내당능이 정상인 젊은 성인에서 비만도에 따른 췌장 베타세포 기능의 변화

경희대학교 의과대학 내분비대사내과[*], 내분비연구소[**]

전 숙[*,**] · 이상열[*] · 오승준[*,**] · 김성운[*,**] · 김진우[*,**] · 김영설[*,**] · 우정택[*,**]

Pancreas β-Cell Function Impaired in Obese Normal Young Adults

Suk Chon[*,**], Sang Youl Rhee[*], Seungjoon Oh[*,**], Sung-Woon Kim[*,**], Jin-Woo Kim[*,**], Young Seol Kim[*,**], Jeong-taek Woo[*,**]

Department of Endocrinology and Metabolism[*], Research Institute of Endocrinology[**], School of Medicine, Kyung Hee University

요 약

연구배경: 혈당 항상성의 유지를 위해 체중의 증가 시에는 췌장에서 인슐린의 보상적 분비가 증가한다고 알려져 있다. 우리나라의 경우 제2형 당뇨병의 원인으로 초기부터 인슐린의 분비장애가 중요한 병인으로 작용할 것으로 생각되나, 당뇨병 이전의 정상내당능 단계에서의 인슐린 분비능의 변화 및 비만이 인슐린 분비능에 미치는 영향에 대한 연구는 부족한 상태이다.

방법: 특별한 병력이 없는 대학생을 대상으로 경구 당부하 검사를 실시 후 미국 당뇨병협회기준으로 당대사 상태를 분류하였다. 비만의 기준은 아시아 태평양 기준을 적용하였다. 정상내당능을 보인 117명을 대상으로 인슐린 저항성 지수 ($HOMA_{IR}$), 및 베타세포 기능 (AIR, ACR), 인슐린 감수성 지수 [WBISI = 10000/√ (공복혈당 × 공복 인슐린) × (당부하검사 평균혈당 × 평균 인슐린)]를 측정하였으며 인슐린 감수성을 고려한 인슐린 분비능 지표 (Disposition Index : AIR × WBISI), AIR/$HOMA_{IR}$를 측정하였다.

결과: 정상혈당군 117명에서 정상체중은 75명, 전비만은 25명, 비만은 17명이었다. 인슐린 저항성 ($HOMA_{IR}$)은 3군간 유의한 차이가 없었으나 WBISI는 비만군에서 통계적으로 유의하게 정상보다 감소하였다. 베타세포의 초기 인슐린 분비능지표 AIR, ACR은 정상체중군보다 전비만군에서 증가하였으나 비만군에서는 오히려 감소하였다. 인슐린 감수성을 고려한 인슐린 분비능 (DI)는 정상보다 전비만군에서 증가하였으며, 비만군에서는 오히려 전비만군보다 유의하게 감소하였다 (P = 0.043). 정상혈당을 보인 남성에서, DI는 정상군 (7.85)보다 전비만군 (12.15)에서 증가하였고 (P = 0.019), 비만군 (7.29)에서 오히려 전비만군보다 유의한 감소를 보였다. AIR/$HOMA_{IR}$도 마찬가지로 전비만군에서 증가하였으나 비만군에서 감소하였다 (P = 0.055).

결론: 정상 내당능 상태를 유지하기 위해 베타세포의 기능은 어느 정도의 비만까지는 보상적인 증가를 보이는 반면 일정 한계를 넘으면 오히려 저하되는 것으로 생각된다. 보상적 분비가 저하된 대상에서 향후 당뇨병의 발생 여부 및 치료에 의한 분비능 변화에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

중심단어: 비만, 베타세포기능, 제2형 당뇨병

교신저자: 우정택, (130-702) 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 의과대학 부속병원 내과의국
Tel: 02)958-8199, 8200, Fax: 02)968-1848, E-mail: jtwoo@khu.ac.kr, imdrjs@freechal.com, Mobile: 016-288-9803

서 론

2형 당뇨병의 발병에 관여하는 기전으로는 인슐린 감수성 저하 즉, 인슐린 저항성의 증가 및 췌장 베타세포에서 인슐린 분비능 저하가 주된 작용을 할 것으로 알려져 있다.[1] 그러나 인슐린 저항성 증가와 분비능 저하 중에서 어느 쪽이 먼저 시작되고, 보다 중요한 역할을 하는가에 대해서는 인종과 지역에 따라 차이가 있어 그 상대적 중요성은 아직도 논쟁 중에 있다. 즉 서구인을 대상으로 한 많은 연구에서는 인슐린 저항성이 1차적으로 작용하고 그에 대한 보상 기전으로 인슐린 분비 증가가 필요한 상황에서 췌장 베타세포의 기능저하가 2차적으로 작용한다는 주장이 있으나[2,3], 다른 연구[4-6]에서는 인슐린 분비 저하로 표현되는 베타세포의 기능저하가 정상 당내인성에서 고혈당으로 진행하는 선행조건이라고 주장되고 있다.

실제로 영국의 전향적 당뇨병 연구 (UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study) 결과에 의하면 강화요법 치료군에서 지속적으로 베타세포 기능이 저하되었으며, 시기적으로 역 추적해 보면 당내인성이 정상인 시기에도 베타세포 기능 저하를 추정할 수 있었다.[7,8] 더욱이 2형 당뇨병 환자의 직계가족, 임신성 당뇨병의 병력, 노인, 당내인성장애 등에서 모두 인슐린 감수성 정도에 비해 상대적으로 초기 인슐린 분비능 감소가 보고되었다.[9] 또한 내당능장애 (Imparied Glucose Tolerance, IGT)에서도 인슐린 저항성 정도에 비해 정상 베타세포기능이 50%정도 저하되었다는 보고가 있으며, 당뇨병으로 진단된 환자에서는 인슐린 저항성에 대한 베타세포의 보상 능력이 15% 이하로 저하되었다는 보고가 있다.[10]

대규모 당뇨병 예방연구 (Diabetes Prevention Program, DPP) 결과에 의하면 1000명 이상의 IGT 환자에서 지속적인 혈당 상승이 있어, 기전은 불명하지만 질환 초기부터 인슐린 분비기능 저하의 존재를 시사하며, 그 후 인슐린 저항성이 추가적 역할을 하였을 것으로 생각되었다.[11]

비만은 인슐린 저항성을 일으키는 대표적인 원인으로 알려져 있다.[12-14] 따라서 비만한 사람에서는 정상 혈당을 유지하기 위해서 증가된 요구량을 충족시킬 인슐린 분비가 있어야 하며, 충분한 보상적 분비가 없으면 당대사 이상을 일으키게 될 것이다. 비만에서 인슐린 저항성에 대해서는 많은 연구가 있으나 베타세포 기능과의 관련성은 잘 알려지지 않았다. 인슐린 저항성과 베타세포 기능저하 기전에 일부 공통점이 있으며[15], 동물실험으로 비만한 쥐에서 비에스테르화 유리지방산 (NonEsterified Fatty Acid, NEFA) 증가에 따라 베타세포 기능이 저하된다는 보고[16]가 있다. 그러나 사람에서 비만도 증가에 따른 베타세포 기능 변화 연구를 진행하기는 쉬운 일이 아니다. 최근 일본에서 시행된 연구[17]에 의하면, 50세 이상의 정상 내당능 67명에서 비만도의 증가에 따라 인슐린 감수성이 점차 감소되고, 인슐린 분비능이 저하되었다고 하였으나, 모든 연령층에서 동일한 결과는 아니었다.

