

인슐린 비의존형 당뇨병환자의 인슐린치료에 따른 인슐린분비능의 변화*

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

경 난 호

= Abstract =

Improvement of Insulin Secretory Capacity According to Insulin Therapy in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus

Nan Ho Kyung

Department of internal medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

To evaluate whether the urinary and serum c-peptide is the indicator of insulin therapy in NIDDM, and whether the insulin secretory capacity improves after control of blood glucose, We measured 24hour urinary c-peptide excretion, fasting and postprandial 2hour's serum c-peptide concentrations before and after insulin therapy in 20 patients with NIDDM.

The results were as follows ;

1) The postprandial 2hour's serum c-peptide level was significantly lower in patients with NIDDM than normal controls, but fasting serum c-peptide level and 24hour urinary c-peptide excretion showed no significant difference between normal control group and patients with NIDDM

2) There was no significant difference in duration of disease, body mass index, fasting serum c-peptide level and 24hour urinary c-peptide excretion between insulin-requiring group and non-insulin-requiring group among patients with NIDDM. But post prandial 2 hour's serum c-peptide level was significantly lower in insulin requiring group than non-insulin-requiring group before treatment.

3) After therapy with insulin, post prandial 2hour's serum c-peptide level increased significantly in insulin requiring group, but fasting serum c-peptide and 24hour urinary c-peptide excretion were not changed significantly after therapy with insulin comparing with the level before therapy.

Author concluded that postprandial 2hour's serum c-peptide level was a marker of insulin therapy in patients with NIDDM and insulin secretory capacity improved after controlling of blood glucose.

*본 논문의 요지는 1987년 이화의대 동창회 학술지원금에 의한 것임.

서 론

인슐린 비의존형 당뇨병(NIDDM)의 병리학적 기전은 췌장의 부적절한 인슐린 분비능, 말초조직의 인슐린 저항성, 간세포내 당신생과정의 비정상적인 증가로 알려져 있다. 인슐린 비의존형 당뇨병환자에서 기저상태의 혈중 인슐린농도는 정상이거나 증가되어 있으며, β 세포의 자극후에 나타나는 인슐린의 양은 감소되어있다¹⁾²⁾³⁾. 췌장 β 세포의 인슐린분비능을 평가하기 위하여 혈중 인슐린 및 c-peptide농도와 뇨중 c-peptide배설량을 측정하여 왔으며^{4,5)} 혈중 c-peptide의 측정은 혈중 인슐린측정에 비해 인슐린투여중이나 인슐린결합항체의 존재시에도 인슐린분비능을 비교적 정확히 반영하고⁶⁾ 혈중 c-peptide농도 및 뇨중 c-peptide 배설량을 측정하면 인슐린비의존형 당뇨병에서 인슐린치료가 필요할것인지 예견할수 있다⁷⁾⁸⁾.

저자는 혈중 c-peptide농도 및 24시간 뇨c-peptide 배설량의 측정이 췌장 β -세포의 기능을 반영하는지 관찰하고 또한 인슐린비의존형 당뇨병환자에서 인슐린치료의 필요성을 예견하는 지표가 되는지 확인하며 혈당을 인슐린으로 조절한후 이슐린분비능이 개선되는지 연구하고자 한다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

1986년 3월부터 1988년 7월까지 이화대학병원 내과에 내원한 인슐린 비의존형 당뇨병환자중 신질환이나 간질환이없으며 과거 인슐린치료를 받지 않은 환자 20예를 대상으로 하였고, 대상환자들의 평균연령은 53세였으며 남자가 5예 여자가 15예였다. 정상대조군은 건강한 성인남자 6명과 여자 4명이었으며 평균연령은 35세였다.

2) 연구방법

정상대조군과 당뇨병환자 모두에서 공복시와 식후2시간 혈당 및 혈청 c-peptide 당화혈색소와 24시간뇨 c-peptide를 측정하였다. 당뇨병환자는 인슐린치료가 필요했던 인슐린요구군과 인슐린치료

가 필요하지 않았던 인슐린비요구군으로 분류하여 나이, 유병기간, Body Mass Index와 혈청c-peptide 농도및 24시간뇨의 c-peptide배설을 비교하였고 Insuein치료후 역시 혈청c-peptide농도와 24시간뇨의 c-peptide배설의 변동을 관찰하였다.

