

제 2형 당뇨병 환자에서 자가혈당측정의 임상적 유용성 : 체계적문헌고찰 및 메타분석

최윤영 · 손현순* · 신현택
숙명여자대학교 약학대학

(2010년 9월 24일 접수 · 2010년 11월 29일 수정 · 2010년 12월 1일 승인)

Clinical Benefits of Self-monitoring of Blood Glucose in Non-insulin Treated Patients with Type 2 Diabetes : A systematic Review and Meta-analysis

Yoon Young Choi, Hyun Soon Sohn, and Hyun Taek Shin

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

(Received September 24, 2010 · Revised November 29, 2010 · Accepted December 1, 2010)

While Self-monitoring of blood glucose (SMBG) has been recommended in some diabetes mellitus (DM) patients population according to the 2010 American Diabetes Association (ADA), 2007 Korean Diabetes Association (KDA), 2005 International Diabetes Federation guideline, it is excluded from a routine insurance coverage for outpatients in Korea. The objective of this study is to meta-analyze the impact of SMBG on HbA1c in non insulin-treated diabetes mellitus (NIT) DM patients. Published clinical literatures were identified through electronic database searches from inception and until May 2010. Studies were selected if they met the following inclusion criteria: 1) randomized controlled trials (RCTs), 2) comparing SMBG with non-SMBG in NIT type 2 diabetes, 3) measuring HbA1c as an outcome. Literature qualities were assessed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Checklist. The mean difference of HbA1c between the 2 groups was pooled from non-heterogeneous 6 RCTs by meta-analysis using Review Manger (RevMan) Version 5.0 program. Pooled results demonstrated that SMBG is associated with a statistically significant improvement in glycemic control (mean HbA1c difference -0.23, 95%CI -0.32, -0.13). Sensitivity analysis showed that glycemic controls were significantly improved in patients with shorter study duration, more frequent self-monitoring, higher baseline HbA1c value, and without prior SMBG experiences. Conclusively SMBG is effective in improving glycemic control in NIT DM patients, but additional evidences from further researches in Korean patients and cost-effectiveness analysis would be necessary to make a suggestion for coverage expansion.

□ Key words - systematic review, meta-analysis, self-monitoring of blood glucose (SMBG), non insulin-treated type 2 diabetes, hemoglobin A1c

당뇨병은 국내에서 본인 인지 유병율 및 의사 진단 유병율 모두 상위 10위권 내에 포함되는 다빈도 질병으로서, 2005년 전국표본조사에 따르면 매년 전체 환자의 10%는 신규 환자이고 연간 1회 이상 의료서비스를 이용한 당뇨병 환자 가운데 3.95%가 1년 내에 사망하는 것으로 나타났다.^{1,2)} 우리나라에서 2008년 한 해 동안 51만여 명의 당뇨병 환자가 진료를 받았고 건강보험급여 지출은 총 9,253억원으로서 고혈압 다음으로 높았다.³⁾ 그리고 당뇨병으로 인한 활동제한, 즉 입원 · 결근 · 조퇴 등에 따른 생산성 손실은 2001년 기준 1,930억원으로

관절염, 뇌졸중, 요통 및 좌골통, 위염 및 소화성 궤양과 함께 국내총생산 (GDP)의 0.96%를 차지하였다.¹⁾

이렇게 질병부담이 큰 당뇨병은 적극적이고 엄격한 혈당조절을 통하여 당뇨병성 급만성 합병증의 발생을 예방하고 진행속도를 늦추는 것이 가장 효과적인 관리방법이다.⁴⁾ 자가혈당측정 (self-monitoring of blood glucose, SMBG)은 환자 자신이 혈당을 실측하여 혈당의 변동을 파악함으로써 일상생활에서 스스로 적절하게 질병을 관리할 수 있게 해 주고, 자가혈당측정치 기록은 의사가 치료계획을 세우는 데 도움이 되고, 아울러 식이요법, 운동요법을 통한 자기 관리의 필요성에 대한 동기를 부여하고 자기 관리 내용의 향상도 뒤따르는 것으로 알려져 있다.⁵⁾

국내외 진료지침에서는 환자들이 자가혈당측정을 하도록 권고하고 있는데, 대한당뇨병학회에서는 경구혈당강하제를

Correspondence to : 손현순
숙명여자대학교 약학대학
서울시 용산구 청파동 효창원길 52
Tel: +82-2-717-4235, Fax: +82-2-716-9404
E-mail: hssohn@sdic.sookmyung.ac.kr
tomshin@sm.ac.kr

투여하거나 2회 이내의 인슐린 투여를 하는 제2형 당뇨병 환자의 경우 매일 1회 이상, 다회 인슐린 투여 환자는 매일 3회 이상 자가혈당측정을 하도록 권장하고 있고⁶⁾, 국제당뇨병연맹은 인슐린 뿐 아니라 경구용 혈당강하제를 투여하는 환자 역시 자가혈당측정을 지속적으로 시행할 것을 권고하고 있다.⁷⁾ 미국당뇨학회의 진료지침에서는 다회 인슐린 주사나 인슐린 펌프를 사용하는 환자는 하루 3회 이상 자가혈당측정을 권고하고 있는데 그 유용성이 명확히 입증되었고 인슐린 다회 투여 환자가 아니어도 경구용 혈당강하제를 투여한다면 식이요법이나 운동요법을 하는 환자에게도 유용하기 때문에 전문가들이 권고하고 있다.⁸⁾

이처럼 자가혈당측정은 인슐린 투여환자에게서는 높은 권고수준을 갖고 있지만 인슐린을 투여하지 않는 제 2형 당뇨병 환자에서는 그 유용성을 뒷받침하는 근거가 체계적으로 제시되고 있지 않기 때문에, 우리나라에서는 건강보험급여 적용 측면에서 그리 적극적이지 못하다. 미국, 프랑스, 독일 및 이탈리아 등에서는 소아당뇨 환자 뿐 아니라 인슐린 비투여 환자에서도 혈당측정기와 시험지에 대해 일부 의료보험을 적용하고 있다. 프랑스에서는 인슐린 투여 환자의 경우 혈당측정기와 시험지 (strip) 등 관련용품의 수량 제한없이 전액 지원되고 있고, 인슐린 비투여환자인 경우에는 합병증이 동반할 때는 전액을, 합병증이 동반하지 않는 때는 시험지의 65%를 보험으로 적용받는다.⁹⁾ 반면, 우리나라에서는 현재 자가혈당측정에 대한 건강보험 적용이 이루어지지 않고 있으며 2011년부터 인슐린 투여 소아 당뇨병환자에서 자가혈당측정시 필요한 시험지에 대해서만 제한적으로 건강보험을 적용할 계획이다.⁵⁾ 그러나, 국내 당뇨병환자의 90% 이상이 제 2형 당뇨병이기 때문에 정부의 건강보험 보장성 확대 측면에서 보더라도 인슐린 비투여 제 2형 당뇨병환자의 자가혈당측정에 대한 건강보험 적용을 적극적으로 고려해 볼 필요가 있다. 자가혈당측정에서 환자들이 인식하는 가장 큰 제약요인이 비용이라는 연구결과도 있고¹⁰⁾ 자가혈당측정 시험지에 대해 보험 적용이 되지 않는 경우 혈당조절효과가 낮다는 연구결과도 있기 때문에¹¹⁾ 자가혈당측정에 대한 건강보험의 적용은 개별 환자들에게는 혈당조절 개선효과를, 사회적으로는 그로 인한 사회적 비용 부담 감소 등 긍정적 결과가 예상된다. 이러한 필요성 하에서 정책적 고려가 이루어지기 위해서는 제 2형 당뇨병환자에서 자가혈당측정의 임상적 효용성에 대한 과학적이고 객관적인 근거가 입증되어야 할 것이다.

