

인슐린 저항성의 평가에 있어서 단시간 인슐린 내성검사의 유용성 - 정상혈당 클램프검사와 비교 -

연세대학교 의과대학 내과학교실

박석원 · 윤용석 · 안철우 · 남재현 · 권석호 · 송민경
한설혜 · 차봉수 · 송영득 · 이현철 · 허갑범

서 론

인슐린 저항성은 인슐린비의존형 당뇨병의 주요 병인이 될 뿐 아니라 비만, 고혈압, 이상지혈증 및 동맥경화증과 같은 대사질환의 발생과 밀접히 연관되어 있어 소위 인슐린 저항성증후군 혹은 대사성 증후군의 근간을 이루는 것으로 알려져 있다^{1~3)}. 이들 여러 가지 대사질환의 근본 바탕에 인슐린 저항성이 자리잡고 있으며 고인슐린혈증이 이를 매개하고 있다는 가설은 많은 연구를 통해서 반복적으로 증명되고 있다^{4~6)}.

인구 집단을 대상으로 하는 많은 연구들은 공복시 혹은 식후 고인슐린혈증을 인슐린 저항성의 지표로 삼고 있으나 이는 인슐린 저항성을 반영하는 간접적인 지표는 될 수 있지만 검사 당시의 포도당 농도에 직접적인 영향을 받으며, 현재 방사면역측정법으로 측정하는 대부분의 인슐린은 프로인슐린과 교차반응을 일으킴으로서 실제 정확한 인슐린 농도와는 차이를 보일 수 있다^{7~10)}. 인슐린 저항성의 평가에 있어서 또다른 방법으로 경구당부하에 대한 인슐린 반응으로부터 포도당/인슐린비(G/I ratio)를 구하여 사용하는 경우도 있

으나 이 역시 재현성이 낮고 인슐린 분비능의 차이에 따른 영향을 받는다는 문제점이 있다^{11,12)}.

1979년에 Bergman 등에 의하여 개발된 minimal model은 정맥내당부하(FSIVGTT)에 따른 포도당 및 인슐린 농도의 변화로부터 인슐린 분비능 및 인슐린 감수성 지표를 구할 수 있다¹³⁾. 그러나 검사 횟수(22회~30회)가 많고 검사 시간이 오래 걸리며, 특별한 컴퓨터 프로그램이 필요하다는 단점이 있다¹⁴⁾. 현재까지 인슐린 저항성의 정도를 가장 정확히 측정할 수 있는 방법은 정상혈당클램프검사로 알려져 있으나¹⁵⁾, 이는 상당한 장비가 갖추어져 있어야 하며 검사 방법이 간단치 않아 숙달된 검사자가 필요하고, 시간과 노력을 요하는 검사로 많은 대상에 적용하기 어렵고 반복 측정이 용이하지 않아 일부 제한된 경우에 연구 목적으로만 사용되어 왔다.

인슐린 내성검사(insulin tolerance test, ITT)는 오래 전부터 생체내에서의 인슐린 작용의 평가에 사용되어 왔으나 저혈당의 위험과 그에 따라 발생하는 역조절(counter regulation)에 의한 카테콜아민, 글루카곤, 코티코스테로이드 등의 분비에 따라 포도당 농도가 변함으로서 그 지표로 사용하는 혈당의 감소 정도에 차이가 발생할 수 있는 문제가 있었다^{16,17)}. 그러나 1989년 Bonora 등은 이러한 저혈당에 대한 반응은 적어도 인슐린 주사후 20분 이내에는 발생하지 않음을 증명하고 인슐린 내성검사가 인슐린 저항성의 평가에 사용될 수 있음을 처음 보고하였고¹⁸⁾ 이후 많은 연구들에서 그 안전성이 반복적으로 입증되어왔다^{19~21)}.

이에 저자들은 인슐린 내성검사가 인슐린 저항성을

접수일자: 1997년 11월 26일
통과일자: 1998년 3월 24일
책임저자: 박석원, 연세대학교 의과대학 내과
* 본 논문 요지는 1997년 제49차 대한내과학회 추계학술대회 석상에서 발표되었음.
** 본 논문은 의원21세기 안광진원장의 연구비보조로 이루어졌음.

어느 정도 반영할 수 있는지를 알아보기 위하여 정상 혈당클램프검사와 비교 연구를 시행하였으며, 이와 함께 인슐린 내성검사를 표준화하고 그 재현성 및 안전성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

당뇨병의 가족력이 없고 당대사에 영향을 미칠 수 있는 특별한 질병의 과거력이 없는 건강한 젊은 남자로 연세대학교 의과대학에 재학중인 학생 14명과 다양한 공복시 혈당농도를 보이는 환자군 10예(내당능 장애자 5예 및 인슐린비의존형 당뇨병 환자 5예)를 대상으로 하였다. 대상자들의 임상적, 생화학적 소견은 Table 1과 같았다.

