

# 당뇨병 치료제 및 개선제

허 갑 범

(교수, 연세대 의대)



## 2형 당뇨병 치료제의 최근동향

허갑범 (연세의대 내과학 교수)

1988년 Reaven이 인슐린저항성증후군(insulin resistance syndrome)의 개념을 처음 소개한 후 전세계적으로 관심이 증가하고 있다. 인슐린저항성증후군은 대사성증후군(metabolic syndrome), X 증후군(syndrome X)이라고도 하며, 인슐린 저항성에 따른 고인슐린혈증, 내당능장애(impaired glucose tolerance)와 2형 당뇨병(인슐린 비의존형 당뇨병), 이상지질혈증(dyslipidemia), 고혈압 등 일련의 질환은 동일인에서 흔히 병발하고, 이들은 모두 죽상경화증(atherosclerosis)의 위험인자라는 관점에서 상호연관성을 갖는 질환군이라는 개념이다.

2형 당뇨병은 인슐린에 대한 말초조직의 저항성과 상대적으로 감소된 인슐린 분비능의 결과라고 할 수 있다. 또한 상당수의 2형 당뇨병은 비만, 특히 복부비만을 동반하고 있으며, 비만은 그 자체로 인슐린 저항성을 유발한다. 결국 인슐린 저항성이 장기간 개선되지 못하게 되면 2형 당뇨병이 유발되게 된다.

따라서 2형 당뇨병에 대한 최선의 치료는 혈당조절 뿐만 아니라 인슐린 저항성과 관련된 심혈관계 위험인자를 개선시키는 것을 목표로 해야 한다. 그 증거로 당뇨병 조절과 관련한 대규모 전향적 연구인 UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)의 결과를 보면, 2형 당뇨병에서 설폰요소제(sulfonylurea)나 인슐린으로 10년동안 혈당조절을 했을 때 미세혈관 합병증은 의미있게 감소시켰으나 대혈관 합병증의 발생률은 의미있는 감소를 보이지 못하였다. 반면 대혈관 합병증이 미세혈관 합병증보다 사망에 기여하는 비율이 70배 이상이라는 사실은 당뇨병의 치료가 혈당조절에만 초점이 맞추어져서는 안 되며 심혈관계 위험인자를 개선시키는 치료가 동시에 진행되어야 한다는 점을 시사한다.

현재 당뇨병의 치료에는 식사요법, 운동요법, 설폰요소제, 비구아니드(biguanide)계 약물,  $\alpha$ -glucosidase 억제제, 인슐린 등이 이용되고 있으며, 새로운 약물의 개발에 대한 많은 연구를 통해 meglitinide 계나 thiazolidinedione 계 약물, 작용시간이 다양한 인슐린 등이 개발되어 임상에 적용되고 있다.

본 란에서는 위에 나열한 당뇨병에 사용하는 다양한 약물에 대한 작용기전과 적응증을 논하고, 한국인 당뇨병의 특성에 따라 적절한 치료법(맞춤형 치료)을 시행하는 것이 당뇨병조절의 새로운 전략임을 밝히고자 한다.

## 인슐린 분비 촉진제 (Insulin Secretagogues)

정상인에서 인슐린의 분비는 포도당, arginine, leucine 등과 같은 영양소와 glucagon, GIP, secretin, cholecystokinin 등과 같은 호르몬에 의해 조절된다. 2형 당뇨병에서 혈당 증가에 대한 세포의 감수성 소실과 proinsulin의 insulin 전환장애 등  $\beta$  세포의 인슐린 분비기능의 감소가 병인으로 중요하다. 이상적인 인슐린 분비촉진제는 포도당에 대한  $\beta$  세포의 감수성을 증가시키고 인슐린의 합성과 분비를 촉진시키는 물질이어야 한다.

