

Abstract Submission No. : 9181

Management of T2D patients with CKD; before and after EMPA-REG OUTCOME

HyOUNGNAE Kim

Soonchunhyang University Seoul Hospital, Korea

전세계적으로 당뇨병의 유병률은 지속적으로 증가 추세에 있으며, 2045년까지 약 7억명의 환자가 당뇨병을 가지게 될 것으로 추정된다. 그 중 아시아 지역에서의 유병률이 특히 크게 증가할 것이 우려된다. 당뇨병이 진행되면서 발생하는 여러 가지 합병증이 있다. 당뇨병의 합병증은 관상동맥질환, 뇌졸중 등의 macrovascular complication과 retinopathy, nephropathy, neuropathy 등의 microvascular complication으로 나눌 수 있다. Microvascular complication의 경우 neuropathy의 유병률은 감소 추세를 유지하고 있으나 retinopathy, nephropathy의 유병률은 지속적으로 증가하고 있다. 당뇨병환자 중 투석환자는 만 명당 100명 정도로 2010년대 들어서는 비슷한 수준으로 유지되고 있다. 미국의 USRDS 데이터를 살펴보면 전체 투석 시작 환자의 원인 중 38.6%가 당뇨병이며, 고혈압이 25.9%, 사구체신염이 15.5%였다. 우리나라의 경우 대한신장학회의 등록사업 결과를 통해 볼 때 미국보다도 말기신부전의 원인으로 당뇨병이 차지하는 비율이 높으며, 거의 절반의 환자가 당뇨병이 원인인 투석을 시작하게 된 것을 알 수 있다. 당뇨병성 콩팥병을 진단하기 위해 일반적으로 추정 사구체여과율과 알부민뇨를 확인하고 당뇨병 유병기간과 retinopathy 여부도 함께 확인할 수 있다. 당뇨병이 있으나 retinopathy가 없고 신기능 감소 속도나 단백질뇨 증가 속도가 지나치게 빠르면 당뇨병 이외의 다른 질병이 동반된 것을 의심해볼 수 있다. 크레아티닌을 기준으로 하는 사구체여과율을 계산하고, 소변에서 나오는 알부민과 크레아티닌을 기준으로 단백질뇨량을 추정할 수 있는데, 제 2형 당뇨병의 경우에는 eGFR 감소가 없거나 알부민뇨 증가가 없어도 당뇨병성 콩팥병이 있는 경우도 있기 때문에 임상적으로 당뇨병성 콩팥병을 진단하기 쉽지는 않다. 그러나 eGFR 감소와 알부민뇨는 환자의 예후를 결정하는 중요한 인자입니다. 당뇨병에 알부민뇨나 사구체여과율 감소가 동반되었을 경우 사망률이 크게 증가하게 되며, 사구체여과율 감소와 알부민뇨가 동시에 있을 경우 47%의 사망률 증가가 있음이 알려져 있다. 대만에서 진행된 연구에 따르면 CKD stage 1-3에 해당되는 초기 당뇨병성 콩팥병을 50세에 진단받았을 경우 정상 대조군에 비교하여 기대여명에 남자에서는 11.5년, 여자에서는 14.1년이 감소하는 것으로 나타났다. 이는 당뇨병이 없는 만성콩팥병 보다는 나쁜 결과다. 또한 만성콩팥병으로 진행으로 신대체요법이 필요한 상황이 되면 심혈관계 질환으로


KSN2021
FULLY VIRTUAL MEETING
September 02 (Thu) - 05 (Sun)

인한 사망의 위험이 급격하게 증가하게 된다. 25-34 세에 혈액투석을 시작하게 되면 심혈관계질환으로 인한 사망률은 일반 인구 80 세의 사망 위험과 비슷한 수준으로 알려져 있다. 따라서 적절한 치료로 신기능 감소 속도를 낮추고 심혈관계 질환을 예방하는 것이 무엇보다도 중요하다고 할 수 있다.

