

고혈압 및 당뇨병 환자에서 신기능 보존을 위한 혈압 조절의 최신지견

전남대학교 의과대학 내과학교실

최 기 철

서 론

당뇨병과 고혈압의 공존성 진단은 신질환 발생 및 타 표적 기관의 합병증 발생 위험이 급격히 증가하며, 특히 이들 기저 질환들이 적절하게 조절되지 못할 경우 더욱 증가한다. 당뇨병은 말기 신질환의 가장 흔한 원인이며^{1,2)}, 당뇨병과 고혈압이 동반된 경우 신질환의 발생율이 높을 뿐만아니라, 지질대사 이상, 미세 알부민뇨, 고요산혈증, 혈전 형성 경향 및 좌심실 비대 등 심혈관계 위험인자들의 유병을 또한 높다³⁾. 이런 위험 인자들 중 좌심실 비대가 심혈관 위험과 가장 깊은 관계가 있으며⁴⁾, Framingham Heart Study에 의하면, 심전도상 좌심실 비대 증거가 있는 경우 심혈관 사고(event) 발생빈도가 약 3배 증가하고⁵⁾, 심초음파상 좌심실 비대가 있는 경우 역시 향후 심혈관 사고 위험이 훨씬 더 증가한다⁶⁾.

고혈압은 신질환, 관상동맥질환, 뇌졸중, 말초혈관 질환, 하지 절단 및 망막증 등 당뇨병의 모든 혈관 합병증을 악화시키고, 당뇨병이 동반되면 당뇨병이 없는 고혈압 환자보다 말기 신질환 발생위험이 5-6배 정도 더 높다³⁾. 당뇨병과 고혈압이 있는 환자에서 말기 신질환은 중증 합병증이라는 하지만, 주로 심혈관 사고에 의해 사망한다^{3,7)}.

여러 공공 보건 기구들이 당뇨병 환자에서 말기 신질환 발생을 예방하기 위한 여러가지 방법들을 권장하지만, 그 발생율은 급격히 증가하고 있다. 지난 15년간 한국이나 미국에서 투석치료를 시작하는 환자는 급증하였으며, 특히 당뇨병성 신증 환자들이 주로 증가하였다^{1,2)}. 이는 심혈관 사망율의 감소로 더 많은 환자들이 말기 신질환 발생 시까지 생존하기 때문으로 보이며, 더 중요한 두번째 이유는 치료자들의 환자에 대한 교육이 부실하였고, 환자들 스스로 처방된 치료를 소홀히 하였기 때문으로 보인다. 결국 이런 요인들로 인해 목표 혈압치를

유지하는데 실패하였으며, 따라서 더 많은 환자에서 신부전이 발생하였다. 제 3차 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 자료에 의하면, 일반인들에 대한 혈압 조절율이 최근 수년간 감소하였다⁸⁾. 말기 신질환 발생이 증가하는데 기여하는 세 번째 인자는 당뇨병 발생 빈도의 지속적인 증가이다⁹⁾. 마지막으로, 최근 수년간 심부전 발생빈도가 증가함에 따라 심혈관 및 신질환의 이환율이 증가하였다. 따라서, 비록 고혈압과 관련된 사망률은 감소하였으나, 이환율은 증가하였다.

고혈압은 당뇨병성 신증이 합병된 경우 우세하다. 고혈압은 제2형 당뇨병 환자에서 당뇨병이 없는 환자에 비해 2배 더 흔하며³⁾, 당뇨병성 신증으로 인해 투석치료 또는 신장 이식을 받기 전의 현성 신증 환자들에서는 85% 까지 동반된다¹⁰⁾. 당뇨병성 신증은 말기 신질환의 기저 원인으로 현재 투석치료 환자의 39.5%, 신장 이식을 받은 환자의 16% 를 차지하며¹¹⁾, 90% 이상에서 고혈압이 발생한다.

정의 및 진단 기준

당뇨병은 임상적으로 내당능 장애를 특징으로 하는 만성 대사성 질환이다. 완전한 인슐린 결핍을 특징으로 하는 제1형 당뇨병은 전체 당뇨 환자의 5-10% 를 차지하는 반면, 상대적인 인슐린 결핍을 특징으로 하는 제2형 당뇨병이 90-95% 를 차지한다.

일반 성인에서 당뇨병은 2회 분리 측정 시 공복시 혈당이 126 mg/dl 이상인 경우 진단할 수 있다⁹⁾. 경구 당부하 검사상 식후 2시간 혈당치가 200 mg/dl 이상이거나, 당뇨병 증상이 있으면서 우연히 검사한 혈당치가 200 mg/dl 이상인 경우도 당뇨병 기준에 부합한다.

고혈압 진단을 위해서는 혈압을 정확히 측정하는 것이 중요하다¹²⁾. 혈압을 올바르게 측정하기 위해서는 다음

과 같은 여러가지 주의할 점이 있다. 첫째, 환자는 의자에 등을 대고 반듯이 앉은 상태로 양 팔은 견은 채 심장 높이의 지지대 위에 올려 놓는다. 최소한 5분 이상 휴식을 취한 후에 측정을 시작하며, 요골동맥 측지 및 적절한 크기의 완대를 사용하여야 한다. 2분 이상의 간격을 두고 2회 이상 측정하여 그 평균치를 구하며, 만일 처음 2회의 측정이 5 mmHg 이상 차이가 나면, 수 차례 더 측정하여 그 평균을 구한다¹²⁾.

혈압 측정시에는 수축기 및 이완기 혈압을 모두 기록하여야 한다. 신기능 진행에 대한 초기의 연구들은 평균 동맥압이 수축기 및 이완기 혈압을 모두 나타내는 단일 지표이므로, 평균 동맥압을 주요 지표로 사용하였으나, 역학적 자료에 의하면, 수축기 혈압의 상승이 뇌졸중 및 신질환 발생을 포함한 심혈관 사고의 발생에 가장 중요한 위험인자일 수 있음을 제시한다^{13, 14)}. 따라서, 수축기 혈압을 측정하고 조절하는 것에 더 많은 노력을 하여야 한다.

여기에서 설명하는 혈압은 환자가 눕거나 앉은 자세에서 병원에서 측정한 혈압을 말한다. 그러나, 당뇨병 환자에서는 자율신경 기능 이상에 의해 기립성 혈압 변화가 있으므로, 서있는 자세에서 측정한 혈압이 매우 유용하다.

일단 혈압이 증가되었다고 처음 알았을 때, 1주 이상의 기간을 두고 최소한 2회 연속 더 혈압을 측정하여, 평균 이완기 혈압이 90 mmHg 이상, 또는 수축기 혈압이 140 mmHg 이상인 경우 고혈압으로 진단한다. 그러나, 역학적 조사를 고찰해 보면, 고혈압에 의해 심혈관계 합병증 및 신장 합병증을 유발하는 위험성은 연속적인 현상이므로, 이러한 수치는 다소 임의적이다^{13, 15)}. 따라서 신장 질환을 비롯한 여러 경우에, 신기능 보존에 역점을 두고 정상 혈압의 개념에 대해 재정립하여야 한다.

알부민 배설이 정상인 제2형 당뇨병 환자에서 "white coat" 고혈압의 유병율은 본태성 고혈압이 있으면서 당

뇨병이 없는 환자들과 비슷하다¹⁶⁾. 그러나 초기 또는 현성 당뇨병성 신증 환자에서의 "white coat" 고혈압의 유병율은 상당히 낮다¹⁶⁾. "White coat" 고혈압이 의심되는 환자는 활동중 혈압 측정(ABPM) 등의 혈압 측정 방법으로 검사하여야 한다. 그러나 혈압 조절에 관한 현재 권장되는 HEDIS(Health Plan Employer Data and Information Set)의 지침은 140/90 mmHg 미만을 유지하는 것이며, 당뇨병 또는 신질환 환자에서 권장되는 보다 더 낮은 목표 혈압치는 아니다¹⁷⁾. 게다가, 유병율 또는 이환율과 관계되는 혈압강하 요법의 효과에 관한 대부분의 연구들은 병원에서 혈압을 측정하였으므로, 고혈압 치료에 있어 활동중 혈압 측정(ABPM) 효과에 대해서는 아직 알려져 있지 않다.

