

케톤산증 경향 제2형 당뇨병 (Ketosis-Prone Type 2 Diabetes): 병태생리, 임상적 특징 및 포괄적 관리 전략에 관한 심층 보고서

1. 서론: 당뇨병 분류의 패러다임 전환과 케톤산증 경향 당뇨병의 대두

당뇨병학(Diabetology) 분야에서 전통적인 분류 체계는 수십 년간 이분법적 모델에 의존해 왔다. 즉, 자가면역 기전에 의한 췌장 베타세포(β -cell)의 절대적 파괴를 특징으로 하며 생존을 위해 외인성 인슐린이 필수적인 제1형 당뇨병(T1DM)과, 인슐린 저항성을 주된 병태생리로 하며 상대적 인슐린 결핍을 보이는 제2형 당뇨병(T2DM)이 그것이다. 그러나 임상 현장에서는 이러한 고전적 분류로는 설명되지 않는 비정형적(atypical) 증례들이 지속적으로 보고되어 왔다. 특히 1980년대 중반, 미국 뉴욕의 플랫부시(Flatbush) 지역에 거주하는 아프리카계 미국인 젊은 환자들에서 당뇨병성 케톤산증(Diabetic Ketoacidosis, DKA)이라는 제1형 당뇨병의 전형적인 급성 합병증으로 발병하였으나, 이후 놀랍게도 인슐린 분비능이 회복되어 인슐린 치료를 중단하고도 장기간 관해(remission)를 유지하는 임상 양상이 보고되었다.¹

초기에 "플랫부시 당뇨병(Flatbush Diabetes)"으로 명명되었던 이 증후군은 이후 "제1.5형 당뇨병", "비정형 당뇨병(Atypical Diabetes)", "특발성 제1형 당뇨병(Idiopathic Type 1 Diabetes)" 등 다양한 용어로 혼용되어 불리다가, 현재는 그 병태생리적 특성을 가장 잘 반영하는 **케톤산증 경향 당뇨병(Ketosis-Prone Diabetes, KPD)** 또는 케톤산증 경향 제2형 당뇨병(Ketosis-Prone Type 2 Diabetes, KPT2D)으로 통칭되고 있다.³

KPD는 단순히 드문 증례 보고에 그치지 않고, 사하라 이남 아프리카, 히스패닉 계열, 그리고 최근에는 한국, 중국, 일본을 포함한 아시아 인구에서도 유병률이 증가하고 있어 전 세계적인 보건학적 중요성을 갖는다.⁵ 이 질환의 가장 핵심적인 특징은 '가역적인 베타세포 기능 부전(Reversible β -cell Dysfunction)'이다. 진단 초기에는 극심한 고혈당과 인슐린 결핍으로 인해 생명을 위협하는 DKA 상태에 빠지지만, 적절한 초기 치료를 통해 포도당 독성(Glucotoxicity)이 해소되면 베타세포의 기능이 회복된다는 점은 임상 의에게 진단적 혼란과 치료적 기회를 동시에 제공한다.⁷

본 보고서는 전문의 수준의 진료에 필요한 KPD의 최신 지견을 망라한다. 구체적으로 KPD의 유전적·분자생물학적 병태생리, A β 분류 체계에 기반한 정밀한 진단 접근, 특히 한국인 환자에서 감별이 중요한 전격성 제1형 당뇨병(Fulminant T1DM)과의 임상적 차이점, 그리고 급성기부터 장기 관해 유지에 이르는 단계별 치료 전략 및 최신 약물 요법(SGLT2 억제제의 위험성과 GLP-1 수용체 작용제의 이점 포함)을 심층적으로 분석한다.

2. 역학 및 인구통계학적 특성 (Epidemiology and Demographics)

2.1 글로벌 발생 현황 및 인종적 다양성

KPD의 발생 양상은 인종과 지역에 따라 뚜렷한 차이를 보이면서도, 동시에 전 세계적으로 보편화되는 경향을 보이고 있다. 초기 연구들은 이 질환이 주로 아프리카계 미국인이나 사하라 이남 아프리카 출신 인구에 국한된 것으로 간주하였으나, 지난 20년간의 역학 데이터는 이러한 인종적 경계가 허물어지고 있음을 보여준다.

