

내장능이 다른 중년 여성에서 내장지방과 혈청 인지질 지방산 조성의 비교

연세대학교 생활과학대학 식품영양학과, 의과대학 내과학교실*

윤지영 · 이종호 · 이양자 · 이현철* · 허갑범*

서 론

내장지방의 과다 축적은 포도당-지방산 회로 (glucose-fatty acid cycle)를 통한 근육의 포도당 이용과 저장을 방해하고¹⁾, 증가된 혈청 유리지방산은 간의 인슐린 제거를 감소시켜 고인슐린혈증과 인슐린 저항성을 유발하는 것으로 알려져 있다^{2~6)}. 내장지방의 축적은 활동량의 감소, 단 음식 및 포화지방산의 과다섭취 등 최근의 식생활 변화로 증가된다⁷⁾. 식품중의 지방량과 지방의 질은 내장지방의 축적뿐만 아니라 근육세포막의 인지질 지방산 조성에도 영향을 주어 인슐린 수용체에 변화를 초래할 수 있다^{8~10)}. 근육세포막의 인슐린 수용체와 인슐린의 결합은 포도당을 세포내로 이동시켜 대사되거나 혹은 글리코겐으로 저장되도록 한다⁸⁾.

근육세포막 인지질 지방산 조성에 포화지방산이 많을수록 인슐린저항성을 유발하고, 불포화 지방산이 많으면 인슐린 수용체의 수와 친화력이 증가되어 인슐린 감수성이 향상된다고 한다^{1,8~12)}. 지방산이 당대사에 미치는 영향을 규명하려면 혜장의 소도세포와 골격근의 인지질 지방산 농도를 측정하는 것이 이상적이나 인체로부터 쉽게 얻을 수 없는 단점이 있다¹⁰⁾. 반면에 혈액은 쉽게 얻을 수 있으며, 혈청 인지질 지방산 농도는 평

상시 식사지방의 성분을 반영하고 골격근 세포막 인지질의 지방산 조성과 밀접한 연관성이 있음이 보고되어 있다^{10,13)}.

인슐린비의존형 당뇨병은 유전성 질환이나 특정한 환경하에서 발병되므로 발병에는 환경인자와 유전인자 모두가 중요하다¹⁴⁾. 식사지방의 양과 질에 따른 혈청 인지질 지방산 조성의 변화는 골격근 세포막 인지질에 영향을 주어 인슐린 작용을 변화시키므로써 인슐린비의존형 당뇨병의 병인에 관여할 수 있을 것이다⁸⁾. 반대로, 내장지방의 축적이 인슐린 저항성을 초래하고¹⁴⁾ 인슐린 저항성이 있으면 Δ5-desaturase 활성이 감소되므로, 과다한 내장지방으로 인한 고인슐린혈증이 혈청 인지질 지방산 조성에 영향을 줄 수 있을 것이다¹⁰⁾.

본 연구에서는 내당능의 차이로 서로 당대사가 다른 중년 여성들 대상으로 혈청 인슐린 농도와 내장지방 축적의 변화가 혈청 인지질 지방산 조성에 미치는 영향을 규명하고자 하였다. 이를 위해 건강한 중년 여성뿐만 아니라 내당능장애, 단기 및 장기 이환 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 당부하시 인슐린 분비, 내장지방 면적 및 혈청 인지질 지방산 구성을 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

참여한 연구 대상자의 나이는 40세에서 65세까지의 중년 여성으로 표준체중 백분율을 기준으로 실제 체중이 90% 이상 110% 미만을 정상체중, 110% 이상을 체중과다로 분류하였다. 공복혈당이 115mg/dL(6.4mmol/L) 미만, 식후 2시간 혈당이 140mg/dL(7.8mmol/L) 미

접수일자: 1997년 7월 1일

통과일자: 1997년 10월 30일

책임저자: 윤지영, 연세대학교 생활과학대학

본 연구의 일부는 보건 의료 기술 연구 개발 사업 연구비로 이루어졌음.

만인 경우는 정상 대조군으로 분류하였으며, NDDG 진단기준에 따라 공복혈당이 140mg/dL(7.8mmol/L) 이상이나, 140mg/dL(7.8mmol/L) 미만이나 당부하 후 2시간의 혈당치가 200mg/dL(11.1mmol/L) 이상인 경우는 당뇨병 환자군으로 분류하였다. 또한 정상 당대사와 당뇨병 사이의 혈당을 갖는 경우에는 경구 당부하시험을 시행하여 30분, 60분, 90분에 검사한 혈당치 중 한개 이상이 200mg/dL(11.1mmol/L)를 넘는 경우에는 내당능장애로 분류하였다. 당뇨병의 이환기간이 1년 이하인 경우를 단기이환군으로 하고 1년 이상인 경우를 장기이환군으로 하였다. 연구대상자는 정상체중이면서 당대사가 정상인 36예, 내당능장애 9예, 과다체중이면서 당대사가 정상인 89예, 내당능장애 53예의 자발적인 참여로 이루어졌다. 인슐린비의존형 당뇨병 환자는 정상체중 장기이환군(평균 이환기간 3.5년, 2~9년) 22예, 과다체중이며 단기이환군 11예와 장기이환군(평균 이환기간 3.4년, 2~9년) 17예이었다. 인슐린비의존형 당뇨병 환자 중 단기이환군은 식사와 운동요법만으로 치료하고 있었고, 장기이환군은 경구혈당강하제를 사용하고 있었으며 인슐린 사용자는 없었고 당뇨병에 의한 합병증 및 기타 질환이 없었고 지질강하제를 복용하지 않았다.

2. 방법

1) 인체 계측 및 체지방 분포 조사

인체 계측으로 신장과 체중을 측정하고 표준체중백분율은 실제체중(kg)을 $[(\text{신장cm}-100) \times 0.9]$ 로 나눈 백분율 값을, 체질량지수(body mass index, BMI)는 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나눈 값을 사용하였다. 또한 대상자를 평평한 바닥에 세운 채 허리와 엉덩이 둘레를 측정하여 허리와 엉덩이 둘레비(waist and hip circumference ratio, W/H)를 구하였다.

2) 컴퓨터 단층촬영에 의한 복부 및 대퇴부 지방 링과 근육량 측정

컴퓨터 단층촬영은 CT Max II(Ge General Electric Co., USA)를 이용하여 제대수준(umbilicus level)을 횡단(transverse section)하여 이 부위에서 Hounsfield number -150~-50에 속하는 부위를 측정하여 총복

부지방 면적을 구하였다. 복부와 배부의 복막을 경계로 안쪽을 내장지방 면적(visceral fat area), 바깥쪽을 피하지방 면적(subcutaneous fat area)으로 나누어 그 면적을 구하고 내장지방과 피하지방의 면적비(visceral fat/subcutaneous fat ratio)를 계산하였다. 대퇴 중간부위(mid portion of upper border of patella and greater trochanter)를 횡단하여 Hounsfield number -49~-+100에 속하는 면적을 대퇴 근육 면적(thigh muscle area)으로, -250~-50에 속하는 면적을 대퇴 지방 면적(thigh fat area)으로 하였다.

3) 당부하 검사와 혈청 지질과 호르몬 농도 측정

경구 당부하 검사는 공복시 및 75g의 포도당을 경구 투여하고 30, 60, 90, 120분에 각각 채혈하여 혈당은 포도당 산화효소법으로, 유리지방산(free fatty acid)은 Hitachi 7150 자동분석기로, C-펩티드와 인슐린농도는 INC(Immuno Nucleo Cooperation, Stillwater, USA)에서 제조한 kit를 사용하여 방사면역법으로 측정하였다. 포도당 면적(glucose response area), 유리지방산 면적(free fatty acid response area), C-펩티드 면적(C-peptide response area), 인슐린 면적(insulin response area)은 각각 혈당, 유리지방산, C-펩티드, 인슐린 반응곡선에서 곡선 아래 면적으로 계산하였다.

