

당뇨병과 약물요법

차봉연

가톨릭의과대학 내과학 교실

서론

당뇨병은 다양한 원인에 기인하여 유발되는 질환으로서 고혈당은 이들 질환에 공통적으로 나타나는 한 현상이다. 당뇨병의 임상적 중요성은 급성 및 만성 합병증에 있는데, 이중 특히 문제시 되는 것은 만성 합병증이다. 제1형 당뇨병(인슐린의존형 당뇨병; IDDM)의 경우 과거부터 최근까지도 혈당조절 정도와 장기간의 당뇨병 이환 후에 발생하는 미세혈관 합병증 발생간의 관련성에 대해서 명확한 답을 줄만한 연구결과가 없었으나 최근 10여년 동안 몇몇 시행된 임상연구 결과가 혈당조절이 당뇨병의 합병증의 진행을 개선시킬 수 있음을 시사하였고 최근 발표된 Diabetes Control and Complication Trial(DCCT) 결과가 이에 대한 명확한 해답을 제시 하고있다(10,13). 이 연구 결과는 혈당을 정상인 수준에 근접할 정도로 개선 시킬 경우 당뇨병성 미세혈관 합병증의 발생과 진행을 상당히 지연시킬 수 있음을 증명하고있다. 제2형 당뇨병(인슐린 비의존형 당뇨병: NIDDM)의 경우에도 과연 제2형 당뇨병에서와 같이 혈당조절이 당뇨병성 합병증의 발생과 진행을 지연시킬 것인지에 대한 명확한 결론은 없으나 제1형 당뇨병의 예와 크게 다르지않을 것으로 추정하고있다.

따라서 당뇨병 치료의 목표는 혈당과 당화 혈색소치를 정상인 수준으로 낮추는데에 있다. 이렇게 혈당을 정상화 시키기 위해서는 적절한 식이요법과 운동요법이 필수이며 이에 더해서 인슐린이나 혈당강하제등을 사용한다.

당뇨병의 분류

약 20년전에 National Diabetes Data Group (NDDG)과 WHO에서 인슐린 의존형과 인슐린 비의존형 그리고 기타로 분류하여 현재까지 사용하였는데, 이러한 분류는 환자의 임상적 특징과 자연경과 및 병인에 기초한 것이다. IDDM이란 자가면역성 기전에 의해서 췌도의 β -세포의 파괴로 인슐린의 절대적 감소에 기인한 것으로 생존을 위해서 인슐린요법이 절대적으로 요구되는 질환이다. 이 질환의 유병율은 서구에서는 당뇨병 환자의 10%를 차지하는데 국내에서는 매우 적을 것으로 추정하고있다. 1986년부터 5년간 서울시내 종합병원을 대상으로

조사된 결과를 보면 15세 미만의 아동에서 IDDM발생율은 10만명당 0.68명으로서 서구인의 15-30 명에 비해서 매우 낮다. 한편 NIDDM은 당뇨병환자의 거의 대부분을 차지하는 질환으로서 사회가 문명화됨에 따라 수명이 길어지고 활동량이 적어지며 비만증이 증가하는 20세기 후반에 급격히 증가하는 추세이며 이들 질환의 원인이 다양하고 아직 병인이 분명히 밝혀지지 않은 상태이다. 한국에서 NIDDM의 유병율은 30세 이상 성인 인구의 약 8%를 차지하는 많은 질환이다.

당뇨병의 병인기전과 치료와의 관계

IDDM은 앞에서 언급한 바와 같이 자가면역성 기전에 의하여 베타세포가 파괴되어 초래되는 질환으로서 인슐린 분비가 절대적으로 감소되는 질환이므로 인슐린 요법이 절대적으로 요구된다. 반면 NIDDM의 병인은 여러 인자가 관여하는 것이 특징인데 주요 특징은 비만이나 유전적 요인에 기인한 인슐린 표적조직 (주로 근육조직)의 인슐린에 대한 감수성의 저하(인슐린 저항성)와 인슐린의 분비저하이다. 인슐린 저항성은 공통적인 병인이며 인슐린 분비저하는 공복시 혈당이 상승되기 이전부터 진행되어 점점 악화되는 것이 보통이다. 인슐린 저항성이 있는 상태에서 이를 보상하기 위해서 인슐린 분비가 증가되지 못하는 것이 유전적 요인에 기인한 것인지에 대해서는 모른다. 인슐린 분비감소에 기인하여 간에서의 포도당 방출이 증가되는 것이 NIDDM의 또 하나의 특징적인 병태생리이다. NIDDM발생 초기 단계에서는 인슐린 분비의 감소와 함께 생물학적 활성도가 낮은 proinsulin의 분비 비율도 증가한다. 마침내 고혈당이 초래되면 이 자체가 인슐린 분비와 인슐린 저항성을 더욱 악화시키게 된다.

치료를 염두에 둔 NIDDM의 특징을 요약하면,

1. NIDDM으로 진단될 당시에는 인슐린 분비가 상대적으로 감소되어있다. 대부분의 NIDDM환자들의 인슐린 분비 수준은 낮다.
2. IDDM과 달리 NIDDM 인슐린 분비능이 어느 정도는 남아있기 때문에 혈당변화가 심하지 않아 인슐린을 사용하더라도 IDDM과 달리 치료시 인슐린을 여러번 투여할 필요가 없다.
3. 인슐린 분비능이 심하게 저하된 NIDDM환자일지라도 극심한 스트레스 상태가 아닌 바에는 케톤산혈증은 발생되지않는다. NIDDM환자로서 마른 체격이거나 케톤뇨를 보일 경우는 치료면에서 IDDM으로 생각하여야한다.
4. 어떤 방법을 동원하든 간에 공복시 고혈당을 교정하면 인슐린 분비능과 인슐린 저항성을 어느 정도 감소시킴으로서 인슐린 요구량을 경감시킨다.
5. 이론적으로 밤새 간에서의 포도당 방출을 억제하여 공복시 혈당을 저하시킴으로서 낮에 식사후 인슐린 분비능이 개선될 수 있다.

6. 오전에 투여하는 인슐린은 식후 고혈당을 억제하는 역할을 하지만 체도에서 분비하는 인슐린 분비량도 억제한다.

