

당뇨병에서 혈당조절과 사망률의 연구에 관한 소고

강남헬스케어의원

강현은, MD

Review on the association between glucose control and mortality in diabetic patients

Kangnam Healthcare Clinic

Hyunun Kahng, MD

ABSTRACT

In patients with diabetes, the higher the serum glucose level was, the more cardiovascular events and death were observed. But with a certain kind of group, to control glucose level tightly does not decrease the incidence of these events. Several studies show that intensive glucose control does not gain benefit in patient with long standing, uncontrolled diabetes, especially having previous cardiovascular events, while definitely preventing progression of newly onset of diabetic nephropathy. Whether intensive glucose control increases mortality in high risk group is obscure and needs more studies with longer observation time.

Key words : glucose control, mortality, legacy effect

서론

당뇨병은 뇌 및 심혈관계 질환을 유발하는 주요 원인으로 우리나라에서 발병률이 증가하고 있을 뿐만 아니라 평균 발병 연령이 점차 낮아짐으로 인해 전체인구에서의 유병률이 급격히 증가하는 추세를 보이고 있다. 당뇨병은 고혈압, 고지혈증과 마찬가지로 사망률 및 심혈관계 합병증의 위험을 증가시키는데 다른 위험인자들을 보정한 경우 당화혈색소가 1% 상승함에 따라 심혈관계 질환이 18% 증가하고,⁽¹⁾ 사망률은 12~14% 높아지며,⁽²⁾ 망막병증이나 신부전은 37% 정도 커진다고 알려져 있다.⁽³⁾ 따라서 당뇨병 환자에서 혈당을 엄격하게 관리하였을 때 이 같은 합병증의 빈도가 낮아질 것이라는 가정 아래 많은 전향적인 연구들이 진행되었다. 어떤 연구에서는 당뇨병 환자에서 혈당을 엄격하게 조절하여 당화혈색소를 낮게 유지한 군들이 대조군에 비해 심혈관계 질환의 발생률이 유의하게 감소하지 않기도 하였다.⁽⁴⁾ 핀란드에서 시행된 연구에서 심혈관계 질환이 없고 30세 이후에 당뇨병이 발병한 45~64세의 1,2형 당뇨병 환자군과 비 당뇨병 대조군을 18년 간 추적 관찰하였을 때 제1형 당뇨병군에서는 당화혈색소

가 감소함에 따라 사망률이 의미있게 감소하였으나 제 2형 당뇨병군에서 당화혈색소에 따라 사망률이 유의하게 감소되진 않았다.⁽⁵⁾ 이에 혈당 조절과 심혈관계 질환의 발생률 또는 사망률과의 관련성을 연구한 논문들의 특징과 결론을 정리, 비교해 보고자 한다.

ACCORD 연구

(The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group)

ACCORD 연구는⁽⁶⁾ 미국과 캐나다의 77개 임상센터에서 당뇨병환자들을 집중치료군과 표준치료군 두 집단으로 임의 배정한 후 두 집단의 당화혈색소 및 심혈관계 질환 발생률, 사망률을 조사한 연구이다. 40~79세(평균연령 62.5세)의 당뇨병환자 10,251명을 모집하였으며 연구시작시점의 평균 당화혈색소는 8.1%였다. 집중치료군은 당화혈색소를 6.0%이하로 낮추는 것을 목표로 하였고 표준치료군은 7.0~7.9%를

접수 : 2011년 9월 5일 게재승인 : 2011년 9월 19일

교신저자 : 강현은 (rspl@hanafos.com)

목표로 하였으며 연구의 일차종점(primary outcome)은 비치명적 심근경색과 비치명적 뇌졸중, 심혈관계 질환으로 인한 사망으로 정의하였고 이차종점은 모든 원인에 의한 사망률(all-cause mortality)로 정하였다. 연구에 참여한 환자 중 혈압이 높은 4733명은 다시 임의 배정하여 수축기 혈압을 120mmHg이하로 유지하는 집중치료군과 140mmHg이하로 조절하는 표준치료군으로 나누어 혈압 조절을 동반하여 시행하였고, 마찬가지로 LDL콜레스테롤 수치가 높은 5518명도 simvastatin을 투약하면서 fenofibrate 또는 placebo 둘 중 하나를 추가로 복용하는 두 집단으로 임의 배정하여 연구를 진행하였다.