- **아프리카계 및 히스패닉 인구:** 미국 내 연구에 따르면, 아프리카계 미국인과 히스패닉계 인구에서 DKA로 내원하는 성인 환자의 상당수가 KPD의 임상 양상을 보인다. 이들 집단에서는 전형적인 제2형 당뇨병의 표현형(비만, 강한 가족력)을 가지면서도 급성 케톤산증을 겪는 비율이 높다.⁹
- **아시아 인구 (동아시아 중심):** 최근 한국, 중국, 일본 등 동아시아 국가에서의 KPD 보고가 급증하고 있다.
 - **중국:** 대규모 도시 병원 기반 연구에서 35세 이하의 젊은 당뇨병 발병 환자 중 약 7.6%가 KPD로 분류되었으며, 또 다른 연구에서는 신규 진단 제2형 당뇨병 환자의 23.16%가 케톤산증을 동반한 형태로 발병(Ketosis-Onset)한다고 보고되었다.⁶ 이는 서구 사회에 비해 결코 낮지 않은 유병률이며, 아시아인의 당뇨병 병태생리가 서구인과 다를 수 있음을 시사한다.
 - **한국:** 한국인 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구들에서도 자가항체 음성이면서 케톤산증으로 내원한 후 인슐린을 중단하게 되는 증례들이 다수 보고되고 있다. 특히 한국인 KPD 환자는 서구의 전형적인 '플랫부시' 환자군(고도 비만)에 비해 상대적으로 체질량지수(BMI)가 낮거나 과체중 수준인 경우가 많아, 비만도만으로 KPD를 배제해서는 안 된다는 점이 중요하다.⁵

2.2 성별 및 연령 분포

전형적인 KPD 환자의 인구통계학적 프로파일은 제1형 및 제2형 당뇨병 환자와 구별되는 특징을 가진다.

- **성별:** 남성에서 압도적으로 높은 유병률을 보인다. 여러 코호트 연구에서 남녀 비율은 약 2:1에서 3:1에 달하며, 중국의 한 연구에서는 남성 대 여성의 비율이 8:1까지 보고되기도 했다.² 이러한 성차(sexual dimorphism)의 원인은 아직 명확히 규명되지 않았으나, 남성에서의 내장 지방 분포 및 인슐린 저항성 패턴, 그리고 호르몬적 차이가 기여할 것으로 추정된다.
- **연령:** 발병 연령은 주로 30대 중반에서 50대 사이의 중년층에 집중되어 있다.⁴ 이는 소아청소년기에 주로 발병하는 제1형 당뇨병이나, 고령에서 발병률이 높아지는 전형적인 제2형 당뇨병과 구별되는 지점이다. 그러나 최근에는 소아청소년 비만의 증가와 함께 10대 KPD 환자의 보고도 늘어나고 있어 연령 스펙트럼이 넓어지고 있다.¹²

2.3 가족력 및 유전적 소인

KPD 환자는 제2형 당뇨병의 강력한 가족력을 가진다. 연구에 따르면 KPD 환자의 직계 가족 중 당뇨병 환자가 있을 확률은 매우 높으며, 이는 이 질환이 다인자적 유전(polygenic inheritance) 패턴을 따르는 제2형 당뇨병의 아형임을 강력히 시사한다.³

3. 병태생리 (Pathophysiology)

KPD, 특히 가장 흔한 임상형인 '자가항체 음성, 베타세포 기능 보존형(A-β+)'의 병태생리는 매우 역동적이다. 이 질환의 핵심 미스터리는 "왜 제2형 당뇨병의 표현형을 가진 환자가 갑작스럽게 제1형 당뇨병 수준의 인슐린 결핍(DKA)을 겪으며, 어떻게 단기간 내에 그 기능이 회복되는가?"에 있다. 이를 설명하기 위해 포도당 독성, 지질 독성, 산화 스트레스, 그리고 유전적 취약성 간의 복잡한 상호작용이 제시되고 있다.

3.1 포도당 독성(Glucotoxicity)과 베타세포의 기절(Stunning)

KPD의 가장 특징적인 병태생리는 급성 고혈당에 의한 일시적이고 가역적인 베타세포 기능 마비이다. 이를 포도당 독성(Glucotoxicity)이라 한다.

