

## 한국인 제2형 당뇨병환자에서 Homeostasis Model Assessment 법을 이용한 인슐린저항성 및 인슐린 분비장애의 상대적 중요성에 대한 평가

연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 포천중문의과대학 내과학교실<sup>2</sup>, 두뇌한국21 의과학사업단<sup>3</sup>

심완섭<sup>1</sup> · 김수경<sup>2,3</sup> · 김혜진<sup>1</sup> · 문재훈<sup>1</sup> · 강은석<sup>1</sup> · 이유미<sup>1</sup>  
안철우<sup>1,3</sup> · 임승길<sup>1,3</sup> · 김경래<sup>1,3</sup> · 이현철<sup>1,3</sup> · 차봉수<sup>1,3</sup>

### Analysis of the Relative Importance of Insulin Resistance and Insulin Secretion Defect by Homeostasis Model Assessment in Korean Type 2 Diabetic Patients

Wan-Sub Shim<sup>1</sup>, Soo-Kyung Kim<sup>2,3</sup>, Hae-Jin Kim<sup>1</sup>, Jae-Hoon Moon<sup>1</sup>, Eun-Seok Kang<sup>1</sup>, Yu-Mie Rhee<sup>1</sup>,  
Chul-Woo Ahn<sup>1,3</sup>, Sung-Kil Lim<sup>1,3</sup>, Kyung-Rae Kim<sup>1,3</sup>, Hyun-Chul Lee<sup>1,3</sup>, Bong-soo Cha<sup>1,3</sup>

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine<sup>1</sup>,  
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pochon CHA University<sup>2</sup>,  
Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine<sup>3</sup>*

#### - Abstract -

**Background:** Type 2 diabetes is characterized by defects in both insulin secretion and insulin sensitivity. However, the relative importance of insulin secretion and insulin resistance in Korean type 2 diabetic patients has not been well characterized in any study that has included a large number of subjects. Therefore, this study aimed to evaluate the relative importance of insulin sensitivity and the function of the beta cell in Korean type 2 diabetic patients.

**Methods:** We applied the HOMA model to 1,162 type 2 diabetic patients (654 males and 508 females) who did not use insulin and we assessed HOMA<sub>IR</sub> and HOMA<sub>βcell</sub> & its relation to the other parameters.

**Results:** The HOMA<sub>IR</sub> of Korean type 2 diabetic patients was 2.29 (range: 0.31~37.17) and the HOMA<sub>βcell</sub> of Korean type 2 diabetic patients was 32.17 (range: 1.04~1310.79). The HOMA<sub>IR</sub> of Korean type 2 diabetic male patients was 2.15 (range: 0.31~16.6) and that of Korean type 2 diabetic female patients was 2.47 (range: 0.36~37.17). The HOMA<sub>βcell</sub> of Korean type 2 diabetic male patients was 30.1 (range: 1.04~462.34) and that of Korean type 2 diabetic female patients was 35.42 (range: 2.60~1310.79). The HOMA<sub>IR</sub> and HOMA<sub>βcell</sub> were significantly higher in females than males. There was no significant correlation between HOMA<sub>IR</sub> and age, and the duration of diabetes, but there was significant correlation between HOMA<sub>IR</sub> and BMI, fasting glucose, HbA<sub>1c</sub> and the fasting insulin. There was no significant correlation between age and HOMA<sub>βcell</sub>. However, there was significant correlation between HOMA<sub>βcell</sub> and BMI, the duration of diabetes, the fasting glucose, HbA<sub>1c</sub> and the fasting insulin. The longer the duration of diabetes, the more the HOMA<sub>βcell</sub> was decreased but there was no change of HOMA<sub>IR</sub> with respect to the duration of diabetes. As expected, the subjects with a lower HOMA<sub>IR</sub> and a higher HOMA<sub>βcell</sub> had the best glycemic control. Those with a higher HOMA<sub>IR</sub> and lower HOMA<sub>βcell</sub> had the worst glycemic control although they had taken larger amount of oral hypoglycemic agents.

접수일자: 2005년 2월 3일, 통과일자: 2005년 4월 7일, 책임저자: 차봉수, 연세대학교 의과대학 내과학교실

\* 본 연구는 한국과학재단 지원, 기초과학연구지원사업 (MRC)에 의한 연구비 (R13-2002-054-01002-0(2002))로 이루어졌음

Interestingly, the patients with a lower HOMA<sub>IR</sub> and higher HOMA<sub>βcell</sub> had better glycaemic control than those patients with a higher HOMA<sub>IR</sub> and lower HOMA<sub>βcell</sub>.

**Conclusion:** Both insulin secretion and insulin resistance are important in glycaemic control but it seems that insulin secretion is a more important factor in glycaemic control than insulin resistance in the Korean type 2 diabetic patients (*J Kor Diabetes Assoc* 29:206~214, 2005).

**Key Words:** Type 2 diabetes mellitus, Homeostasis model assessment, Insulin secretion, Insulin resistance

## 서 론

제2형 당뇨병은 인슐린저항성과 췌장 베타세포의 인슐린 분비 장애에 의해서 발병하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 고혈당이 인슐린저항성 및 베타세포 기능 이상과 연관이 되어 있음은 분명함에도 불구하고 이 두가지 이상의 상대적인 중요성에 대하여는 많은 논란이 있어 왔다. 일부 저자들은 인슐린저항성이 일차적인 이상이고 베타세포의 기능 장애는 인슐린저항성에 의하여 베타세포가 장기간 인슐린 과분비 자극을 받아 발생하는 이차적인 장애라고 주장하였다<sup>2)</sup>. 이에 비해 일부의 저자들은 베타세포 기능의 감소, 즉 인슐린 분비의 감소가 정상 혈당에서 고혈당으로 진행되는 데 불가결한 조건이라고 주장하였다<sup>3-4)</sup>. 또한 인종간에 인슐린저항성과 베타세포의 기능이 차이가 있다는 보고들이 있다<sup>5)</sup>.

