

당뇨병환자에 있어서 치료방법 선정에 식후 2시간 혈청
C-peptide치와 Glucagon자극후 혈청 C-peptide치의 의의*

계명대학교 의과대학 내과

서영숙·손수인·이인규·안성훈

영남대학교 의과대학 내과

이형우·이현우

=Abstract=

**Glucagon-Stimulated and Postprandial Plasma
C-peptide Values as a Guide for Insulin
Treatment in Patients with Diabetes**

Young Suk Seo, MD; Soo In Sohn, MD; In Kyu Lee, MD; Sung Hoon Ahn, MD

*Department of Internal Medicine,
Keimyung University Dongsan Medical Center, Taegu, Korea*

Hyoung Woo Lee, MD; Hyun Woo Lee, MD

*Department of Internal Medicine,
Younghnam University Hospital, Taegu, Korea*

Basal, postprandial (2hour after breakfast), and glucagon stimulated serum C-peptide concentrations were determined in 22 patients with diabetes who admitted in Keimyung University Dongsan Medical Center and Youngnam University Hospital. Basal and postprandial C-peptide values were measured on two consecutive days to estimate the degree of variation of C-peptide secretion.

The results were as follows:

1. Mean fasting and postprandial C-peptide concentrations in 15 insulin requiring diabetic patients were 0.7 ± 0.2 ng/ml, 1.1 ± 0.3 ng/ml on first day, 0.9 ± 0.4 ng/ml, 1.1 ± 0.4 ng/ml on second day and in non insulin requiring diabetic patients were 1.5 ± 0.5 ng/ml, 2.5 ± 0.7 ng/ml on first day, 1.5 ± 0.5 ng/ml, 2.8 ± 0.7 ng/ml on second day. The mean C-peptide values of 15 insulin requiring diabetic patients were significantly lower than those of 7 non insulin requiring diabetic patients ($p < 0.05$, $P < 0.001$).
2. There were no differences in fasting and postprandial C-peptide values between two consecutive day.
3. The postprandial C-peptide values on two consecutive days were positively correlated with the serum

* 이 논문은 1990년도 계명대학교 을종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌다.

C-peptide values after a glucagon administration($r=0.86, 0.75$).

Above results suggested that postprandial and glucagon stimulated C-peptide values are very sensitive guides for a insulin treatment in patients with diabetes.

Key Words: C-peptide, Diabetes, Glucagon

서 론

당뇨병환자들에서 췌장베타세포의 인슐린 분비능의 측정은 당뇨병환자의 분류와 당뇨병환자의 치료방침을 결정하는데 매우 중요하다¹⁻³⁾. 최근 임상적으로는 환자의 혈청에서 C-peptide농도를 측정하여 췌장베타세포의 인슐린 분비능을 간접적으로 평가하는 방법을 주로 이용하고 있으며⁴⁻⁸⁾, C-peptide분비를 촉진시키는 물질을 이용하여 보다 정확한 평가를 하기 위해 노력하고 있다⁹⁻¹¹⁾. 이중 최근 가장 많이 사용되는 방법으로는 glucagon 투여후 C-peptide분비를 보는 방법으로 이 방법을 이용하면 환자의 췌장 베타세포 기능을 평가하여 인슐린 치료를 해야할 필요성이 있는지를 평가할 수 있다⁹⁻¹⁰⁾. 그외에도 식사후 C-peptide분비를 보는 방법이나⁶⁾ 24시간뇨중 C-peptide를 측정하여⁷⁾ 췌장 베타세포 기능을 평가하는 방법이 사용되고 있으나 그 재현성이나 정확성에 대해서는 아직 논란이 많은 실정이다¹²⁻¹³⁾. 그러므로 저자들은 이를간 연속으로 공복과 식후 2시간에 C-peptide치를 측정하여 차이가 있는지 알아보고 식후 2시간의 C-peptide치와 glucagon stimulated C-peptide치에 어떤 연관이 있는지 알아 보고자 이 연구를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

