본태성 고혈압 환자의 정상 2세에서 보이는 인슐린 저항성

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
조 홍 근·신 길 자
연세대학교 심장혈관센터 심장내과
구 본 권·김 성 순
연세대학교 의과대학 내분비내과
허 갑 범
연세대학교 생활과학대학 식품영양학과
김 희 선·이 종 호

= Abstract =

Insulin Resistance in Middle Aged Normotensive Offspring of the Hypertensive Parents in Korea

Hongkeun Cho, M.D., Gilja Shin, M.D.
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea
Bonkwon Koo, M.D., Sung-Soon Kim, M.D.
Cardiology Division, Yonsei Cardiovascular Center, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea
Kap Bum Huh, M.D.
Yonsei Endocrinology Center, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea
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 common in the patients with essential hypertension, even in the absence of non-insulin-dependent diabetes mellitus(NIDDM) or hyperlipidemia. It is well known that the offspring of patients with NIDDM have shown less insulin sensitivity compared with that of normal parents. But it is not yet known whether the insulin resistance is common in the offspring of patients with essential hypertension in Korea, who have no hypertension, NIDDM and hyperlipidemia. The aims of this study were to find out whether the insulin resistance exists in the middle aged normal offspring of the patients with essential hypertension and whether the insulin resistance is dependent on the metabolic abnormalities such as the body mass index(BMI), obesity

and hyperlipidemia.

Methods：The serum lipid profiles and oral glucose tolerance test were performed. The anthropometrical measurement was done. The abdominal CT scan at umbilicus level and thigh CT was performed in the 11 offspring of parents with essential hypertension(group Ⅰ; male：7, female：4) and 24 offspring of parents without essential hypertension, NIDDM, ischemic heart disease and hyperlipidemia(group Ⅱ; male：9, female：15).

Results：The average age of group Ⅰ was 44.1±6.9 years, and that of the group Ⅱ was 47.5±9.5 years. There were no significant differences in the blood pressure, weight, BMI, waist to hip ratio, waist to thigh ratio. And there were no significant differences in the serum cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, serum Na, and plasma renin activities between both groups. Fasting plasma insulin and 2 hour insulin after 75gm glucose ingestion were significantly higher in group Ⅰ than in group Ⅱ(8.5±3.0mU/mL versus 5.0±1.8mU/mL, 61.6±31.7mU/mL versus 33.3±16.8mU/mL, $p<0.05$). The insulin sensitivity index was significantly lower in group Ⅰ than in group Ⅱ(355.1±92.6 versus 451.8±88.1, $p<0.05$). The visceral fat area was wider in group Ⅰ than in group Ⅱ(102.0±30.7cm^2 versus 64.5±28.5cm^2, $p<0.05$). The multiple regression analysis with the fasting plasma insulin and insulin sensitivity index as the dependent variables and family history of essential hypertension, visceral fat area and BMI as the predictor variables revealed that only the family history was associated with the fasting plasma insulin and insulin sensitivity index.

Conclusion：The offspring of the parents with essential hypertension showed the insulin resistance with increased visceral fat area in comparison with the offspring of the parents without essential hypertension.

KEY WORDS：Offspring of parents with essential hypertension · Insulin resistance · Family history of the essential hypertension · Visceral fat area.

서 론

고혈압은 그 발생기전을 어느 하나의 기전으로 설명할 수 없는 많은 요인이 복합되어 일으키는 하나의 증후군이다.

고혈압 발생의 가능한 기전의 하나로서 거론되어온 인슐린저항성은[1] 유전적 요인 및 비만 등의 후천적인 대사이상과 관계가 있는 것으로 알려졌다[2]. 그러나 당뇨병이나 비만증이 없는 본태성 고혈압 환자의 경우에도 인슐린저항성을 보이는 경우가 있는 것으로 보고되었다[3]. 현재까지도 인슐린저항성이 고혈압이나 비만의 결과인지 또는 선행하는 대사적 이상 때문인지에 대해서는 논란이 분분하다.

송 등은 당뇨병 환자의 건강한 젊은 2세에서 당뇨병 등의 대사질환이 없는 부모의 건강한 젊은 2세에 비하여 연령 및 체질량지수가 동일한 경우에도 인슐린 저항성이 증가되어 있다고 보고하였다[4]. Alleman 등은 고혈압 환자의 비만하지 않은 젊은 2세에 있어서 정상 부모의 2세에 비해 인슐린 저항성이 증가되어 있다고 보고하였으며[5] 이 결과는 고혈압의 원인으로서의 인슐린 저항성의 역할을 예시하는 자료로 인용되었다. 그러나 인슐린 저항성은 실험에 따라 그 기준이 다르고 특히 인종에 따라 개인차가 심하므로 백인종의 결과를 한국인에게 그대로 적용할 수는 없다.

