

한국인 제2형 당뇨병의 병인에서 인슐린 분비능과 저항성의 역할

아주대학교 의과대학 내분비내과학교실

채봉남 · 이성규 · 홍은경 · 김윤정 · 노혜림 · 정윤석 · 이관우 · 김현만

서 론

제2형 당뇨병의 발병 원인으로 췌장 베타세포에서 인슐린 분비장애, 말초 조직의 인슐린 저항성, 간에서 과도한 당생성 등을 들 수 있다¹⁻⁶⁾. 그 중 인슐린저항성과 인슐린 분비의 감소가 중요한 요소로 간주되고 있으나 어느 것이 일차적인 원인인지에 대해서는 아직 서로 상반된 의견이 많이 있다. 제2형 당뇨병의 초기의 변화로서 일차적인 베타세포의 결함을 들고 있고 가장 초기 변화로서 제1기 인슐린분비능의 감소를 들고 있다⁷⁻⁹⁾. 또 주기적인 인슐린분비능의 소실을 제2형 당뇨병의 가족력이 있는 직계가족 중 내당능장애군에서 가장 초기의 변화로서 보고하였다¹⁰⁾. 그러나 당뇨병의 가장 높은 위험률을 가진 Pima Indian에 대한 연구나 Mexican-American에서 당뇨병을 가진 환자의 직계자녀의 인슐린 분비능과 저항성에 대한 전향적인 연구들을 보면 고인슐린혈증이 특징적이며, 이들에서는 인슐린저항성이 제2형 당뇨병 발병의 주 예측인자라 보고하였다^{4,11,12)}. 또 Martin 등¹³⁾에 의하면 제2형 당뇨병의 직계자녀를 25년간 추적 관찰한 결과, 이들이 당뇨병으로 가기 전 단계에서는 오히려 인슐린분비능이 증가하는 것이 관찰되었으며, 제2형 당뇨병으로 진행 여부를 포도당 이용의 결함 (glucose uptake defect)으로 예측할 수 있다고 했다. 그러나 이런 서양

의 보고와는 달리, 같은 아시아 지역인 일본에서 1997년 Doi 등⁹⁾에 의하면 일본 당뇨병 환자의 직계가족에서 인슐린저항성은 관찰되지 않았고 제1기 인슐린분비능만 감소되었다고 했다. 최근 우리나라에서도 한국인 당뇨병의 특징으로서 인슐린 분비능력의 감소를 들고 있다¹⁾. 이에 저자 등은 제2형 당뇨병의 병인 중 주 발병기전인 인슐린 분비능과 인슐린 저항성과의 상관관계를 당뇨병 발병의 위험군인 당뇨병 환자의 직계자녀에서 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

한국인 만 20세~40세의 남녀를 대상으로 하였다. 대상자 모두에서 75 g 경구당부하 검사를 시행한 후 미국 National Diabetes Data Group에서 제시한 진단 기준에 따라 대상자를 분류하였다.

정상군은 건강인으로 과거력상 당대사에 영향을 줄 질환이 없고, 현재 당대사에 영향을 줄 약물 복용 및 다른 소견이 없으며, 당뇨병의 가족력도 없고 경구당부하검사상 정상내당능을 보이는 대상자로 하였다. 가족력군은 정상대조군과 동일하나 제2형 당뇨병의 직계자녀를 대상자로 하였다. 당뇨병군은 모두 제2형 당뇨병 환자로 이환기간이 만 3년이내인 경우로 하였고, 인슐린으로 치료하는 대상자는 제외하였다.

대상자 중 정상대조군의 1예에서 경구당부하검사시 기저치 혈당은 정상이나 기저치 C-펩타이드가 0.64 ng/mL로 매우 낮아 자료분석에서 제외하였다. 또 당뇨병군 중 1예에서 정상혈당클램프 검사시 100분대의 인슐린 값이 210 μ U/mL으로 높고, 고혈당클램프 검사

본 연구는 '96년도 보건과학기술연구개발사업의 지원 (#HMP-96-M-20-0018)과 일부는 '96년도 아주대학교 의료원 교수연구비 지원으로 이루어진 것임.

접수일자: 1998년 6월 23일

통과일자: 1998년 11월 14일

책임저자: 정윤석, 아주대학교병원 내분비내과

시 제1기의 인슐린분비능이 $30 \mu\text{U/mL}$, 제2기 인슐린 분비능이 $145 \mu\text{U/mL}$ 로 다른 당뇨병군의 평균값보다 제2기 인슐린 값이 현저히 높아 자료분석에서 제외하였다.

2. 방 법

정상대조군 17예, 가족력군 22예, 당뇨병군 21예에서 신체계측(anthropometry)과 혈청 지질 검사, 경구 당부하검사를 시행하였다. 체지방은 생체전기저항법을 이용하여 측정하였다. 그 후 정상혈당클램프검사를 시행하고 2달내에 고혈당클램프 검사를 하였다. 고혈당 클램프 검사는 정상대조군 13예, 가족력군 20예, 당뇨병군 9예에서 시행하였다.

1) 경구 당부하 검사 :

10시간 이상 금식후 오전 8시에 기저치 검사를 위해 채혈후 75 g의 포도당을 경구 투여후 30분, 60분, 90분 및 120분에 각각 채혈한 후 혈청을 분리하여 혈당을 측정하였으며 나머지 혈청은 C-펩타이드 및 인슐린 측정을 위하여 -20°C 에 보관하였다. 혈당은 glucose oxidase법으로, C-펩타이드(Technogenetics Co., Italia)와 인슐린(Dainabot Co., Tokyo, Japan)은 방사면역측정법으로 측정하였다.

2) 정상혈당클램프 검사(euglycemic hyperinsulinemic clamp test) :

대상자들을 200 g 이상의 탄수화물을 포함한 체중 유지식사를 검사 3일전까지 하도록 하였다. 검사전날 저녁 이후 10시간~16시간 금식하도록 한 후 검사 당일 오전 8시에 DeFronzo 등¹⁴⁾이 고안한 방법으로 외부에서 투여한 인슐린에 대한 조직의 포도당 이용률을 측정하였다. 즉 인슐린을 정주하여 혈장 인슐린농도를 급격히 올려 약 $100 \mu\text{U/mL}$ 로 유지하고 음성피먹이기(negative feedback)원리를 이용하여 혈당을 기저 상태인 90mg/dL 로 일정하게 유지하도록 포도당 주입을 조절하였다. 이와 같이 조절된 정상 혈당 상태에서의 포도당 주입률은 곧 신체 모든 조직으로의 포도당 흡수율과 동일시 할 수 있다. 인슐린 주사액은 생리 식염수에 속효성 인간인슐린을 300mU/mL 의 농도로 섞고 주사액 50 cc 당 환자 혈액 2 cc를 섞어서 플라스틱 표면에 인슐린이 붙는 것을 방지하였다. 클램프검사중

마지막 20분간 주입되는 포도당 양을 말초조직의 인슐린감수성(M), 혈장 인슐린 $100 \mu\text{U/mL}$ 당 대사되는 포도당 양을 단위인슐린당 조직감수성(M/I)으로 산정하였다.

