

# 한국인에 있어서 Insulin Resistance의 계절적 변동성

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 순환기내과학교실,<sup>1</sup> 산업의학교실,<sup>2</sup> 진단검사의학교실<sup>3</sup>

박성근<sup>1</sup> · 성기철<sup>1</sup> · 신현섭<sup>1</sup> · 서현일<sup>1</sup> · 황상준<sup>1</sup> · 김은란<sup>1</sup> · 이도영<sup>1</sup> · 김창준<sup>1</sup>  
김병진<sup>1</sup> · 김범수<sup>1</sup> · 강진호<sup>1</sup> · 이만호<sup>1</sup> · 박정로<sup>1</sup> · 유승호<sup>2</sup> · 금동극<sup>3</sup>

## Seasonal Variation in Insulin Resistance in Koreans

Sung Keun Park, MD<sup>1</sup>, Ki Chul Sung, MD<sup>1</sup>, Hun Sub Shin, MD<sup>1</sup>, Hyun Il Seo, MD<sup>1</sup>,  
Sang Jun Hwang, MD<sup>1</sup>, Eun Ran Kim, MD<sup>1</sup>, Do Young Lee, MD<sup>1</sup>, Chang Joon Kim, MD<sup>1</sup>,  
Byung Jin Kim, MD<sup>1</sup>, Bum Soo Kim, MD<sup>1</sup>, Jin Ho Kang, MD<sup>1</sup>, Man Ho Lee, MD<sup>1</sup>,  
Jung Ro Park, MD<sup>1</sup>, Seung Ho Ryu, MD<sup>2</sup> and Dong Keuk Keum, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Occupational Medicine and <sup>3</sup>Laboratory Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

### ABSTRACT

**Background and Objectives :** There is a seasonal variation in the incidence of diabetes mellitus and cardiovascular disease. Insulin resistance is important in the development of both non-insulin dependent diabetes mellitus (Type II DM) and cardiovascular disease. Hyperinsulinemia, induced by an insulin resistant state, causes the development of a chronic inflammatory response in vascular structures, which is one of the main causes of cardiovascular disease. There have been several studies on seasonal variation in insulin resistance. Therefore, seasonal variation in insulin resistance were investigated to discover if any relationship existed. **Subjects and Methods :** Korean people examined at a health care center were included. The subjects were divided into four groups, according to the season, and a homeostasis model assessment index (HOMA) calculated, as an indicator of insulin resistance, and compared between the groups. **Results :** Using the homeostasis model assessment, the highest insulin resistance was observed during winter. Also, the body mass index and waist-hip ratio were highest during winter. **Conclusion :** Compensating for other metabolic factors (age, gender, body mass index, waist-hip ratio and season), insulin resistance was still found to be higher during winter. Seasonal variation in insulin resistance can be associated with the incidence of DM or cardiovascular disease. Therefore, a prospective study will be needed. (Korean Circulation J 2005;35:620-624)

**KEY WORDS :** Diabetes mellitus ; Cardiovascular disease ; Insulin resistance ; Seasons.

## 서 론

심혈관 질환 및 당뇨병의 유병율에 계절적 변동성이 있다는 많은 연구 결과가 있다.<sup>1-3)</sup> 인슐린 저항성은 이러한 질환의 발생에 중요한 역할을 한다고 알려져 있으며 이의

원인으로서 고 인슐린 저항 상태에서 발생하는 고 인슐린 혈증 상태가 혈관의 지속적인 염증 상태를 유발하기 때문이라고 생각된다.<sup>4)</sup> 이러한 질환의 유병율은 하절기보다 동절기에 더 높다고 보고되어 왔으며 이러한 사실에 근거하여 심혈관 질환의 위험 인자나 인슐린 감수성의 계절적 변동성에 대한 연구가 있었다.<sup>3,5)</sup> 그러나 아직까지 이에 대한 확실한 사실이 입증 되지는 않았으며 연구 결과에 따라 서로 상반된 주장을 하는 경우도 있었다.<sup>6)</sup> 특히 한국인을 대상으로하여 이에 대한 연구가 시행된 적은 거의 없었다. 따라서 저자 등은 인슐린 저항성의 계절적 변동성을 알아보기 위하여 계절별로 연구 대상자들의 공복 혈당 및 공복시

