



ORIGINAL ARTICLE

The Relationship between the Progression of Chronic Kidney Disease and Beta Cell Function in Non-Diabetic Korean Adults

Hyung Rag Kim

Department of Laboratory Medicine, St. Galloro Hospital, Suncheon, Korea

대한민국 비당뇨 성인에서 만성신장질환과 인슐린저항성 및 베타세포기능의 관련성

김형락

성가톨릭병원 진단검사의학과

ARTICLE INFO

Received August 23, 2020
Revised 1st August 30, 2020
Revised 2nd August 31, 2020
Accepted September 1, 2020

Key words

Beta cell function
Chronic kidney disease
Insulin resistance
Non-diabetes

ABSTRACT

This study examined the relationship between chronic kidney disease (CKD) and the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and beta-cell function (HOMA-B) in non-diabetic Korean adults. This study included 4,380 adults aged 20 or older (50.32 ± 16.14) using the 2015 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) data, which represents the national data in Korea. The present study had several key findings. First, in terms of HOMA-IR, after adjusting for the related variables (Model 4), the HOMA-IR ($M \pm SE$, 95% confidence interval [CI]) in group 1 (G1; estimated glomerular filtration rate [eGFR], ≥ 90 mL/min/1.73 m²), group 2 (G2; eGFR, 60~89 mL/min/1.73 m²), group 3a (G3a; eGFR, 30~59 mL/min/1.73 m²), and \geq group 3b (\geq G3b; eGFR, < 30 mL/min/1.73 m²) were 1.78 ± 0.03 (1.73~1.83), 1.87 ± 0.03 (1.81~1.93), 2.16 ± 0.13 (1.91~2.42), and 2.59 ± 0.24 (2.12~3.06), respectively. The HOMA-IR was positively associated with the progression of CKD ($P < 0.001$). Second, in terms of the HOMA-B, after adjusting for the related variables (Model 4), the HOMA-B ($M \pm SE$, 95% CI) in G1, G2, G3a, and \geq G3b were 87.46 ± 1.21 (85.08~89.84), 89.11 ± 1.38 (86.40~91.81), 104.82 ± 5.91 (93.23~116.42), and 123.97 ± 10.87 (102.66~145.29), respectively. HOMA-B was positively associated with the progression of CKD ($P < 0.001$). Both insulin resistance and the beta-cell function were positively associated with CKD in non-diabetic Korean adults.

Copyright © 2020 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

서론

만성신장질환(chronic kidney disease, CKD)은 전 세계 인구의 약 10%에게 영향을 미치는 매우 중요한 공중보건 문제이며, CKD 환자의 가장 흔한 사망 원인은 심혈관질환(cardio-

vascular disease, CVD)에 의한 합병증이다[1, 2]. CKD의 위험인자로 연령의 증가, 고혈압, 비만, 이상지질혈증뿐만 아니라 대사증후군과 당뇨병과 같은 인슐린저항성질환이 있다[3].

인슐린 저항성은 지방과 근육조직들이 인슐린에 대해 효과적으로 반응하지 못하여 포도당 이용 능력이 저하되어 있는 상태로 인슐린저항성의 증가는 당뇨병뿐만 아니라 비만, 고혈압, 이상지질혈증, CKD 및 CVD 등의 대사질환에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[4, 5]. 인슐린저항성질환에서 췌장의 베타세포기능은 매우 중요하다. 췌장의 베타세포기능의 저하는 당뇨병

Corresponding author: Hyung Rag Kim
Department of Laboratory Medicine, St. Galloro Hospital, 211 Sungwang-ro,
Suncheon 57931, Korea
E-mail: peace3106@empas.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8473-7776>

의 초기증상으로서[6], 베타세포기능장애는 제 2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus, T2DM)의 발달에 중요한 역할을 한다 [7]. 이로 인하여 베타세포 기능을 정상적으로 유지하는 것은 T2DM의 발병을 예방하는데 중요하다[8].

