

관상동맥질환의 위험인자로서의 인슐린저항성의 역할에 대한 연구

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
정성애 · 박시훈 · 신길자 · 이우형

= Abstract =

The Role of Insulin Resistance as a Risk Factor of Coronary Artery Disease

Sung Ae Jung, M.D., Si-Hoon Park, M.D.,
Gil Ja Shin, M.D., Woo Hyung Lee, M.D.

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

Background : Established risk factors for coronary artery disease include smoking, hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia. However, these account for less than 50% of the actual incidence of coronary artery disease and the importance of other risk factors is being increasingly realized. It has been known that insulin resistance associated with hyperinsulinemia is a pivotal link to several risk factors of coronary artery disease, including hypertension, glucose intolerance, dyslipidemia and obesity. Recently both experimental and clinical studies have produced evidence suggesting that high plasma insulin level may promote the development of atherosclerotic vascular disease. Several prospective studies showed independently that high plasma insulin is associated with an increased risk of major coronary artery disease. In our study, plasma glucose, insulin and C-peptide level were determined with oral glucose tolerance test to assess the insulin resistance or hyperinsulinemia as a risk factor of coronary artery disease.

Method : From September 1993 to April 1995, after excluding patients with hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and obesity, 17 patients with significant coronary artery stenosis and 10 control subjects with normal coronary finding were selected among the 226 patients who undertook coronary angiography. In the 17 cases(M : F=15 : 2) of coronary artery disease group, the mean age was 54 ± 10 years, and in the 10 cases(M : F=8 : 2) of control group, 51 ± 9 years. All were matched for age, gender and body mass index. Blood pressure, lipid and lipoprotein were measured and smoking history was assessed. Glucose, insulin and C-peptide responses to oral glucose tolerance test were also determined.

Result :

1) There was no significant difference in systolic and diastolic blood pressure, total-cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, ApoA and smoking history except ApoB between the subjects with coronary artery disease and normal control subjects.

2) In oral glucose tolerance test, the plasma glucose levels were not significantly different in

the two groups. Plasma insulin and C-peptide levels at 60 and 120 minutes were higher in the patient group than control, but the results lack statistical significance. The area under the insulin curve and C-peptide curve were larger in patient group than control, but the results lack statistical significance also.

Conclusion : Although our study does not prove the hypothesis that insulin resistance or hyperinsulinemia is statistically an independent risk factor for coronary artery disease, this study showed the tendency of insulin resistance to be correlated with development of coronary artery disease. As this study has limitations due to small sample size, further study is required to confirm the role of hyperinsulinemia using a larger sample size.

KEY WORDS : Insulin resistance · Hyperinsulinemia · Coronary artery disease.

서 론

관상동맥질환은 서구에서는 가장 발생빈도가 높은 질환의 하나이며 경제적 사회적으로 중요한 영향을 미치는 질환이다. 미국의 경우 1988년에 미국 연 사망자수의 45.3%인 982,579명이 심혈관질환으로 사망했고 그 중 511,050명이 관상동맥질환으로 사망하였다¹⁾.

한국의 경우도 식생활이 서구화되고 고령인구가 증가함에 따라 관상동맥질환이 급격하게 증가하고 있으며 이러한 현상은 앞으로 더욱 가속화 될 것으로 생각된다. 하지만 다행스럽게도 관상동맥질환의 위험인자를 줄임으로써 관상동맥질환의 발생빈도를 감소시킬 수 있다. 그 예로 미국의 경우 1968년에서 1976년 사이에 관상동맥질환으로 인한 사망율이 약 20%정도 감소되었다²⁾. 1984년 Goldman과 Cook³⁾은 이러한 감소율의 약 반은 생활습관의 변화로 인한 혈청 콜레스테롤의 감소와 금연 때문인 것으로 보고하였다.

관상동맥질환의 주요 위험인자로서 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증 및 흡연은 잘 알려진 사실이나 이로써 모든 관상동맥질환을 다 설명하지는 못한다. 실제로 약 50%이상의 환자가 이러한 위험인자없이 발생하므로 관상동맥질환의 밝혀지지 않은 병태생리를 찾아내려는 노력이 근래에 활발히 진행되고 있다⁴⁾.

인슐린저항성과 연관된 고인슐린혈증이 관상동맥질환의 위험인자인 고혈압과 당뇨병 및 지질의 대사 모두에 관여하고 있다⁵⁾. 고인슐린혈증은 자율신경을 자극하여 교감신경호르몬 분비를 촉진시키며 신장에서 나트륨과 수분의 재흡수를 촉진시켜 고혈압을 야기시키고⁶⁾ 간의 리파아제와 혈관의 리파아제작용에 영향을 미쳐 HDL-

콜레스테롤을 낮추고 중성지방산을 높이는 것으로 알려져 있다^{7,8)}. 또한 인슐린저항성이 제 2형 당뇨병과 연관이 있다는 것 역시 잘 알려져 있다.