치료목표

IDDM에서 혈당의 개선수준에 대해서 분명한 결론을 내린 바 있으나 이 목표가 NIDDM에도 적절한 것인지 여부와 이러한 혈당조절을 위한 수단에 대해서 많은 논란이 있다. IDDM과 NIDDM에서 발생하는 미세혈관 합병증과 신경병증의 임상상이 비슷하고, 역학조사 결과 IDDM과 NIDDM 모두 혈당수준과 당뇨병성 만성 합병증발생간에 관련성이 있음이 밝혀져있는 점에 비추어 볼때 NIDDM에서도 혈당조절이 DCCT에서와 같은 효과를 가져올 것으로 추정된다. 그러나 NIDDM에서 대혈관 합병증이 많이 발생한다는 점과 인슐린을 사용한 집중적 치료가 대혈관 합병증의 위험을 증가시킬 가능성에 대한 우려로 인하여 집중적 치료는 아직 강조되지 않고있다.

현재 합리적인 방안은 대혈관 합병증의 위험인자를 제거시키면서 혈당을 정상화 시키는 것이다. 인슐린을 사용하고 NIDDM환자들에서 인슐린 사용에 기인한 체중의 증가를 억제시키고 인슐린 사용량을 최소화 하는 것이 바람직하다. NIDDM환자는 최소한 고혈당에 기인한 증상을 없애고 급성 대사성 합병증을 예방하는 것이고 좀더 욕심을 낸다면 만성합병증의 발생을 예방 또는 지연시키는 것이다. 혈당조절 수준을 결정하는 것은 개인별 상황에 따라 결정하는 것이 바람직한데, 노인이나 이미 합병증이 초래된 환자는 집중적인 치료는 바람직하지 않다 (표 1).

표 1. 제2형 당뇨병 환자에서의 혈당조절 목표

지표	혈당 조절 ^a		
	좋음(good)	양호함(fair)	불량함(poor)
공복/식전 혈당(mg/dL)	110	130	>130
식후 1시간 (mg/dL)	150	180	>180
식후 2시간 (mg/dL)	130	150	>150
식후 3시간 (mg/dL)	110	130	>130
HbA1c (%)	<6	<7	>8

*혈장 포도당치는 15% 정도 더 높다.

1. 인슐린 요법

적응증

IDDM에서는 인슐린 사용이 꼭 필요하다. 인슐린 이외의 치료방법으로는 혈당이 조절되지 않으며, 인슐린 치료로 췌장 베타세포기능을 회복시킬 수도 있기 때문이다. 발병후 일시적으로 혈당이 거의 정상유지하는 시기(honeymoon period)에서도 소량의 인슐린을 계속 사용하는 것을 추천하고 있는데, 이는 소량의 인슐린 사용으로 베타세포의 파괴를 예방 또는 지연시킬 수 있다는 보고가 많기 때문이다.

NIDDM환자에서 식사와 운동요법 및 경구혈당강하제 사용으로 반응치 않는 경우나 심한 스트레스 상태에 있거나 수술, 외상, 세균 감염증등이 동반된 경우에 인슐린 요법이 필요하다.

한편 인슐린 치료는 자가혈당측정을 할 수 없는 환자나 뇌혈관질환이나 불안정형 협심증이 있어 저혈당의 발생이 심각한 위험요소가 되는 환자들에서는 조심스럽게 시행되어야 한다.

인슐린 치료에 적응증에 대한 명확한 지침을 제시하는 어렵겠으나 사용이 이로운 예를 정리하면 다음과 같다.

- 1). 인슐린 의존형 당뇨병
- 2). 임신성 당뇨병
- 3). 영양실조형 당뇨병
- 4). 인슐린 비의존형 당뇨병
 - (1) 식사, 운동요법 및 경구 혈당강하제로 조절이 안되는 환자
 - (2) 임신 또는 수유중인 환자
 - (3) 급성 합병증(케톤산혈증, 고삼투압성 비케톤성 혼수)이 동반되어 있는 환자
 - (4) 감염, 외상, 수술, 스트레스 등이 동반되어 있는 환자
 - (5) 당뇨병의 만성 합병증이 심하게 동반되어 있는 환자
 - (6) 간 및 신장에 이상이 있는 환자
 - (7) 경구 혈당강하제에 부작용이 있는 환자
 - (8) 췌장이 제거 또는 파괴된 환자
 - (9) 당뇨병 초기의 환자이지만 체중감소가 심하고 혈당이 매우 높은 환자

(FBS>200 mg/dL)

인슐린 제품의 종류 및 특성

1). 인슐린의 출처 및 순도

인슐린 제품은 제조방법에 따라 소나 돼지의 췌장에서 추출한 인슐린, 소나 돼지의 인슐린에서 사람 인슐린과 차이 나는 아미노산을 사람의 인슐린과 동일하게 치환한 반합성 사람 인슐린 그리고 DNA 재조합법으로 만든 생합성 사람 인슐린 등으로 구분된다.

정제형 인슐린은 소나 돼지의 인슐린이 사람의 인슐린과 유사하고 구하기가 쉽기 때문에 널리 이용되어 왔으며 과거에 만들어진 인슐린은 인슐린 이외의 불순물이 많았지만 최근에는 10~20개의 불순물만 포함되어 있는 고순도의 인슐린제품을 만들어 사용하고 있다. 일반적으로 proinsulin의 함량을 기준으로 하여 proinsulin의 함량이 10ppm 이하인 것을 순수 인슐린이라 하고 1ppm 이하인 것을 고순도 또는 순정 인슐린이라고 한다. 사람 인슐린은 1982년에 유전공학적으로 생산하면서 상품화가 가능해졌다. 순도는 거의 완전한 상태이며 생물학적 작용은 돼지 인슐린과 유사하다. 사람 인슐린은 돼지 인슐린에 비하여 흡수가 빠르고 작용시간이 빠른 경향이 있으며 동물 인슐린에 비하여 항체를 적게 만든다. 그러나 임상적으로는 돼지 인슐린이나 사람 인슐린이나 큰 차이가 없지만 생산가가 낮아지고 이론적으로도 사람 인슐린이 더 좋을 것이라는 생각 때문에 사람 인슐린을 쓰는 경향이 많아지고 있다. 동물 인슐린은 혈당 조절에 별 문제가 없는 환자에서 굳이 사람 인슐린으로 바꿀 필요는 없다.

