

경구혈당강하제의 사용법

전남대학교 의과대학 내과학교실

이 태 희

Clinical Use of Oral Hypoglycemic Agents

Tai Hee Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University, Medical School, Kwangju, Korea

서 론

당뇨병에 있어서 치료는 그 병의 “치유”가 아닌 “조절”에 중점을 두고 있으며, 치료목표는 고혈당에 따른 대사장애를 교정하고 만성합병증의 발생을 예방하거나 지연시키는데 있다. 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 혈당조절은 식사요법과 운동요법이 우선적으로 사용되며, 이들 방법으로 만족할만한 혈당 조절이 되지 않았을 때 비로소 약물요법을 시작하게 된다(표 1). 약물요법은 경구혈당강하제와 인슐린이 사용되는데, 현재 국내에서 널리 사용되고 있

는 경구혈당강하제로는 설폰요소제가 있으며, 최근 비구아나이드제인 메트포르민(metformin)과 알파-글루코시다제(α -glucosidase) 억제제인 아카보스(acarbose)의 사용이 증가하고 있는 실정이다(표 2).

본 란에서는 설폰요소제, 비구아나이드제, α -glucosidase 억제제 등의 현재 국내에서 사용되고 있는 경구혈당강하제의 종류와 작용기전에 따른 특성을 살펴보고, 사용법에 관하여 알아보며, 그외에 국내에서 널리 사용되지 않는으나 최근에 소개되고 있거나 개발중인 약물에 대해 살펴보고자 한다.

표1. 당뇨병환자에서 혈당조절의 목표치

생화학적 지표	정상	혈당조절의 목표	치료가 필요한 경우
공복시 혈당(mg/dl)	<115	80 - 120	> 140
취침시 혈당(mg/dl)	<120	100 - 140	> 160
HbA _{1c} (%)	<6	< 7	> 8

표2. 국내에서 사용되고 있는 경구혈당강하제

성분명	상품명
설펜요소제 (Sulfonylureas)	
클로르프로파미드 (Chloropamide)	다이아비네즈
글리벤클라미드 (Glibenclamide)	다오닐, 유글루콘
글리피지드 (Glipizide)	다이그린
글리클라지드 (Gliclazide)	다이아미크론
글리퀴돈 (Gliquidone)	글루레노름
비구아니드 (Biguanide)	
메트로포르민 (Metformin)	글루코파지
알파 글루코시다제 억제제 (α-glucosidase inhibitor)	
아카보스 (Acarbose)	글로코바이

표3. 현재 사용되고 있는 설펜요소제의 종류와 특성

일반명	1정당 함량 (mg)	용 량		1일 투여 횟수	작용시간 (시간)	반감기 (시간)
		상용량	범위			
톨부타미드	500	1500	500-2000	2 - 3	6-10	
클로르프로파미드	250	250	50-500	1	36-60	33-43
아세토헥사미드	250	750	250-1500	1 - 2	10-20	
톨라자미드	100	500	100-1000	1 - 2	12-24	
	250					
	500					
글부리드	2.5	20	2.5-30	1 - 2	12-24	
	5					
	10					4
글리피지드	5(10)	30	2.5-40	1 - 2	12-24	
글리퀴돈	30	30	15-120	1 - 2	5-7	10-12
글리클라지드	80	80	40-320	1 - 2	12	6-10
글리벤클라미드	5	5	2.5-20	1 - 2	24	

경구혈당강하제의 종류와 특성

1. 설펜요소제(Sulfonylureas)

가. 설펜요소제의 종류와 특성

1950년대에 개발되어 현재까지 사용중인 약물로 개발시기에 따라 1세대인 클로르프로파미드(Chloropamide), 톨부타미드(Tolbutamide), 아세토헥사미드(Acetohexamide), 톨라자미드(Tolaza-

mide)와 2세대인 글리벤클라미드(Glibenclamide 또는 Gliburide), 글리피지드(Glipizide), 글리클라지드(Gliclazide), 글리퀴돈(Gliquidone) 등이 있다 (표 3).

설펜요소제는 설펜산-요소 핵 구조(sulfonic acid - urea nuclear structure)에 측쇄 치환기가 결합된 구조로 되어 있는데 1세대는 이 측쇄 치환기가 작고 극성의 수용성인데 반해 2세대 제제는 크고, 비극성의 지용성이어서 세포

내로 잘 침투되는 특징을 갖는다. 이 분자구조로 인해 1세대 설펜요소제는 혈장 단백질과 이온 결합을 하는데, 이 결합은 대전되는 약물(salicylate, sulfonamide, clofibrate, NSAIDs)에 의해 치환되어 활성 혈장 농도가 다양하게 된다. 2세대 설펜요소제는 비이온 결합을 함으로써 약물 상호작용에 의한 영향이 더 적다. 이러한 성질 때문에 2세대 설펜요소제는 단위 용량에 의한 혈당강하 효과가 1세대 설펜요소제에 비해 크다. 그러나 최대용량 투여시 혈당강하 효과에 차이는 없다.

나. 작용기전

설펜요소제의 주된 작용은 췌장 소도 베타 세포에서 인슐린 분비를 촉진시키는 것이다. 설펜요소제가 베타 세포의 세포막내 수용체와 결합하여 ATP-sensitive K^+ channel을 억제함으로써 K^+ 의 세포외 이동을 감소시켜 세포막의 탈분극을 유발하고 이로 인해 칼슘 이온이 세포내로 이동하여 인슐린 분비를 증가시킨다고 알려져 있다 (그림 1).

