糖尿病患者における脱水の糖・脂質代謝に及ぼす影響-2-脱水のインスリン感受性に及ぼす影響

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 上田, 良成
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8873

金沢大学十全医学会雑誌　第89巻　第6号　807－815　(1980)

糖尿病患者における脱水の糖・脂質代謝に及ぼす影響

〔II〕 脱水のインスリン感受性に及ぼす影響

金沢大学医学部第2内科学教室（主任：竹田亮祐教授）

上　田　良　成

（昭和55年11月21日受付）

糖尿病性昏睡（本文では糖尿病性ケトアシドーシスおよび高浸透圧性非ケトン性昏睡に限定する）発症時の血糖増加機序の一つとして，肝・末梢組織のインスリン感受性低下が知られている[1)2)]．インスリン感受性低下の機序は十分には解明されていないが，糖尿病性昏睡発症時にコーチゾル[1)~5)]，カテコールアミン[1)2)6)]，成長ホルモン[1)2)7)8)]，グルカゴン[1)2)9)]，プロラクチン[2)10)11)]などの抗インスリンホルモンの増加することが，その一因と考えられている．

著者は第1報で，空腹時血糖値130 mg/dl以上の糖尿病患者ではフロセミド投与後の脱水状態において，ブドウ糖静注負荷後の血糖低下率（Kg）が低下することを観察した．Kgは肝・末梢組織のインスリン感受性と相関すると言われているので[12)]，上述の実験で観察されたKg低下には，脱水が誘因となり増加した抗インスリンホルモンの関与が推定される．今回，著者は脱水によるKg低下の本質を明らかにする目的で，空腹時血糖値130 mg/dl以上の糖尿病患者を対象にして，Haranoら[13)]の方法に従いインスリン感受性指数を求め，フロセミド投与後の脱水状態におけるインスリン感受性低下と，その低下に及ぼすコーチゾル，プロラクチンの役割を，健常者を対照にして検討したので報告する．

対象および方法

対象：日本糖尿病学会勧告値[14)]に従い50g GTTが正常型と判定された健常男子7名（平均年令±SEM 52.0±3.0才）（N群）と，未治療でケトーシスがなく，空腹時血糖値130 mg/dl以上の糖尿病患者7名（男子4名，女子3名，平均年令±SEM 61.7±2.8才）（DM群）で，対象からは全て予め本試験の同意を得た（Fig.1）．両群の年令に有意差はなく，全例が肥満度±10％以内であった．またスクリーニングテスト上，肝・腎機能障害，内分泌疾患，高脂血症を有せず，糖・脂質代謝に影響する薬剤を投与されていないこと，健常者の家族歴に糖尿病はなく，糖尿病患者はインスリン治療歴を有していないことを確認した．

方法：対象を検査前12時間以上絶飲食させた後，安静臥床状態にして午前8時から9時に，Haranoら[13)]の方法に従いブドウ糖（6 mg/Kg/分），MCアクトラピッドインスリン（ノボ社，デンマーク，0.77mU/Kg/分），サイクリックソマトスタチン（250μg/時）を100ml/時の溶液として，一方の正肘静脈から一定速度で2時間持続注入した．ソマトスタチンは負荷開始時にも125μgを2～3分間で注入した．管壁へのインスリン吸着を避ける目的で，10％ヘマセル（ヘキスト社，西ドイツ）を加えた．注入前，30，60，90，100，110，120分後の各時点で，対側の肘静脈から採血した〔フロセミド非投与時の試験をInsulin Sensitivity Test（以下ISTと略す）と称す〕．次いで数日後にフロセミド80 mgを経口投与し，4時間後に同様の方法で検査した〔フロセミド投与時の試験をFurosemide-Insulin Sensitivity Test（以下F-ISTと略す）と称す〕．ソマトスタチンは蛋白研究奨励会から購入され，その安全性については日高ら[15)]により確認されている．グルカゴン測定用にはEDTA 2.5 mg，トラジロール1000単位を加えた試験管にヘパリナイズした血液2mlを採血し，氷冷保存してすみやかに冷却遠心し，血漿を凍結保存した．

血糖はGlucose-Oxidase法[16)]，インスリン（IRI）[17)]，C－ペプチド（CPR）[18)]，グルカゴン（IRG）[19)]，ヒト成長ホルモン（GH）[20)]，コーチゾル（Cort）[21)]，プロラク

Effects of Dehydration on Glucose and Free Fatty Acid Metabolism in Diabetic Patients (2) Effects of Dehydration on Tissue Sensitivity to Insulin. **Ryosei Ueda,** Department of Internal Medicine (II) (Director: Prof. R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

