

대사증후군을 하나의 질환으로 치료하는 것이 이상적인가?

Is It Reasonable to Treat a Metabolic Syndrome as a Single Disease Entity?

윤 건 호

가톨릭의대 강남성모병원 내과

서울 서초구 반포동 505

Kun Ho Yoon, M.D.

Division of Endocrinolog & Metabolism/Department of Internal Medicine

The Catholic University of Korea College of Medicine, Kangnam St. Mary's Hospital

E-mail : yoonk@catholic.ac.kr

서 론

국내 대사증후군의 유병률이 이미 서양의 수준에 이르렀

다. 서구에 비하여 생활습관이 상대적으로 양호하고 비만의 정도가 심하지 않은 우리나라에서 대사증후군의 유병률이 이같이 높다는 것은 놀라운 일이다. 특히 최근 미국에서 발표된 연구보고는 매우 흥미롭다. 샌디에고 지역에 거주하는 백인과 필리핀계 여성 중 동일한 체질량지수를 보이는 사람들을 조사한 결과 성인병과 대사증후군의 유병률이 필리핀 여자들에서 3~5배 높았다(1). 이제까지 동양사람은 서양인에 비하여 비만도가 경하나, 즉 인슐린저항성의 정도는 심하지 않으나, 인슐린 분비능이 적어 당뇨병이 급격히 증가할 것이라는 국내의 연구와는(2) 개념적으로 상당히 차이를 보이는 것으로 더욱 흥미롭다. 즉 우리나라

Abstract

An early aggressive approach to screen and to manage the metabolic syndrome is of urgent need in Korea because of the recent nation-wide epidemic of the macrovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Although the clinical definitions of the metabolic syndrome proposed by many organizations are still unclear in terms of the pathogenesis of the disease, those definitions are clearly valuable to identify those at high risk for diabetes mellitus and/or a cardiovascular event by clustering a number of easily measurable clinical findings. This article briefly reviews the debates on the definition and pathogenesis of the metabolic syndrome and highlights recent studies that demonstrate the effectiveness of therapeutic lifestyle changes and various drug trials in improving or preventing the components of the metabolic syndrome. The initial intervention should begin as early as possible with a healthy nutrition, daily physical activity, and appropriate annual screening. The initial step of intervention should be focused on the appropriate weight reduction goal with intensified lifelong lifestyle modifications, while it is not always enough and pharmacologic therapies are required in most patients. Weight reduction medications that can improve insulin sensitivity including biguanide and thiazolidinedione might be appropriate for the correction of the underlying pathogenesis of the disease.

Keywords : Metabolic Syndrome; Life Style Modification; Orlistat; Biguanide; Thiazolidinedione

핵심용어 : 대사증후군; 생활습관치료; 올리스타트; 비구아나이드; 티아졸리딘다이온

를 포함한 동양인은 인슐린 분비장애로 인한 당뇨병의 발생이 많은데 더하여 대사증후군의 발병에 대한 유전적 감수성 역시 서구 백인에 비하여 훨씬 높을 가능성을 시사하는 것으로 대사증후군에 대한 조기진단 및 초기에 철저한 관리가 중요할 것으로 생각된다. 이에 대사증후군의 병인과 진단기준에 대하여 고찰하고 이에 근거한 치료 접근에 대하여 특히 대사증후군을 구성하는 각각의 위험인자 관리보다는 대사증후군의 병인에 기초한 포괄적인 치료개념에 대하여 생각해 보고자 한다.

대사증후군의 병인과 진단기준에 대한 논란

대사증후군의 치료를 각각의 위험인자를 기준으로 접근하기 보다는 주된 병인인 인슐린저항성을 개선시키는 포괄적인 개념의 치료는 상당히 매력적이다. 그러나 이를 위해서는 과연 현재의 진단기준으로 진단되는 대사증후군이라는 질환이 과연 근본 원인으로 생각하고 있는 인슐린저항성을 얼마나 정확하게 반영하고 있는가를 이해하는 것이 매우 중요하다. 이러한 이유로 진단기준들이 계속 개정되고 있으며 최근 국제당뇨병연맹에서는 복부비만을 진단에 가장 중요한 인자로 하는 기준을 제시하였다(3).