3) 고혈당클램프 검사(hyperglycemic clamp test)

정상혈당클램프 검사와 같이 200 g 이상의 탄수화물을 포함한 체중유지식사를 검사 3일전까지 하도록 하였다. 검사전날 저녁 이후 10시간~16시간 금식하도록 한 후 검사 당일 오전 8시에 DeFronzo 등¹⁴⁾이 고안한 방법으로 검사를 시행하였다. 한쪽 전주정맥(antecubital vein)에 채혈을 위한 polyethylene catheter를 넣고 반대쪽 전주정맥에 포도당 주입을 위한 두번째 catheter를 넣었다. 20% 포도당을 15분간 priming dose를 정주하여 기저혈당치보다 125mg/dL 높게 혈당을 상승시키고, 이후 5분마다 혈당을 측정하여 음성피먹이기 원리로 계산하여 포도당을 정맥내 주입하고 혈당을 일정하게 유지시켰다. 혈장 인슐린 측정을 초기 10분간은 2분 간격으로 하고, 이후는 10분 간격으로 하였다. 이와 같이 유발된 고혈당 상태로 인해 체내 인슐린 분비가 자극되는데 제1기 인슐린 분비능은 0~10분 사이의 혈장 인슐린치로, 제2기 인슐린 분비능은 10~120분 사이의 혈장 인슐린치로 구하였다.

4) 통계 분석

각 결과는 평균±표준오차로 표시하였다. SPSS program을 이용하여 one way ANOVA 검정, 다중비교검정(multiple comparison)과 비모수 통계를 이용하여 통계 처리하였으며 p 값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상군의 임상적 특징: 총 대상군의 평균연령은 정상대조군에서 26.7 ± 0.9 세, 가족력군에서 27.9 ± 1.1 세, 당뇨병군에서 32.5 ± 1.2 세로 당뇨병군에서 유의하게 높았으며, 평균 체질량지수와 체지방지수는 정상대조군에서 유의하게 낮았다(Table 1). 이를 보완하기 위해 체질량지수와 체지방지수를 체중화하여 분류한 결과, 체질량지수가 $19 \sim 27 \text{kg/m}^2$ 사이이고 체지방지

Table 1. Clinical Characteristics of Subjects

	Control (n=16)	FHx (n=22)	DM (n=20)
Age(yrs)**	26.7 ± 0.9	27.9 ± 1.1	32.5 ± 1.2
Sex (M : F)	14 : 2	14 : 8	14 : 5
Fasting glucose (mg/dL)**	90.7 ± 4.0	90.1 ± 3.0	145 ± 8.8
Fasting insulin (μU/mL)	6.2 ± 0.9	8.7 ± 1.1	6.1 ± 0.8
BMI (kg/m ²)*	22.1 ± 0.7	25.2 ± 1.1	25.4 ± 0.6
Fat (%)**	17.7 ± 1.1	22.5 ± 1.2	24.3 ± 1.5
WHR	0.83 ± .02	0.87 ± .02	0.91 ± .01

FHx : Offsprings

DM : Diabetic patients

BMI : Body mass index

WHR : Waist / Hip ratio

Values are means ± S.E.M.

* p < 0.05

Table 2. Clinical Characteristics of Subjects with 19~27 kg/m² of BMI and 15~30% of Fat

	Control (n=10)	FHx (n=14)	DM (n=9)
Age (yrs) ^{1,2}	27.1 ± 1.3	28.4 ± 1.5	34.6 ± 0.8
Sex (M : F)	10 : 0	11 : 3	7 : 2
BMI (kg/m ²)	23.5 ± 0.7	24.3 ± 0.7	24.8 ± 0.5
Fat (%)	19.5 ± 1.0	23.0 ± 1.1	22.3 ± 1.6
WHR	0.84 ± .020	0.87 ± .017	0.89 ± .017
Fasting glucose (mg/dL) ^{1,2}	93.2 ± 4.8	91.8 ± 3.7	142.0 ± 6.8
Fasting insulin (μU/mL)	7.0 ± 1.4	8.4 ± 1.1	5.4 ± 0.8
Cholesterol (mg/dL) ¹	143.6 ± 11.4	166.5 ± 11.6	193.1 ± 9.7
Triglyceride (mg/dL)	117.4 ± 20.9	165.6 ± 34.4	204.1 ± 43.3
LDL-cholesterol (mg/dL)	85.12 ± 6.79	90.09 ± 6.79	117.7 ± 13.1
HDL-cholesterol (mg/dL)	35.0 ± 2.8	43.3 ± 3.79	34.6 ± 2.06

BMI: Body mass index

WHR: Waist / Hip ratio

HDL: High density lipoprotein

LDL: Low density lipoprotein

Values are means ± S.E.M.

p<0.05 1: DM vs Control 2: DM vs FHx 3: Control vs FHx

수가 15~30 %인 대상자를 따로 분석한 결과는 Table 2와 같았다. 이후의 분석은 이들을 대상으로 한 것이다.