2. 방 법

모든 대상자에서 1주일 간격으로 인슐린 내성검사와 정상혈당클램프검사를 무작위적 순서에 의하여 각각 아래의 방법으로 시행하였다.

1) 인슐린 내성검사

대상자들은 12시간 공복 상태에서 검사 당일 아침 8시까지 세브란스병원 당뇨병센터에 내원하여 한쪽 수부정맥에 20G 카테터를 역방향으로 삽입하고 3-way

를 연결하여 채혈에 이용하였고, 생리식염수를 서서히 정주하여 혈관이 막히는 것을 방지하였다. 반대편 전박정맥에 20G 카테터를 정방향으로 삽입하여 인슐린 주사 및 검사 종료후 포도당 정주를 하는데 사용하였다. 카테터 삽입후 대상자가 누워있는 상태에서 20~30분간 안정시키고 동맥화한 정맥혈을 얻기 위하여 heating pad를 이용하여 채혈하는 부위의 온도를 60~70℃로 유지하였다. 안정된 상태에서 미리 100배로 희석해 놓은 인슐린(Humulin, RI 1U/mL)을 대상자 체중 1kg 당 0.1U로 계산하여 전박정맥에 주사하고 반대편 수부정맥에서 0, 3, 6, 9, 12, 15분에 각각 채혈하였다. 저혈당을 막기위하여 15분 채혈후 곧바로 20% 포도당 100mL을 정주하였으며, 혈액은 곧바로 원심분리하여 포도당 농도를 측정하였다. 검사방법의 표준화를 위하여 일부(8예)에서는 채혈 시간을 15분에서 18~21분으로 연장하고, 채혈 간격을 3분에서 1.5분으로 변경하였으며, 또다른 6예에서는 검사의 재현성을 알아보기 위하여 1주후에 인슐린 내성검사를 반복하여 시행하였다.

2) 정상 혈당클램프 검사

12시간 공복 상태에서 기존에 저자들이 발표한 방법^{22~24)}에 따라 시행하였다. 간단히 설명하면 혈장 인슐린 농도를 717pmol/L(100uU/mL)로 유지하도록 계산된 공식에 의하여 인슐린을 정주하는 상태에서, 5분

Table 1. Clinical and Biochemical Characteristics of Subjects

	Healthy Subjects (n=14)	Abnormal GTT (n=10)
Age(yrs)	25.1±1.5	48.7±9.7*
Sex(M:F)	14:0	8:2
Height(cm)	172.1±6.2	169.6±8.0
Weight(kg)	62.2±9.5	74.7±9.9*
PIBW(%)	95.8±10.7	120.3±13.4*
WHR	0.85±0.04	0.93±0.05*
Body fat(%)	18.8±3.3	23.7±6.7*
Fasting glucose(mmol/L)	4.75±0.38	7.07±0.78*
Fasting insulin(pmol/L)	32.16±6.72	47.10±12.84
pp2hr glucose(mmol/L)	ND	10.95±2.81
HbA1c(%)	ND	7.8±1.6

Values are mean±SD, ND: not determined, *: p<0.01

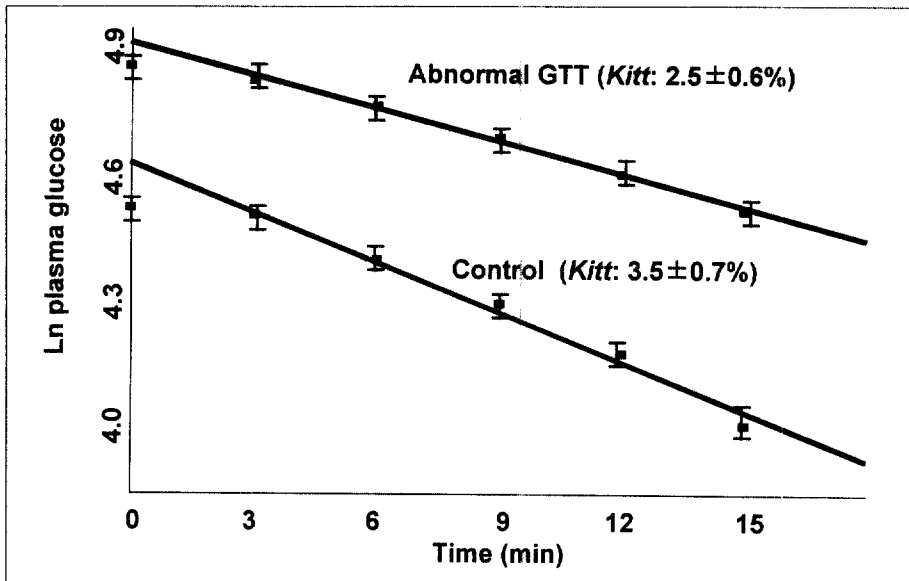


Fig. 1. Plasma glucose disappearance rate(Kitt: %/min) in normal and abnormal glucose tolerant subjects.