2). 인슐린의 종류

인슐린은 약물 동력학적 차이에 따라 속효형, 중간형, 지속형 또는 지연형 등으로 구분된다. 속효형은 regular insulin(RI), semilente등이 있으며 효과는 투여 후 약30분 뒤에 나타나서 2~4시간 후에는 절정을 이루고 약5~8시간 정도 지속되며 주로 인슐린 펌프치료나 정맥으로 정주 할 때 사용된다. 어류 단백질의 일종인 protamine을 첨가하지 않고 징크(zinc, Zn)만을 첨가하여 투명하다. 중간형은 NPH와 lente가 있으며 1~3시간 후에 효과가 나타나고 6~12시간 후에 절정을 이루고 18~24시간 정도 약효가 유지된다. 대체로 NPH를 더 많이 사용하며 징크와 protamine을 추가한 제형이기 때문에 뿌연 모양을 지닌다. 지연형 인슐린은 ultralente 와 protamine zinc insulin이 있으나 국내에서는 거의 사용하지 않고

있다. 약효는 4~6시간 후에 나타나고 절정은 14~24시간 후에 나타나며 28~36시간 정도 지속된다. 한편 NPH와 RI를 혼합하여 사용하기도 하며 혼합하기가 어려운 사람들을 위해 NPH와 RI가 각각 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 로 섞인 혼합제품이 시판되고 있다. 현재 국내에서는 시판되고 있지 않으나 미국 Eli Lilly사에서 개발된 insulin lispro가 최근 소개되고 있다. 이 제품은 인슐린의 두 개의 아미노산 구조를 변경하여 인슐린간의 친화력을 감소시킨 것으로 장점으로서는 피하 주사시에 인슐린 흡수가 빠르고 작용시간도 짧아 속효형 인슐린을 사용해야하는 집중적 치료법에 유용한 인슐린일 것으로 기대되고 있다. 현재 국내에서 시판되고 있는 인슐린 제품의 특성 및 인슐린의 작용시간에 대해서 표로 요약한다 (표 2).

표 2. 인슐린 제품의 종류

상품명	효과발현 (시간)	최대효과 (시간)	지속시간 (시간)	형 태	순도 (ppm)
속효인슐린					
DS insulin	0.5~1	2~5	6~8	소+돼지	>3만
Velosulin	0.5	2~4	6~8	돼지	고순도
Velosulin HM	0.5	2~4	6~8	사람	고순도
Actrapid	0.5	2~4	6~8	소, 돼지	고순도
Novolin R	0.5	2.4~5	8	사람	고순도
Novolin R penfill	0.5	2.5~5	8	사람	고순도
Humulin R	0.5	2~4	6~8	사람	고순도
중간형 인슐린					
NPH	1~4	6~14	16~24	소+돼지	>3만
Isulatard	1.5	6~12	24	돼지	고순도
Insulatard HM	2	6~12	24	사람	고순도
Protaphan	1.5	4~12	24	소, 돼지	고순도
Novolin N	1.5	4~12	24	사람	고순도
Novolin N penfill	1.5	4~12	24	사람	고순도

Humulin N	1.5	4~12	24	사람	고순도
혼합형 인슐린					
Mixtard (velosulin/insulatard)				돼지	고순도
Mixtard HM (velosulin HM/insulatard HM)				사람	고순도
Novolin 70/30 (Novolin N/Novolin R)				사람	고순도
Humulin 90/10, 80/20, 70/30, 60/40				사람	고순도
(Humulin R/Humulin N)					

3). 인슐린의 선택

인슐린 선택 결정 기준은 환자의 임상적인 특징에 따라 결정된다. 사람 인슐린이 항원성이 가장 약하므로 인슐린 알레르기, 인슐린 항체에 의한 인슐린 저항성 혹은 지방 위축증을 보이는 환자들에서 선호된다. 또한 임신중인 당뇨병환자나 감염 혹은 심한 정신적 육체적 스트레스로 간헐적으로 인슐린 주사요법이 필요한 경우에서도 향후 발생할 수 있는 인슐린 알러지나 인슐린 저항성의 가능성을 줄이기 위해 사람 인슐린이나 순수 돼지인슐린을 사용하는 것이 좋다.

인슐린 사용법은 당뇨병의 양상과 혈당조절의 목표에 따라 1일 1회 중간형 인슐린의 투여로부터 인슐린 펌프를 이용한 지속적 피하 인슐린 주입법에 이르기까지 다양하다. 인슐린 용량은 환자의 일상 생활 중 측정된 자가혈당측정 기록을 토대로 결정하면 가장 잘 조절할 수 있다. 하지만 DCCT 처럼 인슐린 강화요법의 시작을 위해 2-3 일간 전문적인 병원에 입원하는 방법이 사용될 수도 있다.

(1). 재래식 인슐린 치료(Conventional insulin therapy)

대부분의 인슐린 사용 환자가 하루 1-2번 인슐린을 주사하지만 이 방법으로 혈당을 완벽하게 조절하기는 어렵다. 일반적으로 성인의 경우 인슐린 치료를 시작할 때에는 보통 10~15단위의 중간형 인슐린으로 시작하여 2-3일 간격으로 서서히 증량하는 것이 좋다. 공복혈당의 수준에 따라 인슐린 용량을 결정 할 수 있는데 공복혈당은 간의 포도당 생산정도를 대변하며 공복혈당이 높을수록 기저 인슐린분비의 부족, 즉, 췌장 베타세포의 분비능력이 저하되어 있음을 의미하며 따라서 더 많은 양의 인슐린이 필요하다는 것을 의미한다. 공복혈당 농도가 140mg/dL 미만인 경한 NIDDM 환자에서는 인슐린이 필요치 않다. 하지만 공복혈당이 140~200 mg/dL인 경우에는 0.3~0.4 U/Kg 정도의 인슐린 용량을 NPH단독으로 취침시 1회 주사하거나 아침과 취침시 2회로 나누어 주사해주는 것이 좋다. 공복혈당이 200 mg/dL이

상인 경우에는 0.5~1.2 U/kg 정도의 인슐린이 필요하다, 이때에는 NPH를 2회에 걸쳐 주사하고 추가하여 아침 식사전과 저녁 식사전에 RI를 첨가하는데 아침에 인슐린 투여 총량의 2/3를 저녁에 1/3을 투여한다. 이때 아침 식사전 주사는 NPH와 RI가 혼합되어있는 제품을 사용하면 편리하다. RI:NPH의 비율은 3:7 제제가 가장 많이 쓰이나 베타세포기능, 운동량이나 시간, 식사량 등 개인의 여건에 따라 다양하게 변화시킬 수 있다. 이 경우에 아침의 공복혈당을 전날에 투여한 NPH의 효과를 반영하고, 점심 전의 혈당은 아침에 투여한 RI의 효과를, 저녁전의 혈당은 아침에 투여한 NPH의 효과를, 취침 전의 혈당은 저녁 전에 투여한 RI의 효과를 한다.

