

尿中 CPR と血中 CPR の解離

—C-ペプチドクリアランスによる検討—

津島 公

糖尿病患者の膵島 B 細胞機能を測定するために C-peptide immunoreactivity (CPR) の測定, 特に尿中 CPR が汎用されている。しかし, インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) では血中と尿中それぞれの CPR の解離があることをしばしば認める。この病態が如何なる原因であるか, また尿中 CPR の有用性は如何なるものか, 入院中のインスリン抗体陰性で腎障害を有しない NIDDM で検討した。1) NIDDM 89 症例の内, 血糖コントロールの改善した 81 症例で尿中および血中 CPR の変化率を求めたが, 尿中 CPR の変化率のほうが血中 CPR のそれより大であった (69, 31%)。2) NIDDM 89 症例, 178 検体における尿および血中 CPR の相関性は $r=0.502$ で有意な正の相関を示したが, 尿中 CPR $30 \mu\text{g}/\text{day}$ 以下の低値群で血中 CPR は比較的高値を示した。尿中 CPR 低値群とそれ以上の正常群における尿中および血中 CPR との相関性は後者では有意な正の相関が認められたが, 前者では相関性は認められなかった。この原因について C-ペプチドクリアランス (C_{CPR}) を用いて検討した。尿中 CPR と C_{CPR} の相関性は $r=0.522$ と有意な正の相関を認めたが, 尿中 CPR 低値群で C_{CPR} はより低い値を示した。尿中 CPR 低値群と正常群での C_{CPR} の比較では, 低値群で低値を示した ($8.1 \pm 0.9, 12.6 \pm 0.6 \text{ ml}/\text{min}$)。血糖値と C_{CPR} は $r=0.288$ と有意な正の相関が認められ, 血糖コントロール良好群と不良群での C_{CPR} の比較では, 不良群で有意に高い値を示した ($6.6 \pm 0.9, 9.6 \pm 1.6 \text{ ml}/\text{min}$)。これらのことより, 血中および尿中 CPR の解離は, C_{CPR} が関与しており, 高血糖状態により C_{CPR} は亢進することが考えられた。

(平成 4 年 9 月 24 日採用)

Conflicting Urinary CPR and Serum CPR Data

—Evaluation by C-Peptide Clearance—

Kou Tsushima

The radioimmunoassay of C-peptide immunoreactivity (CPR) was used to assess B-cell secretory function of the pancreas, but conflicting urinary CPR and serum CPR data was often obtained from non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. Therefore, I studied the cause of unstableness of CPR levels in NIDDM patients without insulin antibody and renal dysfunction. 1) In 81 NIDDM patients who showed improved glycemic control, the percent changes in urinary CPR were higher than those in serum CPR (69% and 31%, respectively). 2) In 178 materials from 89 subjects, urinary and serum CPRs showed a positive correlation. However,

in the group having lower urinary CPR levels ($< 30 \mu\text{g}/\text{day}$), serum CPR levels were relatively higher than urinary CPR levels and revealed no significant correlations. I investigated this problem by means of CPR clearance (C_{CPR}). A positive relationship between urinary CPR and C_{CPR} was obtained ($r=0.522$), but C_{CPR} levels were lower in the group having lower urinary CPR levels. In comparison, in low and normal urinary CPR groups, C_{CPR} was $8.1 \pm 0.9 \text{ ml}/\text{min}$, and $12.6 \pm 0.6 \text{ ml}/\text{min}$, respectively. Plasma glucose and C_{CPR} showed a positive relationship, in comparison with the poor and good glycemic controlled groups, and C_{CPR} revealed higher in the poor controlled group ($6.6 \pm 0.9 \text{ ml}/\text{min}$, $9.6 \pm 1.6 \text{ ml}/\text{min}$).

In conclusion, conflicting urinary and serum CPR data may be influenced by C_{CPR} , and it was suggested that C_{CPR} was increased when the plasma glucose level is high.

