

한국인 남성에서 Homeostasis Model Assessment 표지자로 측정된 인슐린저항성 및 인슐린분비능과 당뇨병 발생위험도

성균관의대 강북삼성병원 내분비내과

최은숙 · 이은정 · 김지훈 · 원종철 · 박철영 · 이원영 · 오기원 · 박성우 · 김선우

Insulin Sensitivity and Insulin Secretion Determined by Homeostasis Model Assessment and Future Risk of Diabetes Mellitus in Korean Men

Eun-Suk Choi, Eun-Jung Rhee, Ji-Hoon Kim, Jong-Chul Won, Cheol-Young Park, Won-Young Lee, Ki-Won Oh, Sung-Woo Park, Sun-Woo Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine

Abstract

Background: Insulin resistance and progressive pancreatic beta cell dysfunction have been identified as the two fundamental features in the type 2 diabetes. Homeostasis model assessment (HOMA), based on plasma levels of fasting glucose and insulin, has been widely validated and applied for quantifying insulin resistance and secretion. This study was performed to assess the predictive value of HOMA indices for future diabetes risk.

Methods: In 14,976 Korean men, in which medical check-up was performed both in 2002 and 2006 in a university hospital health promotion center in Seoul, Korea, prospective assessment for diabetes risk was assessed. At baseline, anthropometric measurements were done and fasting glucose, insulin, lipid profiles were measured. HOMA-insulin resistance (HOMA-IR) and beta cell function (HOMA β -cell) were calculated from fasting glucose and insulin levels.

Results: After 4 years, 286 subjects (1.9%) were newly diagnosed as diabetes mellitus. These patients (mean age 40.3 years) were age-matched with 632 control subjects (mean age 39.8 years) and diabetes risk was assessed with HOMA indices. Among the parameters, body mass index, fasting glucose and HOMA β -cell were the significant determinants for future diabetes risk. When the subjects were divided into two groups according to the baseline median values of HOMA-IR and HOMA β -cell, and assessed jointly, those with the low HOMA β -cell and high HOMA-IR showed the highest risk for future diabetes (RR 39.065, 95% CI 11.736~130.035, $P < 0.01$). The subjects with low baseline HOMA β -cell showed higher RR for diabetes than those with high baseline HOMA-IR (4.413 vs. 3.379, $P = 0.018$, $P = 0.051$).

Conclusion: High HOMA-IR and low HOMA β -cell were associated with the highest risk for future diabetes in this prospective study of Korean male subjects. These data suggest the value of HOMA indices for diabetes risk in epidemiologic studies in Asian subjects. (KOREAN DIABETES J 32:498-505, 2008)

Key Words: Diabetes mellitus, HOMA-IR, HOMA β -cell

서 론

당뇨병의 폭발적인 증가는 세계 어디서나 주요 문제가 되고 있다. 미국에서 National Health Interview Survey (NHIS) 자료에 의하면 1990년대 이후로 당뇨병의 유병률과 발생률은 놀랄만한 증가를 보이는데 1990년부터 2005년까지 당뇨병의 유병률은 성인 1,000명당 26.4명에서 54.5명으로 증가하였다고 한다¹⁾. 미국의 당뇨병 인구는 2050년까지 3천 9백만 명으로 증가하고, 2030년까지 전 세계적으로 당뇨병 인구는 3억 7천명 이상이 될 것으로 전망하고 있다¹⁾. 2005년 우리나라의 국민건강영양조사 자료에 의하면, 연령, 성별을 보정한 한국인에서의 당뇨병 유병률은 20세 이상 성인에서 7.3%로 보고되어, 당뇨병은, 우리나라에서도, 또한 아시아에서도 큰 사회적 문제로 대두되고 있다^{2,3)}. 당뇨병의 증가는 개인의 건강문제에 국한되지 않는데 합병증의 치료와 당뇨병으로 인한 사망률 증가로 인한 사회비용이 증가하고 있기 때문이다⁴⁾. 당뇨병의 예방과 치료를 위해서는 사회적인 해결책이 필요하다. 이에 따라 당뇨병의 발생을 지연시키고 위험인자를 미리 감소시키려는 당뇨병 예방 프로그램이나 여러 연구들이 이루어지고 있다⁴⁾.

