

경동맥 내중막두께와 인슐린 저항성에 대한 대퇴근의 역할

포천중문외과대학 분당차병원 내과학 교실

황일준 · 박경선 · 채윤태 · 시계동 · 김수경 · 박석원 · 김유리 · 조용욱 · 최영길 · 이상종

Role of Thigh Muscle in the Carotid artery Intima-Media Thickness and Insulin resistance

Il-Jun Hwang, Kyung-Sun Park, Yun-Tae Chae, Kyeh-Dong Shi, Soo-Kyung Kim,
Seok-Won Park, Yu-Lee Kim, Yong-Wook Cho, Young-Kil Choi, Sang-Jong Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pochon CHA University

ABSTRACT

Background: There have been recent reports that the fat distribution within skeletal muscle and the amount of muscle mass are associated with insulin resistance and the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). This study evaluated the impacts of visceral fat and thigh muscle from patients with T2DM and healthy subjects on atherosclerosis and insulin resistance.

Methods: Forty-two patients with newly-developed T2DM and 11 healthy subjects were selected for the study. The diabetic patients were subdivided into two groups, those under 40 years of age, as the young T2DM (n=21) group, and 40 years-old or greater, as the old T2DM (n=21) group. CT scans were obtained for all patients at the L4-L5 level and at the mid-portion between the greater trochanter and upper margin patella. The carotid intima-media thickness (IMT) was also measured using high resolution B-mode ultrasonography.

Results: The mean visceral fat area (VFA) in the old T2DM group was $169.4 \pm 13.2 \text{ cm}^2$, which was significantly greater than that found in the healthy subjects ($67.9 \pm 7.92 \text{ cm}^2$, $P < 0.001$) and young T2DM group ($127.1 \pm 10.4 \text{ cm}^2$, $P < 0.05$). The mean visceral fat to normal density muscle area ratio (VM_NR) in the old T2DM group was 1.50 ± 0.19 , which was greater than in the healthy subjects (0.46 ± 0.52 , $P < 0.001$) and young T2DM group (1.01 ± 0.10 , $P < 0.05$). The total thigh muscle areas in the young and old T2DM groups were smaller than that in the healthy subjects, but without statistical significance. VM_NR showed a positive correlation with the IMT and HOMA-IR. However, the total thigh muscle area was negatively correlated with the IMT. The normal density muscle area also showed significant negative correlations with the IMT and HOMA-IR. In a multiple regression analysis, age and VM_NR were the most important independent risk factors of an increased carotid IMT.

Conclusion: This study showed that the role of thigh muscle, as well as that of visceral fat, played a very important role in the occurrence of atherosclerosis. VM_NR was found to be an especially important independent factor for an increased carotid IMT (J Kor Soc Endocrinol 20:452~459, 2005).

Key Words: Thigh muscle, Intima-media thickness, Insulin resistance, Atherosclerosis, Type 2 diabetes

접수일자: 2004년 7월 14일

통과일자: 2005년 9월 14일

책임저자: 김수경, 포천중문외과대학 분당차병원 내과학교실

서 론

최근 전세계적으로 급증하는 비만은 내당능장애 및 제2형 당뇨병, 고혈압, 이상지혈증, 고인슐린혈증 등을 포함한 대사증후군과 관련되어 많은 사회적, 경제적 문제를 일으키고 있다[1]. 이런 대사증후군의 요소들은 궁극적으로 뇌혈관 및 심혈관계 질환 같은 죽상동맥경화증의 위험을 증가시키게 된다[2]. 특히 전신비만에 비해 복강내 지방의 축적(내장비만)은 대사증후군 및 죽상동맥경화증 등 비만과 관련된 대사 이상에 가장 직접적인 작용을 하는 것으로 알려져 있으며[3-5], 2001년에 발표된 US National Cholesterol Education Program (NCEP)의 Adult Treatment Panel (ATP) III 보고서에서는 대사증후군의 비만 진단기준을 이전 WHO의 기준과 달리, 체질량 지수가 아닌 허리둘레로 단순화하였다[6]. 최근에는 골격근 내에 분포하는 지방, 다시 말하면 근세포내 중성지방 농도가 인슐린저항성 및 제2형 당뇨병의 발생과 밀접한 관련이 있음이 보고되고 있어[7-9], 전체적인 지방량보다 국소지방 분포가 더욱 중요함을 알 수 있다. 또한 골격근이 포도당 대사에 미치는 영향이 매우 크며, 지방 함량이 높은 저밀도 골격근이 인슐린저항성과 밀접한 관련이 있음[10]을 고려할 때, 지방의 분포뿐만 아니라 골격근의 분포 또는 양도 중요함을 짐작할 수 있다.

