

식후 고혈당

오태정

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과학교실

Postprandial Hyperglycemia

Tae Jung Oh

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

Abstract

Postprandial hyperglycemia is an important factor in the progression of diabetes and related complications. To reduce the burden of the diabetes epidemic in Korea, a better understanding of the pathophysiology of postprandial hyperglycemia is needed as well as optimal treatment modalities based on individual characteristics of the patient. The standard oral glucose tolerance test can be used to identify those at high risk for diabetes and cardiovascular disease. In the treatment of postprandial hyperglycemia, physicians should provide lifestyle modification support as well as appropriate pharmacological treatment, such as incretin-based therapies. Further clinical trials using recently developed anti-diabetic treatments focusing on postprandial hyperglycemia are needed to evaluate the effectiveness of targeting postprandial hyperglycemia in order to prevent diabetes and diabetes complications.

Keywords: Diabetes mellitus, Glucose tolerance test, Postprandial hyperglycemia

서론

인구의 고령화에 따른 당뇨병 인구의 증가는 개인의 삶의

질 저하뿐만 아니라 지대한 사회 경제적 문제로 이어지고 있다. 이러한 당뇨병 대란을 극복하기 위해서는 최우선적으로 당뇨병의 고위험군을 선별하여 당뇨병으로의 진행을 예

Corresponding author: Tae Jung Oh

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea, E-mail: ohtjmd@gmail.com

Received: Oct. 24, 2016; Accepted: Nov. 8, 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/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2016 Korean Diabetes Association

방하고자 하는 노력이 필요하다. 식후 혈당은 당뇨병 고위험군인 내당능장애를 진단하는 지표이자 독립적인 심혈관계 위험인자로서 임상적 의미가 크다[1]. 따라서 당뇨병 고위험군을 적절하게 선별하고 당뇨병 예방사업을 효과적으로 시행하기 위해서는 식후 고혈당에 대한 관심이 필요하다.

2016년 발표된 당뇨병 역학조사에 따르면 당뇨병의 유병률은 이미 13.7%에 달한다. 대한당뇨병학회 진료지침에 따라 혈당 조절 목표를 HbA1c < 6.5%로 할 때 당뇨병 환자 중 혈당 조절 목표에 도달한 환자는 23.3%에 불과하다. 혈당 조절 목표에 도달하지 못한 환자의 반 수 이상에서 HbA1c는 7.0% 근처에 있을 것으로 추정되는데, 이 범위의 고혈당 상태에서는 식후 혈당이 전체혈당에 기여하는 바가 공복 혈당에 비해 상대적으로 크다[2]. 따라서 다수의 당뇨병 환자를 목표 혈당 범위 이내로 조절하기 위해서는 적극적인 식후 고혈당 조절을 위한 치료 전략이 필요하다. 본 글에서는 당뇨병 예방에서부터 치료에 이르기까지 식후 고혈당의 중요성에 대해 고찰하고 적절한 평가방법 및 치료에 대해 논하고자 한다.

식후 고혈당의 평가 방법

전통적으로 식후 고혈당을 평가하기 위해 경구 포도당부하 검사를 시행한다. 미국당뇨병학회 가이드라인 및 이에 기반한 대한당뇨병학회 진료지침에서는 공통적으로 75 g 포도당부하 검사 2시간째 혈당을 식후 혈당 지표로 제시하고 있으며 예외적으로 임신성 당뇨병을 진단할 때에는 1시간 또는 3시간째 혈당 값을 추가적으로 사용하도록 추천하고 있다. 경구 포도당부하 검사는 당분이 포함된 음료의 섭취가 필요하며, 상대적으로 시간이 많이 소요되고, 추가적인 채혈이 필요하여 번거롭기 때문에 당뇨병 선별검사로서 널리 사용되지 못하고 있다. 하지만 경구 포도당 부하 검사를 시행하지 않을 경우 공복혈당은 정상이면서 식후 혈당만 높은 내당능장애를 선별하지 못하게 되어 대략 10% 이상의 당뇨병 고위험군을 놓치게 된다[3]. 따라서 보다 효과적인 당뇨병 예방 정책을 시행하기 위해서는 당뇨병 고위험군 선

별을 위한 경구 포도당부하 검사가 중요하게 고려되어야 한다.

