

이노시의 혈당량 증가기전에 관한 실험적 연구

An Experimental Study on the Mechanism of Increase in Blood Glucose on Furosemide Diuresis

서울대학교 대학원 의학과 생리학전공

권 장 원 · 남 기 응

서 론

저 K 혈증을 일으킨 개체는 흔히 고혈당증이 수반되며, 혈중 K 농도의 저하가 뚜렷하지 못한 경우라도 체내 K의 손실이 있으면 내당능이 감소한다. 이러한 현상은 양이온 교환수지를 투여해서 혈액투석을 일으키거나^{1,2)} 알도스테론증 환자에서 K 손실이 있는 경우³⁾ 또는 K 손실을 수반하는 각종 이노제를 투여할 경우 등^{4,5,6)}에 흔히 나타난다. 무릇 혈중 당 농도 상승의 직접 원인은 첫째로 조직세포로의 당 운반억제나 세포에서의 당분해 억제 등 조직세포에서의 당 이용 저하, 둘째로 간이나 근육에서의 당원질 합성감소나 당원질당화과정의 촉진, 셋째로 적으나마 기타 기질로부터의 당 합성 증가등을 들 수 있겠으나 이들의 동적 지배는 주로 효소계의 활성을 통해서 또는 효소의 매개없이 내분비 물질들에 의존하고 있는 까닭에 어느 한 내분비계의 기능 이상 또는 호르몬 대사 상호간의 부전등이 있을 때에 흔히 고혈당 반응을 일으킨다. 따라서 전술한 체내 K 부족시의 고혈당 반응에 대하여도 많은 연구자들은 내분비계 기능에 관심을 두었고, 이들은 대체로 저 K 혈증이 일차적으로 인슐린의 작용에 저하를 일으키고 인슐린 작용의 저하는 이차적으로 고혈당을 수반한 것이라고 추정하고 있다.^{4,6)} 그러나 실제로 인슐린 농도저하를 관찰한 것은 소수에서 본 증례보고⁷⁾에 불과하며, 저 K 증 개체에 외원성 인슐린을 투여하더라도 내당능 감소의 회복은 볼 수 없었다고 한다.¹⁾ 이와 같은 사실들을 토대로 대부분의 연구자들은 thiazide계 이노제에 의한 저 K 증은 내원성 인슐린 분비를 감소시킨다고 주장하여 왔다. Thiazide계의 이노제는 그 작용

이 완만하고 혈중 K 농도의 1 mEq/L 하강에는 전체내 K의 20% 감소가 요하므로⁸⁾ 상당한 기간동안 계속 사용할 때까지 현저한 저 K 혈증이 나타나지 않는다. 이에 비하여 Furosemide는 단시간내에 급격히 다량의 이노효과를 가지고 있으며 thiazide계 약물들을 장기간 사용하였을 때에 보이는 K 손실⁹⁾과 고혈당 반응을 쉽게 일으킨다.¹⁰⁾

이와같이 thiazide에 비하여 furosemide의 이노효과 및 부수작용은 강력하므로 thiazide 투여에서 가리기 어렵던 미량물질의 변동을 보다 쉽게 얻을 수 있을 것이 예상된다. 저자는 건강한 청년에게 furosemide를 투여하고 이노효과가 계속되고 있는 동안과 furosemide 투여후 4일만에 다시 furosemide를 투여하였을 경우에 혈장 인슐린 농도의 변동을 경시적으로 관찰하여 furosemide 저 K 증-고혈당 반응에 있어서의 인슐린의 관련 및 상호관계를 추구하고 이에 보고한다.

실험 방법

실험대상 : 별다른 병적 자각증상이 없으며 특히 본인이나 가족력에 당뇨병력이 없고 최근 1개월 이내에 약물 투여를 전혀 받지 아니한 20-25세의 대학입시 재수생 남자 5명 자원자를 대상으로 삼았다. 이들은 정상 생활을 영위하고 있는 동안과 furosemide를 투여받고만 3일간 저식염식 (일간 Na 섭취량 10 mEq, K 섭취량 30 mEq 이내)을 시킨 다음에 실험에 제공하였다.