간격으로 혈당을 측정하여 음성되먹이기 원리에 의하여 포도당주입속도를 조절하여 120분 동안 혈당을 5.0mmol/L(90mg/dL)로 유지하였고, 인슐린 감수성(저항성) 지표로 안정상태에서 마지막 20분 동안의 포도당 이용률(M: mg/kg/min)과 이때의 인슐린 농도로 보정한 M/I(mg/kg/min/uU/mL*100)를 사용하였다.

3) 분석 방법

혈장 포도당 농도는 Beckman glucose analyzer (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA)를 이용한 glucose oxidase법으로 측정하였다. 인슐린내성검사시 시간대별로 측정된 포도당 농도는 저자들이 개발한 컴퓨터 프로그램에 입력하여 각각 자연로그로 환산하고 3~15분의 값을 이용해 regression line의 기울기(slope)를 계산해낸다. 이로부터 기저혈당이 반으로 떨어지는 $t_{1/2}$ 를 구하고 인슐린 저항성 지표인 Kitt(rate constant for plasma glucose disappearance)를 아래의 공식으로 구하였다.

$$Kitt = 0.693 / t_{1/2} \times 100(\%/min)$$

4) 통계 방법

모든 자료는 평균과 표준편차로 표시하였고, 통계 방법은 SPSS for Windows, version 7.0을 이용하여 Student's t-test 및 Pearson's correlation을 사용하였고 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 인슐린 내성검사

인슐린(RI 0.1U/kg) 주사후 혈장 포도당 농도의 자연로그값은 3분까지는 기저치와 차이가 없다가 3분 이후에 시간의 경과에 따라 직선적으로 감소하였다. 정상인에서 혈당감소속도(Kitt)는 $3.50 \pm 0.75\%/min$ 이었고 내당능장애 및 인슐린비의존형 당뇨병 환자군은 $2.56 \pm 0.56\%/min$ 였다(Fig. 1). 인슐린 내성검사의 방법을 표준화하기 위하여 검사 시간을 15분에서 18~21분으로 연장하였을 때, Kitt값에 차이가 없었으며(3.24±0.82 and 3.35±0.65%/min), 검사 간격을 3분에서 1.5분으로 단축하였을 때도 Kitt값에 차이가 없었다(3.51±0.71 and 3.61±0.65%/min, Fig. 2). 따라서 3분 간격으로 15분까지 검사하는 것을 단시간 인슐린

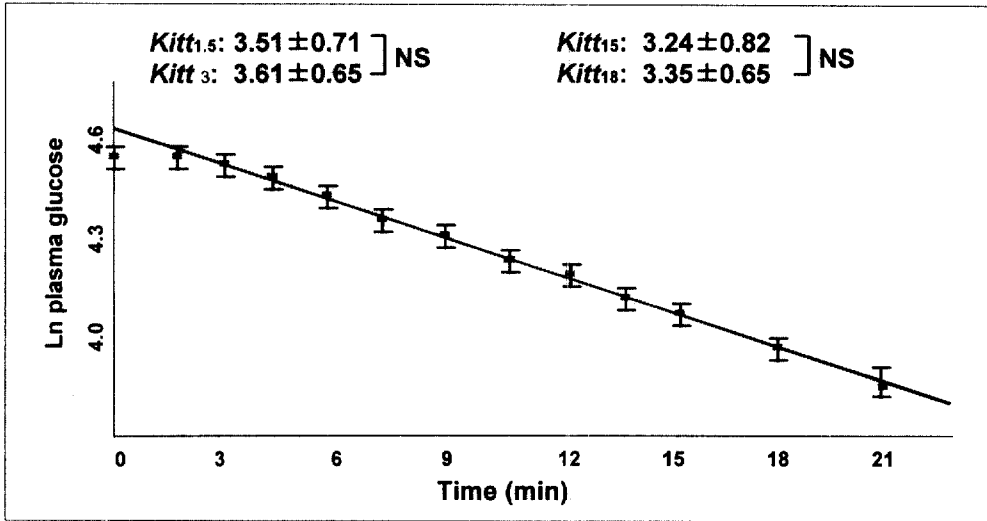


Fig. 2. Impact of sampling time and interval on *Kitt*(%/min).

