

정상 한국인의 혈중 Glucagon 의 동태에 관한 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실 *

국군 서울지구병원 **

이흥규* · 정준기** · 김의중**

홍기석* · 김병국* · 고창순*

= Abstract =

Study on the Diurnal Variation of the Plasma Immunoreactive Glucagon

Hong Kyu Lee, M.D.,* June-Key Chung, M.D.,** Eui Chong Kim, M.D.**
Kee Suk Hong, M.D.,* Byoung Kook Kim, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.*

*Dept. of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

**Seoul District Armed Forces General Hospital

It is well known that glucagon, like insulin, is very important in the moment-to-moment control of the homeostasis of glucose, and of amino acids. Glucagon has been shown to have potent glycogenolytic, gluconeogenic and lipolytic activities. Attention to its role in the pathogenesis of diabetes mellitus and hypoglycemia has been also advanced recently.

To evaluate the diurnal variation of plasma glucagon concentration, we measured serum glucose, insulin, and plasma glucagon every 30 minutes or every hour in 7 normal Korean adults. Results were as follows:

- 1) Although plasma glucagon concentration showed wide individual variations, it had a tendency to decrease after meals. After lunch and dinner, plasma glucagon concentration had gradually declined and reached its nadir at postprandial 2-2.5 hours. The minimal level of plasma glucagon was at 4 A.M.
- 2) Serum insulin:plasma glucagon ratios were increased promptly after meals. Especially after lunch, its peak was prominent (3.65 ± 1.95). The minimal level of serum insulin:plasma glucagon ratio appeared at 6 A.M.

서 론

Glucagon은 췌장의 α 세포에서 분비되는 단백호르몬으로 당대사에서 insulin에 길항작용을 하는 중요한 호르몬이다. Glucagon은 특히 간장에서 당의 신생 및 당원의 해리 등의 과정을 촉진함으로써, 혈당을 상승시킨다고 알려져 있다¹⁻⁴⁾.

근래 glucagon이 당뇨병의 발생에 중요한 역할을

이 논문은 1983년도 서울대학교병원 임상연구비의 일부 보조에 의한 것임.

하고 있다는 견해가 Unger 등에 의하여 제기되고 있으며⁵⁻⁷⁾, 당뇨병의 치료 중에 나타나는 저혈당의 기전에 있어서도 glucagon의 중요성이 인식되고 있는 등, 그 중요성이 점차 커져가고 있는 듯하다. Glucagon은 insulin의 작용을 개체 단위에서 길항할 뿐 아니라, 췌장의 Langerhans islet에서도 서로 밀접하게 위치하고 있어서⁸⁾ 극소 단위에서도 체내에서의 에너지 필요량과 외부로부터의 에너지 공급량에 따라서 반응하여, 세포단위에서의 당질 및 아미노산 대사를 조절하는 극히 중요한 역할을 하고 있다고 여겨지고 있다⁹⁾.

이러한 중요성을 갖는 glucagon의 동태에 대한 국

Table 1. Composition of Meals

	Sugar(g)	Protein(g)	Fat(g)	kcal	%
Breakfast	110	18	5	565	18.2
Lunch	235	36	10	1,174	37.9
Dinner	235	65	18	1,362	43.9
Total	582	119	33	—	—
kcal	2,328	476	297	3,099	—
%	75.1	15.3	9.6	—	100.0

내에서의 연구는 비교적 드물 뿐만 아니라⁹⁾, 혈중 포도당, insulin 과 함께 일종의 변화를 관찰한 자료는 거의 없는 듯하다. 본 논문은 이미 발표한 바 있는 연구의 연장으로써, 24시간을 통하여 혈중 glucagon 이 식사와 혈중 포도당, insulin 과 관련하여 어떻게 변하는지를 검토하여 보고자 하였다.

실험대상 및 방법

대상 및 방법은 본 연구자들이 이미 보고한 바¹⁰⁾와 같으며, 다음과 같이 시행하였다.