당뇨병은 인슐린분비를 감소시키는 베타세포 기능 부전과 인슐린저항성이라는 두 가지 기전에 의해 발병하게 된다⁵⁾. 인슐린저항성과 베타세포의 기능을 측정하는 여러 임상적 방법이 제시되고 있는데 homeostasis model assessment (HOMA) model은 역학적으로 널리 사용되는 방법이다⁶⁾. HOMA model은 1985년에 처음 소개되었으며 혈장 공복혈당과 기저 인슐린 농도를 측정하여 베타세포 기능 (HOMA β -cell)과 인슐린저항성 (HOMA-IR)을 평가하는 방법이다. 단순히 혈액검사만으로 측정할 수 있는 편리성과 비용면에서도 경제적이라는 장점이 있다.

여러 임상연구에서 HOMA-IR의 증가와 HOMA β -cell의 감소가 당뇨병 발생률 증가와 관련 있음을 보여주었다. 일본인 756명을 대상으로 시행한 단면연구에서 insulinogenic index 로 평가한 초기 인슐린분비의 감소가 내당능이상으로 진행되는 위험을 증가시키는 것으로 나타났다⁷⁾. 멕시코계 미국인과 비-라틴계 백인을 대상으로 한 San Antonio Heart Study에서도 내당능이상 군에서 높은 HOMA-IR과 낮은 HOMA β -cell을 보였다⁸⁾. 이후 전향적 연구에서도 HOMA-IR과 HOMA β -cell이 당뇨병이나 내당능장애의 발생을 예측할 수 있는 위험 인자인지 평가하는 연구가 여러 나라에서 진행되었다⁹⁻¹⁵⁾. 이탈리아에서 진행된 Bruneck study¹⁰⁾는 유럽계 백인 837명을 10년간 추적하였으며 40~79세의 성인

에서 매년 1% 정도 당뇨병이 발생하고 고혈당, 비만, 인슐린저항성, 포도당부하에 대한 인슐린분비능 저하가 당뇨병 발생을 예측할 수 있는 독립적인 위험인자라고 결론지었다. Osei 등¹²⁾은 당뇨병 직계가족을 둔 아프리카계-미국인 81명에서 5~8년간 내당능장애나 당뇨병으로 진행되는지 관찰하고 위험인자를 평가하였다. 내당능장애나 당뇨병이 진행된 군은 대조군보다 HOMA-IR은 증가해 있고 HOMA β -cell, glucose effectiveness index는 감소되어 있었다. Li 등¹³⁾은 대만인에서 공복혈당장애가 있는 고위험군에서 당뇨병 발생을 평가하였는데, HOMA-IR이 당뇨병 발생의 중요한 위험인자로 나타났으며, HOMA β -cell은 공복혈당장애를 배제했을 때 당뇨병 발생과 유의한 관계를 보였다.

당뇨병과 심혈관질환의 위험인자가 없는 정상인을 대상으로 진행한 대규모 연구는 최근에 Song 등⁹⁾에 의해 발표되었다. Song 등은 위험인자가 없는 82,069명의 여성을 5.9년간 추적 관찰하여 HOMA-IR, HOMA β -cell과 당뇨병 발생과의 상관관계를 조사하였는데, HOMA-IR과 HOMA β -cell이 당뇨병 발생과 유의한 상관관계를 보이고 두 지표를 함께 평가했을 때, 각각은 독립적이고 추가적인 위험인자로 나타났다. 높은 HOMA-IR과 낮은 HOMA β -cell을 보일 때 당뇨병 발생의 위험이 가장 높았다.

이처럼, 다양한 종족에서, 당뇨병 발생에 있어서의 인슐린 지표들의 예측도에 대한 연구가 이루어졌으나, 한국인에서는 이에 대한 전향적 연구가 보고된 바 없다. 이에 저자들은, 한국인 남성에서 당뇨병 발생률과 HOMA-IR, HOMA β -cell의 연관성을 연구하고자 성균관대의 강북삼성병원 건강검진센터를 방문한 14,976명의 남자를 대상으로 기저 HOMA-IR과 HOMA β -cell을 측정하고 4년 후에 당뇨병 발생 위험도를 평가하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2002년에 건강검진 센터에서 정기검진을 시행한 34,104명의 남성 수진자와 2006년에 같은 센터에서 정기검진을 시행한 49,795명의 남성 수진자 중 2002년과 2006년에 공통적으로 검진을 시행받은 15,781명의 남성 수진자를 대상으로 연구를 진행하였다 (Fig. 1). 2002년 기저 검진에서 당뇨병이 있거나 공복혈당이 126 mg/dL 이상인 대상자 805명 (5.1%)은 연구에서 제외하였으며, 결론적으로 14,976명의 남성 수진자를 대상으로 분석을 시행하였다. 대부분의 수진자들은 본원 건강검진센터에서 1~2년마다 회사 정기검

진을 받는 대상자들이거나 그 가족들이었다.

