

연구보고서 2016-20-026

www.nhimc.or.kr

2형 당뇨병 환자에서 메트포민과 비메트포민 사용자의 골절 발생 차이

■ 최행정 · 김동욱

NHIS

2016 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital



국민건강보험 일산병원 연구소

연구보고서
2016-20-026

2형 당뇨병 환자에서 메트포민과 비메트포민 사용자의 골절 발생 차이

최행정 · 김동욱

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀둡니다.

머리말

국민건강보험 일산병원은 신포괄수가제, 포괄간호서비스 등 다양한 국책과제를 수행하면서 진료의 적절성 제고를 위해 노력하고 있고 그 동안의 성과는 국내의료정책 결정에 중요한 근거를 제공하였다. 거시적인 측면에서의 정책 연구는 지속되어야 한다고 판단되지만 방대한 빅데이터를 이용한 의학적 연구도 병행하여 학문적인 성과로 정책연구의 가치를 높여야하는 시점이다.

전 세계적으로 과체중 및 비만인의 증가와 인구의 급속한 고령화로 2형 당뇨병 환자가 증가하고 있고, 당뇨병의 유병기간이 길어짐에 따라 면밀한 합병증 관리가 요구되고 있다. 당뇨병의 합병증으로 최근 주목받고 있는 골절은 사전에 파악된 위험요인의 선제적 관리와 적절한 혈당관리로 예방될 수 있다.

본 연구에서는 2형 당뇨병 신환자로서 인슐린 및 혈당강하제 치료를 받은 환자를 대상으로 치료제에 따른 골절발생 위험도를 분석하였고, 골절로 인한 진료비의 추이를 분석하였다. 또한 예방 가능한 입원으로서 당뇨병 환자의 고관절 골절을 예방할 수 있는 정책을 제안하였다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀둔다.

2016년 12월

국민건강보험공단 일산병원장

강종규

일산병원 연구소 소

장

장호별

목 차

요 약	3
제1장 서 론	7
제1절 연구 배경 및 필요성	9
제2장 이론적 고찰	11
제1절 당뇨병 유병률	13
제2절 당뇨병과 골절	16
제3장 연구설계 및 분석방법	23
제1절 연구 설계	25
제2절 연구 대상 및 연구 자료	26
제3절 분석방법	28
제4장 분석결과	33
제1절 연구대상자	35
제2절 메트포민 병합제군별 골절 위험도	37
제3절 혈당강하제 복합제군별 골절발생 위험도	45
제4절 당뇨병 환자의 골절관련 진료현황	47
제5장 결론 및 정책제언	53
제1절 결 론	55
제2절 정책제언	58
제3절 기대효과	59
참고문헌	63
부 록	67

표목차

〈표 3-1〉 연구대상 경구 혈당강하제 분류	26
〈표 3-2〉 연구에 사용된 동반질환의 ICD-10 코드	29
〈표 4-1〉 2형 당뇨병 신환자의 메트포민 사용여부에 따른 인구사회학적, 임상적 특징	36
〈표 4-2〉 메트포민 복용 여부에 따른 약제 순응도	37
〈표 4-3〉 골절발생에 대한 단변량 분석	38
〈표 4-4〉 골절발생에 대한 다변량 분석	39
〈표 4-5〉 인슐린 비투약군과 투약군의 골절발생 위험도 다변량 분석	40
〈표 4-6〉 성별 골절발생 위험도 다변량 분석	41
〈표 4-7〉 연령별 골절발생 위험도 다변량 분석	42
〈표 4-8〉 골다공증 여부에 따른 다변량 분석	43
〈표 4-9〉 약제 순응도에 따른 다변량 분석	44
〈표 4-10〉 인슐린 비투약군의 메트포민 복용여부에 따른 골절발생 다변량 분석	44
〈표 4-11〉 인슐린 비투약군의 성별 골절발생 다변량 분석	45
〈표 4-12〉 메트포민 복합제의 유형별 빈도	46
〈표 4-13〉 메트포민 복합제군별 골절발생 다변량 분석	46
〈표 4-14〉 2형 당뇨병 환자의 골절관련 진료건수	47
〈표 4-15〉 2형 당뇨병 환자의 골절부위별 진료건수	49
〈표 4-16〉 2형 당뇨병 환자의 골절관련 평균 진료비	51

그림목차

[그림 2-1] 전세계 당뇨병 환자의 성별 유병환자수	13
[그림 2-2] 국내 당뇨병 환자의 유병률	14
[그림 2-3] 국내 당뇨병 환자의 치료 현황	15
[그림 2-4] 국내 당뇨병 환자의 약제 처방현황	16
[그림 3-1] 후향적 코호트연구	25
[그림 3-2] 연구대상자 선정 흐름도	28
[그림 3-3] 중도탈락 유형	30
[그림 4-1] 진료건수 변화 추이 그래프 [전체(위), 남자(중간), 여자(아래)]	48
[그림 4-2] 골절부위별 진료건수 변화 추이 그래프 [대퇴골(위), 그 외(아래)]	50
[그림 4-3] 진료비 변화 추이 그래프 [전체(위), 남자(중간), 여자(아래)]	52

요약



I. 서론(연구의 배경 및 필요성)

- 2형 당뇨병의 유병률은 전 세계적으로 증가세를 보이고 있으며, 2013년 우리나라 건강보험 청구자료 기준 유병률은 8%로 보고되었음.
- 2형 당뇨병 환자에서 당뇨병 자체가 골밀도를 증가시킬 수 있으나 뼈의 질에 부정적 영향을 미친다는 연구결과가 있으며, 당뇨병을 치료하기 위한 약제인 인슐린 및 경구혈당강하제도 약제에 따라 이러한 영향을 약화시키거나 개선시킬 수 있다는 보고가 있음.
- 당뇨병과 골절간의 연관성, 당뇨병 치료제와 골절간의 연관성을 살핀 임상시험 연구, 환자대조군 연구, 코호트 연구가 비교적 많으나, 국내 2형 당뇨병 환자의 약제별 골절 효과에 대한 연구는 드문 편임.
- 이 연구는 국민건강보험 표본코호트 자료를 이용하여 2형 당뇨병 신환자에서 메트포민과 비메트포민 사용자의 골절발생 위험비를 비교하여 측정하고자 함. 이를 통해 2형 당뇨병 환자의 골절 위험 요인을 분석하여, 골절을 예방하기 위한 정책을 제언하고자 함.

II. 연구 대상 및 연구 방법

1. 연구 대상

- 2형 당뇨병 신환자 23,096명으로 2005년-2011년에 2형 당뇨병 진단코드로 청구된 환자 중 당뇨병 치료제를 처방받은 환자가 선별되었음.

- 제외대상: 20세 미만, 뇌병변 및 시각장애 등록자, 이전 당뇨병 청구자, 이전 골절 청구자, 이전 골다공증 청구자, 이전 치매 청구자, 당뇨병 보다 골절이 선 발생한 환자, 의료급여자, 골절발생 이후 약 처방 청구자, 처방일수 90일 이하인 환자

2. 연구 방법

- 연구설계: 후향적 코호트 연구
- 주요 결과변수: 인슐린 및 경구혈당강하제 처방이 있는 2형 당뇨병 신환자에서 골절 발생
- 분석방법: 콕스 비례모형 위험비로 혈당강하제와 골절간의 연관성 평가

III. 연구 결과

1. 주요 연구 결과

- 본 연구는 2형 당뇨병 환자에서 치료제의 사용과 골절발생 간에 연관성을 확인하고 치료제 순응도에 따른 골절 위험도의 차이를 살펴본 결과 메트포민과 골절간의 연관성은 확인되지 않았음.
- 남성과 여성 모두에서 메트포민의 골절발생 위험과의 연관성은 통계적으로 유의하지 않았지만, 인슐린 투약 환자에서 그리고 투약 순응도가 높은 환자에서 골절발생 위험률이 높았음.
- 인슐린 투여여부에 따라 하위그룹 분석을 시행한 결과 인슐린을 투약한 집단에서는 투약 순응도가 높은 환자에서 골절발생 위험이 높은 것으로 나타났음.
- 메트포민 복합제군별 골절발생 관련성을 분석한 결과 어느 군에서도 골절발생과의 연관성을 확인할 수 없었음. 메트포민+SU군과 비교하여 메트포민+TZD군이나 메트포민+DPP4i군의 골절위험은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음.

2. 정책 제언

- 당뇨병 환자는 인슐린 사용시 낙상 위험에 주의해야 함.
- 당뇨병 환자는 개인별로 낙상 및 골절에 대한 위험 평가가 필요하며 위험인자에 따른 중재가 필요함.

IV. 결 론

- 혈당강하제와 골절간의 연관성을 확인하기 위해 메트포민 투약군과 비투약군으로 나누어 분석한 결과 메트포민과 골절간의 연관성은 확인되지 않았음.
- 메트포민과 인슐린을 병합 투약한 집단에서 투약 순응도가 높은 환자에서 골절발생 위험이 높은 것으로 나타남.
- 따라서 2형 당뇨병 신환자라 하더라도 인슐린을 사용하는 경우 환자의 골절 위험을 면밀히 측정하여 추적관리가 필요함.
- 특히 여성 노인환자는 골다공증 위험이 추가되어 있어 인슐린 사용시 골절 위험에 대한 교육이 필요함.

제1장

서론

.....
제1절 연구 배경 및 필요성 9

제1장 서론

제1절 연구 배경 및 필요성

2형 당뇨병의 유병률은 전 세계적으로 증가세를 보이고 있으며, 2013년 우리나라 건강보험 청구자료 기준 유병률은 8%로 보고되었다. 당뇨병은 우리나라 2014년 사망원인 6위로 질병부담이 큰 질환 중 하나이다(통계청, 2015). OECD에 보고된 우리나라 2011년 20-79세 성인의 당뇨병 유병률은 7.7%로 OECD 평균인 6.9%를 상회하고 있다(OECD Korea Policy Center, 2014).

65세이상 노인환자에서 낙상과 같은 외상은 흔히 발생하는데 당뇨병이 있는 경우 외상의 위험도는 더욱 증가하게 된다. 2010년 현재 우리나라 65세이상 노인환자의 22.7%가 당뇨병 환자로 밝혀져 있으며(대한당뇨병학회, 2012), 최근 여러 연구를 통해 1형 및 2형 당뇨병 모두 골절 위험과 연관성이 있는 것으로 확인되고 있다(Natasha B et al, 2009).

당뇨병 자체로 인한 고혈당 또는 저혈당 상태나 합병증인 신경병증, 망막병증으로 인한 시력장애, 뇌졸중, 신장기능장애, 치료제 등이 골절의 원인으로 지목되고 있다. 치료제 중 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones)은 골절위험을 2배 이상 증가시키는 것으로 밝혀진 바 있다(Christian M, 2008).

2형 당뇨병 환자에서 당뇨병 자체가 골밀도를 증가시킬 수 있으나 뼈의 질에 부정적 영향을 미친다는 연구결과가 있으며, 당뇨병을 치료하기 위한 약제인 인슐린 및 경구혈당강하제도 약제에 따라 이러한 영향을 약화시키거나 개선시킬 수 있다는 보고가 있다.

당뇨병과 골절간의 연관성, 당뇨병 치료제와 골절간의 연관성을 살핀 임상시험 연구, 환자대조군 연구, 코호트 연구가 비교적 많으나, 국내 2형 당뇨병 환자의 약제별 골절 효과에 대한 연구는 드물다.

이 연구는 국민건강보험 표본코호트 자료를 이용하여 2형 당뇨병 신환자에서 인슐린과 경구혈당강하제에 따른 골절발생 위험비를 측정하고자 한다. 이를 통해 2형 당뇨병 환자의 골절 위험 요인을 분석하여, 골절을 예방하기 위한 정책을 제언하고자 한다.

제2장

이론적 고찰

.....
제1절 당뇨병 유병률 13

.....
제2절 당뇨병과 골절 16

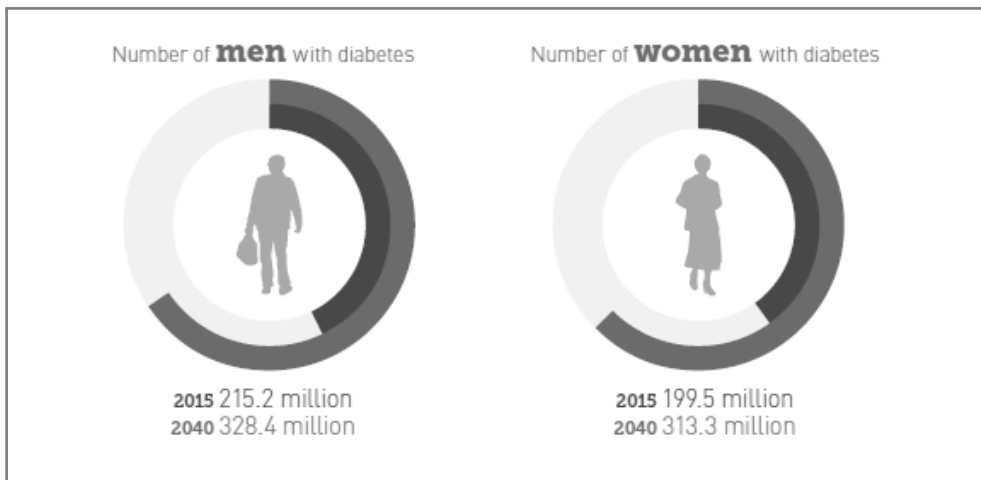
제2장

이론적 고찰

제1절 당뇨병 유병률

1. 전세계 당뇨병 유병률

최근 발간된 세계당뇨병연맹의 자료에 의하면 2015년 기준 20-79세 중 당뇨병 인구는 415 million이며 2040년 642 million에 달할 것으로 추산되고 있다. 이는 전세계 인구 11명 중 한명이 당뇨병을 가지고 있는데, 2040년에는 10명 중 한명이 당뇨병을 가질 것이라는 것이다(International Diabetes Federation, 2015). 성별 환자수는 남자 215 million, 여자 199 million으로 남자의 유병환자수가 더 많은 것으로 파악되었다[그림 2-1].