한편, 2007년 Abdul-Ghani 등[4]은 San Antonio Heart Study에 포함된 1,551명의 정상인을 대상으로 시행된 경구 포도당부하 검사 결과를 토대로 1시간째 혈당이 공복혈당 또는 2시간째 혈당에 비해 미래의 당뇨병 발생을 더 잘 예측할 수 있는 지표라고 제시하였다. 우리나라 사람을 대상으로 시행된 연구에서도 경구 포도당 부하 1시간째 혈당 값은 베타세포 기능과 역의 상관관계를 보이고, 정상내당능에 속하는 대상자를 베타세포 기능의 차이에 따라 감별할 수 있는 유용한 지표로서 평가된 바 있다[5]. 1시간째 혈당은 포도당 부하 이후 최고점의 혈당으로부터 기저 상태까지 떨어지는 속도를 반영하여 경구 포도당 부하시 나타나는 혈당 패턴을 실질적으로 반영할 수 있다는 점에서 중요하며[6], 당뇨병 고위험군을 선별할 때 기존의 2시간째 혈당을 사용하는 것에 비해 검사 시간을 단축할 수 있는 장점이 있다. 하지만 아직까지 2시간째 혈당 검사를 1시간째 혈당검사로 대체하기 위한 근거가 부족하다. 첫째로 1시간째 혈당 값의 개인 내 변동성에 대해서 대규모로 연구된 바가 없으며, 둘째로 2시간째 혈당에 비해 1시간째 혈당 값이 심혈관계 질환을 더 잘 예측하는지에 대한 결과가 매우 제한적이다.

식후 고혈당의 임상적 의의

식후 혈당은 인슐린 분비와 인슐린 감수성의 정도, 영양소 섭취에 대한 위장관호르몬의 분비 및 신경계의 반응 등 여러 요인에 의해 결정된다. 일차적으로 위장관을 통해 흡수된 포도당이 혈중으로 유입되는 것이 중요하며, 후반부 식후 고혈당을 결정짓는 데에는 비정상적으로 억제되지 않는 글루카곤 분비에 따른 내인성 포도당 신합성의 증가가 중요한 요인이 된다[7]. 정상내당능 상태에서는 매우 작은 범위 내에서 식후 혈당이 조절되는 반면, 당뇨병이 진행함에 따라 식후 고혈당의 변동성은 증가하게 되고, 이러한 부적절한 식후 고혈당의 상승은 산화 스트레스 및 혈관 내피 세포 기능 저하를 유발하게 된다[8]. 따라서 식후 고혈당은

심혈관계 질환과 밀접한 관련을 갖는다.

기존의 여러 역학연구 결과에서 식후 고혈당은 심혈관계 질환의 주요 위험인자로 제시되었다. 이와 같은 배경 하에 식후 고혈당을 치료 목표로 하여 심혈관계질환을 감소시킬 수 있을지에 대한 가설을 검증하기 위한 대규모 임상연구가 진행되었다. Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (HEART2D) [9]는 급성 심근경색증을 진단받은 당뇨병 환자를 대상으로 기저인슐린 또는 식전인슐린을 사용하여 각각 공복 고혈당과 식후 고혈당을 치료 목표로 하여 양 군 간 심혈관계질환의 발생을 비교한 연구이다. 결론적으로 HEART2D 연구에서 최종 HbA1c는 차이를 보이지 않았고, 심혈관계질환의 발생도 차이를 보이지 않았다. 결과해석에 유의할 점은 HEART2D 연구의 대상자 중 47%만이 식후 혈당 목표인 7.5 mmol/L 미만에 도달했으며, 양 군 간 식후 혈당의 차이가 최종적으로 0.8 mmol/L 밖에 벌어지지 않았다는 점이다. 따라서 식후 혈당 치료군에서 식후 혈당 강하 정도가 크지 않았다는 점에서 식후 고혈당을 치료하는 것이 심혈관계 질환을 예방하는 효과가 있는지에 대해서 결론을 내리기에는 부족한 점이 많은 연구로 볼 수 있다. 또 다른 식후 혈당을 치료 목표로 하여 심혈관계 질환의 발생을 예방할 수 있는지에 대한 가설을 검증한 연구로 Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) [10]와 Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) [11]가 있다. NAVIGATOR 연구는 nateglinide를, STOP-NIDDM 연구는 voglibose를 치료약제로 사용한 연구로 이 두 연구 모두에서 식후 혈당 강하 치료가 심혈관계질환 발생을 유의하게 감소시키지 못한다는 결론을 얻게 된다. 지금까지의 연구 결과를 토대로 식후 고혈당은 심혈관계 질환 발생과 연관성은 있지만, 식후 고혈당을 치료하여 심혈관계 질환의 발생을 예방할 수 있을지에 대해서는 의심의 여지가 있다. 다만 nateglinide와 voglibose가 최근 개발되어 사용되고 있는 혈당 강하제에 비해 혈당 강하효과가 다소 낮은