인체실험 방법 : 실험대상자들은 실험 전일 석식을 허용하고 실험당일에 조식은 금하였다. 오전 8:00시에 온수 500 ml을 투여하고 2시간을 기다렸다가 오전 10:00시에 배뇨하고 동시에 대조혈액 약 5 ml을 채취하였다.

채혈직후 furosemide 40 mg 를 정맥내로 주사하고 주사 후 매 30분마다 2시간동안 채혈하고 배설된 뇨를 채집하였다.

혈액 및 뇨 처리 : 위에서 얻은 혈액중 약 2 ml 은 시험관속에서 응고시켜 혈청을 얻었으며 나머지는 즉시로 2,000 rpm 의 속도로 30분간 원심시켜 혈장을 분리하였으며 뇨시료는 각각 뇨량을 측정하고 난 다음 혈장과 함께 -20°C 의 냉동고속에 보관하였다가 아래와 같은 분석에 제공하였다.

노중 및 혈중 전해질 측정 : 뇨량을 측정한 다음 다량의 노는 진탕, 잘 혼합하여 혼합액중 일부분을 전해질 측정에 제공하였으며 혈청은 전부 또는 양이 부족한 경우에는 재증류수에 희석하여 전해질 측정에 제공하였다. 측정된 전해질은 Na, K 및 Ca 등이었으며 flame photometer 에서 측정하였다. 노중 각 전해질의 농도는 뇨량을 곱해서 상기 각 이온들의 배설총량을 계산하였다.

혈중 포도당 측정법 : 혈중 포도당 측정은 혈장내 농도를 측정하였는데 Somogyi-Nelson 의 방법¹⁰⁾에 따라 행하였다.

혈장 인슐린 농도 측정법 : 혈장 인슐린 농도는 Cotes 등¹¹⁾의 이중항체 방사면역법에 따라 볼란서의 CEA-IRE-SORIN 연합회사의 Insulin Radioimmunoassay Kit (Ref. INSIK-1)를 이용, 다음과 같이 측정하였다.

가. 분석시험 :

Total activity, Zero standard, 표준용액 및 혈장표본등을 반응시킬 3 ml 유리시험관을 준비하였다. 표준용액용 사람-인슐린은 0.1% Bovine serum albumin 이 함유된 0.04M. pH 7.4의 phosphate buffer 용액에 희석, 각각 10, 25, 50, 100, 200 $\mu\text{U/ml}$ 의 농도로 만들었다.

(1) Zero standard 관에는 phosphate buffer 용액을, 표준용액관에는 상기 인슐린 용액들을, 혈장표본관에는 각기 혈장들을 0.1 ml 씩 가하고 Total activity 관 이외의 모든 관들에 Insulin binding reagent 0.1 ml 씩을 첨가하였다. 여기서 사용한 Insulin binding reagent 는 insulin antiserum, guinea pig 와 rabbit γ -globulin antiserum 이 혼합된 것으로서 CEA-IRE-SORIN 사에서 제조한 것이다.

(2) 진탕, 혼합하고 4°C 냉장고에서 6시간동안 부치시켰다.

(3) ^{125}I -인슐린 용액 0.1 ml 을 가하였다.

(4) 진탕, 혼합하고 4°C 냉장고에서 다시 18시간동안 부치시켰다.

나. Bound 및 Free insulin 분리 :

(1) Total activity 관 이외의 모든 시험관에 phosphate buffer 용액 1 ml 을 가하였다.

(2) 실온에서 2000—3000 g 로 15분동안 원심침전하였다.

(3) 상등액을 따라내고 각 시험관의 모든 방사능을 Well type scintillation detector 에서 측정하였다.

다. 계산 및 농도판독

(1) 분석계의 결합능은 다음과 같이 계산하였다.

$$(B/T) \% = \frac{\text{"Zero standard" mean count}}{\text{"Total activity" mean count}} \times 100$$

(2) 각 표준용액과 표본에서 얻은 mean count 는 "Zero standard"의 %로 나타냈다. 즉

$$[B/B_0] \% = \frac{\text{standard or sample counts}}{\text{"Zero standard" counts}} \times 100$$

(3) $[B/B_0]$ 치를 종속으로 표준용액의 농도를 횡축으로한 표준곡선을 그리고 이 그림에서 표본의 농도를 읽었다.

