

## 당뇨병성 심근증

연세의대 심장내과

김성애 · 하종원

### Diabetic Cardiomyopathy

Sung-Ai Kim, Jong-Won Ha

Cardiology Division, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

#### Abstract

Cardiovascular disease is the most common cause of death in patients with diabetes mellitus (DM). In particular, the focus of many studies has been on ischemic heart disease, as it is a leading cause of death in diabetic patients. However, independent of coronary artery disease, DM can also lead to cardiac structural and functional changes, supporting the presence of diabetic cardiomyopathy. The pathologic mechanism in the development of diabetic cardiomyopathy is multifactorial including metabolic disturbance, myocardial fibrosis, microvascular disease, and autonomic dysfunction. Functionally, diabetic patients have a higher prevalence of LV (left ventricle) diastolic dysfunction. Because most diabetic patients with early myocardial disease have a wide spectrum of diastolic dysfunction at rest, assessment of LV functional reserve during exercise is helpful for early identification of myocardial dysfunction. Recent research has demonstrated that LV diastolic functional reserve (DFR) assessed by diastolic stress echocardiography was significantly reduced in patients with DM, compared with a control group, suggesting DFR might be an early indicator of diabetic cardiomyopathy. Glycemic control might be the most important and basic therapeutic strategy for preventing the development of diabetic cardiomyopathy. However, more extensive studies are needed to garner further evidence of preventive and therapeutic strategies of diabetic cardiomyopathy. (Korean Diabetes J 33:9-12, 2009)

**Key words:** Cardiomyopathy, Diabetes mellitus, Diastole

## 서 론

최근 인구의 증가, 노령화 및 비만의 증가로 인하여 당뇨병 인구도 점차 증가하고 있어 2000년 전체 인구의 약 2.8%를 차지하던 당뇨병 유병률이 2030년에는 4.4%까지 증가할 것으로 예측되고 있다<sup>1)</sup>. 당뇨병은 대혈관 및 관상동맥에 동맥 경화를 증가시키며 뇌졸중, 사지 절단(limb loss) 및 심근경색의 위험도 증가를 초래하는 질병으로서, 심혈관계 합병증은 당뇨병환자 전체 사망률의 약 80%를 차지하고 있다<sup>2)</sup>. 그 중에서도 관상동맥질환은 당뇨병환자의 예후에 중요한 영향을 미치는 인자로서 좀 더 조기에 발견하고 치료하고자 하는 노력이 계속되고 있다. 그러나, 관상동맥질환이나 고혈압과는

독립적으로, 당뇨병에 의한 심근의 기능 및 구조 등이 변화할 수 있는데 이것을 당뇨병성 심근증(diabetic cardiomyopathy)이라고 정의한다<sup>3)</sup>. 당뇨병성 심근증은 1972년 Rubler 등이 고혈압, 관상동맥질환은 없으나 울혈성 심부전을 보이는 4명의 당뇨병환자를 대상으로 기술된 이래로<sup>4)</sup>, 최근까지 많은 연구가 보고되고 있다. Framingham study에 의하면 심부전의 발생 비율이 당뇨병환자의 경우 정상인의 2.4배에 달하며, 특히 여성환자의 경우에는 5.1배까지 증가하는데<sup>5)</sup>, 과거에는 관상동맥질환의 존재가 심부전 악화의 주원인이라 생각되어 왔으나 그것을 감안하더라도 당뇨병환자의 심부전 발생비율이 높은 것은 당뇨 자체에 의한 심근의 손상이 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다. 최근 당뇨병환자 인구

가 증가하면서 당뇨병성 심근증에 대한 관심이 점차 높아지고 있어 이러한 당뇨병성 심근증의 최신지견에 대해 알아보고자 한다.

## 본 론

### 1. 기전(Mechanism)

당뇨병성 심근증의 발생에는 여러 가지 요인이 관여하는 것으로 알려져 있는데, 대표적인 것으로는 대사 이상(metabolic disturbance), 심근 섬유화(myocardial fibrosis), 미세 혈관질환(microvascular disease), 자율신경계 이상(autonomic dysfunction) 등이 있다<sup>2,3,6)</sup>.

