

## 본태성 고혈압과 관련된 인슐린저항성에 대한 연구

이화여자대학교 의과대학 내과학교실\*

연세대학교 심장혈관센터 심장내과

조흥근\* · 고충원 · 김성순

연세대학교 의과대학 내과학교실

이 현 철 · 허 갑 범

연세대학교 생활과학대학 식품영양학과

정혜경 · 김희선 · 이종호

### = Abstract =

#### Insulin Resistance as an Associated Factor of Essential Hypertension in Korean

Hongkeun Cho, M.D.,\* Choongwon Goh, M.D., Sung-Soon Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea\**

*Cardiology Division, Yonsei Cardiovascular Center, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea*

Hyun Chul Lee, M.D., Kap Bum Huh, M.D.

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

Haekyung Chung, B.S., Heesun Kim, PH.D., Jongho Lee, PH.D.

*Department of Food & Nutrition, College of Human Ecology, Yonsei University, Seoul, Korea*

**Background :** The insulin resistance is reported as the independent risk factor of the DM and the ischemic heart disease. The association between the insulin resistance and the essential hypertension was reported at the various countries and races. We performed this study to know if the hypertensive patients show the increased insulin resistance than that of the normotensive persons and factors that influence the insulin resistance and the blood pressure.

**Methods :** The serum lipid profiles, OGTT, body habitus measurement and abdominal CT at umbilical level were performed in 24 hypertensive patients(male : 10, female : 14) and 45 normotensive persons(male : 19, female : 26) who showed the same distributions of age, sex, weight and body mass index(BMI).

**Results :** The average age of the hypertensive group was  $49.1 \pm 7.9$  years, and that of the normotensive group was  $46.1 \pm 7.6$  years( $p > 0.05$ ). The average blood pressure of the hypertensive group was  $152.2 \pm 14.2/98.4 \pm 6.4$  mmHg and that of the normotensive group was  $116.8 \pm 9.4/78.2 \pm 4.9$  mmHg( $p < 0.001$ ).

The hypertensive group had significantly higher area under curve(AUC) of glucose( $246.8 \pm$

30.4 Vs  $219.2 \pm 32.2$  mg/dL.hr) and AUC of insulin ( $88.9 \pm 38.2$  Vs  $69.6 \pm 34.2$   $\mu$ U/mL.hr) than the normotensive group ( $p < 0.05$ ), while there were no differences in the age, sex, weight, body mass index (BMI) and waist to hip ratio (WHR) between two groups. They had no differences in lipid profile and plasma renin activity. In CT assessment, the hypertensive group had significantly higher visceral fat to thigh muscle area ratio (VSFTM ratio) ( $0.61 \pm 0.29$  Vs  $0.47 \pm 0.20$ ) and visceral fat to thigh muscle and fat area ratio (VSFTMF ratio) ( $0.27 \pm 0.10$  Vs  $0.22 \pm 0.13$ ) ( $p < 0.05$ ), while they had same degree of visceral fat to subcutaneous fat area (VS ratio) and visceral fat area. The visceral fat area, VSFTM ratio, VS ratio, visceral fat area to thigh fat area ratio (VSFTF ratio) were positively correlated with AUC of insulin and AUC of glucose ordinary ( $p < 0.05$ ). After adjustment for plasma insulin, AUC of insulin, VS ratio, VSFTM ratio, age and BMI, the AUC of glucose was positively correlated with the diastolic blood pressure (R square = 0.19,  $p < 0.05$ ) and the AUC of glucose and WTR were positively correlated with the systolic blood pressure (R square = 0.26,  $p < 0.05$ ). The subgroup over the 75 percentile of AUC of glucose, AUC of insulin and VSFTM ratio in study population had significantly higher odds ratio of the hypertension (OR of AUC of glucose : 5.8, OR of AUC of insulin : 3.2, OR of VSFTM ratio : 4.5,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion :** These results suggest that the insulin resistance is more prevalent in the hypertensive patients and associated with the hypertension.

**KEY WORDS :** Insulin resistance · Essential hypertension · AUC of glucose · AUC of insulin · Visceral fat to thigh muscle area ratio.

## 서 론

고혈압은 그 병태생리가 단순하지 않고 다양하여 현재까지 여러가지 주장이 그 원인으로 제시되었다. 과다한 염분섭취, 유전요소, renin-angiotensin계의 이상 및 교감신경계의 이상 등이 유력한 병인으로 거론되어 왔다<sup>1,2</sup>. 그러나 현재까지 어느 하나의 요인도 전체의 병태생리를 만족하게 설명할 수 없었다. 이 사실은 고혈압이 단일 질환이 아니라 다양한 병태생리와 원인을 가지는 증후군의 일종이라는 것을 반증하여 주는 것이라 하겠다.

고혈압에 대한 다양한 역학조사에서 약 20~30%의 고혈압환자에서 인슐린저항성이 발견되었고<sup>4</sup>, 당뇨병 환자의 약 50%에서 고혈압이 병발되어 있는 것이 발견되었다<sup>5</sup>. 또한 공복 인슐린 농도가 환자의 수축기 및 이완기 혈압과 비례관계에 있다는 보고도 있다<sup>6</sup>.

Framingham 역학조사에서 언급된 바와 같이 고혈압의 치료에서 관상동맥질환의 이환율과 사망율을 기대한 바와 같이 감소시키지 못한 이유는 고혈압의 병태생리 중의 하나인 인슐린저항성을 간과하였기 때문이라는 지적이 나오고 있다.

그러나 고혈압과 인슐린저항성의 연관정도는 인종간,

민족간 차이가 심하여 백인에서의 연구결과를 바로 한국인에게 적용하기는 어렵다.