대상환자는 혈당조절을 목적으로 계명의대 내과와 영남의대 내과에 입원한 당뇨병환자 22명을 대상으로 하였고 이중 7명은 당뇨병의 과거력이 없고 최근에 발병하여 첫치료를 위해 입원한 환자로서 식이요법이나 경구혈당강하제만으로 치료가 가능한 환자이며 15명은 과거 성인형당뇨병의 진단을 받고 식이요법이나 경구혈당강하제 복용을 하였으나 혈당조절이 되지 않아 인슐린 치료가 필요하여 입원한 환자로서 이들의 임상적 특징은(Table 1)과 같다. 즉 평균나이는 48.2세, 당뇨병 유병기간은 평균 47개월이었으며 평균체중은 51.4kg이었다.

Table 1. Clinical Characteristics in Study Patients

		Mean	Range
Age	(Yr)	48.2	14-70
Duration	(Mo)	47.0	0-160
Height	(Cm)	160.0	130-172
Weight	(Kg)	51.4	33-70
Hb AIC	(%)	13.8	11.3-15.1

모든 대상환자는 이학적 검사 및 내과의 기본검사를 실시하였고 검사전날은 밤 10시경부터 금식하였으며 검사 제1일과 제2일은 공복시와 식후 2시간에 정맥혈 5ml씩을 채취하여 각각 혈당, Insulin, C-peptide치를 측정하였고 검사 제3일째는 1mg Glucagon (Novo, Copenhagen)을 정맥투여하기 전과, 후 6분에 각각 정맥혈 5ml를 취하여 혈청을 분리한 후 각각에서 혈당, Insulin, C-peptide치를 측정하였다.

혈청 Glucose치는 Astra-8 Model의 자동생화학분석기를 이용하였고, Insulin은 Dainabott사의 RIA Kit를, C-peptide는 INC사의 RIA Kit를 이용하여 방사면역측정법으로 측정하였다. 각성치는 평균치 ± 표준편차로 표시하였고 통계처리는 SPSS통계 package 프로그램을 이용하여 paired 및 unpaired T-test로 검정하였다.

결 과

식이요법과 경구혈당강하제 투여로 혈당조절이 되지 않아 인슐린 치료를 필요로 하였던 인슐린 요구환자군과 경구혈당강하제 투여로 혈당조절이 가능하였던 인슐린 비요구 환자군에서 제1일의 공복시와 식후 2시간의 혈청 C-peptide치는 각각 0.7 ± 0.2 ng/ml, 1.1 ± 0.3 ng/ml와 1.5 ± 0.5 ng/ml, 2.5 ± 0.7 ng/ml로서 인슐린 요구군에 비해 인슐린 비요구군의 혈청 C-peptide치가 의미있게 높았다($P < 0.05$)(Table 2). 제 2일도 공복시와 식후 2시간의 혈청 C-peptide치는 각각 0.9 ± 0.4 ng/ml, 1.1 ± 0.4 ng/ml, 1.6 ± 0.6 ng/ml, 2.8 ± 0.7 ng/ml로서 인슐린 비요구군의 혈청 C-peptide치가 의미있게 높았다($P < 0.05$, $P < 0.001$) (Table 2). 제3일의 공복시 혈청 C-peptide치와 1mg

Table 2. Fasting, Postprandial and Glucagon-stimulated Plasma C-peptide

	Insulin-requiring Diabetic Patients(N=15)		Noninsulin-requiring Diabetic patients(N=7)	
	C-peptide(ng/ml)	Glucose(mg/dl)	C-peptide(ng/ml)	Glucose(mg/dl)
Day 1				
Fasting	0.7±0.2	179±67	1.5±0.5*	137±32
Post. ⁺	1.1±0.3	239±56	2.5±0.7*	253±50
Day 2				
Fasting	0.9±0.4	167±45	1.6±0.6**	147±36
Post.	1.1±0.4	258±61	2.8±0.7**	212±65
Day 3				
Fasting	0.9±0.4	144±57	1.5±0.6*	157±39
Post.G. ⁺⁺	1.2±0.5	180±53	2.9±0.4*	185±50

* <0.05 Compaired with Isulin-requiring diabetic patients.