점은 감안할 필요가 있다.

식후 고혈당은 심혈관계 질환뿐 아니라 당뇨병성 미세 혈관합병증과도 관련되어 있다. 일부 관찰연구에서 식후 고혈당은 공복혈당에 비해서 당뇨병성 망막병증 및 신경합병증에 더 유의한 영향을 미치는 것으로 보고된 바 있다[12,13]. 따라서 식후 고혈당은 당뇨병의 고위험군을 선별해내는 지표이자 당뇨병 합병증의 위험도를 반영하는 중요한 지표임을 알 수 있다.

식후 고혈당의 치료

적절한 당뇨병 관리는 식이요법, 운동 요법, 그리고 약물요법 세 가지의 조화를 통해 이루어져야 한다. 먼저 식이요법은 식후 고혈당을 예방하는 데 매우 중요한 요소이다. 혈당 지수가 낮은 식품을 섭취하는 것은 식후 고혈당을 예방하는 데 효과적이며[14], 반대로 첨가당과 같이 단순당을 과잉 섭취하는 것은 비만을 유발할 뿐 아니라 식후 고혈당을 야기할 수 있으므로 주의가 필요하다[15]. 식후 고혈당을 감소시키기 위한 전략으로 섬유소가 많은 음식이나 섬유소 보충제를 복용하는 방법도 제시되고 있다. 섬유소는 상부 위장관에서 소화 흡수되지 않고 하부 대장까지 전달되어 장내 세균총에 의해 분해되어 단쇄지방산으로 대사된다. 최근 이러한 단쇄지방산이 개체의 인슐린 저항성을 개선시키고, 식후 고혈당을 개선시킬 수 있는 장내 호르몬 분비를 유도하는 것으로 알려져 관심의 대상이 되고 있다[16]. 결론적으로 식후 고혈당을 예방하기 위해서는 탄수화물을 적정 수준으로 제한하는 것뿐만 아니라 질 좋은 탄수화물을 섭취하는 것도 중요하다.

운동 요법은 당뇨병 전 단계 및 당뇨병 환자의 생활습관 개선 치료 중 중요한 요소의 하나이다. 운동은 인슐린 감수성을 개선시켜 당뇨병 전 단계에서 당뇨병으로 진행되는 것을 막을 수 있으며, 인슐린 치료를 시행하는 당뇨병 환자의 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있는 효과적인 치료 방법이다. 내당능 장애를 동반한 당뇨병 고위험군에서 운동요법을 포함한 생활습관개선이 당뇨병 발생을 유의하게 낮출 수 있

다는 것을 증명한 Diabetes Prevention Program 연구[17]를 통해서 일주일에 150분 이상의 운동량을 유지하는 것이 식후 고혈당의 진행을 막을 수 있는 매우 효과적인 방법임을 알 수 있다.