### 1. 설펜요소제(sulfonylurea)

#### ① 작용기전

설펜요소제는 인슐린 분비 촉진제의 가장 대표적인 약물이며, 췌장  $\beta$  세포 표면의 수용체에 결합하여 ATP-의존성 칼륨통로를 폐쇄함으로써 세포내  $Ca^{++}$ 의 농도를 증가시켜 인슐린 분비과립을 세포외로 이동을 촉진하여 인슐린 분비를 증가시킨다. 그러나 이 약물은 인슐린의 분비는 증가시키지만 포도당에 대한  $\beta$  세포의 감수성은 증가시키지 못한다. 즉 내인성 인슐린의 분비는 자극하지만 인슐린의 합성에는 영향을 주지 않는다. 따라서 당뇨병이 진행되어 췌장의  $\beta$  세포가 상당부분 파괴되고 나면 설펜요소제의 효과는 기대하기 어렵게 된다.

설펜요소제는 1세대 약물로 chlorpropamide, tolazamide, tolbutamide 등이 이용되었으나, 최근에는 2세대 약물로 gliclazide, glimepiride, glipizide, glyburide 등이 개발되어 이용되고 있다.

최근 개발되어 사용되고 있는 glimepiride(Amaryl)는 기존의 설펜요소제에 비해 유효용량이 적고 같은 혈당농도에서 비교시 다른 설펜요소제에 비해 혈중 인슐린과 c-peptide치가 낮음을 보아 췌장의 효과(extrapancratic effect)가 있음을 알 수 있다.

#### ② 부작용

설펜요소제의 가장 큰 부작용은 저혈당이며, 특히 작용시간이 긴 약제를 노인 당뇨병에서 사용시에 심하게 나타날 수 있으므로 주의를 요한다. 저혈당은 식사가 지연될 때, 신체 활동량이 많을 때, 알코올 섭취시, 신장기능의 저하시 많이 유발되며, 이 계통의 약물을 과량 복용한 경우는 심한 저혈당이 장시간 지속될 수 있으며 입원치료가 필요할 수 있다.

대부분의 설폰요소제는 간에서 대사되어 신장으로 배설되기 때문에 간기능이나 신장기능의 장애가 동반된 환자에서는 주의를 요한다. 설폰요소제를 사용하는 환자에서 식사와 운동요법을 게을리할 때 체중증가를 흔히 볼 수 있는데 이는 혈중 인슐린 농도의 상승과 연관되어 나타난다.

한편 최근에는 설폰요소제가 심혈관계에 미치는 영향에 대한 관심이 증가되고 있다. O'Keefe 등은 설폰요소제의 심혈관계에 대한 안정성을 평가하면서 설폰요소제는 췌장  $\beta$  세포에서 ATP 의존성 칼륨통로를 차단함으로써 혈당을 낮추지만, 심근과 같은 조직에서 칼륨통로를 차단함으로써 심혈관계에 나쁜 영향을 줄 수 있다고 하였다. 즉, 동물실험에서 심근의 칼륨통로가 차단되면 심근 허혈이 조장되고 심근경색의 범위가 증가된다는 것이다. 설폰요소제는 또한 혈관수축작용이 있어 혈관 탄력성을 저해한다는 보고도 있으며, 일부 학자는 허혈성 심질환이 있는 환자에서는 설폰요소제 사용을 제한할 것을 주장하기도 한다. 하지만 UKPDS 연구에 의하면 설폰요소제를 이용한 적극적인 혈당조절이 심혈관계 합병증을 증가시키지는 않았다고 보고하였으나, 아직은 안전성에 대한 논란의 여지가 많으며 앞으로 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

## 2. Meglitinide

### ① 작용기전

Meglitinide 및 유사물질은 설폰요소제 수용체와는 다른 수용체에 결합함으로써 췌장  $\beta$  세포의 ATP 의존성 칼륨통로를 차단하여 인슐린 분비를 촉진한다. 대표적인 약물로는 repaglinide와 nateglinide가 개발되어 임상에 사용되고 있다.

Meglitinide 계열 약물은 흡수가 빠르고, 작용시간이 짧아서 수분 안에 인슐린 분비를 촉진하며, 빠르게 간에서 대사되어 담즙으로 배설되는 특징을 가지고 있다. 따라서 대개 식사 직전이나 식사와 함께 복용하며, 식간에 저혈당의 위험은 거의 없이 식후 고혈당을 의미있게 감소시키는 장점이 있다.