실험 성적

1. 5명의 대상자에서 측정된 furosemide 투여후의 뇨 배설량과 노중 Na, K 및 Ca 배설량을 제1표에 제시하였다. Furosemide 투여전 운수 부하후의 뇨배설량은 624 ml/2hr 이었고 furosemide 투여후 30분까지 722 ml/30min. 30분에서 60분까지 470 ml/30min, 60분에서 90분까지 365 ml/30 min, 90분에서 120분까지 86 ml/30 min 로서 furosemide 투여후 2시간 동안에 배설된 뇨량은 1643 ml/2hr 이었다. 한편 furosemide 투여후 식염섭취 제한을 3일간 계속하고 난 다음에 본 furosemide 투여 전후의 뇨 배설량은 각각 322 ml/2hr, 894 ml/2hr 이었으나 모두 투여후 60분 이내에 대부분이 배설되었다. 노중 Na 배설량은 furosemide 투여전에 38.0 mEq/2hr 이었고 투여후 매 30분마다 각각 95.6 mEq, 62.9 mEq, 46.9 mEq 및 9.6 mEq 등으로서 2시간 동안에 215 mEq/2hr 가 배설된 셈이다. Furosemide 전 처치 및 식염섭취 제한후에 보인 furosemide 투여후의 Na 배설량은 82 mEq/2hr 으로서 대조시에 비하여 현저히 감소되어 있으나 배설양상은 유사하였다. 노중 K 배설량은 furosemide 투여전 2시간 동안에 9.0 mEq 이었고 투여후에는 매 30분마다 14.6 mEq, 10.3 mEq, 8.6 mEq 및 2.9 mEq 이어서 투여후 2시간 동안에 총 36.4 mEq 가 배설되었다. furosemide 을 투여 받은 후 3일간 식염섭취를 제한시키고난 다음에 보인 furosemide 투여 전후의 K 배설량은 각각 5.4 mEq/2hr 및 20.4 mEq/2hr

Table 1. Urine flow rate, urinary sodium, potassium and calcium excretion in five subjects without and with previous diuretics administration

		V (ml)	UV _{Na} (mEq)	UV _K (mEq)	UV _{Ca} (mEq)
During usual life	Before administration (2 hrs)	624	38.0	9.0	0.2
	Furosemide administration				
	0—30 min	722	95.6	14.6	0.2
	30—60 min	470	62.9	10.3	0.6
	60—90 min	365	46.9	8.6	0.4
	90—120 min	86	9.6	2.9	0.1
	Total (2hrs)	1643	215.0	36.4	1.3
With previous treatment	Before administration (2 hrs)	322	3.4	5.4	0.2
	Furosemide administration				
	0—30 min	636	58.7	11.5	0.5
	30—60 min	148	12.9	4.1	0.4
	60—90 min	76	7.5	3.2	0.1
	90—120 min	34	3.1	1.6	0.1
	Total (2 hrs)	894	82.2	20.4	1.1

Table 2. Changes in plasma glucose concentration (mg/100 ml) following furosemide administration in five subjects without and with previous diuretics administration

	Subject No.	Before administration	Time in minutes after furosemide administration			
			30	60	90	120
During usual life	1	110.5	109.1	107.6	119.7	122.7
	2	85.5	104.5	118.2	115.2	148.5
	3	112.1	107.6	116.7	127.3	115.2
	4	128.0	118.7	119.7	130.8	136.4
	5	110.5	113.6	104.5	107.9	140.9
	Mean	109.3	110.7	113.3	120.2	132.7
(Range)	(85.5—128.0)	(104.5—118.7)	(104.5—119.7)	(107.9—130.8)	(115.2—148.5)	
With previous treatment	1	167.5	128.8	128.8	135.4	140.9
	2	127.3	128.8	133.3	136.4	150.0
	3	134.8	133.3	130.3	128.8	145.4
	4	136.4	130.3	137.9	151.5	151.5
	5	133.3	121.2	—	130.3	137.9
	Mean	127.9	128.5	132.6	136.5	145.1
(Range)	(107.5—136.4)	(121.2—133.3)	(128.8—137.9)	(128.8—151.5)	(137.9—151.6)	