- **기전:** 만성적이고 심각한 고혈당 상태는 췌장 베타세포 내에서 인슐린 유전자(Insulin gene)의 전사 조절 인자인 PDX-1과 MafA의 발현을 억제한다.¹⁴ 또한 고혈당은 인슐린 분비 과립의 이동과 세포외 방출(exocytosis) 기전을 손상시킨다. KPD 환자의 베타세포는 이러한 포도당 독성에 유난히 취약한(hypersensitive) 특성을 보인다.
- **탈감작(Desensitization):** 고혈당에 지속적으로 노출된 베타세포는 포도당 자극에 대한 인슐린 분비 반응이 소실되는 '탈감작' 상태에 빠진다. 이는 베타세포가 파괴된 것이 아니라 기능적으로 '기절(stunned)'하거나 '휴면(resting)' 상태에 들어간 것으로 해석된다. 따라서 인슐린 집중 치료를 통해 혈당을 정상화시키면, 포도당 독성이 해소되면서 베타세포가 다시 깨어나 인슐린을 분비하기 시작한다.⁷

3.2 산화 스트레스(Oxidative Stress)와 항산화 방어 기전의 결함

최근 연구들은 KPD 환자의 베타세포가 산화 스트레스에 대한 방어 기전이 취약하다는 점을 강조하고 있다.

- **ROS 생성 과다:** 고혈당과 고지혈증은 미토콘드리아 내 전자 전달계의 과부하를 유발하여 활성산소종(Reactive Oxygen Species, ROS)의 생성을 급격히 증가시킨다.
- **항산화 효소 결핍:** 베타세포는 본래 다른 조직에 비해 카탈라아제(Catalase), 글루타치온 퍼옥시다아제(Glutathione Peroxidase) 등의 항산화 효소 발현이 낮아 산화 스트레스에 취약하다. KPD 환자군에서는 특히 G6PD(Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase) 효소의 결핍이나 기능 저하가 보고된 바 있는데, 이는 NADPH 생성을 감소시켜 세포 내 항산화 능력을 떨어뜨린다.¹⁶
- **Nrf2 경로의 장애:** 전사 인자인 Nrf2는 산화 스트레스 상황에서 항산화 유전자의 발현을 유도하는 핵심 조절자이다. KPD의 병태생리 모델에서 Nrf2 경로의 활성화 장애가 베타세포의 가역적 손상에 기여할 수 있음이 제시되고 있다.¹⁷ 즉, 급성 스트레스 상황에서 베타세포를 보호해야 할 분자적 방패가 작동하지 않아 급격한 기능 부전에 빠지게 되는 것이다.

3.3 지질 독성(Lipotoxicity)과 대사 유연성 장애

KPD 환자는 전형적인 제2형 당뇨병 환자보다 더 심각한 지질 대사 이상을 보인다. 높은 중성지방(Triglyceride)과 유리지방산(Free Fatty Acid, FFA) 수치는 '지질 독성'을 유발하여 베타세포 사멸(apoptosis)을 유도하고 인슐린 저항성을 악화시킨다.¹¹ 그러나 흥미롭게도 일부 연구에서 유리지방산의 인위적인 주입이 KPD 환자에서 추가적인 케톤증을 유발하지 않는다는 결과가 있어, 지질 독성 단독보다는 고혈당과 결합된 '당-지질 독성(Glucolipotoxicity)'이 주된 병인으로 작용하는 것으로 보인다.²⁰

3.4 유전적 배경: 다인자적 소인

KPD는 단일 유전자 질환은 아니지만, 특정 유전자 변이가 발병 위험을 높이는 것으로 밝혀졌다.

- **자가면역 유전자의 부재:** 제1형 당뇨병과 달리, KPD(A- β +) 환자는 HLA Class II (DR3, DR4)와 같은 자가면역 감수성 유전자와의 연관성이 없다. 이는 이 질환이 자가면역 질환이 아님을 유전학적으로 뒷받침한다.⁴
- **PAX4 유전자 변이:** 서아프리카계 KPD 환자군을 대상으로 한 연구에서 **PAX4 유전자의 Arg133Trp (R133W)** 변이가 발견되었다. PAX4는 베타세포의 발생과 분화, 생존에 필수적인 전사 인자이다. 이 변이는 베타세포의 기능적 예비능을 감소시키고 세포 사멸에 대한 취약성을 증가시켜, 대사 스트레스 상황에서 급격한 베타세포 부전을 유발하는 소인(predisposition)으로 작용한다.¹⁴
- **기타 유전자:** HNF-1 α , PDX1 등의 유전자 변이도 일부 환자에서 발견되나, 이는 KPD의 유전적 배경이 매우 이질적임을 시사한다.²³

4. A β 분류 체계와 임상적 아형 (The A β Classification System)

KPD 환자군의 이질성을 체계적으로 분류하고 예후를 예측하기 위해 **A β 분류 체계**가 도입되었다. 이 시스템은 베일러 의과대학(Baylor College of Medicine) 연구진에 의해 제안되었으며, 자가면역(Autoimmunity, A)의 유무와 베타세포 기능(β -cell function)의 보존 여부를 기준으로 환자를 4가지 아형으로 분류한다.³

