

慢性 肝 疾患에서 經口的 糖負荷 試驗時 血糖 및 血漿 인슐린의 變動에 關한 研究*

서울大學校 醫科大學 內科學教室

崔 康 元 · 李 弘 揆 · 高 昌 舜 · 李 文 鎬

=Abstract=

A Study on the Glucose and Immunoreactive Insulin Response during Oral Glucose Tolerance Test in Patients with Chronic Liver Diseases

Kang Won Choe, M.D., Hong Kyu Lee, M.D., Chang Soon Koh M.D.
and Munho Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University
Seoul Korea

The blood glucose and plasma immunoreactive insulin(IRI) levels were measured during oral glucose tolerance test in 7 healthy subjects and 6 patients with chronic liver diseases.

The glucose tolerance was impaired in 5 of the 6 patients and normal in 1.

Plasma IRI responses were markedly increased and delayed in all patients, suggesting endogenous insulin resistance.

Patients with more glucose intolerance showed less increase in plasma IRI than the group with less intolerance.

It is suggested that some insulin antagonists may decrease the peripheral insulin sensitivity and stimulate compensatory hyperactivity of pancreatic islets.

If the compensatory hyperactivity is inadequate due to genetic predisposition to diabetes mellitus or exhaustion of β -cells of pancreatic islets, the glucose intolerance and overt diabetes mellitus may ensue.

緒 論

慢性 肝 實質 疾患에서 耐糖能의 低下 및 糖尿病의 頻度가 增加된다는 事實은 오래 前부터 알려져 왔고¹⁻⁴⁾ 이와 關聯해서 一部에서는 糖尿病이라는 複合的 原因을 가지는 하나의 症候群 中에 所謂 “肝因性 糖尿病” 이란 概念이 認定되어 왔다⁴⁾.

또 이 境遇, 外生的 인슐린에 對한 感受性의 低下⁵⁾ 와 fat-pad assay 및 IV tolbutamide test時 膵臟의 인슐

린 分泌樣狀 및 肝에서의 인슐린 變形等 인슐린 代謝 過程에 異常이 發見되었다⁵⁻⁸⁾.

그러나 慢性 肝 實質疾患에서의 耐糖能 低下의 頻度는 報告者마다 큰 差異를 보이고 있고, 耐糖能 低下의 病因 乃至 機轉에 對해서도 不明한 點이 極히 많았다. 即 肝 疾患에 隨伴되는 慢性 膵臟炎, 肝의 血糖 調節 作用의 異常, 肝에 依한 典型的(typical) 인슐린으로부터 非典型的(atypical) 인슐린으로의 變形의 障礙⁹⁾ 및 인슐린에 對한 末梢組織의 感受性의 低下^{4,9)} 등이 學論 되고 있으나, 最近에는 人體 成長호르몬의 過剩分泌와 이로 因한 인슐린 抵抗이 가장 注目을 받고 있다^{3,9-12)}.

著者는 慢性 肝 實質疾患을 가진 患者에서 耐糖能의

* 本 論文의 要旨은 第24次 大韓內科學會 學術大會 席上에서 發表되었음.

低下度 및 血漿內 免疫反應性 인슐린(immunoreactive insulin: IRI)의 變動樣狀을 究明하기 爲하여 經口的 糖負荷 試驗을 施行하고, 이 때의 血糖 및 放射免疫學의 方法을 利用하여 測定한 血漿 인슐린值의 變動을 觀察하였기에, 그 結果를 이에 報告하는 바이다.

對象 및 方法

著者は 1972年 7월부터 9月 사이에 本 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科에 入院하였던 6例의 慢性 肝疾患 患者 및 7例의 正常人을 對象으로 하여 觀察하였다. 患者中 1例는 臨床所見, 生化學的 檢査 및 肝生檢等에 依하여 慢性 活動性 肝炎으로, 나머지 5例는 代償不全 狀態에 있는 肝硬變症으로 診斷되었다. 65세 以上의 高齡이거나, 肥滿한 患者, 어떤 藥劑의 服用으로 中毒性 肝炎이 併發된 것으로 疑心되는 患者 및 糖尿病의 發現이 肝疾患에 先行한 患者는 本 研究對象에서 除外하였다. 對象으로 한 正常 對照群 및 患者群의 性別 年齡 및 體重은 Table 1과 같다.

