

## 혈당조절과 저탄수화물고지방 식사

강은희

서울아산병원 건강증진센터 임상영양사

### Blood Sugar Control and Low-Carbohydrate High-Fat Diet

Eun Hee Kang

Clinical Dietitian Health Screening Administration, Asan Medical Center, Seoul, Korea

#### Abstract

Diabetes patients and pre-diabetic patients are increasing worldwide. Type 2 diabetes starts with insulin resistance, and the long-term habit of stimulating insulin secretions causes insulin resistance and accumulates body fat to develop obesity and non-alcoholic fatty liver into diabetes. It also causes a variety of chronic diseases such as high blood pressure, polycystic ovary diseases, cancer and dementia. Insulin resistance is caused by an unbalanced lifestyle, and among other factors, the balance of the macronutrient is a very important factor. Koreans are characterized by high carbohydrate intake. Given the increasing prevalence of diabetes and the characteristics of Korean physical and eating habits, a more effective balance of diet education is needed. Therefore, it is very important for clinical dietitian to understand the carbohydrate and fat metabolism caused by insulin, and the concept of balanced diet for blood sugar control needs to be shifted from low-fat high-carbohydrate diet to low-carbohydrate high-fat diet.

**Keywords:** Body fat, High-carbohydrate diet, Insulin, Insulin resistance, Lipoprotein lipase, Low-fat diet, Type 2 diabetes

Corresponding author: Eun Hee Kang

Clinical Dietitian Health Screening Administration, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea, E-mail: ehkang@amc.seoul.kr

Received: Sep. 23, 2018; Accepted: Oct. 23, 2018

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 © 2018 Korean Diabetes Association

## 서론

당뇨병 환자와 당뇨병 진단계의 인구는 전 세계적으로 증가하는 추세에 있다[1]. 실제로 건강진단 대상자들 중 당뇨병이 증가한 것은 물론이고 연령이 많아짐에 따라, 또는 폐경기 여성에서 혈당이 높거나 또는 혈중인슐린이 높은 경우가 빈번하다. 또한 20~30대 나이에서 종종 발견되기도 한다. 제2형 당뇨병은 인슐린저항증(insulin resistance, IR)으로부터 시작되는데, 고인슐린혈증의 사람은 IR 상태로, 결국 당뇨병으로 진행하게 된다[2-4]. 뿐만 아니라 IR은 당뇨병과 함께 조절해야 하는 다양한 만성질환의 원인이 되기도 한다[2]. 당뇨병 치료와 예방을 위해서는 식생활 관리가 필수이다. IR 상태에서 조기에 적절한 식생활 관리가 된다면 당뇨병 예방이 가능하고, 또한 지속해서 증가하고 있는 당뇨병 유병률 감소에 도움이 될 것이다. 이러한 측면에서 임상현장에서의 효과적인 영양교육과 상담은 무엇보다 중요하다[5]. 최근 IR에 대한 학계의 관심이 매우 많고 연구가 활발하다. 또한 당뇨 식사에 대한 의견이 많은 변화를 보이고 있다. 1970년대부터, 미국정부와 주요 전문영양단체들은 만성질환 예방을 위해 저지방식, 즉 고탄수화물 식사를 섭취하도록 권고했다. 질병 예방을 위한 역사상 가장 큰 공중 보건 실험[6] 이후 미국정부에서는 저지방 식사 가이드라인을 채택하여 적용하였고[7] 당뇨병 식사 지침에도 지방을 줄이도록 권고했다. 40년 동안, 미국인의 식단에서 지방의 비율이 감소했음에도 불구하고 이는 결국 탄수화물 섭취량을 증가시키게 되었으며, 비만과 당뇨병의 유병은 큰 폭으로 증가했다. 이러한 변화를 인지하고 1990년대 후반부터 저탄수화물 식사와 만성질환과의 관련성을 밝히는 새로운 연구가 시작됐고, 최근까지 많은 연구들이 축적되면서 양질의 대규모 임상연구논문과 체계적인 리뷰논문도 많이 발표되고 있다. 이에 본 고에서는 임상영양사의 입장에서 인슐린과 연관된 영양소대사에 대해 살펴보고 당뇨병 예방과 치료를 위한 균형식사에 대해 제안해 보고자 한다.