이 분류 체계는 DKA로 내원한 환자가 향후 인슐린 치료를 중단할 수 있을지(insulin independence)를 예측하는 데 있어 99.4%의 민감도와 95.9%의 특이도를 보이는 매우 강력한 임상 도구이다.³

4.1 분류 기준

- **A (Autoimmunity):** GAD65, IA-2, ZnT8, Insulin Autoantibody 중 하나라도 양성이면 A+, 모두 음성이면 A-.
- **β (Beta-cell function):** 공복 C-peptide > 1.0 ng/mL (0.33 nmol/L) 또는 글루카곤 자극 후 C-peptide > 1.5 ng/mL (0.5 nmol/L)이면 β +, 그 미만이면 β -. (단, DKA 해결 후 안정화된 상태에서 측정해야 함).⁴

4.2 4가지 아형의 특징 비교

아형	빈도	자가면역 (A)	베타세포 기능 (β)	임상적 특징 및 예후 (Clinical Characteristics & Prognosis)
A+β-	흔함	양성 (+)	결핍 (-)	전형적인 제1형 당뇨병 (Type 1A). 자가면역 기전에 의한 영구적인 베타세포 파괴가 특징이다. HLA 유전자와 연관성이 높으며, 평생 인슐린 치료가 필수적이다.
A-β-	드물	음성 (-)	결핍 (-)	특발성 제1형 당뇨병 (Type 1B). 자가항체는 없으나 인슐린 분비능이 심각하게 저하되어 있다. 유전적 소인이 강하고 인슐린 의존성이 높다. 일부 연구에서는 단일 유전자 당뇨병과의 감별이 필요함을 시사한다.
A+β+	다양함	양성 (+)	보존 (+)	잠복성 자가면역 당뇨병 (LADA) 유사형. 초기에는 베타세포 기능이 보존되어 인슐린 중단이 가능할 수 있으나, 시간이 지남에 따라 자가면역 공격으로 인해 결국 인슐린 의존형으로 진행한다. '천천히 진행되는 제1형 당뇨병'으로 볼 수 있다.
A-β+	KPD	음성 (-)	보존 (+)	케톤산증 경향 제2형 당뇨병 (KPT2D). 본 보고서의 핵심 대상군. DKA로 발병하지만 급성기 이후 베타세포 기능이 회복된다. 장기적인 인슐린 중단 및 관해(remission) 가능성이 가장 높다.

본 보고서에서 논의하는 '케톤산증 경향 제2형 당뇨병'은 주로 **A- β +** 그룹을 지칭한다. 이 그룹은 임상적으로 제2형 당뇨병의 특성(비만, 인슐린 저항성)을 공유하면서도 일시적인 베타세포 부전을 겪는 환자들이다.⁷

5. 임상 증상 및 진단적 접근 (Clinical Presentation and Diagnosis)

5.1 임상 양상

A-β+ KPD 환자의 내원 시 임상 양상은 극적이며, 종종 응급실을 통해 내원한다.

- **급성 대사성 위기:** 명확한 유발 요인(감염, 외상, 수술 등) 없이 발생하는 '유발되지 않은(unprovoked)' DKA 또는 심한 케톤증이 특징이다. 환자는 다뇨, 다음, 체중 감소, 복통, 구토, 의식 저하 등 전형적인 DKA 증상을 호소한다.⁴
- **검사 소견:** 내원 시 혈당은 대개 500~700 mg/dL 이상으로 매우 높으며, 동맥혈 가스 분석상 pH < 7.30, 중탄산염(HCO₃⁻) 감소, 음이온 차(Anion Gap) 증가, 그리고 혈청 및 소변 케톤 양성 소견을 보인다. 당화혈색소(HbA1c)는 대개 10~12% 이상으로, 만성적인 고혈당이 선행되었음을 시사한다.⁴
- **신체적 징후:** 대부분의 환자는 과체중이거나 비만(BMI ≥ 25 kg/m²)하며, 목 뒤나 겨드랑이에 흑색가시세포증(Acanthosis nigrans)이 관찰되는 경우가 많아 기저에 깔린 인슐린 저항성을 시사한다.⁴

5.2 단계별 진단 알고리즘

정확한 진단은 향후 치료 방향(평생 인슐린 요법 vs 경구약 전환)을 결정하는 데 결정적이다.

