

한국인의 인슐린저항성증후군

연세대학교 의과대학 내과학교실, 생활과학대학 식품영양학과¹

허갑범 · 박석원 · 이현철 · 이종호¹

Insulin Resistance Syndrome in Koreans

Kap Bum Huh, Seok Won Park, Hyun Chul Lee and Jong Ho Lee¹

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Department of Food and Nutrition¹,
College of Human Ecology, Yonsei University, Seoul, Korea

1988년 Reaven이 인슐린저항성증후군의 개념 [1]을 처음 소개한 후 이에 대하여 전세계적으로 많은 연구가 이루어져 왔으며, 우리나라에서도 최근 관심이 높아지면서 내분비학과 순환기학 분야를 중심으로 활발한 연구가 진행되고 있다. 인슐린저항성증후군은 당초에는 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 인슐린저항성이 있다는 연구로부터 관심을 갖기 시작하였으나, 근년에는 고혈압 환자에서도 당질 및 지질대사의 장애와 함께 인슐린저항성이 있음이 입증되었다. 인슐린저항성에 따른 고인슐린혈증, 내당능장애와 인슐린비의존형 당뇨병, 이상지질혈증, 고혈압 등 일련의 질환은 동일인에서 병발하고, 이들은 모두 죽상동맥경화의 위험인자라는 관점에서 상호 연관성을 갖는 질환군이라는 개념이 제시되었다 [1~2]. 이를 총괄해서 X 증후군 (syndrome X), 인슐린저항성증후군 (insulin resistance syndrome), 혹은 대사성증후군 (metabolic syndrome)으로 부르고 있다 [1~5].

10년 전에 인체의 질환에서 인슐린저항성의 역할 (Role of Insulin Resistance in Human Disease)이라는 제목으로 처음 발표될 당시는 인슐린비의존형 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 및 죽상동맥경화증만을 포

함하는 개념이었으나, 그 후 미세알부민뇨, 고요산혈증, 혈중 fibrinogen과 plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) 증가 등 혈전용해 기전의 장애 및 작고 견고한 저밀도지단백 (small-dense LDL)과 인슐린저항성의 상관성이 추가로 밝혀짐에 따라 인슐린저항성증후군의 개념은 더 확대되었고 (Table 1) 죽상동맥경화증과의 관련성도 더욱 분명해지고 있다 [6].

최근 우리나라에서도 비만증 (특히 복부비만), 인슐린비의존형 당뇨병, 고혈압, 관상동맥경화증 등 만성 퇴행성 질환이 급속하게 증가하는 추세에 있다. 이들 질환군의 공통된 특징은 연령이 증가하면서 많이 발병하고, 말초조직에서 인슐린에 의한 포도당 이용률이 감소하는 소위, 인슐린저항성이 발병기전에 공통분모로 중요한 역할을 한다는 것이 많은 연구에 의하여 밝혀지고 있다.

본 강좌에서는 국내 연구자들이 인슐린저항성과 관련하여 수행해 온 연구 결과를 중심으로 한국인에서 인슐린저항성증후군의 특성을 기술하고, 필자가 제시한 바 있는 내장지방골격근 증후군 (Visceral Fat versus Skeletal Muscle Syndrome)의 개념을 소개하고자 한다 [7~10].

접수일자: 1998년 7월 22일

통과일자: 1999년 3월 18일

책임저자: 허갑범, 박석원, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Table 1. 인슐린저항성증후군

| | | |
|------------------|---|--------------------------|
| Original version | Resistance to insulin-stimulated glucose uptake | |
| | Hyperinsulinemia | |
| | Glucose intolerance | |
| | Increased VLDL-triglyceride | |
| | Decreased HDL-cholesterol | |
| | Hypertension | |
| | Additions | Hyperuricemia |
| | | Increased fibrinogen |
| | | Increased PAI-1 |
| | | Small dense LDL particle |

인슐린저항성증후군의 역학

1. 단면적 연구

인슐린저항성증후군의 개념을 뒷받침하는 대표적인 역학연구인 San Antonio Heart Study [11]에서 2,930 명의 지역주민을 대상으로 비만증, 제2형 당뇨병, 내당능장애, 고혈압, 고중성지방혈증 및 고콜레스테롤혈증의 유병률을 조사하고, 이들 여섯가지 조건에 영향을 미치는 인자를 연구하였다. 흥미롭게도 이들 질환은 동일인에서 확률적 빈도 이상으로 병발함이 발견되었다. 또한 각 질환은 공복 및 식후 혈청 인슐린 농도와 유의한 상관관계가 있음이 밝혀져 이들 질환들이 고인슐린혈증과 인슐린저항성을 공통분모로 하는, 서로 밀접히 연관된 질환군으로 생각하게 되었다.

한국인에서도 이와 비슷한 심혈관질환 위험인자의 군집현상이 발견되었다. 연천군에서 시행되었던 역학조사에서 30세 이상 성인 1,811예를 기저 인슐린 농도에 따라 4등분하여 분석한 결과, 인슐린 농도가 높을수록 체질량지수, 허리/엉덩이 둘레비, 공복 및 식후 혈당, 수축기 및 이완기 혈압, 총콜레스테롤과 중성지방이 높고 고밀도지단백-콜레스테롤이 낮았으며, 인슐린 농도가 높은 군에서 인슐린저항성증후군의 여러 가지 대사장애가 병발함이 관찰되었다[12]. 또한 정읍지역 주민 1,018예를 대상으로 한 역학조사에서 당불내성, 고혈압, 지질대사이상(고중성지방혈증 또는 저고밀도지단백-콜레스테롤혈증) 중에서 2개 이상이 동반된

경우를 인슐린저항성증후군으로 정의한 바, 그 유병률이 남자에서 17.8%, 여자에서 27.0%였으며, 요인분석 결과 비만, 지질대사이상, 당불내성이 고인슐린혈증을 공통요인으로 하고 있음이 증명되었다[13]. 이 연구에서는 대상자를 혈청 인슐린과 프로인슐린 농도에 따라 4등분하여 인슐린저항성증후군 발생의 상대위험도(odds ratio)를 분석하였는데, 남녀 모두에서 혈청 인슐린과 프로인슐린 농도의 증가에 따라 상대위험도가 유의하게 증가됨을 알 수 있었다. 특히 프로인슐린 농도가 가장 높았던 군은 인슐린저항성증후군의 상대위험도가 남녀에서 각각 5.82, 2.32로 높게 나타났다[14]. 이는 한국인에서도 서구인과 비슷하게 인슐린저항성증후군이 관찰되며, 그 빈도 또한 낮지않음을 잘 보여주고 있다.

2. 전향적 연구

단면적 연구에서 인슐린저항성-고인슐린혈증과 인슐린비의존형 당뇨병, 고혈압 및 이상지질혈증간의 상관관계가 밝혀져 있지만 인슐린저항성이 이러한 대사장애를 유발하는 병인적 작용을 한다는 충분한 증거는 되지 못하였다. 이는 기존의 단면적 연구[11~17]로는 관련 인자들간의 선후관계를 증명할 수 없으며, 흔히 동반되는 비만의 영향과 다양한 대사장애들 간의 복잡한 상호관계를 충분히 통제하지 못하였기 때문이다.

