

糖尿病 개에서 肝의 포도당 調節能力에 관한 연구

A Study on the Hepatic Glucose Balance after Glucose Loading in Diabetic Dogs

서울대학교 의과대학 의과학교실

정 성 은 · 김 예 흘

緒 論

糖尿病은 호르몬의 一種인 insulin의 부족이 그 주된 原因으로 糖尿病 患者는 정상인에 비해 높은 血糖濃도를 나타낸다. 이러한 높은 血糖値가 대사장애를 일으키고 여러 合病症의 原因으로 작용한다고 추측된다.

많은 糖尿病 患者에게 있어서 高血糖을 정상수준으로 調節시키기 위해서는 外部로 부터의 insulin공급이 必要하게 된다. 1日 1回 insulin주사요법은 시간에 따른 調節이 不可能하여 최근 당뇨병 患者의 血糖을 정상인의 수준으로 24時間 유지하기 위한 연구가 進行되어 왔다. 그 方法으로 혈당치의 變化에 따라 그에 적합한 insulin의 양을 수학적 모델에 의해 계산하고 insulin을 Computer의 制御下에 주입하는 人工胰臟을 개발하였다.

이 수학적 모델을 구하는데 있어서 과거에는 고려하지 않았던 肝에서의 葡萄糖의 調節기능을 고려하며 또한 고려하였어도 門脈大靜脈吻合術을 시술하여 肝動脈을 거치는 혈액만을 대상으로 하였지 門脈을 거치는 혈액까지 고려한 연구가 없었다.

著者は 肝에서의 포도당조절기능을 알기 위하여 alloxan에 의하여 β 細胞가 파괴된 당뇨병과 대조군에 肝靜脈, 門脈, 大腿靜脈, 大腿動脈에 cannulation後 靜

脈糖負荷後의 각각의 포도당 및 insulin의 血清濃度を 측정하였다. 측정된 각각의 측정치로써 糖負荷에 따른 β 細胞의 反應, 糖除去率 및 肝의 포도당조절기능을 계산하여 각 지수간의 상관관계를 비교 검토하여 몇가지 흥미로운 成績을 얻었기에 보고하는 바이다.

實驗材料 및 方法

Mongrel dog 6마리를 각각 3마리씩 2群으로 나누어 I群은 정상적인 動物들로서 대조군으로 하였고 II群은 實驗 48時間前에 alloxan(mesoxalylurea, 100mg/kg)을 靜脈에 注入하여 胰臟의 β 細胞를 파괴시켜 糖尿病을 有發시킨 당뇨병군으로 하였다.

實驗施行前 最少한 12時間은 食餌를 禁하여 空腹상태에서 施行하였다.

대상은 한쪽의 前膊靜脈에 plastic catheter(Medicut® Argyle 18 gauge)를 삽입하고 生理食鹽水를 연결한 다음 이 곳을 통하여 Thiopental(25mg/kg)을 주사하여 麻醉를 誘導한 後 즉시 기도에 intubation tube를 插入하고 인공호흡기(Bennett)를 使用하여 호흡하도록 하였다. 電氣面刀로 腸壁의 毛髮를 除去한 후 5% Povidone®溶液으로 消毒하고 正中線을 따라 開腸하였다. 門脈은 上腸間膜靜脈의 가지를 통하여, 肝靜脈은 右大腿靜脈을 통하여 臍관조영시 使用되는 kifa-Ödman catheter를 插入하였다. 또한 좌측 大腿動脈과 靜脈에 catheter를 삽입하고 각 catheter의 연결부위에 3 way stop cock를 설치하였고 3 way stop cock의 한 부분은 heparinized saline을 間歇的으로 注入하여 血液凝固을 막았고 다른 부분에서 처음 약간의 혈액을 버린 후 檢體를 採血하였다.

糖負荷는 前膊靜脈에 葡萄糖(500mg/kg)을 2분에 걸쳐 一定速度로 주사하였다.

각 catheter에서 포도당 주사前 空腹時에 기초 採血을 하고 大腿靜脈에서는 포도당 주사 시작후 1분 간격으로 9분까지 採血, 그後 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분까지는 4곳에서 총 37개의 檢體를 채혈하

Table 1. Physical Characteristics of the Subjects studied

Control			Diabetics		
No.	Sex.	Weight (kg)	No.	Sex.	Weight (kg)
1	M	15.0	1	M	15.5
2	M	17.5	2	M	18.5
3	M	18.0	3	M	18.0

† 採血일자 : 1984년 10월 5일

* 본 논문은 1984년도 서울대학교병원 임상연구기보로 이루어졌음.

었다.

採血된 檢體는 시험관에 넣어 冷凍保管하였다.

1. 葡萄糖測定

Glucose oxidase法에 의해 YSI glucose analyzer(Fig.

3)로 측정하였다.

2. Insulin測定

Dainabot社의 Insulin Riakit를 이용한 二重抗體法으로 放射免疫測定法에 의해 측정하였다(Morgan et al., 1963; Reaven et al., 1974).

