



Roadmap to final diagnosis

1일 전부터 시작된 복통과 구토로 내원한 33세 남자

건국대학교 의과대학 건국대학교병원 내분비대사내과

최종한

A 33-Year-Old Man Presented with Abdominal Pain and Vomiting Starting a Day Ago

Jong Han Choi

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

(Korean J Med 2023;98:289-293)

증례: 33세 남자가 1일 전부터 시작된 복통과 구토로 응급실을 내원하였다. 내원 시 활력징후는 혈압 127/84 mmHg, 맥박 118회/분, 호흡 20회/분, 체온 37.1°C였다. 과거력상 3년 전 급성 췌장염 병력이 있었고, 3일 전 당뇨병을 진단받고 메트포르민(metformin) 1,000 mg, 엠파글리플로진(empagliflozin) 10 mg을 복용하기 시작하였다. 내원 당시 음주 상태는 아니었고 평소에도 음주는 하지 않는다고 하였다. 하루 0.5갑, 약 10년 정도의 현재 흡연자였다. 키는 170 cm, 체중 90 kg (평소 몸무게는 95 kg 정도이나 최근에 체중 감소)이었다. 3일 전에 당뇨병을 처음 진단받아 아직 식사는 평소와 다름없이 하루 세 번 하였고 운동도 특별히 하지는 않았다. 내원 당시 외상력은 없었으며 감염을 의심할 만한 증상이나 징후는 없었다. 혈액 검사에서 백혈구 11,520/ μ L, 헤모글로빈 16.0 g/dL, 혈소판 384,000/ μ L였고, 당화혈색소 12.4%, 혈장 포도당 농도 132 mg/dL, C-반응단백 0.33 mg/dL, 총 단백 8.4 g/dL, 알부민 5.0 g/dL, 혈청 크레아티닌 0.93 mg/dL, 혈액요소질소 13.4 mg/dL, 혈청 칼슘 8.8 mg/dL, 혈청 인 3.0 mg/dL, 나트륨 136 mmol/L, 염소 103 mmol/L, 칼륨 4.0 mmol/L, 요산 12.4 mg/dL, 혈청 아밀라아제 22 U/L, 리파아제 15 U/L였다. 동맥혈가스 분석 결과 pH 7.13, 이산화탄소분압(PCO₂) 18.0 mmHg, 산소분압(PO₂) 128.0 mmHg, 중탄산염 6.0 mmol/L, 염기 과잉(base excess) -21.0 mmol/L로 높은 음이온 차이 대사산증을 보였다. 혈청 젖산 농도는 1.00 mmol/L로

Received: 2023. 11. 8

Revised: 2023. 11. 20

Accepted: 2023. 11. 22

Correspondence to Jong Han Choi, M.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea

Tel: +82-2-2030-7536, E-mail: mfsily@naver.com

Copyright © 2023 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

높지 않았으나, 소변 케톤은 4+ (≥ 175 mg/dL)였다. 비록 혈당은 정상 혈당보다 약간 높았으나 최근에 전신 쇠약과 체중 감소가 있었고 당화혈색소가 12.4%로 매우 높았던 점, 최근 당뇨병을 진단받고 엠파글리플로진을 복용하기 시작하였던 점 등을 종합할 때, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2)억제제에 의한 정상혈당-당뇨병케토산증(euglycemic diabetic ketoacidosis)으로 판단하였다. 이에 대한 치료로 금식을 유지하면서 인슐린 정맥 주사와 함께 균형결정질 용액 및 포도당 수액 요법을 수행하였다.