San Antonio Heart Study의 전향적 연구[18]는 이러한 문제에 대하여 해답을 제시해주고 있다. 대사장애가 없는 1,125예를 혈청 기저 인슐린 농도에 따라 4등분하여 8년간 추적관찰한 결과, 인슐린 농도가 가장 높은 군은 가장 낮은 군에 비하여 고혈압, 고중성지방혈증, 저고밀도지단백혈증 및 인슐린비의존형 당뇨병의 발병률이 각각 2.04, 3.46, 1.63, 5.62배 높았다. 고인슐린혈증은 연령, 인종, 성별, 체질량지수 및 복부비만으로 보정한 후에도 상기한 질병의 유의한 예측인자로 나타나 인슐린저항성증후군의 다양한 대사질환에 선행하는 병인적 역할을 함을 알 수 있었다. Kupio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study[19]의 4년간 전향적 연구에서도 연령, 혈압, 혈청 지질치, 체중 등으로 보정한 고인슐린혈증군이 정상인슐린혈증군보다 고혈압과 이상지질혈증의 발병률이 각각 2.0, 2.1배

높았고, 고혈압과 이상지질혈증이 동반되는 경우는 2.6배 높았다.

고인슐린혈증과 관상동맥질환 위험인자간의 높은 상관성에도 불구하고 인슐린저항성과 고인슐린혈증이 관상동맥질환 발병의 독립 위험인자인지는 의문이 있다. 이는 아마도 기존의 역학연구에서 혈청 인슐린 농도가 관상동맥질환 발생에 미치는 영향에 대하여 일치된 결과를 제시하지 못하였기 때문으로 생각된다. 연구에 따라서 명확한 관련이 있다는 보고와 관련은 있지만 그 정도가 낮거나 전혀 무관하다는 보고까지 다양한 성적이 제시되어 왔다. 그 이유는 기존의 인슐린 측정방법이 프로인슐린과 교차반응으로 정확한 인슐린 농도를 반영하지 못했거나, 인슐린저항성을 대변하는 지표로 흔히 사용되는 공복 혈청 인슐린 농도가 정상혈당 클램프법으로 측정한 인슐린저항성의 60% 정도 밖에 반영하지 못하기 때문으로 해석할 수 있겠다. 최근에 프로인슐린과 교차반응을 일으키지 않는 방법으로 혈청 인슐린 농도를 측정한 연구[20]에서 기저 인슐린 농도가 관상동맥질환의 독립 위험인자라는 보고가 있으며, 인슐린저항성 자체를 직접 측정하여 인슐린저항성이 관상동맥질환의 예측인자로 작용함을 보여주는 전향적 연구결과도 보고되었다[21]. 향후 국내에서도 일반 인구집단을 대상으로 인슐린저항성증후군의 특성과 만성대사성 질환의 발생에 미치는 영향을 전향적으로 연구해야 할 것으로 생각한다.

인슐린저항성과 당대사 장애

1. 인슐린비의존형 당뇨병과 인슐린저항성

한국인 인슐린비의존형 당뇨병은 비만이 적고 비비만이 많으며 발병시 심한 체중감소를 보이는 등 임상양상이 서구인과 다른 점이 많기 때문에 발병원인도 차이가 있을 것으로 생각된다[22,23]. 필자 등[24]이 정상혈당 클램프기법을 이용하여, 18예의 인슐린비의존형 당뇨병 환자를 정상체중군과 비만군으로 분류하고 비만군을 다시 중심성 비만군 (WHR \geq 1)과 말초성 비만군 (WHR $<$ 1)으로 나누어 비교한 결과, 비만군이 정상체중군 보다 인슐린감수성이 낮았고 (포도당이용률: 2.45 ± 1.0 vs

5.21 ± 2.2 mg/kg/min, $p < 0.05$), 비만군 중에서도 중심성 비만군이 말초성 비만군보다 유의하게 낮았다 (포도당이용률: 1.88 ± 0.64 vs 2.47 ± 0.58 mg/kg/min, $p < 0.05$). 다른 연구[25]에서 건강한 젊은 정상인의 포도당이용률이 평균 7.6 mg/kg/min에 달하는 점을 고려할 때 인슐린비의존형 당뇨병 환자는 비만도에 따라 정도의 차이는 있지만 인슐린저항성이 있음을 알 수 있다. 특히, 신체계측 지표 중에서 표준체중백분율 (%IBW)보다 허리/엉덩이 둘레비 (WHR)가 인슐린저항성과 상관관계가 높고 복부 체대 수준에서 전산화 단층촬영으로 측정된 내장 지방 면적이 증가할수록 인슐린저항성이 심하여, 한국인 인슐린비의존형 당뇨병에서는 전신비만 (general obesity)보다 복부비만 (abdominal obesity), 특히 내장비만 (visceral obesity)이 인슐린저항성을 결정하는 중요한 인자라고 생각된다.

김 등[26]의 연구에서 인슐린비의존형 당뇨병 환자의 평균 포도당이용률은 대조군보다 감소되어 있었으나 개인별로 살펴보면 일부 (22예 중 8예)에서는 인슐린저항성이 없었다. 박 등[27]은 38예의 인슐린비의존형 당뇨병 환자를 체질량지수 25를 기준으로 비만형과 비비만형으로 나누어 정상혈당 클램프기법으로 인슐린저항성을 측정하여 대조군과 비교하였는데 당뇨병 환자군의 포도당이용률이 비만형에서 평균 58%, 비비만형에서 평균 36% 감소되어 있었다. 그러나 당뇨병 환자군의 인슐린감수성은 개인차가 커서 비만형의 30%, 비비만형의 48%는 정상 범위에 속하여 한국인 인슐린비의존형 당뇨병은 병인적으로 이질성이 있음을 제시하였다. 이는 한국인 인슐린비의존형 당뇨병 환자는 서구인과 달리 비만형이 많지 않다는 임상적 특성과 부합되는 것으로 생각된다.

2. 인슐린비의존형 당뇨병의 고위험군에서의 인슐린저항성

공복시 고혈당을 보이는 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서는 인슐린저항성의 병인적 역할을 규명하기가 어려운데, 그 이유는 고혈당 자체가 포도당독성 (glucose toxicity)에 의하여 인슐린 분비능과 인슐린저항성에 부정적인 영향을 주기 때문이다[28,29]. 따라서 현성 당뇨병이 나타나기 전의 고위험군을 대상으로 많

은 연구가 이루어졌다.

필자 등[30]은 내당능장애군에서 인슐린저항성이 있음을 증명하여 한국인 인슐린비의존형 당뇨병의 발병에도 인슐린저항성이 중요한 역할을 함을 관찰하였다. 최근에 발표된 국내의 연구성적을 종합하면, 한국인 인슐린비의존형 당뇨병의 일부는 인슐린저항성보다 인슐린 분비능의 장애가 더 중요한 원인으로 작용하는 것 같다. 채 등[31]의 연구에 의하면 정상대조군과 당뇨병 가족력군 간에 포도당 이용률에 차이가 없었으며, 김 등[32]의 연구에서도 정상인과 당뇨병 및 인슐린비의존형 당뇨병 환자군 사이에 minimal model을 이용한 인슐린감수성 지표에 차이가 없었다. 성 등[33]이 인슐린비의존형 당뇨병 환자의 직계가족을 대상으로 한 연구에서도, 가족력이 있는 당뇨병 환자는 인슐린감수성이 감소되어 있었으나 정상내당능군이나 내당능장애군에서는 대조군과 차이가 없고 인슐린 분비능이 유의하게 감소되어 있어 한국인 인슐린비의존형 당뇨병의 발병에 인슐린저항성보다 인슐린 분비 장애가 상대적으로 중요한 것으로 보고하였다.

