

## 인슐린저항성과 관상동맥질환의 중증도와의 관계

연세대학교 의과대학 내과학교실

김대중 · 남재현 · 최동훈 · 김형진 · 김수경 · 김세화 · 이유미  
안철우 · 차봉수 · 송영득 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범

### Insulin Resistance and severity of coronary artery diseases in Patients with Coronary Artery Diseases

Dae Jung Kim, M.D., Jae Hyun Nam, M.D., Dong Hoon Choi, M.D., Hyeung Jin Kim, M.D.  
Soo Kyung Kim, M.D., Se Hwa Kim, M.D., Yumie Rhee, M.D., Chul Woo Ahn, M.D.  
Bong Soo Cha, M.D., Young Duk Song, M.D., Sung Kil Lim, M.D., Kyeong Rae Kim, M.D.  
Hyun Chul Lee, M.D., and Kap Bum Huh, M.D.

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

#### - Abstract -

**Background:** Insulin resistance (IR) has been identified as a risk factor of atherosclerosis, which may be induced through a mechanism brought about by hypertension, obesity, glucose intolerance and dyslipidemia. The purpose of this study was to investigate the relationship between coronary artery disease (CAD) and insulin resistance.

**Methods:** Of 92 subjects having undergone coronary angiography 70 with significantly stenotic coronary artery were designated as the CAD group, with the other 22, without stenosis, as the control group. The CAD group was subdivided into 3 smaller groups according to the severity of their CAD; these being 1-vessel disease (group 1, n=31), 2-vessel disease (group 2, n=25), and 3-vessel disease (group 3, n=14). **Results:** *Kitt* for patients with CAD was significantly lower than in the control group, and also for those in group 1 compared to groups 2 and 3,  $2.72 \pm 1.29$ ,  $2.25 \pm 0.68$  and  $2.21 \pm 0.78$  %/min, with that of the controls being  $3.01 \pm 1.22$  %/min ( $p < 0.05$ ). There were significant differences between the IR group and the non-IR group in the common carotid artery intima-media thickness (1.09mm vs. 0.87mm,  $p < 0.05$ ), the waist-hip ratio (1.09 vs. 0.93,  $p < 0.05$ ) and the body fat contents (32% vs. 27%,  $p < 0.05$ ). Insulin resistance was assessed by the short insulin tolerance test, and the insulin resistance (IR) group was defined as having a *Kitt* less than 2.5%/min.

**Conclusion:** These results suggest that insulin resistance is an important risk factor for CAD, and is related to the severity of coronary atherosclerosis (**J Kor Diabetes Asso 26 : ~, 2002**).

**Key Words :** Insulin resistance, Short insulin tolerance test, Coronary artery disease, Atherosclerosis, Coronary angiography

## 서 론

1988년 Reaven이 인슐린저항성증후군의 개념을 처음 소개한 이후, 인슐린저항성은 제2형 당뇨병의 주요 병인이 될 뿐 아니라 비만, 고혈압, 이상지혈증 및 동맥경화증과 같은 대사질환의 발생과 밀접히 연관되어 있어 소위 인슐린저항성증후군(insulin resistance syndrome) 혹은 대사증후군(metabolic syndrome)의 근간을 이루는 것으로 알려져 있으며<sup>13)</sup>, 인슐린저항성증후군의 근본 바탕에 인슐린저항성이 있으며 고인슐린혈증이 이를 매개한다는 가설이 여러 연구를 통해 증명되고 있다<sup>46)</sup>.

한편 인슐린저항성의 지표로 공복시 혹은 식후 혈청 인슐린이나 경구당부하에 따른 인슐린 반응을 통한 간접 측정법에 대한 연구가 있었으나 각각은 검사 당시의 포도당 농도에 직접 영향을 받는 점이나 인슐린 분비의 차이에 영향을 받는다는 문제점이 있다<sup>78)</sup>. 최근에는 기존의 인슐린 내성검사(insulin tolerance test, ITT)가 저혈당에 대한 위험과 그에 따른 counter-regulatory hormone에 의한 혈당의 변화 등의 문제점을 보완한 단시간 인슐린내성검사(short insulin tolerance test)가 개발되어 인슐린저항성에 대한 직접 평가법으로 인정받고 있다<sup>911)</sup>.

