



김 응 규

인제대학교 부산백병원 신경과

Blood pressure and diabetes mellitus control for the prevention of stroke and cerebrovascular disease

Eung Gyu Kim, MD, PhD

Department of Neurology Inje University, Pusan Paik Hospital, Busan, Korea

Hypertension is one of the most important risk factors for ischemic stroke, but most people did not know the importance of its significance. Just after the release of JNC8 expert panel documentation, most doctors, especially cardiologists and neurologists not following the guideline due to a slightly settled blood pressure. Fortunately, the SPRINT result was promising for the treatment for those with hypertension. Diabetes Mellitus is also important regarding not only glucose level but also combined comorbid condition. But there is no clear evidence for the intensive lowering of glucose level for reduce cardiovascular outcome. But EMPA-REG OUTCOME showed antidiabetic agent, especially empagliflozin reduced cardiovascular mortality. According to recent important results about hypertension and diabetes, we must control blood pressure and diabetes for the prevention of cardiovascular events.

서 론

고혈압은 국제 질병 부담과 사망률의 가장 큰 원인이며 전 세계적으로 매년 940만명의 사망이 고혈압과 관련이 있다. 나이와 고혈압은 뇌졸중 발생의 가장 강력한 위험인자이며 모든 연령대에서 혈압이 높아질수록 뇌졸중으로 인한 사망률은 증가한다(Figure). 2000년에는 전 세계적으로 약 9억7천만명의 고혈압 환자가 발생하였으며 고령화로 인해 향후 인구의 약 1/3이 고혈압을 가질 수도 있다.

당뇨는 고혈당 자체로도 문제가 되지만 고지혈증이나 고혈압 같은 질환을 동반하는 경우가 많으므로 더욱더 조절이 중요하다. 미국 통계에 따르면 미국 인구의 약 8.3%가 당뇨병을 가지고 있으며 매년 약 2백만명의 환자가 발생한다. 또한

뇌졸중 치료에 사용되는 경비의 약 15%가 당뇨와 연관이 있다. 혈당을 적극적으로 조절을 하면 microvascular complication을 방지할 수는 있지만 macrovascular 합병증을 예방할 수 있다는 결과는 없지만 최근에 발표된 연구에서는 당뇨 조절이 사망률 및 심혈관사건을 줄였다는 연구결과가 나와서 향후 당뇨 조절의 새로운 근거를 제시하였다.

본 론

1. 고혈압

1) Risk of stroke

뇌졸중과 원인인자간의 상관관계는 INTERSTROKE 연구 결과에 잘 나와 있으며¹ 다른 10개의 위험인자와 비교해도 허혈성 뇌졸중의 population attributable risk는 고혈압이 가장 높다. 고혈압의 유병률은 나이가 증가함에 따라 높아져서 60-70대에 가장 높다 그러나 이전과 비교하여 고혈압의 유병률은 낮다. 뇌졸중의 중요하고 가장 흔한 위험인자임에도 불구하고

Eung Gyu Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Gaegum-dong, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Korea

