

당뇨병성 신병증의 예방과 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실

강 신 욱

서 론

당뇨병은 고혈압과 더불어 “disease of civilization”으로 알려져 있으며, 최근의 생활 방식으로 인해 그 빈도는 점차 증가하고 있다. 국제보건기구의 보고에 의하면, 2010년에는 당뇨병의 유병률이 세계 인구의 3%까지 될 것이라고 할 정도로 전세계적으로 당뇨병, 특히 제 2형 당뇨병의 유병률이 급격히 증가하고 있으며, 당뇨병 환자의 수명이 연장됨에 따라 당뇨병성 신병증은 말기 신부전의 가장 중요한 원인질환이 되었다. 대한신장학회에서 발표한 2000년 말기 신부전 환자 등록사업에 의하면 한국에서 발생하는 말기 신부전 환자의 40.7%가 당뇨병성 신병증에 의한 것으로 되어 있다. 제 1형 및 제 2형 당뇨병 환자의 30-40%에서 당뇨병성 신병증이 발생하며, 제 1형에 비해 제 2형에서 말기 신부전에 이르는 경우가 더 적은 것으로 알려져 있다. 그러나, 제 2형 당뇨병의 유병률이 훨씬 높기 때문에 말기 신부전으로 인해 신대체요법이 필요한 환자 수는 제 2형 당뇨병에서 더욱 많다. 최근의 연구들에 의하면 당뇨병 환자들에서 적절한 치료에 의해 당뇨병성 신병증의 발생이 예방될 뿐만 아니라 진행이 지연되는 것으로 보고되고 있으며, 특히 이러한 치료들은 당뇨병성 신병증의 초기에 그 효과가 증대되는 것으로 알려져 있다. 여기서는 당뇨병성 신병증의 예방과 치료에 대해 간단히 기술하고자 한다.

1. 혈당 조절

고혈당은 당뇨병성 신병증의 위험인자일 뿐만 아니라 당화혈색소의 농도가 신기능의 감소와 밀접한 상관관계가 있다고 알려져 있다. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)과 United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)의 결과상 당

뇨병 환자에서 적극적인 당 조절이 당뇨병성 신병증과 미세혈관 합병증의 위험을 현저히 감소시킬 수 있음이 입증되었다. 적극적인 혈당 조절은 사구체 비후와 과여과를 호전시키고, 미세알부민뇨의 발생을 지연시키며, 이미 미세알부민뇨가 동반되어 있는 환자에서도 뇨알부민 배설량을 감소시키는 것으로 보고되었다. 이상의 연구들에서 대상 환자들의 대부분은 미세알부민뇨가 동반되지 않았던 환자들이었으며, 이러한 효과 역시 장기적인 치료의 결과이었다. 이에 반해 미세알부민뇨나 현성 단백뇨가 동반되어 있는 환자들에서 적극적인 혈당 조절에 의해 당뇨병 신증의 진행을 지연되었다는 연구 보고는 미미한 실정이다. 따라서 당뇨병으로 진단된 환자에서는 특히 초기부터 혈당을 적극적으로 조절하는 것이 신병증 등의 합병증 발생을 예방하는 데에 크게 기여할 것으로 생각된다.

2. 혈압 조절

제 1형 당뇨병 환자에서 고혈압은 주로 기저의 당뇨병성 신병증에 의해 유발되며, 전형적으로 미세알부민뇨의 발생시기에 나타난다. 제 2형 당뇨병의 경우에는 1/3의 환자에서 당뇨병 진단 시에 고혈압을 동반하며, 당뇨병성 신병증이 발생하면 70% 이상에서 고혈압이 동반되는 것으로 보고되고 있다. 고혈압은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자 모두에서 합병증의 발생과 밀접한 관계가 있는 것으로 되어 있으며, 특히 관상동맥질환, 미세혈관성 합병증, 그리고 뇌졸중의 위험이 의미있게 증가하는 것으로 되어 있다. 제 1형 당뇨병 환자에서 고혈압은 망막증 및 미세알부민뇨 등의 발생과 관계가 있는 것으로 알려져 있을 뿐만 아니라 거대혈관질환과도 관련이 있어 유병률과 사망률이 증가하는 것으로 보고되고 있다. 제 2형 당뇨병 환자에서는 고혈압이 고지혈증, 비만, 과요산혈증, 그리고 동맥경화의 가속화 등과 동반되는 경우가 많고, 이들이 인슐린 저항성 증후군의 임상 징후와 겹치는 경우가

