

정상 관동맥 조영 소견을 보인 흉통 환자에서 혈중 인슐린 농도에 관한 고찰

연세대학교 의과대학 내과학교실

이귀순 · 권혁문 · 이병권 · 차동훈 · 윤영원 · 김현승

= Abstract =

Hyperinsulinemia in Patients with Chest Pain and Normal Coronary Angiograms

Kwi Soon Lee, M.D., Hyuck Moon Kwon, M.D., Byoung Kwon Lee, M.D.

Dong Hoon Cha, M.D., Young Won Yoon, M.D., Hyun-Seung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Background : Angina with normal coronary angiogram has been called syndrome X or microvascular angina. Pathophysiologic mechanisms for chest pain in this group of patients are not known exactly. This study was performed to compare the insulin level of the patients with syndrome X with that of the healthy asymptomatic volunteers.

Methods : The syndrome X group was consisted of 18 patients(11 men and 7 women). All patients had typical chest pain and positive exercise test with a completely normal coronary angiogram. Patients with hypertension, diabetes mellitus, and there taking any drug known to affect the insulin secretion were excluded. The control group was consisted of 38 healthy subjects(25 men and 11 women) who were not taking any medications. We measured the plasma glucose insulin and C-peptide concentration during oral glucose tolerance test in both groups.

Results : Fasting plasma glucose was normal in all patients in both groups. There were no significant differences in plasma glucose level, during the oral glucose tolerance test. There were no significant differences between control and syndrome X group in the fasting plasma insulin concentration(5.1 ± 2.4 vs 5.9 ± 2.7 $\mu\text{g/ml}$, $p > 0.05$). However, the insulin levels at 60 min(47.6 ± 20.0 vs 84.0 ± 68.0 $\mu\text{g/ml}$) and 120 min(31.4 ± 18.2 vs 92.9 ± 83.8 $\mu\text{g/ml}$) were significantly higher in the syndrome X group($p < 0.05$). There were no significant differences in the C - peptide concentrations at fasting, 60 min and 120 min after oral glucose tolerance test between control and syndrome X group($p > 0.05$).

Conclusions : As shown in above results, there were significant differences in insulin concentrations, but not in C - peptide concentrations between control and syndrome X group. Thus it can be suggested that the increased insulin level in these patients is resulted from the altered insulin action to the target tissues, not from the pancreatic overproduction of insulin. We suggest that this hyperinsulinemia resulted from the insulin resistance play a possible role in

the abnormality of microvascular circulation as a mechanism of Syndrome X.

KEY WORDS : Syndrome X · Hyperinsulinemia · Insulin Resistance.

서 론

Syndrome X 혹은 미세소혈관성 협심증(microvascular angina)은 1967년 Kemp등에 의해 처음 기술된 용어로 전형적인 협심증의 증상을 호소하고 운동부하검사상 허혈성 변화를 보이나, 관동맥조영술상 정상이며, 관동맥수축도 유발되지 않는 환자를 일컫는 말이다.^{1,2)} CASS(Coronary Artery Surgery Study) registry에 의하면, 관동맥 조영술을 실시한 환자들의 15% 정도가 미세소혈관성 협심증에 해당한다고 한다.³⁾ 이 질환군은 주로 중년여성에게 많이 발생하는 것으로 알려져 있고 다른 심혈관계 위험인자가 동반되지 않는 경우가 많으며, 비교적 예후가 좋은 것으로 알려져 있다.^{4,5)} 미세소혈관성 협심증의 원인에 대하여서는 아직 명확히 밝혀진 것은 없으나, 관동맥 혈류의 저장 예비 능력의 부족이나⁶⁾, 관동맥의 감각 과민성^{7,8)}, 내피세포에서 분비되는 EDRF(endothelial derived relaxation factor)의 기능 장애^{9,10)} 등이 제시되고 있다.

