

당뇨병과 만성 신질환을 가진 환자에서 허혈성 심장질환의 진단 및 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실

홍 범 기

당뇨병은 심혈관 유병률과 사망률을 올리며, 이미 잘 알려져 있는 당뇨병 신증 및 망막증의 microvascular complication 외에도, 계속 증가 추세에 있는 죽상경화성 관상동맥, 말초동맥 및 경동맥 등 macrovascular complication의 주원인이다. 전통적으로 혈당조절이 당뇨치료의 주요 목표가 되어 왔으나 이는 주로 microvascular complication에 한정적으로, macrovascular disease에 대한 효과는 아직 그 증거가 부족한 편이다. 최근, 당뇨병에서 발생하는 죽상경화증의 병태생리에 대한 이해와 함께, 진단 초기부터 적극적인 항죽상경화 치료 전략이 좋은 결과를 보인다는 증거들이 나오고 있다.

한편, 만성 신질환자가 신기능의 악화보다는 심혈관질환에 의해 사망한다는 것이 점점 명백해지고 있으며, 이는 신부전 환자에서 심혈관 사건의 증가가 부분적으로는 적절한 심혈관보호 치료를 받지 못하였다는 것과 연관되어 있다는 한 대규모 cohort 연구 결과와도 일맥상통한다. 그러나, 치료의 부적절성 이상으로, 만성 신질환이 있을 경우 심혈관 질환이 가속화된다는 것은 분명하다.

당뇨성 말기신질환은 심인성 사망의 가장 높은 위험군이

며, 협심증이나 심장질환의 기왕력 없는, 투석을 시작하는 당뇨 환자의 83%에서 의미 있는 관상동맥 질환이 있다고 알려져 있다.

당뇨성 혈관질환의 병태생리 (그림 1)

당뇨로 인한 만성적인 고혈당, 과도한 유리지방산의 분비, 그리고 인슐린 저항성 등의 비정상적인 대사상태는 혈관내피세포 내의 대상 이상을 초래하게 되어, 내피세포의 기능 저하, 혈관의 과도한 수축, 염증의 증가 및 혈전의 생성을 촉진하게 한다. Nitric oxide 감소, endothelin-1 증가 및 angiotensin II의 증가 등은 혈관 긴장도 및 혈관평활근세포의 증식과 이동을 증가시킨다. 전사인자인 nuclear factor κ B (NF- κ B)와 activator protein-1의 항진은, leukocyte-attracting chemokine의 분비, 염증 cytokine 생산의 증가, 세포 adhesion molecule의 과도한 발현 등과 함께 염증 유전자의 발현을 유도한다. 또한, 내피의존성 nitric oxide와 prostacyclin의 감소로 인한 혈소판의 활성화는, tissue factor와 plasmin activator inhibitor-1의 증가와 함께 혈전 생성을 촉진하는 환경을 제공한다.

관상동맥 위험인자로서의 당뇨와 만성 신질환

당뇨가 죽상경화성 혈관질환의 시작과 진행을 조장하는 독립적인 위험인자이며, 이러한 위험도는 심근경색증을 앓은 비당뇨 환자의 사망률과 허혈성심질환이 없는 당뇨 환자의 사망률이 같다는 정도까지 확대 증명된 바 있다. 당뇨 환자에서 증가하는 심혈관 사건에 있어서 이상지질혈증 (dyslipidemia) 및 고혈압과 같은 기타 전통적인 죽상경화성 혈관질환의 위험인자가 차지하는 비율은 50% 미만이다.

