투석환자에서 당뇨조절

가톨릭대학 의과대학 내과학교실

박 철 휘

당뇨병성 신증은 우리나라 뿐만 아니라 다른 선진국에서도 말기 신부전으로 투석하는 전체 환자의 30%가 넘으며, 이중 대부분의 환자가 2형 당뇨병이다. 이러한 당뇨 환자는 당뇨병성 신증 이외에도 당뇨병에 대한 만성 합병증에 매우 취약하여 당뇨병성 신경증, 당뇨병성 망막증 및 심혈관 질환에 대한 유병률과 사망률이 현저히 높은 것으로 알려져 있다. DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, HbA1c 7.0% vs. 9.0%), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study, 7.0% vs. 9.0%)와 Kumamoto 연구 (7.1% vs. 9.4%) 등 일련의 여러 보고에 의하면 적정 혈압과 혈당유지가 1형 및 2형 당뇨환자에서 당뇨병성 거대혈관 또는 미세혈관 합병증 발생 및 진행을 억제 시키는 것으로 알려있으며[13], 최근 ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) 연구에 의해서는 보다 구체적으로 철저한 혈당조절(평균 HbA1c=6.5%)이 2형 당뇨환자에서 심혈관 합병증에, 특히 당뇨병성 신증, 효과적이라는 보고를 하였다[4]. 이 같은 결과에 대해 투석환자에서 투석시작 시기, 혈당조절 기준을 어디에 두어야 하는가, 혈당조절의 표시자로 HbA1c가 적절한가와 과연 투석 당뇨환자에서 어떤 약제를 사용하여야 하는가 하는 문제가 제기된다.

투석시작 시기에 관하여

당뇨병성 신증 환자를 신장내과 전문의에게 조기전원(early referral)이 환자의 생존을 개선시키는데 중요한 요인이 된다는 것은 잘 알려져 있다. 일반적으로 당뇨병 환자에서 투석시작 시기는 현증 요독증이 없는 상태에서 영양결손을 피하기 위하여 eGFR 15 ml/min/1.73m^2 BSA (체표면적)인 경우에 시작하는 것을 원칙으로 하며, 이는 당뇨병성 신증이 다른 질환에 비해 신기능 악화 속도가 빠르며, 이 신기능 이하에서 신기능 조절이 더 어려우며, 요독증의 증세가 다른 비당뇨성 기저질환보다 빨리 생기기 때문이다.

혈당조절의 기준

투석 전 당뇨병성 신증 환자에서 혈당조절이 투석 개시 후 사망률의 예측인자가 된다는 것을 잘 알려져 있고[5], 투석 전 당뇨병성 환자의 혈당조절의 기준으로 HbA1c를 얼마로 하는 가에 대해서는 논란이 지속되어 왔지만, 대부분의 치료지침 들은 HbA1c를 7.0% 미만으로 하는 것을 제시하고 있다[6-8]. 그러나 2008년 발표된 ADVANCE 연구에서 혈당목표를 HbA1c를 6.5%로 유지하는 적극적인 치료 군과 HbA1c를 7.3%로 치료한 대조군 사이에 대혈관 합병증의 일차 종결 시점인 비치명적 뇌졸중, 비치명적인 심근경색이나 여러 심혈관계 원인으로 인한 사망을 포함한 대혈관 질환 발생을 10%, 당뇨병성 신증의 악화나 미세알부민뇨의 새로운 발생 또는 악화, 당뇨병성 망막병증 발생 등을 포함한 미세혈관 질환 발생과 새로운 당뇨병성 신증의 발생 및 신기능의 악화에 대해 21%의 감소효과를 발표하였다. 이 같은 신기능 보호효과는 이전의 UKPDS에서 적극적 당뇨 치료 군과 대조 군 사이에 차이가 없었던 결과에 비해서는 다른 결과이다. 이러한 신보호 효과에 대한 결과는 신기능 악화가 주요 혈관질환의 위험인자이며, 말기 신부전을 일으키며, 환자의 사망과 밀접한 관계가 있기 때문에 의미가 있는 것으로 생각된다. 그러나, ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 연구에서는 적극적 치료 군에서 대조 군에 비해 ADVANCE 연구에서와 같이 심혈관계와 연관된 사망률의 감소 효과가 나타나지 않았다[4, 9]. 이러한 결과에 대한 차이는 아직 잘 알려지고 있지는 않지만 HbA1c 정도와는 상관없이 치료약제, 치료기간 및 대상 환자에 대한 차이 등의 복합적인 요소가 작용되었으리라고 생각된다. 또한, 적극적인 당뇨치료의 문제점으로는 적극적 당뇨 치료 군에서 대조 군에 비해 심한 저혈당 및 입원율이 증가한다는 것이다[4]. 이러한 ACCORD 연구는 조기에 연구가 종결되었는데 그 이유는 적극적 혈당 치료군 (HbA1c <6.0%)에서 저혈당과 관련된 사

