

# 인슐린 비의존성 당뇨병환자의 비만 및 혈압과 레닌-알도스테론계의 상관성

연세대학교 의과대학 내과학교실

안광진 · 정윤석 · 정춘희 · 이은직  
임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범

에 미치는 영향을 파악하고자 본 연구를 시행하였다.

## 서 론

인슐린 비의존성 당뇨병환자에서 비만증과 고혈압이 흔히 동반되며, 최근 이러한 비만증과 고혈압은 상호 밀접한 관계를 가질 뿐 아니라 또한 각각 독립적으로 말초 조직에서의 인슐린 저항성과 이에 수반되는 고인슐린혈증을 특징으로 한다는 사실들이 밝혀진 바 있고, 이들에서의 당대사 이상은 주로 절대적 인슐린 결핍보다는 인슐린 저항성을 극복할 수 있을 만큼의 충분한 인슐린을 분비하지 못하는데 따른 상대적 결핍상태에 기인하며, 실제 이들에서의 혈중 인슐린치가 정상 또는 증가된 경우도 흔히 볼 수 있다.

혈압을 조절하는 기전은 매우 다양하며, 이중 레닌-알도스테론계는 주로 체액량의 조절에 관여하여 혈압조절에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 당대사에 중요한 역할을 하는 인슐린도 근위세뇨관에서 소듐(sodium) 재흡수를 촉진함이 밝혀져 체액량조절에 관여하므로 혈압 및 레닌-알도스테론계에 영향을 미칠 것으로 추정된다.

그러나 이제까지 당뇨병환자에서 레닌-알도스테론계에 관한 연구를 보면, 주로 당뇨병성 합병증과의 관련성에 관한 것이 대부분으로, 당뇨병성 신증이나, 자율신경병증시에 레닌 분비의 감소 및 비활성 레닌의 증가가 특징인 것으로 보고되어 있다. 이에 저자들은 이러한 당뇨병성 합병증이 없는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자들을 대상으로 비만 및 혈압과 인슐린이 레닌-알도스테론계

## 대상 및 방법

연구대상은 공복시 혈당이 6.7~12.2 mM (120~220 mg/dl) 사이로 심한 고혈당을 보이지 않고, 24시간 노단백, 시경전도검사 및 안저촬영과 기립성 저혈압의 유무를 조사하여 하루에 500 mg 이상의 단백뇨를 보이는 경우나, 심한 당뇨병성 말초신경병증 또는 자율신경병증이 의심되는 경우 그리고 증식성 망막증을 보이는 환자 및 항고혈압제를 복용중인 환자들을 제외한 30명의 인슐린 비의존성 당뇨병환자로 하였다. 이중 남자가 10명, 여자가 20명였으며, 환자들의 평균연령은 53.13±7.46세(45~65세)이었고, 당뇨병의 평균 이환 기간은 6.94±4.94년(0.1~15년)이었다. 대상환자들에서 비만과 고혈압의 빈도는 Table 1과 같다.

대상환자들에게는 입원후 하루에 200 mEq 이상의 소듐을 함유하는 일반 식사를 제공하였고, 입원 2일째 75g의 경구당부하 검사를 시행하여, 기저치 및 30분, 60분, 120분에 혈당치를 glucose oxidase 방법을 사용하여 측정하였으며, 기저상태 및 60분, 120분에 혈청

Table 1. Clinical Characteristics of the Subjects

Age (yrs)	53.13±7.46(40~65)
Sex (M/F)	10/20
Duration of DM (yrs)	6.94±4.94(0.1~15)
Type of obesity	
Anthropometric	11/30(36.7%)
Metabolic	18/30(60.0%)
Hypertension	20/30(66.7%)

Values are means±S.D.  
DM : diabetes mellitus.

\*본 논문의 요지는 1990년도 제42차 대한내과학회 추계학술대회 및 제14차 세계당뇨병학회에서 발표 되었음.

\*\*본 연구는 1991년도 연세대학교 의과대학 과별 Project 연구비로 이루어 졌음.

C-peptide를 방사면역측정법(Incstar Co., USA)을 이용하여 측정하였다.

또한 비만의 유무 및 그 분류를 위하여 신체계측을 시행하여, 신장 및 체중 그리고 허리 및 엉덩이둘레를 측정하여 그 비(waist-to-hip ratio : 이하 WHR)를 구하였다. 비만은 신장과 체중을 중심으로한 신체계측학적 비만은 표준체중에 대한 실제체중의 비(이하 %IBM)가 120% 이상인 경우로 하였고, 중심성비만은 남자에서 WHR가 1.0 이상, 여자에서는 0.9 이상으로 하였으며, 혈압 측정은 입원후 3일간 오전에 측정하여 그 평균값을 취하였고, 고혈압의 정의는 이완기혈압이 90 mm/Hg 이상인 경우로 하였다.

입원 3일째 오전 6시에 환자가 일어나기전 기저상태의 혈장 레닌활성도와, 혈청 알도스테론치를 측정하기 위하여 각각 EDTA tube와 plain tube에 채혈하여 4°C에 냉장보관하고, 4시간동안 신체적 활동후의 자극시 변화를 알기 위하여, 다시 한번 채혈하여 4°C에서 원심분리 후 -20°C에 냉동보관하였다가, 각각 Abbott사와 Diagnostic Product Corporaion사의 방사면역측정법 kit을 사용하여 측정하였다.

