Original Articles Korean Circulation J 2002;32(7):566-572

인슐린 저항성과 관상동맥 협착증의 상관관계

연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과, 심혈관연구소
권기환 · 최동훈 · 구본권 · 고영국 · 변영섭 · 오성진
민필기 · 정재헌 · 장양수 · 심원흠 · 조승연

Insulin Sensitivity is Associated with the Presence and Extent of Coronary Artery Disease

Kihwan Kwon, MD, Donghoon Choi, MD, Bon Kwon Koo, MD, Young-Guk Ko, MD, Young-Sup Byun, MD, Sungjin Oh, MD, Pil Ki Min, MD, Jae-Hun Jung, MD, Yangsoo Jang, MD, Won-Heum Shim, MD and Seung-Yun Cho, MD

Cardiovascular Division, Yonsei Cardiovascular Center and Cardiovascular Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: Insulin resistance has been suggested to be an important risk factor in the development of arteriosclerosis. The correlation between insulin sensitivity and the degree of coronary atherosclerosis in patients with angina pectoris was investigated. **Subjects and Methods**: The study population consisted of 74 subjects with angina (54 men, 20 women), aged from 31 to 73 years. Coronary angiograms were evaluated by 3 semiquantitative scoring systems (vessel score, stenosis score and extent score) to estimate the extent of focal and diffuse coronary artery disease (CAD). Insulin sensitivity (K_{ITT}) was determined by an insulin tolerance test. **Results**: There were significant correlations between K_{ITT} and all 3 coronary scores. Multivariate analysis revealed significant and independent correlations between all 3 coronary scores and K_{ITT}, even in patients without diabetes mellitus. Both HDL cholesterol level and K_{ITT} were sign-ificantly lower in patients with CAD than in those without. **Conclusion**: Decreased insulin sensitivity was significantly associated with the presence and extent of CAD. These results suggest the potential benefits of insulin-sensitizing treatment strategies for patients with decreased insulin sensitivity. **(Korean Circulation J 2002;32(7):566-572)**

KEY WORDS: Insulin resistance; Coronary angiography; Coronary arteriosclerosis.

서 론

최근 여러 대규모 단면역학 연구(cross-sectional epidemiologic study)에서 인슐린 저항성과 고인슐린혈증(hyperinsulinemia)이 당뇨병 환자에서 뿐만 아니라 비 당뇨병환자에서도 관상동맥질환의 위험인자로 작용한다고 보고되고 있다.[1-6] 그러나 이러한 인슐린 저항성과 관상동맥질환과의 연관성은 주로 서양에서의 연구들이며 동양인을 대상으로 한 연구, 특히 한국인을 대상으로 한 연구는 많지 않은 실정이다. 더구나 현재까지 보고된 연구들은 관상동맥 질환의 심한 정도를 측정하는

논문접수일 : 2002년 4월 23일
심사완료일 : 2002년 6월 3일
교신저자 : 최동훈, 120-752 서울 서대문구 신촌동
연세대학교 의과대학 심장내과
전화 : (02) 361-7049 · 전송 : (02) 393-2041
E-mail : cdhly@yumc.yonsei.ac.kr

척도로서 협착부위의 내경을 기준으로 하였으며, 내경의 협착을 보이는 관상동맥의 수를 분석대상으로 하였다.[1-9] 그러나 이러한 방법으로는 국소 병변(focal lesion)의 정도는 반영할 수 있지만, 미만성 병변(diffuse lesion)인 경우는 병변의 심한 정도를 정확히 반영할 수 없다. 따라서 국소 병변과 미만성 병변의 심한 정도를 모두 다 포함할 수 있는 평가 방법이 필요하다.

