

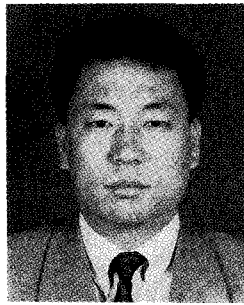
# 새로운 경구용 당뇨병 치료제 글루코바이(아카보즈)

아카보즈는 소장내에서 이당류와 올리고당 및 다당류가 포도당으로 분해되는 작용을 지연시키므로 식후 혈당치의 상승작용 및 혈청 인슐린 작용이 지연, 감소된다.(그림)

글루코바이(아카보즈)는  $\alpha$  1-4-glucosidase Inhibitor로서 Amino sugar에 불포화 cyclitol 잔기가 결합하고,  $\alpha$  1-4-glycosidic bonds로 2개의 glucose 잔기가 결합된 pseudotetrasaccharide이다.(그림 1)

아카보즈는 saccharase에 대한 친화력이 sucrose에 대한 친화력에 비해 약 11,000배 내

그림1. 아카보즈는  $\alpha$ -glucosidase를 억제하며,  $\beta$ -galactosidase는 억제하지 않는다.



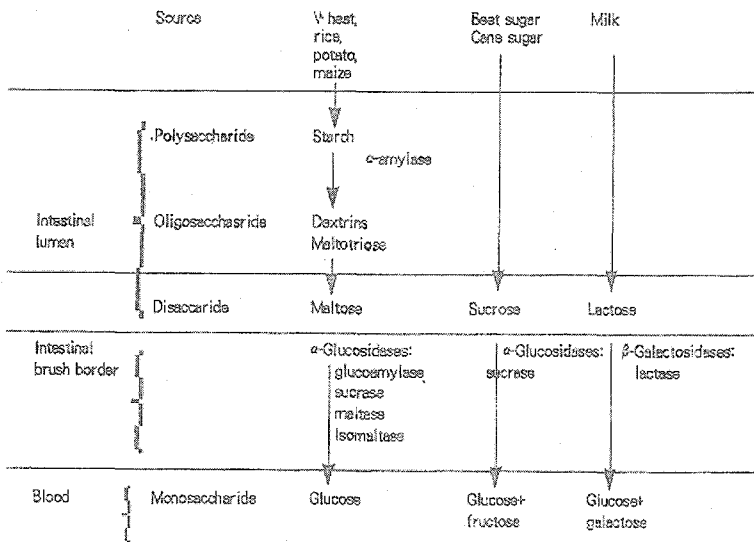
이영석

Bayer Korea Ltd  
Glucobay P. M

지 15,000배 더 크다. 따라서 아카보즈는 탄수화물의 최종 단계에서  $\alpha$ -glucosidase 효소와 결합하면서 길항적 억제제로 작용한다. 이 억제효과는 가역적이며 다당류, 올리고당 및 이당류로 부터 포도당이 분해되어 흡수되는 과정을 지연시킨다.

이런 아카보즈는 소장내에서 이당류와 올리고당 및 다당류가 포도당으로 분해되는 작용을 지연시키므로 식후 혈당치의 상승작용 및 혈청 인슐린 작용이 지연, 감소된다.

24시간 혈당치의 잔폭이 줄어들게 되고, 평균혈중농도가 떨어지며, 치료가 충분한 기간에 걸쳐 진행되면서 당화해모글로빈의 농도도 감소된다. 그런 이런 과정에서 녹말과



sucrose는 영향을 받지만, lactose와 glucose는 영향을 받지 않는다. 여러가지 실험에서 많은 지원자와 인슐린 비의존형 당뇨병환자들은 아카보즈를 통해 식후 혈당과 혈중지질농도와 식후 인슐린 농도를 감소시키며, 공복시 혈당 농도도 조금씩 축소되었다.

오랜 기간동안 인슐린 비의존형 당뇨병환자를 대상으로 한 실험에서 아카보즈는 당화해모글로빈 농도를 현저하게 감소시키며, 장에 흡수를 최소화하여, 장기복용시에도 전신효과가 나타나지 않는다.

이 약물로 인해 소화되지 않은 탄수화물이 대장으로 이동하면 방귀, 설사, 위확대증이 발생되며, 이런 증상은 30~60%의 환자에서 발생되지만 시간이 지나거나 용량을 줄이면 사라진다.