들로서 정상시에 비하여 현저히 감소하고 있었다. Ca 배설량을 보면 투여전에 0.2 mEq/2hr, 투여후에 매 30분마다 각각 0.2 mEq, 0.6 mEq, 0.4 mEq 및 0.1 mEq

등으로 Na 및 K 과 같이 투여후 60분 이내에 다량의 Ca 이 배설되었으며 2시간 동안에 배설된 총량은 1.3 mEq 에 이르렀다. 그러나 furosemide 투여를 3일전에

받고 다시 furosemide 를 투여한 성적을 보면 투여전에 0.2 mEq/2hr 이었고 투여후에는 1.1 mEq/2hr 으로서 대조시에 비하여 현저히 감소되어 있었다.

2. 이뇨제 투여전후의 혈당량의 변동: Furosemide 투여전후의 혈당량의 변동성적을 제2표에 표시하였다.

정상생활시의 혈당량은 furosemide 투여전에 평균 109.3 mg/100ml 이었고 furosemide 투여후 30분에는 평균 1.4, 60분에는 평균 4.0 mg/100ml 의 증가를 보이고 있으나 통계학적으로 유의성은 없었다.

주사후 90분에는 평균 10.9 mg/100ml, 120분에는 평균 23.4 mg/100ml 까지 평균치의 증가를 보이고 있으나 단언할만한 유의성은 없었다. Furosemide 투여후 3일후에 다시 furosemide 를 투여한 경우의 성적을 보면 투여전 혈당농도는 127.9 mg/100ml 로서 정상시에 비하여 이미 상당수준의 고혈당 상태에 있었고 furosemide 투여후 30, 60 및 90분에는 각각 평균 0.6, 4.7 및 8.6 mg/100ml 의 증가가 있으나 유의한 것은 아니고 투여후 120분에는 17.2 mg/100ml 의 유의한 증가를 나타내고 있는 바 furosemide 를 투여하면 투여후 90분-120분 사이에 혈당량이 현저하게 증가함을 알 수 있었다.

3. 혈중 insulin 농도의 변동에 관한 성적을 제3표에 표시하였다. 정상시의 혈중 insulin 농도는 furosemide 투여전에 58 μ U/ml, 투여후 30분에 34, 60분에 21, 90분

에 16 및 120분에 14 μ U/ml 등으로 투여전에 비하여 각각 평균 24, 37, 42 및 44 μ U/ml 의 감소를 보이고 있어 시간경과와 함께 감소 경향을 띄우고 있으나 통계학적으로 단정지을 수는 없었다. 그러나 furosemide 투여를 3일전에 받고 다시 furosemide 를 투여하였을 때의 성적을 보면 furosemide 투여전에 40 μ U/ml 이었고 투여후 30분에는 평균 52로 평균치 상으로도 다소의 증가가 있었으나 유의한 증가는 아니었다. 그러나 60분에는 평균 28, 90분에는 23, 120분에는 평균 14 μ U/ml 등으로서 시간경과와 함께 혈중 insulin 농도가 뚜렷이 감소하고 있었다.

4. 혈청 Na, K, Ca 농도에 대한 성적: 정상생활 기간중에 furosemide 를 투여하고 투여후의 혈청 전해질 농도를 매 30분마다 관찰한 성적을 보면 (제4표참조) Na, K 및 Ca 에 있어서 지적할 만한 변동이 없었다. Furosemide 투여 후 3일만에 측정된 혈청전해질 농도는 정상생활시에 비하여 상당량이 감소되어 있었으며 이때 furosemide 를 투여 하더라도 이들 전해질의 혈청농도는 furosemide 투여후 2시간까지는 유의한 변동을 보이지 않았다. 그러나 furosemide 투여후 2시간동안에 배출된 Na, K 및 Ca 의 양이 컸으므로 (제1표 참조) 이들 전해질의 체내 함량은 분명히 감소한 상태에 있는 것이며 혈중 농도의 변동이 없는 것은 전해질과 함께 대량의 체액수분이 배출된 사실과 각 조직내에 존재하는 전해

Table 3. Changes of plasma insulin concentration (μ U/ml) following furosemide administration in five subjects without and with previous diuretics administration

