

Introduction

Chapter 1

Chapter 2

제1장

생활습관병의 기초지식

1 당뇨병

Diabetes mellitus

증례 1



환자: A씨

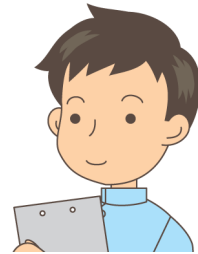
40세, 여성
회사원

치과의사: 다른 질환이 있으신가요?

A씨 : 네. 당뇨병이라고 해서 3년 전부터 주치의로부터 약을 처방받고 있어요.

치과의사: 가족 중에도 당뇨병 있는 분이 계신가요?

A씨 : 네. 어머니도 당뇨병이 있어서 치료 중이세요.



치과의사

주요 검사 결과

공복시 혈당(FPG*)	166mg/dL
HbA1c	7.2%
요당정성시험	3(+)
정량	8.80g/일
단백뇨정성시험	(-)
혈청요소질소(SUN)	16mg/dL
혈청크레아티닌(S-Cr)	0.7mg/dL
추정사구체여과율(eGFR)	70.6mL/min/1.73m ²
혈중1,5AG	12.0g/dL

* [역주] FPG: fasting plasma glucose

약제

- 글리코린® 250mg 정: 1일 2회 식후, 28일분

내과 의사의



항아리

유전적 소인이 있는 2형 당뇨병으로 혈당조절이 불량한 상태이다. 요단백 음성, 신기능 정상으로 뚜렷한 신증(nephropathy)은 없다. 경구 당뇨병약인 메트포르민 염산염(metformin hydrochloride)(글리코린®) 복용 중이다.

Q&A

1 소변에서 당이 나오면 당뇨병일까?

포도당(glucose)은 신체에 중요한 물질로 신사구체에서 여과된 후 (근위)요세관에서 재흡수되어 체내로 돌아오게 된다. 그러나 고혈당으로 신요세관에서의 재흡수 역치를 넘어 버리면 포도당이 요 중에 비정상적으로 배설된다. 이것이 일반적인 당뇨병의 병태이다(진성당뇨병이라고도 함). 그러나 과식이나 상부 소화관 수술 후에 고혈당이 되어 일과성의 (포도)당뇨가 보이는 일이 있다. 이것은 혈당은 정상 범위이지만, 신요세관에서의 재흡수 역치에 이상이 있기 때문에 요 중에 포도당이 비정상적으로 배설되는 병태이다. 이를 신성 당뇨(renal glycosuria)라고 한다. 따라서 소변에 당이 나왔다고 바로 당뇨병이라고 보기는 어렵다. 일과성 당뇨인지 신성 당뇨인지 감별이 필요하다.

Q&A

2 당뇨병이란?

당뇨병이란 췌장에서 생산되고 분비되어 혈당을 낮추는 유일한 호르몬인 ‘인슐린’의 작용이 저하된 상태(분비 저하, 인슐린 작용 부족)로서, 고혈당을 비롯하여 여러 대사계의 이상을 일으키는 병이다.

인슐린은 췌장의 랑게르한스섬의 베타(β)세포에서 생산·분비되는데, 그 양과 효과가 부족하면 근육과 지방조직에서 포도당 사용에 장애가 발생한다. 그래서 에너지원으로 탄수화물 대신 지방산과 단백질(아미노산)을 사용하게 되는데, 그 결과 케톤체가 생성되거나 지질이상을 일으키거나 근육 붕괴 등이 일어난다. 따라서 당뇨병은 고혈당으로 인해 전신에 다양한 대사장애를 초래한다. 결국 어떠한 원인(감염, 비만, 유전 등)에 의해서 인슐린의 분비가 저하하거나, 분비가 정상이어도 그 작용이 저하하면 당뇨병이 발병한다.

Q&A

3 신성 당뇨란?