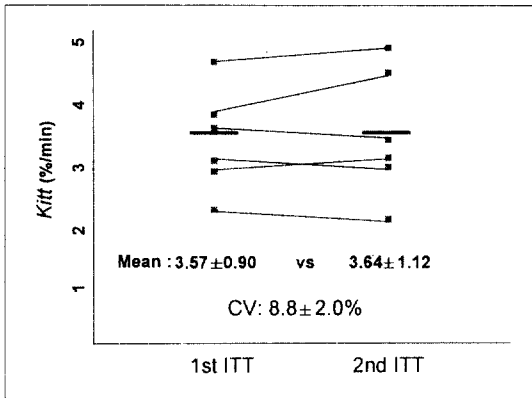


Fig. 3. Reproducibility of short insulin tolerance test.

내성검사의 표준 방법으로 정하였다.

대상자중 일부에서는 15분째 혈장 포도당농도가 2.22~2.78 mmol/L까지 감소하는 경우가 있었으나 저혈당의 증세가 발생하지는 않았으며, 마지막 채혈 후 곧바로 포도당 정주를 하였으므로 더 이상의 혈당 감소는 없었다.

인슐린 내성검사의 재현성을 알아보기 위하여 1주 간격으로 시행한 반복 검사에서 첫번째 검사와 두번째 검사간에 *Kitt*값에 차이가 없었고(3.57±0.90 and 3.64±1.12%/min), 반복측정에 따른 변이 계수(CV;

coefficient of variation)는 8.8±2.0%였다(Fig. 3).

2. 정상 혈당클램프 검사와 비교

인슐린 내성검사에서의 인슐린 감수성 지표인 *Kitt* (%/min)와 정상 혈당클램프 검사의 인슐린 감수성 지표인 *M*(mg/kg/min) 및 *M/I*(mg/kg/min/uU/mL*100) 간에는 각각 높은 상관관계를 보였다($r=0.78$, $p<0.001$; $r=0.76$, $p<0.001$, Fig. 4). 정상인과 내당능장애 및 인슐린비의존형당뇨병 환자군으로 나누어 각각에서의 *Kitt*와 *M*간의 관계를 살펴보았을 때도 역시 유의한 상관성이 있었다($r=0.75$, $p<0.01$; $r=0.71$, $p<0.05$, Fig. 5, 6).

고 찰

사람에서 인슐린 감수성(혹은 저항성)을 측정하는 방법으로, 경구당부하에 따른 인슐린 반응으로부터 포도당/인슐린비(G/I ratio)를 구하여 사용하는 방법이 있으나 이는 사람마다 포도당 흡수율에 차이가 있어 재현성(reproducibility)이 낮고, 인슐린의 작용뿐 아니라 인슐린 분비능의 차이에 따른 영향을 받는다는 문제점이 있어 많은 수의 대상군 간의 비교는 가능하지만 개체간의 비교에 사용하기는 어렵다^{11,12)}. 각 개인에

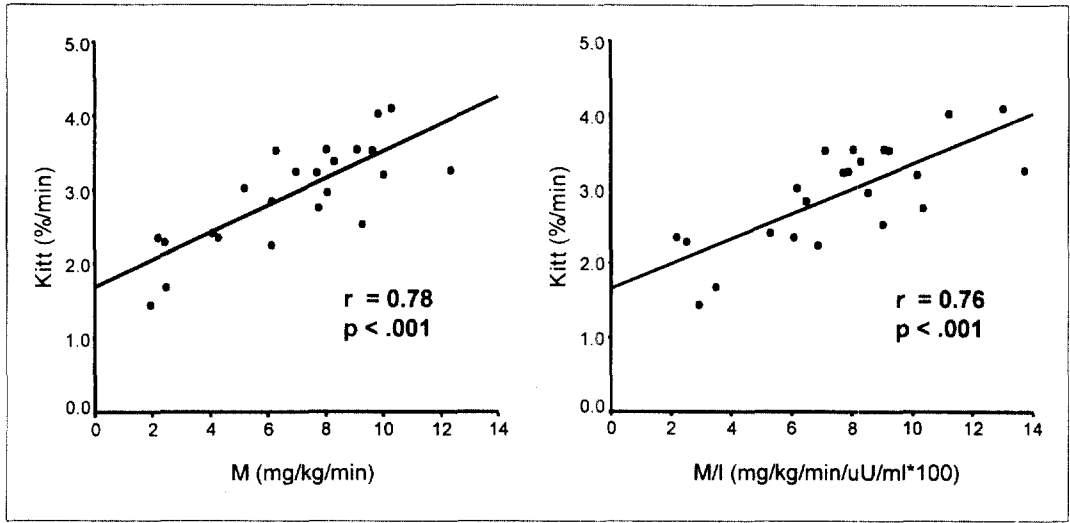


Fig. 4. Correlation of insulin sensitivity indices between short insulin tolerance test and euglycemic clamp test in normal and abnormal glucose tolerant subjects.

