

## 태아의 자궁내 환경과 성인병

서 경<sup>1)</sup> · 김 영 옥<sup>2)</sup>

연세대학교 의과대학 산부인과학교실,<sup>1)</sup> 동덕여자대학교 자연과학대학 식품영양학과<sup>2)</sup>

### In Utero Events and Adult Metabolic Disorders

Kyung Seo,<sup>1)</sup> Youngok Kim<sup>2)</sup>

Department of Obstetrics & Gynecology,<sup>1)</sup> Yonsei University Medical Center, Seoul, Korea

Department of Food and Nutrition,<sup>2)</sup> Dongduk Women's University, Seoul, Korea

#### 서 론

당뇨병, 심혈관질환, 고혈압 등은 현대인의 건강에 위협을 주는 가장 중요한 질환들이며 우리 나라의 경우도 이들 성인병의 발생 및 그로 인한 사망률이 급격하게 증가하고 있다. 최근 현대의학의 눈부신 발전에도 불구하고 이들 성인병의 치료 및 예방에 대해서는 아직도 획기적인 발전이 없는 상태이다. 즉 이들 성인병의 치료는 아직도 질병의 증상을 완화하거나 질병의 진행을 억제시키는 정도이고 근본적으로 질병을 완치시킬 수 있는 수준까지 이르지 못하고 있다. 예방의 측면에서도 이들 성인병 발생의 근본 원인 및 발생 기전이 완전히 규명되지 못하였기 때문에 근본적인 일차적 예방 수단이 개발되지 못하고 있다.

성인병의 원인 및 발생 기전에 관해서는 현재도 계속 연구가 진행되고 있으나 크게 나누어서 유전적 요인과 영양, 운동, 스트레스 등의 출생후 환경요인 등이 관계가 있다고 알려져 있다. 그러나 아직도 이들 유전적 요인과 출생후 환경적 요인의 상대적 중요성(필요충분조건) 및 이들 요인들의 상호작용에 관해서는 최근의 눈부신 분자생물학의 발전에도 불구하고 새롭게 밝혀지는 것보다 규명되어야 할 부분이 더욱 증가하고 있는 실정이다.

#### 질병발생에 있어서 자궁내 환경 요인과 태아 프로그램의 중요성

Hales 등(1991) 및 Barker 등(1993)은 영국 Hertfordshire 지역에서 태어난 출생아들에서 출생의 체중 및 신

체적 특성과 성인이 된 이후의 당뇨병, 심장질환, 고혈압 등의 성인병 발생과의 연관성을 발표하였다. 즉 이들은 출생시 저체중으로 태어난 어린이들은 성인이 되어서 심장질환 및 당뇨병의 발생이 증가하는 것을 관찰하였으며 그 이유를 임신초기의 태아의 영양부족이 자궁내에서 태아를 불리하게 프로그램함으로써 이들 출생아가 성인이 된 이후에 심혈관 질환 및 당뇨병의 발생이 증가한다는 가설을 제안하였다. 이들 가설은 특히 제 2형 당뇨병발생과 연관하여 Neel (1962)이 제안한 thrifty genotype hypothesis와 대칭하여 thrifty phenotype hypothesis라고 명명하였다 (Hales & Barker 1992).

임신중 자궁내 환경이 태아의 성장 발육에 영향을 미쳐서 그 효과가 출생후 일생동안 지속되는 것은 모체태아의학 분야에서 쉽게 관찰할 수 있는 일이다. 이러한 임신 중 자궁내 환경 요인은 그 자체가 유전적 요인이 아닌 환경적 요인이지만 일단 태아에게 영향을 미치면 출산후에는 유전적 요인과 비슷하게 타고 난 체질로 그 대사과정이 프로그램 되었기 때문에 유전적 요인과 환경적 요인의 중간 단계에 해당한다고 볼 수 있으며 궁극적으로 이렇게 태어난 어린이 중 특히 여아의 경우에는 이들이 성인이 되어서 임신할 경우에 프로그램 된 대사이상을 다음세대에까지 전달할 수 있다는 가능성 때문에 더욱 더 중요한 요인이 된다.