신성 당뇨는 유전성 질환이다. 고혈당을 수반하지 않는 당뇨로서 요당 배설량은 10~100g/일로 광범위하다. 그러나 임신 중에 증가하는 것을 제외하면 각 환자의 요당 배설량은 거의 안정되어 있다. 요당은 글루코스(포도당)로 한정되며 갈락토오스, 과당, 오탄당, 칠탄당, 유당, 사탕(sucrose) 등의 다른 당질은 검출되지 않는다. 요당의 정도는 음식 섭취에 거의 좌우되지 않지만 탄수화물의

섭취량에 따라 다소의 변동이 있다. 일반적으로 하룻밤 금식 후를 포함한 모든 소변검사에서 요당이 검출된다. 탄수화물의 저장 및 사용은 정상이다. 경구 포도당 부하시험, 혈중 인슐린, 유리지방산, HbA1c는 정상이다.

Q&A

4 소아와 성인 당뇨병에 차이는 있을까?

당뇨병은 1형(인슐린 의존형) 당뇨병과 2형(인슐린 비의존형) 당뇨병의 2가지로 분류된다.

1형 당뇨병은 소아에게 흔하며 바이러스 감염이나 자가면역학적 메커니즘에 의해 췌장 랑게르한스섬 베타세포가 장애를 받아 인슐린 분비가 저하되고 이로 인해 당뇨병이 발생하는 것이다. 발병 후 랑게르한스섬 세포에 대한 자가 항체가 형성된다. 1형 당뇨병은 생명 유지를 위해 인슐린 주사가 필수적이기 때문에 인슐린 의존형으로도 불린다.

2형 당뇨병은 우리나라 성인(중년)의 비만 체형인 사람에게 많은 유형으로, 원인은 인슐린 분비량 저하나 인슐린저항성 증대(또는 감수성 저하) 혹은 그 양자로 볼 수 있다. 2형 당뇨병은 '인슐린 비의존형'이라고도 하지만 인슐린 투여(주사)가 전혀 불필요하다고는 보기 어렵고 필요할 수도 있다. 또한 고혈당의 당독성을 해제하기 위해 단기간이나 인슐린 투여를 할 수 있다. 2형 당뇨병에서는 인종적 차이나 가족 내 발병도 보여 유전적 요인이 강하다고 여겨진다. 앞서 소개한 증례 1에서는 어머니도 당뇨병이다.

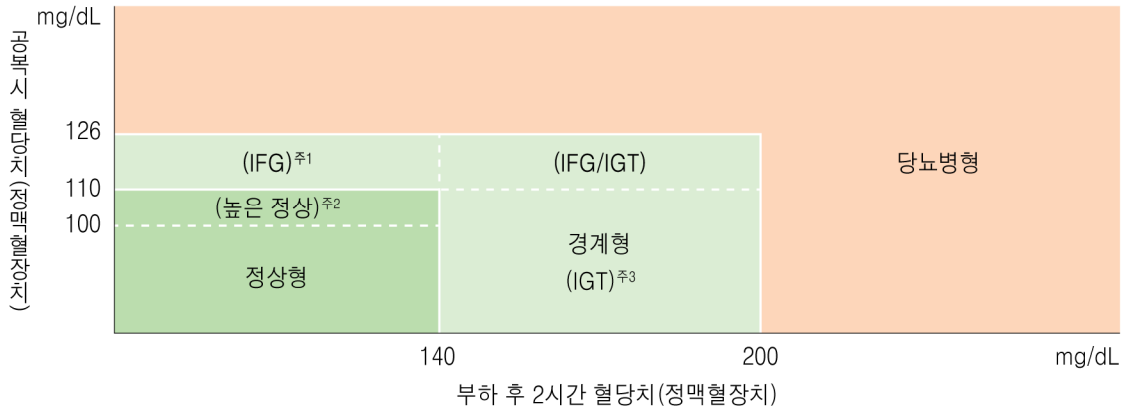
비만일수록 지방세포에서의 인슐린저항성이 증대하기 때문에 인슐린이 잘 듣지 않는다. 따라서 유전적 요인과 비만이라는 환경적 요인을 모두 가진 사람일수록 당뇨병이 쉽게 발병한다.

Q&A

5 당뇨병 조절이 잘되고 있다는 지표는?

