

당뇨병에서의 혈관보호 전략

Vascular Protection in Diabetic Management

연세의대 • 박종숙/임세중

19.1. 서론

당뇨병은 미세혈관합병증과 대혈관합병증을 유발하여, 이환율을 높이고 기대 수명을 30% 감소시킨다. 미세혈관질환과 다르게, 대혈관의 동맥경화증은 당뇨병보다 선행할 수 있다. 이는 당뇨병의 합병증이라기보다는, 병존하는 상태임을 시사한다. 게다가, 심혈관 질환의 과거력이 없는 당뇨병 환자는 심혈관 질환의 과거력이 있는 비당뇨병 환자와 비슷한 심근경색의 위험률을 보이므로, 당뇨병과 심혈관 질환은 종종 같은 것으로 간주된다. 이는 제2형 당뇨병과 심혈관 질환은 공통된 유전적, 환경적 내력을 공유하며, 일단의 위험 요소들에 의해 발병된다는 ‘common soil’ 가설을 형성한다. 인슐린 저항성은 일단의 위험요소들의 토대를 이루며, 전형적인 위험인자들의 합이 대사장애로 정의된다는 이론이다.

이를 지지하는 연구인 Steno-2 trial은 당뇨병 환자에서 복합적인 위험인자에 대해 공격적으로 개입하고 치료한다면 추후 심혈관 질환을 감소시킬 수 있다는 것을 증명하였다. 이 장에서는 심혈관 질환의 위험인자에 대한 경구용 당뇨병 약제들의 효과와 당뇨병 환자에 있어서 심혈관 질환을 예방하는 이들의 역할에 대해 논의하고자 한다.

19.2. 동맥경화의 병인론

동맥경화 과정의 초기 이상 중 하나는 내피세포의 장애다. 손상된 내피세포는 부착분자를 발현하여, 혈관벽 내로 저밀도지단백콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)과 함께 염증 세포들이 이동하여 결합하게 한다. 이후 혈관벽 내에서 강력한 동맥경화유발인자인 산화 LDL (oxidized LDL, ox-LDL)로 전환되며, 이동해 온 단핵구가 이를 섭취하면 거품세포(foam cell)로 변하게 된다. 당뇨병 환자에서는 반응성 산소종(reactive oxygen species, ROS)이 과다하게 생성되고 항산화계의 제거능에 결함이 있기 때문에 ox-LDL의 생성이 증가된다. 이로 인한 거품세포들의 축적은 지방층(fatty streak) 형성을 유도하며, 이는 동맥경화의 가장 초기에 나타나는 이상 소견으로, 심지어 소아에서도 관찰된다. 혈관벽 내에서 염증성 과정이 강화되면 지방층이 확장되어

얇은 막(cap)으로 덮인 지방핵(Lipid core)을 형성하며, 이는 콜라겐의 형성으로 안정화되고 강화된다. 그러나 cytokines과 macrophage-derived matrix metalloproteinases (MMPs)는 이 콜라겐을 분해하여 막을 약화시켜서, 파열되기 쉽게 할 수 있다. 일단 판(plaque)이 파열되면, 응고성 지방핵(procoagulant lipid core)과 혈액이 접촉하여 혈전이 생성된다. 국소적인 혈관의 염증과 더불어, 동맥경화는 전신적인 염증성 반응과도 연관되어 있다. Interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP), 보체인자의 혈중농도는 동맥경화에서 증가하며, CRP는 혈전생성의 좋은 예측인자가 된다.

혈전으로 인한 합병증에서도 염증은 중요한 역할을 한다. 염증성 세포에서 유도되는 cytokines (inflammatory cell-derived cytokines)는 섬유성 막 주변의 콜라겐을 분해하여 파열되기 쉽게 만든다. 게다가 cytokines은 응고성 단백질(procoagulant protein)는 자극하고, 내피세포에 의해 섬유소를 용해하는 단백질의 생산을 억제하여, 혈전이 생성되고 혈관이 수축하기 쉬운 환경을 만든다.

