

당뇨병성 신증 환자의 혈당조절

인제대학교 의과대학 내과학교실
노정현

Glycemic Control in Diabetic Patients with Diabetic Nephropathy

Junghyun Noh

Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Abstract

Diabetes mellitus is a leading cause of kidney disease; nearly one-third of patients with diabetes develop nephropathy. Several trials assessed the effect of intensive glycemic control in diabetic patients and provided strong evidence that intensive therapy reduces the incidence and progression of diabetic nephropathy, especially microalbuminuria, an early marker of diabetic nephropathy. The presence of impaired kidney function should influence selection, dosing, and monitoring of hypoglycemic agents. This article reviews the effects of intensive glycemic control on the development and progression of diabetic nephropathy and the clinical use of antidiabetic therapies in patients with chronic kidney disease. (J Korean Diabetes 2013;14:23-26)

Keywords: Glycemic control, Diabetic nephropathy

당뇨병은 만성신질환을 일으키는 가장 흔한 원인이며, 만성신질환 환자에서 이환율과 사망률을 증가시킨다. 여기에서는 당뇨병성 신증이 있는 당뇨병환자의 혈당조절에서 1) 엄격한 혈당조절이 신장 예후에 영향을 주는가 하는 점과 2) 당뇨병 약제 선택에서 어떠한 점들을 유의해야 할지에 대해 알아보려고 한다.

당뇨병성 신증에서 혈당조절과 신장 예후

여러 연구들에서 철저한 혈당조절이 당뇨병성 신증의 발생을 예방하는 결과를 보였다. 대표적인 연구는 DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)로, 1441명의 제1형 당뇨병환자들을 대상으로 한 이 연구에서 8년간 엄격한 혈당조절을 한 경우, 그렇지 않은 경우와 비교하여 단백뇨가 50% 감소한 결과를 보였다[1]. 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 한 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetess tudy)에서도 엄격한 혈당조절이 특히 미세혈관합병증의 발생을 예방하는 효과를 입증하였다[2]. 최근 발표된 연구들에서는 일관적인 결과를 보이지는 않았는데,

ADVANCE 연구에서는 엄격한 혈당조절이 제2형 당뇨병환자에서 단백뇨를 줄이고, 당뇨병 신증의 발생을 줄여주고, 투석이 필요한 경우도 줄여주는 효과를 보였다[3]. 그러나 ACCORD연구에서는 단백뇨 발생은 줄었으나 진행된 당뇨병성 신증의 예방에는 효과가 없는 것으로 나타났으며[4], VADT 연구에서는 엄격한 혈당조절이 당뇨병성 신증을 예방하는 효과를 보지 못했다[5]. 이와 같은 연구들 사이의 결과의 차이는 당뇨병의 유병기간 및 연구기간과 관련 있으리라 생각되며, 전체적으로 연구들을 요약해보면 엄격한 혈당조절이 당뇨병성 신증의 발생을 예방하는데 도움이 될 것이라 생각된다.

이미 당뇨병성 신증이 있는 당뇨병환자에서 엄격한 혈당조절이 당뇨병성 신증의 진행을 예방하는 지에 대한 연구들도 보고된 바 있다. DCCT 연구에서 당뇨병성 신증이 있는 제1형 당뇨병환자에서 엄격한 혈당조절이 당뇨병성 신증의 진행을 56% 감소시켰다[1]. 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 연구는 ADVANCE, Kumamoto 연구 등이 있다. ADVANCE 연구에서는 엄격한 혈당조절이 미세단백뇨가 현성단백뇨로 진행되는

것을 예방하였으나 신장이식이나 투석치료는 감소하지 않았다[3]. Kumamoto 연구에서도 역시 엄격한 혈당조절이 당뇨병성 신증의 진행을 예방하는 효과를 보였다[6]. 이 연구들을 종합해보면 엄격한 혈당조절은 당뇨병성 신증의 진행을 예방하는 효과가 있을 것으로 생각되지만 말기 신부전으로 진행되는 것을 예방하는 지에 대한 정확한 답을 주는 연구는 아직까지 없다.

