

심부전: 2형 당뇨병의 합병증

설상훈

인제대학교 의과대학 해운대백병원 심장내과

Heart Failure: Complications of Type 2 Diabetes

Sang-Hoon Seol

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

There is a close relationship between diabetes mellitus and heart failure, both of which are known to increase morbidity and mortality. Diabetes can cause or aggravate heart failure, and heart failure can precipitate diabetes. Diabetes mellitus causes structural and functional changes in the heart, such as fibrosis of the myocardium and left ventricular dysfunction. The mechanisms of diabetic cardiomyopathy are metabolic disturbance, myocardial fibrosis, microvascular disease, and autonomic dysfunction. Improper blood glucose control leads to deterioration of heart failure, but the role of strict glycemic control in reducing heart failure is unclear. The role of SGLT2 inhibitors in reducing the incidence of heart failure is of great importance in the treatment of diabetic patients. However, further long-term follow-up and safety studies are needed.

Keywords: Diabetes complication, Heart failure

서론

당뇨병은 전 세계적으로 증가하고 있는 당의 대사장애를 특징으로 하는 질환이다. 심부전은 다양한 병인과 임상적인

양상을 나타내는 증후군이며 사망률이 높은 질환이다.

당뇨병은 관상동맥 질환이나 고혈압과 관계없이 심부전 발생의 위험을 증가시키며, 심근증의 원인이 되기도 한다. 심부전도 아직 명확한 원인이 밝혀지진 않았지만 포도당 대

Corresponding author: Sang-Hoon Seol

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea, E-mail: hacemed@hanmail.net

Received: Jan. 12, 2019; Accepted: Feb. 1, 2019

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019 Korean Diabetes Association

사에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 심부전과 당뇨병은 흔히 동반되고, 사망률을 증가시키므로 각각 질환의 병리학적인 측면과 영향을 이해하고 적절한 조기진단 및 효과적인 약물 치료가 필요하겠다.

본론

1. 역학

당뇨병 환자에서 심부전의 유병률은 20% 전후로 나타난다[1]. 발병률은 Framingham 연구에 의하면 정상인에 비해 2.4배, 특히 여성인 경우에는 5.1배까지 증가한다[2]. 2형 당뇨병에서 심부전의 주요 위험인자는 관상동맥 질환과 고혈압이지만 당뇨병 자체도 심근에 악영향을 줄 수 있다. 당뇨병에서 심부전의 발생을 증가시키는 원인은 추가적으로 고령, 당뇨병의 유병기간, 인슐린 사용 유무, 미세단백뇨, 신부전, 부적절한 혈당 조절, 말초혈관 질환이 있다[3]. 역학 연구에서 당뇨병은 수축기 심부전 이외에도 이완기 심부전을 일으킬 수도 있다. 당뇨병성 심근증은 고혈압이나 관상동맥 질환, 판막 질환과 같은 구조적인 심장 질환이 없이 심장기능이 감소한 것으로 정의한다. 당뇨병성 심근증 환자는 반복적인 심부전으로 인한 입원 및 입원 기간의 증가와 관련이 있으며 사망률도 높다[4]. 당화혈색소 증가와 부적절한 혈당 조절이 심부전의 악화와 관련된 연구는 있으나, 아직까지 적극적인 혈당 조절이 심부전의 발생을 감소시킨다는 연구는 없다[5].

2. 기전 및 병태 생리

심근에 대한 인슐린 저항성 증가, 고혈당 및 지방산의 이용 증가로 인한 대사이상, 심근 섬유화, 내피세포하 증식과 혈관주위 섬유화로 인한 미세혈관 질환, 자율신경 이상으로 인한 맥박의 변이성 감소, renin-angiotensin-aldosterone system (RAS) 이상, 부적절한 면역반응이 있다[6]. 당뇨병성 심근증은 심장의 구조적인 변화(심근 섬유화)와 기능

적인 변화를 일으킨다. 심실기능의 변화는 초기에는 좌심실 이완기 장애가 있으며 증상이 없는 심부전을 동반한 경우도 많이 있다. 하지만 후기에는 수축기 심부전으로 진행된다(Fig. 1).