현재 인슐린저항성과 CKD에 대한 연구는 전세계적으로 진행되고 있지만 베타세포기능과 CKD에 대한 연구는 부족하고 특히, 당뇨가 없는 대상자에서 이들에 대한 연구는 거의 없다. 따라서, 본 연구는 대한민국을 대표하는 국민건강영양조사를 이용하여 당뇨가 없는 성인에서 CKD와 인슐린저항성 및 베타세포기능의 관련성에 대한 알아보하고자 한다.

재료 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 질병관리본부 주관으로 시행된 제5기 국민건강영양조사(2015년)의 자료를 이용하였다. 조사 참여자 수는 7,380명이었고, 이 중에서 20세 이상 성인은 5,855명이었다. 본 연구 대상자는 5,855명 중 건강설문에서 불충분한 응답(362명)과 혈압 및 임상화학검사(786명) 등의 결과가 누락이 되어있는 대상자는 1,148명이었다. 추가적으로 제 1형 당뇨병이 있거나, 혈당이 126 mg/dL 이상 또는 인슐린 치료를 받은 대상자 327명을 제외한 총 4,380명을 최종분석대상자로 선정하였다. 제5기 3차년도 국민건강영양조사 자료는 질병관리본부 연구윤리심의 위원회의 심의 및 승인을 받았다(Institutional Review Board No, 2015-01-02-6C).

2. 연구대상자의 임상적 특성과 임상화학검사

대상자 중 연령은 평균값으로, 성별은 남녀로 구분하였다. 신체계측은 체질량지수(body mass index, BMI), 허리둘레(waist circumference WC), 수축기혈압(systolic blood pressure, SBP) 및 이완기혈압(diastolic blood pressure, DBP)의 측정값을 사용하였다. 임상화학검사는 총 콜레스테롤(total cholesterol, TC), 중성지방(triglycerides, TG), 고밀도 지단백콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 공복혈당(fasting blood glucose, FBG), 혈중요소질소(blood urea nitrogen, BUN), creatinine (Crea) 및 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)의 측정값을 사용하였다.

3. 인슐린저항성, 베타세포기능 및 만성신질환

본 연구에서, 인슐린 저항성(homeostasis model assessment

of insulin resistance, HOMA-IR)과 베타세포기능은 homeostasis model assessment of beta cell function, HOMA-B)로 다음의 식으로 계산하였다:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting blood glucose (mg/dL)}] / 405; \text{HOMA-B} = 360 \times \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) / [\text{fasting blood glucose (mg/dL)} - 63] \text{ [9].}$$

추정 사구체 여과율(eGFR, mL/min per 1.73 m²)은 다음과 같은 식으로 계산하였다(MDRD).

$$\text{eGFR} = 175 \times \text{혈청 Crea}^{-1.154} \times \text{연령}^{-0.203} \times [0.742, \text{여성의 경우}] \times [1.2, \text{흑인의 경우}].$$

만성신질환은 다음과 같이 분류하였다.:

그룹 1(G1; eGFR, ≥ 90 mL/min/1.73 m²), 그룹 2(G2; eGFR, 60~89 mL/min/1.73 m²), 그룹 3a (G3a; eGFR, 30~59 mL/min/1.73 m²), \geq 그룹 3b (G3b; eGFR, < 30 mL/min/1.73 m²) [1].

4. 자료처리 및 통계분석

자료의 통계처리는 SPSS WIN version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 통계프로그램을 이용하였다. 대상자의 특성에 대한 분포는 빈도와 백분율로 나타내었고 연속형 자료는 평균과 표준편차로 표시하였다. eGFR의 수준에 따른 특성은 교차분석과 analysis of variance (ANOVA)를 이용하여 분석하였고, analysis of covariance (ANCOVA)에서 네 가지의 Model 을 실시하여 인슐린, HOMA-IR 및 HOMA-B가 만성신질환의 진행에 독립적으로 영향을 주는지를 알아보았다. Model 1은 연령과 성별을 보정하였고, Model 2는 Model 1에 추가적으로 흡연, 음주 및 규칙적인 운동을 보정하였다. Model 3은 Model 2에 추가적으로 SBP, DBP, WC 및 BMI를 보정하였고, Model 4는 Model 3에 추가적으로 TC, TG 및 HDL-C를 보정하였다. 모든 통계량의 유의수준은 $P < 0.05$ 로 판정하였다.

