

Furosemide 이노증의 내당능 및 Insulin 반응에 미치는 K 또는 Ca 보충투여의 영향

한국원자력연구소 핵생리학연구소

성 호 경 · 고 주 환 · 유 용 운

=Abstract=

Effects of K or Ca Supplement on Glucose Tolerance and Insulin Response in Subjects with Furosemide Diuresis

Ho Kyung Sung, M.D., Joo Hwan Koh, B.S. and Yong Woon Ryu, B.S.

Korea Atomic Energy Research Institute, Nuclear physiology Laboratory

Effect of furosemide administration on glucose tolerance, insulin-and HGH response following parenteral glucose loading was studied in healthy subjects. Effects of potassium or calcium on the furosemide induced changes were also observed in the same subjects.

Furosemide administration resulted in a considerable reduction in the magnitude and duration of insulin response although no obvious changes were observed in glucose disappearance from the circulation.

Oral potassium or calcium supplement to the furosemide treated subjects showed a reversion toward normal of the insulin response.

The author suggested that a decreased endogenous insulin production resulting from the potassium and/or calcium depletion is responsible for the changes observed.

In those subjects who receive parenteral nutrition if administration of furosemide is essential, it should be supplemented by potassium and/or calcium.

서 론

체내에 섭취된 영양물질은 지배호르몬의 영향하에 최적 항등하게 이용되거나 여러 원인으로 이용이 잘 되지 않는 경우가 있으며 경정맥 투여시에는 특히 그러하다^{1) 2) 3)}. 대표적인 사례가 고혈당증으로 나타나며 고혈당증의 원인증에는 여러 전해질이 관련된다는 견해가 많이 있고⁴⁾ 실제로 증거도 적지 아니하다⁵⁾. 여러가지 이노제를 생체에 투여하면 다량의 수분 및 전해질이 배설되는데 이때 부수적으로 고혈당반응이 수반되는 경우가 허다하다⁶⁾. 이러한 이노제 투여시의 고혈당반응 기전에 대하여 몇가지 추정 또는 실험적 근거가 있으나 주되는 원인은 체내 K 감소로 풀이되고 있다⁷⁾. 그러나

체내 K 감소의 고혈당유발반응에 대한 해명은 주로 현상적 보고⁸⁾에 그치고 있으며 그 기전에 대한 해명은 아직 분명치 못하다⁹⁾. 체내 K 감소시에 K를 별도로 투여하면 고혈당반응이 감소하는 것으로 보아 K 감소가 고혈당의 원인이 될 수 있다고 보아지나 insulin 분비 감소를 경유한 것이라는 증거는 아직도 미약하다. 혈당운반의 주종을 이루는 insulin 과 관계되는 것은 K 이외에도 Ca¹⁰⁾, Zn¹¹⁾ 등을 들 수 있다. 저자가 Furosemide를 인체에 투여하였더니 수분배설의 증가와 함께 Na, K 및 Ca의 배설이 뚜렷이 많았고¹²⁾ 혈당량이 단 순치 아니했다. Furosemide 고혈당반응의 원인이 insulin 분비감소를 경유한 것인지, K이나 Ca 배설증가가 insulin 분비를 억제하는 것인지를 구명하고자 본 실험에 착수하였다. 내당능과 insulin 분비능을 관찰하기 위하여 포도당을 투여하고 혈중소장을 2시간동안

관찰코자 하였다. 경구섭취시에 보이는 흡수차이에 의한 개인오차를 줄이고 측정기간을 단축하며 단순한 곡선으로 분석하기 위하여 영양물의 부하는 경정맥투여 방법을 택하였다. 따라서 경구투여로 유래되는 소화기 내적 호르몬분비 자극요인¹³⁾이 이미 제기된 것이므로, 본 실험에서 보이는 호르몬 반응은 순수한 혈중자극물질 자체에 대한 직접 자극에 의한 것임을 전제한다.

실험 방법

1. 실험대상

당뇨병(diabetes mellitus)의 기왕력, 가족력 및 현병력에 특기할만한 사항이 없고 소화기 계통에 질병이 없으며 비만증세가 없다고 사료되는 연령 20~22세, 체중 60kg 내외의 건강한 청년 연 24명을 관찰대상으로 하였다.

2. 투여액의 조성

가. 포도당용액 : 국내 C사에서 제조한 포도당 25g이 함유된 50% 포도당 주사액 50ml amp.

나. Lasix 용액 : 2ml amp. 당 4-Chloro-N-(2-furlylmethyl)-5-sulfamoyl-anthranilic acid 20mg 이 포함된 국내 H사제의 furosemide 주사액.

다. Potassium chloride 용액 : Potassium 함량이 10 ml 당 20mEq 인 국내 C사제의 potassium chloride (K-40)주사액.

라. Calcium gluceptate 용액 : 미국 Vitarine 사제인 0.5% monthioglycerol 용액내 calcium 0.09g 이 함유된 calcium gluceptate 주사액 5ml amp.

3. 인체실험방법

피실험인들은 실험전일 채식을 허용하였고 실험당일 아침까지 최소한 15시간동안 수분 이외의 섭식을 금지시켜 공복상태에 있는 대상인들을 다음과 같이 4 군으로 나누어 포도당 부하실험을 실시하였다.

