

# 저혈당에 의한 심혈관질환 발생 기전

강유미, 이우제

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

## Mechanism of Hypoglycemia-Associated Cardiovascular Diseases

Yu Mi Kang, Woo Je Lee

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

### Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in patients with diabetes mellitus. However, the benefit of intensive glycemic control in reducing CVD is unclear. In large clinical trials, intensive glycemic control was associated with increased incidence of hypoglycemia and all-cause mortality. Although it is uncertain whether hypoglycemia is a direct cause of CVD, a marker of vulnerability, or both, numerous studies have reported that hypoglycemia is associated with increased cardiovascular events such as cardiac arrhythmia and ischemia. The potential mechanisms of hypoglycemia-associated CVD include sympathoadrenal activation, repolarization abnormality, cardiac autonomic neuropathy, increased thrombogenesis, inflammatory reaction, and endothelial dysfunction. In this article, we review the evidence of an association of hypoglycemia with CVD in patients with diabetes and discuss the possible mechanisms through which hypoglycemia might result in adverse cardiovascular outcomes.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, Diabetes mellitus, Hypoglycemia, Mechanism

### 서론

심혈관질환은 당뇨병 환자의 가장 흔한 사망 원인이다. 당뇨병 환자를 대상으로 혈당을 철저히 조절하면 당뇨병성

미세혈관 합병증의 발생을 줄일 수 있는 것은 잘 알려져 있지만, 철저한 혈당조절이 심혈관질환 발생을 줄일 수 있는지에 대하여는 아직 명확한 결론이 내려지지 않은 상태이다. ACCORD [1], ADVANCE [2], VADT [3] 등의 대규모

Corresponding author: Woo Je Lee

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea, E-mail: lwjatlas@amc.seoul.kr

Received: Jan. 6, 2016; Accepted: Feb. 3, 2016

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2016 Korean Diabetes Association

모 임상연구에서 철저한 혈당관리가 심혈관질환 발생을 줄이지 못하는 것으로 나타났고, ACCORD 연구의 경우 혈당을 철저히 조절한 군(당화혈색소 6.0% 이하가 목표)이 일반적인 혈당 조절군(당화혈색소 7.1~7.9%가 목표)에 비해 사망률이 오히려 증가하는 결과를 보였으며, 사망의 원인은 대부분 심혈관질환이었다. ACCORD 연구에서 철저한 혈당조절이 오히려 사망률을 증가시키는 기전에 대해서 정확히 알려진 바는 없으나 저혈당이 사망률 증가와 관련이 있을 가능성이 제기된 바 있으며, 최근 여러 연구를 통해 저혈당이 심혈관질환 발생 위험도 증가와 관련이 있는 것으로 보고된 바 있다[4-6].

본 특집에서는 저혈당이 심혈관질환 발생 위험을 증가시키는지를 연구한 논문들을 소개하고 저혈당이 심혈관질환 발생에 관여하는 가능한 기전을 문헌고찰을 통해 살펴보고자 한다.