한편 Hales 등[34]은 태아기나 유아기의 영양결핍, 특히 단백질 결핍이 내분비 체계의 발육장애를 일으키고 이는 베타세포의 인슐린 분비부전을 초래함으로써 성인이 되었을 때 비만, 운동 부족, 노화 등으로 인슐린저항성이 조금만 증가해도 쉽게 당뇨병이 발생한다는 절약형질가설 (thrifty phenotype hypothesis)을 주장하였는데, 우리나라의 경우 과거 30여년간 급속한 경제성장과 함께 당뇨병 유병률이 폭증하고 있어 그 원인으로 절약형질가설이 상당한 설득력이 있다고 생각된다[35].

향후 한국인 인슐린비의존형 당뇨병의 정확한 발병 기전을 밝히기 위하여 인슐린저항성과 인슐린 분비능에 대한 더 많은 유전 및 환경인자 연구가 필요할 것으로 생각된다.

인슐린저항성과 본태성 고혈압

1966년 Welborn 등[36]이 본태성 고혈압환자에서 혈청 인슐린 농도가 증가되어 있는 것을 처음 보고한 후, 많은 역학연구에서 혈청 인슐린 농도와 혈압간의

상관성을 밝힘으로써 본태성 고혈압과 인슐린저항성의 관계를 알게 되었다.

국내에서 남 등[37]이 314예의 정상성인을 대상으로 공복시 혈청 인슐린 농도와 안정시 혈압간의 상관성을 조사한 결과, 남녀 모두에서 수축기 및 이완기 혈압과 혈청 기저 인슐린 농도간에 양의 상관성을 보였으며, 연령과 체질량지수, 허리/엉덩이 둘레비, 중성지방 및 총콜레스테롤 농도를 포함한 다중회귀분석을 시행하였을 때도 혈청 기저 인슐린 농도가 혈압의 가장 중요한 관련인자로 나타났다. 따라서 한국인에서도 혈중 인슐린 농도와 혈압간에는 유의한 상관성을 갖는다고 생각된다. 더욱이 상기 대상자를 연령, 체질량지수, 혈청 지질 농도 및 허리/엉덩이 둘레비로 보정하여 고인슐린혈중군과 저인슐린혈중군으로 나누어 비교한 결과, 고인슐린혈중군에서 수축기와 이완기 혈압이 유의하게 높게 나타나서 공복시 고인슐린혈증이 인슐린저항성을 대변하는 지표임을 생각할 때, 고혈압 환자는 인슐린저항성이 있음을 알 수 있다. 필자 등[38]의 연구에서도 고혈압 환자군은 정상혈압군에 비하여 경구당부하에 따른 인슐린 분비반응이 증가되어 있어 인슐린저항성을 나타내고 있었으며, 다른 여러 연구에서 유사한 결과가 보고되어 있다[39,40].

조 등[41]은 고혈압 환자군이 정상혈압 대조군에 비하여 경구당부하에 따른 혈당반응면적과 인슐린반응면적이 높을 뿐만 아니라 전산화 단층촬영으로 측정된 내장지방/대퇴부근육 면적비가 유의하게 높음을 관찰하여 고혈압 환자의 인슐린저항성은 내장지방 축적과 근육량의 상대적 감소와 관련이 있다고 하였다. 국내에서 아직까지 고혈압 환자를 대상으로 인슐린저항성을 직접 측정하는 연구는 없으나, 모든 고혈압 환자에서 인슐린저항성이 나타나는 것은 아니고 약 50%에서만 나타난다고 알려져 있어[42,43], 향후 더 많은 고혈압 환자를 대상으로 정상혈당 클램프기법 등 정밀한 방법을 이용하여 고혈압과 인슐린저항성간의 상관성을 규명하는 연구가 필요할 것으로 생각된다. 인슐린저항성과 고인슐린혈증이 혈압을 상승시키는 기전으로는 신장의 소듐 재흡수 증가, 교감신경계의 활성화, 세포내 전해질 이동의 장애 등이 알려져 있다[44,45].

인슐린저항성과 이상지질혈증

인슐린저항성증후군에서 나타나는 이상지질혈증은 혈중 초저밀도지단백-중성지방(VLDL-triglyceride)의 증가와 고밀도지단백-콜레스테롤(HDL-cholesterol)의 감소가 특징이며, 총콜레스테롤이나 저밀도지단백-콜레스테롤(LDL-cholesterol)과는 관련이 없는 것으로 알려져왔다[1~5]. 그러나 최근에 작고 견고한 저밀도지단백(small dense LDL)이 죽상동맥경화증을 일으키는 주범[46,47]이며 인슐린저항성과 관련이 있음이 밝혀지고 있어[48] 인슐린저항성에 따른 지질대사의 장애는 죽상동맥경화증의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

143명의 질병이 없는 중년 남녀를 대상으로 필자들이 시행한 연구[49]에서 고중성지방혈증과 저고밀도지단백-콜레스테롤혈증을 갖는 군은 경구당부하에 대한 인슐린반응이 증가되어 있음을 관찰하였으며, 대상자를 연령, 성별, 체질량지수와 허리/엉덩이 둘레비를 일치시켜 고인슐린혈증군과 정상 인슐린혈증군을 비교한 바, 고인슐린혈증군에서 중성지방의 증가와 고밀도지단백-콜레스테롤의 감소를 관찰할 수 있었다.

조 등[50]의 연구에서도 고중성지방혈증군은 경구당부하에 대한 인슐린반응이 높게 나타났으며, 높은 혈청 인슐린 농도에도 불구하고 혈청 유리지방산 농도가 억제되지 않았다. 또한 인슐린 반응면적과 혈청 중성지방 농도간에는 양의 상관성을 보였으며 다중회귀 분석상 혈청 중성지방치 만이 인슐린 반응면적에 영향을 주는 독립인자로 나타나 고인슐린혈증과 중성지방 농도 증가간에 상관성이 있음을 증명하였다.

한편, 박 등[51]은 44명의 건강한 젊은 남성에서 정상혈당 클램프기법으로 인슐린저항성을 측정하고 이들의 혈청 지질 농도를 비교한 결과, 인슐린저항성이 증가할수록 중성지방은 증가하고 고밀도지단백-콜레스테롤은 감소함을 관찰하였다. 이는 인슐린저항성과 이상지질혈증 간의 직접적인 상관성을 보여주는 것으로 대상자가 20대의 젊은 나이임에도 불구하고 유의한 상관성이 있는 것으로 보아 인슐린저항성에 따른 이상지질혈증이 젊어서부터 장기간에 걸쳐 죽상동맥경화성

심혈관질환의 발생에 기여할 것이라는 추정을 할 수 있었다.

