

대사증후군

인제대학교 서울백병원 가정의학과

강재현, 조영규

서론

대사증후군은 인슐린 저항성과 비만 등에 의해서 여러 심혈관계 위험인자들이 한 사람에서 군집되어 나타나는 상태이며, 임상적으로는 제 2형 당뇨병과 동맥경화성 심혈관계 질환의 위험이 높은 사람을 평가하는데 도움을 준다.

심혈관계 질환의 위험인자인 당뇨병, 고혈압, 비만, 고지혈증 등이 한 사람에서 함께 잘 나타나는 현상은 80여 년 전부터 발견되었다. 1923년에 Kylin은 고혈압, 고혈당증, 고요산혈증이 한 사람에서 함께 자주 발현된다고 발표하였으며, 1947년에 Vague는 상체 비만과 제 2형 당뇨병과 심혈관계 질환들이 연관되어 있다고 주장하였다. 그러나 대사증후군이 관심을 받기 시작한 것은 1988년 Reaven이 이러한 군집 현상의 원인이 인슐린 저항성임을 주장하며, 이를 “X 증후군” 또는 “인슐린 저항성 증후군”으로 명명한 20여 년 전부터이다. 하지만 1998년에 와서야 WHO에서 국제적으로 인정된 진단 기준을 정하여 “대사증후군”으로 명명하였다. 그 이후 여러 단체들에서 전문가들의 의견을 모아 기본적인 요소는 비슷하지만 조금씩 다른 진단 기준을 제안하였다.

대사증후군의 구성 요소

대사 증후군의 구성 요소는 “병인 위험 인자”와 “대사 위험 인자”로 나누어 생각할 수 있다. 대사 위험 인자는 직접적으로 동맥경화성 심혈관계 질환을 일으킨다고 알려진 위험인자들을 말하며, 이상지혈증, 혈압 상승, 혈당 상승, 혈액 응고 이상, 낮은 강도의 염증 상태 등을 포함한다. 동맥경화성 이상지혈증은 중성지방과 apo B, small dense LDL 증가와 HDL 저하를 포함한다. 고혈압, 당뇨병 등으로 진단이 확정되었을 때뿐만 아니라, 각 위험인자들이 경계적인 이상을 보일 때에도 심혈관계 질환의 위험이 증가한다.

병인 위험 인자는 보다 근본적인 위험인자들로 대사 위험 인자들의 발생을 증가시킨다. 대표적인 “병인 위험 인자”는 복부 비만과 인슐린 저항성이며, 다른 관련 위험 인자들로는 동맥경화성 식사와 운동 부족, 노화, 호르몬 이상 등이 있다. 인슐린 저항성은 대사 증후군이 처음 알려지기 시작했을 때부터 대사증후군과 대사증후군의 관련 인자들의 일차적인 원인이라고 생각했었다. 인슐린 저항성이 대사증후군의 병태생리에서 가장 중요한 역할을 한다는 것에 대해서는 이견이 없지만, 대사 증후군의 모든 현상들이 “인슐린 저항성”만으로 설명되는 것은 아니며, 대사증후군의 각각의 대사 위험 인자들이 인슐린 저항성에 의해 발생된다는 근거는 없다. 특히 인자분석에 의하면 고혈압은 인슐린 저항성과 연관성이 낮은 것으로 나타났다. 최근에 비만은 인슐린 저항성에 의해 발생된다고보다는 인슐린 저항성을 일으키는 원인으로 생각되고 있다. 특히 복부 비만이 고혈압, 이상지혈증, 고혈당증과 관련이 높으며, 피하지방보다 내장지방이 인슐린 저항성과 연관됨이 밝혀졌다. 내장 지방은 피하지방보다

중성 지방의 축적이 쉽고 유리 지방산의 방출량이 많으며, 방출된 유리 지방산은 문맥을 통해 간으로 유입된다. 혈중 유리 지방산의 증가는 간과 근육과 췌장에서 인슐린 저항성을 발현시켜 고지혈증, 고혈당증을 일으키게 된다. 이를 “지방 독성”이라 부르기도 한다. 지방 조직에서는 TNF- α , IL-6, PAI-1, 렘틴, 아디포넥틴과 같은 많은 아디포카인을 생성한다. 복부비만이 심해지면 TNF- α , IL-6 등의 염증성 아디포카인과 혈액응고 이상을 일으키는 PAI-1 등의 아디포카인이 증가하고, 인슐린 민감성을 증가시키는 항염증성 아디포카인인 아디포넥틴은 감소하여 인슐린 저항성을 증가시킨다. 비만에 의해서 대사증후군이 발생한다는 생각은 세계적인 비만의 증가에 의해서 대사증후군으로 진단되는 사람들이 증가되는 역학적 관찰과 일치한다. 최근 우리나라에서도 식습관과 생활방식의 서구화에 의해서 비만 인구가 증가하고 있는데, 1998년과 2001년에 실시한 국민영양조사 자료를 분석하여 보면, 우리나라의 대사증후군의 유병률은 1998년의 23.6%에 비해 2001년에는 28.0%로 급격히 증가된 것으로 밝혀졌다.