(Accepted on September 24, 1992) *Kawasaki Igakkaishi* 18(3): 173-180, 1992

- Key Words**
- ① C-peptide immunoreactivity
 - ② Non-insulin-dependent diabetes mellitus
 - ③ C-peptide clearance

緒 言

対象および方法

C-ペプチドは分子量約3,000 daltonの低分子蛋白質である。1972年 Rubensteinらにより糖負荷でC-ペプチドが上昇すると報告され、¹⁾ 1976年初めてその測定系がキット化された。

その後、糖尿病患者の膵島B細胞機能を測定する手段としてC-peptide immunoreactivity (CPR)の測定が広く用いられている。

糖尿病患者の診療にあたり、その判定の際、インスリン依存型糖尿病(IDDM)では、尿中CPRは低値を呈するが、インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)では血糖の状態如何にかかわらず、尿中CPRは高値から低値といろいろな場面に遭遇する。²⁾ この場合、尿中CPRは膵島B細胞機能を反映しているが、その測定値は血糖値並びに腎機能に何らかの影響を受けるとも報告されている。³⁾

今回、重篤な合併症を有しない糖尿病患者における血中および尿中CPRの測定を行い、両者の関係をC-ペプチドクリアランス(C_{CPR})を算出することより検討した。

1) 対象は川崎医科大学内分泌内科に入院中のインスリン抗体陰性で且つ尿蛋白定性で陰性の腎症を有しないNIDDM 89名(男子51名, 女子38名), 平均年齢 55.7 ± 1.5 才(mean \pm SEM, 以下同), 平均Body Mass Index (BMI) $22.6 \pm 0.5 \text{ kg}/\text{m}^2$, 糖尿病平均罹病期間 8.8 ± 0.8 年, 平均入院期間 32.3 ± 1.8 日である。

2) 方法は入院時並びに退院時に各食前, 食後2時間, および22時, それぞれ7回の採血を施行し, 血糖値とCPRの測定を行い, それぞれの平均値を求めた。蓄尿値は同日およびその前後3日間の尿中CPRの平均値で表した。

血糖値測定は, glucose oxidase法で, 血中並びに尿中CPRの測定は, 新たに開発されたビーズを用いた固相二抗体RIA法(C-ペプチドキット「第一」III)で測定した。本測定法の検討は, 第10回膵ホルモン研究会で発表し, その有用性を認めた。^{4), 5)}

C_{CPR} は $[\text{一日尿中CPR} (\text{ng}/\text{day}) \times 1.48 (\text{m}^2)] \div [\text{一日平均血中CPR} (\text{ng}/\text{ml}) \times 1440 (\text{min}) \times \text{体表面積} (\text{m}^2)]$ で算出した。糖尿病患者の体表面積は体表面積算出ノモグラムより求

めた。日本人標準体表面積は既報に従い、1.48とした。各測定値の検定は Student's *t* test を使用した。

結 果

1) 尿中および血中 CPR の関係

入院中に血糖値(22.4 ± 6.4 mg/dl \rightarrow 144.8 ± 2.8 mg/dl) が改善した81症例の NIDDM における入院時と退院時の尿中および血中 CPR の変化を **Figure 1** に示す。入院時の尿中および血中の CPR を100% として、退院時の各々の変化率を求めたものである。81症例の内56例(69%)は尿中 CPR の変化率のほうが血中 CPR のそれより有意 ($P < 0.05$) に大であった。特に、血糖値が改善し、その期間に尿中 CPR が減少した症例にその傾向が大であった(56例中43例, 77%)。

糖尿病患者89症例、入院時および退院時178検体における尿中および血中 CPR の相関を **Figure 2** に示す。尿中 CPR の平均値は 48.3 ± 2.9 μ g/day、血中 CPR の平均値は 3.4 ± 0.2 ng/ml であり、両者の相関係数は $r = 0.502$, $y = 0.02x + 2.3$ ($p < 0.002$) で有意な正の相関を示した。しかし尿中 CPR 30 μ g/day 以下の低値群と30 μ g/day 以上の正常群を比較した場合、低値群で血中 CPR の平均は 2.5 ± 0.2 ng/ml、正常群では 3.8 ± 0.2 ng/ml で有意差は認めず、尿中 CPR 低値群にて尿中 CPR に比し相対的に血中 CPR は高値を示す例が多いことが示唆された。また、両測定値の相関係数も尿中