통계적인 분석은 SPSS package를 이용하여 Student's t-test와 univariate regression analysis를 사용하였으며, p value가 0.05 이하인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 보았다.

## 결 과

### 1. 비만 형태에 따른 혈장 레닌활성도

대상환자를 신체계측학적 비만과 중심성 비만의 유무에 따라 분류한 후 각군의 기저상태와 자극상태에서 측정된 혈장 레닌활성도는 아래와 같다(Table 2), 즉 신체계측학적 비만군에서는 기저상태 및 자극상태의 혈장 레닌 활성도가 각각  $0.21 \pm 0.16 \text{ ng/L/sec}$  ( $0.7 \pm 0.5 \text{ ng/ml/hr}$ ),  $0.50 \pm 0.48 \text{ ng/L/sec}$  ( $1.8 \pm 1.7 \text{ ng/ml/hr}$ )로 비비만군의  $0.37 \pm 0.23 \text{ ng/L/sec}$  ( $1.3 \pm 0.8 \text{ ng/ml/hr}$ ),  $0.85 \pm 0.56 \text{ ng/L/sec}$  ( $3.1 \pm 2.1 \text{ ng/ml/hr}$ )와 비교하여 기저상태에서만 통계적인 유의성을 보였던 반면, 중심성 비만군에서는 각각  $0.23 \pm 0.15 \text{ ng/L/sec}$  ( $0.8 \pm 0.5 \text{ ng/ml/hr}$ ),  $0.45 \pm 0.30 \text{ ng/L/sec}$  ( $1.6 \pm 1.1 \text{ ng/ml/hr}$ )로 비비만군의  $0.42 \pm 0.26 \text{ ng/L/sec}$  ( $1.5 \pm 0.9 \text{ ng/ml/hr}$ ),  $1.13 \pm 0.61 \text{ ng/L/sec}$  ( $4.1 \pm 2.2 \text{ ng/ml/hr}$ )에 비하여 기저상태 및 자극상태 모두에서 혈장 레닌 활성도가 유의하게 감소되어 있었다.

### 2. 비만 형태에 따른 혈청 알도스테론치

비만 형태별 혈청 알도스테론치는 신체계측학적 비만군과 비비만군 사이에는 기저상태시 혈청 알도스테론치가 각각  $257 \pm 124$ ,  $213 \pm 105 \text{ pM}$ 로 차이가 없었으며, 자극시에도  $431 \pm 215$ ,  $447 \pm 240 \text{ pM}$ 로 유의한 차이를

Table 2. Plasma Renin Activity, Serum Aldosterone Levels, and Blood Pressure in Each Types of Obesity

	Anthropometric obesity		Central obesity	
	non-obese	obese	non-obese	obese
PRA (ng/L/S)				
Basal	$0.37 \pm 0.23$	$0.21 \pm 0.16^*$	$0.42 \pm 0.26$	$0.23 \pm 0.15^*$
Stimulated	$0.85 \pm 0.56$	$0.50 \pm 0.48$	$1.13 \pm 0.61$	$0.45 \pm 0.30^{**}$
Aldosterone (pM)				
Basal	$211.2 \pm 103.9$	$257.4 \pm 123.8$	$280.7 \pm 129.6$	$193.0 \pm 84.8^*$
Stimulated	$446.6 \pm 213.5$	$431.7 \pm 217.4$	$577.6 \pm 247.4$	$350.2 \pm 149.7^{**}$
Blood pressure (mmHg)				
Diastolic	$92.4 \pm 13.6$	$90.9 \pm 10.4$	$85.4 \pm 11.9$	$96.1 \pm 10.9^*$
Systolic	$148.7 \pm 28.7$	$148.2 \pm 20.4$	$134.6 \pm 24.8$	$157.8 \pm 22.2^*$

Values are means  $\pm$  S.D.

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  compared with non-obese group.

PRA : plasma renin activity.

보이지 않았던 반면, 중심성 비만군과 비비만군 사이에는 기저상태시 각각  $193 \pm 86$ ,  $282 \pm 130$  pM로, 자극시 각각  $351 \pm 149$ ,  $577 \pm 248$  pM로 모두 중심성 비만군에서 혈청 알도스테론치가 유의하게 감소되어 있었다 (Table 2).

### 3. 비만 형태에 따른 확장기 및 수축기 혈압

각 군의 혈압을 비교하여본 바, 신체계측학적 비만군과 비비만군에서는 확장기 혈압(각각  $91 \pm 10$ ,  $92 \pm 14$  mmHg)과 수축기 혈압(각각  $148 \pm 20$ ,  $149 \pm 29$  mmHg) 모두 유의한 차이를 보이지 않았던 반면, 중심성 비만군과 비비만군 사이에는 확장기 혈압(각각  $96 \pm 11$ ,  $85 \pm 12$  mmHg)과 수축기 혈압(각각  $158 \pm 22$ ,  $135 \pm 25$  mmHg) 모두 비만군에서 유의하게 높음을 알 수 있었다(Table 2).

### 4. 중심성 비만과 혈청 C-Peptide 반응과의 관계

중심성 비만의 지표인 WHR과 혈청 C-peptide 반응 면적간에는 유의한 양의 상관관계를 보여( $r=0.51$ ,  $p<0.005$ ), 중심성 비만의 정도가 증가될수록 높은 혈청 C-peptide치를 보임을 알 수 있었다(Fig. 1).