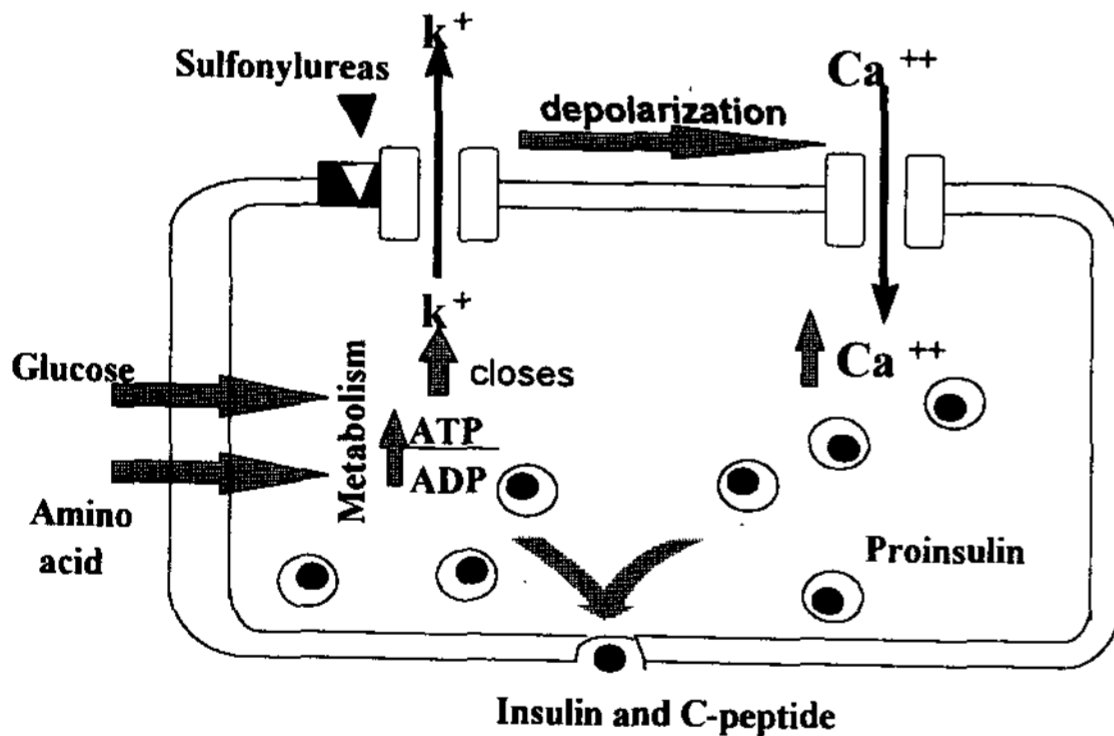


그림 1. 설펜요소제의 인슐린 분비 기전

설펜요소제는 인슐린 분비를 촉진시키는 작용 외에도 말초 조직에서 인슐린 작용을 증가시키는 “췌장의 효과”도 있다. 즉 지속적인 설펜요소제 투여시 인슐린 분비가 투여 전보다 높지 않음에도 혈당은 계속 조절이 잘 되는 경우가 많은데 이는 설펜요소제의 췌장의 효과인

간이나, 근육, 지방조직에서 인슐린 수용체 수의 증가인슐린 수용체후 결합의 일부호전으로 인슐린 감수성의 증가, 간의 당신생 억제 등에 의한 것으로 보고 있다.

설펜요소제가 간내에서 cAMP dependent protein kinase-catalyzing phosphorylation을 억제함으로써 fructose-2,6-biphosphatase의 활성 억제와 6-phosphofructo-2-kinase의 활성 촉진을 유도하여 2,6-이인산 과당(fructose-2,6-biphosphate)이 증가된다. 간내 2,6-이인산 과당은 간 당원분해에 있어서 중요한 효소 중 하나인 phosphofructokinase-1의 강력한 알로스테릭한 인자이며, 포도당 신생 효소인 fructose-1,6-biphosphatase의 억제 인자이다. 따라서 2,6-이인산 과당이 증가되면, 당원 분해가 촉진되고 포도당신생이 억제된다. 또 장쇄 지방산의 산화를 감소시킨다. 2,6-이인산 과당의 증가, 당원분해 증가, 당신생의 감소, 장쇄 지방산의 산화 감소 작용 등 이러한 직접 효과 외 인슐린 작용을 강화시키는 간내 당원 합성효소(glycogen synthetase)와 당원 합성(glycogen synthesis)의 증가, 간내 지방생성의 증가 작용이 있다. 또한 간의 인슐린 추출 작용을 감소시키는 효과도 있다.

근육에서의 설펜요소제 직접 효과로는 포도당 수송의 증가와 2,6-이인산 과당의 증가가 있고, 인슐린의 탄수화물 수송 촉진 효과를 강화시켜 주는 간접 효과가 있다. 지방 조직 내에서는 직접 작용으로 adenosine-3,5- monophosphate diesterase를 증가시키고, 지방분해를 억제하는 효과와 당원 합성 효소를 증가시키는 효과가 있다.

다. 부작용

설펜요소제의 가장 위험한 부작용은 저혈당이다. 발생하는 빈도와 정도는 아직까지 정확하지 않지만 설펜요소제 치료받는 40-65세 사이의 환자를 대상으로 한 연구에서 6개월동안 20.2% 환자가 저혈당을 경험하였고 글리부리드를 사용하는 환자군에서 더 자주 관찰되었다고 한다. 장시간 동안의 심한 저혈당은 작용시간

이 긴 글리부리드나 클로르프로파미드에서 오며 유발 인자는 고연령(>65세), 부적절한 영양 섭취, 동반된 질환, 만성적인 신장, 간, 심맥관계 질환, 설폰요소제의 작용을 강화시키는 약이나 저혈당을 유발하는 약제를 병용하는 경우이다. 치료는 경한 상황에서는 약제 용량 조절 또는 식사 간격의 조절을 시도하지만, 심할 때는 50% 포도당 주입후 10-20% 포도당 용액을 계속 정맥내로 주입하면서 최소한 3일정도 혈당을 감시하고 100-150mg/dl 농도로 유지하도록 하고 포도당 주입으로 효과가 없는 경우 당류 코르티코이드, 글루카곤 등을 사용할 수 있다.