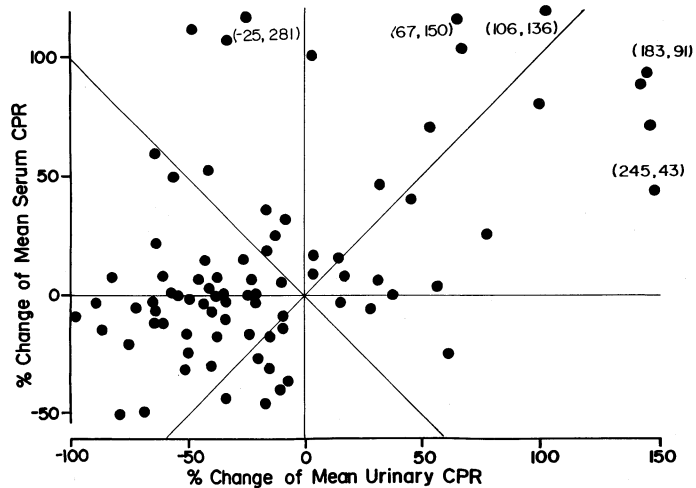


Fig. 1. Percent changes of urinary CPR and serum CPR after glycemic control. $n = 81$

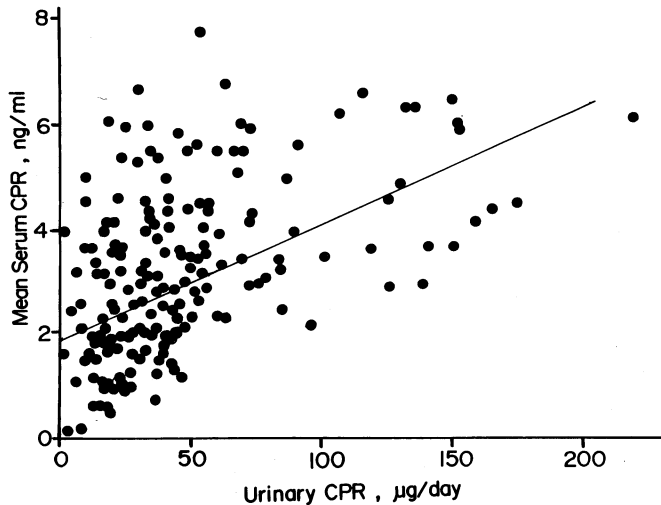


Fig. 2. Relation of urinary CPR and serum CPR. $n = 178$, $r = 0.502$, $y = 0.02x + 2.3$, $P < 0.002$

CPR 正常群 $r = 0.421$ ($P < 0.002$) に比し、尿中 CPR 低値群は $r = 0.204$ (N. S.) であり血中と尿中において CPR 測定値および相関性に解離を認めた。

2) CPR と C_{CPR} の関係

尿中 CPR と C_{CPR} の関係を **Figure 3** および **Figure 4** に示す。両者の相関係数は $r = 0.522$ ($P < 0.002$) と有意な正の相関を認めた。尿中 CPR 低値群の C_{CPR} は、**Figure 3** に示すように、

正常群に比べてより低い傾向を呈した。

尿中 CPR 低値群 (n=68) と正常群 (n=110) における血中 CPR と C_{CPR} を比較した (Fig. 4). 血中 CPR は低値群 2.5 ± 0.2 ng/ml, 正常群 3.8 ± 0.2 ng/ml と両者で有意な差は認めなかったが, C_{CPR} は低値群 8.1 ± 0.9 ml/min, 正常群 12.6 ± 0.6 ml/min と低値群で有意に低い値を示した ($P < 0.05$).

