



# 대사증후군과 전립선비대증

저자 **송영천**

삼육대학교 약학대학 교수

약학정보원 학술자문위원

## 개요

대사증후군의 개념은 이미 60여 년 전에 소개되었지만 최근에서야 내장비만, 당불내성, 고혈압 및 이상 지질혈증과 같은 일반적인 의학적 장애의 집단적 구조로 인식되었으며 그것은 심혈관계 질환 및 제2형 당뇨병과 같은 질환의 발생을 증가시킨다. 대사증후군의 경우에 있어서 만성적인 경증의 염증이 인슐린 저항성과 함께 고려되며 특히 남성에 있어서 몇가지 노화와 관련된 질환들이 대사증후군과 관련이 있는 것으로 알려지고 있고 그것에는 성선기능저하증, 발기부전, 전립선비대증 등이 있다. 이들은 노화와 관련이 있는 남성의 질환으로서 삶의 질과 사회경제적 측면에서 많은 부담을 주고 있는 것으로 고려되어진다. 그러나 최근 남성의 노화에 미치는 다양한 요소들은 생활 방식의 변화에 의해 중단 될 수 있거나 최소한 복용 가능한 약물로 인해 완충 될 수 있는 요소가 있는 것으로 새롭게 인식되고 있다. 그래서 이번에는 전립선비대증이 노화와 남성호르몬을 제외하고 명확히 밝혀진 바는 없으며, 지표들 간, 연구들 간에 상반된 결과가 일부 있기는 하지만 최근 발간된 리뷰 문헌을 통해 여러 역학연구에서 위험인자로 입증되고 있는 대사증후군과 전립선비대증의 병태생리학적 상호연관 기전을 다루어 남성 건강에 있어서 부정적 영향에 대해 예방 가능한 요소를 조명하고자 한다.

## 키워드

Prostate, 전립선비대증, BPH, 대사증후군, LUTS, Life style modification

## 서론

BPH(Benign Prostatic Hyperplasia : 양성전립선비대증)은 전립선의 평활근과 상피세포의 증식 및 그로 인한 요도 저항에 의해 발생하는 배뇨장애로 정의되는 질환이다. 남성에 있어서 BPH는 연령이 증가함에 따라 발생률도 증가하는 비뇨기 질환으로 남성이 노화와 함께 호르몬 교란에 의해 전립선이 암성 원인이 아닌 과

형성에 의해 야기된다. 증식에 의해 확장된 전립선은 요도를 압박하여 배뇨를 차단하는 것과 같은 다양한 요로기 증상을 일으킬 수 있으며 방광, 요도, 신장에 문제를 일으키기는 원인이 되기도 한다. 일반적으로 전립선비대에 의해 나타나는 하부요로기 증상을 LUTS(Lower Urinary Tract Symptoms)라 부르며 전립선비대증에 의해 LUTS가 항상 동반하는 것은 아니다. BPE(Benign Prostate Enlargement)는 양성인 전립선의 확장을 의미하며 BPO(Benign Prostatic Obstruction)는 BPE와 관련된 방광출구 폐색의 요역동학적 발견으로 정의된다. 그리고 Benign prostatic hyperplasia(BPH)는 실제 조직학적 진단을 의미한다. 전립선비대증의 원인은 아직 완전히 이해되지 않고 있지만 다양한 원인, 특히 노화와 관련되어 있는 내분비적 원인에 의해 발생하는 것으로 보이며 BPH의 여러가지 위험 요소라고 알려진 것 중 대사증후군 및 그 구성요소도 BPH와의 연관관계가 있는 것으로 밝혀지고 있다. 그리고 노화와 관련된 질환의 치료는 세월을 되돌릴 수 없기 때문에 생물학적 과정을 건강하게 유지 할 수 있게 하는데 치료적 전략을 맞추어야 한다.

