

대사증후군에서의 혈관 변화

Vascular Changes in Metabolic Syndrome

경북의대 · 채성철

복부비만, 고혈압, 이상지질혈증, 고혈당 등의 심혈관계 질환 위험인자들이 한 사람에게 함께 있는 경우가 흔하며 이런 사람들에서 당뇨병의 발생과 심혈관계 질환 위험이 높다는 것이 알려져 있다. 이 증후군을 대사증후군이라고 하며, 인슐린저항과 복부비만이 주된 기저 인자로 알려져 있지만 염증, 내피세포 기능이상, 자율신경계의 부조화 등의 여러 인자들도 관계한다.

대사증후군이라는 개념은 인슐린 저항의 발생과 이에 따른 대사 이상 및 혈관 변화, 그리고 궁극적으로 심혈관계 위험의 증가에 이르는 과정을 이해하는 데 도움을 주며, 대사증후군의 위험인자들을 개별적으로가 아닌 전체적인 관점에서 관리해야 할 필요성을 일깨워 준다.

14.1. 대사증후군의 정의와 임상적 의의

지난 수 년간 대사증후군의 병인, 임상적 의의에 대한 많은 논의에도 불구하고 통일된 개념이 아직 정리되지 못하여 대사증후군의 정의가 다양한 현실이다. 세계보건기구, 미국의 ATP-III, International Diabetes Federation (IDF) 등 여러 단체에서 진단기준을 발표하였으며 최근에는 인종에 따라 다른 기준을 사용하는 추세에 있다(표 1-3). 여러 임상연구들에서 이렇게 다양한 정의를 각각 사용하고 있기 때문에 여기에서 얻은 결과들을 비교 분석하는 것에 한계가 있다.

대사증후군의 임상적 의의는 이 증후군을 가진 경우에 당뇨병의 발생 위험과 심혈관계 위험이 높다는 것이다. 그러나 과연 대사증후군 환자가 각각의 요인들로 예측할 수 있는 정도보다 더 높은 심혈관계 질환의 위험을 가지는지에 대해서는 상반되는 보고가 있다.

14.2. 심혈관계 질환의 증가

여러 연구들에서 대사증후군을 가진 경우 비만이 없어도 당뇨병의 발병이 높고 임상증상이 없는 심혈관계 표적장기의 손상이 많고, 심혈관계 질환의 발생이 높았다. 대사증후군을 가진 고혈압 환자에서 좌심실비대의 빈도가 높고, 경동맥 내-중막 두께가 더 두껍고, ankle brachial index가 낮고, 대동맥의 맥파전도

속도가 높다고 보고하고 있다. 그리고 심혈관계 질환을 이미 가지고 있는 경우에도 대사증후군이 있으면 표적장기 손상의 정도가 더 심하다

대체적으로 대사증후군은 심혈관계 질환의 이환율과 사망률을 2~3배 증가시킨다(그림 1). 이렇게 위험이 증가되는 정도의 크기는 대사증후군에서 공존하고

표 1. 2005년 미국 AHA/NHLBI의 대사증후군 진단기준

위험요소	진단기준	
허리둘레*	남자	≥102cm (≥40in)
	여자	≥88cm (≥35in)
중성지방		≥150mg/dL or 약제사용
HDL-콜레스테롤	남자	<40mg/dL or 약제사용
	여자	<50mg/dL or 약제사용
혈압		수축기 ≥130 또는 이완기 ≥85mm Hg or 약제사용
공복 혈당		≥100mg/dL or 약제사용

3가지 이상을 가지고 있으면 대사증후군으로 진단 * 아시아계 미국인은 더 낮은 기준을 적용 (남자 ≥90 cm, 여자 ≥80 cm)

표 2. 2005년 International Diabetes Foundation의 진단기준

허리둘레 증가 (인종별 다른 기준 적용, 필수요건) + 아래 기준 중 2가지 이상 있을 때	
중성지방	≥1.7mmol/L (150mg/dL)*
HDL 콜레스테롤	남자 < 1.0mmol/L (40mg/dL)*
	여자 < 1.3mmol/L (50mg/dL)*
혈압	≥130 / ≥ 85mm Hg*
공복혈당	(≥5.6mmol/L [100mg/dL], or diabetes*

* 약제사용 포함

표 3. IDF의 대사증후군 진단기준에서 인종별 허리둘레 기준

Country/Ethnic group	Waist circumference	
Europides (in USA, the ATPIII values are likely to be used in clinical practice)	Male	≥94 cm
	Female	≥ 80 cm
South Asians	Male	≥90 cm
	Female	≥80 cm
Japanese	Male	≥85 cm
	Female	≥90 cm
East Mediterranean and Middle East population	Male	Use European
	Female	Cut-off values until more specific data are available

있는 각각의 위험인자들로 설명할 수 있다는 보고와 이들 위험인자만으로 설명되는 위험의 크기보다 더 크다는 보고가 모두 있어서 서로 상반되는 결과를 보이고 있다. 미국 당뇨병학회(American Diabetes Association)와 유럽당뇨병연구학회(European Ass-

ociation for the Study of Diabetes)에서는 여러 구성요소들로 진단하는 소위 “대사증후군”을 진정한 의미의 증후군으로 분류할 수 있을 것인지에 대해 여러 가지 이유를 들어 의문을 제기하고 있다.