Table 1. Clinical characteristics of 2 groups
range (mean)

Group	No.	Sex	Age	Body wt.
Normal control	7	M 2	18~38(30)	44~58(52)kg
		F 5		
Chronic liver diseases	6	M 6	17~49(38)	41~57(50)kg

糖負荷 試驗當時, 或은 그 以前에 benzothiadiazide 系의 利尿劑를 使用하였던 患者가 3例 있었으나, 副腎皮質 ホル몬劑를 使用한 例는 없었다.

患者 및 正常 對照群은 經口的 糖負荷 試驗 前 最少 3日間은 하루 250 gm 以上의 高 炭水化物食物을 攝取하도록 하였으며, 檢査 當日에는 空腹時 50 gm의 葡萄糖을 經口 投與한 後, 各各 30分, 60分, 90分 및 120分에서 5 cc의 靜脈血을 採取한 後 2 cc는 NaF 병에, 나머지 3 cc는 heparin으로 處理한 병에 넣었다. 血糖은 Somogyi-Nelson 法에 依하여 測定하였고, 血漿 인슐린은 위의 試料을 곧 遠沈한 뒤, 血漿을 分離하여 -20°C 에 保管하였다. 인슐린의 放射免疫學의 測定은 Hales와 Randle¹³⁾의 二重抗體法을 修正한 것으로서, Schwarz/Mann Radioimmunoassay kit를 使用하였다.

各 試料은 二重으로 處理하였고, 標準曲線을 作成한

後 그로부터 試料의 인슐린值를 計算하여, 그 平均을 代表值로 하였다.

糖負荷 試驗의 結果는 Fajans와 Conn¹⁴⁾의 基準을 使用하여 判定하였으며, 60分 및 120分에서의 血糖值가 各各 160 mg% 및 120 mg% 以上인 것을 單純한 耐糖能의 低下로, 거기에 空腹時 血糖이 110 mg% 以上으로 上昇된 것을 臨床的 糖尿病으로 分類하였다.

實驗 成績

慢性 肝疾患을 가진 各 患者에서 經口的 糖負荷 試驗時 血糖 및 血漿 인슐린의 變動은 Table 3에 보는 바와 같다.

1) 血糖值의 變動

經口的 糖負荷 試驗時 正常 및 慢性 肝疾患 患者群의 平均 血糖值의 變動樣狀은 Table 3 및 Fig. 1에서 보는 바와 같다.

即 患者群에서는 正常 對照群에 比하여 全般的으로 높은 血糖值를 보였으나, 60分($p < 0.02$), 90分($p < 0.01$) 및 120分($p < 0.02$)에서만 統計的으로 有意한 差異를 볼 수 있었다.

慢性 肝疾患 患者 6例中 正常 耐糖能을 보인 것은 1例 뿐 이었고, 나머지 5例(83%)에서는 耐糖能의 低下를 보였는데, 그中 臨床的 糖尿病으로 分類되는 患者가 2例이었다.

2) 血漿 인슐린의 變動

正常 對照群 및 患者群에서의 經口的 糖負荷 試驗時 平均 血漿 인슐린(IRI)의 變動은 Table 4 및 Fig. 2에서 보는 바와 같다.

患者群에서의 空腹時 및 30分, 60分, 90分 및 120分에서의 血漿 인슐린值는 全例에서 正常 對照群에 比하여 顯著한 上昇을 보였다(各各 $p < 0.001$).

이러한 血漿 인슐린의 上昇은 空腹時 血糖值가 正常 이고, 經口的 糖負荷 試驗時 單純한 耐糖能의 低下만을 나타낸 例에서 가장 뚜렷하였으며, 空腹時 血糖值의 上昇을 나타낸 臨床的 糖尿病例에서는 오히려 前者보다 血漿 인슐린의 反應이 顯著히 鈍化되어 있었고, 正常 耐糖能을 보였던 1例에서는 單純히 耐糖能의 低下만을 隨伴하였던 group에서와 같이 顯著한 血漿 인슐린值의 上昇을 보였다(Table 5 및 Fig. 3).