** <0.001 Compaired with Isulin-requiring diabetic patients.

+ Postprandial ++ Postglucagon stimulated.

glucagon 정맥투여후 혈청 C-peptide치도 인슐린 요구군에서 0.9 ± 0.4 ng/ml, 1.2 ± 0.5 ng/ml이었으며 인슐린 비요구군에서는 1.5 ± 0.6 ng/ml, 2.9 ± 0.4 ng/ml로서 후자에서 의미있게 높은 수치를 볼 수 있었다 (Table 2). 연속 2일동안의 공복시와 식후 2시간의 혈청 C-peptide치는 제1일에서 각각 1.0 ± 0.5 ng/ml, 1.5 ± 0.6 ng/ml, 1.6 ± 0.9 ng/ml로서 의미있는 차이가 없었다(Table 3). 제1일과 제2일의 식후 2시간 혈청

Table 3. Variations of Fasting and Postprandial C-peptide Levels on Consecutive Days in Study Patients(N=22)

	Day1	Day 2	P value
Fasting	1.0 ± 0.5	1.1 ± 0.6	N. S
C-peptide(ng/ml)			
Postprandial C-peptide levels(ng/ml)	1.5 ± 0.8	1.6 ± 0.9	N. S

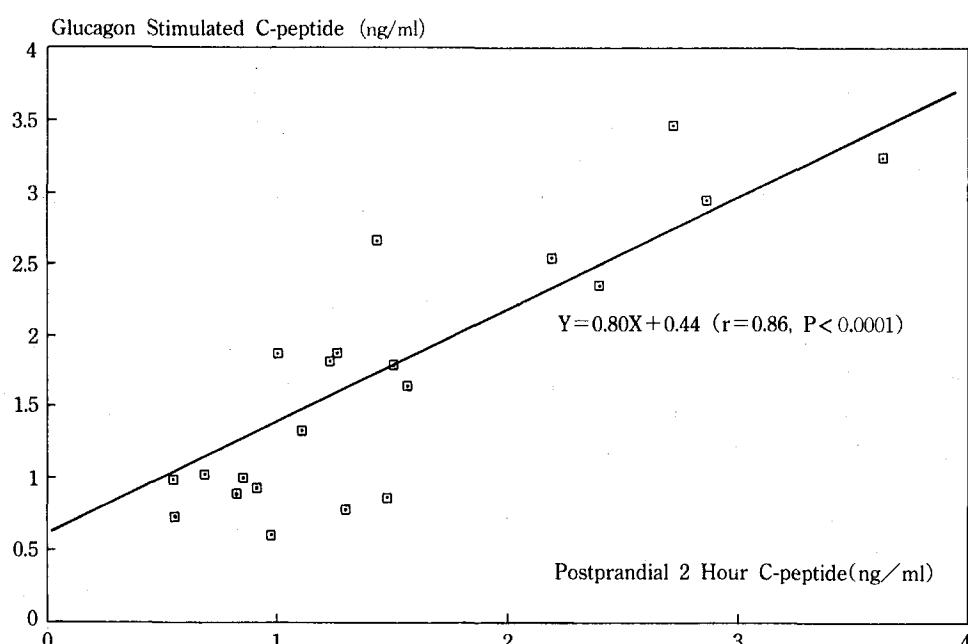


Fig 1. Correlation between Glucagon-stimulated and Postprandial Plasma C-peptide Concentrations (Day 1).