본 연구에서는 제2형 당뇨병 환자와 정상 대조군에서 컴퓨터단층촬영을 통해 내장지방면적, 총대퇴근면적, 저밀도 골격근면적을 정량적으로 측정하였고, 또한 고해상도 B-mode 초음파를 이용한 경동맥 내중막두께를 측정하여, 내장지방 및 대퇴근이 죽상동맥경화증과 인슐린저항성에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

대상 환자는 2003년 9월부터 2004년 4월까지 본원에 내원하여 처음으로 제2형 당뇨병을 진단받은 42명의 남성을 대상으로 하였다. 항비만치료제, thiazolidinediones 혹은 스테로이드 등을 복용하고 있는 경우, 당뇨병 이외의 다른 내분비 질환을 동반한 경우, 중증의 간, 신질환을 동반한 경우, 최근 3개월 내에 3 kg 이상의 심한 체중변화가 있었던 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 또한 공복시 C-펩타이드 0.3 mmol/L 미만, 케톤산증의 과거력, 항 GAD항체 양성 등으로 제1형 당뇨병이 의심되는 경우는 본 연구에서 제외하였다. 제2형 당뇨병 환자 중 40세 미만은 젊은 제2형 당뇨병 환자군(young T2DM, 21명) 그리고 40세 이상은 중년 이후 제2형 당뇨병 환자군(old T2DM, 21명)으로 다시 분류하였다. 정상 대조군은 20세에서 40세 미만의 당뇨병, 고혈압 및 기타 급, 만성 질환이 없는 11명의 건강한 성인 남성

으로 본 연구에 자발적으로 참여하였다.

2. 방법

모든 환자 및 정상 대조군에서 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레를 구하였고, 12시간 이상 금식 후 공복혈당, 당화혈색소(HbA1c), C-reactive protein (CRP), 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 등을 측정하였다. 인슐린 저항성의 지표로 HOMA-IR (Homeostasis model assessment of Insulin Resistance)를 이용하여 측정하였으며, $HOMA-IR = \text{공복혈당 (mmol/L)} \times \text{인슐린농도 (\mu U/mL)} / 22.5$ 로 계산하였다.

경동맥 내중막두께의 측정은 고해상도 B-mode 초음파기(Sequoia C256, Acuson, Japan)의 7.5 MHz 선상 탐촉자(axial resolution: 0.2mm)를 이용하여 Pignoli 등[11]의 방법으로 측정하였다. 검사자간의 오차를 없애기 위하여 대상자의 숙성을 모르는 동일한 검사자에 의해 시행되었다. 경동맥 내중막두께는 좌우측 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥이 내경동맥과 외경동맥으로 분리되는 분지점의 근위부에 위치하는 총경동맥의 far wall에서 내중막두께가 최고인 지점을 정하여 이 지점에서 근위 10 mm, 원위 10 mm위치 사이에 포함되는 99개 부위의 좌우 평균치를 내중막두께로 정의하였고, 내중막두께는 intimal-luminal interface사이와 medial-adventitial interface사이의 거리로 정의하였다[12, 13]. 얻어진 영상은 이미지 파일로 저장한 후 컴퓨터 프로그램(IntimaScope, MEDIA CROSS Co., Ltd, Japan)을 이용하여 측정하였다.

복부의 국소지방 분포는 컴퓨터단층촬영(Giemens sensation-16, German)을 이용하였으며, 오후 4~5수준을 횡단하여 Hounsfield number -150~-50에 해당하는 부위를 측정하여 총복부지방면적(total abdominal fat area)을 구하였고, 복부와 배부의 복막을 경계로 안쪽을 내장지방면적(visceral fat area, VFA)으로, 바깥쪽을 피하지방면적(subcutaneous fat area, SFA)으로 나누어 구하였고, 내장지방/피하지방면적비(visceral fat vs. subcutaneous fat area ratio, VSR)를 계산하였다. 골격근의 양을 측정하기 위해 대퇴 중간부위(midportion between upper margin of patella and greater trochanter)를 횡단하여, Hounsfield number 0~+100에 해당하는 부위의 총대퇴근면적(total thigh muscle area)을 구하고, Hounsfield number 0~+30에 해당하는 부위의 저밀도 골격근(low density muscle, LDM)면적과 Hounsfield number +31~+100에 해당하는 부위의 정상밀도 골격근(normal density muscle, NDM)면적을 측정하였다. 그리고 이를 다시 내장지방/총대퇴근면적비(visceral fat vs. total thigh muscle area ratio, VM_TR), 내장지방/정상밀도 골격근면적비(visceral fat vs. normal density thigh muscle area ratio, VM_NR)로 각각 나누어 계산하였다.

