Statement
J Korean Diabetes 2017;18:214-228
https://doi.org/10.4093/jkd.2017.18.4.214

jkd The Journal of Korean Diabetes
Vol.18, No.4, 2017
ISSN 2233-7431

당뇨병성 신증 치료의 최신 지견

기연경, 한승혁
연세대학교 의과대학 내과학교실

Recent Updates on Diabetic Nephropathy

Youn Kyung Kee, Seung Hyeok Han
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Diabetic nephropathy is a common complication of diabetes mellitus and is the leading cause of chronic kidney disease. Glycemic and blood pressure control constitute the main strategies of diabetic nephropathy prevention and treatment. However, despite current therapies, nephropathy progresses to renal failure and end-stage renal disease in many patients. Therefore, new therapeutic strategies targeting different pathophysiological mechanisms are needed. This review article briefly summarizes the standard therapy for diabetic nephropathy and also describes recent advances in potential renoprotective agents that could be used to prevent the development or progression of diabetic nephropathy.

Keywords: Diabetic nephropathy, Treatment

당뇨병성 신증 개요

당뇨병성 신증은 말기 신부전의 주된 원인으로 심혈관 질환이나 사망률의 증가와도 밀접하게 연관되어 있다. 당뇨병성 신증의 발병 기전은 아직 완전히 규명되어 있지는 않았지만 고혈당에 동반되는 대사적 요인, 혈역학적 요인 그리고 유전적 소인 등이 다양하게 상호작용하여 발생하는 것으로 생각된다. 주된 병리학적 변화는 사구체 및 세뇨관의 비후, 메산지움과 세뇨관–간질에 세포 외 기질이 축적되고 염증세포가 침착하게 되며, 이러한 변화가 지속적으로 진행하면서 궁극적으로는 비가역적인 사구체 경화 및 세뇨관 위축이 발생하게 된다. 사구체 여과 장벽의 결손으로 인한 알

Corresponding author: Seung Hyeok Han
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea, E-mail: HANSH@yuhs.ac
Received: Oct. 16, 2017; Accepted: Oct. 26, 2017
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ⓒ 2017 Korean Diabetes Association

부민뇨와 신기능의 저하는 당뇨병성 신증의 주된 소견이다. 정확한 진단을 위해서는 조직검사가 필요하지만 모든 환자를 대상으로 이를 시행하는 것은 한계가 있으므로 오래된 당뇨 이환 기간, 다른 미세혈관 합병증과 함께 고혈압 및 지속적인 알부민뇨가 동반되는 경우 임상적으로 당뇨병성 신증으로 진단한다. 미국당뇨병학회와 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) 가이드라인에 의하면 모든 제1형 당뇨병 환자는 당뇨병 진단 후 5년부터, 제2형 당뇨병 환자는 진단 시부터 매년 신증에 대한 검진을 받도록 권고되고 있다. 당뇨병성 신증의 치료 목표는 알부민뇨의 증가 및 신증의 진행을 억제하고 심혈관계 합병증의 발생을 예방하는 것으로, 본 논문에서는 고식적인 치료와 새로운 기전의 잠재적인 약제에 대해서 소개하고자 한다.

고식적 치료

현성 당뇨병성 신병증으로 진행하면 가역적으로 회복되기는 어려우므로 그전에 예방하는 것이 무엇보다 중요하다. 이에 혈당 및 혈압조절, 이상 지질 혈증 치료 및 생활 습관 개선 및 식이 요법 같은 고식적인 치료가 매우 중요하다. 이에 대한 현재까지 임상적 근거와 전망에 대해 간단히 기술하였다(Table 1).

1. 혈당 조절

고혈당은 당뇨병성 신증 발생 및 진행에 중요한 역할을 하므로 엄격한 혈당 조절은 당뇨병성 신증의 예방과 치료에 중요하다. 제1형 및 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 진행된 임상 연구에서 질병 초기의 엄격한 혈당 조절을 시행

Table 1. Conventional treatment of diabetic nephropathy

Treatments	Goals
Blood glucose control	• HbA1c < 7.0% (ADA), HbA1c < 6.5% (KDIGO)
Blood pressure control	• < 140/90 mmHg with albuminuria (≤ 30 mg/g Cr)
	• < 130/80 mmHg with albuminuria (> 30 mg/g Cr) with increased risk of CVD and CKD progression
Use of RAAS blockers	• Not recommended for patients without albuminuria (< 30 mg/g Cr) and those with normal eGFR (≥ 60 mL/min/1.73 m^2) and normal blood pressure
	• Recommended for patients with hypertension and albuminuria (30~299 mg/g Cr) and strongly recommended for those with severe albuminuria (≥ 300 mg/g Cr) and/or decreased eGFR (< 60 mL/min/1.73 m^2)
Treatment of dyslipidemia	• Treatment with statins is recommended for all DN patients
Smoking cessation	• Recommended for all DN patients
Diet control	• Diet salt restriction to less than 5~6 g/d
	• Diet protein restriction to 0.6~0.8 g/kg/d in CKD 3 and 4
Treatment of metabolic acidosis	• Administer sodium bicarbonate (maintaining serum tCO2 at 22~24 mEq/L)
Others	• Treatment of hyperuricemia
	• Management of hyperphosphatemia
	• Pentoxifylline
	• Vitam in D receptor agonists

ADA, American Diabetes Association; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes guideline; Cr, creatinine; CVD, cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; eGFR, estimated glomerular filtration rate; DN, diabetic nephropathy.