또한 1988년 Reaven¹¹⁾ 은 인슐린저항성 및 고인슐린혈증, VLDL의 증가, HDL - 콜레스테롤의 감소, 당불내인성(impaired glucose intolerance)등이 심혈관 질환을 일으키는 위험인자로 자주 동반되어 나타나는 사실에 착안하여, Syndrome X 라고 명명하였으며, 미세소혈관 협심증과 구분하기 위해, 대사성 X 증후군(metabolic syndrome X)이라고 부르기도 한다. 최근에는 미세소혈관 협심증과 대사성 X 증후군과의 상관성을 규명하기 위해 인슐린농도 및 인슐린 민감도에 대한 연구가 보고되고 있다.^{11,19-21)} 이에 저자들은, 미세소혈관성 협심증환자군에서 혈청 인슐린 농도 및 인슐린저항성을 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

환자군은 1994년 1월부터 1995년 4월까지 영동 세브란스 병원을 내원한 환자로 전형적인 흉통호소 및 운동

부하검사상 양성 반응을 보이고 정상관상동맥 조영술을 보인 18명(남 11, 여 7)를 대상으로 하여, 경구 혈당부하검사, 혈청 인슐린 농도 및 C-펩타이드 농도를 측정하였다. 대상환자는 과거력상 당뇨, 고혈압, 고지질혈증 및 흡연력의 병력은 없었으며, 인슐린 분비에 영향을 줄수 있는 약제 (예. β - blocker, diuretics)는 사용하지 않았다. 대조군은 1994년 1월부터 12월까지 본원 건강검진센터를 내원한 심혈관계 증상이 없는 38명(남 25, 여 11)을 대상으로, 경구 혈당부하검사 및 혈청 인슐린 농도, C-펩타이드 농도를 측정하였다.

2. 방 법

1) 환자군에서 운동부하검사는 미국 Marquette Electronic사의 CASE 12 운동부하 기계를 이용하여, Bruce 씨 방법에 의해 전형적인 흉통이 일어나거나 의의있는 ST절 변화가 나타날 때, 또는 최대심박수에 도달하거나 지칠때까지 운동하도록 하였으며, 판정기준은 1 mm이상의 수평한 ST절 하강, T 파 반전소견이 있으면 양성으로 하였고, 고식적인 방법으로 관동맥 및 좌심실 조영술을 실시하였다.

2) 환자군과 대조군의 전예에서 혈액채취는 12시간 금식후 공복상태에서 하였으며, 즉시 원심분리후 혈청을 분리하였고, -70도에 냉동보관하였다. 혈청 콜레스테롤과 중성지방은 효소법으로 HDL-콜레스테롤은 phosphotungstic acid 와 $MgCl_2$ 침전법으로 측정하였으며, LDL - 콜레스테롤은 Friedwald formula식으로 계산하였다. 경구 혈당부하검사는 12시간이상의 공복상태를 지난 후, 75 g의 포도당을 물 300 ml의 물에 녹여 투여한뒤 30분 간격으로 정맥에서 채혈하여 혈당과 함께 혈중 인슐린 및 C - 펩타이드의 농도를 Canberrra company의 PARKARD를 이용하여 radioimmune assay 방법으로 측정하였다.

3) 자료 분석 및 통계 처리는 SPSS/PC+(Statistical Package of Social Sciences / personal computer)를 이용하였으며, 양군간의 검사 성적의 차이를 비교하기 위해 student t-test 및 Mann-Whitney U test를 이용하여, p값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의있는 것으로

로 하였다.

결 과

1) 환자군의 휴식시 심전도 소견은 18명 모두 정상소견이었고, 운동부하검사상 모두 허혈성 변화 및 전형적인 흉통을 보였으며, 관동맥조영술상 정상 해부학적인 관동맥소견 및 정상 좌심실 기능을 보였다.

2) 대조군과 환자군의 키, 몸무게, 수축기 및 이완기 혈압, 콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤은 양군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었고($p>0.05$), 환자군이 대조군보다 연령이 많았으며(50 ± 9 세 vs 45 ± 8 세), BMI가 높았으나(25.1 ± 2.4 vs 23.6 ± 2.6), 두군 모두 이상체중의 120% 미만으로 비만은 아니었다(Table 1).

3) 양군 모두 공복시 혈당 농도는 정상이었었고, 경구 혈당부하검사상 양군 모두 세계보건기구 및 미국 당뇨병회에서 정한 기준에 의하면 정상범주였다(Table 2. & Fig. 1).

