

Homeostasis Model Assessment법을 이용한 인슐린저항성 평가의 한계

연세대학교 의과대학 내과학교실, 생활과학대학 식품영양학과학교실²
포천중문의과대학 내과학교실¹

윤용석 · 박석원¹ · 송영득 · 박효경 · 김오연² · 안철우 · 남재현 · 남수현
차봉수 · 이종호² · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범

Limitation of Validity of Homeostasis Model Assessment as a Index of Insulin Resistance

Yong Seok Yun, Seok Won Park¹, Young Duk Song, Hyo Kyung Park, Oh Yoen Kim²
Chul Woo Ahn, Jae Hyun Nam, Su Youn Nam, Bong Soo Cha, Chong Ho Lee²,
Sumg Gil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee, Kap Bum Huh

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

Department of Food and Nutrition, Yonsei University College of Ecology²

Department of Internal Medicine, Pouchon Cha University College of medicine¹

- Abstract -

Background: Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA_{IR}) had been proposed as a simple and inexpensive alternative to other complex procedures measuring insulin resistance. We evaluated the validity of HOMA_{IR}, comparing to total glucose disposal rate measured by euglycemic clamp test in 63 subjects with normal glucose tolerance, 21 with impaired glucose tolerance and 47 with type 2 DM.

Methods: HOMA_{IR} and HOMA_{βcell} function (Homeostasis model assessment of βcell function) were calculated with formula described by Matthews (HOMA_{IR}: fasting insulin ($μU/mL$) X fasting glucose (mmol/L) / 22.5, HOMA_{βcell} function: 20 X fasting insulin ($μU/mL$) / (fasting glucose (mmol/L) - 3.5)). 2-hour euglycemic (5 mmol/L) hyperinsulinemic (717 pmol/L) clamp test were carried out.

Results: The strong inverse correlation ($r=-0.658$, <0.001) was shown between log transformed HOMA_{IR} and total glucose disposal rates. The agreement of two methods in the categorization according to insulin resistance was moderate (weighed $\kappa =0.45$). The magnitude of correlation coefficients were smaller in subjects with lower BMI (BMI < 23.7 kg/m², $r = -0.441$ vs BMI ≥ 23.7 kg/m², $r = -0.693$, $p = 0.0183$), lower HOMA_{βcell} function (HOMA_{βcell} function < 57.2 , $r = -0.514$ vs HOMA

접수일자: 2000년 9월 18일, 통과일자: 2000년 11월 18일, 책임저자: 송영득, 연세대학교 의과대학 내과학교실

*본 연구는 국민건강보험공단 일상연구비지원을 받아서 수행되었습니다.

β cell function ≥ 57.2 , $r = -0.773$, $p = 0.0091$) and higher fasting glucose levels (fasting glucose < 102 mg/dL, $r = -0.697$ vs fasting glucose ≥ 102 mg/dL, $r = -0.59$, $p = 0.0735$). The results of correlation analysis was not significant in diabetics with lower BMI.

Conclusion: Limitation of validity of HOMAIR should be carefully considered in subjects with lower BMI and lower fasting insulin to glucose levels, such as lean type 2 diabetes with insulin secretory defects (J Kor Diabetes Asso 24:541~551, 2000).

Key Words: Homeostasis model assessment (HOMA), Euglycemic clamp test, Validity, Insulin resistance

서 론

인슐린저항성은 제2형 당뇨병의 병인일 뿐 아니라, 비만, 고혈압, 이상지질혈증 등 죽상경화증의 위험인자에서 공통적으로 관찰되는 병적 대사상태이다^{1,2)}. 따라서, 인슐린저항성의 정확한 측정은 당뇨병 병인 연구 및 치료 결정에 도움을 주며, 심혈관 및 뇌혈관질환 등 만성 퇴행성질환의 포괄적인 관리에 적지 않게 기여할 수 있다. 현재까지 알려진 가장 정확한 인슐린저항성 측정 방법은 정상혈당클램프법³⁾으로 측정한 포도당 이용률(Total glucose disposal rate, GDR)이며, 그 후 정맥내 당부하검사법⁴⁾이 소개되었으나, 모두 같은 혈액채취와 긴 시간이 소요되어 많은 환자에 시행하기에 어려움이 많다. 최근 공복시 인슐린과 포도당 농도를 고려하여 인슐린저항성 지표를 계산하는 'HOMA법' (Homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA_{IR})⁵⁾에 대하여 긍정적인 평가가 보고되어 관심이 주목되고 있다.

본 연구는 한국인 정상 내당능, 내당능장애, 당뇨병환자를 대상으로 HOMA_{IR}을 계산하고, 정상혈당클램프법으로 측정한 포도당이용률과 비교함으로서 인슐린저항성에 대한 HOMA_{IR}의 타당도를 평가하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1993년 2월부터 1999년 12월까지 연세대학교 신촌 세브란스병원 당뇨병센터에서 정상혈당클램프법으로

인슐린저항성을 측정한 167예 중 인슐린 측정방법이 같은 131예(남/여=124/7)를 대상으로 하였다. 대상자는 세계보건기구 분류에 따라 정상 내당능 63예, 내당능장애 21예, 제2형 당뇨병 47예로, 검사전 6주간 체중이 일정하고 전신질환의 치료병력이 없으며, 특별한 식사요법이나 식이의 변화를 시행하지 않은 경우였다. 당뇨병 환자의 평균 유병기간은 3.0 ± 0.5 년이었고, 인슐린으로 치료받고 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