가. 대조군 : 보통 생활을 영위하고 있는 개체에게 공복시에 50% 포도당용액 50ml 를 4~5분 동안에 좌측 주정맥을 통하여 급속히 주입하고 우측 주정맥을 통하여 채혈, 내당능 및 호르몬반응 시료로 삼았다.

나. Lasix 투여군 : 피실험 개체에게 정맥내로 lasix 40mg 을 주입한다음 1시간 경과후 50% 포도당용액 50 ml 를 정주하였다.

다. Lasix+Potassium 투여군 : 각 실험 대상인에게

상기와 같이 lasix 40mg 을 투여하고 10분 경과후 potassium chloride 20ml 를 경구투여시킨후 위와 같은 방법으로 포도당용액 동량을 부하시켰다.

라. Lasix+Ca 투여군 : 위와 같은 방법으로 lasix 를 주입하고 1시간 경과후 calcium gluceptate 주사액 5 ml 를 50%의 포도당용액 50ml 에 혼합하여 주정맥을 통해 정주하였다.

마. 시료채취 : 혈액채취는 경정맥 포도당 투여전과 투여후 15, 30, 45, 60, 90, 120분에 우측 주정맥을 통하여 약 3ml 의 혈액을 얻었고 노는 lasix 투여후 매 30분 간격으로 3시간 동안에 걸쳐 자기 다른 실험용기에 채집하였다. 피실험인들은 실험기간 동안 앙와위에서 안정시켰고 주사 및 채혈조작은 앙와위에서 채노는 경한 보행을 허락하고 입위에서 채취하였다.

4. 혈장포도당농도, Insulin 농도 및 성장 호르몬 농도 측정법

인체실험에서 채취한 혈액은 즉시로 원심분리하여 혈장을 얻고 이를 cap tube 에 옮겨 -20°C 냉동고속에 보관하였다가 호르몬농도 측정시에 $2\sim 4^{\circ}\text{C}$ 에서 서서히 용해시켜 아래와 같이 정량분석을 실행하였다.

가. 혈장포도당농도 : 혈당은 Somogyi-Nelson 의 마이크로 정량법¹⁴⁾에 따라 미국 Baush & Lomb 회사제품인 Spectronic 20 Spectrophotometer 로 측정하였다.

나. 혈장 Insulin 농도 : 미국 Schwarz/Mann 회사제인 Dextran Coated Charcoal 법을 이용한 Insulin Radioimmunoassay kit 를 사용하여 Crepaldi¹⁵⁾ 등의 방사면역법에 따라 미국 Packard 회사제 Auto-gamma Spectrometer 로 정량분석하였다.

다. 혈장 GHG 농도 : Pennisi¹⁶⁾등과 Molinatti¹⁷⁾등의 Radioimmunoassay 법에 따라 역시 Schwarz/Mann 사제의 Human Growth Hormone Radioimmunoassay kit 를 사용하여 이중항체표지 결합반응을 조작한후 원침기로 유리 성장호르몬을 얻어 일본 Aloka 사 제품의 Well Type 의 섬광계측기로 측정하였다.

5. 혈장 및 뇨중 Sodium 및 Potassium 농도 측정법 :

실험기간중에 얻은 뇨들은 잘 혼합하여 Cap tube 에 넣어 혈장과 같은 조건하에 보관하였다. 이들 정량분석시 혈장과 뇨를 실온에서 용해케한후 혈장 및 뇨중의 Na 및 K를 일본 Hitachi 사제품 Atomic Absorption Spectrophotometer 를 사용하여 원자흡광 광도법에 따라 측정하였다.

Table 1. Effects of Furosemide Administration on Glucose Tolerance Following Intravenous Glucose Injection in Normal Subjects.

	Time in minutes after glucose load						
	0	15	30	45	60	90	120
Contro	85.0±9.09	151.8±19.8	129.0±11.36	119.3±12.18	88.7±10.19	86.3± 8.08	77.2±13.86
Furosemide	84.5±5.59	153.0±12.21	126.3±11.15	107.8± 9.20	81.7± 5.04	78.7± 7.37	84.7± 4.92
Furosemide+ Potassium	82.8±6.48	157.0±11.58	134.2±10.82	125.8±10.75	93.5±11.41	86.0±10.25	80.3± 7.74
Furosemide+ Calcium	87.8±9.50	161.0±14.98	137.7±14.5	122.3±12.88	85.6±13.10	82.3± 9.29	77.7± 8.11

Table 2. Effects of Furosemide Administration on Insulin Responses Following Intravenous Glucose Injection in Normal Subjects

	Time in minutes after glucose load					
	0	15	30	45	90	120
Control	18.1±7.34	100.9±15.15	48.5±20.8	24.4±12.8	18.3± 4.85	20.8± 8.9
Furosemide	20.7±5.11	87.1±20.42	43.5±12.48	35.8±18.31	26.2±12.95	24.2±10.92
Furosemide+ Potassium	18.7±6.10	103.1±18.91	77.6± 4.85	61.9±13.50	49.6± 9.24	31.7± 6.99
Furosemide+ Calcium	25.3±5.93	113.6±23.58	81.7±26.79	52.7±17.07	32.5± 9.28	25.8± 6.85

