

당뇨병과 복막투석

동아대학교 의과대학 내과학교실

김 성 은

Diabetes and Peritoneal Dialysis

Seong Eun Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dong-a University, Busan, Korea

요 약

당뇨병으로 신기능 대체치료를 받는 환자들이 증가하면서 비당뇨환자에 비해 불량한 예후 및 복막투석 고유의 문제들로 인해 이러한 환자의 진료는 신질환 분야 의사들에게 중요한 도전이 되고 있는 시점이다. 복막투석은 당뇨환자의 신기능 대체요법 중 장점이 많은 중요한 치료 방법이지만 비당뇨환자나 혈액투석과는 다른 특별한 주의를 필요로 하는 부분들에 대한 이해가 복막투석 당뇨환자의 치료에 필수적이다. 염분 및 수분 제한과 탄수화물 노출을 줄이는 투석처방이 체액량 증가와 탄수화물로 인한 문제들에 대한 일차적인 방안이다. 혈당 조절 약물들 중 인슐린, thiazolidinedione 및 metformin 계열 등을 제외한 대부분의 약물을 사용할 수 없으므로 좁은 범위 내에서 적절한 약제 선택과 특히 저혈당에 대한 주의가 필요하다. 또한 당뇨병 분야와 신장 분야의 임상 진료 지침들을 참고로 당뇨병 및 협병증과 복막투석에 관한 통합적인 접근이 필요하다.

당뇨병성 신병증은 우리나라 말기 신부전의 가장 흔한 (38.5%) 원인으로, 복막투석을 받는 환자 중에서도 비슷한 비율을 차지 한다¹⁾. 당뇨환자에서 복막투석은 혈관 접근통로가 필요하지 않고, 체액 및 전해질 균형이 일정하게 유지되며, 투석 중 저혈압을 피할 수 있는 등 장점도 있으나 복막투석액과 당뇨병의 상호작용을 통한 초여과량 감소 및 만성적인 체액량 증가와 탄수화물 부하에 따른 문제 등의 단점도 가지고 있다 저자는 당뇨환자의 복막투석 치료 시 전반적인 예후, 투석액의 영향, 당뇨 치료의 목표, 치료 평가의 기준 및 약제 선택의 특수성들에 대해 살펴보려 한다.

복막투석 당뇨환자의 예후

미국의 대규모 등록자료 연구들에 의하면 복막투석은 젊은 당뇨환자에서 혈액투석과 같거나 더 높은 생존율을 나타내는데 비해, 45세 이상 당뇨환자에서는 동반 질환의 정도에 따라 혈액투석보다 상대적 사망위험도가 9-25% 높았으며 이러한 차이는 투석 시작 12-48개월 이후부터 뚜렷해졌다²⁻⁵⁾. 당뇨병의 비율이 19-25%로 미국 (45%)에 비해 낮았던 캐나다와 덴마크의 등록자료에서는 전체 복막투석 환자의 상대적 사망위험도가 혈액투석에 비해 7-14% 낮았으며, 당뇨군에서 위험도의 유의한 차이는 없었다^{6, 7)}.

전향적 연구는 네덜란드와 미국 (CHOICE)에서 행해졌는데 고령 복막투석 당뇨군에서 사망 상대 위험도의 유의한 증가 현상은 없었다^{8, 9)}.

대한신장학회 등록자료¹⁾에 따르면 당뇨환자의 1, 2, 3, 4, 5년 생존율이 복막투석 89.8%, 74.1%, 53.0%, 35.5%, 17.2%로 혈액투석 92.7%, 80.9%, 68.6%, 57.7%, 47.0%보다 낮았으나 단순 비교하기는 어려운 자료여서 독립적인 연구가 필요한 실정이다.

현재까지의 연구 결과들을 종합할 때 복막투석 치료를 선택한 당뇨병 환자들의 예후가 혈액투석을 받는 당뇨병 환자들에 비해 일률적으로 나쁘다고 할 만한 근거는 없으며, 당뇨병 환자의 투석 방법 선택에서 나이, 동반 질환 등을 고려한 개인별 접근이 더 중요할 것 같다.

당뇨병과 복막투석액

초여과를 얻기 위한 투석액내 포도당의 60-80%가 체내로 흡수되는데 포도당 농도, 투석액량, 복막의 물질이동 특성에 따라 달라진다 즉, 2 L의 1.5%, 2.5%, 또는 4.25% 투석액을 6시간 사용할 때 각각 15-22 g, 24-40 g, 45-60 g의 포도당이 흡수되어 하루 4회 교환 시 전체 섭취 열량의 약 20%에 해당하는 100-300 g의 포도당 부하가 발생한다^{10, 11)}.

