

■ 연수강좌

Metabolic syndrome and Coronary Artery Disease

조 홍 근

이화의대 순환기내과

초 록

한국사회가 급속히 산업화되고 식생활 양식이 전통에서 이탈하여 서구화되기 시작하면서 질병의 양상 또한 전염병 등의 소위 후진국형 질병에서 성인병 또는 노인병 등의 선진국형으로 이행하기 시작하였다. 동맥경화증에 대한 연구와 치료가 20세기 말부터 눈부시게 발전하였지만 여전히 대부분의 선진국에서 사망률 1위를 다투는 질병으로 남아있으며 우리나라에서도 증가일로에 있어 향후 국민보건에 미치는 영향 또한 막대하다.

동맥경화증의 새로운 위험인자로 부상하고 있는 대사증후군 (metabolic syndrome)을 고찰함으로써 동맥경화증을 조기에 예방할 수 있는 데 일조하고자 한다.

관상동맥경화증과 콜레스테롤

콜레스테롤이 동맥경화증의 위험인자라는 것은 몇 가지 결정적인 연구에 힘입어 이제 가설이 아니라 누구도 부인할 수 없는 사실 (fact)이 되었다.

어떤 인자가 특정질환의 독립적인 위험인자가 되기 위해선 다음과 같은 세가지의 조건을 충족시켜야 한다. 1) 그 인자와 특정질환의 발병과 어떤 관련이 있어야 한다 (예; 담배를 피우는 것과 폐암의 발병과 상관관계가 있다). 2) 그 인자와 질병과 dose relation이 있어야 한다 (예; 담배를 한대 피우는 것 보다 다섯 대 피우는 것이 폐암발병을 더 잘 시킨다). 3) 그 인자를 변화시키면 질병의 발생도 변화되어야 한다. 콜레스테롤이 관상동맥경화증의 독립적인 위험인자가 되려면 첫째, 관찰적인 연구에서 콜레스테롤과 관상동맥경화증 발병과 상관성을 보여야 하며, 그 상관성이 dose relation을 보여야 한다. 둘째, 콜레스테롤을

낮추었을 때 또는 높였을 때 관상동맥경화증의 발병률이 변해야 한다 (prevention trial).

첫째 조건을 만족시킨 대표적인 연구는 MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) 연구와 PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) 연구이다. 30만명의 남자를 대상으로 행해졌던 MRFIT 연구에서 콜레스테롤이 240 mg/dl 이상인 군은 그렇지 않은 군에 비해 5년내 관상동맥질환 발생률이 3.5-4 배 높은 것으로 보고되었다. PROCAM 연구 역시 콜레스테롤과 관상동맥질환과의 상관관계를 더 극명하게 보여주었다.

둘째 조건을 만족시킨 연구로는 대표적으로 WO-SCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 연구와 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) 연구를 들 수 있다. 6000여명의 동맥경화가 없는 남자들을 대상으로 시행된 WOSOPS 연구는, 고지혈증 치료제인 pravastatin을 써서 콜레스테롤을 저

하시킨 치료군에서 그렇지 않은 위약군에 비해 5년내 관상동맥경화증의 발병이 현저하게 감소하였다는 사실을 보여주었다. 4천 4백 4십 4명의 관상동맥경화증 환자를 대상으로 시행된 4S 연구는, 고지혈증 치료제인 simvastatin으로 콜레스테롤을 저하시킨 치료군에서 그렇지 않은 위약군 보다 5년내 관상동맥경화증의 재발과 관상동맥경화증으로 인한 사망률이 감소하였음을 보여주었다.

따라서 콜레스테롤은 위의 세가지 조건을 모두 충족시킴으로써 관상동맥경화증의 독립적인 위험인자라고 할 수 있게 되었다.

콜레스테롤은 관상동맥경화증의 발병을 얼마나 설명할 수 있는가?

