

당뇨병성 신증의 진단 및 치료

영남의대 내분비대사내과
윤지성

Screening and Management of Diabetic Nephropathy

Ji Sung Yoon

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Abstract

Early intervention in patients with diabetes may slow the progression of kidney disease, and early recognition of renal impairment is critical in order to achieve optimal patient outcomes. Annual screening for the presence of albuminuria is recommended in type 1 diabetic patients with diabetes duration of ≥ 5 years and in all type 2 diabetic patients. But, due to the inadequacies of albuminuria screening, serum creatinine and estimated glomerular filtration rate (GFR) should be evaluated at least annually in all adults with diabetes regardless of urine albumin excretion levels. Once diabetic nephropathy is detected, optimal management focused on multiple risk factor interventions should be accompanied. Currently, there are tremendous ongoing efforts to identify better markers for early diagnosis of diabetic nephropathy, and to develop better therapeutic approaches. (J Korean Diabetes 2013;14:19-22)

Keywords: Diabetic nephropathies, Diagnosis, Disease management

당뇨병성 신증은 말기신부전의 주된 원인일 뿐 아니라 심혈관질환이나 사망률의 증가와도 밀접하게 연관되어 있어 조기 진단과 치료가 중요하다. 당뇨병성 신증은 지속적인 알부민뇨와 신기능의 저하가 주된 소견으로, 주된 병리학적 변화는 세포외기질의 축적과 사구체와 신세뇨관간질조직에 염증세포가 침착되고 이로 인해 알부민뇨가 발생하게 된다. 정확한 진단은 조직검사를 통한 병리학적 소견이지만 모든 환자를 대상으로 신생검을 시행하기는 어려워, 망막병증 등의 당뇨병성 미세혈관합병증과 함께 지속적인 알부민뇨가 동반되는 경우 임상적으로 당뇨병성 신증으로 진단한다. 조기의 적절한 치료는 만성신질환의 진행을 예방할 수 있으므로 당뇨병성 신증을 조기 진단하여 적극적인 치료를 시행하는 것이 중요하다.

당뇨병성 신증의 진단

미국당뇨병학회와 KDOQI 가이드라인에 의하면 모든 제1형 당뇨병환자는 당뇨병 진단 후 5년부터, 제2형 당뇨병환자는 진단 시부터 매년 신병증에 대한 스크리닝을 받도록 권고되고 있으며 검사 항목으로는 노알부민, 혈중 크레아티닌 및 사구체여과율(GFR) 측정이 포함된다[1].

알부민뇨는 당뇨병성 신증의 진단과 예후를 나타내는 가장 표준화된 지표로 쓰이고 있으며, 일정시간소변수집을 통해 알부민배설율(AER)을 측정하는 것이 표준화된 방법이나 임상에서 적용하기에 번거로워 일회 소변을 모아 측정한 알부민-크레아티닌비(ACR)가 주로 이용되고 있다. 정상은 < 30 , 미세알부민뇨는 30-299, 현성단백뇨는 ≥ 300 (mg/g creatinine)로 정의하고[2], 3-6개월 내에 3회 측정값 중 2회에서 양성인 경우를 알부민뇨로 진단한다. 발열, 고염식이, 24시간내 과도한 운동, 감염, 탈수, 혈뇨, 심한 고혈당과 고혈압, 울혈성

심부전에서 일시적인 알부민뇨가 발생할 수 있어 위양성에 주의해야 한다. 반면 모든 환자에서 미세알부민뇨 단계를 거쳐 현성단백뇨, 만성신부전의 단계로 진행되는 것은 아니다. 미세알부민뇨 단계의 제1형 당뇨병환자를 6-13년간 관찰한 결과 단백뇨로 진행된 경우는 14-28% 정도이고, 40-59%에서 정상알부민뇨로 환원되었으며[3,4], 중등도 이상으로 사구체 여과율이 감소된 당뇨병환자의 30% 정도에서는 알부민뇨와 당뇨병성 망막병증이 동반되지 않았다[5,6]. 따라서 통상적으로 알려진 것과는 달리 미세알부민뇨가 진행성 신질환을 예측할 수 있는 절대적인 표지자는 아닌 것으로 보인다.