또한 노인환자와 같이 식습관이 불규칙하거나 당뇨병성 신증으로 metformin을 사용할 수 없는 환자의 경우 등에 효과적으로 사용할 수 있으며, metformin이나 thiazolidinedione 계열 약물과 병용하거나 인슐린과 복합사용도 가능하다.

우리나라에서는 현재 repaglinide와 nateglinide가 임상시험단계에 있으며 올해말경 임상에서 사용할 수 있을 것으로 보인다.

### ② 부작용

저혈당과 체중증가가 주된 부작용이지만, 저혈당은 설폰요소제에 비해 1/3 이하로

적은 것으로 되어 있다.

## 인슐린 감작제 (Insulin Sensitizer)

인슐린 저항성은 2형 당뇨병의 주된 병인이므로 치료는 인슐린 저항성의 개선에 초점을 맞추는 것이 타당하다. 설폰요소제나 인슐린과는 달리 인슐린 저항성 개선제는 혈중 인슐린 농도를 낮추며, 혈당조절 뿐만 아니라 이상지질혈증, 고혈압, 섬유소분해 활성화 등에도 잇점이 있다. 따라서 말초조직에서 인슐린의 저항을 감소시키는 약물의 개발에 많은 연구가 진행되고 있으며, 현재 metformin 같은 비구아니드(biguanides)계 약물과 thiazolidinedione이 개발되어 사용되고 있다.

### 1. 비구아니드 (Biguanides)

#### ① 작용기전

Metformin은 biguanides계 약물로서 아직 확실한 작용기전은 밝혀져 있지 않지만, 그 기전으로 첫째 혈액내에서 조직으로 인슐린 매개성 포도당 이동(insulin-stimulated glucose uptake) 증가, 둘째 간내 포도당 생성 감소, 셋째 포도당의 장내 흡수 감소 등이 제시되고 있으며, 간내 당신생(gluconeogenesis) 억제를 통한 간내 포도당 생성 억제효과가 가장 주요 기전으로 생각되고 있다. Metformin은 공복혈당과 인슐린농도를 낮추는 효과가 있고, 체장의 인슐린 분비에 직접 영향을 주지 않으며 인슐린이 분비되지 않는 상태에서는 효과가 없다.

753명의 비만한 2형 당뇨병 환자를 대상으로 식사/운동요법과 metformin 치료의 효과를 비교한 UKPDS의 연구 결과를 보면 metformin 투여군에서 혈당조절 효과 외에도 당뇨병과 관련된 합병증이 32% 감소하였으며, 당뇨병과 관련한 사망률이 42%, 총 사망률이 36% 감소하는 효과를 관찰하였다고 한다.

Metformin은 지질대사를 개선시키는 효과도 있다. 혈청 중성지방, VLDL, LDL 콜레스테롤 농도를 낮추며, 일부 연구에서는 HDL 콜레스테롤 농도를 높인다는 보고도 있다.

Metformin은 또한 혈관에도 잇점이 있는 것으로 알려져 있다. 혈소판 응집력을 낮추고 섬유소분해 활성도를 증가시키는데 이 효과는 PAI-1의 감소와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. Metformin은 혈압도 낮추는 효과가 있으나 기전은 분명하지 않고, 체중감소효과도 있다.

## ② 부작용

Metformin의 가장 중요한 부작용은 유산 산혈증(lactic acidosis)이며 이를 예방하기 위하여 신기능 장애, 울혈성 심부전, 간질환, 알코올 중독, 심한 저산소증이 동반된 경우는 사용하지 말아야 한다. 또한 심한 병증이거나, 금식해야 되는 경우, 방사선 조영제를 사용해야 하는 경우는 약물을 일시 중단해야 하며, 그동안은 인슐린을 투여하여 혈당을 조절해야 한다.

대개는 적응을 잘 하지만 일부 환자에서 설사, 식욕부진, 구역, 금속성 입맛 등의 소화기계 부작용이 있을 수 있다. 상대적으로 서서히 효과가 나타나며 고용량을 사용할 경우 소화기계 증상이 심할 수 있으므로 초기에는 하루 500mg으로 시작하여 서서히 증량해야 한다.