2. 경구당부하검사: 체질량지수와 체지방지수를 계층화한 군의 경구당부하검사상 혈당면적은 당뇨병군에서 유의하게 넓었으며, 인슐린 면적은 당뇨병군이

가족력군에 비해 유의하게 낮았다. C-펩타이드면적은 세군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

3. 정상혈당클램프검사: 정상혈당클램프검사상 M 값은 당뇨병군이 5.19±0.89 mg/kg/min, 가족력군이 6.98±0.65 mg/kg/min, 정상대조군이 8.59±0.94 mg/kg/min로 당뇨병군에서 대조군보다 유의하게 낮았

Table 3. Area under the Curve During Oral Glucose Tolerance Test

	Control (n=10)	FHx (n=14)	DM (n=9)
Garea(mg/dL*hr) ^{1,2}	246.4 ± 12.5	258.5 ± 13.6	510.9 ± 21.6
Iarea(ng/mL*hr) ²	83.3 ± 11.5	100.1 ± 9.9	53.2 ± 10.8
Carea(μU/mL*hr)	12.5 ± 1.8	9.8 ± 0.7	9.5 ± 1.2

Garea : glucose area under the curve

Iarea : insulin area under the curve

Carea : C-peptide area under the curve

Values are means ± S.E.M.

p<0.05, 1: DM vs Control 2: DM vs FHx 3: FHx vs Control

Table 4. Peripheral Glucose Utilization Rate During Euglycemic Clamp Test

	Control (n=10)	FHx (n=14)	DM (n=9)
M ¹	8.59 ± 0.94	6.98 ± 0.65	5.19 ± 0.89
M/I	7.56 ± 0.94	6.06 ± 0.83	5.02 ± 0.96

p<0.05, 1 : DM vs Control 2: DM vs FHx 3 : FHx vs Control

Table 5. Cutoff Value (threshold value)

	Lowest	FHx (%)	DH (%)
M	3.78	14.3	33.3
M/I	3.10	14.3	22.2

M: Metabolism (Peripheral glucose utilization rate), (mg/kg/min)

M/I: Metabolism/Insulin ratio (mg/kg/min/100 μU/mL)

Values are means±S.E.M.

다. M값 및 M/I 값의 정상대조군 하한선인 3.78 mg/kg/min과 3.10 mg/kg/min/100μU/mL을 기준으로 개인별로 인슐린저항성을 판정한 결과, 가족력군 및 당뇨병군 중 각각 14.3%와 33.3%에서 인슐린저항성을 보였다(Table 4, Fig. 1).

4. 고혈당클램프검사: Fig. 2는 고혈당클램프 검사 시 시간에 따른 인슐린 분비능의 평균값을 그래프화한 것이다. 제1기 인슐린 분비능은 0~10분 사이의 혈장 인슐린치를 산술평균하여 구하고, 제2기 인슐린 분비능은 10~120분 사이의 혈장 인슐린치를 산술평균하여 구한 값으로 정의하였다. 당뇨병의 가족력이 있는 군에서 제1기와 제2기 인슐린 분비가 정상대조군보다 모두 증가되어 있으나 통계학적으로 유의하지는 않았

다. 당뇨병군에서는 제1기 인슐린 분비능과 제2기 인슐린 분비능 모두 둔화되어 있었다. 제1기 인슐린 분비능의 평균값은 정상대조군에서 38.55±6.81 μU/mL, 가족력군에서 55.09±9.40 μU/mL, 당뇨병군에서 6.02±0.98 μU/mL고 제2기 인슐린 분비능의 평균값은 정상대조군에서 65.11±15.5 μU/mL, 가족력군에서 90.25±11.9 μU/mL, 당뇨병군에서 17.6±2.71 μU/mL였다. 당뇨병군에서 가족력군에 비해 모두 유의하게 감소되어 있었다. 정상대조군의 하한선은 각각 제1기 19.5 μU/mL, 제2기 26.1 μU/mL로 이를 기준으로 하였을 때 제1기 인슐린 분비장에는 가족력군에서 14.3 %, 당뇨병군에서 100 %였고, 제2기 인슐린분비장에는 가족력군에서 14.3 %, 당뇨병군에서 80 %였다(Table 5, Fig. 3). 이들 인슐린 분비장애가 있는 사람은 당뇨병의 가족력이 있는 군에서 인슐린 저항성이 있는 사람과는 서로 다른 사람이었다.

5. Fig. 4, 5, 6은 인슐린 분비능과 저항성과의 상관관계를 그래프화한 것이다. 정상대조군에서는 인슐린 저항성이 증가할 수록 인슐린 분비가 상대적으로 증가하는 양상을 보이고 있었다. 그러나 당뇨병의 가족력이 있는 군에서는 절대적인 인슐린 분비는 증가되어

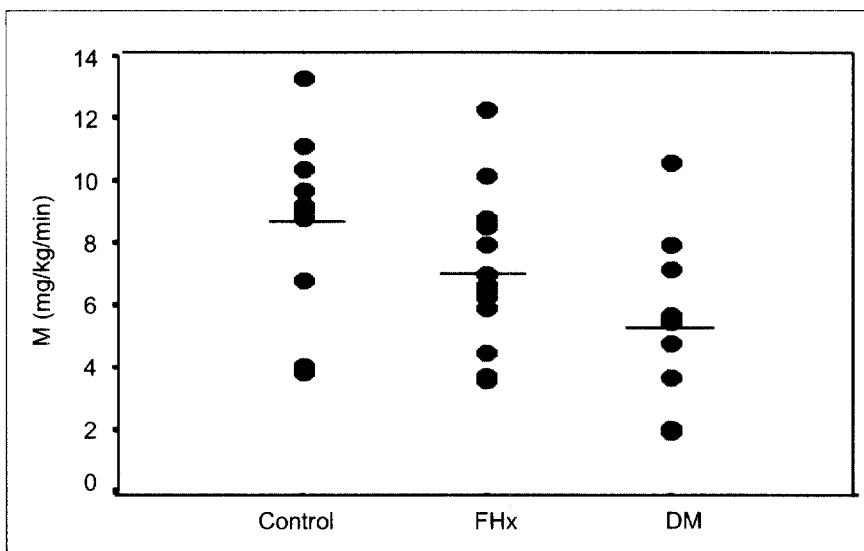


Fig. 1. Peripheral glucose utilization rate during euglycemic clamp test

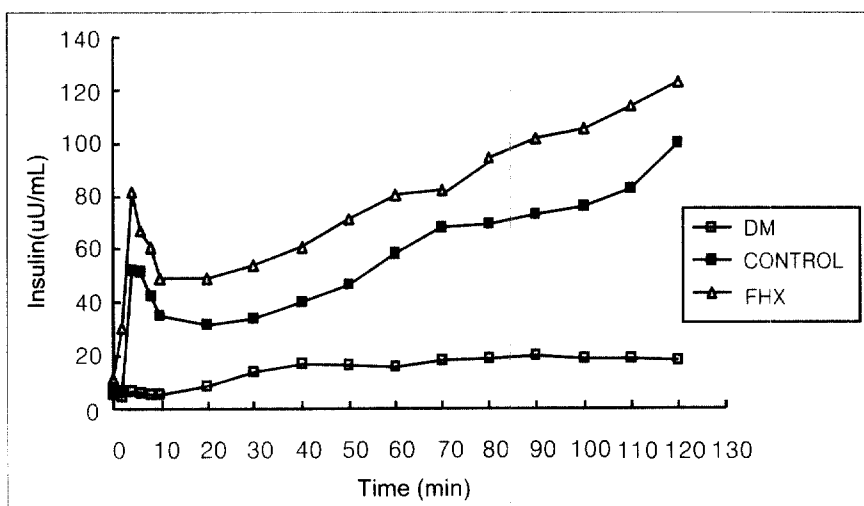


Fig. 2. Serum insulin levels during hyperglycemic clamp test

Table 6. First and Second Phase Insulin Response

	Control(n=8)	FHx(n=14)	DM(n=5)
First($\mu\text{U}/\text{mL}$) ²	38.55 \pm 6.81	55.09 \pm 9.40	6.02 \pm 0.98
Second($\mu\text{U}/\text{mL}$) ²	65.11 \pm 15.5	90.25 \pm 11.9	17.6 \pm 2.71