혈당은 glucose oxidase법을 이용하여 측정하였으며, 당화혈색소는 Helena사 (Texas,U.S.A)의 glycohemoglobin guick column 방법에 의해서 측정하였다. 혈청c-peptide는 체혈즉시 혈청을 분리하여 -20°C 에 보관하였다가 일시에 방사성면역법으로, diagnostic product corporation사의 방사성면역키트로 측정하였고 24시간 뇨중 c-peptide는 채뇨동안 4°C 에 보관하였다가 모아진 소변을 6°C 에서 3000rpm으로 30분간 원심분리하여 -20°C 에서 보관후, 같은 방사성면역키트를 사용하여 측정해서 뇨중 creatinine배설량으로 보정하여 $\mu\text{g}/\text{gm} \cdot \text{creatinine}$ 으로 표시하였다.

통계처리는 student-test를 적용하였다.

연구 성적

인슐린 비의존형 당뇨병 환자의 공복시와 식후 2시간 혈당치, 당화혈색소는 정상대조군에 비해 의의있게 증가되어 있었고($P<0.05$), 공복시 혈청 c-peptide와 24시간뇨 c-peptide배설은 정상대조군과 인슐린비의존형 당뇨병환자사이에 유의한 차이가 없었으나($P>0.05$), 식후 2시간 혈청c-peptide는 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 정상대조군에 비해 의의있게 낮았다($P<0.05$) (Table 1).

인슐린 비의존형 당뇨병환자를 인슐린요구군과 인슐린 비요구군으로 분류하여본 결과 두 대조군사이에 유병기간과 비만지수는 의의있는 차이가 없었다($P>0.05$). 인슐린요구군의 공복과 식후2시간 혈당은 각각 $251.9 \pm 21.1\text{mg}/\text{dr}$, $291.0 \pm 31.5\text{mg}/\text{dr}$ 로 인슐린요구군이 공복과 식후2시간 혈당이 인슐린 비요구군에 비해 의의있게 높았다($P<0.05$). 당화혈색소는 인슐린요구군이 $12.0 \pm 2.1\%$, 인슐린비요구군이 $11.4 \pm 2.0\%$ 로 두대조군사이에 의의있는 차이가 없었다($P>0.05$). 공복시 혈청c-peptide는 인슐린요구군이 $1.7 \pm 0.5\text{ng}/\text{ml}$, 인슐린비요구군이 $2.1 \pm 0.5\text{ng}/\text{ml}$ 로 두대조군사이에 의의있는 차이가 없었던 반면 식후 2시간 혈청 c-peptide는 인슐린

요구군이 $2.7 \pm 1.3 \text{ ng/ml}$ 로, 인슐린비요군의 $3.9 \pm 1.4 \text{ ng/ml}$ 에 비해 유의있게 낮았다($P < 0.05$) (Table 2).

인슐린요구군의 인슐린치료전과 치료후 공복시 혈당은 $251.9 \pm 72.3 \text{ mg/dr}$, $136.7 \pm 21.4 \text{ mg/dr}$, 식후2

시간 혈당은 $343.3 \pm 7.0 \text{ mg/dr}$, $192.9 \pm 49.4 \text{ mg/dr}$ 로써 인슐린치료후 모두 유의있게 감소되었다($P < 0.01$) (Fig. 1).

24시간 뇨 c-peptide배설량은 인슐린치료전 $65.7 \pm 22.1 \mu\text{g/gm}$, cr 치료후 $70.3 \pm 37.8 \mu\text{g/gm}$, cr으로

Table 1. Clinical profiles, blood sugar, HbA1C and serum and 24hour urinary c-peptide in normal control and patients with NIDDM

	Normal control	NIDDM
Age (year)	35.4 ± 4.1	53.5 ± 8.7
Sex male	6	5
female	4	15
Body mass index (kg/m^2)	23.3 ± 6.2	22.6 ± 3.5
Fasting blood sugar (mg/dl)	86.2 ± 9.9	$220.0 \pm 21.1^*$
Postprandial 2hour blood sugar (mg/dl)	112.5 ± 16.1	$137.3 \pm 25.02^*$
HbA1c (c%)	6.1 ± 1.2	$12.0 \pm 2.0^*$
Fasting serum c-peptide (ng/ml)	1.8 ± 0.9	1.9 ± 0.5
Postprandial 2hour serum c-peptide (ng/ml)	3.9 ± 0.9	$3.3 \pm 1.3^*$
24hour urinary c-peptide ($\mu\text{g/gm}$, creatinine)	80.0 ± 21.0	82.7 ± 32.1

All values are the mean \pm S.D.