당뇨병 진단은 그림 1a의 기준에 따라 이루어진다. 혈당치는 채혈한 시점(공복시, 식후)의 혈액 중 글루코스 농도를 나타내고 있다. 증례 1에서는 공복시 혈당(FPG)이 높은 값이었다(기준치: 공복시 70~110mg/dL, 식후 200mg/dL 미만).

당뇨병의 조절이 잘되고 있는지 아닌지를 보는 지표로서 다음과 같은 검사가 있다. 일반적으로 적혈구의 헤모글로빈(Hb)이나 혈중의 알부민이 포도당과 비효소적으로(효소의 작용을 통하지 않고) 결합한 상태를 알려 주는 HbA1c와 당화알부민이 사용되고 있다. 그러나 투석요법 등으로 빈혈이 고도인 경우에는 HbA1c가 낮게 나오기 때문에 당화알부민이 사용되고 있다.



주1: IFG(impaired fasting glucose)는 공복시 혈당치 110~125mg/dL로, 2시간치를 측정할 경우에는 140mg/dL 미만의 균을 나타낸다(WHO). 그러나 ADA(American Diabetes Association)에서는 공복시 혈당치 100~125mg/dL로서 공복시 혈당치만으로 판정하고 있다. 대한당뇨병학회에서는 정상혈당을 100mg/dL 미만, 공복혈당장애(IFG)를 100~125mg/dL로 정의한다.

주2: 공복시 혈당치가 100~109mg/dL는 정상 영역이기는 하지만 '높은 정상'으로 본다. 이 집단은 당뇨병으로의 이행이나 OGTT(oral glucose tolerance test) 시의 내당능장애 정도로 보아 다양한 집단이기 때문에 OGTT를 실시하는 것이 권고된다.

주3: IGT(impaired glucose tolerance)는 WHO의 당뇨병진단기준에 도입된 분류로서 공복시 혈당치 126mg/dL 미만, 75g OGTT 2시간치 140~199mg/dL의 균을 나타낸다.

그림 1a. 공복시 혈당치 및 75g OGTT에 의한 판정 구분[일본당뇨병학회(편): 당뇨병 치료 가이드 2016-2017. 도쿄, 文光堂, 2016에서 변형하여 인용].

1. HbA1c, 당화알부민

HbA1c는 과거 약 2개월간의 혈당 상태(장기간의 혈당조절 지표: 기준치 4.5~6.2%)를, 당화알부민은 과거 1~2주간(비교적 단기간의 혈당조절 지표: 기준치 12.4~16.3%)의 혈당 상태를 판정할 수 있다. 혈당치는 측정 시점의 값이다. 이전에 사용된 요당은 현재 대조 지표로 사용되지 않는다. 사례 1은 당뇨병의 조절이 잘되고 있지 않음을 보여 준다.

2. 1,5-안하이드로-D-글루시톨(1,5-anhydroglucitol; 1,5-AG)

1,5-AG는 포도당과 유사한 구조를 가지는 폴리올(polyol, 다가 알코올)로, 체내에 풍부하게 존재한다. 건강한 사람의 경우 1,5-AG는 신노관에서 99.9%가 재흡수되고, 1일 소변 배설량과 경구 섭취량은 거의 균형을 이룬다. 고혈당에서는 소변으로 포도당이 배설됨(요당)에 따라 1,5-AG의 재흡수가 억제되고 소변으로 빠져나가 혈중 농도가 떨어진다(기준치: 14.0g/dL 이상).

Q&A

6 당뇨병의 합병증은?

당뇨병의 합병증으로는 미세혈관증(microvascular disease), 대혈관장애(macroangiopathy), 감염증, 이상지질혈증(고지혈증) 등이 있다. 크고 작은 혈관에 장애가 생기거나(미세혈관증, 대혈관장애) 당뇨병으로 인한 백혈구의 살균능과 세균탐식능이 떨어져 감염증이 생긴다.

미세혈관증으로는 눈 증상(당뇨병성 망막증), 콩팥 증상(당뇨병성 신증), 신경 증상[당뇨병성 신경장애, 증례 3-a(40페이지)]이 있다. 대혈관장애로는 협심증, 심근경색, 사지의 괴사 등이 있다.