두 집단의 당화혈색소 중간값은 연구시작 후 4개월이 경과하였을 때에는 6.7%와 7.5%였고, 1년이 되었을 때에는 6.4%와 7.5%였다. 연구가 진행됨에 따라 일차종점은 723명이 발생하였고, 전체사망률은 460명이었는데 집중치료군에서 전체사망률과 심혈관계 질환으로 인한 사망률이 표준치료군보다 유의하게 높았으며 이로 인한 윤리적 판단에 의해 3.5년 만에 연구가 중단되었다.

ACCORD연구는 혈당을 엄격하게 조절한 치료군이 표준치료군에 비해 심혈관계 질환이 유의하게 감소하지 않았고 오히려 그로 인한 사망률 및 전체사망률이 의미있게 더 많았다는 결과를 보여주어 많은 주목을 받았다. ACCORD 연구에서 집중치료군의 사망률이 더 높은 이유는 분명치 않으며 연구 개시점의 평균 당화혈색소 수치가 다른 연구들에 비해 높은 점, 엄격한 혈당 조절을 위해 단기간에 적극적인 혈당강하를 시도한 점, 저혈당이나 체중증가 등 부작용의 빈도가 높았던 것이 많은 원인 중 하나로 추정되고 있다.

이 연구의 특징은 참가한 사람들의 연령이나 평균당화혈색소, 당뇨유병기간이 다른 연구의 참가자들보다 낮지 않았음에도 불구하고 월등히 낮은 사망률을 보여주었다는 것인데 이것은 당뇨병 외에 다른 위험요소들이 비교적 잘 통제되었기 때문이라고 여겨진다. 또한 연구가 3.5년 만에 중단되게 되어 다른 연구에 비해 관찰기간이 짧다는 제한점을 가지게 되었다는 것이다.

ADVANCE 연구

(Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation Study)

이 연구는 아시아, 호주, 유럽, 북미의 20여 국에 흩어져있는 215개의 ADVANCE 협력 센터에서 제2형 당뇨병환자를 모집하여 임의 배정한 다음 gliclazide를 기본약제로 하여 HbA1c 6.5%이하를 목표로 하는 집중치료군과 표준치료군으로 나누어 진행한 연구이다. 일차종점은 대혈관합병증과 미세혈관합병증 두 가지로 정의하였는데 대혈관합병증에는 심혈관계 질

환으로 인한 사망이나 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중이 포함되었고 미세혈관합병증은 망막병증과 신병증이 새로이 발생하거나 기존상태가 악화되는 것으로 규정하였다.⁽⁷⁾

2001년 6월부터 2003년 3월까지 11,140명의 환자가 연구에 포함되었는데 환자의 평균연령은 66.6세였으며 연구 시작 당시 당뇨병 유병기간은 평균 8년이었고 평균 당화혈색소는 7.48% 이었다. 평균 5년간의 관찰기간이 지난 후 집중치료군의 평균당화혈색소는 6.5%였고, 표준치료군은 7.3%로 조절되고 있었으며 결과를 분석한 결과 대혈관합병증에 있어서는 집중치료군의 비교위험률(Hazard ratio)이 조금 더 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았고, 미세혈관합병증의 경우 망막병증의 발생에는 차이가 없는 반면, 신병증에 있어서는 집중치료군의 위험도가 0.66으로 확연하게 낮았다($p=0.006$).

이 연구에서는 일차종점이 되는 다양한 지표 중 집중치료군이 통계적으로 유의하게 더 나은 결과를 가지는 지표는 신병증이 유일하였다. 한편, 망막병증과 뇌졸중을 제외한 대부분의 지표들은 통계적으로 유의하지는 않으나 집중치료군이 비교적 더 낮은 발병률을 보였고 ACCORD연구처럼 집중치료군의 사망률이 표준치료군보다 더 높지는 않았다.

ADVANCE 연구와 ACCORD연구가 비슷한 시기에 진행되었기 때문에 ADVANCE 연구에서는 두 집단을 세부적으로 나누어 세부집단간에 심혈관계질환의 발생률을 비교하였으나 ACCORD와 초기조건이 비슷한 집단에서도 집중치료군의 대혈관질환이 더 많이 발생하지는 않았다. 심지어 초기 당화혈색소가 ACCORD 연구집단과 비슷한 세부집단에서도 집중치료군의 비교위험도가 1 보다 크지는 않았다.

