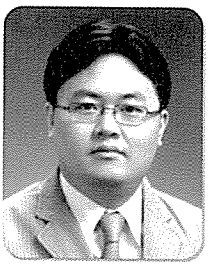
당뇨병환자에게 나타나는 지질대사 이상
(이상지혈증)



조선대학병원 내분비내과
김 상 용 교수

20세 이상의 성인은 매 5년마다 적어도 1회 이상 혈장 총콜레스테롤 농도측정이 필요하다. 또한 각종 검진 또는 진찰을 위해 의료기관을 처음 방문하는 모든 환자에 대해서 총콜레스테롤 측정은 필수적이다.

우리 몸에는 지질(지방)이 크게 세 가지 형태로 존재하는데 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL)과 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL), 그리고 중성지방으로 분류 된다.
일반적으로 저밀도 콜레스테롤은 혈관벽을 비정상적으로 두껍게 하여 관상동맥질환(협심증, 심근경색증)이나 뇌졸중(중풍)을 초래하는 동맥경화증의 중요한 원인이 되므로 '나쁜 콜레스테롤'이라고 하고, 이에 비해 고밀도 콜레스테롤은 관상동백질환이나 뇌졸중의 발병을 예방하는 효과가 있어 '좋은 콜레스테롤' 이라고 한다.

최근의 생활습관 변화와 서구화된 식습관으로 이상지혈증 환자가 증가하면서 심혈관계 질환이 주요 사망원인으로 되었다. 이상지혈증이란 고중성지방혈증이나 고콜레스테롤혈증 같은 고지혈증뿐만 아니라 고밀도지단백 콜레스테롤의 저하와 저밀도지단백 콜레스테롤의 변화 등을 포함해 제 2형 당뇨병과 대사 증후군에서 관찰되는 인슐린 저항성이 증가된 환자에서 주로 관찰된다. 이상지혈증의 원인은 크게 두 가지로 분류될 수 있으며, 지질대사에 관계된 유전자의 결함으로 인한 일차적인 원인과 다른 여러 질환에 의한 원인으로 구분 될 수 있는데, 당뇨병에서의 이상지혈증은 이차적인 원인에 의한 것에 포함된다.

이상지혈증의 올바른 조절, 심혈관계 질환 감소

죽상동맥경화증은 지질, 염증세포 및 결체조직이 동맥내벽에 쌓임으로써 중간크기 이상의 동맥 내벽이 두꺼워지는 현상으로 관상동맥이 특히 영향을 받기 쉽고 협심증이나 심근경색증으로 발전해 사망원인의 중요한 원인으로 작용하고 있다. 죽상동맥경화증은 내당능장애, 이상지혈증, 고혈압, 복부 비만 등의 집합체인 대사증후군 및 제 2형 당뇨병과 밀접하게 연관되어 있다. 심혈관계 질환은 제 2형 당뇨병환자에게 이환률과 사망률의 가장 중요한 원인으로, 제 2형 당뇨병환자의

경우 당뇨병이 없는 사람들에 비해 심근 경색이나 중풍이 생길 가능성이 2~4배가량 높으며, 또한 심근 경색이나 중풍이 있었던 당뇨병환자의 단기간 그리고 장기간의 예후는 비당뇨병환자보다 나쁘다. 이러한 점은 당뇨병과 같은 고위험 환자들에서 관상동맥질환의 예방이 반드시 필요하다는 것을 의미한다. 관상동맥 질환의 위험은 혈당조절 장애가 경미한 경우에도 증가하는데, 이는 혈당 증가이외의 다른 인자가 죽상경화증의 진행에 중요하다는 것을 의미한다.