당뇨병 발생을 예방하기 위해서는 알려진 고위험군뿐 아니라 정상 당내인성 (Normal Glucose Tolerance, NGT) 상태에서 베타세포 기능저하가 시작되는 시기와 원인에 대한 연구가 필요하다. 본 연구는 당뇨병의 병력이 없는 건강한 젊은 성인에서 당자극에 대한 베타세포 기능 차이를 비만도에 따라 분석하고 이를 통해 당뇨병의 자연사에서 당뇨병 진단 이전의 정상혈당상태로 정의된 시기에서의 베타세포 저하의 위험군에 대한 지표를 발견하여 당뇨병 예방에 이용하고자 하였다

방 법

1. 대상

2003년 7월부터 2005년 10월까지 연구의 취지 및 방법에 대한 설명 후 서면 동의서를 작성한 사람을 대상자로 하였다. 연구대상 선정은 30~40대 이상의 경우 연령 요인에 의해 베타세포의 기능저하가 시작되고 고혈압, 고지혈증, 이전의 당내성 이상 등 기존에 알려진 당뇨병의 발생 위험요소가 작용할 수 있으므로 이를 최소화하기 위해 20대의 젊은 성인을 대상으로 하였다. 모든 대상에서 병력청취와 신체검사를 통하여 심혈관 질환, 신장질환, 내분비질환의 임상적 증거 및 당대사에 영향을 줄 수 있는 약물복용 여부를 확인하였으며, 특이 병력이 없는 150명을 대상으로 표준 75 g 경구 당부하 검사를 실시하였다. 연구는 횡단면연구 (Cross Sectional Study)로서 진행되었다.

2. 방법

1) 신체 계측 및 병력

나이, 체중 (kg)과 신장 (cm), 체질량지수 (BMI, Body Mass Index, kg/m^2)를 구하고, 줄자를 사용하여 직립자세에서 최하위 늑골하부와 골반 장골릉의 중간부위에서 허리둘레를 측정하였으며, 흡연력과 직계가족의 당뇨병 여부를 조사였다. 비만의 분류는 체질량 지수를 이용하여 WHO-WPR 지침에 명시된 아시아-태평양기준[18]에 따라 BMI 18.5~22.9를 정상체중, 23.0~24.9를 전비만, 25.0 이상을 비만으로 구분하였다.

2) 75 g 경구 당부하 검사와 내당능 분류

검사 전날 밤부터 10시간 이상 금식 후 공복 상태에서 75 g 포도당을 투여하여 당부하 검사를 시행하였다. 혈장 포도당, 인슐린, C-펩티드 측정을 위해 당부하 직전 (0분)과 당부하 후 30, 60, 90, 120분에 EDTA 시험관에 채혈하였다. 정상 당대사, 전단계 당뇨병 (공복혈당장애, 내당능장

애), 당뇨병은 2005년 미국당뇨병학회 (American Diabetes Association, ADA)에서 제시한 기준에 따라 다음과 같이 분류하였다.

* ADA의 당대사 이상 기준

- 공복 혈장 포도당 < 100 mg/dL: 정상 공복혈당 (NFG)
  100~125 mg/dL: 공복혈당장애 (IFG)
- 당부하 2시간 혈장포도당 < 140 mg/dL: 정상 내당능 (NGT)
  140~199 mg/dL: 내당능장애 (IGT)
- 공복혈장 포도당 ≥ 126 mg/dL
  또는 당부하 2시간 혈장포도당 ≥ 200 mg/dL: 당뇨병 (DM)

여기서 정상 혈당군은 정상 공복혈당이면서 정상 내당능 (NFG/NGT)이며, 공복 혈당장애군 (IFG), 내당능장애군 (IGT), 복합 혈당장애군 (IFG + IGT. Combined Glucose Intolerance, CGI), 당뇨병군 (DM)으로 구분할 수 있다.

3) 생화학 및 내분비 검사

혈장 포도당은 hexokinase법으로 자동분석기 (Hitachi, Tokyo, Japan)로 측정하였고, 혈장 인슐린은 INSULIN -RIABEAD®II (SRL, Tokyo, Japan), C-펩티드는 C-peptide Kit "Daiichi" III (SRL, Tokyo, Japan)를 사용하여 IRMA 법으로 측정하였다.

3) 인슐린 저항성과 인슐린 분비능 산출

(1) 인슐린 저항성 지표

인슐린 저항성 지표는 $HOMA_{IR}$ (homeostasis model assessment of insulin resistance)를 사용하였으며 다음 공식을 이용하였다.

$$HOMA_{IR} = FPI\ (uU/mL) \times FPG\ (mmol/L)/22.5$$
$$= FPI\ (uU/mL) \times FPG\ (mg/dL)/405$$

* (FPI = Fasting Plasma Insulin, Fasting Plasma Glucose = FPG)

(2) 인슐린 감수성 지표

인슐린 감수성의 지표는 Matsuda와 DeFronzo[19]에 의해 개발되어 정상 혈당클램프법과 높은 상관이 증명된 Whole Body Insulin Sensitivity Index (WBISI)를 사용하였으며 다음 공식을 이용하였다

$$WBISI = \frac{10{,}000}{\sqrt{[FPG \times FPI\ (uU/mL) \times mean\ OGTT\ glucose \times mean\ OGTT\ insulin]}}$$

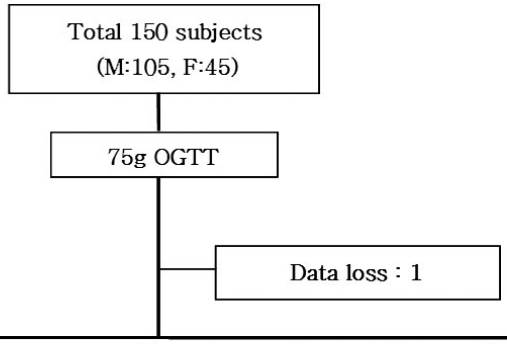
*Insulin (uU/mL), Glucose (mg/dL)

(3) 베타세포 기능의 지표

베타세포의 초기 분비능 (1st phase insulin response) 지표로 경구당부하검사 0분에서 30분까지의 혈당 변화량에 대한 인슐린 변화량의 비를 측정한 급성 인슐린반응 (Acute Insulin Response, AIR)을 사용하였다. 또한 혈당 변화에 대한 C-펩티드 변화량의 비를 측정한 급성 C-펩티드 반응 (ACR)을 함께 측정하였다. 경구당부하에 대한 혈장 포도당, 인슐린, C-펩티드 반응은 곡선하면적 (Area Under the Curve, AUC)를 Trapezoid 방법으로 측정하였다.

• Acute Insulin Response (AIR)
= △Insulin (30min-0min) / △Glucose (30min-0min)

* Insulin (uU/mL), Glucose (mg/dL)



		Normal (BMI <23)	Overweight (23≤BMI <25)	Obese (BMI ≥25)
NFG/NGT	117 (78.5%)	75	25	17
IFG	15 (10.1%)	9	3	3
IGT	9 (6.0%)	4	2	3
IFG+IGT	8 (5.4%)	6	1	1

Fig. 1. Study design and classification by OGTT and BMI. Data are expressed as number or means ± S.D. NFG, normal fasting glucoseNGT, normal glucose tolerance; IFG, impaired fasting glucose IGT, impaired glucose tolerance.

• Acute C-peptide Response (ACR)

= △C-pep (30min-0min) × 1000 / △Glucose (30min-0min)

* C-peptide (ng/mL), Glucose (mg/dL)

(4) 인슐린 피드백 시스템

인슐린 감수성과 급성 인슐린 분비는 쌍곡선 (Hyperbolic Curve) 관계가 있으며, 인슐린 감수성에 대한 베타세포의 보상적 반응은 인슐린 분비능 지표 (Disposition Index, DI)를 나타냈으며, AIR × WBISI를 이용하여 구하였다. 또한 인슐린 저항성에 대한 인슐린 분비능은 AIR/$HOMA_{IR}$로 구하였다.

3. 통계처리

각 측정값은 평균 ± 표준편차로 표시하였으며, SPSS (SPSS®12.0, Inc, Chicago, Illinois)을 사용하였다. 각 군간에서 연속변수의 평균 차이는 one way ANOVA와 student's t-test로 비교하였다. 비율의 차이는 카이검정을 사용하였다. 정규분포의 형태로 관찰되지 않는 관계변수는 자연로그로 변환 후 pearson 상관분석과 다중회귀분석을 시행하였다. 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

총 대상 152명 중 2명은 당뇨병으로 진단되어 치료 중이어서 연구에서 제외되었으며, 1명은 자료가 소실되어 149명 (남성 105명, 여성 45명)에서 경구당부하 검사를 시행하였다. 평균나이는 26.3 ± 3.5세였다.