3. 糖除去率(Glucose disappearance rate)의 計算
糖除去率은 Amatuzio 등(1953)의 공식, 즉

$$K_c = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times 100$$

$t_{1/2}$: 포도당농도가 頂點의 1/2로 떨어지는데 걸리는 時間

에 대입하여 구하였다.

4. Insulinogenic index

Seltzer 등(1959)에 의한 단위시간의 insulin증가를 단위시간의 포도당증가로 나누어 구하였다.

즉, Insulinogenic index = $\frac{\Delta \text{Insulin}}{\Delta \text{Glucose}}$ 로 計算하였다.

5. 組織에서의 葡萄糖 吸收

윤 등(1982)에 의해 소개된 公式으로 推定하였다.

$$T = \frac{V_2 \cdot I}{K_r}$$

V_2 : the glucose concentration in peripheral veins

I : the slowpool insulin concentration

K_r : the insulin resistance parameter

6. 肝의 葡萄糖 調節能力

(Hepatic glucose balance)

실험치에 의한 肝의 포도당 조절능력은 다음 公式에 의하여 구할 수 있다(Yoshimitsu et al., 1983).

$$H = (H.V - H.A) \times F_{A.v} + (H.V - P.V) \times F_{P.v}$$

H.V : the glucose concentration in hepatic vein

H.A : the glucose concentration in hepatic artery

P.V : the glucose concentration in portal vein

$F_{A.v}$: the blood flow from hepatic artery to hepatic vein (98ml/min)

$F_{P.v}$: the blood flow from portal vein to hepatic vein (324ml/min)

또한 Bergman 등(1974)의 공식에 의하여 推定할 수 있으며 그 公式은 다음과 같다.

Table 2. Serum Glucose and Insulin Concentration in Control Subjects during IVGTT*

Time (min)	Peripheral vein		Hepatic artery		Portal vein		Hepatic vein	
	G**	I***	G	I	G	I	G	I
	(mg/100ml)	(μ u/ml)	Mean SEM	Mean SEM	Mean SEM	Mean SEM	Mean SEM	Mean SEM
0	93.0 4.2	7.4 0.23	107.0 5.9	8.5 1.1	113.0 6.4	9.1 1.84	118.7 5.9	7.8 0.21
1	107.0 8.5	6.8 0.03						
2	217.6 44.1	7.5 0.26						
3	300.0 56.6	8.2 0.56						
4	304.0 49.4	10.9 1.07						
5	314.7 49.5	12.1 0.54						
6	299.3 43.8	12.4 0.49						
7	287.0 40.7	12.1 0.54						
8	277.7 38.8	13.9 1.80						
9	274.3 34.4	15.2 1.10						
10	270.3 32.5	14.6 1.10	320.0 17.4	15.4 1.39	326.3 13.6	19.0 4.7	314.0 8.70	17.8 2.97
20	224.7 16.8	11.9 1.41	264.0 2.4	12.8 1.99	256.3 6.58	16.6 6.2	258.3 5.40	13.7 2.69
30	208.7 10.7	11.1 1.41	238.7 3.3	12.1 2.21	244.0 2.5	14.5 5.4	238.3 1.96	13.9 2.86
40	193.3 12.4	11.4 1.51	227.3 4.4	14.2 2.67	221.0 1.44	24.3 11.8	233.3 5.20	19.1 4.57
50	192.3 2.14	13.2 2.58	217.7 6.1	17.8 4.71	205.0 8.8	30.2 14.5	215.0 5.35	18.0 4.45
60	181.0 1.30	17.1 4.30	200.7 4.3	24.3 7.70	197.7 7.97	43.6 20.2	210.0 6.75	26.7 9.93

IVGTT*: intravenous glucose tolerance test.

G** : glucose

I*** : insulin

Table 3. Serum Glucose and Insulin Concentration in Diabetics during IVGTT

Time (min)	Peripheral vein		Hepatic artery		Portal vein		Hepatic vein									
	G	I	G	I	G	I	G	I								
	(mg/100ml)	(μ /ml)	(mg/100ml)	(μ /ml)	(mg/100ml)	(μ /ml)	(mg/100ml)	(μ /ml)								
0	309.0	80.1	3.5	1.3	312.0	76.56	4.6	1.08	315.0	76.85	5.3	0.16	317.0	79.50	3.57	1.01
1	410.3	47.1	4.7	1.04												
2	506.7	34.1	3.9	0.42												
3	546.0	41.2	4.1	0.82												
4	590.0	34.3	4.4	0.4												
5	582.3	44.1	4.3	0.55												
6	573.7	49.2	2.9	0.38												
7	544.0	45.2	4.3	0.07												
8	525.3	51.1	5.3	0.10												
9	528.7	52.5	4.6	0.79												
10	531.0	54.3	4.9	1.06	535.3	54.9	4.1	0.26	494.0	71.76	3.97	0.11	548.0	53.81	5.80	1.14
20	477.7	53.2	5.3	0.76	482.7	65.0	4.2	0.35	476.3	59.76	4.37	0.59	485.3	62.07	5.00	0.70
30	422.3	55.8	4.0	0.69	447.7	54.5	3.5	0.19	452.0	60.51	3.13	0.28	455.0	55.89	3.50	0.48
40	417.7	53.0	3.8	0.28	438.0	46.9	3.1	0.39	410.3	55.54	3.27	0.09	425.7	60.16	6.23	1.35
50	398.7	43.6	4.0	0.35	430.3	46.0	3.8	0.18	404.0	37.59	3.10	0.62	430.7	51.38	3.23	0.63
60	393.7	35.4	3.4	0.32	400.3	39.9	3.7	0.28	411.3	45.09	5.30	1.18	413.0	36.83	2.73	0.52

