

Original Article

통계적 분석을 통한 Insulin의 정상 참고치 설정

서울아산병원 핵의학과

김외정 · 윤필영 · 신영균 · 유선희 · 조시만

Establishment of Reference Value of Insulin Using the Statistical Analysis

Whe Jung Kim, Pil Young Yoon, Young Goon Shin, Seon Hee Yoo and Shee Man Cho

Department of nuclear Medicine, Asan Medical Center, Seoul Korea

Purpose: Insulin is involved in carbohydrate metabolism and also it's very important because it increases storage of glycogen, synthesis of fatty acids, absorption of amino acid, synthesis of protein. Insulin is clinically useful when we evaluate fasting patients in hypoglycemia, classify and predict diabetes, assess the activity of β -cell, research insulin resistance. We are going to increase usability of insulin assay by establishing normal reference value according to statistical analysis. **Material & Method:** We selected 6,648 patients who visited asan health medical center from May to August in 2008. We set exclusion criteria as family of diabetes, diabetes medication, the past history of blood glucose rise, more than 100 mg/dL in normal fasting blood glucose, outside the scope of BMI 18.5~22.9 kg/m², and more than HbA1c 6.5%. We determine whether the subgroup is portioned as sex and age or not and establish normal reference value by conducting statistical analysis as Bayesian's method and Hoffman's method. **Result:** Portioning of subgroup as sex and age is not needed. By statistical analysis of Bayesian method, results 1.5~11.0 uIU/mL. By statistical analysis of Hoffman method, results 1.8~12.8 uIU/mL. **Conclusion:** We established 1.8~12.8 uIU/mL as Insulin normal reference value by Hoffman method. This is a similar value with reporting reference value 1.7~11.8 uIU/mL in kit. This will enhance the usability of insulin assay by establishing normal reference value. (**Korean J Nucl Med Technol 2010;14(1):143-146**)

Key Words : Insulin, 정상 참고치, Bayesian 법, Hoffmann 법

서 론

Insulin은 1922년, Banting과 Best에 의해 발견된 이래 당뇨병의 치료에 널리 이용되고 있으며, 생체 내 포도당대사 및 생명현상의 유지에 필수적인 펩타이드 호르몬이다. 탄수화물 대사, glycogen 저장, 지방산 합성, amino산 흡수, 단백질 합성을 각기 증가시켜 대사에 중요한 역할을 한다. 그리고 공복 시에 저혈당인 환자의 평가, 당뇨병의 분류 및 예측, β -세포의 활성화도 평가, 인슐린 내성 조사에 인슐린 측정의 임상적 유용성이 있다.

정상 참고치는 다수의 건강한 사람에게 보여지는 검사결과로, 주로 건강한 사람들의 검사 결과로부터 합리적인 방법에 의해 도출된 정상 참고치가 설정되어야 한다. 그리고 정상 참고치는 피검자의 정상 여부, 질병의 진행수준, 처치 후 효과 여부 판단 등 중요한 역할을 한다. 여기서 정상 참고치 설정의 표본 개체는 건강한 상태여야 한다. 하지만 측정방법, 측정기기, 측정기술의 숙련도 등의 기술적 요인과 성별, 나이, 인종, 지역, 생리주기 등의 생리적 요인으로 인하여 변동될 수 있음을 고려하여야 한다.

본원 건강검진센터에서는 건강검진 종목으로 insulin이 추가되었고, 기존 insulin 정상 참고치는 5~20 uIU/mL이다. 하지만 건강검진 환자의 대략 30% 정도에 해당하는 상당수가 기존 정상 참고치보다 낮은 5 uIU/mL이하의 값을 보였다. 그리고 면역 검사법은 동일한 항체를 사용하더라도 kit와 시료간의 차이에 따라 다른 측정결과를 보일 수 있어 각 kit에

• Received: January 11, 2010. Accepted: January 29, 2010.
• Corresponding author: **Whe Jung Kim**
Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736 Korea
Tel: +82-2-3010-4563, Fax: +82-2-3010-4588
E-mail: whejung@hanmail.net

대하여 혹은 각 검사실마다 정상 참고치를 구해야 한다. 이에 통계적 분석으로 insulin의 정상 참고치를 설정함으로써 insulin 검사의 유의성을 증가시키고자 한다.

실험재료 및 방법

1. 검사대상

2008년 5월에서 8월까지 본원 건강검진센터를 내원한 환자 6,648명 중 다음의 배제 기준(exclusion criteria)을 설정하여 제외하였다. 당뇨병의 가족력이 있는 사람, 당뇨 medication 중의 사람, 혈당 상승의 과거력이 있는 사람, 정상 공복혈당 100 mg/dL 이상인 사람, BMI 18.5~22.9 kg/m²의 범위를 벗어나는 사람, HbA1c 6.5%이상인 사람은 대상에서 제외하였다.