당뇨병이 없었던 중국의 말기 신부전 환자 252명 중 27.3%에서 복막투석 시작 4주 후 공복 혈당 126 mg/dL 이상의 고혈당이 발생하였고, 이 가운데 14.5%의 환자는 이후 인슐린이나 경구 혈당 강하제 투여를 필요로 하였으며, 혈당치가 높은 군에서 생존율이 낮았다는 보고도 있다¹²⁾. 과다한 포도당은 당뇨병 환자들의 이상지질혈증, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증을 악화시키고, 산화성 자극과 염증 반응 증가 등을 유발한다¹¹⁾. 포도당 기반 투석액의 제조 과정에서 발생하는 당분해 산물도 복막 구조 및 기능과 방어기전의 변화, 후기 당화산물 생성을 통한 혈관 신생 및 섬유화 등을 통해 기존의 당뇨병과 요독증으로 인한 문제들을 악화시키는데¹³⁾, 우리나라 다기관 연구에서 당뇨군이라도 당분해 산물 농도가 낮은 투석액을 사용할 경우 일반 투석액 사용 비당뇨군과 유사한 수준의 생존율을 나타내는 것으로 관찰되었다¹⁴⁾.

포도당 투석액 사용에 따른 복막 투과성의 변화와 혈당 증가 등으로 초여과가 감소하면 점차 고농도의 포도당 투석액으로도 충분한 초여과량을 유지하지 어려워지는 악순환에 들어서게 되며 체액 파다 상태가 지속하게 된다. 한 횡단면 연구에서 비당뇨 복막 투석군의 경우 부종이 없는 환자가 44.7%였던 반면 당뇨군은 40%가 심한 부종을 동반하였다¹⁵⁾.

Holmes 등¹⁶⁾은 icodextrin 또는 아미노산 투석액을 포함한 투석처방이 1.5% 투석액 3회와 4.25% 투석액 1회를 사용하는 투석처방에 비해 일일 포도당 흡수를 27-42%까지 낮추고, 흡수 탄수화물 gm 당 초여과 효율을 약 3배 증가시킨다고 하였다. 이런 이론적인 장점이 실제 혈당 조절에도 유리한 결과를 가져다 줄 것으로 기대된다. Marshall 등¹⁷⁾은 낮은 당분해 산물 투석액만의 조합이 기존 투석액 조합에 비해 72시간 연속 측정 혈당치의 개선 효과를, icodextrin과 아미노산 투석액 및 낮은 당분해 산물 투석액 조합은 더 현저한 혈당치 개선을 보였으며, 특히 후자의 조합은 24시간 혈당 변화폭과 날짜 별 변화폭을 현저하게 줄이는 효과도 있다고 하였다.

결론적으로 복막투석 당뇨병 환자에서 포도당 기반 투석액으로 인한 문제들을 예방하려면 철저한 염분 및 수분 제한과 함께 이뇨제 투여로 초여과 요구를 미리 차단하여야 하며, 포도당 및 당분해 산물 노출을 최소화하는 투석 처방이 필요하다.

복막투석 환자의 당뇨 치료

1. 혈당 조절의 목표치와 평가

당뇨병과 만성 신질환에 관한 KDOQI 지침은 미국당뇨병학회의 지침들을 상당 부분 인용하였다¹⁸⁾. 미국당뇨병학회의 최신 지침은 HbA1c <7%, 식전 혈당 90-130 mg/dL, 식후 최고 혈당 <180 mg/dL 등을 목표치로 설정하였다¹⁹⁾. 그러나 복막투석 환자에게 일반 당뇨병 환자와 동일한 혈당 조절 평가의 기준과 목표치를 적용할 것인지에 관해서는 논란의 여지가 있다. 야간에 포도당 투석액을 사용한다면 진정한 공복혈당을 측정할 수 없으므로 식전 혈당치 기준이 달라야 한다는 우려도 있다¹²⁾. 말기 신부전 환자에서 당화 혈색소치는 요독의 영향으로 증가하거나, 혈색소치와 양의 상관관계를, erythropoietin 요구량과는 음의 상관관계를 보이면서 적혈구 수명 감소와 철분 결핍에 따라 낮아지기도 하고, 검사 방법에 따라 오차를 보이는 등의 단점을 가진다^{18, 20)}. Fructosamine은 혈당치와의 상관성이 당화 혈색소보다 더 나쁘다²¹⁾.

