KOREAN DIABETES J 32:513~521, 2008

고혈압을 동반한 제2형 당뇨병환자에서 Valsartan이 혈압과 요중 알부민 배설량에 미치는 영향: 다기관 투약전후 비교 공개 임상연구

아주의대 내분비대사내과학교실, 고려의대 내과학교실[1], 서울의대 분당서울대학교병원 내과학교실[2], 가톨릭의대 내과학교실[3], 포천중문의대 내과학교실[4], 한림의대 내과학교실[5], 성균관의대 내과학교실[6], 분당제생병원 내과[7]

박세준 · 김대중 · 김혜진 · 박수연[1] · 서지아[1] · 김난희[1] · 최성희[2] · 임 수[2] · 장학철[2] · 고승현[3] · 송기호[3] 안유배[3] · 김수경[4] · 조용욱[4] · 강준구[5] · 임성희[5] · 박철영[6] · 박성우[6] · 신동현[7] · 김용현[7] · 이관우

Effect of Valsartan on Blood Pressure and Urinary Albumin Excretion in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients: An Open-Label, Multicenter Study

Se Jun Park, Dae Jung Kim, Hae Jin Kim, Soo Yeon Park[1], Ji A Seo[1], Nan Hee Kim[1], Sung Hee Choi[2], Soo Lim[2], Hak Chul Jang[2], Seung Hyun Ko[3], Ki Ho Song[3], Yu Bae Ahn[3], Soo Kyoung Kim[4], Yong Wook Cho[4], Jun Goo Kang[5], Sung Hee Ihm[5], Cheol Young Park[6], Sung Woo Park[6], Dong Hyun Shin[7], Yong Hyun Kim[7], Kwan Woo Lee

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine;
Department of Internal Medicine[1], Korea University College of Medicine;
Seoul National University College of Medicine[2], Seoul National University Bundang Hospital;
Department of Internal Medicine[3], Catholic University College of Medicine;
Department of Internal Medicine[4], Pochon CHA University;
Department of Internal Medicine[5], Hallym University College of Medicine;
Department of Internal Medicine[6], Sungkyunkwan University School of Medicine; and
Department of Internal Medicine[7], Bundang Jesaeng General Hospital

Abstract

Background: Activation of renin-angiotensin system (RAS) has been an important mechanism of microvascular and macrovascular complications in diabetic patients. It has been reported that RAS blockades reduce the development and progression of diabetic nephropathy. The aim of this study was to evaluate whether valsartan, an angiotensin II receptor blocker (ARB), reduced blood pressure and urinary albumin excretion rate (UAER) in hypertensive type 2 diabetic patients.

Method: Three hundred forty-seven hypertensive type 2 diabetic patients who had not taken angiotensin converting enzyme inhibitors or ARB for 6 months prior to this study were enrolled. We measured blood pressure and UAER before and after 24 weeks of valsartan treatment.

Result: Baseline mean systolic and diastolic blood pressure was 143 ± 15 and 87 ± 11 mmHg, respectively and the median albumin excretion rate was 27 ug/mg. Reduction in systolic and diastolic blood pressure was 16 mmHg/10 mmHg and the median UAER was 19.3 ug/mg after 24 weeks ($P < 0.01$, respectively). When we divided the subjects into three groups according to the UAER (normoalbuminuria, microalbuminuria and macroalbuminuria), significant changes were reported in the microalbuminuria and the macroalbuminuria groups. Thirty-eight (42%) patients with microalbuminuria improved to

접수일자: 2008년 9월 22일, 통과일자: 2008년 10월 10일, 책임저자: 이관우, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

normoalbuminuria and twelve (41%) patients with macroalbuminuria improved to microalbuminuria. We found an association between the improvement of blood pressure and UAER (R = 0.165, *P* = 0.015).
Conclusion: We concluded that valsartan reduces urinary albumin excretion and blood pressure in hypertensive type 2 diabetic patients. **(KOREAN DIABETES J 32:513-521, 2008)**

Key Words: Angiotensin, Blood pressure, Diabetes mellitus, Valsartan

서 론

당뇨병은 혈관 합병증을 유발하여 신경병증, 말기 신부전증, 심혈관 합병증 등을 일으킨다[1]. 특히 당뇨병성 신증은 세계적으로 증가 추세에 있으며 신장이식을 요하는 말기 신부전증의 주요한 원인이다[2-4]. 여러 연구에서 당뇨병환자의 알부민뇨는 당뇨병성 신증으로의 진행에 중요한 지표가 되며 알부민뇨의 감소는 신장 보호 효과가 있다는 결과를 보고하였다. 따라서 알부민뇨를 감소시키는 것이 당뇨병성 신증의 진행을 억제하는 중요한 치료목표가 되었다[1,5].

