

당뇨병성신증의 관리

김난희

고려대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과

Management of Diabetic Nephropathy

Nan Hee Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

There are a few changes in the management of diabetic nephropathy (DN) in 2015 Korean Diabetes Association (KDA) Clinical Practice Guideline. Among them, restricting protein intake in patients with DN has been in controversy. Several guidelines in other countries recommend not to reduce the daily protein intake less than 0.8 g/kg/day in patients with DN, which is in agreement with the KDA guideline. Although the current KDA recommendation does not comment about high protein intake, several guidelines warn a high protein intake (> 1.3 g/kg/day) since it aggravates the progression of DN. The other issue is a target blood pressure (BP) in DN. It has been recommended that BP should be maintained at a lower level in patients with DN than in diabetic patients without nephropathy. Recently, failure to demonstrate the beneficial effects of lowering BP in reducing mortality or cardiovascular disease lead to increase the optimal BP target in diabetes from 130/80 to 140/90 mm Hg. Therefore, BP target should be individualized based on their comorbidities and life expectancy in DN patients. In this section, we recommend the optimization of BP control to reduce the risk or slow the progression of DN, rather than specify target BP levels.

Keywords: Blood pressure, Diabetic kidney disease, Diabetic nephropathies, Guideline

Corresponding author: Nan Hee Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea, E-mail: nhkendo@gmail.com.

Received: Apr. 29, 2016; Accepted: May 6, 2016

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2016 Korean Diabetes Association

서론

2015 당뇨병 진료지침의 당뇨병성 신증 부분에서는 전년도 대비 다음과 같은 변화가 있었다.

- ① 단백뇨는 연속 변수이므로 미세단백뇨(30~299 mg/24 h)와 거대단백뇨(> 300 mg/24 h)란 용어는 더 이상 사용하지 않고, 중등도알부민뇨(30~299 mg/24 h)와 중증알부민뇨(> 300 mg/24 h)로 수정한다.
- ② 혈압이 정상이고 알부민뇨가 없는 환자에서는 안지오텐신전환효소 억제제나 안지오텐신 II 수용체차단제는 일차예방약제로 권고하지 않는다.
- ③ 당뇨병성신증 환자에서 과도한 단백질 섭취의 제한(0.8 g/체중/일 이하)은 권고하지 않는다.

가이드라인 설정 시 논의가 활발히 오갔던 사항 몇 가지를 소개하고자 한다.

본론

먼저 변경 사항 2번 항목이다. 정상 혈압에 알부민뇨가 없는 환자에서 안지오텐신전환효소 억제제나 안지오텐신 II 수용체차단제를 사용하여 신증으로의 진행을 억제시키는 연구는 소규모 단위로 몇몇 있었다. 그러나 2013년 Diabetes지에 발표된 연구에서는 losartan을 6년간 투여하여 추적 관찰한 피마인디언들에서 estimated glomerular filtration rate (eGFR)의 감소나 알부민뇨 발생에 어떠한 영향도 주지 못함을 확실하게 보여주면서[1] 이러한 주장은 더 이상 힘을 얻지 못하였으며, 2014년부터 미국당뇨병학회 가이드라인에 근거수준 B로 명시되기 시작하였다.

변경 사항 3번 항목인 당뇨병성 신증 환자의 단백질 제한에 대하여서는 매우 의견이 분분하다. 단백 제한의 임상연구들은 대개 포함된 대상자 수가 적어 자체적으로 유의성을 찾기 힘든 것들이 많아서 메타분석 결과를 인용하곤 한다. 2008년 Am J Clin Nutr에 게재된 메타분석에서는 저단백식을 시행한 군에서 GFR의 감소 효과가 의미가 없었으며[2], 2013년 BMJ Open에 게재된 메타분석에서는 반

대로 GFR 감소를 억제시켰지만 단백뇨를 줄이지는 못하였다[3]. 이는 메타분석이 시행된 년도의 차이로 인해 포함된 연구가 다르기 때문일 것으로 생각되며, 포함된 연구들의 대상자수가 대개 50명 내외로 적어서 연구 몇 개 포함 여부에 따라 주된 결과가 달라지는 것을 반증한다 하겠다. 또한 1, 2형 당뇨병을 나누어 분석하지 못하고, 신증의 병기도 다양하여 당뇨 병형에 따라, 또는 신증의 병기에 따라 다를 수 있는 단백 제한의 효과를 정확히 보기 어려운 연구 방법이라고 생각된다.