How to manage CKD in T2D before EMPA-REG outcome

당뇨병성 콩팥병을 치료하기 위해서는 다면적인 치료 전략이 필요하며, 이는 철저한 혈당 조절, 혈압 조절, RAAS blockade 사용으로 인한 단백질 조절, 고지혈증 조절이 있다. 혈당 조절은 당화혈색소로 평가하며 환자의 상태에 따라 6.5% 미만에서 8% 미만 정도로 조절해볼 수 있다. 당뇨병 환자에서 철저한 혈당 조절을 통해 새롭게 발생하는 moderately increased albuminuria 의 위험을 줄일 수 있다고 알려져 있다. 이는 severely increased albuminuria 역시 마찬가지로 혈당 조절을 통해 새롭게 발생하는 300mg/g 이상의 알부민뇨 위험을 혈당 조절을 통해 낮출 수 있다. 또한 철저한 혈당 조절이 microvascular complication 에 미치는 영향을 보았을 때, 혈당 조절로 인해 kidney outcome 을 개선시킬 수 있다는 보고는 있다. 다만 사구체 여과율 감소, 투석 시작, 신장으로 인한 사망 등 각각의 요소를 따로 살펴보면 혈당 조절의 영향이 줄어드는 경향이 있다. 또한 혈당을 너무 엄격하게 조절하면 저혈당으로 인해 사망률이 올라가는 것도 잘 알려져 있다. 또한 만성콩팥병이 진행하면 대사성 산증, 빈혈, ESA 의 사용 등으로 인해 당화혈색소가 실제 평균혈당을 잘 반영하지 못하고 신뢰도가 낮아지는 문제가 있다. 따라서 2020 년 KDIGO 가이드라인에서는 한가지 목표 당화혈색소를 정해놓지 않았고, 만성콩팥병의 정도, 동반된 심혈관계 질환, 기대 여명, 저혈당에 대한 인식 및 대처 가능 상황등을 종합적으로 고려하여 6.5 에서 8 까지 개별적인 목표를 설정할 것을 권고하고 있다.

두번째로는 엄격한 혈압조절이 필요하며, 이는 ACE inhibitor 와 ARB 를 포함하여 이루어져야 한다. 당뇨병에서 혈압을 엄격하게 조절하면 알부민뇨의 발생, creatinine 증가, 말기신부전 발생 등의 신장 관련 사건의 발생의 위험을 낮출 수 있다는 것은 잘 알려져 있다. 다만 비교적 최근에 진행되었던 ACCORD 연구에서는 당뇨병 환자에서 수축기혈압 120 미만의 엄격한 혈압 조절이 심혈관계 질환 발생의 위험을 감소시키는 것을 보여주는데 실패하였으며, 오히려 엄격한 혈압 조절이 만성콩팥병 발생의 위험성을 증가시키는 것을 보여주었다. 따라서 너무 엄격한 혈압 조절은 오히려 신기능 유지에 좋지 않을 수 있다. 따라서 여러 가이드라인에서는 큰 규모로 진행되었던 무작위대조연구를 어떻게 받아들이는가에 따라 다양한 혈압 목표를 제시하고 있다. 또한 이는 당뇨병 유무, 만성콩팥병 유무에 따라서도 다르다. 일반적으로 당뇨병이 있을 경우 130/80 미만을 목표로 제시하고 있으나 우리나라는 140/85 를 기준으로 하고 있고, 심혈관계 질환을 가지고 있을 경우 130/80 을 제시하고 있다. 만성콩팥병을 가지고 있을 경우 미국 가이드라인은 130/80 미만을 제시하고 있고, 유럽은



KSN 2021
FULLY VIRTUAL MEETING
September 02 (Thu) - 05 (Sun)

그보다 보수적인 목표를 제시한다. 우리나라는 단백뇨 유무에 따라 서로 다른 기준을 제시하며, 가장 최근의 KDIGO 가이드라인은 가장 엄격한 기준을 제시하고 있다.

세번째는 RAAS 억제제를 이용한 단백뇨 억제이다. ACE inhibitor 는 오래된 약이지만 당뇨병에서 사용하였을 때 알부민뇨를 감소시켜주고 creatinine clearance 를 유지하는데 도움이 된다는 것이 알려져 있다. ARB 역시 당뇨병에서 사용하였을 때 creatinine 의 증가 속도를 늦추고, 알부민뇨의 발생을 감소시킬 수 있다는 것이 잘 알려져 있다.

네번째는 콜레스테롤 감소를 통한 심혈관계 질환의 예방이다. 스타틴을 사용하여 콜레스테롤을 낮추는 것이 만성콩팥병의 진행을 늦출 수 있는 것은 아니지만, 사구체 여과율이 낮은 당뇨병 환자에서도 스타틴을 사용하면 심혈관계 질환의 발생 위험을 낮출 수 있다는 것이 알려져 있다. 다만 투석환자에서는 스타틴의 효과는 불분명하여 새롭게 시작하는 것인 추천되고 있지 않다.

