

항레트로바이러스 치료를 받는 한국인 HIV 감염자에서 당뇨병 발생 양상

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 에이즈연구소²

최희경¹ · 정수진¹ · 이한성² · 진범식² · 최석훈²
한상훈² · 김명수² · 김창오² · 최준용² · 송영구² · 김준명²

Clinical manifestations for diabetes mellitus in HIV-infected Koreans on highly active antiretroviral therapy

Heekyoung Choi, M.D.¹, Su Jin Jeong, M.D.¹, Han Sung Lee, M.D.², Bum Sik Chin, M.D.²,
Suk Hoon Choi, M.D.², Sang Hoon Han, M.D.², Myung Soo Kim, M.D.², Chang Oh Kim, M.D.²,
Jun Yong Choi, M.D.², Young Goo Song, M.D.² and June Myung Kim, M.D.²

Departments of Internal Medicine¹, AIDS Research Institute², Yonsei University Colleges of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims : The introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) has significantly modified the course of HIV infection. However, the HAART regimens, and especially those including protease inhibitors (PIs), have been shown to cause diabetes mellitus. We evaluated the incidence and clinical manifestations of HIV-infected Koreans who received HAART and the risk factors for diabetes mellitus in those patients.

Methods : We conducted a retrospective cohort study and a case-control study to evaluate the clinical manifestations, the incidence and the risk factors for diabetes mellitus in 215 HIV-infected patients who were on HAART at Yonsei University College of Medicine from 1991 to 2006.

Results : 215 patients were analyzed and the total duration of follow up was 1079 person-years. The incidences of diabetes mellitus and impaired fasting glucose were 1.39 case/100person-years and 6.02 case/100person-years. Most of the cases were non-obese type II diabetes and these patients showed insulin resistance and impaired β cell function. On the risk factor analysis, the factors contributing to the development of diabetes were age, a decrease of the viral load and indinavir use.

Conclusions : In our study, the incidence of diabetes among Korean HIV-positive patients on HAART was 1.39case/100person-years. Age, a decrease of the viral load and indinavir use were the risk factors for development of diabetes mellitus. (Korean J Med 74:506-514, 2008)

Key Words : HIV; Acquired immunodeficiency syndrome; Diabetes mellitus; Antiretroviral therapy

• Received : 2007. 10. 2

• Accepted : 2007. 12. 29

• Correspondence to : Jun Yong Choi, M.D., Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 250 Seongsanno (134 Shinchon-dong), Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea E-mail : seran@yuhs.ac

*This work was supported by the Korean Research Foundation Grant funded by the Korean Government (MOEHRD. Basic Research Promotion Fund) (KRF-2007-331-E00095).

서 론

1990년대 중반 소개된 고강도 항레트로바이러스 치료 (highly active antiretroviral therapy, HAART)는 사람면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV)에 감염된 사람들의 후천성면역결핍증후군(Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 발병률과 사망률을 의미있게 감소시켰다. 이것은 고강도 항레트로바이러스 치료에 의한 지속적인 바이러스 혈중 농도 조절과 면역증강, 그리고 기회 감염의 빈도 감소에 기인한다¹⁾.

그러나 고강도 항레트로바이러스 치료의 장기적인 사용을 경험하게 되면서 이들 약제에 의한 단기 부작용뿐만 아니라 장기 부작용에 대한 보고들이 나오기 시작하였다. 즉 장기간의 항레트로바이러스 치료를 받는 감염자들에서 이상지혈증(dyslipidemia), 인슐린 저항성, 당내인성 장애(glucose intolerance), 대사성 골 질환, 젖산산증 등의 대사 질환들이 여러 연구에서 관찰되고 있다²⁻⁶⁾.

당 대사 장애와 관련된 여러 단면조사연구들에서 고강도 항레트로바이러스 치료를 시행하는 서양인 HIV 감염자의 당뇨병 유병률은 2~13%, 공복 혈당 장애는 9.5~45%로 보고되었다⁷⁻¹⁴⁾. 여러 전향적 연구들에서도 고강도 항레트로바이러스 치료를 경험한 환자들의 당뇨병 발생률은 100인년(person-year) 당 1.2~4.7예로, 고강도 항레트로바이러스 치료에 노출되지 않은 군에 비해 당뇨병 발생의 빈도가 3~4배 높은 것으로 보고된 바 있다¹⁵⁻¹⁸⁾.

일반적인 당뇨병의 위험인자는 가족력, 비만, 나이, 민족, 이상지혈증 등으로 알려져 있으며, 현재까지 문헌고찰을 통해 밝혀진 HIV 감염자의 당뇨병 발생 위험인자는 고강도 항레트로바이러스 치료, 특히 단백분해효소 억제제의 장기 사용, 지방이영양증, 일반적인 당뇨병 위험인자, 그리고 HCV 감염 등이 있다^{2, 7, 10, 11, 15-17, 19)}.