처음엔 저용량(50mg을 하루에 3번)시작하여 많은 환자에게서 효과적이었다. 필요한 경우 하루에 900mg까지 중량이 가능하고, 권장용량은 하루에 150mg에서 300mg(필요한 경우 600mg까지)이다. 결론적으로 아카보즈는 오랜동안 식이요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 인슐린 비의존형 당뇨병환자에게 유용한 약물이며, 다른 경구용 당뇨병치료제와 함께 사용할 수 있다.

### 글루코바이(아카보즈)의 흡수 및 생리에 관한 효과

글루코바이는 기전상 동물실험에서 식후

고혈당, 식후혈중 인슐린 농도와 포도당의 뇨 배설을 감소시켰으며, 이와같은 효과는 건강한 임상지원자에서도 입증되었다. 대부분의 관찰자가 식후혈당의 감소를 경험했으나, 공복시에는 가끔씩 혈당의 변화가 있었다.

글루코바이 복용이후 식사에 대한 혈당과 인슐린에 대한 반응감소는 글루코바이의 용량에 의존하며, 고농도의 글루코바이 복용시에는 보다 많은 탄수화물의 흡수불량상태가 발생하게 된다.

글루코바이는 장내인슐린(Enteroinsulin)의 중심구조 부분을 형성하는 GIP(Gastric inhibitory polypeptide)의 식후 방출을 감소시키는 반면, 장내 글루카곤(enteroglucagon)은 상승시키는 효과를 보이므로 GIP는 식사에 대한 insulin의 반응성을 예측할 수 있는 것이다.

이러한 두 호르몬(enteroglucagon과 enteroinsulin)의 길항적 작용은 십이지장과 공장에서 탄수화물의 흡수를 감소시키고, 먼거리에 있는 소장에서 탄수화물의 흡수를 증가 시키는데 있어서의 글루코바이 작용의 결과 때문인 것이다.

GIP 농도 변화는 글루코바이에 의해 유도된 식후 인슐린농도의 감소에 의해 조절될 수 있다.

이러한 효과는 NIDDM(제2형 당뇨병환자)에 있어서 인슐린저항성 때문에 고인슐린증이 항상 존재하는 환자에게는 특히 유

익할 것이다.

동물실험에서 글루코바이는 혈당과 인슐린농도에 대한 효과는 cholesterol과 triglycerides에 대한 효과와 마찬가지로 크게 나타난다.

일상실험에서 건강한 지원자와 NIDDM(제2형 당뇨병환자) 모두에서 글루코바이의 치료는 주로 triglyceride와 저밀도 지질단백질(VLDL)농도에 영향을 미쳤음을 들 수 있었다. 이때 혈청 cholesterol 농도에도 거의 영향을 미치지 않았다.

Zavaroni와 Reaven에 의해 Plasma triglyceride에 대한 글루코바이의 유익한 효과는 식사후 인슐린이 제안되었으며, acarbose는 typeIIb(저밀도 저단백질과 초저밀도 저단백질이 모두 상승되는 형태)와 Type IV(혈청중의 triglycerides치가 상승되나,  $\beta$ -리포단백질과 콜레스테롤, 인지질은 정상인 형태)의 고지질단백증의 치료에 제안되었다.

대부분의 동물실험에서 글루코바이용량은 체중감소의 효과와 음식물섭취의 어떠한 일관된 변화에도 관계가 없었다.

그러나 일상실험에서는 건강한 지원자, 비만자, 그리고 NIDDM(제2형 당뇨병환자)과 IDDM(제1형 당뇨병환자)에서 글루코바이의 체중감소 효과는 입증되지 않았다.

이러한 현상은 글루코바이가 탄수화물의 전반적인 흡수를 지연시키는 것이지 감소시키는 것이 아니기 때문인 것이다. 또한 대부분의 임상연구에서 글루코바이의 체중

감소 효과가 일차적 목표는 아니었으며, 연구참여자들 또한 동열량식사(isocaloric diet)가 지속되었다.

일부 연구자들은 글루코바이가 이미 체중을 뺀 비만한 전가에 있어서 다시 체중 증가의 열량을 감소시킬지 모른다는 것을 제안했다.

