

경구당 부하 후 혈당의 상승이 관상동맥 혈류 예비력에 미치는 영향

원광대학교 의과대학 내과학교실,¹ 심혈관센터,² 의과학연구소³

송미진^{1,2} · 김남호^{1,2,3} · 이안생² · 최준호^{1,2} · 김용철^{1,2} · 김승환^{1,2} · 박은미^{1,2}
이상재^{1,2} · 윤경호^{1,2,3} · 이은미¹ · 유남진¹ · 오석규^{1,2,3} · 정진원^{1,2,3}

The Effect of Hyperglycemia Induced by Oral Glucose Loading on Coronary Flow Reserve

Mi-Jin Song, MD^{1,2}, Nam-Ho Kim, MD^{1,2,3}, An Saeng Lee, RN², Jun-Ho Choi, MD^{1,2}, Yong Cheol Kim, MD^{1,2},
Seung Hwan Kim, MD^{1,2}, Eun Mi Park, MD^{1,2}, Sang Jae Rhee, MD^{1,2}, Kyeong Ho Yun, MD^{1,2,3},
Eun Mi Lee, MD¹, Nam Jin Yoo, MD¹, Seok Kyu Oh, MD^{1,2,3} and Jin-Won Jeong, MD^{1,2,3}

¹Department of Internal Medicine, ²Cardiovascular Center and ³Wonkwang Institute of Medical Science,
Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: Patients with chronic diabetes mellitus (DM) have an increased risk of cardiac dysfunction and mortality. There is some evidence that suggests acute hyperglycemia may cause vascular dysfunction. However, it is unknown whether acute, short-term hyperglycemia affects coronary microcirculation function in healthy subjects. The present study was undertaken to explore this issue. **Subjects and Methods:** We evaluated 20 healthy males who had no history of DM or impaired glucose tolerance, ranging in age from 23 to 36 years (25.9 ± 3.3 years). We checked blood sugar, 12-lead electrocardiography, pulse wave velocity, and coronary flow reserve using echocardiography during fasting, and 30, 60, 90, and 120 minutes after ingestion of 75 g of glucose orally. **Results:** Non-significant prolongation of the QTc dispersion was observed after the 75 g glucose loading. No significant difference in the pulse wave velocity of the carotid-to-femoral artery, carotid-to-radial artery, or femoral-to-dorsalis pedis artery was observed after the 75 g glucose loading. There was a significant reduction in the coronary flow reserve at 60 (4.06 ± 0.75 vs. 3.54 ± 0.82 , $p=0.021$) and 90 minutes (4.06 ± 0.75 vs. 3.59 ± 0.63 , $p=0.021$) after the 75 g glucose loading compared to that on fasting. **Conclusion:** The results of this study suggest that acute exposure to high circulating glucose levels does not affect heterogeneity of the ventricular repolarization or arterial stiffness, but it does reduce the coronary flow reserve in healthy young men. (**Korean Circ J 2008;38:220-226**)

KEY WORDS: Glucose; Coronary vessels; Blood flow velocity.

서론

만성 고혈당은 당뇨병 환자에서 큰 혈관 (macrovascular) 과 미세혈관 (microvascular) 합병증을 증가시키는 중요한 요인이며,^{1,2)} 당뇨병이 없는 환자라 할지라도 심혈관 질환이

발생하였을 때 혈당이 높은 환자가 예후가 나쁘다고 한다.³⁻⁵⁾ 이의 발생 기전은 고혈당에 의해 혈관 내피에서 oxygen free radical의 분비를 증가시켜 산화질소 (nitric oxide, NO)의 기능을 불활성화 시키고,^{6,7)} NO의 불활성화는 혈관의 긴장도 증가 및 혈관의 수축성 증가, 혈관 평활근 세포의 증식,⁷⁾ 혈소판의 자극,⁸⁾ 내피 부착능의 변화,⁹⁾ 시토카인 (cytokine) 분비 증가 등을 유도하며,¹⁰⁾ 이는 혈관의 손상을 유발시킨다. 또한 만성 고혈당은 심실의 불균일성에 영향을 주어 돌연사의 한 원인이 되기도 한다.

일시적인 고혈당에 의해 위팔동맥 (brachial artery)의 내피세포 기능 장애 및 항산화제에 의한 내피세포 기능 회복이

Received: November 16, 2007

Revision Received: December 21, 2007

Accepted: February 8, 2008

Correspondence: Nam-Ho Kim, MD, Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine, 344-2 Sinyong-dong, Iksan 570-711, Korea

Tel: 82-63-859-2523, Fax: 82-63-855-2025

E-mail: cardionh@wonkwang.ac.kr

보고된 바 있다.¹¹⁻¹⁴⁾ 하지만, 위팔동맥에 의한 혈관 내피세포 기능이 관상동맥의 내피세포 기능을 얼마나 대변할지는 미지수이다.

