

# Cardiovascular Complication in Diabetes Mellitus

가톨릭대학교 의과대학 순환기내과

윤 호 중

서 론

세계적으로 당뇨병의 발생률은 증가하는 추세이며 우리나라에서도 그 유병률이 해마다 증가하고 있다. 과거에 단지 당대사의 이상으로만 인식되어 왔던 당뇨병은 실질적으로 다양한 측면에서 심혈관계에 영향을 미치고 합병증을 유발하게 된다<sup>1)</sup>. 당뇨병에 의한 만성합병증으로는 당뇨병성 망막증 (retinopathy)이나 신증 (nephropathy)을 일으키는 미세혈관 합병증(microvascular complication)과 관상동맥 질환이나 뇌졸중 및 말초혈관 질환의 원인이 되는 대혈관 합병증 (macrovascular complication)으로 나눌 수 있다. 그 중 특히 대혈관 합병증으로 분류되는 심혈관계 합병증은 가장 치명적인 합병증으로 알려져 있다. 대부분 당뇨병 환자에서 사망의 주된 원인은 심혈관 합병증에 의한 것으로 동맥경화가 그 원인인 경우가 80%에 달하며 이 중 3/4는 관상동맥 질환에 의한 것이고 나머지는 뇌혈관 질환이나 말초혈관 질환에 의한 것이다<sup>2)</sup>. 일반적으로 당뇨병이 없는 경우 심혈관 질환은 여성에서 성적 보호 (gender protection) 효과가 있는 것으로 알려져 있으나 당뇨병의 경우는 그 반대로 여성의 경우 남성보다 치명적이다. 그러므로 여성 당뇨병 환자에서의 심혈관 합병증의 관리는 매우 중요하다고 할 수 있다<sup>3)</sup>.

당뇨병에 의한 심혈관계 합병증으로는 죽상경화증에 의해 대표되는 관상동맥질환, 당뇨병성 심근증을 포함한 심부전, 그리고 미세혈관 합병증의 하나인 심혈관계 자율신경병증으로 나눌 수 있다.

## 1. 관상동맥 질환

당뇨병 환자에서 관상동맥 질환의 위험은 2-4배 증가하며 관상동맥 질환 중 당뇨병이 있는 경우가 그렇지 않은 경우에 비하여 심근경색증 혹은 사망의 위험이 높다.

당뇨병과 동반되는 대사이상인 고혈당, 지질 이상, 인슐린 저항성 등은 동맥경화증의 위험을 증가시키며 여러 가지 혈관세포의 이상을 초래한다. 당뇨병에서 내피세포기능변화는 인슐린 저항성과 고혈당 모두가 관여하는 것으로 보고되어 있다. 이러한 초기 변화는 내피세포의존성 혈관확장기능의 장애이며 이는 내피세포에서 생성되는 nitric oxide의 생성억제가 eNOS synthase활성화 억제, superoxide anion ( $O_2^-$ ) 생성 증가에 의해 eNOS를 차단시킴으로써 이루어지며 prostacyclin의 생성도 억제한다. 인슐린 저항성은 지방조직에서 유리지방산의 과도한 생성을 유발하며 이는 신호전달효소인 protein kinase C를 활성화시키고 활성화산소의 생성증가를 유발하여 nitric oxide의 생성감소 또는 활성 감소를 초래한다. 당뇨병은 또한 endothelin-1의 생성을 증가시킴으로써 혈관을 수축시키고 수분과 염분의 체내 축적과 renin angiotensin system을 활성화시키고 혈관평활근세포의 비후를 유발시킨다. 당뇨병은 nuclear factor kB의 전사과정을 활성화시킴으로써 동맥경화증의 진행에 관계되는 leukocyte cell adhesion molecule, leukocyte attracting chemokine, 그리고 IL-1, TNF와 같은 proinflammatory cytokine 등의 발현을 촉진한다. 그리고 평활근세포의 collagen 합성감소와 관계되는 cytokine의 생성, MMP생성증가와 tissue factor의 생성증가가 관련되어 동맥경화반의 파손과 혈전형성을 용이하게 함으로써 급성 관동맥 증후군으로의 진행방향을 촉진시킬 수 있다<sup>4)</sup>.

당뇨병 환자에서 혈액 응고 이상은 죽상경화증의 진행 및 기존의 관상동맥 질환의 병변에서 혈전 형성을 촉진하는 역할을 한다. 그 기전으로 혈당의 증가는 혈소판내의 protein kinase C의 활성화와 혈소판에서 유래되는 nitric oxide의 생성감소, 활성산소의 증가를 초래하고 glycoprotein Ib (GP1b) 및 GP IIb/IIIa의 혈소판에서의 발현 증가를 유발시킴으로써 결과적으로 혈소판의 활성화와 혈전형성의 향진을 일으킬 수 있다. 아울러 제 2형 당뇨병에서는 PAI-1의 활성증가와 관계되어 섬유소 용해기능의 감소가 있으며 tissue factor 및 factor VII의 증가와 antithrombin III 및 protein C의 감소에 기인된 항응고 기능의 감

소를 보인다. 이러한 당뇨병에서의 기능 장애는 총체적으로 혈전 형성을 증가시킬 수 있으며 결과적으로 급성 관동맥 증후군이 발생할 수 있는 소인을 증가시킨다<sup>4)</sup>.

