

당뇨병성 신증 환자의 혈당 관리

김정미, 김상수

부산대학교병원 내분비대사내과

Management of Hyperglycemia in Diabetic Kidney Disease

Jeong Mi Kim, Sang Soo Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, and Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

Abstract

Diabetes has reached epidemic proportions in Korea and worldwide, and is associated with increased risk for chronic kidney disease (CKD) and end-stage kidney disease (ESKD). Given the increasing prevalence of diabetes and its high morbidity and mortality, diabetic kidney disease (DKD) represents a serious concern in individual patients and a considerable socioeconomic burden. The kidneys contribute to glucose homeostasis through processes of gluconeogenesis, glucose filtration, glucose reabsorption, and glucose consumption. Decreased nephron mass and kidney dysfunction due to DKD progression lead to the complicated state that causes both hypoglycemia and hyperglycemia. Appropriate management tailored for DKD patients is required to improve their morbidity and mortality. This review focuses on special issues related to the management of DKD, including clinical kidney outcomes in DKD progression, glycemic control indices and targets for diabetes mellitus (DM) CKD, glucose management of advanced DM CKD or ESKD and tailored medications for DKD based on clinical evidence.

Keywords: Biomarkers; Diabetes mellitus; Diabetic nephropathies; Therapeutics

Corresponding author: Sang Soo Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea, E-mail: drsskim7@gmail.com

Received: Feb. 8, 2021; Accepted: Feb. 25, 2021

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 © 2021 Korean Diabetes Association

서론

당뇨병성 신증은 당뇨병환자 3명 중 1명에게 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 이로 인해 삶의 질이 크게 저하되고 사망률이 증가하게 된다. 이는 개인은 물론 사회적으로도 엄청난 경제적 부담을 초래한다. 당뇨병성 신증은 매우 서서히 진행하고 증상이 없는 경우가 많다. 이에 말기신부전으로 진행할 위험이 높은 환자를 조기에 진단하고 적극적으로 치료하여 발병을 지연시키는 것이 중요하다.

본론

1. 신장에 의한 포도당 항상성 유지

신장은 일반적으로 노폐물 배출, 수분과 전해질 균형 및 여러 가지 호르몬 분비 등의 기능을 하며 여러 장기와 필수적인 상호작용을 하여 생체항상성을 유지한다[1]. 그 중에서 신체 내 포도당 항상성 유지 측면에서 신장은 포도당 신생, 포도당 이용, 포도당 여과 및 재흡수 등 다양한 생리 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 공복 및 저혈당 상태에서 신장은 간과 마찬가지로 glucose-6-phosphatase에 의한 포도당 신생이 활발하게 일어난다. 당뇨병이 있는 환자의 신장에서는 식후 혈당이 상승하면 포도당의 배출을 증가시킨다. 따라서 신장은 공복상태에서 혈중 포도당 농도를 정상으로 유지시킬 뿐 아니라 당뇨병환자의 식후 고혈당에서도 중요한 역할을 한다[2].

혈관이 잘 생성되지 않아 상대적으로 저산소 상태인 신장 수질(medulla)에서는 당 분해를, 피질(cortex)에서는 당 신생을 주로 한다. 그러나 투석 중인 환자의 포도당 항상성 유지에서 포도당 생성의 역할은 신장 피질이 얇아짐으로 인해 감소할 수 있다. 이러한 포도당 생성의 감소는 투석 중인 환자에서 저혈당 에피소드가 연장되는 경향이 있는 이유를 설명할 수 있다.

2. 당뇨병성 신증 자연 경과 다양성

전 세계적으로 당뇨병 유병률이 지속적으로 증가함에 따라 당뇨병성 신증은 말기신부전의 가장 흔한 원인이 되었으며, 심혈관질환의 발생 및 사망률과 밀접한 관련이 있다[3]. 고전적으로 당뇨병성 신증의 진행 경과는 신비대와 과여과 시기 이후에 사구체여과율 감소, 심한 단백뇨 및 말기신부전으로 진행된다고 알려져 있다. 그러나 제2형 당뇨병에서는 제1형 당뇨병과 달리 정상 알부민뇨나 미세 알부민뇨에서도 신기능 저하가 발생하거나, 신기능이 저하되어 있지만 알부민뇨가 없을 수 있다[4]. 또한 당뇨병성 신증이 있는 환자들 사이에서 사구체여과율 감소의 경향은 매우 다양하다[5]. 이는 당뇨병성 신증이 고혈압, 고혈당, 인슐린저항성, 단백뇨, 최종당화산물, 그리고 산화스트레스를 포함하는 여러 가지 요인에 의해 발생하기 때문이다[6]. 따라서 개별적으로 맞춤형 접근과 당뇨병성 신증의 조기 진단 및 예후를 향상시킬 수 있는 새로운 지표의 개발이 필요하다.

