

대사증후군에서 공복혈당장애의 기준과 임상적 의의

Clinical Significance of Fasting Glucose Criteria in Metabolic Syndrome

박 경 수

서울의대 서울대병원 내과

서울 종로구 연건동 28

Kyong Soo Park, M.D.

Department of Internal Medicine

Seoul National University College of Medicine & Hospital

E-mail : kspark@snu.ac.kr

Abstract

Both Adult Treatment Panel III(ATP III) and International Diabetes Federation(IDF) adopted impaired fasting glucose (IFG) as one of the criteria for identifying individuals with metabolic syndrome. However, many studies have shown that IGT is a better predictor of cardiovascular disease(CVD) than IFG. Recently the American Diabetes Association(ADA) revised the diagnostic criteria for IFG, lowering the diagnostic threshold from 110 mg/dL to 100 mg/dL to improve the alignment of IFG and IGT. Although the revised definition of IFG increases the prevalence of metabolic syndrome as well as that of IFG, relative risk of CVD is still lower than that of IGT. The clinical and public health implications of the revised IFG definition remain to be elucidated.

**Keywords : Impaired Fasting Glucose(IFG);
Impaired Glucose Tolerance(IGT);
Metabolic Syndrome; Cardiovascular Risk**

**핵심용어 : 공복혈당장애; 내당능장애; 대사증후군;
심혈관질환 위험도**

당 불내인성, 고혈압, 이상지혈증 등 심혈관계 위험인자들이 한 사람에서 함께 잘 나타나는 현상은 오래 전부터 기술이 되어 왔다. 1988년 Reaven은 이러한 군집현상의 공통적인 원인이 인슐린 저항성임을 주장하며 이를 Syndrome X, 또는 인슐린저항성 증후군(insulin resistance syndrome)이라고 명명한 이후(1) dysmetabolic syndrome, metabolic syndrome X, metabolic syndrome 등 다양한 이름으로 불려왔으며 최근에는 인슐린저항성이 이 증후군의 모든 요소들을 다 설명할 수 있다는 확증이 없기 때문에 대사증후군(metabolic syndrome)으로 널리 불리고 있다. 대사증후군의 진단기준은 WHO에서 제시한 기준과 NCEP ATP III에서 제시한 기준, 그리고 가장 최근에 제안된 세계당뇨병연맹의 기준 등 여러가지 기준이 있다(2~4).

대사증후군의 진단을 위해 WHO(1998)는 당부하 후 2시간째 혈당을 진단기준에 포함시켰으나 그 후에 발표된 ATP III나 세계당뇨병연맹의 통합기준에서는 공복혈당을 진단기준에 포함시키고 있다. 당부하 후 2시간째 혈당보다 공복혈당을 기준으로 하게 되는 주된 이유는 현실적으로 경구당부하검사가 번거로워서 제대로 시행이 안되는 반면, 공복혈당은 측정하기도 간편하며 변이가 상대적으로 적기 때문이다. 1997년 미국당뇨병학회에서는 당

뇨병과 당뇨병의 위험도가 높은 사람들을 효과적으로 찾기 위해 공복혈당만으로 당뇨병을 진단할 것을 권고하였다(5). 이와 동시에 1970년대 말부터 당뇨병 진단에 적용되어오던 공복혈당 기준 140mg/dL이 당부하 후 2시간째 혈당 200mg/dL의 진단적 가치가 같지 않아 이를 일치시키기 위해 공복혈당 기준을 140mg/dL에서 126mg/dL로 낮추었으며 당부하검사를 기준으로 한 내당능장애와 유사한 개념으로 공복혈당이 110~125mg/dL인 경우를 공복혈당장애(impaired fasting glucose)라고 분류하였고 공복혈당장애도 내당능장애와 마찬가지로 제2형 당뇨병과 심혈관질환의 위험이 증가된 그룹으로 추정하였다. 이에 따라 2001년에 발표된 NCEP의 ATP III의 대사증후군 진단기준에는 내당능장애 대신 공복혈당 장애가 포함되게 되었다(3). 그러나 공복혈당장애라는 카테고리 설정 이후, 공복혈당장애를 가진 사람과 내당능장애를 가진 사람이 일치하는 경우가 당초 예상보다 훨씬 적고, 공복혈당장애를 가진 사람들의 심혈관질환 위험도가 내당능장애를 가진 사람들의 위험도보다 낮다는 주장이 지속적으로 제기되어 왔다. 이러한 지속적인 문제 제기에 미국당뇨병학회는 공복혈당장애와 내당능장애의 일치도를 높이기 위해 최근에 공복혈당장애의 하한 기준을 110mg/dL에서 100mg/dL로 낮추었다(6). 이에 따라 대사증후군의 진단기준으로서의 공복혈당기준도 110mg/dL에서 100mg/dL로 낮추어졌다. 그러나 대사증후군의 각 구성요소들의 기준이 심혈관질환의 위험도를 근거로 설정되고 있는 점을 고려하면 과연 공복혈당 100mg/dL 이상이 적절한 기준인가에 대해서는 아직 의문이 있다.