따라서 저자 등은 본태성 고혈압 환자에서 정상인과 비교하여 유의할만한 수준의 인슐린저항성이 존재하는지의 여부와 인슐린저항성이 고혈압과 관련이 있는지의 여부를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

당뇨병, 고지혈증, 관상동맥경화증의 과거력이 없고 현재 당 및 지질대사에 영향을 줄 수 있는 질환이 없는 25세에서 60세 사이의 성인남녀 자원자 126(고혈압군 : 42명, 정상혈압군 : 84명)명을 본인의 동의하에 연구에 참여시켰다.

정상혈압군인 대조군에서 현재혈압이 정상범위내이고 당뇨병, 내당능장애, 고지혈증 및 관상동맥경화증이 없고 현재 여성호르몬을 복용하지 않는 사람을 연구에 포함시켰다.

환자군에서 검사전 1주일 안에 항고혈압약제를 복용했거나 과거력과 진찰을 통하여 2차성 고혈압이 의심되는 경우, 진단된지 2년 이상이 된 고혈압, 수축기/확장기

혈압이 180/105mmHg 이상의 고혈압 및 여성호르몬을 복용하고 있는 경우는 연구에서 제외시켰다.

## 2. 방 법

### 1) 혈압 측정

측정 1시간 전부터 커피와 담배를 금하고 안정시킨 후에 좌위에서 표준수는 혈압계로 수축기 혈압과 확장기 혈압을 측정하였다. 혈압은 15분 간격으로 두번 측정하여 평균값이 수축기 혈압이 140mmHg 이상이고 확장기 혈압이 90mmHg 이상인 경우에 고혈압으로 정의하였다.

### 2) 신체계측

신체계측으로 신장, 체중, 허리 및 둔부를 측정하여 체질량지수(body mass index : BMI), 표준체중(IBW), 요둔부비(waist to hip ratio : WHR) 및 요대퇴부비(waist to thigh ratio : WTR)를 구하였다. 체지방량은 체지방 측정기(Futrex 5000)를 이용하여 측정하였다. 복부제대부위의 횡단면과 대퇴부 중간부위에 전산화단층촬영(computerized tomography : CT)을 시행하여 내장지방과 피하지방의 면적비(visceral fat to subcutaneous fat area ratio : VS ratio), 내장지방 대 대퇴부근육 면적비(visceral fat to thigh muscle area ratio : VSFTM) 및 내장지방 대 대퇴부피하지방 면적비(visceral fat to thigh fat area ratio : VSFTF)를 구하였다.

### 3) 혈액 및 24시간 요검사

12시간 금식 후에 아침 8시부터 연구대상자를 안정상태로 눕게 하였다. 대상자의 전주정맥에 19G indwelling catheter를 삽입한 후 공복 혈당, 공복 혈청인슐린, 시 펩티드(c-peptide), 유리지방산, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방, 혈청 전해질, sexual hormone binding globulin(SHBG), testosterone 및 여성호르몬 측정을 위한 채혈을 하였다. 오전 8시 30분부터 75g의 포도당을 경구투여한 후 30, 60, 90, 120분에 각각 채혈하여 혈당, 인슐린, 시 펩티드, 유리지방산 등의 농도를 측정하였다. 포도당 경구투여 후 60분에 누운 상태에서 혈장레닌 측정을 위한 채혈을 하고 대상자를 한 시간 동안 앉게한 후에 혈장레닌 측정을 위한 채혈을 반복했으며 검체는 EDTA 시험관에 담아 -80℃에서 보관하였다.

관하였다.

검사 전날부터 멸균된 축뇨봉투에 24시간 모아진 소변에서 Na, K, creatinine 및 albumin을 측정하였다.

### 4) 분석방법

혈당은 hexokinase법으로 분석하였고(International Reagent Co., Kobe, Japan), 인슐린은 이중 항체 방사면역법(Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan)으로 분석하였다. 혈당과 인슐린의 반응면적(area under curve : AUC)은  $0.25 \times \{공복\ 측정치 + 2 \times (30분\ 측정치 + 60분\ 측정치 + 90분\ 측정치) + 120분\ 측정치\}$ 의 식으로 구하였다. 시 펩티드는 시 펩티드카드를 이용한 방사면역측정법(Diagnostic Product Co., L.A., CA, U.S.A)으로 분석하였고 혈청 유리지방산은 효소법(Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan)으로 분석하였고 총콜레스테롤은 효소비석법(Daiichi Co., Tokyo, Japan)에 의하여 중성지방은 lipase glycerol kinase (Daiichi Co, Tokyo, Japan)법에 의해 분석하였으며 HDL 콜레스테롤은 침전법(International Reagent Co., Kobe, Japan)에 의하여 분석하였다. 혈장레닌은 방사면역측정법(Diagnostic Product Co., L.A., CA, U.S.A)에 의하여 분석하였고 소변내 전해질 농도는 전해질분석시약(Medica, Boston, Massachusetts, U.S.A)을 이용하여 분석하였다. 혈청 SHBG는 비경쟁 immunoradiometric assay법(Orion Diagnostica, Espoo, Finland)으로 분석하였다.

### 5) 통계처리

통계분석은 IBM 호환 PC를 이용한 SPSSWIN5.0 프로그램을 사용하여 수행되었다. 모든 측정치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 각 군간의 비교는 측정치의 평균값의 유의성을 보기 위하여 Student's t-test, Wilcoxon rank sum test를 시행하였고 각군의 정상분포의 여부를 평가하기 위하여 histogram, normality plot 및 Kolmogorov-Smirnov 분석법을 이용하였고 분산의 동질성을 확인하기 위하여 Levene's test를 이용하였다. 혈압에 영향을 주는 인자를 평가하기 위하여 상관관계 및 다중회귀분석법을 이용하였으며 고혈압의 위험인자 분석을 위하여 Chi-square test를 시행하였다. 혈압과 인슐린저항성의 관계를 보기 위하여 다중 로지스틱회귀분석법을 시행하였다. P값이 0.05이하인 경우에 유의한 차이가 있는 것으로 해석하였다.