설폰요소제의 장기적 사용시 발생하는 독성은 빈도가 높지 않으며 대부분이 사용 시작후 약 2개월내에 잘 발생한다. 구역, 구토등이 1-3%로 가장 흔하고 발진, 소양증등이 0.5-1.5%에서 나타난다. 그외 드물게 무과립구증, 용혈성 빈혈, 간기능 장애, 황달, 담즙정체등이 있다. 설폰요소제는 태반을 통과하여 태아에 심한 저혈당을 일으킬 수 있고 기형 발생이 동물에서 보고되었으나 사람에서는 아직 보고된 바 없다.

2. 비구아니드(Biguanide)

비구아니드는 1950년대에 합성되었으며, 펜포르민(phenformin)과 부트포르민(butformin) 등은 유산 혈증의 위험성 때문에 현재는 사용이 금지되고 있고, 메트포르민(metformin)만이 실제 임상치료제로 사용되고 있다.

메트포르민은 작용기전이 완전히 밝혀지지 않았지만 소장에서의 당흡수 억제, 근육 및 지방조직 등의 말초조직에서의 인슐린작용의 강화, 간에서의 포도당신합성억제 (그림 2) 등이 알려져 있다 (표 4). 췌장에서의 인슐린 분비를 증가시키지는 않아 고인슐린혈증이나 저혈당증의 부작용은 없다. 또한 체중 감소 효과가 있어 인슐린비의존성 당뇨병 환자 치료에 유용하다. 식사요법과 운동으로 혈당조절이 되지 않았던 환자에서 단독투여시 공복혈당이 60-90mg/dl 정도 감소하며 HbA_{1c}는 1.8% 감소하는 것

으로 보고되고 있다. 흡수된 메트포르민은 반감기가 약 1.5-2.8시간 정도이며, 혈청 단백질과 결합하지도 않고, 간에서 대사되지 않으며, 소변을 통해 배설된다.

흔한 부작용으로 약 5-20%의 환자에서 식욕 감퇴, 오심 및 설사 등의 위장관 장애가 있다 (그림 3). 가장 위험한 부작용은 유산혈증이다. 펜포르민의 경우 매년 투여 환자 1000명 중 약 0.4-0.6%에서 유산혈증이 발생하여 67%가 사망하였으나, 메트포르민 투여 환자의 경우 매년 1000명 중 0.01-0.067%에서 발생하였고, 사망율은 33%였다.

표 4. 메트포르민의 작용 기전

1. 식욕 감퇴 유발
2. 장내 포도당 흡수 감소
3. 근육과 지방조직내 포도당 섭취 증가
 - a. 직접 효과
 - b. 인슐린 작용 강화
 1. 인슐린 수용체 결합의 증가
 2. 수용체 결합후 기전
4. 간의 포도당 생산 감소
 - a. 직접 효과
 - b. 인슐린 작용 강화
5. 인슐린 과민성 세포 (insulin-sensitive cell)내 포도당 수송체-4 (GLUT-4)의 증가