한 경우 당뇨병성 신증의 발병이 지연되는 결과를 보여주었다. 제1형 당뇨병 환자들을 대상으로 시행한 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)에서는 평균 HbA1c 7.2% 정도로 혈당 조절을 엄격하게 시행할 경우 미세 및 거대 알부민뇨의 발생이 대조군(평균 HbA1c 9.1%)과 비교하여 각각 34% 및 56% 감소하였다[1]. 뿐만 아니라 이들을 22년간 추적 관찰하였을 때 기존에 엄격한 혈당 조절을 시행한 군에서 신기능 저하(estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 60 mL/min/1.73 m^2)가 발생할 위험이 대조군과 비교하여 50% 이상 감소하였다[2]. 이러한 엄격한 혈당 강하 효과는 제2형 당뇨 환자에서 같은 효과를 보였다. UK Prospective Diabetes Study 연구 결과에 따르면 엄격한 혈당 조절을 시행한 환자군(평균 HbA1c 7.0%)에서 대조군(평균 HbA1c 7.9%)에 비해 미세 알부민뇨 및 거대 알부민뇨로 진행할 위험이 감소하였고, 신장 기능이 악화될 위험도 감소하였다[3]. 또한 이 두 연구에서 엄격한 혈당 조절은 심혈관 질환의 발병률을 감소시켜 주었다. 제2형 당뇨 환자를 대상으로 혈당 조절 목표치를 평균 HbA1c 각각 6.4%, 6.5%로 더 낮추었던 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) [4], 그리고 Action in Diabetes and Vascular Disease [5]에서도 알부민뇨의 발생 또는 감소, 거대 알부민뇨의 발생을 줄여주는 긍정적인 효과가 있었다. 그러나 기대했던 것과 달리 ACCORD 연구에서 전체 사망률이 엄격한 혈당 조절군에서 오히려 증가하였고, 양 연구 모두 심혈관 질환 같은 거대혈관 합병증의 빈도를 의미 있게 줄여주지 못했다. 따라서 기존의 연구 결과들을 토대로 미국당뇨병학회에서는 당뇨병 환자의 혈당 조절은 HbA1c 7% 미만, 우리나라는 6.5% 미만으로 하도록 권고하고 있다. 만성 신부전이 있는 경우 신장에서 당 생성 및 인슐린 청소율이 감소하므로 엄격한 혈당 조절 시 저혈당의 위험이 증가할 수 있고 약제 부작용이 발생할 수 있으므로 환자의 잔여 신기능을 고려한 약제 처방 및 인슐린 치료로의 전환이 필요하다.

1) 경구용 혈당 조절제

흥미롭게도 경구용 혈당 조절제인 metformin, sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 억제제, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 억제제, thiazolidinediones 및 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 수용체 작용제는 혈당 강하 효과 외에도 당뇨병성 신증에서 직접적인 신장 보호 효과가 있다는 실험적, 임상적 근거들이 보고되어 잠재적인 치료제로 제시되고 있다. 이에 대해 간략히 소개하고자 한다.

① Metformin

AMPK 경로의 활성화 및 mTOR 신호 전달의 억제 등의 기전을 통해 고혈당으로 유도된 족세포의 사멸을 억제함으로써 당뇨병성 신증에 대한 치료 효과를 보여준다[6]. 이러한 실험적인 근거에도 metformin의 신장 보호 효과에 대한 대규모 임상 연구는 보고된 바 없다.

② Thiazolidinediones

Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 효능제로 대표되는 thiazolidinediones 약물들의 실험적 당뇨병성 신증에 대한 효과는 다수 보고되었는데 인슐린 저항성 및 지질 대사를 개선시켰으며 알부민뇨가 감소하고 사구체 경화 및 세포기질의 축적이 감소하는 효과를 보인다. 일부 임상 연구에서도 긍정적인 효과를 보였는데, 제2형 당뇨병 환자에서 angiotensin II receptor blockers (ARB) 단독으로 치료한 군과 비교하여 pioglitazone과 함께 치료한 군에서 알부민뇨의 감소 및 신장 기능 저하가 지연되는 것이 관찰되었다[7]. 그러나 thiazolidinediones 약물 역시 metformin과 마찬가지로 신장 보호 효과에 대한 대규모 임상적 근거는 부족하며 임상적으로 부종을 유발하는 단점이 있는데 이러한 부작용은 인슐린이나 sulfonylurea 계통 약물을 병용 투여했을 때 현저하다.

③ Glucagon-like peptide-1 수용체 작용제

GLP-1은 항산화 작용을 나타내며, GLP-1 수용체

https://doi.org/10.4093/jkd.2017.18.4.214

가 결핍된 쥐에서 알부민뇨의 증가, 사구체내 활성산소 증가, 메산지움 팽창 등이 관찰되었다[8]. 최근 보고된 Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results 연구의 결과는 이러한 실험적 효과를 입증한 제2형 당뇨 환자 9,340명을 대상으로 한 대규모 임상 연구로, GLP-1 유사체 투여군에서 대조군에 비해 혈중 크레아티닌 두 배 상승과 투석치료의 빈도를 줄여주지는 못했지만, 거대 알부민뇨 발생을 줄여 당뇨병성 신증 치료제로서의 가능성을 제시하였다[9].

④ Dipeptidyl peptidase-4 억제제

최근 들어 다양한 DPP-4 억제제들이 개발되었고 임상에서 사용되고 있다. 이중 신장 보호 효과가 일부에서 보고되었다. 특히 sitagliptin [10] 및 alogliptin [11]은 제2형 당뇨병 환자에서 알부민뇨를 유의하게 감소시켰고, 이후 전향적 무작위 공개 임상 연구에서 sitagliptin의 알부민뇨 감소 효과는 혈당 강화효과와는 무관하다고 하였다[12]. DPP-4 억제제를 가지고 시행된 4개의 3상 연구를 통합 분석한 결과, Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) 억제제를 복용하고 있는 제2형 당뇨 환자에서 linagliptin 치료군은 위약군과 비교하여 혈당 조절 및 혈압 변화와는 독립적으로 알부민뇨가 유의하게 감소되는 것이 확인되었다[13]. 위의 결과들은 DPP-4 억제제가 신장 특이적인 효과를 지닐 가능성을 제시해주지만, 이들 약제의 당뇨병성 신장 병증에 대한 효과 및 기전에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