실험 성적

1. 내당능에 관한 성적:

50% 포도당용액 50ml 을 4~5분간에 급속히 주사하고 주사후 2시간 동안에 걸쳐 측정한 혈중 포도당농도

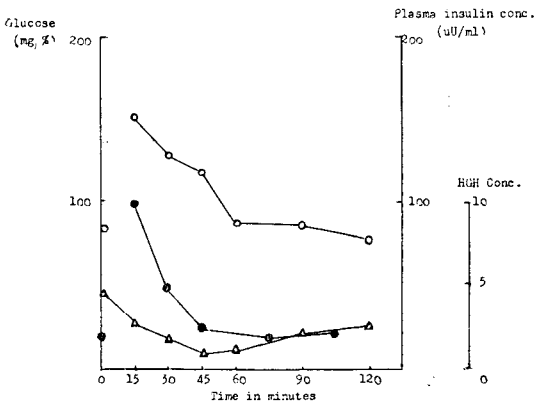


Fig. 1. Glucose tolerance, insulin response and plasma HGH level following intravenous injection of 50% glucose solution in normal subjects.

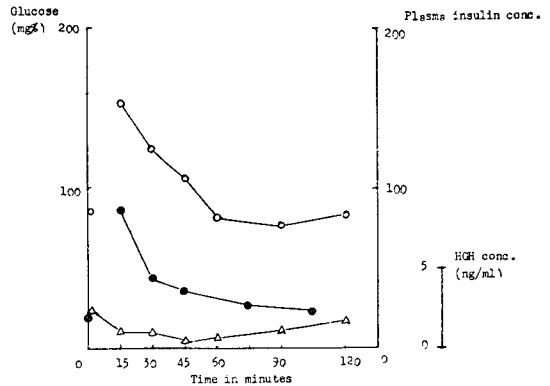


Fig. 2. Glucose tolerance, insulin response and plasma HGH level following intravenous injection of 50ml of 50% glucose solution in subjects with furosemide treatment.

에 대한 성적을 제 1 표에 표시하였다. 표에서 보는 바와 같이 포도당주입후 15분에 혈중 포도당농도는 150 mg % 수준에 있었고 시간경과와 더불어 감소하는 과정에 있어서 furosemide 투여의 영향은 별로 지적할만한 차이를 보이지 않았던 것이다. 한편 furosemide 투여후에 K 나 Ca 을 별도로 투여하더라도 혈중 포도당

Table 3. Effects of Furosemide Administration of HGH Responses Following Intravenous Glucose Injection in Normal Subjects.

	Time in minutes after glucose load						
	0	15	30	45	60	90	120
Control	4.76±1.49	2.95±1.23	1.94±0.55	0.84±0.82	1.14±0.83	2.13±1.16	2.43±0.88
Furosemide	3.99±0.77	1.32±0.88	0.99±0.512	0.52±0.24	0.60±0.57	1.01±0.58	1.73±1.20
Furosemide+ Potassium	6.10±3.10	1.27±0.39	0.58±0.22	0.21±0.07	0.75±0.45	0.71±0.31	1.18±0.13
Furosemide+ Calcium	4.86±2.43	1.39±0.46	2.41±2.08 ₁	0.28±0.09	0.36±0.15	0.63±0.18	1.61±0.82

ng/ml (Mean±S.D.)

Table 4. Effects of Furosemide Administration on Urinary Sodium Excretion Following Glucose Injection in Normal Subjects.

	Time in minutes					
	0~30	31~60	61~90	91~120	121~150	151~180
Control	23.06± 4.22	13.44± 2.71	7.72± 1.27	7.94±2.00	6.77±1.38	—
Furosemide	122.6 ± 6.99	54.73± 8.93	45.15± 3.58	29.65±6.07	8.69±0.58	4.12±1.06
Furosemide+ Potassium	125.4 ±21.88	56.39± 9.21	55.50±12.25	23.50±6.75	11.33±1.02	9.91±4.45
Furosemide+ Calcium	107.3 ±11.27	62.88±24.49	68.27± 9.67	25.75±4.24	13.44±5.59	6.25±3.13

mEq (Meant±S.D.)

농도의 소장양상에는 가려낼만한 변동을 보여주지 않았던 것이다.

2. 혈장 Insulin 반응에 관한 성적(제 2 표참조) :

혈장 insulin 농도는 포도당 투여후 15분에 현저히 높은치를 나타내다가 감소하기 시작하여 투여후 90분에는 투여전치 수준으로 회복하였다. 이러한 insulin 반응은 furosemide 투여로 감소현상을 보였으며 특히 15분치의 증가반응이 약화되었으며 이러한 약화현상은 K이나 Ca 투여로서 증가현상을 나타내고 있었는데 furosemide 투여에 따른 전해질 배설과 배설된 전해질의 보충에 따라 insulin 분비가 달라진 것으로 보인다.