그러나 국내에서는 HIV 감염자의 당뇨병 발생 빈도, 위험인자 및 고강도 항레트로바이러스 치료와의 관련성에 대해 잘 알려져 있지 않다. 더구나 서구의 당뇨병 환자와 우리나라 당뇨병 환자들은 원인 및 유형에 많은 차이가 있는 것으로 생각되고 있어²⁰⁻²³⁾, HIV 감염자에서도 당뇨병의 양상이 서양의 HIV 감염자와는 다르게 나타날 것으로 예상된다.

당뇨병, 이상지혈증 등의 대사 질환은 환자의 삶의 질에 영향을 미칠 뿐만 아니라, 심혈관계 질환의 위험성을 증가 시킴으로써 HIV 감염자의 이환율과 사망률에 영향을 끼칠

수 있다. 따라서 장기적인 고강도 항레트로바이러스 치료에 의한 당뇨병 발생 빈도 및 위험인자를 파악하는 것이 환자의 약제 선택 및 당뇨 예방과 관리에 중요하겠다.

이에 본 연구에서는 고강도 항레트로바이러스 치료를 받는 한국인 HIV 감염자를 대상으로 공복 혈당 장애 및 당뇨병 발생 빈도를 파악하고 위험인자를 분석하였다. 또한 이러한 분석을 통해 고강도 항레트로바이러스 치료를 받는 HIV 감염자들의 당뇨병 예방과 관리 및 약제 선택에 도움을 얻고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1991년 1월부터 2006년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 HIV감염을 진단받고 세 가지 이상의 약제로 항레트로바이러스 치료를 받고, 적어도 6개월 이상 지속적으로 치료 받으면서 정기적인 혈당측정이 가능하였던 215명의 감염자를 대상으로 하였다. 단 다제요법 시작 당시 이미 당뇨병을 진단받았거나 당뇨약을 복용 중인 자, 스테로이드 제제 등 당대사에 영향을 미칠 수 있는 다른 약물을 장기간 복용한 사람은 제외하였으며 급성 감염증으로 치료 중이거나 임신 중의 검사 결과는 제외하였다.

2. 자료 수집 및 연구 방법

외래 및 입원 의무 기록을 바탕으로 감염자의 나이, 성별, 감염경로 질병 이환기간, 치료 기간, 키, 몸무게, 허리둘레, 배둘레, 당뇨병의 가족력, 동반 질환 및 고강도 항레트로바이러스 치료 기간을 후향적으로 조사하였다. CD4 양성 T 림프구수, HIV RNA 혈중 농도, 혈중 당 농도, 혈중 중성지방농도, 혈중 콜레스테롤 농도, 혈중 공복 인슐린 농도의 검사 결과를 분석하였다. 당뇨병 발생의 위험인자는 이전의 문헌고찰을 통해서 가능성이 있는 위험인자를 선별하였다.

당뇨병 및 공복혈당장애의 발생률을 평가하기 위해 후향적 코호트 연구를 수행하였고, 임상양상 및 위험인자를 규명하기 위해 대상 환자들을 당뇨병 발생군(DM converters), 공복혈당장애 발생군(IFG converters), 정상혈당군(Non-converters)으로 나누어 후향적 환자-대조군 연구를 수행하였다.

3. 정의

가. 당뇨병은 2003년 미국당뇨병협회에서 새로 제시한 기준에 따라 2회 이상 측정된 공복 혈당 126 mg/dL 이상, 혹은

Table 1. Characteristics of the 215 HIV-infected persons

	Total 215 HIV-infected persons
Age (years)	41±10 (19-78)
Sex (No,%)	
Male	198/215 (92%)
Female	17/215 (8%)
Body weight (kg)	65±10
BMI (kg/m ²)	22.38±2.86
Waist/Hip ratio	0.87±0.05
Estimated duration of HIV infection (years)	5±4
Duration of HAART (years)	2.7±2.0
Transmission route	
Homosexual	99 (46%)
Heterosexual	85 (40%)
Transfusion	4 (2%)
Others	27 (12%)

The data is means±SDs or the number(%) of patients.

BMI, body mass index; HAART, highly active antiretroviral therapy

무작위 혈당 200 mg/dL 이상이면서 증상이 있는 경우로 하였다. 또한 공복혈당장애(impaired fasting glucose, IFG)는 공복 혈당 100 mg/dL 이상에서 125 mg/dL 이하로 하였고, 공복혈당이 100 mg/dL 미만인 경우를 정상 공복혈당으로 평가하였다²⁴⁾.

