

당뇨병환자에서 동물인슐린의 사람인슐린으로 전환치료에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
성 연 아 · 경 난 호

= Abstract =

The Transfer of Diabetic Patients from Animal Source Insulin to Human Insulin

Yeon Ah Sung · Nan Ho Kyung

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University

Background : The purpose of this study is to investigate the clinical efficacy and stability of human insulin therapy compared with conventional animal insulin therapy in respect of adverse reactions, glycemic control, insulin requirement and subjective satisfaction.

Methods : To investigate the clinical efficacy and stability of human insulin therapy, we conducted this study in 55 university hospitals and general hospitals in Korea nationwide, for a period of 32 months from January 4, 1990 through December 31, 1992. The study was set out to replace conventional animal insulin with human insulin(Humulin^R) and observed adverse reactions, changes in blood glucose levels, HbA1C, insulin requirement and subjective satisfaction after replacement.

Results : Results are given as follows.

1) Blood glucose level, HbA1c, and insulin requirement were significantly decreased after replacement animal insulin with human insulin($p < 0.05$).

2) As for adverse reactions, hypoglycemia was observed more frequently and the incidence of chills and local allergic reaction at the site of insulin injection were decreased after replacement animal insulin with human insulin.

3) As for subjective satisfaction of the patients, number of patients with subjective satisfaction were significantly increased after replacement animal insulin with human insulin($p < 0.05$).

Conclusion : These results suggest that human insulin is preferable to animal insulins in terms of glycemic control, insulin requirement and subjective clinical response.

KEY WORDS : Human insulin · Animal insulin · Glycemic control · Insulin requirement.

서 론

19세기경에 Von Mering과 Minkowski가 고전적인 실험을 통하여 췌장이 당뇨병의 예방에 중요한 역할을 한다고 보고하였으며¹⁾, 그후 많은 연구자들이 당뇨병의 치료를 위해 췌장의 추출물을 분리하려 시도했으나 별 진전이 없었다. 1921년 캐나다인인 Banting, Best와 Collip등이 랭게르한스 세포에서 인슐린을 발견한 후 동물의 췌장에서 추출한 인슐린을 사용하였으나 그 순도가 낮아 부작용이 많았다²⁾³⁾⁴⁾. 이를 보완하기 위하여 정제된 인슐린이 발달되어 처음 사용하던 동물 인슐린보다는 부작용을 많이 감소시켰으나 완전하지는 못했다. 사람 체내에서 분비되는 인슐린과 똑같은 인슐린을 사용하면 더 효과적이고 부작용과 그에 따른 항체를 감소시킬 수 있다고 생각되어 순도를 높이는 연구가 계속되어 반합성 사람 인슐린이 효소요법에 의해 만들어졌으나 동물인슐린과 임상적인 효과면에서는 별 차이가 없었다⁵⁾⁶⁾. 사람의 췌장에서 분비되는 인슐린을 추출하여 당뇨병 환자에게 주사하면 항체의 형성이나 여러가지 부작용이 적고 치료 효과 면에서 기대가 크겠으나 그 방법이 매우 어렵고, 양이 절대적으로 부족하며 가격이 비싸므로 실제 임상에 이용하기는 어렵다⁷⁾. 현재에는 recombinant DNA 방법을 이용하여 발달 됨으로써 사람의 소도세포에서 분비 되는 인슐린과 똑같은 인슐린을 대량 생산 할 수 있어 사람 인슐린(human insulin)을 사용하는 데에 어려움이 없게 되었다⁷⁾, 그러나 사람 인슐린으로 전환할 경우 심한 저혈당이 발생하는 빈도가 증가된다고 하여 아직도 재래식 동물 인슐린(animal insulin)을 고집하고 있는 의사들이 있다⁸⁾⁹⁾. 이에 본연구는 동물 인슐린을 사용하던 환자들에게 사람 인슐린(Humulin^R)으로 전환하여 사용한 후의 상이점을 발견하고자, 동물 인슐린을 사용하던 당뇨병 환자에게 사람 인슐린으로 대체하여 그에 따른 임상적 변화, 생화학적 변화 및 부작용을 비교 관찰하여 사람인슐린 치료의 안전성과 유용성, 장단점에 대하여 검정하고자 한다.

