

당뇨병성신증의 예방과 치료

전남대학교 의과대학 내과학교실

김 남 호

서 론

당뇨병은 서구에서 말기 신질환 (end-stage renal disease : ESRD)의 가장 흔한 원인이며 당뇨병성신증은 현재 일본이나 국내에서도 말기 신질환의 주요한 원인이 되고 있다.^{1,2)} 제 1형 당뇨 (IDDM)의 약 40%에서, 제 2형 당뇨 (NIDDM)의 5-10%에서 당뇨병성신증이 발생한다고 보고되고 있으며, 제 1형 당뇨의 경우가 제 2형에 비하여 당뇨병성신증에 보다 더 이환 되기 쉬우나, 전체 인구 중 제 2형 당뇨 유병율이 더 높은 까닭으로, 신대체요법을 받고 있는 50-60%의 환자는 제 2형 당뇨환자이다. 단백뇨는 18세기 후반에 당뇨병 환자에서 처음으로 인식되었고, 40년 후에 Bright는 이러한 신장병의 형태가 당뇨환자에서 특이적임을 보고하였고³⁾, 1930년대에 Kimmelsteil과 Wilson에 의해 당뇨병성신증은 심화 분석되었고, 이들은 결절성 사구체경화증의 병변들이 단백뇨 및 고혈압과 밀접한 연관성이 있다고 하였다⁴⁾. 1950년대 초반에는 상기 신증 소견이 당뇨환자에서 희귀한 합병증이 아니라는 것이 명확해졌고 당뇨를 20년 이상 가진 환자의 50% 이상에서 신증 소견을 보고하였다. 1980년초 이전까지는 당뇨병성신증에 대한 신장 보호 치료는 전무하였던 바, 지속적인 단백뇨를 보인 당뇨병성신증 환자 대부분은 진단받은 5-7년 후에 사망하였다. 하지만 현재는 당뇨병성신증의 병인이 점차 밝혀짐에 따라 당뇨병성신증의 예방과 치료에 새로운 치료적 접근을 가능케 하고 있다⁵⁾.

자 연 경 과

올바른 당뇨병성신증의 예방과 치료를 위해서는 우선 당뇨병성신증의 병인 및 자연경과에 대한 이해가 선행되어야 하고 이를 위하여 당뇨병성신증에 수반되

는 구조적 및 혈액학적 변화를 이해하는 것이 선행되어야 한다 (Table 1). 일반적으로 제 1형 및 제 2형 당뇨 모두에서 Mogensen에 의한 당뇨병성신증의 단계를 적용할 수 있다⁶⁾. 고혈당의 발현과 함께 가장 처음 일어나는 변화는 사구체여과율 증가이다. 사구체여과율 증가 정도와 신 비대에 의한 신장의 크기 증가는 잘 비례하며 더불어 사구체여과율 증가에는 세뇨관과 간질내 세포, 사구체 세포의 증식과 연관이 있다. 이러한 변화가 후기의 명백한 신증으로의 발생에 예측인자로서의 중요성에 있어서는 아직 논란이 있으나 이후 사구체 기저막의 비후, 사구체 비대, 사구체 메산지움 확대, 중등도의 사구체간질의 확대를 포함한 형태학적인 변화와는 밀접한 연관이 있다고 알려져 있다. 상기상태는 미세단백뇨증 (microalbuminuria)인 단백뇨 배설율이 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (30-300 mg/day)으로 정의되는 잠재적 당뇨병성신증으로 이어진다. 미세단백뇨는 특히 제 1형 당뇨에서 명백한 단백뇨로 발전하는데 있어서의 중요한 예측인자이다. 반복적인 검사에서의 지속적 미세단백뇨는 메산지움 팽창과 두꺼워진 사구체 기저막 (glomerular basement membrane) 투과성의 변화와 연관이 있다. 이런 변화들은 제 1형 당뇨에서는 발병 5-10년 후 30-50%에서 일어나며, 제 2형 당뇨에서는 처음 진단시 20-30%에서 볼 수 있다. 지속적인 미세알부민뇨가 있는 80%의 제 1형 당뇨에서 10년내 현성단백뇨 (macroalbuminuria)로 이행하며 20-40%의 제 2형 당뇨에서 10년내 신증후군 정도의 단백뇨가 발생한다⁷⁾. 미세단백뇨는 특히 제 2형 당뇨환자에서 심혈관질환 뿐 아니라 다른 당뇨병성 합병증과 연관이 있다. 미세단백뇨 자체가 내피세포의 기능이상 같은 심혈관질환, 고혈압, 지질대사이상, 인슐린 저항성, 흡연, 단백질 당화와 깊은 연관성이 있다고 알려져 있다⁸⁾. 미세단백뇨 시기 이후에는 사구체여과율 감소와 함께 단백뇨 배설의 증가가 지속된다. 이후 점차 신증후군, 고혈압, 진행성 신부전

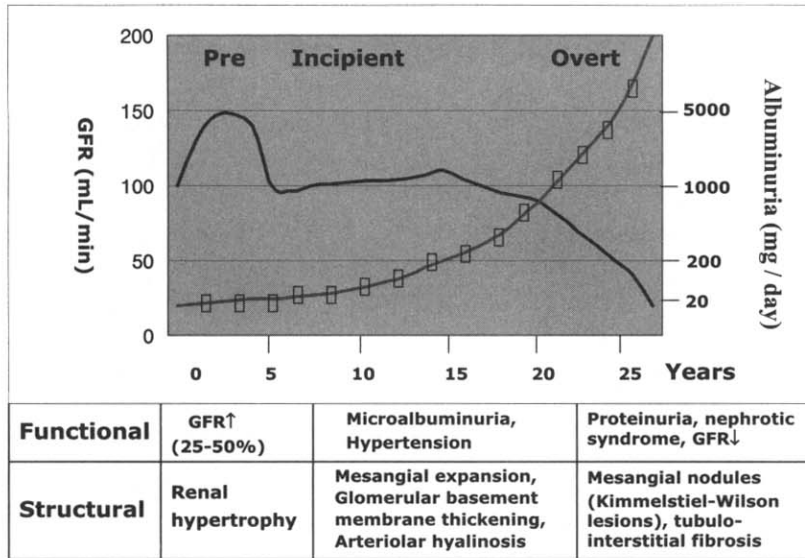


Table 1. Natural history of type 1 diabetic nephropathy.

으로 이행하고 결국 요독증이 초래되며 투석이나 신이식 같은 신대체요법이 필요한 말기신부전으로 진행된다.

병태생리 및 치료

1. Protein kinase C

고혈당이 당뇨병성신증에 미치는 영향은 세포배양 검사 등을 통해 지속적으로 제시되어 왔다. 고혈당은 세포의 비후와, extracellular matrix 합성, TGF β 생성을 자극 유발한다⁹⁾. 상기의 합병증이 serine-threonine kinases에 속하며 혈관의 수축, 혈류량, 세포증식 등 혈관의 여러 기능을 담당하는 PKC 활성화와 깊은 연관이 있다. PKC 활성화는 당뇨에 이환된 동물의 망막, 대동맥, 심장, 사구체 등에 증가되어 있고, 이는 PKC의 endogenous activator diacylglycerol 생성에 기인한다. 당뇨병에서의 PKC β 11 isoform의 활성화에 대한 연구로 인해 경구투여시 효과적인 PKC β selective inhibitor인 LY333531가 개발되었다. 당뇨병쥐에 경쟁적이고 가역적인 PKC β 1, PKC β 11의 inhibitor인 LY333531을 투여시 사구체 과여과, 알부민뇨, 신장의 TGF β 과발현 등을 개선시켰다¹⁰⁾.

2. Advanced glycation end-products

만성 고혈당은 아미노산과 단백질의 nonenzymatic glycation을 유발한다 (Maillard or browning reaction). 처음에 고혈당은 아미노산에 비효소적인 결합을 하며 glycated Schiff bases를 만들며 나중에는 가역적이고 보다 안정적인 'Amadori' products를 생성한다. 시간이 지나면 이 생산물은 cross-linking을 거쳐 비가역적인 AGEs를 만든다¹¹⁾. 순환혈액중과 조직 단백질, 지질, 핵산도 glycation 된다. 당뇨병성신증에서 AGEs는 혈청에서도 증가되어 있으며 실험적인 당뇨에서 사구체에 immunohistochemistry 시행시 localized 되어 있다¹²⁾. AGEs는 여러 세포작용을 야기하는데 세포비후, mononuclear cell recruitment, extracellular matrix synthesis 및 nitric oxide 합성의 억제와 관련된 adhesion molecule의 발현을 야기한다. 실험 당뇨 동물에서의 AGE 합성 억제제인 aminoguanidine의 투여는 AGE deposition을 억제하며 mesangial matrix의 확장과 albuminuria를 억제하나 GBM의 비후를 억제하는 작용에 대해서는 일정하지 않았다. 이 밖에도 ALT 462, ALT 486 및 phenacylthiazolium bromide (PTB) 등의 새로운 약물들이 시도되고 있다.