나. 비만의 기준은 세계보건기구 서태평양지부에서 제시한 아시아인의 비만 기준을 적용하여 체질량지수(Body mass index, BMI)는 25 kg/m² 이상을 비만으로 하였다^{25, 26)}.

다. 인슐린 저항성을 평가하기 위하여 HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)을 이용하였으며, 인슐린 분비능을 평가하기 위하여 HOMA-β cell function을 이용하였다^{27, 28)}.

4. 통계 분석

모든 기술적 자료는 평균±표준편차, 그리고 백분율(%)로 나타내었다. 명목척도로 나타내어지는 인자와 당뇨병과의 관계에 대해서는 χ^2 분석을 실시하였고, 등간척도로 나타내어지는 인자와 당뇨병과의 관계에 대해서는 ANOVA 또는 *t* 검정을 사용하였다. 유의한 차이가 있는 세 군 간의 사후분석은 Turkey의 b법을 사용하였다.

당뇨병에 미치는 위험인자들의 다인자적 분석을 위해 단변량 분석에서 *p* 값이 0.15 미만인 위험인자들로 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 모든 자료의 통계처리는 SPSS

(Windows ver.12.0) Package를 이용하였고, 통계학적 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

분석 대상에 포함된 고강도 항레트로바이러스 치료를 받는 HIV 감염자수는 215명이었고 총 1079인년(person-years)를 추적 관찰하였다. 대상 감염자들의 남녀 성비는 11.6:1, 평균 연령은 41±10 (19-78)세였다. 연구에 포함된 감염자들의 기본 특성은 표 1과 같다.

2. 당뇨병 환자의 발생률

1,079인년의 추적관찰 기간 중 15명의 감염자에서 당뇨병이 진단되었으며 공복혈당장애는 65명에서 발생되어 당뇨병 발생률은 100인년 당 1.39예, 공복혈당장애 발생률은 100인년 당 6.02예로 HIV 감염자들을 대상으로 한 서구의 보고들에 비해 낮게 나타났다.

3. 당뇨병 및 공복혈당장애의 위험인자

고강도 항레트로바이러스 치료를 받는 HIV 감염자에서 당 대사 장애 발생의 위험인자를 파악하기 위해 당뇨병 또는 공복혈당장애 발생군과 정상혈당군 간의 차이를 조사한

Table 2. Characteristics of DM or the IFG converters and non-converters among the HIV cases

	DM or IFG converters (n=80)	Non-converters (n=135)	<i>p</i> value*
Age	44±11	39±9	<0.01
Gender (male)	75 (94)	123 (91)	NS [†]
Family history	3 (4)	4 (3)	NS
BMI	22.6±2.9	22.1±2.8	NS
Central obesity(WHR)	0.88±0.06	0.87±0.05	NS
Disease duration	5.1±3.7	4.9±3.5	NS
Treatment duration	2.9±2.0	2.7±2.1	NS
Lipodystrophy	11 (14)	18 (13.3)	NS
HBV/HCV carrier	7 (8)	6 (4)	NS
Δ CD4 count	240±234	221±116	NS
Δ Log HIV RNA	-3.4±1.7	-2.6±2.0	0.003
Total cholesterol	174±40	171±40	NS
HDL-cholesterol	48±13	47±13	NS
Triglyceride	279±213	263±218	NS
PI			
Atazanavir	6 (8)	10 (7)	NS
Indinavir	23 (29)	15 (11)	0.002
Nelfinavir	9 (11)	10 (7)	NS
Lopinavir/Ritonavir	38 (48)	59 (44)	NS
NNRTI			
Efavirenz	29 (36)	48 (36)	NS

The data is means±SDs or the number (%) of patients.

*Statistical significances were evaluated by χ^2 tests or student's t-test.

DM, diabetes mellitus; IFG, impaired fasting glucose; BMI, body mass index; WHR, waist hip ratio; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HDL, high-density lipoprotein; HAART, highly active antiretroviral therapy; HOMA-beta, homeostasis model assessment of beta cell function; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; HDL, high-density lipoprotein; PI, protease inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor

[†]NS, not significant

Table 3. Comparisons of DM or the IFG converters and non-converters, on multivariate analysis

Factor	DM or IFG		P on univariate analysis	Multivariate analysis	
	Yes (n=80)	No (n=135)		OR* (95% CI)	<i>p</i>
Age (year)	44±11	39±9	<0.01	1.11 (1.04-1.17)	0.005
Δ Log viral load	-3.4±1.7	-2.6±2.0	0.003	3.57 (0.89-14.36)	0.002
Indinavir (%)	23 (29)	15 (11)	0.002	6.49 (1.21-34.82)	0.004