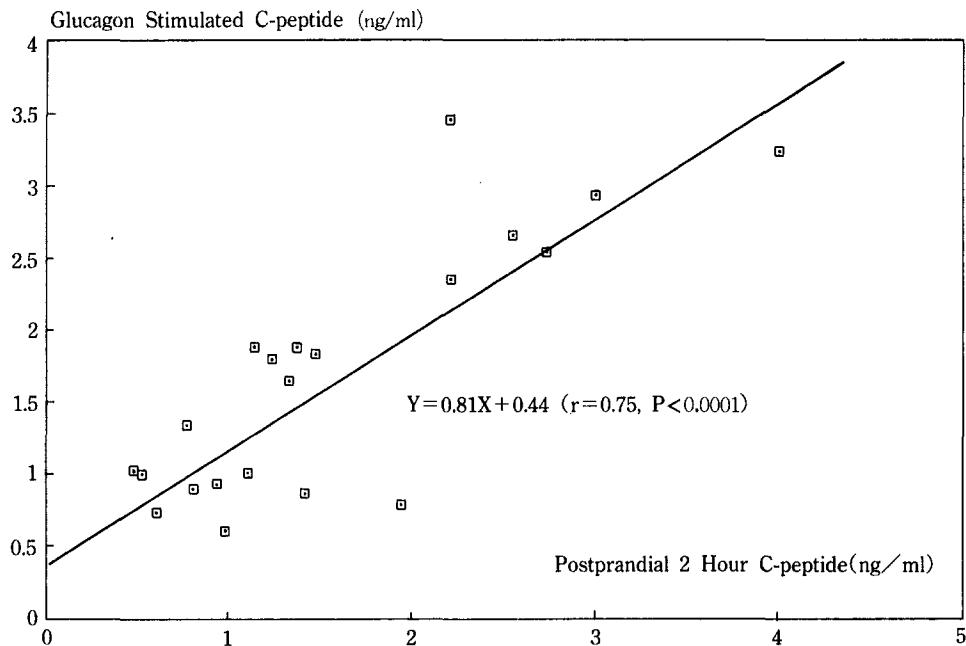


Fig 2. Correlation between Glucagon-stimulated and Postprandial Plasma C-peptide Concentrations (Day 2).

C-peptide치와 glucagon투여후 6분의 혈청 C-peptide치는 각각 상관계수 0.86, 0.75($P<0.0001$)로 서로 좋은 상관관계를 보여주었다(Fig 1, 2).

고 찰

1979년 National Diabetes Data Group¹⁾과 1980년 WHO의 당뇨병위원회²⁾에서 발표한 당뇨병의 분류 체계에 의하면 당뇨병은 크게 두종류로 분류할 수 있는데, 그하나는 자가면역성 질환으로 혜장베타세포가 파괴되어 체내 인슐린 생성이 거의 없는 제1형 당뇨병 혹은 인슐린의존형 당뇨병이며, 다른 하나는 체내인슐린 생성은 어느 정도 있으나 충분하지 못하거나 인슐린 저항성이 있는 제2형 당뇨병 혹은 인슐린 비의존형 당뇨병이다. 인슐린 비의존형 당뇨병환자의 경우라 할지라도 식이요법, 운동요법, 경구혈당 강하제등으로 정상혈당의 유지가 어려운 경우에는 인슐린 요법을 실시하여야 한다. 그러나 어떤 당뇨병 환자가 치료를 시작할 때 인슐린요법이 필요한지에 대하여서는 아직 정확한 선택기준이 없는 실정이다.

