당뇨병환자에게 처방되는 고지혈증약

당뇨병환자에서 지질이상을 치료하는 근거로는 당뇨병이 심장의 관상동맥질환(협심증, 심근경색증), 뇌혈관질환 및 말초혈관질환의 이환율이나 사망률의 주요위험인자이며 실제 당뇨병환자에서 정상인에 비하여 대혈관질환의 유병률이 2~4배 높게 나타나며 성인 당뇨병환자에서 75~80%가 관상동맥질환, 뇌혈관질환, 말초혈관질환으로 사망한다고 한다.

한편 당뇨병 자체가 지단백질환의 위험인자로 작용하며, 더 들여다보면 당뇨병환자의 많은 수에서 지질질환을 가지고 있다. 예를 들면 당뇨병환자의 36%에서 콜레스테롤이 240㎎/dL이상이고, 26%에서 저밀도 지단백 콜레스테롤이 160㎎/dL 이상이라고 한다. 이미 여러 연구에 의해 지질대사 이상이 대혈관질환 발생에 영향을 미치는 것은 잘 알려진 사실이다. 당뇨병이 없는 사람에서 식사요법, 운동요법, 약물요법으로 지질이상을 치료하면 혈관조영술로 증명된 관상동맥질환의 발생 및 진행을 억제할 수 있다고 알려져 있으며 당뇨병환자에서도 이러한 결과가 적용된다고 한다.

혈당조절 상태 외에도 당뇨병환자에서 지질과 지단백 대사에 부수적으로 작용하는 여러 요인으로는 식사요법 형태, 요독증(uremia), 갑상선 기능 저하증 등의 질환병발 시, 고혈압 약제사용, 알부민 배뇨율 증가, 유전적 지질 이상 등이 관여한다. 제 2형 당뇨병 유무와 관계없이 대사성 증후군을 보이는 환자에서는 필수적으로 지질과 지단백 이상이 나타나는데, 특히 복부내 비만을 보이는 환자에서 정상인이나 하부비만을 보이는 환자에 비해 VLDL 입자와 총 중성지방치가 증가되고 HDL-C치는 감소되므로 비만증의 개선(체중감량)을 위한 식사요법(저지방, 저칼로리), 운동요법이 반드시 필요하다. 또한, 상기 병발질환의 유무평가 및 그에 대한 적절한 관리가 당뇨병환자의 고지혈증 치료에 있어 약물치료에 우선적으로 선행되어야 할 것이며 혈당관리는 물론 철저히 시행되어야 한다.

당뇨병환자의 고지혈증 기준 및 치료목표치

성인당뇨병환자에서 고지혈증이 있는지 알아보기 위해서는 매년 혈청 콜레스테롤, 중성지방, HDL-C, LDL-C 등을 측정해야 된다. 그러나 모든 수치가 정상범위에 있다면 이러한 지질지표를 자주 측정할 필요는 없다. 만약 콜레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤치가 증가되어 있으면 갑상선기능저하와 감별진단을 위해 TSH를 측정해야 된다.

소아 당뇨병환자에서는 당뇨병으로 진단되면 바로 이러한 지질 지표를 검사해야 되며 만약 그 수치가 비정상으로 나타나면 매년 검사를

당뇨병 자체가 지단백질환의 위험인자로 작용하며, 더 들여다보면 당뇨병환자의 많은 수에서 지질질환을 가지고 있다. 예를 들면 당뇨병환자의 36%에서 콜레스테롤이 240㎎/dL이상이고, 26%에서 저밀도 지단백 콜레스테롤이 160㎎/dL 이상이라고 한다.

조 정 구 원광대학교병원 내분비내과

시행하는 것이 좋다.

성인당뇨병환자에서 위험도에 따른 지질치는 표1과 같다.

대혈관질환의 증거가 없는 성인환자에서 경계치나 위험치에 있는 경우에는 식사요법, 운동요법과 혈당조절을 강력히 시행해야 하며, 만약 이와 같은 방법으로도 6개월 까지 계속 LDL-C이 160㎎/dL 이상이거나 중성지방이 400㎎/dL이상인 경우에는 적절한 지질치를 유지하기 위해 약물치료가 고려된다. 그러나 임상적으로 명백한 관상혈관질환이 있거나 또는 200㎎/dL 이상의 높은 LDL-C치를 보이는 환자의 경우 식사, 운동요법과 동시에 즉각적인 약물요법이 추천된다.

