

대사증후군의 관리

대사증후군 관리는 비만과 인슐린저항성 개선을 위해 식사조절 · 운동 등 생활습관 개선이 가장 중요하고, 심혈관 질환 위험의 관점에서 환자의 총체적인 위험도를 평가하고 그에 따른 치료가 대사증후군의 관리에 좋은 역할을 할 것으로 생각되나, 아직 실제적인 임상적 이익에 대한 증거는 부족하다.



김 광 원 교수
성균관대 내분비내과

생활습관의 서구화에 따라 최근에는 비만, 복부비만에 따른 만성 퇴행성 질환인 당뇨병, 고혈압, 이상지혈증, 심혈관 및 뇌혈관 질환 등 소위 생활습관병이 급격히 증가하고 있다. 생활습관병은 그 특성상 완치가 어렵고 만성적으로 진행하며 질환의 경과가 미치는 개인적, 사회적, 경제적 영향이 매우 크다는 점에서 예방과 조기 치료가 매우 중요하다.

과거에는 이들 생활습관병이 서로 독립적으로 발생하는 것으로 생각하였으나, 1988년 Reaven은 이들 질병 사이에 연관성이 있다는 가설을 X증후

군(Syndrome X)이란 용어로 제안하였고, 이 질환의 심각성이 증대됨에 따라 1999년 세계보건기구(WHO)는 대사증후군(Metabolic Syndrome)이라고 통일하였다. 그러나 대사증후군의 정의는 아직 표준화되어 있지 않으며 연구자마다 다른 진단기준을 제시하고 있고, 그 병태생리 또한 복잡하여 아직까지도 완전히 밝혀져 있지 않다.

대사증후군을 단일 병인에 의한 하나의 증후군으로 설명할 수 있다면, 그 병인을 개선할 수 있는 치료법이 대사증후군의 모든 구성요소에 대한 효과적인 치료법이 될 것이다.

그러나 현재까지 대사증후군의 실체에 대한 논란이 지속되고 있고, 대사증후군 자체를 치료하기 위해 고안된 대규모 임상시험은 발표된 바 없으므로, 증거에 근거한 관리 및 치료에 대한 해답을 주기는 어렵다.

대사증후군을 잘 관리하지 못했을 때의 최종적인 결과물이 당뇨병과 심혈관 질환 등의 발생이므로, 이 질환들의 발생 위험 인자를 겨냥하여 수행된 연구들을 바탕으로 하여 대사증후군의 관리 및 치료에 대해 살펴보고자 한다.

비만과 인슐린저항성이 가장 설득력 있는 대사증후군의 병인으로 받아들여지고 있는데, 실제로 여러 연구에서 체중감량을 통한 인슐

린저항성의 호전과, 이로 인한 당뇨병의 발생이 감소하는 것을 확인하였다. 따라서 대사증후군의 치료와 시작은 생활습관의 개선을 통한 체중관리, 특히 복부비만의 관리라고 하겠다.

체중 및 복부비만 관리

체중감소는 인슐린저항성, 이상지혈증, 고요소혈증, 혈전인자, cytokines, 비정상적 혈관 등의 개선에도 중요하다. 비만한 사람에서 5~15%의 체중감량은 수축기와 이완기 혈압에 있어 각각 10, 20 mmHg 감소시키고, 중성지방이 30% 감소하며, 고밀도지단백 콜레스테롤의 경우에는 8% 상승을 초래한다. 또한 공복혈당이 30~50% 감소하고, 당뇨병의 발병 위험도가 50% 까지 감소한다. 뿐만 아니라 당뇨병으로 인한 사망률이 30~40%, 비만과 관련한 암으로 인한 사망률이 40~50%, 모든 사인에 의한 사망이 20~25% 까지 감소한다. 따라서 체중감량은 대사증후군이 다양한 구성요소를 한꺼번에 해결할 수 있는 유력한 치료법이라 할 수 있다.

일반적으로 대략 하루 500~100 Kcal 정도의 영양섭취를 줄여 주당 0.5~1 kg 정도의 체중을 감소시키는 것이 적절하며, 체중감량

의 이상적인 목표는 6~12개월에 원래 체중의 7~10%를 줄이는 것이다. 적정체중의 유지 및 비만인에 있어 체중감량은 식사조절과 운동 등 기본적인 생활습관의 개선을 통해 달성될 수 있다. Da Qing Study, Diabetes Prevention Study, Unites States Diabetes Prevention Programme 등 대규모 임상적 연구에서는 체중감소를 위한 칼로리의 제한이 매우 중요하고, 이것과 더불어 식이섬유소가 많고 단순당이 적은 당질의 섭취는 늘리고 포화지방산을 포함한 총 지질의 섭취는 제한할 것을 제안하였다. 우리나라에서도 에너지 섭취 불균형으로 비만이 증가하고 있어, 대사증후군의 요소 혹은 기타 위험인자의 복합성에 따라 다양한 식사요법의 시도와 체중감소에 효과적인 식사 패턴이 인슐린 저항성 및 대사증후군에 대처한 예방 식사요법이라고 하여도 과언이 아닐 것이다.