임상 시험

제2형 당뇨병 환자들은 당뇨병이 없는 환자에 비해 심혈관 사고 위험이 2-4배 높다. 최근의 연구들에 의하면 당뇨병이 있는 환자들에서 고혈압 치료를 하는 것이 비당뇨병 환자들에 비해 심혈관 사고를 훨씬 더 감소시킨다¹⁸⁾. 이전에 심근경색증의 기왕력이 없는 당뇨병 환자에서 심혈관 사고의 위험은 이전에 심근경색 병력이 있는 비당뇨병 환자에서와 비슷하다⁷⁾. 신부전 환자에 대한 초기 연구들에 의하면 혈압을 더 낮게 조절하면 신기능 감소의 속도를 완화시킨다^{15, 19, 20)}. 이는 당뇨병에 의한 신부전뿐만 아니라 다른 원인에 의한 신부전 환자들에 대한 임상 시험의 후향적 분석에 의해서도 밝혀졌다²¹⁾. 이 연구에서는, 안지오텐신 전환 효소 억제제(angiotensin-converting enzyme(ACE) inhibitors)의 단기적 및 장기적 효과에 대해 연구하였으며, 두가지 사실이 주목할 만 하다.

첫째, 급격한 제한적 신기능 감소는, 즉 ACE inhibitor 투여 시작 후 첫 4개월 이내에 혈청 크레아티닌이 기저치

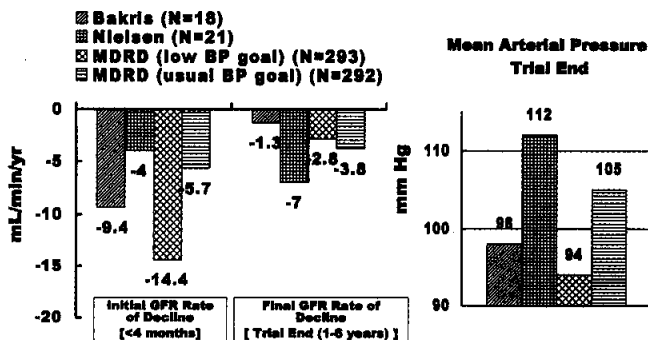


Figure 1. 1-6년 동안 추적 관찰한 당뇨병성 신증 또는 비당뇨병성 신질환에서 측정된 GFR의 초기 감소와 후기 결과와의 관계. 이 trials 의 대부분 예에서 ACE inhibitors는 제 1선 치료로 사용되었다. 혈압은 신기능의 초기 감소와 관계가 있으므로 혈압조절에 주목해야 함. 참고문헌 21에서 발췌한 Figure

로 부터 30%까지 또는 3 mg/dL 까지 증가할 수도 있는데, 3년 또는 그 이상 추적검사 하였을 때 신기능의 보다 더 완전한 감소 속도와 상관관계가 있다²¹⁾(Figure 1). 둘째, 신기능의 장기간 감소율은 혈압이 130/80 mmHg 이하로 유지되는 경우에 더 느리다²¹⁾(Figure 1 및 2). 따라서, 치료의 초기에 혈청 크레아티닌이 일시적으로 약간 상승하더라도 ACE inhibitor의 사용을 중단해서는 안된다.

신기능을 보존하고 심혈관 사고를 감소시키기 위해서는 당뇨병 환자에서 고혈압이 동반된 경우 혈압을 더 엄격하게 조절하고 고지혈증 같은 다른 위험인자들을 더 철저히 치료하여야 한다. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure(JNC VI)에서는 당뇨병 환자에서 혈압이 130/85 mmHg 상회하는 경우 혈압강하제 치료를 시작하라고 권장한다¹¹⁾. 이러한 전략은 진성 고혈압(즉 140/90 mmHg 이상)에 대한 치료를 넘어서, 그 환자의 심혈관 위험에 따라 혈압을 더 낮게 유지하도록 치료하는 것이다. 1997년까지만 하더라도 이러한 권장사항은 단지 몇가지의 임상 시험들에 기초를 두고 있었다. 그러나, 지난 3년 동안에 4가지의 추가적인 장기간 임상 시험들이 실시되었고, 여기에서 이러한 권장 사항들을 지지하였을 뿐 아니라, 이전에 제시되었던 혈압 조절 지침(JNC VI)보다 더 낮은 혈압을 유지해야 하는 근거가 되었다. 당뇨병 환자에서 혈압을 130/80 mmHg 로 유지하는 것이 이러한 시험들에 의해 지지되었으며, 이미 캐나다 고혈압 학회에 의해 받아들여졌다^{15, 22-25)}.

혈압 조절에 따른 신기능 감소 속도에 대한 지난 10년간의 무작위 연구인 Modification of Diet in Renal Disease 시험(MDRD)²⁶⁾과 같은 장기간의 임상 시험에 의하면, 혈압이 더 낮게 조절될수록 신기능의 보존은 더

양호하였다^{15, 27)}(Figure 2). 게다가, MDRD시험에 대한 후향적 분석에 의하면, 신기능 장애가 있으면서 하루 1 g 이상 단백뇨가 있는 환자인 경우, 원인에 관계없이 혈압이 125/75 mmHg 미만으로 유지되는 경우 신질환 진행 속도가 더 느렸다²⁶⁾.

혈압 강하에 따른 심혈관 위험 감소에 대한 추가적 옹호는 최근 2개의 전향적 연구에서 더 밝혀졌다. 최근 Hypertension Optimal Treatment(HOT) 연구에 의하면, 당뇨병 환자에서 통상적인 혈압목표치보다 더 낮은 혈압을 유지하는 경우 심혈관 사고가 감소하였다²²⁾. 1,501명의 당뇨병 환자에서 무작위로 이완기 혈압에 따라 90, 85, 80 mmHg 미만으로 구분하였다. 이 환자들에서 처음에는 칼슘 통로 차단제인 felodipine으로 치료를 시작하였지만, 치료도중 가장 낮은 혈압군의 73%에서 약 2.7개의 다른 혈압 강하제를 함께 투여하였고, 대부분 전환 효소 차단제를 병용하였다. 예상했던 합병증보다 약 40% 정도 더 낮은 합병증(심장발작, 뇌졸중, 사망 등)이 발생하였으며, 따라서 당초 결정했던 치료기간을 더 연장하여 시행하였다. 이 연구에서 중요한 점은 가장 낮은 목표 혈압을 유지한 군에서 심혈관 사고율이 가장 낮았다는 것이다.

