

인슐린 저항성의 측정 방법

이화여자대학교 의학전문대학원 내분비내과
이혜진

Methods for the Assessment of Insulin Resistance

Hyejin Lee

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Insulin resistance is one of the major aggravating factors for metabolic disease. There are many methods available for estimation of insulin resistance which range from complex techniques down to simple indices. For all methods of assessing insulin resistance, it is essential that their validity and reliability be established before using them in clinical investigations. The reference techniques of hyperinsulinemic euglycemic clamp and its alternative, the frequently sampled intravenous glucose tolerance test, are the most reliable methods available for estimating insulin resistance. However, there are many simple methods from which indices can be derived that have been assessed and validated, which include homeostasis model assessment (HOMA) and the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI). Given the increasing number of simple indices of insulin resistance, it may be difficult for clinicians and researchers to select the most appropriate index for their studies. In planning studies on insulin resistance and selecting a suitable index, a number of important factors need to be considered by investigators, the principle one being the nature of the study to be undertaken. (J Korean Diabetes 2014;15:7-11)

Keywords: Insulin resistance, Glucose clamp technique

인슐린은 포도당 항상성 유지와 효율적인 포도당 이용을 위하여 필수적인 호르몬이다. 인슐린은 골격근과 지방 조직에서 포도당 처리(glucose disposal)를 증가시키고, 간에서 포도당신합성을 억제하여 포도당 항상성을 조절한다. 인슐린은 근육과 지방 조직뿐 아니라, 뇌, 췌장, 심장, 혈관 내피 등에도 작용을 한다.

인슐린 저항성은 인슐린의 대사작용, 즉 인슐린 매개성 포도당 처리 혹은 간의 포도당 생성 억제 등의 반응이 감소하는 것이다. 인슐린 저항성은 제2형 당뇨병의 주된 병인이며, 비만, 고혈압, 관상 동맥 질환, 이상지질혈증, 그 외 대사증후군을 정의하는 여러 심혈관 이상을 포함하는 주된 질환과 관련되어 있다. 따라서 인슐린 저항성의 정량적 검사는 역학, 병인 기전, 치료 효과 판정, 인슐린 저항성을 가진 환자의 임상 진행 등을

평가하는 데 있어 필요하다. 그러나 임상에서는 흔히 시행되고 있지 않으며, 주로 연구 목적으로 사용되고 있다. 인슐린 저항성의 평가 방법은 dynamic test와 simple index로 나눌 수 있다(Table 1)[1]. Dynamic test는 hyperinsulinemic euglycemic clamp (HEC)와 frequently sample intravenous glucose tolerance (FSIVGTT) 검사가 있으며, 이들 두 방법이 기준 검사로 여겨지고 있다. 상대적으로 간단한 simple index에는 homeostasis model assessment (HOMA)를 비롯한 다양한 지표가 제시되고 있다. 인슐린 저항성의 측정 방법은 연구 목적에 따라 선택될 수 있으며[2], 연구 대상 수, 대상군의 glycemic status, 자원, 장비, 인력 등이 측정 방법 선택에 중요한 변수이다.

Table 1. Techniques used in the assessment of insulin resistance

Dynamic tests	Biochemical markers on a single specimen
1) Clamp techniques <ul style="list-style-type: none"> – Hyperinsulinemic euglycemic clamp – Hyperglycemic clamp 	1) Homeostasis model assessment (HOMA) <ul style="list-style-type: none"> – Insulin resistance (HOMA-IR) – β-cell function (HOMA-β)
2) Insulin tolerance test (ITT)	2) Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)
3) Frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIVGTT) and minimal model analysis <ul style="list-style-type: none"> – FSIVGTT (standard) – FSIVGTT (tolbutamide) – FSIVGT (insulin modified) – FSIVGTT (reduced sampling protocol) 	3) Serum insulin
4) Glucose tolerance test (GTT)	4) Sex hormone binding globulin (SHBG)
5) Insulin sensitivity index (ISI-gly)	5) Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1)
6) Continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA)	
7) Stable isotopes	