그러나 대사증후군 환자들은 본인들이 가지고 있는 대사증후군의 각각의 구성 요소에 의한 심혈관계 질환의 증가는 물론이고, 이들이 가지고 있는 섬유소분해능의 감소, hypercoagulability, 산화 스트레스, 염증, 고인슐린혈증 등의 인자들이 심혈관계 질환의 위험을 더 증가시키는 데 기여할 가능성이 있다고 생각되며 이에 대해서 더 많은 연구가 필요할 것이다.

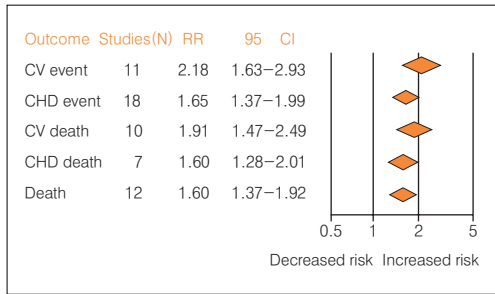


그림 1. 172,573명을 포함한 메타분석에서 대사증후군을 가진 경우의 심혈관계 사건들의 상대위험 및 신뢰구간.

14.3. 혈관손상의 기전

대사증후군에서 심혈관계 질환이 증가하는 기전은 아직 밝혀야 할 것들이 많이 있지만 인슐린 저항이 발생하고 또 여러 가지 염증매개물질들에 변화가 생겨서 동맥경화증이 발생하는 것으로 생각하고 있다(그림 2). 특히 과거에 단순히 지방의 축적 장소로 여겨졌던 지방세포(adipocyte)에서 여러 물질들이 생성되고 분비되어 동맥경화증의 발생에 관여하는 것으로 밝혀지고 있다(표 4). 즉 대사증후군에서 나타나는 지방세포의 기능 저하로 인한 유리지방산, TNF-alpha의 증가 및 adiponectin의 감소는 대사증후군의 특징인 인슐린 저항성의 증가와 무관하게 혈관 내피세포의 기능을 떨어뜨리고 동맥경화증을 유발할 수 있다. 그리고 유리지방산은 인슐린-매개로 인한 혈관확장을 억제하고 내피세포에서의 산화질

소(NO) 생성을 직접적으로 억제하며 지단백의 성상을 동맥경화증이 잘 생기는 형태(atherogenic lipoprotein profile)로 바꾸며, 이러한 atherogenic lipoprotein은 다시 혈관 내피세포의 기능을 떨어뜨린다.

14.3.1. 고인슐린혈증

대사증후군에서는 인슐린 저항이 생기고 이에 따라 혈중 인슐린치가 상승한다. 인슐린 저항이 있는 경우에 동맥경화증의 진행이 더 심하고, 심혈관계 질환에 의한 사망률이 증가한다. 이렇게 동맥경화증의 진행이 더 심한 것은 혈관에 미치는 인슐린의 작용이 정상적이지 못하기 때문으로 생각된다. 인슐린 저항의 유무와 상관없이 인슐린 자체가 심혈관계 질환의 위험을 증가시키

는지에 대해서는 서로 상반되는 보고들이 있어서 인슐린 자체가 심혈관계 질환의 위험을 증가시키는지 아니면 비만, 고혈압, 이상지질혈증 등의 동반된 다른 위험인자 때문에 심혈관계 질환의 위험이 증가하는지에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.

인슐린은 대사에 미치는 영향뿐만 아니라 혈관 내피세포에 직접적으로 영향을 미친다. 정상적인 상태에서 인슐린은 산화질소 생성을 자극하므로 강력한 혈관

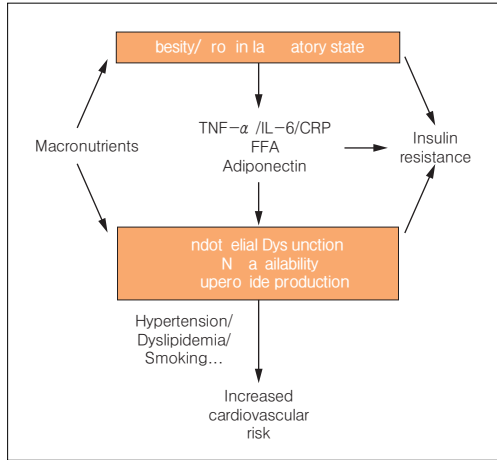


그림 2. Potential mechanism linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. TNF- α : tumor necrosis factor alpha, IL-6: interleukin-6, FFA: free fatty acids, CRP: C-reactive protein.

