

대사증후군

김 미 경 · 박 정 현* | 인제대학교 의과대학 내과

Metabolic syndrome

Mi Kyung Kim, MD · Jeong Hyun Park, MD*

Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

*Corresponding author: Jeong-Hyun Park, E-mail: pjhdoc@paik.ac.kr

Received September 5, 2012 · Accepted September 19, 2012

Metabolic syndrome is defined as the simultaneous presence of central obesity, glucose abnormality, hypertension, and dyslipidemia, with the assumption that these entities share insulin resistance as a common pathophysiology. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation guidelines have led to uniformity and standardization of the definition of metabolic syndrome, but some confusion and controversy remains. The clinical relevance of metabolic syndrome is related to its role in the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. This article provides a comprehensive discussion on the pathophysiologic basis and the pharmacologic treatments for metabolic syndrome. We do not yet have specific pharmacologic treatments for the essential pathophysiologies of metabolic syndrome, so meticulous control of each component is required.

Keywords: Metabolic syndrome; Pathophysiology; Therapeutics; Pharmacology

서 론

대사증후군(metabolic syndrome)은 1988년 Reaven이 Syndrome X 라고 처음 명명하였는데, 심혈관질환을 일으키는 여러 가지 위험 인자들이 한 개인에서 같이 존재하는 경우가 많고 임상적으로도 심혈관질환의 발생을 실질적으로 증가시킬 수 있다고 발표된 이후 널리 알려지게 되었다. 이후 많은 연구들을 통해 초기 개념이 발전되어 대사증후군으로 명명되고 여러 학술단체들에서 독립적으로 진단기준들이 만들어 졌으나 아직도 일각에서는 여전히 병태생리와 임상적 필요성의 모호함에 대한 논란이 많은 것이 사실이다. 대사증후군에 대한 가장 중요한 논쟁점은 대사증후군이 정말 실재하는 증후군인지 아니면 개별적인 cardiometabolic risk 들

의 단순한 집합인가 하는 것이다. 만약 특별한 증후군이라면 개별 위험인자들의 단순한 합에 의해 추산되는 위험성 보다 심혈관질환의 위험성은 더 커져야 할 것이다. Framingham 연구에서는 각각의 위험 인자들의 합보다 여러 가지 위험인자들이 같이 있을 때 심혈관질환이 더 증가한다고 발표하였다. 최근의 메타분석에서도 대사증후군 환자들의 심혈관질환의 위험이 여전히 높게 분석되었다. 그러나 한편으로는 몇 가지 연구들에서 대사증후군의 위험은 각각의 합보다 크지 않았다는 결과들도 발표되어 여전히 논란이 되고 있다. 또 다른 문제점은 대사증후군이 과연 앞으로 일어날 심혈관질환을 과연 잘 예측할 수 있을 것인가 하는 점이다. ARIC study에서는 대사증후군이 심혈관 위험을 예측하는 것이 Framingham risk score (FRS)로 하는 것보다 더 좋지는 않

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

았지만, 다른 연구에서는 FRS가 심장질환과 뇌혈관질환을 예측하는데 있어 더 좋았다는 결과를 보여 주었다[1,2]. 그러나 다른 대규모 연구의 추후 분석에서는 대사증후군을 가진 환자들에서 FRS와 상관없이 주요한 심혈관질환의 빈도가 증가되는 것을 증명하였다[3]. 이러한 차이점이 나는 이유 중의 하나로 거론되고 있고 또 다른 대사증후군의 논쟁점 중의 하나는 대사증후군의 정의가 다양하다는 것이다. Hoorn study에서 10년 이내의 심혈관질환 발생 위험도가 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)기준으로는 2배 증가되었지만 World Health Organization (WHO), EGIR, AACE 기준으로는 다소 더 적은 위험도를 보여주면서 이러한 사실을 확인하게 되었다[4]. 그러나 San Antonio Heart study에서는 NCEP, WHO, International Diabetes Federation 기준에 따른 심혈관질환 위험도 예측의 차이점이 보이지 않아[5] 이 또한 아직까지 논쟁점으로 남아 있다.

이에 반하여 대사증후군과 당뇨병과는 큰 이견 없이 일관된 결과들이 관찰된다. 많은 연구들에서 대사증후군이 제2형 당뇨병을 얼마나 잘 예측하는가 하는 것에 대한 결과가 발표되어 왔다. 대사증후군의 존재는 새로운 당뇨병의 발병을 증가시키고 아주 잘 예측하였다[6-9]. 대사증후군이 있는 경우 당뇨병 발생의 위험은 5배까지 증가하고 대사증후군과 인슐린 저항성을 함께 가지고 있는 경우에는 6-7배까지 증가하는 것이 관찰되었다. Gestational diabetes mellitus (GDM)를 가진 여성에서 대사증후군의 존재는 향후 2형 당뇨병이 발생할 위험성을 증가시킨다. 대사증후군의 빈도도 GDM이 없는 여성과 비교해서 GDM이 있었던 여성에서 그 빈도가 3배 높았다.