Q&A

7 당뇨병 치료약의 특징과 주의점은?

일본당뇨병학회에서 2형 당뇨병의 병태에 맞춘 경구혈당강하제의 투여 방법을 제시하였으며(그림 1b), 많은 약제가 사용될 수 있다.

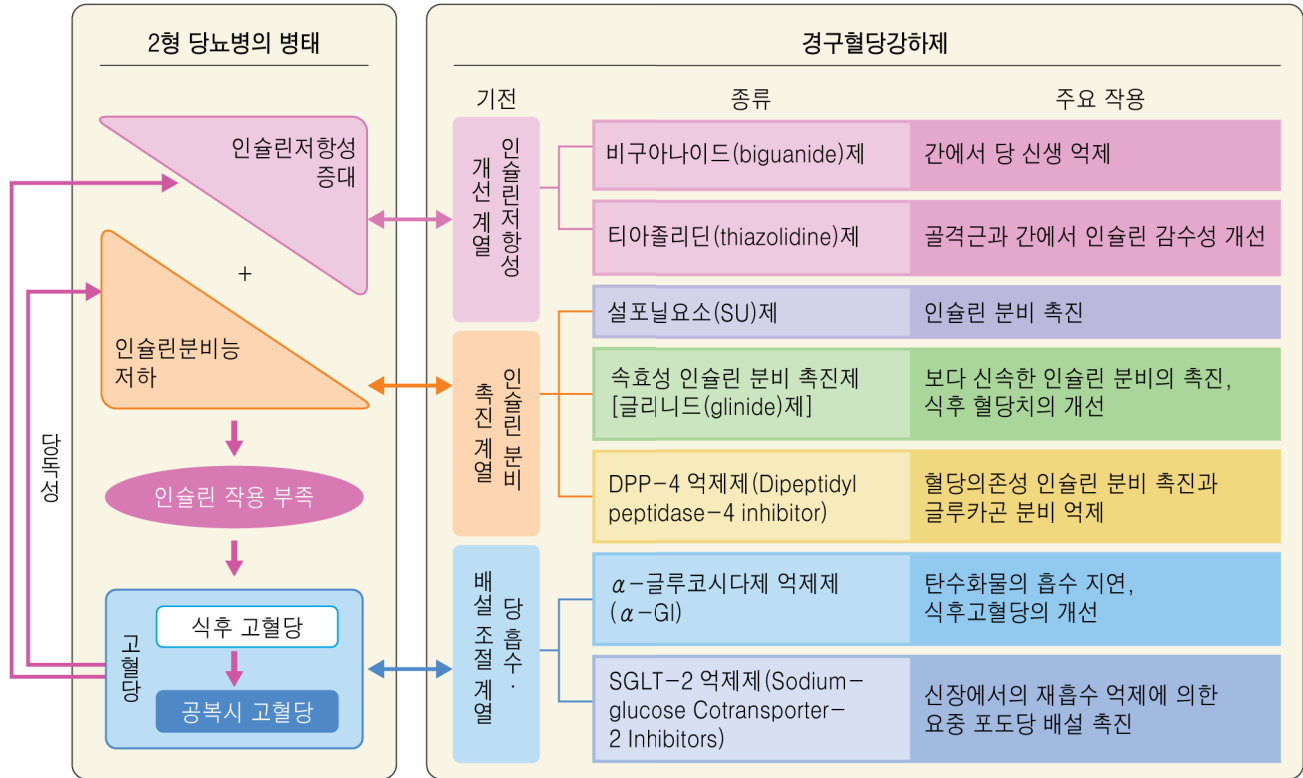
경구혈당강하제로는 지금까지 베타세포로부터 인슐린 분비를 촉진함으로써 혈당치를 저하시키는 설폰닐요소(sulfonylurea)제(SU제)가 2형 당뇨병 환자에게 널리 사용되어 왔다. 그러나 SU제는 췌장에 과도한 부하를 가해 인슐린 분비의 고갈이나 저혈당을 초래하기 쉽기 때문에 최근에는 별로 사용되지 않는다.

