

# 식후 고혈당과 심혈관질환

영남의대 내분비대사내과  
윤지성

Postprandial Hyperglycemia and Cardiovascular Disease

Ji Sung Yoon

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

## Abstract

It is well established that diabetes mellitus is a major risk factor for cardiovascular disease (CVD), and tight glycemic control decreases CVD. Most physicians continue to depend on HbA1c and fasting plasma glucose levels as indicators for glycemic control. Increasing evidence suggests that increased postprandial glucose excursion is a strong contributing factor to the development of atherosclerosis and an independent risk factor for CVD in patients with or without diabetes. Glycemic excursions could exert their effects through oxidative stress, endothelial dysfunction, or formation of advanced glycation end-products. Several controlled interventional clinical trials have shown that treating postprandial hyperglycemia may have a beneficial effect on the endothelium and may reduce cardiovascular events. It is recommended that postprandial hyperglycemia be considered an important cardiovascular risk factor corresponding to other well known CV risk factors and should be monitored and managed properly. (J Korean Diabetes 2012;13:18-22)

**Keywords:** Hyperglycemia, Cardiovascular disease, Diabetes mellitus, Glucose tolerance

심혈관질환은 당뇨병환자에서 사망의 주요인으로 아시아태평양지역을 대상으로 한 연구에서 당뇨병환자의 31~34%가 관상동맥질환을 동반하고 있는 것으로 보고하고 있다[1]. 고혈당은 심혈관질환의 독립적이고 지속적인 위험인자이며 대부분의 연구들은 당뇨병성 합병증의 예방을 위한 혈당 조절의 적정성을 당화혈색소(HbA1c)를 통해 반영해 왔으나 최근에는 식후 고혈당이 HbA1c나 공복 혈당보다 더 강력한 위험인자로 인식되고 있다[2]. 그 배경은 당뇨병으로 진행되는 과정에서 공복보다 식후 고혈당이 선행하고[3], 공복 혈당 및 HbA1c를 기준으로 혈당 조절이 잘 되고 있는 환자에서도 식후 고혈당은 흔히 나타나며, HbA1c가 정상에 가까워 질수록 공복보다는 식후 고혈당의 영향이 더 크고[4], 내당능장애에서 단독 식후 고혈당은 심혈관질환의 위험도를 증가시키며, 식후 고혈당의 조절로 심혈관질환 발생을 낮출 수 있기 때문이다[5].

특히 동양인이 서구인과 비교해 볼 때 동일한 음식에 대해 더 높은 혈당상승반응을 보이는 것으로 알려져 있고[6], 이것이 동양인에서 당뇨병 발병위험이 더 높은 기전의 하나로 작용할 것으로 볼 때, 식후 고혈당이 심혈관질환에 미치는 영향에 대한 고찰이 더욱 요구된다.

## 식후 고혈당이 심혈관질환을 유발하는 기전

식후 고혈당이 혈관 장애 및 심혈관질환 발생을 증가시키는 기전은 아직 잘 알려져 있지 않으나, 동맥경화증의 발생과 관련되어 있으며 저밀도지단백의 산화[7], 혈중 ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1) 증가[8] 등에 의한 불현성 염증의 진행 및 내피기능장애 등이 알려져 있다. 포도당은 GLUT-1을 통해 인슐린의 작용 없이 내피세포로 유입되는데 당뇨병에서는 GLUT-1이 상향조절 되어 있어 내피세

포가 더욱 고혈당에 취약하고[9] 식후 혈당 상승이 급성 내피기능장애를 유발하게 된다. 이는 식후 혈당이 높을수록 내피기능표지자인 flow-mediated dilation이 감소하는 연구결과를 통해서도 알수 있다[10]. 또한 최종당화산물을 형성하여 혈관 내 세포에 결합하면 세포증식 및 혈관투과성 증가, 혈액응고체계의 활성화, 세포 외 기질 단백질의 생성이 진행하게 된다. 이런 기전을 통해 식후 고혈당은 직간접적으로 혈관 손상을 유발하고 동맥경화를 증가시켜 심혈관질환 발생을 증가시키게 된다[2]. 다른 주요 기전으로는 고혈당이 미토콘드리아 전자전달고리를 활성화시켜 산화스트레스를 유발하게 되고, NF- $\kappa$ B의 활성화와 사이토카인의 증가를 유도하여 내피세포의 장애 및 염증을 유발하는 것이다[11]. 또한 최근에는 reactive nitrogen species (RNS) 증가에 의한 nitrosative stress 발생이 유발 기전으로 보고되고 있다[12].