즉 당뇨병으로 인한 고혈당의 문제이외에도 동반될 수 있는 위험인자인 고혈압, 이상지혈증, 흡연 등을 잘 조절하는 것이 심혈관계 질환을 감소시키는 데 중요하다는 것이다. 최근 발표된 연구결과를 통해 제 2형 당뇨병환자에서 고혈당 못지않게 동반된 고혈압을 잘 조절하는 것이 대혈관 합병증을 줄이는데 중요하다는 점을 알게 되었다. 또한 저밀도 지단백 콜레스테롤을 감소시킬 경우 관상동맥 질환을 유의하게 감소시킨다는 사실은 당뇨병의 주요 사망 및 질병 이환의 원인이 되는 심혈관계 질환을 예방하는데 있어 이상지혈증의 관리가 매우 중요한 부분일 것을 시사하고 있다. 이에 제 2형 당뇨병에서 이상지혈증의 특징 및 치료에 대하여 살펴보고자 한다.

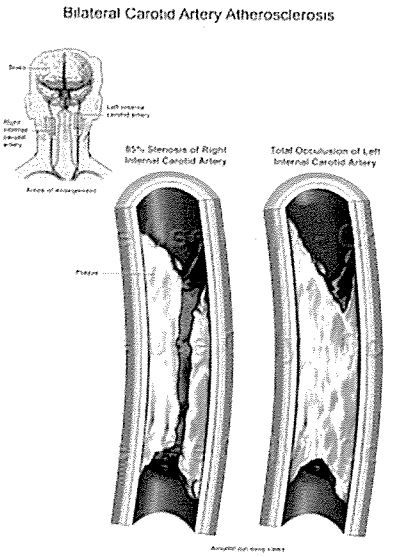
당뇨병환자에서 지질대사 이상의 원인

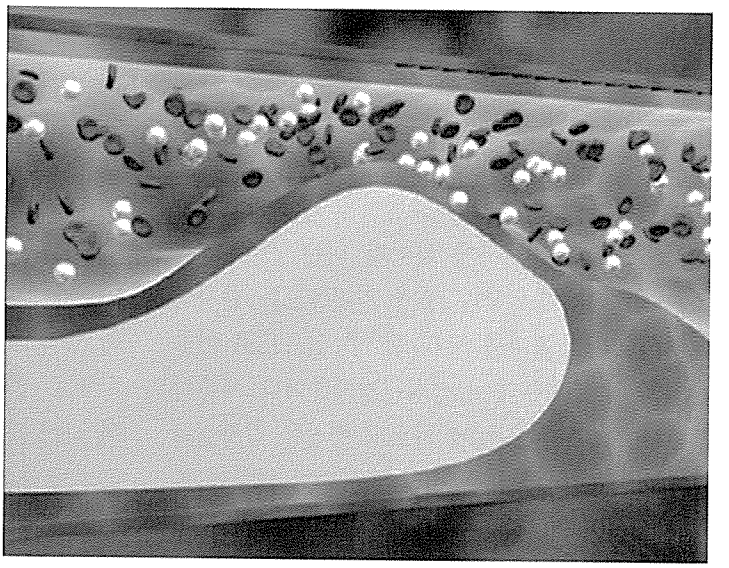
제 2형 당뇨병에서 관찰되는 이상지혈증의 흔한 형태는 중성지방의 상승, 작고 치밀한 저밀도 지단백(LDL)의 상승과 고밀도 지단백 콜레스테롤의 감소이다. 제 2형 당뇨병에서 저밀도 지단백 콜레스테롤의 혈중농도는 비당뇨병환자와 큰 차이가 없다. 그러나 제 2형 당뇨병환자에서 저밀도 콜레스테롤은 대부분이 작고 밀도가 높은 분자로 되어 있어 저밀도 콜레스테롤의 농도가 심각하게 증가하지 않아도 죽상경화증과 같은 혈관질환을 초래할 수 있다.