### 5. 혈장 레닌활성도 및 혈청 알도스테론치와 중심성 비만과의 상관성

중심성 비만의 지표인 WHR과 자극상태의 혈장 레닌활성도 및 혈청 알도스테론치와의 상관성을 비교하였던

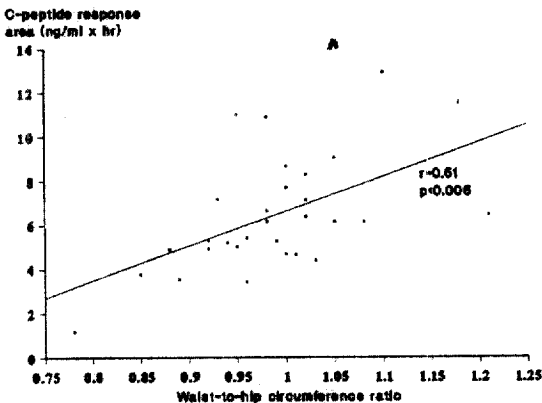


Fig. 1. Relationship between waist-to-hip circumference ratio (WHR) and serum C-peptide response area (ng/ml $\times$ hr) during oral glucose tolerance test.

바, 혈장 레닌활성도와 WHR 사이( $r=-0.45$ ,  $p<0.02$ ) 그리고 혈청 알도스테론치와 WHR 사이( $r=-0.59$ ,  $p<0.001$ )에는 모두 유의한 음의 상관관계를 보여, 중심성 비만의 정도가 증가할수록 레닌-알도스테론계는 저하됨을 알 수 있었다(Fig. 2).

### 6. 혈장 레닌활성도 및 혈청 알도스테론치와 혈청 C-Peptide 반응과의 상관성

경구 당부하시 혈청 C-peptide 반응 곡선 하부의 면적을 계산하여, 그 면적과 상기한 변수들과의 상관성을 보았는데, 혈장 레닌활성도와 C-peptide 반응면적과는 유의한 음의 상관관계가 존재하였고( $r=-0.41$ ,  $p<0.03$ ), 혈청 알도스테론과 C-peptide 반응면적 사이에도 역시 유의한 역상관관계를 보여( $r=-0.46$ ,  $p<$

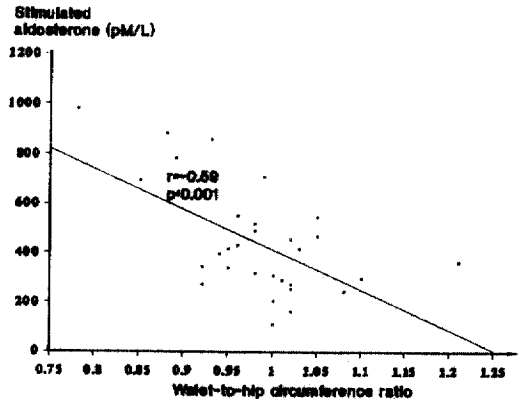
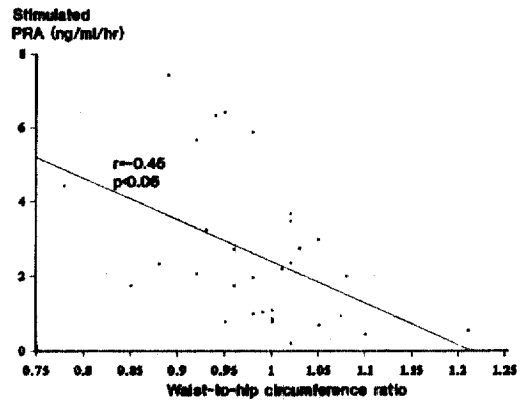


Fig. 2. Relationship between waist-to-hip circumference ratio (WHR) and plasma renin activity (PRA, left panel) and serum aldosterone levels (right panel).

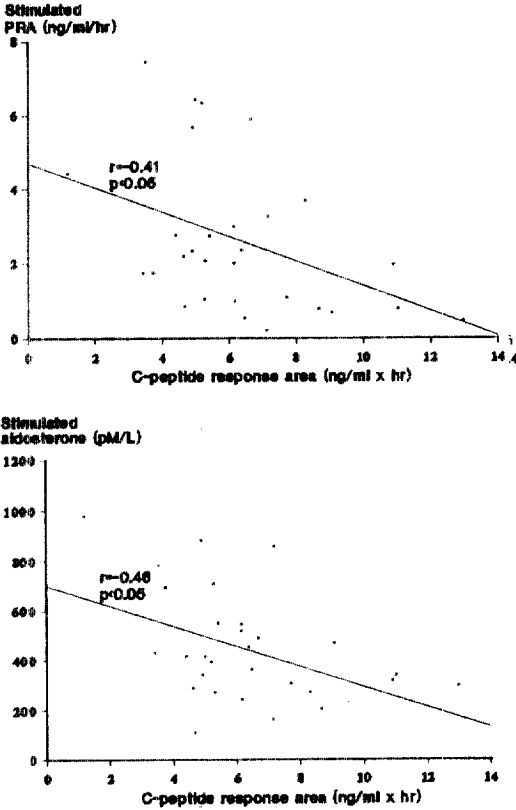


Fig. 3. Relationship between serum C-peptide response area (ng/ml×hr) and plasma renin activity (PRA, left panel) and serum aldosterone levels (right panel).