149명 중 정상 혈당군 (NFG/NGT)은 117명 (남:여 = 84:35), 공복 혈당장애 (IFG)군 15명 (9:6), 내당능장애 (IGT)군 9명 (5:4), 복합 혈당장애 (CGI)군 8명 (8:0) 등으로 전단계 당뇨병의 경우가 21.5%에 해당하였다 (Fig. 1).

1) 정상 혈당군에서 비만도에 따른 특성

경구 당부하검사에서 정상 혈당군 (NFG/NGT)이었던 117명을 비만도에 따라 구분하여 특성을 비교하였으며 (Table 1), 정상 체중군은 75명 (남:녀 = 41:34), 전비만군은

Table 1. Clinical characteristics and OGTT data of NFG/NGT group by BMI

	BMI (kg/m^2)		
	Normal (BMI < 23)	Overweight (23 ≤ BMI < 25)	Obese (BMI ≥ 25)
Clinical Characteristics			
Age (year)	26.0 ± 2.7	26.6 ± 6.5	26.7 ± 3.4
Sex (M:F)*	41:34	24:1	17:0
Body Weight (kg)*	58.8 ± 7.5	73.4 ± 5.7	83.5 ± 6.9
Height (cm)*	169.6 ± 7.3‡,§	175.4 ± 6.4†	176.5 ± 6.3†
BMI (kg/m^2)*	20.4 ± 1.6	23.8 ± 0.7	26.8 ± 1.0
AC (cm)*	73.8 ± 7.3‡,§	82.9 ± 7.3†	90.6 ± 6.1†
FHx of DM (%)	35.3	29.2	35.3
OGTT parameter			
FPG (mg/dL)	85.5 ± 8.0	83.8 ± 6.9	84.9 ± 7.3
2hr PG (mg/dL)	104.3 ± 17.6	97.5 ± 14.9	103.8 ± 24.4
AUCglc (mg /h · dL)*	235.5 ± 32.3	218.0 ± 28.6§	254.5 ± 36.5‡
FPI (uU/mL)	5.4 ± 2.9	5.5 ± 1.7	6.4 ± 1.7
2hr PI (uU/mL)	48.6 ± 23.9	53.8 ± 27.3	62.2 ± 40.0
AUCins (μU/h · mL)*	107.2 ± 56.7§	123.3 ± 53.1	150.3 ± 62.9†
FPCpep (ng/mL)	0.59 ± 0.77	0.40 ± 0.38	0.63 ± 0.54
2hrPCpep (ng/mL)	5.89 ± 2.82	5.59 ± 2.5	5.81 ± 1.91
AUCcpep (ng/h · mL)	9.56 ± 4.53	9.01 ± 3.29	10.23 ± 2.55

Data are expressed as number or percents (%) or means standard deviation.

* Significantly different between all groups by ANOVA (P < 0.05).

†,‡,§, Significantly different from normal, overweight, obese group, respectively by post hoc test (Turkey's method) (P < 0.05).

† overweight or obese vs normal. ‡ obese or normal vs overweight. § coverweight or normal vs obese.

FPG, fasting plasma glucose; FPI, fasting plasma insulin; FPCpep, fasting plasma C-peptide; AUCglc · AUCins · AUCcpep, area under the curve of glucose Insulin · C-peptide.

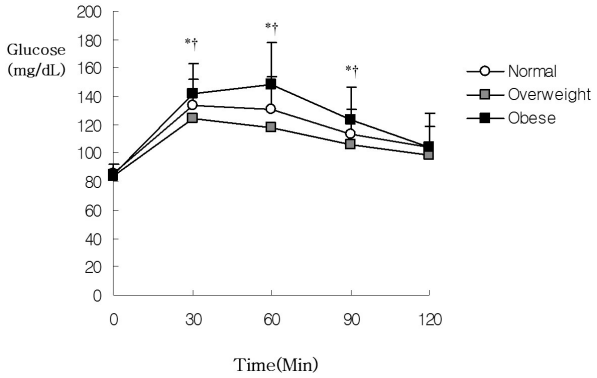


Fig. 2. Glucose concentration during OGTT according to degree of obesity.
Glucose concentration after OGTT 30, 60, 90 min are significantly higher in obese than overweight group.
* $P < 0.05$ between three groups by ANOVA.
† $P < 0.05$ between overweight and obese group by post hoc test (Turkey's method).

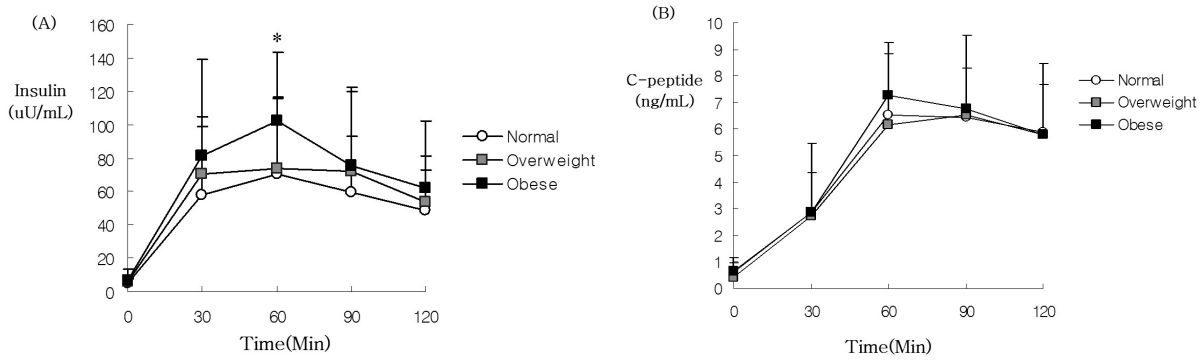


Fig. 3. Plasma insulin and C-peptide concentration during OGTT according to degree of obesity. A, Insulin concentration after OGTT 60 min are significantly higher in obese than overweight group; B, There are no significant difference in plasma C-peptide concentration between three group by BMI Comparison between three groups were performed by ANOVA and post hoc test (Turkey's method).
* $P < 0.05$ overweight vs obese.

25명 (24:1), 비만군은 17명 (17:0) 이었다.

당부하 검사 결과 공복 혈당과 당부하 혈당은 전비만군에서 정상 및 비만군에 비해 낮았으나 유의성은 없었다. 그러나 AUCglc은 전비만군에서 비만군에 비해 유의하게 감소되어 있었다 (P = 0.002). 3군에서 공복 및 당부하 후 인슐린은 비만도에 따라 증가되는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. AUCins는 비만군에서 정상보다 유의하게 증가되어 있었다 (P = 0.023). 한편 공복시 C-펩티드 농도와 AUCcpep는 3군간에 차이가 없었다(P = 0.449, P = 0.66, 순서대로).

비만도에 따른 경구당부하에 의한 혈당 농도 변화 (Fig. 2)는 30, 60, 90분에 전비만군에서 비만군보다 유의하게 낮았고 (모두 $P < 0.05$), 정상체중군보다도 통계적으로 유의하진 않았으나 낮은 결과를 보였다.

비만도에 따른 경구당부하에 대한 인슐린과 C-펩티드 분비는, 비만군에서 당부하 60분에 최고치를 보였으며 120분까지 다른 군보다 높았다. 인슐린분비는 당부하 후 60분에서 비만군이 정상군에 비해 유의하게 증가되었으나 (P = 0.034, Fig. 3A), C-펩티드 분비의 양상은 3군 간에 차이가 없었다 (Fig. 3B).