결 과

1. 연구대상자의 임상적 특성

본 연구대상자의 임상적특성은 Table 1과 같다. 본 연구대상자들의 BUN, Crea, FBG 및 Insulin의 평균 \pm 표준편차는 각각 14.48 \pm 4.79 mg/dL, 0.84 \pm 0.35 mg/dL, 94.99 \pm 9.77 mg/dL 및 7.64 \pm 5.68 μ U/mL이었고, HOMA-IR 및 HOMA-B의 평균값은 각각 1.83 \pm 1.47 및 88.78 \pm 64.69이었다. 본 연

Table 1. Clinical characteristics of research subjects

N (%), M±SD

Variables	Category	Total (N=4,380)	Men (N=1,873)	Women (N=2,507)	P
Age (years)		50.32±16.14	50.18±16.53	50.43±15.85	0.611
	20~39	1,220 (27.9)	543 (29.0)	677 (27.0)	0.112
	40~59	1,817 (41.5)	744 (39.7)	1,073 (42.8)	
	≥60	1,343 (30.6)	586 (31.3)	757 (30.2)	
Drinking	Current drinker	2,341 (53.4)	1,322 (70.6)	1,019 (40.6)	<0.001
Smoking	Current smoker	739 (16.9)	629 (33.6)	110 (4.4)	<0.001
Exercising	Regular exerciser	438 (10.0)	192 (10.3)	246 (9.8)	0.632
SBP (mmHg)		118.50±17.00	121.38±15.36	116.34±17.83	<0.001
DBP (mmHg)		75.39±10.07	77.83±9.92	73.57±9.80	<0.001
BMI (kg/m ²)		23.79±3.41	24.34±3.27	23.38±3.46	<0.001
WC (cm)		82.14±9.74	85.99±8.79	79.26±9.42	<0.001
TC (mg/dL)		191.70±35.00	189.26±35.07	193.51±34.83	<0.001
TG (mg/dL)		131.34±100.95	156.81±126.92	112.31±70.21	<0.001
HDL-C (mg/dL)		51.56±12.91	47.55±11.44	54.56±13.13	<0.001
BUN (mg/dL)		14.48±4.79	15.21±2.50	13.94±4.38	<0.001
Crea (mg/dL)		0.84±0.35	0.99±0.40	0.73±0.27	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)		93.05±18.57	90.53±17.38	94.93±19.20	<0.001
	G1 (eGFR ≥90)	5,405 (54.9)	946 (50.5)	1,459 (58.2)	<0.001
	G2 (eGFR 60~89)	1,849 (42.3)	864 (46.1)	985 (39.3)	
	G3a (eGFR 30~59)	98 (2.2)	50 (2.7)	48 (1.9)	
	≥G3b (eGFR <30)	28 (0.6)	13 (0.7)	15 (0.6)	
FBG (mg/dL)		94.99±9.77	96.79±10.03	93.64±9.36	<0.001
Insulin (μU/mL)		7.64±5.68	7.87±6.52	7.47±4.96	0.023
HOMA-IR		1.83±1.47	1.92±1.68	1.77±1.29	0.001
HOMA-B		88.78±64.69	86.94±75.29	90.15±55.44	0.104

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; WC, waist circumference; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; BUN, blood urea nitrogen; Crea, serum creatinine; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FBG, fasting blood glucose; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA-B, homeostasis model assessment of beta-cell function.

구대상자 중 G1, G2, G3a 및 ≥G3b의 발생률은 각각 5,405명 (54.9%), 1,849명(42.3%), 98명(2.2%) 및 28명(0.6%)이었다.

