

# 肥満耐糖能異常での膵β細胞機能とインスリン感受性

奈良県立医科大学第1内科学教室

金内雅夫, 赤井靖宏, 木村久仁子, 橋本俊雄  
**PANCREATIC BETA-CELL FUNCTION AND INSULIN SENSITIVITY  
 IN OBESE SUBJECTS WITH GLUCOSE-INTOLERANCE**

MASAO KANAUCHI, YASUHIRO AKAI, KUNIKO KIMURA and TOSHIO HASHIMOTO

*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received August 17, 2001

**Abstract:** Pancreatic beta-cell function and insulin sensitivity were assessed in obese Japanese subjects using fasting and 75g-oral glucose tolerance test measurements of glucose and insulin. One hundred three subjects were classified into three categories according to the status of glucose tolerance: normal glucose tolerance (NGT, n=34), impaired glucose tolerance (IGT, n=47), and diabetes mellitus (DM, n=22). Insulinogenic index, 1st-phase insulin secretion index, and 2nd-phase insulin secretion index declined with worsening glucose tolerance. Homeostasis model assessment of beta-cell function (HOMA-beta) was significantly lower in DM than in IGT. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) increased with worsening glucose tolerance, whereas the insulin sensitivity index (ISI) and the metabolic clearance rate of glucose (MCR) decreased with worsening glucose tolerance. In conclusion, we established the close relationship of glucose-intolerance to pancreatic beta-cell dysfunction as well as impaired insulin sensitivity in obese Japanese subjects.

**Key words:** beta-cell function, insulin sensitivity, obesity

## はじめに

肥満は生活習慣病の発生素地として中心的な役割を果たしており、動脈硬化性疾患のリスクとしても重要視されている。肥満者では、インスリン抵抗性あるいはそれに伴う代償性の高インスリン血症を基盤として高血圧や脂質代謝異常が集積しやすい傾向にあるからである<sup>1-2)</sup>。ただし本邦では、欧米に比べて高度の肥満者が少ないとされており、そのため顕著な高インスリン血症をみることも少ない。一方で、民族的には膵β細胞の脆弱性が特徴とされていることから<sup>3)</sup>、インスリン抵抗性の存在下では容易に膵分泌能の疲弊が起こると推測される。つまり、日本人での耐糖能は、膵β細胞の機能低下とインスリン感受性とのバランスが失調することによって悪化すると考えられる<sup>4)</sup>。しかし、日本人の肥満耐糖能異常者

でのβ細胞機能とインスリン感受性に焦点をおいた知見は乏しい<sup>5)</sup>。本研究では、肥満耐糖能異常者における膵β細胞機能とインスリン感受性との連関を検証する。

## 対象と方法

### 1. 対象

日本肥満学会の勧告<sup>6)</sup>に基づき body mass index (BMI) が 25.0 kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満を呈した各種疾患患者のうち、75 g 経口ブドウ糖負荷試験が施行され、かつ下記の除外規定に該当しなかった103例(男性74例, 女性29例, 平均年齢 58.6 ± 11.4 歳, BMI 25.0 ~ 42.4 kg/m<sup>2</sup>, 平均 BMI 27.6 ± 3.1 kg/m<sup>2</sup>)を対象とした。1型糖尿病および経口糖尿病薬服用中あるいはインスリン療法中の2型糖尿病例, 急性および慢性膵炎(その他の膵疾患を含む), 急性および慢性肝疾患, 腎不全, 重篤な感染症,

悪性腫瘍、インスリン分泌に影響を及ぼすと考えられる内分泌疾患、副腎皮質ステロイド治療例、および胃・十二指腸切除例は対象から除外した。

## 2. 75 g 経口ブドウ糖負荷試験

一晩絶食後の早朝安静時にブドウ糖 75 g (トレーラン G®, 清水製薬) を経口投与して負荷前および負荷後 30 分, 60 分, 90 分, 120 分に採血した。血漿ブドウ糖濃度はヘキソキナーゼ法、血漿インスリン濃度は EIA 法 (エンチムテストインスリン®, ロシュダイアグノスティック社, スイス) で測定した。経口ブドウ糖負荷試験の結果は米国糖尿病協会の基準<sup>7)</sup> で判定し、正常耐糖能 (normal glucose tolerance, NGT), 耐糖能障害 (impaired glucose tolerance, IGT), および糖尿病 (diabetes mellitus, DM) に区分した。