그 외에 대사증후군과 관련된 몇 가지 질환 및 임상 상태에 대해서 간략히 살펴보겠다(Figure 1). 먼저 최근에 많은 관심을 받고 있는 비알콜성 지방간은 비만 및 제2형 당뇨병과 밀접한 관련이 있다고 알려져 어떤 연구에서는 비만한 환자의 95%, 2형 당뇨 환자의 70% 이상에서 비알콜성지방간이 동반된다고 알려져 있다. 또한 비알콜성지방간 자체가 대사증후군의 강력한 예측인자이고 간의 축적된 지방의 양은 대사증후군의 모든 인자와 연관성이 있어서 대사증후군

이 없는 사람들에 비해서 대사증후군이 있는 사람에서는 간의 지방 양이 4배 이상 더 높다고 한다[10]. 간의 지방축적은 일차적으로 지방산의 간내 유입이 많아지기 때문이고 이것은 결국 인슐린 저항성으로 인하여 지방조직으로부터의 지방유리가 많아지고 간의 지방생성이 증가하기 때문이다. 또한 여러 가지 adipokine들에 의해 이러한 단계가 더욱 활성화된다. 이러한 간의 지방축적은 한편으로 간의 인슐린 저항성을 야기하여 원인과 결과가 서로 반복될 수 있는 악순환을 형성하게 된다.

무배란, 남성호르몬 과다, 인슐린 저항성의 임상적 양상을 특징으로 하는 다발성낭종난소증후군(polycystic ovarian syndrome, PCOS)도 대사증후군과 밀접한 관련이 있어 당뇨병과 심혈관질환의 위험인자가 되고 있다. 실제 PCOS와 대사증후군은 겹치는 부분이 많아서 PCOS가 대사증후군의 한 연장선상에 있다는 의견도 있다[11]. PCOS를 가진 여성과 마찬가지로 남성에도 대사증후군과 male gonadal dysfunction, erectile dysfunction과 밀접한 관련이 있다는 보고들이 있다. 대사증후군을 가진 남자들이 hypogonadism의 빈도가 높고 hypogonadism은 그 자체로 대사증후군과 2형 당뇨병 발생의 위험 인자가 된다[12].

비교적 늦게 대사증후군과의 연관성이 알려지게 된 폐쇄성무호흡증후군은 고도비만의 결과인 경우가 많아 비만과 가장 밀접한 관계가 있다. 이 증후군은 adiponectin의 농도가 감소되어 있고 염증 소견과 연관되어 있으며 대사증후군의 여러 가지 특징들을 많이 가지고 있다. 그래서 어떤 학자들은 폐쇄성무호흡증후군은 대사증후군의 하나의 증상으로 간주되어야 한다고 주장하고 있다. 최근 좀 더 관심이 집중되고 있는 이유 중의 하나는 어린이들과 청소년에서의 대사증후군의 유병률이 증가되고 있다는 사실이다. 이것은 향후 전 세계적인 보건행정과 재정에 큰 영향을 끼칠 수 있을 것으로 생각된다.

병태생리

현재까지 환경적 요인과 유전적 요인 및 여러 가지 위험인자들의 관련성과 조합으로 대사증후군의 병태생리는 다

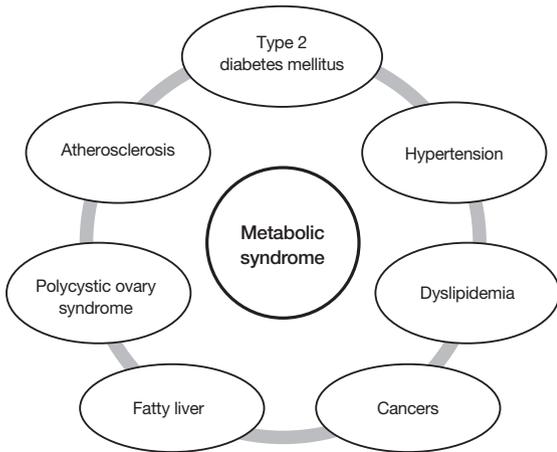


Figure 1. Metabolic syndrome and its related disorders.