대사증후군의 진단은 잘 아는 바와 같이 복부비만의 정도(허리둘레), 이상지혈증(주로 인슐린저항성과 밀접한 연관을 보이는 고중성지방혈증과 고밀도지단백 콜레스테롤의 저하), 고혈압 및 공복혈당장애로 구성된다. 이러한 모든 인자들 각각이 대혈관질환의 독립적인 위험인자임에는 확실하므로 이를 종합적으로 평가하여 치료를 계획한다는 개념에서 대사증후군 진단기준이 상당히 설득력이 있는 것으로 생각된다. 그러나 대사증후군에 포함된 여러 질병들이 병인적인 면에서 인슐린저항성에 의하여 모두 유발된 것인지 혹은 질환의 상호 연관관계에 의하여

잘 동반되는 것인지는 상당히 모호하다. 여러 인자들간의 상호 연관성 분석은 인자분석(factor analysis)이라는 통계적 기법을 이용하여, 분석한다. 많은 보고들이 공통적인 결과를 보고하고 있는데(4~8) 인슐린저항성과 비만, 내당능 및 고지혈증이 비교적 밀접한 연관을 보이는 반면 고혈압은 비만과 상당히 밀접한 영향을 보이고 이상지혈증과는 중증도의 연관성을 보이는 반면, 내당능과는 약한 연관성을 보인다. 즉 대사증후군이라는 범위 안에 있으나 다른 요소들과는 다르게 고혈압은 실제 인슐린저항성과는 병인론적으로의 연관은 적을 것으로 추정할 수 있다.

최근 Reaven 교수는 “대사증후군은 새로이 제시된 진단기준에 의하여 그 의미를 상실하였다”라는 요지의 글을 적은 바 있다(9). Reaven 교수의 변은 대사증후군의 개념은 대혈관질환의 위험인자들을 나열하거나 이를 이용하여 치료에 접근하자는 것이 아니라 인슐린저항성이라는 공통된 병인을 근간으로 하여 나타나는 임상적인 현상을 진단하고 치료하자는 데 있다는 것을 역설하였다. 이러한 면에서 최근 발표된 ATP III 진단기준을 조목조목 통렬하게 반박하였다. 우선 허리둘레를 진단기준으로 하는 데 대하여 이보다는 체질량지수가 현재 임상에서 널리 쓰이고 있고, 이미 임상적인 중요성이 잘 알려져 있으며 허리둘레 측정의 표준화에 문제가 있는 점 등을 들어 문제점을 지적하였다. 또한 공복혈당장애를 한가지 진단기준으로 설정한 데 대해서는 공복혈당이 인슐린저항성을 잘 반영하지 못할 뿐 아니라 당뇨병과 대혈관질환 발생의 위험인자로서의 지표로도 부적합하다고 반박하고 있다. 대안으로는 인슐린저항성 지수를 이용하거나 식후 혈당을 기초로 한 내당능장애를 진단기준으로 사용할 것을 제안하였다. 또한 진단기준을 110mg/dl에서 100mg/dl로 낮추는 문제에 대해서는 상당한 우려를 표명하였다. 일례로 싱가포르에서 시행된 연구를 보면 진단기준을 변경함으로써

써 공복혈당장애의 유병률이 9.5%에서 32.3%로 증가한다는 보고를 들었다(10). 즉 진단기준의 변경은 공복혈당장애 인구를 약 3배 정도 증가하게 되는데, 그만큼 임상적인 의미가 있는지에 대해서도 잘 생각하여 보아야 할 것임을 지적하였다. 그외에도 가장 중요하게 지적한 점이 고혈압이 과연 인슐린저항성을 반영하느냐—바꾸어 말하면 고혈압 환자가 과연 인슐린저항성 증후군의 특성을 보이는가 하는 것이었다. 앞서 언급한 바와 같이 위험인자 분석에 의하면 고혈압은 인슐린저항성 증후군의 다른 요소들과는 상당히 독립적인 위험인자이다. 고혈압은 그 자체로서 매우 중요한 대혈관질환의 위험인자이지만 약 50% 이하의 고혈압 환자가 인슐린 저항성을 보이며, 바로 이 일부환자들이 가장 많은 심혈관질환의 위험성을 갖는다. 따라서 고혈압이 과연 인슐린저항성 증후군에 속하는 것이 맞는가를 결론짓기에는 매우 복잡한 문제가 있는 것이 사실이다. 최근 연구 결과들을 분석한 결과에 따르면 고혈압 환자로서 중성지방의 증가와 고밀도 지단백 콜레스테롤의 저하를 동반하는 경우에 대부분이 인슐린저항성을 보였다. 따라서 Reaven은 실제 임상적 관점에서 볼 때 이러한 환자들을 포함하는 것이 합당하다고 기술하였다. 대사증후군의 진단기준 중 이상지혈증의 진단기준에 대해서는 동의하였다.