표1. 성인당뇨병에서 위험도에 따른 지질치

성인 당뇨병환자의 위험도	총콜레스테롤(㎎/dL)	HDL-C (㎎/dL)	LDL-C (㎎/dL)	중성지방 (㎎/dL)
저위험치	〈 200	〉45	〈100	〈200
경계치	200~239	35~45	100~129	200~399
고위험치	〉240	〈35	≥130	≥400

※ 여성에서 고밀도 저단백 콜레스테롤은 10㎎/dL 높은 수치를 적용함

NCEP(National Cholesterol Education Program)

NCEP 보고는 당뇨병환자에서 임상적으로 명백한 관상심장질환을 가지고 있거나 식사요법과 혈당조절에도 불구하고 LDL-C이 100㎎/dL 이상인 환자는 약물요법을 사용토록 권고하고 있다. 미국당뇨병학회에서는 관상심장질환이 없는 당뇨병환자에서 LDL-C이 130㎎/dL 이상인 경우 약물요법을 시작하도록 권하며 그 목표치는 100㎎/dL이하를 권유하고 있다.

또한 성인 당뇨병환자에서 HDL-C이 35㎎/dL이하, 흡연, 고혈압, 관상동맥질환의 가족력이 있는 경우 등과 같은 주요 심혈관위험인자 중 하나를 가지고 있는 경우에 LDL-C와 중성지방이 적절히 조절되지 않으면 약물치료가 고려된다.

고중성지방혈증 환자의 치료는 혈당조절은 물론 체중감량, 운동요법, 금주 등의 행동요법으로 시작된다. 고중성지방혈증이 1,000㎎/dL이상으로 심한 경우, 췌장염이나 고유미지립혈증 증후군의 위험성이 높기 때문에 칼로리의 10% 이내의 저지방 식사와 약물요법(피브릭산 유도체) 등 즉각적인 조치가 필요하다.

중성지방혈증치가 200과 400mg/dL 사이인 경우 약물요법을 실시할 것인가는 임상의의 판단에 따르며, 400mg/dL 이상인 경우는 약물치료가 강력히 권유된다. 일부 보고에서는 고용량의 스타틴제제가 300mg/dL 이상의 고중성지방혈증 환자에서 중성지방치를 감소시켰다는 보고가 제시되었다.

낮은 HDL-C치가 당뇨병환자에서 관상심장질환의 강력한 예측인자임은 잘 알려져 있으며 약물요법 없이 HDL-C을 증가시키기는 어려운 것으로 알려졌다. 니코틴산(nicotinic acid, 당뇨병환자에서 상대적 금기약물)과 피브릭산 제제가 효과적으로 HDL-C치를 증가시킬 수 있으며 체중감량, 금연, 운동량 증가 등의 행동요법도 효과적이다.

표2. 성인당뇨병에서 심혈관질환 병발 유무에 따른 LDL-C치에 근거한 치료 계획

	식사요법		약물치료	
	치료시작수치	LDL 목표	치료시작수치	LDL 목표
CHD, PVD 또는 CVD를 가진 경우	〉 100	≤ 100	〉 100	≤ 100
CHD, PVD 또는 CVD가 없는 경우	〉 100	≤ 100	≥ 130	〈 130*

CHD : 관상동맥성 심장질환, CVD : 심근경색, PVD : 말초혈관질환

당뇨병환자에서 고지혈증 약물치료제

식사요법, 운동요법과 적절한 혈당조절에도 지질이상이 반응이 없는 경우에는 다음 단계로 지질을 낮추기 위한 약물요법을 시도한다.

1) 담즙산 결합수지(bile acid binding resin)

대표적인 약제인 콜레스티라민은 담즙산과 결합하는 비용해성 이온교환 수지이다. 이것은 저밀도 지단백 수용체의 수를 증가시켜 일차적으로 총 콜레스테롤과 LDL-C을 감소시키거나 HDL-C에는 효과가 없다.