따라서, 본 연구에서는 현재까지 보고된 무작위대조 임상 연구 문헌들의 체계적 고찰을 통하여 인슐린 비투여 제 2형 당뇨병환자에서 자가혈당측정을 실시했을 때의 임상적 유용성을 평가하고자 하였다.

Intervention 및 임상적 효과 지표

본 연구에서는 제 2형 당뇨병환자에서 자가혈당측정을 한 군과 하지 않은 군에서 측정된 혈당수치를 비교하여 자가혈

당측정군에서 혈당수치의 강하정도가 유의하게 더 큰지를 분석하여 자가혈당측정의 임상적 유용성을 평가하고자 하였다. 이 때 임상적 유용성을 평가하는 데 사용되는 효과지표는 당뇨병환자에서 측정된 당화혈색소 (HbA1c) 수치로 하였다. 지금까지 여러 연구를 통하여 당뇨병환자에서의 HbA1c 수치는 사망률이나 당뇨 합병증의 발생 위험과 연관된다고 알려져 있기 때문에¹²⁻¹⁴⁾ 당뇨 치료의 최종 목표인 사망률과 합병증의 감소를 예측할 수 있는 중간지표로서 HbA1c 수치는 유의미하다 할 수 있다. 따라서, 본 연구에서도 HbA1c 를 객관적인 임상적 효과 평가지표로서 사용하였다.

문헌 검색

자가혈당측정군의 혈당강하효과를 연구한 임상문헌을 고찰하기 위하여 현재까지 이와 관련된 연구목적으로 수행된 임상시험 결과를 발표한 문헌자료를 모두 검색하고자 다음과 같은 문헌데이터베이스를 활용하였다: 국내 문헌의 경우 한국교육학술정보원 (KERIS)의 RISS, 한국의학논문데이터베이스 (KMBase), KoreaMed, 국외 문헌의 경우 미국립의학도서관 의학정보 검색엔진 (PubMed) (검색일 2010년 5월), 국내 문헌의 경우 검색어는 ((Blood Glucose Self Monitoring) OR 자가혈당측정) AND ((Diabetes Mellitus) OR 당뇨))를 사용하였고 그 결과 1차적으로 총 20편의 논문이 검색되었다. 국외 문헌의 경우 MeSH (Medical Subject Headings) term 으로서 ((Blood Glucose Self-Monitoring) AND (Diabetes Mellitus, Type 2))를 검색어로 사용하였고, 연구디자인, 언어 및 발표기간 등을 제한하여 (Limits: randomized controlled trial, English, publication from January 1990) 1차적으로 총 94편이 검색되었다.

문헌 선정 및 질 평가

1차 검색된 문헌 중 다음의 선정기준을 모두 만족하는 문헌만을 최종 선정하였다: 인슐린 비투여 제 2형 당뇨병환자를 대상으로 자가혈당측정을 실시한 군과 실시하지 않은 군을 비교한 연구, 교육 및 상담 이외에 기타 교란변수 (confounding factor)에 의한 영향을 최소화 한 연구, HbA1c 수치의 강하정도를 제시하여 자가혈당측정의 혈당조절효과를 확인한 연구. 이러한 선정기준을 만족하는 국내 문헌은 단 한 편도 없었고 국외 문헌은 6편이었다 (Figure 1). 이렇게 최종 선정된 문헌의 질 평가를 위하여 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 의 평가목록 (Checklist)¹⁵⁾ 중 무작위배정 비교임상시험의 내적타당도 평가를 위한 10가지 항목 - 연구 질문의 적절성 및 명확성, 무작위배정방법, 적절한 눈가림법, 이중맹검, 군간 기저상태의 동질성, 비뚤림(bias) 여부, 결과 측정 방식, 탈락률, intention to treat 분석수행여부, 기관간 동질성 - 을 적용하였다. 각 평가항목별로 well covered (WC), adequately addressed (AA), poorly addressed (PA), not addressed (NA), not reported (NR), not applicable

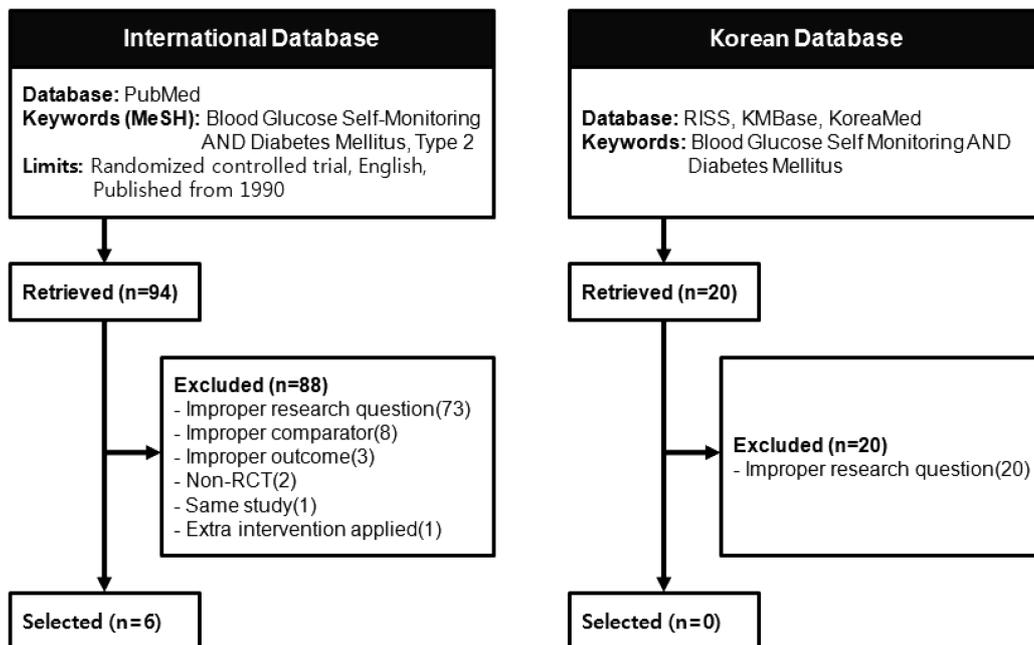


Fig. 1. Clinical literature search and selection process.