경도의 만성신질환일지라도 관상동맥질환의 위험인자로 알려져 왔으며, 비록 협심증 증상이 없는 만성신질환자라 하더라도 이미 의미 있는 관상동맥 질환이 있다고 받아들여진다. 당뇨가 동반된 만성신질환은 다른 전통적인 위험인자와는 독립적으로 관상동맥질환의 위험인자이다. 비록 만성신질환에만 독특한 것은 아닐지라도, 염증성 환경은

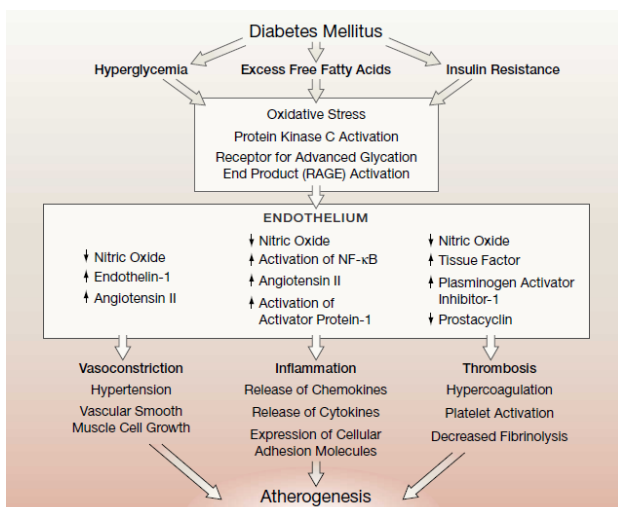


Figure 1. 당뇨에서 죽상경화성 혈관질환의 병태생리 (from Beckman JA, et al. JAMA 287:2570-2581)

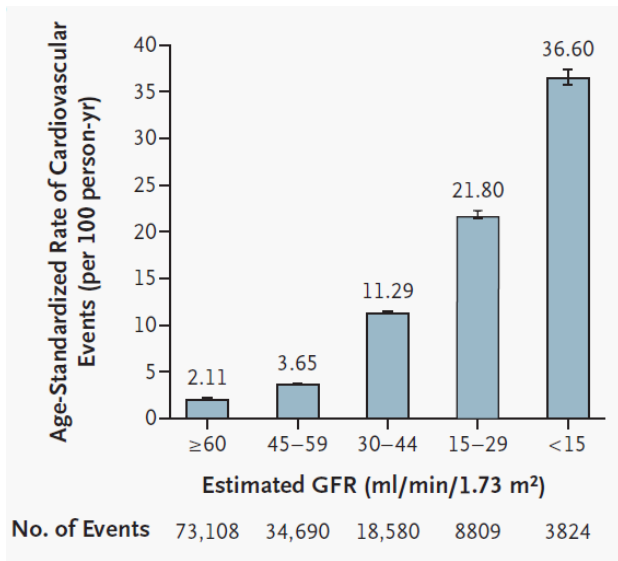


Figure 2. Estimated GFR과 심혈관 사건의 상관관계 (from Go AS, et al. N Engl J Med 2004; 351:1296-305)

고혈압만큼이나 만성질환에서 흔한 상황이며, oxidative stress와 증가된 염증 및 혈전생성 factor들의 역할 등에 관한 연구결과가 이를 뒷바침 한다. 정상인과 비교할 때, creatinine치의 증가 자체가 심혈관질환의 발생을 증가시키며, 정도의 신기능 저하나 미세알부민뇨증도 심혈관 사건의 매우 중요한 독립적인 위험인자가 되며 이는 당뇨와 연관된 위험도에 비교할 만한 정도이다. 최근의 한 연구에서는, 사구체여과율이 60ml/min 미만인 경우, 그 예측치 (estimated GFR)의 감소 정도와 심혈관 사건의 위험간에는 밀접한 관계가 있다는 것이 밝혀졌다 (그림 2).

당뇨와 만성신질환 모두 혈관 석회화를 가속화시켜 현저한 내막하층의 석회화와 중막비후가 동반된 죽상경화반의 형태를 보일 수 있다. 전산화단층검사로 관찰되는 관상동맥 석회화는 비록 죽상경화반의 정도를 반영하기는 하지만 이것이 곧 관상동맥 조영 검사상 의미 있는 협착을 의미하지는 않는다. 그러나, 석회화의 정도는 관상동맥 중재시술의 합병증이나 실패와 밀접한 관계를 보인다.