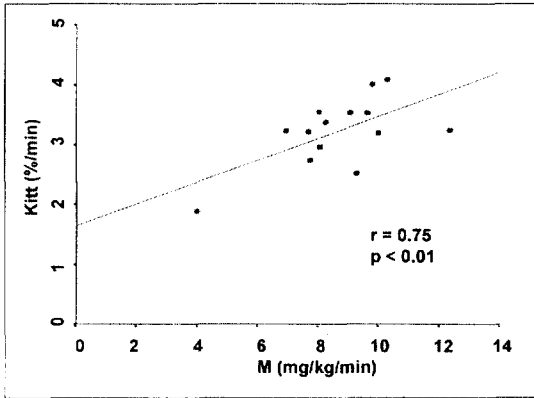


Fig. 5. Correlation of insulin sensitivity indices in normal control subjects.

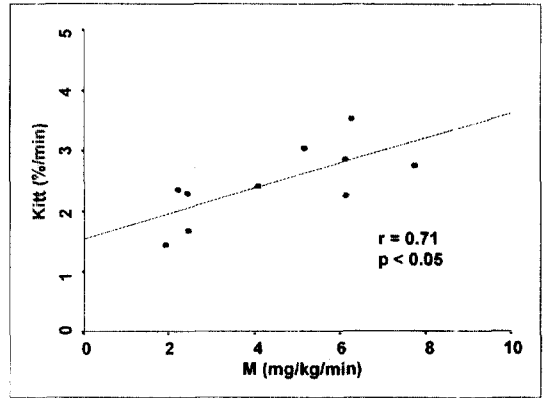


Fig. 6. Correlation of insulin sensitivity indices in abnormal glucose tolerant subjects.

있어서 인슐린 저항성을 비교적 정확하게 측정할 수 있는 방법으로는 1979년에 Bergman 등에 의하여 개발된 Minimal model 방법과 같은 해 DeFronzo 등이 발표한 정상 혈당클램프 검사법이 있다^{13~15)}. 이 두 방법은 각 개인의 인슐린 저항성을 숫자로 정량화 할 수 있어 이와 관련된 많은 연구의 방법으로 사용되어 왔다. 그러나 두 방법 모두 많은 인력 및 시간과 비용을 요하는 검사로 통상적으로 시행하기가 어렵고, 특히 대상자의 수가 많거나 반복 검사가 필요할 경우에는

상당한 어려움이 있었다.

저자들은 비교적 쉽고 간단하며 또한 빠른 시간내에 인슐린 저항성을 측정하는 방법으로 인슐린 내성검사를 이용할 수 있는지 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

외부에서 정맥내로 주사된 인슐린에 의한 혈중 포도당 농도의 감소는 간으로 부터의 당신생의 억제와 말초조직, 특히 근육에서의 포도당 흡수율에 의하여 결정된다. 혈중 포도당 농도의 감소가 빠를 수록 그 사람

은 인슐린에 예민하다고 할 수 있으며, 반대로 그 속도가 느리면 그만큼 인슐린저항성이 있다고 할 수 있다. 본 연구에서 사용된 체중 1 kg 당 0.1U의 인슐린은 *supraphysiological dose*로서 간에서의 당신생을 완전히 억제시키며, 따라서 혈중 포도당의 감소는 근육 등 조직에서 포도당의 최대흡수율에 의하여 결정된다고 할 수 있다¹⁹⁾. 인슐린 내성검사 시 가장 크게 문제가 되는 것은 저혈당의 발생과 그에 따라 발생하는 역조절 (*counter regulation*)에 의한 반응으로, 포도당 농도가 변함으로서 그 결과의 해석에 문제가 발생할 수 있다는 것이었다^{16,17)}. 그러나 1989년 Bonora 등은 기저상태와 0.1U/kg의 인슐린 주입후 15분, 30분에 각각 혈장 에피네프린, 노에피네프린, 글루카곤, 코티졸 및 성장호르몬을 측정하여 이들의 농도가 15분까지는 전혀 변화가 없고 30분이 되어야 증가함을 보고하여 단시간 인슐린 내성검사는 저혈당과 이로 인한 반사조절 반응의 영향을 받지 않음을 증명하고, 혈장 포도당 농도의 감소 속도(*Kitt*: %/min)를 인슐린 저항성의 지표로 사용할 수 있음을 보고하였다¹⁸⁾.

본 연구에서는 첫째, 인슐린 내성검사의 방법을 표준화하기 위하여 검사 방법을 다양하게 변경하였을 때 *Kitt*값에 변화가 있는지를 살펴보고 둘째, 인슐린 내성검사의 재현성을 검증하기 위하여 1주간격으로 반복검사를 시행하였으며, 마지막으로 인슐린 내성검사 시의 인슐린 감수성 지표인 *Kitt*값의 신뢰성을 알아보기 위하여 정상혈당 클램프 검사와의 비교 연구를 시행하였다.