반면 인슐린저항성 및 당뇨병환자에서 식사 후 고혈당과 함께 동반되는 고중성지방혈증, 고인슐린혈증 등의 대사 이상들이 심혈관질환 발생에 실질적인 위험인자가 될 수 있다[13]. 그러나 식후 고혈당 및 고중성지방혈증이 서로 독립적으로 그러나 상승적인 작용을 통해 내피기능장애를 유발하는 것으로 보고되고 있어 식후 고혈당은 심혈관질환 발생에 특이적이고 직접적인 역할을 하는 것으로 생각된다[8,14].

### 역학연구들의 고찰

당뇨병환자에서 식후 혈당의 상승이 심혈관질환의 발생에 미치는 영향에 대한 많은 연구들이 있어왔다. Diabetes Intervention Study에서는 새로이 진단된 제2형 당뇨병환자를 11년간 추적 관찰한 결과 심근경색으로 사망한 군이 생존군에 비해 식후 혈당이 유의하게 더 높았으나 공복 혈당은 두 군 간에 차이가 없음을 보여 주었고[15], 그 외에도 식후 고혈당이 공복 혈당에 비해 심혈관질환의 독립적 위험인자임을 뒷받침해주는 연구들이 다수 보고되었다[16,17]. 한편 남성보다 여성에서 식후 고혈당이 더욱 강력한 예측인자로 보고된 연구도 있는데[16], 남녀 간의 차이는 정확한 원인이 밝혀져 있지는 않으나, 당뇨병자체가 심혈관질환 발생에 미치는 상대위험도가 여성에서 더 높다는 사실과 관련 있을 것으로 보인다. 또한 반복적인 식후 고혈당 발생은 지속적인 고혈당 상태보다 심혈관질환에 더 큰 영향을 준다는 보고도 있다[18].

당뇨병이 동반되지 않은 정상내당능군이나 내당능장애군을 대상으로 단독 식후 고혈당이 심혈관질환에 미치는 영향에 대한 연구들도 있다.

초기에 Honolulu Heart Program에서는 6,000여명의 일본인을 대상으로 12년간 추적 관찰한 결과 50 g 경구당부하 1시간 혈당이 관상동맥질환 발생과 선형의 상관관계를 보였고[19], Funagata Diabetes Study에서는 2,600여명을 7년간 추적하여 심혈관 생존율을 조사한 결과 정상내당능군에 비해 내당능장애군의 심혈관질환 사망위험도(HR)가 2.219인 반면, 공복내당능장애군의 사망위험도는 1.136으로 식후 고혈당만이 심혈관질환의 위험인자로 나타났다[20]. DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe) 연구에서는 25,000여명을 대상으로 7.3년을 추적 관찰한 결과 공복 혈당에 비해 경구당부하 2시간 혈당의 상승이 심혈관질환의 강력한 위험인자이며, 식후 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우 140 mg/dL 이하인 경우보다 위험이 2배 가량 증가하였고[21], 동양인을 대상으로 한 DECODA (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Asia) 연구에서도 유사한 결과를 보였다[22]. 이와 같은 결과는 meta-analysis에서도 볼 수 있는데 식후 혈당이 높은 군(150~194 mg/dL)이 낮은 군(69~107 mg/dL)에 비해 심혈관질환 발생이 27% 높은 것으로 보고되었다[23]. 또한 당뇨병이 동반되지 않은 대상군에서 심혈관질환의 위험인자들을 모두 보정 후에도 식후 고혈당이 104 mg/dL 정도 상승함에 따라 심혈관질환 및 모든 원인에 의한 사망률의 상대위험도(RR)가 각각 2.2, 3.0으로 나타나 식후 고혈당이 심혈관질환의 발생 및 사망에 있어서 독립적이고 강력한 예측인자임을 보여주었다[24].