많기 때문에 “X 증후군” 또는 “대사 증후군”의 일부 분으로 취급하기도 한다.

미세알부민뇨가 동반되어 있지 않은 제 2형 당뇨병 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi), 칼슘통로 차단제 (calcium channel blocker, CCB), 또는 β -수용체 차단제를 사용하여 고혈압을 치료하면서 6년을 추적 관찰한 결과, 미세알부민뇨와 현성 단백뇨의 발생이 각각 29%와 39% 감소하였다고 하며, 미세알부민뇨 또는 현성 단백뇨가 동반되어 있는 제 1형 및 제 2형 당뇨병 환자에서도 고혈압 치료가 신증의 진행을 유의있게 감소시키는 것으로 보고되고 있다.

1) 제 1형 당뇨병 환자에서의 고혈압 치료

1993년 Parving 등이 고혈압을 동반한 제 1형 당뇨병 환자 11명을 대상으로 한 연구를 보면, 고혈압 치료에 의해 알부민뇨가 유의있게 감소하였을 뿐만 아니라, 사구체여과율의 감소도 유의있게 둔화되었다고 하였다. 고혈압 치료는 기본 약제인 metoprolol에 hydralazine, 그리고 furosemide을 사용하였으며 평균 9.7년을 추적관찰한 결과, 궁극적으로 정상 신기능에서 말기 신부전으로의 진행이 평균 7년에서 30년으로 지연되었다고 하였다. 거의 같은 시기에 Lewis 등은 임상적 당뇨병성 신병증을 동반한 409명의 제 1형 당뇨병 환자를 대상으로 captopril을 사용하여 신병증의 진행과 사망에 대한 연구 결과를 보고하였다. 비록 대상 환자 전부가 고혈압을 동반하고 있지는 않았지만 captopril 군에서는 75%, 그리고 placebo 군에서는 76%의 환자에서 고혈압의 과거력이 있었다. Captopril 군과 placebo 군에서의 혈압은 기존의 약제를 이용하여 140/90 mmHg 이하로 유지한 결과 양군 사이에 평균 혈압의 차이는 없었다. 대상 환자들을 4년간 추적관찰한 결과 captopril을 사용한 군에서 기저 creatinine이 2배 이상 증가한 환자뿐만 아니라, 사망하거나 말기 신부전으로 진행된 환자가 유의있게 적었으며, 이러한 효과는 기저 신기능이 1.5 mg/dL 이상이었던 환자들을 대상으로 하였을 경우 더 탁월하였다. Lewis 등이 captopril study 대상 환자들 중에서 129명의 환자들을 대상으로 시행한 2차 연구를 살펴봐도 철저한 혈압 조절이 중요하다는 것을 알 수 있다. 그들은 기본 약제인 ramipril에 ACEi나 ARB를 제외한 약제를 이용하여 평균 동맥압 92 mmHg 이하를 목표로 치료한 군 (intensive treatment group)과

100-107 mmHg를 목표로 한 군 (less intensive treatment group)으로 분류하여 신기능, 1일 단백질 배설량 등을 비교하였는데, 최소한 2년간 추적관찰한 결과 intensive treatment group에서 신기능이 좀더 안정적으로 유지되었으며, 신기능의 감소 정도도 적었을 뿐 아니라, 1일 단백질 배설량이 유의있게 감소하였다고 하였다. 최근의 한 연구는 Lewis 등의 연구와는 상이한 결과를 보였는데, 고혈압을 동반한 48명의 제 1형 당뇨병 환자들을 대상으로 ACEi인 lisinopril과 CCB인 nisoldipine을 4년간 사용한 결과, 알부민뇨의 배설은 lisinopril 사용군에서 유의있게 감소하였으나, 신기능의 감소는 양군 사이에 의미있는 차이가 없는 것으로 나타났다.