최근에 발달된 심초음파 기계는 관상동맥 혈류 및 혈류 예비력 (coronary flow reserve, CFR)의 측정을 가능하게 하였다.¹⁵⁾ 관상동맥의 협착증이 있는 경우에 관상동맥 혈류 및 관상동맥 예비력의 감소가 관찰되며, 관상동맥 질환이 없는 당뇨병 환자에서도 관상동맥 혈류 및 혈류 예비력의 감소가 보고되기도 하였다.¹⁶⁾¹⁷⁾ 하지만, 급성 고혈당이 관상동맥 혈류에 미치는 영향은 아직 명확하지 않다.

본 연구는 건강한 성인 남자에서 심초음파를 이용하여 경구당 부하 후 일시적인 혈당의 상승이 심실 재분극, 동맥경직도, 관상동맥 혈류 및 CFR에 어떠한 영향을 미치는지 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

고혈압, 고지혈증, 당뇨병의 과거력이 없는 건강한 성인 남자 20명 (평균 연령, 25.9±3.3세)을 대상으로 하였다. 모든 대상자에게 연구 동의서를 받았고, institutional review board (IRB) 승인을 받았다.

방 법

모든 대상자들은 검사가 진행되기 12시간 전부터 금식을 하였으며, 오전 9시에 검사가 진행되었다. 우측 위팔 정맥을 통하여 혈관을 확보하였고, 20분간 안정된 상태를 유지 후 혈압, 관상동맥 혈류, 12 유도 심전도, 동맥 경직도, 그리고 혈당을 측정하였다. 모든 기본 검사가 끝난 후 75 g 포도당을 복용하였고, 복용 후 30분, 60분, 90분, 120분에 검사를 반복하였다.

경구 75 g 포도당 부하

모든 대상자는 공복 시 혈당을 측정하고 포도당 75 g을 5분에 걸쳐 복용하였다. 혈당은 정맥혈을 이용하여 자동혈당분석기 (ACCU-CHEK Active Meter, Roche)를 사용하여 측정하였다.

심전도를 이용한 QTc 간격 및 QTc 분산 측정

MAC 2000 (GE, USA)을 이용하여 50 mm/sec의 속도로 12유도를 동시에 기록하여 RR 간격, QT 간격, QTc 간격, QTc 분산을 측정하였다. 측정하는 방법을 간략히 기술하여 보면, QT 간격은 QRS 파의 시작점과 T 파의 끝점까지의 간격으로 하였다. T 파의 끝점은 T 파가 등전위선과 만나는 점으로 정의하였고, T 파의 끝이 등전위선과 만나는 점이 명확하지 않은 경우에는 T 파의 중요 하강선과 등전위선이 만나는 점으로 하였다. 또한 U 파와 T 파가 겹쳐있는 경우에는

T 파와 U 파의 교차점으로 정의하였다. QT 간격은 Bazett's formula에 의해 심박수를 교정한 QTc 간격 (corrected QT interval=QT interval/ \sqrt{RR})을 사용하였다.¹⁸⁾ QTc 분산 (QTc dispersion)은 표준 12유도 심전도 중 가장 긴 QTc 간격과 가장 짧은 QTc 간격의 차로 정의하였다.

맥파전도속도의 측정

대상 환자는 누운 자세에서 최소 5분 안정 후에 비침습적 자동 맥파 분석기 (automatic waveform analyzer: PP-1000, Hanbyul Meditech Co., Korea)를 사용하여 좌경동맥, 요골동맥, 대퇴동맥, 족부동맥에서 동맥파를 동시에 측정하였다. 심전도 센서는 양쪽 팔에서 집게형 전극을 이용하였고 심음 센서는 접촉용 마이크로폰 (Hanbyul Meditech Co., Korea)을 가슴위에 놓고 측정하였다. 맥파 센서는 반도체형 압력 센서 (Model 1451, MSIUSA Co., USA)를 이용하였고, 하우징 및 스트랩을 통하여 동맥의 맥압을 검출하였다. 맥파의 아날로그필터 cutoff frequency는 0.05~20 Hz로 되어있으며 6개의 신호 (심전도, 심음, 4개의 동맥파)는 몸의 왼쪽 편에서 동시에 10초 동안 측정하였다.

맥파전도속도는 두 측정 부위 사이의 혈관에서 맥파가 전달되는 속도를 의미하며, 측정하고자 하는 두 지점 간의 거리에서 두 지점 간에 전달되는 맥파의 시간차인 맥파 전이 시간 (pulse transit time)으로 나누어 계산된다. 대체로 맥파 전이 시간은 foot-to-foot method를 이용하여 측정을 하는데, 측정하고자 하는 두 군데 부위의 맥파가 예리하게 상승하는 지점을 인식하여 각각의 지점 사이의 시간으로 한다. 본 연구에서는 경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도 (carotid-femoral pulse wave velocity, C-F PWV)와 좌측에서의 경동맥-요골동맥 맥파전도속도 (carotid-radial artery pulse wave velocity, C-R PWV) 및 대퇴동맥-족배동맥 맥파전도속도 (femoral-dorsalis pedis artery-pulse wave velocity, F-D PWV) 맥파전도속도를 분석에 이용하였다. 맥파전도속도는 1명의 숙달된 검사자에 의해 실시되었으며, 재현성 및 신뢰성을 보기 위해 30명을 대상으로 실시한 관찰자내 (r=0.871, p<0.001) 및 관찰자간 (r=0.905, p<0.001)의 차이는 없었다.