마지막으로 식후 고혈당을 치료하기 위한 약물요법은 다음과 같다. 현재 대한민국에서 사용할 수 있는 혈당 강하제는 7가지의 경구약제와 2가지의 주사제가 있다. 이 중에서 주로 식후 고혈당을 낮추는 것을 작용기전으로 하는 약제에는 meglitinide, α -glucosidase 억제제, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 억제제, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 수용체 유사체와 식전 인슐린이 있다. 이 중에서 DPP-4 억제제와 GLP-1 수용체 유사체는 인크레틴에 기반한 약물로서 GLP-1의 혈당에 의존적으로 인슐린을 분비시키는 작용과 부적절하게 상승된 글루카곤의 분비를 억제하는 역할을 통해 혈당을 낮추는 작용을 한다. 따라서 혈당이 정상 혹은 낮은 상태에서는 인슐린 분비 작용이 억제되어 있다가 혈당이 증가하는 상황에서만 인슐린 분비를 유도하여 저혈당 유발 없이 안전하게 식후 고혈당을 조절할 수 있는 장점이 있다. DPP-4 억제제와 GLP-1 수용체 유사체는 모두 인크레틴에 기반한 약제이지만 혈당 강하효과는 GLP-1 수용체 유사체가 DPP-4 억제제에 비해 상대적으로 우월한 결과를 보여주고 있다. 또한 GLP-1 수용체 중에서 exendin-4에 기반한 단기간 작용제가 위장관 배출시간을 지연시키는 효과를 통해 장기간 작용제에 비해 식후 혈당을 떨어뜨리는 데 더 효과적이다[18]. 다만, GLP-1 수용체 유사체는 주사 치료제이며, 체질량 지수가 25 kg/m^2 이상인 비만한 환자에서만 보험인정이 되는 점에서 실제 임상에서 널리 사용하기에는 다소 제한점이 있다.

결론

본 글에서는 식후 고혈당의 임상적 중요성에 대해 살펴보고 이를 치료하기 위한 전략에 대해 정리하였다. 하지만 식후 고혈당은 공복 고혈당과 별개로 발생하는 현상은 아니며, 당뇨병의 단계에 따라 고혈당은 다양한 모습으로 나

타나기 마련이다. 따라서 식후 고혈당을 치료할 때에는 평균 혈당에 대한 관심이 선행되어야 하며, 환자 개별적 특성에 기반하여 치료적 접근을 취하는 것이 중요하다. 현재까지 식후 고혈당을 치료 목표로 하여 당뇨병의 예후가 개선된다는 보고는 매우 희박하다. 다양한 치료약제가 개발되고 있는 현 시점에서 식후 고혈당을 좀더 효과적으로 개선시킬 수 있는 약제를 이용한 치료가 당뇨병 예방 및 당뇨병 예후 개선에 긍정적인 효과를 미치는지에 대한 결과를 확인하는 대규모 연구가 필요한 시점이다.

REFERENCES

1. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005;54:1-7.
2. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003;26:881-5.
3. Bartoli E, Fra GP, Carnevale Schianca GP. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *Eur J Intern Med* 2011;22:8-12.
4. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2007;30:1544-8.
5. Oh TJ, Min SH, Ahn CH, Kim EK, Kwak SH, Jung HS, Park KS, Cho YM. Normal glucose tolerance with a high 1-hour postload plasma glucose level exhibits decreased beta-cell function similar to impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab J* 2015;39:147-53.
6. Tschritter O, Fritsche A, Shirkavand F, Machicao F, Häring H, Stumvoll M. Assessing the shape of the glucose curve during an oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2003;26:1026-33.
7. Woerle HJ, Szoke E, Meyer C, Dostou JM, Wittlin SD,

- Gosmanov NR, Welle SL, Gerich JE. Mechanisms for abnormal postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E67-77.
8. Avogaro A. Postprandial glucose: marker or risk factor? *Diabetes Care* 2011;34:2333-5.
9. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381-6.
10. NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamás G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozár J, Califf RM. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1463-76.
11. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
12. Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, Kato K, Yamamoto K, Kawashima A, Kanda T, Suzuki M, Imano E, Matsuhisa M, Hori M, Yamasaki Y. Postprandial hyperglycemia is a better predictor of the progression of diabetic retinopathy than HbA1c in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28:2806-7.
13. Bongaerts BW, Rathmann W, Kowall B, Herder C, Stöckl D, Meisinger C, Ziegler D. Postchallenge hyperglycemia is positively associated with diabetic polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care* 2012;35:1891-3.
14. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002;287:2414-23.
15. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation* 2010;121:1356-64.
16. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:577-91.
17. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
18. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:203-16.