

처음 진단된 내당능장애 및 제2형 당뇨병환자에서 대사증후군 유무와 관련된 인슐린 분비 및 인슐린저항성의 차이

경희대학교 의과대학 내분비대사내과¹, 내분비연구소²

이상열¹ · 전 숙¹ · 오승준^{1,2} · 김성운¹ · 김진우^{1,2} · 김영설¹ · 우정택^{1,2}

Insulin Secretion and Insulin Resistance in Newly Diagnosed, Drug Naïve Prediabetes and Type 2 Diabetes Patients With/Without Metabolic Syndrome

Sang Youl Rhee¹, Suk Chon¹, Seungjoon Oh^{1,2}, Sung Woon Kim¹,
Jin-Woo Kim^{1,2}, Young Seol Kim^{1,2}, Jeong-taek Woo^{1,2}

Department of Endocrinology and Metabolism¹, Research Institute of Endocrinology²,
School of Medicine, Kyung Hee University

- Abstract -

Background: To evaluate the relationships between deterioration in insulin secretion and aggravated insulin resistance in patients with newly diagnosed prediabetes (preDM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) according to the presence of metabolic syndrome (MS).

Methods: We performed oral glucose tolerance test (OGTT) on 322 drug naive subjects with a history of hyperglycemia of ≤ 3 months, and divided these patients into 3 groups, normal glucose tolerance (NGT), preDM (IFG and/or IGT) and T2DM. We also diagnosed these subjects with respect to MS according to ATP III criteria modified by Asia-Pacific guidelines and compared IGI and HOMA-IR in the 3 groups.

Results: According to OGTT, 63 subjects were diagnosed with NGT, 81 with preDM, and 178 with T2DM. Using modified ATP III criteria, 218 (67.7%) subjects were diagnosed as MS. When compare groups stratified by the presence of MS, preDM and T2DM groups with MS showed significantly higher mean HOMA-IR and IGI than those without MS. When compare groups with respect to glucose tolerance, NGT, preDM, and T2DM subgroups in MS group showed significant higher HOMA-IR and lower IGI according to glucose tolerance. However, NGT, preDM, and T2DM subgroups in non-MS group showed a significant decrease in IGI but no significant difference in HOMA-IR as glucose tolerance worsened.

Conclusion: Deterioration in IGI and aggravation of HOMA-IR are both important in the primary pathogenesis of diabetes in those with MS. However, IGI deterioration may be the only important factor in the primary pathogenesis of T2DM in the absence of MS. (*J Kor Diabetes Assoc* 30:198~206, 2006)

Key Words: Diabetes mellitus, Insulin Resistance, Insulin secretion, Metabolic syndrome

서 론

당뇨병의 발생에는 여러 가지 대사적 문제들이 복잡하게 관련되어 있다. 특히 인슐린 분비의 감소와 인슐린저항성의 증가는 제2형 당뇨병의 발생기전을 설명하는데 있어 가장

핵심적인 역할을 하는 것으로 간주된다¹⁾.

인슐린 분비의 감소는 당독성, 베타세포 탈진, 프로 인슐린 생합성의 장애, 지방독성 등의 여러 가지 원인에 의한²⁾. 이러한 베타세포의 기능저하는 모든 제2형 당뇨병환자에서 공통적으로 나타나는 특징으로 알려져 있으며 인슐린저항

성 증가에 대한 인슐린 분비의 증가가 충분히 일어나지 못하면 환자들은 결국 당뇨병으로 진행하게 된다^{3,4)}.

인슐린저항성은 인슐린 분비에 대한 체내 감수성의 저하로 정의할 수 있다. 체내 인슐린 분비의 증가는 간 내 포도당의 생합성을 억제하고, 인슐린 표적 세포의 포도당 흡수 및 글리코겐 합성을 증가시키며, 지방세포의 지방분해를 감소시켜 체내 포도당 대사의 평형을 조절하는 역할을 한다⁵⁾. 하지만 인슐린저항성의 증가는 이러한 인슐린의 생리작용을 방해하여 고인슐린혈증을 초래하고 제2형 당뇨병 외에도 여러 질병의 발생 및 진행에 중요한 역할을 한다^{6,7)}.

현재까지 시행된 여러 단면 연구 및 추적 연구들에 의하면 인슐린 분비능의 저하와 인슐린저항성의 증가는 임상적으로 고혈당이 발생하기 이전에 선행한다^{8,9)}. 즉 당뇨병에 발생에 있어 그 초기에는 인슐린저항성이 증가함에 따라 상보적인 체내 인슐린의 증가가 일어나므로 환자는 정상 당내성을 보이지만 점진적인 인슐린 분비능의 저하가 진행되면 증가된 인슐린저항성에 대한 인슐린의 보상성 분비가 충분히 일어나지 못해 결국 제2형 당뇨병으로 진행되는 것으로 설명된다^{1,2)}.

