



## 2021 당뇨병 진료지침: 당뇨병신장질환

김남훈

고려대학교 의과대학 고려대학교안암병원 내분비내과

### 2021 Korean Diabetes Association Clinical Practice Guidelines for Diabetes: Diabetic Kidney Disease

**Nam Hoon Kim**

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

#### Abstract

Diabetic kidney disease is one of the most serious complications of type 2 diabetes and a leading cause of end-stage kidney disease. Recently, the Korean Diabetes Association released a new version of clinical practice guidelines including substantial changes in the management of diabetic kidney disease. Of note, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists are now the preferred glucose-lowering agents for reduced glomerular filtration rate or albuminuria. Convincing evidence from cardiovascular or renal outcome trials supports the recommendation of those drugs. This review summarizes the results of recent clinical studies on diabetic kidney disease and explains new clinical recommendations based on them.

**Keywords:** Clinical guidelines; Diabetic kidney disease; Hypoglycemic agent

Corresponding author: Nam Hoon Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, 73 Goryeodae-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea, E-mail: pourlife@korea.ac.kr

Received: Oct. 26, 2021; Accepted: Nov. 1, 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

2021 당뇨병 진료지침 7판이 새롭게 출간되었다. 2019년 당뇨병 진료지침 6판 이후에 개정된 가이드라인이므로 2019년에서 2021년 사이에 출판된 새로운 임상적 근거를 충실히 반영하고자 하였다. 그동안 당뇨병신장질환의 치료 및 관리에 있어서는 오랜 기간 특별한 변화가 없었다. 2형당뇨병 환자에서 안지오텐신전환효소억제제 및 안지오텐신II수용체차단제의 신장질환 진행 억제 효과가 발표된 것이 2000년경이었던 것을 생각해보면 무려 20여 년의 기간 동안 새로운 치료제가 없었다고 해도 과언이 아닐 것이다. 하지만 2015년 이후 새로운 임상적 근거들이 추가되면서 당뇨병신장질환의 치료는 일대 전환기를 맞고 있다. 본 글에서는 이러한 견지에서 당뇨병 진료지침: 당뇨병신장질환 파트의 변화를 기술하고 그 근거를 제시하고자 한다.

## 당뇨병신장질환의 진단과 추적 검사

당뇨병신장질환의 진단은 이전과 동일하다. 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만, 혹은 알부민뇨가 있는 경우 당뇨병신장질환으로 진단한다. 사구체여과율은 혈청 크레아티닌을 이용한 공식으로 계산하는데, Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)법이 일반적으로 선호된다. 알부민뇨는 무작위 소변에서 측정된 알부민과 크레아티닌의 비(urine albumin-to-creatinine ratio, UACR)를 통해 진단하는 것을 권고하며 UACR이 30 mg/g 이상일 때 알부민뇨가 있다고 판단한다. 소변알부민배설의 변동성 때문에 6개월 동안 3회의 검사에서 적어도 2회 이상 증가되어 있어야 알부민뇨라고 확진한다. 모든 당뇨병 환자에서 UACR과 사구체여과율은 최소 1년마다 검사하는 것을 권고한다. 검사 주기에 대해서는 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인을 그대로 적용하였다[1].

## 당뇨병신장질환의 약물 치료

### 1. 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 억제제

사구체여과율 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만이거나 UACR 300 mg/g 이상의 알부민뇨가 있는 당뇨병환자의 혈압 치료제로 당뇨병신장질환 진행에 대한 억제효과가 규명된 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신II수용체차단제가 권고된다. RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) 연구에서 losartan은 일차종결점인 혈청 크레아티닌 두 배 이상 상승, 말기신질환, 사망에 대해서 위약 대비 16%의 상대적 감소 효과를 보였으며, 말기신질환 단독에 대해서도 28%의 감소 효과를 증명하였다[2]. IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) 연구에서 irbesartan은 RENAAL 연구와 동일한 일차종결점에 대해서 위약 대비 19%의 감소를 보였다[3]. 좀 더 낮은 수준의 알부민뇨(UACR 30~300 mg/g)를 가진 환자에서는 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제가 알부민뇨의 진행을 억제한다고 밝혀졌으나, 말기신질환 발생 억제 효과는 명확하지 않다[4,5]. 반면 알부민뇨 존재 여부와 관계없이 혈압이 정상인 당뇨병 환자에서는 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제는 당뇨병신장질환의 발생을 억제하지 못해 일차예방 목적으로는 권고되지 않는다[6]. 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신II수용체차단제의 병용치료는 만성신질환과 심혈관질환에 부가적인 효과가 없을 뿐만 아니라 고칼륨혈증이나 급성신손상 같은 부작용 증가로 인해 권고되지 않는다[7]. 2019년 이후 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 억제제와 관련한 새로운 임상적 근거들이 추가되지 않았으므로 이러한 지침은 이전 가이드라인과 동일하다.