정상 혈당군에서 비만도에 따라 인슐린 저항성과 감수성 지표인 $HOMA_{IR}$은 유의한 차이가 없었으나 (Fig. 4), WBISI는 체중 증가에 따라 감소되어 정상군에 비해 비만군에서 유의하게 감소되었다 (P = 0.023).

베타세포의 인슐린 분비능을 반영하는 AIR은 전비만군에서 증가되었으나 (P = 0.02), 비만군에서는 감소하였으나 통계적 의미는 없었다 (Fig. 5). ACR도 전비만군에서 증가되고, 비만군에서는 전비만군보다 감소하였으나 통계적 의미는 없었다 (P = 0.119).

인슐린 감수성을 보상한 인슐린 분비능 지표 (DI)는 전비만군에서 비만군이나 정상군보다 증가되었다 (정상 체중군 8.40, 전비만이군 12.39, 비만군 7.29). AIR/$HOMA_{IR}$은 전비만군에서 경계영역의 통계적 유의성으로 증가되고 (P = 0.079), 비만군에서는 정상군보다 감소를 보였으나 통계적

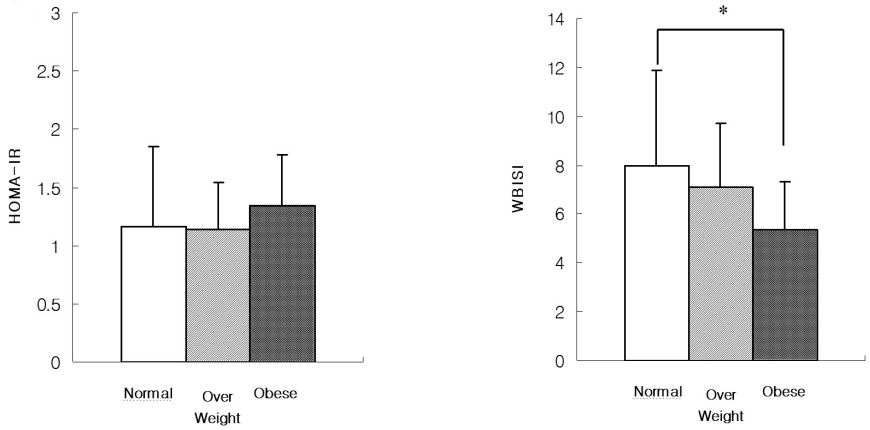


Fig. 4. $HOMA_{IR}$ and WBISI in the normal, overweight, obese group in NFG/NGT.
A, There are no significant difference in $HOMA_{IR}$ between three group by BMI; B, WBISI significantly decreased in obese group compared with normal group.
* P = 0.023. Comparison between three groups were performed by ANOVA and post hoc test (Turkey's method). $HOMA_{IR}$, insulin resistance by homeostasis model assessment; WBISI, whole body insulin sensitivity index.

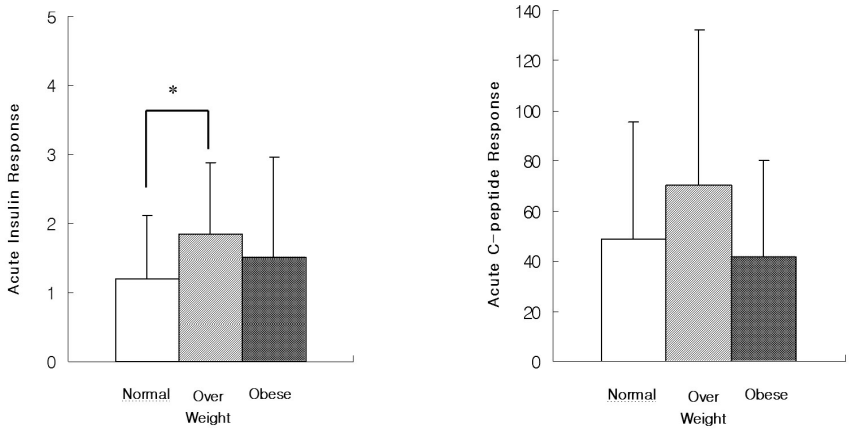


Fig. 5. AIR (Acute Insulin Response) and ACR (Acute C-peptide Response) in the normal, overweight, obese group in NFG/NGT. A, AIR significantly increased in overweight group compared with normal group, but there are no significant difference between normal and obese group; B, There are no significant difference in ACR between three group by BMI.
* P = 0.02 Comparison between three groups were performed by ANOVA and post hoc test (Turkey's method).

유의성은 없었다 (P = 0.113, Fig. 6).

2) 남성 정상 혈당군에서 비만도에 따른 특성

전비만군과 비만군 여성 수가 적어 전체 정상 혈당군의 비만에 따른 결과 분석에 영향을 줄 수 있어 정상 혈당군인 남성 83명을 대상으로 비만도에 따른 특성을 심층 분석하였다.

공복 혈당은 3군 간에 차이가 없었으나, 당부하 30, 60, 90분에 전비만군에서 비만군보다 유의하게 낮았고 (P < 0.05), 정상 체중군보다 낮은 경향이 있었다. AUCglc은 전비만군 (평균값: 219.65, 중간값: 213.50)에서 비만군 (평균값: 254.53, 중간값: 248.50)보다 유의하게 낮았으며, 정상군보다도 낮은 경향을 보였다. 공복 및 당부하 후 인슐린 농도는 3군 간에 차이가 없었으나, AUCins는 정상군 (평균값: 108.3, 중간값: 88.6)에 비해 비만군 (평균값: 150.3, 중간값: 136.6)에서 증가되었으며 경계영역의 의미를 보였다 (P = 0.053).

인슐린 저항성 지표인 $HOMA_{IR}$은 3군 간에 차이가 없었다 (P = 0.571). 인슐린 감수성 지표인 WBISI는 정상군 (평균값: 7.76, 중간값: 7.68))과 전비만군 (평균값: 7.04, 중간값: 7.09)에서 비슷하였으나, 비만군 (평균값: 5.35, 중간값: 5.13)에서 유의하게 감소하였다 (P = 0.038). AIR은 정

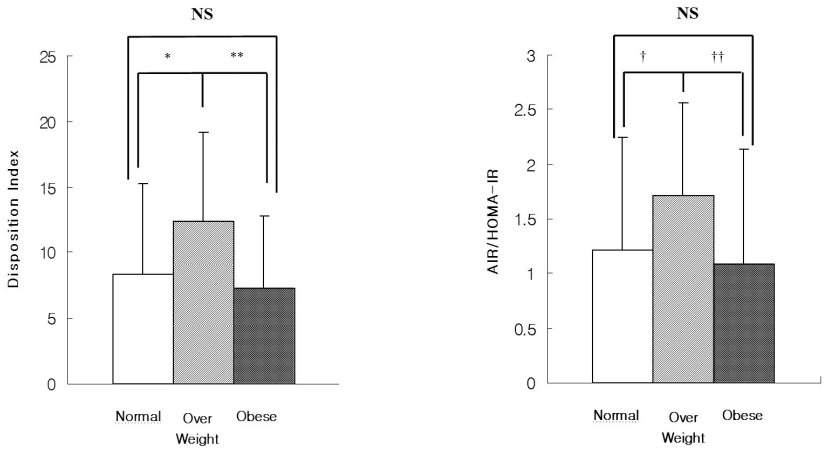


Fig. 6. Disposition Index and AIR/HOMA$_{IR}$ in the normal, overweight, obese group in NFG/NGT. A, Disposition Index significantly increased in overweight compared with normal group and significantly decreased in obese compared with overweight group. There are no significant difference in Disposition Index between normal and obese group. B, AIR/HOMA$_{IR}$ borderline significantly increased in overweight compared with normal group. However there are no significant difference in AIR/HOMA$_{IR}$ between overweight and obese group. Also, there are no significant difference in AIR/HOMA$_{IR}$ between normal and obese group.
* P = 0.029 ** P = 0.043 † P = 0.079 ‡ P = 0.113. Comparison between three groups were performed by ANOVA and post hoc test (Turkey's method).