2. 신체 계측 및 혈액 검사

키, 체중, 체질량지수는 가운을 갈아입은 상태로 신장-체중 자동 측정기(InBody 3.0, Biospace, Korea)를 이용하여 동시에 측정하였고 혈압측정은 5분 이상 안정을 취하게 한 후 의자에 앉은 상태에서 반자동 혈압계(ERKA typ 113, German)를 이용하여 우측 팔에서 1회 측정하였으며 정상이 아닌 경우에는 검진이 끝난 후 다시 안정한 후에 재측정하였다. 체중과 키는 킬로그램과 센티미터 단위로 각각 소수점 두자리 까지 측정하였으며, 체질량지수는 체중(kg)/키(m)²으로 계산하였다.

12시간 이상 공복상태를 확인 후 공복혈당은 헥소카이네즈법으로 측정하였고, 혈청 인슐린 농도는 면역방사계수법(Biosource, Belgium)으로 측정하였고, 변동계수(coefficient of variation)는 Intra-assay 2.1~4.5%, inter-assay 4.7~12.2%이었다.

총 콜레스테롤과 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤은 12시간 금식 후 혈청에서 측정하였다. 총 콜레스테롤과 중성지방은 enzymatic colorimetric test로 측정하였고, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 selective inhibition 방법으로 측정하였으며 저밀도 지단백 콜레스테롤은 homogeneous enzymatic colorimetric test로 측정하였다.

4. 인슐린저항성 및 분비능의 평가

인슐린저항성의 지표로서 HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of insulin resistance index)를 이용하였고, 췌장 베타세포의 인슐린분비능의 지표로 HOMA β -cell을 계산하였다⁶⁾

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Fasting insulin } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{fasting plasma glucose (mmol/L)}] / 22.5$$

$$\text{HOMA } \beta\text{-cell} = [20 \times \text{fasting plasma insulin } (\mu\text{IU/mL})] / [\text{fasting plasma glucose (mmol/L)} - 3.5]$$

HOMA-IR과 HOMA β -cell 관계에 따른 당뇨병 발생 위험도를 평가하기 위해 계산된 HOMA-IR과 HOMA β -cell을 중앙값 (median of HOMA-IR: 1.765, median of HOMA β -cell: 95.22)을 기준으로 네 군으로 나누어 분석하였다. 두 변수의 중앙값을 기준으로 그 미만이면 low, 이상은 high 군으로 분류하였다.

5. 통계학적 분석

모든 결과들은 평균표준편차로 표시하였으며 통계적 분석은 SPSS version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였다. 당뇨병 군과 대조군 간의 각 변수들의 평균값의 비교는 Student t-test를 이용하였고, 당뇨병 발생에 있어서의 결정인자는 다중회귀분석으로, 기저 인슐린저항성과 분비능에 따른 향후 당뇨병 발생위험도는 연령, 체질량지수, 흡연 여부를 포함한 모델로 로지스틱 회귀분석을 이용하여 분석하였다. P값은 0.05 미만을 유의한 것으로 정의하였다.