19.2.1. 전형적인 심혈관 위험인자들

1) 인슐린 저항성

일반적인 인구집단에서 인슐린 저항성의 발생률은 알려져 있지 않다. ATP III의 새로운 정의를 적용한 Third National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES III)에 따르면, 미국 성인의 약 1/4이 대사증후군으로 추정된다. Stern에 의해 제안된 “Common soil hypothesis”에 따르면, 인슐린 저항성 증후군은 유전적 인자와 환경적 인자 모두 영향받는다. 임신기간 및 출산 직후에 영양 상태가 불량하여 출생시 저체중이 되거나 출생 후 1년간 체중 증가가 낮은 경우 인슐린 저항성 증후군, 당뇨병과 동맥경화 질환의 위험도가 증가한다. 고인슐린혈증에 의해 보상된 인슐린 저항성은 심혈관 질환 발생의 독립적인 위험인자로 생각된다. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)의 위약 자료에 대한 Post hoc analysis와 Air Force/Texas Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)에서 대사증후군 환자는 비대사증후군 환자에 비해

중대한 관상동맥 질환에 걸릴 위험성이 각각 1.5배, 1.4배 높았다.

인슐린 저항성은 심혈관 질환의 위험 인자 중에서도 중요한 요소로서, 대사증후군 발생의 핵심이다. 제2형 당뇨병 환자의 대다수에서 인슐린 작용에 대한 조직의 민감도가 감소하여 인슐린 저항성이 나타난다. 제2형 당뇨병 환자의 친척 중 대다수는 인슐린 민감도가 떨어져 있어, 인슐린 저항성에는 유전적 소인이 있을 것으로 추정된다. 인슐린 저항성은 불량한 지방 분포상(lipid profile) 혈전이 생성되기 쉬운 환경, 심혈관 질환 발생의 위험을 증가시키는 소인들과 함께 동맥경화를 일으키는 변화와 관련이 있다.

게다가 고혈당은 내피세포의 기능부전과 산화 스트레스에 기여한다. 그러나 제2형 당뇨병 환자에서 당화혈색소를 낮춰도 심혈관 질환의 위험은 조금밖에 낮아지지 않았으며, 다른 위험 인자들에 대한 강조없이 고혈당만을 치료한다면 심혈관 질환의 위험성 감소에는 미미한 효과밖에 없다. 그럼에도 불구하고 당 조절을 호전시키는 것은 미세혈관 질환을 호전시키고, 장기적으로 심혈관 질환의 위험을 감소시키는 데 중요한 요소이다.

2) 고지혈증

수많은 연구에서 고지혈증이 심혈관 질환의 위험 인자임을 증명했다. 당뇨병 환자들은 중성지방(triglyceride, TG) 증가와 고밀도지단백콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)의 감소가 특징적인, 동맥경화를 유발하기 쉬운 지방 분포를 보인다. 당뇨병 환자에 있어서 LDL-C는 정상 인구집단에 비해 큰 차이를 보이지는 않지만, 작고 밀도가 높은 atherogenic LDL-C 입자의 비율은 더 높다. 여러 연구에서 고지혈증을 치료하면 당뇨병 여부에 상관없이 심혈관 질환의 위험성이 감소했다. 낮은 HDL-C는 심혈관 질환의 독립적인 위험 인자라고 역학적 자료에서 명확히 보이지만, HDL-C를 교정하는 것이 추후 심혈관 질환 발생에 어떤 영향을 미칠 것인지에 대한 연구결과는 부족하다.

3) 고혈압

고혈압은 당뇨병 환자에서 흔하며, 심혈관 질환 발생의 중요한 위험 인자이다. 심혈관 질환의 위험성을 줄이기 위해, 다수의 위험 인자를 가진 환자에서 혈압은

철저히 조절되어야 한다. 고혈압은 당뇨병 환자에서 비당뇨병 환자에 비해 약 2 배 더 흔하다. 고혈압은 당뇨병 환자에서 상당한 수의 사망과 관련되어 있으며, 당뇨병 환자의 10%는 고혈압과 관련된 질병으로 사망한다. 당뇨병과 연관된 심혈관 합병증의 최대 75%가 고혈압과 연관되어 있으며, 당뇨병 환자에 있어 매우 특이하고 비전형적인 특징을 보인다. 많은 당뇨병 환자들이 정상적인 야간 혈압 감소를 보이지 않으며, 이는 자율신경실조 또는 용적-압력 상태에 대한 신장-신경의 감지 능력의 이상을 반영한다.