p<0.05, 1: DM vs Control 2: DM vs FHx 3: FHx vs Control

Table 7. Cutoff Value (threshold value)

	Lowest ($\mu\text{U/mL}$)	FHx (%)	DM (%)
First	19.5	14.3	100
Second	26.1	14.3	80

First: mean of first phase insulin secretion(0~10min)

Second: mean of second phase insulin secretion (10~120min)

Values are means \pm S.E.M.

있으나 인슐린 저항성이 증가하여도 인슐린 분비의 상대적인 증가가 둔화되어 있었다. 당뇨병군은 인슐린 저항성보다 인슐린분비능의 감소가 더 심했다.

6. 정상혈당클램프검사와 고혈당클램프검사를 동시에 시행한 가족력군 20명과 당뇨병군 7명을 대상으로 인슐린저항성의 정상대조군 하한선을 기준으로 분류하였다. 가족력군에서는 인슐린저항성이 있는 군 2명,

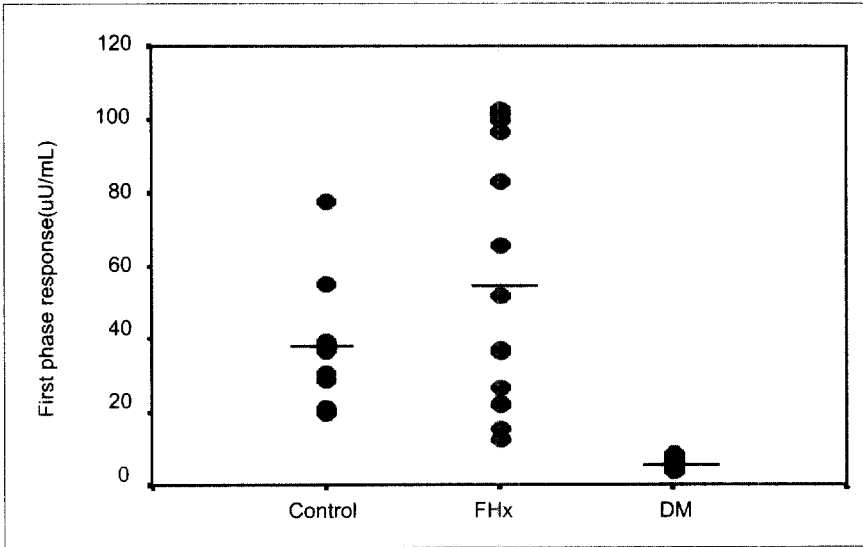


Fig. 3. First phase insulin response during hyperglycemic clamp test

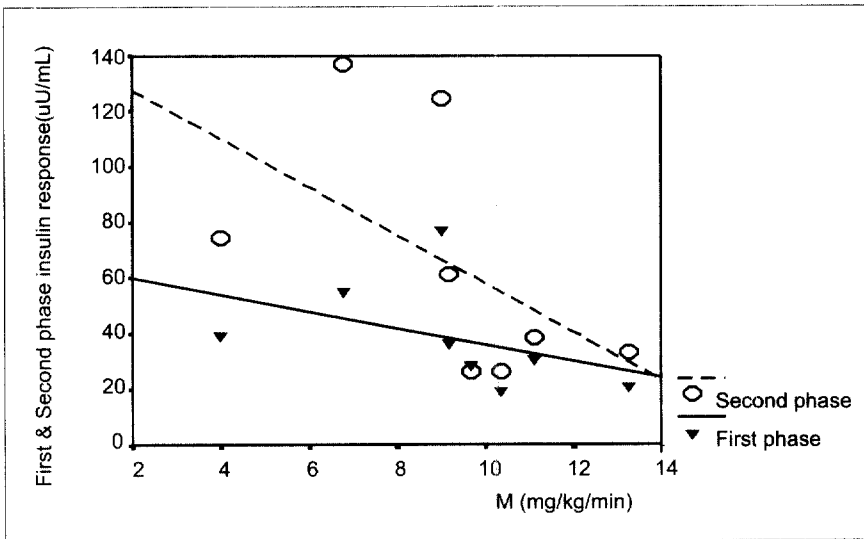


Fig. 4. Relationship between insulin secretion and resistance in control subjects

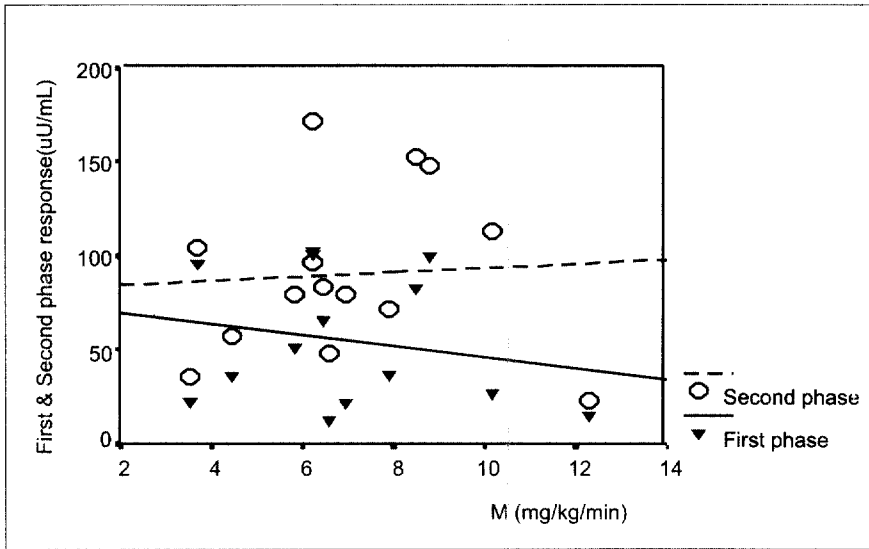


Fig. 5. Relationship between insulin secretion and resistance in offsprings of type 2 diabetic patients

