

## 비만과 당뇨



안 지 윤

식품융복합연구본부 기능성연구단

## I. 서론

비만과 당뇨는 세계 대부분의 나라의 인구 건강을 위협하는 대표적 질병으로 WHO는 2005년 당뇨병으로 사망한 사람을 110만명으로 추정하였으나 실제적으로는 이보다 훨씬 높을 것으로 예상되고 있다. 더욱이 이 수치는 과거 10년 전에 비해 50%나 증가한 수치이다. 이러한 급격한 증가는 소아 비만의 증가로 인한 것으로 과거 성인에게만 발병하는 것으로 인식되던 당뇨가 비만 소아에게도 나타나게 되었기 때문이며 비만과 관련된 복합적 질환인 대사성 질환의 발병 증가도 관련이 있다. 특히 대사성질환의 경우 당뇨병의 주요 사인인 심혈관계 질환의 이환 가능성을 증가시킨다. 그러므로 비만과 제2형 당뇨 및 관련 질환을 해결하기 위한 새로운 전략의 개발에 대한 필요가 절실하다. 특히 대사성 질환과 관련 질환 발병 기전에 대한 정확한 이해는 이러한 새로운 치료 전략의 개발에 매우 필수적으로 사료된다.

## II. 비만 vs 인슐린 저항성 그리고 제 2형 당뇨

비만은 인슐린 저항성 증가 및 제 2형 당뇨의 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 왔다. 비만인의 지방조직은 비에스테르성 지방산(non-esterified fatty acid, NEFA), 글리세롤, 호르몬, 염증 관련 cytokines 등을 분비하고 이는 인슐린 저항성을 유도하게 된다. 인슐린을 분비하는 췌장의 islet  $\beta$  세포의 이상을 동반한 인슐린 저항성의 경우 혈중 glucose 조절이 원활하지 못하다. 즉  $\beta$  세포 기능 장애는 제 2형 당뇨의 위험성 및 발병과 매우 밀접한 관계가 있다.

## 1. 인슐린 저항성과 비만

정상 개인에 있어서 인슐린 저항성은 사춘기, 임신 그리고 노년기에 증가하며 반대로 신체 활동 증가, 탄수화물 섭취 증가는 인슐린 감수성을 증가시킨다. 대사성 질환 중 가장 중요한 것은 비만

이다. 지방 조직은 NEFA, 글리세롤, 호르몬(렙틴, 아디포넥틴 등) 및 여러 염증성 cytokines를 분비한다. 또한 지방세포 유래 인자인 tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6(IL-6), monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)과 대식세포에서 분비하는 물질들은 인슐린 저항성 발생과 관련이 있다. TNF- $\alpha$ 와 IL-6는 수용체 매개 과정을 통해 c-Jun aminoterminal kinase(JNK)와 I $\kappa$ B kinase- $\beta$ (IKK- $\beta$ )/nuclear factor- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)를 활성화시켜 염증 매개체들이 증가됨으로써 인슐린 저항성을 유도하게 된다. 또한 suppression of cytokine signaling(SOCS) 단백질과 inducible nitric oxide(iNOS) 유도는 cytokine에 의한 인슐린 저항성을 일으키는데 관여한다. NEFA의 분비는 인슐린 감수성을 조절하는데 가장 주요한 단일 인자로서 NEFA의 상승은 비만인과 제 2형 당뇨 환자에게서 관찰되며 두 경우 모두 인슐린 저항성과 관련이 있다. 인슐린 저항성은 사람 혈중에 NEFA가 상승시 수 시간 이내에 나타난다. 세포내 NEFA 수치 상승시 기질 산화과정 중 글루코스와 경쟁하게 되며 이는 pyruvate dehydrogenase, phosphofructokinase, hexokinase II 활성을 억제시킨다. 또한 NEFA 이동 증가 또는 세포내 지방산 대사 감소는 세포내 지방산 대사물의 양을 증가시켜 diacylglycerol(DAG), fatty acyl-coenzyme A(fatty acyl-CoA)와 ceramide가 증가되며 serine/threonine kinase를 활성화시켜 insulin receptor substrate-1(IRS-1), IRS-2가 인산화되며 PI(3)K 활성화 능력이 감소되어 결과적으로 인슐린 수용체 하부 시그널이 사라지게 된다. 체내 지방 분포도 인슐린 감수성의 중요한 결정 인자로 비만이 인