3. Polyol pathway

고혈당상태에서 발생하는 polyol이 당뇨의 합병증을 일으키는 요인으로 제안되어 왔다¹³⁾. 인슐린과는 독립적으로 혈당을 섭취하는 조직 즉 렌즈, 망막, 신장에서는 만성 고혈당이 조직의 혈당을 올리며 과다한 혈당은 NADPH 의존효소인 polyol pathway의 첫 효소인 aldose reductase 의해 sorbitol로 전환된다. sorbitol의 축적은 세포내 삼투압을 올리며 free myoinositol을 고갈시키며 Na^+/K^+ ATPase의 활성도를 낮게 만들어 NADPH와 NAD^+ 의 소모를 증가시켜 세포의 산화 환원작용의 변화를 초래한다. 당뇨합병증에 대한 sorbitol의 역할은 aldose reductase inhibitor인 sorbinil, tolrestat, ponalrestat 등을 이용해서 연구되어 왔다. 이 약제들은 당뇨병성 백내장의 예방과 신경전달 속도를 증가시켜 당뇨병성 신경병증의 호전 또는 안정화시키는 작용이 있다¹⁴⁾. 더불어 hyperfiltration을 약화시켜 실험적인 상황에서의 사람에서 albuminuria를 개선시키는 약한 작용이 있다. 하지만 당뇨병성신증에 대한 작용은 약하며 약제에 대한 과민반응과 간기능 이상의 초래로 당뇨병성신증의 치료 주요약제로서는 적합하지 않을 것으로 알려져 있다.

4. Renin-angiotensin system

ACE inhibitor가 실험동물에서 당뇨병성신증의 진행을 늦추는 연구결과로 인해 RAS의 역할이 강하게 제시되어왔다. Zatz 등은 streptozotocin에 의한 유발한 당뇨쥐에서 ACE inhibitor로 치료시 단백뇨를 감소시키며 glomerular hydrostatic pressure의 감소와 관련된 신변화를 호전시킨다는 결과를 발표했다¹⁵⁾. 최근에는 실험적 당뇨에서 tubulointerstitial 손상을 경감시킨다는 보고가 있다¹⁶⁾. 사람을 상대로 한 연구에서도 ACE inhibitor가 제 1, 2형 당뇨에서 microalbuminuria의 진행을 늦춘다고 보고했다¹⁷⁾. Anderson 등은 실험적 당뇨쥐에서 사구체와 신장혈관이 RAS의 활성화가 일어나는 장소로 확인하고, 더불어 합성 증가를 반영하는 prorenin치가 당뇨병성신증에서 대개는 올라가 있다고 보고했다¹⁸⁾. 당뇨를 유발한 쥐에서 renin에 대한 유전자 변화를 일으킨 경우 신손상이 가속화되는 것을 보였다. Angiotensin II의 신질환에 대한 기전은 아직 확실하지 않지만, 전신적으

로 그리고 사구체내의 압력을 높여 단백뇨를 야기하며, renal vasoconstriction 등의 혈역학적 효과 및 세포증식과 비후를 야기하며, matrix expansion, TGF β 와 같은 cytokine의 합성을 매개한다. 따라서 ACE inhibitor 및 AT1 receptor antagonist가 전신적 또는 사구체압의 저하에 작용해서 신혈류량을 개선시키며 단백뇨를 감소시키며 세포를 자극하는 angiotensin II의 직접적인 작용을 억제한다. 다른 vasoactive agent들도 당뇨병성신증의 발생에 관여하는데 전신적 또는 신장내의 endothelin, nitric oxide, kallikrein-kinin system, natriuretic peptide들이다¹⁹⁾.

5. extracellular matrix의 침착과 degradation

초기에 언급했듯이 신증후군의 조직학적 변화는 extracellular matrix가 mesangium과 tubulointerstitium에 침착되는 것이다. 당뇨에 대한 실험적 연구에서는 matrix의 합성이 증가되었으며 degradation이 감소되어 있다. TGF β 는 당뇨병성신증의 extracellular matrix 침착에 있어 매우 중요한 역할을 하는데 실험적 당뇨생쥐에서 anti-TGF β antibody는 extracellular matrix gene expression을 억제한다²⁰⁾. TGF β 의 발현은 혈당의 직접영향이나 AGE의 생산 증가에 기인한다. aminoguanidine은 AGE를 억제시켜 TGF β 가 당뇨 혈관에서 발현하는 것을 억제한다. angiotensin II는 mesangium과 tubular epithelial cell에서의 TGF β 의 생성을 직접 촉진한다. ACE inhibitor는 당뇨쥐의 신장에서의 TGF β 유전자 발현을 억제한다¹⁶⁾.

6. Genetic factors

당뇨병성신증의 감수성에 유전학적인자들이 일부 관여할 것으로 보인다. 실제로 당뇨병성신증의 발단자의 자녀에서 신장질환의 높은 유병율을 가지고 있다. 고혈압의 가족력도 당뇨병성신증의 위험도 증가와 관련이 있다. 하지만, 당뇨병성신증이 모든 당뇨환자에서 발생하는 것은 아니다. 만일 제 1형 당뇨환자에서 진단 후 20년 동안 신질환이 발생하지 않았다면 이후 발생율은 1년에 약 1% 정도 밖에 되지 않는다. 제 2형 당뇨와 관련된 신증은 몇몇 인구단위에서 높은 것을 볼 수 있는데 African-American, Polynesian, Native American, Mexican-American, 호주원주민, 마오리족, 영국으로 이민 온 도시에 거주하는 인도와

아시아계 등이다. Pima Indian들은 큰 사구체를 가지므로 감소된 사구체 수로 인해 쉽게 사구체손상을 받을 수 있다²¹⁾. 이런 감소된 사구체 수는 유전적인 요소와 산모나 태아의 영양결핍으로 인한 출생시의 저체중과 관련이 있다²²⁾. 영향은 작지만 다른 소인으로는 혈당이나 혈압조절 등이다. 고혈압과 염분의존성 고혈압과 관련된 위험도의 표식자인 erythrocyte sodium-lithium countertransport는 몇몇 연구에서 당뇨병성신증과 연관되며²³⁾, 이러한 sodium-lithium countertransport 변화는 sodium-hydrogen exchanger의 활성도 증가를 반영하고, 이 활성도 증가는 pertussis-sensitive G 단백질의 활성도 증가로 일어나며 최근에 제 1형 당뇨병성신증에서 보고되어지고 있다²⁴⁾. 그럼에도 불구하고 ion transport와 연관된 유전자는 이러한 시기에 당뇨병성신증의 유전적 감수성을 전부 다 설명할 수 없다.

레닌-안지오텐신계는 당뇨병성신증의 발생에 병인적 역할을 하는 것으로 되어있다. 안지오텐신 전환효소와 안지오텐신 I형 수용체 같은 레닌안지오텐신계와 연관된 유전자의 다형성이 평가되었다. 안지오텐신 전환효소 유전자의 다형성은 몇몇 연구가들에 의해 당뇨병성신증과 연관되었다고 제시했으며, Fujisawa 등에 의해 비교분석에 의해 요약되었다²⁵⁾. 제시한 것처럼 안지오텐신 전환효소 유전자의 다형성은 안지오텐신 전환효소의 억제에 개개인의 신장 반응의 유전적 결정인자이다²⁶⁾. Allen 등은 제 1형 당뇨병환자에서 미

세단백뇨 시작 이전에 이미 활성효소 renin의 전구체인 혈청 prorenin의 증가를 보임을 밝혀냈다²⁷⁾. 당뇨병성신증의 발생에 renin의 역할을 밝히기 위해서 당뇨를 유전자도입 Ren 2 쥐 (쥐에서 renin 2 유전자를 게놈에 주입시켜 생성된 쥐)에서 유도하였을 때 prorenin 농도가 상승되었고 당뇨의 유도는 빠른 사구체경화, 세포간질손상으로 발전하였고 안지오텐신 전환효소 억제에 의해 신기능악화가 감소되었다²⁸⁾. 이러한 발견은 레닌안지오텐신계가 당뇨에서 특히 국소적인 단계에서 신손상과 관련이 있다는 것에 부합된다. 어떤 연구에서는 double deletion (DD) angiotensin-converting enzyme (ACE) genotype 유전자와 관련 있다고 했으나 다른 많은 연구에서도 지속적으로 일치된 결과를 보고한 것은 아니다. 하지만 ACE DD polymorphism을 가진 제 1, 2형 당뇨병성신증은 당뇨병성신증이 아닌 경우와 같이 신기능이 더 빠르게 감소하며 ACE 억제에 반응하는 유전적인 근거가 된다. 더불어 어떤 환경 요인들은 당뇨병성신증 발현과 관련이 되며 비만, 산모의 영양실조, 흡연 등은 제 1, 2형 당뇨 모두에서 당뇨병성신증의 위험인자들이다. 이러한 인자들을 잘 조절하는 것은 당뇨병성신증의 발생의 억제 및 진행에 무척 중요하다 (Fig. 1).