그러나 현재까지 확실한 증거가 밝혀지는 않았다. 올리고당(oligosaccharide)과 다당류(polysaccharide)에서 분해된 glucose에 대한 인슐린의 복용은 저혈당에 민감한 환자에게 추천되었다.

글루코바이의 임상적 용도는 또한 위절제수술을 받은 환자에서 dumping syndrome이 나타나는 환자에 또한 추천이 되었는데, dumping syndrome은 위절제 수술을 받는 환자가 식후 15~30분 경과후 소장의 상부에 급속히 도달하는 음식물의 삼투영향(osmotic effect)의 결과도 미주신경증세(Vagal symptoms)와 상복부 불쾌감이 동반된다.

글루코바이는 소장관에서 작용하는 삼투압을 증가시키는 단당으로의 소화를 지연시키기 때문에 유용성이 있다.

저혈당 민감성과 dumping syndrome에 대한 글루코바이의 유익한 효과에 관한 유용한 자료가 전망성은 있지만 아직 확정적이지는 못하다.

#### NIDDM에 대한 글루코바이의 임상연구

NIDDM(제2형 당뇨병환자)에 있어서 특히 경증(mild)에서 중증(moderate)까지 고지혈증을 가진 환자에게 식사요법에 부가적으로 글루코바이 복용시, 공복상태에 10-20mg/dl, 식후 30~60mg/ml정도가 위약에 비해 저하되었다.

대부분 임상보고서는 식후혈당의 감소가 일관되게 나타났으나, 공복시에는 가끔씩 혈당강하를 나타낸다. 공복시 글루코바이 투여시 혈당 강하는 그 기전이 아직 불명확하다.

글루코바이의 용량은 연구별로 다양하지만 대체로 50내지 100mg으로 하루 3번식전 복용이 부작용을 가장 최소화하는 가운데 최고의 효과를 발현하는 용량이라고 얘기되고 있다.

개인별로도 글루코바이에 대한 다양성이 보이는데 이는 약물에 대한 소장에서  $\alpha$ -glucosidase의 감수성의 감소와 또는 낮은 식사법 때문이다. 글루코바이에 의한 혈당의 감소로 HbA1c농도 0.5-1% 정도로 낮추는 효과를 나타낸다.

이러한 HbA1c의 강하로 Placebo의 다른 치료제(biguanide, sulphonylurea, insulin)으로 NIDDM(제2형 당뇨병환자)에 대해 치료도 비교해 볼 수 있다.

글루코바이와 HbA1c의 감소는 혈당의 강하로 인해 헤모글로빈과 다른 단백질들이 당화되는 것을 감소시키기 때문에 논리적으로 타당하다.

글루코바이의 당농도 강화 NIDDM환자의 안전성 합병증의 진행에 있어서 당화작용으로 인한 최종생산물 형성의 관점에서 볼 때 글루코바이는 이러한 합병증 예방측면에서 유의할 수 있으나 아직 장기적인 연구가 현재까지 실시는 되지 못하고 있다.

글루코바이는 NIDDM(제2형 당뇨병환자)에 있어서 biguanide와 sulphonylurea제제를 받거나 인슐린을 이미 투여받은 환자에서 병용으로 사용시 혈당개선 효과를 보인다. 그러나 이미 최대 용량의 biguanide, sulphonylurea와 복합탄수화물에서 제한된 식사요법을 받는 환자에게는 글루코바이가 효과를 발현하지 않을 수 있으며, 이때는 인슐린으로 처방시 효과를 거둘 수 있지만, 이때 글루코바이와 병용하면 인슐린의 양을 줄일 수 있다.

sulphonylurea이나 biguanide에 비해 글루코바이는 매우 다양하게 작용하며, 실험적으로 혈당과 HbA1c농도를 감소시키는데 glibenclamide만큼이나 효과가 있었다.

글루코바이는 미국 FDA에서 1995년 9월에 승인되었으며, 현재 22개 경구용 혈당강하제 중 발매 1년만에 2위로 급부상하였으며, 계속적으로 처방이 확대되고 있으며, 특히 당뇨병환자 교육에도 남다른 관심과 지원으로 매년 당뇨병 주간을 당뇨병학회와 함께 실시하고 있다.