

正常人 및 糖尿病患者에서의 經口糖負荷時 血中 Insulin과 C-Peptide의 變動

서울大學校醫科大學 內科學教室

李明哲·崔成在·金應振
閔獻基·高昌舜

=Abstract=

A Study of the Insulin and the C-Peptide Responses to Oral Glucose Load in Nondiabetic and Diabetic Subjects

Myung Chul Lee, M.D., Sung Jae Choi, M.D., Eung Jin Kim, M.D.,
Chang-Soon Koh, M.D., and Hun Ki Min, M.D.

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

The present study was undertaken to evaluate the significance of the insulin and the C-peptide response to oral glucose loads in normal and diabetic subjects and to establish the effects of the obesity.

In this study, the authors have measured plasma insulin and C-peptide by means of radioimmunoassay in 10 nonobese normal, 5 obese normal, 13 nonobese moderate diabetic patients, 9 obese moderate diabetic patients and 9 severe diabetic patients.

The results obtained were as follows;

1. In 10 nonobese normal subjects, the plasma insulin level at fasting state and at 30, 60, 90, and 120 min after oral glucose loads were 15.7 ± 3.4 , 48.3 ± 9.8 , 40.4 ± 6.7 , 37.4 ± 6.5 and 26.0 ± 4.2 uU/ml (Mean \pm S.E.) and C-peptide were 1.9 ± 0.3 , 3.9 ± 0.6 , 6.3 ± 0.6 , 5.7 ± 0.5 and 4.0 ± 0.5 ng/ml. The change of C-peptide was found to go almost parallel with that of insulin and the insulin value reaches to the highest level at 30 min whereas C-peptide reaches to its peak at 60 min.

2. The plasma insulin level in 5 obese normal subjects were 38.9 ± 12.3 , 59.5 ± 12.3 , 59.2 ± 17.1 , 56.1 ± 20.0 and 48.4 ± 17.2 uU/ml and the C-peptide were 5.5 ± 0.4 , 6.8 ± 0.5 , 7.9 ± 0.8 , 7.9 ± 0.8 and 7.8 ± 2.0 ng/ml. The insulin response appeared to be greater than nonobese normal subjects.

3. In 13 nonobese moderate diabetic patients, the plasma insulin levels were 27.1 ± 4.9 , 44.1 ± 6.0 , 37.3 ± 6.6 , 35.5 ± 8.1 and 34.7 ± 10.7 uU/ml and the C-peptide levels were 2.7 ± 0.4 , 4.9 ± 0.7 , 6.5 ± 0.5 , 7.0 ± 0.3 and 6.7 ± 1.0 ng/ml. There was little significance compared to nonobese normal groups but delayed pattern is noted.

4. In 9 obese moderated diabetic patients, the plasma insulin levels were 22.1 ± 7.9 , 80.0 ± 19.3 , 108.0 ± 27.0 , 62.0 ± 17.6 and 55.5 ± 10.1 uU/ml and the C-peptide levels were 5.2 ± 0.4 , 8.0 ± 1.0 , 10.4 ± 1.6 , 10.4 ± 1.7 and 10.1 ± 1.0 ng/ml and its response was also greater than that of nonobese moderate diabetic patients.

5. The plasma insulin concentrations in 9 severe diabetic subjects were 8.0 ± 3.8 , 12.1 ± 3.5 , 16.8 ± 4.6 , 19.6 ± 5.2 and 15.0 ± 5.0 uU/ml and the C-peptide levels were 1.6 ± 0.3 , 2.4 ± 0.4 ,

4. 1 ± 0.6 , 4.0 ± 0.8 and 4.5 ± 0.7 ng/ml and the insulin and C-peptide responses were markedly reduced in severe diabetic groups.

6. There were significant differences between each groups of patients on the magnitude of total insulin or C-peptide areas, the insulinogenic index and the C-peptide index.

緒 論

放射免疫測定법에 의한 insulin 측정¹⁾이 가능해짐에 따라, 당뇨병 환자나 여러 내분비異常患者에서 볼 수 있는 炭水化物代謝異常에 對한 血漿 insulin 의 研究가 活發히 되어 왔다. Metz²⁾와 Seltzer³⁾ 등은 正常膵臟 β 細胞는 血糖値가 上昇함에 따라 迅速히 그리고 比例하여 反應한다는 것을 밝힘으로써 糖負荷에 對한 insulin 反應은 膵臟 β 細胞의 分泌機能을 反映하는 좋은 指標가 됨을 이미 證明하였다. 또한 이 insulin 反應은 肥滿有無⁴⁾, 年齡⁵⁾, 藥劑⁶⁾, 民族 및 其他 여러 因子에 依하여 影響을 받는다는 事實도 이미 밝혀졌다.

1967年 Steiner 等⁷⁾은 insulin 의 前驅物質인 proinsulin 의 構造를 發見하였다. Proinsulin 의 構造는 polypeptide 即 connecting peptide(C-peptide)를 中間에 두고 이와 同分子數인 insulin 의 A와 B chain으로 連結되어 있고 또한 insulin 은 膵臟 β 細胞內에서 酵素作用으로 C-peptide로부터 떨어져서 生物學的으로 作用함이 밝혀졌다⁸⁻¹⁰⁾.

最近 C-peptide 의 合成 및 放射免疫測定법에 의한 C-peptide 의 測定이 可能해 짐에 따라¹¹⁻¹³⁾, C-peptide 도 膵臟 β 細胞分泌機能의 좋은 指標가 되고 있으며, 測定 kit 가 생김에 따라 더욱 널리 使用하게 되었다. 또한 合成 C-peptide 에 對한 抗血清은 insulin 免疫學的 交叉反應을 낚기 때문에 특히 insulin 治療中の 糖尿病患者¹⁴⁾, insulin 抗體에 依한 insulin 耐性患者 및 insulinoma¹⁵⁾ 患者等에서 膵臟機能을 觀察하는데 매우 有用함이 證明되었다.

著者들은 正常人 및 糖尿病患者에서 insulin 과 C-peptide 의 變動様相의 意義를 觀察하고 또한 肥滿이 insulin 反應에 影響을 끼치는 것을 보고자 正常人 및 糖尿病患者를 對象으로 經口의 糖負荷試驗을 施行하고 各 血中 insulin 과 C-peptide 를 放射免疫法으로 測定하여 다음과 같은 結果를 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

對象 및 方法

對 象

著者들은 1975年 7월부터 1976年 6月 사이에 本서울

大學校 醫科大學 附屬病院 內科에 來院하였던 正常人 15例와 糖尿病患者 31例 總 46例를 對象으로 하였다. 患者中 過去歷上 經口低血糖劑 또는 insulin 으로 治療 받았거나 糖尿病性 酸血症이 있었던 患者는 除外되었다. 이 患者들을 다시 第 1表에서 보는 바와 같이 肥滿有無(標準體重 $\pm 15\%$)와 糖尿病程度에 따라 5個群으로 分類한 結果, 非肥滿型 正常人群이 10名, 肥滿型 正常人群 5名, 非肥滿型 中等度 糖尿病患者群 13名, 肥滿型 中等度 糖尿病患者群 9名, 그리고 重症 糖尿病患者群이 9名으로써 重症 糖尿病患者는 모두 非肥滿型이었다. 各患者群의 平均 體重, 年齡 및 糖尿程度 基準은 第 1表에서 보는 바와 같다.

檢 查 方 法

正常對照群 및 患者들은 試驗前 最少 3日以上을 正常食事を 하게 하였고 모든 藥劑의 投與를 禁하고 正常活動을 하도록 하였으며, 糖負荷檢査 當日 患者를 早期 空腹時 來院시켜 安靜狀態로 100 gm의 葡萄糖을 經口投與하고 投與前, 投與後 30分, 60分, 90分 및 120分에 前膊靜脈에서 血液을 heparin 化한 注射器로 採取하였다.

試料는 血糖, insulin 및 C-peptide 測定을 爲하여 三分하여, 血糖은 Somogyi-Nelson 法에 依하여 測定하였고 血漿 insulin 은 위의 試料를 乾 遠沈後 血漿을 分離하여 -20°C 에 保管後 測定하였다. insulin 의 放射免疫測定은 이미 本敎室에서^{16,17)} 施行한 方法대로 二重 抗體法에 依하여 測定하였으며 C-peptide 는 Daiichi Radioisotope 實驗室에서 製作한 C-peptide 放射免疫測定 kit 를 使用하여 下記記述하는 方法대로 測定하였다.

1. C-peptide 放射免疫測定 原理

C-peptide 放射免疫測定 Kit 는 C-peptide 抗血清에 對한 標準 C-peptide 와 ^{125}I -tyrosylated C-peptide 의 競合原理로 만들어진 것이며 結合形態의 C-peptide 로부터의 遊離形態의 分離는 二重抗體法이 利用된다. 未知試料의 C-peptide 濃度는 一定量의 ^{125}I -tyrosylated C-peptide 와 같이 C-peptide 抗血清과 競合能力으로 나타내며, 이것은 一定量의 標準 C-peptide 에서 얻은 標準曲線에서 算出할 수 있다.

試料準備는 다음의 方法으로 하였다.

Table 1. Criteria for Classification of Patients on Basis of Weight and Glucose Toleranc

Group	Number of Patients	Body Weight % Ideal(mean)	Age (mean)	Plasma Glucose Concentration(mg%)		
				Fasting	Maximum	2-hr
Nonobese Normal	10	<115% (94.4%)	22~49(39)	<100	<160	<120
Obese Normal	5	>115% (124.8%)	29~52(49)	<100	<160	<120
Nonobese Mild Diabetics	13	<115% (102.3%)	30~60(46)	>100 <200	>160	>120
Obese Mild Diabetics	9	>115% (127.4%)	32~65(51)	>100 <200	>160	>120
Severe Diabetics	9	All:nonobese (98.8%)	37~64(53)	>200		

標準 C-peptide 溶液 No.	蒸溜水 (ml)	緩衝液 標準(ml)	C-peptide 溶液(ml)	C-peptide 濃度(ng/ml)	最後溶液 (ml)
A	2.0	—	—	50	1500
B	—	500	溶液 A 500	25	500
C	—	500	" B 500	12.5	500
D	—	500	" C 500	6.25	500
E	—	500	" D 500	3.12	500
F	—	500	" E 500	1.56	500
G	—	500	" F 500	0.78	500
H	—	500	" G 500	0.39	500
I	—	500	" H 500	0.195	1000
J (Zero 試料)	—	適當量	—	0	適當量

① 磷酸緩衝(phosphate buffer)을 三角 flask 에서 蒸溜水 100 ml 와 稀釋시키고

② C-peptide 에 對한 抗血清 vial 에 緩衝液 100 ml 을 加하여 溶解시킨다.