The data is means±SDs or the number (%) of patients

*OR, odds ratio

[†]NS, not significant

결과 나이($p<0.01$), 혈중 HIV RNA의 감소폭($p=0.003$), indinavir 노출력($p=0.002$)이 통계적으로 유의한 당뇨병 발생 위험인자로 나타났다(표 2). 또한 단변량 분석에서 p 값이 0.05

미만이었던 위험인자들을 선별하여 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때에도 같은 결과를 나타내었다(표 3). 일반인에서 당뇨병의 위험인자로 알려진 가족력, 비만도, 이

Table 4. Insulin resistance and β cell function among the DM converters, the IFG converters and the non-converters

	DM converters (n=15)	IFG converters (n=65)	Non-converters (n=135)	p value*
HOMA- β [†]	55.1±30.6 a	144.9±62.3 b	130.4±57.6 b	0.004
HOMA-IR [†]	3.4±1.9 a	3.4±2.1 a	1.7±1.2 b	<0.001

Data are mean±SD or number (%) of patients.

*Statistical significances were tested by one-way analysis of variance among the groups

[†]The same letters indicate a non-significant difference between groups based on Turkey's multiple comparison test.

DM, diabetes mellitus; IFG, impaired fasting glucose; HOMA- β , homeostasis model assessment of β cell function; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance

상지혈증 등은 본 연구에서는 위험인자로 작용하지 않았다.

4. 당뇨병의 형태 및 각 군의 인슐린 저항성 양상

대상 감염자들을 당뇨병 발생군(DM converters), 공복혈당장애 발생군(IFG converters), 정상혈당군(Non-converters)으로 나누어 임상적 특성을 비교하였다. 당뇨병은 모두 2형 당뇨병이 발생하였으며 비만형은 2명(13%), 비비만형은 13명(87%)이었다.

HOMA-IR로 측정된 인슐린 저항성은 당뇨병 발생군과 공복혈당장애 발생군 모두에서 정상혈당군보다 의미있게 높게 나타났다($p<0.001$). 또한 HOMA- β 로 측정된 인슐린 분비능은 정상혈당군과 공복혈당장애 발생군에 비해 당뇨병 발생군에서 의미있게 감소되어 있어($p=0.004$) HIV 감염자의 당뇨병 발생에 인슐린 저항성 증가와 인슐린 분비능의 감소가 모두 관련되어 있음을 시사하였다(표 4).

고 찰

본 연구는 후향적 연구로서 당뇨병의 발생률과 위험인자들을 정확히 규명하기에는 한계가 있으나, 한국인 HIV 감염자에서 발생하는 당뇨병의 특성에 대한 지식을 얻고 고위험군을 밝혀내어 조기 선별 및 교육에 도움을 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

서구의 여러 단면 연구와 장기관찰 보고에서 보고하는 HIV 감염자의 당뇨병 발생률은 100인년 당 1.2-4.8예이나, 본 연구에서 고강도 항레트로바이러스 치료를 받았을 때 당뇨병이 생기는 빈도는 100인년 당 1.39예로 외국에서 보고하는 빈도보다 약간 낮은 경향을 보였다. 일반적으로 성별에 따른 당뇨병의 발생은 인종들간에 다양하게 나타나는 것

으로 알려져 있는데, 식량이 부족한 개발도상국가에서는 여성이 유병률이 상대적으로 낮으나 선진국에서는 여성의 유병률이 높은 것으로 알려져 있다. 우리나라의 경우 최근 연구에서는 선진국형과 같이 여성의 당뇨병이 증가하는 양상이 관찰되고 있다^{20, 23}. 본 연구에서는 성별에 따른 당뇨병 발생 차이는 없는 것으로 나타났으나, 연구에 포함된 여성 감염자의 수가 남성에 비해 1/10 정도로 상대적으로 매우 적어, 본 연구의 결과만으로 성별에 따른 당뇨 발생의 차이를 단정지을 수는 없을 것으로 생각된다.

우리나라에서는 최 등이 항레트로바이러스 치료를 받는 66명의 HIV 감염자들을 대상으로 한 연구에서 총 138 인년의 추적관찰 기간 중 4.3%의 환자에서 당뇨병이 발생한 것을 보고한 바 있다²⁹. 또한 당뇨병의 위험인자만을 따로 분석하지는 않았으나, 대사합병증의 위험인자로서 35세 이상의 나이, 높은 기저 혈중 중성지방농도, 6개월 이상 stavudine의 사용, 적은 기저 CD4 양성 T 림프구수를 제시하였다.