1. 실험대상

한국인의 정상체중을 유지하는 20~24세 사이의 성인 남자 7명을 대상으로 하였다. 이들은 모두 당뇨병이나 간질환, 신장질환 등의 병력이 전혀 없이 건강하였으며, 실험 4일 전부터 시작하여 실험 당일까지 Table 1에 있는 식단표로 당질이 75% 함유된 3,100±310 kcal의 식사를 섭취케하였다.

2. 실험방법

아침식사 30분전부터 시작하여 30분 또는 1시간 간격으로 24시간 동안 채혈하였다. 채혈방법은 대상자에 18 gauge 침을 꽂아놓고 생리식염수(1,000~2,000 ml/日)를 서서히 정맥주사하면서, 3 way cock 를 사용하여 시간에 맞추어 채혈하였으며, 모든 대상자에게 중등도의 활동을 지속시켰다. 채혈된 혈액은 aprotinin 및 EDTA 을 포함한 특수 플라스틱시험관에 혈청을 분리한 후 각 검사를 시행할 때까지 -20°C 냉장고에 보관하였다.

혈청 포도당치는 coupled hexokinase 법을 이용한 Instrumentation Lab 의 ILTEST glucose kit 를 사용하여 측정하였고, insulin 치는 Dainabot Radioisotope Lab 사의 insulin RIA kit 를 사용하고, glucagon 치

는 Daiichi Radioisotope Labs 사의 glucagon kit 를 사용하여 이중항체법을 이용한 방사면역측정법으로 측정하였다.

모든 실험결과는 평균치와 표준오차로 표시하였으며 통계학적 분석은 student t-test 를 사용하였다.

성 적

1. 혈중 포도당 및 insulin 의 일중변동

이들 대상군의 혈중 포도당의 평균치 및 그 표준오차는 Fig. 1에 표시한 바와 같으며, 포도당과 insulin 일중변동 자세한 결과는 이미 보고된 바 있다¹⁰⁾. 요약하면 혈당은 아침식후 거의 상승이 없으며, 점심식사 및 저녁식사에 따라 혈당상승이 좀 더 높으며, 공복시상태로의 시간이 느껴지는 경향을 보였다. Insulin 은 아침식사후 적은 상승이, 점심전후의 곧 insulin 상승과 저녁에서의 중등도의 분비동이 특징적이었다.

2. 혈장 glucagon 치의 일중변동

혈장 glucagon 치는 아침 공복상태에서 172.1±37.0 (45~330)pg/ml 이었다가 아침식사 후 증가하여 2시간 후에 236.5±75.5(44~480)pg/ml 까지 증가하였다. 점심식사 후에는 글루카곤치의 급격한 감소가 나타나 2시간 30분 후에는 144.3±58.3(10~420)pg/ml 로 감소하였다. 저녁식사 후에도 글루카곤치의 저하가 나타나 2시간 위에 117.3±44.4(10~320)pg/ml 까지 감소하였다. 저녁 식사 후 점차 증가되었던 글루카곤치는 수면 중에 다시 감소하여 새벽 4시에 55.0±29.4(10~190)pg/ml 는 하루중 최저치를 나타내었다(Fig. 1).

혈장 글루카곤치는 개인별 차이가 심하여 각 개인에서 아침 6시의 수치를 100으로 잡고 각 시간에서의 상대적 글루카곤치를 구하여 보았으며 그 결과는 절대치인 글루카곤치보다는 좁은 범위의 분포를 보였으나 전

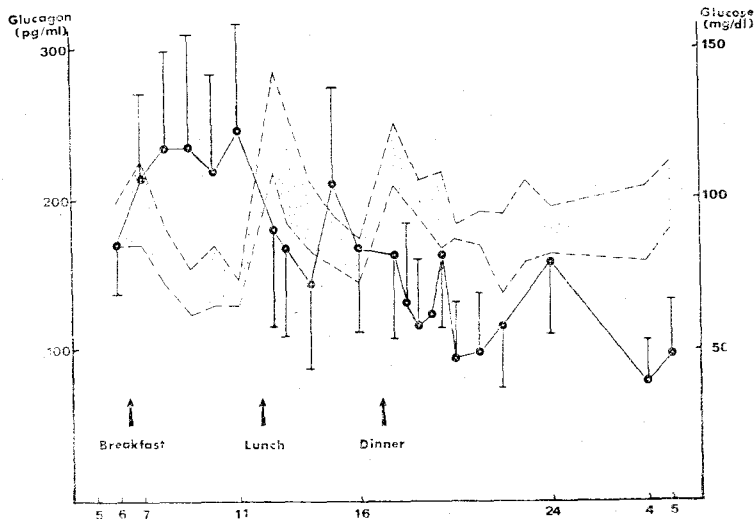


Fig. 1. Diurnal variation of plasma glucagon concentration(open circle, mean \pm S.E.), and glucose concentration.