③ ¹²⁵I-C-peptide 溶液은 10 ml 의 緩衝液 10 ml 를 加하여 溶解시켜 만들고

④ 역시 Goat 抗 rabbit 血清은 緩衝液 10 ml 를 加하여 溶解시켜 만든다.

⑤ C-peptide 標準溶液은 標準曲線을 作成하기 爲하여 C-peptide 標準量(50 ng/ml)을 점차 稀釋시켜 下記와 같이 여러 濃度의 C-peptide 溶液을 만들었다.

2. C-peptide 測定方法

모든 試料의 測定은 보통 放射免疫測定과 같이 二重方式에¹⁰⁾ 따라 處理하여 實施하였다.

① 標準溶液과 未知試料가 들어 있는 試驗管에 各各 0.5 ml 의 緩衝溶液을 加하고

② 各 試驗管에 C-peptide 抗血清 0.1 ml 을 添加하여

③ 여기에 上記한 바와 같은 標準 C-peptide 溶液을 0.1 ml 씩 加한다(J→A).

④ 다른 試驗管에 未知試料 0.2 ml 을 加하고

⑤ 各 試驗管에 ¹²⁵I-C-peptide 溶液을 添加한 다음

⑥ 약간 진탕한 後 parafilm 으로 덮고 4°C 에서 2日 間 放置한다.

⑦ 各 試驗管에 第 2抗體를 加하고

⑧ 약간 진탕한 後 parafilm 으로 덮은 다음 4°C 에서 다시 1日 間 放置한다.

⑨ 試驗管을 30分間 200 rpm 에서 遠沈시켜 可能한 限, 그 上層液을 除去시키고

⑩ 各 試驗管에 있는 沈澱物의 放射能을 測定하고 background 를 減한다.

⑪ 다음 公式을 利用하여 標準 C-peptide 의 沈澱物 % (B/B₀%) 을 算出한다.

$$B/B_0\% = \frac{\text{C-peptide 標準液의 放射能}}{\text{"Zero" 試料의 放射能}} \times 100(\%)$$

⑫ 半代數用紙에 標準 C-peptide 溶液의 標準曲線을

Table 2. Blood Glucose Concentrations(Mean±S.E.) during Oral Glucose Load in Five Patient Groups.

Group	Glucose Concentration(mg%)				
	0	30	60	90	120(min)
Nonobese Normal	86.5± 2.6	137.5± 5.4	134.3± 8.3	122.4± 6.9	100.7± 6.6
Obese Normal	83.6± 4.4	135.6± 9.3	134.8±12.9	130.4±10.5	109.0± 5.9
Nonobese Mild DM	137.7± 6.8	233.9±20.8	276.6±33.2	252.5±34.8	209.2±31.6
Obese Mild DM	130.6± 7.9	207.3±17.3	236.7±24.8	239.0±22.7	211.4±26.2
Severe DM	306.8±35.0	398.9±39.3	471.4±41.5	473.3±48.7	420.5±52.6

求하고 이것에 의하여 未知試料의 C-peptide 濃度를 얻을 수 있었다.

其他 算出方法

經口糖負荷後 2時間동안의 血糖, insulin 및 C-peptide 總面積算出法은 下記公式과 같다.

a : 空腹時 濃度
 b : 30分の 濃度
 c : 60分の 濃度
 d : 90分の 濃度
 e : 120分の 濃度

$$\text{總面積} = \frac{1}{2}a + b + c + d + \frac{1}{2}e$$

膵臟 insulin 分泌機能의 다른 指標가 될 수 있는 insulinogenic index($\Delta I/\Delta G$)와 C-peptide index($\Delta C\text{-PR}/\Delta G$)는 各各 다음 公式에 依하여 時間別로 算出하였다. 단 C-peptide index는 편의상 10倍하였다.

Insulinogenic index(또는 C-peptide index)

$$= \frac{\text{糖負荷後 一定時間의 insulin(또는 C-peptide)濃度}}{\text{糖負荷後 一定時間의 血糖値} - \text{糖負荷前 一糖負荷前(또는 insulin 濃度 C-peptide) 血糖値}}$$

成 績

正常人 및 糖尿病患者를 對象으로 經口的 糖負荷試驗後 各 血糖 및 血中 insulin 과 C-peptide 를 放射免疫測定하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

正常人에서의 血糖値 및 血中 insulin 과 C-peptide 濃度(第 2, 3表 및 第 1, 2, 3圖).

10名의 非肥滿型正常對照群에서의 血糖値는 第 2表 및 第 1圖에서와 같이 空腹時 및 100 gm 經口糖負荷後 30, 60, 90 및 120分에서 各各 86.5±2.6, 137.5±5.4, 134.3±8.3, 122.4±6.9 및 100.7±6.6mg% (Mean±S.E.)이었으며 5名의 肥滿型正常人群에서는 各各 83.6±4.4, 135.6±9.3, 134.8±12.9, 130.4±10.5 및 109.0±5.9 mg%로써 兩者群間에 差異가 없

었다.

非肥滿型正常對照群에서의 血漿 insulin 值(第 3表)는 各各 15.7±3.4, 48.3±9.8, 40.4±6.7, 37.4±6.5 및 26.0±4.2 uU/ml 이었으며, C-peptide 는 各各 1.9±0.3, 3.9±0.6, 6.3±0.6, 5.7±0.5 및 4.0±0.5 ng/ml 로써 insulin 과 C-peptide 가 거의 平行한 反應을 보이나, insulin 은 30分에서 最高値를 나타낸 反面 C-peptide 는 60分에서 最高値를 보여 insulin 이 最高値에 더 빠르게 到達함을 알았다.

肥滿型正常人群에서의 血漿 insulin 值는 各各 38.9±

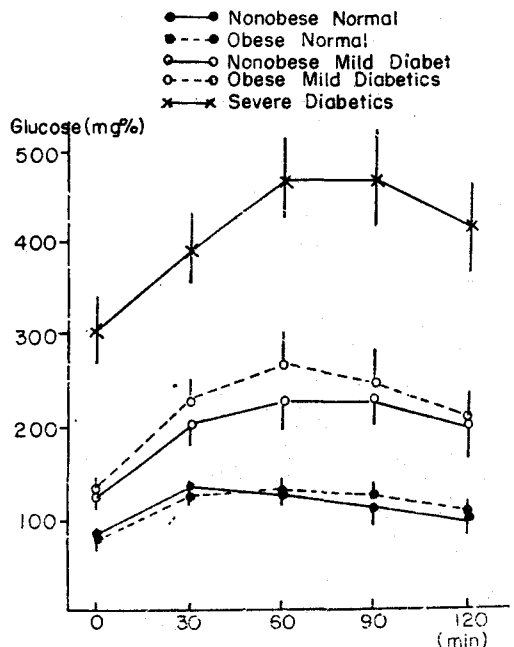


Fig. 1. Serum Glucose Concentrations during Oral Glucose Tolerance Test in Five Patient Groups (Mean±S.D.) Nonobese Normal Obese Normal

Table 3. Plasma Insulin and C-peptide Concentrations(Mean±S.E.) during Oral Glucose Tolerance in Five Patient Groups.

Group	Insulin(uU/ml)					C-Peptide(ng/ml)				
	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120(min)
Nonobese Normal	15.7 ±3.4	48.3 ±9.8	40.4 ±6.7	37.4 ±6.5	26.0 ±4.2	1.9 ±0.3	3.9 ±0.6	6.3 ±0.6	5.7 ±0.5	4.0 ±0.5
Obese Normal	38.9 ±12.3	59.5 ±12.3	59.1 ±27.1	56.1 ±20.0	48.4 ±17.2	5.5 ±0.4	6.8 ±0.5	7.9 ±0.8	7.9 ±0.8	7.8 ±2.0
Nonobese Mild DM	27.1 ±4.9	44.1 ±6.0	37.3 ±6.6	35.5 ±8.1	34.7 ±10.7	2.7 ±0.4	4.9 ±0.7	6.5 ±0.5	7.0 ±0.3	6.7 ±1.0
Obese Mild DM	22.1 ±7.0	80.0 ±19.3	108.0 ±27.0	62.0 ±17.6	55.5 ±10.1	5.2 ±0.4	8.0 ±1.0	10.4 ±1.6	10.4 ±1.7	10.0 ±1.0
Severe DM	8.0 ±3.8	12.1 ±3.5	16.8 ±4.6	19.6 ±5.2	15.0 ±5.0	1.6 ±0.3	2.4 ±0.4	4.1 ±0.6	4.9 ±0.8	4.5 ±0.7

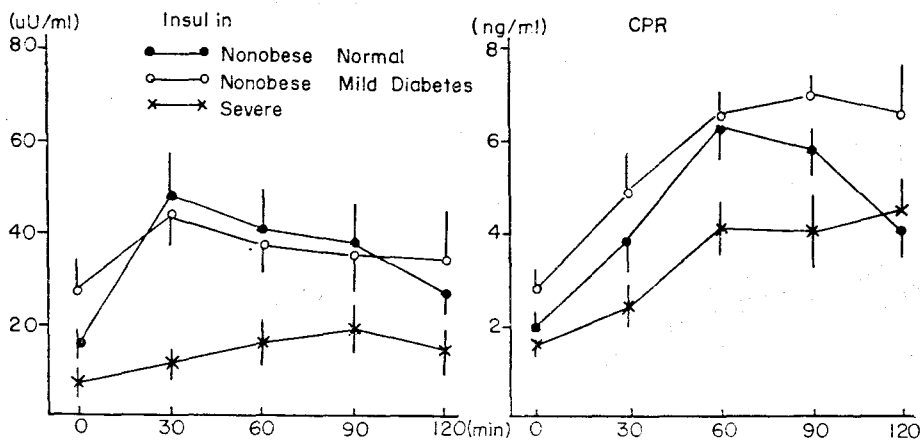


Fig. 2. Insulin and C-Peptide(CPR) Secretions in Nonobese Normal, Nonobese Mild Diabetics and Severe Diabetics after Oral Glucose Load(Mean±S.E.)