슐린 저항성에 관계있는 것과 달리 인슐린 감수성은 마른 체형에서도 지방분포가 어떠한지에 따라 다르게 나타날 수 있다. 말단 부분에 더 많이 지방 분포를 가진 마른 체형의 경우 지방이 주로 복부와 가슴 쪽에 집중된 마른 사람보다 인슐린 감수성이 더 높다. 복부 지방은 분비 관련 단백질과 에너지 생산에 관여하는 단백질 관련 유전자를 더 많이 지니고 있다. 또한 각 지방세포 당 분비하는 단백질의 양도 지방세포가 존재하는 위치에 따라 다르다. 예를 들어 장간막의 지방세포는 피하지방의 지방세포보다 훨씬 많은 adiponectin의 양을 분비하며 장간막 지방세포의 adiponectin의 양은 BMI와 반비례하게 분비된다. 사이즈가 작은 지방세포가 큰 지방세포보다 adiponectin 분비량이 많으며 장간막 지방세포는 피하 지방세포에 비해 사이즈가 작다. 복부지방세포가 더 많은 adiponectin 분비하나 피하지방이 총 체중 지방의 훨씬 많은 부분을 차지한다. 복부 지방은 피하지방보다 더 잘 분해되어 인슐린의 지방분해 억제 효과에도 덜 민감하게 반응한다. 이러한 지방세포 특성의 차이는 복부지방의 간과 가까운 위치라는 점과 더불어 말단 지방보다 NEFA에 대한 노출이 훨씬 많은 결과를 초래하며 이것은 말단 조직은 정상이나 간조직이 인슐린 저항성을 지니는 이유가 된다.

## 2. 베타 세포 기능과 크기

베타세포는 인슐린 분비를 자유로이 조절할 수 있는 능력을 지니며 동시에 매우 정확한 방법으로 분비한다. 베타 세포에서 분비되는 인슐린의 양은 체질, 자극의 경로 및 정도, 혈당에 따라 매우 다

양하다. 즉 베타 세포는 정상인의 경우 혈당 농도를 비교적 좁은 생리학적 범위 내에서 유지하는데 매우 중요하다. 인슐린은 베타 세포 기능을 민감하게 조절할 뿐 아니라 비만시 분비가 감소된다. 인슐린 저항성을 지닌 사람의 경우(비만과 마른 체형 상관없이) 인슐린 감수성이 높은 사람보다 더 큰 인슐린 반응과 낮은 인슐린 대사율을 나타낸다. 건강한 사람에 있어서는 인슐린에 민감한 조직과 베타 세포 간의 피드백이 존재한다. 즉 간, 근육 및 지방의 필요에 따라 베타세포는 인슐린을 분비하게 된다. 인슐린 감수성과 인슐린 양의 관계는 반비례 관계이다(그림 1). 당 내성을 변화시키지 않게 하기 위해서는 인슐린 감수성도 그에 맞춰 잘 변화되어야 하는데, 실제 혈중 인슐린 수치는 반대로 변한다. 이러한 피드백의 장애는 정상 당 내성을 벗어나 당뇨병으로 발전되게 된다. 이 피드백의 또 다른 중요한 의미는 자극에 대한 베타세포의 분비 반응에 대한 해석시 인슐린 감수성의 정도를 고려해야 한다는 것이다. 베타 세포가 인슐린 감수성 변화에 적응하는 능력은 두 요소, 즉 세포 기능과 세포 크기에 따른 것으로 생각된다. 비

만, 사춘기, 임신 중 나타나는 인슐린 저항성 상태에서 사람 베타 세포는 정상보다 4-5배 높은 인슐린을 분비하게 되나 양은 50% 정도만 증가된다. 베타 세포의 반응과 인슐린 감수성 간의 관계는 아마도 세포내 당대사 증가, NEFA 신호전달 그리고 incretin에 대한 민감성과 관련이 있다. 베타세포 당대사 증가는 정상 혈당을 유지하는 비만 동물 모델에서 나타난다. 당에 의한 인슐린 분비에는 당대사와 이로 인한 ATP의 생성이 필요하다. 증가된 ATP/ADP 비율은 ATP에 의해 억제되는 포타슘( $K^+$ )통로의 폐쇄, 세포막 탈분극, 전압 의존성, 칼슘 통로를 통한 칼슘의 유입을 유발해 인슐린이 세포외로 분비된다. 베타세포의 증가된 당대사는 세포내로 들어온 glucose를 인산화하는 glucokinase 효소의 활성증가에 기인한다. 당대사 결과 증가된 citrate 수치는 malonyl-CoA 생성, long-chain acyl-CoA 증가와 carnitine palmitoyl transferase 억제를 통한 diacylglycerol의 증가를 가져온다. 이는 PKC의 활성을 통해 인슐린 분비를 자극하게 된다. 이러한 동물실험 결과에도 불구하고, 인체시험 결과 인슐린 감수성 감소로 인한 인슐린 분비의 증가에 당수치의 증가가 꼭 필요하지는 않다는 것이 밝혀졌다. 예를 들어 실험적으로 유도된 인슐린 저항성 상태에서 공복과 자극 모두 인슐린의 분비가 증가되나 공복시 혈당은 증가하지 않는다. 인슐린 감수성을 증가시키기 위한 운동 훈련 결과 인슐린 수치가 감소했으나 공복시 혈당은 비공복시보다 더 높았다. NEFA는 정상 베타 세포 기능에 중요하며 당과 당 유사물질에 대한 인슐린의 분비를 증가시킨다. 개를 활용한 연구 결과 밤에 NEFA 수치가 증가하는 것은 인슐린 저항성에 대한 베타 세포의 적응 반응

