

당뇨병 환자의 골다공증 골절 위험도와 치료 전략



이 시 훈

가천의대 가천대 길병원 / 내분비대사내과

서론

당뇨병은 혈당 수치가 오랜 기간 지속되는 대사 질환군을 일컫는데, 높은 당화 혈색소가 특징적인 검사 소견이다. 운동 부족과 영양 과다의 식습관 변화로 당뇨병 환자의 수가 매우 증가일로에 있다. 당뇨병을 적절하게 치료하지 않으면 여러 가지 합병증을 유발할 수 있는데 급성 합병증으로는 당뇨병성 케톤산증, 고혈당성 고삼투성 상태 등이 포함된다. 심각한 장기간 합병증은 심혈관질환, 뇌졸중, 만성신부전, 당뇨병성 말초혈관병증, 당뇨망막병증, 골질 저하 등으로 인한 골다공증 등이 있다.

당뇨병과 골다공증은 최근 국내에서도 빠르게 증가되는 대표적인 만성질환인데, 성인 10명 중 1명이 당뇨병으로 진단되었고, 골다공증의 경우 50세 이상 여성 10명 중에 3~4명, 50세 이상 남성 10명 중 1명이 이환되어 있다. 당뇨병은 통상 두 가지로 분류하는데 인슐린 분비가 저하된 제1형 당뇨병과 세포가 인슐린에 적절하게 반응하지 못하는 인슐린 저항성으로 시작되는 제2형 당뇨병이 그것이다. 주로 젊은 연령에서 발생하는 제1형 당뇨병은 이미 잘 알려진 골다공증의 위험 요소이고, 제2형 당뇨병도 골질의 위험이 증가되는 독립적인 요소로 평가받고 있다. 따라서 당뇨병과 골다공증에 관한 내용을 정리해보려고 한다.

본론

| 당뇨병과 골밀도 |

골다공증은 골강도가 감소되어 골질의 위험이 증가하는 상태인데, 골량이 골강도의 70~75%를 차지하고 있고 골질을 평가하는 것은 어렵기 때문에 실제 임상에서

는 골밀도를 측정하여 골강도를 예측하고 있다. 유소년기에 주로 진단되는 제1형 당뇨병은 성장기 동안 최대 골밀도 획득이 어려우므로 골밀도가 낮게 측정된다. 성인의 제1형 당뇨병 관찰 연구에서도 대퇴골 골밀도는 대조군에 비해 낮게 측정되며, 요추 골밀도는 같거나 낮았다. 다시 말해, 제1형 당뇨병에서는 피질골이 많이 포함된 뼈의 골밀도가 낮은 반면, 제2형 당뇨병은 대부분 과체중이거나 비만인 경우가 많기 때문에 대조군에 비하여 요추, 대퇴골, 원위 요골의 골밀도가 같거나 약간 높게 나타났다. 따라서 당뇨병의 종류에 따라 골밀도의 차이가 관찰됐다.

| 당뇨병과 골절 |

당뇨병의 종류에 따라 골밀도의 차이를 보인 것과는 달리 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병 모두에서 골절이 증가됐다(표 1). 환자-대조군 연구를 살펴보면 제1형 당뇨병에서 전체 골절은 1.3배, 대퇴골 골절은 1.4배, 척추 골절은 2.5배 증가됐다. 골밀도가 감소되지 않는 제2형 당뇨병에서도 전체 골절은 1.2배, 대퇴골 골절 1.7배, 손목 골절이 1.2배 증가됐다. 메타분석 연구를 참조하면 제1형 당뇨병의 경우 대퇴골 골절의 위험률이 6.3~6.9배 증가됐고, 제2형 당뇨병에서는 1.4~1.7배 높았다. 골밀도가 낮지 않은 제2형 당뇨병에서도 골절 위험률이 높은 것은 당뇨병에서 골밀도 이외에 골절에 기여하는 골질과 관련된 독립적인 요인이 있기 때문인 것으로 유추해 볼 수 있다.