## 3. 膵β細胞機能の評価

経口ブドウ糖負荷後の初期インスリン分泌: インスリン分泌の初期反応は、75 g 経口ブドウ糖負荷後 30 分の血漿インスリン値と負荷前値との差を同時期の血漿グルコース値の差で除して求めた (insulinogenic index,  $\Delta \text{Ins-30} / \Delta \text{Glu-30}$ )<sup>8)</sup>。

第 1 相インスリン分泌指数: 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の諸測定値から Stumvoll, et al.<sup>9)</sup> により提唱された計算式により求めた。つまり、血漿インスリン値の負荷前値を  $\text{Ins-0}$ 、負荷後 30 分値を  $\text{Ins-30}$ 、血漿グルコース値の負荷後 30 分値を  $\text{Glu-30}$  とすると、 $1,283 + 1.829 \times \text{Ins-30} - 138.7 \times \text{Glu-30} + 3.772 \times \text{Ins-0}$  の計算式から求められる。

第 2 相インスリン分泌指数: 同様に Stumvoll, et al.<sup>9)</sup> により提唱された計算式により求めた。つまり、血漿インスリン値の負荷前値を  $\text{Ins-0}$ 、負荷後 30 分値を  $\text{Ins-30}$ 、血漿グルコース値の負荷後 30 分値を  $\text{Glu-30}$  とすると、 $287 + 0.4164 \times \text{Ins-30} - 26.07 \times \text{Glu-30} + 0.9226 \times \text{Ins-0}$  の計算式から求められる。

Homeostasis model assessment 法によるβ細胞機能 (HOMA-β): Matthews, et al.<sup>10)</sup> により提唱された HOMA-β は以下の計算式により求めた。つまり、空腹時の血漿グルコース値を  $\text{Glu-0}$ 、空腹時の血漿インスリン値を  $\text{Ins-0}$  とすると、 $360 \times \text{Ins-0} / (\text{Glu-0} - 63)$  から求められる。

## 4. インスリン感受性の評価

Homeostasis model assessment (HOMA) 法によるインスリン抵抗性: Matthews, et al.<sup>10)</sup> のインスリン抵抗性指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA-IR) は以下の計算式により求めた。つまり、空腹時の血漿グルコース値を  $\text{Glu-0}$ 、空腹時の

血漿インスリン値を  $\text{Ins-0}$  とすると、 $\text{Ins-0} \times \text{Glu-0} / 405$  から求められる。

インスリン感受性指数: Matsuda and DeFronzo<sup>11)</sup> のインスリン感受性指数 (insulin sensitivity index; ISI) は 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の諸測定値から以下の計算式により求めた。つまり、血漿グルコース値の負荷前値を  $\text{Glu-0}$ 、血漿インスリン値の負荷前値を  $\text{Ins-0}$ 、負荷試験各時点の血漿グルコース値の平均を  $\text{Glu-mean}$ 、負荷試験各時点の血漿インスリン値の平均を  $\text{Ins-mean}$  とすると、 $10,000 / \sqrt{(\text{Glu-0} \times \text{Ins-0} \times \text{Glu-mean} \times \text{Ins-mean})}$  の計算式から求められる。

グルコースの代謝クリアランス率 (metabolic clearance rate of glucose; MCR): 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の諸測定値から Stumvoll, et al.<sup>9)</sup> により提唱された計算式により求めた。つまり、血漿インスリン値の負荷前値を  $\text{Ins-0}$ 、負荷後 120 分値を  $\text{Ins-120}$ 、血漿グルコース値の負荷後 90 分値を  $\text{Glu-90}$  とすると、 $13 - 0.0042 \times \text{Ins-120} - 0.384 \times \text{Glu-90} - 0.0209 \times \text{Ins-0}$  の計算式から求められる。

## 5. 推計学的処理

測定値の群間比較は一元配置分散分析と Scheffe 法による多重比較、各測定値と耐糖能との関連は Kendall 法 ( $\tau$  値) による。膵β細胞機能の指標とインスリン感受性の測定値との相関は Spearman の相関係数により求めた。有意水準は危険率 5% 未満とした。

