

최신 당뇨병 치료의 국내외 동향



박용수

한양의대 한양대구리병원 내과

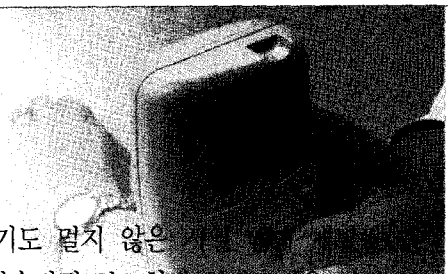
제 1형 당뇨병의 치료

적극적 인슐린 치료법

최근 미국에서 수행된 “당뇨병 조절과 합병증 시험” 연구결과는 제 1형 당뇨병 환자에서 혈당조절을 철저히 할수록 망막증, 신증, 신경병증과 같은 당뇨병의 미세혈관 합병증의 발생과 진행을 현저하게 억제할 수 있음을 밝혔다. 이에 따라 미세혈관 합병증이 발생하지 않았거나 초기 합병증이 있는 당뇨병 환자에 대하여는 하루 4회 이상 자가혈당을 측정하면서 인슐린 펌프를 사용하여 지속적으로 피하 인슐린을 주입하거나 하루 3~4회 인슐린 주사를 맞는 적극적 인슐린 치료법의 필요성이 강조되고 있다. 철저한 혈당조절이 당뇨병성 미세혈관합병증을 막을 수 있다는 것은 이론의 여지가 없으며 국내에서도 몇몇 병원에서 제 1형 당뇨병 환자 및 임신중의 당뇨병 환자를 대상으로 적극적 인슐린치료를 시도하고 있다. 그러나, 아직까지 이와 같은 적극적 인슐린치료를 일반화하기에는 많은 문제가 있다. 개인이 구입하여야 하는 인슐린펌프, 소모품에 대한 지출 이외에도, 하루 4회 이상 자가혈당측정을 시행하고 스스로 인슐린 투여량을 결정해야 하는 등 환자의 의욕 및 의료팀의 적절한 지원이 함께 갖추어져야만 한다. 한편, 적극적 인슐린치료의 목적은 당뇨병의 미세혈관 합병증을 초기에 예방하는데 있지, 일단 발생한 합병증을 치료하는데 있는 것이 아니기 때문에 (일부 보고에 의하면 너무 급작스럽게 혈당을 조절할 경우 이미 있는 망막증이 악화될 수도 있다) 합병증이 상당히 진행된 환자를 치료대상으로 삼아서는 안되며, 간경화증이나 암 등 다른 질환이 동반되어 있는 경우에도 적응이 되지 않는다.

무채열 혈당측정법

적극적 인슐린치료를 시행함에 있어서 어려운 문제점 중의 하나가 최



소한 하루 4회 이상 실시해야 하는 자가혈당측정이다. “당뇨병 조절과 합병증 시험” 연구가 성공적으로 이루어질 수 있었던 것은 참여 대상 환자들이 열성적으로 자가혈당측정을 하고 이를 바탕으로 환자 스스로 매일 매일의 인슐린 주입량을 결정할 수 있었기 때문인데, 실제 임상에서 이를 적용해보면 현재 사용되고 있는 자가혈당검사가 고통스럽기 때문에, 대다수의 환자가 처음 수개월간은 열성적으로 자가혈당측정을 하지만 어느 정도의 시간이 경과한 이후에는 자가혈당측정을 하지 않고 이전의 용량을 그냥 반복해서 맞으려는 경향을 관찰하게 된다.

이와 같은 문제점을 극복하기 위한 방법의 하나로, 채혈을 하지 않는 상태에서 적외선 분광 기술을 이용하여 비교적 정확하게 혈당을 측정할 수 있는 ‘무채혈 혈당측정법’이 개발되고 있고 일부에서는 그 시제품이 나와 있는 상태이다. 이제까지 소개된 시제품들의 경우는 가격이 너무 비싸기 때문에 일반화되기는 힘들다, 수년 내에 개인용 무채혈 혈당측정기가 비교적 저렴한 가격으로 개발될 전망으로 이와 같은 기계가 일반화된다면 앞에서 설명한 적극적 인슐린 치료법이 더욱 활성화될 수 있을 것이다.