비록 어느 것이 중요한지 또는 선행되는지는 아직도 논란이 많으며, 앞으로도 계속 연구되어야 할 분야이지만 한국인 당뇨병의 특성을 설명하는 가설의 하나가 한국인은 서구인에 비하여 인슐린 분비능이 낮다는 것이다<sup>6-7)</sup>. 연천군에서 1,193명의 비당뇨병환자를 대상으로 시행한 2년간의 전향적 연구에서 비만인 당뇨병 발병의 예측인자가 아님이 보고되어<sup>8)</sup> 한국인에서는 당뇨병의 발병에 있어서 인슐린저항성보다는 인슐린 분비능의 감소가 더 큰 역할을 할 것으로 생각되어 왔다. 하지만 현재까지의 연구들은 비교적 소수의 환자들을 대상으로 하였거나<sup>9-10)</sup> 비교적 당뇨병 유병기간이 오래되지 않고 당뇨병으로 치료받고 있지 않은 환자들을 대상으로 하였다<sup>11)</sup>. 다양한 유병기간을 가지는 다수의 한국인 제 2형 당뇨병환자들을 대상으로 인슐린저항성과 인슐린 분비능의 상대적인 중요성을 평가한 연구는 아직 없었다.

1985년 Matthews<sup>12)</sup> 등이 개발한 HOMA (homeostasis model assessment)법은 공복시의 인슐린 및 포도당농도를 고려하여 인슐린저항성과 췌장베타세포의 인슐린 분비능을 계산하는 방법으로 과정이 간편하여 많은 역학 연구와 임상 연구에 사용되고 있다. HOMA 법으로 추정된 인슐린저항성은 Euglycemic clamp법<sup>12-14)</sup>, the minimal model법<sup>15)</sup>으

로 추정된 인슐린저항성과 좋은 상관관계를 보인다. 또한 HOMA법으로 추정된 베타세포의 인슐린 분비능은 Continuous infusion glucose model assessment (CIGMA)<sup>16-17)</sup>, hyperglycemic clamp<sup>12)</sup>법에서 추정된 인슐린 분비능과 좋은 상관관계를 보인다. 장 등<sup>18)</sup>은 1,233명의 한국인 제2형 당뇨병환자를 대상으로 HOMA법을 시행하였으나 대상 환자의 66.9%가 인슐린 치료중이었으며, 인슐린과 설폰요소제를 동시 투여한 경우가 14.3%로 인슐린을 사용 중인 환자가 대상환자의 무려 81%에 달하였다. 그러나 아직까지 인슐린을 사용중인 환자의 경우 HOMA 법을 적용하여 인슐린저항성과 베타세포의 기능을 평가하는 것은 아직까지는 유용성을 검증받지 못하였다<sup>19)</sup>. 따라서 본 연구에서는 인슐린을 사용하고 있는 않는 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 HOMA 법으로 측정된 인슐린저항성과 인슐린 분비장애의 상대적인 중요성을 비교해보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2002년 6월부터 2004년 11월까지 연세의료원 신촌세브란스병원 당뇨병센터에서 미국 당뇨병학회 기준에 따라 제 2형 당뇨병으로 진단받은 환자들 중 인슐린을 사용하고 있지 않으며 3개월간 치료방법의 변화가 없는 1,162명을 대상으로 하였다. 제1형 당뇨병을 진단받았거나, 당뇨병성 케톤산증의 병력이 있는 경우, GAD 항체 양성 환자는 제외하였다.

### 2. 방 법

당뇨병의 유병기간은 처음으로 당뇨병 진단을 받은 시점을 기준으로 하였고 체질량지수는 신체 계측으로 신장과 체중을 측정하였으며 계산 (kg/m<sup>2</sup>)에 의해 구하였다. 공복 혈당, 혈청 인슐린 농도는 8시간 이상 금식 후 혈장에서 측정하였다.

공복 혈당 (glucose oxidase법), 당화혈색소 (high pressure liquid chromatography)를 측정하였다. 공복 혈장에서 인슐

린 농도(RIABEAD II kit, Abbott, Japan, intraassay CV 1.2~1.9%, interassay CV 1.4~3.3%)를 방사면역 측정법(immunoradiometric assay)으로 측정하였다. HOMA<sub>IR</sub>(homeostasis model assessment of insulin resistance)과 HOMA<sub>βcell</sub>(homeostasis model assessment of β cell function)은 Matthews 등의 방법  $HOMA_{IR} = [공복인슐린 (μU/mL) \times 공복혈당 (mmol/L)] / 22.5$ ,  $HOMA_{βcell} = 20 \times 공복인슐린 (μU/mL) / [공복혈당 (mmol/L) - 3.5]$  으로 계산하였다. 환자들은 HOMA<sub>βcell</sub>과 HOMA<sub>IR</sub>에 따라 3군으로 나누어 분석하였다. 공복인슐린 검사를 시행하기 전에 환자가 사용하고 있는 경구혈당강하제를 조사하였으며, gliclazide 80 mg은 glicmepiride 2 mg과 동일한 용량으로 평가하였다. 바이구아나이드는 metformin 500 mg을 한 알로 계산하였다. 알과 글루코시테이즈억제제는 voglibose 200 mg과 acarbose 100 mg을 동일한 용량으로 평가하였다. Thiazolidinedione은 rosiglitazone 4 mg과 pioglitazone 15 mg을 동일한 용량으로 평가하였다. 설폰요소제등 경구 혈당 강하제를 저녁에 투여하는 환자들은 다른 날과 마찬가지로 저녁에 경구 혈당 강하제를 투여한 후에 다음 날 검사를 시행하였다. 인슐린 저항성과 인슐린 분비능의 상대적인 중요성을 알아보기 위하여 HOMA<sub>IR</sub>과 HOMA<sub>βcell</sub>의 각각의 중앙값을 기준으로 하여 HOMA<sub>IR</sub> 값이 높고 HOMA<sub>βcell</sub> 값이 높은군, HOMA<sub>IR</sub> 값이 높고 HOMA<sub>βcell</sub> 값이 낮은군, HOMA<sub>IR</sub> 값이 낮고 HOMA<sub>βcell</sub> 값이 높은군, HOMA<sub>IR</sub> 값이 낮고 HOMA<sub>βcell</sub> 값이 낮은군으로 총 4군으로 나누어 공복 혈당, 당화 혈색소 등을 비교 분석하였다.