1. **초기 평가 (Acute Phase): DKA 진단 및 급성기 처치**
 - 우선적으로 DKA 진단 기준을 확인하고 생체 징후를 안정화시키는 데 주력한다.
 - 초기 혈액 검사에 자가항체 패널(GAD65, IA-2, ZnT8 등)을 포함시킨다.
2. **안정화 및 기능 평가 (Resolution Phase): C-peptide 측정의 타이밍**
 - **중요한 주의사항:** 내원 직후 DKA 상태에서 측정한 C-peptide 수치는 포도당 독성으로 인해 위음성(falsely low)으로 낮게 나올 수 있다. 따라서 베타세포의 진정한 예비능을 평가하기 위해서는 혈당이 안정화되고 산증이 교정된 후(최소 1~2주 후, 권장 3~4주 후)에 C-peptide를 측정해야 한다.²⁵
 - 일부 가이드라인에서는 인슐린 치료를 유지하며 약 3개월 시점에 재평가할 것을 권고하기도 한다.
3. **최종 진단 및 분류**
 - 자가항체 결과와 회복된 C-peptide 수치를 바탕으로 Aβ 분류를 적용한다. A-β+로 확인되면 경구약 전환을 고려할 수 있다.

5.3 감별 진단: 전격성 제1형 당뇨병 (Fulminant Type 1 Diabetes)

한국 및 동아시아 환자에서 KPD 진단 시 가장 주의 깊게 감별해야 할 질환은 전격성 제1형 당뇨병이다. 두 질환 모두 자가항체가 음성일 수 있고 급격한 DKA로 내원한다는 공통점이 있으나, 병의 경과와 치료는 정반대이다.²⁷

감별 포인트 비교표:

감별 항목	케톤산증 경향 제2형 당뇨병 (A-β+ KPD)	전격성 제1형 당뇨병 (Fulminant T1DM)
발병 속도	수주에서 수개월에 걸쳐 점진적 고혈당 후 악화	초급성 (고혈당 증상 발생 후 1주 이내 DKA 진행)
HbA1c	현저히 상승 (>10%, 만성 고혈당 반영)	정상 또는 경미한 상승 (<8.5%, 급격한 발병 반영) ²⁹
췌장 효소	대개 정상 범위	혈청 아밀라아제/리파아제 상승 혼함 (췌장 외분비 조직 파괴 동반)
C-peptide	회복됨 (가역적 기능 부전)	완전 고갈 (검출 한계 이하, 비가역적 파괴)
치료	인슐린 중단 가능성 높음	절대적 인슐린 의존 (중단 시 사망 위험)
동반 증상	독감 유사 증상 드물	발열, 상기도 감염 등 독감 유사 증상 선행 혼함

특히 "HbA1c와 혈당의 해리(Dissociation)"는 전격성 1형 당뇨병의 강력한 시사점이다. 내원 시 혈당이 600 mg/dL인데 HbA1c가 6.5%라면, 이는 KPD가 아니라 전격성 1형 당뇨병일 가능성이 매우 높으므로 절대 인슐린을 중단해서는 안 된다.³⁰

6. 치료 및 관리 전략 (Treatment and Management Strategy)

KPD의 관리는 시기별로 급성기(Acute), 전환기(Transition), 유지기(Maintenance)의 3단계로 나뉜다.

6.1 급성기 치료 (Acute Phase): DKA의 해소 및 베타세포 휴식

초기 치료의 목표는 생명을 위협하는 산증을 교정하고, 포도당 독성을 신속히 제거하여 베타세포를 회복시키는 것이다.

- **표준 DKA 프로토콜:** 정맥 내 수액 공급(Hydration), 전해질 교정(특히 칼륨, K⁺), 그리고 정맥 내 속효성 인슐린(Regular Insulin) 투여를 원칙으로 한다.¹⁰
- **고용량 인슐린 요법:** 산증이 교정된 후 피하 인슐린 주사(Subcutaneous Insulin)로 전환할 때, 일반적인 제2형 당뇨병 환자보다 높은 용량(체중당 1.0~1.2 U/kg/day)의 인슐린이 필요할 수 있다. 이는 급성기에 동반된 심한 인슐린 저항성을 극복하고 베타세포에 충분한 '휴식(rest)'을 제공하기 위함이다.⁸

6.2 전환기 치료 (Transition Phase): 인슐린 감량 및 중단

DKA가 해결되고 혈당이 안정화된 후 약 8~12주 동안은 인슐린 치료를 유지하는 것이 권장된다. 이 기간은 베타세포의 기능적 재충전을 위한 시기이다.