## 본론

### 1. 인슐린저항증

IR의 확산은 세계적인 비만 전염병의 결과로 급격하게 증가하고 있다[8]. 고인슐린혈증, IR은 대사증후군을 포함한 제2형 당뇨병, 비만, 고혈압, 고지혈증, 비알콜성지방간(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 등 대사성질환의 원인이고[9] 심혈관질환의 위험을 증가시킨다[10,11]. 뿐만 아니라 최근에는 IR과 암, 치매, 그리고 다낭성난소질환의 연관성에 대해서도 활발한 연구가 이루어지고 있다[12-14]. IR은 인슐린작용에 대한 세포의 생리적 민감도의 감소이다[15]. 기존 개념의 IR은 비만을 원인으로 생각했고, 따라서 비만의 원인이 되는 섭취칼로리를 제한하고자 단위그램당 칼로리가 높은 지방섭취를 제한하는 저지방 식사를 권장한다. 그러나 최근의 이론에 의하면 IR은 비만이 원인이 아니라 다양한 불균형한 생활습관 때문에 세포 내 환경변화가 생겨 인슐린을 거부하는 세포의 저항증으로 정의하고 있다[3,16,17]. IR은 혈중 포도당을 받아들일 수 있는 근육세포의 양이 감소하거나 또는 세포내 산화물질이 과산화되어 더이상 당분을 받아들일 수 없을 때 발생할 수 있다. 근육의 IR은 점차 간에서의 포도당처리 부담을 가중시키고 이것은 NAFLD와 간에서의 IR을 초래하게 된다[18-20]. 따라서 IR 개선을 위한 영양중재안은 과도하게 분비되는 인슐린분비를 최소화시키는 식사, 즉 탄수화물을 줄이고, 대신 적절한 칼로리보충을 위해 지방섭취를 높이는 식사의 필요성을 인식하는 흐름의 변화를 볼 수 있다. 한 연구에서 11년 동안 400명의 당뇨가 없는 일본계 미국인들을 추적하여 공복과 식후 경구당부하검사를 통해 혈중인슐린농도와 인슐린패턴을 도출한 연구에서 연구시작시점의 식후인슐린분비가 높았던 패턴그룹이 11년 후 제2형 당뇨병으로 발전한 결과를 보였고, 따라서 식후인슐린검사로 제2형 당뇨병 예측이 가능하다고 하였다[21]. 다른 연구에서는 노화에 따라 발생하는 질병 발생과 IR 여부를 평가하였는데, 평균 6년후 인슐린이 높은 그룹에서 고혈압, 심혈관질

환, 뇌졸중, 암, 그리고 제2형 당뇨병이 발생한 반면 인슐린이 낮은 그룹에서는 질병이 한 건도 발생하지 않아 IR이 노화와 관련된 만성질환 발생의 중요 예측인자임을 보고하였다[22].