	Subject No.	Before administration	Time in minutes after furosemide administration			
			30	60	90	120
During usual life	1	41	46	37	30	20
	2	85	24	10	19	17
	3	27	33	13	4	25
	4	37	31	23	17	3
	5	100	36	12	11	6
	Mean (Range)	58 (27-100)	34 (24-46)	21 (12-37)	16 (4-30)	14 (3-25)
With previous treatment	1	40	87	32	31	19
	2	35	31	24	14	9
	3	48	56	25	24	14
	4	45	45	44	31	—
	5	31	42	15	14	13
	Mean (Range)	40 (31-48)	52 (31-87)	28 (15-44)	23 (14-31)	14 (9-19)

Tab 4. Serum sodium, potassium and calcium concentration (mEq/L) following furosemide administration in five subjects without and with previous administration

	Before administration	Time in minutes after furosemide administration			
		30	60	90	120
During usual life					
Na	141.8	141.0	139.4	137.8	135.4
K	4.0	3.9	4.0	4.1	4.0
Ca	4.9	4.7	4.8	4.8	4.7
With previous treatment					
Na	192.8	194.8	134.5	131.8	131.4
K	3.8	3.9	4.0	3.8	3.8
Ca	4.2	4.6	4.6	4.5	4.5

질의 등원등을 고려할 수 있다.

고 찰

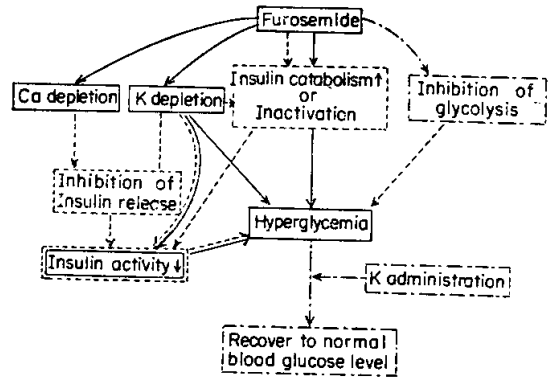
Thiazide를 투여 받고 있는 개체에 포도당을 부하하던 내당능이 심히 감소한다.^{1, 6)} Furosemide를 투여하면 thiazide를 투여한 경우와 같이 고혈당반응을 일으킨다는 것은 주지의 사실이며 본 실험에서 같은 경향을 나타내고 있었는바 furosemide나 thiazide와 같은 이뇨제를 사용할 때 보이는 고혈당 반응의 기전해명은 곤요하다. 이들 이뇨제들의 고혈당 반응 기전에 대하여는 많은 연구가 있으나 아직도 분명치 않은 상태에 놓여 있다. Furosemide의 고혈당 발생기전에 대하여 고찰하여보면 다음 몇 가지로 추정할 수 있다. 첫째로 이뇨제 투여후의 내당능 감소 현상은 K 투여로 정상으로 회복되므로⁶⁾ 이뇨제 투여후 배설된 K에 의한 체내 K 감소에 기인된 것으로 볼 수 있으며, 둘째로 furosemide를 투여하면 여러 조직에서 포도당분해가 억제되므로^{10, 12, 13)} 조직세포에서의 포도당 이용에 대한 직접 억제에 기인된 것으로도 생각할 수 있다. 셋째로 혈중 포도당 농도의 지배는 주로 인슐린 등의 호르몬의 영향을 크게 받으므로 furosemide가 인슐린등의 호르몬 대사의 어느 단계에 장애를 일으킴으로써 이차적으로 포도당 대사를 변동시킬 수 있다. 이와 같은 여러 원인에 대하여 많은 연구자들의 보고와 본 실험에서의 성적을 토대로 개별적 또는 상호연관을 지어 고찰코자 한다. 먼저 고혈당과 K 농도에 대하여 논한다. 여러 원인으로 체내 K를 감소시키면 내당능이 감소됨은 오래전부터 알려져 온 사실이다.^{1, 2, 3)} 이뇨제를 투여하면 고혈당 반응은 쉽게 일어나며⁶⁾ 심하면 당뇨병 혼수에¹⁴⁾까지 이르나 혈중