Dynamic Test

1. Hyperinsulinemic euglycemic clamp test (HEC)

HEC는 인슐린 저항성 평가의 gold standard로 여겨지고 있다. 이 검사는 일정량의 인슐린을 정맥 주사하여 인위적인 고인슐린 상태를 유발하고, 일정한 혈당을 유지시키기 위하여 포도당 주입량을 조절하는 것을 그 기본으로 한다[3]. 검사를 위하여 팔에 정맥관을 삽입하여 포도당과 인슐린 농도 측정을 위한 혈액을 채취하는데, 동맥화된 정맥혈 채취를 위하여 heating pad를 팔에 두는 것이 좋다. 인슐린을 일정한 속도로 주입하면서, 포도당 농도를 매 5~10분마다 측정하여 20% 포도당 용액의 주입속도를 조정함으로써, 혈중 포도당 농도를 일정하게(80~90 mg/dL) 유지하게 된다. 일정한 포도당 농도가 유지될 때의 glucose infusion rates (GIR)은 glucose disposal rate (M)과 같게 되며, 이는 약 2~3시간 동안 진행되는 HEC의 마지막 30분 동안에 주입되는 포도당의 평균 속도로 나타난다. M value는 mg/kg body weight/min으로 표시한다. HEC는 인슐린 저항성을 가장 정확하게 측정할 수 있으나, 비생리적인 상태를 유발하는 검사로, 정상 생리학적 상태에서의 인슐린 작용이나 포도당 역동을 측정하는 데에는 적합하지 않다.

2. Minimal model analysis of frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIVGTT)

HEC의 복잡성 때문에 FSIVGTT가 silver standard로 제안되고 있다. FSIVGTT는 포도당 주입 전후 혈당과 인슐린 농도치를 이용하여 간접적으로 인슐린 저항성을 측정한다. 인슐린 감수성 지수(Si) 평가를 위하여는 minimal model analysis가 필요하며, MINMOD 같은 software package를 사용할 수 있다. MINMOD program은 Si 뿐 아니라 glucose effectiveness (Sg), β cell activity (β -cell), acute insulin response (AIR), disposition index (DI), area under the curve (AUC)등을 계산할 수 있다[4,5].

Simple indices of insulin resistance

Simple index는 외부에서 인슐린이나 포도당을 정맥을 통해 주입하지 않고 간단히 인슐린 저항성을 측정하는 방법이다. Simple index는 공복 시료만으로, 혹은 공복 시료와 함께 경구 당부하 후에 얻어진 시료로부터 계산하게 된다. Simple index는 측정이 간편하여 인슐린 저항성을 측정하는데 가장 흔하게 사용된다. 따라서 연구자는 simple index가 의도하는 연구에 적합한 한지에 대해 정확하게 인지하는 것이 중요하다. Simple index는 쉬운 측정법과 저렴한 비용으로 인해 연구자들에게 매력적인 방법이나, 그 한계에 대하여 알고 있어야 한다.

Table 2. Oral glucose tolerance test (OGTT)-derived indices

Index	Formula
ISI Avignon[10]	$\{[0.137 \times 10^8 / (\text{fasting insulin}_{\mu\text{U/mL}} \times \text{fasting glucose}_{\text{mg/dL}} \times \text{VD})]\} \times [10^8 / (120 \text{ min insulin}_{\mu\text{U/mL}} \times 120 \text{ min glucose}_{\text{mg/dL}} \times \text{VD})] / 2$
ISI Belfiore	$2 / [(INS_{\mu\text{U/mL}}) \times (GLY_{\text{mg/dL}}) + 1]$, where INS_p = AUC of insulin ($\mu\text{U/mL}$) during OGTT divided by mean values of nondiabetic subjects as a unit, and GLY_p = AUC of glucose (mg/dL) during OGTT divided by mean values of nondiabetic subjects as a unit
ISI Cederholm[11]	$[75,000 \times (\text{fasting glucose} - 120 \text{ min glucose}_{\text{mmol/L}}) \times 1.15 \times 180 \times 0.19 \times \text{body weight}_{\text{kg}}] / [120 \times (\log \text{mean insulin}_{\mu\text{U/mL}}) \times \text{mean glucose}_{\text{mmol/L}}]$
ISI Gutt[12]	$\{[75,000 \times [(\text{fasting glucose} - 120 \text{ min glucose}_{\text{mg/dL}}) \times 0.19 \times \text{body weight}_{\text{kg}}]] / 120\} / \{[(\text{fasting glucose} + 2 \text{ hr glucose}_{\text{mg/dL}}) / 2] / \log[(\text{fasting insulin} + 120 \text{ min insulin}_{\mu\text{U/mL}}) / 2]\}$
ISI Matsuda [13]	$10^4 / (\text{fasting glucose}_{\text{mg/dL}} \times \text{fasting insulin}_{\mu\text{U/mL}} \times \text{mean glucose}_{\text{mg/dL}} \times \text{mean insulin}_{\mu\text{U/mL}})^{0.5}$
ISI Stumvoll[14]	$0.226 - 0.032 \times \text{BMI}_{\text{kg/m}^2} - 0.0000645 \times 120 \text{ min insulin}_{\text{pmol/L}} - 0.00375 \times 90 \text{ min glucose}_{\text{mmol/L}}$
OGIS [15]	For this calculation, go to: http://webmet.pd.cnr.it/ogis/index.php
SI _{OGTT} [16]	$1 / \{\log [\sum \text{glucose}_{0+30+90+120 \text{ min}(\text{mmol/L})}] + \log [\sum \text{insulin}_{0+30+90+120 \text{ min}(\mu\text{U/mL})}]\}$

