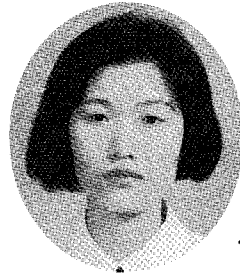


# 당뇨병 치료 이런 약물이 한다



하정숙(동아대병원·약제국)

성인병에서 중요한 비중을 차지하고 있는 당뇨병은 췌장의 베타세포에서 인슐린을 만들어 내지 못하거나, 분비되는 인슐린의 양이 부족한 경우 또는 분비된 인슐린이 정상적인 기능을 발휘하지 못하는 경우(인슐린 저항성)에 나타난다.

당뇨환자는 탄수화물, 지질, 단백질 대사 등 광범위한 분야에서 대사조절 기능에 이상이 생기고 그 결과 눈, 신장, 말초신경, 피부 및 순환기계통 전신에 걸쳐 많은 합병증이 나타나 이로 인한 사망률도 점점 높아지고 있다.

이러한 당뇨병의 완치를 위해 그동안 많은 사람들의 연구, 노력이 있었지만 현재까지는 정확한 병의 원인이 밝혀지고 있지 않다. 다만 유전과 관계가 있으며 비만, 나이, 바이러스

감염, 정신적인 스트레스 등이 병의 발생과 관련이 있다고 생각되어진다.

당뇨는 그 발병인자에 따라 타입 1과 타입 2로 나눌 수 있다. 타입 1은 다른 말로 인슐린의존형 당뇨라고도 하며 전체 당뇨 인구의 5~10%를 차지한다.

발병시기는 보통 30세 이하이며 췌장에서 인슐린을 만들어 내지 못하므로 그 치료법으로는 인슐린 주사, 식사요법, 운동요법이 있다.

타입 2는 일반적으로 인슐린 비의존형 당뇨라고도 하며 전체 당뇨 인구의 90%를 차지한다. 발병시기는 보통 40세 이상이며 췌장에서 인슐린 생산 능력이 있는 경우이다. 그 원인이 인슐린 양의 부족과 인슐린 저항성이므로

로 그 치료법으로는 식사요법, 운동요법, 경구용 혈당강하제, 인슐린 주사 등이 있다.

당뇨병은 쉽게 완치될 수 있는 병은 아니지만 식사요법, 운동요법, 약물요법을 통해 일정한 혈당을 유지하고 정상적인 일상생활을 영위하여 합병증의 발생을 예방 또는 지연시키는 것이 당뇨병 관리의 목적이라고 할 수 있다.

우리나라의 당뇨병 환자는 현재 약 200만명(전체 인구의 약 5%)에 이르는 것으로 추정되며 앞으로도 계속 증가할 것으로 생각된다.

현재 당뇨병 관리를 위해 가장 많이 사용되고 있는 약물은 인슐린(Insulin)과 설폰닐우레아(Sulfonylurea) 제제이다. 다음에서는 이러한 약물이외에 현재 임상에 적용되고 있는 비구아나이드(Biguanide)계 약물, 구아검(Guar Gum), 알파-글루코시다제 억제제( $\alpha$ -GlucosidaseInhibitor), 알도스 환원효소 억제제(Aldose Reductase Inhibitor)의 기전과 효능 등에 대해 알아보기로 하겠다.

## 메트포르민(Metformin)

현재 가장 널리 사용되고 있는 경구용 혈당강하제인 설폰닐우레아 제제는 췌장의 베타세포를 자극하여 인슐린 분비를 촉진시키며

인슐린에 대한 말초조직의 감수성을 증가시킨다. 그러나 메트포르민은 비구아나이드 유도체로 기존의 설폰닐우레아 제제와는 달리 인슐린의 분비를 자극하지 않고 인슐린의 조직이용도를 증가시켜서 혈당 강하 작용을 나타내는 약물이다.

메트포르민은 위장관에서의 포도당의 흡수를 저해하며 비만환자 및 당뇨병 환자의 인슐린 수용체의 감소된 결합 등을 정상화시킨다. 또한 간에서의 당신생을 저해하며 총콜레스테롤과 초저비중지단백질(超低比重脂蛋白質)의 양도 감소시키는 효과가 있음이 알려지고 있다. 실제 한 연구 결과에 따르면 메트포르민을 투여한 환자가 약 80%에서 25%~38%의 혈당 감소 효과가 있는 것으로 나타났다.

