

베타세포 기능과 영양소 섭취

이유미

서울대학교병원 강남센터 영양상담실

Beta-Cell Function and Nutrient Intake

You Mi Lee

Department of Nutrition Consultation, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center, Seoul, Korea

Abstract

Pancreatic beta-cells have an important role in maintaining blood glucose homeostasis through insulin secretion. Therefore, decreased insulin secretion function induced by impaired beta-cell is one of the leading causes of diabetes mellitus. Accumulating data suggested that multiple factors such as age, body weight, smoking and alcohol intake may decrease beta-cell function. In addition, previous studies have reported that nutrient intake, such as carbohydrate, fat, vitamin and mineral intake, is associated with beta-cell function. The purpose of this study is to review the results regarding the association between nutrient intake and beta-cell function. We propose herein that nutrient intake helps prevent decreases in beta-cell function and preserves the optimal insulin secretion function.

Keywords: Insulin secretion function, Nutrient intake, Pancreatic beta-cells

서론

베타세포 기능 저하에 따른 인슐린 분비능 저하는 인슐린 저항성과 함께 당뇨병 발병을 설명하는 핵심적 기전으로 여겨지고 있다. 특히 서양인에 비해 체질량지수가 상대적으

로 적은 한국인의 경우 인슐린 저항성 증가보다 인슐린 분비능 저하가 보다 더 중요한 당뇨병 발병의 기전적 요인으로 여겨지고 있다. 그러나 이처럼 인슐린 분비능이 당뇨병의 중요한 원인임에도 불구하고 인슐린 저항성에 비해 상대적으로 인슐린 분비능에 영향을 미치는 요인들에 대한 연구

Corresponding author: You Mi Lee

Department of Nutrition Consultation, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center, 38~40 F, 152 Teheran-ro, Gangnam-gu, Seoul 06236, Korea, E-mail: dldbal@snuh.org

Received: Mar. 31, 2016; Accepted: Apr. 21, 2016

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2016 Korean Diabetes Association

결과들은 미흡한 실정이다. 췌장 베타세포 기능 저하에 대한 원인으로 유전적 요인과 함께 연령, 체중, 흡연, 음주 등이 다양하게 지목되고 있으며 영양소 섭취와의 관련성에 대해서도 연구 결과들이 보고되고 있다[1-3]. 본고에서는 베타세포 기능에 영향을 미치는 영양소 섭취에 대해 알아보고 베타세포 기능을 최적으로 유지할 수 있는 식사 섭취 방법에 대해 제안해 보고자 한다.

본론

1. 베타세포 기능과 당뇨병

췌장세포의 일부인 베타세포는 포도당 농도 등 여러 생리 활성 조건에 반응하여 인슐린을 분비하는 기능을 담당함으로써 혈중 포도당 농도를 일정하게 유지하는 역할을 한다[4,5]. 따라서 인슐린을 생산하는 췌장 베타세포의 기능 저하와 양적 감소는 혈액 내로 인슐린 분비를 감소시키고 이는 결과적으로 당뇨병을 발생시키는 원인이 된다. 이처럼 베타세포의 기능 저하는 당뇨병 환자에게 공통적으로 나타나는 특징으로, 인슐린 저항성과 함께 당뇨병 발생을 설명하는 핵심적인 기전이다[6-8]. 특히 한국인의 제2형 당뇨병은 서구인과 구별되는 대사적인 특징으로 인슐린 분비능 저하가 매우 중요한 의미를 지니며[9], 서양인과 비교하여 낮은 체질량지수에도 불구하고 제2형 당뇨병과 당뇨 합병증이 상대적으로 높은 것으로 알려져 있다[10]. 한국 연천지역의 1,193명의 당뇨질환을 가지고 있지 않은 사람을 대상으로 한 대규모 코호트 연구에서 체질량지수는 한국인의 당뇨병 예측인자가 되지 못하며 인슐린 저항성보다 베타세포 기능 장애가 보다 더 중요한 역할을 한다고 보고하였다[11]. 따라서 서양인의 경우 비만이 당뇨병의 주 원인으로 알려져 있지만 한국인은 서양인과 달리 비만도와 무관하게 베타세포 장애에 따른 인슐린 분비능 감소가 당뇨병 발병에 주 역할을 하는 것으로 추정된다. 일반적으로 비만 등으로 인슐린 저항성이 증가하면 이를 극복하기 위한 보상작용으로 베타세포가 인슐린 분비를 몇 배 이상 증가시키지만