인슐린저항성과 관상동맥 죽상경화증

인슐린저항성증후군의 최종 산물(final outcome)은 죽상동맥경화증에 의한 관상동맥질환, 뇌혈관질환 및 말초혈관질환이라고 할 수 있다. 고인슐린혈증, 고혈압, 이상지질혈증 등은 그 자체가 질병이라기보다 심혈관질환의 위험인자로 작용하며 인슐린저항성증후군에서는 이들 위험인자가 동일인에서 병발하여 죽상경화를 유발하고 진행도 촉진하는 것으로 생각된다.

차 등[52]이 관상동맥조영술로 확인된 관상동맥경화증 환자군 31명과 정상대조군 45명을 대상으로 경구당부하검사를 시행한 결과, 환자군이 대조군보다 혈청 기저 C-peptide치가 높고 당부하에 따른 인슐린반응이 증가되어 있어 인슐린저항성이 있음을 알 수 있었다. 최근 들어 순환기 분야에서도 인슐린저항성과 고인슐린혈증이 관상동맥질환의 독립 위험인자임을 수용하고 있는 추세이다. 정 등[53]이 이를 입증하기 위하여 관상동맥조영술상 50% 이상의 협착을 보인 17명과 정상 소견을 보인 10명을 비교한 결과, 양 군간에 경구당부하에 따른 혈당 면적은 비슷하였으나 환자군에서 대조군보다 인슐린 면적과 C-peptide 면적이 높아 인슐린저항성이 있음을 알 수 있었다.

한편, 인슐린저항성이 관상동맥질환뿐 아니라 소위 cardiac syndrome X로 불리는 미세혈관 협심증(microvascular angina)에서도 중요한 역할을 한다는 보고가 있다. 이 등[54]은 전형적인 흉통과 운동부하 검사상 양성인면서 관상동맥조영술상 정상소견을 보인 환자군에서 대조군에 비하여 경구당부하에 따른 인슐린반응의 증가를 보여 인슐린저항성과 고인슐린혈증이 미세혈관 협심증의 유발원인이 될 수 있다고 하였다. 조 등[55]은 안정형 협심증 환자와 연령, 체질량지수 및 허리/엉덩이 둘레비를 일치시킨 대조군에서 경구당부하검사와 복부 및 대퇴부 전산화단층촬영을 시행하였는데, 환자군에서 공복 혈청 인슐린 농도와 당부하 후 인슐린반응면적이 높고 내장지방면적도 유의하게 증가되어 있어 내장비만이 관상동맥경화증 환

자의 인슐린저항성과 밀접하게 관련되어 있다고 보고하였다.

한편 필자 등[8]이 14예의 관상동맥조영술로 확인된 관상동맥경화증 환자를 두 군으로 나누어 한 군(대조군)은 일상적인 생활을 계속하도록 하고 다른 군(실험군)은 엄격한 식사 및 운동요법을 1년간 시행한 후 재차 관상동맥조영술을 시행한 결과, 실험군에서 인슐린 저항성의 감소, 심혈관 위험인자의 개선과 함께 관상동맥경화성 협착의 유의한 퇴축 (regression)을 관찰할 수 있었다.

이상을 종합하면, 한국인 관상동맥경화증 환자는 인슐린저항성이 있으며 이는 내장비만과 관련한 것으로 생각된다. 그러나 기왕의 연구에서 인슐린저항성의 평가에 사용한 경구당부하에 따른 인슐린 반응면적이 인슐린저항성을 제대로 반영하는지 확인하기 위하여 향후 더 많은 환자를 대상으로 정확한 평가방법을 이용한 전향적인 연구를 하여야 할 것으로 생각한다.

인슐린저항성에 영향을 미치는 요소

인슐린저항성은 유전적 소인과 함께 다양한 환경적 인자에 의하여 유발되는 것으로 생각되고 있다. 유전인자와 환경인자가 인슐린저항성을 결정하는데 미치는 영향의 정도는 정확히 알 수 없으나 두 가지 모두 중요한 역할을 하며, 유전인자와 환경인자가 대략 반씩 영향을 주는 것으로 추측하고 있다.

1. 유전적 소인

인슐린저항성의 결정인자로써 유전적 소인이 작용한다고 보는 근거는 당뇨병이 없는 정상성인에서 인슐린저항성이 가족간에 나타난다는 사실[56,57]과 인슐린비의존형 당뇨병이나 고혈압환자의 직계가족에서 질병이 발병하기 전에 이미 인슐린저항성이 나타난다는 연구[58~61]에 기인한다. Lillioja 등[57]이 피마인디언 45가정에서 116예의 형제를 추출하여 인슐린감수성을 측정한 결과, 연령, 성별, 비만도와 별개로 가족 관계가 인슐린감수성의 34%를 결정하는 지표였으며, 245예의 피마인디언에서 인슐린감수성의 분포가 단일 정규분포를 보이지 않고 세 개의 정규분포를 합

해놓은 양상으로 나타나는 것으로 보아 공동우성 (codominant)으로 유전되는 단일 유전자가 관여할 것이라는 보고가 있다[62].

인슐린비의존형 당뇨병 환자의 직계가족은 내당능 장애가 생기기 전부터 가족력이 없는 대조군에 비하여 인슐린자극에 의한 포도당 흡수에 장애가 있고 이는 대상자의 비만도와 별도로 나타난다는 사실이 밝혀졌다 [59,60]. 또한 고혈압 환자의 직계자녀에서 혈압이 정상임에도 불구하고 인슐린저항성이 있다는 보고로 보아 인슐린저항성에 유전적 소인이 관여함을 알게 되었다 [61].

이 등[63]은 인슐린비의존형 당뇨병 환자의 직계자녀에서 인슐린자극에 의한 포도당 흡수율이 대조군에 비하여 30% 정도 감소되어 인슐린저항성을 나타낸다고 보고하였다. 반면에, 오 등[64]은 인슐린비의존형 당뇨병 환자의 자녀에서 인슐린감수성이 대조군과 차이가 없다는 상반된 결과를 보고한 바 있다. 인슐린비의존형 당뇨병은 매우 이질적인 질환으로 모든 직계자녀에서 인슐린저항성이 나타난다고 볼 수는 없으나, 국내외의 여러 연구 결과로 보아 많은 당뇨병 환자의 직계자녀에서 인슐린저항성의 소인이 있음이 인정되고 있다. 한편 조 등[65]은 본태성고혈압 환자의 정상혈압 2세에서 인슐린저항성을 보고하여 서구인처럼 인슐린저항성의 결정인자로서 유전적 소인이 중요한 역할을 한다고 보고하였다. 인슐린저항성의 유전적 소인에 관여하는 유전자는 아직 밝혀지지 않았다. 최근에 연관분석기법 (linkage analysis)을 통해 염색체 4q의 FABP2, ANX5 loci 근처의 유전자가 인슐린저항성과 관련이 있을 가능성을 시사한 연구[66]가 보고되었으나 아직까지 인슐린저항성 유전자가 명확하게 밝혀지지 않았다. 향후 인슐린저항성 관련 유전자를 탐색하기 위한 노력이 계속되면 좋은 성과가 나올 것으로 기대된다.

