

당뇨병과 지질대사이상

연세대학교 노화과학연구소

조 홍 근

Diabetes Mellitus and Disorder of Lipid Metabolism

Hong Keun Cho

Yonsei University Research Institute of Science for Aging

생활습관의 변화로 인해 우리나라의 당뇨병 유병률이 급속하게 증가하고 있다. 당뇨병은 삶의 질을 저하시킬 뿐만 아니라 여러 가지 치명적인 합병증을 유발한다는 데 그 심각함이 있다. 외국 통계에 의하면 당뇨병 환자의 약 3/4이 심혈관질환 등의 대혈관(macrovascular) 합병증으로 사망하는데 그 위험도가 일반인에 비해 훨씬 높다. 따라서 당뇨병 환자에서 심혈관질환은 가장 중요한 합병증이라고 할 수 있다.

심혈관질환을 일으키는 죽상동맥경화증(atherosclerosis)은 여러 원인에 의해 발생한다. INTERHEART연구에 의하면 이상지질혈증, 스트레스, 흡연, 복부비만, 당뇨병 등의 위험인자가 전체 심혈관질환의 90~92%를 설명할 수 있다. 그 중 apoB/apoA-1 비의 상승으로 표현되는 이상지질혈증이 질환 발생의 49%를 설명할 수 있다[1]. 따라서 이상지질혈증은 심혈관질환 발생의 가장 중요한 위험 인자이다[2]. 이상지질혈증은 당뇨병과 대사증후군에서 가장 많이 볼 수 있는 지질대사 이상이다. 당뇨병 환자의 심혈관질환 사망위험도가 높은 것은 이상지질혈증에 기인하는 바가 크다. 따라서 이상지질혈증의 올바른 이해는 당뇨병 환자의 관리와 치료에 중요한 핵심이라고 말할 수 있다. 본고에서는 이상지질혈증의 기전을 중심으로 당뇨병과 이상지질혈증의 관계를 개괄하고자 한다.

이상지질혈증의 정의

죽상경화성 이상지질혈증(atherogenic dyslipidemia)은 낮은 고밀도지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDLc), 높은 중성지방농도 및 약간 높거나 또는 정상인 저밀도지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDLc) 농도의 조합을 의미한다. 축약해서 이상지질혈증이라고 부른다. 콜레스테롤과 심혈관질환과의 관계는 이미 1950년대부터 보고되기 시작했으며, 여러 임상실험을 거쳐

지금은 움직일 수 없는 진리가 되었다. 그러나 여러 임상시험 결과, LDLc 또는 콜레스테롤은 전체 관상동맥경화증 발병의 30%밖에 설명하지 못한다는 사실이 관찰되었다. 아울러 전체 심혈관질환 환자의 2/3는 정상 또는 약간 높은 콜레스테롤 농도를 보인다는 사실이 알려지면서 콜레스테롤의 역할에 대해 의문이 제기되었다[3]. 추가 연구의 결과, 이들 2/3 환자에서는 높지 않은 콜레스테롤 농도를 보이지만, 중성지방 농도가 높고 HDLc 농도가 낮은 공통점을 보인다는 사실이 발견되었다. 따라서 이 세 가지의 조합을 죽상경화성 이상지질혈증이라고 정의하게 되었다.

이상지질혈증의 기전

이상지질혈증의 특징은 apoB의 농도 상승과 apoA-1의 농도 저하이다. ApoB지단백은 간에서 생성되는 지단백인 초저밀도지단백(very low-density lipoprotein, VLDL) 1과 2, 중간밀도지단백(intermediate density lipoprotein, IDL), LDL에 분포하는 조단백질로서 지단백 한 입자당 단 하나만 존재한다[4]. 따라서 apoB 농도가 상승했다는 것은 이들 지단백(apoB containing lipoproteins)이 많이 생성됐거나 분해가 저하됐다는 것을 의미한다. ApoA-1은 HDL에 존재하는 조단백질로 HDL 입자 하나 당 한 개에서 네 개까지 분포한다[5]. ApoA-1의 농도가 낮다는 것은 HDL이 적게 생성됐거나 많이 분해되었다는 것을 의미한다. 실제 이상지질혈증에서는 이 네 가지의 대사이상이 공존한다.

