

인슐린분비능, 인슐린저항성 검사

박소영

경희대학교 의과대학 경희대학교병원 내분비대사내과

Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance

So Young Park

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Impaired insulin secretion and increased insulin resistance are major contributors to the pathogenesis of diabetes mellitus (DM). Because pancreatic β -cell function and insulin resistance play an important role in the prevention, diagnosis, treatment, and prognosis of DM, several methods for measuring them have been developed based on dynamic and static tests. Because dynamic tests are time consuming and labor intensive, they are not suitable for use in practice. Static tests are simple and less invasive but do not reflect the complex processes of glucose and insulin metabolism. To easily measure insulin secretion capacity, insulinogenic index calculated from oral glucose tolerance test or mixed meal tolerance test and HOMA- β (homeostasis model assessment for β -cell function) can be used. To assess insulin resistance, HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance) can be used. To measure insulin secretion and insulin resistance more accurately, efficiently, and easily, standardized insulin assay should be establishment and new tests should be continuously developed.

Keywords: Diabetes mellitus; Insulin resistance; Insulin secretion

Corresponding author: So Young Park

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University College of Medicine, 26 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea, E-mail: malcoy@hanmail.net

Received: May 1, 2023; Accepted: May 4, 2023

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2023 Korean Diabetes Association

서론

췌장의 인슐린분비능 저하와 인슐린저항성 증가는 당뇨병 발생에 매우 중요한 역할을 한다[1]. 인슐린저항성은 근육과 지방 조직에서의 인슐린매개포도당 흡수와 간에서 포도당 신합성 억제와 같은 인슐린 기능이 감소한 상태를 의미한다[2]. 췌장의 β -세포 기능과 인슐린저항성은 당뇨병의 예방, 진단, 치료, 예후를 결정하는 중요한 역할을 하기 때문에 이를 측정하기 위한 여러 방법이 개발되었다. 췌장의 β -세포 기능을 평가하기 위해서 β -세포의 양과 인슐린분비능 두 가지 모두 측정이 필요하지만 사람에서 β -세포의 양을 직접적으로 측정하기는 어렵다. 따라서 β -세포 기능은 β -세포에서 분비되는 인슐린과 C-펩타이드를 측정함으로써 평가할 수 있다. 인슐린 분비능과 인슐린저항성을 측정하는 검사법은 dynamic test와 static test로 나눌 수 있는데, 대부분의 검사가 복잡하여 연구 목적으로는 시행되지만 실제 임상에 적용하기 어려운 경우가 많다. 이에 저자는 이 논문에서 당뇨병환자 진료 시 인슐린분비능과 인슐린저항성을 측정할 수 있는 쉽고 간단한 방법들을 정리해보고자 한다.

본론

1. 췌장 β -세포의 인슐린분비능 측정 방법

췌장 β -세포의 인슐린분비능을 측정하는 방법을 Table 1에 정리하였다. 빈번채혈정맥포도당내성검사(frequently sampled intravenous glucose tolerance test, FSIVGTT)는 밤새 공복 후 일정량의 포도당(0.3 g/kg body weight)을 2분간 정맥 투여하고, 이어서 일정량의 인슐린(4 μ IU/kg/min)을 5분간 정맥 투여한다. 그리고 검사 시행 10분 전부터 180분까지 혈장포도당과 인슐린을 총 31회 측정한다[3]. Minimal model analysis with FSIVGTT는 FSIVGTT를 통해 얻은 데이터를 MINMOD라는 컴퓨터 프로그램을 이용하여 인슐린분비능을 계산한다[4]. Hyperglycemic clamp test는 짧은 시간 안에 고혈당 목표 수준까지 포도당 농도를 올릴 수

있도록 프라임 용량의 포도당을 15분간 투여하고, 이후 일정한 포도당 농도를 유지하기 위하여 120분간 20% 포도당을 투여하면서 일정 간격으로 혈장포도당과 인슐린을 측정하는 검사 방법이다[5]. C-peptide minimal models with graded glucose infusion은 포도당 정맥주입 속도를 증가하였다가 감소시키면서 10분 간격으로 포도당과 C-펩타이드를 측정하는 방법이다[6]. 이 검사들은 인슐린의 1차, 2차 분비 반응을 모두 측정할 수 있는 장점이 있지만, 인크레틴 효과가 반영되지 못해 생리적인 포도당대사를 보여주지 못하는 단점이 있다. 그리고 검사가 복잡하고 시간이 오래 걸려 임상에서 쉽게 시행하기 어렵다. Dynamic test 중에는 경구포도당내성검사(oral glucose tolerance test, OGTT), mixed meal tolerance test (MTT)가 비교적 시행하기 용이하다. OGTT는 당뇨병을 진단하는 확진 검사로 많이 이용되고 있는 검사로, 밤새 공복 후 75 g 포도당 용액을 섭취 후 0, 30, 60, 90, 120분에 채혈하여 포도당과 인슐린을 측정한다[7]. MTT는 혼합식(다양한 혼합식이 존재하지만 예로 에너지 10 kcal/kg에 45% 탄수화물, 15% 단백질, 40% 지질로 구성) 섭취 후 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240분에 채혈하여 포도당, 인슐린, C-펩타이드를 측정한다[7,8]. OGTT와 MTT를 통해 인슐린생성지수(insulinogenic index, IGI)를 측정할 수 있다.