논문접수일 : 2005년 1월 25일

심사완료일 : 2005년 5월 10일

교신저자 : 성기철, 110-746 서울 종로구 평동 108번지

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 순환기내과학교실

전화 : (02) 2001-2402 · 전송 : (02) 2001-2400

E-mail : kcmd.sung@samsung.com

인슐린을 측정하였으며 이를 이용하여 인슐린 저항성을 수량화한 Homeostasis model(HOMA-IR)을 계산하여 이를 비교하였고 여러 대사성 지표와의 연관성에 대해서도 알아보았다.

## 대상 및 방법

2002년에 성균관 의대 강북 삼성 병원에서 건강 검진을 받은 사람을 대상으로 하였으며 이중 특정 내과적 질환(당뇨병, 급성 감염증, 급성 염증성 질환, 악성 종양, 신장 질환)이 있는 사람들은 연구 대상에서 제외하였다. 1년 12개월 중 3, 4, 5월을 봄, 6, 7, 8월을 여름, 9, 10, 11월을 가을, 12, 1, 2월을 겨울로 정하고 각 계절마다 검사 대상자들로부터 공복시 혈당, 공복시 인슐린 및 체질량 지수, 허리-엉덩이 둘레비, 전체 콜레스테롤, 중성 지방, 저밀도 지단백, 고밀도 지단백 수치를 측정하였다. 혈액 채취는 12시간 이상의 금식 후에 시행되었으며 총 콜레스테롤, 중성 지방, 고밀도 지단백, 저밀도 지단백은 자동 측정기(Advia 1650, Bayer, Germany)에 의해 측정되었으며 공복 혈중 인슐린 농도는 면역방사계측 측정법(Immunoradiometric assay, Biosource, Belgium) 법으로 측정되었다. 인슐린 저항성은 Homeostasis model을 계산하여 구해졌다.

Homeostasis model assessment(HOMA) index:

$$[\text{Fasting serum insulin}(\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting serum glucose}(\text{mmol/L})] / 22.5$$

## 통계적 분석

측정치들의 통계적 분석은 SPSS version 10.0(SPSS Inc, Chicago)을 이용하여 이루어졌으며 모든 값은 평균±표준편차로 제시하였다. 임상 변수는 모두 정규 분포를 이루었으며 통계적 분석을 위해 공복 인슐린 및 HOMA 값, 중성 지방 수치를 log로 환산하여 정규분포화했다. 임상 변수의 계절별 차이를 알아보기 위하여 분산분석(ANOVA)을 시행했으며 logHOMA와의 연관성을 알아보기 위하여 Pearson의 상관관계, 단계선택 다중 회귀분석을 시행하였다. 특히, logHOMA 값의 계절별 차이는 여름과 다른 계절의 값을 다중 회귀분석을 통해 비교하였다.

## 결 과

### 대상군의 임상적 특징

검사 대상자는 총 60,912명이었다. 계절별로 나누어보면 봄 14,173명, 여름 18,872명, 가을 17,700명, 겨울에 10,167명이었으며 전체 대상자 중 남자는 37,952명, 여자는 22,960명이었다. 전체 검사자의 평균 연령은 41.71세였으며(남자 41.48±8.72세, 여자 42.08±7.83세) 평균 공복혈당 94.95 mg/dL(남자 96.60±17.13 mg/dL, 여자 92.20±15.64 mg/dL)