3. 통계분석

자료의 통계분석은 SPSS 소프트웨어 (version 11.0; SPSS Inc, Chicago, USA)을 이용하였고 각 변수의 분포를 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 각 군의 경동맥 내중막두께와 정량적 변수는 one-way ANOVA test를 이용하였고 사후 검정은 Scheffe's test를 이용하였다. 상관관계는 Pearson's correlation coefficient 를 사용하여 분석하였고, 경동맥 내중막 두께와 죽상동맥경화증의 위험인자와의 관련성을 파악하기 위해 단계선택 다중회귀분석 (stepwise multiple linear regression analysis)을 이용하였다. *P* value가 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의 하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상군의 임상양상

대상자 총 53명중 정상 대조군 11명, young T2DM 21명, old T2DM 21명 이었으며, 평균 연령은 각각 26.4 \pm 1.4 세, 32.7 \pm 1.3세, 50.1 \pm 1.7세였고, 허리둘레는 old T2DM

에서 95.4 \pm 2.6 cm로 정상 대조군 (84.6 \pm 4.5 cm, *P* < 0.05) 보다 유의하게 높았고, 체질량지수는 old T2DM에서 27.9 \pm 1.0 kg/m²로 높았으나 정상 대조군 (24.3 \pm 1.4 kg/m²)이나 young T2DM (26.1 \pm 1.4 kg/m²)과 유의한 차이가 없었다. 중성지방 농도는 young T2DM에서 5.71 \pm 0.73 mmol/L로 정상 대조군 (2.24 \pm 0.21 mmol/L, *P* < 0.05)에 비해 유의하게 높았다. HDL-콜레스테롤 농도는 정상 대조군 1.43 \pm 0.09 mmol/L에 비해 young T2DM (1.16 \pm 0.05 mmol/L, *P* < 0.05)과 old T2DM (1.11 \pm 0.04 mmol/L, *P* < 0.05)에서 유의하게 낮았다. HOMA-IR은 old T2DM에서 3.21 \pm 0.38로 정상 대조군 (1.79 \pm 0.38, *P* < 0.05)보다 유의하게 높았다 (Table 1).

컴퓨터단층촬영으로 측정한 여러 비만 지표들과 초음파로 측정한 경동맥 내중막두께에 대한 각 군간의 특징은 다음과 같다 (Table 1). VFA는 old T2DM에서 169.4 \pm 13.2 cm²으로 정상 대조군 (67.9 \pm 7.92 cm², *P* < 0.001) 및 young T2DM (127.1 \pm 10.4 cm², *P* < 0.05)보다 유의하게 높았고, VSR은 old T2DM에서 1.05 \pm 0.08로 정상 대조군 (0.55 \pm 0.09, *P* < 0.001) 및 young T2DM (0.77 \pm 0.07, *P* < 0.05)보

Table 1. Clinical Characteristics of Subjects

	Healthy (n=11)	Young T2DM (n=21)	Old T2DM (n=21)
Age (year)	26.4 \pm 1.38	32.7 \pm 1.26*	50.1 \pm 1.67 [†] ‡
BMI (kg/m ²)	24.3 \pm 1.36	26.1 \pm 1.41	27.9 \pm 1.02
WC (cm)	84.6 \pm 4.47	89.5 \pm 1.64	95.4 \pm 2.59*
Glucose (mmol/L)	5.27 \pm 0.10	10.9 \pm 1.27*	9.26 \pm 0.87*
HbA1c (%)	ND	10.5 \pm 0.75	9.47 \pm 0.65
Total cholesterol (mmol/L)	4.79 \pm 0.24	5.53 \pm 0.20	4.85 \pm 0.15 [†]
Triglyceride (mmol/L)	2.24 \pm 0.21	5.71 \pm 0.73*	4.54 \pm 0.62
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.43 \pm 0.09	1.16 \pm 0.05*	1.11 \pm 0.04*
CRP (mg/L)	0.33 \pm 0.03	0.43 \pm 0.13	0.49 \pm 0.15
FFA	339.3 \pm 43.4	786.0 \pm 97.7*	633.9 \pm 112.4
Fasting insulin (pmol/L)	54.1 \pm 11.2	58.7 \pm 13.1	59.2 \pm 7.68
HOMA-IR	1.79 \pm 0.38	2.64 \pm 0.42	3.21 \pm 0.38*
Total abdominal fat (cm ²)	232.9 \pm 38.3	308.6 \pm 23.0	338.9 \pm 22.4*
Subcutaneous fat (cm ²)	165.0 \pm 32.7	181.3 \pm 16.6	169.6 \pm 13.1
VFA (cm ²)	67.9 \pm 7.92	127.1 \pm 10.4	169.4 \pm 13.2 [†] ‡
Total thigh muscle (cm ²)	163.3 \pm 7.47	146.8 \pm 5.14	144.2 \pm 5.47
Low-density muscle (cm ²)	15.6 \pm 1.08	19.0 \pm 0.93	21.6 \pm 1.59
Normal-density muscle (cm ²)	147.0 \pm 6.93	127.6 \pm 5.08	122.6 \pm 5.93*
VSR	0.55 \pm 0.09	0.77 \pm 0.07	1.05 \pm 0.08 [†] ‡
VM _T R	0.42 \pm 0.05	0.84 \pm 0.08*	1.23 \pm 0.14 [†] ‡
VM _N R	0.46 \pm 0.52	1.01 \pm 0.10*	1.50 \pm 0.19 [†] ‡
IMT _{MEAN} (mm)	0.56 \pm 0.17	0.63 \pm 0.02	0.79 \pm 0.04 [†] ‡
IMT _{MAX} (mm)	0.78 \pm 0.03	0.90 \pm 0.04	1.08 \pm 0.05* [†]