## 결 과

### 1. 대상군의 임상적 특성

처음 연구에 포함된 126명중 경구당부하검사후 당뇨병 또는 내당능 장애로 판명된 42명과 부적합한 자료를 포함하는 16명을 제외하고 남은 69명을 최종분석에 포함하였다.

환자군은 24명으로 남자가 10(41.7%)명, 여자가 14(58.3%)명이었고 대조군은 45명으로 남자가 19(42.2%)명, 여자가 26(57.8%)명으로 두 군간에 성별의 차이는 없었다(Table 1).

수축기 및 확장기혈압은 환자군이  $152.5 \pm 14.4$ mmHg,  $98.4 \pm 6.4$ mmHg이고 대조군은  $116.8 \pm 9.4$ mmHg,  $78.2 \pm 4.9$ mmHg이었고( $p < 0.001$ ) 요대퇴부비는 환자군이  $1.89 \pm 0.54$ , 대조군이  $1.71 \pm 2.55$ 로 유의한 차이는 없지만 환자군이 높은 경향을 보였고( $0.05 < p < 0.1$ ), 연령, 흡연력, 체중, 체질량지수 및 체지방량 등의 차이는 없었다(Table 2).

두 군간에 혈청 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, SHBG, 24시간요중 Na, K 및 기립시, 앙와시의 혈장레닌활성도에는 차이가 없었다(Table 3). 혈청

**Table 1.** Sex ratio of the hypertensive group and normotensive group

	Hypertensive group n=24(%)	Normotensive group n=45(%)
Male	10(41.7)	19(42.2)
Female	14(58.3)	26(57.8)

**Table 2.** Clinical features of the hypertensive group and normotensive group

	Hypertensive group (n=24)	Normotensive group (n=45)
Age(yrs)	$49.1 \pm 7.9$	$46.0 \pm 7.6$
Smoker	5	9
Systolic BP(mmHg)	$152.5 \pm 14.4$	$116.8 \pm 9.4^{***}$
Diastolic BP	$98.4 \pm 6.4$	$78.2 \pm 4.9^{***}$
Body weight(kg)	$62.3 \pm 8.3$	$64.8 \pm 12.1$
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	$23.9 \pm 2.9$	$24.4 \pm 3.4$
WTR	$1.89 \pm 0.54$	$1.71 \pm 2.55^*$
WHR	$0.89 \pm 0.10$	$1.01 \pm 1.07$
Body fat(%)	$29.7 \pm 6.4$	$27.7 \pm 7.4$
Lean body mass	$43.6 \pm 1.3$	$46.9 \pm 9.4$

\*\*\* :  $p < 0.001$ , \* :  $0.05 < p < 0.1$

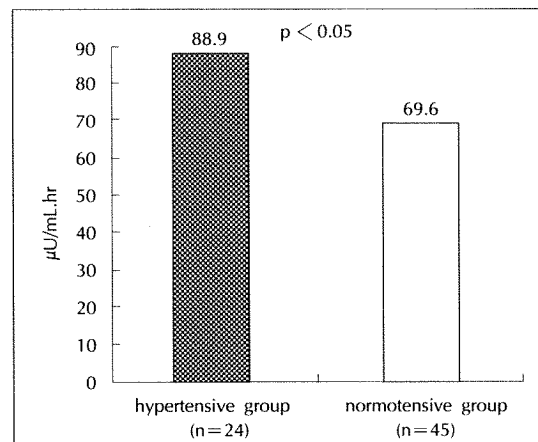
인슐린의 반응면적은 환자군에서  $88.9 \pm 38.2 \mu\text{U/mL} \cdot \text{hr}$ , 대조군에서  $69.6 \pm 34.2 \mu\text{U/mL} \cdot \text{hr}$ 로 유의한 차이를 보였고( $p < 0.05$ )(Fig. 1), 혈당의 반응면적은 환자군에서  $246.8 \pm 30.4 \text{mg/dL} \cdot \text{hr}$ 로 대조군의  $219.2 \pm 32.2 \text{mg/dL} \cdot \text{hr}$ 와 유의한 차이를 보였다( $p < 0.01$ )(Fig. 2). 공복 인슐린은 환자군이  $7.7 \pm 4.0 \mu\text{U/mL}$ , 대조군이  $6.2 \pm 3.0 \mu\text{U/mL}$ 로 환자군이 높은 경향을 보였다( $p = 0.053$ ).

내장지방 면적, 복부피하지방 면적, 내장지방 대 피하지방 면적비 및 내장지방 대 대퇴부지방 면적비는 두 군간에 차이가 없었고 내장지방 대 대퇴부근육 면적비(VSFTM ratio)와 내장지방 대 대퇴부근육지방 면적비(VSFTMF ratio)는 두 군간에 유의한 차이가 있었다( $p < 0.05$ )(Table 4).