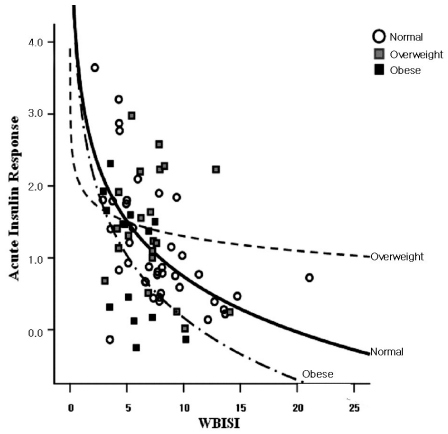


Fig 7. Summary hyperbolic feedback curves constructed from men with NFG/NGT grouped by obesity category. Feedback curves were compared using linear regression in which the logarithm of the AIR (Acute Insulin Response) was modeled as a function of the logarithm of the WBISI. There was a borderline significant leftward shift (toward IGT) from normal to obese in the insulin feedback curve. Normal group, r^2 = 0.383, P < 0.001; Overweight group, r^2 = 0.018, NS; Obese group, r^2 =0.282, P = 0.051.

상군보다 전비만군에서 증가하였으며 (P = 0.087), ACR은 증가하였으나 통계적인 차이가 없었고, 비만군과 전비만군은 차이가 없었다.

인슐린 분비능 지표 (DI)는 전비만군에서 비만군 또는 정상군보다 증가되었다 (정상군 7.85 (중간값: 6.40), 전비만군 12.15 (중간값: 10.21), 비만군 7.29 (중간값: 6.21), P < 0.05). AIR/HOMA$_{IR}$은 정상 체중보다 전비만군에서 증가하였고, 비만군에서 정상군보다 감소하였다 (정상군 1.11 (중간값: 0.94), 전비만군 1.71 (중간값: 1.54), 비만군 1.28 (중간값: 0.86), P < 0.05).

3) 비만에서 인슐린 감수성과 베타세포기능의 관여

비만에서 인슐린 감수성 및 베타세포 기능의 관련성을 알아보기 위해 비만도에 따른 AIR, WBISI를 로그로 치환하여 선형 회귀분석으로 쌍곡선의 피드백 그래프를 작성하였다 (Fig. 7). 대상 간의 교란요인을 최소화하기 위하여 나이와 성별이 동일한 남성만을 대상으로 분석하였다. 비만도에 따른 인슐린 피드백 쌍곡선을 보면, 같은 인슐린감수성 상태에서의 비만도에 따라 보상적 인슐린 분비능의 차이를 관찰할 수 있다. 정상 체중군보다 전비만군이 되면 정상 당내인성을 유지하기 위해 보상적으로 인슐린 분비가 증가되며 (Shift to Right), 비만도가 심해지면 정상 당내성은 유지가 되나, 보상적 인슐린 분비는 감소되는 결과 (Shift to Left)를 보였다. 인슐린 감수성을 보상하는 인슐린 분비능 지표 (DI)와 BMI의 관계를 2차 방정식을 이용한 곡선으로 회귀분석하였다 (Fig. 8). DI는 전비만단계의 체질량 지수까지는 오히려 보상적 분비능이 BMI 상승에 따라 증가곡선을 보이다가, 어느 한계치 (비만기준의 단계)이상이 되면 오히려 감소하는 곡선을 보였다

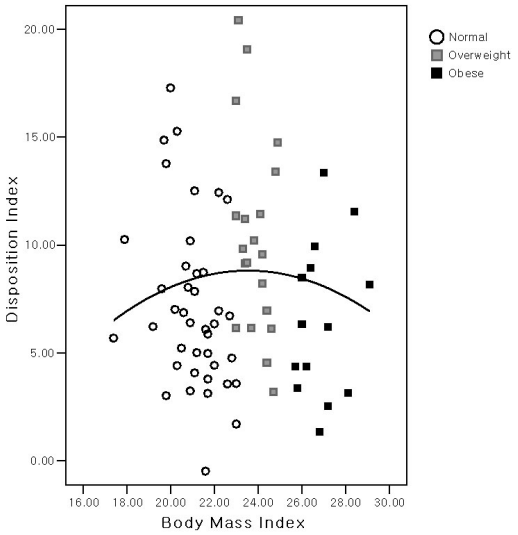


Fig. 8. Linear regression curve estimation by quadratic method between Disposition Index and BMI in normal men. Disposition index was showed increment according to the BMI, but showed decrement after certain threshold of BMI.

고 찰

정상 내당능 상태를 유지하기 위해서는 인슐린의 분비와 작용 사이에 정교한 균형이 필요하며[20,21], 대상에 따라 인슐린 감수성은 6~7배까지도 변화될 수 있다.[22] 즉 조직의 인슐린 감수성 저하를 보상하기 위해 베타세포에서는 인슐린 분비를 조절할 수 있다. 따라서 인슐린 저항성에 대한 인슐린 분비능의 결함은 2형 당뇨병을 일으키는 원인으로 생각되고 있다.

한국인에서 당뇨병의 임상적 특징으로 서구와 달리 인슐린 저항성보다는 인슐린 분비 결함이 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다. 이러한 인슐린 분비결함의 원인으로는 베타세포 기능 이상에 의한 분비 결함과 베타세포의 양적 부족을 생각할 수 있다. 실제로 윤 등[23]은 우리나라에서 정상인 및 당뇨병 환자의 베타세포 양이 서양인에 비해 적다고 보고하였다. 또한 인슐린 저항성 및 베타세포의 기능적 결함에 대한 연구[24]에서도 인슐린 저항성보다 당자극에 대한 초기 인슐린 분비능 결함이 당뇨병 발생에 중요한 기전이라는 보고도 있다. 또한 채 등[25]은 당뇨병 발병의 위험군인 제2형 당뇨병의 직계자녀에서도 인슐린 저항성 보다 인슐린 분비능의 장애가 당뇨병의 발생에 관여함을 보고하였고, 정상내당능에서 내당능장애로의 내당능 악화의 초기에도 인슐린 분비능의 감소가 인슐린 저항성에 선행한다는 보고도 있다.[26] 따라서 한국인에서의 제2형 당뇨병에 대한 가장 중요한 기전을 단정 지어 말할 수는 없지만, 서구 환자보다는 비만도가 심하지 않은 환자가 많고, 발생 시 심한 체중감소를 보이고 인슐린 치료를 받는 환자가 많다는 점 등은 한국인에서 인슐린 분비결함이 제2형 당뇨병의 더 중요한 원인일 가능성을 시사하는 것으로 생각되고 있다.[27]

이렇게 췌장 베타세포 기능이상을 일으키는 인자로서 당독성 (Glucose Toxicity), 지질독성 (Lipotoxicity), 아밀로이드 (amyloid) 펩타이드 독성, 췌도세포의 사멸 (islet apoptosis) 등이 제시되었으나[9], 당뇨병 발생의 자연사에서 어느 시기에 기능 저하가 시작되는지는 명확히 알려져 있지 않다.

UKPDS와 DPP 연구는 베타세포 기능저하가 고혈당이 발생되기 수년 전부터 시작될 것으로 시사하고 있다. 일부 연구자는 내당능장애 단계에서 인슐린 저항성 정도를 고려한 베타세포 기능이 이미 50% 정도로 저하되어 있다고 하며, 당뇨병으로 진단되면 인슐린 저항성에 대한 베타세포의 보상능은 15% 이하로 저하된다고 하였다.[9] 고혈당이 발생하기 이전에 발생하는 인슐린 저항성을 보상하는 인슐린 분비의 저하가 시작되는 시기 또는 요인을 알수 있다면, 요인을 가진 위험군에 대한 당뇨병 발생의 1차 예방도 가능할 것으로 생각된다. 따라서 저자는 당뇨병 발생 자연사에서 당뇨병 고위험군이 아닌 정상 당내성을 유지하는 상태에서 베타세포 기능저하가 발생하는지 여부와 관여 요인에 대해 알아보기 위하여 본 연구를 시행하게 되었다.