체내 인슐린저항성의 증가는 대사증후군과도 밀접한 관련성을 가지는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 대사증후군은 한 가지 질환이라기 보다는 비만, 고혈압, 내당능장애 및 이상지질혈증 등이 동시다발적으로 발생하는 일종의 질환군을 의미한다¹¹⁾. NHANES III에 의하면 미국의 20세 이상 성인에서 대사증후군의 유병률은 20% 이상이며 특히 60세 이상의 성인에서는 그 유병률이 40%에 이르는 것으로 알려져 있다¹²⁾.

인슐린저항성의 측면에서 제2형 당뇨병과 대사증후군은 매우 밀접하게 관련되어 있다. Botnia study에 의하면 제2형 당뇨병환자의 남자의 84%, 여자의 78%에서 대사증후군을 동반하였고 전당뇨병군에서는 남자의 64%, 여자의 42%, 정상군에서는 남자의 15%, 여자의 10%가 동반되었다¹³⁾. 하지만 모든 제2형 당뇨병환자군이 대사증후군을 수반하지 않

으며 마찬가지로 모든 대사증후군 환자군에서 제2형 당뇨병을 수반하지 않는다. 이는 두 질환이 비록 밀접하게 관련되어 있음에도 불구하고 인슐린 분비를 포함한 기타 병태생리에 유의한 차이가 있음을 의미한다.

본 연구는 대사증후군 유무에 따른 제2형 당뇨병의 병태생리학적 차이를 비교하기 위해 시행되었다. 고혈당의 병력이 3개월 미만이며 약제사용력이 없어 비교적 인슐린 분비능이 보존되어 있다고 판단되는 전당뇨병 및 초기 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 인슐린저항성 및 인슐린 분비능 지표를 측정하였다. 또한 각각의 환자를 대사증후군을 동반한 환자군과 대사증후군을 동반하지 않은 환자군으로 분류하여 대사증후군 및 인슐린저항성 그리고 인슐린 분비능의 측면에서 대사증후군을 동반한 제2형 당뇨병과 대사증후군을 동반하지 않은 당뇨병환자간의 병태생리에 유의한 차이를 살펴보았다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 지난 2002년 1월부터 2004년 11월까지 경희대학교 의과대학 부속병원 내분비대사내과에 내원한 환자 중 초기 제2형 당뇨병이 의심되는 환자 322명을 대상으로 하였다. 환자들은 모두 약제사용력이 없으며 고혈당의 병력이 3개월 이내로 이는 병력이 짧고 당뇨병과 관련된 약물사용력이 없어 질병의 악화 혹은 인위적 투약이나 중재적 처치에 의한 인슐린 분비능 및 인슐린저항성의 변화를 배제하기 위함이다.

2. 연구방법

대상 환자들은 병력청취를 통해 고혈당이 의심되지만 그 기간이 3개월 미만이며 당뇨병과 관련된 약제사용력이 없음

Table 1. Modified ATP III Diagnostic Criteria of Metabolic Syndrome Incorporating the Asia-Pacific Abdominal Obesity Guideline

Abdominal Obesity	Waist Circumference (by Asia-Pacific guideline)
Men	> 90 cm
Women	> 80 cm
Triglyceride	≥ 150 mg/dL
HDL Cholesterol	
Men	< 40 mg/dL
Women	< 50 mg/dL
Blood Pressure	≥ 130 / ≥ 85 mmHg
	or Anti-hypertensive agent
Fasting plasma glucose	≥ 110 mg/dL
	or Diabetes

을 확인하였다. 환자들은 키, 몸무게, 체질량지수, 허리둘레, 안정시 혈압 등의 기본 신체측정을 시행하였으며 당뇨병의 유무는 경구 당부하검사를 통해 진단되었다. 경구 당부하검사의 시행에 앞서 대상 환자들은 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방, 그리고 당화혈색소를 측정하였다.

경구당부하검사는 최소 8시간 이상 금식 후 기저 혈장 포도당 (Glc_0), 인슐린 (Ins_0), C-펩타이드 ($Cpep_0$) 농도를 측정한 뒤 시행하였다. 75 g의 포도당 부하 후 매 30분, 60분, 90분, 120분의 혈장 포도당 농도 (Glc_{30} , Glc_{60} , Glc_{90} , Glc_{120})를 측정하였고 당부하 30분 후의 혈장 인슐린 (Ins_{30}) 및 C-펩타이드 ($Cpep_{30}$) 농도 역시 측정하였다. 당부하검사 결과에 따라 대상 환자들은 정상 (NGT, normal glucose tolerance), 공복혈당장애 (IFG, impaired fasting glucose) 및 내당능장애 (IGT, impaired glucose tolerance)를 포함하는 전당뇨병 (preDM, prediabetes), 그리고 제2형 당뇨병 (T2DM, type 2 diabetes mellitus)의 세 군으로 분류되었으며 그 진단기준은 미국 당뇨병 학회의 2004년 기준에 의거하였다¹⁴⁾. 또한 경구당부하검사를 시행한 환자 모두에서 인슐린저항성의 지표인 HOMA-IR과 인슐린 분비능의 지표인 IGI (Insulinogenic Index)를 계산하였다¹⁵⁾.