당뇨병 환자에서 통상적인 목표 혈압치보다 더 낮은 혈압을 유지하는 장기적인 장점을 보여주는 두번째 연구는 United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS) #38이다^{23, 25)}. 1,148명의 제2형 당뇨병 환자에서 혈압을 150/85 mmHg 미만으로 유지하는 집중 치료군과 180/105 mmHg 미만으로 유지하는 고식적 치료군과 비교하였다. 이 연구가 끝났을 때, 집중 치료군에서 사망 32%, 뇌졸중 발생 44%, 사지 절단 등의 당뇨병 합병증 24%, 그리고, 망막 출혈 같은 미세혈관 합병증은

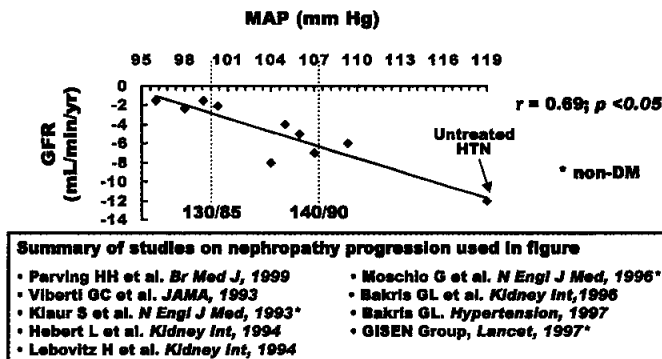


Figure 2. 당뇨병성 및 비당뇨병성 신질환 환자들의 임상 연구들에서 혈압조절과 GFR 감소와의 관계. 별표로 표시된 연구들은 비당뇨병성 신질환을 가진 환자에서의 연구임. 이 Figure은 참고문헌 30에서 인용

37% 더 낮은 발생율을 보였다. 집중 치료군의 평균 혈압은 144/82 mmHg 인 반면에, 대조군의 혈압은 154/87 mmHg로, 혈압 차이는 이완기 혈압 5 mmHg, 수축기 혈압 10 mmHg 정도밖에 나지 않았다.

HOT 연구의 집중적 혈압 치료군과 다른 군과의 이완기 혈압 차이는 단지 4 mmHg(84.6 vs 81 mmHg)였으며, 이러한 적은 차이에도 불구하고 집중 치료군 당뇨병 환자에서 심혈관 사고율이 유의하게 감소하였으며, 신기능 보존 효과는 더 좋았다²⁸⁾. 게다가, UKPDS 연구는 엄격한 혈압 조절군과 엄격한 혈당 조절군을 비교하였으며, 제2형 당뇨병에서 엄격한 혈당 조절보다는 엄격한 혈압 조절시에 심혈관계 위험 감소에 더 큰 효과가 있었다²³⁾. 따라서, 제안된 보다 낮아진 혈압 목표치로 혈압을 유지하는 것이 신기능 보호뿐만 아니라, 심혈관계 위험을 감소시키는데 매우 중요하다(Figure 3).

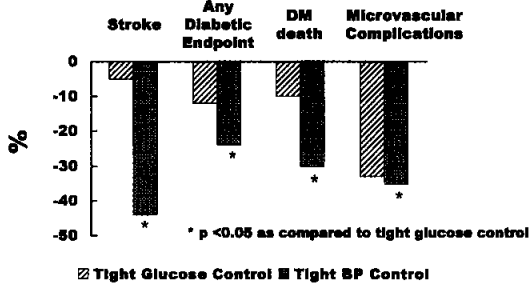


Figure 3. 엄격한 혈당 조절군과 엄격한 혈압조절군에서 심혈관 위험도 감소의 비교. 양 군 모두에서 심혈관 위험도는 감소하였으나, 엄격한 혈압 조절군이 엄격한 혈당조절군보다 상대적으로 심혈관 위험도를 감소시키는데 더 유용한 결과를 보였다. 이 Figure 은 참고문헌 23 에서 인용

이러한 연구들은 MDRD¹⁵⁾, Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT)연구²⁹⁾ 및 캐나다 고혈압 학회의 최근 권장사항들을 종합하면 신기능 보존을 최대화 하고, 심혈관계 합병증의 유병률 및 이환율을 감소시키기 위해 혈압을 130/85 mmHg 미만으로 유지하여야 하는 것을 강력히 시사하고 있다. 최근에 National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group 에서는 신손상 및, 또는 당뇨병 환자들은 목표 혈압치 130/80 mmHg 를 달성함으로써 유익할 것이라고 제안하였다³⁰⁾.

이러한 모든 연구들은 이완기 혈압이 83 mmHg, 수축기 혈압이 127 mmHg 까지 낮더라도, 당뇨병 유무에 관계없이 신질환 및 심혈관 질환 위험이 증가할 것이라는 것

을 시사한다^{15, 29)}. 게다가, 이완기 혈압을 75-83 mmHg로 조절한 군이 있었던 다른 4가지 임상시험들 - UKPDS, HOT, Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD), MDRD - 을 분석해 보면, 혈압이 가장 낮게 조절된 군에서 심혈관 사고율이 유의하게 낮았다^{15, 22, 25, 31)}. HOT 및 MDRD 연구들은 타 임상 연구들과 종합하여 혈압을 목표치로 유지하는 것이 혈압이 더 높게 유지되었던 군보다 심혈관 사고를 감소시키고, 신기능 감소 속도가 줄어든다는 것을 보여준다^{15, 19, 22, 25, 28, 31, 33)}.

한가지 중요한 문제는 더욱 적극적인 혈압 조절에 의해 위에서 언급한 유의한 점 외에 어떤 다른 부가적인 위험성이 없는가 하는 점이다. 과도하게 혈압을 낮추는 경우 급격한 심장 또는 신경학적 합병증을 유발할 수 있으며, 장기적인 심혈관계 이점을 무효화할 수 있다. 이전의 후향적 연구들에 의하면, 혈압 강하도와 심혈관 사고에 관한 연구에서 J 모양의 커브를 보이는 가능성을 시사하였다³⁴⁾. 제2형 당뇨병 환자에서 고혈압 동반시 이완기 혈압을 85 mmHg 미만으로 유지하는 지난 5년간의 임상시험에서는 어떠한 추가적인 심혈관 또는 신장 사고의 위험성 증가는 없었다^{22, 23, 35, 36)}. 뿐만 아니라, 당뇨병 환자중 혈압을 가장 낮게 조절하는 군, 특히 당뇨병 환자군에서 심혈관 사고가 가장 감소하였다^{22, 23)}.

약물 요법

당뇨병이 있거나 신기능 장애가 있는 환자를 혈압 강하 정도에 따라 두 군으로 나눠 무작위로 시행한 임상시험에서 더 낮은 혈압을 유지한 군에서 매일 평균 3.2 가지의 서로 다른 혈압 강하제를 투여하였다(Figure 4). 그러나, 혈압이 더 낮은 군에서 혈압이 더 높은 군에 비

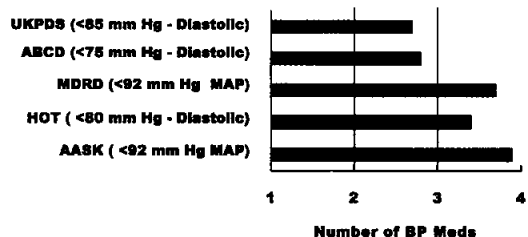


Figure 4. 다양한 수준의 혈압 조절을 시도한 임상 시험에서 혈압조절에 필요한 항고혈압제의 평균 사용수. African Study of Kidney Disease(AASK) 시험을 Wright 등에 의해 요약. 이 자료는 2002에 완성될 예정임. 이 Figure 은 참고문헌 30 에서 인용

해 심혈관 사고율은 훨씬 더 낮았으며, 신기능 감소 속도는 더 느렸다^{15, 22, 23, 31, 32)}.

JNC VI, 세계 보건 기구(WHO) 및 미국 당뇨병 학회 등을 포함한 모든 국가적이고 국제적인 권장은 당뇨병 환자에 대한 혈압 강하제 사용의 논리적인 접근방법을 제공한다^{9, 11)}. 초기 치료시 더 선호되는 약제는 전환효소 억제제이며, 환자가 허용하면 중등도 또는 고용량을 향하여 용량을 조절하면서 사용할 것을 권장한다¹¹⁾. 이런 권장사항은 Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 연구²⁴⁾에서도 밝혀졌는데, 하루 한차례 최고 용량의 전환효소 억제제 사용으로 심부전이 없으면서 당뇨병을 제외한 한가지 이상의 심혈관 위험인자를 갖고 있는 환자에서 심혈관 사고를 감소시켰다. HOPE 속 연구인 Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal

Outcomes (MICRO-HOPE) 연구는 HOPE 연구 대상 환자 중 당뇨병이 있으면서 이전에 심혈관 사고가 있었거나 최소한 한가지 이상의 심혈관계 위험인자를 갖고 있으면서, 임상적인 단백뇨, 심부전 또는 심 구혈을 감소 등이 없으면서, 전환효소 억제제를 투여하지 않았던 환자 3,577명을 대상으로 하여 하루 10 mg의 ramipril을 투여한 군과 위약을 투여한 군으로 무작위 추출하여 시행하였다. 이 연구에서 4.5년간의 추적검사 기간 중 혈압 강하 효과와 관계 없이 ramipril 투여군에서 현성 신증의 위험율이 24%(3%-40%, P = 0.027) 감소하였다³⁷⁾.