이와같이 인슐린저항성이 관상동맥질환의 위험인자 모두에서 연관이 있다고 한다면 약 50%를 차지하는 위험인자가 없는 관상동맥의 경우 그 가장 기본이 되는 문제점은 인슐린저항성을 가지고 있을 가능성을 배제하기 어려울 것이다⁹⁾.

본 연구에서는 관상동맥질환의 주요 위험인자가 없는 관상동맥질환 환자군과 정상 관상동맥의 소견을 보이는 대조군에서 인슐린저항성을 측정하여 비교함으로써 관상동맥질환을 야기시키는 가장 기본적인 원인으로 인슐린저항성이 독립적인 위험인자가 되는 지 규명해 보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1993년 9월부터 1995년 4월까지 이화여자대학교 부속병원에서 혈관조영술을 시행한 226명의 환자 중 과거력상 고혈압이나 당뇨병이 있는 경우, 내원하여 측정할 수축기혈압이 145mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90mmHg이상인 경우, 공복시 혈당이 110mg/dl 이상이거나 식후 혈당이 180mg/dl 이상인 경우, 탄수화물이나 지질 대사에 영향을 줄 수 있는 베타수용체 차단제나 이뇨제, 혈청 지질 강하제를 복용한 경우, 총콜레스테롤이 250mg/dl, LDL-콜레스테롤이 160mg/dl 이상인 경우는 연구 대상에서 제외하였고, 비만도의 기준은 체질량 지수를 이용하여(체중/신장²: kg/m²) 30kg/m² 이상으로 이상 체중 20%이상을 넘는 환자 역시 연구 대상

에서 제외하였다. 연구 대상 제외조건을 한가지라도 만족하는 환자들을 모두 제외한 후 관상동맥조영상 50% 이상의 의의있는 관상동맥 내경협착을 보인 환자군 17명(남자 15예, 여자 2예, 평균 연령 54 ± 10 세)과 정상 관상동맥조영상을 보인 정상 대조군 10명(남자 8예, 여자 2예, 평균 연령 51 ± 9 세)을 대상으로 하였다.

대조군은 비정형적 흉통으로 관동맥조영술을 받은 환자로 심전도 및 운동 부하 검사상 객관적으로 나타난 ST-T절의 변화가 없으며 환자군과 비교하여 연령과 성별, 체질량 지수를 일치 시켰다.

2. 연구 방법

1) 관상동맥조영술

네덜란드 필립스사의 Angiography general & cine integris-2000을 이용하여 대퇴동맥에서 Seldinger technique으로 관상동맥조영술을 시행하였다. 각 관상동맥조영상은 4개 이상을 얻고 관상동맥협착증은 나이트로글리세린을 관상동맥에 투여하여 관상동맥경축을 배제하였다. 관상동맥의 협착정도는 관상동맥 내경의 협착정도를 퍼센트로 표시하여 50%이상의 협착을 의미있는 관상동맥질환으로 정하였다.

2) 지질 및 지단백 측정

총콜레스테롤과 중성지방산은 효소법을 이용하여 측정하였고 HDL-콜레스테롤은 침전법을 이용하여 다른 LDL-콜레스테롤을 침전시킨 후 상층액에 있는 HDL-콜레스테롤을 효소법으로 측정하였다. LDL-콜레스테롤은 Friedelwald 공식¹⁰⁾을 이용하여 계산하여 얻었다.

ApoA와 ApoB는 산란법을 이용하여 혼탁도측정법(Turbidimetry)으로 측정하였고, LP(a)는 효소면역학적 방법(ELISA)으로 측정하였다.

3) 당부하 검사

경구 당부하 검사는 검사 전날까지 환자군과 대조군을 정상식사를 하게하고 검사 전날 12시간 공복을 유지한

후 당부하 검사 당일 아침에 75g의 포도당이 포함된 200cc의 물을 마시게 하고 당부하 직전, 30분, 60분 그리고 120분에 정맥혈을 채취하였다. 혈장은 -20°C 에 보관하였다가 포도당과 인슐린, C-peptide를 검사하였다. 혈당은 포도당 산화효소법으로, 인슐린과 C-peptide는 방사면역법으로 측정하였다.

혈당면적(area under the glucose curve), 인슐린 면적(area under the insulin curve) 및 C-peptide면적(area under the C-peptide curve)은 각각 혈당, 인슐린, C-peptide 반응곡선에서 곡선 아래면적으로 trapezium rule에 따라 계산하였다.

4) 통계학적인 분석

통계학적인 자료는 평균과 표준편차로 표시하였고 각 군 사이의 측정치의 비교를 위해 SAS를 이용하여 t-test의 비모수적인 검정방법인 Wilcoxon rank sum test를 시행하였으며 분석에 있어서는 유의수준 $\alpha=0.05$ 로 정하였다.

결 과

1. 관상동맥질환 환자군과 정상 대조군의 일반적 임상특성

관상동맥질환 환자군은 17예로 남자가 15예, 여자가 2예였고 평균 연령은 54 ± 10 세였으며 정상 관상동맥조영상을 보인 대조군은 10예로 모두 비정형적 흉통을 주소로 관상동맥조영술을 시행하였고 남자가 8예, 여자가 2예로 평균 연령은 51 ± 9 세였다. 체질량 지수는 환자군이 $23.49 \pm 2.77\text{kg/m}^2$ 였고 대조군은 $24.99 \pm 2.87\text{kg/m}^2$ 로 양 군 모두 30kg/m^2 미만으로 이상체중의 20%를 넘지 않는 범위였다(Table 1).