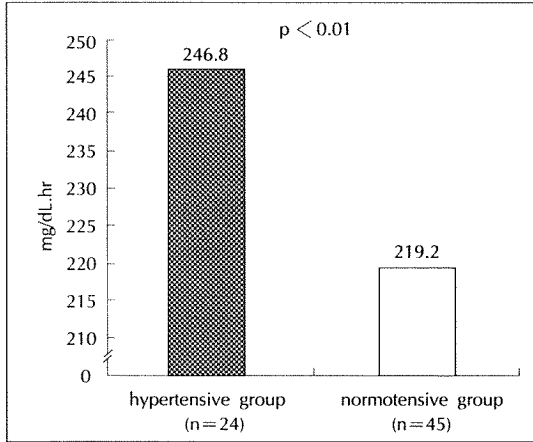
**Table 3.** Biochemical data of the hypertensive group and normotensive group

	Hypertensive group (n=24)	Normotensive group (n=45)
Total cholesterol(mg/dL)	$183.8 \pm 25.9$	$177.5 \pm 38.2$
Triglyceride(mg/dL)	$128.7 \pm 70.5$	$131.8 \pm 6.30$
HDL-cholesterol(mg/dL)	$45.2 \pm 10.8$	$42.2 \pm 14.8$
SHBG(pg/L)	$51.3 \pm 20.6$	$55.8 \pm 44.3$
Serum Na(mEq/L)	$148.7 \pm 3.9$	$149.3 \pm 3.4$
Serum K(mEq/L)	$4.4 \pm 0.54$	$4.5 \pm 0.51$
24hour urine Na(mEq/24hr)	$212.2 \pm 117.5$	$238.3 \pm 137.5$
24hour urine K(mEq/24hr)	$53.8 \pm 31.8$	$63.3 \pm 34.9$
PRA-supine(ng A-1/mL/hr)	$0.53 \pm 0.39$	$0.55 \pm 0.47$
PRA-erect(ng A-1/mL/hr)	$1.22 \pm 1.27$	$1.06 \pm 0.80$

PRA : plasma renin activity



**Fig. 1.** AUC of insulin of the hypertensive group and normotensive group.



**Fig. 2.** AUC of glucose of the hypertensive group and normotensive group.

**Table 4.** Anthropometrical data derived by CT of the hypertensive group and normotensive group

	Hypertensive group(n=24)	Normotensive group(n=45)
Visceral fat area(cm <sup>2</sup> )	87.5 ± 40.2	72.9 ± 36.2
Subcutaneous fat area(cm <sup>2</sup> )	182.1 ± 73.0	177.5 ± 72.4
Thigh muscle area(cm <sup>2</sup> )	148.6 ± 30.4	156.1 ± 44.9
VS ratio	0.53 ± 0.24	0.46 ± 0.27
VSFTM ratio	0.61 ± 0.29	0.47 ± 0.20**
VSFTMF ratio	0.27 ± 0.10	0.22 ± 0.13**

\*\* : p < 0.05

VS ratio : visceral fat to subcutaneous fat area ratio

VSFTM ratio : visceral fat to thigh muscle area ratio

VSFTMF ratio : visceral fat to thigh muscle and fat area

## 2. 혈청 인슐린, 인슐린 반응면적 및 혈당 반응면적과 관련이 있는 신체계측 인자

전체 연구대상에서 공복인슐린 및 혈당 반응면적과 관련이 있는 신체계측인자는 내장지방 면적, 내장지방 대 대퇴부근육 면적비, 내장지방 대 피하지방 면적비, 내장지방 대 대퇴부지방 면적비 순이었고(p < 0.05), 인슐린 반응면적과 관련있는 인자는 내장지방 면적, 내장지방 대 대퇴부근육 면적비였다(p < 0.05)(Table 5). 체질량지수와 체중은 공복 인슐린과 혈당 반응면적과 관련이 있었다.

## 3. 혈압과 관련이 있는 인자

전체 연구대상에서 수축기혈압과 관련이 있는 인자는 혈당 반응면적, 인슐린 반응면적(Fig. 3, 4) 요대퇴부비였고(p < 0.05), 확장기혈압과 관련이 있는 인자는 혈당

**Table 5.** Simple correlation coefficient of the fasting insulin, AUC of glucose and AUC of insulin with visceral fat area, visceral fat to thigh muscle area ratio, visceral fat to subcutaneous fat area ratio and visceral fat to thigh fat area ratio as derived by CT

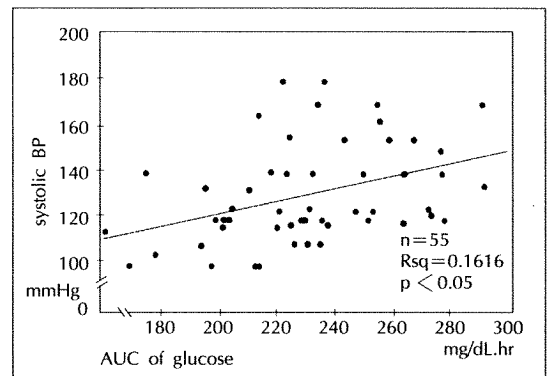
	Fasting insulin (n=55)	AUC of glucose (n=55)	AUC of insulin (n=55)
Visceral fat area(cm <sup>2</sup> )	0.50	0.46	0.27
VSFTM ratio	0.48	0.41	0.26
VS ratio	0.31	0.40	
VSFTF ratio	0.31	0.38	

p < 0.05

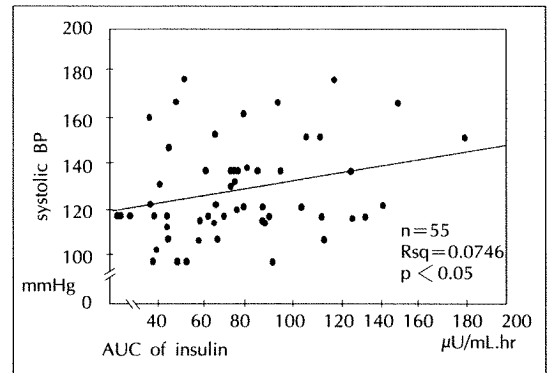
VSFTM ratio : visceral fat to thigh muscle area ratio