대상자의 병력, 최근 식습관 및 체중 변화 등을 문진을 통하여 평가하였다. 신체계측치로 허리대 엉덩이 둘레비(Waist to hip circumference ratio, WHR)와 체질량지수(Body mass index, BMI)를 계산하였고, 전기저항법(body fat analyzer Model TBF-105; Tanita Co., Tokyo, Japan)으로 체지방분율(body fat %)을 측정하였다. 혈당은 포도당산화법을 이용한 혈당측정기(glucose analyzer; Beckman Co., Fullerton, CA, U.S.A)로 측정하였다. 총 콜레스테롤과 중성지방은 효소법을 이용한 Hitachi 736-40 자동분석기로 측정하였고, HDL 콜레스테롤은 dextran sulfate와 MgCl₂를 이용한 침전법으로 측정하였다. 인슐린은 이중항체 방사면역법(Diagnostic Products, Los Angeles, CA)으로 측정하였고, 측정내 변이계수(intraassay CVs)는 3.1%, 측정간 변이계수는 (interassay CVs)는 4.9%였다. HOMA_{IR}과 HOMA _{β cell function} (Homeostasis model assessment of β cell function)은 Matthews 등의 방법⁵⁾ [HOMA_{IR} = 공복

Table 1. Clinical Characteristics of 63 NGT, 21 IGT and 47 Type 2 DM Subjects

	NGT (n=63)	IGT (n=21)	Type 2 DM (n=47)
Age (years)	29.7±1.5	48.1±2.0 [†]	46.9±1.3 [†]
Gender (female %)	0 (0)	5 (23.8)	2 (4.3)
BMI (kg/m^2)	22.6±0.5*	24.4±2.8*	24.7±3.0 [†]
WHR	0.87±0.05	0.92±0.06 [†]	0.93±0.06 [†]
Body fat (%)	19.6±0.8	23.5±1.6*	24.1±0.9*
Fasting plasma glucose (mmol/L)	4.78±0.07	6.51±0.15 [†]	7.60±0.22 [†]
Fasting serum insulin (pmol/L)	46.6±2.9	51.7±7.2	56.7±4.3
Glucose disposal rate ($\mu\text{mol}/\text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	44.5±1.7	29.7±3.4 [†]	22.6±1.9 [†]
HOMAIR	1.40±0.09	2.07±0.29*	2.66±0.24 [†]
HOMA $_{\beta}$ -cell function	126.1±14.0 [†]	50.8±8.4 [†]	43.2±7.9 [†]
Triglyceride (mmol/L)	1.38±0.12	1.89±0.24	2.11±0.18 [†]
Total cholesterol (mmol/L)	4.30±0.10 [†]	4.92±0.18	5.20±0.14 [†]
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.16±0.03	1.07±0.07	1.11±0.04
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.64±0.11	3.00±0.22	3.24±0.16 [†]

Data are expressed as mean±SD, *:p<0.05, †:p<0.01, [‡]:p<0.001 compared with NGT

NGT: normal glucose tolerance. IGT: Impaired glucose tolerance.

WHR: waist-hip circumference ratio. BMI: body mass index

인슐린 ($\mu\text{U}/\text{mL}$) X 공복 혈당 (mmol/L) / 22.5, HOMA_{β} -cell function = 20 X 공복 인슐린 ($\mu\text{U}/\text{mL}$) / [(공복 혈당 (mmol/L) - 3.5)]으로 계산하였다. 정상혈당클램프법은 DeFronzo 등의 방법³⁾에 따라 인슐린을 초기 점화용량으로 10분간 투여 후 $0.27 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ($40 \text{mU}/\text{m}^2$)의 속도로 일정하게 주입하여 혈중 농도를 717 pmol/L ($100 \mu\text{U}/\text{dL}$)로 2시간동안 유지하였으며, 5분 간격으로 혈당을 측정하여 5.0 mmol/L ($90 \text{mg}/\text{dL}$)로 유지하도록 외부에서 20% 포도당 수액을 주입하였다. 인슐린저항성지표는 마지막 20분 동안의 포도당 주입 양으로 포도당이용률 ($\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)을 계산하여 평가하였다.

통계적 분석은 SPSS for window (6.0)을 이용하였고, 결과는 평균±표준오차로 표시하였다. HOMAIR과 포도당이용률의 관계가 2차 곡선적 형태로 관찰됨에 따라 자연로그로 치환한 후 분석하였고, HOMAIR과 포도당이용률의 연관성은 Pearson 상관분석과 다중

회기분석으로 평가하였다. 일치도는 각 지표를 사분위로 나누어 'Cohen's 가중 κ 계수'로 표현하였고, 각 군당 상관계수의 차이는 상관계수를 z-transformation 후 Fisher's z-test로 비교하였다. 통계결과의 유의수준은 p값<0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성 및 인슐린저항성 지표

정상혈당클램프법으로 측정한 포도당이용률은 정상 내당능군 44.5±1.7 $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 내당능장애군 29.7±3.4 $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 당뇨병 환자군 22.6±1.9 $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 로 내당능장애 및 당뇨병 환자군에서 감소되어 있었다($p<0.001$). HOMAIR은 정상 내당능군에 비하여 내당능장애 및 당뇨병 환자군에서 유의하게 높았고($p<0.001$), HOMA $_{\beta}$ -cell function은 내당능장애 및 당뇨병 환자군에서 현저하게 낮은 값을 보였다

Table 2. Correlation Coefficients Between Log Transformation of Total Glucose Disposal Rates and Clinical Variables in 131 Subjects

	r	p value
Age	-0.442	<0.001
Body mass index	-0.443	<0.001
Waist to hip ratio	-0.693	<0.001
Body fat	-0.506	<0.001
Total cholesterol	-0.408	<0.001
Triglyceride	-0.468	<0.001
HDL cholesterol	0.315	0.001
Fasting blood sugar	-0.628	<0.001
Fasting insulin	-0.517	<0.001
HOMA _{IR}	-0.646	<0.001
Ln HOMA _{IR}	-0.658	<0.001

