

당뇨병을 동반하는 고혈압

약물치료의 최신 지견

저자 **이경림/맹지혜**
이화여자대학교 약학대학장
약학정보원 학술자문위원/
이화여자대학교 박사후연구원

개요

제2형 당뇨병 환자의 3분의 2 이상에서 고혈압이 발병하는데, 혈당이 높은 당뇨병 환자에서 혈압이 상승하는 원인에 대해서는 여러 병태생리학적 기전들이 제시되고 있다. 당뇨병 환자에서 고혈압은 다른 심혈관계 질환의 위험도를 증가시키므로 당뇨병 환자는 더욱더 적극적인 혈압 조절이 요구된다. 임상에서 제2형 당뇨병 환자의 합리적인 목표 혈압은 140/85 mmHg이하이며, 당뇨병 환자의 최적 고혈압 치료요법으로는 레닌-안지오텐신계 저해제(renin-angiotensin system blocker)와 thiazide계 이뇨제 병용요법이 권장되고 있다.

키워드

당뇨병, 고혈압, 인슐린 저항성, 레닌-안지오텐신계 저해제, thiazide계 이뇨제

본 리뷰에서는 최근 Lancet지에 실린 "Diabetes and hypertension: the bad companions(Lancet 2012, 380(9841), 601-10., Ferrannini E, Cushman WC,)" 논문을 중심으로 당뇨병 환자에서 고혈압이 발병하는 병태생리 및 약물치료 전략에 대하여 소개하고자 한다.

1. 개요

지속적으로 유병인구가 증가하고 있는 대표적인 성인병인 당뇨병과 고혈압은 병태생리학적으로 밀접한 관련성을 가지며 동반질환으로 나타나는 경우가 많다. 당뇨병 환자에서 고혈압은 신장 병증의 위험인자로 작용하며, 장기간 인슐린 치료는 체중 증가 등을 유발함으로써 고혈압의 위험 인자로 작용한다고 알려져 있다. 일반적으로 제2형 당뇨병 환자가 제1형보다 10배 정도 유병률이 높게 나타나기 때문에, 대부분 고혈압 환자에서 동반되는 당뇨병은 제2형 당뇨병이다.

혈압에 영향을 미치는 인자에 대한 연구 결과, 남성보다 여성에서 혈압이 낮았으며, 폐경, 고혈압의 가족력, 나이, 체질량지수(BMI), 허리치수, 심박수, 흡연 등이 영향을 미치는 것으로 나타났다. 그리고 주목할 것은 당뇨병이나 내당능 장애가 평균 혈압 증가에 독립적으로 관여하는 것으로 나타났다. 제2형 당뇨병 환자에서는 성별(남성), 가족력, 나이, BMI가 고혈압의 독립적인 위험인자로 나타났으며, 당뇨병의 유병기간이 길수록 고혈압의 발병 위험도가 증가했다. 당뇨병 환자에서 발병하는 미세혈관(망막병증, 알부민뇨증) 및 대혈관(심근경색, 뇌경색) 합병증은 고혈압이 없는 환자보다 고혈압을 동반한 환자에서 유의하게 높게 발생했다. 또

한 당뇨병 진단 당시 고혈압을 가진 환자의 경우 고혈압이 없는 당뇨병 환자보다 사망률 및 심혈관계 질환 발병률이 더 높게 나타났다. 이러한 사실들을 종합해 볼 때, 당뇨병성 고혈압 환자의 심혈관계 질환으로 인한 사망률을 낮추기 위해서는 적극적인 고혈압 치료가 필요하다고 할 수 있다.

2. 병태생리

인슐린 저항성은 제2형 당뇨병과 원인 미상의 본태성 고혈압에서 공통적으로 존재하는 병태생리학적 현상이다. 본태성 고혈압을 앓는 비당뇨병 환자를 대상으로 한 대규모 연구에서 나이, 비만, 고혈당증과 무관하게 공복 시 혈장 인슐린 농도가 높을수록 고혈압의 발병률이 증가하는 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 또한 혈장 인슐린 농도가 높은 환자의 경우, 인슐린 농도가 낮은 사람 대비 8년 내 고혈압이 발병할 확률이 유의하게 높게 나타나는 것으로 미루어 볼 때 인슐린이 당뇨병성 고혈압의 병태생리에 관여함을 알 수 있다.