선행연구가 이와 같이 제한점이 많은 관계로 여러 임상 가이드라인에는 전문가 의견을 추가하여 각각 다르게 권고하며, 또한 같은 가이드라인이라도 해마다 변하고 있다. 2013년 미국당뇨병학회 가이드라인에서는 당뇨병 환자에서 만성신장질환의 초기에는 단백질 섭취를 0.8~1.0 g/kg/day로 제한하고 만성신장질환의 후기에는 0.8 g/kg/day로 제한하는 것을 근거수준 C로 권장하였으나, 2014년에는 당뇨병성 신증 환자에서(albuminuria > 30 mg/24 h) 단백질 섭취를 줄이는 것이 혈당 조절, 심혈관계 위험도, GFR 감소 등에 영향주지 않으므로 권고되지 않는다고 근거수준 A로 변경하였다. 반면 2015년 미국당뇨병학회 가이드라인에서는 투석 받지 않는 당뇨병성 신증 환자에서 단백 섭취를 0.8 g/kg/day는 유지하도록 하였다. 고단백 식이(> 1.3 g/kg/day)는 신증의 진행을 촉진시켰고, 0.8 g/kg/day 이하의 단백 섭취는 신증의 자연 경과를 호전시키지 않았기 때문이다. 2015년 대한당뇨병학회 가이드라인에는 지나친 단백 제한이 신증의 경과를 호전시키는 근거가 부족하여 과도한 제한은 금하고 있다. 그러나 신증 악화 위험이 있는 군에서 고단백 식이는 피해야 한다는 설명의 추가가 필요할 것으로 생각된다.

신증의 권고안에는 당뇨병성 신증의 발생과 진행을 억제하기 위하여 혈압을 최적으로 조절해야 한다고 권고하며, 혈압의 조절 목표는 명시되어 있지 않다. 2015년 대한당뇨병학회 권고안에는 혈압을 수축기 140 mm Hg, 이완기 85 mm Hg 이하로 조절하도록 되어 있다. 당뇨병 환자의 합병증을 방지하고 사망률을 줄이기 위한 바람직한 혈압 조절의

목표는 최근 몇 년간 변경을 거듭하였다. 이는 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구에서 혈압을 120 mm Hg 미만으로 엄격하게 조절하여도 주된 심혈관계 합병증을 감소시키지 못하며, 오히려 고칼륨혈증이나 신기능장애와 같은 부작용만 증가하였기 때문이다[4]. 따라서 미국당뇨병학회의 혈압 가이드라인도 130/80 mm Hg, 140/80 mm Hg에서 140/90 mm Hg 이하로 해마다 상향조절되었다. 그렇다면, 당뇨병성 신증 환자에서의 혈압 조절은 어떠할까?