비만이 당뇨병의 위험인자라는 사실은 잘 알려진 바이나, 본 연구에서는 대부분의 감염자에서 비비만형의 제2형 당뇨가 발생하는 등 비만이 당뇨병의 위험인자로 작용하지는 않는 것으로 관찰되었다. 서구인들과 달리 동양인들은 비만의 유병률이 적고, 당뇨병 환자 중에서도 비만형이 상대적으로 적어, 서구인들을 대상으로 한 연구를 그대로 원용하는데 한계가 있고, 동양인에서 비만이 당뇨병 발생에 미치는 영향도 다를 것으로 생각되어 왔다.

또한 체질량지수처럼 전체 체지방량을 나타내는 지표 이외에 말초지방조직의 확대보다는 문맥의 지배를 받는 중심지방조직의 비만(central obesity, abdominal obesity)이 심혈관계 합병증 및 인슐린비의존형 당뇨병과 흔히 연관되는 것으로

로 알려졌으며, 중심성 비만과 당뇨병의 상관관계는 전세계적으로 백인, 일본계 미국인, 멕시코계 미국인 등 여러 종족을 대상으로 한 단면적 그리고 전향적 연구에서 확인된 바 있다^{30, 31}. 본 연구에서도 당뇨병 환자들의 평균 체질량지수가 작고 비비만형의 당뇨환자가 대부분으로, 체질량지수의 증가에 따른 당뇨병 발생의 증가는 관찰되지 않았다.

중심 지방조직은 유리지방산(free fatty acid)의 유리가 쉽게 일어나고, 유리된 유리지방산의 문맥을 통한 간으로 유입이 흔히 일어나 간에서의 VLDL 합성과 포도당신생합성(gluconeogenesis)을 촉진시킨다고 알려져 있다³². 이에 반해, 말초 지방조직은 주로 여성들에게서 발달되는 것으로 대사적으로 유리지방산의 유리가 흔히 일어나지 않고, 지방의 축적장소로 사용되며, 말초 지방조직의 비만은 심혈관계 합병증을 초래하지 않는다고 알려지고 있다³¹. 또한 말초 지방조직은 인종간의 차이가 흔해 백인이나 흑인들의 경우 흔히 발달되지만, 동양인의 경우는 발달이 적은 것으로 알려져 있어³³ 절대적인 체지방량의 증가보다는 체지방분포의 이상이 당뇨병 발생에 더 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다. 한국인에서도 중심성 비만이 당뇨병의 발생에 독립적인 위험인자로 작용하는 것으로 알려져 있다. 그러나 본 연구에서 중심성 비만의 지표인 허리 엉덩이 둘레비(waist hip ratio, WHR)는 두 군 간에 차이가 없었다. 그러나 허리 엉덩이 둘레비의 경우, 연구에 포함된 모든 환자들을 대상으로 신체 계측을 시행하지 않았기 때문에 선택 비폴립(selection bias)에 대한 검증이 부족한 면이 있다. 따라서 향후 좀더 많은 수의 환자들을 대상으로 확인해 볼 필요가 있겠다.

그 외 당뇨병의 가족력 등 유전적 소인은 위험인자로 작용하지는 않는 것으로 관찰되었다. 고중성지방혈증 및 지방이 영양증과 같은 지질 대사 이상 역시 HIV 감염자의 당뇨병 발생 위험인자로는 작용하지 않는 것으로 나타났다.

만성 간질환 환자에서 당뇨병의 유병률이 높은 것은 잘 알려져 있으며, 간질환의 정도가 심할수록, 그리고 간질환의 원인이 알코올성이거나 C형 간염 바이러스인 경우 높아지는 것으로 알려져 있다^{34, 35}. 서구의 HIV 감염자를 대상으로 한 연구에서 C형 간염 바이러스 감염이 동반된 경우 HIV 단독 감염자에 비해 당뇨병 발생이 약 2배 가량 증가하는 것으로 보고된 바 있다¹⁶. 그러나 이 경우 감염자들의 간기능에 대한 평가는 이루어지지 않았기 때문에 간염 바이러스 감염 여부가 간질환 발생과 관계없이 독립적인 위험인자로 작용하는 지는 불분명하다. 본 연구에서는 동반된 간염 바이러스 감염과 당뇨 발생은 무관한 것으로 나타났다.