당뇨병 환자에서 나타나는 인슐린 저항성이 어떻게 혈압을 증가시키는데에 대해서 여러 기전들이 제시되고 있다. 예를 들면, 인슐린은 산화질소 경로(nitric oxide pathway)을 통해 혈관이완물질인 산화질소(nitric oxide, NO)를 생성하여 혈관을 이완하도록 하는데, 이러한 인슐린 반응에 저항성이 생기므로써 혈관이완이 잘 되지 않아 혈압이 증가할 수 있다. 또한 혈중의 높은 인슐린 농도에 의한 교감신경계 흥분 효과, 혈관 평활근 비대, 나트륨 및 체액 저류 영향에 의해 혈압이 증가하게 된다. 당뇨병 환자의 높은 혈당은 레닌-안지오텐신 시스템(RAS)을 자극하여 혈압 증가에 기여하게 된다<Fig 1>. 이외에도 인슐린은 endothelin-1 및 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)의 분비 증가, 활성 산소종 생성 증가, nuclear factor kappa B (NF-κB) 저해, 혈소판 응집 저해 등을 통해 직·간접적으로 혈압에 영향을 미치는 것으로 알려졌다. 추가적으로 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증은 동맥경화를 촉진시킴으로써, 이차적으로 혈압 상승에 관여하기도 한다.

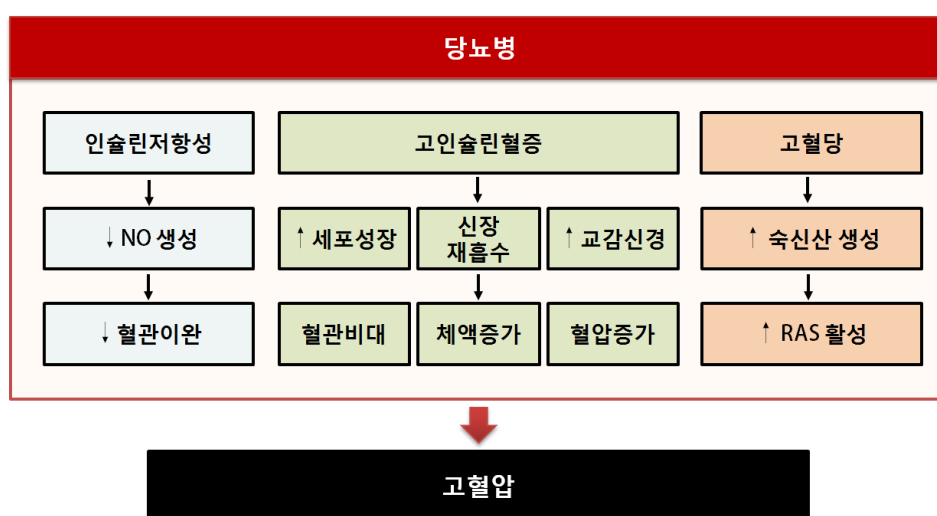


Fig 1. 당뇨병성 고혈압의 병태생리학적 기전

3. 당뇨병 환자에서 고혈압의 약물요법

(1) 제2형 당뇨병 환자의 치료목표

고혈압 및 당뇨병 가이드라인에서는 혈압 목표치를 제시하고 있는데, 당뇨병과 고혈압을 가진 환자에서는 130/80 mmHg 미만으로 설정된 바 있다. 고혈압 환자에서 혈압을 많이 낮출수록 심혈관계 질환 위험도가 낮아지는 것으로 나타났으나, 당뇨병성 고혈압 환자에서 과도한 혈압 조절은 불필요한 약료의 증가와 심혈관계 역효과 때문에 권장되지 않고 있다. 따라서 최근 연구 결과, 고혈압과 당뇨병을 가진 환자의 합리적인 치료 목표치로 140/85 mmHg가 제시되고 있다.

