

심장과 혈관

Cardiovascular Update

당뇨병과 심혈관질환



Introduction

당뇨병과 혈관생리



Topic 1

심혈관보호 측면에서 적절한 당뇨병 치료는?

Topic 2

당뇨병과 고혈압



Topic 3

당뇨병과 관상동맥질환

Topic 4

당뇨병과 심부전

Topic 5

당뇨족

Topic 6

당뇨병과 말초혈관질환

단일 요법 보다 더 강력한 지속적인 혈압 조절을 위한 새로운 선택^{1,2}



트윈스타®는

심혈관 보호 효과에 대한 적응증을 획득한 유일한 ARB 제제인 텔미사르탄³과 강력한 혈압 강하 효과가 입증된 CCB 제제인 아모디핀 병용제제(Fixed-Dose Combination)로 ARB, CCB 단일요법에 비해 더 강력한 혈압 강하 효과를 보여줍니다.¹

- 강력한 24시간 혈압 조절 효과를 나타냈습니다.²
- 트윈스타의 주성분인 텔미사르탄은 심혈관 질환 위험 감소 효과가 입증된 유일한 ARB제제입니다.³
- 아모디핀 단독요법보다 낮은 Peripheral Edema 발생율을 보였습니다.¹

TWYNSTA®
TELMISARTAN + AMLODIPINE



References

1. Journal of Clinical Hypertension (Greenwich) 2009; 11:1-7
2. Blood Press Monit 2010;15:205-212 3. Provided by KFDA (<http://ezdrug.kfda.go.kr>)

- 편집위원장

정남식	연세대학교 의과대학
-----	------------

- 편집위원 (가나다 순)

노영무	세종병원 심장내과
박성하	연세대학교 의과대학
손대원	서울대학교 의과대학
유규형	한림대학교 의과대학
윤호중	가톨릭대학교 의과대학
이해영	서울대학교 의과대학
임세중	연세대학교 의과대학
한주용	성균관대학교 의과대학

심장과 혈관

Cardiovascular Update

심장과 혈관은

새로운 임상지식, 증례를 통한 해설, 새로운 치료지침, 그리고 독자들이 원하는 분야의 임상적 주제를 다루어 개원의나 전공의의 교육에 도움을 주고자 발간되는 최신 의학정보지입니다.

심장과 혈관은

매호 주요 심혈관질환을 주제로 그에 따른 세부 토픽을 국내 전문의가 직접 집필하고 10명의 심장 전문의로 구성된 편집위원회의 감수를 거쳐 발행됩니다. 따라서 “심장과 혈관”은 심혈관질환에 대한 최신 지식의 정기적 전달로 지속적 의학교육 (Continuing Medical Education)과 정보 교류에 이바지하여 심혈관질환의 진료와 처치에 향상을 기하고자 합니다.

본지와 관련하여 기타 문의사항이나 건의사항이 있으시면 발행사인 엠엠케이 커뮤니케이션즈(주)로 연락하여 주시기 바랍니다.

발행사: 엠엠케이커뮤니케이션즈(주)

대표: 이영화

편집: 양관재, 유신애 / 디자인: 안우리, 주은주

발행일: 2015년 3월 30일

서울시 강남구 논현로 523 노바빌딩 3층

전화: 02-2007-5400 / 팩스: 02-3452-5984

e-mail : inquiry@mmk.co.kr / http://www.mmk.co.kr



“당뇨병과 심혈관질환에 대해 살펴보았습니다”

권 두 언

2014년의 마지막 달에 심장과 혈관 72호를 준비했던 것이 얼마 전 같은데, 어느덧 심장과 혈관 73호를 통해서 독자 여러분을 만날 시기가 되었습니다. 심장과 혈관 73호와 함께 따뜻한 봄을 누리시기를 바랍니다.

당뇨병 환자에서 심혈관 합병증은 가장 큰 사망 요인으로 알려져 있으며, 심혈관 합병증의 발생 빈도도 비당뇨병 환자의 두 배 이상에 이르는 것으로 알려져 있습니다.

이에 이번 호에서는 당뇨병 환자에서의 심혈관질환에 대해 살펴보았습니다.

당뇨병 환자의 혈당 조절을 위해서 사용되는 당뇨병 약제들의 심혈관계 안전성에 대한 논란은 현재까지도 지속되고 있습니다. 이에 출시 및 개발되고 있는 다양한 당뇨병 약제의 심혈관질환 위험성에 대해서 정리했습니다.

또한 당뇨병과 밀접한 관계가 있다고 알려진 고혈압, 관상동맥질환, 심부전, 말초혈관질환 등의 심혈관질환과의 관계와 예방, 치료에 대해서도 살펴보았습니다.

당뇨병 환자의 말초혈관 이상은 당뇨병성 족부궤양의 원인 중 하나입니다. 적절한 치료가 이뤄지지 않으면 절단까지 이를 수 있는 당뇨병 환자의 족부궤양의 원인에서 치료에 대한 내용도 준비했습니다.

이번 호에서 살펴본 당뇨병과 심혈관질환에 대한 내용이 선생님의 실제 임상 진료에 많은 도움이 될 수 있기를 바랍니다.

편집위원장 정 남 식



Contents

Introduction. 당뇨병과 혈관생리	8
이해영 / 서울의대 순환기내과	
Topic 1. 심혈관보호 측면에서 적절한 당뇨병 치료는?	11
강은석 / 연세의대 내분비내과	
Topic 2. 당뇨병과 고혈압	17
임상현 / 가톨릭의대 순환기내과	
Topic 3. 당뇨병과 관상동맥질환	24
한주용 / 서울의대 순환기내과	
Topic 4. 당뇨병과 심부전	30
윤종찬 / 연세의대 심장내과	
Topic 5. 당뇨병족	36
최우진 / 연세의대 정형외과	
Topic 6. 당뇨병과 말초혈관질환	40
고영국 / 연세의대 심장내과	
Body Remodeling. 통증을 없애는 신체 리모델링: 어깨 통증	
설준희 / 세브란스병원 세브란스체크업 신체리모델링 센터	



Introduction. 당뇨병과 혈관생리

이 해 영 | 서울의대 순환기내과

당뇨병 환자에서 심혈관 합병증은 가장 큰 사망 요인으로 알려져 있다. 뿐만 아니라 당뇨병 환자에서 심혈관 합병증의 발생 빈도는 비당뇨병 환자의 두 배 이상에 이르러 당뇨병은 ‘심혈관질환 기왕력’에 준하는 심혈관 합병증의 위험인자로 인정되고 있다.

당뇨병 환자의 동맥경화증은 비당뇨병 환자보다 더 이른 나이에 발생하고 더 심한 병변의 형태로 나타난다. 이러한 혈관 합병증의 발생에 산화 스트레스가 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있으며, 레닌-안지오텐신계(renin-angiotensin system, RAS)의 활성화도 주요 병태 생리로 거론된다.

여기서는 당뇨병 환자에서 산화 스트레스, RAS 활성화의 기전에 대해 살펴보고자 한다.

산화 스트레스

산화 스트레스는 안정 상태에서 산화라디칼의 생성이 증가되어 있는 상태로 정의하며, 이는 유리라디칼 생성이 증가하거나 항산화 방어 기전이 저하된 경우에 발생한다. 많은 연구에서 당뇨병 환자에서 유리라디칼에 의한 세포 손상 표지자가 증가되고, 항산화 방어 기전이 감소되어 있다는 것을 보여주고 있다. 고혈당은 포도당 자가산화(glucose autoxidation), 최종 당화 산물(advanced glycation end products, AGEs)의 생성과 폴리올 경로(polyol pathway)의 활성화 등 여러 가지 기전을 통해 산화 스트레스를 유발한다.

1. 포도당 자가산화

세포내 고혈당에 의해 증가된 포도당 대사는 ATP를 생성하기 위한 전자 전달사슬(electron transport chain)에 이용되는 NADH (nicotinamide adenine dinucleotide)와 FAD (flavin adenosine dinucleotide)의 과다 생성을 야기한다. NADH가 과다할 때 미토콘드리아 내부의 양성자 차이(proton gradient)가 증가되고, 전자가 산소로 전달되어 superoxide 음이온을 생성한다. 미토콘드리아에 의해 생성된 superoxide 음이온은 DAG (diacylglycerol) 합성의 증가와 PKC (protein kinase C) 활성화를 야기한다. PKC가 활성화되면 표적 단백질에 인산화(phosphorylation)가 유발되어 세포 성장, 혈관수축, 혈관 투과성 증가, 호르몬과 성장인자 수용체 변환, 기저막 생성 등의 변화를 일으켜 당뇨병의 혈관 합병증의 발생에 기여할 것으로 생각된다. 특히 Xia 등은 고혈당에 의해 PKC가 활성화되면 세포질 내에 있는 cPLA2 (cytosolic phospholipase A2)가 활성화되고, 결과적으로 arachidonic acid와 PGE2를 증가시키고, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 를 억제시킨다고 하였다. 이러한 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 의 억제는 당뇨병에서 나타나는 혈관세포 및 신경 세포 이상과 연관될 것으로 생각된다.

2. 최종 당화 산물의 축적

최종 당화 산물 형성은 단백질의 유리 아미노기와 다른 분자에 환원당의 케톤 혹은 알데히드기가 비효소적 공유 결합을 함으로써 시작된다. 최종 당화 산물은 세포외기질과 순환 지단

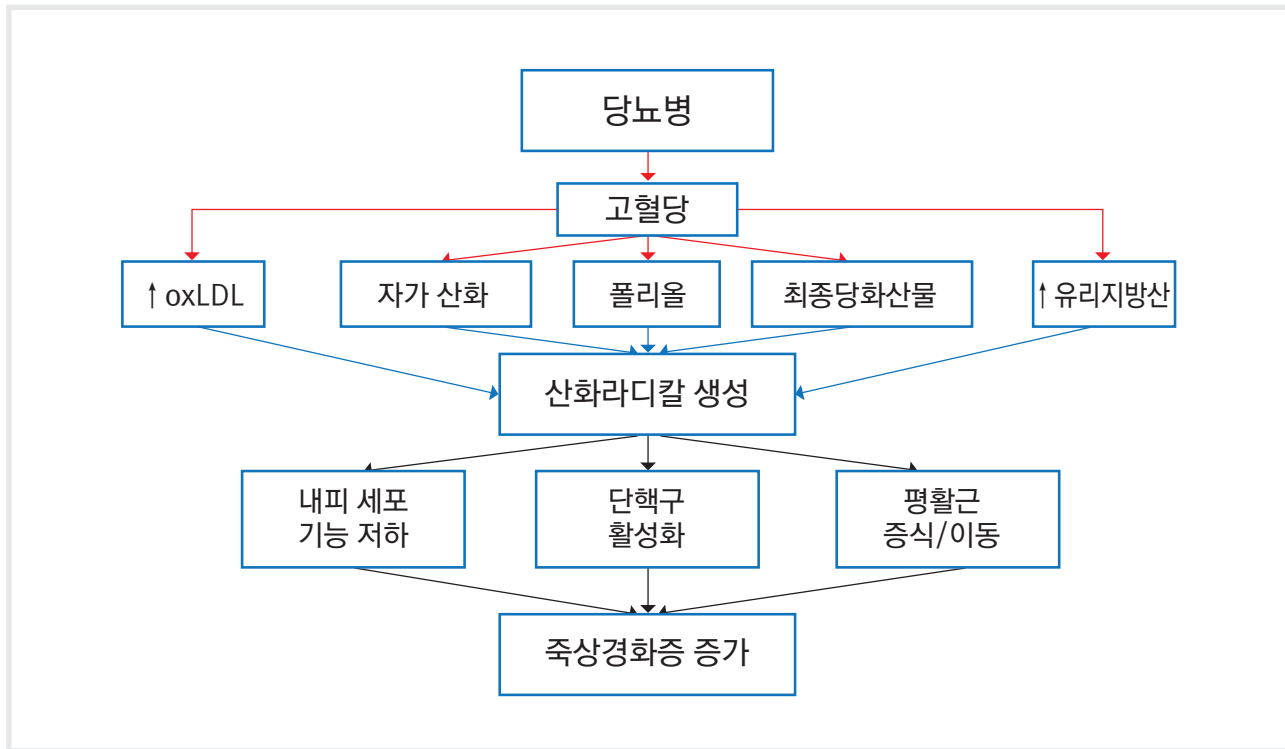


그림 1. 당뇨병에서 산화 스트레스와 죽상경화증(산화 스트레스에 의한 당뇨병성 혈관 합병증의 발생 기전)
LDL, low-density lipoprotein

Adapted from BH Kim, et al. J Korean Endocr Soc 2006

백을 변형시킬 뿐 아니라 많은 혈관 세포에 존재하는 AGE 수용체(receptor for AGE, RAGE)와 결합하고 활성화시켜 죽상동맥경화증 발생에 기여한다. RAGE가 자극되면 NAD(P)H oxidase를 통하여 산화라디칼을 생성하고, 산화-환원 민감성 전사인자의 활성화와 염증 매개체의 발현을 야기한다.

3. 폴리올 경로

폴리올 경로의 알도스 환원 효소(aldehyde reductase)와 솔비톨 탈수소 효소(sorbitol dehydrogenase)가 산화라디칼 생성에 관여한다. 알도스 환원 효소는 포도당을 솔비톨로 환원시키기 위해 NADPH를 이용한다. 정상적인 환경에서 알도스 환원 효소에 의한 솔비톨 생성은 부차 반응(minor reaction)이지만, 고혈당 조건에서는 포도당의 약 30-50%까지 이 경로에 의해 대사된다. 그 결과로 NADPH의 가용성이 감소하고, 이어서 글루타치온(glutathione) 재생과 산화질소 생성효소(NO

synthase)를 감소시켜 산화 스트레스를 증가시킨다. 솔비톨 탈수소 효소는 솔비톨을 과당으로 산화시키고 동시에 NADH를 생성한다. 증가된 NADH는 superoxide 음이온 생성을 위해 NAD(P)H에 의해 사용되고 미토콘드리아 superoxide 음이온 생성을 유도하게 된다.

그 외 산화 스트레스에 의한 산화 LDL 생성 증가와 유리 지방산 생성 증가 역시 죽상동맥경화증 발생에 기여한다. 이와 같은 기전을 정리하면 그림 1과 같다.

RAS 활성화

당뇨병 환자의 표적 장기 손상에 RAS 활성 증가가 중요한 역할을 한다는 결과들이 보고되고 있다. 이는 RAS를 차단하는 ACE (angiotensin converting enzyme, 안지오텐신 전환효소) 억제제나 ARB (angiotensin II receptor blocker, 안지오

텐신 수용체 차단제)를 당뇨병 환자에 사용한 중재 연구에서 반대로 증명되었는데 이들 약제 사용시 당뇨병 환자의 혈중 염증 매개 물질 및 섬유화 매개 물질, metalloproteinase 등의 농도가 감소하는 것으로 나타났다. 특히 RAS 차단 약제는 VEGF (vascular endothelial growth factor) 등 성장 촉진 인자의 발현을 제어하고 podocyte의 기능을 보전시켜 당뇨병 환자에서 단백뇨 배출을 감소시키는 것으로 증명되었다.

당뇨병의 혈관병증에서 안지오텐신 2형 수용체 (angiotensin II type 2 receptor, AT2)의 역할은 아직 확실하지 않다. 정상 성인의 혈관 조직에서 AT2 수용체의 발현은 매우 적지만 고혈압, 당뇨병 등 병적 상황에서는 AT2 수용체의 발현이 크게 증가한다. 전통적인 개념으로는 AT2 수용체는 AT1 수용체와 서로 길항 작용을 하며, 특히 산화라디칼에 의한 조직 손상을 방어하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그러나 당뇨병에서는 AT2 수용체 역시 AT1 수용체와 비슷한 작용을 한다는 연구 결과들이 있다. 예를 들면, 당뇨 콩팥 병증 및 당뇨병성 안질환, 대식 세포 혈관 내 침투 등 당뇨병성 표적 장기 손상 및 혈관 병증의 주요 기전으로 알려져 있는 VEGF의 분비 증가는 AT1 수용체는 물론 AT2 수용체에 의해서도 매개되는 것으로 알려져 있다. 또한 AT2 수용체는 RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) 및 MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) 등 NF- κ B 매개성 염증 반응 물질의 분비에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 그러나 동물 실험에서 AT2 수용체를 차단할 경우 안지오텐신 II 주입 모델에서 혈관 비후 및 섬유화를 감소시켰다는 연구도 있는 반면, 반대로 AT2 수용체를 차단할 경우 혈관 손상에 취약하다는 연구 결과도 있어 아직까지 당뇨병성 혈관병증에서 AT2 수용체의 역할이 공격적인지 혹은 방어적인 역할을 하는 것인지는 좀 더 연구가 필요한 단계이다.

최근 ACE2가 당뇨병성신증의 방어에 중요 역할을 한다는 연구 결과들이 있다. 즉 ACE2에 의해 생성되는 안지오텐신 1-7

이 ACE1에 의해 생성되는 안지오텐신 II의 작용을 길항할 수 있다는 것인데, 동물 실험에서 ACE2를 유전자 결손시킬 경우 RAS 활성화 후 당뇨병성신증의 발현이 증가한다는 결과가 있다. 최근 당뇨병 쥐 모델에서 ACE2를 유전자 결손시키거나 약제로 차단할 경우 당뇨병성신증의 발현이 증가한다는 결과가 있으며, 반대로 podocyte의 ACE2 발현을 증가시킬 경우 당뇨병성신증의 발현이 줄어든다는 보고가 있다. 이러한 결과는 향후 당뇨병성 혈관병증의 방어에 ACE2의 기능 향상이 유용할 가능성을 제시하고 있다.

참고 문헌

1. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: A unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:599-622.
2. Xia P, Kramer RM, King GL. Identification of the mechanism for the inhibition of Na^+/K^+ -adenosine triphosphatase by hyperglycemia involving activation of protein kinase C and cytosolic phospholipase A2. *J Clin Invest* 1995;96:733-740.
3. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994;269:9889-9897.
4. Ramana KV, Chandra D, Srivastava S, Bhatnagar A, Srivastava SK. Nitric oxide regulates the polyol pathway of glucose metabolism in vascular smooth muscle cells. *FASEB* 2003;17:417-425.
5. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
6. Pinaud F, Bocquet A, Dumont O, et al. Paradoxical role of angiotensin II type 2 receptors in resistance arteries of old rats. *Hypertension* 2007;50:96-102.
7. Harris RC. Podocyte ACE2 protects against diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2012;82:255-256.
8. 김보현, 손석만. 산화스트레스에 의한 당뇨병성 혈관 합병증의 발생기전. *J Kor Endocrinol Soc* 2006;21:448-459.



TOPIC 1. 심혈관 보호 측면에서 적절한 당뇨병 치료는?

강은 석 | 연세의대 내분비내과

제2형 당뇨병 환자의 심혈관질환 위험성

제2형 당뇨병이 심근경색증, 뇌졸중, 말초혈관질환 등 심혈관 질환 발병의 주요한 위험인자임은 여러 연구 결과에 의해 잘 알려져 있다. 실제 당뇨병 환자의 50-70%는 심혈관질환으로 사망한다고 알려져 있으며, 제2형 당뇨병 환자는 당뇨병이 없는 사람보다 심혈관질환 위험이 남성은 3배, 여성은 5배까지 높다고 알려져 있다. 메타분석 연구에 의하면 다른 기존의 심혈관 질환 위험인자들과는 독립적으로 당뇨병 자체가 허혈성 심장 질환 및 뇌졸중 위험을 약 2배 증가시킨다고 연구되어 당뇨병은 심혈관질환에 매우 중요한 위험인자이다.