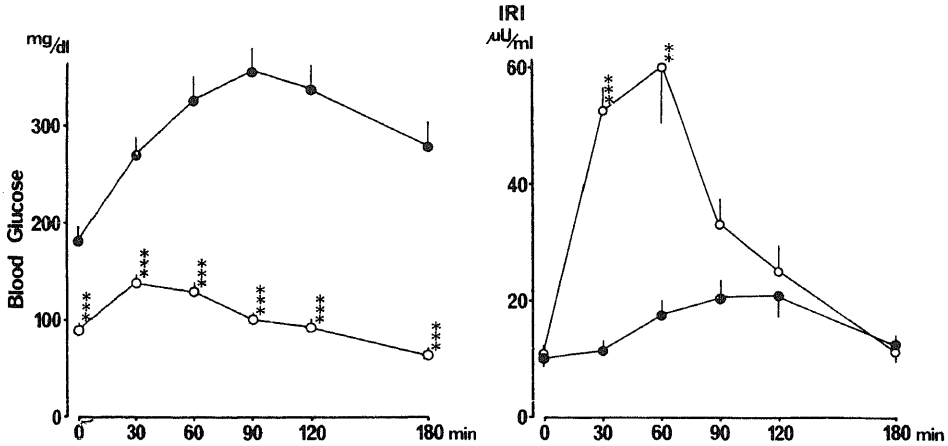

Fig. 1. Changes of blood glucose and plasma immunoreactive insulin (IRI) levels during 50g oral glucose tolerance test. The values are mean ± SEM. ●; group DM, ○; group N. ***p<0.001, **p<0.01 (group DM vs. group N).

チン（PRL）[22] はラジオイムノアッセイ法で測定した．

ブドウ糖に対する肝・末梢組織のインスリン感受性指数〔Insulin Sensitivity Index（以下 ISI と略す）〕は次式から求めた[13]．

$$\mathrm{ISI}=\frac{\text{ブドウ糖注入量（6mg/Kg/分）}}{\text{SSPG 値}}\times 10^3$$

SSPG: 恒常血糖（Steady State Plasma Glucose）

ISI を算出するに当たって，尿中へのブドウ糖排泄は考慮しなかった[13][15]．測定値の有意差検定は student t test で行った．

成　　績

IST および F-IST において内因性インスリン，グルカゴン，成長ホルモン分泌は抑制され，注入後 90 分までに SSPG 値，恒常血漿インスリン〔Steady State Plasma Insulin（SSPI）〕値，恒常血漿コーチゾル〔Steady State Plasma Cortisol（SSCort）〕値，恒常血漿プロラクチン〔Steady State Plasma Prolactin（SSPRL）〕値，恒常血漿 CPR〔Steady State Plasma CPR（SSCPR）〕値，恒常血漿グルカゴン〔Steady State Plasma Glucagon（SSIRG）〕値，恒常血漿成長ホルモン〔Steady State Plasma Growth Hormone（SSGH）〕値が得られた．以下，注入後 120 分値を恒常値とする．

Ⅰ．IST におけるインスリン感受性

1. DM 群において（Fig.2, Table 1）

血漿 CPR, IRG, GH は 30 分以後，前値に比し有意に低下した（CPR:30 分 $p<0.01$, 60 分以後 $p<0.001$, IRG:$p<0.001$, GH:$p<0.01$）．SSCPR は 0.34 ± 0.03ng/ml（平均± SEM），SSIRG は 10.5 ± 1.6pg/ml，SSGH は 1.49 ± 0.17ng/ml，SSPI は 45.0 ± 5.0μU/ml，SSCort は 10.8 ± 1.6μg/dl，SSPRL は 5.2 ± 0.4ng/ml，SSPG は 215 ± 17mg/dl であった．

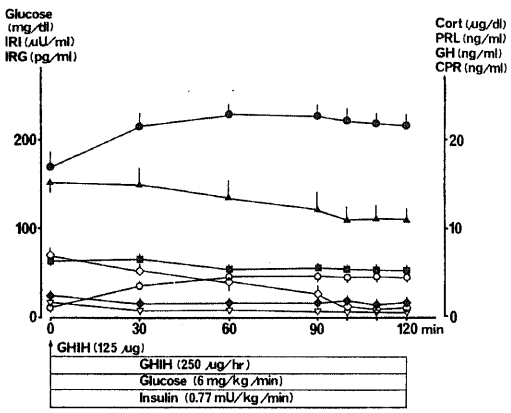

Fig. 2. Changes of plasma IRI, IRG, CPR, GH, Cort, PRL and glucose levels during IST in group DM. The values are mean ± SEM. ○; IRI, ◇; IRG, ▽; CPR, ◆; GH, ▲; Cort, ■; PRL, ●; glucose.

2. N 群において（Fig.3, Table 1）

血漿 CPR, IRG, GH は 30 分以後，前値に比し有意に低下した（CPR, IRG:$p<0.001$, GH:30 分から 90 分，

120分 $p < 0.05$,100,110分 $p < 0.01$). SSCPRは0.41±0.04ng/ml, SSIRGは12.0±2.5pg/ml, SSGHは1.47±0.10ng/ml, SSPIは46.1±2.9μU/ml, SSCortは6.7±1.0μg/dl, SSPRLは3.9±0.5ng/ml, SSPGは109±13mg/dlであった. N群のCPR,IRG,GH,IRI,Cort,PRLはいずれの時点においてもDM群との間に有意差を示さなかった. また血糖はDM群に比し, いずれの時点においても有意に低い値を示した(前, 60分から120分 $p < 0.001$,30分 $p < 0.01$).

