 위험군 환자와 일부 경계성 위험군 환자에서 예방 목적으로 스타틴과 같은 약물 치료를 고려할 때 관상동맥 칼슘 점수를 참고하여 환자의 예후 평가와 치료 여부에 참고할 것을 권고하고 있다(class IIa, level of evidence B).

여기에서 당뇨병 환자는 이미 그 자체로 심혈관질환의 고 위험군이며, 40-75세의 당뇨병이 있는 성인의 경우 10년 ASCVD 위험도와 관계없이 일차 예방 목적으로 중간 강도의 스타틴 치료를 시행하는 것이 class I recommendation 등급으로 권고되고 있다(level of evidence A). 또한 당뇨병이 있으면서 다른 추가적인 ASCVD 위험인자가 있는 경우에는 초고위험군(very high risk group)으로 분류하여 LDL-cholesterol 농도를 50% 이하를 목표로 고강도 스타틴 요법을 시행하는 방침을 결정해야 한다. 그러므로 당뇨병 환자에

표 1. Risk enhancers in diabetic patients

- 10년 이상의 제2형 당뇨병 병력 혹은 20년 이상의 제1형 당뇨병 병력
- 알부민뇨  $\geq 30 \mu\text{g albumin/mg creatinine}$
- eGFR  $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$
- 망막병증
- 신경병증
- 상완-팔목 혈압비(ankle-brachial index)  $< 0.9$

서 ASCVD 위험도 평가는 매우 중요하다고 할 수 있다.

특히 2019 ACC/AHA 가이드라인에서 당뇨병 환자에 특이적이고 독립적인 위험 증강인자를 몇가지 언급하고 있다(표 1).

이러한 내용은 결국 당뇨병으로 인한 target-organ damage라 할 수 있는 소혈관 합병증(microvascular complication)을 시사하는 인자들로서 이러한 요인이 있을 때 대혈관 합병증, 즉 ASCVD 발생을 더 강하게 예측할 수 있음을 의미한다. 따라서 이러한 인자들을 가지고 있는 환자는 초고위험군으로 판단하고 일차 예방을 목적으로 고강도 스타틴 요법 치료를 하는 것이 합당하다(class IIa, level of evidence B).

ACC/AHA 가이드라인에서 당뇨병과 상관없이 일반적으로 ASCVD 위험도를 평가하는 데 있어서 위험도 증강인자로 언급되는 요인들은 다음과 같다(표 2).

이처럼 ACC/AHA 가이드라인에서는 ABI ( $< 0.9$ ) 소견을 위험인자로 강조한 반면 경동맥 죽상경화반(carotid plaque)에 대한 언급이 없으며 우리나라에서 건강 검진으로 흔히 시행되는 관상동맥 칼슘 점수(coronary artery calcium score, CACS)의 경우 중등도 위험군( $\geq 7.5\%$  to  $< 20\%$  10-year ASCVD risk)에서 위험도 재분류(net reclassification)를 통

표 2. Risk-enhancing factors in ACC/AHA guideline 2019

- 조기에 발생한 ASCVD 가족력(남자  $< 55$ 세, 여자  $< 65$ 세)
- 원발성 고콜레스테롤혈증(LDL-C 160-189 mg/dL, non HDL-C 190-219 mg/dL)
- 대사 증후군
- 만성 콩팥병(eGFR 15-59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, not treated with dialysis or kidney transplantation)
- 만성 염증성 질환(건선, 루푸스, 류마티스 관절염, HIV/AIDS)
- 조기 폐경(40세 이전)의 과거력 및 임신 관련성 질환(pre-eclampsia)
- 고위험의 인종(e.g. 남아시아 지역)
- 지질/생화학지표
  - Persistently elevated primary hypertriglyceridemia ( $\geq 175 \text{ mg/dL}$ )
  - Elevated high-sensitivity C-reactive protein ( $\geq 2.0 \text{ mg/L}$ )
  - Elevated Lp (a) ( $\geq 50 \text{ mg/dL}$ )
  - Elevated apoB ( $\geq 130 \text{ mg/dL}$ )
  - ABI ( $< 0.9$ )

해 스타틴 치료 여부를 결정하는 데에만 한정되어 있다. 이에 반해 2016년 유럽 가이드라인에 따르면 위험도 재분류를 가능하게 하는 위험인자(risk modifier)로서 CT CACS와 경동맥 초음파상 동맥경화반 소견을 언급하고 있다(표 3).

유럽 가이드라인에서도 당뇨병 자체가 ASCVD 고위험군 위험인자에 속하며, 단백뇨와 같은 target organ damage가 있는 경우나 위에서 언급한 다른 심혈관계 위험인자를 동반하는 경우 초고위험군으로 분류하고 있다. 유럽 가이드라인에서 제시하는 고위험군은 10년 위험도 assessment tool인 SCORE 점수  $\geq 5\%$  to  $< 10\%$  로 분류되는데, 당뇨병이 있으면 고위험군으로서 중간 강도 스타틴 치료 적응증에 해당된다. 당뇨병 환자에서 CACS가 높거나(일반적으로 300 Ag-atston unit 이상인 경우 심혈관계 위험도 증가하는 것으로

표 3. Risk modifiers that are likely to have reclassification potential in European Guideline 2016

- 사회-경제적 상태, 사회적 격리, 사회적 지원 부족
- 조기에 발생한 ASCVD 가족력
- 높은 BMI 및 복부 비만
- CT CACS (coronary artery calcium score)
- 경동맥 초음파상 동맥경화반(atherosclerotic plaques by carotid artery scan)
- ABI

알려짐), 경동맥 초음파상 동맥경화반이 있는 경우 초고위험군으로 재분류할 수 있다는 점이 미국 가이드라인과의 차이점이라고 할 수 있으며, 이러한 환자에서는 일차 예방 목적으로 고강도 스타틴 치료를 고려해야 할 필요가 있다.

40세 미만의 젊은 당뇨병 환자에 대한 가이드라인의 권고 사항은 따로 없으나 ASCVD의 위험인자가 있거나 multiple risk enhancer가 있다면 일차 예방 목적으로 스타틴 치료를 고려하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

### 무증상 환자의 관상동맥 질환 선별 검사(Screening for CAD in asymptomatic patient)

당뇨병으로 인한 심혈관계 사망의 가장 큰 비중을 차지하는 것이 관상동맥 질환(협심증, 심근경색 등)이다. 노인 환자나 제2형 당뇨병 환자에서 무증상 단계의 관상동맥 질환이 있을 수 있기 때문에 무증상의 당뇨병 환자에서 개개인의 위험도에 따라 관상동맥 질환에 대한 검사를 시행하여 추가적인 약물 치료나 시술적 치료를 고려해야 한다. 이에 관

상동맥 질환에 관련된 선별 검사의 종류와 의의에 대해 소개하고자 한다.

#### 1. 안정 시 심전도(resting electrocardiogram)

심전도 검사는 검사가 쉽고 저렴하며 비침습적이라는 장점이 있는 검사로 일부 환자에서는 심전도 상에서도 이전의 심근 손상이나 허혈의 증거를 찾을 수 있다. 그러나 무증상의 제2형 당뇨병 환자에서 실제로는 관상동맥 질환이 없을지라도 안정 시 심전도상 이상 소견이 있는 경우가 있을 수 있는 것으로 되어 있다. 여러 연구 결과 당뇨병 환자에서 안정 시 심전도의 선별 검사로서의 민감도와 특이도에 의문을 제기하는 경우가 있기는 하지만 2010 AHA 가이드라인에서는 무증상 성인 당뇨병 환자에서 안정 시 심전도 검사를 시행하는 것은 타당하다는 의견을 보이고 있다(class IIa, level of evidence C).

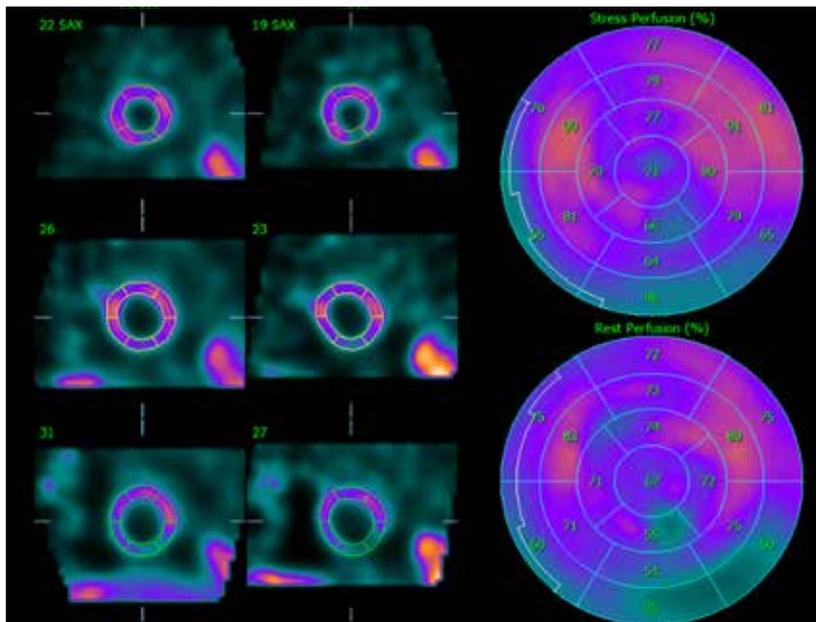


그림 1. 82세 여자, 관상동맥 세혈관 질환으로 coronary artery bypass graft surgery (CABG) 수술 시행함. Myocardial SPECT 검사 상 moderate degree, small sized, persistent perfusion decrease in the inferior wall 소견이 관찰됨.

## 2. 심근 부하 검사(myocardial stress test): 약물 부하 심근관류 스캔(stress myocardial perfusion imaging), 운동(혹은 약물) 부하 심초음파

안정 시 심근 상태에서는 부하 상태(myocardial stress)가 유발되지 않아 정확한 심근의 허혈 정도에 대한 평가가 어렵다. 따라서 관상동맥질환을 예측하는 데 있어서 심근에 일정한 부하를 가하여 검사를 시행한 후 허혈성 심질환을 평가하기 위한 목적으로 심근 부하 검사를 시행할 수 있다. 심근 부하 검사에는 운동으로 심근에 부하를 주어 검사하는 운동 부하 검사(treadmill exercise test), 운동 부하 심초음파 등이 있으며 운동을 대신하여 약물을 주입함으로써 심근에 부하를 주는 약물 부하 심근관류 스캔(stress myocardial perfusion imaging, 그림 1), 약물 부하 심초음파를 시행할 수 있다.

특히 당뇨병이 있는 환자들 중에는 관절 질환이나 고령에 의한 신체적 노쇠함 등으로 인해 운동 검사를 할 수 없는 환자들이 많은데 이런 사람들을 대상으로는 약물 부하 검사를 유용하게 시행할 수 있다. 조기에 ASCVD 가족력이 발생했거나, 낮은 ABI (<0.9) 수치, 당뇨병의 소혈관 합병증(신경병증, 망막병증, 단백뇨 등) 등과 같은 추가적 위험인자를 갖거나 높은 CACS (Agatston unit 400 이상)를 보이는 경우는 초고위험군으로 판단할 수 있으며, 이들에 대하여 관상동맥 질환 선별을 위해 약물 부하 심근관류 스캔 검사를 하는 것은 합당하다고 할 수 있다(class IIb, level of evidence C). 우리나라는 특히 건강 검진에서 경동맥 초음파와 CACS 검사를 많이 시행하는 것이 현실인데 높은 관상동맥 점수나 경동맥 초음파상 죽상경화반(carotid plaque) 소견 등이 있을 때 선별적으로 초고위험군으로 분류하여 심근 부하 검사를 시행하는 것을 고려하는 것도 좋을 것으로 생각된다.