## 전립선비대증의 병인

1920년대 초부터 인식되어온 대사증후군은 인슐린 저항성, 중심비만, 이상지질혈증, 고혈압과 같은 심혈관계 위험인자들의 집합체들을 포함한다. 임상에서는 대사증후군이 있는 남성의 관상동맥질환, 심혈관계 질환, 사망률 증가와 관련되어 있는 임상적 영향에 주의를 기울인다. 또한 BPH에 있어서도 고혈압이나 당뇨병과 같은 만성질환과의 상관관계에 대한 보고가 있으며 대사증후군에 있어서도 대사 및 심혈관계 질환의 위험 증가와 관련되어 인식이 증가하고 있는 것과 같이 대사증후군에 있어서 나타나는 이러한 대사적 일탈은 남성에게 BPH와 LUTS를 야기 할 수 있다. LUTS가 있는 남성에서 대사증후군의 유병률은 26.5~55.6%로 보고되었다.

사실상 부적절한 식이, 운동부족, 흡연, 음주와 같은 몇가지 수정 가능한 요소가 대사증후군과 BPH와 같이 그것과 연관된 질환의 발생에 기여하는 주된 요소로 떠오르고 있다. BPH 발생과 연관된 LUTS를 가진 남성에게 있어서 대사증후군과 염증이 중요한 요소가 된다고 하는 근거가 증가하고 있다. 대사증후군과 LUTS/BPH의 연관관계에 대해 이해하면 요로기 증상의 완화뿐만 아니라 대사증후군 남성의 심혈관계 위험요소의 최적화에 관한 적절한 조언과 관리를 제공하는 LUTS 남성의 관리를 보다 잘 정의 할 수 있게 된다. 인구 집단 수준에서 BPH/LUTS와 관련된 위험요소는 수정 가능한 것과 가능하지 않은 것으로 2분류 할 수 있다.

Non-modifiable	Age Genetics Geography
Modifiable	Hormones Testosterone Dihydrotestosterone Estrogen Metabolic syndrome Obesity Diabetes Diet Physical activity Inflammation

## 대사증후군

대사증후군에는 다양한 정의가 있으며 대표적인 것으로는 세계보건기구, 유럽 인슐린저항성 연구그룹, 미국 국립 콜레스테롤 교육프로그램(NCEP-ATP III), 국제당뇨병재단(IDF) 등에 의한 정의가 바로 그것들이다.

유럽 인슐린저항성 연구 그룹에서는 인슐린 저항성이 대사증후군의 주요 원인이며 인슐린 저항성을 측정하기 위해 고인슐린혈증을 기본으로 채택하고 중심 비만의 척도로 허리둘레(WC)를 척도로 사용함으로써 약간 다른 기준을 이끌어 내게 되었다. NCEP-ATP III에서는 대사증후군에 대한 보다 새로운 정의를 고안하게 되었다. 1)중심비만, 2)고중성지방혈증, 3)HDL-C 감소 4)혈압상승 5)공복혈당 증가의 5가지 요소 중 3가지 이상을 가진 남성을 대사증후군으로 간주하고 있다. 각각의 구성요소는 동일한 중요성을 가지고 있고 대사증후군 진단을 위한 우선하는 필수 구성요소가 없어야 한다. 국립당뇨병재단(IDF)에서는 역학이나 임상적 용도 뿐만 아니라 대사 증후군의 특징을 보다 잘 정의하기 위한 국제 기준을 개발하기 위한 목표를 수립하였으며 이 정의에서는 인종간 허리둘레의 차이와 고혈당의 역치 감소를 고려하여 필수적 구성요소로 중심비만을 필수요소로 간주하였다. 이러한 정의들 중에서 중심비만은 대사증후군의 중요한 요소로 남게 되었다. 증가하는 내장 지방조직은 다양한 대사적 이상, 포도당 내성의 감소, 인슐린 감수성 감소와 이상지질혈증과 관련이 있으며 이러한 모든 것은 제 2형 당뇨병의 증가와 심혈관 질환의 위험인자들이다.