(NAP) 으로 구분하여 결과를 제시하였다. 최종적인 문헌의 선정과 각 문헌의 질 평가는 독립적인 연구자 2명이 수행하였으며 의견이 불일치할 경우 보다 보수적인 결정을 따랐다. 본 연구에서 최종 선정된 6개 문헌 각각을 항목별로 평가한 결과, WC 와 AA 로 평가된 항목이 5개 이상인 경우이면 종합적인 문헌의 질 평가 결과를 “good” 으로, 5개 미만이면 “poor” 로 나타내었다. 4편 (Farmer AJ 2009; Barnett AH 2008; O’Kane MJ 2008; Guerci B 2003)은 “good” 으로 평가되었고 이 중 Farmer AJ 2009 연구의 질이 가장 높았다. 반면 2편의 연구 (Davidson MB 2005; Schwedes U 2002) 는 “poor” 로 평가되었고 Schwedes U 2002 연구의

질이 가장 낮았다 (Table 1).

자료 통합 및 분석 방법

체계적 문헌고찰을 위하여 최종 선정된 문헌 6편으로부터 자가혈당측정군과 비측정군의 HbA1c 의 기저치와 최종 측정치를 추출하였다. 단, Farmer AJ 2009 연구는 자가혈당측정군의 2개로 나뉘어 수행되었기 때문에, 각각의 군에서 측정된 값들을 별개의 독립된 군으로 간주하였고, 따라서, 본 연구는 7개 측정값을 통합하여 메타분석을 실시하였다. 각 군의 HbA1c 기저치와 최종 측정치의 차이를 자가혈당측정에 의한 혈당강하효과로 간주하고, 이들 자료값을 통합하여

Table 1. Quality assessment of literatures by SIGN Checklist

| Study ID | Check item no. | | | | | | | | | | Overall |
|------------------|----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
| Farmer AJ 2009 | AA | WC | WC | NA | AA | AA | AA | PA | AA | AA | good |
| Barnett AH 2008 | AA | AA | NA | NA | AA | AA | AA | AA | AA | NA | good |
| O’Kane MJ 2008 | WC | WC | PA | PA | AA | AA | PA | WC | WC | NAP | good |
| Davidson MB 2005 | AA | NR | NA | AA | AA | PA | PA | NA | AA | NAP | poor |
| Guerci B 2003 | AA | NR | NA | NA | AA | AA | AA | AA | PA | AA | good |
| Schwedes U 2002 | AA | PA | NA | PA | AA | PA | WC | AA | PA | PA | poor |

SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 1=Appropriate and clearly focused question; 2=Randomized assignment; 3=Adequate concealment; 4=Blinding of subjects and investigators; 5=Groups are similar at baseline; 6=The only difference between groups is treatment under investigation; 7=Standard, valid, and reliable measurement of outcome(s); 8=The drop out rate is acceptable and is comparable between the groups; 9=Intention-to-treat (ITT) analysis performed; 10=Comparable results for multiple study sites; WC=well covered; AA=adequately; PA=poorly addressed; NA=not addressed; NR=not reported; NAP=not applicable

메타분석을 실시하였다. 메타분석은 RevMan (Review Manager Version 5.0, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008) 프로그램을 활용하여 수행하였다. 분석하는 결과값이 baseline 과 비교한 혈당강하치로서 연속변수이기 때문에 통계적 방법은 inverse variance 를 사용했다. 고정효과모형 (fixed-effect model)은 연구집단, 중재, 연구결과가 임상적으로 이질적이지 않을 때 적절하며 변량효과모형 (random-effects model)은 이질성이 관찰될 때 적절하다. 본 연구에 포함된 연구들은 크게 이질적이지 않다고 판단하여 고정효과모형을 사용하였다. 비교대안간 효과값은 평균의 차이로 하였으며, 통계적 이질성은 I^2 값으로, 출판편향 (publication bias)은 funnel plot 으로 평가하였다.

혈당측정값, 즉 HbA1c 는 개개 문헌에서 제시하고 있는 평균값과 표준편차를 사용하였다. 그러나, 표준편차를 제시하고 있지 않은 O'Kane MJ 2008 연구에서의 표준편차는, 자가혈당측정군과 비측정군의 계산된 correlation coefficient ($Corr_E$)¹⁶⁾ 를 적용하여 산출된¹⁶⁾ 값 ($SD_{E,change}$)을 사용하였다. 이 때 $SD_{E,change}$ 최소값과 최대값은 배제한 평균값을 사용하였고, O'Kane MJ 2008 연구의 산출된 표준편차는 SMBG 군 1.83, 비SMBG군 1.99 였다.

연구결과

선정된 문헌의 특징

인슐린 비투여 제 2형 당뇨병자를 대상으로 한 6편¹⁷⁻²²⁾의

Table 2. Study design, patients characteristics and study interventions

| Study ID | Study Design | Groups | Patients characteristics | | | | | Study Duration | Intervention | |
|------------------|---------------------------------------|----------|--------------------------|----------|-----------------------|-----------------------|---|----------------|--------------------|--------------------|
| | | | Age (y, (Mean±SD)) | Male (%) | DM duration (Mean±SD) | Prior SMBG Experience | DM therapy ^{a)} | | Frequency of SMBG | Other |
| Farmer AJ 2009 | open, randomized, parallel | Non-SMBG | 66.3±10.2 | 55.9 | 36m ^{b)} | | | 12 m | NAP | Standard care |
| | | L-SMBG | 65.2±10.6 | 58.7 | 36m ^{b)} | NA | Diet, Mono, Combi | 3/d*2d/w | Less intensive C&E | |
| | | M-SMBG | 65.5±9.9 | 57.6 | 36m ^{b)} | | | 3/d*2d/w | More intensive C&E | |
| Barnett AH 2008 | randomized, parallel, multicenter | Non-SMBG | 56.1±9.1 | 51.8 | 2.8±3.7y | New users | Gliclazide MR ^{a)} | 27 w | NAP | C&E |
| | | SMBG | 55.9±9.3 | 48.2 | 2.8±4.5y | | | | | |
| O'Kane MJ 2008 | randomized, prospective | Non-SMBG | 61±12 | 64 | New pts | New users | No drug, Mono, Combi | 12 m | NAP | C&E |
| | | SMBG | 58±11 | 57 | New pts | | | | | |
| Davidson MB 2005 | single-blind, randomized | Non-SMBG | 49.8±11.2 | 33 | 5.5±4.7y | NA | Diet, MF, SU, MF+SU, Triple | 6 m | NAP | C&E |
| | | SMBG | 50.9±11.0 | 21 | 5.8±5.8y | | | | | |
| Guerci B 2003 | open, randomized, prospective | Non-SMBG | 62.2±9.1 | 56.6 | 100.8±79.6 m | New users | SU, Biguanides, GI, SU+Biguanides, Triple | 6 m | NAP | C&E |
| | | SMBG | 60.9±9.4 | 53.7 | 92.3±75.0 m | | | | | |
| Schwede s U 2002 | randomized, multi-center, prospective | Non-SMBG | 60.5±6.6 | 51.8 | 62.6±47.3 m | NA | NA | 6 m | NAP | Non-standardized C |
| | | SMBG | 58.7±7.6 | 52.2 | 65.5±57.2 m | | | | | |