당뇨병 환자에서의 고혈압은 주로 염분(sodium)과 수액의 정체(Fluid retention), 말초혈관 저항의 증가가 특징적이다. 고립성 수축기 고혈압은 당뇨병 환자에서 흔하며 비교적 젊은 나이에서도 나타날 수 있다. 자율신경병증이 있는 당뇨병 환자에게서 기립성 저혈압을 동반한 고혈압은 흔히 관찰된다. 따라서 매번 병원을 방문할 때마다 기립시 혈압을 측정해야 한다. 이러한 환자군에서는 기립성 저혈압이 증가하기 때문에 알파차단제(alpha-adrenergic blocking agents)는 2차 치료제로 고려해야 하며, 모든 혈압약의 용량을 더욱 조심스럽게 점진적으로 증량하여야 한다.

4) 미세알부민뇨(microalbuminuria)

당뇨병 환자들에서 초기 신장 질환을 발견하기 위해, 미세알부민뇨 선별 검사가 시행된다. 또한 미세알부민뇨는 당뇨병의 여부와 상관없이 심혈관 질환 위험성의 증가와 관련된다. 이는 미세알부민뇨가 내피세포장애의 간접적인 표지자이며, 전반적인 혈관손상을 나타내기 때문이다.

19.2.2. 비전형적인 심혈관 위험인자들

1) 염증(inflammation)

염증은 동맥경화성 혈관변화를 유발하고 진행하는데 중심적인 역할을 한다. 1993년에 비만한 쥐에서 TNF- α 의 발현이 증가되어 있고 수용성 TNF- α 수용체의 투약이 인슐린 저항성을 개선시킨다는 것이 증명되면서, 인슐린 저항성과 염증 간의 연관성이 제시되었다. 실험 결과, 비만한 사람들의 지방 조직에서

TNF- α 의 발현이 증가하고 혈중 단백질 농도가 증가했으며, 이는 체중을 줄이면 감소하였다. 인슐린 저항성이 있으면 다른 염증성 인자(IL-6, IL-18, CRP 및 접착분자(adhesion molecules))들의 혈중 농도가 증가하였고, 이는 전신적인 염증 상태와 관련된다. 당뇨병은 MMP 수치의 증가와도 관련되어, 혈전 생성의 시작 단계인 plaque의 파열을 용이하게 한다. 게다가 인슐린 저항성은 산화 스트레스의 증가와 연관되어, ox-LDL과 죽상판의 형성을 유발한다.

불과 10년 전에, 지방세포에서 유래한, 식욕을 조절하는 포만 인자인 leptin과 조직의 인슐린 감수성을 조절하는 adiponectin의 존재가 확인되었다. 이러한 호르몬들의 작용으로 염증, 인슐린 저항성 및 동맥경화 작용이 연결된다. 인슐린 저항성에서 증가되는 Leptin은 혈관벽에서 산화 스트레스와 염증을 증대시켜 동맥경화에서 직접적인 역할을 수행하며, 지방 세포에서 생산되는 IL-6의 자극에 의해 전신적인 염증반응을 유도한다. 최근의 연구 결과 leptin 수치와 체질량 지수(BMI), 허리와 엉덩이 둘레의 비율(waist hip ratio), 혈압과 CRP를 포함하는 여러 위험 인자들은 높은 상관관계를 보였다.

이와 반대로, 인슐린 저항성에서 감소하는 adiponectin은 접착분자를 감소시키고, 거품세포의 형성과 혈관 평활근세포의 이동을 억제한다. 동맥경화성 혈관 질환에서는 심근경색 위험성은 leptin 수치와 양의 상관관계를 가지고, adiponectin 수치와는 음의 상관관계를 가진다.

2) 과응고(hypercoagulation)와 저섬유소용해(hypofibrinolysis)

Plaque의 파열은 혈관벽 내층의 균열을 야기하여, 조직 인자(tissue factor)를 가진 세포와 혈장이 접촉하여, 손상된 부위에 혈소판이 들러붙게 된다. 활성화된 혈소판과 응고 인자의 상호작용은 응고과정(coagulation cascade)을 활성화시켜, 섬유소 응괴(fibrin clot)를 형성하게 된다. 혈전 용해는 plasminogen 으로부터 plasmin이 형성되어 일어나게 되고, 이는 plasminogen activator (tPA)에 의해 촉진되고, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)에 의해 억제된다. 혈전생성에 대한 방어기전은 protein C, tissue factor pathway inhibitor 및 thrombomodulin을 포함하는 항응고 인자를 통해 이루어진다.