Values are mean \pm SD

BMI, body mass index; WC, waist circumference; CRP, C-reactive protein; FFA, free fatty acid; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; VFA, visceral fat area; VSR, visceral fat vs. subcutaneous fat area ratio; VM_TR, visceral fat vs. total thigh muscle area ratio; VM_NR, visceral fat vs. normal density thigh muscle area ratio; IMT_{MEAN}, mean intima-media thickness; IMT_{MAX}, maximal intima-media thickness;

*: *P* < 0.05 vs Healthy. [†]: *P* < 0.05 vs Young T2DM. [‡]: *P* < 0.001 vs Healthy.

Table 2. Correlation Between Fat Distribution & IMT or HOMA-IR

	IMTMEAN	IMTMAX	HOMA-IR
Total abdominal fat (cm ²)	0.40 [†]	0.34*	0.40 [†]
Subcutaneous fat (cm ²)	0.06	0.03	0.26
VFA (cm ²)	0.67 [†]	0.59 [‡]	0.43 [†]
Total thigh muscle (cm ²)	-0.43 [†]	-0.41 [†]	-0.23
Low-density muscle (cm ²)	0.41 [†]	0.46 [†]	0.41 [†]
Normal-density muscle (cm ²)	-0.51 [‡]	-0.50 [‡]	-0.32*
VSR	0.44 [†]	0.39 [†]	0.15
VM _T R	0.79 [‡]	0.70 [‡]	0.47 [†]
VM _N R	0.81 [‡]	0.73 [‡]	0.49 [†]

VFA, visceral fat area; VSR, visceral fat vs. subcutaneous fat area ratio; VM_TR, visceral fat vs. total thigh muscle area ratio; VM_NR, visceral fat vs. normal density thigh muscle area ratio

*: $P < 0.05$, †: $P < 0.01$, ‡: $P < 0.001$

Table 3. Cardiovascular Risk Factors associated with Mean IMT in Multiple Linear Regression Analysis

	Beta	Sig
Age (year)	0.461	0.004
BMI (kg/m ²)	0.085	0.447
WC (cm)	0.323	0.750
Total cholesterol (mmol/L)	-0.115	0.220
HDL-cholesterol (mmol/L)	-0.083	0.437
Triglyceride (mmol/L)	-0.141	0.137
HOMA-IR	0.186	0.117
Total abdominal fat (cm ²)	-0.019	0.884
Subcutaneous fat (cm ²)	0.038	0.726
VFA (cm ²)	-0.240	0.211
Total thigh muscle (cm ²)	0.079	0.492
Low-density muscle (cm ²)	0.054	0.643
Normal-density muscle (cm ²)	0.084	0.502
VSR	-0.221	0.065
VM _N R	0.503	0.002

BMI, body mass index; WC, waist circumference; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; VFA, visceral fat area; VSR, visceral fat vs. subcutaneous fat area ratio; VM_NR, visceral fat vs. normal density thigh muscle area ratio

Adjusted R²: 0.81

다 유의하게 높았고, VM_NR은 old T2DM에서 1.50 ± 0.19 로 정상 대조군 (0.46 ± 0.52 , $P < 0.001$) 및 young T2DM (1.01 ± 0.10 , $P < 0.05$)보다 유의하게 높았으며, 저밀도 골격근면적 역시 old T2DM에서 21.6 ± 1.6 cm²로 정상 대조군 (15.6 ± 1.1 cm²) 및 young T2DM (19.0 ± 0.9 cm²)보다 높았으나 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 반대로 정상밀도 골격근면적은 old T2DM에서 122.6 ± 5.9 cm²로 정상 대조군 (147.0 ± 6.9 cm², $P < 0.05$)보다 유의하게 낮았고, 총대퇴근면적은 old T2DM에서 144.2 ± 5.5 cm²로 정상 대조군 (163.3 ± 7.4 cm²)보다 낮았으나 유의한 차이를 보이지 않았다. IMT_{MEAN}는 old T2DM에서 0.79 ± 0.04 mm로 정상 대조군 (0.56 ± 0.17 mm, $P < 0.001$) 및 young T2DM (0.63 ± 0.02 mm, $P < 0.05$), IMT_{MAX}는 old T2DM에서 $1.08 \pm$

