

개원가에서 시행 가능한 인슐린 저항성 측정방법과 임상적 활용

아주대학교 의과대학 내과학교실

김 대 중

1970년 Berson과 Yalow가 처음으로 기술한 '인슐린 저항성'은, 인슐린이 정상적인 작용을 하기 위하여 정상보다 많은 양의 인슐린이 요구되는 상태로 정의하였다. 이러한 정의는 인슐린치료를 받고 있는 당뇨병 환자뿐만 아니라, 인슐린 저항성과 고인슐린혈증을 가진 정상인이나 내당능장애환자 등에도 적용된다. 즉, 인슐린 저항성을 가진 사람이 정상 혈당을 유지하는 것은 췌장 베타세포가 건강하여 필요한 만큼의 인슐린을 과분비하고 있는 고인슐린혈증을 유지하기 때문이다.

1965년에 Avogaro와 Crepaldi는 고지혈증, 비만, 허혈성 심질환 및 고혈압을 동반한 당뇨병 환자들에 대해 기술하면서 "Plurimetabolic Syndrome"이라고 불렀다고 한다. 1988년 Reaven은 미국당뇨병학회 특강을 통해 이런 여러 질환들이 한 환자에서 뭉쳐서 나타나는 점을 관찰하였고 그 근처에 인슐린 저항성이 원인이 된다고 한 바 있다. 대사증후군의 정의는 아직 표준화 되어 있지 않다. 현재 NCEP 진단기준과 IDF 진단기준으로 정리가 되는 경향을 보이며, 대사증후군의 구성요소는 대개 비만, 고혈압, 고중성지방혈증, 저HDL콜레스테롤혈증, 고혈당을 포함하고 있다.

임상에서 인슐린 저항성을 평가하는 것은 매우 중요하다. 본 연자가 수행한 연구에 따르면 당뇨병, 고혈압 등이 발생하기 이전인 소아, 청소년기에서부터 비만과 동반한 인슐린 저항성, 그리고 고인슐린혈증이 시작되며, 고중성지방혈증이나 혈관에 더욱 해롭다고 하는 RLP 콜레스테롤, small dense LDL 등의 증가가 시작되기 때문이다. 또한 건강검진을 통해 혈중 인슐린 농도를 측정하는 일이 많기 때문에 적절히 활용하여 향후 대사증후군 및 고혈압, 당뇨병, 심혈관질환의 발생 위험을 예측해 주는 것은 매우 중요한 일이다.

본 발표는 현재 임상에서 쉽게 측정 가능한 방법을 통해 인슐린 저항성을 평가할 수 있는 방법을 소개하고자 하였다.

복부비만과 고중성지방혈증, 대사증후군

인슐린 저항성을 평가하기 위해 가장 쉽고도 좋은 방법은 역시 복부비만을 평가하고 혈중 중성지방(triglycerides)을 측정하는 것이다. 아시아 지역을 중심으로 복부비만이 없으면서도 대사증후군이 동반된 경우가 약간 있다고 하지만 대개 5% 미만으로 보고되고 있다. 다시 말해서 복부비만이 있는지를 평가하는 것은 가장 손쉬운 방법이 된다.

물론 현재 우리나라의 복부비만의 기준을 어떻게 할 것인가에 논란이 있지만, 적어도 아시아 태평양 지역에서 처음 발표했던 기준은 여자에서 복부비만을 지나치게 과다하게 진단하는 기준으로 생각되며, 대한비만학회에서 제시한 남자 90 센티미터, 여자 85 센티미터가 가장 적절한 진단기준으로 보인다.

복부비만이 있으면서 공복시 혈중 중성지방치가 150 mg/dL 이상인 경우는 소위 hypertriglyceridemic obesity라고 해서 가장 인슐린 저항성을 잘 반영하는 지표이다. 예로 고혈압의 경우 인슐린 저항성과 대사증후군과 관련없는 고혈압이 많으며, 당뇨병 역시 인슐린 분비가 감소되어 있어서 생기는 당뇨병이 특히 우리나라를 포함한 아시아 지역에 많기 때문에 다소 거리가 있을 수 있다. 결론적으로 복부비만과 고중성지방혈증이 같이 있으면 인슐린 저항성이 있다고 봐도 좋다. 다만 개원가에서 공복시 중성지방을 측정하는 일이 쉽지 않은 점이 제한점이 된다. 물론 NCEP나 IDF 진단기준을 통해 대사증후군의 여부를 확대하여 확인하는 것도 방법이 된다.

고인슐린혈증

공복시 혈중 인슐린 농도가 상승해 있는 것은 인슐린 저항성의 지표이다. 내당능장애나 당뇨병이 생겨서 췌장 베타세포의 기능이 떨어진 경우는 정확도가 떨어진다는

보고가 있으나, 적어도 정상혈당을 보이는 경우 인슐린 농도 만으로 대략 인슐린저항성을 평가할 수 있다.

본 연구자의 연구에 따르면 공복시 혈중인슐린농도가 10 uU/mL가 넘으면 인슐린 저항성이 있는 것으로 의심해볼 수 있으며, 13 uU/mL 가 넘으면 전체의 상위 4분의 1에 해당하는 인슐린 저항성이 거의 확실히 있다고 봐도 좋다. 참고로 일본당뇨병학회에서는 아침 공복 혈중 인슐린 농도가 15 uU/mL 보다 높으면 인슐린 저항성을 의심하라고 권고하고 있다.