2. 만성신장질환의 진행에 따른 연구대상자의 임상적특성

만성신장질환의 진행에 따른 연구대상자의 임상적특성은 Table 2와 같다. 만성신장질환이 진행됨에 따라 연령, SBP ($P<0.001$), DBP ($P<0.001$), BMI ($P<0.001$), WC ($P<0.001$), TC ($P<0.001$), TG ($P<0.001$), BUN ($P<0.001$), Crea ($P<0.001$), FBG ($P<0.001$), Insulin ($P<0.001$), HOMA-IR ($P<0.001$) 및 HOMA-B ($P<0.001$)가 증가하였고 HDL-C ($P<0.001$)는 감소하였다.

3. 만성신장질환의 진행에 따른 인슐린, HOMA-IR 및 HOMA-B

만성신장질환의 진행에 따른 인슐린, HOMA-IR 및 HOMA-B는 Table 3, 4와 같다. 만성신장질환과 인슐린과 관련하여, 연령, 성별, 흡연, 음주, 규칙적인 운동, SBP, DBP, WC, BMI, TC, TG 및 HDL-C를 보정한 후의 결과에서, 만성신장질환이

진행됨에 따라 인슐린의 평균값이 증가하였다($P<0.001$) (Table 3). 만성신장질환과 HOMA-IR와 관련하여, 관련변수를 보정한 후의 결과에서(Model 4), G1, G2, G3a 및 ≥G3b의 HOMA-IR 평균값(M±SE, 95% confidence interval [CI])은 각각 1.78±0.03 (1.73~1.83), 1.87±0.03 (1.81~1.93), 2.16±0.13 (1.91~2.42) 및 2.59±0.24 (2.12~3.06)으로 만성신장질환이 진행됨에 따라 HOMA-IR은 증가하였다($P<0.001$). 또한, 만성신장질환과 HOMA-B와 관련하여, 관련변수를 보정한 후의 결과에서(Model 4), G1, G2, G3a 및 ≥G3b의 HOMA-B 평균값(M±SE, 95% CI)은 각각 87.46±1.21 (85.08~89.84), 89.11±1.38 (86.40~91.81), 104.82±5.91 (93.23~116.42) 및 123.97±10.87 (102.66~145.29)으로 만성신장질환이 진행됨에 따라 HOMA-B도 증가하였다($P<0.001$) (Table 4).

고찰

본 연구는 2015년 국민건강조사를 이용하여 당뇨가 없는 대

Table 2. Clinical characteristics of subjects according to the progression of CKD

(N=4,380)

Variables	eGFR (mL/min/1.73 m ²)				P
	G1 (eGFR, ≥90) (N=2,405)	G2 (eGFR, 60~89) (N=1,849)	G3a (eGFR, 30~59) (N=98)	≥G3b (eGFR, <30) (N=28)	
Men	946 (39.3)	864 (46.7)	50 (51.0)	13 (46.4)	<0.001
Current drinker	1,369 (56.9)	930 (50.3)	37 (37.8)	5 (17.9)	<0.001
Current smoker	466 (19.4)	260 (14.1)	11 (11.2)	2 (7.1)	<0.001
Regular exerciser	259 (10.8)	171 (9.2)	6 (6.1)	2 (7.1)	0.201
Age (years)	44.86±15.56	56.08±14.05	70.79±9.13	66.79±11.99	<0.001
SBP (mmHg)	115.85±16.21	121.48±17.34	127.48±16.59	129.68±18.95	<0.001
DBP (mmHg)	74.59±9.93	76.52±10.03	73.67±11.92	75.82±10.87	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.45±3.52	24.16±3.19	24.42±3.31	26.35±4.68	<0.001
WC (cm)	80.83±9.87	83.49±9.23	86.48±9.28	89.95±12.82	<0.001
TC (mg/dL)	188.92±33.59	195.48±35.76	190.57±44.95	183.68±40.89	<0.001
TG (mg/dL)	125.46±102.88	137.79±97.15	140.99±91.41	177.00±162.02	<0.001
HDL-C (mg/dL)	52.76±12.71	50.43±12.96	46.26±12.59	41.48±11.87	<0.001
BUN (mg/dL)	13.34±3.83	15.40±4.03	20.11±5.28	32.50±24.01	<0.001
Crea (mg/dL)	0.74±0.13	0.92±0.15	1.22±0.19	3.05±3.19	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	105.65±13.52	79.59±7.42	55.02±3.81	32.37±13.94	<0.001
FBG (mg/dL)	93.70±9.48	96.42±9.85	98.83±9.92	97.93±11.63	<0.001
Insulin (μU/mL)	7.49±5.50	7.71±5.85	8.82±5.30	12.39±8.30	<0.001
HOMA-IR	1.77±1.39	1.88±1.55	2.20±1.43	3.08±2.25	<0.001
HOMA-B	91.32±69.07	84.73±58.49	90.54±54.18	130.33±75.54	<0.001