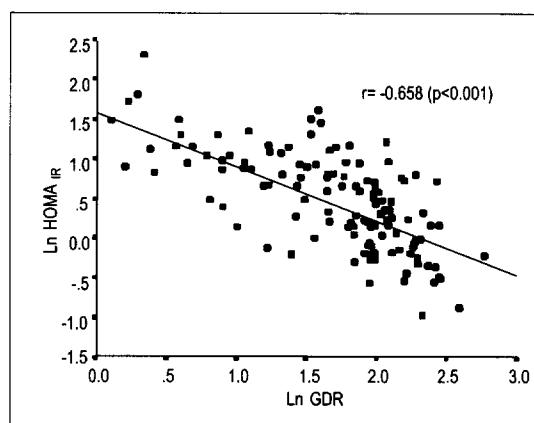


Fig. 1. Correlation between Ln HOMA_{IR} and Ln GDR

($p<0.001$) (Table 1). 포도당이용률과 상관계수가 가장 큰 임상 지표는 허리대 엉덩이 둘레비 ($r=-0.693$)였으며, 공복혈당 ($r=-0.628$), 공복인슐린 ($r=-0.517$), 체지방분율 ($r=-0.506$)순 이었다 (Table 2).

2. 정상혈당클램프법으로 측정한 포도당이용률과 HOMA_{IR}의 상관관계 및 일치도

대상자 131예의 HOMA_{IR}과 포도당이용률과의 상관계수는 -0.658 ($p<0.001$)이었고, 정상 내당능군

-0.625 ($p<0.001$), 내당능장애군 -0.410 ($p<0.001$), 당뇨병 환자군 -0.572 ($p<0.001$)로 유의한 관계가 관찰되었다 (Fig. 1). HOMA_{IR}과 포도당이용률을 인슐린저항성의 사분위로 나누어 일치성을 평가한 결과, 일치한 경우 63예 (48.1%)와 1단계 불일치 54예 (41.2%), 2 단계 불일치 12예 (9.2%), 3 단계 불일치 2예 (1.5%) 가 관찰되었으며, 'Cohen's 가중 κ 계수'는 0.45로 중등도의 일치성이 확인되었다 (Table 3). 나이, 성별, 체질량지수, 허리대 엉덩이 둘레비, 내당능장애 및 당뇨병 여부, 혈중 지질치 등을 보정하여 다중회기 분석을 시행한 결과 HOMA_{IR}과 포도당이용률의 독립적인 연관성이 관찰되었다 ($p<0.001$) (Table 4).

임상지표들의 중앙값으로 층화하여 각각 HOMA_{IR}과 포도당이용률의 상관계수를 비교한 결과, 체질량지수가 낮은 군 ($p=0.0183$), 연령이 높은 군 ($p=0.0154$), HOMA_{β cell function}이 낮은 군 ($p=0.0091$)에서 상관계수가 유의하게 낮았고, 공복 혈당이 높은 군의 경우 상관정도가 감소하는 추세를 확인 할 수 있었다 ($p=0.074$) (Table 5). 그러나, 허리대 엉덩이 둘레비, 체지방분율, 혈청 지질치, 공복 인슐린 농도에 따른 상관계수의 차이는 관찰되지 않았다. HOMA_{IR} 계산의 구성 변수인 공복 혈당 및 인슐린 농도와 HOMA_{β cell function}을 사분위로 나누어 HOMA_{IR}과 포도당이용률의 상관분석

Table 3. Agreement in the Categorization of Subjects according to Insulin Resistance, as measured by the Eulycemic Clamp Test and the HOMA_{IR}

GDR quartile	HOMAIR quartile			
	I	II	III	IV
I	19	7	3	2
II	9	12	10	2
III	3	8	14	10
IV	0	4	10	18

· GDR : Total glucose disposal rate ($\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)

· Weighted κ coefficient of agreement = 0.45

Table 4. Multiple Regression Analyses of Fasting Insulin, HOMA_{IR} and Log Transformation of HOMA_{IR} Determining Log Transformation of Total Glucose Disposal Rates in 131 Subjects

	Model 1		Model 2		Model 3	
	β	p value	β	p value	β	p value
Age (years)	0.0046	0.25	0.0042	0.28	0.0065	0.11
Body mass index (kg/m^2)	0.0014	0.91	0.00015	0.99	-0.00044	0.97
Waist to hip ratio	-0.353	<0.001	-0.360	<0.001	-0.355	<0.001
Total cholesterol (mmol/L)	0.0014	0.26	-0.0090	0.50	-0.0014	0.29
Triglyceride (mmol/L)	0.00056	0.92	-0.0023	0.68	-0.00018	0.74
HDL cholesterol (mmol/L)	0.011	0.012	0.0091	0.035	-0.010	0.026
IGT (yes, no)	-0.34	0.005	-0.28	0.023	-0.30	0.014
Diabetes (yes, no)	-0.53	<0.001	-0.42	<0.001	-0.42	<0.001
Fasting insulin (pmol/L)	-0.042	<0.001	-	-	-	-
HOMA _{IR}	-	-	-0.13	<0.001	-	-
Ln HOMA _{IR}	-	-	-	-	-0.28	<0.000

을 시행한 결과, 공복 혈당이 높고 공복 인슐린농도가 낮으며, HOMA _{β cell function}이 낮은 군에서 상관정도가 감소하는 추세를 확인 할 수 있었다(Fig.2).