2. 환경적 요소

인슐린저항성에 영향을 미치는 환경인자로는 가령 (aging), 정신적 스트레스, 운동부족, 내장비만 등이 있다 [67~70]. 일반적으로 연령이 증가함에 따라 인슐린감수성은 감소하는 것으로 알려져 있는데, 남성은 가

령에 따라 남성호르몬 분비가 감소되고 성장호르몬-인슐린양성장인자1 축 (growth hormone-IGF-1 axis)의 기능감소에 따라 내장지방이 축적되고 근육량은 감소하여 인슐린저항성이 나타날 수 있으며, 여성에서는 폐경후 여성호르몬의 급격한 분비 감소가 내장지방축적을 촉진하여 인슐린저항성을 유발할 수 있다[71~73].

필자 등[74]이 21세부터 60세까지 다양한 연령의 남성 152예를 대상으로 전산화 단층촬영을 시행하여 복부 지방 및 대퇴부 골격근량을 측정하고, 혈청 인슐린, IGF-1 및 남성호르몬을 측정하여 연령별로 비교한 결과, 연령이 증가할수록 내장지방면적은 증가하고 대퇴부 골격근량은 감소하며, 남성호르몬과 IGF-1도 역시 감소함을 관찰하였는데 내장지방면적과 남성호르몬 및 IGF-1은 각각 음의 상관성이 있어 연령 증가에 따른 남성호르몬과 IGF-1의 감소가 내장지방축적과 연관되어 있음을 알 수 있었다. 이 연구에서 인슐린저항성을 직접 측정하지는 않았지만 연령 증가에 따른 내장지방 증가와 골격근량의 감소는 인슐린감수성을 저하시키는 것으로 생각된다.

신체활동량은 인슐린감수성과 밀접한 관련성이 있는 것으로 알려져 있고 한 보고에 의하면 최대산소섭취량은 당뇨병이 없는 정상성인에서 인슐린감수성의 25% 정도를 결정하는 인자라고 하였다[75]. 한국체육대학에 재학중인 운동선수와 의과대학 학생들을 대상으로 한 연구에서 규칙적인 운동을 하는 체대생들은 운동량이 적은 의대생에 비하여 인슐린감수성이 유의하게 높고 당뇨병 환자의 직계자녀인 체대생들은 인슐린저항성이 나타나지 않음을 알 수 있었다[76].

인슐린저항성증후군의 새로운 가설 내장지방/ 골격근 증후군

비만이 인슐린저항성과 밀접한 관련성이 있음은 잘 알려져 있고 전신비만보다 내장지방의 과잉 축적이 인슐린저항성을 증가시켜 당뇨병, 이상지질혈증, 고혈압 및 죽상동맥경화증 등 만성대사성질환을 유발한다고 생각되고 있다. 한국인에서는 단순히 신장과 체중을 기준으로 평가하면 아직 비만이 많지 않으나, 성장

기나 청년기에 정상 혹은 저체중이었다가 30대 이후에 과식과 운동부족 등으로 나타나는 것이 특징인 내장비만(대사성 비만)이 매우 심각한 문제로 대두되어 있다. 비만이나 체지방의 분포양상에 대해서는 많은 연구가 되어있고 그 중요성도 밝혀져 있으나 골격근의 역할에 대해서는 별로 주목을 받지 못한 경향이 있었는데, 체내 포도당 이용량의 85~90%가 골격근에서 이루어지기 때문에 내장비만 못지않게 골격근의 양적, 기능적 감소가 인슐린저항성을 증가시키는데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

이러한 관점에서 필자 등이 한국인을 대상으로 체지방의 분포 및 골격근이 인슐린저항성에 미치는 영향에 대하여 지금까지 임상적으로 연구한 결과를 근거로 제시한 내장지방/골격근 증후군 (Visceral Fat versus Skeletal Muscle Syndrome)의 개념을 설명하고자 한다.

1. 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 체지방의 분포, 골격근량과 인슐린저항성

인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 체지방의 분포와 인슐린저항성과의 상관성을 보면, 일반적으로 비만의 지표로 사용되는 체질량지수나 표준체중백분율보다 중성지방비만의 지표인 허리/엉덩이 둘레비가 상관성이 더 높음을 볼 수 있다.

필자 등의 연구결과[24], 복부 체대 수준에서 전산화 단층촬영으로 측정된 내장지방면적은 인슐린 감수성과 유의한 음의 상관성을 보인 반면, 대퇴부의 골격근면적은 유의한 양의 상관관계를 나타내고 있었다. 따라서 복부비만, 특히 내장지방의 과잉 축적은 인슐린저항성을 증가시키지만, 골격근량이 많은 경우는 인슐린저항성을 감소시켜 내장지방 축적에 따른 인슐린저항성을 상쇄함을 알 수 있었다. 이는 인슐린저항성의 결정요소로 체중 자체보다는 체지방의 분포양상과 골격근량이 중요함을 시사하는 소견으로 임상적인 의미가 크다고 생각된다.

결론적으로 한국인 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 인슐린저항성을 결정하는 요소는 체중이나 체지방량보다 내장지방과 골격근량이 더 중요한 역할을 하며, 내장지방의 증가는 인슐린저항성을 악화시키고,

골격근량의 증가는 인슐린저항성을 감소시킨다는 것을 알 수 있다.

2. 중년성인에서 내장지방/골격근 비와 인슐린저항성

필자 등[77]은 당뇨병이나 고혈압, 기타 만성질환이 없는 건강한 중년여성 114예를 대상으로 경구당부하 시험과 전산화 단층촬영을 이용한 피하지방, 내장지방 및 대퇴근육량을 측정하여, 체지방 분포양상에 대한 지표로 내장지방/피하지방 면적비 (VSR: visceral fat to subcutaneous fat area ratio)와 내장지방/골격근 면적비 (VMR: visceral fat to skeletal muscle area ratio)를 산출하여 대사 관련 변수들과의 상관성을 조사하였다.

경구당부하에 대한 인슐린-곡선하면적과 포도당/인슐린 면적비 그리고 혈청 성호르몬결합단백 (sex-hormone binding globulin: SHBG)은 내장지방/골격근 면적비와 가장 높은 상관성을 보였고, 혈청 총콜레스테롤치는 허리/엉덩이 둘레비와, 그리고 혈청 중성지방치는 내장지방/피하지방 면적비와 높은 상관성을 보였다. 특히, 인슐린저항성과 고인슐린혈증을 반영하는 인슐린-곡선하면적과 포도당/인슐린 면적비가 내장지방/피하지방 면적비보다 내장지방/골격근 면적비와 더 높은 상관관계를 보였으며 연령과 체질량지수까지 포함시켜 시행한 다중회귀분석도 내장지방/골격근 면적비가 가장 중요한 지표로 나타났다.