본 론

SGLT-2억제제에 의한 정상혈당-당뇨병케토산증의 임상적 중요성

SGLT-2억제제는 2010년대 중반부터 사용되기 시작한 최신의 경구혈당강하제로 다른 혈당강하제들과는 달리 인슐린의 작용과는 완전히 독립적인 기전으로 혈당 강하 효과를 나타낸다. 일반적으로 신장의 사구체를 통해 여과된 포도당과 나트륨은 신장의 근위세뇨관에 있는 SGLT-2를 통해 90%가 재흡수된다. SGLT-2억제제는 이 SGLT-2를 통하여 소변의 포도당이 혈액으로 재흡수되는 것을 억제하여 혈당을 낮춘다[1]. SGLT-2억제제는 이러한 혈당 강하 효과 이외에도 저혈당 위험이 거의 없다는 장점이 있으며, 열량 손실로 인한 체중 감소 효과, 나트륨 배출로 인한 약간의 혈압 감소 효과도 있다[2,3]. 또한 일부 약제들은 임상시험을 통해 심혈관 질환 및 만성 신장 질환에 대한 임상적 이득까지 입증되면서 2형당뇨병 환자의 약물 치료에 있어 핵심적인 약제가 되었으며[3,4] 심부전과 만성 신장 질환에 대한 일차 치료제로도 권고되고 있어 앞으로 그 사용이 더욱 증가할 것으로 기대되고 있다[5,6]. 그러나 이러한 많은 장점과 폭넓은 임상적인 적응증에도 불구하고 SGLT-2억제제는 보다 흔한 비요생식기계 감염의 부작용과 함께 본 증례와 같이 매우 드물지만 심각한 수 있는 정상혈당-당뇨병케토산증을 발생시킬 수 있어 사용에 주의가 필요하다.

SGLT-2억제제에 의한 정상혈당-당뇨병케토산증의 발생 위험과 기전

임상시험 결과들을 보면 2형당뇨병 환자들에서 SGLT-2억제제에 의한 당뇨병케토산증의 절대적인 발생 위험은 0.1-0.3% 수준으로 매우 낮다[7]. 하지만 이러한 무작위 대조 연구 및 다양한 코호트 연구들에 대한 최근의 메타분석 결과들에서

SGLT-2억제제를 복용한 환자가 위약 또는 다른 혈당강하제를 사용한 환자에 비해 당뇨병케토산증의 위험이 약 2배 정도 증가하는 것으로 나타났다[8,9]. SGLT-2억제제가 당뇨병케토산증을 발생시키는 기전에 대해 아직 충분히 이해되지는 않았지만 다음과 같은 2가지 기전이 주로 제시되고 있다. SGLT-2억제제는 신장을 통해 포도당을 배설시켜 혈당은 감소하지만, 이에 따르는 혈중 인슐린 농도 감소는 지방 분해와 지방산의 베타산화를 촉진시켜 혈중 케톤 농도를 상승시킬 수 있다[10]. 또한 SGLT-2억제제에 의해 증가된 신장에서의 포도당과 나트륨의 배설은 신장의 케톤 재흡수를 증가시켜 혈중 케톤 농도가 더욱 상승할 수 있다[11]. 이를 통해 SGLT-2억제제에 의한 당뇨병케토산증은 혈중 포도당 농도는 정상이거나 약간만 높을 수 있지만 케토산증을 회복시키기 위해서는 혈당이 매우 높은 일반적인 당뇨병케토산증과 마찬가지로 인슐린의 작용이 필수적임을 이해할 수 있다.

SGLT-2억제제에 의한 정상혈당-당뇨병케토산증의 진단과 치료

SGLT-2억제제에 의한 정상혈당-당뇨병케토산증의 진단은 일반적인 당뇨병케토산증의 진단과 거의 동일하다. 하지만 앞서 언급한 바와 같이 혈당에 있어서는 일반적인 당뇨병케토산증과는 달리 정상 혈당 또는 경미한 고혈당을 보이는 경우가 많아 진단이 지연될 우려가 있으므로 각별한 주의를 요한다[12]. 이에 따라 개정된 2023년 대한당뇨병학회 진료 지침에서는 SGLT-2억제제를 사용 중인 환자의 전신 상태가 불량한 경우에는 고혈당 상태가 아니라고 하더라도 당뇨병케토산증 가능성을 고려해야 한다고 권고하고 있다[4]. 따라서 SGLT-2억제제를 사용 중인 2형당뇨병 환자가 기력 저하 및 복통, 오심, 구토 등의 증상을 호소하는 경우에는 정상 혈당 또는 경미한 고혈당(일반적으로 < 200 mg/dL)이라고 하더라도 당뇨병케토산증 가능성을 고려하여 동맥혈 pH, 혈청 중탄산염, 소변 또는 혈장케톤, 음이온 차이 등을 검사하여