1. ApoB 지단백 대사

ApoB containing lipoprotein은 간에서 생성된다. 이들의 역할은 간에서 생성된 중성지방과 콜레스테롤을 말초 장기로 운반하는 것이다(Fig. 1). 그러나 과량 생산되거나 분해가 저하되면 잉여의 지단백, 특히 LDL이 혈관벽으로 침투해

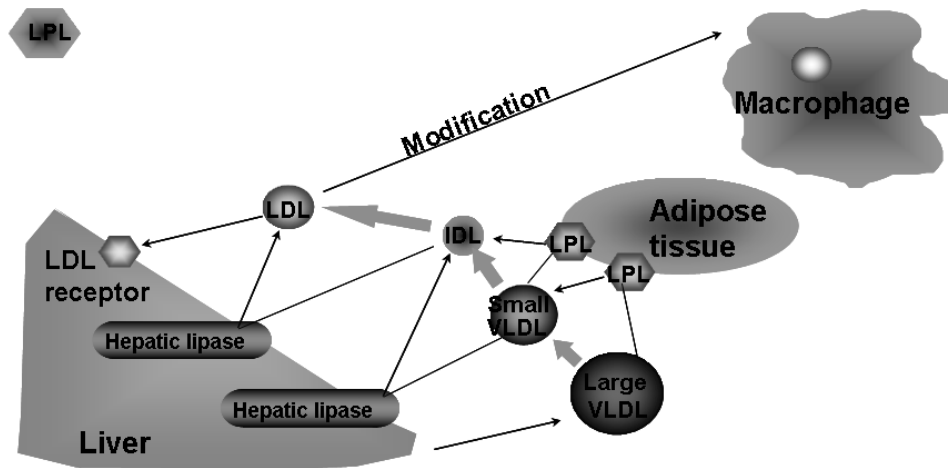


Fig. 1. Endogenous pathway of lipid metabolism. IDL, intermediate-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LPL, lipoprotein lipase; VLDL, very low-density lipoprotein.

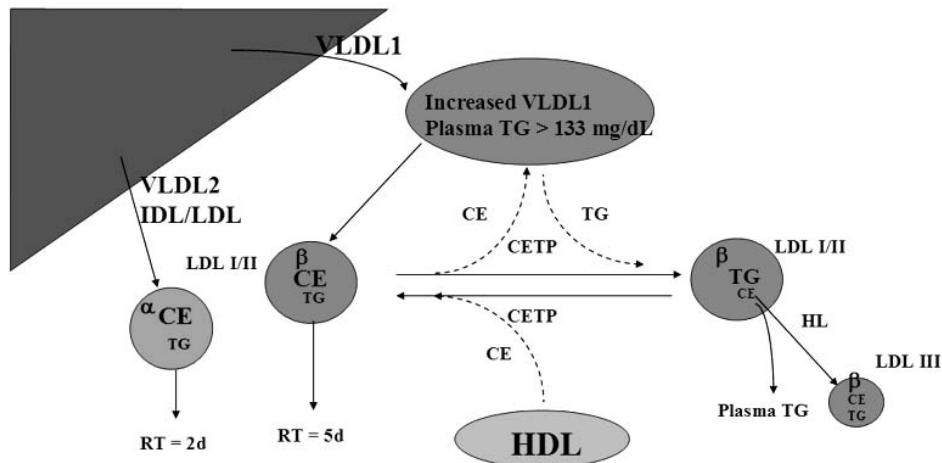


Fig. 2. Generation of small, dense LDL[4]. CE, cholesteryl ester; CETP, cholesterol ester transfer protein; HDL, high-density lipoprotein; IDL, intermediate-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LPL, lipoprotein lipase; TG, triglyceride; VLDL, very low-density lipoprotein.