**Table 1.** Characteristics of the study population

Variable	Mean ± SD		
	Male (37952)	Female (22960)	Total (60912)
Age	41.48 ± 8.72	42.08 ± 7.83	41.71 ± 8.21
Glucose (mg/dL)	96.60 ± 17.13	92.20 ± 15.64	94.95 ± 16.34
Insulin (μU/mL)	7.50 ± 2.76	7.30 ± 2.68	7.43 ± 2.74
HOMA	1.78 ± 0.88	1.65 ± 0.73	1.74 ± 0.83
T-chol (mg/dL)	209.42 ± 36.48	199.13 ± 35.85	205.54 ± 36.02
LDLc (mg/dL)	121.33 ± 29.47	111.20 ± 29.18	117.52 ± 29.22
HDLc (mg/dL)	52.60 ± 11.65	59.20 ± 11.29	55.09 ± 11.45
TG (mg/dL)	156.96 ± 87.02	103.89 ± 92.60	136.99 ± 90.04
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.49 ± 2.94	22.58 ± 2.97	23.79 ± 2.95

HOMA index: [fasting insulin (uIU/mL)\*fasting glucose (mmol/L)]/22.5, Insulin: fasting insulin (μU/mL), Glucose: fasting glucose (mg/dL), T-chol: total cholesterol (mg/dL), LDLc: low density lipoprotein cholesterol (mg/dL), HDLc: high density lipoprotein cholesterol (mg/dL), TG: triglyceride (mg/dL), BMI: body mass index (kg/m<sup>2</sup>)

dL) 공복 인슐린 7.43±2.74 μU/mL(남자 7.50±2.76 μU/mL, 여자 7.30±2.68 μU/mL), HOMA값 1.74±0.83(남자 1.78±0.88, 여자 1.65±0.73), 중성지방 136.99±90.04 mg/dL(남자 156.95±87.02 mg/dL, 여자 103.89±92.60 mg/dL), 총 콜레스테롤 205.54±36.02 mg/dL(남자 209.42±36.48 mg/dL, 여자 199.13±35.85 mg/dL) 고밀도 지단백 55.09±11.45 mg/dL(남자 52.60±11.65 mg/dL, 여자 59.20±11.29 mg/dL), 저밀도 지단백 117.52±29.22 mg/dL(남자 121.33±29.47 mg/dL, 여자 111.20±29.18 mg/dL), 체질량지수 23.79±2.95 kg/m<sup>2</sup>(남자 24.49±2.94 kg/m<sup>2</sup>, 여자 22.58±2.97 kg/m<sup>2</sup>)이었다(Table 1).

### 계절에 따른 검사 항목의 차이 및 HOMA와의 연관성

4계절을 기준으로 하여 검사 항목을 비교했을 때 유의한 차이를 발견할 수 있었으며(Table 2) logHOMA 값 역시 계절에 따른 차이가 있었고 여름에 유의하게 낮았다(p<0.05). logHOMA 값과 다른 지표와의 상관성을 Table 3에 나타내었다. 연령, 공복 혈당, 공복 인슐린, 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백, 중성지방, 체질량지수는 양의 상관성을 보였으며 고밀도 지단백과 여성에서 음의 상관성을 보였다. 또한, logHOMA와 독립적으로 연관성이 있는 검사 지표를 알아보기 위하여 다중 회귀분석을 시행한 결과 연령, 성별, 저밀도 지단백, 고밀도 지단백, 중성지방, 체질량지수에서 통계적으로 유의한 연관성을 보였으며 계절을 변수로 하여 다른 지표를 보정한 후 여름과 다른 계절의 logHOMA값과의 연관성을 비교했을 때 여름에 비하여 겨울, 가을, 봄 순으로 유의하게 높은 연관성을 확인할 수 있었다(Table 4).