⑤ Sodium glucose co-transporter 2 억제제

가장 최근에 소개된 SGLT2 억제제는 기전적으로 신장 보호 효과에 대한 기대감을 높여준다. 이는 신장에서의 포도당의 재흡수를 감소시키고 배출을 증가시켜 혈당을 낮추는 경구용 혈당 강하제로, 원위세뇨관으로 나트륨의 전달을 증가시켜 아데노신의 생성이 증가하게 되며 이는 수입세동맥을 수축시켜 신장의 혈류량을 감소시키는, 소위 tubuloglomerular feedback 기전을 억제하게 된다. 따라서 결과적으로 사구체 과여과가 감소하게 되면서 신장이 손상되는 것을 억제하게 된다. 실제로 SGLT2 억제제가 임상적으로 알부민뇨의 감소 효과를 보인 것은 물론 다른 여러 좋은 임상적 효과를 보였는데 체중 및 혈압 그리고 요산 수치의 감소 효과가 있음이 밝혀졌다[14]. 이에 최근 발표된 empagliflozin을 사용한 Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG OUTCOME) 연구[15]와 canagliflozin을 사용한 Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) 연구 결과[16]는 매우 주목할 만하다. 특히, EMPA-REG OUTCOME 연구에서 empagliflozin은 위약과 비교하여 당뇨병성 신증의 발생 및 악화가 39% 감소하였으며, 거대 알부민뇨로의 진행이 38% 감소하였고[15], CANVAS 연구 역시, canagliflozin 치료군에서 알부민뇨 진행 위험을 27%, 신장 composite outcome (40% eGFR 감소, 신대체요법 필요, 또는 사망)을 40% 감소시켜 주었다. 주목할 만한 것은 두 연구 모두 심혈관 질환에 의한 사망률을 함께 낮추어 주어 심장 및 신장에 대한 표적 장기 보호 효과에 대한 긍정적인 전망을 제시하였다. 비록 이러한 연구들에서 eGFR 15~30 mL/min/1.73 m^2인 만성 신부전 4기 환자들은 제외되어 심한 신부전 상태에서 효과가 있을지는 추가 연구가 필요하지만, EMPA-REG OUTCOME 연구 및 CANVAS 연구 모두 subgroup 분석에서 eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2인 군에서 renal outcome이 호전되었음을 보여주어 적어도 만성 신부전 3기 환자들에서도 신장 보호 효과를 기대할 수 있으리라 생각된다.

2. 혈압 조절

당뇨병에서 혈압 조절은 심혈관 질환의 발생 위험을 낮추고 당뇨병성 신증의 발생과 진행을 억제하기 위해 중요하다. Kidney Disease Improving Global Outcomes 가이드라인에서는 심혈관 질환 관련 사망을 줄이고 신증의 진행을 억제하기 위한 목표 혈압으로 소변 알부민 배출이 30 mg/g Cr 이하인 사람은 < 140/90 mm Hg를 권장하였다. 또한 소변 알부민 배출이 30 mg/g Cr 이상이거나 심혈관 질환의

위험이 높은 경우 < 130/80 mm Hg로 더 낮은 목표 혈압을 권장하고 있다. 소변 알부민 배출이 30 mg/g Cr을 넘는 당뇨병성 신증 환자의 경우 angiotensin-converting enzyme (ACE) 억제제 및 ARB가 1차 혈압 약제로 고려된다. 중등도 이상의 알부민뇨(≥ 300 mg/d)가 동반된 당뇨병성 신증 환자에서는 이들 약제는 혈압 강하와는 독립적으로 단백뇨를 줄이고 신증의 진행을 지연시키는 신장 보호 효과를 보여주었다[17,18]. 반면 알부민뇨가 동반되지 않았거나 경증의 알부민뇨(30~299 mg/g Cr)가 동반된 환자에서는 이들 약제가 신장 예후를 향상시키는 효과를 명확하게 보여주지 못하였다[19,20]. 따라서 당뇨병성 신증 환자에서 ACE 억제제나 ARB가 알부민뇨를 줄이기 위한 목적으로 처방되지만, 다른 계열의 고혈압 약제와 비교하여 신장 예후 및 심혈관 예후에 대해 더 우월한 효과를 가지는지에 대해서는 아직 명확하지 않으며, 고혈압 및 알부민뇨가 없는 당뇨병 환자에서 당뇨병성 신증의 발생을 예방하기 위한 목적으로 이들 약제를 사용하는 것은 권고되지 않는다[21]. 또한 이들 약제가 당뇨병 환자에서 1차 혈압 약으로 고려되지만 진행된 만성 신부전이나 고령에서는 신증의 진행을 악화시킬 수 있으므로 급성 신부전의 발생이나 고칼륨혈증 등의 부작용의 발생에 유의하면서 처방하여야 한다[22].

1) Renin-angiotensin-aldosterone system 차단

RAAS 활성화는 고혈당과 더불어 당뇨병성 신증의 발생과 진행에 주된 병태 생리 기전으로, RAAS 활성화에 의해 신장 내 angiotensin II가 증가하게 되면 근위세뇨관에서 나트륨의 재흡수가 증가하고 수출세동맥이 수축되면서 사구체 모세혈관의 압력 및 투과성이 증가한다. 또한 사구체 및 세뇨관의 세포가 증식하며 사이토카인의 및 세포 외 기질의 생산이 증가하고 활성산소가 생성되며 이러한 현상들은 당뇨병성 신증의 발생 및 진행과 관련이 있다. 따라서 RAAS 차단은 당뇨병성 신증 치료의 주요 표적이 되는 기전이다.

① ACE 억제제와 ARB

당뇨병성 신증에서 ACE 억제제 및 ARB는 전신 혈압 강하와 더불어 사구체내 혈압을 감소시키고 소변으로의 알부민 배출을 줄여 신장 보호 효과를 가지는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 ACE 억제제와 ARB는 당뇨병성 신증에 대해 동등한 효과를 가진다[18]. 이미 거대 알부민뇨가 있고 신부전이 동반된 당뇨병성 신증 환자들에게서는 이러한 약제들의 신부전 억제 효과가 대규모 전향적 이중맹검 연구를 통해 입증이 되었다. 특히 2000년대 초반에 발표되었던 제2형 당뇨 환자를 대상으로 한 Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan 및 Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial 연구에서 ARB는 알부민뇨 양을 유의하게 감소시켰을 뿐만 아니라 혈중 크레아티닌의 두 배 도달 빈도 및 신대체 요법의 빈도를 유의하게 감소시켜주었다[23,24]. 이후 연구들은 좀 더 초기 단계에서 RAAS 차단제를 사용했을 경우 효과를 보고자 하였고, 대부분의 연구에서는 알부민뇨의 발생을 억제해주고, 미세 알부민뇨에서 거대 알부민뇨의 이행을 줄여주었다. 가장 최근에 발표된 Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) 연구에서는 아예 알부민뇨가 없는 정상 알부민뇨 단계에 있는 제2형 당뇨 환자 4,447명을 대상으로 olmesartan의 효과를 보고자 하였고, olmesartan의 투여는 알부민뇨 발생의 위험도를 23% 감소시켜주었다[25]. 하지만 이렇게 초기 단계부터 사용했던 연구들의 대부분은 신부전 진행의 지표인 혈중 크레아티닌 두 배 상승 또는 신대체 요법의 시작 빈도를 줄여주지는 못하여, 과연 초기 단계부터 사용하는 것이 도움이 되는가 대한 숙제를 남겼다[25,26]. 이들 연구들의 추적 관찰 기간이 대개 4년 미만이고, 당뇨병성 신증이 본격적으로 발생 또는 진행하는 시기는 좀 더 장기 관찰이 필요하다는 점을 고려할 때 추후 더 많은 연구가 필요하며, 특히 알부민뇨 발생 전 초기 단계에부터 사용하는 것과 알부민뇨 발생 이후 현성 신증이 있을 때 사용하는 것에 대한 비교 분석이 필요할 것이다.