비만과 인슐린 저항성은 혈소판 활성화의 증가와 연관되어 있고, 혈전이 잘 생기

는 환경을 제공한다. 당뇨병과 인슐린 저항성도 혈전이 잘 생기는 환경을 조성하는, 수많은 응고 인자의 혈중농도와 활성도를 조절한다. 또한, 당뇨병은 직접적으로 혈전 구조에 영향을 미치며, 혈전 인자들(clotting factors)의 당화(glycation) 증가로 혈전이 용해되지 않도록 하여, 더욱 심각한 심혈관 질환을 유발하는 것으로 보인다.

3) 혈관 내피세포장애와 산화 스트레스

혈관 내피세포의 기능적이고 해부학적인 이상은 종종 당뇨병과 연관되어 있다. 고혈당은 내피세포의 산화질소(nitric oxide, NO) 생성장애를 초래하고, 내피세포의 protein kinase C에 의해 혈관 수축을 유발하는 prostaglandins, end-othelin, glycated proteins, 내피세포 접착분자와 혈소판, 혈관 성장인자들의 생성을 증가시킨다(표 1).

이러한 변화들은 혈관 운동 강도(vasomotor tone)와 혈관 투과성, 생성 및 재형성을 증가시킨다. 또한, 고혈당은 내피세포의 기질 생성을 증가시켜, 기저막을 두껍게 하는 데 기여한다. 당뇨병 환자에서 tissue angiotensin II의 증가는 심혈관 조직에서 산소기(oxygen radical) 생성을 증가시키고 NO의 반감기를 감소시켜, 심혈관계와 신장의 지단백과 다른 단백질의 산화를 촉진한다. 그러므로,

표 1. 당뇨병과 연관된 혈관 내피세포의 변화

1	Von Willebrand factor의 혈중 농도 증가
2	Endothelin-1의 발현, 합성 및 혈중 농도의 증가
3	Prostacyclin 방출의 소실
4	NO 파괴의 증가와 NO에 대한 반응 감소
5	섬유소용해능의 결함
6	내피세포의 응고능(procoagulant activity)의 증가
7	내피세포 표면의 thrombomodulin 증가
8	당화 섬유소에 대한 plamin 분해의 장애
9	최종 당화산물(advanced glycosylation end products, AGE) 수치의 증가
10	과산화 음이온(superoxide anion) 생성의 증가
11	혈관 투과성의 증가
12	혈관 반응성의 장애

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors 또는 angiotension II blockers (ARBs)와 같은, tissue angiotension II 수치를 감소시키는 치료는 심혈관의 산화 스트레스가 과도하게 증가되어 있는 당뇨병 환자에서 이러한 과정을 저지할 것이다.

19.3. 비약리적 중재(Nonpharmacological interventions)

19.3.1. 체중 감소

과체중, 인슐린 저항성이 있는 사람에서 체중 감소는 최우선적으로 시행되어야 한다. 체중 감소는 인슐린 감수성을 호전시키고, 혈압을 낮추고, HDL-C를 증가시키고, TG를 감소시키며, 인슐린 저항성 증후군이 당뇨병으로 진행되는 것을 막아준다.

인슐린 감수성은 환자가 섭취하는 칼로리를 제한하기 시작한 후 며칠 내로, 심지어 눈에 띄는 체중 감소가 나타나기 전부터 호전되기 시작한다. 체중 감소를 위해서는 탄수화물과 지방의 칼로리 분포보다 총 섭취 칼로리가 더 중요하다.

19.3.2. 운동

규칙적인 운동은 골격근에서 인슐린의 작용을 향진시켜 인슐린 감수성을 10%에서 40%까지 증가시키며, HDL-C를 높이고 혈압을 낮춘다. 현재, 일주일에 최

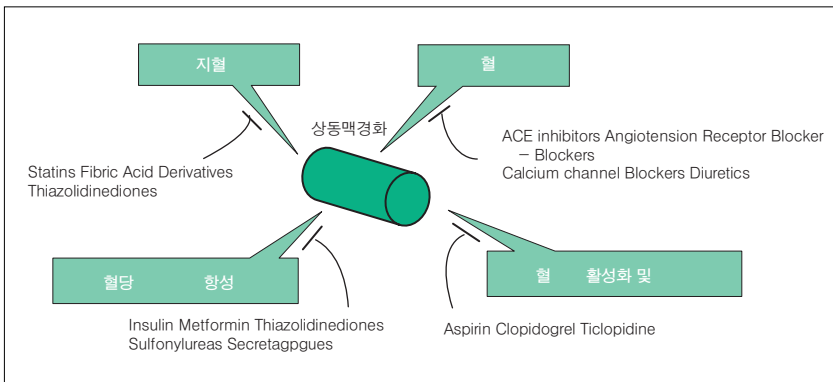


그림 1. 당뇨병에서 항동맥경화 치료.