[12], 유전적으로 인슐린 분비능이 낮은 한국인의 경우 인슐린 저항성이 증가되더라도 췌장에서 인슐린 분비를 충분히 증가시키지 못한다는 것이다[13,14]. 그러므로 고인슐린혈증보다 베타세포의 기능 저하가 당뇨병 발병률에 미치는 영향이 큰 한국인의 경우 내당능장애 및 당뇨병의 예방과 치료를 위해 베타세포 기능을 면밀히 평가해야 하고 이에 영향을 주는 요인에 더욱 관심을 두어야 하겠다. 이전 연구들에 따르면 베타세포 기능 저하에 영향을 주는 요인으로서는 연령의 증가, 공복혈당의 상승, 총 콜레스테롤의 상승, 흡연, 음주 등이 있으며, 식이적인 요인도 베타세포 기능 저하와 관련성을 지니는 것으로 알려져 있다[15]. 특히, 주요 에너지 공급원으로 우리가 다량 섭취하게 되는 3대 영양소 중 당질 및 지방 섭취와 베타세포 기능의 관련성에 대한 연구들이 주를 이루고 있다[16-30].

2. 베타세포 기능과 당질

식사에서 가장 많은 섭취 비율을 차지하는 당질의 경우 주로 당질의 과다섭취 및 당질의 종류가 베타기능 저하와 연관되는 것으로 보여진다. 장기간의 과다한 당질 섭취는 고농도의 포도당 노출을 야기하여 인슐린 분비능을 떨어뜨리고 포도당 독성(glucose toxicity)을 유발할 수 있다. 고농도의 포도당은 세포 내 유리기(free radical)를 증가시키고, 증가된 유리기는 산화적 스트레스(oxidative stress)를 유발하여 췌장의 베타세포를 비가역적으로 손상시킨다[16,17]. 브라질의 일본 이민자를 대상으로 한 연구에서는 내당능장애 환자에서 정제된 당질 섭취 증가는 베타세포 기능 감소와 연관된다고 하였다[18]. Lee 등[19]의 연구에 따르면 저체중, 정상체중 군에서 베타세포 기능이 당질 섭취비율과는 음의 상관관계, 지방 섭취비율과는 양의 상관관계를 나타냈다. 대한당뇨병학회 2015년 진료지침에 따르면 다량 영양소의 섭취 비율은 개별화 할 수 있음을 강조하였으나 당질 섭취량이 많은 우리나라의 식습관 특성을 고려하여 당뇨병 환자에서 당질 섭취는 총 에너지의 50~60%로 권고하였다[20]. 당질은 섭취량뿐만 아니라 섭취하는 당질의 종류

와 베타세포 기능과의 관련성에 대한 연구도 진행되었다. Davis 등[21]의 연구에 따르면 과체중의 어린이에서 설탕, 단음료와 같은 단순당의 섭취는 베타세포 기능과 음의 상관 관계를 나타내었고, 당질의 총 양보다도 당지수(glycemic index)가 높은 식품이 베타세포 기능 저하에 영향을 준다는 연구도 있다[22,23]. 당지수가 높은 식품이 당지수가 낮은 식품에 비해 세포 내 유리지방산(free fatty acid)의 농도를 유의적으로 높이고 이로 인한 장기간의 혈당상승은 당독성(glucotoxicity)을 야기하여 베타세포 기능을 손상시킬 수 있다는 것이다. 따라서 과다한 당질 섭취를 피하고 가능한 당지수가 낮은 식품으로 섭취하는 것이 베타세포 기능 유지에 도움이 될 것으로 생각되므로 설탕 등 정제당의 섭취량을 줄이고 전곡류 등을 이용하여 식사처방 범위 내의 당질을 섭취할 것을 권장한다.