지금까지 치료방법을 선정하는데는 혈당치^{14~15)}, 당뇨병의 이환기간, 합병증의 유무¹⁶⁾ 및 과거치료에

대한 반응등을 그지표로 사용하여 왔으나 최근에는 혜장 베타세포의 인슐린 분비능을 반영하는 C-peptide치를 이용하는 많은 연구결과가 발표되고 있다^{1~7)}. C-peptide를 측정하는 방법으로는 공복 혹은 식후 2시간에 혈청 C-peptide치를 측정하거나⁶⁾ 24시간 노중 C-peptide 배설량⁷⁾을 측정하는 방법등이 있다. 24시간 노중 C-peptide 총배설량의 측정은 1회 채혈로 얻을 수 있는 공복 혹은 식후 2시간의 C-peptide 결과치에 비해 시간이 많이 걸리고 24시간 노 수집을 하는데 어려움과 이를 시행하는 사람과의 협조가 요구되는 등의 문제점이 있다⁷⁾.

Faber 등⁹⁾은 당뇨병환자에서 glucagon을 투여후 혈청 C-peptide반응을 측정함으로써 당뇨병환자의 치료방침을 보다 정확히 결정할 수 있다고 하였다. Gucagon은 간장에서 adenylate cyclase를 활성화시켜 글리코겐 분해와 포도당 신생을 촉진시키므로 혈당을 상승시키는 작용을 한다¹⁷⁾. Samols 등¹⁸⁾은 정상인의 경우 glucagon 1mg을 정맥주사한 후 5~10분에 혈당이 상승하기 시작하여 20분에 최고치에 도달하였고 혈당의 상승폭은 20~50mg/dl정도라고 하였다. Glucagon의 인슐린분비 촉진작용은 포도당 자극에 의한 혜장베타세포에서의 인슐린분비^{19~20)}와는 다른 기전으로 주사후 수분내 혈청 인슐린치가 급격히 증가

하는 것으로 보아 인슐린 분비에 관여하는 것으로 생각되며 직접적으로 베타세포를 자극하여 인슐린 분비를 촉진시키는 것으로 생각된다²¹⁾. Glucagon 주사후 인슐린 분비는 약 4분에 최고치에 이르는 것으로 알려져 있다²²⁾. Faber 등은 glucagon 투여후 혈청 C-peptide치는 6분에 최고치에 이르고 이후 약 30분간 지속된다고 하였으며 그 증가폭은 기저치에 비하여 정상인에서 27.4%, 그리고 유병기간이 짧은 인슐린 의존형 당뇨병환자에서 76%로 보고하였다⁹⁾. 저자들의 연구에서는 인슐린 치료가 필요한 환자군에서 C-peptide치의 상승은 33%, 인슐린 치료가 필요하지 않는 군에서의 C-peptide치의 상승은 93%였다. 이상에서 볼 때 당뇨병환자에서 glucagon 투여후 C-peptide치의 상승은 C-peptide 측정에 사용된 방법이나²³⁾⁻²⁴⁾, 방사면역측정법에 사용된 항혈청²⁵⁾, 또는 보고자에 따라 차이가 있다²⁴⁾. 그리고 1981년 Madsbad 등¹¹⁾이나 1985년 Koskinen 등¹⁶⁾은 인슐린치료가 필요한 환자에서 1mg glucagon 정맥주사후 6분에 측정한 C-peptide의 농도는 1.8ng/ml(0.6nM)이하라고 보고하고 있다. 그리고 Laakso 등¹⁶⁾은 glucagon 주사후 6분에 측정한 C-peptide 농도가 3.0ng/ml(1.0nN) 이상이 되는 환자는 인슐린 치료를 중단하여도 그 이후에 혈당조절이나 이를 환자의 지질대사에 아무런 문제가 없었다고 한다. 저자들의 연구에서는 인슐린 치료가 필요한 환자군에서 glucagon 주사후 C-peptide치는 1.2±0.5ng/ml로서 Madsbad 등¹¹⁾이 보고한 결과와 일치되는 소견을 보였다.