메트포르민의 적응성을 살펴보면, 식사요법이나 설폰닐우레아 제제도 잘 조절되지 않는 인슐린비의존형 당뇨의 보조치료제로 사용 가능하고, 설폰닐우레아 제제 사용시 체중 증가가 예상되는 비만형 당뇨병환자에게 단독으로 투여 가능하다.

인슐린비의존형 당뇨에서 설폰닐우레아 제제와 메트포르민의 약효는 동일하다. 약물의 선택은 환자의 체중과 증상의 정도에 의해 결정되는데 체중증가가 예상되거나 저혈당 증세 또는 설폰닐우레아 제제에 대한 과민증이 의심되는 환자에게는 메트포르민의 투여가 더욱 바람직하다.



경구용혈당강하제는 중요한 당뇨병 치료법중 하나

부작용으로는 환자의 10~80%에서 식욕 부진, 오심, 구토, 복부 불편감, 설사 등의 위장관 부작용이 나타났고, 회장(回腸)에서 비타민 B<sub>12</sub>의 흡수를 저해하여 장기간 사용시 비타민 B<sub>12</sub>의 부족 증세가 나타날 수 있으므로 비타민 B<sub>12</sub>의 연 1회 측정이 권장된다.

또 메트포르민은 침샘으로도 배설되므로 급속성 맛을 느낄 수 있다. 메트포르민은 치료의 양만큼 복용했을때는 설포닐우레아 제제 복용시 나타나는 저혈당증상이 거의 일어나지 않는다. 한편 비구아나이드계 혈당강하제 복용시 유산혈증이 나타날 수 있다.

이러한 유산혈증의 위험은 신장기능 저하, 고령, 외상이나 마취 및 수술 등으로 인한 저

산소증(低酸素症)의 상태, 알코올 섭취시 등에 더욱 커진다. 그러므로 신기능 부전, 심장 질환 환자 그리고 간기능이 저하된 환자에게는 사용을 피해야 한다.

메트포르민은 체내에서 대사되지 않으므로 설포닐우레아 제제에서 쉽게 관찰되는 약물 상호 작용은 나타나지 않는다. 그러나 메트포르민의 투여시 알코올을 섭취하면 상승효과에 의한 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의를 요한다.

요법 및 용량은 물론 주치의의 지시를 따라야 한다. 현재 국내에서 생산되고 있는 상품으로는 글루코파지(대웅제약), 글루코닐(한서제약)이 있다. 보통 1일 3회, 1회 1정(500

mg)을 식사와 함께 복용한다. 환자가 인슐린을 투여받고 있을 때는 처음 2일간은 인슐린 최대용량을 투여하고 그 후 점차 용량을 줄여가면서 메트포르민의 용량을 증가시킨다.

당뇨병성 혼수상태의 환자, 심한 합병증이나 감염증 환자, 수술후 또는 외상을 입은 환자, 신장 장애 환자, 임산부, 간장 질환자, 알코올 중독자, 속, 심한 빈혈, 65세 이상의 환자는 메트포르민을 사용해서는 안된다.

## 구아검(Guar Gum)

구아검은 콩과 식물인 *Cyamopsis Psoraleoides*의 종자에서 얻은 Gum으로 주로 고분자 다당류인 Galactomannan으로 구성되며 이는 물과 섞이면 점성이 높은 용액상태로 된다.

구아검은 공복시와 식후 혈당을 낮추기 때문에 식사요법, 인슐린, 경구용 혈당강하제 등에 보조적으로 사용한다. 그 작용기전은 위공복시간의 지연, 소장의 운동성 감소, 위장관 내용물의 증가된 점성에 기인한 당흡수의 감소, 위장관 호르몬에 대한 억제작용 등으로 생각되고 있다. 또한 구아검은 담즙산과 결합하여 장간순환(腸肝循環)을 감소시키므로 총콜레스테롤치와 저밀도지단백질의 농도를 낮추는 효과도 있다.

부작용으로는 복용초기에 방귀, 설사, 오심

등의 위장관 부작용이 나타난다. 식도 질환이나 장폐색을 가진 환자에 사용시 폐색이나 파열의 위험이 있으므로 사용해서는 안된다. 구아검은 다른 약물의 흡수에도 영향을 미치므로 주의해야 한다.

현재 다이어팅(한미약품)이라는 상품명으로 국내에서 시판되고 있는데 1포(5g)를 1일 3회 식사와 함께 또는 식전에 복용한다. 구아검은 가루 상태로 복용하지 말고 1회량을 물이나 음료 150ml에 넣고 잘 섞어서 복용해야 한다.