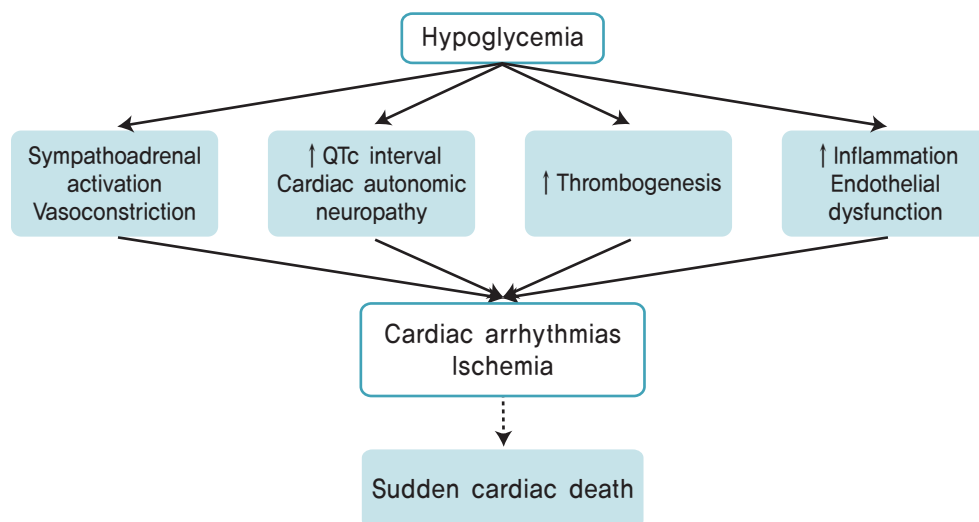
## 저혈당 연관 심혈관질환에 대한 대규모 연구 결과

저혈당이 심혈관질환 발생 위험을 증가시키는 것을 확인한 연구를 살펴보면, Johnston 등[5]은 외래진료를 받는 제

2형 당뇨병 환자 중 저혈당이 발생한 27,065명을 대상으로 분석한 결과, 저혈당 발생이 급성심근경색, 관상동맥 우회술, 관상동맥 재관류술, 경피적 관상동맥 시술, 새로 발생한 불안정형 협심증을 포함한 급성 심혈관계 질환의 발생과 연관성이 있음을 확인하였다[5]. 대만에서 시행된 연구에서는 제2형 당뇨병을 새로 진단받은 대만인 77,000여 명에서 증상이 있는 저혈당이 심혈관질환, 입원을 및 사망률을 증가시키는 것으로 나타났으며[7], 약 44,261명을 대상으로 진행한 대규모 후향적 코호트 연구에서도 저혈당이 발생한 군에서 심혈관질환이 발생할 확률이 2배 가량 높게 나타났다[6]. 여섯 개의 연구를 메타분석한 결과(총 분석 대상환자 903,510명)에서도 심각한 저혈당의 발생이 심혈관질환 발생 증가와 밀접한 연관성이 있음을 알 수 있었다[4].

## 저혈당이 심혈관질환을 유발하는 기전

저혈당이 심혈관질환이나 사망률을 증가시키는 명확한 기전은 아직 잘 모르지만, 기존 연구 결과들을 종합해 보면 아래 그림에서처럼 1) 교감신경의 활성화, 2) 심근세포의 비정상적 재분극과 심혈관계 자율신경병증, 3) 혈전형성, 4) 염증반응과 혈관 내피세포 기능부전의 네 가지 기전으로



**Fig. 1.** Suggested Mechanisms of Hypoglycemia-induced Cardiovascular Diseases. Revised from the article of Moheet and Seaquist (Curr Atheroscler Rep 2013;15:351) [8] with original copyright holder's permission.

QTc, corrected QT.

나눌 수 있고, 이러한 원인에 의하여 심장의 부정맥, 허혈 등이 발생할 수 있으며 최악의 경우 급성 심인사 등으로 이어질 수 있다(Fig. 1) [8].

## 1. 교감신경의 활성화

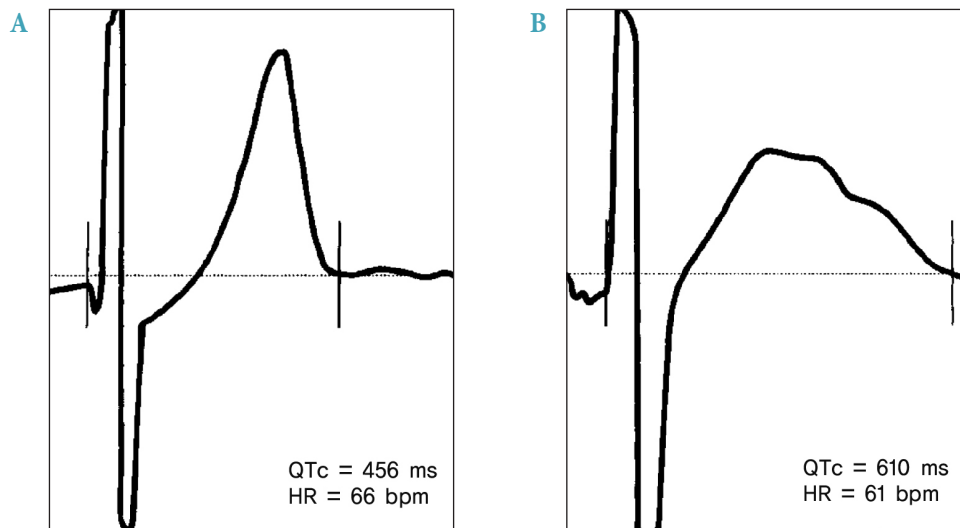
저혈당이 발생하면 그 보상작용으로 자율신경계가 활성화되면서 에피네프린이 급격히 분비된다. 이렇게 자율신경계가 활성화되면 뇌로 포도당을 수송하고 간에서의 당 신합성을 증가시키기 위한 혈액학적인 변화를 유발하게 되는데, 먼저 심박수와 말초 수축기 혈압이 상승하며 말초 동맥 저항성은 감소하여 맥압은 증가한다. 또한 심근수축력을 증가시켜 결과적으로는 구출량과 심박출량을 늘려 뇌, 심근 및 내장순환계(splanchnic circulation)로 가는 혈류량이 많아지게 된다[9]. 이러한 혈액학적 변화는 심장에 일시적이지만 매우 급작스러운 부담이 되고, 이렇게 심장에 가해지는 스트레스는 나이가 많고 합병증이 있는 당뇨병 환자 등에게는 매우 위험한 상황을 초래할 수 있다.