콜레스테롤이 관상동맥경화증의 위험인자라는 것은 확실하다. 다음 문제는 콜레스테롤이 얼마나 관상동맥경화증의 발병에 기여하는가, 즉 콜레스테롤을 저하시키면 어느 정도 관상동맥경화증의 발병과 재발을 방지할 수 있는가 하는 문제이다. WOSCOPS와 4S의 경우를 보자. WOSCOPS 연구에서는 pravastatin 군이 위약군에 비해 non-fatal MI 발생의 위험이 31% 감소한 것으로 보고되었다. 다른 primary prevention역시 정도차는 있지만 30-40% 정도의 발병률 감소를 보인다. 언뜻 보면 pravastatin 이 굉장히 효과가 있는 것으로 보인다.

그러나 실제 숫자를 보면 이야기는 달라진다. 위약군은 전체 3,293명에서 5년내 non fatal MI가 발생한 사람이 204명 (6.5%)였고 pravastatin군은 전체 3,302명중에 142명 (4.7%)에서 non fatal MI가 발생하였다. Risk reduction 은 $(204-142)/204 = 31\%$ 가 된다. 절대수치로 보면 pravastatin군도 콜레스테롤을 감소시켰음에도 불구하고 142명에서 관상동맥경화증이 발생한 것이다. 4S 연구의 경우 simvastatin군의 관상동맥경화증의 재발 및 사망의 비교위험도는 0.58이다. 그러나 실제 숫자를 보면 위약군이 2,223명당 189건 (8.5%) 이고 투약군이 2,221명당 111건 (5.0%)으로 투약군에서도 적지 않은 사건이 있었음을 알 수 있다.

실제로 콜레스테롤은 관상동맥경화증 발병의 30-50%정도만 기여한다고 알려져 있다. 이 말은 50-70

%의 발병 또는 환자는 콜레스테롤 이외의 다른 인자에 기인한다는 의미이다.

Paradigm의 균열 또는 이행

토마스 쿤은 그의 저서 "과학혁명의 구조"에서 자연과학 내에서의 paradigm의 역할과 중요성을 역설하였다. 패러다임이란 어떤 현상이나 사물을 관찰하여 그 현상을 설명해내는 사유의 구조적 틀을 의미한다.

천동성이 유행했을 때는 대부분의 관찰결과가 천동설로도 설명이 되었으며 또는 된다고 믿었으며 거기에 부합되지 않는 관찰결과는 관찰이 잘못되었거나 설명할 수 없는, 그러나 아주 소소한 불일치로 치부되었다. 그러나 관찰결과가 축적됨에 따라 천동설로는 도저히 설명할 수 없는 증거들이 누적됨에 따라 천동설이라는 패러다임은 새로운 사실을 보다 논리적으로 일관되게 설명하고 구성할 수 있는 새로운 패러다임인 지동설에 자리를 내주게 된다. 지구와 태양의 관계는 수천년 전이나 그 당시나 지금이나 변함이 없건만 그 관계를 설명하는 모델로서의 패러다임은 변화하고 진화하고 대체되고 이동하는 것이다.

콜레스테롤을 중심으로 보면 콜레스테롤이 높을수록 관상동맥경화증의 발병도 증가한다.

그러나 관상동맥경화증을 중심으로 보면 다른 경치가 펼쳐진다. 전체 관상동맥경화증 환자 중에 콜레스테롤이 아주 높은 경우는 오히려 적고 70-80%의 경우 정상이거나 약간 상승되어 있는 LDL cholesterol, 고중성지방혈증 그리고 저 HDL cholesterol이 동반되어 있다.

한국의 경우도 비슷한데 공식적인 데이터는 없지만 필자의 경험으로 보면 전체 관상동맥경화증 환자의 80%의 경우 이런 유형이 동반되어 있다. 이런 유형의 고지혈증을 Atherogenic dyslipidemia (ALP)라고 한다. 콜레스테롤 중심의 패러다임으로는 설명할 수 없는 현상이 누적됨에 따라 관상동맥경화증이 주로 콜레스테롤로 인해 발생한다는 '콜레스테롤 패러다임 (cholesterol-centric paradigm)' 이 동요되기 시작하였고 그 현상을 보다 일관되게 설명할 수 있는 새로운 패러다임이 요구되었다. 그 것이 바로 metabolic syndrome paradigm과 inflammation paradigm이다.