저자 등은 현재 질환이 없는 건강한 사람 중에 고혈압 환자의 2세가 정상혈압 부모의 2세에 비해 의미있는 인슐린저항성을 보이는지의 여부와 인슐린저항성이 존재한다면 그 기전이 지질대사나 비만 등의 대사이상의 반영인지 또는 그것과 상관없이 가족적인 연관을 가진 것인지를 규명하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

고혈압, 관상동맥경화증, 당뇨병 및 고지혈증 등의 인슐린저항성과 관련이 있는 질병이 없으며 현재 투

약하는 약물이 없는 25세에서 65세 사이의 성인 남녀 35명을 본인의 동의하에 본 연구에 참여시켰다.

부모중에 어느 한쪽이라도 고혈압이 있는 군을 제Ⅰ군으로 정하였고 부모 모두에게 고혈압이 없는 군을 제Ⅱ군으로 정하였다. 대상군의 부모의 병력 중 고혈압외에 인슐린저항성과 관련이 있는 관상동맥질환, 당뇨병, 고지혈증 및 뇌졸증 등이 있는 경우는 연구대상에서 제외하였다.

제Ⅰ군의 평균연령은 44.1±6.9세였고 제Ⅱ군의 평균연령은 47.5±9.5세로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 성별비는 제Ⅰ군이 남자가 7명 여자가 4명이었고 제Ⅱ군은 남자가 9명 여자가 15명이었다.

2. 방 법

1) 혈압 측정

측정 1시간 전부터 커피와 담배를 금하고 안정시킨 후에 좌위에서 표준 수은 혈압계로 수축기 혈압과 확장기 혈압을 측정하였다. 혈압은 15분 간격으로 두번 측정하여 수축기 혈압의 평균값이 140mmHg 미만이고 확장기 혈압의 평균값이 80mmHg 이하인 경우에 연구에 포함시켰다.

2) 신체계측

신장, 체중, 허리 및 둔부를 측정하여 체질량지수(body mass index : BMI), 표준체중(ideal body weight : IBW), 허리 대 엉덩이 둘레비(waist to hip ratio : WHR) 및 요대퇴부비(waist to thigh ratio : WTR)를 구하였다. 체지방량은 체지방 측정기(Futrex 5000, Futrex Inc., MD, U.S.A)를 이용하여 측정하였다. 복부제대부위의 횡단면과 대퇴부 중간부위에 전산화단층촬영(computerized tomography : CT, GE Co., U.S.A)을 시행하여 내장지방과 피하지방의 면적, 내장지방 대 피하지방 면적비(visceral fat to subcutaneous fat area ratio : V/S ratio), 내장지방 대 대퇴부근육 면적비(visceral fat to thigh muscle area ratio : VSFTM ratio) 및 내장지방 대 대퇴부피하지방 면적비(visceral fat to thigh fat area ratio : VSFTF ratio)를 구하였다.

3) 혈액 및 24시간 요검사

12시간 금식 후에 아침 8시 부터 연구대상자를 안정상태로 눕게 하였다. 대상자의 전주정맥에 19G in-dwelling catheter를 삽입한 후 공복 혈당, 공복 혈청 인슐린, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방, 혈청 전해질 측정을 위한 채혈을 하였다. 오전 8시 30분에 75gm의 포도당을 경구투여한 후 120분에 채혈하여 혈당과 인슐린의 농도를 측정하였다. 포도당 경구투여 후 60분에 누운 상태에서 혈장레닌 측정을 위한 채혈을 하고 대상자를 한 시간 동안 앉게한 후에 혈장 레닌 측정을 위한 채혈을 반복했으며 검체는 EDTA 시험관에 담아 -80℃에서 보관하였다.

검사 전날부터 멸균된 소변봉투에 24시간 모아진 소변에서 Na, K, creatinine을 측정하였다.

4) 분석방법

혈 당은 hexokinase법으로 분석하였고(International Reagent Co., Kobe, Japan), 인슐린은 이중항체 방사면역법(Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan)으로 분석하였다. 인슐린 감수성지수는 M/MPG/logMSI(M=75000/120+(0hr glucose-2hr glucose)×0.19×body weight/120 ; MPG=mean of plasma glucose at 0 and 120min ; MSI=mean serum insulin at 0 and 120min)의 식으로 구하였다[6]. 총콜레스테롤은 효소비색법(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. 혈장 레닌은 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.

5) 통계처리

통계분석은 IBM호환 PC를 이용한 SPSSWIN 7.0 프로그램을 사용하여 수행되었다. 각 군간의 비교는 측정치의 평균값의 유의성을 보기 위하여 Student's t-test, Wilcoxon rank sum test를 시행하였으며 판별은 Wilcoxon rank sum test의 결과에 따라 시행되었고 결과는 자료인지의 편이성을 위하여 평균과 표준편차로 표시하였다. 각군의 정상분포의 여부를 평가하기 위하여 histogram, normality plot 및 Kolmogorov-Smirnov분석법을 이용하였고 분산의 동질성을 확인하기 위하여 Levenes test를 이용하였다. 다변량

분석은 다중회귀분석(multiple regression analysis)을 이용하였다. P값이 0.05미만인 경우에 유의한 차이가 있는 것으로 해석하였다.

