

## 경구혈당개선제 최신지견 (2)



정인경 / 한림의대  
내분비 대사내과

### 3. 바이구아나이드제

바이구아나이드 계의 약물은 약 40년 전부터 유럽에 소개되어 사용되기 시작하였다. 그러나 초기에 사용하였던 펜폴민은 부작용인 유산증으로 사용되지 않다가 유산증의 위험이 거의 없는 메트포르민이 1995년 경부터 다시 사용되기 시작하였다.

#### (1) 작용기전

간에서는 포도당 신합성을 억제하는데 이것은 공복 혈당농도를 감소시키는 효과와 관련이 있다. 근육에서 인슐린 감수성을 증가시키는데 이는 글리코겐 합성을 증가시키고, GLUT4 수송체 수와 활성화 증가를 통해 이루어진다. 식욕을 억제시키는 효과도 보고되고 있다.

#### (2) 효과

베타세포에 직접 작용하지 않기 때문에 저혈당은 발생하지 않으나, 설펜요소제와 병합 투여시에는 발생할 수도 있다. 그 외 혈청지질, 유리지방산을 감소시키고, 체중증가는 거의 없고 오히려 2~3kg의 감소가 있다.

#### (3) 부작용

복부팽만, 설사 등 위장관 관련증상이 가장 흔하다. 이 경우 시작용량을 소량(250~500mg/day)부터 시작하여 서서히 증량시킨다. 증상이 발생하면 그 전 용량으로 감량하여 최소 2주간 증상이 없으면 다시 증량한다.

#### (4) 금기

신질환, 간질환, 호흡부전증, 저산소증, 심한 감염, 알코올중독증 등 유산증이 발생할 수 있는 상황이며, 특히 신기능이 남자의 경우 혈청 크레아티닌이 1.4 mg/dl 초과, 여자의 경우 1.5mg/dl 초과시에는 금기이다. 울혈성 심부전증으로 약물투여 시 고령자에서는 신기능의 감소로 인해 메트포르민의 배설장애가 발생할 수 있으므로 주의를 요한다. 또한 급성질환으로 조영제를 사용하는 경

우는 일시적으로 메트포르민을 중단하였다가 검사 후 신기능이 완전히 정상으로 된 것을 확인 후 다시 사용하는 것이 좋다.

#### 4. 알파 글루코시데이즈 억제제 (alpha-glucosidase inhibitors)

##### (1) 작용기전

알파글루코시데이즈는 소장점막의 brush Borde 효소로서 이당류를 단당류로 분해하는 기능을 갖는데, 이 효소의 기능을 억제하여 식후 혈당상승을 완만하게 하는 것이 알파글루코시데이즈 억제제이다. 혈중으로 흡수되는 것은 극히 일부이며, 흡수되지 않은 당분은 장관에 남아 있다가 장내세균에 의해 분해되어 복부 팽만감이나 복명이 증가하게 된다. 현재 국내에서 사용되는 것은 아카보스와 보글리보스가 있다.

##### (2) 종류

표5. 알파 글루코시데이즈 억제제의 종류

성분명	상품명(판매사)	함량(mg)	사용량(mg)
아카보스 (Acarbose)	글루코베이 (바이엘코리아)	50, 100	50~300
보글리보스 (Voglibose)	베이슨 (제일제당)	0.2~0.3	0.2~0.9

##### 가. 아카보스(Acarbose)

아카보스는 취장과 타액선의 알파-아밀라제를 억제하고 장관의 용모에 존재하는 알파-글루코시다제를 억제하는 슈도테트라사카라이드(pseudotetra-accharide)이다. 알파글루코시데이즈 억제제 중 가장 먼저 소개된 약제로서 단일요법시 인슐린 분비 촉진작용이 없기 때문에 저혈당이 나타나지 않지만 인슐린, 설펜요소제 등과 같이 복용할 경우 저혈당이 나타날 수 있다. 우리나라를 포함하여 탄수화물을 많이 섭취하는 동양인의 경우 효과를 기대할 수 있을 것으로 예상된다. 부작용으로는 복부팽만, 설사, 잦은 방귀 등 위장관 관련 증상이 흔하며 저녁식사 직전에 한 알로 시작해서 소량씩 증량해가면 이를 최소화할 수 있다. 염증성 장질환, 혈중 크레아티닌이 2.0mg/dl 이상, 간경화증 등의 경우 금기이다.