#### 1) 대사 이상

당뇨병성 심근증의 대표적인 대사 이상은 첫째, 심근의 당 공급(supply) 및 이용(utilization)의 감소이다. 당 이용의 감소는 세포 내 당 운반체(glucose transporters, 1 and 4)의 결핍으로 인해 심근 내로의 당 운반 속도가 감소되어 나타나며, 그 중 당 산화(oxidation) 억제는 혈중 유리지방산 증가에 의한 억제작용과 유리지방산 대사 증가에 의한 심근 산소 요구량 증가 및 세포 내 독성 대사물질 축적에 영향을 받는다. 이러한 기질(substrate) 대사 이상은 심근 수축기능에 영향을 줄 수 있는데, 심장 수축기능이 저하되어 있는 당뇨병 쥐의 경우 정상 쥐에 비해 당 분해 속도가 48%이며, 당 산화능은 16%에 지나지 않는 것으로 알려져 있다. 두번째 대사 이상은, 독성 물질에 의한 산화 스트레스가 세포 내 변형과 칼슘 handling의 장애를 일으키는 것으로 long-chain acylcarnitines, free radicals과 같은 독성 물질은 심장의 actin-myosin 시스템에 관여하는 조절 단백질의 칼슘 민감도를 변형시킴으로서 당뇨병성 심근증 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다.

#### 2) 심근 섬유화(Myocardial Fibrosis)

당뇨병성 심근증에서 가장 주요한 조직적 변화는 심근 섬유화(fibrosis)이다. 제2형 당뇨병 모델 쥐를 이용한 실험에서는 심근 조직검사상 콜라겐간조 함량 비율이 정상 쥐에 비해 증가되어 있고 세포 외(extracellular) 용적이 증가되어있으며 병변이 진행할수록, 심근세포(myocyte) 소실, 대체(replacement) 섬유화가 진행된다. Regan 등이 보고한 당뇨병환자의 부검 심장조직에서도 대체 섬유화, 간질 내 당단백 축적 등의 소견을 관찰할 수 있었는데<sup>7)</sup>, 최근 심근 내 콜라겐 양을 반영하는 심초음파 backscatter 검사에서는 고혈압이나 관상동맥질환이 없는 무증상의 제1형 당뇨병환

자에서 정상인 보다 섬유화 정도가 높았고 기능적으로는 이완기능 장애와 높은 관련성을 보였다. 이러한 심초음파 backscatter 심근 조직 반사성(reflectivity) 증가는 증상이 없는 당뇨병환자에서도 당뇨병성 심근증의 초기 단계를 의심할 수 있는 지표가 될 수 있다.

#### 3) 미세 혈관 질환(Microvascular Disease)

당뇨병성 심근에서의 미세 혈관 변화로는 소동맥, 모세 혈관, 정맥에 이르는 기저막 두께 변화, 동맥 주위 섬유화, 내피세포 하 증식 및 모세 혈관의 투과도 변화 등이 있다. 이러한 당뇨병환자의 미세 혈관 변화를 입증하는 증거로서, 당뇨병환자의 관상동맥 부검 결과 내피 세포(endothelium), 내피 하 세포의 증식 및 진행된 섬유화가 관찰되고 있고, 세포 외 기질은 증가되어 있으나 전체 모세 혈관의 용적은 감소되어 있음을 관찰할 수 있다. 당뇨병성 심근의 기능적 변화로는 관상동맥 확장능(coronary vascular reserve) 및 내피 세포의 기능도 감소되는 것으로 알려져 있다.

#### 4) 자율 신경계 이상(Autonomic Dysfunction)

당뇨병성 심근증의 대표적인 자율 신경계 이상으로는, 맥박의 변이성(variability) 감소이다. 맥박의 변이성은 주로 부교감계 또는 교감계 신경 및 일주기성(circadian) 리듬과 관련이 있으며, 운동 및 약물 부하 검사를 통해 확인할 수 있고, 당뇨병환자의 자율 신경계 이상을 나타내는 좋은 지표가 된다.

### 2. 심실 기능 변화

#### 1) 심실 기능 부전

당뇨병성 심근증의 대표적인 기능 변화로는 좌심실 이완기 장애를 들 수가 있다. 정상 이완기능은 안정 시와 운동 시에 심방의 압력 증가 없이 심실의 탄력적인 반동(elastic recoil)과 능동적 이완에 의해 확장기 충만이 적절히 이루어지는 것이고, 이완기 장애가 있을 경우 좌심실 순응도 감소에 의해 확장기 충만압 및 좌심방압이 증가하며, 이완기시 승모판(mitral valve)을 통해 유입되는 혈류량이 감소하여 적절한 심박출량(stroke volume) 유지가 어려워지게 된다. 이러한 심실 이완기능을 평가하는 도구로서 이면성 및 도플러 심초음파가 많이 이용되고 있다<sup>8)</sup>. 조직 도플러 영상(tissue doppler imaging) 초음파는 수축기와 이완기 시 승모판(mitral annulus)의 심장 장축(longitudinal) 방향으로의 속도를 기록하는 가장 좋은 방법이다. E' velocity는 조기 이완기시 승모판의 장축 속도로서 심실의 이완기능을 평가할 때 필수적인 요소이며, 정상인의 경우 운동 시나 전