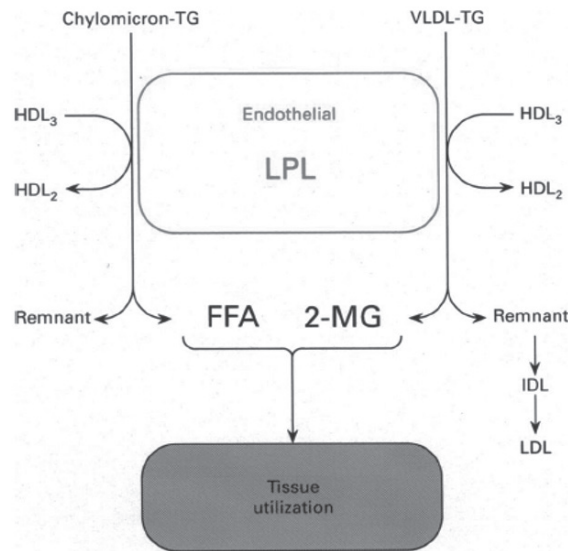
## 2. 인슐린과 탄수화물

당뇨병 전단계와 고인슐린혈증, IR 상태에서의 효과적인 영양중재는 여러 측면에서 매우 중요하고, 임상영양사는 인슐린과 탄수화물, 그리고 지방에 대해 집중해 볼 필요가 있다. 탄수화물과 단백질은 소장을 통해 흡수된 후 간 문맥을 통해 간으로 유입된다. 그에 반해 지방은 몇몇 짧은사슬지방산을 제외하고 대부분의 식사지방으로 섭취된 긴사슬지방산은 마그네슘, 레시틴, 콜레스테롤 등과 함께 장세포 내에서 카일로마이크론(chylomicron, CM)을 형성하여 림프순환을 통해 바로 혈류로 보내진다. 즉, 식후 혈중지방은 대부분이 식사지방에 의해 만들어진 CM으로, 크기가 크고 혈액 내 순환을 통해 쉽게 심장, 신장세포 등의 골격근으로 유입, 에너지원으로 사용되어 짧은 시간에 혈류농도가 감소한다[23]. 공복 시 혈중지방은 대부분 간으로 유입한 잉여 탄수화물로 만들어서 방출한 초저밀도지단백(very low-density lipoprotein, VLDL)이다. 우리 몸의 간과 근육, 지방세포는 인슐린이 중추적인 역할을 하는 대사장소이다[24]. 탄수화물이 대사장소로 흡수, 조절, 산화되는 과정에는 인슐린이 매우 중요한 역할을 하는데 탄수화물을 산화시켜 에너지로 전환할지 또는 지방세포로 전환할지를 결정하게 된다. 식후 탄수화물식품 섭취로 혈당상승과 함께 인슐린이 분비되면서 glucose transporters (GLUTs)가 활성화되어 당은 각 조직으로 유입된다. 특히 근육과 지방세포에서는 GLUT4가 반응하게 되는데[25,26], 식후 상태의 섭취한 당 대부분(80~90%)은 골격근으로 유입된다[27-29]. 그러나 혈당과 인슐린이 지속해서 높은 경우 골격근으로 무한정 유입이 불가능하고, 지방세포의 GLUT4가 활성화되어 지방조직으로 유입하여 체지방을 합성하게 된다. 하지만 지방세포에서 처리하는 당은 4~5%로 적은 양이다[29]. 골

격근과 지방세포에서 유입하고 남은 당은 간으로 유입된다. 간에서는 잉여당을 글리코젠으로 전환하여 저장해 두거나, 필요 시 저장했던 것을 분해하여 당을 혈액으로 방출해주는 역할을 한다[28,30]. 간에서는 잉여당을 무한정 받아들일 수 있지만 받아들인 당이 처리할 양의 한계치를 초과하면 중성지방을 합성하고[23] 인지질, 콜린 등의 영양소와 함께 VLDL을 형성하여 혈액으로 방출하게 되는데 이것이 혈중 저밀도지단백(low-density lipoprotein, LDL)으로 대사된다[31]. 만약 간 내에서 VLDL로 만들어 혈액으로 방출할 수 있는 양을 더 초과하거나 VLDL 합성에 필요한 영양소가 충분하지 않을 경우 간세포 내 지방을 축적하는 NAFLD 발생의 원인이 된다. 고과당, 고탄수화물 식사를 하는 비만인에서 NAFLD 발생이 잦다[32]. 따라서 영양 측면에서 NAFLD의 주요 원인은 과다하게 섭취한 탄수화물이고, 지방섭취를 제한하기 위해 대안으로 선택한 과다한 과일 섭취는 NAFLD의 원인이 될 수 있다[33,34]. 즉, 인슐린과 탄수화물의 관련성을 요약하면 과다한 탄수화물섭취에 의해 혈당과 인슐린이 상승하면서 체지방 합성과 NFALD 발생의 원인이 된다.

## 3. 인슐린과 lipoprotein lipase (LPL)

또 한 가지 관심 있게 봐야 할 부분은 간에서 혈액으로 방출된 VLDL과 림프순환을 통해 혈액으로 들어온 CM이 혈액순환을 통해 대사되는 과정이다. VLDL과 CM이 분해되고 조직세포 내로 지방산을 유입하는 과정에는 지단백 분해 효소인 lipoprotein lipase (LPL)가 필요하다[35]. LPL은 골격근과 지방세포의 모세혈관벽에 존재하는데, 혈중 CM과 VLDL은 LPL에 의해 분해되어 유리지방산이 각 조직으로 유입된다(Fig. 1). 나머지는 다시 혈액순환 하는 CM 잔여물이나 VLDL 잔여물 또는 LDL로 대사되면서 순환하고 유입된 지방산은 조직 내에서 산화되어 에너지원으로 사용하거나 지방세포를 만들게 된다[23,36]. 그런데 LPL이 CM과 VLDL을 분해하여 지방산을 유리하는 과정은 혈중인슐린의 조절을 받는다. 지방조직과 근육조직에 존재하는 LPL