이러한 반박이 있음에도 불구하고 최근 제시되고 있는 여러 대사증후군의 진단기준은 상당히 임상적인 의미가 있다고 생각되며, ATP III 진단기준을 제시한 Grundy 교수가 그 의미를 잘 요약하여 기술한 바 있다(11). 중요한 개념은 대혈관질환에 대한 한가지 위험인자만을 갖고 있는 사람에 비하여 여러 위험인자(대사증후군의 진단기준에 포함된)를 동시에 가지고 있는 환자는 대혈관질환이 발생할 확률이 기하급수적으로 증가하게 된다는 것이다. 따라서 개개의 위험인자를 기준으로 치료할 때 적용

하는 진단기준에 비하여 여러 위험인자를 복합적으로 가지고 있는 환자의 경우에는 그 조절 기준을 더욱 엄격하게 하여야 한다는 것이다. 예를 들어 고혈압의 치료기준은 140/90mmHg이나 대사증후군의 진단기준은 130/80mmHg로 하고 있으며 공복혈당장애 역시 당뇨병의 진단계로서 경계영역의 진단이나 대사증후군의 위험인자들이 복합되는 경우에는 대부분에 대해서도 적극적인 치료가 필요하다는 것으로 질병의 시작 시점에서 보다 적극적인 치료의 필요성을 강조하는 것으로 상당히 의미가 있다고 생각된다.

기술한 바와 같이 대사증후군의 진단기준과 병인과의 연관성에 대해서는 아직 많은 논란이 지속되고 있으며 이를 해결하기 위해서는 많은 노력이 필요할 것으로 생각된다. 그러나 현재 제시된 여러 대사증후군의 진단기준들은 임상적으로 간편하고 환자에 대한 치료적인 접근이 개개의 위험인자를 조절하기 보다는 매우 포괄적이고 적극적인 치료 개념이다. 현재 대혈관질환이 국민 건강을 위협하는 가장 중요한 질환임을 감안하면 상당히 임상적인 유용성이 있으므로 이를 잘 활용하는 것 역시 중요하다.

대사증후군을 과연 하나의 질환으로 치료할 수 있겠는가?

만일 대사증후군이 포함하고 있는 모든 질환들이 공통된 병인, 즉 인슐린저항성을 기저병인으로 인하여 발생한다면 인슐린저항성을 확실하게 개선시킬 수 있는 치료법으로 대사증후군에 포함되는 모든 인자들이 해결될 것으로 기대할 수 있으며 이러한 치료적인 접근은 매우 매력적이다.

또 한가지 확실하게 규명되지 않은 것이 과연 대사증

표 1. 대사증후군 환자에서 권고되고있는 심혈관 위험인자의 치료목표

Factor	Goal
Weight reduction	BMI 18.5~24.9
Hypertension	140/90mmHg
Hypertension in diabetes	130/80mm Hg
LDL—cholesterol	60~70mg/dL
Triglycerides4	150mg/dL
Smoking	Cessation
Physical activity5	60minutes daily
Alcohol Reduce to	20g per day

BMI, body mass index; LDL, low—density lipoprotein

후군의 여러 요소들이 어떠한 경과를 보이며 진행되는 것이냐 하는 것이다. 즉 각각의 요소들이 서로 다른 시점에 개별적으로 발생하는가, 아니면 한가지가 먼저 발생하고 이로 인하여 다른 이상이 연이어 발생하는가 하는 것이다. 이는 매우 흥미로운 관점으로 대사증후군의 시간에 따른 임상양상 발현이 비교적 일정한 패턴을 보인다면 이를 기준으로 병의 단계를 나눌 수도 있고 임상경과 추적이 가능할 수 있기 때문이다. 또한 치료의 효과 역시 확실하게 점검할 수 있을 것으로 기대되기 때문이다. 현재까지의 연구결과로는 아직 확실하게 이를 규정할 수는 없는 상태로 판단된다. 그러나 몇몇 연구보고는 비만이 대사증후군의 요소에서 가장 선행하는 인자로 분석된다고 보고한 바 있다(12, 13). 이러한 연구결과들은 질병 초기에 적극적인 체중감량을 통한 인슐린저항성의 개선이 대사증후군 치료에 근간이 될 수 있음을 시사하는 보고로서 의의가 있다고 하겠다.