죽상경화증을 유발한다. 이 지단백의 생성은 인슐린에 의해 억제된다. 따라서 식후 2시간 내에는 혈중으로 나올 수 없다. 장에서 생성되는 chylomicron이 그 역할을 대신하기 때문이다. 인슐린저항성은 간에서도 발현된다. 인슐린저항성이 특징인 대사증후군이나 당뇨병 환자의 경우, 인슐린의 지단백 생성 억제 효과에 장애가 발생하여 혈중에 지단백 농도가 높아진다[6,7]. 간 내 중성지방 함량이 많아지면 이들 지단백의 생성이 증가된다[8]. 따라서 고중성지방혈증과 인슐린저항성이 병발하는 대사증후군과 당뇨병 환자에서는 이들 지단백(VLDL1, VLDL2, IDL, LDL)의 농도가 높을 수 밖에 없다.

ApoB containing lipoprotein은 말초장기와 간에서 흡수된다. VLDL1은 VLDL수용체와 LDL receptor like protein

(LRP)을 통해 간으로 흡수되고, VLDL2, IDL, LDL은 LDL 수용체를 통해 흡수된다. 지단백에 중성지방 함량이 높으면 LDL수용체를 통한 흡수에 장애가 생긴다. 인슐린저항성으로 인해 과량 생산된 지단백에는 중성지방 함량이 매우 높다. 따라서 이런 지단백은 간에서 흡수가 잘 되지 않아 지단백의 혈중 농도가 높아진다. 이때는 LDL은 생성이 잘 안되고 VLDL와 IDL이 많이 존재한다. 그 결과 LDLc이 높지 않고, 중성지방이 높아지게 된다. 그리고 이때 생성된 LDL은 죽상동맥경화증을 잘 일으키는 small dense LDL이다 (Fig. 2)[9]. 따라서 LDLc은 높지 않아도 죽상동맥경화증의 위험은 증가한다[10,11].

2. ApoA-1 지단백 대사

ApoA-1은 간과 장에서 생성되고 신장을 통해 배설된다[12].

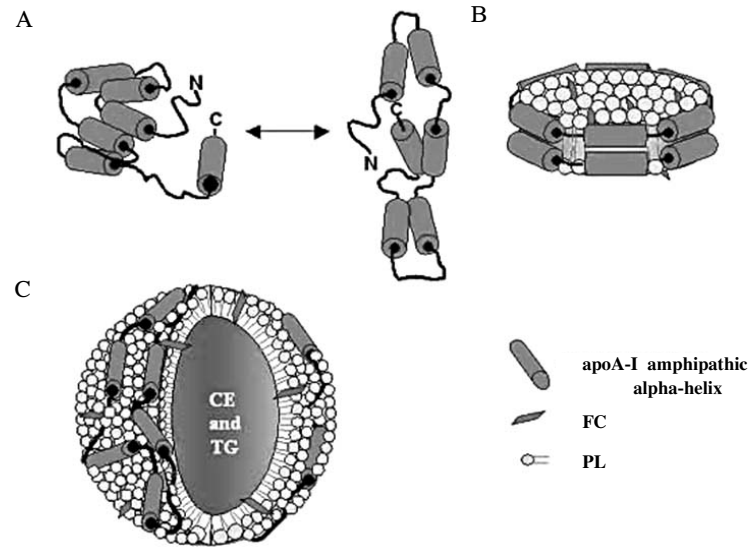


Fig. 3. Structure of high-density lipoprotein. FC, free cholesterol; PL, phospholipid.