$$H = H_0 + H_1(V_2 - V_{20})$$

H_0 : the hepatic glucose output at basal level

H_1 : the hepatic sensitivity

V_2 : the glucose concentration in peripheral vein

V_{20} : the V_2 at basal level

7. 統計處理法

測定된 모든 값들은 電子計算器를 이용하여 處理하

였고, student's test에 의해서 有意性を 檢定하였고, 그리고 線型回歸分析으로 상관계수를 檢討하였다.

成 績

糖尿病群과 對照群에서 일정시간에 測定한 각각의 葡萄糖 및 insulin의 血清濃度 平均値와 標準誤差는 Table

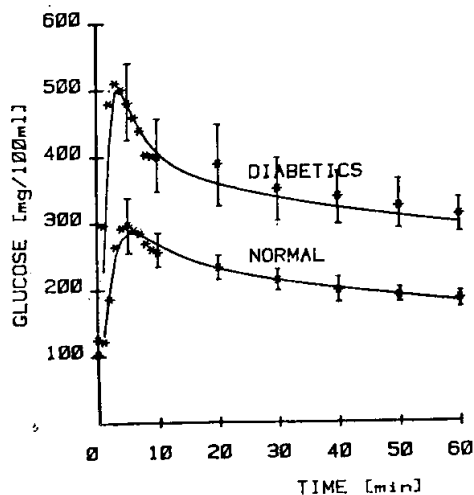


Fig. 1. Glucose Concentration during IVGTT (Mean \pm S.E.M)

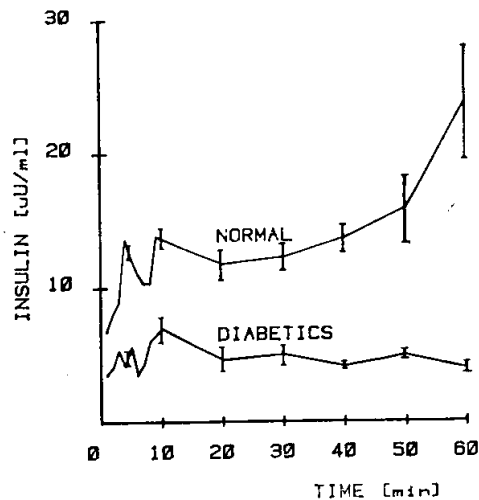


Fig. 2. Insulin Concentration during IVGTT (Mean \pm S.E.M)

2, 3과 같다. 이들을 圖式化하여 비교하면 Fig. 1, 2와 같다.

기초상태인 空腹時에는 포도당은 對照群에서 $93.0 \pm 4.2 \text{mg}/100 \text{ml}$, 糖尿群은 $309.0 \pm 80.1 \text{mg}/100 \text{ml}$ 로 대조군보다 3.3배 높았다($p < 0.1$).

葡萄糖의 最大値는 대조군에서 糖負荷後 5분에서, 당뇨병군에서는 4분에서 각각 $314.7 \pm 49.5 \text{mg}/100 \text{ml}$, $590.0 \pm 34.3 \text{mg}/100 \text{ml}$ 로 나타났다.

Insulin은 기초상태에서 對照群과 糖尿群에서 각각 $7.4 \pm 0.23 \mu\text{u}/\text{ml}$ 와 $3.5 \pm 1.3 \mu\text{u}/\text{ml}$ 로 對照群에서 높았다($p < 0.1$).

對照群은 糖負荷後 9분에서 insulin이 $15.2 \pm 1.10 \mu\text{u}/$

Table 4. Glucose Disappearance Rate (%/min) during IVGTT in Control Subjects and Diabetics

Control		Diabetics	
No.	K-Glucose	No.	K-Glucose
1	4.32	1	1.87
2	1.16	2	3.46
3	2.57	3	1.39
Mean \pm S.E.M	2.68 ± 0.75		2.24 ± 0.51

Table 5. First 5 minutes, 10 minutes and Total Integrated Concentration of Insulin ($\mu\text{u}/\text{ml}$) during IVGTT in Control Subjects and Diabetics

	Control			Diabetics			
	IC-I*(0~5)	IC-I(0~10)	IC-I(0~60)	IC-I(0~5)	IC-I(0~10)	IC-I(0~60)	
1	7.40	9.86	9.01	1	5.78	4.77	4.95
2	8.04	11.70	14.50	2	3.60	4.39	4.79
3	9.01	10.25	12.86	3	2.84	3.38	3.33
Mean \pm S.E.M	8.15 ± 0.375	10.6 ± 0.456	12.1 ± 1.328		4.07 ± 0.716	4.18 ± 0.335	4.42 ± 0.445