완전 인공췌장기

시시각각으로 변하는 혈당을 측정한 후 이를 조절할 수 있는 적정량의 인슐린을 자동으로 공급해주는 기계로 일부 시제품이 개발된 적이 있으나 크기가 너무 크고 고가이면서, 혈당측정을 위한 채혈량이 많아서 일반화되지 못하였다. 최근 새로운 포도당 감지기가 개발되고 컴퓨터 기술이 점점 소형화됨에 따라 이와 같은 완전

인공췌장기도 멀지 않은
망이다. 인슐린펌프는 현재 혈당조절을 가능할 수 있는 방법으로 주목을 받고 있다. 다만 현재의 인슐린펌프는 반자동이다. 즉 우리가 혈당을 췌 후에 상황에 따라 적당한 인슐린 주입량을 결정하고 있는 것이다. 이에 반해 우리 몸속에 있는 췌장은 완전자동이다. 즉 혈당을 스스로 감지한 뒤 그 혈당에 가장 맞는 양의 인슐린을 계산해서 만들어 내는 것이다. 사람이 만든 기계가 이러한 일을 하려면 적당한 계산 능력만 가진 컴퓨터 칩 하나면 가능하지만 문제는 지속적으로 혈당을 측정할 수 있는 장치이다. 즉 피부에 혈당을 감지할 수 있는 바늘을 꽂아두면 그 바늘이 계속적으로 혈당을 측정하여 펌프에 알려주고 펌프는 그 혈당에 맞는 적당량의 인슐린을 몸속에 투여해 주는 것이지만 현재로서는 아직 완전한 인슐린 펌프는 임상에서 흔히 사용될 수 있도록 개발되지 않았다.

작용시간이 빠른 인슐린

작용시간이 빠른 인슐린인 속효성인슐린(RI)은 피하로 맞고 나면 작용이 나타나는데 최소한 30분 이상의 시간이 걸린다. 그러므로 식사 후에 급격하게 올라가는 혈당을 따라잡기 위해서 인슐린을 식사 30분전에 맞는 것이 불가피하다. 하지만 당뇨병 환자에게 식사시간을 예측하여 30분전에 인슐린 주사를 맞는다는 것은 사실 부담되는 일이 아닐 수 없다. 이를 보완하기 위해 최근 맞고 나면 곧바로 작용이 나타나는 인슐린이 개발되어 환자는 식사시간을 계산할 필요없이 밥상을 받아놓고 인슐린을 맞고 식사를 하게 되었다. 작용시간을 빨리 나타내기 위해서 기존의 인슐린의 구조를 조금 바꾸어서 만든



이 개발되고 있다. 이중 인슐린 유사체인 리스프로(휴말로그)라는 인슐린은 아미노산 서열을 바꾸어 작용시간이 빨리 나타나도록 설계된 인슐린으로 1996년부터 유럽과 미국에서 사용되고 있고 우리나라에서도 현재 사용되고 있다. 피하 투여하였을 때 기존 속효성인슐린 투여반도 안되는 시간에 2배 이상의 혈중 인슐린 피크(절정)를 보여 준다. 대개 주사후 1시간에 최대 효과, 3~4시간이면 효과가 소멸된다. 이러한 효과 덕분에 식후혈당이 속효성인슐린을 투여하는 것에 비해 15~25 mmol/L 감소되고 기초 인슐린투여를 적절하게 조정하며 장기간 사용하였을 때 헤모글로빈에이췌서의 0.3~0.4% 정도 감소를 도모할 수 있다.

특히 우리나라 제 1형 및 제 2형 당뇨병 환자와 같이 음식이 주로 당화지수가 높은 탄수화물이 많고 식간의 간식에 익숙하지 않은 경우가 인슐린의 사용이 적합하다고 생각되고 있다. 인슐린치료에 따른 저혈당도 감소시킬 수 있는 것으로 생각되고 있지만 아직 충분한 기간 정말 인체에 해롭지 않은지 증명이 되지 않고 사용되고 있는 상태이다.

작용시간이 느린 인슐린

혈중 포도당 농도를 조절하기 위해 사용하는 인슐린으로 작용시간이 매우 느린 인슐린이 개발 중이다. 우리가 사용하는 중간형인슐린(NPH)도 작용시간이 24시간 지속되지 않고 아침에 맞으면 늦은 밤 무렵이 되면 작용이 나타나지 않게 된다. 그렇다 보니 이를 극복하기 위해 저녁에 중간형인슐린을 한 번 더 맞는 당뇨병 환자 분들이 많은 편이다. 그러므로 인슐린

의 구조를 조금 바꾸어 24시간 동안 작용할 수 있는 인슐린이 개발이 절실한데, 이를 위해 인슐린의 일부 구조를 변형한 인슐린이 개발되고 있다. 특히 피크 효과 등이 관찰되지 않고 작용시간이 24시간 지속되는 것으로 알려지고 있다. 그렇지만 이러한 작용시간이 느린 인슐린은 재래식 인슐린보다 용량을 더 맞아야 한다거나 맞은 부위에 부작용이 발견되어서 앞으로 더 연구가 필요한 것 같다.