그동안 국내에서는 인슐린저항성과 관상동맥 죽상경화증의 관계를 밝히고자 인슐린저항성의 지표로 고인슐린혈증을 이용하였으나<sup>213)</sup> 직접 인슐린저항성을 측정하지 못한 한계가 있었다. 이에 저자들은 관상동맥 조영술로 확인된 죽상경화성 관상동맥질환 환자를 대상으로 단시간 인슐린내성검사를 통해 인슐린저항성을 측정하고, 인슐린저항성 및 그와 관련된 요소와 관상동맥질환과의 상관관계를 규명하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

본 연구는 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 내원하여 관상동맥 조영술을 시행한 후 50% 이상의 협착이 있는 관상동맥 경화증 환자군 70명(남자 52명, 여자 18

명)과 의미있는 협착이 관찰되지 않은 대조군 22명을 대상으로 하였다. 대상환자군의 평균 연령은 59.6세(4073세)로 대조군(54.1세)과 차이가 없었다(Table 1).

### 2. 방 법

#### 1) 관상동맥의 협착정도 판정

관상동맥 조영술은 본원 심장내과에서 시행하였으며 관상동맥의 협착정도를 판정할 때는 Tagarno projector를 이용하여 관상동맥의 내경을 caliper로 측정하고 협착주위에서 가장 가까운 정상관상동맥의 직경과 비교하여 협착의 정도를 백분율로 표시하였다. 또한 병변 혈관 수에 따라 1혈관질환(1군), 2혈관질환(2군), 3혈관질환(3군)으로 분류하였다.

#### 2) 신체 계측 및 경동맥 내중막두께 측정

대상 환자의 성별, 연령, 흡연, 고혈압, 당뇨병의 유무는 병력청취를 통해 조사하였다. 신장과 체중을 측정하여 체질량지수(body mass index, kg/m<sup>2</sup>)를 계산하였고, 평평한 바닥에 선 자세로 제대부위의 엉덩위 둘레를 측정하여 허리대 엉덩이둘레비(waist hip ratio, WHR)를 구하였다.

대상 환자의 체지방은 체성분분석기(InBody 2.0, Biospace, Korea)를 이용하여 측정하였으며, 경동맥 내중막두께는 7.5MHz B-mode 경동맥초음파술을 시행한 후 양쪽 총경동맥에서 가장 두꺼운 내중막두께를 측정하고 그 중의 최대치를 대상 환자의 경동맥 내중막두께로 정하였다.

#### 3) 혈청학적 검사

대상 환자의 혈청학적 검사는 전신상태가 안정된 후 시행하였으며, 10시간 이상 공복후 채혈하여 혈청 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-cholesterol), 중성지방치를 측정하였고, 공복시 혈청 인슐린과 fibrinogen을 측정하였다.

#### 4) 단시간 인슐린 내성검사

대상 환자들은 12시간 공복 상태에서 검사 당일 아

침 8시 본원 당뇨병센터에 내원하여 한쪽 수부정맥에 20G 카테터를 역방향으로 삽입하고 3-way를 연결하여 채혈에 이용하였고, 생리식염수를 서서히 정주하여 혈관이 막히는 것을 방지하였다. 반대편 전박정맥에 20G 카테터를 정방향으로 삽입하여 인슐린 주사 및 검사

종료후 포도당 정주를 하는데 사용하였다. 카테터 삽입 후 대상자가 누워있는 상태에서 2030분간 안정시키고 동맥화된 정맥혈을 얻기 위하여 heating pad를 이용하여 채혈하는 부위의 온도를 6070℃로 유지하였다.

**Table 1.** Clinical and Biochemical data of the Three Groups of Patients with Coronary Artery Disease and Control Subjects

	Group 1 (1 vessel disease)	Group 2 (2 vessel disease)	Group 3 (3 vessel disease)	Control
No. (%)	31(44)	25(36)	14(20)	22
Age (yr)	55.7±8.4	57.0±11.4	58.7±7.4	54.1±7.4
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.8±2.8	26.7±3.4*#	25.5±3.0*#	22.3±2.7
Waist circumference (cm)	84.6±9.1	91.6±9.7*#	91.8±7.6*#	83.1±8.2
Smoking (%)	31	33	35	29
Hypertension (%)	42	43	46	41
Diabetes mellitus (%)	41	46*#	55*#	30
Total cholesterol (mmol/l)	4.6±0.3	4.4±0.1	4.0±0.1	4.5±0.3
Triglycerides (mmol/l)	1.6±0.6	2.3±0.8*#	2.1±0.8*#	1.6±0.6
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.0±0.2#	0.9±0.2*#	0.8±0.2*#	1.1±0.2
Fasting insulin (pmol/l)	44.4±27.6	42.6±36.6	41.4±31.2	48.6±28.2
Fibrinogen (g/l)	3.5±0.5#	4.0±0.7*#	4.0±0.6*#	2.9±0.5
CCA IMT (mm)	0.79±0.16	0.92±0.23*#	1.11±0.31*#	0.80±0.18
Kitt (%/min)	2.72±1.29#	2.25±0.68*#	2.21±0.78*#	3.01±1.22

Mean±S.D. \*p<0.05, compared with group 1; #p<0.05, compared with control. CCA IMT; common carotid artery intima-media thickness.