표 4. Adipocyte에서 분비되는 adipokines의 종류

Atherogenic	Antiatherogenic
CRP	
IL-6	
PAI-1	
Angiotensinogen	Adiponectin
Leptin	
Resistin	
MCP-1	
TNF- α	

확장 작용을 가지고 있다. 이렇게 혈관이 확장되면 골격근과 지방조직에 혈류가 증가하여 이들 조직에서 당의 섭취가 많아진다. 따라서 정상 상태에서 인슐린은 대체로 동맥경화증을 억제하는 방향으로 작용하는 것으로 여겨지고 있다. 그러나 비만 환자나 인슐린 저항이 있는 경우는 인슐린에 의한 산화질소 생성이 저해되기 때문에 인슐린에 의한 혈관 확장작용이 없어진다. 이러한 인슐린 저항은 혈관의 내피세포와 대사 표적장기(metabolic target tissue)들인 골격근세포와 지방조직에 모두 생기기 때문에 인슐린 저항이 증가하면 내피세포 기능저하에 의한 혈관확장의 감소와 당의 섭취 감소가 함께 발생한다.

14.3.2. TNF-alpha

TNF-alpha는 내피세포 의존성 혈관 확장을 억제한다. 동물실험에서 LDL-콜레스테롤이 침착하는 곳에 TNF-alpha의 발현이 증가되어 있고, 사람에서 관동맥사건의 재발 위험이 높은 환자에서 혈중 TNF-alpha가 증가하여 있는 것이 보고되었다. 그리고 혈관 내피세포에서 TNF-alpha는 NO synthase의 mRNA를 하향조정(down-regulation)하며, 분자수준에서 TNF-alpha는 NF-kB를 활성화하여 혈관벽에서 염증반응을 유발하고, 여러 가지 흡착분자(adhesion-molecule)의 발현을 증가시켜서 단핵구의 혈관 내피세포 흡착을 유도하며 궁극적으로는 동맥경화증을 유발한다.

14.3.3. Adiponectin의 감소

Adiponectin은 동맥경화증을 억제하는 작용을 가진다. Adiponectin은 혈관벽에서 단핵구가 내피세포에 붙는 것을 억제하고, 탐식세포가 거품세포(foam cell)로 변하는 것을 억제하며 평활근세포의 증식과 이주(migration)를 억제하는 작용이 있고, 탐식세포에서 사이토카인의 생성을 감소시키고 지방세포에서 TNF-alpha의 분비를 억제한다. 그리고 adiponectin은 산화질소의 생성을 증가시키고 angiogenesis를 증가시키는 작용도 있다.

혈중 adiponectin이 감소하여 있는 경우에 인슐린 저항과 제2형 당뇨병의 빈도가 높아지는 것은 잘 알려져 있다. 실제로 혈중 adiponectin이 낮은 경우에 일부 반대되는 연구결과도 있지만 관상동맥질환의 빈도가 높다는 연구결과들이 많

다. 이렇게 adipocyte의 기능저하 때 보이는 혈중 adiponectin의 감소는 대사증후군을 가진 경우에 심혈관계 질환의 위험이 증가하는 기전으로 제시되어 있다.

14.4. 맺음말

최근 대사증후군에 대한 관심이 더 커지고 있으나 대사증후군이 가지고 있는 당뇨병의 발병 위험을 예측하는 임상적 의의 외에 심혈관계 위험을 예측하는 능력에 대해서는 논란이 있다. 즉, 이들이 기존의 심혈관계 위험인자들로 예측할 수 있는 심혈관계 질환의 위험보다 더 큰 위험을 가지는지에 대해서 의문이 제기되어 있으며, 따라서 대사증후군이 진정한 의미의 “증후군”으로 분류될 수 있는지에 대한 논란이 있고 이에 대해 더 많은 연구가 필요하다. 그러나 분명한 것은 심혈관계 위험인자들이 함께 있는 경우가 많으므로 한 가지 위험인자를 발견하면 다른 것들을 찾아봐야 할 것이다. 그리고 이러한 위험인자들을 가지고 있으면 심혈관계 위험이 높으므로 이들 각각의 위험인자들을 목표로 하여 생활습관을 개선하도록 하여야 하고 필요하면 약물을 사용하여 심혈관계 위험을 줄여야 할 것이다.

참고문헌

1. WHO. WHO consultation, definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus – Geneva. World Health Organisation; 1999.
2. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 1999;16:442–3.
3. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 2001;285:2486–97.
4. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25–26 August 2002, Washington, DC. Diabetes Care 2003;26:933–9.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. Lancet 2005;366:1059–62.

6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–52.
7. Wassink AMJ, Olijhoek JK, Visseren FLJ. The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. *Eur J Clin Invest* 2007;37:8–17.
8. Ritchie SA, Connell JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:319–26.
9. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289–304.
10. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403–14.