L-SMBG=less intensive counseling and education group; M-SMBG=more intensive counseling and education group; SD=standard deviation; d=days; w=weeks; m=months; y=years; NA=Not Available; Diet=diet only; Mono=monotherapy; Combi=combination therapy; Triple=triple therapy; MR=modified release; SU=sulfonylureas; MF=metformin; GI=a-glucosidase inhibitors; NAP=not applicable; C=counseling; E=education

^{a)} oral therapy

^{b)} median

임상문헌에서 모집된 환자들의 인구학적 특징을 살펴보면, 평균 연령은 40대 후반부터 60대 중반까지 분포되어 있고 남성의 비율은 대부분의 연구에서 절반 정도를 차지하였으나 Davidson MB 2005 연구에서만 20-30% 수준으로 낮았다. 당뇨병 진단기간을 보면 평균 2년 이상이었으며 Guerci B 2003 연구는 7년 이상으로 가장 길었으나, O'Kane MJ 2008 연구는 신환을 대상으로 한 연구였다. 자가혈당측정군과 비측정군간에 환자들의 나이나 성별 등 인구학적 특성과 임상적 특성에 있어서는 유의한 차이가 없었다.

과거 자가혈당측정의 경험 여부는 대부분 언급되지 않거나 경험이 없는 환자들을 대상으로 하였다. 환자들의 당뇨병 치료법으로는 대부분 식이요법, 경구용 혈당강하제 단일요법 및 병용요법 등이 포함되었고, Schwedes U 2002 연구에서는 설명되어 있지 않았다 (Table 2). 선정된 무작위대조 비교임상 연구문헌들에서 연구 수행기간은 모두 6-12개월 사이였고 12개월간 수행된 연구로는 Farmer AJ 2009 연구와 O'Kane MJ 2008 의 연구가 있었다. Farmer AJ 2009 연구와 Davidson MB 2005 연구를 제외하면 모두 유럽에서 수행된 연구였고, Barnett AH 2008 연구는 유럽 뿐 아니라 아시아 국가도 포함된 다기관 연구였다. Guerci B 2003 연구는 연구지원처 (sponsor)가 언급되지 않았고 Barnett AH 2008 연구를 제외하면 모두 자가혈당측정기 제조사들 (Abbott, Johnson & Johnson, Lifescan, Bayer)의 지원 하에 수행된 연구들이었다. 연구문헌상에 따르면, 자가혈당측정군에 배정된 환자들에게는 자가혈당측정 방법에 대한 지시사항이 전달되었고, 자가혈당측정 관련 지시사항 이외의 상담과 교육 (counseling and education, C&E)의 강도는 연구에 따라 차이가 있었다. 환자상담이란 보건의료전문가와 상담하는 것이며 교육은 혈당측정결과의 판독방법 등에 대한 것이었다. Farmer AJ 2009 연구는 자가혈당측정군을 세부적으로 2개로 나누었다. 즉 덜 집중적으로 상담 및 교육을 받은 (less intensive C&E) 군과 더 많이 집중적으로 상담 및 교육을 받은 (more intensive C&E) 군으로 나누어 연구되었고, 이들

2개군에서 각각의 결과값을 보여주고 있기 때문에 이들 2개 자가혈당측정군을 독립적으로 고려하였다. Barnett AH 2008 연구는 자가혈당측정 intervention 이외의 요인에 의한 영향을 최소화하기 위하여 군 간에 상담 수준의 강도에 차이를 두지 않았을 뿐 아니라 혈당강하제의 종류와 용량 역시 gliclazide modified release (MR) 30-120 mg 으로 표준화시켰다. 그 밖에 O'Kane MJ 2008, Davidson MB 2005, Guerci B 2003 의 연구에서도 시험군과 대조군에서 교육 및 상담의 강도에 차이를 두지 않았지만, Schwedes U 2002 연구에서는 자가혈당측정군에는 표준화된 상담을 실시한 반면 비측정군에서는 표준화되지 않은 상담을 실시하였다. 자가혈당측정 시간 간격은 하루 3-6회, 일주일에 2-6회 등으로 다양하였다 (Table 2). 개개 연구에 모집되어 무작위배정된 환자수는 88-689명으로 다양했으며, Davidson MB 2005 연구에서 가장 적은 환자가, Guerci B 2003 연구에서 가장 많은 환자가 모집되었다 (Table 3).

메타분석에 포함된 6편의 임상문헌에서 이들 연구들간의 이질성을 평가한 결과 이질성은 매우 낮은 것으로 확인되었다 ($I^2=0\%$). I^2 통계량은 연구의 이질성 정도가 메타분석 결과에 미치는 영향력의 크기를 정량화한 척도로서 일반적으로 25% 미만일 경우 통계적으로 이질성이 낮다고 평가된다. 출판편향 (publication bias)을 평가한 결과, funnel plot 상에서 대칭적인 산점도를 나타내어 출판편향이 크지 않음을 알 수 있었다 (Figure 2).