IC-I*: integrated concentration of insulin

Table 6. Insulinogenic Index during IVGTT in Control Subjects and Diabetics

	Control			Diabetics			
	0~5	0~10	0~60(min)	0~5	0~10	0~60(min)	
1	0.0058	0.0142	0.0080	1	0.0052	0.0049	0.0078
2	0.0207	0.0515	0.0799	2	0.0124	0.0146	0.0387
3	0.0176	0.0207	0.0636	3	0.0171	0.0125	0.0156
Mean \pm S.E.M	0.0147 ± 0.003	0.0288 ± 0.009	0.051 ± 0.017		0.0115 ± 0.002	0.0101 ± 0.002	0.0207 ± 0.013

ml를 보였고 空腹時와 比較하면 2.1배의 증가가 있었으나 당뇨병군은 이러한 증가가 나타나지 않았다.

2. 糖除去率은 前述한 바의 公式으로 구하면 Table 4와 같다. 對照群은 $2.68 \pm 0.75\%/\text{min}$, 糖尿群은 $2.24 \pm 0.51\%/\text{min}$ 으로 糖尿群에서 낮았다($p < 0.15$).

3. 주어진 一定量의 포도당에 대한 β 細胞의 反應을 보기 위하여 insulin의 濃度를 일정시간의 平均濃度로 計算해 보았다(Table 5).

대조군과 당뇨병군을 比較하면 0~5분, 0~10분 및 0~60분의 값들은 각각 $8.15 \pm 0.375 \mu\text{u}/\text{ml}$, $10.6 \pm 0.456 \mu\text{u}/\text{ml}$, $12.1 \pm 1.328 \mu\text{u}/\text{ml}$ 과 $4.07 \pm 0.716 \mu\text{u}/\text{ml}$, $4.18 \pm 0.335 \mu\text{u}/\text{ml}$, $4.42 \pm 0.445 \mu\text{u}/\text{ml}$ 로 糖尿群에서 모두 낮았다. (0~5분: $p < 0.05$, 0~10분: $p < 0.01$, 0~60분: $p < 0.025$)

4. 單位時間당 葡萄糖增加에 따른 insulin增加, 즉 insulinogenic index를 구하였다(Table 6).

對照群과 糖尿群을 比較하면 0~5분의 값들은 0.0147 ± 0.003 과 0.0115 ± 0.002 ($p < 0.4$) 0~10분은 0.0288 ± 0.009 과 0.0101 ± 0.002 ($p < 0.1$) 0~60분은 0.051 ± 0.017 과 0.0207 ± 0.013 으로($p < 0.4$) 糖尿群에서 모두 낮았다.

5. 組織에서 吸收되는 葡萄糖의 양의 前述한 바의 公式으로 구하면 Fig. 3와 같다.

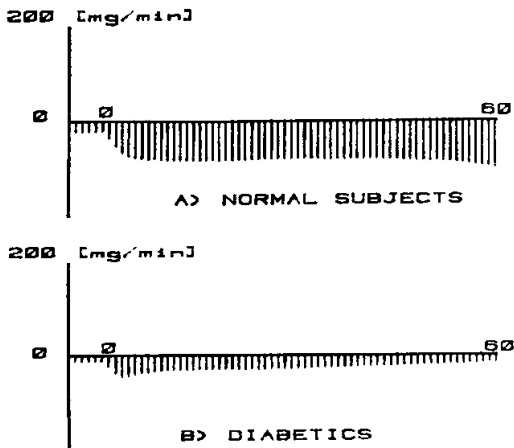


Fig. 3. Glucose Uptake at Tissue Sites

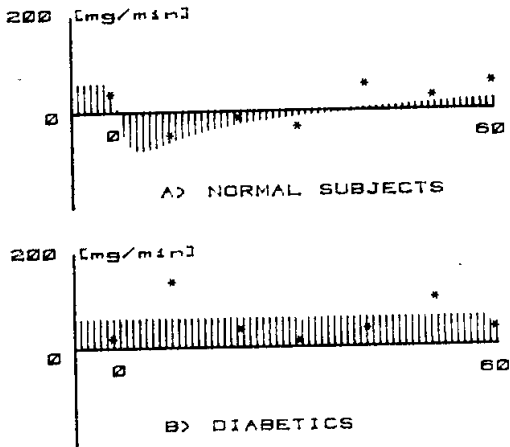


Fig. 4. Hepatic Glucose Balance

Table 7. Hepatic Glucose Balance (mg/min) in Control Subjects and Diabetics

Time(min)	Control	Diabetics
0	29.9	11.4
10	-45.7	187.4
20	-0.9	31.7
30	-18.9	16.9
40	45.7	37.8
50	29.8	86.9
60	49.0	78.0

6. Hepatic glucose balance를 實驗結果에 의하여 計算하면 Table 7과 같으며 圖式化하면 Fig. 4과 같다.

對照群에서는 糖負荷後 10분, 20분, 30분은 -45.7 mg/min, -0.9mg/min, -18.9mg/min로 肝에서 포

도당을 吸收하는 狀態이며 40분, 50분, 60분에서는 45.7mg/min, 29.8mg/min, 49.0mg/min로 葡萄糖을 生産한다. 糖尿群에서는 糖負荷後 계속 포도당을 생산하는 것으로 나타났다.