#### 태아의 성장과 발육

정상적인 28일 월경주기를 갖고 있는 여성의 경우 임신 2주에 배란이 되어 수정이 이루어지면 3주째부터 배아(embryo)기가 시작된다. 이러한 배아는 임신 6주경이면 질초

음파(vaginal ultrasonography) 검사로 관찰할 수 있으며, 이 시기에 초기 심박동까지 관찰 할 수 있다. 배아시기는 임신 10주까지 지속되어 이 시기까지 대부분의 기관이 형성된다. 임신 10주 이후를 태아(fetus) 시기라고 부르며 이 시기에 각 기관이 성장하고 성숙하게 된다. 태아의 성장 단계를 크게 나누면 임신 16주까지는 주로 세포가 증식(hyperplasia)하는 시기이고 16~32주까지는 세포증식과 세포비대(hypertrophy)가 진행되며 임신 32주 이후로는 주로 세포비대가 진행되는 시기라고 할 수 있다.

태아의 성장에 영향을 미치는 요인으로는 태아의 유전요인, 환경 및 영양요인 및 홀몬 등이 중요하게 영향을 미친다. 유전요인은 태아의 성장에 영향을 미치나 그 영향력은 영양 등의 요인에 비하여 상대적으로 작은 것으로 알려져 있다(Gluckman 등 1990). 유전요인은 당연히 모의 유전요인이 부의 유전요인보다 더욱 밀접하게 태아의 성장과 관련되어 있다(McCance & Widdowson 1974). 또한 재미있는 연구로 난자를 공여받아 임신한 경우에는 태아의 출생 체중은 난자를 공여한 여성보다는 임신한 여성과 더 관련된다고 보고되어 출생체중은 부모의 유전적 요인보다는 임신한 여성의 자궁환경 요인에 의해서 결정되는 부분이 더 많은 것을 보여주고 있다(Brooks 등 1995).

모체로부터 태아 쪽으로의 영양공급은 모체의 체격 및 체격구성, 모체의 영양 저장상태, 임신 중 영양섭취, 태반으로의 영양의 전달, 태반통과 등에 영향받는다. 이러한 영양의 전달체계의 어느 단계에서든지 태아의 성장에 필요한 영양의 수효를 충족시키지 못할 경우에는 태아는 영양부족상태를 초래하게 된다.

태아의 성장과 관계되는 홀몬은 여러 가지가 있다. 일차적으로 태아의 체장에서 분비되는 인슐린은 임신 후반기의 성장과 체지방 형성에 주된 역할을 한다. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin-like growth factor-2 (IGF-2)는 임신 초기부터 태아의 대부분의 기관에서 생성되어 세포 분열과 분화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Verhaeghe 등 1993). 최근 비만과 관계된 leptin과 출생체중과의 연관성에 관해서도 보고하고 있다(Sivan 등 1998). 따라서 체대혈액 및 모체혈액내 이와 같은 홀몬들의 농도와 태아성장과의 관련성에 관한 연구들이 많이 보고되고 있다(Holmes 등 1998).