임상효과 통합 결과 - 메타분석

인슐린 비투여 제 2형 당뇨병환자를 대상으로 한 6편¹⁷⁻²²의 문헌을 통합한 결과, 분석대상 환자수는 자가혈당측정군이 1,209명이고 비측정군이 1,190명이었다. 자가혈당측정군과 자가혈당비측정군 각각에서 기저 시점에서의 HbA1c 측정값과 최종 시점에서의 측정값, 그리고 최종값의 기저값으로부터의 변화치에 대하여 문헌으로부터 측정된 값들을 살펴보면, 평균값이 자가혈당측정군에서는 -0.14 부터 -1.9 까지였으며,

Table 3. HbA1c value extracted from individual studies

| Study ID | SMBG group | | | | Non-SMBG group | | | |
|------------------------|------------|-----------|-------------|----------------------|----------------|-----------|-------------|----------------------|
| | n | Baseline | Final visit | Change from baseline | n | Baseline | Final visit | Change from baseline |
| Farmer AJ 2009: L-SMBG | 150 | 7.41±1.02 | 7.28±0.88 | 0.14±0.82 | 152 | 7.49±1.09 | 7.49±1.20 | 0.00±1.02 |
| Farmer AJ 2009: M-SMBG | 151 | 7.53±1.12 | 7.36±1.05 | 0.17±0.73 | | | | |
| Barnett AH 2008 | 311 | 8.12±0.89 | 6.95±0.97 | 1.15±1.14 | 299 | 8.12±0.84 | 7.2±1.22 | 0.91±1.29 |
| O'Kane MJ 2008 | 96 | 8.8±2.1 | 6.9±0.8 | 1.9±1.83 | 88 | 8.6±2.3 | 6.9±1.2 | 1.7±1.99 |
| Davidson MB 2005 | 43 | 8.5±2.2 | 7.7±1.6 | 0.8±1.6 | 45 | 8.4±2.1 | 7.8±1.5 | 0.6±2.1 |
| Guerci B 2003 | 345 | 9.0±1.3 | 8.1±1.6 | 0.88±1.54 | 344 | 8.9±1.3 | 8.4±1.4 | 0.60±1.54 |
| Schwedes U 2002 | 113 | 8.47±0.86 | 7.47±1.27 | 1.0±1.08 | 110 | 8.35±0.75 | 7.81±1.52 | 0.54±1.41 |

L-SMBG=less intensive counseling and education group; M-SMBG=more intensive counseling and education group

Unit: %, Mean±SD

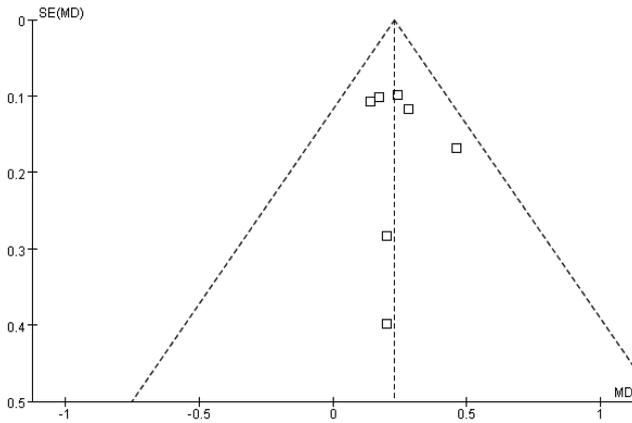


Fig. 2. Funnel plot.

비측정군에서는 -0.00 부터 -1.7 까지였다 (Table 3). 이들 문헌 추출된 두 군간의 HbA1c 변화치의 차이에 대하여 자료 통합을 통한 메타분석을 실시한 결과, 자가혈당측정군에서의 HbA1c 강하치는 비측정군에서의 강하치보다 평균 (mean difference) -0.23% (95%CI, -0.32, -0.13) 만큼 더 컸다 (Figure 3). O'Kane MJ 2008, Davidson MB 2005 문헌은 두 군간 혈당강하치의 차이에 대한 신뢰구간이 매우 넓고 0 을 포함하고 있지만 통합된 문헌들 가운데 표본수가 가장 적어 통합분석시 가중치 (weight)가 상대적으로 매우 낮게 적용되었다.

한편, HbA1c 수치가 높은 군, 연구기간, 자가혈당 측정빈도, 자가혈당측정 경험 유무 등에 따라 혈당강하 효과에 차이가 있는지를 평가하기 위하여 민감도분석을 수행하였다. 우선 Farmer AJ 2009 문헌을 제외한 모든 문헌에서는 모집된 대상환자의 HbA1c 기저치가 8% 이상이였다. HbA1c 수치가 8% 이상인 군과 이하인 군으로 나누어 세부 분석을 실시한 결과, HbA1c 이 8% 이상인 환자를 대상으로 한 연구에서는 자가혈당측정군에서의 HbA1c 강하효과의 차이가 -0.28% (95%CI, -0.41, -0.15) 이였으나, 8% 미만의 환자를

대상으로 한 연구에서는 -0.16% (95%CI, -0.30, -0.01) 으로서, 기저시점에서의 혈당치가 높은 경우 자가혈당측정의 혈당강하 추가 효과가 더 크다는 것을 알 수 있었다 (Figure 4). 문헌마다 임상시험 기간이 달랐던 점을 고려하여, 연구기간을 6개월과 12개월로 나누어 분석을 수행하였다. 연구기간이 6개월인 문헌들의 통합 결과 비측정군과 비교할 때 자가혈당측정군에서의 혈당강하효과의 차이가 -0.29% (95%CI, -0.42, -0.16) 이였고, 연구기간이 1년인 문헌들의 통합 결과는 -0.16% (95%CI, -0.30, -0.02)을 나타내어, 1년 연구에서보다 6개월 연구에서의 HbA1c 강하효과가 더 컸음을 알 수 있었다. 자가혈당 측정빈도 역시 연구마다 차이가 있었기 때문에, 측정빈도에 따른 혈당강하효과에 차이가 있는지 확인하고자 1주를 기준으로 매일 2회 미만 (총 14회 미만) 측정하는 경우와 2회 이상 (총 14회 이상)으로 나누어 비교 분석한 결과, 1주당 14회 미만인 연구들에서는 자가혈당측정군에서의 혈당강하치 차이가 평균 -0.22% (95%CI, -0.32, -0.11)이였고 14회 이상인 연구들에서는 평균 -0.27% (95%CI, -0.49, -0.05) 이였다. 측정빈도가 많으면 평균 강하치의 차이가 더 큰 것으로 나타났다. 한편, 대상환자의 자가혈당 측정 경험이 달랐던 점을 고려하여, 자가혈당측정을 처음으로 수행한 환자 와 그렇지 않은 환자군으로 나누어 분석한 결과, 처음 측정 환자들을 대상으로 한 연구에서는 측정군과 비측정군간의 HbA1c 강하치의 차이가 평균 -0.25% (95%CI, -0.40, -0.11) 이였고 따로 명시하지 않은 나머지 연구에서는 평균 -0.21% (95%CI, -0.34, -0.07) 로서, 자가혈당측정을 처음 하는 환자 군에서 강하치가 약간 큰 것으로 나타났다.