안정된 상태에서 미리 100배로 희석해 놓은 인슐린 (Humulin, RI 1U/mL)을 대상자 체중 1 kg 당 0.1U로 계산하여 전박정맥에 주사하고 반대편 수부정맥에서 0, 3, 6, 9, 12, 15분에 각각 채혈하였다. 저혈당을 막기 위하여 15분 채혈후 곧바로 20% 포도당 100mL를 정주하였으며, 혈액은 곧바로 원심분리하여 포도당 농도를 측정하였다.

혈장 포도당 농도는 Beckman glucose analyzer (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA)를 이용한 glucose oxidase법으로 측정하였다. 인슐린 내성검

사시 시간대별로 측정된 포도당 농도는 본원에서 개발한 컴퓨터 프로그램에 입력하여 각각 자연로그로 환산하고 3~15분의 값을 이용해 regression line의 기울기 (slope)를 계산하였다. 이로부터 기저혈당이 반으로 떨어지는 t<sub>1/2</sub>를 구하고 인슐린저항성 지표인 혈당감소율 (rate constant for plasma glucose disappearance, Kitt)을 아래의 공식으로 구하였다.

$$\text{Kitt} = 0.693/t_{1/2} \times 100 (\%/min)$$

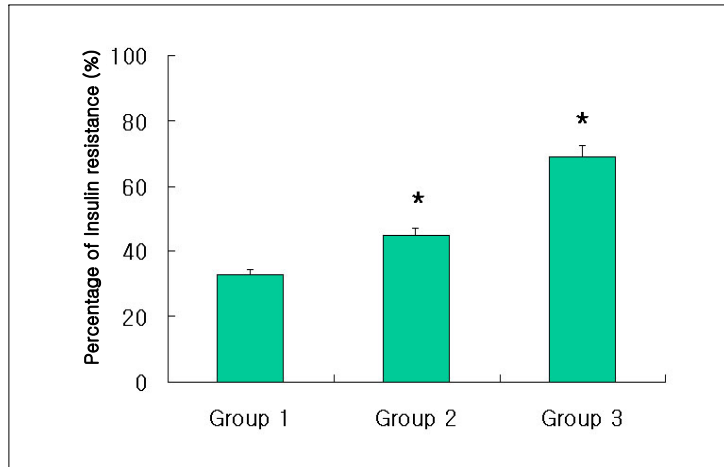


Fig. 1. The Percentage of Insulin Resistance in patients with coronary artery disease according to Kitt<2.5%/min. (\*p<0.05, compared with Group 1)

대상 환자에서 Kitt 값이 2.5%/min 미만인 경우를 인슐린저항성이 있는 군으로 한 것은 박 등<sup>11)</sup>이 인슐린저항성의 평가에 있어서 단시간 인슐린 내성검사의 유용성을 평가하면서 정상인에서 Kitt 값이  $3.50 \pm 0.75\%/min$ , 내당능장애 및 인슐린비의존형 당뇨병 환자군에서  $2.56 \pm 0.56\%/min$ 으로 보고한 것에 근거하였다.

### 5) 통계분석

모든 자료는 평균과 표준편차로 표시하였고, 통계방법은 SPSS for Windows, version 10.0을 이용하여 Student's t-test, chi-square test, ANOVA 등으로 분석하였고 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상군 및 대조군의 임상양상 (Table 1)

환자군을 병변 혈관 수에 따라 분류했을 때 각 군의

평균 연령, 성별은 대조군과 차이가 없었다.

환자군과 대조군의 흡연력과 고혈압의 유무는 차이가 없었으며, 당뇨병은 2군과 3군에서 1군이나 대조군에 비해 의미있게 더 많았던 것으로 나타났다(각각 p<0.05).