환자의 산-염기 상태를 평가하여야 한다. 정상혈당-당뇨병케토산증은 1) 혈장포도당 농도 200 mg/dL 미만이고, 2) 케톤혈증이 있으면서, 3) 동맥혈 pH < 7.3 또는 혈청 중탄산염 ≤ 18 mmol/L 또는 음이온 차이 > 10 중 하나 이상을 만족하는 경우에 진단할 수 있다[13].

SGLT-2억제제를 사용하는 환자 이외에도 임신부나 장기간의 금식, 알코올 남용이나 간기능 저하로 포도당신생성 저하가 있는 환자에서도 정상혈당-당뇨병케토산증이 발생할 수 있으므로 이에 대한 감별이 필요하다[14]. 치료 역시 일반적인 당뇨병케토산증에 준하여 이루어져야 한다. 즉 충분한 수액 치료와 함께 혈당이 높지 않더라도 인슐린 정맥 주입이 함께 이루어져야 한다는 점을 반드시 기억해야 한다. 하지만 정상 혈당인 경우에는 초기부터 인슐린과 함께 포도당이 포함된 수액을 동시에 투여하는 것을 고려해야 한다[15,16].

증례 환자의 입원 및 외래에서의 경과

증례 환자는 수액 요법 및 인슐린 정맥 주사 후 증상이 모두 호전되었고 pH도 빠르게 정상화되었다. 입원 중 시행한 복부 전산화단층촬영 및 위내시경 검사에서도 복통과 구토의 다른 원인은 확인되지 않았다. 식사를 시작하면서 다회 피하 인슐린 주사(multiple subcutaneous insulin injection)로 혈당 강하 치료를 변경하였고 혈당 조절이 양호하고 인슐린 주사에 대한 환자의 순응도도 좋아 퇴원하였다. 2개월 후 내원한 외래에서 철저한 식사 조절 및 운동 요법으로 혈당 조절 상태가 많이 개선되었고, 기저 인슐린 10단위, 식전 인슐린 3-4단위 정도에서 자기 혈당 기록은 공복 혈당 90-110 mg/dL, 식후 혈당은 180 mg/dL 정도로 잘 조절되었다. 내원 당시 시행한 공복 혈장혈당 101 mg/dL, C-peptide 1.57 ng/mL, 당화혈색소 6.8%였고, anti-glutamic acid decarboxylase antibody (anti-GAD Ab) 0.35 U/mL (참고치 0-1.0 U/mL)였다. 이후 인슐린은 모두 중단하고 메트포르민 500 mg 하루 2회와 리나글립틴(linagliptin) 5 mg으로 변경하였음에도 2개월 후 당화혈색소 6.4%로 혈당 조절 목표에 도달하였다. 당시 체중 86 kg, 체질량지수 29.4 kg/m²로 환자가 추가적인 체중 감량을 원하였고, 소변 알부민/크레아티닌 비가 234.5 mg/g, 3개월 후에도 194.5 mg/g으로 지속적인 알부민뇨 소견을 보이는 점을 고려하여 이전 SGLT-2억제제에 의한 당뇨병케토산증의 재발 위험에도 불구하고 충분한 설명과 동의 후에 리나글립틴 5 mg을 다파글리플로진(dapagliflozin) 10 mg으로 변경하