0.05 mm로 정상 대조군 (0.78 ± 0.03 mm, $P < 0.05$) 및 young T2DM (0.90 ± 0.04 mm, $P < 0.05$)보다 모두 유의하게 높았다.

2. 컴퓨터 단층촬영에 의한 여러 비만 지표들과 경동맥 내중막두께 및 HOMA-IR과의 상관관계

VM_NR은 IMT_{MEAN}, IMT_{MAX} 및 HOMA-IR과 유의한 양의 상관관계를 보였고 ($r = 0.81$, $r = 0.73$, $P < 0.001$, and $r = 0.49$, $P < 0.01$, respectively), 그 외에 VFA ($r = 0.67$, $r = 0.59$, $P < 0.001$, and $r = 0.40$, $P < 0.01$, respectively), 저밀도 골격근면적 ($r = 0.41$, $r = 0.46$, and $r = 0.41$, $P < 0.01$, respectively), VM_TR ($r = 0.79$, $r = 0.70$, $P < 0.001$, and $r =$

0.47, $P < 0.01$, respectively) 모두 좋은 양의 상관관계를 보였다. 그러나 이와 반대로 총 대퇴근면적은 IMT_{MEAN} 및 IMT_{MAX} 와 유의한 음의 상관관계를 보였으며 ($r = -0.43$, $r = -0.41$, $P < 0.01$, respectively), 정상밀도 골격근면적도 IMT_{MEAN} , IMT_{MAX} 및 HOMA-IR과 역시 유의한 음의 상관관계를 보였다 ($r = -0.51$, $r = -0.50$, $P < 0.001$, and $r = -0.32$, $P < 0.05$, respectively) (Table 2).

3. 경동맥 내중막두께와 죽상동맥경화증의 위험인자에 대한 다중회귀분석

경동맥 내중막두께에 영향을 미치는 죽상동맥경화증의 위험인자에 대한 다중회귀분석결과는 나이와 VM_{NR} 이 경동맥 내중막두께 증가에 가장 중요한 독립적인 위험 인자임을 보여 주었다. 그러나 VFA와 VSR은 유의성이 없었다 (Table 3).

고 찰

비만은 죽상동맥경화증의 형성에 기여하는 가장 중요한 위험요인 중에 하나이지만[14], 비만 그 자체보다 비정상적인 국소지방 분포가 더 중요하다고 알려져 있다[15]. 특히 내장지방의 축적은 인슐린저항성의 중요한 원인이며, 당 대사 및 지질 대사 이상을 야기하며 죽상동맥경화증과의 강한 상관관계가 있음이 보고되었다[16]. The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)의 연구에서 제2형 당뇨병로 진단된 미국 성인 남녀 2/3에서 체질량 지수가 27 kg/m^2 이상으로 비만하였다고[17], Nurse Health 연구에서는 체질량지수가 22 kg/m^2 초과시 당뇨의 위험이 증가하기 시작한다고 보고하였다[18]. 그러나 다른 여러 연구 보고에서는 당뇨병의 위험이 체질량지수에 상관없이 복부 내장지방량, 허리둘레, 허리-엉덩이 둘레비의 증가에 따라 증가함을 보여 주었다[19,20]. 비비만 ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) 일 본 성인을 대상으로 한 대규모 연구에서도, 체질량 지수와 상관없이 내장지방축적 그 자체가 죽상동맥경화증에 중요한 위험인자이며, 허리둘레의 축적이 죽상동맥경화증에 이르게 하는 내장지방축적의 가능성을 예측하는 데 가장 중요한 위험인자로 보고하였다[21]. 본 연구에서도 각 군간의 체질량지수의 유의한 차이는 없음에도 불구하고 정상 대조군 보다 young 그리고 old T2DM에서 허리둘레, HOMA-IR 그리고 VFA 증가를 모두 보여주었다.

내장지방의 대사적 특징은 피하지방보다 더 높은 지방 용해 활성도가 있어, 간문맥을 통해 유리 지방산의 유입으로 간문맥에 혈중 유리 지방산과 인슐린을 증가시키고, 증가된 인슐린은 다시 간에서 중성지방의 합성 증가를 유도하며, 간 내 인슐린 청소율의 감소, 인슐린의 항지방용해효과 (antilipolytic effect)의 억제로 식후 고인슐린혈증 및 고혈

당의 유발로 인슐린저항성을 일으킨다[22]. 결국 내장지방의 증가는 인슐린저항성을 발생, 이상지혈증 및 PAI-1 생성을 증가시키고 죽상동맥경화증을 발생시키는 위험요인이 된다.