망률이 의미 있게 증가하였기 때문이다. 즉, 한 번 이상의 심한 저혈당 증세가 있었던 환자에서 심혈관 사망률의 현저한 증가를 가져옴이 밝혀졌다. 또 다른 2008년에 발표된 VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)에서도 적극적 혈당조절이 심혈관계 합병증의 개선효과에 영향을 끼치지는 않았다. 이러한 연구들의 결과는 당뇨환자, 특히 심혈관 합병증의 대부분을 차지하는 2형 당뇨환자에서 당뇨치료에서 적극적 혈당조절 목표치에 대한 재고가 필요하게 되었다. 적극적 혈당조절에서 심혈관계 합병증이 개선되지 않거나 악화되는 원인은 인슐린 과잉에 의한 심혈관계 효과이다. Metformin을 제외한 모든 약제들은 혈중 인슐린의 농도를 올리며, 필요 이상의 인슐린은 대형 혈관을 파괴시킨다. 즉, 혈전을 조장하고 죽상 동맥경화를 조장하여 혈관합병증이 이미 존재하는 환자에서 심혈관 사망률이 증가 하는 것이 원인으로 제시되고 있다.

기존의 연구 및 Table 1의 세 연구 결과에 따라 각 환자의 상황에 따른 특성화된 치료가 필요할 것으로 생각된다. 요약하면

1) 미세혈관 합병증; HbA1c를 7.0% 이하로 (HbA1c <7.0%) 조절하는 것을 권하며, 이는 미세혈관 합병증 및 신경증의 위험을 감소시킨다.

Table 1. 적극적 당뇨 조절과 심혈관 합병증; ACCORD, ADVANCE와 VADT 임상연구의 비교[10)]