대사증후군을 보다 잘 정의하면서 비만을 적절히 규정하기 위해 허리둘레(WC, Waist Circumference)는 체질량지수(BMI, Body Mass Index)로 채택되었다. 주어진 BMI에 대해 다른 인종 간 다른 체지방 구성의 큰 차이는 놀라운 일이 아니다. 아시아 사람들은 높은 수준의 체지방과 복부지방 조직을 가지고 있으며, 중국이나 일본 그리고 남아시아 남성은 유럽인들에 비해 주어진 허리둘레에 있어서 더 많은 내장지방조직을 가

지며 실제 상대적으로 낮은 BMI인 25kg/m<sup>2</sup>에서도 제2형 당뇨병과 심혈관질환이 높아진다는 것이다. 그러므로 허리둘레의 권장 cut-off 값은 나라별로 또는 인구집단에 따라 달라져야 하며 일반적인 허리둘레 적용 값은 유럽 남성의 경우 94cm 이상, 아시아 남성의 경우 90cm 이상, 미국 남성의 경우 102cm 이상이어야 한다. 많은 전문가 집단에서는 대사증후군에 대해 다른 진단기준을 수립했으며 가장 일반적으로 사용되는 정의는 표 2과 같다.

표 1. Proposed classification of weight by BMI in adult Europids and Asians

Classification	사망, 질병 위험	BMI in adult Europids	BMI in adults Asian
Underweight	낮음	<18.5	<18.5
Normal weight	평균	18.5-24.9	18.5-22.9
Overweight		25 ≤	23 ≤
	약간증가	25-29 Pre-obese	23-24.9 At risk
Obese I	중등도	30-34.9	25-29.9
Obese II	심함	35-39.9	30 ≤
Obese III	매우심함	40 ≤	

표 2. 대사증후군의 정의

	Central obesity	Dyslipidemia	Blood pressure	Other
WHO 1999	T2DM or IGT or insulin resistance + ≥ 2 of the following			
	BMI >30kg/m <sup>2</sup> or WHR>0.9(M) or > 0.85(F)	TG ≥150mg/dL or HDL-C <35mg/dL(M), <39 mg/dL(F)	≥140/90	Microalbuminuria: albumin excretion ≥ 20 μg/min
EGIR 1999 European Group for the Study of Insulin Resistance	Hyperinsulinaemia, + ≥ 2 of the following:			
	WC ≥94cm (M), WC ≥80cm (F)	TG ≥177mg/dL or HDL-C <39 mg/dL	≥140/90 or medication	
NCEP-ATP III 2005	Any ≥ 3 of the following:			
	WC ≥102cm (M), ≥ 88 cm (F)	TG ≥150mg/dL or medication	HDL-C: <40mg/dL(M), <50mg/dL(F), or medication	SBP≥130 or DBP≥85 or medication
IDF 2005 International Diabetes Federation	Central obesity + ≥ 2 of the following:			
	WC-ethnic specific or BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	TG ≥150mg/dL or medication	HDL-C: <40mg/dL(M), <50mg/dL(F), or medication	SBP≥130 or DBP≥ 85 or medication

:T2DM, type 2 diabetes mellitus; IGT, impaired glucose tolerance; BMI, body mass index; WC, waist circumference;

WHR, waist-hip ratio; TG, triglycerides; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; M, male; F, female