VS ratio : visceral fat to subcutaneous fat area ratio

VSFTF ratio : visceral fat to thigh fat area ratio

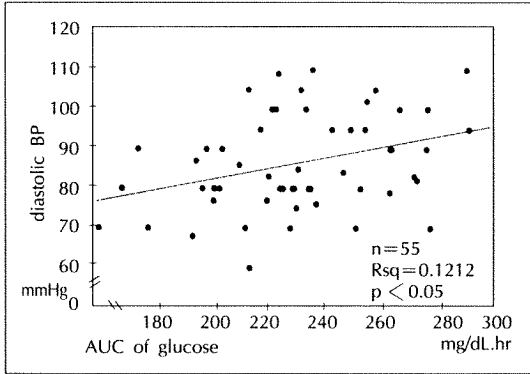


**Fig. 3.** Scattergram of the univariate linear relationship of the systolic BP and AUC of glucose in study group.



**Fig. 4.** Scattergram of the univariate linear relationship of the systolic BP and AUC of insulin in study group.

반응면적이었다(p < 0.05)(Fig. 5). 다중회귀분석을 이용하여 구한 수축기혈압에 대한 독립변수는 혈당 반응면적과 요대퇴부비였고(R square=0.26, p < 0.05), 확



**Fig. 5.** Scattergram of the univariate linear relationship of the diastolic BP and AUC of glucose in study group.

장기혈압에 대한 독립변수는 혈당 반응면적이었다( $R\text{ square}=0.19$ ,  $p<0.05$ ).

#### 4. 고혈압의 발현에 관여하는 인자

전체 연구대상 중 고혈압의 발현에 관여하는 위험인자는 혈당 반응면적, 인슐린 반응면적, 내장지방 대 대퇴부 근육 면적비로서 전체대상의 75 percentile(혈당 반응면적 : 254mg/dL.hr, 인슐린 반응면적 : 94 $\mu$ U/mL.hr, 내장지방 대 대퇴부근육 면적비 : 0.58)을 기준으로 할 때 기준을 넘는 군이 그렇지 않은 군보다 고혈압의 odds ratio가 각각 5.8, 3.2, 4.5였다( $p<0.05$ ). 다중 로지스틱 회귀분석을 이용하여 연령, 요대퇴부비, 내장지방 대 대퇴부근육 면적비, 내장지방 면적, 체질량지수 및 인슐린 반응면적을 보정한 후 혈당 반응면적이 고혈압의 발현에 관여하는 독립변수로 산출되었다(Table 6).

## 고 안

인슐린저항성은 근육에 대한 포도당의 흡수와 이용을 촉진하는 인슐린의 작용이 저하된 상태로 정의하는데,

정확한 평가를 위하여는 euglycemic insulin clamp test를 하여야 하지만 여러 연구에서 인슐린저항성의 척도로 공복 인슐린, 공복 혈당, 인슐린 반응면적 및 혈당 반응면적 등을 혼용하고 있다<sup>7)</sup>. 또한 인슐린저항성의 기준치와 범위가 인종과 나라에 따라 달라서 일정한 기준은 없고 연구대상의 75 percentile 등의 다소 인위적인 기준이 쓰이고 있는 실정이다. 정상인에서도 그 정상범위가 연구에 따라서는 3배에서 7배까지 분산되어 있으며 내당능장애 환자나 인슐린비의존형 당뇨병 환자에 비금가는 인슐린저항성이 존재하는 빈도가 약 25%에 달한다<sup>8,9)</sup>. 본 연구에서는 인슐린저항성의 척도로 정확한 인슐린저항성의 반영인 euglycemic insulin clamp test를 시행하지 못하고 혈당 반응면적과 인슐린 반응 면적을 사용하였고 인슐린저항성의 기준점으로 연구대상의 75 percentile로 하였다.

인슐린저항성의 원인으로는 유전 및 후천적 요인이 거론되고 있다. 유전적 요인이라는 주장의 근거로는 특정한 민족에서 인슐린저항성의 빈도가 높고 궁극적으로는 당뇨병의 유병률이 높아지는 사례와<sup>10)</sup>, 고혈압환자 부모의 정상혈압 자녀가 정상혈압 부모의 정상혈압 자녀보다 인슐린저항성이 높다는 연구결과 등을 들 수 있다<sup>11)</sup>. 후천적 요인으로 가장 많이 거론되는 것은 중심성비만, 운동 부족 및 노령화 등이다. 특히 상체비만은 내장지방의 양과 밀접하게 관련이 있는데 내장지방의 축적은 인슐린저항성과 syndrome X와 강한 연관성을 가지고 있다<sup>12)</sup>. 인슐린저항성의 가능한 원인들의 하나로 근육의 glycogen synthase의 활성이상 등이 거론되고 있다<sup>13,14)</sup>.

공복 인슐린과 고혈압이 관련이 있다고 처음 보고된 후<sup>15)</sup>, 여러 역학조사에서 공복 인슐린이 고혈압과 관련이 있다는 사실이 보고되었다<sup>16,17)</sup>. 저연령군(18~30세) 5115명을 대상으로 한 대규모 연구인 CARDIA 연구조사에 의하여 정상혈압군에서도 공복 인슐린과 수축기 및 확장기혈압사이에는 의미있는 상관관계가 있다고 보고

**Table 6.** Multiple logistic regression analyses with AUC of glucose, AUC of insulin, age, visceral fat to thigh muscle area ratio, visceral fat area and WTR as independent risk factor of the hypertension

	R	Significance	Wald	Exp(B)
AUC of glucose(mg/dL.hr)	0.1864	0.03	4.5	1.03
AUC of insulin( $\mu$ U/mL.hr)	0.0000	0.83	0.04	1.00
Age(yrs)	0.0000	0.81	0.06	0.98
VISFTM ratio	0.0000	0.31	1.02	24.50
Visceral fat area(cm <sup>2</sup> )	0.0000	0.34	0.90	0.98
WTR	0.0000	0.29	1.09	5.57

되었다<sup>18)</sup>. 국내에서는 남 등이<sup>19)</sup> 비당뇨병 성인에서 공복 인슐린이 수축기 및 확장기혈압과 관련된 중요한 인자라고 보고하였으나 혈당 반응면적이나 인슐린 반응면적 등은 측정하지 않았다. 본 연구에서는 혈당 반응면적, 인슐린 반응면적 및 요둔부비가 수축기혈압에 관련된 인자였고 확장기 혈압과 관련된 인자는 혈당 반응면적이었다.