0.03), 혈청 C-peptide치가 높을수록 레닌-알도스테론계의 저하를 관찰할 수 있었다 (Fig. 3).

## 고 찰

최근 당뇨병환자에서 고혈압의 발생기전에 관한 많은 연구들이 활발히 이루어지고 있는바, 그 주된 이유는 당뇨병에서 고혈압을 동반하는 경우가 비당뇨인에서보다 현저히 많으며 당뇨병의 주요 사망원인중 가장 큰 비중을 차지하는 대혈관병증과 고혈압은 불가분의 관계가 있기 때문으로 생각된다. 현재까지의 연구 결과를 보면 고혈압은 하나의 대사성질환으로서 당 및 지질대사이상과 밀접한 연관성을 가지고 있으며, 비만증, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 및 동맥경화성 심혈관계 질환을 묶어 크게 하나의 증후군으로 보는 견해가 뚜렷하다. 즉, syn-

drome X<sup>1)</sup> 또는 '인슐린 저항성 증후군'으로 일컬어지고 있으며, 그 기저병변은 말초조직에서의 인슐린저항성과 이에따른 고인슐린혈증에 있으며<sup>14)</sup>, 고인슐린혈증이 당, 지질대사 이상과 신장세뇨관에서의 소듐 재흡수를 촉진시켜 체내의 소듐과 체액량을 증가시키므로서, 그리고 자율신경계를 활성화하여 고혈압의 발병에 관여할 것으로 보고된 바 있다<sup>2,3,5,6)</sup>. 즉 신장에서의 전해질의 운반에 인슐린이 미치는 영향에 관한 여러 연구에서 인슐린의 신장세뇨관에 직접 작용하여 소변내 소듐의 배설을 억제함이 밝혀졌고<sup>7-9)</sup>, 최근 Skott 등<sup>10,11)</sup>은 정상인에서 생리적인 범위에서 혈청 인슐린의 농도가 증가되면, 근위세뇨관 말단부에서 소듐의 재흡수를 촉진시키고, 인슐린저항성을 갖는 인슐린 비의존성 당뇨병환자에서도 인슐린의 이러한 소듐저류효과는 보존되어 있으며, 실제로 세포외액이 정상대조군보다 10% 정도 증가됨을 보고한 바 있다.

주지하는 바와 같이 레닌-알도스테론계는 체액량의 조절과 혈관의 수축에 관여하는 혈압의 조절에 중요한 역할을 하는데, 당뇨병환자에서 레닌-알도스테론계의 변화에 관해서도 여러 보고가 있었는데, 당뇨병성 자율신경병증을 갖는 환자에서 혈장 레닌활성도가 저하되었음이 발견되어 이들에서 레닌분비에 관여하는 신경계의 조절에 이상이 있음을 보고하였고<sup>12-15)</sup>, 당뇨병성 신증과 망막증을 보이는 환자에서도 혈장 레닌활성도가 감소됨이 보고되었다<sup>16-18)</sup>. 이와는 대조적으로 당뇨병성 합병증이 없는 당뇨병환자의 혈장 레닌활성도는 대부분 정상인 것으로 알려져 있다<sup>19-22)</sup>. 그러나 당뇨병환자에서 레닌-알도스테론계의 이상은 이러한 당뇨병성 미세혈관 합병증이나 신경병증에 의해서 뿐만 아니라, 소듐이나 체액량의 조절이상에 따른 이차적인 결과일 수도 있으며, 당뇨병환자에서 total exchangeable sodium이 증가된다는 일차된 보고들<sup>19,20)</sup>은 이를 뒷받침한다고 하겠다. 따라서 당뇨병에서의 레닌-알도스테론계에 관한 연구에서는 소듐 섭취량 및 그 밖에 체내 소듐 대사에 영향을 줄 수 있는 요소들과의 관련성도 매우 중요하다고 하겠다.

인슐린 비의존성 당뇨병은 그 성격이 매우 다양하나, 크게는 비만형과 비비만형으로 구분되고 있다. 특히 비만형 당뇨병과 비비만형 당뇨병의 발병기전에서 차이점은 주로 췌장의 인슐린 분비기능과 말초조직에서의 인슐린 저항성중 어떤 인자가 더 우세하게 작용하느냐에

있을 것으로 생각되는바, 정상인에서 비만증이 있을 때 말초조직의 인슐린 저항성이 증가됨은 잘 알려져 있고, 비만형 당뇨병의 경우 당대사 이상에도 불구하고, 정상인보다 높은 혈중인슐린치를 흔히 관찰할 수 있는데, 이러한 사실들은 체장기능의 절대적인 결함보다는 상대적 인슐린 결핍이 주로 문제가 됨을 시사한다고 하겠다. 다음은 비만의 분류에 관한 문제인데, 비만은 크게 신장에 대한 이상 체중을 계산하여 실제체중이 이상체중의 120% 이상인 경우를 비만으로 정의하는 신체계측학적 비만과 WHR를 기준으로 분류하는 중심성비만으로 분류할 수 있는데, 전자에 비하여 후자는 체지방의 분포를 중심으로 비만증을 분류한 것으로, 중심성 비만은 지방이 주로 복부에 축적이 된 형태로 볼 수 있다. 중심성 비만의 의의는, 복부 특히 복강내에 많은 지방이 축적됨을 의미하고 이러한 복부지방은 간에서의 인슐린 제거가 저하되어 고인슐린혈증을 유발하고, 말초조직에서 포도당 이용율의 감소를 유발하여 당대사이상을 초래하고, 또한 간에서 중성지방의 생산을 촉진하여 고지혈증을 유발하며, 고혈압 및 동맥경화성 혈관질환과도 밀접한 연관을 갖는다고 보고되어 있다<sup>23,24)</sup>.