메트포르민(metformin)[멜빈®, 글리코란®, 메트글루코®(Metgluco)]도 인슐린저항성을 개선시키는 것으로 재평가되고 있다. 글리코란은 간에서 당 신생을 억제하고 간에서의 인슐린 감수성을 개선하는 작용을 한다(증례 1). 그러나 젖산 산증(lactic acidosis)을 초래할 수 있으므로 주의가 필요하다.

α -글루코시다제 억제제(glucosidase inhibitor)[글루코바이®(Glucobay), 베이스®(Basen) 등]는 장관에서 이당류를 단당으로 분해하는 이당류가수분해효소(α -글루코시다제)를 저해하고 당류의 소화·흡수를 지연시킴으로써 식후의 과혈당을 개선한다[증례 3-b(41페이지)]. 복용 후 약에 익숙해질 때까지는 방귀가 나오기 쉽기 때문에 외출 시에 곤란한 점이 있다는 얘기도 들린다.

알도스환원효소 억제제(aldose reductase inhibitor)[키네닥®(Kinedak)]는 알도스환원효소를 특이적으로 저해하여 신경 내 소르비톨 축적을 억제함으로써 당뇨병성 신경장애 조기에 효과적이다.

인슐린저항성 개선제[액토스®(Actos) 등], DPP-4 억제제[에쿠아®(Equa), 온글라이자®(Onglyza) 등], SGLT-2 억제제[슈글랫®(Suglat) 등]가 발매되어 병태에 맞춘 약제를 선택할 수 있다(그림 1b).



식사, 운동 등의 생활습관 개선과 1종류의 약제 조합으로 효과를 얻을 수 없는 경우, 2종류 이상의 약제 병용을 고려한다. 작용 기전이 다른 약제의 조합은 유효하다고 생각되지만 일부 약제에서는 유효성 및 안전성이 확립되지 않은 조합도 있다. 상세한 내용은 각 약제의 첨부 문서를 참조한다.

그림 1b. 병태에 맞춘 경구혈당강하제의 선택[일본당뇨병학회(편): 당뇨병 치료 가이드 2016-2017. 도쿄, 文光堂, 2016에서 변형하여 인용].

경구혈당강하제 투여에 의해서도 혈당조절이 불충분한 경우에는 2형 당뇨병에서도 체내의 부족한 인슐린을 보충할 목적으로 인슐린을 주사한다. 당뇨병 치료제 투여 환자에게는 저혈당에 대비하여 설탕(sucrose)이 아닌 포도당을 반드시 휴대해야 한다. 이상의 치료를 통해 당뇨병이 잘 조절되고 있는지의 여부는 그림 1c(일본당뇨병학회)에서 제시한 목표에 따라 판단한다(표 1).

Q&A

8 인슐린의 적응과 주의점은?

인슐린요법에는 절대적 적응과 상대적 적응이 있다. 인슐린요법이 꼭 필요하지 않더라도 고혈당의 당독성을 해제하기 위해 단기 인슐린요법이 시행되고 있다. 인슐린에는 초속효형[휴마로그® (Humalog, Insulin lispro (유전자재조합) 주사약: 초속효형)], 속효형, 혼합형/이상성(biphasic), 중간형, 서방형(extended-release preparation)이 있다.

목표	조절 목표치 주4		
	혈당 정상화를 지향할 때의 목표 주1	합병증 예방을 위한 목표 주2	치료 강화가 어려울 때의 목표 주3
HbA1c(%)	6.0 미만	7.0 미만	8.0 미만

치료 목표는 연령, 이병 기간, 장기 장애, 저혈당의 위험성, 지원 제도 등을 고려하여 개별적으로 설정한다.

- 주1: 적절한 식이요법이나 운동요법만으로 달성 가능한 경우 또는 약물요법 중에 저혈당 등의 부작용 없이 달성 가능한 경우의 목표로 한다.
- 주2: 합병증 예방의 관점에서 HbA1c의 목표치를 7% 미만으로 한다. 상응하는 혈당치로는 공복시 혈당치 130mg/dL 미만, 식후 2시간 혈당치 180mg/dL 미만을 대략의 기준으로 한다.
- 주3: 저혈당 등의 부작용, 기타 이유로 치료 강화가 어려운 경우의 목표로 한다.
- 주4: 모두 성인에 대한 목표치이며 임신부는 제외하는 것으로 한다. 대한당뇨병학회에서는 2형 당뇨병 성인의 혈당조절 목표를 6.5% 미만, 1형 당뇨병 성인의 혈당조절 목표를 7.0% 미만으로 권고한다.