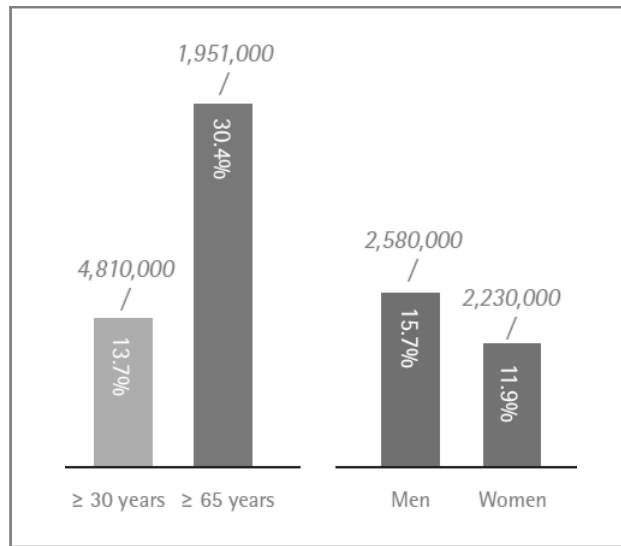


[그림 2-1] 전세계 당뇨병 환자의 성별 유병환자수

출처: IDF diabetes atlas, seventh edition, 2015

2. 우리나라 당뇨병 유병률

우리나라의 2013-2014년 국민건강영양조사 자료에 근거한 당뇨병 환자 유병율은 30세 이상 성인 중 13.7%, 481만명이며, 공복혈당장애 유병율은 24.8%, 830만명으로 파악되었다. 그중 65세 이상 노인환자의 유병율은 30.4%, 195만명이다. 성별 유병율은 남자 15.7%, 258만명, 여자 11.9%, 223만명으로 남자의 유병율이 더 높았다[그림 2-2].

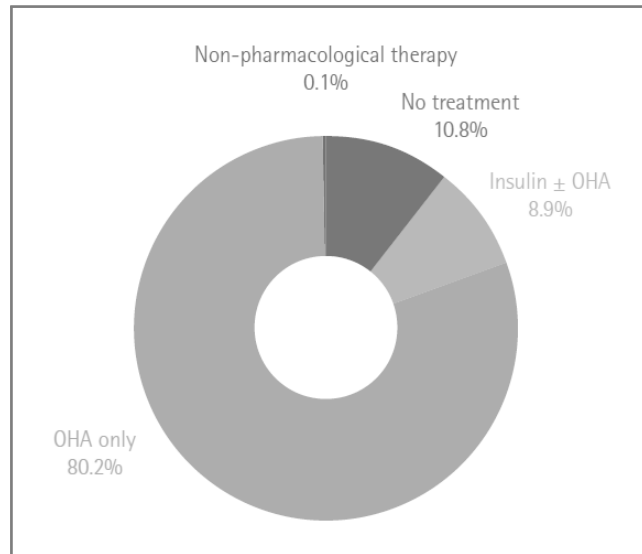


[그림 2-2] 국내 당뇨병 환자의 유병률

출처: Korean Diabetes Association. Diabetes Fact Sheet in Korea 2016

3. 우리나라 당뇨병 치료현황

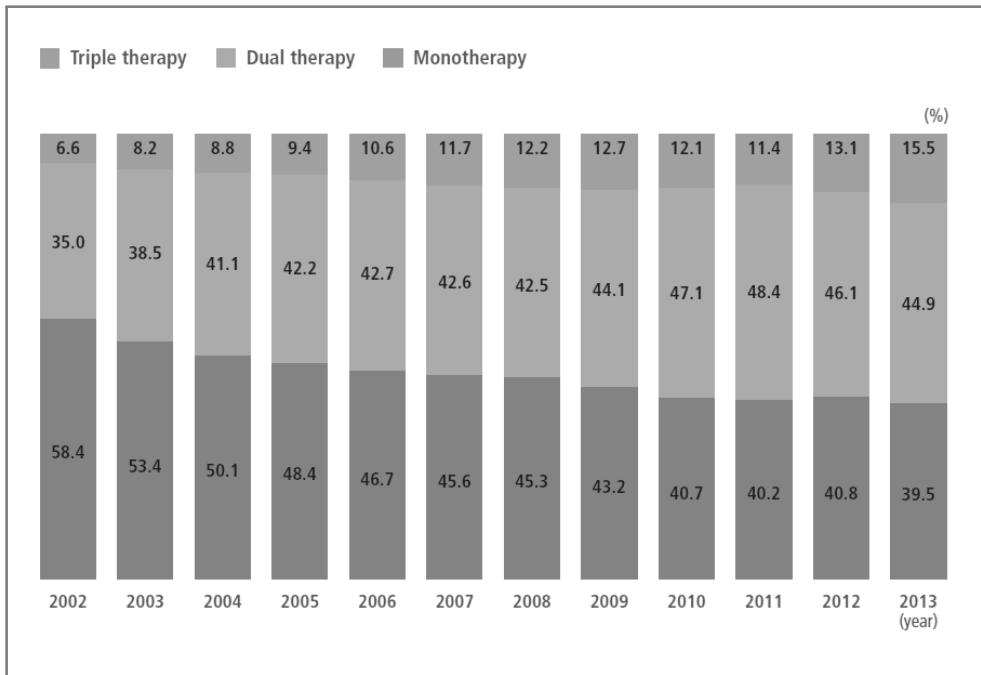
당뇨병 환자의 80.2%는 경구 혈당강하제로 치료 받고 있으나, 10.8%는 아무런 치료도 받지 않고 있다. 인슐린과 경구 혈당강하제 치료를 병행하는 환자는 8.9%이다[그림 2-3].



[그림 2-3] 국내 당뇨병 환자의 치료 현황

출처; Korean Diabetes Association, Diabetes Fact Sheet in Korea 2016

국민건강보험 청구자료의 2013년 처방내역에 따르면 다빈도 처방약 세 가지는 메트포민, 설폰닐유레아(SU), DPP4i이다. 약제별 사용율은 메트포민 80.4%, 설폰닐유레아 58.5%, DPP4i 38.4%이다. DPP4i는 2008년부터 사용되기 시작하였는데 사용율이 급격하게 증가한 약제이다. 2형 당뇨병 환자 중 단독요법을 받고 있는 환자의 비율은 39.5%, 2제 병합요법은 44.9%, 3제 병합요법은 15.5%이다[그림 2-4]. 2제 병합요법에 흔히 쓰이는 형태는 SU+met 41.7%, met+DPP4i 32.5%, SU+DPP4i 4.8%, insulin+met 4.4% 순이다(Korean Diabetes Association, 2015).



[그림 2-4] 국내 당뇨병 환자의 약제 처방현황

출처: Korean Diabetes Association, NHIS, Korean Diabetes Fact Sheet 2015

제2절 당뇨병과 골절

1. 당뇨병 환자의 골절

당뇨병이 있는 환자에서 당뇨병의 유형에 따라 칼슘 대사가 방해될 수 있다. 이로 인해 발생한 칼슘 부족이 이차성 부갑상선기능항진증(secondary hyperparathyroidism), 골 교체 증가를 유발하게 되고 결국 골밀도가 감소하게 된다. 미세혈관질환도 뼈로 가는 혈류를 줄여 골밀도 감소를 초래한다. 칼슘 대사와 골밀도의 변화 외에 당뇨병성 눈 질환에서 시력 장애나 저혈당 사건으로 인한 낙상위험 증가도 골절 위험증가에 기여한다 (Vestergaard, P. 2005).

당뇨병은 골절 위험 증가와 관련 있으며, 고관절 골절 위험은 1형 당뇨병 환자에서 7배, 2형 당뇨병 환자에서 1.3배 증가한다. 그러나 이러한 비교 위험 추정치는 관찰대상 인구집단의 연령과 성별 분포에 따라 달라질 수 있다(Starup-Linde, 2016).

2. 당뇨병 환자 골절의 주요 위험요인

당뇨병 환자군의 골절 위험에 대한 약물사용 및 생화학 표지자의 연관성에 대한 코호트내 환자대조군연구에서 당뇨병 환자 골절과 연관성이 있는 요인은 연령(OR=1.02, 95% CI 1.01-1.04), 당뇨병 기간(OR=1.06, 1.02-1.09), 이전 골절 진단(OR=2.20, 1.55-3.11), 알콜관련 진단(OR=2.94, 1.76-4.91), 총콜레스테롤 수치(OR=2.50, 1.20-5.21), 항간질제 사용(OR=2.12, 1.39-3.59)임을 밝힌 바 있다. 여러 문헌에서 확인된 주요 위험 요인은 아래와 같다(Starup-Linde J, et al. 2016).

가. 연령

당뇨병과 골절의 유병율은 연령과 같이 증가한다. 연령은 비당뇨병 환자에서 골절의 강력한 예측인자이며, 연령은 당뇨병 환자에서도 골절과 관련 있다.

나. 여성

여성은 비당뇨병 환자에서 골절의 강력한 예측인자이다. 골절율은 당뇨병이 있는 남자에서 보다 당뇨병이 있는 여자에서 더 높다. 특히, 1형 당뇨병이 있는 젊은 여성은 비당뇨병 여성과 비교하여 골절위험이 더 크다. 반면 남성은 노인에서 위험이 증가한다. 기존 증거에 따르면 성이 골절 위험에 미치는 영향은 비당뇨병 환자나 당뇨병 환자에서 동일하다.

다. 이전 골절력

이전 골절력은 당뇨병 환자와 비당뇨병 환자에서 새로운 골절발생 위험에 영향을 미친다. 흡연과 과도한 음주가 당뇨병의 발생과 연관이 있으며, 골절의 강력한 위험요인이기도 하다.

라. 약물

경구 부신피질호르몬이 당뇨병을 유발시키고 하고 골절위험을 높일 수도 있다. 합병증이 있는 당뇨병 환자가 항간질제 치료를 받는 경우 약물로 인한 골절위험 증가도 발생할 수 있다.

마. 동반병태

당뇨병 환자에서 일부 동반병태는 유병율이 더 높다. 췌장염은 췌장 파괴로 외분비·

내분비 기능부전을 유발하여 흡수장애와 당뇨병을 초래한다. 알콜남용 뿐 아니라 흡수 장애와 영양불량도 골절위험을 증가시킬 수 있다. 췌장염은 골절과 강력하게(고관절 골절위험 3.5배) 연관되어 있다.

3. 당뇨병치료제와 골절 위험

2형 당뇨병 환자는 건강한 환자에 비해 높은 골밀도를 가짐에도 불구하고, 골절위험이 높다.

가. 메트포민(Metformin, met)

비구아나이드(메트포민)는 간에서 포도당 생성을 줄여주고 골격근에서의 포도당 흡수를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 메트포민이 골절을 발생시키는 기전은 밝혀져 있지 않지만 관련성에 대해 논란이 있다. 일부 생체의 연구에서 메트포민이 쥐의 골모세포-유사 세포계의 증식과 분화를 자극함으로써 직접적인 골형성 효과를 가질 수 있다는 것을 확인한 바 있다. 또한 메트포민은 골모세포에 대한 AGE가 유발하는 부정적 효과를 예방한다(Montagnani, 2013). ADOPT(A Diabetes Outcome Progression Trial) 연구에서 확정되지는 않았지만, 뼈에 대한 메트포민의 잠재적 긍정 효과는 메트포민으로 치료된 환자의 골절위험 20% 감소를 임상연구를 통해 확인하였다(Montagnani, 2013).

나. 설폰닐유레아(Sulfonylurea, SU)

뼈 세포에 대한 설폰닐유레아의 직접적인 효과에 대한 문헌은 적은 편이다. SU가 당뇨병 환자에서 혈당조절을 개선시켜 골절에 간접적인 긍정적 효과를 가질 수 있다는 것을 확인한 연구(Montagnani, 2013)도 있으나, SU가 저혈당 위험을 증가시켜 낙상관련 골절을 유발할 수 있다는 우려가 있다. 그러나 SU와 낙상 및 골절간의 연관성을 정량화한 연구는 드물며, 현존 연구도 일관되지 않는 결과를 보이고 있다.

2형 당뇨병이 있는 요양원 거주자에서 SU 사용이 골절 및 낙상과 연관되는 정도를 평가한 코호트연구에서 낙상은 흔했으나(37.4 per 100 person-years) SU 치료 시작과 골절은 연관성이 없었다. 일상생활제약이 중간인 환자군에서 SU 치료시작은 낙상 위험 증가 (aHR: 1.13; 95% CI: 1.00-1.26)와 연관성이 있었으나, 일상생활 최소 제약군이나 의존군에서는 없었다(Lapane, 2015).

다. 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones, TZD)

TZD가 당뇨병 치료에 처음 도입된 지 10년 이상 경과했으나, 뼈에 부정적 효과를 미친다는 연구결과에 따라 미국의 FDA를 비롯해 여러 나라에서 주의권고가 이루어졌다. TZD는 근육과 지방조직에서 인슐린 민감도를 개선시켜 당뇨병 치료 효과를 가져 온다.

임상시험에서 나온 데이터에 따르면 TZD 치료를 받고 있는 2형 당뇨병 환자는 다른 혈당강하제 사용군에 비해 골절위험이 증가하는 것으로 확인되었다(Montagnani, 2013). 영국의 일반진료연구데이터베이스(General Practice Research Database)를 이용한 환자-대조군연구에서도 2형 당뇨병이 있는 폐경후 여성에서 골절위험이 증가(고관절과 비척추 부위의 골다공증성 골절 위험이 3배)하여 TZD의 클래스 효과가 확인되었다(Meier C, 2008).

TZD 사용과 관련한 10개의 RCT와 2개의 관찰연구를 분석한 메타분석에 따르면 여성에서의 골절위험 증가는 분명하나 남성에서는 나타나지 않으며, 이러한 효과는 연령에 따라 증가하였다(Yoon K. et al, 2008). ACCOD BONE 임상시험 자료를 이용한 연구에서 TZD 사용으로 여성의 비척추골절은 증가하나 약물 중단시 그 효과는 감소되었다. 비사용자 대비 TZD 사용기간별 위험비(hazard ratio)는 1-2년인 경우 2.32(95% CI, 1.49-3.62), 2년이상인 경우 2.01(1.35-2.98)로 두 배 이상이었다. 약물 중단후 위험비는 1-2년이 경과하면 현 사용자대비 0.57(0.35-0.92), 2년이상 경과하면 0.42(0.24-0.74)로 감소하였다. 남성에서는 TZD 사용 및 중단의 효과가 없었다(Ann V. Schwartz et al., 2015).