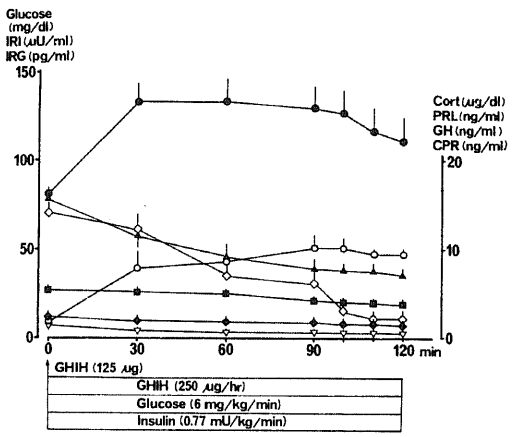

Fig. 3. Changes of plasma IRI, IRG, CPR, GH, Cort, PRL and glucose levels during IST in group N. The values are mean ± SEM. Symbols, see Fig. 2.

II. フロセミド投与による脱水の程度(Table 2)

両群のヘマトクリット(以下Htと略す)はISTに比しF-ISTで有意に高い値を示した(DM群:前から90分 $p < 0.01$,100分から120分 $p < 0.05$,N群:前 $p < 0.01$,30分以後 $p < 0.001$).

III. F-ISTにおけるインスリン感受性

1. DM群において(Fig.4,Table 1)

血漿CPR,IRG,GHは30分以後,前値に比し有意に低下した(CPR,IRG:$p < 0.001$,GH:30,100分 $p < 0.05$, 60, 90, 110, 120分 $p < 0.01$). SSCPRは0.39±0.03ng/ml, SSIRGは10.9±0.7pg/ml, SSGHは1.47±0.09ng/ml, SSPIは47.3±4.5μU/ml, SSCortは15.7±2.4μg/dl, SSPRLは6.4±0.6ng/ml,SSPGは254±27mg/dlであった. DM群のF-ISTにおけるCPR,IRG,GH,IRIはいずれの時点においても, ISTの各々の値との間に有意差を示さなかった. ISTに比しF-ISTにおけるCortは100,110分($p < 0.05$), 120分($p < 0.01$)で, PRLは60分, 100分から120分($p < 0.05$)で, 血糖は100,110分($p < 0.05$), 120分($p < 0.01$)で有意に高い値を示した.

2. N群において(Fig.5,Table 1)

血漿CPR,IRGは30分以後, GHは60分以後,前値に比し有意に低下した(CPR, IRG:$p < 0.001$, GH: 60, 90分 $p < 0.05$, 100分以後 $p < 0.01$). SSCPRは0.42±0.07ng/ml, SSIRGは11.3±0.9pg/ml, SSGHは1.54±0.07ng/ml, SSPIは58.5±13.8μU/ml, SSCortは12.0±1.7μg/dl, SSPRLは5.4±0.4ng/ml, SSPGは92±11mg/dl

Table 1. SSPG, SSPI, SSCort, SSPRL levels and ISI in both groups during IST and F-IST

	SSPG (mg/dl)	SSPI (μU/ml)	SSCort (μg/dl)	SSPRL (ng/ml)	ISI
Group DM					
IST	215 ±17	45.0 ±5.0	10.8 ±1.6	5.2 ±0.4	29.2 ±2.8
F-IST	254** ±27	47.3 ±4.5	15.7** ±2.4	6.4* ±0.6	25.4*** ±2.9
Group N					
IST	109*** ±13	46.1 ±2.9	6.7 ±1.0	3.9 ±0.5	64.0* ±13.5
F-IST	92*** ±11	58.5 ±13.8	12.0** ±1.7	5.4** ±0.4	77.8* ±17.6

***$p<0.001$, **$p<0.01$, *$p<0.05$ (IST vs. F-IST in each group). ***$p<0.001$, *$p<0.05$ (group DM vs. group N during IST and F-IST).