Table 2. Blood glucose and plasma IRI response during oral glucose tolerance test (OGTT) in patients with chronic liver diseases

Ptient No.	Name	Age	Sex	Dx.	Blood glucose (mg/dl)					Plasma IRI(μ U/ml)				
					F	30	60	90	120 min.	F	30	60	90	120 min.
1	C.H.	35	M	L.C.	113	132	165	165	134	54	70	100	169	165
2	S.K.W.	34	M	L.C.	97	160	183	130	93	42	174	185	192	164
3	O.H.K.	49	M	C.A.H.	81	161	232	216	123	63	127	188	204	172
4	P.J.H.	18	M	L.C.	73	143	182	135	90	90	178	202	152	146
5	L.K.J.	43	M	L.C.	83	117	130	144	114	50	104	136	196	144
6	K.C.K.	49	M	L.C.	113	137	152	158	145	46	167	150	84	51

Dx.: Diagnosis

L.C.: Liver Cirrhosis

C.A.H.: Chronic active Hepatitis

Table 3. Blood glucose response during OGTT (mg/100 ml) (Mean \pm S.D.)

	Fasting	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
Normal control	79.0 \pm 7.9	108.0 \pm 22.0	113.7 \pm 19.1	97.7 \pm 7.5	90.7 \pm 14.5
Chronic liver ds.	93.3 \pm 17.0	135.0 \pm 30.8	174.0 \pm 34.6	162.6 \pm 32.7	116.5 \pm 22.0

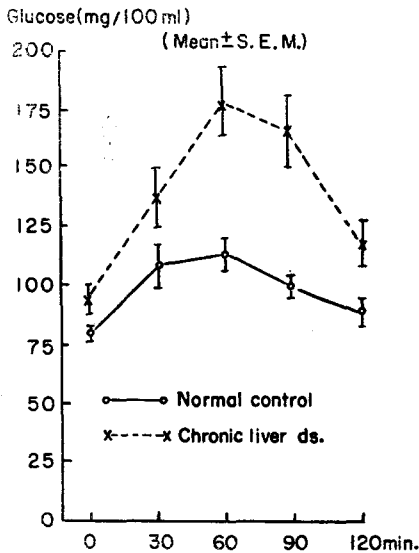


Fig. 1. Glucose response during OGTT.

또 血漿 인슐린이 最高值에 到達하는 時間도 正常의 30분에 比하여 患者 全例에서 60分乃至 90分으로 遲延되어 있었으며, 이러한 경향은 臨床의 糖尿病 患者에서 特히 顯著하였다(Fig. 2 및 3).

3) 耐糖能의 低下度와 臨床 및 諸 檢査所見과의 關係

耐糖能의 低下度를 慢性 肝 疾患의 進行度를 指示하는 여러가지 臨床 및 諸 檢査所見과 比較해 보면 Table 6 및 Table 7에서 보는 바와 같다.

一般으로는 耐糖能의 低下乃至 臨床의 糖尿病群에서 黃疸, 腹水, 食道 靜脈瘤 및 肝性 昏睡等の 合併症이 比較의 많고, 檢査上 血清 알부민 値의 低下 및 bilirubin 値의 增加傾向을 보였으나, 兩者間에 明確한 相關關係는 認定하기 困難하였다.

Table 4. Plasma IRI response during OGTT(μ U/ml) (Mean \pm S.D.)

	Fasting	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
Normal control	17.3 \pm 3.2	72.6 \pm 7.9	52.9 \pm 7.8	44.5 \pm 7.0	20.4 \pm 4.9
Chronic liver ds.	57.5 \pm 5.5	136.7 \pm 44.1	160.1 \pm 40.8	166.2 \pm 44.6	140.2 \pm 40.3