- **인슐린 중단 프로토콜:**
 1. **시점:** 공복 혈당이 130 mg/dL 이하로 안정적으로 유지되고, C-peptide 수치가 회복(공복 > 1.0 ng/mL)되었음이 확인된 경우.
 2. **방법:** 인슐린 용량을 2~4주 간격으로 25%씩 서서히 감량하면서 경구용 혈당강하제를 병용하기 시작한다.⁸
 3. **저혈당:** 인슐린 감량 중 잦은 저혈당이 발생하면 이는 인슐린 감수성과 분비능이 회복되었음을 시사하는 긍정적 신호이므로, 보다 빠른 감량을 고려할 수 있다.

6.3 유지기 약물 요법 (Maintenance Phase): 약제별 고려사항

인슐린 중단 후 관해를 유지하기 위한 약물 선택은 KPD의 병태생리(인슐린 저항성 + 베타세포 취약성)를 고려해야 한다.

1. **메트포르민 (Metformin):**
 - **권고:** 1차 선택 약제이다. 간의 포도당 생성을 억제하고 말초 인슐린 저항성을 개선하며, 체중 증가나 저혈당 위험이 없다. 초기 용량 500mg 1일 2회로 시작하여 증량한다.⁸

2. DPP-4 억제제 (DPP-4 Inhibitors) & 설폰닐우레아 (Sulfonylureas):

- **권고:** 베타세포 기능이 보존된 A-β+ 환자에서 효과적이다. 특히 설폰닐우레아는 저용량(예: Glimepiride 1-2mg)으로도 우수한 혈당 조절 효과를 보일 수 있으나, 저혈당 위험을 고려해야 한다.¹

3. GLP-1 수용체 작용제 (GLP-1 Receptor Agonists):

- **이점:** 비만한 KPD 환자에게 가장 이상적인 약제로 떠오르고 있다. 강력한 혈당 강하 및 체중 감량 효과뿐만 아니라, 동물 실험에서 베타세포 보존 및 증식 효과가 입증되었다.³² 최근 연구에서는 GLP-1 제제가 심혈관 보호 효과도 있어 KPD 환자의 높은 심혈관 위험을 관리하는데 유리하다.³²
- **주의:** 드물게 위장관 부작용(구토 등)으로 인한 탈수가 케톤증을 유발할 수 있으므로 초기 투여 시 주의가 필요하다.³⁵

4. SGLT2 억제제 (SGLT2 Inhibitors) - 절대 주의 (High Alert):

- **위험성:** SGLT2 억제제(Dapagliflozin, Empagliflozin 등)는 소변으로 포도당을 배출시키며 인슐린 분비를 자극하지 않고 글루카곤 분비를 증가시키는 기전을 갖는다. 이는 정상 혈당 케톤산증(Euglycemic DKA)의 위험을 높인다.³⁶
- **KPD 환자에서의 금기:** KPD 환자는 본질적으로 케톤 생성 경향성(ketosis-proneness)을 가지고 있다. 인슐린 분비능이 경계선상에 있거나 스트레스 상황(감염, 단식)이 닥치면 SGLT2 억제제 사용은 치명적인 DKA 재발의 방아쇠가 될 수 있다.
- **임상 지침:** 전문의들 사이에서는 **KPD 병력이 있는 환자에게 SGLT2 억제제 사용을 원칙적으로 피하거나**, 인슐린 분비능이 충분히 회복되고 환자가 케톤 모니터링을 할 수 있는 경우에만 매우 신중하게 처방할 것을 권고한다.¹

7. 예후 및 장기적 합병증 관리 (Prognosis and Complications)

7.1 관해율(Remission Rate)과 재발 위험

KPD 환자의 예후는 매우 다양하지만, A-β+ 유형의 경우 적절한 관리 하에 약 60~70%의 환자가 인슐린을 중단하고 수개월에서 수년(평균 1~2년, 길게는 10년) 동안 관해 상태를 유지할 수 있다.³

- **관해 예측 인자:** 진단 초기 C-peptide 수치가 높을수록, 발병 연령이 높을수록, 그리고 초기 인슐린 치료 기간이 충분할수록 관해 유지 기간이 길어지는 경향이 있다.⁸
- **재발(Relapse):** 그러나 '관해'가 '완치'를 의미하지는 않는다. 연구에 따르면 연간 약 10~15%의 환자에서 고혈당이 재발하며, 이는 주로 체중 재증가, 베타세포 기능의 자연적 감소, 또는 치료 순응도 저하와 관련이 있다.