당뇨병과 만성 신질환을 가진 환자에서 허혈성 심장질환의 진단

이미 오래 전부터 당뇨 환자에서 관상동맥질환의 조기 진단을 위해 risk factor-guided 스크리닝 접근법이 추천되어 왔다. 특별히, 증상이 없는 당뇨 환자에서 관상동맥질환의 진단을 위해 risk factor burden(어느 한 risk factor의 중증도

가 아닌 risk factor의 개수), 심전도 및 관상동맥 이 외의 혈관질환 유무에 관심이 모아졌으나, 일련의 임상연구에서 그 증거가 불충분함이 드러났다. 그 이후, 죽상경화 병변의 정량화와 심장 사건의 예측을 가능하게 하는 관상동맥 calcium score 및 관상동맥 CT 등 비침습적인 새로운 영상 기법이 도입되면서 더욱 광범위한 죽상경화성 관상동맥질환의 스크리닝이 가능하게 되었다. 이와 함께, 당뇨병 자체를 심혈관질환과 등량 (equivalent) 관계로 인식하게 되면서 당뇨 환자에서 심혈관질환의 일차 및 이차 예방을 위해 내과적 치료가 반드시 병행되어야 함이 입증되고 당뇨 환자의 새로운 치료지침이 제시되게 되었다. 더욱이, 충분한 약물치료를 받고 있는 안정형 관상동맥질환 환자에 대한 중재시술이 장기생존에 추가적인 이득이 없다는 증거들이 나오게 되면서, 무증상의 죽상경화질환이나 허혈을 증명하는 방법이 과연 필요한가에 대한 의문이 제기되기도 하였다. 이런 맥락으로, 당뇨 환자에서 관상동맥질환을 스크리닝하기 위한 몇 가지 논쟁이 제시될 수 있다. 과연, 어떤 당뇨 환자가 불량한 심혈관 예후를 갖고 스크리닝 되어야 하는가, 심근허혈이나 죽상경화질환의 조기진단이 갖는 의미는 무엇인가, 어떤 검사, 혹은 그 결과를 의미 있는 것으로 보아야 하며, 그럴 경우 추적검사를 하는 시기는 어떻게 결정하여야 하는가 등이다.

1. 어떤 (무증상의) 당뇨 환자가 불량한 심혈관 예후를 가지며, 반드시 스크리닝 되어야 하는가?

한 가지 간과하지 말아야 할 점은, 임상적으로 불량한 심혈관 예후의 위험 인자가 스크리닝 검사의 양성 결과를 예측하지 못하며, 반대로 스크리닝 검사에서 음성이라 하더라도 반드시 좋은 예후를 보장하지 않는다는 것이다. 또한, 전통적인 죽상경화질환 위험인자의 burden도 부하 심초음파 검사나 심근관류 핵의학 검사에서의 양성 결과를 예측하지 못한다.

관상동맥질환의 증상이 없는 당뇨 환자에서 심근경색이나 심인성 사망의 고위험군을 찾아내는데 도움이 되는 임상 특징을 보면 다음과 같다.

1) 관상동맥 외 다른 부위의 죽상경화성 혈관질환

당뇨를 동반하는 비관상동맥 혈관질환이 있을 경우 불량한 심혈관 예후를 보이며 진행된 관상동맥질환을 갖고 있을 가능성이 높으며, 파행, 혹은 무증상의 말초혈관질환이 있는 환자 사망의 90%는 관상동맥질환에 의한다는 결과는

그 좋은 예이다. 따라서 의미 있는 혈관질환의 증상이나 징후가 매우 중요하며, ankle-brachial index (ABI)는 매우 예민한 심혈관질환의 예후 지표가 된다.

2) 미세알부민뇨증 및 만성신질환

제1형 및 2형 당뇨병에서 미세알부민뇨증의 동반은 심근경색과 심장 사망의 고위험 인자로 이미 잘 알려져 있다

3) 비정상적인 안정시 심전도 소견

안정시 심전도상, 무증상의 2형 당뇨병 환자에서 종종 인식하지 못한 심근경색이 있었음을 시사하는 비정상적인 Q파나 deep T파 역전을 볼 수 있는데, 좌각차단 소견과 함께 관상동맥질환이나 유도허혈 (inducible ischemia)에 대해 평가를 유도하게 한다. 이런 경우는 스크리닝이라기 보다는 임상적인 소견을 통한 객관적인 비정상을 확인하는 것이라고 할 수 있다. 비특이적인 ST-T파 이상도 무증상 당뇨병 환자에서 유도허혈의 강력한 예측인자가 된다.