결 과

1. 대상의 임상적 특성

제Ⅰ군과 Ⅱ군의 평균 수축기압과 확장기압은 통계적으로 유의한 차이가 없었고 체중, 체질량지수, 허리대 엉덩이 둘레비, 요대퇴부비 및 lean body weight 등에도 유의한 차이가 없었다(Table 1). 두 군간에 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, 혈청 Na, 혈청 K, 24시간 소변 Na, 24시간 소변 K, 혈장 레닌 활성도에는 통계학적인 차이가 없었다(Table 2).

Table 1. Clinical features of offspring of hypertensive parents(Group Ⅰ) and offspring of normotensive parents(Group Ⅱ)

	Group Ⅰ (n=11)	Group Ⅱ (n=11)
Age(yrs)	44.1±6.9	47.5± 9.5
Sex ratio(male/female)	7/4	9/15
Systolic BP(mmHg)	118.6±5.6	117.2± 9.4
Diastolic BP(mmHg)	78.5±6.7	79.1± 6.6
Weight(kg)	68.3±7.1	63.9±12.1
BMI(kg/m^2	25.1±2.4	23.6± 2.1
WTR	1.6±0.3	1.7± 0.1
WHR	0.8±0.2	0.8± 0.1
Lean body mass(kg)	47.0±7.4	46.7± 9.6

BMI : body mass index
WTR : waist to thigh ratio
WHR : waist to hip ratio

Table 2. Biochemical data of offspring of hypertensive parents(Group Ⅰ) and offspring of normotensive parents(Group Ⅱ)

	Group Ⅰ (n=11)	Group Ⅱ (n=11)
Total cholesterol (mg/dL)	184.1±26.2	181.0±27.6
Triglyceride(mg/dL)	122.0±46.4	121.5±40.4
HDL-cholesterol (mg/dL)	40.0±9.6	45.5±15.9
Serum Na(mEq/L)	150.6±3.2	148.5±3.2
Serum K(mEq/L)	4.6±0.6	4.5±0.4
24-hour urine Na (mEq/24hr)	274.9±165.6	230.0±127.1
24-hour urine K (mEq/24hr)	71.1±31.8	56.5±30.4
PRA-supine (ng A - 1/mL/hr)	0.48±0.47	0.62±0.52
PRA-erect (ng A - 1/mL/hr)	0.91±0.98	0.92±0.64

PRA : plasma renin activity
*p<0.05

2. 대상군의 혈당과 인슐린에 관계된 지표

제Ⅰ군의 공복 혈당과 포도당부하 후 2시간 혈당은 78.1±11.8mg/dl, 112.1±13.4mg/dl로 제Ⅱ군의 74.7±8.1mg/dl, 104.3±18.3mg/dl와 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 제Ⅰ군의 공복 인슐린은 8.5±3.0μU/ml로 제Ⅱ군의 5.0±1.8μU/ml보다 유의하게 높았다(p<0.05). 제Ⅰ군의 포도당부하 후 2시간 인슐린은 61.6±31.7μU/ml로 제Ⅱ군의 33.3±16.8μU/ ml보다 유의하게 높았다(p<0.05). 인슐린 감수성지수(Insulin sensitivity index)는 제Ⅰ군이 355.1±92.6으로 제Ⅱ군의 451.8±88.1보다 낮아 제Ⅰ군에서 인슐린저항성이 상승되어 있음을 알 수 있다(p<0.05, Table 3).

3. 대상군의 신체계측치

전산화단층촬영으로 산출한 내장지방면적은 제Ⅰ군이 102.0±30.7cm^{2}로 제Ⅱ군의 64.5±28.5cm 2보다 넓었다(p<0.05). 내장지방 대 피하지방 면적비와 내장지방 대 대퇴부근육 면적비 또한 제Ⅰ군이 제Ⅱ군보다 컸다(0.66±0.32 versus 0.40±0.21, p<0.05 ; 0.60±0.18 versus 0.42±0.14, p<0.05). 복부피하지방면적, 대퇴부근육면적 등은 두 군간에 차이가 없었다(Table 4).