## 成 績

### 1. 対象の臨床背景

対象の内訳は、NGT が 34 例、IGT が 47 例、DM が 22 例であった。年齢、BMI、収縮期・拡張期血圧、血清総コレステロール値、および血清中性脂肪値は 3 群間に差がなかった。血清 HDL-コレステロール値は、NGT 群に比して DM 群で有意に低く、かつ耐糖能の悪化に伴って有意に低下した。空腹時の血漿グルコース値は NGT 群と IGT 群に比して DM 群で有意に高値かつ耐糖能の悪化に伴って有意に上昇したが、空腹時の血漿インスリン値は 3 群間に差がなかった (Table 1)。

### 2. 膵β細胞機能

初期インスリン分泌の指標である insulinogenic index は、NGT 群と IGT 群に比して DM 群で有意に低く、かつ耐糖能の悪化に伴って有意に低下した ( $\tau = -0.417$ ,  $p < 0.001$ )。第 1 相インスリン分泌指数は、NGT 群に比して IGT 群と DM 群で、また IGT 群に比して DM 群で有意に低く、かつ耐糖能の悪化に伴って有意に低下した ( $\tau = -0.365$ ,  $p < 0.001$ )。第 2 相インスリン分泌

Table 1. Clinical characteristics of subjects

	NGT	IGT	DM	$\tau$	p
n	34	47	22		
Age (yrs)	57.4 $\pm$ 12.7	59.7 $\pm$ 10.5	59.2 $\pm$ 11.8	-0.004	ns
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.0 $\pm$ 2.0	27.8 $\pm$ 3.3	28.1 $\pm$ 3.9	0.115	ns
Systolic blood pressure (mmHg)	128 $\pm$ 20	129 $\pm$ 20	127 $\pm$ 17	0.008	ns
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.5 $\pm$ 14.1	75.6 $\pm$ 14.2	72.5 $\pm$ 11.0	-0.010	ns
Total cholesterol (mg/dl)	204 $\pm$ 40	206 $\pm$ 36	201 $\pm$ 33	-0.010	ns
Triglycerides (mg/dl)	127 $\pm$ 61	135 $\pm$ 75	133 $\pm$ 80	-0.033	ns
HDL-cholesterol (mg/dl)	47.5 $\pm$ 2.5	41.7 $\pm$ 9.6	38.3 $\pm$ 10.3*	-0.235	<0.05
Fasting plasma glucose (mg/dl)	93.1 $\pm$ 8.6	96.4 $\pm$ 10.5	112.8 $\pm$ 14.4##\$	0.390	<0.001
Fasting plasma insulin (mU/L)	9.1 $\pm$ 4.2	11.1 $\pm$ 5.9	11.2 $\pm$ 5.4	0.122	ns

Data are mean  $\pm$  SD.

NGT, normal glucose tolerance; IGT, impaired glucose tolerance; DM, diabetes mellitus.

\*, p<0.05 vs NGT; #, p<0.01 vs NGT; \$, p<0.01 vs IGT

Table 2. Pancreatic beta-cell function and insulin sensitivity in subgroups by glycemic status

	NGT	IGT	DM	$\tau$	p
Beta-cell function					
Insulinogenic index (10 <sup>-4</sup> U mg <sup>-1</sup> )	1.09 $\pm$ 0.85	0.60 $\pm$ 0.46	0.27 $\pm$ 0.17#¥	-0.417	<0.001
1st-phase insulin secretion	1061 $\pm$ 620	807 $\pm$ 425*	435 $\pm$ 286#¥	-0.365	<0.001
2nd-phase insulin secretion	285 $\pm$ 139	231 $\pm$ 94*	155 $\pm$ 63#¥	-0.348	<0.001
HOMA-beta (10 <sup>-4</sup> U mg <sup>-1</sup> )	121 $\pm$ 72	138 $\pm$ 108	87 $\pm$ 49\$	-0.103	ns
Insulin sensitivity					
HOMA-IR (10 <sup>-2</sup> U mg L <sup>-2</sup> )	2.09 $\pm$ 0.95	2.67 $\pm$ 1.56	3.13 $\pm$ 1.55*	0.200	<0.01
ISI (10 <sup>-4</sup> U <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> )	4.77 $\pm$ 1.92	4.03 $\pm$ 1.70*	3.52 $\pm$ 1.34*	-0.197	<0.01
MCR (10 <sup>-4</sup> kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )	7.67 $\pm$ 1.32	5.70 $\pm$ 1.72*	4.46 $\pm$ 1.59#\$	-0.508	<0.001

Data are mean  $\pm$  SD.