그러나 심근 부하 검사의 경우 모든 무증상 당뇨병 환자에서 선별 검사로서 시행하는 것의 득실은 명확하게 적립이 되지 않았다는 점은 주지해야 한다.

## 3. 관상동맥 칼슘 점수(CACS)

CACS는 조영제를 사용하지 않고 CT를 시행하여 관상동맥

의 석회화의 정도를 평가하는 검사법이다(그림 2). 관상동맥의 동맥경화증이 심할수록 CT 상으로 관상동맥의 석회화 정도가 심하게 나타난다. 이를 점수화하여 나타낼 수 있다는 것이 장점이다.

이미 많은 연구 결과에서 CACS가 당뇨병 유무와 관계 없이 임상적으로 관상동맥 질환에 의한 사건 발생과 선형적인 상관관계를 보이고 있음이 증명되었다. ACC/AHA 가이드라인에서는 40세 이상의 무증상의 당뇨병 환자에서 심혈관질환 위험도 예측을 위하여 CACS 검사를 하는 것은 합당하다고 권고하고 있으며(class IIa, level of evidence B) 경동맥 내중막두께(IMT)나 경동맥 동맥경화반 소견에 비해 ASCVD 예측에 우월한 능력을 보인 바 있다. 앞서 언급했던 것처럼 높은 CACS를 보이는 경우 초고위험군으로 분류하여 고강도 스타틴 치료를 고려해야 하며 다른 위험 인자와 증상을 고려하여 심근 부하 검사를 추가적으로 시행하는 데에 부가적인 정보를 제공하는 등의 역할을 한다고 할 수 있다.

## 결론

제2형 당뇨병 환자에서의 심혈관질환에 대하여 적절하게 위험도를 평가하고 심혈관질환 발생을 예방하는 것은 환자의

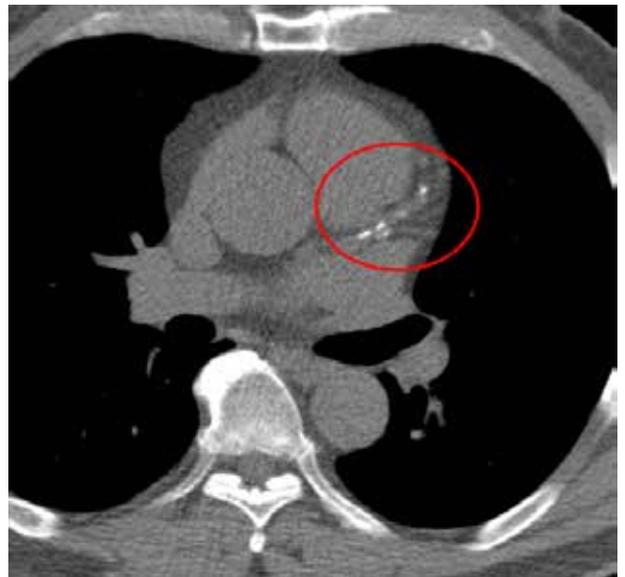


그림 2. 62세 남자, 건강 검진 목적으로 시행한 CACS 검사 상 CACS 218.2점 소견을 보여 중증도의 동맥경화증 위험도를 보임.

예후를 호전시키는 데에 매우 중요하다. 또한 이러한 심혈관 질환에 대한 선별 검사로서 여러 검사법이 연구되고 있으며 임상에서 시행되고 있다.

당뇨병 환자는 심혈관질환의 초고위험군으로 분류되며, 금기가 없는 한 일차 예방 목적으로 중간 강도 이상의 스타틴 치료의 적응증에 해당된다. 초고위험군으로 분류되는 여러 위험인자에 대한 평가를 하여 이에 해당하는 경우 고강도 스타틴으로 치료할지 결정하는 것도 중요하다. 가이드라인에서 언급하는 당뇨병 대상 환자는 40세 이상의 성인을 대상으로 하는데, 앞서 언급한 여러 risk enhancer를 고려하여 40세 미만의 당뇨병 환자이더라도 ASCVD 고위험군으로 판단되면 스타틴 치료를 적극적으로 고려하는 것이 옳다고 여겨진다.

무증상 당뇨병 환자에서 관상동맥 질환 선별 목적으로 시행할 수 있는 검사로는 심전도 검사나 CACS 검사를 고려할 수 있고, 추가적인 위험 요인이 있어 초고위험군으로 분류될 때에는 약물 부하 심근관류 스캔이나 부하 심초음파 검사를 시행하여 관상동맥 질환에 대한 평가를 하는 것도 도움이 될 것으로 판단된다. 일반적인 선별 검사에서와 같이 당뇨병 환자에서도 선별 검사 목적을 잘 고려하고 환자 개개인의 심혈관계 위험도를 평가하여 적절한 검사를 시행하여야 한다.

## 참고 문헌

1. Upchurch CT, Barrett EJ. Clinical review: Screening for coronary artery disease in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1434-1442.
2. Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729-2736.
3. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:e584-636.
4. Davis TM, Coleman RL, Holman RR, et al. Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 79. *Circulation* 2013;127:980-987.
5. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-1555.
6. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, et al. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1663-1669.
7. Piepoli ME, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
8. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2019:CIR0000000000000678.



## TOPIC 2. 당뇨병 환자의 합병증 평가

강 준 구 | 한림의대 내분비내과

### 서론

당뇨병의 종합적인 관리가 적절히 이루어지지 않으면 환자의 삶의 질을 떨어뜨릴 뿐만 아니라 수명과도 관련이 깊은 만성 합병증이 더 빨리 쉽게 발생할 수 있다. 따라서 당뇨병의 관리는 혈당 조절뿐만 아니라 비만, 이상지질혈증, 고혈압 등에 대한 관리로 합병증을 예방하는 것이 가장 중요하다. 하지만 당뇨병 합병증 초기에는 대부분 무증상인 경우가 많고, 증상이 있어 병원을 찾았을 때는 이미 상당히 진행된 경우가 많다. 결국 합병증의 위험인자에 대한 철저한 관리와 함께 합병증의 발생 및 진행을 확인하기 위한 주기적인 검사가 당뇨병의 포괄적 관리에 핵심이라 할 수 있다.

당뇨병의 만성 합병증은 크게 대혈관 합병증과 미세혈관 합병증으로 구분되며, 대혈관 합병증은 죽상경화증으로 인한 관상동맥질환, 뇌혈관질환 및 말초혈관질환으로, 그리고 미세혈관 합병증은 당뇨병성망막병증과 신증 및 신경병증으로 나타난다. 당뇨병의 만성 합병증에 대한 검사는 그 종류도 많고 복잡하며 실제로 외래에서 환자를 진료할 때 합병증의 위험인자와 혈당 조절에 초점을 맞추다 보면 합병증 검사를 추천하거나 시행하지 못하는 경우가 많다. 이번에는 당뇨병의 미세혈관 합병증과 족부병변에 대한 검사들 중에서 진료실에서 비교적 쉽게 시행할 수 있는 검사들에 대해 이야기해보고자 한다.

### 당뇨병성신증에 대한 검사

당뇨병성신증은 만성 신질환의 주된 원인일 뿐 아니라 심혈관질환이나 사망률의 증가와도 밀접하게 연관되어 있어 조기 진단 및 관리가 중요하다. 당뇨병성신증은 지속적인 알부민뇨와 신기능의 저하가 주된 소견으로, 정확한 진단은 조직검사를 통한 병리학적 소견을 받아야 한다. 그러나 모든 환자를 대상으로 신생검을 시행하는 것은 불가능하므로 망막병증 등의 당뇨병성 미세혈관 합병증과 함께 지속적인 알부민뇨가 동반되는 경우 임상적으로 당뇨병성신증으로 진단한다. 다만 1) 당뇨병성망막병증이 없으면서 신장염 범위의 단백뇨가 동반되어 있는 경우, 2) 정상 신기능이면서 심한 단백뇨가 있는 경우, 3) 단백뇨가 없이 상당한 신기능의 저하가 있는 경우, 4) 임상 경과가 너무 빠르거나 신기능이 급속히 악화되는 경우, 5) 소변 검사에서 심한 혈뇨나 적혈구 원주세포 등이 관찰되는 경우에는 신생검을 고려해봐야 한다. 당뇨병성신증은 적절히 관리한다면 만성 신질환으로의 진행을 예방하거나 늦출 수 있으므로 조기 진단이 중요하다.

미국 당뇨병학회 가이드라인에 의하면 모든 제1형 당뇨병 환자는 당뇨병 진단 후 5년부터, 제2형 당뇨병 환자는 진단 시부터 1년마다, 그리고 최근 발표된 대한당뇨병학회 진료지침에 의하면 당뇨병 환자는 진단 당시 및 최소 1년마다 신증에 대한 선별 검사를 받도록 권고하고 있다. 검사 항목으로는 노알부민, 혈중 크레아티닌 및 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR) 측정이 포함된다. 당뇨병성신증은 다른 신손상의 원인이 없는 상태에서 알부민뇨 존재 또는 사구

표 1. 만성 신질환의 단계

단계	사구체여과율 (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	설명
제1기	≥90	정상 또는 증가된 사구체여과율
제2기	60-89	경도의 사구체여과율 감소
제3기	30-59	중등도의 사구체여과율 감소
제4기	15-29	중증의 사구체여과율 감소
제5기	<15	신부전

체 여과율의 감소로 진단한다. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)는 알부민뇨와 사구체 여과율을 결합하여 만성 신질환의 단계를 분류하였다(표 1).

알부민뇨는 당뇨병성신증의 진단과 예후를 나타내는 가장 표준화된 지표로 쓰이고 있으며, 무작위 소변에서 알부민과

크레아티닌의 비(urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR)를 측정한다. 일정 시간 또는 24시간 소변을 모아 알부민 배설률(albumin excretion rate, AER)을 측정하는 것이 표준화된 방법이나 임상에서 적용하기에 번거로울 뿐만 아니라 정확도도 높지 않다. 염증, 발열, 24시간 이내 운동, 심부전, 심한 고혈당이나 고혈압은 신손상 여부와 무관하게 UACR을 증가시킬 수 있으므로 검사 전 환자의 전신 상태를 확인해야 한다. 또한 소변 알부민 배설의 변동성 때문에 6개월 동안 3회의 검사에서 적어도 2회 이상 증가되어 있어야 알부민뇨라고 확진한다(그림 1). 이제는 미세알부민뇨(30-299 mg/g)와 거대알부민뇨(300 mg/g 이상)란 용어는 더 이상 사용하지 않으며 알부민뇨는 UACR이 30 mg/g 이상일 때로 정의한다.