먼저 인슐린 내성검사의 표준화는 3분 간격으로 15분까지 시행하는 것을 원칙으로 정했는데, 이는 검사시간 및 횟수를 늘렸을 때 *Kitt*값에 차이가 없었고 따라서 불필요하게 검사시간 및 횟수를 늘리는 경우는 환자가 저혈당에 빠질 위험성만 커진다고 생각되었다. 인슐린 내성검사의 재현성은 반복검사에 따른 변이계수 $8.8 \pm 2.0\%$ 로 비교적 신뢰할만한 검사로 판단되었고 이는 다른 연구자들에서의 결과와 비슷한 수준이었다^{18~20)}. 그러나 본 연구에서는 정상인에서만 인슐린 내성검사의 재현성을 검증하였으며, 내당능장애나 당뇨병 환자에서의 재현성은 증명하지 못하였다. 향후 이들에서 인슐린 내성검사를 반복 시행하여 그 재현성

을 검토해볼 필요가 있겠다.

마지막으로 인슐린 내성검사와 정상 혈당클램프 검사간의 비교에서 두 검사간 인슐린 감수성지표는 상관계수 0.76~0.78으로 높은 상관성을 보였으며, 정상인과 환자군으로 나누어 보았을 때도 역시 유의한 상관성이 있음을 증명하였다. 한편 *minimal model* 방법과 정상 혈당클램프 검사와의 비교연구¹⁴⁾에 의하면 두 검사의 인슐린 감수성지표간에는 상관계수 0.41~0.62 정도의 상관성이 증명되었으나, 그 상관성이 본 연구에서의 0.76~0.78보다는 낮았는데 이는 *minimal model* 방법의 인슐린 감수성지표인 SI는 당뇨병 환자의 약 50%에서 0으로 나왔기 때문이다. 즉 *minimal model* 자체의 한계성에 의하여 당뇨병 환자에게는 적용하기 어렵다는 단점이 있었다. 이에 반하여 인슐린 내성검사는 당뇨병 환자에서도 적용이 가능하고, 검사시간을 15분으로 줄이고 마지막 채혈후 포도당 정주를 하여 줌으로써 저혈당 및 그로 인한 역반응을 막을 수 있어 비교적 간단하고 안전한 방법으로 생각되었다.

그러나 인슐린 내성검사에서 사용하는 인슐린의 양은 정맥주사시 순간적으로 생리적인 농도를 초과하는 고농도의 혈장 인슐린 농도를 유발하여 인슐린저항성이 심하지 않으면 간과될 소지가 있고, 정상 혈당클램프에서와 달리 간, 근육 등 부위에 따른 인슐린 저항의 차이를 볼 수 없으며, 생리적인 인슐린 농도하에서의 인슐린 감수성과는 차이가 있을 수 있다. 따라서 인슐린 저항성의 정도를 정확히 평가할 필요가 있을 때나 간, 근육 등 신체조직에 따른 인슐린 저항의 차이를 알고자 할 때는 정상 혈당클램프 검사를 이용하고, 비교적 많은 수를 대상으로 하는 연구나 한 사람에서 반복적인 검사가 필요할 경우는 인슐린 내성검사를 이용하는 등 연구 목적 및 대상자의 수에 따라 적절한 방법을 선택하여야 하겠다.

결론적으로 단시간 인슐린 내성검사는 비교적 간단하고 빠르며, 안전하고 재현성이 높은 검사로써 생체내 인슐린 감수성(*in vivo insulin sensitivity*)을 측정할 수 있는 방법으로 생각된다.

저항성에 대한 평가 방법으로 생각된다.

요 약

감사의 글

연구 배경: 인슐린 저항성이 인슐린비의존형 당뇨병 뿐만 아니라 비만, 고혈압, 고지혈증 및 동맥경화성 심 질환과 연관이 되어있음이 보고되고 있으나, 실제 임상에서 인슐린 저항성을 측정하는데는 어려움이 있었다. 이에 저자들은 인슐린 저항성의 평가에 있어서 단시간 인슐린 내성검사의 유용성을 알아보려고 하였다.

방법: 건강한 정상인 14명과 내당능장애 및 인슐린 비의존형 당뇨병 환자 10예를 대상으로 단시간 인슐린 내성검사와 정상 혈당클램프 검사를 일주일 간격으로 각각 시행하였고 이중 6예에서 인슐린 내성검사를 반복하여 시행하였다.

결과:

1) 단시간 인슐린 내성검사 시 인슐린 감수성 지표인 *Kitt*값은 정상인에서 $3.50 \pm 0.75\%/min$ 였고 환자군에서는 $2.56 \pm 0.56\%/min$ 였다.