심장 초음파를 이용한 관상동맥 혈류의 측정

심초음파는 Vivid VII (GE Vingmed US, Horten, Norway)을 이용하여 5 MHz 탐촉자를 이용하여 시행하였다. 심초음파영상은 좌측 쇄골 중앙선상의 4번째와 5번째 늑간 사이에 위치시킨 후 심첨 2방도를 변형시켜서 심첨부를 보이게 한 후 기계에 내장되어 있는 낮은 속도 범위를 갖는 색 도플러를 작동시켜서, 심첨부 근처에 붉은색의 관상의 전향적 혈류가 관찰되면, 가능한 sample volume을 혈류와 평행이 되도록 각도를 조절한 후 간헐 파형 도플러 상 이완기가 주를 이루는 혈류를 확인한 후 최소 3번 이상의 심주기를

에서 최대 수축기 혈류 속도 (peak systolic velocity, PSV, cm/sec) 및 최대 이완기 혈류 속도 (peak diastolic velocity, PDV, cm/sec)를 측정하였다. 아데노신을 5분간 정맥 투여 (0.14 mg/kg/min)하면서 정맥정주 시작 2분 후부터 PSV 및 PDV를 측정하였다. Diastolic/systolic velocity ratio (DSVR)은 PSV에 대한 PDV의 비로 정의하였으며, 관상동맥 혈류 예비력 (CFR)은 안정시의 PDV에 대한 아데노신 정주 후 측정한 PDV에 대한 비로 구하였다 (Fig. 1).

$$\text{Coronary Flow Reserve (CFR)} = \frac{\text{adenosine DCBF}}{\text{Resting DCBF}}$$

(DCBF: diastolic coronary blood flow)

통계 처리

모든 측정값은 평균±표준오차로 표시하였으며, 통계처리는 MS Window용 statistical package for social science (SPSS)-PC 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 기저 상태와 포도당 부하 후 30분, 60분, 90분, 120분 각각 연속 변수의 비교는 paired samples t-test를 이용하였으며, p값이 0.05 미만일 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

대상자들의 임상적 특성

대상자들은 20명 모두 남성이었으며, 평균 연령은 25.9±3.3세 (23~36세)이었고, 6명 (30%)이 흡연자였으며, 평균 혈압은 수축기 혈압 112±11 mmHg, 이완기 혈압 72±9 mmHg 이었고, 평균 심장 박동수는 68±9회/분이었다.

평균 체질량 지수는 23.3±2.5 kg/m²이었으며, 평균 혈당은 공복시 87±6 mg/dL, 포도당 부하 2시간 후 139±21 mg/dL이었다 (Tables 1 and 2).

혈역학적 변화

수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥박수는 당 부하 후 유의한 변화는 없었으며, 기저 상태 및 아데노신 투여 후에도 각각 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

QTc 간격 및 QTc 분산

최대 QTc 간격과 최소 QTc 간격은 공복시와 비교하여 75 g 포도당 부하 후 유의한 변화를 보이지 않았으며, QTc 분산은 90분 후 가장 연장되었으나 통계적 유의성은 보이지 않았다 (Table 2).

맥파전도속도

경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도, 경동맥-요골동맥 맥파전도속도, 대퇴동맥-족배동맥 맥파전도속도는 포도당 부하 전 후에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