따라서 인슐린 비의존성 당뇨병환자에서 인슐린과 비만의 형태, 혈압 및 그 조절에 관여하는 레닌-알도스테론계의 상호관계를 파악하는 것은 매우 중요하다고 하겠다.

본 연구에서는 인슐린 비의존성 당뇨병환자에서 비만 형태를 %IBW 및 WHR를 기준으로 분류하였을 때, 비만군과 비비만군에서의 혈압의 차이와 기저 및 자극상태에서의 혈장 레닌활성도와 혈청 알도스테론치를 비교하였는바, 중심성 비만군에서 수축기 및 이완기혈압 모두 비비만군보다 의외있게 높았던 반면, 신체계측학적 비만군에서는 혈압에 있어서 비비만군과의 차이를 관찰할 수 없었다.

이는 정상인에 대한 역학적 조사에서 중심성 비만이 신체계측학적 비만보다 고혈압 및 심혈관질환과 더 밀접한 관련성이 있다는 보고들<sup>25-27)</sup>과 일치되며, 비록 인슐린의 상대적 결핍상태인 인슐린 비의존성 당뇨병환자에서도 중심성비만과 혈압과는 상호연관성이 있음을 보여 준다 하겠다.

또한 이들에서 측정된 혈청 C-peptide 반응과 WHR 사이에는 유의한 양의 상관관계를 보여 복부 지방이 증가될수록 혈청인슐린치가 높게 유지됨을 알 수 있었다.

또한 당대사 이상을 보이는 인슐린 비의존성 당뇨병환자에서도 인슐린의 소디움 저류효과가 보존된다는 점을 고려할 때, 이들에서 혈청 인슐린의 체액량 및 그 조절에 관여하는 레닌-알도스테론계에 영향을 줄 것으로 가정하였는데, 본 연구의 결과들은 이를 뒷받침한다고 할 수 있다. 즉 중심성 비만군에서는 기저 및 자극상태 모두에서 혈장 레닌활성도와 혈청 알도스테론치 모두 비비만군에 비하여 현저하게 저하되어 있었으며, 이들에서 특히 자극시의 혈장 레닌활성도와 혈청 알도스테론치는 C-peptide 반응과 유의한 역상관관계를 보여, 복부지방이 많을수록 인슐린치가 높고, 반대로 혈장 레닌활성도와 혈청 알도스테론은 억제됨을 알 수 있었다. 즉 중심성 비만군에서 복부지방은 고인슐린혈증을 유발하고, 증가된 인슐린은 신장에서 소디움의 재흡수를 촉진하여 체액량을 증가시키며, 이에 따른 이차적인 반응으로 레닌-알도스테론계는 억제되고, 따라서 이들에서의 고혈압은 직접적인 레닌-알도스테론계의 활성화에 의한다고 보다는, 인슐린에 의한 체액량의 증가에 의한 volume-hypertension의 가능성을 시사한다고 하겠다. 이를 뒷받침하는 보고들을 보면, 비만자체가 체액량을 증가시키는데, 이는 체질량의 증가에 따라 늘어난 조직으로 적당한 혈액이 관류되는 데 필요하며, 이들에서 일정혈압을 유지하기 위하여는 혈액동학적으로 말초혈관의 저항이 감소되어야 하지만, 비만증을 동반한 고혈압군에서 혈관저항은 정상 혹은 증가되므로, 늘어난 체액량은 그 대로 혈압에 반영된다는 점<sup>28,29)</sup>과, 비만증 특히 중심성 비만에서 고인슐린혈증과 이에 따른 염분의 체내저류<sup>1-3,5-11,31,32)</sup> 등을 들 수 있겠다. 그러나 비만증에서 고인슐린혈증에 의해 교감신경의 활성화가 유발되고 이에 따른 혈관수축의 증가와 신장에서 레닌분비의 증가가 소디움의 배설을 억제하고 고혈압을 유지한다는 보고들<sup>33-35)</sup>이 있고 또한 정상 건강인에서 인슐린 정주시 혈장 norepinephrine이 증가됨이 증명되었는데<sup>36,37)</sup>, 본 연구에서 혈장 또는 소변의 catecholamine을 측정하지 않았지만 상기한 보고들과는 상반된 결과라 하겠다. 그러나 Rocchini 등<sup>38)</sup>은 비만한 청소년에서의 hyperinsulinemic euglycemic clamp study에서 대조군과는 달리 혈장 norepinephrine의 증가를 보이지 않았고, 또한 교감신경을 억제하여 vasomotor outflow를 차단하는 중추신경작용성 항고혈압제의 사용시 오히려 염분의 저류가 일어나는 점<sup>39,40)</sup>을 고려할 때, 그리고 교감신경