인슐린 저항성과 복부 비만이 대사 증후군의 중심 병인으로 여겨지고 있지만, 미토콘드리아의 기능 이상, 낮은 강도의 염증, 산화 스트레스, 렘틴 저항성 등이 대사 증후군 발생의 보다 근본적인 원인일 가능성도 제시되고 있다.

대사증후군의 진단기준

<표 1. 대사증후군의 다양한 진단 기준>

Clinical Measure	WHO (1998)	EGIR	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
Insulin resistance	IGT, IFG, T2DM, or lowered insulin sensitivity* plus any 2 of the following	Plasma insulin >75th percentile plus any 2 of the following	None, but any 3 of the following 5 features	IGT or IFG plus any of the following based on clinical judgment	None
Body weight	Men: waist-to-hip ratio >0.90; women: waist-to-hip ratio >0.85 and/or BMI >30 kg/m ²	WC \geq 94 cm in men or \geq 80 cm in women	WC \geq 102 cm in men or \geq 88 cm in women†	BMI \geq 25 kg/m ²	Increased WC (population specific) plus any 2 of the following
Lipid	TG \geq 150 mg/dL and/or HDL-C <35 mg/dL in men or <39 mg/dL in women	TG \geq 150 mg/dL and/or HDL-C <39 mg/dL in men or women	TG \geq 150 mg/dL HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women	TG \geq 150 mg/dL and HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women	TG \geq 150 mg/dL or on TG Rx HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women or on HDL-C Rx
Blood pressure	\geq 140/90 mm Hg	\geq 140/90 mm Hg or on hypertension Rx	\geq 130/85 mm Hg	\geq 130/85 mm Hg	\geq 130 mm Hg systolic or \geq 85 mm Hg diastolic or on hypertension Rx
Glucose	IGT, IFG, or T2DM	IGT or IFG (but not diabetes)	>110 mg/dL (includes diabetes)‡	IGT or IFG (but not diabetes)	\geq 100 mg/dL (includes diabetes)
Other	Microalbuminuria			Other features of insulin resistance§	

T2DM indicates type 2 diabetes mellitus; WC, waist circumference; BMI, body mass index; and TG, triglycerides. All other abbreviations as in text.

*Insulin sensitivity measured under hyperinsulinemic euglycemic conditions, glucose uptake below lowest quartile for background population under investigation.

†Some male patients can develop multiple metabolic risk factors when the waist circumference is only marginally increased (eg, 94 to 102 cm [37 to 39 in]). Such patients may have a strong genetic contribution to insulin resistance. They should benefit from changes in lifestyle habits, similar to men with categorical increases in waist circumference.

‡The 2001 definition identified fasting plasma glucose of \geq 110 mg/dL (6.1 mmol/L) as elevated. This was modified in 2004 to be \geq 100 mg/dL (5.6 mmol/L), in accordance with the American Diabetes Association's updated definition of IFG.^{46,47,77}

§Includes family history of type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, sedentary lifestyle, advancing age, and ethnic groups susceptible to type 2 diabetes mellitus.

1998년 WHO에서 처음으로 대사 증후군의 진단 기준을 제시한 이래로 여러 단체에서 진단 기준들을 제시하였다(표 1). 여러 진단 기준들은 비만, 고혈당증, 고혈압, 이상지혈증 등을 기본 요소로 포함한다는 점에서는 같지만, 세세한 진단 기준에서는 차이가 난다.

WHO에서 1998년에 발표한 진단기준은 대사증후군의 진단기준을 처음으로 제시하였다는 점에서 높이 평가된다. 인슐린 저항성을 가장 중요한 병인으로 생각하여 인슐린 저항성의 증거로 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 당뇨병이나 인슐린 민감성의 저하를 요구하였다. 그러나 인슐린 저항성에 대한 진단기준이 애매하고, 임상에서 인슐린 저항성을 측정하기가 쉽지

않아, 임상에서 활용되지 못하고, 주로 연구 목적으로 사용되었다.