식사 조절 및 운동

체중 감량을 통한 대사증후군을 관리하기 위해 식사조절과 더불어 중요한 것은 운동이다. 매일 최소한 30분 이상의 빨리 걷기와 같은 중등도 이상의 운동이 효과적이며, 운동의 강도가 강할수록 비만 치료의 효과는 더욱 크다. 식사요법과 운동의 병합 요법은 처음 체중을 감량할 때보다는 감량한 체중

을 장기간 유지하는 데 더 효과적인 것으로 보인다. 또한 식사요법과 운동을 병행할 경우, 내당능 장애에서 제 2형 당뇨병으로 진행되는 것을 50% 감소시킬 수 있고 심혈관 질환의 발생을 예방하거나 적어도 진행을 늦출 수 있다.

운동은 1회 실시 후에도 인슐린 저항성을 개선시키지만, 운동을 지속적으로 실시한 경우에는 말초 조직의 인슐린감수성이 더욱 향상된다. 대사증후군은 중심성 비만을 특징으로 하는데, 정상 체질량 지수를 보이는 경우에도 내장 복부 지방의 증가 때문에 허리둘레나 허리-골반비가 증가하는 중심성 지방 분포를 가지고 있는 경우가 많다.

이는 인슐린저항성과 깊은 관계가 있을 것으로 생각되며, 이 경우에도 운동에 의한 인슐린저항성의 개선효과가 잘 나타난다. 운동 처방은 개인의 신체 활동 요법을 체계적으로 개별적인 방식으로 공식화하는 과정으로, 운동 방식, 빈도, 기간, 강도, 진행속도, 운동시기와 더불어 안전성의 측면을 고려하여 효과적인 반응을 유도할 수 있어야 한다. 따라서, 대사증후군으로 진단되면 능력 있는 영양사와 운동처방사, 전문의에 의한 교육이 필수적이다.

환자 스스로 자신의 질병 상태를 개선하기 위한 노력을 하기 위해서는 질병에 대한 정

확한 이해가 필요하고, 이를 예방하거나 치료하기 위한 방법에 대한 지식 습득이 필수적이기 때문이다. 일회적인 교육보다도 반복 학습을 통해 동기를 부여하고 식사 행태를 상담하며, 스트레스를 관리하는 것 역시 중요하다. 한 가지씩 구체적인 목표를 제시하고, 다음 진료시 내용을 확인하고 피드백해주는 것이 실제적인 방법이 될 수 있다.

약물요법

생활습관 개선이 대사증후군 치료의 기본임에도 불구하고, 실제 상당수의 환자에서 생활습관의 개선이 쉽지 않고 약물 중재가 불가피할 수 있다. 현재 체중감량 목적으로 사용할 수 있는 약물은 올리스타트(Orlistat)가 있다. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) 연구에 따르면 대조군에서 생활습관의 개선만으로 4.1 kg의 체중감소가 있었고, 생활습관 개선과 더불어 올리스타트를 복용을 병행한 군에서는 6.9 kg의 체중감소를 나타내었다. 결과적으로 올리스타트 복용을 병행한 군에서는 50% 정도 당뇨병의 발병이 줄었고, 허리둘레와 혈압에 있어서도 의미 있는 감소가 확인되었다.

이외 시부트라민(sibutramine)과 리모나반트(rimonabant)가 개발되어 있는데, 연구결

과는 대사증후군 자체를 치료할 수 있는 획기적인 약물로 평가할 만하지만 부작용에 대한 문제가 남아있다. 비만치료와 관련한 권고안에서는 생활습관 개선을 통해 체중 감량을 시도한 후 6개월간 원래 체중의 10% 이하 혹은 주당 0.5 kg의 체중감량이 관찰되지 않을 경우 약물 요법의 병행을 시작하도록 제시하고 있다. 체중감량을 목적으로 하는 약물요법을 시행하는 경우에는 식사요법과 운동요법의 보조적인 치료임을 잊지 말아야 한다.

대사증후군의 병인에 인슐린저항성이 중요한 역할을 하므로, 이를 개선하는 약제가 대사증후군의 치료에 좋은 역할을 할 가능성이 있으며, 메트포르민과 글리타존이 제시되고 있다.