全平均血糖値と C_{CPR} の関係 (Fig. 5) 並びに平均血糖値を 150 mg/dl 以下のコントロール良好群と 200 mg/dl 以上の不良群に分け C_{CPR} を比較した (Fig. 6). 全平均血糖値と C_{CPR} の相関性は $r = 0.288$ と弱い正の相関が認められた ($P < 0.02$). 血糖コントロール良好群 (平均血糖値 130 ± 1.8 mg/dl) と不良群 (平均血糖値 265 ± 6.1 mg/dl) に分けて比較すると, C_{CPR} は良好群で 8.8 ± 1.0 ml/min, 不良群で 12.8 ± 1.0 ml/min であり, 不良群で有意に高値を示した ($P < 0.01$). 尿中 CPR 低値群と正常群で C_{CPR} に有意差があることは先に示したが, さらに尿中 CPR 低値群と正常群において血糖コントロール良好群と不良群における C_{CPR} を比較した (Fig. 7). 尿中 CPR 低値群における C_{CPR} は, 血糖コントロール良好群 6.6 ± 0.9 ml/min, コントロール不良群 9.6 ± 1.6 ml/min であり有意差は認めなかったが, 血糖コントロール不良群で増加傾向を認めた. 一方, 尿中 CPR 正常群では血糖コントロール良好群 10.4 ± 0.8 ml/min, 不良群 14.9 ± 1.1 ml/min であり, 不良群で有意な

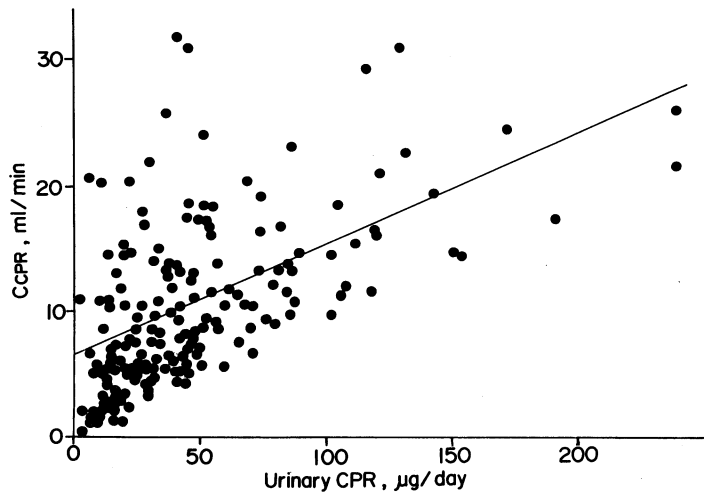


Fig. 3. Relation of urinary CPR and C_{CPR} . $n = 178$, $r = 0.522$, $y = 0.08x + 6.5$, $P < 0.002$

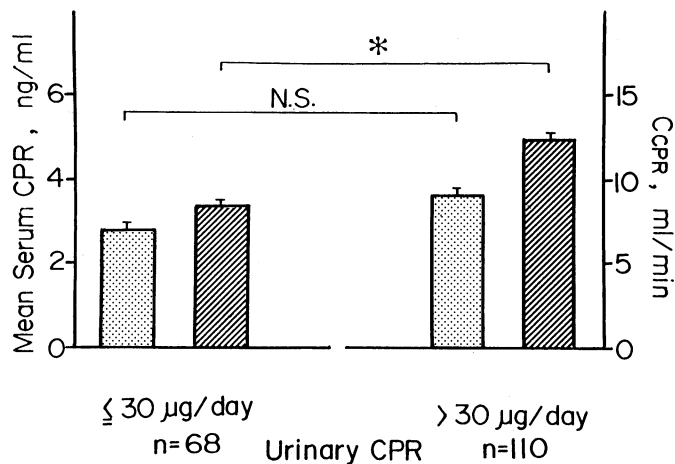


Fig. 4. Serum CPR and C_{CPR} under the different urinary CPR levels.

mean serum CPR (ng/ml), C_{CPR} (ml/min), mean + SEM, * $P < 0.05$

増加を認めた ($P < 0.01$).

考 察

C-ペプチドは分子量約 3,000 daltons の低分子量蛋白質である. 1972年, Rubenstein らはヒトにおいて, ブドウ糖注入により CPR と IRI が上昇し両者が相関することを報告している.¹⁾ C-ペプチドは膵島 B 細胞でプロインスリンからイン