K 농도의 변동은 유의할 만큼 크지 못하다.¹⁵⁾ 본 실험에서도 furosemide 투여후 혈중 K 농도의 변동은 지적할 만한 수준에 있지 못하였다. 그러나 혈중 K 농도 1mEq/L를 저하시키는 데는 전 체내 K 총량의 20% 감소가 소요되므로⁸⁾ 혈중 K 농도의 현저한 저하가 없었다고 체내 K 함량이 정상수준에 있다고 볼 수 없다. 본 실험에서 furosemide 투여후 뇨중으로 배설된 K량은 정상시에 평균 36.4 mEq 이었고 3일전에 furosemide 투여를 받았던 개체에서 평균 20.4 mEq 이었다. 이 값은 은수 부하시에 비하여 모두 약 4배에 이르므로 혈중 K 농도의 큰 변동이 없었다고 하더라도 체내 K 함량의 감소는 분명히 있는 것이다. Thiazide 투여시의 내당능 감소현상은 K 투여로서 회복되었다고 하며¹⁶⁾ 내당능 감소를 일으킨 알도스테론중 환자에게 K를 투여하여도 내당능은 정상으로 돌아왔다고 하므로³⁾ 본 실험에서 보인 furosemide 투여후의 고혈당 반응 중 적어도 일부분은 체내 K 감소에 기인된 것으로 해석할 수 있다. K의 고혈당 반응기전에 대하여는 아직도 분명치 않다. Seedat는²⁾ 전해질투석으로 K 결핍증을 일으키면 고혈당 반응이 나타나는데 이러한 고혈당은 K투여로 정상으로 돌아온 점으로 미루어 K이 포도당의 세포막 운반에 관여한다고 하였고 대부분의 연구자들은^{1, 3, 4)} 저 K증이 인슐린 분비를 억제하는 것으로 추정하고 있다.

즉 Conn³⁾은 K 부족에서 보이는 내당능은 당뇨병 환자에서 보이는 내당능 극심과 유사하고 이 환자에게 K를 투여하면 내당능이 정상으로 돌아온 사실을 근거로 취장의 β 세포 내 K 농도의 변동은 주어진 자극에 의한 인슐린 분비를 변동시키는 것으로 추정하였으며 이어 Goldman⁴⁾ 등은 포도당 부하시에 나타나는 인슐린의 급속한 분비는 K에 의존하는 것이라고 강력히 주장하고

있다. 그러나 인슐린 반응의 감소는 인슐린 분비의 감소 이외에도 인슐린 분해의 증가나¹⁵⁾ 인슐린의 불활성화¹⁶⁾ 등으로 초래될 수 있으므로 본 실험에서 보인 furosemide 저 인슐린 반응이 인슐린 분비 억제에 의한 것으로만 생각할 수도 없는 일이다. 한편 인슐린 분비 억제는 전술한 체내 K의 감소뿐만 아니라 저 Ca 증도 고려치 않을 수 없다. Malaisse 등¹⁷⁾은 세포외액 내의 Ca 농도가 저하하면 포도당 부하에 의한 췌장에서의 인슐린 분비는 억제된다고 하였다. Furosemide는 Ca 배설을 일으키므로 저 Ca 증을 일으킨 개체에서 β 세포에서의 Ca 농도 저하를 가져온다면 인슐린 분비를 억제시킬 수도 있을 것이다. 이상 몇 가지 사실들을 참작컨대 furosemide 고혈당 반응 기전에 인슐린 활성의 감소가 개재함은 본 실험성적으로 미루어 명백한 사실이라고 할 수 있으나 인슐린 활성의 감소가 인슐린 분비에 관계없이 인슐린 자체의 분해증가에 의한 것인지 인슐린 불활성화에 의한 것인지 또는 인슐린 분비의 감소에 연유한 것인지는 현 단계로서는 말할 수 없는 바 앞으로의 연구에 맡길 수 밖에 없다. 그러나 furosemide 투여시에 체내 K 및 Ca 이 감소한 사실과 상기한 K 또는 Ca의 인슐린 분비기전 간의 관계등을 참작할 때 일단은 인슐린 분비 억제를 추정치 않을 수 없으며 그 중에서도 K이 관계되는 것인지 Ca이 관계되는 것인지 또는 양자가 모두 관계된 것인지도 분명히 가려낼 수는 없으나 thiazide 투여 고혈당 반응이 K 투여로 개선된 사실¹⁸⁾을 염두에 둔다면 주로 K 부족에 의한 것으로 고찰된다. 이상 여러가지 사실을 통합해볼 때 furosemide 고혈당의 주요인은 체내 K 부족에 의한 인슐린 분비 억제라고 생각된다. 그러나 furosemide를 투여하면 포도당 분해가 억제되며^{12, 13)} 포도당 분해 과정에서 특히 glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase의 활성을 억제한다는 의견이 지배적이다.¹⁹⁾ 이러한 포도당 분해의 억제는 혈당량 상승의 원인이 될 수 있는 바 furosemide 고혈당 원인중 일부는 포도당 분해 억제가 첨가되었을 가능성도 있다고 본다. 이상 여러가지 사실을 제1도에 종합하였다.