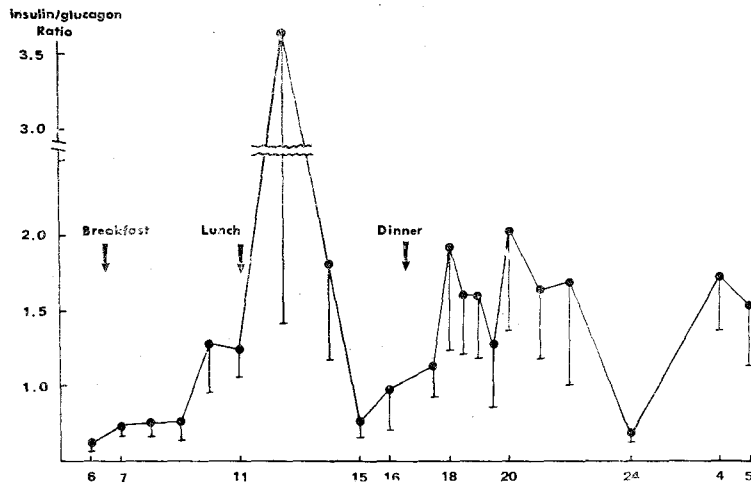


Fig. 2. Diurnal variation of serum insulin: plasma glucagon ratio(unit; μ U/pg mean \pm S.E.).

체적인 분비양상에는 절대치와 큰 변화를 보이고 있지 않았다.

3. 혈청 insulin/glucagon 비율(Fig. 2)

세포단위에서 포도당의 항상성을 나타내는 지표로 혈청 인슐린과 글루카곤의 농도를 직접 나누어서 비율을 산출하였다(단위 μ U/pg). 그림 Fig. 5에서와 같이 아침 공복시에 $0.116 \pm 0.026(0.042 \sim 0.1) \mu$ g/pg의 낮은 수치를 보이고 있다가 아침식사후 약간 상승하여 2시간 뒤에 $0.254 \pm 0.11(0.04 \sim 0.773) \mu$ U/pg 을 보였

다. 점심식사후에는 insulin/glucagon 비율의 상승이 뚜렷하여 식후 1시간 뒤에 $3.651 \pm 1.951(0.513 \sim 15) \mu$ U/pg으로 최고치에 달하였다가 오후 3시경에 $0.259 \pm 0.102(0.124 \sim 0.86) \mu$ U/pg로 다시 감소하였다. 저녁식사 후에도 이 비율의 상승은 뚜렷하여 식후 1시간 30분에 $1.431 \pm 0.683(0.12 \sim 4.4) \mu$ U/pg이 되었고 다시 감소하여 밤 12시에 $0.184 \pm 0.047(0.045 \sim 0.34) \mu$ U/pg이 되었다. 수면중에는 다시 서서히 증가하였다.

고 찰

Glucagon은 생리적인 농도에서도 강력한 glycogen 분해기능과 당신생(gluconeogenesis)기능을 가지고 있고⁶⁾ 또 지방분해기능도 가지고 있다¹²⁾. 이러한 기능은 insulin 기능과 정반대되는 현상으로 insulin이 외부의 영양분에 대하여 분비되는 에너지저장의 호르몬이라 할 수 있는데 반하여 glucagon은 저장된 에너지를 방출시키는 호르몬이라고 정의할 수 있다.