당뇨병성 신증이 동반된 경우 신증이 없는 환자에서보다 혈압을 더 낮게 조절하도록 권고한다. 미국당뇨병학회, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) 및 대한 고혈압학회 권고안에서도 알부민뇨가 있는 환자에서는 130 mm Hg 미만으로 권고하지만, 이에 대한 근거는 희박한 실정이다. 논문으로 게재하지는 않았지만 저자들은 당뇨병성 신증 환자들의 적절한 혈압 목표를 알아보고자 보고된 논문들을 종합하여 메타분석을 시행한 바가 있다. 제2형 당뇨병 환자 100명 이상을 대상으로 혈압 치료를 더 엄격히 한 군과 그렇지 않은 군을 1년 이상 비교한 무작위 연구들에서 신증의 악화(미세알부민뇨 및 거대 알부민뇨 발생, 크레아티닌 두 배 이상 상승, 말기 신부전증 발생)를 본 연구들 13개가 포함되었으며, ACCORD [4], ADVANCE [5], RENAAL [6], HOPE [7], IDNT [8] 연구 등이 포함되었다. Composite renal outcome은 엄격한 혈압 조절군에서 hazard ratio 0.75 (95% confidence interval [CI], 0.61~0.92)로 의미 있게 낮았다. 이를 최종 혈압으로 나누어 보았을 때, 수축기 혈압 < 140 mm Hg, < 135 mm Hg, < 130 mm Hg군에서의 hazard ratio가 각각 0.77 (95% CI, 0.72~0.83), 0.74 (0.52~1.06), 0.57 (0.22~1.47)로 혈압을 140 mm Hg 이하로 감소시킨 군에서만 신증의 진행이 유의하게 억제되었다. 알부민뇨 발생의 hazard ratio 또한 위 세 군에서 각각 0.75 (0.65~0.87), 0.80 (0.43~1.49), 0.51 (0.24~1.06)로 140 mm Hg 이하 군에서만 유의하였다. 그 밖의 결과(말

기신부전증, 투석, 크레아티닌 두 배 이상 상승)는 혈압 조절이 엄격한 군이나 보통으로 조절한 군에서 차이가 없었다. 즉 저자들의 메타분석에 의하면 신증 억제를 위해 혈압을 더 엄격하게 조절하여 얻는 추가 이득은 없었다. 그러나 이 연구에 포함된 대개의 연구들이 혈압의 목표를 설정하고 연구한 것이라는 점, 알부민뇨 및 신증의 단계가 다양한 점, 기전이 다른 각종 혈압약이 섞인 점 등의 제한점이 많다. 신증 환자에서 혈압을 더 엄격하게 조절하도록 하는 근거는 혈압약의 무작위 비교 연구들의 세부 군 분석에서 보였던 현상인데, 이는 ACCORD 연구에서 잘 나타난다. 즉 수축기 혈압이 119 vs. 133 mm Hg 이하로 매우 엄격하게 조절된 군에서 알부민뇨의 진행은 감소하였지만, 크레아티닌 증가나 말기신부전증의 발생은 오히려 증가하였다. 이러한 이유로 대한당뇨병학회 가이드라인에서는 당뇨병성 신증과 관련하여 목표 혈압을 제시하지 않고 적정 혈압을 맞출 것으로 권고하였다. 당뇨병성 신증에서 더 엄격한 혈압 조절이 필요한지는 이러한 질문에 맞는 대규모 연구가 이루어져야만 확실히 답을 할 수 있을 것으로 생각한다.

결론

상기한 바와 같이 당뇨병성 신증 환자에서 단백 제한이나 목표 혈압에 대하여는 아직 논란의 여지가 있다. 그러나 당뇨병 유병기간이 짧고 젊은 사람들에서는 혈당과 혈압을 철저히 조절하는 것이 신증의 진행을 예방하는 것이 여러 임상연구에서 잘 알려져 있으므로, 개별화된 치료 전략으로 신증의 예방 효과를 극대화하며 치료에 따르는 부작용을 최소화 할 수 있겠다.

REFERENCES

1. Weil EJ, Fufaa G, Jones LJ, Lovato T, Lemley KV, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH, Yee B, Myers BD, Nelson RG. Effect of losartan on prevention and progression of early diabetic nephropathy in American Indians with type

- 2 diabetes. *Diabetes* 2013;62:3224-31.
2. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88:660-6.
 3. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, Ueda S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2013;3:e002934.
 4. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
 5. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
 6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
 7. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
 8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.