$$HOMA-IR = (Ins_0 \times Glc_0) / 22.5$$

$$IGI = (Ins_{30} - Ins_0) / 18 (Glc_{30} - Glc_0)$$

Ins_0 : fasting plasma insulin (mIU/L)

Ins_{30} : insulin 30 min after glucose intake (mIU/L)

Glc_0 : fasting plasma glucose (mmol/L)

Glc_{30} : plasma glucose 30 min after glucose intake (mmol/L)

대상 환자들은 기본 신체측정치 및 경구당부하검사 결과

고 지질검사를 토대로 NCEP의 ATP III 에 따른 진단기준을 사용하여 대사증후군의 유무에 따라 다시 세분되었다¹¹⁾. 단, 대사증후군의 진단항목에 있어서 허리둘레는 아시아-태평양 진단 기준을 사용하여 남자는 90 cm 초과, 여자는 80 cm 초과인 경우로 정의하였다¹⁶⁾ (Table 1).

위와 같은 분류에 따라 모든 대상 환자는 정상, 전당뇨병, 제2형 당뇨병 그리고 대사증후군 유무의 조합에 따른 총 여섯 개의 부분군으로 분류되었으며 각 부분군 간 환자들의 특성과 인슐린 분비능과 인슐린저항성의 차이를 비교하였다.

한편 대상 환자들은 모두 당뇨병의 진단과정에 있어 MODY와 같은 유전자 결함 혹은 제1형 당뇨병이나 SPIDDM과 같은 자가항체 관련 질환이 포함되어 오류를 유발할 가능성에 대해 검토되었다. 모든 대상 환자는 그 직계 가족에서 25세 미만에 당뇨병이 발생한 경우 또는 상염색체 우성 유전의 가능성이 있는 경우를 배제하였으며 GAD Ab 및 IA-2 Ab를 측정하여 자가항체 음성임을 확인하였다.

3. 자료분석

자료의 분석 및 통계처리는 모두 Statistical Package for Social Science (SPSS, Version 12.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)를 이용하였다. 각 군 간 통계적 유의성의 확인을 위해 스튜던트의 T 검정, 일원배치 분산분석, 카이제곱 검정 등을 사용하였으며 정규분포를 만족하지 못한 경우 비모수적인 방법을 사용하였다.

결 과

1. 환자들의 특성

경구당부하검사 결과 63명의 환자는 정상, 81명의 환자

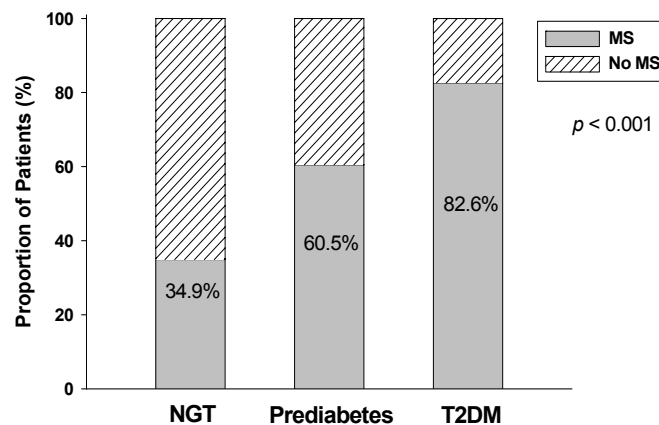


Fig. 1. Prevalence of Metabolic syndrome among study subjects.