인슐린저항성과 밀접한 관련이 있는 지방조직과는 달리, 체중의 35~40%를 차지하는 골격근은 인슐린민감성과 관련이 있으며, 실제 정상혈당고인슐린클램프검사에서 포도당의 80~90%를 이용하는 중요한 말초 인슐린 표적장기이다[23, 24]. 따라서 동일한 지방량을 가졌다 할지라도 골격근양이 많다면 상대적으로 인슐린저항성은 감소하게 된다. 차 등 [25]의 연구에 의하면 VSR은 총콜레스테롤과 특히 중성지방의 증가와 연관성이 관찰되어 이는 지질장애를 반영하는 인체 계측치이며, 인슐린저항성은 VMR이 VSR보다 더 큰 연관성이 있음을 보고하였다. 즉 내장지방량이 많아도 골격근양이 더 많으면 인슐린저항성은 감소하고, 내장지방량이 많지 않아도 골격근양이 더 적으면 인슐린저항성이 증가하며, 결국 당 대사와 지질 대사 등의 연구에 있어 단순히 내장지방량 뿐만 아니라 골격근양도 함께 고려해야 함을 보여 주었다. 위에 언급한 내장지방량과 골격근양에 비해, 골격근 내에 중성지방이 인슐린저항성과 더 밀접한 관련이 있음을 보고한 연구로 Pan 등[26]은 당뇨병이 없는 피마 인디언의 골격근에 대한 연구에서 골격근 내에 중성지방의 농도와 인슐린민감성이 반비례함을 보였다. Goodpaster 등[27]은 당뇨병이 있는 비만한 환자에서 특히 골격근 내에 중성지방의 증가를 보였고, 인슐린저항성과 매우 상관관계가 있다고 보고하였다.

컴퓨터 단층촬영상 골격근의 평균 감쇠 (attenuation value)는 0~+100 HU로 정의하며, 체내 국소지방 분포의 보다 정확한 측정을 위해 Kelly 등[28]은 다시 상대적으로 지방 성분을 많이 포함한 저밀도 골격근을 0~+30 HU, 정상밀도 골격근을 +31~+100 HU로 정의하였다. 그 연구에 따르면 저밀도 골격근양이 비만한 당뇨병환자에서 인슐린저항성과 좋은 상관 관계임을 보고하였고, 김 등[10]은 저밀도 골격근 양이 한국의 비당뇨, 비만환자에서도 인슐린 저항성의 신뢰할 수 있는 결정인자라는 동일한 연구결과를 보고하였다. 본 연구에서도 역시 저밀도 골격근양은 인슐린저항성을 반영하는 HOMA-IR과 유의한 양의 상관관계를 보였다 ($r = 0.41$, $P < 0.01$).

이전의 연구들은 복부 비만의 측정에 주로 허리둘레, 허리-엉덩이 둘레비를 측정하던가 혹은 컴퓨터단층촬영을 하여 VFA로 연구하였으나 본 연구에서의 특징은 국소지방 분포의 중요성에 대한 최근 여러 연구결과를 바탕으로 한 VFA, VSR, VMR 그리고 대퇴근 뿐만 아니라 다시 대퇴근 중에서도 정상밀도 골격근과 저밀도 골격근으로 보다 세분화하여 내장지방/총대퇴근면적비 (VM_{TR})와 내장지방/정상밀도골격근면적비 (VM_{NR})에 대해서도 비교 분석하였다. 본

연구에서 저밀도 골격근량은 정상 대조군보다 당뇨 환자군에서, 그리고 young T2DM 보다 old T2DM에서 더 많았고, 총대퇴근면적도 더 낮았으나 유의성은 없었고, 반면에 VM_{TR} 과 VM_{NR} 은 유의하게 높았다. 즉 단순히 내장지방량 혹은 각각의 골격근량만 단독으로 비교하기보다는 VM_{TR} 과 VM_{NR} 의 면적비가 더 좋은 결과를 보여주었다. 이전의 여러 연구에서 내장지방의 과잉축적이 경동맥 죽상경화증 및 이의 진행에 중요한 역할을 한다는 주장[4,29]이 있는 반면, 일부 연구[22]에서는 이를 증명하지 못하였다. 또한 VM_{TR} 보다 VM_{NR} 이 경동맥 내중막두께에 더 관련성이 있음을 보여주었는데, 즉 총대퇴근양보다는 인슐린저항성과 밀접한 관련이 있는 저밀도 골격근을 제외한 정상밀도 골격근만으로 나눈 면적비(VM_{NR})가 더 우수함을 보여주었다.