考 按

人爲的으로 高血糖을 誘發시키는 데는 high fat diet에서 급격히 high carbohydrate diet로 바꾸거나, 胰臟을 제거하거나, alloxan, streptozotocin, adrenal steroid, estrogen, glucagon, epinephrine 등을 注入하는 方法이 있다(Ingle, 1960).

이중 alloxan이 선택적으로 胰臟의 β 細胞를 潰死시킨다는 것이 Dunn 등에 의해 發見되었으며(1943), Brunshwig 등(1943)은 개에서 持續的으로 高血糖을 형성한다고 하였다.

Alloxan을 靜脈注入時 血糖은 3단계로 나타난다: 1) 注入後 2~4시간에는 高血糖을 보이며, 2) 6~12時間에는 低血糖에 빠지며, 3) 18~24時間 후에는 永久的인 高血糖에 突入한다. 著者는 alloxan을 靜脈注射後에 實驗하였다.

糖除去率이란 血糖濃도가 頂點에 달한 後 減少하는 比率을 의미하는 것으로 Amatuzio 등(1953)이 靜脈糖負荷시험에서 導入한 以來 당계거울은 糖尿病과 正常人을 나누는 指標가 되어 왔다(Simpson et al., 1968; Lerner & Porte, 1974; and Reaven et al., 1974).

Amatuzio 등(1953)은 사람에서 正常群은 3.00~4.84 %/min를, 糖尿群은 0.93~2.46%/min를 基準으로 하였다. 본 연구에서는 對照群에서는 2.68±0.75%/min, 糖尿群에서는 2.24±0.51%/min로 나타났다.

Seltzer 등(1959, 1967)이 단위시간의 葡萄糖增加에 따른 insulin增加를 insulinogenic index로 정하고 β 細胞의 insulin分泌能을 연관시킨 결과 insulinogenic index는 輕症의 糖尿病患者에서 高 insulin症이 있더라도 insulinogenic index 자체는 正常人보다 낮은 값을 觀察하였다. 즉, 靜脈糖負荷後 60분간의 총 insulinogenic index는 0.66±0.07, 輕症糖尿群은 0.31±0.06으로 나왔다. 國內에서는 김 등(1977)이 經口的 糖負荷後 insulinogenic index를 計算하여 糖負荷後 30분에서 對照群과 糖尿群에서 각각 0.65±0.11 및 0.05±0.01을 報告한 바 있다. 본 研究에서도 對照群에서는 0.051±0.03, 糖尿群에서는 0.0207±0.013으로 나타났다.

組織에서 吸收되는 葡萄糖의 量은 포도당 濃度와 insulin濃度에 比例하며 여기서의 insulin濃度は 末梢靜脈의 濃度가 아니라 組織內的 slowpool의 insulin濃度

를 말하며 葡萄糖에 대한 insulin의 效果는 正常人이나 糖尿患者에서의 組織의 insulin敏感度에 따라 다르다 (Kimmerling et al., 1976; Wigand & Blackard, 1979).

正常群에서는 組織에서 吸收되는 포도당의 量이 糖尿群에 비해 높으며 本 研究에서도 같은 結果로 나타났다.

肝은 glycogen의 貯藏能力에 의해 血糖濃도를 正常值로 유지하는 作用이 있다. 즉, 高血糖時에는 포도당을 吸收하여 glycogen으로 貯藏하며 低血糖時에는 포도당을 다시 血內로 放出한다. 이러한 血糖濃도를 調節하는 肝의 作用에 대한 研究가 陸續히 있었다.

1850년부터 1853年 사이에 Bernard는 炭水化合物이 glycogen의 形態로 貯藏되며 肝은 炭水化合物 不足時에 血糖을 정상으로 유지하는 能力이 있음을 發見하였으며, Soskin 등(1938)은 개에서 肝이 門脈血糖値가 높을 때는 葡萄糖을 除去하며, 門脈血糖値가 낮을 때는 포도당을 生産하여 이때의 除去 또는 生産速度는 高血糖 또는 低血糖의 정도에 比例함은 觀察하였다. Bondy 등(1946)은 1949년에 hepatic vein catheterization technique을 使用하여 高血糖時 人間의 內臟은 포도당을 除去한다는 것을 發表하였다. 그러나 이 方法은 肝, 腸 그리고 腸間膜의 代謝가 함해진 結果이다. 그 후 1952년에 Searle과 Chaikoff(1952)는 radioactively labeled glucose를 注射한 뒤에 血內로 들어가거나 나가는 葡萄糖의 量을 血糖濃도와 血糖의 specific activity로 부터 推定하여 高血糖은 肝의 葡萄糖 生産을 저지시키는 것을 發見하였다. 또한 1954년에 Cherry와 Crandall은 개에서 高血糖時에는 肝이 포도당을 除去한다고 報告하였다.