목표 혈압을 유지하기 위해 전환효소 억제제에다 추가적인 혈압 강하제의 투여가 필요할 수도 있다. 신기능이 정상이거나 약간만 감소한 당뇨병 환자들에서 저용량의 thiazide 이뇨제(하루 12.5~25 mg) 및, 또는 칼슘 통로 차단제의 투여는 목표 혈압치를 유지하는데 매우 도움이 된다. 이런 약제들은 혈압 강하 효과와 함께 부종 및 저칼륨혈증 등의 흔한 부작용이 있으며, 이러한 부작용은 전환효소 억제제를 사용함으로써 상쇄될 수 있다³⁸⁾. 이와 같은 병합요법은 고혈압 임상시험에서도 심혈관 사고를 감소시켰다^{20, 22, 32, 39)}.

교대 약제로 베타 차단제 역시 혈압 조절에 중요한 역할을 하며, 특히 심혈관 사고 및 사망률을 감소시키는 효과가 있다^{33, 39)}(Table 1). 이러한 효과는 당뇨병 환자에서 대사성 부작용이 있음에도 불구하고 뚜렷이 증명되었다^{33, 40)}. 대사작용에는 영향을 미치지 않으면서 심혈관 위험을 감소시키는 한가지 베타 차단제는 carvedilol이다⁴¹⁾. 베타 차단제는 환자의 기저상태 심박동수가 분당 84 회 상회한 경우 부가적인 혈압 강하 효과가 있다. 이보다 더 낮은 심박동수에서는 베타 차단제를 전환효소 억제제

Table 1. 고위험군에서 단백뇨와 심혈관 질환을 감소시키는 혈압 하강제

- ACE inhibitors
- Alpha-beta blocker(Carvedilol)
- Beta blockers
- Calcium channel blockers*
- Diuretics

*디하이드로피린계 칼슘통로차단제 (felodipine, amlodipine, isradipine) 는 전환 효소 억제제 사용시만 병용사용 Syst-Eur trial에서는 nitrendipine을 사용함으로써 심혈관 위험도를 감소시킨다고 하였고 이들중 43% 는 이미 ACE inhibitor를 복용하고 있었다. 이 약제는 이차성 예방 시험 혈압 조절을 위해 일일 최소 2회 이상의 복용이 필요하고 이 trial 에서 대부분 이 방법으로 복용하고 있었기 때문에 미국에는 승인되지 않았다. 비디하이드로피린계 칼슘통로 차단제인 verapamil 은 이차성 예방 시험에서 허혈성 심질환으로 인한 사망률을 줄였다. 이 Table은 참고문헌 30 에서 인용

Table 2. 칼슘 통로 차단제의 신장 형태학과 신기능에 미치는 영향

Parameter	CCB Effect	
	DHPCCBs	Non-DHPCCBs*
Albuminuria/proteinuria	→	↓ †
Mesangial volume expansion (diabetes) ‡	→	↓
Glomerular scarring ‡	→	↓
Renal autoregulation §	Abolished	Partially abolished

주. 이 표는 Tarif and Bakris의 자료 (참고문헌 30)

† 환자가 저염식을 하거나, 혈압이 감소된 경우에만 오로지 감소됨

‡ 동물 실험 모델에서의 자료.

그러나, 신장 자가 조절 기전은 ACE inhibitor 에 의해 영향을 받지 않음

§ 동물과 인간 실험모델에서의 자료.

와 함께 사용시 혈압에 대한 효과는 거의 없다.

Dihydropyridine 계열의 칼슘 통로 차단제의 신보호 효과 및 부가적인 효과는 한결같지 않다⁴²⁾(Table 2). Fosinopril Amlodipine Cardiac Events Trial(FACET)⁴³⁾, ABCD³¹⁾, HOT²²⁾ 및 Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)³²⁾ 등을 포함한 최근의 연구들은 심혈관계 및 신장에 대한 효과에서 상반된 결과를 보여주었다. ABCD 및 FACET 연구에서는 dihydropyridine 칼슘 통로 차단제는 전환효소 억제제에 비해 심혈관 사고의 유의한 감소는 없었다. FACET 연구에서는 두 약제를 동시에 투여하였을 때 사망률을 가장 감소시켰다. 게다가, 병합치료를 받은 환자에서 다른 환자군들에 비해 유의하게 낮은 혈압을 보였다. 이에 비해, Syst-Eur 연구의 당뇨병 소집단에서 지속형 dihydropyridine 칼슘 통로 차단제 사용으로 심혈관 사고가 유의하게 감소하였으나³²⁾, 43%의 환자들이 전환효소 억제제를 함께 복용하고 있었다는 것은 주목할 만 하다. 부가적으로, 여기에 사용되었던 dihydropyridine 칼슘 통로 차단제는 취침시에 복용한 반면에 다른 연구에서는 이 약제를 아침에 복용하였다. 새벽 6시부터 오전 10시까지가 심근경색, 급사, 뇌졸중 등이 가장 많이 발생한다는 점을 생각해 보면, 이러한 차이에 대한 부분적인 설명이 될 수 있을 것이다⁴⁴⁾.

급성 심근경색 생존자에서 이차적 예방을 위한 임상 시험에서 전환효소 억제제 또는 베타 차단제와 함께 사용하지 않고 dihydropyridine 칼슘 통로 차단제 단독 사용으로 허혈성 심혈관 사고를 감소시키는 현재까지 미국에서 사용 가능한 dihydropyridine 칼슘 통로 차단제가 아직까지 보고되지 않았다^{20, 45)}. 게다가, 당뇨병성 신증(혈청 크레아티닌 >1.4 mg/dL)이 발생한 환자에 대한 후향적 연구에서, 이러한 칼슘 통로 차단제는 전환효소 억제제 없이는 신질환 진행의 속도를 감소시키지 못한다^{46, 47)}. 그러나, HOT 및 Syst-Eur와 같은 임상시험에서는 전환효소 억제제와 함께 dihydropyridine 칼슘 통로 차단제를 함께 사용하였을 때, 당뇨병 환자에서 심혈관 사고를 감소시키는데 안전하게 사용할 수 있었다.

ABCD 연구에서는 사구체 여과율이 80 mL/min 상회한 아주 초기의 당뇨병성 신증 환자에서 dihydropyridine 칼슘 통로 차단제를 사용하였을 때, 단백뇨 감소 없이 신기능 진행의 속도를 감소시켰다⁴⁸⁾. 이는 신질환의 아주 초기에 혈압을 130/80 mmHg 미만으로 낮게 유지하

는 것으로 설명될 수 있다. 신질환 진행에 대한 조기 치료에 관한 보고는 다른 소규모의 연구에 의해 역시 보고되었다⁴⁹⁾. 그러나, 일단 신질환이 확립되면, 즉 사구체 여과율이 70 mL/min 이하이면, 신기능을 보존하기 위해 dihydropyridine을 사용할 때는 반드시 전환효소 억제제를 함께 사용하여야 한다.