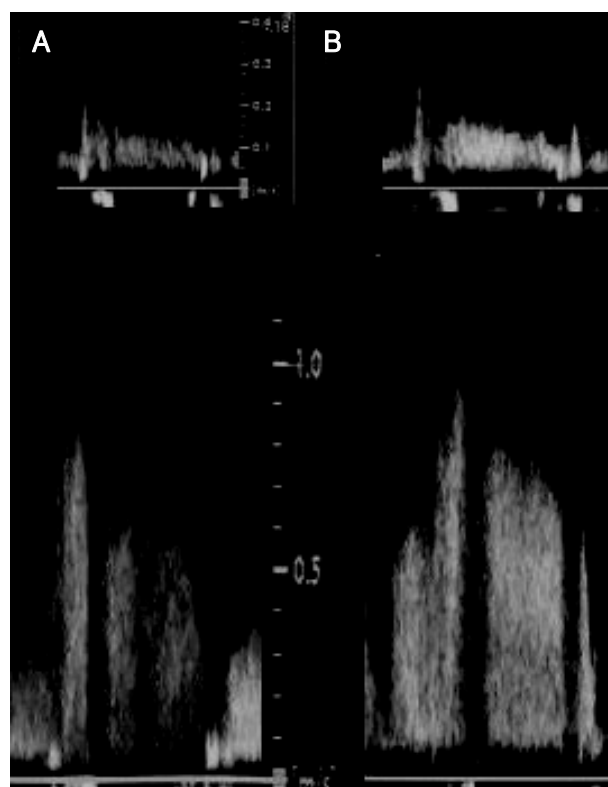


Fig. 1. Coronary flow reserve in a subject with 24 years old. At baseline (A), resting peak diastolic velocity was 16 cm/sec (top) and hyperemic peak diastolic velocity was 86 cm/sec. Calculated coronary flow reserve at baseline was 86/16=5.38; At 60 min after ingestion of 75 g glucose (B), resting peak diastolic velocity was 20 cm/sec (top) and hyperemic peak diastolic velocity was 92 cm/sec. Calculated coronary flow reserve at baseline was 103/22=4.60.

Table 1. Baseline clinical characteristics

Parameters	
Age (years)	26 ± 3
Number of male	20 (100%)
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 2.5
SBP (mmHg)	112 ± 11
DBP (mmHg)	72 ± 9
HR (bpm)	68 ± 9
Fasting glucose (mg/dL)	87 ± 6
Smoking	6 (30%)

Data were expressed as mean ± standard deviation. BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, bpm: beat per minute

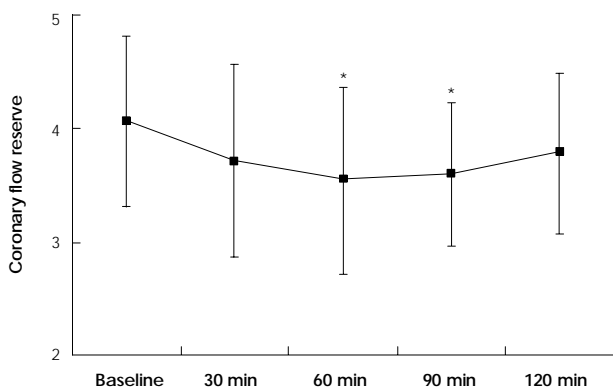
관상동맥 혈류 및 예비력

기저 상태의 관상동맥 이완기 및 수축기 최대 혈류는 당 부하 후 증가하는 경향을 보였으나 유의하지 않았으며, 아데노신 투여 후 관상동맥 이완기 및 수축기 최대 혈류 또한 당 부하 후 유의한 변화는 없었다. 기저 상태 및 아데노신 투여 후 DSVR 또한 당 부하 후 유의한 변화는 없었다. 하지만, 관상동맥 혈류 예비력은 기저상태와 비교하여 30분에는 변화가 없었으나 60분 (4.06±0.75 vs. 3.54±0.82, p=0.021),

Table 2. Changes of hemodynamic, electrocardiographic, and pulse wave velocity parameters after oral glucose loading

	Baseline	30 minutes	60 minutes	90 minutes	120 minutes
BS (mg/dL)	87 ± 6	113 ± 19*	129 ± 23*	133 ± 22*	139 ± 21*
SBP (mmHg)					
Baseline	112 ± 11	108 ± 10	110 ± 17	104 ± 15	108 ± 13
Hyperemic	110 ± 10	105 ± 9	105 ± 7	100 ± 10	107 ± 11
DBP (mmHg)					
Baseline	72 ± 9	66 ± 5	66 ± 8	65 ± 7	66 ± 8
Hyperemic	71 ± 9	65 ± 5	64 ± 7	63 ± 8	68 ± 9
HR (bpm)					
Baseline	68 ± 9	66 ± 10	64 ± 10	65 ± 8	67 ± 8
Hyperemic	71 ± 10	68 ± 11	68 ± 10	66 ± 12	70 ± 10
Max QTc (msec)	397 ± 31	400 ± 34	398 ± 22	404 ± 31	404 ± 23
Min QTc (msec)	350 ± 27	351 ± 30	345 ± 25	349 ± 36	349 ± 24
QTcD (msec)	47.6 ± 19.2	49.7 ± 16.0	52.7 ± 18.1	55.8 ± 16.0	54.9 ± 18.2
CF PWV (m/sec)	7.67 ± 0.71	7.76 ± 1.10	7.57 ± 0.57	7.70 ± 1.28	7.55 ± 1.04
CR PWV (m/sec)	8.30 ± 0.72	8.39 ± 0.73	8.41 ± 0.77	8.27 ± 0.79	8.47 ± 0.71
FD PWV (m/sec)	8.56 ± 1.15	8.17 ± 1.07	8.34 ± 0.82	8.27 ± 1.00	8.77 ± 1.51