12.3, 59.5±12.3, 59.2±17.1, 56.1±20.0 및 48.4±1.2 uU/ml 이고 C-peptide 는 5.5±0.4, 6.8±0.5, 7.9±0.8 7.9±0.8 및 7.9±2.0 ng/ml 로써 insulin 과 C-peptide 가 거의 平行한 反應曲線을 보였으며 또한 非肥滿型正常人群에 比하여 insulin 과 C-peptide 反應이 空腹時 및 糖負荷後에도 모두 顯著한 增加를 보였고(insulin : 모두 p<0.05, C-peptide : 0, 30分 p<0.001, 90, 120分 p<0.05) insulin 은 約 1.5~2倍, C-peptide 는 約 1.5~2.5倍로 增加하였으며 또한 遲延되는 樣相을 보였다.

糖尿病患者에서의 血糖値 및 血中 insulin 과

C-peptide 濃度(第 2, 3表, 第1, 2, 4圖)

非肥滿型中等度糖尿病患者群 13例에서의 血糖値는

各各 137.7±6.8, 233.9±20.8, 276.6±33.2, 252.5±34.8 및 209.2±31.6 mg% 이고 肥滿型中等度糖尿病患者群 9例에서는 130.6±7.9, 207.3±17.3, 236.7±24.8, 239.0±22.7 및 211.4±26.2 mg% 로써 兩者間 差異는 없었으나 重症糖尿病患者群 9例에서는 各各 306.8±35.0, 378.9±37.3, 471.4±41.5, 473.3±48.7 및 420.5±52.6 mg% 로써 顯著히 增加하였다(第 2表, 第 1圖).

非肥滿型中等度糖尿病患者群에서의 insulin 値는 各各 27.1±4.7, 44.1±6.0, 37.3±6.6, 35.5±8.1 및 34.7±10.7 uU/ml 이고 C-peptide 値는 2.7±0.4, 4.9±0.7, 6.5±0.5, 7.0±0.3 및 6.7±1.0 ng/ml 로써 非肥滿型正常人群에 比하여 insulin 및 C-peptide 의 有意한 差異는 없으나(p>0.005) 遲延되는 樣相을 나타내었다.

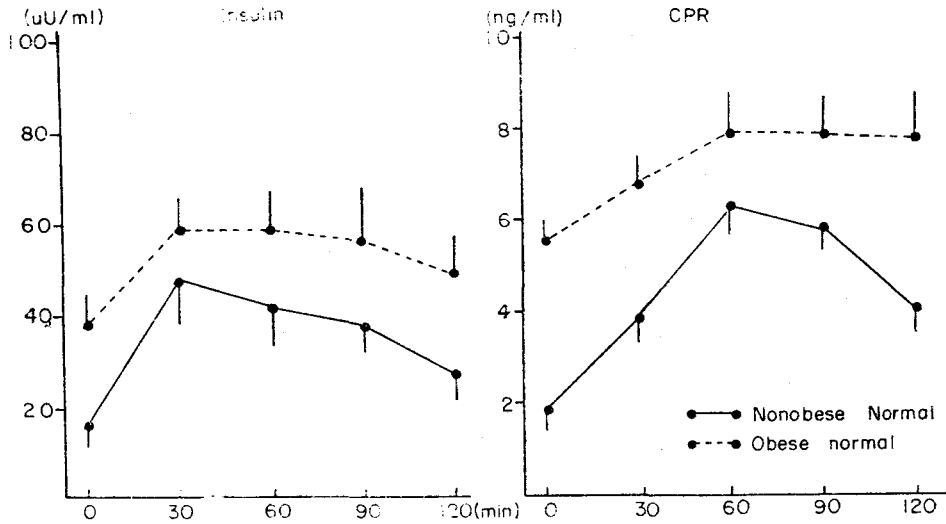


Fig. 3. Effect of Obesity on Insulin and C-peptide Secretory Responses in Normal Subjects(Mean±S.E.)

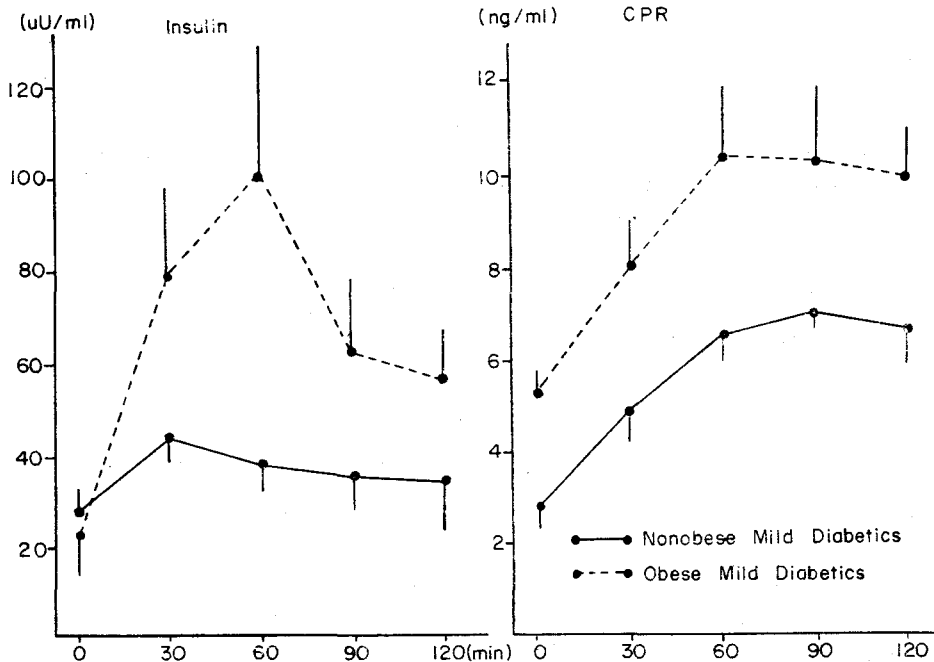


Fig. 4. Effect of Obesity on Insulin and C-Peptide Secretory Responses in Mild Diabetics(Mean±S.E.)

그리고 肥滿型中等度糖尿病患者群에서의 insulin 은 22.1±7.9, 80.0±19.3, 108.6±27.0, 62.0±17.6 및 55.5±10.1 uU/ml 이고 C-peptide 는 5.2±0.4, 8.0±1.0, 10.4±1.6, 10.4±1.7 및 10.0±1.0 ng/ml 로서 insulin 과 C-peptide 가 모두 類似한 反應樣相을 보이 나 非肥滿型中等度糖尿病患者群에 比較여 insulin 은 約 1.5~2.5倍, C-peptide 는 約 2倍로 各各 有意하게

顯著히 亢進됨을 볼 수 있다(insulin : 60分에서 $p < 0.05$, 그외에 $0.1 > p > 0.05$ C-peptide : 0, 60分에서 $p < 0.01$, 30, 90, 120分에 $p < 0.05$)(第3表, 第4圖).

9例의 重症糖尿病患者群에서의 insulin 値는 各各 8.0 ± 3.8, 12.1 ± 3.5, 19.8 ± 4.6, 19.6 ± 5.2 및 15.0 ± 5.0 uU/ml 이고 C-peptide 値는 1.6 ± 0.3, 2.4 ± 0.4, 4.1 ± 0.6, 4.9 ± 0.8 및 4.5 ± 0.7 ng/ml 로서 insulin

Table 4. Comparison of Glucose, Insulin and C-peptide Areas for the Five Patients Groups (Mean ± S.E.)

Group	Glucose (mg%)	Insulin (uU/ml)	C-Peptide (ng/ml)
Nonobese Normal	493 ± 20	147.0 ± 2.41	19.2 ± 1.7
Obese Normal	496 ± 30	218.4 ± 54.0	29.3 ± 2.1
Nonobese Mild Diabetics	940 ± 103	147.9 ± 25.9	24.1 ± 1.5
Obese Mild Diabetics	864 ± 69	290.0 ± 59.2	36.3 ± 2.4
Severe Diabetics	1708 ± 185	59.3 ± 16.4	10.6 ± 2.0

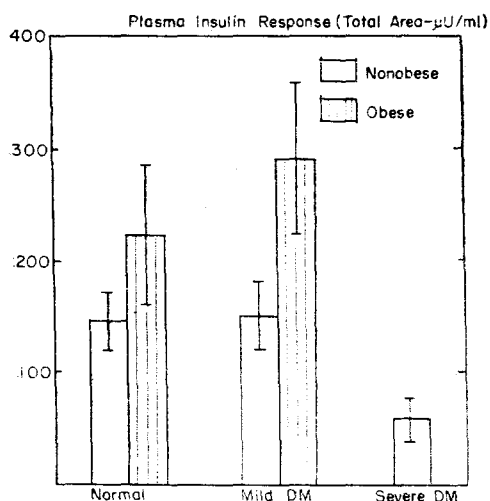


Fig. 5. Total Plasma Insulin Response (area under the insulin concentration curve) of the Five Patients Groups (Mean ± S.E.)

및 C-peptide 反應이 正常對照群 및 中等度糖尿病患者群에 비해 顯著히 減少하였음을 알 수 있다(第3表, 第2圖)(insulin : 30分 $p < 0.0001$, 60分 $p < 0.01$, 90分 $p < 0.05$ C-peptide : 30分, $p < 0.05$, 60分 $p < 0.01$).