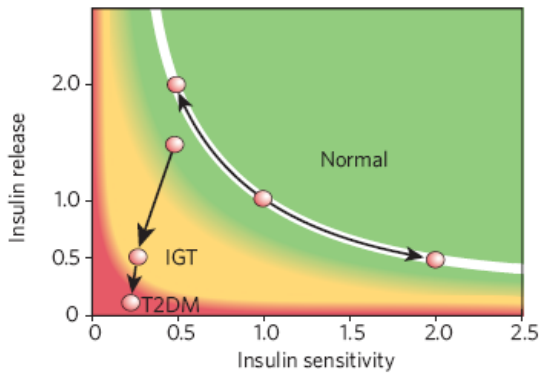


그림 1. 인슐린 저항성과 인슐린 분비간의 관계

임이 밝혀졌다. 이는 두 가지 다른 기전에 의한다. 첫 번째는 NEFA가 세포막에 위치한 G-protein coupled receptor인 GPR40에 결합하여 세포내 신호전달의 증가와 세포내 칼슘을 증가시켜 인슐린의 분비를 증가시키는 것이고 다른 하나는 fatty acyl-CoA 생성을 통해 직·간접적으로 인슐린을 증가시키는 것이다. Incretin GLP-1은 인슐린 분비 자극 물질이며 동시에 베타 세포의 증식을 증가시키며 apoptosis를 억제한다는 것이 동물 실험 결과 밝혀졌다. GLP-1이 사람에서도 유사한 작용을 하는지는 아직 밝혀지지 않았다.

### 3. 베타 세포 기능 장애

베타 세포가 건강할 때 인슐린 저항에 대한 적응 반응은 기능 및 크기 모두의 변화를 포함하며 이를 통해 혈당이 정상적으로 유지된다. 베타 세포 기능 장애시 당내성 손상, 공복시 혈당 손상을 통해 결국 당뇨가 생기게 된다. 제 2형 당뇨시 베타 세포 기능 감소의 정도는 분비 자극에 대한 베타 세포의 반응 손상 정도와 관련이 있으며 이는 인슐린 분비를 감소시키는 중요한 요소이다. 이 사실은 많은 관찰 결과에 근거한다. 첫째, 베타 세포는 혈중 당에 반응해 빠르게 인슐린을 분비할 수 없다. 둘째, 당유사 분비 촉진 물질들은 인슐린의 분비를 증진시킬 수 있지만 건강한 상태보다는 적게 분비된다. 셋째, 당뇨시 베타 세포의 수가 50% 정도 감소하지만 이러한 베타 세포 손상의 정도가 분비 기능 변화를 온전히 설명할 수는 없다. 왜냐하면 당뇨로 진단할 수 있을 때 이미 베타 세포의 25% 이하만이 기능을 하고 있기 때문이다. 제 2형 당뇨는 진행성이고 베타 세포 기능은

점진적으로 감소하게 된다. 베타 세포 이상 및 인슐린 분비 장애 결과 간의 당생성 불완전 억제로 인한 식후 혈당증가와 간과 근육의 당 섭취 효율이 감소된다. 당뇨병자에서 관찰되는 급격히 증가하는 혈당 수치는 베타 세포에 대한 당독성, 인슐린 감수성 손상 등을 통해 다른 질병으로의 합병증을 가져올 수 있으며 이는 혈당을 낮출 수 있는 치료 요법을 통해 완화될 수 있다. 반면 정상인의 경우 20시간동안 고혈당이 유지될 경우 정확이 반대 효과가 나타나 인슐린 감수성이 증가되고 베타 세포 기능이 증진된다. 그러나 베타 세포의 유전적 이상이 있을 경우 인슐린 분비가 점진적으로 손상되며 결국 혈당을 증가시켜 질병을 악화시킨다.