3. 당뇨병성 신증의 진행을 평가하기 위한 임상적 지표

현재 알려져 있는 치료들은 당뇨병성 신증의 진행을 늦추는 데 그리 효과적이지 못하다. 따라서 당뇨병성 신증으로 진행할 위험이 높은 환자를 조기에 식별하여 개별화된 치료를 하는 것이 중요하다. 현재 임상에서는 사구체여과율 및 알부민뇨를 측정하여 당뇨병성 신증을 진단하고 그 위험성에 대해 평가하고 있지만 신장의 구조적인 손상은 이러한 임상 증상 및 징후보다 선행한다고 알려져 있다[7]. 당뇨병성 신증의 발생 초기 신장의 구조 변화는 사구체여과율의 변화보다는 알부민뇨의 변화와 더 밀접하게 연관되어 있으며, 이는 사구체여과율이 정상이거나 상승된 사람들에서 당뇨병성 신증으로 진행되는 위험인자로 알부민뇨의 증가가 좋은 임상적 지표가 될 수 있음을 시사한다[8]. 또한 메타분석을 통해 알부민뇨의 변화와 말기신장질환 사이의 좋은 연관성이 확인이 되었다[9]. 반면에 다른 메타분석 연구에서는 사구체여과율의 기울기가 만성신장질환의 무작위 임상연구의 종말점으로 매우 유용한 역

할을 할 수 있다고 보고하였다[10]. 따라서 개별 요소보다는 알부민뇨와 사구체여과율을 동시에 위험요소로 적용하고, 말기신부전으로의 진행에 대한 기타 지표들을 추가적으로 활용함으로써 당뇨병성 신증의 조기 진단 및 진행과 치료에 대한 반응을 예측할 필요가 있겠다.

4. 당뇨병성 신증에서 혈당 조절

말기 신질환 환자는 혈당 대사, 인슐린 저항성, 분비 및 분해 등에 많은 변화를 일으키는 투석으로 인해 일관된 혈당 조절을 유지하는 것이 어렵고 영양섭취, 당뇨병 약제에 대한 순응도, 투석 일정에 따라 매일 광범위하게 혈당이 변동한다. 또한 투석을 받는 환자에서는 투석 중 포도당이 손실되며 포도당이 없는 투석액을 사용하거나 신장의 포도당 생성 감소 및 인슐린 제거 감소 등의 요인으로 인해 저혈당 발생 위험이 크다[11]. 보고된 논문에 따르면 당뇨병을 동반한 투석 환자의 30~40%에서 정상 당화혈색소보다 낮은 수치를 보였으며, 이들은 사망률의 증가와 관련이 있다[12]. 따라서 저혈당 발생 위험이 적은 약제를 사용하여 혈당을 조절할 필요가 있다. 사구체여과율이 30 mL/min/1.73 m² 이상이라면 메트포르민과 sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) 억제제를, 사구체여과율이 30 mL/min/1.73 m² 이하라면 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 억제제나 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 수용체작용제의 사용을 고려해 볼 수 있다. 내인성 인슐린은 간에서 분해되는 반면, 외인성 인슐린은 주로 신장에서 제거가 된다. 사구체여과율을 기반으로 한 인슐린 용량 조절에 대한 지침은 없으나, 일반적으로 사구체여과율이 50 mL/min/1.73 m² 미만에서는 인슐린 용량을 25% 감량하고, 10 mL/min/1.73 m² 미만일 때는 50% 감량할 것을 권장한다. 환자가 투석을 시작하면 인슐린 저항성이 개선되어 인슐린 요구량이 더욱 줄어들 수 있음을 유의해야 한다[13].

5. 당뇨병성 신증의 혈당 관리 지표 및 조절 목표

당화혈색소는 적혈구의 수명과 관련되어 있고 장기간의 혈당 상태를 반영하는 지표이다. 만성신질환은 고혈당과 함께 진행된 최종 당화산물 형성을 촉진하는 염증, 산화스트레스, 대사성 산증과 관련이 있다. 또한 빈혈, 수혈 및 적혈구 생성 촉진제와 철분제의 사용으로 인한 적혈구의 수명 단축으로 당화혈색소가 낮게 측정된다[14]. 이러한 효과는 진행성 만성신질환, 특히 투석을 받는 환자에서 두드러지게 나타난다. 따라서 당화혈색소 측정은 진행성 만성신질환에서 혈당 상태를 반영하기에는 신뢰성이 낮다. 투석을 받는 환자를 포함하여 진행성 만성신질환 환자는 연속혈당측정을 통한 혈당 관리 지표(glucose management indicator, GMI)를 이용하여 혈당을 관리하는 것이 유용하다[15].