혈액투석의 경우 당화 혈색소치의 유용성에 관해서는 연구자에 따라, 7년 간의 관찰 연구에서 예후의 독립적인 인자라고 한 반면²²⁾, 평균 혈당치와 약한 상관관계만 있고 12개월 생존율과는 상관성이 없다거나²³⁾, 영양 결핍과 빈혈의 변수를 보정해야만 생존율과 관련된다고 하였다²⁴⁾. 대신 당화 알부민이 혈액투석 환자에서 혈당 조절이나 심혈관 질환 발생의 지표로 더 유용하다는 주장이 제기되고 있으나^{20, 25)}, 복막투석에서의 연구는 미흡하며, 투석을 통한 일부 알부민 소실로 인한 부정확성이 예상된다²⁶⁾.

현재로서는 당화 혈색소치 <7%를 목표로 하되, 혈당치와의 대조를 통해 당화 혈색소치의 일부 오류를 감시하는 것이 현실적인 대안으로 여겨진다.

2. 혈당 조절 약물

인슐린 농도, 인슐린 저항성 및 위장관 기능의 변화들로 인해 복막투석 당뇨환자에서는 고혈당과 저혈당의 위험이 동시에 증가 한다²⁷⁾. 미국 당뇨병학회의 지침과 같이 환자 개개인의 상태에 따라 개별화된 혈당 조절 목표가 필요하며 탄력적인 조절로 저혈당의 위험을 피하는 것을 우선적으로 고려해야 한다¹⁹⁾.

복막투석 시 인슐린을 복강내 투여하면 문맥으로 확산되어 간에 의한 포도당 유리를 선택적으로 억제하고, 고인슐린혈증을 억제하는 장점이 있다. 한 대조 연구에서는 일일 혈당치가 더 평탄해지고 3개월 후 피하 투여군 8.4%에 비해 6.1%의 좋은 당화 혈색소치를 기록한다고 하였다²⁸⁾. 간에서 많이 제거되기 때문에 약 30%의 인슐린 투여량 증가로 인한 비용 상승과 복강내 지방 축적 가능성 등이 단점이다.

통상적인 복막투석에 비해 야간 포도당 부하가 많은 자동 교환 투석에는 복강내 인슐린의 총량과 배분을 조절하여야 한다. 피하 주사 시 현재 통용되고 있는 인슐린 및 인슐린 유사물질을 모두 사용할 수 있으나 투석환자에서 약물 동역학이 제시되지 않은 경우가 많아 처음 사용할 경우 적은 양으로 시작하여 적정해 나가는 것이 좋다^{18, 29)}.

경구 혈당 강하제 중 metformin은 대사성 산증의 우려로, sulfonylurea와 a-glucosidase 저해제는 체내 축적으로 인한 저혈당 위험 때문에 각각 사용하지 말아야 한다. thiazolidinedione 계열은 용량 조절이 필요하지 않으나 체액량 증가에 주의하여야 한다. Mitiglinide 계열의 repaglinide는 용량 조절 필요가 없고, nateglinide는 저혈당 발생에 주의하여 사용하도록 되어 있다¹⁸⁾.

3. 혈당 조절 외의 치료

당뇨병 환자의 진료에서 고혈당이 집중적인 조절의 일차 표적이지만, 합병증과 사망률을 개선하고 삶의 질을 유지하려면 식사 조절, 금연, 운동을 통한 심폐 기능 및 근육량 유지를 기본으로 혈압 및 심혈관 상태, 이상지질혈증 등에 관한 치료와 별, 망막, 신경 합병증에 대한 감시 및 예방 노력이 수반되어야 하고¹⁹⁾, 복막투석 상황에서는 체액량 유지, 잔여 신기능 보존, 미네랄 대사 이상 및 골질환 조절, 복막염 예방, 영양 결핍 및 염증 반응 억제 등을 포함한 통합적인 치료가 필수적이다³⁰⁾.

결 론

당뇨환자에서 복막투석은 몇 가지 장점과 함께 한계들도 가지고 있으나, 당뇨환자의 복막투석의 특수성을 잘 이해하여 환자 개개인에 대한 통합적인 접근을 통해 최대의 진료 효과를 얻으려는 노력이 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Korean Society of Nephrology, Registry Committee: Renal Replacement Therapy in Korea. *Korean J Nephrol* 25 (Suppl 2):s425-s457, 2006
- 2) Collins AJ, Hao W, Xia H, Ebben JP, Everson SE, Constantini EG, Ma JZ: Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 34:1065-1074, 1999
- 3) Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK, Eagle K, Stack AG: Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 14:415-424, 2003
- 4) Stack AG, Molony DA, Rahman NS, Dosekun A, Murthy B: Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney Int* 64:1071-1079, 2003
- 5) Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ: The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 66:2389-2401, 2004
- 6) Schaubel DE, Morrison HI, Fenton SS: Comparing mortality rates on CAPD/CCPD and hemodialysis. The Canadian experience: fact or fiction? *Perit Dial Int* 18:478-484, 1998
- 7) Heaf JG, Lokkegaard H, Madsen M: Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 17:112-117, 2002
- 8) Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT: The Netherlands Cooperative