## 알파 글루코시다제 억제제( $\alpha$ -Glucosidase Inhibitor)

당뇨환자에 있어서 탄수화물의 빠른 소화와 흡수는 식사 직후의 급격한 혈당 상승을 일으키므로 혈당조절에 어려움을 겪게 된다. 그러므로 탄수화물의 소화와 흡수가 천천히 일어나게 할 수 있다면 식후의 급격한 혈당상승도 막을 수 있을 것이다.

알파 글루코시다제는 소장의 장내세포에 위치하는 효소로 자당, 맥아당, 과당류를 포도당, 갈락토스, 과당으로 분해시킨다. 알파 글루코시다제 억제제는 글루코아밀라제, 수크라제, 말타제 등의 알파 글루코시다제 효소와 경쟁하여 이 효소의 작용을 저해하므로 자당, 전분, 맥아당, 기타 탄수화물의 소화를 현저하게

감소시킨다. 그러므로 탄수화물의 소화와 흡수는 십이지장과 공장(空腸) 위 부분에서만 일어나지 않고 소장 전역에 걸쳐 천천히 일어

사용하여도 심한 체중감소는 일어나지 않을 것으로 보인다.

알파 글루코시다제 억제제는 공복시 혈당이

현재 가장 널리 사용되고 있는 경구용 혈당강하제인 설포닐우레아 제제는 췌장의 베타세포를 자극하여 인슐린 분비를 촉진시키며 인슐린에 대한 말초조직의 감수성을 증가시킨다.

그러나 메트포르민은 비구아나이드 유도체로 기존의 설포닐우레아 제제와는 달리 인슐린의 분비를 자극하지

않고 인슐린의 조직이용도를 증가시켜서 혈당 강하 작용을 나타내는 약물이다. 메트포르민은 위장관에서의 포도당의 흡수를 저해하며 비만환자 및 당뇨병 환자의 인슐린 수용체의 감소된 결합 등을 정상화시킨다.

난다.

알파 글루코시다제 억제제를 사용하는 경우 식사직후의 급격한 혈당상승을 줄이고, 낮 시간 동안의 혈당치를 완만하게 유지시켜 주며, 야간에 일어나기 쉬운 저혈당의 위험을 감소시키므로 당뇨병 환자의 치료에 사용할 수 있다. 이때 대장에 이르는 탄수화물은 거의 없으나 간혹 대장까지 이르는 탄수화물이 있더라도 대장내의 장내 세균에 의해 짧은 길이의 지방산으로 대사되어 흡수가 이루어진다.

따라서 대변으로의 열량 손실은 거의 없는 편이므로 알파 글루코시다제 억제제를 장기간

200mg/dl 이하인 인슐린비의존형 당뇨에 1차 치료약물로 사용하거나 인슐린 또는 설포닐우레아 제제의 보조치료약물로 사용한다.

알파 글루코시다제 억제제를 인슐린비의존형 당뇨에 1차 치료약물로 사용했을 때 공복시 혈당 15~25mg/dl, 식후 혈당 50mg/dl, 그리고 당화 헤모글로빈(Hb A<sub>1c</sub>)은 0.5~1% 정도 감소시키는 효과가 있다.

설포닐우레아 제제에 보조요법으로 사용시 식후 혈당 감소는 30mg/dl, 당화 헤모글로빈의 감소는 0.5%이다. 인슐린과 함께 사용시 알파 글루코시다제 억제제는 인슐린의 용량을

10~30% 감소시킨다.

흡수되지 않고 대장에 남아 있는 탄수화물 때문에 생기는 가스에 의한 방귀, 복부의 팽만감, 복명(服鳴), 설사 등의 위장관 부작용이 많다. 이러한 부작용은 알파 글루코시다제 억제제의 용량에 비례하여 일어나는데 장기간 치료시 점차 없어진다. 알파 글루코시다제 억제제를 단독으로 사용시 저혈당은 거의 일어나지 않는다. 그러나 인슐린이나 설폰닐우레아 제제에 보조적으로 사용시 발생한 저혈당은 포도당으로 치료해야 한다. 그외에 가려움, 발진, 간효소치의 상승 등도 보고되었다. 체산제, 담즙산 수지, 소화효소제 등과의 동시투여는 알파 글루코시다제 억제제의 효과를 감소시킬 수 있으므로 주의해야 한다.

알파 글루코시다제 억제제를 사용해서는 안 되는 경우가 있는데 심한 위장관 질환을 가진 사람, 임산부, 수유부는 사용해서는 안되고, 특히 인슐린의존형 당뇨의 치료에 단독으로 사용해서는 안된다.