연구 대상 및 방법

연구대상은 1990년 1월 4일 부터 1992년 12월 31일 까지 만 3년간 이화여자 대학교 의과대학 부속병원을

비롯하여 다른 대학 병원 및 종합병원 55개 병원에서 동물(Beef, pork)에서 추출한 동물 인슐린으로 치료하다가 E.coli로 생합성한 사람 인슐린(Humulin^R)으로 전환하여 치료한 518명의 당뇨병 환자를 대상으로, 성별, 연령별, 당뇨병의 형, 당뇨병이 발생된 연령, 이환된 연수, 인슐린 치료 기간등과 동물 인슐린을 사람 인슐린으로 전환하기 전과 전환한 후 3개월에 공복 혈당, 당화 혈색소(hemoglobin A1C ; HbA1C), 하루 인슐린요구량의 변화, 부작용의 유무등을 관찰하였고 일상생활에서의 만족도에 대하여 조사하였다. 인슐린 교체 단위는 동물 인슐린 IU와 사람 인슐린 IU를 동량으로 전환하여 치료하였다. 통계처리는 Student's t-test 및 chi-square test를 이용하였다. 통계학적 유의성 검정은 P value가 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

518명 환자의 남녀비는 남자가 290명, 여자가 228명으로 남자가 많았으며, 연령의 범위는 14세부터 77세 까지로 평균 연령은 49.3 ± 12.5 세로, 남자가 55.9세, 여자가 44.1세였다. 발병 연령은 2세에서 72세로 평균 42.2 ± 13.4 세였고, 환자의 수는 제1형 당뇨병 환자가 70명이었고, 제 2형 당뇨병 환자가 448명으로 제 2형 당뇨병환자가 많았다. 인슐린 치료 기간은 1~40년으로 평균 4.5 ± 5.9 년이었다(Table 1, 2).

혈당농도의 분포는 사람인슐린으로 전환전과 전환 후 각각 0~5.5mmol/L가 0명과 99명, 5.6~7.7mmol/L은 19명과 132명, 7.8~9.9mmol/L는 105명과 170명, 10.0~12.2mmol/L는 80명과 118명, 12.2~14.4mmol/L는 97명과 24명, 14.4~16.6mmol/L는 117

Table 1. Baseline demographics of the subjects

Sex ratio(M : F)	290 : 228
Mean age(yr)	49.3 ± 12.5
Age range(yr)	14-77
Diabetic type	
IDDM	70
NIDDM	448
Onset age(yr)	42.2 ± 13.4
Range of onset age(yr)	2-72
Duration of insulin therapy(yr)	4.5 ± 5.9
Range of insulin therapy(yr)	1-40

Values are means \pm SD.

Table 2. Age distribution of the subjects by sex

yrs	sex		Total number(%)
	Male number(%)	Female number(%)	
13-20	7(1.3)	5(1.0)	12(2.3)
21-30	10(1.9)	7(1.3)	17(3.2)
31-40	44(8.5)	24(4.6)	68(13.2)
41-50	101(19.5)	74(14.3)	175(33.8)
51-60	87(16.8)	63(12.2)	150(29.0)
61-70	39(7.5)	50(9.7)	89(17.2)
70 >	2(0.4)	5(1.0)	7(1.4)
Total	290(55.9)	228(44.1)	518(100.0)

n : number of patients

명과 13명, 16.7mmol/L이상은 79명과 14명이었다 (Fig. 1).

최소 공복 혈당치(mmol/L)는 사람인슐린으로 전환전, 3.1mmol/L, 전환후 1.4mmol/L이었고, 최대 공복 혈당치는 전환전 33.3mmol/L, 전환후 26.6mmol/L이었으며, 평균 공복 혈당치는 전환전 13.2±0.19 mmol/L, 전환후 9.1±0.14mmol/L로 전환후 전환전에 비해 혈당치가 의미 있게 감소하였다(P<0.001)(Table 3).

