당뇨병성 심근증

가천의대 신미승

주요 만성질환의 하나인 당뇨병은 1995년 전세계적으로 4%의 유병률을 나타냈으며 2025년에는 5.4%가 될 것으로 예상되어 약 3억 명의 성인이 당뇨병을 갖게 될 것으로 전망된다. 당뇨병 환자에서 심혈관계 질환은 사망의 주요 원인인데, 관상동맥 질환이나 고혈압과 연관된 합병증 외에도 당뇨병 자체가 심장에 미치는 유해효과에 의해서 발생한다. 1972년 Rubler 등은 관상동맥 질환이나 고혈압 등 심부전을 일으킬 만한 다른 원인이 동반되지 않은 당뇨병 환자 4명에서 발생한 심부전을 관찰하고 "당뇨병성 심근증"이라고 처음 기술하였다. Framingham 연구에 의하면 당뇨병이 심부전의 독립적인 위험인자라는 것을 보여 주었는데, 당뇨병이 아닌 사람에 비해 당뇨병 환자는 심부전 위험이 여자는 2.4배, 남자는 4배 높다고 하였고, 특발성 확장심근병증 환자의 75%가 당뇨병을 가지고 있었다는 연구 결과도 있다. 그 후 여러 동물실험, 역학연구 및 임상연구에서 관상동맥 질환이 없어도 당뇨병 자체의 고유한 대사장애에 의해 심장의 구조변화 및 기능장애가 발생할 수 있음이 밝혀졌고 그 자세한 기전도 규명되어 지고 있다.

I. 당뇨병성 심근증의 정의

1972년 Rubler 등은 심부전으로 사망한 4명의 당뇨병 환자에서 심근 섬유화와 관련된 좌심실 비대를 관찰하였고 1977년 Regan 등은 관상동맥 질환, 고혈압 및 비만이 동반되지 않은 가족성 당뇨병 환자들에서 발생한 심부전을 기술하였는데 정상 대조군에 비해 심근의 콜라겐과 지방 함량이 높았다고 하였다. 그 후 "당뇨병성 심근증"은 관상동맥 질환, 고혈압 및 판막질환 등 원인이 될 만한 특별한 상황이 없는 상태에서 당뇨병 환자에게 발생한 비정상 심장 기능 및 구조의 존재로 특징지어지는 독특한 질환으로 정의되어져 왔다.

A. 확장 기능장애

확장 기능장애는 당뇨병성 심근증의 주요 특징인데, 처음에는 심도자술을 이용하여 관상동맥 질환이 없는 당뇨병 환자에서 좌심실 이완기말 용적 감소와 이완기말 압력증가를 관찰하였지만 그 후에는 주로 도플러 방법을 이용하여 확장기능이 연구되었다. 관상동맥 질환과 심부전이 없는 제1형과 제2형 당뇨병 환자에서 확장 기능장애가 관찰되었고 정상혈압을 갖는 제2형 당뇨병 환자에서 50% 이상의 확장 기능장애가 보고되기도 하였다. db/db 마우스 모델을 이용하여 연구된 제2형 당뇨병의 확장 기능장애 기전은 심근세포의 지방산 흡수 증가와 칼슘 항상성 변화 및 이로 인한 심장의 중성지방 증가와 수축기능 이상 등이다. 감소된 수축력은 근세포질세망(sarcoplasmic reticulum)의 손상된 칼슘 방출과 상관이 있고 이것이 확장 기능장애에 영향을 미치게 되는 것이다.

B. 수축 기능장애

수축 기능장애는 당뇨병성 심근증에서 확장 기능장애 후에 발생하는데, 몇몇 연구에서 당뇨병과 관련된 수축 기능장애가 확인되었지만 보다 확실한 결론적인 연구 발표는 부족하다. 표준 이면성 심초음파검사 방법은 미세한 수축 기능장애를 발견하지 못할 수 있는데 최근에 조직 도플러 변형 분석 등을 이용하여 확장 기능장애가 있는 당뇨병성 심근증 환자에서 수축 기능이상을 찾아낸 연구결과들이 있고, 당뇨병 환자에서 수축기능 감소와 박출시간의 감소 및 박출 전 기간의 연장 등이 관찰되기도 하였다.