### 3. 통계 분석

통계분석은 SPSS program (version 11.0) 을 이용하였고 통계수치는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며 HOMA<sub>IR</sub> 및 HOMA<sub>βcell</sub> 값은 중앙값(범위)으로 표시하였다. 두 군의 평

균치 분석은 independent sample t-test를 사용하였고, 당뇨병 기간이나, HOMA<sub>IR</sub>, HOMA<sub>βcell</sub>에 따른 군의 비교는 일원 분산분석(one-way ANOVA test posthoc analysis, Tukey)을 통해 비교하였다. 상관관계분석은 Pearson's correlation coefficient을 이용하였다. HOMA<sub>βcell</sub>, 혈청 인슐린, HOMA<sub>IR</sub>의 관계는 2차 곡선적 형태로 관찰되어 자연로그로 치환한 후 Pearson 상관분석을 시행하였다. 통계 결과의 유의 수준은 P값을 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 임상적 특성 및 인슐린저항성과 인슐린 분비능

전체 환자 1,162명의 평균 나이는 55.4 ± 10.6세(30~90세)였으며 당뇨병의 유병기간은 5.0 ± 6.1년(0.1~45년), 체질량지수는 25.4 ± 3.2 kg/m<sup>2</sup>이었다. 식사요법 및 운동요법으로 치료하는 군이 22%, 설폰요소제 단독치료가 7%, 설폰요소제와 바이구아나이드 동시 투여는 34%, 바이구아나이드 단독 투여는 23%, 설폰요소제와 알파글루코시테이즈 억제제 동시 투여 5%, 설폰요소제와 thiazolidinedione 동시 투여 2%, 바이구아나이드와 thiazolidinedione 동시 투여 5%, meglitinide 단독 치료 2%이었다. 전체 환자의 HOMA<sub>IR</sub>은 중앙값이 2.29(범위 0.31~37.17), HOMA<sub>βcell</sub>은 중앙값이 32.17(범위 1.04~1310.79)이었다. 각 임상적 특성을 성별로 비교한 것은 Table 1과 같으며 여자에서 남자보다 나이가, HOMA<sub>IR</sub>, HOMA<sub>βcell</sub>, 공복 인슐린치가 높았다.

### 2. 인슐린저항성 및 인슐린 분비능과의 상관관계

HOMA<sub>IR</sub>은 체질량지수, 공복혈당, 당화혈색소, 공복인슐린과 유의한 상관관계를 보였다. HOMA<sub>βcell</sub>은 당뇨병의 유

**Table 1.** Clinical Characteristics and Biochemical Parameters of Patients

	Total	Male	Female	P value
N	1162	654	508	
Age (year)	55.4 ± 10.6 (30~90)	54.4 ± 11.0 (30~90)	56.8 ± 10.0 (30~83)	< 0.001
Duration of DM (year)	5.0 ± 6.1 (0.1~45.0)	5.1 ± 6.4 (0.1~45.0)	4.9 ± 5.7 (0.1~38.0)	0.612
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.4 ± 3.2	25.3 ± 3.0	25.6 ± 3.4	0.114
Fasting glucose (mmol/L)	8.13 ± 2.48	8.07 ± 2.31	8.22 ± 2.68	0.309
HbA <sub>1c</sub>	7.9 ± 1.7	7.8 ± 1.7	8.0 ± 1.7	0.060
Fasting insulin (pmol/L)	56.6 ± 40.3	53.4 ± 36.2	60.7 ± 44.6	0.003
HOMA <sub>IR</sub>	2.29 (0.31~37.17)	2.15 (0.31~16.6)	2.47 (0.36~37.17)	0.004
HOMA <sub>βcell</sub> (%)	32.2 (1.0~1310.8)	30.1 (1.0~462.3)	35.4 (2.6~1310.8)	0.005

N, number of patients; DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index;

Data are expressed as mean ± standard deviation

HOMA<sub>IR</sub> and HOMA<sub>βcell</sub> value are described as median (minimum~maximum) values

P value : Male vs. Female

**Table 2.** Pearsons Correlation Coefficiency Between log HOMA<sub>IR</sub> & log HOMA<sub>βcell</sub> and other Parameters

	Correlation efficiency (V)	
	Log HOMA <sub>IR</sub>	Log HOMA <sub>βcell</sub>
Age	-0.028	0.019
Duration of DM	-0.016	-0.187*
BMI	0.387*	0.333*
Fasting glucose	0.382*	-0.619*
HbA <sub>1c</sub>	0.235*	-0.429*
Fasting insulin (log)	0.914*	0.753*

DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index

\*  $P < 0.05$

**Table 3.** Distribution of the Metabolic Variables According to the Duration of Diabetes

	Duration of diabetes		
	< 5 years	5 ≤ < 10 years	≥ 10 years
N	713	282	167
Age (year)	53.6 ± 11.0 (30~83)	56.8 ± 9.4 (32~90)*	61.0 ± 8.2 (34 ± 83) <sup>† ‡</sup>
sex (female %)	42%	42*	49%
DM duration (year)	1.2 ± 1.3 (0.3~4.5)	7.6 ± 2.0 (5.0~9.0)*	17.0 ± 5.3 (10~45.0) <sup>† ‡</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 ± 3.3	25.1 ± 2.9	24.5 ± 3.2 <sup>‡</sup>
Fasting glucose (mmol/L)	7.65 ± 2.29	8.86 ± 2.51	8.98 ± 2.69 <sup>‡</sup>
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.6 ± 7	8.1 ± 1.5*	8.6 ± 1.7 <sup>† ‡</sup>
Fasting insulin (pmol/L)	59.1 ± 39.9	54.7 ± 34.5	49.6 ± 48.8 <sup>‡</sup>
HOMA <sub>IR</sub>	2.24 (0.31~37.17)	2.54 (0.46~16.66)	2.08 (0.40~19.42)
HOMA <sub>βcell</sub> (%)	37.4 (1.0~910.7)	26.8 (3.9~267.2)	10.5 (2.6~1310.8) <sup>‡</sup>

N, number of patients; DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index

Data are expressed as mean ± standard deviation.