혈당과 심혈관질환 위험도와와의 관계

당뇨병 환자에게서 정상혈당군에 비해 심혈관질환의

위험이 2~4배 증가하는데, 내당능장애(공복혈당이 당뇨병 진단기준보다 낮으면서 75g 당부하 2시간 후 혈당이 140~199mg/dL인 경우)가 있는 사람에게서는 당뇨병성 미세혈관합병증은 매우 드물지만 정상혈당군에 비해 심혈관질환의 위험도가 약 2배 정도 증가되어 있다. 또 내당능장애 환자에서 경동맥내막 두께의 변화를 관찰한 결과들을 보면 경동맥내막 비후는 당부하 후 혈당이 중등도로 상승하였을 때부터 나타나기 시작한다. 또한 내당능장애가 있는 사람에서 고혈압, 이상지혈증, 비만 등 심혈관질환의 위험인자들이 잘 동반한다.

DECODE(diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe) 연구에서는 유럽에서 행해진 10개의 전향적인 코호트 연구에서 22,514명의 공복 및 당부하 후 2시간 혈당과 8.8년 후의 심혈관질환 발생의 위험도와의 관계를 분석하여 당부하 후 2시간째 혈당이 높으면, 공복혈당과는 무관하게 심혈관질환에 의한 사망률이 높은 반면, 공복혈당이 높았던 사람들의 사망률은 주로 그 사람들의 당부하 후 2시간째 혈당에 따라 좌우되어 당부하 후 2시간째 혈당이 공복혈당보다 더 나은 지표임을 보여주고 있다(7). 또한 Tomiaga 등은 Funagata Diabetes Study에서 40세 이상 성인 2,534명을 평균 6.5년간 추적 관찰하여 심혈관질환에 의한 사망률을 분석하였는데, 내당능장애군은 정상내당능군에 비하여 심혈관질환 사망의 위험도가 121% 증가하였으나 공복혈당장애군은 14%로 정상공복혈당군에 비해 증가하지 않아 내당능장애는 심혈관질환의 위험인자이나 공복혈당장애는 그렇지 않음을 보고하여 공복혈당장애는 내당능장애와는 달리 심혈관질환의 위험인자가 아니라고 주장하였다(8). 이 외에도 여러 연구 결과들이 당부하 후 혈당이 심혈관질환의 위험도를 예측하는 중요한 지표임을 보여주고 있다(9, 10).