환자군의 관상동맥조영상 일 혈관 관상동맥질환이 12명, 이 혈관 관상동맥질환이 5명이었고 관상동맥의 세 혈관이 모두 좁아진 경우는 없었다.

Table 1. Clinical characteristics in subjects with coronary artery disease and normal control subjects

	Subjects With Coronary Artery Disease (n=17)	Normal Control Subjects (n=10)	P value
Age(years)	54 ± 10	51 ± 9	0.4067
Sex(Male : Female)	15 : 2	8 : 2	0.6130
Body Mass Index(kg/m^2)	23.49 ± 2.77	24.99 ± 2.87	0.2804

환자들과 대조군 모두는 탄수화물이나 지질대사에 영향을 줄 수 있는 베타수용체 차단제나 이뇨제, 혈청 지질강화제를 복용하지 않았고, 혈액응고제나 섬유소용해제 등을 복용한 과거력은 없었다.

2. 관상동맥질환의 위험인자 비교

환자군의 수축기혈압은 119.71 ± 10.07 mmHg, 이완기혈압은 75.88 ± 7.75 mmHg였고, 대조군은 수축기혈압이 117.00 ± 11.60 mmHg, 이완기혈압은 78.50 ± 6.69 mmHg로 양 군 간에 유의한 차이는 없었다.

환자군과 대조군의 흡연력은 각각 14.35 ± 17.23 pack years, 13.50 ± 13.34 pack years로 양 군 간에 통계적인 유의성이 없었다.

총 콜레스테롤의 평균 및 표준편차는 환자군과 대조군이 각각 188.59 ± 32.78 mg/dl, 180.00 ± 27.68 mg/dl로 양 군 간에 유의한 차이가 없었고, 중성지방산은 각각 149.59 ± 63.97 mg/dl, 158.10 ± 68.32 mg/dl로 대조군에서 약간 높게 나타났으나 통계적인 유의성은 없었다. HDL-콜레스테롤은 환자군과 대조군이 각각 48.71 ± 20.72 mg/dl, 38.60 ± 6.55 로 대조군에서 더 낮게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다. LDL-콜레스테롤은 각각 110.00 ± 28.24 mg/dl, 109.82 ± 30.75 mg/dl로 양 군 간에 유의한 차이가 없었다.

지단백의 경우, ApoA는 환자군과 대조군이 각각 152.08 ± 45.30 mg/dl, 129.80 ± 33.06 mg/dl로 양 군 간에 유의한 차이가 없었고, ApoB는 각각 $115.28 \pm 36.$

95 mg/dl, 210.12 ± 233.44 mg/dl로 대조군에서 유의하게 높았다($p < 0.05$).

LP(a)는 환자군과 대조군이 각각 17.13 ± 15.97 mg/dl, 23.60 ± 12.74 mg/dl로 대조군에서 더 높았으며 통계적인 유의성은 없었다(Table 2).

3. 당대사 및 인슐린저항성의 비교

경구 당부하 검사에서 환자군에서는 공복시와 경구 당부하 후 30분, 60분, 120분의 혈당치는 90.00 mg/dl \pm 15.38 mg/dl, 157.31 ± 34.92 mg/dl, 152.19 ± 39.35 mg/dl, 113.00 ± 30.33 mg/dl이었고 대조군에서는 각각 88.32 ± 13.63 mg/dl, 152.76 ± 31.54 mg/dl, 154.16 ± 34.13 mg/dl, 112.80 ± 30.33 mg/dl로 환자군은 30분에, 대조군은 60분에 최고치였다가 120분에는 양 군 모두 거의 정상치로 감소하는 소견을 보였고 각 시간 별 혈당치간에 통계적인 유의성은 없었다.

인슐린농도는 환자군에서 공복시에 8.54 ± 3.70 μU/ml였고 경구 당부하 후 30분, 60분, 120분에 각각 43.12 ± 32.08 μU/ml, 56.45 ± 46.71 μU/ml, 66.62 ± 79.20 μU/ml였고, 대조군의 공복시 인슐린 농도는 8.81 ± 3.57 μU/ml이었고 경구 당부하 후 30분, 60분, 120분에는 각각 38.86 ± 17.69 μU/ml, 49.30 ± 31.92 μU/ml, 38.32 ± 29.81 μU/ml로 대조군의 경우에는 혈당치가 최고치일때 인슐린도 최고치였다가 혈당치가 정상에 가까워지면서 인슐린 역시 감소하는 경향을 보이나 환자군의 경우에는 120분까지 계속 증가하는 양상을 보였다. 각

Table 2. Risk factors of coronary artery disease in subjects with coronary artery disease and normal control subjects