본 연구에서 당뇨병의 발생이 CD4 양성 T 림프구수의 변화와는 무관한 것으로 나타나 서구 감염인을 대상으로 한 이전의 연구들과 일치하는 결과를 보였으나, 바이러스 혈중 농도의 감소폭이 클수록 당뇨병 및 공복혈당장애 발생의 위험도가 큰 것을 관찰할 수 있었다. 당뇨병을 일으킬 수 있는 항레트로바이러스 약제들에 대한 연구들에서 단백분해효소 억제제가 당뇨병을 일으킬 수 있음이 잘 알려져 있다. 그 원인은 아직 뚜렷하지 않으나, 다음의 몇 가지 기전들이 제시되고 있다³⁶⁻⁴⁰.

첫째, 단백분해효소 억제제가 당대사 전달체의 하나인 Glut 4의 작용을 억제함으로써 말초 조직의 당 흡수를 억제하여 인슐린 저항성을 나타내도록 한다.

둘째, 단백분해효소 억제제의 사용은 베타세포로부터의 인슐린 분비를 억제함으로써 인슐린 저항성뿐만 아니라 베타세포 기능부전을 일으키게 된다.

셋째, 인슐린 감수성 호르몬으로 작용하는 아디포넥틴의 농도를 감소시킴으로써 제2형 당뇨병을 발생시킬 수 있다. 아디포넥틴 농도는 공복혈당, 인슐린, 인슐린 저항성과 음의 상관관계를 보이고, 체질량 지수와 관계없이 인슐린 감수성에 양의 상관관계를 보이는데, 동물 실험에서 단백분해효소 억제제 투여가 아디포넥틴 농도를 감소시킬 수 있음이 확인된 바 있다.

넷째, 단백분해효소 억제제가 유리지방산 조절에 관여하는 CRABP-1 (cytoplasmic retinoic acid binding protein 1)의 작용을 저해함으로써 이상지질혈증을 나타내고, 이것이 인슐린 저항성을 일으킬 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 indinavir에 의해 당뇨병 발생 위험이 증가하는 것은 이전의 결과와 차이가 없었으나 그 외 다른 단백분해효소 억제제 등은 당뇨병 발생과의 관련성이 뚜렷하지 않은 것으로 나타났다. 서구의 다른 연구들에서는 indinavir 뿐만 아니라 ritonavir, nelfinavir 등의 단백분해효소 억제제들도 당뇨병 발생 위험을 증가시킬 수 있는 것으로 보고되고 있다. 이는 연구에 포함된 환자들에서 indinavir외의 단백분해효소 억제제에 노출된 수가 많지 않아 나타난 결과로 생각되며 향후 좀더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 국내 HIV 감염자의 당뇨병은 서구에 비해 낮은 유병률 및 낮은 가족력, 낮은 HCV 감염력 등에서 차이를 보였다. 또한 Carr 등¹⁴이 당대사 이상이 있는 HIV 감염자에서 인슐린 저항성이 유의하게 증가하나 인슐린 분비능은 정상 혈당군과 차이가 없음을 발표한 것과는 달리, 본

연구에서는 당뇨병 발생 환자에서 인슐린 저항성 증가뿐만 아니라 인슐린 분비능 저하도 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것을 확인할 수 있었다. 이는 국내 일반 인구를 대상으로 한 연구에서 당뇨병 발생에 인슐린 분비능 저하가 중요한 역할을 하나 인슐린 저항성 증가는 크게 영향을 미치지 않았던 결과와도 차이를 보였다²⁰⁾.

이러한 여러 가지 차이점들로 미루어 볼 때 우리나라 HIV 감염자의 당뇨병은 서구의 감염자에서 나타나는 당뇨병과는 다른 양상을 보이며 우리나라 일반인구의 당뇨병과도 다른 양상을 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 당뇨병에 의한 예후 및 합병증 발생도 서구의 감염인 및 국내 비감염인들과는 다른 양상을 보일 것으로 예상되어, 이에 대한 전향적 연구도 필요하리라 생각된다.

본 연구는 후향적 연구로서 몇 가지 한계점들이 있다. 혈당 측정을 위한 채혈이 공복 시에 시행되지 않은 환자들이 포함되어 있을 수 있으며, 교란변수로 작용할 수 있는 식이습관, 생활습관, 체질량지수 등에 대한 객관적 자료가 부족하였다. 그 외에도 외국의 연구에 비해 적은 수의 환자들을 대상으로 한 연구라는 점도 본 연구의 한계점들 중 하나이다.