혈중 크레아티닌 농도는 신기능평가의 중심이 되고 있으나 신기능이 50% 이상 감소되어야 증가하기 시작하고, 나이, 성별, 운동, 근육량 등에 영향을 받는 단점이 있다. 또한 cimetidine, salicylates, corticosteroids, vitamin D metabolites 등은 GFR을 감소시키지 않으면서 크레아티닌을 증가시킬 수 있어 단독으로 조기신병증을 진단하기에는 적절하지 못하다.

GFR의 측정에는 inulin, 51Cr-EDTA, 99mTc-DTPA, 125I-iothalamate, iohexol 등의 배설물을 직접 측정하는 방법이 가장 정확하나 복잡하고, 비용부담이 높다. 24시간 소변을 모아 계산하는 크레아티닌 청소율도 번거로워서, GFR을 추정할 계산식(eGFR)을 많이 사용하며, 주로 MDRD 공식이나 Cockcroft-Gault (CG) 공식을 사용한다.

MDRD: $eGFR (mL/min/1.73m^2) = 186 \times (s\text{-creatinine})^{-1.154} \times (age)^{-0.203} \times (0.742, \text{여성의 경우})$

CG: $creatinine \text{ clearance } (mL/min) = [140 - age \times weight/72 \times s\text{-creatinine}] \times (0.85, \text{여성의 경우})$

eGFR에 따라 만성신질환을 단계별로 나누면 1단계는 ≥ 90 , 2단계는 60-89, 3단계는 30-59, 4단계는 15-29, 5단계는 $< 15 (mL/min/1.73m^2)$ 이거나 투석이 필요한 단계이다[7]. 대개 CG보다 MDRD 공식을 더 많이 사용하나 신기능이 비교적 좋은 1, 2단계 환자에서는 실제보다 낮게 측정될 수 있고, 근육병증이 있거나 HIV와 같은 만성질환이 있는 경우에서는 정확도가 낮아진다. 최근 Levey 등에 의해 CKD-EPI 공식이 개발되어 GFR이 $60 mL/min/1.73m^2$ 이상인 환자에서는 MDRD 공식보다 좀더 정확한 결과를 보이는 것으로 보고되었다[8]. 이와 같이 당뇨병성 신증의 초기에는 GFR이 증가하거나 정상인 경우가 많기 때문에 3단계 이상으로 진행된 경우에만 발견할 수 있고,

eGFR의 일회 측정보다는 연속적인 변화 곡선으로 판단하여야 하므로 eGFR 단독 사용은 초기 당뇨병성 신증을 진단하기에는 적절하지 않다.

최근에는 GFR이 감소되지 않은 환자에서 만성신질환의 조기 예측지표로 cystatin C가 널리 사용되고 있다. Cystatin C는 cysteine protease 억제제로 사구체에서 자유롭게 여과되고, 근위 세뇨관에서 대사되며, 나이, 체중, 인종, 근육량에 영향을 받지 않는다는 장점이 있다. GFR이 정상이거나 증가된 당뇨병환자에서 혈중 cystatin C를 연속적으로 측정해 보았을 때, MDRD나 CG 공식에 의한 eGFR에 비해 신기능을 더 정확히 반영하고 조기 신기능저하를 잘 예측할 수 있었다[9]. 최근에는 cystatin C를 이용한 GFR 산출공식들이 개발되고 있으며 cystatin C의 농도만 측정하는 것보다 정확하고, 기존의 eGFR에 비해서 공식이 더 간단하고, 정확도는 비슷하거나 더 좋은 것으로 보고되고 있다[10]. 하지만 아직까지는 모든 당뇨병환자에서 신기능 측정의 기본검사로 적용하기에는 측정방법 및 GFR 산출공식의 표준화가 필요하다.