채장이식 및 췌장소도이식

채장이식 및 췌장소도이식에 대해서는 본지 특집의 내용을 참고하면 되겠다.

제 1형 당뇨병의 예방 (면역중재요법)

제 1형 당뇨병은 점진적인 자가면역 기전에 의해 췌장 소도 베타세포가 90%이상 파괴되었을 때 임상증상이 나타나기 때문에 베타세포가 완전히 파괴되기 이전 단계에서 혈청내 자가항체를 측정함으로써 발병 위험이 높은 사람을 찾아내고, 이들에게 비특이적 면역중재약물 및 특이적 자가항원을 이용한 면역중재치료를 하고자 하는 노력이 외국에서는 활발히 이루어지고 있다.

비록 특이적 자가항원중 하나인 인슐린에 의한 면역중재시험은 실패로 돌아갔지만, TNF 수용체 길항제, 사람형 CTLA4 면역 글로불린, 항 CD3 항체 등 비특이적 면역중재물질을 당뇨병 발병 이전 자가항체만 양성인 고위험군에 투여하여 제 1형 당뇨병을 예방하고자 하는 노력은 최근 각광을 받고 있다. 그렇지만 서구에 비해 국내에서는 제 1형 당뇨병이 비교적 드물기 때문에 이와 같은 예방치료는 아직까지 국내에서 시도되고 있지 않다.

제 2형 당뇨병의 치료

최근 제 2형 당뇨병의 원인인 인슐린저항성의 발생에 있어 중요한 역할을 하는 비만의 기전에 관여하는 물질들이 밝혀지고 있으며, 이에 따라 인슐린저항성을 획기적으로 개선할 수 있는 방법이 개발되고 있다. 현재 개발 완료 또는 개발되고 있는 당뇨병 치료 약물들은 작용기전에 따라 크게 1) 새로운 설폰요소제 및 인슐린분비 촉진물질 2)말초조직이나 간에서 인슐린저항성을 개선하는 약물 3)항비만제 및 4)탄수화물 흡수억제제 등으로 나눌 수 있다.

새로운 설폰요소제 및 인슐린분비 촉진물질

기존의 설폰요소제는 몇 가지 문제점들을 가지고 있다. 노인들과 신장기능이 손상되어 있는 환자들에서 발견되는 저혈당이 대표적인 예이다. 또 췌장 베타세포 이외에 심장 및 혈관 평활근 세포의 설폰요소제 수용체에 작용하여 심혈관계 사망률을 증가시킬 가능성도 제기되고 있다. 베타세포를 지나치게 자극하지 않으면서 인슐린의 효율을 높일 수 있는 3세대 설폰요소제로서 글리메피라이드(아마릴)라는 약이 시판되고 있다.

다른 회사의 제품에 비해 특별한 효능이 있는지는 아직 증명되지 않은 상태이지만 그간의 보고에서는 기존의 설폰요소제에 비해 저혈당이 감소되고 심장 및 혈관평활근 세포의 설폰요소제 수용체에는 작용하지 않아 일단 당뇨병 치료를 담당하는 의사들의 관심을 받고 있다.

이외에도 설폰요소제는 아니지만 설폰요소제

와 똑같이 췌장 베타세포의 K 통로를 차단시키는 약제들이 시판되고 있거나 개발중에 있다. 메글리나이드계열의 벤조퀴엑시트 유도체인 레파글리나이드(노보넴), 나테글리나이드(파스틱)는 설폰요소제 수용체의 설폰요소제가 결합하지 않는 다른 부위에 결합하여 인슐린분비를 촉진시킨다. 이 약은 작용시간이 매우 빠르고 음식물의 흡수후 즉시 작용이 소멸되는 특징을 가졌다.