혈청 성장호르몬은 Daiichi Radioisotope Laboratories(Tokyo, Japan)에서 제조한 성장호르몬 kit를, 혈청 insulin like growth factor-1(IGF-1)은 Diagnostic Systems Laboratories(Texas, USA)에서 제조한 kit를 이용하여 면역방사계수 측정법(IRMA)으로 측정하였다.

4) 혈청 인지질의 분리 및 지방산 조성 분석

공복시 혈액을 채취하여, 혈청에서 Folch 등⁽⁵⁾의 방법에 의해 지질을 추출한 후 110°C에서 활성화시킨 20 × 20cm²의 silicagel-60 plate에 점적한뒤 hexane-diethyl ether-acetic acid 용매에 전개시켰다. 전개 후 TLC plate를 N₂ gas로 건조시킨 후, iodine vapor를 사용하여 TLC plate 위에 전개된 분획을 발색시킨 후 인지질 분획을 긁어내어 마쇄하고 methylation tube에 담은 후에 2mL의 methanol-benzene 용액을 첨가하였다. 계속 stirring 하면서 0.2mL의 acetyl chloride를 천천히

첨가한 후 teflon-lined cap으로 시험관을 막고 100°C에서 60분간 incubation 시켰다. 시험관을 찬물에 냉각시킨 후에 6% K₂CO₃ 용액 5ml를 가하여 3,000rpm에서 5분간 원심 분리하여¹⁶⁾ 분리된 상층액을 취하여 1μL를 gas liquid chromatograph(Hewlett Packard 6890, Denver, USA)에 주입하여 지방산을 분석하였다. 표준 지방산(NuCheck Prep, Inc., Minnesota, USA)을 사용하여 각 지방산의 retention time을 확인하였으며, 지방산 함량은 총지방산량의 백분율(area% of total fatty acids)로 구하였다.

5) 통계분석

연구자료는 Window용 SPSS-PC 통계 package를 이용하여 통계 처리하였고 모든 측정치는 평균과 표준오차로 표시하고, 검정시에는 P값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의하다고 보았다. 비만도가 동일하고 당대사능이 다른 그룹간의 측정치의 평균 차이의 유의성을 검증하기 위하여 정규분포를 갖는 변수는 LSD(least significant difference)로 Oneway ANOVA를 시행하였으며, 정규분포를 하지 않는 변수는 Kruskal-wallis를 시행하였다. 당대사능이 동일하고 체중이 다른 두

군간의 평균 차이는 Student's t-test를 실시하여 검증하였다. 혈청 성장호르몬 및 IGF-1과 내장지방 면적, 혈청 포도당 및 유리지방산 농도와의 상호관련성을 살펴보기 위하여 이들 사이의 상관관계(pearson correlation)를 분석하였다.

결 과

1. 연령, 인체 계측치 및 컴퓨터 단층 촬영상 지방과 균육면적

대상자들의 평균 연령은 각 군간에 차이가 없었다. 허리와 엉덩이둘레 비는 체중과다의 대조군과 내당능장애군에서 정상체중의 대조군과 내당능 장애군에 비해 각각 증가되어 있었으며, 정상체중군내에서는 대조군에 비해 당뇨병군이 높았다(Table 1). 컴퓨터 단층 촬영상 복부 총 지방, 피하지방(Table 1) 및 내장지방(Fig. 1) 면적은 정상체중군에 비해 체중과다군에서 넓었다. 복부 내장지방 면적은 정상체중 대조군과 비교하여 당뇨병군에서 증가되어 있었고 체중과다 대조군에 비해 내당능 장애군, 당뇨병군에서 넓었다(Fig. 1). 대퇴부 지방 면적은 정상체중의 대조군 및 당뇨병군과 비

Table 1. Age, Fat and Muscle Areas of Abdomen and Thigh by CT Scan in Normoglycemic, IGT and NIDDM Subjects

	Normal weight			Overwt-obese			
	Control n=36	IGT n=9	Long-term NIDDM n=22	Control n=89	IGT n=53	NIDDM	
						Newly n=11	Long-term n=17
Age(yrs)	49.6±1.2	49.2±2.6	49.9±2.0	51.5±0.6	51.8±0.9	52.3±1.7	51.5±1.5
BMI(kg/m ²)	21.1±0.2	20.9±0.4	21.5±0.1	25.6±0.2**	25.8±0.2**	26.2±1.0	25.0±1.0**
Waist/hip	0.85±0.01 ^b	0.87±0.02 ^b	0.95±0.01 ^a	0.93±0.02**	0.92±0.01*	0.95±0.01	0.96±0.02
Total abdominal fat(cm ²)	209.9±10.0	207.6±15.6	243.5±8.1	331.1±8.8**	346.2±9.9**	355.5±39.6	367.5±9.7**
Subcutaneous(cm ²)	165.4±8.7	155.4±16.4	160.1±6.7	248.5±7.1**	253.5±9.6**	236.1±40.3	222.4±27.3**
Visceral/subcutaneous fat	0.28±0.02 ^c	0.38±0.07 ^b	0.54±0.07 ^a	0.34±0.02**	0.43±0.02 ^b	0.60±0.10 ^a	0.543±0.09 ^a
Visceral fat/thigh fat	0.28±0.02 ^b	0.29±0.08 ^b	0.61±0.07 ^a	0.37±0.02**	0.47±0.03 ^{b*}	0.66±0.12 ^a	0.61±0.06 ^a
Visceral fat/thigh muscle	0.36±0.02 ^b	0.44±0.07 ^b	0.80±0.08 ^a	0.64±0.03**	0.71±0.05 ^{b*}	0.94±0.11 ^a	0.94±0.09 ^a

Mean±S.E. *p<0.05, **p<0.01 compared with normal weight subjects in the same glucose tolerance status group. Values in the same row with different superscripts are significantly different(p<0.05) from each other in normal weight and overweight-obese subjects, respectively.

IGT: impaired glucose tolerance, NIDDM: non-insulin-dependent diabetes mellitus, BMI: body mass index

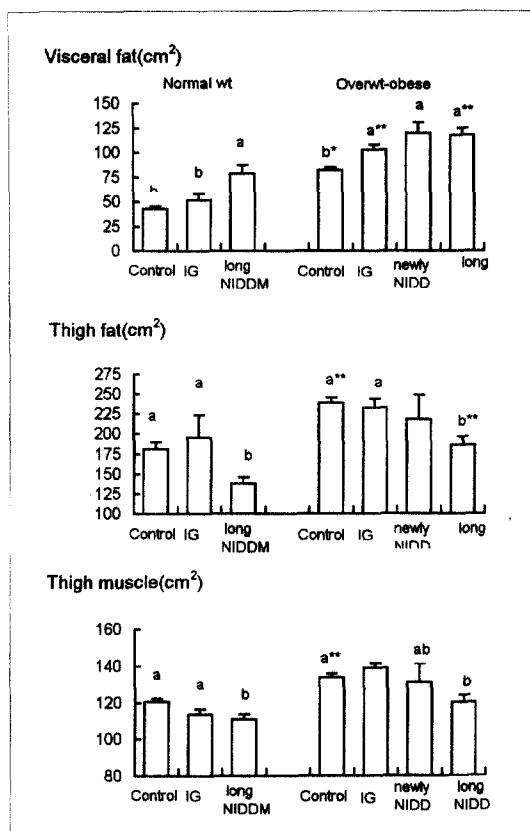


Fig. 1. Visceral fat, thigh fat and thigh muscle areas in normoglycemic, IGT and NIDDM subjects.