Data are expressed as mean ± standard deviation. *p<0.05 compare to baseline. BS: blood sugar, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, QTc: corrected QT interval using Bazett's formula, Max: maximum, Min: minimum, QTcD: corrected QT dispersion, CF PWV: carotid-femoral artery pulse wave velocity, CR PWV: carotid-radial pulse wave velocity, FD PWV: femoral-dorsalis pedis artery pulse wave velocity

**Fig. 2.** Changes of coronary flow reserve after ingestion of 75 g glucose. *p<0.05 compare to baseline.

90분 (4.06 ± 0.75 vs. 3.59 ± 0.63 , $p=0.014$)에 유의하게 감소하였으며, 120분에는 다시 유의한 변화가 관찰되지 않았다 (Fig. 2)(Table 3).

혈당의 변화 정도와 혈액학적 인자, QT 간격, 맥파전도속도 및 관상동맥 혈류 변화 정도와의 상관관계

기저상태에서 경구 포도당 투여 1시간 후 혈당의 변화 정도와 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥박수, 최소 QT 간격, 최대 QT 간격, QT 분산, 동맥 경직도, 관상동맥 혈류 변화 정도와의 상관관계는 유의하지 않았다 (Table 4).

고 찰

본 연구는 당뇨병이 없는 건강한 성인 남자에서 경구 당 부하 후 혈당의 상승에 의하여 관상동맥 혈류 예비력이 일시적

인 감소 후 회복되는 양상을 관찰한 보고이다. Capaldo 등¹⁹⁾은 당을 혈관으로 투여 3시간 후에 관상동맥 혈류 예비력의 변화를 관찰하였고, 유의한 차이가 없음을 보고하였으며, Fusimoto 등²⁰⁾은 당 부하 1시간 후 관상동맥 혈류 예비력의 감소를 보고하였다. 본 연구에서는 당 부하 후 60분과 90분에 관상동맥 혈류 예비력의 감소가 있는 후 120분에는 유의한 차이를 관찰할 수 없었는데, 이러한 연구 결과는 당 부하 후 짧은 시간 내에 관상동맥 혈류 예비력의 감소가 나타났다가 바로 회복된다는 것을 예측할 수 있다. 하지만, 심실 재분극 및 동맥 경직도는 당 부하와 관련하여 유의한 변화가 없었다.

고혈당과 관련하여 혈관 내피세포에 관한 연구는 대부분 위팔동맥을 이용한 전신 혈관 기능에 대한 연구이며,¹¹⁻¹⁴⁾ 국소 부위인 관상동맥 혈류에 미치는 영향에 대한 연구는 매우 드물다. 특히 당뇨병이 없는 환자에서 일시적인 혈당의 상승이 관상동맥 혈류에 미치는 영향은 지금까지 2편만이 있을 뿐이며,^{20,21)} 이 두 편의 연구는 당 부하 후 1시간 또는 3시간 경과 후 관상동맥 혈류를 측정한 연구이다. 경구로 75 g 당 부하 후 위팔동맥을 이용한 혈관 내피세포의 기능은 보고자에 따라 1~2시간 정도에 일시적인 감소를 보였다가 회복되는 것으로 알려져 있다.^{11,12)} 이는 본 연구에서 60분과 90분에 관상동맥 혈류 예비력이 감소한 결과와 유사하다.

일시적인 혈당의 상승이 생리적으로 나타날 수 있는 현상은 흔하다.²⁾ 심근경색과 같은 스트레스는 급격한 고혈당을 유발할 수 있으며, 몇몇의 보고에서는 당뇨병이 없는 환자에서 심혈관 질환이 발생하였을 때 혈당이 높은 경우에 예후가 안 좋았음을 보고한 바 있다.³⁻⁵⁾ 즉, 심혈관 질환이 발생하였을 때 일시적인 혈당의 상승은 관상동맥 혈류 예비력에 나쁜 영향을 주게 되고, 이러한 결과는 예후에 일부분

Table 3. Changes of coronary blood flow after oral glucose loading

	Baseline	30 minutes	60 minutes	90 minutes	120 minutes
PDV (cm/s)					
Baseline	16.7 ± 4.0	17.6 ± 6.4	17.5 ± 6.5	18.1 ± 5.1	17.8 ± 3.4
Hyperemic	66.5 ± 12.1	65.7 ± 15.2	66.7 ± 17.5	64.3 ± 14.6	68.8 ± 13.5
PSV (cm/s)					
Baseline	7.2 ± 1.4	7.4 ± 2.3	7.4 ± 1.8	7.5 ± 2.5	7.8 ± 2.2
Hyperemic	32.0 ± 7.7	31.8 ± 8.6	32.4 ± 11.8	29.4 ± 8.3	31.7 ± 7.9
DSVR					
Baseline	2.35 ± 0.42	2.40 ± 0.48	2.37 ± 0.36	2.47 ± 0.29	2.34 ± 0.39
Hyperemic	2.19 ± 0.50	2.16 ± 0.33	2.14 ± 0.30	2.35 ± 1.01	2.23 ± 0.45
CFR	4.06 ± 0.75	3.70 ± 0.85	3.54 ± 0.82*	3.59 ± 0.63*	3.79 ± 0.70