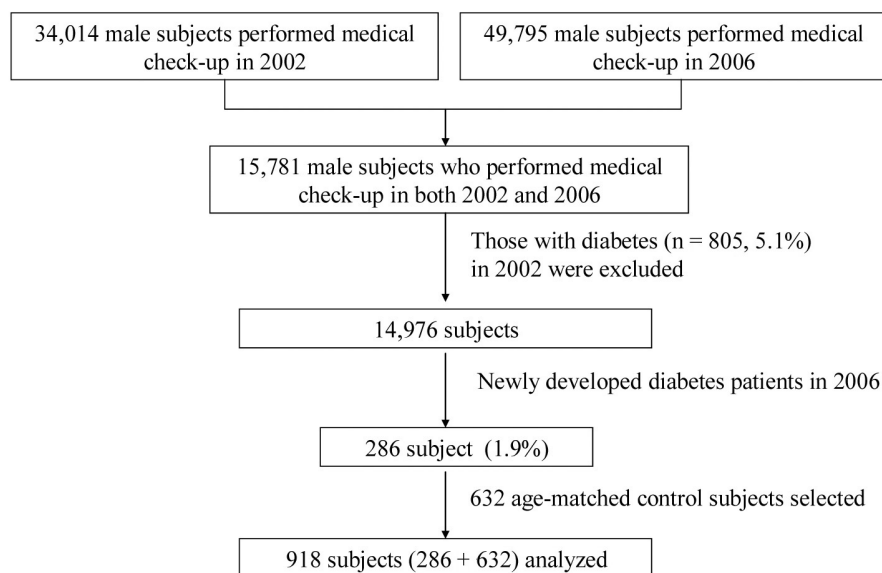


Fig. 1. Selection and entry of study subjects in this study.

결 과

2006년에 14,976명의 대상 환자 중 1.9%에 해당하는 286명이 새로이 당뇨병을 진단받았다(Fig. 1). 당뇨병이 발생하지 않은 나머지 대상 환자 중 당뇨병 발생군과 나이를 matching하여 632명을 대조군으로 분류하여 두 군을 합친 918명을 대상으로 분석을 시행하였다. 두 군 간에 음주력은 차이가 없었으나, 당뇨병 발생군에서 체질량지수, 혈압, 공복혈당 등의 평균값이 더 높았으며, 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤, HOMA-IR 값도 당뇨병 발생군에서 대조군보다 유의하게 높았고, 고밀도 지단백 콜레스테롤과 HOMA β -cell 값은 대조군에서 더 높았다(Table

1) ($P < 0.01$).

4년 후 당뇨병 발생의 결정인자를 알아보기 위해 다변량 분석을 시행하였을 때, 체질량지수, 공복혈당, HOMA β -cell 값이 통계적으로 유의한 결정인자였다(Table 2). 기저 HOMA-IR과 HOMA β -cell 두 가지 변수에 따라 네 군으로 나누어 연령, 체질량지수, 흡연 여부를 보정하여 당뇨병 발생의 비교 위험도를 평가하였다(Table 3). HOMA-IR이 낮고 HOMA β -cell가 높을 때를 비교 위험도 1로 정하였을 때 기저 HOMA β -cell과 HOMA-IR이 모두 낮을 때는 4.413배, 두 변수가 모두 높을 때는 3.379배 당뇨병 발생의 위험도가 증가하였고($P = 0.018$, $P = 0.051$), HOMA-IR은 높고 HOMA β -cell이 낮은 경우에는 당뇨병 발생의 위험도가 39.065배로 가장 높은 위험도를 보였다(95% confidence

Table 1. Baseline characteristics of diabetic case and control subjects

Characteristic	Case	Control	P value
n	286	632	-
Age (years)	40.3 \pm 7.3	39.8 \pm 5.6	0.359
BMI (kg/m ²)	26.4 \pm 3.1	23.9 \pm 2.6	< 0.01
SBP (mmHg)	122.2 \pm 16.8	114.7 \pm 12.3	< 0.01
DBP (mmHg)	80.7 \pm 12.8	74.8 \pm 10.3	< 0.01
Fasting glucose (mmol/L)	6.01 \pm 0.6	4.85 \pm 0.4	< 0.01
Total Cholesterol (mmol/L)	5.58 \pm 1.0	5.28 \pm 0.9	< 0.01
Triglyceride (mmol/L)	2.39 \pm 1.4	1.70 \pm 1.0	< 0.01
HDL-C (mmol/L)	1.28 \pm 0.3	1.4 \pm 0.3	< 0.01
LDL-C (mmol/L)	3.25 \pm 0.8	3.11 \pm 0.7	0.007
Fasting insulin (μ U/L)	10.6 \pm 5.6	7.4 \pm 2.6	< 0.01
HOMA-IR	2.82 \pm 1.4	1.60 \pm 0.6	< 0.01
HOMA β -cell	102.2 \pm 236.2	124.5 \pm 86.2	0.037
Smoking (%)	46 (16.1)	70 (11.1)	0.041
Alcohol Hx (%)	14 (4.9)	28 (4.4)	0.736

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; SBP, systolic blood pressure.