또한 Young T2DM은 정상 대조군과 비교하여 비슷한 체질량지수를 가지면서 큰 나이 차이가 없음에도 불구하고 VFA가 더 많고 총대퇴근면적과 정상밀도 골격근면적은 더 적었으며, VM_{NR} 은 유의하게 높았다. 이것은 T2DM 발생으로 인한 2차적인 변화를 완전히 배제할 수는 없으나 T2DM 발생에 있어 내장지방량과 골격근의 역할이 중요하다고 판단되며, 이러한 변화의 정확한 기전 및 선, 후 관계에 대해서는 앞으로 연구가 더 필요하다고 생각된다. 본 연구의 제한점으로 첫째, 선정된 정상 대조군의 대상자 수가 충분치 않았으며, 둘째, 본 연구에서는 인슐린저항성을 측정하는 가장 좋은 검사로 알려진 정상혈당고인슐린클램프(euglycemic hyperinsulinemic clamp) 방법 대신, HOMA법을 이용하였다는 점이며, 셋째, 단면적 연구에 그치고 있다는 점이다. 앞으로 좀 더 많은 대상에서 클램프 방법을 이용하여 전향적인 연구가 이루어진다면, 제2형 당뇨병과 죽상동맥경화증 발생에 미치는 내장지방량 및 골격근의 역할에 대해 좀 더 규명할 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 나이 또는 당뇨병 유무에 따라 골격근의 양 및 분포가 달라지며, VFA보다는 VM_{NR} 이 경동맥 내중막두께나 인슐린저항성과 밀접한 관련이 있는 것을 고려할 때, 제2형 당뇨병 및 죽상동맥경화증 발생에 골격근이 매우 중요한 작용을 하고 있음을 알 수 있다.

요 약

연구배경: 최근 골격근 내에 분포하는 지방과 골격근의 양은 인슐린 저항성 및 제2형 당뇨병의 발생과 밀접한 관련이 있다.

본 연구에서는 제2형 당뇨병 환자와 정상 대조군에서 내장지방 및 대퇴근이 죽상동맥경화증과 인슐린저항성에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 처음으로 진단된 제2형 당뇨병 환자와 정상 대조군 11명의 남성을 대상으로 하였다. 제2형 당뇨병

환자 중 40세 미만은 젊은 제2형 당뇨병 환자군(young T2DM, 21명) 그리고 40세 이상은 중년 이후 제2형 당뇨병 환자군(old T2DM, 21명)으로 다시 분류하였다.

모든 대상 군에서 요추 4~5수준과 대퇴 중간수준에서 컴퓨터단층촬영을 시행하였다. 또한, 고해상도 B-mode 초음파기를 이용하여 경동맥 내중막두께를 측정하였다.

결과: 1) 내장지방면적(visceral fat area, VFA)은 old T2DM에서 $169.4 \pm 13.2 \text{ cm}^2$ 로 정상 대조군($67.9 \pm 7.92 \text{ cm}^2$, $P < 0.001$) 및 young T2DM($127.1 \pm 10.4 \text{ cm}^2$, $P < 0.05$)보다 유의하게 높았고, 내장지방/정상밀도 골격근면적비(visceral fat vs. normal density thigh muscle area ratio, VM_{NR})은 old T2DM에서 1.50 ± 0.19 로 정상 대조군(0.46 ± 0.52 , $P < 0.001$) 및 young T2DM(1.01 ± 0.10 , $P < 0.05$)보다 유의하게 높았다. 정상 대조군에 비교하여 young 그리고 old T2DM에서 총 대퇴근 면적은 낮았으나 유의한 차이를 보이지 않았다.

2) 컴퓨터 단층촬영에 의한 여러 비만 지표들과 경동맥 내중막두께 및 HOMA-IR과의 상관관계에서 VM_{NR} 은 IMT 및 HOMA-IR과 유의한 양의 상관관계를 보였다. 그러나 이와 반대로 총 대퇴근면적은 IMT와 유의한 음의 상관관계를 보였으며, 정상밀도 골격근면적도 IMT 및 HOMA-IR과 역시 유의한 음의 상관관계를 보였다.

3) 경동맥 내중막두께에 영향을 미치는 죽상동맥경화증의 위험인자에 대한 다중회귀분석결과는 나이와 VM_{NR} 이 경동맥 내중막두께 증가에 가장 중요한 독립적인 위험 인자임을 보여주었다.