의 활성화에 따른 고혈압의 기전이 catecholamine의 혈관에 미치는 영향 때문인지 혹은 염분저류에 의한 체액량의 증가에 의한 것인지 아직까지 불명확한 실정므로 앞으로 인슐린 비의존성 당뇨병환자에서 교감신경의 활성화가 레닌-알도스테론계에 미치는 영향에 대해서는 좀더 체계적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

특히 본 연구에서는 대상환자에게 하루에 200 mEq 이상의 고염식을 투여한 상태에서 혈장 레닌 활성도와 혈청 알도스테론치를 측정하여, 평소 염분섭취가 서양에 비하여 매우 높은 한국인의 식습관을 유지하였는데, 동일한 고염식에서 중심성 비만군에서 더 낮은 혈장 레닌 활성도와 혈청 알도스테론을 보이고 혈압이 더 높았던 사실은 이들에게서 염분섭취시 비만군에 비하여 더 예민하게 체액량을 증가시켜 혈압상승을 초래했을 가능성을 시사한다고 하겠다. 특히 최근의 연구들에서 체액량의 증가를 동반한 저레닌성 고혈압의 경우 고레닌성 고혈압보다 염분섭취에 민감한 반응을 보이고, 이러한 염분에 민성 고혈압은 세포내의 칼슘이온의 증가와 혈청내 유리 칼슘이온의 감소 및 1, 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>와 부갑상선 호르몬의 증가를 보이고, 이들에게서 calcium channel blocker의 사용시 항고혈압효과가 매우 높다는 것이 제시되었다<sup>41-46)</sup>. 따라서 앞으로 중심성 비만을 갖고 저레닌성 고혈압을 보이는 인슐린 비의존성 당뇨병환자에서 염분 제한이 혈압조절에 도움을 줄 것으로 생각되며, 약제 사용이 불가피한 경우에는 calcium channel blocker의 사용을 고려해 볼 수 있을 것으로 사료된다. 또한 장기적으로는 이들에게서 체중의 감량 및 체지방분포양상의 변화를 꾀할 수 있도록 적절한 식사와 운동요법을 시행하여 말초조직의 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증을 개선함으로써 당대사의 개선 뿐만 아니라, 신장에서의 부적절한 염분재흡수에 의한 체액량의 증가를 억제하여, 고혈압의 조절 및 예방효과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

**연구배경** : 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 비만 및 고혈압이 빈번히 동반되며 고혈압의 발생 기전에 레닌-알도스테론계가 관여되리라는 가설이 제기되고 있다. 이에 저자등은 인슐린 비의존성 당뇨병 환자들을 대상으로 비만 및 혈압과 인슐린이 레닌-알도스테론계에 미치

는 영향을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

**방법** : 당뇨병성 합병증이 없으며, 혈압 및 레닌-알도스테론계에 영향을 주는 약제를 복용하지 않은 30예의 인슐린 비의존성 당뇨병환자를 대상으로 이학적 검사, 인체계측, 혈압측정, 경구당부하검사시 혈청 C-peptide 반응, 그리고 기저 및 자극상태에서의 혈장 레닌활성도와 혈청 알도스테론치를 측정하였다.

**결과** : 중심성 비만군은 비비만군에 비하여, 기저 및 자극상태 모두에서 혈장 레닌활성도와 혈청 알도스테론치가 유의하게 저하되어 있었고, 확장기 및 수축기 혈압은 모두 유의하게 증가되어 있었다. 반면 신체계측학적 비만군에서는 기저상태의 혈장 레닌활성도는 비비만군에 비하여 유의하게 감소된 반면, 자극시 혈장 레닌활성도, 기저 및 자극시의 혈청 알도스테론은 양군간에 유의한 차이를 보이지 않았으며, 확장기 및 수축기 혈압도 양군간에 차이를 보이지 않았다. 자극 상태의 혈장 레닌활성도 및 혈청 알도스테론은 중심성 비만의 지표인 WHR과 유의한 역상관관계를 보여 중심성비만의 정도가 심할수록 레닌-알도스테론계의 저하가 현저함을 알 수 있었다. 또한 자극시의 혈장 레닌활성도 및 혈청 알도스테론은 경구당부하검사시 혈청 C-peptide 반응과 유의한 역상관관계를 보여, 혈청 C-peptide가 높을수록 레닌-알도스테론계의 저하가 초래됨을 알 수 있었다. 중심성비만의 지표인 WHR과 혈청 C-peptide 반응 사이에는 유의한 양의 상관관계를 보여, 중심성비만이 심할수록 혈청 C-peptide치도 증가되어 있음을 알 수 있었다.

**결론** : 인슐린 비의존성 당뇨병환자에서 중심성비만은 고인슐린혈증과 밀접한 관계가 있으며, 혈액내 증가된 인슐린은 신세뇨관에서의 염분재흡수를 촉진하여 체액량을 증가시킴으로써, 레닌-알도스테론제를 억제하며, 고혈압을 유발하는 것으로 생각되었다.