결론적으로, 항레트로바이러스 다제요법을 받은 HIV 환자 중 당뇨병과 공복혈당장애 발생률은 100인년 당 각각 1.39 예, 6.02예로 서구의 HIV 감염자들에 비해 낮은 빈도를 보였다. 당뇨병은 제2형 당뇨병이 발생하였으며 이 중 비비만형이 대부분이었으나 복부 비만도는 높은 것으로 나타났으며, 서구 HIV 감염자 및 우리나라의 비감염인들과 달리 높은 인슐린 저항성과 인슐린 분비능 저하를 모두 나타냈다. 당뇨 발생의 독립적인 위험인자를 알아보기 위해 다중로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 가족력이나 지질 대사 이상, BMI, HCV 감염 등은 관련이 없었고, 연령 증가와 혈중 바이러스 농도의 감소 정도, indinavir 투약이 당뇨병 발생의 위험인자로 나타났다. 따라서 이러한 약제를 사용하는 경우 주기적인 검사를 통해 당 조절에 대한 감시 및 교육이 필요할 것으로 생각된다. 또한 필요한 경우 약제교체를 고려하는 것이 도움이 될 것으로 보이며 약제 사용 및 당뇨병의 예후, 합병증 발생 등과 관련하여 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : HAART의 도입은 HIV에 감염된 환자들의 AIDS 발병률을 의미있게 감소시켰으나, 장기적인 부작용 중의 하나로 특히 단백효소 억제제와 관련된 당뇨병 발생이 보고되

고 있다. 서구의 보고들과는 달리, 국내에서는 고강도 항레트로바이러스 치료를 받는 HIV 감염자에서 발생하는 당뇨병에 대한 연구는 부족하다. HAART를 받고 있는 한국인 HIV 감염자들에게서 발생하는 당뇨병의 빈도와 임상양상, 위험인자를 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1991년부터 2006년까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에서 HAART를 6개월 이상 받은 215명의 감염자를 대상으로 후향적 코호트 연구 및 환자 대조군 연구를 통해 당뇨병 발생 빈도와 양상, 위험인자를 분석하였다.

결과 : 215명의 감염자에서 1,079인년을 추적관찰하였으며 당뇨병의 발생률은 발생률은 100인년 당 1.39예, 공복혈당장애는 100인년 당 6.02예였다. 비비만형의 제2형 당뇨병이 주로 발생하였으며 서구의 보고 및 국내 비감염인 당뇨병 환자의 특성과 달리 인슐린 저항성 증가와 인슐린 분비능 저하를 모두 나타내었다. 당뇨병 발생의 위험인자를 분석한 결과 연령 증가와 바이러스 혈중농도 감소폭, indinavir 노출 여부가 당뇨 발생의 위험인자로 작용하는 것으로 나타났다.

결론 : 이상의 결과로, 고강도 항레트로바이러스 치료를 받는 감염자들의 당뇨병 발생율은 서구의 보고보다 낮은 것으로 나타났으며 일반적인 당뇨병의 위험인자 보다는 약제의 사용력이 당뇨병 발생에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 따라서 고강도 항레트로바이러스 치료를 받는 감염자들에서 이러한 약제를 선택할 때 주기적인 감시가 필요할 것으로 사료되며 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 사람면역결핍바이러스; 후천성면역결핍증; 당뇨병; 항레트로바이러스 치료

REFERENCES

- 1) Moore RD, Chaisson RE. *Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy.* *AIDS* 13:1933-1942, 1999
- 2) Herman JS, Easterbrook PJ. *The metabolic toxicities of antiretroviral therapy.* *Int J STD AIDS* 12:555-562, 2001
- 3) Monier PL, Wilcox R. *Metabolic complications associated with the use of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults.* *Am J Med Sci* 328:48-56, 2004
- 4) Estrada V, Martinez-Larrad MT, Gonzalez-Sanchez JL, de Villar NG, Zabena C, Fernandez C, Serrano-Rios M. *Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy.* *Metabolism* 55:940