Table 2. Clinical Characteristics of the Study Subjects

	NGT				Prediabetes				New T2DM			
	MS		P		MS		P		MS		P	
	MS	No MS	MS	No MS	MS	No MS	MS	No MS	MS	No MS	MS	No MS
Subjects (M/F)	22 (12/10)	41 (17/24)	0.321	49 (26/23)	32 (20/12)	0.402	147 (72/75)	31 (23/8)	0.011			
Age (yrs)	48.7 ± 13.3	44.9 ± 12.4	0.259	51.4 ± 10.5	51.6 ± 10.4	0.924	52.9 ± 11.7	49.7 ± 12.5	0.171			
BMI (kg/m ²)	26.5 ± 3.4	24.3 ± 5.0	0.075	27.1 ± 3.3	25.0 ± 2.6	0.004	26.6 ± 3.3	23.3 ± 2.5	0.000			
AC (cm)	91.5 ± 5.1	85.5 ± 11.1	0.001	93.0 ± 7.8	86.5 ± 6.4	0.002	92.1 ± 8.7	85.0 ± 6.4	0.000			
SBP (mmHg)	138.8 ± 20.2	120.9 ± 14.8	0.000	132.3 ± 20.7	123.7 ± 17.4	0.054	131.1 ± 18.6	119.1 ± 14.6	0.001			
DBP (mmHg)	89.1 ± 12.4	78.1 ± 9.4	0.000	84.7 ± 13.2	77.9 ± 11.4	0.019	84.3 ± 12.8	77.7 ± 11.7	0.010			
FPG (mmol/L)	5.01 ± 0.58	5.20 ± 0.47	0.164	5.68 ± 0.68	5.59 ± 0.69	0.529	8.40 ± 3.50	8.37 ± 2.78	0.979			
pp2Hr (mmol/L)	6.39 ± 1.14	5.93 ± 1.18	0.143	8.92 ± 1.26	8.98 ± 1.20	0.835	16.49 ± 5.12	16.29 ± 3.98	0.838			
Ins0 (mIU/L)	8.3 ± 5.4	7.7 ± 6.0	0.698	10.5 ± 5.2	7.2 ± 3.8	0.003	9.6 ± 6.5	5.5 ± 3.0	0.000			
Ins30 (mIU/L)	70.6 ± 46.4	55.2 ± 39.8	0.174	62.2 ± 48.9	38.3 ± 24.3	0.004	24.5 ± 24.5	13.5 ± 9.1	0.000			
C-pep0 (nmol/L)	0.67 ± 0.23	0.53 ± 0.30	0.119	0.77 ± 0.43	0.53 ± 0.23	0.010	0.73 ± 0.40	0.50 ± 0.30	0.005			
C-pep30 (nmol/L)	2.33 ± 0.90	1.86 ± 0.73	0.031	1.96 ± 0.83	1.50 ± 0.67	0.004	1.10 ± 0.70	0.80 ± 0.47	0.002			
HbA1c (%)	5.00 ± 0.76	5.03 ± 0.54	0.886	5.47 ± 0.77	5.70 ± 0.81	0.250	7.87 ± 2.01	7.56 ± 2.09	0.447			
T-cholesterol (mmol/L)	5.00 ± 1.01	5.05 ± 1.06	0.858	5.40 ± 1.39	5.23 ± 1.33	0.564	5.46 ± 1.13	5.27 ± 0.73	0.246			
TG (mmol/L)	2.13 ± 1.39	1.31 ± 0.77	0.016	2.70 ± 2.91	1.34 ± 0.66	0.003	2.39 ± 1.58	1.52 ± 1.18	0.004			
HDL (mmol/L)	1.07 ± 0.20	1.33 ± 0.28	0.000	0.98 ± 0.19	1.26 ± 0.35	0.000	1.05 ± 0.24	1.21 ± 0.23	0.000			
LDL (mmol/L)	2.93 ± 1.00	3.03 ± 0.94	0.799	3.00 ± 0.80	3.30 ± 1.18	0.296	3.15 ± 0.97	3.08 ± 0.62	0.800			
Mean ± S.D.												

는 공복혈당장애 또는 내당능장애로 진단되었으며 178명의 환자는 제2형 당뇨병으로 진단되었다. 아시아 태평양 지침을 토대로 변형된 ATP III의 진단기준에 따라 대사증후군을 진단했을 때 전체 환자의 67.7%인 218명의 환자가 대사증후군으로 진단되었다. 환자를 정상 당내성, 전당뇨병 그리고 제2형 당뇨병의 3군으로 나누어 비교했을 때 정상 당내성군에서 34.9%가 대사증후군으로 진단된 반면, 전당뇨병군에서는 60.5%가 대사증후군으로 진단되었으며 제2형 당뇨병군에서는 82.6%의 환자가 대사증후군으로 진단되었다 (Fig. 1). 성별에 따라 분류했을 때, 정상군에서는 남자의 41.3%, 여자의 29.4%가, 전당뇨병군에서는 남자의 56.5%, 여자의 65.7%가, 그리고 제2형 당뇨병군에서는 남자의 75.7%, 여자의 90.3%가 대사증후군으로 진단되었다.

각 군을 다시 대사증후군의 유무에 따라 분류하여 비교했을 때 대사증후군의 진단기준을 제외한 연령, 공복 혈당, 당부하 2시간 후의 혈당, 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤 등 대부분의 변수는 대사증후군의 유무에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2). 하지만 제2형 당뇨병으로 진단된 환자들에서 여자의 대사증후군 유병률이 유의하게 높았고 전당뇨병 및 제2형 당뇨병군에서 기저 및 당부하 30분 후의 인슐린과 C펩타이드의 농도가 대사증후군으로 진단된 군에서 유의하게 높았다.

2. 당내성과 대사증후군 항목에 따른 HOMA-IR 및 IGI의 비교

정상, 전당뇨병, 그리고 제2형 당뇨병군 각각을 대사증후

군의 진단 항목의 개수에 따라 분류하여 인슐린저항성 지표인 HOMA-IR과 인슐린 분비능의 지표인 IGI의 변화를 살펴보았다 (Table 3). HOMA-IR은 전당뇨병 및 제2형 당뇨병군 모두 대사증후군 진단 항목의 수가 증가할수록 통계적으로 유의한 증가를 보였다. 하지만 IGI는 전당뇨병군에서 대사증후군 진단 항목의 수가 증가할수록 통계적으로 유의하게 증가한 반면 제2형 당뇨병군에서는 IGI의 증가가 유의하지 않았다. 한편 정상 당내성군에서는 HOMA-IR과 IGI의 변화가 모두 유의하지 않았다.