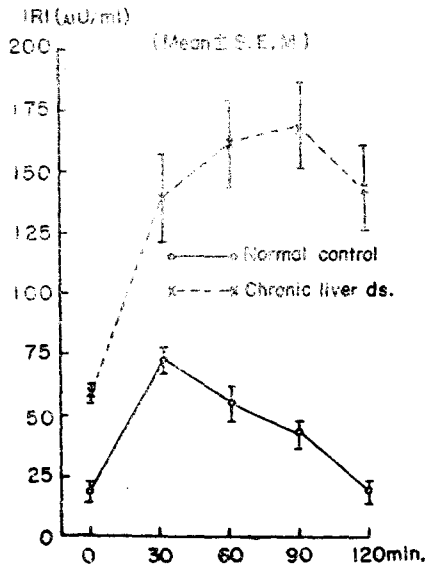


Fig. 2. IRI response during OGTT.

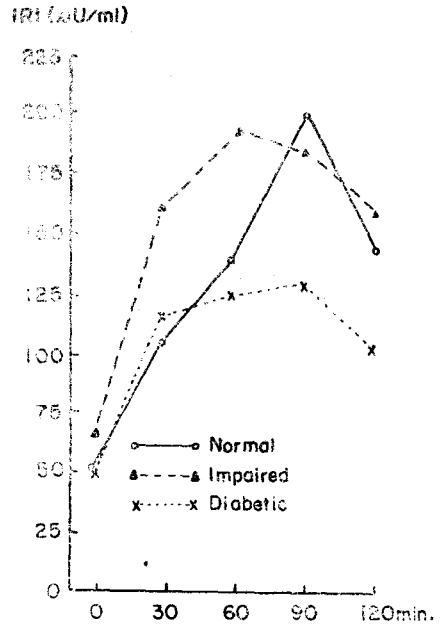


Fig. 3. IRI response in patients grouped according to OGTT.

또 benzothiadiazide 系列의 利尿劑를 使用하였던 患者는 表 7에서 보는 바와 같이 各 group에서 1例씩 있었고, 따라서 慢性 肝 疾患 患者에서 耐糖能의 低下와 benzothiadiazide 系 利尿劑의 使用 사이에 뚜렷한 相關關係는 認定되지 않았다.

考 按

糖代謝에서 肝이 차지하는 重要性은 單只 糖原質 形成, 分解 및 葡萄糖 新生에 依한 直接的인 血糖 調節 作用뿐 아니라, 糖代謝에 關與하는 여러가지 荷尔蒙, 特

Table 5. Plasma IRI response in patients grouped according to OGTT (Mean±S.D.)

		No. of pt.	IRI(μU/ml)				
			Fasting	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
OGTT	Normal	1	50.0	104.2	316.5	196.1	144.7
	Impaired	3	65.0±19.9	159.7±22.9	191.7± 6.5	182.7±22.2	160.7±10.9
	Diabetic	2	50.0± 6.0	118.2±48.5	125.0±42.5	126.5±42.5	102.8±12.2

Table 6. Clinical data in patients grouped according to OGTT

		No.	Jaundice	Ascites	Varix	Use of thiazide	Encephalopathy
	Impaired	3	3	2	1	1	0
	Diabetic	2	2	2	2	1	1
Total		6	5	5	3	3	1

Table 7. Laboratory data in patients grouped according to OGTT (Mean±S.D.)

	No.	Alb./Glob. (Gm/100 ml)	Bilirubin/dir. (mg/100 ml)	T.T.T.	Alk. ph.	SGOT/SGPT	Diag.		
							L.C	C.A.H	
OGTT	Normal	1	2.4/4.3	1.1/0.4	9.0	7.9	156/81	1	
	Impaired	3	2.7±1.0/4.0±0.9	3.6±1.1/1.5±0.3	13.4±5.7	7.4±1.7	213±64/151±84	2	1
	Diabetic	2	1.8±0.1/5.5±0.5	2.8±0.4/1.1±0.3	15.0±3.7	6.7±0.2	68±16/ 35±12	2	

히 인슐린¹⁵⁾ 및 成長 ホルモン¹¹⁾에 對한 代謝上의 役割을 通하여 널리 認定되어 왔으나, 慢性肝 實質疾患이 糖代謝에 미치는 影響에 對해서는 不明한 點이 많았다.