(2) 당뇨병성 고혈압의 약물 선택

그간 관련 임상 연구 결과를 종합해 보면 thiazide계 이뇨제, 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEI), 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 칼슘통로차단제(CCB)가 당뇨병 환자의 초기 항고혈압 약물로서 사용이 가능하다. 이 중에서 특히 RAS 억제제는 당뇨병 환자에서 신장보호 효과가 있기 때문에 우선적으로 고려될 수 있다. ACE 저해제인 perindopril 및 thiazide계인 이뇨제 indapamide가 사망률과 대혈관 및 미세혈관 질환의 발생을 감소시킨 연구 결과에서 알 수 있듯이, RAS 억제제와 thiazide계 이뇨제의 병용요법은 당뇨병 환자에서 가장 합리적인 초기 치료법으로 제시되고 있다. 특히 당뇨병 환자의 약물 선택 시, 당뇨병에서 동반되는 신장질환에 대한 보호 효과가 있는지, 당대사에 영향을 주거나 저혈당 증세를 자각하지 못하게 하는 부작용이 있는지 여부를 고려해야 한다<Table 1>.

Table 1. 당뇨병을 동반한 고혈압 환자의 약물 요법

약물 예	작용	고려 사항	당대사 영향
안지오텐신 전환효소 억제제(ACEI)			
benazepril captopril enalapril fosinopril lisinopril ramipril perindopril	<ul style="list-style-type: none"> • 당뇨병 환자의 미세혈관/대혈관 합병증의 억제, 심혈관계 보호 효과 • 인슐린 저항성 개선으로 당뇨병 진행 억제 • 신장에 진행을 억제하여 당뇨병성 신증 환자에게 많이 사용 • 고혈압 및 제1형 당뇨병 환자의 신병증 및 말기 신부전 진행 지연 	<ul style="list-style-type: none"> • 혈관부종, 양측성 신동맥 협착증 병력을 가진 환자에서 금기 • GFR 30% 이상 감소, 크레아티닌 증가, 고칼륨혈증 발현 시 감량/중단 • 전해질, 신장 기능 주기적 모니터링 	<ul style="list-style-type: none"> • 조직 혈류 증가로 인슐린 감수성 개선 • 당대사에 긍정적인 영향
안지오텐신 수용체 차단제(ARB)			
losartan olmesartan telmisartan valsartan	<ul style="list-style-type: none"> • 당뇨병성 신증 환자에서 신기능 악화를 억제하는 효과가 있음 • 당뇨병성 신장질환 고혈압 환자에서 ACEI와 유사한 효과를 가짐 	<ul style="list-style-type: none"> • ACEI 부작용이 심한 경우 고려 • 신기능, 고칼륨혈증 악화 시 사용 중단 • 전해질, 신장 기능 주기적 모니터링 	<ul style="list-style-type: none"> • ACEI와 유사할 것으로 예상됨

약물 예	작용	고려 사항	당대사 영향
이뇨제(Diuretics)			
<i>Thiazide</i> chlorothiazide indapamide	<ul style="list-style-type: none"> 체내 나트륨, 체액이 증가한 당뇨병 환자에서 효과적임 일차약물로 thiazide계 이뇨제 사용 Thiazide계 이뇨제 단독/병행 사용 시 당뇨병 동반 고혈압 환자에서 효과적임 	<ul style="list-style-type: none"> Thiazide계 이뇨제를 고용량 사용 시 혈당 상승이 나타날 수 있으나 일반 저용량에서는 거의 나타나지 않음 	<ul style="list-style-type: none"> Thiazide계 (고용량): 인슐린 분비 억제, 인슐린 저항성 증가, 혈당조절 악화
<i>Loop diuretics</i> furosemide bumetanide	<ul style="list-style-type: none"> 일정 GFR 이하 신기능 저하증인 경우 루프 이뇨제로 변경 가능 		
칼슘통로차단제(CCB)			
<i>Dihydropyridine</i> amlodipine nifedipine	<ul style="list-style-type: none"> 당뇨병 환자에서 ACEI, ARB를 일차 약물로 투약 후 혈압이 목표치에 도달하지 않는 경우, 칼슘차단제 추가 가능 	<ul style="list-style-type: none"> Dihydropyridine계: 단독 사용 시 사구체압이 증가할 수 있어 단백뇨 동반 당뇨병 환자에서 단독 사용은 피함 신장질환이나 심혈관계 질환 보호에는 효과적이지 않음 	<ul style="list-style-type: none"> 말초혈관 확장, 혈류량 증가로 인슐린 감수성 개선
<i>Non-dihydropyridine</i> diltiazem verapamil	<ul style="list-style-type: none"> 당뇨병 환자에서 베타차단제와 함께 2차 약제로 사용 가능 		
베타차단제(β-blocker)			
atenolol metoprolol propranolol carvedilol timolol	<ul style="list-style-type: none"> 허혈성 심장질환, 관상동맥 질환 동반 환자에서 이차 약제로 사용 가능 Carvedilol: 기존 베타차단제와 달리 당뇨병 환자에서 당/지질 대사에 영향 없이 미세단백뇨, 심혈관 질환 감소 	<ul style="list-style-type: none"> 지속적인 저혈당 유발 가능 당대사나 지질대사에 영향, 저혈당 효과의 은폐, 신장보호 효과 감소 등으로 당뇨병 동반 고혈압 환자에서 사용이 적음 	<ul style="list-style-type: none"> 췌장 인슐린 분비 억제, 당 소비 억제 당뇨병 환자의 저혈당 증상 은폐