라. DPP4-억제제(Dipeptidyl peptidase 4-inhibitors, DPP4i)

DPP4i는 새로운 클래스의 혈당강하제로 뼈 대사에 잠재적인 이득이 있을 수 있으나, DPP4i 사용의 효과와 골절위험에 대한 데이터는 제한적이며 일치하지 않는다.

DPP4i 사용과 골절 위험간의 연관성을 살펴본 덴마크의 인구집단 기반 환자-대조군 연구에서 DPP4i 단기 사용이 다른 혈당강하제 사용자와 비교시 골절위험과 연관성이 없음을 밝혔다. 추가로 DPP4i의 일일 용량 증가 및 누적 노출도 골절위험과 연관되지 않았다(j. h. m. driessen et al. 2015). 임상시험에 대한 메타분석연구 결과에서 DPP4i의 RR은 0.95(95% CI 0.83-1.10; p=0.50)로 속임약(placebo)이나 다른 혈당강하제 사용군과 비교시 골절 위험에 차이가 없는 것으로 확인되었다(Fu, J. et al. 2016).

국내에서 DPP4i는 2008년 이후 사용되기 시작하였는데, 건강보험심사평가원의 청구 자료를 이용하여 한국인의 골다공증성 골절의 위험에 대해 분석한 결과에서 DPP4i는

골절위험 감소와 연관성이 있음을 확인한 바 있다(Choi et al. 2016).

마. 인슐린(Insulin)

인슐린 치료와 골절 위험간의 관계에 대한 연구는 상반된 결과를 보이기도 하나, 인슐린 치료로 인한 저혈당 이벤트나 저혈당이 초래하는 낙상이 매개되어 골절 위험이 증가할 수 있다는 의견이 우세하다.

2형 당뇨병에서 인슐린치료와 골절발생간의 관계에 대한 환자-대조군 연구 결과에 따르면 인슐린치료의 시작은 전체적으로 골절위험 증가와 관련 있었다. 통계적으로 유의하지 않았지만 2.5년의 추적기간 동안 경구투약 환자는 인슐린 사용자에 비해 골절 위험이 13% 정도 적었다(Pscherer et al. 2016).

바. 병합제

국내 당뇨병 환자의 병합제별 골다공증성 골절 위험에 대해 분석한 결과 당뇨병치료제의 유형에 따라 골절율은 유의하게 달랐다. MET + DPP4-i 병합군의 골절율이 가장 낮았고, SU + TZD 병합군이 가장 높았다. 비사용자(MPR 20%이하로 정의)와 비교시 MET + DPP4-i 병합군은 유의하게 낮은 모든 골절율을 보였으며 (hazard ratio (HR) = 0.83, P = 0.025), 보정하지 않은 분석에서 척추 골절율도 유의하게 낮았다(HR = 0.73, P = 0.013). MET + SU 사용자와 비교시, MET + DPP4-i 군은 모든 혼란변수를 보정한 후 비척추 골절율이 더 낮은 (HR = 0.82, P = 0.086) 추이를 보였다. TZD를 사용하는 환자는 모든 혼란변수를 보정한 후 TZD를 사용하지 않는 환자와 비교시 유의하게 골절위험이 높았다(HR= 1.59, P < 0.001)(Choi, H.J. et al. 2016).

4. 당뇨병의 중증도 및 유병기간별 골절 위험

당뇨병은 중증도 및 유병기간에 따라 골절 위험이 달라질 수 있어 이에 대한 연구가 다양하게 시행되었다. 특히 관찰연구를 통해 골절위험을 평가하는 경우 중증도에 대한 고려가 필요하다.

인구기반 코호트연구에서 TZD 사용자와 다른 당뇨병치료제 사용자에서 골절 위험을 질병중증도의 대리지표로 분류한 바에 따라 추정된 결과, 비사용자에 비해 TZD 현재 사용자(병기3)에서 골다공증성 골절 위험은 1.5배 증가하였다(HR 1.49, 95% CI 1.28-1.73). 또한 당뇨병의 유병기간이 길어질수록 골다공증성 골절 위험은 증가하여 2년 미만(HR 1.05, 0.98-1.12)과 2-5년(HR 1.06, 0.99-1.13)에서는 유의하지 않았으나 5년

이상에서 1.3배로 증가(HR 1.25, 1.17-1.33)했다는 결과도 있다(Bazelier MT et al, 2012).

5. 당뇨병과 부위별 골절 위험

당뇨병 환자에서 골절은 사망률과 유병률을 높이고 일상생활 수행능력을 제한할 수 있어 주의가 필요하다. 특히 노인에서 고관절 골절은 사망 및 질병의 주요 원인이기 때문이다.

골절과 당뇨병간의 연관성에 대한 덴마크의 환자-대조군 연구에 따르면, 1형과 2형 당뇨병은 모든 골절 및 고관절 골절과 연관성이 있었다. 2형 당뇨병의 골절위험 오즈비는 모든 골절에서 1.2 (95% CI: 1.1-1.3), 고관절 골절에서 1.4 (95% CI: 1.2-1.6)로 추정되었다. 2형 당뇨병과 전완(forearm) 골절 증가는 연관성이 있었으며(OR=1.2, 95% CI: 1.0-1.5), 1형 당뇨병은 척추 골절 증가와 연관성이 높았다(OR=2.5, 95% CI: 1.3-4.6). 당뇨병을 조절하기 위한 약물 사용은 이러한 연관성을 감소시켰다. 메트포민과 SU의 사용은 모든 위험 감소와 유의하게 연관성이 있었으나, 인슐린에서는 감소 추세가 뚜렷하지 않았다(Vestergaard, P. et al, 2005).

고관절 골절 위험에 대해 TZD와 다른 혈당강하제를 비교한 코호트연구에서는 고관절 골절이 TZD의 심각한 유해효과로 남녀 모두에게 영향을 미친다고 밝힌 바 있다. 고관절 골절 위험은 TZD에 대한 누적 노출과 함께 증가하였으며 연령, 성 및 월을 보정한 노출기간 1년당 오즈비는 1.18 (95% CI 1.09, 1.28) 이었다. 누적 노출시 고관절 골절은 남자(OR 1.20; 95% CI 1.03-1.41)와 여자(OR 1.18; 1.07-1.29) 모두에서 증가하였으며, pioglitazone(OR 1.18)와 rosiglitazone(OR 1.16)에서 위험은 비슷하였다. 다른 약물에의 노출을 보정하거나 다른 잠재적 교란변수를 보정하여도 연관성은 유사하였다. 이 연구에서 SU, 메트포민, 인슐린에의 누적 노출과 고관절 골절 사이에는 연관성이 없었다(Colhoun, H.M., et al., 2012).

한편 2형 당뇨병 신환자의 고관절 골절 위험을 매칭한 비당뇨병 환자와 비교한 코호트연구에서 첫 해에 고관절 골절의 초과 위험은 20%이며 모든 골절에 대해서는 위험 증가가 없었다는 보고도 있다(Martinez-Laguna, D. 2015).

제3장

연구설계 및 분석방법

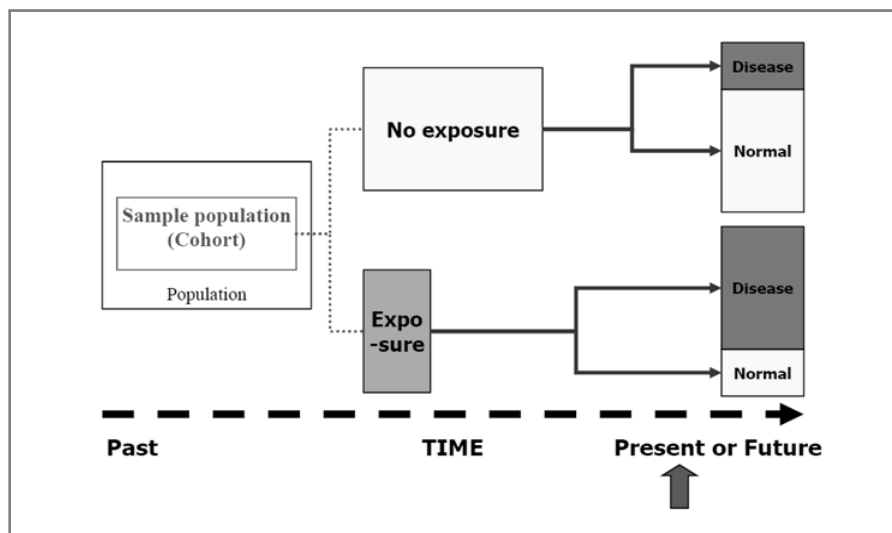
제1절 연구 설계	25
제2절 연구 대상 및 연구 자료	26
제3절 분석방법	28

제3장

연구설계 및 분석방법

제1절 연구 설계

본 연구는 코호트 연구의 일종으로 조사시점이 현재로부터 과거의 발생을 모집단으로 하여 코호트를 구축하는 형태의 연구로 후향적 코호트 연구(retrospective cohort study)로 설계하여 진행하였다(그림 3-1). 후향적 코호트 연구는 기존에 수집된 자료를 통해 과거 노출 시점부터 현재까지의 추적을 수행하는 것으로 자료가 잘 갖추어진 유럽에서 많이 진행되어 왔다. 후향적 코호트는 단지 시간과 비용을 줄일 수 있는 효율적인 접근만이 아니라 연구의 의미에서도 매우 중요하다. 왜냐하면 과거 노출이 대체로 현재보다 높았기 때문에 고노출에 의한 건강영향을 파악할 수 있다는 장점이 있으며, 어떤 노출이 유해하다고 생각되면 전향적인 연구를 실시해서 수십 년을 기다린다는 것이 비윤리적이기 때문이다. 우리는 10년 넘게 잘 쌓여져온 국민건강보험공단의 빅데이터를 활용하여 후향적 코호트로 본 연구를 실시하였다.



[그림 3-1] 후향적 코호트연구

제2절 연구 대상 및 연구 자료

1. 자료원

연구에 사용한 자료는 국민건강보험공단의 연구용 코호트 자료이다. 이는 청구자료를 기반으로 만든 표본코호트로 2002년 자격 대상자의 2%에 해당하는 약 100만명으로 구성된 연구용 데이터베이스이다. 2002년부터 2013년까지 12개년 동안의 환자별 사회·경제적 변수(장애 및 사망 포함), 의료이용(진료 및 건강검진), 영양기관 현황 데이터가 수록되어 있다. 대상 환자는 건강보험가입자 및 의료급여수급권자이며 외국인 환자는 제외되어 있다.

이 연구에서는 2005년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 청구된 진료내역, 처방내역, 상병내역이 수록된 자료를 이용하였다.

2. 연구 대상

20세이상 환자 중 2형 당뇨병을 주진단 또는 부진단 코드로 가지면서 혈당강하제로 인슐린, Biguanide, Sulfonylurea, Thiazolidinedione, DPP4-inhibitor<표 3-1>를 처방받은 환자를 분석대상으로 하였다.

<표 3-1> 연구대상 경구 혈당강하제 분류

class	drug
Biguanides	metformin(met)
Sulfonylurea(SU)	glimepinide, glibenclamide, gliclazide, glipizide
Thiazolidinedione(TZD)	pioglitazone
DPP4-inhibitor(DPP4i)	sitagliptin, vildagliptin

3. 2형 당뇨병 환자 정의

2형 당뇨병 환자(ICD-10 코드; E11)의 정의는 여러 가지 조작적 정의를 이용하여 분석해 보았으나, 최근 다른 연구에서 사용한 방법에 따라 당뇨병 진단코드가 발생한 사람 중 혈당강하제의 처방 여부를 기준으로 구분하였다(한국보건 의료연구원, 2015). 하지만 연구 중 혈당강하제를 단기간 사용하고 이후 추적되지 않는 사람들이 존재하여 약제의 사용기간은 90일로 한정지어 90일보다 처방일수가 작은 사람들은 당뇨병 환자에서 제외하였다. 연령은 20대 이상으로 제한하였다.

4. 골절 정의

우리 연구의 결과변수로 분석될 골절은 척추골절과 사지골절을 포함하고, 두개골 골절은 외상성 골절일 가능성이 높아 제외하였다(부록1. 골절 코드 목록 참조).

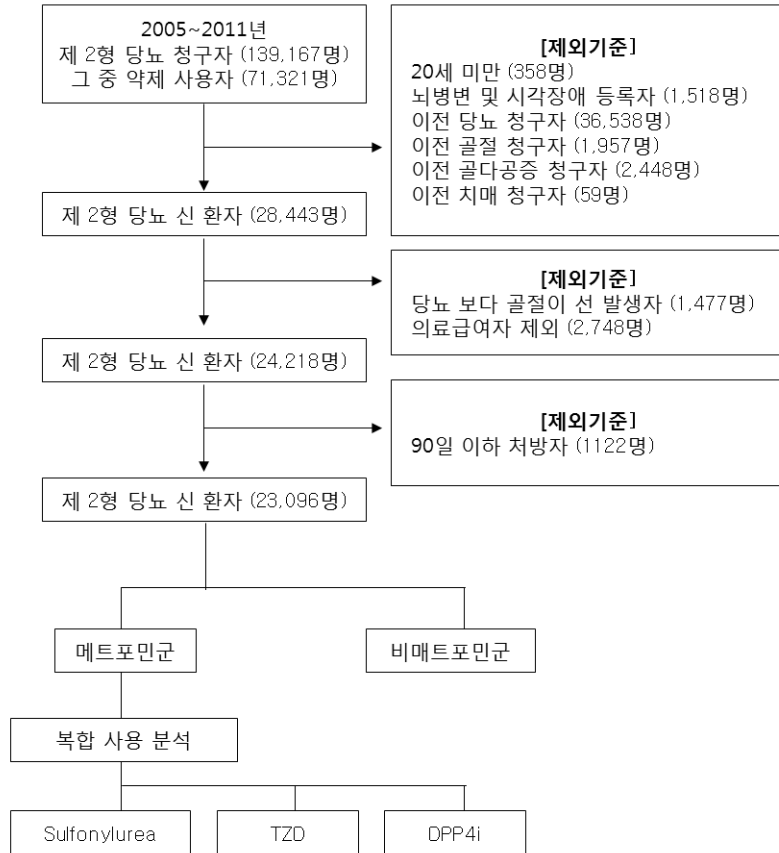
5. 연구대상자 선별

당뇨병과 관련된 골절을 구분하기 위해 골절을 일으킬 수 있는 다른 요인들은 모두 배제하기로 하였다. 1차 제외 대상은 2002-2004 기간 중 이전에 당뇨병으로 내원하여 당뇨병 치료제를 처방받은 사람, 이전에 임신성 당뇨병 진단 이력이 있는 사람, 이전에 골절, 골다공증, 치매로 진단받았거나, 골다공증 치료제(Bisphosphonate) 처방 이력이 있는 사람, 이전에 뇌병변 및 시각장애로 등록된 사람이다. 2차 제외대상은 당뇨병 보다 골절이 먼저 발생한 환자이며 의료급여자는 자료의 대표성 문제로 제외하였다. 3차 제외 대상은 당뇨병치료제 90일 이하 처방자로, 치료제와 골절간의 연관성에 있어 효과가 분명하지 않은 환자라서 제외하였다.