Table 3. Fasting plasma glucose, 2-hour plasma glucose, fasting plasma insulin, 2-hour plasma insulin and insulin sensitivity index of the offspring of normotensive parents(Group Ⅰ) and offspring of normotensive parents(Group Ⅱ)

	Group Ⅰ (n=11)	Group Ⅰ (n=24)
Fasting plasma glucose (mg/dl)	78.1±11.8	74.7±8.1
2-hour plasma glucose (mg/dl)	112.1±13.4	104.3±18.3
Fasting plasma insulin (μU/ml)	8.5±3.0	5.6±1.8*
2-hour plasma insulin (μU/ml)	61.6±31.7	33.3±16.8*
Insulin sensitivity index	355.1±92.6	451.8±88.1*

*p<0.05
Insulin sensitivity index=M/MPG/logMSI M=75000/120+(ohr glucose-2hr glucose)×0.19×body weight/120
MPG : mean of plasma glucose at 0 and 120min
MSI : mean serum insulin at 0 and 120min All statistical analysis were done with Student's t-test and Wilcoxon rank sum test. The results of two tests were same

4. 신체계측치와 인슐린 및 혈당과 관련된 인자와의 관련

전체 대상의 분석에서 공복 인슐린, 포도당부하 후 2시간 인슐린, 공복 혈당 등이 내장지방 면적, 내장지방 대 복부피하지방 면적비 및 내장지방 대 대퇴부근육 면적비와 양의 상관관계를 보였고($p<0.05$), 인슐린감수성지수와 상기의 신체계측치와는 음의 상관관계를 보였다($p<0.05$). 체질량지수는 공복 인슐린과 공복 혈당과 양의 상관관계를 보였다($p<0.05$, Table 5). 그러나 체질량지수와 내장지방면적 또는 내장지방대 대퇴부근육 면적비를 함께 독립변수로 하여 다중회귀분석을 하였을 때 체질량지수는 공복 인슐린과의 상관성이 없었다(Table 6, 7).

Table 4. Visceral fat area, subcutaneous fat area, thigh muscle area, visceral fat to subcutaneous fat area ratio(VS ratio) and visceral fat to thigh muscle area ratio(VSFTM ratio) derived by CT in the offspring of normotensive parents(Group Ⅰ) and offspring of normotensive parents(Group Ⅱ)

	(Group Ⅰ) (n=11)	(Group Ⅰ) (n=24)
Visceral fat area (cm^2)	102.0±30.7	64.5±28.5*
Subcutaneous fat Area (cm^2)	184.2±84.5	176.9±59.7
Thigh muscle area (cm^2)	172.0±37.9	150.6±40.2
VS ratio	0.66±0.32	0.40±0.21*
VSFTM ratio	0.60±0.18	0.42±0.14*

*$p<0.05$
VS ratio : visceral fat to subcutaneous fat area ratio VSFTM ratio : visceral fat to thigh muscle area ratio All statistical analysis were done with Student's t-test and Wilcoxon rank sum test. The results of two tests were same

Table 5. Pearson correlation coefficient of the visceral fat area, VS ratio, VSFTM ratio with fasting plasma insulin, insulin sensitivity index in the study groups

	Fasting plasma insulin (μU/mL)(n=35)	2-hour insulin (μU/mL)(n=35)	Insulin sensitivity index(n=35)
Visceral fat area(cm^2)	0.53*	0.34*	- 0.38*
VS ratio	0.34*	NS	- 0.33*
VSFTM ratio	0.47*	NS	- 0.44*
BMI(kg/m^2)	0.40*	NS	NS
WHR	NS	NS	NS

*$p<0.05$
NS : not significant
VS ratio : visceral fat to subcutaneous fat area ratio
VSFTM ratio : visceral fat to thigh muscle area ratio
BMI : body mass index
WHR : waist to hip ratio

5. 인슐린저항성과 관련이 있는 인자

고혈압의 가족력, 내장지방 면적 및 체질량지수를 독립변수로 하여 다중회귀분석으로 분석한 결과, 공복 인슐린에 영향을 주는 인자는 가족력(R square=0.35, beta=0.59, $p=0.002$, Table 8)이었고 인슐린 감수성에 영향을 주는 인자도 가족력이었다(R square=0.21, beta= - 0.46, $p<0.006$, Table 9).

고 안

인슐린저항성은 세포에 포도당흡수를 촉진하는 인슐린의 효과가 저하된 경우로 정의된다[7]. 인슐린저항

Table 6. Multiple regression analysis of fasting plasma insulin with visceral fat and BMI

	Fasting plasma Insulin (μU/mL)(n=35)	R square	Significance of F
Visceral fat	β=0.53*	0.28	p=0.001
BMI(kg/m^2)	β=0.19		

*p=0.001
BMI : body mass index

Table 7. Multiple regression analysis of fasting plasma insulin with VSFTM ratio and BMI

	Fasting plasma Insulin (μU/mL)(n=35)	R square	Significance of F
VSFTM ratio	β=0.47*	0.22	p=0.004
BMI(kg/m^2)	β=0.23		

*p=0.004
VSFTM ratio : visceral fat to thigh muscle area ratio
BMI : body mass index