糖負荷後 初期 30分間의 insulin 反應은 非肥滿型 正常人群에서 基底 insulin 値의 308%, 非肥滿型 中等度糖尿病患者群에서는 163% 및 重症糖尿病患者群에서 150%로 上昇하여 糖尿病 程度 與何에 따라 反應을 보였고 C-peptide 에서는 뚜렷하지 않았다. Insulin 의 最高値는 非肥滿型 正常人 및 中等度糖尿病患者群에서는 糖負荷後 30分에서 나타났으나 重症糖尿病患者群에서는 90分에서 最高値에 到達하여 遲延되는 傾向을 보였고 C-peptide 測定結果에서도 類似한 成績을 얻었다.

正常人 및 各糖尿病患者群의 血糖, insulin 및 C-peptide 總面積

正常人 및 各糖尿病患者群에서 經口糖負荷後 120分間

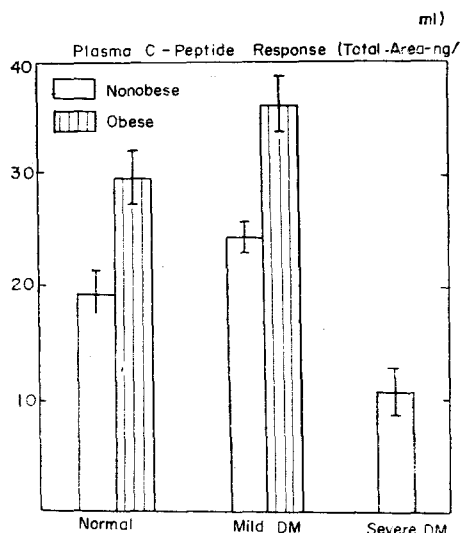


Fig. 6. Total plasma C-peptide Response (area under the C-peptide concentration curve) of the Five Patient Groups (Mean ± S.E.)

의 血糖 insulin 및 C-peptide 總面積은 第4表, 第5, 6圖에서 보는 바와 같으며 上記 血糖, insulin 및 C-peptide 値 結果가 類似하며 各群間에 有意한 差異를 볼 수 있다. 또한 肥滿型 正常人 및 糖尿病患者群에서 非肥滿型 正常人 및 糖尿病患者群에 비해 insulin 및 C-peptide 總面積이 有意하게 增加하였음을 알 수 있다 ($p < 0.05$).

正常人 및 糖尿病患者群에서의 insulinogenic index ($\Delta I / \Delta G$) 및 C-peptide index ($\Delta CPR / \Delta G \times 10$)

正常人 및 各糖尿病患者群에서 糖負荷刺戟에 對한 脾臟細胞 分泌機能을 좀 더 正確히 보기 爲하여, 一定時間當(即 糖負荷後 30, 60, 90, 120分) 血糖增加에 對한 insulin 또는 C-peptide 增加의 比로서 表示되는 insulinogenic index ($\Delta I / \Delta G$) 또는 C-peptide index ($\Delta CPR / \Delta G \times 10$) 値 및 變動樣相은 第5表 및 第7圖에서 보

Table 5. Ratios between Simultaneous Increments of Plasma Insulin and Blood Glucose, and between Increments of C-Peptide and Blood Glucose.

Group	$\Delta I/\Delta G$				$\Delta CPR/\Delta G$			
	30	60	90	120(min)	30	60	90	120(min)
Nonobese Normal	0.71 ±0.16	0.79 ±0.22	0.95 ±0.22	0.88 ±0.22	0.38 ±0.05	1.33 ±0.05	1.71 ±0.67	1.36 ±0.30
Obese Normal	0.82 ±0.35	1.04 ±0.13	3.04 ±2.06	3.60 ±2.29	0.40 ±0.21	0.58 ±0.23	5.82 ±5.64	3.23 ±2.65
Nonobese Mild Diabetics	0.34 ±0.11	0.25 ±0.10	0.22 ±0.08	0.36 ±0.17	0.35 ±0.07	0.45 ±0.09	0.56 ±0.18	0.65 ±0.13
Obese Mild Diabetics	1.11 ±0.36	1.12 ±0.33	0.44 ±0.11	0.60 ±0.22	0.55 ±0.12	0.75 ±0.13	0.51 ±0.15	0.60 ±0.20
Severe Diabetics	0.06 ±0.01	0.08 ±0.03	0.09 ±0.03	0.08 ±0.06	0.10 ±0.03	0.19 ±0.05	0.19 ±0.06	0.45 ±0.09

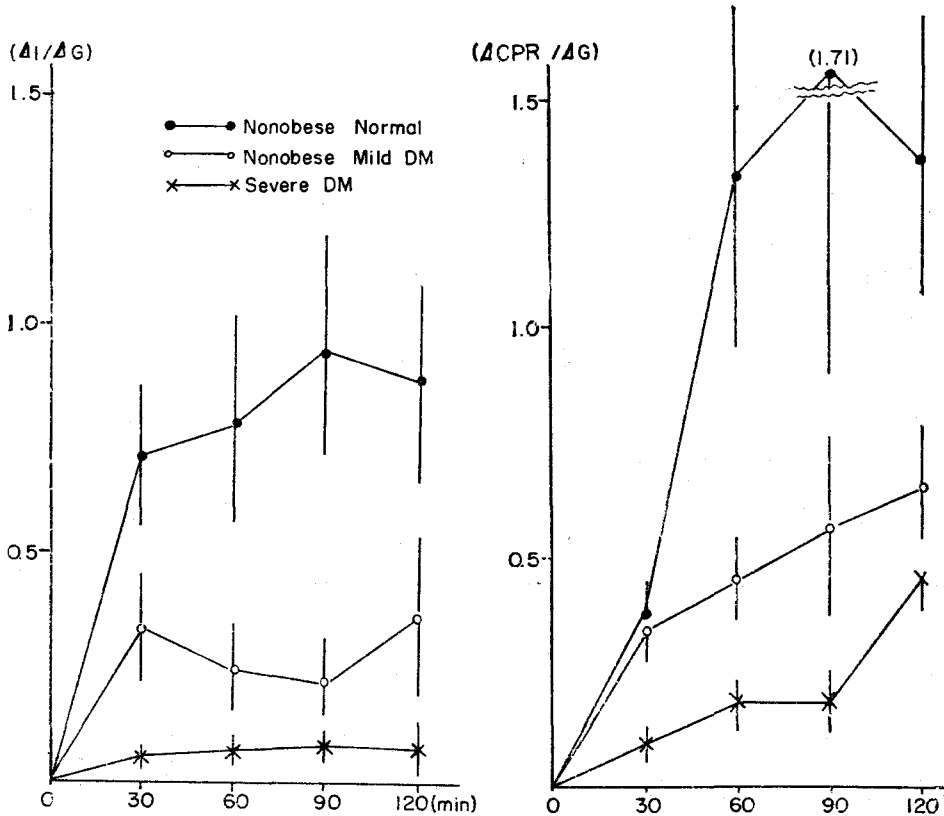


Fig. 7. Ratios between Simultaneous Increments of Plasma Insulin and Blood Glucose and between Increments of C-Peptide and Blood glucose in Nonobese Normal, Nonobese Mild Diabetics and Severe Diabetics (Mean±S.E.)

는 바와 같다. 第7圖에서와 같이 非肥滿型 正常人群, 非肥滿型中等度糖尿病患者 및 重症糖尿病患者群에서의 insulinogenic index와 C-peptide index는 比較的의 平行反應樣相을 나타내며 重症糖尿病患者群에서 顯著的減少를 보였다. 특히 血中 insulin과 C-peptide濃도가

非肥滿型正常人群과 中等度糖尿病患者群 사이에 有意한 差異를 볼 수 없는 反面, insulinogenic index와 C-peptide index는 兩者間 有意한 差異를 뚜렷이 볼 수 있었다(insulinogenic index : 30分, 60分, 120分 $p < 0.05$, 90分 $p < 0.01$, C-peptide index : 60分, 90分 $p <$

0.05, 120分 $p < 0.001$).

即 正常人群에서는 index 曲線이 迅速하고 급격히 上昇하였으나 糖尿病患者群에서는 輕重의 程度에 따라 index 上昇率과 程度가 뚜렷히 差異를 나타내었고 이 差異는 糖負荷後 60分과 90分에 가장 顯著하였다. 反面 肥滿型 正常人群과 肥滿型 中等度 糖尿病群사이에는 糖負荷後 30分, 60分에서는 뚜렷한 差異가 없었으나 90分 以後에는 뚜렷한 差異를 觀察할 수 있었다.

考 按

Yalow 와 Berson^{1,19,20}이 insulin 的 抗體를 利用하여 免疫學的 測定方法에 對한 基本概念을 成立하고 그에 따른 insulin 的 測定이 可能해짐에 따라 免疫反應 insulin(IRI:immunoreactive insulin) 測定으로서 糖尿病이나 其他 內分泌疾患에서 보는 炭水化物代謝異常에 臨床的으로 널리 利用 研究되어 왔다. Insulin 分泌率을 直接測定하는 것은 現在로는 不可能하나 insulin 分泌를 促進시키는 要素中 糖의 役割은 가장 顯著하고 重要的 것으로서 糖負荷後 IRI 分泌는 增加하며 이러한 反應은 脾臟除去後나 幼年性 糖尿病患者에서는 볼 수 없고 糖尿病 程度에 따라 예민한 反應을 나타내었다. 따라서 糖負荷後 insulin 反應은 糖尿病 診斷에도 重要할 뿐 아니라 脾臟細胞의 分泌機能을 反映하는 가장 生物學的으로 特異의이고도 좋은 指標가 되고 이는 Metz²¹와 Seltzer²² 등 많은 學者들에 依하여 確認되었 다.