2. Insulin 검사 측정 방법

Standards, controls, samples 50 µl에 표지항체 200 µl를 분주하고 bead를 넣은 뒤 40 °C air incubation에서 1시간 30분 동안 반응시킨다. 그 후 5회 washing 후 bead를 tube로 옮겨 1분간 계측한다.

3. 정상치 구분 설정이 필요한 하위집단(subgroup) 항목 설정

성별에 따른 하위집단과 data값이 연령에 따른 하위집단의 구분설정(partitioning)이 필요한지 검토한다. 연령에 따른 하위집단의 경우, 검사대상의 data값이 평균 나이 45세를 기준으로 정규분포를 하므로 45세 이하 그룹과 46세 이상 그룹으로 구분하여 검토한다. 각 그룹 평균의 차이가 2.5 percentile-97.5 percentile 간격(상한 값-하한 값)의 25%를 초과한 경우에 한하여 하위 집단을 구분 설정한다. 즉, (하위집단의 평균치 차/95% 참고범위 간격 차)×100의 산출 값이 기준치 25%보다 큰 경우에 한하여 하위집단을 구분 설정한다.

4. 정상치 설정

통계분석을 위해서 SPSS ver.12.0을 통해 빈도분석에서 percentile등을 구하고, 단일 표본 Kolomogorov-Smirnov (K-S) 검정을 통해 측정항목의 정규분포를 검토한다.

1) Bayesian's method

평균(mean)과 표준편차(SD)를 구하고, 평균값에서 ±3SD를 벗어나는 검체 값을 제외시킨다. 그리고 모든 결과값 중에서 2.5 percentile부터 97.5 percentile까지를 기준으로 하여 정상범위를 구한다.

2) Hoffann's method

전체 검사결과에서 평균과 표준편차를 구하고 평균값에서 ±3SD를 벗어나는 검체 값을 제외시킨다. 그리고 다시 평균값을 구하고 평균값에서 ±2SD를 정상범위로 한다.

결 과

1. 정상치 구분 설정이 필요한 하위집단(subgroup) 항목 설정여부 판단

1) 성별(sex)

성별 결측값 34명을 제외한 후 남성의 insulin 평균은 5.208 uIU/mL, 여성의 insulin 평균은 5.528 uIU/mL로 남녀 간의 Insulin 평균치 차이는 0.317이다. 2.5~97.5 percentile 간격이 9.5로 (하위집단의 평균치 차/95% 참고범위 간격 차)×100의 산출에 따라 산출값이 3.34%가 나와 기준치인 25%보다 작으므로 성별간의 하위그룹 설정은 필요하지 않은 것으로 판단된다(Table 1).

2) 나이(age)

나이 결측값 34명을 제외한 후 데이터의 평균 나이인 45세를 기준으로 정규분포하므로, young age group (0~45세)와 old age group (46~90세)의 두 그룹을 하위그룹으로 설정하였다. young age group의 insulin 평균은 5.694 uIU/mL, old age group의 insulin 평균은 5.140 uIU/mL로, 두 그룹간의 인슐린 평균치의 차이는 0.554이다. 하위집단 설정 여부 산출 수식에 따른 산출값이 5.83%로 기준치인 25%보다 작으므로 연령간의 하위그룹의 설정은 필요하지 않은 것으로 판단된다 (Table 2).

Table 1. Comparison of Insulin according to sex groups (uIU/mL)

성별(Sex)	N	Minimum	Maximum	Mean	SD
남성(male)	2,581	0.8	35.1	5.208	2.7859
여성(female)	4,033	1.5	28.3	5.525	2.6737

Table 2. Comparison of Insulin according to age groups (uIU/mL)

연령(Age)	N	Minimum	Maximum	Mean	SD
Young age group(0~45세)	3,122	1.0	35.1	5.694	2.8045
Old age group(46~90세)	3,492	0.8	26.4	5.140	2.6193

Table 3. Descriptive Statistics of log Insulin except for outliers by Hoffman's method (uIU/mL)

	N	Minimum	Maximum	Mean	SD
log Insulin	6639	0.04	1.32	0.6806	0.21368

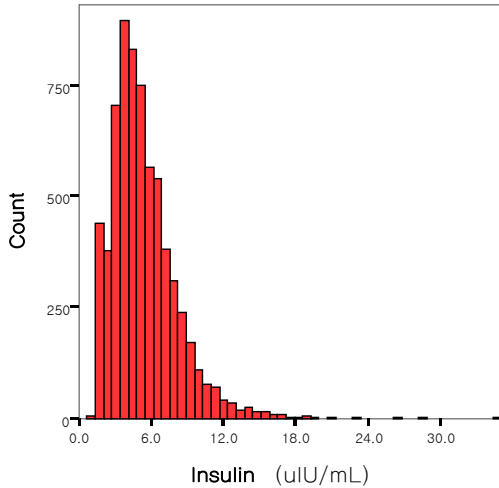


Fig. 1. Histogram of Insulin.