이처럼 ADVANCE연구에서 집중치료군이 더 많은 유익을 얻을 수 있었던 것은 연구에 동원된 환자들의 당뇨유병기간이 상대적으로 짧고, 아시아를 포함한 다국적연구로서 참가자들의 비만도가 낮으며, 연구에 참여할 당시의 초기 당화혈색소가 다른 연구에 비해 낮고 혈당을 낮추기 위해 gliclazide가 주로 사용되어 인슐린을 투여한 비중이 낮다는 점 등이 기여했기 때문으로 여겨진다(표2).

VADT 연구

(Veterans Affairs Diabetes Trial)

당뇨조절이 잘 되지 않는 1791명의 퇴역 군인을 모집하여 임의로 두 집단으로 나누어 치료하였으며 기타 심혈관계 위험인자들은 동일하게 치료하였다.⁽⁸⁾ 연구 개시점의 환자 평균연령은 60.4세였으며 평균 당뇨병 유병기간은 11.5년이었고 평균 당화혈색소는 9.4%로 앞의 두 연구와 비교했을 때 오랜 기간 혈당이 조절되지 않은 경향이 두드러졌다. 참가자의 72%는 혈압이 140/90mmHg 인 고혈압이었고 40%는 심혈관

계 질환의 기왕력이 있었으며 52%는 인슐린으로 혈당을 조절하였다.

연구의 일차종점은 주요 심혈관질환으로 정의하였는데 심근경색, 뇌졸중, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 심부전, 혈관수술, 그리고 관상동맥질환이 있으나 수술은 불가능한 경우, 허혈성괴사로 인한 절단술을 포함시켰다. 관찰기간은 평균 5.6년이었으며 당화혈색소의 중간값은 연구참여 후 3개월 후부터 감소하기 시작하여 6개월 후부터 집중치료군의 경우 6.9%, 표준치료군은 8.4%에 도달하여 이후 안정된 수치를 보였다.

이 연구에서 두 집단 간에 일차종점의 위험률 차이는 없었으며, 일차종점에 포함된 항목 중 어느 것도 유의한 발생률 차이는 없었고 총사망률 또한 차이가 없었다. 미세혈관 합병증에 있어서도 미세알부민뇨를 제외하고는 집단간에 의미있는 차이가 나타나지 않았다.

UKPDS 10-year post-trial follow-up

UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)는⁹⁾ 영국에서 1977년부터 1991년까지 제2형 당뇨병을 새로이 진단받은 5102명의 환자들을 모집하여 이중 4209명을 선택한 후 임의배정을 통해 식이 제한과 같은 통상적치료군과 sulfonylurea 또는 insulin으로 치료하거나 과체중 환자는 metformin을 투약하는 두 종류의 집중치료군으로 나누어 연구를 시행하였다. 당시 집중치료군이 통상적치료군에 비해 미세혈관합병증이 낮게 발생하였고, 심근경색은 비교위험도가 16% 더 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않은 결과를 보였다. 한편 과체중환자에서 metformin으로 혈당조절을 한 경우에는 심근경색이나 총사망률에 있어 유의하게 낮은 발생률을 보였다.

1999년에 연구가 종료된 후에도 향후 지속적인 관찰을 위해 연구에 참여했던 사람들 중 3277 명의 환자에게 5년간 매해 UKPDS clinics을 방문하도록 권고하여 7개의 clinical outcomes을 수집하였으며 6~10년에는 매년 설문조사를 시행하였다. 원 연구가 끝난 뒤에 지속적으로 병원을 다니면서 혈당과 혈압을 좀 더 낮추도록 권고하였으나 기존의 치료를 위해 어떤 시도도 별도로 행하지는 않았으며 결과는 원 연구에 배정된 군 그대로 처리의향분석법(intention-to-treat analysis; ITT)으로 분석하였다.

추적관찰 결과 두 그룹간에 존재하던 HbA1c의 차이는 원래의 연구가 종료된 후 1년 만에 모두 소멸되었으나 집중치료군의 위험률 감소효과는 연구종료 후 10년까지도 지속되는 것으로 나타났다. sulfonylurea-insulin 치료군에 있어서 당뇨병

에 연관된 모든 합병증이나 미세혈관질환, 심근경색, 총사망률 모두 상대위험도가 통상적치료군에 비해 유의하게 낮았으며 metformin 치료군 또한 모든 지표에서 통상적치료군에 비해 상대위험도가 낮았고 그 차이는 sulfonylurea-insulin 치료군의 경우보다 컸다.