2) 인슐린 내성검사의 검사 시간을 15분에서 18~21분으로 연장하였을때 *Kitt*값에 차이가 없었으며 (3.24 ± 0.82 vs $3.35 \pm 0.65\%/min$), 검사 간격을 3분에서 1.5분으로 단축하였을 때에도 *Kitt*값에 차이가 없었다(3.51 ± 0.71 vs $3.61 \pm 0.65\%/min$).

3) 대상자중 일부에서는 15분째 혈장 포도당 농도가 $2.22 \sim 2.78$ mmol/L까지 감소하는 경우가 있었으나 저혈당의 증세가 발생한 경우는 없었다.

4) 인슐린 내성검사를 반복 시행하였을때, 첫번째 검사와 두번째 검사간에 *Kitt*값에 차이가 없었고(3.57 ± 0.90 vs $3.64 \pm 1.12\%/min$), 반복측정에 따른 변이계수는 $8.8 \pm 2.0\%$ 였다.

5) 인슐린 내성검사에서의 인슐린 감수성 지표인 *Kitt*(%/min)와 정상 혈당클램프 검사의 인슐린 감수성 지표인 *M*(mg/kg/min) 및 *M/I*(mg/kg/min/uU/mL*100)간에는 각각 높은 상관성을 보였다($r=0.78$, $p < 0.001$; $r=0.76$, $p < 0.001$).

결론: 단시간 인슐린 내성검사는 간단하고 빠르며, 재현성이 높고 비교적 안전한 검사로써, 임상적으로 많은 수를 대상으로 하는 연구나 한 사람에서 반복 측정이 필요한 경우에 유용하게 사용할 수 있는 인슐린

본 연구에 자발적으로 참여해준 연세대학교 의과대학 4학년 학생들과 인슐린 내성검사 및 정상 혈당클램프 검사를 수행하는데 많은 도움을 준 세브란스병원 당뇨병센터의 김윤희 간호사,곽정영 기사 및 원정혜 씨에게 심심한 감사를 드립니다.

= Abstract =

Short Insulin Tolerance Test(SITT) for the Determination of *in vivo* Insulin Sensitivity

- A Comparison with Euglycemic Clamp Test -

Seok Won Park, M.D., Yong Seok Yun, M.D., Churl Woo Ahn, M.D., Jae Hyun Nam, M.D., Suk Ho Kwon, M.D., Min Kyung Song, M.D., Seol Hye Han, M.D., Bong Soo Cha, M.D., Young Duk Song, M.D., Hyun Chul Lee, M.D. and Kap Bum Huh, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yonsei University

Background: The euglycemic hyperinsulinemic clamp technique is currently regarded as gold standard for measuring insulin sensitivity, but it requires sophisticated equipment and highly trained personnel. We investigated the reliability of short insulin tolerance test as a simple test to measure *in vivo* insulin sensitivity.

Methods: Short insulin tolerance test(SITT) and euglycemic hyperinsulinemic clamp test were performed at random order in 14 healthy subjects and 10 abnormal glucose tolerant subjects. The plasma glucose disappearance rate(*kitt*: %/min) after iv injection of regular insulin(0.1U/kg) was determined and compared to insulin sensitivity indices(*M*, *M/I*) of

euglycemic hyperinsulinemic clamp test.

Results: The mean *Kitt* value of healthy subjects was $3.50 \pm 0.75\%/min$ and that of subjects with abnormal glucose tolerance was $2.56 \pm 0.56\%/min$. Changing sampling time from 15 min to 18~21 min and sampling interval from 3 min to 1.5 min had no influence on *Kitt* value. *Kitt* values were reproducible in six subjects, with a CV of $8.8 \pm 2.0\%$. There was a highly significant correlations between the *Kitt* value derived from SITT and M or M/I derived from euglycemic hyperinsulinemic clamp test. There were no significant adverse effects including hypoglycemic symptom while performing SITT.

Conclusion: SITT is simple, safe, rapid to perform, and provides reliable index of *in vivo* insulin sensitivity. It seems particularly suitable for studies involving large series of subjects or including repeated evaluation of insulin sensitivity.