## 고 찰

당뇨병의 발생과 인슐린 저항성은 깊은 관련성이 있다고 알려져 있다.<sup>6)</sup> 특히, 2형 당뇨병에 있어서 인슐린 저항성은

**Table 2.** Mean account of metabolic variants and participants as season

	Mean $\pm$ SD				p
	Spring (14173)	Summer (18872)	Autumn (17700)	Winter (10167)	
Age	42.76 $\pm$ 8.74	40.51 $\pm$ 7.84	40.00 $\pm$ 8.15	45.44 $\pm$ 11.22	<0.001
Glucose (mg/dL)	92.53 $\pm$ 17.13	94.52 $\pm$ 15.64	93.57 $\pm$ 93.57	97.88 $\pm$ 21.74	<0.001
Insulin ( $\mu$ U/mL)	7.13 $\pm$ 2.76	6.94 $\pm$ 2.68	7.75 $\pm$ 3.08	8.17 $\pm$ 3.04	
LogInsulin	1.90 $\pm$ 0.35	1.87 $\pm$ 0.33	1.98 $\pm$ 0.34	2.04 $\pm$ 0.33	<0.001
HOMA	1.68 $\pm$ 0.78	1.62 $\pm$ 0.77	1.79 $\pm$ 0.83	1.96 $\pm$ 0.93	
LogHOMA	0.43 $\pm$ 0.40	0.40 $\pm$ 0.37	0.50 $\pm$ 0.38	0.58 $\pm$ 0.40	<0.001
T-chol (mg/dL)	206.66 $\pm$ 36.48	205.94 $\pm$ 35.85	205.15 $\pm$ 35.98	203.90 $\pm$ 37.58	<0.001
LDLc (mg/dL)	116.38 $\pm$ 29.41	116.96 $\pm$ 29.18	118.78 $\pm$ 29.93	117.86 $\pm$ 30.97	<0.001
HDLc (mg/dL)	53.98 $\pm$ 11.65	54.91 $\pm$ 11.29	55.44 $\pm$ 11.78	56.35 $\pm$ 12.06	<0.001
TG (mg/dL)	131.99 $\pm$ 85.03	138.84 $\pm$ 92.60	136.34 $\pm$ 87.73	141.54 $\pm$ 93.70	
LogTG	4.73 $\pm$ 0.53	4.77 $\pm$ 0.53	4.76 $\pm$ 0.52	4.79 $\pm$ 0.53	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.76 $\pm$ 2.95	23.67 $\pm$ 2.97	23.76 $\pm$ 3.03	24.09 $\pm$ 3.12	<0.001

HOMA index: [fasting insulin (uIU/mL)\*fasting glucose (mmol/L)]/22.5, Insulin: fasting insulin ( $\mu$ U/mL), Glucose: fasting glucose (mg/dL), T-chol: total cholesterol (mg/dL), LDLc: low density lipoprotein cholesterol (mg/dL), HDLc: high density lipoprotein cholesterol (mg/dL), TG: triglyceride (mg/dL), BMI: body mass index (kg/m<sup>2</sup>)

**Table 3.** Pearson's correlation of logHOMA with other parameters

	Pearson's coefficients	p
Age	0.069	<0.001
Sex	-0.074	<0.001
LDLc (mg/dL)	0.140	<0.001
HDLc (mg/dL)	-0.162	<0.001
LogTG (mg/dL)	0.352	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.437	<0.001

HOMA index: [fasting insulin (uIU/mL)\*fasting glucose (mmol/L)]/22.5, LDLc: low density lipoprotein cholesterol (mg/dL), HDLc: high density lipoprotein cholesterol (mg/dL), TG: triglyceride (mg/dL), BMI: body mass index (kg/m<sup>2</sup>)