Abbreviations: "see Table 1."

Table 3. Comparisons of insulin according to the progression of CKD

(N=4,380)

Variables	Category	Insulin (μU/mL)			
		Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
CKD	G1	7.33±0.12 (7.09~8.56)	7.33±0.12 (7.09~7.56)	7.45±0.11 (7.25~7.66)	7.45±0.10 (7.25~7.65)
	G2	7.88±0.14 (7.61~8.14)	7.88±0.14 (7.62~8.15)	7.76±0.12 (7.53~7.99)	7.77±0.12 (7.54~8.00)
	G3a	9.44±0.58 (8.30~10.58)	9.42±0.58 (8.28~10.56)	9.17±0.51 (8.17~10.17)	9.02±0.50 (8.04~10.01)
	≥G3b	12.90±1.07 (10.80~15.00)	12.79±1.07 (10.69~14.89)	10.95±0.94 (9.11~12.79)	10.74±0.92 (8.93~12.55)
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Abbreviations: "see Table 1". Model 1 (M±SE, 95% CI), adjusted for age and gender; Model 2 (M±SE, 95% CI), Model 1 further adjusted for smoking, drinking, and regular exercising; Model 3 (M±SE, 95% CI), Model 2 further adjusted for SBP, DBP, WC, and BMI; Model 4 (M±SE, 95% CI), Model 3 further adjusted for TC, TG, and HDL-C.

한민국 성인을 대상으로 만성신장질환과HOMA-IR 및 HOMA-B의 관련성에 관하여 조사하였고 만성신장질환이 진행됨에 따라 HOMA-IR뿐만 아니라 HOMA-B도 증가하였다.

CKD와 인슐린저항성에 대한 연구는 전 세계적으로 이루어지고 있다. 이전의 연구들은 인슐린저항성의 증가는 CKD와 관련이 있다고 보고하고 있다. Srivastava 등[10]은 인도인을 대상으로 실시한 연구에서 CKD는 HOMA-IR의 증가와 연관이 있다고 보고하였고($P=0.001$), Chen 등[11]은 미국인을 대상으로 실시한 연구에서 CKD는 HOMA-IR의 증가와 연관이 있다고 보고하였다($P=0.001$). 이에 반하여, Trirogoff 등[12]은 영국인을 대상으로 실시한 연구에서 eGFR은 HOMA-IR과 연관성이 없다고 보고하였다. 본 연구의 결과에서는 CKD가 진행

함에 따라 HOMA-IR이 증가하였고($P<0.001$), Srivastava 등 및 Chen 등의 결과와 유사하였다[11, 12]. 인슐린저항성으로 인한 고 인슐린혈증은 CKD 환자에서 널리 퍼져 있으며 신장 기능을 저하시키는 역할을 한다고 알려져 있다. 인슐린저항성의 증가로 인한 고 인슐린혈증은 좌심실 비대 및 심장 과민반응, 이상지질혈증 및 고혈당증, 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 (renin-angiotensin-aldosterone system)의 활성화와 같은 메커니즘으로 인하여 신장기능의 저하를 유발시킬 수 있다[13, 14]. 특히, T2DM과 같은 지속적인 고혈당 상태에서, 고 인슐린 저항성의 증가는 사구체 미세 혈관 병증 및 신장 손상으로 인한 CKD의 진행을 가속화시킬 수 있다[15].