細胞內부의 포도당과 血中葡萄糖은 平衡을 이루려 하는데 肝組織은 遊離葡萄糖을 가장 많이 가질수 있는 組織이다. 血糖値가 150mg%일때 肝組織의 遊離葡萄糖濃도가 血清濃도와 거의 같아지므로 이때 平衡을 이룬다(Soskin et al., 1938; Cahill et al., 1958).

포도당이 肝細胞를 通過하는 것은 貫入(penetration)이 아니라 擴散에 의한 것이므로 酵素에 의한 調節이 중요한 役割을 한다. glucokinase와 phosphatase는 포도당이 통과하는 細胞膜의 內부에 위치하며 당의 이동 방향과 速度의 결정은 glucokinase와 phosphatase의 活動度, 肝細胞內의 포도당의 濃度, 肝細胞內의 glucose-6-phosphate의 濃도에 의해 決定된다(Cahill et al., 1959).

Insulin은 細胞膜의 內側に 位置한 glucokinase를 活性化시켜서 glucose phosphorylation을 增加시키나 (Renold et al., 1955) 糖尿群에서는 glucokinase의 活動도가 1/5~1/10로 減少하며 phosphatase의 活動도는 2배로 된다. 따라서 포도당의 吸收와 生産이 같아지는

濃도가 150mg%에서 250mg%로 높아진다. 또한 肝의 glycogen 沈着은 350mg% 以上에서 일어나며, glycogen 分解는 150~200mg%에서 일어난다. 즉, 糖尿群에서는 葡萄糖을 吸收하는 狀態로 되기 위한 血糖濃도가 正常보다 높아진다.

Madison 등(1962, 1963, and 1969)은 개에서 門脈大靜脈吻合術(end-to-side portacaval shunt)를 施行하여 血液이 오직 肝動脈을 통해서만 肝으로 들어가서 肝靜脈을 통하여 나오게 한후 肝의 葡萄糖 調節能力을 試驗하였는 바 正常群에서는 血糖濃도가 80mg%에서 120mg%로 增加하면 肝에서 葡萄糖 吸收 狀態로 된다. 그러나 空腹時血糖濃도가 180mg%인 糖尿群에서는 포도당이 900mg%로 增加하여도 葡萄糖의 吸收가 發生하지 않았다. 그러나 糖尿群에 걸린 개에게 糖負荷 1時間前에 insulin을 注入한 境遇에는 正常群과 類似한 反應을 나타냈다. Insulin이 많은 狀態에서는 血糖濃도가 낮아도 肝에서 放出되는 포도당이 줄어들고, 血糖濃도가 높은 狀態에서도 insulin이 없으면 糖吸收 또는 glycogen의 沈着이 일어나지 않는다고 하여 血糖濃도보다 는 insulin이 重要な 要素라고 主張하였다.

Bergman 등(1974)은 Madison의 見解에 反對하여 分離된 고양이의 肝을 使用하여 門脈의 insulin濃도를 變化시키지 않고, 門脈의 葡萄糖濃도를 增加시키는 實驗을 하였다. 門脈의 포도당을 100mg%에서 137mg%로 올리면 肝에서 吸收가 되며 insulin濃도의 變化없이도 肝의 葡萄糖 吸收는 糖濃도에 比例한다는 것을 밝혀냈다. 따라서 포도당 注入時 포도당 자체가 肝의 葡萄糖 吸收에 중요한 影響을 미치며 insulin은 肝의 葡萄糖 生産을 減少시키며 門脈의 血糖濃도에 대한 肝의 포도당 흡수의 依存度를 增加시킨다고 主張하였다.

Davidson 등(1981)도 쥐의 肝細胞를 여러가지의 葡萄糖濃도에 넣어서 培養한 結果 葡萄糖은 glycogen과 糖分解作用에 影響을 미치며, 肝의 葡萄糖 生産이나 吸收를 自動調節하며, 糖尿群時에는 이 自動調節이 안되어 空腹時 高血糖이 된다고 하였다.

本 研究에서는 對照群에서는 30분까지는 葡萄糖을 肝에서 吸收하였으며 40분 부터의 實驗値는 葡萄糖을 放出하는 것으로 나왔으며, 糖尿群에서는 肝의 自動調節없이 계속 葡萄糖을 放出하였다.

結 論

肝의 葡萄糖 調節能力을 알기 위하여 개 6마리를 正常的인 對照群과 alloxan을 注入하여 糖尿群을 만든 糖尿群으로 나누어 靜脈 糖負荷를 실시하였다. 糖負荷

後 포도당 및 insulin의 血清濃度를 測定하고 각 지수 간의 상관관계를 비교 검토하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 糖負荷後 對照群은 9분에서 insulin이 최대분비율 나타내었으나 糖尿群은 이러한 反應이 없었다.

2. 糖除去率은 對照群에 후 $2.68 \pm 0.75\%/min$, 糖尿群에서는 $2.24 \pm 0.51\%/min$ 로 차이가 있었으며 비교적 높게 나왔다.