당 내성의 정도에 따라 분류된 세 군을 다시 대사증후군의 유무에 따라 나누어 비교했을 때 각 부분군의 HOMA-IR과 IGI의 평균은 세 군 모두 대사증후군 환자에서 비대사증후군 환자보다 높은 경향을 보였다 (Fig. 2). 하지만 전당뇨병 및 제2형 당뇨병군에서는 대사증후군을 동반한 군에서 대사증후군을 동반하지 않은 군에 비해 유의한 HOMA-IR과 IGI의 증가를 보인 반면 정상 당내성군에서는 HOMA-IR과 IGI 모두 대사증후군 유무에 따른 유의한 차이는 없었다.

대사증후군 유무에 따라 분류된 환자를 다시 당내성에 따라 비교했을 때 대사증후군 환자군은 정상 당내성, 전당뇨병 그리고 당뇨병으로 당내성이 악화될수록 유의한 HOMA-IR의 점진적인 증가 및 IGI의 점진적인 감소를 보였다 (Fig. 3). 하지만 비대사증후군 환자군에서는 정상, 전당뇨병 그리고 당뇨병환자군 간의 IGI는 당내성의 악화에 따른 점진적이며 유의한 감소를 보이나 HOMA-IR은 각 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 3. Change of IGI and HOMA-IR According to the Number of MS Components among Study Subjects

	Change of IGI according to the Component number of MS					Total
	0-2	3	4	5	P	
NGT	41 pts 0.908 ± 0.739	18 pts 1.281 ± 1.046	4 pts 1.103 ± 0.574		0.448	63 pts 1.027 ± 0.834
Prediabetes	32 pts 0.553 ± 0.632	28 pts 0.856 ± 0.705	14 pts 0.911 ± 0.587	7 pts 1.123 ± 1.282	0.019	81 pts 0.769 ± 0.733
T2DM	31 pts 0.101 ± 0.097	48 pts 0.163 ± 0.238	56 pts 0.311 ± 0.561	43 pts 0.218 ± 0.257	0.051	178 pts 0.212 ± 0.257
	Change of HOMA-IR according to the Component number of MS					Total
	0-2	3	4	5	P	
NGT	41 pts 1.795 ± 1.424	18 pts 1.750 ± 0.883	4 pts 2.194 ± 2.037		0.641	63 pts 1.807 ± 1.317
Prediabetes	32 pts 1.786 ± 0.912	28 pts 2.318 ± 1.062	14 pts 3.063 ± 1.710	7 pts 3.349 ± 1.574	0.005	81 pts 2.326 ± 1.291
T2DM	31 pts 2.061 ± 1.483	48 pts 2.753 ± 1.937	56 pts 3.161 ± 2.307	43 pts 4.588 ± 2.899	0.000	178 pts 3.204 ± 2.401
Mean ± S.D.						

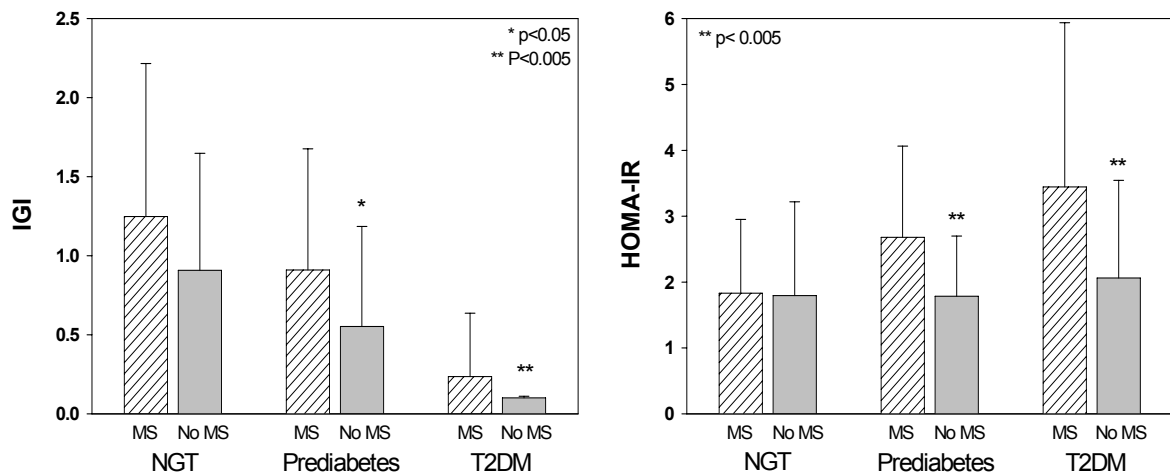


Fig. 2. IGI and HOMA-IR differences according to the presence of MS in the three glucose tolerance subgroups. Both IGI and HOMA-IR were significantly elevated in MS subgroups.