### 2. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2억제제)

당뇨병신장질환의 새로운 진료지침에서 가장 큰 변화는

SGLT2억제제 사용과 관련한 것이다. EMPA-REG OUTCOME (BI 10773 [Empagliflozin] Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) 연구에서 확인된 SGLT2억제제의 신장질환 진행 억제 효과는 DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) 연구를 통해 더욱 공고해졌으며, 이를 통해 만성신장질환이 있는 2형당뇨병 환자에서 SGLT2억제제의 우선적 사용을 권고하게 되었다.

EMPA-REG OUTCOME 연구에서 엠파글리플로진은 종합적 신장질환종결점(거대 알부민뇨의 발생, 혈청 크레아티닌 두 배 이상 상승, 신대체요법의 시작, 신장질환으로 인한 사망)에 대해 위약 대비 39%의 감소를 보였고[8], DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) 연구에서 다파글리플로진은 종합적 신장질환종결점(사구체여과율 40% 이상 감소, 말기신질환, 신장질환이나 심혈관질환으로 인한 사망)에 대해 위약 대비 24%의 감소를 확인하였다[9]. 두 연구 모두에서 SGLT2억제제의 장기 사용 시 위약 대비 사구체여과율 감소 억제 효과가 확인되었다. 하지만 이 연구들은 신장질환종결점을 이차 종결점으로 확인한 한계를 가진다. 최근에 발표된 DAPA-CKD 연구는 만성 신장질환(사구체여과율 25~75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> of body surface area, 소변 알부민-크레아티닌 비 200~5,000 mg/g)을 가진 당뇨병 및 비당뇨병환자를 대상으로 다파글리플로진이 종합적 신장종결점(일차종결점, 사구체여과율 50% 이상 감소, 말기신질환, 신장질환이나 심혈관질환으로 인한 사망)에 대해 위약 대비 39%의 감소를 증명하였다[10]. 당뇨병 환자만을 대상으로 분석하였을 때에도 신장질환종결점의 36% 감소가 확인되었다. 이상의 세 연구는 말기신질환 발생에 대한 위험 감소만 따로 분석하였을 때도 SGLT2억제제군에서 55% (EMPA-REG OUTCOME), 69% (DECLARE-TIMI 58), 36% (DAPA-CKD) 감소를 확인하였다. SGLT2억제제의 대규모 임상시험에 대한 메타분석에서 SGLT2억제제군은 종합적 신장질환종결점에 대해 위약 대비 19%의 유의한 감소를

확인하였다[11].

이상의 대규모 무작위배정 임상시험 및 메타분석에 의거하여 종합적으로 평가하였을 때, SGLT2억제제는 2형당뇨병 환자에서 신장질환(합병증)의 진행을 억제하는 효과가 있으며, 알부민뇨의 진행, 사구체여과율의 악화, 신대체요법의 시작 등 다양한 수준에서 긍정적인 영향을 미치는 것으로 보인다. 근거가 되는 대규모 임상시험이 대부분 심혈관질환이 있거나, 심혈관질환의 고위험군, 혹은 만성신장질환이 있는 2형당뇨병 환자였으므로 해당 환자군에서의 우선적 사용을 고려할 수 있다.