최근 연구되고 있는 표지자들로 사구체기저막과 혈관사이질의 주요성분인 type IV collagen, 지방세포에서 분비되는 adiponectin, fibroblast growth factor 23 (FGF-23), 염증과 apoptosis에 관련된 TNFR1, TNFR2와 신장 세뇨관사이질 관련 지표자인 urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), N-acetyl- β -D-glucosaminidase(NAG), H-FABP 등이 있다. 또한 podocyte의 손상과 관련된 podocalyxin, nephrin, podocin, synaptopodin 등과의 관련성에 대해서도 많은 연구들이 있다. 신생검이 필요한 경우는 임상소견이 비전형적인 경우로, 당뇨병의 유병기간이 짧거나(특히 제1형 당뇨병), 당뇨병성 망막병증이 없고, 신장염 범위의 단백뇨나 혈뇨가 동반된 경우, 단백뇨 없이 상당한 신기능저하가 동반된 경우에 시행한다.

당뇨병성 신증의 치료

당뇨병성 신증의 진행을 억제시키기 위해서는 식생활습관의 조절, 엄격한 혈당관리, 혈압조절, 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS) 억제, 이상지혈증 치료 등의 다각도적인 접근이 필요하다. 본 장에서는 RAAS 억제를 비롯한 혈압 및 이상지혈증의 조절, 최신 치료제에 대해 살펴보고자 한다.

고혈압은 당뇨병성 신증의 진행을 가속화 시키며 혈압조절로 진행을 억제시킬 수 있다. 당뇨병성 신증

환자에서 적절한 수준의 목표혈압에 대해서는 오랫동안 논란이 되고 있다. 초기 연구들에서는 혈압을 낮출수록 더 효과적이라고 보고되면서, 당뇨병환자의 혈압조절을 < 130/80 mm Hg로 권장하였다. 그러나 수축기혈압을 130 mm Hg 이하로 낮추는 것은 140 mm Hg와 비교하여 이점보다는 신부전 발생 등등 부작용이 증가 되는 것으로 나타나[11], 최근 2013년 미국당뇨병학회에서는 목표혈압을 140/80 mm Hg 미만으로 조정 하였고[1], 좀더 젊거나 항고혈압약제에 잘 견디는 경우, 현성단백뇨(> 500 mg/d)가 동반되고 뇌졸중의 위험이 높은 환자의 경우에는 혈압조절 목표를 < 130/80 mm Hg로 하도록 권장한다.

안지오텐신 전환효소(ACE) 억제제/ 안지오텐신 수용체 차단제(ARBs): RAAS의 활성화는 당뇨병성 신증의 주된 병태생리로 ACE 억제제와 ARBs는 수축기 혈압의 감소와 함께 사구체내 혈압과 단백뇨를 감소시켜 당뇨병성 신증의 진행을 지연시킨다. 이들 약제에 대한 연구들을 크게 세가지로 요약하면 당뇨병성 신증의 진행을 지연시키는데 있어서 ACE 억제제와 ARBs는 동등한 효과를 나타내는 것으로 여겨지고[12], 고용량 단일요법은 저용량에 비해 혈압강하효과와는 무관하게 알부민뇨 감소에 훨씬 효과적이다[13]. ACE 억제제와 ARBs 병합치료는 단일요법에 비해 단백뇨를 더 감소시키지만, ONTARGET연구에서 telmisartan과 ramipril 복합요법이 단독요법에 비해 혈중 크레아티닌 상승의 배가나 투석을 필요로 하게 되는 결과를 더 증가시키는 것으로 보고됨에 따라[14], 현재까지는 당뇨병성 신증환자에서 일차약제의 선택은 단일요법이 권장된다. 다만 저혈압이나 주요 심질환의 과거력이 없고 ACE 억제제나 ARBs단독요법에 단백뇨가 지속되는 환자의 경우에는 복합요법을 고려할 수 있다.