② ACE 억제제와 ARB 병합요법

ACE 억제제 단독으로 RAAS 시스템을 완전히 차단하

https://doi.org/10.4093/jkd.2017.18.4.214

지 못하므로 이에 대한 병합요법에 대한 연구들이 있었다. Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Rampril Global Endpoint Trial 연구[27]와 Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes 연구[28]에서 ACE 억제제와 ARB의 병합요법은 단독 사용에 비하여 알부민뇨를 매우 효과적으로 감소시켰지만, 신장 기능의 저하, 말기 신부전으로 진행 그리고 사망 등의 예후는 단일 요법과 비교하여 더 향상시키지 못하였다. 뿐만 아니라 고칼륨혈증이나 급성 신부전과 같은 부작용이 오히려 증가하면서, 현재 당뇨병성 신증 환자에서는 ACE 억제제 또는 ARB의 단일 요법이 권장되고 있으며 저혈압이나 주요 심장 질환 등의 다른 동반 질환이 없으며 ACE 억제제나 ARB 단독 요법에도 심한 알부민뇨가 나오는 젊은 환자에 한하여 복합요법을 고려할 것을 권고하고 있다[29,30]. 이러한 결과들은 병합 사용의 지양과 함께 임상 연구에서 알부민뇨의 감소를 당뇨환자에서 신장 보호 효과에 대한 지표로 삼을 수 있을지에 대해서도 한계점을 보여주었다.

③ Aldosterone 수용체 억제제

ACE 억제제와 ARB를 지속적으로 사용하면 aldosterone의 수치는 감소하다가 다시 증가하게 되는 breakthrough 현상이 나타난다. 따라서 aldosterone 수용체 억제제(spironolactone, eplerenone, finerenone)를 ACE 억제제 및 ARB와 함께 사용하는 것이 고려되었다. 이들 약제와 병용은 저항성 고혈압에 효과적이며, 당뇨병 환자에게 단독으로 투여한 경우에도 단백뇨 감소 효과가 있었으며 ACE 억제제나 ARB와 함께 투여한 경우 추가적인 단백뇨 감소 효과를 보여주었다[31,32]. 하지만 이들의 병합치료는 고칼륨혈증의 발생 위험을 증가 시키기 때문에 대규모의 장기간 임상 연구를 통한 안정성의 확인이 필요하다. 또한 아직까지 당뇨병성 신증 환자를 대상으로 한 대규모 무작위 이중맹검 연구가 없으며, 단백뇨 감소 효과 외에 eGFR 감소를 억제하거나 투석치료를 요하는 말기 신부전으로의 진행을 억제한다는 임상 근거는 부족하다.

④ Renin 억제제

Renin 억제제는 ACE 억제제나 ARB의 사용으로 인한 보상적 피드백에 의해 증가된 renin의 활성도를 줄이고, rennin 수용체를 직접적으로 억제하면서 RAAS를 더욱 효과적으로 차단할 수 있을 것으로 생각되었다. 고혈압과 단백뇨를 동반한 당뇨병 환자에서 renin 억제제인 aliskiren과 losartan을 병합한 경우 losartan 단독 요법에 비해 혈압과는 무관하게 알부민뇨가 유의하게 감소하였다[33]. 하지만 이후 시행한 임상 시험에서는 RAAS 차단제에 aliskiren을 추가하였을 때 신장 예후에 대한 개선 없이 위약군에 비해 고칼륨혈증 발생이 유의하게 증가하고, 저혈압의 빈도가 많았으며, 더구나 심혈관 질환 발생빈도가 통계적으로 의미있지는 않지만 더 많이 발생되어 안전성을 고려하여 조기 종료되었다[34]. 따라서 aliskiren의 알부민뇨 감소 외 신장 예후에 대한 추가적인 효과 및 안전 문제에 대해서 향후 검토가 필요하다.

3. 이상지질혈증 치료

고지혈증 강하제에 대한 수많은 임상 연구가 있음에도 불구하고, 이상지질혈증 치료가 당뇨병성 신증의 발병 및 진행에 미치는 영향은 아직 명확하지 않다. 당뇨 및 비당뇨 만성 신부전 환자를 대상으로 전향적 무작위 이중맹검 연구로 시행되었던 유일한 연구인 Study of Heart and Renal Protection (SHARP) 연구는 statin과 ezetimibe 병합요법이 심혈관 질환의 발병을 줄여주는 긍정적인 효과를 보여주었으나, 이후 발표된 사후 분석에서는 말기 신부전의 발생빈도나 혈중 크레아티닌 두 배 상승을 줄여주지 못했고, eGFR 감소율을 개선시키지 못했다[35]. 그러나 2,866명의 당뇨병성 신증 환자를 대상으로 한 메타분석에서 statin은 알부민뇨의 발생 및 배출속도를 유의하게 감소시켰으며, 신장 기능에 대해 시간 의존적으로 유익한 효과를 보여주었다[36]. 아직까지 statin 치료의 신부전 개선 효과는 뚜렷하지는 않지만, SHARP 연구에서 심혈관 질환 개선에 대한 효과와 그 외 statin의 다양한 효과를 고려할 때 투석 전 단계

에 당뇨병성 신증 환자에서 적극적인 statin 투여가 권고된다[37].