이상의 결과들을 종합해 볼 때, 고혈압을 동반한 제 1형 당뇨병 환자에서는 가능한 한 ACEi를 최우선적으로 사용하면서, 평균 동맥압은 92 mmHg 이하로 유지시키는 것이 신기능 유지 뿐만 아니라 환자 생존율에 도움이 될 것으로 생각된다.

2) 제 2형 당뇨병 환자에서의 고혈압 치료

고혈압을 동반한 제 2형 당뇨병 환자들을 대상으로 한 대규모 study로는 우선 UKPDS를 들 수 있는데, 이 연구는 고혈압을 동반한 1,148명의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 평균 8.4년을 추적관찰한 결과이다. 758명의 환자는 혈압을 150/85 mmHg 미만 (tight control group)으로, 그리고 390명의 환자는 180/105 mmHg 미만 (less tight control group)으로 분류되었고, tight control group의 758명은 다시 captopril을 사용한 군 (400명)과 atenolol을 사용한 군 (358명)으로 분류하여 연구를 진행하였다. 연구의 결과상 less tight control group에 비해 tight control group에서 당뇨병과 관련된 end points, 당뇨병으로 인한 사망, 뇌졸중, 그리고 미세혈관성 end points 등이 유의있게 감소하였으며, 전체 사망률도 감소하였지만 통계학적 의의는 없었다. Captopril 군에 비해 atenolol 군에서 체중의 증가 유의있게 많았으나, 거대 및 미세혈관성 end points의 발생은 양군 사이에 통계학적인 차이가 없었다. UKPDS 연구와 거의 비슷한 시기에 Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) Trial의 결과가 보고되었다. 고혈압을 동반한 470명의 제 2형 당뇨병 환자들을 enalapril (235명)과 nisoldipine을 사용한 군 (235명)으로 나누어 5년간 추적관찰하였다. 연구 결과상 nisoldipine 사용군

에 비해 enalapril을 사용한 군에서 치명적이거나 비치명적인 심근경색의 발생은 의의있게 감소한 반면, 신기능의 감소, 뇌졸중, 울혈성 심부전의 발생, 심혈관계 질환에 의한 사망이나 전체 사망 등은 양군 사이에 차이가 없었다.

위에서 기술한 연구들 외에도 대규모의 환자들을 대상으로 한 항고혈압 치료에 대한 연구 중에서 당뇨병 환자에 대한 분석을 따로 한 연구들로는 The isolated Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) in the United States, Hypertension Optimal Treatment (HOT) study, The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study of hypertension in the elderly, 그리고 Chinese trial on isolated Systolic Hypertension (Syst-China) study 등이 있다. SHEP에서는 기본 약제로 chlorothalidone에 필요에 따라 atenolol이나 reserpine을 첨가한 군과 placebo 치료군을 평균 4.5년 추적관찰 하였다. 연구 결과를 보면, placebo 군에 비해 chlorothalidone 치료군에서 주요한 심혈관계 사건, 주요한 관상동맥질환 사건, 비치명적인 심근경색, 그리고 치명적인 관상동맥질환 사건 등이 의의있게 감소하였다. Syst-Eur 연구와 Syst-China 연구에서는 기본 약제로 nitrendipine에 enalapril (Syst-Eur)/captopril (Syst-China)이나 hydrochlorothiazide를 각각 2년과 3년을 사용한 군과 placebo 치료군을 비교 관찰하였다. 두 연구 모두 유사한 결과를 보였는데, placebo 군에 비해 적극적으로 고혈압을 치료한 군에서 전체 사망률, 심혈관계 질환에 의한 사망률, 심혈관계 질환 사건, 심장질환 사건, 그리고 치명적 또는 비치명적인 뇌졸중 등이 의의있게 감소하였다.