용량의 증감을 위해 하루의 혈당동태를 파악하여야 하는데 혈당은 최소한 공복시, 아침식 후 2시간, 오후 5시, 밤 10시 하루 네차례 측정하여 오전, 오후의 용량과 중간형 및 속효형의 비율을 결정한다. 최소한 2~3일간의 혈당상태를 바탕으로 일중 혈당상태를 파악한 후 2단위 정도씩만 변경하도록 한다. 공복혈당이 250 mg/dL이면 IDDM과 구별하기 어려울 만큼 인슐린분비가 극도로 제한된 매우 심한 상태이다. 이러한 경우에는 인슐린 의존형 당뇨병에 준하여 치료하여야 한다. 특히 비만증이 동반된 경우에는 인슐린 저항성이 심하여 인슐린 요구량이 많아지는데 경구 혈당강하제와 병용함으로써 인슐린 요구량을 줄일 수 있다.

인슐린을 증량하고자 할 때에는 2~3일 간격으로 증량시키고 한 번에 5~10 단위를 넘지 않도록 한다. 공복혈당을 기준으로 결정하는데 다음날 공복혈당이 140 mg/dL 이면 4단위의 NPH를 추가한다. 공복혈당이 계속해서 높을 경우에는 2~3일 동안 새벽 2시에서 6시의 혈당을 조사하여 Somogyi effect인지 dawn phenomenon인지 감별해야 한다. 만약 새벽 2시에서 6시의 혈당이 저혈당인 경우에는 저녁전이나 취침 전 NPH를 5~10% 줄이고 만약 고혈당인 경우에는 저녁전의 인슐린을 증가시키거나 취침 전에 투여한다. 한편 NPH를 아침식사전에 투여할 경우 그 다음날 아침까지 효과가 지속되며 오후 4-5시경에 가장 효과가 강한 것으로 알려져 있으나 실제로는 그 반응이 다양하다. 즉, 낮이나 저녁 식사전에 비교적 잘 조절되거나 저혈당이 나타나면서 다음날 아침 혈당이 높다면 NPH의 효과가 24시간 지속되지 않는 상태(transient response)라고 판정을 하고 현재 사용하고 있는 인슐린 양의 2/3를 아침식사전에 투여하고 나머지 1/3을 저녁식전에 투여하는 것이 바람직하다. 반면 하루 중 아침식사 후의 혈당만이 조절이 안되고 높다면 NPH효과가 나타나는 시간이 지연된 상태(delayed response)라고 판정하고 아침에 투여하는 NPH에 소량의 RI를 섞어서 주사하거나 미리 NPH와 RI가 일정비율로 섞여있는 혼합형 인슐린을 아침 식전에 투여함으로써 혈당을 양호하게 조절할 수 있다.

(2). 집중적 인슐린 요법 (Intensive insulin therapy)

(a) 다회주사 인슐린요법(Multiple subcutaneous insulin injection; MSII)

하루 한번 중간형 인슐린을 투여하는 방법이나 하루 두번 인슐린을 주사하는 방법으로는 하루종일 혈당치가 완벽하게 조절되는 것은 아니다. 그러므로 정상적인 혈당을 유지하기 위해서는 좀 더 적극적인 인슐린 치료법을 시도하게 된다. 이러한 치료방법 중하나가 하루 여러번 인슐린을 주입하는 다회 인슐린 요법이다. 매 식전 속효성 인슐린을 주사하고 취침전에 중간형 인슐린을 공급하는 방법으로 1일 인슐린 요구량의 25%를 NPH 로 저녁 10시에 투여하고 나머지를 RI로하여 각 식사전에 투여하는 방법이다. RI의 배분량은 아침식사 전에 40%, 점심식사 전에 30%, 저녁식사 전에 30%로 하고 자가로 혈당을 측정하여 필요에 따라 각각의 인슐린 용량을 조절한다. 이 방법은 중간형 인슐린을 아침에 주사하지 않기 때문에 오후에 인슐린의 최고작용 시간이 나타나는 것을 피할 수 있어 식사시간을 엄격히 맞추지 않아도 되고 비교적 융통성 있게 혈당을 조절할 수 있다.

(b) 지속적 피하 인슐린주입법(Continuous subcutaneous insulin infusion; CSII)

지속적 피하 인슐린 주입법은 환자가 혈당 조절을 철저히 하고자 할 때 적극적인 인슐린 치료법의 대안으로 사용될 수 있다. 피하조직으로부터의 흡수를 더 잘 예측 할 수 있는 속효성 인슐린만 사용하며 정상인에서의 인슐린 분비와 같이 지속적으로 소량의 인슐린이 주입되고 매 식전에 인슐린을 투여하는 방법이다. 인슐린을 지속적으로 투여하기 위하여 몸에 지니고 다니는 인슐린 펌프가 이용된다. 이 인슐린 펌프는 이미 계획된 대로 인슐린을 계속적으로 피하여 주입하며 식사 전마다 인슐린을 투여하여 식사에 따른 인슐린 요구량에 대응하도록 되어있다. 즉 인슐린의 분비가 24시간 동안 계속되며 식후 인슐린의 분비증가가 있어 생리적 인슐린 분비양상을 재현 할 수 있다. 대개의 경우 0.5~1.0U/kg/day의 인슐린이 필요하며 1일 필요량의 40~50%를 RI로 지속적으로 투여하고 하루 투여량의 10~20%, 15%, 15~20%, 0~10%를 각각 아침전, 점심전, 저녁전, 취침전에 투여한다. 인슐린 펌프의 장점으로는 재래의 인슐린 치료법에 비하여 혈당조절이 잘되나 단점으로는 주사 바늘이 주입되는 장소에서 감염, 결절, 지방이형성 및 부착한 테이프에 대한 알러지가 발생할 수 있고, 카테터의 부정확한 위치, 주사바늘이 빠지거나 막힘, 펌프의 작동불량 등이 발생할 수 있다.