Diabetes Prevention Program 연구에서 메트포르민은 위약에 비해 당뇨병으로의 진행을 31% 감소시키는 것으로 나타났으나 강력한 생활습관 개선보다는 효과적이지 않았다. 메트포르민은 제 2형 당뇨병 환자에서 체중증가를 일으키지 않고 오히려 감소시킬 수도 있다. 또한 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 연구에서도 비만한 제 2형 당뇨병 환자에서 메트포르민이 다른 당뇨병 약제에 비해 심혈관 질환의 발생을 줄일 가능성을 보여주었다. 메트포르민은 인슐린저

항성의 호전, 혈당 강하와 함께 이상지혈증의 개선, 다소 체중 감소에 효과적인 수 있으므로 대사증후군의 치료에 일정한 역할을 할 가능성이 있다.

글리타존 계열의 약물은 탁월한 인슐린저항성 개선제로 대사증후군의 치료에 좋은 역할을 할 것으로 기대되었던 약물이다. PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVasrular Events (PROactive) 연구에서는 대조군에 비해 pioglitazone 복용을 한 군에서 당화혈색소, 혈압, 중성지방은 감소하고, 고밀도지단백 콜레스테롤은 증가하였다.

Pioglitazone 복용군에서 체중증가가 있었지만, 이외의 모든 대사증후군의 구성요소에 있어서는 긍정적인 영향을 나타내었다. 그러나 사망을 포함한 대혈관 질환의 발생 감소에서는 통계적으로 유의한 감소를 보여주지 못했다. 또한 최근 Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) 연구결과에서 rosiglitazone이 위약에 비해 60% 정도 당뇨병의 발병을 줄였으나, 이 연구를 포함한 42개 연구를 대상으로 한 메타분석에서 rosiglitazone 이 오히려 심혈관 질환을 증가시킨다는 결과가 보고되었다. 글리타존이 심혈관 질환에 어떤 영향을 줄 것인지는 아직 논란이 있고, 대사증후군의 치료에 있어

서의 역할도 재평가될 것이다.

현재 당뇨병의 예방을 위한 약물요법은 공식적으로 권고되지는 않고 있으나, 메트포르민의 경우 공복혈당장애나 내당능장애를 가지고 있는 비만한 사람에서 선별적으로 사용을 고려해볼 수 있겠다.

고혈압, 이상지혈증, 고혈당, 복부비만 등 대사증후군의 구성요소들은 모두 심혈관 질환의 위험인자이다. 이러한 구성요소가 한 개인에서 어떻게 나타나느냐에 따라서 심혈관 질환의 위험성은 다양하게 나타날 수 있다. 따라서 심혈관 질환의 위험 정도에 따라 대사증후군을 재평가하고 관리해야 한다. 또한 흡연 여부는 대사증후군의 구성요소에 속하지 않음에도 불구하고 심혈관 질환의 위험도를 급격히 증가시키는 요인이므로 대사증후군이 있는 환자에서 금연은 반드시 권고되어야 한다.

비만에서는 고혈압의 유병률이 높으며, 체중감량에 의해 혈압이 감소한다. 내장지방의 정도가 혈압과 비만의 관계를 더 잘 설명하는 것으로 생각되고 있으며, 고혈압 환자에서 비만은 대사증후군의 병발을 촉진한다. 대사증후군에서 혈압은 비만과 관련된 산화스트레스, 지방세포에서 생산된 안지오텐시노겐에 의한 나트륨 재흡수 증가, 고인

술린혈증에 의한 교감신경 항진, 지방산과 다른 아디포카인에 의한 혈관수축효과 등에 의한 것으로 생각된다.

그러나 현재까지 연구결과로는 심혈관 질환이나 당뇨병이 없는 대사증후군이 있는 사람에서 혈압 조절의 목표를 어느 정도로 둘 것인지 증거에 입각한 목표 설정에 대해 답하기는 어렵다. 또한 대사증후군 환자에서 어떤 혈압약이 유용할 것인지에 대해서도 연구가 많지 않다. 안지오텐신 전환효소억제제(ACEI)나 안지오텐신 II 수용체차단제(ARB)의 경우 심혈관 질환의 예방 뿐만 아니라 인슐린 저항성을 개선시키고 당뇨병의 발생도 감소시킨다는 보고가 있었다.