3. 진단

심부전의 진단은 임상 증상과 심장초음파의 역할이 중요하다. 하지만 초기에는 증상이 없는 경우도 많으며, 심장초음파는 심장의 구조적 및 기능적인 이상을 판단하는 중요한 검사법으로 도플러 및 strain 같은 다양한 기법을 이용한다[6]. 추가적으로 brain natriuretic peptide가 도움이 되지만 나이, 비만, 신기능 등에 영향을 받는다[7].

4. 심부전 치료에서 당뇨병에 대한 영향

심부전을 가진 당뇨병 환자에서 심혈관 약물을 이용한 무작위 임상연구는 아직까지 진행되지 않았지만 당뇨병에 관계없이 예후를 향상시키는 것으로 알려져 있다[8]. 베타차단제와 안지오텐신전환효소(angiotensin converting enzyme) 억제제는 심부전 환자의 사망률과 입원율을 감소시켰다. 안지오텐신 수용체 억제제는 당뇨병과 상관없이 심부전 환자에서 비슷한 효능을 가지고 있다. 베타차단제는 당뇨병의 악화와 인슐린 저항성을 증가시킬 수 있지만 특별한 문제가 없으면 반드시 사용해야 하는 약제이다. 최근에 개발된 carvedilol, nebivolol 같은 약제는 상대적으로 부작용이 적다. 이뇨제 중 thiazide는 인슐린 저항성이 증가될 수 있고, 미네랄 코르티코이드 약제는 특히 좌심실 수축기능이 저하된 환자에서 효과가 있으나 당뇨병성 신증이 동반한 경우에 전해질과 신기능을 관찰해야 한다.

5. 심부전과 당뇨병을 동반한 환자에서 당뇨병 약물 치료

초기 당뇨병성 심근증은 미세혈관의 구조와 기능의 이상으로 인해 발생하므로 혈당의 조절이 도움이 될 수도 있

다. 적극적인 혈당 조절은 미세혈관 합병증을 감소시킬 수는 있으나, 대혈관 합병증을 감소시킨다는 연구는 없다. Metformin과 sulfonylurea는 심부전 환자에서 대부분 안전하게 사용할 수 있다. 하지만 thiazolidinedione은 체액의 증가를 가져올 수 있기 때문에 체중의 변화와 부종여부를 반드시 관찰하면서 사용하여야 한다. DPP4 억제제는 저혈당의 위험을 획기적으로 낮추고 최근 가장 많이 사용되는 약제이다. 심혈관 사건위험의 증가와 무관하지만 심부전에 대해서는 약제에 따라 다른 결과를 보였다. Saxagliptin의 SAVOR-TIMI 53 연구에서 심혈관 사망, 심근경색, 뇌졸중의 발생은 차이가 없었으나 심부전으로 인한 입원율은 1.27배 높았다[9]. Alogliptin과 sitagliptin의 연구에서는 심부전의 발생 증가는 보이지 않았다[10,11]. 최근

linagliptin을 사용한 CARMELINA 연구에서도 심부전으로 인한 입원율이 증가되지 않아 DPP4 억제제가 심부전 발생 위험을 증가시킨다는 아직 명확한 근거는 없는 상태이다[12]. 비슷한 인크레틴 계열 약제인 GLP-1 agonist도 장기간 데이터는 없지만, 심부전에 대한 영향을 미치지 않았다[13]. SGLT2 억제제는 췌장과는 무관하게 콩팥에서 당과 sodium의 재흡수를 억제하고 소변으로 배출을 증가시켜 혈당저하와 혈압을 감소시킨다. EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin)과 CANVAS (canagliflozin) 연구는 SGLT2 억제제군에서 심혈관 사건의 감소를 보였고 특히 심부전으로 인한 입원이 감소하였다[14,15]. 최근에 발표된 dapagliflozin을 사용한 DECLARE TIMI-58 연구에서는 심혈관 질환뿐만 아니라 위험성을 가진 환자에서도