* ; $P < 0.05$

Table 2. Clinical profiles, blood sugar, serum and 24hour urinary c-peptide in patients with NIDDM according to insulin requirement

	Insulin requiring group	Non-insulin requiring group
Age (year)	53.1 ± 7.8	54.0 ± 8.7
Sex male	2	3
female	8	7
Body mass index (kg/m^2)	22.5 ± 4.4	22.8 ± 2.5
Duration of disease (years)	6.1 ± 3.5	5.4 ± 2.7
Fasting blood sugar (mg/dl)	251.9 ± 21.1	$186.1 \pm 21.5^*$
Postprandial 2hour blood sugar (mg/dl)	343.3 ± 70.3	$291.0 \pm 31.5^*$
HbA1c (%)	12.6 ± 2.1	$11.4 \pm 2.0^*$
retinopathy	4	3
Neuropathy	4	4
Orvert nephropathy	0	0
Fasting serum c-peptide (ng/ml)	1.7 ± 0.5	2.1 ± 0.5
Postprandial serum c-peptide (ng/ml)	2.7 ± 1.3	$3.9 \pm 1.4^*$
24hour urinary c-peptide ($\mu\text{g/gm}$, creatinine)	65.7 ± 22.1	$101.9 \pm 42.4^*$

All values are the mean \pm S.D.

* ; $P < 0.05$

고 안

의의있는 차이가 없었고($P>0.05$) (Fig. 2). 공복시 혈청 c-peptide농도도 치료전 $1.7 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$, 치료후 $1.8 \pm 0.6 \text{ ng/ml}$ 로, 치료전에 비해 치료후 의의있는 변화가 없었으나, 식후2시간 혈청 c-peptide 농도는 치료전 $2.7 \pm 1.3 \text{ ng/ml}$, 치료후 $4.0 \pm 1.2 \text{ ng/ml}$ 로 치료후가 치료전에 비해 의의있게 증가하였다 ($P<0.05$) (Fig. 3). 또한 6개월간 내과외래에서 추적검사결과, 인슐린 치료가 필요했던 인슐린비의존형 당뇨병환자 8명에서 경구혈당강하제와 식이요법으로 혈당이 잘조절되었고, 더 이상의 인슐린치료는 요구되지 않았다.

인슐린비의존형 당뇨병은 말초조직의 인슐린저항성과 함께 다양한 인슐린분비능을 나타낸다²⁾⁹⁾¹⁰⁾. 인슐린비의존형 당뇨병의 초기에는 말초조직의 인슐린 저항성을 극복하기 위해 인슐린의 분비가 증가되고, 노중 c-peptide배설량이 증가되지만 고혈당이 지속되면 췌장β-세포의 탈진및 손상으로 혈중 인슐린과c-peptide, 노중c-peptide의배설량이 감소된다.