인슐린 치료의 부작용

당뇨병환자에서 인슐린 치료시 발생되는 합병증은 저혈당이 가장 중요하고 기타 지방위축, 인슐린 항체 생성에 의해 인슐린 저항성, 일과성인 인슐린 부족, 또는 국소 혹은 전신 알러지 등의 발생이다. 이러한 합병증은 사용하는 인슐린의 종류나 용량을 조절함으로써 가

능하다. 저혈당의 발생은 고령의 환자의 경우 자주 발생하며 지방 이영양증, 인슐린 저항성을 포함한 항체형성 그리고 알려지는 순도가 높은 인슐린을 사용함에 따라 드물게 발생한다.

2. Sulfonylurea제

제1세대와 제2세대 sulfonylurea제로 나뉜다. 제1세대 sulfonylurea제는 맨처음 개발된 것들로서 점점 사용이 감소되는 추세이나 널리 보급되어있다. 이들은 혈당저하 효과를 나타내기 위해서는 많은 용량을 사용하여야한다. 제2세대 sulfonylurea제는 적은 용량으로 효과가 있으며 미국에서는 glyburide (glibenclamide)와 glipizide가 많이 사용되고있고 전 세계적으로는 gliclazide가 많이 사용되고 있다. 최근에는 이들의 흡수를 증가시키거나 (micronized glyburide) 작용시간을 연장시키도록(glipizide XL) 조성을 변화시킨 약물이 시판되고 있다. 몇가지 국내에서 주로 사용되고 있는 것들을 표 3에 요약한다.

표 3. 현재 국내에서 사용되고 있는 sulfonylurea제의 종류 및 용법

일반명	1정 함량 (mg)	1일 용량(mg) 및 용법(hr)	작용시간	배설
제1세대 chlorpropamide	250	100~500, 1~2회	36~60	신장
제2세대 glibenclamide	2.5, 5 5	2.5~30, 1~2회	12~24	신장 50% 담즙 50%
glipizide	5 5	2.5~40, 1~2회	12~24	신장 80% 담즙 20%
gliclazide	80 80	40~240, 1~2회	12~24	신장 70% 담즙 30%
gliquidone	30	15~120, 1~3회	5~7	신장 5%

Sulfonylurea제의 약물역동학

이들은 장에서 빨리 흡수되나 조성에 따라 달라지며 공복시에 복용하는 경우와 식사와 함께 복용하는 경우간에 흡수속도에 차이를 보인다. glipizide의 경우 공복시에 복용하는 경우와 식사와 함께 복용하는 경우간에 흡수속도가 30분의 차이를 보이므로 식사 30분전에 복용하여야한다. glyburide의 흡수는 식사섭취와 무관하나 혈중농도가 상승하는데에 30-60분이 소요되므로 아침 식사전에 복용하여야한다. 새로운 micronized form은 그렇지 않으나 기존의 glyburide는 흡수가 일정치 않고 완전히 흡수되지 않아 타 제제에 비해서 흡수율이 30-50%정도이다.

모든 sulfonylurea제는 혈중에서 단백질과 강하게 결합하는데 주로 알부민과 결합한다. 알부민은 sulfonylurea제에 대해 친화성이 서로 다른 여러 결합부위를 가지고있는데 제1세대 sulfonylurea제는 이온결합부위에 결합하고 제2세대 sulfonylurea제는 비극성 부위(non-polar site)에 결합한다. 따라서 sulfonylurea제와 기타 약제간의 알부민에 대한 결합에 서로 경쟁적 관계에 있을 수 있고 이것이 약리작용에 영향을 미칠수 있음을 예견할 수 있다. 제1세대 sulfonylurea제는 알부민과 이온결합을 하는 약제에 대해 영향을 주거나 받을 수 있다. 이론적으로는 제2세대 sulfonylurea제는 이러한 약물의 상호작용이 심하지않다.

sulfonylurea제의 종류에 따라 작용시간에 차이가있는데, 작용시간이 짧은 것은 tolbutamide와 gliquidon이고 중간형은 tolazamide, acetoheximide, glipizide, 그리고 gliclazide이며 긴것은 chlorpropamide와 glyburide이다. 이들은 간에서 비활성형의 대사산물로 간에서 대사되는 것도 있고 대사되지 않은 상태로 배설되는 것과 활성형의 대사물 형태로 배설되는 것들이 있다. 이들은 신장이나 담즙으로 배설될 수 있다. 임상에서 각각의 환자에 대한 약제를 선택할 때에는 작용시간과 배설경로를 고려하여 선택하게된다.

사람에서 sulfonylurea제의 흡수 및 배설에 유전적 요인이 관여한다. 42명의 비당노인과 그들의 친척 8 명을 대상으로 tolbutamide를 정맥주사한 후 혈중에서 소실율을(Kd) 측정한 결과 3군으로 구분되었으며 이들간에는 9배의 변화율을 보였다. tolbutamide의 Kd는 유전적으로 결정되는데 monogenic autosomal transmission을 하는 것으로 보인다. 유전적 영향하에 있는 곳은 히드록시 유도체 부위의 microsomal oxidation과정이다. 이 결과는 같은 양의 sulfonylurea제를 투여받았다하더라도 개인간에 혈중농도유지 정도는 현격한 차이를 나타낼

수 있음을 시사하는 것이다.

sulfonylurea제의 작용기전

1). 인슐린 분비에 대한 급성효과

sulfonylurea제의 주된 작용으로 인슐린 분비를 증가시키는 기전은 sulfonylurea제가 췌도 베타 세포의 세포막 외측에 있는 수용체와 결합하여 나타낸다. sulfonylurea제 수용체는 두 종류로서 (140,000과 65,000 kD) ATP-sensitive K^+ channel에 밀접하게 위치하고있다. sulfonylurea제가 수용체에 결합되면 ATP-sensitive K^+ channel이 폐쇄되고 K^+ 의 세포 밖으로의 이동이 억제되어 세포막의 탈분극(depolarization)을 유도하고 이로써 L-형 전압 의존성 Ca^{2+} channel이 열려 Ca^{2+} 이 세포내로 이동하여 세포내 농도가 증가된다. 증가된 세포내 Ca^{2+} 은 베타세포의 cytoskeleton에 영향을 미쳐 인슐린 과립의 세포밖 유출을 자극함으로써 인슐린의 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있다.