— Abstract —

## The Relationship between Renin-Aldosterone System and Obesity in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)

Kwang-Jin Ahn, M.D., Yoon-Sok Chung, M.D.  
Choon-Hee, Chung, M.D., Eun-Jig Lee, M.D.  
Sung-Kil Lim, M.D., Kyung-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*

**Background:** NIDDM is characterized by insulin resistance, hyperinsulinemia and frequently associated with hypertension. The renin aldosterone system is important in the regulation of blood pressure (BP). Our primary purpose was investigating the relationship between renin aldosterone system and obesity.

**Methods:** Physical examination, anthropometry, blood pressure, C-peptide response during oral glucose tolerance test, and plasma renin activity (PRA), serum aldosterone (SA) in basal and stimulated states measured in 10 male and 20 female subjects. None of the subjects had autonomic neuropathy, proliferative retinopathy, or advanced nephropathy.

**Results:** The age of the subjects was  $53.1 \pm 7.5$  (mean  $\pm$  SD) and the duration of DM was  $6.5 \pm 4.9$  years. The incidence of anthropometric obesity (% IBW  $\geq 120$ ) was 36.7% but that of central obesity determined by the waist-to-hip ratio (WHR) was much higher (60%).

Those with central obesity showed significant suppression of PRA and SA levels at both basal and exercise stimulated state in comparison with those without central obesity. Moreover both diastolic and systolic blood pressures were higher in centrally obese group. But dividing the subjects into anthropometrically obese and non-obese subjects, only the basal PRA was significantly lower in obese group compared with non-obese group. The stimulated PRA, basal and stimulated SA levels and the blood pressures showed no statistical difference between two groups.

Also the stimulated PRA and SA levels showed negative correlation with serum C-peptide ( $r = -0.41$ ,  $p < 0.03$  and  $r = -0.46$ ,  $p < 0.03$ , respectively), and WHR ( $r = -0.$

45,  $p < 0.02$ ,  $r = -0.59$ ,  $p < 0.001$ , respectively) but basal PRA and SA showed no correlation. In addition, there was a positive correlation between serum C-peptide and WHR ( $r = 0.51$ ,  $p < 0.005$ ).

**Conclusion:** The renin aldosterone system in NIDDM seems to be influenced by the central obesity and the hyperinsulinemic state, and hypertension in centrally obese NIDDM appears to be volume dependent.

**Key Words:** Plasma renin activity, Aldosterone, Obesity, Hypertension, Non-insulin dependent diabetes mellitus

## REFERENCES

- 1) Reaven GM: *Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37:1595-1607, 1988*
- 2) Reaven GM, Hoffman BB: *A role for insulin in the aetiology and course of hypertension. Lancet ii:435-437, 1987*
- 3) O'Hare JA: *The enigma of insulin resistance and hypertension. Insulin resistance, blood pressure and the circulation. Am J Med 84:505-510, 1988*
- 4) Landsberg L: *Diet, obesity and hypertension. An hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. QJ Med 61: 1081-1090, 1986*
- 5) DeFronzo RA: *The effects of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. Diabetologia 21:165-171, 1981*
- 6) Daly PA, Landsberg L: *Hypertension in obesity and NIDDM: role of insulin and sympathetic nervous system. Diabetes Care 14:240-248, 1991*
- 7) DeFronzo R, Goldberg M, Agus Z: *The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. J Clin Invest 58:83-90, 1976*
- 8) DeFronzo R, Cooke, Andres R, Faloon G, Davis P: *The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium calcium and phosphate in man, J Clin Invest 55:845-855, 1975*
- 9) Kirchner K: *Insulin increases loop segment chloride reabsorption in the euglycemic rat. Am J Physiol 255:F1206-1213, 1988*
- 10) Skott P, Hother-Nielsen O, Bruun NE, Giese J, Nielsen MD, Beck-Nielsen H, Parving H-H: *Effects of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. Diabetologia 32:694-699, 1989*