당뇨병성 신증 발생 및 진행에 레닌-안지오텐신계 (Renin-Angiotensin System, RAS)가 중요 역할을 하는 것으로 알려져 있고, 이 중 안지오텐신 II는 RAS에서 주요 매개체로서 작용할 뿐만 아니라 혈관 수축제로서 각종 만성 신질환에서 신 손상 및 진행에 관여한다[6]. 이런 병리생태학적 면에서 안지오텐신전환효소 억제제 및 안지오텐신수용체 억제제는 혈관 수축, 신장 근위 세뇨관에서의 염분 재흡수, 부신에서 알도스테론과 아드레날린계 호르몬 분비를 촉진시키는 효과가 있는 안지오텐신 II를 억제하여 혈압을 낮추고 당뇨병성 신증의 발현 및 진행을 늦추었다는 보고들이 있었다[7-10]. 현재까지 국내에서는 이러한 내용을 입증할 만한 대규모 임상 연구는 없는 상태이다. 이에 본 연구는 고혈압을 동반한 제2형 당뇨병환자를 대상으로 안지오텐신수용체 억제제인 valsartan을 24주간 투약하여 혈압과 요중 알부민배설량 (urinary albumin excretion rate, UAER)에 미치는 영향을 다기관 투약 전후 비교 공개 임상연구를 통해 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2005년 1월부터 2006년 12월까지 7개 병원의 외래에 내원한 18세에서 90세 사이의 고혈압을 동반한 347명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 24주간 valsartan 치료를 진행하였다. 과거 6개월간 안지오텐신전환효소 억제제나 안지오텐신수용체 억제제를 복용했던 환자는 연구에 포함시키지 않았으며, 혈중 크레아티닌 농도가 2.0 mg/dL 이상인 경우, 악성종양 환자, 간질 환자도 연구 대상에서 제외시켰다.

2. 연구방법

처음과 24주간 투약 후 외래 내원 시 혈압, 요중 알부민 배설량, 혈청 포도당, 당화혈색소, 공복 인슐린, 지질수치를 개별 연구기관 (병원)에서 측정하였다. 혈청 포도당은 glucose oxidase법을 이용하였고, 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방은 효소비색법 (enzymatic colorimetric method)를 이용한 자동분석기로 측정하였으며 LDL-콜레스테롤은 Friedewald 공식으로 산출하였다[11]. 그 외 혈청 인슐린과 C-peptide는 방사면역 측정법을 이용하여 측정하였다. 혈압은 5분 휴식 후 측정한 뒤 수축기 혈압 140 mmHg, 이완기 혈압 90 mmHg 이상을 고혈압으로 진단하였고[12], 요중 알부민배설량은 미국당뇨병학회의 진단 권장에 따라 임의뇨 (random urine)는 요중 알부민-크레아티닌비 (albumin-creatinine ratio)가 30 ug/mg 미만인 경우 정상군, 30~299 ug/mg은 미세알부민뇨군, 300 ug/mg 이상인 경우는 거대알부민뇨로 분류하였다. 24시간 소변의 경우 nephlometry 방법을 이용하여 30 mg/24 hrs 미만은 정상군, 30~299 mg/24 hrs은 미세알부민뇨군, 300 mg/24 hrs 이상인 경우는 거대알부민뇨로 분류하였다[13].

환자에게 각각 valsartan 80 mg (혹은 valsartan/ chlorthiazide는 80 mg/12.5 mg)이나 valsartan 160 mg (혹은 valsartan/chlorthiazide는 160 mg/12.5 mg)을 기간 내에 투여하였고, 혈압 130/80 mmHg 미만을 목표로 용량을 연구자가 임의 조절하도록 하였다. 또한 다른 혈압약제 (안지오텐신전환효소 억제제나 안지오텐신수용체 억제제는 제외)를 병용할 수 있도록 하였으며, 사용중인 혈당 강하제 (경구 및 인슐린 주사 포함)와 항지질약제는 유지하도록 하였다.