본 연구에서는 인슐린 저항성을 단기간 인슐린 내성검사(insulin tolerance test)를 통해 직접 측정하고, 관상동맥 질환의 심한 정도를 협착 병변을 갖는 관상동맥의 수와 내경의 협착 정도, 병변 길이의 전체 관상동맥에 대한 비율 등 3가지 변수로 측정하여 인슐린 저항성과 관상동맥 질환의 심한 정도 사이의 연관성을 보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

본 연구는 2001년 1월부터 2001년 6월까지 세브란스병원 심장혈관센터에서 협심증을 주소로 내원하여 관상동맥 조영술을 시행한 환자 중 인슐린 내성검사를 시행하는데 동의하는 환자를 대상으로 하였으며, 당뇨병의 병력이 있거나, 입원 중 당뇨병으로 진단받은 환자가 22명, 당뇨병의 병력이 없고 입원 중 당뇨병을 진단받지 않은 환자가 55명이었다.[1] 이전에 관상동맥질환으로 치료받았거나, 관상동맥 성형술 또는 관상동맥 우회로술을 시행받은 환자,[2] 이전에 간질환, 내분비질환, 심부전증, 신부전증, 그리고 감염성질환으로 치료받고 있는 환자는 제외하였으며, 당뇨병의 정의는 과거에 당뇨병으로 진단을 받았거나, 현재 당뇨병으로 치료 중이거나, 치료를 받지 않는 사람은 ADA(American Diabetes Association) 기준상 공복 시 혈당이 126 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다.[10]

관상동맥 질환의 위험인자 분석

모든 환자에서 흡연력, 고혈압 등의 병력을 조사하고, 체중과 혈압, 체질량지수를 측정하였으며, 12시간 금식 후 혈당, 총 콜레스테롤, triglyceride, 고밀도 지단백, 저밀도 지단백의 혈중농도를 측정하였다. 그 외 위험인자로 알려진 혈중 lipoprotein(a), fibrinogen, CRP를 측정하였다.

관상동맥 조영술

관상동맥 조영술 결과는 아래와 같은 3가지 다른 지수(scoring system)에 의하여 평가하였다.[11]

Vessel score

Vessel score는 0점에서 3점까지로 하였고, 중요한 관상동맥인 좌전하행지(left anterior descending ; LAD), 좌회선지(left circumflex ; LCX), 우관상동맥(right coronary artery ; RCA) 내경의 70%이상의 협착이 있을 경우 각각 1점을 부여하였다. 즉 LAD와 RCA에 70% 이상의 협착이 있을 경우 2점을 부여하는 방법이다.

Stenosis score

내경의 협착 정도를 1 49%, 50 74%, 75 99%, 완전 폐쇄로 나누어 각각 1점에서 4점을 부여하였다. 그리고 전체 관상동맥을 좌주간지(left main stem : LM), LAD, main diagonal branch, main septal branch, LCX, main marginal branch, RCA, right posterior descending branch 등 8개의 주요 분절로 나누었다. 각각의 분절에서의 협착 정도를 위의 방법으로 점수화하여 합산하고, 최종적으로 stenosis score를 0점에서 32점까지 부여하였다.

Extent score

협착 병변의 범위를 Sullivan 등[12]이 보고했던 방법으로 0점에서 100점까지로 정의하였다. 8개의 주요 분절의 전체 관상동맥에서 차지하는 비율을 점수화하여 LM은 5점, LAD는 20점, main diagonal branch는 10점, main septal branch는 5점, LCX는 20점, main marginal branch and posterolateral branch는 10점, RCA는 20점, right posterior descending branch는 10점을 최고 점수로 하여 각 분절에서의 병변이 차지하는 길이를 그 분절의 전체길이에 대한 비율로 점수화하였다. Extent score는 0점에서 100점까지로 하였다.

인슐린 감수성 검사(Insulin sensitivity test : ITT)

인슐린 감수성 검사(ITT)는 Matsumoto 등[13][14]이 기술한 방법을 사용하였다. 관상동맥 조영술 후 2주 이내에 인슐린 감수성 검사(ITT)를 시행했으며, ITT는 12시간 금식 후 오전 8시경에 시행하였다. 기저 혈당을 측정하고 속효성 인슐린(regular insulin 0.1 U/Kg

body weight)을 정맥 내 주사(IV bolus) 후 3, 6, 9, 12, 15분에 시간대별 혈당을 측정하고, 인슐린 민감도지수인 K_{ITT}를 다음과 같은 공식을 이용하여 구하였다.[15)]

$K_{ITT}=0.693/t_{1/2}$

박 등[16)]의 보고에 의하면, 한국인 정상 성인 14명을 대상으로 하였을 때, K_{ITT}는 3.50±0.75%/min였고, 인슐린 비 의존형 당뇨병 환자의 경우는 2.56±0.56%/min였다.