였다. 재발 위험을 줄이기 위해 장시간의 금식이나 과도한 저탄수화물 식사 또는 음주를 피하도록 하고, 심한 식욕 부진과 메스꺼움, 구토 및 복통 및 위약감 등의 증상이 재발하였을 경우에는 즉시 약제를 중단하고 응급실로 내원하도록 교육하였다. 이후 당뇨병케토산증의 재발 없이 추가적인 체중 감소 효과와 함께 소변 알부민/크레아티닌 비 82.3 mg/g으로 감소하는 소견을 보였다. 현재 메트포르민 500 mg, 다파글리플로진 10 mg의 고정용량복합제를 복용하면서 체중 78 kg, 당화혈색소 5.9%로 혈당 조절 목표 내로 유지 중에 있다.

당뇨병케토산증 예방을 위해 SGLT-2억제제 처방에 있어 주의할 점

증례 환자는 급성 췌장염의 병력이 있고 당뇨병 진단 시에 당화혈색소 12.4%로 혈당이 매우 높았으며 목마름 증상과 함께 최근 5 kg의 체중 감소가 동반되어 인슐린의 상대적 부족 가능성이 높은 환자로 SGLT-2억제제에 의한 당뇨병케토산증 발생에 대한 다수의 위험인자가 있어 주의가 필요하다. 당뇨병케토산증과 같은 심각한 합병증으로 중환자실 치료까지 경험하게 되면 나중에는 문제가 없더라도 약제를 다시 사용하는 것이 매우 어려우므로 이러한 상황에서 SGLT-2억제제를 사용하는 것은 지양해야 한다. 따라서 표 1과 같이 SGLT-2억제제에 의한 당뇨병케토산증의 위험인자가 있는 경우에는 먼저 위험인자를 교정하고, 인슐린을 포함한 다른

Table 1. Risk factors of euglycemic diabetic ketoacidosis by SGLT-2 inhibitors

- Relative or absolute insulin deficiency
- Type 1 diabetes mellitus
- Insulin dose reduction or insulin pump failure
- Anorexia, vomiting, gastroparesis
- Prolonged fasting
- Severe dehydration
- Very low-carbohydrate or ketogenic diet
- Severe infection or sepsis
- Severe physical stress or trauma
- Major operation
- Bariatric surgery
- Acute pancreatitis
- Alcohol use disorder
- Chronic liver disease
- Pregnant women

SGLT-2, sodium-glucose cotransporter 2.

약제로 혈당을 충분히 조절하고 난 후에 SGLT-2억제제 사용을 고려하도록 한다[13]. 또한 이미 SGLT-2억제제를 사용하고 있는 환자에서도 이러한 위험인자가 새롭게 발생한 경우나 수술 전후 시기에도 주의가 필요하다. 이러한 경우 일시적으로 SGLT-2억제제를 중단하거나 다른 약제로의 변경을 고려하고[15,16], 정규 수술이 예정되어 있는 환자의 경우에도 수술 3일 전 SGLT-2억제제를 중단하도록 한다[17]. 어투글리플로진(ertugliflozin)은 수술 4일 전 중단한다. 이러한 위험인자가 없더라도 SGLT-2억제제를 복용한 후에 심한 식욕 부진과 메스꺼움, 구토 및 위약감과 기면 증상이 나타나는 경우에는 약제를 중단하고 내원하도록 교육한다[18].