Tel: 82-51-890-6130 Fax: 82-51-895-6367

E-mail: kgstroke@gmail.com

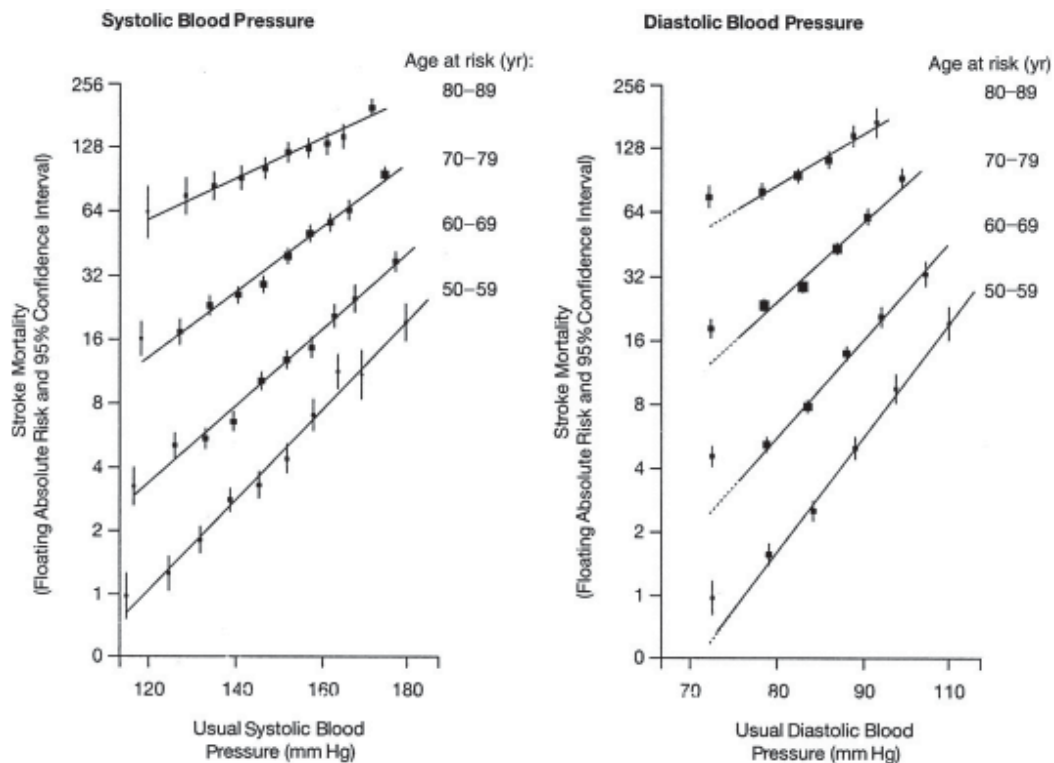


Figure. Age and stroke mortality.

구하고 고혈압의 인지율이나 치료율 및 조절률은 아직도 미흡하다.

최근의 meta analysis의 결과는 고혈압이 아닌 전단계 고혈압(prehypertension)에서도 뇌졸중의 위험이 높았고 특히 high range prehypertension (130-139/85-89)이 low range hypertension (120-129/80-84)보다도 뇌졸중의 발생위험이 높았다.²

또한 다른 메타분석에서 혈압을 10 mmHg 감소하였을때 주요 심혈관계 질환은 20%, 관상동맥 질환은 17%, 뇌졸중 27%, 심부전 28%, 사망률은 13% 감소한다고 하였다.³

2) Diagnosis of hypertension. Which modality is optimal

우리가 흔히 측정하는 진찰실에서의 혈압과 환자들이 직접 측정하는 가정혈압은 ambulatory 혈압 측정(ABP)과 비교해서 민감도 및 특이도가 부족하기에 고혈압약을 처방하기 위해서는 한번쯤 ABP를 고려해볼 필요가 있다. ABP는 특히 진단이 불확실하거나 약물 치료에 잘 반응을 하지 않고, 하루 중 변동이 심하거나 혈압이 불규칙적인 환자나 진료실에서만 혈압이 올라가는 white coat를 보이는 환자에서 유용한 검사

법이다. 가정혈압이 진료실 혈압보다는 end organ damage를 더 잘 반영하고 뇌졸중과 심혈관 사망률을 더 잘 반영한다. 그래서 ABP를 검사할수 없는 환자들은 가정혈압을 측정하는 것이 유용하다.⁴

3) Which level of blood pressure is optimal for prevention of stroke?

2013년에 JNC 7 가이드라인에⁵ 따르면 나이에 상관없이 당뇨나 신장 질환이 없는 경우에는 140/90mm Hg, 당뇨나 신장 질환이 있는 경우에는 130/80 mmHg로 조절할 것을 권고하였으나 2014년 JNC 8에는⁶ 나이에 따른 혈압조절을 달리하고 기존의 당뇨나 신장질환의 유무는 고려하지 않았다. 그러나 JNC 8 발표 이후 혈압치료 수치가 너무 높다는 의견이 많았다.

2015년에 Lancet에 발표된 Ettehad의 meta-analysis³와 Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) 결과는⁷ JNC 8의 결과와는 다르게 혈압을 낮게 조절하는 것이 더욱 효과적이라고 발표하였다. Ettehad 등은 613,815명의 고혈압 환자를 분석하여 혈압이 10 mmHg 감소함에 따라 주요

	JNC 7	JNC 8
Age younger than 60 Y	<140/90 mmHg	<140/90 mmHg
Age 60 Y or older	<140/90 mmHg	<150/90 mmHg
DM	<130/80 mmHg	<140/90 mmHg
CKD	<130/80 mmHg	<140/90 mmHg

심혈관계 사건, 뇌졸중, 관상동맥 질환이 감소하고 130 mmHg 이하로 혈압조절하는 것이 효과적이라고 하였다. SPRINT 연구는 9,361명의 혈압이 130 mmHg 이상 혹은 당뇨가 없는 고 심혈관 위험 인자를 가진 환자를 대상으로 120 mmHg (적극적 치료군)과 140 mmHg 이하(표준 치료군)로 나누었다. 적극적 치료군에서 심근경색 및 다른 관상동맥 질환, 뇌졸중, 심부전 혹은 심혈관계 원인으로 기인한 사망이 감소하였다.

이와 같은 결과로 JNC 8에서 권고한 혈압 가이드라인은 향후 수정되어야 할 여지가 있다.