혈당 조절과 심혈관질환

그러나 혈당 조절이 되지 않는 환자에서 심혈관질환의 위험이 높다는 역학 연구와는 별도로, 임상 연구에서 혈당을 낮출 때 심혈관질환의 발병이 감소하느냐 즉 엄격한 혈당 조절이 심혈관질환에 유익한 영향을 주느냐에 대한 문제는 현재까지도 큰 논란이 되고 있다. 고전적인 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 연구에서도 집중적인 혈당 조절로 미세혈관 합병증은 유의하게 감소되었으나 대혈관 합병증인 심혈관질환의 위험을 통계학적으로 유의하게 감소시키지는 못하였고 최근의 ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) 연구, ACCORD (Action to Control

Cardiovascular Risk in Diabetes) 연구, VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) 연구의 결과를 보면 집중적인 혈당 조절로 유의한 심혈관질환의 예방 효과를 보여주지 못하였는데 집중적인 혈당 조절에 따른 부작용으로 저혈당 발생이 증가된 것이 큰 역할을 하였을 것으로 생각된다. 이러한 연구 결과를 바탕으로 심혈관질환이 있는 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 목표는 일률적으로 적용할 수 없고 각 환자에 맞춘 개별화가 필수적이라고 인식하게 되었다. 따라서 중증 저혈당 병력이 있는 환자, 기대되는 수명이 길지 않은 환자, 이미 대혈관 합병증이 동반되어 있는 환자, 당뇨병의 유병 기간이 오래된 환자, 저혈당의 위험이 높은 환자에서 엄격한 혈당 조절만으로는 심혈관질환의 예방 효과보다는 저혈당에 의한 부작용의 위험이 높으므로 목표 혈당치를 상향 조절해야 한다는 점이 인정되어 있으며, 환자 별로 적절한 혈당 목표를 세움으로써 당뇨병 합병증을 예방하거나 지연시키면서 저혈당 등의 부작용을 최소화하는 것이 필요하다.

심혈관질환의 위험이 있는 환자에서 당뇨병 약제 선택

2007년 당뇨병 약제인 rosiglitazone의 심혈관계 안전성에 대한 논문으로 인해 논란이 생겼는데, 상기 약제에 대한 논문들을 후향적 메타분석한 결과 rosiglitazone이 심근경색증 위험도를 43% 증가시키고 심혈관질환으로 인한 사망 위험을 64% 증가시킨다고 보고되어 논란이 일어났고, 일련의 논의 끝

에 미국 식품의약국(FDA)은 rosiglitazone이 일부 환자에서 심혈관질환의 위험을 증가시킬 수 있다는 문구를 약제 레이블에 추가하도록 하였다. 이후 2013년 RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes) 연구 결과 rosiglitazone이 심혈관질환의 위험을 증가시키지 않는다는 결론을 얻었으나 의료진이나 환자들의 인식을 돌릴 수는 없었다. 이러한 rosiglitazone 사태는 당뇨병 신약의 개발에 관한 규정에 큰 변화를 가져왔다. 2008년 미국 FDA는 새로 개발되는 모든 당뇨병 약제에 대해 적어도 심혈관질환의 위험을 증가시키지 않는다는 것을 증명해야 하는 지침을 발표하였는데, 이에 따르면 당뇨병 신약은 임상 시험이 완료된 후에 허가용 임상 연구의 메타분석과 단일 대규모 안전성 연구 자료를 통한 시험약과 대조군 사이의 심혈관질환 발생 건수를 비교하여 위험도가 1.3 이하이면 시판 후 심혈관질환 임상 시험은 필요하지 않고, 1.3-1.8 사이이면 시판 후 심혈관질환 임상 시험을 통해 위험도가 1.3 미만임을 보여줘야 하며 위험도가 1.8 이상이면 불승인하는 기준이 마련되었다.

당뇨병 약제와 심혈관질환의 위험성

1. Metformin

Metformin은 제2형 당뇨병 환자에서 사용할 수 있는 일차 약제로 UKPDS 연구 결과 식사조절군에 비하여 심근경색증과 사망률을 각각 39%와 50% 감소시켰으며 설폰요소제와 인슐린군에 비하여 뇌경색의 발생률도 낮추는 것으로 알려져 있다. Metformin은 심부전 같은 절대적인 금기가 없다면 심혈관질환 환자에서 일차 약제로 사용할 수 있다. 하지만 metformin은 젖산혈증의 발생 가능성이 있으므로 급성 심근경색증과 같은 급성기의 심혈관질환 환자나 불안정한 심부전 환자에서의 사용은 피하는 것이 좋다.

2. Pioglitazone

Pioglitazone은 CHICAGO (Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone) 연구에서 당뇨병 환자에서 경동맥 내중막두께(carotid intima-media thickness, IMT)의 감소에 의한 죽상동맥경화증 예방 효과를 보여주었으며, PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) 연구에서 혈관 내 초음파(intravascular ultra sonography, IVUS)를 이용해 관상동맥의 협착 정도를 관찰한 결과 관상동맥 죽상경화증의 진행 억제 효과를 확인하였다. 또한 pioglitazone은 관상동맥 스텐트 시술 후 신생 내막 부피를 감소시킬 뿐만 아니라 총 죽상반의 부피, 재협착 병변, 혈관 재생을 모두 감소시켜서 관상동맥 스텐트 시술 후 혈관 재협착 예방에 효과적이라는 연구 결과도 있다. PROACTIVE (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events) 연구에서 위약 대비 16%의 심근경색증, 뇌경색 및 사망률 감소를 보였다. 심혈관질환으로 인해 NYHA (New York Heart Association) class III 이상의 심부전이 동반되어 있는 경우에는 pioglitazone의 사용은 금기이고, 경한 심부전이 동반되어 사용하더라도 투약 도중 체중 증가나 부종이 발생하는 경우 약물을 중단하는 것이 좋다.

3. 인슐린 분비 촉진제

급성 심혈관질환 환자 또는 고위험군에서 설폰요소제의 안전성은 명확하지 않다. Glipizide와 glimepiride는 심근세포 미토콘드리아의 K^+ -ATP 채널보다 췌장 베타세포의 K^+ -ATP 채널을 더 저해하여 허혈성 전조건(ischemic preconditioning)의 저해가 적어 glyburide와 1세대 설폰요소제에 비해 안전성이 높다. 하지만 인슐린 분비 촉진제의 허혈성 전조건 저해에 대한 임상적 의미는 아직 입증되지 않았다. 인슐린분비 촉진제는 또한 심근허혈의 악화 요인이 될 수 있는 저혈당 발생 위험

표 1. 인크레틴 기반 당뇨병 약제의 심혈관계 안전성 연구

약제명	연구명	등록 환자 수 (명)	치료 기간	연구 기간	목표 종료점
GLP-1 agonists					
Liraglutide	LEADER (Liraglutide Effect & Action in Diabetes: Evaluation of CV Outcome Results – A Long Term Evaluation)	9,340	≤ 60개월	2010.8–2016.1	무작위 배정 후 첫 번째로 CV death, non-fatal MI 또는 non-fatal stroke가 나타나기까지의 기간
Exenatide	EXSCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial: A Trial To Evaluate CV Outcomes After Treatment With Exenatide Once Weekly In Patients With T2DM)	9,500	5.5년	2010.6–2017.3	무작위 배정 후 첫 번째로 확인된 CV event가 나타나기까지의 기간
Lixisenatide	ELIXA (Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With T2D After Acute Coronary Syndrome During Treatment With Lixisenatide)	6,000	203주	2010.6–2014.9	첫 번째로 확인된 CV event가 나타나기까지의 기간
Dulaglutide	REWIND (Researching CV Events With a Weekly Incretin in Diabetes)	9,622	≤ 6.5년	2011.7–2019.4	무작위 배정 후 첫 번째로 CV death, non-fatal MI 또는 non-fatal stroke 나타나기까지의 기간
DPP-4 inhibitors					
Sitagliptin	TECOS (Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study)	14,000	≤ 5년	2008.12 – 2014.12	첫 번째로 확인된 CV event가 나타나기까지의 기간
Saxagliptin	SAVOR-TIMI 53 (Does Saxagliptin Reduce the Risk of CV Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications)	16,492	≤ 2.1년	2010.5–2013.5 종료	무작위 배정 후 첫 번째로 CV death, non-fatal MI 또는 non-fatal stroke가 나타나기까지의 기간
Alogliptin	EXAMINE (CV Outcomes Study of Alogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome)	5,380	40개월	2009.9–2013.6 종료	무작위 배정 후 첫 번째로 CV death, non-fatal MI 또는 non-fatal stroke가 나타나기까지의 기간
Linagliptin	CAROLINA (CV Outcome Study of Linagliptin vs. Glimepiride in Patients With T2DM)	6,000	400주	2010.10–2018.9	무작위 배정 후 첫 번째로 CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke가 나타나거나 또는 안정협심증으로 입원 하기까지의 기간
Linagliptin	CARMELINA (CV and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With T2DM at High Vascular Risk)	8,300	48개월	2013.7–2018.1	무작위 배정 후 첫 번째로 CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke가 나타나거나 또는 안정협심증으로 입원 하기까지의 기간

CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; T2DM, type 2 diabetes mellitus

도를 높인다는 데 더 중요한 의미를 갖기 때문에 심혈관질환이 동반된 환자에서 설폰요소제를 처방할 경우 유효한 최소 용량으로 사용하고 규칙적인 식습관 및 정기적인 혈당 측정을 강조해 저혈당의 발생을 예방하는 것이 좋다.

4. α -glucosidase 억제제

α -glucosidase 억제제는 식후 혈당을 낮추므로 심혈관질환 위험도와 밀접하게 관련되어 있는 혈당의 변동폭을 감소시켜 심혈관질환 위험도를 낮춘다고 알려져 있다. α -glucosidase 억제제는 심혈관질환에 해로운 영향은 없는 것으로 알려져 저혈당의 발현이 낮고 체중 증가가 없고 식후 혈당을 주로 조절해주는 점에서 노인 당뇨병 환자에 좋은 선택이 될 수 있다. 단 전체적인 혈당 강하 능력은 낮은 편이고 신장기능이 감소한 경우 제한적으로 사용할 수 있다.

5. 인슐린

인슐린은 고용량을 사용하였을 때 체중 증가가 있고, 저혈당의 위험이 증가되는 등 심혈관질환 위험도를 증가시킬 것으로 생각되나, 임상 연구에서 입증된 바는 없다. DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) 연구에서 고용량 인슐린 사용을 시행한 엄격한 혈당 조절이 당뇨병 환자의 급성심근경색증 사망률을 감소시켰음을 보여주었고, UKPDS 연구에서도 제2형 당뇨병 환자에서 인슐린의 심혈관질환에 대한 안전성을 확인하였다. 그러나 인슐린 사용시에는 세밀한 용량 조절 및 규칙적인 혈당 검사를 통해 저혈당이 발생하지 않도록 예방하는 것이 중요하다. 최근의 ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) 임상 연구에서도 인슐린 glargine을 투여한 환자들에게 심혈관질환의 위험도가 증가되지 않았다.

6. GLP-1 유사체

GLP-1 유사체(glucagon-like peptide-1 agonist)는 저혈

당 위험을 증가시키지 않으면서 혈당을 감소시키며 포도당 대사에 관련된 다양한 과정들을 조절한다고 알려져 있다. GLP-1 수용체는 심혈관계에서도 발현되며 GLP-1 유사체는 심혈관계 위험 지표를 감소시키고 심장 보호 효과를 나타내었으며, 체중, 혈압, 지질 감소 효과를 보여주었다. 동물 모델에서 GLP-1 유사체의 직접적인 유익한 심혈관계 효과를 보여준 연구는 있으나 아직 임상 연구 결과는 없는 상태이다. 현재 표 1과 같이 LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular outcome Results), EXSC-EL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial), ELIXA (Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With T2D After Acute Coronary Syndrome During Treatment With Lixisenatide), REWIND (Researching CV Events With a Weekly Incretin in Diabetes) 연구 등이 진행 중이며, 결과가 기대된다.

7. DPP4 억제제

Saxagliptin과 alogliptin의 심혈관 안전성 연구 결과는 보고되었고, 다른 약제들에 대한 임상 연구도 표 1과 같이 진행 중이다.

1) Sitagliptin

2006년부터 사용되어 동일한 계열 약제에서 가장 많은 임상 연구 결과를 갖는 sitagliptin의 심혈관계 안전성에 대한 연구는 14,000명을 대상으로 2008년부터 2014년까지 진행된 TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) 연구가 종료되었고, 결과가 올해 발표될 예정으로 있다.

2) Linagliptin

CAROLINA (Cardiovascular Outcomes Study of Linagliptin versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabe-

tes) 연구는 심혈관계 안전성에 대한 고위험군 대상으로 2010년 시작되어 2018년 종료될 예정이다.

3) Vildagliptin

미국에서 FDA가 요구한 심혈관계 연구를 진행하지 않아 미국 내에서는 판매되고 있지 않다. 임상 연구 결과를 종합한 메타분석에 의하면 vildagliptin은 위약대비 심혈관질환의 위험을 증가시키지 않는다고 보고 되었지만 심혈관질환의 발생을 종료점으로 본 연구는 아직 없다.

4) Saxagliptin

심혈관질환 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자 1만 6,500명을 대상으로 심혈관 안전성을 본 SAVOR-TIMI (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes mellitus) 53 연구가 완료되었는데, 본 연구에서는 1차 목표로 saxagliptin이 심혈관계 사망, 심근경색증, 뇌졸중 발생률에 미치는 영향이 위약보다 크지 않음을 밝히고자 했고, 2차 목표로 관상동맥 재개통, 불안정 협심증, 심부전 등으로 인한 입원을 평가하였다. 본 연구 결과 saxagliptin은 심혈관 사망, 심근경색증, 뇌졸중의 위험을 증가시키지 않는 것으로 보여졌고 심혈관질환의 위험도가 높은 당뇨병 환자에서 추가적인 심혈관 위험 없이 saxagliptin을 사용할 수 있음을 입증하였다. 단, 2차 평가변수 중 심부전으로 인한 입원율은 위약에 비해 saxagliptin군이 61건 더 많아 논란의 여지를 남겼다. 세부 분석에 의하면 이러한 심부전에 의해 입원한 환자들은 이미 심부전 또는 신부전이 동반되어 있었거나, 알부민 수치가 낮거나, 75세 이상이거나, 심근경색증 등 다중의 위험 요소를 가지고 있었던 것으로 확인되어 saxagliptin에 의해 심부전으로 인한 입원이 증가하는 것은 아닐 것으로 추측되고 있다.

5) Alogliptin

임상 연구에서 2년간 사용시 설폰요소제인 glipizide보다 혈

당 강하 능력이 더 우수함을 보여주었고, 목표 당화혈색소 도달 정도도 더 높았으며, 저혈당 발생 빈도는 유의하게 적었고, glipizide 대비 체중이 감소되었다. 이 약제로 심혈관질환의 고위험 환자를 대상으로 심혈관 안전성을 알아보기 위한 EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome) 연구가 시행되어 결과가 발표되었는데, 이 연구에는 급성 관상동맥증후군이 발생한 지 6개월 이내의 제2형 당뇨병 환자, 즉 심혈관질환의 고위험 환자를 대상으로 하여 1차 종료점을 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중으로 하고, 2차 종료점은 1차 종료점에 불안정 협심증으로 인한 긴급 혈관재형성 수행을 추가하였다. Alogliptin 군 2,701명, 위약군 2,679명으로 무작위 배정되어 4.5년 동안 추적할 예정이었으나 사건 발생률이 높아 연구 결과를 18개월 만에 얻을 수 있어 연구가 조기에 종료되었다. 연구 결과 1차 종료점 발생률은 alogliptin군 11.3%, 위약군 11.8%로 차이를 보이지 않았고, 2차 종료점의 발생률도 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

Saxagliptin의 SAVOR-TIMI 53 연구 결과 saxagliptin이 심부전에 의한 입원을 증가시킨다는 결과가 있어 EXAMINE 연구의 하위 분석으로 심부전에 대한 연구를 진행하였는데, 심부전으로 인한 입원율이 alogliptin군이 3.1%, 위약군이 2.9%로 유의한 차이가 없었으며, 심부전이 없었던 환자에서 alogliptin으로 인해 심부전 발생률이 증가하지 않았고, 심부전이 있었던 환자에서 입원율을 증가시키지도 않았다. Alogliptin의 저혈당 발생률은 위약군과 큰 차이를 보이지 않았다. 결론적으로 최근 급성 관상동맥증후군을 동반했던 제2형 당뇨병 환자들에게 alogliptin은 심혈관계 위험을 증가시키지 않았다. 이 연구의 중요한 의의는 고위험군의 환자를 대상으로 한 연구이며, 80%에 가까운 환자들이 항혈소판 제제, statin, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 등 심혈관발생 예방약제를 사용하고 있음에도 불구하고, alogliptin

이 심혈관질환 발생의 위험도를 증가시키지 않는다는 것으로 alogliptin이 심혈관질환의 고위험군에서도 안전한 것으로 밝혀졌다는 점이다.

심혈관질환이 있는 당뇨병 환자 치료의 실제

2010년 발표된 미국당뇨병학회의 권고안에서는 심혈관질환이 동반된 제2형 당뇨병 환자에서는 일반적으로 당화혈색소를 7% 미만으로 낮출 것을 권하고 있다. 또한 심혈관질환이 동반되어 있는 당뇨병 환자에서의 실제적인 치료 알고리즘을 제시하였는데, 심혈관질환이 동반된 당뇨병 환자에서 급성 심근경색증이나 불안정한 심부전이 동반되어 있는 경우를 제외하고는 일차적으로 metformin을 사용하는 것을 추천하였고, 이후 당화혈색소가 7% 미만으로 조절되지 않으면 NYHA class III 이상의 심부전이 동반되어 있는 경우를 제외하고는 pioglitazone을 추가할 수 있다. 이후에도 당화혈색소가 7% 미만으로 떨어지지 않는다면 설폰요소제, glinide, α -glucosidase 억제제, DPP-4 억제제 또는 GLP-1 유사체를 추가할 수 있는데, 설폰요소제 중 glyburide는 허혈성 전조건을 저해할 수 있으므로 피하는 것이 좋으며, 인슐린은 필요 시 어느 단계에서나 사용할 수 있다고 제안하였다.

참고문헌

1. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, *et al.* Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2572-2581.
2. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, *et al.* Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1561-1573.
3. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E, PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008;155:712-717.
4. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
5. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, *et al.* Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-828.
6. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, *et al.* Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-328.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
8. Green JB, Bethel MA, Paul SK, *et al.* Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013;166:983-989.
9. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, *et al.* Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10:289-301.
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326.
11. White WB, Cannon CP, Heller SR, *et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-1335.