* $p<0.05$, ** $p<0.01$ compared with normal weight subjects in the same glucose tolerance status group. Values with different superscripts are significantly different($p<0.05$) from each other in normal weight and overweight-obese subjects, respectively.

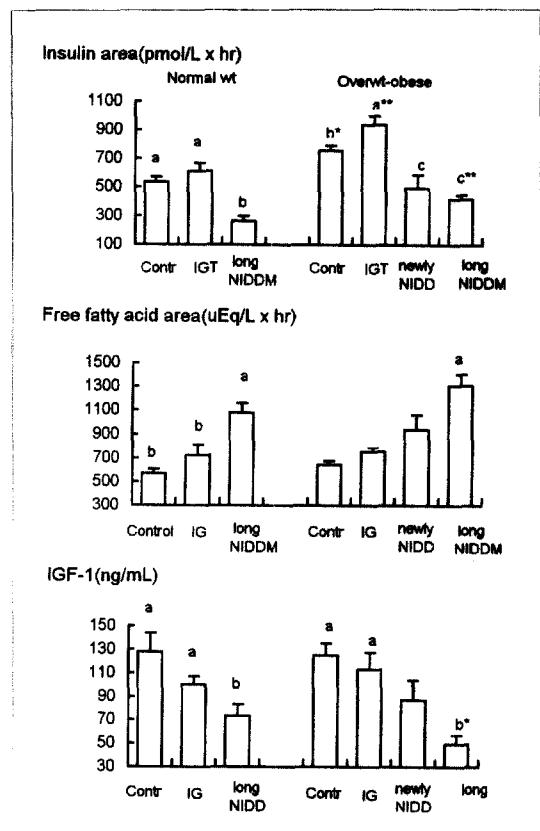


Fig. 2. Serum insulin, free fatty acid response areas on 75g OGTT and insulin like growth factor-1 in normoglycemic, IGT and NIDDM subjects.

* $p<0.05$, ** $p<0.01$ compared with normal weight subjects in the same glucose tolerance status group. Values with different superscripts are significantly different($p<0.05$) from each other in normal weight and overweight-obese subjects, respectively.

교하여 각각 체중과다 대조군과 장기이환 당뇨병군에서 넓었으며, 대조군에 비해 장기이환 당뇨병군에서 감소되어 있었다. 대퇴부 근육면적은 체중과다의 대조군과 내당능 장애군에서 정상체중의 대조군과 내당능 장애군에 비해 각각 넓었으며, 장기이환 당뇨병군에서 대조군에 비해 감소되어 있었다(Fig. 1).

2. 경구 당부하 검사 및 성장 호르몬 농도

공복 혈당과 당부하시 포도당 면적은 정상체중군에

비하여 체중과다군에서 증가되어 있었으며, 대조군과 비교하여 당뇨병군에서 증가되어 있었다(Table 2). 공복 혈청 인슐린 농도(Table 2)와 당부하시 인슐린 면적 (Fig. 2)은 정상체중군과 비교하여 체중과다군에서 증가되어 있었으며, 내당능 장애군에서 가장 높았다. 대조군과 비교하여 당뇨병군에서 당부하후 인슐린(Fig. 2)과 C-펩티드 반응면적(Table 2)은 감소되었고, 공복 (Table 2) 및 당부하시(Fig. 2) 유리지방산 농도는 증가하였으며, 당부하후 유리지방산 면적은 정상체중 당뇨

Table 2. Glucose, Insulin, C-peptide and Free Fatty Acid Responses on 75g Oral Glucose Tolerance Test and Serum Growth Hormone in Normoglycemic, IGT and NIDDM Subjects

	Normal weight			Overwt-obese			
	Control n=36	IGT n=9	Long-term NIDDM n=22	Control n=89	IGT n=53	Newly n=11	Long-term n=17
Fasting level							
Glucose(mmol/L)	4.60±0.09 ^b	4.71±0.18 ^b	9.07±0.42 ^a	4.86±0.06 ^{c*}	5.38±0.13 ^{b*}	10.2±1.13 ^a	9.66±0.57 ^{a*}
Insulin(pmol/L)	36.6±2.08 ^b	62.5±2.65 ^a	48.9±3.87 ^{ab}	56.5±3.44 ^{b**}	75.3±5.02 ^{a*}	71.3±7.53 ^{ab}	66.9±6.03 ^{ab**}
C-peptide(nmol/L)	0.32±0.04	0.23±0.07	0.29±0.03	0.38±0.02	0.43±0.04	0.50±0.07	0.38±0.06
FFA(μEq/L)	647.5±45.0 ^b	754.0±96.0 ^{ab}	896.9±82.0 ^a	644.3±28.0 ^b	678.7±32.0 ^b	686.1±77.6 ^b	862.4±84.4 ^a
Response level							
Glucose(mmol/L × hr)	12.3±0.29 ^c	15.1±0.70 ^b	30.1±1.10 ^a	13.5±0.19 ^{d**}	17.6±0.38 ^{c*}	30.5±3.90 ^b	33.5±1.69 ^{a*}
C-peptide(mmol/L × hr)	1.23±0.12 ^a	1.36±0.29 ^a	0.88±0.13 ^b	1.71±0.10 ^{a**}	1.82±0.16 ^a	1.20±0.16 ^{ab}	1.05±0.22 ^b
Growth hormone(μg/L)	2.70±0.93 ⁱ	1.61±1.43 ^{ab}	0.46±0.22 ^b	1.90±0.48 ^a	1.00±0.16 ^{ab}	0.87±0.26 ^{ab}	0.77±0.20 ^b

Mean±S.E. *p<0.05, **p<0.01 compared with normal weight subjects in the same glucose tolerance status group. Values in the same row with different superscripts are significantly different(p<0.05) from each other in normal weight and overweight-obese subjects, respectively. FFA: free fatty acid, IGF-1: insulin like growth factor-1

병군과 비교하여 체중과다 당뇨병군에서 증가되었다.

혈청 IGF-1(Fig. 2)과 성장 호르몬 농도(Table 2)는 대조군과 비교하여 장기이환 당뇨병군에서 감소되어 있었으며, IGF-1 농도는 체중과다 당뇨병군에서 가장 낮았다(Fig. 2).

3. 혈청 성장 호르몬 및 IGF-1농도와 내장지방 면적 및 혈청 포도당과 유리지방산 농도와의 상관성

혈청 성장호르몬 농도는 공복 혈당($r=-0.1967$, $p<0.05$), 당부하시 포도당 면적($r=-0.1832$, $p<0.05$)과 유의적인 음의 관련성을 나타냈으며, 공복 및 당부하시 유리지방산 농도, 내장지방 면적과는 유의적인 상관성을 보이지 않았다. IGF-1 농도는 내장지방 면적과 유의한 음의 상관성($r=-0.19$, $p<0.05$)을 보였고, 공복 혈당($r=-0.2663$, $p<0.001$), 당부하시 포도당 면적($r=-0.3181$, $p<0.001$), 공복 유리지방산($r=-0.1853$, $p<0.01$), 당부하시 유리지방산 면적($r=-0.3252$, $p<0.001$)과 유의적인 음의 관련성을 나타냈다.