(3) 항고혈압 약제의 당대사 영향

항고혈압 약제가 당대사에 영향을 주는 경우 약물 복용에 의해 일시적으로 당뇨병이 나타날 수 있다. 연구 결과, ARB와 ACEI 투여 환자군에서 혈당에 대한 영향이 가장 낮았으며, 그 다음은 칼슘통로차단제 투여군 순으로 나타났다. 베타차단제의 경우, 투약 시 혈당이 증가하거나 당뇨병이 발생하는 경우 고혈압 환자에서 사용을 제한할 수 있다. 하지만 항고혈압 약제가 혈당 대사에 미치는 영향을 고려하더라도 심혈관계 질환 치료 이익이 부작용을 상회하는 경우 등을 고려하여 당뇨병성 고혈압 환자에 적절한 고혈압 약제를 선택하여 투약하는 것이 필요할 것이다.

4. 결론

당뇨병 환자에서 고혈압이 빈번하게 발병함으로써, 당뇨병 환자에서의 심혈관계 질환 발병 위험과 이로 인한 사망률을 증가시키고 있다. 최근 임상연구에서 제시된 바와 같이 당뇨병 환자에서의 혈압은 140/85 mmHg 이하로 조절하는 것이 필요하다. 이러한 치료목표를 달성하기 위해 당뇨병 환자에서 RAS 억제제와 thiazide계 이뇨제의 병합요법은 가장 합리적인 초기 치료제로 사용될 수 있으며, 적극적인 혈압 조절을 통해 당뇨병 환자의 심혈관계 질환으로 인한 사망률을 낮출 수 있을 것이다. 더불어 당뇨병성 고혈압 환자에서 체중감량, 식이조절, 운동 등 생활습관 교정이 질환 치료에 효과적이라는 보고가 최근에 발표되었기 때문에 대사성 질환인 당뇨병 환자에서는 특히 생활습관 조절을 병행하는 것이 중요할 것이다.

5. 복약정보 주의사항

- 1) 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에서는 생활습관의 개선이 중요한 만큼 이를 적극적으로 권고하도록 한다.
- 2) 환자의 혈당 조절능, 신장 기능, 심혈관계 합병증 유무 등을 고려하여 약물이 사용되고 있는지 확인한다.



약사 Point

1. 당뇨병 환자에서 고혈압이 빈번하게 발병하는 병태생리에 대하여 이해한다.
2. 병태생리학적 이해를 기반으로 한 당뇨병성 고혈압 환자의 약물치료를 숙지하도록 한다.
3. 항고혈압 약제의 종류에 따른 당대사에 대한 영향을 이해한다.

참고문헌

- Amanda HS, Christianne LR, Blood pressure management in patients with diabetes. *Clinical diabetes* 2010, 28(2), 107-114.
- Ferrannini E, Cushman WC, Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012, 380(9841), 601-10.
- Karen LW, Robert DS, Pharmacologic management of hypertension in patients with diabetes. *Am Fam Physic.* 2008, 78, 1277-1282.