HbA1c의분포는 사람인슐린으로 전환전과 전환후 각각 0~2.9%가 4명과 0명, 3~5.9%는 3명과 27명, 6~8.9%는 72명과 151명, 9~11.9%는 254명과 245명, 12~14.9%는 78명과 13명, 15~17.9%는 7명과 2명, 18% 이상은 각각 21명과 1명이었다(Fig. 2). 최소 Hb A1c(%)는 전환전 5.4%, 전환후 4.0%였고, 최대 HbA1c는 전환전 40%, 전환후 16%였으며, 평균HbA1c 전환전 11.0±3.2%, 전환후 8.9±1.7%로 전환후 의미있게 감소되었다(P<0.001)(Table 3).

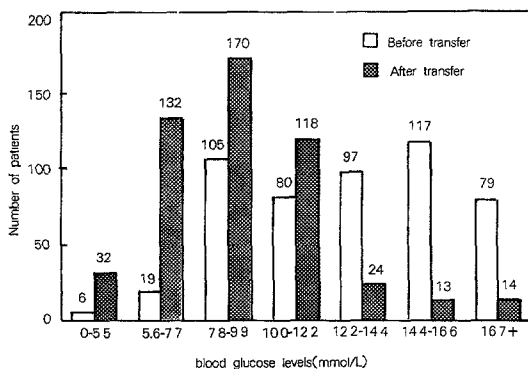


Fig. 1. Blood glucose levels(mmol/L) in the patients before and after transfer from animal insulin to human insulin.

동물 인슐린치료에서 사람 인슐린으로 전환한 후의 하루동안의 인슐린의 요구량(IU)은, 전환 전 최소량이 5단위, 최대량이 97단위, 평균이 35.9±10.1단위였으며, 전환후 최소량이 5단위, 최대량이 92단위, 평균이 29.4±9.7단위로(실험예 478명) 인슐린 요구량이 의미있게 감소하였다(P<0.001)(Table 3). 하루 인슐린 요구량의 분포는 전환전과 전환후 각각 0~9단위 2명과 1명, 10~19단위 12명과 20명, 20~29단위 69명과 177명, 30~39단위 186명과 204명, 40~49단위 175명과 71명, 50~59단위 27명과 2명, 60단위 이상 8명과 3명으로 전환후 40단위 이상 인슐린이 요구 되는 환자가 감소하는 경향이였다(Fig. 3).

부작용은 사람인슐린으로 전환전 저혈당이 3명(0.6%) 였던 9명(1.7%), 주사부위에 부작용이 7(1.3%)명이었으며 였던때문에 인슐린 치료를 중단한 예가 9(1.7%)명이었고 주사부위 부작용 때문에 인슐린 치료를 중단한 예가 4명(0.8)이었다. 사람인슐린으로 전환후에는 저혈당이 13명(2.5%)으로 전환전보다

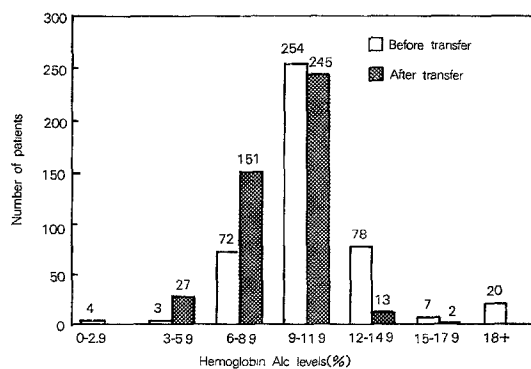


Fig. 2. Hemoglobin A1c levels(%) in the patients before and after transfer from animal insulin to humulin insulin.

Table 3. Daily insulin dose, blood glucose and HbA1C in the diabetic patients before and after transfer from animal insulin to humulin insulin

	Before transfer	After transfer
Blood glucose(mmol/L)	13.2± 0.19	9.1± 0.14*
Hb A1C (%)	11.0± 3.2	8.9± 1.7 *
Daily insulin dose(IU/day)	35.9± 10.1	29.4± 9.7 *

Data are means± SD.