4. 혈청 인지질의 지방산 조성 및 지방산 대사의 호소 활성

혈청 인지질 포화지방산의 총 함량은 대조군과 비교하여 장기이환 당뇨병군에서 높았으며 체중과다 장기이환 당뇨병군에서 가장 높았다(Fig. 3). 혈청 인지질 중 단일불포화 지방산의 총 함량과 다불포화지방산의 총 함량은 대조군과 비교하여 장기이환 당뇨병군에서 감소되어 있었다(Fig. 3). 포화지방산 중 palmitic acid(C16:0)과 stearic acid(C18:0)가 대조군에 비하여 장기이환 당뇨병 군에서 높았다(Table 3). 대조군과 비교하여 장기이환 당뇨병군에서 oleic acid(C18:1ω9), linoleic acid(C18:2ω6)과 α-linolenic acid(C18:3ω3)는 감소되어 있었으며(Fig. 4), dihomo-γ-linolenic acid(C20:3ω6)(Fig. 5), docosapentaenoic acid(C22:5ω3)(Table 3)는 증가되어 있었다. 다불포화지방산과 포화지방산 비(P/S)와 탄소수가 20개 이상인 다불포화지방산의 총합은 대조군과 비교하여 장기이환 당뇨병군에서 감소되어 있었다(Table 3).

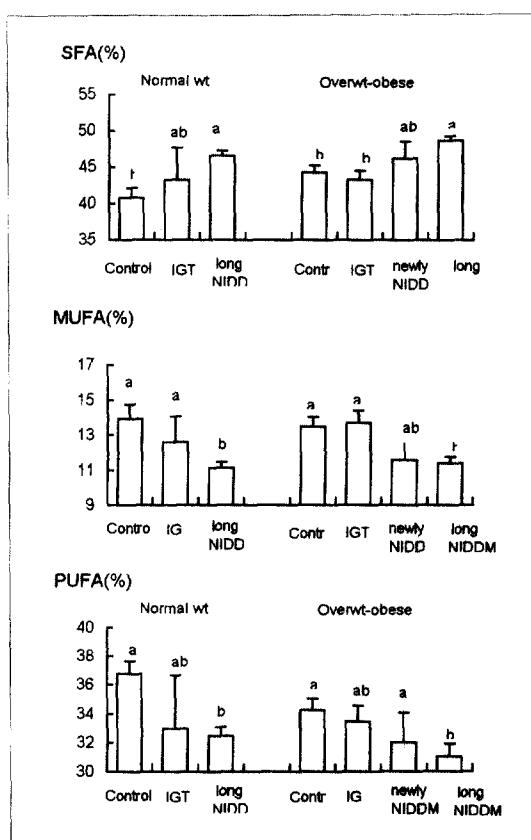


Fig. 3. Proportions of saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids in normoglycemic, IGT and NIDDM subjects.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with normal weight subjects in the same glucose tolerance status group. Values with different superscripts are significantly different($p < 0.05$) from each other in normal weight and overweight-obese subjects, respectively. SFA: saturated fatty acids (sum of C12:0, 14:0, 16:0, 18:0, 20:0, 22:0, 24:0), MUFA: monounsaturated fatty acids of (16:1, 18:1, 20:1, 22:1, 24:1), PUFA: polyunsaturated fatty acids(sum of C18:2, 18:3, 20:3, 20:4, 22:4, 22:5 ω 6 and C18:3, 20:3, 20:5, 22:5, 22:6 ω 3)

C18:1/C18:0(Δ 9-desaturase 활성)(Table 3), C20:4/C20:3(Δ 5-desaturase 활성)(Fig. 5)은 대조군과 비교하여 당뇨병군에서 낮았다. C20:3/C18:3(chain elongation)

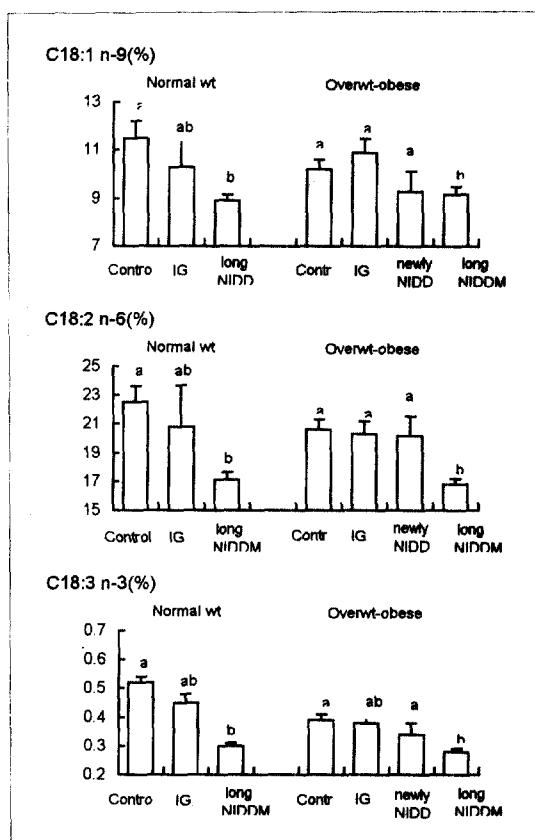


Fig. 4. Proportions of oleic acid, linoleic acid and α -linolenic acid in serum phospholipids in normoglycemic, IGT and NIDDM subjects.

Values with different superscripts are significantly different($p < 0.05$) from each other in normal weight and overweight-obese subjects, respectively.

tion)과 C20:3/C18:2(Δ 6-desaturase+chain elongation)은 대조군과 비교하여 당뇨병군에서 증가되어 있다(Table 3).

고 칠

본 연구는 당뇨병으로 인하여 인슐린 분비가 감소된 후에도 내장지방 면적의 증가가 계속될 수 있다는 것을 보여주었다. 이러한 결과는 당부하시 인슐린과 C-펩티드 면적이 내당뇨장애군에서 가장 높았으며 당뇨병군

Table 3. Fatty Acid Composition of Serum Phospholipids in Normoglycemic, IGT and NIDDM Subjects