3. β 細胞의 反應을 보기 위한 insulin의 平均濃度는 0~5분, 0~10분, 0~60분의 값들이 대조군에서 $8.15 \pm 0.375 \mu/ml$, $10.6 \pm 0.456 \mu/ml$, $12.1 \pm 1.328 \mu/ml$, 당뇨군에서 $4.07 \pm 0.716 \mu/ml$, $4.18 \pm 0.335 \mu/ml$, $4.42 \pm 0.445 \mu/ml$ 로 당뇨군에서 모두 유의하게 낮았다.

4. Insulinogenic index는 糖尿群에서 낮았다.

5. 組織에서 吸收되는 葡萄糖의 量은 糖尿群에서 낮았다.

6. 肝의 葡萄糖 調節力은 對照群에서는 처음 30분까지는 肝에서 포도당을 吸收하고 40분부터는 糖을 생산하였으나 糖尿群에서는 처음부터 계속 포도당을 생산하였다.

以上の 結果로 糖尿病이 있는 개에게 靜脈糖負荷 試驗을 施行하여 胰臟 β 細胞의 反應이 결여되어 있음과 肝의 葡萄糖 調節能力이 低下되었음을 認識할 수 있었다.

—ABSTRACT—

A Study on the Hepatic Glucose Balance after Glucose Loading in Diabetic Dogs

Sung Eun Jung, Ye Heum Kim

Department of Surgery, College of Medicine
Seoul National University

After an intravenous glucose load, a series of serum glucose, and insulin concentration were measured, in 3 diabetic dogs previously treated with alloxan, and 3 normal control dogs. Glucose disappearance rate, integrated insulin concentration, insulinogenic index, glucose uptake at tissue sites, and hepatic glucose balance were calculated and compared.

Followings were the results;

1. The fasting concentration of insulin was $7.4 \pm 23 \mu/ml$ in control group, and $3.5 \pm 1.3 \mu/ml$ in

diabetic group ($p < 0.1$). Nine minutes after glucose load, the maximal insulin concentration in control group was $15.2 \pm 1.10 \mu/ml$, but there was no acute response in diabetics.

2. The glucose disappearance rate was $2.68 \pm 0.75\%/min$ in control group and $2.24 \pm 0.51\%/min$, showing lower value in diabetics ($p < 0.15$).

3. The integrated insulin concentration of the first 5 minutes was $8.15 \pm 0.375 \mu/ml$ in control group, and $4.07 \pm 0.716 \mu/ml$ in diabetics ($p < 0.05$). Those of the first 10 minutes were $10.6 \pm 0.456 \mu/ml$ in controls, and $4.18 \pm 0.335 \mu/ml$ in diabetics ($p < 0.01$) and those of the 60 minutes for total response were $12.1 \pm 1.328 \mu/ml$ in controls, and $4.42 \pm 0.445 \mu/ml$ in diabetics ($p < 0.025$).

4. The insulinogenic index during 0~5 min and 0~10 min period for acute response and 0~60 min period for total response were as follows; 0.0147 ± 0.003 , 0.0288 ± 0.009 and 0.051 ± 0.017 in controls and 0.0115 ± 0.002 , 0.0101 ± 0.002 and 0.0207 ± 0.013 in diabetics. (0~5 min.; $p < 0.4$, 0~10 min.; $p < 0.1$, 0~60 min.; $p < 0.4$).

5. The glucose uptake at tissue sites was less in diabetics than in controls.

6. The hepatic glucose balance in every 10 minutes was as follows; $29.9mg/min$, $-45.7mg/min$, $-0.9mg/min$, $-18.9mg/min$, $45.7mg/min$, $29.8mg/min$ and $49.0mg/min$ in control group, and $11.4mg/min$, $187.4mg/min$, $31.7mg/min$, $16.9mg/min$, $37.8mg/min$, $86.9mg/min$ and $78.0mg/min$ in diabetic dogs.

From these data, it was concluded that diabetes was characterized not only by increased fasting blood glucose, lowered glucose disappearance rate, lowered insulinogenic index and glucose uptake at tissue sites but also by decreased hepatic glucose balance after intravenous glucose load.

Reference

- Amatuzio, D.S., Stutzman, F.L., Vanderbilt, M.J., and Nesbitt, S.: *Interpretation of the rapid intravenous glucose tolerance test. J. Clin. Invest.*, 32: 428, 1953.
- Bergman, R.N. and Bucolo, R.J.: *Interaction of insulin and glucose in the control of hepatic glucose*