NGT, normal glucose tolerance; IGT, impaired glucose tolerance; DM, diabetes mellitus;

HOMA, homeostasis model assessment; ISI, insulin sensitivity index;

MCR, metabolic clearance rate of glucose.

\*, p<0.05 vs NGT; #, p<0.01 vs NGT; \$, p<0.05 vs IGT; ¥, p<0.01 vs IGT.

Table 3. Correlation between pancreatic beta-cell function and insulin sensitivity

Beta-cell function	Insulin sensitivity		
	HOMA-IR	ISI	MCR
Insulinogenic index	0.023 (ns)	-0.151 (ns)	-0.202 (p<0.05)
1st-phase insulin secretion	0.251 (p<0.05)	-0.361 (p<0.05)	-0.003 (ns)
2nd-phase insulin secretion	0.291 (p<0.05)	-0.405 (p<0.05)	-0.032 (ns)
HOMA-beta	0.401 (p<0.001)	-0.429 (p<0.001)	-0.206 (p<0.05)

Data are r-value (p-value).

HOMA, homeostasis model assessment; ISI, insulin sensitivity index;

MCR, metabolic clearance rate of glucose.

指数は、NGT群に比してIGT群とDM群で、またIGT群に比してDM群で有意に低く、かつ耐糖能の悪化に伴って有意に低下した( $\tau = -0.348$ ,  $p < 0.001$ )。HOMA- $\beta$ は、NGT群とIGT群に差がなかったが、DM群ではIGT群に比して有意に低かった。しかし、耐糖能の悪化に伴うHOMA- $\beta$ の低下は、推計学的に証明されなかった

(Table 2)。

### 3. インスリン感受性

HOMA-IRは、NGT群に比してDM群で有意に高く、かつ耐糖能の悪化に伴って上昇した( $\tau = 0.200$ ,  $p < 0.01$ )。ISIは、NGT群に比してIGT群とDM群で有意に低く、かつ耐糖能の悪化に伴って有意に低下した( $\tau = -0.197$ ,

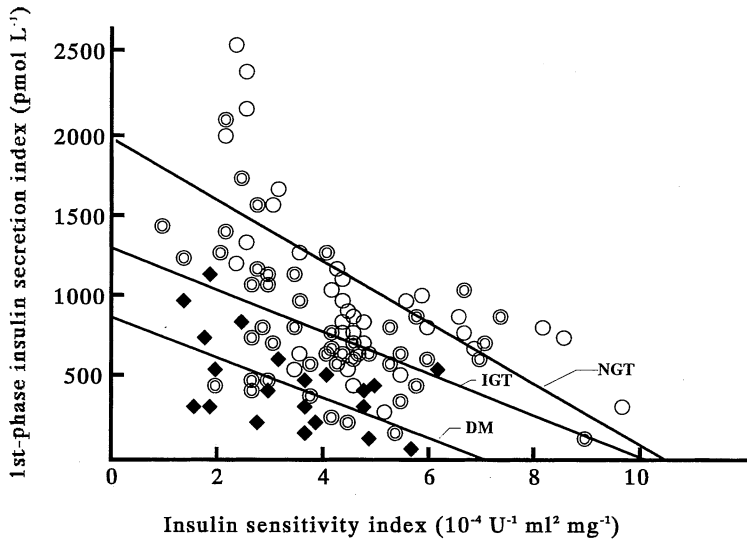


Fig. 1 Correlation between the insulin sensitivity index and 1st-phase insulin secretion index.  
○, normal glucose tolerance ; ◐, impaired glucose tolerance ; ◆, type 2 diabetes mellitus.