소 모호하고 아직 명확하지 않은 부분이 있으나, 비만과 인슐린 저항성은 아직까지 대사증후군 병태생리의 중심으로 남아 있다(Figure 2). 인슐린은 amino acid uptake, protein synthesis, proteolysis, adipose tissue TG lipolysis, lipoprotein lipase activity, very low density lipoprotein TG secretion, muscle and adipose tissue glucose uptake, muscle and liver glycogen synthesis 등 여러 가지 다양한 역할을 하는 molecule이다. 인슐린에 감수성이 있느냐 저항성이 있는가 하는 것은 포도당이나 인슐린 자극을 경구나 정맥주사로 주었을 때 어떻게 반응하는가에 따라 정의한다. 인슐린에 저항성이 있는 사람들은 포도당 투여 시 내당능장애를 보이고 공복 시에도 혈당이 증가하며, insulin clamp technique 등을 통해 인슐린을 투여했을 때 인슐린의 작용이 감소되어 인슐린에 의한 당의 제거가 느려지는 것을 관찰할 수 있다. 그러나 인슐린 감수성은 인슐린에 예민한가 저항성이 있는가로 간단하게 이분할 수 있는 문제가 아니라 오히려 연속선상에 있는 개념이라고 할 수 있다. 게다가 일정한 포도당에 대한 췌장 베타세포가 분비하는 인슐린 양이 얼마만큼 저항성이 있는가를 나타내는 지표가 될 수도 있다. 이에 따라 Bergman [13]은 disposition index라는 개념을 개발하여 beta cell sensitivity와 insulin sensitivity의 관계를 나타내는 양적인 측정방법을 발표하였고 현재까지 많은 연구와 기전 설명에 많이 이용되고 있다.

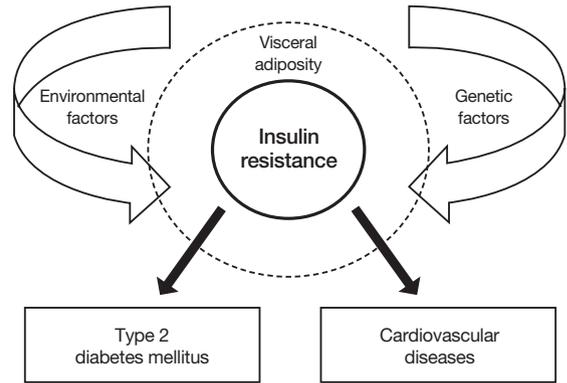


Figure 2. Classic pathophysiology of metabolic syndrome.

대사증후군에서 비만의 병태생리학적 역할은 지방조직이 단순한 지방의 저장뿐만 아니라 여러 가지 물질들을 분비하는 하나의 내분비 기관으로 인식되면서 좀 더 중요하게 다루어지고 있다. 중심성 비만, 특히 내장지방은 leptin, resistin, TNF α , IL-6 등과 같은 adipocytokine들을 분비하고 이것은 혈관의 염증과 동맥 경화성 변화에 많은 역할들을 한다. 이외는 대조적으로 adiponectin은 당뇨병, 고혈압, 동맥경화성 혈관질환 등을 막아주는 역할을 하는 중요한 adipocytokine이다. 최근에는 cytokine 생성과 nuclear factor κ B 활성화 등을 도와주는 visfatin, fibroblast growth factor 21 등과 같은 새로운 물질들도 대사증후군을 설명하는 하나의 기전으로 추가되고 있다[14-16]. Adipocytokine 외에도 지방조직에서 생성되는 free fatty acids (FFA)도 중요한 대사증후군의 기전의 하나로 생각되고 있다. 인슐린 저항성 상태에서는 지방조직에 저장된 중성지방에서 FFA가 많이 유리되는데, 유리된 FFA는 간에서는 포도당 생성을 증가시키고 중성지방을 더 많이 합성하게 하여 very low density lipoprotein의 분비를 증가시킨다. 근육에서는 FFA가 포도당이 근육에 효과적으로 uptake되는 것을 막아서 인슐린 감수성을 감소시킨다.

그 외에 역학적으로 증명되지는 않았으나 최근에 대두되고 있는 몇 가지 가설이 있는데, 그 중에 하나가 chronic stress로 인한 HPA axis의 dysregulation 이론이다(Figure 3). Stress 매개체인 cortisol 같은 것이 유전적으로 결함이 있는 개인에게 과다노출되었을 때 hypercortisolism, growth hormone 부족과 hypogonadism 때문에 복부지방이 축적