Glucagon은 29개의 아미노산으로 구성되어 있는 polypeptide로 췌장의 α 세포에서 분자량 18,000~19,000의 전구물질로부터 단백질분해에 의하여 생성된다¹³⁾. 한편 소장내에 위치하고 있는 세포에서도 glucagon과 유사하지만 작용이 미약한 "glucagon-like-immunoreactivity(GLI)"가 분비된다. 이 GLI는 췌장 glucagon과 비슷한 면역반응을 보이기 때문에 종전까지는 혈청 glucagon 측정치의 90%를 GLI가 차지하고 있었다.^{6,7,14,15)} 그러나 최근에 췌장의 glucagon에 대한 예민한 항체를 만들 수 있음으로 하여 직접적인 췌장 glucagon의 측정이 가능하게 되었다.

공복시 glucagon의 정상 혈청치는 Unger 등⁷⁾이 50~250 pg/ml이라고 보고하고, 날짜에 따른 혈청치의 변화가 34 pg/ml을 넘지 않는다고 하였다. 저자의 성적을 보면 7명 중 5명에서 Ungor의 범위에 있었으나 2명에서 높은 공복치를 보이고 있었다. 혈청 glucagon치가 epinephrine, cortisol, endorphin, 성장호르몬 등에 의하여 변하고 또 심한 운동등에 의해서도 변화할 수 있으므로 활동을 하고 있는 정상인의 경우 공복치의 변화가 광범위할 수 있음을 뜻하는 것이다. 실제 이들의 혈청 포도당치나 insulin치의 변화가 다른 대상자와 차이가 없는 것이 이 사실을 뒷받침하여 준다.

당질을 투여하면 혈청 glucagon 농도가 저하되고 저혈당인 경우에는 glucagon 농도가 상승한다. Ohneda⁸⁾는 저혈당인 경우 처음 30분내에 최소한 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 이상 glucagon의 상승이 보이고, 과혈당인 경우 혈청 포도당치가 공복치보다 30 mg% 이상 상승하여야 glucagon치가 저하된다고 보고하였다. 본 실험결과에서 아침식사 후 혈청 glucagon치가 증가하는 현상의 원인으로, 단백질의 섭취도 생각해 볼 수 있지만, 식사 후 혈청 포도당치의 상승이 미약하였던 것이 주원인인 것 같다. 또한 Ohneda는 혈청 포도당치의 변화와 glucagon치의 변화가 서로 상관관계수 -0.603 의 역상관관계를 보인다고 보고하였다⁸⁾. 본 실험에서는 전체

적으로 역상관관계를 보이고 있었으나 이러한 높은 상관관계수는 얻을 수 없었다.

혈당치 변화에 따른 insulin과 glucagon의 이러한 즉각적인 반응은 음식섭취의 변동에도 불구하고 세포 외액의 당질농도를 일정한 범위로 유지시키려는 homeostasis의 기전이다. 당분이 섭취되었을 때 glucagon의 즉각적인 저하가 나타나지 않는다면 insulin은 더욱 많이 분비되어야 할 것이고 당분의 처리는 더욱 늦게 될 것이다. 이와같이 당질의 처리과정에 glucagon이 필수적이라는 견해가 있지만^{6,7)} Sherwin 등¹⁶⁾은 glucagon을 외부에서 투여하는 실험을 통하여, 정상인에서는 glucagon 투여에도 불구하고 경구 당부하시험에 변화가 없는 것에 반하여, insulin이 부족한 당뇨병 환자에서는 혈당의 반응이 5~15배 증가하는 것을 보고하여 insulin 결핍이 있는 경우에서만 glucagon의 영향이 나타난다고 주장하였다.

유리지방산을 섭취하였을 경우 glucagon의 변화는 탄수화물을 섭취하였을 때의 변화와 비슷하다^{1,18)}. 아미노산을 섭취하였을 때는 insulin이 상승하고 동시에 glucagon도 증가한다. Insulin치의 상승은 섭취된 아미노산을 체내의 단백질로 결합시키는데 필요한 것이고, glucagon의 증가는 insulin의 작용으로 포도당이 세포내로 들어감으로 하여서 유발되는 저혈당을 막기 위한 것으로 해석되고 있다¹⁹⁾.