	Normal weight			Overwt-obese			
	Control n=36	IGT n=9	Long-term NIDDM n=22	Control n=89	IGT n=53	NIDDM	
						Newly n=11	Long-term n=17
C14:0	0.58±0.05	0.56±0.05	0.58±0.06	0.56±0.03	0.57±0.04	0.53±0.05	0.48±0.02
C16:0	27.3±0.9 ^b	27.5±2.9 ^{ab}	30.6±0.7 ^a	28.7±0.6 ^b	28.2±0.8 ^b	30.4±1.6 ^{ab}	31.4±0.6 ^a
C18:0	11.9±0.8 ^b	12.2±1.7 ^{ab}	13.9±0.4 ^a	13.4±0.5 ^b	12.7±0.7 ^b	13.5±1.1 ^{ab}	15.1±0.4 ^{a*}
C20:0	0.27±0.01	0.33±0.04	0.29±0.02	0.29±0.01	0.27±0.01	0.31±0.03	0.28±0.02
C22:0	0.80±0.09 ^a	0.98±0.23 ^a	0.55±0.06 ^b	0.67±0.04 ^{ab}	0.75±0.07 ^a	0.67±0.09 ^{ab}	0.55±0.04 ^b
C24:0	0.45±0.03	0.59±0.11	0.54±0.03	0.48±0.03	0.46±0.03	0.62±0.08	0.54±0.05
C16:1	1.28±0.10	1.26±0.18	1.19±0.08	1.30±0.08	1.34±0.09	1.29±0.24	1.29±0.08
C20:1	0.16±0.01	0.14±0.01	0.15±0.01	0.15±0.00	0.14±0.01	0.13±0.01	0.14±0.01
C22:1	0.34±0.03 ^a	0.35±0.9 ^a	0.19±0.02 ^b	0.27±0.02	0.25±0.03	0.23±0.05	0.21±0.03
C24:1	0.84±0.06	0.83±0.12	0.87±0.11	0.89±0.05	0.80±0.06	0.78±0.12	0.88±0.08
C18:2ω6	22.5±1.1 ^a	20.8±2.9 ^{ab}	16.6±0.6 ^b	20.6±0.7 ^a	20.3±0.9 ^a	20.2±1.4 ^{ab}	16.7±0.5 ^b
C18:3ω6	0.17±0.02	0.15±0.03	0.14±0.02	0.17±0.02	0.17±0.02	0.14±0.04	0.16±0.02
C18:4ω6	0.15±0.01	0.15±0.02	0.18±0.02	0.15±0.01	0.15±0.01	0.16±0.01	0.19±0.02
C18:5ω6	0.12±0.01	0.13±0.03	0.13±0.02	0.16±0.01	0.14±0.01	0.19±0.05	0.14±0.01
C18:3ω9	0.05±0.01	0.04±0.01	0.04±0.00	0.04±0.01	0.04±0.00	0.06±0.02	0.04±0.01
C18:5ω9	1.20±0.18	1.20±0.32	1.19±0.12	1.23±0.08	1.24±0.09	1.02±0.20	1.02±0.09
C18:5ω6	0.56±0.05 ^b	0.66±0.13 ^{ab}	0.88±0.07 ^a	0.62±0.03 ^b	0.69±0.04 ^{ab}	0.62±0.06 ^{ab}	0.85±0.08 ^a
C18:6ω6	3.81±0.18	4.01±0.74	4.10±0.34	3.70±0.15	3.57±0.24	3.19±0.52	4.01±0.40
P/S	0.96±0.06 ^a	0.87±0.14 ^{ab}	0.70±0.06 ^b	0.83±0.04 ^a	0.84±0.05 ^a	0.70±0.08 ^{ab}	0.65±0.03 ^{b*}
C20:22P	12.7±0.5 ^a	11.8±0.7 ^{ab}	10.6±0.6 ^b	12.2±0.4	11.0±0.6	10.6±0.7	11.2±0.7
C18:1/C18:0 ¹	1.24±0.15 ^a	1.12±0.26 ^a	0.66±0.03 ^b	0.96±0.09 ^b	1.10±0.12 ^a	0.81±0.18 ^{ab}	0.60±0.03 ^b
C20:3/C18:2 ²	0.08±0.01 ^b	0.09±0.02 ^b	0.16±0.01 ^a	0.11±0.01 ^{b*}	0.12±0.01 ^b	0.13±0.02 ^{ab}	0.16±0.01 ^a
C18:0/C16:0 ³	0.44±0.02	0.43±0.03	0.45±0.01	0.46±0.01	0.44±0.02	0.44±0.02	0.49±0.01
C20:3/C18:3 ³	12.1±1.3 ^b	18.9±6.6 ^{ab}	22.0±2.0 ^a	15.8±1.1 ^b	21.7±2.9 ^a	23.7±5.6 ^a	21.4±1.6 ^a

Mean±S.E. Values show relative percentages of each fatty acid in total fatty acids.

*p<0.05, **p<0.01 compared in normal weight subjects in the same glucose tolerance status group. Values in the same row with different superscripts are significantly different(p<0.05) from each other in normal weight and overweight-obese subjects, respectively.

P/S: PUFA/SFA, C20_22P: sum of C20:4, 22:4, 22:5ω6 and C20:5, 22:5, 22:6ω3,

Ratios representing: ¹Δ9-desaturase, ²Δ6-desaturase+chain elongation, ³chain elongation

에서 절반 가량으로 감소하였던 반면에 내장지방 면적
이 당대사가 정상인 경우와 비교하여 인슐린비의존형
당뇨병군에서 증가되어 있는 사실과, 또한 비슷한 비만
도를 보이더라도 당뇨병이 장기화되면 내장지방은 증

가하는 반면에 피하지방은 감소된 결과로 알 수 있다.
이러한 것은 장기이환 당뇨병 환자군에서 대조군과 비
교하여 대퇴부 피하지방 면적이 적었고 내장형 비만을
나타내는 내장지방과 복부 피하지방 면적비율이 0.54

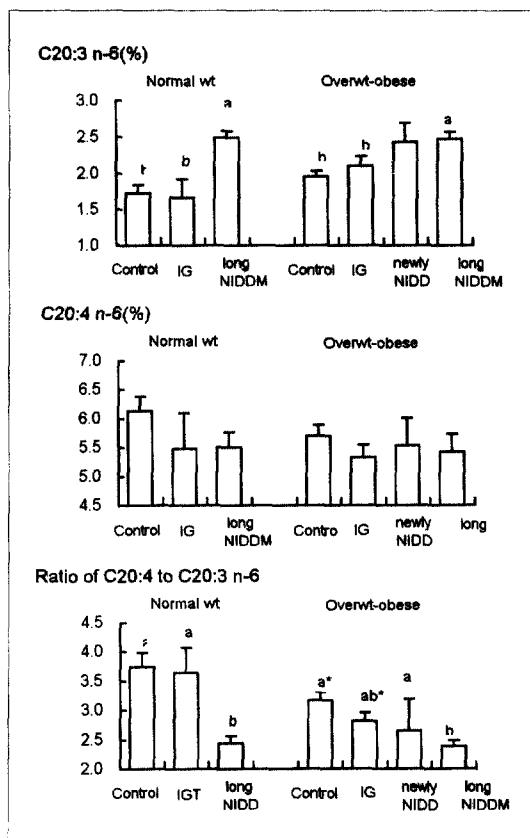


Fig. 5. Proportions of dihomo- γ -linolenic acid, arachidonic acid and the ratio of C20:4 to C20:3n-6 in serum phospholipids in normoglycemic, IGT and NIDDM subjects.

*p<0.05, **p<0.01 compared with normal weight subjects in the same glucose tolerance status group. Values with different superscripts are significantly different(p<0.05) from each other in normal weight and overweight-obese subjects, respectively.

로 높은 것을 통하여서도 알 수 있다.

내장지방 축적은 열량의 과다섭취와 운동량의 감소 때문에 나타나며⁷⁾ 성장호르몬 분비의 감소와 같은 내분비 장애에서 나타난다¹⁷⁾. 성장호르몬은 피하지방 세포보다 내장지방 세포에서 lipoprotein lipase(LPL) 활성을 더욱 억제하여 내장지방의 축적을 방해하고 지질 분해를 촉진하므로 내장지방량을 감소시킨다¹⁷⁾. 실제로 성장호르몬과 성장호르몬의 활성화 형태인 IGF-1

의 농도가 증가할수록 내장지방 면적이 감소하는 것으로 알려져 있으며¹⁷⁾ 본 연구에서도 IGF-1 농도와 내장지방 면적사이에 유의한 음의 상관성을 보였다. 따라서 장기이환 당뇨병 환자에서 혈청 성장호르몬과 IGF-1 농도의 감소는 당뇨병군의 내장지방 축적의 증가와 관련이 있을 것으로 생각된다.

내장주변의 지방세포는 용적이 크며 지방의 합성과 분해가 빠른 대사율을 보여주어 혈청 유리지방산 농도를 증가시킨다^{6,17~21)}. 유리지방산의 증가는 근육에서 포도당 이용을 감소시키고 간에서 포도당과 인슐린 항상성이 나쁜 영향을 줌으로써 인슐린 저항성을 초래한다²²⁾. 인슐린 저항성이 있으면 인슐린 분비가 증가되어야 포도당 이용을 촉진하고 LPL에 의한 유리지방산 이용을 자극하여 지방을 합성하고 지방의 가수분해를 억제하는데¹⁹⁾, 인슐린 분비가 인슐린 저항성을 극복할 만큼 충분하지 못하면 상대적인 인슐린 결핍이 일어나 내당뇨장애 또는 인슐린비의존형 당뇨병으로 이행된다²¹⁾.