담즙산 결합수지는 관상동맥질환을 감소시키는데 효과가 있으며, 단독으로나 다른 약제와 혼합하여 사용하여 지질대사 질환의 일차 및 이차적 예방효과가 있다. 그러나 이 약제의 사용으로 VLDL-C치가 증가될 수 있는데 특히 이미 250mg/dL 이상 증가된 환자에서 현저하다.

제 2형 당뇨병환자에서 경증 또는 중증의 고중성지방 혈증이 가장 흔한 지질이상이기 때문에 담즙산 결합수지를 일차 치료로 사용하는 것은 부적절하다. 더구나 당뇨병환자에서 단독으로 콜레스테롤이 증가되는 경우는 적으며, 대부분 콜레스테롤과 중성지방이 같이 증가되는 혼합(mixed)또는 복합(combine) 지질이상이 많기 때문에 담즙산 결합수지를 사용하는 것은 효과가 적다. 따라서 피브릭산 유도체를 사용한 환자에서 보조적으로 VLDL과 LDL이 증가되어 있는 경우에 소량을 사용한다. 또한 가족성 고콜레스테롤혈증환자에서 스타틴과 복합사용 시 단독사용보다 더 효과가 있고 독성도 줄일 수 있다.

담즙산 결합수지는 당조절에는 나쁜 영향을 미치지는 않으나 노인이나 위장관 자율신경 이상이 있는 당뇨병환자에서는 심한 변비 등을 유발할 수 있기 때문에 신중하게 사용해야 한다.

2) 피브릭산 유도체(fibric acid derivatives)

피브릭산 유도체는 지단백 지방분해효소를 활성화시키며, 초저밀도 지단백 중성지방을 감소시키고, 고밀도 지단백 콜레스테롤을 증가시킨다고 한다. 또한 여러 다양한 결과가 있으나 저밀도 지단백 콜레스테롤에는 유의하게 작용하지 않는다고 한다.

겜피브로질(gemfibrozil)은 당뇨병환자는 물론 비당뇨병환자 모두에서 관상동맥질환의 일차적 예방법으로 효과적이었다. 특히 높은 중성지방치, 높은 LDL-C과 낮은 HDL-C치를 보이는 혼합성 지질이상 환자에서 복용시 약 70% 정도에서 관상동맥질환의 감소를 보고한 바 있다. 그러나 최근의 보고에서는 고중성지방혈증과 LDL-C이 동반상승된 당뇨병환자에서 겜피브로질을 단독으로 사용치 말도록 권유하는 보고가 제시되었다.

최근 많이 사용하는 페노피브레이트는 LDL-C을 감소시키는 효과가 좀 더 강력하여 복합고지혈증을 보이는 당뇨병환자에서 유용한 것으로 보고되고 있다.

피브릭산 유도체는 당뇨병환자에서 당내인성에는 영향을 미치지 않는 것으로 알려졌으나 담석증의 발생률을 증가시킨다고 한다. 매우 심한 고중성지방치를 보이는 환자에서 겜피브로질 치료시 중성지방치는 감소하나 LDL-C치가 증가될 수 있는데, 이는 지속적인 식사요법과 약물요법으로서 회복될 수 있다고 한다.

담즙산 결합레신과 HMG-CoA 환원억제제는 충분한 효과를 얻기 위해 4~8주의 치료가 요구되는데 반해 피브레이트는 적어도 3~6개월 정도는 치료해야 충분한 효과를 얻을 수 있다. 혼합성 지질이상을 동반하고 있는 당뇨병환자에서 겜피브로질의 적절한 치료 후에 지속적으로 증가되는 LDL-C은 담즙산 결합레신을 소량 투여함으로써 감소시킬 수 있다.