であった．N群のF-ISTにおけるCPR, IRG, GH, IRIはいずれの時点においても，N群のISTおよびDM群のF-ISTの各々の値との間に，有意差を示さなかった．ISTに比しF-ISTにおけるCortは90分（$p < 0.05$），100分から120分（$p < 0.01$）で，PRLは90分から110分（$p < 0.05$），120分（$p < 0.01$）で有意に高い値を示したが，DM群との間にはISTの時と同様に，いずれの時点においても有意差を示さなかった．F-ISTにおける血糖はいずれの時点においても，ISTとの間に有意差を示さなかったが，DM群のF-ISTの値に比し有意に低い値を示した（前，30分 $p < 0.01$，60分から120分 $p < 0.001$）．

Ⅳ．両群におけるSSCortおよびSSPRLの脱水による変化量（Table 3）

SSCortおよびSSPRLの脱水による変化量は，両群間で有意差を示さなかった．

Ⅴ．両群のISTおよびF-ISTにおけるISIと，ISIの変化に関与した因子の検討

1．DM群のISIはISTに比しF-ISTで有意に低い値を示した（$p < 0.001$）．N群のISIはISTとF-IST

Table 2. Changes of hematocrit levels due to the oral administration of furosemide

	0	30	60	90	120 min	
Group DM						
IST	38.8 ±1.8	37.0 ±1.6	36.9 ±1.7	36.6 ±1.4	36.6 ±1.5	%
F-IST	41.6** ±2.1	39.4** ±2.0	39.4** ±2.0	39.1* ±2.0	39.1* ±2.0	%
Group N						
IST	40.6 ±2.1	39.1 ±2.1	39.0 ±2.0	38.9 ±2.1	38.7 ±2.1	%
F-IST	44.7** ±2.1	43.7*** ±1.9	43.5*** ±1.9	43.4*** ±2.0	43.6*** ±2.0	%

***$p<0.001$, **$p<0.01$, *$p<0.05$ (IST vs. F-IST in each group).

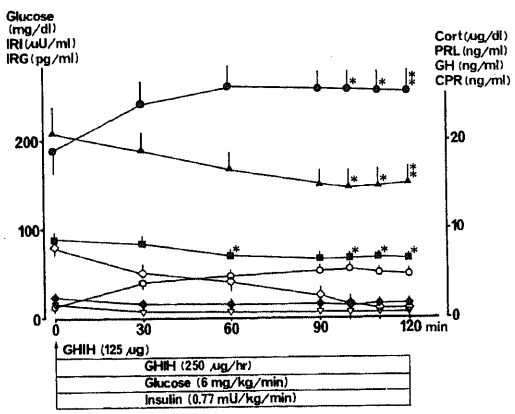

Fig. 4. Changes of plasma IRI, IRG, CPR, GH, Cort, PRL and glucose levels during F-IST in group DM. The values are mean ± SEM. Symbols, see Fig. 2. **$p<0.01$, *$p<0.05$ (IST vs. F-IST).

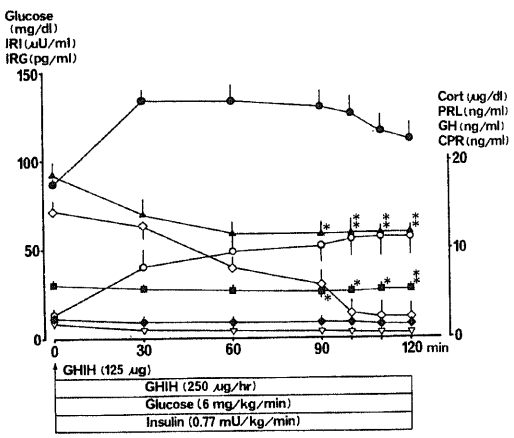

Fig. 5. Changes of plasma IRI, IRG, CPR, GH, Cort, PRL and glucose levels during F-IST in group N. The values are mean ± SEM. Symbols, see Fig. 2. **$p<0.01$, *$p<0.05$ (IST vs. F-IST).

の間に有意差を示さなかった．DM群のISIはN群に比し，ISTおよびF-ISTで有意に低い値を示した（各々$p < 0.05$, Table 1）．

2. DM群においてISIの変化に関与した因子の検討（Fig.6,7）

ISIの変化量（Y）はSSCortの変化量（X）と有意に相関したが（$Y = -3.91 \times 10^{-1}X - 2.19$, $r = -0.8184$, $p < 0.05$），SSPRLの変化量とは有意に相関しなかった（$r = -0.2271$）．

考　　察

著者は第1報において，空腹時血糖値130 mg/dl以上の糖尿病患者では，脱水によりブドウ糖静注負荷後の血糖低下率（Kg）が低下することを観察した．Kgは肝・末梢組織のインスリン感受性と相関すると言われ[12]，Haranoら[13]はISIをインスリン感受性の指標としている．即ち，恒常状態では肝・末梢組織における糖取り込みの割合は，ブドウ糖注入の割合と等しくなり，SSPGが高値なほどISIはより低値を示す．そこで，著者は脱水によるKg低下の本質を明らかにする目的で，ISIを指標にして，糖尿病患者の脱水によるインスリン感受性低下と，その低下に及ぼすコーチゾル，プロラクチンの役割を検討した．

糖尿病患者では健常者に比し，インスリン感受性が低下しており，今回の実験でも従来の報告[13)15)23)~26)]と同様，ISTにおけるISIはN群に比しDM群で有意に低い値を示した．