우리의 연구에서는 CKD와 인슐린저항성의 연관성뿐만 아

Table 4. Comparisons of HOMA-IR and HOMA-B according to the progression of CKD

(N=4,380)

Variables	Category	HOMA-IR			
		Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
CKD	G1	7.75±0.03 (1.69~1.81)	1.75±0.03 (1.69~1.81)	1.78±0.03 (1.73~1.84)	1.78±0.03 (1.73~1.83)
	G2	1.90±0.04 (1.83~1.97)	1.90±0.36 (1.83~1.97)	1.87±0.03 (1.81~1.93)	1.87±0.03 (1.81~1.93)
	G3a	2.27±0.15 (1.97~2.57)	2.26±0.15 (1.97~2.56)	2.20±0.13 (1.94~2.46)	2.16±0.13 (1.91~2.42)
	≥G3b	3.14±0.28 (2.59~3.68)	3.12±0.28 (2.57~3.67)	2.65±0.25 (2.17~3.13)	2.59±0.24 (2.12~3.06)
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Variables	Category	HOMA-B			
		Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
CKD	G1	86.37±1.34 (83.75~89.00)	86.39±1.34 (83.77~89.00)	87.55±1.23 (85.15~89.95)	87.46±1.21 (85.08~89.84)
	G2	89.97±1.52 (86.99~92.95)	90.02±1.52 (87.04~92.99)	88.91±1.39 (86.18~91.63)	89.11±1.38 (86.40~91.81)
	G3a	109.18±6.52 (96.39~121.97)	108.68±6.50 (95.93~121.43)	106.07±5.96 (94.38~117.76)	104.82±5.91 (93.23~116.42)
	≥G3b	150.00±12.00 (121.48~168.51)	142.51±11.97 (119.05~165.97)	125.21±10.97 (103.71~146.72)	123.97±10.87 (102.66~145.29)
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Abbreviations: "see Table 1". Model 1 (M±SE, 95% CI), adjusted for age and gender; Model 2 (M±SE, 95% CI), Model 1 further adjusted for smoking, drinking, and regular exercising; Model 3 (M±SE, 95% CI), Model 2 further adjusted for SBP, DBP, WC, and BMI; Model 4 (M±SE, 95% CI), Model 3 further adjusted for TC, TG, and HDL-C.

나라 베타세포기능의 연관성에 대하여 조사하였고, CKD가 진행함에 따라 HOMA-B도 증가하였다($P<0.001$). 일반적으로, 혈당이 증가하면 그 혈당을 저하시키기 위해 췌장의 베타세포에서 인슐린을 분비한다. 그러나, 당뇨와 대사증후군 같은 대사장애질환이 있는 대상자에서는 혈당이 증가하더라도 지속적인 혈당의 증가로 인하여 베타세포의 양과 기능저하로 인하여 인슐린 분비가 저해될 수 있다. 인슐린저항성과 베타세포기능에 대한 몇몇 선행연구에서는 인슐린저항성 질환을 가지고 있는 대상자에서 베타 세포 질량의 감소가 나타난다고 보고하였고[16, 17], 그들은 이와 같은 현상이 인슐린저항상태에서 췌장의 베타세포가 세포자살(apoptosis) 및 세포괴사의 증가로 인하여 나타나는 결과라고 주장하였다. 그러나, 비 당뇨성인에서는 다른 결과가 나올 수 있다. Pham 등[18]은 당뇨가 없는 성인을 대상으로 실시한 연구에서 eGFR이 낮을수록 IR이 증가하였고($P=0.004$), 베타세포기능($P<0.001$)도 증가하였고 우리 연구의 결과와 유사하였다. 본 연구에서는 만성신질환의 진행에 따라 베타세포기능의 증가에 대한 정확한 메커니즘을 밝힐 수는 없다. 그러나 인슐린저항성의 증가로 인하여 CKD의 진행이 나타나지만 당뇨가 정상인 성인에서는 베타세포의 양과 기능이 정상이기 때문에 인슐린저항성으로 인한 CKD가 진행함에 따라 췌장의 베타세포에서는 혈당의 항상성을 유지하기 위하여 베타세포기능을 증가시킬 수 있다. 따라서, 당뇨병 환자에서 베타세포기능을 정상으로 유지하는 것은 CKD의 예방과 CKD의 진행을 늦추는 것으로 사료된다.