당뇨병의 췌장 β-세포의 인슐린분비능을 평가하

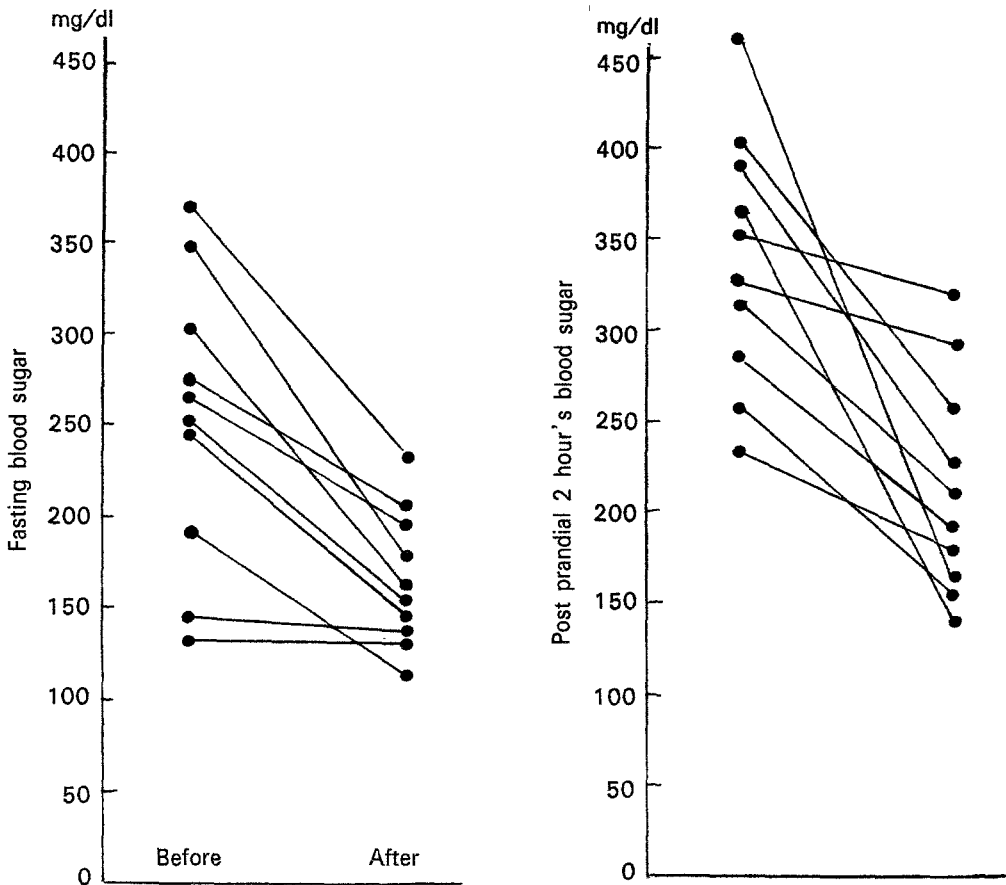


Fig. 1. Fasting and postprandial 2 hour blood sugar level before and after insulin therapy in patients with NIDDM.
Fasting Serum c-peptide postprandial 2 hour's serum c-peptide

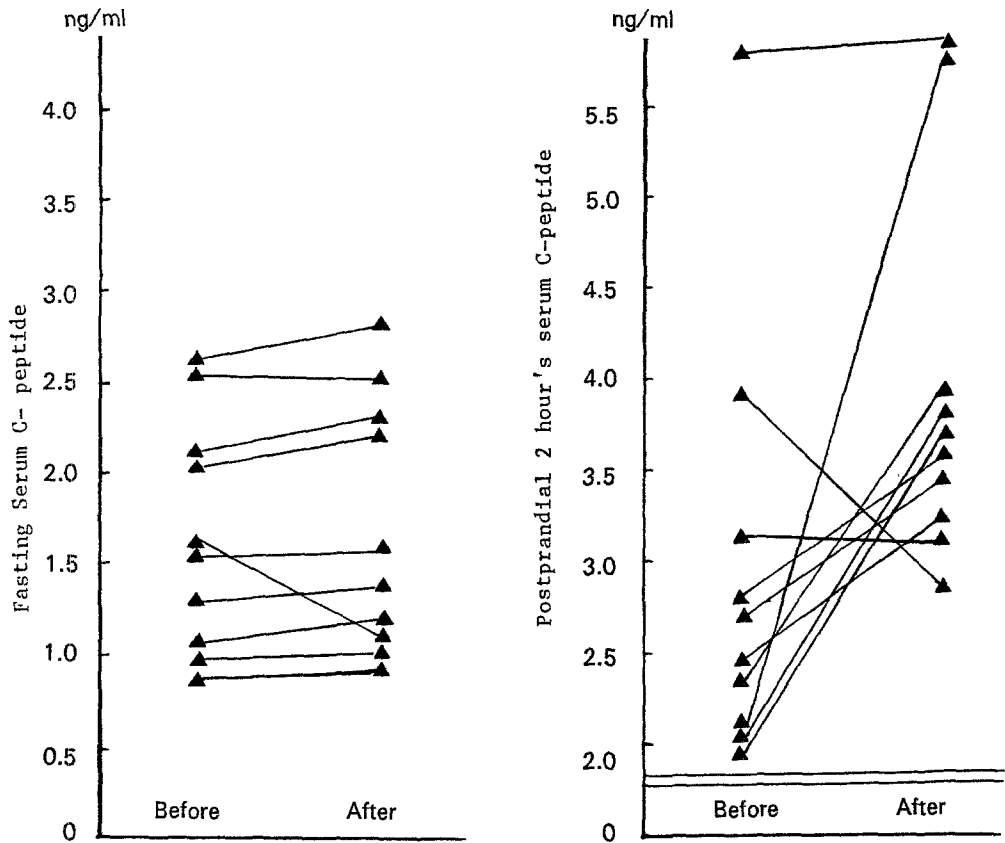


Fig. 2. Fasting and postprandial 2 hore's c-peptide level in serum before and after Insulin therapy in patients with NIDDM.