중요한 위험 인자이기도 하다.<sup>7)</sup> 최근의 연구에 의하면 인슐린 저항성이 당뇨병 외에도 심혈관 질환의 발생과 연관이 있다는 보고가 있으며<sup>8)9)</sup> 그 원인으로 고 인슐린 혈증의 상태가 전반적으로 낮은 정도의 염증 상태를 지속시키고 면역 체계의 이상을 유발함으로써 혈관에 대한 염증세포의 활동성이 증가하여 심혈관 질환 및 당뇨의 합병증을 유발한다는 사실이 밝혀졌다.<sup>4)</sup> 이러한 당뇨병 및 순환기 질환의 유병율이 계절의 변화와 관련이 있다는 많은 연구 결과가 있었다.<sup>7)</sup> 외국의 연구 결과에 의하면 70대 이상의 노인에서 당뇨의 유병율은 겨울과 가을에 높다는 보고가 있었으며<sup>10)11)</sup> 또한 UK prospective study에 의하면 비 인슐린 의존성 당뇨의 유병율은 계절과 연관성이 있다는 연구 결과도 있었다.<sup>12)</sup> 따라서 당뇨의 위험 인자인 인슐린 저항성에도 계절적 차이가 있을 것이며 이러한 사실을 토대로 인슐린 감수성의 계절적 변이성을 알아보기 위한 연구가 있었다. 10명의 건강한 사람에게 15개월 동안 일정한 시간에 총 5회에 걸쳐서 frequently sampled intravenous glucose tolerance test(FSIVGTT)를 시행했을 때 계절적 변이성이 없었으며 체질량 지수나 체지방지수 같은 대사 지표들이 인

**Table 4.** Multiple regression analysis for logHOMA as dependent variable and season

	B	SE (B)	p
Age	-0.036	0.000	<0.001
Sex	0.137	0.003	<0.001
LDLc (mg/dL)	0.014	0.000	<0.001
HDLc (mg/dL)	-0.039	0.000	<0.001
LogTG (mg/dL)	0.231	0.003	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.365	0.001	<0.001
Season (Spring)	0.035	0.004	<0.001
(Autumn)	0.108	0.004	<0.001
(Winter)	0.153	0.004	<0.001

Adjust for HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, LogTriglyceride, BMI. Season was adjusted by comparison for summer. B: regression coefficient, SE (B): standard error of regression coefficient. LDLc: low density lipoprotein cholesterol (mg/dL), HDLc: high density lipoprotein cholesterol (mg/dL), TG: triglyceride (mg/dL), BMI: body mass index (kg/m<sup>2</sup>)

슐린 저항성에 더 큰 연관성을 갖는다는 보고가 있었으며<sup>13)</sup> 이에 반해서 건강한 노인에게서 여름에 인슐린 저항성이 더 높아진다는 보고도 있었다. 이들은 여름보다 겨울에 혈당과 중성지방이 감소하며 그 이유로 겨울에 활성화 된 지단백 분해효소가 인슐린 저항성을 감소시키기 때문일 것이라고 하였다.<sup>5)</sup> 그러나 인슐린 치료를 받는 당뇨 환자에서 당화혈색소 수치가 겨울에 높았다는 역학 조사 결과가 있었으며<sup>14)</sup> 인슐린 저항성에 대한 계절별 차이에 대해서 여러 이론이 있는 것이 사실이다. 인슐린 저항성의 계절별 차이가 심혈관 질환의 유병율과 연관이 있는 원인으로 지단백과 인슐린 저항성과의 관련성이 제기 되기도 했는데 Donahoo 등<sup>15)</sup> 및 여러 학자들의 연구에 의하면 지단백 분해 효소의 활동성은 인슐린 저항성의 감소와 밀접한 관련이 있어서 인슐린 저항성이 감소할 때 효소의 활동성이 높아져 중성 지방