## 2. Thiazolidinediones

### ① 작용기전

Thiazolidinedione은 인슐린 저항성을 감소시키는 작용을 갖은 새로 개발된 약물이다. 이 약물은 유전자 전사(transcription)를 조절하는 핵수용체(peroxisome proliferator-activated receptor-  $\alpha$ , PPAR- $\alpha$ )에 작용한다. PPAR-  $\alpha$  수용체는 지방세포(adipocyte)에서 가장 많이 발견되지만 그 밖의 인슐린 감수성 조직에서도 소량 발견되는 것으로 알려져 있다. 이 수용체에 대한 agonist는 지방세포의 분화를 촉진하고 간접적으로 근육세포에서 인슐린 저항성을 감소시킨다. Thiazolidinedione은 말초조직의 인슐린 감수성을 개선하여 공복혈당과 인슐린 농도를 감소시킨다.

1997년 처음으로 troglitazone이 개발되어 사용하였으나 간독성이 2% 이상의 환자에서 발생하고 일부에서는 심한 간부전이 발생한 경우가 있어 2000년에 사용이 중단되었다. 한편 rosiglitazone(Avandia)과 pioglitazone(Actos)이 개발되었으며 troglitazone과 같은 간독성은 아직 없는 것으로 알려져 있으나 장기간 사용한 경험이 없어 부작용에 대한 평가는 제한적이다. 따라서 미국의 FDA에서는 이들 약물을 사용할 경우 정기적으로 간기능을 검사하도록 권고하고 있다. Rosiglitazone과 pioglitazone은 현재 2형 당뇨병 치료에서 단독요법 또는 설폰요소제, metformin, 또는 인슐린과의 복합요법으로 승인되어 있다.

Thiazolidinedione은 혈당을 감소시키는 효과 외에 혈청 LDL 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤 농도를 약간 상승시키고 중성지방을 10-15% 정도 감소시키는 것으로 알려져 있으나 임상적인 유효성은 아직 밝혀지지 않았으며, 여러 연구마다 결과도 다소 차이를 보이고 있다.

## ② 부작용

앞서 기술한 바와 같이 troglitazone은 치명적인 간독성으로 인해 전세계적으로 사용이 중단되었고, rosiglitazone과 pioglitazone은 위약군과 비교하여 간기능장애가 차이가 없는 것으로 보고되어 있다. 하지만 투약 전후로 정기적인 간기능검사가 필요하다.

Thiazolidinedione은 치료경과 중에 1-2 Kg 정도의 체중증가와 혈색소의 감소 및 혈장량 증가, 말초부종 등을 보이는 것으로 알려져 있으나 심장기능의 장애는 없는 것으로 보고되어 있다. 하지만 울혈성심부전이 심하거나 간질환이 있는 경우는 금기로 되어 있다. Thiazolidinedione은 단독요법으로 투여시 저혈당은 유발하지 않는다.

## 탄수화물 흡수억제제 ( $\alpha$ -glucosidase inhibitor)

### ① 작용기전

소화관 내 탄수화물 분해에는 타액과 췌장의 amylase와 장내의  $\alpha$ -glucosidase가 있으며,  $\alpha$ -glucosidase는 소장 점막에서 oligosaccharide를 단순당으로 분해시키는 효소이다. 이 효소를 억제하는  $\alpha$ -glucosidase 억제제는 섭취한 식사 중의 탄수화물의 흡수를 지연시켜 식후 혈당 및 인슐린의 상승을 감소시켜 당뇨병의 치료효과를 나타낸다.

현재  $\alpha$ -glucosidase 억제제로는 acarbose(Glucobay), voglibose(Basen), miglitol 등이 임상에서 이용되고 있다. Acarbose는 질소를 함유하는 pseudotetrasaccharide이며, voglibose는 valiolamine 유도체로서 이 두 약제는 미생물에서 추출되었고, miglitol은 합성물질이다.

Acarbose는 식후 혈당과 인슐린 분비를 감소시키며, 단독 혹은 설폰요소제와 병용하여 장기간 투여시는 공복시 혈당을 감소시킴이 밝혀져 있다. 또한 acarbose는 고중성지방혈증이 있는 환자에서 간의 VLDL 합성을 억제하여 혈청 중성지방 농도를 감소시킨다.