이러한 결과는 체지방 분포상태만을 대변하는 내장지방/피하지방 면적비보다 근육량을 함께 고려한 내장지방/골격근 면적비가 인슐린저항성을 더 잘 반영함을 의미한다. 따라서 중년여성에서 체지방의 분포양상, 내장지방의 면적뿐만 아니라 골격근량이 인슐린저항성을 결정하는데 중요한 역할을 하는 것으로 생각되며 내장지방/골격근 면적비는 인슐린저항성을 반영하는 임상적 지표로 이용할 수 있을 것으로 생각된다.

3. 성장호르몬 치료에서 경험한 내장지방/골격근 증후군의 임상적 의의

내장지방의 축적과 골격근량의 감소가 함께 인슐린저항성을 증가시킨다고 볼 때 인슐린저항성을 감소시키려면 내장지방량을 감소시키고 골격근량을 증가시

키는 것이 매우 효과적일 것으로 생각된다. 이런 목적을 달성하기 위해서는 식사 및 운동요법 등 비약물요법이 선행되어야 하겠지만 중년후의 환자에서 비약물요법으로 골격근량을 증강시키기는 매우 어려우며, 실제로 저열량식사요법을 시행하면 체지방의 감소와 더불어 골격근을 포함한 체지방량(lean body mass)이 함께 감소됨을 볼 수 있다. 따라서 체지방량, 특히 내장지방을 감소시키면서 골격근량은 증가시킬 수 있다면 매우 효과적인 치료가 될 것으로 생각되며 이러한 관점에서 성장호르몬은 강력한 지방분해 작용과 함께 단백질 동화작용을 갖고있어 내장지방/골격근 증후군을 효과적으로 개선할 수 있는 약제로 생각된다.

필자 등[78]이 24예의 성인 비만증 환자를 두 군으로 나누어 한 군은 저열량식사요법(대조군)으로, 다른 군은 저열량식사요법과 성장호르몬을 12주간 투여한 결과, 양군 모두에서 체지방의 감소효과가 있었는데 성장호르몬 투여군에서 그 감소폭이 유의하게 컸고 특히 내장지방면적의 감소가 현저하였다(성장호르몬 투여군: 35.3% 감소, 대조군: 28.5% 감소, $p < 0.05$). 한편 대조군에서는 골격근 면적의 감소와 함께 negative nitrogen balance가 나타난 반면, 성장호르몬 투여군에서는 골격근 면적의 증가와 positive nitrogen balance가 나타났다. 이는 성장호르몬의 투여가 내장지방의 감소는 더욱 촉진시킨 반면 골격근량은 오히려 증가시켜 내장지방/골격근 비를 개선시켰음을 의미한다.

다음으로 18예의 비만한 인슐린비의존형 당뇨병 환자를 두 군으로 나누어 9예에서는 저열량식사요법만으로 치료하고 다른 9예는 저열량식사요법과 함께 성장호르몬을 12주간 투여하였다[79]. 치료 후 양군 모두 체지방량이 감소하였는데 성장호르몬 투여군에서 그 감소폭이 1.8배 높았으며, 특히 내장지방량의 감소가 현저하였다. 또한 성장호르몬 투여군에서 내장지방량의 현저한 감소와 함께 골격근량이 증가하여 결과적으로 내장지방/골격근 면적비가 대조군에 비하여 유의한 감소를 보였으며, 내장지방/골격근 면적비와 포도당이용률 사이에 유의한 역상관 관계($r = -0.51$, $p = 0.001$)가 관찰되었다. 특히, 성장호르몬 투여군에서 대조군보다 포도당 이용률의 증가가 높게 관찰되어 인슐린저항성이 현저히 개선됨을 알 수 있었다.

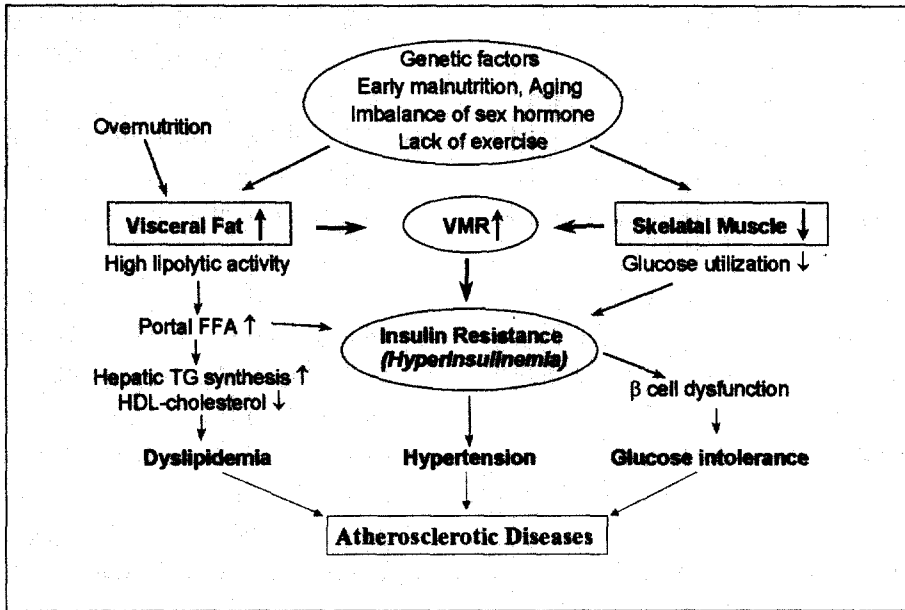


Fig. 1. 내장지방/골격근 증후군 (Visceral Fat versus Skeletal Muscle Syndrome)의 개념.

결론적으로 인슐린비의존형 당뇨병 동반여부에 관계없이 비만증에서 성장호르몬은 내장지방량을 효과적으로 감소시키고 골격근량은 증가시켜 인슐린저항성을 개선시킬 수 있는 호르몬으로 생각된다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 성장호르몬의 용량, 투여기간 및 열량제한 정도에 따른 인슐린저항성과 당대사 및 지질대사 개선효과에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결 론

내장지방량과 골격근량이 함께 당대사에 미치는 영향이 큰 것을 고려할 때, 동일인에서 내장지방/골격근 면적비는 인슐린저항성을 결정하는 중요한 지표로 생각된다. 과잉 축적된 내장지방은 쉽게 분해되어 유리지방산이 간문맥내로 방출되어 간에서 인슐린의 작용과 제거를 억제함에 따라서 고인슐린혈증과 인슐린저항성을 유발하는 한편, 증가된 유리지방산이 간에서 중성지방으로 합성되어 고중성지방혈증을 유발한다. 반면에 골격근의 양과 기능이 저하되면 포도당 이용률이 감소되어 인슐린저항성을 더욱 악화시킨다.

이상의 상호연관성을 종합한 것이 내장지방/골격근 증후군의 개념이며 (Fig. 1) 이는 인슐린저항성과 관련된 대사질환 발생에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 내장지방/골격근 증후군은 각종 심혈관 및 대사성질환의 예방과 치료면에서 시사하는 바가 매우 크다고 생각되나, 아직도 밝혀져야 할 것이 많기 때문에 앞으로도 계속해서 임상 및 기초연구가 필요하다고 생각된다.