현재 개발된 알파 글루코시다제 억제제로는 아카보스(Acarbose), 에미글리테이트(Emiglitate), 보글리보스(Voglibose) 등이 있으며, 이들은 모두 경구 투여할 수 있다. 아카보스는 독일 바이엘이 개발하여 1990년에 글루코베이(Glucobay)라는 상품명으로 시판됐고, 네덜란드(91년), 벨기에, 스페인(93년)에서 각각 시판됐다.

아카보스의 초기 용량은 50mg을 하루 3번 식사와 함께 복용하며, 2주후 100mg을 하루 3번 투여할 수 있다. 또 필요하다면 4주 간격으로 용량을 증가할 수 있다.

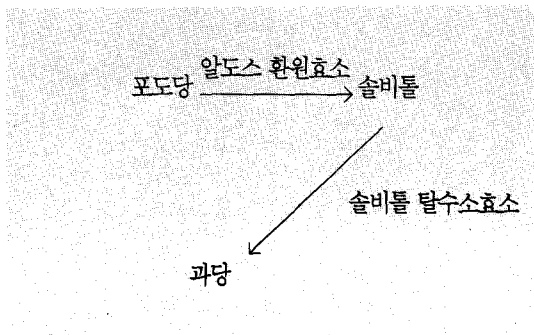
### 알도스 환원효소 저해제(Aldose Reductase Inhibitor)

이 글의 앞부분에서 언급했듯이 당뇨병 관리의 중요한 목표는 일정한 혈당을 유지하여 합병증의 발생을 예방 또는 지연시키는 것이라 하겠다. 지난 수십년간에 걸쳐 시행된 인체 및 동물실험 결과 혈당치가 높을수록, 그 기간이 길수록 당뇨병성 합병증의 발생이 증가한다는 사실이 보다 확실해 지고 있다. 최근 당뇨병(고혈당증)이 어떤 경로로 여러가지 합병증을 일으키는가를 설명하는 이론이 있어 이를 소개하고 합병증을 예방하는 목적으로 연구되고 있는 약물을 소개하겠다.

사람이나 동물이 인슐린 부족 또는 저항성으로 인해 고혈당 상태가 되면, 지방 및 근육 세포내로의 포도당 이행이 감소된다. 그러나 인체의 다른 조직들은 인슐린에 대한 감수성이 없으며 세포외의 포도당 농도에 따라 포도당이 축적된다. 따라서 말초신경, 혈관조직, 눈의 조직 등은 고혈당증에 의해 세포내 포도당 농도가 증가한다.

알도스 환원효소(Aldose Reductase)는

혈관내피 및 신경조직을 포함한 인체의 여러 조직에서 발견되는 효소로서 포도당이 솔비톨(Sorbitol)로 전환하는 과정을 촉진시킨다. 솔비톨은 그 자체로는 세포막을 통과하지 못하므로 다른 효소 즉 솔비톨 탈수소효소(Sorbitol Dehydrogenase)에 의해 전환되지 못하면 세포내에 축적된다. 세포내 포도당 농도가 상승하면 다른 경로를 통한 포도당 대사가 일어나지 않으므로 다량의 포도당이 솔비톨로 전환된다.



당뇨가 오래된 사람들을 보면 감각이 둔해지거나 저릿저릿하고 통증이 오며 또한 혈압이 많이 떨어지거나 심한 설사를 할 수도 있고, 소변보기가 어려워지거나 남자의 경우 성기능의 장애가 올 수도 있는데 이러한 증상을 '당뇨병성 신경병증'이라고 한다.

이러한 당뇨병성 신경병증의 발병에 솔비톨이 중요한 원인이라고 생각된다. 신경세포내에 솔비톨이 축적되므로 세포내 삼투압을 높

여 신경세포의 손상을 유발하게 되고 더 나아가 구조적 손상을 가져온다.