### 식후 고혈당의 개선 및 심혈관질환

당뇨병 치료의 중요한 목표 중 하나는 혈당 조절과 함께 심혈관 위험요소들을 감소시킴으로써 심혈관질환의 진행을 억제시키는 것이다. 앞서 식후 고혈당이 심혈관 질환에 미치는 영향에 대한 역학적 연구들을 살펴본 왔는데, 식후 혈당을 감소시킴으로써 심혈관질환을 개선시켜 주는 효과에 대한 연구들도 다수 보고되고 있다.

Acarbose는 장의 탄수화물 소화효소에 작용하여 식후 혈당을 감소시키는 대표적인 약물로 공복 혈당에는 거의 효과를 나타내지 않는다. STOP-NIDDM 연구에서는 714명의 내당능장애군을 대상으로 3.3년간 acarbose를 투여하여 식후 혈당을 집중적으로 조절한 결과 당뇨병 및 고혈압 발생을 각각 25%, 34% 감소시킬 뿐 아니라, 심혈관질환의 발생을 49% 감소시킬 수 있었고[25], acarbose 단독 투여한 연구들을 meta-analysis한 결과

제2형 당뇨병환자에서 심근경색 발생을 64%, 모든 심혈관질환 발생을 35% 감소시킬 수 있었다[26]. 이처럼 식후 혈당 감소 효과만을 보이는 acarbose의 투여가 심혈관에 미치는 효과는 식후 혈당의 상승이 심혈관질환의 발생에 많은 영향을 준다는 것을 알 수 있다.

Repaglinide는 제1기 인슐린 분비를 개선시켜 식후 혈당 조절에 효과적인 약물로, 제2형 당뇨병환자를 대상으로 glimepiride와 비교한 결과 repaglinide를 투여한 군에서 식후 자유지방산, 섬유소원, 중성지방, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 등의 심혈관질환 위험요인을 유의하게 감소시키고, HDL-콜레스테롤을 증가시키는 결과를 보였다[27]. glyburide와 비교투여한 연구에서는 약물투여 12개월 후 HbA1c는 유사하게 감소하였지만, repaglinide군의 52%, glyburide 군의 18%의 환자에서 경동맥 내중막두께의 의미 있는 감소를 보였고 interleukin-6, C-reactive protein도 repaglinide군에서 더 유의한 감소를 보여 repaglinide투여에 의한 식후 혈당의 조절이 동맥경화증의 억제에 더 효과적임을 보여주었다[28]. 하지만, NAVIGATOR 연구에서는 9,306명의 내당능장애 환자를 대상으로 평균 5년간 nateglinide를 투여한 결과 식후 혈당 감소 및 현성 당뇨병으로의 진행을 억제시키는데 실패하였고 심근경색증이나 뇌졸중과 같은 합병증 발생을 감소시키지 못해[29], 일치된 결과만 보이는 것은 아니다.

insulin aspart, lispro 등의 초속효성 인슐린 사용으로 식후 산화스트레스나 염증 및 내피기능부전을 호전시킨다는 다수의 연구들이 보고되어 있지만[30,31], Heart2D 연구에서는 급성심근경색을 동반한 제2형 당뇨병환자를 대상으로 insulin lispro를 3회 투여하여 식후 혈당을 조절한 군과 basal insulin을 1~2회 투여한 군을 비교하였을 때 식후 혈당의 조절이 심근경색발생에 긍정적인 효과를 나타내지 못했다[32].

인크레틴계열의 약물들은 식후 혈당을 감소시키지만 심혈관질환에 미치는 영향에 대한 장기간의 연구결과는 아직까지 없다.

식후 고혈당에 의한 포도당독성 및 지질독성은 산화스트레스에 의한 것으로 식전 항산화제의 복용이 내피기능을 호전시킨다는 보고들이 있으나[33] 심혈관질환의 예방에는 효과를 보여 주지 못하고 있다[34]. 그 외에도 renin-angiotensin system을 억제하는 약제나 스타틴제가 식후 혈관염증을 감소시킨다고 보고도 있다[34].