即 Naunyn¹⁾이 慢性肝 實質疾患에서 耐糖能의 低下 및 臨床的 糖尿病의 頻度가 增加한다는 學說을 發表한 以來, 여러 著者들이 이를 뒷받침하는 論文을 發表하였 으나^{2,4,5)}, 一般의 으로는 兩者의 關聯을 單純한 偶然으로 생각하는 傾向이 많았다¹⁶⁾. 그러나 最近에 와서 兩者간의 關聯이 病理 組織學的으로 確立되었으므²⁾, 여러 臨床的 研究結果가 이를 뒷받침해 주고 있다^{3-5,7,8)}.

著者 등이 施行한 本 研究에서는 患者 6例中 5例에서 (83%)에서 耐糖能의 低下를 나타냈고, 그중 2例에서는 臨床的 糖尿病의 樣狀을 보였으나 糖尿病에서 흔히 볼 수 있는 多食, 多尿 및 多飲 등의 典型的 症勢는 나타내지 않았다.

上記 頻度は Hed³⁸⁾ 등이 報告한 100%나 Megyesi 등⁴⁾의 57% 및 其他 著者들의 報告와 相當한 差異를 보이고 있으나, 이러한 差異는 對象으로 한 患者의 年齡⁴⁾, 營養狀態, 病的 進行度나 糖負荷 試驗結果의 判定基準의 差異, 副腎皮質 激素劑나 benzothiadiazide 係利尿劑의 使用¹⁸⁾, 血清 K⁺值¹⁹⁾, 尿毒症의 存在與否²⁰⁾ 및 投與한 葡萄糖의 量的 差異²¹⁾ 및 肝疾患에 先行하는 臨床的 糖尿病 患者의 包含與否 등에 起因하는 것으로 생각할 수 있다.

一般적으로 肝疾患에서 代償不全의 程度와 耐糖能의 低下 사이에는 明白한 相關關係는 認定되고 있지 않 으며⁹⁾, 本 研究에서도 大略의 傾向以上을 보이지 않았다.

Hed³⁸⁾ 등은 alcoholic cirrhosis 에서만 耐糖能의 低下를 볼 수 있다고 하였으나, 慢性 活動性 肝炎 및 壞死 後性 肝 硬變症 등 其他의 慢性肝 疾患에서도 同一한 結果가 確認됨으로써, 耐糖能의 低下가 어떤 特定 肝疾患에만 局限된 것으로 볼 수는 없을 것 같다^{4,7,8)}.

慢性 肝疾患 患者中, 正常 耐糖能을 보인 患者 및 單純히 耐糖能 低下만을 隨伴한 例에서의 前述한 바와 같은 인슐린 反應의 過剩 및 分泌의 遲延은 De Moura

등이 IV tolbutamide test 에 依하여 豫見한 바와 一致하는 것으로써⁷⁾, 이러한 現象은 肥滿性 成人 糖尿病³⁰⁾, 末端肥大症^{21,23)}, 尿毒症²⁰⁾, 腦下垂體의 好鹽基性 腺腫, 副腎皮質 腫瘍 및 妊娠等에서도 볼 수 있다^{22,24-26,40)}.

이들 患者들이 血漿 인슐린值에도 不拘하고, 正常乃至 그 以上の 血糖值을 보이고 있음은 一種의 內生的 인슐린 抵抗을 意味하는 것으로써, 肝 硬變症 患者에서 外生的 인슐린에 對한 感受性이 低下된다는 事實³⁾과 合致되는 所見이라 하겠다. 即 體內에 存在하는 어떤 인슐린 拮抗體 때문에 組織의 인슐린 感受性이 低下되고, 이에 따라 腺臟의 代償의 인슐린 過剩分泌가 誘發되는 것이다.

反面에 空腹時 高血糖症을 隨伴한 例에서의 인슐린 反應의 鈍化 및 遲延은 糖尿病 前期(prediabetes)²⁷⁻²⁹⁾, 非 肥滿性 成人 糖尿病³⁰⁾ 및 糖尿病을 發現한 末端肥大症^{22,30)}에서와 類似한 樣狀으로서, 이것은 末端肥大症의 境遇 처럼 인슐린 拮抗物質이 存在할 때, 이에 對한 代償의 인슐린 分泌 增加能力에 遺傳的 缺陷이 存在하거나²²⁾, 혹은 長期間의 代償의 過剩分泌로 因한 腺臟의 β-cell의 消盡에 起因되는 것으로 생각할 수 있다.