예방과 치료

당뇨병성신증 치료는 1980년도에서야 사구체내 고

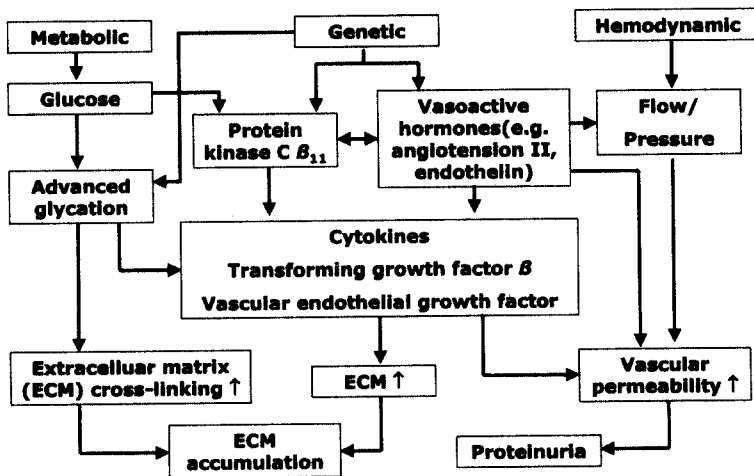


Fig. 1. Pathogenesis of Diabetic Nephropathy.

혈압의 치료 개념이 도입되었고, 1990년도에는 엄격한 혈당조절, 안지오텐신 전환효소 억제제를 포함한 항고혈압제, 엄격한 단백 섭취제한 등에 관한 연구가 진행되어 왔다. 현존하는 신 보호효과는 크게 일차 예방: 정상알부민뇨를 보이는 당뇨병성신증 환자, 이차적 예방: 알부민뇨를 보이는 당뇨병성신증 환자, 삼차 예방: 말기신부전으로 진행되는 병적단백뇨를 보이는 당뇨병성신증으로 대별할 수 있다.

1. 당 조절

당뇨병에 의한 신장합병증은 18세기부터 기술되었을지라도, 고혈당이 당뇨병성신증을 일으키는 기전은 1970년대부터 밝혀지기 시작했다. 인슐린 발견된 지 30년이 되기 전에 혈당조절을 잘하지 않는 것과 당뇨병 유병기간이 당뇨병성신증의 두 주요인자임을 확인했다²⁹⁾. 최근 연구들에서 제 1형 당뇨병환자에서 엄격한 혈당조절시 정상알부민뇨에서 미세알부민뇨로 호전을 볼 수 있었고, 혈당조절이 잘 된 경우 말기 신질환 발생을 유의하게 감소하였고, 더불어 채식이식 후 정상혈당이 된 경우 사구체의 당뇨병성 변화가 약 10년 후 호전되는 것을 관찰하였다.

1) Normoalbuminuria

Diabetes Control and Complication Trial (DCCT trial)에서는 제 1형 당뇨병에서 엄격한 혈당조절이 미세알부민뇨의 발현 예방에 중요함을 보고하였다³⁰⁾. 이 연구에서는 9년 이상 집중치료를 받은 결과 (HbA_{1c}: 평균 7.0%) 대조군 (HbA_{1c}: 평균 9%)에 비해 35-35% 정도의 미세알부민뇨 발생이 낮았으며 다른 연구에서도 이와 비슷한 보고가 있었다³¹⁾. 제 2형 당뇨병에서의 강력한 인슐린치료에 대한 연구는 거의 없으나, 최근 110명의 비교적 젊고 비만이 아닌 일본인에서 집중적인 인슐린치료에 대한 6년간의 연구에서 미세알부민뇨는 62%, 알부민뇨는 100% 감소를 보였다³²⁾. HbA_{1c}의 분석에서 glycemc threshold는 6.5%며 그 이하에서는 미세알부민뇨가 악화되지 않는다 (정상 4.8-6.4%). 최근에 출판된 UKPDS에서 10년 이상의 경구용 혈당강하제나 인슐린으로 혈당치료를 집중적으로 받은 결과를 보고하였는데, 집중치료군의 HbA_{1c}는 7.0%로 conventional treatment 받은 군의 7.9%에 비해 0.9%의 차이를 보였으며 9년간의 치료 후 25-30%의 미세알부민뇨의 감소와 혈청 creatinine 이 2배 이상 증가하는 환자의 50% 이상의 감소 소견

을 보였다³³⁾.

2) Microalbuminuria & overt diabetic nephropathy

지속적인 미세알부민뇨를 보이는 제 1, 2형 당뇨병환자에서 집중적인 인슐린 치료시 당뇨병성신증의 진행을 늦출 수 있는지에 대해서는 논란의 여지가 있다. DCCT trial에서 적은 수만이 미세알부민을 처음 실험에 포함되었으며 집중적 인슐린 치료를 받은 적은 수만이 현격한 albuminuria로 진행했으나 의의가 있는 수는 아니었다. 이와 비슷하게 통계적으로 유의하지 않는 결과가 Microalbuminuria Collaborative Study Group from United Kingdom에서 보고되었다. 하지만 몇 Scandinavian 연구에서 집중적 인슐린 치료가 미세알부민뇨를 갖는 제 1형 당뇨병에서 신증으로 이행을 늦춘다는 결과를 발표한 적 있다³⁴⁾. 잠재적 또는 현재의 당뇨병성신증 환자에서 고혈압이 흔히 발생하므로 집중적인 인슐린 치료의 단독의 효과를 검증하기 어려운 것도 상기 결과들의 이유 중 하나이다. Guy's Hospital 연구결과에 의하며 혈압이 잘 조절된 당뇨병환자에서 집중적 인슐린 치료는 당뇨병성신증에 대한 효과가 있다는 보고를 하였다.

2. 항고혈압 치료

Mogensen이 항고혈압치료가 제 1형 당뇨병, 고혈압과 단백뇨가 있는 환자에서 신기능 감소율을 지연시킬 수 있다고 한지 20년이 지났다³⁵⁾. 그 시기동안 당뇨병신증에서 항고혈압약물의 관심은 상당한 증가를 보였다. 다양한 연구에서 이러한 약물이 당뇨병의 두 형태에서 예방적인 접근의 일부분으로, 전신적 고혈압이 있든지 없든지, 정상 단백뇨 뿐 아니라 당뇨병성신질환의 다양한 단계에서 연구되어졌다. 그럼에도 불구하고 각 단계에서의 적절한 치료에 대한 일치는 아직 논란 중이다 (Table 2). 고혈압은 지속적인 미세알부민뇨가 나타난 후 약 2-5년 사이에 발생하며 대개 volume expansion과 salt sensitivity와 연관이 있다. 많은 연구에서 제 1, 2형 당뇨병에서 고혈압치료는 단백뇨를 감소시키며 신부전으로 이행을 늦춘다는 것을 보고하였다³⁶⁾. 목표 혈압에 대해서는 많은 의문이 있으나 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 연구에서는 125/75 mmHg로 조절한 군에서 140/90 mmHg로 조절된 군보다 단백뇨 발생의 진행을 억제하는 효과가 있었다. 이 결과는 다른 연구에