フロセミド投与により，両群で有意にHtが増加した．しかし，両群ともにSSPIが脱水により変化しなかったにもかかわらず，DM群でのみ有意にSSPGが増加し，ISIが低下した．従って，糖尿病患者では脱水時にインスリン感受性の低下が一因となり，血糖値の増加することが確認された．

脱水によるインスリン感受性低下の機序は複雑であるが，糖尿病性昏睡発症時にはカテコールアミン[1)2)6)]，コーチゾル[1)~5)]，成長ホルモン[1)2)7)8)]，グルカゴン[1)2)9)]，プロラクチン[2)10)11)]などの抗インスリンホルモン分泌亢進が報告されていることから，抗インスリンホルモンの血中濃度が上昇して，インスリン作用に拮抗することがその一因と考えられている．著者は今回の実験

Table 3. Increments of SSCort and SSPRL levels due to dehydration

	SSCort (μg/dl)	SSPRL (ng/ml)
Group DM	4.9 ±1.2	1.2 ±0.4
Group N	5.3 ±1.0	1.5 ±0.4

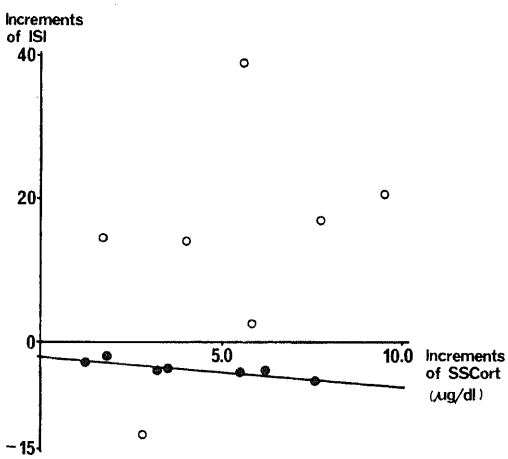

Fig. 6. Correlation between increments of SSCort levels and those of ISI. Symbols, see Fig. 1. Significant correlation existed in group DM, and the regression equation was; Y (increments of ISI) $= -3.91 \times 10^{-1}X$ (increments of SSCort levels in μg/dl) -2.19 ($r = -0.8184$, $p < 0.05$). No significant correlation existed in group N.

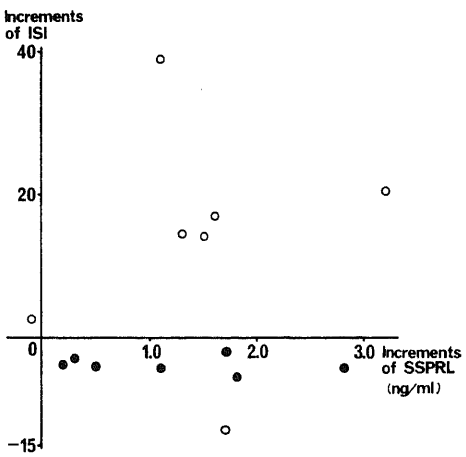

Fig. 7. Correlation between increments of SSPRL levels and those of ISI. Symbols, see Fig. 1. No significant correlation existed in both groups.

で，ソマトスタチンによりインスリン，グルカゴン，成長ホルモンの分泌を抑制し，コーチゾル，プロラクチンが脱水時のインスリン感受性低下に，いかなる役割を果しているかを検討した．

プロラクチンについては，SSPRL は両群でともに IST に比し F-IST で有意に増加したが，脱水による SSPRL と ISI の各変化量は，両群でともに相関せず，今回の実験でプロラクチンは，インスリン感受性に影響しなかったと考えられる．プロラクチンは催糖尿病作用を有し[27]，糖尿病性昏睡発症時にその血中濃度が増加すると報告されているが[2)10)11)]，今回の実験結果より，下垂体腫瘍例のように，その血中濃度が著明に増加している時のみ，インスリン感受性を低下させる可能性が考えられる[27]．

コーチゾルについては，SSPRL と同様に，SSCort は両群でともに IST に比し F-IST で有意に増加したが，脱水による SSCort と ISI の各変化量は DM 群でのみ有意に相関した．従って，血漿コーチゾルの増加が DM 群のインスリン感受性を低下させ，その結果，IST に比し F-IST で有意に SSPG が増加したと考えられる．その血糖増加機序については，糖の新生および処理に肝・末梢組織が関与していることより，(1)肝・末梢組織において糖取り込みが低下した可能性と，(2)肝における糖新生が亢進した可能性が考えられる．しかし，(1)については，DM 群で Cort が IST に比し F-IST で有意な増加を示した時点は，注入開始 100 分以後であり，コーチゾルがインスリンレセプターの affinity を低下させるには，数時間以上必要であると言われていることより否定的と考えられる[28)29)]．加えて N 群でも SSCort が脱水により DM 群と同程度量増加し，F-IST における SSCort に両群間で有意差が存在しなかったことより，DM 群でのみ血漿コーチゾル増加が原因となり，糖取り込みが低下したとは考えにくい．次に(2)については，門脈領域における血漿インスリン濃度が正常であれば，インスリン，ブドウ糖，ソマトスタチンの同時注入により，肝における糖新生は完全に抑制される[13]．しかし，インスリンは末梢静脈より注入されているので，IST および F-IST において，末梢血で SSPI に両群間で差異が認められなくても，門脈領域では N 群に比し DM 群で，インスリンが欠乏している可能性が考えられる[30]．そのような状態では，肝の血漿コーチゾル増加に対する反応性は亢進していると考えられ[30]，そのために両群で SSCort が脱水により同程度量増加したにもかかわらず，DM 群でのみ糖が新生されたと考えられる．従って，DM 群の F-IST における SSPG 高値は，肝・末梢組織における糖取り込み低下と，血漿コーチゾル増加による肝での糖新生のためと推定される．