혈중 크레아티닌도 신기능 평가의 중요한 검사이다. 하지만 나이, 성별, 운동, 근육량 등에 영향을 받고, 신기능이 50% 이상 감소되어야 상승하기 시작하며 corticosteroids나 vitamin D metabolites 등은 GFR을 감소시키지 않으면서 혈중 크레아티닌을 증가시킬 수 있어 단독으로 조기 신증을



그림 1. 미세단백뇨 선별 검사 지침

진단하기에는 도움이 되지 못한다.

GFR의 정확한 측정법은 inulin, chromium[51Cr]-EDTA,  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (diethylenetriamine penta-acetic acid), iohexol 등의 배설물을 확인하는 것이지만 복잡하기 때문에 혈청 크레아티닌을 이용하여 GFR을 추정한 계산식(estimated GFR, eGFR)을 많이 이용한다. 주로 MDRD (modification of diet in renal disease) 공식[eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)=186×(s-creatinine)<sup>-1.154</sup>×(age)<sup>-0.203</sup>(×0.742, 여성의 경우)]으로 계산하여 eGFR에 따라 만성 신질환을 단계별로 나눈다(표 1). 하지만 신기능이 비교적 좋은 1, 2단계 환자에서 실제보다 낮게 측정될 수 있고, HIV나 근육병증과 같은 만성질환이 있는 경우에도 정확도가 낮아 최근 GFR이 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이상인 환자에서는 새로 개발된 CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration) 공식이 좀 더 정확한 결과를 보여주고 있다. 이처럼 당뇨병성신증의 초기에는 GFR이 증가하거나 정상인 경우가 많아 3단계 이상으로 진행된 경우에만 발견할 수 있기 때문에 eGFR 단독 사용 역시 초기 당뇨병성신증을 진단하기에 어려움이 있다.

최근에는 GFR이 정상이거나 증가된 당뇨병 환자에서 만성 신질환의 조기 예측 지표로 cystatin C가 널리 사용되고 있다. Cystatin C는 cysteine protease 억제제로 사구체에서 자유롭게 여과되고 근위 세뇨관에서 대사되며 나이, 근육량, 인종 및 체중에 영향을 받지 않는다. GFR이 감소하지 않은

당뇨병 환자에서 혈중 cystatin C를 연속적으로 측정해 보면 공식으로 GFR을 예측하는 것 보다 신기능을 더 정확히 반영하고 조기에 신기능 저하를 예측할 수 있다.

### 당뇨병성신경병증에 대한 검사

당뇨병성신경병증은 진단명이라기 보다는 일종의 임상증후군으로 다양한 임상 증상들이 나타날 수 있으며 국소적 또는 전신적으로 발생한다. 신경병증 중에서 가장 흔한 것은 당뇨병성말초신경병증인 만성 감각운동성 원위부대칭형 다발성 신경병증으로 위험인자는 나이, 체중, 흡연, 당뇨병 유병 기간, 혈당 조절 정도, 고혈압, 이상지질혈증, 미세알부민뇨, 당뇨병성망막병증 등이 알려져 있다. 증상은 주로 점진적으로 진행되는 양상을 보이지만 증상이 없는 경우 발의 감각 저하로 족부궤양 및 절단과 같은 심각한 합병증까지 초래할 수 있다. 또한 배제 질환이기 때문에 당뇨병이 아닌 다른 원인으로 발생한 신경병증은 치료가 가능한 경우도 있다. 따라서 정확한 조기 진단 및 적절한 치료가 매우 중요하다.

진단은 병력 청취, 신체 검사로 나타난 임상 증상과 신경학적 검사로 이루어지는데 임상 증상은 너무 주관적이고 개인별 차이가 많아 진단 기준이나 추적 관찰의 지표로 이용하기에 어려움이 있다. 가장 흔한 증상은 밤에 악화되는 양측 하지의 통증이다. 상지보다 하지 말단부에 더 흔하고, 사지의 원위부로 갈수록 심해지는 “stocking-glove” 형태의 감각이



- ① 그림과 같이 10곳의 특정 부위에서 검사를 시행함
- ② 나일론 모노 필라멘트가 C자 형태로 구부러지도록 압력을 가함

그림 2. 10 g 모노필라멘트 검사(Adapted from 질병관리본부 국가정보포털)

상이 전형적이다.

신경학적 검사는 감각 기능 검사와 운동 기능 검사가 있다. 당뇨병성신경병증은 운동 신경보다 감각 신경이 더 빨리 손상되는데 이는 촉각, 통각, 진동 감각, 관절 감각, 온도 감각이 모두 감각 신경에 포함되기 때문이다. 진료실에서 쉽게 사용할 수 있는 도구를 이용한 검사들로는 10 g 모노필라멘트 검사를 이용한 압력 감각 검사, 해머를 이용한 발목 반사 검사, 128-Hz 진동자를 이용한 진동 감각 검사, 솜과 같이 가벼운 물체를 이용한 촉각 검사, 핀 찌르기(pin-prick) 검사를 이용한 통증 유발 검사 등이 있다. 이와 같은 검사는 1년에 한 번씩 당뇨병성말초신경병증에 대한 선별 검사로 시행하고, 2개 이상의 검사를 시행하는 것이 보다 정확하다.

### 1. 10 g 모노필라멘트 검사

감각 기능 검사 중 가장 많이 사용하고 있는 방법으로 10 g Semmes-Weinstein 모노필라멘트를 이용하여 압력 감각을 확인하는 검사이다(그림 2). 먼저 환자의 손바닥에 모노필라멘트 테스트를 해서 어떤 느낌이라는 것을 알려준 후 환자가 검사를 보지 못하게 눈을 감게 한 상태에서 굳은 살이나 궤양, 피사 조직이 있는 부위는 피하고 엄지 발가락, 5개의 중족골 머리 부분, 발꿈치 등 총 10곳에 모노필라멘트를 수직으로 갖다대고 모노필라멘트가 구부러질 때까지 서서히 압력을 가한 후 살짝 떼어낸다. 모노필라멘트를 갖다 대는 순간



그림 3. 발목 반사 검사(Adapted from 질병관리본부 국가정보포털)

으로부터 떼어낼 때까지의 시간은 약 2초가 적당하다. 환자가 감각을 느끼는 곳이 9곳 이상이면 정상으로 판단하고, 2곳 이상에서 느끼지 못하는 경우 감각 기능 저하를 의미한다. 4곳 이상에서 감각을 느끼지 못하면 족부궤양의 위험성이 증가함을 의미한다.

### 2. 발목 반사 검사

환자를 눕히고 다리를 구부리고 무릎을 외회전(external rotation)시킨 상태에서 발을 검사자의 손으로 배굴(ankle dorsiflexion)시키고 해머로 아킬레스건을 손목의 스펀지를 이용하여 부드럽고 경쾌하게 쳐서 감각이 정상, 저하, 항진으로 나타나는지 검사하는 방법이다(그림 3).

### 3. 진동 감각 검사

진동 감각을 알아보는 방법으로 128 Hz의 진동자를 사용한다(그림 4). 고주파 소리굽쇠(256 또는 512 Hz)는 적절하지 않다. 소리굽쇠를 흉골이나 턱에 갖다 대고 소리굽쇠를 때렸다가 즉시 진동을 멈추게 하는 것을 반복하여 환자가 소리굽쇠의 접촉만을 느끼는 것이 아니라 진동을 느낄 수 있는지 확인한다. 환자가 진동을 느낀다고 대답하는 경우 환자의 눈을 감게 하고 소리굽쇠를 뼈 돌출부에 갖다 댄 후 진동을 느끼는지 물어본다. 진동시켜 발가락의 돌출된 부위(주로 첫 번



그림 4. 진동 감각 검사(Adapted from 질병관리본부 국가정보포털)



발가락, 특히 두 번째와 세 번째 발가락이 붓크리고 조여진 듯한 모습

그림 5. 갈퀴발 변형(Adapted from 질병관리본부 국가정보포털)

째 중족골)에 대어 환자의 진동 감각을 검사한다. 환자가 진동 감각을 느꼈다가 사라질 때의 시간 차이가 검사자와 환자 사이에서 10초 이상이면 이상이 있는 것으로 판정한다.

### 당뇨병성족부병변에 대한 검사

당뇨병성족부병변은 당뇨병 환자의 발에 발생하는 모든 문제를 뜻한다. 세계보건기구에서는 당뇨병성족부병변을 신경병증과 하지의 말초혈관 질환과 연관되어 궤양, 감염 또는 심부조직의 손상이 있는 당뇨병 환자의 발로 정의하고 있다. 족부궤양 및 절단은 당뇨병성신경병증 또는 말초동맥질환의 결과이며 하지 절단의 85% 이상에서 족부궤양이 선행된다고 알려져 있다. 이들은 또한 당뇨병 환자에서 이환과 사망의 주요 원인이다. 따라서 환자와 가족 및 의료진의 교육을 통해 족부궤양 및 절단에 대한 위험이 있는 당뇨병 환자의 조기 발견 및 선별 관리가 이루어 진다면 이를 지연시키거나 예방할 수 있다. 우선 의료인들은 당뇨병성족부병변 위험을 평가하기 위해 흡연, 시력, 신장질환, 신경병증 및 말초혈관증상, 평소 발관리 방법과 족부궤양 및 절단의 과거력을 확인해야 한다. 또한 당뇨병 환자는 신경병증성 통증 없이 감각 소실만 관찰되는 경우가 있어 당뇨병 환자 자신이 발에 심각한 문제가 있다 하더라도 알아차리지 못하는 경우가 많기 때문에 의료인은 매 진료 시마다 모든 당뇨병 환자의 발 관찰

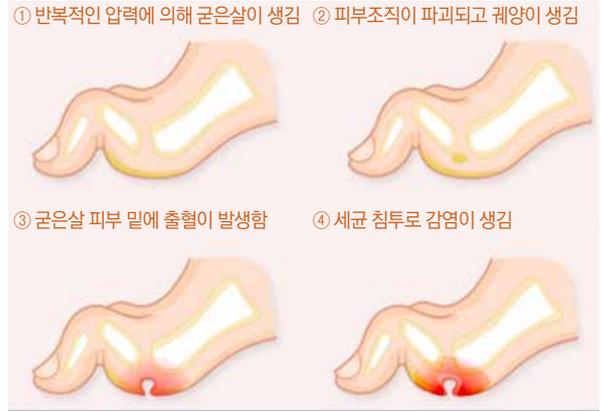


그림 6. 갈퀴발 변형과 궤양 발생(Adapted from 질병관리본부 국가정보포털)

을 시행해야 한다.

신경병증성 발은 발한의 감소로 피부가 건조하지만 맥이 잘 만져지고 발이 따뜻하다. 이에 비해 허혈성 발은 차고 맥이 잘 만져지지 않으며 혈류 감소로 인하여 체모 소실이 있고, 피부가 얇다. 운동 신경에 이상이 발생하면 발의 작은 근육들에 문제가 생겨 중족골두(발허리뼈 머리)가 돌출되어 갈퀴 모양으로 변하게 되고(그림 5) 돌출 부위에 흔히 굳은살이 동반되는데, 굳은살이 두껍고 출혈반이 보이면 궤양 발생에 대한 위험한 증후이다(그림 6).