1999년에 European Group for Study of Insulin Resistance(EGIR)에서 WHO의 진단 기준을 약간 변형하여 새로운 진단 기준을 제안하였다. 이들은 인슐린 저항성을 가장 중요한 병인으로 생각하였고, 인슐린 저항성을 추정하기 위해서 공복시 인슐린을 측정하였다. 이름도 “인슐린 저항성 증후군”으로 부르도록 주장하였다. 당뇨병은 대사증후군의 진단을 위한 구성요소라기보다는 대사증후군으로 인해 발생하는 합병증으로 보아서 당뇨병이 이미 발병한 사람은 대사증후군의 진단에서 제외하였다. 비만의 지표로 허리둘레를 사용하여 복부비만의 중요성을 강조하였다.

2001년에 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)에서는 임상에 보다 적용하기 쉬운 진단기준을 제시하였다. 인슐린 저항성의 측정과 당부하 검사가 임상에서 실시하기가 쉽지 않으므로 제외하였다. ATP III에서 복부비만을 중요한 병인위험인자로 강조하였지만, 진단을 위해 단일 위험인자가 반드시 있어야 할 것을 요구하지 않고, 복부비만, 중성지방 상승, HDL 감소, 혈압 상승, 혈당 상승의 다섯 가지 위험인자 중 3가지를 만족할 것만을 요구하였다. ATP III의 진단기준은 임상에서 측정이 쉽다는 장점이 있으나, 중요한 병인인 인슐린 저항성을 잘 반영하지 못한다는 단점이 지적되고 있다.

2003년에 American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)에서 ATP III의 진단기준을 변형하여 진단기준을 제시하였다. EGIR의 진단기준처럼 인슐린 저항성을 대사위험인자의 중요한 원인으로 재강조하여 저항성 증후군으로 부르도록 주장하였고, 제2형 당뇨병이 발병한 사람은 진단에서 제외하였다. 다른 진단기준들과는 달리 복부비만을 진단기준에서 제외하였으며, 진단을 위해 몇 가지 이상의 진단기준이 만족되기를 요구하지 않고, 의사의 판단에 따라서 진단을 하도록 하였다.

International Diabetes Foundation (IDF)에서는 국제적으로 통일된 진단기준을 마련하고자 2004년부터 모임을 갖기 시작하여 2005년에 새로운 진단 기준을 제시하였다. 이들은 복부비만을 인슐린 저항성을 가장 잘 반영하며, 인슐린 저항성을 일으키는데 가장 중요한 인자로 판단하여 복부비만을 진단을 하기 위해 반드시 필요한 필수 인자로 규정하였다. 종족에 따라 대사위험인자를 유발할 복부비만의 정도가 다르므로, 종족에 따른 복부비만 진단 기준을 제시하였다 (표 2). 그 동안의 역학 연구에 따라 일본인을 제외한 아시아인들에 대해서는 남자 $\geq 90\text{cm}$, 여자 $\geq 80\text{cm}$ 이상을 제시하였으며, 일본인들은 남자 $\geq 85\text{cm}$, 여자 $\geq 90\text{cm}$ 를 제시하였다. 최근 대한비만학회에서는 남자 $\geq 90\text{cm}$, 여자 $\geq 85\text{cm}$ 에서 복부비만으로 진단할 것을 제안하였다. 그 외의 ATP III 진단 기준과의 차이점은 각 대사위험인자에 대해 치료 중인 사람은 대사위험인자에 이상이 있는 것으로 판정하였으며, 공복혈당 장애의 진단 기준을 American Diabetes Association(ADA)의 진단 기준 변경에 따라서 110mg/dl에서 100mg/dl로 낮추었다.

American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)에서도 2005년에 기존의 ATP III 진단 기준을 다소 변경하여 새로운 진단 기준을 발표하였다. 이들은 복부 비만을 중요한 병인위험인자로 진단을 위해서 반드시 필요하다는 IDF의 견해를 받아들이지 않았다. 기존의 ATP III 진단 기준에서 반드시 변경해야 할 이유가 없으며, 기존의 많은 연구들이 ATP III의 진단 기준에 의해서 진행되었음을 강조하였다. 다만 IDF의 진단 기준에서처럼 공복혈당장애의 진단기준을 110mg/dl에서 100mg/dl로 바꾸었으며, 각 대사위험인자가 치료중이면 그 대사위험인자에 이상이 있는 것으로 판정하였다.