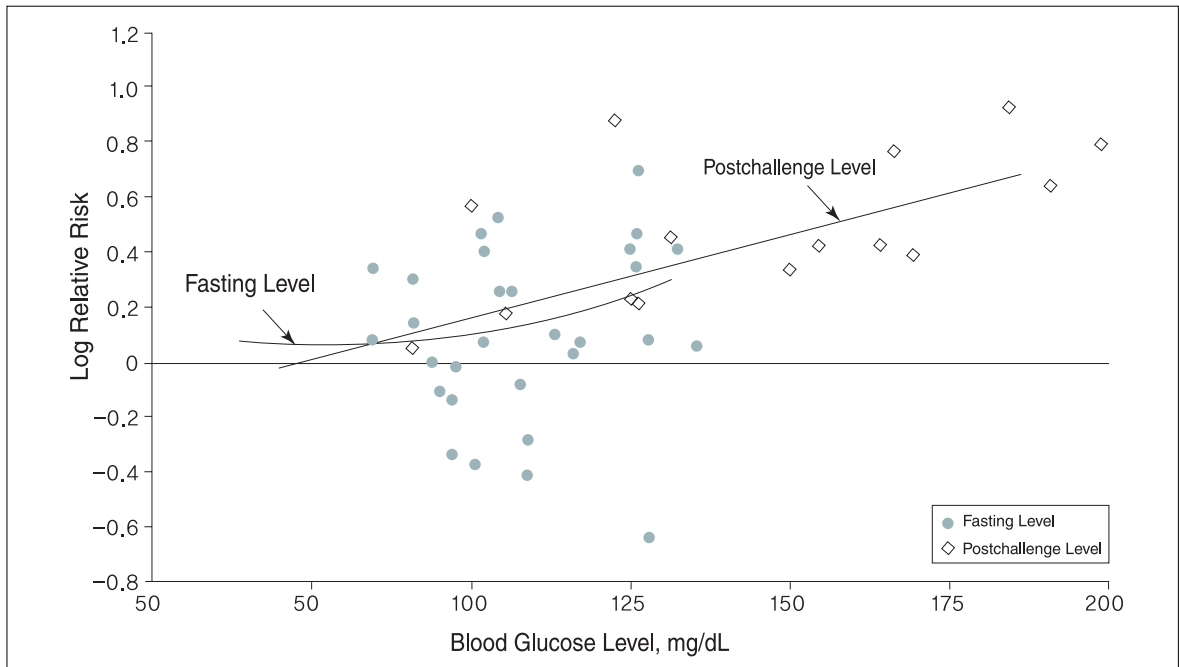


그림 1. 혈당과 심혈관질환 위험도와와의 관계(11)

혈당과 심혈관질환과의 관계에 대한 전향적인 연구들을 종합하여 분석한 결과를 보면 당뇨병 범위가 아닌 혈당범위 내에서 혈당이 증가함에 따라 심혈관질환의 위험도는 증가한다(그림 1). 당부하 후 2시간째 혈당은 비당뇨병 범위 내에서 심혈관질환의 상대위험도와 거의 일직선적인 상관관계를 보이는 반면 공복혈당의 경우에는 100mg/dL 정도에서 threshold effect를 보인다. 하지만 당부하 후 혈당 140mg/dL과 공복혈당 100mg/dL의 심혈관질환 상대위험도를 비교해보면 당부하 후 혈당 140mg/dL이 훨씬 더 심혈관질환 발생의 상대위험도를 잘 반영함을 할 수 있다(11).

혈당이 심혈관질환에 영향을 미치는 기전

내당능장애에서 심혈관질환의 위험이 증가하는 기전으

로는 혈당 상승 자체의 직접적인 효과와 인슐린저항성/고인슐린혈증 및 내당능장애에 잘 동반되는 심혈관질환의 위험인자들이 거론되고 있다. 고혈당은 산화스트레스를 증가시켜 혈관내피세포에서 advanced glycation end-product의 형성이나 폴리올 경로 활성화 증가, protein kinase C 경로 활성화 등을 통해 죽상경화에 영향을 미칠 수 있다(12). AGE가 생성되면 혈관세포 부착물질 발현 등이 증가되어 혈액 속의 단백구를 혈관벽으로 끌어들여 염증반응이 시작된다(13). 또한 산화스트레스가 증가되면 peroxynitrite로 변환되면서 NO가 감소하여 혈관내피세포의 기능이 떨어지게 된다. 내당능장애나 당뇨병이 있는 경우 혈관내피세포에서는 NO의 감소 외에 프로스타사이클린 분비 감소, ET-1합성 및 분비 증가, 부착물질 발현 증가, 혈소판 및 단백질 부착 증가, 응고활성 증가, 섬유소

용해활성 감소 등의 변화가 나타난다(14). 내당능장애에서 심혈관질환 위험이 증가하는 또다른 이유는 내당능장애 환자에게서 정상혈당군에 비해 심혈관질환의 위험인자들이 몰려서 나타나는 경우가 많기 때문이기도 하다.

대사증후군의 진단기준으로서의 공복혈당기준의 의미

이미 여러번 언급한 대로 공복혈당은 당부하 후 2시간째 혈당에 비해 심혈관질환 발생 위험도와 상관이 낮다. 그럼에도 불구하고 대사증후군을 진단하는 데 공복혈당 기준을 사용하는 것은 전술한 대로 공복혈당이 측정하기가 간편하고 변이가 적기 때문이다. 미국당뇨병학회에서 공복혈당장애와 내당능장애의 일치도를 높여 보고자 공복혈당장애의 하한 기준을 110mg/dL에서 100mg/dL로 낮추었다. 그 결과 공복혈당장애의 유병률이 5%에서 20~30% 정도로 급증하나 실제 내당능장애를 가진 사람들의 비율이 더 증가된 것은 아니며, 공복혈당장애 전체로 보았을 때는 수정하기 이전의 기준으로 했을 때보다 공복혈당장애를 가진 사람들의 심혈관질환의 위험도는 오히려 더 낮아진 것으로 보고되고 있다(15, 16). 한편 공복혈당을 110mg/dL에서 100mg/dL로 낮춤으로써 대사증후군의 유병률은 약 1.2배 증가하며 인슐린저항성을 가진 사람을 보다 잘 예측하게 된다는 보고도 있다(17). 그러나 낮추어진 공복혈당기준이 과연 대사증후군이 “증후군”으로서 갖추어야 할 조건에 대해 의문이 제기되는 현재의 상황에 어떤 영향을 줄지에는 추가적인 연구가 필요하다고 하겠다(18).