당뇨병성 족부궤양이 있는 환자에서 임상적으로 신경병증이 의심된다면 앞에서 언급한 신경 합병증 검사를 수행하게 되는데 그 목적은 보호 감각의 유지 여부를 확인하기 위해서이다. 10 g 모노필라멘트 검사는 보호 감각 소실을 진단하는 데에 가장 유용하다. 말초동맥의 혈액 순환에 문제가 있는지를 확인할 수 있는 가장 간단한 방법은 통상적인 발의 맥박 촉진만으로 충분하며 도플러 초음파 검사도 도움이 된다. 발목-팔 혈압비 검사는 말초동맥질환의 증상이나 징후가 있는 환자에게 실시되어야 한다. 당뇨병 환자는 말초동맥질환이 흔한데 무증상인 경우가 많아 50세 이상의 당뇨병 환자에서는 상완-발목 혈압비 측정을 시행하고, 50세 미만이라도 고혈압, 고지혈증, 흡연이나 당뇨병 유병 기간이 10년 이상이라면 상완-발목 혈압비 측정을 고려한다.





## TOPIC 3. 당뇨병 환자의 혈당 관리

송 기 호 | 건국의대 내분비대사내과

### 서론

전 세계적으로 당뇨병 발생이 급격히 증가하고 있으며 우리나라의 당뇨병 유병률도 증가 추세이다. 대한당뇨병학회의 2018년 diabetes fact sheet에 따르면 30세 이상 성인 7명 중 1명(14.4%)이 당뇨병 환자이다. 당뇨병으로 인한 여러 합병증 중에서도 심혈관질환의 발병 위험도는 정상 혈당군 대비 2-6배 정도 높았다. 또한 우리나라 당뇨병 환자의 주요 사망 원인 중 22.0%가 순환계질환으로 두 번째로 많다. 당뇨병성 대혈관 합병증에서 관찰되는 주요 병리학적 소견은 죽상경화증이다. 초기에는 지방선조(fatty streak)로 시작되어 섬유반 형성, 최종적으로 섬유반의 파열과 말단의 혈전이 발생하는 것으로 알려져 있다. 이는 비당뇨병성 혈관 합병증과 병태생리적으로 유사하지만, 당뇨병성 대혈관 합병증의 경우 정상 혈당군에 비해 상대적으로 혈관의 침범 정도가 광범위하고 급속한 경과를 밟게 되어 예후가 좋지 않다.

UKPDS 연구와 PROactive 연구는 혈당 강하제가 심혈관 합병증 위험을 감소시킬 수 있음을 시사하는 결과를 보여주었다. 하지만 rosiglitazone이 심혈관질환을 악화시킬 수 있다는 연구 결과가 발표되면서 2008년 미국식품의약국에서는 새로 개발되는 혈당 강하제가 제2형 당뇨병 환자에서 심혈관 위험도 증가와 무관하다는 근거를 제시하도록 하는 지침을 발표하였다. 이후 DPP-4 억제제,

GLP-1 수용체 작용제, SGLT2 억제제 등 새로 개발된 약제들의 심혈관질환 관련성에 대한 전향적 무작위 임상 연구들이 시행되었고 최근 잇따라 결과들이 발표되고 있다. 본 글에서는 당뇨병 합병증 중 심혈관질환을 동반하고 있거나 그 위험도가 높은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 관리 방법에 대해 소개하고자 한다.

### GLP-1 수용체 작용제

GLP-1 수용체 작용제는 33개 무작위 임상 연구를 바탕으로 한 메타분석에서 주요 심혈관 사건(major cardiovascular event, MACE)의 발생 빈도를 증가시키지 않았으며 pioglitazone이나 위약군 대비 MACE를 감소시키는 결과를 보여주었다. 최근 6개월 이내 급성 관상동맥 질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 ELIXA 연구에서 lixisenatide 사용 시 위약 대비 심혈관 질환의 위험도를 증가시키지 않은 것으로 보고되었다. 심혈관 위험인자를 동반한 고위험군 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 LEADER 연구에서 liraglutide는 위약 대비 심혈관 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중 복합 빈도(3P-MACE)를 유의하게 감소시켰다. 또한 심혈관질환의 위험이 있는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 SUSTAIN-6 연구에서 피하 주사용 semaglutide는 위약 대비 MACE 발생률을 26% 감소시켰으며 복합 심혈관질

환 발생률도 26% 감소시키는 결과를 보여주었다. Harmony outcomes 연구에서 albiglutide는 심혈관질환을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 MACE 발생 빈도를 위약 대비 22% 낮추었다. 심혈관질환 병력 또는 위험인자가 있는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 REWIND 연구에서는 dulaglutide군이 위약군보다 비치명적 심근경색 또는 심혈관질환에 의한 사망 예방 효과가 미약하게 나타났지만 통계적 유의성은 없었다. 대신 비치명적 뇌졸중 발생 위험은 위약군 대비 24% 유의하게 감소시켰다. PIONEER 6 연구에서는 심혈관질환 또는 만성 신질환이 동반된 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 경구용 semaglutide와 위약을 투여하였을 때 두 군의 심혈관질환 발생 빈도는 차이가 없어 경구용 semaglutide의 심혈관계 안전성을 보여주었다.

한편 GLP-1 수용체 작용제 사용 시 갑상선 C-세포 종양 발생 위험도가 보고되었다. 흔한 이상반응으로는 위장 장애, 주사 부위 감염이 잘 알려져 있고 췌장염 발생의 위험성도 제시되고 있다.

### SGLT2 억제제

제2형 당뇨병 환자 중 기존에 심혈관질환을 가진 고위험군을 대상으로 한 EMPA-REG 연구에서 empagliflozin 사용이 심혈관질환으로 인한 사망률을 38% 감소시키고 심부전에 의한 입원을 35% 낮출 뿐 아니라 전체적인 사망률도 32% 감소시키는 결과를 보여주었다. 심혈관질환의 기왕력이 없는 환자가 절반 이상 포함되었던 DECLARE-TIMI 58 연구에서 dapagliflozin은 심부전으로 인한 입원 및 심혈관질환에 의한 사망 위험에 있어 17% 감소 효과를 나타내었다. MACE 발생이 감소하는 경향이 나타났으나 통계적 유의성은 보이지 않았다. CANVAS 연구에서 canagliflozin은 심혈관질환 또는 위험인자가 있는 환자에서 MACE 발생을 감소시켰다. CREDENCE 연구에서는 canagliflozin 사용이 MACE 발생 위험을 20%, 심부전에 의한 입원 위험을 39% 감소시켜 심혈관계 보호 효과

를 보여주었다.

SGLT2 억제제 사용 시 요로감염, 탈수, 저혈당, LDL-C 상승이 보고되어 있으며, Fournier 괴저 및 제2형 당뇨병에서는 드물긴 하지만 당뇨병성 케톤혈증 발생의 위험이 있다. Canagliflozin의 경우 사지절단 위험도 및 골절 위험도 상승 가능성이 제시되었다.

### DPP-4 억제제

여러 심혈관 위험인자를 가지고 있거나 이전 심혈관질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 SAVOR-TIMI 53 연구, 최근 급성 관상동맥 질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 EXAMINE 연구 및 심혈관질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 TECOS 연구는 각 대상 군에 있어 약간의 차이는 있지만 saxagliptin, alogliptin 및 sitagliptin 모두 위약군 대비 심혈관 위험을 높이지 않는다는 결과를 보여주었다. 하지만 심부전으로 인한 입원의 경우 saxagliptin군에서 대조군 대비 유의한 증가가 있었고 alogliptin군의 경우 위약군에 비해 증가하는 경향을 보여주었으나 통계적인 의미는 없었으며 sitagliptin의 경우 양 군 간의 차이가 없었다. 심혈관질환 병력이 있는 당뇨병 환자를 대상으로 3P-MACE와 신장 보호 효과를 평가한 CARMELINA 연구에서 linagliptin은 위약군 대비 3P-MACE 또는 심부전으로 인한 입원 빈도 및 신기능 악화에 있어 유의한 차이를 보여주지 않아 장기간 사용의 안전성을 뒷받침하였다. CAROLINA 연구에서 linagliptin은 심혈관 위험도가 상승된 초기 제2형 당뇨병 환자에서 glimepiride 대비 심혈관계 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다.

### 심혈관 합병증 유무에 따른 혈당 관리 방법

위와 같이 saxagliptin이 심부전에 의한 입원을 증가시킨다는 결과를 보여주긴 하였지만 대부분의 경구 혈당 강

하제는 당뇨병에 의한 심혈관 위험도를 상승시키지 않거나 오히려 낮춘다는 결과들이 보고되었다. 이에 2018년 가을 미국, 유럽 당뇨병학회에서 공동 발표한 ADA/EASD consensus guideline에 따르면 metformin 치료에도 조절되지 않는 당뇨병의 경우 환자의 동반질환 및 위험도에 따라 이차 약제를 선택하도록 명시하였다. 이미 동맥경화성 심혈관질환이 동반되어 있는 제2형 당뇨병 환자의 경우 추가적으로 심혈관질환 발생을 줄일 수 있다고 입증된 GLP-1 수용체 작용제를 사용하고, 신기능이 양호하다면 SGLT2 억제제를 사용하도록 권고하였다. 동맥경화성 심혈관질환이 있는 환자 중 심부전의 위험도가 높거나 심부전이 동반된 경우에는 사구체 여과율이 비교적 양호하다면 SGLT2 억제제를 우선 고려하고 이상반응이나 사구체 여과율이 낮아 SGLT2 억제제를 사용하기 어려울 때에는 GLP-1 수용체 작용제를 사용해 볼 수 있다. 심부전이 동반된 경우에는 thiazolidinedione 계통이나 saxagliptin의 사용은 피하는 것이 좋다. SGLT2 억제제와 GLP-1 수용체 작용제의 경우 체중 감소 효과도 유도할 수 있어 특히 비만이나 과체중인 환자에게 우선 사용을 고려해 볼 수 있다.

혈당 조절 목표에 대해서는 심혈관질환이 있다고 해서 목표치를 강화하거나 낮출 필요는 없다. HbA1c 6.5~7% 정

도의 일반적 목표치를 설정하더라도 개개인의 특성에 맞는 적용이 필요하다. 즉, 젊고 다른 동반질환이 없는 경우 HbA1c 목표치를 좀더 낮추고, 나이가 많고 동반질환이 많은 경우 7.5~8.5%까지 상향 조절하면 된다.

### 보험 기준

제2형 당뇨병 환자에서 당뇨병용제의 경우 급여 인정 기준 내에 투여 시 요양 급여를 인정하며, 허가사항 범위가지만 동 인정 기준 외에는 약값 전액을 환자가 부담하도록 하고 있다.

경구 약제를 단독요법으로 사용할 경우 1) HbA1c 6.5% 이상, 2) 공복 혈당 126 mg/dL 이상, 3) 당뇨의 전형적인 증상과 임의 혈당 200 mg/dL 이상, 4) 75 g 포도당을 사용한 경구당부하 검사 후 2시간째 혈당이 200 mg/dL 이상 중 하나에 해당할 때 metformin 단독 투여를 인정하고, metformin 투여 금기 환자 또는 이상반응으로 이를 투여할 수 없을 경우에는 sulfonylurea 약제의 단독 투여를 인정한다. 단독요법으로 2~4개월 이상 투약해도 혈당 조절이 양호하지 않다면(HbA1c 7% 이상, 공복 혈당 130 mg/dL 이상, 식후 혈당 180 mg/dL 이상 중 하나) 다른 기전의 당뇨병 치료제 1종을 추가한 병용요법을 인정한다.