표3. 성인당뇨병에서 지질대사이상의 치료방법

Ⅰ. 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 저하시키고자 할 때
일차선택 - HMG CoA reductase inhibitor(statin)
이차선택 - bile acid binding resin(resin) 또는 fenofibrate

Ⅱ. 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C)을 상승시키고자 할 때
- 체중감량, 운동량 증량, 그리고 금연과 같은 행동양식의 변환

Ⅲ. 중성지방을 저하시키고자 할 때
일차적으로 혈당조절
fibric acid derivative(gemfibrozil, fenofibrate)

LDL-C이 함께 높은 경우 statin도 고용량을 사용하면 중등도의 효과가 있다.

Ⅳ. 복합(combined) 고지혈증
일차선택 – 혈당조절 그리고 고용량 statin
이차선택 – 혈당조절 그리고 statin과 피브릭산 유도체(gemfibrozil, fenofibrate) 중복사용
삼차선택 – 혈당조절 그리고 resin과 피브릭산 유도체(gemfibrozil, fenofibrate) 중복사용
– 혈당조절 그리고 statin과 nicotinic acid 중복사용(혈당조절을 주의깊게 모니터)

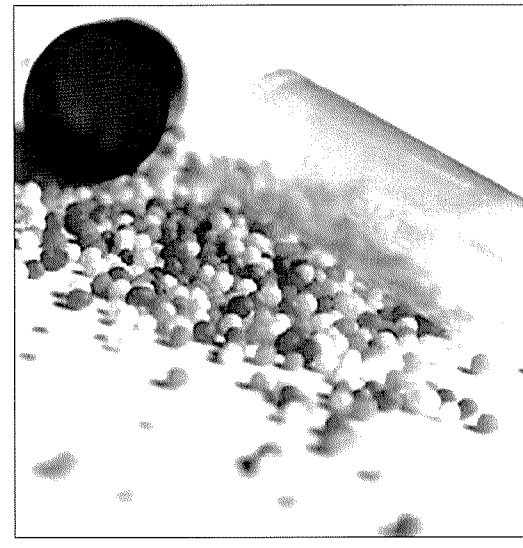
3) HMG-CoA 환원억제제 (스타틴, statin)

이 약제는 콜레스테롤 생합성에 관여하는 주요효소를 특징적으로 억제한다. HMG-CoA 환원제(스타틴으로는 약함)는 콜레스테롤 생합성에 관여하는 첫 번째 성분인 메바로닉 산 생산에 관여하는데, 이를 억제함으로써 간에서의 콜레스테롤 생산이 감소하고 표면 저밀도 지단백 입자 수용체가 약 2배로 증가해 LDL-C 청소율이 증가된다고 한다. 스타틴은 LDL-C치를 낮출 뿐 아니라 특히 소형 VLDL 과 IDL치도 저하시킨다. 안전하고 내약성이 좋은 효과적 약제이며 혈관벽의 평활근 세포의 이주 및 증식을 억제한다는 새로운 항 동맥경화성 작용도 보고되고 있다.

스타틴 사용시 LDL-C치는 4~8주 후에 20~25%가 감소된다고 하며 인슐린저항성에 대한 효과는 아직까지 알려져 있지 않으나 당조절에는 영향을 미치지 않는다고 한다.

이 약제는 당뇨병환자에서 LDL-C치를 감소시키는데 이용되며, 가족성 고콜레스테롤혈증의 치료에 단독 또는 담즙산 결합레신과 복합으로 사용할 수 있다. 스타틴은 주로 LDL-C치를 감소시키지만 용량(고용량)에 따라 중성지방치를 15~30% 정도 감소시키는 효과도 있는 것으로 보고되고 있다. 따라서 스타틴은 LDL-C 저하에 피브릭산 제제보다 효과적이며 이상지혈증을 가진 당뇨병환자에서 주로 선택되는 약제이다. 최근에는 스타틴과 피브릭산 제제의 병용이 부작용이 많다는 과거의 우려와 달리 안전하고 효과적이어서 스타틴 단독치료에 반응이 없는 혼합형 고지혈증에서 시도될 수 있다는 보고도 있다. 또한 담즙산 결합수지, 니코틴산 등과도 병용가능하다.