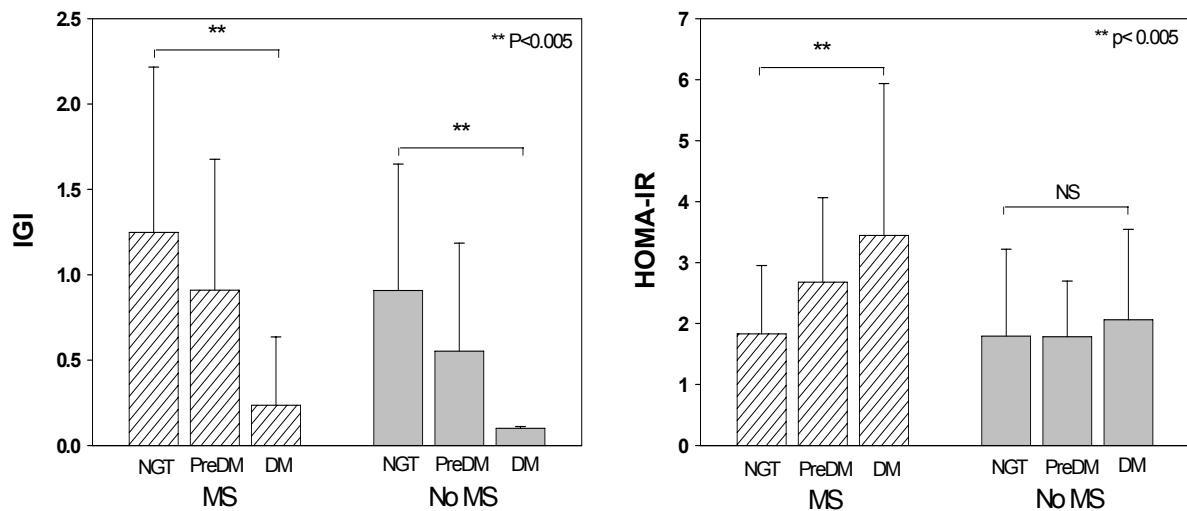


Fig. 3. Differences in IGI and HOMA-IR according to glucose tolerance in patients with/without MS. In MS patients, IGI values progressively decreased and HOMA-IR values progressively increased with increased glucose tolerance aggravation. However, though IGI values progressively decreased in patients without MS with increasing glucose tolerance aggravation, HOMA-IR values were unaffected.

고 찰

본 연구에서도 대사증후군과 당뇨병은 매우 밀접한 관련성을 보였다. 하지만 서구에서 시행한 대부분의 연구에서 대사증후군 유병률은 남성의 대사증후군 유병률이 여성에 비해 높았던 반면 본 연구에서는 여성의 대사증후군 유병률이 남성의 유병률보다 높았다^{12,13}. 이러한 성별에 따른 유병률의 차이는 인종적인 차이 및 진단기준의 차이와 관련성이 있을 것이다. 건강검진 수검자를 대상으로 한 연구에서 한국인의 대사증후군 유병률은 ATP III 기준으로 6.8% (남자 5.2%, 여자 9.0%) 아시아 태평양 기준으로 10.9% (남자

9.8%, 여자 12.4%)로 진단기준에 따른 차이를 보이며 여자의 유병률 역시 다소 높았다¹⁷. 하지만 이 외에도 여러가지 외부효과가 기인할 것으로 추정되는데 특히 한국의 40대와 50대 남자의 사망률은 여자보다 2~3배 높아 남자들의 조기 사망으로 인한 여자들의 생존효과가 상대적인 유병률의 증가에 영향을 미칠 것으로 보인다¹⁷.

당내성에 따라 분류한 대상군을 대사증후군의 유무에 따라 비교했을 때 공복혈당, 당부하 2시간 후 혈장 포도당, 당화혈색소 등의 변수는 대사증후군에 따른 통계적 유의성이 없었다. 하지만 전당뇨병환자 및 당뇨병환자에서 인슐린 및 C-펩타이드 농도 그리고 IGI와 HOMA-IR 수치는 대사증후

