

■ 연구회 모임

인슐린 저항성과 비만

- 대사증후군을 중심으로 -

오 상 우

인제대학교 의과대학 가정의학교실

초 록

인슐린저항성은 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증의 전 단계에서 보이는 변화로 이들질환의 병태생리학적 기전에 중요한 역할을 하고 있는 것으로 추정되고 있다. 최근 이러한 질환의 범주를 모아 대사증후군이라는 하나의 군으로 묶어서 보는 경향이 생기고 있다. 아직 확실한 증거는 부족하지만 인슐린 저항성을 질환의 발생 이전단계에서 조기 선별하여 교정할 경우 많은 이득을 얻을 수 있을 것이 기대되고 있다. 여기서는 이러한 인슐린저항성과 관련 질환과의 관계에 대한 기본적인 이해를 설명하고 이의 치료법에 대해 다뤄보고자 한다.

서 론

대표적인 성인병으로 알려진 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 비만등은 관련 합병증과 더불어 국민 건강을 위협하는 중요 요소이다. 전세계적으로 비만환자가 급격하게 늘고 있으며 대표적인 비만관련질환으로 알려진 상기의 질병들의 발생 또한 급격히 늘고 있는 추세이다. 이들의 증가는 개개인의 문제뿐만 아니라 국가 보건체계에도 많은 문제점들을 가져오고 있다. 1988년 이러한 질병들의 발생에 중요한 기전으로 인슐린 저항성의 가능성이 제시되며 많은 관심을 끌고 있다.¹⁾ 실제 많은 환자들이 상기의 질병요소들을 단독보다는 동시에 두 가지 이상 가지고 있으며 특히 인슐린 저항성은 이러한 질환의 발생이전에 이미 진행되고 있음이 알려져 이러한 가설은 더욱 설득력을 얻고 있다. 이러한 인슐린 저항성을 기초로 한 특성을 묶어 X 증후군 (syndrome X), 인슐린저항성 증후군 또는 대사증후군 (Metabolic syndrome)이라 명명

하여 사용되고 있다. 여기서는 이러한 인슐린 저항성, 특히 많은 관심을 끌고 있는 대사증후군을 중심으로 살펴보고자 한다.

I. 인슐린저항성의 원인 및 역할

대사증후군의 원인으로는 크게 유전적 요인과 생활습관 (Life style) 요인으로 나눌 수 있다. 특히 생활습관 요인 중 비만과 신체활동량저하 (Physical inactivity)는 중요한 의미를 가진다.

사람들 간의 인슐린 작용 차이의 50% 정도를 비만과 신체활동이 기여하리라고 추정하고 있다. 체중감량과 신체활동량 증가는 인슐린 저항성의 개선에 중요한 역할을 한다.¹⁶⁾

미국의 한 보고에 의하면 미국 인구 중 7천만에서 8천만 정도의 인구가 인슐린저항성증후군을 보인다고 한다.¹⁷⁾ 아직 국내에서는 인슐린저항성의 유병률과 발생률에 대한 역학적인 자료는 없다.

II. 인슐린 저항성과 관련 질병양상

1. 당뇨병

제 2형 당뇨병은 인슐린 저항성으로 생기는 대표적인 질병이다. 인슐린은 혈당을 조직에서 동화작용에 사용하도록 이용하는데 도움을 주는 역할을 한다. 말초에서 인슐린의 작용 능력이 떨어질 때 (인슐린 저항성의 발생)에 혈당이 상승하게 되므로 이를 보상하기 위해 췌장에서는 다량의 인슐린을 분비하게 된다.^{2,3)} 이렇게 유발된 고인슐린혈증은 어느 정도 혈당의 상승을 막는데 기여하긴 하지만 여러 관련 부작용 (이상 지질혈증, 고혈압 등)을 일으키기도 한다. 이렇게 인슐린저항성을 보이는 소수에서 보상적인 반응으로 생긴 고인슐린혈증이 충분히 상승된 혈당을 낮추지 못할 경우 내당능장애 (Impaired glucose tolerance)를 보이게 되고 이 중 소수에는 더욱 진행되어 당뇨병으로 발전하는 것으로 알려져 있다.⁴⁾