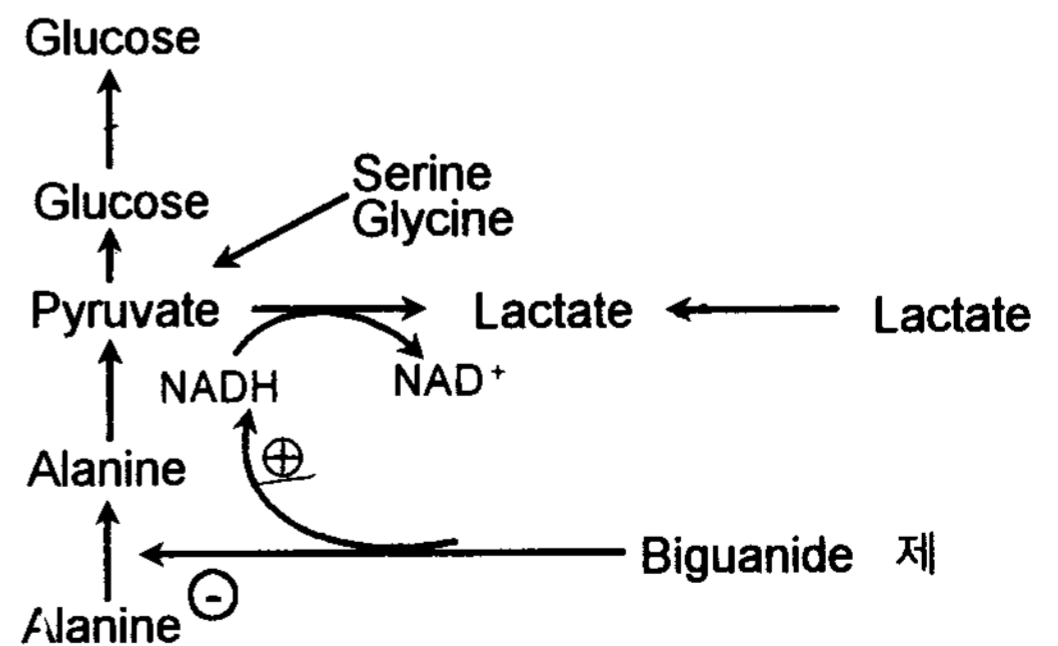


그림 2. Biguanide (BG)제의 간 당방출억제작용기전

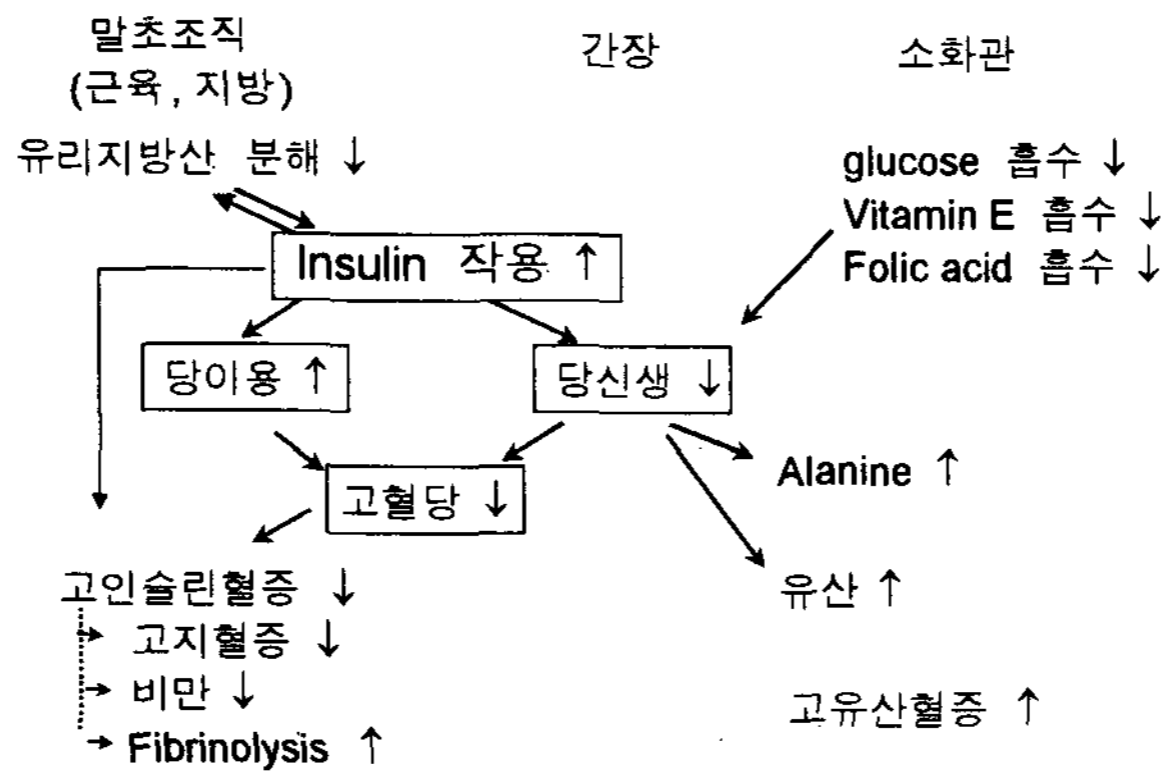


그림 3. Biguanide (BG)제의 대사에 미치는 효과

3. 알파-글루코시다제 억제제 (α -glucosidase inhibitor)

알파-글루코시다제 억제제는 복합탄수화물과 이탄당을 단탄당으로 소화시키는 작용을 하는 장관내 알파-글루코시다제(α -glucosidase) 효소를 가역적으로 억제하는 단탄당(oligosaccharide)으로 식후 당의 흡수를 지연시켜 식후 혈당, 인슐린 및 중성지방 증가의 감소를 유발한다. 현재 개발되어 사용되고 있는 아카보스(acarbose)와 아직 시험단계인 미글리톨(miglitol)이 있다.

알파-글루코시다제는 소장내세포의 brush border에 위치하여, 자당(sucrose), 맥아당(maltose) 등을 포도당(D-glucose), 갈락토스(D-galactose), 과당(D-fructose) 등의 단당류로 분해하는 효소이다. 아카보스는 이들 α -glucosidase를 억제하는데 그 억제 효과는 글루코아밀라제(glucoamylase) > 수크라제(sucrase) > 말타아제(maltase) > 이소말타아제(isomaltase) 순이다. 수크라제 억제에 의해 자당의 포도당과 과당으로의 장내 전환이 지연되고, 글루코아밀라제, 말타아제, 이소말타아제의 억제로 전분의 소화를 지연시키나, 포도당(glucose), 유당(lactose), 포도당(dextrose) 및 맥아당(maltose)의 흡수에는 영향을 미치지 않는다. 그러나 또 다른 알파 글루코시다제 억제

제인 미글리톨(Miglitol)은 경구당부하검사시 최고치 후의 혈당을 의의 있게 낮춤으로써 포도당 흡수에도 영향을 미친다. 아카보스는 췌장의 알파-밀라제를 억제하여 전분의 소화를 지연시키는 효과와 중성지방의 농도를 감소시키는 효과도 있다. 매 식사 때 200-300mg의 아카보스 투여할 경우 식후 포도당, 인슐린 및 중성지방 증가 억제에 있어서 최대 효과를 나타낸다.