## 대사증후군과 전립선비대증

### 1. BPH 남성의 대사증후군의 역할

BPH 남성에 있어서 대사증후군의 상관관계는 이미 지난 20여년전 부터 관찰되고 있었다. 다양한 연구를 통해 대사증후군과 BPH/LUTS 사이의 상관관계를 조사하였고 양의 상관관계가 관찰되었다. 미국의 연구에서는 대사증후군의 요소들 중 3개 이상 요소를 가지고 있는 남자들은 LUTS의 위험이 증가하고 HbA1C, 고혈압 병력, 저 LDL-C과 LUTS와 사이에 강력한 양의 상관관계가 있다. 흥미로운 사실은 대사증후군의 유병율이 경증의 LUTS에서는 약 40%까지 증가했으나 중등 또는 중증의 LUTS군에서는 더 증가하지는 않았다는 점에 유의해야 한다. 이러한 상관관계 패턴은 개개 환자의 배뇨증상(voiding symptom)에서도 관찰되었으나 저장증상에서는 관찰되지 않았다. 이러한 상관관계들은 젊은 사람(<60)에서 더 강하게 나타났다. 또한 최근 영국의 역학연구에서 대사증후군을 가지고 있는 BPH 남성의 26.5% 유병율이 보고 되었다. 임상적 BPH가 없는 대조군과 비교해서 임상적 BPH가 있는 남성에 있어서 대사증후군이 있을 위험도는 37% 증가 했다.

LUTS의 세계적인 유병율은 아시아권을 포함해서 가까운 장래에 증가할 것으로 기대된다. 아시아의 그러한 유병율은 2008년과 2018년도에 각각 44.8%와 45.5%로 평가되었다. 아시아 남성의 BMI, 공복 혈당 및 수축기 혈압의 증가 추세에 대한 관찰을 볼 때 아시아 남성의 대사증후군의 유병율과 지역적 부하를 과소평가해서는 안된다. 실제 아시아 국가 남성을 대상으로 한 조사에서 LUTS/BPH가 있는 남성의 대사증후군의 유병률이 26.7%~55.4%로 보고되었다. (한국 26.7%)

반대로 건강과 노화에 관한 한국의 연구에서는 International Prostate Symptoms Scores (IPSS) 혹은 Quality of Life (QoL) scores 평균값에서 한국의 65세 이상 연령 노인 인구 집단의 대사증후군이 있거나 혹은 없는 남성에 있어서 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 30~60세 사이의 보다 젊은 연령대의 한국 남성에게 관한 다른 한국의 연구에서도 IPSS 일부 영역의 하부 점수와 QoL 점수에 있어서도 유의한 차이가 없었다. 그러나 동일한 연구에서 BPE의 더 높은 유병율이 대사증후군이 있는 남성에서 관찰되었다.(54% vs 38.1%)

최근에 출간된 메타분석에 따르면 대사증후군 남성은 1.8-10.2mL의 차이로 전립선 부피가 증가하는 경향이 있다. 대사증후군 남성에 있어서 연간 전립선 성장 속도도 더 높은 것으로도 메타분석에서 보고되었다. 그러나 대사증후군 여부에도 불구하고 IPSS 또는 그 하부영역 점수에 있어서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 그리고 중등도에서 중증의 LUTS 위험도와 관련이 있는 대사증후군의 개별 구성 요소의 존재는 확인되지 않았다.

### 2. 대사증후군과 BPH의 병태생리

대사증후군과 BPH/LUTS와의 연관성을 암시하는 역학적 증거가 있기는 하지만 정확한 생물학적 경로는 아직 명확하지 않다. 몇 개의 핵심요소들이 그러한 병태생리학적 과정에 중요한 역할을 한다고 확인되고 상정되어 오고 있다.

### 1) Insulin resistance

인슐린은 전립선 상피세포의 잘 알려진 세포분열과 성장인자이다. 고인슐린혈증은 비만과 그것의 변경된 호르몬 대사를 통해 직, 간접적으로 성호르몬의 대사에 포함된 유전자 전사를 증가시킨다. 또한 더 낮은 성호르몬 결합 globulin과도 관련이 있으며 따라서 전립선 세포로 들어가는 androgen과 estrogen의 양은 증가하게 되며 BPH의 위험성이 증가하게 되는 것이다.