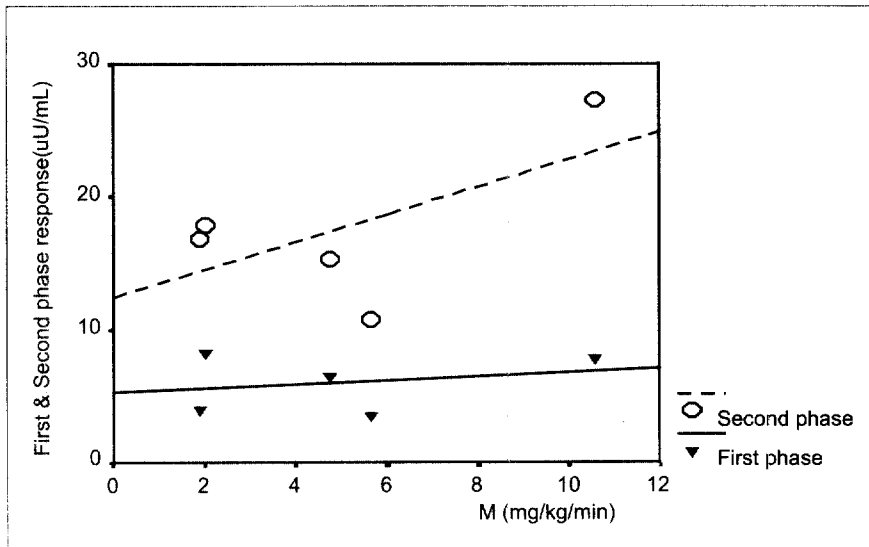


Fig. 6. Relationship between insulin secretion and resistance in type 2 diabetic patients

감수성이 있는 군 18명으로 양군간에 유의한 차이는 없었다. 당뇨병군에서는 인슐린 저항성이 있는 군 3명, 감수성이 있는 군 4명으로 양군간에 체질량지수만 유의한 차이가 있었다. 즉 인슐린 저항성이 있는 군과 감수성이 있는 군간에 인슐린 분비능의 차이는 없었다.

또 가족력군을 인슐린 분비능의 정상대조군 하한선을 기준으로 분비능이 감소된 사람과 정상인 사람으로 분류하였으나 역시 양군간의 유의한 차이는 없었다. 즉 분비능이 감소된 군과 정상인 군간에 M, M/I 값의 차이는 없었다.

고 찰

제2형 당뇨병의 병인에 대한 많은 전향적인 연구와 단면적 조사에 의한 연구 등이 이루어지고 있다. 양 부모가 모두 제2형 당뇨병인 직계가족은 당뇨병의 유병률이 60~70%가 되고¹⁵⁾, Warram 등¹⁶⁾에 의하면 양 부모가 모두 제2형 당뇨병인 직계가족을 13년간 추적 관찰한 결과 16%에서 제2형 당뇨병이 발생하고 그 위험도가 일반인에 비해 8배나 되었다고 했다. 이러한 고위험군인 당뇨병의 가족력군에서 본 연구 결과 흥미로운 것이 정상내당능을 가진 그 직계자녀에서의 인슐린분비의 증가이다. Gulli 등¹¹⁾은 Mexican-American 연구에서 이미 고인슐린혈증이 정상내당능을 보이는 당뇨병의 직계자녀에서 특징적인 소견이고 인슐린에 의한 당대사의 장애 즉 인슐린저항성이 특징이라고 했다⁸⁾. Warram 등¹⁶⁾에 의하면 제2형 당뇨병의 직계자녀에서 당제거율의 감소와 고인슐린혈증이 있고 당뇨병으로의 누적 위험인자로 당제거 속도의 감소 (slow glucose disappearance rate), 공복 인슐린의 증가, 제2기 인슐린 분비능의 증가 등이 있으며 이들은 각각 독립적인 위험인자라고 하였다. 본 연구에서도 가족력을 가진 정상내당능군에서 인슐린 분비가 비록 통계학적인 차이는 없지만 정상대조군보다 증가되어 있었다 (55.09 $\mu\text{U/mL}$, 38.55 $\mu\text{U/mL}$). 그리고 인슐린 저항성도 정상대조군에서 8.59 mg/kg/min, 가족력군에서 6.98 mg/kg/min로 역시 통계학적인 차이는 없지만 가족력군에서 정상대조군보다 저항성이 있는 것으로 나타났다. 경구당부하검사상 혈당치는 양군간에 유사하므로 정상내당능을 유지하기 위해 이미 정상대조군보다 많은 양의 인슐린이 필요함을 추정할 수 있다. 송 등¹⁷⁾의 연구에서도 정상내당능을 가진 가족력군에서 인슐린에 대한 감수성은 정상대조군보다 감소되어 있었다. Doi 등⁹⁾은 1997년 minimal model을 이용하여 일본의 제2형 당뇨병의 직계자녀를 연구하였다. 정상내당능을 가진 직계자녀와 정상대조군과 공복시 혈당, 공복시 인슐린, 연령, 체질량지수 (body mass index) 등을 잘 맞추어 인슐린 분비능과 인슐린 감수성을 연구한 결과, 일본의 가족력군에서는 인슐린 감수성은 정상이고 제1기 인슐린 분비능이 감소되어 있