소한 3~4일간 30분 정도의 적당한 걷기, 조깅, 수영, 자전거와 같은 유산소운동이 권장된다. 운동 강도는 최대 예상 심박수의 70%에 이를 때까지 증가시켜야 한다.

19.3.3. 식이조절

많은 연구들에서 저지방/고섬유식이 인슐린 감수성을 향상시켰다. 인슐린 저항성이 있는 모든 환자는 복합 탄수화물과 식이섬유가 풍부하며, 포화지방이 적고 콜레스테롤 양이 적은(300mg/d) 식사를 하도록 권고되어야 하며, 식단은 불포화지방산이 포함되어야 한다.

19.4. 약물 치료

고혈압, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증 및 탄수화물대사와 인슐린 감수성의 교란과 함께, 많은 심혈관 질환의 위험 인자들이 당뇨병 환자에서의 심혈관 질환 악화에 기여한다. 예를 들어 statin과 항고혈압 치료와 같이, 이러한 위험 인자들을 관리하면 당뇨병 환자에서 심혈관 질환의 발생을 확실히 줄어드는 것을 볼 수 있다. 당뇨병 환자에서 심혈관 질환은 고혈당, 고혈압, 고지혈증 및 인슐린 저항성과 더불어 여러 요인에 연관된다(그림 1).

19.4.1. 고혈당과 인슐린 저항성

당뇨병의 주요한 소견인 고혈당은 혈관의 기능과 지질 대사에 부정적인 영향을 끼친다. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)는 고혈당의 집중 치료가 신증 및 망막증과 같은 미세혈관 합병증의 위험을 줄인다는 것을 보여주었다. 그러나 이 연구에서 엄격한 혈당 관리는 동맥경화, 관상동맥 질환 및 말초혈관 질환과 같은 대혈관의 종말점(end point)을 의미있게 줄이지는 않았다. UKPDS는 또한 metformin으로 개선된 인슐린 저항성이 대혈관 질환의 발생을 줄인다는 것을 보여주었다. 인슐린 저항성의 정도는 직접적으로 급성 심근경색, 뇌졸중과 말초혈관 질환율의 감소와 연관되어 있다. UKPDS는 혈당의 조절이 대혈관 합병증의 정도에 영향을 미칠 수 있다는 것을 최초로 증명했

표 2. Thiazolidinediones의 강력한 항동맥경화 효과

효과	효과의 방향
평활근의 자극성	↓
내피세포의 기능부전	↓
혈관 평활근의 산화질소(nitric oxide)	↑
혈소판의 반응성	↓
Plasminogen activator inhibitor-1	↓
섬유소원(Fibrinogen)	↓
IL-6, TNF-alpha, C-reactive protein	↓
고밀도지단백콜레스테롤(HDL cholesterol)*	↑
중성지방(Triglycerides)*	↓
순환하는 유리지방산(circulating free fatty acids)	↓
저밀도지단백 입자 크기(LDL particle size)	↑

HDL: 고밀도지단백, IL: interleukin, LDL: 저밀도지단백, TNF: tumor necrosis factor. ↑: 증가, ↓: 감소.
 * 모든 thiazolidinedione에서 일관된 효과는 아니다.

다. 최신의 당뇨병 치료법, 특히 인슐린 감수성에 영향을 미치는 약제로 biguanides과 thiazolidinediones (TZD)이 있다.

Metformin은 biguanides 종류 중 유일하게 사용이 가능한 약제이다. 이 약제는 간의 당 생성을 감소시키고 말초의 당 활용도를 향상시킨다. 또한 공복혈당과 인슐린 수치를 낮추고, 지질구조를 개선시키며, 체중을 약간 감소시킨다.