##### 나. 보글리보스(Voglibose)

또 다른 알파-글루코시데이즈 억제제인 보글리보스는 아카보스와 그 작용이 비슷하나 아밀라제를 억제하지 않는다는 점이 다르다. 지금까지 알려진 몇 개

알파글루코시데이즈는 소장점막의 brush Borde 효소로서 이당류를 단당류로 분해하는 기능을 갖는데, 이 효소의 기능을 억제하여 식후 혈당상승을 완만하게 하는 것이 알파글루코시데이즈 억제제이다. 혈중으로 흡수되는 것은 극히 일부이며, 흡수되지 않은 당분은 장관에 남아 있다가 장내세균에 의해 분해되어 복부 팽만감이나 복명이 증가하게 된다.

약제선택(인슐린, 경구혈당강하제, 고혈압 치료제, 혈청지질강하제 등)은 당뇨병의 종류, 상태, 합병증 및 동반 질환상태 등을 고려하여야 하며 개개인의 식사요법 설정, 적절한 운동요법 설정, 혈당의 자가측정 및 소변케톤 측정법 등 자가치료를 위한 환자 및 가족들에 대한 교육이 중요하다.

의 위약-대조군, 이중맹검 연구들에 의하면, 아카보스에 비해 보글리보스에서 소화기계의 부작용이 적은 것으로 알려져 있는데 이는 바로 보글리보스가 아밀라제를 억제하지 않기 때문이다.

## 5. 띠틸리딘다이온(Thiazolidinediones)

인슐린 저항성은 제 2형 당뇨병의 주된 원인이므로 제 2형 당뇨병 환자에서 인슐린 저항성을 개선시키는 효과로 주목받는 약제가 띠틸리딘다이온이다.

### (1) 작용기전

인슐린의 표적장기인 근육, 간 및 지방조직에서 인슐린 작용을 증가시키는데 있다. 이 약제의 수용체는 세포핵 내에 위치하는 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma(PPAR $\gamma$ )이며, 띠틸리딘다이온 제제와 이 수용체가 결합 한 후 그 결합체는 전사인자로 작용하여, 당대사 및 지질대사에 관여하는 여러 종류의 단백질을 합성하도록 자극하여 인슐린 작용이 증진되는 것이다. 직접 췌장 베타세포의 인슐린 분비를 자극하지 않으므로 저혈당을 유발시키지 않는다.

### (2) 종류

표6. 국내에서 사용가능한 글리타존의 종류

성분명	상품명(판매사)	함량(mg)	사용량(mg)
로지글리타존 (Rosiglitazone)	아반디아 (그락소 스미스클라인)	4~8	4~8
피오글리타존 (Pioglitazone)	액토스 (릴리)	15~45	15~45

띠아졸리딘다이온 제제로 가장 먼저 나온 트로글리타존은 1997년 미국 FDA에서 승인되었다가 간독성으로 사망한 예가 있어 2000년 이후 임상에서 쓸 수 없게 되었고, 국내에서는 로지글리타존(아반디아, 글락소 스미스클라인), 과 피오글리타존(액토스, 릴리)을 쓸 수 있다.

미국의 경우는 단독요법과 다른 설폰요소제 및 바이구아나이드 그리고 인슐린과 병합요법도 모두 인정되어 있으나 국내에서는 아직 단독요법은 보험에서 인정되지 않고, 설폰요소제 또는 바이구아나이드와의 병합요법만 인정되고 있다.