이 연구는 제2형 당뇨병에서 일정기간 목표 혈당을 다르게 설정하여 치료한 후 향후 두 집단간의 혈당 차이가 없어졌음에도 불구하고 10년 이상 혈당강화 효과가 지속되는 잔재효과(legacy effect)를 보여준다. 특히 과체중인 환자에서 metformin을 투약한 집단의 상대위험도가 Sulfonyl urea-insulin 치료군의 상대위험도보다 훨씬 더 낮은 것으로 나타났는데 Metformin 치료군이 Sulfonyl urea-insulin 치료군에 비해 당화혈색소가 높았던 것을 감안하면 metformin으로 인한 이득은 혈당강화 외에 insulin sensitizing에 따른 다른 기전이 작용한 것으로 생각된다.

Table 1. Baseline findings of patients and effect of intensive glucose lowering on primary CVD endpoint, total mortality and CV mortality in ACCORD, ADVANCE and VADT.

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Number of patients	10,251	11,140	1,791
Mean age	62	66	60
Duration of Diabetes	10	8	11.5
Median duration of follow-up(years)	3.5	5	5.6
History of CVD(%)	35	32	40
BMI(Kg/m ²)	32	28	31
Median baseline HbA1c(%)	8.1	7.2	9.4
Hazard ratio(95% CI)			
Primary CVD endpoint	0.90 (0.78-1.04)	0.90* (0.82-0.98)	0.88 (0.74-1.05)
Mortality(overall)	1.22 (1.01-1.46)	0.93 (0.83-1.06)	1.07 (0.81-1.42)
CV mortality	1.35 (1.04-1.76)	0.90 (0.78-1.02)	1.32 (0.81-2.14)

* Primarily due to reduction in the incidence of nephropathy (Hazard ratio 0.79; 95%CI 0.666-0.93;p=0.0006)

결론

앞의 연구들은 비교적 널리 알려진 좋은 연구들임에도 불구하고 몇 가지 제한점을 갖는다. 첫째 당뇨병 이외의 다른 위험인자들을 잘 관리함으로써 연구시작단계에서 예측했던 사망률이나 심혈관질환의 발생률보다 실제 발생률이 낮게 나오므로써 집단의 크기가 충분하지 못한 결과를 가져왔다는 점, 둘째 UKPDS 후속 연구에서 보듯 혈당조절 효과를 관정하기 위해서는 오랜 관찰 기간이 필요한데 여러 연구들의 관찰기간이 임상적 효과를 비교하기에는 짧았다는 점, 셋째 비교군과 대조군의 혈당 차이가 그리 크지 않았다는 점 등이다. 이에 여러 연구들의 결과를 통합하여 분석하는 메타분석 연구가 보고되었는데 이런 연구들에서 혈당을 엄격하게 조절하

는 경우 관상동맥질환의 발생률은 낮아지지만 심혈관계질환으로 인한 사망률이나 총사망률이 의미있게 높아지거나 낮아지지는 않는 것으로 나타났다.⁽¹⁰⁾

정리하자면 당뇨병의 유병기간이 짧고, 혈당조절로 인한 효과가 나타날 수 있을 만큼 기대여명이 길며, 심혈관계 질환의 과거력이 없는 경우에는 엄격한 혈당조절을 통한 이득이 많을 것으로 기대되므로 저혈당이나 다른 부작용이 동반되지 않는 한 당화혈색소 7% 이하의 적극적인 치료를 고려할 필요가 있겠다. 반면, 심한 저혈당이 있었거나, 기대여명이 많지 않고, 대혈관 또는 미세혈관 합병증이 있으며, 오랜 기간 혈당조절이 되지 않았던 환자에게는 좀 더 여유있게 혈당 조절하는 것이 나은 것으로 여겨진다.⁽¹¹⁾ 더불어 당뇨병성 신장질환의 경우 환자의 조건과 상관없이 혈당 조절이 명백한 효과를 가지므로 조금 더 적극적인 혈당조절이 필요한 것으로 판단된다.

참고문헌

- (1) Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
- (2) Gerstein HC, Pogue J, Mann JF, Lonn E, Dagenais GR, McQueen M, et al. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. *Diabetologia* 2005;48:1749-55.
- (3) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull AC, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- (4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
- (5) Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008;31: 714-9.
- (6) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- (7) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Woodward M, Marre M, Cooper M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive BG control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
- (8) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Emanuele N, Reaven P, et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
- (9) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- (10) Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Presiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
- (11) Guntram Schernthaner. Diabetes and Cardiovascular Disease: Is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS, PROactive, and NICE-SUGAR. *Wien Med Wochenschr* 2010;160:8-19.