기 위해 혈중 인슐린 c-peptide 및 뇨중 c-peptide 배설량을 측정해왔다⁵⁾¹¹⁾. 인슐린과 c-peptide는 췌장의 β -세포에서 생성되는 proinsulin으로부터 분해되어 동일당량으로 혈중에 분비된다¹²⁻¹⁴⁾. 인슐린이 50%가 간에서 소비되고 소량만이 소변으로 배설되는 반면 c-peptide는 간에서 거의 대사되지 않고 신장에서 대사되어 뇨로 배설된다¹²⁾¹⁵⁾. 이미 1960년 Yalow등¹⁶⁾이 혈중 인슐린농도를 최초로 방사면역측정법에 의해 측정했고, 1970년 Melani 등¹⁷⁾은 혈중 c-peptide 측정에 성공함으로써 인슐린과 c-peptide의 혈중농도를 인슐린분비능추정에 이용해왔다. 국내에서도 당뇨병환자의 c-peptide측정에 관한 보고가 있었으며¹⁸⁻²³⁾, 김등¹⁹⁾, 위등²³⁾은 식후 2시간 혈청 c-peptide농도를 인슐린사용의 지표로 삼을수 있다고 하였고, 이등²⁰⁾, 백등²¹⁾은 인슐린치료로 혈당조절후 혈청 및 뇨c-peptide 변화

에 관해 보고하였다. 본연구에서 혈청c-peptide농도와 24시간 뇨c-peptide배설이 인슐린사용의 지표가 될수 있고, 인슐린으로 혈당조절후 췌장 β -세포의 인슐린분비능의 호전이 있는지 살펴본 결과 인슐린비의존형 당뇨병은 치료전 공복시 혈청c-peptide가 정상대조군에 비해 정상과 같거나 증가되어 있었으며, 인슐린요구군과 비요구군사이에 차이가 없었던 반면, 식후 2시간 혈청c-peptide는 정상대조군에 비해 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 감소되어 있었고, 이슐린비의존형당뇨병환자중 인슐린요구군이 인슐린비요구군에 비해 감소되어 있어, 식후2시간 혈청c-peptide농도가 인슐린치료의 지표로 사용될수 있음을 알았다. 인슐린비의존형 당뇨병환자의 공복시 혈청 c-peptide 농도는 정상대조군의 농도와 같거나 높았다. 이는 인슐린비의존형 당뇨병에서 인슐린의 저항성을 반영하는 당

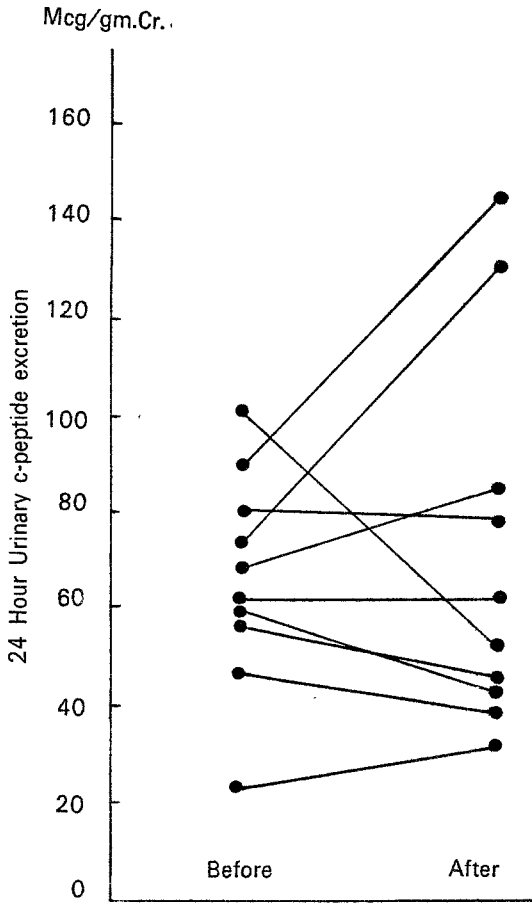


Fig. 3. Hour urinary c-peptide excretion before and after insulin therapy in patients with NIDDM.