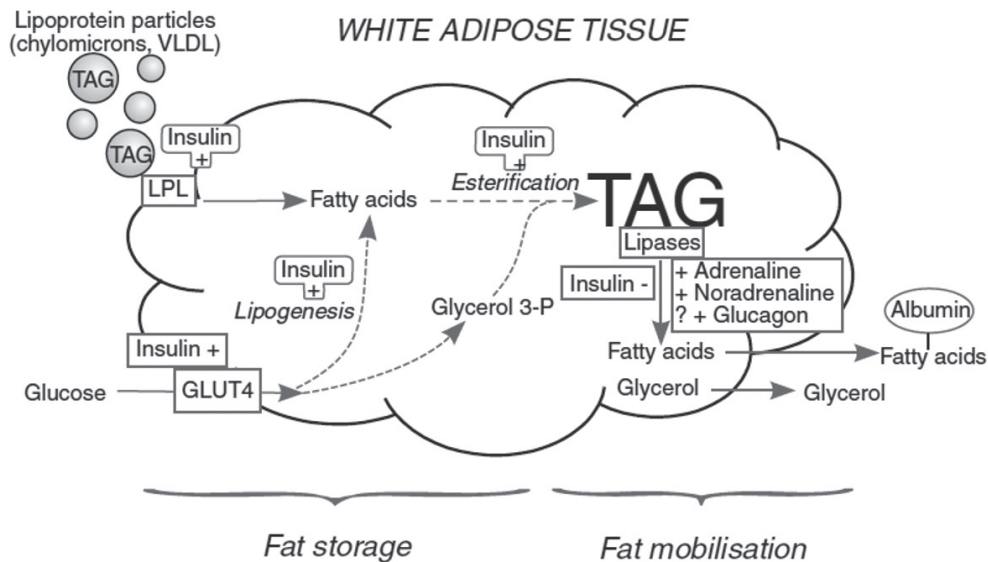
**Fig. 1.** Metabolism of circulating triacylglycerol (TG)-rich lipoproteins by endothelial lipoprotein lipase (LPL), resulting in the formation of free fatty acids (FFA) and 2-monoacylglycerol (2-MG) for tissue utilization. Adapted from the article of Braun and Severson (Biochem J 1992;287:337-47) [36] with original copyright holder's permission.

VLDL, very low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; IDL, intermediate-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

은 동일하지만 인슐린의 분비량에 따라 다르게 활성화된다. 과다한 탄수화물섭취 후 인슐린분비가 많아진 상태(이때는 혈중에 포도당에 의해 만들어진 지단백, 즉 VLDL이 많은 상태이다)에서는 지방조직에서의 LPL이 활성화되고 주로 VLDL의 중성지방을 분해하여 지방산을 지방조직으로 유입한다. 반대로 탄수화물이 적고 지방이 높은 식사를 섭취한 후, 즉 인슐린이 분비되지 않는 상태(이때는 혈액 중 순환 중인 지방형태는 식사지방에 의해 흡수된 CM이 많은 상태이다)에서는 지방세포의 LPL은 미미하게 활성화되는 반면 근육세포의 LPL이 활성화되어 주로 CM의 중성지방을 분해하여 근육세포로의 지방산 유입이 많아지고 근육에서의 에너지 발생이 활성화된다[23]. 따라서 혈당과 인슐린분비가 과다해지는 고탄수화물 식사 후에는 지방조직으로의 지방산 유입이 많아지고, 오히려 저장되었던 지방세포를 분해하는 hormone sensitive lipase (HSL)가 억제되어 체지방분해보다는 체지방증가로 비만을 초래하게 된다. 반면 인슐린분비량이 적은 식사, 즉 탄수화물을 줄이고 그 에너지