慢性 肝疾患에서의 인슐린 拮抗體의 本體에 對해서는 cortisol, 遊離 脂肪酸의 增加 및 肝疾患에 隨伴될 수 있는 尿毒症 등이 考慮되어 왔으나, 肝 硬變症에서 cortisol 分泌가 增加되지 않음은 이미 잘 알려져 있다.

또 血漿內의 遊離脂肪酸의 增加가 인슐린 拮抗作用을 하고³¹⁾, 健康人에서도 高脂肪食에 依하여 血漿內 遊離脂肪酸을 增加시키면, 耐糖能의 低下를 招來한다는 事實이 알려져 있으나³²⁾, 現在로선 肝疾患에서 遊離脂肪酸의 變動 및 그것이 耐糖能의 低下에 미치는 影響의 程度를 斷定的으로 評價하기는 困難하다^{4,7,12)}.

最近 Horton⁴¹⁾ 등은 尿毒症 患者에서도 慢性 肝疾患에서와 類似한 耐糖能의 低下, 인슐린 過剩分泌 및 인슐린 抵抗 등을 觀察하였으나, 尿素自體나, 이 때 增加된 成長 ホル몬의 直接的인 役割에 對해서는 회의적이며, 本 研究 및 다른 著者들이 報告한 例에서도 尿毒症이 併發한 例는 極히 적었기 때문에 尿毒症에 依한 影

響은 크게 考慮할 必要가 없을 것 같다⁷⁾.

慢性 肝 疾患에서의 인슐린 拮抗物質로 最近 가장 注目을 끌고 있는 것으로는 成長홀몬의 過剩分泌를 들 수 있다^{8,9-12)}. 成長 홀몬에 의한 末梢組織의 葡萄糖 利用 抑制 및 인슐린 分泌促進과 遊離脂肪酸의 增加 및 이에 따른 耐糖能의 低下 作用은 잘 알려진 事實로서^{17,22)}, 그 分泌亢進의 機轉은 明確히 않으나, 慢性 肝 疾患時의 營養失調, 低 알부민 血症^{34,36)} 및 estrogen 值 上昇^{12,35)} 그 原因으로써 생각되고 있다.

그러나 肝 疾患에서의 이러한 成長 홀몬過剩으로 인한 耐糖能의 低下는 末端肥大症의 그것에 比하여 하나의 相異點을 가지고 있다. 即 末端肥大症에 境遇 臨床的 糖尿病의 發現率이 正常集團에서의 發現可能性(potential diabetes)과 類似한 25%로서 過剩分泌된 成長 홀몬이 그러한 遺傳的 素因을 가진 者에서, 糖尿病의 發現만을 促進한다는 推論이 可能하나²²⁾, 慢性 肝 疾患에서의 極히 높은 耐糖能의 低下 및 糖尿病의 頻度を 說明하기에도 그 差異가 너무나 크기 때문에, 肝 疾患의 경우에는 單純히 遺傳的 素因의 觸發만으로는 說明되지 않는다.

오히려 이러한 인슐린 拮抗體의 持續的인 分泌亢進으로 因하여 胰臟의 β -cell의 代償能力의 消盡을 招來하고, 따라서 耐糖能의 漸進的인 低下 乃至 臨床的 糖尿病을 나타내는 것으로 생각할 수 있다.

結 論

著者等은 本 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科에 入院하였던 代償不全 狀態의 肝 硬變症 患者 5例 및 慢性 活動性 肝炎 患者 1例를 對象으로 經口的 糖負荷 試驗時의 血糖 및 血漿 인슐린(IRI)의 變動을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 患者 6例中 5例(83%)에서 耐糖能의 低下를 보였으며, 中 2例에서는 空腹時 血糖이 增加되어 있었고, 正常 耐糖能을 보인 것은 1例 뿐이었다.