통계분석

모든 측정값은 평균과 표준편차로 표시하였으며, 통계처리는 SPSS를 이용하였다. 평균값의 비교는 t-검정을 이용하였고, 임상인자의 유무에 따른 차이는 chi-square test를 이용하였다. 다변량 분석은 선형회귀분석(linear regression analysis)을 이용하였고, p값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의한 것으로 하였다. 중선형 회귀분석(multiple regression analysis)는 단순선형 회귀분석(univariate regression analysis)에서 하나 이상의 scoring system과 의미 있는 상관관계를 보인 변수를 포함시켰다.

Table 1. Clinical characteristics of patients with and without diabetes mellitus

	DM	Non-DM
Number (M/F)	21 (14/7)	53 (39/14)
Age (y)	61.2±5.4*	57.4±10.2
BMI (kg/m^2)	24.8±3.8	24.9±3.8
Hypertension (n)	11 (52.4%)	29 (54.7%)
Smoker (n)	12 (57.1%)	31 (58.8%)
Total cholesterol (mg/dL)	200±45	190±42
TG (mg/dL)	135 (100 - 181)	138 (117 - 161)
HDL (mg/dL)	44±7	43±12
LDL (mg/dL)	118±33	108±34
Fibrinogen (mg/dL)	539±131*	372±154
LP (a) (mg/dL)	44.3±34.2	33.9±25.0
CRP (mg/dL)	0.57 (0.23 - 1.46)	0.90 (0.56 - 1.49)
Fasting glucose (mg/dL)	183±65†	99±11
K_{ITT} (%/min)	2.13±0.66*	2.57±0.79
Vessel score	1.7±1.2*	1±0.9
Stenosis score	8.1±4.8*	5.3±3.7
Extent score	39.2±21.9†	23.4±15.6

Values are arithmetic mean values±1 SD, or if parameters did not exhibit gaussian frequency distribution, geometric means with 95% confidence intervals in parameters. BMI : body mass index, TG : triglyceride, HDL & LDL : high- & low-density lipoprotein cholesterol, * : p<0.05, † : p<0.001

결 과

대상 환자 중 1명의 당뇨 환자와 2명의 비 당뇨병 환자에서 인슐린 감수성 검사를 마치지 못하였거나, 검사 전 24시간 내에 경구 혈당강하제를 복용하여 분석에서 제외하였다. 총 74명의 환자가 분석되었으며 그 중 21명이 당뇨 환자였으며, 53명이 비 당뇨병 환자였다.

위험인자 비교

대상환자 중 당뇨병 환자에서 연령(p=0.04), 공복 시 혈당(p<0.001)과 fibrinogen(p=0.011)이 의미 있게 높았다(Table 1). 하나 이상의 관상동맥에 70%이상의 관상동맥 협착이 있는 환자(vessel score>0)에서 고밀도 지단백(p=0.035)이 의미 있게 낮았으며(Table 2), 관상동맥 조영술상 관찰 가능한 관상동맥 협착 병변(st-

Table 2. Clinical and metabolic characteristics in patients with and without atherosclerotic lesions of main coronary arteries as assessed by the vessel score

	No stenosis (n=22)	Stenosis in 1 to 3 vessels (n=55)
Age (y)	58.7±7.7	58.4±9.7
BMI (kg/m^2)	26.1±3.41	24.6±3.8
Hypertension (n)	12 (59.1%)	30 (54.5%)
Smoker (n)	15 (68.2%)	31 (56.4%)
Total cholesterol (mg/dL)	207±48	189±40
TG (mg/dL)	164 (123 - 217)	130 (110 - 152)
HDL (mg/dL)	48±11*	41±10
LDL (mg/dL)	115±40	109±31
Fibrinogen (mg/dL)	473±150	402±168
LP (a) (mg/dL)	33.4±33.0	37.8±26.6
CRP (mg/dL)	0.73 (0.45 - 1.19)	1.07 (0.44 - 2.61)
Fasting glucose (mg/dL)	116±36	123±55
K_{ITT} (%/min)	2.59±0.81	2.39±0.76