6. 혈당강하제 처방군 분류

본 연구는 초기 계획시 인슐린과 경구혈당강하제의 골절 발생 차이를 분석하려고 하였으나, 전문가 회의를 통해 당뇨병 신환자라 하더라도 인슐린으로 치료를 시작하는 환자들은 혈당 조절이 매우 불량하거나, 신부전으로 경구 약제의 사용이 어렵거나, 경구 투여가 어려운 환자라서 중증도의 차이가 크다는 의견에 따라 인슐린 사용은 보정변수로 처리하여 분석하는 것으로 수정하였다.

당뇨병 환자에게 처방하는 혈당강하제는 종류가 많으며 사용 양상도 다양하다. 당뇨병 신환자에게 우선 처방하는 메트포민을 중심으로 메트포민 사용자와 비메트포민 사용자로 일차 분류한 후, 우리나라에서 다빈도로 처방되는 치료제인 SU, TZD, DPP4i를 2제로 병합하는 군에 한정하여 분석을 시행하였다[그림 3-2].



[그림 3-2] 연구대상자 선정 흐름도

제3절 분석방법

1. 주요 결과변수(Primary outcome)

주요 결과변수는 혈당강하제 처방이 있는 2형 당뇨병 신환자에서 골절발생이다.

2. 분석 내용

코호트를 메트포민 투약군과 비메트포민 투약군으로 분류한 후, 병합약제(SU, TZD, DPP4i)별로 골절발생의 차이와 그 위험도를 콕스비례모형비(cox proportional hazard ratio)를 산출하여 비교하였다.

여기서 당뇨병 치료제의 1일 투약량, 1일 투약횟수 그리고 총투약횟수를 이용하여 치료제 복용정도를 파악하고, 총 추적관찰기간의 투약일수를 산정하여 약제 순응도를 구분한 후, 이런 변인으로 발생할 수 있는 효과를 보정하였다.

분석시 보정한 공변량(covariates)은 성, 연령, 소득분위, 동반질환(hypertension, transient ischemic attack, stroke, chronic renal failure, ischemic heart disease, osteoporosis, dementia) <표 3-2>, 골 대사에 영향을 미치는 대표적인 약제(statin, hormone replacement therapy drug, corticosteroid)이다.

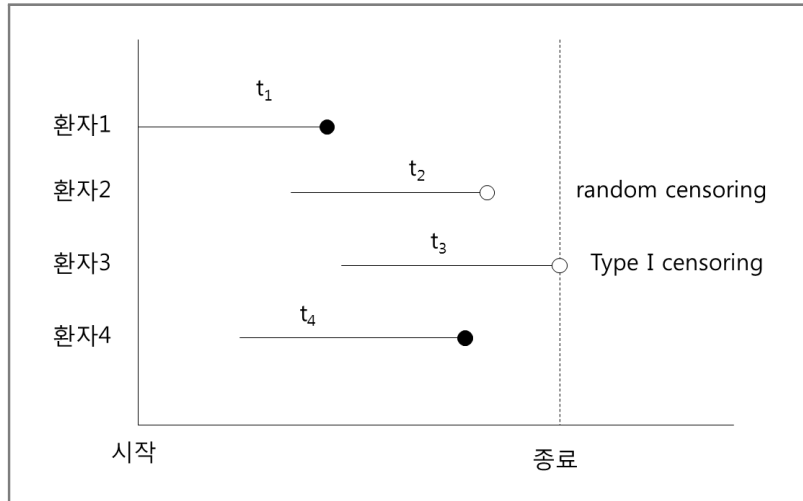
<표 3-2> 연구에 사용된 동반질환의 ICD-10 코드

동반질환	ICD-10 코드
고혈압	I10, I11, I12, I13, I14, I15
골다공증	M80, M81, M82
치매	F00, F01, F02
일과성 뇌허혈	G45
뇌졸중	I60, I61, I62, I63, I64
만성 신부전	N18
허혈성 심장질환	I20, I21, I22, I23, I24, I25

3. 분석방법

코호트환자의 인구사회학적 특징과 임상적 특징에 따른 당뇨병치료제의 골절 발생 영향을 파악하기 위한 분석을 실시하였다. 자료의 분석은 SAS 9.4ver 통계 프로그램을 사용하였고, 여러 요인들의 기술통계와 빈도분석을 알아보기 위해 chi-square test 와 independent t-test를 실시하였다. 그 외 2형 당뇨병이 발생한 시점부터 추적관찰기간 동안의 골절 발생 위험도를 알아보기 위해 생존분석을 실시하였다.

생존분석에서 중요하게 확인해야 하는 부분은 중도탈락이다. 중도탈락의 종류는 다양하나 본 연구에서는 임의중도탈락과 제1형태 중도절단만 고려하기로 하였다(그림 3-3).



[그림 3-3] 중도탈락 유형

가. 콕스 비례위험 모형

2형 당뇨병 신환자에서 골절이 발생하기 까지 소요되는 시간과 발생 여부를 이용하여 당뇨병과 골절발생간의 연관성을 알아볼 수 있다. 이에 사용된 분석 모형은 콕스(1972)가 제안한 비례위험모형(Cox-proportional hazard model)이다. 아래는 비례위험모형으로 왼쪽 편에 있는 $h(t; x)$ 는 시간 t 에서 p 개의 공변량 $x = (x_1, x_2, \dots, x_p)'$ 을 가질 때의 위험률함수이고 $h_0(t)$ 는 공변량의 값들이 전부 0일 때 정의되는 기저위험률함수 (baseline hazard function)이며, $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)'$ 는 공변량 x 에 대응되는 회귀계수이다.

$$h(t; x) = h_0(t)e^{x'\beta} = h_0(t)e^{\sum_{i=1}^p \beta_i x_i}$$

이때 두 그룹간의 위험률의 비는

$$\frac{h(t; x_1 = 1)}{h(t; x_1 = 0)} = e^\beta$$

으로 시간 t 에 영향을 받지 않는 일정한 값을 가지게 된다. 이 값을 우리는 위험비 (Hazard ratio)라고 부르고, 이 값이 1보다 크게 되면 기저위험보다 위험이 더 크다고 말한다. 단, 유의확률값이 통계적 유의수준 0.05보다 작지 않다면 그 의미도 사라지게 된다.

4. 민감도 분석

주요 변수는 총화하여 비교군 간 골절발생의 차이와 그 위험도의 정도에 변화가 있는지 확인하였다.

제4장

분석결과

제1절 연구대상자	35
제2절 메트포민 병합제군별 골절 위험도	37
제3절 혈당강하제 복합제군별 골절발생 위험도	45
제4절 당뇨병 환자의 골절관련 진료현황	47

제4장 분석결과

제1절 연구대상자

2형 당뇨병 신환자의 인구사회학적 특성과 임상적 특성들을 알아보기 위해 메트포민 사용 여부를 기준으로 구분하여 조사하였다. 여기서 메트포민 사용자는 추적관찰 기간 동안 메트포민 약제를 혼합제로 혹은 단독제로 사용한 경험이 있는 사람을 의미한다.

그 결과 코호트 전체인원 23,096명 중 메트포민 사용자는 7,719명으로 33.42%를 차지하였다. 각 세부 항목별로 빈도를 조사해 보았다. 연령은 40세 이하, 40대, 50대, 60대, 70대 이상으로 5단계로 구분하였는데, 각 연령대별 메트포민 복용 비율이 35.27%, 36.08%, 34.79%, 31.32%, 23.73%로 점차 감소하는 모습을 볼 수 있다. 성별은 남성에서 2형 당뇨병 발생 인원이 많았지만, 메트포민 사용 비율은 여성이 35.49%로 상대적으로 조금 더 높았다. 소득수준은 전체 소득의 30%이하, 30~60%, 60~90%, 90% 이상으로 4단계로 구분하였다. 그 결과 소득이 높을수록 메트포민 사용 비율이 높으며, 2형 당뇨병 발생 수도 적은 편이었다. 거주지는 서울, 광역시, 도시, 그 외로 구분하였는데, 그 외에 해당하는 곳은 읍면동과 같이 인구밀집도가 낮은 지역을 의미한다. 그 결과 도시지역일수록 메트포민 사용자가 많으며, 그 외 지역은 메트포민 사용자가 27.67%로 가장 낮은 결과를 보였다.

임상적 특징을 파악하기 위해 동반질환과 동반약제에 따라 빈도를 조사해 본 결과, 신장질환을 가진 환자에서 메트포민 사용 비율이 낮았다. 메트포민 복용군 7719명 중에서 인슐린 투약 환자수는 1275명(16.5%), 메트포민 비복용군에서는 15377명 중 6882명(44.7%)로, 메트포민 복용군에서 인슐린 투약율이 현저히 낮았다<표 4-1>.

〈표 4-1〉 2형 당뇨병 신환자의 메트포민 사용여부에 따른 인구사회학적, 임상적 특징

(단위: 명(퍼센트))

		메트포민 사용 여부	
		비복용(15377)	복용(7719)
연령	40세 이하	2461(64.73)	1341(35.27)
	40~49	4152(63.92)	2344(36.08)
	50~59	3897(65.21)	2079(34.79)
	60~69	3041(68.68)	1387(31.32)
	70세 이상	1826(76.27)	568(23.73)
성별	남자	9851(67.80)	4679(32.20)
	여자	5526(64.51)	3040(35.49)
소득수준	30% 이하	3753(70.28)	1587(29.72)
	30~60%	4447(68.53)	2042(31.47)
	60~90%	5212(64.39)	2883(35.61)
	90% 이상	1965(61.95)	1207(38.05)
거주지	서울	3071(63.12)	1794(36.88)
	광역시	3914(66.96)	1931(33.04)
	도시	6541(66.56)	3286(33.44)
	그 외	1851(72.33)	708(27.67)
골절	없음	13898(66.10)	7127(33.90)
	있음	1479(71.41)	592(28.59)
일과성 뇌허혈	없음	14393(66.39)	7287(33.61)
	있음	984(69.49)	432(30.51)
뇌졸중	없음	13035(65.29)	6930(34.71)
	있음	2342(74.80)	789(25.20)
신장질환	없음	14821(66.04)	7622(33.96)
	있음	556(85.15)	97(14.85)
고혈압	없음	4819(65.02)	2593(34.98)
	있음	10558(67.32)	5126(32.68)
심장질환	없음	10818(65.50)	5697(34.50)
	있음	4559(69.28)	2022(30.72)
골다공증	없음	12732(66.52)	6408(33.48)
	있음	2645(66.86)	1311(33.14)
치매	없음	14761(66.18)	7543(33.82)
	있음	616(77.78)	176(22.22)
인슐린	비투약	8495(56.86)	6444(43.14)
	투약	6882(84.37)	1275(15.63)
스타틴제	비복용	7400(69.84)	3195(30.16)
	복용	7977(63.81)	4524(36.19)
호르몬제	비복용	15030(66.81)	7466(33.19)
	복용	347(57.83)	253(42.17)
스테로이드제	비복용	6521(70.57)	2720(29.43)
	복용	8856(63.92)	4999(36.08)
골다공증치료제	비복용	15103(66.66)	7553(33.34)
	복용	274(62.27)	166(37.73)

당뇨병치료제 사용에 대한 기본 정보를 분석해 보기 위해 순응도 지표로서 약물소지비율(medical proportional rate, MPR)을 조사해 보았다. 그 결과 골절이 발생할 때까지 조사된 평균 기간은 메트포민 비복용 군에서 69.42개월로 조사되었고, 복용 군에서는 60.50개월이어서 상대적으로 평균 기간의 차이가 있었다. 하지만 주어진 기간 내 MPR은 메트포민 복용군이 평균 0.54로 비복용군의 0.51에 비해 높았다<표 4-2>.

<표 4-2> 메트포민 복용 여부에 따른 약제 순응도

		메트포민 복용 여부	
		비복용	복용
골절발생 기간	48개월 미만	3591(23.35)	2841(36.81)
	48~71개월	4066(26.44)	2171(28.13)
	72~95개월	4772(31.03)	1795(23.25)
	96개월 이상	2948(19.17)	912(11.82)
	평균±표준편차	69.42±25.26	60.50±25.27
약제 순응도(MPR)	20% 미만	5247(34.12)	2203(28.54)
	20~79%	4935(32.09)	2984(38.66)
	80% 이상	5195(33.78)	2532(32.80)
	평균±표준편차	0.51±0.41	0.54±0.39

※ MPR = Medication Possession Ratio, 약물소지비율, 투약 순응도 지표

제2절 메트포민 병합제군별 골절 위험도

1. 골절 위험도 분석

메트포민과 골절과의 관련성을 알아보기 위해 골절과 관련 있는 모든 변수들을 조사해 보았다. 그 과정에 구성된 코호트 연구 자료에서 골절발생하기 까지 소요되는 시간과 발생여부를 이용하여 단변량 콕스 비례위험 분석을 실시하였고 골절과 관련 있는 변수들을 분석하였다.

그 결과 메트포민은 골절발생에 위험요인이 아니었고, 연령이 높을수록 골절발생위험이 높았고, 남성보다 여성의 골절발생 위험이 높았다. 소득수준과 지역을 살펴보면 고소득층에서 골절발생 위험이 낮은 것으로 조사되었다. 신장질환을 제외한 모든 동반 질환에서 유의한 관련성을 보였다.