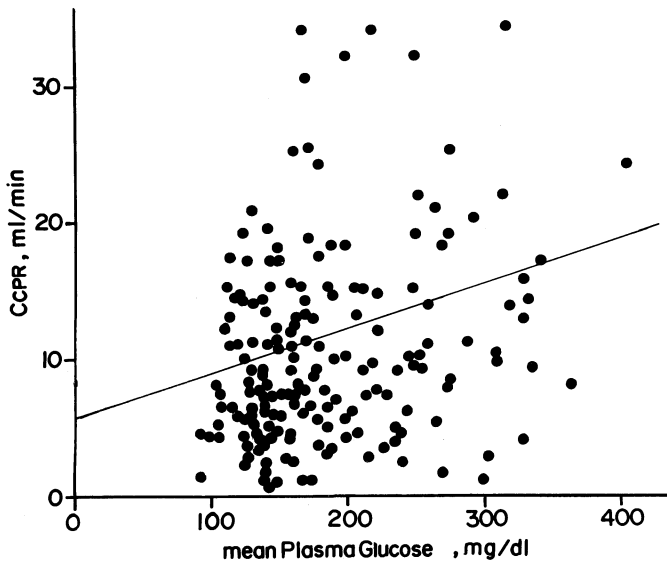


Fig. 5. Relation of mean plasma glucose and C_{CPR} .
 $n=178$, $r=0.288$, $y=0.03x+5.8$, $P<0.02$.

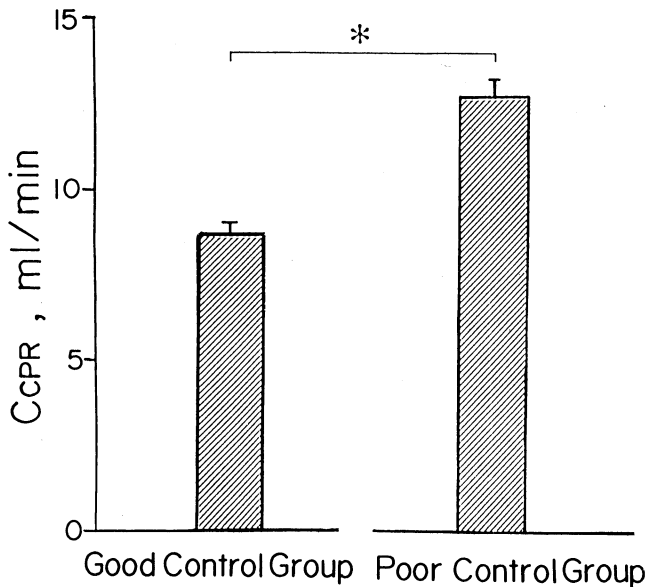


Fig. 6. C_{CPR} under the different glycaemic controls.
 good control group, $n=67$ (mean plasma glucose 130 ± 1.8 mg/dl), poor control group, $n=58$ (mean Plasma glucose 265 ± 6.1 mg/dl), mean \pm SEM.
 * $P<0.01$

スリンと同分子数産生され、臍静脈に分泌される。¹⁾そして腎臓によって70%が代謝され、10~15%が尿中へ排泄される。青木らは、その代謝が主に腎臓における糸球体濾過と尿細管における再吸収であることを報告している。⁶⁾

尿中 CPR は臍島 B 細胞機能の推測に重要であるといわれている。^{7)~11)} わが国では CPR 測定は1976年初めてキット化された。¹²⁾ その後、高感度および操作の簡便化を目的にモノクローナル抗体を用いたビーズ固相二抗体法が新たに開発され、その有用性は第10回臍ホルモン研究会で報告した。^{4), 5)} 一般に臍島 B 細胞機能の把握に尿中 CPR の有用性が報告されており、⁹⁾ 現在臨床で一般的に用られている。

尿中 CPR 測定の際、IDDM では血中 CPR と共に低値をとるが、NIDDM では、尿中 CPR の測定値が、血糖値の状態が高値から低値とさまざまな場面に遭遇する。¹³⁾ Horwitz らはクレアチニンクリアランス (C_{Cr}) が 6~190 ml/min まで C_{CPR} は変動しない⁹⁾ と報告している。しかし川村らは血糖状態が C_{CPR} に影響を及ぼしており、糖尿病合併症を有する場合にも、内因性インスリン分泌量と尿中 CPR 排泄量とは比例しないと報告している。³⁾ また青木らは、 C_{CPR} と C_{Cr} とは密接な関係がある⁶⁾ と報告し、いまだ統一した見解は出ていない。従来、 C_{CPR} の検討は通常 1~2 時間の短時間におけるに過ぎない。^{3), 6), 13), 14)} 糖尿病患者にお