인슐린비의존형 당뇨병 환자의 약 50%에서 고혈압이 병발하고 본태성 고혈압 환자의 15~18%에서 내당능 장애가 존재하며 내당능 장애가 있는 환자에서 혈압 상승에 따른 관상동맥경화증, 뇌졸중 장애가 존재하며 내당능 장애가 있는 환자에서 혈압 상승에 따른 관상동맥경화증, 뇌졸중 등의 위험이 같은 혈압치의 정상 내당능인 사람과 비교할 때에 두배에 달한다고 알려져있다<sup>2)</sup>. 그러나 연구자에 따라서는 인슐린저항성과 혈압에 어떠한 관련성이 없다는 보고도 있는데<sup>21,22)</sup>, 이런 불일치는 대상군의 구성이 달랐거나 대상의 신체계측이 부정확한 데 기인한다는 분석이 있다<sup>7)</sup>. 인슐린저항성과 혈압과의 관계에서 가장 강한 혼란변수는 내장지방이며 인슐린저항성은 내장지방과 가장 밀접한 연관이 있다고 알려져 있는데 통상적인 신체계측의 결과인 중심성 비만도는 정확하지 않고 CT만이 정확한 계측을 할 수 있다.

실제 CT를 이용하여 신체계측을 한 연구에 따르면 고혈압군과 정상혈압군에서 내장지방 대 피하지방 면적비가 유의하게 차이가 나는 변수이며<sup>23)</sup>, 신체계측치를 보정한 후에 인슐린저항성과 혈압과의 관련성이 현저하게 감소하거나 소멸되는 경우도 있다. 그러나 본 연구에서는 고혈압군과 정상군에서 내장지방 대 피하지방 면적비의 차이는 관찰할 수 없었고 내장지방 대 대퇴부근육 면적비와 내장지방 대 대퇴부근육지방 면적비가 유의한 차이를 보였고 공복 인슐린, 인슐린 반응면적 및 혈당 반응면적과 상기한 두 변수가 관련성을 보이는 것으로 보아 내장지방 단독보다는 근육과 피하지방의 상대적인 양이 인슐린저항성에 더 강하게 연관되어 있는 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서 신체계측인자를 보정한 후에도 혈당 반응면적이 고혈압과 관련된 독립적 인자로 도출된 것으로 보아 인슐린저항성이 단순히 신체계측치(체형)의 종속적 인자라고는 생각하기 힘들다.

고혈압환자는 경구당부하검사에서 정상인에 비하여 인슐린과 혈당이 높다고 보고되었고<sup>6,24)</sup>, 본 연구에서도 두 군간에 혈당 반응면적과 인슐린 반응면적이 유의한 차이를 보였고 공복 인슐린도 강한 경향성을 보였다.

그러나 대부분의 연구가 단면적인 연구여서 고혈압과 인슐린저항성 중 어느 것이 선행 요인인지는 최근까지 논란이 많았다. 최근의 고혈압에 대한 가족력과 인슐린 저항성에 대한 연구에서, 고혈압의 가족력이 있는 정상혈압군은 체중, 체질량지수, 연령 및 혈장레닌활성도에 차이가 없음에도 인슐린과 인슐린 대 포도당비(insulin/glucose ratio)가 고혈압의 가족력이 없는 정상혈압군에 비하여 유의하게 높았으며 고혈압군과 그 수준이 같았다<sup>25)</sup>는 보고가 있었다. 또한 고혈압의 가족력이 있는 정상혈압군과 고혈압의 가족력이 없는 정상혈압군을 비교 분석한 연구에서 다른 신체계측치가 같음에도 불구하고 단지 인슐린감수성만 고혈압의 가족력이 없는 정상혈압군이 유의하게 높은 결과를 보였으며<sup>11)</sup>, 당시 고혈압, 당뇨병 및 고지혈증이 없는 젊은 대상군을 8년 동안 추적검사한 San Antonio 연구에서 공복 인슐린이 75 percentile을 넘는 군은 그 이하인 군에 비해 추적검사 기간 중 고혈압, 당뇨병 및 고지혈증의 발생 빈도가 유의하게 높다는 결과가 보고되었다<sup>26)</sup>. 이상의 결과는 인슐린저항성이 고혈압의 결과이기 보다는 원인이라는 주장을 뒷받침하는 것이다. 그러나 반론도 있는데, 경도의 인슐린저항성을 동반한 만성 고인슐린혈증의 대표적 예인 인슐린종(insulinoma)의 경우 고혈압과 연관이 없으며, 인슐린종을 제거하여도 혈압의 변동이 없다는 보고와<sup>27)</sup> 정상인에서 생리적인 용량의 인슐린을 정주하면 혈압이 상승하는 것이 아니라 혈관이 확장된다는 연구결과<sup>28)</sup>는 그 대표적인 예이다. 그러나 인슐린종의 경우 인슐린저항성이 선행요인이 아니라 고인슐린혈증이 선행요인이며 실제로 고인슐린혈증은 식후에 잠시 발생하고 평상시에는 혈청인슐린이 거의 정상을 유지하고 있는 반면 고혈압에서는 고인슐린혈증이 인슐린 매개성 포도당 흡수(insulin mediated glucose disposal)의 저하로 인하여 발생하며 고인슐린혈증이 하루종일 존재한다<sup>29)</sup>. 또한 인슐린에 의한 혈관의 확장작용은 정상인에서 단기간내에 발생하는 현상이므로 장기적인 인슐린의 영향도 결과가 같을 것으로 미루어 짐작하기에는 무리가 있다. 결론적으로 인슐린저항성과 그에 따른 대사적 변화가 고혈압의 발생에 영향을 준다고 해석하는 것이 합리적이라고 생각한다.