알파-글루코시다제 억제제는 탄수화물의 소화 및 흡수 지연으로 대장내 발효성 탄수화물이 증가되어 헛배부름 등의 증상을 초래한다. 그러나 흡수되지 않은 다탄당은 대장내 세균에 의해 단쇄 지방산으로 되어 흡수됨으로써 열량 손실은 없다. 알파 글루코시다제 억제제는 위내 억제 폴리펩티드(gastric inhibitory polypeptide, GIP)의 식후 유리를 억제하고 enteroglucagon 반응을 증가시키는데, GIP는 상부 소장인 십이지장 및 공장에서의 탄수화물 흡수 정도를 enteroglucagon은 하부 소장에서의 탄수화물 흡수 정도를 반영한다. 이외에도 소마토스타틴(somatostatin)의 증가, 가스트린(gastrin), 판크레오지민(pancreozymin)의 감소 등을 초래한다. 또한 지방, 수분, nitrogen, 철분, 크롬 등의 변내 배설을 증가시키는 작용이 있다.

동물 실험에서 아카보스는 혈중 중성지방,

콜레스테롤 및 유리 지방산의 농도를 낮추어 준다는 보고가 있다. 그러나 인체 실험에서는 초저밀도 지방단백의 합성을 억제하여 공복시 혈중 중성지방을 낮추어 주기는 하지만 동물실험에서만만큼의 저명한 효과는 없다. 당뇨병 말기 합병증에 대한 알파-글루코시다제 억제제의 효과로는 일중 혈당의 개선과 식후 혈장 인슐린 농도, 공복시와 식후 혈장 중성지방의 농도를 낮춤으로써 죽상동맥경화증을 예방하는데 도움을 줄 수 있다.

아카보스는 장내에서 작용하므로 거의 흡수가 되지 않으며, 약 0.5-1.7%가 대사되지 않은 채 흡수되나 모두 소변으로 배설되고 체내에는 축적되지 않는다. 아카보스의 분해는 장내 소화효소와 장내 세균들에 의해 이루어지며, 아카보스와 그 대사물들은 경구 투여시 약 35%

가 소변으로, 50%가 대변으로 배설된다.

경구혈당강하제의 사용법

1. 설폰요소제

인슐린비의존성 당뇨병 환자에서의 약물요법은 일반적으로 약 3개월간의 적절한 식사요법과 운동으로 혈당이 조절되지 않을 때 사용하게 된다. 다만 공복시 혈당이 200mg/dL 이상일 경우 처음부터 식사요법, 운동과 함께 경구혈당강하제를 사용할 수 있고, 공복혈당이 270mg/dL인 경우 일시적으로 인슐린요법으로 시작하고 후에 경구혈당강하제로 바꾸는 것이 좋다. 일반적으로 경구혈당강하제 사용 대상이 되는 경우는 식사 및 운동요법으로 혈당이 잘 조절되지 않으면서, 1) 당뇨병이 40세 이후에 발병