이 줄어들고 저항성이 증가할 때 활동성이 감소하여 중성지방의 수치가 증가하고 이러한 기전으로 혈관 내피 세포의 지질 침착이 증가하여 심혈관 질환의 발생이 증가할 수 있다고 하였다.<sup>16)</sup> 그러나 인슐린 저항성과 지단백 분해효소의 연관성에 대해서 아직 확실한 결론이 정립된 것은 아니며 Berman 등<sup>17)</sup>은 인슐린 저항성이 증가할 때 지단백 분해효소의 활동성이 높아진다는 보고를 했으며 이외에도 체질량 지수나 leptin 같은 지방 세포에서 분비되는 호르몬이 영향을 미칠 수 있다고 했다. 본 연구에서 인슐린 저항성이 지단백이나 중성지방 보다 체질량지수와 유의한 연관성을 보이는 것을 고려할 때 이러한 대사지표의 계절적 차이가 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다고 생각된다. 체질량지수는 비만도를 나타내는 표지자로서 이들이 인슐린 저항성과 밀접한 연관이 있다는 여러 연구가 있었다.<sup>18-20)</sup> Garg<sup>21)</sup>의 연구에 의하면 복강내 지방이나 상체의 피하 지방이 증가할수록 이들로부터 다량의 지질 성분이 담도계에 흡수되고 이들에 의해서 간 세포내의 인슐린 감수성이 줄어들며 근육계에서도 마찬가지로 작용을 하여 인슐린 저항성을 증가시킨다는 보고가 있었다. 따라서 본 연구에서도 이들 수치의 계절적 차이가 인슐린 저항성의 계절적 변이성에 작용을 할 가능성이 있다고 생각된다.

그러나 이러한 대사성 지표 및 성별, 연령을 고려하여 보정하여 비교했을 때도 겨울에 높은 인슐린 저항성이 나타나는 것을 볼 때 여러 다양한 기전에 의한 인슐린 저항성의 차이가 있을 것이라는 생각을 할 수 있었다. 이 연구의 제한점으로 첫째, 검사 대상자들이 계절별로 서로 다른 사람들이었다는 점을 들 수 있겠으나 검사 대상자를 6만명 이상의 대 집단으로 했다는 것과 일정 기준에 합당한 사람들만을 참여 시킨 후 이들로부터 얻어진 결과치를 단면적 연구를 통해 비교함으로써 이러한 문제를 상쇄하려 노력하였다.

둘째, HOMA index를 측정함에 있어서 Euglycemic clamping test를 시행하지 못했다는 점을 들 수 있겠으나 대규모의 검사 대상자에게 이 방법을 모두 적용하기에는 어려운 점이 있었다. 결론적으로 본 연구에서 심혈관 질환과 관련성이 있는 인슐린 저항성은 여름보다 겨울에 높은 계절적 변동성을 보였으며 이들과 심혈관 질환의 계절적 변동성과의 연관성에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 생각되었다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

당뇨병 및 순환기 질환의 유병율은 계절에 따라서 차이가 있다고 알려져 있다. 인슐린 저항성은 인슐린 비 의존성 당뇨병 및 순환기 질환의 발생과 깊은 연관성을 갖고 있으며 이를 토대로 인슐린 저항성 역시 계절적 차이가 있을 것이라는 연구가 있었다. 따라서 본 연구에서는 인슐린 저항성의 계절에 따른 변동성 유무를 확인하려 하였다.

### 방 법 :

2002년에 강북 삼성병원에서 건강 검진을 받은 60,912명의 건강한 한국인을 대상으로 하였다. 이들을 봄, 여름, 가을, 겨울 계절별로 4개의 군으로 나누었으며 각각의 군으로부터 인슐린 저항성을 수량화하여 이에 대한 지표로 쓰이는 HOMA(Homeostasis model assessment) 수치 및 여러 대사성 지표들을 측정하여 계절에 따른 차이를 비교하였다.

### 결 과 :

대상군들에 있어서 인슐린 저항성을 나타내는 HOMA 값은 겨울에 가장 높았으며(봄:  $1.68 \pm 0.78$ , 여름:  $1.62 \pm 0.77$ , 가을:  $1.79 \pm 0.83$ , 겨울:  $1.94 \pm 0.93$ ) 성별, 연령, 체질량 지수 및 복부 지방량, 중성 지방의 수치 등을 보정하여 비교했을 때에도 여름에 비하여 겨울에 높은 결과를 보였다.