이 연구 대상에서 당뇨병의 고위험군으로 분류되는 전단계 당뇨병, 즉 공복 혈당장애와 내당능장애가 전체 대상 149명 중 32명으로 21.2% (남자: 20.7%, 여자: 22.2%)를 차지하였다. 우리나라에서 전단계 당뇨병의 정확한 유병률은 알려져 있지 않으나, 전체 인구에서 약 500만명, 즉 인구의 약 10%정도라고 추정하고 있다. 또한 단일병원의 건강검진수진자를 대상으로 한 보고에서는 50세 이상 남성의 30%, 여성의 20%였다고 보고된 바 있다. 20대 젊은 성인에서 전단계 당뇨병 유병률은 아직 보고가 없으나, 전단계 당뇨병이 향후 당뇨병을 진행할 가능성이 높고 심혈관계 질환 발생과의 관련성이 있어 이들에 대한 전향적인 추적 관찰 및 생활습관 개선 교육이 필요할 것으로 생각된다.

인슐린 저항성 지표 ($HOMA_{IR}$)는 전단계 당뇨병군에서 증가되어 있으며, 인슐린 감수성 지표 (WBISI)는 감소되어 있어 인슐린 저항성과 혈당조절의 항상성 사이의 관련성을 확인하였다. 베타세포 분비기능인 AIR, ACR은 전단계 당뇨병군에서 증가 경향을 보였으나, 인슐린 감수성을 고려한 분비능 지표인 Disposition Index는 정상 혈당군 (DI; 9.0)에 비해 전단계 당뇨병군 (DI; 6.6)에서 저하되어 (P = 0.055) 당뇨병으로 발생되기 이전부터 보상적 분비 기능에 이상이 있다는 다른 연구 결과[9,23]와 일치하였다.

정상 혈당군 118명을 대상으로 비만도에 따른 혈당, 인슐린 저항성, 감수성, 베타세포 기능을 비교하였다. 정상 혈당군에서 인슐린 감수성 지표는 코카시안 미국인 5.6, 아프리카 미국인 4.9, 멕시코 미국인 4.6 등이었고[28], 일본인에

서는 8.1이었다.[17] 본 연구에서 인슐린 감수성 지표는 7.4 (남: 7.1, 여: 8.2)로 일본인과 비슷하였다. 이러한 결과로 보아 인슐린 감수성 지표는 연령, 인종, 비만도에 따라 차이가 있을 것으로 생각된다. 한국인을 대상으로 정상 혈당을 가진 동일 연령 집단에서 인슐린 감수성 자료가 드물어 향후 연구에 참고치가 될 수 있을 것으로 생각된다.

공복 혈당은 비만도에 따라 차이가 없었으나 당부하 30, 60분, 90분에 전비만군에서 비만군보다 유의하게 낮았으며, 정상체중군보다 낮은 결과를 보였고, AUCglc도 전비만에서 가장 낮은 결과를 보였는데, 이는 전비만군에서는 인슐린 저항성증가에 대하여 아주 충분한 보상성 인슐린 분비가 일어나 혈당이 조절되고 있으나 비만군에서는 그렇지 못함을 시사한다.

인슐린 감수성 지표는 비만도에 따라 감소한다고 알려져 있으며, 일본에서 발표된 보고[17]에서 BMI 27 이상에서 유의한 감소가 있었다. 본 연구에서도 비만도 증가에 따라 감소하는 양상을 보였으나 인슐린 저항성 지표인 $HOMA_{IR}$은 비만도에 따라 차이가 없었다. 본 연구에서 BMI와 $HOMA_{IR}$, WBISI의 상관비교결과 WBISI는 BMI와 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였으나 (상관계수 = -0.286, P = 0.013), $HOMA_{IR}$은 양의 상관관계를 보였지만 통계적 유의성은 나타내지 못하여 (상관계수 = 0.101, P = 0.391) WBISI가 좀더 정확한 말초에서의 인슐린작용을 반응함을 시사하였다. 따라서 인슐린 작용에 대한 평가로 광범위하게 사용되고 있는 $HOMA_{IR}$보다 검사과정의 어려움으로 자주 이용되지 못하는 단점이 있긴 하지만 좀 더 정확한 말초의 인슐린 분비능을 반영하는 WBISI의 적용을 고려하여야 할 것으로 생각된다. 또한 WBISI와 상관도가 높은 다른 지표에 대한 연구가 계속 진행되어야 하겠다.

당부하에 대한 초기 인슐린 분비능 지표인 AIR, ACR와 함께, 인슐린 저항성과 감수성을 고려한 인슐린 분비능 지표인 Disposition Index는 정상당내성을 유지하는 상태이지만, 전비만군에서 증가되었고 비만군에서 감소하였다. 이는 정상혈당상태를 유지하는 성인의 경우에도 어느 정도의 비만까지는 보상적 인슐린 분비능의 증가가 가능하나 일정한 한계점을 지나면 분비능이 저하됨을 시사한다. 기저 인슐린 분비능력의 지표인 $HOMA_{\beta}$로 인슐린 분비능을 조사한 연구[17]에서 공복 혈당이 정상인 453명의 대상에서 30대까지는 비만도의 증가에 따라 $HOMA_{\beta}$가 증가하지만, 그러나 30대 이후 특히 50대 이상에서는 비만도의 증가에 따라 인슐린 저항성을 보상하는 인슐린 분비능력이 감소함을 보고하였다. 같은 연구에서 생리주기에 따라 인슐린 감수성 변화를 보이는 여성을 제외한 남성에서 당자극에 대한 초기인슐린 반응 (AIR)과 인슐린 감수성을 검사한 결과를 보면, BMI의 상승에 따라 저항성은 증가하지만 AIR은 인슐린 저항성을 보상할 만큼 충분히 증가되지 않음을 보였다. 즉 정상당내성을 유지하는데 중요한 AIR이 정상 당내성이지만 BMI가 증가된 사람에서 이미 감소된다는 것을 시사한다.

한편 Elbein 등[29]은 당뇨병 가족력이 없는 대조군에서는 비만도가 증가에 따라 인슐린 감수성은 감소하고, AIR은 증가하며, 감수성을 고려한 분비기능인 DI는 유지된다고 하였다. 그러나 당뇨병의 가족력이 있는 45세 이하의 정상당내성군에서, 비만과 관련된 인슐린 저항성은 증가하지만, 예상과 달리 인슐린의 보상적 분비 (DI)는 감소함을 보고하였다.

본 연구에서는 비만도에 따라 당뇨병 가족력의 빈도에 차이가 없었으며 (Table 1), 당뇨병 가족력 유무로 나누어 비만도에 따른 인슐린 분비능을 비교 시 정상체중군에서는 당뇨병의 가족력이 있는 경우 DI와 AIR/$HOMA_{IR}$가 가족력이 없는 군에 비하여 통계적으로 의미있게 감소되었으나, 전비만군과 비만군에서는 가족력의 유무 따른 인슐린 분비능의 유의한 차이가 없어지는 것을 확인하였다. 당뇨병의 가족력이 있는 남자군과 없는 군 모두에서 DI, AIR/ $HOMA_{IR}$가 전비만군에서 비만군보다 증가되었다. 즉 당뇨병의 가족력이 있는 경우 인슐린 분비능의 저하가 발생하기도 하지만, 가족력과도 상관없이 전비만에서는 인슐린 감수성에 대한 인슐린의 보상적 분비가 증가되고 좀더 비만이 진행되면 분비가 저하되는 것으로 생각된다. 즉, 정상 당내성을 유지하는 데는 충분하지만 인슐린 저항성 증가를 보상할 만큼의 충분한 인슐린 분비의 예비능력이 비만도가 증가된 경우 오히려 저하되어 있음을 시사한다. 많은 연구들에서 초기 인슐린 분비능의 저하가 당내성의 이상을 초래하고 결국 IGT나 당뇨병을 유발한다고 보고하여 왔으며[30,31], 이 연구에서도 초기 인슐린분비가 정상의 당내성상태 유지에 중요하며, 당자극에 대한 초기 인슐린분비의 저하는 젊은 성인이지만 비만한 사람에서 이미 시작된다는 것을 시사한다. 특히 BMI 증가의 어느 한계까지는 인슐린 저항성에 대한 보상적 인슐린 분비능의 증가가 가능하지만, 일정한 한계를 넘으면 오히려 보상적 기능이 감소할 것으로 생각된다. 이 연구의 결과에서는 그 한계치가 아시아-태평양 기준의 비만 시작의 단계 (BMI 25 이상)로 보여져 특히나 비만 또는 당뇨병에 민감한 우리나라의 경우 서양과는 달리 아주 경도의 비만에서부터 미묘한 인슐린분비 기능의 변화가 일어남을 시사한다.