당뇨병 환자를 체질량지수 및 HOMA _{β cell function}의 중앙값으로 충화하여 HOMA_{IR}과 포도당이용률의 상관분석을 시행한 결과 체질량지수가 낮은군의 상관계수는 유의하지 않았으며 ($r=-0.421$, $p=0.057$), HOMA _{β cell function}이 낮은군의 상관계수는 높은군에 비하여 낮게 관찰되었다($p=0.001$) (Fig. 3).

고 칠

최근 국내에서 진행되어온 사회 경제적인 발전과 식생활 및 생활습관의 변화로 당뇨병, 고혈압, 이상지혈증, 허혈성 심장질환 등 만성 및 퇴행성 질환이 국민 보건학적 핵심 관리분야로 주목받고 있다⁶⁾. 초기에 이해되었던 인슐린저항성의 개념은 ‘체내 표적세포에서 인슐린의 당 대사 조절 작용의 감소로 인하여 인슐린 요구량이 증가되는 상태’로 지칭되었으나, 인슐린의

Table 5. Comparison of Correlation Coefficients of Log Transformation of HOMA_{IR} and Total Glucose Disposal Rate between Groups Stratified by Medians of Variables

	Less than medians		more than medians		p value
	variables	r	variables	r	
Age (years)	< 39.0	-0.729	≥ 39.0	-0.485	0.015
BMI (kg/m^2)	< 23.7	-0.441	≥ 23.7	-0.693	0.018
WHR	< 0.89	-0.532	≥ 0.89	-0.492	0.386
Body fat (%)	< 21.5	-0.506	≥ 21.5	-0.629	0.161
Total cholesterol (mmol/L)	< 4.72	-0.563	≥ 4.72	-0.608	0.363
Triglyceride (mmol/L)	< 1.42	-0.574	≥ 1.42	-0.655	0.255
HDL-cholesterol (mmol/L)	< 1.11	-0.674	≥ 1.11	-0.610	0.291
Fasting glucose (mmol/L)	< 5.66	-0.687	≥ 5.66	-0.521	0.074
Fasting insulin (pmol/L)	< 45.92	-0.521	≥ 45.92	-0.631	0.181
HOMA _{β-cell function}	< 57.2	-0.514	≥ 57.2	-0.773	0.009

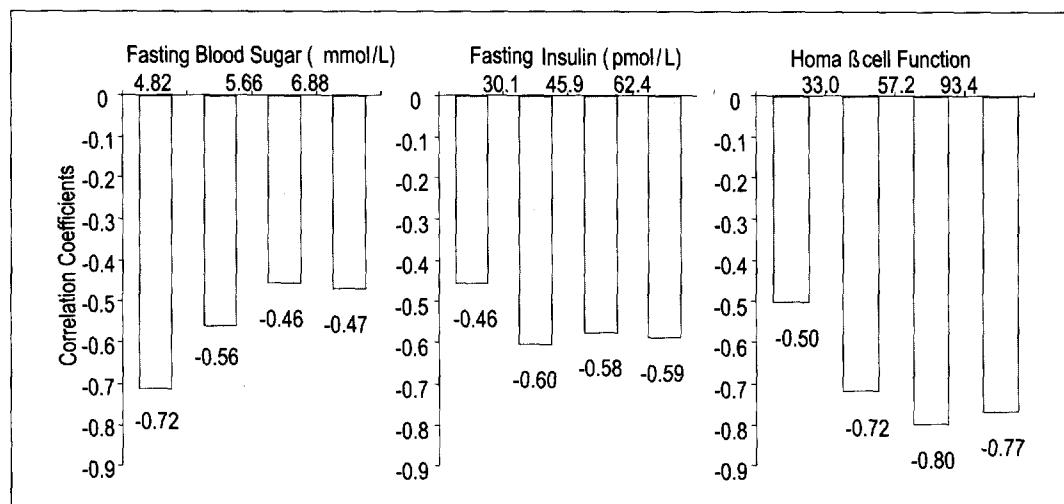


Fig. 2. Correlation Coefficients (r) between Ln HOMA_{IR} and Ln GDR according to Fasting Glucose and insulin levels

다양한 기능과 관련 대사에 대한 인식이 넓어짐에 따라 만성 퇴행성 질환의 근간으로 인정되고 있다^{1,8~11)}. 따라서 인슐린저항성을 적절히 측정하고 질병 예방 및 건강 지표로 활용한다면, 당뇨병 뿐만 아니라 인슐린 저항성과 관련된 만성 퇴행성 질환을 포괄적으로 관리하는데 적지 않은 도움이 될 것으로 생각된다.

과거 20여년 동안 인슐린저항성의 측정방법과 이를 간접적으로 표현하는 지표를 개발하는데 많은 관심이 집중되어 왔다. 인슐린저항성 측정의 황금기준방법으로 알려진 정상혈당클램프법은 인슐린을 주입하여 혈액내 인슐린농도를 일정시간 높게 유지하고, 이때 감소하는 혈당을 일정 농도로 유지하도록 포도당을 주입