공복시 혈청 C-peptide 농도의 재현성(reproducibility)에 대해서는 Gjessing 등²⁶⁾에 의하면 coefficient variation(c. v.)이 16%, 1mg glucagon 투여후 6분의 혈청 C-peptide는 c. v.가 14.8%로 보고하고 있으며, Koskinen 등¹³⁾에 의하면 인슐린 치료가 필요한 환자에서 연속으로 이를간 공복시 혈청의 C-peptide 농도를 측정한 결과 그 차이가 0.1nM이하이며 식후 2시간의 C-peptide 농도 차이도 매우 작아 유의한 차이가 없었다고 하나 혈청 C-peptide치가 인슐린 치료를 필요로 하는 C-peptide의 최소치 즉 1.8ng/ml과 큰차이가 없을 경우에는 그 해석에 주의를 요하며 반복검사를 할 필요가 있다¹³⁾. 저자들의 연구에서도 연속 이를간 검사한 공복시 및 식후 2시간의 혈청 C-peptide 농도는 그 차이를 볼 수가 없었다(Table 3). 이상에서 볼 때 혈청 C-peptide치 측정은 측정하는 시기에 관계없이 당뇨병환자의 체장베타세포의 인슐린 분비능 평가에 유용한 것으로 생각된다.

Faber 등⁹⁾이나 Koskinen 등⁶⁾은 공복 및 식후 2시간치의 혈청 C-peptide와 glucagon 주사후 6분후의 혈청 C-peptide치 사이에는 유의한 상관이 있다고 하였다. 저자들의 연구에서도 제1일 및 제2일의 식후 2시간의 혈청 C-peptide와 제3일째 glucagon 주사후 6분의 혈청 C-peptide치와는 각각 상관계수 0.86 및 0.75로 밀접한 상관관계를 나타내었다. 그리고 식후 2시간 혈청 C-peptide치나 glucagon 주사후 6분의 혈청 C-peptide치는, 24시간 동안의 베타세포의 인슐린 분비능을 반영하는 24시간뇨중 C-peptide 총 배설량에 비해 식후에 혹은 자극후에 인슐린 분비능을 보여주는 것²⁶⁾이므로 식후 혈당상승시에 인슐린 분비능을 보는데 가장 적합한 검사로 생각된다.

요약

혈당조절을 위해 인슐린 치료가 필요한 환자 15명, 식이요법이나 경구혈당강하제만으로 혈당조절이 가능한 환자 7명에서 이를간 연속으로 공복시와 식후 2시간의 혈당치 및 혈청 C-peptide 농도를 측정하였고 제3일째에는 공복시와 1mg glucagon 정맥주사 후 6분의 혈당 및 혈청 C-peptide 농도를 측정하여 다음 결과를 얻었다.

1. 인슐린 치료가 필요하였던 환자군과 식이요법이나 경구혈당강하제만으로 혈당조절이 가능하였던 군에서 공복 및 식후 2시간의 C-peptide는 각각 제1일에서 0.7±0.2ng/ml, 1.1±0.3ng/ml, 1.5±0.5ng/ml, 2.5±0.7ng/ml였고 제2일에서 0.9±0.4ng/ml, 1.1±0.4ng/ml, 1.6±0.6ng/ml, 2.8±0.7ng/ml로서 인슐린 치료가 필요하였던 환자군의 혈청 C-peptide치가 유의하게 낮았다($P<0.05$, $P<0.001$).

2. 제1일과 제2일의 공복 및 식후 2시간의 혈청 C-peptide치는 유의한 차이가 없었다.

3. 제1일과 제2일의 식후 2시간 혈청 C-peptide치와 glucagon 정맥 주사후 6분의 혈청 C-peptide치 사이에는 밀접한 상관이 있었다(각각의 상관계수 $r=0.86$, 0.75).