TOPIC 2. 당뇨병과 고혈압

임 상 현 | 가톨릭의대 순환기내과

서론

우리나라 통계에 의하면 30세 이상 성인에서 고혈압의 유병률은 30%에 달하고, 당뇨병은 10% 이상으로 해마다 그 유병률이 증가하고 있다. 이와 더불어 당뇨병 측면에서 당뇨병 전단계라고 할 수 있는 공복혈당장애의 유병률은 20% 정도로 잠재적 당뇨병 환자가 상대적으로 많음을 알 수 있다. 고혈압과 당뇨병은 서로 밀접한 관련이 있어서 당뇨병 환자 중 고혈압 발생이 정상인에 비해 2배 이상 증가하고, 반대로 고혈압이 있는 환자에서 당뇨병 발생은 2.5배 이상 증가한다. 그리고 진단 당시 고혈압과 당뇨병을 함께 가지고 있는 경우도 60-70%에 달한다. 당뇨병 환자에서 혈압이 상승하는 다양한 원인이 있고, 그에 따른 심혈관질환의 위험도 역시 증가한다. 그러므로 고혈압이 있는 당뇨병 환자에서 적절한 혈압의 관리와 치료가 필요하다.

역학

고혈압이 없는 일반인을 대상으로 하는 코호트 연구를 분석한 결과 남성보다는 여성이 혈압이 낮고, 폐경, 고혈압 가족력, 나이, 체질량지수, 허리둘레, 심박동수, 흡연과 함께 당뇨병 혹은 내당능장애가 혈압을 상승시키는 위험인자임을 알 수 있었다(그림 1).

또한 당뇨병 특히 제2형 당뇨병 환자에서는 남성, 고혈압 가족력, 나이, 체질량지수가 고혈압의 독립적인 위험인자로 나타

났으며, 당뇨병의 유병 기간이 길수록 고혈압의 발병 위험도가 증가한 반면, eGFR로 측정되는 콩팥 기능이 좋을수록 고혈압 발생이 감소하였다. 당뇨병 환자에서 발병하는 미세혈관(망막병증, 알부민뇨증) 및 대혈관(심근경색증, 뇌경색) 합병증은 고혈압이 없는 환자보다 고혈압을 동반한 환자에서 유의하게 높게 발생하였다(그림 2).

과거의 다양한 역학 연구에 따르면 이러한 상호 연관성을 보이는 당뇨병과 고혈압은 심혈관질환의 발생과 그로 인한 사망을 증가시키는 강력한 위험 요소로 알려져 있다.

당뇨병 환자에서 고혈압이 심혈관질환에 미치는 영향

당뇨병 환자에서 고혈압의 특징으로는 고립성 수축기 고혈압이 많고, 자율신경장애로 인하여 야간에 혈압이 충분히 감소하지 않는 non-dipper가 많으며, 안정 시 맥박수가 높은 경향이 있으면서, 혈압변동성(BP variability)이 증가되어 있는 경우가 많다. 따라서 기립성 저혈압의 빈도가 높으면서, 항고혈압제에 잘 반응하지 않는 저항성 고혈압의 빈도도 높은 특징이 있다.

심혈관질환 중 관상동맥질환 역시 당뇨병 혹은 고혈압이 단독으로 있는 환자들에 비해 두 질환이 함께 있는 경우 보다 흔하고, 좌심실비대의 빈도 역시 고혈압만 있는 환자에서 32%인 반면 당뇨병이 있는 고혈압 환자에서 72%로 현저히 증가하며, 심부전이나 심근경색증의 빈도도 증가한다. 그리고 고혈압 환

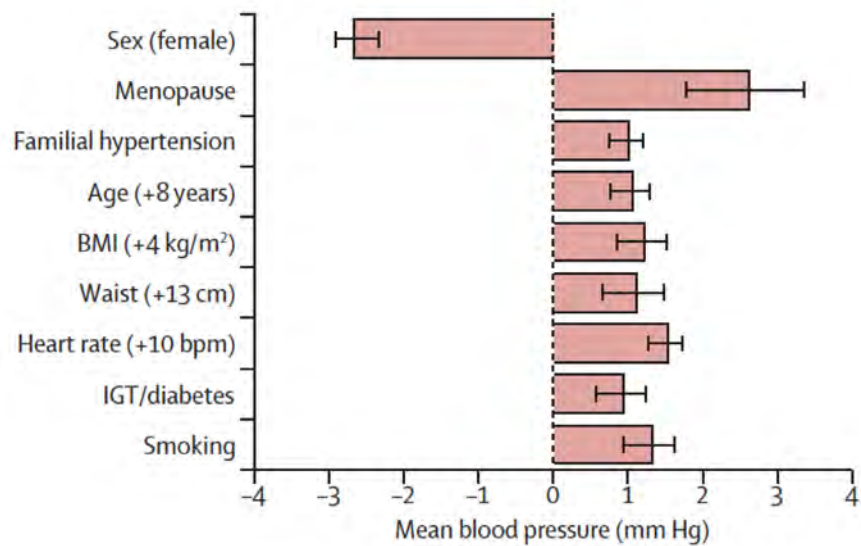


그림 1. 고혈압이나 당뇨병이 없는 일반인에서 추후 혈압 상승 정도와 위험인자와의 상관관계

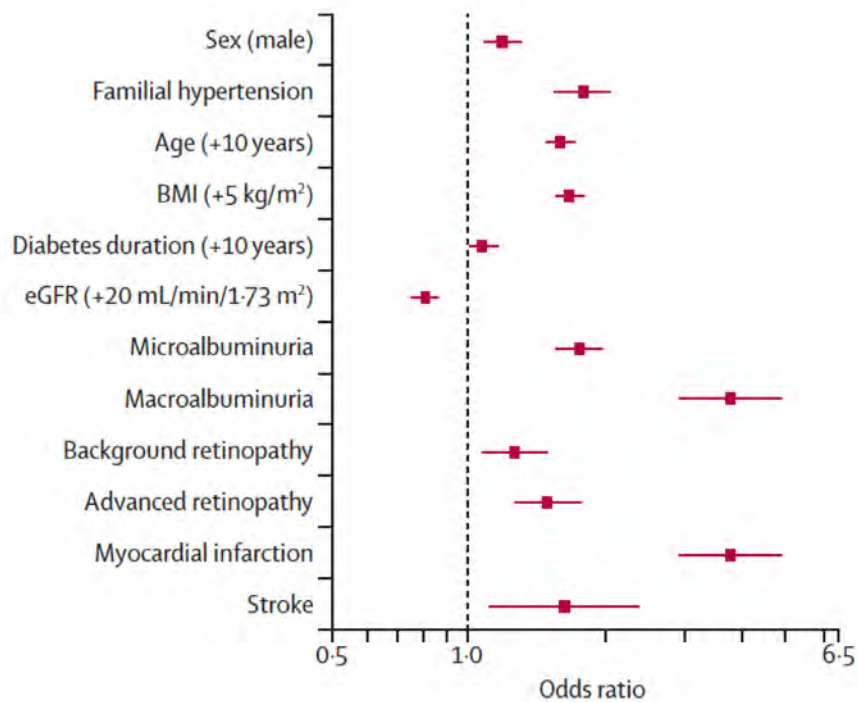


그림 2. 당뇨병 환자에서 고혈압 발생과 관련된 위험인자와의 상관관계

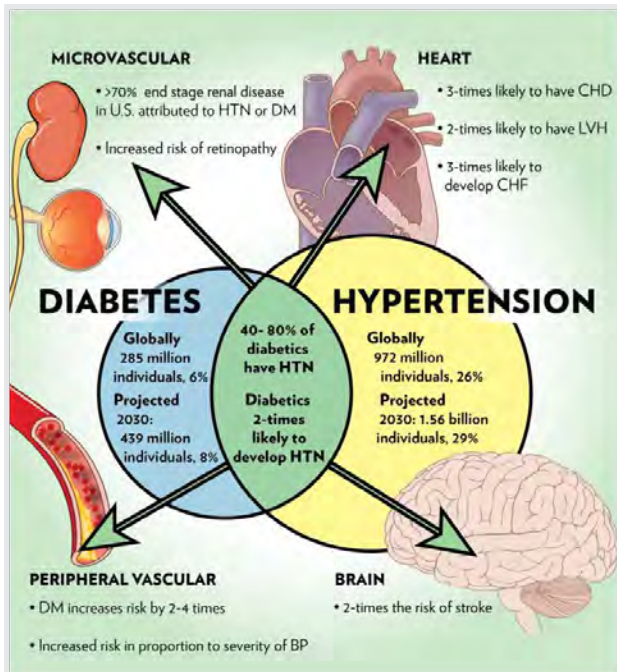


그림 3. 당뇨병, 고혈압 그리고 동반되는 합병증 발생률
BP, blood pressure; CHD, coronary heart disease; CHF, congestive heart failure; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; LVH, left ventricular hypertrophy

자에서 뇌졸중의 위험도는 당뇨병이 있는 경우 고립성 수축기 고혈압과 함께 2배 이상 증가한다. 이외에도 당뇨병 환자에서 말초동맥질환, 말기신부전, 그리고 당뇨병성 망막병증의 발생도 고혈압이 함께 있으면 현저히 그 빈도가 증가한다(그림 3).

병태생리

제2형 당뇨병은 인슐린 저항성과 베타세포 기능 부전으로 그 기전을 설명할 수 있는 반면, 고혈압은 증가된 말초혈관저항과 내피세포 기능 부전으로 설명할 수 있다. 이러한 병태생리학적 요소들은 몇몇 상황에서 서로 상호작용을 하게 된다. 그 중 비만은 당뇨병 환자에서 고혈압 발생 혹은 고혈압 환자에서 당뇨병 발생에 가장 강력한 위험인자이다. 비만은 체중 증가로 인해 체액을 증가시키고, 말초혈관 저항을 증가시킬 뿐만 아니라 심박출량을 증가시키고 맥박수를 증가시키게 된다. 특히 복부

비만은 인슐린 저항성의 원인이 되기도 한다.

인슐린 저항성은 제2형 당뇨병과 고혈압의 공통적인 병태생리학적 인자이다. 인슐린 저항성은 인슐린이 그 수용체에 결합하는 세포 내 신호 전달 체계의 이상으로 전형적으로 고인슐린혈증과 밀접한 관련이 있다. 당뇨병이 없는 고혈압 환자를 대상으로 한 메타분석에서 공복 인슐린 농도가 높을수록 나이, 비만, 고혈당증과 무관하게 혈압이 상승하였다. 또한 혈장 인슐린 농도가 높은 환자의 경우 인슐린 농도가 낮은 사람 대비 8년 내 고혈압이 발병할 확률이 유의하게 높게 나타나는 것으로 미루어 볼 때 인슐린 저항성 즉 고인슐린혈증이 당뇨병이 있는 환자에서 고혈압의 발생에 관여함을 짐작할 수 있다.

인슐린은 산화질소 경로(nitric oxide pathway)를 통해 혈관 이완 물질인 산화질소(nitric oxide, NO)를 생성하여 혈관을 이완하도록 하는데, 이러한 인슐린 반응에 저항성이 생기면 혈관 이완이 잘 되지 않아 혈압이 상승할 수 있다. 또한 혈중의 높은 인슐린 농도에 의한 교감신경계의 흥분은 혈관 평활근 및 심근 비대에 관여한다. 이 외에 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)의 자극과 심방성 나트륨이뇨 펩티드(atrial natriuretic peptide, ANP) 저하로 나트륨 및 체액 저류를 일으키게 되며, 이는 바로 혈압 상승을 초래하게 된다. 이러한 일련의 과정은 당뇨병에서 신기능 저하를 초래하게 되고, 고혈압은 이러한 신기능 저하를 더욱 촉진시킨다(그림 4).

이외에도 인슐린은 endothelin-1 및 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)의 분비 증가, 활성 산소종(reactive oxygen species, ROS) 생성 증가, 혈소판 응집 저해 등을 통해 직간접적으로 혈압에 영향을 미치는 것으로 알려졌다. 추가적으로 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증은 동맥경화를 촉진시키므로써 이차적으로 혈압 상승에 관여하기도 하고, 고혈당은 혈관경직도를 증가시키고 동맥경화를 진행시키므로 고혈압의 발생을 더욱 더 증가시킨다.

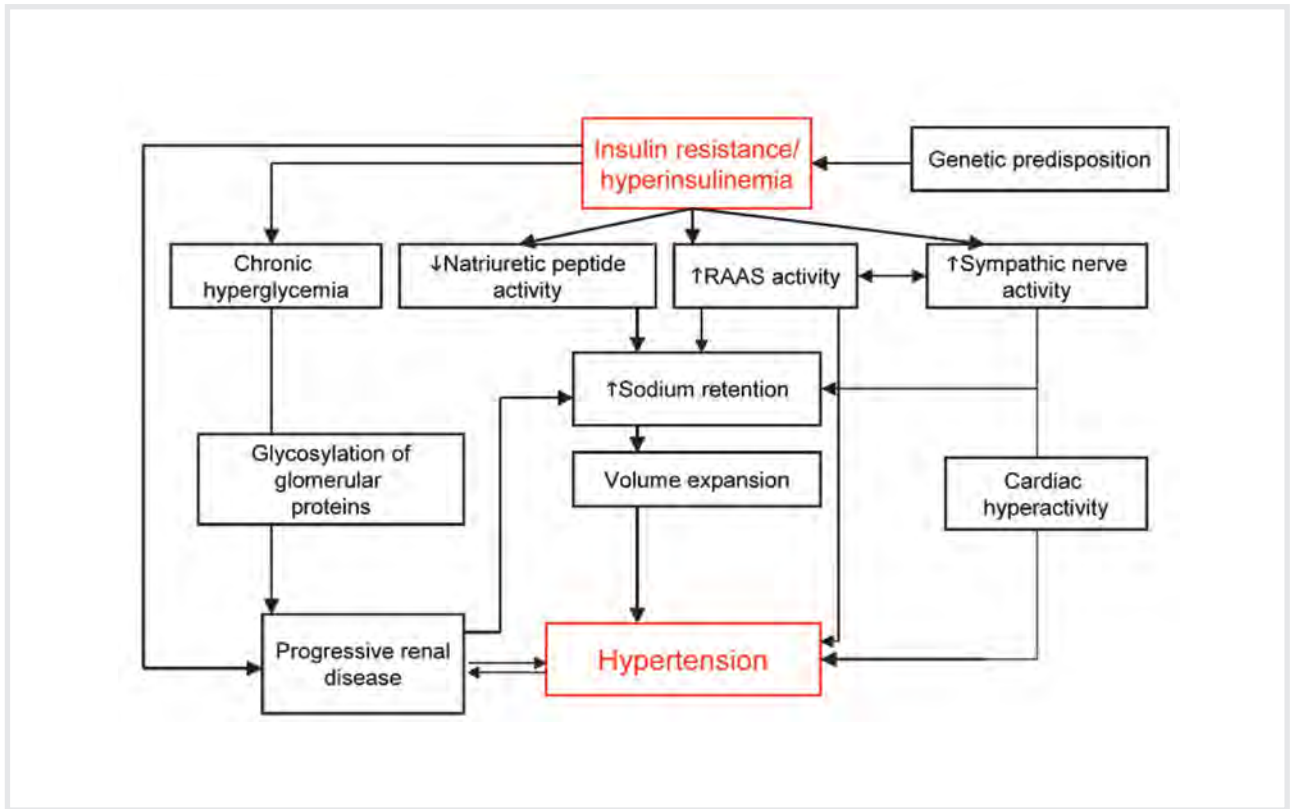


그림 4. 인슐린 저항성에서 고혈압의 발생 기전

당뇨병 환자에서의 혈압 관리

1. 목표 혈압

영국에서 시행한 UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) 연구에서 수축기 혈압이 10 mmHg 낮아질 때마다 당뇨병과 관련된 사망률은 15%, 심근경색증은 11%, 망막증 혹은 콩팥병과 같은 미세혈관 합병증은 13%씩 감소하였다. 이 외에도 많은 연구들에서 적절한 혈압의 조절을 통해 심혈관질환의 발생을 줄일 수 있음을 확인할 수 있다. 이전 진료지침에서는 단순 고혈압에 비해서 목표 혈압을 130/80 mmHg 이하로 더 낮게 유지하도록 권고하였지만, 최근 연구에 따르면 목표 혈압을 더 낮게 유지한 혈압 환자에서 전체 심혈관 사건의 발생을 줄이지는 못

하였다. 그로 인해 최근 당뇨병이 있는 환자의 목표 혈압을 일반 고혈압 환자들과 같이 하는 지침서들도 많이 있으나, 대한고혈압학회에서는 유럽고혈압학회 지침서를 받아들여 140/85 mmHg 미만, 대한당뇨병학회의 경우 미국당뇨병학회의 권고안을 받아들여 140/80 mmHg 미만으로 조절할 것을 권고하고 있다(표 1).

위 목표 혈압은 미세단백뇨를 포함한 신기능 저하가 없는 경우의 권고안이고, 대한고혈압학회에서는 당뇨병성신증이 있는 경우 혈압을 130/80 mmHg 미만으로 더욱 낮게 조절할 것을 권고하고 있다.

표 1. 당뇨병 환자에서 고혈압 목표 혈압과 초기 치료에 대한 권고안

Guidelines	NICE	ESH/ESC	ASH/ISH	AHA/ACC	'JNC8'	ADA	CHEP	IDF
BP (mmHg) Special con- siderations	Not ad- dressed Begin treat- ment if BP > 140/90 mmHg	< 140/85	< 140/90	< 140/90 Lower tar- gets may be considered	< 140/90	< 140/80 Systolic BP < 130 mmHg in the young and in those with risk of stroke	< 130/80	< 130/80 < 140/90 mmHg in patients aged 70-80 years < 150/90 mmHg in patients aged over 80 years
Recom- mended initial treat- ment	ACE inhibitor plus either a diuretic or a CCB	All classes of antihy- pertensive agents are recom- mended. RAS blockers may be pre- ferred, espe- cially in the presence of proteinuria or microal- buminuria	ARB or ACE inhibitors In black patients, it is acceptable to start with a CCB or a thiazide	ACE inhibi- tor or ARB, thiazide, BB, CCB	Thiazide- type diuretic, CCB, ACE inhibitor or ARB	ACE inhibi- tor, ARB	ACE inhibi- tor, ARB	In patients without albuminuria, thiazide- type diuretic, CCB, ACE inhibitor or ARB

ACC, American College of Cardiology; ACE, angiotensin-converting enzyme; ADA, American Diabetes Association; AHA, American Heart Association; ARB, angiotensin II receptor blocker; ASH, American Society of Hypertension, BB, beta-blocker; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blocker; CHP, Canadian Hypertension Education Program; ESH/ESC, European Society of Hypertension/European Society of Cardiology; IDF, International Diabetes Foundation; ISH, International Society of Hypertension; JNC, Joint of National Committee; NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence; RAS, renin angiotensin system

2. 생활습관 개선

당뇨병 환자만을 대상으로 식사 및 운동요법을 통한 혈압 조절 연구는 없지만, 체중 감량과 저염식과 규칙적인 운동이 당뇨병과 고혈압 두 질환 모두에 이로온 효과가 있음은 분명하다.