인슐린저항성을 개선시켜 대혈관병증이나 당뇨병의 발생을 감소시킨 다양한 연구 결과들이 보고되고 있는데, 가장 중심이 되는 것은 생활습관 개선을 통한 체중과 체지방을 감소시키는 것이다(14, 15). 이 외에도 적극적인 약물요법을 통한 체중감량 역시 대사증후군의 여러 요소

들을 동시에 개선시킬 수 있는 것으로 보고된 바 있다. 이 외에도 상당히 흥미로운 것은 현재 경구혈당강하제로 사용되고 있으나 인슐린저항성을 개선시킬 수 있는 것으로 알려진 비구아나이드와 thiazolidinedion 계열의 약제들이 과연 인슐린 저항성을 개선함으로써 대사증후군의 치료에도 효과적이고 대혈관병증을 개선시킬 수 있겠는가이다. 이러한 연구 보고들을 바탕으로 대사증후군의 치료에 대하여 소개하도록 하겠다.

대사증후군의 치료

앞서 언급한 바와 같이 대사증후군 치료의 시작은 생활습관 개선을 통한 체중관리가 가장 중심이어야 한다. 왜냐하면 체중감량은 대사증후군을 구성하는 모든 요소에 매우 효과적이기 때문이다. 비만한 사람들에서 약 10kg의 체중 감소는 총 사망률을 약 20%, 당뇨병과 관련된 사망률을 30%, 비만과 관계된 사망을 약 40%까지 감소시킨다. 또한 수축기혈압은 10mmHg, 이완기혈압은 20mmHg 낮추며, 총 콜레스테롤 10%, 저밀도지단백콜레스테롤을 15%, 중성지방이 30% 감소되고 고밀도지단백콜레스테롤의 경우 8% 상승한다. 뿐만 아니라 공복혈당이 감소하며 당뇨병이 58% 감소하므로 체중감량은 대사증후군의 모든 위험인자를 가장 확실하게 한꺼번에 치료할 수 있는 치료법임에는 의심의 여지가 없다.

그러나 또한 명심하여야 할 것은 생활습관 개선이 가장 이상적인 방법이라는 하나 이를 잘 수행하는 환자는 극히 일부만이라는 것이며 환자의 순응도를 높이기 위하여 세심한 주의가 필요하다. 생활습관을 너무 강조한 나머지 무한정 환자의 생활습관이 개선되기를 기다리는 것 또한 현명한 방법이 아니므로 3~6개월 정도 생활습관 개선을 강하게 교육하고 추적하였음에도 불구하고 별다른 효과

표 2. 생활양식 개선의 목표

Nutrition	Daily ntake/Potential Result
DASH 1 and DASH II-Na diets	lower BP about 11~12 / 6~7mmHg
Dietary sodium restriction	50~100mmol, lowers SBP 2~8mmHg
Dietary potassium	60~100mEq, lowers SBP 2~4mmHg, CVA risk, reduce FBG
Potassium/sodium ratio 5:1	
Magnesium	1,000mg, lowers SBP 2mmHg, reduce FBG
Calcium	1,000~1,500mg may benefit hypertension control
Zinc	25mg
Protein: Nonanimal sources preferred	30% total calories, approximately 1.0~1.5g/kg
Fats:	30% total calories
Omega—3 fatty acids (30%) PUFA,	lowers BP, IR, FBG, TG, and CVD risk
Omega—6 fatty acids (10%) PUFA	benefit hypertension control
Omega—9 fatty acids (30%) MUFA	lowers BP, lipids, FBG
Saturated fatty acids	30% total daily dietary fat intake
No trans—fatty acids	hydrogenated margarines, hydrogenated vegetable oils
Carbohydrates:	40% total daily calories
Reduce refined sugars	use Stevia, alcohol sugars(xylitol), and cinnamon
avoid	sodas, diet drinks(aspartame, saccharin)
Increase	complex carbohydrates
Exercise, aerobic	7 days/week,
60minutes daily(brisk walk, jog, etc.)	Reduces BP _10~15/5~10mmHg
Resistance training	Supervised light intensity 3 /week for 30 minutes
Weight loss	Weight reduction reduces SBP 5~20mmHg/10kg
4.5 kg will have a beneficial effect	lowers blood sugar, lipids, improves insulin resistance, reduces CRPa
Waist circumference	80cm in female, 90cm in male
Total body fat	22% in females, 16% in males
Alcohol restriction	20g/day, limit alcohol to 1oz(30 ml) or 2 drinks a
Caffeine restriction	100mg/day or discontinue
Tobacco and smoking	STOP
Vitamins, antioxidants and supplements	
Vitamin C 250~500mg bid, Vitamin B 6~100mg qd to bid, Co—enzyme Q10~60mg qd to bid, Lipoic acid with biotin 100~200mg bid, Folate 800g, Vitamin B12~1,000g, Selenium 200g	