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Participant characteristics			
n	10,251	11,140	1,791
Mean age (years)	62	66	60
Duration of diabetes (years)	10	8	11.5
Sex (% male/female)	39/61	42/58	97/3
History of CVD (%)	35	32	40
BMI (kg/m^2)	32	28	31
Median baseline A1C (%)	8.1	7.2	9.4
On insulin at baseline (%)	35	1.5	52
Protocol characteristics			
A1C goals (%) (I vs. S)*	<6.0 vs. 7.0–7.9	≤6.5 vs. "based on local guidelines"	<6.0 (action if >6.5) vs. planned separation of 1.5
Protocol for glycemic control (I vs. S)*	Multiple drugs in both arms	Multiple drugs added to gliclizide vs. multiple drugs with no gliclizide	Multiple drugs in both arms
Management of other risk factors	Embedded blood pressure and lipid trials	Embedded blood pressure trial	Protocol for intensive treatment in both arms
On-study characteristics			
Median duration of follow-up (years)	3.5 (terminated early)	5	5.6
Achieved median A1C (%) (I vs. S)*	6.4 vs. 7.5	6.3 vs. 7.0	6.9 vs. 8.5
On insulin at study end (%) (I vs. S)*	77 vs. 55*	40 vs. 24	89 vs. 74
On TZD at study end (%) (I vs. S)*	91 vs. 58*	17 vs. 11	53 vs. 42
On statin at study end (%) (I vs. S)*	88 vs. 88*	46 vs. 48	85 vs. 83
On aspirin at study end (%) (I vs. S)*	76 vs. 76*	57 vs. 55	88 vs. 86
Smokers at study end (%)	10	8	8
Mean blood pressure at study end (mm Hg)			
Intensive glycemic control arm	126/67	136/74	127/68
Standard glycemic control arm	127/68	138/74	125/69
Weight changes (kg)			
Intensive glycemic control arm	+3.5	−0.1	+7.8
Standard glycemic control arm	+0.4	−1.0	+3.4
Severe hypoglycemia (participants with one or more episodes during study) (%)			
Intensive glycemic control arm	16.2	2.7	21.2
Standard glycemic control arm	5.1	1.5	9.9
Outcomes			
Definition of primary outcome	Nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death	Microvascular plus macrovascular (nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death) outcomes	Nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death, hospitalization for heart failure, revascularization
HR for primary outcome (95% CI)	0.90 (0.78–1.04)	0.9 (0.82–0.98); macrovascular 0.94 (0.84–1.06)	0.88 (0.74–1.05)
HR for mortality findings (95% CI)	1.22 (1.01–1.46)	0.93 (0.83–1.06)	1.07 (0.81–1.42)

*Medication rates for ACCORD are for any using during the study.
I indicates intensive glycemic control; and S, standard glycemic control.

2) 대혈관 합병증; 1형 및 2형 당뇨환자에서 적극적 당뇨 치료 군과 대조 군 사이에 심혈관 질환 결과에 대한 차이가 없어 장기적인 추적검사를 통한 DCCT와 UKPDT 연구 결과인 7% 이하를 권한다.

3) DCCT와 UKPDS에서 특수 분석을 통해 일부 환자에서 적극적인 당뇨 조절이 필요하여 HbA1c를 7.0% 보다 훨씬 낮추어서 조절하는 것을 권하는데, 단 저혈당과 이와 관련된 부작용이 없어야 한다. 대상으로는 당뇨 유병기간이 짧은 환자, 기대여명이 긴 환자 및 심혈관 질환이 없는 환자가 대상이다.

4) 이에 반해 비교적 덜 적극적인 당뇨 조절이 필요한 환자로는 심한 저혈당의 병력이 있는 환자, 기대여명이 짧은 환자, 진행된 미세 또는 대혈관 합병증이 있는 환자 및 당뇨기간이 오래되어 당뇨 조절이 인슐린을 포함한 여러 약제 사용으로도 어려운 환자 등이다.

투석환자에서, 특히 혈액투석 중인 환자에서, 당뇨조절도 영양과 염증상태 등의 변수를 고려하였을 때 전체 사망률 및 심혈관 사망률과 밀접한 관계가 있음이 최근에 보고되었다 (Fig. 1)[11]. 투석환자에서의 당뇨조절에 대한 기준은 미국당뇨학회 (American Diabetic Association)의 권장 수치를 제시하였는데[12], 요약하면;

1. 공복혈당 <130 mg/dL
2. 식후혈당 <180 mg/dL
3. HbA1c <7.0%
4. LDL-콜레스테롤 <100 mg/dL
5. 중성지방(Triglyceride) <150 mg/dL