비교적 대규모의 고혈압 환자 (18,790명)를 대상으로 한 HOT 연구에서도 당뇨병 환자만을 따로 분석하였는데, 기본 약제로 felodipine에 ACEi나 β -수용체 차단제, 그리고 이노제를 첨가하는 방식으로 이완기 혈압을 90 mmHg 이하, 85 mmHg 이하, 그리고 80 mmHg 이하의 세 군으로 나누어 평균 3.8년을 추적관찰 하였다. 당뇨병 환자를 대상으로 한 HOT 연구 결과를 보면, 이완기 혈압을 80 mmHg 이하로 유지한 군에서 다른 군에 비해 심혈관계 질환에 의한 사망과 주요한 심혈관계 사건이 의의있게 감소하였으며, 전체 사망률도 감소하였으나 통계학적 의의는 없었다.

3) 당뇨병 환자에서 항고혈압 약제의 효과 비교

고혈압 환자를 대상으로 서로 다른 항고혈압 약제의 효과를 비교한 대규모 연구로는 The Captopril Prevention Project (CAPPP), The Nordic Diltiazem (NORDIL) study, The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (STOP-2) study, 그리고 the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) 등이 있다. 이들 연구가 본래에는 고혈압 환자를 대상으로 한 연구이었지만, 고혈압을 동반한 당뇨병 환자군을 따로 분리하여 분석한 결과를 같이 보고하였다. CAPPP 연구에서는 고식적인 항고혈압제 사용군에 비해 captopril을 사용한 군에서 전체 일차적인 종료 사건, 전체 심장질환 사건, 전체 치명적인 사건, 그리고 치명적이거나 비치명적인 심근경색의 발생이 의의있게 감소되었다. NORDIL이나 STOP-2 연구에서는 각각 diltiazem vs. 이노제 + β -수용체 차단제, 고식적 약제 vs. ACEi vs. CCB의 효과를 비교하였는데, 두 연구 모두에서 전체 사망률, 심혈관계 질환에 의한 사망률, 치명적인 심근경색, 치명적인 뇌졸중, 울혈성 심부전증의 발생에 있어 치료 약제에 따른 차이는 없었다고 하였다. INSIGHT 연구에서는 고혈압을 동반한 1,139명의 당뇨병 환자를 대상으로 nifedipine GITS vs. co-amlozide의 효과를 비교하였는데, nifedipine 사용군에서 치명적인 심근경색과 비치명적인 울혈성 심부전증의 발생이 의의있게 많았으나, 이외의 심혈관계 사건, 심혈관계질환에 의한 이환율이나 사망률, 그리고 전체 이환율이나 사망률은 양군 사이에 전혀 차이가 없었다고 하였다.

이상의 연구 결과들을 종합해 볼 때, 고혈압을 동반한 제 2형 당뇨병 환자에서 ACEi가 다른 항고혈압 약제에 비해 유리한 면이 있을 수도 있지만, 전체적으로는 특정한 약제보다는 고혈압 치료 자체가 가장 중요한 것으로 생각되었으나, 급년에 발표된 LIFE 연구 결과는 지금까지의 결론을 다시 생각하게끔 만들었다.