3. 혈장성장호르몬 반응에 관한 성적(제 3 표참조) :

포도당 투여로 혈장 성장호르몬 농도는 감소되었으며 특히 투여후 45분에 가장 낮은치를 나타내었다가 다시 차차 회복하는 양상을 나타내고 있으나 투여후 120분에도 투여전치까지 회복되지는 않았다. 포도당 투여로 혈당량이 높아진 상태에서 혈당량 증진효과를 지닌 성장호르몬의 잔여가 감소함을 알 수 있고 furosemide 투여로 비록 혈당량 변동에 지적될만한 차이를 보이지는

않았지만 혈중 성장호르몬 농도의 감소가 더욱 심했던 것으로 미루어 보아 furosemide 의 고혈당 증진요인은 내포되고 있다고 보여진다. 이러한 furosemide 의 성장호르몬 감소반응은 K 이나 Ca 투여로서 개선되지 않은 점으로 보아 insulin 분비기전과는 달리 전해질 이외의 다른 요인이 관계되는 것이 아님이 추측케 한다.

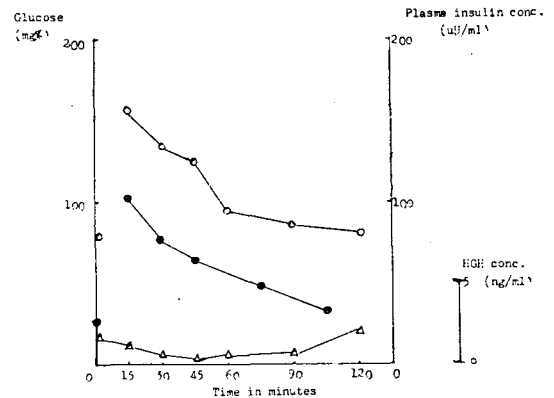


Fig. 3. Glucose tolerance, insulin response and plasma HGH level following intravenous injection of 50ml of 50% glucose solution injection in subjects with furosemide plus potassium.

Table 5. Effects of Furosemide Administration on Urinary Potassium Excretion Following Glucose Injection in Normal Subjects.

	Time in minutes					
	0~30	31~60	61~90	91~120	121~150	151~180
Control	3.58±1.67	2.27±0.86	1.10±0.39	1.19±0.52	1.18±0.59	—
Furosemide	15.28±7.19	4.44±0.93	5.19±1.56	3.45±1.13	2.25±1.42	0.94±0.56
Furosemide+ Potassium	13.0 ±3.33	4.62±2.63	7.11±1.44	4.08±0.25	3.75±1.11	3.52±0.53
Furosemide+ Calcium	11.32±2.03	4.96±1.85	5.95±1.79	2.84±1.34	1.40±0.72	1.62±0.88

mEq(Mean±S.D.)

4. 뇨중 Na 배설에 관한 성적:

포도당 용액을 주입하고난 다음 매 30분마다 채취한 뇨중 Na 함량을 보면(제 4 표참조)대조군에서 투여직후 23.06±4.22mEq의 Na 이 배설되었고 차차 감소하여 60분 이후에는 일정량이 배설되고 있어 50% 포도당 50 ml 의 이노효과는 60분 이내에 마치고 그후에는 정상 상태로 돌아감을 보여주었다. Furosemide 투여후의 포도당액 주사효과는 포도당 투여후 30분 동안에 122.6 ±6.99mEq의 Na 배설이 있었는데 furosemide 투여에 의한 심한 Natriuresis 즉 투여후 1시간 동안이 심한 Na 배설이 경과하고난 완만시기에도 포도당 주입후 이와같은 대량의 Na 배설이 있었던 것이다. Furosemide 주사후 K 이나 Ca 보충 투여시에 Na 배설은 변폭이 커서 furosemide 단독시와 크게 다른 현상을 보여주시는 않았다.

5. 뇨중 K 배설에 관한 성적(제 5 표참조):

포도당액 주입후의 뇨중 K 배설 양상도 Na의 경우와 크게 다름이 없었다. 즉 대조군에 비하여 furosemide 투여군의 K 배설은 현저히 증가하고 있었고 K 보충투여군은 특히 포도당액 투여후 30분 이후에 계속 furosemide 단독투여군에 비하여 높은 K 배설을 보여주고 있었다.

6. 혈중 Na 농도에 관한 성적(제 5 도참조):

혈중 Na 농도는 포도당액 주입후 다소 하강하는 경향을 띠우다가 투여후 45분부터는 회복하는 양상을 띠우고 있었으며 furosemide 투여후의 변동도 대조군과 별로 다름이 없었다. 그러나 K 보충투여군의 혈장 K 농도는 포도당 주사초기에 다소 증가경향을 띠우다가 45분부터는 기타군과 차이가 없었다.

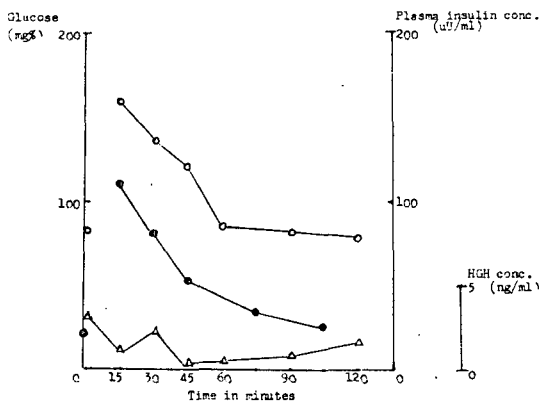


Fig. 4. Glucose tolerance, insulin response and plasma HGH level following intravenous injection of 50ml of 50% glucose solution in subjects with furosemide plus calcium.