부하(preload)의 증가 시 및 승모판을 통한 유입 혈류의 압력차가 커질수록 증가한다. 그러나 이완 장애가 있는 환자의 경우 E' velocity는 안정 시 및 전부하의 증가 시에도 정상인의 경우만큼 증가되지 않는다<sup>9,10</sup>. 그러므로 E' velocity의 감소는 이완기능 장애의 가장 초기 지표중의 하나이며 이완기 장애의 전 단계에 걸쳐서 지속적으로 감소되어 있다. 최근 조직 도플러 초음파를 이용한 연구에서 고혈압 또는 관상동맥질환이 없는 당뇨병환자라도 60% 이상 환자에서 이완기 장애를 보인다고 하며<sup>11</sup>, 이것은 당뇨병성 심근증의 초기 단계로서 앞서 언급한 구조적 변화(심근 섬유화)와 기능적 변화(이완기 장애)와의 관련성을 나타낸다. 당뇨병성 심근증의 단계에서 수축기 장애는 보통 이완기 장애 다음으로 나타난다. 임상에서는 전, 후 부하, 심실의 크기 등의 영향을 받는 좌심실 구혈률(ejection fraction)만으로는 당뇨병성 심근증에서의 수축기능 이상을 진단하기 힘든 경우가 많다. 최근 조직 도플러 초음파가 소개되면서 당뇨병환자의 S' velocity (수축기 승모판륜의 속도)가 정상인에 비해 감소되어 있다는 보고가 된 바 있어<sup>12</sup>, 당뇨병성 심근증에서의 수축기능 이상을 진단하는데 유용할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

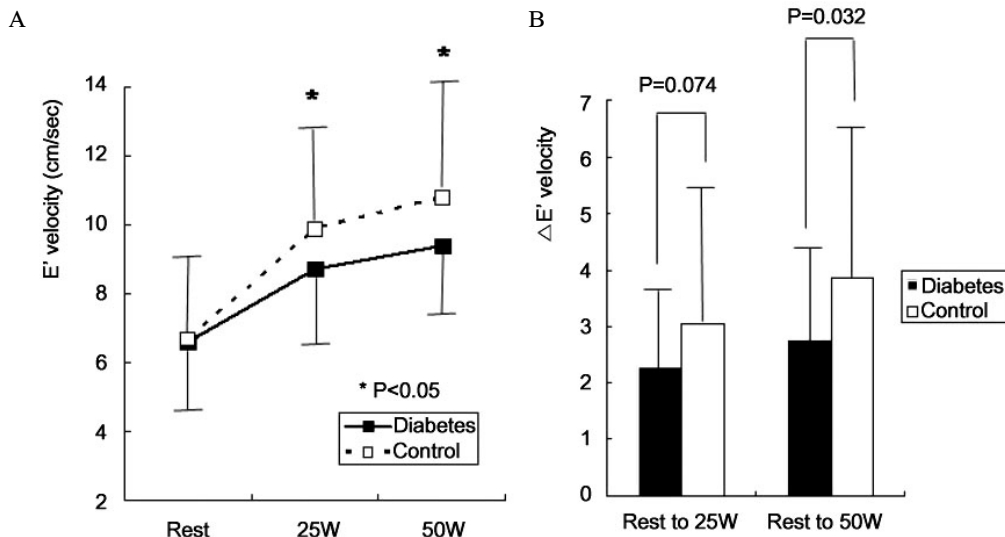
## 2) 무증상 심실 기능 부전(Subclinical LV Dysfunction in DM)

안정 시 증상이 없는 환자의 경우에는 도플러 초음파상 심기능 장애의 정도를 정확히 평가하기 어려울 때가 많다.