대상자의 투약 전후 혈압, 혈청 포도당, 당화 혈색소, 공복 인슐린, 지질수치 변화를 분석하기 위해 대응 t-test를 시

행하였고, 요중 알부민배설량은 Wilcox signed rank test로 통계적 유의성을 검증하였다. 혈압 변화와 요중 알부민 배설량과의 관계는 단순 상관분석과 Pearson 상관계수를 이용하였다. 통계분석은 SPSS for window 12.0 (SPSS Inc., Chicago, II)를 이용하였다. 요중 알부민배설량은 편차가 커서 평균 대신 중앙값으로 표시하였다. 그 외 나머지 결과값은 평균 ± 표준편차로 표기하였으며, *P*값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상군의 임상적 특징

연구에 포함된 347명의 환자는 남자 195명 (56%), 여자 152명 (42%)이었다. 이들의 임상적 특징은 Table 1과 같다. 다른 혈압약제를 복용하고 있는 환자는 총 78명 (24.0%)이었으며, 각각 칼슘통로 길항제 76명, 이뇨제 6명, 베타 수용체 차단제 2명이었다. 치료 전 소변 검체의 분석이 가능한 299명 중 정상알부민뇨는 164명 (54.8%), 미세알부민뇨는 105명 (35.1%), 거대알부민뇨는 30명 (10.0%)이었다.

2. Valsartan 사용 후 변화

24주 치료 후 valsartan은 298명이 유지하고 있었으며, 치료약제는 valsartan 80 mg (혹은 valsartan 80 mg/chlorthiazide 12.5 mg)이 214명 (72.0%), valsartan 160 mg (혹은 valsartan 160 mg/chlorthiazide 12.5 mg)이 84명 (28.0%)이었다. 21명 (7.0%)의 경우 다른 혈압약제를 병용하였고 모두 칼슘통로 길항제였다.

약물치료 후 수축기혈압은 127 ± 15 mmHg, 이완기혈압 77 ± 10 mmHg으로 측정되었고, 수축기혈압 16 mmHg, 이완기혈압 10 mmHg의 감소가 있었다 (각각 $P < 0.01$). 투약 전후로 소변을 모두 수집한 220명의 요중 알부민배설량은 치료 전 중앙값 27.0 ug/mg에서 치료 후 중앙값 19.3 ug/mg으로 의미 있는 감소를 보였다 ($P < 0.01$) (Table 2). 알부민뇨의 정도에 따라 세 군으로 나누었을 때 미세알부민

Table 1. Baseline characteristics

	Initial	Final
N (male:female)	347 (195:152)	298 (159:139)
Age (years)	57.9 ± 11.6	61.0 ± 11.6
Duration of diabetes (years)	7.5 ± 7.2	7.6 ± 7.0
Duration of hypertension (years)	2.4 ± 4.5	2.3 ± 3.9
Fasting glucose (mg/dL)	150 ± 51	135 ± 41
Postprandial glucose (mg/dL)	234 ± 84	205 ± 86*
Fasting insulin (uIU/mL)	9.1 ± 6.3	8.9 ± 7.6*
HbA1c (%)	8.1 ± 5.0	7.3 ± 1.1
Total cholesterol (mg/dL)	193 ± 45	178 ± 40*
Triglyceride (mg/dL)	192 ± 130	156 ± 94*
LDL-cholesterol (mg/dL)	123 ± 51	102 ± 34*
HDL-choloesterol (mg/dL)	49 ± 13	52 ± 25*

Values are reported as means ± standard deviation. HbA1c, Glycosylated hemoglobin; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein. * $P < 0.05$, compared to initial value.

Table 2. Changes from baseline after 24 weeks valsartan (or valsartan/chlorthiazide) administration

	Initial	Final
SBP (mmHg)	143 ± 15	127 ± 15*
DBP (mmHg)	87 ± 11	77 ± 10*
UAER (median, ug/mg)	27.0	19.3*
Albuminuria status (n = 220)		
Normal	101	130
Microalbuminuria	90	69
Macroalbuminuria	29	21

SBP and DBP are reported as mean ± standard deviation and UAER is reported as median. DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; UAER, urine albumin excretion ratio. *$P < 0.05$, compared to initial value.