Table 8. Multiple regression analysis of fasting plasma insulin with family history of hypertension, visceral fat area and BMI of the study groups

	Fasting plasma Insulin (μU/mL)(n=35)	R square	Significance of F
Family history†	β=0.59*		
Visceral fat area(cm^2)	β=0.30	0.35	p=0.002
BMI(kg/m^2)	β=0.24		

*p=0.002
† : Family history=1, if none of the parents had hypertension
Family history=2, if anyone of the parents had hypertension
BMI : body mass index

Table 9. Multiple regression analysis of insulin sensitivity index with family history of hypertension, visceral fat area and BMI of the study groups

	Fasting plasma Insulin (μU/mL) (n=35)	R square	Significance of F
Family history†	β = - 0.46*		
Visceral fat area (cm^2)	β = - 0.19	0.21	p=0.006
BMI (kg/m^2)	β =0.12		

*p=0.006
† : Family history=1, if none of the parents had hyper-tension
Family history=2, if anyone of the parents had hyp-ertension
BMI : body mass index

성의 기전 중 유력한 것은 골격근의 post - receptor 수준의 결함으로서 근육의 glycogen synthase의 기능이상으로 생각되고 있다[8]. 수용장기의 결함에 대한 보상으로 혈중 인슐린의 분비가 증가하게 되어 공복과 식후 인슐린이 증가되어 인슐린저항성의 상태가 유지되는 것으로 알려져 있다. 현재 인슐린저항성 증후군이란 단어는 고혈압, 관상동맥질환, 고지혈증, 내당능장애 및 고요산증 등의 대사성 이상, 그리고 포괄적인 의미에서는 인슐린저항성과 관련된 환경인자인 비만, 중심성 비만과 흡연 등의 상태를 모두 포함한다 [9].

인슐린저항성과 심혈관질환의 위험인자가 연관되어 있다는 고찰은 Reaven에 의해서 제안된 후[2] , 고인슐린혈증 또는 인슐린저항성과 고혈압, 관상동맥경화증 및 지질대사이상이 서로 연관되어 있다는 사실 여러 연구자들에 의해서 보고되어 왔다.

Welborn 등은 본태성 고혈압 환자에서 혈중 인슐린이 상승되어 있다고 처음으로 보고하였으며 그 후 여러 역학조사에서 인슐린과 고혈압과의 관련성이 보고되었다[10 - 12]. Pyorala 등은 중년의 핀란드 남성을 대상으로 경구당부하검사를 시행한 연구에서 고혈압군이 정상혈압군보다 높은 혈당과 혈중 인슐린을 보인다고 보고하였다[13]. Ferrannini 등은 경구당부하검사에서 정상체중의 고혈압환자가 정상혈압군보다 높은 2시간 혈중 인슐린과 혈당을 보이며 euglycemic insulin clamp study상 의미있게 낮은 인슐린감수성을 보인다고 보고하였다[3]. 4576명의 젊은 백인과 흑인을 대상으로 시행한 단면적 연구인 CARDIA study에서 공복 인슐린은 연령, 성별, 체중, 체질량지수, 지질대사와 상관없이 혈압과 상관관계가 있다고 보고되었다[14]. 멕시코계 미국인과 비남미계 백인 남녀 2217명을 대상으로 8년간 추적연구한 San Antoio Heart Study에서 공복인슐린은 고혈압, 당뇨병 및 고지혈증 발현의 독립적인 위험인자라고 보고되었다[15]. 739명의 흑인과 백인 남녀를 5세에서 23세의 시기에서 8년간 추적관찰한 Bogalusa Heart Study에서 공복 인슐린이 증가된 군은 그렇지 않은 군보다 비만, 고혈압, 고지혈증의 유병률(36배, 2.5배, 3배)이 증가한다고 보고되었다[16]. 국내에서는 남 등이 비당뇨병 성인에서 혈압과 공복 인슐린과의 양적인 관계에 대하여 보고한 바 있으며[17], 조 등은 체중, 연령, 성별, 체질량 지수, 내장지방 면적 등에 상관 없이 고혈압 환자에서 정상혈압군보다 인슐린 반응면적과 혈당 반응면적이 상승되어 있다고 보고한 바 있다[18]. Denker 등은 11개의 역학적 연구를 meta analysis한 보고에서 공복 인슐린은 수축기 및 확장기 혈압과 유의한 관련을 보인다고 보고하였다[19]. 그러나 인슐린이 고혈압의 발현의 독립적 위험인자가 아니거나 심지어 인슐린저항성과 고혈압은 어떠한 관련도 없다는 역학조사도 다른 연구자들에 의해 계속 제기되고 있다[20,21]. 이런 불일치는 인슐린저항성 자체가 내장지방, 운동상태, 흡연상태, 지질대사 등의 선천적 및 후천적 요인과 밀접하게 관련이 있어 상호 인과관계를 명료하게 도출할 수 없다는 데에 기인하며 고혈압이 단일 질환이 아니라 여러 원인을 갖는 증후군이라는 사실에 기인한다.