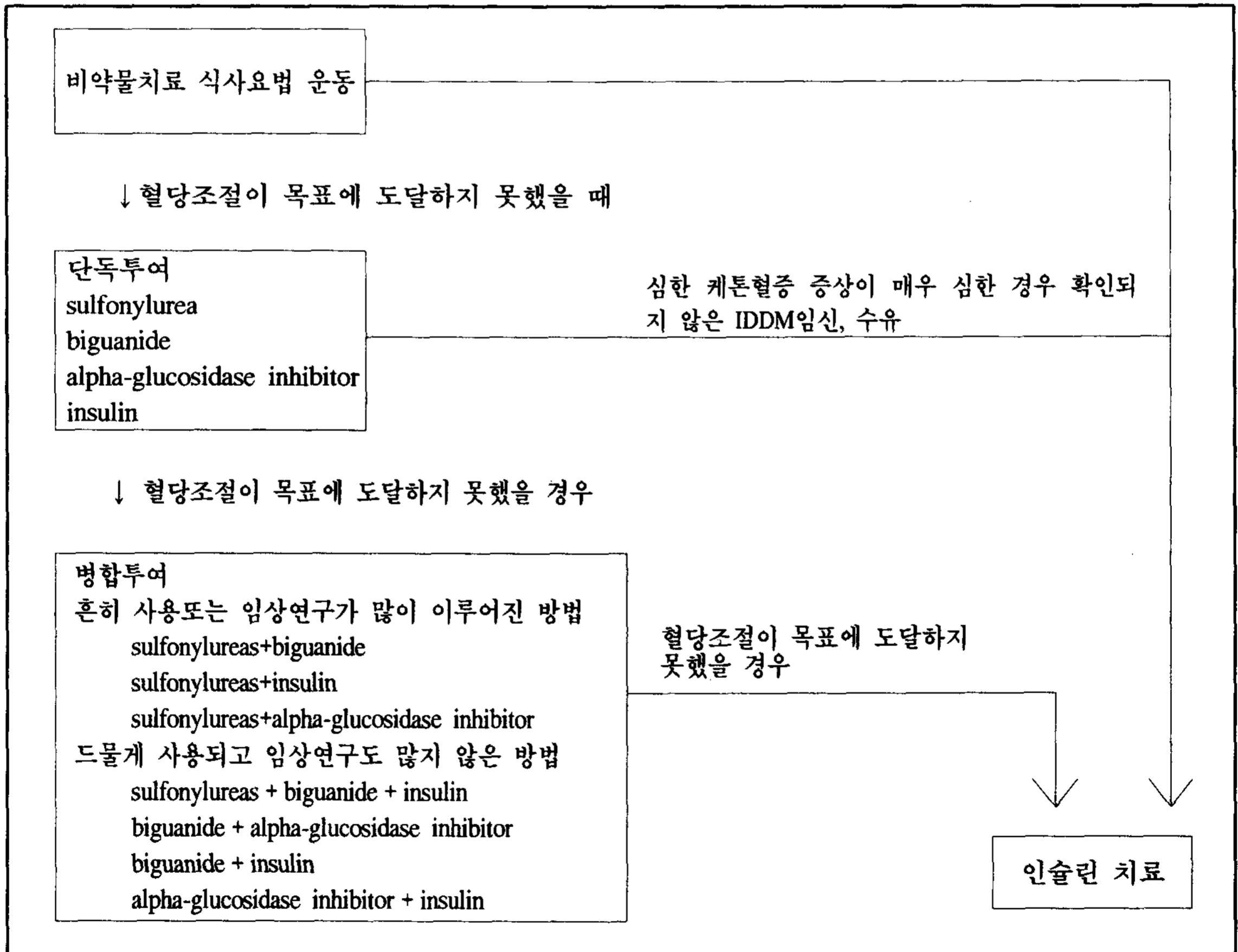


그림 4. 인슐린비의존형당뇨병 환자에서 약물치료

한 환자, 2) 발병한지 5년 이내 환자, 3) 체중이 정상이거나 비만한 자, 4) 인슐린 치료를 받은 적이 없거나, 치료경력이 있어도 인슐린에 대한 반응이 양호하였거나, 하루 인슐린 필요량이 20-30unit 이하였던 경우 등이다.

반대로 효과가 없거나 부작용 등으로 사용을 금하여야 할 경우는 1) 인슐린 의존성 당뇨병 혹은 췌장성 당뇨병 환자, 2) 임신부 및 수유모, 3) 심한 감염증, 대수술, 외상 및 급성 심근경색증등 심한 스트레스 상태, 4) 심한 신 또는 간장 질환을 가진 자, 5) 과거력상 설폰 요소제에 혹은 유사제제에 심한 부작용이 발생할 가능성이 많은 환자 등이다.

2. 비구아니드

투여 방법으로 초기에 500mg을 1일 2회 식사와 함께 복용하며, 1주간격으로 500mg씩 증량하여 1일 3회, 최대 용량인 2.5g까지 투여할 수 있다. 소화기 장애가 있을 수 있으나 대부분 일시적이기 때문에 약 용량을 감량하여 시작하고 점차 증량시키면 된다. 비구아니드계 약물의 치명적인 부작용인 유산혈증(lactic acidosis)은 메트포르민의 경우 거의 발생하지 않는다. 그러나 일단 유산혈증이 발생하면 사망률이 높기 때문에 투약시 신장 또는 간질환이 있는지, 저산소증을 일으킬 수 있는 질환이 있는 환자인지, 1일 최대 용량인 2.5g 이상 투여가 되는지 확인해야 한다 (표 5).

표 5. 메트포르민 사용의 금기증

1. 대사성 산혈증 및 유산혈증의 가능성이 높은 경우
 - a. 대사성 산혈증 (모든 원인)
 - b. 만성폐질환
 - c. 심부전증, 급성심근경색증
 - d. 심한 감염증
 - e. 대수술
2. 신장질환
 - 급성 및 만성 신부전
 - 요오드 조영제를 이용하는 방사선 검사
3. 간질환
4. 알콜 중독증
5. 임신, 수유

3. 알파글루코시다제 억제제

알파-글루코시다제 억제제는 복합탄수화물의 소화 및 흡수를 지연시켜 식후 혈당 증가를 억제하는데, 일부 흡수가 지연된 탄수화물은 대장내 세균에 의해 단쇄 지방산(short chain fatty acid)으로 변환되어 흡수 및 대사가 이루어진다. 따라서 고인슐린혈증을 유발하지도 않고, 저혈당을 일으키지 않아, 당질 섭취가 전체 열량의 50% 이상인 우리나라의 경우에서 좋은 약제로 생각된다. 고혈당의 정도가 심하지 않은 인슐린비의존성 당뇨병 환자에서 식사요법에 반응이 없는 경우에 일차적인 적응이 되며, 설폰요소제의 2차 실패시나, 설폰요소제나 인슐린과의 병합요법도 가능하다. 아카보스는 초기 용량으로 25-50mg씩 3회 식사시작과 함께 복용한다. 2주후 100mg씩 3회로 늘린후 식후 1시간 혈당이 200mg/dL 이상인 경우 4주 간격으로 점차 증량하여 최대용량인 1일 200mg씩 3회까지 용량을 올릴 수 있다. Acarbose 사용의 금기증으로는 인슐린의존성 당뇨병의 일차 치료, 중증의 위장질환, 임신과 수유 등이 있다.

4. 경구혈당강하제의 병합요법

가. 설폰요소제와 비구아니드

설폰요소제에서 2차 치료 실패시 최대용량을 사용하여도 효과가 없을 경우 먼저 효능이 강한 약으로 바꿔볼 수 있는데 클로르프로파미드, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리클라지드 등으로 효과가 없는 경우에는 다른 설폰요소제로 바꾸어도 효과가 없는 것으로 알려져 있다. 최대용량의 설폰요소제로 공복혈당이 200mg/dL 이하로 감소하지 않을 때 메트포르민과의 병합요법을 고려할 수 있는데 이는 설폰요소제에 의해 분비된 인슐린의 작용이 비구아니드에 의해 증진된다는 점을 고려할 때 효과적이라 생각되나 이 경우 메트포르민 단독 요법과 마찬가지로 유산혈증을 유발할 수 있으므로 주의가 필요하다.

나. 설폰요소제와 알파글루코시다제 억제제

알파글루코시다제 억제제는 인슐린비의존성 당뇨병에서 공복 혈당이 200mg/dL 이하이고 설폰요소제나 인슐린의 부작용이 염려되는 환자에서 1차로 쓰일 수 있는데 탄수화물이 50% 이상인 식사를 하는 인슐린비의존성 당뇨병에서 알파글루코시다제 억제제를 1차약으로 쓸 경우 공복혈당을 18mg/dL 정도 낮출 수 있고 식후 혈당 상승을 54mg/dL 정도 낮출 수 있다.