II. 병리기전

많은 동물 실험에서 당뇨병의 심근에 미치는 직접적 유해효과가 밝혀졌다. 병태생리학적 기전은 칼슘 항상성의 손상으로 인한 대사 변화, 지방 사용 증가와 당산화 감소 등 에너지원 사용의 변화, 지방 독성, 최종당화산물(advanced glycation end products)과 연관된 당 독성, 미토콘드리아 기능이상, 산화 스트레스의 증가, 레닌-안지오텐신-알도스테론계 활성화 및 심장의 자율신경 기능이상 등이다. 이 모든 기전들이 괴사와 세포자멸사 등 심근 세포사를 증가시키고 심근의 섬유화를 일으키며 심근의 기능이상과 심부전을 유발하게 되는 것이다.(그림 1, 그림 2, 표 1)

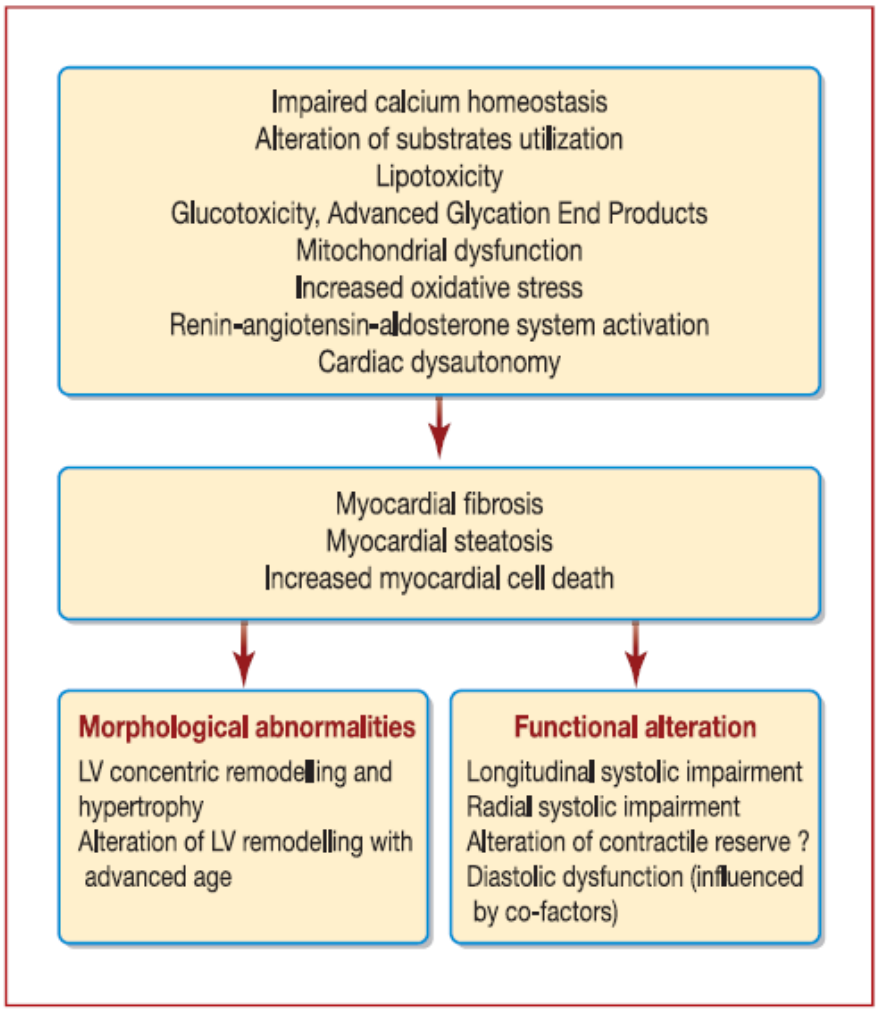


그림 1. 당뇨병성 심근증의 병태생리 (Ernande L, Derumeaux G. Diabetic cardiomyopathy: Myth or reality? Archives of Cardovascular Disease 2012;105:218-225.)