今回の実験において，糖尿病患者では脱水時に血漿コーチゾルが増加して，インスリン感受性を低下させることが確認された．糖尿病性昏睡発症時には，他の抗インスリンホルモンについても同様の現象が起きると考えられ，しかも一般的には今回の実験でみられた以上の脱水が発現し[2)31)~33)]，発症前の脱水状態は長時間に及ぶことが多いと考えられる．このような状態では，肝における糖新生に加えて，インスリンレセプター数の減少，あるいは affinity の低下も起こり，インスリン感受性に及ぼす影響はさらに大きいと考えられる．Waldhäusl ら[2)]は糖尿病性昏睡を発症している患者において，インスリン投与前に脱水の改善をはかることにより，抗インスリンホルモンの血中濃度が低下し，インスリン感受性が改善したことを報告している．

第 1 報と今回の実験より，脱水時に抗インスリンホルモン分泌が亢進すると，糖尿病患者では健常者と異なり，膵インスリン分泌とインスリン感受性がさらに低下し，糖・脂質代謝障害が増悪することが確認された．従って，糖尿病性昏睡発症予防のため，糖尿病患者の脱水には十分な注意が必要と考えられる．

結　　論

糖尿病患者（DM 群）で脱水状態においてみられる肝・末梢組織のインスリン感受性低下と，その低下に及ぼすコーチゾル，プロラクチンの役割を，健常者(N 群）を対照にして検討し，以下の結論を得た．

1. IST において N 群に比し DM 群で，SSPG は有意に高い値を，ISI は有意に低い値を示した．SSPI, SSCort, SSPRL は両群間に差異を示さなかった．

2. フロセミド投与により，両群で脱水が生じた．

3. 脱水により DM 群で SSPG は有意に増加し，ISI は有意に低下したが，N 群では両者とも変化しなかった．SSPI は両群で変化しなかった．SSCort, SSPRL は両群で有意に増加したが，F-IST において両群間に SSCort, SSPRL の差異は認められなかった．

4. DM 群で脱水による ISI の変化量は SSCort の変化量と有意に負の相関を示したが，SSPRL の変化量とは相関しなかった．

5. 以上より，糖尿病患者では脱水により血漿コーチゾルが増加して，インスリン感受性を低下させるために，血糖値が上昇すると考えられた．今回みられたような脱水状態では，プロラクチンはインスリン感

受性を低下させなかった．

稿を終るにあたり，御指導，御校閲を賜わりました恩師竹田亮祐教授に深謝するとともに，本研究を当初より御指導，御教示頂いた馬渕宏講師に心から謝意を表します．また，御協力戴きました糖・脂質代謝研究グループの宮元進，太田正之，小泉順二，伊藤清吾，上田幸生，亀谷富夫，羽場利博，多々見良三，若杉隆伸，渡辺彰，吉村陽，坂井健志の各先生に感謝致します．

本論文の一部は第23回日本糖尿病学会総会において発表した．

文　献

1) **Ginsberg, H. N.** : Investigation of insulin resistance during diabetic ketoacidosis : role of counterregulatory substances and effect of insulin therapy. Metabolism, **26**, 1135～1146 (1977)

2) **Waldhäusl, W., Kleinberger, G., Korn, A., Dudczak, R., Bratusch-Marrain, P. & Nowotny, P.** : Severe hyperglycemia : effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. Diabetes, **28**, 577～584 (1979)

3) **Sperling, M. A., Bacon, G., Kenny, F. M. & Drash, A. L.** : Cortisol secretion in acidotic and nonacidotic diabetes mellitus. Am. J. Dis. Child., **124**, 690～692 (1972)

4) **Gerich, J. E., Martin, M. M. & Recant, L.** : Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar nonketotic coma. Diabetes, **20**, 228～238 (1971)

5) **Vinik, A., Seftel, H. & Joffe, B. I.** : Metabolic findings in hyperosmolar, non-ketotic diabetic stupor. Lancet, **2**, 797～799 (1970)

6) **Christensen, N. J.** : Plasma norepinephrine and epinephrine in untreated diabetics during fasting and after insulin administration. Diabetes, **23**, 1～8 (1974)