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)는 전립선의 상피 성장을 촉진하는 것으로 보여 진다. IGF-1은 두 역학적 연구에서 BPH의 위험과 관련이 있음이 확인되었다. 인슐린 수용체는 IGF 수용체와 상동성을 가지고 있다. 인슐린이 IGF 수용체에 결합 할 수 있으며 전립선을 성장시키는 IGF 신호 경로를 활성화 시킨다.

고혈당증(Hyperglycemia)은 평활근 세포와 신경조직내에 세포질에 없는 Ca을 증가시킬 수 있고 교감신경계 활성화를 주도하게 할 수 있게 한다. 이러한 활성화는 전립선의 평활근 긴장 증가에 기여하게 되고 결국 LUTS를 악화시킬 수 있다. 게다가 고인슐린혈증은 plasma와 조직의 catecholamine을 증가시키고 전립선 성장에 있어서 다른 호르몬을 분비시키는 효과를 가지게 된다. 비록 초기단계의 고인슐린혈증은 LUTS 남성에게 있어서 편익적 효과가 있을 수 있지만 만성적인 고인슐린혈증은 전립선염증과 과성장을 유도하며 LUTS 악화와 관련이 있는 것으로 보여진다.

### 2) 내장 지방의 증가

증가하는 내장지방 과다는 노년기 남성의 중요한 이슈이다. 비만은 aromatase(estrogen synthetase) 활성 증가를 야기하고 estradiol 생성 증가를 유도하게 되며 성선 자극 호르몬인 gonadotropin 분비와 testosterone 생성을 억제하게 된다. 이러한 성선기능저하증의 비만주기(hypogonadal obesity cycle)는 estrogen비율이 점진적으로 증가하여 성선기능저하 상태를 야기한다. 내장지방조직은 adipocytokines으로 알려진 다양한 생리활성 물질을 분비하며 그것은 인슐린 저항성과 관련이 있으며 전염증 및 전죽상형성 효과와 관련되어 있다. 내장지방 축적(비만)에 따른 adiponectin의 감소는 근육의 인슐린 저항성을 증가시킨다.

### 3) Sex steroid

낮은 androgen과 높은 estrogen 수준이 대사증후군을 가진 사람들처럼 LUTS와 BPH인 남성에서도 확인되었다. 고인슐린혈증은 비만과 성호르몬에 영향을 주어 간접적으로 BPH를 야기 할 수 있으며 또한 복부비만 수준은 인슐린과 성호르몬의 수치를 변화 시킨다. 성호르몬은 전립선내에서 남성호르몬 작용과 관련이 있는데 DNA 합성과 세포 증식을 촉진시키며, BPH 위험성을 증가 시킨다.

### 4) Dyslipidemia

전립선은 간과 유사한 수준에서 cholesterol을 합성하며 연령 의존적 방식으로 전립선내 축적시킨다. 70여년 전에 Swyer는 BPH환자의 전립선 내의 cholesterol 내용물을 분석했으며 그것의 농도가 정상 전립선의 두배에 이른다고 보고 했다.

나중에 Nandeeshia 등은 전립선비대증이 있는 일련의 50건의 BPH사례와 38건의 대조군에 연구에서 순환

하는 총 cholesterol과 HDL cholesterol이 각각 양과 음의 상관관계가 있다고 보고 했다. 그러나 다른 연구들은 그러한 관계를 확인하지 못했다. Rancho Bernardo cohort study에서 Parsons 등은 LDL cholesterol이 상승한 당뇨병 남성들에서 BPH의 위험이 4배 증가하는 것을 확인 했으나 전체 cohort에서는 그렇지 않았다. 이러한 관찰은 이상지질혈증 그 자체가 BPH 결정론과 일치하기에는 충분하지 않으나 제2형 당뇨병과 같은 다른 대사적 교란의 존재에서 바람직하지 않은 총 cholesterol과 LDL cholesterol 입자 크기와 밀도 때문에 BPH의 진행을 촉진 시킬 수 있다.