이러한 경우, 운동과 같이 심근에 부하를 주었을 때 심근 기능의 예비능을 평가한다면, 잠재적인 심근의 수축 또는 이완 기능을 파악할 수 있으며 이를 이용해서 심근 기능 평가를 좀 더 계층화 할 수 있다는 장점이 있다. 최근 연구에 의하면<sup>13</sup>, 운동 부하 심초음파 전후의 E' velocity, S' velocity의 변화를 이완기 예비능( $\Delta E'$ ), 수축기 예비능( $\Delta S'$ )이라고 각각 정의하였을 때, 안정 시 당뇨병환자와 정상인의 심근 기능에는 차이가 없었으나 부하 시 당뇨병환자의 심근 예비능이 정상인에 비해 감소되어 있음을 알 수 있다(Fig. 1). 다시 말해서, 안정 시에는 차이가 없었으나 운동 부하를 주었을 때 심기능의 차이를 구분할 수 있었고 그런 면에서 운동 부하 도플러 초음파검사는 심기능 예비능을 평가하고 계층화하는데 유용한 방법이라고 할 수 있겠다. 향후에는 이러한 심기능 예비능의 평가가 기존의 안정 시 심초음파에 비해 얼마나 예후를 예측하는데 도움이 될 것인지에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

## 3. 치료(Therapeutic Implication)

아직까지 당뇨병성 심근증의 정립된 치료는 없다. 그러나, 질병의 발현에 여러 복합적 요인이 작용한다는 것은, 바꾸어 말하면 여러 각도의 치료적 접근이 효과적일 수 있다는 것을 의미하기도 한다<sup>3,6</sup>. 구체적인 예로 혈당 조절, 약물 요법, 운동 등의 치료 방법이 있을 수 있겠으나, 그 중에서도 당뇨병성 심근증 치료의 가장 중요한 것은 엄격한 혈당



**Fig. 1.** A. Change of E' from rest to exercise. Note that an increase in E' with exercise was less pronounced in patients with diabetes. B. The change of E' with exercise was significantly smaller in patients with diabetes compared with the control.

조절이다. 고혈당은 혈중 유리 지방산, 산화 스트레스, 성장 인자 등을 증가시키고, 기질의 공급 및 이용과 칼슘 항상성 및 지방 대사의 이상을 야기하므로, 혈당 조절이 당뇨병성 심근증의 가장 기본적인 중요한 치료 방법이 될 것이다. 아직까지 이러한 예측을 뒷받침할만한 자료는 충분치 않으나, 제1형 당뇨병환자에게 C-peptide를 투여함으로써 심근 세포의 수축기능 이상이 호전됨이 보고된 바 있다. 그 외에도 칼슘 통로 차단제, 안지오텐신 효소 억제제, 항산화제 및 insulin-sensitizing 약제 등이 당뇨병성 심근증 발생 억제 기전에서 중요한 역할을 하는 약물로서 연구되고 있다.

## 결 론

관상동맥질환이나 고혈압과는 독립적으로, 당뇨병에 의한 심장 구조 및 기능의 변화가 발생하는 당뇨병성 심근증은 여러 복합적인 요인이 작용한다고 알려져 있으며 아직까지 확립된 치료는 없으나 엄격한 혈당 조절이 가장 근본적인 치료법이다. 무엇보다 중요한 것은 좀 더 조기에 질병을 발견하고 치료하는 것으로서, 예후를 개선시키기 위한 집중적인 연구가 지속되어야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care* 27:1047-53, 2004
2. Boudina S, Abel ED: *Diabetic cardiomyopathy revisited. Circulation* 115:3213-23, 2007
3. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH: *Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. Endocr Rev* 25:543-67, 2004
4. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A: *New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol* 30:595-602, 1972
5. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: *Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol* 34:29-34, 1974
6. Marwick TH: *Diabetic heart disease. Heart* 92:296-300, 2006
7. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR, Haider B: *Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. J Clin Invest* 60:884-99, 1977
8. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ: *The echo manual. 3rd ed. p.121-5, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006*
9. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS: *Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. J Am Coll Cardiol* 37:278-85, 2001
10. Ha JW, Lulic F, Bailey KR, Pellicka PA, Seward JB, Tajik AJ, Oh JK: *Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults. Am J Cardiol* 91:114-5, 2003
11. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE: *Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol* 93:870-5, 2004
12. Vinereanu D, Nicolaides E, Tweddel AC, Mädler CF, Holst B, Boden LE, Cinteza M, Rees AE, Fraser AG: *Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with Type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. Clin Sci (Lond)* 105:591-9, 2003
13. Ha JW, Lee HC, Kang ES, Ahn CM, Kim JM, Ahn JA, Lee SW, Choi EY, Rim SJ, Oh JK, Chung N: *Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography. Heart* 93:1571-6, 2007