2). 인슐린 분비에 대한 만성효과

sulfonylurea제를 급성적으로 투여할 경우 인슐린 분비가 증가되는 점에 비추어볼때 인슐린 분비의 질적 또는 양적 변화에 의해 초래된 당뇨병 환자인 경우 만성적으로 투여했을 때에도 역시 인슐린 분비의 증가효과에 기인하여 혈당강화 효과가 나타날 것으로 생각할 수 있으나 실제 연구들에서는 인슐린 분비는 증가되지 않거나 심지어 감소되면서 혈당강화 효과는 있음을 보고하고있다. 그 이유에 대해서는 분명한 해답을 얻을수는 없으나 이 약제의 직접적인 효과와 혈당강화 효과에 의한 인슐린 저항성의 회복과 혈당저하로 인한 인슐린분비의 회복이 혈중 인슐린치를 증가시키지 않으면서 혈당조절효과를 나타내었을 가능성이 있다.

sulfonylurea제는 베타세포에 대해 복잡한 인슐린 분비효과를 보이는데, 인슐린 뿐만 아니라 proinsulin분비도 증가시키나 32/33 split proinsulin은 증가시키지 않는다. 정상동물에게 다량의 tolbutamide나 glyburide를 투여하면 베타세포내의 인슐린 함량이 감소되고 각종 영양분 자극에 대한 인슐린 분비 능이 저하될 수 있는데 이는 약제의 직접적인 작용일 수도 있으나 약제에 의해서 유발된 저혈당 효과일 수도 있다.

sulfonylurea제와 인슐린 병용요법

NIDDM 환자의 대부분은 인슐린 저항성을 가지고 있으며 점점 베타세포의 기능이 소실된다. 따라서 이들은 초기에는 경구혈당강하제에 반응을 보이다가 나중에 2차 무효를 보이게된다. sulfonylurea제는 인슐린 분비를 촉진하고 인슐린 저항상을 감소시킬 수 있기 때문에 sulfonylurea제를 인슐린 사용자에게 병용하면 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있거나 혈당조절이 더욱 양호해질 수 있을 것이라는 기대를 갖을 수 있다. 따라서 이에 대한 연구가 많이 진행되어왔는데 대부분의 연구에서 이차무효를 보인 NIDDM환자의 30-40%에서 병합요법을 시행할 경우 혈당조절이 더 양호해지며 인슐린 요구량도 저하됨을 보고하였다. 일반적으로 기저 및 식후 혈중 C-peptide가 높은 환자일수록 더 효과적이다. 어떤 연구에서는 인슐린 자극성 포도당 소비가 증가된다고 하고 다른 연구에서는 그렇지 않다고 보고하였다. 일부 환자에서는 병합요법이 일시적으로만 효과적인 수도 있고 다른 일부 환자에서는 장기간인 수도 있다. 병합요법이 효과적인 이유에 대해서 주장이 엇갈리고있는데 어떤 이는 인슐린 분비가 증가되기 때문이라 하고 어떤 이는 간과 표적장기의 인슐린 저항성의 개선에 기인한다고 주장하고 있다. 연구결과는 충분치 않으나 인슐린과 sulfonylurea제간의 혈당강하 효과 비교에서 두 약제 모두 비슷한 것으로 알려져 있다. 제2세대 sulfonylurea제는 부작용이 적다. 지속형 sulfonylurea제는 일부 감수성이 높은 환자에서 심한 저혈당 발생 우려가 높다. 신장기능이 저하된 사람은 약제와 약제의 대사산물의 배설에 대해 고려해야한다.

선택된 sulfonylurea제의 종류에 관계없이 처음 사용하는 환자에서는 소량부터 시작해야한다. 효과적인 용량까지는 1-2주 간격으로 서서히 증량한다. 최대 용량까지 증량해도 약제를 끊고 인슐린 요법으로 대체한다.

잘 조절되던 환자에서 2차무효를 보일 경우 환자의 식이요법이 불량한지 또는 타 질환이 발생되었는지를 확인하여야한다. 병발 질환이 발생한 경우에는 잠시 인슐린 치료를 하고 치료된 경우 다시 sulfonylurea제를 사용한다.

NIDDM에서 sulfonylurea제와 인슐린 치료간의 비교

대부분의 NIDDM환자는 인슐린 요법으로 혈당을 원만하게 조절할 수 있다. 따라서 임상에서 약제를 선택하는데 있어 몇가지 의문에 대한 해답을 아는 것이 치료의 당위성을 갖을 수 있을 것이다. sulfonylurea제를 사용하는 데에 합리적 이유가 있는가? NIDDM에서 인슐린 치료는 치료에 옹이하며 심각한 부작용 없이 효과적인 방법인가? sulfonylurea제는 NIDDM 치료에 특별히 유용한 독특한 작용을 가지고있는가?

NIDDM에서 인슐린으로 적절한 혈당조절을 유지하기 위해서는 많은 예에서 인슐린 요구량이 많으며 하루 여러번 주사를 받아야한다. 인슐린 치료로 인해서 체중이 증가되며 인슐린 요구량도 점점 증가된다. 체중이 증가되는 이유는 인슐린의 식욕 증가 효과 때문이거나 (아마도 빈번한 저혈당 때문) 혈당강하 효과에 기인한 것으로 생각된다. 체중 증가없이 혈당이 잘 조절되기 위해서는 철저한 식이요법과 병행하여야한다. 인슐린치료를 받는 NIDDM환자는

대부분 고인슐린혈증을 보인다. 몇몇 역학조사를 통해서 고인슐린혈증이 관상동맥, 뇌혈관 및 말초혈관의 동맥경화증의 한 위험인자라는 시사에 근거하여 인슐린 치료에 기인한 고인슐린혈증의 역작용에 대해 우려가 있다.

sulfonylurea제가 NIDDM에서 인슐린의 내적 분비를 증가시키고 말초조직과 간의 인슐린 저항성을 개선시키는 독특한 작용을 가지고 있다. 분비된 인슐린은 문정맥을 통해서 간에서 일부 소비된 후 전신 순환에 들어간다. sulfonylurea제 치료 중 혈중 인슐린은 정상이거나 감소될 수 있다. 더욱이 약제에 의해서 인슐린 작용이 증강되고 혈당이 감소되면 혈중 인슐린치를 저하시킬 수 있다. 따라서 이 약제는 심각한 고인슐린혈증을 야기시키지 않으면서 고혈당을 조절할 수 있는 장점을 가지고 있다.

sulfonylurea제 치료 실패

1차 무효는 투여받은 환자의 10-20%에서 발생한다. 이러한 환자들은 체중이 감소되고 대체로 혈당조절이 안된다. 이들의 일부는 제1형 당뇨병환자일 수도 있다. 1차 무효 환자의 대부분에서 그 원인이 밝혀져 있지 않지만 몇몇 연구에서 이 약제가 인슐린 분비를 촉진시키지 못하기 때문이 아니라 인슐린 작용을 증강시키지 못하기 때문이라고 밝히고 있다.