표 1. 급여 인정 가능 2제 요법

구분	MET	SU	Meglitinide	$\alpha$ -GI	TZD	DPP4i	SGLT2i
MET		인정	인정	인정	인정	인정	인정
SU	인정			인정	인정	인정	일부 인정
Meglitinide	인정			인정	인정		
$\alpha$ -GI	인정	인정	인정				
TZD	인정	인정	인정			인정	
DPP4i	인정	인정			인정		
SGLT2i	인정	일부 인정					

MET metformin, SU sulfonylurea,  $\alpha$ -GI  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, TZD thiazolidinedione, DPP4i DPP-4 inhibitor, SGLT2i SGLT2 inhibitor

표 2. SGLT2 억제제 병용요법 급여 기준

구분		Dapagliflozin 포시가	Ipragliflozin 슈글렛	Empagliflozin 자디아양	Ertugliflozin 스테글라트로
Mono	HbA1c 6.5 - 7.5%	인정, 전액 본인 부담	인정, 전액 본인 부담	인정, 전액 본인 부담	인정, 전액 본인 부담
	HbA1c ≥7.5	인정	인정	인정	인정
Dual	+MET	인정	인정	인정	인정
	+SU	인정			
	+TZD	인정	슈글렛 급여 인정, 액토스 전액 본인 부담		
	+DPP4i	자누비아 급여 인정, 포시가 전액 본인 부담			자누비아 급여 인정, 스테글라트로 전액 본인 부담
Triple	+MET+SU	인정		인정	
	+MET+TZD			자디아양 급여 인정, 액토스 전액 본인 부담	
	+MET+DPP4i	자누메트/콤비글라이즈 급여 인정, 포시가 전액 본인 부담	자누메트 급여 인정, 슈글렛 전액 본인 부담	트라젠타듀오 급여 인정, 자디아양 전액 본인 부담	자누메트 급여 인정, 스테글라트로 전액 본인 부담
인슐린 병용	+인슐린	인정		인정	
	+인슐린+MET	인정		인정	
	+인슐린+MET+SU			인슐린+MET+자디아양 급여 인정, SU 전액 본인 부담	

MET metformin, SU sulfonylurea, TZD thiazolidinedione, DPP4i DPP-4 inhibitor

HbA1c 7.5% 이상일 경우에는 metformin을 포함한 2제 요법을 처음부터 인정하며, 2제 요법 투여 대상으로 2제 요법 인정 가능 성분 중 1종만 투여한 경우도 인정하고 있다. 2제 요법으로 2-4개월 이상 투여해도 HbA1c가 7% 이상일 경우에는 다른 기전의 당뇨병 치료제 1종을 추가한 병용요법을 인정하며, 이 때 2제 요법에서 인정되는 약제의 조합만 포함해야 한다(단 metformin + sulfonylurea + empagliflozin 조합은 인정함)(표1, 표2).

초기 HbA1c가 9% 이상인 경우, 성인의 지연형 자가면역당뇨병(LADA), 제1형 당뇨병과 감별이 어려운 경우, 고

혈당과 관련된 급성 합병증, 신장/간 손상, 심근경색증, 뇌졸중, 급성 질환 발병, 수술 및 임신 등의 경우에는 인슐린 주사 투여를 인정하고 있다. 경구용 당뇨병 치료제를 포함한 기존 치료에도 HbA1c가 7% 이상인 경우 인슐린과 경구용 당뇨병 치료제 2종까지 병용요법을 인정한다. 단 이 때 경구용 당뇨병 치료제 2제 요법에서 인정되지 않는 약제의 조합이 포함되어서는 안된다. Ertugliflozin, ipragliflozin은 인슐린과 병용 시 인정되지 않으므로 처방 시 주의가 필요하다.

GLP-1 수용체 작용제는 metformin + sulfonylurea

약제 병용 투여로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 환자 중 체질량 지수 25 kg/m<sup>2</sup> 이상 또는 인슐린 요법을 할 수 없는 환자에게서 3종 병용요법(metformin + sulfonyleurea + GLP-1 수용체 작용제)이 인정된다. 이로 인해 현저한 혈당 개선이 이루어진 경우에는 metformin + GLP-1 수용체 작용제 2종 병용요법을 인정한다. 기저 인슐린(단독 혹은 metformin 병용) 투여에도 HbA1c가 7% 이상인 경우 기저 인슐린 + GLP-1 수용체 작용제(+ metformin)를 인정한다.

## 결론

당뇨병 치료의 목적은 1) 고혈당 관련 증상을 호전시키고, 2) 만성 미세혈관 및 심혈관 합병증을 예방하고, 3) 혈당 조절뿐 아니라 혈압, 이상지질혈증, 심혈관계 위험인자 관리, 기타 동반질환에 대한 포괄적인 관리를 지속적으로 유지하는 것이다. 이러한 점에 있어 심혈관질환이 이미 동반되어 있거나 위험인자를 가지고 있는 제2형 당뇨병 환자에서 최근 발표된 당뇨병 약제의 심혈관계 관련 연구 결과를 바탕으로 한 세심한 약제 선택이 심혈관 합병증을 예방하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

## 참고 문헌

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.
2. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79.
3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
4. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019. pii: S0140-6736(19)31149-3.
5. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
7. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-1534.
8. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
9. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
10. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-2701.



## TOPIC 4. 당뇨병의 심혈관계 합병증 예방과 치료

신 미 승 | 가천의대 심장내과

### 서론

심혈관질환은 당뇨병 환자의 사망이나 장애의 주요 원인 중 하나이다. 당뇨병 환자는 당뇨병이 없는 사람에 비해 심혈관질환의 위험도가 2-3배 더 높다. 제2형 당뇨병이 있으면 당뇨병이 없는 경우에 비해 중증 심혈관질환 발현 속도가 14.6년 더 빠르며, 심근 변화와 관상동맥 병변이 광범위하게 나타난다. 당뇨병 환자의 2/3가 심혈관질환으로 인한 합병증으로 사망하는데 이 중 40%는 허혈성 심혈관질환, 15%는 울혈성 심부전, 10%는 뇌졸중이다.

이러한 당뇨병이 심혈관계에 미치는 유해 작용에는 고혈당뿐만 아니라 당뇨병에 동반되는 인슐린 저항성과 고인슐린혈증, 이상지질혈증, 염증 반응, 활성산소, 혈관 내피 세포의 기능 이상, 과응고 상태가 복합적으로 관계된다. 당뇨병의 다발성 병인은 결국 당뇨병 환자에서 죽상동맥경화증과 심부전의 진행을 촉진시켜 당뇨병이 없는 경우에 비해 질환의 경과를 더 악화시킨다. 그러므로 당뇨병에서 단순히 고혈당만 조절하는 전략으로는 동맥경화증과 심부전의 진행을 예방하거나 치료할 수 없다. 스타틴 등 지질 강하제 사용, 고혈압 치료, 심장 기능을 고려한 고혈당 치료제의 선택 등 위험인자에 대한 동시다발적 관리를 병행하여야 심혈관계 합병증을 감소시킬 수 있다.

### 당뇨병 환자의 죽상동맥경화성 심혈관질환에 대한 위험인자 관리 및 치료

당뇨병 환자의 죽상동맥경화증의 발생과 진행 과정에는 고혈당, 인슐린 저항성, 고지혈증 등 다양한 위험인자들과 조절인자들이 관여하고 있다(그림 1). 따라서 당뇨병 환자에서는 동시에 여러 다발성 위험인자를 치료하는 것이 심혈관계 보호에 더 큰 상승 효과를 나타낸다(표 1). Steno-2 연구에서 고혈당, 고혈압, 고지혈증을 엄격히 관리했을 때 심혈관질환 사건의 위험이 53% 감소되었다. BARI-2D 연구에서도 다발성 위험인자를 체계적으로 관리하였을 때 더 양호한 심혈관계 치료 성적을 나타내 다발성 위험인자 관리의 중요성을 보여 주었다.

#### 1. 지질 강하제를 이용한 고지혈증 관리

당뇨병 환자에서는 고지혈증이 흔히 관찰된다. 제2형 당뇨병의 60-90%에서 이상지질혈증이 동반되어 고혈당과 함께 죽상경화반 형성에 중요한 병인으로 작용하고 있다. 당뇨병에서 LDL-콜레스테롤(LDL-C)이 죽상동맥경화증 발생에 결정적인 인자로 작용하기 때문에 고위험군에서 스타틴을 사용하여 LDL-C를 39 mg/dL 감소시키면 관상동맥질환에 의한 사망률을 19% 감소시킬 수 있다. 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자는 LDL-C를 100 mg/dL 미만으로 조절하고 심혈관질환이 있는 당뇨병 환자는 LDL-C

