

인슐린저항성의 정의, 원인 및 분류



김봉수
연세대학교 의과대학 내과학교실

인슐린저항성의 정의

인슐린저항성이란 말 그대로 '인슐린'이라는 호르몬이 작용하는 말초장기에 인슐린의 '작용이 감소'된 상태, 즉 인슐린이 효과적으로 작용하는데 저항하고 있다는 뜻이다. 그렇다면 인슐린의 효과가 감소되면 어떤 현상이 일어나게 될까?

정상적인 호르몬 상태란 다음과 같은 여러 작용이 모두 원활하게 일어나야 한다. 즉, 어떤 자극에 의해 호르몬을 분비하는 세포에서 적당량의 호르몬이 분비되고 그 호르몬이 혈액을 통해 그 호르몬이 작용해야 하는 세포에 들어가고 그 세포에서 그 호르몬에 의한 적절한 반응이 나타나야 한다. 이러한 과정에 한 가지라도 문제가 생기면 정상적인 균형이 깨지게 된다.

인슐린의 경우, 혈중 포도당농도가 증가하면 그 신호가 췌장의 베타세포에 전달되고 필요한 정도의 인슐린이 분비되면 혈액을 타고 말초 표적세포에 전달되어 혈중 포도당이 세포 내로 들어가서 이용되게 됨으로 인해 혈중 포도당농도가 떨어지게 된다. 혈당이 적정 수준으로 떨어지면 인슐린을 분비하는 베타세포에서 고혈당으로 인한 자극이 없어지게 됨으로 인슐린 분비가 감소하게 되어 혈당은 정상 범위로 유지된다. 이런 인슐린의 작용이 일어나

는 주요 조직으로는 간, 골격근 및 지방 조직이 중요하고 이 장기에서 인슐린저항성이 있을 경우 다음과 같은 현상이 일어나게 된다.



혈당은 생명유지에 필수적인 영양소로서 저혈당 상태가 지속되면 뇌손상으로 사망할 수도 있다. 따라서 혈당을 정상적으로 유지하는 것은 무엇보다도 중요한 셈이다. 금식상태가 지속되면 간에서는 지속적으로 포도당을 만들어 혈액으로 내보내 저혈당을 방지하려하게 된다. 그런데 식사 등을 통해 혈당이 올라가면 인슐린분비가 증가되어 간에서 (불필요한) 포도당생성을 억제하려 할 것이다. 그런데 인슐린저항성이 있는 경우, 인슐린이 간의 포도당생성을 억제해야하는 기능에 저항이 있기 때문에 혈당이 높은데도 불구하고 간에서 포도당을 계속해서 생성하게 되어 고혈당을 악화시키게 된다.

골격근은 안정 시나 금식이 지속될 때 주로 지방산을 이용하게 되는데 식후나 운동 후에 인슐린의 작용이 좋아진 상황에는 포도당 흡수와 이용이 증가하게 된다. 특히 식후 혈당이 올라가고 인슐린농도가 높아지면 골격근은 포도당 이용의 주된 장기가 된다. 그런데 만일 인슐린저항성이 있다면 혈당이 높고 인슐린 분비가 많아졌는데에도 불구하고 골격근은 포도당을 제대로 이용하지 못하기 때문에 혈당은 이용되지 못하고 혈액 내에 떠돌기만 하게 된다. 따라서 골격근의 에너지 이용이 원활하지 못해 무

기력증과 같은 증상과 함께 혈당이 높게 유지되게 된다.

지방조직의 주요역할은 지방산을 중성지방의 형태, 즉 매우 농축된 형태의 에너지원으로 저장하는 장기인데, 금식상태와 같이 에너지 고갈 상태가 되면 지방세포에 저장되어 있는 중성지방이 지방산의 형태로 혈액내로 공급하여 혈당 대신 에너지원으로 이용되게 한다. 이런 지방산 분해를 조절하는 것이 인슐린인데 인슐린저항성이 있게 되면 혈당이 높거나 에너지가 고갈되지 않은 상태인데도 불구하고 지방산이 과다하게 유리되어 고지혈증을 유발할 뿐만 아니라 혈당도 상승시키게 된다.

이처럼 대표적인 장기에서 일어나는 인슐린저항성에 의해 인슐린의 작용이 떨어지고 이를 보상하기 위해 더 많은 양의 인슐린이 분비되어 혈중 고인슐린상태가 지속되게 된다. 생리적으로 적절히 분비된 인슐린과는 달리 비정상적으로(인슐린저항성을 극복하기 위해 많이 분비된) 고인슐린혈증에 의해 다음 <그림>에서 보이는 임상현상이 초래된다. 단, <그림>에서와 같은 임상 발현이 한사람에서 모두가 동시에 일어나지 않을 수도 있고 경우에 따라서는 한두 가지가 나타나고 이어서 다른 현상들이 나타날 수 있다.