### 결 론 :

건강한 성인에서 인슐린 저항성은 이에 영향을 미칠 수 있는 요소인 나이, 성별, 체질량 지수, 복부 지방량을 보정하여 비교했을 때 겨울에 높았으며 계절적 변동성이 있는 것으로 나타났다. 이러한 계절적 차이는 당뇨병 및 순환기 질환의 유병율과 연관성이 있다고 생각되며 이에 대한 전향적 연구가 필요할 것이다.

**중심 단어 :** 당뇨 ; 심혈관 질환 ; 인슐린 저항성 ; 계절.

## REFERENCES

- 1) Mavri A, Guzik-Salobir B, Salobir-Pajnic B, Keber I, Stare J, Stegnar M. Seasonal variation of some metabolic and homeostatic risk factors in subjects with and without coronary artery disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:359-65.
- 2) Padaiga Z, Tuomilehto J, Karvonen M, et al. Seasonal variation in the incidence of Type 1 diabetes mellitus during 1983 to 1992 in the countries around the Baltic sea. *Diabet Med* 1999;16:736-43.
- 3) Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673-8.
- 4) Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endoc Rev* 2003;24:278-301.
- 5) Bunout D, Barrera G, de la Maza P, Gattas V, Hirsch S. Seasonal variation in insulin sensitivity in healthy elderly people. *Nutrition* 2003;19:310-6.
- 6) Gravholt CH, Holck P, Nyholm B, Christiansen E, Erlandsen M, Schmitz O. No seasonal variation of insulin sensitivity and glucose effectiveness in men. *Metabolism* 2000;49:32-8.
- 7) Gamble DR, Taylor KW. Seasonal incidence of diabetes mellitus. *Br Med J* 1969;3:631-3.
- 8) Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- 9) Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127:1376-81.
- 10) Christau B, Kromann H, Chrisy M, Andersen OO, Nerup J. Incidence of insulin dependent diabetes mellitus (0-29 years at onset) in Denmark. *Acta Med Scand Suppl* 1979;624:54-60.
- 11) Christau B, Kromann H, Anderson OO, et al. Incidence, seasonal and geographical patterns of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark. *Diabetologia* 1977;13:281-4.

- 12) UK Prospective Diabetes Study. *Characteristics of newly presenting type 2 diabetic patients: male preponderance and obesity at different ages.* *Diabet Med* 1988;5:154-9.
- 13) Gravholt CH, Holck P, Nyholm B, Christiansen E, Erlandsen M, Schmitz O. *No seasonal variation of insulin sensitivity and glucose effectiveness in men.* *Metabolism* 2000;49:32-8.
- 14) Tseng CL, Brimnacomb M, Xie M, et al. *Seasonal patterns in monthly hemoglobin A1c values.* *Am J Epidemiol* 2005;161:565-74.
- 15) Donahoo WT, Jensen DR, Shepard TY, Eckel RH. *Seasonal variation in lipoprotein lipase and plasma lipids in physically active, normal weight humans.* *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3065-8.
- 16) Eckel RH. *Lipoprotein lipase: a multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases.* *N Engl J Med* 1989;320:1060-8.
- 17) Berman DM, Rogus EM, Busby-Whitehead MJ, Katzel LI, Goldberg AP. *Predictors of adipose tissue lipoprotein lipase in middle-aged and older men: relationship to leptin and obesity, but not cardiovascular fitness.* *Metabolism* 1999;48:183-9.
- 18) Kwon K, Kwak JJ, Park SH. *Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: in healthy premenopausal women.* *Korean Circ J* 2003;33:1004-10.
- 19) Cha BS, Kim HJ. *Metabolic syndrome and cardiovascular disease.* *Korean Circ J* 2003;33:645-52.
- 20) Yoo TW, Sung KC, Kim YC, et al. *The relationship of the hypertension, insulin resistance, and metabolic syndrome in the serum uric acid.* *Korean Circ J* 2004;34:874-82.
- 21) Garg A. *Regional adiposity and insulin resistance.* *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4206-10.