일반인을 대상으로 한 DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) 연구에서는 생활습관 개선(체중 감량, 소금 섭취 감소, 신체 활동 증가, 알코올 섭취 감소)을 통해 단일약제

만큼의 혈압 개선 효과가 있음이 입증되었다. 그래서 미국당뇨병학회에서는 혈압이 120/80 mmHg을 초과한 고혈압 전단계부터 모든 당뇨병 환자에서 생활습관 개선을 권고하고 있다.

3. 항고혈압제를 이용한 치료

당뇨병이 있는 고혈압 환자에서 여러 임상 연구에 근거해서 ACE (angiotensin converting enzyme, 안지오텐신 전환효

소 억제제, ARB (angiotensin II receptor blocker, 안지오텐신 II 수용체 차단제), 지속성 칼슘차단제, 이뇨제 및 베타차단제를 처방할 수 있으나 특정 질환이 동반되어 적응증이 있지 않으면 ACE 억제제와 ARB를 우선적으로 처방할 것을 권한다. 대부분의 당뇨병 환자들이 충분한 강압을 얻기 위해서는 두 가지 이상의 고혈압 약제를 병용하여야 하는데, 일차 약제로 조절이 충분치 않는 경우에는 서로 다른 기전의 약물 병용요법을 권장한다. 이차 약제로는 칼슘차단제가 이뇨제보다 심혈관 질환 예방에 도움이 된다. 그러나 베타차단제와 thiazide 이뇨제를 병합하는 것은 인슐린 저항성을 증가시켜 당뇨병 조절을 악화시킬 수 있으므로 주의가 필요하다. 그리고 가능하면 ACE 억제제와 ARB의 병용은 피하는 것이 좋다.

결론

고혈압과 당뇨병은 자주 동반되는 질환으로 당뇨병 환자에서 고혈압이 동반된 경우는 2/3 정도로 그 빈도가 높다. 당뇨병 특히 제2형 당뇨병에서 고혈압이 많은 이유는 인슐린 저항성/고인슐린혈증이 혈압 조절에 중요한 역할을 하기 때문이다. 이는 동맥경화 및 심혈관질환의 원인이 되기도 하여 당뇨병과 고혈압이 함께 있는 경우 심혈관질환의 빈도가 2배 이상 증가한다. 따라서 철저한 혈압 관리가 중요하다. 최근 목표 혈압이 약간 높아지기는 하였으나 고혈압 전단계에서부터 적절하게 생활요법 개선을 실천하게 하고, 140/90 mmHg 이상 혈압이 상승하면 적절한 항고혈압 약제를 병용하여 목표 혈압 미만으로 혈압을 조절하는 것이 무엇보다 중요하다.

참고문헌

1. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012;380:601-610.

2. Chokshi NP, Grossman E, Messerli FH. Blood pressure and diabetes: vicious twins. *Heart* 2013;99:577-585.
3. Chen G, McAlister FA, Walker RL, et al. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension* 2011;57:891-897.
4. Grossman Y, Shloma G, Grossman E. Treating hypertension in type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2131-2140.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-1357.
6. 2013년 대한고혈압학회 고혈압 진료지침
7. 2013년 대한당뇨병학회 제2형 당뇨병 진료지침



TOPIC 3. 당뇨병과 관상동맥질환

한 주 용 | 성균관대 순환기내과

서론

당뇨병 환자는 당뇨병이 없는 사람들에 비해 관상동맥질환의 위험이 2-4배 증가하는 것으로 알려져 있으며, 관상동맥질환이 있는 경우 이로 인한 사망률이 3-7배 증가한다. 일부 연구에서는 이전에 심근경색증이 없던 당뇨병 환자들의 심근경색증 발생 위험이 이전에 심근경색증이 있었던 비당뇨병 환자와 비슷하다고 보고되고 있다. 따라서 당뇨병 환자에서 관상동맥질환을 예방하고 정확히 진단하며 적극적으로 치료하는 것은 매우 중요하다. 이 글에서는 당뇨병 환자를 진료함에 있어서 실제적으로 부딪히는 문제들에 대해 최근 발표되었던 연구 결과와 주요 치료 지침을 중심으로 살펴보고자 한다.

당뇨병 환자에서 심혈관계 위험도 평가

2012년 발표된 심혈관질환 예방을 위한 유럽 통합 지침에서는 심혈관계 위험인자 1개 이상 혹은 표적기관 손상을 가진 당뇨병 환자는 초고위험군으로, 단순 당뇨병 환자는 고위험군으로 분류하고 있다. 따라서 당뇨병 환자에서는 매우 적극적인 심혈관계 위험인자의 조절이 필요함을 알 수 있다. 최근에는 전통적인 위험인자 외에 생체지표(biomarker)나 영상 검사를 이용한 위험도 평가나 예후 예측이 관심을 끌고 있다. 제2형 당뇨병 환자에서 미세단백뇨가 검출되거나 NT-proBNP(N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)가

상승되어 있으면 심혈관계 사망률이 높아진다는 연구 결과들이 있다. 또한 관상동맥 칼슘이 전통적인 위험인자에 비해 무증상 심근허혈과 임상 성적의 예측에 우수하다고 보고되고 있다. 이 밖에 발목상완지수(ankle-brachial index), 경동맥 내막-중막 두께(carotid intima-media thickness) 및 맥파 전파 속도(pulse wave velocity)로 측정된 동맥 경직도(arterial stiffness)를 심혈관계 표지자로 고려해 볼 수 있다.

당뇨병 환자에서의 20-35%에서 무증상 심근허혈(silent myocardial ischemia)이 발견되고, 이중 35-70% 환자들은 관상동맥 조영술에서 유의한 협착이 관찰된다. 무증상 심근허혈이 심장질환에 대한 주요 위험인자이고 향후 심혈관계 사건의 예측인자이기는 하지만, 증상이 없는 당뇨병 환자에서 관상동맥질환의 선별 검사(routine screening)를 시행하는 것이 권고되고 있지는 않다. 다른 위험인자들을 적절하게 치료하고 있다면 선별 검사를 시행해서 관상동맥질환이 발견하는 것이 예후를 향상시키지 못했기 때문이다(그림 1). 하지만 아직까지는 논란이 있기 때문에 향후 이 분야에 대한 연구가 필요하다. 말초동맥질환이나 높은 관상동맥 칼슘 등 매우 위험도가 높은 당뇨병 환자에서는 선별 검사가 고려될 수도 있다.

당뇨병 환자에서 심혈관질환의 예방

다른 모든 환자들과 마찬가지로 식이, 운동 및 금연 등의 생활 양식 개선이 가장 기본적이고 우선적으로 시행되어야 할 사

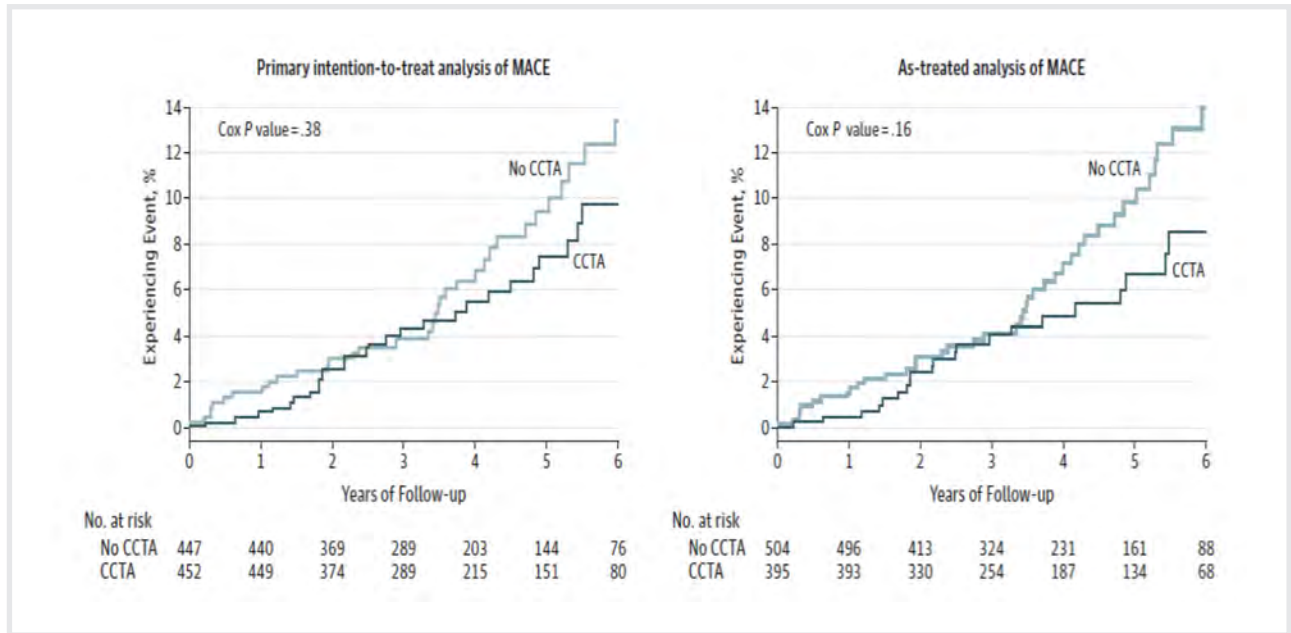


그림 1. 고위험 당뇨병 환자에서 관상동맥 CT angiography를 이용한 관상동맥질환 선별 검사가 주요 심장 사건에 미치는 영향
CCTA, coronary computed tomography angiography; MACE, major adverse cardiovascular events

항이다. 혈당 조절과 혈압 치료에 대해서는 이번 호의 다른 주제에서 다루고 있기 때문에 이 글에서는 지질 관리와 항혈소판제 사용에 초점을 맞추고자 한다.

1. 이상지질혈증

제2형 당뇨병 환자에서는 중성지방이 상승하고 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤이 감소하는 것이 지질대사의 특징이다. 또한 동맥경화를 더 잘 일으킨다고 알려져 있는 작고 치밀한 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤의 생성이 증가한다. 메타분석에서는 LDL 콜레스테롤이 1 mmol/L (38.61 mg/dL) 낮아지면 사망률이 9%, 주요 혈관사건이 21% 감소하는 것으로 알려져 있다. CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) 연구에서는 한 개 이상의 심혈관 위험인자가 있는 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 스타틴의 일차예방 효과를 평가하였는데,

atorvastatin 10 mg이 위약 대비 일차종결점(급성관상동맥 사건, 관상동맥 재개통술 및 뇌경색)을 37% 낮추는 우수한 성적을 보여 주었다. 2012년 유럽심장학회 권고안을 비롯한 기존의 가이드라인에서는 제2형 당뇨병 환자들을 초고위험군으로 구분하고 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 조절할 것을 권고해 왔다.

하지만 2013년 발표된 ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) 가이드라인에서는 40-75세의 제2형 당뇨병 환자에게 대해 LDL 콜레스테롤의 특정 목표를 제시하는 대신 일차예방을 위해 LDL 콜레스테롤을 30% 이상 떨어뜨릴 수 있는 중등도 이상의 스타틴을 사용할 것을 권고하고 있으며, 동맥경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 10년 위험도가 7.5% 이상인 환자에서는 LDL 콜레스테롤을 50% 이상 떨어뜨릴 수 있는 고강도 스타틴을 사용할 것을 권고하고 있다. 그리고 40

표 1. 당뇨병 환자에서의 항혈소판 치료(2013년 ESC 지침)

Antiplatelet therapy in patients with diabetes		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Antiplatelet therapy with aspirin in DM-patients at low CVD risk is not recommended.	III	A
Antiplatelet therapy for primary prevention may be considered in high risk patients with DM on an individual basis.	IIb	C
Aspirin at a dose of 75–160 mg/day is recommended as secondary prevention in DM.	I	A
A P2Y ₁₂ receptor blocker is recommended in patients with DM and ACS for 1 year and in those subjected to PCI (duration depending on stent type). In patients with PCI for ACS preferably prasugrel or ticagrelor should be given.	I	A
Clopidogrel is recommended as an alternative antiplatelet therapy in case of aspirin intolerance.	I	B

ACS, acute coronary syndrome; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; ESC, European Society of Cardiology; PCI, percutaneous coronary intervention

^aClass of recommendation

^bLevel of evidence

세 미만이거나 75세를 넘은 제2형 당뇨병 환자에 있어서는 스타틴 치료가 개별화되어야 한다고 기술하고 있다. 한편 영국의 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 가이드라인에서는 QRISK®2 (<http://www.qrisk.org/>) 평가에서 10년 심혈관질환 위험도가 10% 이상일 때 atorvastatin 20 mg을 투여하도록 권고하고 있다. 스타틴이 혈당과 당화혈색소를 상승시키고 제2형 당뇨병의 발생을 증가시키는 것으로 알려져 있지만 스타틴의 심혈관질환 예방 효과가 더 크기 때문에 당뇨병 발생에 대한 우려로 스타틴 사용을 주저할 필요는 없는 것으로 권고되고 있다.

2. 항혈소판제

당뇨병 환자에서 혈소판 응집능이 항진되어 있다는 여러 보고가 있고, 혈소판 활성화는 죽상혈전증(atherothrombosis)의 발생과 진행에 중요한 역할을 한다. 여러 가이드라인이 당

뇨병 환자에 있어서 심혈관질환의 일차예방을 위해 저용량 아스피린을 권고해 왔지만, 이에 대한 직접적인 증거는 불충분하다. 2010년에 발표된 메타분석에 따르면 아스피린은 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 일차 예방 목적으로 사용되었을 때 관상동맥질환과 뇌경색을 유의하게 감소시키지 못했다. 반대로 아스피린을 사용하면 출혈 위험은 유의하게 증가하는 것으로 보고되고 있다. 따라서 유럽심장학회 (European Society of Cardiology, ESC) 가이드라인에서는 저위험 당뇨병 환자에서 일차 예방 목적으로 아스피린을 비롯한 항혈소판 치료를 권고하고 있지 않다(표 1).

당뇨병 환자에서 관상동맥질환 치료

1. 관상동맥질환이 동반된 당뇨병 환자의 약물 치료

안정형 허혈성 심질환(stable ischemic heart disease)과 급

표 2. 관상동맥질환을 동반한 당뇨병 환자의 약물 치료(2013년 ESC 지침)

Management of patients with stable and unstable coronary artery disease and diabetes		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that patients with CVD are investigated for disorders of glucose metabolism.	I	A
Beta-blockers should be considered to reduce mortality and morbidity in patients with DM and ACS.	IIa	B
ACE-I or ARBs are indicated in patients with DM and CAD to reduce the risk for cardiovascular events.	I	A
Statin therapy is indicated in patients with DM and CAD to reduce the risk for cardiovascular events.	I	A
Aspirin is indicated in patients with DM and CAD to reduce the risk for cardiovascular events.	I	A
Platelet P2Y12 receptor inhibition is recommended in patients with DM and ACS in addition to aspirin.	I	A
Insulin-based glycaemic control should be considered ACS patients with significant hyperglycaemia (>10 mmol/L or >180 mg/dL) with the target adapted to possible comorbidities.	IIa	C
Glycaemic control, that may be accomplished by different glucose-lowering agents, should be considered in patients with DM and ACS.	IIa	B

ACE-I, angiotensin converting enzyme inhibitor; ACS, acute coronary syndrome; ADP, adenosine diphosphate; ARB, angiotensin II receptor blockers; CAD, coronary artery disease; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; ESC, European Society of Cardiology

^aClass of recommendation

^bLevel of evidence

성 관상동맥증후군(acute coronary syndrome)에 대한 약물 치료는 당뇨병 유무에 상관 없이 매우 중요하며 최적의 약물 치료가 시행되어야 한다(표 2). 고강도의 statin이 권고되고 있으며, 심부전이 있거나 좌심실 수축 기능이 저하되어 있으면 금기증이 없는 한 베타차단제와 ACE (angiotensin converting enzyme) 억제제 혹은 ARB (angiotensin II receptor blocker)가 사용되어야 한다. 또한 급성 심근경색 환자에서는 심부전이 없고 좌심실 수축 기능이 정상이어도 모든 환자에서 베타차단제의 사용이 권고되고 있다. ACE 억제제나 ARB의 경우 심부전이 없고 좌심실 수축 기능이 정상인 안정형 허혈성 심 질환과 급성 관상동맥증후군 환자에서도 심혈관계 사건의 위험

을 감소시킬 목적으로 사용이 고려되고 있다.

이차 예방에서는 당뇨병 유무에 상관없이 아스피린의 이득이 증명되어 있으므로 명백한 금기증이 없는 한 지속적으로 사용되어야 하며, 아스피린의 효과가 없을 경우 clopidogrel 사용을 고려할 수 있다. 급성 관상동맥증후군 발병 후에는 아스피린과 P2Y12 수용체 억제제를 사용하는 이중 항혈소판 치료를 1년 이상 지속하는 것이 권고되고 있다. 약물 용출 스텐트를 삽입한 후에도 6-12개월 이상의 이중 항혈소판 치료가 권고되고 있지만 아직까지 이중 항혈소판 치료의 적정 기간에 대해 논란이 지속되고 있다.

2. 혈관 재개통술

BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) 연구는 당뇨병 환자들을 관상동맥 우회수술 및 경피적 관상동맥 중재시술을 우선적으로 시행하고 최적의 약물 치료를 시행하는 군과 최적의 약물 치료만을 시행하는 군으로 무작위 배정하여 장기간의 임상 성적을 비교하였다. 대상 환자의 90% 이상이 안정형 허혈성 심장질환 환자였는데 5년간의 추적 관찰 기간 동안 사망, 심근경색증 및 뇌경색 발생률에 있어서 양 군 간에 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 하위 분석에서는 관상동맥 우회수술을 시행 받은 환자군의 사망, 심근경색증 및 뇌경색 발생률이 약물 치료군에 비해 유의하게 낮았으나 사망률에 있어서는 유의한 차이가 없었다. 관상동맥 우회수술을 시행받은 환자군에 비해 관상동맥질환의 정도가 경미했던 경피적 관상동맥 중재시술군은 약물 치료군과 사망, 심근경색증 및 뇌경색 발생률에 유의한 차이가 없었다.

따라서 안정형 허혈성 심장질환을 가진 당뇨병 환자에서는 약물 치료를 최적화하고 혈관 재개통술은 선택적으로 시행하는 것이 원칙적인 치료로 추천되고 있다. 하지만 심부전이 있거나 신기능이 저하된 환자 등 고위험군이 제외된 선택적인 환자들만이 포함된 연구라는 사실을 유념해야 한다. 급성 관상동맥증후군 환자에서는 당뇨병의 유무에 상관없이 혈관 재개통술의 이득이 보고되고 있으며, 비당뇨병 환자와 비교했을 때 그 이득이 더 크다. ST 분절 심근경색증의 경우, 당뇨병 환자에서 혈전 용해 치료의 효과가 저하되어 있지만 일차적 관상동맥 중재시술의 효과는 당뇨병 유무에 상관없이 일관되게 보고되고 있다.

당뇨병 환자들을 대상으로 혈관 재개통술의 방법을 비교한 FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease) 연구에서는 관상동맥 우회수술군에서 경피적 관상동맥 중재시술군에 비해 사망과 심근경색증을 줄였으나 뇌경색은 증가하는 결과를 보여 주었다. 하지만 이 연구에

서는 현재 사용되고 있지 않은 1세대 약물 용출 스텐트가 90% 이상의 환자에서 사용되었고, 분획 혈류 예비량 측정이나 혈관 내 초음파 등 영상 장치 사용에 대한 자료가 없어서 향후 현재 치료 현황을 반영한 대규모 무작위 연구가 필요한 실정이다.