결론: 본 연구에서 죽상동맥경화증 발생에 내장지방량 뿐만 아니라 골격근의 역할도 매우 중요한 작용을 하고 있음을 보여주었다. 특히, 경동맥 내중막두께 증가에 VM_{NR} 이 가장 중요한 독립적인 인자였다.

참 고 문 헌

1. 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
2. Zimmet PZ: *The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. Diabetes Care* 18:1050-1064, 1995
3. Takami R, Takeda N, Hayashi M, Sasaki A, Kawachi S, Yoshino K, Takami K, Nakashima K, Akai A, Yamakita N, Yasuda K: *Body Fatness and Fat Distribution as Predictors of Metabolic Abnormalities and Early Carotid Atherosclerosis. Diabetes Care* 24:1248-1252, 2001

4. Lakka TA, Lakka HM, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT: *Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. Atherosclerosis* 154:497-504, 1997
5. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S: *Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. Metabolism* 36:54-59, 1987
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA* 285:2486-2497, 2001
7. Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE: *Skeletal Muscle Lipid Content and Insulin Resistance: Evidence for a Paradox in Endurance-Trained Athletes. J Clin Endocrinol Metab* 86: 5755-5761, 2001
8. Kelley DE, Goodpaster BH: *Skeletal muscle triglyceride. Diabetes Care* 24:933-941, 2001
9. Krssak M, Petersen KF, Dresner A: *Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in human: a ¹H NMR spectroscopy study. Diabetologia* 42:113-116, 1999
10. Kim D, Nam S, Ahn C, Kim K, Yoon S, Kim J, Cha B, Lim S, Kim K, Lee H, Huh K: *Correlation Between Midthigh Low-Density Muscle and Insulin Resistance in Obese Nondiabetic Patients in Korea. Diabetes Care* 26:1825-1830, 2003
11. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R: *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. Circulation* 74:1399-1406, 1986
12. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, Morishima T, Kamada T: *Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. Diabetes* 43:634-649, 1994
13. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kubota M, Kajimoto Y, Kamada T: *A symptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. Diabetologia* 38: 585-591, 1995
14. Keven K, Nergizoglu G: *The impact of visceral fat on multiple risk factors and carotid atherosclerosis in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant* 18:1842-1847, 2003
15. De Michele M, Panico S, Iannuzzi A, Celentano E, Ciardullo AV, Galasso R, Sacchetti L, Zarrilli F, Bond MG, Rubba P: *Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middle-aged women. Stroke* 33:2923-2928, 2002
16. Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, Islam AH, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y: *Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. Atherosclerosis* 107:239-246, 1994
17. Flegal KM, Troiano RP: *Changes in the distribution of body mass index of adults and children in the US population. Int J Obes Relat Metab Disord* 24:807-818, 2000
18. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ: *Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. Am J Epidemiol* 132:501-513, 1990
19. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G: *The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. Diabetes* 34:1055-1068, 1985
20. Lundgren H, Bengtsson C, Blohme G, Lapidus L, Sjostrom L: *Adiposity and adipose tissue distribution in relation to incidence of diabetes in women: results from a prospective population study in Gothenburg, Sweden. Int J Obes* 13:413-423, 1989
21. Miyawaki T, Abe M, Yahata K, Kajiyama N, Katsuma H, Saito N: *Contribution of visceral fat accumulation to the risk factors for atherosclerosis in non-obese Japanese. Intern Med* 43:1138-1144, 2004
22. Reed D, Dwyer KM, Dwyer JH: *Abdominal obesity and carotid artery wall thickness. The Los Angeles Atherosclerosis Study. Int J Obes Relat Metab Disord* 27:1546-1551, 2003
23. Baron AD, Brechtel G, Wallace P, Edelman SV: *Rates and tissue sites of non-insulin and insulin-mediated glucose uptake in human. Am J Physiol* 255: 769-774, 1998
24. Klip A, Paquet MR: *Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation. Diabetes Care* 13:228-243, 1990
25. 차봉수, 원영준, 이지현, 남수연, 송영득, 신민정, 이종호, 이은적, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: *내장지방/골격근 비와 인슐린 저항성과의 관련성. 당뇨병* 20:395-

- 409, 1996
26. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, Jenkins AB, Storlein LH: *Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. Diabetes* 46:983-988, 1997
27. Goodpaster BH, Theriault R, Watkins SC, Kelley DE: *Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss. Metabolism* 49:467-472, 2000
28. Kelley DE, Slasky BS, Janosky J. *Skeletal muscle density: Effects of obesity and non insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Clin Nutr* 54:509-515. 1991
29. Yamamoto M, Egusa G, Hara H, Yamakido M: *Association of intraabdominal fat and carotid atherosclerosis in non-obese middle-aged men with normal glucose tolerance. Int J Obes Relat Metab Disord* 21: 948-951, 1997