7) **Unger, R. H.** : High growth hormone levels in diabetic ketoacidosis : a possible cause of insulin resistance. JAMA, **191**, 149～151 (1965)

8) **Alberti, K. G. & Hockaday, T. D.** : Diabetic coma : serum growth hormone before and during treatment. Diabetologia, **9**, 13～19 (1973)

9) **Müller, W. A., Faloona, G. F. & Unger, R. H.** : Hyperglucagonemia in diabetic ketoacidosis. Am. J. Med., **54**, 52～57 (1973)

10) **Hanssen, K. F. & Torjesen, P. A.** : Increased serum prolactin in diabetic ketoacidosis : correlation between serum sodium and serum prolactin concentration. Acta Endocrinol., **85**, 372～378 (1977)

11) **Naeije, R., Badawi, M., Vanhaelst, L., Cornil, A. & L'Hermite, M.** : Prolactin response to TRH in diabetic ketoacidosis. Diabetologia, **16**, 381～383 (1979)

12) **Beck-Nielsen, H. & Pedersen, O.** : Insulin receptors on monocytes of young healthy persons correlated with glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetologia, **14**, 159～163 (1978)

13) **Harano, Y., Ohgaku, S., Hidaka, H., Haneda, K., Kikkawa, R., Shigeta, Y. & Abe, H.** : Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. J. Clin. Endocrinol. Metab., **45**, 1124～1127 (1977)

14) **葛谷信貞・阿部正和・上田英雄・葛谷覚元・葛谷健・小坂樹徳・後藤由夫・繁田幸男・馬場茂明・平田幸正・堀内光・山田弘三・和田正久**：糖負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告．糖尿病の診断に用いるための糖負荷試験の判定基準についての勧告．糖尿病，**13**，1～7 (1970)

15) **日高秀樹・大角誠治・高月權一・原納優・阿部裕・繁田幸男**：糖尿病患者における末梢インスリン感受性－ソマトスタチンを用いる新しいインスリン感受性試験の開発と応用－．糖尿病，**22**，683～691 (1979)

16) **Saifer, A. & Gerstenfeld, S.** : The photometric microdetermination of blood glucose with glucose oxidase. J. Lab. Clin. Med., **51**, 448～460 (1958)

17) **Morgan, C. R. & Lazarow, A.** : Immunoassay of insulin : two antibody system. Plasma insulin levels of normal, subdiabetic and diabetic rats. Diabetes, **12**, 115～126 (1963)

18) **Kaneko, T., Oka, N., Munemura, M., Oda, T., Yamashita, K., Suzuki, S., Yanaihara, N., Hashimoto, T. & Yanaihara, T.** : Radioimmunoassay of human proinsulin C-peptide using synthetic connecting peptide. Endocrinol. Jpn., **21**, 141～145 (1974)

19) **Aguilar-Parada, E., Eisentraut, A. M. & Unger, R. H.** : Pancreatic glucagon secretion in

normal and diabetic subjects. Am. J. Med. Sci., **257**, 415～419 (1969)

20) **Click, S. K., Roth, J., Yallow, J. & Berson, S. A.** : Immunoassay of human growth hormone in plasma. Nature, **199**, 784～787 (1963)

21) **吉見輝也・南野正隆・遠藤治郎**：コルチコイド，ホルモンと臨床，**22**, 1289～1294 (1974)

22) **加藤譲・大郷勝三・千原和夫**：プロラクチンの測定法．ホルモンと臨床，**22**, 333～341 (1974)

23) **Shen, S.－W., Reaven, G. M. & Farquhar, J. W.** : Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. J. Clin. Invest., **49**, 2151～2160 (1970)

24) **Ginsberg, H., Kimmerling, G., Olefsky, J. M. & Reaven, G. M.** : Demonstration of insulin resistance in untreated adult onset diabetic subjects with fasting hyperglycemia. J. Clin. Invest., **55**, 454－461 (1975)

25) **Olefsky, J. M. & Reaven, G. M.** : Insulin binding in diabetes. Relationships with plasma insulin levels and insulin sensitivity. Diabetes, **26**, 680～688 (1977)

26) **DeFronzo, R., Deibert, D., Hendler, R., Felig, P. & Soman, V.** : Insulin sensitivity and insulin binding to monocytes in maturity-onset diabetes. J. Clin. Invest., **63**, 939～946 (1979)

27) **Landgraf, R., Landgraf-Leurs, M. M. C., Weissman, A., Hörl, R., Werder, K. & Scriba, P. C.** : Prolactin : a diabetogenic hormone. Diabetologia, **13**, 99～104 (1977)

28) **Muggeo, M., Bar, R. S. & Roth, J.** : Change in affinity of insulin receptors following oral glucose in normal adults. J. Clin. Endocrinol. Metab., **44**, 1206～1209 (1977)

29) **Insel, J. R., Kolterman, O. G., Saekow, M. & Olefsky, J. M.** : Short-term regulation of insulin receptor affinity in man. Diabetes, **29**, 132～139 (1980)