결론적으로 인슐린저항성을 개선하기 위해서는 내장지방량의 감소와 골격근량의 유지 또는 증가가 요구되며, 이를 위해서는 균형잡힌 식사와 함께 규칙적인 운동 등 비약물요법이 먼저 시행되어야 하며, 이것으로 불충분한 경우에는 국내에서 현재 사용되고 있는 Metformin, 향후 사용이 가능하게 될 것으로 기대되는 thiazolidinediones 및 성장호르몬 등의 약물요법이 선별적으로 시도되어야 할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988

2. 허갑범: 인슐린저항성과 만성퇴행성 질환. 당뇨병 16:93-98, 1992
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. Kaplan NM: *The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 149:1514-1520, 1989*
5. Davidson MB: *Clinical implications of insulin resistance syndromes. Am J Med 99:420-426, 1995*
6. Reaven GM: *Syndrome X: 6years later. J Int Med 236:13-22, 1994*
7. Huh KB: *The role of insulin resistance in Korean patients with metabolic and cardiovascular diseases. In: Huh KB, Shin SH, Kaneko T, eds. Insulin resistance in human disease. pp7-12, Amsterdam, Experta Medica, 1993*
8. 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-S61, 1996*
9. Huh KB: *Clinical and biochemical characteristic of Korean patients with NIDDM. In: Kaneko T, Huh KB, Shichiri M, Oka Y, eds. Diabetes mellitus: new aspects of pathogenesis and treatment. pp6-10, Nishimura/Smith-Gordon, 1997*
10. Huh KB: *Insulin resistance syndrome in Koreans. Abstract of the 11th Asia-Oceania Congress of Endocrinology. p9, April 12-16, 1998, Seoul, Korea*
11. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP: *Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia 34:416-422, 1991*
12. 김진성, 박건상, 이윤용, 박도준, 신천수, 박경수, 김성연, 조보연, 이홍규, 고창순, 김현규, 박용수, 권순자: *한국인 인슐린저항성증후군의 특성. 당뇨병 22:84-92, 1998*
13. 김상욱, 김영일, 정윤이, 김은숙, 김진엽, 박중열, 홍성관, 이기엽: *한국인에서 인슐린저항성증후군의 유병률과 임상적 특성(초록). 당뇨병 22(Suppl 1):S58, 1998*
14. 김상욱, 김진엽, 김영일, 김은숙, 김하영, 박중열, 홍성관, 이기엽: *인슐린저항성증후군에서 인슐린, 프로인슐린, 프로인슐린/인슐린비(초록). 대한내과 학회지 55(Suppl 1):S117, 1998*
15. Welborn TA, Wearne K: *Coronary disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. Diabetes Care 2:154-160, 1979*
16. Pyorala K: *Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. Diabetes Care 2:131-141, 1979*
17. Ducimetiere P, Eschwegw E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G: *Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle aged population. Diabetologia 19:205-210, 1980*
18. 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*
19. Salonen JT, Lakka TA, Lakka HM, Valkonen VP, Everson SA, Kaplan GA: *Hyperinsulinemia is associated with the incidence of hypertension and dyslipidemia in middle aged men. Diabetes 47:270-276, 1998*
20. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ: *Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Eng J Med 334:952-957, 1996*

21. 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
22. 허갑범, 김현만, 임승길, 이은직, 김도영, 김경래, 이현철, 김덕희: 한국인에서의 비전형적 당뇨병. 대한내과학회지 33:762-770, 1987
23. 민현기: 한국인 당뇨병의 임상적 특성. 당뇨병 16: 163-174, 1992
24. 허갑범, 김유리, 안광진, 정운석, 이은직, 임승길, 김경래, 이현철, 백인경, 최미숙, 이종호, 이영해: 인슐린비의존형 당뇨병 환자의 체지방 분포와 인슐린저항성과의 상관성. 대한내과학회지 44:1-18, 1993
25. 박석원, 정운석, 윤용석, 차봉수, 송영득, 이현철, 허갑범: 건강한 젊은 남성에게 있어서 인슐린저항성과 관련인자에 관한 연구. 당뇨병 22:504-512, 1998
26. 김현규, 박경수, 신찬수, 김성연, 조보연, 이흥규, 고창순, 오태근: 인슐린비의존형 당뇨병환자의 인슐린감수성의 측정. 당뇨병 19:374-383, 1995
27. 박석원, 윤용석, 송영득, 이현철, 허갑범: 한국인 제2형 당뇨병의 병인론적 이형성. 당뇨병(in press)
28. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA: *Glucose toxicity, Diabetes Care* 13:610-630, 1990
29. Leahy JL, Bonner-Weir S, Weir GC: *Beta-cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia: current ideas on the mechanism of the impaired glucose-induced insulin secretion. Diabetes Care* 15:442-455, 1992
30. 박석원, 윤용석, 남재현, 차봉수, 송영득, 이현철, 허갑범: 한국인 내당능장애자에 있어서 인슐린 분비능 및 저항성의 평가(초록). 대한내과학회지 53(Suppl 1) :S 130, 1997
31. 차봉남, 이성규, 홍운경, 김윤정, 노혜림, 정운석, 이관우, 김현만: 한국인 제2형 당뇨병의 병인에서 인슐린 분비능과 저항성의 역할. 당뇨병 22:491-503, 1998
32. 김성훈, 김동준, 함종렬, 김병준, 정재훈, 민용기, 이명식, 이문규, 김광원: 한국인 제2형 당뇨병에서 인슐린분비능, 인슐린감수성 및 포도당 효율성의 역할(초록). 당뇨병 22(Suppl 1):S 56, 1998
33. Sung YA, Oh JY, Hong YS, Jang YJ, Kyung NH: *Impaired insulin secretion and insulin action in nonobese and nondiabetic offsprings of patients with NIDDM (Abstract). Diabetes* 47(Suppl 1):A302, 1998
34. Hales CN, Barker DJP: *Type 2(non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia* 35:595-601, 1992
35. 이현철, 박석원, 허갑범: 인슐린비의존형 당뇨병의 병인에 있어서 영양결핍의 문제. 당뇨병 20:1-9, 1996
36. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollaey CT, Russel FT: *Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. Lancet* 7451:1336-1337, 1966
37. 남문석, 이은직, 남수연, 조재화, 송영득, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: 비당뇨성 성인에서 혈중 기저 인슐린치와 혈압과의 관련성. 당뇨병 19: 153-162, 1995
38. 허갑범, 이현철, 임승길, 송영득, 박은주, 윤지영, 이종호, 이영해: 한국 중년 성인에서 관상동맥경화증의 위험요인들과 혈청 인슐린 농도와의 관계. 대한내과학회지 49:819-828, 1995
39. 김원배, 이문규, 오병희, 김성연, 박영배, 조보연, 최윤식, 이흥규, 서정돈, 이영우, 고창순, 민현기: 본태성 고혈압에서의 인슐린 저항성. 당뇨병 14: 55-63, 1990
40. 김부응, 황성운, 고우석, 김준홍, 김사용, 정준훈, 오현명, 김용기, 신영기: 본태성 고혈압에서의 포도당, 인슐린 및 C-peptide에 대한 고찰. 순환기 25:975-986, 1995
41. 조홍근, 고충원, 김성순, 이현철, 허갑범, 정혜경, 김희선, 이종호: 본태성 고혈압과 관련된 인슐린 저항성에 대한 연구. 순환기 26:1021-1029, 1996
42. Pollare T, Lithell H, Berne C: Insulin resistance