## ② 부작용

주된 부작용은 복부 불편감, 방귀, 설사 등이며, 이는 oligosaccharide가 분해되지 않고 대장으로 이동함으로써 유발되는데, 소량으로 시작하여 점점 증량하면 부작용도 줄일 수 있다.



## 당뇨병 관리를 위한 새로운 전략

2형 당뇨병의 치료목표는 혈당조절을 통해 당화혈색소(HbA1c)를 정상 범위까지 낮추는 것이 일차적 목표이지만, 2형 당뇨병과 관련된 비만, 고혈압, 이상지질혈증, 심혈관계 질환 등에 대한 치료와 관리, 그리고 당뇨병과 직접 관련된 미세혈관 합병증의 예방과 조기 관리가 중요한 요소라고 할 수 있다.

당뇨병의 관리는 식사/운동요법으로부터 시작해야 한다. 식사와 운동요법을 잘 따르는 2형 당뇨병 환자들은 다수에서 약물요법이 필요하지 않을 정도로 모든 대사이상이 호전될 수 있다. 또한 약물요법이 필요한 경우에도 식 Mayo 요법은 혈액내 지질을 개선시키고 혈당조절을 더욱 호전시키는데 도움이 된다. 미국당뇨병학회에서는 의학적 영양치료(*medical nutrition therapy*)의 개념을 도입하여 식 Mayo 요법이 당뇨병 환자에서 단지 식사를 제한하여 혈당조절과 체중감소를 유도하는 차원을 넘어서 적절한 영양공급과 함께 이상지질혈증과 고혈압 등의 심혈관계 위험요소를 개선시키는 치료로까지 확대하고 있으며, 환자 개인의 당뇨병 상태에 맞게 조절되어야 한다고 강조하고 있다.

운동요법 또한 심혈관계를 위한 혈압 감소 및 혈청 지질 개선, 근육량 유지, 체지방 및 체중 감소 등 많은 잇점이 있으며 당뇨병 관리에 필수적인 요소라고 하겠다.

미국 텍사스주 *Methodist* 병원의 치료지침을 보면 식사/운동요법을 시작한 후 3-4주에 혈당조절 정도에 대한 재평가를 시행한다. 식사/운동요법으로 공복혈당 140mg/dL 미만, 당화혈색소(HbA1c) 8% 미만으로 혈당조절이 되지 않으면 약물요법을 추가하고 있다(그림1).

흔히 사용되는 일차약제는 인슐린 분비능과 인슐린 저항성에 따라 인슐린 분비가 저하되어 있거나 비만하지 않은 당뇨병 환자에서는 설폰요소제나 인슐린을 투여하고, 인슐린 저항성이 심하고 비만한 당뇨병 환자나 이상지질혈증이 동반된 환자의 경우에는 *metformin*을 사용한다.

또한 식후 고혈당이 주로 나타나는 경우에는 *acarbose* 같은  $\alpha$ -glucosidase 억제제를 사용하며, 인슐린 저항성이 있으나 신기능 장애가 있어 *metformin*을 사용할 수 없는 경우에는 *thiazolidinedione* 계열의 인슐린 감작 약물을, 식사가 불규칙적이고 과한 경우 *repaglinide*를, 공복 혈당이 250 mg/dL 이상으로 높고 심한 당뇨병 증상을 호소하는 경우에는 인슐린을 사용할 수 있다.

단독요법을 시행하였으나 적절한 혈당조절(공복혈당 120 mg/dL 미만, 당화혈색소 7% 미만)이 되지 않을 경우에는 병합요법을 시행하게 된다. 설폰요소제 단독요법에 조절이 안되는 경우 *metformin*이나 *thiazolidinedione*을 추가하고, *metformin* 단독요법으로 조절되지 않는 경우 *repaglinide*를 병용할 수 있으며, 경구용 약제만으로 조절이 되지 않을 경우에는 인슐린을 추가하는 것을 고려할 수 있다. 그 밖에도 설폰요