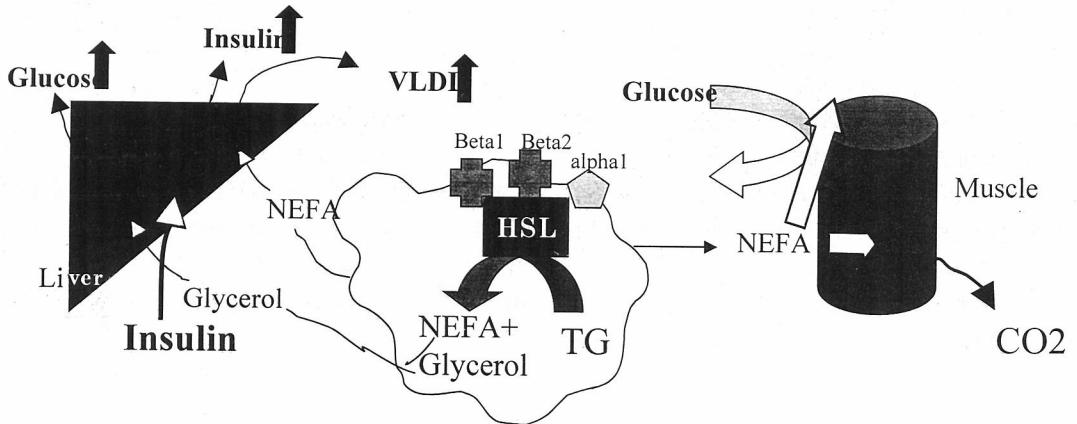


그림 1. Consequence of increased FFA to plasma

들은 상보적이며 상호포괄적이므로 본고에서는 metabolic syndrome만 다루기로 하겠다.

Metabolic syndrome 오래된 이야기

1988년 American Diabetes Association Congress에서 Gerald Reaven은 Syndrome X라는 개념을 제시하였다. Insulin Resistance Syndrome (IRS) 라는 용어도 칭해지는 이 증후군은 특정질환의 이름이 아니라 여러가지 질환 또는 현상의 집합체를 의미하였다. Reaven이 제창한 syndrome X란 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 그리고 내당능장애 등의 관상동맥경화증 발병의 위험인자들이 서로 관련되어 발병하는 것을 의미했다. 그러나 이 개념은 Reaven의 독창적인 것이 아니라 그 전부터 산발적, 간헐적으로 주장되어 오던 지식의 편린을 Reaven이 집대성한 것이다. 일례로 Vague 등은 이미 1956년에 체중이나 BMI보다 체지방의 분포에 따라 대사적 합병증이 영향을 받는다고 보고하였으며 남성형 비만이 여성형 비만보다 대사이상과 더 밀접한 관련이 있다고 주장하였다. 1982년에 Kisselbach 등은 허리둘레 대 엉덩이둘레비를 이용하여 비만을 상부비만과 하부비만으로 분류하였으며 상부비만의 경우 지질대사 및 당대사 이상과 관련이 있다고 보고하였다. Reaven이후에 많은 연구자들이 나뭇대로의 기준으로, 나뭇대로의 이름을 붙여 이 개념을 사용하여 많은 혼란을 가져왔다. 급기야 WHO는

개념의 혼동을 피하기 위해 1998년에 대사증후군을 다음과 같이 정의하였다. 내당능장애 또는 인슐린 저항성이 있으면서 1) 고혈압(160/90 mmHg이상), 2) 고중성지방혈증(150 mg/dl) 또는 HDL cholesterol < 35 mg/dl, 3) 중심성비만 (waist to hip ratio>0.9) 또는 BMI>30 kg/m², 4) 미세단백뇨 중에 2개 이상이 동반될 때가 WHO가 정의한 대사증후군이다. 문제는 여전히 남아있는데 인슐린저항성의 정의가 애매해서 어떤 경우에는 인슐린을 기준으로 하고 어떤 경우에는 HOMA index를 기준으로 하기 때문이다.