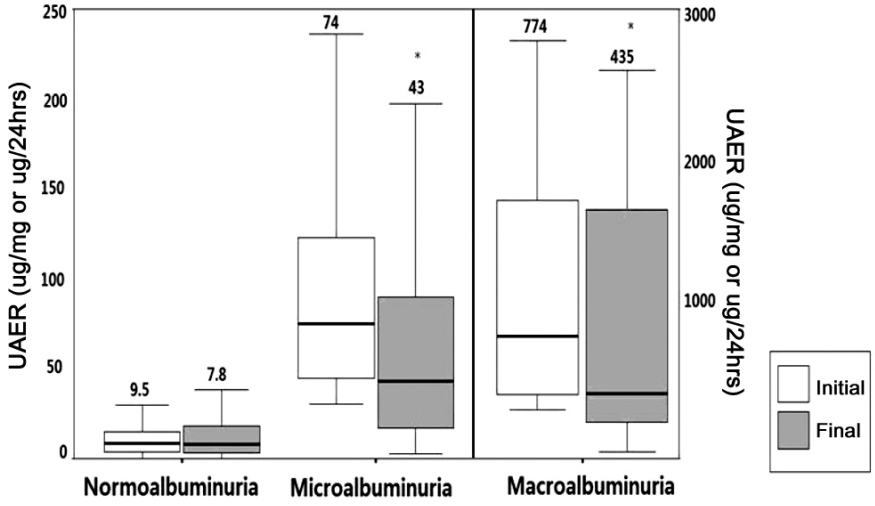

Fig. 1. Changes in the urinary albumin excretion rate in each albuminuria group. It was noted that the urinary albumin excretion rate reduced in each group after valsartan (or valsartan/chlorthiazide) administration. The values were reported as median. UAER, urine albumin excretion ratio. * $P < 0.05$, compared to the initial value.

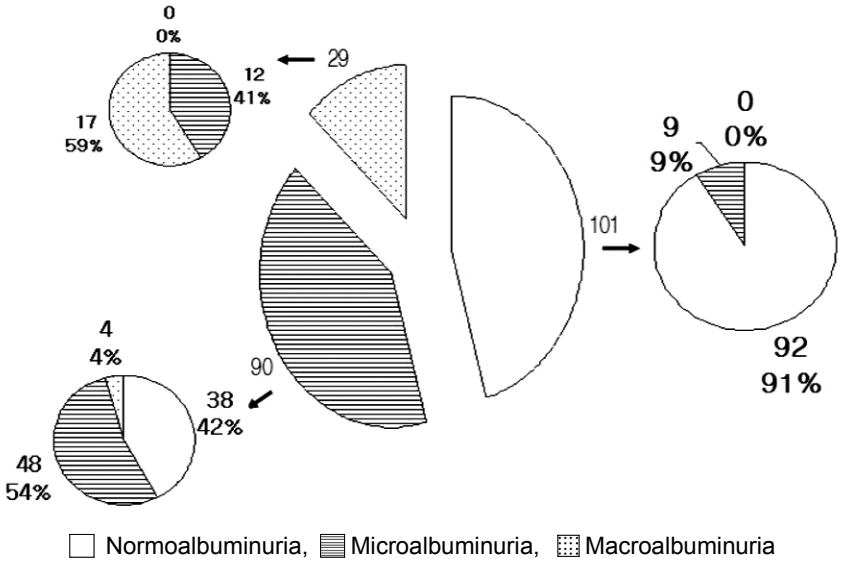

Fig. 2. Changes of the albuminuria status in each albuminuria group after 24 weeks of valsartan administration. Thirty-eight (43%) patients with microalbuminuria improved to normoalbuminuria and twelve (41%) patients with macroalbuminuria improved to microalbuminuria.

뇨군과 거대알부민뇨군에서 치료 후 요중 알부민배설량이 통계학적으로 유의하게 감소된 소견을 보였다 (Fig. 1). 미세알부민뇨 환자 90명 중 38명 (42%)에서 정상알부민뇨로 호전되었고, 거대알부민뇨 환자 29명에서는 12명 (41%)에서 미세알부민뇨로 호전되었다 (Table 2, Fig. 2). 수축기 혈압의 개선과 요중 알부민배설량의 개선과는 양의 상관 관계가 있었다 (R = 0.165, P = 0.015) (Fig. 3). 공복 인슐린, 식후 혈당, 지질수치 변화는 요중 알부민배설량 변화와 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

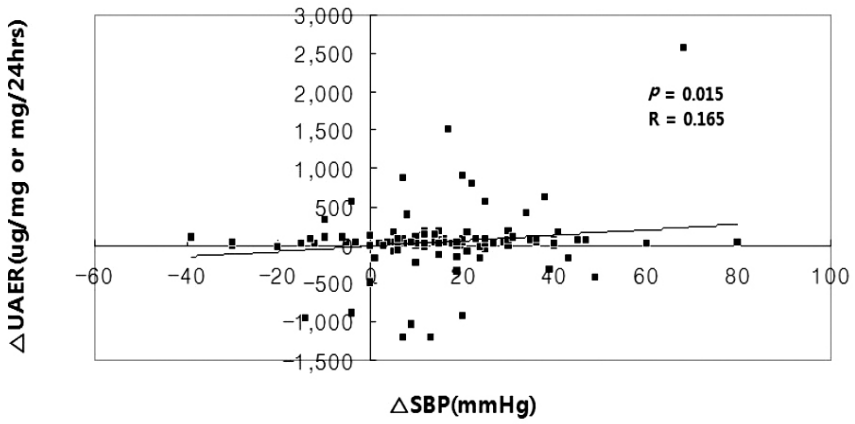

Fig. 3. Correlation between the reduction of systolic blood pressure and urinary albumin excretion rate. Blood pressure reduction was associated with a decreased urinary albumin excretion ratio (R = 0.165, *P* = 0.015). △SBP, reduction of systolic blood pressure; △UAER, reduction of urinary albumin excretion ratio.