### 영양부족이 태아에 미치는 영향

태아는 모든 생물체의 경우와 마찬가지로 영양부족에 대

해 적응하는 기전이 있다. 이러한 적응기전은 크게 저산소증에 대한 혈류량의 재배분, 대사의 변화, 내분비계의 변화 등으로 대별할 수 있다. 태아의 성장이 둔화되는 경우에는 태아는 생명유지에 보다 필수적인 기관 즉 뇌의 성장을 유지하기 위하여 보다 덜 주요한 기관 즉 간 등 내부장기로부터 혈액 순환을 재배분하는 적응 현상을 보인다(Rudolph 1984). 영양부족의 영향은 태아의 장기에 따라 다르다. 임신 후반기의 영양부족으로 인한 성장장애는 이 시기에 빠른 성장을 보이는 기관 즉 태아의 신장(kidney) 등에 큰 영향을 미쳐서 신장세포의 절대적인 수를 감소시켜서 출생 후에도 회복하기 어렵게 된다(Hinchliffe 등 1992). 이와 같은 이유로 임신 중에 영양부족의 영향은 임신시기 및 그 속도, 회복정도에 따라 태아의 각 기관에 다른 영향을 미칠 수 있으며 출생 시 전반적인 태아의 크기가 동일한 경우라도 태아의 각 기관의 상대적 크기가 차이가 날 수 있다. 따라서 태아 성장의 지표로서 출생체중은 태아 발육부전을 반영하는데 한계가 많은 부정확한 지표라고 볼 수 있다. 영양은 모체, 태반, 태아의 내분비계에 직접적인 영향을 미치며 이를 통하여 태아의 성장이 조절된다. 모체가 임신 중 영양섭취가 부족한 경우 태아의 Insulin, IGF-1 등이 감소하여 모체로부터 태아에게 포도당 및 아미노산의 전달을 감소시켜서 태아의 성장장애를 초래하게 된다(Oliver 등 1993).

임신부의 영양부족과 출생아의 크기에 대한 그간의 연구 결과는 예상과는 달리 기근과 같은 극단적인 경우를 제외하고는 그 관련성이 분명하지 않다. 이와 같은 연구결과에의 이유로는 태아의 성장은 임신 중 모체의 영양섭취 못지 않게 임신 전 모체의 영양상태가 중요하기 때문인 것으로 생각된다. 또한 앞에서 논의한 바와 같이 출생 시 체중은 태아의 성장 상태를 반영하기에 부정확한 지표이며, 동일한 체중의 신생아라도 각 기관의 크기, 구조 및 생리기능에 차이가 있을 가능성이 있다.

임신전 모체의 체중은 출생아의 체중과 관련이 있다. 임신 전 저체중 임신부는 체중이 작은 아기를 출산한다(Edwards 등 1979). 임신전 만성 영양결핍도 마찬가지로 체중이 작은 출생아와 관련이 있다(Cawely 등 1954). 이러한 임신 전 만성 영양결핍을 가진 임신부에서 임신 중 영양섭취를 늘이므로써 출생아의 체중을 증가시킬 수 있으나 완전히 회복하지는 못하는 것으로 나타났다(Eastman & Jackson 1968). 반면 비만 임신부의 경우는 임신 중 체중 증가가 작더라도 출생아의 체중이 평균보다 높은 경우가 많다(Abrams & Laros 1986). 임신부에서 임신 중 평균 체중 증가는 12 kg 전후이다. 임신 중 모체의 영양 부족으

로 인하여 체중 증가가 부족한 경우에는 출생아의 체중에 영향을 줄 수 있으나 그 영향력은 앞에서 말한 바와 같이 크지 않았다(Niswander & Jackson 1974).

기근 중 임신부의 영양섭취와 출생아의 체중에 관한 보고들도 그 영향이 다양하다. 네덜란드 기근의 경우 비록 5개월의 짧은 기간이었지만 하루 영양 섭취가 1000 cal 미만의 심한 결핍 상태였다. 이 경우 임신 전반부에 기근에 노출되었으나 임신 후반부에 기근이 해소된 경우에 출생아의 체중은 정상이었다(Smith 1947). 반면에 임신 후반부에 기근에 노출된 경우는 평균 출생 체중이 약 327 g 작았다. 1945~1946 독일 Wuppertal기근의 경우는 하루 열량섭취가 2400 cal 정도로 감소된 경우였으며 이 경우에 출생한 신생아의 체중은 약 185 g 작았다(Dean 1951). 이와 반면에 1941~1945 2차 세계대전 중 Leningrad의 기근에 노출된 경우는 평균 출생아의 체중이 530 g이나 감소하였다. 특히 1941년 11월~1942년 2월 사이 기간은 하루 식량공급이 300 cal 미만의 심각한 기근으로서 이 기간동안 임신후반에 노출된 임신부의 경우는 약 50%에서 2.5 kg 미만의 저체중아를 출산하였다(Antonov 1947).