| 당뇨병과 골질 |

골강도는 골량과 골질을 반영하는데, 골질을 나타내는 지표로는 골기질의 특성, 무기질화, 해면골의 미세구

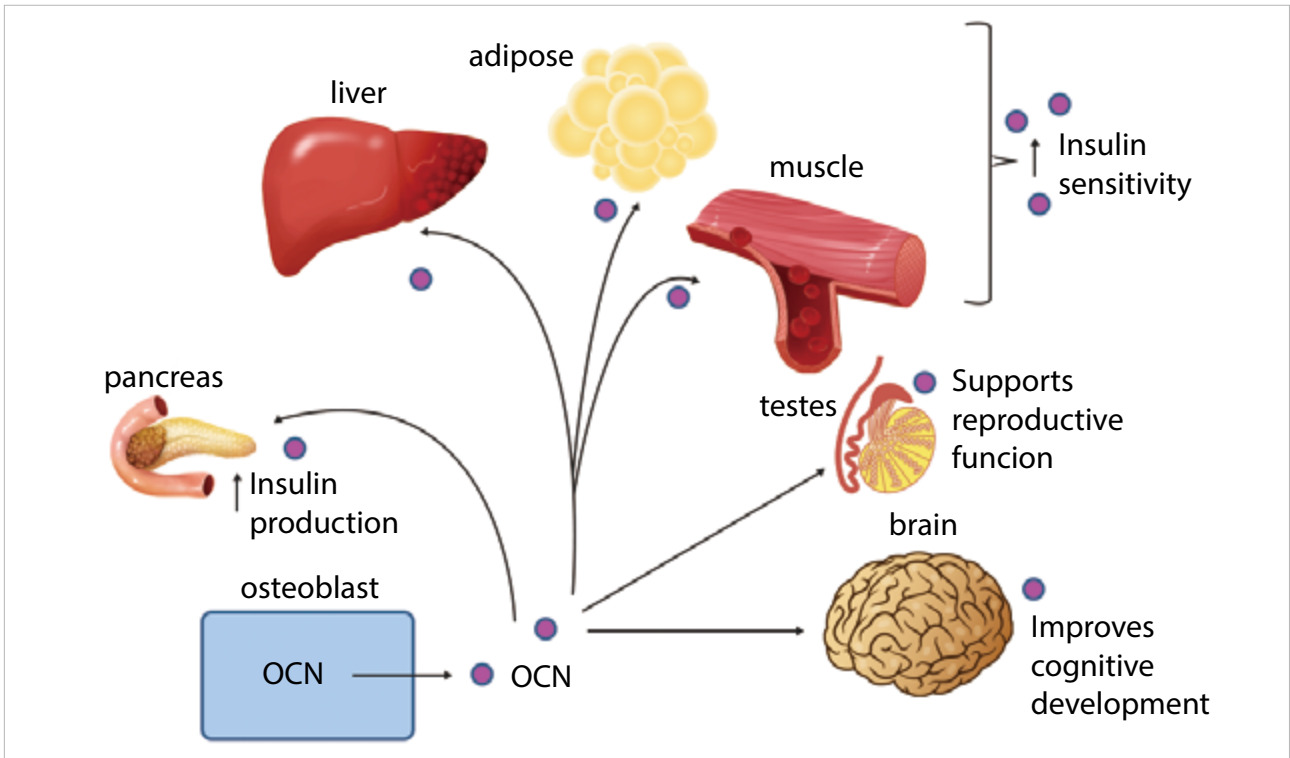


그림 1. 오스테오칼신의 작용

조, 골전환율 등이 있다. 제2형 당뇨병에서 골밀도가 낮지만, 골절이 증가되는 것은 골질 변화를 시사한다. 당뇨병에서는 골기질과 콜라겐이 변형되어 골질의 저하와 미세구조의 악화를 초래할 수 있다. 해면골의 미세구조를 측정하는 방법으로 TBS(trabecular bone score) 측정이 많이 연구되었는데, TBS는 DXA로 측정된 척추 골밀도 영상의 미세구조를 평가한다. 이는 골밀도와는 별도로 골질을 예측한다는 연구 결과도 있는데, 제2형 당뇨병 환자에서 TBS 값이 저하되면 골절 위험이 증가하는 것과 연관성을 제시하고 있다. 또한, 제2형 당뇨병에서 pQCT를 이용한 분석 결과에 살펴보면 해면골의 양과 구조는 정상적이지만, 피질골의 다공성이 증가되어 있음이 관찰되었다.