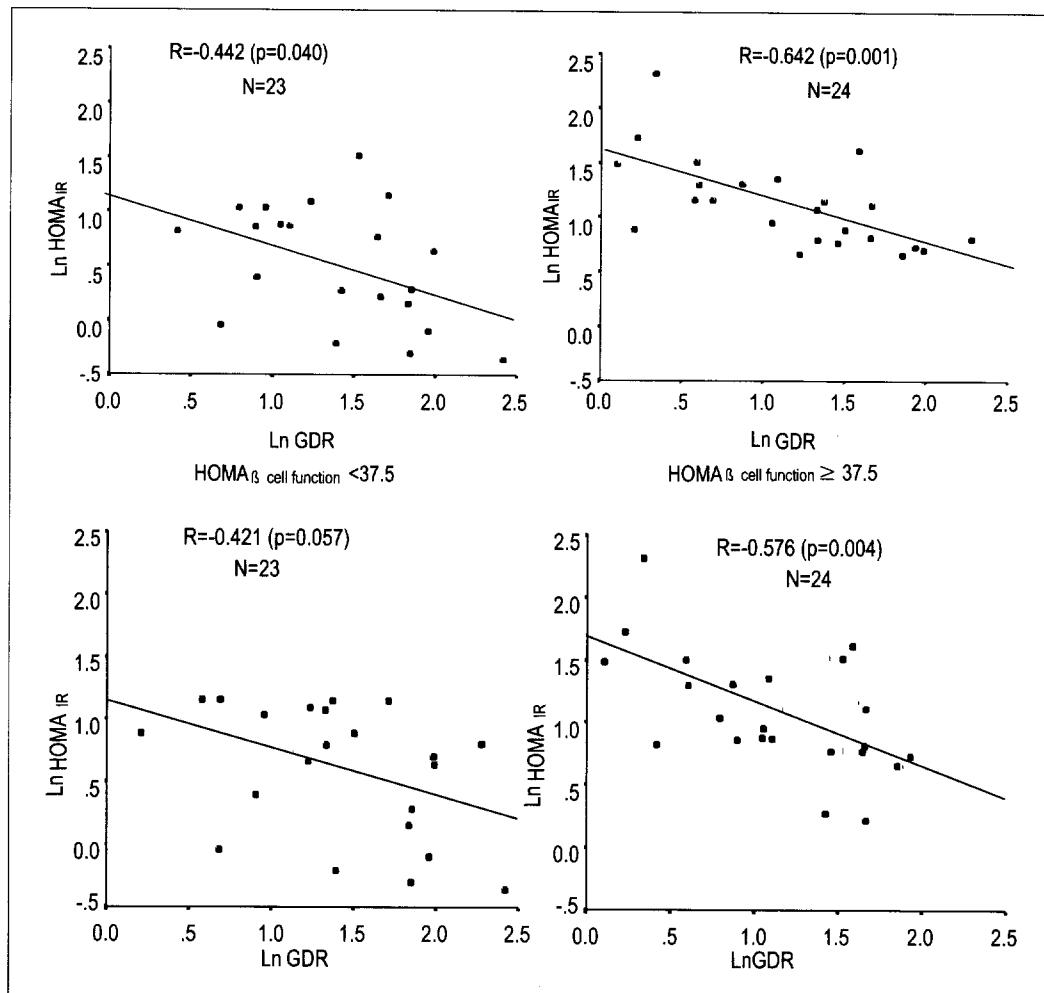


Fig. 3. Correlations between log transformation of HOMA_{IR} and total glucose disposal rate by body mass index and HOMA_{β} cell function in subjects with type 2 diabetes

하여 시간당 보충되는 포도당 양으로 인슐린저항성을 측정하는 방법이다³⁾. 이는 정확하고 재현성이 양호하다는 장점이 있으나 시간, 비용, 노동력의 소모가 많아 대수를 대상으로 한 임상연구에 적합치 않다. 그 후 비교적 간단한 방법으로 소개된 정맥내 당부하검사 또한 장시간 수 차례의 혈액채취와 약물투여가 수반되므로 대규모 집단에 적용하기 어려운 검사이다^{4,12)}. 일부에서 공복 인슐린 농도 또는 경구 당부하시 인슐린 반응 면적 등 간편한 간접 추정 방법을 이용하고 있으나, 베타세포 기능에 이상이 있는 경우 한계가 있음이 지적

되고 있다¹³⁾. 국내에서도 박¹⁴⁾ 등이 인슐린 내성 검사가 정상혈당클램프법과 비교하여 양호함을 보고하였으나, 정량적인 접근이 어렵고 혈당 조절이 불량한 경우 타당도가 감소하는 문제점이 있고, 송¹⁵⁾ 등이 지속적 저용량 인슐린/포도당 주입검사의 유용성을 평가하였으나 검사 도중 저혈당 발생 등 일부 해결할 문제가 잔존하고 있다.

1985년에 Matthews⁵⁾ 등이 개발한 HOMA 법은 공복 인슐린 및 포도당 농도를 고려하여 인슐린저항성 및 분비능 지표를 계산하는 방법으로, 과정이 간편하

여 역학 연구나 임상 적용에 적합하다. 그러나 HOMA_{IR}의 타당도를 정상혈당클램프법과 비교한 선행연구들은 긍정적인 결과와 부정적인 지적이 상존하여 적절한 평가가 필요하다. 초기에 Matthews⁵⁾ 등은 HOMA_{IR}과 포도당이용률의 상관계수가 비당뇨인에서 -0.83, 당뇨인 -0.92로 양호하다고 주장하였으나 대상 환자가 각각 12예, 11예로 대표성이 부족한 연구였고, 그 후 Anderson¹⁶⁾이 정상인 11예, 내당능장애 20예, 제2형 당뇨병 24예를 대상으로 같은 평가를 시행하여 상관계수가 -0.40으로 타당도가 미흡함을 지적하였다. 그러나, Emoto¹⁷⁾ 등은 설포요소제로 조절중인 제2형 당뇨병환자 50예에서 상관계수가 -0.73임을 보고하였고, Bonora¹⁸⁾ 등은 정상 내당능 62예와 당뇨병 환자 53예를 대상으로 포도당 탐식자를 이용한 정상혈당클램프법을 시행하여 상관계수가 정상인 -0.754, 당뇨병 환자 -0.796로 양호함을 보고하였다. 본 연구에서도 HOMA_{IR}은 포도당이용률과 독립적인 관계를 보였으나, 두 지표를 인슐린저항성에 따라 사분위수로 나누어 일치성을 평가한 결과, 1단계 불일치 54예(41.2%), 두 단계 이상 불일치는 14예(10.7%)로 적지 않은 편차가 존재함을 확인하였다. ‘Cohen’s 기증 κ 계수’ 또한 0.45로 일치성이 중등도 임이 관찰되어 일부 환자에서 타당도에 한계가 있음을 짐작할 수 있었다.