4) 경구 혈당부하검사후 시간에 따른 인슐린 농도를 비교해 보면, 기저치의 인슐린 농도는 대조군과 환자군간에 통계학적인 차이는 없었다(5.1 ± 2.4 vs 5.9 ± 2.7 $\mu\text{g/ml}$, $p>0.05$). 그러나, 대조군과 환자군간의 경구 혈당 부하후 1시간 후의 인슐린 농도(47.6 ± 20.0 vs 84.0 ± 68.0 $\mu\text{g/ml}$) 및 2시간후의 인슐린 농도(31.4 ± 18.2 vs 92.9 ± 83.8 $\mu\text{g/ml}$) 는 환자군에서 통계학적으로 유의한 증가를 보였다($p<0.05$)(Table 2. & Fig. 2).

5) 경구 혈당부하검사후 시간에 따른 C-펩타이드 농도를 비교해보면, 양군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p>0.05$)(Table 2. & Fig. 3).

Table 1. Clinical Characteristics

	control	syndrome X	p - value
Age	45 \pm 8	50 \pm 9	0.045
M : F	25명 : 11명	11명 : 7명	
Height(cm)	167.2 \pm 7.7	163.9 \pm 8.2	NS
Weight(Kg)	66.3 \pm 10.5	67.7 \pm 10.5	NS
Systolic BP(mmHg)	124.7 \pm 15.4	127.1 \pm 13.6	NS
Diastolic BP(mmHg)	81.0 \pm 5.2	78.3 \pm 10.4	NS
Cholesterol(mg/dl)	195.2 \pm 42.6	170.6 \pm 35.3	NS
Triglyceride(mg/dl)	174.1 \pm 91.9	139.7 \pm 62.6	NS
HDL- Cholesterol(mg/dl)	41.1 \pm 17.3	40.8 \pm 9.9	NS
LDL- Cholesterol(mg/dl)	115.5 \pm 45.2	101.8 \pm 28.1	NS
BMI(Kg/m ²)**	23.6 \pm 2.6	25.1 \pm 2.4	0.042

*LDL-Cholesterol = Cholesterol - ((Triglyceride/5) + HDL- Cholesterol)

** BMI = Body Mass Index

Table 2. Response of Sugar, Insulin, C-peptide Concentration During Oral glucose loading

	Control (n=36)	Syndrome X (n=18)	p-value
Sugar 0 min (mg/dl)	90.5 \pm 14.0	76.4 \pm 11.8	0.001
Sugar 30 min (mg/dl)	149.2 \pm 25.3	144.9 \pm 25.1	0.562
Sugar 60 min (mg/dl)	143.8 \pm 35.2	155.0 \pm 28.5	0.217
Sugar 120 min (mg/dl)	104.4 \pm 22.4	122.1 \pm 35.6	0.066
Insulin 0 min($\mu\text{g/ml}$)	5.1 \pm 2.4	5.9 \pm 2.7	0.330
Insulin 30 min($\mu\text{g/ml}$)	-	79.0 \pm 50.9	
Insulin 60 min($\mu\text{g/ml}$)	47.6 \pm 20.0	84.0 \pm 68.0	0.039
Insulin 120 min($\mu\text{g/ml}$)	31.4 \pm 18.2	92.9 \pm 83.8	0.007
C-peptide 0 min (ng/ml)	2.1 \pm 0.8	2.3 \pm 1.0	0.569
C-peptide 30 min (ng/ml)	-	6.6 \pm 2.4	
C-peptide 60 min (ng/ml)	7.3 \pm 3.4	12.8 \pm 12.9	0.093
C-peptide 120 min (ng/ml)	6.6 \pm 2.6	8.4 \pm 5.9	0.240