신질환이 있는 많은 환자들, 특히 이미 투석치료를 받는 환자들은 평균 11가지의 서로 다른 약제를 복용한다^{20, 38)}. 따라서, 혈압 강하제 치료시 전환효소 억제제와 함께 이뇨제 또는 칼슘 통로 차단제 등을 함께 사용하는 것이 복용하는 약의 수를 줄이고 비용을 절감할 수 있다³⁸⁾. 그러한 지속성 병합요법은 혈압이 잘 조절될 뿐 아니라, 환자가 잘 협조하여 비용면에서도 효율적인 고혈압 조절 방법이다. 당뇨병성 신증에 대한 예방 및 치료에 대하여 최근 내과 학회에서 출판한 일차 진료의를 위한 약처방 가이드를 참고하면 도움이 될 것이다⁵⁰⁾.

단백뇨의 치료

단백뇨는 당뇨병에서 신질환 증표이며, 심혈관계 질환의 독립적인 위험인자로 간주된다⁵¹⁾. 미세알부민뇨는 고혈압 환자에서 심혈관계 위험 증가와 명백한 관련성이 있으며, 제1형 당뇨병에서 신병증의 진행을 예견할 수 있는 지표이다⁵²⁾. 실제로, 최근의 연구에 의하면, 심혈관 촬영에 의한 관상동맥 질환의 심한 정도와 알부민뇨 사이에는 강력하고 직선적인 관계가 있었다⁵²⁾. 이러한 상관관계는 모든 환자에서 있었으며, 특히 당뇨병 환자에서 저명하였다. 따라서, 당뇨병 환자뿐만 아니라 신질환 또는 심혈관계 질환의 발생 위험율이 높은 다른 환자들에서도 미세알부민뇨에 대한 선별검사를 권장하고 있다. 만일 단백뇨 또는 미세알부민뇨가 있는 경우, 추가적인 진단적 검사가 요구되며, 적극적인 위험인자 조절이 요구된다^{51, 52)}.

최근까지 신기능에 대한 단백뇨 감소의 효과는 명백하게 밝혀지지 않았다. 그러나, 신기능이 35% 이상 감소된 환자들에 대한 수많은 장기간 임상 시험에 의하면 단백뇨가 기저치에 대해 30% 이상 감소한 경우 신질환 진행 속도가 현저히 감소하였다^{19, 47, 51, 53-56)}. National Kidney Foundation PARADE 특별 위원회는 단백뇨가 신질환 진행에 미치는 영향을 분석하여, 혈압 치료시 단백뇨 감소 역시 목표로 하여야 한다고 권장하였다⁵¹⁾.

이와는 반대로 사구체 여과율이 80 mL/min 이상으로

신기능이 거의 정상에 가까운 환자에서 단백뇨 감소와 신기능 보존사이의 관계는 명확하지 않다. Ravid 등⁴⁹⁾에 의하면, 알부민뇨의 증가를 예방하면 신기능 보존의 효과가 있었다. 그러나, 최근의 두 연구에서는 신기능 보존에 알부민뇨의 감소보다는 혈압 조절이 더 강력한 관계가 있었다^{49, 51)}. 이러한 결과의 차이는 치료가 아주 초기에 이루어졌으므로, 결과의 차이를 보기 위해 장기간 치료를 한 것과 관계가 있을 수 있다. Dihydropyridine 칼슘 통로 차단제는 한 연구에서는 심혈관 사고를 줄이지 못했으며, 다른 연구에서는 전환효소 억제제와 함께 사용시에만 심혈관 사망률의 감소를 보였다³¹⁾. 따라서, 앞으로 연구하여야 할 중요한 과제는 미세알부민뇨의 감소가 허혈성 심질환의 감소와 관계 있는 것처럼 단백뇨의 감소가 심혈관 사고의 감소와 관계가 있는가 하는 것이다⁵²⁾.

HOT를 포함한 몇가지 연구 자료에 의하면, 만일 전환효소 억제제를 dihydropyridine 칼슘 통로 차단제와 함께 사용하면, 단백뇨의 감소 및 심혈관 사고의 감소를 보였다. 게다가, 전환효소 억제제 사용에 nondihydropyridine 칼슘 통로 차단제를 추가하면 제2형 당뇨병 환자에서 추가적인 단백뇨의 감소를 보였으며⁵³⁾, 이 병합에 의한 단백뇨 감소는 각각의 약제를 단독으로 사용하여 혈압을 같은 정도로 조절하였을 때도 발생하였다.

알파 차단제는 혈압을 낮추는데 효과적일 뿐만 아니라, 당뇨병 환자의 대사작용에 대해서도 호의적이다⁵⁶⁾. 그러나, 심부전이 발생한 환자에서 알부민뇨의 감소나 심혈관계 사망률의 감소는 없었다⁵⁷⁾. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 최근의 무작위 단면 연구에서, 알파 차단제는 혈압 강하작용은 있었지만 단백뇨에 대해서는 영향을 미치지 않았다⁵⁸⁾. 따라서, 알파 차단제는 제2형 당뇨병 환자에서 혈압조절에는 보조 약제로 유용하지만, 단독으로 사용시는 심혈관 또는 신보호 작용은 없는 것으로 보인다.

안지오텐신 수용체 차단제는 가장 최근에 개발된 혈압 강하제이다. 이 약제는 모든 혈압 강하제 중에서도 가장 잘 견딜 수 있고 전환효소 억제제와 비슷한 잇점이 있으며⁵⁹⁾, 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제시키기 위하여 전환효소 억제제 사용시 기침이 발생한 경우 아주 유용한 대체약물이다. 불행하게도, 아직까지 신질환의 진행에 대한 이 약제의 효과에 대한 확정된 보고는 없다. 당뇨병성 신증에서 신질환의 진행에 대한 안지오텐신 수용체 차단제의 효과는 현재 연구중에 있으며

2002년쯤 결과를 알 수 있을 것이다. 그러나, 아직까지, 심부전 환자에 대한 한가지 연구에서 안지오텐신 수용체 차단제는 전환효소 억제제와 비교하여, 부작용은 더 적으면서 신기능에 대한 효과는 비슷하였다⁵⁸⁾. 다기관, 무작위 단면 연구들에서도, 안지오텐신 수용체 차단제가 전환효소 억제제보다 부작용이 더 적다는 것을 보여주었다. 이 연구에서 평균 사구체 여과율이 44 mL/min 인 환자들에서 전환효소 억제제에 비하여 혈청 칼륨의 증가도 적었으며, 고칼륨혈증의 발생도 적었다⁵⁹⁾.

목표 혈압을 유지하기 위한 권장된 접근 방법

위에서 혈압 조절을 위한 접근 방법을 보면, 목표혈압 보다 15/10 mmHg 상회하여 높은 경우 최소한 두가지 다른 혈압 강하제 투여가 필요하다¹⁷⁾. 따라서, 만일 목표 혈압이 130/80 mmHg 이며, 병원에서 측정된 환자의 혈압이 145/90 mmHg 보다 더 높을 경우 의사는 목표혈압에 도달하기 위해 두가지 서로 다른 약제를 처방하여야 한다. 그러나, 약제의 사용과 무관하게 DASH 식이 요법과 같은 생활양식의 변화를 반드시 시행하여야 한다. 심혈관계 질환 및 신질환에 대한 임상 연구와 함께, 이러한 자료는 신부전 및, 또는 당뇨병이 있는 환자들에서 목표 혈압치를 유지하기 위해 다음과 같은 접근 방법을 제시한다. 이러한 절차에 의해 약제를 추가하는 것은 신기능 장애가 있거나 당뇨병이 있는 환자에서 다른 질환, 즉 협심증, 심부전, 또는 최근의 심근경색 등이 없는 환자에 적용되어야 한다(Figure 5).