### 자궁내 태아의 프로그래밍

임신 중 태아 각 기관의 성장발달이 자궁내 환경에 의해 영향받을 수 있으며 그 영향은 시기에 따라 다르다. 자궁내 태아의 프로그래밍은 임신중 중요한 시기에 태아가 심각한 환경자극에 노출된 경우 태아의 대사기능의 일부가 프로그래밍 됨으로써 그 영향력이 출생후까지 지속된다는 개념이다(Ozanne 2001). 이러한 자궁 내 태아의 프로그래밍 효과는 내분비 계통의 실험에서는 일찍부터 보고되고 있다. 즉 암컷 쥐의 경우 생후 5일째 남성호르몬에 한번 노출된 경우 쥐의 대뇌의 생식센터가 프로그램 됨으로써 영구히 무배란 상태로 변화하게 된다. 반면에 생후 20일째의 경우는 남성호르몬에 노출되더라도 이러한 효과가 없다(Barraclough 1961).

임신 중 영양 결핍 등 환경요인이 태아의 대사 이상을 프로그래밍하여 출생 후 성인병의 발생이 증가한다는 것을 입증하기 위한 동물실험모형은 간단치가 않다. 그 동안 시도되었던 실험모형은 식이조절 모형, 약리학적 모형, 외과적 모형, 유전동물 모형들이 있다(Bertram & Hanson 2001). 식이조절 모형으로는 단백질 결핍식이 모형이 가장 많이 연구되었으며 그 외 전반적 영양제한 식이모형, 및 고지방식이 모형들의 연구들이 있다. 약리학적 모형으로는 stre-

ptozotocin을 투여한 동물당뇨모형이 많이 보고되었고, 또한 임신중 과도한 부신피질호르몬에 노출된 동물모형도 많이 연구되고 있다. 외과적 모형의 경우는 태아의 체대결찰 또는 만성적인 태반과괴등으로 태아영양을 차단한 연구들이 있고 또 태아 부신을 제거한 모델등도 보고되고 있다. 유전모델로는 최근 IGF-1 knockout mice, IGF-2 transgene mice, tissue specific insulin receptor knockout mice등이 보고되고 있어 앞으로 이들 실험동물들을 이용한 연구 결과가 기대된다.

모체의 저단백 섭취가 임신 초기 태아에 미치는 영향에 관해서는 많은 연구 결과가 발표되었다. 임신중 저단백식이 노출된 쥐는 출생 체중이 작았으며 또한 신장도 감소하였으며 이들 쥐들은 출생후 당뇨, 고혈압의 발생이 증가하였다. 임신 중 저단백식이 노출된 쥐의 출생 후 각 기관들에 대한 연구들이 많이 보고되었다. 췌장의 경우  $\beta$  세포의 증식과 Islet의 크기가 작은 것을 보고하였고,  $\beta$  cell apoptosis의 증가도 보고하였다. 또한 이들 쥐의 간, 골격근, 지방세포 등에서의 인슐린에 대한 민감도가 변화한 것을 보고하고 있다. 임신중 저단백식이만으로는 인슐린의 분비는 큰 차이를 보이지 않았으나 출생후 고지방이나 고당식을 투여한 경우 인슐린의 분비가 감소하는 것을 보고하였다. 이러한 출생 후 영양섭취에 따라 임신중 대사이상 프로그램의 발현이 달라질 수 있다는 것은 핀란드의 연구에서 출생체중이 낮은 출생아의 경우에 출생 후 체중증가가 심한 경우 심혈관 질환 및 2형 당뇨병의 발생빈도가 더욱더 증가하는 연구결과를 설명하는데 도움을 줄수 있다(Eriksson 등 1999; Forsen 등 2000). 또한 이러한 연구결과는 네덜란드 기근에서 태어난 출생아의 경우 당뇨병 발생이 증가하였으나 레닌그라드 기근에서 살아남은 어린이의 경우 통계적으로 유의한 변화가 없는 것과 일치한다. 즉 태아기간 중 영양 부족에 노출된 태아는 그 대사기능이 부족한 영양에 프로그램 되어 출생하였기 때문에 출생후 정상적 내지 과도한 영양섭취는 부족한 영양에 프로그램된 당조절기전을 더욱 악화시킬 가능성이 있기 때문이다.