Table 2. Multiple logistic regression analysis with newly diagnosed diabetes mellitus as the dependent variable

	Exp (B)	95% CI	P value
Age	1.030	0.987~1.076	0.174
BMI	1.153	1.037~1.282	0.008
Smoking	1.827	0.803~4.157	0.151
Alcohol drinking Hx	1.067	0.321~3.546	0.915
Fasting glucose	1.354	1.201~1.526	< 0.01
Fasting insulin	0.988	0.239~4.090	0.987
HOMA-IR	1.275	0.004~412.022	0.934
HOMA β -cell	1.007	1.001~1.013	0.019

BMI, body mass index; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

Table 3. Relative risk for future diabetes according to different levels of HOMA-IR and HOMA β -cell

HOMA-IR	HOMA β -cell	Case/control subjects	RR (95% CI)	P value
Low	High	3/85	1.00 (ref.)	< 0.001
Low	Low	33/231	4.413 (1.290~15.096)	0.018
High	High	60/230	3.379 (0.997~11.455)	0.051
High	Low	190/86	39.065 (11.736~130.035)	< 0.001

Logistic regression analyses were performed with age, body mass index and smoking included in the model. HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

interval, 11.736~130.035) (Table 3).

고 찰

4년 간의 추적 기간 동안 당뇨병이 발생한 286명과 대조군 632명을 비교했을 때 여러 변수들 중에 체질량지수, 공복혈당, HOMA β -cell이 향후 당뇨병 발생의 가장 유의한 결정인자였다. 또한, 기저 HOMA-IR과 HOMA β -cell 두 변수로 향후 당뇨병 발생위험도를 평가했을 때는 기저 HOMA β -cell이 낮고 HOMA-IR은 높은 군에서 당뇨병 발생의 위험이 가장 높은 것으로 분석되었으며, 기저 HOMA-IR이 높은 군보다, HOMA β -cell이 낮았던 대상자에서 향후 당뇨병 발생 위험도가 높아져서, 췌장에서의 인슐린분비능이 향후 당뇨병 발생에 매우 중요함을 시사하였다.

당뇨병 발생을 증가시키는 위험 인자로 공복혈당장애, 내당능장애, 인슐린저항성, 포도당에 대한 인슐린분비 감소, 비만, 고혈압, 고지혈증이 잘 알려져 있다¹⁰⁾. 그 중에서도 공복혈당장애, 비만, 인슐린저항성, 인슐린분비 감소는 강력한 당뇨병 발생의 독립적인 예측인자로 알려져 있다. 인슐린저항성과 베타세포 기능부전은 당뇨병 발생의 결정적인 인자로, 인슐린분비기능 이상을 평가하는 방법으로 포도당 정주 후 인슐린 농도를 측정하는 clamp 방법이나, 경구 포도당 부하 후 30분 후 증가된 포도당 농도와 인슐린 농도의 비율로 계산하는 insulinogenic index 등이 있으나, 이러한 방법은 복잡하고, 비용이 들어 역학연구에서 적용하기에는 어려움이 있었다¹⁶⁻¹⁸⁾. 그래서 공복혈당과 인슐린 농도만으로 인슐린저항성과 인슐린분비를 측정할 수 있는 HOMA model을 이용하게 되었다⁶⁾.

여러 종족에서 HOMA-IR과 HOMA β -cell을 이용하여 정상인에서 당뇨병과 내당능 이상의 발생위험도를 예측하는 전향적인 연구를 실시하였다. Song 등⁹⁾은 미국의 폐경 후 여성 82,069명을 대상으로 5.9년간 당뇨병 발생을 추적 관찰하였는데, 1,584명에서 당뇨병이 새로이 진단되었고 높은 HOMA-IR과 낮은 HOMA β -cell이 당뇨병 발생을 예견하

는 중요한 인자였다. Bonora 등¹⁰⁾이 이탈리아인을 대상으로 10년간 당뇨병 발생을 추적 관찰한 연구에서도, 증가한 HOMA-IR과 감소한 Sluiter's insulin secretion index가 당뇨병 발생을 증가시켰다. 본 연구에서도 높은 HOMA-IR과 낮은 HOMA β -cell을 보일 때 당뇨병 발생 위험도가 가장 높은 것으로 나타났으며, 각각의 인자를 분리했을 때 HOMA-IR만 높을 때보다 HOMA β -cell이 낮을 때 당뇨병 발생의 위험이 더 높아져서, 기존의 연구들과 유사한 결과를 시사하였다.