혈압을 130/80 mmHg 로 유지하기 위해서 각각 약제의 심혈관 사고 및 신질환 진행 감소 효과를 고려하면 전환효소 억제제/이뇨제 병합요법이 초기치료로 적절하다. 특히 흑인 및 고령의 환자들에서 이뇨제는 전환효소 억제제의 혈압 강하 효과를 명백하게 강화시킨다. 칼슘 통로 차단제는 유용한 이차성 약제이며, 전환효소 억제제나 이뇨제와 함께 사용시 추가적인 혈압 강하작용을 보인다. 게다가 전환효소 억제제를 칼슘 통로 차단제와 함께 사용시 심혈관 사고를 감소시켰다^{22, 32, 43, 45)}. 또한 nondihydropyridine 칼슘 통로 차단제와 dihydropyridine 칼슘 통로 차단제를 함께 사용하면 혈압 강하작용의 부가적 및 심지어는 상승작용이 있다는 점은 주목할 만 하다⁶⁰⁾. 이와는 반대로, 베타 차단제를 전환효소 억제제와 함께 사용시 기저상태의 맥박이 분당 84회 미만인 경우 어떠한 부가적인 잇점도 없었으며, 심부전 환자에

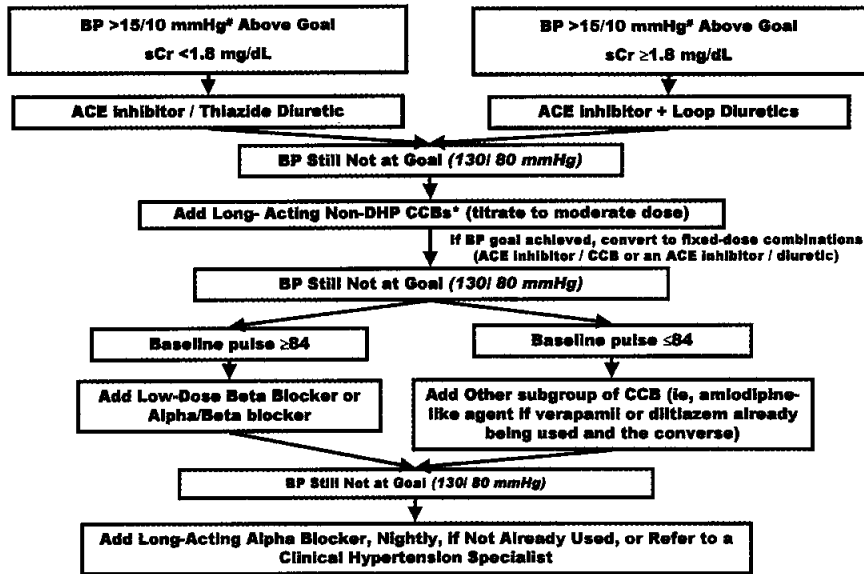


Figure 5. 당뇨병성 또는 비당뇨병성 신부전 환자에서 목표 혈압유지를 위해 제시되는 모형. 이 모형의 시작은 다른 내과적 문제 (협심증, 심부전등) 가 없는 환자들에게 제시되고 있는데 많은 약제들이 이 보기에서 권장대로 이미 사용되고 있는 경우가 많다. # 당뇨병 및, 또는 비당뇨병성 신부전 환자모두에서는 JNC VI 에서 처럼 생활 양식조절이 필요하지만, 혈압이 130/85 mmHg 상회하면 치료를 시작하여야 한다. 혈압이 목표 혈압 (130/80 mmHg)보다 15/10 mmHg 미만으로 높으면 ACE inhibitor 가 단독으로 사용되어 질 수 있고 두개의 혈압 하강제가 사용되어진다고 하더라도 ACE inhibitor 는 여전히 사용되어야 한다. *비디하이드로피린계 칼슘통로 차단제 (verapamil, diltiazem) 는 심혈관계 사망률, 단백뇨, ACE inhibitor 와 독립적으로 당뇨병성 신증의 진행을 줄일 수 있다. 베타 차단제는 이 제제가 필요한 협심증, 심부전, 부정맥이 있는 환자에서 칼슘통로 차단제 대신 사용될 수 있다. 베타 차단제는 심혈관계 질환을 감소시키고 부작용이 가장 적기때문에 가장 선호되는 약제다. 베타차단제와 비디하이드로피린계 칼슘통로 차단제 병합사용은 노인 및 전도 장애가 있는 환자에서는 피해야 한다. 그러하지 않는 경우는 이와 같은 병합은 안전하며, 혈압 강하에 효과적이다. 그러나 minoxidil, hydralazine, clonidine, methyldopa와 기타 약제는 목표 혈압유지를 위해 보조적으로 사용될 수 있다. 그중 clonidine 은 심한 서맥 및 많은 이유때문에 베타 차단제와 함께 사용해서는 안된다. 이 Figure 은 참고문헌 30 에서 인용.

서와는 달리 당뇨병 또는 신질환이 있는 환자에서 전환 효소 억제제와 베타 차단제를 함께 사용시 심혈관 사고나 신질환의 진행에 대한 추가적인 이득을 뒷받침하는 보고는 없다. Framingham 연구에 의하면, 맥박수가 분당 84회 상회한 경우 더 낮은 심박수 환자에 비하여 심혈관 사고의 위험이 더 높았다⁶¹⁾.

신기능을 최대로 보존하기 위한 전환효소 억제제의 적절한 용량은 아직까지 알려져 있지 않다. 크레아티닌 청소율이 증가되어 있는 소집단의 환자를 대상으로 전환효소 억제제의 용량 반응성 크레아티닌 청소율의 정상화를 연구한 전향적 연구가 있다. 이 연구에서 혈압이 정상인 제1형 당뇨병 환자에서 전환효소 억제제인 lisinopril을 크레아티닌 청소율이 정상화되는 것을 목표

로 용량 증량 방법으로 하루 100 mg까지 투여하였다⁶²⁾. 모든 환자에서 크레아티닌 청소율이 정상치를 향하여 120 mL/min 미만으로 감소하였고, 1/2 미만에서 정상화하였으며, 신장의 크기는 유의하게 감소하였으며, 미세단백뇨는 정상화되었다⁶³⁾. Lisinopril의 평균 용량은 하루 82 mg 이었고, 평균 치료기간은 18개월이었다. 소집단의 환자를 대상으로 한 이 전향적 연구 및 심부전 환자를 대상으로 후향적 분석을 한 약간의 자료를 제외하면, 신질환 진행을 최대로 억제하는 전환효소 억제제의 적절한 용량을 결정적으로 제시하는 어떠한 자료도 없다. 따라서, 전환효소 억제제의 최대 용량에 대한 어떠한 결론도 내릴 수 없지만, 더 높은 용량이 조금 더 유익할 것이다. 그러나, 명확한 연구는 더 이루어져야 할 것이다.

Table 3. 적절한 목표 혈압조절의 방해 요인들

Physician-Oriented	Patient/Cultural-Oriented
<ul style="list-style-type: none"> • Attitudes (priority of BP) • Knowledge base • Time/practice limitation (HMOs) • Inadequacy of BP measurements • Focus only on short-term goals 	<ul style="list-style-type: none"> • Attitudes (trust in caregivers and role of coorandero*) • Fear of medication side-effects • Lack of disease education, lack of feedback • Cost of drug • Assess to health care

*Coorandero = tribal doctor

이 표는 참고문헌 30 에서 인용

혈압 조절의 장애 요인

당뇨병 환자에서 부적절한 혈압 조절 및 이로 인한 심혈관계 및 신장 합병증을 일으키는 정서, 문화, 사회경제적인 장벽을 포함한 많은 인자들이 있다(Table 3). 개인적인 문화적 신념, 전통 그리고 경험들이 치료의 기대감에 영향을 주고 처방대로 적절히 치료하지 못하게 하는 장애요인이 될 수 있다. 환자의 치료에 대한 의지는 질환 자체, 치료자, 치료 형태 또는 환자가 믿고자 하는 다른 요인들에 의해 주로 결정되어진다. 이러한 인자들은 치료자에게 즉시 표현될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 가장 중요한 점은 환자의 치료 순응도는 믿음에서 비롯된다는 것이다. 믿음 자체는 개인에 따라 문화적으로 변용되며, 문화의 기반으로써 민족학 연구의 출발로부터 인식된다^{63, 64)}. 따라서, 믿음 자체가 개개인의 문화적 배경에서 비롯되어 치료에 대한 전반적인 성공이나 실패를 결정짓는 총체적인 역할을 한다는 사실을 아는 것 또한 의사나 건강관리 전문인에게 주어진 책무이다.