7.2 심혈관 질환 위험 (Cardiovascular Risk)

KPD 환자는 단순히 혈당만 높은 것이 아니라 대사 증후군의 모든 요소를 가지고 있는 경우가 많다. 연구에 따르면 KPD 환자는 대조군인 일반 제2형 당뇨병 환자에 비해 중성지방(TG), 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤이 유의하게 높고 HDL 콜레스테롤은 낮은 악성 지질 프로파일을 보인다.¹¹

따라서 KPD 환자의 관리는 혈당 조절에만 국한되어서는 안 되며, 고혈압, 이상지질혈증에 대한 공격적인 관리와 금연, 체중 감량 등 포괄적인 심혈관 위험 인자 관리가 필수적이다.

8. 결론 및 제언 (Conclusion)

케톤산증 경향 제2형 당뇨병(KPD)은 제1형과 제2형 당뇨병의 경계에 있는 독특한 질환군으로, 현대 당뇨병학에서 점점 더 중요한 위치를 차지하고 있다. 이 질환에 대한 전문의의 이해는 환자의 삶의 질과 예후를 결정짓는다.

1. **진단의 정밀화:** DKA로 내원한 모든 환자에게 기계적으로 1형 당뇨병 진단을 붙여서는 안 된다. 자가항체 선별 검사와 급성기 이후 C-peptide 재평가를 통해 KPD를 감별해냄으로써, 환자가 불필요한 평생 인슐린 주사의 굴레에서 벗어날 기회를 제공해야 한다.
2. **치료의 최적화:** 급성기의 충분한 인슐린 치료는 베타세포를 되살리는 핵심이다. 이후 유지기에는 메트포르민과 GLP-1 수용체 작용제를 중심으로 하되, SGLT2 억제제 사용에 있어서는 DKA 재발 방지를 위해 보수적인 접근이 필요하다.
3. **지속적인 감시:** 인슐린을 중단한 환자라도 언제든지 고혈당이 재발할 수 있음을 교육하고, 정기적인 대사 지표 추적 관찰을 통해 재발을 조기에 포착해야 한다.

KPD는 적절히 개입하면 '가역적'인 질환이다. 임상주의 정확한 판단과 적극적인 초기 대처가 환자의 당뇨병 자연 경과를 바꿀 수 있음을 명심해야 한다.

참고 자료

1. Ketosis-Prone Type 2 Diabetes: A Case Series - Frontiers, 1월 29, 2026에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00684/full>
2. An Insight Into Flatbush Diabetes: A Rare Form of Diabetes - PubMed, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35228926/>
3. Ketosis-Prone Type 2 Diabetes: Time to revise the classification of diabetes, 1월 29, 2026에 액세스, <https://diabetesjournals.org/care/article/29/12/2755/26306/Ketosis-Prone-Type-2-Diabetes-Time-to-revise-the>
4. "Flatbush" Diabetes: A Variant of the Typical Classification - LVHN Scholarly Works, 1월 29, 2026에 액세스, <https://scholarlyworks.lvhn.org/cgi/viewcontent.cgi?article=1897&context=patient-care-services-nursing>
5. SYNDROMES OF KETOSIS-PRONE DIABETES - PMC - NIH, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6736014/>
6. Full article: Development and Validation of a Risk Prediction Model for Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Mellitus Among Patients Newly Diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus in China - Taylor & Francis, 1월 29, 2026에 액세스, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/DMSO.S424267>
7. Syndromes of Ketosis-Prone Diabetes Mellitus - PMC, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2528854/>
8. Update on diagnosis, pathogenesis and management of ketosis ..., 1월 29, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3351851/>
9. An Insight Into Flatbush Diabetes: A Rare Form of Diabetes - PMC - NIH, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8865986/>
10. The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults* - The Association of British Clinical Diabetologists, 1월 29, 2026에 액세스, https://abcd.care/sites/default/files/site_uploads/JBDS_Guidelines_Current/JBDS_02_DKA_Guideline_with_QR_code_March_2023.pdf
11. THE CLINICAL AND METABOLIC CHARACTERISTICS OF YOUNG-ONSET KETOSIS-PRONE TYPE 2 DIABETES IN CHINA - PubMed, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26372299/>
12. (PDF) Two cases of ketosis-prone diabetes mellitus in Korean adolescents - ResearchGate, 1월 29, 2026에 액세스, https://www.researchgate.net/publication/338279381_Two_cases_of_ketosis-prone_diabetes_mellitus_in_Korean_adolescents
13. Development and Validation of a Risk Prediction Model for Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Mellitus Among Patients Newly Diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus in China - PMC - NIH, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10443636/>
14. A-β- Subtype of Ketosis-Prone Diabetes Is Not Predominantly a Monogenic Diabetic Syndrome - PMC - PubMed Central, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2671096/>