시상하부는 혈당이 대사되면서 발생하는 이산화탄소에 의해서 교감신경을 조절하는데, 인슐린저항성은 지방세포와 근육에 국한되어 발현되므로 시상하부는 인슐린의 과도한 작용을 받아 혈당대사가 증가되어 이산화탄소의 농도가 상승하며 이 상태는 교감신경을 억제하던 상태를 약화시켜 교감신경을 항진시킨다는 것이 최근까지의 인슐린저항성에 의한 고혈압 발현의 가설이다[22]. 그러나 혈관과 인슐린의 관계에서 볼 때, 인슐린이 혈관의 수축에 관여하는 것이 아니라 혈관확장에 관여하며[23] 그 기전으로는 세포내 포도당의 증가에 의한 nitric oxide의 생성증가와[24,25] 세포내 대사산물인 adenosine을 통한 K - ATP channel의 활성화[26] 및 β - adrenergic receptor의 조정[27] 등으로 알려져 있다. 현재까지 인슐린을 생리적 또는 그 이상으로 인체에 주사했을 때 혈압이 상승하였다는 보고는 없다. 그러나 상기의 실험은 모두 단기적인 결과여서 그 영향이 장기적으로도 그러리라고 단정할 수 있는 근거

는 희박하다. 최근 Feldman 등은 사람에서 혈압과 체질량지수가 높을수록 인슐린에 의한 혈관확장에 장애가 있다고 보고하였고[28] Petrie 등은 인슐린감수성이 낮을수록 혈관내피 세포에서의 nitric oxide생성이 저하된다고 보고하였다[29]. 따라서 인슐린저항성이 있는 경우, 시상하부에 의한 교감신경의 지속적이고 과도한 항진과 혈관내피 세포의 인슐린저항성에 의한 혈관 확장능의 결함으로 고혈압이 발생할 수 있을 것이라는 것이 현재까지의 가설적인 기전이다.

고혈압 환자의 정상 2세의 인슐린저항성에 대해서도 많은 사람들이 연구하였다. Ferrari 등은 고혈압 환자의 젊은 정상 2세가 연령, 혈압 및 체질량지수가 동일한 정상인의 정상 2세보다 인슐린감수성이 저하되어 있다고 보고하였고[30] Ohno 등도 고혈압 환자의 비만하지 않은 정상 2세가 연령, 혈압 및 체질량지수가 동일한 정상인의 2세보다 인슐린감수성이 저하되어 있다고 보고하였다[31]. Alleman 등은 연령, 혈압, 체질량지수, 체지방량, 체지방분포가 동일함에도 고혈압환자의 정상 2세에서 인슐린감수성이 저하되어 있다고 보고하였다[5]. 상기한 연구들은 고혈압 환자의 정상 2세에서 혈압이 발현되기 전인 젊은 나이에 이미 인슐린저항성이 선행한다는 주장이며 대규모 추적검사의 결과들과 함께 인슐린저항성이 고혈압의 원인 중의 하나일 수 있다는 가설을 지지하는 증거로 인용되고 있다. 본 연구에서는 양군간의 혈압이나 지질대사에는 차이를 발견할 수 없었다. 그러나 공복 인슐린, 2시간 인슐린 등이 현저하게 상승하고 인슐린 감수성지수가 저하되어 있는 것으로 보아 고혈압 환자의 정상 2세에서 인슐린저항성이 존재하는 것으로 볼 수 있다. 본 연구에서 특기할 사항은 내장지방의 면적인데 상기한 모든 연구는 내장지방의 면적을 측정하지 않았으며 Alleman의 경우 지방분포를 피하지방의 두께로 측정하였다. 인슐린저항성에 가장 영향을 주는 체지표 인자는 체질량지수와 내장지방의 면적인데, Peiris 등은 체질량지수나 허리대 엉덩이둘레비보다 전산화단층촬영에 의해 측정된 내장지방량이 관상동맥증의 대사적 위험인자를 더 잘 반영한다고 보고하였다[32]. 더구나 인슐린저항성이 고혈압, 관상동맥경화증 및 고지질증 등의 원인이 아니라 내장지방증후군(visceral fat syndrome)이라는 공통 원인의 한 가지 결과에 불과하다는 가설도 제기되고 있다[33]. 이 가설은 고혈압, 관상동맥경화증 및 고지혈증 환자 모두에서 인슐린저항성이 다 나타나는 것이 아니라는 사실과 인슐린저항성이 있는 사람이 상기의 질환에 다 이환되지 않는다는 사실을 설명할 수 있는 장점이 있다. 본 연구에서도 단변량분석에서는 체질량지수가 공복 인슐린과 상관관계가 있어 보이지만 내장지방 면적을 포함한 다변량분석에서는 체질량지수와 공복 인슐린과의 상관성이 소멸된다. 따라서 상기의 연구들은 내장지방 면적의 영향을 고려에 넣지 않음으로써 고혈압 환자의 정상 2세가 보이는 인슐린저항성에 대한 내장지방 면적의 영향을 평가하지 못하였다. 본 연구에서 제Ⅰ군에서의 내장지방 면적과 내장지방 대 피하지방면적비가 Ⅱ군에 비해 의미있게 증가되어 있고 내장지방면적이 공복인슐린과 인슐린 감수성지수와 연관되어 있는 것으로 미루어보아 Ⅰ군에서의 증가된 인슐린저항성이 내장지방과 관련이 있을 것이라고 추론할 수 있다. 그러나 내장지방 면적, 체질량지수, 고혈압의 가족력을 포함한 다중회귀분석의 결과에서는 고혈압의 가족력만이 공복 인슐린과 인슐린 감수성지수와 상관성을 보였다. 그러나 본 연구의 대상수가 적어서 본 연구의 결과로 고혈압 환자의 정상 2세가 보이는 인슐린저항성이 내장지방 면적의 영향과 무관하다고 결론내릴 수는 없다.