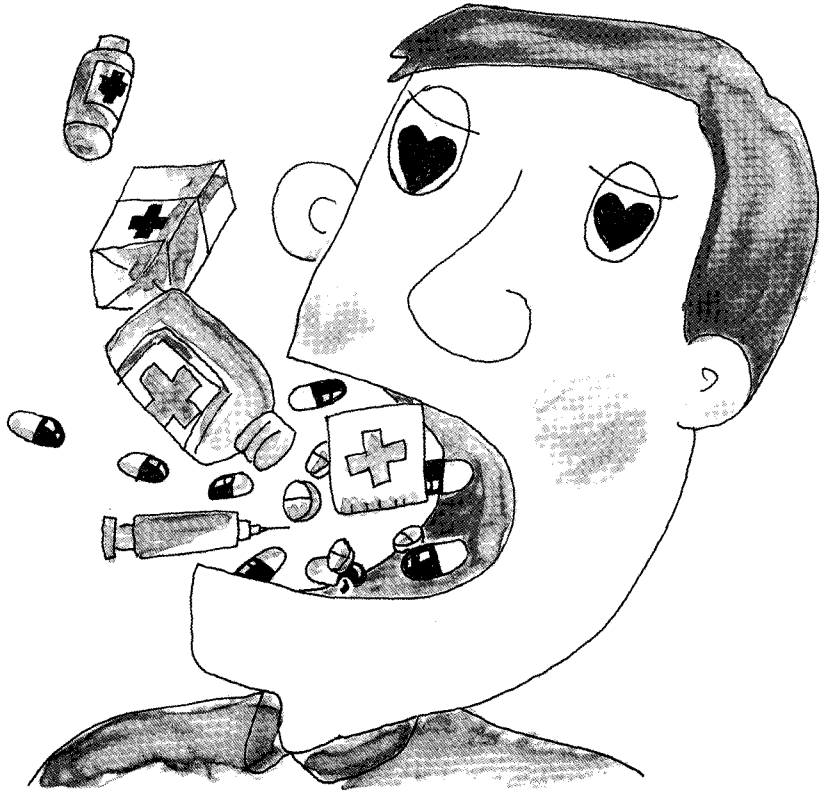
한편 눈의 수정체내에 축적된 솔비톨은 세포내 삼투압을 증가시켜서 방수로부터 수분이 수정체내로 유입하게 되어 수정체 섬유의 부종을 일으키고 공포를 형성하게 된다.

이와 같이 수정체 부종과 이에 따른 전해질 불균형의 결과를 초래하고 또한 정상적으로 투명한 수정체 단백질이 서로 엉키면서 혼탁을 가져오게 된다. 이것을 '당뇨병성 백내장'이라고 하는데 이러한 병의 발생 과정중 알도스 환원효소가 수정체 혼탁의 초기에 중요한 역할을 한다는 것이 증명되었다.

그러므로 알도스 환원효소를 저해하여 포도당이 솔비톨로 전환되는 것을 막는다면 당뇨병성 합병증의 발생을 예방 또는 지연시킬 수 있을 것으로 여겨지는데 이러한 작용을 나타내는 것이 알도스 환원효소 억제제이다.

동물실험에서 알도스 환원효소 억제제를 사용하여 알도스 환원효소를 차단하였을 때 당뇨병이 있는 동물의 신경기능 장애를 예방할 수 있고 백내장의 초기 변화가 지연되는 것이 증명되었다.

현재 개발된 알도스 환원효소 억제제로는 솔비닐(Sorbini), 톨레스타트(Tolrestat), 포닐레스타트(Ponalrestat), 알레스타틴(Alrestatin), 에팔레스타트(Epalrestat) 등이 있고, 이중 Tolrestat는 Wyeth사에서 알레



다제<sup>®</sup> (Alredase)라는 상품명으로 생산하고 있으나 아직 국내에서는 생산하고 있지 않다.

이상에서 여러 약물을 살펴보았지만 이외에도 많은 치료약물이 개발되고 있다. 그 작용기전에 따라 분류해 보면 인슐린의 분비를 촉진하거나 표적 조직에서 인슐린 유사 효과를 내는 약물, 당신생을 억제하거나 인슐린 길항 호르몬을 억제하는 약물들이 있다. 이러한 약물들은 아직 인체에 사용하기에는 미흡한 실험 단계에 있거나 독성 검사 단계에 있는 약물들이지만 기존의 약물들과는 전혀 다른 작용

기전을 가지고 있어서 새로운 치료약물로서의 개발이 기대된다.

당뇨병의 관리에 있어서 주인공은 환자 자신이다. 그러므로 당뇨병 환자는 당뇨병을 정확히 이해하고 당뇨병 관리중에 일어날 수 있는 여러가지 상황에 대해 잘 알고 이에 대처할 수 있는 능력을 갖추어야만 한다. 또 자신에게 맞는 식사와 함께 적절한 운동을 실시하고, 경구용 혈당강하제나 인슐린 요법에 의해 적절한 혈당관리를 한다면, 건강하고 풍요로운 삶을 영위 할 수 있을 것이다.