고혈당이 계속되는 경우에는 인슐린 저항성은 더욱 증가되고 또 고혈당은 베타세포를 계속 자극하여 베타세포는 탈진되므로 인슐린 분비는 더욱 감소되어 고혈당은 계속 악화된다²³⁾. 본 연구의 장기이환 당뇨병 환자에서 공복과 당부하시 유리지방산 농도가 증가된 것은 내장지방량의 증가와 상대적인 인슐린 결핍 때문으로 생각되고 이렇게 증가된 유리지방산 농도는 혈당을 증가시키는데 기여했을 것으로 추정된다. 이밖에 혈청 유리지방산 농도의 증가와 고혈당은 성장호르몬과 IGF-1의 분비를 감소시킨다고 알려져 있다²⁴⁾. 본 연구에서도 IGF-1 농도는 공복 및 당부하시 포도당 농도, 공복 및 당부하시 유리지방산 농도와 유의적인 음의 관련성을 갖는 것으로 나타났으며 장기이환 당뇨병 환자에서는 혈청 성장호르몬과 IGF-1 농도가 감소되어 있었는데 이는 장기간에 걸친 유리지방산 농도와 고혈당이 중요한 역할을 한 것으로 생각된다. 또한 당부하시 체중과 당뇨병군이 정상체중 당뇨병군 보다 더 높은 포도당과 유리지방산 면적을 보여주었는데 이러한 것이 체중과 당뇨병군에서 IGF-1 농도가 가장 낮았던 부분적인 이유로 여겨진다.

지방세포의 대사율은 내장지방, 복부 피하지방, 대퇴부 피하지방의 순으로 왕성하여 대퇴부 지방 보다 내장

지방이 약 3배, 복부 피하지방이 약 2배 가량 높다고 한다¹⁷⁾. 대퇴부 피하지방은 LPL 활성이 높고 HSL (hormone sensitive lipase) 활성이 낮기 때문에 중성지방이 풍부한 지단백의 제거를 촉진하여 지방세포에 축적시키고 지방 기수분해율이 낮아 혈청 유리지방산 농도에 기여하는 정도는 적다^{17,25,26)}. 인슐린 수용체의 밀도가 내장지방 세포보다 피하지방 세포에서 높기 때문에¹⁷⁾ 인슐린 결핍시에 LPL 활성이 감소되고²⁷⁾ 대퇴부 피하지방량을 감소시킬 것이다. 따라서 당뇨병 환자에서 인슐린 결핍은 대퇴부 피하지방세포의 LPL 활성을 저하시켜서 대퇴부 지방량을 감소시킬 것으로 추정된다. 본 연구에서는 대퇴부 피하지방량은 당대사가 정상인 대조군과 비교하여 장기이환 당뇨병군에서 감소되어 있었으며 이는 결핍된 인슐린 분비가 기여했을 것으로 생각된다. 또한 장기이환 당뇨병 환자에서 대퇴부 피하지방량뿐 아니라 대퇴부 근육량도 적은 것으로 나타났다. 골격근은 인슐린에 의한 당이용(insulin-stimulated glucose disposal)에 중요한 역할을 하므로²⁸⁾ 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 이러한 경로의 이상이 인슐린 저항성의 원인이 된다⁸⁾.

인슐린 저항성이 있으면 인슐린 작용의 감소로 인하여 arachidonic acid(C20:4ω6)와 dihomo-γ-linolenic acid(C20:3ω6) 비율로 추정되는 Δ5-desaturase 활성이 감소되고 Δ5-desaturase 활성은 hyperinsulinemic euglycemic clamp로 측정되는 인슐린 예민도와 직접적인 관련이 있다고 한다⁸⁾. 정상체중 대조군과 비교하여 체중과다 비만군에서는 Δ5-desaturase 활성이 감소되며 당뇨병이 없어도 비만도가 증가할수록 Δ5-desaturase 활성이 감소하는 것을 볼 수 있다. 또한 장기이환 당뇨병군에서 Δ5-desaturase 활성이 가장 낮은 것으로 나타나 당뇨병이 장기간 이환되면 인슐린 저항성이 더욱 악화되는 것으로 생각된다. 장기이환 당뇨병 군에서 Δ5-desaturase 활성의 감소로 인하여 dihomo-γ-linolenic acid(20:3ω6)가 arachidonic acid(20:4ω6)로 대사되지 못하고 혈액에 증가되었을 것이다. 또한 dihomo-γ-linolenic acid(20:3ω6)와 γ-linolenic acid(18:3ω6)의 비율로 추정되는 elongase 활성은 장기이환 당뇨병시 증가되었다가 보다는 Δ5-desaturase 활성의 감소로 인하여 dihomo-γ-linolenic acid(20:3ω6)가 대사

되지 못하였기 때문으로 생각된다. 이러한 것은 stearic acid(C18:0)와 palmitic acid(C16:0)의 비율로 추정되는 elongase 활성은 각 군간에 차이가 없는 것으로 알 수 있었다.

50세 남성에서 10년간 인슐린비의존형 당뇨병 발병의 위험인자를 추적한 연구 결과에 따르면 당뇨병이 발병된 경우에는 발병되지 않은 경우와 비교하여 혈청 지방산에 포화지방산(palmitic16:0, stearic18:0), dihomo-γ-linolenic acid(20:3ω6)가 많았고 linoleic acid(18:2ω6)가 적었다고 한다¹¹⁾. 또한 인슐린비의존형 당뇨병의 발병은 높은 dihomo-γ-linolenic acid(20:3, ω6), stearic acid(18:0)와 낮은 oleic acid(18:1), Δ5- desaturase 활성과 관련이 있었다고 한다¹¹⁾. 또한 인슐린비의존형 당뇨병인 중년 남성은 연령과 비만도를 일치시킨 당뇨병이 없는 건강한 남성과 비교하여 혈청 인지질중 linoleic acid(18:2ω6)와 α-linolenic acid(18:3ω3)가 낮았고 반면에 dihomo-γ-linolenic acid(20:3ω6), arachidonic acid(20:4ω6), docosapentaenoic acid(22:5ω3)는 높았다고 한다¹⁰⁾. 본 연구에서도 장기이환 인슐린비의존형 당뇨병인 중년 여성은 연령과 비만도를 일치시킨 정상 당대사를 갖은 여성과 비교하여 혈청 인지질중 palmitic acid(C16:0), stearic acid(C18:0), dihomo-γ-linolenic acid(C20:3ω6)와 docosapentaenoic acid(C22:5ω3)는 증가되어 있었고 oleic acid(18:1), linoleic acid(18:2ω6)와 α-linolenic acid(18:3ω3)는 감소되어 있었다. 혈청 인지질 지방산의 이러한 차이는 정상 당대사군과 내당능장애군 사이에 없었고 초기 당뇨병 환자군에서도 유의한 차이를 보이지 않았으나 장기이환시 뚜렷한 차이를 보여주었다.

혈청 지방산은 평소 섭취하는 지방의 질을 반영하여 포화지방이 많고 linoleic acid가 적은 식사는 혈청 지방산 중 많은 양의 myristic acid(C14:0), palmitic acid(C16:0), stearic acid(C18:0), dihomo-γ-linolenic acid(C20:3ω6)를 보여준다고 한다¹¹⁾. 본 연구에서 대조군과 비교하여 장기이환 당뇨병군에서 보여진 많은 양의 palmitic acid(C16:0), stearic acid(C18:0), dihomo-γ-linolenic acid(C20:3ω6)도 당뇨병 환자들이 포화지방 섭취를 많이 했을 가능성이 있다. 그러나 palmitic acid(C16:0)은 stearic acid(C18:0)로 쉽게 전환되고 이러한

지방산들은 체내에서 합성이 가능하므로 높은 포화지방의 섭취 때문인지 혹은 합성의 증가나 이용의 감소로 인한 것인지 구별할 수는 없다.