* ; p<0.05 vs before transfer

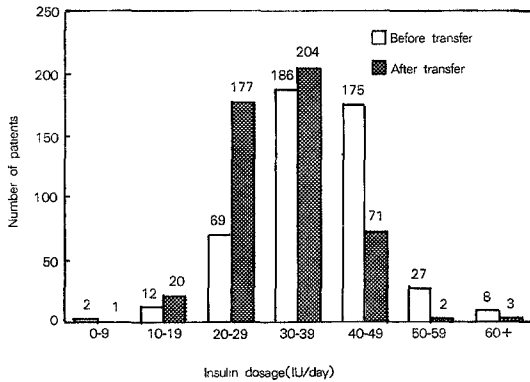


Fig. 3. Insulin doses received by the patients before and after transfer from animal insulin to human insulin.

많았으나(P<0.05), 오한은 2명(P<0.05), 주사부위 부작용은 3명(0.6%)으로, 전환전에 비해 감소되었으며 치료도중 인슐린 부작용으로 중단한 예는 저혈당 환자 1(0.2%)명이었다(Table 4).

일상생활에서의 만족도는 제1형 당뇨병에서 사람

Table 4. Adverse effects in diabetic patients before and after transfer from animal insulin to human insulin

	Number(%) of patients	
	before transfer	after transfer
Hypoglycemia	3(0.6)	13(2.5)
Chills	9(1.7)	2(0.4)*
Allergy in injection site	7(1.4)	3(0.6)

* ; p<0.05 vs before transfer

Table 5. Subjective response in diabetic patients before and after transfer from animal insulin to human insulin

Diabetic type	Number(%) of Patients with satisfactory response	
	Before transfer	After transfer
Type I(IDDM)(n=70)	50(71.4)	68(97.1)*
Type II(NIDDM)(m=448)	402(89.7)	441(98.4)*

* ; p<0.05 vs before transfer

인슐린으로 전환전 만족스러웠던 환자가 50(71.4%)명, 전환후에는 68명(97.1%), 제 2형 당뇨병에서 전환전 만족스러웠던 환자가 402(89.7%)명, 전환후 441명(98.4%)으로, 사람인슐린으로 전환후 환자의 만족도가 의미있게 증가되었다(P<0.05)(Table 5).

고 찰

동물로부터 추출한 인슐린(재래식 동물 인슐린, 정제된 동물 인슐린(돼지, 소)은 순도가 사람인슐린보다 낮아서 항체 형성이 더 흔하며 여러가지 부작용을 초래하고 인슐린 저항성이 있어 인슐린의 양도 많이 요구된다¹⁰⁾¹¹⁾. 이러한 저항성은 인슐린 요구량과 대사조절에 중요한 영향을 미치게 된다¹²⁾. 그러므로 현재는 이를 보완하고자하여 사람 체내에서 분비되는 인슐린과 똑같은 인슐린을 제조하여 사용하게 되었다¹³⁾. 생합성된 사람의 인슐린이라고 알려진 Recombinant deoxyribonucleic acid human insulin은 1979년에 Escheria coli 에서 합성하여 처음 생산되었으며¹³⁾, 소나 돼지의 췌장에서 나온 정제된 동물의 인슐린과 다르다¹⁴⁾¹⁵⁾. 생합성된 사람의 인슐린은 사람의 췌장 세포에서 생성되는 인슐린과 화학적, 생리적, 그리고 생물학적으로 같으며 아미노산 구조도 같다¹⁴⁾¹⁵⁾. 본 연구에서 재래식 동물인슐린을 사람인슐린으로 전환한 후 하루 인슐린 요구량은 35.9± 10.1단위에서 29.4± 9.7단위로 유의있게 감소하였으며 이는 인슐린 요구량에 의미있는 변화를 보이지 않는다는 Berson¹⁰⁾의 결과와는 상이하였으나, Davidson의

보고와는 비슷하였다¹⁶⁾.