3. 베타세포 기능과 지방

지방 섭취의 경우에도 양 뿐만 아니라 질적인 면도 베타세포 기능과 연관되는 것으로 추정된다. 젊은 건강한 성인 남성을 대상으로 한 López 등[24]의 연구에서는 지방의 종류와 상관없이 지방 섭취량의 증가가 베타세포 기능을 상승시켰다고 보고하였고, 이와 반대로 Gower 등[25]의 연구에 따르면 비만한 공복혈당 장애군에서 8주간 당질과 지방의 섭취비율을 달리 하였을 때, 당질 섭취가 높고(총 에너지의 55%) 지방 섭취가 낮은(총 에너지의 27%) 식사를 한 군의 베타세포 기능이 더 높았다고 한다. 또한 단기간의 지방 섭취 증가는 인슐린 분비가 상승될 수 있으나 만성적인 지방섭취 증가는 오히려 인슐린 분비에 손상을 가져온다는 연구도 있다[26]. 최근 한국인을 대상으로 한 연구는 지방섭취를 저지방 섭취(< 13.64%), 중정도 지방 섭취(13.64~21.12%), 고지방 섭취(\geq 21.12%), 3단계로 구분하여 비교한 결과, 중정도의 지방 섭취 시 베타세포 기능이 가장 잘 유지된다고 보고하였다[27]. 또한 지방 역시 섭취량 외에도 섭취하는 지방의 종류가 베타세포 기능과 연관된다는 연구결과들도 있다. 특히 포화지방산을 포함한 지속적

인 과다한 지방섭취는 산화적 스트레스의 증가 및 지질독성(lipotoxicity)에 의해 베타세포의 기능을 악화시키지만 오메가-3 지방(omega 3 fatty acids)과 올레익산(oleic fatty acids) 함량이 높은 적절한 지방의 섭취는 상대적인 당질 섭취 비율 감소와 체내 염증반응 감소로 베타세포 기능 및 혈당조절에 긍정적인 영향을 줄 수 있다고 알려져 있다[28-30]. 이상의 연구 결과들로 보아 중정도의 적절한 지방을 섭취하는 것과 함께 지방의 질을 고려한 식사구성이 중요하다고 할 수 있으므로 포화지방보다는 불포화지방 섭취를 높이는 것이 베타세포 기능유지에 도움이 될 것으로 생각된다.

4. 베타세포 기능과 비타민과 무기질

3대 영양소 외 다양한 생리적 기능을 가지고 있는 영양소인 비타민, 무기질 섭취와 베타세포 기능과의 연관성에 대해서도 일부 연구들이 시도되어 왔다[19,31-41]. Lee 등[19]은 베타세포 기능과 영양소 섭취와의 연관성을 본 연구에서 베타세포 기능이 높은 군에서 성별에 관계 없이 리보플라빈과 나이아신 섭취량이 유의적으로 많았음을 보고하였고, 또한 여자의 경우 비타민 A와 리보플라빈의 섭취량이 베타세포 기능과 양의 상관관계를 나타냈다고 하였다. 또한 리보플라빈과 나이아신 등이 풍부한 육류, 닭고기, 생선과 같은 동물성 식품의 결핍이 베타세포의 손상을 야기하고, 인슐린 분비 감소 및 장애를 유발할 수 있으며, 리보플라빈은 혈당조절에 간접적으로 작용하여 산화적 스트레스의 감소 및 항산화 작용을 한다는 연구도 있다[31]. 또한 항산화 기능을 하는 비타민인 비타민 A, C, E는 베타세포를 손상시키는 산화적 스트레스에 대한 방어기전으로 작용하여, 베타세포의 산화적 손상을 방지하여 간접적으로 혈당조절 및 당뇨병 발생 감소에 도움을 줄 수 있다고 알려져 있다[31,32]. 항산화 비타민은 활성산소에 대한 방어 작용 시 서로 상호작용하며 하나의 항산화 비타민의 섭취만 높으면 오히려 균형을 교란시킬 수 있기 때문에 다양한 항산화 비타민을 복합적으로 함께 섭취량을 늘리는 것이 산화적 스트레스를 줄이고 베타세포 기능을 증진시키는 효과적인 방법일 수 있다

[33-35]. 최근 췌장의 베타세포에 비타민 D 수용체가 존재한다는 것이 밝혀지면서 정상적인 베타세포 기능 유지에 비타민 D가 관여할 것으로 추정되고 있으며 동물 실험 결과 비타민 D 보충이 인슐린 분비를 증가시켰다는 보고도 있다 [36-38]. 그러나 아직 임상 실험 결과는 부족한 실정이다.