ける CPR の尿への排泄は、日内変動および日差変動があると言われている。^{1), 15), 16)} また肥満患者は体重に比例し尿中 CPR の排泄は亢進すると報告されている。^{12), 15), 16)} このため、著者は、非肥満者で腎症など重篤な合併症を有しない症例

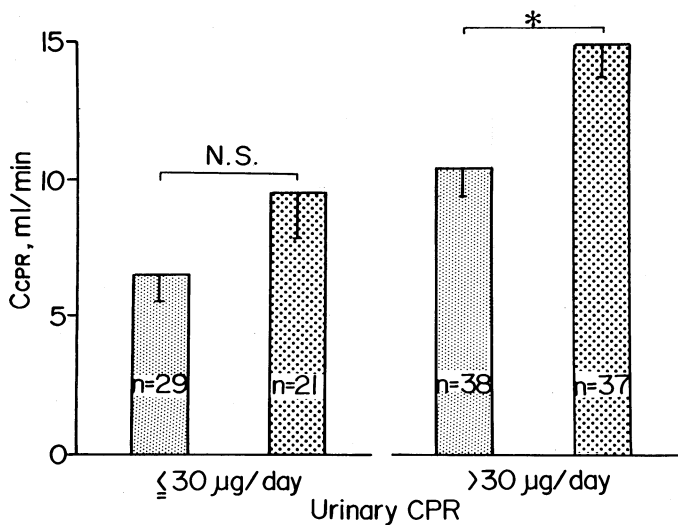


Fig. 7. C_{CPR} under the different glycemic control and urinary CPR.

■ Plasma glucose < 150 mg/dl,
 ▨ Plasma glucose > 200 mg/dl,
 * P < 0.01

を研究の対象とし、血中CPRは1日の平均値で、蓄尿中CPRは採血日を含め前後3日間の平均値で求めるのが妥当であると考えた。即ち、今回の検討では、1日7回における採血での平均血糖値および平均血中CPRを求め、平均尿中CPRは同日およびその前後3日間の平均値で表した。

検討にあたり、インスリン抗体陽性者では、CPR測定値はproinsulin like componentsを含むため、実際の値より高値を呈し真の値とはいえない。^{4), 7), 17), 18)} 今回、インスリン抗体陽性者と陰性者でFree CPRとTotal CPRを測定しFree/Total比を求めた。インスリン抗体陽性者は58.6%、陰性者は87.9%であり、⁴⁾ いくつか報告されているように陽性者が低値を示した。^{16), 17)} このため今回の検討においては、インスリン抗体陰性者で行った。

入院加療により血糖値改善を認めたNIDDM 81症例にて尿中および血中のCPRの変化率を求めた。81例中56例、69%は尿中CPRの変化率のほうに血中CPRのそれより有意に大であった(p < 0.05)。特に血糖値の改善した症例で尿中CPRが減少した例に、その傾向が強く認められ

た。したがって、このような例では尿中CPRのほうがインスリン分泌能の変化の把握により有用であることが考えられる。Horwitzらも尿中CPRが膵島B細胞機能把握に重要であることを報告している。⁹⁾

次に、著者が尿中と血中のCPRの関係を調べたところ、血中と尿中CPRの相関性は認められたが(r = 0.502, p < 0.002)、尿中CPRが低値群では血中CPRは比較的高値を示し、両者において解離を認めた。明石らも同様な疑問を上げている。¹³⁾ Blixらは、非糖尿病患者で空腹時のC_{CPR}は16.2 ml/min、食後で

のC_{CPR}は22.3 ml/minであり、食後でC_{CPR}は増加すると報告している。¹⁾ Garveyらは未治療のNIDDMでは治療後のNIDDMに比べC_{CPR}は高値を示すと報告している。¹⁹⁾ しかし、これらの報告では尿中CPRと血中CPRの解離について触れていない。筆者はこの点について、尿中CPR低値群ではC_{CPR}が低下しているために血中CPRは上昇すると考え、それには血糖の因子が関与していることを想定した。