최근에는 설폰요소제는 아니지만 인슐린의 분비를 증가시키는 약들로서 GLP-1이 각광받고 있다. 음식섭취에 맞추어서 인슐린분비를 증가시키는 위장관계 호르몬의 일종으로 포도당이 공복시 범위 보다 증가하게 되면 인슐린 분비를 생리적 농도로 증가시키는 기능이 알려졌다.

GLP-1은 GLP-1 수용체에 작용하여 아델닐시클리아제에 연결된 G 단백질에 작용하여 주기적 AMP 농도를 증가시켜 인슐린분비를 촉진시키는데 포도당 농도가 증가되어 K 통로가 차단되기 전에는 작용을 하지 않게 된다. 또 GLP-1은 글루카곤 농도를 감소시켜 위장관 배출시간을 지연시키고 이로 인해 식욕을 감소시키게 만든다. 이러한 GLP-1은 제 2형 당뇨병 환자에서 생리적인 약제로 생각되지만 현재로서는 2~5분 정도의 반감기를 가진 약제로 피하로 bolus 주사한 뒤 작용시간이 2시간을 지속하지 못한다는 점이 단점이다. 또 즉시 여러 가지 효소의 공격을 받아 활성을 잃어버릴 수 있어



이러한 단점들을 극복하기 위해 다른 제형으로 개발하는 연구가 진행 중이다.

말초조직이나 간에서 인슐린저항성을 개선하는 약물

최근 제 2형 당뇨병의 주원인의 하나인 인슐린저항성을 개선시키는 약물을 개발하고자 하는 노력이 다각도로 이루어지고 있다. 그중 디아졸리딘디온(글리타존)은 세포핵내에서 PPAR γ 와 결합하여 여러 유전자 발현을 조절하게 한다. 이러한 글리타존계의 약물은 지방, 근육 및 간 조직의 인슐린저항성을 개선하는 작용이 있으나 베타세포에서 인슐린분비 촉진효과를 없다. 이 약물은 인슐린저항성을 가진 동물이나 제 2형 당뇨병 환자에 투여시 혈당, 인슐린 및 중성지방이 감소되게 한다. 그러나 이 약물은 인슐린분비는 촉진하지 않고 말초조직에서 인슐린저항을 개선하기 때문에 저혈당의 발생이 없다는 장점이 있다.

이 계열의 약제들은 비만한 당뇨병 환자에게 사용하면 단독요법으로도 저혈당 없이 혈당은 2~3mmol/L, 인슐린농도 12~26% 감소, HbA1C는 1%까지 감소시키는 것으로 알려져 있다. 또 이러한 약제는 설폰요소제, 인슐린, 메트포르민 등과 병합하여 사용할 경우 상승효과가 있는 것으로 알려졌다. 또 동맥경화증의 원인이 될 수 있는 중성지방을 떨어뜨리고 HDL(좋은)콜레스테롤을 증가시키며 LDL(나쁜)콜레스테롤의 성상을 동맥경화를 저해하는 형태로 바꾸고 항산화능이 있으며, 혈압을 감소시키는 효과가 있다고 하여 현재 기대를 모으고 있다.

즉 비만, 당내인성 장애, 다낭성 난소 증후군,

임신성 당뇨병 등 인슐린저항 상태 및 이에서 비롯되는 심혈관계 합병증의 예방에 효과가 있을 것으로 생각하고 있다.

그렇지만 트로글리타존은 경도의 빈혈, 말초부종, 아주 드물게 특이체질로 인해 심각한 간독성을 초래할 수 있는 것으로 알려졌다. 이로 인해 트로글리타존은 시장에서 벌써 사라졌고 이 약들 보다 효과가 월등한 로지글리타존(아반디아), 파이오글리타존(액토스)이 우리나라에서 사용되고 있고 또 곧 사용될 예정이다. 그렇지만 이들의 장기간의 사용에 따른 부작용은 파악하기에 이른 상태이다.

항비만제

우리 몸에서 체중의 변화는 에너지 섭취와 소비의 관계로 이루어진다. 에너지 섭취가 소비보다 많은 경우에 체중은 증가하게 되고 반대의 경우에는 감소하게 되는데 대부분의 사람들에게서 장기간에 걸친 체중의 변화 폭이 크지 않은 사실로부터 음식섭취를 조절하는 뇌 시상하부와 우리 몸의 에너지 저장소인 지방조직 사이에 어떤 형태로든 상호 연결고리가 있어 체내 지방축적이 조절되고 있을 것이라 생각되어 왔다. 최근 유전적으로 비만이 발생하는 비만생쥐에서 이와 같은 상호 연결고리 역할을 할 것이라고 생각되는 비만단백질이 발견되었으며, 이 단백질이 뇌 음식섭취 조절인자를 조절하는 기전도 가졌음이 일부 밝혀졌다.