2. 고혈압

인슐린 저항성과 고인슐린혈증을 가진 사람들은 고혈압의 발생위험이 높다.⁵⁾ 이러한 관련성은 몇 연구를 통해 입증되었는데⁶⁻⁸⁾ 이들을 요약해 보면 다음과 같다. 1) 여러 단면적 연구에서 일관적으로 정상인에 비해 고혈압을 가진 사람들이 인슐린 저항성이 있고 고인슐린혈증을 가지고 있다는 것이 관찰되었으며, 2) 뚜렷한 원인을 가진 2차성 고혈압을 가진 사람들에서는 인슐린저항성이 관찰되지 않았으며, 인슐린저항성을 가진 고혈압의 환자들도 치료 후에 인슐린저항성이 정상화 되진 않았고, 3) 직계가족 중에 고혈압을 가진 정상혈압 사람들 중에서 인슐린저항성과 고인슐린혈증이 가족력이 없는 사람들보다 높은 빈도로 관찰되었으며 4) 여러 전향적 관찰연구에서 고인슐린혈증이 고혈압의 발생을 예측할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 일부에서는 이러한 고혈압이 생기는 기전에는 인슐린저항성과 고인슐린혈증과 관련되어 증가하는 교감신경계항진과 신장에서 나트륨 재흡수 상승을 제시하기도 하나^{22, 23)} 아직까진 논란의 대상이다. 고혈압 환자에서 인슐린저항성과 고인슐린혈증을 보이는 환자는 반정도 밖에 되지 않고⁹⁾ 분명히 인슐린

저항성과 고인슐린혈증을 가진 환자들 중에서도 정상혈압을 가진 사람들도 있다는 사실은 이러한 고혈압과 인슐린저항성과의 연관성에 대해 의문을 가지게 한다. 지금까지의 연구 결과를 종합해 보면 아직 정확히 인슐린저항성이 어떻게 고혈압에 영향을 미치는지는 그 기전은 확실히 밝혀지지 않았지만 이들간에 뚜렷한 연관성이 있다는 사실은 의심의 여지가 없는 것 같다.

3. 고지혈증

1) 혈중중성지방

혈중 중성지방의 농도와 혈중 인슐린농도와 상관성은 이미 잘 알려져 있는 사실이다.¹⁰⁾ 게다가 인슐린 저항성과 고인슐린혈증은 간에서 혈중 VLDL-중성지방의 생성을 상승시키고 이러한 변화로 혈중 중성지방의 농도가 높아지게 된다.^{10,11)}

2) 식후 혈중지질상승

공복시의 혈중 중성지방의 높을수록 식후에 중성지방의 함량이 높은 지단백의 농도가 더욱 상승하게 된다.¹²⁾ 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 대조군과 공복시의 중성지방의 양을 보정한 후에 분석한 연구에서 식후 혈중 지방의 양은 당뇨병환자에서 통계적으로 유의하게 높음이 관찰되었다.¹³⁾ 이러한 변화는 당뇨병으로 까지 발전하지 않은 인슐린저항성과 고인슐린혈증 환자에서도 관찰되었다.¹⁴⁾ 아직까지 그 자세한 기전은 밝혀지지 않았지만 인슐린저항성과 고인슐린혈증은 식후 혈중지질의 상승에도 분명한 연관성이 있다는 것이 알려졌다.

3) 고밀도지단백 콜레스테롤

Cholesteryl ester transferase에 의해 콜레스테롤과 중성지방이 HDL에서 VLDL로의 상호 전달과정으로 중성지방이 높으면 고밀도지단백콜레스테롤의 농도가 저하하는 경향이 있다는 사실은 잘 알려져 있다.¹⁵⁾ 이러한 사실은 인슐린저항성과 고인슐린혈증이 고밀도지단백 콜레스테롤의 저하와 관련성을 제시하고 있으며 실제 여러 연구에서 이러한 관련성이 밝혀지고 있다.

Table 1. Clinical diagnosis of metabolic syndrome

Risk factor	Defining level
Abdominal obesity (waist circumference)	
Men	> 102 cm (> 40 in)
Women	> 88 cm (> 35 in)
Triglyceride level	≥ 150 mg/dL (170 mmol/L)
HDL cholesterol	
Men	< 40 mg/dL (1.05 mmol/L)
Women	< 50 mg/dL (1.30 mmol/L)
Blood pressure	≥ 130 / ≥ 85 mm Hg
Fasting glucose	≥ 110 mg/dL

4) 비만

비만은 인슐린저항성과 뚜렷한 관계를 가지고 있다. 인슐린저항성이 비만을 유발하는 것으로 보기도 하는 비만이 인슐린저항성을 증가시키는 것으로 보는 견해가 많다.¹⁸⁾ 체중감량은 인슐린저항성을 개선할 뿐만 아니라 인슐린의 농도를 저하시키기도 한다.