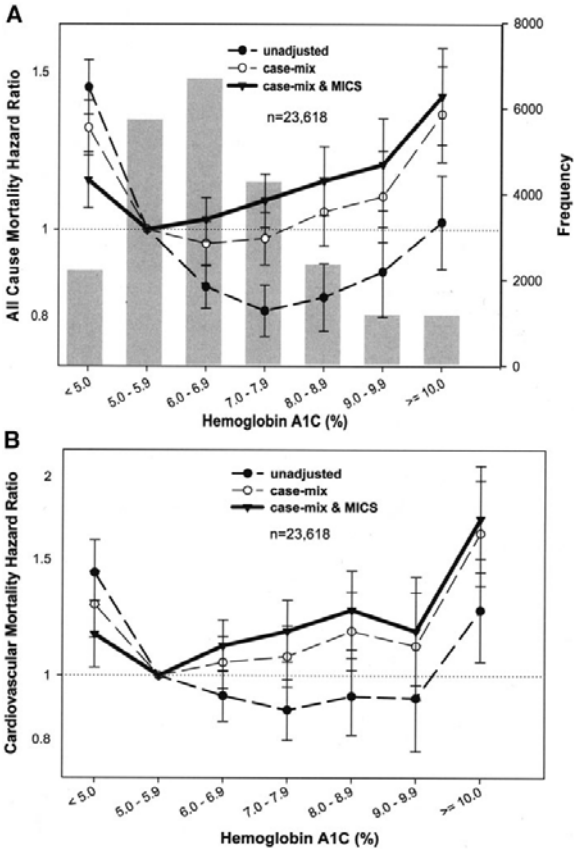


Fig. 1. 3년간 (2001년 7월부터 2004년 6월까지) 23,618명의 투석 중인 환자에서 혈당화색소 분포에 따른 전체 사망률(A)와 심혈관계 사망률(B)에 대한 위험도[11]. Casemix 모델은 나이, 성별, 인종, 동반질환, 흡연, 투석기간, 보험형태, 결혼여부, 투석량, 카테터 사용여부 및 잔여신기능 교정. MICS (malnutrition, inflammation complex syndrome) 및 에리스로포이에틴 사용여부 교정.

또한 당뇨환자에서 투석방법에 따른 장단점이 있는데, 이를 표로 정리하면 다음과 같다 (Table 2).

말기 신부전 환자에서 인슐린과 혈당과의 관계

말기 신부전 환자에서 인슐린 대사의 변화는 당뇨 여부에 상관없이 생기는데 췌장 베타세포에서 인슐린 분비가 감소하고, 말초조직 (근육 등)에서 인슐린에 대한 반응성이 감소한다. 반면에 인슐린에 대한 대사는 감소하여 순환혈액 내 인슐린의 반감기는 증가한다. 이때 투석을 통하여 일부 인슐린 대사가 일부 회복되는 것으로 알려져 있다. 예를 들어 새롭고, 작용시간이 짧고 빠른 lispro 인슐린 같은 경우에 일반 당뇨 환자에 비해 작용시간이 더 빠른 것으로 알려져 주의가 필요하다. 신부전 환자에서의 인슐린과 혈당과의 관계에 있어서 특징은

1. 이상 혈당부하 검사: 투석 환자에서 당부하 검사는 당뇨의 진단으로 사용되지 않는데 이는 인슐린 저항성에 의해 높은 혈당이 지속적으로 유지되기 때문이다. 그러나 공복 시 혈당은 비당뇨 투석환자에서는 정상이기 때문에, 높은 공복 시 혈당을 나타내는 경우에 당뇨를 의심할 수 있다.
2. 인슐린에 대한 과잉반응: 투석 당뇨환자에서 인슐린 투여 시 감소된 인슐린 대사가 인슐린 저항성을 보다 더 큰 역할을 함으로 투여 된 인슐린 효과가 더 강하고 오래간다. 그러므로 케톤혈증이 있을 때도 저용량의 인슐린을 주어야 하며, 작용 시간이 긴 인슐린의 사용도 주의가 필요하다.
3. 고혈당: 신기능의 감소는 고혈당 시 당뇨 (glycosuria)의 효과의 소실과 고장성 혈청 (hyperosmolality) 시 삼투성 이뇨 (osmotic diuresis)의 결손으로 심한 고혈당과 고장성 혈청에 의한 의식변화를 초래할 수 있다.
4. 저혈당: 저혈당은 혈액 및 복막투석 환자 모두에서 생기며, 이는 인슐린 대사의 감소와 음식 섭취 및 흡수 감소에 기인한다. 특히 글리코겐 저장이 감소된 영양결손의 당뇨 환자 및 베타-차단제(당 신성 억제) 사용 시에 증가한다. 이는 혈액투석 환자에서 보다 빈번히 일어난다.