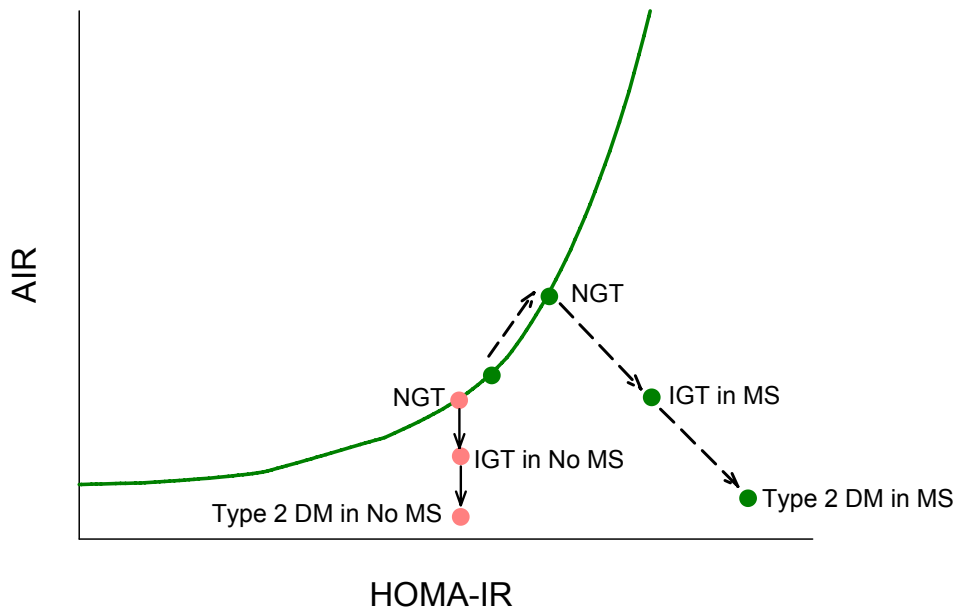


Fig. 4. Hypothesis concerning primary metabolic changes during the development of type 2 DM. In patients with MS, IGI (compensatory insulin secretion) deterioration and HOMA-IR (insulin resistance) aggravation are both important in the primary pathogenesis of diabetes. However, HOMA-IR aggravation may not be an important factor in the pathogenesis of diabetes in those without MS.

군 환자에서 유의하게 증가하여 인슐린 저항성의 증가에 대한 체내 인슐린 분비가 증가함을 확인하였다. 이러한 경향은 정상 당내성군에서는 뚜렷하지 않았는데 인슐린저항성의 차이가 통계적으로 유의하지 않아서 인슐린 분비 역시 유의한 차이를 보이지 않기 때문이다. 이러한 경향은 각 군을 대사증후군의 진단 항목의 개수에 따라 나누었을 때 전당뇨병 및 제2형 당뇨병군 간에 다소 차이를 보였다. 양군 모두 대사증후군의 진단 구성요소가 증가할수록 비례적으로 HOMA-IR이 증가하였다. 하지만 전당뇨병군에서 대사증후군 진단 항목의 수가 증가할수록 IGI가 유의하게 감소한 반면 제2형 당뇨병군에서는 이러한 경향성은 소실되었다. 이는 전당뇨병군에서는 인슐린저항성의 증가에 대한 인슐린의 보상적인 분비가 유의하게 증가하지만 제2형 당뇨병군에서는 인슐린의 보상적인 분비가 유의하지 않음을 의미한다. 따라서 본 연구 결과는 초기 당뇨병의 발생에 있어 상대적으로 인슐린저항성의 증가보다는 인슐린 분비능의 저하가 더욱 중요한 역할을 한다고 추정할 수 있는 부분적인 근거가 될 수 있다.

본 연구에서 가장 주목할 것은 비대사증후군 환자들에서 당내성의 악화에 따른 IGI의 감소가 통계적으로 유의함에도 HOMA-IR은 유의하지 않았다는 점이다. 대사증후군을 동반한 제2형 당뇨병군은 기존의 당뇨병의 발생 모델과 일치하는 인슐린저항성의 증가 및 인슐린 분비능의 저하를 보였다. 하지만 대사증후군을 동반하지 않는 제2형 당뇨병환자군은 유의한 인슐린저항성의 증가 없이 인슐린 분비능만이

유의하게 감소하였다 (Fig. 4). 이는 상대적으로 작은 수이긴 하지만 기존의 인슐린저항성의 증가에 대한 보상적 인슐린 분비의 저하로는 설명되지 않는 제2형 당뇨병환자들이 있음을 의미한다. Yeckel은 정상 당내성을 보이는 비만 환자들에서 베타세포의 기능 저하, 즉 인슐린 분비능의 저하는 인슐린 감수성의 악화, 즉 인슐린저항성의 증가와 무관하다고 하였다¹⁸⁾. 이는 비록 그 대상군에 차이가 있지만 모든 당뇨병환자에서 인슐린저항성의 증가와 인슐린 분비능의 저하가 반드시 동시에 진행되는 과정은 아니라는 것을 시사한다는 점에서 본 연구의 결과를 뒷받침한다.

본 연구의 제한점은 대상군의 인슐린저항성과 인슐린 분비능의 변화를 단편적으로 비교했기 때문에 대상 환자 개개인의 변화를 연속적으로 관측하지 못했으며 군을 세분화하는 과정에서 각 대상군의 숫자가 비교적 작아졌다는 데 있다. 또한 대사증후군의 진단에 있어 아시아-태평양 지침에 따라 변형하여 서양에서 시행한 기존의 연구들과 단순 비교가 곤란한 문제가 있다. 마지막으로 HOMA-IR과 IGI는 인슐린 저항성 및 인슐린 분비능을 비교적 정확하게 반영하는 지표이지만 인슐린 잠금법 및 정맥 포도당부하검사에 비해서 그 정확성이 떨어지므로 각 군의 차이가 실제 환자의 인슐린저항성 및 인슐린 분비능을 정확하게 반영하는지에 대한 논란의 여지가 있을 수 있다. 하지만 몇가지 제한점에도 불구하고 본 연구는 인위적 투약이나 중재에 의한 인슐린 분비능 및 인슐린저항성의 변화를 배제한 초기 환자들을 대상으로 하여 인슐린 분비 및 인슐린저항성 그리고 대사증후

군과의 관련성을 비교한 최초의 연구로서 인슐린저항성의 증가와 무관하게 발생하는 초기 제2형 당뇨병환자군의 존재가 있음을 보여주었다는데 그 의의가 있다. 향후 본 연구의 제한점을 극복한 전향적 연구와 인종 간 비교연구 그리고 분자생물학적 연구 등의 추가적 연구가 진행된다면 대사증후군과 초기 당뇨병의 유연관계 및 병태생리에 관한 특징을 좀 더 명확하게 제시할 수 있을 것이다.