일반적으로 당화혈색소 수치가 높을수록 미세혈관 및 대혈관 합병증의 위험이 증가한다. 엄격한 혈당 조절(즉, 더 낮은 목표 당화혈색소)이 상대적으로 덜 엄격한 혈당 조절(더 높은 목표 당화혈색소)에 비해 만성 합병증 발생을 감소시켰으나 저혈당 위험성 또한 증가시킨다[16]. 따라서 만성신질환을 동반한 당뇨병성 신증을 가진 환자의 기대 여명과 동반 질환 및 중증도에 따라 득과 실을 따져 목표 당화혈색소를 6.5~8.0% 사이에서 개별화하는 것이 필요하다.

6. 당뇨병성 신증에서 치료 전략

당뇨병성 신증 환자는 심혈관질환, 심부전 및 신기능 저하의 진행 위험이 높다. 따라서 신장 및 심혈관 부작용의 위험을 모두 줄이는 치료 전략이 가장 중요하다. SGLT-2 억제제가 혈당 감소와는 무관하게 심장 및 신기능 보호효과가 있는 것으로 알려져 있어 사구체여과율이 30 mL/min/1.73 m² 이상인 만성신질환에서 메트포르민과 더불어 우선적으로 투약을 권장한다. 메트포르민 및 SGLT-2 억제제 투약으로 혈당 조절이 잘 되지 않는 만성신질환 환자는 심혈관질환 예방효과가 입증된 지속성 GLP-1 수용체작용제의 투약을 권장한다. 그 외에는 환자의 선호도, 동반질환, 경제적 비용, 저혈당 발생 위

협, 혈당강하 효과 등을 고려하여 추가 약물을 선택하여야 한다. 당뇨병성 신증 환자 개개인의 삶의 질과 사망률을 개선하기 위해서는 환자 중심의 포괄적인 치료를 제공할 수 있는 팀 기반 통합 치료가 필요하다.

결론

당뇨병성 신증은 조기 진단과 치료가 매우 중요하다. 그러나 현재 초기에 당뇨병성 신증을 정확히 예측하는 지표가 불충분하며, 병의 진행을 늦추는 확실한 약제 또한 부족하여 새로운 바이오마커와 치료제의 개발이 절실하다. 또한 환자가 본인의 상태를 이해하고 치료에 적극적으로 협조할 수 있도록 내분비대사내과, 신장내과, 정신건강의학과, 영양, 운동, 간호, 약사 등이 협력하는 팀 기반의 개별화된 맞춤 치료가 중요하다.

REFERENCES

- Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382:158-69.
- Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int Suppl* 2011;(120):S1-6.
- American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S124-38.
- Porrini E, Ruggenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:382-91.
- Jiang G, Luk AOY, Tam CHT, Xie F, Carstensen B, Lau ESH, et al. Progression of diabetic kidney disease and trajectory of kidney function decline in Chinese patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2019;95:178-87.
- Harjutsalo V, Groop PH. Epidemiology and risk factors for diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:260-6.
- Mulder S, Hamidi H, Kretzler M, Ju W. An integrative systems biology approach for precision medicine in diabetic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2018;20 Suppl 3(Suppl 3):6-13.
- Looker HC, Mauer M, Saulnier PJ, Harder JL, Nair V, Boustany-Kari CM, et al. Changes in albuminuria but not GFR are associated with early changes in kidney structure in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1049-59.
- Waijer SW, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Change in albuminuria as a surrogate endpoint. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28:519-26.
- Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, et al. GFR slope as a surrogate end point for kidney disease progression in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1735-45.
- Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:302-13.
- Park J, Lertdumrongluk P, Molnar MZ, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Glycemic control in diabetic dialysis patients and the burnt-out diabetes phenomenon. *Curr Diab Rep* 2012;12:432-9.
- 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.
- Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Hanson SE, Connolly S, Higgins T, et al. Measurement of HbA1C in patients with chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 2013;418:73-6.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from

the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593-603.

16. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study

Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.