まず尿中CPRとC_{CPR}の関係を調べ、両者に有意な正の相関を認めた。しかし尿中CPR 30 μg/day以下の比較的低値群でC_{CPR}はより低値を呈する傾向が認められた。これが前述のように、尿中CPRの低値群で血中CPRは比較的高値を示す原因であることが考えられる。

血糖値とC_{CPR}との関係は弱い正の相関を示した。これを平均血糖値150 mg/dl以下の血糖コントロール良好群と200 mg/dl以上の不良群に分けてみると、C_{CPR}は血糖コントロール良好群では8.8 ± 0.7 ml/min、不良群では12.8 ± 1.0 ml/minであり、不良群が有意に高値を示した。このことは血糖値がC_{CPR}にも影響を及ぼしていることが考えられる。また、尿中CPR低値群と正

常群における血糖値と C_{CPR} の関係を検討したが、尿中 CPR 低値群は有意差は認めないものの、血糖コントロール良好群より不良群において C_{CPR} は高値を示す傾向であった。尿中 CPR 正常群では有意差をもって不良群が高値を示した。

以上を総合すると、尿中 CPR は、血糖値による C_{CPR} の変動によって影響されることが示唆された。

このため日常診察にあたり、尿中 CPR を用いて膵島 B 細胞分泌能を把握する場合、特に尿中 CPR 低値を呈する例では、C-ペプチドクリアランス (C_{CPR}) の低下が存在し、血中 CPR は高値を示している可能性を考慮する必要があると考えられる。この現象には、血糖値の影響が関与していることが示唆され、そのため尿中 CPR に加え血中 CPR の測定も併用する必要があることが考えられた。

結 論

- 1) NIDDM における尿中および血中 CPR を測定しその両者の関係を検討した。
- 2) 血糖値改善に伴う CPR の変化率を血中ならびに尿中それぞれにおいて求めたが、尿中 CPR の変化率のほうが血中のそれよりも有意に大であった。
- 3) 尿中 CPR が $30 \mu\text{g}/\text{day}$ 以下の低値群で

は、血中 CPR は高値を示す例が多く、尿中と血中の CPR の相関性は認めなかった。

4) C_{CPR} を求め尿中 CPR および血糖値との相関を調べたところ、それぞれ正の相関を認めたが、尿中 CPR、血糖値共低い場合、 C_{CPR} は特に低値を示した。

5) 血中および尿中 CPR の解離には、 C_{CPR} が関与しており、高血糖状態により C_{CPR} が亢進することが考えられた。

6) 膵島 B 細胞機能の把握には、尿中 CPR は重要であるが、その値が低値を示す場合、C-ペプチドクリアランスが低下している可能性もあることを考える必要がある。

そのため血中 CPR の測定も併用する必要があることが示唆された。

この要旨は、第28回日本糖尿病学会中国四国地方会総会および第35回日本糖尿病学会年次学術集会で発表した。

稿を終えるにあたり、研究を支えて下さいました川崎医科大学名誉教授堀野正治先生、川崎医科大学教授西田聖幸先生に深甚なる感謝の意を表すとともに、直接御指導頂いた同講師尾山秀樹先生をはじめ、本研究に御協力頂いた教室各位、R. I. センターおよび生化学センター、12階瀬戸和子婦長ほか看護婦各位に感謝いたします。

また C-ペプチドキット「第一」III の提供に協力して頂きました(株)第一ラジオアイソトープ研究所 および同研究所中園 薫氏、永沼弘義氏に感謝致します。

文 献

- 1) Blix, P. M., Willis, C. B., Landau, R. L., Rochman, H. and Rubenstein, A. H.: Urinary C-Peptide: An Indicator of β -Cell secretion under different metabolic conditions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54: 574-580, 1982
- 2) Madsbad, S., Hartling, S. G. and Faber, O. K.: C-Peptide and Proinsulin. *In International Textbook of Diabetes Mellitus*, ed. by Albert, K. G. M. M., Defronzo, R. A., Keen, H. and Zimmet, P. England, Wiley. 1992, pp. 303-332
- 3) 川合厚生, 島田典生, 飯塚 孝, 益子 茂, 原 陽子, 赤沼安夫: 糖尿病性合併症と尿 C-peptide-like Immunoreactivity (CPR). *糖尿病* 30: 587-593, 1987
- 4) 津島 公, 尾山秀樹, 河合洋二郎, 米田正也, 松木道裕, 西田聖幸, 堀野正治: C-ペプチドキット「第一」IIIの基礎的ならびに臨床的検討. 「Peptide Hormones in Pancreas 10」(堀野正治編), 第1版. 東京, Biomedical Research Foundation. 1990, pp. 146-151
- 5) 津島 公, 尾山秀樹, 河合洋二郎, 米田正也, 松木道裕, 西田聖幸, 堀野正治: C-ペプチドキット「第一」