TZD 계열에서는 인슐린 저항성 개선제로 알려진 약제인, rosiglitazone, pioglitazone이 사용가능하다. 그들은 유전자의 전사를 조절하는 핵 수용체인 PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ)에 결합한다. TZD은 지방세포의 분화를 촉진하고, 혈중 유리지방산(free fatty acid) 수치를 감소시키며 인슐린 감수성과 말초의 당 활용도를 증가시켜, 골격근에서 인슐린 저항성을 감소시킨다. 순환하는 인슐린 수치는 TZD의 사용으로 감소되어 인슐린 저항성의 감소를 나타낸다.

TZD은 adiponectin과 인슐린 저항성을 향상시키는 데 관여하는 adipocyte-derived protein의 생산을 증가시킨다. 인슐린 저항성에 대한 효과와 더불어, 혈압 감소, 내피세포 기능의 향상, 혈관의 염증 감소, 혈관 평활근 증식의 억제, 산화에 더욱 저항적인 LDL phenotype의 개선과 같은 효과도 발휘한다. 인슐린

저항성을 가진 당뇨병 진단계의 초기 약물 치료로 TZD를 사용하는 것을 지지하는 임상적인 자료는 충분하지 않다(표 2).

Sulfonylureas, α -glucosidase inhibitors, nonsulfonyl urea secretagogues와 같은 당뇨병 약제들은 인슐린 감수성에 그 어떠한 직접적인 효과도 갖지 않는다. 그러나 고혈당을 개선시켜서 미세혈관 합병증을 줄이는 데 도움이 된다. 최근에 α -glucosidase inhibitors는 내당능장애가 명백한 당뇨병으로 진행되는 것을 예방한다는 것이 증명되었고, 이는 대혈관 합병증 발생을 50% 감소시켜 준다.

19.4.2. 고혈압

혈압약은 당뇨병 환자에서 심혈관 합병증을 예방한다. UKPDS에서 혈압을 철저히 관리하여 144/82mmHg로 조절한 경우, 154/87mmHg로 조절한 것에 비해 대혈관 질환(심근경색, 급사, 뇌졸중, 말초혈관 질환)의 위험률이 34% 감소하였다.

Hypertension Optimal Treatment (HOT) study를 보면, 당뇨병 환자에서 이완기 혈압 80mmHg를 목표로 조절한 집단은 90mmHg로 조절한 집단에 비해 증대한 심혈관 질환의 발생이 51% 감소했다. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study에서 ACE inhibitor 치료로 혈압이 감소하면 심근경색, 뇌졸중, 심혈관 질환 모두에 의한 사망 위험이 위약에 비해 25% 감소하고, 심혈관 질환으로 인한 사망 위험은 37% 감소했다. 27개의 무작위 실험을 메타분석해 보면, 다른 종류의 혈압약들이 심혈관 질환의 위험을 비슷한 수준으로 감소시켰고, 이는 당뇨병 유무와 상관없이 비슷한 결과를 나타냈다. 그러나 목표 혈압을 더 낮추면, 당뇨병 환자에서 비당뇨병 환자들보다 증대한 심혈관 질환의 발생이 더욱 현격히 감소했다.

체중감소나 운동과 같은 비약물적 치료에도 불구하고 혈압이 130/80보다 높은 경우, 약물치료가 고려되어야 한다. 선호되는 약제의 종류는 ACE inhibitors, ARBs이다. 당뇨병 환자의 고혈압 치료에서 ACE inhibitor 또는 ARBs를 기본으로 하여 calcium channel blockers를 추가하는 것은 좋은 전략이나, 초기 치료로는 ACE inhibitors나 ARBs가 더욱 효과적이다. 종종 혈압 조절의 목표에 도달하기 위해 낮은 용량의 이노제를 병합해야 한다.

당뇨병 유무와 상관없이 β -blockers는 심근경색 이후 우선적으로 선택되는 약제이다. β -blocker는 항고혈압약제의 병합요법에 유용하며, 혈관을 확장시키지 않기 때문에 기립성 저혈압을 동반한 당뇨병 환자의 치료에 좋다. 그러나 당과 지질 대사에 부정적인 영향을 미치고, calcium antagonist와 함께 사용하면 서맥과 심차단(heart block)을 유발할 수 있다.

당뇨병 환자의 고혈압 치료에서 α -blocker도 병합요법에 유용하다. α -blocker는 당과 지질대사에 대한 부작용이 없다. 그러나 이 약들은 기립성 저혈압을 증가시키고 고위험군에서 심부전의 발생을 증가시키는 경향이 있으므로, 반드시 조심스럽게 투약되어야 한다.