대사증후군- 관상동맥경화증

대사증후군인 고지혈증, 내당능장애, 당뇨병 등이 발생하는 가설적인 기전은 (그림 1)에 도식화되어있다. 내장지방 내에 고농도로 존재하는 중성지방이 분해되면서 유리지방산과 glycerol이 혈액 내로 방출된다. 증가된 유리지방산은 간으로 유입되어 중성지방으로 전환된다. 간에서의 VLDL생성은 간내 중성지방의 농도에 비례하므로 이 경우 VLDL의 생성과 분비를 촉진하게된다. 과다한 VLDL의 생성은 normal or moderately elevated LDL cholesterol, high triglyceride, low HDL cholesterol이라는 atherogenic dyslipidemia를 초래한다. 당신생 (Gluconeogenesis)의 원료가 되는 glycerol역시 간으로 유입되어 당신생을 촉진시켜 혈당을 증가시킨다. 유리지방산은 근육 등의 에너지원

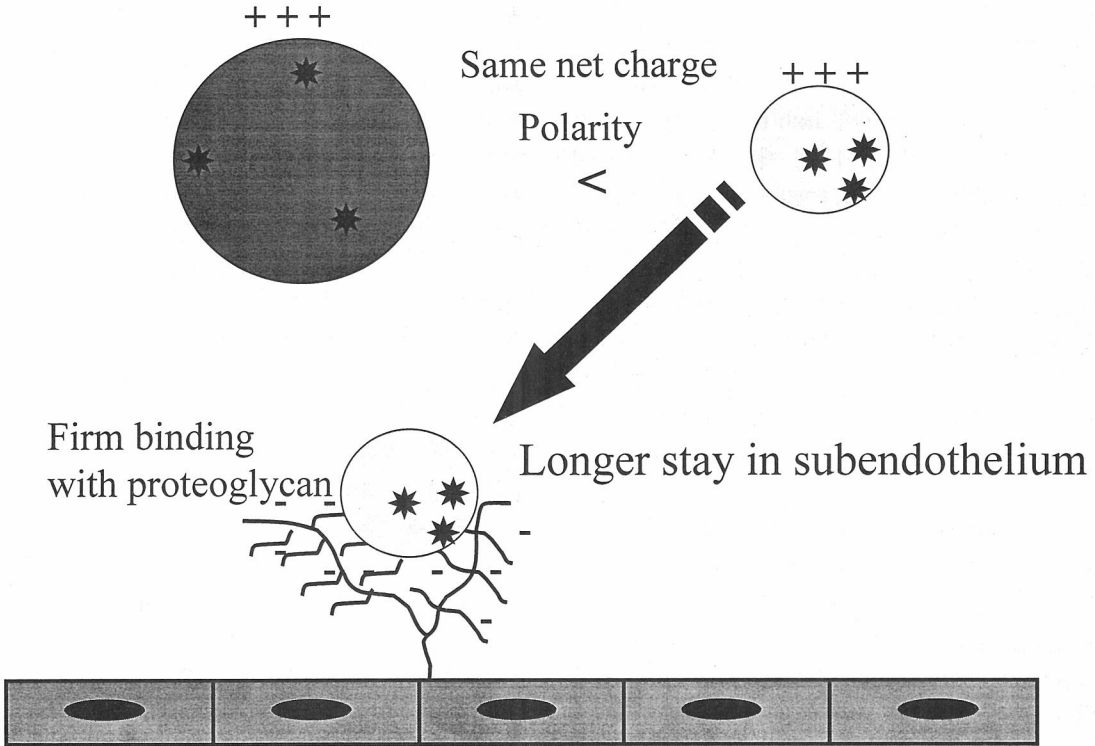


그림 2.

으로 쓰이는데 과량존재할 경우 당의 흡수를 방해하여 내당능장애를 일으킨다(Randle cycle).

Metabolic syndrome이 관상동맥경화증을 유발하는 직접적인 기전으로 제시되는 것 중 가장 유력한 가설은 small dense LDL과 염증반응을 통한 경로이다.

Small dense LDL은 체내 중성지방의 농도가 높을 경우 잘 생성되는 Lipoprotein으로서 atherogenic dyslipidemia의 산물이다. Small dense LDL이 동맥경화를 유발한다고 제시되는 가설은 다음과 같다. Small dense LDL은 작은 지름으로 인해 subendothelium으로 쉽게 진입할 수 있다. Small dense LDL의 apo B-100은 정상 LDL의 apo B-100과 달리 특정 단백질 구조의 돌출로 인해 subendothelium의 dermatan sulfate와 쉽게 결합하며 그 결과 subendothelium에서 체류를 오래하게 된다(그림 2). Small dense LDL은 산화에 더 약해 쉽게 oxidized LDL로 변화된다. Oxidized LDL은 subendothelium에서 염증반응을 일으키고 foam cell을 생성케 함으로써 동맥경화를 유발하

게 된다.