를 지방으로 채운 고지방식사 후에는 근육조직의 LPL이 활성화되어 근육조직 내로 지방산이 유입되고 미토콘드리아에서의 원활한 에너지 발생이 될 뿐 아니라 고밀도지단백 (high-density lipoprotein, HDL)의 합성이 많아진다[23] (Fig. 2). 근육은 LPL에 의해 지방산을 유입한 후 체지방으로 저장하기보다는 주로 근육에서 필요한 에너지 발생을 위해 사용한다. 그리고 지방산을 이용한 에너지 발생 시 당에 비해 미토콘드리아의 산화적 손상을 적게 하고, 지방산은 인슐린의 민감도 유지에 도움이 되는 에너지원이다. 당의 체내 저장 가능한 양은 간과 골격근에서 대략 70 g 정도로 적은 반면 지방은 제한 없이 저장이 가능하고[37] 주변 조직에 저장 가능한 양이 많기 때문에 심한 운동 또는 저장도 운동 시에도 효율적인 에너지원이다[38]. 따라서 근육에 충분한 에너지를 제공하여 근육의 힘을 늘리고 양을 증가시키기 위해서는 지방산 이용이 효율적이다. 즉, 근육이 선호하는 에너지원은 지방산이고 근육에서 지방산 이용이 원활하게 하기 위해서는 근육세포의 LPL을 활성화시킬 필요가





**Fig. 2.** Overview of fatty acid and glucose metabolism in white adipose tissue. Adapted from the book of Frayn (Metabolic regulation: a human perspective. 3rd ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010) [23] with original copyright holder's permission.

VLDL, very low-density lipoprotein; TAG, triacylglycerol; LPL, lipoprotein lipase.

있다. 또한 인슐린민감도는 근육의 미토콘드리아 용적과 관련이 있다[38]. 따라서 인슐린과 LPL의 관련성을 요약하면 저탄수화물 고지방 식사는 인슐린을 과다하게 분비시키고, 지방세포의 LPL을 활성화하여 체지방조직이 증가하는 비만을 초래한다.

#### 4. 저탄수화물고지방 식사

1960년대 미국에서 영양정책으로 채택한 저지방 식사의 영향으로 아직까지 국내 각 학회의 식사지침은 총 지방섭취를 제한하고 있다. 그러나 이미 20년 전부터 미국에서는 몇몇 학자(엡킨스, 조슬린 등)가 탄수화물섭취를 줄이는 것이 비만과 혈당을 조절하는 데 도움이 된다는 연구논문을 발표 및 주장하기 시작하였고[39,40] 최근에는 이 이론을 확신하게 하는, 장기적이며 많은 비용을 투자해서 진행한 코호트 연구결과들이 많이 발표되고 있는 상황이다. 최근 한국영양학회에서는 영양권장량으로 총 지방섭취를 총 에너지섭취량의 30% 미만으로 제한하도록 상향 조정하는 반면 탄수화물 섭취량은 55~65%로 하향 조정했다. 그러나 각 만성질

환 치료나 예방을 위한 식사지침을 제시하는 그 외 학회의 지침은 변하지 않은 상태이다. 더구나 임상현장에서 영양상담을 제공하는 임상영양사들은 조리 시 기름을 최소한으로 사용하고, 육류에 보이는 기름을 제거하거나 저지방이나 무지방 우유를 권장하여 총 지방 또는 포화지방섭취량을 최대한 적게 섭취하도록 하는 식사 교육방향을 아직 유지하고 있는 현실이다. 지금까지의 식사지침을 저지방식이라고 정의할 수 있는 문헌적 근거는 별로 없다. 그러나 1983~2016년 동안의 논문을 메타분석한 연구논문을 참고하면, 탄수화물함량은 저탄수화물 식사는 총 에너지의 30~40%, 고탄수화물 식사는 40%를 초과하는 양으로 구성되었다[41]. 2015년 리뷰논문에서 제시한 바에 따르면 총 에너지의 26% 미만을 저탄수화물 식사, 26~45%를 중탄수화물 식사, 45%를 초과하면 고탄수화물 식사로 구분하였다[42]. 이를 비추어 보면 한국인에게 권장되는 식사는 고탄수화물 식사이다. 영양상담 시 기름사용량을 가능한 한 줄이도록 하는 것은 저지방 식사가 도움이 된다는 의미로 영양상담을 받는 내담자의 이해 범위를 벗어나기 어렵다. 이러한 저지방 식사는 결국 고탄수화물 식사를 유도하게 된다. 최