결론적으로, 본 연구는 대한민국을 대표하는 국민건강영양 조사를 이용하여 당뇨가 없는 성인에서 CKD와 인슐린저항성 및 베타세포기능의 관련성에 대하여 조사하였고, 만성신질환이 진행함에 따라 인슐린저항성뿐만 아니라 베타세포기능도 증가하였다.

그러나, 본 연구는 몇 가지 한계점이 있다. 첫째, 본 연구는 HOMA-IR 및 HOMA-B를 사용하여 인슐린저항성 및 베타 세포 기능을 평가하였다. 인슐린저항성 및 베타세포기능의 측정에서, 일반적인 대규모 인구에 대한 연구에서는 HOMA 지수를 더 많이 사용하고 있지만[19], 고 인슐린 혈증-혈당 클램프 시험(hyperinsulinemic-euglycemic clamp test) 및 고혈당 클램프 시험(hyperglycemic clamp test)와 같은 "골드표준방법(gold-standard method)"은 HOMA 지수보다 더 정확한 것으로 알려져 있다[20]. 일부 연구는 HOMA 지수가 몇 가지 한계로 인해 CKD에서 인슐린 저항성을 추정하기에 불완전하다는 것을 제안했다[21]. 따라서, 향후 연구에서 "골드 표준"방법을 사용하여 CKD와 IR과 베타 세포 기능 사이의 관계를 연구할 필요가 있다. 둘째, 국민건강영양조사를 이용한 단면연구이기 때문에 CKD와 인슐린저항성 및 베타세포기능의 정확한 인과관계를 설명할 수가 없다. 따라서, 향후 추적조사를 통해서 CKD와 인슐린저항성 및 베타세포기능에 대한 코호트연구를 시행할 수 있다면 이들의 인과관계에 대한 의미 있는 연구가 될 것으로 기대된다.

요약

본 연구의 목적은 대한민국 20세 이상(50.32±16.14세)의 당뇨병이 없는 성인에서 만성신장질환과 인슐린저항성(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 및 베타세포기능(homeostasis model assessment of beta cell function, HOMA-B)의 관련성에 대하여 조사하였다. 본 연구는 2015년도 국민건강영양조사 자료를 이용하여 당뇨병이 없는 20세 이상의 대한민국 성인 4,380명을 대상으로 하였다. 본 연구결과에서 중요한 결과는 다음과 같다. 첫째, 만성신장질환과 HOMA-IR와 관련하여, 관련변수를 보정한 후의 결과에서(Model 4), 그룹 1 (G1; estimated glomerular filtrationrate [eGFR], ≥90 mL/min/1.73 m²), 그룹 2 (G2; eGFR, 60~89 mL/min/1.73 m²), 그룹 3a (G3a; eGFR, 30~59 mL/min/1.73 m²), ≥그룹 3b (≥G3b; eGFR, <30 mL/min/1.73 m²)의 HOMA-IR 평균값(M±SE, 95% confidence interval [CI])은 각각 1.78±0.03 (1.73~1.83), 1.87±0.03 (1.81~1.93), 2.16±0.13 (1.91~2.42) 및 2.59±0.24 (2.12~3.06)으로 만성신장질환이 진행됨에 따라 HOMA-IR은 증가하였다(P<0.001). 둘째, 만성신장질환과 HOMA-B와 관련하여, 관련변수를 보정한 후의 결과에서 (Model 4), G1, G2, G3a 및 ≥G3b의 HOMA-B 평균값 (M±SE, 95% CI)은 각각 87.46±1.21 (85.08~89.84), 89.11±1.38 (86.40~91.81), 104.82±5.91 (93.23~116.42) 및 123.97±10.87 (102.66~145.29)으로 만성신장질환이 진행됨에 따라 HOMA-B도 증가하였다(P<0.001). 대한민국 당뇨병이 없는 성인에서 만성신장질환이 진행됨에 따라 인슐린저항성이 증가하였고, 베타세포기능 또한 증가하였다.