### 4. 제 2형 당뇨의 병원론

공복시 고혈당일 경우 베타세포의 기능은 정상 의 75% 정도로 감소하며 각 개인의 당뇨병 발병 위험 인자로서 베타 세포의 기능을 연구하는 것은 흥미로운 연구 분야의 하나이다. 혈당 수치가 정상 범위 내의 경우라도, 베타 세포 기능은 공복시 혈당 수치가 증가함에 따라 점진적으로 감소하게 된다. 당뇨 발생 위험이 높은 집단의 경우 내당능이 감소되기 전에 베타 세포 장애를 나타내며 임신성 당뇨나 다낭성 난소 증후군 병력이 있는 여성, 나이가 들어감에 따라 고혈당이 생긴 노인, 내당능이 손상된 사람 등이 이에 해당된다. 식구 중 제 2형 당뇨가 있는 경우 유전적 위험 요인이 증가되며 정상 내당능을 지닌 경우라도 베타 세포의 손상이 있을 수 있다. 여러 인종별 1촌 중 당뇨를 가진 경우를 비교한 자료 분석 결과 당뇨병 발병

은 2가지 기전, 즉 인슐린 저항과 베타 세포 기능 장애를 통해 발생하며 인슐린 분비 장애의 정도는 개인별 내당능 차이를 결정하는 유전적 인자에 의해 결정됨이 밝혀졌다.

### 5. 유전자와 환경

비만과 당뇨가 생기기 위해서는 다양한 환경 요인과 작용하는 많은 유전자가 관여하게 된다(그림 2). 비만의 경우 가장 흔한 돌연변이는 melano-cortin-4 수용체에서 나타나며 이는 심각한 비만의 4% 정도를 차지한다. 그 외의 경우로는 leptin,

leptin 수용체, prohormone convertase 1(PC1), proopiomelanocortin(POMC)의 돌연변이 등도 있다. 인슐린 저항성과 관련된 가장 다발하는 유전 변이는 PPAR $\gamma$ 의 P12A 다형성(polymorphism)으로 당뇨 발병 위험인자의 증가와 관련이 있다. 환경적 요인은 대부분 현대의 생활 패턴으로 인한 비만과 당뇨의 발생이다. 칼로리 섭취 증가와 신체 활동 감소는 과영양을 유도해 영양소 저장을 증가시켜 비만을 유도한다. 장기간의 일일 지방 섭취의 증가는 비만 발생 뿐 아니라 인슐린 분비의 감소와도 관련이 있으며 특히 유전적으로 베타 세포 기능이 손상된 경우 심각한 결과를 초래하게