Values are arithmetic mean values±1 SD, or if parameters did not exhibit gaussian frequency distribution, geometric means with 95% confidence intervals in parameters. BMI : body mass index, TG : triglyceride, HDL & LDL : high- & low-density lipoprotein cholesterol, * : p<0.05

enosis score and extent score>0)이 있을 경우에도 고밀도 지단백(p=0.006)이 의미 있게 낮았다(Table 3). K_{ITT}의 경우는 당뇨병 환자에서 유의하게 낮았으며(Table 1), 관상동맥 조영술상 관찰 가능한 협착병변(stenosis score and extent score>0)이 있는 환자에서 의미 있게 낮았다(p=0.004)(Table 2, 3). 그러나 70% 이상의 심한 협착(vessel score>0)의 유무에 따른 차이는 없었다(p=0.354).

Table 3. Association of clinical and metabolic parameters with the presence of atherosclerotic lesions in coronary segments as assessed by the stenosis or extent scores

	Score=0 (n=17)	Score>0 (n=57)
Age (y)	56.9±8.4	59.1±9.6
BMI (kg/m^2)	25.5±3.6	24.7±3.8
Hypertension (n)	10 (58.8%)	30 (52.6%)
Smoker (n)	12 (70.6%)	31 (54.4%)
Total cholesterol (mg/dL)	199±47	191±41
TG (mg/dL)	150 (116 - 193)	131 (102 - 155)
HDL (mg/dL)	48±11*	41±9
LDL (mg/dL)	110±39	111±32
Fibrinogen (mg/dL)	411±175	418±165
LP (a) (mg/dL)	34.8±30.7	37.5±27.2
CRP (mg/dL)	0.76 (0.45 - 0.80)	0.97 (0.41 - 2.32)
Fasting glucose (mg/dL)	111±35	126±56
K_{ITT} (%/min)	2.84±0.85*	2.27±0.68

Values are arithmetic mean values±1 SD, or if parameters did not exhibit gaussian frequency distribution, geometric means with 95% confidence intervals in parameters. BMI : body mass index, TG : triglyceride, HDL & LDL : high- & low-density lipoprotein cholesterol, * : p<0.05

관상동맥 협착 정도와 위험 인자와의 관계

관상동맥 조영술 결과 vessel score는 연령, 공복 혈당, 고밀도 지단백농도와 상관성이 있었으며, stenosis score와 extent score는 연령, 저밀도 지단백, 공복혈당과 상관성이 있었다. K_{ITT}의 경우는 3가지 score 모두 연관성이 있었으며, 관상동맥 협착증의 3가지 지수 중 한가지 이상의 지수와 상관관계가 있었던 변수들인 연령, 저밀도 및 고밀도 지단백, 공복혈당을 고려한 다변량 분석(multivariate regression analysis)에서도 K_{ITT}는 3가지 지수와 모두 상관관계가 있었다(Table 4). 비 당뇨병 환자를 대상으로 한 다변량 분석에서도 K_{ITT}는 3가지 지수 모두와 유의한 상관관계를 보였다(Table 5).

고 찰

본 연구에서 인슐린 저항성의 지표인 K_{ITT}는70% 이

Table 4. Multivariate correlations between clinical and metabolic parameters and the severity of coronary disease

	Vessel score		Stenosis score		Extent score	
	β	Significance	β	Significance	β	Significance
Age	0.121	0.270	0.128	0.216	0.268	0.790
HDL	- 0.190	0.073	- 0.140	0.160	- 0.127	0.196
LDL	- 0.014	0.898	0.044	0.677	0.059	0.572
Glucose	0.247	0.023	0.124	0.220	0.236	0.021
K_{ITT}	- 0.349	0.004	- 0.487	<0.001	- 0.481	<0.001
R^2	0.308		0.333		0.392	

HDL & LDL : high- & low-density lipoprotein cholesterol

Table 5. Multivariate correlations between clinical and metabolic parameters and the severity of coronary disease in non-diabetic patients