Desouza 등[10]은 관상동맥질환이 있으며 인슐린 요법을 시행중인 제2형 당뇨병 환자 21명을 대상으로 72시간 연

속혈당모니터링(continuous glucose monitoring, CGMS)과 홀터심전도를 동시에 시행하면서 저혈당 또는 심근허혈 증상이 발생할 때마다 환자에게 기록하도록 하였다. 그 결과, 총 54건의 저혈당이 발생하였으며 그 중 흉통이 발생한 경우는 10건이었고 새로 발생한 ST-depression 또는 ST-elevation 등의 허혈성 심전도 변화도 6건으로 모두 비저혈당 상태에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이 연구 결과는 저혈당 상태의 심근허혈 취약성을 보여주는 것이며, 허혈성 심질환의 고위험군에 해당하는 당뇨병 환자의 혈당조절에 있어서는 특히 저혈당을 유의하여야 함을 보여준 결과이기도 하다.

## 2. 심근세포의 비정상적 재분극과 심혈관계 자율신경계 병증

저혈당이 ST파를 변화시키거나 QT 간격을 증가시키며 비정상적인 재분극을 유도하는 등 비정상적 심전도 변화를 초래한다는 사실이 알려져 있다[11-13]. 심장의 재분극 시기는 정상적으로는 심근이 협응수축(coordinated contraction)할 수 있도록 하는 준비과정인데, 실험적으



**Fig. 2.** An electrocardiogram from a subject at hypoglycemic state (B) shows prolonged QT interval and prominent T and U waves, compared with an electrocardiogram from a subject at euglycemia (A). Revised from the article of Marques et al. (Diabet Med 1997;14:648-54) [15] with original copyright holder's permission. QTc, corrected QT; HR, heart rate.

로 유발하거나 자연적으로 발생하는 저혈당 상황 모두에서 이 재분극 시기가 지연되어 부정맥에 더 취약한 상태가 된다[14]. 이러한 변화는 특히 T파에서 두드러지게 나타난다(Fig. 2) [15].

최근 Chow 등[16]은 인슐린을 사용중인 25명의 제2형 당뇨병 환자를 모집하여 CGMS와 심전도 모니터링을 동시에 시행하였다. 그 결과, 저혈당 발생 시에는 서맥과 심방기의 수축, 심실기외수축의 빈도가 높게 나타났으며 주간보다는 야간에 발생한 저혈당의 경우에 더 높았고, 일부 환자들에게는 저혈당 발생 시에 corrected QT 간격(QTc)이 500 ms 이상으로 증가하고 T파의 모양이 변화하였다. Chow 등[16]은 ACCORD 연구에서 철저한 혈당관리군의 사망률이 증가했던 기전으로 이러한 저혈당 유도 부정맥의 가능성을 제시하였다.