인슐린을 투약한 경우 골절 위험성은 유의하게 증가하였고, 호르몬제를 제외한 모든 동반약제(골대사에 영향을 미치는 약제인 스타틴제, 스테로이제, 골다공증치료제) 사용에서 관련성을 보였다. 특히 당뇨병치료제 순응도(MPR)가 높을수록 골절발생 위험이 높아지는 것을 확인할 수 있었다<표 4-3>.

<표 4-3> 골절발생에 대한 단변량 분석

Parameter	해당위험/기저위험	단변량 분석		
		HR	95%CI	p-value
메트포민	복용/비복용	0.922	(0.838, 1.015)	0.0972
연령	40~49세/40세 미만	1.199	(1.02, 1.409)	0.0281
	50~59세/40세 미만	1.376	(1.173, 1.614)	<.0001
	50~59세/40세 미만	1.844	(1.573, 2.162)	<.0001
	70세 이상/40세 미만	2.263	(1.909, 2.683)	<.0001
성별	여성/남성	1.454	(1.334, 1.585)	<.0001
소득수준	30~60%/30% 미만	0.841	(0.749, 0.946)	0.0037
	60~90%/30% 미만	0.781	(0.698, 0.875)	<.0001
	90%	0.807	(0.699, 0.932)	0.0035
거주지	광역시/서울	1.178	(1.030, 1.347)	0.0170
	도시/서울	1.254	(1.111, 1.416)	0.0003
	그 외/서울	1.418	(1.212, 1.658)	<.0001
일과성 뇌허혈	있음/없음	1.307	(1.121, 1.525)	0.0006
뇌졸중	있음/없음	1.313	(1.173, 1.470)	<.0001
신장질환	있음/없음	1.030	(0.806, 1.316)	0.8133
고혈압	있음/없음	1.298	(1.176, 1.434)	<.0001
심장질환	있음/없음	1.292	(1.181, 1.414)	<.0001
골다공증	있음/없음	2.134	(1.944, 2.343)	<.0001
치매	있음/없음	2.237	(1.893, 2.642)	<.0001
인슐린	사용/비사용	1.317	(1.207, 1.436)	<.0001
스타틴제	복용/비복용	1.091	(1.000, 1.190)	0.0489
호르몬제	복용/비복용	0.991	(0.757, 1.299)	0.9504
스테로이드제	복용/비복용	1.094	(1.001, 1.196)	0.0474
골다공증치료제	복용/비복용	1.851	(1.465, 2.338)	<.0001
약제 순응도(MPR)	20~79%/20% 미만	1.037	(0.929, 1.156)	0.5186
	80% 이상/20% 미만	1.349	(1.212, 1.500)	<.0001

단변량 요인분석을 통해서 골절발생에 위험을 주는 요인들의 정확한 정도를 알아내기 힘들기 때문에, 위에서 조사된 유의성을 이용하여 다변량 콕스 비례위험 모형을 분석해 보았다.

그 결과 메트포민 복용 여부는 골절발생에 영향을 주고 있지 않지만 전반적으로 약제 순응도(MPR)가 80%이상인 경우 20%이하인 경우보다 골절발생 위험은 약 1.4배 높은 것으로 분석되었다. 메트포민 사용자에는 단독제 사용자와 병합제(인슐린 포함) 사용자가 혼재되어 있으므로 비복용자와 비교시 복용자의 골절발생 위험은 대체로 중립적이라고 해석할 수 있다. 단, 치료제 순응도가 높은 군에서의 골절위험 증가와의 연관성은 환자의 중증도와 연계되었을 것이라고 추정할 수 있다.

그 외 단변량 분석에서 유의하게 조사되었던 인구사회학적 요인(연령, 소득수준, 거주지)의 경우 단변량 결과에서 크게 벗어나지 않았다<표 4-4>.

<표 4-4> 골절발생에 대한 다변량 분석

Parameter	해당위험/기저위험	다변량 분석		
		HR	95%CI	p-value
메트포민	복용/비복용	1.017	(0.921 1.124)	0.7357
연령	40~49세/40세 미만	1.136	(0.964 1.338)	0.1276
	50~59세/40세 미만	1.189	(1.008 1.401)	0.0394
	50~59세/40세 미만	1.389	(1.171 1.648)	0.0002
	70세 이상/40세 미만	1.523	(1.258 1.845)	<.0001
성별	여성/남성	1.143	(1.038 1.258)	0.0064
소득수준	30~60%/30% 미만	0.879	(0.782 0.988)	0.0313
	60~90%/30% 미만	0.793	(0.708 0.888)	<.0001
	90%/30% 미만	0.795	(0.687 0.919)	0.0020
거주지	광역시/서울	1.166	(1.019 1.335)	0.0252
	도시/서울	1.215	(1.075 1.373)	0.0018
	그 외/서울	1.177	(1.004 1.381)	0.0452
일과성 뇌허혈	있음/없음	1.036	(0.883 1.215)	0.6670
뇌졸중	있음/없음	0.95	(0.837 1.079)	0.4319
신장질환	있음/없음	0.866	(0.674 1.112)	0.2601
고혈압	있음/없음	1.005	(0.901 1.121)	0.9313
심장질환	있음/없음	1.108	(1.005 1.222)	0.0391
골다공증	있음/없음	1.702	(1.523 1.902)	<.0001
치매	있음/없음	1.615	(1.344 1.940)	<.0001
인슐린	사용/비사용	1.234	(1.124 1.354)	<.0001
스타틴제	복용/비복용	0.981	(0.809 1.189)	0.8420
호르몬제	복용/비복용	0.747	(0.563 0.991)	0.0433
스테로이드제	복용/비복용	1.000	(0.823 1.216)	0.9960
골다공증치료제	복용/비복용	1.178	(0.919 1.509)	0.1952
약제 순응도(MPR)	20~79%/20% 미만	1.121	(1.000 1.256)	0.0491
	80% 이상/20% 미만	1.437	(1.281 1.611)	<.0001

2. 하위그룹 분석

인슐린 투약여부가 골절발생에 크게 영향을 미침에 따라 인슐린 비투약군과 투약군으로 나누어 하위그룹 분석을 실시하였다. 당뇨병의 중증도별, 성별, 연령별, 골다공증 여부, 약제순응도별로 하위그룹 분석을 시행한 결과는 다음과 같다.

가. 당뇨병의 중증도별 하위그룹 분석

당뇨병의 중증도를 합병증 코드를 통해 구분하려고 하였으나, 전문가 회의를 통해 합병증 코드로 중증도를 분류하기에는 부족함이 확인되어, 인슐린 투약여부를 당뇨병 중증도의 대리지표(proxy)로 정의하고 그에 따른 하위분석을 실시하였다.

인슐린 투약여부에 따라 경구혈당강하제의 골절발생 위험을 조사해 본 결과 인슐린을 투약하지 않은 집단에서는 경구혈당강하제에 따른 골절발생위험을 확인할 수 없었지만, 인슐린을 투약한 집단에서는 약제 순응도(MPR)가 높을수록 골절발생 위험이 높은 것으로 나타났다<표 4-5>. 이 결과를 통해 혈당조절이 되지 않은 환자의 약제 순응도(MPR)가 높을 수 있다는 것을 추정할 수 있다.

<표 4-5> 인슐린 비투약군과 투약군의 골절발생 위험도 다변량 분석

인슐린 비투약군		다변량 분석		
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI	p-value
메트포민	복용/비복용	0.936	(0.830 1.056)	0.2859
약제 순응도(MPR)	20~49%/20% 미만	0.931	(0.802 1.081)	0.3481
	50~79%/20% 미만	1.114	(0.958 1.296)	0.1611

인슐린 투약군		다변량 분석		
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI	p-value
메트포민	복용/비복용	1.118	(0.935 1.336)	0.2201
약제 순응도(MPR)	20~79%/20% 미만	1.345	(1.128 1.604)	0.0010
	80% 이상/20% 미만	1.866	(1.563 2.227)	<.0001

* 보정변수 : 연령, 성별, 소득수준, 거주지, TIA, 뇌졸중, 신장질환, 고혈압, 심장질환, 골다공증, 치매, 스타틴제, 호르몬제, 스테로이드제, 골다공증치료제

나. 성별 하위그룹 분석

문헌에 따르면 당뇨병 환자 중 여성의 골절발생 위험률이 높은 것으로 조사되어 이 연구에서도 성별 하위그룹 분석을 실시하였다. <표 4-1>에서 조사된 바로는 2형 당뇨병의 신환자가 남성이 여성보다 높았지만 <표 4-4>에서 여성이 골절발생과 연관성이 높은 것으로 나타났다. 성별로 나누어 메트포민 복용 여부가 골절발생에 영향을 주었는지 혹은 혈당강하제가 골절발생에 영향을 주었는지를 살펴본 결과, 남성과 여성 모두에서 메트포민의 골절발생 위험과의 연관성은 통계적으로 유의하지 않았다. 하지만 인슐린 투약시 그리고 약제 순응도(MPR)가 높을수록 골절발생 위험률이 높아지는 것을 확인할 수 있었다 <표 4-6>.

<표 4-6> 성별 골절발생 위험도 다변량 분석

남성		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	1.128	(0.986	1.291)	0.0797
인슐린	사용/비사용	1.291	(1.137	1.464)	<.0001
약제 순응도(MPR)	20~49%/20% 미만	1.095	(0.941	1.273)	0.2409
	50~79%/20% 미만	1.346	(1.152	1.574)	0.0002

여성		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	0.920	(0.792	1.068)	0.2746
인슐린	사용/비사용	1.174	(1.021	1.349)	0.0244
약제 순응도(MPR)	20~49%/20% 미만	1.135	(0.954	1.350)	0.1518
	50~79%/20% 미만	1.545	(1.305	1.829)	<.0001

* 보정변수 : 연령, 소득수준, 거주지, TIA, 뇌졸중, 신장질환, 고혈압, 심장질환, 골다공증, 치매, 스타틴제, 호르몬제, 스테로이드제, 골다공증치료제

다. 연령별 하위그룹 분석

연령이 증가할수록 당뇨병발생 위험도와 골절발생 위험도가 높아질 수 있어, 연령은 중요한 혼란변수이다. 혈당강하제가 각 연령대 별로 어떤 영향을 주고 있는지 파악하기 위해 연령별 하위그룹 분석을 실시하였다. 그 결과 메트포민과 골절과의 연관성은 모든 연령대에서 통계적으로 유의한 관련성을 보이지 않았으나, 연령이 높아질수록 약제 순응도(MPR)가 높은 집단에서 골절발생이 높은 것으로 나타났다 <표 4-7>.

〈표 4-7〉 연령별 골절발생 위험도 다변량 분석

40세 미만		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	0.898	(0.655	1.232)	0.5065
인슐린	사용/비사용	1.564	(1.175	2.080)	0.0021
약제 순응도(MPR)	20~49%/20% 미만	0.991	(0.708	1.388)	0.9585
	50~79%/20% 미만	1.171	(0.798	1.719)	0.4207
40~49세		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	1.200	(0.982	1.466)	0.0750
인슐린	사용/비사용	1.332	(1.090	1.628)	0.0050
약제 순응도(MPR)	20~49%/20% 미만	1.113	(0.875	1.415)	0.3836
	50~79%/20% 미만	1.334	(1.039	1.712)	0.0240
50~59세		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	1.026	(0.844	1.249)	0.7952
인슐린	사용/비사용	1.124	(0.929	1.361)	0.2289
약제 순응도(MPR)	20~49%/20% 미만	0.950	(0.755	1.194)	0.6588
	50~79%/20% 미만	1.066	(0.849	1.339)	0.5804
60~69세		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	0.908	(0.741	1.112)	0.3490
인슐린	사용/비사용	1.160	(0.967	1.392)	0.1096
약제 순응도(MPR)	20~49%/20% 미만	1.142	(0.906	1.438)	0.2603
	50~79%/20% 미만	1.472	(1.179	1.838)	0.0007
70세 이상		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	1.081	(0.826	1.414)	0.5706
인슐린	사용/비사용	1.297	(1.030	1.635)	0.0272
약제 순응도(MPR)	20~49%/20% 미만	1.159	(0.874	1.538)	0.3055
	50~79%/20% 미만	2.390	(1.831	3.121)	<.0001

* 보정변수 : 성별, 소득수준, 거주지, TIA, 뇌졸중, 신장질환, 고혈압, 심장질환, 골다공증, 치매, 스타틴제, 호르몬제, 스테로이드제, 골다공증치료제

라. 골다공증 여부에 따른 하위그룹 분석

골다공증은 골절에 가장 크게 기여하는 질병 중 하나로 뼈에 직접적인 영향을 주는 요인이므로, 골다공증 여부에 따른 혈당강하제의 골절영향을 분석하였다. 그 결과 메트포민은 골다공증 여부에 따라 골절발생에 영향을 주지 않는 것으로 조사되었고, 앞서 조사된 결과와 마찬가지로 인슐린 투여시와 약제 순응도(MPR)가 높은 집단에서 골절 발생 위험률이 상대적으로 높게 나타났다<표 4-8>.

<표 4-8> 골다공증 여부에 따른 다변량 분석

골다공증 없는 군		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	1.074	(0.955	1.209)	0.2335
인슐린	사용/비사용	1.227	(1.096	1.374)	0.0004
약제 순응도(MPR)	20~49%/20% 미만	1.141	(0.996	1.307)	0.0563
	50~79%/20% 미만	1.309	(1.138	1.507)	0.0002

골다공증 있는 군		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	0.903	(0.748	1.090)	0.2896
인슐린	사용/비사용	1.263	(1.068	1.493)	0.0064
약제 순응도(MPR)	20~49%/20% 미만	1.024	(0.829	1.267)	0.8239
	50~79%/20% 미만	1.684	(1.381	2.052)	<.0001

* 보정변수 : 성별, 소득수준, 거주지, TIA, 뇌졸중, 신장질환, 고혈압, 심장질환, 골다공증, 치매, 스타틴제, 호르몬제, 스테로이드제, 골다공증치료제

마. 투약 순응도에 따른 하위그룹 분석

투약 순응도는 환자의 중증도를 추정할 수 있는 지표중 하나이다. 지속적으로 약을 복용하고 있다는 것은 환자의 약에 대한 순응도가 높은 것이며, 그로 인하여 약제의 부작용에 직면할 가능성이 높게 된다. 그리하여 투약 순응도 수준을 하위그룹으로 구분하여 메트포민 복용여부가 골절발생에 미치는 영향과 인슐린의 골절발생 영향을 분석하였다. 그 결과 모든 하위군에서 메트포민은 골절발생에 영향을 주지 않았다. 하지만 순응도(MPR)가 높아질수록 인슐린에 의해 골절이 발생할 위험성이 더욱 높아지는 것을 확인할 수 있다<표 4-9>.