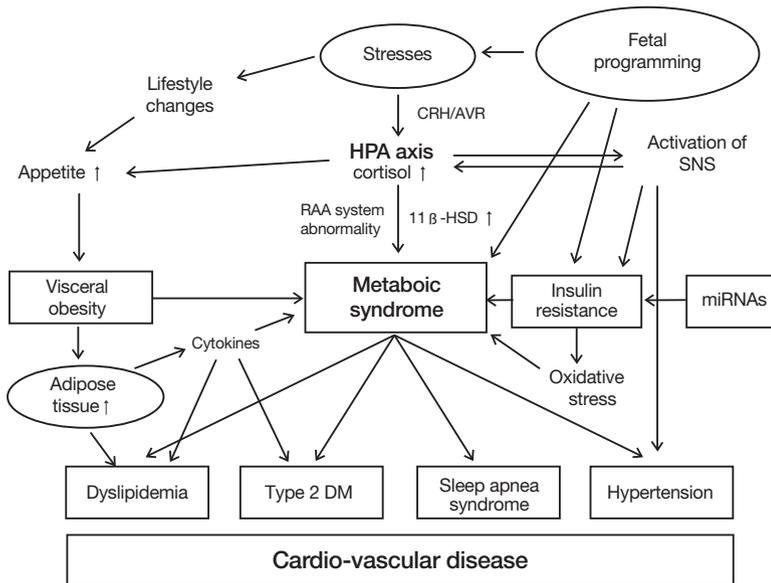


Figure 3. Current researches on the detailed pathophysiologies of metabolic syndrome. CRH, corticotropin releasing hormone; AVP, arginine vasopressin; HPA, hypothalamic pituitary axis; SNS, sympathetic nervous system; RAA, renin angiotensin aldosterone; DM, diabetes mellitus.

된다. Hypercortisolism은 그 자체로 peripheral tissue에 인슐린 저항성을 야기시키고 reactive insulin hypersecretion과 sarcopenia를 일으켜 고지혈증과 고혈압, 당뇨병 등이 야기된다. 스트레스에 의한 IL-6 분비의 증가와 adipocyte tissue에서 나온 adipocytokine도 증가되어 inflammation이 증가되고 hypercoagulation 상태가 지속되어 대사증후군의 모든 인자들이 악화된다. Oxidative stress 자체도 대사증후군의 병태생리에서 중요한 역할을 한다. 골격근과 심장 근육 등을 포함한 여러 조직에서 reactive oxygen species (ROS)가 증가되면 rennin-angiotensin-aldosterone system이 활성화되어 인슐린 저항성에 영향을 미치게 된다. Angiotensin II가 증가되면 여러 조직에서 ROS가 증가되어 인슐린 저항성이 증가하게 된다. MicroRNA는 adipocyte differentiation, metabolic integration, appetite regulation 등을 포함한 여러 가지 대사조절 과정에 관여한다. MicroRNA는 gene transcription, post-transcription level 등에서 gene expression에도 관여한다. 향후 miRNA가 대사증후군에서의 biomarker나 치료적 약제로서 활용

될 수 있을 지는 좀 더 지켜보아야 할 것이다.

치 료

대사증후군에 대한 치료에 관한 논의 전에, 대사증후군의 치료에 대한 지침으로 삼을 만한 randomized controlled trial이 아직까지는 없다는 것을 충분히 이해해야 한다. 그러므로 치료에 대한 기술은 결국 대사증후군 각각의 인자에 대한 치료가 될 수밖에 없고 최종의 목표는 심혈관질환과 제2형 당뇨병을 예방하는 것에 두고 있다. 그럼에도 불구하고 비만과 인슐린 저항성을 줄이려는 여러가지 노력들이 이러한 목표에 도달할 가능성을 높일 것이고 어떤 치료는 대사증후군의 한 가지 인자에만 국한되

지 않고 하나의 치료로 동시에 몇 가지 인자들에 영향을 줄 수 있을 것이다.

1. 비약물치료

1) 식사요법

체중감소는 대사증후군의 모든 인자들에 좋은 방향으로 영향을 줄 것이라는 사실은 잘 알려져 있다. 이러한 목표를 위한 체중감소의 정도는 생각보다 크지 않아도 된다. 체중이 5-10%만 줄어도 중성지방이 현저하게 줄고 high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)은 증가하는 효과가 있다. Diabetes Prevention Program에서 생활습관의 개선으로 대사증후군의 빈도는 41% 감소하였다. 고혈압 환자와 고혈압 위험 환자에서 중등도의 체중감소로 의미 있는 혈압 감소가 있었고, 다른 연구에서는 공복혈당, 인슐린, 당화혈색소 등의 감소도 관찰하였다. 실제 체중 1 kg 감소당 당뇨병 발생의 위험성은 16% 정도 감소하였다. 열량섭취의 감소는 만성적인 음성에너지 불균형을 일으켜 체중감소를 가져오는데, 어떤 연구에 의하면 7일간의 음성에너지 불균