었다고 보고했다. 그러나 이 연구에서는 공복시 인슐린이 정상인 대상자만을 선정하였다. 이는 공복혈당을 정상으로 유지하기 위해 필요한 공복시 인슐린이 정상인 대상자만을 선정하였으므로 이미 인슐린 저항성이 있는 대상자는 선별과정에서 제외되었을 가능성이 있을 것이다. 그러므로 인슐린에 감수성이 있는 가족력군만을 대상으로 검사를 시행하였다고 추정할 수 있겠다. 공복시의 인슐린 자체도 정상내당능에서 내당능 장애로 진행의 예측인자이다¹⁸⁾. Haffner 등¹⁹⁾도 Mexican-American의 제2형 당뇨병의 위험인자를 보기 위해 정상내당능인 사람을 대상으로 7년간 전향적인 연구를 한 결과 공복시 인슐린과 경구당부하검사시 30분대의 인슐린 증가분과 혈당의 증가분의 비가 당뇨병으로의 진행의 중요한 예측인자라고 하였고 그 중 공복시 인슐린이 더 중요하다고 하였다. 그러므로 Doi 등⁹⁾의 결과를 인슐린에 감수성이 있는 가족력군은 인슐린 분비능 특히 제1기 인슐린 분비의 장애가 있다고 해석할 수도 있을 것이다. 본 연구에서는 정상대조군, 가족력군, 당뇨병군을 체질량지수와 체지방지수로 계층화하여 체질량지수 19~27 kg/m^2 사이와 체지방지수 15~30% 사이만을 선정하여 세군간에 비교하였다. 연령은 당뇨병군이 높았으나 가족력군과 대조군 사이에서는 차이가 없었다. 이들 정상대조군과 가족력군의 공복시 혈당은 각각 93.2 \pm 4.8 mg/dL, 91.8 \pm 3.7 mg/dL로 비슷하였고, 공복시 인슐린은 각각 7.0 \pm 1.4 $\mu\text{U/mL}$, 8.4 \pm 1.1 $\mu\text{U/mL}$ 로 가족력군에서 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

본 연구에서 가장 주목할만한 것은 가족력군 중에서 인슐린분비의 장애가 있는 군과 인슐린 저항성이 있는 군이 서로 다른 대상자였다는 것이다. Harano 등²⁰⁾은 일본의 경계내당능을 가진 정상체중의 대상자 57%에서 인슐린 감수성은 정상이었다고 보고했다. Taniguchi 등²¹⁾도 일본 내당능장애군 155명을 대상으로 연구한 결과 40%에서는 인슐린 저항성이 있지만 60%에서는 정상적인 인슐린 감수성을 보였다. 또한 내당능 장애군이 제2형 당뇨병으로 진행하는데 포도당효율성 (glucose effectiveness)의 악화보다는 가지고 있는 인슐린 저항성의 진행이나 인슐린 분비능 감소의 악화에 의해 당뇨병으로 진행될 것이라고 추정했다. 본 연구

에서도 정상내당능을 가진 가족력군 중 일부에서 인슐린 저항성이 있었고 이와 무관하게 다른 일부에서 인슐린 분비의 장애가 있었다.

본 연구에서 인슐린 저항성과 인슐린 분비능과의 상관관계를 알아 본 결과, 정상대조군에서는 인슐린 저항성이 증가할 수록 인슐린 분비능이 증가하는 양상을 보였으나 가족력군에서는 인슐린 분비의 절대값은 증가하여 있지만, 인슐린 저항성이 증가함에 따른 인슐린 분비의 상대적인 증가는 둔화되어 있었다. Kahn 등²²⁾은 정상성인에서 인슐린 분비능은 인슐린 저항성에 비례하여 증가함을 보고하였다. 즉 인슐린 분비능과 말초조직의 인슐린 감수성을 곱한 값은 항상 일정한데 인슐린 감수성이 증가하면 적은 인슐린 양으로도 당대사가 효율적으로 일어나므로 인슐린 분비능이 상대적으로 낮고 인슐린 감수성이 감소하면 많은 양의 인슐린이 존재해야 당대사가 정상화되므로 상대적 인슐린 분비능이 증가하는 것이라 하였다. Martin 등¹³⁾의 보고에는 인슐린 저항성을 극복하기 위해 인슐린 분비의 절대값은 증가되어 있었고, Vaag 등²³⁾의 보고에는 인슐린 저항성의 존재와 더불어 인슐린 분비의 절대값도 감소해 있어 인슐린 분비가 저항성을 극복하기 위해 보상적으로 증가하는지에 대해서는 서로 다른 견해를 보였다. 인슐린 저항성이 증가함에 따른 인슐린 분비의 상대적인 증가의 둔화는 곧 정상혈당을 유지하기 위한 인슐린 분비능의 감소로 설명할 수 있다. 그러나 본 연구에서 경구당부하검사시 정상대조군과 가족력군의 혈당면적은 차이가 없었다. 그러므로 가족력군이라는 집단도 이질성을 갖는 군으로서 일부에서는 인슐린 저항성이 주요 인자로 다른 일부에서는 인슐린 분비능 저하가 당뇨병 발병의 주요인자로 작용할 수 있음을 시사한다고 하였다. Vauhkonen 등²⁴⁾은 제2형 당뇨병 환자 중 인슐린 분비능이 감소된 환자와 인슐린 저항성이 증가된 환자를 분류하여 그 직계자녀의 인슐린 저항성과 인슐린 분비능을 연구했다. 그 결과 인슐린 분비능이 감소된 환자의 직계자녀에서 인슐린 감수성은 정상이고 인슐린 분비능만 감소되어 있었고, 인슐린 저항성이 있는 환자의 직계자녀는 인슐린 저항성이 있고 인슐린 분비능은 정상임을 알았다. 그래서 제2형 당뇨병이 유전적인 이질성이 존재하고, 제2형 당

뇨병의 병인인 유전적 이상이나 대사의 이상을 연구시에 표현형 (phenotype)의 임상적인 특징의 중요성을 강조했다. 본 연구에서도 인슐린 분비의 장애가 있는 군과 인슐린 저항성이 있는 군이 각각 존재하므로 향후 당뇨병 환자를 인슐린 분비능이 증가된 사람과 인슐린분비능이 감소된 사람으로 분류하여 그 직계가족을 연구하는 것이 도움이 될 것이다. 본 연구의 대상자 중 가족력군을 인슐린 분비능이 감소한 사람과 정상인 사람, 인슐린에 저항성이 있는 사람과 인슐린에 감수성이 있는 사람으로 나누어 분류해 보았으나 인슐린 분비능에 따른 M, M/I 값의 차이를 발견할 수 없었으며, 인슐린 저항성의 유무에 따른 제1기 제2기 인슐린 분비능의 차이를 발견할 수 없었다. 이는 본 연구에서 인슐린 분비능을 검사한 대상자의 수가 너무 적어 통계적 유의성이 없을 수 있으므로 향후 많은 대상자를 연구한다면 좀더 좋은 결과가 나올 것이다.