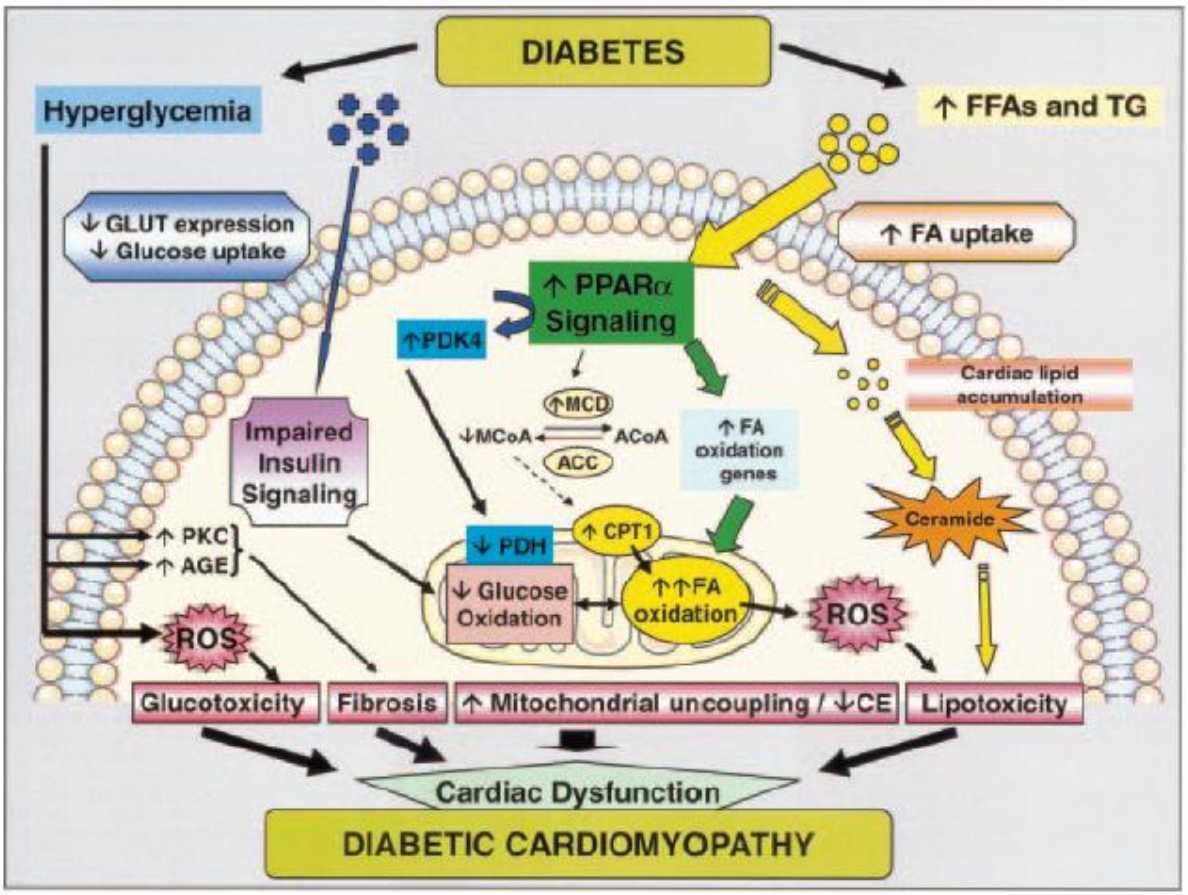


그림 2. 당뇨병성 심근증의 기전

(TG, triglycerides; GLUTs, glucose transporters; PDK4, pyruvate dehydrogenase kinase 4; MCD, malonyl-coenzyme A decarboxylase; MCoA, malonyl-coenzyme A; ACoA, acetyl-coenzyme A; ACC, acetyl coenzyme A carboxylase; CPT1, carnitine palmitoyl-transferase 1; PDH, pyruvate dehydrogenase; CE, cardiac efficiency; PKC, protein kinase C; and AGE, glycation end products.)
(Boudina S. Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. Circulation 2007;115:3213-23.)

표 1. 당뇨병성 심근병증의 기전

Cause	Mechanism
Impaired calcium handling	Altered calcium homeostasis by reducing Na^+/Ca^{2+} exchanger activity, SERCA activity and SR Ca^{2+} uptake
Increased oxidative stress	Increased ROS production, AGE formation and association between ROS and NO lead to myocardial apoptosis and cardiac ischemia
Altered metabolism	Decreased glucose oxidation and increased FA-beta oxidation cause cardiac inefficiency, pyruate oxidation results in apoptosis
Mitochondrial dysfunction	Attenuated ATP production and mitochondrial uncoupling
Cardiac autonomic neuropathy	Decreased sympathetic/parasympathetic myocardial innervation with impaired ventricular diastolic filling
Vasculopathy and microangiopathy	Abnormal VEGF expression leads to cardiac dysfunction and diabetic capillaries cause periarterial fibrosis
Activation of RAS	Myocardial fibrosis and apoptosis
Ion channel abnormalities	Depressed I_{to} activity and prolonged action potential may be responsible for cardiac diastolic dysfunction