이에 따라 이들 물질의 발현이나 작용을 조절할 수 있는 새로운 약물들이 활발하게 개발되고 있으며 수년 내에 임상적으로도 이들 약물이 이용될 수 있을 것으로 기대된다. 최근 섭취한 음식속의 지방의 흡수를 억제하는 장관의

리파아제억제제(제니칼)가 임상에 소개되어 많은 관심을 불러일으키고 있다. 이 약제의 사용은 섭취 열량의 감소를 유도하고 섭취된 지방이 감소할수록 인슐린저항성의 감소 및 식욕의 억제를 도모할 수 있다. 그러므로 비만한 정상인 이외에도 당뇨병 환자에서 안전하게 쓰일 수 있는 가능성을 갖고 있으나 장기적인 부작용이 연구되지 않아 흔히 사용하기에는 아직 이른 현실이다. 또 뇌에서 음식섭취를 조절할 것으로 추정되는 약제로 시부트라민(리덕틸)이 소개되어 사용되고 있으나 이 역시 장기간의 연구는 없다. 이 약제는 포만감을 증가시켜 자연스럽게 식사량을 감소시키며 지방분해의 촉진을 통한 열발생을 증가시켜 에너지소모를 증가시킨다.

알파-글루코시다제 억제제(탄수화물 흡수억제제)

장 상피의 탄수화물 소화효소를 억제하는 알파-글루코시다제 억제제는 탄수화물 흡수를 억제시켜 식후혈당의 상승을 억제하는 작용이 있다. 알파-글루코시다제 억제제는 장쇄자연에 존재하는 이당류분해효소를 가역적으로 억제하여 장에서의 탄수화물 흡수를 지연시킨다.

이들 제제중 아카보스(글루코바이) 및 보글리보스(베이슨)가 임상실험을 거쳐 국내시판 중이다. 알파-글루코시다제 억제제는 식사시 음식과 함께(또는 식사직전) 복용한다. 제 2형 당뇨병 환자에서 주로 이용되고 설포요소제, 비구아나이드 또는 인슐린과의 병합투여도 가능하다. 제 1형 당뇨병 환자에서도 식후 혈당이 높을 경우 사용해 볼 수 있다. 일반적으로 제 2형 당뇨병 환자의 공복혈당은 15~25mg/dl, 식후혈당치

는 약 50mg/dl 이하로 유지할 수 있도록 감소시키고 제 1형 당뇨병 환자의 경우 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 사용시 환자들은 복부팽만감, 복명, 방귀 및 설사 등의 위장증상을 호소한다. 이러한 부작용은 용량에 비례하지만 장기투여하면 점차 감소될 수 있다. 저혈당은 발생하지 않으며 설포요소제나 인슐린과 병용시 저혈당이 발생하는 경우는 흡수에 영향을 받지 않는 포도당을 직접 투여하는 것이 원칙이다. 제 1형 당뇨병 환자의 일차 치료제로서 사용해서는 안되며, 심한 위장관 질환을 가진 환자나 임신, 수유부에서는 사용을 금해야 한다.

결론

제 1형 당뇨병과 제 2형 당뇨병의 발병을 예방할 수 있는 약제에서부터 보조적으로 사용할 수 있는 새로운 치료 약제와 방법을 알아보았다. 즉 당뇨병의 진단과 치료 분야에서도 분자생물학적 지식의 도입으로 당뇨병의 발생기전을 구체적으로 이해하게 되었고 새로운 치료제와 치료수단의 발전은 효과적인 당뇨병 관리를 가능하게 하고 있다. 그러나 이러한 새로운 치료법의 적용 이전에, 당뇨병이 장기간 지속적인 치료를 요하는 질환이므로 치료시작 전에 엄격한 치료목표의 설정과 치료방침의 결정이 필요하다는 점은 아무리 강조해도 지나치지 않다.

특히 식사요법은 모든 당뇨병의 치료에 필수적이며 적절한 운동과 약제의 선택을 통해 환자의 적극적인 치료로 혈당치를 정상에 가깝게 유지함으로써 당뇨병의 급·만성 합병증을 예방하거나 최소화할 수 있다. ❧