	Vessel score		Stenosis score		Extent score	
	β	Significance	β	Significance	β	Significance
Age	0.125	0.349	0.123	0.328	- 0.014	0.911
HDL	- 0.239	0.070	- 0.165	0.182	- 0.194	0.108
LDL	- 0.043	0.760	0.036	0.783	- 0.023	0.861
Glucose	0.019	0.889	0.097	0.447	0.063	0.609
K_{ITT}	- 0.387	0.008	- 0.469	0.001	- 0.559	<0.001
R^2	0.250		0.334		0.363	

HDL & LDL : high- & low-density lipoprotein cholesterol

상의 심한 협착병변보다는 정도가 심하지는 않지만 관상동맥 조영술에서 관찰 가능한 협착병변의 유무와 관계가 있었다. 또한 3가지 지수를 이용하여 정량적으로 측정한 관상동맥 협착증의 심한 정도와 K_{ITT}는 유의한 상관관계를 보이며, 이는 다른 인자들을 고려한 다변량 분석에서도 의미 있는 상관성을 보였다. 더구나 이러한 인슐린 저항성과 관상동맥 협착증의 정도 사이의 상관관계는 비 당뇨병 환자에서도 의미 있는 결과를 보였는데, 이는 임상적으로 당뇨병이 진단되기 이전부터 인슐린 저항성이 관상동맥 질환의 발생에 관계된다는 것을 보여준다.

인슐린 저항성이 관상동맥 질환을 포함한 죽상동맥경화증을 유발하는 기전에 대해서는 정확히 알려지지 않았으나, 죽상동맥경화증의 위험인자들인 glucose intolerance, 고지혈증, 고혈압, 중심성 비만(central obesity) 등과 밀접한 연관성이 있다고 보고되고 있다.[17-19] 실제로 Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) 연구에서 공복 시 인슐린 혈중 농도와 경동맥의 내중막두께(intima-media thickness) 측정을 통한 죽상동맥경화증의 정도 사이에 양의 상관관계가 있다는 사실이 보고되었고,[20] 몇몇 연구에서 인슐린 감수성이 낮을수록 경동맥 내중막두께가 증가한다는 사실이 보고되었다.[21)22)] 또한 인슐린 저항성이 관상동맥 질환과 연관성이 있다는 것은 당뇨병환자를 대상으로 한 연구 뿐만 아니라 비 당뇨병환자를 대상으로 한 연구에서도 보고된 바 있다.[1-6] 그러나, 이제까지의 연구들은 관상동맥 질환을 평가하는 방법으로 단순히 관상동맥 조영술 결과 관상동맥 내경의 협착(50%이상 혹은 70%이상)이 있는 관상동맥의 수를 분석의 대상으로 하였다.[1-6)7-9)] 즉, 국소적인 협착(focal lesion) 병변의 수만 분석하였을 뿐 미만성 협착이 전체 관상동맥을 침범하면서 국소적인 심한 협착을 동반하는 경우는 정확히 분석되지 않았다. 또한 인슐린 저항성과 관상동맥 질환의 정량적인 상관관계를 규명하는데 적합하지 않았다. 본 연구에서는 관상동맥 조영술 결과를 Sullivan 등[12]의 방법과 같이 내경의 협착을 보이는 관상동맥의 수(vessel score)와 협착의 심한 정도(stenosis score), 그리고 전체 관상동맥에 대한 협착부의 비율(extent score) 등 3가지 지수로 평가하여, 인슐린 저항성과 관상동맥 질환의 정량적인 상관관계를 보여주고 있다.

본 연구결과에서 K_{ITT} 값이 한국인을 대상으로 한 이전 연구결과(정상 대조군 : 3.5%/min, 당뇨환자 : 2.52%/min)[16]에 비해 당뇨병 환자뿐 아니라 비 당뇨병환자에서도 낮게 측정되었고, Inchiostro 등[23]이 보고한 이탈리아인 당뇨환자에서의 2.45%/min, Matsumoto 등[8]이 보고한 일본인 당뇨환자의 2.40%/min보다도 낮다. 이는 대상환자 모두 협심증 증세를 가지고 있어 베타 차단제(beta blocker)를 복용하고 있었으며, 협심증으로 인하여 대부분의 환자에서 육체적 활동이나 운동량이 감소한 상황이므로 인슐린 감수성이 낮게 나온 것으로 생각된다.