고찰

본 체계적 문헌고찰 연구를 통하여 인슐린 비투여 제 2형 당뇨병환자가 6개월 내지 12개월 동안 자가혈당측정을 실시하면서 스스로 혈당을 관리한 결과 그렇지 않은 환자에 비하여 평균 0.23% (95%CI, -0.32, -0.13) 만큼 HbA1c이 더 강하되는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과가 임상적으로

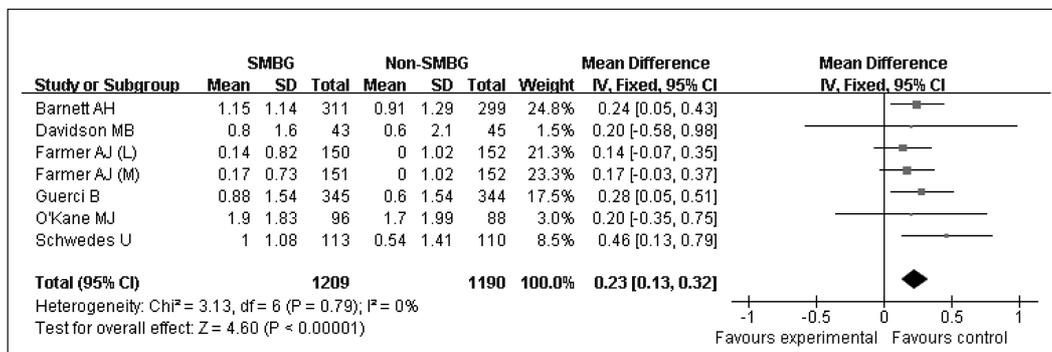


Fig. 3. Combined result of meta-analysis for the mean Difference(95% CI) of HbA1c from baseline between SMBG and non-SMBG group.

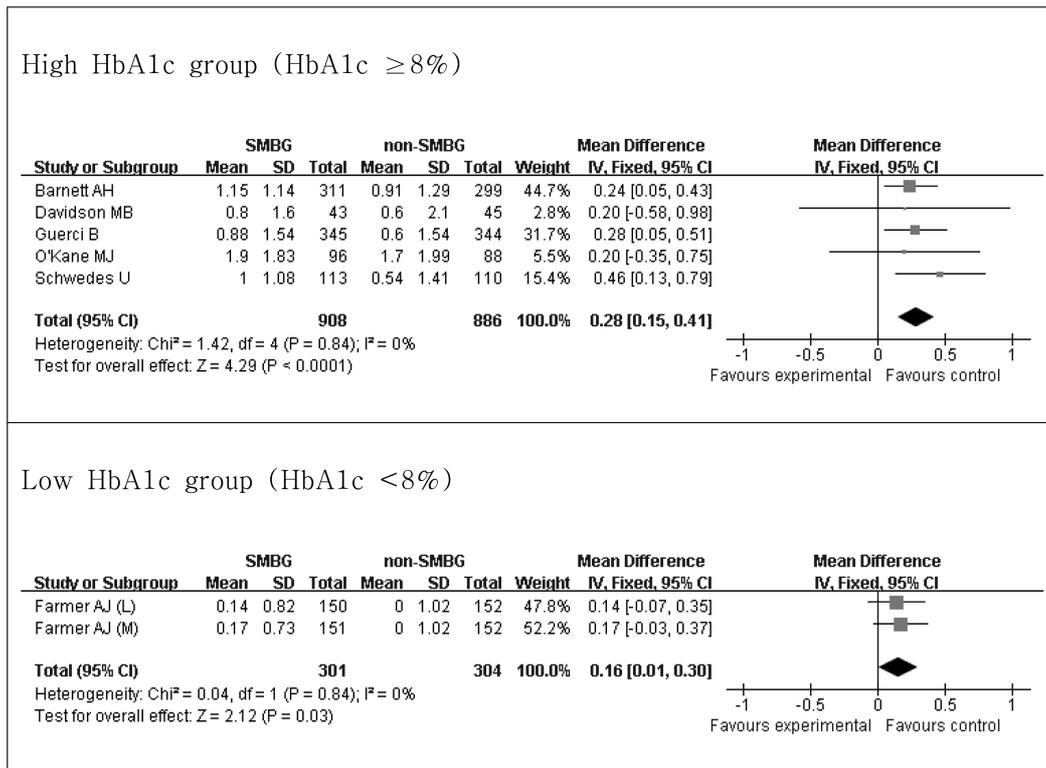


Fig. 4. Meta-analysis : Sensitivity analysis for pooled glycemetic control effect in high and low HbA1c groups at baseline.

유의성이 있는지 확인하기 위하여, 약물요법이나 운동요법의 HbA1c 강하효과를 보고한 문헌들을 살펴보았다. 제 2형 당뇨병 환자에게 1차 치료제로 권장되는 metformin과 같은 sulphonylurea 계열 약제를 비롯한 경구용 혈당강하제를 16-36개월 동안 투여한 결과를 위약과 비교한 27편의 임상연구문헌에 대한 메타분석결과 sulphonylurea 계열에서 0.85% (95%CI, -0.78, -0.94), a-glucosidase inhibitor는 0.61% (95%CI, -0.55, -0.67), thiazolidinedione 계열이 0.42% (95%CI, -0.40, -0.44) 의 HbA1c의 강하치를 보였다.³¹⁾ 또한 제 2형 당뇨병 환자에게 유산소운동, 체력강화, 점진적 저항 훈련 등 8-12주간 운동요법을 실시한 군과 그렇지 않은 군을 비교한 14편의 무작위 임상연구문헌을 메타분석한 결과, 운동요법군에서 0.6% (95%CI, -0.9, -0.3) 만큼의 혈당강하를 나타내어 임상적으로도 통계적으로도 유의한 결과를 보였다.³²⁾ 약물요법이나 운동요법으로 인한 평균 혈당강하치가 0.4-0.8% 수준임을 고려할 때 자가혈당측정에 의한 0.23% 만큼의 추가적인 혈당강하는 임상적으로 의미를 갖는다고 보여진다.

한편, 기저시점에서의 혈당치가 높을 때, 단기간의 연구일 때, 측정빈도가 많을 때, 자가혈당측정 경험이 없을 때 혈당강하 효과가 더 큰 것으로 나타났는데, 이는 환자가 자가혈당 측정이라는 새로운 중재방법에 접했을 때 발휘되는 관심과 적극적 수행이 초기일수록 더 긍정적으로 작용하게 되고, 측정빈도가 많을수록 더 자주 혈당에 대한 인지를 하게 되면서

자기관리에 유리하게 작용하는 것을 보여준다 하겠다. 그러나, 본 연구에서 얻어진 자가혈당측정을 통한 추가적인 강하효과 의 수준이 실제 당뇨병환자를 임상적으로 관리할 때 얼마나 유의미한지에 대해서는 심도있는 논의가 뒤따라야 할 것이고, 아울러 자가혈당측정의 비용-효과성에 대한 연구 또한 추가적으로 수행되어 종합적인 평가가 필요할 것으로 보인다.