인슐린저항성이 개선되지 않는 경우는?

이러한 인슐린저항성 상황이 개선되지 않을 경우 지속적으로 인슐린 과잉분비가 일어나지만 인슐린의 분비능력의 한계에 도달하게 되면 더 이상이 인슐린을 분비하지 못하게 되어 결과적으로 고혈당이 지속되는 내당능장애 또는 당뇨병의 상태로 진행하게 된다. 모든 당뇨병 환자에서 반드시 이러한 경과를 취하는 것이라고 말할 수는 없지만 다소의 차이가 있을 뿐 당뇨병 환자는 기본적으로 인슐린저항성의 요소를 반드시 가지고 있다고 생각된다.

즉, 인슐린저항성과 동반된 대사질환인 내당장애(또는 당뇨병), 비만(특히 복부), 이상지혈증, 고혈압, 단백뇨 등과 함께 최종적으로 이환율이나 사망률을 좌우하는 심혈관계 죽상경화증으로 연결된다는 것이고 그 뿌리에는 공통된 원인으로 인슐린저항성이 자리하고 있다는 것이다(〈그림〉 참조).

인슐린저항성의 원인

세포 수준에서 인슐린의 작용이 감소된 상황은 인슐린에 의해 세포내 신호전달이 변하는 조직, 골격근, 간 및 지방조직의 세포 수준에서 인슐린의 작용이 감소된 상황을 의미한다.

인슐린저항성은 기본적으로 환경적 및 유전적 요인에 기인한다. 인슐린저항성과 직접적으로 관련된 유전자는 아직 밝혀져 있지 않았으나 가족력 중에 당뇨병이나 고혈압, 뇌졸중, 비만, 심혈관질환 등이 있을 때 인슐린저항성에 영향을 미친다. 환경적 요인으로는 생활습관 중에

서 가장 중요한 요소인 비만과 운동부족은 각각이 사람마다 인슐린저항성을 일으킨 원인의 25%씩 원인으로 작용함이 알려져 있으며 스트레스, 과식, 과음 등도 중요한 환경인자로 생각된다.

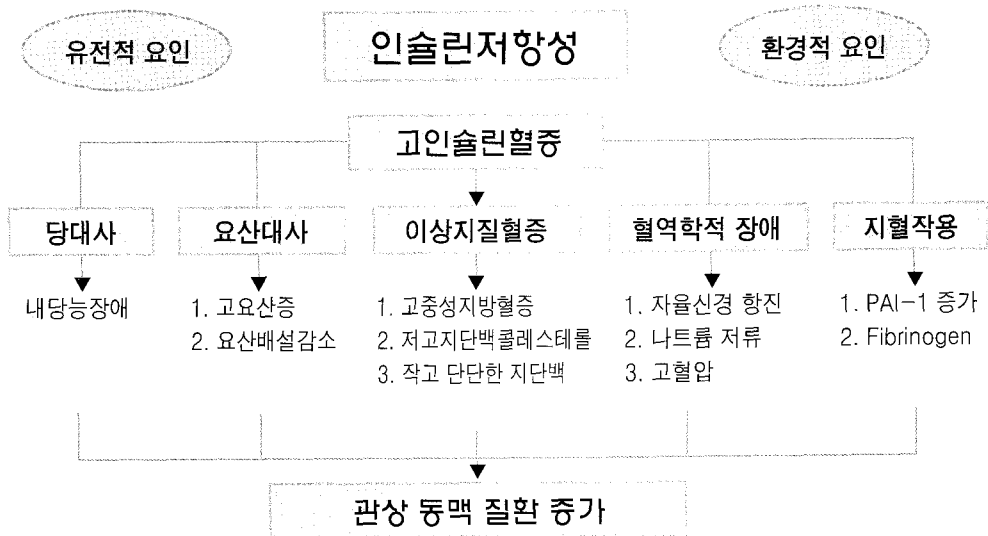
그렇다면 어떤 사람이 인슐린저항성을 가지고 있을 가능성이 높을까?

우선 당뇨병이나 고혈압, 동맥경화증 뇌졸중 등의 가족력을 가진 경우가 많다. 이와 같은 만성 대사성질환은 유전적 원인이 잘 알려져 있지는 않지만 인슐린저항성의 요소를 가진 정상적인 직계 가족에서 질병이 발생하기 전부터 인슐린저항성이 나타나며, 이는 실험적인 방법으로 증명할 수 있다.