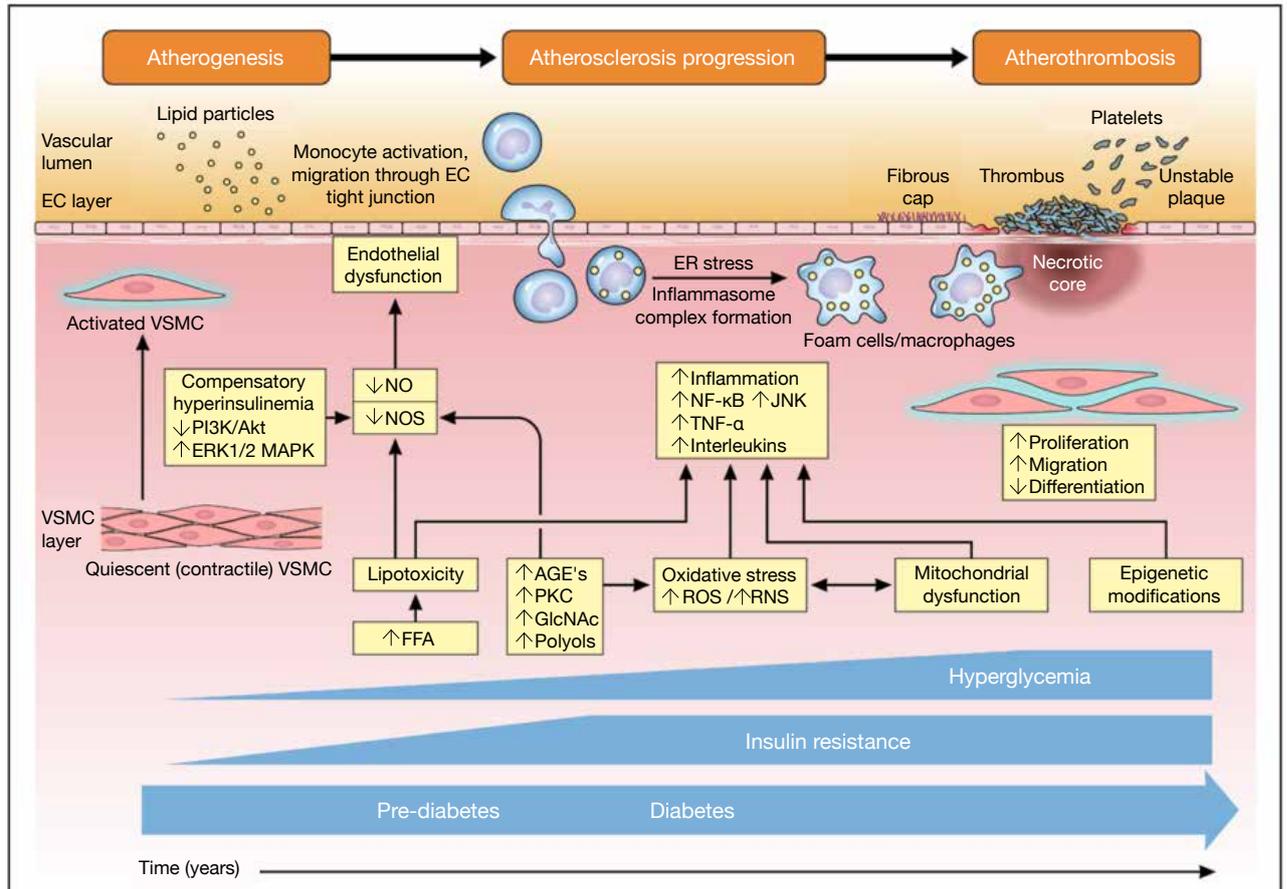


그림 1. 당뇨병에서 죽상동맥경화증의 발생과 진행 기전(Adapted from *Circulation* 2016;133:2459–2502.)

를 70 mg/dL 미만으로 조절한다. 당뇨병이 새로 진단되면 혈청 지질 검사를 매년 1회 이상 시행하여 이상지질혈증이 발생하는지 확인해야 한다. 당뇨병 환자에서 이상지질혈증이 동반되는 경우 스타틴을 일차 약제로 사용하고 약물 복용 시작 전과 4–12주 후 혈액 검사를 시행하여 약물에 대한 반응과 이상반응을 평가한다. 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자가 최대 용량의 스타틴을 복용하였는데도 LDL-C의 목표치에 도달하지 못하는 경우 ezetimibe나 proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 억제제의 추가를 고려해 볼 수 있다.

## 2. 고혈압 관리와 ACEI/ARB 치료

고혈압은 심혈관질환의 주요 위험인자이면서 당뇨병에 흔히 동반되는 질환이다. 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에서 고혈압을 엄격히 조절하면 대혈관 심혈관질환(심근경색, 급사, 뇌졸중, 말초혈관질환 등) 위험도를 34% 감소시키고, 미세혈관 심혈관질환(광응고술을 요하는 망막증, 유리체 출혈, 신부전 등) 위험도를 37% 감소시킬 수 있다. 당뇨병 환자에서 혈압 조절이 심혈관질환의 치료 결과를 향상시키지만 지나친 혈압 강하는 치료 이득이 크지 않을 수 있다. ACCORD-BP 연구에 의하면 수축기 혈압을 120 mmHg 미만으로 조절하였을 때 심혈관질환의 치료 이득이 140 mmHg 미만으로 조절한 군과 차이가 없으면서 저혈압, 실신, 서맥, 부정맥, 신부전과 같은 이상반응이 증

표 1. 제2형 당뇨병에서 죽상동맥경화성 심혈관질환 위험을 줄이기 위한 치료 제안

	일차 예방		이차 예방 (관상동맥/경동맥질환 <sup>†</sup> )
	ASCVD 중등도 위험*	ASCVD 고위험	
	생활 습관 중재 또는 기존 중재 강화 <sup>†</sup> : 식이요법, 운동, 체중 감량, 금연		생활 습관 중재 <sup>†</sup> 에 대한 강조 유지
<b>혈관</b>			
대혈관 및 미세혈관	• 중간 강도 스타틴	• 고강도 스타틴 • 추가 지질 강하 요법 고려 <sup>§</sup>	• 고강도 스타틴 • 추가 지질 강하 요법 고려 <sup>§</sup>
	• AHA/ADA 가이드라인은 BP < 140/90 mmHg를 권장하지만 내약성이 좋은 경우 특히, 신질환 또는 뇌졸중 위험이 증가한 경우 < 120/80 mmHg를 목표로 하도록 고려한다. <sup>¶</sup> 저혈압 방지를 위하여 다약제 사용은 주의한다.	• AHA/ADA 가이드라인은 BP < 140/90 mmHg를 권장하지만 내약성이 좋은 경우 특히, 신질환 또는 뇌졸중 위험이 증가한 경우 < 120/80 mmHg를 목표로 하도록 고려한다. <sup>¶</sup> 저혈압 방지를 위하여 다약제 사용은 주의한다.	• AHA/ADA 가이드라인은 BP < 140/90 mmHg를 권장하지만 내약성이 좋은 경우 특히, 신질환 또는 뇌졸중 위험이 증가한 경우 < 120/80 mmHg를 목표로 하도록 고려한다. <sup>¶</sup> 저혈압 방지를 위하여 다약제 사용은 주의한다.
	• 저용량 아스피린 또는 아스피린 처방 안함 <sup>  </sup>	• 저용량 아스피린 또는 아스피린 처방 안함 <sup>  </sup>	• 저용량 아스피린
	• 조기 혈당 조절은 나중 ASCVD 위험도를 감소시킬 수 있음 <sup>#</sup>		
미세혈관	• 저혈당증을 최소화할 수 있다면 HbA1c ≤ 6.5%	• 저혈당증을 최소화할 수 있다면 HbA1c ≤ 7.0%	• 여러 당뇨병 약제에 내약성이 좋으며 다약제가 CV 위험 관리 강도를 악화시키지 않는 경우 HbA1c ≤ 7.0%, 그렇지 않은 경우 HbA1c ≤ 7.5%

\* 당뇨병 자체가 ASCVD의 위험을 증가시키므로 ASCVD가 없는 대다수의 당뇨병 환자는 중등도 또는 고위험 ASCVD 카테고리에 속한다. 그러나 치료는 개별화되어야 한다. 일부 환자는 저위험 카테고리에 속할 수 있지만 모든 환자는 생활 습관 중재를 받아야 한다. 고령 환자에서는 특별한 주의가 필요하다.

<sup>†</sup> 관상동맥 또는 경동맥질환은 급성 허혈성 사건(급성 관상동맥증후군 또는 허혈성뇌졸중) 또는 관상동맥 혈관 재형성 임상 병력을 의미한다.

<sup>‡</sup> 당뇨병에서 식이요법, 운동 및 체중 감량과 같은 생활 습관 중재에 대한 무작위 배정 연구에서는 CV 사건이 감소하지 않았다. 그러나 생활 습관 조절 및 체중 감량은 CV 위험 인자를 개선하며 기타 긍정적인 결과를 야기한다.

<sup>§</sup> 추가적인 지질 강하 요법에는 중성 지방 수치가 높고 HDL 콜레스테롤 수치가 낮은 당뇨병 환자에서의 fibrate 요법이 포함될 수 있다.

<sup>¶</sup> AHA/ADA 가이드라인은 BP < 140/90 mmHg를 권장하지만 내약성이 좋은 경우 특히, 신질환 또는 뇌졸중 위험이 증가한 경우 < 120/80 mmHg를 목표로 하도록 고려한다. 심신성 질환은 소변 일부만 배출 또는 만성 신질환을 포함한다.

<sup>||</sup> AHA/ADA 가이드라인은 출혈 위험이 증가하지 않고 10년 CVD 위험이 10% 이상인 환자와 중등도 위험(10년 CVD 위험 5-10%)인 환자에게는 근거 수준 B와 C로 저용량 아스피린을 권장하지만 이에 대한 데이터는 논란의 여지가 있다.

<sup>#</sup> 새로 진단된 제2형 당뇨병 환자에서 혈당이 잘 조절된 경우(HbA1c 7 vs. 7.9%) 20년 후 MI 및 모든 원인으로 인한 사망률이 감소되었다.

가하였다. 따라서 당뇨병 환자의 수축기 혈압 목표는 140 mmHg 미만, 이완기 혈압 목표는 85 mmHg 미만으로 설정하는 것이 좋다. 그러나 심혈관질환이 동반된 당뇨병 환자는 혈압을 130/80 mmHg 미만으로 조절한다.

처음 선택하는 고혈압 약물로 레닌-안지오텐신-알도스테론 체계(RAAS)를 억제하는 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEI)나 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)가 심혈관계 보호 효과가 있어 선호된다. 일차 약제로 혈압 조절이 되지 않은 경우 서로 다른 기전을 가진 약물의 병용요법을 시도할 수 있다. 다만 ACEI와 ARB를 함께 사용하는 것은 이상 반응의 발현 가능성이 높아 권장하지 않는다.

### 3. 혈당 조절

많은 연구들에서 혈당 조절이 불량한 당뇨병 환자의 경우 동반되는 심혈관질환도 악화되는 것으로 나타났다. 그러므로 당뇨병에 의한 미세혈관 또는 대혈관 합병증 발생의 위험을 낮추기 위해 적극적으로 혈당 조절을 해야 한다. 그러나 이미 심혈관질환이 있는 환자의 목표 혈당 수준을 정확히 어떻게 정할 것인지에 대해서는 아직 논란이 있다. ADVANCE 임상 연구와 ACCORD 임상 연구에서 당화혈색소를 6.5% 이하로 철저히 혈당 조절을 했는데도 기대한 만큼의 심혈관 보호 효과가 나타나지 않았다. 우리나라의 당뇨병 진료지침에 의하면 제2형 당뇨병 환자의 일반적인 혈당 조절 목표는 HbA1c 6.5% 미만으로 설정한다.

그러나 중증 저혈당의 병력 또는 진행된 미세혈관 및 대혈관 합병증을 갖고 있거나 기대여명이 짧거나 고령인 환자에게는 저혈당 등 이상반응 발생 위험을 고려하여 혈당 조절 목표를 개별화할 것을 권고하고 있다. ACC/AHA 진료지침에서는 심혈관질환 합병증을 예방하기 위해서 당화혈색소를 7% 미만으로 유지하도록 권고하고 있다. 그러나 중증 저혈당의 병력이나 기대여명이 짧은 환자 또는 안전하게 낮은 목표치에 도달할 수 없는 환자에서는 당화혈색소를 7% 이상이면서 고혈당의 증상이나 징후와 관련된 혈당치 아래로 유지하는 것도 적절하다고 인정하고 있다. 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자의 경구 약제로 metformin 단독요법을 우선적으로 시도해 볼 수 있다. 그러나 죽상경화성 심혈관질환을 동반한 환자에게는 혈당 조절을 위해 경구 약제로 SGLT2 억제제 중 심혈관질환 예방 효과가 입증된 empagliflozin, canagliflozin 및 dapagliflozin이 나 주사제로 GLP-1 수용체 작용제 중 심혈관질환 예방 효과가 입증된 liraglutide 사용을 우선적으로 고려해 볼 수 있다. LEADER 연구에서 liraglutide는 죽상경화성 심혈관질환을 가진 제2형 당뇨병 환자의 주요 심혈관 사건(MACE)을 유의하게 감소시킨다는 것이 입증되었다.