는 실질적인 체중감소는 없어도 인슐린 감수성을 증가시켰다[17]. 탄수화물의 섭취는 total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), TG를 증가시키고 HDL-C를 감소시킨다고 알려져 왔고 탄수화물 섭취를 줄이면 인슐린 저항성과 2형 당뇨병 환자에서 탄수화물 대사가 좋아진다고 보고되어 왔다. 탄수화물은 단순당과 복합당으로 나눌 수 있는데, 특히 단순당을 제한해야 한다. 최근 들어서는 glycemic index로 좋은 탄수화물과 나쁜 것으로 나누자는 움직임이 있는데, minimally processed된 low glycemic index food는 고지혈증과 고혈당을 개선시키는 결과가 있었다[18]. 그리하여 대사증후군 환자에게는 complex, unrefined 탄수화물과 fiber (14 g/1,000 calories consumed daily)를 충분히 섭취하고, 첨가당은 낮게(<25% of caloric intake) 섭취하도록 권고하고 있다. 대사증후군 환자에서의 단백질 섭취에 대한 자료는 그리 많지 않지만 전체 칼로리의 10-35%로 단백질 섭취를 하도록 권장하고 있다. 지방도 탄수화물과 마찬가지로 전체 양보다는 어떤 종류의 지방질을 섭취하느냐가 대사증후군에 더 큰 영향을 미친다. Saturated fat은 fasting insulin level과 밀접한 양의 관계를 보였고, unsaturated fat을 saturated fat으로 바꾸었을 때 insulin sensitivity가 개선되었다는 보고도 있었다[19]. 2005년 United States Department of Agriculture 가이드라인에 따르면 saturated fat은 감소시키고(<7% of caloric intake), unsaturated fatty acids는 증가시키는데 특히, linoleic 지방산(5-10% of caloric intake), α -linolenic 지방산(0.7-1.6% of caloric intake) 섭취를 권장하고 있다.

결론적으로 식사요법은 대사증후군의 모든 요소에 영향을 미치는데, saturated fat은 적게, unsaturated fat은 늘이고, 복합당의 섭취는 늘이면서 소금은 제한하도록 하는 것이 현재까지의 의견이다.

2) 운동

체중감소의 효과에서 운동의 영향만을 분리해서 보기가 어렵지만, 운동이 dose dependent 방식으로 대사증후군의 발생을 예측할 수 있는 것은 놀랄 일이 아니다. 운동은 인슐린 저항성을 감소시키고, 고지혈증과 고혈압을 개선시킨다고 알려져 있는데, 적어도 일주일에 150분 이상 운동을 하는

사람에 비하여 하지 않는 사람에서 대사증후군이 생길 위험은 2배가 된다고 한다. 대사증후군을 가진 사람에서는 aerobic exercise의 dose dependent effect는 덜 저명하지만, 규칙적인 운동은 복부지방 감소에 중요하고 체중이 다시 늘어나는 것을 예방하는데 중요하다고 알려져 있다. 운동은 근육 조직에서 당질이동과 당질흡수를 증가시키는데 인슐린 independent와 dependent 기전 모두를 자극한다. 운동은 식후 고지혈증 증가를 감소시키고 식사와 함께 고지혈증에 좋은 영향을 미치므로 동맥경화증의 예방에 도움이 된다. 한 번의 운동효과는 24시간 이상을 지속하지 못하기 때문에 적어도 하루에 30분 이상 일주일의 대부분의 날들을 운동을 하도록 권고하고 있다. 근육량이 많을수록 대사증후군이 발생할 빈도가 줄어들기 때문에 resistance muscle training도 대사증후군의 예방에 중요한 역할을 한다. Resistance exercise는 고지혈증에는 큰 영향을 못 미치나, 혈당조절과 인슐린 감수성 개선, 혈압조절에 좋은 역할을 한다는 것이 보고되었다.

2. 약물요법

1) 비만

Sibutramine이 심장혈관질환과 뇌혈관질환의 위험성 때문에 시판이 중지되고 rimonabant도 부작용 문제로 본격적인 사용이 시작되지 못하고 사라진 상태이므로, 현재 비만 약제로 US Food and Drug Administration (FDA)의 공인을 받아 임상적으로 사용할 수 있는 약제는 지방흡수를 억제하는 기전으로 작용하는 orlistat와 단기적으로 사용할 수 있는 식욕억제제로 작용하는 phentermine 정도이다. 곧 5-HT_{2C} receptor agonist인 locaserin과 sympatomimetics amine과 anticonvulsant의 복합제인 Qnexa의 FDA 승인과 함께 임상에서 사용 가능할 것이다. 이러한 약제들이 대사증후군에서의 심혈관질환 감소에 대한 효과는 장기간의 안전성과 함께 충분한 연구가 이루어져야 할 것이다.