HOMA<sub>IR</sub> and HOMA<sub>βcell</sub> value are described as median (minimum~maximum) value.

\* Duration of diabetes < 5 years vs. 5 ≤ duration of diabetes < 10 years  $P < 0.05$

<sup>†</sup> Duration of diabetes 5~10 years vs. duration of diabetes ≥ 10 years  $P < 0.05$

<sup>‡</sup> Duration of diabetes < 5 years vs. duration of diabetes ≥ 10 years  $P < 0.05$

병기간, 체질량지수, 공복혈당, 당화혈색소, 공복인슐린과 유의한 상관관계를 보였다 (Table 2).

### 3. 당뇨병 유병기간에 따른 인슐린저항성과 인슐린 분비능의 차이

당뇨병의 유병기간에 따라 3군으로 나누어 비교시 당뇨병의 유병기간이 10년 이상인 군에서 나이가 많고 체질량지수가 낮고 공복혈당, 당화혈색소치가 높고 공복인슐린, HOMA<sub>βcell</sub> 값이 낮았다. HOMA<sub>IR</sub> 값은 당뇨병의 유병기간에 따른 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

### 4. 인슐린 분비능에 따른 임상적 비교

HOMA<sub>βcell</sub> 값에 따라 3군으로 분류시 HOMA<sub>βcell</sub> 값이

높은 군에서 당뇨병 유병기간이 짧고 체질량지수가 크고 공복혈당, 당화혈색소치가 낮고 공복 인슐린, HOMA<sub>IR</sub> 값이 높았다 (Table 4).

### 5. 인슐린저항성에 따른 임상적 비교

HOMA<sub>IR</sub> 값에 따라 3군으로 분류시 HOMA<sub>IR</sub> 값이 높은 군에서 여성이 많고 체질량지수가 높고 공복혈당, 당화혈색소, 공복 인슐린, HOMA<sub>βcell</sub> 값이 높았다 (Table 5).

### 6. 인슐린저항성과 인슐린 분비능의 상대적인 중요성 비교

HOMA<sub>IR</sub> 값과 HOMA<sub>βcell</sub> 값의 중앙값을 기준으로 하여 4군으로 나누어 비교시 HOMA<sub>IR</sub> 값이 낮고 HOMA<sub>βcell</sub> 값이 높은 군에서 공복혈당, 당화혈색소치가 가장 낮았으며

**Table 4.** Clinical Characteristics According to HOMA<sub>βcell</sub> Tertile

	Tertiles of HOMA <sub>βcell</sub>		
	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3
Range	1.0~23.6	23.6~45.5	45.6~1310.8
N	384	395	383
Age (year)	56.0 ± 9.8 (32~83)	55.3 ± 10.6 (60~90)	55.1 ± 11.4 (30~86)
Sex (female %)	43%	41%	48%
DM duration (year)	6.9 ± 6.7 (0.1~3.5)	4.5 ± 5.5 (0.1~45.0)*	3.7 ± 5.6 (0.1~38.0) <sup>‡</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.3 ± 2.9	25.5 ± 2.8*	26.6 ± 3.4 <sup>†‡</sup>
Fasting glucose (mmol/L)	9.92 ± 2.60	7.88 ± 2.03*	6.61 ± 1.44 <sup>†‡</sup>
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.8 ± 1.8	7.7 ± 1.5*	7.1 ± 1.3 <sup>†‡</sup>
Fasting insulin (pmol/L)	30.6 ± 15.5	51.1 ± 24.1	88.3 ± 48.8 <sup>†‡</sup>
HOMA <sub>IR</sub>	1.56 (0.36~11.25)	2.24 (0.31~37.17)*	3.05 (0.47~19.42) <sup>†‡</sup>
HOMA <sub>βcell</sub> (%)	14.6 (1.0~23.6)	34.9 (23.6~45.5)*	70.2 (45.6~1310.8) <sup>†‡</sup>

N, number of patients; DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index

Data are expressed as mean ± standard deviation.

HOMA<sub>IR</sub> and HOMA<sub>βcell</sub> value are described as median(minimum~maximum) value.

\* HOMA<sub>βcell</sub> tertile 1 vs. HOMA<sub>βcell</sub> tertile 2 *P* < 0.05

<sup>†</sup> HOMA<sub>βcell</sub> tertile 2 vs. HOMA<sub>βcell</sub> tertile 3 *P* < 0.05

<sup>‡</sup> HOMA<sub>βcell</sub> tertile 1 vs. HOMA<sub>βcell</sub> tertile 3 *P* < 0.05

**Table 5.** Clinical characteristics according to HOMA<sub>IR</sub> tertile

	Tertiles of HOMA <sub>IR</sub>		
	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3
Range	0.31~1.72	1.73~3.07	3.08~37.17
N	392	392	378
Age (year)	55.1 ± 9.8 (30~83)	55.9 ± 11.0 (30~90)	55.4 ± 10.9 (31~83)
Sex (female %)	37%	47%	48% <sup>‡</sup>
DM duration (year)	4.8 ± 6.2 (0.1~35.0)	5.5 ± 6.4 (0.1~45.0)	4.8 ± 5.6 (0.1~38.0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.0 ± 2.8	25.5 ± 2.8*	26.8 ± 3.4 <sup>†‡</sup>
Fasting glucose (mmol/L)	7.25 ± 2.13	7.96 ± 2.33*	9.23 ± 2.57 <sup>†‡</sup>
HbA <sub>1c</sub> (%)	.5 ± 1.6	7.8 ± 1.7*	8.3 ± 1.7 <sup>†‡</sup>
Fasting insulin (pmol/L)	25.8 ± 10.2	51.2 ± 14.8*	94.3 ± 46.9 <sup>†‡</sup>
HOMA <sub>IR</sub>	1.14 (0.31~1.72)	2.32 (1.73 ± 3.07)	4.44 (3.08~37.17) <sup>†‡</sup>
HOMA <sub>βcell</sub> (%)	22.4 (1.0~1310.8)	37.4 (3.0~308.4)*	45.8 (11.4~629.5) <sup>†‡</sup>

N, number of patients; DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index

Data are expressed as mean ± standard deviation.