1도에서 보는 바와 같이 본 실험에서 말할 수 있는 것은 다만 furosemide 단 1회 주사로는 유의한 고혈당 반응등을 가려낼 수 없었지만 인슐린 농도의 유의한 감소 반응은 furosemide 전 처치로 체내 K이 아직 부족한 상태에 있던 개체에서 현저한 furosemide 저 인슐린 혈중을 나타내고 있었다는 것이다.



— Observed in present experiment and others.
 - - - Results proved by others.
 - - - - Assumption still remained open.
 - - - - - Supportive evidence showed in the present experiments.

Fig. 1. Proposed mechanism of furosemide induced hyperglycemia.

결 론

이뇨제 사용중에 보이는 저 K 혈중 고혈당 반응에 있어서의 인슐린의 역할을 구명할 목적으로 건강한 5명의 청년남자에게 furosemide를 투여한 경우와 이뇨제 투여 후 3일간 Na 및 K 섭취를 제한한 개체에게 다시 furosemide를 투여하여 각각 투여후 이뇨효과가 계속되고 있는 2시간에 걸쳐 혈청 전해질 농도, 혈장 포도당 농도 및 혈장 인슐린 농도의 변동을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 정상인에게 furosemide를 투여하면 혈당량의 증가 및 혈중 인슐린 농도의 감소 경향이 나타나고 있었으나 유의한 것은 아니었다.
- 2) Furosemide 전 처치와 Na 및 K 섭취를 제한하고 있는 동안에 다시 furosemide를 투여하면 투여후 60분에 혈장 인슐린 농도의 현저한 감소를 투여후 120분에 혈당량의 현저한 증가를 나타내었다.
- 3) Furosemide 투여후 2시간동안에 보인 뇨증으로의 Na 및 K 배설량은 각각 일간 배설량을 능가하는 양이었고 대부분 60분 이내에 이루어졌다.
- 4) Furosemide 투여후 경시적으로 관찰한 혈중 전해질 농도는 투여전에 비하여 유의한 차이를 나타내지 않았다.
- 5) 이상과 같은 성격으로 보아 furosemide 이뇨기간

중의 고혈당 반응은 혈장 수분 감소에 따른 상대적 증가가 아니고 K 손실로 오는 인슐린 분비 감소가 원인인 것으로 관찰되었다.

ABSTRACT

An experimental study on the mechanism of increase in blood glucose on furosemide diuresis

Jang Won Kwon, M. D., Kee Yong Nam M. D.

Department of Physiology, College of Medicine
Seoul National University

The experiment was designed to determine whether hyperglycemia induced by diuresis is mediated through hypoinsulinemia.

The changes in the concentration of serum sodium, potassium, and calcium, in the plasma glucose and insulin level, and in the urinary excretion, potassium and calcium after an intravenous injection of furosemide were measured in five normal volunteers with or without previous diuretics administration.

The results were as follows:

1) The plasma glucose level increased slightly and the plasma insulin level decreased slightly after furosemide administration in normal subjects without any pretreatment, but little significant changes were noted.

2) Furosemide injection resulted in a moderate increase in glucose level and a significant decrease in insulin level in the subjects with previous diuretics administration. The changes in insulin level preceded the changes in glucose level.