SGLT2억제제 사용을 권고하는 사구체여과율 수준과 UACR 수준에 대해서는 추가적인 검토가 있었다. EMPA-REG OUTCOME, CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), DECLARE 연구에 대한 메타분석에서 SGLT2억제제의 종합적 신장종결점에 대한 효과는 사구체여과율 수준, UACR 수준과 관계없이 이득이 있는 것으로 확인되었다[12]. DAPA-CKD 연구에서도 사구체여과율 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 기준, UACR 1,000 mg/g 기준으로 하위분석을 시행하였을 때 사구체여과율의 높고 낮음, UACR의 높고 낮음에 상관없이 일관된 신장 보호 효과를 보여주었다[10]. 따라서 현 진료지침은 만성신장질환의 정의에 해당되는 2형당뇨병 환자, 즉, 말기신질환으로의 진행 가능성이 높은 환자들에 대해 SGLT2억제제의 우선적 사용을 권고한다.

국내 시판 중인 SGLT2억제제 중에서는 다파글리플로진이 가장 높은 수준의 근거를 확보하고 있다. 엠파글리플로진의 근거가 되는 연구는 이차종결점으로 측정된 결과라는 한계를 가진다. 신장질환을 일차종결점으로 하는 연구(EMPA-KIDNEY; The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin)가 진행 중에 있으므로 이 연구결과를 기다려볼 필요가 있다. 이프라글리플로진은 대규모 전향적임상연구가 부재하여 신장질환 진행억제 효과에 대한 근거는 부족하다.

SGLT2억제제의 모든 대규모 임상연구에서 SGLT2억제제 사용 후 초기에 사구체여과율의 감소가 확인되었다. 이 수치

는 평균적으로 4~5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>에 지나지 않으나, 환자에 따른 차이가 있으므로 이 기간 동안 사구체여과율을 주의 깊게 모니터링할 필요가 있다. 이와는 상반되게 실제 SGLT2 억제제와 관련된 급성신손상 위험은 높지 않은 것으로 보인다. EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE, CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) 연구의 메타분석에서 SGLT2억제제의 급성신손상 위험은 위약 대비 25% 적은 것으로 확인되었다[13]. DAPA-CKD 연구에서도 급성신손상은 다파글리플로진군의 1.8%, 위약군의 2.4%에서 발생하였다[10]. 하지만 이는 무작위배정임상시험이라는 통제된 조건에서 도출된 결과이므로 실제 임상 상황에서 급성신손상의 위험에 대해서는 보다 많은 연구 결과를 기다려볼 필요가 있다.

### 3. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1수용체작용제)

SGLT2억제제와 마찬가지로 GLP-1수용체작용제 또한 여러 대규모 심혈관질환 임상시험에서 신장 보호 효과가 관찰된 바 있다. 하지만 SGLT2억제제와 달리 신장질환종결점을 일차종결점으로 하는 직접적인 연구가 아직 없으므로 근거 수준은 다소 낮다고 할 수 있다. 또한 신장질환종결점의 정의에 거대단백뇨의 발생이 포함되었고, GLP-1수용체작용제의 신장 보호 효과는 거대단백뇨 발생 억제 효과에 의존적이었다는 한계를 갖는다.

LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) 연구는 심혈관질환 고위험군 2형당뇨병 환자를 대상으로 리라글루타이드 1.8 mg (하루 1회 주사) 치료가 신장질환종결점(거대단백뇨의 발생, 혈청 크레아티닌 두 배 이상 상승, 신대체요법의 시작, 신장질환으로 인한 사망)에 대하여 위약 대비 22%의 감소 효과가 있음을 보였다[14]. REWIND (Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes) 연구에서는 심혈관질환 위험인자를 가

진 2형당뇨병 환자를 대상으로 주 1회 둘라글루타이드 치료가 위약 대비 신장질환종결점(거대단백뇨의 발생, 기저대비 사구체여과율 30% 이상 감소, 신대체요법의 시작)에 대하여 15% 감소효과를 보였다[15]. 두 연구 모두 신장질환종결점을 2차종결점으로 하였다는 한계를 갖는다. 두 연구 모두 일차종결점인 종합적 심혈관질환 발생에 대해서 치료제의 위약 대비 유의한 감소효과를 증명한 바 있다.

