

당뇨병과 바이러스 질환

김성민

세종충남대학교병원 감염내과

Diabetes and Viral Diseases

Sungmin Kim

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Chungnam National University Sejong Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Sejong, Korea

Abstract

Patients with diabetes are more susceptible to viral diseases, which are more likely to progress to severe cases in such patients. Diabetes and hyperglycemia have been reported to be major risk factors and poor prognostic factors for 2019 flu, severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), and the currently ongoing coronavirus disease-2019 (COVID-19). However, it is not clear yet whether diabetes itself leads to higher risk and becomes a poor prognostic factor for viral diseases or if the real main factors are actually cardiovascular and renal complications that often accompany diabetes. On the other hand, viral diseases have frequently been suggested to be one cause or a contributing factor to develop diabetes. Two typical examples are the association between enteroviruses such as Coxsackie B virus and type 1 diabetes and the relationship between hepatitis C virus and type 2 diabetes. Recently, there has been research on the potentiality of changes in the intestinal microflora being a cause for diabetes, and there is evidence to suggest that intestinal virome affects intestinal microbiota. There has also been a claim that extracellular vesicles secreted by gut microbiota, rather than the microbiota itself, get absorbed into the body and come to cause diabetes.

Keywords: Cosxackie B viruses; Diabetes mellitus; Enteroviruses; Extracellular vesicles; Hepatitis C; Microbiome; Viral diseases

Corresponding author: Sungmin Kim

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Chungnam National University Sejong Hospital, Chungnam National University School of Medicine, 20 Bodeum 7-ro, Sejong 30099, Korea, E-mail: smkimkor@gmail.com

Received: May 8, 2020; Accepted: May 17, 2020

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 © 2020 Korean Diabetes Association

서론

당뇨병 환자는 바이러스 질환에 보다 잘 걸리며, 당뇨병 환자가 바이러스 질환을 앓으면 중증으로 진행할 가능성이 당뇨병이 없는 환자에 비해 높다. 당뇨병과 고혈당은 신종 플루, 사스(severe acute respiratory syndrome, SARS), 메르스(Middle East respiratory syndrome, MERS), 그리고 현재 진행 중인 코로나바이러스감염증-19 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 감염 등 바이러스 질환의 주요한 위험인자 및 나쁜 예후 인자로 보고되었다[1]. 하지만 당뇨병이 바이러스 질환에 대한 감수성과 중증진행을 유도하는 기전은 잘 알려져 있지 않다. 한편, 바이러스 질환은 당뇨병의 발생원인으로도 자주 거론되어 왔다. 장바이러스 등과 제1형 당뇨병과의 연관성[2], 그리고 C형간염바이러스와 제2형 당뇨병과의 연관성[3]이 대표적인 사례이다. 최근에는 장내미생물총 및 장내미생물총에 영향을 주는 장내바이러스총이 당뇨병 유발과 연관이 있다는 증거[4], 그리고 체내로 흡수된 장내 미생물 유래 세포막갈소포들이 당뇨병을 일으킨다는 증거들이 제시되었다[5].

바이러스 질환 위험인자로서의 당뇨병

당뇨병 환자는 바이러스 질환을 비롯한 감염질환에 더 잘 걸리고 더 흔하게 중증으로 진행한다. 이런 현상에 대한 가능한 설명 중 하나는 당뇨병 환자에서 세포성 선천면역이 저하되어 있다는 점이다. 많은 연구들이 당뇨병 환자의 호중구 및 단핵구/대식세포의 기능(화학주성, 포식작용, 살균작용)이 떨어져 있는 현상을 보고하고 있다[6]. 당뇨조절을 잘 하면 이 기능이 개선되기도 한다. 또한 고혈당의 부산물을 통해, 동반된 이상지질혈증을 통해, 호르몬 변화와 비타민 D 결핍 등을 통해 reactive oxygen species가 생성되고, 시토카인 양상에 변화가 초래된다는 증거들이 있다[7].

당뇨병 환자는 신종플루, SARS, MERS 등 바이러스 질환에 더 잘 걸리고 중증으로 진행하는 경우가 많다. 2019년 말 발생하여 세계적인 범유행을 일으키고 있

는 COVID-19 감염도 당뇨병 환자에서 중증도와 사망률이 더 높는데[8], 그 기전에 대해선 잘 알려져 있지 않다. 일반적인 당뇨병 환자에서 나타나는 면역저하 현상 때문일 수도 있으나, 중증 COVID-19를 앓는 당뇨병 환자의 혈액에서 전단계 염증성 시토카인이 비당뇨 환자에 비해 높다는 보고도 있다. 또한 대체적으로 당뇨병 환자가 고령이고 고혈압, 심혈관계질환, 뇌혈관계 질환 등을 많이 동반하고 있다는 점도 나쁜 예후와 연관이 있을 수 있다. 한편 SARS, COVID-19 바이러스는 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) 수용체를 통해 세포내로 들어가는데, 고혈당이 ACE2 수용체 발현에 영향을 주어 바이러스의 세포내 진입과 이로 인한 염증반응에 관계할 가능성이 있다. 또한 췌장 베타세포의 ACE2 수용체가 발현되면 그 기능에 영향을 주어 혈당조절이 안되게 할 수 있다는 동물실험 자료도 있다[9].