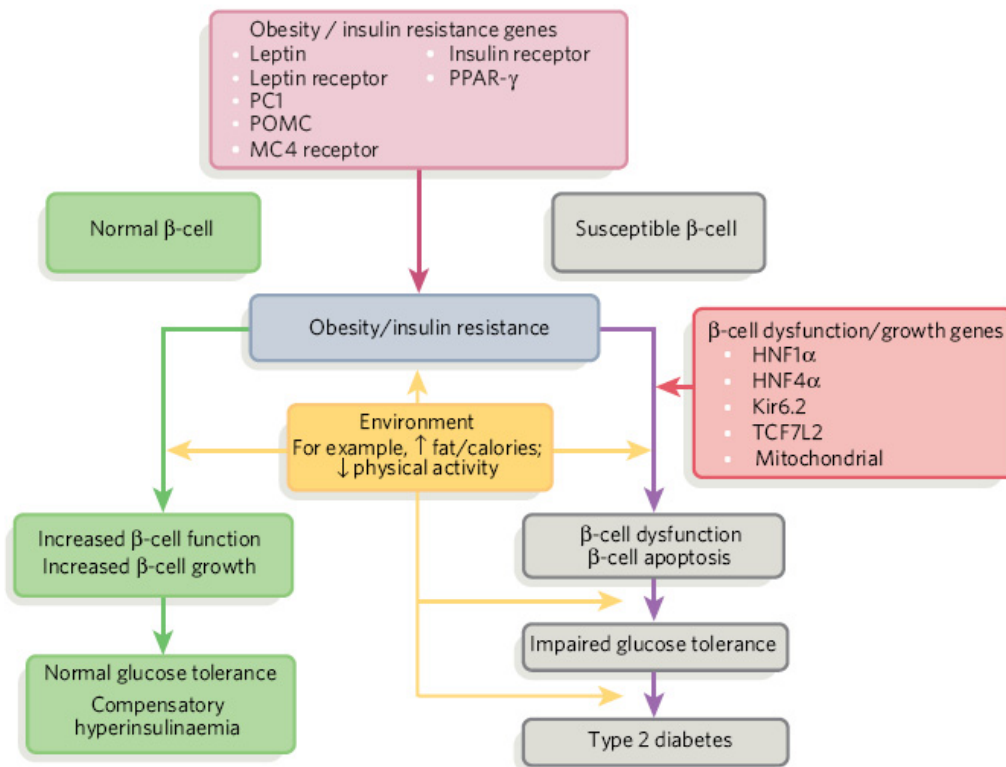


그림 2. 정상과 당뇨시 유전자와 환경과의 상호 작용 비교

된다. 더욱이 탄수화물과 지방 섭취 비율의 변화는 비만이 아닌 경우라도 3일 이내에 인슐린 감수성과 인슐린 분비 모두에 영향을 미친다. 또 다른 환경적 요인은 태중 또는 이유기에 부족한 영양 공급으로 인한 대사 변화로 조직이 영양분을 잘 저장하도록 적응된 경우로서 비만과 당뇨의 발생을 증가시키는 유전자들과 해로운 상호작용을 하는 것이다.

### 6. 통합 기전

하나의 기전으로 비만과 인슐린 저항성과 당뇨를 설명하는 것이 이상적이다. 베타 세포의 인슐린 분비 장애는 매우 중요하다(그림 3). 인슐린 분비 감소는 간의 당생성 억제 실패와 인슐린 민감

조직에서의 당 섭취 효율 감소에 의한 당 수치 조절 장애를 가져올 수 있다. 인슐린 분비 감소는 지방세포 대사를 손상시켜 지방분해 증가와 그에 따른 NEFA의 증가를 유도하게 된다. NEFA와 당의 증가는 동시에 일어날 수 있으며 췌장 건강과 인슐린 작용 모두에 해로운 영향을 미친다. 그래서 이러한 과정은 천천히 진행되어 제 2형 당뇨가 발병될 때 까지는 수년이 걸릴 수 있다. 인슐린 분비의 비교적 경미한 손상이라도 대사 항상성에는 중요한 영향을 미칠 수 있다. 인슐린은 시상하부가 체중을 조절하는데 관여하며 인슐린 신호전달의 장애는 식이 섭취와 체중간의 변화와 관련이 있다. 그래서 베타 세포의 장애는 인슐린 분비를 감소시켜 뇌에서의 인슐린 작용이 감소되고 체중 증가와 인슐린 저항성을 악화시키게 된다. 베타