요 약

연구배경: 인슐린저항성의 측면에서 제2형 당뇨병과 대사증후군은 매우 밀접하게 관련되어 있다. 하지만 모든 제2형 당뇨병환자군이 대사증후군을 수반하지 않으며 마찬가지로 모든 대사증후군 환자군에서 제2형 당뇨병을 수반하지 않는다. 이는 두 질환이 비록 밀접하게 관련되어 있음에도 불구하고 인슐린 분비를 포함한 기타 병태생리에 유의한 차이가 있음을 의미한다.

방법: 고혈당의 병력이 3개월 미만이며 약제사용력이 없어 비교적 인슐린 분비능이 보존되어 있다고 판단되는 전당뇨병 및 초기 제2형 당뇨병환자 322명을 대상으로 인슐린 저항성 (HOMA-IR) 및 인슐린 분비능 지표 (IGI)를 측정하였다. 또한 각각의 환자를 아시아-태평양 기준에 의한 대사증후군을 동반한 환자군과 대사증후군을 동반하지 않은 환자군으로 분류하여 대사증후군 및 인슐린저항성 그리고 인슐린 분비능의 측면에서 대사증후군 유무에 따른 제2형 당뇨병의 병태생리에 대한 차이를 살펴보았다.

결과: 경구당부하검사 결과 63명이 정상, 81명이 전당뇨병, 그리고 178명이 제2형 당뇨병으로 진단되었다. 아시아-태평양 기준에 의한 대사증후군의 진단에 있어 대상자의 67.7%인 218명이 대사증후군으로 진단되었다. 환자들을 대사증후군 유무에 따라 비교할 때 대사증후군으로 진단된 전당뇨병 및 제2형 당뇨병환자들은 모두 비대사증후군 환자들에 비해 유의하게 높은 HOMA-IR과 IGI를 보였다. 환자들을 당내성에 따라 정상, 전당뇨병, 그리고 제2형 당뇨병으로 분류할 때 대사증후군 환자들에서는 당내성의 악화에 대해 유의한 HOMA-IR의 증가와 IGI의 감소를 보였다. 하지만 비대사증후군 환자들에서는 당내성의 악화에 대한 IGI의 유의한 감소를 보인 반면 HOMA-IR의 변화는 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론: 대사증후군 환자에서 인슐린 분비능의 감소 및 인슐린 저항성의 증가는 제2형 당뇨병의 발생에 모두 중요한 역할을 한다. 하지만 대사증후군을 수반하지 않은 환자들에 있어서 제2형 당뇨병의 발생에는 인슐린 분비능의 감소만이 중요한 요인으로 추정된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호 : A050463)

참 고 문 헌

1. DeFronzo RA: *Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am* 88:787-835, IX, 2004
2. Kahn SE: *Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab* 86:4047-58, 2001
3. Leahy JL: *Natural history of beta-cell dysfunction in NIDDM. Diabetes Care* 13:992-1010, 1990
4. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE: *The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest* 104:787-94, 1999
5. Hawkins M, Rossetti L: *Insulin Resistance and Its Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes, ed. P. Lippincott Williams & Wilkins, 2005*
6. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, Sellers TA, Lazovich D, Prineas RJ: *Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. Arch Intern Med* 160:2117-28, 2000
7. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr.: *Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med* 341:1097-105, 1999
8. 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 non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. N Engl J Med* 329:1988-92, 1993
9. 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* 340:925-9, 1992
10. Meigs JB: *Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals*

- patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. Am J Epidemiol 152:908-11; discussion 912, 2000*
11. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486-97, 2001*
 12. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 287:356-9, 2002*
 13. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, Groop LC: *Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. Diabetes 49:975-80, 2000*
 14. American Diabetes Association: *Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 27 Suppl 1:S5-S10, 2004*
 15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28:412-9, 1985*
 16. *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online], 2005. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf*
 17. Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Kim SW, Zimmet PZ: *Prevalence of the metabolic syndrome among 40,698 Korean metropolitan subjects. Diabetes Res Clin Pract 65:143-9, 2004*
 18. Yeckel CW, Taksali SE, Dziura J, Weiss R, Burgert TS, Sherwin RS, Tamborlane WV, Caprio S: *The normal glucose tolerance continuum in obese youth: evidence for impairment in beta-cell function independent of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 90:747-54, 2005*