4) 안지오텐신 수용체 길항제의 효과

최근에는 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 안지오텐신 수용체 길항제의 효과를 밝힌 연구들이 계속적으로 보고되고 있다. 대표적인 연구들로는 2001년에 발표된 The Reduction in End Points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) study, Irbesartan Diabetic Nephrop-

athy Trial (IDNT) 및 Irbesartan Microalbuminuria Type 2 DM in Hypertensive Patients 연구와 2002년에 발표된 Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients with Diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study가 있다. 우선 RENAAL study를 살펴보면, 임상적 신병증을 동반한 1,513명의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 losartan 50-100 mg 또는 placebo를 사용하여 평균 3.4년을 추적관찰 하였다. 연구 결과상 placebo 사용군에 비해 losartan 사용군에서 일차적 종료 사건, 기저 creatinine이 2배 이상 증가한 환자, 말기 신부전증, 그리고 심부전증으로 인한 첫 입원 등이 유의있게 감소하였으나, 전체 사망률이나 심혈관계질환에 의한 사망률은 양군 사이에 통계학적 차이가 없었다. IDNT에서는 고혈압과 임상적 신병증을 동반한 1,715명의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 하였으며, 대상 환자들을 irbesartan 300 mg vs. amlodipine 10 mg vs. placebo 세 군으로 분류하여 2.6년을 추적관찰 하였다. 연구 결과상 amlodipine과 placebo 군에 비해 irbesartan 치료군에서 일차적 종료 사건과 기저 creatinine이 2배 이상 증가한 환자는 유의있게 감소하였으나, 말기 신부전증, 전체 사망률 및 이차적 심혈관계 종료 사건 등은 세 군 사이에 통계학적 차이가 없었다. Parving 등은 고혈압과 미세알부민뇨가 동반된 590명의 제 2형 당뇨병 환자들을 대상으로 irbesartan 300 mg vs. irbesartan 150 mg vs. placebo 사용군으로 나누어 24개월 추적관찰한 결과, placebo 사용군에 비해 irbesartan 300 mg 사용군에서 임상적 신병증으로 진행이 유의있게 감소하였다고 하였다. 가장 최근에 발표된 LIFE 연구는 고혈압과 심전도상 좌심실 비대 소견이 동반된 1,195명의 당뇨병 환자들을 대상으로 losartan 또는 atenolol을 사용한 후 심혈관계 질환의 이환율과 사망률을 분석하였다. 평균 4.7년을 추적관찰한 결과, atenolol 사용군에 비해 losartan 사용군에서 일차적 종료 사건, 전체 사망률, 심혈관 질환에 의한 사망률, 심부전증으로 인한 입원 등이 유의있게 감소하였을 뿐만 아니라, 심전도상 좌심실 비대 소견의 호전을 보인 환자가 유의하게 많았다고 하였다.

5) 당뇨병 환자에서 항고혈압 약제 선택 시 고려 사항

당뇨병 환자에서 항고혈압 약제를 선택할 때, 혈압

강하 효과 이외에 약제가 고혈당 및 고지혈증에 미치는 영향도 염두에 두어야 한다. β -수용체 차단제와 이노제는 인슐린 저항성을 심화시키며, 지질 이상을 초래할 수 있기 때문에, 당뇨병 환자에서 혈당을 상승시킬 수 있을 뿐만 아니라 심혈관계 질환을 악화시킬 수 있다. 반면에, α -수용체 차단제나 central-acting sympatholytics는 오히려 인슐린에 대한 감수성을 증가시키는 것으로 알려져 있으며, ACEi나 안지오텐신 수용체 길항제도 인슐린 감수성을 증가시킨다는 보고가 있으나 아직까지는 논란의 대상이 되고 있다. 또한 CCB는 혈압 강하 효과 외에 동맥경화를 예방하는 효과를 가지고 있는 것으로 알려져 있어, 죽상동맥경화증의 예방에 도움이 되는 것으로 보고되고 있다.