*p<0.05 compare to baseline. PDV: peak diastolic velocity, PSV: peak systolic velocity, DSVR: diastolic/systolic velocity ratio, CFR: coronary flow reserve

Table 4. Correlation between change (Δ) of glucose and change of other parameters after 1 hour of oral glucose loading

	Pearson correlation coefficient	p
Δ SBP	0.198	0.402
Δ DBP	0.155	0.515
Δ HR	0.283	0.227
Δ PDV		
Baseline	-0.238	0.313
Hyperemic	0.214	0.366
Δ PSV		
Baseline	-0.180	0.448
Hyperemic	0.313	0.221
Δ DSVR		
Baseline	-0.050	0.834
Hyperemic	-0.230	0.358
Δ CFR	-0.102	0.668
Δ Max QTc	0.359	0.120
Δ Min QTc	0.387	0.092
Δ QTcD	0.068	0.775
Δ CF PWV	0.306	0.190
Δ CR PWV	0.029	0.905
Δ FD PWV	0.087	0.714

Values are expressed as linear correlation coefficient. SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, PDV: peak diastolic velocity, PSV: peak systolic velocity, DSVR: diastolic-systolic velocity ratio, CFR: coronary flow reserve, QTc: corrected QT interval using Bazett's formula, Max: maximum, Min: minimum, QTcD: corrected QT dispersion, CF PWV: carotid-femoral artery pulse wave velocity, CR PWV: carotid-radial pulse wave velocity, FD PWV: femoral-dorsalis pedis artery pulse wave velocity

관여할 것으로 추정된다.

심외막 관상동맥들은 관상동맥 혈류에 거의 저항을 주지 않으나, 심근 내의 50~500 μ m 정도의 작은 혈관들이 주로 관상동맥 혈류에 영향을 주는 저항 혈관으로서의 구실을 하고 있으며, 심근의 산소 요구량에 따라 관상동맥 혈류를 조절하는 중요한 기능을 담당하고 있어 최대 운동부하 시 기저 상태의 관상동맥 혈류의 5~6배 정도까지 혈류를 증가시킬 수 있는 혈류 예비력을 갖고 있다. 이러한 관상동맥 예

비력은 심외막 관상동맥의 협착이 있는 경우에는 물론 감소하게 되지만,¹⁶⁾ 고혈압에 이차적으로 동반되는 심근 비대,²²⁾ X-중후군과 같은 미세 혈관 질환,²³⁾ 대동맥 협착증이나 대동맥 판막하 협착증,²⁴⁾ 비후성 심근증²⁵⁾ 등에서는 관상동맥 조영술상 정상 소견을 보이더라도 관상동맥 예비력이 감소되어 나타난다. 본 연구에서도 관상동맥질환이 없는 건강한 성인 남자에서 급성 당 부하 후 60분 및 90분에 기저 PDV의 증가하는 경향과 총혈 PDV의 유지 또는 감소하는 경향에 의해 관상동맥 혈류 예비력의 감소를 관찰할 수 있었다. 하지만, 이의 기전은 명확하지 않다. 동물실험에서 밝혀진 바에 의하면 고혈당은 관상동맥의 관류압(perfusion pressure)을 증가시켜 혈관의 긴장성을 올리며, 심근 reactive oxygen species 생성을 증가시키고, 아세틸콜린에 의한 혈관 확장 반응을 감쇄시키는 효과를 갖는다. 이러한 반응은 tempol (superoxide dismutase mimetic)에 의해 차단됨으로써 NO가 중요한 역할을 할 것으로 추정된다.²⁶⁾ 이러한 실험은 대부분 350~600 mg/dL의 고혈당 농도 하에서 이루어졌기 때문에 본 연구에서와 같이 혈당 농도가 200 mg/dL 이하로 유지된 경우에도 똑같은 기전이 적용될 수 있을지는 미지수이다.