서구인과의 비교를 위하여 21~45세 (평균 29±2세) 사이의 이상체중 10%이내의 정상 서구인을 대상으로 DeFronzo 등¹⁴⁾이 시행한 정상혈당클램프 검사상 말초조직의 포도당 이용률 M과 고혈당클램프 검사상의 인슐린 분비능과 비교하였다. 정상 서구인의 M값은 7.00±0.52 mg/kg/min, 제1기 인슐린 분비능이 47±6 μU/mL, 제2기 인슐린 분비능이 64±6.8 μU/mL였다. 이는 평균 26.7세 체질량지수 19~27 kg/m², 체지방 15~30%의 정상 한국인을 대상으로 시행한 본 연구의 정상혈당클램프 검사상 M 값 8.59±0.95 mg/kg/min, 고혈당클램프 검사상 제1기 인슐린 분비능 38.55±6.81 μU/mL, 제2기 인슐린분비능 65.11±15.5 μU/mL과 비교시 본 대상자들에서 인슐린에 감수성이 있고, 제1기 인슐린 분비능이 감소된 듯 하나 통계적인 차이가 없었다.

결론적으로 당뇨병 발병의 위험군인 제2형 당뇨병의 직계자녀에서 시행된 본 연구의 결과들은 한국인에서 인슐린 저항성 못지 않게 인슐린 분비능 장애가 당뇨병의 발생에 관여함을 암시한다고 볼 수 있겠다. 한편 당뇨병 환자에서는 말초조직의 인슐린 저항성 보다 포도당 자극에 의한 인슐린 분비능의 장애가 당뇨병 발병의 주요한 기전임을 관찰할 수 있었다.

요 약

연구배경: 제2형 당뇨병의 발병원인으로 말초조직의 인슐린 저항성, 췌장 베타세포에서 인슐린 분비의 감소, 간에서의 과도한 당생성 등이 있고, 그 중 유전적인 요소, 환경적인 요소가 중요한 인자로 간주되고 있으나 어느 것이 일차적인 원인인지에 대하여서는 아직 서로 상반된 의견이 많이 있다. 제2형 당뇨병의 초기변화로서 제1기 인슐린 분비의 감소를 주장하나 당뇨병의 고위험군인 당뇨병 환자의 직계가족의 전향적 연구에서는 고인슐린혈증 즉 인슐린 저항성을 주장하고 있다. 이에 저자 등은 당뇨병의 병인 중 주 발병기전인 인슐린 분비능과 인슐린저항성과의 상관관계를 당뇨병 환자의 직계가족에서 알아보려고 하였다.

방법: 만 20세에서 40세 남녀를 대상으로 75 g 당부하검사를 시행한 후 당뇨병의 가족력도 없고 건강한 대상자 17명을 정상대조군으로, 당뇨병의 가족력이 있으나 정상대당인 대상자 22명을 가족력군으로, 당뇨병 이환기간이 3년 미만인 대상자 21명을 당뇨병군으로 분류하였다. 모든 대상자에게 신체계측검사, 혈청지질검사, 정상혈당클램프 검사, 고혈당클램프 검사를 시행하였다.

결과:

1) 경구당부하검사상 혈당면적은 당뇨병군에서 의미있게 넓었으며, 인슐린 면적은 당뇨병군이 가족력군에 비해 의미있게 낮았다. C-펩타이드 면적은 세 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

2) 정상혈당클램프검사상 M 값은 당뇨병군이 5.19 ± 0.89 mg/kg/min, 가족력군이 6.98 ± 0.65 mg/kg/min, 정상대조군이 8.59 ± 0.94 mg/kg/min로 당뇨병군에서 대조군보다 유의하게 낮았다. M 값 및 M/I 값의 정상대조군 하한선인 3.78 mg/kg/min과 3.10 mg/kg/min/ $100 \mu\text{U/mL}$ 을 기준으로 개인별로 인슐린저항성을 판정한 결과, 가족력군 및 당뇨병군 중 각각 14.3 %와 33.3 %에서 인슐린 저항성을 보였다.

3) 고혈당클램프검사상 가족력군에서 제1기와 제2기 모두 인슐린 분비가 정상대조군보다 모두 증가되어 있으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 당뇨병군에서는 제1기 인슐린 분비능과 제2기 인슐린 분비능 모

두 둔화되어 있었다. 제1기 인슐린 분비능의 평균값은 정상대조군에서 $38.55 \pm 6.81 \mu\text{U/mL}$, 가족력군에서 $55.09 \pm 9.40 \mu\text{U/mL}$, 당뇨병군에서 $6.02 \pm 0.98 \mu\text{U/mL}$ 이고 제2기 인슐린 분비능의 평균값은 정상대조군에서 $65.11 \pm 15.5 \mu\text{U/mL}$, 가족력군에서 $90.25 \pm 11.9 \mu\text{U/mL}$, 당뇨병군에서 $17.6 \pm 2.71 \mu\text{U/mL}$ 였다. 모두 당뇨병군에서 가족력군에 비해 의미있게 감소되어 있었다. 인슐린 분비의 장애 유무를 판정하기 위해 정상대조군의 하한선을 기준으로 하면 제1기 인슐린 분비 장애는 가족력군에서 14.3 %, 당뇨병군에서 100 %였다.

4) 인슐린 분비능과 저항성과의 상관관계를 그래프화 하면 정상대조군에서는 인슐린 저항성이 증가할수록 인슐린 분비가 상대적으로 증가하는 양상을 보이고 있다. 그러나 당뇨병의 가족력이 있는 군에서는 절대적인 인슐린 분비는 증가되어 있으나 인슐린 저항성이 증가하여도 인슐린 분비의 상대적 증가가 둔화되어 있다.

결론: 당뇨병 발병의 위험군인 제2형 당뇨병의 직계자녀에서 시행된 본 연구의 결과들은 한국인에서 인슐린 저항성 못지 않게 인슐린 분비능 장애가 당뇨병의 발생에 관여함을 암시한다고 볼 수 있겠다. 한편 당뇨병 환자에서는 인슐린 저항성 보다 포도당 자극에 의한 인슐린 분비능의 장애가 더 심함도 관찰되었다.

= Abstract =

The Role of Insulin Secretion and Insulin Resistance in the Development of Korean Type 2 Diabetes Mellitus

Bong-Nam Chae, Seong-Kyu Lee, Eun Gyoung Hong, Yoon-Sok Chung, Kwan Woo Lee and Hyeon-Man Kim

Department of Endocrinology and Metabolism Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: Impaired insulin secretion, peripheral insulin resistance, a disproportionately elevated rate of hepatic glucose production and

influence of inherited or environmental factors contribute to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus(DM). But, which defect is primary is still controversial

To determine whether insulin resistance or insulin deficiency is primary in the pathogenesis of type 2 DM, we studied normal glucose tolerant offsprings of type 2 diabetic patients.