Table 2. Management of Type I Diabetes Mellitus

Stage	Assessment	Management
Normoalbuminuric/ normotensive	Screen yearly for microalbuminuria; assess cardiovascular risk factors	Optimize glycemic control (target HbA1c <7%)
Persistent microalbuminuria/ normotensive	Close monitoring of lipids, BP, glycemic control, and urinary albumin excretion	Add angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor
Persistent microalbuminuria/ hypertensive	Follow urinary albumin excretion, creatinine clearance, BP	Titrate ACE inhibitor, aim for BP <130/85 mmHg; consider addition of a diuretic or a low-sodium diet; perhaps add another antihypertensive
Proteinuria	Monitor urinary protein, BP, lipids, creatinine clearance	Aggressive BP control, aim for <125/75 mmHg; possibly add lipid- lowering drugs, low-protein diet
Declining glomerular filtration rate (GFR)	Prepare for dialysis or transplant	Low-protein diet (0.8 g/kg daily); initiate dialysis when GFR is 10-12 mL/min (usually equating to a creatinine clearance of <15 mL/min or a serum creatinine of >6 mg/dL

서도 비슷하였고 Sixth Joint National Committee (JNC VI)는 더 엄격한 혈압조절을 권고했는데 당뇨병환자에서 처음 목표 130/85 mmHg에서 목표혈압을 125/75 mmHg를 제시했다^{37, 50}. 다음은 어떤 항고혈압제가 당뇨병성신증에서 신보호 효과가 있는냐는 것이다. 주요 논점은 정상 혈압을 가진 당뇨병환자에서 ACE inhibitor나 AT1 receptor antagonists가 어떤 부가 이득이 있는냐는 것이다.

1) Normoalbuminuria

지속적인 미세알부민뇨를 보이는 제 1형 당뇨병환자에서 ACE inhibitor 사용시 신증의 진행을 늦추었다¹⁷. 하지만 EUCLID study에서는 normoalbuminuria가 있는 제 1형 당뇨병환자에서 lisinopril은 retinopathy의 발생을 줄이는 데도 불구하고 신장에는 특별한 효과가 없었다³⁸. 하지만 이러한 결과는 짧은 연구기간 때문일 수도 있다. 현재까지는 ACE inhibitor가 정상혈압이며 normoalbuminuria가 있는 제 2형 당뇨병에서는 광범위하게 연구되어지지 않았다.

2) microalbuminuria associated with normal blood pressure

ACE inhibitor가 당뇨쥐에서 고혈압에 대한 효과와는 독립적으로 사구체압을 감소시키며 사구체손상을 예방한다는 Brenner 등의 연구로 인해, 많은 연구가 초기 신질환을 가진 정상혈압의 제 1형 당뇨병환자

에서의 ACE inhibitor의 작용에 대해 시행하게 되었다¹⁷. 이 연구들에서는 ACE inhibitor가 제 1형 당뇨병에서 microalbuminuria를 감소시키며 명백한 단백뇨로의 이행을 늦춘다고 명백히 밝혔다. 하지만 혈압과 독립적으로 작용하는가에 대해서는 명확하지 않는데 이는 ACE inhibitor를 사용하는 환자에서 placebo 사용군에 비해 전반적으로 혈압이 낮았기 때문이다. 정상혈압과 microalbuminuria를 보이는 제 2형 당뇨병에서 ACE inhibitor의 효과에 대해서도 또한 연구가 되었다¹⁷. 많은 수의 제 2형 microalbuminuria가 있는 당뇨병환자는 고혈압이 동반되어 있지만 상당한 아시아계의 사람들에서는 정상혈압 (<140/90 mmHg)을 갖는다. ACE inhibitor와 placebo와의 비교 실험에서는 proteinuria의 발생에 대한 효과가 있음을 보였다. Ravid 등에 의한 연구에서는 enalapril로 5년간 치료했을 경우 단백뇨의 감소 뿐만 아니라 신기능을 안정화시키는 효과가 있음을 보고하였고 placebo로 치료한 환자군에서는 13%의 신기능 감소를 볼 수 있었다³⁹. Indo-Asian계의 정상혈압과 microalbuminuria를 보이는 제 2형 당뇨병환자에서 enalapril은 각 군간의 혈압차이와 관계없이 albuminuria를 감소시키는 효과가 있음을 보였다.

3) microalbuminuria or proteinuric with hypertension

제 1형 당뇨병, 고혈압, 신증이 있는 환자에서 과감한 항고혈압치료 증거는 현재 압도적이다. 안지오텐신 전환효소 억제제가 이러한 환자에서 특히 유용한데 이러한 제제가 단백뇨를 감소시킬 뿐 아니라 말기신부전으로 발생하는 환자의 수도 경감시킨다⁴⁰⁾. 최근에는 안지오텐신 전환효소 억제제 그 자체보다 과감한 혈압 감소에 초점을 맞추는 개념이 새롭게 제시되고 있다⁴¹⁾. 제 1형 당뇨병과 단백뇨 환자에서 무작위추출을 통해 안지오텐신 전환효소 억제제인 ramipril를 저용량과 고용량으로 사용하였고 평균동맥압에서 양군간에 유의한 차이를 보이는지를 목적으로 시행한 실험에서, 혈압차이는 7 mmHg를 보였고, 고용량을 사용하고 혈압이 더 낮을수록 단백뇨의 감소하였고, 반면에 저용량군에서는 단백뇨의 증가를 보였다. 이러한 관련성은 이런 환자군에서 과감한 혈압감소가 주된 초점이라는 점에서 일치하는 소견이다⁴²⁾. Collaborative Study Group Trial에서 하루 500 mg/day 이상의 단백뇨와 평균 혈청 creatinine 1.3 mg/dL 정도의 경도 신기능 감소가 있는 제 1형 당뇨병환자에서 captopril을 치료하여 3년 추적 관찰한 결과 매년 11%의 사구체 여과율의 감소에 비해 placebo를 투여한 군에서는 17%의 신기능 감소 결과를 보였고, 신증후군의 경감도 대조군의 1/66명에 비해 7/42명으로 더 높았다⁴⁰⁾. 제 2형 당뇨병과 거대 단백뇨환자에서 항고혈압치료는 안지오텐신 전환효소 억제제의 역할이 제 1형 당뇨병환자에서처럼 명확하지 않지만 신보호기능이 있다고 알려져 있다. 미세알부민뇨와 고혈압이 있는 제 2형 당뇨병환자에서는 이노제와 β blocker와 같은 약물에 비해 ACE inhibitor는 단백뇨를 감소시키는 월등한 효과가 있었다.

항고혈압제를 선택하는 또 다른 관점은 심장보호기능에 관한 것이다. 지속적 미세알부민뇨를 보이는 당뇨병환자는 또한 모든 원인의 사망가능성에 대해 위험성이 높는데 특히 심혈관계가 높은 위험성을 갖는다. 따라서 심혈관계에 대한 위험인자에 대한 monitoring이 필요하다. 이 관점에서 ACE inhibitor는 고혈압이 있는 제 1, 2형 당뇨병 모두에서 심혈관계 합병증에 보호적인 효과를 보인다. 고혈압이 있는 제 2형 당뇨병환자 380명을 대상으로 한 FACET study에서도 ACE inhibitor인 fosinopril이 amlodipine보다 심혈관계사건

이 더 낮았다⁴³⁾. 최근 Hypertension Optimal Treatment (HOT) study에서도 항고혈압제인 felodipine을 대상으로 적극적인 혈압조절이 심혈관계로 인한 사망률을 줄인다는 것을 보여주었다⁴⁴⁾. 최근 몇 연구에서 AT1 receptor antagonist에 대해 신보호 및 심혈관계에 미치는 영향에 대해서 보고하였는데, 제 2형 당뇨병환자에서 AT1 receptor antagonist를 3년 이상 투여시 단백뇨는 32%, 사구체여과율 감소는 15.2%, 말기신부전 발생위험은 28% 감소하였다⁴⁵⁾. 다른 몇몇 연구에서도 이와 유사한 결과를 얻어서, 강압효과와는 무관한 신보호 효과가 있음을 보고하였다^{46, 47)}.