근에 발표된 한국인 대상 고탄수화물 식사 섭취와 대사성 질환과의 관련성을 분석한 논문에서는 고탄수화물 식사 시 낮은 단백질 식품과 유제품섭취량과 관련이 있고, 여러 가지 대사적 위험 요인과 관련이 있다고 하였다[43]. 미국인의 탄수화물섭취 권장량은 총 에너지의 45~65% 정도이고, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009~2010년 자료에 의하면 평균 탄수화물 섭취량은 49.5%이다[44]. 이에 반해 한국인은 권장섭취량은 55~65% 정도이고 실제 섭취량은 65% 정도로 미국인에 비해 탄수화물섭취 비율이 15%가량 많다[45]. 탄수화물 섭취량이 65%라는 것은 지방섭취량은 20% 이내로 섭취하고 있다는 것을 의미한다. 즉, 저지방 식사는 고탄수화물 식사를 의미하는 것이다. 2000~2014년 미국에서 국민건강인터뷰(National Health Meeting Survey) 데이터를 사용하여 30세 이상 성인 아시아인과 백인 237,354명을 대상으로 제2형 당뇨병의 발병률과 추세를 추정한 논문에서는 제2형 당뇨병은 2000년 이후 백인에 비해 아시아인들에게 더 많이 발생했고 현저한 상승세를 보였는데, 저자는 아시아인들이 제2형 당뇨병에 취약하므로 예방프로그램의 중요성을 강조하였다[46]. 또한 최근 발표된 논문에 의하면 백인에 비해 한국인은 훨씬 낮은 체장의 지방함량을 가지고 있는데, 이는 체장이 베타세포 손상에 취약함을 말하고 IR이 더 잘 생기는 원인이 될 수 있음을 보고하였다[47].

## 결론

이제까지 영양상담은 주로 인슐린의 혈당감소 기능에만 집중하여 왔고 지방합성 기능에 대해서는 깊이 있게 고려하지 않았다. 그 결과, 영양소대사의 복잡한 과정을 단순한 수학적 개념으로 접근하여 단위그램당 칼로리가 높은 영양소인 지방섭취를 제한한 균형식, 즉 저지방고탄수화물 식사에 치우친 것이 아닌가 하는 생각을 배제할 수 없다. 그러나 적절한 식사요법은 인슐린 민감성을 증가시키는 효과적인 방법이 될 수 있다[48]. IR 그리고 당뇨병, 비만의 공통된 원인인 혈당상승과 인슐린의 작용, 근육과 간에서 인슐린에

의한 당 처리과정, 그리고 지방조직에서 인슐린에 의한 체지방 합성 메커니즘을 정확히 이해하는 것은 효과적인 영양상담을 위해 매우 중요하겠다. 당뇨병의 원인이 되는 고인슐린혈증과 IR, NAFLD, 그리고 비만은 식생활과 아주 밀접한 관계에 있고, 식생활을 지도하는 임상영양사에게는 가장 효과적인 식생활지침과 이에 근간이 되는 3대 영양소의 균형은 매우 중요한 요소이다. 영양소의 비율을 정확히 정의하기 위한 식사연구는 여러 교란변수에 의해 매우 어려운 과정임이 분명하다. 그러나 당뇨병을 처음 발견하고 치료했던 시기에는 저탄수화물 식사를 사용했지만 그 후로 저지방 식사로 방향을 전환하여 오랜 세월을 사용하였고, 당뇨병 발생률은 큰 폭으로 증가하는 흐름 속에 당뇨병 식사에 대한 재조명이 반드시 필요해 보인다. 임상영양사들은 양질의 연구결과들에서 저지방 식사, 즉 고탄수화물 식사가 IR과 당뇨병 관리에 어떤 영향을 미치는지 흐름을 파악하는 것이 중요하고, 탄수화물섭취에 많이 노출되어 있는 한국인에게 구체적으로 어떤 식사를 어떻게 섭취하도록 할지에 대한 생각의 전환이 필요하다. 저지방 식사를 유지하면서 탄수화물 섭취량을 줄이기만 한다면, 전체적인 에너지 섭취량이 감소하면서 일시적으로 체중과 혈당개선의 효과는 나타나겠지만 에너지 부족으로 장기적으로는 여러 장기의 기능저하를 초래할 수 있다. 탄수화물을 대체할 지방섭취를 어떻게 권장할지에 대한 고민이 필요한 시점이다. 미국당뇨병학회 영양지침에서 권고한, “탄수화물 섭취량은 개인의 대사 목표와 식사 선호도에 준한다”는 내용은 당뇨인에게 식단을 제시할 때 임상영양사에게는 더욱 큰 책임이 주어지는 것으로 판단된다. 식단의 구성과 영양소의 구성을 직접 제시하고 교육하는 임상영양사는 어느 전문인보다 개개인의 대사 상태를 정확히 인지할 필요가 있다. 탄수화물과 지방의 비율을 넓은 범위로 조절하면서 혈당과 체중의 목표에 맞도록 식단을 계획하고 영양상담을 제공한다면 당뇨병을 예방하거나 효과적으로 관리하는 데 큰 도움이 될 것으로 생각한다.