#### 4. 생활 습관 관리

비만은 제2형 당뇨병의 흔한 동반질환이며 심혈관계 사망률과 유병률을 증가시키는 위험인자이다. 과체중이나 비만인 당뇨병 환자가 체중 감량을 하고 신체 활동을 증가시키면 심혈관질환의 위험도와 당뇨병 진행을 완화시킬 수 있다. 비만한 당뇨병 환자는 생활 습관의 변화를 통해 식생활의 개선, 체중조절, 규칙적인 운동, 소량의 알콜과 염분 섭취, 금연, 그리고 혈당, 혈압 및 고지혈증의 관리가 필요하다. 현재 권장되는 체중감량 목표는 치료 전 체중의 5-10%이다. 체질량 지수가  $25 \text{ kg/m}^2$  이상인 제2형 당뇨병 환자가 식사 요법, 운동 요법 및 행동 치료로 체중 감량에 실패한 경우 체중 조절 약제 치료를 시작해 볼 수 있다.

#### 5. 항혈전제

당뇨병 환자의 주된 사망 원인은 관상동맥질환을 비롯한 혈관 질환이다. 혈소판 활성화와 죽상혈전증은 급성 관상동맥증후군, 뇌졸중 및 죽상동맥경화판의 형성과 진행에 결정적인 역할을 한다. 심혈관질환의 병력이 있는 당뇨병 환자에게 항혈전제로 아스피린을 사용하면 심혈관질환의 이차 예방에 도움이 된다. 그러나 아스피린은 심혈관질환

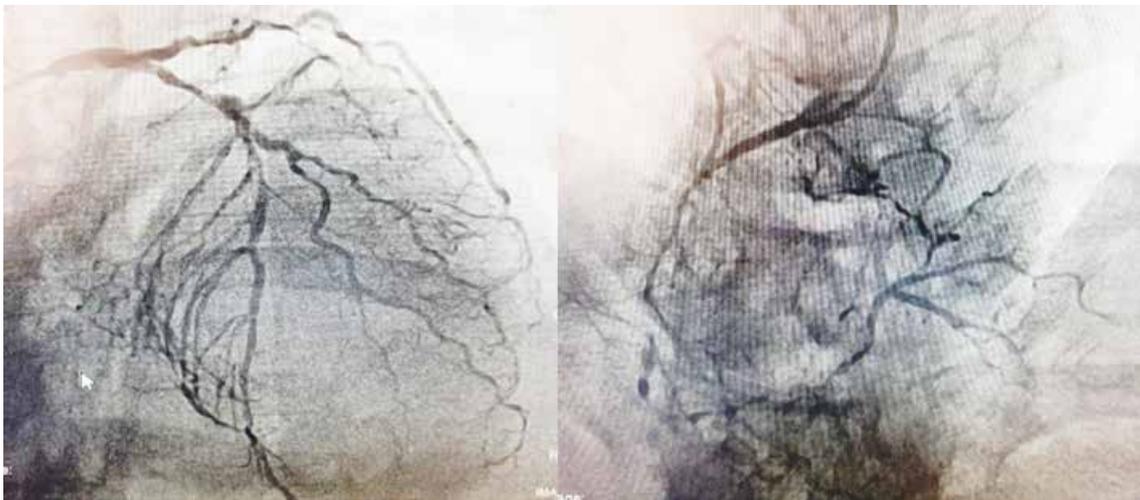


그림 2. 제2형 당뇨병 환자의 관상동맥 조영술 사진(관상동맥의 다발성 중증 협착 및 폐쇄 소견)  
A) Left coronary artery B) Right coronary artery

에 대한 일차 예방 효과의 근거가 부족하여 위험 요인이 없는 당뇨병 환자의 심혈관질환에 대한 일차 예방 목적으로 아스피린 사용이 권고되지는 않는다. 남자 50세 이상, 여자 60세 이상, 심혈관질환의 가족력, 고혈압, 흡연, 이상지질혈증, 알부민뇨증의 주요 위험 요인을 한 가지 이상 가지고 있어 10년 뒤 심혈관질환의 위험이 10% 이상일 경우에는 일차 예방 목적으로 사용을 고려할 수 있다고 권고되었다. 최근에는 ARRIVE 연구와 ASCEND 연구에서 아스피린의 긍정적 효과가 낮거나 긍정적 효과와 출혈에 의한 부작용이 상쇄되는 것으로 나타나 일차 예방 목적으로 아스피린을 사용하는 것에 대한 권고가 약해지고 있다.

심혈관질환을 가진 당뇨병 환자에게 이차 예방을 위해 사용하는 아스피린의 권장량은 100 mg/day이다. 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자가 아스피린에 이상반응을 나타내는 경우 clopidogrel 75 mg/day로 대체할 수 있다. 특히 급성관상동맥증후군이 있는 환자에서는 1년 이상 이중 항혈소판 치료를 권장하고 있다. 관상동맥에 약물 방출형 스텐트를 삽입한 환자에게 1년 이상 이중 항혈소판 치료를 시행한 임상연구에서, 출혈 등 합병증 없이 이중 항혈소판 치료에 내약성이 좋은 경우 주요 심질환, 뇌혈관질환, 스텐트 혈전증을 감소시킬 수 있는 것으로 나타났다.

## 6. 심혈관질환의 위험성이 높은 당뇨병 환자의 조기 관상동맥질환 발견

제2형 당뇨병 환자는 심혈관질환의 위험인자인 연령(남자 45세 이상, 여자 55세 이상), 고혈압, 흡연, 관상동맥질환 조기발병의 가족력(남자 55세 미만, 여자 65세 미만), 이상지질혈증(고LDL콜레스테롤혈증, 저HDL콜레스테롤혈증)에 대해 평가해야 한다. 증상이 없고 심혈관질환의 위험인자들이 잘 치료되고 있다면 관상동맥질환에 대한 선별 검사가 필요하지 않지만 관상동맥질환이 의심스러운 당뇨병 환자는 선별 검사로 운동 부하 검사가 도움이 된다. 운동이 불가능할 경우 심근 단일광자방출 컴퓨터단층촬영

법(SPECT) 또는 심장 컴퓨터단층촬영 검사(cardiac CT)를 할 수 있다. 그런데 당뇨병 환자가 가슴 답답함이나 흉통 등의 증상을 호소할 때 이미 관상동맥질환이 상당히 진행된 경우가 있기 때문에 주의를 요한다(그림 2).

## 당뇨병의 심부전 예방과 치료

제2형 당뇨병 환자의 약 28%가 심부전을 동반하고 있을 정도로 당뇨병과 심부전의 연관성은 크다. 고혈당은 심부전의 중요한 위험인자인데 역학 조사 결과에 의하면 제2형 당뇨병에서 HbA1c가 1% 증가할 때마다 심부전의 상대 위험도는 8% 증가한다. 그러나 여러 연구에서 기대와 달리 엄격한 혈당 조절이 심부전의 위험도를 감소시키지 못했다. 그래서 심부전이 동반된 당뇨병 환자의 혈당 수준을 어느 정도로 관리하는 것이 적절한지에 대해서는 아직 결론이 나지 않은 문제이다. 당뇨병에서 심부전이 호발하는 기전으로 고혈당, 인슐린 저항성과 고인슐린혈증, 허혈 상태일 때 심근 세포의 포도당 이용 능력 저하, 심근 세포의 유리 지방산 초과 흡수로 인한 지방 독성, 최종 당화산물(advanced glycation end product)의 축적, 미세혈관 순환의 장애와 염증성 반응 및 RAAS의 신경호르몬 활성화도 증가와 나트륨 처리 장애로 인한 체액 과다가 제시되고 있다(그림 3).

심부전 자체는 일반적인 심부전 관리에 준해 치료해도 되지만 혈당 치료 약제에 따라 심부전에 대한 효과가 다르게 나타날 수 있다. 그러므로 심부전을 가진 당뇨병 환자는 약제 선택에 신중을 기해야 한다. 당뇨병 환자는 신경호르몬 활성화도 증가와 나트륨 처리 장애로 울혈과 심장, 신증후군이 흔하게 동반되고 이노 반응이 저하되는데, SGLT2 억제제가 신장에서의 포도당과 나트륨의 재흡수를 억제해서 심부전 예방에 좋은 효과를 보이고 있다. 2016년 유럽 심부전 진료지침에서는 EMPA-REG 연구 결과에 근거하여 SGLT2 억제제인 empagliflozin을 심부전으로 인한 입원과 심혈관계의 사망률을 줄이기 위해 사용하는 것을 고려

Effect of DM on HFpEF	Potential pathophysiological mechanisms and possible therapeutic targets
<p><b>↑ Increased:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Body mass index/weight</li> <li>• Systolic blood pressure</li> <li>• Fibrosis</li> <li>• Congestion</li> <li>• Endothelial dysfunction</li> <li>• Symptoms of volume overload</li> <li>• Left ventricular (LV) mass</li> <li>• LV filling pressure</li> <li>• Morbidity</li> <li>• Rates of ischemic heart disease</li> <li>• Rates of cardiovascular death</li> <li>• HF admissions/readmissions</li> <li>• Hospital stay</li> <li>• Hazard of total mortality</li> </ul> <p><b>↓ Reduced:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Functional status</li> <li>• Quality of life</li> <li>• Exercise capacity</li> <li>• Likelihood of discharge home</li> </ul>	<p>Alterations in sodium handling } <b>Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors</b> can restore sodium delivery to the distal tubule, promote diuresis and natriuresis, to alleviate volume overload.</p> <p>Increased volume overload }</p> <p>Release of proinflammatory cytokines } <b>Antihyperglycemic drugs</b> may have glucose lowering, anti-inflammatory and anti-remodeling effects.</p> <p>Poor skeletal muscle function } Decreasing adiposity through <b>caloric restriction</b> improves responsiveness to insulin and reduces inflammation.</p> <p>Impaired peripheral oxygen delivery/ oxygen utilization }</p> <p>Chronotropic incompetence } These mechanisms are likely exacerbated in patients with increased adiposity. <b>An exercise training program</b> can help alleviate adiposity and regenerate skeletal muscle.</p> <p>Decreased capillary density }</p>

그림 3. 당뇨병 환자의 심박출물 보존 심부전의 병태 생리 기전과 치료 목표

할 수 있다고 하였다. 그 후 발표된 DECLARE-TIMI 58 연구 결과와 CANVAS 연구 결과를 포함하여 2019년 전문가 합의 발표에서도 제2형 당뇨병 환자에서 심혈관질환이 있거나 심혈관질환의 위험이 높다면 심부전의 발생과 심부전으로 인한 입원을 예방하거나 연기하기 위해 empagliflozin 뿐만 아니라 canagliflozin과 dapagliflozin도 고려해 보아야 한다고 하였다. 심부전의 재입원율을 감소시킬 수 있기 때문에 금기증이 없다면 우선적으로 고려해야 한다. PPAR- $\gamma$  계열의 thiazolidinedione은 체액 과다로 인한 심부전의 증상을 악화시킬 수 있어 중증 심부전 환자에서는 사용을 금하고 있다. Metformin은 정상 신기

능을 가진 심부전 환자에서 조심스럽게 사용해 볼 수 있다.