고 찰

이번 연구 결과를 통해 valsartan이 고혈압이 동반된 제2형 당뇨병환자에서 요중 알부민배설량과 수축기 및 이완기 혈압을 모두 감소시킨다는 사실을 보여주었으며, 특히 미세알부민뇨 및 거대알부민뇨 단계에 있는 환자에서 요중 알부민배설량 개선 효과가 있었다. 또한 valsartan 사용 후 혈압의 감소와 알부민배설량 감소는 유의한 상관관계를 보였다.

안지오텐신전환효소 억제제나 안지오텐신수용체 억제제가 요중 알부민배설량 감소 효과가 있다는 사실은 여러 연구를 통해 입증되고 있다. 2001년 590명의 고혈압을 동반한 제2형 당뇨병환자에게 있어 irbesartan을 이용한 무작위 위약 대조군 연구에서는 2년동안 요중 알부민배설량을 46% 감소시켰고 지속성 단백뇨로의 진행을 76% 낮췄다. Irbesartan 150 mg/day보다는 300 mg/day이 요중 알부민배설량을 의미 있게 더 감소시켰고 심부전 발생 위험을 낮추는 것으로 보고되었다[7]. Losartan의 미세알부민뇨에 대한 효과에 대해서도 연구가 진행되었다. 147명의 정상 혈압을 가진 제2형 당뇨병환자에게 20주 동안 위약 대조군 시험을 한 결과 losartan 50 mg/day를 복용한 환자들은 25%의 요중 알부민배설량 감소 효과를 보였고, 동일 약 100 mg/day를 복용한 경우 34%의 감소 효과가 있었다[14]. 미세알부민뇨를 동반한 제1형 당뇨병환자에게 있어서 losartan은 혈압 감소 및 신장 역류학적 변화와 더불어 항단백뇨 효과가 있었고, enalapril 및 losartan은 단백뇨가 있는 제1형 당뇨병환자 및 당뇨병이 없는 환자들에게 모두 같은 효과가 있음이 증명되었다[8,16-19]. 132명의 고혈압을 동반한 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 한 다른 연구에서 valsartan이 amodipine보다 항단백뇨 효과가 있음이 보고되었다. Valsartan 80 mg/day를 복용한 군에서는 44%의 요중 알부민배설량 감소 효과가 있었으나 amodipine 5 mg/day를 복용한 대조군에서는 8%의 감소효과를 보였으며, 두 군에서 혈압의 차이는 유의하지 않았다[15]. 본 연구에서도 valsartan 치료 후 요중 알부민배설량의 감소 효과를 보였으며, valsartan 용량에 따라 요중 알부민배설량의 차이를 비교해 보았을 때에, valsartan 80 mg (혹은 valsartan 80 mg/chlorthiazide 12.5 mg, n = 188)의 경우 요중 알부민배설량 중앙값이 30.0 ug/mg에서 20.0 ug/mg으로 의미있는 감소가 있었으나 (*P* < 0.01), valsartan 160 mg (혹은 valsartan 160 mg/chlorthiazide 12.5 mg, n = 32)은 18.3 ug/mg에서 17.5 ug/mg으로 (*P* = 0.347) 차이가 없었다. 이는 valsartan 160 mg군에서 알부민뇨가 있는 대상자가 적어 알부민뇨의 감소를 보기 어려웠던 것으로 보인다.

Candesartan을 이용한 한 연구에서는 2,715명의 환자를 대상으로 당뇨병 발생 또는 사망률과의 통합변수를 유효성 평가변수로 하여 분석하였는데, 당뇨병 발생의 상대 위험도가 29%까지 감소된다는 결과를 얻어냈다. 이는 candesartan이 당뇨병환자에서 인슐린 저항성을 비롯한 인자들의 변화를 통해 혈압 강화 효과뿐만 아니라 당뇨병성 신증의 치료제와 예방약제로서의 유용성을 시사하였다[16]. 국내에서 진행된 안지오텐신수용체 억제제의 임상적인 연구는 조 등[17]이 발표한 내용으로써 111명의 환자를 대상으로 candesartan을 12주 동안 투여했을 때 정상 대조군에 비해 유의하게 요중 알부민뇨 및 혈압을 유의하게 감소시켰을 뿐 아니라 인

슐린저항성을 포함한 다른 인자들의 유익한 변화를 유도한다는 결과를 얻었다. 본 연구에서도 valsartan 투여 후 공복 인슐린 및 지질계수가 감소한 것으로 나타났으나, 연구기간 중 이들 수치에 영향을 미칠 수 있는 당뇨병약제나 항지질약제 등을 통제하지 않았기 때문에 이를 valsartan에 의한 효과로 해석하기에는 무리가 있는 것으로 판단된다.