	Subjects With Coronary Artery Disease (n=17)	Normal Control Subjects (n=10)	P value
Systolic Blood Pressure	119.71 ± 10.07	117.00 ± 11.60	0.5847
Diastolic Blood Pressure	75.88 ± 7.75	78.50 ± 6.69	0.4379
Smoking(Pack Years)	14.35 ± 17.23	13.50 ± 13.34	0.9999
Lipids, Lipoproteins and			
Total cholesterol	188.9 ± 32.78	180.00 ± 27.68	0.3029
Triglyceride	149.59 ± 63.97	158.10 ± 68.32	0.5466
HDL-cholesterol	48.71 ± 20.72	38.60 ± 6.55	0.1518
LDL-cholesterol	110.00 ± 28.24	109.82 ± 30.75	0.8604
ApoA	152.08 ± 45.30	129.80 ± 33.06	0.3222
ApoB	115.28 ± 36.95	210.12 ± 233.44	0.0340*
Lp(a)	17.13 ± 15.97	23.60 ± 12.74	0.3700

*Significantly different from the corresponding values in subject with coronary artery disease and normal control subjects ($p < 0.05$)

실험별로 양 군 간에 통계적인 유의성은 없었다.

C-peptide는 환자군에서 공복시에 $2.44 \pm 0.82\text{ng/ml}$ 였고, 경구 당부하 후 30분, 60분, 120분에서 $7.55 \pm 3.05\text{ng/ml}$, $11.58 \pm 3.97\text{ng/ml}$, $11.80 \pm 6.28\text{ng/ml}$ 였고, 대조군의 공복시 C-peptide 농도는 $3.45 \pm 3.25\text{ng/ml}$ 이었고, 경구 당부하 30분, 60분, 120분 후의 농도는 각각 $6.90 \pm 1.69\text{ng/ml}$, $9.46 \pm 2.52\text{ng/ml}$, $8.16 \pm 4.38\text{ng/ml}$ 로 대조군의 경우 60분에 혈당치가 최고일때 C-peptide 역시 최고치를 이루고 혈당 감소와 함께 감소되는 추세를 보이나, 환자군에서는 60분에서 120분까지 계속 증가되는 양상을 보였고 양 군 간에 통계적 유의성은 없었다(Fig. 1).

경구 당부하 반응 곡선 아래의 면적으로 계산한 혈당 면적, 인슐린 면적 및 C-peptide면적은 환자군에서 $275.14 \pm 55.14\text{mg/dl} \cdot \text{hr}$, $92.52 \pm 57.41\text{mU/ml} \cdot \text{hr}$, $18.58 \pm 6.04 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ 였고, 대조군에서는 $270.14 \pm 50.90\text{mg/dl} \cdot \text{hr}$, $76.63 \pm 41.47\text{mU/ml} \cdot \text{hr}$, $15.22 \pm 4.12\text{mg/dl} \cdot \text{hr}$ 로 혈당면적이 양 군 사이에 큰 차이가 없는 데 비해 인슐린면적과 C-peptide면적이 환자군에서 대조군에 비해 높은 것으로보아 당부하 후 고인슐린혈증 즉 인슐린저항성을 나타내는 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 3).

고 안

관상동맥질환은 서구에서는 가장 빈도가 높은 질환의

하나이며 경제적 사회적으로 중요한 영향을 미치는 질환이다¹⁾. 한국의 경우도 식생활이 서구화되고 고령인구가 증가함에 따라 관상동맥질환이 급격하게 증가하고 있고 이러한 현상은 앞으로 더욱 가속화 될 것으로 생각된다. 관상동맥질환의 주요 위험인자로 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증 및 흡연등은 잘 알려진 사실이며 생활습관의 변화와 금연으로 위험인자를 줄여 관상동맥질환으로 인한 사망율의 감소를 볼 수 있었다^{2,3)}. 하지만 실제로 약 50% 이상의 환자가 이러한 위험인자없이 발생하므로 관상동맥질환의 밝혀지지 않은 병태생리를 찾으려는 노력이 활발히 진행되고 있다⁴⁾.

인슐린저항성이란 인슐린 표적세포에서 인슐린작용이 감소한 상태를 지칭하는데 체내 인슐린 표적세포로는 근육 및 지방조직과 같이 인슐린에 의존하여 포도당을 이용 또는 저장하는 소위 말초조직과 체내 내인성 포도당 생성을 담당하는 간의 두가지를 들 수 있다. 인슐린저항성이 있는 경우 같은 인슐린 농도하에서는 말초조직에서의 포도당 이용 감소와 간에서의 포도당 생산증가를 관찰할 수 있는데, 이 경우 혈청 포도당 농도를 정상으로 유지하기 위해서는 췌장 베타세포의 인슐린생성이 증가하여야 한다. 췌장에서의 인슐린생산이 체내에서의 인슐린 요구량에 못미칠 경우 소위 제2형(인슐린 비의존성) 당뇨병이 발생하게 되며 췌장에서의 인슐린증가와 이에 따른 혈중 인슐린 농도의 증가 즉 고인슐린혈증은 다른 장기에서 부작용을 나타내게 된다¹¹⁾.