결 론

SGLT-2억제제는 혈당 강하 효과를 넘어 체중 감소의 이득과 심혈관 질환, 신장 질환에 대한 우수한 이득으로 인하여 그 역할이 확대되고 처방도 빠르게 증가하고 있다. 따라서 이 약제의 부작용 가능성을 줄이고 보다 안전한 사용을 위하여 적절한 시점에서의 처방과 환자들에 대한 교육이 필요하다. 특히 인슐린 사용이 필요한 심한 고혈당 환자에서는 처방하는 데 각별히 주의가 필요하다. 또한 사용 후에 복통, 오심, 구토 등의 증상 발생 시에는 즉시 약제를 중단하고 내원하도록 교육해야 한다. SGLT-2억제제를 복용하고 있는 당뇨병 환자의 전신 상태가 좋지 않다면 혈당이 높지 않더라도 반드시 정상혈당-당뇨병케토산증 가능성을 고려하여 진단 검사를 시행하고, 당뇨병케토산증에 준하여 적절한 수액 요법 및 인슐린 치료를 시행해야 한다. 또한 급성 감염이나 외상, 대수술과 같은 급성 스트레스 상태에서도 당뇨병케토산증 가능성이 증가할 수 있으므로, 이런 경우에는 SGLT-2억제제를 중단하고 다른 약제를 사용하여 혈당 조절을 시행하는 것을 고려해야 한다.

중심 단어: SGLT-2억제제; 당뇨병케토산증; 인슐린

Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors are expanding their role beyond the glucose-lowering effects to include reducing body weight and managing the risk of cardiovascular and renal diseases. Accordingly, the number of people with type 2 diabetes using these medications is rapidly increasing. To minimize the potential side effects and ensure

safer use, it's essential to time prescriptions correctly and educate patients thoroughly. Special caution is required when prescribing to patients with symptomatic and severe hyperglycemia who require insulin. Patients should be instructed to discontinue the medication immediately if they experience symptoms like abdominal pain, nausea, or vomiting. Moreover, if a patient taking SGLT-2 inhibitors is in poor general condition, diagnostic tests for euglycemic diabetic ketoacidosis should be performed, even if the blood glucose levels are not elevated. In such cases, prompt fluid resuscitation and intravenous insulin treatment should be initiated. Additionally, the risk of diabetic ketoacidosis may increase under acute stress conditions such as severe infections, trauma, or major surgery. Therefore, it may be necessary to discontinue SGLT-2 inhibitors and switch to other medications for blood glucose management in these situations.

Keywords: Sodium-glucose transporter 2 inhibitors; Diabetic ketoacidosis; Insulin

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Writing-original draft, review & editing: Jong Han Choi.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. Bell RM, Yellon DM. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection. *Lancet Diabetes*

- Endocrinol 2018;6:435-437.
2. Muskiet MHA, van Bommel EJ, van Raalte DH. Antihypertensive effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:188-189.
 3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46 Suppl 1:S140-S157.
 4. Choi JH, Lee KA, Moon JH, et al. 2023 clinical practice guidelines for diabetes mellitus of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metab J* 2023;47:575-594.
 5. Youn JC, Kim D, Cho JY, et al. Korean Society of Heart Failure guidelines for the management of heart failure: treatment. *Int J Heart Fail* 2023;5:66-81.
 6. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: synopsis of the KDIGO 2022 clinical practice guideline update. *Ann Intern Med* 2023;176:381-387.
 7. Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376:2300-2302.
 8. Colacci M, Fralick J, Odutayo A, Fralick M. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of diabetic ketoacidosis among adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Can J Diabetes* 2022;46:10-15.e2.
 9. Liu J, Li L, Li S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1619-1627.
 10. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Investig* 2016;7:135-138.
 11. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2849-2852.
 12. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a review. *Curr Diabetes Rev* 2017;13:315-321.
 13. Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2023;11:e003666.
 14. Dhatariya KK, Umpierrez GE. Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:321-323.
 15. Jhaveri U, Vardesh D. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and euglycaemic diabetic ketoacidosis in the peri-operative period: case report. *Cureus* 2019;11:e5455.
 16. Bamgboye AO, Oni IO, Collier A. Predisposing factors for the development of diabetic ketoacidosis with lower than anticipated glucose levels in type 2 diabetes patients on SGLT2-inhibitors: a review. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77:651-657.
 17. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 16. Diabetes care in the hospital: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46 Suppl 1:S267-S278.
 18. Dhatariya KK; Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. The management of diabetic ketoacidosis in adults-an updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care. *Diabet Med* 2022;39:e14788.