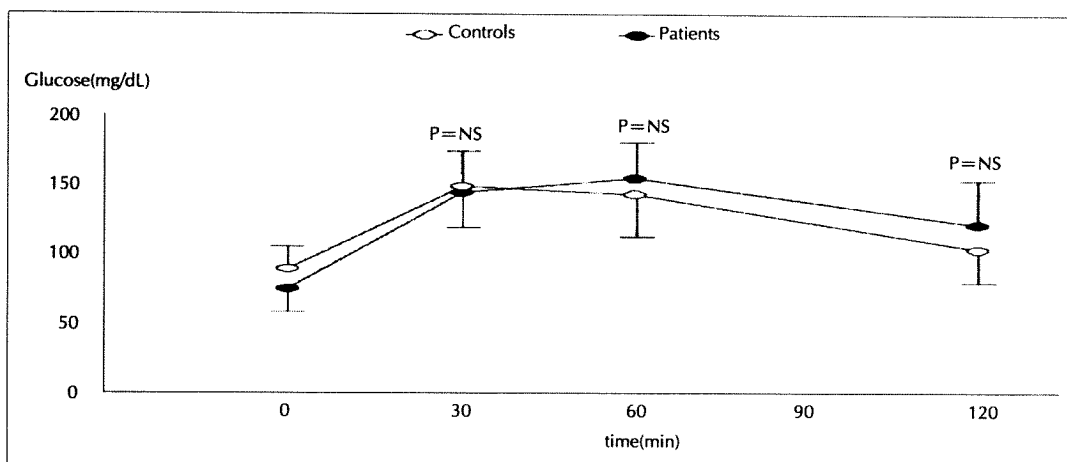


Fig. 1. Plasma glucose concentrations during oral glucose tolerance test in both groups.

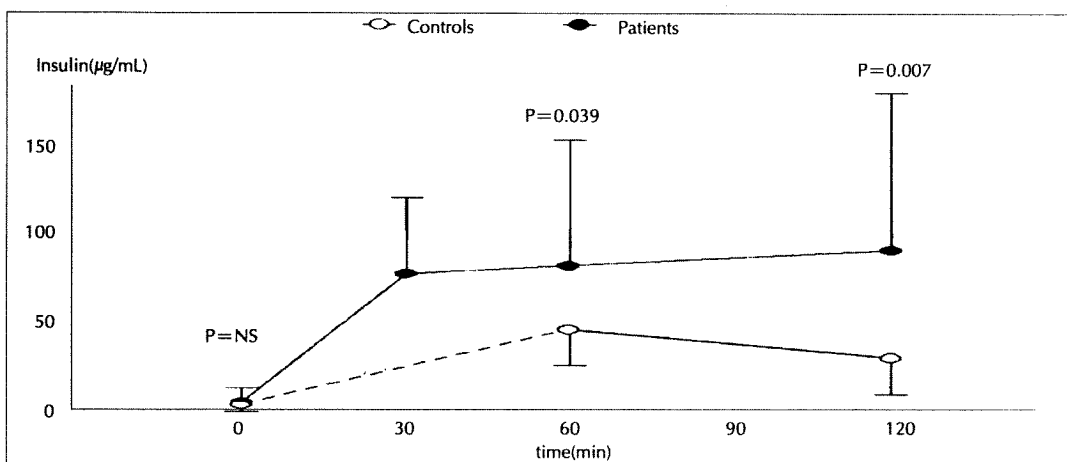


Fig. 2. Plasma Insulin Concentrations during Oral Glucose Tolerance test in both groups.

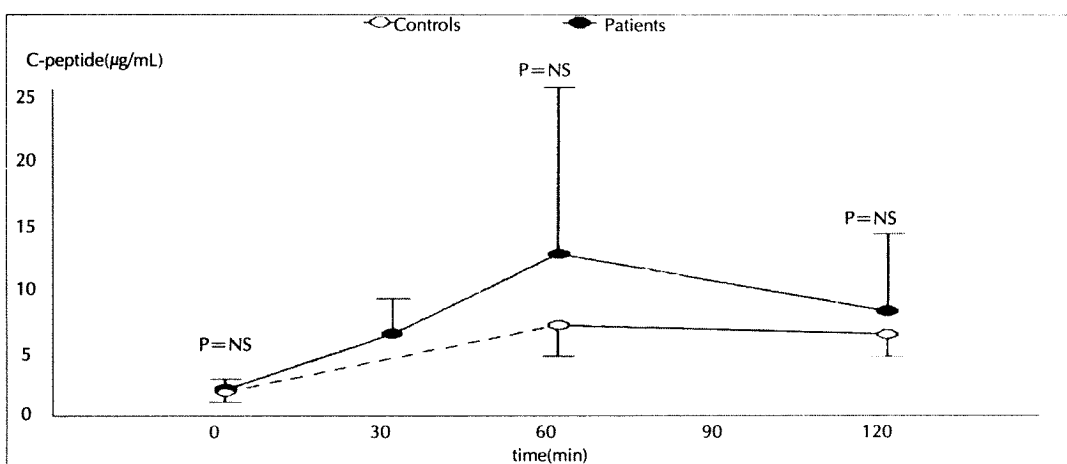


Fig. 3. Plasma C - peptide Concentrations during Oral Glucose Tolerance test in both groups.