1. 혈당조절의 표시자로 공복 시 혈당과 식후 2시간 혈당이냐? 과연 표시자로 HbA1c이 적절한가?

혈당을 조절함에 있어서 아침 공복 시의 혈당을 기준으로 내려야 하느냐 식후 2시간의 혈당을 기준으로 내려야 하느냐에 대하여 오래 전부터 많은 논란이 계속되어 왔다. 공복혈당은 주로 간의 포도당 생산에 의해 결정되며, 공복 시 혈장 포도당 농도가 감소하면서 인슐린 농도도 같이 감소하는데 이로 인해 말초 지방조직의 지방분해, 근육조직에서의 단백질 분해가 생기고, 간에서 이를 이용하여 포도당을 생성하게 된다. 이렇게 생성된 포도당은 인슐린과는 무관하게 신경조직에서 쓰이게 된다. 정상적으로 포도당 생성과 이용이 같게끔 인슐린 농도가 유지되지만, 인슐린의 절대적 또는 상대적 결핍이 있을 경우 포도당 생산이 이용보다 더욱 많아서 공복 고혈당이 일어나게 된다. 이에 반해 식후 혈당은 초기에는 식후 간의 포도당 생산억제에 의해 결정되며, 시간이 흐르면서 간과 근육에서의 포도당 섭취에 의해 결정된다. 포도당 섭취는 간의 포도당 생산을 억제하는 정도보다 많은 양의 인슐린을 필요로 함으로 식후 인슐린 분비의 양적, 질적 관계와 밀접하며 근육에서의 인슐린 감수성과도 관계가 밀접하다. 식후 혈당은 장시간 지속되는 혈당으로 혈관내피세포의 기능을 파괴시키고, 혈액 점도를 증가시키며, 죽 종괴를 쉽게 파괴시켜 색전을 형성하며, 산화적 스트레스를 일으켜 식후 혈당과 비례하여 관상동맥 질환 발생을 증가시킨다. 최근 심근 경색 환자를 대상으로 공복과

Table 2. 당뇨환자에서 투석방법에 따른 장단점

투석방법	장점	단점
혈액투석	투석 액에 의한 추가적인 당부하가 없음	당 조절이 어려움 (저혈당 및 고혈당 등의 변동이 심함, 작용시간이 긴 인슐린 사용 위험)
복막투석	복강 내 투여 시; 피하주사 보다 흡수 빠르고 생리적임 (26% 인슐린 용량 감소 효과-2.3 혈당화색소 감소 시), 당 조절이 일정함, LCL-콜레스테롤 감소효과	투석 액과 같이 투여 시; 투석 액에서 당 흡수 증가 (투석 액 중 60-80%의 당 흡수: 100-300 g/day) 복막염 빈도 증가 (1/32.9 환자-달 vs. 1/26.4 환자-달) 인슐린 요구량 증가 간 피막 하 지방증 증가 콜레스테롤과 중성지방 증가 및 HDL-콜레스테롤 감소

식후 혈당을 7년간 비교하는 실험에서 식후 혈당조절 군은 하루 중의 혈당 수치가 균일하게 억제되는데 반해 공복 시 혈당조절 군은 다소 높은 혈당 수치로서 과도를 친다[13]. 즉, 합병증 방지 효과는 식후 혈당조절 군에서 좋게 보였으나, 결론적으로 공복 시 혈당 군과 식후 혈당조절 군 모두에서 심혈관 질환 합병증을 가진 환자에서 심혈관 질환의 발생 결과에 대한 의미 있는 차이는 관찰하지 못하였다. 이는 상대적으로 철저한 당뇨조절에 의한 심혈관 질환 합병증의 발생 이전에 이루어져야 성공할 수 있다는 사실을 입증하며, 추가적으로 HbA1c의 표시자로서의 역할을 간접적으로 확인한 결과가 되겠다. 결국 정상 혈당에 가깝게 조절하려면 공복, 식후혈당 모두 조절하는 것이 필요하다.