또한 비만인 경우가 많다. 여기서 언급한 비만은 키와 몸무게로 판단하는 단순 비만보다는



〈 그림 〉



복부비만(중심성, 내장형)이 중요하다고 하겠다. 즉, 내장지방이 증가하면 인슐린이 지방분해를 억제할 수 있는 기능이 떨어져 지방세포로부터 쉽게 유리지방산이 흘러나와 혈중농도를 증가시켜 이차적인 인슐린저항성을 유발하게 된다.

이에 비해 피하지방, 특히 하지의 피하지방 세포는 상대적으로 인슐린작용이 안정되게 반응하기 때문에 큰 문제가 되지 않는다. 따라서 체중은 많이 나가는데 허리가 가는 사람이 대사적 관점에서 가장 좋은 체형이고 반대로 체중은 낮는데 배만 나온 사람이 가장 대사성질환이 생길 위험성이 높은 체형이라고 할 수 있다. 운동부족이나 스트레스를 많이 받고 있는 경우, 과식, 폭식을 자주하는 경우가 많겠다. 임상적으로는 경도의 고혈압이 있고 혈액검사에서 경도의 고혈당을 보이고 중성지방의 증가와 함께 고밀도지단백 콜레스테롤수치(나쁜 콜레스테롤)가 감소되어 있는 경우가 많다.

인슐린저항성에 의한 임상 증상 분류

■ 당대사 장애

당뇨병 전 단계에서 가장 특징적이면서 먼저 나타나는 것이 인슐린저항성이다. 인슐린에 대한 감수성이 떨어지면 더 많은 양의 인슐린을 분비하여 정상 내당능을 유지하게 된다. 인슐린저항성의 원인이 계속해서 지속되면 인슐린 분비의 한계에 다다르게 되어 식후 혈당증가를 억제하지 못하게 되고 공복에 혈당이 정상 범위를 넘어가게 된다. 이처럼 인슐린저항성을 극복할 만큼 인슐린 분비가 안 될 때 당불내인성(impaired glucose tolerance)상태로 진행하고 인슐린 분비가 더욱 더 부족하게 되면 계속해서 고혈당이 유지되는 당뇨병 상태로 진행된다.

여기서 중요한 사실은 이미 당뇨병으로 진행된 경우에는 엄밀한 의미에서 인슐린저항성 증후군의 임상증상이 뚜렷하지 않을 수 있다는 것이다. 즉, 인슐린저항성으로 인한 현상은 고인

슐린혈증이 주된 매개 역할을 하기 때문인데 당뇨병의 단계에서는 이미 인슐린 분비능의 한계에 달한 경우이기 때문에 그 현상들이 감추어질 수 있다는 것이다.

■ 이상지질혈증

인슐린저항성으로 인해 고인슐린혈증 상태가 되면 간에서 초저밀도지단백(very low-density lipoprotein, VLDL)과 중성지방의 생성과 분비가 증가되어 혈중 중성지방이 증가하게 되는데, 특히, 식후 중성지방치의 증가가 특징적으로 나타나게 된다. 이는 식후 인슐린농도의 증가와 연관되어 있어서 심혈관계질환의 발생에 더 중요하다고 알려져 있다.

혈중 중성지방이 증가하게 되면 고밀도 지단백(high-density lipoprotein, HDL)이 감소하게 되는데 몇 가지 기전에 의한다. 우선 콜레스테롤 에스테르를 변화시키는 단백질(cholesterol ester transfer protein)에 의해 콜레스테롤이 HDL(고밀도지단백)에서 VLDL(초저밀도 리포 단백질)로 옮겨가기 때문이다. 즉, VLDL의 총량이 많으면 많을수록 콜레스테롤 에스테르가 HDL에서 VLDL로 이동하는 속도가 증가하게 되어 HDL-콜레스테롤의 양이 줄게 된다. 또한 고중성지방혈증이 있거나 고혈압, 당뇨병이 있는 경우 HDL을 구성하는 단백질인 아포포르테인 A-1의 소모율이 증가되는데, 특히 당뇨병의 경우 인슐린농도가 증가할수록 소모율은 더욱 증가시켜 결과적으로 HDL-콜레스테롤이 감소하게 된다. 정리하면, 인슐린 저항성에 의해 고인

슐린혈증 상태가 지속되면 간접적으로 혈중 중성지방을 증가시키고 직접적으로 아포포르테인 A1을 감소시킴으로 인해 HDL-콜레스테롤을 떨어뜨린다.