안지오텐신전환효소 억제제나 안지오텐신수용체 억제제가 알부민뇨 감소를 통해 당뇨병성 신증으로 진행에 있어 임상적 의의가 있다는 연구와 더불어 이에 대한 병태생리학적인 연구들도 같이 진행되고 있다. 당뇨병환자의 알부민뇨에 대한 기전으로 혈관 내피세포의 기능부전이 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 내피세포 기능 부전은 요중 알부민 증가와 더불어 심혈관질환의 위험도도 증가시키는 것으로 보고되었다[22]. 이와 더불어 신장 미세혈관의 혈류학적 변화, 사구체 모세혈관의 투과도 변화 및 조직 재구성이 알부민뇨 발생의 기전으로 생각된다[5,24-27]. Lee 등[28]은 신생혈관 및 사구체 투과성 증가에 대해서 angiopoietin 발현과의 연관관계를 동물 실험을 통해 입증하였다. 당뇨병성 신증 시 사구체 모세혈관의 재형성과 분화를 담당하는 혈관내피 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)가 높게 발현되어 있는데, angiopoietin-1은 이런 작용을 길항하는 동시에 내피세포를 안정화시킨다. 이와 다르게 angiopoietin-2는 VEGF와 함께 혈관 생성을 더욱 증가시키며 angiopoietin- 1을 억제함으로써 당뇨병성 신증으로 진행을 촉진하는 것으로 밝혀졌다. 이는 고혈당과는 달리 RAS에 독립적으로 관여하는 것으로 알려졌으며 angiopoietin 발현 정도가 알부민뇨 조절을 통한 당뇨병성 신증 환자들의 치료 목표가 될 수 있음을 발표했다.

당뇨병성 신증은 병리학적으로 사구체 세포외 기질이 과다 축적되어 기저막이 두꺼워지는 소견을 보인다[29]. 이는 사구체에 세포외 기질(extracellular matrix, ECM)의 증식을 유도하는 TGF-β(tissue growth factor-β)의 발현이나 ECM의 분해를 촉진하는 MMP (matrix metalloproteinase)의 감소 소견들이 이와 관련 있는 것으로 보고하고 있다[30-32]. 혈당이 높게 유지되는 당뇨병환자들에게 있어서 고혈당이 ECM의 구성요소들인 collagen, fibronectin과 laminin 등의 합성을 증가시키고 ECM의 분해 작용에 영향을 미친다는 연구 결과가 이를 뒷받침하고 있다[33-34]. 또한 MMP을 억제하여 기저막 대사를 관리하는 TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase)의 감소 역시 당뇨병성 신증 환자들에게서 관찰할 수 있는데 이는 알부민뇨 배설과 유의한 상관관계가 있음을 증명하였다[17]. 따라서 안지오텐신수용체의 길항 작용은 신장 사구체의 이러한 변화들에 관계하여 항알부민뇨 효과를 나타내며, 임상적으로 당뇨병성 신증의 진행을 억제할 수 있다.

안지오텐신수용체 억제제의 경우 안지오텐신 II와 그 수용체의 결합을 억제하지만 kinin 대사에는 영향을 미치지 않는 점이 안지오텐신전환효소 억제제와 다른 점이다. 또한 안지오텐신전환효소 억제제는 안지오텐신 II의 생성을 완전히 억제시키지 못하는 반면, 안지오텐신수용체 억제제는 안지오텐신 II의 혈중 농도와 관계없이 억제함으로써 약물 효과를 나타내기 때문에 당뇨병성 신증을 비롯한 만성 신부전증 환자에서 보다 효과적이라고 보고되고 있다[35].

본 연구는 대조군이 없으며, 각 연구 기관의 자료들을 표준화 시키지 못한 제한점이 있다. 또한 알부민뇨 개선 효과에 영향을 미치는 혈당, 혈압, 지질수치 등에 대한 통제가 없었기 때문에 결과를 valsartan 만의 효과라고 해석하기 힘들다. 실제 valsartan 치료 전후 유의하게 변화된 지표들과 알부민뇨 변화와의 관계를 분석하였을 때, 식후 혈당 변화가 알부민뇨 변화와 유의한 상관관계를 보였다. 정확한 설명은 어렵지만, 본 연구에서 정상알부민뇨와 미세알부민뇨 환자 중 각각 9명과 4명이 치료 후 알부민뇨가 악화된 결과를 보였던 것도 이런 맥락에서 이해할 수 있겠다. 이와 함께 장기간 valsartan 투여 시의 변화에 대해서는 연구가 더 필요하다. 그러나 한국인을 대상으로 진행된 valsartan에 관한 첫 다기관 임상연구라는 점에서 의의가 있다. 또한 일부 연구에서 알부민뇨가 감소되는 소견이 혈압과는 무관하다는 결론을 내렸으나 이 연구에서는 혈압 변화와 알부민뇨 변화 간에 양의 상관관계가 있음을 보여주었다[18,19,36-39].