혈당조절도 사람인슐린으로 전환치료후 개선되어 공복 혈당농도와 당화 혈색소가 현저히 감소되었으며 이는 과거의 보고와 일치하였다¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾. 이와같이 적절한 혈당치가 장기간 유지되면 당뇨병 환자의 고혈당으로 인한 대사이상을 교정시킬 수 있다. Gallowy¹²⁾ 등은 optical standardized treatment protocol을 임상에 항상 적용하진 않았으나 이를 매일 사용하면 임상적 효과를 증가시킬 수 있으며, 특히 사람 인슐린은 흡수가 빠르기 때문에 식이요법을 잘 지키고, 적당한 운동과 주사부위, 그리고 식전 혈당치등을 잘 기록하면 더욱 더 대사의 교정이 잘 된다고 하였다.

저혈당증은 사람인슐린으로 전환하여 치료후 전환 전에 비해 빈번하게 발생하였다. 인슐린의 투여시 시상하부에 있는 인슐린 수용체를 직접 자극하여 저혈당을 감지하게 되는데, 동물인슐린은 이 수용체에 더 강하게 작용하여 저혈당이 조기에 감지되는 반면²⁰⁾ 사람인슐린은 흡수와 작용시간이 빠르며¹⁸⁾¹⁹⁾²¹⁾ 경고 증상(warning symptom)을 나타내는 혈당 역치가 낮아져 동물 인슐린보다 더 낮은 혈당치에서만 인슐린 길항 호르몬이 분비되어 동물인슐린에 비해 빈번하게 저혈당이 발생한다고 한다²²⁾. 따라서 사람 인슐린으로 치료시 인슐린의 요구량을 결정함에 있어서 보다 세심한 주의를 해야 할 것이며 환자에게 저혈당에 대한 철저한 교육을 해야 할 것이다. 인슐린 치료시의 다른 부작용 즉 오한이나 주사부위부작용(지방위축증 또는 지방 비대증)은 사람인슐린으로 전환치료후 감소되었다. 이는 생합성된 사람 인슐린이 동물 인슐린보다 면역학적 강도가 낮아서 IgA, IgG와 IgE 항체 형성을 감소시키기 때문이다²³⁾. 일부 환자들은 IgE 항체의 역가가 높아 인슐린 알레르기가 생기거나 IgG와 IgA의 역가가 높아 면역학적으로 인슐린 저항성이 있어 하루에 필요한 인슐린의 양이 200IU 혹은 그 이상이 필요할 때도 있다²⁴⁾. 처음 진단된 당뇨병 환자에게 순도가 높은 돼지 인슐린이나²⁵⁾²⁶⁾ 소와 돼지의 복합 인슐린치료에서²⁶⁾ 사람 인슐린으로 전환하여 치료한 경우, 사람 인슐린 단독으로 치료받은 환자보다 IgE항체가 높다고 하나 항체를 만드는 것은 그 사람이 가지고 있던 면역 상태에 따라서 좌우된다는 연구보고도 있다²⁷⁾. 사람 인슐린을 사용할 경우 저혈당이 자주 일어나는데 비하여 혈당의 조절정도는 사람인슐린과 비슷하기 때문에

아직도 동물 인슐린을 고집하고 생합성된 사람 인슐린을 사용하지 않는 경우가 많다²³⁾²⁴⁾. 그러나 최근의 연구 결과를 보면 저혈당의 정도가 심한 경우가 간혹 있을 뿐이지 빈도 자체는 별 차이가 없다는 보고도 나오고 있다⁸⁾⁹⁾. 본 연구에서 부작용을 확인하는 면역학적 검사인 IgG, IgA와 IgE를 검사하지 못하고 임상적으로 나타난 알레르기 반응만으로 관찰한 점과 제레식 동물 인슐린, 정제된 동물 인슐린을 생합성된 사람 인슐린으로 각각 분리하여 비교연구하지 못했으나 55개에 이르는 많은 종합병원을 대상으로하여 각 병원마다의 검사상의 문제점이 있기때문이며 장래 상기한 객관적인 자료를 보완한 연구가 되어져야 할 것으로 생각된다.

치료 효과면에서의 만족도를 관찰한 결과, 사람인슐린으로 전환한 후의 경우에 인슐린 의존형 당뇨병 환자와 인슐린 비의존형 환자 모두에서 만족도가 의미있게 증가되었으며 인슐린 의존형 당뇨병 환자에서 더 현저히 증가되었다.