그러나 β 細胞內에서 糖이 insulin 分泌를 일으키는 正確한 機轉은 定立되어 있지 않다. 生體外 實驗에서 葡萄糖外에도 代謝糖인 mannose 도 脾臟에서 insulin 排出을 促進시키는 反面, 代謝안되는 galactose 는 促進 못시켰다²¹. 또한 葡萄糖代謝防禦物質인 mannoheptulose 는 insulin 分泌를 低下시킨 바, 分泌顆粒에서 insulin 을 分泌시키는 것은 단지 葡萄糖의 存在外에도 β 細胞內에서 葡萄糖 分解代謝가 있어야 한다고 報告되고 있다. 最近에는 白鼠脾臟에서 非代謝糖인 galactose 나 glucosamine 도 insulin 分泌와 關聯이 있음을 觀察하여 β 細胞膜에 糖受容器(glucoreceptor)가 存在하여 이것이 葡萄糖이나 其他 糖에 依하여 刺戟을 받는다고 報告되었고²² 따라서 Cerasi³⁰ 등은 β 細胞內 糖受容器가 糖에 對한 反應度の 減少에 依하여 糖尿病의 病因論이 된다고 主張하였다. 또한 insulin 分泌過程에서 cyclic AMP 도 關與한다고도 報告되고 있다²³.

正常에서는 糖負荷後 곧 insulin 分泌가 나타나고約

1時間동안 持續的으로 分泌反應을 보이는데 이런 insulin 反應에 對한 研究는 Yalow²⁰, Seltzer²⁴, Reaven²⁵ 및 여러 著者²⁶⁻²⁸들에 依하여 報告된 바 있다. 그리고 그 結果도 報告者마다 약간 다른데 即 Yalow 等²⁰은 正常人에서 空腹時의 血漿內 IRI 濃度는 10~20 uU/ml 이고 經口糖負荷後에는 100~140 uU/ml 로 增加한다고 하였으며 Seltzer²⁴은 空腹時가 11±1 uU/ml, 糖負荷後 45分에서 最高值로 129±10 uU/ml 라고 報告하였으며 또한 Reaven²⁵과 Bagdade²⁷의 報告에 依하던 空腹時에 대개 25 uU/ml, 最高值인 1時間後가 90 uU/ml 이었다. 著者들이 10例의 非肥滿한 正常人에서 얻은 經口糖負荷後 insulin 反應을 보면 空腹時가 15.7 ±3.4 uU/ml 이고, 最高值는 糖負荷後 30分때의 48.3 ±9.8 uU/ml 로써 他報告者보다 比較的 낮은 數値를 보이나 이는 檢査室의 差異에 起因한다고 볼 수 있으며 이 外에도 食餌, 生活環境, 條件 및 民族的 差異도 고려해야 된다.

· 糖尿病患者에서의 糖負荷後 insulin 分泌는 正常과 比較하여 서서히 나타나고 서서히 減少한다고 알려져 있으나^{24,29,30}, 輕症내지는 中等度 糖尿病患者群에서는 報告者마다 약간 다른 結果를 보였다. Seltzer³¹ 등이 輕症 糖尿病患者에서 食後 低血糖症狀를 經驗하였는데 이것은 初期 遲延된 insulin 分泌後에 보는 ホル몬의 過度한 分泌에 依한다고 報告하였고, 이러한 事實은 Yalow 와 Berson 等^{1,32,33}이 輕症 糖尿病患者에서 經口糖負荷試驗 30分에 血漿內 insulin 濃도가 正常以下였고 2時間後에 正常以上임을 觀察함으로써 確認되었다. 이러한 機轉은 β 細胞의 生化學的 惰性(biochemical inertia)으로 說明될 수 있는데 即 臨床的으로 糖尿病 初期에는 食後 高血糖症의 血糖減少가 遲延되고 insulin 分泌도 遲延됨에 따라 高 insulin 血症을 나타낼 것이라고 Seltzer 와 Allen²⁴ 등이 報告하였다. 따라서 糖尿病은 根本的으로 insulin 分泌缺乏에 依한 疾患이나, 正常인과 初期 糖尿病사이의 重要的 機能的 差異는 分泌된 insulin 的 總量 即 程度라기 보다 上昇하는 血糖에 反應하는 速度 即 率이라 할 수 있겠다. 비슷한 結果로서 成人型 糖尿病에서도 過分泌反應에 依한 過度한 血漿 insulin 值를 볼 수 있다고 觀察되었다^{24,34,35}. 輕度 糖尿病과 成人型 糖尿病에서 보는 遲延된 高血糖 清掃率을 說明하는 機轉으로서, 末梢細胞間의 insulin 에 依하는 糖運搬이 抑制되기 때문이라고 報告되고 있으며^{35,36}, 最近에는 이러한 拮抗作用의 機轉으로서 遊離脂肪酸의 細胞間蓄積³⁷이나 potassium 的 細胞間 缺乏³⁷에 依한다고 說明하는 學者가 있다. Reaven²⁵은 中等度糖尿

病患者的 insulin 反應은 正常인과 統計學的인 差異가 없었으며 이 두群 사이에 있고 또한 糖負荷試驗時 약간의 非正常曲線을 보인 患者에서는 insulin 反應이 增加함을 觀察하였다. 著者들이 13例의 非肥滿한 中等度 糖尿病患者에서 觀察한 成績(第3表, 第2圖)을 보면 血糖値는 正常人群에 비해 高血糖症을 보이며 insulin 反應은 正常人群과 類似하여 統計學的인 差異는 없으나 약간 遲延되는 傾向을 볼 수 있어서 2時間에도 insulin 이 떨어지지 않았다. 아마도 著者들의 中等度 糖尿病患者는 初期糖尿病이 아님을 示唆하여 준다.

膵臟 β細胞의 分泌機能 損傷으로 인한 重症糖尿病 患者에서는 심한 高血糖症에도 不拘하고 insulin 反應이 減少한다는 것은 잘 알려져 있으며 著者들도 大部分 幼年型糖尿病으로 생각되는 9例의 非肥滿한 重症糖尿病 患者에서 insulin 分泌가 正常人群에 비하여 상당히 떨어져 있고 最高値도 90分에서 觀察되었다(第2圖).

1967年 Steiner 와 Oyer⁷⁾에 의하여 膵臟島細胞腺腫 患者에서 proinsulin 을 發見함에 따라 β細胞에서 insulin 自體로 合成되는 것이 아니라 insulin 보다 分子量이 더 큰 前驅物質인 proinsulin 의 形態로서 生成됨이 밝혀졌다. 分子量이 9000이며 單一 chain 인 proinsulin 의 構造는 insulin 의 A 와 B 사이에 chain polypeptide 로 連結되어 있는데 이 polypeptide 를 connecting peptide(C-peptide)로 命名되었으며, 이 C-peptide 는 種族에 따라 30~35個의 amino 酸으로 構成되어 지며 사람에서는 31個의 amino 酸 peptide 임이 證明되었다⁸⁾. Proinsulin 은 小包體에서 生成되며 그후 Golgi 器管을 通過하여 貯藏顆粒으로 들어가고, proinsulin 에서 insulin 으로의 轉化는 蛋白質分解에 의하여 일어난다⁴⁰⁾. Insulin 으로의 轉化時 C-peptide 分子는 變化하지 않으며, 顆粒에서 血中으로 insulin 分泌時에 C-peptide 도 同分子量으로 分泌됨으로¹⁰⁾, C-peptide 는 生化學的作用이 거의 없으나 그의 血中濃度測定이 可能하다면 C-peptide 도 膵臟 β細胞內 insulin 分泌機能을 間接적으로 反映하는 좋은 指標가 될 수 있다. Proinsulin 도 少量은 특히 糖負荷試驗時 後期에 血中으로 分泌되나⁴¹⁾, 血中 insulin 의 20% 미만이며 비록 proinsulin 이 insulin 의 抗體와 어느 정도 交叉反應을 하나 生物學的 效果는 insulin 의 1~15%에 지나지 않는다.

사람의 膵臟에서의 C-peptide 抽出은 困難하나 最近에 C-peptide 合成이 可能하여지고 또한 C-peptide 免疫反應(C-peptide immunoreactivity=CPR)法에 의한 測定이 可能하여짐에 따라 β細胞 機能에 對한 研究^{11-13, 42, 43)}가 活潑히 되고 있으며, 糖負荷後 C-peptide 도

insulin 과 거의 平行 反應을 보인다는 것이 밝혀졌다. 前記한 바와 같이 사람의 C-peptide amino 酸數列中 50%가 他動物과 다르고 또한 amino 酸數도 다름으로 C-peptide 에 對한 抗血清은 特異的이며 소나 돼지의 C-peptide 와 그리고 사람의 insulin 과 免疫學的 交叉反應을 않는다. 다만 一部가 사람의 proinsulin 이나 proinsulin-like component(PLC)와 交叉反應을 보이거나 島細胞腺腫患者를 除外하고는 proinsulin 이나 PLC는 매우 낮으므로 CPR 은 C-peptide 値를 代表하게 된다. Daiichi 社에서 開發한 C-peptide 放射免疫測定 kit 를 利用하여 觀察한 著者들의 C-peptide 成績을 보면(第3表 第2圖) 對照群인 非肥滿型 正常人群에서 經口糖負荷試驗後 C-peptide 濃度는 各各 1.9±0.3, 3.9±0.6, 6.3±0.5, 5.7±0.5 및 4.0±0.5 ng/ml 로써 insulin 反應과 거의 平行한 變動을 보이고, insulin 은 30分에서 最高値를 보인 反面 CPR 은 60分에서 보여 最高値가 insulin 보다 늦게 나타났다. 이것은 Kaneko¹²⁾가 正常人에서 空腹時에 1.2 ng/ml, 60分에서 最高値로 5.0 ng/ml, Block⁴²⁾ 등은 空腹時가 1.3±0.3 ng/ml 最高値인 60分에서 4.4±0.8 ng/ml 의 結果와 類似하였다. 또한 重症糖尿病 患者에서는 CPR 이 낮으며 그 時間이 되도 最高値가 안나타났고 非肥滿型 中等度 糖尿病 患者群에서는 正常人群과 比較하여 統計적으로 有意한 差異는 없으나 약간 上昇 및 뚜렷히 遲延되었으며 最高値도 90分에서 볼 수 있어서 insulin 反應과 比較의 비슷한 變動樣相을 나타내었다. insulin 과 C-peptide 가 β細胞에서 同分子量으로 排出됨에도 不拘하고 正常人에서 最高値에 이르는 時間이 틀리고 糖尿病 患者에서 insulin 과 C-peptide 反應의 變動이 完全히 一致하지 않은 理由로서는 몇가지 생각할 수 있는데, 即 insulin 과 C-peptide 의 代謝作用의 差異, insulin 治療 받고 있는 患者에서 血中內 insulin 結合 抗體의 影響, 또는 膵臟 β細胞나 分泌系의 存在 狀態의 差異 때문이나, insulin 의 血中內 反減期가 약 4.8分인 反面 C-peptide 는 더 길어서 10~11分으로 알려져 있다⁴⁶⁾. 또한 insulin 은 大部分 肝에서 代謝되어 直接 肝門脈으로 分泌된 후 거의 40~65%는 肝에서 除去됨으로, 肝門脈內 insulin 濃度는 末梢血漿의 약 3~10倍가 되며⁴⁷⁾ 이러한 差異로서 insulin 分泌가 조금만 增加하여도 末梢糖利用에는 變化없이 肝內 糖代謝에 變化를 일으킨다. 反面 C-peptide 는 腎臟에서 代謝가 일어남으로 C-peptide 는 肝疾患에서는 影響을 받지 않으나 腎機能이 減少한 患者에서는 正常보다 높을 수 있다.