- Study on the Adequacy of Dialysis Study Group: Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol* 14:2851-2860, 2003
- 9) Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, Fink NE, Klag MJ, Levey AS, Levin NW, Sadler JH, Klinger A, Powe NR: Comparing the risk of death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 143:174-183, 2005
 - 10) Lindholm B, Bergstrom J: Nutritional management of patients undergoing peritoneal dialysis, in *Peritoneal Dialysis* edited by Nolph KD, Kluwer, 1989 pp 320-328
 - 11) Burkart J: Metabolic consequences of peritoneal dialysis. *Semin Dial* 17:498-504, 2004
 - 12) Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Chung KY, Leung CB, Li PK: New-onset hyperglycemia in nondiabetic Chinese patients started on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 49:524-532, 2007
 - 13) Witowski J, Jorres A, Korybalska K, Ksiazek K, Wisniewska-Ehnur J, Bender TO, Passlick-Deetjen J, Breborowicz A: Glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids: Do they harm? *Kidney Int* 63(Suppl 84):s148-s151, 2003
 - 14) Lee HY, Choi HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY, Kim YH, Kim YL, Kim DJ, Kim YS, Kim MJ, Shin SK: Changing prescribing practice in CAPD patients in Korea: increased utilization of low GDP solutions improves patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 21:2893-2899, 2006
 - 15) Gan HB, Chen MH, Lindholm B, Wang T: Volume control in diabetic and nondiabetic peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 37:575-579, 2005
 - 16) Holmes C, Mujais S: Glucose sparing in peritoneal dialysis: implications and metrics. *Kidney Int* 70(Suppl 103):s104-s109, 2006
 - 17) Marshall J, Jennings P, Scott A, Fluck RJ, McIntyre CW: Glycemic control in diabetic CAPD patients assessed by continuous glucose monitoring system (CGMS). *Kidney Int* 64:1480-1486, 2003
 - 18) National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 49(Suppl 2):s1-s180, 2007
 - 19) American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes-2007 (position statement). *Diabetes Care* 30 (Suppl 1):s4-s41, 2007
 - 20) Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, Okamura M, Okada S, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y; Osaka CKD Expert Research Group: Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 18:896-903, 2007
 - 21) Morgan LJ, Marenah CB, Morgan AG, Burden RP, John WG: Glycated haemoglobin and fructosamine in non-diabetic subjects with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 5:868-873, 1990
 - 22) Oomichi T, Emoto M, Tabata T, Morioka T, Tsujimoto Y, Tahara H, Shoji T, Nishizawa Y: Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care* 29(7): 1496-1500, 2006
 - 23) Williams ME, Lacson E Jr, Teng M, Ofsthun N, Lazarus JM: Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: Characteristics, glycemic control, and survival. *Kidney Int* 70:1503-1509, 2006
 - 24) Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, Jing J, Shinaberger CS, Aronovitz J, McAllister CJ, Whellan D, Sharma K: A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care* 30:1049-1055, 2007
 - 25) Okada T, Nakao T, Matsumoto H, Shino T, Nagaoka Y, Tomaru R, Wada T: Association between markers of glycemic control, cardiovascular complications and survival in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. *Intern Med* 46:807-814, 2007
 - 26) Lamb E, Venton T, Cattell W & Dawnay A: Serum glycated albumin and fructosamine in renal dialysis patients. *Nephron* 64:82-88, 1993
 - 27) Mak RH: Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin Dial* 13:4-8, 2000
 - 28) Quellhorst E: Insulin therapy during peritoneal dialysis: pros and cons of various forms of administration. *J Am Soc Nephrol* 13(Suppl 1):s92-s96, 2002
 - 29) Wyne KL, Fishbane S, Block GA, Warburton K, Berns JS, Neu AM, Warady BA: How should chronic medical therapies be altered with the onset of end-stage renal disease and initiation of dialysis? *Semin Dial* 19:8-24, 2006
 - 30) Yao Q, Lindholm B, Heimbürger O: Peritoneal dialysis prescription for diabetic patients. *Perit Dial Int* 25(Suppl 3):s76-s79, 2005