1936년에 Himsworth¹²⁾는 상당수의 당뇨병 환자가

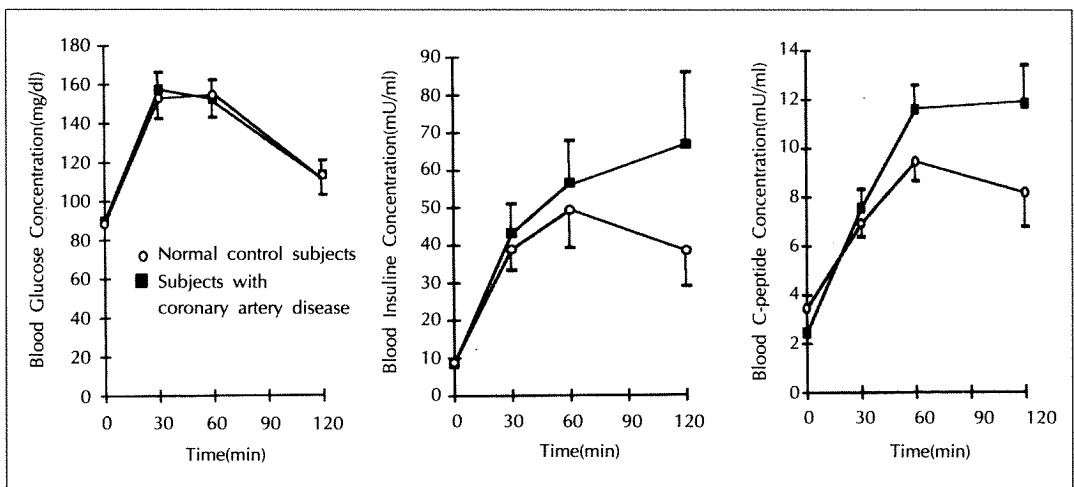


Fig. 1. Glucose, insulin and C-peptide responses to oral GTT in subjects with coronary artery disease and normal control subjects. Data represent mean value \pm SEM.

Table 3. Results of oral glucose tolerance test in subjects with coronary artery disease and normal control subjects

	Subjects With Coronary Artery Disease (n=17)	Normal Control Subjects (n=10)	P value
Glucose(mg/dl)			
fasting	90.00 ± 15.38	88.32 ± 13.63	0.2792
30min	157.31 ± 34.92	152.76 ± 31.54	0.2918
60min	152.19 ± 39.35	154.16 ± 34.13	0.2355
120min	113.00 ± 30.33	112.80 ± 30.33	0.6732
AUGC ^a (mg/dl × hr)	275.14 ± 55.14	270.14 ± 50.90	0.6926
Insulin(mU/ml)			
fasting	8.54 ± 3.70	8.81 ± 3.57	0.6332
30min	43.12 ± 32.08	38.86 ± 17.69	0.6695
60min	56.45 ± 46.71	49.30 ± 31.92	0.9800
120min	66.62 ± 79.20	38.32 ± 29.81	0.4217
AUIC ^b (mU/ml × ml)	92.52 ± 57.41	76.63 ± 41.47	0.7065
C-peptide(ng/ml)			
fasting	2.44 ± 0.82	3.45 ± 3.25	0.6915
30min	7.55 ± 3.05	6.90 ± 1.69	0.5619
60min	11.58 ± 3.97	9.46 ± 2.52	0.2799
120min	11.80 ± 6.28	8.16 ± 4.38	0.1331
AUCC ^c (ng/ml × hr)	18.58 ± 6.04	15.22 ± 4.12	0.1331

a AUGC : area under the glucose curve

b AUIC : area under the insulin curve

c AUCC : area under the C-peptide curve

인슐린에 둔감하다고 처음 보고하였으며 당뇨병 환자들을 인슐린에 민감한 환자와 둔감한 환자군으로 나누어야 한다고 주장했고, 그 후 30년이 지나서 1970년대 초에 Shen^등¹³⁾과 Ginberg^등¹⁴⁾이 인슐린저항성이 내당능 장애와 인슐린 비의존형 당뇨병 환자의 특징적 소견이라고 보고하였다. Raeven⁵⁾은 인슐린저항성과 관련된 고인슐린혈증이 관상동맥의 위험인자 즉, 고혈압과 당뇨병 및 지질의 대사 모두에 관여하고 섬유소용해의 장애 및 비만증과도 관련이 있다고 하였다. 고인슐린혈증은 자율신경을 자극하여 교감신경호르몬 분비를 촉진시키며 신장에서 나트륨과 수분의 재흡수를 촉진시켜 고혈압을 야기시키고⁶⁾ 식후에 인슐린 매개성 리파아제를 억제시키지 못하고 지방조직으로부터 중성지방분해를 증가시켜 혈중 유리지방산 농도를 증가시킨다. 이는 다시 간내로 유리지방산의 유입을 증가 시킴으로써 중성지방산의 합성을 증가시키고 간에서 인슐린제거율을 감소시켜 고인슐린혈증을 심화시킨다^{7,8)}. 인슐린 저항성이 있을 때, 간의 중성지방산 합성의 증가는 혈액으로 VLDL-콜레스테롤 분비를 증가시켜 결국 LDL-콜레스테롤 합성을 증

가시킨다. 이와같이 인슐린저항성이 있을 때 보여지는 VLDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방산의 증가 및 HDL-콜레스테롤의 감소가 관상동맥경화증을 유발하는 요인들로 알려졌다.