- 11) Skoot P, Vaag Am Bruun NE, Hother-Nielsen O, Gall M-A, Beck-Nielsen H, Parving H-H: *Effects of insulin on renal sodium handling in hyperinsulinemic type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with peripheral insulin resistance*. *Diabetologia* 34:275-281, 1991
- 12) Christlieb AR, Muncichoodappa C, Braaten JT: *Decreased responses of plasma renin activity to orthostasis in diabetic patients with orthostatic hypertension*. *Diabetes* 23:835-840, 1974
- 13) Campbell IW, Ewing DJ, Anderston JL, Thompson JH, Horn DB, Clarke BF: *plasma renin activity in diabetic autonomic neuropathy*. *Eur J Clin Invest* 6: 381-385, 1976
- 14) Fernandex-Cruz A Jr, Noth RH, Lassman MN, Hollis JB, Mulrow PJ: *Low plasma renin activity in normotensive patients with diabetes mellitus Relationship to neuropathy*. *Hypertension* 3:87-92, 1981
- 15) Tuck ML, Sambhi MP, Levin L: *Selective hyporeninism and hypoaldosteronism in diabetes mellitus: Studies of the autonomic nervous system control of renin releases*. *Diabetes* 28:237-246, 1979
- 16) Perez GO, Lepier L, Jacobi J: *Hyporeninemia and hypoaldosteronism in diabetes mellitus*. *Arch Intern Med* 137:852-855, 1979
- 17) Christlieb AR: *Nephropathy, the renin system and hypertensive vascular disease in diabetes mellitus*. *Cardiovasc Med* 2:417-431, 1978
- 18) 조정휘, 이종연, 김지우, 김영설, 김광원, 김선우, 최영길: 인슐린 비의존성 당뇨병에서 plasma renin activity와 inactive renin에 관한 연구. *대한내과학회 잡지* 28:476-482, 1985
- 19) deChatel R, Wiedmann P, Flammer J, Ziegler WH, Beretta-Piccoli C, Vetter W, Reibo F: *Sodium, renin, aldosterone, catecholamines and blood pressure in diabetes mellitus*. *Kidney Int.* 12:412-421, 1977
- 20) O'Hare JA, Ferriss HB, Brady D, Twomey B, O'Sullivan DJ: *Exchangeable sodium and renin in hypertensive diabetic patients with and without nephropathy*. *Hypertension*, 7(Suppl ii):43-48, 1985
- 21) Tomita K, Matsuda O, Ideura T, Shiigai T, Takeuchi J: *Renin-angioten sin-aldosterone system in mild diabetic nephropathy*. *Nephron* 31:361-366, 1982
- 22) Ferris JB, Sullivan PA, Gonggrijp H, Cole M, O'Sullivan DJ: *Plasma angiotensin II and aldosterone in unselected diabetic patients*. *Clin Endocrinol* 17: 261-269, 1982
- 23) Oluf Pedersen: *The impact of obesity on the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus: A review of current hypotheses*. *Diabetes/Metabolism Reviews* 5:495-509, 1989
- 24) Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, Hennes MI, Wilson CR, Gustafson AB, Kissebah AH: *Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk*. *Ann Int Med* 110:867-872, 1989
- 25) Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G: *Abdominal adipose tissue distribution. Obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13-year follow up of participants in the study of men born in 1913*. *Br Med J* 288:1401-1404, 1984
- 26) Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA: *The association of fifth measurements with disease in 32,856 women*. *Am J Epidemiol* 119:71-80, 1984
- 27) Shear CL, Freedman DS, Burke GL, Harsha DW, Berenson GS: *Body fat patterning and blood pressure in children and young adults: the Bog-lusa heart study*. *Hypertension* 9:236-244, 1987
- 28) Messerli FH, Christie B, DeCarvalho JGR, Arstimuno CG, Suarez DH, Dreslinski GR, Frohlich ED: *Obesity and essential hypertension: Hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion, and plasma renin activity*. *Arch Intern Med* 141:81-85, 1981
- 29) Mujais SK, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Bravo EL: *Hypertension, in obese patients: hemodynamic and volume studies*. *hypertension* 4:84-92, 1982
- 30) Dustan HP, Tarazi RM, Mujais S: *A comparison of hemodynamic and volume characteristics of obese and non-obese hypertensive patients*. *Int J Obes* 5(Suppl 1):19-25, 1981
- 31) DeFronzo RA, Ferrannini E: *Insulin resistance: A multitracted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease*. *Diabetes Care* 14:173-194, 1991
- 32) Kaplan NM: *The deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, Hypertriglyceridemia, and hypertension*. *Arch Intern Med* 149:1514-1520, 1989
- 33) Landsberg L, Krieger DR: *Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system*. *Am J Hypertens* 2(Suppl) 125-132, 1989
- 34) DiBona GF: *Neurogenic regulation of renal tubular sodium reabsorption*. *Am J Physiol* 233:F73-81, 1977



- 35) Modan M, Halkin H: *Hyperinsulinemia or increased sympathetic drive as links for obesity and hypertension. Diabetes Care 14:470-487, 1991*
- 36) Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stephens AL, Pallotta J, Landsberg L: *Effects of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous activity in normal man. Diabetes 30:219-225, 1981*
- 37) Minaker KL, Rowe JW, Young JB, Sparrow D, Pallotta JA, Landsberg L: *Effects of age on insulin stimulation of sympathetic nervous system activity in man, Metabolism 31:1181-1184, 1982*
- 38) Rocchini AP, Katch V, Knveselis D, Moorehead C, Martin M, Lampman R, Gregory M: *Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. Hypertension 14:367-374, 1989*
- 39) Dustan HP, Tarazi RC, Bravo EL: *Dependence of arterial pressure on intravascular volume in treated hypertensive patients. N Engl J Med 286:861-866, 1972*
- 40) Dustan HP: *Causes of inadequate response to anti-hypertensive drugs: volume factors. Hypertension 5(Suppl. III):III-26-30, 1983*
- 41) Erne P, Bolli P, Bertel O, Hylthen UL, Kiowski W, Muller F, Buhler FR: *Factors influencing the hypertensive effects of calcium antagonists. Hypertension 5(Suppl II):97-102, 1983*
- 42) Resnick LM, Nicholson JP, Laragh JH: *Calcium, the renin-angiotensin system and the hypotensive response to nifedipine. Hypertension 10:245-258, 1987*
- 43) Resnick LM, Nicholson JP, Laragh JH: *The anti-hypertensive effects of calcium channel blockade: role of sodium and calcium metabolism. J Cardiovasc Pharmacol 12 (Suppl 6) 5114-5116, 1988*
- 44) Nicholson JP, Resnick LM, Laragh JH: *The anti-hypertensive effect of verapamil at extremes of dietary sodium intake. Ann Intern Med 107:329-334, 1987*
- 45) Resnick LM: *Calcium metabolism in hypertension and allied metabolic disorders. Diabetes Care 14:505-520, 1991*