4) 자율신경병증

심혈관 자율신경병증은 2형 당뇨병 환자의 불량한 예후와 관련되어 있다. 비록 확실히 밝혀져 있지 않지만, 심근허혈 인지능력의 저하, 관상동맥질환 진단의 지연, 혹은 둔화된 부교감신경 활성화에 따른 혈역학적 불안정성 등이 그 기전으로 설명되고 있다. 미국당뇨협회에서는 2형 당뇨병으로 진단 받은 시기, 혹은 1형 당뇨병 진단 후 5년에 심혈관 자율신경병증에 대한 스크리닝을 추천하고 있으며, 설명되지 않는 빈맥이나 기립성 고혈압/저혈압, 혹은 말초신경병증 등이 있을 때 강력하게 의심할 수 있다.

5) 망막병증

비록 당뇨병의 microvascular complication이기는 하지만, 1, 2형 당뇨병 모두에서 관상동맥질환의 지표가 된다.

6) 고혈당

일반적으로 고혈당은 죽상경화성 macrovascular disease보다는 microvascular disease의 더 강력한 예측인자이다. 그러나, 임상적으로 혈당조절을 잘 할수록 관상동맥 사건이 감소하므로, 만성적으로 불충분한 혈당조절은 관상동맥질환의 위험인자로 간주할 수 있겠다.

7) 연령 및 성별

비록 여성 당뇨병 환자가 남성에 비해 상대적인 심혈관 위험이 증가하나, 절대적인 위험성은 여전히 남성에서 높다. 또한, 65세가 넘는 당뇨병 환자에서 유도허혈의 유병이 유의하게 높다.

8) 설명되지 않는 호흡곤란

9) 다양한 심장 위험인자

2. 심근허혈이나 죽상경화질환의 조기진단이 갖는 임상적 의미는 무엇인가?

관상동맥질환 진단에 도움을 주는 비침습적 영상기법의 개발이 계속 이루어지고 있으며, 관상동맥 CT는 관상동맥 석회화의 정량화, 석회화가 없는 죽상경화 병변 확인 및 협착 정도를 가늠해볼 수 있게 함으로써 매우 매력적인 진단술기이다. 그러나 석회화 자체가 관상동맥 혈류 장애를 의미하지 않으며, 치료 결정에 어떻게 영향을 주는지에 대해서는 아직 불분명하다.

관상동맥 죽상경화증은 심외막 (epicardial) 관상동맥의 혈류장애를 동반할 수도 있고 안 할 수도 있다. 여러 연구에서, 비침습적 검사상 심근허혈 현상은 고위험의 관상동맥 형태적 특징과 밀접한 것으로 알려져 있다. 일반적으로 비당뇨 환자에 비해 당뇨병 환자의 관상동맥 질환은 다음과 같은 특징을 갖고 있다.

가. More diffuse

나. More silent ischemia

다. More multivessel disease

라. More total occlusion

마. More significant lesions

바. More impaired left ventricular systolic function

비침습적 검사를 통한 객관적인 심근허혈은 협심증 증상의 유무보다 예후를 더 잘 예측하는 것으로 되어 있다. 따라서 무증상 당뇨병 환자에서 심근허혈의 유무 및 그 정도를 평가함으로써 얻을 수 있는 잇점은 단순히 관상동맥질환 유무를 찾아내는데 있지 않고 중증도 심근허혈을 유발할 수 있는 좌주간지병변이나 중증도의 다혈관질환이 있어 이에 대한 관상동맥 재관류(revascularization)로 survival benefit을 얻을 수 있는 환자를 찾아내는데 있다고 할 수 있다. 사실, '중증도 심근허혈'의 정확한 정의는 없는 상태이지만, 좌심실 10% 이상의 심근허혈을 보이는 환자에서는 보존적

약물치료보다 침습적인 재관류치료가 더 좋은 예후를 보일 수 있다는 연구 결과들이 그 답이 될 것으로 생각한다.