자들이 설정한 목표를 달성하지 못하는가에 대하여 일방적인 요구보다는 같이 문제를 해결하는 것이 중요하다. 이를 위해서는 특히 한꺼번에 많은 문제를 해결하기 보다는 한 번에 하나씩 점진적이며 확실한 수행이 실행되도록 하는 것이 중요하다. 환자가 생활습관 교정 치료에 들어오게 되면 ① 준비전 단계: 전혀 하고자 하는 의지가 없는 상태, ② 준비단계: 행동의 변화는 없으나 이를 생각하기 시작하는 단계, ③ 준비단계: 어떤 것을 수행할지 고민하는 단계, ④ 수행단계: 실제적인 행동에 진입 단계, ⑤ 유지: 행동요법을 지속하는 단계의 다섯 단계를 거치게 된다. 의료인의 입장에서 중요한 점은 개개인의 환자가 어느 단계에 이르고 있는지를 매 방문마다 잘 평가하여 환자의 수준에 맞는 적합한 목표를 설정하려는 노력이 중요하다. 생활요법이 실패하는 대부분의 경우를 보면 환자와 의사 사이에 바라보고 있는 방향의 심각한 괴리가 문제가 된다는 것을

를 볼 수 없는 경우에는 적극적인 약물치료 역시 고려하여야 한다.

1. 생활습관 개선: 어떻게 목표를 달성할 것인가?

이를 위해서는 환자, 의료인 및 환자관리 시스템에 대한 종합적인 고찰이 필요하다. 환자의 경우 왜 각각의 환

유념하여야 한다. 일반적인 목표는 초기 체중의 5~10% 감량, 적어도 하루에 30분 이상의 유산소 운동을 일주일에 5회 이상 하도록 권하여야 하나 환자의 상태에 따라 유연한 목표를 갖는 것이 중요하다. 마지막으로 대사증후군 환자의 진료를 위해서는 적절한 시스템이 갖추어지는 것이 중요하다. 즉 의사의 진료만으로 생활양식의 개선을

유도해 내기에는 많은 어려움이 있다. 따라서 이를 적절히 수행할 수 있는 팀 구성이 중요하다. 그러나 개원가에서 이러한 시스템의 구축은 현실적으로 불가능한 것이 사실이다. 따라서 이를 극복하기 위한 방법은 이러한 시스템을 갖춘 3차 기관과의 연계가 요체이다. ATP III 보고서에서 환자들이 생활습관 개선에 실패하게 되는 중요한 원인들을 다음과 같이 열거하였다(13). 첫째, 빈번한 외식, 둘째, 바쁜 일상생활, 셋째, 영양상담, 운동상담 등에 대한 의료수가 부재에 따른 교육 기회의 부족, 넷째, 앞서 언급한 적절히 구성된 의료팀에 의한 체계적인 접근의 부족, 다섯째, 약물에 대한 지나친 의존 등이다. 이러한 내용을 잘 숙지하여 치료에 임하는 것이 매우 중요하다. 이를 위해서는 환자가 자신의 치료목표를 확실히 숙지하는 것이 중요하며, 이는 표 1에 요약되어 있다. 구체적인 생활양식 개선의 목표는 표 2에 요약하였다(15).