엄격한 혈당조절이 만성신부전의 진행을 예방하는 지를 본 대단위 무작위 임상연구는 아직 없다. 일부 관찰연구에서는 말기 신부전 환자에서 고혈압, 비만 등과 같은 다른 위험인자들을 보정한 뒤 당화혈색소가 가장 높은 군에서 사망률이 가장 높았다[7]. 그러나 만성 신부전이 있는 경우 인슐린의 청소율이 감소하고 신장에서 당생성이 감소하므로 엄격한 혈당조절 시 저혈당의 위험이 증가하여 환자의 예후에 영향을 줄 수 있다.

만성신질환 환자에서 당뇨병 약제의 선택

1. 인슐린

외인성 인슐린은 내인성 인슐린과 달리 주로 신장에서 제거되는데, 사구체에서 자유롭게 여과되며 proximal tubule의 epithelial cell에서 대부분 재흡수되어 분해된다. 또한 전체 신장 청소율이 GFR을 초과하게 되면 peritubular capillary의 endothelial cell에서도 인슐린의 흡수와 분해가 일어난다. 신기능이 떨어지게 되면 GFR이 20 mL/min 정도까지는 peritubular endothelial cell에서 인슐린의 흡수가 증가하여 proximal tubule에서 감소된 인슐린 재흡수와 분해를 상쇄하지만, GFR이 약 20 mL/min 미만으로 떨어지게 되면 인슐린 분해가 감소하게 되어 인슐린 요구량이 감소하게 된다.

각 인슐린 종류에 따라 GFR 감소 정도에 따른 용량 조절의 절대적인 가이드라인은 없으며, 대략 GFR이 10~50 mL/min 정도로 감소하면 인슐린 용량을 이전 용량에서 25% 감량하고, GFR이 < 10mL/min으로 감소하면 50% 정도 감소할 것이 추천된다[8]. 환자가 투석을 시작하게 되면 인슐린저항성이 일부 개선되면서 인슐린 요구량이 더 감소하기도 한다. 그러나 투석을 시작하면서 식사량이 증가하면 인슐린요구량이 증가할 수 있으므로 투석을 시작한 환자에서는 혈당을 주의 깊게 모니터링하는 것이 필요하다.

Regular insulin은 GFR이 감소하면 반감기와 최대 혈중 농도가 증가하지만 초속효성 인슐린은 반감기가 증가하지 않아, 만성신기능장애가 진행된 경우에는

초속효성 인슐린을 사용하는 것이 저혈당의 위험을 줄일 수 있어 더 선호된다[9].

2. 설폰요소제

현재 국내에서 이용 가능한 설폰요소제는 glimepiride, glibenclamide, glipizide, gliclazide 등이 있다. 이 약제들의 반감기는 약 7~14시간이며, 작용시간은 약 24시간까지 유지된다. Glibenclamide와 glibenclamide는 간에서 대사되며 이중 일부는 활성 대사물이다. glimepiride의 경우 대사물의 60%, glibenclamide는 대사물의 50% 정도가 소변으로 배설되며, GFR이 감소하면 약제 대사물의 배설이 감소되므로 신기능이 떨어진 환자에서 사용하는 경우 저혈당 위험 등에 주의를 기울여야 한다[8]. Glipizide와 gliclazide는 간에서 불활성 대사물로 대사되므로 신기능이 떨어진 환자에서도 안전하게 사용할 수 있어 선호된다[8,10].