결론적으로 고혈압을 가진 제2형 당뇨병환자에서 24주간 valsartan 치료를 하였을 때 혈압의 개선뿐 아니라 요중 알부민배설량의 감소 효과가 있었으며, 향후 이런 결과를 뒷받침할 수 있는 기전에 관한 연구 및 제한점들을 보완하는 장기간의 대규모 무작위 대조 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경: 레닌-안지오텐신계(Renin-Angiotensin System)의 활성화는 당뇨병환자의 혈관합병증의 중요한 기전 중 하나이며, 안지오텐신수용체 억제제가 당뇨병성 신증 발현 및 진행을 늦추는 것으로 보고되고 있다. 본 연구는 고혈압을 동반한 제2형 당뇨병환자를 대상으로 valsartan을 24주간 투약하여 혈압과 요중 알부민배설량에 미치는 영향을 알아보고자 7개의 종합병원에서 진행되었다.

연구방법: 고혈압을 동반한 제2형 당뇨병환자 347명 (남자 56%, 여자 42%)을 대상으로 하였고, 최근 6개월 이내에 안지오텐신수용체 억제제를 복용한 환자는 제외되었다. Valsartan (80 mg 혹은 160 mg) 24주간 치료 전후의 혈압 및 요중 알부민배설량을 비교하였다.

결과: 치료 전 혈압은 수축기혈압 143 ± 15 mmHg, 이완기혈압 87 ± 11 mmHg이었고, 24주간의 valsartan 치료 후 수축기혈압은 16 mmHg, 이완기혈압은 10 mmHg의 감소 효과가 있었다. 치료 전 알부민뇨 정도에 따라 세 군으로 분류하였으며 정상알부민뇨군이 54.8%, 미세알부민뇨군이 35.1%, 거대알부민뇨군이 10.0%였다. 요중 알부민배설량은 치료 전 27.0 ug/mg에서 치료 후 19.3 ug/mg으로 의미있는 감소를 보였다 ($P < 0.01$). 정상알부민뇨군에서는 요중 알부민배설량의 유의한 변화가 없었으나, 미세알부민뇨군에서는 74 ug/mg에서 43 ug/mg으로, 거대알부민뇨에서는 774 ug/mg 에서 435 ug/mg으로 감소된 소견을 보였다. 미세알부민뇨인 환자 (n = 90)의 42%에서 정상알부민뇨로 호전되었고, 거대알부민뇨 환자 (n = 29)의 41%에서 미세알부민뇨로 호전되었다. 혈압의 개선과 요중 알부민배설량의 개선과는 양의 상관관계가 있었다 (R = 0.165, P = 0.015).

결론: 고혈압을 가진 제2형 당뇨병환자에서 valsartan을 24주간 사용하였을 때 혈압의 개선뿐 아니라 요중 알부민배설량의 감소 효과가 있었다.

참 고 문 헌

1. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC: *Prevention of diabetic renal disease with special reference to micoalbuminuria. Lancet 346: 1080-4, 1995*
2. USRDS Annual Data Report Chapter 2: *Incidence and prevalence of ESRD. Am J Kidney Dis 34:S40-50, 1999*
3. Pugh JA, Medina RA, Cornel JC, Basu S: *NIDDM is the major cause of diabetic end-stage renal disease: more evidence for a tri-ethnic community. Diabetes 44:1375-80, 1995*
4. Ritz E, Orth SR: *Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 341:1127-33, 1999*
5. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G: *Progression, remission, regression of chronic renal disease. Lancet 357:1601-8, 2001*
6. Oliverio MI, Coffman TM: *Angiotensin-II receptor: new target for antihypertensive therapy. Clin Cardiol 20:3-6, 1997*
7. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Anderson S, Amer P: *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 345:870-8, 2001*
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 345:851-60, 2001*
9. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 345:861-9, 2001*
10. Hostetter TH: *Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. N Engl J Med 345:910-2, 2001*
11. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 18:499-502, 1972*
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 289:2560-72, 2003*
13. American Diabetes Association: *Clinical practice recommendation 2003 - Diabetic nephropathy. Diabetes Care 26:94-8, 2003*
14. Zandbergen AA, Baggen MG, Lamberts SW, Bootsma AH, de Zeeuw D, Ouwendijk RJ: *Effect of losartan on microalbuminuria in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 139:90-6, 2003*
15. Viberti G, Wheeldon NM: *Mircoalbuminuria reduction*