2. 대사증후군 요소에 대한 약물치료를 통한 체중감량의 효과

대사증후군 환자만을 대상으로 한 대규모 임상연구는 아직 보고된 바가 없다. 그러나 orlistat를 이용하여 제2형 당뇨병 예방연구 결과를 보고한 Xendos 연구에서 약물을 이용한 적극적인 체중감량은 생활습관 개선을 통한 효과에 추가적인 효과를 보인다는 것을 증명한 바 있다(16). 즉 생활습관 교정만으로 만족스럽지 못한 결과를 보일 때 약물을 이용한 치료 역시 상당히 만족스러운 효과를 보일 수 있다는 것을 증명한 것으로 생각된다. 이 연구 결과를 보면 생활습관 교정으로 4.1kg의 체중 감소를 유도한 대조군에 비하여 생활습관교정과 약물치료를 통하여 6.9kg의 체중감량을 시킨 결과 당뇨병의 발생을 약 50% 감소시켰으며 혈압과 허리둘레의 유의한 감소를 유도할 수 있었다고 보고하였다(16).

최근 보고를 보면 당뇨병 환자의 경우라도 대사증후군

으로 진단되지 않은 환자의 경우 심혈관질환의 발생률이 정상인과 큰 차이를 보이지 않는 반면 당뇨병 환자가 대사증후군으로 진단되는 경우 심혈관질환의 발생이 약 3배 증가되는 것이 관찰되므로(17) 대혈관질환 발생의 위험을 가지고 있는 당뇨병 환자에서 대사증후군 요인들에 대한 적극적인 치료는 매우 중요하다고 생각된다. 비만형 당뇨병 환자에서 orlistat의 치료효과를 밝히기 위하여 국내 3개의 센터에서 임상연구를 시행하였다. 환자는 경구혈당강하제 치료중인 비만형 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하였으며 정상적인 식사처방에서 일일 600kcal를 제한하고 orlistat 120mg을 일일 3회 24주간 투여하여 효과를 평가하였다. 총 89명의 환자가 모집되었으며 이 중 73명이 연구를 완결하였다. 이 중 84%인 61명이 대사증후군으로 진단되었으며 45명이 여자, 16명이 남자였다. 이들에게서 6개월간 orlistat를 투여한 결과 약 2.7kg의 체중 감소를 유도할 수 있었다. 이러한 치료효과는 허리둘레, 수축기 및 이완기 혈압, 공복혈당 및 중성지방 수치를 유의하게 감소시켰으며 고밀도지단백 콜레스테롤치를 유의하게 증가시켰다. 즉 대사증후군의 모든 지표들의 통계적으로 유의한 개선을 관찰할 수 있었다. 특히 혈당의 경우 치료기간 중 유의한 약제 투여량의 감소가 관찰되었음에도 불구하고 혈당의 감소가 관찰되었다. 즉 대사증후군을 동반한 당뇨병 환자에서 적극적인 체중조절은 대사증후군 요소들의 현격한 개선을 유발할 수 있으며 이는 대사증후군으로 인한 심혈관질환을 효과적으로 치료할 수 있을 것으로 기대되는 소견으로 생각된다. 향후 이의 장기적인 효과에 대한 연구가 진행되어야 하겠다(미발표자료).

3. 인슐린저항성 개선제들의 효과

1) 비구아나이드

비구아나이드 제제인 메트폴민이 대사증후군의 치료에

중요할 수 있을 것으로 생각되나 아직 이를 증명한 대규모 임상연구는 보고된 바 없다. 다만 메트폴민의 투여는 다른 당뇨병 약제인 설폰요소제 혹은 인슐린 치료와는 달리 체중을 감소시키거나 적어도 증가가 없다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다. UKPDS 연구에서 비만한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 메트폴민을 투여한 결과 다른 치료군에 비하여 대혈관 합병증의 발생을 유의하게 낮추었다는 것을 보고한 바 있다(18). 또한 미국에서 시행된 제2형 당뇨병 예방사업의 결과를 보면 메트폴민은 대조군에 비해 당뇨병의 발생을 유의하게 낮추었다(19). 이러한 연구결과들은 메트폴민이 대사증후군의 치료에 상당히 효과적일 것을 시사한다고 하겠으나 주로 혈당 강하와 지질 개선 및 이상지혈증 개선에 효과가 있을 것으로 보인다. 아직까지 메트폴민 투여로 혈압을 낮추었다는 보고는 없으므로 대사증후군 환자들 중 고혈압을 제외한 요소들에 이상을 보이는 환자들의 경우에는 단독 치료로도 상당한 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