Acknowledgements: None

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Kim HR, M.T.

REFERENCES

- World Kidney Day. Chronic kidney disease [Internet]. Brussels: Belgium; 2015 [cited 2020 Apr 21]. Available from: <http://www.worldkidneyday.org/faqs/chronic-kidney-disease/>
- Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1048-1056. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh813>
- Duan J, Wang C, Liu, D, Qiao Y, Pan S, Jiang D, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: a cross-sectional survey. *Sci Rep*. 2019;9:10408. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46857-7>
- Martin BC, Warram JH, Krolewski A, Soeldner J, Kahn C, Bergman R. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year followup study. *Lancet*. 1992;340:925-929. [https://doi.org/doi:10.1016/0140-6736\(92\)92814-v](https://doi.org/doi:10.1016/0140-6736(92)92814-v)
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hyper tension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-194. <https://doi.org/10.2337/diacare.14.3.173>
- Chen C, Cohrs CM, Stertmann J, Bozsak R, Speier S. Human beta cell mass and function in diabetes: recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Mol Metab*. 2017;6:943-957. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.06.019>
- Cernea S, Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23:266-280. <https://doi.org/10.11613/bm.2013.033>
- Page KA, Reisman T. Interventions to preserve beta-cell function in the management and prevention of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013;13:252-260. <https://doi.org/10.1111/dom.13196>
- 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*. 1985;28:412-419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Srivastava N, Singh RG, Usha, Kumar A, Singh S. Insulin resistance in predialytic, nondiabetic, chronic kidney disease patients: a hospital-based study in Eastern Uttar Pradesh, India. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28:36-43. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.198114>
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:469-477. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000046029.53933.09>
- Trirogoff ML, Shintani A, Himmelfarb J, Ikizler TA. Body mass index and fat mass are the primary correlates of insulin resistance in nondiabetic stage 3-4 chronic kidney disease patients. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1642-1648. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1642>
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-1462. <https://doi.org/10.1056/NEJM199311113292004>
- El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, Sowers JR. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2816-2827. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000133698.80390.37>
- Mima A, Qi W, Hiraoka-Yamamoto J, Park K, Matsumoto M, Kitada M, et al. Retinal not systemic oxidative and inflammatory stress correlated with VEGF expression in rodent models of insulin resistance and diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:8424-8432. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10207>
- Deng S, Vatamaniuk M, Huang X, Doliba N, Lian MM, Frank A, et al. Structural and functional abnormalities in the islets isolated

- from type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 2004;53:624-632. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.624>
17. Gunton JE, Kulkarni RN, Yim S, Okada T, Hawthorne, Tseng YH, et al. Loss of ARNT/HIF1beta mediates altered gene expression and pancreatic islet dysfunction in human type 2 diabetes. *Cell*. 2005;122:337-349. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.027>
 18. Pham H, Robinson-Cohen C, Biggs ML, Ix JH, Mukamal KJ, Fried LF, et al. Chronic kidney disease, insulin resistance, and incident diabetes in older adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:588-594. <https://doi.org/10.2215/CJN.11861111>
 19. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27:1487-1495. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>
 20. Pham H, Utzschneider KM, de Boer IH. Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20:640-646. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32834b23c1>
 21. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311:1087-1108. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00340.2016>