피질골의 결합은 전체적으로 골량이 크게 변화하지 않아도 당뇨병에서 비척추골절이 증가를 초래할 수 있다. 골전환율 연구에 의하면 골흡수 표지자는 증가, 감소 혹은 변화 없음으로 다양한 결과를 보여주는 데 반해, 골형성 표지자의 하나인 오스테오칼신은 제2형 당뇨병에서 감소되는 것으로 보고되었다. 오스테오칼신은 동물 실험에서 인슐린의 분비와 감수성을 조절한다는 보고도 있어

뼈와 혈당 간의 상호 조절이 있음을 시사하고 있다.

| 당뇨병과 오스테오칼신 |

오스테오칼신은 1977년 조골세포에 의해 만들어진다는 사실이 밝혀졌으나 이 단백질의 구체적인 기능은 잘 알려져 있지 않았는데, 카센티 박사는 오스테오칼신 유전자를 녹아웃 시킨 쥐들은 정상적인 먹이를 먹어도 혈당이 올라가고 인슐린 감수성이 감소하면서 제2형 당뇨병이 발생한 반면 오스테오칼신이 과도하게 만들어지도록 유전적으로 조작된 쥐들은 이와 반대로 인슐린 분비가 증가하고 감수성도 높아졌다고 보고했다. 시험관실험에서 오스테오칼신이 췌장의 베타세포를 자극해 인슐린 분비를 증가시키고 새로운 베타세포의 생성을 촉진하는 한편 인슐린의 감수성을 조절하는 대사 호르몬인 아디포넥틴을 분비하도록 지방세포에 신호를 보내는 것을 규명했다. 뼈는 "리모델링" 과정이 끊임없이 계속되기 때문에 이 과정에 소요되는 많은 에너지 조달을 위해 지방세포와의 연락체계가 필요하고 이 연락체계에서 오스테오칼신이 "메신저" 역할을 하는 것으로 보인다. 조골세포가 포도당 대사를 조절하는 기능을 수행하며 뼈가 체내의 에너지대사를 조절하는 내분비 시스템의 한 부분인 것을 시사한다 (그림 1).

표 1. 당뇨병에서 골다공증 골절의 위험요소

1, 2형 당뇨병
조절되지 않는 고혈당
당뇨병 합병증(망막증, 신병증, 신경병증)
Advanced glycation end-product
약제(TZD계열)
낙상(시력저하, 균형소실, 근력감소, 저혈당)

| 당뇨병에서 골다공증 및 골절에 영향을 주는 요소 |

제1형 당뇨병에서는 인슐린의 부족이 뼈에 영향을 줄 수 있는데, 부족한 인슐린으로 인하여 조골세포의 분화능과 골형성이 감소된다. 제1형 당뇨병의 적은 체중도 뼈에 대한 부하가 적기 때문에 골밀도 형성의 저하에 기여한다. 고혈당은 그 자체로도 조골세포에 독성으로 작용할 수 있는데 고혈당은 조골세포에서 IL-6의 생산을 촉진하고, 이로 인해 골흡수가 증가될 수 있다. 또한, 고혈당은 요당 배출의 증가와 더불어 고칼슘요증을 야기할 수 있다. 또한 당뇨병에서는 골세포에서 생산되어 골형성을 억제하는 sclerostin의 증가로 골형성의 감소에 기여하는 것으로 보인다. 당뇨병에서 증가되는 각종 최종당화 산물((AGEs)Advanced glycation end-products)은 뼈의 주성분인 콜라겐의 교차연결에 영향을 주어 골질이 저하될 수 있다. 당뇨병의 합병증도 중요한 요소로 작용하는데, 신기능의 저하로 인한 만성 콩팥병 및 이와 동반된 활성 비타민 D의 감소, 이차성 부갑상선기능항진증, 만성 신질환, 대사성 골질환 등으로 인해 뼈에 영향을 줄 수 있다. 당뇨병의 합병증으로 인한 저시력증, 신경합병증, 근력 감소 등으로 낙상이 증가될 수 있다. 당뇨병의 치료 도중에 발생할 수 있는 저혈당도 낙상을 증가시킬 수 있기 때문에 골절의 증가가 야기될 수 있다. 당뇨병 치료 약제도 직접적으로 뼈에 영향을 줄 수 있다.