4) Comorbid conditions

만성 콩팥 질환은 성인 인구의 약 10-15%를 차지하며 뇌졸중의 위험 인자이며 항응고제 사용시출혈의 위험성이 증가한다. 만성 콩팥 질환은 심혈관계 질환뿐만 아니라 모든 사망률 및 심혈관계 사망률과 밀접한 연관이 있으며 일반적으로 콩팥질환의 정도는 혈중 크레아티닌 및 사구체 여과율로 이상정도를 판단한다. 그러나 사구체 여과율은 나이, 성별, 근력량에 영향을 받으므로 심혈관계의 outcome을 반영하기는 어렵다. Proteinuria와 albuminuria는 콩팥 손상을 측정하는 대체 검사방법이며 만성콩팥 코호트 연구(chronic renal insufficiency cohort study, CRIC)에서는 뇌졸중의 위험을 사구체 여과율보다 잘 예측할 수 있다고 하였고 Proteinuria와 albuminuria가 있는 환자에서 Angiotensin converting enzyme inhibitor 혹은 angiotension receptor blocker 약물을 사용하더라도 뇌졸중의 위험을 줄이지 못한다고 하였다.⁸

최근에 발표된 43,256명의 당뇨가 있는 만성 콩팥 질환의 net work 메타 분석에서는 어떤 종류의 혈압약을 사용하더라도 사망률은 줄이지 못하였지만 만성 말기 신부전은 angiotensin-receptor blocker와 angiotensin-converting enzyme inhibitor 복합사용군이나 ARB 단독 사용군에서 의미 있게 낮게 발생하였고 기존의 연구결과와는 달리 급성 신장 손상이

나 고 칼륨 증이 통계학적으로 의미 있게 높게 발생되지는 않았다.⁹ 이전 Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) 연구에서는 ARB, ACE 복합군에서 이득이 없었는데 이는 만성 콩팥질환 환자들의 숫자가 적었고, 환자수는 적지만 명백한 diabetic nephropathy를 가진 환자에서는 복합치료가 효과가 있을 거라는 결과가 있었다. 앞서 언급하였듯이 혈압을 10 mm Hg 감소하면 여러 심혈관계 질환은 감소가 되지만 신부전이 있는 환자들은 혈압을 떨어뜨려도 변화가 없었다.⁴ 일반적으로 renin-angiotension-aldosterone 억제는 단백뇨 및 구조적인 손상을 줄이는 것으로 알려져 있지만 급성 신장 손상을 증가시키는데 이런 상반된 결과는 신부전은 단 하나의 질환으로 생기는 것이 아니라 혈압이 높거나 낮아도 생길수 있는 다른 병리학적 질환이기 때문이다. 또한 다른 underlying disease, 즉 주요 심혈관계 질환, 뇌졸중, 관상동맥질환의 유무와 상관없이 혈압강하의 효과가 있지만 신부전환자에서는 이런 혈압강하 효과는 없었다.

일반적으로 혈압약의 class와는 상관없이 혈압을 떨어뜨리는 것이 중요하지만 최근에 메타 분석에서는 뇌졸중 예방에는 다른 약물보다도 칼슘 길항제가, 신부전 예방에는 Angiotensin converting enzyme inhibitor가 효과가 있다고 보고하였다.

2. 당뇨

1) Risk factors for stroke in diabetic subjects.

Impaired glucose tolerance 환자의 약 80%는 궁극적으로 당뇨병으로 진행이 된다. 그러므로 IGT가 있는 환자들은 적극적인 당뇨 조절 및 life style modification이 필요하다.

고전적인 뇌졸중의 위험인자 즉 고혈압, 이상지질증, 심방세동, 허혈성 심질환등도 당뇨가 있는 환자에서는 흔하다. 그러나 이러한 위험인자들만으로는 당뇨병환자에서 뇌졸중의 발병빈도가 높은 것을 설명 할 수는 없다. 즉 당뇨병환자에서 이러한 위험인자를 교정한 후에도 뇌졸중의 발병 빈도는 약 2배정도로 여전히 높으므로 당뇨 그 자체가 뇌졸중의 독립적인 위험 인자로 작용을 하는 것이다. 대개 모든 뇌졸중 환자의 대상연령이 중년 혹은 노인인구에서 시행되었으며 주로 2형 당뇨병환자가 대부분 이었다. 그러나 35세에서 44세 사이의 젊은 환자를 대상으로 한 연구에서¹⁰는 76%의 환자가 1형 당뇨병에서 대상군에 따라 다르다. WHO Multinational Study of

Vascular Disease in Diabetes (WHO MSVDD) 연구에서는 1형당뇨환자나 2형당뇨환자에서 뇌졸중의 발병빈도는 유사하다고 하였다.¹¹ 또한 인슐린으로 치료를 받는 당뇨병환자중 30세 이전에 진단을 받은 경우는 일반 대상군보다도 뇌졸중으로 인한 사망률이 남자에서는 약 3.1, 여자에서는 약 4.4배 높다고 하였고 특히 20-39세 연령군이 뇌졸중으로 인한 사망률이 남자에서는 5배 여자에서는 7배 높은 걸로 보고하여¹² 젊은 연령군의 당뇨 환자들이 나이드는 환자들 보다고 주의를 요한다.