인슐린저항성으로 인한 중성지방 증가

제 2형 당뇨병과 대사증후군에서의 이상지혈증 발생 기전은 복잡한데 제 2형 당뇨병이 왜 발병하는가에 대한 설명 중 인슐린저항성이란 개념이 있다. 인슐린저항성이란 인슐린이 작용하는 곳에서 그 작용을 방해하는 성질을 말하는 것이다. 정상인에서는 인슐린이 지방산을 지방조직에 저장시키며 혈류 속으로 분해되어 나오는 것을 억제하는 작용이 있지만 제 2형 당뇨병에서는 인슐린저항성으로 인해 이러한 인슐린의 작용이 방해를 받게 된다. 그 결과 필요이상의 지방산이 지방조직 바깥으로 방출되게 되고 지방산이 비정상적으로 증가하게 되는 것이다. 특히 비만이 있다든지 식사 섭취량이 운동량보다 더 많은 경우는 이러한 작용이 현저하게 된다. 이렇게 증가된 지방산이 간으로 이동하게 되어 필요이상의 중성지방을 만들어 우리 몸의 혈류 속으로 내보내게 되면 그 결과로 고중성지방혈증이 초래되게 되는 것이다.

제 1형 당뇨병의 경우도 비슷한데 인슐린이 절대적으로 부족하므로 지방조직에서 지방산이 떨어져 나오려는 작용을 억제하는 데는 역부족이다. 그 결과 지방조직에서 지방산의 유출이 증가하게 되어 혈중에 고지혈증이 초래되는 것이다. 정리하면 인슐린저항성 혹은 인슐린 결핍으로 인하여 지방 조직에서 지방산이 많이 유출되어 간으로 이동되고 그 결과, 간에서 중성지방의 생산이 증가되기 때문에 혈액속의 중성지방이 증가되는 것이다.





혈관 내 작고 노란덩어리, 즉 콜레스테롤이 쌓이면 혈관이 딱딱해지고 좁아져 동맥경화증을 일으킨다

이상지혈증의 증상과 진단

이상지혈증은 증상이 없는 경우가 대부분이지만 협심증, 간헐성 파행 또는 일과성 허혈발작 같은 혈관기능부전 증상이나 급성 췌장염의 병발을 암시하는 갑작스런 복통 등에 대한 병력을 조사해야한다. 과거력에서 이상지혈증의 기간을 파악하기 위해 혈중 지질치를 측정해 본 경험이 있었는지와 심근경색증, 갑상선기능이상, 통풍이나 신질환의 병력유무를 조사하여야 한다. 또한 관상동맥우회로이식술, 혈관확장술, 담낭절제술 등 수술여부도 알아야 한다.

가족력 또한 매우 중요한데, 특히 친척 중에서 관상동맥질환의 병발 및 사망연령을 알아야 하고 이상지혈증과 고혈압, 당뇨병, 통풍과 같은 위험인자에 대한 가족력도 조사되어야 한다. 사회력으로 직업, 결혼, 자녀의 나이 및 성, 이상지혈증에 대한 검사를 받은 경험 여부, 술과 당분 섭취를 포함한 식이습관, 흡연, 운동량 및 약물 복용 등에 관해 조사해 한다.

피부, 건, 눈 등도 검사

증가된 혈장지질농도는 피부, 건, 눈, 간, 비장 같은 조직의 탐식구 및 망상내피세포에 축적된다. 황색종이나 황색판이 피부나 건에 나타나므로 전신적인 검사를 해야 한다. 손바닥을 검사하여 수장선을 찾고, 발진성 황색종을 찾기 위해 팔꿈치, 무릎, 엉덩이를 조사하고 건황색종을 찾기 위해 손발등, 아킬레스건을 관찰해야 한다. 이상지혈증을 갖고 있는 사람의 대부분은 임상증상이 없다. 따라서 치료가 필요한 환자를 조기에 찾아내기 위해서는 이상지혈증에 대한 선별검사가 필수적이다.