결론

당뇨병 환자는 심혈관질환 특히 관상동맥질환의 위험이 매우 높으므로 이를 예방하기 위해서는 생활 양식 개선과 전통적인 위험인자에 대한 적극적인 조절이 필요하다. 무증상 환자에 대해 관상동맥질환의 선별 검사가 일괄적으로 추천되지는 않지만, 향후 고위험군을 감별해 내기 위한 연구가 요구된다. 안정형 허혈성 심장환이 동반된 환자에 대해서는 최적의 약물 치료가 우선적으로 시행되어야 하며, 혈관 재개통술은 선별적으로 고려되어야 하지만, 급성 관상동맥증후군 환자에서는 혈관 재개통술을 조기에 시행함으로써 예후를 개선할 수 있다.

참고문헌

1. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, *et al*. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1700-1717.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, *et al*. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
4. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, *et al*. Albuminuria and risk of cardio-

- vascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-426.
5. Gaede P, Hildebrandt P, Hess G, Parving HH, Pedersen O. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 2005;48:156-163.
 6. Anand DV, Lim E, Hopkins D, *et al*. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713-21.
 7. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, *et al*. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-1555.
 8. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, *et al*. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2234-2243.
 9. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, *et al*. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
 10. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, *et al*. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
 11. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, *et al*. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1-45.
 12. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, *et al*. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121:2694-2701.
 13. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, *et al*. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-3087.
 14. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, *et al*. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-2515.
 15. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, *et al*. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-1887.
 16. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, *et al*. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1353-1359.



TOPIC 4. 당뇨병과 심부전

윤 종 찬 | 연세의료 심장내과

역학 - 당뇨병과 심부전의 연관 관계

당뇨병은 전 세계적으로 유병률이 증가하고 있으며, 특히 우리나라의 경우 당뇨병 유병률이 30여년 사이에 약 6배 정도 급격하게 증가하여 최근 조사에 따르면 30세 이상 성인의 유병률이 약 9.7%까지 이르고 있다. 당뇨병으로 인한 사망도 급속히 늘어 현재 우리나라 사망 원인의 4위를 차지하고 있다. 특히 심혈관계 합병증은 당뇨병 환자에게 있어 가장 흔한 사망 원인이며, 그 중에서도 허혈성 심장질환은 당뇨병 환자의 예후에 중요한 영향을 미치는 인자로 이와 관련한 예방과 치료에 대한 연구가 계속되고 있다. 그런데 여러 역학 조사 연구에서 고혈압이나 허혈성 심장질환과는 독립적으로 당뇨병과 심부전이 밀접한 관계가 있음이 보고되고 있다. Framingham 연구에 의하면 연령, 고혈압, 이상지질혈증, 비만과 관상동맥질환 등의 혼란 변수를 보정한 후에도 당뇨병 환자의 심부전 발생 비율이 정상인에 비해 남성에서 2.4배 증가하고, 여성의 경우 5.1배까지 증가하는 것으로 나타났다. 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 잘 하지 못한 경우에 연령, 흡연 여부, 심근경색증 등 여러 다른 심부전 발생 위험인자를 보정 한 후에도 HbA_{1c}가 1% 증가할 때마다 심부전의 발생 위험이 8% 증가한다는 연구 결과도 있다.

이와 같이 여러 역학 연구에서 당뇨병 자체가 심장의 손상에 중요한 역할을 하는 것임을 보여주고 있다. 1972년 Rubler 등이 고혈압, 관상동맥질환, 판막질환 및 음주력이 없는 올혈성 심부전을 보이는 당뇨병 환자에 대해 당뇨병성 심근병증

(diabetic cardiomyopathy)의 존재를 제시한 후로 당뇨병 환자가 증가하면서 당뇨병성 심근병증에 대한 관심은 점차 높아지고 있다.

당뇨병성 심근병증

당뇨병 환자는 고혈압, 관상동맥질환 등과 같은 심부전의 원인이 되는 질환들은 흔히 동반하고 있으나, 이와는 별개로 당뇨병에 의해서 심장의 구조 및 기능이 변화 할 수 있다. 이것을 당뇨병성 심근병증이라고 정의한다. 당뇨병성 심근병증은 대표적으로 심근의 섬유화에 따른 좌심실의 비후라는 구조적 변화에 따른 좌심실의 이완 장애로 나타나는 기능적 변화라고 특징 지을 수 있다.

1. 병인

1) 당뇨병 대사 이상에 의한 포도당 산화의 감소와 지방산 이용 증가

당뇨병성 심근병증의 병태 생리를 완전하게 설명할 수 있는 기전은 아직 불충분한 상태이나, 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)이 심근 손상에 중요한 역할을 할 것으로 여겨진다. 쉬지 않고 수축과 이완을 반복하는 심장은 지속적인 ATP 생산이 필수적인데, ATP 생성을 위한 미토콘드리아의 산화 인산화(oxidative phosphorylation) 과정에서 유출된 산소를 완전히 환원시키지 못해 ROS가 생성된다. 이와 같

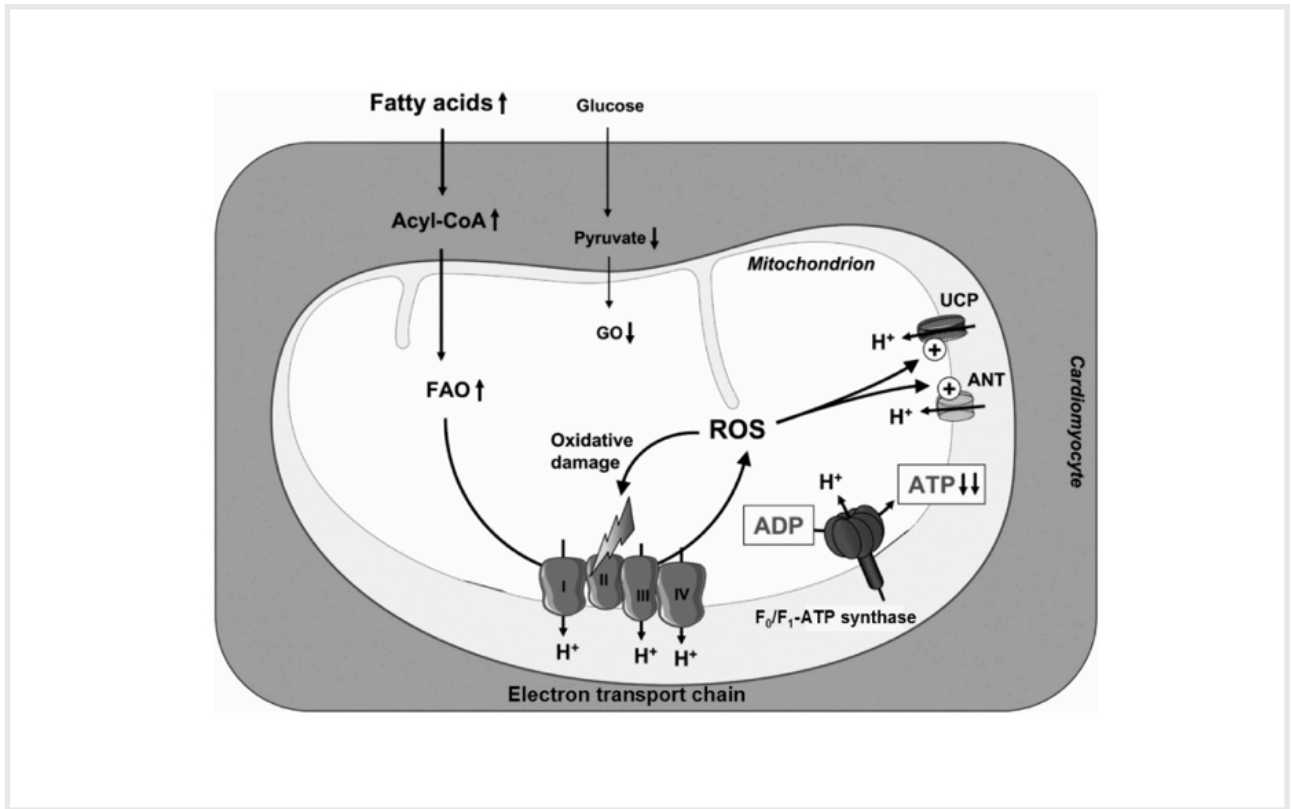


그림 1. ROS의 ATP 생성 억제 기전

당뇨병 심장에서는 심근 효율이 떨어진다. 인슐린 저항성의 증가와 혈중 지방산 농도의 증가는 미토콘드리아에서 지방산 산화(fatty acid oxidation, FAO)의 증가와 포도당 산화(glucose oxidation, GO)의 감소를 야기한다. 그 결과 과다 생성된 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)이 uncoupling proteins (UCP)와 adenine nucleotide translocator (ANT)를 통해 미토콘드리아의 uncoupling을 유도하여 미토콘드리아의 산소 소비를 증가시켜 심근 효율을 감소시킨다. 또한 ROS는 oxidative phosphorylation에 관여하는 단백질에 직접적인 산화 스트레스를 가하여 ATP 생성에 장애를 초래시킨다.

Adapted from Ahn JH, et al. *Korean Diabetes J* 2008

이 미토콘드리아에서 산화 과정 중 발생한 ROS는 uncoupling protein (UCP)을 활성화하여 ATP 생성을 동반하지 않으면서 수소 이온을 기질로 유입(uncoupled respiration)하고 ROS를 해독해서 미토콘드리아를 보호할 것으로 생각된다. 하지만 당뇨병으로 인하여 인슐린 저항성이 발생되면 포도당 산화를 통한 ATP 생성은 감소하고, 지방산 산화를 이용한 ATP 생성은 증가하게 된다. 지방산 산화가 증가하면 ROS의 생성도 증가하는데, 과다 생성된 ROS가 UCP를 통해 uncoupled respiration을 유도하여 산소 소비량은 증가하지만 ATP 생성은 이에 비례하여 증가하지 못하게 된다. 또한 ROS는 직접적인 산화

스트레스(oxidative stress)를 가하여 ATP 생성에 장애를 초래하게 된다(그림 1). 포도당 산화의 경우 산소 한 분자 당 2.58 ATP를 생산하는 데 비해, 지방산 산화의 경우 산소 한 분자를 소비하여 2.33 ATP밖에 생산하지 못하므로, 당뇨병 심장에서는 동일한 ATP 생성을 위해 더 많은 산소가 필요하게 되어 심근의 산소 소비량 증가를 초래하게 된다.

이처럼 당뇨병의 대사 이상에 따른 지방산 산화의 증가로 인하여 심근 산소 소비량 증가는 심근 효율이 감소되어 제한된 산소를 소비하여 ATP를 생성해야 하므로 허혈-재관류 상황에 매우 취약하게 되어 심근 손상으로 쉽게 이어질 수 있다. 또한

산화 스트레스(oxidative stress)와 지질 독성(lipotoxicity)은 심장의 actin-myosin 시스템에 관여하는 조절 단백질의 칼슘 민감도를 변형시켜 칼슘 handling의 장애를 일으켜 심근 세포의 변형과 심근 수축력 저하를 일으킨다.

2) 미세 혈관 이상 및 내피세포 기능 장애

당뇨병 환자에서는 명백한 폐쇄성 관상동맥 병변이 없는 경우에도 미세혈관 병변에 의하여 관상동맥 혈류가 감소되어 있는 것으로 알려져 있다. 특히 만성적인 고혈당에 의하여 NO의 생성이 감소하고 혈관 수축 작용을 하는 prostaglandin이 증가하면서 내피세포 기능 장애와 더불어 심근에 만성적인 손상이 가해질 수 있다. 당뇨병성 심근병증에서는 미세혈관 주위의 섬유화, 내피 세포 증식 및 투과도 변화를 관찰 할 수 있는데, 이러한 병리학적 변화를 통하여 관상 동맥 자체에는 심한 폐쇄성 병변이 없어도 내피세포 기능 장애에 의하여 심근 내 혈류가 감소된다.

3) 자율신경계 이상

당뇨병으로 인해 자율신경계의 불균형이 발생하면 심장에서의 교감, 부교감신경 반응에도 변화가 오며, 이러한 자율신경계 이상이 심부전의 발생과 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 당뇨병에 의한 심장 전도 기능 장애나 운동 시 비정상적인 혈류 역학 반응도 당뇨병성 심근병증의 중요한 기전 중 하나로 제시되고 있으며, 이러한 자율신경계 이상은 흔히 안정 시 빈맥이나 운동 능력 저하, 기립성 저혈압 등으로 나타난다.

2. 조직학적 변화

당뇨병성 심근병증에서 가장 특징적인 조직학적 변화는 심근의 섬유화(fibrosis)이다. 만성적인 고혈당에 따른 대사 이상으로 심근에서 비정상적인 유전자 발현과 신호 전달의 변화로 인

해 세포 사멸 유도 경로를 활성화시켜 콜라겐 침착의 증가를 일으키는 것으로 생각된다.

3. 기능 장애

당뇨병성 심근병증의 기능적인 변화로는 좌심실 이완 장애가 흔하다. 좌심실의 순응도 감소에 의해 확장기 충만압 및 좌심방압이 증가하며, 이완기에 승모판을 통해 유입되는 혈류량이 감소하여 적절한 심박출량 유지가 어려워지게 된다. 1,760명의 당뇨병 환자를 대상으로 한 도플러 심초음파를 이용한 연구에서 23%의 환자에서 E/e' ratio가 15 이상을 보였고, 당뇨병 환자의 이완기 장애가 심부전으로 이어지는 데 중요한 역할을 하며, 사망률에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

당뇨병 치료 시 심부전의 발생이나 악화와 관련되어 주의해야 할 점

당뇨병 환자에서는 혈당 조절이 심부전의 발생과 예후에 중요한 역할을 한다. 제1형 및 제2형 당뇨병 모두 HbA_{1c}가 증가함에 따라 심부전 발생의 위험이 높아지는 것으로 알려져 있으며, 혈당 조절을 잘 할수록 심혈관계 합병증을 줄일 수 있다고 알려져 있다. 하지만 반대로 너무 엄격하게 혈당을 조절하면 이로 인한 부작용으로 예후가 좋지 않다는 보고도 있기 때문에 심부전의 위험성이 있거나 심부전을 진단 받은 당뇨병 환자에서는 약제 선택에 세심한 주의가 필요하다.

1. Metformin

Metformin은 대표적인 혈당강하제로 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 연구에서 제2형 당뇨병 환자에서 심근경색증 발생과 사망률을 낮추는 것으로 알려져 있으나, 젖산 산증(lactic acidosis)의 위험 때문에 이전에는 심부전을 동반한 당뇨병 환자에서 금기로 여겨졌다. 그러나 최

근 연구의 결과는 심부전을 동반한 당뇨병 환자에서 metformin의 사용이 비교적 안전하며, 오히려 사망률 감소를 보여 미국 FDA (Food and Drug Administration)에서도 심부전에서 금기를 철회하였고, 신장 기능이 떨어진 환자에서만 조심하여 사용하도록 지침을 변경하였다.

2. Thiazolidinediones (TZD)

TZD는 간에서 포도당 생합성을 억제하는 PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma)의 리간드 (ligand)로서 인슐린 저항성을 개선시켜 혈당강하제로 사용된다. 특히 지방 세포, 간, 근육 등 다양한 표적 기관에서 발생한 인슐린 저항성을 개선시켜 혈당은 물론 혈압, 이상지질혈증 등의 개선 효과를 보여 심혈관질환의 위험성이 감소할 것으로 기대하였다. 그러나 TZD에 속하는 rosiglitazone, pioglitazone과 같은 약물을 복용하면 체액 저류를 통하여 심부전이 발생하거나 악화될 수 있으며, rosiglitazone의 경우 심근경색증 발생 위험을 높인다는 메타분석 연구 결과를 보여 심부전 환자에게 있어 TZD의 사용 시는 주의해야 한다. 2009년 개정된 ACC/AHA 가이드라인에서는 NYHA class III 또는 IV의 심부전 환자에서는 TZD의 사용을 금하고, 체액 저류의 위험이 낮은 NYHA class I에서 II의 환자 중 일부에 대해서만 주의 깊게 관찰하며 사용할 수 있는 것으로 권고하고 있다.

3. DPP-IV (dipeptidyl peptidase IV) inhibitor

당뇨병 치료의 목표는 저혈당과 체중 증가와 같은 부작용은 최대한 피하면서 적절한 혈당 조절을 하는 것이라 할 수 있는데, 기존 약제에 비하여 저혈당의 위험이 적고 부종이나 체중 증가가 없는 새로운 약제로서 DPP-IV 억제제인 sitagliptin이 2006년 처음으로 허가된 이후 많은 DPP-IV 억제제가 개발되어 사용되고 있다. DPP-IV 억제제는 혈당강하 효과 이외에도 혈관 내피세포의 기능 개선, 식후 이상지질혈증의 개선, 염증

표지자의 감소 등의 결과 보고가 있어, 심혈관질환의 발생을 줄이는 효과에 대한 기대가 있었다.

하지만 현재까지의 종결된 EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care), SAVOR (The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) 등의 대규모 연구에서는 사망률, 심근경색증, 뇌졸중의 발생의 차이를 보이지 않았다. 하지만 SAVOR 연구에서 DPP-IV 억제제인 saxagliptin 투여군에서 심부전으로 인한 입원율이 높은 것으로 나타나, DPP-IV 억제제 계열 약제에서의 심부전 안전성에 대한 논란을 불러 일으켰다. Alogliptin을 이용한 EXAMINE의 하위 분석 연구에서는 심부전으로 인한 입원율에 차이가 없었고, 다른 DPP-IV 억제제를 사용한 소규모 연구에서는 심부전 위험 관련성이 연구마다 달라서 아직 동일 계열 약제에서의 심부전 안전성에 대한 추가적인 더 많은 대규모 연구와 임상 근거가 필요하다. 현재까지는 심부전 위험을 고려하여 DPP-IV 억제제의 사용이 이루어져야 하며, 특히 이뇨제를 사용하고 있지 않은 환자에서는 DPP-IV 억제제를 신중하게 사용하는 것이 좋겠다.