### 5) 만성염증상태

대사증후군은 TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6과 같은 전염증성 cytokine 뿐만 아니라 CRP와 같은 염증지표의 상승하는 만성적인 염증상태와 관련이 있다. 전립선의 염증성 침윤에 있어서 T cell 활동은 자가면역 기전에 의해 지속되는 간질과 상피세포의 증식을 촉진한다. 만성염증으로 인한 조직손상과 반복적인 상처 치유의 만성적인 과정은 BPH의 결절의 발달로 이어질 수 있다. 대사 증후군은 동맥경화증과 관련이 있다. 이것은 골반 동맥도 예외는 아니다. 동물모델에서 이러한 골반 동맥경화증은 전립선의 비후와 섬유화를 야기하는 허혈증의 원인이 되는 것으로 보인다. 전립선의 신경인성 이완도 손상받게 된다.

### 6) Hypertension and BPH

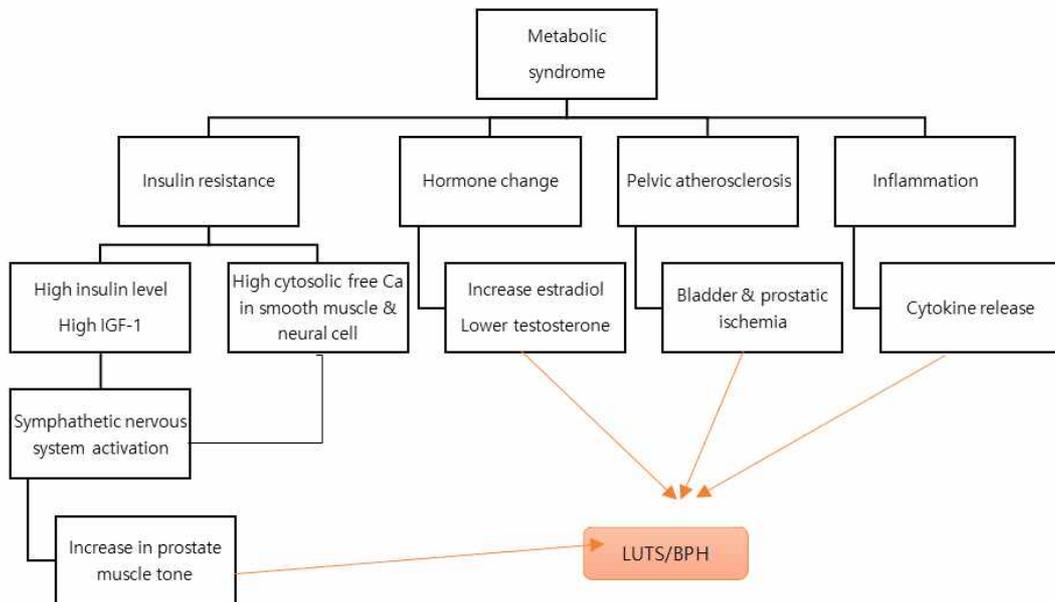
BPH, 고혈압, 제2형 당뇨병의 관련성은 50년 전의 후향적 연구에서 처음보고 되었다. 나중에 고혈압이 BPH 수술 확률의 증가와 관련이 있고 LUTS의 높은 유병율과 관련이 있었다. 그러나 고혈압과 BPH 유병률 모두 노화의 함수로 증가하기 때문에 그 두 조건 사이의 연관관계는 논란의 소지가 있다.