본 연구에서는 총콜레스테롤치가 250mg/dl, LDL-콜레스테롤치가 160mg/dl 이상인 환자를 연구 대상에서 제외하여 환자군과 대조군 사이에 차이를 보이지 않았고, 중성지방산 역시 양 군 사이에 유의한 차이가 없었고 HDL-콜레스테롤은 대조군에서 오히려 낮게 나타났다. 카일로마이크론과 HDL-콜레스테롤을 구성하는 중요한 지단백인 ApoA는 항 동맥경화증의 역할을 하는 것으로 알려져 있는데¹⁵⁾, 본 연구에서는 양 군 간에 차이가 없었고, 카일로마이크론과 VLDL-콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 구성하는 지단백인 ApoB는 HDL-콜레스테롤과 함께 관상동맥질환을 예견하는 좋은 지표로 보고되어 있으나¹⁶⁾, 본 연구에서는 오히려 대조군에서 높게 나타났다($p < 0.05$). 또한 관상동맥질환의 중요한 발병인자로 밝혀지고 있는 LP(a)¹⁷⁾ 역시 통계적인 유의성은 없으나 대조군에서 높게 나타나 본 연구에서는

지질 및 아포지단백 대사이상에 의한 관상동맥질환의 유발을 어느정도 배제할 수 있었다. 인슐린저항성 및 고인슐린혈증이 관상동맥질환의 위험인자 모두와 관련이 있다고 한다면 약 50%를 차지하는 관상동맥질환의 위험인자가 없이 발생한 관상동맥질환 환자의 경우 그 가장 기본이 되는 문제점은 인슐린저항성을 가지고 있기 때문일 가능성을 배제하기 어려울 것이다⁹⁾.

1969년 Stout¹⁸⁾에 의해 고인슐린혈증이 죽상반(atheroma)형성을 촉진하여 관상동맥질환을 유발할 가능성에 대한 실험적, 임상적 연구가 이루어 졌고, 만성적인 고인슐린혈증은 동맥의 평활근증식을 자극하며¹⁹⁻²²⁾ 동맥의 내막에 내인성 지방생성을 증가시키고 중성지방의 제거를 억제함이 알려졌다. 즉, 높은 농도의 인슐린은 죽상반병변을 유발해서 그 병변이 죽상경화 유발을 촉진하는 지단백 영향하에 임상적으로 의미있는 혈관조영술로 증명이 가능한 관상동맥의 죽상동맥경화로 진행하게 된다²³⁾.

1965년초에 Nikkila등²⁴⁾의 정상 대조군에 비해 당뇨병 환자가 아닌 심근 경색증 환자에서 인슐린 농도가 높다는 보고 이후, 1970년에서 1980년 사이에 여러 전향적 연구가 진행 되었는데 1979년 Welborn과 Wearne²⁵⁾이 처음으로, 증세가 없었던 중년 남자를 대상으로 당부하 1시간 후의 인슐린 농도가 관상동맥질환 유발에 연관이 있음을 보고하였다. Pyorala등²⁶⁾은 1971년부터 1982명의 환자를 대상으로 9년 반동안 추적 관찰하여 당부하 후 1시간 및 2시간 후의 인슐린 농도가 관상동맥 질환으로 인한 사망율과 치사적이지 않은 심근 경색증의 발생에 독립적인 위험요소임을 확인하였고, 그 중 당부하 2시간 후의 인슐린 농도가 보다 의미있는 위험요소라고 보고 하였다. Ducimetiere등²⁷⁾은 1968년 부터 1973년까지 7535명의 43~54세까지의 환자들을 대상으로한 전향적인 연구에서 150명(2%)에서 관상동맥질환이 발생했고 이들은 공복시 인슐린농도가 관상동맥질환의 위험요소로 의미있음을 보고하였다. 이 연구에서 혈당은 음성적 변이계수로 나타나 관상동맥질환 유발에 인슐린 저항성이 주된 역할을 함을 입증하였다.

관상동맥질환의 위험인자로 유의성있게 보고가 많은 중성지방산과 인슐린과의 상호관계에 있어서는 Framingham study²⁸⁾, Goteborg²⁹⁾ 및 Helsinki Policemen study²⁹⁾에서는 두 인자가 서로 관련성이 있는 것으로 나타났고 Carlson과 Bottiger³⁰⁾의 연구에서는

서로 연관성이 없는 것으로 나타났다.

최근 1994년에 보고된 Ley등³¹⁾과 Chauhan등³¹⁾의 연구에 의하면 정상 건강인에 비해서 관상동맥조영술에서 의미있는 협착을 보인 환자군 뿐 아니라 관상동맥조영술로는 증명할 수 없으나 관상동맥의 관류량의 감소로 인하여 흉통을 호소하는 소위 신드롬-X군에서도 당부하시 고인슐린혈증 및 고C-peptide혈증이 나타남을 증명하였다.