3. 글리나이드

Repaglinide는 간에서 대사되며 대사물은 10% 미만이 소변으로 배설된다. GFR이 떨어진 경우 혈중 약제농도가 증가하지만 약물용량을 감량할 필요는 없다[11]. Nateglinide 역시 간에서 대사되며 일부 대사물은 활성 대사물이다. 약제 및 그 대사물의 약 40%가 소변으로 배설되며, GFR이 감소되어도 혈중 약물농도가 배설 반감기에는 영향을 미치지 않으나 약제의 혈장 단백질 결합이나 활성 대사물의 축적이 증가하여 저혈당 위험이 증가할 수 있다. 그러므로 만성신질환이 진행된 경우 nateglinide를 조심스럽게 사용하여야 하겠다[12].

4. DPP4 억제제

Sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin, gemigliptin 등이 현재 국내에서 사용 가능한 DPP4 억제제들이다. 각 약제들의 작용기전은 유사하지만 대사 및 배설경로에 따라 신기능장애 환자에서 용량조절에 차이가 있다. Sitagliptin은 주로 신장에서 배설되며 GFR이 감소하면 혈중 약물농도가 증가하므로 중등도의 신질환이 있는 경우 약물 용량을 절반으로 감량하고, 진행된 신질환 환자에서는 약물농도를 75%까지 감량할 것이 권장된다[13]. Saxagliptin은 주로 간에서 대사되고 그 대사물도 활성을 가진다. 투여 약제의 25%는 대사되지 않은 상태로, 그리고 1/3은 활성 대사물로 신장에서 배설된다. GFR이 감소하면 혈중 약물농도가 증가하므로

creatinine clearance가 < 50 mL/min인 경우 약제 용량을 절반으로 감량할 것이 권장된다[14]. Vildagliptin은 역시 신기능이 떨어지면 혈중 약물농도가 증가하지만, 약물농도의 증가가 신기능저하 정도와 비례하지는 않는다. 중등도 이상의 신기능장애가 있는 경우 약제를 절반으로 감량하여 하루 50 mg 사용할 것이 권장된다[15]. Linagliptin은 대부분 대사되지 않고 담즙으로 배설되며 신장으로의 배설은 1% 미만으로 신기능장애 환자에서 용량조절이 필요 없이 안전하게 사용할 수 있다[16]. Gemigliptin은 간에서 주로 대사되며 신장 및 담즙을 양쪽을 통해 배설되므로 신기능장애가 있는 환자에서 용량조절이 필요하지 않다고 알려져 있다.

5. GLP-1 유사체

Exenatide는 투여 2시간 째에 최고 농도에 도달하며 주로 신장에서 배설된다. GFR이 감소하면 배설 반감기와 혈중 약제 농도가 증가한다. Creatinine clearance가 30~50 mL/min인 경우 약물 용량을 절반으로 감량하고, < 30 mL/min인 경우 약제를 사용하지 않는 것이 권장된다[17]. 새로운 GLP-1 유사체인 liraglutide는 GFR 감소가 약제의 대사나 배설에 영향을 미치지 않아 신기능이 떨어진 환자에서 비교적 안전하게 사용할 수 있을 것으로 생각된다[18].

6. 메트포르민

메트포르민은 단백질과 결합하지 않고 대사되지 않은 상태로 신장에서 배설된다. 반감기는 1.5~8.7시간으로 90% 이상이 12~24시간 내에 배설된다. 메트포르민의 가장 위중한 부작용은 젖산증이다. 메트포르민에 의한 젖산증은 1,000명당 약 0.03명에서 발생하며 사망률이 30~50%에 이르는 것으로 알려져 있다. GFR이 감소하면 메트포르민의 배설도 감소하게 되어 젖산증의 위험이 증가하게 된다. 메트포르민에 의한 젖산증은 심부전, 고령, 음주, 요오드를 포함하는 방사선조영제 사용 등에 의해 더 잘 발생할 수 있다. 그러므로 수술이나 요오드를 포함하는 방사선조영제를 사용하는 경우 2~3일전 메트포르민의 복용을 중지하고, 수술이나 조영제 사용 후 신기능이 이전 상태로 유지되는 것을 확인한 후 다시 사용하는 것이 권장된다[19].