고 안

관동맥조영술이 심혈관계 질환의 진단기법으로 도입된 이후, 임상적으로 협심증진단을 받은 환자군에서 실시한 관동맥 조영술 결과, 일부 환자군에서 죽상반에 의한 관 동맥내 폐쇄소견을 관찰할 수 없음이 보고되기 시작하였으며³⁾, 1967년 Likoff 등¹²⁾ 이 정상 혈압을 지닌, 폐경기전의 당뇨가 없는 15명의 여성에게서, 심전도 및 운동부하검사 소견상 허혈성 변화를 보이나, 관동맥조영술상 정상소견을 보인다는 사실을 처음으로 보고하였다. 이후 Kemp 등¹²⁾ 은 전형적인 협심증 증상을 호소하고 운동부하 검사상 허혈성 변화를 보이나, 관동맥 수축의 유발이 없으며, 정상관동맥 소견을 보이는 환자군을 Syndrome X 라고 명명하였으며, 1988년 Cannon과 Epstein 등¹³⁾ 은, Syndrome X 환자군에서 심근허혈에 의한 흉통의 유발은, 관동맥조영술상 보이지 않는 미세소혈관에서, 혈관수축자극에 대한 반응이 정상보다 예민하고, 혈관 확장 능력이 정상보다 부족하다고 평가하여, 미세소혈관성 협심증(microvascular angina)이라고 명명하였다.

미세소혈관 협심증의 원인에 관하여서는 아직 명확히 밝혀진 것은 없으나, 관동맥혈류의 저장 예비능력의 장애, 심근대사 능력의 장애, 심혈관감각과민성, 좌심실기능장애등의 가설이 제시되고 있다^{7,10,14-18)}.

첫째, 관동맥 예비능력의 장애에 의해 흉통이 유발된다는 가설은 심방조율후(atrial pacing)¹⁴⁾ 나 dipyridamole과 같은 혈관 확장제 투여시¹⁵⁾ 관동맥혈류가 적절히 증가하지 못한다는 것과 내피세포에서 분비되는 EDRF의 기능 장애로 뒷받침되고 있으며^{9,10)}, 혈관 탄성도에 영향을 주는 교감신경의 과도유출 및 체액성 혈관수축제에 대한 반응이 항진되어 관동맥에서 혈류증가 예비력의 감소를 유발한다는 것이다^{7,8)}. 둘째, 심근대사능력의 장애에 의한다는 것은 운동 부하시 정상인에 비해 당분해가 억제되어 탄수화물 산화시 형성되는 유당의 농도가 낮다는 보고¹⁶⁾가 있다. 셋째, 관동맥의 감각과민성에 의해 흉통이 유발되는 기전은 심도자술 시행도중 우심방 자극시 전형적인 흉통유발이 가능하였으며, 이는 Adenosine에 의해 동맥이 확장되고 통각수용체를 자극하기 때문으로 설명하였고, Adenosine 수용체를 차단하는 Aminophylline투여시 통증감소 및 운동능력

의 증가를 보고하였다⁸⁾. 넷째, 좌심실 기능장애에 의해 유발된다는 가설은, Cannon 등¹⁷⁾ 이 방사선 동위원소를 이용한 연구에서 휴식시 이완기 최고 충혈속도가 감소되어 있음을 보고하면서, 수축기 기능이 50% 이상인 경우 운동부하 검사상 양성 반응을 보여도 예후가 좋았으며, 구혈율이 감소하고 좌심실 기능 장애를 보인 경우는 예후가 좋지 않음을 보고하였다. 국내 문헌에서는 정 등¹⁸⁾ 이 심장 초음파를 이용하여 좌심실의 이완 기능 장애를 보고하였으며, 이는 미세 혈관 기능 장애에 의해 심근 허혈 및 대사 기능의 장애로 인한 심근 세포사이에 미세한 섬유화 형성으로 인해 유발된다고 설명하였다.