이러한 著者들의 成績 및 여러 學者의 報告에 따라

C-peptide도 胰臟分泌機能의 程度를 反映할 수 있음을 알았다. 그런데 C-peptide 抗血清은 前記한데로 insulin 과 免疫學的 交叉反應을 많기 때문에 특히 C-peptide 測定은 insulin 治療를 받는 患者나 insulin 에 對한 抗體가 생긴 insulin 耐性 患者에서 더욱 有用하다. proinsulin 은 交叉反應을 하나, 正常人에서 C-peptide 는 proinsulin 值(0.2 ng/ml)의 約 5~10배이며 反應力도 proinsulin 의 5~10배이고 一般의 丙으로 proinsulin 은 CPR 의 1~4%밖에 안되기 때문에⁴⁸⁾ proinsulin 과의 交叉反應은 몇 例를 除外하고는 큰 問題가 안된다. 以外에 C-peptide 測定이 臨床的 適應이 되는 境遇는 특히 低血糖狀態에 有用한데 卽 insulin 治療를 받고 있고 insulin 抗體가 생긴 患者에서 β細胞增殖 또는 島細胞腫에 依하여 內因性 高 insulin 血症을 나타내어 低血糖症을 보이는 患者의 診斷 및 治療에 有用하며⁴⁹⁾, 또한 島細胞腫 患者에서 insulin 에 依하여 低血糖症을 惹起시켜 β細胞의 抑制與否로 診斷⁵⁰⁾하는데도 C-peptide 는 價値가 있고 이외에도 過量의 insulin 投與로 인한 低血糖症 診斷⁵¹⁾, 糖尿病 寬解與否의 評價⁵²⁾, 胰臟除去手術後의 機能 評價, "brittle"型 糖尿病 患者의 診斷 및 insulin 自家抗體에 依한 insulin 自家免疫症候群의 診斷에도 利用될 수 있다. 著者들은 insulin 治療 안받은 患者를 對象으로 觀察하였으나 앞으로 上記 疾患, 특히 insulin 治療 받고 있는 患者나 insulin 耐性患者에서 C-peptide 測定이 必要하겠다.

糖負荷試驗後의 insulin 反應樣相에 影響을 미치는 因子로써 現在 알려져 있는 것으로는 年齡, 性別, 糖尿病家族歷, 民族, 肥滿有無, 負荷糖量 및 糖負荷方法 등이 있다. 그러나 性別이나 年齡이 insulin 反應에 미치는 影響은 거의 統計學的인 差異가 없는 것으로 Crockford⁵³⁾와 Boy⁵⁴⁾ 등이 報告하였으며 著者들도 性別이나 年齡에 依한 有意한 insulin 反應變化는 觀察하지 못하였다. 다만 Johansen⁵⁵⁾이 老年群과 少年群의 糖尿病患者에서 經口糖負荷試驗後에 老年群에서 少年群에 비해 有意하게 insulin 分泌가 增加함을 觀察하였는데, 이 理由로서 나이 많은 患者에서는 內因性 insulin 에 耐性이 있고 生物學的 活性이 적은 糞몬 卽 proinsulin 등을 多量 分泌하며 反面에 젊은 患者에서는 insulin 에 敏感하기 때문이라고 說明하였다. 民族的인 insulin 分泌 差異는⁵⁵⁾ 아마도 食餌나 肉體의 活動의 差異에 起因된다고 생각된다.

Insulin 分泌에 가장 크게 影響을 미치는 因子는 肥滿有無이며 이에 關하여서는 여러 學者에 依하여 報告되고 確認되었다. 肥滿한 正常人에서 空腹時에 insulin 値가 上昇되고 靜脈糖負荷時에도 insulin 反應이 增加한

다는 것은 1963年 Karam⁵⁶⁾에 依하여 처음 報告되었고 그후 Yalow⁵⁶⁾ Perley와 Kipnis^{26,29)}, Benedetti⁵⁷⁾ 및 Rabinowitz⁵⁸⁾ 등이 經口糖負荷, tolbutamide 投與, glucagon 및 arginine 投與時에도 肥滿한 人에서 insulin 反應이 亢進되었음을 觀察하였다. 그후에 다시 肥滿한 糖尿病患者에서도 insulin 分泌가 增加한다고 밝혀졌다^{26,29)}. Bagdade²⁷⁾는 肥滿程度와 insulin 反應과는 有意한 相關關係를 보았으며 Karam 등의 여러 學者들은 體重減少를 시킨 結果 insulin 反應도 正常으로 돌아 왔음을 觀察하였다. 著者들이 觀察한 5例의 肥滿型 正常인과 9例의 肥滿型 中等度 糖尿病患者群에서 各各 空腹時와 糖負荷後의 insulin 과 C-peptide 를 測定한 結果 모두 非肥滿한 患者에 비해 有意히 亢進되어 高 insulin 血症을 볼 수 있었다. 卽 非肥滿型 正常人群과 肥滿型 正常人群에서의 空腹時 insulin 은 各各 15.7±3.4, 38.9±12.3 uU/ml 이고 C-peptide 는 各各 1.9±0.3, 5.5±0.4 ng/ml 이며, 糖負荷後는 모두 非肥滿型의 約 1.5~2.5배로 增加하였다. 그리고 非肥滿型 및 肥滿型 中等度 糖尿病群에서는 空腹時에 insulin 値가 各各 27.1±4.9 및 22.1±7.9 uU/ml 이고 C-peptide 値는 2.7±0.4 및 5.2±0.4 ng/ml 이며 糖負荷後에는 大개 非肥滿型에 비해 約 1.5~2.0배로 增加하여 肥滿型 患者群에서 非肥滿한 患者群에 비해 血糖値가 높지 않음에도 不拘하고 insulin 과 C-peptide 가 上昇하였음을 보았다(第3表, 第3,4圖). 重症 糖尿病患者群은 大개 幼年型 糖尿病이어서 肥滿患者가 없어 比較觀察할 수 없었다.

肥滿患者에서 血糖値가 正常임에도 insulin 分泌가 增加하는 正確한 機轉은 確實하지 않다. 그러나 脂肪化는 組織內 insulin 要球量이 增加하여 理論의으로는 空腹時나 糖負荷後에 insulin 反應이 亢進되기 때문에 Rabinowitz⁶⁰⁾와 Salans⁶¹⁾ 등은 末梢細胞에서 insulin 作用에 對한 耐性 卽 脂肪組織에서 敏感度의 減少에 依한다고 報告하였다. Felig⁶²⁾ 등은 內的 高 amino 酸血症도 이러한 現象에 役割을 할 것이라고 報告하였으며 이외에도 음식물內 炭水化合物 攝取量 및 肉體의 運動도 關與하리라 생각된다. 最近에 insulin 受容器에 對한 研究가 可能해짐에 따라 Beck-Nielsen^{70,72)} 등은 肥滿患者에서 insulin 受容器가 非肥滿患者群에 비해 減少됨에 따라 insulin 敏感度가 低下되어 高 insulin 血症을 나타낸다고 하였다.

Cerasi⁶³⁾는 糖負荷量을 體重 kg 당 0.35, 0.7 및 1.4 g 을 投與후 insulin 反應의 變化를 觀察하여 insulin 은 糖負荷量과도 有關하였다.

Elrick⁶⁴⁾와 McIntyre⁶⁵⁾ 및 Perley²⁶⁾들은 同量의 糖을 經口投與하였더니 靜脈投與한 群보다 insulin 反應이 約 30~40% 더 높다는 것을 報告하여 腸內 糖吸收가 血中糖值에 無關하게 insulin 分泌를 促進하리라고 示唆됨으로써 糖投與方法에 따라서도 insulin 分泌反應에 影響을 끼친다고 알려졌다. Goetz⁶⁶⁾는 insulin 分泌 促進物質인 腸內 因子로는 上部 胃腸管에 位置할 것이라고 實驗에 依해 報告하였고 아마도 humoral agent의 排出을 刺戟시킬 것이라고 하였다. 最近에 이 物質이 아마도 glucagon⁶⁷⁾, secretin⁶⁸⁾ 또는 panczozymin⁶⁹⁾ 일 것이라고 여러 學者들이 報告하였으나 아직 分明하지는 않다.