인슐린이 고혈압을 일으키는 기전으로는 여러 가설이 있는데 가장 유력한 것으로 인슐린이 직접 교감신경계를 항진시킨다는 가설이다. 시상하부의 ventromedial nu-

cleous에 인접한 세포가 주역할을 하는데, 공복시에는 혈당의 섭취가 감소하여 이산화탄소농도가 감소하여 교감신경중추에 억제신호를 보내고 있지만, 인슐린저항성이 있을 때는 인슐린저항성이 근육에 국한되어 있으므로 다른 장기는 과다하게 인슐린의 작용을 받게되어 혈당의 섭취가 증가하여 이산화탄소의 농도가 높게 유지된다. 이산화탄소의 농도가 높아짐에 따라 교감신경중추에 대한 억제신호가 약해지면서 교감신경이 항진되게 된다. 항진된 교감신경계는 혈관을 수축시키고 심박출 및 심박수를 증가시키며 신장에서 염분 재흡수를 증가시켜 궁극적으로 혈압을 상승시킨다<sup>30)</sup>.

본 연구의 자료를 분석한 결과 드러난 문제는 1) 인슐린 저항성의 척도로 euglycemic glucose clamp test에 의한 인슐린 매개성 포도당 흡수를 사용하지 않고 인슐린 반응면적과 혈당 반응면적을 사용한 점으로, 이 방법은 간편하지만 인슐린 저항성의 정확한 반응이 될 수 없으며 재현성이 불량하다는 단점이 있다. 2) 인슐린저항성과 고혈압에 대한 대부분의 연구에서는 혈압이 공복 인슐린이나 인슐린 반응면적과 관련이 있다고 알려져 있으나 본 연구에서는 혈당 반응면적이 고혈압의 독립변수로 도출되었다. 혈당 반응면적 자체는 인슐린저항성과 관련은 있지만 그것을 반영하는 정확한 척도로 쓰기에는 부적합하다. 따라서 고혈압의 발현에 인슐린저항성이 독립적으로 기여하는 인자라고 말하기는 어렵다. 이런 결과가 나온 이유로는 혈당 반응면적이 인슐린 반응면적과 관련이 되어있고( $r=0.6$ ,  $p<0.001$ ), 혈당 반응면적의 통계적 영향이 인슐린 반응면적보다 상대적으로 크기 때문에 이 두 요인을 동시에 고려했을 때 인슐린 반응면적의 영향이 소멸된 것으로 생각된다. 3) 인슐린과 고혈압의 매개고리를 찾는 데 있어서 교감신경계의 상태를 반영하는 척도인 epinephrine, norepinephrine 등을 측정하지 못한 점이다. 4) 연구방법이 단면적 연구여서 선행 원인과 결과를 평가하는 것이 불가능하였다는 점이다.

## 요 약

### 연구배경 :

인슐린저항성은 당뇨병 뿐만 아니라 허혈성 심질환의 독립적 위험인자로 알려져있다. 인슐린저항성이 본태성 고혈압과 관련이 있다는 사실은 여러 인종, 여러나라에서 보고되었다. 연구자들은 한국인 본태성 고혈압환자에

서 정상인에 비하여 유의한 인슐린저항성이 존재하는지와 인슐린저항성이 고혈압과 관련이 있는지의 여부를 알아보기 위하여 본 연구를 수행하였다.

### 방 법 :

연령, 성별분포, 체질량지수, 체중 및 요둔부비가 동일한 분포를 보이는 고혈압 환자 24명과 정상인 45명에 대하여 혈중 지질검사, 경구당부하시험과 신체계측 및 복부 CT를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

### 결 과 :

1) 환자군은 24명으로 남자가 10(41.7%)명, 여자가 14(58.3%)명이었고 대조군은 45명으로 남자가 19(42.2%)명, 여자가 26(57.8%)명으로 두 군간에 성별의 차이는 없었다.

2) 수축기 및 확장기혈압은 환자군이  $152.5 \pm 14.2$ mmHg,  $98.4 \pm 6.4$ mmHg이고 대조군은  $116.8 \pm 9.4$ mmHg,  $78.2 \pm 4.9$ mmHg였으며( $p<0.001$ ) 요대퇴부비는 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이는 없지만 환자군이 높은 경향을 보였고( $0.05 < p < 0.1$ ), 연령, 흡연력, 체중, 체질량지수, 체지방량 등의 차이는 없었다.

3) 현재까지 알려진 인슐린저항성에 영향을 주는 인자인 연령, 성비, 체중, 체질량지수, 요둔부비, 내장지방 대 피하지방 면적비 및 내장지방 면적 등이 같음에도 불구하고 혈당반응 면적, 인슐린 반응면적은 환자군에서 유의하게 높았다.

4) 복부 CT를 이용한 신체계측분석에서 내장지방 대 피하지방 면적비와 내장지방 면적은 두군이 동일하였고 내장지방 대 대퇴부근육 면적비와 내장지방 대 대퇴부근육지방 면적비가 환자군에서 유의하게 높았다.

5) 복부 CT를 이용한 신체계측변수 중, 내장지방면적, 내장지방 대 대퇴부근육 면적비, 내장지방 대 피하지방 면적비 및 내장지방 대 대퇴부지방 면적비는 공복 인슐린 및 혈당 반응면적과 유의한 양적 연관성을 보였다.