이렇게 여러 가지 다양한 목표를 가지고 다면적인 접근을 하게 되면, 한가지만을 목표로 하여 치료하였을 때보다 더 큰 효과를 거둘 수 있다. 따라서 미리 정해진 치료 목표들을 정해놓고 그 목표들을 달성하도록 노력하는 것이 중요하다. 이전 연구에서는 당화혈색소, 혈압, LDL 콜레스테롤, 중성지방, RAS inhibitor 의 사용이라는 5 가지 달성 목표를 정하고 이것을 3 개 이상 유지한 군과 그렇지 않은 군을 비교하였을 때 사망이나 말기신부전의 위험을 60%나 감소시킬 수 있었다는 보고가 있었다. 또 다른 연구에서도 당화혈색소, 콜레스테롤, 중성지방, 수축기 및 이완기 혈압 목표를 정하고 다면적 접근 치료를 8 년간 시행하였을 때 심혈관계 질환의 발생 및 그로 인한 사망의 위험을 53%나 낮출 수 있다고 보고하였으며, nephropathy, retinopathy, neuropathy 등의 microvascular complication 의 위험도 크게 낮출 수 있다는 것을 보고하였다.

Paradigm shift after EMPA-REG outcome

1980 년대에 고혈압이 당뇨병성 콩팥병의 위험인자라는 것이 밝혀지면서 hydralazine 과 beta blocker 와 같은 약물이 사용되기 시작하였으며, 90 년대 ACE inhibitor 와 ARB 가 개발되어 효과를 증명함으로써 본격적인 ACEi/ARB 시대를 열게 되었다. 하지만 ACEi/ARB 사용에도 불구하고 당뇨병성 콩팥병의 예후는 여전히 좋지 않았고, 많은 숫자의 환자들이 심혈관계 질환으로 사망하고 말기 신부전으로 진행하여 투석이나 이식을 받아야 했다. 근 20 년간 많은 새로운 약제들이 개발되어 왔지만 뛰어난 효과를 보이지 않았으며, 일부 약제는 오히려 심혈관계 질환을 악화시키는 결과를 보여주기도 하였다. 하지만 2016 년에 처음 empagliflozin 이 3 상 연구를 발표한 이후로 canagliflozin, dapagliflozin 이 연속적으로 발표되었고, 당뇨병성 콩팥병에 대단히 뛰어난 효과를 보여줌에 따라 패러다임의 일대 전환이 일어나게 되었다.

EMPA-REG outcome 은 심혈관계 질환의 위험을 가지고 있는 당뇨병 환자 7020 명을 대상으로 empagliflozin 의 효과를 분석하기 위한 무작위 대조 연구이다. 약제는 기존의 표준 치료에 추가한


KSN2021
FULLY VIRTUAL MEETING
September 02 (Thu) - 05 (Sun)

것이었고, 대부분의 환자들이 ACEi 나 ARB 를 복용하고 있었다. 연구의 일차 결과는 심혈관계 질환으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중의 발생이었다. EMPA-REG 는 전세계 42 개 국가 590 개 site 에서 환자를 모집하였으며, 아시아 환자들도 상당수가 포함되어 22%의 환자가 아시아계 환자였다. 그 결과 3 point MACE 의 위험은 14%, 사망률은 32%가 감소하였으며, 특히 심부전의 위험은 35%, 신장 관련 사건 발생 위험은 39%가 낮아지는 놀라운 효과를 보였다. 아시아 환자를 대상으로 보면 3 point MACE 위험은 32%, 심혈관계 사망 위험은 56%가 낮아지는 효과를 보였다. EMPA-REG trial 의 신장 관련 결과를 자세히 살펴 보면 알부민뇨의 증가, creatinine 상승, 신대체요법 시작, 신장 관련 사망의 위험이 empagliflozin 사용으로 인해 39% 나 감소한 것으로 나타났다. Serum creatinine doubling, 신대체요법 시작, 신장 관련 사망에 대해서 추가적인 Cox 회귀분석을 진행하였을 때도 empagliflozin 에 의한 위험 감소는 46%나 되는 것으로 나타났다. Primary outcome 을 구성하는 각각의 사건에 대한 결과를 따로 살펴봐도 거의 모든 outcome 에 대해서 empagliflozin 사용은 유의미한 효과를 보였다. Empagliflozin 사용으로 인해 초기 4 주간 eGFR 이 떨어지게 되어 placebo 사용군 보다 신기능이 떨어지는 것처럼 보이게 되나, eGFR 감소 속도가 empagliflozin 그룹에서 의미있게 늦기 때문에 약제 사용 1 년이 지나면 결국 eGFR 수치가 역전되게 되며, 이후에는 지속적으로 empagliflozin 그룹에서 더 높은 eGFR 을 유지하는 것을 보여주었다. 또한 intervention 종료되어 약제 중단 후 약 한달 뒤 신기능을 다시 평가하였을 때 empagliflozin 그룹에서 eGFR 회복을 보이는 것을 확인하여 placebo 그룹과의 차이는 더 벌어지는 것을 확인할 수 있다. 따라서 기존의 RAAS 억제제를 기본으로 하는 표준 치료에 SGLT2 inhibitor 를 추가하는 것이 당뇨 콩팥병 환자에서 신기능 감소 속도를 늦추고 단백뇨를 감소시키는데 도움이 된다고 할 수 있다.