그러나 DREAM 연구에서 ACEI의 일종인 ramipril의 당뇨병 예방효과는 증명되지 못했고, ARB 중에서 telmisartan과 같은 PPAR γ 자극효과가 있는 약제가 대사증후군의 치료에 효과적이라는 연구결과가 있었으나 또 다른 연구에서는 대사증후군의 구성요소에 좋은 영향을 줄 정도는 아닌 것으로 보고되어 실제적인 평가를 하기는 어렵다. 이뇨제나 베타차단제의 경우 인슐린저항성이나 이상지혈증을 악화시킬 가능성이 있으므로 심혈관 질환이 없는 대사증후군 환자에서는 적절하지 않다.

다만 저용량의 티아지드(thiazide)의 경우 ARB나 ACEI와의 병합요법으로 좋은 효과를 기대할 수 있다. 또한 심혈관 질환이 동반된 대사증후군 환자라면 당뇨병이 동반되어 있더라도 베타차단제의 사용이 금기는 아니다. 칼슘통로차단제의 경우에는 인슐린 저항성과 당뇨병 발생을 줄이는데 그 정도는 ACEI, ARB와 그 반대인 thiazide 이뇨제, 베타차단제의 중간 정도로, 대사증후군이나 그 병인 자체에는 큰 영향을 주지 않을 것으로 생각된다.

고콜레스테롤 관리

대사증후군은 특징적인 형태의 이상지혈증과 관련이 있는데, 혈청 중성 지방 농도의 증가, 고밀도지단백 콜레스테롤 농도의 감소, 작고 조밀한 저밀도지단백 (small dense LDL)콜레스테롤의 증가를 나타낸다. 이러한 이상지혈증은 죽상경화를 잘 일으키게 하며, 이는 심혈관 질환의 가장 흔하고 중요한 위험인자이다. 대부분의 대사증후군 환자들은 이상지혈증이 있으며, 이를 조기에 확인하고 관리하면 대사증후군의 진행을 효과적으로 감소시킬 수 있다. 이상지혈증의 주요한 치료는 생활습관의 교정과 약물치료이며 대사증후군 인자인 복부비만과 인슐린저항성, 고혈당의 효과적인 치료도 이상지혈증의 치

료와 관련되어 있다.

당뇨병이 있는 경우 심혈관 질환과 동일 위험을 갖는 것으로 간주하여 저밀도지단백 콜레스테롤을 100 mg/dL 이하로 낮추도록 하였고, 최근 연구에서는 70 mg/dL 이하일 경우 더욱 좋다고 보고하였다.

그러나 대사증후군 가진 환자에서 저밀도지단백 콜레스테롤의 목표를 어느 정도로 기준을 둘 것인가에 대해서는 일치된 의견이 없다. 심혈관 질환과 고지혈증이 있는 환자를 대상으로한 Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) 연구에서는 대사증후군의 특징을 가진 환자군에서 스타틴의 효과가 가장 크다는 사실을 확인하였다.

또한 Treating to New Targets Study (TNT) 연구에서도 대사증후군을 가진 환자군에서 고용량의 스타틴이 저용량에 비해 심혈관 질환의 이차 예방효과가 크다고 보고하였다. 따라서 이상지혈증이 동반된 경우 대사증후군 자체보다는 관련 위험인자인 심혈관 질환이나 당뇨병의 동반 여부 등을 고려하여 치료해야 하겠다.

대사증후군이 있는 사람의 경우 저밀도 지

단백 콜레스테롤의 이상보다도 고중성지방 혈증과 낮은 고밀도지단백 콜레스테롤혈증이 더 흔히 관찰되는 지질 이상이다. 중성지방이 높은 환자에서 첫번째로 고려되는 약제는 피브린산이다. 피브레이트 계열의 약제들이 심혈관 질환의 발병을 감소시킬 것인가에 대해서 상충되는 연구결과들이 보고되고 있지만, 고중성지방혈증과 낮은 고밀도지단백콜레스테롤혈증이 동반된 비만한 환자에서는 심혈관 질환의 위험 감소가 분명하게 나타났다. 대사증후군 환자들은 심혈관 질환의 위험도가 높고 한가지 약제로 치료 목표에 도달되기 보다는 복합치료가 권장되나, 약제 사용과 관련된 부작용도 염두에 두어야 한다.

요약하자면, 대사증후군 관리는 궁극적으로 당뇨병과 심혈관 질환의 발병을 예방하는 것이다. 비만과 인슐린저항성 개선을 위해 기본적인 식사조절과 운동 등 생활습관의 개선이 가장 중요하며, 심혈관 질환 위험의 관점에서 환자의 총체적인 위험도를 평가하고 그에 따른 치료가 대사증후군의 관리에 좋은 역할을 할 것으로 생각되나, 아직 실제적인 임상적 이익에 대한 증거는 부족하다.