다. 설폰요소제와 인슐린

설폰요소제 실패 환자에서 인슐린과의 병합요법이 최근 많이 시도되고 있는데 주로 취침 전 중간형 인슐린을 6-10단위 사용하여 공복시 혈당을 조절하고 낮시간은 설폰요소제를 사용하는 방법으로서 공복혈당의 조절이 낮시간의 설폰요소제의 작용을 증가시킨다는 가설에 근거한다.

5. 경구혈당강하제의 선택

투약할 경구혈당강하제를 선택하는데 있어서 환자의 상태 즉 나이, 체중, 영양상태, 합병증에 따른 신기능장애 유무, 다른 질환의 유무, 다른 약물의 복용여부, 경제적 능력 등과 약물의 효능, 작용시간, 대사작용, 부작용, 투여횟수 등의 편리도, 비용 등을 고려하여야 한다. 어떤 경구혈당강하제로 시작하더라도 가능한한 최소용량부터 시작하여 혈당의 정도와 부작용 여부를 관찰하여 일주일 간격으로 서서히 증량하여야 한다.

국내에서는 1세대 설폰요소제 중 클로르프로파미드(Diabinese®)가 시판되고 있는데 2세대 설폰요소제와 효과에서는 차이가 없으나 혈장 단백질과 이온결합을 하므로 다른 약물과의 상호작용이 많다. 또한 항이뇨 작용에 의한 수분 저류, 저나트륨혈증과 알콜 섭취후 안면홍조를 일으킬 수 있으며, 약효의 지속시간이 길어 저혈당의 위험이 상대적으로 높다. 설폰요소제 중 작용시간이 비교적 긴 클로르프로파미드와 글리벤클라미드는 저혈당의 발생 가능성이 비교적 높아 60세 이상의 노인이나 식사습관이 일정치 않은 환자에서는 사용하지 않도록 해야 한다. 대부분의 설폰요소

제가 간에서 대사되어 배설되므로 심한 간기능장애시에는 사용하지 않아야 하고, Gliquidone을 제외한 대부분의 약물이 신장을 통해 배설되므로 신기능장애시에도 사용하지 않는 것이 좋다. 이외에 2세대 설폰요소제간에 큰 차이는 없으나, gliclazide는 혈당강하작용외에 혈소판 응집억제, 섬유소 용해의 항진 등 미세혈관 합병증의 치료와 예방에 효과가 있다는 일부 보고가 있다.

메트포르민도 신기능 장애 등 금기가 없는 한 초기에 단독요법으로 사용할 수 있다. 또 체중 증가의 부작용이 없어 비만한 인슐린비의존성 당뇨병환자에게 사용 가능하며, 설폰요소제로 혈당조절에 실패한 경우 병합요법으로도 투여할 수 있다.

아카보스는 공복 혈당이 200mg/dL 이하인 경우 식사요법과 함께 단독 투여할 수는 있으나, 아직까지는 주로 다른 혈당강하요법에 의해 충분한 효과를 얻지 못할 때 병합요법으로 사용한다.

새로운 혈당강하제

1. 레파글리니드(Repaglinide)와 글리메피리드(Glimepiride)

새로운 설폰요소제로 레파글리니드는 빠른 작용 시작과 가역성이 특징이며 식전 치료(pre-meal treatment)에 유용하다. 글리메피리드는 설폰요소제 수용체내의 결합 부위가 다른 설폰요소제와 다르며, 다른 설폰요소제에 비해 심혈관계 부작용이 적다. 즉 심혈관계의 ATP-dependent K^+ channel에 대한 결합이 타 설폰요소제보다 적어 심근허혈증시 보상적으로 일어나는 혈관확장을 억제하는 정도가 낮고, 고칼륨혈증에 의한 부정맥의 발생도 적다. 약효는 글리벤클라미드와 비슷하나, 저혈당 빈도가 낮고 작용 시작이 좀더 빠르다.

2. 티아졸리디네디온(Thiazolidinediones)

1980년대 이후 당뇨병 치료제로서 새로 개발된 약제 가운데 티아졸리디네디온 계열의 약제들은 인슐린 저항성이 있는 상태에서 효과를 나타내었다. 이들은 인슐린 증감제(Insulin sen-

sitizer)로 불리는 시글리타존(ciglitazone), 피오글리타존(pioglitazone), 엔글리타존(englitazone) 및 최근에 개발된 트로글리타존(troglitazone) 등이다. 이들 약물의 임상 실험에서 인슐린 저항성의 감소, 간내 포도당 생성률의 감소, 혈중 중성지방의 감소 및 고밀도 콜레스테롤의 증가를 보였다. 이중 트로글리타존은 인슐린 분비에는 영향을 미치지 않으면서 간 및 골격근과 같은 인슐린 표적장기에 작용하여 인슐린 작용을 향상시킴으로써 기존의 약물로 접근이 곤란하였던 인슐린 저항성을 개선시키는 약물로 현재 제3상 임상실험을 마치고 상품화 단계에 있다.