HOMA<sub>IR</sub> and HOMA<sub>βcell</sub> value are described as median(minimum~maximum) value.

\* HOMA<sub>IR</sub> tertile 1 vs HOMA<sub>IR</sub> tertile 2 *P* < 0.05

<sup>†</sup> HOMA<sub>IR</sub> tertile 2 vs HOMA<sub>IR</sub> tertile 3 *P* < 0.05

<sup>‡</sup> HOMA<sub>IR</sub> tertile 1 vs HOMA<sub>IR</sub> tertile 3 *P* < 0.05

HOMA<sub>IR</sub> 값이 높고 HOMA<sub>βcell</sub> 값이 낮은 군에서 공복혈당, 당화혈색소치가 가장 높았다. HOMA<sub>IR</sub> 값이 높고 HOMA<sub>βcell</sub> 값이 높은 군과 HOMA<sub>IR</sub> 값이 낮고 HOMA<sub>βcell</sub> 값이 낮은 군은 공복혈당, 당화혈색소치가 앞의 2군의 중간에 있었다. HOMA<sub>IR</sub> 값이 높고 HOMA<sub>βcell</sub> 값이 높은 군과 HO-

MA<sub>IR</sub> 값이 낮고 HOMA<sub>βcell</sub> 값이 낮은 군을 비교시 HOMA<sub>IR</sub> 값이 높고 HOMA<sub>βcell</sub> 값이 높은 군이 HOMA<sub>IR</sub> 값이 낮고 HOMA<sub>βcell</sub> 값이 낮은 군에 비하여 당화혈색소치가 낮았다(Table 6).

**Table 6.** Analysis of Clinical Characteristics According to the Combination of Higher and Lower HOMA<sub>IR</sub> and HOMA<sub>βcell</sub>

HOMA <sub>IR</sub> HOMA <sub>βcell</sub>	Low		High	
	High	Low	High	Low
N	204	377	377	204
Sex (female %) *	46%	36%	48%	48%
Age (year)	56.6 ± 9.9 (30~86)	55.2 ± 10.2 (30~83)	54.7 ± 11.6 (31~90)	56.1 ± 10.0 (33~83)
DM duration (year)	3.7 ± 5.5 (0.1~30.0)	7.8 ± 6.5 (0.1 ± 35.0)	4.1 ± 5.8 (0.1~45.0)	6.6 ± 5.9 (0.1~30.0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>	24.9 ± 2.7	24.1 ± 2.8	26.9 ± 3.4	25.7 ± 2.7
Fasting glucose (mmol/L) <sup>†</sup>	5.83 ± 0.82	8.27 ± 2.19	7.56 ± 1.72	11.24 ± 2.07
HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup>	6.7 ± 1.2	8.0 ± 1.7	7.6 ± 1.4	9.3 ± 1.6
Fasting insulin (pmol/L) <sup>†</sup>	44.0 ± 12.9	25.2 ± 8.9	95.4 ± 46.0	55.0 ± 16.0
HOMA <sub>IR</sub> <sup>†</sup>	1.71 (0.31~2.29)	1.24 (0.36~2.29)	3.69 (2.30~37.17)	3.33 (2.29~12.21)
HOMA <sub>βcell</sub> <sup>†</sup>	49.1 (32.2~1310.8)	16.9 (1.0~32.2)	59.4 (32.2~699.2)	21.2 (3.8~32.1)
No. of tablet of sulfonylurea <sup>‡</sup>	0.51 ± 0.51	0.77 ± 0.77	0.66 ± 0.68	1.20 ± 0.79
No. of tablet of glucophage	1.68 ± 1.03	1.67 ± 1.11	1.77 ± 1.22	1.74 ± 1.32
No. of tablet of α-glucosidase inhibitor	0.29 ± 0.89	0.52 ± 1.12	0.50 ± 1.11	0.51 ± 1.13
No. of tablet of TZD	0.0 ± 0.29	0.11 ± 0.32	0.06 ± 0.23	0.03 ± 1.18
No. of tablet of other hypoglycemic agent	0.12 ± 0.60	0.09 ± 0.51	0.06 ± 0.41	0.01 ± 0.41

N, number of patients; DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index; No., number; TZD, thiazolidinedione

Data are expressed as mean ± standard deviation.

HOMA<sub>IR</sub> and HOMA<sub>βcell</sub> are described as median(minimum~maximum) value.

\* low HOMA<sub>IR</sub> - low HOMA<sub>βcell</sub> vs. high HOMA<sub>IR</sub> - low HOMA<sub>βcell</sub> and high HOMA<sub>IR</sub> - high HOMA<sub>βcell</sub>, *P* < 0.05

<sup>†</sup> low HOMA<sub>IR</sub> - low HOMA<sub>βcell</sub> vs. low HOMA<sub>IR</sub> - high HOMA<sub>βcell</sub> vs. high HOMA<sub>IR</sub> - low HOMA<sub>βcell</sub> vs. high HOMA<sub>IR</sub> - high HOMA<sub>βcell</sub>, *P* < 0.05

<sup>‡</sup> high HOMA<sub>IR</sub> - low HOMA<sub>βcell</sub> vs. ( low HOMA<sub>IR</sub> - low HOMA<sub>βcell</sub>, low HOMA<sub>IR</sub> - high HOMA<sub>βcell</sub> and high HOMA<sub>IR</sub> - high HOMA<sub>βcell</sub>), *P* < 0.05

**Table 7.** Partial Correlation with HbA<sub>1c</sub> with Other Parameters (after adjustment of age, sex, duration of diabetes)

	Partial Correlation efficiency (γ)
	Total
BMI	-0.0735*
Fasting glucose	-0.6729*
HOMA <sub>IR</sub> (log)	0.2357*
HOMA <sub>βcell</sub> (log)	0.4445*

DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index

\* *P* < 0.05

### 7. 성별, 나이, 당뇨병의 유병기간을 보정한 후 당화혈색소와 인슐린 분비능 및 인슐린저항성과의 상관관계

성별, 나이, 당뇨병의 유병기간을 보정한 후에 당화혈색소는 공복 혈당, HOMA<sub>IR</sub>과 양의 상관 관계가 있었고 체질량지수, HOMA<sub>βcell</sub>과 음의 상관 관계가 있었다 (Table 7).