그림 1c. 혈당조절 목표[일본당뇨병학회(편): 당뇨병 치료 가이드 2016-2017. 도쿄, 文光堂, 2016에서 변형하여 인용].

◆ 부작용

저혈당, 부종, 알레르기, 지방조직위축증(lipodystrophy, 지방이영양증: 인슐린 주사에 의한 지방 조직의 위축·퇴화), 사용하는 인슐린에 대한 항인슐린항체 생성 등이 있다. 중대 부작용은 저혈당, 아나필락시스(anaphylaxis), 쇼크, 혈관성 부종 등이다. 저혈당 증상, 과민증에는 사용을 금기한다.

Q & A

9 최근 주목받고 자주 사용되는 당뇨병 치료약의 특징과 주의점은?

1. DPP-4 억제제의 약리작용과 부작용(역자 보충 설명)

인크레틴(cretin)은 혈당 상태에 따라 인슐린 분비를 증가시키는 장관 유래 인자라고 정의할 수 있다. 인크레틴의 종류는 대표적으로 GLP-1(glucagon-like peptide-1)과 GIP(glucose-dependent insulinotropic peptide)가 있다. GLP-1은 베타세포에서 glucose-mediated insulin secretion 을 증가시켜 혈당이 높은 상태에서는 인슐린 분비가 증가되고, 혈당이 낮은 상태에서는 인슐린 분비를 감소시키는 작용을 한다. 또한 알파(α)세포에서 glucagon 분비를 감소시키고 위배출을 지연시켜 혈당 흡수를 서서히 일으키는 작용을 하며, 베타세포 성장을 촉진하는 효과가 있어 췌장세포를 보호하는 효과도 있다.

식사 후에 장관에서 인크레틴인 GLP-1(glucagon-like peptide-1)이 분비되지만, 그것은 DPP-4(dipeptidyl peptidase-4)에 의해 곧 불활성화되어 버린다. DPP-4 억제제는 그러한 불활

표 1. 당뇨병의 기타 조절 지표

1. 체중

$$\text{표준체중(kg)} = \text{신장(m)} \times \text{신장(m)} \times 22$$

$$\text{BMI(body mass index)} = \text{체중(kg)} \div \text{신장(m)} \div \text{신장(m)}$$

BMI 22 정도가 장수하고 병에 잘 걸리지 않는다는 보고(일본, 미국)가 있다. 상기 표준체중을 목표로 하지만, BMI가 22를 밑돌아도 반드시 적극적으로 체중 증가를 도모하지 않아도 된다.

BMI 25 이상을 비만으로 한다. 비만인 사람은 당분간 현 체중에서 5% 감소를 목표로 한다. 달성 후는 20세 때의 체중이나 개인 체중 변화의 경과, 신체 활동량 등을 참고로 목표 체중을 정한다.

2. 혈압

수축기혈압 130mmHg 미만
확장기혈압 80mmHg 미만

- 대한당뇨병학회에서 권고하는 혈압조절 목표치
 - 당뇨병 환자: 수축기 140mmHg 미만, 확장기 85mmHg 미만
 - 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자: 수축기 130mmHg 미만, 확장기 80mmHg 미만

혈압 측정은 통상적으로 앉은 자세에서 5분 정도 휴식 후 실시한다. 당뇨병성 자율신경장애가 있는 사람에서는 측정 체위(와위, 좌위, 입위)에 따라 혈압이 다르다. 어지럼증 등의 증상이 있는 경우에는 체위에 따른 혈압의 변동 유·무를 반드시 측정한다.