### 결론

당뇨병이 죽상동맥경화증과 심부전을 악화시켜 심혈관계 합병증을 유발한다는 사실은 명백하다. 그러나 당뇨병 환자에서 고혈당 조절만으로는 심혈관계 합병증을 예방하거나 치료할 수 없다. 고혈당을 적절히 조절하면서 심혈관질환의 위험인자인 LDL-C 수준을 감소시키고 혈압을 낮추는 치료를 병행해야 심혈관계 합병증의 예방 및 치료 결과를 향상시킬 수 있다. 제2형 당뇨병 환자에서 심

혈관질환이 있거나 심혈관질환의 위험이 높다면 혈당 조절 약제를 선택할 때 심부전 발생과 심부전으로 인한 입원을 예방하기 위해 empagliflozin, canagliflozin 또는 dapagliflozin을 선택하거나 심혈관질환 보호 효과가 입증된 GLP-1 수용체 작용제인 liraglutide를 우선적으로 고려해야 한다.

### 참고 문헌

1. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, *et al.* Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 2016;133:2459-2502.
2. 대한당뇨병학회. 2019 당뇨병 진료지침.
3. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes* 2015;6:1246-1258.
4. Stirban AO, Tschoepe D. Cardiovascular complications in diabetes: targets and interventions. *Diabetes Care* 2008;31:S215-221.
5. McHugh K, DeVore AD, Wu J, *et al.* Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:602-611.
6. 대한당뇨병학회. 당뇨병학 4판. 2011.
7. Quinaglia T, Oliveira DC, Matos-Souza JR, *et al.* Diabetic cardiomyopathy: factual or factoid? *Rev Assoc Med Bras* 2019;65:61-69.

**심장과 혈관**은 연 4회 발행되며, 매호마다 다음과 같은 주제를 상세히 조명하여 심혈관질환에 대한 이해를 높이고 있습니다.

제 1호	VOL 1 NO 1	1999	고혈압
제 2호	VOL 1 NO 2	1999	협심증
제 3호	VOL 2 NO 1	2000	고지혈증
제 4호	VOL 2 NO 2	2000	심장부정맥
제 5호	VOL 2 NO 3	2000	심부전증
제 6호	VOL 2 NO 4	2000	심장판막증
제 7호	VOL 3 NO 1	2001	심장질환 환자의 비심장 수술에 있어서의 수술전·후 관리
제 8호	VOL 3 NO 2	2001	대동맥과 말초혈관질환
제 9호	VOL 4 NO 1	2002	심근 및 심낭질환
제10호	VOL 4 NO 2	2002	당뇨병과 심장혈관질환
제11호	VOL 4 NO 3	2002	항혈전제와 혈전용해제
제12호	VOL 4 NO 4	2002	심혈관 보호 약물
제13호	VOL 5 NO 1	2003	관동맥질환의 진단
제14호	VOL 5 NO 2	2003	급성관동맥증후군
제15호	VOL 5 NO 3	2003	고혈압
제16호	VOL 5 NO 4	2003	대사증후군
제17호	VOL 6 NO 1	2004	심방세동
제18호	VOL 6 NO 2	2004	뇌졸중
제19호	VOL 6 NO 3	2004	이상지질혈증
제20호	VOL 6 NO 4	2004	죽상동맥경화
제21호	VOL 6 NO 5	2004	돌연심장사
제22호	VOL 7 NO 1	2005	심부전
제23호	VOL 7 NO 2	2005	성인 선천성 심장질환
제24호	VOL 7 NO 3	2005	심혈관 생체표식인자
제25호	VOL 7 NO 4	2005	심장판막질환의 진단과 치료에서 새로운 이해
제26호	VOL 7 NO 5	2005	전신성 질환
제27호	VOL 7 NO 6	2005	임신과 심혈관질환
제28호	VOL 8 NO 1	2006	스트레스와 심혈관질환
제29호	VOL 8 NO 2	2006	알코올과 심혈관질환
제30호	VOL 8 NO 3	2006	운동과 심혈관질환
제31호	VOL 8 NO 4	2006	흡연과 심혈관질환
제32호	VOL 8 NO 5	2006	당뇨병과 심혈관질환
제33호	VOL 8 NO 6	2006	급성심근경색증
제34호	VOL 9 NO 1	2007	심장질환에서 Device 치료
제35호	VOL 9 NO 2	2007	Cardiac Emergency
제36호	VOL 9 NO 3	2007	고혈압
제37호	VOL 9 NO 4	2007	심방세동
제38호	VOL 9 NO 5	2007	폐동맥고혈압
제39호	VOL 9 NO 6	2007	Key Issues in New Guidelines
제40호	VOL 10 NO 1	2008	대동맥과 말초혈관질환
제41호	VOL 10 NO 2	2008	혈관기능의 평가
제42호	VOL 10 NO 3	2008	심혈관계 수술의 최신 지견
제43호	VOL 10 NO 4	2008	이상지질혈증
제44호	VOL 10 NO 5	2008	심부전
제45호	VOL 10 NO 6	2008	심혈관질환에서 레닌-안지오텐신계의 차단
제46호	VOL 11 NO 1	2009	부정맥
제47호	VOL 11 NO 2	2009	고혈압 합병증 관리
제48호	VOL 11 NO 3	2009	협심증
제49호	VOL 11 NO 4	2009	급성 심근경색증
제50호	VOL 11 NO 5	2009	대사증후군

# CARDIOVASCULAR UPDATE

THE MOST ADVANCED CONTINUING MEDICAL EDUCATION SERVICE

# CARDIOVASCULAR UPDATE

THE MOST ADVANCED CONTINUING MEDICAL EDUCATION SERVICE

제51호	VOL 11 NO 6	2009	심근증
제52호	VOL 12 NO 1	2010	심혈관질환 진단의 최신 영상 기법
제53호	VOL 12 NO 2	2010	심장질환 환자에서 비심장 수술 전·후의 평가와 관리
제54호	VOL 12 NO 3	2010	스타틴의 역할
제55호	VOL 12 NO 4	2010	심장질환의 비약물적 접근
제56호	VOL 12 NO 5	2010	당뇨병과 심혈관질환
제57호	VOL 12 NO 6	2010	고혈압 치료의 최신 지견
제58호	VOL 13 NO 1	2011	부정맥의 최신 지견
제59호	VOL 13 NO 2	2011	증상에 따른 심혈관질환의 접근 방법
제60호	VOL 13 NO 3	2011	심장판막증
제61호	VOL 13 NO 4	2011	심부전
제62호	VOL 14 NO 1	2012	새로운 심혈관계 약물
제63호	VOL 14 NO 2	2012	심혈관질환의 새로운 증재적 치료법
제64호	VOL 14 NO 3	2012	여성고 심장
제65호	VOL 15 NO 1	2013	최근 고혈압 치료의 변화
제66호	VOL 15 NO 2	2013	심혈관질환의 위험도 평가 지표
제67호	VOL 15 NO 3	2013	심부전 치료의 최신 지견
제68호	VOL 15 NO 4	2013	급성심근경색증
제69호	VOL 16 NO 1	2014	폐동맥 고혈압
제70호	VOL 16 NO 2	2014	심혈관질환 관련 최신 진료 지침
제71호	VOL 16 NO 3	2014	심장판막질환 치료의 최신 지견
제72호	VOL 16 NO 4	2014	수면무호흡증
제73호	VOL 17 NO 1	2015	당뇨병과 심혈관질환
제74호	VOL 17 NO 2	2015	심방세동
제75호	VOL 17 NO 3	2015	이상지질혈증 치료에 있어서의 쟁점들
제76호	VOL 17 NO 4	2015	심근병증
제77호	VOL 18 NO 1	2016	대사증후군
제78호	VOL 18 NO 2	2016	외래에서 흔히 접하는 심혈관질환 관련 증상
제79호	VOL 18 NO 3	2016	말초혈관질환
제80호	VOL 18 NO 4	2016	심장질환에서의 Device 치료
제81호	VOL 19 NO 1	2017	고혈압
제82호	VOL 19 NO 2	2017	심혈관질환에서 당뇨병 치료의 최신 지견
제83호	VOL 19 NO 3	2017	심부전 I
제84호	VOL 19 NO 4	2017	심부전 II(심부전의 Device 및 수술 치료)
제85호	VOL 20 NO 1	2018	최신 진료지침
제86호	VOL 20 NO 2	2018	폐고혈압
제87호	VOL 20 NO 3	2018	심장판막질환
제88호	VOL 20 NO 4	2018	부정맥
제89호	VOL 21 NO 1	2019	죽상동맥경화증의 관리: 이상지질혈증 치료 중심
제90호	VOL 21 NO 2	2019	고령 환자의 심혈관질환 관리
제91호	VOL 21 NO 3	2019	당뇨병 환자의 적절한 심혈관질환 위험 관리
제92호	VOL 21 NO 4	2019	저림증의 원인과 치료

the 1st & Only

# Powerful 3-in-1!

세비카HCT<sup>®</sup>는 고혈압 치료에 있어 국내 **최초**로 선보이는  
세 가지 성분을 가진 고정복합제입니다.



## One tablet, Excellent Control!

SEVIKAR HCT<sup>®</sup>는

- ▶ 2제 병용요법에 비해 우수한 목표 혈압 달성률을 나타내었습니다.<sup>1</sup>
- ▶ 세 가지 이상의 항고혈압 약제를 처방해야 하는 중증도 이상의 고혈압 환자에게 더욱 편리하게 처방이 가능합니다.<sup>1-3</sup>

Reference 1, Oparil S, et al, Clin Ther 2010; 32(7):1252-1269 2, Jackson KC, et al, Clin Ther, 2008;30(8):1558-1563  
3, Brixner DJ, et al, Curr Med Res Opin, 2008;24(9):2597-2607.



**SEVIKAR HCT<sup>®</sup>**  
Amlodipine/Olmesartan/Hydrochlorothiazide  
5/20/12.5, 5/40/12.5, 10/40/12.5 mg



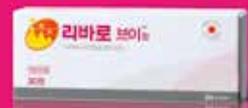
피타바스타틴

발사르탄

“ 당뇨병 발생으로부터  
안전한 만남 리바로브이® ”

피타바스타틴 + 발사르탄 복합제  
이제 한 알로 고지혈증과 고혈압 치료를 동시에 극복하세요!

- 리바로브이정® 은 국내 3상 임상시험에서 각각의 단일제와 동등한 LDL-C 저하 및 SBP/DBP 감소효과를 입증하였습니다.①
- 리바로브이정® 은 당뇨병 발생률에 안전한 유일한 조합입니다.②③
- 리바로브이정® 은 단일제와 모양과 크기가 동일하여 환자의 복용순응도를 개선하였습니다.
- 리바로브이정® 은 각각의 단일제를 병용한 경우와 생물학적 동등성을 입증하였습니다.
- 리바로브이정® 은 다양한 제형으로 처방선택의 폭을 넓혔습니다.  
(2mg/80mg, 2mg/160mg, 4mg/80mg, 4mg/160mg)



# 심장과 혈관

Cardiovascular Update