2) Thiazolidinedion

Thiazolidinedion의 작용기전이 인슐린저항성을 개선하는 것이므로 이 약제가 대사증후군 환자의 치료에 많은 효과가 있을 것이라는 큰 기대가 있는 것이 사실이다. 따라서 최근에 발표된 Proactive(Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) 연구 결과에 매우 많은 사람들의 관심이 집중되고 있다(20). Proactive 연구는 35~75세 사이의 제2형 당뇨병 환자로 당화혈색소가 6.5% 이상이며 대혈관질환이 있었던 과거력이 있는 5,238명을 대상으로 2군으로 나눈 다음 치료를 계속하며 pioglitazone 혹은 위약을 투여한 다음 장기간 추적하여 대혈관질환의 발생률을 분석한 연구이다. 일차 유효성 변수는 모든 사망을 포함한 자명한

대혈관질환의 발생 감소로 하였다. 연구 결과는 큰 기대와는 달리 일차 유효성 변수를 약 10% 감소시켰음에도 불구하고 통계적으로 확실한 유의성을 증명할 수는 없었다($p=0.0951$). 그러나 못지 않게 중요한 2차 변수인 사망, 뇌졸중 및 급성 심근경색증의 발생은 16% 감소시켰으며 이는 통계적으로 유의하였다. 또한 대사증후군의 위험인자들에 대한 효과를 보면 당화혈색소를 0.5%, 혈압은 3mmHg, 중성지방을 13.3% 감소시켰으며 고밀도지단백콜레스테롤은 8.9% 증가시켰다. 자세한 분석은 더 진행되어야 확실하겠으나 연구자와의 토의에서 일차변수가 통계적인 유의성을 증명하지 못한 주된 원인은, 다른 모든 일차변수는 유의하게 감소시켰으나 말초혈관계쇄로 인한 우회수술의 건수가 치료군에 높았던 것이 중요한 이유로 설명하였으므로 이 외의 일차변수에 대한 상당한 효과는 인정할 수도 있을 것으로 생각된다. 따라서 이 연구 결과를 확대해석하여 보면 대사증후군의 종합적인 치료로서 Thiazolidinedion 계열의 약제는 상당히 효과적일 수 있음이 기대된다. 이에 대한 정확한 답은 Dream study(Rosiglitazone과 ramipril을 이용한 당뇨병 및 대혈관질환 예방연구)(21)의 결과가 발표되면 좀 더 확실해질 것으로 기대한다.

위에 소개한 약제 이외에도 대혈관질환의 위험군에서 질환 발생을 확실하게 감소시킬 수 있는 것으로 알려진 고혈압 약제 중 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)와 안지오텐신수용체 차단제(angiotensin receptor blocker, ARB)가 대혈관질환의 예방 뿐 아니라 인슐린저항성을 개선하고 당뇨병의 발생 역시 감소시킬 수 있다는 보고가 있다. 또한 지질개선제인 statin 치료가 대혈관 합병증을 예방할 뿐 아니라 한 보고에서는 당뇨병 역시 예방되었다는 보고가 있었으며 피브릭산 계열의 약제들이 이상지혈증을 개선

시키며 대혈관병증을 예방할 수 있으므로 이들 약제들이 향후 대사증후군의 치료에 어떠한 효과가 있을 것인지에 대한 연구가 필요할 것이다.

결론

국내에서 가장 중요한 사망원인이 대혈관질환임은 이미 주지의 사실이다. 따라서 대혈관병증의 초기 위험을 진단하여 이를 예방하고자 하는 노력이 필요하다. 따라서 임상적용에 간편한 진단기준을 만들고 이를 이용하여 위험군을 선별하고 이들에 대해서는 좀 더 엄격한 관리를 국가사업으로 진행하는 것이 매우 합리적인 접근방법으로 판단된다. 권고된 진단기준에 따르면 국내 대사증후군 환자의 유병률은 이미 20~30%에 달하고 있으며, 특히 노령층에서는 30%를 훨씬 상회하는 것으로 보고되고 있다. 그러나 불행히도 한국인에 적합한 대사증후군에 대한 진단기준 및 치료방법 제정은 장기 전향적 추적연구 등에 대한 국가적인 정책 제시 및 지원이 미미한 상태로 이에 대하여 정부와 학계의 노력이 시급하다고 생각된다. ㉠