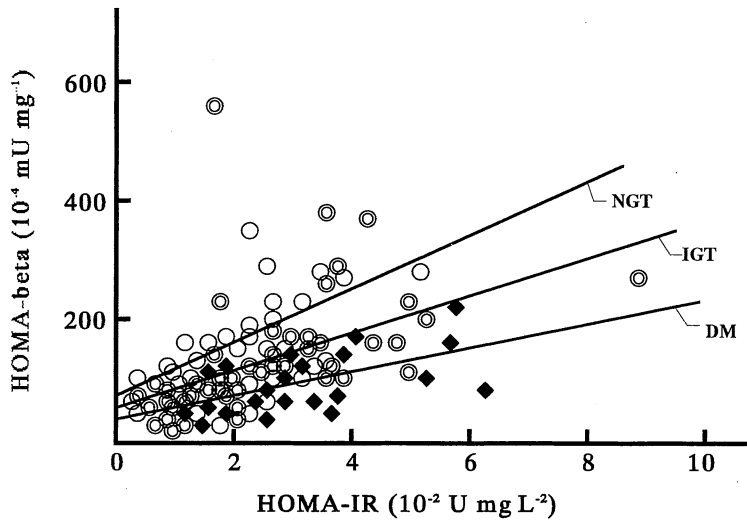


Fig. 2 Correlation between the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and the homeostasis model assessment of beta-cell (HOMA-beta).  
○, normal glucose tolerance ; ◐, impaired glucose tolerance ; ◆, type 2 diabetes mellitus.

$p < 0.01$ ). MCR は, NGT 群に比して IGT 群と DM 群で, また IGT 群に比して DM 群で有意に低く, かつ耐糖能の悪化に伴って有意に低下した ( $\tau = -0.508, p < 0.001$ ) (Table 2).

4. 膵β細胞機能とインスリン感受性の関連

Insulinogenic index は MCR と負の相関を, 第1相および第2相のインスリン分泌指数はそれぞれ HOMA-IR と正相関, ISI とは負の相関を示し, HOMA-β は HOMA-

IRと正相関、ISIおよびMCRとは負の相関を示した(Table 3)。さらに、耐糖能別に膵β細胞機能とインスリン感受性の関連を検証してみると、NGT群ではISIが低下するのに呼応して第1相インスリン分泌指数も高度に上昇したが、IGT群からDM群へと耐糖能が悪化するのに従ってインスリン感受性の低下に対応したインスリン分泌能は明らかに減弱していた(Fig. 1)。この関係は、HOMA-IRとHOMA-βでみても同様であった(Fig. 2)。

## 考 察

### 1. 膵β細胞機能の評価

近年、生活習慣病に対する危険因子が一個体に集積する背景として、高インスリン血症あるいはインスリン抵抗性の存在が強調されている。インスリン抵抗性と代償性高インスリン血症とは不可分の関係にあり、時として同義の用語として使用されてきたが、厳密な意味ではその両者は同等ではない。たとえば2型糖尿病では、病勢が進行するに従って膵β細胞機能も低下してインスリン分泌不全に陥るので、たとえ基盤にインスリン抵抗性があつたとしても代償性高インスリン血症を呈することはない。とくに日本人の場合、軽症の糖尿病(あるいはそれ以前のIGTの状態)であっても、膵分泌予備能が欧米人に比して脆弱であることが指摘されている<sup>3)</sup>。一方、肥満はインスリン抵抗性の背景として最も重要な要素とされているが、欧米人に比して高度の肥満症例が少ない日本人では耐糖能異常の発生に膵β細胞機能の影響を無視しえないであろう。そこで本研究では、膵β細胞機能について幾つかの角度から検討することにした。

経口ブドウ糖負荷後の血中インスリンの初期反応は、膵からのインスリン分泌能を示す簡便な指標とされており、日常臨床でもよく用いられている。通常、血中インスリンの負荷後30分値と負荷前値との差を同時期の血糖値の差で除して求められる( $\Delta$ IRI30/ $\Delta$ PG30)。糖尿病患者ではこの値が0.4未満を示すことが多く、IGTでも0.4未満のものは糖尿病へ移行する危険性が高いといわれている<sup>12)</sup>。今回の検討でも、この値は耐糖能の悪化に伴って低下しており、とくに糖尿病状態ではインスリン分泌の初期反応が顕著に障害されていた。