결과에서 HOMA_{IR}과 포도당이용률의 상관계수 감소는 공복 혈당에 비하여 공복 인슐린농도가 현저히 낮은 상태에서 기증되는 것을 관찰할 수 있었다. 또한 체질량지수가 낮고, 공복 혈당이 높으며, 공복 혈당에 비하여 공복 인슐린 농도가 낮은 경우 즉, HOMA β -cell function이 낮은 군에서 상관 정도가 감소하는 현상은 HOMA_{IR}의 타당도가 인슐린 분비능의 장애와 관련되어 있음을 짐작하게 한다. 인슐린이 주로 동화작용에 관여하고 정상인의 체질량지수가 공복시 인슐린 농도와 양의 상관관계가 있으며, 체질량지수가 높지 않은 국내 당뇨병 환자들의 병인이 인슐린 분비 능의 장애에 비중을 두는 점 등도 이를 뒷받침하고 있다^{19~21)}. 특히 이러한 HOMA_{IR}의 타당도 감소 양상이 국내 비비만형 당뇨병 환자에서 빈번히 발생할 수 있으므로 적용시 신중한 주의가 필요함을 알 수 있다. 그러나, 결과에서 고 연령군의 상관계수가 낮은 이유는

연령 고유의 효과보다는 내당능장애 또는 당뇨병환자 군이 정상 대상자에 비하여 연령이 높음에 따라 야기된 것으로 생각된다. 또한, 허리 엉덩이 둘레비, 체지방분률, 혈중 중성지방치 등 인슐린저항성과 관련된 지표에 따른 상관계수가 근소한 차이로 관찰됨에 따라 인슐린저항성의 정도에 따른 HOMA_{IR} 타당도의 변화는 크지 않을 것으로 추측할 수 있다.

공복 혈당에 비하여 인슐린 농도가 낮은 경우에 HOMA_{IR}의 타당도가 현저히 감소되는 이유는 명확치 않으나, 다음과 같은 기전이 예상된다. 첫째, 일정한 인슐린저항성 상태에서 공복시 혈당의 변화에 따른 인슐린 농도의 변화 정도가 체내에서 균일한 반비례 관계를 유지하기 어려우므로 단순히 이들의 곱으로 모든 범위의 인슐린저항성을 표현하는데 한계가 있다. 특히 이러한 편차는 공복 인슐린 농도가 낮고 혈당이 높은 경우에 더욱 가중될 가능성이 크다. 둘째, 고혈당 상태에서는 혈액내 포도당의 일부분이 인슐린과 독립적인 기전으로 제거되므로, 공복시 혈당 및 인슐린 농도만으로 포도당의 대사정도를 추측할 수 없다. 일부 선행 연구¹⁸⁾에서 HOMA_{IR} 타당도가 당뇨병 환자에서도 양호함이 확인된 이유는 대다수가 비만한 서구 당뇨병 환자를 대상으로 당뇨 발병 후 일정기간 β 세포의 인슐린 분비능 저하가 현저하지 않은 상태에서 관찰한 경우로, 본 연구와 같이 공복 혈당에 대한 인슐린농도가 낮은 환자에서 발생하는 편차가 적었을 것으로 이해된다.

HOMA_{IR}은 검체 보관 및 인슐린 측정과정에 따라 적지 않은 차이가 있어 내적 타당도에 문제가 발생할 수 있다. 인슐린 측정은 방사면역 측정법키트에 따라 결과의 차이가 있을 뿐 아니라, 프로인슐린과의 교차반응률도 상이하므로 이를 표준화하지 않은 상태에서 비교 또는 추적관찰이 어렵다^{22~24)}. 따라서, 프로인슐린의 농도가 증가하는 내당능장애 또는 당뇨환자의 경우 오차가 더욱 증가할 수 있다^{25~27)}. 그 외에도, 검체 처리과정에서 해파린 또는 EDTA를 처리한 경우 5~25%, 용혈된 경우는 50%까지 낮게 측정되며, 고 지혈증을 동반한 경우 15% 높게 측정될 수 있으므로 측정오차에 대한 엄격한 고려가 동반되어야 한다^{22,23)}. 최근 Bonora 등¹⁸⁾은 프로인슐린과 고차반응률이 미소한 측

정키트 (Linco Research, st. Louis, MO)를 이용하여 HOMA_{IR}과 포도당이용률과의 상관성이 양호함을 보고하여, 그동안 프로인슐린의 영향을 배제하지 못한 선행연구들의 부정적인 결과에 반론을 제기하였다. 본 연구에서 사용한 방사면역측정법 (Diagnostic Products, Los Angeles, CA)은 프로인슐린과의 교차반응률이 40%이므로 혈당이 높은 군에서 인슐린 농도를 과평과하여 HOMA 인슐린저항성 지표의 타당도에 문제를 야기할 수 있다. 그러나 상관정도의 감소를 야기하는 경우가 오히려 공복 혈당에 비하여 인슐린 측정 값이 낮은 경우이므로, 인슐린농도의 과평가부분을 배제하는 경우 HOMA_{IR} 타당도의 감소가 더욱 과중 될 수 있어, 측정방법의 문제만으로 설명 할 수 없음을 이해 할 수 있다.