참고문헌

1. Araneta MRG, Wingard DL, Barrett—Connor E. Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome in Filipina—American Women A high—risk nonobese population. *Diabetes Care* 2002; 25: 494 - 9
2. Yoon KH, Ko SH, Cho JH, Lee JM, Ahn YB, Bonner—Weir S, et al. Selective beta—cell loss and alpha—cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 May; 88: 2300 - 8
3. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059 - 62
4. Goodman E, Dolan LM, Morrison JA, Daniels SR. Factor analysis of clustered cardiovascular risks in adolescence: obesity is the predominant correlate of risk among youth. *Circulation* 2005; 111: 1970 - 7
5. Park HS, Lee MS, Park JY. Leptin and the metabolic syndrome in Korean adolescents: factor analysis. *Pediatr Int* 2004; 46: 697 - 703
6. Oh JY, Hong YS, Sung YA, Barrett—Connor E. Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. *Diabetes Care* 2004; 27: 2027 - 32
7. Choi KM, Lee J, Kim KB, Kim DR, Kim SK, Baik SH, et al. South—west Seoul Study: Factor analysis of the metabolic syndrome among elderly Koreans—the South—west Seoul Study. *Diabet Med* 2003; 20: 99 - 104
8. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46: 1594 - 600
9. Reaven GM. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clinical Chemistry* 2005; 51: 931 - 8
10. Tai ES, Goh SY, Lee JJ, Wong MS, Hang D, Hughes K, et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 2004; 27: 1728 - 34
11. Grundy SM. The Metabolic Syndrome Still Lives. *Clinical Chemistry* 2005; 51: 1352 - 7
12. Maizone P, Byrne CD, Hales CN, Day NE, Wareham NJ. Do Different Dimensions of the Metabolic Syndrome Change Together Over Time? Evidence supporting obesity as the central feature. *Diabetes Care* 2001; 24: 1758 - 63
13. Everson SA, Goldberg DE, Helmrigh SP, Lakka TA, Lynch JW, Salonen JT, et al. Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 1637 - 43
14. Stone NJ, Saxon D. Approach to Treatment of the Patient with

- Metabolic Syndrome: Lifestyle Therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96(Suppl): 15E - 21E
15. Bestermann W, Houston MC, Basile J, Egan B, Ferrario CM, Moore MA, et al. Addressing the Global Cardiovascular Risk of Hypertension, Dyslipidemia, Diabetes Mellitus, and the Metabolic Syndrome in the Southeastern United States, Part II: Treatment Recommendations for Management of the Global Cardiovascular Risk of Hypertension, Dyslipidemia, Diabetes Mellitus, and the Metabolic Syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 329: 292 - 305
16. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects(XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155 - 61
17. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes* 2003; 52: 1210 - 4
18. UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854 - 65
19. The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program: baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care* 2000; 23: 1619 - 29
20. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Taton J, et al. PROactive investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279 - 89
21. Gerstein HC, Yusuf S, Holman R, Bosch J, Pogue J. The DREAM Trial Investigators: Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1519 - 27



Peer Reviewer Commentary

이 인 규 (경북의대 내과)

국내에서도 외국에서와 같이 대사증후군의 유병률이 연령이 증가함에 따라 증가를 보인다. 특히 50세 이후에는 여성의 유병률이 증가한다. 이런 결과는 우리나라 사람의 대사증후군의 발병에 대한 유전적 감수성도 서구 백인과 차이가 없거나 보다 민감하다는 것을 보여준다. 현재 국내의 가장 중요한 사망원인은 암 등과 더불어 심혈관계질환임은 주지의 사실이다. 그러므로 이 논문에서 지적한 바와 같이 대사증후군에 대한 조기진단 및 초기에 철저한 관리가 중요하다. 또한 대혈관병증의 초기 위험을 진단하고 이를 예방하기 위한 노력이 필요하다. 결론적으로, 우리나라에 적합하고, 임상적응에 간편한 대사증후군의 진단기준을 만들고 이를 이용한 위험군의 선별 및 국가적인 좀더 엄격한 관리가 필요하다고 사료된다.