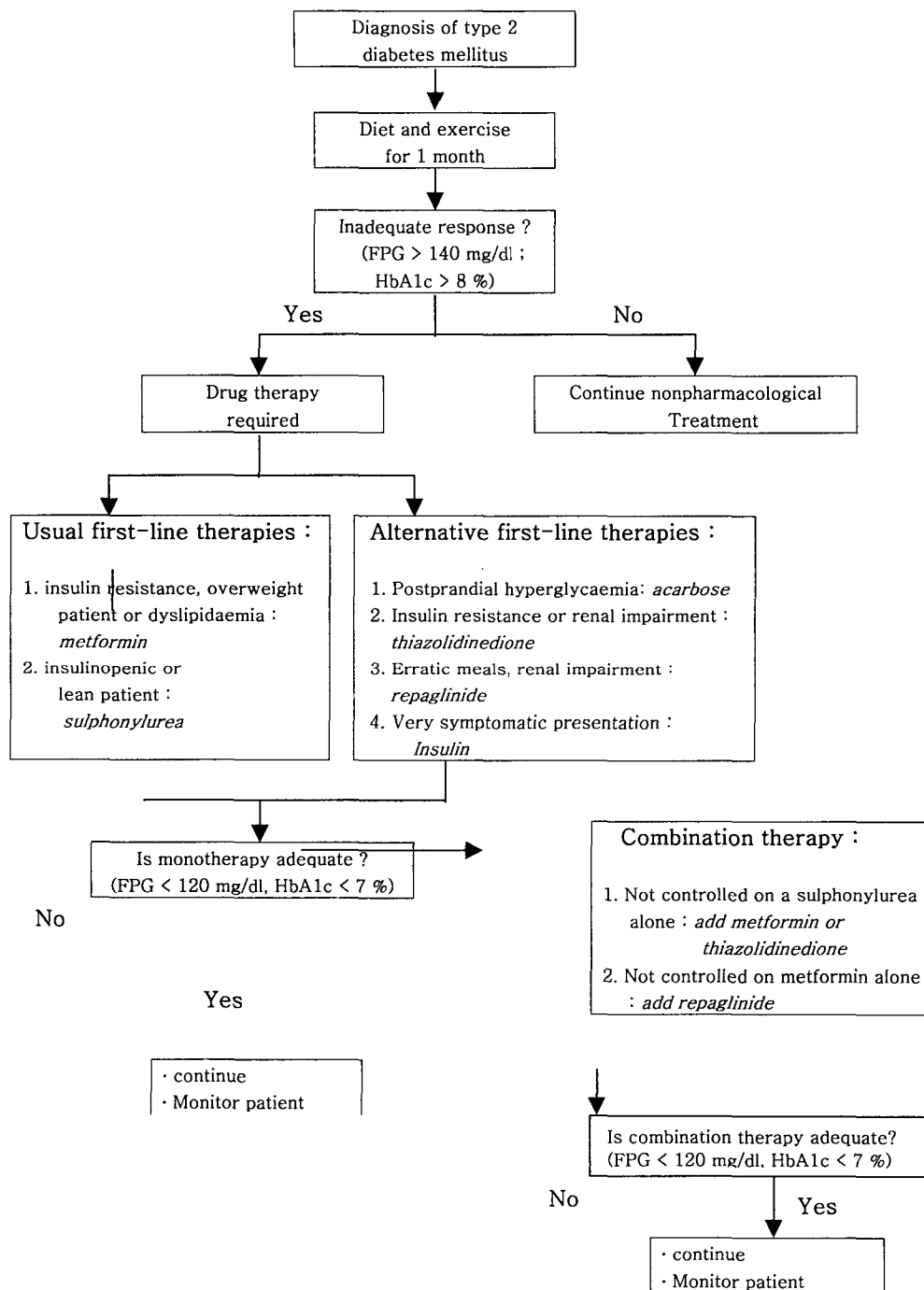
소제와  $\alpha$ -glucosidase 억제제의 병합요법, 인슐린과 metformin 또는 thiazolidinedione 병합요법 등도 흔히 시행하고 있으며, 최근에는 metformin과 thiazolidinedione의 병합요법이 비만환자의 인슐린저항성 개선에 효과적이라는 연구보고도 있다.