## 고찰

제2형 당뇨병은 매우 다양한 병인을 갖는 질환이다. 제2형 당뇨병의 전형적인 병인론은 인슐린저항성과 보상적 고인슐린 혈증 그리고 인슐린 분비의 감소의 특징을 갖는 베타세포의 기능부전과 고혈당의 악화를 포함한다.

인슐린 분비능과 인슐린저항성의 상대적 중요성에 대하여 피마 인디언이나 비만도가 높은 백인들을 대상으로 한 연구 결과는 당뇨병이 발병하기 훨씬 전부터 인슐린저항성이 나타나고 췌장 베타세포에서 이를 보상하기 위하여 인슐린 분비를 증가시키다가 점차 인슐린 분비능이 소진되면서 제2형 당뇨병이 발병하는 것으로 요약되고 있다<sup>20-22</sup>). 그러나 한국인의 제2형 당뇨병은 비만형이 적고 비비만형이 다수를 차지하고 있으며 발병 전후로 상당한 체중 감소를 보이는 등 임상 양상이 서구와 상이하여 그 병인에 있어서도 상당한 차이가 있으리라 생각된다<sup>23</sup>). 이 등<sup>24</sup>)은 한국인에서의 최대 인슐린 분비능이 서구인에 비해 낮기 때문에 심한 비만증이 많지 않으며, 심한 비만증을 유지 또는 극복하기 위한 인슐린 분비능이 서구인에 비해 낮아 심한 비만이 나

타나기 전에 췌장 베타세포의 기능장애로 당뇨병이 발생한다고 주장하였다. 민 등<sup>25)</sup>은 초기단계의 제2형 당뇨병환자에서 인슐린 감수성을 측정해 보았을 때 약 반수의 환자에서는 인슐린저항성이 정상인과 차이가 없고, 일부 환자에서는 인슐린 분비의 저하가 관찰되어 췌장의 베타세포의 인슐린 분비의 장애가 주된 병인일 가능성을 제시하고 있다. 김 등<sup>11)</sup>은 정상 내당능, 내당능 장애, 제2형 당뇨병이 있는 환자 360명을 대상으로 한 연구에서 인슐린 분비의 장애가 제2형 당뇨병의 발생에 처음 이상일 가능성에 대하여 보고하였다. 박 등<sup>10)</sup>은 제2형 당뇨병환자 38명과 대조군 30명을 대상으로 한 연구에서 한국인 제2형 당뇨병환자에서 경구 당부하에 대한 인슐린 분비 장애는 비만도에 관계없이 나타나며, 인슐린저항성은 대다수(약60%)의 환자에서 관찰되지만 일부(약40%)에서는 인슐린저항성이 없는 경우가 있어 병인론적 이형성을 보임을 보고하였다. 본 연구 결과 인슐린 감수성과 인슐린 분비능이 모두 낮은 군에서 가장 많은 양의 경구 혈당 강하제를 사용하고 있음에도 불구하고 혈당 조절이 가장 잘 안되었으며 인슐린 감수성과 인슐린 분비능이 모두 좋은 군에서 혈당 조절이 가장 잘 되는 것을 볼 수 있었다. 인슐린 분비능과 인슐린 감수성중 한 가지는 좋고 다른 한 가지는 좋지 않은 경우에는 인슐린 분비능과 감수성이 모두 좋거나 나쁜 군에 비하여 중간 정도의 혈당 조절을 보였다. 이에 혈당 조절에 있어 인슐린 분비능과 인슐린 감수성이 모두 중요하다는 사실을 알 수 있었다. 흥미롭게도 인슐린 분비능이 좋고 인슐린 감수성이 나쁜 경우가 인슐린 분비능이 나쁘고 인슐린 감수성이 좋은 군에 비하여 혈당 조절이 잘 되었다. 이는 혈당 조절에 있어 인슐린 분비능이 인슐린 감수성에 비하여 상대적으로 중요하다는 점을 시사한다고 할 수 있다.

본 연구 결과에서는 여성 환자군이 남성 환자군에 비하여 HOMA<sub>IR</sub>과 HOMA<sub>βcell</sub>이 높은 것으로 나타났다. 이는 Williams<sup>26)</sup> 등이 4,036명의 전에 당뇨병을 진단받지 않았던 환자들을 대상으로 인슐린저항성과 인슐린 분비능을 HOMA법으로 분석한 결과 여자의 인슐린 분비능이 높고 인슐린저항성이 더 심하였다고 보고한 것과 일치한다. 여성에서의 인슐린저항성의 증가는 성인에서만 아니라 사춘기, 청년기<sup>27-29)</sup> 5세에서 10세<sup>30)</sup> 뿐만 아니라 심지어 5세<sup>31-32)</sup>에서도 보고되었으며 이는 본 연구의 결과와 일치한다. 하지만 Lyssenko 등<sup>33)</sup>이 2,115 명의 전에 당뇨병을 진단받지 않은 환자를 대상으로 한 연구에서 정상내당능 환자에서는 남녀간에 인슐린저항성의 차이가 없었고 내당능장애 환자에서는 남성이 여성보다 HOMA법으로 측정한 인슐린저항성이 더 높았다. 남성과 여성간에 인슐린저항성의 차이가 존재하는지에 대하여 좀더 연구가 필요하리라 생각된다.