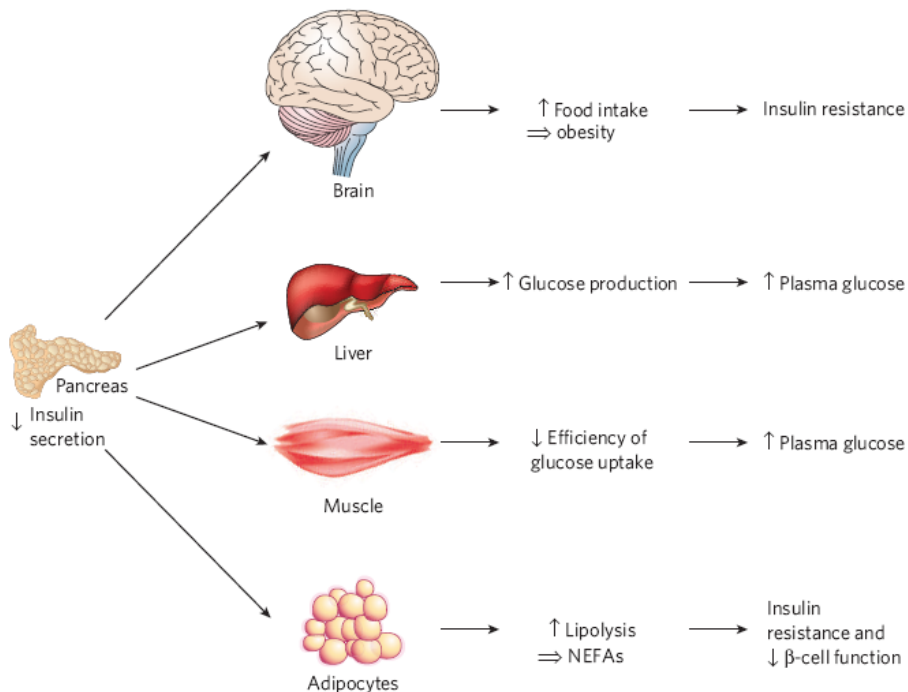


그림 3. 비만과 인슐린 저항 및 제 2형 당뇨와 인슐린 분비 손상의 역할

세포에서의 인슐린 저항은 인슐린 분비 장애 발생에 관여하며 이는 베타 세포 특이적으로 인슐린 수용체를 제거한 마우스를 사용한 연구 결과 밝혀졌다. 그러나 베타 세포 인슐린 수용체의 제거는 시상하부의 인슐린 수용체도 감소시켜 이것이 중추에 의한 베타 세포 특이적인지는 아직 확실치 않다. 그러나 아직 인슐린 수용체의 돌연변이가 제 2형 당뇨병과 관련이 있다는 확실한 증거는 없고 베타 세포의 인슐린 신호 전달 감소가 비만과 당뇨병 발병에 관여할 것이라는 것도 더 밝혀져야 할 분야다.

### Ⅲ. 앞으로의 전망

지난 10년은 비만, 인슐린 저항, 그리고 제 2형 당뇨병의 관계에 대한 많은 연구와 진전이 있었다. 그러나 이러한 수많은 연구와 제 2형 당뇨병의 발병에 있어서 베타 세포의 기능 장애 구명에도 불구하고 비만과 인슐린 저항, 당뇨병과의 상호 관련 기전에 대해서는 아직 진행되어야 할 많은 연구 분야가 있다. 비록 이런 증상을 개선하기 위한 임상 연구가 수행되고 또한 예정되어 있지만 발병 진행 단계에 대한 유전적 기반을 둔 심층적 이해와 세포 내 신호 전달에 대한 규명은 이 질병의 해로운 작용을 근본적으로 개선할 새롭고 나은 접근을 가능케 할 것이다.

### Ⅳ. 참고문헌

1. Hedley, A. A. et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999 - 2002. *J. Am. Med. Assoc.* 291, 2847 - 2850(2004).
2. World Health Organization Consultation on Obesity 1 - 253 (World Health Organization, Geneva, 2000).
3. Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. & King, H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27, 1047 - 1053 (2004).
4. Reaven, G. M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37, 1595 - 1607 (1988).
5. Perley, M. & Kipnis, D. M. Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 15, 867 - 874 (1966).
6. Polonsky, K. S., Given, B. D. & Van Cauter, E. Twenty-four-hour profiles and patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J. Clin. Invest.* 81, 442 - 448 (1988).
7. Kahn, S. E. et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 42, 1663 - 1672(1993).
8. Kahn, S. E. The importance of  $\beta$ -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 4047 - 4058 (2001).
9. Moran, A. et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 48, 2039 - 2044 (1999).

10. Buchanan, T. A., Metzger, B. E., Freinkel, N. & Bergman, R. N. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162, 1008 - 1014 (1990).
11. DeFronzo, R. A. Glucose intolerance of aging. Evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 28, 1095 - 1101 (1979).
12. Goodyear, L. J. & Kahn, B. B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu. Rev. Med.* 49, 235 - 261 (1998).
13. Chen, M., Bergman, R. N. & Porte, D. Insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction in aging: the importance of dietary carbohydrate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67, 951 - 957 (1988).
14. Wellen, K. E. & Hotamisligil, G. S. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* 115, 1111 - 1119 (2005).
15. Scherer, P. E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 55, 1537 - 1545 (2006).
16. Shoelson, S. E., Lee, J. & Goldfine, A. B. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 116, 1793 - 1801 (2006).
17. Yang, Q. et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 436, 356 - 362 (2005).
18. Kadowaki, T. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 116, 1784-1792 (2006).
19. Fain, J. N., Madan, A. K., Hiler, M. L., Cheema, P. & Bahouth, S. W. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 145, 2273-2282(2004).
20. Mooney, R. A. et al. Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J. Biol. Chem.* 276, 25889-25893 (2001).
21. Perreault, M. & Marette, A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nature Med.* 7, 1138-1143 (2001).
22. Weisberg, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 112, 1796-1808 (2003).
23. Xu, H. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 112, 1821-1830 (2003).
24. Reaven, G. M., Hollenbeck, C., Jeng, C. Y., Wu, M. S. & Chen, Y. D. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 37, 1020-1024 (1988).