가정 혈압 측정은 고혈압의 진단이나 혈압강하제 효과의 판단에 유용하다. 이 경우 수축기혈압 125mmHg 미만, 확장기혈압 75mmHg 미만을 목표로 하고 아침에는 기상 후 1시간 이내, 배뇨 후, 좌위 1~2분 안정 후, 강압제 복용 전, 아침 식사 전에 그리고 저녁에는 취침 전, 좌위 1~2분의 안정 후 측정한다.

3. 혈청 지질

LDL콜레스테롤	120mg/dL 미만(관상동맥질환이 있는 경우 100mg/dL 미만)
HDL콜레스테롤	40mg/dL 이상
중성지방	150mg/dL 미만(이른 아침 공복시)
non-HDL콜레스테롤*1	150mg/dL 미만(관상동맥질환이 있는 경우 130mg/dL 미만)

- 대한당뇨병학회에서 권고하는 당뇨병 환자의 콜레스테롤 목표치
 - LDL콜레스테롤: 100mg/dL 미만(심혈관질환이 있는 경우 70mg/dL 미만)
 - HDL콜레스테롤: 40mg/dL 초과(남성), 50mg/dL 초과(여성)

4. 합병증을 찾아내기 위한 검사와 지표

안저*, 요중 알부민, 요단백, 크레아티닌, BUN(혈중요소질소), eGFR, 아킬레스건 반사, 진동각(vibration sense), 혈청 지질, 요산, 간기능, 혈구계산(blood count), 흉부 방사선, 심전도, 혈압(입위, 와위) 등

* 안저검사는 원칙적으로 안과 의사에게 의뢰할 것.

* 1: 총콜레스테롤 수치에서 HDL콜레스테롤 수치를 뺀 것.

성화 작용을 저지함으로써 혈당의존성 베타세포에서의 인슐린 분비촉진작용과 알파세포에서의 글루카곤 분비억제작용을 한다.

부작용으로는 저혈당이나 간기능장애, 변비, 설사, 혈관부종, 급성 췌장염 등이 있다. 또한 고령자나 중등도 이상의 신기능 장애를 가진 환자는 저혈당을 주의해야 한다.

2. SGLT-2 억제제의 약리작용과 부작용

SGLT(Na-D-glucose cotransporter)에는 글루코스에 고친화성이고 수송능이 낮은 SGLT-1과 저친화성이고 수송능이 높은 SGLT-2가 있으며, 후자의 발현은 신장에 특이적이다.

신장에서 SGLT-1은 근위요세관의 S3 영역에서, SGLT-2는 S1 영역에서 발현한다. 사구체에서 여과된 글루코스를 S1 영역에서 SGLT-2에 의해 대부분(90% 정도) 재흡수한 후, S3 영역에서 고친화성 SGLT-1에 의해 나머지를 완전히 재흡수하는 것으로 되어 있다(그림 1d). 최근 출시된 SGLT-2 억제제는 신장에서의 재흡수 억제에 의한 요중 포도당 배설촉진작용을 한다.

Q & A

10 저혈당 증상이 나타났을 때 처치는?

저혈당

인슐린 치료나 경구혈당강하제 투여를 받고 있는 사람이 식사를 거르거나 격렬한 운동을 하면 약의 효과가 너무 나타나서 혈당이 저하되는 상태이다.

◆ 저혈당 증세

혈당치 70mg/dL 이하에서는 비정상적인 공복감, 두근거림·떨림 등의 증상이 나타나고, 50mg/dL 이하에서는 중추신경의 기능 저하 증상(무기력, 권태감, 계산력 저하, 식은땀, 안면 창백 등), 30mg/dL 이하에서는 의식소실이나 이상행동, 경련, 혼수가 나타난다. 인슐린 치료 중인 환자에서는 치과 치료 중이나 후의 저혈당에 주의가 필요하다.

◆ 저혈당의 처치

■ 의식이 없는 경우

50% 포도당 정맥주사 20~50mL, 긴급요법으로 글루카곤^{*2} 1IU(USP), 근육내주사

■ 의식이 있는 경우

20% 포도당 정맥주사 20~50mL, 속효성 당질식품(글루코스) 경구투여

*2: 췌장 랑게르한스섬 알파세포에서 합성·분비되는 펩타이드 호르몬. 혈당 상승작용이 있다.