4. 생활 습관 교정

1) 식이 조절

식이 염분 조절은 당뇨병 발병 초기부터 강조된다. 염분 섭취 제한은 혈압을 감소시키고 소변 알부민뇨 배출을 감소시키며 당뇨병성 신증의 진행을 지연시킨다. 모든 당뇨 환자에서 염분 섭취는 5~6 g/d 미만으로 권고된다[38]. 고단백 식이는 소변 알부민 배출의 증가 및 빠른 신기능 저하와 관련이 있다. 당뇨병성 신증에서 만성 신부전의 지연에 대한 단백 섭취 제한의 영향에 대해서는 아직 논란이 있지만 현재 만성 신부전 1, 2기에서는 0.8 g/kg으로 단백 섭취 제한을 권고하고 있으며 3, 4기에서는 0.6~0.8 g/kg/d로 낮출 것을 권고한다[39].

2) 금연

흡연은 당뇨병성 신증의 진행 및 미세 알부민뇨, 거대 알부민뇨의 발생 그리고 말기 신부전의 위험과 관련이 있다[40]. 당뇨병성 신증의 진행 및 심혈관 질환의 예방을 위해 모든 환자에 대해 금연이 권고된다.

5. 그 외 고려할 만한 치료

1) 고요산혈증 치료

고요산혈증과 신부전의 관계는 많은 연구에서 보고되었지만[41,42], 그 원인 관계가 불분명하며, 이를 낮추는 치료가 신부전 억제에 도움이 되는지에 대한 연구는 부족하다. 당뇨병성 신증이 동반된 제2형 당뇨 환자에서 allopurinol을 투여하였을 때 알부민뇨 및 혈중 크레아티닌이 유의하게 감소하였으며 eGFR이 유의하게 증가하였다[43]. 또한 만성 신부전 3~4기의 무증상 고요산혈증을 febuxostat로 6개월간 치료하였을 때 위약군과 비교하여 eGFR 감소가 지연되었다[44]. 그러나 이러한 연구들은 참여 환자수가 적은 소규모, 단일기관 연구였고, 말기 신부전 발생이나 50% eGFR 감소와 같은 좀 더 큰 신질환 지표를 관찰하는 수준의 연구는 아니었다. 향후 대규모 전향적, 다기관, 이중맹검 연구를 통해 이를 입증해야 하며, 또한 당뇨병성 신증에서 적정 요산 농도나 치료 목표에 대한 접근이 필요하다.

2) 대사성산증 치료

낮은 혈청 중탄산염 농도는 만성 신부전의 진행의 주요 위험인자이다. 만성 신부전 4기 환자에서 탄산 수소 나트륨을 경구로 투여하였을 경우 신장 기능의 저하가 유의하게 지연되었다[45]. 최근에는 적극적으로 대사성산증을 치료하는 것을 권장하고 있는데 혈청 중탄산염 농도가 22 mEq/L 미만일 때 치료를 시작하고, 과다 교정으로 인한 체액 과다 및 고혈압의 악화에 유의하여 24 mEq/L 이하가 유지되도록 용량을 조절하는 것을 권고하고 있다. 그러나 이러한 치료가 당뇨병성 신증에도 같은 효과를 보일지는 추후 연구가 필요하다.

3) Vitamin D 수용체 작용제

Vitamin D 수용체의 활성화는 RAAS 활성화를 억제시키고, 항염증 및 항단백 작용을 가진다. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 paricalcitol (2 μg/d)을 투여하였을 때 위약군과 비교하여 단백뇨가 유의하게 감소하였다[46]. 또한 cholecalciferol을 경구로 4개월간 투여하였을 때 당뇨병성 신증의 발생이 지연되는 것을 확인하였다[47]. 이러한 연구를 토대로 vitamin D 합성물은 당뇨병성 신증에 대한 잠재적인 치료제로 고려될 수 있으나, 현재까지 연구들 역시 짧은 관찰 기간과 소규모 연구로 적극적인 치료로 권장되기에는 이르다.

4) Pentoxifylline

만성 신부전 4기의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 RAAS 차단제 치료에 pentoxifylline 1,200 mg/d를 추가적으로 투여한 군에서 알부민뇨가 감소하고 신부전의 진행이 지연되는 것을 확인되었다[48]. Pentoxifylline은 기전적으로는 다

https://doi.org/10.4093/jkd.2017.18.4.214

방면의 효과를 보이지만, 신질환에도 우수한 효과를 보이는지에 대해서는 많은 연구가 필요하다.

잠재적인 치료 약제들

앞서 언급한 고식적 치료 방법들 외에도 당뇨병성 신증의 발생기전을 근거로 하여, 많은 약제들이 개발되었고, 실험 연구에서 긍정적인 효과를 보여주었다. 이중 일부는 실제로 임상 연구로도 시도되었는데, 많은 연구에서 신장 보호 효과를 보여주지 못했거나, 효과가 있어도 부작용 때문에 임상 치료에 사용되지 못하였다. 대부분 소규모 연구들이었고, 검증하기에는 더 많은 연구들이 필요하다. 이에 현재까지 알려진 잠재적인 치료 약제들을 간략히 기술하였다. (Table 2)

Table 2. Potential drugs for diabetic nephropathy under clinical trials

Drug	Target actions	Study type and status	Population (n)	Duration	Results
Pirfenidone	Anti-fibrotic and anti-inflammatory action	Randomized controlled phase-II study, completed	77	6 months	Improved eGFR
Pyridoxine	Inhibition of the formation of AGEs	Randomized controlled phase-III study, terminated	Terminated due to funding constraint		No results available
Bardoxolone	Inhibition of the proinflammatory factor, NF-κB	Randomized controlled phase-III study, terminated	Terminated due to increased risk of cardiovascular deaths and event		Improved eGFR and BP Reduction of albuminuria
GS-4997	Inhibition of the apoptosis signal-regulating kinase 1	Randomized controlled phase-II study, completed	334	48 weeks	No results available
CCX 140-B	Selective inhibition of the chemokine receptor 2	Randomized controlled phase-II study, completed	332	52 weeks	Reduction of albuminuria Decelerated eGFR decline
Bindarit	Inhibition of the activation of NF-κB	Randomized controlled phase-II study, completed	100	12 weeks	No results available
Colchicine	Anti-fibrotic and anti-inflammatory action	Randomized controlled phase-II study, ongoing	-		-
Baricitinib	Inhibition of JAK pathway	Randomized controlled phase-II study, completed	129	6 months	Reduction of albuminuria and inflammation markers without affecting renal function
Ruboxistaurin	Protein kinase C inhibitor	Randomized controlled phase-II study, completed	123	12 months	Reduction of albuminuria without affecting renal function
GLY-230	Inhibition of the glycosylation of plasmatic albumin	Randomized controlled phase-II study, completed	21	14 days	Reduction of albuminuria
Atrasentan	Inhibition of endothelin A receptor	Randomized controlled phase-II study, completed	211	12 weeks	Reduction of albuminuria without affecting renal function Fluid retention (weight gain and reduction in hemoglobin)

eGFR, estimated glomerular filtration rate; AGEs, advanced glycation end products; NF-κB, nuclear factor kappa B; BP, blood pressure.