근대에 들어서 동양인의 생활이 많이 서구화되면서 질병의 추이도 서구화되고 있고 관상동맥 질환도 증가하고 있다. 그러나 아직까지 동양인에서는 관상동맥질환의 전통적인 위험인자로 알려진 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 흡연, 비만 등이 관상동맥질환 환자의 50%정도에서만 관찰되고 있다.[24)25)] 이는 서구인과 달리 동양인에서는 위에서 말한 전통적인 위험인자 이외에 다른 위험인자들이 있다는 것을 보여주며, 본 연구 결과 인슐린 저항성이 한국인에 있어 관상동맥 질환의 독립적인 위험인자일 수 있다는 가능성을 제시하고 있다. 그러나 본 연구가 제한적인 환자를 대상으로 한 단면적 임상연구이므로 한국인 전체나 관상동맥 협착증이 있는 환자 전체의 결과를 대변 할 수는 없다. 향후 인슐린 저항성의 개선이 관상동맥질환의 발생 예방에 미치는 영향에 대한 더 많은 연구가 필요하겠다.

요 약

배경 및 목적 :

인슐린 저항성이 죽상동맥경화증의 주요 위험인자라는 것은 잘 알려진 사실이다. 그러나 이제까지의 연구들은 관상동맥질환의 심한 정도를 단순히 내경의 협착이 있는 관상동맥의 수로만 분석하였다. 따라서 국소적인 협착이 아닌 미만성 병변인 경우는 정확히 분석될 수 없었으며, 인슐린 저항성과의 정량적인 상관관계를 알 수 없었다. 본 연구에서는 관상동맥질환의 정도를 3가지 평가방법을 통해 정량적으로 평가하여 인슐린 저항성과의 상관관계를 보고자 하였다.

방 법 :

본 연구는 2001년 1월부터 2001년 6월까지 본원에서 협심증을 주소로 관상동맥 조영술을 시행한 환자 중

당뇨병의 병력이 있거나, 입원 중 당뇨병으로 진단받은 환자 22명과 당뇨병의 병력이 없고 입원 중 당뇨병을 진단받지 않은 환자 55명을 대상으로 인슐린 내성검사를 통해 인슐린 저항성을 측정하였다. 관상동맥질환의 정도는 vessel score, stenosis score, extent score 등의 3가지 평가 방법을 이용하여 병변의 정도를 정량적으로 측정하였다.

결 과 :

당뇨환자에서 인슐린 저항성이 높게 나왔으며, 인슐린 저항성과 3가지 평가 방법에 의한 관상동맥 협착증의 정도 사이에는 통계적으로 유의한 상관성이 있었으며, 단일변량분석에서 각각의 score와 유의한 상관성을 보였던 연령과 고밀도지단백, 그리고 공복혈당을 고려한 다변량분석에서도 역시 인슐린 저항성은 관상동맥질환의 정도와 의미 있는 상관관계가 있었다(vessel score : $\beta = -0.349$, $p=0.004$; stenosis score : $\beta = -0.487$, $p<0.001$; extent score : $\beta = -0.481$, $p<0.001$). 이러한 인슐린 저항성과 관상동맥 협착증의 정도 사이의 상관관계는 비 당뇨병 환자에서도 의미 있는 결과를 보였는데, 이는 임상적으로 당뇨병이 진단되기 이전부터 인슐린 저항성이 관상동맥 질환의 발생에 관계된다는 것을 보여준다.

결 론 :

인슐린 저항성의 증가는 관상동맥 협착증의 정도와 밀접한 연관성이 있으며, 관상동맥질환의 독립적인 위험인자로 추정된다. 향후 인슐린 저항성의 개선이 관상동맥질환의 발생 예방에 미치는 영향에 대한 더 많은 연구가 필요하겠다.

중심 단어 : 인슐린 저항성 ; 인슐린 내성검사 ; 관상동맥질환.