4) 병합 항고혈압제 치료

안지오텐신 전환효소 억제제와 칼슘차단제의 병합은 단백뇨의 배설을 더 감소시키며 신증의 형태학적 진행을 늦춘다. Bakris 등은 신혈역학과 칼슘차단제인 verapamil과 안지오텐신전환효소 억제제인 lisinopril의 단독, 병합인 세그룹에서 제 2형 당뇨병, 거대단백뇨, 고혈압, 신부전 환자에서의 단백뇨 억제효과에 대해 비교하였다. 칼슘차단제와 안지오텐신 전환효소 억제제의 병합치료 환자에서 최대 단백뇨 감소효과를 보였다⁴⁸⁾. Sano 등은 nifedipine에 enalapril을 추가하는 것이 제 2형 당뇨병 미세단백뇨 환자에서 단백뇨를 감소시키는 부가적인 효과를 보였다⁴⁹⁾. 유사한 소견이 현재 칼슘차단제와 안지오텐신 전환효소 억제제의 병합이 당뇨병과 신증을 가진 환자에서 병합요법의 역할에 대한 증거를 제공하고 있다. 더불어 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 억제제로만으로는 목표혈압에 도달하기가 어려운 경우, 체액증가 및 RAS 차단제의 신보호를 위하여, 이노제를 포함한 약 2-4가지 강압제의 병합요법이 필요할 수 있다. 향후 상기의 병합약물 치료 이외에도 다음과 같은 약물들의 사용이 당뇨병성신증의 억제 및 치료에 실용화 될 것으로 기대하고 있다 (Table 3).

3. 식이 단백질 섭취 제한

당뇨환자에서 식이 단백질제한 효과에 대한 비교분석에서 제한적이지만 비교적 많은 장점을 보고하고 있으나, 현재도 대규모 장기 전향성 연구가 당뇨병성신증에서 안정성과 효율성, 단백질제한의 순응성 등을 확립하기 위해서는 더 필요하다. 실제로 순응성은 당뇨병성신증 환자에서 식이접근에 있어서 주된 제한인자이 되고있다. 요독증상을 완화시키기 위해서는 단백질

Table 3. Potential New Treatment Modalities in Preventing and Treating Diabetic Nephropathy

Advanced glycation end-product inhibition
Protein kinase C inhibition
Growth hormone receptor antagonism
Antioxidant
Glycosaminoglycan
Cyclooxygenase-2 inhibition
Thiazolidinedione
Vasopressin receptor blockade

섭취 제한이 필요한데, 당뇨병성신증 환자에서 신기능의 감소를 늦춘다는 연구결과들이 있다. Zeller 등에 의하면 저식이 단백섭취 (0.6 g/kg/day)는 단백을 일일 1.0 g/kg을 섭취한 군보다 사구체여과율의 감소를 75% 낮출 수 있다고 보고하였다⁵¹⁾. 여러 가지 시도를 분석한 결과에 의하면 GFR과 creatinine clearance, albuminuria에 대한 적절한 단백섭취 제한 (0.5-0.85 g/kg/day)이 효과가 있다고 보고했다⁵²⁾. 반대로 multicenter MDRD study에서는 심한 단백뇨가 있는 군을 제외하고는 비당뇨병성 신질환에서는 의의있는 식이단백섭취 효과를 얻지는 못하였다⁵³⁾. 대규모의 전향성연구가 식이 단백섭취 제한의 안정성, 효율성, compliance에 대해 필요하나 American Diabetes Association은 이상적인 체중의 0.8 g/kg의 식이 단백섭취 제한을 권고하고 있다⁵⁴⁾. 하지만 환자들의 영양상태를 잘 파악하여 영양결핍상태에 빠지지 않도록 조심해야 한다.

4. 지질강하제 치료

최근 연구에서 지질이 cytokine 의존성 경로를 활성화시키고, macrophage의 증식과 이동을 야기하여 신손상을 유발한다는 가설이 제기되었고, 지질강하제 치료가 당뇨병환자에서 신보호기능이 있음을 보고하고 있다⁵⁵⁾. 더불어 다른 연구에서도 hydroxymethylglutaryl CoA reductase inhibitor가 잠복성 또는 현성 당뇨병성신증의 진행을 늦춘다고 하였다⁵⁶⁾. 현재는 이에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되고 있으나 LDL cholesterol을 100 mg/dL로 유지하는 것을 권하고 있다.

5. 흡연

당뇨병성신증 및 비 당뇨병성신증에서 공허 흡연이 유해하다는 것은 잘 확립되어 있다. 미세알부민뇨를 가진 제 2형 당뇨병환자가 흡연시, 비 흡연시 보다 신기능소실이 약 2배에 달했다고 보고하였고, 제 1형 당뇨병성신증 환자에서도 이와 유사한 결과를 관찰하였던 바 금연의 중요성은 새삼 강조함에 지나침이 없을 것이다^{57, 58)}.

신대체요법

30년 전에는 말기신부전증을 동반한 당뇨병성신증 환자들의 높은 사망률과 낮은 장기 생존율로 인해 장기적인 투석 치료 대상군으로는 부적절하게 여겨졌다⁵⁹⁾. 이러한 당뇨병성신증 환자들에게 투석 치료를 실시하는 것에 대한 부정적인 자세에도 불구하고 더욱 더 많은 당뇨병성신증 환자들이 장기적인 신대체요법을 받아 오고 있을 뿐만 아니라 당뇨병 자체가 말기 신부전의 가장 흔한 원인 되고 있음으로 인해 서구 사회에서는 신대체요법이 증가하고 있다⁶⁰⁾. 당뇨병성신증의 예후는 급격히 좋아지고 있음에도 불구하고 신대체요법을 받고있는 비당뇨병성신증 환자들에 비해 당뇨병성신증 환자들의 사망률 및 이환율은 여전히 높다.

1. 투석전 관리

최근 NIH consensus statement는 투석전 환자의 조기 의료중재술의 중요성을 강조한다. 이상적으로는 질환의 초기 단계에서 환자는 여러 다방면의 전문분야의 신장학자, 당뇨병학자, 발관리학자, 영양사, 신장과 당뇨 전문간호사로 구성된 클리닉에 보내져야 한다. 초기에는 신질환 진행률 지연, 당뇨조절의 향상, 다른 당뇨병의 합병증의 예방에 관심 갖고 당뇨병 환자에서 심혈관질환으로 인한 높은 사망률이라는 관점에서 흡연, 고혈압, 고지혈증 같은 심혈관질환의 위험인자에의 조절에 관심을 맞추어야 한다. 더 나아가 필요시 빈혈, 부갑상선항진증, 영양상태에 관심을 기울여야 한다. 만성신부전으로 진행함에 따라서 의학적, 사회적 연관성을 전적으로 고려하여 미래의 투석 및 이식에 관해 상담한다.

2. 혈액 투석

당뇨병성신증 환자들은 비당뇨병성 환자에게 비해 크레아티닌 청소율이 >15 mL/min 정도의 상태에서 조기에 투석을 시행한다. 당뇨병성신증 환자와 비당뇨병성신증 환자들 모두에게 가장 좋은 혈관적 접근로는 자연적인 동·정맥루이다. 적절한 문합 부위를 찾기 위해 술전 동맥과 정맥에 대한 세심한 duplex sonography 등의 검사가 필요하다. 수술 후 동·정맥루의 충분한 성숙을 위해서 크레아티닌 청소율이 25-35 mL/min일 때 수술을 하는 것이 이상적이다. 투석액에 5.5 mmol/L glucose를 포함한 bicarbonate HD는 투석 중 발생할 수 있는 저혈당증을 막을 수 있고 효과적이며 insulin 치료를 방해하지 않는 표준 투석법이다. 환자의 건체증을 획득하고 volume-related 저혈압의 적절한 조절을 위해 수분 균형을 유지하여 신부전과 폐 부종을 막는 것이 가장 어렵고 중요한 일이다. 거의 모든 당뇨병성신증 환자들은 투석 시작시 과용적과 고혈압 상태이고, 과도한 과여과 치료에 잘 적응하지 못하며 혈액투석 중 저혈압과 근육 경련의 발생빈도가 높다. 또한 진행된 동맥 경화증과 신경증으로 인해서 적절한 건체증을 획득하기 힘들다. 장시간에 걸친 지속도의 혈액 투석은 체내 과다 수분을 효과적으로 제거할 수 있다. 프랑스 타신에서 실시하는 주 3회 8시간씩 하는 혈액 투석은 과도한 체내 수분을 효과적으로 제거할 수 있을 뿐 아니라, 저혈압과 근경련의 발생을 줄일 수 있고 젊은 환자 뿐 아니라 고령의 환자에서도 생존율을 증가 시킬 수 있다고 보고하였다⁶¹⁾. 더불어 일주일에 5회 정도 실시하는 혈액 투석도 효과적인 수분 제거를 할 수 있으며, 투석 중 발생할 수 있는 합병증의 빈도를 줄일 수 있으며, 삶의 질을 향상 시킬 수 있다⁶²⁾. 고혈압의 치료는 투석을 하는 당뇨병환자에서 문제가 될 수 있다. 베타길항제는 저혈당의 경고를 없게 하고, 고지혈증을 강화시킬 수 있고, 신기능장애를 가지고 있는 많은 당뇨병환자는 고칼륨혈증을 일으키는 저레닌혈증 저알도스테론증을 가지고 있고, 이것은 ACE 억제제와 Angiotensin II receptor 길항제의 사용을 제한할 수 있다. 당뇨병환자에서 집약적이고 빠른 수분 제거는 빈번한 부정맥과, 심근 경색을 초래할 수 있다. 저혈압의 당뇨병성신증 환자들은 on-line 혈액 여과 혹은 acetate-free biofiltration로 도움을 받을 수 있다. 투석 중 항

응고제로 사용되어지는 헤파린은 더 이상은 망막 출혈의 원인 물질로 생각되어지지 않는다. 더욱이 혈액 투석시 사용이 증가되어지고 있는 저분자량의 헤파린은 lipid profile에 대한 이점으로 당뇨병성신증 환자들에 있어서 진행된 동맥경화증에 이득을 주고 있다. 또한 저분자량 헤파린의 항혈전 작용에 의해 투석 중, 심혈관계 및 뇌혈관계의 thrombotic event에 이득이 되고 있다.