젖산증의 위험증가 때문에 혈중 크레아티닌이 여자에서 ≥ 1.4 mg/dL, 남자에서는 ≥ 1.5 mg/dL인 경우 메트포르민 복용을 중단하는 것이 좋다. eGFR에 따른 가이드라인에서는 eGFR < 45, ≥ 30 mL/min

per 1.73 m²인 경우 3개월마다 신기능을 모니터링 하면서 주의 깊게 사용하고 eGFR < 30 mL/min per 1.73 m²인 경우 약제를 중단하도록 권장하고 있다[19].

7. 티아졸리딘디온

피오글리타존의 대사물은 15~30%가 소변으로 배설되며 중등도 이상의 신기능장애에서도 약제의 배설 반감기는 변함이 없으므로 신기능장애 환자에서 약제 용량 조절이 필요하지 않다. 그러나 티아졸리딘디온은 체액 저류의 부작용이 있을 수 있으므로 만성신장질환이 있는 환자에서는 조심해서 사용해야 한다[10].

8. 알파-글루코시다제 억제제

알파-글루코시다제는 장에서 소량만이 흡수되고 대부분은 장에서 장효소에 의해 분해된다. 알파-글루코시다제 중 하나인 아카보스는 장에서 분해된 대사물 중 약 2%만이 소변으로 배출된다. 아카보스의 반감기는 약 2시간이며, 신기능이 떨어진 환자에서 혈중 약제 및 약제의 대사물 농도가 수배 증가할 수 있으나 그 임상적 의미는 알려져 있지 않다. 신기능이 떨어진 환자에서 알파-글루코시다제 사용에 대해서는 정보가 많지 않으나 만성신질환이 stage3~4 이상 진행된 경우 사용이 권장되지 않는다[10].

결론

당뇨병환자에서 엄격한 혈당조절이 초기 당뇨병성 신증의 진행을 지연시키는 효과가 있음은 여러 연구에서 증명되었다. 진행된 당뇨병성 신증이나 만성 신부전환자에서 엄격한 혈당조절이 신질환의 진행을 지연시키는 가는 명확하지 않다. 만성 신부전이 있는 경우 인슐린의 청소율이 감소하고 신장에서 당생성이 감소하므로 엄격한 혈당조절 시 저혈당의 위험이 증가하여 환자의 예후에 영향을 줄 수 있다. 많은 수의 당뇨병환자들이 신질환을 동반하고 있으므로 당뇨병 약제 선택 시 반드시 신질환의 동반여부를 확인해야 한다. 메트포르민과 같이 신부전이 있는 경우 금기인 약제가 있으며, 일부 약제는 약의 용량을 감량해야 하고, 일부 약제는 안전하게 사용할 수 있어 이를 잘 숙지하여 약제를 선택해야 하겠다.

참고문헌

1. DCCT group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
3. 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.
4. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr, Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-30.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
6. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shicgiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
7. 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* 2007;30:1049-55.
8. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000;26(Suppl. 4):73-85.
9. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *AmJ Kidney Dis* 2007;50:865-79.
10. Reilly JB, Berns JS. Selection and dosing of medications for management of diabetes in patients with advanced kidney disease. *Semin Dial* 2010;23:163-8.
11. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003;26:886-91.
12. Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, Itahana R, Izumi M, Nakanishi T, Takamitsu Y. Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. *Clin Nephrol* 2003;60:90-5.
13. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, Gottesdiener K, Wagner J, Herman GA. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care* 2007;30:1862-4.
14. Bristol-Myers Squibb. Onglyza (saxagliptin) [Internet]. New York: Bristol-Myers Squibb Company; c1999-2007 [cited 2009 Sep 11]. Available from: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_onglyza.pdf.
15. He YL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. *Clin Pharmacokin* 2012;51:147-62.
16. Mikhail N. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Postgrad Med* 2012;124:138-44.
17. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, Mace K, Reddy S, Mitchell M, Lins R. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:317-27.
18. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39-47.
19. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.