經口糖負荷에 對한 細胞反應을 評價하는데에는 前記한대로 一定時間間隔의 insulin 值 變化를 觀察하는 方法 以外에도 insulin 值의 血糖值에 對한 比를 보든지 血糖增加에 對한 insulin 增加의 比率로 表示되는 insulinogenic index 를 보든지 또는 糖負荷後 2時間 동안의 總 insulin 面積을 보는 方法이 있다. 本 論文中서 正常人群과 各 糖尿病患者群에서의 血糖面積 insulin 面積 및 C-peptide 面積은 第4表 및 5, 6第圖에서 보는 바와 같다. 重症患者群에서 insulin 과 C-peptide 面積은 各各 59.3±16.4 uU/ml 및 10.6±2.0 ng/ml 로서 他患者群에 比해 상당히 減少되었으며. 또한 肥滿有無에 關係없이 中等度糖尿病患者群이 正常에 比해 같은지 또는 약간 높은 反應을 보였고 肥滿한 患者가 肥滿하지 않은 患者에 比해 매우 增加하였음을 나타내었다.

Seltzer²⁴⁾는 血糖增加에 對한 insulin 增加의 比로 表示되는 insulinogenic index 를 測定하여 insulin 反應에 反映시켰는데 이 index 가 比較的 正確한 insulin 分泌機能을 나타낸다고 하였다. 著者들이 觀察한 各 患者群의 時間別 insulinogenic index ($\Delta I/\Delta G$)를 보면(第5表, 第7圖) 非肥滿型正常人群, 非肥滿型中等度糖尿病患者群 및 重症糖尿病患者群에서 30分の insulinogenic index 가 各各 0.71±0.16, 0.34±0.11 및 0.06±0.001 로서 糖尿病程度에 따라 有意한 差異를 보였고 60分, 90分, 120分에서도 差異를 볼 수 있음으로써, 正常人에서는 血糖增加에 따른 insulin 反應이 예민한데 比해 重症糖尿病患者에서는 거의 反應이 없었다. 특히 非肥滿型 正常人和 中等度糖尿病患者群 사이에 insulin 值의 差異가 없었던 反面(第2圖) insulinogenic index 는 差異를 보여 insulinogenic index 가 더 正確한 β 細胞 分泌機能을 評價하여 준다는 것을 알았다. 또한 各 患者群의 C-peptide index ($\Delta CPR/\Delta G$)는 60分에서부터

뚜렷하여 各各 1.33±0.38, 0.45±0.09 및 0.19±0.05 이고 그 以後에도 뚜렷한 差異를 觀察하였다. 肥滿患者에서는 例가 적어서 誤差範圍가 있으나 대개 90分, 120分에서는 有意한 差異를 볼 수 있었다. Insulinogenic index 도 血糖值에 影響을 받으므로 Sluiter⁷¹⁾ 등은 最近에 血糖에 關與안받는 方法으로 corrected insulin response($CIR=I/100/G(G-70)$)를 算出하여 insulin 反應尺度에 利用하였다.

以上の 結果 및 考按에서 著者は 經口糖負荷試驗後 放射免疫測定法에 依하여 insulin 과 C-peptide 를 測定한 結果 insulin 과 C-peptide 가 正常人和 糖尿病患者에서 平行한 反應樣相을 보여 C-peptide 도 胰臟細胞分泌機能을 反映하는 尺度가 되며 또한 肥滿이 insulin 反應을 亢進시켰음을 觀察하였다.

結 論

著者들은 正常人 및 糖尿病患者에서 insulin 과 C-peptide 의 變動樣相의 意義를 觀察하고 또한 肥滿이 insulin 反應에 影響을 끼치는 것을 보고자 正常人 15名(非肥滿型 10名, 肥滿型 5名), 中等度糖尿病患者 22例(非肥滿型 13例, 肥滿型 9例) 및 重症糖尿病患者 9例, 總 46名을 對象으로 經口的 糖負荷試驗을 施行하고 各 血中 insulin 과 C-peptide 를 放射免疫法으로 測定하여 다음과 같은 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

1) 10名의 非肥滿型正常人에서의 insulin 值는 空腹時 및 100 gm 經口糖負荷後 30, 60, 90, 120分에서 各各 15.7±3.4, 48.3±9.8, 4.4±6.7, 37.4±6.5 및 26.0±4.2 uU/ml(Mean±S.E.)이고 C-peptide 는 各各 1.9±0.3, 3.9±0.6, 6.3±0.6, 5.7±0.5 및 4.0±0.5 ng/ml 로서 insulin 가 C-peptide 平行한 反應을 보였고 insulin 은 30分에서 最高値를 나타낸 反面 C-peptide 는 60分에서 最高値를 보였다.

2) 肥滿型正常人 5例에서 insulin 은 各各 38.9±12.3, 59.5±12.3, 59.2±17.1, 56.1±20.0 및 48.4±17.2 uU/ml 이고 C-peptide 는 各各 5.5±0.4, 6.8±0.5, 7.9±0.8, 7.9±0.8 및 7.8±2.0 ng/ml 로서 非肥滿型에 比하여 反應이 顯著히 增加함을 보였다.

3) 13例의 非肥滿型中等度糖尿病患者의 血漿內 insulin 은 各各 27.1±4.9, 44.1±6.0, 37.3±6.6, 35.5±8.1 및 34.7±10.7 uU/ml 이고 C-peptide 는 各各 2.7±0.4, 4.9±0.7, 6.5±0.5, 7.0±0.3 및 6.7±1.0 ng/ml 로서 非肥滿型正常人群에 比하여 insulin 및 C-peptide 의 差異는 없으나 지연되는 樣相을 보였다.

4) 肥滿型中等度糖尿病患者 9名에서의 insulin 은 各 各 22.1±7.9, 80.0±19.3, 108.0±27.0, 62.0±17.6 및 55.5±10.1 uU/ml 이었으며 C-peptide 는 5.2±0.4, 8.0±1.0, 10.4±1.6, 10.4±1.7 및 10.0±10ng/ml로 서 insulin 과 C-peptide 反應이 非肥滿型中等度糖尿病 患者群에 비해 各各 充進됨을 볼 수 있다.

5) 重症糖尿病患者 9例에서의 血中 insulin 은 8.0±3.8, 12.1±3.5, 16.8±4.6, 19.6±5.2 및 15.0±5.0 uU/ml 이며 C-peptide 는 1.6±0.3, 2.4±0.4, 4.1±0.6, 4.0±0.8 및 4.5±0.7 ng/ml 로서 insulin 과 C-peptide 가 各各 顯著히 減少하였다. 이 各 糖尿病患者 群에서의 總 insulin 및 C-peptide 面積, 그리고 insulino-genic index 와 C-peptide index 를 算出한 結果 糖尿病程度에 따른 有意한 差異를 觀察하였다.

REFERENCES

- 1) Yalow, R.S. and Berson, S.A.: *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. Clin. Invest. 39:1157, 1960.*
- 2) Metz, R.: *The effect of blood glucose, concentration on insulin output. Diabetes. 9:89, 1960.*
- 3) Seltzer, H.S.: *Quantitative effects of glucose, sulfonyleurea, salicylate, and indole-3-acetic acid on the secretion of insulin activity in pancreatic venous blood. J. Clin. Invest. 41:289, 1962.*
- 4) Kreisberg, R.A., Boshell, B.R., DiPlacido, J. and Roddam, R.F.: *Insulin secretion in obesity. New Engl. J. Med. 276:314, 1967.*
- 5) Klaus Johansen.: *A new principle for the comparison of insulin secretory responses: The effect of age on insulin secretion. Acta Endocr. 74:511, 1973.*
- 6) Maingay, D., Touber, J.L., DeRuyter, H.A., Croughs, J.M., Schopman, W. and Lequin, R.M.: *Rapid rise of insulin concentration in the plasma after intravenous administration of sodium tolbutamide. Lancet, 1:361, 1967.*
- 7) Steiner, D.F. and Oyear, P.E.: *The biosynthesis for insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 57:473, 1967.*
- 8) Kemmler, W. and Steiner, D.F.: *Conversion of proinsulin to insulin in a subcellular fraction from rat islets. Biochem. Biophys. Res. Commun. 41:1223, 1970.*
- 9) Kemmler, W., Perterson, J.D., Rubenstein, A.H. and Steiner, D.F.: *On the biosynthesis, intracellular transport and mechanism of conversion of proinsulin to insulin and C-peptide. Diabetes, 21(Suppl. 1), 1972.*
- 10) Rubenstein, A.H., Clark, J.L., Melani, F. and Steiner, D.F.: *Secretion of proinsulin and C-peptide by pancreatic beta cell and its circulation in blood. Nature, 224:697, 1969.*
- 11) Heding, L.G., Ramussen, S.M.: *Human C-peptide in normal and diabetic subjects. Diabetologica, 11:201, 1974.*
- 12) Kaneko, T., Oka, H. and Munemura, M.: *Radioimmunoassay of human proinsulin: C-peptide using synthetic human connecting peptide. Endocrinol. Jpn. 21:141, 1974.*
- 13) Heding, L.G.: *Radioimmunological determination of human C-peptide in serum. Diabetologica, 11:541, 1975.*
- 14) Service, F.J., Rubenstein, A.H., Horwitz, D.C.: *C-peptide analysis in diagnosis of factitial hypoglycemia in an insulin-dependent diabetic. May. Clin. Proc. 50:697, 1975.*
- 15) Heding, L.G., Turner, R.C., Harris, E.: *C-peptide, proinsulin and insulin responses to fish-insulin. induced hypoglycemia in the diagnosis of insulinoma. Diabetes, 21 Suppl. 2:412, 1975.*
- 16) 李弘揆, 高昌舜, 李文鎬: 甲狀腺機能充進症에서의 經口的 糖負荷試驗時 血漿 Insulin 의 變動. 大韓核醫學會雜誌, 5(1):65, 1971.
- 17) 崔康元, 李弘揆, 高昌舜, 李文鎬: 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. 大韓核醫學會雜誌, 7(1):31, 1973.
- 18) Odell, W.D., Wilber, I.I. and Utiger, R.D.: *Studies of thyrotrophin physiology by means of radioimmunoassay. Rec. Prog. Horm. Res. 23:47, 1967.*
- 19) Yalow, R.S. and Berson, S.A.: *Assay of plasma insulin in human subjects by immunological*