- is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 39: 167-174, 1990
43. Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, Gasparini P, Passeri M, Reaven GM: *Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. J Intern Med* 231:235-240, 1992
44. Chen Y-DI, Reaven GM: *Insulin resistance and atherosclerosis. Diabetes Reviews* 5:331-342, 1997
45. Reaven GM: *Syndrome X, past, present and future. In: Draznin B, Rizza R, eds. Clinical research in diabetes and obesity, pp357-382, Humana Press, Totowa, New Jersey 1997*
46. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WS, Krauss RM: *Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA* 260:1917-1921, 1988
47. Austin MA, King M-C, Vranizan KM, Krauss RM: *Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation* 82:495-506, 1990
48. Reaven GM, Chen Y-DI, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM: *Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. J Clin Invest* 92:141-146, 1993
49. 허갑범, 이현철, 임승길, 송영득, 박은주, 윤지영, 이종호, 이영해: 한국 중년 성인에서 관상동맥경화증의 위험요인들과 혈청 인슐린 농도와와의 관계. *대한내과학회지* 49:819-828, 1995
50. 조재화, 이은직, 김경래, 남문석, 이경미, 임승길, 이현철, 허갑범: 정상성인에서 경구당부하검사상 인슐린 분비반응과 혈청 중성지방과의 상관관계. *당뇨병* 18:25-30, 1994
51. Park SW, Song MK, Han SH, Cha BS, Song YD, Lee HC, Huh KB: *Relationship between insulin resistance and plasma lipid levels in healthy young men (Abstract). Diabetes* 47(Suppl 1):A427, 1998
52. 차봉수, 송영득, 백인경, 이종호, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: 관상동맥경화증 환자에서의 고인슐린혈증. *당뇨병* 20:291-302, 1996
53. 정성애, 박시훈, 신길자, 이우형: 관상동맥질환의 위험인자로서의 인슐린저항성의 역할에 대한 연구. *순환기* 26:35-43, 1996
54. 이귀순, 권혁문, 이병권, 차동훈, 윤영원, 김현승: 정상 관동맥 조영 소견을 보인 흉통환자에서 혈중 인슐린 농도에 관한 고찰. *순환기* 25:960-966, 1995
55. 조홍근, 신길자, 이종호: 관상동맥경화증 환자에서 보이는 내장지방축적. *순환기* 28:740-748, 1998
56. Martin BC, Warram JH, Rosner B, Rich SS, Soeldner JS, Krolewski AS: *Familial clustering of insulin sensitivity. Diabetes* 41:850-854, 1992
57. Lillioja S, Mott DM, Zawadzki JK, Young AA, Abbott WG, Knowler WC, Bennett PH, Moll P, Bogardus C: *In vivo insulin action is familial characteristic in nondiabetic Pima Indians. Diabetes* 36:1329-1335, 1987
58. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, Groop L: *Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med* 321:337-343, 1989
59. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR: *Slow glucose removal and hyperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in the offspring of diabetic parents. Ann Int Med* 113:909-915, 1990
60. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR: *Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. Lancet* 340:925-929, 1992
61. Facchini F, Chen Y-DI, Clinkingbeard C, Jeppesen J, Reaven GM: *Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. Am J Hypertens* 5:694-699, 1992

62. Bogardus C, Lillioja S, Nyomba BL, Zurlo F, Swinburn B, Esposito-Del Puente A, Knowler WC, Ravussin E, Mott DM, Bennett PH: *Distribution of in vivo insulin action in Pima Indians as mixture of three normal distributions. Diabetes 38:1423-1432, 1989*
63. 이현철, 이영식, 박석원, 정운석, 안광진, 이은직, 임승길, 김경래, 허갑범: 인슐린 비의존형 당뇨병 환자의 직계자식에서 당수송체 유전자의 다형성과 인슐린 분비능 및 말초조직의 포도당 이용율 등의 대사적 측면과의 상호연관성에 관한 연구. *대한내과학회지 45:12-20, 1993*
64. 오태근, 박경수, 김성연, 조보연, 이흥규, 고창순, 민현기: 한국인 인슐린비의존형 당뇨병 환자의 건강한 젊은 자녀에서의 인슐린 감수성에 관한 연구. *당뇨병 18:130-137, 1994*
65. 조홍근, 신길자, 구본권, 김성순, 허갑범, 김희선, 이종호: 본태성 고혈압 환자의 정상 2세에서 보이는 인슐린 저항성. *순환기 27:1087-1095, 1997*
66. Prochazka M, Lillioja S, Tait JF, Knowler WC, Mott DM, Spraul M, Bennett PH, Bogardus C: *Linkage of chromosome markers on 4q with a putative gene determining maximal insulin action in Pima Indians. Diabetes 42:514-519, 1994*
67. Hollenbeck C, Reaven GM: *Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 64:1169-1173, 1987*
68. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G: *Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. Am J Physiol 248:E286-291, 1985*
69. Park KS, Rhee BD, Lee KU, Kim SY, Lee HK, Koh CS, Min HK: *Intra-abdominal fat is associated with decreased insulin sensitivity in healthy young men. Metabolism 40:600-603, 1991*
70. Golay A, Felber JP, Jequier E, DeFronzo RA, Ferrannini E: *Metabolic basis of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev 4:727-747, 1988*
71. Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L, Kvist H, Sannerstedt R: *Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. Metabolism 39:897-901, 1990*
72. Muller DC, Elahi D, Tobin JD, Andres R: *The effect of age on insulin resistance and secretion; a review. Seminars in Nephrology 16:289-298, 1996*
73. Bjorntorp P: *The regulation of adipose tissue distribution in humans. Int J Obese 20:291-302, 1996*
74. 허갑범, 이현철, 김희선, 이종호: 한국 남성에서 연령증가에 따른 내분비 기능과 내장지방 및 대퇴근 육량과의 상관성. *대한내과학회지 54:406-414, 1998*
75. Rosenthal M, Haskell WL, Solomon R, Widstrom A, Reaven GM: *Demonstration of a relationship between level of physical training and insulin-stimulated glucose utilization in normal humans. Diabetes 32:408-413, 1983*
76. 송영득, 이지현, 정운석, 차봉수, 박석원, 남문석, 문병수, 남수연, 이은직, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: 인슐린 비의존형 당뇨병환자의 직계자녀에서 운동량에 따른 인슐린 감수성의 비교. *당뇨병 20:224-231, 1996*
77. 차봉수, 원영준, 이지현, 남수연, 송영득, 신민정, 이종호, 이은직, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: 내장지방/ 골격근 비와 인슐린저항성과의 관련성. *당뇨병 20:395-409, 1996*
78. 남수연, 김은숙, 김경래, 신재호, 차봉수, 송영득, 임승길, 이현철, 허갑범: 성인 비만증에서 저열량 식사요법과 병용한 성장호르몬의 치료효과. *대한내분비학회지 12:571-583, 1997*
79. 남수연: *비만한 인슐린비의존형 당뇨병환자에서 성장호르몬 치료효과. 연세대학교 대학원, 1998*