당뇨병 발생에서 인슐린저항성과 베타세포 기능부전의 두 가지 기전 중에 어떤 것이 선행인자가 되는지에 대해서는 논란이 있다. 인슐린저항성이 일차적인 원인이라고 주장하는 경우는, 베타세포 기능부전은 인슐린저항성이 증가함에 따라 인슐린분비가 지속적으로 증가되어 나타나는 후기 반응이라고 주장하나, 반면에 베타세포 기능부전을 일차적인 원인으로 주장하는 쪽은 인슐린분비 감소가 정상 혈당에서 고혈당으로 진행하는데 필수적인 과정이라고 이야기 한다⁵⁾. 정상 내당능을 보이는 사람은 베타세포와 인슐린감수성 조직 간의 밀접한 feedback system에 의해 정상 혈당을 유지한다. 제2형 당뇨병의 고위험군에서는, 정상 내당능을 보여도, 이미 베타세포 기능은 감소되어 있는 것으로 나타났다. 또 Yalow 등¹⁹⁾은, 제2형 당뇨병의 초기 환자에서, 포도당 부하 후 30분 이내의 초기 인슐린분비가 감소되어 있는 것을 보고하였다. HOMA-IR은 인슐린저항성을 잘 반영하는 것으로 생각되지만, HOMA β -cell과 실제 췌장의 베타세포의 기능과 상관성은 아직 논란의 여지가 있다. 그러나 인슐린저항성을 고려하여 베타세포의 기능을 평가했을 때는 베타세포 기능 감소가 당뇨병 발생의 강력한 예측인자로 나타난다¹¹⁾. 예를 들어 인슐린저항성이 없는 환자에서는 낮은 인슐린분비가 생리적으로는 적절한 반응이지만, 인슐린저항성이 있는 환자에서는 인슐린분비능은 부적절하게 평가될 수 있다. Haffner 등¹¹⁾의 연구에서는, 인슐린저항성을 보정했을 때 베타세포 기능감소와 당뇨병의 발생 위험도의 상관관계는 크게 증가하였다. 우리의 연구에서도 낮은 HOMA β -cell이 높은 HOMA-IR 보다 조금 더 강력한 당뇨병 발생

의 위험인자로 나타났으나 우리의 연구와 유사한 Song 등⁹⁾의 연구에서는 높은 HOMA-IR이 더 강력한 당뇨병 발생의 위험인자로 나타났다. 두 연구결과가 다르게 나타난 것은 인종, 연령의 차이도 있겠으나 인슐린저항성과 관련된 인자로 체질량지수 차이가 가장 크다고 하겠다. Song 등의 연구 대상자들은 당뇨병이 발생하지 않은 대조군조차도 체질량지수가 $27.6 \pm 5.9 \text{ kg/m}^2$ 으로 우리 연구에서 당뇨병 발생군보다 높아, 향후 당뇨병의 발생에 인슐린저항성이 더 많은 영향을 끼쳤을 것으로 유추된다.

안정된 상태에서 기저 혈당과 인슐린의 농도는 간과 췌장의 베타세포의 feedback loop에 의해 조절된다⁵⁾. 사람에서 인슐린저항성 평가는 glucose clamp technique를 이용하여 이루어졌는데, 이 방법은 gold standard로 인정되나, 대규모 역학연구에 적용하기에는 방법이 복잡하고 비용이 많이 든다²⁰⁾. Matthews 등⁶⁾은 다른 대안으로 HOMA를 제시했으며 당뇨병환자와 정상인 모두에서, HOMA를 이용하여 측정한 인슐린저항성이, glucose clamp technique을 이용하여 측정한 인슐린감수성과 강한 상관관계를 보인다는 것을 증명하였다. 그러나 HOMA의 유효성은 소수의 대상에서만 시행하였고, glucose clamp study는 glucose tracer infusion과 연계하여 시행하지는 않아서 glucose disposal은 정확하게 평가되지 않았다²⁰⁾. Anderson 등²¹⁾은 당뇨병환자가 반정도를 차지한 55명의 환자를 대상으로 한 연구에서, HOMA와 glucose clamp technique은 상대적으로 약한 상관성이 있다는 결과를 얻었다. Emoto 등²²⁾의 연구에서는 80명의 당뇨병환자를 대상으로 HOMA와 glucose clamp technique 두 가지 방법으로 측정한 결과, 적절한 상관성이 있다고 보고하였다. 그러나 이러한 연구들에서는 total glucose disposal (TGD)는 측정되지 않았다. Bonora 등²⁰⁾은 이러한 점을 보완하여 glucose tracer dilution technique과 병합하여 인슐린을 주입하는 동안 TGD를 측정하였는데, HOMA와 TGD rate는 강한 상관성을 보였고, 그 결과는 성별, 연령, 비만도, 당뇨병이나 고혈압의 동반 여부와 무관하게 일정하였다. HOMA를 이용한 베타세포 기능의 평가도, continuous infusion glucose model assessment (CIGMA), 고혈당 clamp 등에서, 급성 인슐린 반응과 좋은 상관관계를 보였다²³⁾. 따라서, 이상의 결과들에서, HOMA는 인슐린 내성 검사(insulin tolerance test)나 clamp 방법 등에 의해 입증된 인슐린저항성과 인슐린분비능 측정의 좋은 지표라 할 수 있겠다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫 번째로, 기존의 연구들보다 당뇨병 발생률이 상대적으로 낮아서, 결과를 해석하는