미세소혈관성 협심증과 고인슐린혈증과의 상관성은 Dean 등¹⁹⁾ 에 의해 처음으로 제시되었는데, 11명의 미세소혈관 협심증 환자들을 대상으로 경구 혈당부하후 혈중 인슐린 농도 및 C-펩타이드 농도를 측정하였다. 그 결과, 기저치의 인슐린 농도는 정상인과 비교시 차이가 없었으나, 경구 혈당부하후 측정된 인슐린 및 C-펩타이드의 농도가, 정상인들처럼 정상 혈당 농도임에도 불구하고 상대적으로 높음을 보고하였으며, 이는 말초 조직에 대한 인슐린 저항성을 의미한다고 설명하였고, 고인슐린혈증에 의해 미세 혈관순환에 장애가 올수 있다고 보고하였다.

또한 Swan 등²⁰⁾은 미세소혈관성 협심증 환자군이 경구 혈당부하후 혈중인슐린 농도는 높으나, C-펩타이드의 농도는 정상인과 비교시 높지 않음을 보고하였으며, 채장에서 분비되는 내인성 인슐린 농도를 반영하는 C-펩타이드 농도는 정상인과 비교시 높지 않음에도 불구하고 혈중 인슐린 농도가 높은 이유를 내인성 인슐린 분비 자체의 증가 때문이 아니라, 말초조직에서 인슐린저항성에 의해 고인슐린혈증이 유발된다고 설명하였다.

본 연구 결과에 의하면, 기저치 인슐린 농도는 차이가 없었으나 경구 혈당부하후 측정된 인슐린농도는 통계학적으로 유의있게 높게 측정되어, 이는 이상의 두 보고와 일치하였고, 내인성 인슐린 분비능을 의미하는 C-펩타이드 농도는 양군간에 유의한 차이를 보이지 않아 Swan 등의 보고와 일치한다고 할 수 있다. 즉, 환자군에서 고인슐린혈증 및 인슐린저항성에 의해 직접적인 혹은 다른 중간 매개체를 통한 간접적인 영향으로 미세소혈관성 협심증이 유발된 것으로 생각할 수 있으며, 이로 인해 전형적인 흉통 및 운동부하검사상 양성반응을 나타냈다고 할수 있겠다.

인슐린 저항성이 나타나는 기전은 명확히 밝혀진 것은 없으나, 인슐린비의존형 당뇨병의 경우 인슐린 내재화의 장애²¹⁾로 설명하고 있다. 즉 인슐린 표적세포에서 인슐린과 결합하는 수용체와의 결합이 감소하는 수용체 결합(receptor defect), 수용체 결합 이후의 인슐린 작용의 결함(postreceptor defect), 그리고 혈중 인슐린 농도의 상승으로 인해 인슐린수용체수를 하향조절(down regulation)하는 것이 알려져 있고, 인슐린농도의 상승으로 인슐린저항성이 유도되는 것인지, 아니면 말초조직에서 형성된 인슐린저항성에 의해 고인슐린 혈증이 유도되는지는 아직 명확하게 밝혀진 바가 없다. 그러나 미세소혈관성 협심증에서 나타나는 인슐린 저항성의 기전에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없으나, 인슐린비의존형 당뇨병에서 나타나는 기전과 유사하리라 여겨지며, 향후 이에 관한 연구가 더 필요할 것으로 여겨진다.

인슐린은 혈관 평활근 세포에 존재하는 LDL-수용체를 활성화 시켜 중성지방과 콜레스테롤의 합성을 촉진시키며 콜라겐의 합성도 증가시켜 동맥경화증을 촉진시키는 것으로 알려져 있고, 체외 실험에서 혈관평활근의 증식을 촉진하고 성장인자의 생성을 촉진하는 것으로 알려져 있으며¹¹⁾, 고인슐린혈증이 혈중 plasminogen activator inhibitor (PAI - 1)의 농도를 증가시킴으로 혈전생성을 촉진시킨다는 보고²²⁾ 및 동맥경화증 발생에 억제 효과가 있는 것으로 알려진 dehydroepiandrosterone sulfate(DHEA - S)의 농도를 감소시킨다는 보고²³⁾도 있다. 따라서, 인슐린의 이런 작용들이 미세소혈관 순환 장애를 유발하여 미세소혈관성 협심증을 유발하는데 관여한다고 추측할 수 있다.