6) 수축기혈압과 관련이 있는 변수로는 혈당 반응면적, 인슐린 반응면적 및 요대퇴부비 등이었으며 확장기혈압과 관련이 있는 변수로는 혈당 반응면적이었다. 다른 변수를 보정하고 얻은 수축기혈압에 대한 독립변수는 혈당 반응면적과 요대퇴부비였고 확장기혈압에 대한 독립변수는 혈당 반응면적이었다.

7) 혈당 반응면적, 인슐린 반응면적 및 내장지방 대 대퇴부근육 면적비가 75 percentile을 상회하는 군은 그 이하인 군보다 고혈압의 위험율이 유의하게 상승하였다.



8) 배개변수를 보정한 후 얻은 고혈압 발현의 독립적인 인자는 혈당 반응면적이었다.

#### 결 론 :

이상의 결과로 보아 인슐린저항성은 정상인에 비하여 고혈압환자에서 유의하게 증가되어 있어 고혈압에 관련된 인자 중의 하나라고 생각되며 인슐린저항성과 고혈압과의 인과관계에 대해서 지속적인 연구가 계속되어야 할 것으로 생각된다.

#### ■ 감사의 글

본 연구의 통계자문에 힘써주신 연세대학교 의과대학 예방의학과 남정모 선생님께 감사의 말씀을 드립니다.

#### References

- 1) Laragh JH, Baer L, Brunner HR : *Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis, and management of hypertensive vascular disease. Am J Med* 52 : 633-652, 1972
- 2) Williams RP : *Will gene markers predict hypertension? Hypertension* 14 : 610-614, 1989
- 3) Julius S : *Autonomic nervous system dysregulation in human hypertension. Am J Cardiol* 67 : 3B, 1991
- 4) William BK, Peter WF, Wilson, Ting-Jie Z : *The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. Am Heart J* 121 : 1268-1273, 1991
- 5) Ferrari P, Weidmann P : *Insulin sensitivity and hypertension. J Hypertens* 8 : 491-500, 1990
- 6) Ferrannini E, Natali A : *Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. Am Heart J* 121 : 1274-1282, 1991
- 7) Williams B : *Insulin resistance : the shape of things to come. Lancet* 344 : 521-523, 1994
- 8) Reaven GM : *Role of insulin resistance in human disease. Diabetes* 37 : 1595-1607, 1988
- 9) Reaven GM : *Relationship between insulin resistance and hypertension. Diabetes Care* 14 : 33-38, 1991
- 10) Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK : *Hyperinsulinemia, upper body adiposity and cardiovascular risk factors in non-diabetes. Metabolism* 37 : 338-345, 1988
- 11) Allemann Y, Horner FF, Colombo M, Ferrari P, Shaw S, Jaeger P, Weidmann P : *Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. Lancet* 341 : 327-331, 1993
- 12) Kissebach AH, Peiris AN : *Biology of regional body fat distribution : relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev* 5 : 83-109, 1989
- 13) Vaag A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H : *Decreased insulin activation in glycogen synthesis in skeletal muscles in young nonobese Caucasian first-degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest* 89 : 782-788, 1992
- 14) Schalin-Jantti C, Laurila E, Groop L : *Blood pressure is related to skeletal muscle glycogen synthesis and muscle glycogen synthase activity. Diabetologia* 38(Suppl 1) : A164, A636, 1995
- 15) Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR : *Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. Lancet* 1 : 1336-1337, 1966
- 16) Modan M, Halkin H, Almog S : *Hyperinsulinemia : a link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. J Clin Invest* 75 : 809-817, 1985
- 17) Denker PS, Pollock VE : *Fasting serum insulin levels in essential hypertension. A meta-analysis. Arch Intern Med* 152 : 1649-1651, 1992
- 18) Manolio TA, Savage PF, Gregory LB, Liu K, Wagenknecht LE, Sidney S, Jacobo DR, Roseman JM, Donahue RP, Oberman A : *Association of fasting insulin with blood pressure and lipids in young adults. The cardia study. Arteriosclerosis* 10 : 430-435, 1990
- 19) 남문석 · 이은직 · 남수연 · 조재화 · 송영득 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범 : *비당뇨병 성인에서 혈중 기저인슐린치와 혈압과의 관련성. 당뇨병* 19(2) : 153-162, 1995
- 20) Kannel WB, Wilson PWF, Zhang TJ : *The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. Am Heart J* 121 : 1268-1273, 1991
- 21) Donahue RP, Skyler JS, Schneiderman N, Prineas RJ : *Hyperinsulinemia and elevated blood pressure : cause, confounder or coincidence? Am J Epidemiol* 132 : 827-836, 1990
- 22) Muller DC, Elahi D, Pratley RE, Tobi D, Andres R : *An epidemiological test of the hyperinsulinemia-hypertension hypothesis. J Clin Endocrinol Metab* 76 : 544-548, 1993
- 23) Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K : *Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hy-*

- pertension in obese women. Hypertension 16 : 484-490, 1990*
- 24) Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S : *Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 317 : 350-357, 1987*
  - 25) Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF, Winer RL, Weber MA : *Metabolic characteristics of hypertension : Importance of positive family history. Am Heart J 126 : 924-929, 1993*
  - 26) Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP : *Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome(Syndrome-X). Diabetes 41 : 715-722, 1992*
  - 27) Sawicki PT, Heinemann L, Starke A, Berger M : *Hyperinsulinemia is not linked with blood pressure elevation in patients with insulinoma. Diabetologia 35 : 649-652, 1992*
  - 28) Anderson EA, Mark AL : *The vasodilator action of insulin : implications for the insulin hypothesis of hypertension. Hypertension 21 : 136-141, 1993*
  - 29) Reaven GM, Lithell H, Landsberg L : *Hypertension and associated metabolic abnormalities-the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med 334 : 374-381, 1996*
  - 30) Landsberg L : *Diet, obesity and hypertension : an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. Q J Med 61 : 1081-1090, 1986*