현재까지 수행된 제 2형 당뇨병환자에서 실시된 자가혈당측정에 대한 체계적문헌고찰 선행 연구를 통해 비측정군과 비교한 자가혈당측정군에서 추가적인 HbA1c 강하효과가 확인되었다. Poolsup N 등(2009)의 연구에서는 HbA1c 강하효과가 유의하게 보고되었지만 (mean difference -0.24%, 95%CI -0.34, -0.14), 기저값이 8% 이상인 경우에만 혈당조절이 유의하게 개선되었고 그 미만에서는 유의하지 않은 결과를 보였다.²³⁾ Allemann S 등(2009)의 연구는 유의한 혈당강하효과를 제시하고 있고 (mean difference -0.31%, 95%CI -0.44, -0.17), 이러한 효과는 추적기간이 길어져도 감소되지 않고, 자가혈당측정으로 저혈당 감지율이 유의하게 증가되었으며, 자가혈당측정빈도의 증가는 혈당강하효과상에 차이를 주지는 않았음이 보고되었다.²⁴⁾ Towfigh A 등(2008)의 연구 또한 6개월 동안의 자가혈당측정으로 HbA1c 강하효과가 있었음을 보여 주었고 (mean difference -0.21%, 95%CI -0.38, -0.04), 이러한 효과는 통계학적으로는 유의하지만 임상적으로는 그리 크지 않은 정도로 해석되었다.²⁵⁾ Jansen JP(2006) 연구에

서는 Bayesian 메타분석을 실시한 결과 자가혈당측정군에서 비측정군에 비하여 HbA1c 수치가 감소하였고 (mean difference -0.40%, 95% CI -0.07, -0.70) 이로써 자가혈당측정의 유효성을 뒷받침하는 결과를 제시하였다.²⁶⁾ Sarol JN Jr 등 (2005)의 변량효과모형을 사용한 메타분석결과에서도 자가혈당측정으로 얻어진 추가적인 HbA1c의 평균 강하치가 -0.42% (95% CI -0.63, -0.21)로서 당뇨병환자관리에 있어서 혈당조절 개선의 효과가 있음이 확인되었다.²⁷⁾ 국내에서 수행된 자가혈당측정군과 비측정군간에 혈당강하치를 직접 비교한 연구는 확인되지 않았다.

더 나아가, 자가혈당측정과 당뇨병합병증간의 관련성에 대한 연구결과를 보면, Weber C 등(2007)이 제 2형 당뇨병환자 3,268명을 대상으로 한 연구에서는 자가혈당측정군에서의 대혈관 질환 발생율이 비측정군에서보다 유의하게 낮았고 (7.2% vs 10.4%, P=0.002) 연간 지출되는 의료비도 적었음을 밝혔다.²⁹⁾ 반면에 하정미 등(2007)의 연구에서는 자가혈당측정교육을 포함한 체계적인 당뇨병 교육의 장기적인 효과에 대한 추적조사 결과, 자가혈당측정과 혈관합병증 발생간에 유의한 상관관계를 밝혀내지는 못하였는데²⁸⁾ 이 연구는 자가혈당측정만을 평가한 연구가 아니라 많은 중재요인들이 혼합된 연구이기 때문에 이 결과를 그대로 받아들이기는 어려워 보인다.

한편, 자가혈당측정의 비용-효용성을 분석한 연구로서, Cameron C 등(2010)은 캐나다 제 2형 당뇨병환자에게서 자가혈당측정 대안의 질보정생존년 (quality-adjusted life years, QALY) 당 비용의 증가분, 즉 점진적비용효과비 (incremental cost effectiveness ratio, ICER)를 \$113,643 으로 제시하였다. 이러한 분석결과에 영향을 미치는 요인은 자가혈당측정빈도와 측정시험지 가격이었고, 측정빈도를 줄이고 측정시험지 가격을 낮추면 사회적으로 수용가능한 범위 내로 ICER 가 낮아진다고 밝혔다.³⁰⁾

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 수행되었다. 첫째, 본 연구에서 고찰된 문헌들은 국내 문헌데이터베이스와 미국립 의학도서관 의학정보 검색엔진만을 이용하여 검색되었는데, 더 많은 검색엔진 (EMBASE, Cochrane Library 등)을 활용하였다면 좀 더 광범위한 자료분석이 가능했을 것이다. 둘째, 임상연구에서 모집된 당뇨병환자에게 경구용 혈당강하제나 식이요법 등이 주요한 당뇨치료법이 사용되는 상황에서, 자가혈당측정이라는 중재 (intervention)의 혈당강하의 추가효과를 독립적으로 평가하는 데 있어서 얼마나 통제가 잘 이루어졌는지의 문제이다. 이러한 내적 타당성을 확보하기 위하여 무작위배정 임상문헌만을 선정하고자 하였지만, 2개의 문헌 (Farmer AJ 2009; Guerci B 2003)은 공개 디자인이고 1개의 문헌 (Davidson MB 2005)은 단일맹검 디자인의 연구가 포함되어 있어서 질적 보장수준이 다소 미흡한 편이지만, 시험

군과 대조군에서 사용된 당뇨치료법에 있어서 서로 차이가 없이 유사하고, 효과에 대한 평가지표 또한 객관적인 지표인 HbA1c 라는 실험실 측정값이 사용되었기 때문에 이들로 인한 bias 개입은 크게 우려할 수준은 아니었다. 셋째, 2편의 문헌 (Farmer AJ 2009; Schwedes U 2002)에서는 자가혈당측정 중재 이외에도 상담 및 교육의 강도 또한 차이를 두어 연구가 수행되었기 때문에, 두 군간 혈당강하효과의 차이가 자가혈당측정에 기인한 것인지 강도있는 상담 및 교육에 기인한 것인지 확실히 구분할 수 없다.