당뇨병 및 고혈압의 유병율이 높은 인구집단에 가장 흔한 잘못된 인식은 아마도 혈압 강하제 치료가 남성의 성기능 이상과 흔히 연관된다는 것일 것이다. 그러나, 여러 임상 연구들에서 성기능 장애의 발생이 비교적 낮다는 것을 보여주었으며, 일반적으로 위약에 비해 발생율이 더 높지 않았다⁶⁵⁾. 실제로, 혈압을 더 낮게 조절하는 환자가 성생활을 포함한 최상의 삶의 질을 유지한다^{36, 66)}. 이러한 자료에 의해 삶의 질에 대한 문제가 성공적 치료의 장애물이 되어서는 안된다는 경험을 개업의가 갖게 되는 반면에, 치료에 대한 환자 개인의 인식이 가장 중요한 요소이다.

성공적인 치료를 위해 환자의 태도가 가장 중요하지

만 의사의 태도 또한 치료의 성공에 장애가 될 수 있다. 예를 들면, 전환효소 억제제를 처방하는 많은 의사들은 혈청 크레아티닌의 증가가 기저치의 10% 이내에서 안정화되더라도 혈청 크레아티닌이 증가하면 전환효소 억제제 투여를 중단한다. 이러한 치료 중단 조치는 환자에게 가장 유용한 치료를 중단하는 결과를 가져오게 되며, 따라서 치료를 중단해서는 안된다.

최근 제2형 당뇨병 환자에게 전환효소 억제제 사용의 비용효과에 대한 연구가 있었다. 미국 제향군인 의료계의 비용에 대한 자료에서 Golan 등⁶⁶⁾은 모든 제2형 당뇨병 환자들은 단백뇨 양에 관계없이 전환효소 억제제를 투여하여야 한다고 결론지었으며, 이렇게 함으로써 최소의 비용으로 합병증 발생율이 가장 적다고 하였다.

혈압 강하제 및 의료관리의 비용 역시 치료의 성공에 장애가 되는 또 다른 인자이다. 심혈관계 질환 및 신질환 위험성이 있는 환자에서 혈압에 대한 더욱 더 적극적인 치료는 더 많은 약을 처방하고, 의료기관에 방문하는 빈도가 증가하여 결과적으로 비용이 증가한다는 주장이 있었다.

UKPDS 연구 #40에서, 집중적으로 치료한 군에서 약물치료에 대한 비용이 더 늘었음에도 불구하고, 혈압 조절로 생명 구조 비용으로 연간 \$1,717를 절약하였고, 당뇨병성 합병증이 없는 환자에서 \$1,179를 절약하였다⁶⁷⁾. Captopril Cooperative Study Group 또한 집중적 혈압 치료군에서 전반적인 비용의 절감을 보여주었다⁶⁸⁾.

당뇨병의 전국적인 유병율, 불량한 혈압조절에 의해 연간 발생되는 심혈관 및 신장의 후유증, 및 치료의 비용등에 기초를 두고 계산을 하면, JNC VI의 혈압 목표치인 130/85 mmHg 미만으로 혈압을 유지하는 것이 이전의 목표치인 140/90 mmHg 미만으로 유지하는 것보다, 특히 60세 이상의 고령 당뇨병 환자에서 일생동안

치료 비용의 절감 효과가 크다는 것을 보여준다⁶²⁾. 이러한 산출은 당뇨병 환자에서 혈압에 대한 집중적인 치료가 비용면에서 효과적이지 않다는 지적을 없애준다.

요 약

1994 Working Group Report on Hypertension and Diabetes 이후의 자료들을 검토해 보면 당뇨병 및 또는 신질환이 있는 환자에서 목표 혈압치는 130/80 mmHg 으로 유지하여야 한다는 것을 시사한다. 더 낮은 혈압, 즉 125/75 mmHg 미만으로 혈압을 조절하는 것은 원인에 관계 없이 하루 1 g 이상의 단백뇨가 있으면서 신질환이 있는 환자들에서 권장되어진다^{25, 26)}. 전통적인 혈압 목표치 보다 혈압을 더 낮게 조절하는 것이 당뇨병 환자에서 선제한 신질환 유부와 관계없이 심혈관계 위험을 감소시키는데 훨씬 유익하다.

당뇨병 환자에서 심혈관 및 신장 예후를 개선하는데 개정된 목표 혈압치를 유지하는 것이 가장 중요하다는 것을 확실하다. 당뇨병 환자에서 최대의 심혈관 및 신장의 보호작용을 제공하기 위해 전환효소 억제제를 반드시 투여하여야 한다. UKPDS, HOT 등을 포함한 최근의 전향적 연구들에서, 단일약제의 치료로 이 같은 목표치를 유지하는 것은 실제로 불가능하며, 이뇨제, 칼슘통로 차단제 등을 포함한 병합요법을 하는 것이 필요하다. 적절한 치료를 위해서 의사들은 직업적, 문화적, 경제적, 정서적 요인 등을 포함한 장애요소에 민감하여야 하고, 그러한 장애요인들을 최소화하려는 특별한 노력을 기울여야 하며, 부작용으로 심혈관계 및 신장 위험을 최대한 감소시킬 수 있는 치료를 선택하여야 한다. 전환효소 억제제에 칼슘 통로 차단제 또는 이뇨제 같은 다른 혈압 강하제를 병합요법 하는 것이 환자의 순응도를 촉진시킬 수 있으며 비용면에서도 효과적이다.

REFERENCES

- 1) US Renal Data System: *Experts From the USRDS 2000, Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Am J Kidney Dis 36(suppl 2): S1-S238, 2000
- 2) 대한 신장학회 말기 신부전 환자 등록. 우리나라 신대치 요법 현황. 인산 민병석 교수 기념 말기 신부전 환자 등록 사업 1998. 대한신장학회지 18(suppl 4):S343-S367, 1999
- 3) Nelson RG, Knowler WC, Pettit DJ, Bennett PH.

Kidney disease in diabetes, in *Diabetes in America*, National Institutes of Health Publication No. 95-1468 (ed 2). Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1995, pp 349-400

- 4) Kannel WB. Risk stratification in hypertension: New insights from the Framingham Study. Am J Hypertens 13:S3-S10, 2000
- 5) Levy D, Salomon MS, D, Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation 90:1786-1793, 1994
- 6) Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 322:1561-1566, 1990
- 7) Haffner SM, Lehto S, Ronnerna T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 339:229-234, 1998
- 8) Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. Hypertension 26:60-69, 1995
- 9) American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 1999. Diabetes Care 22(suppl 1):S1-S114, 1999
- 10) Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. Diabetes Care 14(suppl 4):S13-S26, 1991
- 11) Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 154:2413-2446, 1997
- 12) Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, Morgenstern BZ, for the Writing Group. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. Circulation 88:2460-2470, 1993
- 13) Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 334:13-18, 1996
- 14) Smulyan H, Safar ME. The diastolic blood pressure in systolic hypertension. Ann Intern Med 132:233-