본 연구 자료의 일부는 과거 다른 목적으로 정상혈당클램프검사를 시행 받은 환자 중 인슐린 측정방법이 상이한 36예를 제외하였으므로 대상 선정과정에서 선택 편견이 작용할 수 있다. 그러나, 대상에서 제외된 36예는 정상 내당능 26예, 내당능장애 3예, 제2형 당뇨병 7예로 대상자들과 연령, 체질량지수, 공복혈당, 포도당제거율, HOMA_{IR}, HOMA_{β cell function}에 유의한 차이가 없어 결과에 큰 영향이 없을 것으로 생각되며, 동일한 방법 및 기기, 분석 프로그램을 이용하여 동일 인에 의하여 감독되었으므로 연구간의 측정 오차는 미소할 것으로 판단된다.

정상혈당클램프법은 외부에서 보충하는 포도당이 체내 대사량과 같다는 전제하에서 포도당이용률을 평가하므로, 간의 포도당생성이 생리적 인슐린 농도에서 완전히 억제되지 않는 당뇨병 환자의 경우 방사선동위 원소가 결합된 포도당 탐식자를 주입하여 보정하는 방법이 소개되고 있다^{28,29)}. 본 연구에서는 정상혈당클램프검사시 포도당 탐식자 주입을 시행하지 않았으므로 당뇨병환자의 포도당이용률이 하향 평가되어 오차의 원인으로 작용할 수 있다. 그러나, 대상 당뇨병 환자들은 당뇨병 유병기간이 짧고, 공복혈당이 9.9 mmol/L 미만으로 중증도가 심하지 않으며, 인슐린저항성의 정도 또한 서구에 비하여 비교적 낮으므로, 내인성 포도당 생성에 의한 오차는 크지 않을 것으로 추측된다.

HOMA_{IR}은 측정 과정이 간단할 뿐 아니라 기준 검

사인 정상혈당클램프법과 독립적인 연관성을 보이므로 임상 및 역학연구에 유용한 인슐린저항성 평가방법이다. 그러나, 혈당이 높고 공복인슐린 농도가 낮은 경우 포도당이용률과의 상관정도가 감소하므로, 인슐린 분비장애를 주요 병인으로 하는 국내 비 비만형 당뇨병 환자에 적용시 타당도를 신중히 고려하여야 할 것으로 생각한다.

요 약

연구 배경: HOMA_{IR}은 공복시 혈당과 인슐린 농도를 이용하여 인슐린저항성을 평가하는 방법으로, 측정 과정이 간편하여 실용적인데 반하여 타당도에 대한 논란이 적지 않다. 본 연구는 정상혈당클램프법으로 측정한 포도당이용률을 기준으로 HOMA_{IR}의 타당도를 평가하고자 한다.

방법: 정상 내당등 63예, 내당능장애 21예, 당뇨병 환자 47예를 대상으로 정상혈당 클램프법으로 포도당 이용률 ($\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)을 측정하고, 공복시 혈당과 인슐린 농도로 HOMA_{IR}을 계산하여 비교·분석하였다.

결과: 1) HOMA_{IR}과 포도당이용률을 자연로그로 치환하여 상관분석을 시행한 결과, 대상자 131예의 상관계수 (r)는 -0.658 ($p<0.001$)이었고, 정상 내당등 -0.625 ($p<0.001$), 내당능장애 -0.410 ($p<0.001$), 당뇨병 환자 -0.572 ($p<0.001$)로 유의한 관계가 관찰되었으며, 나이, 성별, 체질량지수, 허리 엉덩이 둘레비, 내당능장애 및 당뇨병 여부, 혈중 지질치 등을 보정한 후에서 독립적인 연관성이 관찰되었다 ($p<0.001$). 2) HOMA_{IR}과 포도당이용률을 사분위로 나누어 일치도를 비교한 결과 일치한 경우는 63예 (48.1%)였고, 1사분위 불일치 54예 (41.2%), 2사분위 불일치 12예 (9.2%), 3사분위 불일치 2예 (1.5%)가 관찰되었으며, 'Cohen's 기증 κ 계수'는 0.45였다. 3) 임상지표들의 중앙값으로 충화하여 분석한 HOMA_{IR}과 포도당이용률의 상관계수는 체질량지수가 낮은 군 ($r=-0.441$ vs $r=-0.693$, $p=0.0183$), 연령이 많은 군 ($r=-0.485$ vs $r=-0.729$, $p=0.0154$), HOMA_{β cell function}이 낮은 군 ($r=-0.514$ vs $r=-0.773$, $p=0.0091$), 공복 혈당이 높은

군 ($r=-0.521$ vs $r=-0.687$, $p=0.0735$)에서 낮음을 관찰할 수 있었다. 4) 공복 혈당 및 인슐린농도와 $HOMA_{\beta}$ cell function을 사분위로 나누어 상관분석을 시행한 결과 공복 혈당이 높고 공복 인슐린농도가 낮으며, $HOMA_{\beta}$ cell function이 낮은 군에서 상관계수가 감소하는 추세를 확인 할 수 있었다. 5) 당뇨병환자중 체질량지수가 낮은 군의 상관계수는 유의하지 않았고 ($r=-0.421$, $p=0.057$), $HOMA_{\beta}$ cell function이 낮은 군의 상관계수 ($r=-0.442$, $p=0.040$)는 높은 군 ($r=-0.642$, $p=0.001$)에 비하여 낮았다.