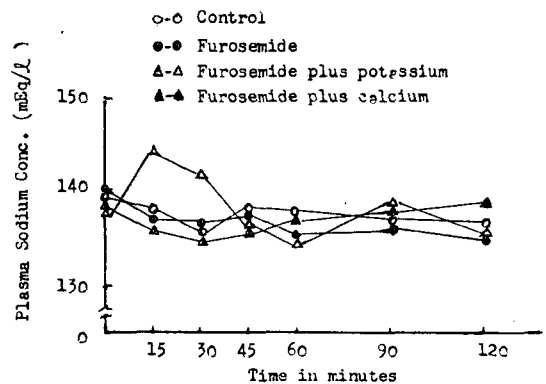


Fig. 5. Concentration of plasma sodium following intravenous glucose injection of 50ml of 50% glucose solution in normal subjects with furosemide treatment.

7. 혈중 K 농도에 관한 성적(제 6 도 참조) :

혈중 K 농도는 포도당액 주사후 별반변동을 보이지 않았지만 furosemide 투여군의 농도는 포도당투여 초기 즉 furosemide 투여후 60~90분 사이에 일시적 상승양상을 띄우고 있었는데 이뇨에 따른 농축과 세포의 K의 동원에 의한 현상으로 보이며 노중배설로 보아 체내 총 K의 절대량은 오히려 감소된 상태에 있는 것이다. K 보충투여군의 혈중 K 농도는 포도당액 투여후 90분까지 계속 높은치를 보이고 있었다.

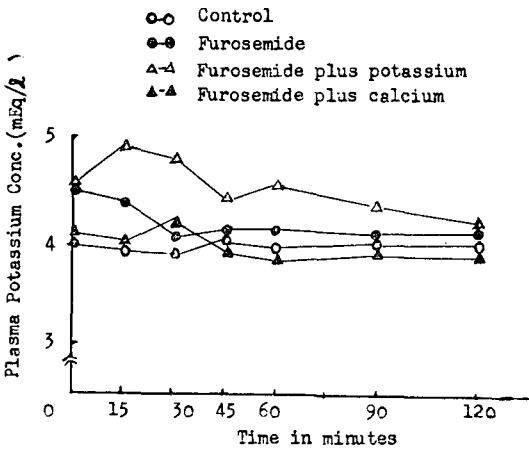


Fig. 6. Concentration of plasma potassium following intravenous glucose injection of 50ml of 50% glucose solution in normal subjects with furosemide treatment.

고 찰

체내 K 손실이 유도되면 공복시 혈당량이 상승하며 내당능이 저하된다는 보고가 지난 10년간에 많이 보고되어 있다. 즉 혈액투석으로 체내 K를 손실시키면 혈당량이 상승되며 이때 K를 투여하면 내당능은 원상으로 회복되는바^{6,13)} 특히 당뇨병환자 또는 당뇨병 소인이 있는 환자에게서 혈액투석에 주의를 환기시키고 있다^{7,8)}. Aldosteronism 환자에서 보이는 K 손실증은 이차적으로 내당능 감소를 초래하였다고 하며 이 경우에도 K를 투여하였더니 내당능은 원상으로 되돌아왔다고 한다⁹⁾. Thiazide 개의 이뇨제를 장기간 사용하는 경우 체내 K 손실이 유도되며¹⁸⁾ 공복시 혈당량 상승과 내당능 감소가 초래됨은 많은 보고들에 의하여 의심할