결론적으로 본 연구에서 과거의 연구 결과¹¹⁾¹⁶⁾와 유사하게 동물 인슐린에서 사람인슐린으로 전환치료시 혈당 조절이 적절하던 환자들도 혈당조절이 보다 개선되었으며 부작용의 빈도와 만족도도 향상되었다. 따라서 특히 동물 인슐린에 대하여 지방위축등의 알레르기가 있거나 저항성이 있는 경우는 물론이고 새로 진단된 인슐린 의존형 당뇨병, 가임 여성 및 임신부에서는 사람인슐린이 혈당 조절에 있어서 우선적으로 고려되어야 하겠다¹⁵⁾¹⁶⁾. 동물인슐린에서 사람인슐린으로 전환치료할 때, 사용하던 동물인슐린과 동량으로 치료를 시작하나 동물 인슐린의 요구량이 너무 높았던 경우에는 그 용량을 줄여서 치료를 시작하며, 인슐린을 꼭 식사 20~30분 전에 투여해야 하고 전환후 수일에서 수주간은 혈당수치와 인슐린 용량과 주사 시간을 주의 깊게 관찰해야 하며 마지막으로 저혈당의 경고 증상이 감소될 가능성과 성공적인 전환치료및 혈당 조절을 위하여 자가 혈당 측정의 중요성을 교육해야 한다¹⁶⁾.

요 약

배 경 :

동물 인슐린을 사용하던 환자들에게 더 순수하고 부작용이 적은 사람 인슐린으로 전환후 인슐린 요구

량, 혈당조절 정도, 부작용의 빈도를 관찰 비교하여 그 임상적 효과와 안정성을 평가해 보고자 한다.

방 법 :

1990년 1월 4일에서 1992년 12월 31일까지의 3년간 전국 55개 대학 병원과 종합병원에서 동물 인슐린으로 치료 받던 528예의 당뇨병환자에서 사람 인슐린으로 전환한 후 인슐린 요구량, 혈당치, HbA1C의 변화, 부작용 발현 빈도 및 만족도를 비교하였다.

결 과 :

1) 혈당농도와 Hb A1C 및 인슐린 요구량은 동물 인슐린을 사람 인슐린으로 전환한후 전환전에 비해 의미 있게 감소되었다($p < 0.05$)

2) 부작용은 사람인슐린으로 전환후에는 저혈당이 13명(2.5%)으로 전환전보다 많았으나($P < 0.05$), <오한, 주사부위 부작용은 전환전에 비해 감소되었다>.

3) 환자가 느끼는 만족도는 사람인슐린으로 전환후 전환전에 비해 인슐린 의존형 및 비의존형 당뇨병환자 모두에서 의미있게 증가되었다($p < 0.05$)

결 론 :

동물인슐린치료에서 사람인슐린으로 전환한후 인슐린 요구량, 혈당 조절정도, 부작용의 빈도 및 치료 만족도가 모두 개선되어 사람인슐린의 치료는 안전하고 경제적인 방법으로 생각되었다.

(알림) 끝으로 본 연구에 참여해주신 모든 대학병원과 종합병원에 감사드립니다.

References

- 1) Mering VJ, Minkowski O : *Diabetes mellitus nach pankreas extirpation. Arch Exp Pathol Pharmacol Leipzig* 1890 : 26 : 371
- 2) Bliss M : *The Discovery of Insulin. Chicago, The University of Chicago Press* 1982.
- 3) Collip JB : *The original method as used for the isolation of insulin in semipure form for the treatment of the first clinical cases. J Biol Chem* 1923 : 55 : 40
- 4) Banting FG, Best CH, Collip JB : *Insulin patent. Chem Abstracts* 1923 : 17 : 3571
- 5) Gordon MB, George FC, John CM, Don HN, William DO, John TP, Arthur HR, Emil S : *Endocrinology. 2nd ed., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B Saunders, 1989 : p1263-1265*
- 6) Clark AJL, Adeniyi-Joues RO, Knight G : *Biosynthetic human insulin in the treatment of diabetes : A double-*

blind crossover trial in established diabetic patients. Lancet 1982 : 2 : 354-357