| 뼈 건강에 영향을 주는 당뇨병 약제 |

1. Thiazolidinedione (TZD)

TZD는 peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR- γ) 길항제로 인슐린 감수성을 증가시켜 혈당을 조절하는 당뇨병 약제이다. 뼈에서 PPAR γ 은 중간엽 줄기세포가 조골세포나 지방세포로 분화하는 것을 조절하

는데, PPAR γ 가 활성화되면 조골세포의 분화가 저해되어 골형성이 감소하고, 지방세포로의 분화가 증가되어 골수강내 지방 축적, 골량 감소를 유발하며, 마침내 골절 위험도가 증가한다. 또한 조혈모세포에 작용하여 파골세포 분화를 증가시킴으로써 골흡수를 증가시킴이 동물 연구를 통해 밝혀진 바 있다. 인체에서 실제로 TZD가 골절 발생을 증가시킨다는 것은 2006년 NEJM에 실린 ADOPT 연구를 통해서 알려지게 되었다.

TZD 사용 중 골다공증 선별검사 및 치료에 대해서는 아직 권고되는 바는 없으며, 일반적인 원칙을 따르면 되는데, TZD는 당뇨병 치료에 있어서 많은 장점이 있는 중요한 약제이지만, 골밀도가 낮거나 골절 위험도가 높은 환자에서는 주의가 필요하다.

2. Sulfonylurea, metformin

Sulfonylurea의 뼈에 대한 영향은 잘 알려져 있지 않지만 골절 위험도와 무관했거나 12% 정도 낮춘다고 보고되고 있어 최소한 뼈에 나쁜 영향은 미치지 않는 것으로 보인다. 그 기전도 불분명하지만, ADOPT 연구에서 sulfonylurea 투여군에서 c-telopeptide 수치가 낮은 것으로 보아 파골세포 활성도 저하에 의한 가능성이 있다.

Metformin은 AMP-activated protein kinase(AMPK)의 활성화를 통해 간에서 포도당 생산을 줄이고, 말초에서 인슐린 감수성을 올리는 약제인데 뼈에서는 AMPK 활성화를 통해 조골세포 분화를 촉진함으로써, 그리고 최근에는 인크레틴 호르몬 증가를 통해 골대사에 좋은 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 실제 임상 연구에서도 metformin은 골밀도를 증가시키고, 골절 위험도는 19% 정도 낮춘다고 보고되고 있다.

3. DPP-IV inhibitor/GLP-1 receptor agonist

인크레틴 호르몬은 인슐린 분비를 자극하고, 글루카곤 분비를 억제함으로써 혈당을 조절하는데, 이것을 분해하는 DPP-4라는 효소를 억제하여 인크레틴의 혈중 농도를 높이는 것이 DPP-4 억제제의 기전이다. 우리 몸에서 분비되는 인크레틴 호르몬인 GLP-1처럼 작용하는 것이 GLP-1 수용체에 작용하는 길항제의 기전이다. 뼈

에서는 인크레틴 호르몬인 GIP, GLP-1이 직접적 혹은 인슐린 분비 증가를 통해 골생성을 촉진하고, 칼시토닌 생산을 자극함으로써 골파괴를 억제하는 등 좋은 영향을 미칠 것으로 기대되고 있다. 실제로 골대사에 대한 동물 연구 결과들을 보면 인크레틴 호르몬 투여는 골밀도를 증가시키고 있다. 임상적으로는 골절 위험도가 높은 당뇨병 환자에서 좋은 선택이 될 수 있는데, 기전상 뼈 보호 작용과 함께 저혈당 위험도가 매우 낮아 골절과 직결되는 낙상 위험도가 적다는 것이 장점으로 보인다.