인슐린 이외의 호르몬으로서 인슐린에 영향을 주는 호르몬들의 프로그래밍에 대한 연구들로는 The hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA)와 The growth hormone (GH)-insulin-like growth factor-I (IGF-1)-IGF binding protein axis에 관한 연구들이 보고되었다(Byrne 2001). 부신피질 호르몬의 경우는 태아의 경우 HPA의 활동의 증가와 세포내 부신피질 호르몬에 대한 민감도가 증가된 것이 출생시 체중저하와 성인비만 및 성인병 발생과 연관될 것으로 보고하고 있다(Walker 등 1998). GH-IGF-

1의 경우는 저체중 출생아와 성인비만이 IGF-1의 감소와 관련이 있다고 보고하고 있다(Langford 등 1994).

### 유전적 원인과 환경적 요인

Thrifty phenotype hypothesis에 대한 도전 중 가장 강력한 이의는 유전요인에 대한 영향력이다. Frayling & Hattersley (2001)이 주장하는 바와 같이 출생시 저체중과 성인의 당뇨병 및 심혈관 질환의 발생에 대한 설명은 자궁내 프로그래밍과 동시에 인슐린 저항에 관계되는 유전요인이 공통으로 작용하기 때문에 관찰되는 현상으로 설명할 수 있다고 하였다. 질병 발생기에 있어서 유전적 요인과 환경적 요인의 중요성은 궁극적으로 일관성 쌍생아의 연구로 규명될 수 있다. Poulsen 등(1997)의 일관성 쌍생아의 연구는 쌍태아 중 작은 출생아가 당뇨병 발생이 높다고 보고하여 환경적 요인을 지지하였다. 반면에 Baird 등(2001)은 쌍태아의 연구에서 출생 체중과 고혈압 또는 포도당내성과 관련성이 없다고 보고하였다.

### 결 론

Thrifty phenotype hypothesis는 아직도 도전 받고 있는 가설이다. 그러나 자궁내 환경변화에 따른 태아의 장기 및 대사의 영구적인 변화는 모체 태아의학의 영역에서 흔히 관찰할 수 있는 현상이다. 즉 태아 시기는 출생후와 달리 상대적으로 덜 결정되어 있는 상태이기 때문에 태아성장 및 발달과정의 중요한 시기에 영양을 비롯한 여러 종류의 환경자극이 태아의 기관 및 대사를 결정적으로 변화시킬 수 있다(Nathanielsz 2000). 또한 태아의 프로그래밍은 최근의 연구에서와 같이 유전자 발현과 관계되어 유전자와 환경과의 상호 작용에 대한 중요한 단서를 제공할 수 있기 때문에 더욱더 기대되는 연구 분야이다(Lindsay & Bennet 2001).

태아 시기의 이러한 변화는 비록 nurture에 의해 유발된 변화이나 출생후 마치 유전적 소인과 마찬가지로 갖고 태어난 nature와 같이 작용하며 더욱 그 영향이 여아의 경우 임신시 다음 세대에까지 전달될 수 있다는 것을 고려하면 모자보건에 중요한 목표인 다음세대 인구의 질 향상을 위한 가장 핵심적인 연구분야가 될 것으로 기대한다.