최근에는 insulin과 glucagon의 mol 비율(insulin/glucagon molar ratio)이 간이나 지방세포에서의 포도당 homeostasis을 나타내는 정성적 및 정량적 지표로 사용된다^{6,16)}. 밤사이의 공복상태에서는 간장에서 당분이 생산되고 이 비율은 3정도가 된다. 3일 이상의 기아 상태에서는 당신생이 항진되고 이 비율은 1이하가 된다. Unger⁶⁾는 탄수화물이 많은 식사를 한 경우에는 간장에서 당질을 최대한으로 저장하게 되고 이 비율은 70이 넘게 된다고 하였다. 본 실험성적에서도 insulin과 glucagon의 비율은 이들이 보고와 일치하였고 혈중 포도당치의 변화나 insulin/glucagon비가 정비례의 상관관계가 있는 것을 알 수 있었다.

당뇨병에서 glucagon의 역할은 많은 학자들간에 논란이 되어 왔다. 당뇨병은 insulin의 결핍뿐만 아니라 glucagon의 증가가 수반되는 두가지 호르몬의 질환이라고 요약할 수 있다. Insulin의 절대적, 상대적 감소와 glucagon의 비정상적인 증가는 당질대사에 약 영향을 미쳐 insulin결핍의 결과를 더욱 조장시켜 준다⁹⁾. 심한 ketoacidosis가 있는 경우에 glucagon은 정상치의 4배까지 증가된다고 보고되어 있다⁷⁾. 그러나 당뇨

병에서 glucagon의 역할에 대하여서는 glucagon 자체가 내인성 생산과 ketoacidosis을 일으킨다는 주장²⁾이 있는데 반하여 Felig 등³⁾은 insulin 결핍이 있는 경우에만 glucagon 대사장애의 효과가 나타나며 insulin이 유효한 경우에는 영향을 미치지 않는다고 주장하였다. Sherwin¹⁶⁾과 Gerich 등²⁰⁾은 somatostatin 투여로 insulin과 glucagon을 모두 억제시킨 후에 혈당이 경도도 증가하는 것을 관찰하여 glucagon이 억제된 상태에서도 혈당의 증가는 나타날 수 있지만 심한 증가는 보이지 않아 심한 내인성 당생산은 glucagon의 영향이라고 주장하였다.

이와같이 glucagon의 측정은 당질대사와 당뇨병의 기전을 연구하고 진단 및 치료에 응용될 수 있는 가능성을 제시하여 주고 있다. 그러나 혈청 glucagon치는 단백질이나 탄수화물 등 섭취되는 음식물에 따라 반응을 달리하고, epinephrine, 성장호르몬, cortisol, β -endorphin 등의 호르몬에 의해서도 조절되고 심지어는 운동상태에 따라서도 변화하므로²¹⁾ glucagon의 분석에는 여러 인자들을 고려하는 종합적인 판단이 필요한 것으로 사료되었다.

결 론

저자는 정상 한국인에서 한국적 식사에 따른 일중 혈당 변화와 insulin, glucagon의 분비양상을 알아 보 고자, 건강한 성인 남자 7명을 대상으로 당질이 75% 함유된 1日 3,100±310 kcal의 식사를 섭취케 하고, 30분 또는 1시간 간격으로 24시간 동안 혈청 포도당, insulin 및 glucagon을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 혈청 glucagon치는 개인차가 심하였으나 아침식사 시기를 제외하고 식후에 감소되는 경향을 보였다. 그러나 insulin의 증가보다는 시간적으로 늦게 식후 2~2.5시간에 가장 감소하였다. 일중 변동중의 최저치는 새벽 4시에 나타났다.

2) 혈청 insulin/혈장 glucagon비를 산출한 바 식사 후에 모두 증가하는 경향을 보이고 있었고, 실험대상군의 특성이 특이한 점을 감안하더라도 특히 점심 식사후에 더욱 뚜렷하여 식사 1시간 후에 3.652±1.951 μ U/pg로 최고치를 보였다. 한편 혈청 insulin/혈장 glucagon비의 최저치(0.116±0.026 μ U/pg)는 아침 6시 공복 중에 나타났다.

REFERENCES

1) Gerich JE., Lorenzi M., Schneider, V., Karam,

J.H., Rivier, J., Guillemin, R., and Forsham, P.H.: *Effects of somatostatin on plasma glucose and glucagon levels in human diabetes mellitus.* *N. Engl. J. Med.*, 291:544, 1974.