결론: $HOMA_{IR}$ 은 측정과정이 간단하고 정상혈당 클램프법과 양호한 상관관계를 보이지만 혈당이 높고 공복 인슐린치가 낮은 경우 상관정도가 감소하므로, 인슐린 분비능장애를 주요 병인으로 하는 국내 비 비만형 당뇨병 환자에 적용시 타당도를 신중히 고려하여야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Reaven GM: *Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988
2. DeFronzo RA, Ferrannini E: *Insulin resistance, A multifactorial syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular diseases*. *Diabetes care* 14:173-194, 1991
3. DeFronzo RA, Tobin JD, Anres R: *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. *Am J Physiol* 26:E214-E233, 1979
4. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C: *Quantitative estimation of insulin sensitivity*. *Am J Physiol* 236:E667-677, 1979
5. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Tuner RC: *Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man*. *28:412-419*, 1985
6. 김일순: 한국인 5대 사망원인 질환의 현황 및 추이]. *대학의학협회지* 38:132, 1995
7. Berson SA and Yalow RS: *Insulin antagonist and insulin resistance In Ellenberg M. and Rifkin H. (ed) Diabetes Mellitus: Theory and Practice*, pp 388-423, McGraw Hill, New York, 1988
8. Suzuki M, Shinozaki K, Kanazawa A, Hara Y, Hattori Y, Tsushima M, Harano Y: *Insulin resistance as an independent risk factor for carotid wall thickening*. *Hypertension* 28:593-598, 1996
9. Kaplan NM: *The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension*. *Arch Int Med* 149:1514-1520, 1991
10. Stout RW: *Insulin and atheroma, 20-year perspective*. *Diabetes Care* 13:631-654, 1990
11. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vaque P: *Increased plasma plasminogen activator inhibitor I levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis*. *Diabetologia* 34:457-462, 1991
12. Steil CH, Murray J, Bergman RN, Buchanan TA: *Repeatability of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model. Implications for study design*. *Diabetes* 43:1365-1371, 1994
13. Philips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C: *Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion*. *Diabet Med* 11:286-292, 1994
14. 박석원, 윤용석, 안철우, 남재현, 권석호, 송민경, 한설혜, 차봉수, 송영득, 이현철, 허갑범: 인슐린저항성 평가에 있어서 단시간 인슐린 내성검사의 유통성. *당뇨병* 22:199-208, 1998
15. 송영득, 박석원, 차봉수, 남수연, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: 지속적 저용량 인슐린/포도당 주

- 임검사(LDIT, Low Dose Insulin and Glucose Infusion Test)를 이용한 인슐린 감수성의 측정. 당뇨병 22:425-431, 1997
16. Anderson RL, Hamman RF, Savage PJ, Saad MF, Laws A, Kades WW, Sands RE, Cefalu W for Insulin Resistance Atherosclerosis Study: *Exploration of simple insulin sensitivity measures derived from frequently sampled intravenous glucose tolerance (FISGT) tests: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study.* Am J Epidemiol 142:724-732, 1995
 17. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, Shoji T, Okuno Y, Morii H: *Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas.* Diabetes Care 22:818-822, 1999
 18. Bonora E, Saggiani F, Targher G, Zenere M, Alberiche M, Monauni T, Bonadonna RC, Muggeo M: *Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity.* Diabetes Care 23:57-63, 2000
 19. 허갑범: 영양실조형 당뇨병. 대한의학협회지 30: 744-750, 1987
 20. 민현기: 한국인 당뇨병이 임상적 특성. 당뇨병 16: 163-174, 1992
 21. 김영설, 김광원, 양인명, 김성운, 김진우, 최영길: 한국인 당뇨병의 역학적 특성. 당뇨병 11:125-135, 1985
 22. Robbins DC, Anderson L, Browsher R, Chance R, Dinesen B, Frank K, Gingerich R, Goldstein D, Widemeyer HM, Haffner S, Hales CN, Jarett L, Polonsky K, Porte D, Skyler J, Webb G, Gallagher K: *Report of the American Diabetes Association's Task Force on standardization of the insulin assay.* Diabetes 45:242-256, 1996
 23. Shishiba Y, Irie M, Yamada H, Kinoshita F: *An inter-and intralaboratory quality-control survey of radioimmunoassay of insulin, thyroxin, thyrotropin, cortisol, digoxin, gastrin, 2-microglobulin, and IgE in Japan with commercially available kits.* Clin Chem 29:1501-1507, 1983
 24. Sobey WJ: *Sensitive and specific two site immunoradiometric assay for human insulin, proinsulin, 65-66 split and 32-33 split proinsulins.* Biochem J 260:535-541, 1989
 25. Saad MF, Kahn SE, Nelson RG: *Disproportionately elevated proinsulin in Pima Indians with NIDDM.* J Clin Endocrinol Metab 70:1247-1253, 1990
 26. Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A: *Serum proinsulin levels at fasting and after oral glucose load in patients with NIDDM.* Diabetologia 31:355-360, 1988
 27. 남문석, 홍성빈, 김여주, 김미림, 김용성, 현인영, 박인호: 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 경구 당부하 검사에 따른 혈중 프로인슐린의 분비양상. 당뇨병 21:356-364, 1997
 28. Bonadonna RC, Del Prato S, Bonora E, Gulli G, Solini A, DeFronzo RA: *Effects of physiological hyperinsulinemia on the intracellular metabolic partition of plasma glucose.* Am J Physiol 265:E943-E953, 1993
 29. Del Prato S, Bonadonna RC, Bonora E, Gulli G, Solini A, Shank M, DeFronzo RA: *Characterization of cellular defects of insulin action in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus.* J Clin Invest 91:484-494, 1993