ISI, insulin sensitivity index; VD, volume of distribution [$150 (\text{mL/kg}) \times \text{body weight} (\text{kg})$]; AUC, area under the curve; BMI, body mass index; OGIS, oral glucose insulin sensitivity.

Table 3. Simple indices of insulin resistance derived from fasting specimens

Index	Formula
HOMA-IR	$\text{Fasting glucose (mmol/L)} \times \text{fasting insulin (mU/L)} / 22.5$
HOMA2-S	HOMA2 calculator version 2.2
FGIR	$\text{Fasting glucose (mg/dL)} / \text{fasting insulin (mU/L)}$
Raynaud	$40 / \text{fasting insulin (mU/L)}$
Reciprocal insulin	$1 / \text{fasting insulin (mU/L)}$
QUICKI	$1 / [\log \text{fasting insulin (mU/L)} + \log \text{fasting glucose (mg/dL)}]$

HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance; FGIR, fasting glucose insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; FGIF, fasting glucose insulin ratio.

Adapted from Borai et al. BMC Med Res Methodol 2011;11:158[2].

1. Oral glucose tolerance test (GTT)-derived indices

경구 당부하 검사를 통하여 포도당, 인슐린 농도를 측정하여 다양한 인슐린 저항성 지수를 계산할 수 있다. Dynamic test가 사용될 수 없을 때, GTT-derived index가 인슐린 저항성을 측정하는 대안이 될 수 있으며, 그 종류는 다음 표와 같다(Table 2). Gold standard test인 HEC의 문제점은 비생리적인 환경에서 검사가 진행된다는 점이다. 따라서 연구자가 포도당에 대한 인슐린의 생리적인 반응을 반영하는 지수를 구하고자 한다면, 경구 당부하 검사 동안에 측정된 지표를 이용하여 측정한 지수가 적합할 것이다. 이런 지수들은 말초와 간에서의 인슐린 저항성을 대변할 수 있다. 또한

경구 당부하 검사를 통해 구해진 지수는 공복혈액 만으로 계산한 지수에 비해 포도당 대사의 미세한 이상도 발견할 수 있다는 장점이 있다. 공복 시료만으로 구한 지표들은 공복 고인슐린혈증이 없는 대상군에서는 정확하게 인슐린 저항성을 대변하지 못할 수 있다.

당부하 검사 초기의 포도당 반응은 간의 인슐린 저항성을 보여주는 지표이며, 최고점에서 최저점으로 포도당의 감소는 주로 근육에서의 말초 인슐린 저항성을 대변하는 지표이다. 경구 당부하 검사의 한계는 재현성이 낮다는 점이며, 이러한 문제는 단기간 동안 2~3회 반복 검사해서 그 평균값을 취하는 것으로 감소시킬 수 있다.