- 7) Alexand M, Leo PK, Robert FB, A : *Richard Christlieb, J. Stuart Soeldner : Joslin's Diabetes Mellitus. 12th ed., Philadelphia, Lea and Febiger, 1985 : p383-384*
- 8) Teuscher A, Beger W : *Hypoglycemic unawareness in diabetics transferred from beef/porcine insulin to human insulin. Lancet* 1987 : 2 : 382-385
- 9) Tumor TA, O'Mullane NM, Sivner A, Healey M, Walter D : *Switching to human insulin. Lancet* 1988 : 1 : 1150-1150
- 10) Berson SA, Yalow RS : *Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody. J clin Invest* 1959 : 38 : 1996-2016
- 11) Davidson JK : *Clinical diabetes mellitus : A problem oriented approach. New York, Thieme Inc* 1986 : 5 : 206-254
- 12) Shipp JC, Cunningham RW, Ruaell RL : *Insulin resistance, clinical features, natural course and effect of adrenal steroid treatment. Medicine* 1965 : 44 : 165-186
- 13) Davidson JK, DeBra DW : *Immunologic insulin resistance. Diabetes* 1978 : 27 : 307-31
- 14) Chance RE, Kroeff EP Hoffman JA : *Chemical, physical, and biological prospective of biosynthetic human insulin. Diabetes care* 1981 : 4 : 147-154
- 15) Davidson JK : *Transferring Patients with Insulin Dependent Diabetes Mellitus from Animal-Source Insulins to Recombinant DNA Human Insulin : Clinical Experience. Clinical Therapeutics* 1989 : 11 : 319-330
- 16) Davidson JK : *Recombinant DNA human insulin : Clinical experience with the transfer of diabetic patients from animal source insulin. Resid staff phys* 1989 : 35 (21) : 37-47
- 17) Galloway JA, Peck FB, Fineberg SE : *The U.S. "New Patient" and "transfer" studies. Diabetes care* 1982 : 5 (Suppl 2) : 135-139
- 18) Galloway JA, Fireman P, Fineberg SE : *Complications of insulin therapy-a brief overview of four years of scepticism. Royal Society of Medicine International congress and symposium series* 1984 : 77 : 55-64
- 19) Gulan M, Gottesman IS, Zinman B : *Biosynthetic human insulin and improves postprandial glucose excursions in Type I diabetes. Ann Intern Med* 1987 : 107 : 506-509
- 20) Szabo AJ, Iguchi A, Burleson PD : *Vagotomy or atropine blocks hypoglycemic effect of insulin injected into*

- ventromedial hypothalamic nucleus. Am J physiol* 1983 : 244 : E467-71
- 21) Bottermann P, Gyaram H, Wahl K : *Pharmacokinetics of biosynthetic human insulin and characteristics of its effect. Diabetes Care* 1981 : 4 : 168-169
 - 22) Berger W, Keller U, Honegger B, Jaegy E : *Warning symptoms of hypoglycemia during treatment with human and porcine insulin in diabetes mellitus. Lancet* 1989 : 13 : 1041-1044
 - 23) Markussen J, Damgaard U, Jrgersen KH : *Human monocomponent insulin. Chemistry and characteristics. Acta Med Scand* 1983 : Suppl671 : 99-105
 - 24) Shipp JC, Cunningham RW, Russell RO, et al : *Insulin resistance : Clinical features, natural course and effects of adrenal steroid treatment. Medicine* 1965 : 44 : 165-186
 - 25) Fineberg SE, Galloway JA, Fingerg NS : *Immunogenicity of recombinant DNA human insulin. Diabetologia* 1983 : 25 : 465-469
 - 26) Fireman P, Fineberg SE, Galloway JA : *Development of IgE antibodies to human(recombinant DNA), porcine, and bovine insulins in Diabetic subject. Diabetes care* 1982 : 5(suppl 2) : 119-125
 - 27) Federlin K, Lanfe H, Velcovsky HG : *Biologic and immunologic in vivo and in vitro studies with biosynthetic human insulins. Diabetes care* 1981 : 4(Suppl 2) : 170-174