1. Pirfenidone

원발성폐섬유증 치료에 사용되는 항섬유화 제제로, 세포 실험에서 transforming growth factor beta (TGF-β) 및 활성산소 생성을 억제하였으며, 당뇨 쥐 모델에서 메산지움에 기질의 축적 및 사구체 경화를 감소시켰다. 신장 기능이 저하된 당뇨병성 신증 환자를 대상으로 시행한 임상 연구에서 대조군에 비해 eGFR이 호전된 것이 확인되었지만 통계적인 유의성은 없었으며, 알부민뇨와 혈액 및 소변 중 염증 인자는 그룹 간 차이가 없었다[49].

2. Pyridoxine (vitamin B6)

Pyridoxine의 한 형태인 pyridoxamine은 advanced glycation end products (AGE) 전구체를 포획하여 AGE 생성을 막으며, 동물 모델에서 알부민뇨를 감소시키고 신장병의 진행을 늦추었다. 또한 제1형 및 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 대조군과 비교하여 혈청 크레아티닌의 증가가 둔화된 결과를 보여 주었다. 하지만 임상 연구들 간 일관성 있는 결과를 보여주지 못하였으며 혈중 AGE 농도를 감소시키는 능력에 대해서는 아직 의문이다. 현재 제2형 당뇨 환자를 대상으로 한 다기관 3상 연구가 진행 중이다(NCT 02156843).

3. Bardoxolone

염증 및 산화스트레스에 대한 세포 보호 효과 및 전 염증성 전사 인자인 nuclear factor kappa B (NF)-κB를 억제하는 작용으로 당뇨병성 신증에 대한 잠재적인 치료제로서 임상 연구를 진행하였으며 eGFR 호전 효과는 보여 주었지만, 심혈관 질환의 발생이 유의하게 증가하여 안전상의 문제로 3상 연구가 조기에 종료되었다[50,51].

4. Apoptosis signal–regulating kinase–1 억제제

산화 스트레스는 당뇨병성 신증의 진행과 관련된 여러 기전에 관여하는 중요한 요소지만, 현재 이와 관련된 과정을 직접적으로 작용하는 승인된 치료제는 없다. GS-997은 항섬유화 및 항염증에 관여하며 당뇨병성 신증에서 산화 스트레스와 관련된 중요한 경로를 차단하여 세포 자멸(apoptosis)을 막는 물질로서 당뇨병 동물 모델에서 조직 소견 및 신장 기능이 호전되는 것을 확인하였다[52]. 현재 75명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 RAAS 차단제와 GS-4997을 함께 투여하여 대조군과 비교하여 신장 기능 및 알부민뇨에 대한 효과를 보기 위한 2상 임상 연구가 진행 중이다(NCT02177786).

5. Chemokine 억제제

CCL2나 MCP-1과 같은 chemokine은 세뇨관 및 족세포에서 고혈당 및 염증성 자극에 의해 발현이 증가하며, 염증세포들을 유입시키고 신장 손상을 유발하게 된다. 따라서 이러한 chemokine을 표적으로 한 치료가 고려되었다. CCX 140-B는 chemokine receptor 2에 선택적으로 작용하는 길항제로 최근 진행된 임상 연구에서 CCX 140-B 투여군에서 알부민뇨가 감소하고 eGFR의 감소 속도가 둔화되는 것이 확인되면서 당뇨병 신증 환자에서 잠재적인 치료제로 고려되고 있다[53].

6. Bindarit

NF-κB의 활성화를 막아 chemokine의 방출을 감소시키는 작은 분자량의 물질로 알부민뇨가 동반된 2형 당뇨 환자에서 알부민뇨 감소를 1차 평가 지표로 하여 임상 연구 진행 중이다(NCT 01109212).

https://doi.org/10.4093/jkd.2017.18.4.214

7. Colchicine

원래 급성 통풍 치료에 사용되는 약제로 당뇨를 유발한 쥐에서 항염증 및 항섬유화 효과를 확인하였으며 colchicine 투여군에서 알부민뇨가 감소하였다[54]. 현재 2형 당뇨 환자를 대상으로 알부민뇨 감소 효과를 확인하고자 하는 임상연구를 진행 중이다(NCT 02035891, NCT 02442921).

8. Baricitinib

JAK/STAT 경로의 활성화는 염증 반응의 악화와 밀접한 관련이 있으며 당뇨병성 신증의 발생 및 진행과 관련 있는 것으로 알려져 있다. Baricitinib는 JAK/STAT 경로를 차단하는 물질로 원래 류마티스 관절염이나 건선에 대한 치료제로 연구 중이었다. 최근 알부민뇨 300 mg/d 이상의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 진행한 연구에서는 알부민뇨나 염증 인자들의 감소와는 관련이 있었지만 eGFR의 변화에는 유의한 차이를 보여주지 못하였다. 또한 erythropoietin의 작용과 관련된 신호를 차단하면서 치료 6개월째 빈혈이 관찰되었다[55]. 따라서 향후 임상 적용을 위해서는 안전성 및 신장 예후에 대한 효과와 관련된 추가적인 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다.

9. Ruboxistaurin

Protein kinase C 억제제로서 제 2형 당뇨병 환자에서 항염증 및 항섬유화 작용과 관련이 있다. 과거 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상 연구에서 ruboxistaurin 투여군에서 소변 알부민 배출은 유의하게 감소하였지만 신장 예후에는 영향을 주지 못하였었다[56]. 최근 동물실험에 ruboxistaurin을 투여하였을 때 알부민뇨가 감소될 뿐만 아니라 사구체 경화와 세뇨관 손상이 적게 나타났으며, 신기능이 보존되는 것을 확인되었다[57].