5) 고요산혈증

인슐린저항성은 요산의 농도를 높인다. 또한 고요산혈증은 대사증후군의 요소인 고혈당, 이상지질혈증, 고혈압, 비만과 동반되어 나타나는 경우가 많다.¹⁹⁾ 실제 인슐린은 요산의 신장에서의 제거율 (clearance) 에 영향을 미치는 것으로 졌다.^{20, 21)}

6) 기타

인슐린저항성과 고인슐린혈증은 plasminogen activator 1의 농도를 상승시키고, 크기가 작고 밀도가 높은 형태의 저밀도지단백 (B형)의 농도를 높여 심혈관질환의 위험을 높이는 것으로 알려져 있다.

III. 인슐린저항성과 대사성증후군의 진단

인슐린 저항성을 측정하는 방법 중 표준적인 방법으로 알려진 것이 Euglycemic insulin clamp technique이다. 이 방법은 적당량의 인슐린을 주입하여 간에서의 당신생 (Gluconeogenesis)를 억제하고, 포도당을 주사하여 혈당을 정상치로 유지하는데 필요한 포도당 양을 측정하는 방법이다. 이 때 주입되는 시간당 포도당의 양으로 말초조직(주로 근육)의 인슐린

저항성을 측정하는 방법이다.²⁴⁾ 이러한 방법은 어느 정도 정확성이 높은 방법으로 인정되기는 하나 실제 임상에서 사용에는 제한점이 많다. 그 대안으로 공복 시 혈중 인슐린 레벨을 재는 방법이 제시되기도 한다. 실제 인슐린저항성 정도와 공복시 혈중 인슐린 레벨과의 상관성이 높기는 하지만²⁵⁾ 인슐린 측정이 실제 클리닉에서 광범위하게 사용될 수 있도록 보급된 방법이 아니며 그 정상치의 기준 또한 아직 확실히 정해진 바 없어 사용에 제한이 있다.

2001년 미국의 NCEP (National Cholesterol Education Program)에서는 새로 개정된 제 3차 콜레스테롤 관리지침 (ATP III)에서 대사증후군의 진단 가이드라인을 제시하였다. 이러한 가이드라인은 인슐린저항성을 조기 발견하기 위한 간접측정도구로 이해할 수 있으며, 상기의 인슐린저항성을 측정하기 위한 방법의 실질적인 대안으로 제시될 수 있다 (표 1).

그러나 아직까지 이러한 진단 기준이 우리나라 사람들의 어느 정도 정확히 인슐린저항성을 반영하고 임상적으로 활용 가능한 지에 대한 자료는 부족하다. 앞으로의 지속적인 연구가 반드시 필요한 분야 중 하나라고 할 수 있다.

IV. 인슐린저항성의 치료

아직까지의 근거로는 인슐린저항성이 이러한 관련 질병들을 일으키는 지에 대한 인과관계가 확실히 증명되지는 못한 상태이며 인슐린 저항성을 조기에 발견해서 치료하는 것이 이러한 질병의 유병률과 사망

를 감소시킨다는 증거도 아직 부족하다.¹⁷⁾ 그러나 많은 증거를 기준으로 전문가들은 이러한 인슐린저항성들이 종종 관련질병 발생에 선행하므로, 질병발생 이전 단계에서 조기에 증재한다면 질병예방에 많은 도움을 주리라 추정하고 있다.