19.4.3. 고지혈증

당뇨병 환자에서는 전형적으로 HDL-C의 혈중 농도가 감소하고 TG가 증가한다. 비록 LDL-C이 거의 정상이거나 약간 증가된 경우라 할지라도, 제2형 당뇨병에서는 전형적으로 작고, 밀도가 높은 LDL-C 입자들이 특히 산화되기 쉬우므로 염증을 유발할 것으로 생각된다. TG가 풍부한 지단백은 nuclear factor- κ B, 염증성 cytokines의 발현을 매개하는 전사 인자를 활성화시킨다. 제2형 당뇨병 환자의 최대 60%에서 미세혈관과 대혈관 합병증의 발생을 가속화시키는 고혈압이 동반되어 있다. 심지어 혈압이 약간 증가만 되어도 당뇨병 합병증의 위험이 증가된다. Multiple Risk Factors Intervention Trial (MRFIT) 결과, 고위험군에 속하는 35~57세의 남자 환자에서 심혈관 질환으로 인한 사망률은, 당뇨병 환자에서 비당뇨병 환자에 비해 2~4배까지 증가했다. 혈당 조절이 잘 되지 않으면 유리지방산 증가 및 이로 인한 간의 VLDL 생산 증가로 지질 이상이 악화된다. 혈당 조절을 엄격히 하면 혈중 유리지방산이 감소하고 간의 VLDL 생성이 감소한다. 만약 생활습관을 개선하고 혈당 조절을 엄격히 하여도 지질 이상이 교정되지 않는다면, 약물 치료를 시작하여야 한다. 사용가능한 약제로는 HMG CoA reductase inhibitors/statins, bile acid binding resins(LDL-C 증가에 주로 작용), fibric acid derivatives(TG 증가에 주로 작용), niacin(증가된 콜레스테롤과 TG 모두에 작용)이 있다.

다수의 임상연구들은, statin을 사용한 적극적인 고콜레스테롤 치료가 중대한

관상동맥 질환의 발생을 예방하고, 심혈관 질환 환자의 동맥경화 병변을 호전시킬 수 있다는 것을 보여주었다. Statin은 또한 산화 스트레스를 감소시켜 내피세포 기능을 향상시킨다. 예를 들면 Heart Protection Study (HPS)는 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibitors (statins) 치료가 당뇨병 환자에서, 심지어 관상동맥 질환이나 고콜레스테롤혈증이 없는 환자에서도, 심근경색과 뇌졸중을 줄인다는 강력한 증거를 제공한다. 고위험군인 당뇨병 환자에서 위약과 대조하여 진행된 일차 예방연구인 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)에서 statin 치료는 관상동맥 질환의 발생(그림 2), 관상동맥 중재술, 또는 뇌졸중의 위험을 37% 감소시켰다. 무작위, 전향적, 위약 대조, 이중맹검으로 이루어진 고지혈증 약물 치료의 임상연구들을 대규모 메타분석한 결과, 당뇨병 환자에서 중대한 관상동맥 질환 발생의 위험을 위약과 비교할 때 일차 예방연구에서는 21%, 이차 예방연구에서는 21% 감소시켰다. 비당뇨병 환자에서도 각각 23%, 25%의 위험률이 감소한 것으로 보아, 당뇨병 유무와 상관없이 고지혈증약물 치료가 동등한 효과가 있다는 것을 알 수 있다. 그러나 당뇨병 환자는 비당뇨병 환자에 비해 심혈관 질환의 위험도가 높기 때문에, 치료를 받고 있더라도 여전히 높은 위험도를 보인다.