심부전 치료 시 당뇨병과 관련한 주의사항

현재까지는 당뇨병을 동반한 심부전 환자의 치료가 당뇨병을 동반하지 않은 심부전 환자들과 크게 다르지는 않다. 당뇨병을 가진 심부전 환자 역시 RAS (renin-angiotensin system)에 의한 활성화와 교감신경 흥분과정에 작용하는 ACE (angiotensin converting enzyme) 억제제와 베타차단제의 사용이 생존율을 향상시켰으며, 약물에 대한 반응도 또한 당뇨병이 있는 환자와 없는 심부전 환자에서 모두 비슷하게 나타났다. 단 베타차단제가 당뇨병을 가진 심부전 환자에서의 안전성이 여러 연구를 통해 입증 되었지만, 베타차단제는 저혈당 증상을 가릴 수 있

표 1. 당뇨병 환자에서의 추천되는 심부전 약물 치료

Management of heart failure in diabetes		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
수축기 심부전이 있는 제2형 당뇨병 환자에게 베타차단제에 ACE 억제제를 추가한다.	I	A
수축기 심부전이 있는 제2형 당뇨병 환자가 ACE 억제제에 불내성(intolerance)이 있다면, ACE 억제제 대신 ARB로 대체할 수 있다.	I	A
수축기 심부전이 있는 제2형 당뇨병 환자에게 ACE 억제제(또는 ARB)에 베타차단제를 추가한다.	I	A
MRA는 증상이 있는 환자 그리고 ACE 억제제(또는 ARB)와 베타차단제 복용함에도 LVEF가 35% 이하인 환자에게 추천된다	I	A
적절한 베타차단제, ACE 억제제(또는 ARB) 그리고 MRA를 사용함에도 NYHA class II-IV의 증상이 있는 LVEF가 40% 미만이며 동율동(sinus rhythm)인 심박동이 70(회/분)을 초과하는 제2형 당뇨병 환자에게 ivabradine의 추가를 고려할 수 있다.	IIb	B
체액 저류는 심부전을 악화시키거나 유발할 수 있으므로 thiazolidinediones은 심부전을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 사용하지 말아야 한다	III	B

ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association

^aClass of recommendation

^bLevel of evidence

Adapted from Authors/Task Force Members, et al. *Eur Heart J* 2013

고, 인슐린 저항성과 중성지방을 증가시킬 수 있는 부작용이 발생할 수 있다는 것을 인지하고 있어야 한다. 이노제 또한 당뇨병 집단과 비당뇨병 집단에서의 약리 작용과 그 역학이 다르지 않지만 thiazide와 loop 이노제는 인슐린 저항성이 증가할 수 있는 가능성을 고려해야 한다. 이 외에 digoxin, hydralazine, nitrates의 효과와 안전성은 당뇨병 환자와 비당뇨병 환자에서 의미 있게 다르지 않으므로, 당뇨병이 있는 심부전 환자에서도 적응증에 맞춰 사용하면 된다.

요약

- 당뇨병은 고혈압이나 관상동맥질환과는 무관하게 독립적으로 심부전을 초래할 수 있으며, 당뇨병에 의한 심근의 구

조와 기능의 변화를 ‘당뇨병성 심근병증’이라고 한다.

- 당뇨병성 심근병증의 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나 당뇨병으로 인한 지방산 이용 증가에 따른 대사 이상, 미세혈관 변화, 자율신경계 이상 등 여러 복합적인 기전이 작용할 것으로 생각된다.
- 당뇨병성 심근병증의 대표적인 기능 변화는 좌심실 순응도 감소에 의한 좌심실 이완 장애이다.
- 혈당 조절이 불량할수록 당뇨병 환자에서 심부전 발생 위험이 높지만, 강력한 혈당 조절과 심부전의 예후의 관련성의 근거는 없어, 환자에 따른 적절한 혈당 조절이 필요하다.
- 혈당강하제 중 TZD 계열의 rosiglitazone과 pioglitazone과 같은 약물을 복용 시 체액 저류를 일으켜 심부전의 발생 또는 악화시킬 수 있으며, rosiglitazone의 경우 심근

- 경색증 발생 위험을 높게 한다는 메타분석 연구 결과를 보여 심부전 환자에게 있어 TZD의 사용은 주의가 필요하다.
- TZD는 NYHA class III 또는 IV의 심부전 환자에서 사용 금기이고, 혈액 저류의 위험이 낮은 NYHA class I에서 II의 선택적 환자를 대상으로 주의 깊게 관찰하며 사용해 볼 수 있다.
 - 최근 들어 사용이 급증한 혈당강하제인 DPP-IV 억제제의 경우 일부 연구에서 심부전으로 인한 입원율이 증가하는 결과를 보여 DPP-IV 억제제의 심부전 위험성의 논란이 있다. 연구에 따라 심부전 위험 관련성의 결과가 달라, 추가적인 대규모 임상 연구가 필요하다.
 - 당뇨병을 지닌 심부전 환자에서 심부전 약물 치료는 비당뇨병 환자와 크게 다르지 않고, ACE 억제제와 베타차단제의 사용이 생존율 향상을 가져왔다.
 - 추천되는 당뇨병 환자에서의 심부전 약물 치료는 표 1과 같다.

참고문헌

1. Park SK, Park MK, Suk JH, *et al.* Cause-of-death trends for diabetes mellitus over 10 years. *Korean Diabetes J* 2009;33:65-72.
2. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34.
3. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, *et al.* Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77:1017-1020.
4. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, *et al.* Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001;103:2668-2673.
5. Ahn JH, Kim JT. Mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy. *Korean Diabetes J* 2008;32:467-473.
6. Bando YK, Murohara T. Diabetes-related heart failure. *Circ J* 2014;78:576-583.
7. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:300-305.
8. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, *et al.* ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-3087.
9. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, *et al.* Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013;6:395-402.
10. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129-1136.
11. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, *et al.* Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529-1538.



TOPIC 5. 당뇨병

최우진 | 연세의대 정형외과

서론

당뇨병 환자는 일반인에 비해서 높은 감염의 위험성을 갖고 있으며, 특히 족부감염의 위험성이 높다. 각 보고마다 발병률과 유병률은 상당히 다양하지만, 15-25%의 당뇨병 환자가 일생을 사는 동안 족부궤양이 발생하며, 그 중에 40-80%의 궤양에서 감염이 발생하는 것으로 되어있다(그림 1).

부위별로 보면 병변이 가장 많은 부위가 발가락이며, 그 다음으로 중족골두(metatarsal head)의 저부, 발등이 뒤를 잇는다. 하지만 최종 치료 결과를 예상하는 인자로 궤양 위치보다는 궤양의 심각도가 더 중요하다. 대부분의 환자에서 족부궤양은 재상피화(re-epithelialization)됨에도 불구하고 약 14-24%의 당뇨병 환자에서 절단술이 시행되는 것으로 보고되고 있다.

당뇨병 환자들에서 시행되는 경경골 절단(transtibial amputation)의 85%에서는 족부궤양이 선행한다. 또한 절단술을 받은 환자의 30%에서 3년 이내에 반대측 하지에 절단술을 받게 되며, 절단술 이후에 2/3가 5년 내 사망하는 것으로 알려져 있다. 따라서 족부궤양의 예방은 당뇨병 환자들의 삶의 질뿐만 아니라 생존율에도 영향을 미치는 중요한 문제라 할 수 있다. 이러한 당뇨병성 족부궤양의 발생은 신경병증, 반복되는 외상, 족부변형, 허혈 장애 등 복합적인 원인으로부터 기인하게 된다. 당뇨발의 발생에는 신경병증, 혈관 이상, 변형, 보행 이상 및 높은 국소 압력을 포함한 국소 인자와 당뇨병 이환 기간, 고혈당증, 신장 및 망막 이상, 과체중, 심혈관질환, 면역 이상과 같

은 전신 이상 등 여러 위험인자들이 복합적으로 기여한다. 또한 당뇨병 자체가 여러 장기를 복잡하게 침범하는 질환이기 때문에 당뇨발 치료에는 발을 전문적으로 치료하는 정형외과 의사뿐만 아니라, 내분비내과, 감염내과, 혈관외과, 영상의학과, 간호사, 영양사, 재활 치료사, 신발 전문가 등 여러 분야 전문가들이 한 팀을 이루어 치료에 임하는 것이 효과적이다. 당뇨발 치료 목표는 궤양을 예방하고 일단 궤양이 발생하면 초기에 적극적으로 치료함으로써 감염과 괴사를 예방하며, 감염과 괴사가 발생한 경우에도 가능하면 절단하지 않거나 절단을 최소화하여, 기능이 좋은 발로 만드는 것이다.

당뇨병성 족부궤양의 기본 메커니즘

1. 말초신경병증

말초신경병증(peripheral neuropathy)은 크게 운동, 감각, 자율신경의 이상으로 족부궤양의 발생에 영향을 끼친다. 감각신경병증(sensory neuropathy)의 경우 통증, 압력, 온도 등을 감지하는 보호 감각에 이상이 발생하게 되며, 따라서 보행 시 크고 작은 압력이나 외상을 반복적으로 받음으로써 피부와 연부 조직에 균열이 일어나게 된다. 정상적인 상황에서는 보행 시 족저부의 일부분에 압력이 계속 몰리거나 혹은 좁은 신발 등에 의해 마찰이 반복될 경우 피부 및 연부 조직에 염증 반응이 일어나고 통증을 느껴 지속적인 마찰을 피하게 된다. 하지만 신경병증의 경우는 이러한 통증을 느끼지 못하기 때문에 조직이

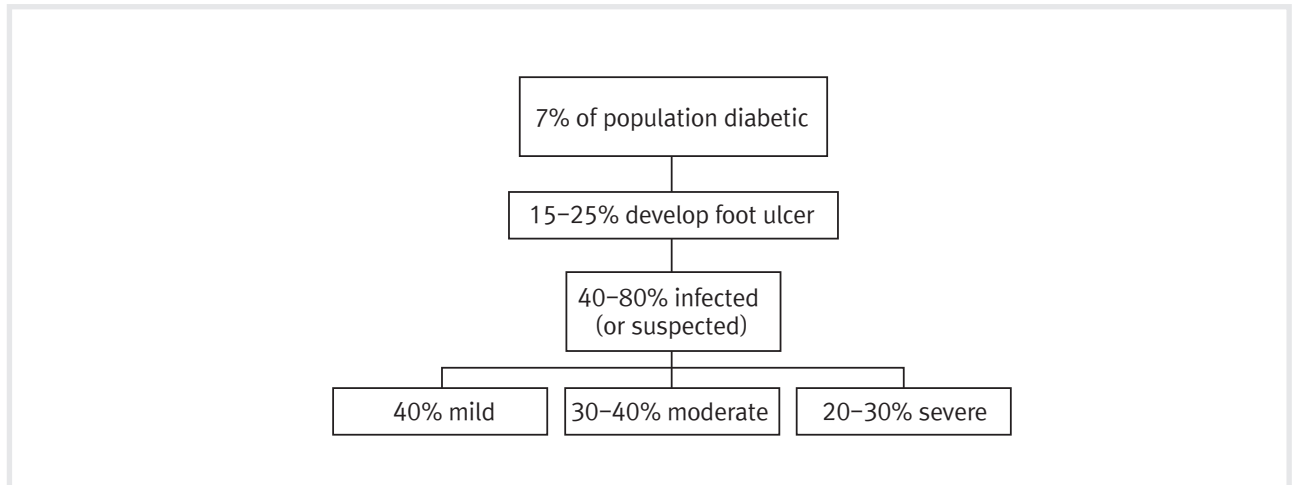


그림 1. 당뇨병성 족부감염의 개요

균열되거나 부분적으로 소실될 때까지 지속적인 외상을 받게 되는 것이다. 또한 자율신경의 손상으로 인하여 발한이 제대로 이루어 지지 않고 피부가 건조해지면 균열이 쉽게 일어나므로 궤양의 빈도가 증가하게 되며, 교감신경계의 기능 저하로 인하여 혈류량 조절에 이상이 생기게 되면 발의 부종으로 인하여 손상을 받기 쉽게 된다.

2. 말초혈관 이상

당뇨병의 유병 기간이 오래되면 거의 모든 환자에서 죽상경화증이 발생하는 것으로 알려져 있으며 제2형 당뇨병 환자의 사망의 70%가 혈관질환에 의한 것이라는 보고도 있다. 또한 당뇨병 환자에서는 말초혈관질환의 빈도가 정상인에 비해 20배 정도 높다는 연구 결과도 있으나 왜 당뇨병 환자에서 이렇게 말초혈관질환의 빈도가 높은 지에 대한 명확한 원인은 알려져 있지 않다. 당뇨병이 없는 말초순환장애 환자의 경우 혈관이 부분적으로 죽종(atheroma)에 의해 폐색이 되나, 당뇨병 환자의 하지 혈관은 중간막(media) 층에서 석회화가 특징적으로 나타나며, 석회화에 의한 혈관 폐색이 동반되게 된다. 또한 당뇨병성 혈관병증은 기계적 폐색과 함께 소동맥 이하에서 혈관 내막

의 정상 이완 기전이 여러 가지 원인에 의해 저하되어 발끝으로 가는 혈액 순환에 지장을 초래하게 된다. 특히 신경병증이 동반되어 있는 경우 말초혈관의 shunt vessel의 조절 기전 실패로 비정상적으로 개통이 발생하며, 이로 인해 말초까지 동맥혈이 잘 전달되지 못하고, 감각신경 저하로 인해 발생된 통증감각 소실은 루이스의 3중 반응(triple response of Lewis)을 차단하여 혈관 확장 기전에 지장을 주는 것으로 설명되고 있다. 당뇨병 환자에서 죽상경화성 병변은 정상에 비하여 더 빨리, 더 심하게 발생하는데, 특히 하지의 원위부를 침범하는 경우가 많고 절단이나 사망과 관련된 예후가 더 나쁜 것으로 되어 있다. 또한 미만성으로 발생하여 여러 혈관을 침범함으로써 혈관 우회술이나 혈관 성형술 등을 시행하는 데 어려움을 주는 경우가 많다. 한편 모세혈관 기저막(basement membrane)의 비후와 투과성 변화로 인하여 미세 혈관병증(microangiopathy)이 발생하여 여러 합병증을 유발한다는 주장이 있으나 그 근본 원인에 대해서는 지속적인 연구가 필요한 상태이다. 이러한 혈행 장애는 환자에게 심각한 통증을 일으킬 수 있으며 직접적으로 궤양을 유발하기도 하지만 그보다는 일단 발생한 궤양의 치유에 심각한 장애를 주는 것이 더 큰 문제라 할 수 있다. 즉 궤양 조직

으로의 산소 및 영양 물질의 공급이 차단됨으로써 궤양 치료를 어렵게 하고 결국 조직 괴사를 초래하게 된다.

예방 방법

1. 혈당 조절

당뇨병성 족부궤양의 발생에 있어서 가장 독립적으로 중요한 인자는 당뇨병의 총 이환 기간이며, 여기에는 당화혈색소(HbA_{1c})와 혈당 수치도 포함된다. 앞서 말한 대로 혈당 수치가 높으면 단백질에 비효소성 당화(nonenzymatic glycosylation)가 일어나게 되며, 특히 교원질에 발생하면 연부조직이 유연하지 못하고 경직되어 관절을 굳어지게 만들게 된다. 그리고 고혈당증 자체가 신경병증을 유발하는 인자로 작용하여 족부절단 가능성을 높이게 된다. 실제로 집중적으로 혈당이 조절된 군에서 무증상의 신경병증(subclinical neuropathy)이 69%, 증상을 보이는 신경병증(clinical neuropathy)이 57%로 감소되었고, 대조군보다 더 적은 말초혈관질환을 보였다. 당화혈색소(HbA_{1c})와 족부궤양의 교차비(odds ratio)가 1.6으로 높은 만큼 혈당의 엄격한 조절은 필수 조건이다.

2. 피부 및 궤양 관리

자율신경병증으로 인해 발한이 억제되면 피부가 건조하여 균열이 쉽게 일어나 궤양 발생 가능성이 높아진다. 갈퀴족 등과 같은 발의 변형으로 인한 피부뭉(callus)이나 열상, 궤양, 괴저 등의 발생부터 무좀, 건선 등의 피부질환까지 뒤꿈치부터 발가락 사이까지 세심하고 꾸준한 관찰이 필요하다. 특히 당뇨병 환자들은 발톱의 비정상적인 변화, 예를 들어 내향성 발톱(onychocryptosis)이나 조갑진균증(onychomycosis) 그리고 발톱의 구조적 기형이나 손상 발생 위험도가 증가한다. 1/3 이상의 당뇨병 환자들이 발톱의 비정상적 변화 때문에 고생하고 있으며, 정상인에 비해 진균감염이 2.77배 정도 많이 발생한다

고 한다. 따라서 평소에 피부의 균열을 막기 위해 발을 깨끗이 씻은 뒤 발이 마르기 전 로션 도포를 생활화하고, 발에 대한 세심한 관찰과 함께 진균감염증에 대해 연고나 itraconazole과 terbinafine 등의 경구 요법을 이용한 치료가 필요하다.

3. 신발 교정 관리

당뇨병성 발로 인한 문제점의 관리에 있어서 신발 교정의 역할은 적절한 신발 변형과 궤양으로 가기 쉬운 부위에 압력을 경감시켜주는 보조기의 사용, 그리고 생체역학적으로 무능력해진 샤롯데 신경 관절병증(diabetic Charcot arthropathy)의 내부 구조에 대한 지지와 보호이다.

보존적인 발 관리와 교육은 다르며, 성공적인 예방을 위해서 교육은 매우 중요하다. 환자들에게 당뇨병을 고려한 연구 없이 만들어진 신발 착용을 금지해야 하며, 환자들은 신발 선택, 보조기의 관리 및 사용, 신발 변형에 대한 고려사항에 대한 의사의 조언을 받아야 한다. 진행 중인 교육에는 양말의 선택, 일반적인 발의 보호, 발과 신발의 손상을 점검하는 교육, 신발 안에 있음직한 외부 물체를 떨어버리는 것, 그리고 신발 내부에 있는 날카로운 외부 물체들에 대한 점검 등을 포괄해야 한다.

하지에 대한 신경병증은 당뇨병의 일반적인 증상으로 당뇨병을 갖고 있는 환자들은 발의 위치나 고통에 대해서 인지하지 못하기 때문에 발의 부상에 쉽게 노출되는데, 이는 특히 발 관리를 매우 어렵게 하는 일이다. 신발로 인한 자극은 발 손상의 일반적인 요인이지만 환자들은 그것을 인식하지 못한다. 신발 교정과 보조기를 제공하여 발에서 궤양이 일어나기 쉬운 부분부터 압력을 줄이고 발의 구조를 지지하고 보호해야 한다.

치료

1. 전접촉석고

전접촉석고는 최소한의 패딩으로 몸에 꼭 맞도록 감아 하중을



그림 2. 전접촉석고 붕대

발과 다리 전체에 고르게 분포시킴으로써 궤양에 미치는 하중을 감소시켜 궤양이 빨리 낫도록 해주는 효과가 있다. 더 이상의 외상을 받지 않도록 보호해 주고, 궤양 주변 피부가 움직이지 않게 해주며, 부종과 궤양부위의 압력을 감소시켜 궤양의 빠른 치유를 돕는다. 그리고 국소감염이 확산되는 것을 줄이고 육아조직과 변연부 피부에 미치는 스트레스를 제한시켜준다. 전접촉석고 치료를 시행하면 36-48시간 안에 부종이 감소되며, 그 결과 세포 간 혈액 압력이 감소되어 미세순환이 개선된다. 전접촉석고는 몸에 꼭 맞도록 감은 석고이므로 족저부 표면 전체에 접촉되어서 체중을 부하할 때 하중이 족저피부 전체 면적에 고루 미치도록 재분포하여 줌으로써 창상 부위는 상대적으로 압력을 적게 받게 만든다. 단 하지석고와 전접촉석고 모두 중족부 압력은 줄일 수 있으나, 전족부 압력은 전접촉석고만 감소시킬 수 있으며, 뒤꿈치 압력은 어느 것으로도 감소시키지 못한다(그림 2).