가장 최근에 발표된 IDF와 AHA/NHLBI의 진단기준을 비교하여 보면 복부비만을 진단에 반드시 필요한 필수 인자로 보는지가 가장 큰 차이로, IDF 진단 기준은 대사증후군의 중요한 병인인 인슐린 저항성을 최대한 반영하려고 노력하였다. 그러나 IDF 진단 기준은 여전히 심혈관계 질환의 위험이 증가되어 있는 체중은 정상이나 대사적으로 이상이 있는 사람 (Metabolically Obese, Normal-Weight Individual; MONW)을 잘 반영하지 못한다는 점이 지적된다. 현재로는 단순히 두 진단기준 중에 무엇이 낫다고 말하기는 쉽지 않으며, 향후 대사증후군의 병태생리에 대한 기초 연구와, 대사증후군에 대한 역학 연구들이 이에 대한 답을 해주리라 생각된다.

<표 2. 종족에 따른 복부 비만 진단 기준>

Country/Ethnic group		Waist circumference*
Europeids <i>In the USA, the ATP III values (102 cm male; 88 cm female) are likely to continue to be used for clinical purposes</i>	Male	≥ 94 cm
	Female	≥ 80 cm
South Asians <i>Based on a Chinese, Malay and Asian-Indian population</i>	Male	≥ 90 cm
	Female	≥ 80 cm
Chinese	Male	≥ 90 cm
	Female	≥ 80 cm
Japanese	Male	≥ 85 cm
	Female	≥ 90 cm
Ethnic South and Central Americans	<i>Use South Asian recommendations until more specific data are available</i>	
Sub-Saharan Africans	<i>Use European data until more specific data are available</i>	
Eastern Mediterranean and Middle East (Arab) populations	<i>Use European data until more specific data are available</i>	

<표3. AHA/NHLBI에 의한 대사 증후군 진단 기준>

Measure (any 3 of 5 constitute diagnosis of metabolic syndrome)*†	Categorical Cutpoints
Elevated waist circumference*†	≥102 cm (≥40 inches) in men ≥88 cm (≥35 inches) in women
Elevated triglycerides	≥150 mg/dL (1.7 mmol/L) or On drug treatment for elevated triglycerides‡
Reduced HDL-C	<40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men <50 mg/dL (1.3 mmol/L) in women or On drug treatment for reduced HDL-C‡
Elevated blood pressure	≥130 mm Hg systolic blood pressure or ≥85 mm Hg diastolic blood pressure or On antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension
Elevated fasting glucose	≥100 mg/dL or On drug treatment for elevated glucose

*To measure waist circumference, locate top of right iliac crest. Place a measuring tape in a horizontal plane around abdomen at level of iliac crest. Before reading tape measure, ensure that tape is snug but does not compress the skin and is parallel to floor. Measurement is made at the end of a normal expiration.

†Some US adults of non-Asian origin (eg, white, black, Hispanic) with marginally increased waist circumference (eg, 94–101 cm [37–39 inches] in men and 80–87 cm [31–34 inches] in women) may have strong genetic contribution to insulin resistance and should benefit from changes in lifestyle habits, similar to men with categorical increases in waist circumference. Lower waist circumference cutpoint (eg, ≥90 cm [35 inches] in men and ≥80 cm [31 inches] in women) appears to be appropriate for Asian Americans.

‡Fibrates and nicotinic acid are the most commonly used drugs for elevated TG and reduced HDL-C. Patients taking one of these drugs are presumed to have high TG and low HDL.

향후 연구

대사 증후군의 개념은 심혈관계 위험인들이 한 사람에게서 군집되어 나타나는 현상을 이해하는데 도움을 주었다. 그러나 대사증후군에 대한 비판도 만만치 않아서, 심지어는 대사 증후군의 실체는 없으며, 대사증후군이란 용어도 사용하지 말자는 주장까지 있다.

첫 번째, 대사증후군의 병태생리에 대한 기초 연구가 필요하다. 현재 인슐린 저항성이 가장 중요한 병인이라고 생각하고 있지만, 인슐린 저항성만으로 대사증후군의 각 위험인자들을 설명하지 못한다. 대사증후군의 개념은 단순히 심혈관 질환의 위험인자들을 나열하여 이를 치료에 이용하자는 것이 아니다. 단순히 심혈관 질환의 위험도를 예측하는데 이용하려면

Framingham risk score와 같은 기존의 예측 모델이 대사증후군보다 더 정확하다. 대사증후군의 병인을 바른 이해가 대사증후군에 대한 합리적인 접근을 가능하게 할 것이다.