〈표 4-9〉 약제 순응도에 따른 다변량 분석

순응도 20% 미만		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	0.880	(0.720	1.075)	0.2092
인슐린	사용/비사용	0.897	(0.746	1.079)	0.2481

순응도 20~80%		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	0.993	(0.841	1.171)	0.9322
인슐린	사용/비사용	1.317	(1.122	1.545)	0.0007

순응도 80% 이상		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	1.070	(0.909	1.260)	0.4142
인슐린	사용/비사용	1.442	(1.242	1.674)	<.0001

* 보정변수 : 성별, 소득수준, 거주지, TIA, 뇌졸중, 신장질환, 고혈압, 심장질환, 골다공증, 치매, 스타틴제, 호르몬제, 스테로이드제, 골다공증치료제

3. 인슐린 비투약군의 하위그룹 분석

가. 인슐린 비투약군의 메트포민 복용여부에 따른 하위그룹 분석

인슐린 비투약군에서 메트포민 복용여부에 따라 골절발생 위험도를 분석해 본 결과 약제 순응도(MPR)가 골절발생에 유의한 영향을 미치지 않았다(표 4-10).

〈표 4-10〉 인슐린 비투약군의 메트포민 복용여부에 따른 골절발생 다변량 분석

메트포민 비복용		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
약제 순응도(MPR)	20~79%/20% 미만	0.946	(0.779	1.148)	0.5723
	80% 이상/20% 미만	1.048	(0.865	1.270)	0.6304

메트포민 복용		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
약제 순응도(MPR)	20~79%/20% 미만	0.911	(0.721	1.150)	0.4333
	80% 이상/20% 미만	1.233	(0.965	1.576)	0.0941

* 보정변수 : 연령, 성별, 소득수준, 거주지, TIA, 뇌졸중, 신장질환, 고혈압, 심장질환, 골다공증, 치매, 스타틴제, 호르몬제, 스테로이드제, 골다공증치료제

나. 인슐린 비투약군의 성별 하위그룹 분석

인슐린 비투약군에서 성별에 따라 혈당강하제의 골절발생 위험률을 분석해 본 결과 남성과 여성 모두에서 메트포민의 골절발생 위험률의 차이는 없는 것으로 나타났지만, 여성에서 조금 더 골절발생 위험을 줄여주는 경향을 보였다. 이 결과는 앞서 인슐린 여부로 세부그룹 분석하기 전에도 이와 같은 경향을 보였다. 여성은 약제 순응도(MPR)가 높은 집단에서만 골절발생 위험률이 높은 것으로 나타났다<표 4-11>.

<표 4-11> 인슐린 비투약군의 성별 골절발생 다변량 분석

남성		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI	p-value	
메트포민	복용/비복용	1.039	(0.883	1.221)	0.6450
약제 순응도(MPR)	20~49%/20% 미만	0.852	(0.701	1.036)	0.1087
	50~79%/20% 미만	0.984	(0.802	1.208)	0.8776

여성		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI	p-value	
메트포민	복용/비복용	0.848	(0.708	1.017)	0.0749
약제 순응도(MPR)	20~49%/20% 미만	1.045	(0.830	1.316)	0.7101
	50~79%/20% 미만	1.296	(1.034	1.626)	0.0247

* 보정변수 : 연령, 소득수준, 거주지, TIA, 뇌졸중, 신장질환, 고혈압, 심장질환, 골다공증, 치매, 스타틴제, 호르몬제, 스테로이드제, 골다공증치료제

제3절 혈당강하제 복합제군별 골절발생 위험도

국내에서 메트포민과 다빈도로 혼합해서 사용되는 복합제는 Sulfonylurea(SU)와 Thiazolidinedione(TZD) 그리고 DPPIV-inhibitor(DPP4i) 이다. 그 외의 혈당강하제들은 사용 빈도가 낮아 혼합제의 효과분석에서 제외하였다. 이 연구에서 구축한 코호트 자료에서 복합제 유형은 메트포민+SU, 메트포민+DPP4i, 메트포민+TZD 순으로 많았다 <표 4-12>.

메트포민+TZD 복합제 사용이 2011년 이후 급격히 감소하여 해당 복합제의 빈도는 상대적으로 적게 추출되었다. 그로 인해 TZD 복합제의 분석결과는 신뢰성이 떨어지므로 결과 해석시 주의가 필요하다.

〈표 4-12〉 메트포민 복합제의 유형별 빈도

	골절발생 여부	
	미발생	발생
메트포민+SU	1026(49.81)	90(56.6)
메트포민+DPP4i	881(42.77)	58(36.48)
메트포민+TZD	153(7.43)	11(6.92)

메트포민 복합제군별 골절발생 관련성을 분석한 결과 어느 군에서도 골절발생과의 관련성을 확인할 수 없었다. 메트포민+SU군과 비교하여 메트포민+TZD군이나 메트포민+DPP4i군의 골절위험은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 분석결과는 연구대상자 수가 충분하지 못하여 발생한 왜곡된 결과일 수 있다〈표 4-13〉.

〈표 4-13〉 메트포민 복합제군별 골절발생 다변량 분석

	해당위험/기저위험	다변량 분석		
		HR	95%CI	p-value
복합제군	메트포민+TZD/메트포민+SU	0.654	(0.347 1.233)	0.1895
	메트포민+DPP4i/메트포민+SU	0.858	(0.611 1.206)	0.3788
약제	20~49%/20% 미만	0.811	(0.516 1.275)	0.3643
순응도(MPR)	50~79%/20% 미만	0.967	(0.610 1.531)	0.8846

* 보장변수 : 연령, 소득수준, 거주지, TIA, 뇌졸중, 신장질환, 고혈압, 심장질환, 골다공증, 치매, 스타틴제, 호르몬제, 스테로이드제, 골다공증치료제

제4절 당뇨병 환자의 골절관련 진료현황

1. 골절관련 진료건수 변화 추이

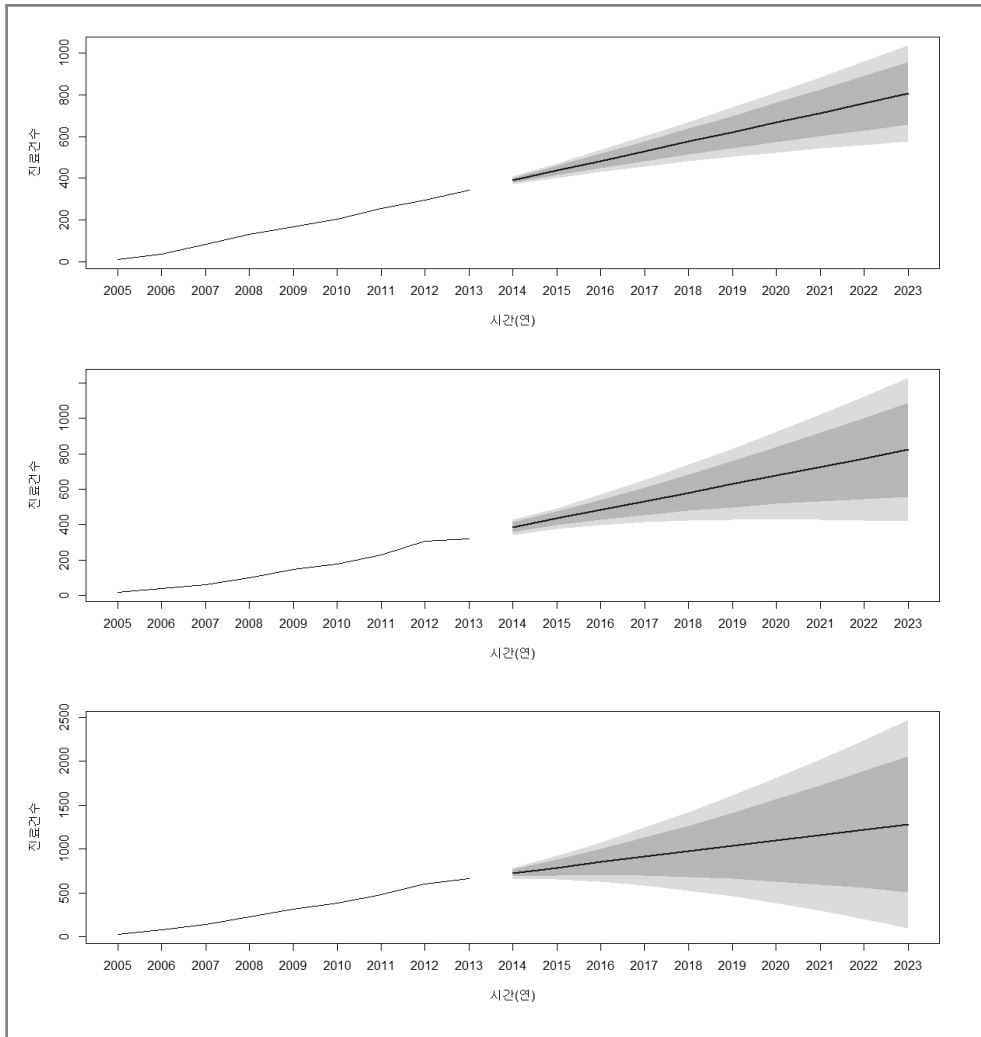
당뇨병 환자의 골절과 관련하여 진료건수의 변화추이를 살펴보기 위해 시계열분석을 실시하였다. 2005년부터 2013년까지의 진료건수를 확인하고 그 결과를 바탕으로 2014년부터 2023년까지 향후 10년간의 진료건수를 남·녀별로 추정하였다<표 4-14>.

〈표 4-14〉 2형 당뇨병 환자의 골절관련 진료건수

(단위 : 건)

year	진료건수		
	전체	남자	여자
2005	26	10	16
2006	78	38	40
2007	143	83	60
2008	232	133	99
2009	315	169	146
2010	382	205	177
2011	485	254	231
2012	603	297	306
2013	665	345	320
2014	727	391	386
2015	789	437	434
2016	851	483	483
2017	913	529	531
2018	975	575	580
2019	1037	621	628
2020	1099	667	677
2021	1161	713	725
2022	1223	759	774
2023	1285	805	822

시계열분석으로 2014년 이후 추정된 결과를 살펴보면 골절발생 건수는 점차 증가하는 것으로 나타났다. 이 결과는 코호트 자료에 대한 분석결과이기 때문에 전체 빈도를 나타내는 것이 아니며, 현 환경조건이 지속적으로 유지되었을 경우 미래에 나타날 빈도를 추정한 것임을 고려해야 한다[그림 4-1].



[그림 4-1] 진료건수 변화 추이 그래프 [전체(위), 남자(중간), 여자(아래)]

가. 골절부위별 진료건수

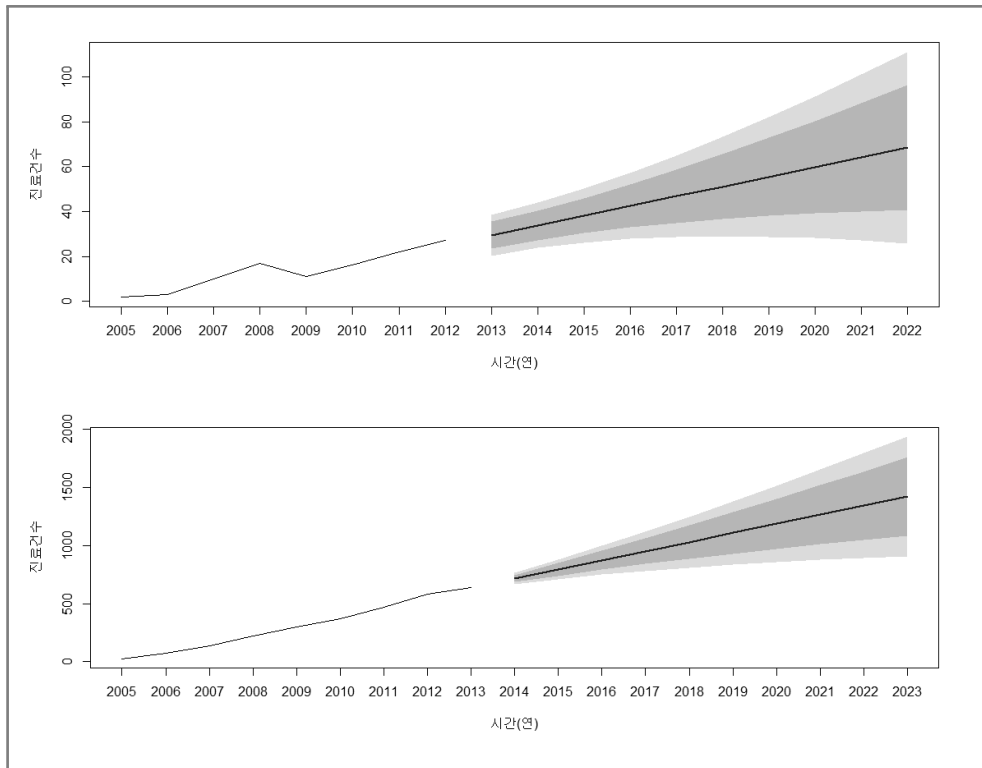
대퇴골의 골절은 다른 부위에 비해 사망위험등 상대적 위험성이 높기 때문에 구분하여 분석하였다. 각 골절부위를 세분화하여 분석하기에는 코호트내 발생건수가 많지 않아 대퇴골 골절과 그 외 골절로 양분하였다. 2005년부터 2013년까지의 진료건수를 확인하고 그 결과를 바탕으로 2014년부터 2023년까지 향후 10년간의 진료건수를 남녀별로 추정하였다<표 4-15>.