膵β細胞からのインスリン分泌はブドウ糖刺激に対して10分以内に終了する急速相(第1相)とその後に漸増する持続相(第2相)に分けられる。とくに2型糖尿病は急速相(第1相)の欠如(あるいは低下)することが知られている。この二相性のインスリン分泌動態は人工膵臓装置を用いた高グルコースクランプ法により分別して測定しなければならないが、本手法は被験者への侵襲が大きい

ことや費用の高額なことなどから多数例の臨床研究には適さない。しかし、経口ブドウ糖負荷後30分値からは第1相と第2相の分別が不可能であるため、これに換わる簡便な指標が模索されてきた。Stumvoll, et al.<sup>9)</sup>は、75 g経口ブドウ糖負荷後の諸測定値から数式により求めた第1相および第2相のインスリン分泌指数が高グルコースクランプ法の値と強い相関を示す代替指標になることを見出した。今回の検討でも、これらの両指数は耐糖能の悪化に伴って有意に低下していた。

HOMA-βはMatthews, et al.<sup>10)</sup>によって提唱されたモデルであり、空腹時の血漿インスリン値と血漿グルコース値をもとに計算式から膵β細胞機能を求めるものである。HOMA-βは高グルコースクランプ法や静注糖負荷試験から求められる膵β細胞機能指数の代替指標として臨床研究ではすでに応用されている<sup>13)</sup>。今回の検討では、HOMA-βはNGT群とIGT群では差がなく、DM群でIGT群よりも有意に低下していた。ただし、耐糖能の悪化に伴うHOMA-βの低下現象は推計学的に証明されなかった。HOMA-βの計算式は空腹時のインスリン値を血糖値で除して求めるので、IGT群でのインスリン値の上昇率が血糖値の上昇率を凌駕した結果ともいえる。

### 2. インスリン感受性の評価

前述のように、グルコースクランプ法はインスリン感受性を定量するための最も信頼性に富む手法とされているが、多数例を対象とした臨床研究に適さない。その点、空腹時の採血や75 g経口ブドウ糖負荷試験は臨床応用の範囲がひろく、被験者への負担も少ない。そこで最近、いくつかの研究グループから空腹時採血あるいは75 g経口ブドウ糖負荷試験時の血漿ブドウ糖濃度あるいは血漿インスリン濃度からインスリン感受性を求める計算式が報告されてきている<sup>9, 10, 11, 14, 15)</sup>。Matthews, et al.<sup>10)</sup>が提唱したHOMA-IRは、インスリン抵抗性を表す最も簡便な指標として広く疫学的研究等<sup>16-18)</sup>に用いられているが、空腹時血糖値と空腹時血漿インスリン濃度との積から算出するため代償性高インスリン血症に強く影響されやすいという欠点は否めない。また、膵β細胞機能が高度に低下した場合や肥満あるいは痩せが高度な場合にも妥当性を欠くといわれている<sup>19, 20)</sup>。一方、75 g経口ブドウ糖負荷試験時の測定値から計算式で求める諸指標は、いずれもグルコースクランプ法との強い相関性が立証されている。本研究では、HOMA-IRに加えて、インスリン感受性の指標として先駆的なMatsuda and DeFronzo<sup>11)</sup>のISIとStumvoll, et al.<sup>9)</sup>のMCRを採用することにした。今回の結果ではいずれの指標を用いても耐糖能の悪化に伴ってインスリン感受性は有意に低下して

いた。また、正常耐糖能群ではインスリン感受性の低下に対応してインスリン分泌能が保持されていたが、耐糖能障害群さらには糖尿病群ではその関係が破綻しており、膵β細胞機能が耐糖能に応じて段階的に障害されていることが窺われた。

### 3. 本研究の限界と課題

本研究では、すでに2型糖尿病と診断されていて経口糖尿病薬服用あるいはインスリン療法中の症例は対象から除外している。それは、顕性の糖尿病患者に75g経口ブドウ糖負荷試験を施行すると過剰な高血糖を誘発するので、特別の理由がない限り倫理上の問題になるからである。新規糖尿病群ではインスリン分泌能が保たれているものもあり、インスリン抵抗性を背景として耐糖能異常に陥ったものを含んでいる可能性が高い。今回の研究は、方法論的に75g経口ブドウ糖負荷試験を必須としているため、高度に進行した糖尿病患者を排除せざるを得なかった。しかし、今回の結果は、すべての糖尿病患者に普遍的なものとはいえないまでも、正常耐糖能者からIGT症例および比較的軽症の糖尿病にまで適合できると解釈して支障はないと思われる。