두 번째, 대사증후군의 진단에 필요한 위험인자들에 대한 고찰이 필요하다. 각 진단기준에서 제시된 위험인자들은 장기적인 연구 결과에 의해서 정해졌다고보다는 전문가들의 합의에 의해 이루어진 것이 많다. 그리고 현재의 진단기준 중에는 인슐린 저항성과의 관련성이 약한 것들을 포함하면서 인슐린 저항성과 밀접한 관련이 있다고 알려진 CRP, adiponectin, PAI-1, fibrinogen 등은 포함하지 않고 있다. IDF와 AHA/NHLBI에서는 현재의 진단기준에

<표4. IDF와 AHA/NHLBI에서 추천한 향후 연구가 필요한 대사증후군과 연관된 인자들>

Abnormal body fat distribution
General body fat distribution (dual-energy x-ray absorptiometry [DXA])
Central fat distribution (CT/MRI)
Adipose tissue biomarkers: leptin, adiponectin
Liver fat content (magnetic resonance spectroscopy)
Myocellular fat (magnetic resonance spectroscopy)
Atherogenic dyslipidemia (beyond elevated triglyceride and non-HDL-C and low HDL)
Apolipoprotein B
Small LDL particles
Triglycerides/HDL-C ratios
Dysglycemia
Fasting glucose
OGTT
Insulin resistance (other than elevated fasting glucose)
Fasting insulin/proinsulin levels
Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR)
Insulin resistance by Bergman Minimal Model
Elevated free fatty acids (fasting and during OGTT)
Vascular dysregulation (beyond elevated blood pressure)
Measurement of endothelial dysfunction
Microalbuminuria
Chronic renal disease
Proinflammatory state
Elevated high-sensitivity CRP
Elevated inflammatory cytokines (eg, interleukin-6)
Low levels of adiponectin
Prothrombotic state
Fibrinolytic factors (plasminogen activator inhibitor-1, etc)
Clotting factors (fibrinogen, etc)
Homonal factors
Corticosteroid axis
Polycystic ovary syndrome

서는 포함하고 있지는 않지만, 대사 증후군과 관련이 있는 인자들을 제시하였다(표4). 향후 이러한 인자들에 대한 연구가 대사증후군의 병태생리를 보다 잘 반영하며, 제 2형 당뇨병과 심혈관계 질환의 위험도를 보다 잘 반영하는 대사증후군의 새로운 진단기준을 제시할 수 있을 것이다.

마지막으로 우리나라 사람에게 적합한 진단기준과 진단기준치 제정을 위한 연구가 필요하다. 대사증후군의 위험인자들은 유전적인 소인과 환경적인 소인의 영향을 받을 수밖에 없다. 최근 한국인에 맞는 복부비만의 진단 기준을 제안한 것은 아주 고무적인 일이라 할 수

있다. 최근 급속한 서구화로 인해 심혈관계 질환이 급증하는 현실에서 한국인에 맞는 대사증후군 진단기준 제정을 위한 장기 전향적 연구는 정부와 학계가 함께 추진해야 할 것이다.

<참고 문헌>

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005;365:1415-28
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005;112:2735-52
3. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005: http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf.
4. Stern MP, Hunt KJ, Williams K, Haffner SM, Gonzalez-Villalpando C. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? Diabetes Care 2004;27:2676-81
5. Kahn R, Frerrannini E, Buse J, Stern M. The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2005;28:2289-304
6. Reaven M. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome. Diabetes Care 2004;27: 1011-2
7. Lim S, Lee HK, Park KS, Cho SI. Changes in the characteristics of metabolic syndrome in Korea over the period 1998-2001 as determined by Korean National Health and Nutrition Examination Surveys. Diabetes Care 2005;28:1810-2
8. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. Diabetes 1998;47:699-713
9. 오상우. Recommended cut-off point for obesity in Korea. 2006: http://www.kosso.or.kr/2006_spring/2006_spring/file/osw.pdf
10. 배성진, 이문규. 대사증후군의 정의. 대한의사협회지 2005;48:1157-64
11. 박혜순. 한국인 복부비만의 기준. 대한의사협회지 2005;48:1165-72