본 연구에서는 유리 지방산의 농도 및 정상 혈당 인슐린클램프방법으로 측정하는 체내 인슐린 민감도를 측정하지 않았는데, 이 두 가지는 고인슐린혈증 및 인슐린저항성을 좀 더 정확하게 설명할 수 있는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 인슐린저항성의 경우 정상 혈당농도에 비해 상대적으로 유리지방산 농도가 높게 측정되는 것으로 알려져 있으며, 이는 인슐린이 지방산의 이동과 관련이 있는 지질분해효소의 작용에 관여하는 것 때문으로 설명한다. 따라서 향후 미세소혈관성 협심증에 있어서의 인슐린과 혈청내 유리지방산의 농도 및 체내 인슐린 민감도와와의 상호 연관성에 대한 연구가 더 필요할 것으로 여겨진다.

연구 배경 :

전형적인 협심증의 증상을 보이며 운동부하검사상 양성소견을 보이지만, 정상 관동맥소견을 보이는 환자군을 syndrome X 혹은 미세소혈관성 협심증이라 부르며, 이러한 환자군에서 흉통 발생 기전에 대해 명확히 알려진 것이 없다. 이에 이러한 환자군에서, 혈중 인슐린농도와 어떠한 연관성이 있는지 알아보기 위해 본 연구를 실시하였다.

방 법 :

환자군은 1994년 1월부터 1995년 4월까지 영동 세브란스 병원을 내원한 환자로 전형적인 흉통호소 및 운동부하검사상 양성 반응을 보이고 정상관동맥 조영술을 보인 18명(남11, 여7)를 대상으로 하여, 경구 혈당부하검사, 혈청 인슐린 농도 및 C-펩타이드 농도를 측정하였다. 대상환자는 과거력상 당뇨, 고혈압, 고지질혈증 및 흡연력의 병력은 없었으며, 인슐린 분비에 영향을 줄수 있는 약제 (예. β - blocker, diuretics)는 사용하지 않았다. 대조군은 1994년 1월부터 12월까지 본원 건강검진센터를 내원한 심혈관계 증상이 없는 38명(남25, 여11)을 대상으로, 경구 혈당부하검사 및 혈청 인슐린 농도, C-펩타이드 농도를 측정하였다.

결 과 :

1) 양군 모두 공복시 혈당 농도는 정상이었으며, 경구 혈당부하검사상 양군 모두 세계보건기구 및 미국 당뇨병회에서 정한 기준에 의하면 정상범주였다.

2) 경구 혈당부하검사후 시간에 따른 인슐린 농도를 비교해 보면, 기저치의 인슐린 농도는 대조군과 환자군 간에 통계학적인 차이는 없었다(5.1 ± 2.4 vs 5.9 ± 2.7 $\mu\text{g/ml}$, $p > 0.05$). 그러나, 대조군과 환자군간의 경구 혈당 부하 1시간후의 인슐린 농도(47.6 ± 20.0 vs 84.0 ± 68.0 $\mu\text{g/ml}$) 및 2시간후의 인슐린 농도(31.4 ± 18.2 vs 92.9 ± 83.8 $\mu\text{g/ml}$)는 환자군에서 통계학적으로 유의한 증가를 보였다($p < 0.05$).

3) 경구 혈당부하검사후 시간에 따른 C-펩타이드 농도를 비교해보면, 양군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$).

결론:

환자군이 대조군에 비해 경구 혈당부하후 혈중 인슐린 농도는 높았으며, C-펩타이드의 농도는 정상인과 비교 시 높지 않았다. 즉, 체중에서 분비되는 내인성 인슐린 농도를 반영하는 C-펩타이드 농도는 정상인과 비교 시 높지 않음에도 불구하고 혈중 인슐린 농도가 높은 이유는, 내인성 인슐린 분비자체의 증가 때문이 아니라, 말초 조직에서 인슐린저항성에 의해 고인슐린혈증이 유발된 것을 의미하며, 고인슐린혈증 및 인슐린저항성이 미세 소혈관 순환 장애를 유발하여, 정상 관동맥조건을 보이는 환자군에서 심근허혈의 유발원인이 될 수 있음을 보여준다고 할 수 있다. —