2. 복막 투석

우리나라에서도 약 5,000여명의 말기신부전 환자가 복막투석 중인데, 당뇨병성신증 환자에 있어서 복막투석의 잇점은 투석을 위한 혈관적인 접근로나 항응고제의 사용이 필요 없으며, 생화학적 인자의 평형상태 유지와 체액과 용질의 지속적인 제거는 circulating volume과 혈압을 잘 조절할 수 있다⁶³⁾. 심혈관질환과 자율신경병증 때문에 특히 혈액투석을 하는 당뇨병환자에서 흔한 저혈압과 혈관내 체액손실을 피할 수 있다. 잔존 신기능은 혈액투석에 비해 복막투석에서 오랜기간 동안 보존될 수 있고, 이것은 필요한 투석량을 감소시키고, 전체적으로 작은 크기와 중간크기의 분자량의 용질과 체액을 제거한다. 빈혈 역시 혈액투석시 보다 덜 빈번하며 식이의 제한도 덜하며, 환자의 집에서 시행할 수 있는 잇점이 있다. 당뇨병환자에서 복막투석의 단점으로는 기술적인 수명이 감염과 초여과의 소실 때문에 좋지 않은 점이다. 포도당을 삼투물질로 사용함으로써 관련된 복막투석의 여러 문제가 있다. 초여과 장애는 복막투석에서 흔히 높은 복막의 포도당 수송으로 기인한다. 당뇨병 환자에서 고혈당은 갈증을 증가시키고, 이것은 체액의 소비를 증가시키고, 체액의 저류를 일으킨다.

포도당은 복막투석에서 효과적인 삼투물질이지만, 그러나 불행히도 높은 포도당 흡수가 인슐린 요구량을 증가시키고, 비만, 고지혈증을 일으킨다. 고농도의 투석이 체액제거를 촉진할 목적으로 사용될 때 당뇨병 환자에서 혈당의 심한 변화가 발생한다. 새로운 복막투석액이 이런 문제점을 해소하기 위해 개발되고 있으나, 현재로는 주요 삼투물질로서의 포도당을 대체할 수 없다. 글리세롤을 함유한 복막투석액은 몇몇 당뇨병 환자에서 고삼투압을 일으키고, 포도당에 비해 장점이 없다. 아미노산을 함유한 투석액은 효과적이거나 장기간의 안정성과 효과가 아직 정립되지 않았다. 큰

분자량의 polymer는 복막투석하는 당뇨병 환자에서 안전하고 포도당의 효과적인 대체물이나 일부에서만 현재 제한적으로 허가되었다⁶⁴.

나이와 타 질병 이환율이 복막투석 중인 당뇨병성신증 환자의 치료 결과에 영향을 줄 수 있는 중요한 요소이다. 55세 이하의 환자들은 비당뇨성신증 환자들과의 생존율에 있어서 유의한 차이가 없으나, 복막 투석 중인 55세 이상의 당뇨병성신증 환자들은 같은 나이의 비당뇨성신증 환자들에 비해서 현저히 낮은 생존율을 보이고 있다. 결과의 상이함에도 불구하고, 대부분의 연구들은 혈액투석과 복막투석을 시행 중인 당뇨병성신증 환자들 사이의 생존율에 유의한 차이는 없었다. 일반적으로 젊을수록, 체중이 낮을수록, 동반된 질환이 적을수록, 신 기능이 유지될수록, 영양 상태가 좋을수록, 용매 이동 속도가 늦을수록, 복막염의 빈도가 낮을수록 생존율이 높다⁶⁵. 1980년대 Y-set이 도입된 이후로 복막염의 빈도와 복막투석 중 혈액 투석으로 전환하는 빈도가 감소하였다. 복막 투석이 실패하는 주요 원인들은 복막염, 영양 불균형, 복막의 기능 부전 등이 있다.

생존과 사망원인

신대체요법을 받는 당뇨병 환자의 여명은 좋지 않는데, 그 이유는 동반된 질환 특히 혈관 질환과 당뇨병환자에서 발생하는 투석의 많은 합병증 때문이다. 많은 제 2형 당뇨병성신증은 노인이고 나이는 신장질환과 치료방법과 상관없이 아주 중요한 생존의 독립인자이다. Brunner는 당뇨병환자의 5년 생존율은 30.2%이고, 비당뇨병성 투석 환자에서는 62.2%이라고 보고했다⁶⁶. 사망률의 증가 이유는 전적으로 명확하지 않고 동반된 여러 장기질환 특히 혈관 질환의 높은 유병률로 기인하고 투석 중 합병증의 발생률의 증가이다. 몇몇 연구에 의하면 투석을 시작하기 전에 심한 혈관질환의 증거가 있는 경우 예후는 더 나쁘다. 이전의 증풍, 심근경색, 또는 말초혈관 질환이 신대체요법을 시행하는 환자에서 낮은 생존률의 독립적인 예측인자이다. 최근 유럽의 한 연구에 의하면 말기신질환을 갖는 제 1형 당뇨병 환자보다 제 2형 당뇨병환자에서 생존율은 더 나쁘다⁶⁷. 미국, 캐나다, 오스트리아에서는 당뇨병환자에서 높은 투석중단이 발생을 보이고 있다. 나이가 증가함에 따라 중단률은 증가하고 나이

는 당뇨병환자에서 동반된 질환의 높은 발병률을 반영하고 이것은 개개인의 삶의 질을 감소시킨다. 투석 중단에 있어서 심한 국제적 또는 인종적 차이를 보인다. 이탈리아에서는 투석중단률은 당뇨병 환자에서 0.5%이고 비당뇨병 환자에서 0.9%인데, 영국의 뉴캐슬에서의 연구에서는 중단률은 당뇨병 환자에서 15%, 비당뇨병 환자에서 7%였다⁶⁸.

신장, 궤장, islet 이식

신 이식은 말기신부전을 가진 당뇨병성신증 환자에서 있어서 가장 좋은 신 대체 요법이다⁶⁹. 이식초기에는 당뇨병환자는 신이식 후의 morbidity와 mortality의 위험성과 corticosteroid와 다른 면역억제제의 부작용 때문에 신이식이 부적절하다고 생각되었다. 1980년대 중반 이후로, 신이식 후 생존률의 극적인 향상은 초기 신이식 후 심혈관 사망의 감소, 더 나은 첫째 이식생존, 기능을 하는 이식신을 갖는 환자가 사망하는 경우의 감소에 기인한다. 이런 발전은 모든 환자들에서 향유되었고 면역억제제의 향상, 거부반응의 진단과 치료의 향상, 이식 후의 감염성 합병증의 치료와 예방의 향상에 기인한다. 그러나 많은 당뇨병환자는 고령 또는 동반된 질환 때문에 여전히 신이식으로 부터 제외되었다. 대부분 최근 연구 보고에 의하면 이식성공률은 당뇨병환자와 비당뇨환자에서 1년과 5년째에 비슷하다고 보고하였고 비당뇨환자에서 처럼 당뇨병 환자에서 생체 기증자 이식 성공률은 cadaveric donor 이식 성공률보다 높다 (80% versus 64%, 5년 생존율)⁷⁰. 이는 향상된 면역억제제들의 도입으로 당뇨병환자와 비당뇨환자 모두에서 환자와 graft survival의 향상을 가져왔다. 당뇨병환자에서의 5년 생존률은 45-75%이다. 이것은 비당뇨환자에서의 신이식보다 유의하게 낮은 수치이고 대부분 심혈관질환의 결과이다. 이를 방지하기 위해서 투석 전 추가적인 심기능에 대한 평가가 필요하며 몇몇 센터에서는 모든 당뇨병성신증 환자에게 관상동맥조영술을 시행하기도 한다⁷¹. 신이식을 받은 비당뇨환자에 비해 감염, 심혈관질환, 말초혈관질환에 의한 사망률이 높다⁶⁸. 이식 전에 어떠한 혈관질환의 존재 특히 심혈관 또는 말초혈관 질환은 이식을 받은 당뇨병환자의 사망률에 유의한 영향을 미친다. 비당뇨환자에 비해 환자의 생존률이 여전히 차선일지라도 투석을 하는 경우보다는 여전히 좋다. 이식은 또한 향상