석고 후에는 5-7일 뒤에 석고를 바꾸고 그 이후엔 2주마다 바꾼다. 샤롯데 골절(Charcot fracture)인 경우에는 부종이 감소되고 양쪽 발 피부 온도 차이가 2도 이내이며, 엑스레이상 골절이 치유된 소견 있을 때까지 석고를 계속 한다. 석고 상태에서의 활동은 평상시 정상 활동의 1/3 정도로 줄인다.

2. 수술적 치료

족부변형이 진행되어 뼈의 돌출부에 궤양이 발생하였을 때

가장 먼저 시행해야 할 치료 원칙은 하중 경감(off-loading)이다. 하중 경감을 통해 돌출 부위에 집중된 기계적 압력을 감소시켜 상처의 혈관 신생 및 감염 조절에 안정된 환경을 만들어 줌으로써 치유를 촉진할 수 있다. 전접촉석고, 깔창, 패딩, 보조기 등의 보존적 치료를 우선 시행해 볼 수 있고, 효과가 없을 시에는 수술적 치료를 고려한다. 뼈의 돌출부 압박을 제거하기 위한 수술 방법으로는 크게 뼈의 돌출부를 직접적으로 제거하는 방법, 변형의 원인이 되는 뼈를 재정렬 하거나 중족부나 전족부의 압력을 증가시키는 근위부의 변형을 재정렬하는 재건술이 있다. 뼈의 돌출부를 제거할 때는 단순히 돌출부를 제거할 수도 있으나, 변형이 고착된 경우에는 중족골두 절제술, 중족골 신전 절골술, 절제 관절 성형술(resection arthroplasty), 유합술 등을 통하여 교정할 수 있다. 아킬레스건 신연술, 또는 굴곡전 절단술을 통하여 전족부 족저 부위의 압력을 줄일 수 있다. 하지만 아킬레스건 구축이 재발할 수 있기 때문에 수술 이후에도 지속적으로 스트레칭을 통한 예방이 필수적이다.

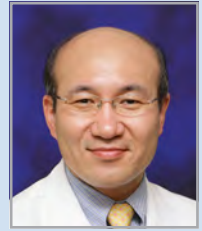
결론

당뇨병 환자에서 발생하는 족부변형은 당뇨병성족부궤양 발생의 주된 원인이다. 복합적인 여러 원인으로 한번 발생한 궤양은 완치를 도모하기 어려우며, 적절한 치료가 이루어지지 않았을 때 절단술까지 이르기 쉽다. 따라서 궤양의 예방을 위한 최선의 관리가 필요하며, 이를 위해서는 당뇨병에서 발생하는 족부변형에 대한 체계적인 이해가 필요하다. 또한 내과적 치료뿐만 아니라 적절한 시점에 수술적 치료 및 관리를 받을 수 있도록 지속적인 관심이 필요할 것이다.

참고문헌

1. Zimny S, Schatz H, Pfohl M. The role of limited joint mobility in

- diabetic patients with an at-risk foot. *Diabetes Care* 2004;27:942-946.
2. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, *et al.* Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003;11 Suppl 1:S1-28.
 3. Schon LC, Easley ME, Weinfeld SB. Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle. *Clin Orthop Relat Res* 1998;116-131.
 4. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. *Diabetes in America* 1995;2:409-427.
 5. Pinzur MS, Slovenkai MP, Trepman E, Shields NN, Diabetes Committee of American Orthopaedic Foot and Ankle Society. Guidelines for diabetic foot care: recommendations endorsed by the Diabetes Committee of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society. *Foot Ankle Int* 2005;26:113-119.
 6. Philbin TM, Leyes M, Sferra JJ, Donley BG. Orthotic and prosthetic devices in partial foot amputations. *Foot Ankle Clin* 2001;6:215-228, v.
 7. MB S. The orthopaedic surgeon's role in the treatment and prevention of diabetic foot wounds. *Foot Ankle Int* 2005;26:5-14.
 8. Lorimer DL, French GJ, O'Donnell M, *et al.* Neale's Disorders of the foot. 7th ed. Churchill Livingstone. 2006.
 9. Leaper DJ. Silver dressings: their role in wound management. *Int Wound J* 2006;3:282-294.



TOPIC 6. 당뇨병과 말초혈관질환

고영국 | 연세의대 심장내과

서론

당뇨병은 흡연, 고령과 함께 말초동맥질환의 중요한 위험인자 중 하나이다. 당뇨병에서는 고혈당으로 인해 산화 스트레스가 증가해서 혈관의 염증이 발생하고, 혈관의 내피세포와 평활근세포의 기능이 저하되며, 혈관 내 혈전이 잘 생성되는 불균형이 나타나면서 죽상동맥경화가 조기에 발생하고 빠르게 진행된다.

당뇨병 환자에서 말초동맥질환의 유병률은 비당뇨병 환자보다 2배 정도 높아 서구에서는 약 25-30% 정도이며, 70세 이상 당뇨병 환자에서는 말초동맥질환이 약 70%까지 동반되어 있는 것으로 보고되고 있다.

비당뇨병 환자에서 말초동맥질환의 병변은 주로 장골동맥(iliac artery)이나 대퇴동맥(femoral artery)에 나타나는 반면 당뇨병 환자에서는 협착 또는 폐쇄 병변이 일부 동맥에 국한되지 않고 전반적으로 나타나고, 특히 무릎 이하 동맥인 경골동맥(tibial artery)이나 비골동맥(peroneal artery)에 잘 발생하는 특징이 있다. 특히 심한 말초동맥질환 외에도 당뇨병성 신경병증이 동반된 경우에는 족부궤양, 괴사 및 절단의 위험이 높는데, 미국당뇨병학회의 보고에 따르면 당뇨병 환자의 12-25%가 일생 동안 족부궤양을 경험한다고 한다. 현재 당뇨병성 족부질환은 외상을 제외하면 족부 절단의 가장 중요한 원인이 되고있다.

증상

말초동맥질환의 특징적인 증상은 간헐적 파행으로 휴식 시에는 통증이 없으나 일정한 거리 이상 보행하면 종아리 근육 부위에 통증이 나타나고, 서서 휴식을 취하면 가라앉는 것이다. 이러한 증상은 대개 표재성 대퇴동맥(superficial femoral artery)이나 장골동맥에 국한된 협착 또는 폐쇄에 의해 나타난다. 그러나 당뇨병 환자에서는 하지 동맥의 병변이 더 광범위하게 발생하고, 비당뇨병 환자에 비해 측부 혈류도 잘 생성되지



그림 1. 84세 여성 당뇨병 환자의 좌측 엄지발가락 괴사 사진

않기 때문에 하지 허혈이 더 심한 편임에도 불구하고 말초신경병증이 동반된 경우가 많아 환자가 통증을 잘 느끼지 못하거나 비특이적인 증상을 호소하는 경우가 많다.

만성적으로 하지 허혈이 있는 경우 근육 위축으로 인해 다리가 가늘고 발톱이 변형된 상태를 보일 수 있다. 남성의 경우 털이 잘 나지 않으며, 다리가 차고 창백하거나 말단 부위는 벌겋게 나타나며, 피부가 얇고 건조한 상태를 보일 수도 있다. 당뇨병 환자에서 족부 궤양은 하지 허혈이나 신경병증에 의해 발생할 수 있는데, 발가락과 같은 말단 부분에 궤양이나 괴사(그림 1)가 있는 경우는 허혈이 주 원인인 반면, 발 뒷꿈치와 같이 압력을 받는 곳에 나타나는 궤양의 경우에는 신경병증에 의한 감각 이상이 주 원인이거나 신경병증과 하지 허혈이 동시에 원인으로 작용할 수 있다.

진단

하지의 맥박을 촉진하는 가장 간단한 진단 방법으로서 총대퇴동맥, 슬와동맥, 족배동맥, 후비골동맥의 맥박을 촉진하여 하지 동맥의 협착이나 폐쇄 여부 및 위치를 가늠할 수 있다. 발목상완지수(ankle-brachial index, ABI)는 발목과 팔의 수축기 혈압을 측정하여 발목 혈압을 상완의 혈압으로 나눈 값이다. 일반적으로 발목의 혈압이 팔의 혈압보다 높기 때문에 ABI <0.9인 경우 하지 동맥의 협착이나 폐쇄를 의심할 수 있으며, 중증의 하지 허혈인 경우에는 ABI가 흔히 0.4-0.5 미만으로 나타난다.

하지만 당뇨병, 고령, 특히 투석 중인 만성 신부전 환자의 경

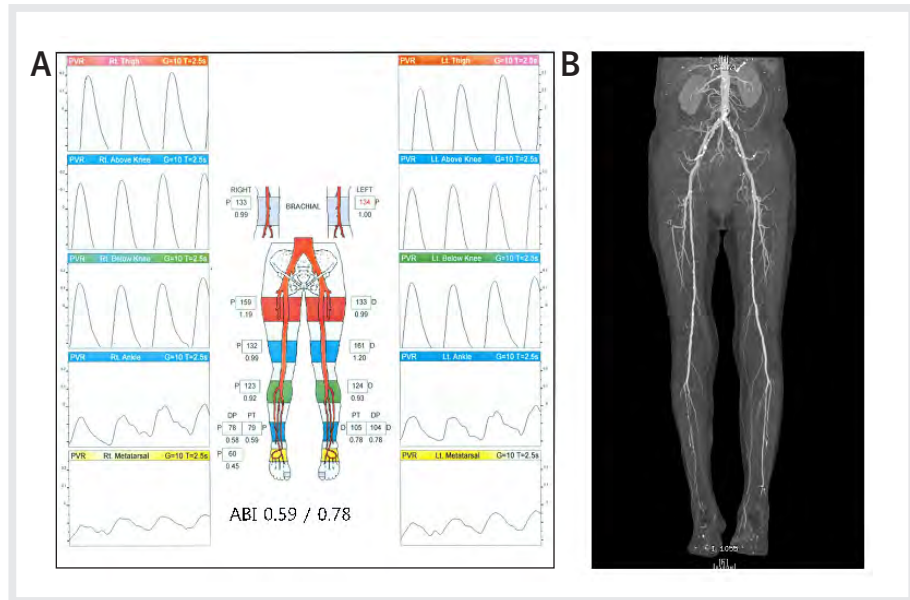


그림 2. 84세 여성 당뇨병 환자 하지의 pulse volume recording 결과(A)와 CT maximum intensity projection 영상(B)

우는 혈관 중막의 석회화로 하지 동맥이 압박되지 않거나 실제 혈압보다 높은 압력을 가해야만 압박되기 때문에 발목의 수축기 혈압이 거짓으로 높게 나타나 ABI가 정상이거나 1.3 이상으로 나타날 수 있다. 그러나 발가락 동맥에는 석회화가 비교적 덜 발생하기 때문에 발목 혈압이 측정되지 않거나 비이상적으로 높게 나타날 경우에는 발가락 수축기 혈압을 측정하여 50 mmHg 미만인 경우 하지 허혈을 진단할 수 있다.

경한 말초동맥질환이 있는 환자에서는 ABI가 경계 또는 정상으로 측정될 수 있는데, 트레드밀(treadmill)로 운동을 시킨 후에 ABI를 측정하면 진단율을 높일 수 있다. 혈량 측정검사(plethysmography) 또는 맥박량 측정검사(pulse volume recording)는 양측 상완과 허벅지, 종아리, 족부, 발가락에 여러 개의 혈압 측정 커프(cuff)를 동시에 감아 수축기 혈압과 하지혈류의 체적 변화를 측정하는 기기로서 이를 통해 하지 동맥의 폐쇄 여부와 위치를 파악할 수 있다(그림 2A).

그밖에 경피적 산소분압 측정을 통해 족부의 관류 정도도 평가할 수 있으나 경피적 산소분압은 부종, 염증, 감염, 주위 온도에 의해 영향을 받는다는 제한점이 있다.

영상 진단 방법으로는 duplex ultrasound, computed tomographic angiography (CTA), magnetic resonance angiography (MRA), 그리고 전통적인 catheter angiography가 사용되고 있다. Duplex ultrasound는 조영제나 방사선 노출의 위험이 없는 비침습적인 방법이고, 혈류의 속도를 측정할 수 있으며, 검사 기기의 이동이 가능하다는 장점이 있다. 그러나 검사 결과가 검사자의 경험과 기술 정도에 의해 영향을 많이 받고, 여러 병변이 동시에 있을 경우 전체적인 상태를 파악하는 데 어려움이 있으며, 장의 공기, 혈관의 석회화 때문에 적절한 초음파 영상을 얻는 데 제한이 있다. 이에 비해 CTA는 방사선과 조영제에 노출되는 단점이 있으나 영상의 해상도가 높고, 양측 하지 동맥 전체의 영상을 빠른 시간 내에 얻을 수 있으며, 3D를 포함한 다양한 사후 영상 분석이 가능하고, 석회, 죽상경화반과 같은 혈관벽 내 정보를 제공할 수 있다는 장점이 있다(그림 2B).

MRA도 CT와 비슷한 영상을 제공하지만 CT보다 더 고가이고, 해상도가 낮으며, 영상 획득 시간이 오래 걸린다는 단점이 있다. 또한 신독성의 조영제와 방사선에 대한 노출을 피할 수는 있지만, 사구체 여과율이 30 mL/min 미만에서는 gadolinium 조영제 투여 시 드물게 신원성 전신섬유증(nephrogenic systemic fibrosis)이 발생할 수 있기 때문에 중증의 만성 신질환 환자에서는 MRA의 사용이 어렵다. 최근 MRA 및 CTA 기술의 발달로 영상이 향상되고 있지만, 무릎 이하 병변의 진단은 아직도 만족스럽지 못하여 확진을 위해서는 침습적인 catheter angiography 시행이 필요한 상태이다.

치료

1. 이차 심혈관질환의 예방

말초동맥질환이 동반된 당뇨병 환자에서 중요한 치료 목표 중의 하나는 심혈관질환 발생을 예방하고 조기에 치료하여 심

혈관 사망을 줄이는 것이다. 먼저 생활 습관의 변화를 유도하는 것이 중요한데, 흡연을 중단시키고, 과식을 피하며, 저지방 및 저염 식사를 권장하면서 하루 30분 이상 유산소 운동, 특히 걷기 운동을 주 3회 이상 하도록 교육해야 한다. 혈당을 얼마나 적극적으로 조절하는 것이 적절한가에 대해서는 아직 논란이 있으나 고령의 환자가 아니라면 목표 HbA_{1c}를 7.0% 미만으로 치료하는 것이 권고된다. 그밖에 aspirin 또는 clopidogrel과 같은 항혈소판제의 투여가 필요하며, LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만 또는 기저 LDL 콜레스테롤의 50% 미만으로 유지할 수 있도록 statin 투여를 통해서 적극적인 콜레스테롤 조절이 필요하다. 그리고 고혈압 약제가 필요한 환자에서는 ACE 억제제가 우선적으로 권고된다.

2. 하지 허혈에 대한 치료

간헐적 파행이 있는 환자에서는 증상을 호전시킬 수 있는 약제로서 cilostazol이 심부전이 동반되지 않은 환자에서 일차적인 약제로 권장된다. Cilostazol은 phosphodiesterase III 차단제로서 항혈소판 작용 외에 혈관확장 및 항동맥경화 효과가 있는 것으로 알려져 있다. Pentoxifylline과 prostaglandin 그리고 기타 혈관확장제는 효과가 미미하거나 확립되지 않아 일반적으로 권고되지는 않는다.

중등도 이상의 간헐적 파행이 있거나 안정시에도 하지 허혈로 인한 통증이 심하거나 족부의 궤양 또는 괴사가 있는 중증의 하지 허혈(critical limb ischemia) 경우에는 혈관 내 중재술이나 우회수술을 통한 혈관재형성술이 필요하다. 장골동맥 또는 대퇴동맥에 병변이 있는 경우 전통적으로 짧고 비교적 단순한 병변은 중재술로, 길고 복잡한 병변은 수술적 방법으로 치료할 것을 권고해왔다. 그러나 최근 중재술의 기술과 의료기기의 발전으로 인하여 점차 복잡한 병변에서도 수술에 비해 상대적으로 합병증이 적고 회복이 빠른 중재술을 사용하는 경우가 증가하고 있다(그림 3).

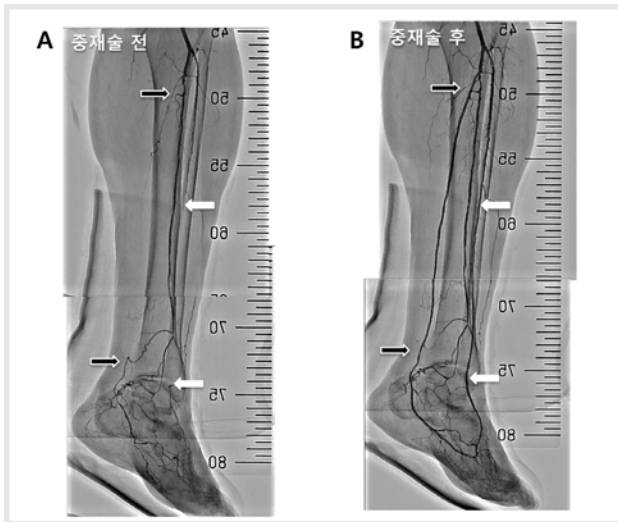


그림 3. 좌측 하지 전경골동맥(흰색 화살표)와 후경골동맥의 완전폐쇄병변(검은색 화살표)에 대해 중재술 시행 전(A)과 시행 후(B) 하지 동맥조영술 소견

중증의 하지 허혈인 경우에는 대부분 무릎 이하에 병변이 있는데 조직의 괴사와 하지의 절단을 최소화하기 위하여 적극적인 혈관재형성술이 필요하다. 무릎 이하 병변에서 중재술이나 우회수술의 중장기 생존율이 낮은 편이지만 족부의 상처가 아물 때까지 2-3개월 정도 소요되는데, 산소 요구량이 높은 이 기간 동안에 혈류가 개선되면 약 80%에서 대족부 절단이나 재시술이 필요하지 않다. 2011년 미국심장학회에서는 중증의 하지 허혈 환자에서 기대 수명이 2년 이상이고 우회혈관용 자가 정맥이 채취가 가능하면 우회수술을, 그렇지 않은 경우에는 중재술을 권고하였다. 이에 반해 2011년 유럽심장학회 치료지침에서는 중재술을 일차적인 치료로 고려할 것을 권고하였다. 하지 허혈 외에도 족부 상처가 감염되면 잘 치유되지 않기 때문에 항생제와 족부 상처에 대한 적절한 치료가 필요하고, 당뇨병성 족부질환에 대한 다학제적인 접근이 요구된다.

결론

당뇨병 환자는 흔히 비특이적 증상을 호소하고, 증상에 비해

심한 말초동맥질환 병변을 나타내며, 족부 절단의 위험이 높은 편이다. 따라서 조기의 정확한 진단이 중요하며, 심혈관계 사건의 적극적인 예방, 하지 허혈에 대한 효과적인 약물 치료와 혈관재형성술이 필요하다.