Key Words: Insulin tolerance test, Euglycemic hyperinsulinemic clamp, Insulin sensitivity

참 고 문 헌

1. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E: *Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. Diabetes Care 15:318-368, 1992*
2. Reaven GM: *Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37:1595-1607, 1988*
3. DeFronzo RA, Ferrannini E: *Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 14:173-194, 1991*
4. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK: *Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? JAMA 263:2893-2898, 1990*
5. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP: *Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia 34:416-422, 1991*
6. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP: *Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). Diabetes 41:715-722, 1992*
7. Welborn TA, Wearne K: *Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busseton with reference to glucose and insulin concentrations. Diabetes Care 2:154-160, 1979*
8. Pyorala K: *Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: Results from two population studies in Finland. Diabetes Care 2:131-141, 1979*
9. Ducimetiere P, Eschwegw E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G: *Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle aged population. Diabetologia 19:205-210, 1980*
10. Robbins DC, Anderson L, Bowsher R, Chance R, Dinesen B, Frank B, Gingerich R, Goldstein D, Widemeyer H-M, Haffner S, Hales CN, Jarett L, Polonsky K, Porte D Jr, Webb G, Skyler J, Gallagher K: *Report of the American Diabetes Association's task force on standardization of the insulin assay. Diabetes 45:242-256, 1996*
11. Yalow RS, Berson SA: *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest 39:1157-1175, 1960*
12. Olefsky JM, Reaven GM: *Insulin and glucose responses to identical oral glucose tolerance tests performed forty-eight hours apart. Diabetes 23:449-453, 1974*

13. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C: *Quantitative estimation of insulin sensitivity. Am J Physiol* 236:E667-677, 1979
14. Saad MF, Anderson RL, Laws A, Watanabe RM, Kades WW, Bergman RN: *A comparison of the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. Diabetes* 43: 1114-1121, 1994
15. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: *The glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol* 237: E214-223, 1979
16. Rizza RA, Cryer PE, Gerich JE: *Role of glucagon, catecholamine and growth hormone in human glucose counter-regulation. J Clin Invest* 64:62-71, 1979
17. Lundbaek K: *Intravenous glucose tolerance as a tool in definition and diagnosis of diabetes mellitus. Br Med J* 1:1507-1513, 1962
18. Bonora E, Moghetti P, ZanCanaro C, Cigotini M, Querena M, Cacciatori V, Corgnati A, Muggeo M: *Estimate of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. J Clin Endocrinol Metab* 8:374-378, 1989
19. Akinmokin A, Selby PL, Ramaiya K, Alberti KGMM: *The short insulin tolerance test for the determination of insulin sensitivity: A comparison with the euglycemic clamp. Diabet Med* 9:432-437, 1992
20. Hirst S, Phillips DIW, Vines SK, Clark PM, Hales CN: *Reproducibility of the short insulin tolerance test. Diabet Med* 10:839-842, 1993
21. Grulet H, Durlach V, Hecart AC, Gross A, Leutenegger M: *Study of the rate of early glucose disappearance following insulin injection: insulin sensitivity index. Diab Res Clin Pract* 20:201-207, 1993
22. 허갑범, 김유리, 안광진, 정운석, 이은직, 임승길, 김경래, 이현철, 백인경, 최미숙, 이종호, 이영해: *인슐린비의존형 당뇨병 환자의 체지방 분포와 인슐린 저항성과의 상관성. 대한내과학회지* 44:1-18, 1993
23. 이현철, 이영식, 박석원, 정운석, 안광진, 이은직, 임승길, 김경래, 허갑범: *인슐린비의존형 당뇨병 환자의 직계자식에서 당수송체 유전자의 다형성과 인슐린 분비능 및 말초조직의 포도당 이용률등의 대사적 측면과의 상호연관성에 관한 연구. 대한내과학회지* 45:12-20, 1993
24. 송영득, 이지현, 정운석, 차봉수, 박석원, 남문석, 문병수, 남수연, 이은직, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: *인슐린비의존형 당뇨병 환자의 직계자녀에서 운동량에 따른 인슐린 감수성의 비교. 당뇨병* 20:224-231, 1996
25. Wagenknecht LW, Mayer EJ, Rewers M, Haffner S, Selby J, Borok GM, Henkin L, Howard G, Savage P, Saad M, Bergman R, Hamman R: *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study(IRAS): objectives, design and recruitment results. Ann Epidemiol* 5:464-472, 1995
26. Steil GM, Volund A, Kahn SE, Bergman RN: *Reduced sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model: suitability for use in population studies. Diabetes* 42:250-256, 1993
27. Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A, Taniguchi M, Iwamoto Y: *Serum proinsulin levels in fasting and after oral glucose load in patients with type 2(non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia* 31:355-360, 1988
28. Saad MF, Kahn SE, Nelson RG, Pettitt DJ, Knowler WC, Schwartz MW, Kowalyk S, Bennett PH, Porte D Jr: *Disproportionally elevated proinsulin in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin*

Endocrinol Metab 70:1247-1253, 1990

29. Reaven GM, Chen Y-DI, Hollenberk CB, Sheu WHH, Ostrega D, Polonsky KS: *Plasma insulin, C-peptide and proinsulin concentrations in obese and non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab*

76:44-48, 1993

30. Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Stern MP, Holloway DL, Monterrosa A, Bowsher RR: *Disproportionally increased proinsulin levels are associated with the insulin resistance syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 79:1806-1810, 1994