- methods. *Nature*. 184:1648, 1959.
- 20) Berson, S.A. and Yalow, R.S.: *Insulin in blood and insulin antibodies*. *Amer. J. Med.*, 40: 676, 1966.
 - 21) Lacy, R.E., Young, D.A. and Flink, C.J.: *Studies on insulin secretion in vitro from isolated islets of the rat pancreas*. *Endocrinology*, 83:1155, 1968.
 - 22) Landgraf, R., Kotler-Bratjburg, J. and Matschinsky, F.M.: *Kinetics of insulin release from perfused rat pancreas caused by glucose, glucosamine and galactose*. *Proc. Nat'l Acad. Sc.*, 68:536, 1971.
 - 23) Turtle, J.R. and Kipnis, D.M.: *An adrenergic receptor mechanism for the control of cyclic-3,5' adenosine monophosphate synthesis in tissues*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 28: 797, 1967.
 - 24) Seltzer, H.S., Allee, E.W., Herron, A.L. and Brennan, M.T.: *Insulin secretion in response to glycemic stimulus; Relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes*. *J. Clin. Invest.*, 46:323, 1967.
 - 25) Reaven, G. and Miller, R.: *Study of the relationship between glucose and insulin responses to an oral glucose load in man*. *Diabetes*. 17: 560, 1968.
 - 26) Perley, M.J. and Kipnis, D.M.: *Plasma insulin responses to oral & intravenous glucose; Studies in normal and diabetic subjects*. *J. Clin. Invest.*, 46:1954, 1967.
 - 27) Bagdade, J.D., Bierman, E.L. and Porte, D.: *The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects*. *J. Clin. Invest.* 46:1549, 1967.
 - 28) Genuth, R.M.: *Plasma insulin and glucose profiles in normal, obese, and diabetic persons*. *Ann. Int. Med.* 79:812, 1973.
 - 29) Perley, M. and Kipnis, D.M.: *Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and nondiabetic subjects*. *Diabetes*. 15:867, 1966.
 - 30) Cerasi, and Luft, R.: *The plasma insulin response to glucose infusion in health subjects and in diabetes mellitus*. *Acta. Endocrinol.* 55:278, 1967.
 - 31) Seltzer, H.S., Fajans, S.S. and Conn, J.W.: *Spontaneous hypoglycemia as an early manifestation of diabetes mellitus*. *Diabetes*, 5:437, 1956.
 - 32) Seltzer, H.S. and Smith, W.L.: *Plasma insulin activity after glucose. An index of insulinogenic reserve in normal and diabetic man*. *Diabetes*, 8:417, 1959.
 - 33) Seltzer, H.S. and Harris, V.L.: *Exhaustion of insulinogenic reserve in maturity-onset diabetic patients during prolonged and continuous hyperglycemic stress*. *Diabetes*, 13:6, 1964.
 - 34) Yalow, R.S. and Berson, S.A.: *Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects*. *Diabetes*, 9:254, 1960.
 - 35) Yalow, R.S., Glick, S.M., Roth, J. and Berson, S.A.: *Plasma insulin and growth hormone levels in obesity and diabetes*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 131:357, 1969.
 - 36) Schalch, D.S. and Kipnis, D.M.: *Abnormalities in carbohydrate tolerance associated plasma nonesterified fatty acids*. *J. Clin. Invest.* 44: 2010, 1965.
 - 37) Schonfeld, G. and Kipnis, D.M.: *Studies of extracellular and tissue fatty acid pools and glucose metabolism in striated muscle*. *J. Clin. Invest.* 45:1071, 1966.
 - 38) Conn, J.W.: *Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance*. *New. Engl. J. Med.* 273:1135, 1965.
 - 39) Oyer, P.E., Cho, S. and Paterson, J.D.: *Studies on human proinsulin: isolation and amino acid sequence of the human pancreatic C-peptide*. *J. Biol. Chem.* 246:1375, 1971.
 - 40) Lacy, P.E.: *Beta cell secretion from the standpoint of a pathologist*. *Diabetes*, 19:895, 1970.
 - 41) Gordan, P. and Roth, J.: *Circulating insulin- "Big" and "Little"* *Arch. Intern. Med.* 123: 237, 1969.
 - 42) Bleck, M.B., Makc, M.E., Steiner, D.F. and

- Rubenstein, A.H.: *Circulating C-peptide immunoreactivity. Studies in normal and diabetic patients. Diabetes, 21:1013, 1972.*
- 43) Rubenstein, A.H., Block, M.B., Starr, J., Melani, F. and Steiner, D.F.: *Proinsulin and C-peptide in blood. Diabetes, 21:661, 1972.*
- 44) Melani, F., Rubenstein, A.H., Oyer, P.E. and Steiner, D.F.: *Identification of proinsulin and C-peptide in human serum by a specific immunoassay. Proc. Nat'l. Acad. Sci. U.S.A. 67: 148, 1970.*
- 45) Horwitz, D.L., Starr, J.L. and Rubenstein, A.H.: *Serum connecting peptide—an indicator of beta cell secretory function. Diabetes, 22:298, 1973.*
- 46) Horwitz, D.L., Starr, J.I., Mako, M.E., Blackard, W.G. and Rubenstein, A.H.: *Proinsulin, insulin and C-peptide concentration in human portal and peripheral blood. J. Clin. Invest. 55: 1278, 1975.*
- 47) Blackard, W.G. and Nelson, N.C.: *Portal and peripheral vein immunoreactive insulin concentration before and after glucose infusion. Diabetes, 19:302, 1970.*
- 48) Horwitz, D.L., Kuzya, H. and Rubenstein, A.H.: *Circulating serum C-peptide. A brief review of diagnostic implication. New. Engl. J. Med. 295:207, 1976.*
- 49) Sandler, R., Horwitz, D.L. and Rubenstein, A.H.: *Hypoglycemia and endogenous hyperinsulinism complicating diabetes mellitus. Application of the C-peptide assay to diagnosis and therapy. Am. J. Med. 59:730, 1975.*
- 50) Horwitz, D.L. and Rubenstein, A.H.: *Insulin suppression. Lancet, 2:1021, 1974.*
- 51) Couropmitree, C., Freinkel, N. and Negel, T.C.: *Plasma C-peptide and diagnosis of factitious hyperinsulinism. Ann. Int. Med. 82:201, 1975.*
- 52) Hirata, Y., Tominaga, M. and Ito, J. I.: *Spontaneous hypoglycemia with insulin autoimmunity in Graves' disease. Ann. Int. Med. 81:214, 1974.*
- 53) Crockford, P.M., Harbeck, R.J. and Williams, R.U.: *Influence of age on intravenous glucose tolerance and serum immunoreactive insulin. Lancet, 1:465, 1966.*
- 54) Boyns, D.R., Grossley, J.N. and Abrams, M.E.: *Oral glucose tolerance and related factors in a normal population samples. Blood sugar, plasma insulin, glyceride, and cholesterol measurements and the effects of age and sex. Br. Med. J. 1:595, 1969.*
- 55) Rubenstein, A.H., Seftle, H.C. and Miller, K.: *Metabolic response to oral glucose in healthy South African white, Indian and African subjects. Br. Med. J. 1:748, 1969.*
- 56) Karam, J.H., Grodsky, G.M. and Forsham, P.H.: *Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. Diabetes, 12:197, 1963.*
- 57) Aenetti, A., Simpson, R.G. and Grodsky, G.M.: *Exaggerated insulin response to glucagon in simple obesity. Diabetes, 16:666, 1967.*
- 58) Rabinowitz, Ds Merimee, T.J. and Nelson, J.K.: *The hormonal profile in obesity. Trans. Assoc. Am. Physicians. 80:190, 1967.*
- 59) Klaus Johansen.: *A new principle for the comparison of insulin secretory responses. II. The effect of obesity on insulin secretion. Acta. Endocr. 74:524, 1973.*
- 60) Rabinowitz, D. and Zierler, K.L.: *Forearm metabolism in obesity and its response to intraarterial insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adaptive hyperinsulinism. J. Clin. Invest. 41:2173, 1962.*
- 61) Salans, L.B., Knittle, J.L. and Hirsch, J.: *The role of adipose cell enlargement in the carbohydrate intolerance of human obesity. J. Clin Invest. 46:1112, 1967.*
- 62) Felig, P., Marliss, E. and Cahill, G.F.: *Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity. New. Engl. J. Med. 281:811, 1969.*
- 63) Cerasi, E., Ependic, S. and Laft, R.: *Dose-response relation between plasma insulin and blood-glucose levels during oral glucose loads in prediabetic and diabetic subjects. Lancet,*

- 1:794, 1973.
- 64) Elrick, H., Stimmler, L., Hlad, C.J. and Arai, Y.: *Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 24:1076, 1964.
- 65) McIntyre, N., Holdsworth, C.D. and Turner, D.S.: *Intestinal factors in the control of insulin secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 25:1317, 1965.
- 66) Goetz, F.C., Money, J.W. and Greeberg, B.Z.: *An extrapancreatic mechanism for insulin release. J. Lab. Clin. Med.* 62:877, 1963, 1963.
- 67) Samols, E., Marri, G. and Marks, V.: *Promotion of insulin secretion by glucagon. Lancet*, 2: 415, 1965.
- 68) Unger, R.H., Ketterer, H., Eisentraut, A. and Dupre, J.: *Effect of secretin in insulin secretion. Lancet*, 2:24, 1966.
- 69) Ketterer, H., Ohnea, A., Dupre, J., Eisentraut, A. and Unger, R.H.: *Effects of entire hormones on insulin and glucagon secretion. J. Lab. Clin. Med.* 58:888, 1966,
- 70) Beck-Nielsen, H., Pedersen, O., Bagger, J.P. and Sorensen, N.S.: *The insulin receptor in normal and obese person. Acta. Endocr.* 83:565, 1976.
- 71) Sluiter, W.J., Erkelens, D.W., Reitsma, W.D. and Doorenbos, H.: *Glucose tolerance and insulin release, a mathematical approach. Diabetes*, 25:241 1976.
- 72) Olefsky, J.M.: *The insulin receptor: Its role in insulin resistance of obesity and diabetes. Diabetes*, 25:1154, 1976.
-