3) The amount of urinary sodium and potassium excretion during two hours after furosemide injection was larger than that of daily excretion and the greater part of diuresis was observed within sixty minutes after the injection.

4) Furosemide injection did not induce any significant change in serum electrolyte concentration regardless of massive urinary excretion.

5) From the above results it was postulated that diuresis elicited hyperglycemia was not due to a relative increase in the concentration following plasma water loss but due to the decrease in insulin secretion following potassium depletion.

REFERENCES

- 1) Sagild, U., Anderson, V., and Andreassen P. B. : *Glucose tolerance and insulin responsiveness in experimental potassium depletion. Acta Medica Scand.* 169(3): 243, 1961.
- 2) Seedat, Y. K. : *Effect of potassium on blood-sugar and plasma-insulin levels in patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. Lancet.* 2: 1166, 1968.
- 3) Conn, J. W. : *Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. New Eng. J. Med.* 273: 1135, 1965.
- 4) Goldman, J. A., Neri, A., Ovadia, J., Eckerling, B. and Vries, A. : *Effect of chlorothiazide on intravenous glucose tolerance in pregnancy. Am. J. Obst. & Gynec.* 105(4): 556, 1969.
- 5) Goldner, M. G., Jarowitz, H. and Akgun, S. : *Hyperglycemic and glycosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus. New Eng. J. Med.* : 262(8): 403, 1960.
- 6) Rapport, M. I. : *Thiazide-induced glucose intolerance treated with potassium. Arch. Int. Med.* 113:405, 1965.
- 7) Dollery, C. T., Pentecost, B. L. and Samaan, N. A. : *Drug-induced diabetes. Lancet* 2:735, 1962.
- 8) Edmons, C. J. and Jasani, B. : *Total body potassium in hypertensive patients during prolonged diuretic therapy. Lancet* 2:8, 1972.
- 9) Fraser, A. G., Cowie, J. F., Lumble, A. T. and Rabson, J. S. : *The effects of furosemide on the osmolality of the urine and the composition of renal tissue. J. Pharmac. & Exp. Therap.* 158 (3):475, 1967.
- 10) Nelson, N. : *Photometric adaptation of Somogyi method for determination of glucose J. Biol. Chem.* 153:375, 1944.
- 11) Cotes, P. M., Mussett, M. V., Berryman, I., Ekins, R., Gloner, S., Hales, N., Hunter, W. M., Lowy, C., Nerille, R. W. I., Samols, E., Woodward, P. : *Collaborative study of estimates by radioimmunoassay of insulin samples examined in groups of five or six laboratories, J. Endocr.* 45:557, 1969.
- 12) Bowman, R. H., Dolgin, J. and Coulson, R. : *Furosemide, ethacrynic acid, and iodoacetate on function and metabolism in perfused rat kidney. Am. J. Physiol.* 224(2):416, 1973.

- 13) Klahr, S., Yates, J. and Bourgoignie, J.: *Inhibition of glycolysis by ethacrynic acid and furosemide. Am. J. Physiol.* 221(4): 1038, 1971.
- 14) Cranston, W.I., Inel-Jenfen, B.E., Semmen, A.M., Handfield-Jones, R., Forbes, J., and Mutch., L.: *Effects of oral diuretics on raised arterial pressure. Lancet* 2:966, 1963.
- 15) Bleicher, S.J., Osullivan, J.B. and Freinkel, N.: *Carbohydrate metabolism in pregnancy. V. The interrelations of glucose, insulin and fatty acids in late pregnancy and postpartum. New. Eng. J. Med.* 2:866, 1964.
- 16) Freinkel, N. and Goodner, C.J.: *Carbohydrate metabolism in pregnancy. I. The metabolism of insulin by human placental tissue. J. Clin. Invest.* 39:116, 1960.
- 17) Malaisse, W.T., Brisson, G.R. and Baird, L. E.: *Stimulus secretion coupling of glucose-induced insulin release. X. Effect of glucose on ⁴⁵Ca efflux from perfused islets, Am. J. Physiol.* 224(2):389, 1973.
- 18) Yoshida, T. and Metcoff.: *Inhibition of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase step by furosemide in rat kidney. Proc. Am. Soc. Nephrol.* 4:88, 1970.
-