Na^+/Ca^{2+} sodium/calcium exchanger, *SERCA* sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase, *SR* sarcoplasmic reticulum, *ROS* reactive oxygen species, *AGE* advanced glycation end-product, *NO* nitric oxide, *FA* fatty acid, *VEGF* vascular endothelial growth factor, *RAS* renin-angiotensin system, *I_{to}* calcium-independent transient outward current

III. 당뇨병과 연관된 심장의 구조적 기능적 변화

A. 심근 섬유화 (Myocardial fibrosis)

심근 섬유화는 당뇨병이 심장에 미치는 유해효과의 주요 결과이다. 비침습적 방법인 초음파의 후방산란을 이용하여 증가된 심근 섬유화를 진단할 수 있는데, 정상인에 비해 당뇨병 환자에서 심근 섬유화가 증가되어 있다. 콜라겐 합성과 분해의 생물표지자(PICP, CITP), MMP 등 세포외기질의 전환 표지자와 억제자(TIMP, tissue inhibitors of MMP) 등이 심근 섬유화의 진단에 유용하다. 최근 연구에서 제2형 당뇨병 환자에서 CITP가 증가되었고 이것이 확장 기능장애와 관련이 있다는 연구도 있었고 MMP-7이 확장 기능장애와 미세혈관 합병증과 연관되어 있다는 연구도 있었다.

B. 심근 지방증 (Myocardial steatosis)

당뇨병 환자에서 심근의 지방 함량이 증가되었다는 것이 관찰되었는데, 심근의 중성지방 함량은 이완기능 변수들과 상관이 있다는 보고도 있고 좌심실 박출율이 비슷하더라고 감소된 수축기 변형 및 변형률과 상관이 있다고 한 연구 결과도 있다.

C. 동심 재형성(concenctric remodeling)과 좌심실 비대

동심 재형성은 좌심실 질량지수는 정상이면서 이완기말 직경에 대한 후벽 두께의 비율인 상대적 벽두께가 증가한 경우이고 좌심실 비대는 좌심실 질량지수가 증가한 경우인데, 이 두 가지는 당뇨병 환자에서 가장 흔히 기술되는 형태 변화이다. 좌심실 질량 증가는 당뇨병과 독립적으로 연

관되어 있고 당뇨병 환자에서 벽 두께와 좌심실 질량의 증가는 좌심실 수축기능 감소와 상관이 있다는 연구결과들이 있다.

D. 당뇨병이 좌심실 재형성에 미치는 효과

당뇨병 환자는 당뇨병이 아닌 사람에 비해 좌심실 질량의 증가가 빠르게 진행하는데, 전 생애에 걸쳐 당뇨병은 좌심실 재형성에 영향을 미친다. 1005명의 인구를 대상으로 한 코호트 연구에서 10년간 추적 관찰하였더니 당뇨병 환자에서 좌심실 질량 증가는 이완기말 직경의 증가 및 좌심실 박출률 감소와 상관이 있었다.

E. 심장기능 이상

당뇨병 환자에서 좌심실의 종축과 방사상 변형이 감소되어 있고 당뇨병이 독립적으로 연관되어 있다는 연구결과들이 있지만 심장질환이 없는 무증상 당뇨병 환자에서 수축 예비력이 감소되어 있는지에 대해서는 서로 상반된 연구 결과들이 발표되고 있어 향후 보다 많은 연구가 필요하다. 심장질환이 없는 당뇨병 환자에서 확장 기능장애는 광범위하게 연구되어 왔는데, 대상군의 비균질성과 확장기능의 측정방법 차이 등으로 인해 21%에서 75%까지 다양하게 보고되고 있다. 최근에 유럽과 미국의 심초음파검사 지침에 철저하게 근거하여 진행한 연구에서는 47%의 유병율을 보고하였다. 확장 기능장애가 당뇨병성 심근증의 첫 번째 표지자로 여겨져 왔지만, 당뇨병 환자에서 보고되는 확장 기능장애가 당뇨병의 독립적인 유해효과 때문인지는 잘 연구되어 있지 않다. 그럼에도 불구하고 분명한 심장 질환이 없는 당뇨병 환자에서 확장기 변수들은 예후와 상관이 있어서 E/e' 비가 사망률 증가와 상관이 있다는 연구결과가 있다. 1760명의 당뇨병 환자를 대상으로 한 다른 연구에서도 E/e'비가 15이상일 때 5년 내 심부전이 발생할 누적 확률이 36.9%이고 전체 사망률이 30.8%여서 그렇지 않은 군의 16.8% 및 12.1%와 비교가 된다고 하였다.