최근 또 다른 문제로 당뇨병성 신증이 있는 말기 신부전 환자에서의 당뇨조절에 대한 평가가 기존의 HbA1c로는 문제가 있음이 밝혀졌다[14]. HbA1c는 안정되고 정상적인 적혈구 수명이 유지되어야 함으로, 요독 및 투석 중에 혈액 손실 등으로 적혈구 수명이 단축되는 혈액투석 환자에서는 문제가 야기될 수 있다. 특히 혈액투석 중인 당뇨환자에서 HbA1c는 신부전에 의한 헤모글로빈 수치와는 직접적인 상관관계를, 적혈구의 형성을 촉진시키면서 적혈구 수명을 연장시키는 에리스로포이에틴의 사용량과는 역상관관계를 나타내어 (즉, 에리스로포이에틴 저항성), 적혈구 수명이 단축되는 혈액투석 환자에서 당뇨 정도를 저 평가 하는 것으로 알려졌다. 이에 대한 해결책으로 적혈구 수명과 빈혈 등에 영향을 받지않는 알부민을 이용한 당화 알부민 (glycated albumin)이 보다 정확한 표시자로 사용가능하며, 저 당화 알부민을 가진 환자의 생존율이 더 좋음이 밝혀졌다. 이는 향후 당뇨조절이 신장 및 심혈관 합병증의 진행과정에 기여하는 신질환 35기 환자에서 그 중요성이 더 강조되리라고 생각된다. 최근 1형 당뇨 또는 임신성 당뇨에서 continuous interstitial glucose monitoring system (CGMS) 방법이 환자가 인식 못하는 저혈당과 인슐린이 필요한 고혈당에 대한 자세한 정보를 제공함으로써 혈당을 보다 철저히 조절하려는 시도가 있다[15]. 그러나 사용에 있어 엄격한 혈당조절에 의한 저혈당의 빈도가 증가하는 경향이 있어 투석환자에서의 사용에 대한 많은 경험이 필요하리라고 생각된다.

올바른 당뇨약제의 사용

철저한 당뇨조절이 당뇨병성 신증 환자에서도 심혈관 합병증의 발생 및 진행과정에 중요한 역할을 하는 것이 알려진 상황에서 적절한 당뇨약제의 사용이 중요하다. 이에 대한 치료 기준으로 많은 당뇨약제가 신장기능과 밀접한 관계가 있으므로 잔여 신기능에 따른 약제 선택이 기준이 되리라고 생각된다 (Table 3)[16].

1. 만성 신질환 1기 및 2기(사구체 여과율 > 60ml/min)

이 시기에 당뇨약제 선택에 대한 큰 제한은 없으며 철저한 혈당조절이 당뇨병성 신증의 발생 및 진행과정을 억제한다고 생각된다. 당뇨약제 선택은 UKPDS 결과에 따라 비만한 환자는 metformin을, 비만하지않는 환자는 sufonylurea의 사용을 권한다. 미

Table 3. 경구 혈당 강하제

약 종류	대사 및 배설	소변 내 배설 (%)	만성 신부전 환자
Metformin	신장	90%	사용금지
Rosiglitazone	간	<1%	용량조절 필요 없으나 사용 시 주의
Pioglitazone	간	<1%	
Glyburide	간, 활성물질이 신장 배설	50% 활성물질 <5% 모물질	용량감량, 사용 시 주의
Glipizide	간, 활성물질이 신장 배설	60% 활성물질 <10% 모물질	작용시간이 짧아 용량조절 필요 없음 (선택약물)
Glimepiride	간, 활성물질이 신장 배설	60% 활성물질 <1% 모물질	용량감량, 사용 시 주의 용량감량, 사용 시 주의
Acarbose	장	<2%	
Miglitol	신장	90%	사용금지
Repaglinide	간	<10%	용량조절 필요 없음
Nateglinide	간, 활성물질이 신장 배설	83% 16% 모물질	용량감량, 사용 시 주의