- 945, 2006
- 5) Havlir DV, Currier JS. *Complications of HIV disease and antiretroviral therapy. Top HIV Med* 14:27-35, 2006
 - 6) Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. *Lipodystrophy and metabolic disorders as complication of antiretroviral therapy of HIV infection. Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109:389-392, 2001
 - 7) Mauss S, Wolf E, Jaeger H. *Impaired glucose tolerance in HIV-positive patients receiving and those not receiving protease inhibitors. Ann Intern Med* 130:162-163, 1999
 - 8) Salehian B, Bilas J, Bazargan M, Abbasian M. *Prevalence and incidence of diabetes in HIV-infected minority patients on protease inhibitors. J Natl Med Assoc* 97:1088-1092, 2005
 - 9) Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. *Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet* 353:2093-2099, 1999
 - 10) Palacios R, Santos J, Ruiz J, Gonzalez M, Marquez M. *Factors associated with the development of diabetes mellitus in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: a case-control study. AIDS* 17:933-935, 2003
 - 11) Saves M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Perronne C, Basdevant A, Leport C, Chene G. *Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis* 34:1396-1405, 2002
 - 12) Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. *Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. Arch Intern Med* 160:2050-2056, 2000
 - 13) Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, Stoll M, Schmidt RE. *Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. AIDS* 13:F63-F70, 1999
 - 14) Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. *A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS* 12:F51-F58, 1998
 - 15) Justman JE, Benning L, Danoff A, Minkoff H, Levine A, Greenblatt RM, Weber K, Piessens E, Robison E, Anastos K. *Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr* 32:298-302, 2003
 - 16) Mehta SH, Moore RD, Thomas DL, Chaisson RE, Sulkowski MS. *The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons. J Acquir Immune Defic Syndr* 33:577-584, 2003
 - 17) Palacios R, Merchante N, Macias J, Gonzalez M, Castillo J, Ruiz J, Márquez M, Gómez-Mateos J, Pineda JA, Santos J. *Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naive HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. Antivir Ther* 11:529-535, 2006
 - 18) Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, Visscher BR, Marqolick JB, Dobs AS. *Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. Arch Intern Med* 165:1179-1184, 2005
 - 19) Yoon C, Gulick RM, Hoover DR, Vaamonde CM, Glesby MJ. *Case-control study of diabetes mellitus in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr* 37:1464-1469, 2004
 - 20) Kim SM, Lee JS, Lee J, Na JK, Han JH, Yoon DK, Baik SH, Choi DS, Choi KM. *Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Korea: Korean National Health and Nutrition Survey 2001. Diabetes Care* 29:226-231, 2006
 - 21) Kang HW, Kim DJ, Lee MS, Kim KW, Lee MK. *Pathophysiologic heterogeneity in the development of type 2 diabetes mellitus in Korean subjects. Diabetes Res Clin Pract* 69:180-187, 2005
 - 22) Kim DJ, Lee MS, Kim KW, Lee MK. *Insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of Korean type 2 diabetes mellitus. Metabolism* 50:590-593, 2001
 - 23) Shin CS, Lee HK, Koh CS, Kim YI, Shin YS, Yoo KY, Paik HY, Yang BG. *Risk factors for the development of NIDDM in Yonchon County, Korea. Diabetes Care* 20:1842-1846, 1997
 - 24) American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care* 27(Suppl 1):S5-S10, 2004
 - 25) Western Pacific Regional Office of the World Health Organization, The International Obesity Task Force. *The Aisa-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney, Health Communications Australia, 2000*
 - 26) Alberti KG, Zimmet PZ. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: part 1. diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med* 15:539-553, 1998
 - 27) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia* 28:412-419, 1985
 - 28) Lee S, Choi S, Kim HJ, Chung YS, Lee KW, Lee HC, Huh KB, Kim DJ. *Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in Korean non-diabetic adults. J Korean Med Sci* 21:695-700, 2006
 - 29) 최영주, 박상원, 김홍빈, 박완범, 이기덕, 방지환, 오명돈, 최강원. 항레트로바이러스 다제요법을 받는 우리나라 HIV 감염환자의 대사합병증. *감염과화학요법* 36:197-206, 2004
 - 30) Zimmet PZ. *Challenges in diabetes epidemiology: from West to the rest. Diabetes Care* 15:232-252, 1992

- 31) Bjorntorp P. *Abdominal obesity and the development of noninsulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev* 4:615-622, 1988
- 32) Rebuffe-Scrive M, Andersson B, Olbe L, Bjorntorp P. *Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of non-obese men and women. Metabolism* 38:453-458, 1989
- 33) Bjorntorp P. *How should obesity be defined? J Intern Med* 227:147-149, 1990
- 34) Megvesi C, Samole E, Marks V. *Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. Lancet* 2:1051-1056, 1967
- 35) Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJ. *Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. J Hepatol* 21:1135-1139, 1994
- 36) Barbaro G. *Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: pathogenesis and cardiovascular risk. Am J Ther* 13:248-260, 2006
- 37) Woerle HJ, Mariuz PR, Meyer C, Reichman RC, Popa EM, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE. *Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. Diabetes* 52:918-925, 2003
- 38) Bitnun A, Sochett E, Dick PT, To T, Jefferies C, Babyn P, Forbes J, Read S, King SM. *Insulin sensitivity and beta-cell function in protease inhibitor-treated and -naive human immunodeficiency virus-infected children. J Clin Endocrinol Metab* 90:168-174, 2005
- 39) Addy CL, Gavrilu A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS. *Hypodiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. J Clin Endocrinol Metab* 88:627-636, 2003
- 40) Kim RJ, Wilson CG, Wabitsch M, Lazar MA, Steppan CM. *HIV protease inhibitor-specific alterations in human adipocyte differentiation and metabolism. Obesity* 14:994-1002, 2006