2) Intensive vs standard care

Action to control Cardiovascular risk in Diabetes Study Group (ACCORD) 연구는¹³ 제2형 당뇨병환자 10,251명을 대상으로 적극적 치료군(당화 혈색소 6.0% 이하)과 일반 치료군(당화혈색소 7.0-7.9%)에서 일차 종결점(nonfatal MI, nonfatal stroke, or death from CA cause)을 본 것인데 연구 시작 3.5년만에 적극적 치료군에서 사망률이 높아서 조기 중단되었다.

Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterex and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)는¹⁴ 11,140명의 2형 당뇨병환자에게 적극적 치료(당화 혈색소 6.5 이하)와 일반치료를 한 연구이다. 5년의 연구기간동안 평균 당화 혈색소는 적극적 치료군에서 6.5%, 일반치료군에서 7.3%였으며 적극적 치료군에서 주요 대혈관 및 소혈관 사건, 주요 소혈관 사건(주로 nephropathy)은 감소했지만 주요 대혈관사건, 심혈관계 사망 혹은 어떤 이유의 사망은 줄이지 못하였다.

Empagliflozin, Cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes (EMPA-REG OUTCOME) 연구는¹⁵ empagliflozin-inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2-을 기존의 당뇨약물에 추가로 사용한 군과 위약을 사용한 7,020명의 환자를 대상으로 한 연구이다. Empagliflozin을 사용한 군에서 일차종결점인 심혈관계 원인에 의한 사망, 심부전으로 인한 입원, 어떤 원인에 의한 사망이 감소하였다.

결 론

고혈압과 당뇨병은 뇌졸중의 발병원인 중 중요한 위험인자이지만 우리가 원하고자 하는 치료 목표에 도달하는 환자들은 많지 않다. 그리고 고혈압을 조절 잘 해서 정상 혈압이 되

더라도 정상 혈압인 환자들과 비교하여 약물 복용하는 개수에 비례하여 위험은 증가하기에 고혈압의 발병을 원천적으로 줄이려는 노력이 필요하다. 또한 당뇨는 대혈관 합병증뿐만 아니라 소혈관 합병증도 유발하며 다른 질환도 동반하기에 약물 조절뿐만 아니라 life style modification도 병행해야 한다.

References

1. Interstroke Investigator. Risk factors for ischemic stroke and intracranial hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study). *Lancet* 376:112-123.
2. Yuli Huang, Xiaoyan Cai, Yingying Li, Liang SU Prehypertension and the risk of stroke: A meta-analysis. *Neurology* 2014; 82:1153-1161.
3. Ettehad D, Connor AE, Simon GA, Thomas C Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;15:1225.
4. Hodgkinson J, Mant J, Martin U et al Relative effectiveness of clinical and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011:342.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC et al National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. JNC 7 report. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
6. James PA, Oparil S, Carter BC, Cushman WC et al 2014 Evidence based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee(JNC 8) *JAMA* 2013.
7. SPRINT research group. A randomized Trial of intensive versus Standard Blood-pressure Control *NEJM* 2015;373:2103-2116.
8. Sandmark DK, Messe SR, Zhang X, Roy J, MSS KN et al. CRIC study investigator. Proteinuria, but Not eGFR, predict stroke risk in chronic kidney disease. *Stroke* 2015;46:2075-2080.
9. Palmer SC, Novarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G Comparative Efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;385:2047-2056.
10. Stegmayr AR, ASplund K, Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995;38:1061-1068.
11. Folsom AF, Rasmussen ML, Chambless ME, et al, Prospective association of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) study Investigators. *Diabetes Care* 1999; 22:1077-1083.
12. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, et al Mortality from cerebrovascular disease in cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke* 2003;34:418-421.
13. The Action control Cardiovascular Risk Diabetes Study Group. Effects of Intensive glucose Lowering in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
14. ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood glucose

control and vascular outcomes in patients with type 2 Diabetes.
N Eng J Med 2008;358:2560-2572.

15. EMPA-REG OUTCOME investigators Empagliflozin, Cardio-

vascular Outcomes, and Mortality in type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2015;373:2117.