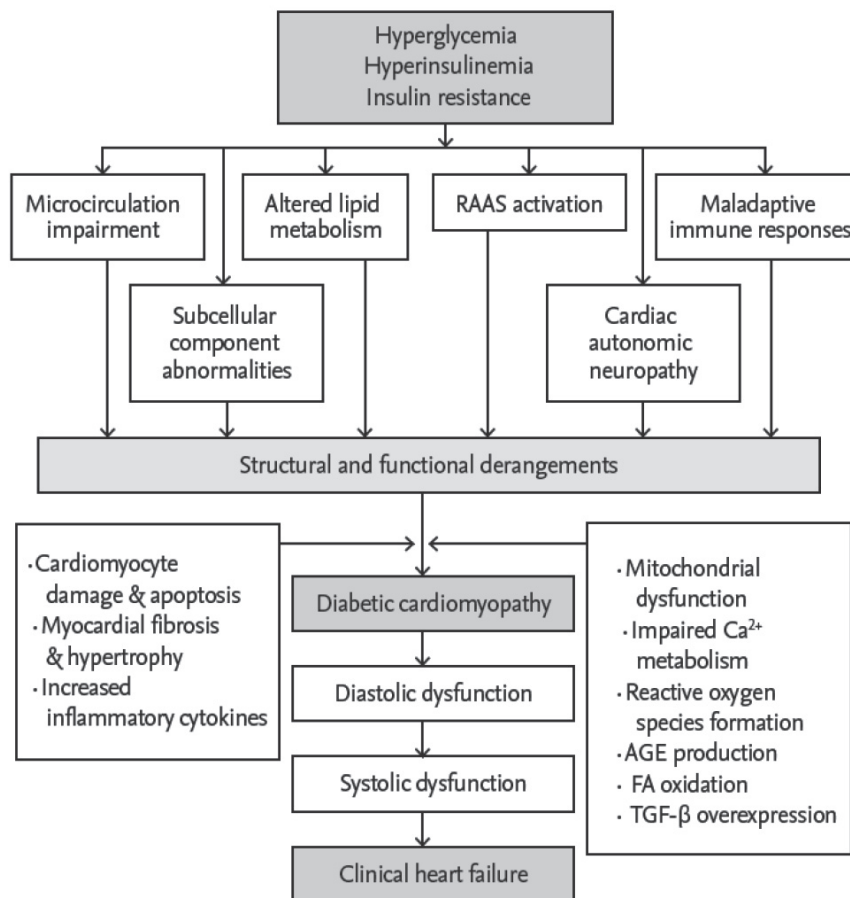


Fig. 1. Pathophysiological mechanisms of diabetes mellitus and heart failure. Adapted from the article of Lee and Kim. (Korean J Intern Med 2017;32:404-21) [5] with original copyright holder permission.

RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; AGE, advanced glycation end product; FA, fatty acid; TGF- β , transforming growth factor- β .

심부전으로 인한 입원의 감소를 보여 SGLT2 억제제의 심부전에 대한 효과는 더욱 더 의미가 있다[16]. 하지만 하부요로 감염의 위험성과 빈도는 낮지만 당뇨병성 케톤증 발생의 위험이 있기 때문에 주의가 필요하겠다.

결론

당뇨병은 다양한 기전으로 심장의 구조적 및 기능적 감소를 가져온다. 심부전을 포함한 여러 심혈관 질환의 발병을 높이고 사망률을 증가시킨다. 부적절한 혈당 조절은 심부전의 악화를 가져온다. 하지만 심부전 감소에 대한 엄격한 혈당 조절의 역할은 아직 불분명하다. 최근 심부전의 발생 감소에 대한 SGLT2 억제제의 역할이 상당한 의미가 있지만 장기적인 추적 관찰과 안정성에 대한 주의가 필요한 상태이다.

REFERENCES

1. Rydén L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, Poole-Wilson PA. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000;21:1967-78.
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. Wang Y, Negishi T, Negishi K, Marwick TH. Prediction of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus-a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;108:55-66.
4. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, Gale CP, Batin PD, Ajjan R, Kearney L, Wheatcroft SB, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10:330-6.
5. Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J Intern Med* 2017;32:404-21.
6. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004;25:543-67.
7. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Mudaliar S, Edelman S, Henry R, Maisel A. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2081-7.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:1167.
9. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2015;132:e198.
10. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S,

- Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
12. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, Wanner C, Kahn SE, Toto RD, Zinman B, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, Marx N; CARMELINA Investigators. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation* 2019;139:351-61.
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
16. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.