F. 미세혈관 변화

당뇨병 실험 모델과 당뇨병 환자에서 내피세포 기능이상과 관련된 미세혈관 변화가 보고되어 왔다. 이러한 변화는 심근의 혈류 예비력의 감소를 초래하는데 dipyridamole과 운동을 이용한 심근조영 심초음파검사, dipyridamole을 이용한 핵의학 검사 및 양전자 방출 단층 촬영술(PET)로 진단할 수 있다.

IV. 진단

당뇨병성 심근증 환자가 현성 심부전 환자로 되기까지 수 년이 걸리기 때문에 현성 심부전으로 발현되기 전에 당뇨병성 심근증을 진단하는 것이 매우 중요하다. 당뇨병성 심근증의 임상양상은 다양하며 비침습적 영상 진단법이 심근기능장애를 진단하는데 도움이 되는데 새로운 심초음파검사 방법과 심장 자기공명영상(MRI: magnetic resonance imaging) 방법이 보다 정확하게 당뇨병성 심근증을 진단할 수 있는데 도움을 주었다.

A. 심초음파검사

이면성 심초음파 검사와 도플러 영상은 심장의 확장 기능장애를 진단하는데 도움이 되었는데, 좌심실의 조기 확장기 충만의 감소, 심방 수축에 의한 좌심실 충만의 증가 및 등용적성 확장기 연장 등이 관찰된다. 당뇨병 환자에서 대동맥 경직이 좌심실의 수축기말 심장벽 스트레스를 증가시켜서 좌심실 비대와 확장 기능이상을 발생시키는데 역할을 한다. 조직 도플러 심초음파 영상이 심근의 조직 속도 측정을 가능하게 했고 심장의 수축과 확장 기능이상을 보다 정량적으로 평가할 수 있게 하였다. 또한 조직 도플러 영상이나 이면성 심초음파 영상을 이용한 심근 변형의 측정도 당뇨병 환자의 임상 전 단계의 심근병을 진단하는데 도움을 준다.

B. 심장 MRI

심장 MRI 검사는 정확도와 재현성이 뛰어나서 좌심실 질량 측정에 최적 표준으로 여겨지지만 비용과 소요시간의 증가, 평가에 전문지식이 필요하다는 이유 등으로 연구에 주로 국한되어 이용되고 있다.

C. 심장의 생물표지자

BNP가 심실의 용적과 압력 과부하에 반응하여 분비되고 울혈성 심부전의 진단에 민감도와 특이도가 높지만 수축기와 이완기 심부전을 구분할 수 없고 당뇨병성 심근증의 진단에도 제한적으로 이용된다.

V. 치료

심부전의 단계에서는 당뇨병성 심근증의 치료는 심부전의 공통 치료 지침에 따른다. 그러나 가장 중요한 것은 당뇨병과 연관된 조기 심근 기능장애에서 현성 심부전으로의 진행을 막거나 지연시키는 예방적 치료를 개발하는 것이다. 현대의 영상기법들이 임상 전 조기 단계에서 심근에 미치는 당뇨병의 유해효과를 찾아낼 수 있지만, 고 위험 환자에서 예방 전략을 개발하기 위해서는 이러한 변화의 예후와 관련된 가치가 분명해져야 한다. 아직까지는 증상이 나타나기 전 단계의 당뇨병성 심근증에 예방적 치료를 권하기에는 자료가 부족하지만 병태생리학적 기전에 근거하면 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 길항제나 항산화 치료가 관심대상이다.