REFERENCES

1) Hillson RM, Hockaday TD, Mann JI, Newton DJ. *Hyperinsulinemia is associated with development of electrocardiographic abnormalities in diabetics. Diabetes Res 1984; 1:143-9.*
2) Standl E, Janka HU. *High serum insulin concentrations in relation to other cardiovascular risk factors in macrovascular disease of type 2 diabetes. Horm Metab Res 1985; 15(Suppl):46-51.*
3) Ronnemaa T, Laakso M, Pyonrala K, Kallio V, Puukka P. *High fasting plasma insulin as an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and nondiabetic subjects. Arterioscler Thromb 1991;11: 80-90.*
4) Welborn JA, Wearne K. *Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. Diabetes Care 1979; 2:154-60.*
5) McKeigue PM, Ferrie JE, Pierpoint T, Marmot MG. *Association of early-onset coronary heart disease in South Asian men with glucose intolerance and hyperinsulinemia. Circulation 1993;87:152-61.*
6) Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. *Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996;334:952-7.*
7) Sheu WH, Jeng CY, Young M, Le WJ, Chen YT. *Coronary artery disease risk predicted by insulin resistance, plasma lipids, and hypertension in people without diabetes. Am J Med Sci 2000;319:84-8.*
8) Matsumoto K, Kizaki Y, Fukae S, Tomihira M, Sera Y, Ueki Y, Tominaga T, Miyake S. *Insulin resistance and coronary risk factors in Japanese type 2 diabetic patients with definite coronary artery disease. Diabetes Res Clin Pract 2001;51:181-6.*
9) Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, de Fronzo RA. *Insulin resistance and coronary artery disease. Diabetologia 1996; 39:1345-50.*
10) American diabetes Association. *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.*
11) Enbergs A, Dorszewski A, Luft M, Monnig G, Kleemann A, Schulte H, Assmann G, Greithardt G, Kerber S. *Failure to confirm ferritin and caerulolasmin as risk factors for the angiographic extent of coronary arteriosclerosis. Coron Artery Dis 1998;9:119-24.*
12) Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. *A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. Am Heart J 1990;119:1262-7.*
13) Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, Tominaga Y. *Insulin resistance and arteriosclerosis obliterans in patients with NIDDM. Diabetes Care 1997;20:1738-43.*
14) Matsumoto K, Yano M, Miyake S, Ueki Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, Tominaga Y. *Effects of voglibose on glycemic excursions, insulin secretion, and insulin sensitivity in non-insulin-treated IDDM patients. Diabetes Care 1998; 21:256-60.*
15) Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, Corgnati A, Muggeo M. *Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance test with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. J Clin Endocrionl Metab 1989;68:374-8.*
16) Park SW, Yun YS, Ahn CW, Nam JH, Kwon SH, Song MK, Seol HH, Cha BS, Song YD, Lee HC, Huh KB. *Short insulin tolerance test (SITT) for the determination of in vivo insulin sensitivity. Korean J Diabetes 1998;22: 199-208.*
17) Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadona R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. *Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987;317:350-7.*
18) Reaven GM. *Insulin resistance, hyperinsulinemia, hyper-*

triglyceridemia, and hypertension: parallels between human disease and rodent models. Diabetes Care 1991;14: 195-202.

19) Stern MP, Haffner SM. *Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. Arteriosclerosis 1986;6:123-30.*

20) Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barner RW, Cram KB, Hutchinson RG. *Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. Stroke 1994;25:66-73.*

21) Laakso M, Sarlund H, Salonen R, Suhonen M, Pyorala K, Salonen JT, Karhapaa P. *Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. Arteroscler Thromb 1991;11:1068-76.*

22) Agewall S, Fagerberg B, Attvall S, Wendelhag I, Urbanavicius V, Wikstrand J. *Carotid artery intima-media thickness is associated with insulin-mediated glucose disposal in men at high and low coronary risk. Stroke 1995;26: 956-60.*

23) Inchiostro S, Bertoli G, Zanette G, Donadon V. *Evidence of higher insulin resistance in NIDDM patients with ischemic heart disease. Diabetologia 1994;37:597-603.*

24) Meleady RA, Mulcathy DA, Graham IM. *Genes, greens, and homocysteine. Heart 1996;76:103-4.*

25) Donnan SP, Ho SC, Woo J, Wong SL, Woo KS, Tse CY, Chan KK, Kay CS, Cheung KO, Mak KH. *Risk factors for acute myocardial infarction in a southern Chinese population. Ann Epidemiol 1994;4:46-58.*