- IIIの基礎的ならびに臨床的応用. ホルモンと臨床 38: 1055—1058, 1990
- 6) 青木雄次, 柳沢康敏, 大房裕和, 古田精市: 糖尿病患者におけるC-peptide Clearance Creatinine Clearanceの評価およびその比による24時間尿中C-peptideの補正の試み. 糖尿病 29: 811—817, 1986
 - 7) Block, M. B., Mako, M. E., Steiner, D. F. and Rubenstein, A. H.: Circulating C-peptide immunoreactivity—studies in normals and diabetic patients. Diabetes 21: 1013—1026, 1972
 - 8) Horwitz, D. L., Starr, J. I., Mako, M. E., Blackardo, W. G. and Rubenstein, A. H.: Proinsulin, insulin, and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood. J. Clin. Invest. 55: 1278—1283, 1975
 - 9) Horwitz, D. L., Rubenstein, A. H. and Katz, A. I.: Quantitation of human pancreatic betacell function by immunoassay of C-peptide in urine. Diabetes 26: 30—35, 1977
 - 10) Polonsky, K. S., Given, B. D., Hirsch, L. J., Tillii, H., Shapiro, E. T., Beebe, G., Frank, B. H. F., Galloway, J. A. and Gauter, E. V.: Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 318: 1231—1239, 1988
 - 11) Horwitz, D. F., Starr, J. I., Rubenstein, A. H. and Steiner, D. F.: Serum connecting peptide—an indicator of beta cell secretory function. Diabetes 22 (suppl. 1): 298, 1973
 - 12) Kaneko, T., Munemura, M., Oka, H., Oda, T., Suzuki, S., Yasuda, H., Yanaihara, N., Nakagawa, S. and Makabe, K.: Demonstration of C-peptide immunoreactivity in various body fluids and clinical of the determination of urinary C-peptide immunoreactivity. Endocrinol. Jpn. 22: 207—212, 1975
 - 13) 明石弘子, 小田桐玲子, 野村武則, 小田切恵美, 出村黎子, 出村 博: NIDDMのインスリン使用糖尿病患者における血中と尿中CPRの解離の検討. ホルモンと臨床 38: 183—188, 1990
 - 14) Cauter, E. V., Mestrez, F., Sturius, J. and Polonsky, K. S.: Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels—comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. Diabetes 41: 368—377, 1992
 - 15) 松田文子, 葛谷 健, 坂本美一, 吉田 尚: 正常者と糖尿病患者の24時間尿C-ペプチド免疫活性(CPR)と排泄率の日内変動. 糖尿病 21: 537—544, 1978
 - 16) 丸山 博, 水野 治, 加藤督介, 鈴木 彰, 片岡邦三, 松木 駿: インスリン治療糖尿病におけるブドウ糖負荷時血清 Free-CPR 分泌反応と血糖日内変動. 糖尿病 26: 931—939, 1983
 - 17) Oyama, H., Horino, M., Nakashima, Y., Tenku, A., Matsumura, S., Nishida, S. and Nakazawa, N.: Note free C-peptide immunoreactivity in insulin-treated diabetics. Endocrinol. Jpn. 24: 223—227, 1977
 - 18) Kuzuya, H., Blix, P. M., Horwitz, D. L., Steiner, D. F. and Rubenstein, A. H.: Determination of free and total insulin and C-peptide in insulin-treated diabetics. Diabetes 26: 22—29, 1977
 - 19) Garvey, W. T., Olefsky, J. M., Rubenstein, A. H. and Kolterman, O. G.: Day-long integrated serum insulin and C-peptide profiles in patients with NIDDM. Diabetes 37: 590—599, 1988