본 연구에서는 경구 당부하 검사를 통한 혈당, 인슐린 및 C-peptide 검사에서 환자군에서는 당부하 후 30분에, 대조군에서는 60분에 혈당이 최고치를 보이고 120분에 이르면 정상치로 회복되는 것을 볼 수 있다. 당부하 후 인슐린과 C-peptide는 증가하기 시작하는데 대조군의 경우에는 혈당치가 최고치일때 함께 최고치를 이루다가 혈당치가 120분에 정상화되면서 함께 감소하는 경향을 보이거나 환자군의 경우에는 혈당치의 감소에도 불구하고 지속적으로 증가되는 추세를 보인다. 혈당면적과 인슐린면적 및 C-peptide면적의 비교에서도 혈당면적이 양 군 사이에 큰차이가 없는 데 비해 인슐린과 C-peptide면적이 환자군에서 대조군에 비해 증가되어 있어 환자군의 인슐린저항성을 나타내는 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다. 이는 환자 대상군의 수가 적고 표준오차가 커서 통계적 분석상의 유의성이 적었을 가능성을 배제할 수 없는 바, 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

아직까지 인슐린의 직접적인 관상동맥질환 유발의 병리메커니즘은 명확히 밝혀지지 않아 향후 보다 많은 환자를 대상으로 하여 그 병태 생리적인 기전 및 대책에 따른 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경 :

인슐린저항성과 관련된 고인슐린혈증은 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 모두와 관련이 있으며 고인슐린혈증은 단독적으로 관상동맥질환의 위험요인임이 최근 밝혀지고 있다. 본 연구는 관상동맥질환 환자와 정상 대조군을 대상으로 경구 당부하 검사로 인슐린저항성을 측정 비교하여 관상동맥질환의 유발에 독립적인 위험인자가 되는가를 분석하고자 하였다.

방 법 :

관찰대상 환자는 1993년 9월 부터 1995년 4월 사이에

이화여자대학교 부속병원에서 혈관조영술을 시행한 226명의 환자 중 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증이 없고 탄수화물이나 지질 대사에 영향을 줄 만한 약물이나 혈전용해제등의 약물을 복용한 과거력이 없는, 비만하지 않은 환자들을 선정하였다. 이들 중 관상동맥 내경이 50% 이상 의미있는 협착을 보인 관상동맥질환 환자 17예와 정상 관상동맥조영상을 보인 10예를 대상으로 일반적인 관상동맥질환의 위험인자를 상호 비교하고, 경구 당부하 검사를 시행하여 혈당, 인슐린, C-peptide 를 측정하여 비교하였다.

결 과 :

1) 환자군과 대조군의 평균연령은 54 ± 10 세와 51 ± 9 세였으며, 체질량 지수는 모두 30kg/m^2 이하로 이상체중의 20% 이상을 넘지 않았다. 환자군의 관상동맥조영술상에는 일 혈관 관상동맥질환이 12명, 이 혈관 관상동맥질환이 5명이었고 관상동맥 세 혈관이 모두 좁아진 경우는 없었다.

2) 환자군과 대조군의 수축기혈압과 이완기혈압은 각각 $119.71 \pm 10.07\text{mmHg}/75.88 \pm 7.75\text{mmHg}$, $117.00 \pm 11.60\text{mmHg}/78.50 \pm 6.69\text{mmHg}$ 로 양 군 간에 유의한 차이가 없었다. 환자군의 흡연력은 14.35 ± 17.24 pack years였고 대조군에서는 13.5 ± 13.34 pack years로 양 군 간에 차이가 없었다. 환자군에서 콜레스테롤, 중성 지방산 및 LDL-콜레스테롤은 대조군에 비해 유의하게 높지 않았고, HDL-콜레스테롤은 대조군에서 낮게 나타났으나 유의하지는 않았다. ApoA는 양 군 사이에 차이가 없었고, ApoB와 LP(a)는 대조군에서 더 높았고 ApoB는 통계적인 유의성이 있었다($p < 0.05$).

3) 경구 당부하 검사시 혈당치는 환자군에서는 30분에, 대조군에서는 60분에 최고치를 보이고 120분에는 거의 정상으로 회복되나, 인슐린과 C-peptide는 대조군에서는 혈당이 최고치일 때 함께 최고치를 이루다가 혈당의 감소와 함께 줄어드는 경향을 보이거나 환자군의 경우에는 120분까지 지속적인 증가추세를 보인다. 혈당면적, 인슐린면적과 C-peptide면적의 비교에서도 양 군 간에 혈당면적이 거의 비슷한데 비해 인슐린면적과 C-peptide면적이 환자군에서 대조군보다 높은 것으로 보아 통계적인 유의성은 없으나 관상동맥질환 환자군에서 인슐린저항성을 나타내는 경향을 보였다.