## ま と め

肥満耐糖能異常者103例を対象にして膵β細胞機能とインスリン感受性代謝因子を検討したところ、両者の間には密接な連関が認められた。近年の食生活あるいは生活環境の欧米化により本邦でも耐糖能異常を基盤とした生活習慣病が急増してきていることから、肥満対策が重要と考えられる。

## 文 献

- 1) Kaplan, N. M. : The deadly quartet : upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.*, **149** : 1514-1520, 1989.
- 2) DeFronzo, R. A. and Ferrannini, E. : Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* **14** : 173-194, 1991.
- 3) Yoneda, H., Ikegami, H., Yamamoto, Y., Yamato, E., Cha, T., Kawaguchi, Y., Tahara, Y. and Ogihara, T. : Analysis of early-phase insulin responses in nonobese subjects with mild glucose intolerance. *Diabetes Care* **15** : 1517-1521, 1992.
- 4) 原 均, 江草玄士, 山木戸道郎 : 在米日系人のNIDDM発症。インスリン分泌障害かインスリン抵抗性か。分子糖尿病学の進歩(矢崎義雄監修), pp129-139, 金原出版, 東京, 1996.
- 5) 細島弘行, 内田健三 : 肥満を伴う境界型症例におけるインスリン抵抗性指標化の試み。糖尿病 **41** : 433-441, 1998.
- 6) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会 : 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準。肥満研究 **6** : 18-28, 2000.
- 7) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **22** (Suppl 1): S5-S19, 1999.
- 8) Kosaka, K., Kuzuya, T., Hagura, R. and Yoshinaga, H. : Insulin response to oral glucose load in consistently decreased in established non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Med.* **13** : S109-S119, 1996.
- 9) Stumvoll, M., Mitrakou, A., Pimenta, W., Jenssen, T., Yki-Jarvinen, H., Van Haeften, T., Renn, W. and Gerich, J. : Use of oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* **23** : 295-301, 2000.
- 10) Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F. and Turner, R. C. : Homeostasis model assessment. *Diabetologia* **28** : 412-419, 1985.
- 11) Matsuda, M., and DeFronzo, R. : Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* **22** : 1462-1470, 1999.
- 12) 日本糖尿病学会編 : 糖尿病治療ガイド, pp7-8, 文光堂, 東京, 1999.
- 13) Albareda, M., Rodriguez-Espinosa, J., Murugo, M., de Leiva, A. and Corcoy, R. : Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* **43** : 1507-1511, 2000.
- 14) Gutt, M., Davis, C.L., Spitzer, S.B., Llabre, M. M., Kumar, M., Czarnecki, E. M., Schneiderman, N., Skyler, J. S. and Marks, J.

- B. : Validation of the insulin sensitivity index comparison with other measures. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **47** : 177-184, 2000.
- 15) **Mari, A., Pacini, G., Murphy, E., Ludvik, B. and Nolan, J. J.** : A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* **24** : 539-548, 2001.
- 16) **Emoto, M., Nishizawa, Y., Maekawa, K., Hiura, Y., Kanda, H., Kawagishi, T., Shoji, T., Okuno, Y. and Morii, H.** : Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* **22** : 818-822, 1999.
- 17) **Bonora, E., Targher, G., Alberiche, M., Bonadonna, B.C., Saggiani, F., Zenere, N.B., Monauni, T. and Muggeo, M.** : Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* **23** : 57-63, 2000.
- 18) **Katsuki, A., Sumida, Y., Gabazza, E., Murashima, S., Furuta, M., Araki-Sasaki, R., Hori, Y., Yano, Y. and Adachi, Y.** : Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **24** : 362-365, 2001.
- 19) **植田太郎, 勝盛弘三, 佐藤明子, 黒木宏之, 有井浩子, 大森安恵.** インスリン抵抗性の簡易評価法に関する検討. *糖尿病* **41** : 179-184, 1998.
- 20) **小野利夫, 志賀伯弘, 種田嘉信, 梅村周香**: HOMA 指数の適用範囲について. *糖尿病* **42** : 1005-1011, 1999.