$$IGI = [\Delta \text{insulin (30 - 0 minutes)} (\mu\text{IU/mL}) / \Delta \text{glucose (30 - 0 minutes)} (\text{mg/dL})]$$

Table 1. Indices of pancreatic β -cell insulin secretory function

Dynamic test	Static test
- Frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIVGTT)	- Homeostasis model assessment for β -cell function (HOMA- β)
- Minimal model analysis with FSIVGTT	- Fasting C-peptide
- Hyperglycemic clamp test	- C-peptide to glucose ratio (CPRI)
- C-peptide minimal models with graded glucose infusion	
- Oral glucose tolerance test (OGTT)	
- Mixed meal tolerance test (MTT)	
- Glucagon stimulation test	

두 가지 검사는 경구섭취를 통해 포도당의 생리적인 상태를 잘 반영할 수 있으나, 1차, 2차 인슐린분비능을 각각 확인하기 어렵고, 내장의 포도당 흡수에 변동이 있기 때문에 검사의 재현성이 떨어지는 단점이 있다. 글루카곤 투여 후 C-펩타이드와 포도당을 측정하는 glucagon stimulation test [9]는 민감하고 재현성이 우수하며 검사 진행이 비교적 간단하여 실제 임상에 적용하기 좋으나, 현재 글루카곤 사용 자체가 어려운 상황이다. Static test 중 HOMA베타세포기능(homeostasis model assessment for β -cell function, HOMA- β) [10], 공복 C-펩타이드, C-peptide to glucose ratio (CPRI)를 이용할 수 있다. C-펩타이드는 인슐린에 비해 반감기가 길고, 간에서 제거되는 양이 적어 인슐린분비능 지표로 사용할 수 있다[11]. 당뇨병이 없는 그룹에서 공복 C-펩타이드는 0.3~0.6 nmol/L, 식후 C-펩타이드는 1~3 nmol/L로 측정되었다[12]. 대부분의 C-펩타이드가 신장에서 대사되므로 만성신장질환 환자에서는 해석에 주의가 필요하다 [13]. HOMA- β 와 CPRI의 계산식은 아래와 같다.

$$\begin{aligned} \text{HOMA-}\beta &= 360 \times \text{fasting plasma insulin } (\mu\text{IU/mL}) \\ &\quad / [\text{fasting plasma glucose (mg/dL)} - 63] \\ \text{CPRI} &= \text{C-peptide (ng/mL)} / \text{glucose (mg/dL)} (\times 100) \end{aligned}$$

2. 인슐린저항성 측정법

인슐린저항성을 측정하는 방법을 Table 2에 정리하였다. Dynamic test 중 고인슐린혈증정상혈당클램프 검사(hyperinsulinemic euglycemic clamp test, HEC)는 인슐린저항성 평가의 최적표준(gold standard)이다[5]. HEC는 일정량 인슐린을 정맥투여하여(5~120 $\mu\text{IU}/\text{m}^2/\text{min}$) 고인슐린상태를 유지하고, 정상 범위의 혈중 포도당 농도를 유지하기 위하여 포도당주입량을 조절한다. HEC는 인슐린저항성을 가장 정확하게 측정할 수 있으나, OGTT나 MTT처럼 정상 생리학적 상태에서의 인슐린 작용이나 포도당 역동을 측정하는 데는 적합하지 않다. 그리고 검사진행에 많은 시간과 노력이 소요되고, 비용이 많이 들어 실제 임상에서 진행하기는 어렵다.

Insulin suppression test는 소마토스타틴 혹은 소마토스타틴유사체인 옥트레오티드(octreotide)를 투여하여 인슐린과 글루카곤의 내인성 분비를 억제한 후, 일정량의 인슐린(25 $\mu\text{IU}/\text{m}^2 \cdot \text{min}$)과 포도당(240 $\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{min}$)을 투입하고 일정 간격으로 혈장포도당과 인슐린을 측정하는 검사 방법이다[14]. Minimal model analysis with FSIVGTT를 통해서도 인슐린저항성을 측정할 수 있으나 외래에서 시행하기에는 어려움이 있다. OGTT, MTT는 시행은 용이하나, 검사를 통한 인슐린저항성 지표의 계산공식이 매우 복잡하여 인슐린저항성을 손쉽게 확인하기는 어렵다[15-19]. 대신에 static test로 1/fasting insulin, 포도당/인슐린비(glucose/insulin ratio, G/I ratio), HOMA인슐린저항성(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)을 이용하여 좀 더 간단한 방법으로 인슐린저항성을 측정해 볼 수 있다.