결 론 :

인슐린저항성 즉 고인슐린혈증이 관상동맥질환 발생

에 독립적인 위험인자로서 생각되지만 이는 대상 환자수가 적고 표준오차가 커서 통계적 분석상의 유의성이 적었을 것으로 보이며 더 많은 환자를 대상으로 하여 그 병태생리적인 기전 및 향후 대책에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

Reference

- 1) American Heart Association : *Heart and Stroke Facts*, Dallas, American Heart Association 1991
- 2) Stern MP : *The recent decline in ischemic heart disease mortality*. *Ann Intern Med* 91 : 630-640, 1979
- 3) Goldman L, Cook EF : *The decline in ischemic heart disease mortality rates : An analysis of the comparative effect of medical intervention and changes in lifestyle*. *Ann Intern Med* 101 : 825-836, 1984
- 4) Kannel WB : *Meaning of a downward trend in cardiovascular mortality*. *JAMA* 247 : 877-880, 1982
- 5) Raeven GM : *Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes* 37 : 1595-1607, 1988
- 6) Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkil A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs A : *Hyperinsulinemia : A link between hypertension obesity and glucose intolerance*. *J Clin Invest* 75 : 809-817, 1985
- 7) DeFronzo RA, Ferrannini E : *Insulin resistance : A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease*. *Diabetes care* 14 : 173-194, 1991
- 8) Frayn KN : *Insulin resistance and lipid metabolism*. *Current opinion in Lipidology* 4 193-196, 1993
- 9) Ley CJ, Swan J, Godsland IF, Walton C, Crook D, Steven JC : *Insulin resistance, lipoprotein, body fat and hemostasis in nonobese men with angina and normal or abnormal coronary angiogram*. *J Am Coll Cardiol* 23 : 377-383, 1994
- 10) Friedelwald WT, Levy RI, Fredrikson DS : *Estimation of concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without the preparative ultracentrifuge*. *Clin Chem* 18 : 499-502, 1972
- 11) 이기업 : 인슐린 저항성의 발생 기전. 대한내분비학회 7(2) : 177-182, 1992
- 12) Himsworth H : *Diabetes Mellitus : A differentiation*

- into insulin-sensitive and insulin insensitive types. *Lancet I* : 127-130, 1936
- 13) Shen SW, Raeven GM, Farquhar J : *Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. J Clin Invest* 49 : 2151-2160, 1970
 - 14) Ginberg J, Olefsky JM, Raeven GM : *Further evidence that insulin resistance exists in patients with chemical diabetes. Diabetes* 23 : 674-678, 1974
 - 15) Gotto AM, Dawnall HJ, Havel RA : *Introduction to the plasma lipoprotein. Method enzymol* 128 : 3-40, 1986
 - 16) Taskinen MR, Kahri J, Koivisto V, Shgepherd J, Packard CJ : *Metabolism of HDL, apolipoprotein AI and AII in type I (Insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia* 35 : 347-356, 1979
 - 17) Scanu AM, Lawn RM, Berg M : *Lipoprotein(a) and atherosclerosis. Ann Intern Med* 15 : 209-218, 1991
 - 18) Stout RW, Vallance-Owen J : *Insulin and atheroma. Lancet I* : 1078-1080, 1969
 - 19) Stout RW, Bierman EL, Ross R : *Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. Circ Res* 36 : 319-327, 1975
 - 20) Stout RW : *The relationship of abnormal circulating insulin levels to atherosclerosis. Atherosclerosis* 27 : 1-13, 1977
 - 21) Stout RW : *Diabetes and atherosclerosis-The role of insulin. Diabetologia* 16 : 141-150, 1979
 - 22) Pfeifle B, Ditschuneit HH : *Insulin as a cellular growth regulator of rat arterial smooth muscle cell in vitro. Horm Metab Res* 12 : 381, 1980
 - 23) Steiner G : *Diabetes and atherosclerosis. An overview diabetes* 30(Suppl 2) : 1-11, 1981
 - 24) Nikkila EA, Miettinen AA, Vesenne MR, Pelkonen R : *Plasma insulin in coronary heart disease. Lancet II* : 508-511, 1965
 - 25) Welborn TA, Wearne K : *Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentration. Diabetes Care* 2 : 154-160, 1979
 - 26) Pyorala K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J : *Plasma insulin as coronary heart disease risk factor; Relationship to other risk factor and predictive value during 9½-year follow-up of the Helsinki Policemen Study population. Acta Med Scand(suppl)* 701 : 38-52, 1985
 - 27) Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claud JR, Rosselin G : *Relationship of plasma insulin level to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. Diabetologia* 19 : 205-210, 1980
 - 28) Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR : *Diabetes, blood lipid and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. the Framingham Study. Ann Intern Med* 87 : 393-397, 1977
 - 29) Wilhelmsen L, Vedel H, Tibblin G : *Multivariate analysis of risk factor for coronary heart disease. Circulation* 48 : 950-954, 1973
 - 30) Carlson LA, Bottiger LE : *Ischemic heart disease in relation to fasting value of plasma triglycerides and cholesterol. Lancet I* : 863-867, 1972
 - 31) Chauhan JL, Foote J, Petch MC, Schofield PM : *Hyperinsulinemia, coronary artery disease and syndrome X. J Am Coll Cardiol* 23(2) : 364-368, 1994