4. SGLT2 inhibitor

SGLT2 억제제는 신장에서 포도당 재흡수를 억제하고 소변으로 당 배설을 촉진함으로써 혈당 강하 효과를 나타낸다. 이 과정에서 인산의 흡수가 증가되는데, 증가된 인산과 이로 인한 부갑상선호르몬 분비 증가, 뼈세포에서의 FGF23 분비 증가, 1,25 hydroxy vitamin D 감소 등이 뼈에 나쁜 영향을 미칠 것으로 생각되고 있으나 임상 연구에서는 아직 확실한 결론을 내리지는 못하고 있어, 현재 진행 중인 SGLT2 억제제에 대해 심혈관계 안정성을 보기 위한 대규모 연구들이 진행 중이므로 골절 위험도에 대해서도 함께 평가할 수 있을 것으로 기대된다.

결론

| 당뇨병 환자에서 골다공증 관리 및 진료를 위한 제언 |

당뇨병은 골다공증의 위험요소로 분류되어 있지만, 당뇨병에서 골절 위험을 사전에 예측하는 확실한 지침이 정립되어 있지는 못한 실정이다. 일반적으로 폐경 이후 여성이나 50세 이상의 남성이 제1형 당뇨병을 갖고 있다면 골밀도 측정을 고려해 볼 수 있겠고, 제2형 당뇨병에서도 골절위험을 고려한다면 골밀도 측정을 시도해 볼 수는 있겠지만 제2형 당뇨병에서는 골밀도가 낮지 않을 수 있기 때문에 골밀도 측정이 골절 위험을 예측하는 데 실용적이지 못할 수 있다. 국내에서는 보험 적용의 문제 때문에 제한적이지만 골절의 위험도를 평가할 수 있는 FRAX 모델 분석도 활용해 볼 수 있다. FRAX 분석으로 주요 골다공증 골절 위험률이 20%를 초과하거나 대퇴골 골절 위험률이 3%를 초과할 경우라면 골밀도와 무관하게 치료의 대상이 될 수 있다. FRAX로 골절의 위험도를 계산할 경우에 측정된 TBS 결과가 있다면 이를 포

함하여 골절 위험률을 보정하는 방법도 제시되고 있다. 치료적인 면에서 골절 위험이 증가된 당뇨병 환자들에게 적절한 칼슘과 비타민 D의 보충이 필요하다. 칼슘은 칼슘보충제보다 식사를 통한 보충이 좋다. 최근 국내 골대사 유관학회에서는 칼슘의 이득과 위험성을 고려하여 800~1,000mg의 칼슘을 권장하고 있으며 비타민 D는 최소 800IU 섭취를 권장하고 있다. 여러 당뇨병 약제가 기전상 뼈건강에 여러가지 영향을 미치지만, 당뇨병 약제보다는 당뇨병 자체가 뼈에 미치는 영향이 더 크기 때문에 당뇨병 환자에게 필요한 약을 잘 선택해서 혈당을 잘 조절하고, 합병증을 예방하는 것이 더 중요하다. 골다공증이 동반된 당뇨병 환자라면 적절한 골다공증 약물 치료가 선택되는 것은 매우 중요하고, 당뇨병 약제도 뼈에 미치는 병태생리 기전을 이해하여, 가능한 뼈 보호 작용이 있는 약제를 선정하는 것이 좋다. 또한, 골절은 낙상과 관련이 있기 때문에 낙상 위험요소에 대한 분석과 예방도 필요하다. **Bonejour**

참고문헌

1. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, Vryonidou A, Morganstein D, Goulis DG. Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:3621-3634
2. Jiang N, Xia W. Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus. Osteoporos Int. 2018;29:1721-1736
3. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. J Bone Miner Res. 2007;22:1317-28
4. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi M-L, Cooper C, Kendler D, Lamy O, Laslop A, Camargos BM, Reginster J-Y, Rizzoli R, Kanis JA. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. Bone. 2015;78:216-24
5. Karsenty G. Update on the biology of osteocalcin. Endocr Pract. 2017;23:1270-1274