Methods: 22 offsprings of type 2 diabetic patients with normal glucose tolerance, ranging in age from 20 to 40 years, and 17 control subjects in same age range who had no family history of diabetes, and 21 diabetic subjects were included. We performed 75 g oral glucose tolerance test, euglycemic hyperinsulinemic clamp test and hyperglycemic clamp test.

Results: With euglycemic clamp test, the values of peripheral insulin sensitivity, M, were 8.59 ± 0.94 mg/kg/min in control group, 6.98 ± 0.65 mg/kg/min in offspring group, and 5.19 ± 0.89 mg/kg/min in diabetes group ($P < 0.05$). Considering that lower limit of the normal range were 3.78 mg/kg/min in M and 3.10 mg/kg/min in M/I, the frequency of insulin resistance was 14.3 % in the offspring group and 33.3 % in diabetes group. First and second phase insulin secretion during hyperglycemic clamp test were blunted in diabetes group. In the offspring group, first and second phase insulin secretion during hyperglycemic clamp test were increased greater than control group, though statistically insignificant. The mean first phase insulin secretion were 38.55 ± 6.81 μ U/mL in control group, 55.09 ± 9.40 μ U/mL in the offspring group and 6.02 ± 0.98 μ U/mL in diabetes group ($P < 0.05$). The mean second phase insulin secretion were 65.11 ± 15.5 μ U/mL in control group, 90.25 ± 11.9 μ U/mL in the offspring group and 17.6 ± 2.71 μ U/mL in diabetes group ($P < 0.05$). Considering that lower limit of the normal range were 19.5 μ U/mL in the first phase insulin secretion and 26.1 μ U/mL in the second phase insulin secretion, the

frequency of impaired insulin secretion was 14.3 % in the offspring group and 100 % in diabetes group. There was an inverse relation between insulin resistance and insulin secretion in control subjects. But in the offspring group, this relation was absent. Conclusion: Our results show that both insulin resistance and impaired insulin secretion contribute to the development of type 2 DM in Koreans. In addition, diabetic subjects had more severe impairment in insulin secretory capacity than insulin resistance.

Key words: Type 2 DM, Offspring, Insulin secretion, Insulin resistance, Euglycemic hyperinsulinemic clamp test, Hyperglycemic clamp test

참 고 문 헌

1. 윤건호: 한국인 당뇨병환자의 인슐린 분비 및 저항성. 당뇨병 19(Suppl 3):25-34, 1995
2. DeFronzo RA: *The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM.* Diabetes 37:667-687, 1988
3. Porte D Jr: *Banting Lecture 1990: β -cells in type 2 Diabetes mellitus.* Diabetes 40:166-180, 1991
4. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C: *Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of NIDDM: prospective studies of Pima Indians.* N Engl J Med 329:1988-1992, 1993
5. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E: *Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview.* Diabetes Care 15:318-368, 1992
6. Hamman R: *Genetic and environmental determinants of noninsulin dependent diabetes mellitus.* Diabetes Metab Rev 8:287-338, 1992
7. Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A:

- Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM: Evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. JAMA 273:1855-1861, 1995*
8. Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris L, Wahl PW, Fujimoto WY: *Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM: 5-year follow-up of initially nondiabetic Japanese American men. Diabetes Care 18:747-753, 1995*
 9. Doi K, Taniguchi A, Nakai Y, Kawamura H, Higaki Y, Yokoi H, Tanaka H, Fujitani J, Suzuki M, Tokuyama K, Sakai M, Fukushima M: *Decreased glucose effectiveness but not insulin resistance in glucose-tolerant offspring of Japanese non-insulin dependent diabetic patients: a minimal-model analysis. Metabolism 46:880-883, 1997*
 10. O'Rahilly S, Turner RC, Mathews DR: *Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with NIDDM. N Engl J Med 318:1225-1230, 1988*
 11. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA: *The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. Diabetes 41:1575-1586, 1992.*
 12. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK: *Increased insulin concentrations in nondiabetic offspring of diabetic parents. N Engl J Med 319:1297-1301, 1988*
 13. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR: *Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: Results of a 25-year follow-up study. Lancet 340:925-929, 1992*
 14. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: *Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 237:E214-E223, 1979*
 15. Viswanathan M, Mohan M, Snehalatha C, Ramachandran A: *High prevalence of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes among the offspring of conjugal type 2 diabetic parents. Diabetologia 28:907-910, 1985*
 16. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR: *Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in the offspring of diabetic parents. Ann Intern Med 113:909-915, 1990*
 17. 송영득, 이지현, 정운석, 차봉수, 박석원, 남문석, 문병수, 남수연, 이은직, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: *인슐린비의존형 당뇨병 환자의 직계자녀에서 운동량에 따른 인슐린감수성의 비교 당뇨병 20:224-231, 1996*
 18. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH: *Sequential change in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes. Lancet 1:1356-1359, 1989*
 19. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP: *Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. Diabetes 44:1386-1391, 1995*
 20. Harano Y, Ohgaku S, Kosugi K, Yasuda H, Nakano T, Kobayashi M, Hidaka H, Izumi K, Kashiwagi A, Shigeta Y: *Clinical significance of altered insulin sensitivity in diabetes mellitus assessed by glucose, insulin, and somatostatin infusion. J Clin Endocrinol Metab 52:982-987, 1981*
 21. Taniguchi A, Nakai Y, Doi K, Fukushima M, Nagata I, Kawamura H, Imura H, Suzuki M, Tokuyama K: *Glucose effectiveness in two subtypes within impaired glucose tolerance: A*

- minimal model analysis. Diabetes* 43:1211-1217, 1994
22. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP, Porte D Jr: *Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects: Evidence for a hyperbolic function. Diabetes* 42:1663-1672, 1993
23. Vaag A, Henriksen JE, Madsbad S, Holm N, Beck-Nielsen H: *Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Invest* 95:690-698, 1995
24. Vauhkonen I, Niskanen L, Vanninen E, Kainulainen S, Uusitupa M, Laakso M: *Defects in insulin secretion and insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus are inherited: metabolic studies on offspring of diabetic probands. J Clin Invest* 100:86-96, 1997
25. 김현규, 박경수, 신찬수, 김성연, 조보연, 이흥규, 고창순, 오태근: 인슐린비의존형 당뇨병환자의 인슐린 감수성의 측정. *당뇨병* 19:374-382, 1995
26. Banerji MA, Lebovitz HE: *Insulin-sensitive and insulin-resistant variants in NIDDM. Diabetes* 38:784-792, 1989
27. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA: *Glucose toxicity. Diabetes Care* 13:610-630, 1990