한편 경구용 약제 병합요법으로 혈당조절이 되지 않을 경우 3가지 약제 병합요법이나 취침전 인슐린을 처방하기도 한다. 이상의 방법으로 혈당조절이 잘 되지 않을 경우는 당뇨병 전문의에게 의뢰하여 치료방법에 대한 재평가를 받아야 한다.

## 한국인 2형 당뇨병의 맞춤형 치료지침

앞서 밝힌 바와 같이 당뇨병의 관리는 혈당조절에만 국한되어서는 안 되며, 비만, 특히 복부비만, 이상지질혈증, 고혈압 등 병발질환에 대한 치료를 동시에 진행할 때 당뇨병성 만성합병증(신경병증, 망막증, 신증)과 심혈관계 합병증의 위험을 최소화할 수 있다.

본 연자 등은 최근에 모든 당뇨병 환자의 체장  $\beta$  세포의 인슐린 분비능과 인슐린 저항성을 측정하여 개별적인 결함을 평가하여 각자에 적합한 식사 및 운동요법을 시행하고 혈당조절이 잘 안 되면 약물요법을 병용하고, 혈관합병증 위험요소를 관리함으로써 미세혈관 및 대혈관 합병증 발생을 최소화할 수 있는 ‘한국인 당뇨병의 맞춤형 치료지침’을 개발하기 위하여 임상 연구를 진행하고 있다(그림2).



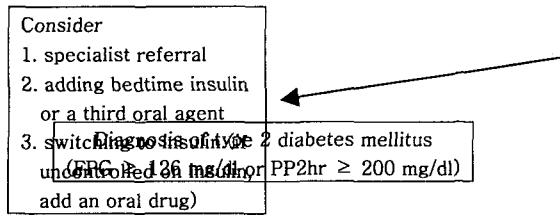
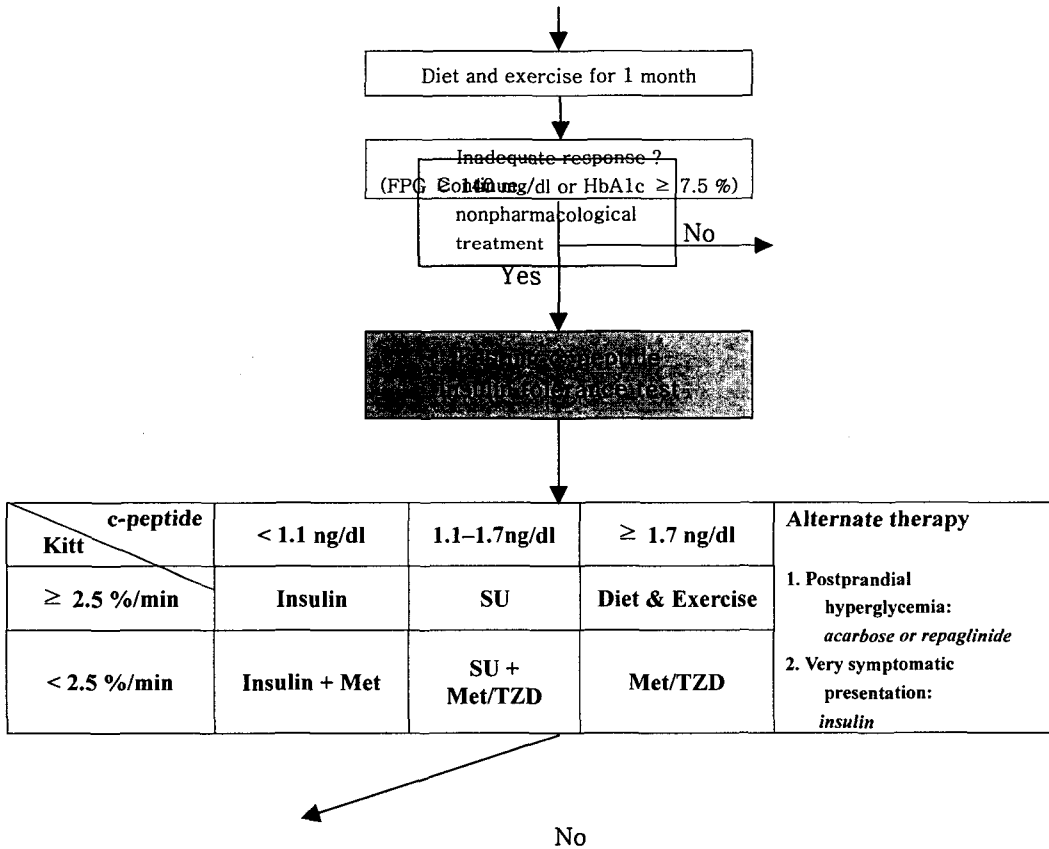