스타틴은 그 종류가 다양하며 일반적인 투여용량에서는 부작용이 드물다. 그러나 스타틴 용량은 간과 신장질환, 갑상선 기능저하증 그리고 싸이클로스포린의 사용시 조정되어야 한다. 에리스로마이신과 병용은 부작용을 일으킬 수 있어 마크로라이드계 항생제와 동시투여는 피해야 한다.



4) 니코틴산(nicotinic acid)

니아신(niacin)과 이것의 유도체는 당뇨병환자나 비당뇨병환자에서 지질강하제로 이용되어 왔다. 이 약제는 중성지방으로의 지방산의 재에스테르화를 증가시키고, 유리지방산의 감소, VLDL 분비감소, LDL-C 감소, HDL-C을 증가시켜 지질대사를 정상화 시킨다고 한다. 그러므로 니코틴산은 단독으로 또는 다른 지질 강하제와 복합하여 사용함으로써 일차적 또는 이차적 예방에 성공적으로 이용되고 있으며 당뇨병이 없는 고지혈증환자에서 사망률을 감소시킨다고 한다. 그러나 당뇨병환자에서 니아신이 인슐린저항성을 증가시킴으로써 공복 및 식후 혈당과 인슐린을 증가시킬 수 있기 때문에 비록 혼합성 지질이상 환자치료에 첫 번째로 사용하지는 않는다. 즉 이 약제는 다루기 힘든 지질이상 환자의 치료를 위해 남겨 두어야 될 약제이며, 사용 시에는 심사숙고해서 사용하며 계속적으로는 면밀하게 관찰하면서 사용해야 된다. 만약 고혈당에 대한 치료가 적절치 못할 경우 이 약제의 치료를 중지해야 되며 인슐린저항성이 있는 전구당뇨(prediabetic)환자에서는 임상적 당뇨병으로 진행할 수 있기 때문에 상대적 금기로 알려져 있다.

5) 복합 치료

표3 에서와 같이 고지혈증 치료를 위하여 여러 약제의 복합치료가 필요할 수 있다. 스타틴 제제와 니코틴산 그리고 특히 겜피브로질이나 페노피브레이트 등 약물이 복합처방될 경우, 근염 발생의 위험이 높다. 스타틴과 니코틴산의 복합치료는 당뇨병환자의 이상지질혈증을 개선시키는데 매우 효과적이며 특히 HDL-C을 많이 증가시키는 유용한 치료법이나 고혈당을 유발시킬 수 있으므로 저용량(니코틴산 하루 2g 이하)을 사용하고 혈당치를 자주 측정하는 등 신중하게 사용해야 한다.

6) 폐경기 여성 당뇨병환자와 에스트로겐

폐경기 전 여성에서 같은 나이의 남성에 비해 관상심장질환의 위험도가 낮고 폐경기 후 여성에서는 관상동맥질환의 위험도가 점진적으로 증가되며 당뇨병을 가진 폐경기 후 여성에서는 관상심장질환의 위험도가 더 증가된다고 한다. 이러한 근거로 폐경기 후 여성에서 에스트로겐 보충요법으로 관상심장질환의 위험도를 감소시킬 수 있다고 한다.

여성 당뇨병환자에서 남성에 비하여 중성지방, LDL-C, 총콜레스테롤, VLDL-C, apoprotein B 치가 높고 HDL-C가 유의하게 낮음이 알려져 있다. 치료에는 운동요법, 여성호르몬 사용이 있고 복합고지혈증이 있는 경우 다약제 병합용법으로 스타틴, 피브릭산 유도체, 그리고 니아신 유사약물인 acipimox 등을 동시투여하기도 한다.

여성호르몬 사용 시 유방암, 자궁내막암의 위험도가 증가하기 때문에 무작정 에스트로겐 투여는 고려되어야 하며, 프로제스테론 제제와의 복합요법이 권유되고 있다.

한편 경구 에스트로겐 투여는 여성에서 LDL-C와 Lp(a)를 감소시키고 HDL-C를 증가시키나 중성지방을 200㎎/dL 이상으로 증가시킨다는 보고가 있다. 따라서 폐경 후 당뇨병 여성에서 에스트로겐 단독투여 또는 프로게스틴의 병용 시 고중성지방혈증 발생 가능성에 주의해야 한다.