2. Fasting sample-derived indices

가장 흔히 사용되는 인슐린 저항성 지수는 공복 인슐린 농도와 혈당을 이용한 계산식이다. 이 방법은 간단하고, 저렴해서 광범위하게 사용되고 있으며 다음과 같은 종류가 있다(Table 3). 공복 인슐린만을 이용한 지수 혹은 공복 인슐린과 공복 포도당 농도를 이용한 계산식이 있으며, 포도당 농도를 함께 계산한 경우가 인슐린 저항성을 좀 더 정확하게 반영할 수 있다. 또한 개선된 계산 지수는, 예를 들면 기존 HOMA-IR의 HOMA2로의 변형[6], 기존 검사와의 관련성이 좀 더 높은 것으로 보고되었다. 또한 계산식 내에 또 다른 변수를 첨가하는 경우도 있는데, QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) 계산식에 NEFA (non-esterified fatty acid) 변수를 추가하여 인슐린 저항성의 측정의 정확성을 향상시킬 수 있다[7]. 또한 인슐린으로 치료받는 당뇨병 환자의 경우, HOMA-IR 계산식에서 인슐린을 공복 씨-펩티드로 대체하는 방법도 있다[8]. Simple index는 다양한 종류가 있으며, 어느 검사가 가장 적합한지는 아직 확실하지 않으며, 2종류 이상의 검사를 함께 시행하는 방법이 사용되기도 한다. 공복 시료에서 계산된 지수는 잘 조절되지 않는 당뇨병 환자나 제1형 당뇨병 환자에서 사용되었을 때 적절하지 못하다. 이런 환자 군은 베타세포가 충분한 양의 인슐린을 배출하지 못하기 때문에, 측정된 인슐린 레벨이 인슐린 저항성을 측정하는 지표로 적합하지 않다. 따라서 공복 시료에서 계산된 지표는 인슐린 분비가 충분한 대상군에서 좀 더 적합할 것이다. HOMA-IR, QUICKI 등의 공복 포도당 농도와 인슐린 농도로 계산된 지표는 말초 인슐린 감수성보다는 간의 인슐린 저항성을 좀더 반영한다. 간의 인슐린 저항성은 공복 고혈당의 주된 원인이며, 대부분의 경우 말초 조직 인슐린 저항성은 간의 인슐린 저항성 발생 이후에 나타나는 것이 일반적이다[9].

인슐린 저항성을 측정하는 방법은 복잡하고, 장시간을 요하며 침습적인 검사에서부터 공복 혈액을 한번 채취하는 간단한 방법까지 다양하다. HEC는 현재 인슐린 저항성 측정의 기준 검사이나, 단순 지표인 QUICKI와 HOMA가 가장 광범위하게 사용되고 있다. 인슐린 저항성 측정 방법의 원리와 장점, 한계점을 정확히 인지하고 의도하고자 하는 검사를 적용하는 것이 필요하겠다.

참고문헌

1. Borai A, Livingstone C, Ferns GA. The biochemical assessment of insulin resistance. *Ann Clin Biochem* 2007;44(Pt 4):324-42.
2. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:158.
3. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-23.
4. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987;79:790-800.
5. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* 1981;68:1456-67.
6. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-95.
7. Ijzerman RG, Stehouwer CD, Serné EH, Voordouw JJ, Smulders YM, Delemarre-van de Waal HA, van Weissenbruch MM. Incorporation of the fasting free fatty acid concentration into quantitative insulin sensitivity check index improves its association with insulin sensitivity in adults, but not in children. *Eur J Endocrinol* 2009;160:59-64.
8. Li X, Zhou ZG, Qi HY, Chen XY, Huang G. Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet beta cell function. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004;29:419-23.
9. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Shiffman ML, Clore J, Mills AS. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1107-15.
10. 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.
11. Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;10:167-75.
12. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM, Schneiderman N, Skyler JS, Marks JB. Validation of the insulin sensitivity index (ISI[0,120]): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;47:177-84.
13. 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.
14. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-

- Järvinen H, Van Haeften T, Renn W, Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:295-301.
15. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2001;24:539-48.
16. Bastard JP, Vandernotte JM, Faraj M, Karelis AD, Messier L, Malita FM, Garrel D, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R. Relationship between the hyperinsulinemic-euglycaemic clamp and a new simple index assessing insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Metab* 2007;33:261-8.