데에 조심스러워야 한다는 점이다. 그러나 낮은 발생률에도 불구하고, 각 지표들에 따른 현저한 차이는 유의한 통계적 의미를 가지므로, 결과에 더 신빙성을 줄 수 있다고도 할 수 있겠다. 두 번째로, 각 대상자들의 약제 복용력에 대한 자료가 충분하지 않아 고려하지 못했다는 점이다. 따라서 기존에 복용하고 있던 약제가 인슐린저항성이나 분비능에 영향을 주었을 수 있겠으나, 당뇨병을 가진 대상자는 철저하게 배제를 했으므로 큰 문제는 안 될 것으로 생각된다. 세 번째로, 남성에서만 분석이 되어서, 폐경 전후로 복부비만 등의 증가로 인슐린저항성의 변화가 있을 수 있는 여성에서 이러한 결과를 바로 적용하는 것에는 문제가 있을 수 있겠다. 네 번째로, 4년이라는 기간이 충분한 인슐린분비능의 변화를 볼 수 없는 기간일 수 있어서, 더 긴 기간 동안의 전향적인 연구가 필요할 수 있겠다. 마지막으로 대상자의 제한이 있는데 본원의 건강검진센터를 방문한 사람들만 포함하였기 때문에 연령, 거주지, 직업군 등에 있어서 전체 인구를 대표하기에는 어려움이 있을 것으로 생각된다. 이러한 제한점들이 있지만, 한국인에서 기저 인슐린저항성과 분비능에 따른 향후 당뇨병 발생 위험도의 차이를 본 연구는 거의 없으므로, 의미있는 자료라 생각된다.

결론적으로, 다른 종족에서의 연구와 마찬가지로, 한국인 남성을 대상으로 한 본 연구에서도, HOMA-IR과 HOMA β -cell로 측정한 기저 인슐린저항성과 분비능과 4년 후 당뇨병 발생을 관찰한 결과, 기저에 높은 HOMA-IR과 낮은 HOMA β -cell을 가진 대상자에서 당뇨병 발생의 위험도가 가장 많이 증가되었으며, 또한 HOMA-IR이 기저에 높은 대상보다, HOMA β -cell이 기저에 낮은 대상군에서 당뇨병 발생위험도가 더 많이 증가하여, 당뇨병 발생에 인슐린분비능의 감소가 인슐린저항성보다 더 중요할 수 있음을 시사하였다. 향후, 인슐린분비능의 감소에 영향을 미칠 수 있는 위험인자들을 찾기 위한 더 많은 연구들이 시행되어야 할 것이며, 당뇨병 고위험군에서, 췌장 베타세포를 보존하고, 인슐린분비능을 유지할 수 있는 중재적 방법들이, 향후 당뇨병으로의 발생을 막을 수 있는 가장 중요한 예방책일 수 있겠다.

요 약

연구 배경: 인슐린저항성과 베타세포 기능부전은 당뇨병 발생의 중요한 기전이다. Homeostasis model assessment (HOMA)는 공복혈당과 인슐린 농도만으로 쉽게 계산이 가능하여, 인슐린저항성과 분비능을 예측하는데 널리 이용되고 있다. 저자들은 한국인 성인 남성에서 당뇨병 발생률의 예측인자로서의 HOMA 표지자의 유용성을 평가하였다.

방법: 2002년과 2006년에 종합검진센터를 방문한 14,976명의 남성 수진자를 대상으로, 전향적인 당뇨병 발생의 위험도를 계산하였다. 2002년에 당뇨병이 없었던 대상자만을 선별하였고, 각 대상자에서 신체계측과 공복혈당, 인슐린, 지질 농도를 측정하였고, HOMA-IR (insulin resistance)과 HOMA β -cell을 계산하였다.