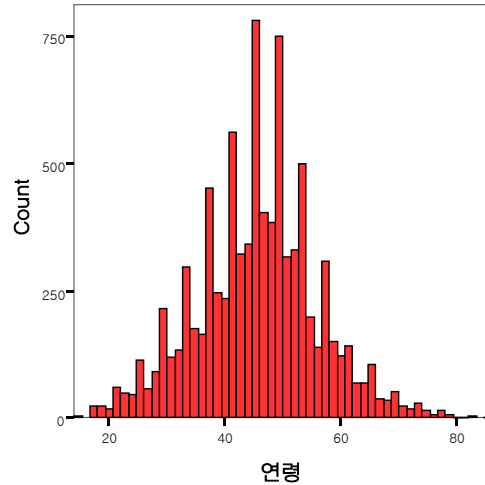


Fig. 2. Histogram of age data in population (14~86 years old).

2. 정상치 설정

측정 표본 대상은 총 6,648명으로 insulin평균은 5.403 uIU/mL, 표준편차 2.7205이다. 대다수가 2~8 uIU/mL에 많이 분포되어있음을 짐작할 수 있다(Fig. 1).

1) Bayesian's method

총 6,648명의 평균은 5.403 uIU/mL, 표준편차는 2.7205이다. 평균의 $\pm 3SD$ (-2.7585~13.5645 uIU/mL)를 벗어난 94명을 제외하였다. 총 6,554명을 대상으로 분석한 결과 2.5 percentile은 1.5 uIU/mL, 97.5 percentile은 11.0 uIU/mL이다. 따라서 Bayesian's method를 통한 insulin 정상 참고치는 1.5~11.0 uIU/mL이다.

2) Hoffmann's method

Kolmogorov-Smirnov test에서 insulin 값이 근사유의 확률(Asymp.Sig) 0.00으로 정규성을 이루지 않는다. 따라서 insulin 값을 log insulin 값으로 변환하여 정규분포를 만든다. 이 때 log insulin평균은 0.6811이고, 표준편차는 0.21520이다. 여기서 평균의 $\pm 3SD$ (0.0355~1.3267)를 벗어난 9명을 제외하여

계산한 결과, 총 6,639명으로 log insulin평균은 0.6806, 표준편차는 0.21368이다(Table. 3). 이에 Hoffmann's method는 평균에서 $\pm 2SD$ 의 값을 정상치 범위로 설정하므로 log insulin의 범위는 0.24324~1.10796이다. 이를 실수로 변환하면 1.7916~12.8221이다. 따라서 Hoffmann's method를 통한 insulin 정상치의 범위는 1.8~12.8 uIU/mL이다.

결론

성별에 따른 하위집단의 정상 참고치 구분 설정이 필요한지 검토한 결과, 남녀 그룹간의 평균의 차이가 하위집단 구분 설정 기준치인 25%를 초과하지 않았다. 따라서 성별에 따른 하위집단 구분설정이 필요하지 않는 것으로 나타났다. 연령에 따른 하위집단에서의 참고치 구분설정여부를 검토한 결과 역시 기준치 25% 이하의 값이 나오에 따라 하위집단의 구분설정은 의미가 없는 것으로 나타났다.

Bayesian's method을 통한 분석결과는 2.5 percentile은 1.5 uIU/mL, 97.5 percentile은 11.0 uIU/mL로 insulin 정상 참고치는 1.5~11.0 uIU/mL이다. Hoffmann's method을 통한 분석결과는 평균에서 $\pm 2SD$ 의 값을 정상 참고치 범위로 설정하

므로, insulin 정상 참고치의 범위는 1.8~12.8 uIU/mL이다. kit 내 보고되어 있는 정상 참고치는 1.7~11.8 uIU/mL로 이와 비슷한 결과 값인 Hoffmann's method을 통한 통계적 분석 결과인 1.8~12.8 uIU/mL를 insulin의 정상 참고치로 설정하였다.

고 찰

본 연구의 측정대상이 본원 건강검진센터를 내원한 대상으로 참고 집단이 40대에서 50대에 집중되어 모집단의 다양한 연령군의 충분한 표본수가 포함되지 못 하였다(Fig. 2).