이 외에도 일부 무기질과 베타세포 기능에 대한 연구들이 시도되어 왔으나 대부분 동물 실험 결과들로 아직까지는 명확한 결론을 내리기 어렵다. 세포의 구조적, 기능 유지에 필수적인 무기질인 아연은, 췌장 베타세포 내에서 인슐린의 합성 및 분비에 관여하여 일부 동물실험에서 아연 결핍 시 인슐린 분비능이 저하된다는 보고들이 있다[36,39]. 칼슘의 경우 비타민 D와 함께 제2형 당뇨병의 위험을 낮추고 제2형 당뇨병인 경우 낮은 칼슘의 섭취가 공통적으로 발견된다고 하나, 대규모 코호트 연구에서는 식사를 통한 칼슘의 섭취가 인슐린 분비에 대해 효과가 미미하거나 거의 없다는 결과를 보고하였다[40,41]. 위의 결과를 종합해 볼 때 아직까지 임상적 연구 결과들이 부족하긴 하나 비타민과 무기질 등을 부족되지 않게 충분히 섭취하는 것은 베타세포 기능 저하를 방지하고 개선하여 당뇨병 예방에 도움을 줄 것으로 추정된다. 비타민과 무기질은 식사를 통해 균형되게 섭취하는 것이 가장 좋은 방법이었으나 만약 식사로 충분한 섭취가 불가능한 환자라면 경우에 따라서는 보충제 섭취를 권고하는 것도 하나의 방법이 될 수 있겠다.

결론

인슐린 분비능을 담당하는 베타세포의 기능을 유지시키는 것은 비비만인의 당뇨병 유병률이 높고, 베타세포 기능 저하와 당뇨병과의 관련성이 큰 한국인의 경우 당뇨병 예방 및 치료에 매우 중요한 의미를 지닌다. 앞에서 살펴본 바와 같이 이전 연구 결과들은 당질, 지방, 일부 비타민 및 무기질 등의 영양소 섭취가 베타세포 기능과 연관성을 지닌다고 보고하였다. 아직까지는 베타세포 기능을 최적으로 유지하고 인슐린 분비능 저하를 방지하기 위한 구체적인 식사 지침을 제시하기는 어려우며 앞으로 한국인을 대상으로 한 더

많은 연구가 이루어져야 할 것이다. 그러나 이제까지의 연구 결과를 고려할 때, 과다한 당질 섭취에 주의하고 적절한 지방을 섭취하되, 당질의 경우 가능한 당지수가 낮은 복합당으로 섭취하고 지방의 경우 포화지방보다는 불포화지방으로 섭취하는 등 식사의 양적 측면 뿐 아니라 질적 측면도 함께 고려해야 할 것이다. 또한 다양한 식품 섭취를 통해 비타민 및 무기질도 부족되지 않도록 주의하여야 할 것이다.