<표 4-15> 2형 당뇨병 환자의 골절부위별 진료건수

(단위 : 건)

year	골절부위	
	대퇴골	그 외
2005	0	26
2006	2	76
2007	3	140
2008	10	222
2009	17	298
2010	11	371
2011	16	469
2012	22	581
2013	27	638
2014	29	716
2015	34	794
2016	38	872
2017	42	951
2018	47	1029
2019	51	1107
2020	55	1185
2021	60	1263
2022	64	1342
2023	68	1420

시계열분석으로 2014년 이후 추정된 결과를 살펴보면 대퇴골 골절의 증가폭을 통해 향후 정책에 따라 발생 변이가 클 수 있음을 알 수 있다[그림 4-2].



[그림 4-2] 골절부위별 진료건수 변화 추이 그래프 [대퇴골(위), 그 외(아래)]

2. 진료비 변화 추이

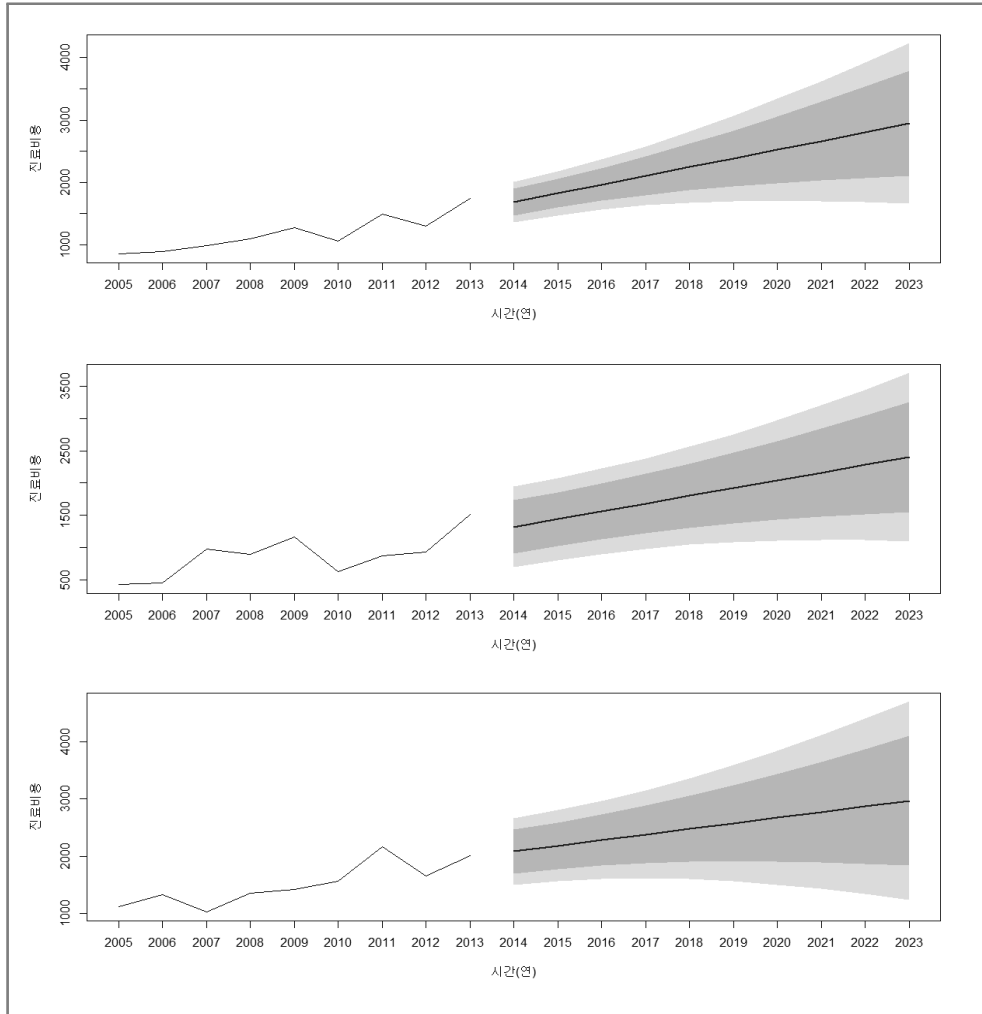
당뇨병 환자의 골절과 관련한 진료비의 변화추이를 살펴보기 위해 시계열분석을 실시하였다. 2005년부터 2013년까지의 진료비를 확인하고 그 결과를 바탕으로 2014년부터 2023년까지 향후 10년간의 진료비를 추정하고 이를 남·녀별로 구분하여 정리하였다 <표 4-16>.

<표 4-16> 2형 당뇨병환자의 골절관련 평균 진료비

(단위 : 원)

year	평균 진료비		
	전체	남자	여자
2005	851,480	420,028	1,121,137
2006	892,327	449,679	1,323,624
2007	992,962	970,701	1,023,756
2008	1,093,793	896,890	1,361,017
2009	1,278,862	1,155,674	1,421,457
2010	1,063,413	628,191	1,567,484
2011	1,489,536	873,726	2,166,661
2012	1,298,416	925,981	1,659,898
2013	1,749,618	1,509,821	2,008,149
2014	1,686,313	1,318,910	2,082,837
2015	1,825,756	1,439,166	2,180,792
2016	1,965,200	1,559,422	2,278,746
2017	2,104,644	1,679,678	2,376,701
2018	2,244,087	1,799,934	2,474,655
2019	2,383,531	1,920,190	2,572,610
2020	2,522,974	2,040,446	2,670,564
2021	2,662,418	2,160,702	2,768,519
2022	2,801,862	2,280,958	2,866,474
2023	2,941,305	2,401,214	2,964,428

시계열분석결과를 바탕으로 2014년 이후 추정된 결과를 살펴보면 점차 진료비용은 증가하는 것으로 나타났다. 전반적으로 남성보다 여성의 의료비용이 높았으나 그 차이는 점차 줄어들 것으로 보인다[그림 4-3].



[그림 4-3] 진료비 변화 추이 그래프 [전체(위), 남자(중간), 여자(아래)]

제5장

결론 및 정책제언

제1절 결 론	55
제2절 정책제언	58
제3절 기대효과	59

제5장

결론 및 정책제언

제1절 결론

1. 연구결과 요약 및 논의사항

가. 연구결과 요약

본 연구를 통해 2형 당뇨병 환자에서 혈당강하제의 사용과 골절발생 간에 연관성을 확인하고 치료제 순응도(MPR)에 따른 골절 위험도의 차이를 살펴본 결과, 메트포민과 골절간의 연관성은 확인되지 않았다.

남성과 여성 모두에서 메트포민의 골절발생 위험과의 연관성은 통계적으로 유의하지 않았지만, 인슐린 병합 투여시 그리고 투약 순응도(MPR)가 높은 환자에서 골절발생 위험률이 높았다. 인슐린 병합 투여 여부에 따라 하위그룹 분석을 시행한 결과 인슐린을 병합한 군에서 투약 순응도가 높은 환자에서 골절발생 위험이 높은 것으로 나타났다.

메트포민 복합제군별 골절발생 관련성을 분석한 결과 어느 군에서도 골절발생과의 연관성은 확인할 수 없었다. 메트포민+SU군과 비교하여 메트포민+TZD군이나 메트포민+DPP4i군의 골절위험은 낮아 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

나. 논의사항

메트포민과 골절 위험간의 연관성에 대한 결과는 상반된 양상을 보이거나 대체로 뼈에 긍정적 효과를 가지는 것으로 평가되고 있다. 1형 및 2형 당뇨병 환자에서 골절위험과 상이한 치료방법간의 연관성을 확인한 인구기반 환자-대조군 연구에서 이전 골절, 뼈에 잠재적 영향을 미치는 약제, 사회경제적 지표 등을 통제한 후 메트포민 치료가 19%의 위험감소(OR, 0.81; 95%CI, 0.6 -2.7; P.01)와 연관성이 있음을 밝힌 바도 있다 (Vestergaard P., 2005). 반면 2형 당뇨병 환자에서 메트포민과 골절 위험간에 연관성이 없다는 결과도 보고된 바 있다(Monami M, 2008). 본 연구에서는 2형 당뇨병 신환자에서 메트포민과 골절 위험간의 연관성을 확인할 수 없었는데 이는 코호트환자군의 중증

도 분포와 연관된 결과일 수 있다. 최근 수행된 단면연구를 통해 비교적 젊은 잘 치료된 2형 당뇨병 환자에서는 당뇨병의 혈당대사 상태와 골절병력 및 최근낙상 간에 연관성이 없으며, 당뇨병의 중증도(혈당조절, 인슐린사용, 당뇨병기간)와 골절병력 및 최근 낙상 간에도 연관성이 없음을 확인한 바 있다(de Waard, 2016).

당뇨병의 경우 혈당조절이 되지 않거나 중증도가 높은 환자군에서 투약 순응도가 높은 경향이 보고되고 있는데(LE García-Pérez, 2013) 이번 연구결과에서는 그러한 경향이 확인되었다. 메트포민과 인슐린을 병합한 군에서 투약 순응도가 높을수록 골절발생 위험이 높은 이유가 일부는 인슐린의 효과일 수도 있고 일부는 표본코호트 환자집단 특성의 효과일 수 있다.

본 연구에서 메트포민 복합제군별 골절발생 관련성을 분석한 결과 어느 군에서도 골절발생과의 연관성은 확인할 수 없었지만 메트포민+SU군의 골절위험이 다소 높았다. 국내 건강보험 청구자료를 이용하여 복합제군별 골절발생 관련성을 분석한 연구에서 met + DPP4i 병합군의 골절율이 가장 낮았고, SU + TZD 병합군이 가장 높음을 확인한 바 있다(Choi, H.J. et al., 2016). 따라서 SU와 골절간의 연관성에 대한 추가 연구가 필요할 수 있다.

대규모 환자-대조군 연구에 따르면 1형, 2형 당뇨병의 합병증과 골절 위험간의 연관성이 당뇨병치료제(인슐린 및 경구혈당강하제) 사용과 당뇨병의 합병증 유무를 보정한 후 사라졌는데, 당뇨병과 그 합병증을 보정한 이후 상대위험이 크게 감소한 결과였다(Vestergaard, P., 2009). 이는 당뇨병 환자의 중증도 차이가 골절과 연관될 수 있음을 시사한다. 따라서 아직 명확하게 밝혀지지 않은 당뇨병 환자의 골절 위험과 관련하여, 향후 골절에 결정적 영향을 미칠 수 있는 다양한 요인에 대한 추가 연구가 요구된다.

2. 연구의 강점

이 연구에서 사용한 자료는 전국민의 건강보험 청구자료를 기반으로 만들어진 표본 코호트로 약물처방 정보의 신뢰도가 높아 약물순응도지표(MPR)를 집계할 수 있었다. 청구시 제출된 진단코드를 이용하여 2형 당뇨병 신환자를 선별한 후 후향적 코호트를 구성하였으며 장기 추적관찰을 통해 골절여부를 확인할 수 있었다. 메트포민을 복용한 환자의 평균 추적관찰기간은 60개월에 달하여 당뇨병치료제별로 장기 영향을 분석할 수 있었다. 당뇨병 진단과 골절 발생을 환자의 기억을 통해 확인하는 전향적 연구보다 회상편향(recall bias)이 적은 장점이 있다.

3. 연구의 제한점

후향적 코호트 연구의 장점에도 불구하고 청구자료를 이용한 연구라서 아래와 같은 제한점이 내재되어 있다.

첫째, 청구 자료의 특성상 진단코드가 의무기록에 기재된 실제 진단과 다를 수 있고, 부정확하거나 누락될 수 있다. 또한 진단명 코딩이 정확하지 않은 경우 당뇨병의 합병증 여부를 알 수 없고, 골절과 밀접한 골다공증 진단코드가 누락되었을 수도 있다. 특히 당뇨병성 신경병증의 경우 진단되지 않거나 기재되지 않는 경우가 많아 진단코드로 보고되지 않는 경향이 있다.

둘째, 청구자료 제출시 외인코드가 보고되지 않아 외상성 골절인지 취약성 골절인지에 대한 구분이 명확하지 않다. 특히 증상이 없는 척추골절은 의료기관을 이용하지 않거나 진단되지 않으므로 과소 추정될 수 있다.

셋째, 당뇨병 치료제의 처방에 근거한 청구데이터를 이용하였으므로 실제 투약여부는 확인되지 않아 약제 순응도가 과다 추정될 수 있다.

넷째, 당화혈색소 검사결과에 대한 자료가 없어 혈당의 변동에 따른 골절발생 위험의 연관성은 추가로 분석할 수 없었다.

다섯째, 비급여 진료비는 청구데이터를 통해 얻을 수 없어 총 진료비가 실제 진료비보다 과소 추정되었다.

4. 결론

혈당강하제와 골절간의 연관성을 확인하기 위해 메트포민 사용자와 비메트포민 사용자로 나누어 분석한 결과 메트포민과 골절간의 연관성은 확인되지 않았으나, 인슐린을 병합 투약한 집단에서 투약 순응도가 높을수록 골절발생 위험이 높은 것으로 나타났다. 따라서 2형 당뇨병 신환자라 하더라도 인슐린을 사용하는 경우 환자의 골절 위험을 면밀히 측정하여 추적관리가 필요하다. 특히 여성 노인환자는 골다공증 위험이 추가되어 있어 인슐린 사용시 골절 위험에 대한 교육이 필요하다.

제2절 정책제언

전 세계적으로 2형 당뇨병의 유병율이 증가하고 있으며 우리나라도 고령화 속도가 빨라지면서 당뇨병환자 증가로 낙상 및 골절이 향후 주요 공중보건 문제가 될 수 있다. 또한 경제적 문제에 의한 당뇨병 환자들의 골절 발생 증가도 향후 사회적 문제로 대두 될 수 있다.

노인인구의 증가와 더불어 급증하는 당뇨병 환자는 당뇨병 자체로 또는 당뇨병관련 합병증, 동반병태, 흡연이나 음주와 같은 위험요인이 동반되어 골절위험이 높다. 특히 2형 당뇨병이 있는 저소득 여성 노인 환자는 골다공증의 위험이 추가되어 더욱 취약하다.