부작용 측면에서 약제 중단이 필요한 정도의 serious adverse event 는 신기능과 관계 없이 두 군에서 비슷하게 나타났다. Genital infection 은 empagliflozin 그룹에서 더 빈번하게 발생하였으나 UTI 발생은 양군에서 비슷하게 나타났다. ARF 와 AKI 는 사전적 정의를 따랐다고 되어 있고, adverse event 로 분류되어 엄격하게 관리가 되지는 않았을 것으로 추정되나, 예상되는 다르게 더 증가하는 양상은 보이지 않았으며, 오히려 empagliflozin 그룹에서 더 위험이 낮은 것으로 나타났다. 이는 같은 class 의 다른 약제에서도 비슷하게 나타나서 meta 분석을 시행하면 SGLT2 inhibitor 를 사용할 시에 AKI 위험은 더 증가하지 않고 오히려 감소하는 양상을 보이는 것이 확인된다.

같은 계열의 약제인 canagliflozin 역시 신장 관련 사건의 위험을 30% 낮추어 주는 것으로 확인하였으며, 심혈관계 질환에 대한 위험 역시 크게 낮춰주는 것을 확인하였다. 이는 dapagliflozin 에서도 마찬가지였다. 3 개의 큰 연구를 비교해보면 신장 관련 사건에 대한 3 가지 약의 효과는 거의 비슷한 것으로 보여서 SGLT2 inhibitor 클래스가 가지는 영향을 잘 보여준다.

이러한 좋은 결과를 바탕으로 미국당뇨병학회에서 발간되는 당뇨 표준 치료 지침에서는 SGLT2 inhibitor 에 대한 권고 등급을 점차적으로 올려서 가장 최근의 진료지침에서는 혈당 조절과 상관없이



KSN2021
FULLY VIRTUAL MEETING
September 02 (Thu) - 05 (Sun)

사용할 것을 권고하고 있다. 미국당뇨병학회 가이드라인을 자세히 보면 SGLT2 inhibitor 는 동맥경화성 심혈관계 질환, 심부전, 콩팥병에 모두 효과적인 약제로 보고하고 있고, GLP-1 receptor agonist 와 함께 당뇨병성 콩팥병에서 심혈관계 질환 예방과 콩팥병 진행을 예방을 위해 사용할 것을 권고하고 있다. 2019 년 유럽심장학회/당뇨학회의 공동 가이드라인에서도 SGLT2 inhibitor 를 GLP-1 receptor agonist 와 함께 1 차 약제로 고려할 것을 권고하고 있다. 2021 년 대한당뇨병학회 진료지침에서도 당뇨병 환자가 심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환 등의 위험인자를 가지고 있을 시에 1 차 약제로 고려할 것을 추천하였다. 마지막으로 2020 KDIGO 에서 발표된 만성콩팥병에서의 당뇨 치료 가이드라인에서도 SGLT2 inhibitor 는 metformin 과 함께 1 차 약제로 추천되고 있다. 덧붙여 이러한 신장에 대한 좋은 효과로 인해 당뇨가 없는 심부전 및 만성콩팥병 환자에서도 신장에 미치는 효과를 보기 위한 무작위 대조 연구가 진행 중에 있다. 이 결과에 따라 empagliflozin 을 당뇨병이 없는 만성콩팥병에서도 사용 가능하리라 기대해 볼 수 있다.