### (3) 효과

경구용 인슐린 작용 증진제로서 로지글리타존은 PPAR- $\alpha$ 에 더 특이적으로 결합하는데 반해 피오글리타존은 PPAR- $\alpha$ 뿐만 아니라 파이프레이트 제제가 결합하는 PPAR- $\beta$ 와 부위에 모두 결합하므로 중성지방 억제효과가 크다.

단독요법시에는 당화혈색소를 1.0~1.5% 줄이고, 바이구아나이드와 병합시에는 0.8~1.7%까지 감소시키며, 인슐린과 병합시에는 인슐린 요구량을 25~30% 감량시킨다고 한다.

지방대사에 대한 효과는 유리지방산을 감소시키고, 트로글리타존과 로지글리타존은 LDL-C수치를 다소 올리지만 증가되더라도 동맥경화증의 위험인자인 작고 치밀한 LDL(small dense LDL)은 증가시키지 않는 것으로 보고되고 있으며, 피오글리타존은 LDL-C에 의미있는 영향을 주지 않는다고 한다. 트로글리타존과 피오글리타존은 중성지방을 감소시키지만, 로지글리타존은 별 영향을 주지 않는다.

간독성에 있어서 트로글리타존은 특이체질성 반응(idiosyncratic reaction)으로 간부전을 초래하였으나, 로지글리타존과 피오글리타존의 임상 연구결과에 의하면 간기능 이상은 거의 없었고 간부전의 보고는 전혀 없었다. 하지만 첫 1년 동안은 두 달마다 간기능 검사를 측정하고 그 이후는 정기적인 검사가 필요하다. 다낭성 난소 증후군 환자에게 사용시 배란유도를 할 수 있다.

부작용은 혈액량 증가, 체액저류, 심비대와 체중 증가(1~2kg)가 있고 약간의 혈색소 감소(1.0 g/dl)를 초래 할 수 있다. 심한 간질환 환자나 울혈성 심부전(3기 또는 4기) 환자에게 투여는 금기이다.

## 6. GLP-1

GLP-1은 인크레틴(incretin)의 일종으로 장의 L 세포에서 합성되어 음식섭취에 의해 혈중으로 분비되며, 기능은 췌도세포의 인슐린 합성 및 분비를 증가시키고 간의 당신생을 억제하며 위장 운동 및 위산분비를 억제할 뿐 아니라 췌관세포에서 췌도세포로의 분화를 촉진시킨다고 알려져 있다. 하지만 GLP-1은 생체내에서 dipeptidyl peptidase IV(이하 DPP-IV)라는 효소에 의해 분해 되어 반감기가 2~3분에 불과하여 GLP-1을 정맥으로 지속적으로 정주하면서 생체내 투여하는 치료제로 쓰기는 힘들어 최근에는 Gila Monster lizard의 침샘에서 추출한 GLP-1 수용체의 장시간 작용하는 제제인 엑센딘-4(exendin-4)를 사용하거나, DPP-IV에 잘 분해되지 않는 물질을 개발하여 현재 임상연구가 진행 중이다.

## 결론

역학적 연구에 의하면 우리나라의 당뇨병 인구는 점차 증가하고 있는 추세이다. 당뇨병환자는 1차 의료기관에서 가장 먼저 접할 수 있고 다른 질환에 비해 자주 관찰이 요구되며, 당뇨병에 대한 교육 및 치료가 중요하다.

약제선택(인슐린, 경구혈당강하제, 고혈압 치료제, 혈청지질강하제 등)은 당뇨병의 종류, 상태, 합병증 및 동반 질환상태 등을 고려하여야 하며 개개인의 식사요법 설정, 적절한 운동요법 설정, 혈당의 자가측정 및 소변케톤 측정법 등 자가치료를 위한 환자 및 가족들에 대한 교육이 중요하다. 