이상의 결과에서 볼 때 식후 2시간의 혈청 C-peptide치는 glucagon 정맥주사후 6분의 C-peptide치와 함께 당뇨병환자에서 치료방법선정에 많은 도움이 되리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
2. WHO Expert Committee on diabetes mellitus: Second Report *WHO Tech Rep Ser* 1980, 23-24.
3. Bornstein J, Lawrence RD: Two types of diabetes mellitus with and without available plasma insulin. *Br Med J* 1951; 1:732-737.
4. Beischer W, Kerner W, Raptis S: Insulin therapy in relation to circulating C-peptide levels. *Diabetes* 1978; 27 (Suppl 1):235-240.
5. Binder C, Farber OK: Residual beta-cell function and its metabolic consequences. *Diabetes* 1978; 27(suppl 1):226-229.
6. Koskinen P, Viikari J, Irajala K, et al: C-peptide determination in the choice of treatment in diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 589-597.
7. Koskinen P, Viikari J, Irajala K, et al: Plasma and urinary C-peptide in the classification of adult diabetics. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46:655-663.
8. Hoekstra JBL, Van Rijn HJM, Erkelens DW, et al: C-peptide. *Diabetes Care* 1982; 5:438-446.
9. Faber OK, Binder C: C-peptide response to glucagon: a test for the residual beta cell function in diabetes mellitus. *Diabetes* 1977; 26:605-610.
10. Hendriksen C, Faber OK, Drejer J, et al: Prevalence of residual beta cell function in insulin-treated diabetics evaluated by the plasma C-peptide response to intravenous glucagon. *Diabetologia* 1977; 13:615-619.
11. Madsbad S, Krarup T, McNair P, et al: Transbol I, Practical clinical value of the C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment in diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1981; 210:153-156.
12. Gjessing HJ, Damsgaard EN, Froland A, et al: Reproducibility of the glucagon test and the 24-hour urine excretion of C-peptide as estimators of beta-cell function in patients with NIDDM. (abstract). *Acta Endocrinol* (Suppl) 1984; 263:31-31.
13. Koskinen PJ, Viikari J, Irajala K: Glucagon-stimulated and postprandial plasma C-peptide values as measures of insulin secretory capacity. *Diabetes Care* 1988; 11:318-322.
14. Brunzell JD, Roberston RP: Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol* 1976; 2:222-229.
15. Bagdade JA, Bierman EL, Porte D, Jr: The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and non-diabetic subjects. *J Clin Invest* 1976; 46:1549-1557.
16. Laakso M, Sarlund H, Korhonen T: Stopping insulin treatment in middle-aged diabetic patients with high postglucagon plasma C-peptide. *Acta Med Scand* 1988; 223:61-68.
17. Von Schenck H: Glucagon-biochemistry, physiology and pathophysiology. *Acta Med Scand* 1981; 209:145-148.
18. Samols E, Marri G, Marks V: Promotion of insulin secretion by glucagon. *Lancet* 1965; Vol 415-416.
19. Pfeifer MA, Halter JB, Porte D, Jr: Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 1981; 70:579-588.
20. Porte D Jr, Pupo AA: Insulin response to glucose: evidence for a two pool system in man. *J Clin Invest* 1979; 48:2309-2319.
21. Crockford PM, Porte DJ, Wood FC, et al: Effect of glucagon on serum insulin, plasma glucose and free fatty acids in man. *Metabolism* 1966; 15:114-149.
22. Simpson R, Benedetti, A, et al: Stimulation of insulin release by glucagon in non-insulin dependent diabetics. *Metabolism* 1966; 15:1046-1049.
23. Caygill CPJ, Gaines Das RE, Bangham DR: Use of common standard for comparison of insulin C-peptide measurement by different laboratories. *Diabetologia* 1980; 18:197-204.
24. Vilaume C, Beck B: C-peptide comparative radioimmunoassays, a study of three commercial kits. *Ann Biol Clin* 1983; 41:269-272.
25. Faber OK, Binder C, Markussen J, et al: Characterization of seven C-peptide antisera. *Diabetes* 1978; 27(Suppl 1) 170-177.
26. Gjessing HJ, Damgaard EM, Matzen LE et al: Reproducibility of beta-cell function estimates in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes care* 1987; 558-562.