다만 인슐린 농도를 평가할 때 8시간 이상 공복이 잘 지켜졌는지가 중요하며, 인슐린 농도를 측정하는 키트마다 결과치가 상이하기 때문에 절대적인 기준으로 보는 것은 한계가 있다.

HOMA-IR (Homeostasis model assessment for insulin resistance)

현재 비교적 정확도가 높아서 임상 연구에서도 많이 활용하고 있는 방법이 바로 HOMA-IR 방법이다. 공복 혈당과 공복인슐린농도를 측정하면 간단히 계산할 수 있다. 이 공식은 인슐린 저항성과 인슐린 분비가 쌍곡선 관계에 있어 인슐린 저항성이 올라가면 인슐린 분비가 증가하고, 인슐린 저항성이 낮아지면 인슐린 분비도 적어진다는 원리를 이용한 것이다.

$$\text{HOMA-IR} = \text{공복 인슐린 (uU/mL)} \times \text{공복 혈당 (mg/dL)} / 405$$

$$\text{HOMA-\%B} = (20 \times \text{공복 인슐린 (uU/mL)}) / (\text{공복 혈당 (mg/dL)} / 18 - 3.5)$$

문헌에 보면 22.5로 나누는 계산식을 볼 수 있는데 그때 공복혈당은 mmol/L 단위로 적용할 때이다. 인슐린 농도가 pmol/L 단위로 보고되는 경우가 있을 수 있는데, 이 때는 6.0으로 나누어준 후 계산식에 대입하면 된다.

본 연구자의 연구에서 HOMA-IR은 2.3 이상이면 대사증후군이 동반될 확률이 높아지며 3.0 이상이면 인슐린 저항성이 확실하다고 봐도 좋다. 일본당뇨병학회에서는 1.6 이하이면 정상이라고 하고 있고, 2.5 이상이면 인슐린 저항성을 의심하도록 권고하고 있다. 이 방법은 공복혈당이 140 mg/dL 이하일 때 실제 인슐린 저항성과 상관성이 높다고 되어 있으며, 140 mg/dL 이상인 경우

해석에 주의가 필요하다고 하고 있다.

따라서 HOMA-IR의 평가와 함께 다른 인슐린 저항성의 지표를 같이 평가하여 비교해보는 것이 좋다. 이 방법을 통해 베타세포의 분비기능도 평가할 수 있다 (HOMA-%B). 실제 당뇨병 초기 환자를 대상으로 한 임상시험에서 인슐린 저항성과 인슐린 분비능의 개선을 평가할 때 이 방법을 많이 사용하고 있다. 이 방법을 개발한 연구자 (DR Matthews)에 의하면 아주 유용한 방법이나 해석에 주의를 해야 한다고 지적하고 있다.

인슐린 내성 검사(insulin tolerance test)

인슐린 내성 검사는 검사방법이 다소 복잡하여 개원가에서 시행하기 다소 어려운 점이 있으나, 공복 인슐린 농도나 HOMA-IR에 비해 좀더 정확한 방법이 될 수 있다. 특히 내당능장애나 당뇨병이 동반된 경우 인슐린 분비가 감소하여 glucose homeostasis 가 떨어지기 때문에 당뇨병 환자에서 인슐린 저항성을 평가하기 위해서는 인슐린 내성검사를 시행해 볼 수 있다. 보험급여도 인정되고 있다.

자세한 검사방법은 아래와 같다.

대상자들은 10시간 이상 금식한 상태에서 검사 당일 내원하여 한 쪽 수부정맥에 20 G 카테터를 삽입하여 채혈에 이용하였고, 반대편 전박정맥에 20 G 카테터를 삽입하여 인슐린 주사 및 검사 종료 후 포도당 정주에 사용하였다. 안정된 상태에서 인슐린 (Humulin R, Eli Lilly, US)을 체중 1 kg당 0.1U로 계산하여 전박정맥에 주사하고 반대편 수부정맥에서 0,3,6,9,12,15분에 각각 채혈하였다. 저혈당을 막기 위하여 15분 채혈 후 20% 포도당 100mL을 정주하였으며, 혈액은 즉시 원심분리하여 포도당 농도를 측정하였다. 혈청 포도당 농도는 Beckman glucose analyzer II (Beckman Instrumnets, Fullerton, CA, USA)를 이용한 glucose oxidase법으로 측정하였다. 인슐린 저항성 검사시 시간대 별로 측정된 포도당 농도를 컴퓨터 프로그램에 입력하여 각각 자연 로그로 환산하고 3~15분의 값을 이용하여 regression line의 기울기를 계산하여 이로부터 기저혈당이 반으로 떨어지는 t1/2를 구하고 인슐린 저항성 지표인 Kitt (rate constant for plasma glucose disappearance)를 아래의 공식으로 구하였다.

$$\text{Kitt} = 0.693 / t_{1/2} \times 100 (\%/min)$$

허 등이 연구한 바에 따르면 Kitt 가 2.5 %/min 미만인 경우를 인슐린 저항성군, 그 이상인 경우를 인슐린 감수성군으로 분류할 수 있다.

결 론

실제 개원가에서 인슐린 저항성을 평가하는 것은 항

후 당뇨병, 고혈압, 이상지혈증, 심혈관질환의 발생을 예측해 줄 수 있는 아주 중요한 일이다. 허리둘레, 공복 혈당, 공복 인슐린 등을 측정하고 HOMA-IR을 계산하면 간단히 인슐린 저항성을 평가할 수 있다. 그리고 당뇨병 환자의 경우는 인슐린 내성검사를 이용하여 인슐린 저항성을 평가하는 것이 좀더 정확하다.