당뇨병 환자에서 만성 고혈당은 심실의 불균일성 및 동맥의 경직도에 영향을 준다. 당뇨병이 있는 환자는 산화질소의 생체 이용률 감소를 일으키게 되고, Na⁺/K⁺-ATPase 활성도를 손상시킴으로써 세포질 내 칼슘을 증가시킨다.²⁷⁾ 이로 인해 심실 경직이 증가하고 심실 이완이 연장되며, 확장말기 심실 내 압력과 심실 재분극 시간이 증가하게 된다.²⁸⁾ 이러한 변화는 심실의 불균일성 증가를 유발시키며, 돌연사의 한 원인이 되기도 한다.²⁹⁾ 또한 당뇨병 환자에서는 심혈관 질환의 합병증이 나타나기 전에 동맥경직도가 증가하는 것이 알려져 있다.³⁰⁾ 이러한 동맥경직도의 증가는 고혈당과 고인슐린혈증에 의한 카르보닐과 산화 스트레스, 염증 반응 및 내피세포의 기능 장애에 의해 나타나는 것으로 추정된다. 본 연구에서는 일시적인 혈당의 상승이 심실의 불균일성 및 동맥 경직도에 미치는 영향을 당 부하 후 2시간

동안 평가하였다. QTc 분산은 당 부하 후 시간이 지나면서 증가하는 경향을 보였으나 유의하지는 않았고, 동맥 경직도에 대한 영향 또한 차이가 없었다. 이러한 결과는 일시적인 혈당의 증가에 의하여 혈관의 내피세포 기능 장애가 쉽게 발생하고, 이후 반복적인 또는 지속적인 고혈당에 의해서 동맥의 경직도 증가와 심실의 재분극 불균형이 발생할 것이라는 가정을 해 볼 수 있게 한다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 혈당의 변화 정도와 관상동맥 혈류 예비력의 감소 정도의 불일치성이다. 본 연구에서는 당 부하 검사 2시간에 혈당 수치가 가장 높았는데도 불구하고, 관상동맥 혈류 예비력은 오히려 증가하는 경향을 보였다. 이러한 점은 단순한 혈당의 상승에 의한 변화 보다는 복합 기전에 의해서 관상동맥 혈류에 영향을 줄 것으로 생각되나 본 연구에서는 검증하지 못하였다. 또한 대상 환자가 적어 이러한 편차가 발생하였을 가능성을 배제할 수 없다. 둘째, 모든 대상자가 젊은 남성이어서 연령 및 성별에 따른 차이를 볼 수 없었으며, 셋째, 혈당을 증가시키기 위해 사용된 포도당 투여 용량이 적절한지에 대한 검증이 없다는 점이다. 즉, 스트레스 유발성 고혈당과 연구에 사용된 75 g의 포도당이 과연 어느 정도 유사한 임상 상황인지에 대해서는 명확하지 않다. 넷째, 인슐린의 변화를 확인하지 못한 점이다. 인슐린은 사지의 미세혈류를 확장 시키는 효과가 있으나, 고인슐린혈증에서는 혈류 중개성 혈관 확장반응의 감소가 관찰된다. 그래서 인슐린이 관상동맥의 혈류 변화에 영향을 주었을 것으로 기대되나 이에 대한 부분 역시 본 연구에서는 확인하지 못하였다. 향후 이러한 여러 가지 제한점을 보완한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 본 연구는 이러한 제한점에도 불구하고 건강한 젊은 성인 남자를 대상으로 경구당 부하를 통하여 혈당을 상승시켰을 때 심실 재분극 및 동맥 경직도는 변화가 없으면서, 관상동맥 혈류 예비력의 일시적 감소를 관찰한 보고이다. 이러한 결과는 스트레스 유발성 고혈당 같은 일시적인 고혈당이 반복적으로 작용하였을 때 심혈관 질환 발생의 악화 요인으로 작용할 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 목적

만성 당뇨병 환자에서는 심기능 장애의 위험이 증가하고 이로 인해 유병률 및 사망률이 증가한다. 이러한 병인으로 혈관 내피에서 유래한 산화질소에 의한 혈관 확장의 장애가 제시되고 있다. 그러나 현재까지 급성 고혈당과 관상동맥의 기능과의 관계는 명확히 밝혀진 바가 없다. 따라서 저자들은 급성 고혈당이 관상동맥 예비력에 미치는 효과를 연구하고자 하였다.

방 법

내당능 장애나 당뇨의 과거력이 없는 건강한 성인 남자 20명

(평균 연령: 25.9 ± 3.3 세)을 대상으로 하였다. 공복시와 경구 75 g 포도당 부하 후 30분, 60분, 90분, 120분에 각각 혈당, 표준 12유도 심전도, 맥파 전파 속도, 그리고 심초음파를 이용해 관상 동맥 혈류 및 관상동맥 혈류 예비력을 측정하였다.

결 과

포도당 부하 후 QTc 분산은 연장되었으나 통계적 유의성은 보이지 않았고, 맥파전도속도는 유의한 변화를 보이지 않았다. 관상동맥 예비력은 기저상태와 비교하여 75 g 포도당 부하 후 60분 (4.06 ± 0.75 vs. 3.54 ± 0.82 , $p=0.021$), 90분 (4.06 ± 0.75 vs. 3.59 ± 0.63 , $p=0.014$)에 유의한 감소를 보였다.