비만 지표로 사용되는 체질량지수는 2군과 3군에서 1군이나 대조군에 비해 의미있게 크게 나타났으며 1군과 대조군 간에는 차이가 없었다(각각 p<0.05). 허리둘레도 2군과 3군에서 1군과 대조군에 비해 의미있게 크게 나타났으며 1군과 대조군 간에는 차이가 없었다(각각 p<0.05)

환자군과 대조군의 지질대사 이상의 유무를 평가하기 위해 시행한 총콜레스테롤치는 환자군과 대조군 모두에서 차이를 보이지 않았으나, 중성지방치는 2군과 3군에서 1군과 대조군에 비해 의미있게 높게 나타났다(각각p<0.05). 또한 고밀도지단백 콜레스테롤치는 2군과 3군에서 1군과 대조군에 비해 의미있게 낮게 나타났다(각각 p<0.05).

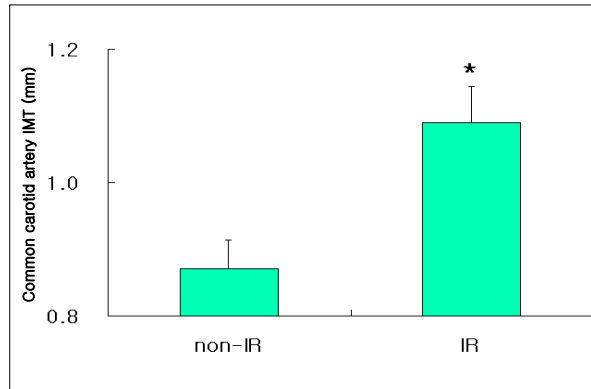


Fig. 2. Common carotid artery Intima-Media Thickness(IMT) in patients with coronary artery disease according to insulin resistance. (\*:  $p < 0.05$ ) IR; insulin resistant group, non-IR; insulin sensitive group

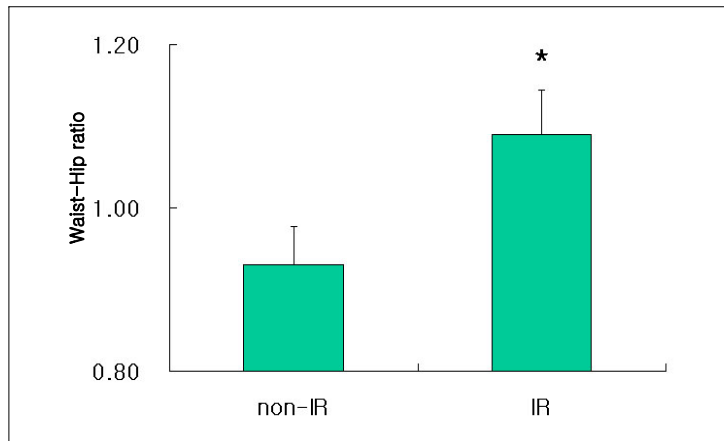


Fig. 3. Waist-Hip Ratio (WHR) in patients with coronary artery disease according to insulin resistance. (\*:  $p < 0.05$ ) IR; insulin resistant group, non-IR; insulin sensitive group

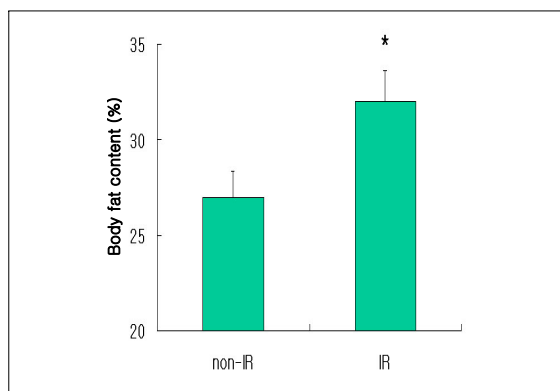


Fig. 4. Body Fat Content(%) in patient with coronary artery disease according to insulin resistance. (\*:  $p<0.05$ ) IR; insulin resistant group, non-IR; insulin sensitive group

공복시 인슐린 농도는 환자군과 대조군 모두에서 차이를 관찰할 수 없었으며, fibrinogen은 환자군 모두에서 대조군에 비해 높게 나타났으며, 2군과 3군은 1군과 비교할 때도 높게 나타났다(각각  $p<0.05$ ).

총경동맥 내중막두께는 2군과 3군에서 1군과 대조군에 비해 의미있게 두꺼워진 것으로 나타났다(각각  $p<0.05$ ).

## 2. 대상군과 대조군의 인슐린저항성 비교

인슐린저항성의 지표인 Kitt 값은 환자군 모두에서 대조군에 비해 의미있게 낮았으며(각각  $p<0.05$ ), 환자군 각 군간의 비교를 보면 1군에 비해 2군과 3군의 Kitt 값이 더 낮게 측정되었다(각각  $p<0.05$ ) (Table 1). 또한 환자군에서 Kitt 값 2.5%/min 미만인 경우를 보면 1군에 비해 2군과 3군에서 의미있게 인슐린저항성이 심한 것으로 나타났다(각각  $p<0.05$ ) (Fig. 1).