본 연구가 대상의 평균연령이 40대로 여타 실험보다 고연령군이며 정확한 인슐린 저항성의 척도인eu-glycemic glucose clamp test를 하지 못한 단점이 있다는 것을 감안하더라도 본 연구의 결과로 미루어 볼 때 고혈압 환자의 정상 2세는 정상인의 정상 2세보다 인슐린저항성이 증가되어 있다고 결론 내릴 수 있다. 그러나 그 기전이 지질대사나 내장지방비만 등의 대사이상의 반영인지 또는 그것과 상관없이 가족적인 연관을 가진 것인지는 본 연구의 결과만으로는 단정지을 수 없다.

요 약

연구배경 :

현재 질환이 없는 건강한 사람 중에 고혈압 환자의 2세가 정상혈압 부모의 2세에 비해 의미있는 인슐린저항성을 보이는지의 여부와 인슐린저항성이 존재한다면 그 기전이 지질대사나 비만 등의 대사이상의 반영인지 또는 그것과 상관없이 가족적인 연관을 가진 것인지를 규명하기 위하여 본 연구를

시행하였다.

대상 및 방법 :

연령(44.1±6.9세 vs 47.5±9.5세), 혈압, 체중, 체질량지수 및 허리대 엉덩이 둘레비의 분포가 동일한 고혈압환자의 정상 2세 11명과 정상인의 정상 2세 24명을 대상으로 혈청지질검사, 경구당부하시험, 신체계측 및 복부전산화단층촬영을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결 과 :

1) 두군간의 체지방량, 혈청 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, 24시간 소변 Na, K 및 혈장 레닌활성도에 유의한 차이가 없었다.

2) 공복혈장인슐린, 2시간 혈장인슐린 및 insulin sensitivity index는 고혈압 2세가 8.5±3.0mU/mL, 61.6±31.7mU/mL, 355.1±92.6으로 정상인 2세의 5.01.8mU/mL, 33.316.8mU/mL, 451.8±88.1과 유의한 차이가 있었다($p<0.05$).

4) 복부전산화단층촬영을 이용하여 구한 내장지방면적, 내장지방대 피하지방 면적비, 내장지방대 대퇴부근육 면적비는 제Ⅰ군에서 유의하게 증가되었다.

5) 고혈압의 가족력, 내장지방면적 및 체질량지수를 독립변수로 하고 공복 혈장인슐린을 종속변수로 하여 다중회귀분석을 했을 때, 가족력이 공복 혈장인슐린과 관련이 있는 인자였다(R square=0.35, beta=0.59, p=0.002).

6) 고혈압의 가족력, 내장지방면적 및 체질량지수를 독립변수로 하고 인슐린감수성지수를 종속변수로 하여 다중회귀분석을 했을 때, 가족력이 인슐린감수성지수와 관련이 있는 인자였다(R square=0.21, beta=-0.46, p 0.006).

결 론 :

고혈압환자의 정상 2세는 정상인의 정상 2세에 비하여 인슐린저항성과 내장지방면적이 유의하게 증가되어 있었다.