저혈당은 T파의 amplitude는 감소시키고 기간은 늘려서 QT 간격과 심박수로 보정한 QTc를 증가시킨다. 또한, 저혈당 보상기전으로 카테콜아민이 과분비되어 저칼륨혈증이 흔히 동반되는데, 이 경우 심전도 변화는 더욱 두드러진다[14]. 이러한 변화는 부정맥 발생의 위험도를 증가시키는데, 흔한 예로 심실빈맥과 심방세동이 있다.

심혈관계 자율신경병증은 심장과 혈관에 분포하는 자율신경계 신경섬유가 손상을 받아 심박수 조절이나 혈관의 역동적인 조절에 장애가 생겨 운동불능증, 기립성저혈압, 무증상 심근경색, 급성심인사 등을 유발함으로써 당뇨병 환자의 사망률을 증가시키는 합병증이다[17]. 반복적으로 발생하는 저혈당은 저혈당 무감지증(hypoglycemia unawareness)과 같은 저혈당 연관 자율신경병증을 유발하며[18], 기타 생리적 스트레스에 반응하는 자율신경기능을 저하시킨다[19]. Davis 등[19]은 젊고 건강한 사람들을 모집하여 저혈당을 유발한 결과, 운동으로 인하여 보상적으로 증가하여야 하는 신경내분비계 호르몬(글루카곤, 인슐린, 카테콜아민)과 대사반응(신생당합성, 지방분해, 케톤생성)이 저하되는 것을 확인하였다. 뿐만 아니라 또 다른 연구에서도 저혈당 상태에서는 혈압이 낮을 때 정상적으로 증가하여야 하는 압반사 민감도(baroreflex sensitivity)가 감소하

고 교감신경의 보상적 반응이 저하되는 자율신경계 기능부전이 나타남을 확인하였다[20]. 이렇게 저혈당 상태에서 자율신경계에서 나타나는 일련의 변화들로 인해 저혈당 상태의 환자는 심실부정맥에 취약한 상태가 될 수 있다.

### 3. 혈전형성, 염증반응과 혈관 내피세포 기능 부전

저혈당으로 인해 교감신경계가 항진되면 여러 가지 보상적 작용을 하는 호르몬이 분비되는데, 이러한 호르몬들은 강력한 혈관 수축인자로 작용하며 혈액의 응고경향(coagulability)과 점성(viscosity)에 변화를 일으킨다. 저혈당 상태에서는 적혈구가 더욱 농축되면서 혈액의 점성이 증가하고, 혈소판 활성화 및 factor VIII, von Willebrand factor가 늘어나 응고경향이 상승한다[21].

자세한 병태생리학적 기전은 밝혀지진 않았지만, 저혈당이 염증반응을 유발하는 현상을 확인한 연구가 몇 가지 있다. Wright 등[9]과 Gogitidze Joy 등[22]은 제1형 당뇨병 환자와 비당뇨인을 대상으로 인슐린을 서서히 점적 주입하여 저혈당을 유발한 뒤 혈중에서 P-selectin, 단핵구의 CD40 발현, high-sensitivity C-reactive protein, plasminogen activator inhibitor, vascular endothelial growth factor, vascular cell adhesion molecule, intercellular adhesion molecule, E-selectin 등을 측정하였고, 이와 같은 전염증성 및 염증성 물질의 혈중농도가 저혈당 상태에서 유의하게 증가함을 확인하였다. Wright 등[9]의 연구에서는 저혈당 상태를 60분간, Gogitidze Joy 등[22]의 연구에서는 저혈당 상태를 120분간 유지하였는데, 후자에서 염증성 물질의 증가가 더 확연하게 나타났다.