3. 식이 단백질 제한

동물 실험을 통해 식이 단백질의 제한이 당뇨병성 신병증을 포함한 신질환에서 과여과와 사구체내 압력을 감소시켜 신기능의 악화를 지연시키는 것이 되어 있다. 당뇨병성 신병증 환자를 대상으로 한 일부 연구에서도 단백질 섭취를 0.6 g/kg/일로 제한하였을 때 사구체 여과율의 감소를 늦출 수 있는 것으로 보고되었다. 최근에는 임상적 신증을 동반한 환자에서 단백질 섭취를 0.8 g/kg/일로 제한할 것을 권유하고 있으나, 일단 사구체여과율이 감소하기 시작하면 0.6 g/kg/일까지 제한하는 것이 바람직하다. 다른 한편으로는 영양 결핍을 유발하여 영양실조 등의 합병증을 초래할 수 있다는 위험 부담이 있기 때문에, 단백질 제한 식이는 반드시 당뇨병과 신장병에 대한 전문적인 지식이 있는 의사와 영양사에 의해 지도되어야 한다.

4. 그 외의 치료

1) 고지혈증의 치료

당뇨병 환자, 특히 임상적 신증이 동반되어 있는 제 2형 당뇨병 환자는 흔히 중성지방과 LDL 콜레스테롤의 증가와 HDL 콜레스테롤의 감소를 동반한다. 관상동맥질환을 동반한 4,444명의 고지혈증 환자를 대상으로 이루어진 Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)의 결과를 보면, 202명의 당뇨병 환자에서 simvastatin을 평균 5.4년 투여하였을 때 비당뇨병 환자에서와 비슷한 정도로 심혈관계 질환의 빈도가 감소하여 심혈관계 질환에 의한 사망의 위험도가 0.45로 나타났다. 또한 Cholesterol and Recurrent

Events (CARE) trial에서도 고콜레스테롤혈증이 동반되어 있거나 정상 콜레스테롤치를 보이는 당뇨병 환자에서 pravastatin을 복용하면, 모두에서 심혈관계 질환의 위험이 감소하는 것으로 나타났다. 고지혈증은 관상동맥질환의 발생을 증가시킬 뿐만 아니라 만성 신부전으로의 진행을 촉진시키는 것으로 알려져 있으며, 이는 많은 동물 실험을 통해 입증되었다. 지방이 신부전의 진행을 가속화시키는 기전에 대해서는 확실히 알려져 있지 않으나, 여러 동물 모형에서 고농도의 콜레스테롤이 사구체 내 압력을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 또한 고지혈증은 메산지움 세포를 활성화시켜 메산지움 세포의 증식을 촉진하고, macrophage chemotactic factor (MCF), fibronectin, 활성 산소종 등 신부전에 기여하는 여러 인자들의 분비를 증가시키는 것으로 보고되고 있다. 미세알부민뇨와 고콜레스테롤혈증을 동반한 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 1년간 simvastatin을 투여하였을 때 알부민 배설량이 25%까지 감소하였다는 보고가 있다. The Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cho-

lesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III)에서는 당뇨병을 관상동맥질환과 동일한 항목에 포함시켜 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 이하를 치료의 목표로 하고 있으며, LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상이면 고지혈증 약제의 사용을 권장하고 있다. 최근 미국 당뇨병 학회에서도 ATP III와 동일한 목표치를 제시하고 있다.

2) 금연

흡연은 심혈관계 질환의 위험을 증가시키는 것과 독립적으로 제 2형 당뇨병 환자에서 신증 발생의 위험인자로 보고되고 있는데, 금연만으로도 신증 진행의 위험을 30%까지 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.

3) 기타

염분과 인의 제한이나 인결합제 사용 등의 치료가 합병증을 예방하기 위해 병행되어야 한다. 또한 조영제 (contrast agents)는 특히 당뇨병성 신병증 환자에게 있어 신독성을 일으킬 위험이 크기 때문에 가능한 피해야 하며, 부득이 조영제를 사용해야 하는 경우에는 검사 전에 조심스러운 수액 공급을 해야 한다.