5년마다 콜레스테롤 검사해야

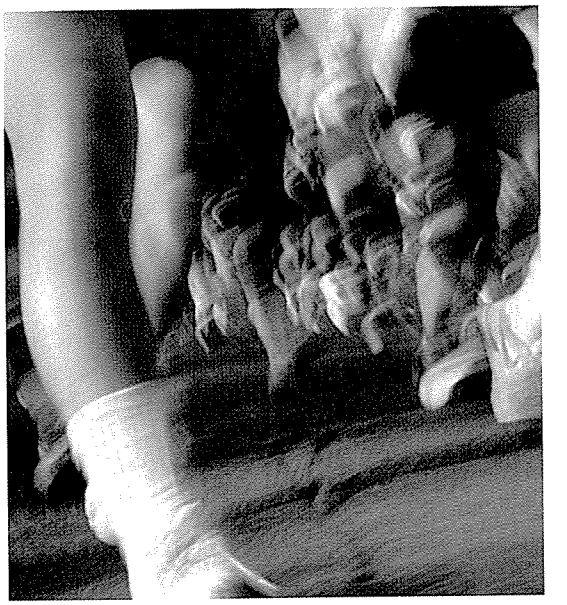
20세 이상의 성인은 매 5년마다 적어도 1회 이상 혈장 총콜레스테롤 농도측정이 필요하다. 또한 각종 검진 또는 진찰을 위해 의료기관을 처음 방문하는 모든 환자에 대해서 총콜레스테롤 측정은 필수적이다. 정확한 측정시설이 있는 경우는 HDL콜레스테롤 측정을 동시에 시행해야

한다. 총콜레스테롤과 HDL콜레스테롤 측정은 공복이 아닌 상태에서도 측정할 수 있으나 가능한 공복상태에서 중성지방과 같이 측정하도록 한다. 혈중 지질농도의 측정은 적어도 2회에 걸쳐 반복 시행하여서 치료방침을 정하도록하고 측정 결과가 현저하게 차이가 나는 경우는 세 번째 측정이 필요하다. 혈장 지질농도는 환자의 상태에 따라 결과를 달리 할 수 있으므로 이를 고려하여야 하는데 급성심근경색증이나 체중감소 시는 검사치가 낮게 나오고 임신은 검사결과를 높일 수 있다. 또한 생물학적 변화 때문에 콜레스테롤이 증가됐을 때에는 반드시 재검 확인을 하여야 한다. 개인별 하루 중 변화는 총콜레스테롤 및 HDL콜레스테롤은 약 4~12%이고, 중성지방은 13~14%이다. 또한 혈청지질은 여름보다 겨울에 더 높은 경향을 보인다. 그리고 분석방법에 따라 결과의 차이가 보일 수 있다. 특히 혈장 중성지방농도 해석 시 주의할 점은 중성지방농도가 1000mg/dL 이상 시는 지질대사 장애가 두 가지 이상 있음을 의미할 수 있으며 또한 짧은 시간동안 측정농도가 변화할 수 있다는 것을 알아야 한다. 이런 변화는 중성지방농도가 500mg/dL 이상일 때는 중성지방이 풍부한 입자를 청소할 지단백분해효소 매개기전이 포화되어 나타나고 이 농도 이상에서는 식이 요인에 따라 변동한다. 이정도의 중성지방 농도에서는 고지방식사를 하면 매우 증가하나 식사시 지방제한을 하면 농도는 매우 감소한다.

바람직한 지질농도 유지

당뇨병환자에서 이상지혈증의 치료목표는 바람직한 지질농도를 유지하는 것이다. 우리나라의 정확한 통계수치가 없어 단정하기 어렵지만 미국당뇨병학회(ADA)의 권고를 보면 당뇨인의 경우 저밀도 콜레스테롤을 100mg/dl 미만으로 유지해야 한다고 권고한다. 고밀도 콜레스테롤은 40mg/dl 이하가 되면 관상동맥 질환의 위험이 두 배로 증가하므로 남자의 경우 최소한 40mg/dl 이상을 유지해야 하며 여자는 50mg/dl 이상으로 이보다 더 높아야 한다. 중성지방은 150mg/dl 이하를 유지하는 것이 좋은 것으로 되어 있다. 미국당뇨병학회(ADA)는 이상지혈증의 치료로 먼저 임상영양요법과 운동을 권고하였다. 체중감소와 운동증가는 중성지방을 줄이고 고밀도 콜레스테롤 농도를 높이며 저밀도 콜레스테롤 농도를 어느 정도 감소시킨다. 과체중인 당뇨병환자에서는 임상영양요법과 운동요법을 시행해야 하며 식사계획에서 포화지방의 분포를 낮추어야 한다.