Fenofibrate, gemfibrozil와 같은 fibric acid derivatives는 주로 TG 수치

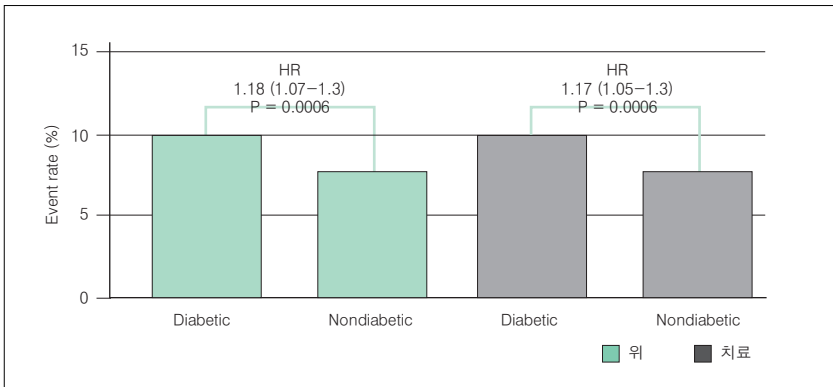


그림 2. 일차 예방연구에서 중대한 관상동맥 질환의 발생률(평균 추적관찰 기간 4.5년). 괄호 안은 95% 신뢰구간(CIs)에서 위험비(hazard ratio, HRs)를 표시한 것임. 당뇨병 환자에서 고지혈증 치료를 통해 위험을 비교적 낮춰줌에도 불구하고(당뇨병 환자에서 21%[95% CI, 11%~30%; P=0.0001], 비당뇨병 환자에서 23%[95% CI, 12%~33%; P=0.0001]), 당뇨병 환자에서 비당뇨병 환자에 비해 심혈관 질환의 발생률은 여전히 높았다.

를 줄이는 데 작용한다. 그들은 핵수용체인 PRAR- α 의 활성화를 매개하여 작용한다. 그들은 지방 수치를 낮추는 것과는 상관없이, 항염증 작용을 통해 항동맥경화 작용을 한다. 이는 proinflammatory cytokines을 통해 내피 세포의 활성화를 감소시키고, 혈관평활근 세포의 이동과 증식을 억제하는 것을 포함한다.

Niacin은 고지혈증 약제의 3번째 범주에 해당하며, 주로 총 콜레스테롤과 TG를 낮추고, HDL-C를 올리는 데 작용한다. 그러나 혈당을 상승시키고 인슐린 저항성을 증가시킬 수 있다.

19.4.4. 항혈소판 치료

제2형 당뇨병은 특징적인 혈전 유발성, 항섬유소용해성 이상(prothrombotic and antifibrinolytic abnormalities)이 있으므로, 특정 금기가 없는 환자에서 아스피린은 관상동맥 질환의 일차 예방을 위해 조기에 사용해야 한다.

19.5. 다른 심혈관 질환의 위험 인자 개선

금연, 적응증이 되는 환자에서의 혈중 homocystein 수치 측정 및 homocystein 증가시 folic acid 치료를 포함한다.

19.6. 인슐린 저항성 증후군, 당뇨병 환자에서 치료의 목표

인슐린 저항성 증후군, 당뇨병 환자에서 치료의 목표 LDL은 100mg/dL, 심혈관 질환을 동반한 고위험 환자에서 70mg/dL 이하로 낮춰야 한다. TG는 150mg/dL 이하로 낮춰야 한다. 총 콜레스테롤은 200mg/dL 이하로 낮추고, 혈압은 130/80mmg, 공복혈당은 80~120mg/dL, 당화혈색소는 7% 이하로 낮추고, 금연, 일주일 3~4번의 30분간 유산소 운동이 권장되어야 한다.

19.7. 결론

당뇨병은 관상동맥, 뇌혈관, 말초혈관의 동맥경화와 그 결과물인 심근경색과

뇌졸중의 위험을 현격히 증가시킨다. 대사증후군은 제2형 당뇨병의 전신이다.

인슐린 저항성과 과인슐린혈증은 대사증후군의 기전에서 중심적인 역할을 하며, 인슐린 저항성은 혈당과 관계없이 심혈관 질환의 위험을 증가시킨다. 미국에서 대사증후군 발생률이 높고 이는 심혈관 질환의 위험성과 연관되어 있으므로, 대사증후군 환자를 인지하기 위한 새로운 치료적 접근이 연구되어야 할 것이다.

생활습관의 개선을 포함하여, 대사증후군과 연관된 대사 이상의 적절한 치료를 조기에 정립하는 것은, 대사증후군이 당뇨병으로 진행하고 동맥경화증이 진행되는 것을 예방하기 위해 필요하다.

참고문헌

1. Venkatapuram S, Shannon RP. Managing Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *Am J Ther* 2006;13:64-71.
2. Kintsher U, Unger T. Vascular protection in diabetes: a pharmacological view of angiotensin II type 1 receptor blockers. *Acta Diabetol* 2005;42:S26-S32.
3. Sobel BE. Optimizing cardiovascular outcomes in diabetes mellitus. *Am J Med* 2007;120:S3-S11.
4. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. *JAMA* 2002;287: 2570-81.