인지질 지방산은 공복 혈청으로부터 분석된 것이므로 저장지방의 분해로부터 유리되는 지방산도 일부 기여했을 것으로 생각된다. 장기이환 당뇨병군에서 보여지는 높은 내장지방 면적과 낮은 인슐린 농도는 내장 주변에 축적된 지방의 가수분해를 억제하지 못할 것으로 생각된다. 또한 혈청 지방산 농도가 높더라도 상대적인 인슐린 결핍에 의한 LPL 활성의 감소로 인하여 식사를 통하여 섭취하거나 유리된 지방산이 피하지방으로 축적되지 못할 것으로 생각된다. 따라서 혈청 인지질 지방산의 구성은 식사 지방의 조성뿐 아니라 저장된 지방의 분해로 유리된 지방산도 반영되었을 것으로 추정할 수 있다.

Oleic acid(C18:1)와 stearic acid(C18:0)의 비율로 추정되는 $\Delta 9$ -desaturase 활성은 인슐린 작용과는 관련이 없고 $\Delta 9$ -desaturase 활성이 증가할수록 체지방량이 증가되는 것으로 알려져 있다^[4]. 본 연구의 정상체중군에 비하여 체중파다군에서 인슐린 농도가 증가되었는데도 $\Delta 9$ -desaturase 활성은 유의한 차이가 없었던 것으로 미루어 보아 장기이환 당뇨병군에서 보여지는 oleic acid의 감소는 인슐린 작용보다는 장기이환 당뇨병 환자에서 체지방 축적의 증가로 인하여 인슐린 저항성이 더 악화되는 것을 방지하기 위한 체내 적응현상으로도 설명될 수 있다고 생각된다.

이상의 연구결과로 미루어 보아 장기이환 당뇨병 환자에서 고혈당과 고농도의 유리지방산에 장기간 노출되면 성장호르몬 분비가 감소되고 내장지방 면적이 증가되었을 것으로 생각된다. 장기이환 당뇨병 환자에서 나타나는 혈청 인지질 지방산의 변화는 저장된 지방의 분해로 방출되는 지방산을 반영할 뿐 아니라 인슐린 저항성과 관련된 $\Delta 5$ -desaturase 활성의 감소와 체지방을 과 관련된 $\Delta 9$ -desaturase 활성의 변화에 의해서도 영향을 받을 것으로 생각된다. 또한 장기이환 당뇨병군의 인지질 지방산 성분 중 다불포화지방산과 포화지방산의 비율이 0.64~0.71 정도로 낮게 나타났고, 특히 linoleic acid(C18:2ω6)와 α-linolenic acid(C18:3ω3) 같은 필수지방산이 적었으므로 장기이환 당뇨병 환자에

게 식사지방의 균형된 공급이 중요하다는 것을 알 수 있다.

요약

연구배경: 당대사와 지질대사는 서로 밀접한 관련이 있으므로 당대사가 다를 경우 인슐린 농도뿐 아니라 체지방분포와 혈청 인지질 지방산 구성도 다를 것이다. 본연구의 목적은 중년 여성에서 당대사가 다를 경우 내장지방 축적의 변화와 혈청 인지질 지방산 조성에 미치는 영향을 규명하고자 하였다.

방법: 비만도가 다양한 40~65세 사이의 여성으로 당대사가 정상인 125예, 내당능장애 62예, 인슐린비의 존형 당뇨병 50예의 자발적인 참여로 이루어졌다. 정상체중 대상자들은 당대사가 정상인 군, 내당능장애군, 장기이환 당뇨병군으로 나누었으며, 체중파다 대상자들은 당대사가 정상인 군, 내당능장애군, 단기이환 당뇨병군과 장기이환 당뇨병군으로 나누었다. 모든 대상자들에서 복부 제대와 대퇴 중간 수준에서 전산화 단층촬영을 시행하여 복부 피하지방과 내장지방, 대퇴 지방과 근육면적을 측정하였다. 경구 당부하 검사로 포도당과 인슐린의 공복 혈청 농도 및 곤선화 면적을 구하였고 공복 혈청 성장호르몬, IGF-1 농도 및 인지질 지방산 조성을 측정하였다.

결과: 내장지방 면적과 내장지방/피하지방 면적비는 정상체중 대조군에 비하여 체중파다 대조군에서 높았으며 대조군과 비교하여 당뇨병군에서 증가되어 있었다. 대퇴부 피하지방과 근육면적, 혈청 성장호르몬 및 IGF-1 농도는 당대사가 정상인 군에 비하여 장기이환 당뇨병군에서 감소되어 있었으며 혈청 IGF-1 농도는 체중파다 장기이환 당뇨병군에서 가장 낮았다. 당부하 인슐린과 C-펩타드 면적은 내당능장애군에서 가장 높았으며 당뇨병군에서 절반 가량으로 감소하였고, 당부하 후 포도당과 유리지방산 면적은 내당능장애군, 단기 및 장기이환 당뇨병군 순으로 점차 증가되었고 체중파다 장기이환 당뇨병군에서 가장 넓었다. 대조군에 비하여 장기이환 당뇨병군에서 혈청 인지질 포화지방산 총 함량은 많았고 단일불포화 지방산과 다불포화 지방산 총 함량은 적었으며 포화지방산과 다불포화 지방산

비율이 0.64~0.71로 낮았다. 대조군에 비하여 장기이환 당뇨병군에서 palmitic(C16:0), stearic(C18:0), dihomo- γ -linolenic(C20:3 ω 6), docosapentaenoic(C22:5 ω 3) acid는 증가되어 있었던 반면에 oleic(C18:1), linoleic(C18:2 ω 6), α -linolenic(C18:3 ω 3) acid, C20:4/20:3(Δ 5-desaturase 활성)과 C18:1/18:0(Δ 9-desaturase 활성)은 감소되어 있었다.

결론: 이상의 연구 결과를 요약하면 장기이환 당뇨병 환자는 복부 내장지방이 증가되어 있었고 대퇴부 피하지방과 근육이 감소되어 있었으며 이는 상대적인 인슐린 결핍으로 장기간의 고혈당과 고농도의 유리지방산으로 인한 성장호르몬 분비의 감소와 관련이 있을 것으로 추정되었다. 또한 당뇨병이 장기간 이환되면 인슐린 저항성의 증가와 관련하여 Δ 5-desaturase 활성이 감소되고 체지방율과 관련하여 Δ 9-desaturase 활성이 변화되며 이러한 desaturase 활성의 변화는 식사지방산과 저장지방의 분해로 방출되는 지방산이 혈청 인지질 지방산 조성의 변화에 영향을 줄 수 있다는 것을 알 수 있었다.

= Abstract =

Visceral Fat Accumulation and the Fatty Acid Composition of Serum Phospholipids in Middle-Aged Women with Different Degrees of Glucose Tolerance

Jee Young Yoon, Ph.D., Jong Ho Lee, Ph.D., R.D., Yang Cha Lee, Ph.D., Hyun Chul Lee,* M.D. and Kap Bum Huh,* M.D.

Department of Food and Nutrition, College of Human Ecology, Yonsei University, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Background: The aim of this study was to determine visceral fat accumulation and the fatty acid composition of serum phospholipids(PL) in middle-aged female volunteers with different degrees of

glucose tolerance and to analyze the factors that could be responsible for the observed differences between different degrees of glucose tolerance.