저밀도지단백(low-density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤은 말초조직에 콜레스테롤을 공급하는 역할을 하는데 이 성분의 콜레스테롤이 증가한 경우 동맥경화증을 가속화시킬 수 있는데, LDL콜레스테롤 크기에 따라 동맥경화증을 유발하는 정도가 차이가 난다고 알려져 있다. 즉, LDL콜레스테롤 크기가 작을수록 동맥경화 형성이 가속되는데(atherogenic), 인슐린저항성을 가진 경우 LDL 크기가 감소되어 있음이 증명되었고 따라서 동맥경화증의 위험도가 증가하게 된다.

■ 혈 역동학적 변화 (Hemodynamic change)

교감신경계의 활성화

안정시 맥박수의 증가는 고혈압환자에서 발견될 뿐만 아니라 고혈압 발생의 중요한 전구증상으로 알려져 있다. 고혈압환자에서 인슐린의 감수성이 떨어져 있을 뿐 아니라 고혈압환자의 직계가족 중 정상혈압을 가진 경우에도 인슐린 감수성이 감소되어 있다. 인슐린저항성에 의해 고인슐린혈증이 있으면 교감신경계가 활성화되어 맥박수가 증가하고 고혈압이 발생하는 한 원인으로 생각되고 있다. 교감신경계 활성화의 원인은 정확히 알려져 있지 않지만 증가된 혈중 인슐린농도에 의한 것으로 생각하고 있다.

염분 저류

정상인이나 고혈압환자 모두에서 인슐린을 주입했을 때 신장에서 나트륨의 배설이 감소할 뿐만 아니라 나트륨의 흡수를 증가시켜 결과적으로 체액 내에 염분의 저류가 증가한다. 즉, 혈중 인슐린이 증가하면 염분이 체내에 저류된다. 정상 내당능을 가진 고혈압환자에서 근육에서 측정된 인슐린 감수성 정도와 인슐린에 의한 신장의 나트륨 저류 정도는 서로 연관성이 있다고 알려졌다. 결국, 인슐린저항성에 의해 인슐린의 농도가 높아지면 염분 배설이 감소되어 쉽게 붓거나 몸이 무겁다고 느껴질 수 있다.



고혈압

인슐린저항성이 고혈압발생에 중요한 원인일 수 있음을 다음 몇 가지로 설명한다. 우선 고혈압환자는 대조군에 비해 인슐린저항성을 가지고 있으며 인슐린의 혈중 농도도 증가되어 있다. 이차적인 원인으로 고혈압이 있는 경우에는 인슐린저항성을 가지지 않는다. 본태성 고혈압환자에서 보이는 인슐린저항성은 항고혈압치료에 의해 혈압이 정상으로 유지되는 경우에도 계속 유지된다. 또한 고혈압의 가족력이 있는

직계 가족은 정상 대조군에 비해 인슐린에 대한 감수성이 떨어져 있다. 대규모 전향적 연구에 의하면 고인슐린혈증을 가진 경우 정상 인슐린농도를 보인 군에 비해 후에 고혈압으로 진행되는 경우가 절대적으로 많다는 점 등이다. 그러나 일반적으로 고혈압환자라고 모두 인슐린저항성을 가지고 있다고 말할 수 없기 때문에 인슐린저항성이 고혈압 발생에 영향을 주었을 가능성이 있는 환자 군을 주의 깊게 찾아보는 것이 중요하다고 할 수 있다. 즉, 인슐린저항성이 원인이 되어 고혈압이 생기거나 악화되었을 가능성이 있는 환자는 고혈압 치료 뿐만 아니라 인슐린저항성을 개선시킴으로 인해 혈압 조절과 함께 동맥경화증의 예방에 도움을 줄 수 있기 때문이다.

■ 혈전의 변화

PAI-1(Plasminogen activator inhibitor-1)은 혈액 내에서 혈전(생물체의 혈관 속에서 피가 굳어서 된 조그마한 핏덩이)이 생기고 없어지는 정상적인 과정을 억제하여 혈전증을 유발할 수 있는 물질로 알려져 있는데, 대사성 증후군과 관련된 고중성 지방혈증, 고혈압 및 관상동맥질환환자에서 PAI-1의 농도가 증가되어 있다.

특히 협심증을 가진 환자를 대상으로 한 대단위 연구에서 PAI-1의 혈중 농도는 인슐린 및 중성지방의 혈중 농도, 혈압정도와 높은 연관성을 가짐이 밝혀졌다. 또한 혈전 형성에 중요한 피브리노겐(fibrinogen-혈액을 엉기게 하는 단백질)도 인슐린저항성을 가지는 경우 증가한다고 알려져 있다.☞