이전에 관상동맥질환이 없었던 당뇨병환자에서 약물치료 시작을 위한 미국당뇨병학회의 권고는 1)저밀도 콜레스테롤 수치가 130mg/dl 이상일 때 시작하며 2)저밀도 콜레스테롤의 목표수치는



규칙적인 유산소 운동은 나쁜 콜레스테롤을 저해시키고 좋은 콜레스테롤을 상승시킨다

100mg/dL 이하이다. 이러한 권고는 당뇨병환자에서 관상동맥 심질환의 높은 발생율 뿐만 아니라 관상동맥 심질환을 가지게 된 경우 높은 사망률이 생기는 것에 기초한 것이다.

혈당조절

당뇨병환자에서는 이상지혈증의 치료에서도 혈당조절이 최우선이다. 특히 제 1형 당뇨병에게 생긴 이상지혈증은 혈당조절을 잘 하면 대개 없어지므로 혈당조절이 우선시된다. 제 2형 당뇨병에서는 완벽한 혈당조절이 어렵게 때문이기도 하지만 설혹 혈당이 잘 조절되었음에도 불구하고 이상지혈증이 없어지지 않는 경우도 상당히 있어서 다른 추가조치가 필요하다.

생활양식의 변화

당뇨병환자가 과체중이거나 비만인 경우 체중감량이 무엇보다도 중요하다. 과체중과 비만은 중성지방을 증가시키는 매우 중요한 요인들로 체중조절은 혈당을 낮추고 이상지혈증을 개선시키기에 반드시 시행해야 할 치료법이다. 정기적인 운동은 혈당을 낮추고 이상지혈증을 개선시킨다. 특히 규칙적인 유산소 운동은 저밀도 콜레스테롤을 저하시키고 고밀도 콜레스테롤을 상승시키는데 다른 치료방법으로 기대할 수 없는 고밀도 콜레스테롤을 상승시키는 좋은 효과가 있다. 음주(알코올 섭취)는 중성지방을 증가시키므로 중성지방이 증가되어 있는 경우 알코올 섭취는 가능한 금해야 한다.

이상지혈증의 약물치료

체중 감량과 운동량의 증가는 중성지방의 감소와 HDL콜레스테롤의 증가 및 LDL콜레스테롤의 감소를 가져오므로, 비만한 환자들에서 식사 및 운동 요법, 체중 조절에 대한 교육과 실천이 강조된다. 식사요법과 운동요법은 약물요법에 앞서 시행되어야 하며 약물요법 중에도 같이 병행되어야 한다. 그러나 최대한의 비약물요법에 의한 LDL콜레스테롤의 감소는 15~25mg/dl 정도로 알려져 있어서, 25mg/dl 이상의 LDL콜레스테롤 감소가 필요한 경우에는 비약물요법과 함께 다음과 같은 약물치료를 고려해야 할 것이다.

▶스타틴

콜레스테롤 생합성에 관여하는 주 효소를 억제하는 스타틴 계열의 약물은 저밀도 콜레스테롤의 효과적인 감소를 가져온다. 스타틴의 사용은 25~36%의 저밀도 콜레스테롤 감소와 23~37%의 심혈관질환 위험도 감소를 가져온다.

▶피브린산 유도체

피브린산유도체는 지질대사에 중요한 유전자 발현을 조절함으로서 콜레스테롤 대사를 증가시키고 간의 초저밀도 콜레스테롤의 분비를 감소시키며 고밀도 콜레스테롤의 증가와 지방산의 산화 증가를 가져온다.