결론적으로 식후 고혈당은 당뇨병의 동반 여부와 관계없이 내피기능장애, 불현성 염증, 산화스트레스

등을 통해 심혈관질환을 유발하므로 당뇨병환자에서는 식전혈당 및 HbA1c의 조절뿐 아니라 식후 혈당의 상승을 지속적으로 모니터링하고 정상화 시켜주는 것이 중요하고, 비당뇨병 대상에서도 과식이나 당지수가 높은 음식의 섭취를 피하도록 하는 것이 심혈관질환의 예방을 위해 필요하겠다. 또한 식후 고혈당의 조절이 심혈관 질환을 실질적으로 예방할 수 있는지는 인크레틴 계열의 약물들을 포함한 더 많은 연구 결과들이 필요할 것으로 보인다.

## 참고문헌

1. Sheu WH, Rosman A, Mithal A, Chung N, Lim YT, Deerochanawong C, Soewondo P, Lee MK, Yoon KH, Schnell O. Addressing the burden of type 2 diabetes and cardiovascular disease through the management of postprandial hyperglycaemia: an Asian-Pacific perspective and expert recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;92:312-21.
2. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003;163:1306-16.
3. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19:708-23.
4. 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.
5. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999;42:1050-4.
6. Henry CJ, Lightowler HJ, Newens K, Sudha V, Radhika G, Sathya RM, Mohan V. Glycaemic index of common foods tested in the UK and India. *Br J Nutr* 2008;99:840-5.
7. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Pieri C, Marra M, Tonutti L, Lizzio S, Feletto F, Catone B, Taboga C. Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia. *Metabolism* 1999;48:1503-8.
8. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Esposito K, Giugliano D. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004;53:701-10.
9. Cohen G, Riahi Y, Alpert E, Gruzman A, Sasson S. The roles of hyperglycaemia and oxidative stress in the rise and collapse of the natural protective mechanism against vascular endothelial cell dysfunction in

- diabetes. *Arch Physiol Biochem* 2007;113:259-67.
10. Zhu W, Zhong C, Yu Y, Li K. Acute effects of hyperglycaemia with and without exercise on endothelial function in healthy young men. *Eur J Appl Physiol* 2007;99:585-91.
11. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003;26:1589-96.
12. Ceriello A, Quagliaro L, Catone B, Pascon R, Piazzola M, Bais B, Marra G, Tonutti L, Taboga C, Motz E. Role of hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation. *Diabetes Care* 2002;25:1439-43.
13. Heine RJ, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2002;45:461-75.
14. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 2002;106:1211-8.
15. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577-83.
16. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:813-9.
17. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM, Wong TY, McNeil J, Shaw JE. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007;116:151-7.
18. Triggle CR. The early effects of elevated glucose on endothelial function as a target in the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)* 2007;43:815-26.
19. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987;36:689-92.
20. 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.
21. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. *European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999;354:617-21.
22. Nakagami T; DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47:385-94.
23. 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.
24. de Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926-31.
25. 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.
26. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-6.
27. Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Passariello N, Paolisso G. Repaglinide has more beneficial effect on cardiovascular risk factors than glimepiride: data from meal-test study. *Diabetes Metab* 2005;31(3 Pt 1):255-60.
28. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R; Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004;110:214-9.
29. 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, Tam's G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Voz'r J, Califf RM. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1463-76.
30. Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, Da Ros R, Marra G, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Motz E. The postprandial state in Type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabet Med*

- 2004;21:171-5.
31. Forst T, Forst S, Strunk K, Löbig M, Welter K, Kazda C, Pfützner A. Impact of insulin on microvascular blood flow and endothelial cell function in the postprandial state in patients with Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2005;19:128-32.
32. 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.
33. Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Giugliano D. Effect of dietary antioxidants on postprandial endothelial dysfunction induced by a high-fat meal in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2003;77:139-43.
34. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-57.
35. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Piconi L, Quagliaro L, Esposito K, Giugliano D. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005;111:2518-24.