3. 어떤 검사, 혹은 그 결과를 의미 있는 것으로 보아야 하며, 그럴 경우 추적검사를 하는 시기는 어떻게 결정하여야 하는가?

1998년 미국당뇨협회에서는 고위험군으로 생각되는 환자에게 운동부하심전도를 스크리닝 검사로 하되, 안정시 심전도상 이미 이상이 보이는 환자에서만 허혈에 대한 영상진단술기를 사용할 것을 추천한 바 있다. 그러나, 그 이후 CT나 MRI 등 영상기술의 진보와 이로부터 축적된 결과들을 통해 무증상 당뇨 환자에서 관상동맥질환을 찾아내는 데 일조해오며 그 이용의 폭이 증가하고 있다.

Cardiac CT상 Calcium score가 100 미만인 경우 심근허혈의 가능성이 낮은 반면, 400 이상일 경우는 유도허혈이 발생할 가능성이 상대적으로 높으며, 이런 경우 추가적인 부하 검사, 예를 들면 부하심초음파나 SPECT 등의 검사를 진행하는 것은 합리적이다. 무증상 당뇨 환자의 거의 25%에서 calcium score가 400 이상이며 이들의 28%에서는 ‘중등도’ 이상의 심근허혈을 보였다. 만성 신질환이 동반된 경우 관상동맥 석회화의 유병이 높아 calcium score의 진단적 가치가 떨어질 수 있기 때문에, 이러한 경우는 부하 영상검사를 통해 심근허혈을 평가하는 것이 좋다. 부하심초음파는 허혈에 의한 벽운동장애를, SPECT는 심근관류를 평가할 수 있다. Cardiac MR은 약물 부하를 통해 심근관류 및 벽운동장애를 평가할 수 있으나 일부 기관에 한정되고 고가라는 한계가 있다.

첫 부하검사상 정상 소견을 보인 환자에 대한 추적 부하 영상검사의 적절한 시기는 아직 알려진 바가 없다. 몇 연구에서 이런 환자의 2년 내 심장 사건률은 매우 낮은 것으로 되어 있으나, 죽상경화질환의 진행에 따라 발생할 수는 있는 것으로 보고 하였다.

당뇨병과 만성 신질환을 가진 환자에서 허혈성 심장질환의 치료

최근의 임상 연구들을 통해 2형 당뇨의 예방이 가능할 것이라는 가설이 힘을 받고 있는데, 그 방법으로는, 적절한 식이법과 체중 감소에 초점을 맞춘 운동의 lifestyle modification, 그리고 ACE inhibitor, ARB, 및 PPAR- γ activator 등의 다양한 약물 치료이다. 더욱이, 심혈관 사건의 고위험군으로서 당뇨 환자뿐 아니라 관상동맥질환을 갖고 있는 당

뇨 환자에서는 더욱 중요하다.

1. 비침습적 치료 (약물치료)

가) 항혈소판제제

40세 이상의 당뇨 환자, 혹은 10년 이상된 당뇨 환자에 대해 아스피린을 통한 일차예방이 추천되며, 최신 지침에서는 관상동맥질환이 동반된 당뇨 환자에게 예방적 아스피린 투여가 추천되고 있다. 아스피린이 금기이거나 intolerable한 경우에는 clopidogrel을 사용할 수 있다.

2) 항고혈압제제

당뇨 환자의 혈압 목표치는 130/80mmHg 미만으로, 강력한 혈압강하는 뇌졸중과 심근경색의 위험을 줄일 수 있으며 이 효과에는 threshold가 없다. 당뇨 환자에서는 ACE inhibitor가 우선적인 혈압 강하제로 추천되며, 통상 목표치 도달을 위해 3-4가지의 항고혈압제제의 사용이 필요한 점을 감안할 때 ACE inhibitor와 ARB (long-acting 칼슘길항제와 함께)가 일차 치료제로 추천된다. 당뇨 환자의 혈압 치료에 있어서 cardioselective 베타차단제와 thiazide계 이뇨제는 2차 약제로 검토되어야 한다.