## 3. 관상동맥질환의 위험인자와 인슐린저항성과의 관련성

환자군을 Kitt 값 2.5%/min 미만인 경우를 인슐린저항군(IR군)으로 하고 2.5%/min 이상인 경우를 비인슐린저항군(non-IR군)으로 하여 관상동맥질환의 위험인자와 인슐린저항성과의 관련성을 비교하였다.

총경동맥 내중막두께는 IR군에서 non-IR군에 비해 의미있게 두꺼워져 있는 것으로 나타났으며(IR군, 1.09,

non-IR군, 0.87mm,  $p<0.05$ ) (Fig. 2), WHR도 IR군에서 non-IR군에 비해 의미있게 큰 것으로 나타났다(IR군, 1.09, non-IR군, 0.93mm,  $p<0.05$ ) (Fig. 3). 또한 체지방률(%)도 IR군에서 non-IR군에 비해 의미있게 높게 나타났다(IR군, 32, non-IR군, 27%,  $p<0.05$ ) (Fig. 4).

## 고 찰

죽상경화성 관상동맥질환의 위험 요소로 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 비만 등이 제시되어 왔으나 최근에는 인슐린저항성과 고인슐린혈증이 더 중요하다는 주장이 나오고 있다. Reaven<sup>2)</sup>은 syndrome X를 가설로 제시하면서 비만이나 신체활동 부족 등으로 인슐린저항성이 발생하고 2차적으로 당대사장애, 고인슐린혈증, 지질대사장애 및 고혈압 등이 유발되어 관상동맥질환이 증가한다고 하였다. 즉 고인슐린혈증, 고혈압, 이상지혈증 등은 그 자체가 질병이라기보다 심혈관질환의 위험인자로 작용하며 인슐린저항성증후군에서는 이들 위험인자가 동일인에서 병발하여 죽상경화증을 유발하고 진행도 촉진하는 것으로 생각된다.

고인슐린혈증과 관상동맥질환의 상관관계에 관한 연구를 보면, Caucasian을 대상으로 한 대규모 전향적 연구<sup>7)</sup>를 통해 고인슐린혈증이 관상동맥질환과 연관이 있다는 연구보고가 있으나 고인슐린혈증 자체는 관상

동맥질환과 연관이 없다는 소규모 보고도 있다. 또한 Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)<sup>14)</sup>에서는 공복시 고인슐린혈증이 apolipoprotein E 3/2 phenotype을 가진 남성에서 관상동맥질환의 위험인자라는 보고도 있으며, 고인슐린혈증은 고중성지방혈증이 동반될 때만 위험인자가 된다는 보고<sup>15)</sup>도 있다. 한편 4060대의 Caucasian 중년남성에서는 고인슐린혈증이 중요하지만 노년층에서는 고인슐린혈증이 죽상동맥경화증과 상관관계가 없다는 보고<sup>16)</sup>도 있다.

본 연구에서는 공복시 인슐린 농도는 환자군과 대조군 사이에 차이를 보이지 않았으며 오히려 다혈관질환군에서 대조군에 비해 인슐린 농도가 낮은 경향을 보여 인슐린 분비능의 저하가 의심되는 소견을 보였다. 이는 다혈관질환군에서 당뇨병의 비율이 다른 군에 비해 높은 점이 영향을 준 것으로 해석할 수 있겠다.

인슐린저항성과 관상동맥질환의 관계를 밝히기 위한 국내의 연구를 보면 차 등<sup>12)</sup>이 관상동맥조영술로 확인된 관상동맥경화증 환자군 31예와 정상대조군 45예를 대상으로 경구당부하검사를 시행한 결과, 환자군이 대조군보다 혈청 기저 C-peptide치가 높고 당부하에 따른 인슐린반응이 증가되어 있어 인슐린저항성이 있음을 알 수 있었다. 또한 정 등<sup>13)</sup>은 관상동맥조영술상 50% 이상의 협착을 보인 17예와 정상 소견을 보인 10예를 비교한 결과, 양 군간에 경구당부하에 따른 혈당 면적은 비슷하였으나 환자군에서 대조군보다 인슐린 면적과 C-peptide 면적이 높아 관상동맥질환자에서 인슐린저항성이 있음을 보고하였으며, 김 등<sup>17)</sup>도 같은 결과를 보고한 바 있다.