2차 무효는 매년 5-10%에서 발생한다. 이들의 대부분은 식이요법이 불량하거나 체중이 증가되었거나 질환이 병발된 경우이다. 흔히 이들이 개선되면 약제에 반응하게된다. 진정한 2차무효로 생각되는 환자들의 특징은 glucagon정맥주사에 대한 C-peptide분비반응이 매우 낮다. 일부에서는 islet cell antibody가 양성으로 나타나는 점으로 미루어 보아 2차무효는 베타세포의 점진적인 소실에 기인하며 일부 환자는 지진형 제1형 당뇨병으로 생각된다.

sulfonylurea제 치료 금기

- 1). 제1형 당뇨병이나 췌장형 당뇨병
- 2). 임신한 환자
- 3). 수술을 받는 자
- 4). 심한 감염증 또는 심한 스트레스나 외상을 받은 자
- 5). sulfonylurea제에 심한 부작용 기왕력이 있는 자
- 6). 심한 간이나 신 질환 환자와 같이 심한 심한 저혈당이 발생될 우려가 있는 자

저혈당

저혈당은 sulfonylurea제의 부작용 중 가장 중요하며 치명적인 부작용 중 가장 흔하다. 한 전향적인 연구에서 매년 1000명당 19예의 발생빈도를 보고하였다. 스위스에서 입원이 필요한 저혈당 발생빈도는 1000명당 0.38이었고 스웨덴에서는 0.19였으며 Gotland에서는 4.2였다. 참고로 인슐린 유발성 저혈당의 빈도는 1000명당100이다. 스위스 조사에서 sulfonylurea제 유발성 저혈당으로 입원한 환자의 사망율이 4.3%였다.

sulfonylurea제 유발성 저혈당은 지속형인 glibenclamide(0.38/1000/yr)나 chlorpropamide(0.34/1000/yr)를 투여받는 환자에서 많고, 중간형인 glipizide는 0.15/1000의 빈도를 보이고 tolbutamide인 경우는 0.07/1000이다. sulfonylurea제 유발성 저혈당이 잘 발생하는 요인은 연령이 증가, 식사섭취의 감소, 합병증의 병발, 특히 신질환, 간질환 및 심혈관계 질환이 동반된 경우이다.

sulfonylurea제를 투여받는 사람이 신경학적 증상이나 정신적 장애를 보이면 즉시 혈당치를 조사하여 저혈당에 대처해야한다.

sulfonylurea제로 저혈당이 발생한 환자는 적어도 3일 정도는 입원하여 포도당 주사등을 통하여 혈당치를 100-150 mg/dl 정도 유지토록 하여야한다.

sulfonylurea제로 저혈당이 심하게 발생되지 않도록 예방하는 것이 가장바람직한데, 이를 위해서 소량부터 서서히 증량하는 것이 좋고 일단 저혈당이 발생되면 적극적으로 치료하는 것이 바람직하다.

3. 기타 당뇨 치료제

현재 전 세계적으로 많이 사용되고 있는 약제는 biguanide계의 metformin과 alpha-glucosidase 저해제인 acarbose이고, thiazolidinedione 계 약물인 troglitazone이 최근 소개되어 미국에서 시판되고 있으나 국내에서는 아직 사용되고있지 않다. 다. 이들의 작용기전이 서로 다르며 저혈당을 유발치않는 점에서 혈당 강하제라고(hypoglycemic agent) 하기보다는 항당뇨제(antidiabetic agent) 라고 부르는 것이 적절하다. 이들 약제 단독으로 또는 sulfonylurea제나 인슐린과 병용하여 사용할 수 있다.

Metformin

이 약제는 1960년대부터 사용한 약으로서 맨 처음 개발된 biguanide계 약물인 젖산혈증이 문제된 phenformin과 약물역동학이 다르다. 경구로 투여된 metformin은 소장에서 즉시 흡수되며 생체 이용율이 50-60%이고 약2시간에 혈중 최대치를 유지하며 혈중 단백질에 결합하지 않으며 대사되지않고 소변으로 배설되며 90%가 12시간 이내에 배설된다. metformin의 혈당

강하 작용 기전에 대해서 아직 분명히 알려져 있지 않다. 현재 분명히 밝혀진 주 작용 기전은 베타 세포에 직접 작용하지 않고 말초조직에서의 인슐린 자극성 포도당 소비를 상승시킨다는 결과에 대해 일치되지 않은 상태여서 인슐린저항성을 개선시키는 것이 주 작용인 것 같지 않다. 이 약제는 고혈당을 정상화시키지만 정상혈당을 더 낮추지는 않는다.

metformin은 식이요법과 운동요법으로 조절되지 않는 경하거나 중증도의 고혈당 환자에게 단독으로 사용할 수 있는 약제이다.

대부분의 연구를 종합하면 이 약제가 HbA1c치를 1.0-1.5% 낮추며 공복시 혈당치를 50-60 mg/dL 정도 낮춘다. 대부분 혈중 LDL과 triglyceride를 약간 낮춘다. 대부분 환자에서 체중 상승이 없거나 1-3 kg의 체중 감소가 있다. 이 약제는 흔히 비만한 NIDDM 환자에게 효과적이라고 알려져 있으나 비비만형 NIDDM 환자에도 같은 효과를 보인다. 1차 및 2차 무효 발생에 대해서 보고된 경우가 많지 않으나 일부 보고에 의하면 각각 12%와 5%이다.

sulfonylurea제나 metformin 단독으로 혈당조절이 불량한 환자는 이를 병용할 경우 매우 효과적이다. 병용요법으로 공복시 혈당을 60-70 mg/dL 저하시키며 HbA1c 치를 1.5-2.0% 저하시킨다. 경구혈당 강하제를 사용하는 NIDDM 환자의 1/3 정도는 병용요법을 시행하여야 적절한 혈당조절을 유지할 수 있다.