25. Boden, G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46, 3.10 (1997).
26. Roden, M. et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J. Clin. Invest.* 97, 2859.2865 (1996).
27. Santomauro, A. T. et al. Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 48, 1836.1841 (1999).
28. Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N. & Newsholme, E. A. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* I, 785.789 (1963).
29. Shulman, G. I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 106, 171.176(2000).
30. Carey, D. G., Jenkins, A. B., Campbell, L. V., Freund, J. & Chisholm, D. J. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 45, 633.638 (1996).
31. Cnop, M. et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 51, 1005.1015 (2002).
32. Kahn, S. E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 46, 3.19 (2003).
33. Fujimoto, W. Y. et al. Preventing diabetes: applying pathophysiological and epidemiological evidence. *Br. J. Nutr.* 84 (Suppl. 2), S173.S176 (2000).
34. Maeda, K. et al. Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene* 190, 227.235 (1997).
35. Motoshima, H. et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 5662.5667 (2002).
36. Reynisdottir, S., Dauzats, M., Thorne, A. & Langin, D. Comparison of hormone-sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 4162.4166 (1997).
37. Montague, C. T. & O'Rahilly, S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 49, 883.888 (2000).
38. Kim, S. P., Ellmerer, M., Van Citters, G. W. & Bergman, R. N. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes* 52, 2453.2460 (2003).
39. Kloppel, G., Lohr, M., Habich, K.,

- Oberholzer, M. & Heitz, P. U. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv. Synth. Pathol. Res.* 4,110.125 (1985).
40. Butler, A. E. et al.  $\beta$ -cell deficit and increased  $\beta$ -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52, 102.110 (2003).
41. Chen, C., Hosokawa, H., Bumbalo, L. M. & Leahy, J. L. Mechanism of compensatory hyperinsulinemia in normoglycemic insulin-resistant spontaneously hypertensive rats. Augmented enzymatic activity of glucokinase in  $\beta$ -cells. *J. Clin. Invest.* 94, 399.404 (1994).
42. Liu, Y. Q., Jetton, T. L. & Leahy, J. L.  $\beta$ -cell adaptation to insulin resistance. Increased pyruvate carboxylase and malate-pyruvate shuttle activity in islets of nondiabetic Zucker fatty rats. *J. Biol. Chem.* 277, 39163.39168 (2002).
43. Kahn, S. E. et al. Increased  $\beta$ -cell secretory capacity as mechanism for islet adaptation to nicotinic acid-induced insulin resistance. *Diabetes* 38, 562.568 (1989).
44. Kahn, S. E. et al. Effect of exercise on insulin action, glucose tolerance and insulin secretion in aging. *Am. J. Physiol.* 258, E937.E943 (1990).
45. Dobbins, R. L. et al. A fatty acid-dependent step is critically important for both glucose- and non-glucose-stimulated insulin secretion. *J. Clin. Invest.* 101, 2370.2376 (1998).
46. Prentki, M., Joly, E., El-Assaad, W. & Roduit, R. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in  $\beta$ -cell adaptation and failure in the etiology of diabetes. *Diabetes* 51 (Suppl. 3), S405.S413(2002).
47. Bergman, R. N. et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity* 14 (Suppl. 1), 16S.19S (2006).
48. Itoh, Y. et al. Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic  $\beta$  cells through GPR40. *Nature* 422, 173.176 (2003).
49. Drucker, D. J. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 3, 153.165(2006).
50. Verdich, C. et al. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety. effect of obesity and weight reduction. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25, 1206.1214 (2001).
51. Berthoud, H. R. & Jeanrenaud, B. Acute hyperinsulinemia and its reversal by vagotomy after lesions of the ventromedial hypothalamus in anesthetized rats. *Endocrinology* 105,146.151 (1979).
52. Ahren, B., Taborsky, G. J. & Porte, D. Neuropeptidergic versus cholinergic and adrenergic regulation of islet hormone secretion. *Diabetologia* 29, 827.836 (1986).
53. Hull, R. L. et al. Dietary-fat-induced obesity in mice results in beta cell hyperplasia but not increased insulin release: evidence for specificity of im-