레닌 억제제: ACE 억제제나 ARB는 부분적 피드백에 의해 오히려 renin 활성도가 증가될 수 있는데, aliskiren은 레닌 수용체를 직접적으로 억제시켜 RAAS를 더 완전히 억제하고 보상피드백을 줄일 수 있다. 고혈압과 단백뇨를 동반한 당뇨병환자에서 aliskiren과 losartan으로 이중으로 RAAS를 억제시킨 경우 losartan 단독요법에 비해 알부민뇨가 20% 더 감소되는 효과를 보였지만[15], 단백뇨 외에 신기능 그 자체의 보호효과에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

알도스테론 수용체 억제제: spironolactone과 eplerenone을 당뇨병환자에게 단독 투여한 경우 단백뇨 감소 효과가 있으며, ACE 억제제나 ARBs와 함께 투여한 경우 추가적인 단백뇨 감소 효과를 나타낸다.

RAAS 억제제가 당뇨병을 가진 고혈압환자의 일차치료제로 권장되지만 혈압 그 자체의 감소가

신병증을 지연시키는데 가장 중요하므로 ACE 억제제나 ARBs에 부작용이 있거나, 혈압을 더 감소시켜야 하는 경우에는 다른 계열의 항고혈압제, 즉 칼슘채널길항제, 베타차단제와 이뇨제 등을 병합하거나 대체하여 사용할 수 있다.

이상지혈증 및 지질강하제: 만성신질환을 동반한 당뇨병환자에서 지질강하제 치료가 신병증에 미치는 영향에 대한 연구는 제한적이다. STENO-연구에서는 미세알부민뇨를 동반한 제2형 당뇨병환자에서 철저한 혈당조절, RAAS-차단제, 아스피린, 지질강하제를 적극적으로 치료한 군에서 당뇨병성 신증의 진행을 56% 감소시킬 수 있었다.

당뇨병성 신증의 최신 치료제: Thiazolidinediones는 혈당강하제이나 단백뇨와 혈압 감소효과를 보이는 것으로 알려져 있다. ACE-2는 고유의 RAAS를 역조절하므로 ACE-2 활성도를 높이는 것이 당뇨병성신증의 잠재적 치료제가 될 것으로 보인다. Endothelin은 강력한 혈관수축 및 혈압상승 작용을 가지고 있어 당뇨병환자에게 Endothelin 수용체 차단제 (atrasentan, avosentan)를 투여한 경우 알부민뇨 감소효과가 있었다. 하지만 수분저류의 부작용으로 연구가 조기 중단된 상태이다. 당화최종산물억제제인 Pimagedine을 당뇨병 동물에서는 신기능에 좋은 결과를 보였으나 당뇨병환자 대상 연구에서는 부작용으로 중단된 바 있고, 다른 AGE억제제로 pyridoxamine, alagebrium 등이 연구되고 있다. Paricalcitol은 비타민 D 수용체 활성제로, 당뇨병성신증 환자에서 알부민뇨를 18-28% 감소시켰지만, 장기간 투여시 무력성 골질환 악화 등 안전성 연구가 진행되어 할 것이다.

결론적으로, 당뇨병성 신증은 조기 진단과 치료가 중요하며 최근 근거중심의 접근에 의하면 개별화된 혈당조절과 동시에 일차적으로 RAAS 억제제를 포함한 적절한 혈압조절 및 심혈관 위험요인의 교정 등 다각도적인 중재가 신증의 진행을 지연시킬 수 있다.

참고문헌

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care 2013; 36 Suppl 1:S11-66.
2. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, Steffes MW; American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. Diabetes Care 2004;27:S79-83.
3. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med 2003;348:2285-93.

4. Gosmanov AR, Gosmanova EO. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the DCCT/EDIC cohort. *Arch Intern Med* 2011;171:412-20.
5. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003;289:3273-7.
6. Lee JE, Won KC, Lee HW, Yoon JS. Clinical significance of decreased glomerular filtration rate (GFR) without albuminuria among type 2 diabetics. *Korean Diabetes J* 2008;32:252-8.
7. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
9. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, Warram JH. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1404-12.
10. Weinert LS, Camargo EG, Soares AA, Silveiro SP. Glomerular filtration rate estimation: performance of serum cystatin C-based prediction equations. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1761-71.
11. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
12. 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.
13. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G, Ritter S, Zelenkofske S, Kandra A, Daley WL, Rocha R. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007;25:1921-6.
14. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
15. 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.