표 6. 새로운 경구 혈당 강하제

1. 인슐린 증감제 (Insulin sensitizer)
 - 티아졸리디네디온 (Thiazolidinediones)
 - 피오글리타존 (Pioglitazone)
 - 시글리타존 (Ciglitazone)
 - 엔글리타존 (Englitazone)
2. 인슐린 작용 강화제 (Insulinotropic agents)
 - 트로글리타존 (Troglitazone)
 - 글리페피리드 (Glipiride)
3. 인슐린 분비촉진제 (Insulin secretagogue)
 - 레파글리니드 (Repaglinide)
 - 페닐알라닌 유도체 (Phenylalanine derivatives)
4. 기타
 - 지방산 산화 억제제
 - 바나듐산염 (Vanadate), 몰리브덴 (Molybdenum)
 - 베타3 아드레날 수용체 자극제

3. 지방산 산화 억제제(Fatty acid oxidation inhibitors)

인슐린의존형 당뇨병 환자에서는 지방세포로부터 지방산 유리를 억제하는 인슐린의 작용 감소로 혈중 지방산이 증가하게 되고, 증가된 지방산은 간의 당신생을 촉진하여 공복시 고혈당이 유발된다. 니코틴산(nicotinic acid) 유도체인 Acipiomox는 인슐린의존형 당뇨병 환자에서 증가된 유리 지방산을 감소시키고 공복시 혈당

과 중성 지방의 농도를 낮추어 준다.

4. 글루카곤양 펩티드 1 (Glucagon-like peptide 1, GLP-1)

글루카곤양 펩티드 1은 전글루카곤(proglucagon)의 조각으로 하부장관의 enteroglucagon producing cells로부터 분비되는 인슐린 작용 강화 호르몬(insulinotropic hormone)이다. 식사후 GLP-1의 혈중 농도가 증가하여 인슐린 분비를 촉진하게 된다. 약리학적 용량의 GLP-1은 인슐린의존형 당뇨병 환자에서 인슐린 농도를 올리고 글루카곤 농도는 낮춤으로써 혈당 조절에 도움을 준다.

5. A4166, 페닐알라닌 유도체(Phenylalanine derivative)

페닐알라닌 유도체인 A4166는 새로운 인슐린 분비촉진제(insulin secretagogue)로 Levy등은 식사요법중인 8명의 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 A4166의 1회 투여로 인슐린 분비가 증가하였고, 저혈당을 초래하지 않으면서 공복시 혈당을 감소시켰으며, 식후 혈당 상승을 억제하였다고 보고하였다.

6. 기타

바나듐산염(Vanadate)은 동물 실험에서 가장 강력한 인슐린 증감제이며, 마그네슘, 알파-아드레날린성 차단제 및 지방산 산화 억제제와 병용시 상승 효과가 있다. 몰리브덴(molybdenum)은 동물 실험에서 경구 투여시 고혈당과 고인슐린혈증을 감소시키고 내당능을 개선시키는 효과가 있었다.

요 약

인슐린의존형당뇨병 환자의 혈당조절의 방법으로 먼저 식이요법과 운동이 권장되며, 이러한 방법으로 혈당조절이 만족스럽지 않을 때 경구혈당강하제를 사용하는 것은 혈당조절과

합병증 예방에 중요한 역할을 할 수 있다. 국내에서는 경구혈당강하제로 설폰요소제, 비구아나이드제인 메트포르민(metformin) 및 알파-글루코시다제(α -glucosidase) 억제제인 아카보스(acarbose) 등이 사용되고 있다. 새로 개발중인 트로글리타존, 지방산 산화 억제제 등의 약제는 아직 임상에서 널리 사용되고 있지는 않다.

참 고 문 헌

1. Groop LC : Sulfonyleureas in NIDDM. *Diabetes Care* 15:737-754, 1992
2. Lebovitz HE : Oral antidiabetic agents; The emergence of alpha-glucosidase inhibitors. *Drugs* 44:21-28, 1992
3. Balfour JA, Donna McTavish : Acarbose; An update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* 46 : 1025-1054, 1993
4. Barzilai N : Clinical use of metformin in the United States. *Diabetes Spectrum* 8:194-197, 1995
5. Bailey CJ : Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 15:755-772, 1992
6. Nelson TY, Gaines KL, Fajan AS, et al. : Increased cytosolic calcium : a signal for sulfonyleurea-stimulated insulin release from beta cells. In : Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's diabetes mellitus. 13th ed. p.510, Philadelphia, Lea & Febiger, 1994*
7. Sumi S, Ichihara K., Nonaka K, Tarui S. : Effect of the discontinuation of long-term sulfonyleurea treatment on blood glucose and insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. In : Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's diabetes mellitus. 13th ed. p. 512, Philadelphia, Lea & Febiger, 1994*
8. American Diabetes Association consensus statement : The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 7 (suppl 1):25-34, 1984
9. Marchetti P., Giannarelli R, Carlo A, et al. : Pharmacokinetic optimisation of oral Hypoglycemic therapy. *Clin Pharmacokinet* 21:308-317, 1991
10. Krall LP : The treatment of NIDDM in the decade of the 90s. *Diab Research Clin Prac* 14:S15-S20, 1991
11. Kaku K, Inoue Y, Kaneko T : Extrapancratic effects of sulfonyleurea drugs. *Diab Research Clin Prac* 28 Suppl. S105-S108, 1995
12. Porte D. Jr, Kahn SE : Mechanisms for hyperglycemia in type II diabetes mellitus : Therapeutic implications for sulfonyleurea treatment - an update. *Am J Med* 9 (suppl 6A) S8-S13, 1991
13. Alexander Tal : Oral hypoglycemic agents in the treatment of type II diabetes. *American Family Physician* 48:1089-1094, 1993
14. Bloomgarden ZT : New and traditional treatment of glycemia in NIDDM. *Diabetes care* 19:295-299, 1996
15. 이태희 : 임상당뇨병학 pp142-144, 도서출판 의학출판사, 1996
16. Goto Y, Lee TH, Koneko T, Shigeta Y. : Prevention and treatment of NIDDM, pp 449-458, Smith-Gorden & Nishimura Co., 1992