10. Glycosylation 억제제

고혈당 환경에서 상승된 당화 알부민은 TGF-β, vascular endothelial growth factor 및 기질 단백질의 생산 등 섬유화 과정과 관련된 분자들을 증가시키고 protein kinase C 및 extracellular signal-regulated kinase를 활성화시키며 사구체에서 nephrin의 발현을 감소시켜 당뇨병성 신증의 발병에 기여한다. GLY-230은 혈청 알부민의 당화를 억제하는 물질로 21명의 당뇨병 환자를 대상으로 한 2상 임상연구에서 GLY-230 치료군은 대조군에 비하여 알부민뇨가 유의하게 감소하였다[58].

11. Endothelin 수용체 길항제

정상 신장에서 endothelin-1는 강력한 혈관 수축제로 나트륨 항상성과 혈압 조절을 담당한다. Endothelin-1은 당뇨병 환자에서 그 발현이 증가하고, 세포 증식, 족세포 손상, 기질 축적 및 섬유화와 관련이 있다. 따라서 endothelin 수용체 차단제가 잠재적인 치료제로 고려되었다. 하지만 avosentan의 경우 수분 저류로 인한 심혈관계 합병증의 발생으로 연구가 조기에 중단되었으며, 이는 endothelin B 수용체 억제에 의한 부작용으로 생각되었다. 고도의 선택적 endothelin A 수용체 차단제인 atresantan은 최근 연구에서 저용량을 RAAS 차단제와 함께 사용할 경우 심각한 수분 저류 없이 단백뇨와 혈압이 효과적으로 감소되는 것을 보여주었다[59]. 현재 atresantan의 신장 및 심장에 대한 영향을 확인하기 위한 임상 시험이 진행 중이다(NCT 01858532).

12. 줄기세포 치료

다분화능을 가진 미분화 세포인 중간엽 줄기세포나 중간엽 전구세포를 이용한 치료가 연구 중에 있다. 당뇨를 유발한 쥐에 중간엽 줄기세포를 투여하면 알부민뇨가 감소하고 족세포의 형태와 기능이 보존되는 것이 관찰되었다. 현재 2

형 당뇨 환자 48명에 대해 골수에서 추출된 중간엽 줄기 세포를 투여한 2상 연구가 진행 중이다[60].

결론

지난 기간 동안 당뇨병성 신증의 발생 및 진행과 관련된 다양한 기전들이 밝혀졌으며 이러한 기전에 관련된 물질들이 치료 표적으로 연구되어 왔다. 일부는 임상 시험 결과에서도 가능성을 보여주면서 당뇨병성 신증에 대한 잠재적인 치료제로 고려되었다. 당뇨병성 신증에 대한 미래의 치료 전략은 혈당 및 혈압 조절 그리고 RAAS 차단제의 사용 등 기존의 표준 치료와 더불어, 신증의 진행과 관련된 기전에 대한 이해를 바탕으로 이와 관련된 물질들을 표적으로 한 새로운 치료제의 개발 및 적용에 있다. 가능성 있는 치료제들을 임상적으로 적용하기 위해서는 대규모 임상 연구를 통해 안전성 및 효과에 대한 확인이 필요하다. 또한 향후 많은 연구들을 통해 아직까지 밝혀지지 않은 새로운 기전들이 밝혀져 당뇨병성 신증의 치료의 획기적인 진전이 있기를 기대해 본다.

REFERENCES

1. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. Diabetes Care 2014;37:9-16.
2. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. N Engl J Med 2011;365:2366-76.
3. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? Diabet Med 2008;25 Suppl 2:25-9.
4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
5. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
6. Ben Sahra I, Regazzetti C, Robert G, Laurent K, Le Marchand-Brustel Y, Auberger P, Tanti JF, Giorgetti-Peraldi S, Bost F. Metformin, independent of AMPK, induces mTOR inhibition and cell-cycle arrest through REDD1. Cancer Res 2011;71:4366-72.
7. Jin HM, Pan Y. Renoprotection provided by losartan in combination with pioglitazone is superior to renoprotection provided by losartan alone in patients with type 2 diabetic nephropathy. Kidney Blood Press Res 2007;30:203-11.
8. Fujita H, Morii T, Fujishima H, Sato T, Shimizu T, Hosoba M, Tsukiyama K, Narita T, Takahashi T, Drucker DJ, Seino Y, Yamada Y. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. Kidney Int 2014;85:579-89.
9. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:839-48.
10. Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. Endocr J 2011;58:69-73.
11. Fujita H, Taniai H, Murayama H, Ohshiro H, Hayashi H, Sato S, Kikuchi N, Komatsu T, Komatsu K, Komatsu K,

https://doi.org/10.4093/jkd.2017.18.4.214

Narita T, Yamada Y. DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1α in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy. Enocr J 2014;61:159-66.
12. Mori H, Okada Y, Arao T, Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig 2014;5:313-9.
13. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. Diabetes Care 2013;36:3460-8.
14. van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney-from mechanisms to clinical outcome. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:700-710.
15. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-34.
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57.
17. 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.
18. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004;351:1952-61.
19. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, Drummond K, Donnelly S, Goodyer P, Gubler MC, Klein R. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med 2009;361:40-51.
20. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870-8.
21. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ 2016;352:i438.
22. Onuigbo MA. The STOP-ACEi Trial-Apt timing for this long awaited randomised controlled trial-validation of the syndrome of late-onset renal failure from angiotensin blockade (LORFFAB)? Int J Clin Pract 2017;71. doi: 10.1111/ijcp.12916. [Epub ahead of print]
23. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL Kidney Int 2004;65:2309-20.
24. Hunsicker LG, Atkins RC, Lewis JB, Braden G, de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ; Collaborative Study Group. Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Kidney Int Suppl 2004;(92):S99-101.
25. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama

S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011;364:907-17.

26. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, Porta M, Parving HH. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. Ann Intern Med 2009;151:11-20, W3-4.
27. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.
28. Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. Am J Kidney Dis 2008;51:199-211.
29. Pichler RH, de Boer IH. Dual renin-angiotensin-aldosterone system blockade for diabetic kidney disease. Curr Diab Rep 2010;10:297-305.
30. Esteras R, Perez-Gomez MV, Rodriguez-Osorio L, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B. Combination use of medicines from two classes of renin-angiotensin system blocking agents: risk of hyperkalemia, hypotension, and impaired renal function. Ther Adv Drug Saf 2015;6:166-76.
31. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, Remuzzi G, Rossing P, Schmieder RE, Nowack C, Kolkhof P, Joseph A, Pieper A, Kimmeskamp-Kirschbaum N, Ruilope LM; Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study–Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) study Group. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized Clinical Trial JAMA 2015;314:884-94.
32. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet 2015;386:2059-68.
33. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008;358:2433-46.
34. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaides M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;367:2204-13.
35. Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, Craig JC, de Zeeuw D, Feldt-Rasmussen B, Fellström B, Levin A, Wheeler DC, Walker R, Herrington WG, Baigent C, Landray MJ; SHARP Collaborative Group; SHARP Collaborative Group. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. J Am Soc Nephrol 2014;25:1825-33.
36. Shen X, Zhang Z, Zhang X, Zhao J, Zhou X, Xu Q, Shang H, Dong J, Liao L. Efficacy of statins in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lipids Health Dis 2016;15:179.
37. Sharaf El Din UA, Salem MM, Abdulazim DO. Stop chronic kidney disease progression: Time is approaching. World J Nephrol 2016;5:258-73.
38. Korean Diabetes Association. Medical treatment manual for diabetes-practice of dietetic therapy doctor need to

https://doi.org/10.4093/jkd.2017.18.4.214

know. Seoul: Korean Diabetes Association; 2011. p27-31.
39. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis 2012;60:850-86.
40. Gambaro G, Bax G, Fusaro M, Normanno M, Manani SM, Zanella M, Dangelo A, Fedele D, Favaro S. Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Nutr Metab 2001;14:337-42.
41. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ. A role for uric acid in the progression of renal disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:2888-97.
42. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis 2006;47:51-9.
43. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. Clin Endocrinol (Oxf) 2015;83:475-82.
44. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, Pandey R. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Kidney Dis 2015;66:945-50.
45. Jeong J, Kwon SK, Kim HY. Effect of bicarbonate supplementation on renal function and nutritional indices in predialysis advanced chronic kidney disease. Electrolyte Blood Press 2014;12:80-7.
46. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, Parving HH, Pritchett Y, Remuzzi G, Ritz E, Andress D. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. Lancet 2010;376:1543-51.
47. Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD, Mayr M, Tam FW. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF-β1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. Kidney Int 2011;80:851-60.
48. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, Chahin J, Méndez ML, Gallego E, Macía M, del Castillo N, Rivero A, Getino MA, García P, Jarque A, García J. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. J Am Soc Nephrol 2015;26:220-9.
49. Sharma K, Ix JH, Mathew AV, Cho M, Pflueger A, Dunn SR, Francos B, Sharma S, Falkner B, McGowan TA, Donohue M, Ramachandrarao S, Xu R, Fervenza FC, Kopp JB. Pirfenidone for diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011;22:1144-51.
50. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, Grossman EB, Krauth M, Ruiz S, Audhya P, Christ-Schmidt H, Wittes J, Warnock DG; BEAM Study Investigators. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. N Engl J Med 2011;365:327-36.
51. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, Bakris GL, Chin M, Christ-Schmidt H, Goldsberry A, Houser M, Krauth M, Lambers Heerspink HJ, McMurray JJ, Meyer CJ, Parving HH, Remuzzi G, Toto RD, Vaziri ND, Wanner C, Wittes J, Wrolstad D, Chertow GM; BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. N Engl J Med 2013;369:2492-503.
52. Tesch GH, Ma FY, Han Y, Liles JT, Breckenridge DG,

Nikolic-Paterson D2. ASK1 inhibitor halts progression of diabetic nephropathy in Nos3-deficient mice. Diabetes 2015;64:3903-13.

53. de Zeeuw D, Bekker P, Henkel E, Hasslacher C, Gouni-Berthold I, Mehling H, Potarca A, Tesar V, Heerspink HJ, Schall TJ; CCX140-B Diabetic Nephropathy Study Group. The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:687-96.
54. Li JJ, Lee SH, Kim DK, Jin R, Jung DS, Kwak SJ, Kim SH, Han SH, Lee JE, Moon SJ, Ryu DR, Yoo TH, Han DS, Kang SW. Colchicine attenuates inflammatory cell infiltration and extracellular matrix accumulation in diabetic nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol 2009;297:F200-9.
55. Brosius FC, Tuttle KR, Kretzler M. JAK inhibition in the treatment of diabetic kidney disease. Diabetologia 2016;59:1624-7.
56. Tuttle KR, McGill JB, Haney DJ, Lin TE, Anderson PW; PKC-DRS, PKC-DMES, and PKC-DRS 2 Study Groups. Kidney outcomes in long-term studies of ruboxistaurin for diabetic eye disease. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:631-6.
57. Al-Onazi AS, Al-Rasheed NM, Attia HA, Al-Rasheed NM, Ahmed RM, Al-Amin MA, Poizat C. Ruboxistaurin attenuates diabetic nephropathy via modulation of TGF-β1/Smad and GRAP pathways. J Pharm Pharmacol 2016;68:219-32.
58. Kennedy L, Solano MP, Meneghini L, Lo M, Cohen MP. Anti-glycation and anti-albuminuric effects of GLY-230 in human diabetes. Am J Nephrol 2010;31:110-6.
59. Kohan DE, Lambers Heerspink HJ, Coll B, Andress D, Brennan JJ, Kitzman DW, Correa-Rotter R, Makino H, Perkovic V, Hou FF, Remuzzi G, Tobe SW, Toto R, Parving HH, de Zeeuw D. Predictors of atrasentan-associated fluid retention and change in albuminuria in patients with diabetic nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:1568-74.
60. Fang Y, Tian X, Bai S, Fan J, Hou W, Tong H, Li D. Autologous transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats by inhibiting oxidative stress, pro-inflammatory cytokines and the p38 MAPK signaling pathway. Int J Mol Med 2012;30:85-92.

https://doi.org/10.4093/jkd.2017.18.4.214