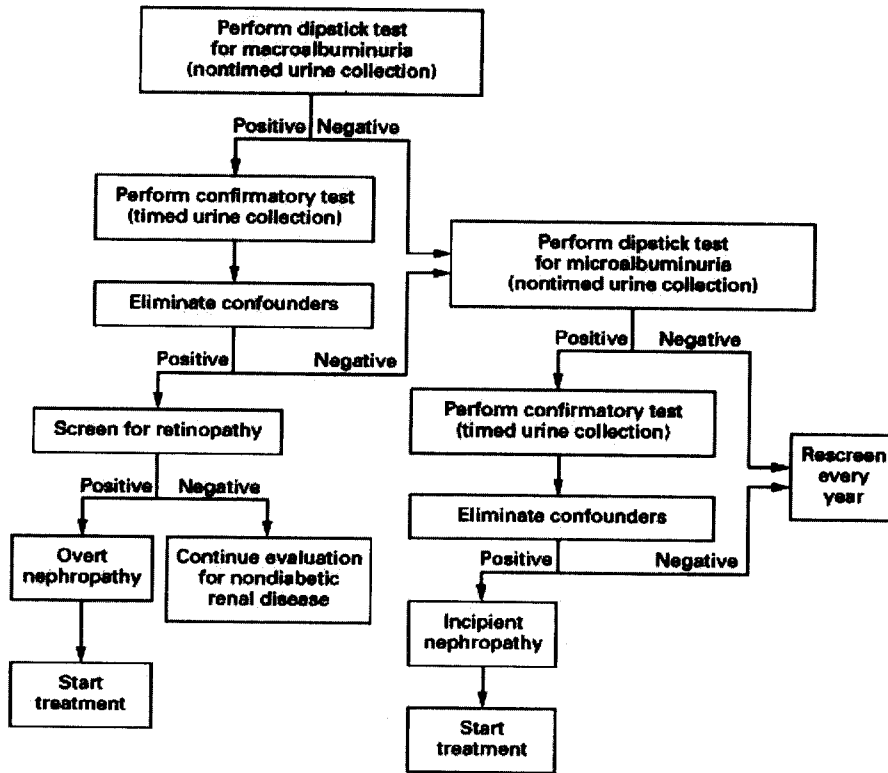


Fig. 2. Screening for Nephropathy with Type 2 Diabetes.

된 재활과 관련이 있고 투석보다 더 나은 생활의 질을 준다. 신 이식을 필요로 하는 제 1형 당뇨를 가진 환자에게 있어서 췌장 이식은 매우 중요한 고려 사항이다. 신 이식과 췌장 이식을 동시에 실시하거나, 신 이식 후 췌장 이식을 실시하는 것이 선호되어지고 있다⁷²⁾. 초기의 결과들은 신 이식과 췌장 이식을 함께 실시하는 것이 신 이식 후 인슐린을 공급해 주는 것보다 환자의 생존을 뿐만 아니라 신장 이식편의 장기 생존율도 증가시킨다⁷³⁾. 신장과 췌장의 동시 이식은 당뇨합병증의 진행과 당뇨성신증의 재발을 막아준다. 췌장 이식만을 단독으로 실시 한 경우에 있어서는 10년 후 당뇨성신증의 완화를 관찰할 수 있었다. 수년 동안 islet 이식에 대한 실망스런 결과들이 보고되고 있던 중 steroid가 전혀 포함되지 않은 tacrolimus, sirolimus 등을 사용한 군에서 아주 뛰어난 결과를 보인 낙천적인 보고가 있었다⁷⁴⁾. 향후 가까운 미래에는 더욱 부작용을 줄인 면역 억제 치료의 향상으로 islet 이식이 췌장 이식 후 발생할 수 있는 중독한 합병증 및 부작용을 방지할 수 있을 것으로 기대한다.

결론

당뇨병성신증 관리에 중요한 요점은, 대사조절로 정상 혈압을 가진 미세알부민뇨를 가진 당뇨환자에서 ACE inhibitor나 AII receptor blocker을 일차적으로 사용하여 단백뇨가 없는 환자에서는 혈압을 130/85 mmHg 이하로, 단백뇨가 있는 환자에서는 125/75 mmHg 이하로 유지시키는 것을 목표로 제시하고 있다. 더불어 현재 임상들이 제 1형 및 2형 당뇨환자에서 조기에 신질환을 감시하여 발견하는 것이 매우 중요한 치료의 시작이 된다. 그래서 일반적인 요 검사 이외에도 미세단백뇨를 규칙적으로 검사하는 것을 기본적인 치료계획에 포함시켜야 할 것이다. 그리하여 당뇨병성신증 및 심혈관질환의 표지자인 미세단백뇨의 발생 억제 및 소실을 당뇨병성신증의 예방과 치료의 합리적 틀을 구성하는데 제일의 치료도구로 삼아야 할 것이다. 신질환의 위험성이 있는 당뇨환자에서 예후를 호전시키는데 주요한 장애점은 명백한 당뇨병

성신증의 위험도가 있는 환자를 정의하는 것과 혈당 조절의 적절화와 효과적인 항고혈압치료를 도구화 하는 것이다 (Fig. 2). 그리하여 당뇨병성신증의 각 병기에 가장 적절한 치료를 하여 가능한 신 기능소실 속도를 늦추게 하는 것을 강조함은 지나침이 없을 것이다. 미래에는 당뇨병환자에서 포괄적인 예비검사와 위험도에 대한 적절한 유전자적 생화학적 표지자의 인식 및 올바른 생활 습관을 통한 예방, 더불어 새로운 약물적 접근 등으로 당뇨병성신증의 보다 더 근본적인 치료가 조속히 발견되고 실용화 될 수 있기를 기대한다.

참 고 문 헌

- 1) Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC: Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* **346**:1080-1084, 1995
- 2) Cooper ME: Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* **352**:213-219, 1998
- 3) Bright R: Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hospital Report* **10**:338-340, 1836
- 4) Kimmelsteil P, Wilson C: Intercapillary lesion in the glomeruli in the kidney. *Am J Pathol* **12**:83-97, 1936
- 5) Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* **339**:69-75, 1998
- 6) Mogensen CE: How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes* **46**:S104-111, 1997
- 7) Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, Sambataro M, Abaterusso C, Baggio B, Crepaldi G, Nosadini R: Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* **39**:1569-1576, 1996
- 8) Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander GJ: Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* **340**:319-323, 1992
- 9) Goldfarb S, Ziyadeh FN, Kern EF, Simmons DA: Effects of polyol pathway inhibition and dietary myoinositol on glomerular hemodynamic function in experimental diabetes mellitus in rats. *Diabetes* **40**:465-471, 1991
- 10) Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, Bursell SE, Kern TS, Ballas LM, Heath WF, Stramm LE, Feener EP, King GL: Amerioration of vascular dysfuctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* **272**:728-731, 1996
- 11) Bucala R, Vlassara H: Advanced glycosylation end products in diabetic renal and vascular disease. *Am J Kidney Dis* **26**:875-888, 1995
- 12) Soulis T, Thallas V, Youssef S, Gilbert RE, McWilliam BG, Murray-McIntosh RP, Cooper ME: Advanced glycation end products and their receptors co-localise rat organs susceptible to diabetic microvascular injury. *Diabetologia* **40**:619-628, 1997
- 13) Greene DA, Lattimer SA, Sima AA: Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* **316**:599-606, 1987
- 14) Passariello N, Sepe J, Marrazzo G, De Cicco A, Peluso A, Pisano MC, Sgambato S, Tesauro P, D'Onofrio F: Effect of aldose reductase inhibitor (tolrestat) on urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in IDDM subjects with nephropathy. *Diabetes Care* **16**:789-795, 1993
- 15) Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Brenner B: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* **77**:1925-1930, 1986
- 16) Gilbert RE, Cox A, Wu LL, Allen TJ, Hulthen UL, Jerums G, Cooper ME: Expression of transforming growth factor- β 1 and type IV collagen in the renal tubulointerstitium in experimental diabetes: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetes* **47**:414-422, 1998
- 17) Cooper ME: Renal protection and ACE inhibition in microalbuminuric type I and type II diabetic patients. *J Hypertens* **14**:S11-14, 1996
- 18) Anderson S, Jung FF, Ingelfinger JR: Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *Am J Physiol* **365**:F477-486, 1993
- 19) Cooper ME, Jerums G, Gilbert RE: Diabetic vascular complications. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **24**:770-775, 1997
- 20) Sharma K, Jin Y, Guo J, Ziyadeh FN: Neutralization of TGF β antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extracellular matrix gene expression in STZ-induced diabetic mice. *Diabetes* **45**:522-530, 1996
- 21) Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG: Podocyte