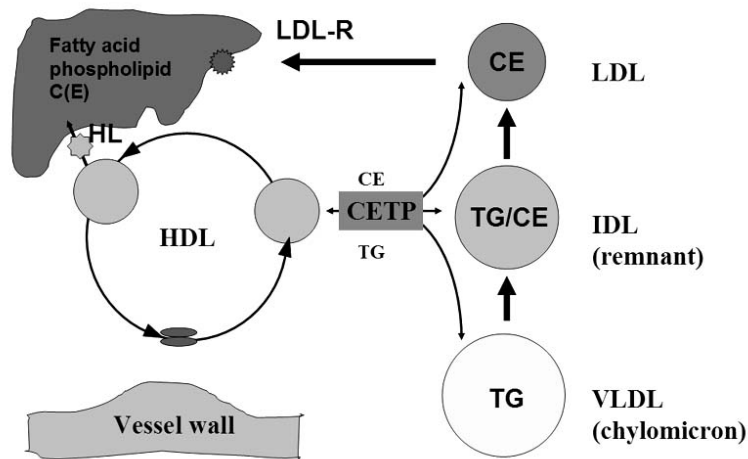


Fig. 4. Direct and indirect reverse cholesterol transport in human. CE, cholesteryl ester; CETP, cholesterol ester transfer protein; HDL, high-density lipoprotein; HL, hepatic lipase; IDL, intermediate-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; TG, triglyceride; VLDL, very low-density lipoprotein.

ApoA-1은 HDL의 주요 구성물질로서 콜레스테롤 역수송에 중요한 역할을 한다[13]. ApoA-1 농도의 감소는 생성 감소보다는 분해가 증가되는 것에 주로 기인한다. 콜레스테롤 역수송을 위해서는 apoA-1과 아주 소량의 지질만 존재하는 HDL (lipid poor apoA-1)이 필요하다(Fig. 3A). Lipid-poor apoA-1이 말초 세포의 ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) 수용체에 도킹하면, 세포는 잉여의 콜레스테롤을 수용성인 free cholesterol 형태로 apoA-1에게 넘겨준다. Free cholesterol과 인지질을 함유한 apoA-1은 원반형태의 HDL이 되는데, 이를 discoidal HDL 또는 nascent HDL이라고 부른다(Fig. 3B). Nascent HDL은 평판형이므로 체적이 작고, 따라서 콜레스테롤을 많이 수송할 수 없다. Lecithin:cholesterol acyltransferase

(LCAT)는 표면의 수용성 콜레스테롤을 지용성 콜레스테롤인 cholesteryl ester로 전환시켜 HDL의 중심부로 몰아 넣음으로써 구형의 HDL을 만든다(Fig. 3C)[14]. 이 HDL을 HDL2 또는 alpha-moiety HDL이라고 부른다. 말초세포에서 혈관 내로 진입한 HDL2는 최종 목적지인 간으로 바로 가는 것이 아니라, 중간에 중요한 변화를 겪는다. HDL의 표면에는 cholesteryl ester transfer protein (CETP)이 존재한다. CETP는 중성지방과 콜레스테롤을 분자비 1:1로 교환해주는 효소이다. 콜레스테롤이 많은 HDL이 중성지방이 많은 VLDL, IDL, LDL을 만나면 CETP가 활성화되어 HDL의 콜레스테롤을 VLDL, IDL, LDL 등으로 운반하고, VLDL, IDL, LDL의 중성지방을 HDL로 운반한다. 결과적으로 중성지방이 많아

진 HDL과 콜레스테롤이 많아진 VLDL, IDL, LDL이 생성된다[15]. 중성지방이 많아진 HDL은 간의 hepatic lipase의 작용으로 중성지방과 인지질을 박탈당하고 크기가 작아진다[16]. 이 HDL을 HDL3라고 부른다. HDL3은 간의 HDL 수용체(scavenger receptor class B type 1)에 결합하여 콜레스테롤을 간에 전달해 주고, lipid-poor apoA-1의 형태로 순환하여 일부는 신장을 통해 배설되고 일부는 말초장기로 진입하여 전술한 과정을 반복하게 된다(Fig. 4).