운동은 인슐린저항성을 개선해 준다.²⁵⁾ 일상생활 속에서 걷기 정도의 운동량이라도 꾸준히 지속적으로 시행한다면 인슐린저항성을 개선해 주는 것으로 밝혀졌다.²⁶⁾

운동은 인슐린저항성과 고인슐린혈증 환자에게 반드시 권해야 할 치료요소이다. 체중감량은 어느 정도 해야 인슐린저항성의 개선에 도움을 줄 것인가 하는 기준은 설정되지 않았지만 분명 인슐린 저항성을 유의하게 개선해 준다.²⁷⁾ 식사조절과 행동수정, 운동요법을 병합한 체중감량 시도가 비만한 인슐린저항성 환자에게 반드시 권유되어야 한다. 식이섭유의 섭취도 인슐린 저항성의 개선에 도움을 주는 것으로 알려져 있어 섭취소가 높은 식사요법도 권장될 수 있다.²⁸⁾ 약물요법으로는 인슐린 저항성을 개선시키는 것으로 알려진 Metformin과 Thiazolidinedione계통의 약을 당뇨병 환자에서 사용할 수 있으나, 당뇨병이 없는 인슐린저항성 환자에서도 사용을 권유할 지 여부는 앞으로 더 연구가 이루어져야 할 것이다.

V. 결 론

지금까지의 많은 연구들이 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 고요산혈증 등의 이른바 성인병이라 불리는 병들의 공통된 기전 중에 인슐린저항성이 깊이 관련되어 있으리라는 가능성을 제시해 주고 있다. 실제 아시아권에서도 이러한 환자들이 급격히 증가하고 있는 추세를 고려해 볼 때에 이러한 증후군에 대한 관심과 증재 노력이 일차의료를 담당 한 가정의들 사이에도 폭 넓게 이루어져야 할 것으로 사료된다. 앞으로 국내인들을 대상으로 한 연구를 통해 이들을 조기 발견하고 임상적 증재를 가능하게 하는 손쉽게 활용 가능한 진단 기준과 증재방법을 개발해 나갈 필요가 있다.

참 고 문 헌

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human

disease. *Diabetes* 1988;37:1595.
 2. Ginsberg H, Kimmerling G, Olefsky JM, Reaven GM. Demonstration of insulin resistance in untreated adult onset diabetic subjects with fasting hyperglycemia. *J Clin Invest* 1975;55:454.
 3. Reaven GM. Insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus: does it exist and can it be measured? *Am J Med* 1983;74(Suppl 1A): 3.
 4. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
 5. Weston PJ. Insulin resistance and hypertension: is impaired arterial baroreceptor sensitivity the missing link? *Clin Science* 2000;98:125.
 6. Lillioja SD, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:1988.
 7. Reaven GM. Hypertension in diabetes. London: Martin Dunitz, 1999; in press.
 8. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities? the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374.
 9. Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, et al. Prevalence of hyperinsulinaemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med* 1992;231:235.
 10. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med* 1974;57:551.
 11. Tobey TA, Greenfield M, Kraemer F, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics, and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man. *Metabolism* 1981;30:165.
 12. Wilson DE, Chan I-F, Buchi KN, Horton SC. Postchallenge plasma lipoprotein retinoids: chylomicron remnants in endogenous hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1985;34:551.
 13. Chen Y-DI, Swami S, Skowronski R, et al. Dif-

- ferences in postprandial lipemia between patients with normal glucose tolerance and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:172.
14. Jeppesen J, Hollenbeck CB, Zhou M-Y, et al. Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:320.
15. Swenson TL. The role of the cholesteryl ester transfer protein in lipoprotein metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1991;7:139.
16. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, et al. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol* 1985;248(3 Pt 1):E286.
17. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. November 5-6, 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998;21:310-4.
18. Goutham R. Insulin Resistance Syndrome. *Am Fam Physician* 2001;63:1159-63,1165-6.
19. Wyngaarden JB, Kelley WN. Gout. In: *Metabolic basis of inherited disease*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1983:1043.
20. Zavaroni I, Vazza S, Fantuzzi M, et al. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricemia. *J Intern Med* 1993;234:24.
21. Quinones GA, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995;268:E1.
22. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374.
23. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996;9:746.
24. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993;137:959-65.
25. Holloszy JO, Schultz J, Kusnierkiewicz J, Hagberg JM, Ehsani AA. Effects of exercise on glucose tolerance and insulin resistance. Brief review and some preliminary results. *Acta Med Scand Suppl* 1986;711:55-65.
26. Mayer-Davis EJ, D'Agostino R, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M, et al. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998;279:669-74.
27. Weinstock RS, Dai H, Wadden TA. Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of 3 interventions on insulin resistance. *Arch Intern Med* 1998;158:2477-83.
28. Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, Hilner JE, Van Horn L, Slattery ML, et al. Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA* 1999;282:1539-46.