한편 이 등<sup>18)</sup>은 전형적인 흉통과 운동부하검사상 양성인면서 관상동맥조영술상 정상소견을 보인 환자군에서 대조군에 비해 경구당부하에 따른 인슐린반응의 증가를 보여 인슐린저항성과 고인슐린혈증이 미세혈관협심증(microvascular angina)의 유발원인이 될 수 있다고 하였다.

인슐린저항성의 지표로 대부분 경구 당부하에 대한 인슐린 반응으로부터 포도당/인슐린비 (G/I ratio)를 구하여 사용하고 있지만 재현성이 낮고 인슐린 분비능의 차이에 따른 영향을 받는다는 문제점이 있다. 또한 인슐린저항성을 직접 측정하여 인슐린저항성과 관상동맥

질환과의 관계를 규명하고자 한 연구는 적었으며, 본 연구는 단시간 인슐린 내성검사를 통해 인슐린저항성을 직접 평가하고 그에 따른 관상동맥질환과의 상관관계를 보았다는 것이 장점이라고 생각한다.

인슐린저항성과 관상동맥질환의 관계를 연구한 Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)<sup>19)</sup>에 의하면 비스페인계 백인에서 흡연력, 혈청 지질, 고혈압, 당뇨병, 성별에 관계없이 인슐린저항성이 경동맥 내중막두께와 상관관계가 있음을 보고하였으며 이는 인슐린저항성이 죽상경화증에 독립적 효과가 있다고 할 수 있다. 또한 같은 연구에서 인슐린저항성이 관상동맥질환과도 유의한 상관관계가 있음이 보고되었다.

본 연구에서도 인슐린 저항군에서 총경동맥 내중막 두께가 의미있게 두꺼웠으며 대조군에 비해 환자군에서 Kitt 값이 현저히 낮은 점, 다혈관질환군에서 1혈관질환군에 비해 인슐린저항군이 더 많은 점 등은 인슐린저항성과 관상동맥질환의 상관관계를 알 수 있는 결과라고 하겠다.

인슐린저항성과 이상지혈증의 관계를 보면 143예의 질병이 없는 중년 남자를 대상으로 시행한 연구<sup>20)</sup>에서 고중성지방혈증과 저고밀도지단백-콜레스테롤혈증을 갖는 군이 경구당부하에 대한 인슐린 반응이 증가되어 있음을 관찰하였다. 즉 인슐린저항성에 따른 지질대사의 장애는 죽상동맥경화증의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되며, 본 연구에서도 다혈관질환군에서 대조군에 비해 고중성지방혈증과 저고밀도지단백-콜레스테롤혈증을 관찰할 수 있었다. 즉 다혈관질환군에서 총콜레스테롤이 높지 않더라도 인슐린저항성이 더 높고 고중성지방혈증과 저고밀도지단백-콜레스테롤혈증이 동반되었을 경우 심한 관상동맥질환이 유발될 수 있음을 시사하는 소견이라 하겠다.

한편 비만이 인슐린저항성과 밀접한 연관성이 있는 것은 잘 알려진 사실이며 전신비만보다 내장지방의 과잉 축적이 인슐린저항성을 증가시켜 당뇨병, 이상지혈증, 고혈압 및 죽상동맥경화증 등 만성대사성질환을 유발한다고 생각하고 있다.

조 등<sup>21)</sup>은 관상동맥경화증 환자에서 공복 혈청 인슐린 농도와 당부하후 인슐린 반응면적이 크고 내장지방 면적도 유의하게 증가되어 있어 내장비만이 관상동맥

경화증 환자의 인슐린저항성과 밀접한 관련이 있다고 보고하였으며, 본 연구에서도 관상동맥질환 환자, 특히 다혈관질환군에서 체질량지수 및 허리둘레, WHR의 의미있는 증가소견을 관찰할 수 있었으며, 인슐린 저항군에서 비저항군에 비해 WHR, 체지방량의 증가소견을 보인 점을 고려할 때 인슐린저항성과 비만, 그리고 관상동맥질환의 상관관계를 짐작할 수 있었다.