15. The molecular mechanisms of pancreatic β -cell glucotoxicity: recent findings and future research directions - PubMed, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22885162/>
16. A mathematical model for ketosis-prone diabetes suggests the existence of multiple pancreatic β -cell inactivation mechanisms | eLife, 1월 29, 2026에 액세스, <https://elifesciences.org/articles/100193>
17. Nrf2/antioxidant pathway mediates β cell self-repair after damage by high-fat diet-induced oxidative stress - JCI Insight, 1월 29, 2026에 액세스, <https://insight.jci.org/articles/view/92854>
18. Regulation of Pdx1 by oxidative stress and Nrf2 in pancreatic beta-cells - Frontiers, 1월 29, 2026에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1011187/full>
19. High Atherogenic Risk in Ketosis-Prone Type 2 Diabetic Individuals with Ketosis Episodes: A Cross-Sectional Study - NIH, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10561756/>
20. Pathogenesis of A- β + Ketosis-Prone Diabetes - PMC - NIH, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3581228/>
21. PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes - PMC - NIH, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6145178/>
22. PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes - ResearchGate, 1월 29, 2026에 액세스, https://www.researchgate.net/publication/8206852_PAX4_gene_variations_predispose_to_ketosis-prone_diabetes
23. A β Subtype of Ketosis-Prone Diabetes Is Not Predominantly a Monogenic Diabetic Syndrome, 1월 29, 2026에 액세스, <https://diabetesjournals.org/care/article-pdf/32/5/873/602396/zdc00509000873.pdf>
24. 1251-P: A β Classification Defines Four Distinct Forms of Diabetes in Children, 1월 29, 2026에 액세스, https://diabetesjournals.org/diabetes/article/71/Supplement_1/1251-P/145754/1251-P-A-Classification-Defines-Four-Distinct
25. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024, 1월 29, 2026에 액세스, https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S20/153954/2-Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes
26. C - peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective - PMC - PubMed Central, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9543865/>
27. (PDF) Prevalence and Clinical Characteristics of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus in Korean adults: A Multi - Institutional Joint Research - ResearchGate, 1월 29, 2026에 액세스, https://www.researchgate.net/publication/353482616_Prevalence_and_Clinical_Characteristics_of_Fulminant_Type_1_Diabetes_Mellitus_in_Korean_adults_A_Multi-Institutional_Joint_Research

28. Prevalence and clinical characteristics of fulminant type 1 diabetes mellitus in Korean adults: A multi-institutional joint research - PubMed, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313011/>
29. A Case of Fulminant Type 1 Diabetes in a Patient with Type 2 ..., 1월 29, 2026에 액세스, <https://www.jomes.org/journal/view.html?doi=10.7570/jomes.2017.26.2.147>
30. Ketosis prone diabetes presenting as fulminant type 1 diabetes - PMC - NIH, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6430860/>
31. Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes: A Consensus Report, 1월 29, 2026에 액세스, <https://diabetesjournals.org/care/article/47/8/1257/156808/Hyperglycemic-Crises-in-Adults-With-Diabetes-A>
32. Safety and Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus with Advanced and End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis - MDPI, 1월 29, 2026에 액세스, <https://www.mdpi.com/2079-9721/12/1/14>
33. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4509428/>
34. Effectiveness and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: evidence from a retrospective real-world study - Frontiers, 1월 29, 2026에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1347684/full>
35. GLP-1 receptor agonist-induced diabetic ketoacidosis: A case report - PMC - NIH, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11441871/>
36. Sodium-Glucose Transport 2 (SGLT2) Inhibitors - StatPearls - NCBI Bookshelf, 1월 29, 2026에 액세스, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/>
37. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data - PMC, 1월 29, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5950709/>
38. SGLT2 Inhibitors Increase the Risk of Diabetic Ketoacidosis Developing in the Community and During Hospital Admission - Oxford Academic, 1월 29, 2026에 액세스, <https://academic.oup.com/jcem/article/104/8/3077/5368425>