한편 Razavi Nematollahi 등[23]은 건강한 비당뇨인을 모집하여 인슐린을 점적 정맥주사 대신 1회 급속 정맥주사하여 매우 급격한 저혈당을 유발하였다. 그 결과, 보상적 신경내분비계 호르몬 증가와 동시에 tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, 유리지방산, 백혈구, 활성산소(reactive oxygen species) 등이 점적 정맥주사로 서서히 저혈당을 유발한 Wright 등[9]과 Gogitidze

Joy 등[22]의 연구 결과보다 더 확연한 차이를 보였으며, 혈중 코티솔의 증가와 IL-1 $\beta$ 의 증가 사이의 유의한 연관성도 확인하였다. 추가적으로 Gogitidze Joy 등[22]의 연구에서는 저혈당이 발생하자 내인적 및 외인적 산화질소(nitric oxide) 자극이 모두 유의하게 감소되어, 저혈당이 혈관내피세포의 기능부전을 유발하는 현상을 확인하였다. 이러한 결과들을 종합하여 보면 저혈당 발생 시에 나타나는 전염증성 변화는 신경내분비계 호르몬의 증가에 수반되는 저혈당에 대한 일련의 보상작용 중 하나일 것으로 보이며, 저혈당의 발생 속도가 급격하거나 저혈당 상태가 오래 지속될수록 염증성 변화가 두드러지는 경향을 알 수 있다[24]. 이렇게 저혈당 상태에서 나타나는 혈전형성, 전염증성 반응, 혈소판 활성화, 산화질소 매개 혈관내피세포 기능 저하는 심혈관질환 발생의 기전으로 작용할 수 있다.

## 결론

저혈당이 심혈관질환을 유발하는 기전으로 교감신경계 항진, 부정맥 유발, 염증반응 증가 등의 기전을 제시하였지만 아직까지 이를 입증할만한 직접적 근거는 충분치 않다. 하지만 저혈당이 심혈관 사건을 증가시키는 데 관여할 가능성은 충분해 보이며, 따라서 저혈당이 반복되는 환자는 그렇지 않은 환자에 비하여 심혈관계 사건 발생을 예방하기 위한 더욱 특별한 관심과 모니터링이 필요하겠다. 이를 위해 환자에게 저혈당 인지, 대처 및 예방법을 교육하는 것이 필요하겠고 환자의 나이, 당뇨병 유병기간, 동반된 심혈관 질환 등을 고려하여 개별화된 치료를 시행함으로써 저혈당 및 저혈당과 연관된 심혈관계 부작용을 예방하려는 노력이 필요할 것이다.

## REFERENCES

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-

- Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
2. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
3. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
4. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013;347:f4533.
5. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1164-70.
6. Zhao Y, Campbell CR, Fonseca V, Shi L. Impact of hypoglycemia associated with antihyperglycemic medications on vascular risks in veterans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1126-32.
7. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, Chen CH, Chou P, Chuang SY. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2013;36:894-900.
8. Moheet A, Seaquist ER. Hypoglycemia as a driver of



- cardiovascular risk in diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:351.
9. Wright RJ, Newby DE, Stirling D, Ludlam CA, Macdonald IA, Frier BM. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1591-7.
10. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003;26:1485-9.
11. Judson WE, Hollander W. The effects of insulin-induced hypoglycemia in patients with angina pectoris; before and after intravenous hexamethonium. *Am Heart J* 1956;52:198-209.
12. Koivikko ML, Karsikas M, Salmela PI, Tapanainen JS, Ruokonen A, Seppänen T, Huikuri HV, Perkiömäki JS. Effects of controlled hypoglycaemia on cardiac repolarisation in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:426-35.
13. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2003;52:1469-74.
14. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S132-7.
15. Marques JL, George E, Peacey SR, Harris ND, Macdonald IA, Cochrane T, Heller SR. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med* 1997;14:648-54.
16. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, Sheridan PJ, Heller SR. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;63:1738-47.
17. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, Heethaar RM, Stehouwer CD. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001;24:1793-8.
18. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 2005;54:3592-601.
19. Davis SN, Galassetti P, Wasserman DH, Tate D. Effects of antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulatory responses to exercise. *Diabetes* 2000;49:73-81.
20. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes* 2009;58:360-6.
21. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:353-63.
22. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, Tate DB, Ertl AC, Davis SN. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care* 2010;33:1529-35.
23. Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Stentz FB, Wan JY, Larijani BA, Tehrani MM, Gozashti MH, Omidfar K, Taheri E. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism* 2009;58:443-8.
24. Dandona P, Chaudhuri A, Dhindsa S. Proinflammatory and prothrombotic effects of hypoglycemia. *Diabetes Care* 2010;33:1686-7.