2) 인슐린 저항성/고혈당

Metformin은 기전상 간에서 glucose production을 감소시키는데, DPP에서 metformin 치료군에서 당뇨가 예방되는 효과와 함께 대사증후군이 17%만큼 감소하는 효과를 보였는데, 이것은 허리둘레의 감소와 공복혈당의 개선 때문

인 것으로 분석되었다. 최근 비알콜성 지방간 환자와 PCOS 환자들에서도 좋은 효과를 보이는 등 대사증후군 환자에 긍정적인 결과가 있지만, 당뇨병환자에서 심혈관질환을 감소시킨다는 UKPDS 결과 말고는, 대사증후군 환자에서 심혈관질환의 빈도를 낮출 수 있을까 하는 데는 아직까지 충분한 증거는 없는 상태이다.

Thiazolidinedione도 인슐린 감수성을 개선시키는 약제로 당뇨병 발생을 예방하는 효과는 몇 가지 연구에서 증명되어 왔다. TRIPOD 연구에서는 troglitazone이 GDM history가 있는 여성에게서 효과적으로 당뇨병 발생을 예방했고, DREAM 연구와 ACT now 연구에서는 rosiglitazone과 pioglitazone이 IGT에서 당뇨병이 발생하는 것을 각각 60%, 72%까지 감소시켰다. 역시 이 연구들도 대사증후군 환자들에게만 특별하게 진행된 것이 아니었고, 최근에 rosiglitazone은 심혈관질환의 위험성 때문에 현재 시판이 현실적으로 중단된 상태이라 심혈관질환에 대한 우려가 남아있다. 그러나 pioglitazone의 경우에는 PROACTIVE 연구에서 당뇨병 환자에서 심혈관질환을 감소한다는 결과를 발표하였다. 비록 TZD이 몸무게를 증가시키지만, waist-hip ratio를 감소시키고 혈압, 중성지방, HDL-C, liver-related transaminases 등 대사증후군의 여러 가지 요소들을 개선시킨다.

장에서 탄수화물 흡수를 억제하는 acarbose도 STOP-NIDDM 연구에서 IGT 환자의 당뇨 발생으로 진행되는 것을 감소시켰고, 고혈압과 심혈관질환의 발생도 감소시키는 결과를 보여주었다[20].

3) 고지혈증

NCEP-ATPIII 가이드라인은 각 환자들의 CHD의 risk에 따라 LDL goal을 정하고 그에 맞춰서 치료 전략을 짜도록 되어 있다. 대사증후군 환자들은 moderate high에서 high risk에서 속할 것이라, moderate high risk group에서는 LDL goal이 130 mg/dL 이하일 것이고 high risk group에서는 100 mg/dL 이하가 될 것이다. 이차적인 목표는 non-HDL-C이고 목표는 LDL-C보다 30 mg/dL 높다. 고지혈증 치료의 일차적인 약제는 statin이다. 여러 가지 연구에서 statin이 심혈관질환 발생 감소에 미치는 영향을 많이 증명되어 왔으나, 이것도 역시 대사증후군 환자들만 특별히 대상

으로 한 연구는 아직까지 없다. 지금까지의 연구 중에서 가장 대사증후군 환자에서의 심혈관질환의 일차 예방이라고 할 수 있는 것은 Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm trial이다. 이 연구에서는 고혈압이 있으면서 다른 한 가지의 심혈관질환 위험인자가 같이 있는 환자에서 atorvastatin이 위약군에 비해서 심혈관질환의 빈도가 의미 있게 낮았다는 것을 증명하였다[21]. Treating to New Targets study의 post hoc 분석에서도 심혈관질환과 대사증후군을 가진 환자에서 statin 치료로 심혈관 발생이 감소되었다고 보고하였다[22]. Helsinki Heart study에서는 gemfibrozil이 심혈관질환의 일차 예방에서 의미 있는 결과를 보여 주었으나, 이것도 역시 대사증후군 환자에서 특별히 진행된 연구는 아니었다. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention trial에서도 gemfibrozil이 심혈관질환의 이차 예방에서 의미 있는 감소를 보였는데, 이 결과들은 특히 당뇨나 비만한 환자들에서 두드러졌다. 그 외 Bezafibrate와 fenofibrate를 이용한 Bezafibrate Infarction Prevention과 Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes studies에서도 의미 있는 결과를 보였으나 statin 만큼 큰 효과를 보여주지 못했다. Fibrate 제제는 statin과의 병합 요법에서 residual risk reduction 목적으로 사용되었으나 더 큰 효과를 내지 못했다. 다만 post hoc 분석에서 대사증후군이 없는 환자에서 보다 대사증후군이 있는 환자에서 더 큰 이익을 보일 수 있는 것으로 관찰되었다. Niacin도 대사증후군의 모든 요소에서 좋은 영향을 줄 것으로 기대되었는데 몇 가지 연구들에서 TG를 낮추고 HDL-C를 증가시키고 large LDL particle을 증가시키는 결과를 보였으나, 실제 LDL-C가 잘 조절되고 있는 환자에서의 병합 요법에서는 심혈관질환의 위험성을 감소시키는 결과를 보이지는 못했다. Omega-3는 하루 2-4 g을 사용할 경우 중성지방을 20-40% 감소시키지만 HDL-C에는 큰 영향을 못 주고 LDL-C는 오히려 5-10% 증가시키는 것으로 알려져 있다. JELIS study에서는 statin에 병합하였을 때 심혈관질환을 의미 있게 감소시켰으며 대사증후군이 있는 환자에서의 염증 상태가 호전되고 항응고 상태가 호전되며 혈압이 감소되고 부정맥을 방지하는 좋은 효과를 얻었다.