인슐린저항성과 관련한 전향적 연구<sup>22)</sup>에 따르면 147명의 건강한 자원자를 대상으로 정상혈당 클램프법으로 인슐린저항성을 평가한 후 5년 후의 심혈관계 질환의 유무를 평가했을 때 인슐린저항성이 관상동맥질환의 예측인자로 작용하며, 허 등<sup>23)</sup>이 14예의 관상동맥조영술로 확인된 관상동맥경화증 환자를 대상으로 엄격한 식사와 운동요법을 1년간 시행한 결과 실험군에서 대조군에 비해 인슐린저항성의 감소, 심혈관 위험인자의 개선과 함께 관상동맥경화성 협착의 유의한 퇴축을 관찰한 연구를 볼 때 향후 인슐린저항성의 개선을 위해 Metformin이나 Thiazolidinediones의 인슐린저항성개선제 (insulin sensitizer)의 사용, 중심성 비만의 개선, 이상지혈증에 대한 치료 등이 심혈관의 죽상동맥경화증의 예방 및 치료에 미치는 효과에 대한 전향적인 연구가 필요하리라 생각한다.

마지막으로 본 연구에서 각 군별 당뇨병의 유병률을 보정하지 못한 한계를 가지고 있다. 당뇨병에서 다혈관질환이 더 많이 발생할 수 있으며, 그로인해 인슐린저항성의 빈도가 더 높게 나타날 수 있으므로 인슐린저항성과 관상동맥질환의 중증도와의 관계를 더 정확히 분석하기 위해서는 환자군을 선택할 때 당뇨병의 빈도를 보정할 필요가 있었다.

## 요 약

**연구 배경:** 죽상경화성 관상동맥질환의 위험 요소로 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 비만 등이 제시되어 왔으나 최근에는 인슐린저항성에 대한 관심이 높아지고 있으며, 고인슐린혈증 등의 간접적인 방법이 아닌 직접적인 방법으로 인슐린저항성을 측정하고자 하는 연구가 진행되고 있다. 본 연구는 관상동맥조영술로 확인된 죽상경화성 관상동맥질환 환자를 대상

으로 인슐린저항성을 직접 측정하고, 인슐린저항성과 관상동맥질환의 중증도와의 관계를 밝히고자 하였다.

**방 법:** 관상동맥조영술을 시행하여 50%이상 협착이 있는 70예를 대상 환자군으로 하였으며, 평균 연령은 59.6세 (40~73세)이고 남녀비는 52:18이었다. 의미있는 관상동맥의 협착을 관찰할 수 없었던 22예를 대조군으로 하였다. 70예 중 제2형당뇨병환자가 32예로 45%였다. 병변 혈관 수에 따라 1혈관질환군 44% (1군), 2혈관질환군 36% (2군), 3혈관질환군 20% (3군)였다. 인슐린저항성은 단시간 인슐린내성검사를 시행하여 혈당감소율 (Kitt 값, %/min)로 평가하였으며 2.5%/min 미만인 경우를 인슐린저항군 (IR군)으로 하였다. 죽상경화증의 정도는 초음파를 이용하여 총경동맥의 내중막두께 (IMT)를 측정하였다.

## 결 과

1. 환자군과 대조군의 연령, 성별, 흡연력, 고혈압의 유무는 차이가 없었으며, 당뇨병은 2군과 3군에서 1군이나 대조군에 비해 의미있게 더 많았던 것으로 나타났다. 그리고 비만 지표로 사용되는 체질량지수 (kg/m<sup>2</sup>)는 2군과 3군에서 1군이나 대조군에 비해 의미있게 크게 나타났으며, 허리둘레도 2군과 3군에서 1군과 대조군에 비해 의미있게 크게 나타났다.

2. 환자군과 대조군의 총콜레스테롤치는 환자군과 대조군 모두에서 차이를 보이지 않았으나, 중성지방치는 2군과 3군에서 1군과 대조군에 비해 의미있게 높게 나타났다. 또한 고밀도지단백 콜레스테롤치는 2군과 3군에서 1군과 대조군에 비해 의미있게 낮게 나타났다. 또한 공복시 인슐린 농도는 환자군과 대조군 모두에서 차이를 관찰할 수 없었으며, Fibrinogen은 환자군 모두에서 대조군에 비해 높게 나타났으며, 2군과 3군은 1군과 비교할 때도 높게 나타났다. 총경동맥 내중막두께는 2군과 3군에서 1군과 대조군에 비해 의미있게 두꺼워진 것으로 나타났다.

3. 환자군의 각 군의 인슐린저항성의 지표인 Kitt값을 보면 환자군 모두에서 대조군에 비해 의미있게 낮았으며 (1군, 2.72 ± 1.29, 2군, 2.25 ± 0.68, 3군, 2.21 ± 0.78, 대조군, 3.01 ± 1.22 %/min, 각각 p<0.05), 1군에



비해 2군과 3군의 Kitt 값이 더 낮게 나타났다(각각  $p < 0.05$ ).