당뇨병 유발요인으로서의 바이러스 질환

당뇨병을 유발하는 환경적 요인으로 바이러스 질환은 오랫동안 관심을 받고 연구되어왔다. 자가면역이 주된 발병기전이라고 여겨지는 제1형 당뇨병이 콕사키 B 바이러스, 로타바이러스 등 장바이러스에 의해 유발된다는 증거가 다수 있다[2]. 그 외 인플루엔자 A 등 호흡기 바이러스, 헤르페스 바이러스와의 관련성에 대한 보고도 있다. C형간염과 제2형 당뇨병 간의 연관성에 대해선 일치하지 않는 이견이 있지만, 지지하는 자료에서는 C형간염 감염자에서 약 1.7배로 제2형 당뇨의 빈도가 높으며, 고연령, 비만 등 다른 소인이 있는 경우 그 위험도가 더 높아진다고 보고하였다[3]. 한 코호트 연구에서는 제2형 당뇨병 환자에서 C형간염 양성자가 10.5%라고 보고하였다.

최근 장내세균총과 당뇨병과의 연관성에 대한 많은 연구들이 진행되고 있다. 당뇨병이 비만, 섭취음식의 종류 등과 깊은 영향이 있는 점으로 미루어볼 때, 장내세균총과 당뇨병과의 연관성은 상당히 가능성이 있는 이론이라고 여겨진다. 제2형 당뇨병 환자의 장내세균은 *Firmicutes*

와 *Clostridia* 문에 속하는 세균총이 줄어들어 있고, *Bacteroides* 대 *Firmicutes*의 비율이 증가하는 등의 변화를 보인다. 한편, 장내세균총에 영향을 끼치는 박테리오파지 등 장내바이러스총이 이에 관여할 것이라는 주장도 더 연구해볼 필요가 있다고 생각된다[4].

또한 장내세균총에서 분비되는 세균유래 세포막 소포체가 여러가지 만성질환—당뇨 등 대사성 질환, 종양, 신경계 질환—에 역할을 할 것이라는 연구결과도 있다. 세균유래 세포막 소포체는 바이러스 정도의 크기이며, 세균과는 달리 체내로 흡수되어 전신에 영향을 끼칠 수 있다는 점에서 세균 자체보다도 상기한 질환과의 연관 가능성이 더 높다고 하겠다. 국내의 한 실험실 연구에서는 특정세균에서 유래된 세포막 소포체가 근육세포 및 지방조직에서 인슐린 신호전달경로를 차단한다는 결과를 보고하였다[5]. 같은 연구자그룹의 또 다른 연구에서는 인슐린 저항을 줄이는 데 효과가 있다고 알려진 *Akkermansia muciniphila*를 이용한 실험을 통해, *A. muciniphila* 유래 세포막 소포체가 장상피세포 간 접합을 잘 유지시켜 대사기능을 향상시킬 것이라는 의견을 제시하였다[10].

결론

당뇨병의 바이러스 질환 합병증을 예방하고 잘 치료하기 위해서 그 기전에 대한 연구가 더 필요하다. 또한 당뇨병의 유발요인으로서 바이러스 질환, 장내세균총, 박테리오파지, 그리고 세균유래 세포막 소포체의 관련가능성에 대해서도 더 연구가 필요하다. 이러한 노력을 통해 당뇨병 및 그 바이러스 감염합병증에 대한 이해와 극복의 실마리를 찾아갈 수 있을 것이다.

REFERENCES

- Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142. [Epub ahead of print]
- Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses* 2019;11:762.
- Gastaldi G, Goossens N, Clément S, Negro F. Current level of evidence on causal association between hepatitis C virus and type 2 diabetes: a review. *J Adv Res* 2017;8:149-59.
- Santiago-Rodriguez TM, Hollister EB. Human virome and disease: high-throughput sequencing for virus discovery, identification of phage-bacteria dysbiosis and development of therapeutic approaches with emphasis on the human gut. *Viruses* 2019;11:656.
- Choi Y, Kwon Y, Kim DK, Jeon J, Jang SC, Wang T, Ban M, Kim MH, Jeon SG, Kim MS, Choi CS, Jee YK, Gho YS, Ryu SH, Kim YK. Gut microbe-derived extracellular vesicles induce insulin resistance, thereby impairing glucose metabolism in skeletal muscle. *Sci Rep* 2015;5:15878.
- Ayalign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol Res* 2019;2019:6196532.
- Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N, Lal G, Nguyen T, To K, Venketaraman V. Type 2 diabetes mellitus and altered immune system leading to susceptibility to pathogens, especially *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Med* 2019;8:2219.
- Shenoy A, Ismaili M, Bajaj M. Diabetes and COVID-19: a global health challenge. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001450.
- Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, Boehm B, Amiel S, Holt RI, Skyler JS, DeVries JH, Renard E, Eckel RH, Zimmet P, Alberti KG,

Vidal J, Geloneze B, Chan JC, Ji L, Ludwig B. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2. [Epub ahead of print]

10. Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, Park HT, Ghim J, Kwon Y, Jeon J, Kim MS, Jee YK, Gho YS, Park HS, Kim YK, Ryu SH. *Akkermansia muciniphila*-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Exp Mol Med* 2018;50:e450.