당뇨병성 심근증 치료에는 철저한 혈당 조절이 중요한 역할을 한다. 고혈당은 혈중 유리 지방산, 산화 스트레스, 성장인자 등을 증가시키고, 기질의 공급과 이용, 칼슘 항상성 및 지방 대사의 이상을 일으키므로, 혈당 조절은 당뇨성 심근증의 가장 기본적이고 중요한 치료방법이 될 것이다. 몇 가지 약제가 당뇨병성 심근증에 유익한 효과를 미치는 것으로 알려졌는데, IGF-I은 심근의 인슐린 민감도를 개선시키고 당대사를 용이하게 하며 당뇨병성 심근증의 칼슘 항상성을 정상화하고 SERCA 감소를 예방하고 심장의 수축력을 개선시킨다. Trimetazidine 같은 대사 조정자도 도움이 되는데 지방산의 베타 산화에 관여하는 효소를 억제해서 당대사를 증가시키고, 좌심실 박출률을 증가시키고, NYHA 기능 정도와 심부전 환자의 삶의 질을 개선시키는 것으로 알려졌다. 또한 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제가 당뇨병성 심근증 치료에 유익한 것으로 알려졌는데, captopril은 심실 비대와 모세혈관 재형성을 감소시키고 세포외기질 단백질의 증식을 억제하였고 ramipril과 irbesartan이 당뇨병 환자의 심혈관계 사건을 감소시켰다는 보고가 있다. 안지오텐신 전환효소 억제제는 나트륨-수소 교환과 안지오텐신 Ⅱ에 의한 자극을 감속시키고 허혈에 의한 칼슘 과다를 감소시킨다. 당뇨병 rat 심장에서 베타 차단제는 세포외기질 단백질을 감소시켰고 심장비대를 정상화시켰다. 3세대 베타 차단제인 carvedilol은 인슐린 저항성을 개선시키고 항산화와 항증식 효과가 있어 당뇨병성 심근증에 추가적으로 유익한 효과를 주었으며 심부전 환자의 사망률을 감소시켰다.

비록 몇 가지 치료법들이 제안되었지만, 당뇨병성 심근증의 특수한 치료는 아직 없으며 제한된

환자를 대상으로 임상연구들이 진행되었지만 아직 결론을 내리기는 어려운 상태이다. 당뇨병성 심근증에 대한 연구가 많이 진행되어 왔으나 아직 기전에 대해서 논란의 여지가 있기 때문에 당뇨병성 심근증의 특수한 기전이나 임상특징들이 향후 연구들을 통해 밝혀져야 하고 이것이 진단과 치료 방법을 보다 발전시킬 것이다. 당뇨병성 심근증의 임상 전 형태가 예후 측면에서 중요하고 현성 심부전을 일으켜 사망률을 증가시키는지에 대해서는 더 연구가 필요하며 현성 심부전으로의 진행을 차단할 수 있는 예방적 치료에 대해서도 분명하게 정의되어져야 한다.

KEY MESSAGE

1. 당뇨병성 심근증은 심근이상을 가진 당뇨병 환자에서 심근증을 유발할 수 있는 다른 원인이 없을 때 진단 가능하다.
2. 당뇨병성 심근증의 진단에 가장 유용한 검사는 심장초음파 검사이며 일반적으로 심장의 수축 또는 확장 기능장애을 확인하여 진단할 수 있다.
3. 당뇨병성 심근증은 무증상의 제2형 당뇨병 환자에서 많이 동반되어 있으므로 무증상의 환자라도 초기에 선별검사를 통해 심근증을 발견하는 것이 중요하다.
4. 무증상의 환자라고 심초음파검사에서 확장 기능이상이 발견된 경우 울혈성 심부전으로의 진행을 예방하기 위해 안지오텐신 전환효소 억제제나 carvedilol 등의 사용을 고려해 볼 수 있다.

참고문헌

1. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol 1972;30:595—602.
2. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. J Clin Invest 1977;60:884—99.

3. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol 1974;34:29—34.

4. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, et al. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. J Hypertens 2010;28:353—60.

5. Ernande L, Derumeaux G. Diabetic cardiomyopathy: Myth or reality? Archives of Cardovascular Disease 2012;105:218-225.

6. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and preclinical diastolic dysfunction a population-based study. J Am Coll Cardiol 2010;55:300—5.

7. Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, et al. Preclinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome. Eur J Heart Fail 2010;12:951—7.

8. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? J Am Soc Echocardiogr 2011;24:1268—75, e1.

9. Fang ZY, Schull-Meade R, Leano R, Mottram PM, Prins JB, Marwick TH, Screening for heart disease in diabetic subjects. Am. Heart J. 2005;149(2):349-354.

10. Zhang X, Chen C. A new insight of mechanisms, diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopathy. Endocrine 2012;41:398-409.