2) Unger, R.H., and Orci, L.: *The essential role of glucagon in the pathogenesis of the endogenous hyperglycemia of diabetes mellitus.* *Lancet*, 1: 14, 1975.

3) Felig, P., Wahren, J., Sherwin, R. and Hendler, R.: *Insulin, glucagon and somatostatin in normal physiology and diabetes mellitus.* *Diabetes*, 25:1091, 1976.

4) Orci, L., Malaisse-Lagae, F. and Ravazzola, M.: *A morphological basis for intercellular communication between α and β cells in the endocrine pancreas.* *J. Clin. Invest*, 56:1066, 1975.

5) Unger, R.H., and Orci, L.: *Glucagon and the A cell.* *N. Engl. J. Med.*, 304:1518, 1981.

6) Unger, R.H.: *Glucagon physiology and pathophysiology.* *N. Engl. J. Med.*, 285:443, 1971.

7) Unger, R.H., Aguilar-Parada, E., Muller, W.A. and Eisentraut, A.M.: *Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects.* *J. Clin. Invest*, 49:837, 1970.

8) Ohneda, A., Aguilar-Parada, E., Eisentraut, A.M. and Unger, R.H.: *Control of pancreatic glucagon secretion by glucose.* *Diabetes*, 18:1, 1969.

9) 임천규, 이정일, 김진우, 김영실, 김광원, 김선우 최영진 : 당뇨병 환자에서의 경구 당부하에 의한 insulin과 c-peptide 및 glucagon의 변화. 대한 내과학회잡지, 25(8):790, 1982.

10) 홍기석, 최두혁, 정준기, 이홍규 : 정상 한국인 혈청 포도당, insulin 및 c-peptide의 일중변동에 관한 연구. 대한핵의학회잡지, 17:14, 1983.

11) 서순규, 송희승, 김진순, 이계원, 이항열 : 한국인의 표준체중치. 대한내과학회잡지, 14: 699, 1971.

12) Steinberg, D., Shafair, E. and Vaughan, M.: *Direct effect of glucagon on release of unesterified fatty acids(UFA) from adipose tissue.* *Clin. Res.*, 7:250, 1959.

13) Noe, B.D. and Bauer, G.E.: *Evidence for*

- glucagon biosynthesis and participation of a precursor protein in islets of the anglerfish (Lophius americanus). Biol. Bull., 139:431, 1970.*
- 14) Falóona, G.R., Marco, J. and Unger, R.H.: *The effect of amino group modification on the biological and immunological activity of glucagon. Fed. Proc., 29:735, 1970.*
- 15) Aguilar-Parada, E., Eisentraut, A.M. and Unger, R.H.: *Effect of starvation on plasma pancreatic glucagon in normal man. Diabetes, 18:717, 1969.*
- 16) Sherwin, R.S., Fisher, M., Hendler, R. and Felig, P.: *Hyperglucagonemia and blood glucose regulation in normal, obese and diabetic subjects. N.Engl. J. Med., 294:455, 1976.*
- 17) Madison, L.L., Seyffert, W.A. Jr, and Unger, R.H.: *Effects of plasma free fatty acids on plasma glucagon and serum insulin concentration. Metabolism, 17:302, 1968.*
- 18) Luyckx, A.S., Lefebvre, P.J.: *Arguments for a regulation of pancreatic glucagon secretion by circulating plasma free fatty acids. Pro. Soc. Exp. Biol. Med., 133:524, 1970.*
- 19) Ohneda, A., Aguilar-Parada, E., Eisentraut, A.M. and Unger, R.H.: *Characterization of response of circulating glucagon to intraduodenal and intravenous administration of amino acid. J. Clin. Invest, 47:2305, 1968.*
- 20) Gerich, J.E., Lorenzi, M. and Bier, M.D.: *Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin: evidence for an essential role of glucagon. N. Engl. J. Med., 292:985, 1975.*
- 21) Felig, P., Wahren, J., Hendler, R. and Ahlborg, G.: *Plasma glucagon levels in exercising man. N. Engl. J. Med., 287:184, 1972.*