여지가 없게 되었고 이러한 당대사 장애는 별도로 K를 공급함으로써 정상으로 되돌아온 사실로부터 고혈당의 원인이 K 손실에 기인하는 것으로 믿어지고 있다. 그러나 K 손실성 고혈당반응 기전에 대하여는 아직 잘 알려진게 없다. 혈당량을 조절하는 인자는 무수히 많지만 가장 강력하게 내당능을 보유하는 것은 insulin이므로 많은 학자들은 K 손실성—고혈당반응 기전에는 insulin이 개재되었을 것이라고 강력히 추정하였다^{4,5,7)}. 실제로 혈장 insulin 농도의 감소가 유도된 보고는 diaxol을 사용한 2예보고와 같은 단면적인 것에 불과하다⁸⁾. Sagild 등은⁶⁾ Thiazide—고혈당반응 환자에게 의원성으로 insulin을 공급하였더니 내당능이 회복되지 않았음을 지적, K 손실시에 보이는 고혈당반응에 insulin이 개재되더라도 insulin 활성이 감소되는 것이 아니라 내원성 insulin 분비가 저하되는 것으로 추정하고 있다. 췌장 β-세포에서의 insulin 분비와 전해질 사이의 관계를 보면 세포내외의 K 및 Ca의 합리적 농도유지가 적합한 자극에 의한 insulin 분비를 충족시키는 것으로 알려져 있고^{5,9)}, Zn이 insulin 구성성분으로서 불가결한 물질로 알려져 있는바¹⁰⁾ insulin 생성내지 분비에 관계되는 전해질은 이들 3종을 들 수 있다 하겠다. 단시간내에 강력한 이뇨작용을 일으키는 furosemide는 Na 이뇨가 주로 이루어지나 K이나 Ca의 배출량도 상당한 량이다¹¹⁾. Furosemide 투여개체에서 혈당량이 증가되었다는 실험적 근거가 있는²⁰⁾ 한편 수종 조직에서 당이용이 억제된다는 보고들이 있으므로^{21,22)} furosemide가 당대사에 억제적영향을 끼치는 의심할 나위가 없다. 다만 혈당량 상승기전이 순전히 조직세포에서의 당대사 억제로 말미암은 이차적 현상인지, 또는 insulin 등의 호르몬에 의한 영향도 미치고 있는 것인지는 미상하다. 그러나 적어도 조직에서의 당대사 억제는 insulin과는 직접 관계가 없는 듯하다. 이러한 증거로는 조직세포막을 파괴하더라도 furosemide의 당대사 억제는 계속되며²²⁾ insulin을 투여하더라도 억제된 당대사가 회복되지 않는 점등을 들 수 있겠다. 그렇다면 단순히 조직세포에서의 당이용 억제에 의한 혈당의 조직공급의 부전에 의한 고혈당 기전인지 또는 insulin 반응부족에 기인한 간에서의 당공급과다가 첨가될 가능성도 저바될 수 없을진대 furosemide의 고혈당기전에 대한 추구는 insulin, 성장호르몬, 에피네프린 또는 당류 코—티코이드등 당관계내분비물의 동태가 추구되어야 할 것이다. Furosemide 투여개체에서 K 및 Ca의 배설이 많고 이들 이온들은 insulin 분비에 적지 않은 영향을 미치는 점⁹⁾을 감안해서 일단 fu-

roseamide—고혈당 과정에서의 내원성 insulin 분비 양상을 관찰하고 K 또는 Ca 을 별도로 투여함으로써 insulin—혈당계의 회복여부를 관찰코자한 것이다. 그러나 본 실험에서 보인 혈당량의 변동의 이노제 투여로 지적할만한 차이를 나타내지 않았다. Toivonen등²⁰⁾은 furosemide 를 2주일동안 투여받은 흰쥐의 혈당량은 증가하였다고 보고하였고 Weller²¹⁾ 등은 furosemide 가 조직에서 포도당대사를 억제한다고 보고하였다. 이와같은 보고들을 볼때에 furosemide 가 고혈당반응을 유도할 것이 예상되는데 본 실험에서 포도당정주후 혈당량소장곡선상에 별반변동이 나타나지 못했던 것이다. 이와같은 결과는 furosemide 투여후 1시간에 이노 효과는 충분히 이루어졌고 실제로 충분한 K 등 전해질의 배설이 있었지만 내환경의 적응은 쉽게 혈중전해질 농도를 정상범위내로 유지시키고 있는 상황이었기 때문에 현저한 포도당 농도의 차이를 보이지 않았는지도 모른다. 그러나 Weller등²¹⁾은 Chlorothiazide 를 장기간 투여하면 혈당량의 증가나 내당능의 감소가 초래되는데 그 원인이 체내 K 감소에 기인하는 것이라고 하였고 White²³⁾ 등은 체내전 K 량의 20~30%가 감소할 때까지는 혈청 K 농도의 변동은 찾아볼 수 없었다고 하였다. 따라서 혈중 K 농도의 변동없이도 체내 K 이 감소하면 고혈당반응이 일어나는데 본 실험에서 furosemide 투여후 K 손실이 많았는데도 내당능 감소가 뚜렷하지 않았던 것은 K 손실성 고혈당반응에는 시일이요하는 것으로 일단은 간주할 수 밖에 없다.

Chlorothiazide 와 같은 만성이노제를 사용해서 생긴 고혈당반응은 K 투여로서 회복되거나 exogenous insulin 을 투여해서는 고정되지 않는⁶⁾ 점으로 보아 K 부족에 의한 endogenous insulin 분비감소가 그 원인일 것이라 추측하여 왔다⁶⁾. 본 실험에서 보인 insulin 반응곡선을 볼 때 furosemide 를 투여받은 후의 혈중 insulin 반응은 정상공복시에 비하여 반응도 및 반응시간이 모두 감소되었으며 K 을 투여한 경우에는 정상시와 유사한 반응곡선을 보이고 있어 적어도 K 감소가 insulin 분비를 제한시키고 있음은 의심할바 없는 것으로 보인다. 그러나 furosemide 는 Na, K 이외에 Ca 배설도 일으키고 있는바 Ca 과 insulin 분비면 사이의 관계를 고찰해야할 필요를 느낀다. Levine⁹⁾는 insulin 분비가 췌 β 세포에서 Ca 의 내외농도차에 의해 달라진다고 보고하였다. 체내에는 다량의 Ca 이 존재하며 필요시 혈중으로 동원될 수 있으므로 비록 Ca 이 다량배설되었다고 하더라도 혈중 농도를 변경시키는 경우는 흔한 것이 아니다. 실제로 furosemide 투여시 Ca 의