당뇨병과 대사증후군의 경우와 같이 중성지방이 높으면, 즉 VLDL, IDL, LDL 등의 중성지방 함량이 높으면 CETP를 더욱 활성화시켜 HDL의 중성지방을 높인다[17]. HDL의 중성지방이 너무 많으면 hepatic lipase에 의한 분해가 증가되어 apoA-1의 배설이 증가된다. 즉 apoA-1의 농도가 감소한다. 따라서 HDL의 콜레스테롤 역수송 작용이 감소한다. 물론 CETP가 전적으로 해로운 것은 아니고 오히려 순작용적인 부분이 많지만, 이 주제는 본고의 범위 밖이므로 자세한 언급은 피한다[18,19].

요약하면 당뇨병이나 대사증후군은 인슐린저항성으로 인하여 고중성지방혈증을 보인다. 고중성지방혈증은 1) apoB의 생성을 촉진하고 분해를 저하시켜 죽상동맥경화증의 위험이 높은 small dense LDL을 생성케 하며, 2) HDL의 분해를 촉진시켜 apoA-1의 배설을 증가시킴으로써 콜레스테롤 역수송 작용을 저해한다. 따라서 고중성지방혈증은 이상지질혈증의 중요한 핵심요소이다.

이상지질혈증의 치료

중성지방을 낮추고 HDL의 기능을 정상화시키는 것이 이상지질혈증 치료의 목표이다. 자세히 언급하지 않았지만 고중성지방혈증은 복부비만을 포함한 인슐린저항성의 결과이므로 치료 역시 원인과 결과를 함께 겨누어야 한다. 비약물적 요법으로는 체중감량을 통한 복부비만의 해소가 가장 중요한 방법이며, 지나친 탄수화물 위주의 식사나 포화지방산의 섭취를 줄이도록 해야 한다. 약물적 요법으로는 fibrate와 statin이 있다. 중성지방 농도가 300 mg/dL를 넘지 않는 경우, statin 단독으로도 효과가 좋은 경우가 많으므로 심혈관 질환 발병의 고위험군인 당뇨병 환자를 치료할 경우 효과가 입증된 statin을 먼저 고려하는 것을 권한다. Statin 처방으로 부족할 경우 fibrate와 병용투여를 고려할 수 있지만, 2005년도 한국 IMS의 의약품 통계자료는 비관적 전망을 보여준다. 이 자료에 의하면 statin과 fibrate의 병용처방률이 전체 statin 처방건의 0.4%에 불과하다. 병용처방시의 부작용에 대한 우려가 심하기 때문이다. 그러나 당뇨병 환자에서의 고중성지방혈증 치료는 아주 중요하므로, fibrate가 적당하지 않다고 생각되면 다른 약물을 생각해야 한다.

최근 제형이 바뀌어 새로 출시된 slow releasing niacin

(Niaspan[®])과 순도를 아주 높여 치료약으로 등록된 ω-3 fatty acid (Omacor[®])를 대안으로 고려할 수 있다. Niacin은 중성지방강하 효과와는 독립된 기전으로 HDLc를 높이는 작용이 있는 것이 장점이고 ω-3 fatty acid는 부작용을 거의 걱정할 필요가 없다는 것과 심근경색후 부정맥으로 인한 사망(post-myocardial infarction arrhythmic death)을 감소시키는 pleiotrophic effect가 장점이다[20]. 현재 임상시험 중인 CETP 억제제도 HDLc를 높이는 방법으로 고려할 만하다. 그러나 CETP는 앞서 언급한 병리적인 작용과 더불어 순기능적인 면도 많기 때문에 이 효소의 억제가 과연 죽상동맥경화증을 방지할 것인지 아니면 오히려 더 악화시킬 것인지에 대해서는 논란이 많다.