제2형 당뇨병의 자연 경과를 보면, 장기간에 걸쳐 인슐린 분비능이 서서히 감소하게 되고 이로 인해 대사 조절이 점

점 불량해지며 만성합병증의 발생이 증가되는 것으로 알려져 있다<sup>34)</sup>. UKPDS<sup>35)</sup>에서 식사와 운동만으로 조절한 군에서 HOMA법으로 측정한 인슐린 분비능이 지속적으로 감소하는 것을 보고하였으며 설폰요소제등으로 치료 시 일시적으로 인슐린 분비가 촉진되어 인슐린 분비능이 증가되는 것으로 보이나 지속적인 관찰시 인슐린 분비능이 마찬가지로 감소함을 보고하였다. 이는 본 연구에서 당뇨병 유병기간에 따라 인슐린 분비능이 감소하는 것과 일치한다. 장 등<sup>18)</sup>은 인슐린 분비능이 당뇨병 유병기간과 관련이 없다고 보고하였으나 이는 대상환자의 80% 이상이 인슐린을 사용하고 있었고, 인슐린을 사용하고 있는 환자의 경우는 HOMA법의 타당성이 아직 검증되어 있지 않다는 보고<sup>19)</sup> 등으로 미루어 볼 때 결과를 신중하게 받아들일 필요가 있다고 생각된다.

본 연구는 단면 조사연구라는 점과 HOMA<sub>IR</sub>과 HOMA<sub>βcell</sub>이 비교적 인슐린저항성과 췌장 베타세포의 인슐린 분비능을 잘 반영하지만 윤 등<sup>36)</sup>의 연구에서 제한점이 보고되어 있다는 단점이 있다. 그러나 다양한 당뇨병의 유병기간을 가지는 1,162명이라는 비교적 많은 수의 한국인 제 2형 당뇨병환자에서 HOMA법을 이용하여 인슐린저항성과 인슐린 분비능을 조사하여 한국인 제2형 당뇨병의 자연경과 및 인슐린 분비능 및 인슐린저항성의 상대적인 중요성에 대한 연구이다. 본 연구로 한국인 제2형 당뇨병에서 당뇨병 유병기간이 경과하면서 인슐린 분비능이 감소하고 인슐린 분비능과 인슐린저항성 모두 혈당 조절에 중요하며 특히 한국인 제 2형 당뇨병환자에서는 인슐린 분비능의 요인이 인슐린저항성 요인보다 혈당 조절에 더 중요하게 작용될 가능성이 있다고 생각된다. 그러나 이러한 점은 전향적인 연구에서 확인이 되어야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

**연구배경:** 제2형 당뇨병은 인슐린 감수성의 감소와 인슐린 분비기능의 저하를 특징으로 한다. 그러나 많은 수의 환자들을 포함한 연구에서 한국인 제2형 당뇨병환자에서 인슐린 분비능과 인슐린저항성의 상대적인 중요성에 대하여는 잘 알려져 있지 않다. 그러므로 저자들은 한국인 제2형 당뇨병환자에서 인슐린 감수성과 베타세포 기능의 상대적인 중요성을 평가하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

**방법:** 인슐린을 사용하고 있지 않는 제2형 당뇨병환자 1,162명(남자 654명, 여자 508명)을 대상으로 HOMA법을 사용하여 HOMA<sub>IR</sub>, HOMA<sub>βcell</sub>과 다른 지표들과의 관계를 조사하였다.

**결과:** 한국인 제2형 당뇨병환자의 HOMA<sub>IR</sub>은 2.29 (0.31~37.17)이었고 한국인 제2형 당뇨병환자의 HOMA<sub>βcell</sub>은 32.17 (1.04~1310.79) 이었다. 한국인 제2형 남자 당뇨병환자의 HOMA<sub>IR</sub>은 2.15 (0.31~16.6)이었고 한국인 제2형

여자 당뇨병환자의 HOMA<sub>IR</sub>은 2.47 (0.36~37.17)이었다. 한국인 제2형 남자 당뇨병환자의 HOMA<sub>βcell</sub>은 30.1 (1.04~462.34)이었고 한국인 제2형 여자 당뇨병환자의 HOMA<sub>βcell</sub>은 35.42 (2.60~1310.79)이었다. 여성에서 남성보다 HOMA<sub>IR</sub>과 HOMA<sub>βcell</sub> 값이 유의하게 높았다. HOMA<sub>IR</sub>은 나이, 당뇨병의 유병기간과 유의한 상관 관계를 보이지 않았으나 체질량지수, 공복혈당, 당화 혈색소, 공복 인슐린과 유의한 상관관계를 보였다. HOMA<sub>βcell</sub>은 나이와 유의한 상관 관계를 보이지 않았다. 그러나 HOMA<sub>βcell</sub>은 체질량지수, 당뇨병의 유병기간, 공복 혈당, 당화 혈색소, 공복 인슐린과 유의한 상관관계를 보였다. 당뇨병의 유병기간이 증가할수록 HOMA<sub>IR</sub>은 변화가 없었으나 HOMA<sub>βcell</sub>은 감소하였다. 예측한 대로 HOMA<sub>IR</sub>이 낮고 HOMA<sub>βcell</sub>이 높은 군이 혈당 조절이 가장 잘 되었다. HOMA<sub>IR</sub>이 높고 HOMA<sub>βcell</sub>이 낮은 군은 가장 많은 양의 경구 혈당강하제를 사용하고 있음에도 불구하고 혈당 조절이 가장 잘 안되었다. 흥미롭게도 HOMA<sub>IR</sub>이 높고 HOMA<sub>βcell</sub>이 높은 군이 HOMA<sub>IR</sub>이 낮고 HOMA<sub>βcell</sub>이 낮은 군에 비하여 혈당 조절이 더 잘 되었다.