참고문헌

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, *et al.* Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl S):S5-67.
2. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J* 2013;34:2444-2452.
3. Chin JA, Sumpio BE. Diabetes mellitus and peripheral vascular disease: diagnosis and management. *Clin Podiatr Med Surg* 2014;31:11-26.
4. Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:E212-220.
5. Pollak AW, Norton PT, Kramer CM. Multimodality imaging of lower extremity peripheral arterial disease: current role and future directions. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:797-807.
6. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, *et al.* 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:2020-2045.
7. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, *et al.* ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-2906.

통증을 없애는 신체 리모델링: 어깨 통증

- 신개념 프로젝트, 신체 리모델링

설 준 희 | 세브란스병원 세브란스체코업 신체리모델링 센터

어깨관절은 우리 몸의 관절 중에서 가장 운동 범위가 다양하고 넓은 관절이다. 그러므로 안정성도 떨어져서 어깨관절을 많이 쓰는 특수한 운동이나 테니스, 골프, 수영, 야구 등의 운동을 하다가 부상을 입는 사람들을 흔히 보게 된다. 또한 건축일 등 직업상 어깨를 많이 쓰는 사람, 신체 디자인에 이상이 있는 사람, 전혀 운동을 하지 않아 근육이 약해진 사람들에게서 어깨의 부상이나 통증을 많이 보게 되는데, 실제로 거의 대부분의 사람들은 어깨나 등에 통증을 갖고 살아간다고 보아도 과언이 아닐 정도로 많다.

어깨의 관절과 근육은 목, 등, 팔의 근육들과 아주 긴밀하게 연결되어 있어 어깨에 이상이 오면 이들 여러 부분에서도 쉽게 이상 소견을 발견하게 된다. 또한 나이가 들어가면서 퇴행 과정까지 겹쳐지게 되는데, 대부분의 사람들은 나이가 들어서 생기는 어깨 통증은 누구에게나 생기는 오십견이라며 그다지 큰 관심을 갖지 않고 대수롭지 않게 넘기고 만다. 그러나 오십견 이외에도 특별한 이유 없이 나타나는 통증은 여러 가지가 있으며, 그대로 방치하면 몸 전체의 디자인에까지 영향을 구제 되어 심각한 결과를 초래하기도 한다.

어깨 통증 증후군의 자가진단

어깨가 아플 때 그 원인을 진단하거나, 또는 통증 같은 증세는 없지만 어깨의 기능에 이상이 없는지 확인하는 것은 건강을 유지하는 데 매우 중요하다. 다음에 소개하는 검사 방법들은 혼자서라도 쉽게 실행할 수 있으므로 반드시 체크해 보기를 권한다.

다음 검사 중에서 한 가지라도 이상이 있다면, 전문의를 찾아 상담해야 한다. 양쪽 팔을 모두 테스트한다.

① 애플리 스크래치 검사(Apley's scratch test)



그림 1. 애플리 스크래치 검사

한쪽 팔을 등 뒤로 돌려 반대편 어깨를 향하게 한다. 검지가 3과 4 사이를 가리키면 정상이다(그림 1). 이 검사는 어깨 검사 중 가장 중요하다. 대개 어깨 통증이나 기타 증세가 없는 경우에도 이 검사에서 정

상이 안 나오는 경우가 많으며, 특히 어깨를 많이 쓰며 일을 하는 사람이나 테니스, 골프를 하는 사람 대부분에서 이상 소견을 보인다. 정상은 뒤로 올린 팔의 방향이 반대쪽 어깨를 향해야 한다.

② 자유형 검사

바닥에 등을 대고 누워, 머리 옆으로 팔을 힘껏 뻗어 올린 다음, 바닥과 팔이 이루는 각도를 잰다. 남성은 160도, 여성은 167도가 정상이다.

③ 어깨 수평 검사

바로 선 자세에서 양팔을 지면과 수평이 되게 벌렸을 때 어깨의 한쪽이 위로 올라가면 회전근개에 이상이 있음을 나타낸다.

④ 어깨 회전 검사

바로 선 자세에서 한쪽 팔꿈치 관절을 90°로 구부리고 상완(윗팔)이 지면과 수평이 되게 한 다음, 손등을 위로 향하게 하고 굽힌 팔과 함께 뒤로 젖혔을 때 그림과 같이 135°이면 정상이다.

어깨 통증을 위한 운동

① 코드만 운동(Codman series of exercise)

한쪽 손으로 책상이나 서랍장의 모서리를 잡고 다른 쪽 팔을 아래로 늘어뜨린 다음, 늘어뜨린 팔에 힘을 뺀 상태에서 어깨를 시계 방향, 반시계 방향, 좌우상하로 돌린다.

② 수건운동: 수건이나 막대기를 이용하여 양 팔을 위, 아래로 움직이기(그림 2)

등 뒤에서 양손으로 수건의 양 끝을 잡고 수건을 팽팽하게 잡아당겨 위와 아래로 올렸다 내렸다 한다. 양손을 바꿔가며 번갈아 한다.



그림 2. 수건운동

③ 문 운동

양 팔을 벽 모서리나 문에 대고 가슴을 앞으로 밀기(그림 3)



그림 3. 문 운동

④ 어깨 운동

엎드려 누운 자세에서 팔을 침대 밑으로 내린 후 옆, 뒤, 위 등 여러 방향으로 올리기를 반복한다.

어깨 내밀기(한쪽)

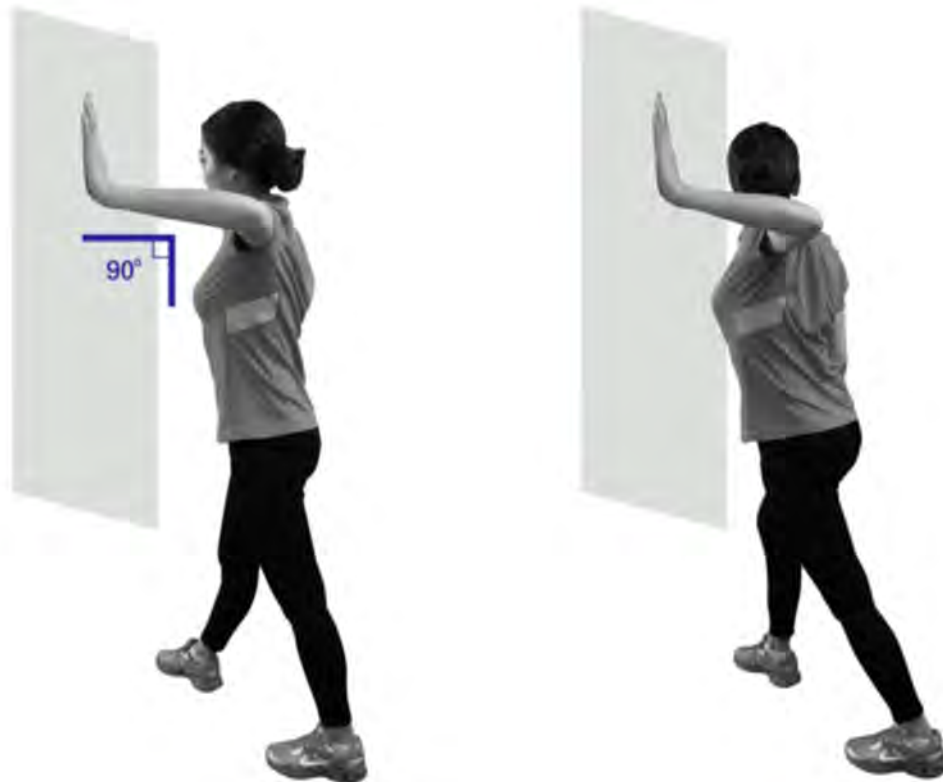
어깨 및 대흉근 스트레칭

1. 손을 어깨 높이에 두고 한 팔은 몸과 90°를 이루도록 벽을 지지한다.
2. 지지한 팔 반대쪽 다리를 시선 방향 앞으로 내민다.
3. 내민 발 무릎을 굽히며 어깨를 사선방향 앞으로 비틀며 내민다.

1
회

>>

10~20회씩
가능한 많이,
수시로



• 운동 강도 및 횟수는 전문의와 상담하세요.

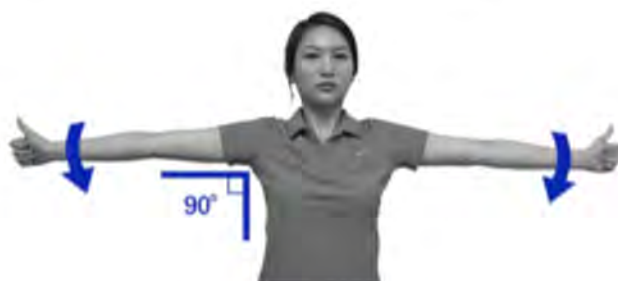
팔 돌리기

어깨 회전근개 및 어깨 주변 근육 균형적 강화

1. 팔을 좌우로 나란히 뻗는다.
2. 엄지손가락을 위로 향한다.
3. 어깨관절을 이용하여 엄지손가락이 아래로 향하도록 돌린다.
4. 90° 팔 돌리기를 10번 반복한 후 양 팔을 45° 위로 든 상태로 10번 반복한다.
5. 45° 위로 팔 돌리기를 반복한 후 45° 아래로 팔 돌리기를 반복한다.

1 회

각 각도마다
10회씩
수시로
많이



90°로 양 팔 나란히 자세



45°로 양 팔 위로 올린 자세



45°로 양 팔 아래로 내린 자세



- 운동 및 횟수는 전문의와 상담하세요.
- 손만 돌리는 것이 아니라 어깨관절에 집중하여 돌린다.

※ 본 원고는 세브란스병원 세브란스체크업 신체리모델링 센터장인 설준희 교수님의 '신체리모델링'(CNB 미디어)을 바탕으로 작성되었습니다.

심장과 혈관은 연 4회 발행되며, 매호마다 다음과 같은 주제를 상세히 조명하여 심혈관질환에 대한 이해를 높이고 있습니다.

제 1호	VOL 1 NO 1	1999	고혈압
제 2호	VOL 1 NO 2	1999	협심증
제 3호	VOL 2 NO 1	2000	고지혈증
제 4호	VOL 2 NO 2	2000	심장부정맥
제 5호	VOL 2 NO 3	2000	심부전증
제 6호	VOL 2 NO 4	2000	심장판막증
제 7호	VOL 3 NO 1	2001	심장질환 환자의 비심장 수술에 있어서의 수술전·후 관리
제 8호	VOL 3 NO 2	2001	대동맥과 말초혈관질환
제 9호	VOL 4 NO 1	2002	심근 및 심낭질환
제10호	VOL 4 NO 2	2002	당뇨병과 심장혈관질환
제11호	VOL 4 NO 3	2002	항혈전제와 혈전용해제
제12호	VOL 4 NO 4	2002	심혈관 보호 약물
제13호	VOL 5 NO 1	2003	관동맥질환의 진단
제14호	VOL 5 NO 2	2003	급성관동맥증후군
제15호	VOL 5 NO 3	2003	고혈압
제16호	VOL 5 NO 4	2003	대사증후군
제17호	VOL 6 NO 1	2004	심방세동
제18호	VOL 6 NO 2	2004	뇌졸중
제19호	VOL 6 NO 3	2004	이상지질혈증
제20호	VOL 6 NO 4	2004	죽상동맥경화
제21호	VOL 6 NO 5	2004	돌연심장사
제22호	VOL 7 NO 1	2005	심부전
제23호	VOL 7 NO 2	2005	성인 선천성 심장질환
제24호	VOL 7 NO 3	2005	심혈관 생체표식인자
제25호	VOL 7 NO 4	2005	심장판막질환의 진단과 치료에서 새로운 이해
제26호	VOL 7 NO 5	2005	전신성 질환
제27호	VOL 7 NO 6	2005	임신과 심혈관질환
제28호	VOL 8 NO 1	2006	스트레스와 심혈관질환
제29호	VOL 8 NO 2	2006	알코올과 심혈관질환
제30호	VOL 8 NO 3	2006	운동과 심혈관질환
제31호	VOL 8 NO 4	2006	흡연과 심혈관질환
제32호	VOL 8 NO 5	2006	당뇨병과 심혈관질환
제33호	VOL 8 NO 6	2006	급성심근경색증
제34호	VOL 9 NO 1	2007	심장질환에서 Device 치료
제35호	VOL 9 NO 2	2007	Cardiac Emergency
제36호	VOL 9 NO 3	2007	고혈압
제37호	VOL 9 NO 4	2007	심방세동
제38호	VOL 9 NO 5	2007	폐동맥고혈압
제39호	VOL 9 NO 6	2007	Key Issues in New Guidelines
제40호	VOL 10 NO 1	2008	대동맥과 말초혈관질환
제41호	VOL 10 NO 2	2008	혈관기능의 평가
제42호	VOL 10 NO 3	2008	심혈관계 수술의 최신 지견
제43호	VOL 10 NO 4	2008	이상지질혈증
제44호	VOL 10 NO 5	2008	심부전
제45호	VOL 10 NO 6	2008	심혈관질환에서 레닌-안지오텐신계의 차단
제46호	VOL 11 NO 1	2009	부정맥
제47호	VOL 11 NO 2	2009	고혈압 합병증 관리
제48호	VOL 11 NO 3	2009	협심증
제49호	VOL 11 NO 4	2009	급성 심근경색증
제50호	VOL 11 NO 5	2009	대사증후군

제51호	VOL 11 NO 6	2009	심근증
제52호	VOL 12 NO 1	2010	심혈관질환 진단의 최신 영상 기법
제53호	VOL 12 NO 2	2010	심장질환 환자에서 비심장 수술 전·후의 평가와 관리
제54호	VOL 12 NO 3	2010	스타틴의 역할
제55호	VOL 12 NO 4	2010	심장질환의 비약물적 접근
제56호	VOL 12 NO 5	2010	당뇨병과 심혈관질환
제57호	VOL 12 NO 6	2010	고혈압 치료의 최신 지견
제58호	VOL 13 NO 1	2011	부정맥의 최신 지견
제59호	VOL 13 NO 2	2011	증상에 따른 심혈관질환의 접근 방법
제60호	VOL 13 NO 3	2011	심장판막증
제61호	VOL 13 NO 4	2011	심부전
제62호	VOL 14 NO 1	2012	새로운 심혈관계 약물
제63호	VOL 14 NO 2	2012	심혈관질환의 새로운 중재적 치료법
제64호	VOL 14 NO 3	2012	여성과 심장
제65호	VOL 15 NO 1	2013	최근 고혈압 치료의 변화
제66호	VOL 15 NO 2	2013	심혈관질환의 위험도 평가 지표
제67호	VOL 15 NO 3	2013	심부전 치료의 최신 지견
제68호	VOL 15 NO 4	2013	급성 심근경색증
제69호	VOL 16 NO 1	2014	폐동맥 고혈압
제70호	VOL 16 NO 2	2014	심혈관질환 관련 최신 진료 지침
제71호	VOL 16 NO 3	2014	심장판막질환 치료의 최신 지견
제72호	VOL 16 NO 4	2014	수면무호흡증
제73호	VOL 17 NO 1	2015	당뇨병과 심혈관질환
제74호	VOL 17 NO 2	2015	심방세동

CARDIOVASCULAR UPDATE

THE MOST ADVANCED CONTINUING MEDICAL EDUCATION SERVICE







심장과 혈관

Only One Telminuvo in the World

SBP를
2 mmHg ↓ 낮추면

ONLY ONE

Stroke Mortality는
10% ↓ 감소합니다.

CV Mortality가
7% ↓ 감소하고

- ✓ Only One - CV Protection with Get 2NE4 Goal
- ✓ Only One - No concern over edema
- ✓ Only One - From HTN to CV risk patients
- ✓ Only One - PPAR γ partial agonist in normal dose



 **Telminuvo** Tab.
Telmisartan + S-amlodipine

EXTREME VALUE

강력한 혈압 강하효과와 경제적인 가격으로
차별화된 엑스포지를 만나십시오

엑스포지정 10/160, 5/160, 5/80 밀리그램

[illegible]

※ 처방하시기 전, 상세 제품정보를 참조하시기 바랍니다. 상세 제품정보는 한국노바티스 홈페이지 <http://www.novartis.co.kr>, 전화 080-768-0600 또는 식품의약품안전처 온라인의약품서관(<http://drug.mfds.go.kr>) 통해 확인하실 수 있습니다.

한국노바티스주식회사: 서울시 중구 통일로 10 연세재단 세브란스빌딩 18층 TEL 080-768-0800 www.novartis.co.kr

KR1501287279

Confidence in Solid Evidence No.1 CRESTOR

고콜레스테롤혈증

STELLAR¹

죽상동맥경화증
진행지연

ASTEROID²

JUPITER³

심혈관 질환
위험성 감소



References 1. Jones PH et al. Am J Cardiol 2003;92:152-160 2. Nissen S et al. JAMA 2006; 295 (13): 1556-1565 3. Ridker P et al. N Eng J Med 2008;359:2195-2207

AstraZeneca 서울시 송파구 올림픽로 35다길 42 한국루터회관 17층 www.astrazeneca.co.kr

* 보다 자세한 내용은 아스트라제네카 마케팅부 (02-2188-0800)로 문의하시기 바랍니다.



크레스토 정 CRESTOR Tab (전문의약품/218)

조성: Rosuvastatin calcium 5.2mg, 10.4mg, 20.8mg **효능/효과:** 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형집합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증 (type IIb) 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제 동형집합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예: LDL 분리분출법)의 보조제 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연 시키고 예방에 도움을 주고 여전한 아래의 기준에 해당되는, 이형 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 10세~만17세의 소아환자(여성의 경우 초경 이후 적어도 1년이 지난 환자의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제, LDL-콜레스테롤이 여전히 190mg/dL을 초과하는 경우 (LDL-C) 190mg/dL, LDL-콜레스테롤이 여전히 160mg/dL을 초과하면서 (LDL-C) 160mg/dL, 조기 심혈관 질환의 가족력이 있거나 두가지 이상의 심혈관 질환 위험 인자가 있는 경우 원발성 이상베타리토프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제 심혈관 질환에 대한 위험성 감소: 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도C-반응단백(hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험인자(예: 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 심근경색에 대한 위험성 감소 - 동맥 혈관재형성에 대한 위험성 감소 **용법/용량:** 원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타 리토프로테인혈증 (type III) 및 동형집합 가족성 고콜레스테롤혈증 이 약을 투여 전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간 동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투여할 수 있다. 초효용량은 1일 1회 5mg이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10mg으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20mg까지 증량할 수 있다. 이형 가족성 고콜레스테롤혈증 소아환자(만 10세~만 17세) 통상적인 용량범위는 1일 1회 5mg~20mg이다. (소아환자군에서 20mg보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.) 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료 목표에 따라 개별적으로 조절한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다. 10세 미만의 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다. 신부전환자: 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여시 각별히 주의해야 한다. 간부전환자: Child-Pugh 점수가 70이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다. 인종: 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 군병중에 걸리기 쉬운 환자: 군병중에 걸리기 쉬운 환자는 제품설명서 전문을 참고하시기 바랍니다. aCRE20131011

한국아스트라제네카 서울시 송파구 올림픽로 35다길 42 한국루터회관 17층 TEL : (02)2188-0800 FAX : (02)2188-0852 www.astrazeneca.co.kr

서울시 동작구 노랑진로 74 TEL : (02)828-0181

심장과 혈관

Cardiovascular Update