## REFERENCES

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31-40.
2. Crofts C, Schofield G, Zinn C, Wheldon M, Kraft J. Identifying hyperinsulinaemia in the absence of impaired glucose tolerance: an examination of the Kraft database. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;118:50-7.
3. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH, Crofts C. Postprandial insulin assay as the earliest biomarker for diagnosing pre-diabetes, type 2 diabetes and increased cardiovascular risk. *Open Heart* 2017;4:e000656.
4. Kelly CT, Mansoor J, Dohm GL, Chapman WH 3rd, Pender JR 4th, Pories WJ. Hyperinsulinemic syndrome: the metabolic syndrome is broader than you think. *Surgery* 2014;156:405-11.
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387:1377-96.
6. Kimura N, Keys A. Coronary heart disease in seven countries. X. Rural southern Japan. *Circulation* 1970;41(4 Suppl):I101-12.
7. United States. Congress. Senate. Select Committee on Nutrition and Human Needs. Dietary goals for the United States. 2nd ed. Washington: U.S. Government; 1977.
8. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-9.
9. Medina-Santillán R, López-Velázquez JA, Chávez-Tapia N, Torres-Villalobos G, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Hepatic manifestations of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2013. doi: 10.1002/dmrr.2410. [Epub ahead of print]
10. Milman S, Crandall JP. Mechanisms of vascular complications in prediabetes. *Med Clin North Am* 2011;95:309-25, vii.
11. Reaven GM. The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease. *Metabolism* 1992;41(5 Suppl 1):16-9.
12. Yoon YS, Keum N, Zhang X, Cho E, Giovannucci EL. Hyperinsulinemia, insulin resistance and colorectal adenomas: a meta-analysis. *Metabolism* 2015;64:1324-33.
13. Umegaki H. Insulin resistance in the brain: a new therapeutic target for Alzheimer's disease. *J Diabetes Investig* 2013;4:150-1.
14. Mu L, Zhao Y, Lai Y, Li R, Qiao J. Insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction and the relationship with cardio-metabolic disorders among women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;89:779-88.
15. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011;378:169-81.
16. Mehran AE, Templeman NM, Brigidi GS, Lim GE, Chu KY, Hu X, Botezelli JD, Asadi A, Hoffman BG, Kieffer TJ, Bamji SX, Clee SM, Johnson JD. Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production. *Cell Metab* 2012;16:723-37.
17. Ludwig DS, Friedman MI. Increasing adiposity: consequence or cause of overeating? *JAMA* 2014;311:2167-8.