비만과 베타세포 기능의 기전에 대하여는 알려진 것이 별로 없다. 특히 베타세포가 증가하는 인슐린 요구량을 충족시키지 못하게 되는 기전에 대하여는 밝혀진 바가 거의 없는데 그 이유는 사람의 췌도를 가지고 적절한 연구를 시행하기 어렵기 때문이다. 비만한 당뇨병 모델인 Zucker Diabetic Fatty Rat에서 췌도에 지방 침착을 볼 수 있었으며, 베타세포의 보상 작용을 소실시키는 지질독성의 한 증거로 생각된다.[16] 즉 베타세포와 다른 비지방세포에서의 과다한 지방축적을 일으키는 원인은 lipogenesis 증가 및 동반

된 혈장의 유리지방산 증가에 의한 것으로 알려져 있다.[32] 실제로 당뇨병 전단계에서 췌도에 지방량이 5~10배 증가된 상태에서는 보상적 베타세포 증식과 고인슐린혈증을 일으키나, 췌도에 지방이 50배까지 증가되면 베타세포 수와 기능의 이상으로 보상 기전이 소실되면서 고혈당을 일으킨다는 보고가 있다.[33,34] 이러한 기전에 관여하는 대표적인 물질은 유리지방산이나 그 이외에 다양한 아디포카인 (아디포넥틴, TNF-a, 레지스틴 등)이 베타세포의 양 및 기능조절에 관여하는 물질로 연구되고 있다.[35]

유리지방산은 iNOS를 유도하고 NO 생성을 증가시켜 베타세포의 보상 기전을 소실시키는 것으로 생각된다.[36] NO는 세포내에서 세포자멸사를 일으키며 진행된 비만에서 나타나는 베타세포 소실은 NO에 의한 세포자멸사의 결과로 생각된다.[37] 또한 IL-1β 등의 세포자멸사 신호에 대한 베타세포의 감수성은 췌도의 지방양과 관련이 있다고 한다.[38] 혈중 렙틴의 증가는 췌도의 지방을 감소시켜 IL-1β의 세포독성에 보호 작용을 가지는데 그 기전으로 장쇄지방산 등의 세포자멸사 신호 전달경로의 중요 인자인 ceramide 합성에 원료가 되는 지방산을 고갈시키기 때문으로 생각되고 있다.[38]

NEFA가 인슐린 분비에 미치는 영향에 대한 다른 가설[36]은, 급격한 혈중 NEFA 증가는 인슐린 분비를 췌장에서 직접 자극하거나 인슐린 혈중 여과율을 저하시켜 혈중 인슐린 농도를 증가시킨다는 것이다. 또한 정상인에서 생리적 범위의 장기간의 NEFA 증가는 인슐린 분비를 감소시키기보다 오히려 증가 시킨다고 알려져 있다.[39] 그러나 전단계 당뇨병 또는 유전적으로 당뇨병 소인을 가진 경우에 장기간의 생리적 범위의 NEFA 증가는 당자극에 대한 인슐린 분비를 증가 시키지 못하고 오히려 저하시킨다는 보고도 있다.[40] Kashyap 등[41]은 정상당내성인 2형 당뇨병의 가족력이 있는 대상에서 48시간 이상 생리적 농도범위 (500~800 uEq/L)에서의 NEFA의 증가가 기저 인슐린 분비 뿐 아니라 식사 또는 정주 당자극에 대한 1st, 2nd 인슐린 분비반응을 모두 20~45%정도 감소시켰다고 보고하여, 비만과 동반할 수 있는 베타세포의 지질독성이 정상당내성에서 고혈당으로의 진행에 중요한 역할을 할 것이라고 제시하였다.

그 외, 다른 아디포카인과 인슐린분비에 대한 연관성에 대한 연구를 보면, 렙틴이 실험동물에서 췌장의 인슐린 분비를 억제한다는 보고[42]와, 생리적 범위 내의 렙틴 증가는 베타세포에서 인슐린 분비를 감소시킨다는 보고[43,44]가 있어 확실한 정립된 결과는 없는 상태이다. 또한 인슐린 저항성 및 당뇨병 발생과 연관성이 강한 아디포넥틴의 베타세포 기능에 대한 연구는 많지 않으나, 최근 Bacha 등[45]은 아디포넥틴 농도와 프로인슐린/인슐린비가 역 상관관계가 있으며 아디포넥틴 농도 저하가 베타세포 기능저하의 대리 표지자이며, 젊은 성인에서 인슐린 감수성 저하 및 췌도의 인슐린 분비능 이상에 대한 표지자로 사용될 수 있다고 하였다. 본 연구에서는 아디포카인의 농도 및 유리지방산의 농도와 다른 기전으로 제시되는 물질들에 대한 측정이 시행되지 못하였으며, 향후 후속 연구를 통하여 상관관계를 알아보고자 한다.

우리나라에서는 서구인에 비해 비만 정도가 심하지 않은 상태에서 베타세포 분비 기능의 장애가 있으며, 그 이유로 비만에 대한 베타세포의 유전적 취약성[26]이나 상대적으로 적은 췌장 베타세포의 양 등이 관련될 것으로 생각된다.

이번 연구는 정상혈당군에서 전비만군과 비만군의 대상수가 정상체중군에 비하여 적은 제한점이 있으며, 특히 여자대상군이 적었다는 단점이 있다. 또한 개개인의 생활습관 즉 식습관, 음주량, 흡연양, 일상 활동양 등을 고려하지 못한 점과, 비만 정도가 서구의 기준보다 낮은 수치를 기준으로 하였기 때문에 서구의 비만환자에서의 AIR, WBISI, DI 등의 결과를 일대일로 비교하기 어려웠다. 또한 젊은 성인만을 대상으로 한, BMI 27 이상의 심한 비만대상이 적어서 고도비만시의 인슐린 분비를 관찰하지 못하였으며 향후 이들을 보충하여 연구가 진행되어야 하겠다.

결론적으로 정상 혈당 상태에 있는 젊은 성인에서 비만도에 따른 인슐린 저항성 및 감수성은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 당부하 자극에 대한 인슐린 감수성을 고려한 베타세포의 인슐린 분비능은 정상 체중보다 전비만 상태에서는 증가한 반면, 정상당내성이 유지되는 상황에서도 어느 정도 이상의 비만이 되면, 저항성 증가에 따른 보상적 인슐린 분비능이 감소되어 비만의 정도가 베타세포 기능 저하와 연관성을 갖는다고 생각된다. 비만에 동반되어 나타나는 분비물질의 변화가 인슐린 저항성뿐 아니라 미묘한 베타세포에서의 당 자극성 인슐린 분비능의 변화를 유발하고 장차 고혈당을 일으키는 기저 기전으로 작용 할 것으로 생각되며, 이에 관련된 요인 및 비만의 개선 후 베타세포 분비능의 회복에 대한 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업-제2형 당뇨병임상연구센터의 지원에 의하여 이루어 진 것임.
(과제고유번호:A050463)

ABSTRACT

Background: The development of type 2 diabetes mellitus is characterized by both an impaired β-cell function and increased insulin resistance. Obesity may cause insulin resistance, impaired glucose tolerance and T2DM. However, the precise mechanism of β-cell dysfunction in obesity is unclear.