모물질; parent compound, 활성물질; active compound

국당뇨학회와 유럽당뇨학회의 권장사항은 생활습관의 교정 및 metformin 사용을 일차적으로 권하고, 인슐린 (가장 효과적)이나 sulfonylurea (가장 경제적) 또는 glitazone (저혈당 방지)를 추가하는 것을 원칙으로 한다[17]. 단, 인슐린은 체중감소 또는 심한 고혈당의 증세가 있을 때 초기에 사용하는 것을 원칙으로 한다. 2형 당뇨에서 복합처방의 순서는 metformin→sulfonylurea→pioglitazone→glinide→GLP-1→DPP-IV 억제제→인슐린으로 한다.

2. 만성 신질환 3기-5기 (사구체 여과율 <60 ml/min)

이 시기에 철저한 당뇨조절이 당뇨병성 신증에 이익이 된다는 증거는 아직은 확실하지않다. 그러나 철저한 당뇨조절이 다른 당뇨 합병증, 망막증, 신경증 및 대혈관 합병증의 예방과 진행에 중요한 역할을 하고, 심지어 투석을 하는 환자에서도 혈당조절이 불량한 경우 사망률의 위험도가 증가하기 때문에 이 시기의 환자에서도 철저한 당뇨조절이 요구된다. 이 시기의 환자에서 당뇨조절의 어려움은 인슐린저항성이 신기능 감소 초기에 나타나 고혈당의 위험성을 증가시킨다. 이에 반해, 신장에서 당 생성 (gluconeogenesis)에 장애가 생기고, 인슐린 및 다른 당뇨약제의 신장에서의 청소율이 감소하여 저혈당의 위험도도 증가시킨다. 특히 이러한 위험은 고령의 환자에서 특히 주의가 요한다. 이 시기의 치료약제로는

1) 인슐린 분비촉진제 (insulin secretagogues)

Sulfonylreas : 일세대 sulfonylurea는 드물게 사용하며, 이 시기의 환자에서는 피하는 것이 좋다. 2세대 약제로는 glibenclamide (glyburide)가 간에서 산화되어 3가지 대사물질 중 4-hydoxy-glicenclamide (15%의 효력을 가짐)가 소변으로 배설되기 때문에 주의가 필요하다. Glipizide과 gliclazide는 간에서 대사 되어 비교적 안전하게 사용할 수 있다. Glimepiride는 간에서 대사 되나 대사물질 중 하나는 소변으로 배설되기 때문에 저혈당의 위험이 있다.

Glinides : 반감기와 작용시간이 짧아 저혈당의 위험이 작다. 대사물질의 일부 및 활성화된 약물의 일부가 소변으로 배설됨으로 진행된 신질환 환자에서 주의가 필요하며, nateglinide는 저혈당의 위험성이 있으며, 다른 rapaglinide와 mitiglinide가 신질환 환자에서 사용할 수 있다.

Incretin-based 인슐린 분비촉진제 : GLP-1 수용체 길항제 (agonist)와 DPP-IV 차단제가 있으나, 신질환 환자에서의 안정성에 대해서는 연구가 없다. GLP-1 길항제인 exenatide는 신장으로 배설됨으로 사용이 제한되며, DPP-IV 차단제인 sitagliptin은 소변으로 배설됨으로 사용 시 용량감소가 요구된다.

2) 인슐린 감작제 (insulin sensitizer)

Biguanides : 가장 흔한 부작용으로 소화기 장애가 있으며, metformin은 lactic acidosis를 일으킬 수 있다. 신기능이 감소된 환자나 고령의 환자에서 신장으로 배설되는 metformin의 사용은 엄격하게 조절되어야 한다.