REFERENCES

1. Chiu KC, Lee NP, Cohan P, Chuang LM. Beta cell function declines with age in glucose tolerant Caucasians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:569-75.
2. Ostgren CJ, Lindblad U, Ranstam J, Melander A, Råstam L; Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. Associations between smoking and beta-cell function in a nonhypertensive and non-diabetic population. *Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. Diabet Med* 2000;17:445-50.
3. Yamada Y, Noborisaka Y, Ishizaki M, Tsuritani I, Honda R, Yamada S. Alcohol consumption, homeostasis model assessment indices and blood pressure in middle-aged healthy men. *J Hum Hypertens* 2004;18:343-50.
4. Schuit FC, Huypens P, Heimberg H, Pipeleers DG. Glucose sensing in pancreatic beta-cells: a model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. *Diabetes* 2001;50:1-11.
5. MacDonald PE, Joseph JW, Rorsman P. Glucose-sensing mechanisms in pancreatic beta-cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360:2211-25.
6. Leahy JL. Natural history of beta-cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care* 1990;13:992-1010.
7. 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 1999;104:787-94.
8. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004;88:787-835.
 9. Kim DJ, Lee MS, Kim KW, Lee MK. Insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of Korean type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2001;50:S90-3.
 10. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, Zimmet P, Son HY. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006;368:1681-8.
 11. Shin CS, Lee HK, Koh CS, Kim YI, Shin YS, Yoo KY, Paik HY, Park YS, Yang BG. Risk factors for the development of NIDDM in Yunchon county, Korea. *Diabetes Care* 1997;20:1842-6.
 12. Klöppel G, Löhr M, Habich K, Oberholzer M, Heitz PU. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv Synth Pathol Res* 1985;4:110-25.
 13. Chang HH, Kim JW, Rhu MS, Park CY, Oh SJ, Woo JT, Kim SW, Kim YS, Choi YK. Homeostasis model assessment in Korean type 2 diabetes patients. *J Korean Diabetes Assoc* 2002;26:296-305.
 14. Park SM, Choi MK, Ahn SH, Kim YH, Park CH, Choi SB. The effects of dietary caloric distribution on insulin secretion and insulin resistance in Sprague dawley rats. *J Nutr Health* 2001;34:485-92.
 15. Garg MK, Dutta MK, Mahalle N. Study of beta-cell function (by HOMA model) in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:S44-S9.
 16. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:S119-S24.
 17. Won KC. Oxidative stress in pancreatic islet beta-cells exposed to high glucose concentration. *Diabetes Metab J* 2004;28:250-4.
 18. Sartorelli DS, Franco LJ, Damião R, Gimeno S, Cardoso MA, Ferreira SR. Dietary glycemic load, glycemic index, and refined grains intake are associated with reduced beta-cell function in prediabetic Japanese migrants. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:429-34.
 19. Lee YM, Chung HK, Kimm HJ, Jee SH. The relationship between β -cell function and nutrient intakes in Korean adult-using 4th Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2009-. *Korean J Community Nutr* 2012;17:243-57.
 20. Korean Diabetes Association: Treatment guideline for diabetes. 5th ed. Seoul: Gold' Planning and Development; 2015. p31-7.
 21. Davis JN, Ventura EE, Weigensberg MJ, Ball GD, Cruz ML, Shaibi GQ, Goran MI. The relation of sugar intake to cell function in overweight Latino children. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1004-10.
 22. Ludwig DS. The glycemic index physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002;287:2414-23.
 23. Wolever TM, Mehling C. Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr* 2003;77:612-21.
 24. López S, Bermúdez B, Pacheco YM, Villar J, Abia R, Muriana FJ. Distinctive postprandial modulation of beta cell function and insulin sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2008;88:638-44.
 25. Gower BA, Goree LL, Chandler-Laney PC, Ellis AC, Casazza K, Granger WM. A higher-carbohydrate, lower-fat diet reduces fasting glucose concentration and improves β -cell function in individuals with impaired fasting glucose. *Metabolism* 2012;61:358-65.

26. McGarry JD, Dobbins RL. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. *Diabetologia* 1999;42:128-38.
27. Chung HK, Cho Y, Shin MJ. Alcohol use behaviors, fat intake and the function of pancreatic β -cells in non-obese, healthy Korean males: findings from 2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Nutr Metab* 2013;62:129-36.
28. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int* 2006;70:1560-6.
29. Chung HK, Kang JH, Shin MJ. Assessment for nutrient intakes in Korean women according to obesity and metabolic syndrome. *Korean J Community Nutr* 2010;15:694-703.
30. Welters HJ, Tadayyon M, Scarpello JH, Smith SA, Morgan NG. Mono-unsaturated fatty acids protect against beta-cell apoptosis induced by saturated fatty acids, serum withdrawal or cytokine exposure. *FEBS Lett* 2004;560:103-8.
31. Bonnefont-Rousselot D. The role of antioxidant micronutrients in the prevention of diabetic complications. *Treat Endocrinol* 2004;3:41-52.
32. Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:9748-52.
33. Malone WF. Studies evaluating antioxidants and beta-carotene as chemopreventives. *Am J Clin Nutr* 1991;53:305S-13S.
34. Sardaş S, Yilmaz M, Oztok U, Cakir N, Karakaya AE. Assessment of DNA strand breakage by comet assay in diabetic patients and the role of antioxidant supplementation. *Mutat Res* 2001;490:123-9.
35. Opara EC. Oxidative stress, micronutrients, diabetes mellitus and its complications. *J R Soc Promot Health* 2002;122:28-34.
36. Moore WT, Bowser SM, Fausnacht DW, Staley LL, Suh KS, Liu D. Beta cell function and the nutritional state: dietary factors that influence insulin secretion. *Curr Diab Rep* 2015;15:76.
37. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology* 1987;120:1490-7.
38. Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1984;73:759-66.
39. Huber AM, Gershoff SN. Effect of zinc deficiency in rats on insulin release from the pancreas. *J Nutr* 1973;103:1739-44.
40. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001;24:1496.
41. Hagström E, Hellman P, Lundgren E, Lind L, Arnlöv J. Serum calcium is independently associated with insulin sensitivity measured with euglycaemic hyperinsulinaemic clamp in a community-based cohort. *Diabetologia* 2007;50:317-24.