The aim of this study is to evaluate the relationship between obesity and the pancreatic β-cell function in Korean young adults with normal glucose tolerance.

Subject and Methods: 75 g OGTT was performed in 152 young adults. The subjects were grouped as follows: Normal (BMI < 23 kg/m^2), Overweight (23 ≤ BMI < 25), Obese (BMI ≥ 25). In the normal subjects, insulin sensitivity (WBISI) and $HOMA_{IR}$, pancreatic *β*-cell function (Acute Insulin Response: AIR, Acute C-Peptide Response: ACR, Disposition Index (DI): AIR × WBISI, AIR/$HOMA_{IR}$) were measured.

Results: The $HOMA_{IR}$ was similar in the three groups. The WBISI decreased in the obese group compared with the normal BMI group at the NFG/NGT status. Compensatory *β*-cell functions (DI, AIR/$HOMA_{IR}$) were significantly higher in the overweight group than in the normal BMI group. Despite the NFG/NGT status, the compensatory pancreatic *β*-cell functions were significantly lower in the obese group than in the overweight group.

Conclusion: Obesity is associated with a decrease in the compensatory *β*-cell function to glucose stimulation in young adults with a NFG/NGT status.

Key Words: Obesity, *β*-cell function, Type 2 Diabetes Mellitus

참 고 문 헌

1. KahnSE, Porte D. Pathophysiology of type II diabetes mellitus. In: Porte D Jr, Sherwin RS (eds):Diabetes mellitus. Appleton and Lange: Stamford 1996. p.487-512.
2. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity,hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991;14:173-94.
3. Kruszynska YT, Olefsky JM. Cellular and molecular mechanisms of non-insulin dependent diabetes mellitus. J Investig Med 1996;44:413-42.
4. Porte D Jr. -cells in type II diabetes mellitus. Diabetes 1991;40:166-80.
5. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 1992;326:22-9.
6. Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4047-58.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
8. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999;281:2005-12.
9. Buchanan TA. Pancreatic beta-cell loss and preservation in type 2 diabetes. Clin Ther 2003;25 Suppl B:B32-46.
10. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Berkowitz K, Marroquin A, et al. Response of pancreatic beta-cells to improved insulin sensitivity in women at high risk for type 2 diabetes. Diabetes 2000;49:782-8.
11. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
12. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. J Chin Invest 1994;93:2438-46.
13. Kelley DE, Williams KV, Price JC, McKolanis TM, Goodpaster BH, Thaete FL. Plasma fatty acids, adiposity, and variance of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. J Chin Endocrinol Metab 2001;86:5412-9.
14. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adiposespecific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vast Biol 2000l;20:1595-9.
15. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetologia 2003;46:319.
16. Hirose H, Lee YH, Inman LR, Nagasawa Y, Johnson JH, Unger RH. Defective fatty acid-mediated beta-cell

compensation in Zucker diabetic fatty rats. Pathogenic implications for obesity-dependent diabetes. J Biol Chem 1996;27:5633-7.

17. Kuroe A, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A,et al. Impaired beta-cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. Diabetes Res Clin Pract 2003;59: 71-7.
18. World Health Organization Western Pacific Region, International Association for the Study of Obesity and International Obesity Task Force. The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment. Melbourne, Australia: Health Communications Australia Pty Limited: 2000.
19. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care 1999;22:1462-70.
20. Reaven GM, Hollenbeck CB, Chen YDI. Relationship between glucosetolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. Diabetologia 1989;32:52-5.
21. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. Diabetes 1997;5:117-269.
22. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. J Clin Invest 1997;100:1166-73.
23. 윤건호, 고승현, 이정민, 김성래, 서선희, 강무일 등. 한국 정상인과 제2형 당뇨병 환자에서 췌도 베타세포의 정량. 대한당뇨병학회지 2000;24:
24. 김성훈, 김동준, 이병완, 서인아, 정재훈, 민용기 등. 한국인 제2형 당뇨병의 병인에서 인슐린 분비능 저하의 의의. 대한 당뇨학회지 2003;27:414-9.
25. 채봉남, 이성규, 홍은경, 김윤정, 노혜림, 정윤석, 이관우 등. 한국인 제2형 당뇨병의 병인에서 인슐린 분비능과 저항성의 역할. 대한 당뇨학회지 1998;22:491-503.
26. 김동준, 함종렬, 정인경, 양태영, 오은영, 최윤호, 정재훈 등. 한국인 내당능장애 환자의 힌슐린 분비능과 인슐린 감수성. 대한 당뇨병학회지 2000;24:356-64.
27. 윤건호. 한국 제2형 당뇨병 환자의 병인. 대한 당뇨병학회지 2000;24:397-403.
28. Chiu KC, Chuang LM, Yoon C. Comparison of measured and estimated indices of insulin sensitivity and beta cell function: impact of ethnicity on insulin sensitivity and beta cell function in glucose-tolerant and normotensive subjects. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1620-5.
29. Elbein SC, Wegner K, Kahn SE. Reduced beta-cell compensation to the insulin resistance associated with obesity in members of caucasian familial type 2 diabetic kindreds. Diabetes Care 2000;23:221-7.
30. Seltzer HS, Allen EW, Herron AL Jr, Brennan MT. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. J Clin Invest 1967;46:323-35.
31. Eriksson KF, Lindgarde F. Poor physical fitness, and impaired early insulin response but late hyperinsulinaemia, as predictors of NIDDM in middle-aged Swedish men. Diabetologia 1996;39:573-9.
32. Lee Y, Hirose H, Zhou YT, Esser V, McGarry JD, Unger RH. Increased lipogenic capacity of the islets of obese rats: a role in the pathogenesis of NIDDM. Diabetes 1997;46:408-13.
33. Milburn JL Jr, Hirose H, Lee YH, Nagasawa Y, Ogawa A, Ohneda M, et al. Pancreatic beta-cells in obesity. Evidence for induction of functional, morphologic, and metabolic abnormalities by increased long chain fatty acids. J Biol Chem 1995;270:1295-9.
34. Hirose H, Lee YH, Inman LR, Nagasawa Y, Johnson JH, Unger RH. Defective fatty acid-mediated beta-cell compensation in Zucker diabetic fatty rats. Pathogenic implications for obesity-dependent diabetes. J Biol Chem 1996;271:5633-7.
35. Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, Maria Sironi A, Natali A, Muscelli E, et al. Beta-cell function in obesity: effects of weight loss. Diabetes 2004;53 Suppl 3:S26-33.
36. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:2498-502.
37. Ohneda M, Inman LR, Unger RH. Caloric restriction in obese pre-diabetic rats prevents beta-celldepletion, loss of beta-cell GLUT 2 and glucose incompetence. Diabetologia 1995;38:173-9.
38. Shimabukuro M, Koyama K, Lee Y, Unger RH. Leptin- or troglitazone-induced lipopenia protects

islets from interleukin 1beta cytotoxicity. J Clin Invest 1997:100:1750-4.

39. Boden G. Free fatty acids and insulin secretion in humans. Current Diabetes Reports 2005;5:167-170.
40. Stefan N, Stumvoll M, Bogardus C, Tataranni PA. Elevated plasma nonesterified fatty acids are associated with deterioration of acute insulin response in IGT but not NGT. Am J Physiol 2003;284: E1156-61.
41. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W, et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. Diabetes 2003;52:2461-74.
42. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 1995;269:540-3.
43. Seufert J. Leptin Effects on Pancreatic b-Cell Gene Expression and Function Diabetes 2004;53 Suppl 1: S152-8.
44. Cases JA, Gabriely I, Ma XH, Yang XM, Michaeli T, Fleischer N, et al. Physiological increase in plasma leptin markedly inhibits insulin secretion in vivo. Diabetes 2001;50:348-52.
45. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Adiponectin in Youth: Relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and β-cell function Diabetes Care 2004:27:547-52