$$\begin{aligned} 1/\text{fasting insulin} &= 1/\text{fasting plasma insulin } (\mu\text{IU/mL}) \\ \text{G/I ratio} &= \text{fasting plasma glucose (mg/dL)} / \\ &\quad \text{fasting insulin } (\mu\text{IU/mL}) \\ \text{HOMA-IR} &= [\text{fasting insulin } (\mu\text{IU/mL})] \times \\ &\quad [\text{fasting glucose (mg/dL)}] / 405 \end{aligned}$$

Table 2. Indices of insulin resistance

Dynamic test	Static test
- Hyperinsulinemic euglycemic clamp (HEC)	- 1/fasting insulin
- Insulin suppression test	- Glucose/insulin ratio
- Minimal model analysis of frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIVGTT)	- Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR)
- Oral glucose tolerance test or mixed meal tolerance test	- Quantitative insulin-sensitivity check index (QUICKI)
Matsuda index	- McAuley's index
Stumvoll index	
Avignon index	
Gutt index, insulin sensitivity index (ISI 0, 120)	
Belfiore index	

인슐린저항성이 증가하면, $1/\text{fasting insulin}$ 은 감소한다 [20]. 그러나 고혈당 상태에서 실제로 인슐린분비가 감소될 수 있기 때문에 $1/\text{fasting insulin}$ 은 당뇨병이나 내당능장애가 있는 환자에서는 사용이 제한적이다. 공복 G/I ratio를 인슐린저항성 지표로 사용한 연구들은 있었으나 [21], 이 지표는 인슐린저항성을 결정하는 생리적인 과정이 반영되지 못하여 지표로 사용하기에는 한계가 있다. 당뇨병환자에서 공복 시 인슐린 농도는 감소하고 공혈 혈당은 정상 범위로 유지되기 어렵기 때문에 당뇨병환자에서는 사용되기 어렵다. HOMA-IR은 단순하고, 덜 침습적인 검사이며, HEC에서 얻은 인슐린저항성 지표와 상당한 선형 관계를 보이므로 적절한 인슐린저항성 지표로 활용될 수 있다 [22]. Log(HOMA-IR) 은 HEC 결과와 더 강한 선형 관계를 보인다. 그러나 HOMA-IR 혹은 Log(HOMA-IR) 은 심한 β -세포 기능 저하가 있을 때에는 적절한 결과를 얻을 수 없다.

결론

인슐린분비능과 인슐린저항성을 측정하는 여러 검사 방법들이 있다. 그 중 dynamic test는 시간과 노력이 많이 소모되어, 실제 환자 진료 시 이용하기에 많은 어려움이 있다. Static test는 dynamic test에 비해 간단하고 덜 침습적이기 때문에 더욱 손쉽게 이용할 수 있으나, 인슐린-포도당 피드백과 같은 복잡한 관계가 반영되지 않으므로 정확한 지표로써 한계가 있다. 여러 가지 검사들의 장단점을 고려해보면, dynamic test 중에는 OGTT, MTT, Static test 중에는 인슐린분비능 지표로는 HOMA- β , 인슐린저항성 지표로는 HOMA-IR을 가장 손쉽게 이용할 수 있겠다. 또한, 검사의 정확성을 위하여 표준화된 인슐린 측정 방법 정립이 필요하다. 인슐린분비능과 인슐린저항성 지표의 적절한 활용은 당뇨병 예방, 진단, 치료, 예후 결정에 많은 도움을 줄 수 있다.

REFERENCES

1. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004;88:787-835, ix.
2. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E15-26.
3. Finegood DT, Hramiak IM, Dupre J. A modified protocol for estimation of insulin sensitivity with the minimal model of glucose kinetics in patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1538-49.
4. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979;236:E667-77.
5. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-23.
6. Toffolo G, Breda E, Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS, Cobelli C. Quantitative indexes of beta-cell function during graded up&down glucose infusion from C-peptide minimal models. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E2-10.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 1: S42-7.
8. Dalla Man C, Campioni M, Polonsky KS, Basu R, Rizza RA, Toffolo G, et al. Two-hour seven-sample oral glucose tolerance test and meal protocol: minimal model assessment of beta-cell responsiveness and insulin sensitivity in nondiabetic individuals. *Diabetes* 2005;54:3265-73.
9. Faber OK, Binder C. C-peptide response to glucagon. A test for the residual beta-cell function in diabetes mellitus. *Diabetes* 1977;26:605-10.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetolo-*

1. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.

- gia 1985;28:412-9.
11. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Ther* 2017;8:475-87.
12. Yosten GL, Maric-Bilkan C, Luppi P, Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;307:E955-68.
13. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 2013;30:803-17.
14. Shen SW, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J Clin Invest* 1970;49:2151-60.
15. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-70.
16. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haefen T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:295-301.
17. Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D, Colette C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:512-7.
18. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;47:177-84.
19. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab* 1998;63:134-41.
20. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993;137:959-65.
21. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-8.
22. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4426-33.