2) 血漿 인슐린(IRI) 反應은 全例에서 모두 顯著히 增加되어 있었으며, 特히 正常 耐糖能 및 單純한 耐糖能의 低下만을 보인 例에서 이러한 現象이 顯著하였고, 空腹時 血糖值의 上昇을 보인 患者에서는 인슐린 反應이 鈍化되어 있었다.

血漿 인슐린이 最高值에 到達하는 時間은 正常의 30分에 比하여, 60分 내지 90分으로 모두 顯著히 遲延되어 있었고, 이것은 臨床的 糖尿病 group에서 가장 顯

著하였다.

3) 이러한 現象은 慢性 肝 疾患에서의 內生的인슐린 抵抗을 意味하는 것으로서, 이로 말미암아 胰臟의 β -cell에 의한 代償의 인슐린 分泌亢進이 招來되고, 代償能力의 消盡에 따라 結局은 耐糖能의 低下 및 臨床的 糖尿病으로 移行되는 것으로 解釋할 수 있다.

REFERENCES

- 1) Naunyn, D.: *Der Diabetes Mellitus Ed. 2. pp 128-139, 1906.*
- 2) Bloodworth, J.M.B. Jr.: *Diabetes Mellitus and cirrhosis of the liver. Arch. Int. Med. 108:695, 1961.*
- 3) Samaan, N.A., Stone, D.B. and Eckhardt, R.D.: *Serum glue cose and growth hormone in chronic hepatic cirrhosis. Arch. Int. Med. 124:149, 1969,*
- 4) Megyesi, C., Samols, E. and Marks, V.: *Glucose intolerance and diabetes in chronic liver diseases. Lancet 2:1051, 1967.*
- 5) Creutzfeldt, W., Willie, D. and Kaup, H.: *Intravenous injections of glucose, insulin and tolbutamide in healthy persons, diabetes, cirrhosis and patient with insulinoma: together with a contribution on the diagnostic value of tolbutamide test. Deutsch. Med. Wschr. 87:2189, 1962.*
- 6) Samaan, N.A., Stillman, D. and Fraser, R.: *Abnormalities of serum insulin-like activity in liver disease. Lancet 2:1287, 1962.*
- 7) Carneiro De Moura, M. and Cruz, A.G.: *Carbohydrate metabolism studies in cirrhosis of the liver. Am. J. Dig. D. 13:891, 1968.*
- 8) 이종근: 肝疾患에 있어서의 糖代謝에 관한 研究. 糖尿病 1:25, 1972.
- 9) Becker, M.D., Cook, G.C. and Wright, A.B.: *Paradoxical elevation of growth hormone in active chronic hepatitis. Lancet 2:1035, 1969.*
- 10) Hernandez, A. and Gershberg, H.: *Decreased insulin production, elevated growth hormone level and glucose intolerance in liver disease. J. Lab. Clin. Med. 73:25, 1969.*