배설이 있어도 혈중 농도에는 별반변동이 없는게 상식이다. 그러나 K 의 경우와 마찬가지로 혈중농도의 변동을 나타내지 않으면서 insulin 분비면에 영향을 미칠수도 있을 것이다. 실제로 본 실험에서 furosemide 투여로 감소된 포도당 정주후의 insulin 반응은 Ca 투여로 증가경향을 나타낸 것이다. 무릇 beta cell 에서의 insulin 분비는 지속적인 것이다. 자극이 있을때에 분비가 급격히 증가하지만 통상시 생체내에선 정상대사를 수행하기에 충분한 량의 insulin 을 분비하고 있다. 이와같은 insulin 분비에는 자연히 체내에 존재하고 있는 이온들 그중에서도 특히 K 과 Ca 의 존재가 필수적이다. 비록 농도는 낮으나 결정적 농도를 필요로 하고 있다. 이들 이온자극이 없을때에 정상적으로 유도되는 insulin 분비는 약화된다⁹⁾. Beta 세포내과립에서의 분비는 CAMP 증가에 의해 초래되는 Ca 이온의 한국성 편재(localized shift)에 의해서 일어난다고 하므로 insulin 분비에 Ca 이온의 존재는 필수적이다.

Furosemide 투여시에 비록 Ca 이 다량배설되었지만 혈중농도를 변경시킬 수는 없는만큼 beta 세포내에서 필요로 하는 Ca 이 과연 손실되었는지는 미상하다. 다만 본 실험에서 보인 Ca 투여시의 furosemide-저 insulin 반응이 Ca 별도 투여로서 보완되는 경향을 보인 것은 beta cell 내 Ca 농도의 definite level 을 염두에 둘 필요가 있지 않을까 생각되어 추구할 필요를 느낀다.

포도당정주후의 insulin 반응곡선은 제1과 2상이 있어 1상을 기생성 insulin 의 분비과정으로, 2상을 새로 생성된 insulin 분비를 표현하는 것으로 설명되고 있다. 제1상이 포도당정주후 15~20분에 끝나므로 본 실험에서 나타낸 15분 이후의 insulin 반응곡선은 제2상 즉 신생 insulin 분비를 표현하는 것인진대 본 실험에서 보인 furosemide-저 insulin 반응은 insulin 생성면도 부분적으로 고려할 수 있다. 그러나 K 이나 Ca 의 insullin 분비에 미치는 작용부위는 CAMP 의 작용시점에 있다고 하므로⁹⁾ furosemide 에 의한 insulin 반응의 감소는 분비면만을 고려하는 것이 보다 타당할 것이다. 그렇다면 본 실험에서 보인 furosemide 투여 및 K 또는 Ca 투여에 의한 insulin 반응성적울 두고 볼때 비록 혈중농도에 변동이 없다고 하더라도 다량의 체내 K 또는 Ca 이 손실되면 포도당부하에 의한 β -과립의 배출과정에 필요한 소위 “적정농도”가 감소되는 것으로 볼 수 있으며 이러한 적정농도의 유지는 이들 물질의 경우투여로서 쉽게 교정될 수 있는바 고혈당 반응성 체질이나 고혈당현상을 기피코자 하는 경우 fur-

osemide를 사용시에는 K 과 Ca 의경구보충투여가 필요할 것으로 생각된다. 이를 위해 한국산 과일을 이용한 K 투여방안을 보고한바 있으니 참고해 주시기 바란다²⁵⁾.

결 론

경정맥 포도당 투여후의 내당능과 insulin 및 HGH 반응에 미치는 furosemide 의 영향을 건강한 한국청년에서 관찰하였다. Furosemide 투여로 변동된 insulin 반응등의 원인을 구명하기 위하여 furosemide 로 손실되는 전해질을 별도로투여하고 insulin 반응등의 회복여부를 관찰하였다. 경정맥 포도당투여는 50% 포도당용액 50ml 을 4~5분간에 급격히 주사하였고 주사후 각각 15, 30, 60, 90, 120분에 채혈하여 혈중포도당, insulin, HGH 농도를 Somogyi-Nelson 와 방사면역법으로 측정하였으며 2시간 동안의 뇨를 수집하였다. Lasix 투여는 포도당투여 1시간전에 실시하였고 전해질 보충투여는 lasix 투여후 10분에 경구로 또는 1시간후에 경정맥으로 투여하였다. Lasix 투여와 손실된 전해질 보충투여에 따른 내당능 및 수종 호르몬 반응에 대한 결과는 아래와 같다.

1. 포도당 정주후의 내당능은 furosemide 단 1회 투여나, furosemide 및 Ca 또는 K 투여로 가려낼만한 변동을 보여주지 않았다.

2. 포도당 정주후의 insulin 반응 제 2상은 furosemide 투여로 약화되었으나 K 또는 Ca 투여로 정상화되었다.

3. 포도당 정주후 HGH 는 감소되었고 furosemide 투여로 더욱 감소되었으나 K 또는 Ca 투여로 회복되지 않았다.