GLP-1수용체작용제의 주요 심혈관임상시험을 대상으로 한 메타분석에서 GLP-1수용체작용제의 신장 보호 효과는 주로 거대단백뇨의 발생 억제에 의한 것임을 제시하였다[16]. LEADER 및 REWIND 연구에서도 각 약제의 신장 보호 효과는 거대단백뇨 발생 억제에 의한 것이었고, 혈청 크레아티닌 두 배 이상 상승과 신대체요법에 대해서는 위약 대비 유의한 차이를 보이지 않았다[14,15]. 한편, 속효성 제제로 분류되는 리시세나타이드의 대규모 임상시험인 ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) 연구에서 종합적 신장종결점에 대한 이득은 관찰되지 않았고, 탐색적 분석에서 기저에 거대단백뇨를 가진 환자에서만 알부민뇨 감소효과를 확인하였다[17]. 만성신장질환을 가진 당뇨병 환자에서 GLP-1수용체작용제의 신장 보호 효과를 증명한 대규모 임상연구는 부족하다. 둘라글루타이드의 AWARD-7 (Assessment of Weekly Administration of LY2189265 [dulaglutide] in Diabetes-7) 연구는 577명의 만성신장질환을 동반한 2형당뇨병 환자를 대상으로 인슐린글라진 대비 사구체여과율 감소 억제 효과 및 알부민뇨 감소 효과를 보여준 바 있다[18]. 이 연구에서 둘라글루타이드의 사구체여과율 감소 억제 효과와 UACR 감소 효과는 기저에 거대단백뇨가 있는 환자들에서 보다 유의하게 나타났다.

GLP-1수용체작용제의 대규모 임상시험 결과를 종합해보면, 현재 수준에서 지속형 GLP-1수용체작용제는 신장질환의 진행에 대해 긍정적 효과가 있다고 볼 수 있다. 하지만 이는 주로 알부민뇨의 진행, 특히 거대단백뇨의 발생을 억제하는 효과였으며, 사구체여과율 감소나 신대체요법과 같은 주요 신장사건 감소 효과에 대한 근거는 부족하다. 따라서 만성신장질환 환자에서 SGLT2억제제 사용이 어려운 경우 혹은 보

다 적극적인 혈당강하가 필요한 경우 지속형 GLP-1수용체작용제를 고려할 수 있겠다. LEADER 및 REWIND 연구의 대상자들이 심혈관질환이 있거나 심혈관질환 위험이 있는 2형 당뇨병 환자였고, 거대알부민노 발생억제가 주요 효과였으므로 심혈관질환 위험인자와 알부민노가 있는 2형당뇨병 환자가 GLP-1수용체작용제 사용의 주요 대상군이 될 수 있겠다. 현재 세마글루타이드의 신장질환중결점을 일차중결점으로 하는 대규모 임상시험(FLOW연구; Effect of semaglutide versus placebo on the progression of renal impairment in subjects with T2DM and CKD)이 진행 중이므로 이 연구의 결과를 기다려볼 필요가 있겠다.

### 결론

앞서 살펴본 바와 같이 최근에 발표된 다양한 임상시험의 결과들로 인해 당뇨병신장질환의 진료지침에 괄목할 만한 변화가 있었다. 특정 계열 당뇨병 약제의 사용이 신장질환 진행을 억제한다는 것은 당뇨병 치료에 있어 패러다임의 전환이라고 할 만하다. 특히 SGLT2억제제는 그동안 치료가 어렵다고 알려진 당뇨병신장질환의 진행 억제에 대해서 의미 있는 진전을 보여주었다. 그러나 모든 대규모 임상시험이 지금까지 알려졌던 기본 치료(혈압과 혈당, 이상지혈증의 조절) 위에 세워진 근거라는 점을 다시 한번 상기할 필요가 있다. 이에 당뇨병 진료지침 7판에서도 당뇨병신장질환의 관리는 최적의 혈당조절과 최적의 혈압조절이 기본 치료가 되어야 한다는 점을 명시하고 있다. 향후 보다 많은 임상적 근거들을 통해 당뇨병신장질환 치료에 진전이 있기를 기대해본다.

### REFERENCES

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. 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.
4. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-9.
5. 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.
6. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51.
7. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
9. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
10. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients

- with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
11. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148-58.
  12. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
  13. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:845-54.
  14. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839-48.
  15. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
  16. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776-85.
  17. Muskiet MHA, Tonnejck L, Huang Y, Liu M, Saremi A, Heerspink HJL, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:859-69.
  18. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:605-17.