비록 이러한 제한점은 있지만, 본 연구를 통해 얻어진 인슐린 비투여 제 2형 당뇨병환자에서 자가혈당측정의 혈당강하 추가효과는 임상적 유용성을 긍정적으로 그리고 구체적으로 고려해 볼 수 있는 기회를 마련하는 데 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 판단된다. 특히, 더 큰 혈당강하효과를 기대할 수 있는 환자군, 예를 들어 HbA1c가 8% 이상인 환자들에게 우선적으로 적용한다든지, 아니면, 자가혈당측정의 횟수와 기간 등을 제한적으로 적용한다든지 하는 등 급여대상 기준을 마련하는 데 실마리를 제공할 수 있을 것으로 본다. 물론, 이러한 결정은 자가혈당측정의 경제적 측면에 대한 분석결과가 뒷받침된다면 최선일 것이고, 만일 우리나라에서의 경제성 분석 결과가 캐나다의 사례처럼 시험지 가격이 일정 수준 이하로 되어야만 비용-효과성을 확보할 수 있다고 한다면, 이러한 결과를 근거로 시험지에 대한 적정 급여가를 조정한다든지 하는 등의 추가적 고려가 뒤따를 수 있을 것이다. 그러나, 본 체계적문헌고찰 연구가 모두 외국 환자를 대상으로 수행된 임상문헌에 근거하여 분석된 점을 고려할 때, 가능하다면, 우리나라 환자를 대상으로 자가혈당측정의 임상적 유용성을 확인할 수 있는 임상연구가 먼저 수행되었으면 하고, 그러한 국내 연구결과를 토대로 정책적 결정이 이루어질 수 있으면 좋을 것이다.

결과적으로, 소아 당뇨병환자를 우선적으로 하여 자가혈당측정용 시험지에 대한 건강보험적용을 2011년부터 시행할 것으로 계획된 상황이지만, 우리나라의 수많은 제 2형 당뇨병환자가 일상생활 속에서 스스로 혈당관리를 함으로써 합병증을 예방하고 의료이용을 줄이는 데 조금이라도 기여할 수 있다는 근거가 있다면, 자가혈당측정과 관련된 측정기기나 시험지 등에 대한 의료보험 보장성 확대는 의미있는 정책적 대안이 될 것으로 평가된다.

결 론

본 체계적 문헌고찰 연구를 통해 인슐린 비투여 제 2형 당뇨병환자에서 자가혈당측정은 비측정군과 비교할 때 상대적으로 더 큰 혈당강하효과가 있음이 1차적으로 확인되었다. 그러나, 이러한 임상적 유용성은 추가 연구를 통하여 면밀히

확증될 필요가 있겠다.

참고문헌

1. 보건복지부 · 한국보건사회연구원. 2001년도 국민건강 · 영양조사-만성질환편 2002.
2. 건강보험심사평가원 · 대한당뇨병학회. 우리나라 당뇨병의 관리현황과 의료비용, 사망 (2005년 전국표본조사 심층분석 결과) 보도자료. 2007. Available at http://mohw.go.kr/front/al/sal0301vw.jsp?PAR_MENU_ID=04&MENU_ID=0403&BOARD_ID=140&BOARD_FLAG=00&CONT_SEQ=41148&page=1. Accessed on May 2010.
3. 국민건강보험공단 · 건강보험심사평가원. 2008 건강보험통계연보. 2009.
4. 박태선, 백홍선, 박지현. 당뇨병 관리의 일반적 원칙. J Korean Med Assoc 2008; 51(9): 806-12.
5. 보건복지부지정 2형 당뇨병 임상연구센터. 당뇨병 치료의 교육지침. 2008. Available at http://www.kndp.or.kr/research/sub3_2_3.html. Accessed on May 2010.
6. 대한당뇨병학회. 당뇨병진료지침. 2007. Available at <http://www.diabetes.or.kr/book/view.php?number=29>. Accessed on May 2010.
7. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. 2005. Available at http://www.idf.org/Global_guideline. Accessed on May 2010.
8. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. V. Diabetes Care 2010; 33(Suppl 1): S16-29.
9. 심강희. 당뇨병 관련 의료 소모품의 비용. In: 제 21차 대한당뇨병학회 춘계 학술대회 자료집. 청주. 2008. 5. 9.
10. 보건복지부. 건강보험, 암 및 치과분야의 보장성 확대 추진 보도자료. 2009. Available at <http://mohw.go.kr/front/sch/search.jsp#preView>. Accessed on May 2010.
11. Bowker SL, Mitchell CG, Majumdar SR, *et al.*, Lack of insurance coverage for testing supplies is associated with poorer glycemic control in patients with type 2 diabetes. CMAJ 2004; 171(1): 39-43.
12. Landman GW, van Hateren KJ, Kleefstra N, *et al.*, The relationship between glycaemic control and mortality in patients with type 2 diabetes in general practice (ZODIAC-11). Br J Gen Pract 2010; 60(572): 172-75.
13. Elley CR, Kenealy T, Robinson E, *et al.*, Glycated haemoglobin and cardiovascular outcomes in people with Type 2 diabetes: a large prospective cohort study. Diabet Med 2008; 25: 1295-301.
14. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, *et al.*, UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25(5): 894-99.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 50: A guideline developer's handbook Annex C: Critical appraisal - Notes and checklists Methodology Checklist 2: Randomised Controlled Trials. Available at <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html>. Accessed on August 2010.
16. The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions. Part 3: Special topics. Chapter 16: Special topics in statistics. 2008. Available at <http://www.cochrane-handbook.org/>. Accessed on August 2010.
17. Farmer AJ, Wade AN, French DP, *et al.*, Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Health Technol Assess 2009; 13(15): 1-50.
18. Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, *et al.*, The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). Diabetes Obes Metab 2008; 10(12): 1239-47.
19. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, *et al.*, Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. BMJ 2008; 336(7654): 1174-77.
20. Davidson MB, Castellanos M, Kain D, *et al.*, The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycosylated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. Am J Med 2005; 118(4): 422-25.
21. Guerci B, Drouin P, Grang V, *et al.*, Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. Diabetes Metab 2003; 29(6):587-94.
22. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G; SMBG Study Group. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2002; 25(11): 1928-32.
23. Poolsup N, Suksomboon N, Rattanasookchit S. Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. Diabetes Technol Ther 2009; 11(12): 775-84.
24. Allemann S, Houriet C, Diem P, *et al.*, Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin 2009; 25(12): 2903-13.

25. Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE, *et al.*, Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. *Am J Manag Care* 2008; 14(7): 468-75.
26. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(4): 671-81.
27. Sarol JN Jr, Nicodemus NA Jr, Tan KM, *et al.*, Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin* 2005; 21(2): 173-84.
28. 하정미, 강영숙, 서정민, 등. 제2형 당뇨병환자의 자가혈당 측정, 식이, 신체활동, 자가간호행위, 자기효능감의 혈관 합병증과의 상관관계. In: 제 33차 대한당뇨병학회 추계학술대회 자료집. 부산. 한국. 2007. 11. 9.
29. Weber C, Schneiderb B, Lodwiga V, *et al.*, Cost impact of blood glucose self-monitoring on complications of type 2 diabetes: a Swiss perspective (ROSSO study No. 11), *Swiss Med Wkly* 2007; 137(39-40): 545-50.
30. Cameron C, Coyle D, Ur E, *et al.*, Cost-effectiveness of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus managed without insulin. *CMAJ* 2010; 182(1): 28-34.
31. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, *et al.*, Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79(2): 196-203.
32. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002968.