Methods: Anthropometric measurements and computed tomography measurements at umbilicus and thigh midway between the patella and pubis were performed in 125 subjects with normal glucose tolerance(NGT), 62 subjects with impaired glucose tolerance(IGT) and 50 subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus(NIDDM). Normal weight subjects were divided into 3 groups; NGT, IGT and long term NIDDM and overweight subjects into 4 groups; NGT, IGT, newly-onset NIDDM and long-term NIDDM. An oral glucose tolerance test(OGTT), the fatty acid composition of serum PL, fasting serum levels of IGF-1 were determined.

Results: Visceral fat area and visceral to subcutaneous fat ratio were higher in overweight control than normal weight control and higher in long-term NIDDM groups than controls. Thigh fat and muscle areas and serum levels of growth hormone and IGF-1 were lower in long-term NIDDM groups than controls. Insulin response area during OGTT was the highest in IGT groups and the lowest in NIDDM groups. The progression from the NGT group to the IGT and NIDDM groups was associated with an increase in glucose and free fatty acid areas during OGTT. Overweight long-term NIDDM group showed the lowest serum level of IGF-1 and the highest areas of glucose and FFA. The low ratio(about 0.64~0.71) of polyunsaturated to saturated fatty acids in serum PL was found in diabetic groups. Long-term NIDDM groups showed an increase in proportions of palmitic(C16:0), stearic(C18:0), dihomo- γ -linolenic(C20:3 ω 6) and docosapentaenoic(C22:5 ω 3) acid and a decrease in linoleic(C18:2 ω 6), α -linolenic(C18:3 ω 3), C20:4/20:3(Δ 5-desaturase activity) and C18:1/18:0(Δ 9-desaturase activity) in their serum PL compared with NGT groups.

Conclusion: This study suggests that an increase in visceral fat and a decrease in thigh fat and muscle may be related to reduced secretion of growth hormone and insulin in long-term NIDDM subjects. These endocrine perturbations can be exacerbated by the prolonged exposure of hyperglycemia and high serum level of free fatty acid. In addition, long term NIDDM may decrease $\Delta 5$ -desaturase activity and $\Delta 9$ -desaturase activity. Thus, the factors regulating fatty acid composition of serum PL in long-term NIDDM are affected by not only dietary fat but stored fat and serum concentrations of glucose and hormones, including insulin.

Key Words: Visceral fat, Glucose tolerance, IGT, NIDDM, Serum phospholipid fatty acids, Desaturase activity

참 고 문 헌

1. Storlien LH, Pan DA, Kirketos AD, O'Connor J, Caterson ID, Cooney GJ, Jenkins AB, Baur LA: *Skeletal muscle membrane lipids and insulin resistance*. *Lipids* 31:S261-S265, 1996
2. Tchernof A, Despés J, Dupont A, Belanger A, Nadeau A, Prud'Homme D, Mojtani S, Lupien PJ, Labrie F: *Relation of steroid hormones to glucose tolerance and plasma insulin levels in men: Importance of visceral adipose tissue*. *Diabetes Care* 18:292-299, 1995
3. Sparrow D, Borkan GA, Gerzof SG, Wisniewskic, Silbert CK: *Relationship of fat distribution to glucose tolerance*. *Diabetes* 35: 411-415, 1986
4. 허갑범, 안광진, 이현철, 임승길, 이영해, 이종호, 김명중, 백인경, 박유경, 이양자: 한국 중년여성에서 내장지방 축적이 당질대사에 미치는 영향. 대한 내과학회지 44:648-658, 1993
5. Wood PD: *Clinical applications of diet and physical activity in weight loss*. *Nutr Rev* 54:S131-S135, 1996
6. Yamashita S, Nakamura T, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, Kameda-Takamura K, Tokanaga K, Matsuzaw Y: *Insulin resistance and body fat distribution*. *Diabetes Care* 19:287-291, 1996
7. Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, Carmichael S, Vitolins MZ, Rewers MJ, Haffner SM, Ayad MF, Bergman RN, Karter AJ: *Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity*. *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)*. *Am J Clin Nutr* 65:79-87, 1997
8. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LB: *The relationships between insulin sensitivity and the fatty acid composition of skeletal muscle phospholipids*. *N Engl J Med* 328:238-244, 1993
9. Galtz JFC, Soffers AEMF, Katan MB: *Fatty acid composition of serum cholestryll esters and erythrocyte membranes as indicators of linoleic acid intake in man*. *Am J Clin Nutr* 49:269-276, 1989
10. Pelikánová T, Kohout M, Válek J, Base J, Kazdová L: *Insulin secretion and insulin action related to the serum phospholipid fatty acid pattern in healthy men*. *Metabolism* 38:188-192, 1989
11. Vessby B, Aro A, Skafors E, Berglund L, Salminen I, Lithell H: *The risk to develop NIDDM is related to the fatty acid composition of the serum cholesterol esters*. *Diabetes* 43:1353-1357, 1994
12. Salomaa V, Aloha I, Tuomilehto J, Aro A, Pietinen P, Korhonen HJ, Penttilä I: *Fatty acid composition of serum cholesterol esters in different degrees of glucose intolerance: a population-based study*. *Metabolism* 39:1285-1291,

1990

13. Vessby B, Tengblad S, Lithell H: *Insulin sensitivity is related to the fatty acid composition of serum lipids and skeletal muscle phospholipids in 70-year old men.* *Diabetologia* 37:1044-1050, 1994
14. Pan DA, Lillioja S, Milner MR, Kriketos AD, Bauer LA, Bogardus C, Storlien LH: *Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action.* *J Clin Invest* 96:2802-2808, 1995
15. Folch J, Lees M, Stanley GHS: *A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues.* *J Biol Chem* 226:497-509, 1957
16. Lepage G, Roy GC: *Direct trans-esterification of all classes of lipids in a one step reaction.* *J Lipid Res* 227:114-129, 1986
17. Björntorp P: *The regulation of adipose tissue distribution in humans.* *Int J Ob* 20:291-302, 1996
18. Bouchard C, Després J, Mauriege P: *Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution.* *Endo Rev* 14:72-93, 1993
19. Kisseeah AH, Krakower GR: *Regional adiposity and morbidity.* *Physiol Rev* 74:761-811, 1994
20. Abate N: *Insulin resistance and obesity. The role of fat distribution pattern.* *Diabetes Care* 19:292-294, 1996
21. Schade DS, Boyle PJ: *Insulin resistance: its role in health and disease.* *Clinical Diabetes* 10(1):3-6, 1992
22. Ludvik B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Okefsky J: *Effects of obesity in insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM.* *Diabetes* 44:1121-1125, 1995
23. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP: *Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-American.* *Diabetes* 44:1386-1391, 1995
24. Ross RJM, Buchanan CR: *Growth hormone secretion: its regulation and the influence of nutritional factors.* *Nutr Res Rev* 3:143-162, 1990
25. Freedman DS, Rimm AA: *The relation of body fat distribution, as assessed by six girth measurements to diabetes mellitus in women.* *Am J Public Health* 79:715-720, 1989
26. Bang P, Brismar K, Rosenfield RG, Hall K: *Fasting affects serum insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding protein differently in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus versus healthy nonobese and obese subjects.* *J Clin Endocrinol metab* 78:960-967, 1994
27. Frayn KN: *Insulin resistance and lipid metabolism. Current Opinion in Lipidology* 4:197-204, 1993
28. Storlien LH, Pan DA, Kriketos AD, Cooney GJ, Jenkins AB, Else PL, Baur LA: *Role of storage and membrane lipids in skeletal muscle metabolism: relation to obesity.* In: Angel A, Anderson H, Bouchard C, Lau D, Leiter L, Mendelson R, eds. *Progress in Obesity Research:7*, pp 201-206, John Libbey & Comp Ltd., UK, 1996