- balance. *Am. J. Physiol.*, 227:1314, 1974.
- Bondy, P.K., James, D.F. and Farrar, B.W.: *Studies of the role of the liver in human carbohydrate metabolism by venous catheter technic. Normal subjects under fasting conditions and following the injection of glucose. J. Clin. Invest.*, 28:238, 1949.
- Brunschwig, A., Allen, J.G., Goldmen, M.G., and Gomori, G.: *Alloxan J. Am. Med. Assn.*, 122:966, 1943.
- Buattacharya, G.: *On the mechanism of alloxan hypoglycemia. J. Biol. Chem.*, 182:739, 1950.
- Cahill, G.F. Jr., Ashmore, J., Earle, A.S. and Zottu, S.: *Glucose penetration into liver. Am. J. Physiol.*, 192:491, 1958.
- Cahill, G.F. Jr., Ashmore, J., Renold, A.E. and Hastings, A.B.: *Blood glucose and the liver. Am. J. Med.* 26:264, 1959.
- Carrasco-Formiguera, R.: *Proc. Am. Diabetes Assn.*, 7:279, 1947.
- Daniel, P.M., Love, E.R. and Pratt, O.E.: *Insulin stimulated entry of glucose into muscle in vivo as a major factor in the regulation of blood glucose. J. Physiol.*, 247:273, 1975.
- Davidson, M.B.: *Autoregulation by glucose of hepatic glucose balance; Permissive effect of insulin metabolism.* 30:3, 1981.
- Dunn, J.S., Sheehan, H.L. and McLetchie, N.G.B.: *Lancet*, 1:484, 1943.
- Frost, D.P., Srivastava, M.C., Jones, R.H., Nabarro, J.D.N. and Sonksen, P.H.: *The kinetics of insulin metabolism in diabetes mellitus. Postgrad. Med. J.*, 49:949, 1973.
- Ingle, D.J.: *In Diabetes, ed. by Williams, R.H., New York, Paul B. Hoeber, Inc., 1960, Chapter 23.*
- Insel, P.A., Liljenquist, J.E., Tobin, J.D., Sherwin, R.S., Watkins, P., Andres, R. and Berman, M.: *Insulin control of glucose metabolism in man. A new kinetic analysis. J. Clin. Invest.*, 55:1057, 1975.
- Kimmerling, G., Javorski, W.C., Olefsky, J.M. and Reaven, G.M.: *Locating the site of insulin resistance in patients with nonketotic diabetes mellitus. Diabetes*, 25:673, 1976.
- Lerner, R.L., and Porte, D., Jr.: *Relationships between intravenous glucose loads, insulin responses and glucose disappearance rate. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33:309, 1974.
- Madison, L.L., Mebane, D., and Combes, B.: *Contrast between the normal and diabetic liver in the blood glucose homeostasis. Clin Res.*, 10:64, 1962.
- Madison, L.L.: *Physiological significance of the secretion of endogenous insulin into the portal circulation: V. The quantitative importance of the liver in the disposition of glucose loads. Diabetes*, 12:8, 1963.
- Madison, L.L.: *Role of insulin in the hepatic handling of glucose. Arch. Internal Med.*, 123:284, 1969.
- Morgan, C.R., and Lazarow, A.: *Immunoassay of insulin: Two antibody system. Diabetes*, 12:15, 1963.
- Reaven, G.M., Olefsky, J.M., and Alto, P.: *Relationship between insulin response during the intravenous glucose tolerance test, rate of fractional glucose removal and the degree of insulin resistance in normal adult. Diabetes*, 23:454, 1974.
- Renold, A.E., Hastings, A.B., Nesbitt, F.B. and Ashmore, J.: *Studies on carbohydrate metabolism in rat liver slices. Biochemical sequence of events after insulin administration. J. Biol. Chem.*, 213:135, 1955.
- Sacks, J.: *Alloxan diabetes and phosphate turnover in the liver. Am. J. Physiol.*, 172:93, 1953.
- Searle, G.L. and Chaikoff, I.L.: *Inhibitory action of hyperglycemia on delivery of glucose to the blood stream by liver of the normal dog. Am. J. Physiol.*, 170:456, 1952.
- 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.
- Seltzer, H.S., Allen, W.E., Henon, A.L., Jr., 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.
- Sherwin, R.S., Kramer, K.J., Tobin, J.D., Insel, P.A., Liljenquist, J.E., Berman, M. and Andres, R.: *A model of the kinetics of insulin in man. J. Clin. Invest.*, 53:1481, 1974.
- Simpson, R.G., Benedetti, A., Grodsky, G.M., Karam, J.H., and Forsham, P.H.: *Early phase of insulin release. Diabetes*, 17:684, 1968.
- Soskin, S., Essex, H.E., Herrick, J.P. and Mann, F.C.: *The mechanism of regulation of the blood*

- sugar by the liver. Am. J. Physiol.* 124:558, 1938.
- Wigand, J.P. and Blackard, W.G.: *Down regulation of insulin receptors in obese man. Diabetes*, 28:287, 1979.
- Yalow, R.S. and Berson, S.A.: *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. Clin. Invest.*, 39:1157, 1960.
- Yoshimitsu Yamasaki, Tiran, J. and Albeisser, A.M.: *Modeling glucose disposal in diabetic dogs fed mixed meals. Am. J. Physiol.*, 1983.
- 김응진, 고창순, 이명철, 최성재, 민현기: 당뇨병에 있어서의 *insulin* 현당비의 진단적 가치. 당뇨병, 4:1, 1977.
- 윤장현, 민병구, 이홍규, 민현기: 인체의 *insulin*에 대한 민감도와 간에서의 포도당 평형에 관한 연구. 서울의대학술지. 23:2, 1982.