**결론:** 인슐린 분비능과 인슐린저항성이 모두 혈당 조절에 중요하다. 그러나 인슐린 분비능이 인슐린저항성보다 혈당 조절에 상대적으로 더 중요한 것으로 보인다.

### 참 고 문 헌

1. DeFronzo RA: Pathogenesis of type 2 diabetes: *Metabolic and molecular complications for identifying diabetes genes. Diabet Rev* 5:177-269, 1997
2. DeFronzo RA, Ferrannini E: *Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care* 14:173-94, 1991
3. Porte D Jr: *β-cells in type II diabetes mellitus. Diabetes* 40:166-80, 1991
4. Kahn SE: *The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab* 86:4047-58, 2001
5. Torrens JI, Skurnick J, Davidow AL, Korenman SG, Santoro N, Soto-Greene M, Lasser N, Weiss G: *Ethnic differences in insulin sensitivity and β-cell function in premenopausal or early perimenopausal women without diabetes- The study of women's health across the nation. Diabetes care* 27:354-61, 2004
6. 허갑범: 한국인 당뇨병의 특성과 치료. *당뇨병 21(S1): S1-S13*, 1997
7. 허갑범, 이현철, 정윤석, 박석원, 박유경, 박은주, 이종호: 인슐린비의존형 당뇨병환자에서 인슐린 분비능력이

당질 및 지질 대사에 미치는 영향. *대한내과학회지* 47:295-304, 1994

8. Shin CS, Lee HK, Koh CS, Kim YI, Shin YS, Yoo KY, Paik HY, Park YS, Yang BG: *Risk factors for the development of NIDDM in Yonchon County, Korea. Diabetes Care* 20:1842-6, 1997
9. 김성훈, 김동준, 이병완, 서인아, 정재훈, 민용기, 이명식, 김광원, 이문규: 한국인 제2형 당뇨병의 병인에서 인슐린 분비능 저하의 의의. *당뇨병* 27:414-9, 2003
10. 박석원, 윤용석, 송영득, 이현철, 허갑범: 한국인 제2형 당뇨병의 병인론적 이형성. *당뇨병* 23(1):62-69, 1999
11. Kim DJ, Lee MS, Kim KW, Lee MK: *Insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of Korean type 2 diabetes mellitus. Metabolism* 50:590-3, 2001
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: *Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia* 28:412-9, 1985
13. Bonora E, Targher G, Alberichie M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M: *Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamps technique in the assessment of insulin sensitivity. Diabetes Care* 23:57-63, 2000
14. 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* 22:818-22, 1999
15. Garcia-Estevez DA, Araujo-Vilar D, Fiestras-Janeiro G, Saavedra-Gonzalez A, Cabezas-Cerrato J: *Comparison of several insulin sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose insulin levels with minimal model indices. Horm Metab Res* 35:13-7, 2003
16. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, Turner RC: *Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. Diabetologia* 28:401-11, 1985
17. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC: *Comparison of tests of β-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. Diabetes* 48:1779-86, 1999
18. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR: *Use and abuse*



- of HOMA modeling. *Diabetes care* 27:1487-95, 2004
19. 장현하, 김진우, 류미숙, 박철영, 오승준, 우정택, 김성운, 김영설, 최영갈: 한국인 제 2형 당뇨병환자에서의 Homeostasis Model Assessment. *당뇨병* 26:296-305, 2002
  20. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Sodelndner JS, Kahn CR: Slow glucose removal and hyperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in the offspring of diabetic parants. *Ann Int Med* 113:909-15, 1990
  21. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Charles MA, Bennett PH: A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes. *Am J Med* 90:229-35, 1991
  22. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR: Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 340:925-9, 1992
  23. 허갑범, 김현만, 임승길, 이은직, 김도영, 김경래, 이현철, 김덕희: 한국인에서의 비전형적 당뇨병. *대한내과학회지* 33:762-70, 1987
  24. 이기엽, 류진숙, 김용태, 송영기, 김기수, 이문호: 혈청 C-peptide 치와 비만도에 의한 한국인 당뇨병의 병형 분류. *대한내과학회지* 42:315-21, 1992
  25. 민헌기: 한국인 당뇨병의 임상적 특성. *당뇨병* 16:163-74, 1992
  26. Williams JW, Zimmet PZ, Shaw JE, Courten MP, Cameron AJ, Chitson P, Toumlehto J, Alberti KG-MM: Gender differences in the prevalence of impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance in Mauritius. Does sex matter? *Diabet Med* 20:915-20, 2003
  27. Moran A, Jacobs DR, Sterinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, Sinaiko Ar: Insulin resistance during puberty: result from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 48:2039-44, 1999
  28. Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH: Gender and Tanner stage difference in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 80:172-8, 1995
  29. Chu NF, Wang DJ, Shieh SM, Rimm EB: Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan- the Taipei Children Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:1359-64, 2000
  30. Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, de Luca F, Counts D: Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10- year-old overweight/obese African-American children. *Diabetes Care* 24:1359-64, 2001
  31. Murphy MJ, Metcalf BS, Voss LD, Jeffery AN, Kirkby J, Mallam KM, Wilkin TJ: Girls at five intrinsically more insulin resistant than boys: The Programming hypothesis revisited- the early bird study (EarlyBird 6). *Pediatrics* 113:82-6, 2004
  32. Kirkby J, Metcalf BS, Jeffery AN, O'Riordan CFO, Perkins J, Voss LD, Wilkin TJ: Sex differences in resting energy expenditure and their relation to insulin resistance in children. *Am J Clin Nutr* 80:430-5, 2004
  33. Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, Perfekt R, Lahti K, Nissen M, Isomaa B, Forsen B, Homstrom N, Saloranta C, Taskinen MR, Group L, Toumi T: Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes* 54:166-74, 2005
  34. Haupt E, Haupt A, Herrmann R, Benecke-Timp A, Vogel H, Walter C: The KID study V: the natural history of type 2 diabetes in younger patients still practicing a profession: Heterogeneity of basal and reactive C-peptide in relation to BMI, duration of disease, age and HbA1c. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107:236-43, 1999
  35. UK Prospective Diabetes Study Group. U.K prospective diabetes study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44:1249-58, 1995
  36. 윤용석, 박석원, 송영득, 박효경, 김호연, 안철우, 남재현, 남수현, 차봉수, 이종호, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: Homeostasis Model Assessment법을 이용한 인슐린저항성 평가의 한계. *당뇨병* 24:541-51, 2000