### 참 고 문 헌

Abrams BF, Laros RK (1986): Pre-pregnancy weight, weight gain, and

birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 154: 503-509  
 Antonov A (1947): Children born during the siege of Leningrad in 1942. *J Pediatr* 30: 250-259  
 Baird J, Osmond C, MacGregor A, Sneider H, Hales CN, Phillips DIW (2001): Testing the fetal origins hypothesis in twins: the Birmingham twin study. *Diabetologia* 44: 33-39  
 Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, et al (1993): Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia (syndrome X): related to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36: 62-67  
 Barraclough CA (1961): Production of anovulatory, sterile rats by single injections of testosterone propionate. *Endocrinol* 68: 62-67  
 Bertram CE, Hanson MA (2001): Animal models and programming of the metabolic syndrome. *Br Med Bull* 60: 103-121  
 Brooks AA, Johnson MR, Steer PJ, Pawson ME, Abdalla HI (1995): Birth weight: nature or nurture? *Early Hum Dev* 42: 29-35  
 Byrne CD (2001): Programming other hormones that affect insulin. *Br Med Bull* 60: 153-171  
 Cawley RH, Mckeown T, Record RG (1954): Parental stature and birth weight. *Ann Hum Genet* 6: 448-456  
 Dean RFA (1951): Studies of Undernutrition. Wuppertal 1946-9. HMSO, pp346-378 London  
 Eastman NJ, Jackson E (1968): Weight relationships in pregnancy. I. The bearing of maternal weight gain and pre-pregnancy weight on birth weight in full term pregnancies. *Obstet Gynecol Surv* 23: 1003-1025  
 Edwards LE, Alton IR, Barrada MI, Hakanson EY (1979): Pregnancy in the underweight woman. Course, outcome, and growth patterns of the infant. *Am J Obstet Gynecol* 135: 297-302  
 Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJP (1999): Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 319: 427-431  
 Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker DJP (2000): The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 133: 176-182  
 Frayling TN, Hattersley AT (2001): The role of genetic susceptibility in the association of low birth weight with type 2 diabetes. *Br Med Bull* 60: 89-101  
 Gluckman PD, Breier BH, Oliver M, Harding J, Bassett N (1990): Fetal growth in late gestation - a constrained pattern of growth. *Acta Paediatr Scand Suppl* 367: 105-110  
 Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, et al (1991): Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 303: 1019-1022  
 Hales CN, Barker DJP (1992): Type 2 diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35: 595-601  
 Hinchliffe SA, Lynch MRJ, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D (1992): The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 99: 296-301  
 Holmes RP, Holly JMP, Soothill PW (1998): A prospective study of maternal serum insulin-like growth factor-I in pregnancies with appropriately grown or growth restricted fetuses. *Br J Obstet Gynaecol* 105: 1273  
 Lindsay RS, Bennett PH (2001): Type 2 diabetes, the thrifty phenotype - an overview. *Br Med Bull* 60: 21-32  
 Langford K, Blum W, Nicolaidis K, et al (1994): The pathophysiology of the insulin-like growth factor axis in fetal growth failure: a basis for programming by undernutrition?. *Eur J Clin Invest* 24: 851-856

- McCance RA, Widdowson EM (1974): The determinants of growth and form. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 185: 1-17
- Nathanielsz PW (2000): In utero events and medical disorders later in life. *Contemp Obstet Gynecol* 47 (4): 22-32
- Neel JV (1962): Diabetes Mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by 'progress' *Am J Hum Genet* 14: 353-62
- Niswander K, Jackson EC (1974): Physical characteristics of the gravida and their association with birth weight and perinatal death. *Am J Obstet Gynecol* 119 : 306-13
- Oliver MH, Harding JE, Breier BH, Evans PC, Gluckman PD (1993): Glucose but not a mixed amino acid infusion regulates plasma insulin-like growth factor-1 concentrations in fetal sheep. *Pediatr Res* 34: 62-65
- Ozanne SE (2001): Metabolic programming in animals: *Br Medl Bullet* 60: 143-152
- Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO, Moller JD, Beck-Nielsen H (1997): Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 40: 439-446
- Rudolph AM (1984): The fetal circulation and its response to stress. *J Dev Physiol* 6: 11-19
- Sivan E, Whittaker PG, Sinha D, et al (1998): Leptin in human pregnancy: The relationship with gestation hormones. *Am J Obstet Gynecol* 179: 1128
- Smith CA (1947): The effect of wartime starvation in Holland upon pregnancy and its product. *Am J Obstet Gynecol* 53: 599-608
- Verhaeghe J, VanBree R, VanHerck E, Laureys J, Bouillon R, Van Assche FA (1993): C-peptide, insulin-like growth factors I & II, and insulin-like growth factor binding protein-I in umbilical cord serum: Correlations with birthweight. *J Obstet Gynecol* 169: 89
- Walker BR, Phillips DI, Noon JP, et al (1998): Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 31: 891-895