노병의 한 특징이라고 볼수 있다. 식후 2시간 혈청 c-peptide농도의 변화는 인슐린요구군의 10예중 8예가, 인슐린비요구군의 10예중 3예가 정상대조군의 농도의 변화에 비해 감소되어 있었으며 인슐린 치료후 1예를 제외하고는 증가되었고 그중 1예를 제외하고는 정상범위로 회복되어 Turer등²⁴⁾²⁵⁾, 과 국내의 이동^{20)백등²¹⁾의 보고와 비슷하였다. 24시간 뇨c-peptide배설의 변화는 다양해서, 인슐린치료후 24시간 뇨 c-peptide배설이 증가된 예는 4예였으며, 이는 24시간 뇨c-peptide가 내인성 인슐린분비를 측정할수 있는 방법이기에는 하나, 사구체여과율, 감염등 외부의 자극에 의해 변동하고 뇨중 c-peptide의 평균배설량이 정상인과 큰 차이가 없으며⁴⁾¹¹⁾ 질병의 경과에 따라 인슐린분비능이 달라질}

수 있기때문으로 사료된다.

인슐린비의존형 당뇨병환자의 혈당조절후 인슐린분비능의 변동은 혈당조절에 따른 대사장애의 호전이 인슐린분비능을 호전시키는 방향으로 영향을 준다고 알려져왔다²⁶⁾. 혈당조절후 인슐린분비능이 호전되는 기전은 췌장 β -세포의 당수용체의 혈당상승에 대한 예민도가 호전되어 인슐린분비가 증가되는 것이다²⁶⁾. 본연구에서도 인슐린치료로 혈당이 조절된후, 식후2시간 혈중 c-peptide농도가 증가되어 상기한 인슐린분비능향상기전에 부합되는 결과로 생각되었다.

결 론

인슐린비의존형 당뇨병환자의 혈청c-peptide농도와 24시간 뇨 c-peptide배설량의 측정이 췌장 β -세포의 인슐린분비기능을 반영하고, 인슐린치료의 지표가 되고 인슐린치료로 혈당조절후 인슐린분비능이 향상되는지 관찰하기 위하여 인슐린비의존형 당뇨병환자 20명을 대상으로 혈청c-peptide와 24시간 뇨c-peptide를 측정하여 정상대조군의 결과와 비교하였고 인슐린치료로 혈당조절후 치료전의 결과와 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1)인슐린비의존형 당뇨병환자는 정상대조군에 비해 식후2시간 혈청c-peptide농도가 유의있게 낮았으며, 공복시 혈청c-peptide농도와 24시간 뇨c-peptide는 정상대조군과 유의있는 차이가 없었다.

2)인슐린비의존형 당뇨병환자중 인슐린 요구군과 인슐린비요구군사이에 당뇨병유병기간및 비만지수는 유의있는 차이가 없었고 공복시 혈청 c-peptide와 24시간 뇨 c-peptide배설도 유의있는 차이가 없었으나 식후2시간 혈청c-peptide농도는 인슐린요구군이 인슐린비요구군에 비해 유의있게 낮았다.

3)인슐린요구군에서 인슐린치료로 혈당조절후 공복시 혈청c-peptide농도와 24시간 뇨c-peptide배설은 인슐린치료전에 비해 유의있는 차이가 없었으나 식후2시간 혈청c-peptide농도는 인슐린치료후, 인슐린치료전에 비해 유의있게 증가하였다.

이상의 결과로 식후2시간 혈청c-peptide농도는 인슐린비의존형 당뇨병환자에서 인슐린치료의 필

요성을 예견할수 있는 지표가되며, 인슐린치료로 혈당을 조절한후 췌장의 인슐린분비능이 개선됨을 알수 있었다.