with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation 106:672-8, 2002

16. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Olofsson B, Probstfield J, McMurray JV: *Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. Circulation 112:48-53, 2005*
17. 조민호, 유소영, 정한영, 윤지은, 남지선, 김혜진, 박종숙, 김철식, 하헌주, 곽혜선, 강은석, 김현진, 안철우, 차봉수, 송영득, 임승길, 김경래, 이현철: 고혈압이 동반된 제2형 당뇨병환자에서 *Candesartan*이 혈중 *Matrix Metalloproteinase (MMP)* 및 *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP)*에 미치는 영향. 임상당뇨병 *8:81-90, 2007*
18. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R: *Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 128:982-8, 1998*
19. Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H: *Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. Diabetes Care 20:1576-81, 1997*
20. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE: *Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? Kidney Int 45:861-7, 1994*
21. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE: *Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. Kidney Int 44:579-84, 1993*
22. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackerng WH, Donker AJ, Den Ottolander GJ: *Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 340:319-23, 1992*
23. Rodrigo E, Maeso R, Munoz-Garcia R, Navarro-Cid J, Ruilope LM, Cachofeiro V, Lahera V: *Endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats; consequences of chronic treatment with losartan or captopril. J Hypertens 15:613-8, 1997*
24. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: *Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. J Clin Invest 77:1993-2000, 1986*
25. Remuzzu A, Perico N, Amuchastegui CS, Malanchini B, Mazerska M, Battaglia C, Bertani T, Remuzzi G: *Short and long-term effect of angiotensin II receptor blockade in rats with experimental diabetes. J Am Soc Nephrol 4:40-9, 1993*
26. Morelli E, Loon N, Meyer TW, Peters W, Myers BD: *Effects of converting-enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. Diabetes 39:76-82, 1990*
27. Andersen S, Blouch K, Bialeh J, Deckert M, Parving HH, Myers BD: *Glomerular permselectivity in early stages of overt diabetic nephropathy. Kidney Int 58:2129-37, 2000*
28. Lee EY, Gil HW, Yang JO, Koh JH, Chung CH, Hong SY: *Angiopoietin in diabetic nephropathy. Korean J Nephrol 26:311-9, 2007*
29. Fujisawa T, Ikegami H, Ono M, Nishino M, Noso S, Kawabata Y, Ogihara T: *Combination of half doses of angiotensin type 1 receptor antagonist and angiotensin -converting enzyme inhibitor in diabetic nephropathy. Am J Hypertens 18:13-7, 2005*
30. Esmatjes E, Fiores L, Inigo P, Lario S, Ruilope LM, Campistol JM: *Effect of losartan on TGF-β1 and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. Nephrol Dial Transplant 161:90-3, 2001*
31. Derosa G, Avanzini MA, Geroldi D, Fogari R, Lorini R, Silvestri A, Tinelli C, Rondini G, d'Annuzio G: *Matrix metalloproteinase 2 may be a marker of microangiopathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice 70:119-25, 2005*
32. Portik-Dobos V, Anstadt MP, Hutchinson J, Bannan M, Ergul A: *Evidence of a matrix metalloproteinase induction/activation system in arterial vasculature and decreased synthesis and activity in diabetes. Diabetes 51:3063-8, 2002*

33. Ayo SH, Radnik RA, Garoni JA, Glass WF 2nd, Kreisberg JI: *High glucose causes an increase in extracellular matrix proteins in cultured mesangial cells. Am J Pathol 136:1339-48, 1990*
34. Kreisberg JI, Garoni JA, Radnik R, Ayo SH: *High glucose and TGF beta 1 stimulate fibronectin gene expression through a cAMP response element. Kidney Int 46:1019-24, 1994*
35. Rosssing K, Christensen PK, Hansen BV, Cartensen B, Parving HH: *Optimal dose of candesartan for renoprotection in type 2 diabetic patients with nephropahty: a double-blind randomized cross-over study. Diabetes Care 26:150-5, 2003*
36. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M: *Long-term stabilizing effect of angiotensin -converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. Ann Intern Med 118:577-81, 1993*
37. The EUCLID Study Group: *Randomised placebo -controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. Lancet 349:1787-92, 1997*
38. 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 study. Lancet 355:253-9, 2000*
39. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Smidt UM, Parving HH: *Randomized controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. BMJ 319:24-5, 1999*