위와 같은 다양한 원인에 의한 동맥경화 및 혈관 손상은 관상동맥 질환을 초래한다. 일반적인 협심증이나 급성 관동맥증후군 (acute coronary syndrome) 의 치료는 비당뇨병 환자와 같으나 재관류 요법에서 재협착이나 혈전의 발생 빈도가 높은 특징이 있다<sup>5-8)</sup>. 그리고 함께 동반된 위험요소인 고혈압, 지질 이상, 심부전증, 자율신경계 이상 및 혈전 등의 치료가 부가적으로 요구된다<sup>9)</sup>.

## 2. 당뇨병성 심근병증

관상동맥 질환과 고혈압은 당뇨 환자에서 나타나는 심근이상 (좌심실 비대와 수축력의 손상)의 주요 원인이라고 할 수 있다. 그러나 당뇨 환자에서 발생하는 심근병증은 관상 동맥의 경화성 변화 없이도 심근 기능 손상이 일어날 수 있음을 보여준다<sup>10)</sup>. 당뇨병성 심근병증의 초기 병리학적 조건 상 심근세포는 정상이지만 비특이적인 간질 변화를 보이고, 후반기로 진행하면서 간질 및 혈관주위 섬유화와 함께 PAS 양성 물질들이 침착된다. 모세혈관 및 작은 소동맥에서 보이는 미세혈관 변화로는 기저막의 비후와 소정맥류의 형성 등이 포함된다. 동물 실험에서는 칼슘 이동이나 지방산의 대사 결손이 다양한 형태로 보였는데 이러한 것들은 심근 세포의 기능이상과 심근 섬유화의 원인이 될 수 있다. 예를 들어, 근섬유막 칼슘 펌프의 기능이 감소되면 전기 기계적 결합의 손상을 가져올 수 있으며 결국 이는 심근세포의 수축력도 감소하게 된다<sup>11)</sup>.

기능적으로는 좌심실 및 우심실의 이완기능이 감소되면서 심실 충만압은 증가된다<sup>12)</sup>. 증상이 없는 당뇨 환자라도 운동 시에 반응하는 좌심실 구혈율이 정상인보다 낮다. 고혈압이 동반된 경우에는 더 진행이 빠르게 나타나서 좌심실 비대, 심실 수축력의 기능 이상 그리고 울혈성 심부전에 대한 위험이 크게 증가되며, 고혈압이 없는 당뇨병 환자, 특히 여성에서도 좌심실 비대가 나타날 수 있다<sup>13)</sup>. 부정맥은 좌심실 비대와 관련 있으며 돌연사-특히 젊은 제 1형 당뇨병 환자에서-의 원인이 될 수 있다<sup>14)</sup>.

## 3. 심혈관계 자율신경병증 (Cardiovascular Autonomic Neuropathy: CAN)

심혈관계 자율신경병증 (CAN)은 당뇨병에 의해 심장과 말초 혈관을 지배하는 부교감 신경과 교감 신경을 침범하여 발생하며 제 1형과 제 2형 당뇨병에서 예후를 나쁘게 하는 원인이 된다. 대부분의 심혈관계 자율신경병증은 기립성 저혈압, 휴식 시 빈맥, 운동능의 장애 등의 형태로 나타난다. 심혈관계 자율신경병증의 위험성은 당뇨병의 유병기간과 당조절 정도 그리고 당뇨병성 망막증, 신증 그리고 혈관증과 같은 다른 형태의 말단 장기 손상과 함께 나타나는 경향이 있으며 그 증상과 징후는 가끔 합병증의 후기에 나타나기도 한다<sup>15, 16)</sup>.

대부분의 임상적 심혈관계 자율신경병증을 제 1형 당뇨병의 주된 합병증으로 인지하고 치료에 신경을 쓰지만, 제 2형 당뇨병 환자의 경우 그 증상이 모호한데 이는 전형적으로 고령이면서 다른 질환을 동반하는 경우가 많기 때문이다<sup>15, 16)</sup>.

이를 진단하는 표준검사 방법으로 유발 검사를 하는 동안 심장 박동과 혈압의 변화를 측정하는 것인데, 주먹 쥐기와 기립에 따른 혈압의 변화를 측정하고 심호흡 할 때, 기립 시 그리고 발살바법을 하는 동안 심박수의 변화를 측정하는 것이다. 그리고 심박동수의 변화를 측정하는 것이 당뇨병 환자에서 자율신경능을 평가하는 중요한 방법으로 24시간 기록에서 심박동수의 변이 (heart rate variability)를 비교하는 방법이 있다. 이 외에도 연구 목적으로 심장 교감신경 보전 상태를 보는 MIBG scan이나 교감신경계의 통합성을 보는 PET 등의 검사법도 있다<sup>17)</sup>.