References

- 1) Pfeifer MA, Halter JB, Porte DO : *Insulin secretion in diabetes mellitus. Am J Med* 1981 : 70 : 579
- 2) perley MJ, Kipnis DM : *Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose : studies in normal and diabetic subjects. J Clin Invest* 1967 : 46 : 1964
- 3) Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, Hazzard WR, Ensink JW, Bierman EL, Porte D : *Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. J Clin Endocrinol Metab* 1976 : 42 : 222
- 4) Heding LG, Rasmussen SM : *Human c-peptide in normal and diabetic subjects. Diabetologia* 1975 : 11 : 201
- 5) Hoewitz DL, Rubenstein AH, Katz AL : *Quantitation of human pancreatic beta cell function by immunoassay of c-peptide in urine. Diabetes* 26 : 260, 1977
- 6) Hoekstra JBL, Rijn JM, Erkelens DW, Thijssen JHH : *c-peptide. Diabeties Care* 1982 5 : 438
- 7) Turckington RW, Estkoski A, Link M : *Secretion of insulin dependence of obese diabetics. Arch Intern Med* 1982 : 142 : 1102
- 8) Rendell M : *c-peptide levels as a criterion in treatment of maturity onset diabetes. J Clin Endocrinol Metab* 1983 : 57 : 1198
- 9) Fujita Y, Herron AL, Seltzer HS : *Confirmation of impaired insulin respose to glycemic stimulus in nonobese mild diabetes. Diabetes* 1975 24 : 17
- 10) Reaven GM, Bernstein R, Olefsdy JM : *Non ketotic diabetes mellitus : insulin deficiency or insulin resistance ? Am J Med* 1976 60 : 80
- 11) Heding LG : *determination of total serum insulin (IRI) in insulin treated diabetic patients. Diabetologia* 1972 8 : 260
- 12) Rubenstein AH, Steiner DF, Horwitz DL, Mako ME, Block NB, Starr JI, Kuzuya H, Melani F : *Clinical signficance of circulating proinsulin and C-peptide Rec progr Horm Res* 1077 33 : 435
- 13) Blook MB, Mako MB, steiner DF : *Circulating c-peptide immunoreactivity : studies in normals and diabetes patients. Diabetes* 1972 21 : 1013
- 14) Porte D Jr, Bagdade JD : *Human insulin secretion : an integrated approach. Annu Rev Med* 1970 21 : 219
- 15) Katz AL, Rubenstein AH : *Metabolism of proinsulin, insulin and c-peptide in the rat. J Clin Invest* 1973 52 : 1113
- 16) Yalow RS, Berson S : *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest* 1960 39 : 1157
- 17) Melani F, Rubenstein AH, Oyer PE, Steiner DF : *Identification of proinsulin and C-peptide in human serum by a specific immunoassay. Proc Natl Acad Sci* 1970 67 : 148
- 18) 김시영 · 이제원 · 김진우 · 김영설 · 조경삼 · 김광원 · 최영길 : 한국인 당뇨병환자의 뇨 c-peptide. 당뇨병 7(1) : 5.1982
- 19) 김이숙 · 손영진 · 양인명 · 김진우 · 김영설 · 김광원 · 김선우 · 최영길 : 인슐린 비의존형환자에서 인슐린 사용의 예견자로서의 식후 2시간 혈청 c-peptide농도에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1985 : 28(6) : 779
- 20) 이병욱 · 윤형구 · 양인명 · 김진우 · 김영설 · 김광원 · 김선우 · 최영길 : 인슐린 비의존형 당뇨병환자에서 인슐린 치료후 인슐린분비능의 변화. 당뇨병 1987 : 9(2) : 217
- 21) 백승호 · 심창식 · 황성규 · 유명희 · 김극배 : 인슐린 비의존형 당뇨병에서 혈당조절에 따른 c-peptide변동에 관한 연구. 당뇨병 1986 : 10 : 81
- 22) 서원교 · 김영수 · 김성운 · 양인명 · 김진우 · 김영설 · 최영길 : 인슐린 분비능 평가를 위한 2시간 뇨중 c-peptide측정의 유용성. 대한내과학회잡지 1987 33 : 31
- 23) 위상오 · 김두만 · 성상규 · 유형준 : 인슐린 비의존형 당뇨병환자에서 인슐린사용지표로서의 혈

칭 *c-peptide*의 의의 당뇨병 1987 11 : 57

- 24) Turner RC, Harris E, Hollman, RP : *Beta cell function improved by supplementing basal insulin secretion in mild diabetes. Br Med J* 1976 1 : 12 52
- 25) Turner RC, Hollman RR : *beta cell function during insulin or chorpropamide treatment of*

maturity onset diabetes mellitus. proceedings of an international c-peptide research symposium 1977 241

- 26) Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG : *The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. Diabetes* 1985 : 34 : 222