지방세포는 일종의 내분비기관으로 여러 종류의 cytokine을 분비한다. TNF-alpha는 지방세포에서 분비되는 pro-inflammatory cytokine으로서 IL-6와 acute phase reactant인 CRP의 분비와 인슐린저항성과도 관련이 깊다. 내장지방세포의 양이 많아지면 오랜 기간을 두고 subclinical inflammation이 지속되어 동맥경화를 촉진한다고 알려져있다.

관찰적인 임상연구에서도 초기에 인슐린저항성을 보이던 향후 관상동맥경화증의 위험이 높은 것으로 보고되었다. Gemfibrozil의 관상동맥경화증 재발 예방 효과를 시험한 Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention trial (VA-HIT) 연구는 metabolic syndrome과 관련하여 시사하는 바가 크다. VA-HIT 연구의 대상군은 4S연구의 대상군과 달리 LDL cholesterol이 정상범주에 속하는 관상동맥경화증 환자였다. Gemfibrozil투약군의 경우 LDL cholesterol의 감소가 거의 없었음에도(-3%) 불구하고 중성지방의

감소와 HDL cholesterol의 증가와 관련하여 관상동맥 경화증의 재발위험이 22% 감소했다. 유념해야 할 사건은 위약군에서도 관찰할 수 있었다. 평균 LDL cholesterol 이 189 mg/dl인 high risk group을 대상으로 한 4S연구의 위약군에서의 재발률이 28%였는데 평균 LDL cholesterol이 111 mg/dl인 VA-HIT 연구의 위약군의 재발률은 21.7%로 4S연구에 이어 두번 째로 높은 위험률을 기록했다. VH-HIT 연구의 대상환자 중 당뇨병을 포함한 metabolic syndrome에 해당하는 환자가 50%를 상회하였다. 치료의 효과도 metabolic syndrome 환자의 경우 그렇지 않은 환자보다 두배 이상 좋았다고 보고했다. VA-HIT 연구가 주는 의미를 종합해보면 1)LDL cholesterol이 정상인 경우도 metabolic syndrome을 보이게 되는 경우 관상동맥 경화증의 위험률이 상당히 높으며, 2) LDL cholesterol의 변화 없이 중성지방과 HDL cholesterol을 조절하는 것만으로도 재발을 방지할 수 있으며, 3) metabolic syndrome이 있는 경우 치료할 경우 효과가 훨씬 좋다는 것이다. LDL cholesterol이 관상동맥경화증의 독립적인 위험인자인 것 만큼 metabolic syndrome 역시 관상동맥경화증의 독립적인 위험인자라고 말할 수 있다.

대사증후군-어떻게 접근할 것인가?

Metabolic syndrome의 치료는 의사의 투약행위 등의 부분적 치료보다는 환자의 적극적인 참여를 필요로 한다. 가장 중요한 것은 식이요법과 운동을 통한 복부비만의 해소이다. 과도한 칼로리의 섭취를 피하고 포화지방산 대신 불포화지방산을 섭취하게 하는 것이 바람직하다. 음주는 atherogenic dyslipidemia을 유발하는 가장 큰 요인이고 음주시 얻어지는 부가적인 이득이라고 생각되는 HDL cholesterol의 증가를 상쇄하고도 남을 부작용이 초래되므로 권장하지 않도록 한다. 식이요법과 더불어 규칙적인 운동을 하게 함으로써 감량을 유도한다. 감량에 있어서 유의할 사항은 체중을 기준으로 하는 것보다는 허리둘레를 기준으로 해야 된다는 것이다. 우리나라의 경우 BMI는 그렇게 높지 않음면서도 복부비만은 심한 경우가 많기 때문이다. 참고로 한국인은 전체 인구당 BMI기준의 비만률이 1%로 세계에서 제일 날씬한 국민이다

(International Obesity symposium, Wien, Austria, 2001). 따라서 체중을 기준으로 하게 되면 metabolic syndrome을 놓칠 수 있으므로 허리둘레를 기준으로 해야한다. 바람직한 허리둘레는 Despres의 기준으로 하면 96 cm이지만 (72nd European Atherosclerosis Society Congress, Glasgow, UK, 2001) 이 기준은 서양인의 것이고 우리나라 사람의 경우 WHO Western Pacific Region이 권장하는 남자 90 cm 이하, 여자 80 cm 이하로 할 것을 권장한다.