30) **Shamoon, H., Hendler, R. & Sherwin, R. S.** : Altered responsiveness to cortisol, epinephrine, and glucagon in insulin infused juvenile-onset diabetics. A mechanism for diabetic instability. Diabetes, **29**, 284～291 (1980)

31) **河西浩一・後藤彰夫・岡田奏二・石田俊彦**：本邦における高滲透圧性非ケトン血性糖尿病昏睡症例の統計的観察．糖尿病，**17**, 316～327 (1974)

32) **上田良成・井藤英喜・白木正孝・大山俊郎・折茂肇**：高滲透圧性非ケトン性昏睡の7例．老年者における特徴を中心として．糖尿病，**19**, 562～568 (1976)

33) **Arieff, A. I. & Carroll, H. J.** : Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia : clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. Medicine, **51**, 73～94 (1972)

Effects of Dehydration on Glucose and Free Fatty Acid Metabolism in Diabetic Patients (2) Effects of Dehydration on Tissue Sensitivity to Insulin Ryosei Ueda, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. J. Juzen Med. Soc., 89, 807–815 (1980).

Abstract This study was designed to examine the effects of dehydration on tissue sensitivity to insulin, and the role of cortisol and prolactin in determining tissue sensitivity. Two groups of normal weight subjects (matched for age) were studied, one was 7 diabetic patients with a fasting blood glucose level more than 130 mg/dl (group DM) and the other 7 normal subjects as the control (group N). Each subject was given two insulin sensitivity tests, IST and F-IST. In the case of IST, glucose (6 mg/kg/min), monocomponent Act Rapid insulin (0.77 mU/kg/min) and somatostatin (125 μg in bolus followed by a constant infusion at a rate of 250 μg/hour) were simultaneously infused over 2 hours in a fluid volume of 100 ml/hour according to the method of Harano et al. Several days later, in the case of F-IST, glucose, insulin and somatostatin were given in the same manner as IST 4 hours after the oral administration of furosemide 80 mg. In order to investigate tissue sensitivity to insulin in the subjects, the following values were calculated and served as insulin sensitivity indices (ISI): V=KG, where V=infusion rate of glucose (6 mg/kg/min), G=steady state plasma glucose (SSPG) levels, and $ISI=K\times10^3=V/G\times10^3$.

(1) During IST, although steady state plasma insulin (SSPI) levels in group DM (45.0 ± 5.0 μU/ml: mean ± SEM) were almost identical with those in group N (46.1 ± 2.9 μU/ml), SSPG levels in the former (215 ± 17 mg/dl) were significantly higher than in the latter (109 ±13 mg/dl) ($p<0.001$). In contrast, ISI in group DM (29.2 ± 2.8) were significantly lower than in group N (64.0 ± 13.5) ($p<0.05$). Steady state plasma cortisol (SSCort) levels were 10.8 ± 1.6 μg/dl in group DM, and 6.6 ± 1.0 μg/dl in group N. Steady state plasma prolactin (SSPRL) levels were 5.2 ± 0.4 ng/ml in the former, and 3.9 ± 0.5ng/ml in the latter. SSCort and SSPRL levels were almost identical in the two goups.

(2) Hematocrit levels at the steady state during F-IST were significantly higher than during IST [39.1 ± 2.0 vs. 36.6 ± 1.5% in group DM ($p<0.05$), and 43.6 ± 2.0 vs. 38.7 ± 2.1% in group N ($p<0.001$)], indicating that each subject was significantly dehydrated 4 hours after the furosemide administration.

(3) Although SSPI levels were the same during the two sets of tests in both groups, SSPG levels during F-IST (255 ± 27 mg/dl) were significantly higher than during IST in group DM ($p<0.01$) On the other hand, ISI during F-IST (25.4 ± 2.9) were significantly lower than during IST ($p<0.001$), while SSPG levels and ISI were almost identical during the two sets of tests in group N. During F-IST, SSCort levels were 15.7 ± 2.4 μg/dl in group DM, and 12.0 ± 1.7 μg/dl in group N. SSPRL levels were 6.4 ± 0.6 ng/ml in the former, and 5.4 ± 0.4 ng/ml in the latter. SSCort and SSPRL levels were almost identical in the two groups, however, these levels were significantly higher than during IST ($P<0.01$, $p<0.05$ in group DM, $p<0.01$, $p<0.01$ in group N respectively).

(4) In group DM, increments of ISI due to dehydration were significantly correlated negatively with those of SSCort levels due to dehydration ($r=-0.8184$, $p<0.05$). However, increments of ISI were not correlated with those of SSPRL levels ($r=-0.2271$).

These studies demonstrate that dehydration impairs tissue sensitivity to insulin in diabetic patients. Furthermore, the results suggest that while elevated levels of plasma cortisol are involved in the maintenance of its impairment, elevated levels of plasma prolactin are not necessary for this phenomenon during dehydration as observed in this study.