metformin의 주된 부작용은 식욕부진, 오심, 설사등과 같은 위장관계 증상과 젖산혈증과 혈중 비타민 B12의 감소이다. 위장관계 증상은 소량부터(하루 1회 500 mg) 시작하고 수주에 걸쳐 최대용량으로(하루 2500 mg을 3회분할) 증량시키면 최소화 할 수 있다. 젖산혈증은 신질환이 있거나 심장 또는 폐질환으로 저산소 혈증이 있는 환자에게 사용시 발생위험이 높으나 그의 환자에서는 매우 드물다. 젖산혈증의 발생빈도는 환자 1000명당 매년 0-0.084%이다. 이 약제 사용자에서 혈중 비타민 B12치가 흔히 감소되어 있는데 약성 빈혈은 흔치않다.

alpha-glucosidase 저해제

이에 속하는 약제로는 아카보스 (acarbose, 상품명: 글루코바이), 보글리보즈 (voglibose, 상품명: 베이슨), 미글리톨 (miglitol)등으로 아카보스와 보그리보스가 국내에서 시판되고 있다. 이들은 장에서 거의 흡수되지 않는다. 아카보스는 NIDDM치료에 40년간 전세계적으로 널리 사용된 약이다. 이 약제는 매 식사 중간에 50-100 mg씩 복용한다. 이 약제는 소장 점막의 brush border에 있는 alpha-glucosidase를 경쟁적으로 저해하는 것으로 공장에서 복합 탄수화물의 소화흡수를 억제함으로써 소장 전체에서 포도당이 흡수되도록 한다. 따라서 이 약제의 주 작용은 식후 혈당 상승을 개선시키는 것이다.

임상 실험 결과를 종합하면 식후 혈당을 30-60 mg/dL 감소시키며 공복시 혈당을 15-20 mg/dL 감소시킨다. HbA1c를 0.5-1.0% 감소시키며 식후 인슐린치와 triglyceride치를 낮추나

체중은 변화없다. 경하거나 중등도의 식전 고혈당 환자나 식후 고혈당을 보이는 환자에서 이 약제 단독으로 사용할 수 있다. 이 약제는 작용이 독특하고 보조적으로 사용될 수 있는 것이므로 타 약제와 병용하는 것이 효과적이다.

주된 부작용은 복부팽만, 복부불쾌감, 설사 등이다. 이는 탄수화물이 대장에 도달하여 세균에 의해서 short chain fatty acid로 전환되기 때문이다. 부작용을 줄이기 위해서는 소량부터 사용하고 수주에 걸쳐 서서히 증량하는 것이 좋다. 소장 하부에서 alpha-glucosidase가 많이 생성되어 탄수화물 소화능이 증가됨에 따라서 이러한 증상들은 서서히 경감된다.

보글리보즈는 최근 소개된 alpha-glucosidase 저해제로서 혈당강하 효과는 아카보스와 비슷하나 다당류의 분해보다는 이당류가 단당류로 분해되는 과정에 더 억제력이 높아 복부 팽만이나 복부 불쾌감이 적다고 알려져 있다. 하루 0.6-0.9 mg을 3회 분복한다.

Thiazolidinedione

이에 속하는 약물로는 ciglitazone, pioglitazone, troglitazone, englitazone 등이 있는데 troglitazone이 작년에 미국에서 시판되고 있다. troglitazone은 말초 조직의 인슐린에 대한 감수성을 증가시켜주는 효과가 있어 근육에서 당원 합성과 당분해를 증가시키고 지방 조직에서는 포도당의 산화와 지방의 합성을 촉진하며 간에서는 당 신생을 억제한다. 이 약물의 정확한 작용기전에 대해서는 잘 모르나 지방조직에 많이 발현되고 지방대사에 중요한 역할을 하는 peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR- γ)의 ligand로 작용한다. 이들은 지방조직에서 GLUT-4의 발현을 촉진하며 유리지방산의 생성을 억제하고, 간에서는 당신생의 주요 효소인 PEPCK를 억제하여 인슐린 작용을 나타낸다. 따라서 인슐린 저항성이 주 요인인 제2형 당뇨병, 비만, polycystic ovary syndrome, 당불내인성 환자에서 효과적이며 혈당 뿐만 아니라 중성지방 및 콜레스테롤의 감소와 혈압강하 효과 그리고 항산화 효과도 있다. 단독 사용으로 저혈당증은 유발되지 않으며 인슐린이나 타 경구 혈당강하제와 병용할 수도 있다. 치료 용량은 보통 200-600 mg이다.

결론

현재로서는 만족스러운 당뇨병 치료제나 방법이 없다고 해도 과언이 아니다. 당뇨병은 일생을 두고 식이요법과 운동요법을 철저히 시행하면서 필요에 따라 약제를 선택하는 어려운 방식을 통해서 조절되고 있다. 환자에게 비교적 제약이나 불편을 덜 주고 효과적으로 혈당을 조절할 수 있는 약제나 치료법의 개발이 시급하다.

참고문헌

1. Strowig S, Raskin P: Intensive management of insulin-dependent diabetes mellitus. in Porte Jr D, Sherwin RS: Ellenberg & Rifkin's Diabetes mellitus. 5th ed., pp709-733, Appleton & Lange, Connecticut, 1997
2. Nathan DM: Insulin treatment of noninsulin-dependent diabetes mellitus. in Porte Jr D, Sherwin RS: Ellenberg & Rifkin's Diabetes mellitus. 5th ed., pp735-760, Appleton & Lange, Connecticut, 1997
3. Levovitz HE: The oral hypoglycemic agents. in Porte Jr D, Sherwin RS: Ellenberg & Rifkin's Diabetes mellitus. 5th ed., pp761-788, Appleton & Lange, Connecticut, 1997
4. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM: Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text. 1st ed., Lipincott-Raven New York, 1996
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: United Kingdom prospective diabetes study 24: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. Ann Intern Med 128:165-175, 1998
6. Holleman F, Hoestra JBL: Insulin lispro. N Engl J Med 337:76-183, 1997

이력서

이름: 차 봉연

직책: 교수

부서: 가톨릭의과대학 부속 강남성모병원 내과, 내분비-대사질환

학위: 1977년 가톨릭의과대학 졸업 (의학사)

1986년 가톨릭의과대학원 내과학 (의학박사)

연수: 1991-1992년 University of Alabama at Birmingham 유학 연수

(연수내용: GTP-binding proteins in insulin receptor signaling)