4) 고혈압

대사증후군 환자에서 고혈압을 조절하는 것은 심혈관질환을 낮추기 위한 또 하나의 중요한 목표이지만 여전히 이런 환자군에 대한 구체적인 가이드라인은 아직 없다. 다른 모든 대사증후군의 치료에서와 마찬가지로 혈압에 있어서도 가장 중요한 처음의 치료는 생활 습관의 개선이지만 많은 환자에서 목표 혈압에 도달하기 위해서 약물 요법이 필요하다. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors나 angiotensin receptor blockers가 대사증후군 환자, 특히 당뇨병나 만성신장질환 환자의 혈압조절을 위해 선택할 수 있는 첫 번째 약제로 제시되어 왔다. ACE inhibitors나 angiotensin receptor blockers가 당뇨병의 발병을 예방할 수 있다는 보고가 있었으나 최근 연구에 의하면 IFG나 IGT 환자에서 당뇨병으로 진행되는 것을 예방할 수는 없었다[23]. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial에서는 thiazide 계열의 약제가 대사증후군 환자에서 calcium channel blockers나 α -blockers, ACE inhibitors 보다도 심혈관질환 감소에는 더 좋은 효과를 보였지만 당뇨병의 발생빈도는 증가시켰다[24].

5) 항응고

대사증후군은 fibrinogen과 PAI-1 등과 같이 응고인자들이 증가된 상태와 관련되어 있다. 저농도의 아스피린이 대사증후군 환자에서 흔히 권장되고 심혈관질환을 이미 경험했던 대사증후군 환자에서는 장기간의 아스피린이 2차 예방을 위해 사용되고 있다. 그러나 특별히 대사증후군 환자에서 아스피린이나 다른 항혈소판 제제가 심혈관질환의 일차 예방을 위해 유용한지를 본 연구는 역시 없어, 일차 예방을 위해서 과연 아스피린을 써야 할 것인가 대해서는 아직까지 individual clinical judgment로 남아 있다[25].

6) 항염증

CRP 수치는 전체적인 우리 몸의 염증 상태를 반영하는데, 증가된 수치는 대사증후군 환자에서 심혈관질환의 위험과 연관성이 있다. 그러나 지금까지는 직접적으로 염증을 치료하게 하는 권고사항은 없다. 생활습관 개선과 체중감소는 CRP 농도를 감소시키고 이로 인해 고지혈증, 고혈압, 인슐린 저항성 등이 개선되었다[26].

3. Bariatric 수술

Bariatric 수술은 비만과 관련된 여러 가지 질환들, 즉, 당뇨병, 고혈압, 비알콜성지방간, 폐쇄성수면무호흡, 관절염, PCOS, 고지혈증, 고요산혈증, 불임 등을 개선시키는 효과를 보여 주었다[27]. Swedish Obese Subjects study 10년 추적관찰과 다른 연구 결과들에서 이 수술을 받은 환자의 전체적인 사망률이 대조군보다 줄어들었는데 특히 심혈관질환과, 당뇨, 암 발생에 의한 사망률이 감소하였고, 당뇨병 그 자체의 발생도 감소하였으며 당뇨병 환자에서는 76.8%에서 당뇨병이 사라졌다[28,29]. Bariatric 수술은 수술의 적응증이 되는 고도비만 환자에 있어서는 대사증후군의 여러 가지 인자들을 동시에 조절할 수 있으므로 하나의 치료적 선택이 될 수 있을 것이다.