References

- Fontaine G, Guiraudon G, Frank R : *Maseri A, Crea F, kaski JC, Crake T : Mechanisms of angina pectoris in Syndrome X. J Am Coll Cardiol* 17 : 499, 1991
- Cannon RO III, Camici PG, Epstein SE : *Pathophysiological dilemma of Syndrome X. Circulation* 85 : 883, 1992
- Kemp HG, Kroumal RA, Vliestra RE, Frye RL : *Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms : a CASS registry. J Am Coll Cardiol* 7 : 479, 1986
- Romeo F, Rosano GM, Martuscelli E, Lombardo L, Valente A : *Long term follow-up of patients initially diagnosed with syndrome X. J Am Coll Cardiol* 71 : 669, 1993
- Lichtlen PR, Bargheer FK, Wenzlaff P : *Long term prognosis of patients with anginalike chest pain and normal coronary angiographic findings. J Am Coll Cardiol* 25 : 1013, 1995
- Camici PG, Gistri R, Sorenzoni R, Bongiorini MG, L'Abbate A : *Coronary reserve and exercise ECG in patients with chest pain and normal coronary angiograms. Circulation* 86 : 179, 1992
- Cannon RO, Quyyumi AA, Schenke WH, Frananapazir L, Tucker EE : *Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries. J Am Coll Cardiol* 16 : 1359, 1990
- Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L'Abbate A : *Impaired exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. J Am Coll Cardiol* 14 : 1450, 1989
- Quyyumi AA, Cannon RO, Panza JA, Diodati JG, Epstein SE : *Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. Circulation* 86 : 1864, 1992
- 김영훈 · 박창규 · 임도선 · 서홍석 · 심완주 : 관동맥조영상 정상인 흉통환자에서 관찰된 심근내 미세혈관 내피세포의 기능장애. 대한순환기학회잡지 24 : 777, 1994
- Reaven GM : *Role of insulin resistance in human disease. Diabetes* 37 : 1595, 1988
- Likoff W, Segal BL, Kasparian H : *Paradox of normal selective coronary angiograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. N Engl J Med* 276 : 1063, 1967
- Cannon RO, Epstein SE : *"Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol* 61 : 1338, 1988
- Bortone AS, Hess OM, Eberli FR, Nonogi H, Marolf AP, Grimm J, Krayenbuehl HP : *Abnormal coronary vasomotion during exercise in patients with normal coronary arteries and reduced coronary flow reserve. Circulation* 79 : 519, 1989
- Cannon RO, Schenke WH, Leon MB, Rosing DR, Urquhart J, Epstein SE : *Limited coronary flow reserve after dipyridamole in patients with ergonovine induced coronary vasoconstriction. Circulation* 75 : 163, 1987
- Camici PG, Marraccini P, Loren zoni R, Ferrannini E, Buzzigoli G, Marzilli M, L'Abbate A : *Metabolic markers of stress-induced myocardial ischemia. Circulation* 83 : 8, 1991
- Cannon RO, Dilsizian V, Correa R, Epstein SE : *Chronic deterioration in left ventricular function in patients with microvascular angina. J Am Coll Cardiol* 17 : 28A, 1991
- 정명호 · 조인종 · 서정평 · 류문희 : 정상 관동맥조영 소견을 보인 흉통 환자에서 좌심실 기능의 관찰. 대한순환기학회잡지 24 : 588, 1994
- Dean JD, Jones CJ, Hutchinson SJ, Peters JR, Herderson AH : *Hyperinsulinemia and microvascular angina ("syndrome X"). Lancet* 337 : 465, 1991
- Swan JW, Walton C, Godsland IF, Crook D : *Insulin resistance syndrome as a feature of cardiometabolic syndrome X in non-obese men. Br Heart J* 71 : 41, 1994
- Kolterman OG, Insel J, Saekow M, Olefsky JM : *Mechanisms of insulin resistance in human obesity : evidence for receptor and postreceptor defects. J Clin Invest* 65 : 1272, 1990
- Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P : *Increased plasma plasminogen activator I levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. Diabetologia* 34 : 457, 1991
- Nestler JE, Clore JN, Blackard WG : *Dehydroepiandrosterone : The "missing link" between hyperinsulinemia and atherosclerosis? FASEB J* 6 : 3073, 1992