결 론

경구당 부하에 의한 일시적인 혈당의 상승은 심실 재분극이나 동맥경직도에는 영향을 미치지 않지만, 관상동맥 예비력을 일시적으로 감소시킨다. 이러한 결과는 스트레스 유발성 고혈당 같은 일시적인 고혈당이 심혈관 질환에서 예후에 나쁜 영향을 주는 요인 중 하나로 생각된다.

중심 단어: 혈당; 관상동맥; 혈류속도.

Acknowledgments

본 연구는 2006년도 원광대학교의 숭산 학술연구기금의 지원에 의해서 수행됨.

REFERENCES

- 1) DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- 2) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- 3) Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
- 4) Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-8.
- 5) Cieriello A. Acute hyperglycemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:328-31.
- 6) Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemia damage. *Nature* 2000;404:787-90.
- 7) Gutterman DD. Vascular dysfunction in hyperglycemia: is protein kinase C the culprit? *Circ Res* 2002;90:5-7.
- 8) Gresle P, Guglielmini G, De Angelis M, et al. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1013-20.
- 9) Marfella R, Esposito K, Giunta R, et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 2000;101:2247-51.

- 10) Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. *Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress.* *Circulation* 2002;106:2067-72.
- 11) Akbari CM, Saouaf R, Barnhill DF, Newman PA, LoGerfo FW, Veves A. *Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in both microcirculation and macrocirculation during acute hyperglycemia.* *J Vasc Surg* 1998;28:687-94.
- 12) Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. *Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery.* *J Am Coll Cardiol* 1999;34:146-54.
- 13) Title LM, Cummings PM, Giddens K, Nassar BA. *Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E.* *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2185-91.
- 14) Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA. *Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans.* *Circulation* 2001;103:1618-23.
- 15) Youn HJ, Foster E. *Demonstration of coronary artery flow using transthoracic Doppler echocardiography.* *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:178-85.
- 16) Park JH, Kang DH, Lee SW, et al. *Detection of coronary restenosis by serial Doppler echocardiographic assessment of coronary flow velocity reserve after percutaneous intervention.* *Korean Circ J* 2004;34:660-9.
- 17) Choi CU, Shim WJ, Kim SH, et al. *Factors affecting coronary flow reserve: measured by transthoracic Doppler echocardiography.* *Korean Circ J* 2002;32:958-64.
- 18) Bazett HC. *An analysis of the time-relations of electrocardiograms.* *Heart* 1918;7:353-70.
- 19) Capaldo B, Galderisi M, Turco AA, et al. *Acute hyperglycemia does not affect the reactivity of coronary microcirculation in humans.* *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3871-6.
- 20) Fusimoto K, Hozumi T, Watanabe H, et al. *Acute hyperglycemia induced by oral glucose loading suppresses coronary microcirculation on transthoracic doppler echocardiography in healthy young adults.* *Echocardiography* 2006;23:829-34.
- 21) Weiss D. *Hyperglycemia during physical stress.* *Am J Med* 1996;100:374.
- 22) Galderisi M, de Simone G, Cicala S, et al. *Coronary flow reserve in hypertensive patients with appropriate or inappropriate left ventricular mass.* *J Hypertens* 2003;21:2183-8.
- 23) Youn HJ, Park CS, Cho EJ, et al. *Analysis of coronary artery flow patterns in patients with chest pain and normal coronary angiogram: study using transthoracic Doppler echocardiography.* *Korean Circ J* 2003;33:205-11.
- 24) Nemes A, Forster T, Csanady M. *Decreased aortic distensibility and coronary flow velocity reserve in patients with significant aortic valve stenosis with normal epicardial coronary arteries.* *J Heart Valve Dis* 2004;13:567-73.
- 25) Kim HK, Kim YJ, Sohn DW, Park YB, Choi YS. *Transthoracic echocardiographic evaluation of coronary flow reserve in patients with hypertrophic cardiomyopathy.* *Int J Cardiol* 2004;94:167-71.
- 26) Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, et al. *Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat.* *Diabetes* 2002;51:1076-82.
- 27) Gupta S, Sussman I, McArtliur CS, Tornheim K, Cohen RA, Ruderma NB. *Endothelium-dependent inhibition of Na⁺-K⁺ ATPase activity in rabbit aorta by hyperglycemia: possible role of endothelium-derived nitric oxide.* *J Clin Invest* 1992;90:727-32.
- 28) Joffe II, Travers KE, Perreault-Micale CL, et al. *Abnormal cardiac function in the streptozocin-induced non-insulin-dependent diabetic rat: non-invasive assessment with Doppler echocardiography and contribution of nitric oxide pathway.* *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2111-9.
- 29) McVeigh G, Brennan G, Hayes R, Cohn J, Finkelstein S, Johnston D. *Vascular abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus identified by arterial waveform analysis.* *Am J Med* 1993;95:424-30.
- 30) Eckel RH, Wassef M, Chait A, et al. *Diabetes and cardiovascular disease: writing group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes.* *Circulation* 2002;105:e138-43.