4. 환자군을 대상으로 인슐린저항성 유무에 따른 죽상경화증의 위험인자를 비교했을 때 총경동맥 내중막 두께는 IR군에서 non-IR군에 비해 의미있게 두꺼워져 있는 것으로 나타났으며, WHR도 IR군에서 non-IR군에 비해 의미있게 큰 것으로 나타났다. 또한 체지방율도 IR군에서 non-IR군에 비해 의미있게 높게 나타났다.

## 결 론

이상의 결과로 관상동맥 죽상경화 병변 중에서 다혈관 질환자는 단일 혈관질환자나 의미있는 협착이 없는 환자와 비교하여 인슐린저항성 뿐 아니라 인슐린저항성과 연관된 심혈관 죽상경화증의 위험인자인 중심성 비만, 이상지혈증, fibrinogen 및 총경동맥 내중막두께에서 유의한 차이를 보였다. 따라서 인슐린저항성이 관상동맥질환에서 주요한 위험요소로 생각되며 이의 조절은 죽상경화증의 예방 및 치료에 중요할 것으로 생각한다.

## 감사의 글

본 연구를 위해 대상 환자에 대해 단시간 인슐린내성검사를 시행해 주신 본원 당뇨병센터 김하동 선생님과 경동맥초음파술을 시행해 주신곽정영 선생님께 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

1. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E: Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 15:318-368, 1992
2. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988
3. 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
4. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK: Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 263:2893-2898, 1990
5. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP: Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 34:416-422, 1991
6. 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
7. Welborn TA, Wearne K: Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 2:154-160, 1979
8. Olefsky JM, Reaven GM: Insulin and glucose responses to identical oral glucose tolerance tests performed forty-eight hours apart. *Diabetes* 23:449-453, 1974
9. Bonora E, Moghetti P, ZanCanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, Corngnati A, Muggeo M: Estimate of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 8:374-378, 1989
10. Hirst S, Phillips DI, Vines SK, Clark PM, Hales CN: Reproducibility of the short insulin tolerance test. *Diabet Med* 10:839-842, 1993
11. 박석원, 윤용석, 안철우, 남재현, 권석호, 송민경, 한설혜, 차봉수, 송영득, 이현철, 허갑범: 인슐린저항성의 평가에 있어서 단시간 인슐린 내성검사의 유용성-정상혈당 클램프검사와 비교. *당뇨병* 22:199-208, 1998
12. 차봉수, 송영득, 백인경, 이종호, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: 관상동맥경화증 환자에서의 고인

- 슐린혈증. 당뇨병 20:291-302, 1996
13. 정성애, 박시훈, 신길자, 이우형: 관상동맥질환의 위험인자로서의 인슐린저항성의 역할에 대한 연구. 순환기 26:35-43, 1996
  14. Orchard TJ, Eichner J, Kuller LH, Becker DJ, McCallum LM, Grandits GA: *Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype: A report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Ann Epidemiol* 4:40-45, 1994
  15. Yarnell JW, Sweetnam PM, Marks V, Teale JD, Bolton CH: *Insulin in ischaemic heart disease: are associations explained by triglyceride concentrations? The Caerphilly prospective study. Br Heart J* 71:293-296, 1994
  16. Haffner SM, Miettinen H: *Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. Am J Med* 103:152-162, 1997
  17. 김진, 최휘, 오원섭, 김경진, 윤병철, 최진, 김복근, 구양훈, 최환준, 최영식, 차태준, 유호대, 주승재, 이재우: 인슐린저항성과 관상동맥질환. 순환기 27:820-830, 1997
  18. 이귀순, 권혁문, 이병권, 차동훈, 윤영원, 김현승: 정상 관동맥 조영 소견을 보인 흉동환자에서 혈중 인슐린 농도에 관한 고찰. 순환기 25:960-966, 1995
  19. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R: *Insulin sensitivity and atherosclerosis. Circulation* 93:1809-1817, 1996
  20. 허갑범, 이현철, 임승길, 송영득, 박은주, 윤지영, 이종호, 이영해: 한국 중년 성인에서 관상동맥경화증의 위험요인들과 혈청 인슐린 농도와의 관계. 대한내과학회지 49:819-828, 1995
  21. 조홍근, 신길자, 이종호: 관상동맥경화증 환자에서 보이는 내장지방축적. 순환기 28:740-748, 1998
  22. Yip J, Facchini FS, Reaven GM: *Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab* 83:2773-2776, 1998
  23. Huh KB, Lee HC, Cho SY, Lee JH, Song YD: *The role of insulin resistance in Korean patients with coronary atherosclerosis. Diabetes* 45 (Suppl. 3):S59-61, 1996