18. Flannery C, Dufour S, Rabøl R, Shulman GI, Petersen KF. Skeletal muscle insulin resistance promotes increased hepatic de novo lipogenesis, hyperlipidemia, and hepatic steatosis in the elderly. *Diabetes* 2012;61:2711-7.
19. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2014;510:84-91.
20. Petersen KF, Dufour S, Savage DB, Bilz S, Solomon G, Yonemitsu S, Cline GW, Befroy D, Zeman L, Kahn BB, Papademetris X, Rothman DL, Shulman GI. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:12587-94.
21. Hayashi T, Boyko EJ, Sato KK, McNeely MJ, Leonetti DL, Kahn SE, Fujimoto WY. Patterns of insulin concentration during the OGTT predict the risk of type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 2013;36:1229-35.
22. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3574-8.
23. Frayn KN. *Metabolic regulation: a human perspective*. 3rd ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010. p108, 131.
24. Jensen MD, Caruso M, Heiling V, Miles JM. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes* 1989;38:1595-601.
25. Bell GI, Fukumoto H, Burant CF, Seino S, Sivitz WI, Pessin JE. Facilitative glucose transport proteins: structure and regulation of expression in adipose tissue. *Int J Obes* 1991;15 Suppl 2:127-32.
26. Burant CF, Sivitz WI, Fukumoto H, Kayano T, Nagamatsu S, Seino S, Pessin JE, Bell GI. Mammalian glucose transporters: structure and molecular regulation. *Recent Prog Horm Res* 1991;47:349-87; discussion 387-8.
27. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981;30:1000-7.
28. Taylor R, Price TB, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Direct measurement of change in muscle glycogen concentration after a mixed meal in normal subjects. *Am J Physiol* 1993;265:E224-9.
29. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005;42:987-1000.
30. Taylor R, Magnusson I, Rothman DL, Cline GW, Caumo A, Cobelli C, Shulman GI. Direct assessment of liver glycogen storage by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy and regulation of glucose homeostasis after a mixed meal in normal subjects. *J Clin Invest* 1996;97:126-32.
31. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta* 2006;368:1-19.
32. Chang JH, Lee HS, Kang EH. A study on dietary habits, nutrient intakes and dietary quality in adults of a health screening and promotion center according to non-alcoholic fatty liver disease. *J Nutr Health* 2014;47:330-41.
33. Delarue J, Normand S, Couet C, Pachiaudi C, Urbain C, Lamisse F, Riou JP. Effects of free fatty acids on the metabolic response to oral fructose in lean healthy humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:130-6.
34. Zhang C, Chen X, Zhu RM, Zhang Y, Yu T, Wang H, Zhao H, Zhao M, Ji YL, Chen YH, Meng XH, Wei W, Xu DX. Endoplasmic reticulum stress is involved in hepatic SREBP-1c activation and lipid accumulation in fructose-fed mice. *Toxicol Lett* 2012;212:229-40.
35. Olivecrona T, Hultin M, Bergö M, Olivecrona G. Lipoprotein lipase: regulation and role in lipoprotein



- metabolism. *Proc Nutr Soc* 1997;56:723-9.
36. Braun JE, Severson DL. Regulation of the synthesis, processing and translocation of lipoprotein lipase. *Biochem J* 1992;287:337-47.
37. Hashim SA. Dietary fats and adipose tissue fatty acid composition. *Prev Med* 1983;12:854-67.
38. Silveira LR, Fiamoncini J, Hirabara SM, Procópio J, Cambiaghi TD, Pinheiro CH, Lopes LR, Curi R. Updating the effects of fatty acids on skeletal muscle. *J Cell Physiol* 2008;217:1-12.
39. Arora S, McFarlane SI. Review on "Atkins Diabetes Revolution: The Groundbreaking Approach to Preventing and Controlling Type 2 Diabetes" by Mary C. Vernon and Jacqueline A. Eberstein. *Nutr Metab (Lond)* 2004;1:14.
40. Khazrai YM, Defeudis G, Pozzilli P. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30 Suppl 1:24-33.
41. Korsmo-Haugen HK, Brurberg KG, Mann J, Aas AM. Carbohydrate quantity in the dietary management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:15-27.
42. Dyson P. Low carbohydrate diets and type 2 diabetes: what is the latest evidence? *Diabetes Ther* 2015;6:411-24.
43. Lee YJ, Song S, Song Y. High-carbohydrate diets and food patterns and their associations with metabolic disease in the Korean population. *Yonsei Med J* 2018;59:834-42.
44. Ford ES, Dietz WH. Trends in energy intake among adults in the United States: findings from NHANES. *Am J Clin Nutr* 2013;97:848-53.
45. Yun S, Kim HJ, Oh K. Trends in energy intake among Korean adults, 1998-2015: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract* 2017;11:147-54.
46. Lee JR, Yeh HC. Trends in the prevalence of type 2 diabetes and its association with mortality rates in Asians vs. Whites: results from the United States National Health Interview Survey from 2000 to 2014. *J Diabetes Complications* 2018;32:539-44.
47. Roh E, Kim KM, Park KS, Kim YJ, Chun EJ, Choi SH, Park KS, Jang HC, Lim S. Comparison of pancreatic volume and fat amount linked with glucose homeostasis between healthy Caucasians and Koreans. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2642-52.
48. Gadgil MD, Appel LJ, Yeung E, Anderson CA, Sacks FM, Miller ER 3rd. The effects of carbohydrate, unsaturated fat, and protein intake on measures of insulin sensitivity: results from the OmniHeart trial. *Diabetes Care* 2013;36:1132-7.