결론

대사증후군은 기존의 질병들과는 다른 독특한 개념으로 심혈관질환과 제2형 당뇨병 발생의 위험인자들 혹은 개별적인 질환들이 집적되어 한 개인에서 동시에 발생되고 이들은 부분적으로 공통적인 병태생리에 기인한다는 것이다. 아직까지는 진단기준들이 통일되어 있지 않아 각 나라 및 민족들 간의 역학적 연구와 결과의 해석에 제한이 있고, 병태생리의 많은 부분들이 아직 덜 알려져 있어 그 진정한 존재와 임상적 필요성에 대해서는 논란이 남아 있다. 하지만 대사증후군이 비만, 특히 내장비만과 긴밀한 관련이 있음은 명확하고, 보다 더 심각한 질병 상태로 진행되는 전단계로서의 임상적 의미는 충분히 있을 것으로 생각한다. 대사증후군의 약물치료는 아직까지 그 병태생리가 완전히 알려져 있지 않기 때문에 그 구성 요소들에 대한 개별적인 치료가 현재로서는 최선의 방법이라고 할 수 있다. 내장비만, 당대사이상, 고혈압 및 이상지혈증 등 대사증후군의 핵심적인 구성요소들 각각에 대해 기존의 치료지침에 의한 약물치료를 해야 한다. 다만 대사증후군의 가장 핵심적인 요소가 바로 내장비만 및 이로 인한 인슐린 저항성이기 때문에 단기간에는 어렵겠지만 향후 이에 대한 보다 효율적인 치료약제의 개발이 필요할 것이며, 역설적으로 이러한 약제들의 개발을 통해 대사

증후군의 병태생리에 대한 이해가 보다 더 깊어질 수 있을 것으로 예상된다.

핵심용어: 대사증후군; 병태생리; 치료; 약물치료

REFERENCES

- McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385-390.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:2644-2650.
- Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M; 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136-141.
- Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112:666-673.
- Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:8-13.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e13-e18.
- Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-1077.
- Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:3120-3127.
- Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008;31:1898-1904.
- Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilainen KH, Yki-Jarvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3490-3497.
- Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:48-53.
- Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:226-234.
- Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 1989;38:1512-1527.
- Matsuzawa Y. The role of fat topology in the risk of disease. *Int J Obes (Lond)* 2008;32 Suppl 7:S83-S92.
- Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr Pharm Des* 2010;16:1896-1901.
- Stokkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr Regul* 2010;44:25-36.
- Kelley DE, Wing R, Buonocore C, Sturis J, Polonsky K, Fitzsimmons M. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1287-1293.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, Jenkins AL, Axelsen M. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2002;76:266S-273S.
- Xiao C, Giacca A, Carpentier A, Lewis GF. Differential effects of monounsaturated, polyunsaturated and saturated fat ingestion on glucose-stimulated insulin secretion, sensitivity and clearance in overweight and obese, non-diabetic humans. *Diabetologia* 2006;49:1371-1379.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-494.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
- Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, Kastelein JJ, LaRosa JC, Schachner H, Shepherd J,

- Waters DD; Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006;368:919-928.
23. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355:1551-1562.
 24. Black HR, Davis B, Barzilay J, Nwachuku C, Baimbridge C, Marginean H, Wright JT Jr, Basile J, Wong ND, Whelton P, Dart RA, Thadani U; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care* 2008;31:353-360.
 25. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute, Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev* 2005;13:322-327.
 26. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-397.
 27. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-1737.
 28. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lonroth H, Naslund I, Olbers T, Stenlof K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-752.
 29. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, Proietto J, Bailey M, Anderson M. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:316-323.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 대사증후군의 병태생리와 치료에 대한 최신 지견을 정리한 논문으로서 최근의 관련 논문까지 소개한 우수한 종설이다. 대사증후군의 병태생리에 대하여는 중심성비만이 가장 중요한 요소로 인정되지만, 여러 종류의 아디포사이토카인과 microRNA 등 새로운 원인에 대하여도 최근에 많이 연구되고 있어 향후 새로운 치료법의 개발로 연결될 수 있다는 점에서 관심을 가져야 할 것이다. 대사증후군의 치료는 유감스럽게도 아직은 통일된 한 가지의 방법으로 정립된 상태가 아니며, 생활습관 조절 및 약물치료를 통한 조절이 주된 방법이지만 최근 고도 비만 환자에서는 bariatric surgery를 통한 당뇨병의 관해, 암 예방 및 심혈관질환의 예방 등 대사증후군의 치료 가능성이 제시된 바 있어 이에 대한 추가적인 연구가 필요하며, 특히 우리 나라를 포함한 아시아인과 같이 비만도가 높지 않지만 중심성 비만이 두드러진 경우의 치료 효과에 대한 연구가 필요하다고 하겠다.

[정리: 편집위원회]