237, 2000

- 15) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *The Modification of Diet in Renal Disease Study*. *Ann Intern Med* 123:754-762, 1995
- 16) Nielsen FS, Gaede P, Vedel P, Pedersen O, Parving HH. White coat hypertension in NIDDM patients with and without incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 20:859-863, 1997
- 17) Ifudu O. Benefits of combination antihypertensive therapy in progressive chronic renal failure. *Am J Manag Care* 5(suppl II) :S429-S448, 1999
- 18) Davis TM, Millns H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch Intern Med* 159:1097-1103, 1999
- 19) Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 156:286-289, 1996
- 20) Sheinfeld GR, Bakris GL. Benefits of combination angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium antagonist therapy for diabetic patients. *Am J Hypertens* 12:80S-85S, 1999
- 21) Bakris GL, Weir MR. ACE inhibitor-associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 160:685-693, 2000
- 22) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The HOT Study Group. Lancet* 351:1755-1762, 1998
- 23) UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 317:703-713, 1998
- 24) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 342:145-153, 2000
- 25) Feldman RD. The 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. On behalf of the Task Force for the Development of the 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. *Can J Cardiol* 15(suppl G):S57G-S64G, 1999
- 26) Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, Greene T, Levey AS, Milas NC, Parzanandi L, Peterson JC, Porash JG, Rauch S, Soucie JM, Stollar C. Achievement and safety of a low BP goal in chronic renal disease. *The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Hypertension* 29:641-650, 1997
- 27) Bakris GL. Maximizing Cardio-renal Benefits: Achieve Blood Pressure Goals. *J Clin Hypertens* 1:141-148, 1999
- 28) Jamerson K, Ojo A, Fierro G, Hall D, Lawton W, Rahman N, Ram V, Randall O, Shultz P, Steigerwalt S for the HOT Renal Substudy Group. Aggressive blood pressure control may eliminate racial disparity in hypertensive renal disease. *Am J Hypertens* 12:3A, 1999 (abstr)
- 29) Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 277:1293-1298, 1997
- 30) Bakris G, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J, MD for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving Renal Functions in Adults With Hypertension and Dialyses: A Consensus Approach. *Am J Kidney Dis* 36:646-661, 2000
- 31) Estacio RO, Barrett JW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 338:645-652, 1998
- 32) Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med* 340:677-684, 1999
- 33) Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA* 276:1886-1892, 1996
- 34) Kaplan N. J-curve not burned off by HOT study. *Hypertension Optimal Treatment [comment]. Lancet*

- 351:1748-1749, 1998
- 35) Coope J, Warrander TS, McPherson K. *The prognostic significance of blood pressure in the elderly. J Hum Hypertension* 2:79-88, 1988
 - 36) Wiklund I, Halling K, Ryden-Bergsten T, Fletcher A. *Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. Blood Pressure* 6:357-364, 1997
 - 37) Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet* 355:253-259, 2000
 - 38) Epstein M, Bakris GL. *Newer approaches to antihypertensive therapy: Use of fixed-dose combination therapy. Arch Intern Med* 156:1969-1978, 1996
 - 39) Lieve M, Gueyffier F, Ekblom T, Fagard R, Cutler J, Schron E, Marre M, Boissel JP for the INDIANA Steering Committee. *Efficacy of diuretics and beta blockers in diabetic hypertensive patients. Diabetes Care* 23(suppl 2):B65-B71, 2000
 - 40) Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL, for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension and antihypertensive therapy and the risk factors for the type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med* 342:905-912, 2000
 - 41) Frishman WH. *Carvedilol. N Engl J Med* 339:1759-1765, 1998
 - 42) Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. *Renal disease and hypertension in non-insulin dependent diabetes mellitus. Kidney Int* 55:1-28, 1999
 - 43) Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo GT, Strollo F. *Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care* 21:597-610, 1998
 - 44) Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser MG, Amarenco P. *Aortic plaque morphology and vascular events: A follow-up study in patients with ischemic stroke. FAPS investigators. French study of aortic plaques in stroke. Circulation* 96:3838-3841, 1997
 - 45) Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Balkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. *Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. N Engl J Med* 335:1107-1114, 1996
 - 46) Ritz E, Orth SR. *Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med* 341:1127-1133, 1999
 - 47) Ruggerenti P, Perna A, Benini R, Remuzzi G. *Effects of dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibition, and blood pressure control on chronic, nondiabetic nephropathies. J Am Soc Nephrol* 9:2096-2101, 1998
 - 48) Estacio RO, Gifford N, Jeffers BW, Schrier RW. *Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care* 23(suppl 2):B54-B64, 2000
 - 49) Velussi M, Brocco E, Frigato F, Zolli M, Muollo B, Maioli M, Carraro A, Tonolo G, Fresu P, Cernigoi AM, Fioretto P, Nosadini R. *Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. Diabetes* 45:216-222, 1996
 - 50) 최기철. 당뇨병성 신증. 대한내과학회. 일차 진료의를 위한 약 처방 가이드. 1st ed. p544-p558, 한국의학원, 2000
 - 51) Keane WF, Eknoyan G. *Proteinuria, Albuminuria, Risk Assessment, Detection, Elimination (PARADE): A position paper of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis* 33:1004-1010, 1999
 - 52) Tuttle KR, Puhlman ME, Cooney SK, Short R. *Urinary albumin and insulin as predictors of coronary artery disease: An angiographic study. Am J Kidney Dis* 34:918-925, 1999
 - 53) Hebert LA, Bain RP, Verme D, Catran DE, Whittier FC, Tolchin N, Rohde RD, Lewis EJ. *Remission of nephrotic range proteinuria in type 1 diabetes. Collaborative Study Group. Kidney Int* 46:1688-1693, 1994
 - 54) Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, Rohde RD, Whittier F, Catran D, Levy AS, Lewis JB, Spitalowitz S, Blumenthal S, Bain RP. *Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: Long term follow-up of patients in the Captopril Study. Am J Kidney Dis* 34:308-314, 1999
 - 55) Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. *Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. Kidney Int* 54:1283-1289, 1998
 - 56) Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, Yunis C, Svendsen K, Liebson PR, Elmer PJ. *Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Hypertension* 29:8-14, 1997
 - 57) Rachmani R, Levi Z, Slavachovsky I, Half Onn E, Ravid M. *Effect of an alpha-adrenergic blocker, and*

- ACE inhibitor and hydrochlorothiazide on blood pressure and on renal function in type 2 diabetic patients with hypertension and albuminuria. A randomized cross-over study. Nephron 80:175-182, 1998*
- 58) Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snavely DB, Chang PI. *Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 349:747-752, 1997*
- 59) Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, Agarwal R, Catanzaro D, for the VAL-K study group. *ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: Impact on potassium in renal failure. Kidney Int 58:2084-2092, 2000*
- 60) Saseen JJ, Carter BL, Brown TE, Elliott WJ, Black HR. *Comparison of nifedipine alone and with diltiazem or verapamil in hypertension. Hypertension 28:109-114, 1996*
- 61) Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. *Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. Am Heart J 125:1148-1154, 1993*
- 62) Slataper R, Vicknair N, Sadler R, Bakris GL. *ACE inhibition normalizes renal size and microalbuminuria in normotensive insulin dependent diabetic patients. J Diabetes Complications 8:2-6, 1994*
- 63) Tylor EB. *Primitive Culture: Researches Into the Development of Mythology, Philosophy, Religion, Language, Art, and Custom (ed 3). Oxford, UK, Oxford University, 1891*
- 64) Elliott WJ, Maddy R, Toto R, Bakris GL. *Diabetic hypertension: Barriers to effective control. Postgraduate Med 107:29-37, 2000*
- 65) Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, Stewart AL, McDonald RH, Svendsen K, Prineas RJ, Liebson PR. *Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study. Arch Intern Med 157:638-648, 1997*
- 66) Golan L, Birkmeyer JD, Welch HG. *The cost effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with ACE inhibitors. Ann Intern Med 131:600-607, 1999*
- 67) UK Prospective Diabetes Study Group. *Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. BMJ 317:720-726, 1998*
- 68) Rodby RA, Firth LM, Lewis EJ. *An economic analysis of captopril in the treatment of diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. Diabetes Care 19:1051-1061, 1996*