결과: 4년 후, 14,976명 286명 (1.9%)에서 당뇨병이 발생하였고, 당뇨병 발생군 (평균 연령 40.4세)을 나이를 match한 632명의 대조군 (평균 연령 39.8세)과 비교분석 하였다. 여러 가지 인자들 중, 체질량지수, 공복혈당과 HOMA β -cell이 향후 당뇨병 발생의 유의한 결정인자로 나타났다. 대상자를 기저 HOMA-IR과 HOMA β -cell에 따라 각각 두 군으로 나누고, 연결하여 분석했을 때, 높은 HOMA-IR, 낮은 HOMA β -cell을 보이는 군에서 당뇨병 발생의 위험도가 가장 높았다 (RR 35.694, 95% CI 11.736~130.035, $P < 0.01$). 높은 HOMA-IR을 가진 군보다, 낮은 HOMA β -cell을 가진 대상자에서 향후 당뇨병 발생위험도가 더 높았다 (4.413 vs. 3.379, $P = 0.018$, $P = 0.051$).

결론: 한국인 남성을 대상으로 한 전향적 연구에서도, 높은 HOMA-IR과 낮은 HOMA β -cell을 가진 대상군에서, 향후 당뇨병 발생위험도가 가장 높았다. 이러한 결과는 한국인의 역학연구에서도 HOMA가 당뇨병의 위험도를 평가할 수 있는 중요한 지표임을 제시한다.

참 고 문 헌

1. Fonseca VA: Identification and treatment of prediabetes to prevent progression to type 2 diabetes. *Clinical cornerstone* 8:10-20, 2007
2. 보건복지부·질병관리본부: 국민건강영양조사 제3기 (2005) 총괄보고서. 2006
3. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, Zimmet P, Son HY: Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 368:1681-8, 2006
4. Albright A: What is public health practice telling us about diabetes. *J Am Diet Assoc* 108:S12-8, 2008
5. Kahn SE: The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 46:3-19, 2003
6. 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
7. Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, Tominaga Y: Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. *Diabetes Care* 20:1562-8, 1997
8. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP: The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 20:1087-92, 1997
9. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L, Rifai N, Liu S: Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women. *Diabetes Care* 30:1747-52, 2007
10. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC, Muggeo M: Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes* 53:1782-9, 2004
11. Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H, Kenedy E, Stern MP: A prospective analysis of the HOMA model. *Diabetes Care* 19:1138-41, 1996
12. Osei K, Rhinesmith S, Gaillard T, Schuster D: Impaired insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness predict future development of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in pre-diabetic African Americans. *Diabetes Care* 27:1439-46, 2004
13. Li CL, Tsai ST, Chou P: Relative role of insulin resistance and β -cell dysfunction in the Progression to type 2 diabetes-The Kinmen Study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 59:225-32, 2003
14. Hanley AJ, Williams K, Gonzalez C, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, Stern MP, Haffner SM; San Antonio Heart Study; Mexico City Diabetes Study; Insulin Resistance Atherosclerosis Study: Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 52:463-9, 2003
15. Hayashi T, Boyko E, Leonetti D, McNeely M, Newell

- Morris L, Kahn SE, Fujimoto WY: *Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance. Diabetes Care* 26:650-5, 2003
16. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol* 237:E214-23, 1979
 17. Seltzer HS, Allen EW, Herron AL Jr, Brennan MT: *Insulin secretion in response to glycemic stimulus: Relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. J Clin Invest* 46:323-35, 1967
 18. Seino Y, Ikeda M, Yawata M: *The insulinogenic index in secondary diabetes. Horm Metab Res* 7:107-15, 1975
 19. Yalow RS, Berson SA: *Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects: determinations by a new sensitive immunoassay technic. Diabetes* 9:254-60, 1960
 20. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere M, Monauni T, Muggeo M: *Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique In the assessment of insulin sensitivity. Diabetes Care* 23:57-63, 2000
 21. Anderson RL, Hamman RF, Savage PJ, Saad MF, Laws A, Kades WW, Sands RE, Cefalu W for the Insulin Resistance Atherosclerosis Study: *Exploration of simple insulin sensitivity measures derived from frequently sampled intravenous glucose tolerance (FSIGT) tests: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Am J Epidemiol* 142:724-32, 1995
 22. 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
 23. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR: *Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care* 27:1487-95, 2004