- 11) Taylor, A.L., Lipman, R.L., Salam, A. and Mintz, D.H.: *Hepatic clearance of human growth hormone. J. Clin. Endo.* 34:395, 72.
- 12) Conn, H.O. and Daughday, W.H.: *Cirrhosis and diabetes. vs. serum HGH levels in Laennec's cirrhosis. J. Lab. Clin. Med.* 76:678, 1970.
- 13) Hales, C.N. and Randle, P.J.: *Immunoassay of insulin antibody precipitate. Bioch. J.* 88:137, 1963.
- 14) Fajans, S.S. and Conn, J.W.: *The early recognition of diabetes mellitus. Ann. N.Y. Acad. Sci.* 82:208, 1959.
- 15) Samols, E. and Ryder, J.A.: *Studies on tissue uptake of insulin in man using a differential immunoassay for endogenous and exogenous insulin. J. Clin. Inv.* 40:2092, 1961.
- 16) Reinberg, M.H. and Lipson, M.: *The association of Laennec's cirrhosis and diabetes mellitus. Ann. In. Med.* 33:1195, 1950.
- 17) Daughday, W.H. and Kipnis, D.M.: *The growth promoting and anti-insulin action of somatotrophin. Recent Progress in Hormone Research* 22:49, 1966.
- 18) Breckenbridge, A.M., Welborn, T.A., Dollery, C.T. and Fraser, R.: *Glucose tolerance in hypertensive patients on long-term diuretic therapy. Lancet* 1: 61, 1967.
- 19) Sagild, U., Andersen, V. and Andersen, P.B.: *Glucose tolerance and insulin responsiveness in experimental potassium depletion. Acta Med. Scand.* 169:243, 1961.
- 20) Cerletty, J.M. and Engrig, N.H.: *Azotemia and glucose intolerance. Ann. Int. Med.* 66:107, 1967.
- 21) Castro, A., et al.: *Plasma insulin and glucose response of healthy subjects to varying glucose loads during 3-hour oral GTT. Diabetes* 19:842, 1970.
- 22) Luft, R., and Cesari, E. and Hamberger, C.A.: *Pathogenesis of diabetes in acromegaly. Acta Endocr.* 56:593, 1967.
- 23) Cesari, E. and Luft, R.: *Plasma insulin response to sustained hyperglycemia induced by glucose infusion in human subjects. Lancet* 2:1359, 1963.
- 24) Fraser, R., et al.: *The augmented insulin tolerance test for detecting insulin resistance. J. Endocr.* 25:299, 1962.
- 25) Burt, R.L.: *Peripheral utilization of glucose in pregnancy; Insulin tolerance. Obst. Gynec.* 7:658, 1956.
- 26) Perley, M. and Kipnis, D.M.: *Effect of glucocorticoids on plasma insulin. New Eng. J. Med.* 274:1237, 1966.
- 27) Cesari, E. and Luft, R.: *Plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus. Acta Endocr.* 55:278, 1967.
- 28) Cesari, E. and Luft, R.: *Further studies on healthy subjects with low and high insulin response to glucose infusion. Acta Endocr.* 55:305, 1967.
- 29) Cesari, E. and Luft, R.: *Insulin response to glucose infusion in diabetic and non-diabetic monozygotic twin pairs. Genetic control of insulin response? Acta Endocr.* 55:330, 1967.
- 30) Karam, J.H., Grodsky, G.M. and Forsham, P.H.: *Critical factors in excessive insulin response to glucose. Obesity in maturity onset diabetes and growth hormone in acromegaly. Lancet* 1:286, 1965.
- 31) Hales, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N. and Newsholme, E.A.: *The glucose-fatty acid cycle; Its role in insulin insensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet* 1:785, 1963.
- 32) Beck, P., Parker, M.L. and Daughday, W.H.: *Pardoxical hypersecretion of growth hormone in response to glucose. J. Clin. Endocr.* 26:463, 1966.
- 33) Catt, K.J.: *Insulin and glucose homeostasis. Lancet* 2:353, 1970.
- 34) Pimston, B., et al.: *Growth hormone and protein-calorie malnutrition Lancet* 2:1333, 1967.
- 35) Frantz, A.G. and Rabkin, M.T.: *Effect of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone. J. Clin. Endocr.* 25:1470, 1965.
- 36) Alvarez, L.C., et al.: *Growth hormone in malnutrition. J. Clin. Endocr.* 34:400, 1972.
- 37) Peterson, R.E.: *Adrenocortical steroid metabolism*

- and cortical function in liver disease. J. Clin. Inv.* 39:320, 1960.
- 38) Hed, R.: *Clinical studies in chronic alcoholism, II. Carbohydrate metabolism in chronic alcoholism with particular reference to glucose and insulin tolerance. Acta Med. Scand.* 162:195, 1958.
- 39) Schlach, D.S. and Kipnis, D.M.: *Abnormalities in carbohydrate tolerance associated with elevated plasma NEFA. J. Clin. Inv.* 44:2010, 1965.
- 40) Samaan, N.A., et al.: *Serum placental lactogen levels during pregnancy and in trophoblastic disease. J. Clin. Endocr.* 26:1303, 1966.
- 41) Horton, E.S., Johnson, C., Lebovitz, H.E.: *Carbohydrate metabolism in uremia. Ann. Int. Med.* 68, 63, 1968.
-