결론

이상지질혈증은 당뇨병과 대사증후군에서 흔히 볼 수 있는 지질대사이상이다. 이상지질혈증의 표현형인 높은 apoB/apoA-1비는 심혈관질환 발병의 1/2을 설명하는 중요한 위험인자이다. 인슐린저항성의 결과인 고중성지방혈증은 1) 공격적인 small dense LDL을 많이 생성함으로써 죽상동맥경화증을 악화시키며, 2) 방어인자인 HDL의 콜레스테롤 역수송 과정을 저해함으로써 죽상동맥경화증의 발생을 방조한다. 따라서 당뇨병과 대사증후군 환자에서의 이상지질혈증 치료는 아무리 강조해도 지나침이 없다.

참고문헌

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L: *INTERHEART Study Investigators: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet* 364:937-952, 2004
2. Lind L, Vessby B, Sundstrom J: *The apolipoprotein B/AI ratio and the metabolic syndrome independently predict risk for myocardial infarction in middle-aged men. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:406-410, 2006
3. Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner JL, Silberman SR, Anderson KM, Wilson PW, Salem DN, Schaefer EJ: *Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. J Am Coll Cardiol* 19:792-802, 1992
4. Packard CJ, Shepherd J: *Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. Arterioscler Thromb*

- Vasc Biol* 17:3542-3556, 1997
5. Sviridov D, Nestel P: *Dynamics of reverse cholesterol transport: protection against atherosclerosis. Atherosclerosis* 161:245-254, 2002
 6. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Jarvinen H, Shepherd J, Taskinen MR: *Effects of insulin and acipimox on VLDL1 and VLDL2 apolipoprotein B production in normal subjects. Diabetes* 47:779-787, 1998
 7. Adiels M, Boren J, Caslake MJ, Stewart P, Soro A, Westerbacka J, Wennberg B, Olofsson SO, Packard C, Taskinen MR: *Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:1697-1703, 2005
 8. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J, Vehkavaara S, Hakkinen A, Olofsson SO, Yki-Jarvinen H, Boren J: *Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. Diabetologia* 49: 755-765, 2006
 9. Packard C, Caslake M, Shepherd J: *The role of small, dense low density lipoprotein (LDL): a new look. Int J Cardiol* 74(Suppl 1):S17-S22, 2000
 10. Sniderman AD, St Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP, Lamarche B: *Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. Am J Cardiol* 91:1173-1177, 2003
 11. St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Dagenais GR, Bernard PM, Despres JP, Lamarche B: *Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. Circulation* 104:2295-2299, 2001
 12. Yokoyama S: *Assembly of high-density lipoprotein. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:20-27, 2006
 13. Brewer HB Jr: *High-density lipoproteins: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:387-391, 2004
 14. Rye KA, Clay MA, Barter PJ: *Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. Atherosclerosis* 145:227-238, 1999
 15. Collet X, Tall AR, Serajuddin H, Guendouzi K, Royer L, Oliveira H, Barbaras R, Jiang XC, Francone OL: *Remodeling of HDL by CETP in vivo and by CETP and hepatic lipase in vitro results in enhanced uptake of HDL CE by cells expressing scavenger receptor B-I. J Lipid Res* 40:1185-1193, 1999
 16. Hogue JC, Lamarche B, Gaudet D, Lariviere M, Tremblay AJ, Bergeron J, Lemieux I, Despres JP, Gagne C, Couture P: *Relationship between cholesteryl ester transfer protein and LDL heterogeneity in familial hypercholesterolemia. J Lipid Res* 45:1077-1083, 2004
 17. Borggreve SE, De Vries R, Dullaart RP: *Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin: cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. Eur J Clin Invest* 33:1051-1069, 2003
 18. Curtiss LK, Valenta DT, Hime NJ, Rye KA: *What is so special about apolipoprotein AI in reverse cholesterol transport? Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:12-19, 2006
 19. Klerkx AH, El Harchaoui K, van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stroes ES, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA: *Cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibition beyond raising high-density lipoprotein cholesterol levels. Pathways by which modulation of CETP activity may alter atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:706-715, 2006
 20. GISSI-Prevenzione Investigators: *Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet* 354:447-455, 1999