▶니코틴산(나이아신)

고밀도 콜레스테롤을 높이는 효과가 가장 좋은 약제이며, 중성지방의 감소와 저밀도 콜레스테롤의 크기의 증가를 가져오나 혈당조절에 지장을 줄 수 있으므로 당뇨병환자에서 사용시 주의가 필요하다. 최근의 연구에서 적절량의 니코틴산은 제 2형 당뇨병환자에서 안전하고 효과적인 것으로 보고되었으며, 스타틴과 니코틴산의 병합요법은 대사증후군의 이상지혈증 치료에서 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

▶티아졸리딘디온

혈당조절을 통하여 지질치를 개선시키는 효과 외에 티아졸리딘디온은 저밀도콜레스테롤과 고밀도콜레스테롤을 증가시키고 작고 치밀한 저밀도 콜레스테롤 수치를 저하시키며 산화를 억제시킨다.

▶병합요법

대사증후군에서 나타나는 이상지혈증의 치료에서 저밀도 콜레스테롤의 저하, 고밀도 콜레스테롤의 증가와 같은 목표 달성을 위해서는 작용기전이 다른 여러 지질강하제의 병용치료가 유용할 수 있다.

스타틴과 피브린산 유도체의 병용치료는 효과적인 저밀도 콜레스테롤의 감소와 함께 비고밀도 콜레스테롤(non-HDL)의 감소, 고밀도 콜레스테롤의 증가를 가져왔다.

또 스타틴과 나이아신의 병용 치료로 34%의 저밀도 콜레스테롤 저하와 23%의 고밀도 콜레스테롤 증가를 가져왔으며, 이러한 변화는 관상동맥협착의 감소 및 심혈관질환 위험성의 현저한 감소와 동반되었다.

콜레스테롤의 적극적인 조절 중요

당뇨병에서의 이상지혈증은 중성지방 증가, 고밀도 콜레스테롤의 감소, 작고 밀도가 높은 저밀도 콜레스테롤의 증가와 같은 특징적인 소견을 나타내며, 이러한 변화들은 죽상경화증의 위험성을 증가시키고, 심혈관질환의 중요한 위험요인으로 작용한다. 따라서 이에 대한 이해와 적극적인 조절은 당뇨병의 치료와 심혈관질환의 예방을 위해 강조되어져야 한다. 저밀도 콜레스테롤 농도는 이상지혈증 치료의 일차적인 지표로 사용되며, 스타틴 계열의 약물투여로 저밀도 콜레스테롤을 저하시켰을 때 심혈관계 합병증의 위험성이 유의하게 감소되었다. 최근에는 더욱 적극적인 저밀도 콜레스테롤 조절과 함께 고밀도 콜레스테롤 및 비고밀도 콜레스테롤(non-HDL)의 중요성이 부각되고 있다. 이에 따라 스타틴 사용 외에도 피브린산유도체, 니코틴산, 티아졸리딘디온, 이지티마이브 등의 제제를 이용한 치료 및 병합요법의 유용성이 제시되었다. 생활양식 개선 치료와 함께 이러한 약제들의 적절한 이용은 대사증후군에서 심혈관질환의 예방에 기여할 것이다.

당뇨병환자에서 지단백 농도에 따른 위험도 범위

위험도	저밀도 콜레스테롤(LDL)	고밀도 콜레스테롤(HDL)	중성지방
높음	>130mg/dl	<40mg/dl	>400mg/dl
중간	100~129mg/dl	40~59mg/dl	150~399mg/dl
낮음	>100mg/dl	>60mg/dl	<150mg/dl

※여성에서는 고밀도콜레스테롤 수치가 10mg/dl 증가해야 한다

당뇨병환자에서 저밀도 콜레스테롤 농도에 따른 치료 결정

		임상영양요법		약물요법	
		시작수치	LDL목표	시작수치	LDL목표
관상동맥질환, 말초혈관질환, 심장혈관질환	유	≥100	<100	≧100	<100
	무	≥100	<100	≧130	<100