Thiazolidinediones : Rosiglitazone과 pioglitazone은 신기능 감소 환자에서 용량조절이 따로 필요 없는 것으로 알려졌다. 그러나 체액 저류라는 심각한 부작용이 있어 심부전이 있는 신 기능 저하 환자에서는 금지 약물이다. 그러므로 사용에 주의가 필요하다.

-glucosidase inhibitors. Acabose과 voglibose는 흡수가 안되나, miglitol은 50%에서 흡수된다. 일반적으로 장에서 작용하나 신질환 환자에서 권하여지지는 않는다.

3) 인슐린

이 시기의 신질환 환자에서 인슐린의 사용을 권유한다. 일반적으로 외부에서 투여 된 인슐린은 신장으로 배설되기 때문에 인슐린의 용량을 줄일 필요가 있다. 미국당뇨학회에서는 사구체 여과율이 10-50 ml/min에 25%의 감량을, 사구체 여과율이 <10 ml/min에는 50%의 감량을 권유하며, 자가 혈당측정 (self-monitoring)을 원칙으로 한다. 혈당의 목표는 HbA1c <7.0% 하며, 이는 HbA1c가 >7.3% 경우에 투석 환자에서 사망률에 대한 위험도가 증가하는 것으로 알려졌다. 특히 2005 K/DOQI 지침에 의하면 말기 신부전 환자에서는 인슐린의 사용을 우선으로 권하며, glipizide를 제외한 경구 혈당 강하제의 사용을 피하는 것을 원칙으로 하고 있다

결 론

당뇨환자에서 신기능 여부에 상관없이 철저한 혈압 및 혈당조절은 미세혈관 및 대혈관 합병증의 발생 및 진행과정 중에 가장 중요한 결정 인자이다. 그러나, 현재까지 알려진 혈당조절의 기준으로 사용되는 HbA1c <7.0%는 아직은 그 유효성에서 문제되지는 않으나, 신기능이 손상된 3-5기 신질환 환자에서는, 특히 빈혈과 에리스로포이에틴을 사용하는 환자에서 당화 알부민이 더 정확하므로, 혈당화색소에 의한 혈당은 과소 평가된다는 점을 인식하여야 한다. 또한 혈당조절은 각 환자의 합병증의 유무 및 경중에 따라 그 치료수준을 결정하여야 하며, 신부전이 동반된 3-5기 환자에서는 신기능 감소에 따른 당뇨약제 선택에 주의가 필요하다. 특히 신대체 요법에 따른 혈당조절에 대한 올바른 이해 및 치료가 향후 신대체 요법을 시행하는 당뇨병성 신증 환자에서 생존율 증가에 중요한 변수로 작용하리라고 생각된다.

References

1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 329:977-986
2) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with suphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352:837-853, 1998
3) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-indulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103-117, 1995
4) The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-2572, 2008
5) Wu MS, Yu CC, Yang CW, et al. Poor pre-dialysis glycemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance of hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 12;2105-2110, 1997
6) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care* 30:Suppl 1; S4-S41, 2007
7) IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation. 2005.
8) Ryden L, Standl E, Bartnic M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 28:88-136, 2007
9) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008
10) Skyler JS, Howard BV, Bergenstal R, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *J Am Coll Cardiol* 53:298-304, 2009
11) Kalantar-Zaden K, Aronovitch J, Kopple JD, et al. A1c and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care* 30;1049-1055, 2007
12) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 29(suppl 1);S4-42, 2007
13) Raz I, Jermendy G, Wilson PWT, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: The HEART2D Trial. *Diabetes Care* 32:521-522, 2009
14) Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int* 73:1062-1068, 2008
15) Rivelin J-P, Teynie J, Belmoauz S, et al. Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic hemodialysis: use of a continuous glucose monitoring system. Nephrol Dial Transplant 2009 doi: 10.1093/ndt/gfp181
16) Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? *Nephrol Dial Transplant* 24:338-341, 2009
17) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 29:1963-1972, 2006