식이요법과 운동요법에도 반응을 하지 않는 경우 약물요법을 고려한다. Metabolic syndrome의 경우 중성지방의 상승과 HDL cholesterol의 저하가 문제가 되므로 이 부분을 intervention하기를 권장한다. Statin계와 fibrate계의 약물이 있는데 약물을 쓰는 기준과 용법과 목표는 연구자마다 다르며 이 논문의 범위를 벗어나므로 약물만 언급하고 지나가기로 하겠다.

1차진료기관에서 metabolic syndrome 환자를 screening하는 법은 비교적 쉽다. 내원하는 환자에 대해 기본적으로 몸무게, 키, 허리둘레, 혈압, 공복혈당, 콜레스테롤, 중성지방, HDL cholesterol을 측정하여, 1)BMI가 25 이상이거나, 2) 허리둘레가 남자의 경우 90 cm이상, 여자의 경우 80 cm이상이거나, 3) 고혈압이 있거나, 4) 공복혈당이 110 mg/dl이상이거나, 5) 중성지방이 200 mg/dl이상이거나/HDL cholesterol이 35mg/dl이하의 기준 중 2개 이상이면 일단 metabolic syndrome이 있다고 간주하고 식이요법과 운동요법을 병행하는 것이 바람직하겠다.

Epilogue

필자의 생각에는 수많은 metabolic syndrome환자가 1차 진료기관을 찾을 것이라고 생각한다. 언급한 바와 같이 metabolic syndrome은 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 그리고 관상동맥경화증을 초래할 수 있는 질병임에도 불구하고 환자와 의사 모두에게서 심각한 질병으로 인식되지 않는데 그 문제가 있다고 하겠다. 그러나 수 많은 임상연구의 결과에서 보듯이 이 질병이 공중보건에 미치는 영향이 심대하다 하겠다. 다만 그 결과가 천천히 나타나서 그 심각성이 통렬하게 와 닿지 않을 따름이다. 환자를 처음 보게 되는 일차 진료의가 이 질병의 심각성을 이해하고 치료의 필요성

을 확신하게 된다면 그 것이 미치는 국민보건에 대한 경제적, 사회적 효과는 웬만한 신약개발로 인해 사회가 얻는 이익보다 더 클 것이라고 필자는 생각한다. 절망이나 슬픔이 전염병이라고 말할 수 있다면 확신이라는 것도 사람에서 사람으로 전염된다. 확신이 있는 의사의 환자는 그 확신에 전염되어 동기부여가 강하게 되고 그 결과 질병의 경과가 달라진다. 필자가 무척 좋아하고 늘 암송하는 구절로 본고를 마치고자 한다.

“마음에 그것이 있지 않으면 보아도 보이지 않고 들어도 들리지 않는다”-대학

참 고 문 헌

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
2. Anderson AJ, Sobocinski KA, Freedman DS, Barboriak JJ, Rimm AA, Gruchow HW: Body fat distribution, plasma lipids, and lipoproteins. *Arteriosclerosis* 1988;8:88-94.
3. Assman G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713-24.
4. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82(2):495-506.
5. Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B, McNeely MJ, Edwards KL, Curb JD et al. Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol* 2000;86(4):412-6.
6. Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK: Hyperinsulinemia, upper body adiposity and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988;37:333-45.
7. Kissebach AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW: Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-60.
8. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279(24):1955-61.
9. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjoström L: Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J Clin Res Ed* 1984;289:1257-61.
10. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
11. Rubins HB, Robins SJ et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
13. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary artery disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
14. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD et al. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary disease

조흥근: Metabolic syndrome and Coronary Artery Disease

continuous and graded? Findings in 356, 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986;256: 2823-8.

15. Vague J: The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and urine calculus disease. Am J Clin Nutr 4:20-34, 1956.