그림 1. 미국 텍사스주 Methodist 병원에서 채택한 2형 당뇨병의 치료 모형



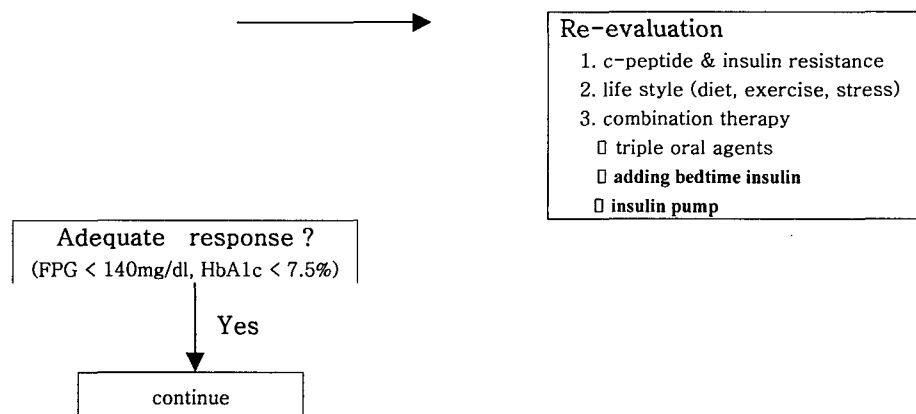


그림 2. 한국인 2형 당뇨병의 맞춤형 치료지침(안)

#### 참고문헌

1. Powers AC: Long-term treatment of diabetes mellitus. In Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. p 2127-2135, McGraw-Hill, 2001
2. 허갑범, 박석원, 이현철, 이종호: 한국인의 인슐린저항성증후군. 대한내분비학회지 14:1-13, 1999
3. 허갑범: 한국인 당뇨병의 특성과 치료. 당뇨병 21:S7-S14, 1997
4. Huh KB, Lee HC, Cho SY, Lee JH, Song YD: The role of insulin resistance in Korean patients with coronary atherosclerosis. Diabetes 45(Suppl 3):S59-S61, 1996
5. 허갑범: 당뇨병 정복할 수 있다. 도서출판 연이, 1994
6. Huh KB, Park HS, Kim HM, Lim SK, Kim KR, Lee HC: The effect of diet and exercise in the treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. Korean J Int Med 1:198, 1986
7. 김용기: 당뇨병 치료에 새로운 약물의 개발. 당뇨병 21:333-345, 1997
8. Campbell IW: Antidiabetic drugs present and future: Will improving insulin resistance

- benefit cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus? *Drugs* 60:1017-1028, 2000
9. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-607, 1988
  10. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33). *Lancet* 352:837-53, 1998
  11. Turner R, Cull C, Holman R: United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 124:136-45, 1996
  12. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). *Lancet* 352:854-65, 1998
  13. O'Keefe JH, Miles JM, Harris WH, et al. Improving the adverse cardiovascular prognosis of type 2 diabetes. *Mayo Clin Proc* 74:171-80, 1999
  14. Landgraf R: Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging* 17:411-25, 2000
  15. Balfour JA, Plosker GL: Rosiglitazone. *Drugs* 57:921-930, 1999
  16. Pioglitazone. *Medical Letter on Drugs & Therapeutics*. 41:112, 1999
  17. Garber AJ: Strategies for better diabetes control in the US. *Drugs* 58(Suppl. 1):61-69, 1999