요 약

요약하면 대사증후군의 진단에서 혈당장애의 기준은 검사의 수월성과 안정성 때문에 당부하 후 2시간째 혈당보다 공복혈당을 기준으로 하고 있으며 최근의 기준들은 공복혈당 100mg/dL 이상을 적용하고 있다. 공복혈당기준만을 사용한다면 110mg/dL에 비해 100mg/dL를 적용하는 것이 인슐린저항성을 가진 사람들을 예측하거나, 내당능장애를 가진 사람들을 더 많이 찾아내는 데에는 도움이 될 것으로 생각된다. 하지만 100mg/dL 기준을 적용하더라도 공복혈당장애와 내당능장애 사이에 일치도가 여전히 낮으며 심혈관질환의 발생을 예측하는 지표로서는 당부하 후 2시간째 혈당기준보다 훨씬 못 미친다. 그럼에도 불구하고 검사의 수월성과 안정성을 고려하여 공복혈당을 대사증후군의 혈당장애 기준으로 계속 사용하려면 보다 더 확고한 증거들이 앞으로 나와야 할 것으로 생각된다. ㉠

참 고 문 헌

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595 - 607
2. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Report of a WHO consultation 1999
3. National Institutes of Health. Third report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults(Adult Treatment Panel III). Executive summary. NIH publication No. 01 -

- 3670, 2001
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new world-wide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059 - 62
 5. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(Suppl 1): 1183 - 97
 6. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 260(Suppl 1): S5 - 20
 7. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2—hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397 - 405
 8. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920 - 4
 9. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Eschwege E, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle—aged nondiabetic men. 20—year follow—up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360 - 7
 10. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Heine RJ, et al. Hyperglycaemia is associated with all—cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926 - 31
 11. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta—analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147 - 55
 12. Du X, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengeller Z, Brownlee M, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP—ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003; 112: 1049 - 57
 13. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999; 84: 489 - 97
 14. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev* 2004; 25: 153 - 75
 15. Tai ES, Goh SY, Lee JJ, Wong MS, Heng D, Tan CE, et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 2004; 27: 1728 - 34
 16. Borch—Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glumer C, Carstensen B, Gao W, et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004; 47: 1396 - 402
 17. Ford ES, Abbasi F, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and the metabolic syndrome with alternative definitions of impaired fasting glucose. *Atherosclerosis* 2005; 181: 143 - 8

18. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, 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

자율학습 11월호 (주의력 결핍—과잉행동장애) 정답

1. ①

2. ③

3. ④

4. ②

5. ②

6. ①

7. ④

8. ④

9. ③

10. ④



Peer Reviewer Commentary

이 병 두 (인제의대 내과)

본 논문은 최근 미국 당뇨병학회와 유럽 당뇨병학회가 정의, 병인, 진단기준 등에 대한 엄격한 재평가의 필요성을 제기한 대사증후군의 진단기준 중 공복혈당의 의의와 기준치 설정을 다루고 있다. 경구 포도당 부하 후 혈당검사가 재현성이 낮고 또한 번거로운 점이 많아, 이를 공복혈당검사로 대체한 진단기준이 그동안 사용되어 왔는데, 필자는 공복혈당이 포도당 부하 후 혈당에 비해 심혈관질환 발생의 상대위험도를 잘 반영하지 못함을 그동안의 연구 결과를 종합하여 지적하고 있다. 대사증후군의 임상적 의의는 심혈관질환 발생의 위험 증가에 있다는 점을 고려할 때, 저자의 지적대로 공복혈당을 대사증후군 진단기준의 하나로 계속 이용하기 위해서는 공복혈당 수준과 심혈관질환 발생 위험 간의 명확한 연관성 및 인과관계를 규명하는 더 많은 연구가 앞으로 꼭 필요하다고 생각한다.