3) 적절한 혈당 조절

모든 당뇨 환자에서 혈당 조절의 목표는 $HbA_{1c} < 7\%$ 이나 당뇨 연관 합병증을 최소화하기 위해 HbA_{1c} 를 가능하면 6% 미만의 정상치로 유지하는 것이다. 심혈관 위험과 관련하여 목표 혈당치의 threshold는 없으며, 따라서 microvascular뿐 아니라 macrovascular event의 예방을 위해서 적절한 혈당 조절이 필수적이다.

4) 지질저하제

지질저하 치료는 40세 이상의 당뇨 환자나 40세 미만이라도 다른 위험인자를 갖고 있는 당뇨 환자에게 추천된다. NCEP-ATP III에서는 LDL-콜레스테롤을 100 mg/dL 미만으로 할 것을 권고하고 있으며, 최근 update된 지침에 따르면 당뇨 등의 심혈관질환 등량 (equivalent) 인자를 갖고 있는 군을 특별히 ‘very high risk group’으로 분류하고 이 군에 대해 더 합리적인 목표치로 LDL-콜레스테롤 < 70 mg/dL을 제시하였다. 관상동맥질환이나 고콜레스테롤혈증이 없는 당뇨 환자에서도 콜레스테롤을 낮추는 치료가 도움이 된다는 최근의 연구 결과는 LDL-콜레스테롤치에 관계없이 당뇨 환자에서는 반드시 statin 치료가 시작되어야

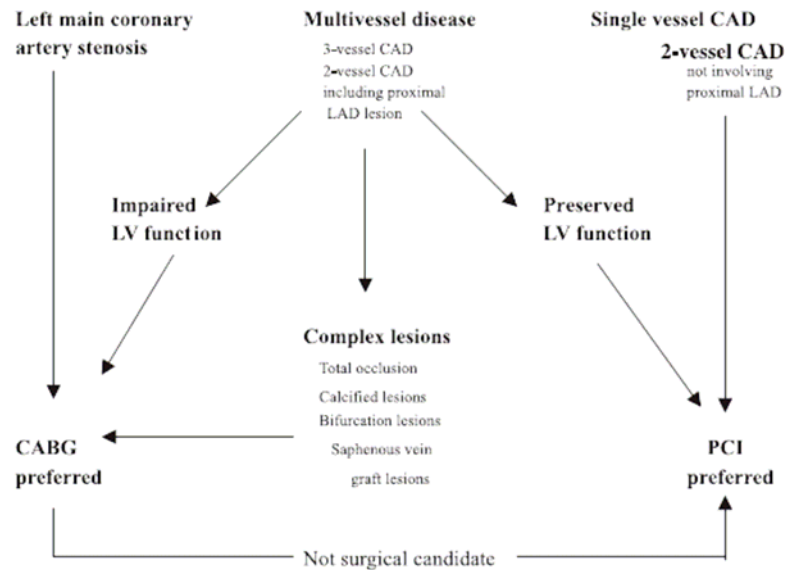


Figure 3. 당뇨 및 만성신질환/말기신부전 환자에서 침습적 관상동맥재관류 방법의 선택을 위한 알고리즘(from Williams ME, Clin J Am Soc Nephrol 1:2006;209-20)

함을 시사한다.

2. 침습적 치료 (경피적중재술 및 관상동맥우회술)

당뇨와 만성신질환 모두 치료 방법에 관계없이 관상동맥 질환의 불량한 예후를 보인다. 관상동맥질환을 동반한 당뇨 및 만성신질환 환자에 특정한 지침이 따로 있지는 않으며 통상 일반인에 상응하는 재관류 방법이 그대로 추천된다 (그림 3).

REFERENCES

1) Williams ME. Coronary revascularization in diabetic chronic kidney disease/end-stage renal disease: a nephrologist's perspective. Clin J Am Soc Nephrol 1:209-20, 2006

2) Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes; part 1: recent advances in prevention and noninvasive management. J Am Coll Cardiol 49:631-32, 2007
 3) Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis; epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 287:2570-81, 2002
 4) Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease; effects on the cardiovascular system. Circulation 116:85-97, 2007
 5) Box JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Diabetes Care 30:2729-36, 2007