References

1) Reaven GM : *Relationship between insulin resistance and hypertension. Diabetes Care 14 : 33-38, 1991*
2) Reaven GM : *Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37 : 1595-1607, 1988*
3) Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Olegginini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S : *Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 317 : 350-357, 1987*
4) 송영득 · 이지현 · 정윤석 · 차봉수 · 박석원 · 남문석 · 문병수 · 남수연 · 이은직 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범 : 인슐린비의존형 당뇨병 환자의 직계자녀에서 운동량에 따른 인슐린 감수성의 비교. 당뇨병 *20(3) : 224-231, 1996*
5) Alleman Y, Horger FF, Colombo M, Ferrari P, Shaw S, Jaeger P, Weidmann P : *Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of essential hypertensive parents. Lancet 341 : 327-331, 1993*
6) Cederholm J, Wibell L : *Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. Diabetes Res Clin Pract 10 : 167-175, 1990*
7) Olesky JM, Garvey WT, Henry RR, Brillon D, Matthaei S, Freidenberg GR : *Cellular mechanisms of insulin resistance in non-insulin-dependent20 (type-II) diabetes. Am J Med 8520 (suppl 5A) : 86-105, 1983*
8) Vagg A, Henriksen JE, Beck-Neilsen 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*
9) Laws A, Reaven GM : *Insulin resistance and risk factors for coronary heart disease. Baill Clin Endo-crinol Metabol 7 : 1063-1078, 1993*
10) 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*
11) Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM : *Insulin and blood pressure in obesity. Hypertension 7 : 702-706, 1985*
12) Modan M, Halkin H, Almog S : *A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. J Clin Invest 75 : 809-817, 1985*
13) Pyorala K : *Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease : results from tow population studies in Finland. Diabetes Care 2 : 131-141, 1979*
14) Manolio TA, Savage PF, Burke GL, Liu K, Wagenknecht LE, Sidney S, Jacobs DR, Roseman JM, Donaheu RP, Oberman A (CARDIA study) : *Association of fasting insulin with blood pressure and lipids in young adults. Arteriosclerosis 10 : 430-436, 1990*
15) 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*
16) Bao W, Srinnivasan SR, Berenson GS : *Persistent elevatation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. Circulation 93 : 54-59, 1996*

17) 남문석 · 이은직 · 남수연 · 조재화 · 송영득 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범 : 비당뇨병성 성인에서 혈중 기저 인슐린치와 혈압과의 관련성. 당뇨병 *19(2) : 153-162, 1995*
18) 조홍근 · 고충원 · 김성순 · 이현철 · 허갑범 · 정혜경 · 김희선 · 이종호 : 본태성 고혈압과 관련된 인슐린 저항성에 대한 연구. 순환기 *26(5) : 1021-1029, 1996*
19) Denker PS, Pollock VE : *Fasting serum insulin levels in essential hypertension. A meta analysis. Arch Intern Med 152 : 1649-1651, 1992*
20) Kannel WB, Wilson PWF, Zhang TJ : *The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. Am Heart J 121 : 1268-1273, 1991*
21) Hall JE, Brands MW, Zappe DH, Alonso-Galicia M : *Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertension : causes, consequences or merely correlation? Proc Soc Exp Biol Med 208 : 317-329, 1995*
22) Reaven GM, Lithell H, Lansberg L : *Hypertension and associated metabolic abnormalities − the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med 334 : 374-381, 1996*
23) Anderson EA, Mark AL : *The vasodilator action of insulin. Implication for the insulin hypothesis of hypertension. Hypertension 21 : 136-141, 1993*
24) Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P : *Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. J Clin Invest 94 : 2511-2515, 1994*
25) Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD : *Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. J Clin Invest 94 : 1172-1179, 1994*
26) Mckay MK, Hester RL : *Role of nitric oxide, adenosine, and ATP-sensitive pottasium channels in insulininduced vasodilation. Hypertension 28 : 202-208, 1996*
27) Lembo G, Iaccarino G, Vecchione C, Rendina V, Parrela L, Trimarco B : *Insulin modulation of beta adrenergic vasodilator pathway in human forearm. Circulation 93 : 1403-1410, 1996*
28) Feldman RD, Bierbrier GS : *Insulin-mediated vasodilation : impairment with increased blood pressure and body mass. Lancet 342 : 707-709, 1993*
29) Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliot HL, Connell JMC : *Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. Circulation 93 : 1331-1333, 1996*
30) Ferrari P, Weidmann PK, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Alleman Y, Heynen G : *Altered insulin sensivity, hyperinsulinemia, and dyslipemia in individuals with a hypertensive parent. Am J Med 91 : 589-596, 1991*
31) Ohno Y, Suzuki H, Yamakawa H, Nakamura M, Otsuka K, Saruta T : *Impaired insulin sensitivity in young, lean normotensive offspring of essential hyhpertensives : possible role of disturbed calcium metabolism. J Hypertens 11 : 421-426, 1993*
32) Peiris AN, Sothmann MS, Hoffman RG, Hennes M, Wilson CR, Gustafson AB, Kissebach AH : *Adioposity, fat distribution, and cardiovascular risk. Annals of Internal Medicine 110 : 867-872, 1989*
33) Hopkins PN, Hunt SC, Wu LL, Williams GH, Williams RR : *Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance : links in a chain or spokes on a wheel? Curr Opin Lipidol 7 : 241-253, 1996*