- number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 42:1341-1344, 1999
- 22) Regina S, Lucas R, Miraglia SM, Zaladek Gil F, Machado Coimbra T: Intrauterine food restriction as a determinant of nephrosclerosis. *Am J Kid Dis* 37:467-476, 2001
- 23) Trevisan R, Viberti GC: Sodium-hydrogen antiport, cell function and susceptibility to diabetic nephropathy. In: Mogensen CE, et. The kidney and hypertension in diabetes mellitus, 3rd ed. Norwell Massachusetts: Kluwer Academic Publishers p215-222, 1997
- 24) Pietruck F, Spleiter S, Daul A, Philipp T, Derwahl M, Schatz H, Siffert W: Enhanced G protein activation in IDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 41:94-100, 1998
- 25) Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Hamada Y, Ueda H, Shintani M, Fukuda M, Ogiwara T: Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia* 41:47-53, 1998
- 26) Parving HH, Jacobsen P, Tarnow L, Rossing P, Lecerf L, Poirier O, Cambien: Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme: observational follow up study. *BMJ* 313:591-594, 1996
- 27) Allen TJ, Cooper ME, Gilber RG, Winikoff J, Skinner SL, Jerums G: Serum total renin is increased before microalbuminuria in diabetes (IDDM). *Kidney Int* 50:902-907, 1996
- 28) Mifsud SA, Skinner SL, Cooper ME, Kelly DJ, Wilkinson-Berka JL: Effects of low-dose and early versus late perindopril treatment on the progression of severe diabetic nephropathy in (mREN-2) 27 rats. *J Am Soc Nephrol* 13:684-692, 2002
- 29) Gilbert RE, Tsalamandris C, Bach LA, Panagiotopoulos S, O'Brien RC, Allen TJ, Goodall I, Young V, Seeman E, Murray RM: Glycemic control and the rate of progression of early diabetic kidney disease: a nine year longitudinal study. *Kidney Int* 44:855-859, 1993
- 30) Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group: The effect of intensive treatment on the treatment and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 323:977-986, 1993
- 31) Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:304-309, 1993
- 32) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103-117, 1995
- 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352:837-853, 1998
- 34) Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom: Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *BMJ* 311:973-977, 1995
- 35) Mogensen CE: Progression of nephropathy in long-term diabetic with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 36:383-388, 1976
- 36) Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA: Effect of anti-hypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 294:1443-1447, 1987
- 37) Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high blood pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157:2413-2445, 1997
- 38) The EUCLID Study Group: Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 349:1787-1792, 1997
- 39) Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M: Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 118:577-581, 1993
- 40) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*

- 329:1456-1462, 1993
- 41) Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ: Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 34: 809-817, 1999
 - 42) Parving HH, Jacobsen P, Rossing K, Smidt UM, Hommel E, Rossing P: Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 49:119-124, 1996
 - 43) Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F: Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 21:597-603, 1998
 - 44) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patient with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group Lancet* 351:1755-1762, 1998
 - 45) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001
 - 46) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Renoprotective Effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001
 - 47) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: The Effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes: the irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. *N Engl J Med* 345:870-878, 2001
 - 48) Bakris G: Combination therapy for hypertension and renal disease in diabetics as compared to non-diabetics. In: Mogensen CE, ed. *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*, 3rd edn. Norwell, Massachusetts: Kluwer Academic Publisher p561-568, 1997
 - 49) Sano T, Kawamura T, Matsumae H, Sasaki H, Nakayama M, Hara T, Matsuo S, Hotta N, Sakamoto N: Effect of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 17:420-424, 1994
 - 50) Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High blood pressure. *Arch inter Med* 157:2413-2445, 1997
 - 51) Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependant diabetes mellitus. *N Engl J Med* 324:78-84, 1991
 - 52) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 330:877-884, 1994
 - 53) Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases - a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:627-632, 1996
 - 54) American Diabetes Association and the National Kidney Foundation: Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy on patient with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 17:1357-1361, 1994
 - 55) Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, Puddu L, Secchi G, Calvia P, Atzeni MM, Melis MG, Maioli M: Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care* 20:1891-1895, 1997
 - 56) Park YS, Guijarro C, Kim Y, Massy ZA, Kasiske BL, Keane WF, O'Donnell MP: Lovastatin reduces glomerular macrophage influx and expression of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA in nephrotic rats. *Am J Kidney Dis* 31: 190-194, 1998
 - 57) Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J: Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 9:1097-1102, 1994
 - 58) Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M: Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 17:126-131, 1994
 - 59) Ghavamian M, Gutch CF, Kopp KF, Kolff WJ: The sad truth about hemodialysis in diabetic

- nephropathy. *J Am Med Assoc* 222:1386-1389, 1972
- 60) Lippert J, Ritz E, Schwarzbeck A, Schneider P: The rising tide of endstage renal failure from diabetic nephropathy type II - an epidemiological analysis. *Nephrol Dial Transplant* 10:462-467, 1995
- 61) Charra B, VoVan C, Marcelli D, Ruffet M, Jean G, Hurot JM, Terrat JC, Vanel T, Chazot C: Diabetes mellitus in Tassin, France: remarkable transformation in incidence and outcome of ESRD in diabetes. *Adv Renal Replace Ther* 8: 42-46, 2001
- 62) Kjellstrand C, Ting G: Daily hemodialysis: dialysis for the next century. *Adv Renal Replace Ther* 5:267-274, 1998
- 63) Tzamaloukas AH, Yuan ZY, Balaskas E, Oreopoulos DG: CAPD in end stage patients with renal disease due to diabetes mellitus - an update. *Adv Perit Dial* 8:185-191, 1992
- 64) Khanna R: Peritoneal dialysis in diabetic end-stage renal disease. In: Gokal R, Nolph KD, eds. Textbook of peritoneal dialysis. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic p639-659, 1994
- 65) Passadakis P, Oreopoulos D: Peritoneal dialysis in diabetic patients. *Adv Renal Replace Ther* 8: 22-41, 2001
- 66) Brunner FP: End stage renal failure due to diabetic nephropathy: data from the EDTA Registry. *J Diabetic Compli* 3:127-135, 1989
- 67) Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, Ritz E: Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant* 12:2603-2611, 1997
- 68) USRDS (United States Renal Data System): Annual Data Report 1997. Bethesda, MD: The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive disease; April 1997. The data reported here have been supplied by the United States Renal Data System (USRDS). The interpretation and reporting of these data are the responsibility of the author(s) and in no way should be seen as an official policy or interpretation of the US government
- 69) Friedman EA: Management choices in diabetic end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 10:S61-69, 1995
- 70) Ekberg H, Christensson A: Similar treatment success rate after renal transplantation in diabetic and non-diabetic patients due to improved short and long-term diabetic patient survival. *Transplant Int* 9:557-564, 1996
- 71) Friedman AL: Appropriateness and timing of kidney and/or pancreas transplants in type 1 and type 2 diabetes. *Adv Renal Replacement Ther* 8: 70-82, 2001
- 72) Eisenbarth GS, Stegal M: Islet and pancreatic transplantation-autoimmunity and alloimmunity. *N Engl J Med* 335:888-890, 1996
- 73) Kumar A, Newstead CG, Lodge JPA, Davison AM: Combined kidney and pancreatic transplantation. *Br Med J* 318:886-887, 1999
- 74) Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343:230-238, 2000