그리고 참고 집단이 건강한 사람이지만 그 개체의 생물학적 특성이나 검체 채취 환자의 상황에 따라 측정치가 달라질 수 있음을 고려해야 한다.

현재 대다수의 검사실은 사용하고 있는 시약회사에서 평가한 reference value 참고범위에 의존하고 있다. 건강한 한국인을 모집단 표본개체로 설정하는 등 지속적인 연구가 필요한 것으로 사료된다.

본 연구는 배제기준(exclusion criteria)을 설정하여 건강하지 않은 사람을 제외시키고, 필요에 따라 연령별, 성별의 subgroup의 설정이 필요한 지를 파악하여 정상 참고치 설정에 신뢰성을 기여할 수 있었다. 또한 총 평균을 분석한 뒤, 다시 평균의 $\pm 3SD$ 를 벗어나는 outlier 등을 제거하며 Bayesian 법과 Hoffmann 법의 두 방법으로 분석한 후, kit 내 보고되어 있는 정상 참고치와 비슷한 결과 값을 정상 참고치로 설정하므로 보다 신뢰성 있는 참고범위를 얻게 되었다. 이는 현재 성인 인구의 10%가 앓고 있을 정도로 증가하고 있는 당뇨병 평가에 중요한 역할을 하는 insulin의 정상 참고치를 설정함으로써 insulin검사의 유용성을 높일 것으로 여겨진다.

요 약

Insulin은 공복시에 저혈당인 환자의평가, 당뇨병의 분류 및 예측, β -세포의 활성도 평가, 인슐린 내성 조사에 임상적 유용성이 있다. 이에 통계적 분석으로 insulin의 정상 참고치를 설정함으로써 insulin 검사의 유용성을 증가시키고자 한다.

2008년 5월부터 8월까지 본원 건진 센터에 내원한 환자

6648명 중 당뇨병의 가족력이 있는 사람, 당뇨 medication 중인 사람, 혈당 상승의 과거력이 있는 사람, 정상 공복혈당 100 mg/dL 이상인 사람, BMI 18.5~22.9 kg/m²의 범위를 벗어나는 사람, HbA1c 6.5% 이상인 사람을 exclusion criteria로 설정하였다. Subgroup은(하위집단의 평균치 차/95% 참고범위 간격 차) $\times 100$ 의 산출값이 기준치 25%보다 큰 경우에 한하여 하위집단을 구분 설정하였다. 성별과 연령으로 subgroup의 참고치 설정여부를 확인하였고, Bayesian's method와 Hoffman's method로 통계적 분석을 실시하여 정상 참고치를 설정하였다.

남녀의 insulin 평균치 차이가 0.317로 산출값이 3.34%로 성별간 subgroup의 설정은 필요하지 않다. 데이터의 평균나이인 45세를 기준으로 한 산출값은 5.83%로 연령간 subgroup의 설정 또한 필요하지 않다. Bayesian 법으로 insulin의 평균은 5.403 uIU/mL로 표준편차 2.720으로 $\pm 3SD$ 를 벗어난 94명을 제외한 6554명을 대상으로 분석한 결과 정상 참고치는 1.5~11.0 uIU/mL이다. Hoffmann 법을 통한 통계적 분석은 insulin값을 log insulin값으로 변환하여 정규분포를 만든 후 $\pm 3SD$ 를 벗어난 9명을 제외한 6639명을 대상으로 분석한 결과, 정상 참고치가 1.8~12.8 uIU/mL이다.

Kit 내 보고되어 있는 정상 참고치 1.7~11.8 uIU/mL와 비슷한 결과 값인 Hoffmann 법으로 통계적 분석한 결과인 1.8~12.8 uIU/mL로 insulin 정상 참고치를 설정하였다. 이는 당뇨병 평가에 중요한 역할을 하는 insulin의 정상 참고치를 설정함으로써 검사의 유용성을 높일 것으로 여겨진다.

REFERENCES

1. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-second edition (CLSI document C28-A). Wayne, PA: CLSI, 2000.
2. Lee JC et al. Establishment of reference value using Korean adult medical checkup data and interpretation of test results. *J Lab Med Qual Assur* 2006;28:229-37.
3. Woo HY, Kim YJ, Park HS. Establishment of reference intervals of tumor marker in Korean adults. *Korean J Lab Med* 2008;28:179-8.
4. Kim JY et al. Clinical efficacy of various tumor markers in medical screening. *Korean J Med* 2001;60:148-55.
5. 서일택. 임상 핵의학 검사기술학. 제2판. *고려의학* 1993;185-7.
6. 이귀병, 권오현. 임상병리파일. 제3판. *의학문화사* 2003;688-91.