4. Furosemide 투여후의 뇨중전해질 배설은 K 투여로 K 배설을 증가시켰을뿐 기타 전해질은 K 또는 Ca 투여로 지적할만한 변동을 보여주지는 않았다.

5. 이상과 같은 성적으로 보아 furosemide 와 같은 이노제 투여시의 고혈당반응 기전은 furosemide 유도성 K 및 Ca 의 손실에 의한 것이며 β 세포내 이온들의 결정적 농도의 파탄에 따른 insulin 의 신생 또는 분비장애가 그 원인이라고 추정되었고 HGH 는 이들 이온들과는 무관한 것으로 고찰되었다.

참 고 문 헌

- 1) J.A. Goldman, A. Neri, J.Ovadia B. Eckerling and A. DeVries: *Effect of chlorothiazide on intravenous glucose tolerance in pregnancy. Am. J. Obst. & Gynec. 105(4): 556, 1969.*
- 2) 성호경, 고주환: 영양물 정주시의 체내호르몬 반응에 관한 연구.
I. 대조실험: 정상인에서 본 포도당 및 아미노산 용액정주시의 insulin 및 성장호르몬 반응. 한국 의과학7(10):667, 1975.
- 3) 성호경, 고주환, 이종원, 이진오, 김진용, 이장규: 영양물 정주시의 체내호르몬 반응에 관한 연구.
II. 위압환자에서 본 영양물 투여시의 insulin 및 HGH 반응. 대한핵의학회지 9(2):23, 1975.
- 4) M.G. Goldner, H. Zarowitz, and S. Akgun: *Hyperglycemia and glycosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus. New Eng. J. Med. 262(8):403, 1960.*
- 5) J.W. Conn: *Hypertension, potassium and carbohydrate tolerance. New Eng. J. Med. 273(21):1135, 1965.*
- 6) U. Sagild, V. Andersen and P.B. Andersen: *Glucose tolerance and insulin responsiveness in experimental potassium depletion. Acta Medica Scandinavica. 169(3):243, 1961.*
- 7) M.I. Raport and H.F. Hurd: *Thiazide-induced glucose in tolerance treated with potassium. Arch. Int. Med. 113(Mar):405, 1964.*
- 8) C.T. Dollery, B.L. Pentecost and N.A. Samaan: *Drug-induced diabetes. Lancet 2:735, 1962.*
- 9) R. Levine: *Mechanisms of insulin secretion. New Eng. J. Med. 283(9):522, 1970.*
- 10) G.C. Hodgkin: *The structure of insulin. Diabetes. 21(12):1131, 1972.*
- 11) R.H. Bowman, J. Dolgin and R. Coulson: *Furosemide, ethacrynic acid, and iodoacetate on function and metabolism in perfused rat kidney. Am. J. Physiol. 224(2):416, 1973.*
- 12) E.F. Pfeiffer, S. Raptis and R. Russganger: *Gastrointestinal hormones and islet function in secretin, cholecystokinin gastrin. Handbo-*

- ok of physiology, Vol. 34, Edited by E. Jarrpes. V. Mutt, New York, Springer-Verlags. pp, 59-310, 1973.*
- 13) Y.K. Seedat: *Effect of potassium on blood-sugar and plasma-insulin levels in patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. Lancet* 2:1166, 1968.
 - 14) N. Nelson : *Aphotometric adaptation of the somiogy method for the determination of glucose. J. Biol. Chem.* 15:375, 1944.
 - 15) G. Crepaldi, et al: *A simplified method of insulin radiomunoassay. Acta. Isotop. Padova.* 6:374, 1966.
 - 16) F. Pennisi: *A fast procedure for radioimmunoassay of HGH. J. Nucl. Biol. Med.* 12:137, 1968.
 - 17) G.M. Molinatti, F. Massara, E. Strumia, F. Pennisi, C.A. Scassellati, and L. Uancheri: *Radioimmunoassay of human growth hormone. J. Nucl. Biol. Med.* 13:26, 1969.
 - 18) C.J. Edmons and B. Jasani: *Total body potassium in hypertensive patients during prolonged diuretic therapy. Lancet* 2:8, 1972.
 - 19) 全毅哲 : *Gelatin* 이 카토 *insulin* 분비에 미치는 실험적 연구. *最新醫學* 14(1):55, 1971.
 - 20) S. Toivonen and O. Mustala: *Diabetogenic action of furosemide. Brit. Med. J.* 1 : 920, 1966.
 - 21) J.M. Weller and M. Borondy : *Effect of furosemide on glucose metabolism. Matabolism* 16(6) :532, 1967)
 - 22) S. Klahr, J. Yates and J. Bourgoingnie: *Inhibition of glycolysis by ethacrynic acid and furosemide. Am. J. physiol.* 221(4): 1038, 1971.
 - 23) R.J. White, D. A. Chamberlain, J. Hamer, J. McAlister and L. A. HawKins: *Potasssum depletion in severe heart disease. Br. Med. J.* 1:606, 1969.
 - 24) W.T. Malaisse, G.R. Brisson and L. E. Baird: *Stimulus-Secretion coupling of glucose-induced insulin release. Effect of glucose on ⁴⁵Ca efflux from perfused islets. Am. J. Physiol.* 224(2):389, 1973.
 - 25) 성호경, 고주환, 엄재웅, 이진오, 이장규 : K 보충 원으로서의 한국산 과일. *대한의학협회지* 17(9): 686, (1974)