심혈관계 자율신경병증은 당뇨병 환자뿐만 아니라 심장 질환이 있는 환자에서도 심혈관 질환에 의한 사망이나 그 위험성을 증가시킨다. 제 1형 당뇨병의 경우 심혈관계 자율신경병증이 있는 환자가 그렇지 않은 환자에 비해 5년 사망률이 5배 높다. 이와 같이 심혈관계 자율신경병증이 심혈관 사망률을 증가시키는 이유는 자율신경계의 불균형으로 인한 부정맥의 발생이나 중증 허혈성 심질환의 협심증 통증의 인지의 방해 등이 원인으로 생각된다. 이는 무증상 허혈 증상을 나타내 흉통 대신 호흡곤란, 복통 등을 호소하게 하여 정확한 진단을 방해한다. 그 외에 관상동맥 혈류량의 변화나 심근 산소 요구량의 증가 등에 의해 관상동맥질환을 악화시킨다. 자율신경계의 불균형과 부정맥의 발생 및 급사와도 밀접한 관련이 있어서 QT dispersion이 당뇨병 환자에서 자주 나타난다. 그 치료 방법으로 제 1형 당뇨병의 경우 초기 심혈관계 자율신경병증이 있으면 철저한 혈당 조절이 중요하고 그 외

자율신경 기능을 향상시키는 항산화제인  $\alpha$ -lipoic acid, ACE 차단제, aldolase inhibition 등이 사용되고 있다<sup>18)</sup>.

## 맺 음 말

당뇨병의 합병증 치료에 있어서 철저한 혈당 조절이 당뇨병의 미세혈관 합병증의 예방에는 효과적인 것으로 알려져 있으나 대혈관 합병증의 예방에는 아직까지 그 효과가 확실하지 않다. 그 이유는 대혈관 합병증은 당뇨병이 발생하기 이전인 내당능 이상(impaired glucose tolerance)에서도 정상인들 보다 현저히 증가되기 때문에 혈당 조절의 정도와 연관성이 적을 뿐만 아니라 비만, 흡연, 고혈압, 고지혈증 등 동맥경화의 다른 위험요소들을 함께 고려해야 하기 때문이다. 아울러 당뇨병의 치료는 혈당조절 뿐 아니라 관상동맥질환, 당뇨병성 심근증 및 자율신경병증 등 심혈관계 합병증의 치료에 그 목표를 함께 두어야 할 것이다.

## Reference

- 1) Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.
- 2) Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 1999;282:1519-22.
- 3) Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. *Epidemiology, pathophysiology, and management.* *JAMA* 2002;287:2570-81
- 4) Eckel RH, Wassef M, Chait A, et al. Prevention conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. Writing group II: Pathogenesis of Diabetes. *Circulation* 2002;105:e138-43
- 5) Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al. Coronary angioplasty in diabetic patients: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996;94:1818-25.
- 6) Park S, Marso SV, Zhou Z et al. Neointimal hyperplasia after arterial injury is increased in a rat model of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001;104:815-9.
- 7) Smith SC, Faxon D, Cascui W, et al. Prevention Conference VI. Diabetes and Cardiovascular Disease. Writing group VI: Revascularization in diabetic patients. *Circulation* 2002;105:e165-9
- 8) The Bypass Angioplasty Revascularization Investigations (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
- 9) UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 Diabetes (UKPDS 33) *lancet* 1998;352:837-53
- 10) Fisher BM, Gillen G, Lindop GBM, Dargie HJ, Frier BM. Cardiac function and coronary arteriography in asymptomatic type-1(insulin-dependent) diabetic patients: evidence for a specific diabetic heart disease. *Diabetologia* 1986;29:706-12.
- 11) Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989;118:1000-12
- 12) Ihm SH, Park IS, Youn HJ, Kim JH, Hong SJ, Choi KB. Impairment of Right Ventricular Diastolic Function in Early Type 2 Diabetes. *Korean Circ J* 2003;33:499-506.
- 13) Zarain-Herzberg A, Yano K, Elimban V, Dhalla NS. Cardiac sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase expression in streptozocin-induced rat heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:113-20
- 14) Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF, Levy D. Echocardiographic evidence of a distinct diabetic cardiomyopathy. The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1991;68:85-9
- 15) Mustonen J, Uusitupa M, Lansimies E, et al. Autonomic nervous function and its relationship to cardiac performance in middle-aged diabetic patients without clinically evident cardiovascular disease. *J Intern Med* 1992;232:65-72.
- 16) Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998;98:961-8.
- 17) Spallone V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997;46 (Suppl 2):67-76.
- 18) Ikeda T, Iwata K, Tanaka Y. Long-term effect of epalrestat on cardiac autonomic neuropathy in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43:193-8.