## 대사증후군과 관련된 BPH/LUTS의 가능한 증재

BPH/LUTS의 최근의 치료는 크게 전립선 평활근을 이완시키는  $\alpha 1$ -adrenergic receptor blockers와 전립선 부피를 감소시키는  $5\alpha$  reductase inhibitors로 구분되고 있다. 따라서 현재 유럽비뇨기과 학회 지침에서는 중등도에서 중증의 LUTS의 남성 치료를 위해  $\alpha 1$ -blockers와  $5-\alpha$  reductase inhibitors에 대해 각각 근거 수준을 1b와 1a로 부여했다. 또한 최근 PDE5 inhibitors의 사용 가능성 역시 근거수준 1b에 해당하는 유용한 치료로서 인지되고 있다. 동일한 지침에서 이노작용이나 자극효과가 있을 수 있는 카페인이나 음주의 회피나 절제를 포함하는 lifestyle modification의 유용성을 제안 했으며 그렇게 함으로써 수분배출을 증가시키고 빈뇨, 급박뇨, 야간뇨를 개선시킬 수 있었다.

## 결론

LUTS/BPH는 만성염증과 연계되어 있으며 그것은 대사증후군이 병리기전에 중요한 역할을 한다는 것이다. 임상가들은 LUTS가 있는 환자들에 있어서 대사증후군을 확인하고 관련 심혈관질환의 위험을 이해하는 것에 주의해야 한다고 한다. 생활습관의 조절과 심혈관 및 대사적 위험 요소들의 적정화는 LUTS/BPH의 진행을 변화시키고 느리게 할 수 있으며 그러한 남성의 심혈관 질환과 대사 질환으로부터 불필요한 이환률과 사망률을 피할 수 있을 것으로 보인다.



## 약사 Point

### Lifestyle Modification과 BPH

BPH/LUTS, 대사증후군, 성선기능저하증 그리고 염증들 사이의 밀접한 관계를 제시하는 현재의 증거들은 생활 습관 개선의 영향을 보다 면밀히 분석해야 함을 나타낸다. 실제 이전의 메타분석에서는 체중감소나 과일 또는 야채 복용량의 증가와 같은 생활습관 조절이 성선기능저하증, 제2형 당뇨병, 관상동맥질환, 뇌출혈 등을 포함하는 비만 관련 유병률을 감소시킬 수 있다는 것이 명백히 입증되었다. 그러나 여전히 BPH/LUTS의 성과 있어서 생활습관 조절의 효과에 관한 연구는 여전히 부족한 상태이다. 하지만 BPH/LUTS에 있어서 식이의 효과는 육류를 기반으로 하는 서구에 비해 식물성 식이를 주로 하는 아시아 국가에 있어서 전립선 관련 문제의 더 낮은 발생으로 지지 된다. 신체 활동 또한 전립선 비대와 LUTS 그리고 LUTS 관련 수술 가능성을 감소시킨다. 특히 보행과 같은 신체 활동의 증가를 통해 BPH의 위험을 감소시킬 수 있다. 대규모 메타분석에서도 운동의 정도는 전립선 비대의 위험 감소와 상관관계가 있었다.

결론적으로 식이의 형태와 신체활동의 수준은 노령 남성의 전립선 건강에 영향을 주는 중요한 다른 요소로서 부상하고 있으며 대사증후군, 성선기능저하, 염증과 같은 위험요소를 감소시킬 가능성이 높다. 그러나 육체적 운동, 체중 감소 및 식이 습관의 변경이 BPH/LUTS의 자연사(natural history)를 실제로 바꿀 수 있는지 여부는 아직 결정되지 않았다.

## 참고문헌

1. WHO/IASO/IOTF, The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment, Health Communications Australia, Melbourne (2000).
2. Ho-Yin Ngai et.al, Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: An update, Asian Journal of Urology Volume 4, Issue 3, July 2017, Pages 164-173
3. Giovani Corona et.al, Benign Prostatic Hyperplasia: A New Metabolic Disease of the Aging Male and Its Correlation with Sexual Dysfunctions, International Journal of Endocrinology Volume 2014, Article ID 329456, 14 pages
4. J. Curtis Nickel, Role of Prostatic Inflammation in the Clinical Presentation of Benign Prostatic Hyperplasia, EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS 14 (2015) e1459-e1463