- paired beta cell adaptation. *Diabetologia* 48, 1350.1358 (2005).
54. Sorenson, R. L. & Brelje, T. C. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: beta-cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. *Horm. Metab. Res.* 29, 301.307 (1997).
55. Bonner-Weir, S., Deery, D., Leahy, J. L. & Weir, G. C. Compensatory growth of pancreatic  $\beta$ -cells in adult rats after short-term glucose infusion. *Diabetes* 38, 49.53 (1989).
56. Steil, G. M. et al. Adaptation of  $\beta$ -cell mass to substrate oversupply: enhanced function with normal gene expression. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 280, E788.E796 (2001).
57. Rhodes, C. J. Type 2 diabetes . a matter of  $\beta$ -cell life and death? *Science* 307, 380.384 (2005).
58. Bernal-Mizrachi, E., Wen, W., Stahlhut, S., Welling, C. M. & Permutt, M. A. Islet  $\beta$  cell expression of constitutively active Akt1/PKB $\alpha$  induces striking hypertrophy, hyperplasia, and hyperinsulinemia. *J. Clin. Invest.* 108, 1631.1638 (2001).
59. Hennige, A. M. et al. Upregulation of insulin receptor substrate-2 in pancreatic  $\beta$  cells prevents diabetes. *J. Clin. Invest.* 112, 1521.1532 (2003).
60. Kiba, T. et al. Ventromedial hypothalamic lesion-induced vagal hyperactivity stimulates rat pancreatic cell proliferation. *Gastroenterology* 110,885.893 (1996).
61. Røder, M. E., Porte, D. & Kahn, S. E. Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired B-cell secretory capacity in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 604.608 (1998).
62. Garvey, W. T., Olefsky, J. M., Griffen, J., Hamman, R. F. & Kolterman, O. G. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 34, 222.234 (1985).
63. Kahn, S. E., Bergman, R. N., Schwartz, M. W., Taborsky, G. J. & Porte, D. Short-term hyperglycemia and hyperinsulinemia improve insulin action but do not alter glucose action in normal humans. *Am. J. Physiol.* 262, E518.E523 (1992).
64. Sako, Y. & Grill, V. E. A 48-hour lipid infusion in the rat time-dependently inhibits glucose-induced insulin secretion and B cell oxidation through a process likely coupled to fatty acid oxidation. *Endocrinology* 127,1580.1589 (1990).
65. Zhou, Y. P. & Grill, V. E. Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J. Clin. Invest.* 93, 870.876 (1994).
66. Carpentier, A. et al. Acute enhancement of insulin secretion by FFA in humans is lost

- with prolonged FFA elevation. *Am. J. Physiol.* 276, E1055.E1066 (1999).
67. Utzschneider, K. M. et al. Impact of differences in fasting glucose and glucose tolerance on the hyperbolic relationship between insulin sensitivity and insulin responses. *Diabetes Care* 29, 356.362 (2006).
68. Ward, W. K. et al. Insulin resistance and impaired insulin secretion in subjects with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 34, 861.869 (1985).
69. Ehrmann, D. A. et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 96, 520.527 (1995).
70. Kahn, S. E. et al. Exercise training delineates the importance of B-cell dysfunction to the glucose intolerance of human aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74, 1336.1342 (1992).
71. Cavaghan, M. K., Ehrmann, D. A., Byrne, M. M. & Polonsky, K. S. Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves  $\beta$  cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance. *J. Clin. Invest.* 100, 530.537 (1997).
72. Jensen, C. C. et al.  $\beta$ -cell function is the major determinant of oral glucose tolerance in four ethnic groups in the United States. *Diabetes* 51,2170.2178 (2002).
73. Knowles, N. G., Landchild, M. A., Fujimoto, W. Y. & Kahn, S. E. Insulin and amylin release are both diminished in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25,292.297 (2002).
74. Weyer, C., Bogardus, C., Mott, D. M. & Pratley, R. E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 104, 787.794 (1999).
75. Festa, A., Williams, K., D'Agostino, R., Wagenknecht, L. E. & Haffner, S.M. The natural course of  $\beta$ -cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 55, 1114.1120 (2006).
76. O'Rahilly, S. & Farooqi, I. S. Genetics of obesity. *Phil. Trans. R. Soc. B* 361, 1095.1105 (2006).
77. Barroso, I. Genetics of type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 22, 517.535 (2005).
78. Andrulionyte, L., Zacharova, J., Chiasson, J. L. & Laakso, M. Common polymorphisms of the PPAR- $\gamma$ 2 (Pro12Ala) and PGC-1 $\alpha$  (Gly482Ser) genes are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOP-NIDDM trial. *Diabetologia* 47, 2176.2184 (2004).
79. Kaiyala, K. J. et al. Reduced  $\beta$ -cell function contributes to impaired glucose tolerance in dogs made obese by high-fat

- feeding. Am. J. Physiol. 277, E659-E667 (1999).
80. Hales, C. N. & Barker, D. J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia 35, 595-601 (1992).
81. Leung, N. et al. Prolonged increase of plasma non-esterified fatty acids fully abolishes the stimulatory effect of 24 hours of moderate hyperglycaemia on insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function in obese men. Diabetologia 47, 204-213 (2004).
82. Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Seeley, R. J. & Baskin, D. G. Central nervous system control of food intake. Nature 404, 661-671 (2000).
83. Otani, K. et al. Reduced  $\beta$ -cell mass and altered glucose sensing impair insulin-secretory function in  $\beta$ IRKO mice. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 286, E41-E49 (2004).
- 〈출처 : Nature, 444, 840-846〉