2형 당뇨병 환자에서 발생하는 골절의 기전은 고혈당으로 인한 골질의 약화 및 골 강도의 감소이다. 혈당을 조절하기 위해 투여하는 약제 중 TZD는 여성에서 혈당조절의 이득보다 골절위험의 피해가 발생할 수 있어 골절위험이 높은 환자에서는 주의가 필요한 약으로 알려져 있다. 이 연구를 통해 확인한 결과 국내에서 TZD 단독 투여 처방의 사례는 드물었으며, TZD를 메트포민과 병합 투여하는 경우 메트포민과 병합하는 타 약제와 비교하여 골절 위험은 차이가 없었다.

이 연구에서 2형 당뇨병 신환자에서 메트포민 사용과 골절간의 연관성은 유의하지 않았지만, 메트포민 사용자가 인슐린을 병합 투약하는 경우 골절위험이 유의하게 증가함을 확인하였다. 기존 문헌 및 이 연구를 통해 밝혀진 골절 위험요인에 따라 다음과 같은 적절한 예방정책이 수립되어야 한다.

당뇨병 환자는 인슐린 사용시 낙상 위험에 주의해야 한다.

본 연구에서 약제선택은 골절과의 연관성에서 큰 의미가 없었으나 인슐린을 사용하는 경우 골절위험이 증가함을 확인하였다.

당뇨병 환자는 개인별로 낙상 및 골절에 대한 위험 평가가 필요하며 위험인자에 따른 중재가 필요하다.

당뇨병 환자에게 낙상 및 골절 위험을 증가시키는 약물을 처방하는 경우 사전 골절 위험 평가와 면밀한 추적 관리가 필요하다. 고위험 환자의 경우 개인별로 고관절 골절 위험을 예측하는 평가를 시행해야 한다.

특히 인슐린을 비롯하여 혈당강하제 중 TZD는 노인 여자 환자에서 골절위험을 증가시킨다는 보고가 있어 처방시 사전 교육과 추적 관리가 필수적이다.

제3절 기대효과

위험요인을 고려한 골절 예방사업으로 당뇨병 환자의 삶의 질이 향상될 수 있다.

이 연구결과를 통해 당뇨병 환자의 골절과 밀접한 요인으로 지목된 인슐린의 골절과의 연관성이 2형 당뇨병 신환자에서도 확인되었다.

위험요인별 골절 예방활동은 당뇨병 환자의 사망률을 감소시키고 골절로 인한 장애를 막아 삶의 질을 향상시킬 수 있을 것이다.

불필요한 입원 감소로 건강보험 재정을 절감할 수 있다.

골절을 겪은 당뇨병 환자의 평균 진료비는 174만원(2013년 기준)으로 파악되었다. 전반적으로 남성보다 여성의 진료비가 더 높아 여성의 골절이 더 심각함을 추정할 수 있다.

입원치료가 필요한 고관절 골절을 비롯한 당뇨병 환자의 취약 골절을 예방하는 사업이 고위험군에 대해 체계적으로 시행된다면, 불필요한 입원 감소로 건강보험 재정을 절감할 수 있을 것이다.

참고문헌

참고문헌

1. 대한당뇨병학회, 당뇨병학연구재단, 질병관리본부. Diabetes fact sheet in Korea 2012. 2012
2. 대한당뇨병학회, 당뇨병학연구재단. Diabetes fact sheet in Korea 2013. 2013
3. 대한당뇨병학회, 국민건강보험. Korean Diabetes fact sheet in Korea 2015. 2015
4. 질병관리본부. 2012년 퇴원 손상 통계. 2016
5. 통계청. 2014년 사망원인통계. 2015
6. 한국보건의료연구원. 자료연계 가능성 검토를 위한 의료기술 평가 연구-당뇨병 약제 연구를 중심으로. 2015
7. Ann V. Schwartz et al. Effects of TZD Use and Discontinuation on Fracture Rates in ACCORD Bone Study. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 4059-4066, 2015.
8. Bazelier MT et al., Use of thiazolidinediones and risk of osteoporotic fracture: disease or drugs?. *pharmacoepidemiology and drug safety* 2012; 21: 507-514.
9. Choi, H.J., Park, C., Lee, Y. et al. Risk of fractures and diabetes medications: a nationwide cohort study. *Osteoporos Int* (2016) 27: 2709. doi:10.1007/s00198-016-3595-6.
10. Christian M, Marius EK, Michael B et al. Use of Thiazolidiones and fracture risk. *Arch Intern Med*. April 28, 2008;168(8):820-825
11. Colhoun, H.M., Livingstone, S.J., Looker, H.C. et al. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia* (2012) 55: 2929. doi:10.1007/s00125-012-2668-0.
12. de Waard, E.A.C., Koster, A., Melai, T. et al. The association between glucose metabolism status, diabetes severity and a history of fractures and recent falls in participants of 50 years and older—the Maastricht Study. *Osteoporos Int* (2016) 27: 3207. doi:10.1007/s00198-016-3645-0
13. Fu, J. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and fracture risk: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci. Rep.* 6, 29104; doi: 10.1038/srep29104 (2016).
14. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, seventh edition, 2015. http://www.oedg.org/pdf/1606_IDF_Atlas_2015_UK.pdf.
15. j. h. m. driessen et al. Use of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and fracture risk compared to use of other anti-hyperglycemic drugs. *pharmacoepidemiology and drug safety* 2015; 24: 1017-1025.
16. Kate L. Lapane, Bill M. Jesdale, Catherine E. Dube et al. Sulfonylureas and risk of falls and fractures among nursing home residents with type 2 diabetes mellitus. *diabetes research and clinical practice* 109(2015) 411-419
17. Korean Diabetes Association, National Health Insurance Service. Korean Diabetes Fact Sheet 2015.

18. Korean Diabetes Association, Diabetes Fact Sheet in Korea 2016.
19. Marks R. Falls Injuries and Type 2 Diabetes: Background and Future Directions. *Austin J Endocrinol Diabetes*. 2014;1(4): 1016.
20. Martinez-Laguna, D., Tebe, C., Javaid, M.K, et al. Incident type 2 diabetes and hip fracture risk: a population-based matched cohort study. *Osteoporos Int* (2015) 26: 827. doi:10.1007/s00198-014-2986-9.
21. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of Thiazolidinediones and Fracture Risk. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):820-825. doi:10.1001/archinte.168.8.820.
22. Monami M, Cresci B, Colombini A, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care*. 2008;31(2):199-203.
23. Montagnani, A. and Gonnelli, S. (2013), Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk. *Diabetes Obes Metab*, 15: 784-791. doi:10.1111/dom.12077.
24. Natasha BK, George RB, Guillermo EU. Diabetes and Fractures — An overshadowed association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009 December ; 16(6): 435-445. doi:10.1097/MED.0b013e328331c7eb.
25. Pscherer et al. Fracture risk in patients with type 2 diabetes under different anti-diabetic treatment regimens: a retrospective database analysis in primary care. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2016;9 17-23.
26. Starup-Linde, J., Frost, M., Vestergaard, P. et al. Epidemiology of fractures in diabetes. *Calcif Tissue Int* (2016). doi:10.1007/s00223-016-0175-x
27. Tinetti ME, Han L, Lee DS et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med*. 2014 Apr;174(4):588-95. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.14764.
28. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*. 2005;48(7):1292-1299.
29. Vestergaard, P., Rejnmark, L. & Mosekilde, L. *Calcif Tissue Int* (2009) 84: 45. doi:10.1007/s00223-008-9195-5
30. Yoon K. et al., Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(1):32-9.

부 록



〈부록 1〉 골절 코드 목록

KCD 코드	코드명	부위	구분
S220	fracture of thoracic vertebra	흉부	vertebra fx
S221	multiple fracture of thoracic spine	흉부	vertebra fx
S222	fracture of sternum	흉부	non-vertebra fx
S223	fracture of rib	흉부	non-vertebra fx
S224	multiple fracture of ribs	흉부	non-vertebra fx
S225	flail chest	흉부	non-vertebra fx
S228	fracture of other parts of bony thorax	흉부	non-vertebra fx
S229	fracture of bony thorax, part unspecified	흉부	non-vertebra fx
S320	fracture of lumbar vertebra	요부	vertebra fx
S321	fracture of sacrum	요부	vertebra fx
S322	fracture of coccyx	요부	vertebra fx
S323	fracture of ilium	골반	non-vertebra fx
S324	fracture of acetabulum	골반	non-vertebra fx
S325	fracture of pubis	골반	non-vertebra fx
S327	multiple fracture of lumbar spine and pelvis	요부/골반	non-vertebra fx
S328	fracture of other and unspecified parts of lumbar spine and pelvis	요부/골반	non-vertebra fx
S42	fracture of shoulder and upper arm	상지	non-vertebra fx
S52	fracture of forearm	상지	non-vertebra fx
S62	fracture at wrist and hand level	상지	non-vertebra fx
S72	fracture of femur	대퇴골	non-vertebra fx
S82	fracture of lower leg, including ankle	하지(대퇴골제외)	non-vertebra fx
S92	fracture of foot, except ankle	하지(대퇴골제외)	non-vertebra fx
T02	fractures involving multiple body regions	다중	non-vertebra fx
T08	fracture of spine, level unspecified	척추	vertebra fx
T10	fracture of upper limb, level unspecified	상지	non-vertebra fx
T12	fracture of lower limb, level unspecified	하지	non-vertebra fx

〈부록2〉 각 요인별 골절발생 여부 분석

		골절발생 여부	
		정상(21,025)	골절(2,071)
연령	40세 이하	3588(94.37)	214(5.63)
	40~49	6027(92.78)	469(7.22)
	50~59	5460(91.37)	516(8.63)
	60~69	3905(88.19)	523(11.81)
	70세 이상	2045(85.42)	349(14.58)
성별	남자	13402(92.24)	1128(7.76)
	여자	7623(88.99)	943(11.01)
소득수준	30% 이하	4786(89.63)	554(10.37)
	30~60%	5917(91.19)	572(8.81)
	60~90%	7429(91.77)	666(8.23)
	90% 이상	2893(91.20)	279(8.80)
거주지	서울	4501(92.52)	364(7.48)
	광역시	5334(91.26)	511(8.74)
	도시	8906(90.63)	921(9.37)
	그 외	2284(89.25)	275(10.75)
일과성 뇌허혈	없음	19786(91.26)	1894(8.74)
	있음	1239(87.50)	177(12.50)
뇌졸중	없음	18262(91.47)	1703(8.53)
	있음	2763(88.25)	368(11.75)
신장질환	없음	20438(91.07)	2005(8.93)
	있음	587(89.89)	66(10.11)
고혈압	없음	6891(92.97)	521(7.03)
	있음	14134(90.12)	1550(9.88)
심장질환	없음	15181(91.92)	1334(8.08)
	있음	5844(88.80)	737(11.20)
골다공증	없음	17704(92.50)	1436(7.50)
	있음	3321(83.95)	635(16.05)
치매	없음	20382(91.38)	1922(8.62)
	있음	643(81.19)	149(18.81)
메트포민	없음	13898(90.38)	1479(9.62)
	있음	7127(92.33)	592(7.67)
인슐린	비투약	13764(92.13)	1175(7.87)
	투약	7261(89.02)	896(10.98)
스타틴제	비복용	9696(91.51)	899(8.49)
	복용	11329(90.62)	1172(9.38)
호르몬제	비복용	20479(91.03)	2017(8.97)
	복용	546(91.00)	54(9.00)
스테로이드제	비복용	8459(91.54)	782(8.46)
	복용	12566(90.07)	1289(9.30)
골다공증치료제	비복용	20658(91.18)	1998(8.82)
	복용	367(83.41)	73(16.59)

〈부록 3〉 연령별 하위분석

40세 미만		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	0.861	0.583	1.273	0.4531
약제 순응도	20~49%/20% 미만	1.004	0.623	1.616	0.9880
	50~79%/20% 미만	1.389	0.835	2.309	0.2053

40~49세		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	1.146	0.905	1.452	0.2570
약제 순응도	20~49%/20% 미만	0.920	0.682	1.241	0.5832
	50~79%/20% 미만	1.181	0.869	1.606	0.2878

50~59세		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	0.965	0.768	1.212	0.7596
약제 순응도	20~49%/20% 미만	0.859	0.647	1.140	0.2919
	50~79%/20% 미만	0.898	0.673	1.198	0.4630

60~69세		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	0.845	0.658	1.086	0.1891
약제 순응도	20~49%/20% 미만	0.951	0.699	1.294	0.751
	50~79%/20% 미만	1.054	0.779	1.427	0.7311

70세 이상		다변량 분석			
Parameter	해당위험/기저위험	HR	95%CI		p-value
메트포민	복용/비복용	0.853	0.599	1.215	0.3789
약제 순응도	20~49%/20% 미만	0.888	0.587	1.345	0.5757
	50~79%/20% 미만	1.531	1.014	2.310	0.0425

〈부록 4〉 인슐린 비투약군의 골다공증 여부에 따른 하위분석

Parameter	골다공증 없는 군		다변량 분석		
	해당위험/기저위험	HR	95%CI	p-value	
메트포민	복용/비복용	0.994	0.864	1.144	0.9370
약제 순응도	20~49%/20% 미만	0.901	0.759	1.071	0.2369
	50~79%/20% 미만	1.002	0.839	1.198	0.9788

Parameter	골다공증 있는 군		다변량 분석		
	해당위험/기저위험	HR	95%CI	p-value	
메트포민	복용/비복용	0.823	0.650	1.041	0.1033
약제 순응도	20~49%/20% 미만	1.041	0.772	1.403	0.7940
	50~79%/20% 미만	1.486	1.113	1.984	0.0072

* 보정변수 : 성별, 소득수준, 거주지, TIA, 뇌졸중, 신장질환, 고혈압, 심장질환, 골다공증, 치매, 스타틴제, 호르몬제, 스테로이드제, 골다공증치료제

연구보고서 2016-20-026

2형 당뇨병 환자에서 메트포민과 비메트포민 사용자의 골절 발생 차이

발행일 2016년 12월 31일
발행인 강중구
편집인 장호열
발행처 국민건강보험공단 일산병원 연구소
주소 경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전화 031) 900-6982 ~ 6987
팩스 031) 900-6999
인쇄처 지성프린팅 (02-2278-2493)

〈비매품〉